

図2 乏血性肝細胞結節の診断アルゴリズム

- *1: Dynamic CT や dynamic MRI で乏血性結節の場合、動脈血流検出能がより優れた造影超音波を行い、結節内血流の有無を検討することが望ましい。
- *2: この場合は、可能な施設では optional に CTHA/CTAP を行うことも選択肢の一つである。
- *3: この場合は、腫瘍生検は必須ではない。
- *4: ソナゾイド® 取り込み低下では Gd-EOB-MRI の取り込みのないケースは稀である。

文献1より引用

が確認されれば肝細胞癌と診断できる。対して、EOB 造影 MRI の肝細胞造影相あるいはソナゾイド® 造影超音波の Kupffer 相にて造影剤の取り込みが認められる場合は、シャントや偽病変である場合と、限局性結節性過形成 (FNH) や肝腺腫などの良性多血性病変である可能性があり、腫瘍生検が必要となる。なお、EOB の肝細胞への取り込みや排泄はトランスポーターの発現が関係しており、特に取り込み系トランスポーターである OATP1B3 の発現が重要視されている。通常、多血性肝細胞癌の場合、5~10% 程度の結節には OATP1B3 が発現し、EOB の肝細胞への取り込みがみられ、肝細胞造影相にて信号低下の認められない結節となるため注意が必

要である。また腫瘍生検を行わない場合、施行可能な施設では血管造影下 CT (CTHA/CTAP) を行う。病変が多血性 (CTHA) および門脈血流低下 (CTAP) の所見が認められれば、肝細胞癌と診断される。典型的な血流動態が観察されなければ、やはり腫瘍生検が必要となる。

4. 乏血性肝細胞結節のアルゴリズム (図2)

Dynamic CT/dynamic MRI で乏血性肝細胞結節と診断された場合、次に行う検査は EOB 造影 MRI もしくは造影超音波検査である。もちろん、造影超音波で多血性結節と診断された場合は多血性肝細胞結節診断のアル

ゴリズムに進む。EOB 造影 MRI の肝細胞造影相および造影超音波の Kupffer 相にてともに造影剤の取り込み低下の所見が認められた場合、高分化型肝細胞癌の可能性が高く治療を考慮する。対して、EOB 造影 MRI の肝細胞相のみ取り込み低下の所見が認められた場合は 1.5 cm 以上の時、また造影超音波の Kupffer 相のみの場合にそれぞれ腫瘍生検を行い、病理診断を行う。なお、EOB 造影 MRI の Kupffer 相のみ取り込み低下を早し 1.5 cm 未満の場合は多血化の頻度が少なく、経過観察となる。また両検査にて取り込みの所見が認められた場合も、CTAP を行うと門脈血流が低下している結節も稀に存在する。このような結節のうち 1.5 cm を超えるものは高率に多血化して典型的な肝細胞癌へ移行するため³⁾、血管造影下 CT を行わない場合や行えない施設においては腫瘍生検を行う。血管造影下 CT を行った場合、動脈血流が存在するもの、もしくは門脈血流が低下したものは基本的に生物学的に悪性として対処する。動脈血流が乏血性で、門脈血流が存在するものは腫瘍生検を行う

腫瘍マーカー

1. 各腫瘍マーカーについての総論

1) AFP

AFP は分子量約 7 万で 4% の糖を含む糖蛋白であり、胎生期には生理的に体内に存在する。組織学的に診断された慢性肝炎 71 例、肝硬変 90 例、異型結節 13 例、早期肝細胞癌(高分化型肝細胞癌) 14 例、進行肝細胞癌(最大径 3 cm 以下、中・低分化型肝細胞癌) 82 例における我々の検討では(図 3)、カットオフ値を 20 ng/mL とすると、慢性肝炎、肝硬変、異型結節、早期肝細胞癌および進行肝細胞癌の

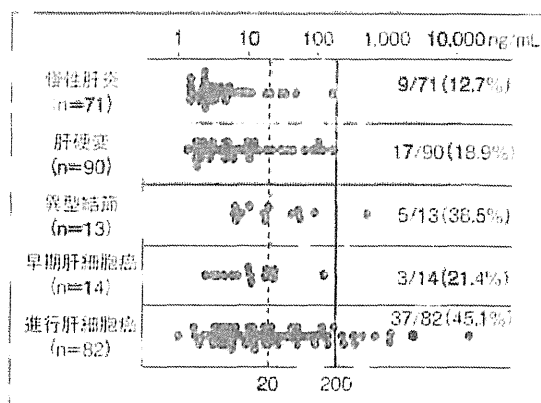


図 3 慢性肝疾患における AFP

陽性率はそれぞれ 9/71 (12.7%), 17/90 (18.9%), 5/13 (38.5%), 3/14 (21.4%) および 37/82 (45.1%) で、感度 41.7%, 特異度 82.2% であった。一方、カットオフ値を 200 ng/mL とすると、慢性肝炎、肝硬変、異型結節、早期肝細胞癌および進行肝細胞癌の陽性率はそれぞれ 0/71 (0.0%), 0/90 (0.0%), 1/13 (7.7%) および 0/14 (0.0%), 10/82 (12.2%) で、感度 10.4%, 特異度 99.4% であった。カットオフ値を上げることによって特異度は増したが、感度が著しく低下した。このように AFP は慢性肝疾患など種々の状態で増加するため、軽度上昇の場合には、肝細胞癌との鑑別には他の血清学的検査の動態および画像診断などを参考とする必要があり、かつ経過を追うことが重要である⁴⁾

2) AFP-L3 分画

AFP-L3 分画は AFP の特異性を向上させることを目的として AFP の複合型糖鎖の癌性変化の一つを捉えたものである。カットオフ値は 10% を採用することが多く⁵⁾、慢性肝炎、肝硬変、異型結節、早期肝細胞癌および進行肝細胞癌の陽性率はそれぞれ 0/71 (0.0%), 1/90 (1.1%), 0/13 (0.0%), 0/14 (0.0%) および 18/82 (22.0%) で、感度 18.8%,

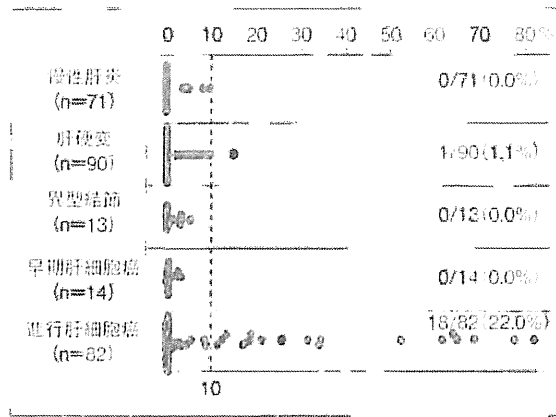


図4 慢性肝疾患におけるAFP-L3分画

表1 AFP<20 ng/mLにおけるステージ、サイズ、個数ごとの感度 (n=270)

Cut-off	従来型 AFP-L3 10%	高感度 AFP-L3 5%	PIVKA-II 40 mAU/mL	高感度 AFP-L3+PIVKA-II 5%+40 mAU/mL
Stage I (n=89)	4.5	34.8	20.2	44.9
II (n=127)	2.4	42.5	57.5	71.7
III (n=47)	6.4	53.2	53.2	74.5
IV (n=7)	14.3	28.6	71.4	85.7
サイズ ≤2cm (n=123)	4.1	36.6	24.4	48.8
2-3cm (n=63)	3.2	46.0	52.4	65.1
3-5cm (n=52)	3.8	44.2	63.5	80.8
>5cm (n=32)	6.3	46.9	78.1	90.6
個数 単発 (n=189)	3.2	39.2	43.9	60.8
多発 (n=81)	6.3	46.9	46.9	70.4 (%)

(文庫7より引用)

特異度99.4%であった(図4)。このように特異度は高いものの感度は低いため、小さな肝細胞癌の発見は単独では限界があると考えられる。しかし、小さくても上昇例では進行肝細胞癌と診断できる⁶⁾。なお、AFP-L3分画は肝不全時に上昇することがあり、解釈には注意が必要である⁴⁾。

最近、高感度AFP-L3分画の測定が可能となった。従来法ではAFP-L3分画の測定が可能なAFPは10 ng/mL以上であったが、高感度法では2 ng/mL以上となった。高感度AFP-L3分画の測定は特にAFPが低値例で威力を発揮すると考えられ、AFPが20 ng/mL未満でChild-Pugh AもしくはBの肝細胞癌270例の検討ではカットオフ値を5%とした

場合、感度41.5%、特異度85.1%、陽性的中率65.5%、陰性的中率68.1%であった。さらにStage別の感度ではStage I (n=89) 34.8%、Stage II (n=127) 42.5%であった(表1)⁷⁾

3) PIVKA-II

PIVKA-IIはdes-γ-carboxy prothrombin (DCP)とも呼ばれ、凝固活性のない異常プロトロンビンである。カットオフ値は40 mAU/mLで、慢性肝炎、肝硬変、異型結節、早期肝細胞癌および進行肝細胞癌の陽性率はそれぞれ0/71 (0.0%)、2/90 (2.2%)、0/13 (0.0%)、2/14 (14.3%) および39/82 (47.6%)で、感度42.7%、特異度98.9%であった(図5)。単独の陽性率は3つの腫瘍マーカーの

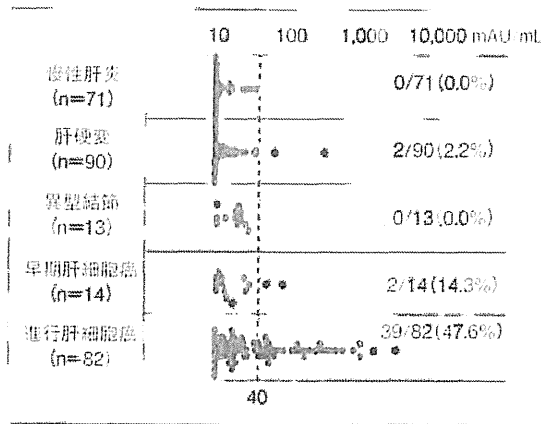


図5 慢性肝疾患における PIVKA-II

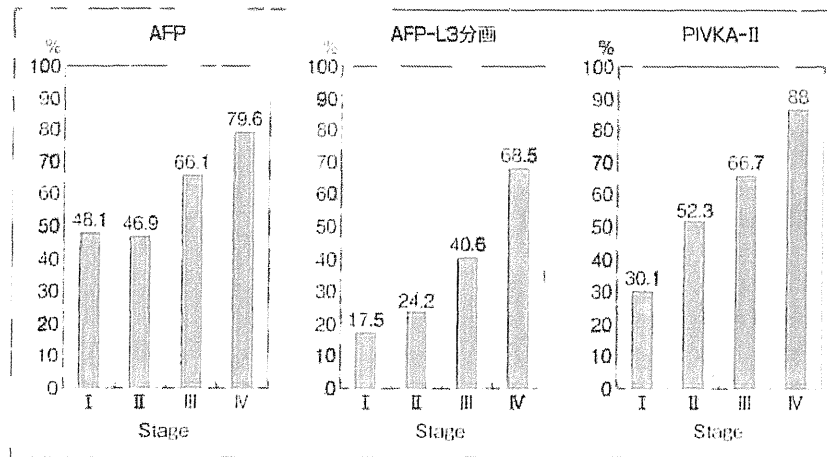


図6 肝細胞癌の進行度と陽性率 (n=712)

表2 各腫瘍マーカーの組み合わせによる陽性率 (n=270)

	AFP のみ	AFP-L3 のみ	PIVKA-II のみ	AFP+ AFP-L3	AFP+ PIVKA-II	AFP-L3+ PIVKA-II
Overall accuracy ^[1]	67.8%	70.7%	78.9%	68.1%	74.8%	80.0%
感度 ^[2]	41.7%	18.8%	42.7%	42.7%	63.5%	46.9%
特異度 ^[3]	82.2%	99.4%	98.9%	82.2%	81.0%	98.3%
PPV ^[4]	46.3%	74.7%	95.3%	56.9%	64.9%	93.8%
NPV ^[5]	71.9%	69.5%	75.8%	72.2%	80.1%	77.0%

TP : true-positive, TN : true-negative, FP : false-positive, FN : false-negative.

[1] Overall accuracy : TP + TN / TP + FP + TN + FN, [2] Sensitivity : TP / TP + FN, [3] Specificity : TN / FP + TN, [4] Positive predictive value : TP / TP + FP, [5] Negative predictive value : TN / FN + TN.

うちで最も高く、特異性も優れていた。しかし、早期肝細胞癌での陽性率は高いとは言えない。なお、PIVKA-IIは黄疸が長期続いてビタミンK欠乏をきたした時（閉塞性黄疸、肝内胆汁うっ滞など）やビタミンKサイクルを阻害するワルファリンや広域スペクトラムの抗生物質（セフェム系）を投与された時に上昇することがあり、その解釈には注意を要する。

図6にAFP、AFP-L3分画、PIVKA-IIの同時測定を行った肝細胞癌712例の進行度別の各種癌マーカーの陽性率を示した。AFPでのStage IとIIを除き、各種癌マーカーの陽性率は進行とともに上昇した。

2. 腫瘍マーカーの組み合わせによる診断の有用性

前述のように、単独での腫瘍マーカー測定での肝細胞癌診断には限界がある。各々の腫瘍マーカーの相関は弱いかもしくは認められないため、組み合わせての測定が勧められる⁸⁾。3 cm以下の肝細胞癌での組み合わせ診断の結果を表2に示す。AFP-L3分画とPIVKA-IIの組み合わせ測定が感度46.9%、特異度98.3%、陽性的中率93.8%、陰性的中率77.0%と最も良好であった。

なお、前述の高感度AFP-L3分画ではAFPが20 ng/mL未満で、Child-Pugh AもしくはBの肝細胞癌270例の検討ではカットオフ値を5%とした場合、PIVKA-IIと組み合わせることにより感度63.7%、特異度77.3%、陽性的中率65.6%、陰性的中率75.7%であった。さらにStage別の感度ではStage I (n=89) 44.9%、Stage II (n=127) 71.7%であった(表1)⁷⁾。

おわりに

肝細胞癌の診断は、危険群の設定と定期ス

クリーニングにより早期発見が可能になった。多血性の典型的な肝細胞癌の治療はもちろんであるが、今後、乏血性肝細胞癌の治療適応について、治療の必要度やタイミング、そして治療方法などについてのさらなる検討が必要になるとと思われる。

文 献

- 1) 日本肝臓学会編：肝臓診療マニュアル 第2版、医学書院、東京 (2010)
- 2) Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V *et al* : Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis : a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology* 54 : 1987-97 (2011)
- 3) Kumada T, Toyoda H, Tada T *et al* : Evolution of hypointense hepatocellular nodules observed only in the hepatobiliary phase of gadoxetate disodium-enhanced MRI. *AJR Am J Roentgenol* 197 : 58-63 (2011)
- 4) Taketa K : α -Fetoprotein : Reevaluation in hepatology. *Hepatology* 12 : 1420-1432 (1990)
- 5) Shimizu K, Katoh H, Yamashita F *et al* : Comparison of carbohydrate structures of serum α -fetoprotein by sequential glycosidase digestion and lectin affinity electrophoresis. *Clinica Chimica Acta* 254 : 23-40 (1996)
- 6) Kumada T, Nakano S, Takeda I *et al* : Clinical utility of lens culinaris agglutinin-reactive α -fetoprotein in small hepatocellular carcinoma : special reference to imaging diagnosis. *J Hepatol* 30 : 125-130 (1999)
- 7) Toyoda H, Kumada T, Tada T *et al* : Clinical utility of highly sensitive Lens culinaris agglutinin-reactive α -fetoprotein in hepatocellular carcinoma patients with α -fetoprotein <20 ng/mL. *Cancer Sci* 102 : 1025-31 (2011)
- 8) Sassa T, Kumada T, Nakano S *et al* : Clinical utility of simultaneous measurement of serum high-sensitivity des-gamma-carboxy prothrombin and lens culinaris agglutinin A-reactive α -fetoprotein in patients with small hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 11 : 1387-1392 (1999)

