

図2 30年間のHCCの肝機能の変遷

表1 30年間のHCCの変遷

- 1) 性別：女性が増加 (p = 0.0002)
21世紀では28.1%を占める
- 2) HBV関連HCCの数は不変。HCV関連増加。
21世紀ではNBNCが増加
- 3) Stage1が増加 (p < 0.0001)
21世紀では23.6%を占める
- 4) 治療で肝切除・RFAが増加 (p < 0.0001)
21世紀では36.1%を占める
- 5) 患者あたりの治療回数が増加 (p < 0.0001)

背景の特徴は、なんといっても高齢化で、1980年代のHCC診断時の平均年齢は61.1歳でしたが、90年代には64.0歳、2000年代では68.2歳で、最近では半数以上の患者が70歳を超えています。肝機能をChild分類で見ると(図2)、21世紀に入るとChild Aが約7割を占めています。

表1にその他の特徴をまとめました。女性の増加も近年の特徴で、20世紀以降では28.1%が女性です。最近では非B非C型のHCCが増加しています。サーベイランスの効果と思われますが、われわれのような第一線病院でも1/4分がStage 1で発見されており、積極的な治療、すなわち肝切除やラジオ波(RFA)の占める割合が明らかに増えてきていることが特徴です。肝機能も良好であることから1人当たりの治療回数が増え、肝癌診療が忙しくなっております。

それでは、成因別ごとに最近の傾向をお示ししたいと思います。

⊙B型肝炎

B型肝炎が成因のHCCの成績は良好となりました(図3)。核酸アナログの登場により、2000年代の5年生存率56.8%、10年生存率53.5%となり、後で述べるC型肝炎が成因の

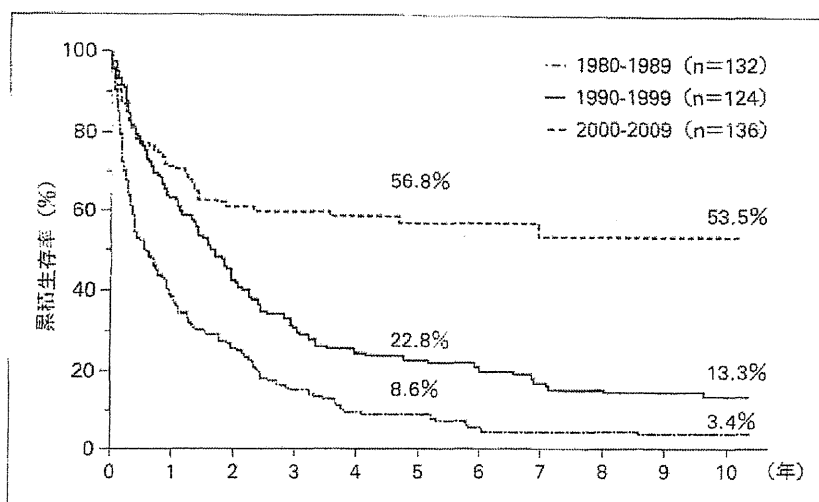


図3 HBV関連HCCの30年の生存率の変遷

表2 検査所見

白血球	8260 /mm ³	ALB	2.7 g/dL
血色素	10.2 g/dL	PT	86%
血小板	30.6 × 10 ⁴ /mm ³		
TTT	1.1 U	HBs 抗原	陽性
ZTT	12.6 U	HBe 抗原	陰性
AST	115 IU/L	HBe 抗体	陽性
ALT	47 IU/L	HBV DNA	4.5 log copies/mL
γ-GTP	337 IU/L	HBV genotype	Genotype C
T.BIL	0.6 mg/dL	HCV 抗体	陰性
ALP	2236 IU/L	AFP	11.8 ng/mL
LDH	223 IU/L	AFP-L3	34.0%
CHE	120 IU/L	PIVKA II	38408 mAU/mL
T.P	7.4 g/dL		

HCCと異なり、5年以降の死亡率が減少し、他の癌と同様な傾向が出てきています。

B型肝炎で問題となるのが、いわゆる「無症候性キャリア」の扱いです。一例を示します。42歳男性で、無症状のまま会社の検診で異常を指摘されています。表2はその患者の検査所見で、ASTが115 IU/Lと上昇し、e抗体陽性、HBV DNAが4.5 log copies/mL、ジェノタイプがCで、腫瘍マーカーは極めて高値です。図4がCT所見ですが、びまん型のHCCで門脈腫瘍塞栓を認めます。動注化学療法を行いましたが無効果が得られず、約3カ月で死亡されました。この患者は本人がHBVキャリアということは認識していましたが、かかりつけ医では問題ないと言われていました。こうした「無症候性キャリア」のサーベイランスのあり方が問題となります（ここでいう無症候性キャリアは慢性肝炎・肝硬変の診療ガイド2011〔日本肝臓学会編〕で定義されたHBe抗原陰性の「非活動性キャリア」にあたります）。

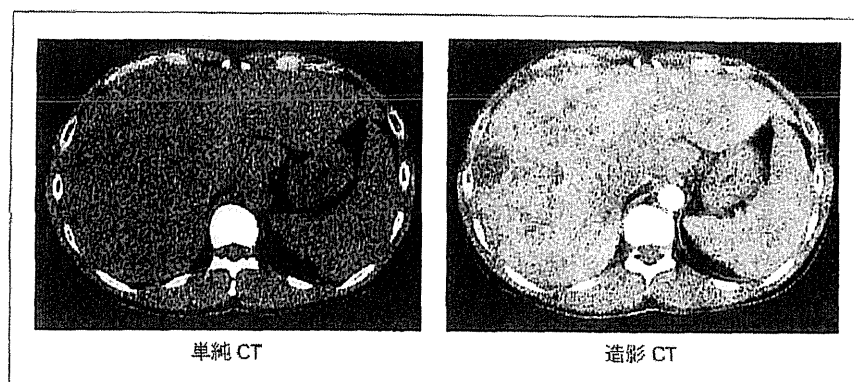


図4 腹部 CT

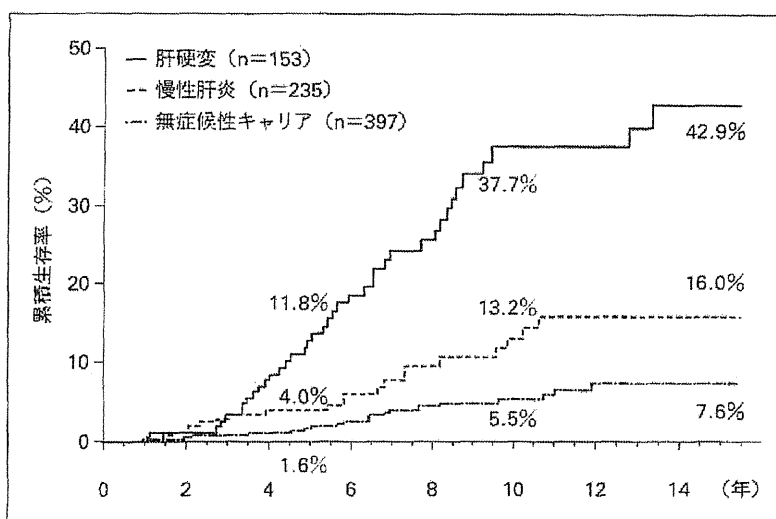


図5 B型肝炎での発癌率 (n = 785)

図5に当院でのHBVキャリアをフォローした結果を示します。肝硬変の発癌率が最も高く、次いで慢性肝炎の順番ですが、「無症候性キャリア」397例でも低いながらも15年で16例(7.6%)で発癌しています。1990年～2008年までのB型肝炎に起因すると思われるHCC248例の背景肝病変をみると、肝硬変が45.1%、慢性肝炎が37.1%でしたが、無症候性キャリアも17.7%認めました。無症候性キャリアの患者さんは、「B型肝炎ウイルスは持っていますが落ち着いていますよ」と言われてしまうので、フォローアップ率が悪くなります。結果として「飛び込み例」が多くを占めることになり、診断時のサイズも「2 cm以下」の症例が肝硬変症例と比べて少なくなってしまう。図6は、国立病院機構長崎医療センターの八橋弘先生が示されたデータです²⁾。全国で年間約6,000人弱で肝細胞癌が発生しますが、慢性肝炎の発癌率を1.0%とすると20万人から2,000人、代償性肝硬変の発癌率を3%とすると5万人から1,500人、非代償性肝硬変の発癌率を8%とすると5千人から400人、

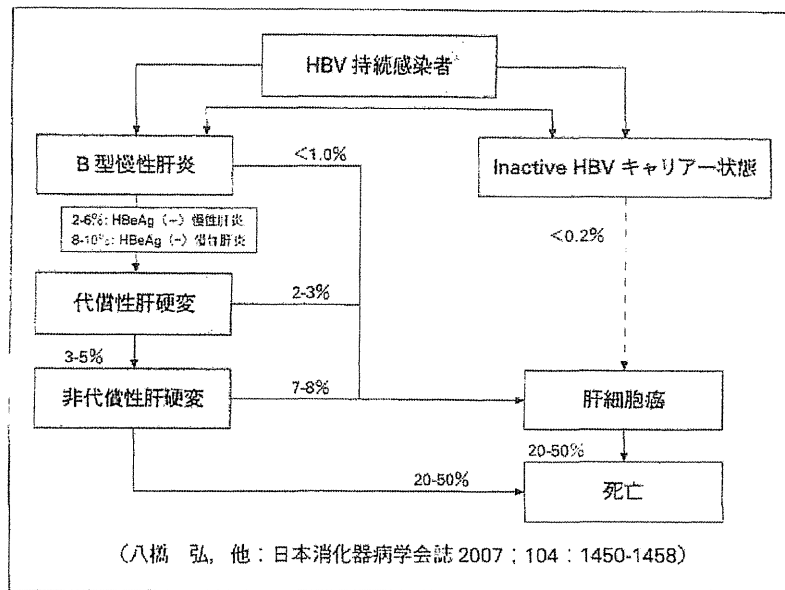


図 6 HBV キャリアからの HCC への進展

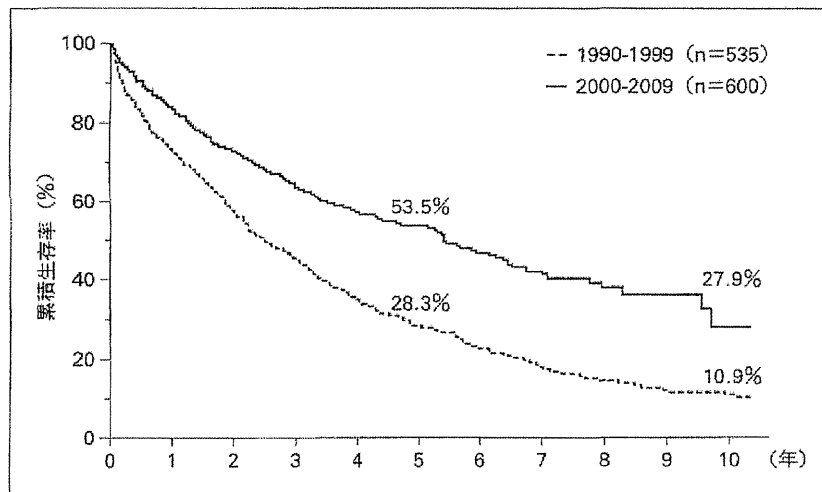


図 7 HCV 関連 HCC の 20 年の生存率の変遷

無症候性キャリアの発癌率を 0.2% とすると 100 万人から 2,000 人となり、合計で 5,900 となります。理論的には、無症候性キャリア、慢性肝炎、肝硬変のすべてで同じ数だけの HCC ができることになります。

以上のように、B 型肝炎の大きな問題点の一つとして「無症候性キャリアのサーベイランスの方法」があります。

◎C 型肝炎

C 型肝炎について、1990 年代と 2000 年代の生存率を比較したのが図 7 です。治療成績は

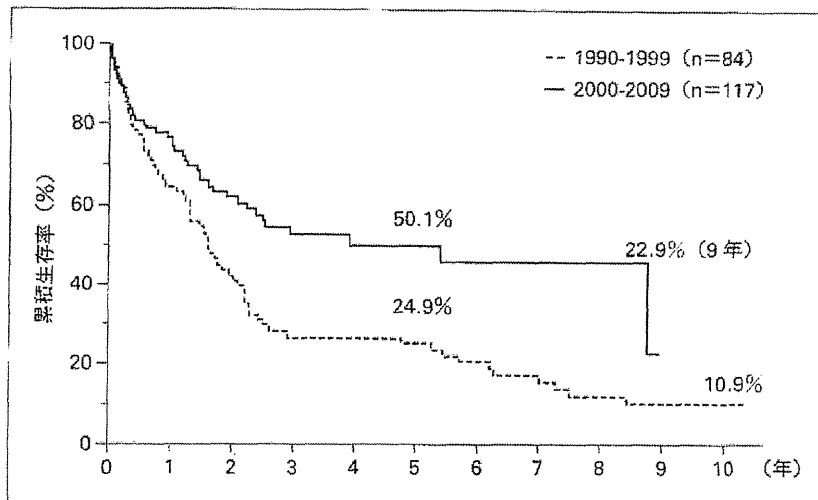


図8 NBNC関連HCCの20年の生存率の変遷

明らかに良くなっていますが、B型と異なる点として、年々生存率が低下していくことにあります。B型肝炎と同様に負担のない抗ウイルス療法の出現が待たれます。一方、高齢者での特徴をみるために、発癌前に3年以上経過観察できた59歳以下、60歳代、70歳代、80歳以上の4群で、計323例について検討してみました。ALT値の評価については以前から我々が提唱している“積分平均値”（Kumada T, et al: Gut 2007）を用いました。80歳以上で発癌した群のALTの積分平均値は44.9 IU/Lと、60歳以下で発癌した群（80.9 IU/L）の約1/2の値で、ALTが低値であっても発癌することになります。開始時の血小板値も、観察開始当初から高齢者で高いのですが、診断時にさらに顕著となっています。血小板減少率をみると、高齢者では減少速度が遅く、線維化の進行もゆっくりと推定されます。経過観察開始時のAFP値も、高齢者で低い値を示しています。

●非B非C型肝炎

図8は非B非C型肝炎肝癌の1990年代、2000年代の生存率の変遷を示しますが、明らかに予後はよくなっています。最近の特徴は、図9に示すように、90年代初頭は1割程度であった非B非C型HCCが、現在は5人に1人に増加していることにあります。図10は非B非C型HCCの背景を調べた結果です。サーベイランスの対象が絞りにくく、今後の課題と考えられます。

●まとめ

- 1) 最近のHCCの高齢化は顕著ですが、肝機能良好例が増加し、2000年以降生命予後は改善しています。
- 2) 無症候性HBVキャリアからの発癌例を早期に発見することがポイントとなります。核酸アナログの出現で長期予後は改善しています。

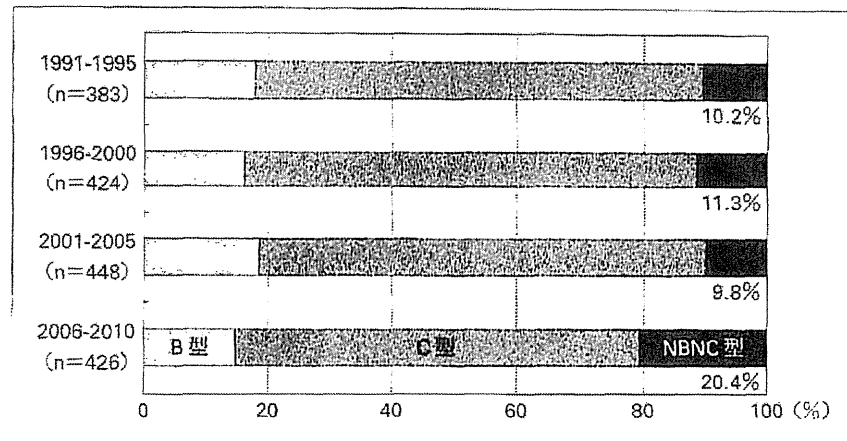


図9 非B非C型HCCの増加

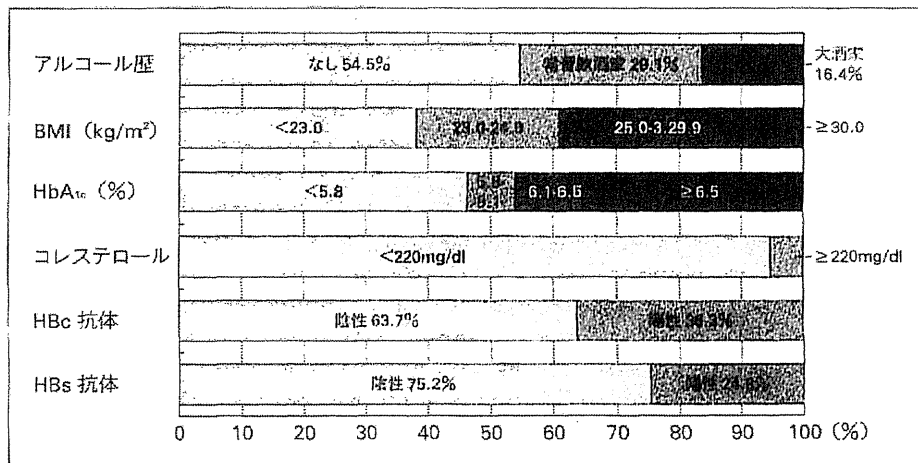


図10 NBNC型HCCの特徴は？

3) 高齢のC型肝炎はALT低値で、血小板高値でも発癌します。高齢者でのサーベイランスの方法に注意する必要があります。

4) 非B非C型肝炎が急増していますが、絞り込みが困難です。特徴としては糖尿病例やHBc抗体陽性例に多いということが言えると思います。

以上で私の講演を終わります。

References

- 1) <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai08/kekka3.html>
- 2) 八橋 弘, 他: HBVの自然経過と治療方針について. 日本消化器病学会誌 2007; 104: 1450-1458

質 疑 応 答

小池（司会） 簡潔におまとめいただきありがとうございます。われわれも非B非Cが昨年
は22%ぐらいで、全国的にもそのような数字だと思います。高齢化とともに、当科では昨年
C型で肝硬変のない肝癌が46%程度で、半分は肝硬変にならずに肝癌が出ている。先生から
もお示しいただいたように、70歳以上になると血小板で困り込むことができません。「怖い
目に遭う」というのは、皆さんの共通した認識だと思います。

榎本（山梨大学医学部第一内科） 10年ごとに生存期間が延びるというデータを背景疾患別
にお示しいただきましたが、早期発見が進み、5cmで見つかった時代から1cmで見つかる
時代になれば、その分だけ生存期間が延びるのも当然かなと思います。このリーディングバ
イアスを解決して問題を解析するためにどうしたらよろしいのでしょうか。例えば「発見時
のステージや大きさ」、あるいはJIS等をそろえても、年次ごとに予後は改善しているの
でしょうか。

演者 的を射たご質問を頂戴致しました。非B非Cの場合では、発見時期は年代によりあ
まり変わりませんから、明らかに治療法が進歩したための生存率だと思います。BとCに関し
ては、早期発見が進んでおり、リードタイムバイアスが問題になると思います。われわれの
ところで小さい時期に発見した症例を集めて、データが揃っているものをピックアップして
73例でダブリングタイムを測り、例えば2cmのところで見つけた症例が3cmになるまで
どの程度時間がかかるかというリードタイムを引いて計算したことがあります。結論は、「2
～3cmより前」ではあまり変わりませんが、「4cmより前」であれば明らかに成績が良くな
りますので、サイズのカットオフとしては3cmであろうと今のところ思っています。この
カットオフ値という言い方も難しいのですが、小さく見つけて治療したほうが、放っておく
よりも予後は延びる。C型、B型で違ふとは思いますが、早く治療すれば肝機能に対する影
響も減ってくるのではないかと考えています。

伊東（伊東クリニック） 非B非C群の解析の仕方ですが、HBs抗原陽性でも自然経過で測
定感度以下になるような方も結構いると思います。ですから「いつ受診した」とか、「いつ
ごろの血清までが残っていた」とかで、同一の症例がHBV群に入ったり、非B非C群に入
ったりする可能性があると思います。HBc抗体単独陽性者の発癌すべてにBが絡むのかどう
かは分かりませんが、非B非Cのグループをこれから掘り下げて考えていくには、HBc抗
体陽性者は別途にして解析したものを教えていただきたいと思います。

演者 おっしゃるとおりで、HBs 抗原が測定感度以下になり癌が出てきた。そういう人たちが5, 6例います。70歳以上の高齢者が多いのですが、HBs 抗原が感度以下になっている症例がどれくらい含まれているかの検討は必要だと思いますので、今後検討していきたいと思っています。

小池 B型では5年生存率と10年生存率がほとんど変わらないということでしたが、これは核酸アナログが使えるようになったことも大きいと思います。肝予備能が落ちないから生存率がいいのか、それとも、再発そのものも抑えられているのでしょうか。

演者 現時点では再発も半分ぐらいになると考えています。肝機能がよく、かつ再発も少ないと考えています。

小池 核酸アナログで再発も抑制できているかどうかについてフロアの先生方も賛同されますか。池田先生いかがでしょうか。

池田（虎の門病院肝臓センター） 観察期間からすると、まだインパクトが大きい時期という感じがします。核酸アナログを使い出して3～4年程度では再発率の抑制の効果はそれほど出てきませんし、特に初期のラミブジンの時期ではブレイクスルーを結構起こしており、そういう人たちでは再発も多いですから、「C型は必ず再発するのに、B型はしばしば再発しない症例もある」という程度の印象を持ちました。

演者 そうですね。一番長い症例でもフォローがようやく10年ぐらいになったところですから、中央値を取ると3年ぐらいですね。池田先生のおっしゃるように、もう少したないと本当のことは分からないと思います。

小池 続きまして市立池田病院消化器内科の今井先生より、「肝細胞癌の画像診断」ということでお話をいただきます。

大垣市民病院における EOB-MRI の 肝細胞相で検出される乏血性結節の自然経過*

多田 俊史¹⁾ 熊田 卓 桐山 勢生 谷川 誠 豊田 秀徳
久永 康宏 金森 明 曾根 康博²⁾ 小川 定信³⁾

Key Word

Gd-EOB-DTPA, MRI, 肝細胞相, 乏血性結節, 自然経過

要旨

EOB-MRIの肝細胞相で検出される乏血性結節の自然経過、特に多血化に関する検討を行った。対象はEOB-MRIにて認められた乏血性の49結節である。経過観察中に多血化が認められた多血群は13結節(26.5%)、多血が認められなかった非多血群は36結節(73.5%)であり、1年間における対象全体の多血化率は43.4%であった。続いて1年間の多血化率を結節径が15mmを超えるものと、それ以下のものに分類して評価すると前者が77.3%、後者が16.9%と有意に前者の多血化率が高いという結果であった($p=0.0174$)。さらにCo₂比例ハザードモデルで多変量解析をしたところ、結節径15mm以下 超の項目がハザード比:2.03137, 95%信頼区間:1.09571~3.76603, $p=0.0244$ で多血化に関与する因子として選択された。

肝胆膵画像 2012; 14: 345-350

大の特徴は投与後10~15分後(肝機能低下例はさらに長時間の場合もあり)に撮像される肝細胞相である。この肝細胞相での肝細胞癌の検出能は非常に高く、筆者らの検討¹⁾ではCTAP(CT during arterial portography)/CTHA(CT during hepatic arteriography)をゴールドスタンダードとして診断された小さな典型的肝細胞癌においても、肝細胞相での検出率は10mm以下で100%、11mm~20mmで98.3%、21mm~30mmで96.3%と非常に良好な検出能であった。近年、肝細胞相で低信号を呈し、dynamic studyにおいて造影が認められない、いわゆる乏血性肝結節の取り扱いが注目されている。

以前、筆者らの検討²⁾において、肝細胞相で低信号を呈し、CTHAで乏血性と診断された肝腫瘍8結節の腫瘍生検では全例が高分化型肝細胞癌であった。本邦からはSanoら³⁾によっても同様の報告がなされたり、CTHAで認められた多血性fociのEOB-MRIの診断能の報告⁴⁾もみられる。このような乏血性結節の治療タイミングについては臨床上、しばしば問題になる。最近ではこのような乏血性結節に対しては、ほかのモダリティで多血性の有無を確認し

はじめに

Gd-EOB-DTPA造影MRI(EOB-MRI)により肝細胞癌の画像診断は大きな転換期を迎えた。特にGd-EOB-DTPA造影剤(EOB・プリモビスト)の最

* Evolution of hypointense hepatocellular nodules observed only in the hepatobiliary phase of gadoxetate disodium-enhanced MRI

- 1) 大垣市民病院 消化器内科 (〒503-8502 岐阜県大垣市南領町4-86)
Toshifumi TADA, Takashi KUMIADA, Seiki KIRIYAMA, Makoto TANIKAWA, Hidenori TOYODA, Yasuhiro HIRANAGA, Akira KANAMORI: Department of Gastroenterology, Ogaki Municipal Hospital, Gifu
- 2) 大垣市民病院 放射線科
Yasuhiro SONE: Department of Radiology, Ogaki Municipal Hospital, Gifu
- 3) 大垣市民病院 臨床検査部診療検査科
Sadanoobu OGAWA: Department of Clinical Research, Ogaki Municipal Hospital, Gifu

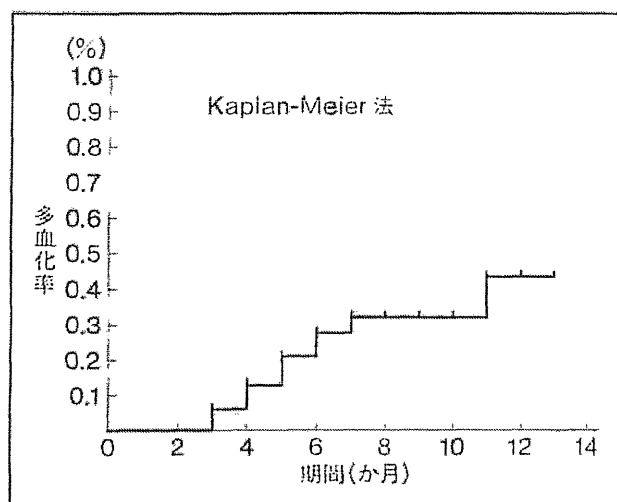


図1 対象結節全体の多血化率

たり、造影超音波の後血管相における Kupffer 細胞へのソナゾイド[®]の取り込み所見などを参考にして治療方針を決定することがすすめられている⁹⁾。今回、当院で経験した乏血性肝結節の自然経過について、特に多血化に関する検討を行った。

対象と方法

対象は2008年2月～2009年7月までに当院にてEOB-MRIが施行された797例中、繰り返しMRIが行われた30症例である。男性19例、女性11例で年齢中央値は73歳(58～81)であった。成因はC型25例、非B非C4例、B型+C型1例であった。またAFP(α -fetoprotein)の中央値は7.35 ng/ml(0.8～287.7)で、PIVKA-II(protein induced by vitamin K antagonist-II)の中央値は29.0 mAU/ml(10.0～791.0)であった。観察期間中央値は5か月(3～13)で、MRIの施行回次中央値は3回(2～9)であった。今回の対象の中にはEOB・プリモビスト[®]発売当初の撮像条件が検討中である症例も含まれるため、明らかに低信号と認識できる8 mm以上を対象とした。そのうち、dynamic studyで濃染所見が認められず、かつ肝細胞相で低信号を呈した、いわゆる乏血性結節は49結節であった。なお、再現性に乏しい低信号結節は検討から除外した。

MRI装置はPHILIPS社製Achieva 1.5T Nova Dualを使用した。EOB・プリモビスト[®]は0.1 ml/

kgを1.5 ml/秒で注入し、後押し用の生理食塩水は35 mlを2 ml/秒で注入した。造影前T1強調像はFFE(fast field echo)のdual echo法にてin phaseおよびopposed phaseを、dynamic studyはTFE(turbo field echo)の3D収集にて動脈2相、門脈相、後期相の計4相を撮像し、造影後はTSE(turbo spin echo)法にてT2強調像、TFEの3D収集にて肝細胞造影相の順に撮像し、dynamic studyの撮像を開始するタイミングはbolus tracking法を用い、腹部大動脈の濃染を確認後とし、肝細胞相は15分後に撮像した。

結果

対象結節の結節径の中央値は15 mm(8～40)であった。また肝の他部位に典型的な肝細胞癌が存在したのは16結節であった。T1強調画像では高信号13結節、等信号31結節、低信号5結節で、T2強調画像では高信号4結節、等信号40結節、低信号5結節であった。

経過観察中に多血化が認められた多血群は13結節(26.5%)、多血が認められなかった非多血群は36結節(73.5%)で、それぞれの観察期間は5か月(3～11)、6か月(3～13)であった。多血化の確認はEOB-MRIが21結節、造影超音波が15結節、血管造影下CTが13結節であった。

また各群における結節径は、多血群が20 mm(12～40)、非多血群が14 mm(8～40)で、 $p=0.0260$ と有意に多血群の結節径が大きいという結果であった。1年間における対象全体の多血化率は43.4%であった(図1)。

多血化の濃染パターンは、結節全体が周囲肝実質に比し明らかに強く濃染(高信号)された場合をwhole、結節全体が肝実質よりやや強く濃染(高信号)された場合をweak、結節の辺縁部のみ濃染(高信号)された場合をperipheral、結節の一部に濃染(高信号)を認めた場合をspotと分類した(図2)。Dynamic studyにおける多血群の濃染パターンを図2に従い分類した結果、結節全体が濃染するwholeもしくはweakが62%を示し、次いでperipheral、spotの順であった(図3)。なお評価に用

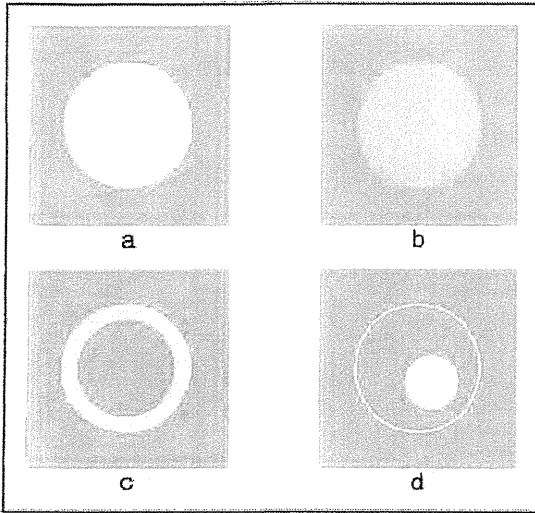


図2 多血時の濃染パターン
a. whole, b. weak, c. peripheral, d. spot.

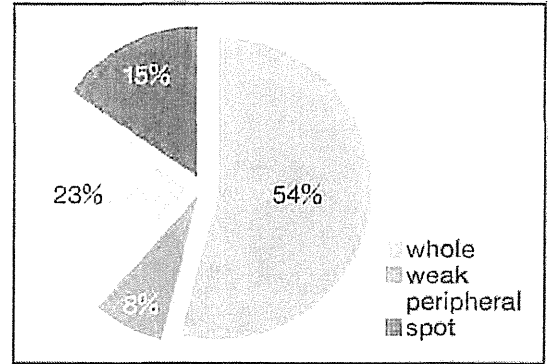


図3 濃染パターンの結果(図2より)

いたのは動脈2相のうち最も濃染が強い時相とした。

続いて以前の当院の検討⁹⁾をもとに1年間での多血化率を結節径が15mmを超えるものと、それ以下のものに分類して評価すると前者が20結節で77.3%、後者が29結節で16.9%と有意に前者の多血化率が高いという結果であった($p=0.0174$, Log-rank test)(図4)。

さらに結節径15mm以下(29結節)/超(20結節)、肝細胞癌併存あり(16結節)/なし(33結節)、T1強調画像で低信号(5結節)/非低信号(44結節)、T2強調画像で高信号(4結節)/非高信号(45結節)を投入因子としてCox比例ハザードモデルで多変量解析をしたところ、結節径15mm以下/超の項目がハザード比:2.03137, 95%信頼区間:1.09571~3.76603, $p=0.0244$ で多血化に関与する因子として選択された(表1)。

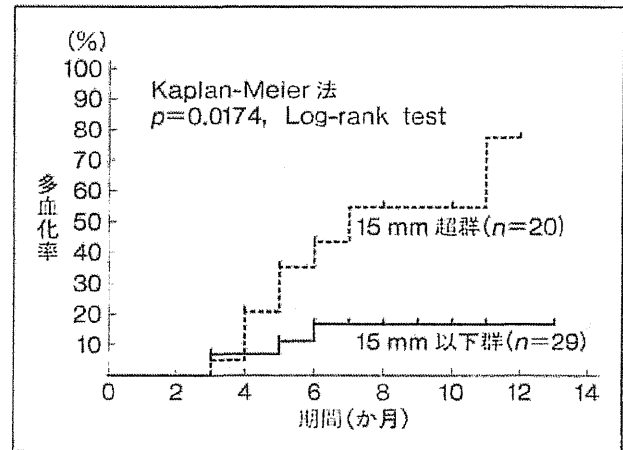


図4 結節径15mm以下/超別の多血化率

症例

(症例1) S8初回検出時の結節径は14mmで、多血化までの観察期間は5か月

初回のdynamic studyでは明らかな初期濃染は認めなかったが、肝細胞相では境界明瞭な低信号として描出された。5か月後、同結節はdynamic study

表1 多血化に関する多変量解析(Cox比例ハザードモデル)

	ハザード比	95%信頼区間	p値
結節径15mm以下(n=29)/超(n=20)	2.03137	1.09571~3.76603	0.0244
肝細胞癌併存あり(n=16)/なし(n=33)	1.57614	0.39471~6.29381	0.5195
T1強調画像で低信号(n=5)/非低信号(n=44)	1.19623	0.22342~10.0201	0.6779
T2強調画像で高信号(n=4)/非高信号(n=45)	3.10060	0.58017~16.5703	0.1857

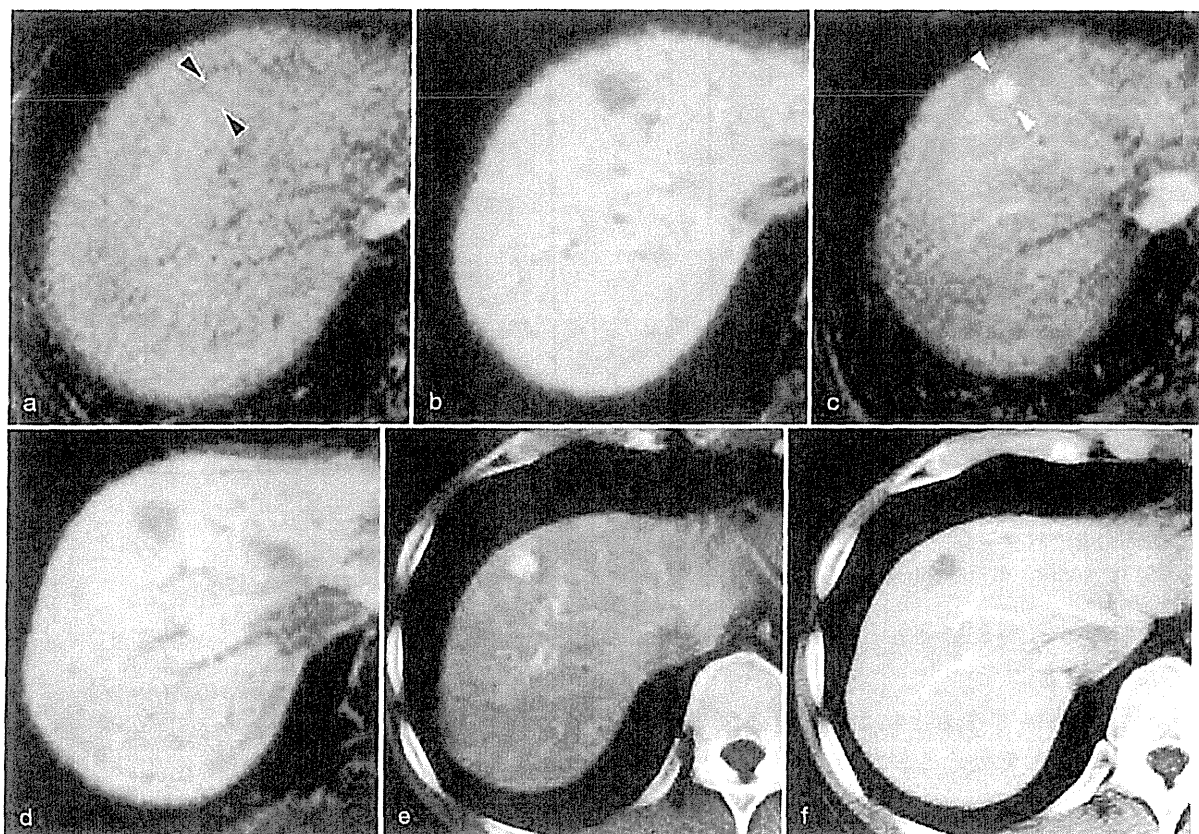


図5 (症例1)
 a. 初回動脈相, b. 初回肝細胞相, c. 多血時動脈相, d. 多血時肝細胞相, e. 多血時CTHA, f. 多血時CTAP.
 初回の dynamic study では濃染所見を認めなかったが(a, ▶), 肝細胞相では境界明瞭な低信号として描出された(b).
 5か月後, 同結節は dynamic study にて高信号が確認された(c, ▶), 肝細胞相での結節径に著変は認められなかった
 (d), 同時期に施行された血管造影下-CTでも, CTHAでは高吸収を認め(c), CTAPで低吸収を示した(f).

にて高信号を示した。なお肝細胞相での結節径に著変は認めなかった。ほぼ同時期に施行された血管造影下-CTでも、同結節はCTHAでは高吸収を認め、CTAPで低吸収を示した(図5)。

(症例2) S6初回検出時の結節径は8mmで、
 多血化までの観察期間は6か月

初回の dynamic study では明らかな初期濃染は認めなかったが、肝細胞相では境界明瞭な低信号として描出された。6か月後、同結節は dynamic study にて高信号を示した。肝細胞相では、初回に比べサイズの増大が確認され、内部点状の高信号を認めた。3か月後に施行された血管造影下-CTでも、同結節はCTHAでは高吸収を認め、CTAPで低吸収を示した(図6)。

(症例3) S8初回検出時の結節径は9mmで、
 多血化までの観察期間は4か月

初回の dynamic study では明らかな初期濃染は認めなかったが、肝細胞相ではやや境界明瞭な低信号として描出された。4か月後、同結節は dynamic study にて結節辺縁に高信号を示した。肝細胞相では、初回に比べ辺縁の明瞭化、サイズの増大が確認された(図7)。

(症例4) S8初回検出時の結節径は15mmで、
 多血化までの観察期間は5か月

初回の dynamic study では明らかな初期濃染は認めなかったが、肝細胞相では境界明瞭な低信号として描出された。5か月後、同結節は dynamic study にて結節内に複数の高信号を示した。なお肝細胞相での結節径は軽度増大を認めた(図8)。

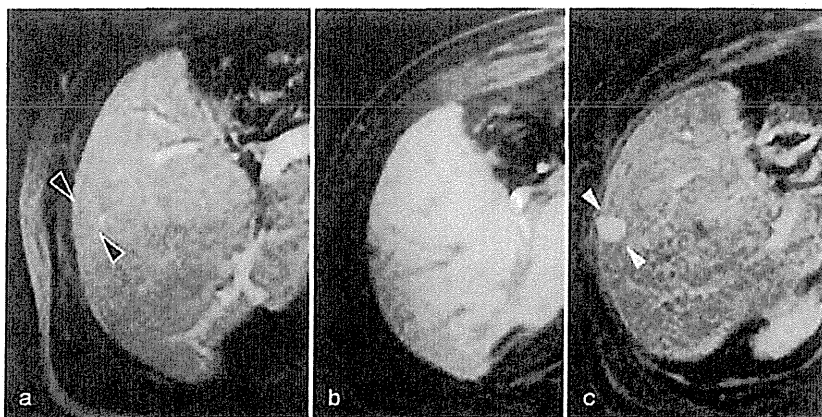


図6 [症例2]

a. 初回動脈相, b. 初回肝細胞相, c. 多血時動脈相, d. 多血時肝細胞相, e. 多血時CTHA, f. 多血時CTAP.

初回のdynamic studyでは濃染を認めなかったが(a, ▶), 肝細胞相では小さな低信号として描出された(b), 5か月後, 同病変はdynamic studyにて高信号が確認された(c, ▶), 肝細胞相での低信号は増大を示した(d), 3か月後に施行された血管造影下-CTでも, CTHAでは高吸収を認め(e), CTAPで低吸収を示した(f), この時点で病変は著明な増大が確認された。

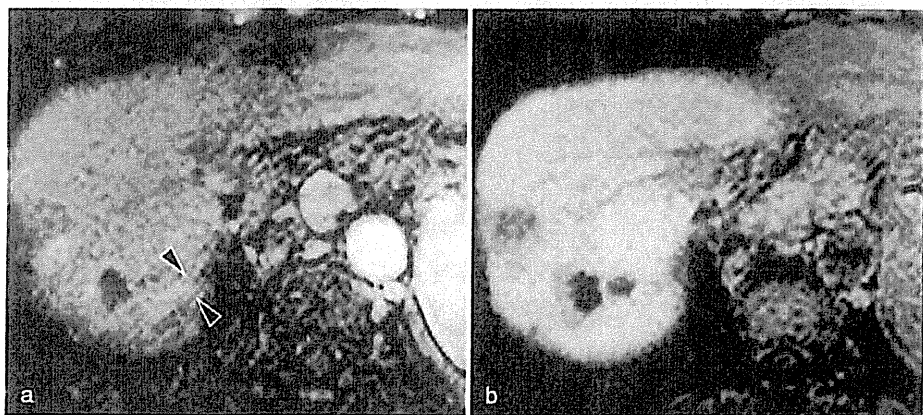
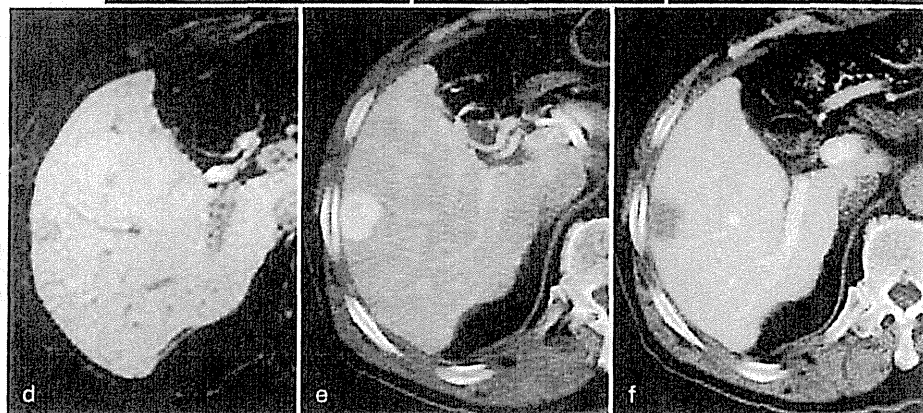
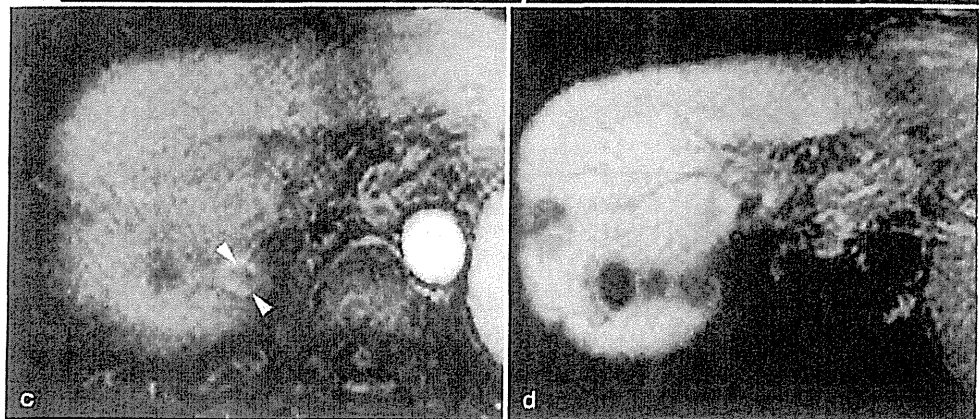


図7 [症例3]

a. 初回動脈相, b. 初回肝細胞相, c. 多血時動脈相, d. 多血時肝細胞相.

初回のdynamic studyでは濃染を認めなかったが(a, ▶), 肝細胞相ではやや境界明瞭な低信号として描出された(b), 4か月後, 同病変はdynamic studyにて病変辺縁に高信号を示した(c, ▶), 肝細胞相では, 初回に比べ辺縁の明瞭化, サイズの増大が確認された(d).



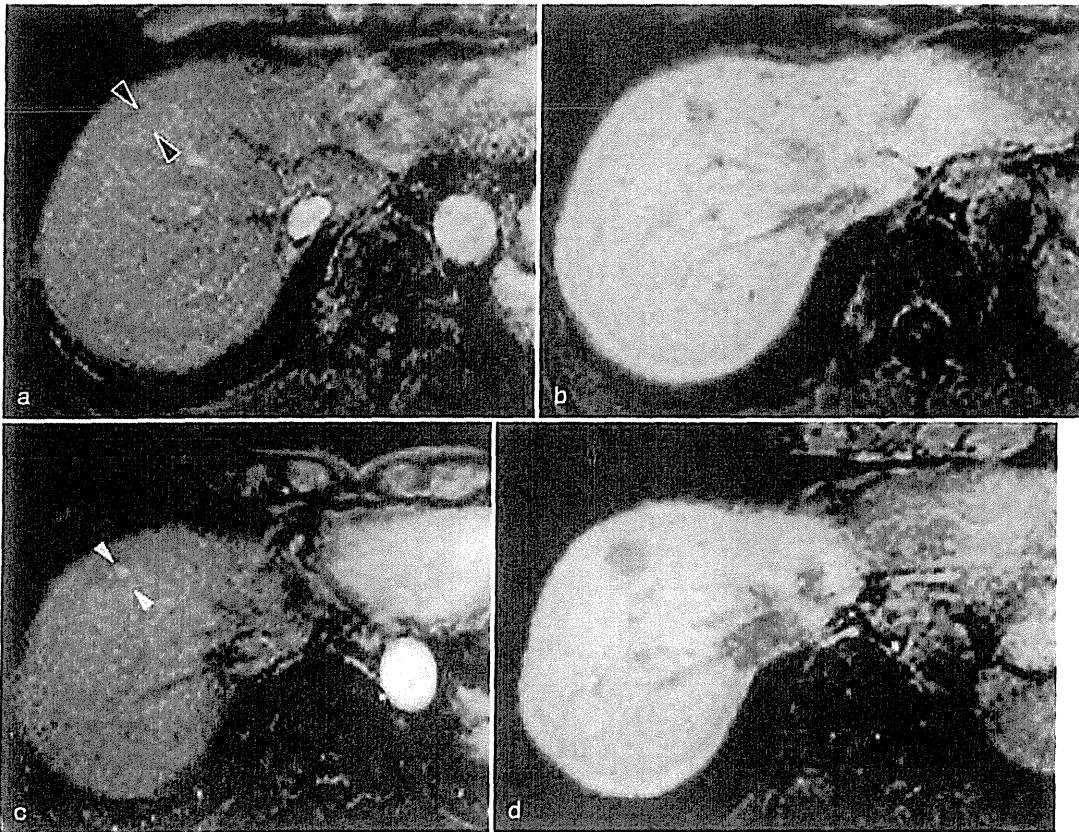


図8 (症例4)

a. 初回動脈相, b. 初回肝細胞相, c. 多血時動脈相, d. 多血時肝細胞相.

初回の dynamic study では濃染を認めなかったが(a, ▶), 肝細胞相では小さな低信号として描出された(b). 5か月後, 同結節は dynamic study にて高信号が確認された(c, ▶), 肝細胞相での低信号は増大を示した(d).

おわりに

結節径が15mmを超えるEOB-MRIの肝細胞相で検出される乏血性結節は, 多血化のリスクが高く, 頻回の検査施行をはじめとして, 十分な注意が必要である.

文献

- 1) 多田俊史, 熊田 卓, 豊田秀徳, 他. Gd-EOB-DTPA 造影MRI・微小肝細胞癌の検出能について. 臨床画像 2011; 27: 310-317
- 2) 多田俊史, 熊田 卓, 豊田秀徳, 他. 肝細胞癌の診断における perfluorobutane 造影超音波と Gd-EOB-DTPA 造影MRIの有用性に関する検討. 肝臓 2010; 51: 99-106

- 3) Sano K, Ichikawa T, Motosugi U, et al. Imaging study of early hepatocellular carcinoma: usefulness of gadoxetic acid-enhanced MR imaging. Radiology. 2011; 261: 834-844
- 4) Kobayashi S, Matsui O, Gabata T, et al. Gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic Acid-enhanced magnetic resonance imaging findings of borderline lesions at high risk for progression to hypervascular classic hepatocellular carcinoma. J Comput Assist Tomogr. 2011; 35: 181-186
- 5) 工藤正俊, 泉 兼木, 松井 修. 乏血性肝細胞結節(境界病変, 過形成結節, 早期肝癌)はどのような場合に治療すべきか. 日本肝臓学会編. 肝臓診療マニュアル 第2版. 医学書院, 2010. pp56-59
- 6) 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 2011; 197: 58-63.

特集・見逃してはいけない消化器疾患—消化器救急疾患・消化器癌を中心に—

消化器癌の見逃しを防ぐ—早期発見・適切な治療のための診断の実際

肝 臓 癌

多田俊史*¹⁾・熊田 卓*²⁾・豊田秀徳*¹⁾

Summary

肝細胞癌の早期発見に関して、サーベイランス開始の決定は、ウイルス性肝炎・肝硬変などのリスク評価から始まる。定期スクリーニングでは超音波検査および腫瘍マーカー測定をリスクに応じた間隔で行う。超音波検査で肝結節が認められた場合は、dynamic CT/MRI を行い、多血性が乏血性かの診断を行う。加えて、ソナゾイド[®]造影超音波と EOB 造影 MRI により肝細胞癌の診断能が目覚ましく向上してきている。また腫瘍マーカーによる肝細胞癌の診断の発展も著しく、特に高感度 AFP-L3 分画や腫瘍マーカーの組み合わせにより診断能がさらに向上することが期待される。

Key Words

肝細胞癌／スクリーニング／画像診断／腫瘍マーカー

はじめに

肝細胞癌の早期発見・適切な治療のための診断に関しては、サーベイランスの対象例をしっかりと拾い上げ、対象と判断した場合は、定期スクリーニングによる画像検査および腫瘍マーカー測定が重要となる。

本項では、近年、肝細胞癌の診断において特に進歩が著しい各種画像診断と腫瘍マーカーにつき概説する。

肝細胞癌早期発見のためのスクリーニング法¹⁾

1. 危険群の設定と定期スクリーニングの実際

サーベイランスを開始するかどうかの決定は、対象患者のリスク評価から始まる。B 型もしくは C 型慢性肝炎および非ウイルス性肝硬変は肝細胞癌の高危険群であり、B 型もしくは C 型肝硬変は超高危険群である。

定期スクリーニングに関しては、高危険群に対しては 6 ヶ月ごとの、また超高危険群に対しては 3～4 ヶ月ごとの超音波検査および腫瘍マーカー (AFP/PIVKA-II/AFP-L3 分

* 大垣市民病院消化器内科 1) 医長, 2) 副院長

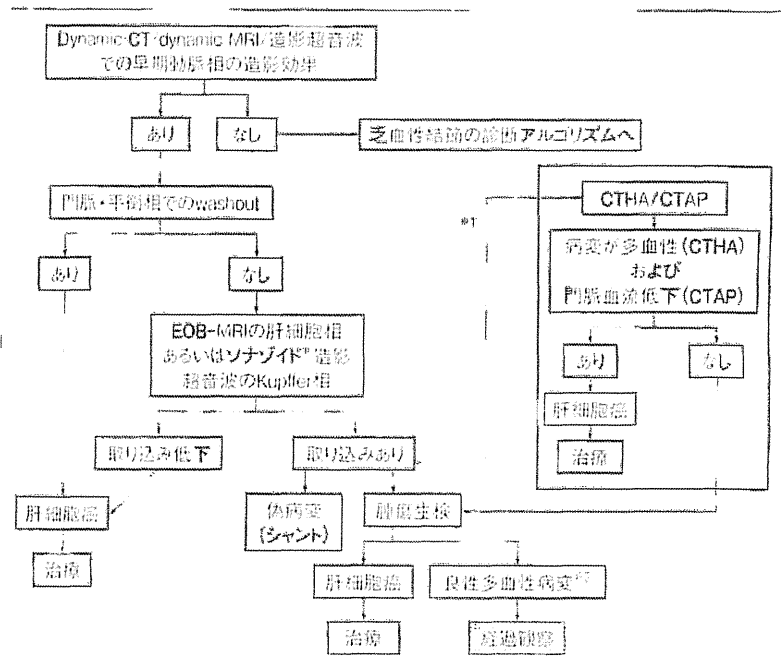


図1 多血性肝細胞結節の診断アルゴリズム
 *1: 施行可能な施設ではoptionalに行う
 *2: FNH, 肝細胞腺腫などの良性肝細胞結節 (文献1より引用)

画)の測定が推奨される。また特に超高危険群に対する画像検査は、超音波検査だけでなく、適宜(6~12ヵ月ごと)dynamic CT/MRIの施行を考慮する。

なお最近、肝硬変患者に対して3ヵ月ごとと6ヵ月ごとのサーベイランスで3cm以下の肝細胞癌の超音波における診断率および予後には差は認められなかったという報告があり²⁾、今後さらなる検討が必要であると思われる。

2. 超音波検査で肝結節性病変を指摘された場合

超音波検査にて肝に結節性病変が新たに指摘された場合、dynamic CTもしくはdynamic MRIを行い、さらに精査を行う。またソナゾイド®を使用した造影超音波検査も肝結節性病変の鑑別に有用である。

Dynamic CT/dynamic MRI/造影超音波で早期動脈相での造影効果所見が認められれば、多血性肝細胞結節のアルゴリズム(図1)に沿って診断を進める。対して、造影効果所見

が認められない場合は、乏血性肝細胞結節のアルゴリズム(図2)に沿って診断を進める。なお、特にdynamic CT/dynamic MRIで乏血性肝細胞結節と診断された場合、動脈血流検出能がより鋭敏な造影超音波検査を行い、結節内血流の評価を行うことが望まれる。

3. 多血性肝細胞結節診断のアルゴリズム(図1)

典型的な肝細胞癌は、動脈相における早期濃染および門脈相・平衡相におけるwashoutが特徴である。またソナゾイド®造影超音波では、Kupffer相(後血管相)における欠損像も重要な所見となる。

多血性の肝結節で門脈相・平衡相においてwashoutの所見が認められない場合は、Gd-EOB-DTPA(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相にて肝細胞やKupffer細胞の多寡を検査し、EOB造影MRIの肝細胞造影相で低信号あるいは造影超音波のKupffer相で欠損

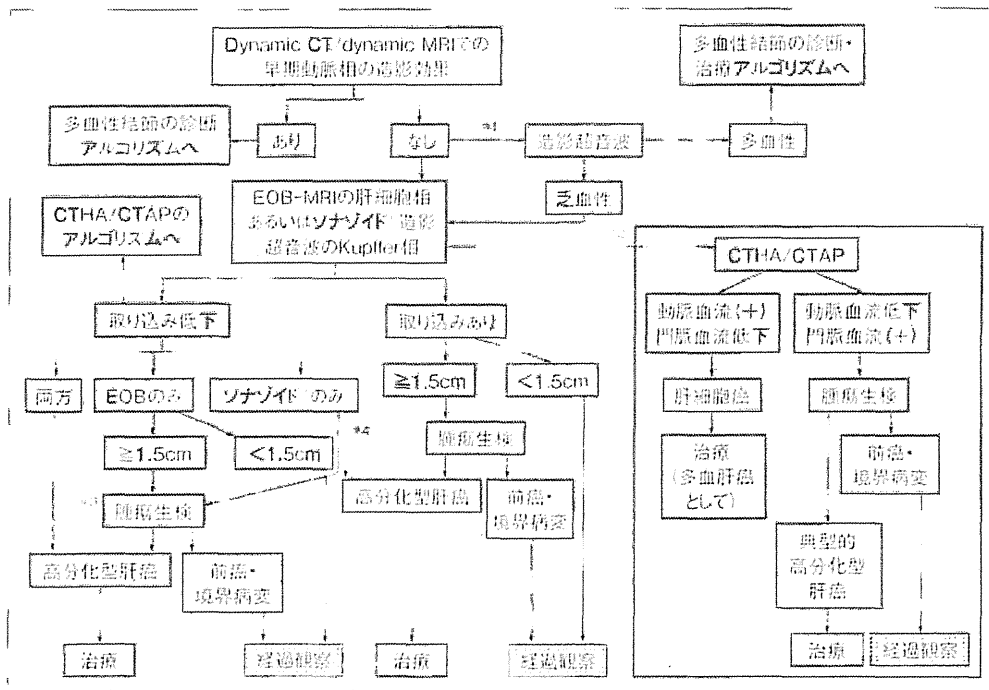


図2 乏血性肝細胞結節の診断アルゴリズム

- *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繊細な造影超音波を行い、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 Ga-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呈し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

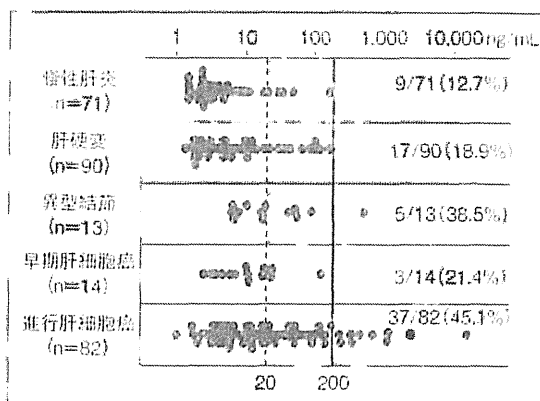


図3 慢性肝疾患における AFP

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%、

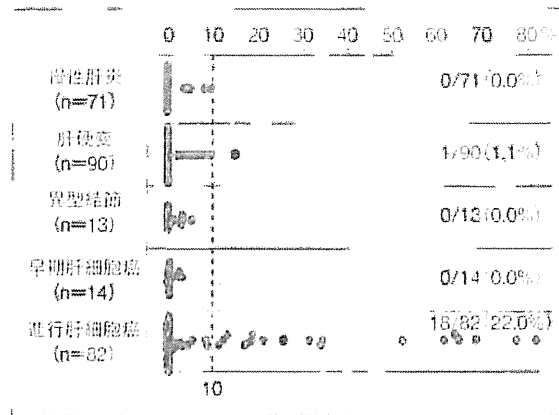


図4 慢性肝疾患における AFP-L3分画

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	35.6	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 (%)

(文献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

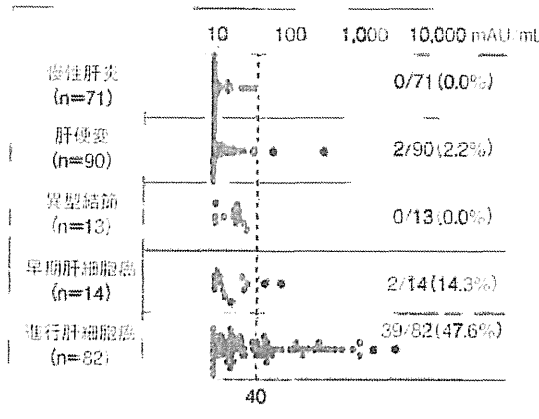


図5 慢性肝疾患における PIVKA-II

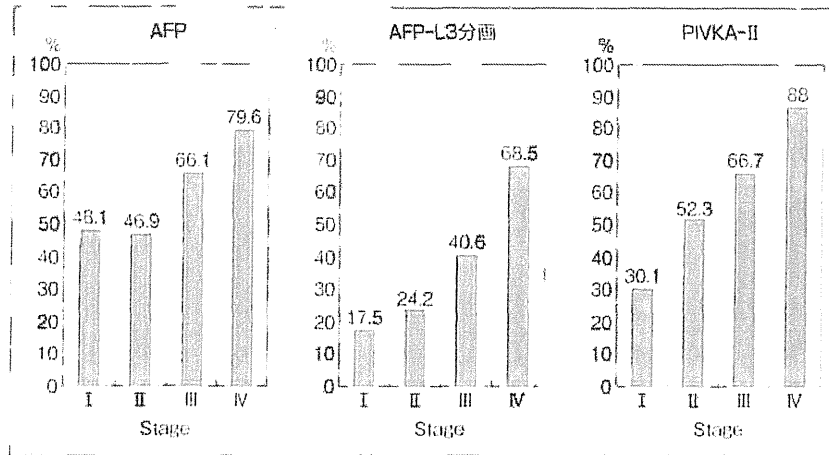


図6 肝細胞癌の進行度と陽性率 (n=712)

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.