

a Problem lists

- ①本症例はいわゆる“persistently normal ALT”の症例で、経過観察中に一度も基準値上限を超えたことはなかったが、肝生検をしたところ予想外に強い炎症と線維化の進展が認められた。

b Commentary

1) ALT 正常とは

臨床検査値の判断基準として、①基準値・基準範囲と、②カットオフ値(病態識別値)の二つの概念がある。前者は健常と考えられる集団の測定分布を示すもので、95%が含まれる範囲を“基準範囲”とし、ALTの場合は基準範囲上限で判断することが多い¹⁾。以前は“正常値”といわれたが、患者にあたかも正常であるがごとくの誤解を与えるため廃止され、基準値という名称となった。一方、カットオフ値は、特定の病態に対する識別指標で、腫瘍マーカーに代表される。実際に使用する際は両者を混在して使用していることが多い。しかし、両者の算出方法はもともと全く異なり、本来は概念を明確に区別して使用すべき指標である。ALTは基準値として判断される代表的な臨床検査値である。

2) ALTの基準値(上限)とは

ALTの基準値は各施設で設定され、その上限は25~50 IU/Lと範囲は広く、受診した病院で異常であったり正常であったりして奇妙な現象が起こる。ちなみに大垣市民病院でのALTの基準値上限は35 IU/Lであった。一般に女性は男性より低値であるが、性別で基準値上限を分けている施設は少ない。Pratiらは初回献血者9,221名中、感染症陰性(HBs抗原, HCV抗体, HIV抗体など)、従来のALT基準上限値以下(男性40 IU/L, 女性30 IU/L)、薬物服用歴などなし、血糖、コレステロール、中性脂肪ともに基準上限値以下、BMI(body mass index)24.9kg/m²以下の3,925例を対象として検討したところ、男性の基準値上限は30 IU/L、女性の基準値上限は19 IU/Lと報告した²⁾。脂肪肝などのメタボリックシンドロームを除外した値で、当初はかなり厳しい基準と考えられていたが、その後、外国では多くのガイドラインでこの値が採用されている。わが国では、HCVキャリアに関してはOkanoueらの報告に従いALT 30 IU/Lが上限として採用されている場合が多い³⁾。

3) ALTの基準値の信頼性とは

結論からいえばALTは基準値として用いるには適さない検査値である。すなわち、ALTは生理的変動による影響が大きい検査のため基準値として解釈するには限界がある。各検査値には生理的個性があり、その構成成分には分析時変動(CV_a)、個体内変動(CV_i) (年齢、食事、飲酒、運動、体位、日内変動、生活様式などに基づく生理的な変動)と個体間変動(CV_g) (性差、個体差などに基づく生理的な変動)がある。CV_iはほとんどの検査項目においてCV_gより小さい。CV_iがどの程度影響しているかを示す指標として個性指数(index of individuality; CV_i/CV_a)がある⁴⁾。大垣市民病院の検討では、ALTのCV_i 23.4%、CV_g 41.6%で、CV_i/CV_gは0.56となった。ALTはCV_i/CV_gが小さいため、個人差が極めて大きい検査値であることがわかる。したがって検査値の変動を集団の基準範囲で評価するには問題がある。一般にCV_i/CV_gが0.6以下の検査項目では、個体内変動幅より個体間変動幅が大きく、基準範囲は主として個体差を反映することになり、個体として病的な検査値変化が生じて、初期には測定値は基準範囲内に留まる。したがって、基準範囲は病的状態の検出指標としては検出感度が低く、有用性が乏しい。本症例もこれに該当すると推定される。

4) 基準変化値とは

臨床検査値に変動が観察された際に、これが生理的変動なのか、あるいは何らかの原因で生じた

異常変動なのかを判断する必要がある。特に CV_i/CV_o が低い検査値では、たとえ基準値内の変化であっても安易にこれが異常変動ではないと判断することは危険である。理想的には“個人の基準範囲”をあらかじめ求めておくことができればよいが現実的には困難である。そこで臨床検査の分野では CV_A 、 CV_i から計算される基準変化値 (reference change value; RCV) から検査値が異常変動を生じているかどうかを判断することが提唱されている⁴⁾。RCV は以下のように求められる。

$$\text{基準変化値 (RCV)} = Z \times 2^{1/2} \times (CV_i^2 + CV_A^2)^{1/2}$$

ここでの Z スコアは有意水準 α に対する標準正規分布の臨界値であり、危険率 5% で判定する基準では 1.96 に危険率 1% で判定する基準では 2.58 になる。本症例は、期間は長いが血清 ALT 値が 12 IU/L から 31 IU/L となっている。通常の判断であれば基準値内の変化であるので異常とは判断しないが、ALT の RCV (95%) は

$$\text{RCV (95\%)} = 1.96 \times 1.414 \times (0.92 + 24.32)^{1/2} = 67.3\%$$

となり、

$$\text{ALT 値の変化率} = (31 - 12) / 12 \times 10 = 158.3\%$$

となるので、 $158.3\% > 62.7\%$ であり有意な変化となる (CV_i 値と CV_A 値は文献 1 を使用)。

c Solution

ALT は逸脱酵素であり、肝細胞膜の透過性亢進あるいは肝細胞破壊によって血中に遊出してくるため、その時点での肝細胞の状態を示しているにすぎない。したがってワンポイントの血清 ALT 値から病態を判断することは極めて危険である。また、前述したように ALT は CV_i/CV_o の低い検査であり、基準値から病態を判断することも適当でない。

本症例では血小板も減少しておらずまた線維化マーカーも低値であった。唯一、膠質反応が高値を示していた。膠質反応は特異性に乏しく最近では測定される機会は減少している。たとえ ALT が基準値内であっても、他の検査値(この場合は膠質反応であるが)を考慮に入れて慎重に判断する姿勢を忘れてはならないと思われる。

一方、振り返ってみると、本症例は 15 年前の ALT 値は 10 IU/L 台であった。最近では 20~30 IU/L と増加している。したがって本症例のいわゆる“個性値”の上限は 10 IU/L 台で、20~30 IU/L 台は異常と推定される。すなわち、ALT 値の経過を詳細に検討することで、病態が把握できることを示す貴重な症例と思われる。

最近、肝機能を示す AST 値や ALT 値なども、一塩基多型 (single nucleotide polymorphisms; SNPs) によって規定されていることが報告され、検査値が基準値より高くても正常であったり、低くても異常があるなど、臨床検査値と健康状態の間には個人差が大きく、“正常値(基準値)”の考え方を見直す必要があることが示された⁵⁾。今後のこの分野への臨床応用が期待される。

文 献

- 1) 三宅一徳: 基準値(基準範囲)とカットオフ値の考え方. 日内会誌 2005; 94: 2467-2472
- 2) Prati D, Taioli E, Zanella A, et al.: Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 2002; 137: 1-10
- 3) Okanoue T, Itoh Y, Minami M, et al.: Guidelines for the antiviral therapy of hepatitis C virus carriers with normal serum on platelet counts. *Hepatol Res* 2008; 38: 27-36
- 4) Fraser CG: Biological Variation: from principles to practice. AACC press, Washington, 2001——中 甫(訳): 検査データの生理的変動——原理から実践へ. 医歯薬出版, 2004; 83-115
- 5) Kamatani Y, Matsuda K, Okada Y, et al.: Genome-wide association study of hematological and biochemical traits in a Japanese population. *Nature Genetics* February 2010; doi: 10.1038/ng.531

3

肝癌の診断・治療

高感度AFP-L3分画の肝細胞癌診療に与える
インパクト

熊田 卓, 豊田秀徳, 多田俊史



- ▶ 高感度 AFP-L3 分画の測定が開発され、AFP-L3%の AFP 低値例 (20 ng/ml 未満) での測定が可能となった。
- ▶ AFP-L3%のカットオフ値は AFP 低値例での有用性を生かすために現在のところ 7%が妥当と考えているが今後の検討が必要である。
- ▶ AFP-L3%は肝細胞癌の悪性度を見るマーカーとして有効で、AFP 低値例でも 7%以上の症例は未満の症例に比して有意に予後が不良である。

はじめに

肝細胞癌には α -Fetoprotein (AFP), Lens culinaris agglutinin A-reactive α -fetoprotein (AFP-L3%) および DCP (Des- γ -Carboxy Prothrombin あるいは Protein Induced Vitamin K Absence-II; PIVKA II) の3種類の腫瘍マーカーがあり、日常臨床においては適宜組み合わせで測定されている。2009年4月からは AFP と DCP の二つの腫瘍マーカーの同時測定が保険診療上認められた。肝癌診療ガイドライン(2009年版)では、対象者を高危険群(B型慢性肝炎, C型慢性肝炎, 肝硬変)と超高危険群(B型肝硬変, C型肝硬変)に分けている。前者では6カ月に一度の超音波検査と腫瘍マーカー(AFPとAFP-L3%とDCP)の測定を、後者では3~4か月ごとの超音波検査と腫瘍マーカーの測定に加え6~12か月ごとのCT/MRI検査(Option)が推奨されている。

AFP-L3%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とらえたものである。従来の測定法では、測定限界が高く、AFP低値例でのAFP-L3%の検

討は困難であった^{1)~3)}。今回われわれは高感度化された全自動蛍光免疫測定装置(μ TAS Wako i30)を用いて肝細胞癌と慢性肝疾患においてAFP-L3%を測定したので⁴⁾、その臨床的意義について述べる。

① 旧測定法と新測定法の比較

最初に出た電気泳動法の場合は、AFP-L3%を測定するためのAFP濃度の測定限界が20 ng/ml以上^{1), 2)}。次に出たリバシス(LIBASys)法の場合は10 ng/ml以上であった³⁾。そして今回出た高感度法ではAFP濃度2 ng/ml (L1およびL3が0.3 ng/ml以上)までAFP-L3%の測定が可能となり、AFPの検出限界は0.3 ng/mlとなった⁴⁾。

この測定法を用いて、旧法(リバシス法)と比較した。対象としたのは2000年1月から2004年12月までの5年間に経験したC型肝炎ウイルス(HCV)抗体陽性の肝細胞癌(HCC) 293例である(対照群の設定のため今回はHCV陽性例に限り検討した)。対照(非HCC)は、同期間に経験し、無作為に抽出されたHCV抗体陽性慢性肝炎(CH) 88例、肝硬変非発癌例(LC非発癌) 246例(3年以

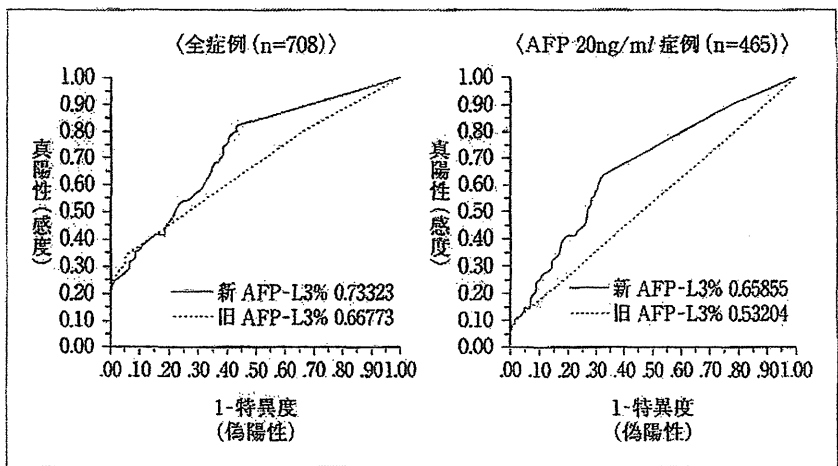


図2-3-7 新 AFP-L3%と旧 AFP-L3%の比較(ROCカーブから)

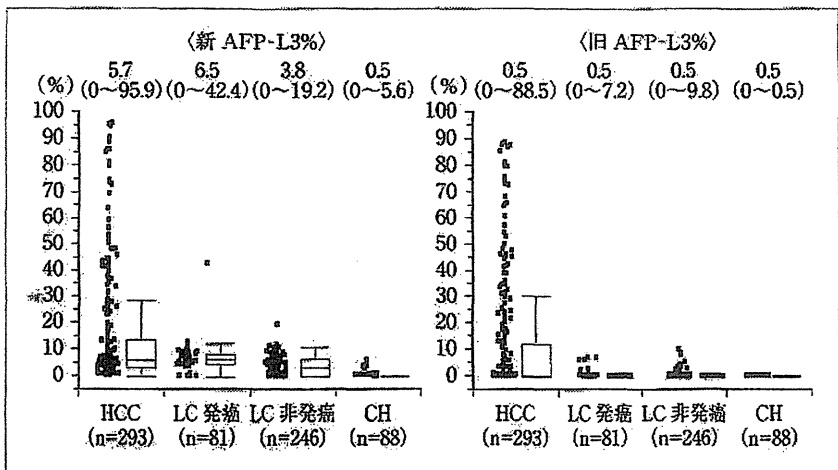


図2-3-8 HCV陽性慢性肝疾患における新 AFP-L3%と旧 AFP-L3% (n = 708)

上経過観察し発癌していない症例)、肝硬変発癌例(LC発癌)81例(経過観察開始後1年以降に発癌症例)の計415例である。

これらの全症例708例で作成したROC(Receiver Operating Characteristic)カーブを図2-3-7に示す。旧測定法のAUROC(the Area Under ROC Curve)は0.66773、新測定法のAUROCは0.73323であり明らかに改善している。また、AFP 20ng/ml未満の465例に限ると旧測定法のAUROCは0.53204で正確に測定できていないと考えられる。新測定法ではAUROCは0.65855となり低値例でも診断的価値が認められる。

一方、旧測定法と新測定法で、HCC、LC非発癌、LC発癌、CHの4群でAFP-L3%を比較したものが図2-3-8である。中央値(レンジ)で表現してある。旧測定法の中央値はすべて0.5%となっているが、新測定法ではHCC、LC発癌、LC非発癌での中央値が測定可能となっている。このように新測定法はAFP低値例での診断的価値が高いことがわかる。

② 高感度 AFP-L3%による肝細胞癌の診断

表2-3-1はHCC 293例と非HCC 334例(CH

88例、LC非発癌246例)でカットオフ値を変えて感度と特異度を検討したものである。AFP-L3%のカットオフ値を5%、7%、10%に設定すると、感度と特異度はそれぞれ54.3%と70.7%、39.6%と85.6%、30.4%と97.6%であった。カットオフ値を7%とした場合ではPPV(Positive Predictive Value)は70.7%、NPV(Negative Predictive Value)は61.8%であった。表2-3-2にAFP-L3%のカットオフ値を7%とした場合の腫瘍マーカーの組み合わせによる感度と特異度を示す。AFP + AFP-L3%、AFP + DCP、AFP-L3% + DCP、AFP + AFP-L3% + DCPの感度と特異度はそれぞれ65.5%と75.4%、77.1%と80.4%、66.2%と80.9%、80.2%と72.0%であり併用の効果を認める。

一方、肝細胞癌のステージ別にAFP-L3%の感度を見ると(表2-3-3)、カットオフ値を7%とするとStage 1、Stage 2、Stage 3、Stage 4でそれぞれ21.3%、32.7%、54.9%、71.4%であった。進行するにつれて陽性率は増加した。

表2-3-1 各種腫瘍マーカーのカットオフ値と感度・特異度
〔HCC群(n=293) vs 非HCC群(n=334, LC非発癌+CH)〕

腫瘍マーカー	カットオフ値	HCC 感度	非HCC 特異度
AFP (ng/ml)	> 20	57.7%	86.2%
	> 200	24.6%	99.4%
AFP-L3% (%)	> 5%	54.3%	70.7%
	> 7%	39.6%	85.6%
	> 10%	30.4%	97.6%
DCP (mAU/ml)	> 40	58.0%	92.1%

Ⅲ. AFP 20ng/ml未満症例での高感度AFP-L3%による肝細胞癌の診断

表2-3-4にAFP 20ng/ml未満症例での腫瘍マーカーの感度・特異度を示す。AFP-L3%のカットオフ値を5%、7%、10%に設定すると、感度と特異度はそれぞれ34.7%と74.7%、18.5%と87.5%、7.3%と98.3%であった。DCP(カットオフ値40mAU/ml)との組み合わせではAFP-L3%のカットオフ値を7%、10%に設定すると感度と特異度はそれぞれ48.4%と83.7%、47.6%と92.9%であった。

Ⅳ. AFP 20ng/ml未満症例での高感度AFP-L3%と予後

対象は1995年1月から2007年までに大垣市民病院で診断した肝細胞癌1,004例中、血清が保存され、診断時のAFPが20ng/ml未満、Child-

表2-3-2 腫瘍マーカーの組み合わせによる感度・特異度
(カットオフ値 AFP: 20ng/ml, AFP-L3%: 7%, DCP: 40mAU/ml)

腫瘍マーカー	HCC 感度	非HCC 特異度
AFP + AFP-L3%	65.5%	75.4%
AFP + DCP	77.1%	80.4%
AFP-L3% + DCP	66.2%	80.9%
AFP + AFP-L3% + DCP	80.2%	72.0%

表2-3-3 肝細胞癌のステージと腫瘍マーカーの陽性率

腫瘍マーカー カットオフ値	Stage 1 (n=81) 感度	Stage 2 (n=107) 感度	Stage 3 (n=71) 感度	Stage 4a + 4b (n=34) 感度
AFP > 20ng/ml	7.5%	14.9%	71.8%	85.7%
> 200ng/ml	0.0%	20.6%	26.8%	62.9%
AFP-L3% > 5%	37.5%	47.7%	67.6%	85.7%
> 7%	21.3%	32.7%	54.9%	71.4%
> 10%	15.0%	23.4%	38.0%	71.4%
DCP > 40mAU/ml	28.8%	57.0%	74.6%	94.3%

Pugh分類AもしくはB, 初回治療として肝切除, 局所療法〔経皮的エタノール注入療法 (PEIT),

ラジオ波焼灼療法 (RFA) など] もしくは肝動脈化学塞栓療法 (TACE) が施行された270例である。肝切除は122例に, RFAは75例に, PEITは20例に, TACEは53例に行われ, 初回治療で病変がコントロールされたと判断された症例を対象とした。

表2-3-4 AFP 20ng/ml未満症例での腫瘍マーカーの感度・特異度

腫瘍マーカー (カットオフ値)	HCC (n=124) 感度	非HCC (n=288) 特異度
AFP-L3% (5%)	34.7%	74.7%
(7%)	18.5%	87.5%
(10%)	7.3%	98.3%
DCP (40mAU/ml)	46.0%	94.0%
AFP-L3% (7%) + DCP (40mAU/ml)	48.4%	83.7%
AFP-L3% (10%) + DCP (40mAU/ml)	47.6%	92.9%

AFP-L3%のカットオフ値を5%, 7%, 10%として予後を見ると, 陰性例と陽性例の5年生存率はそれぞれ73.2%と39.4%, 67.7%と39.6%, 65.2%と40.5%であり, いずれの群でも有意の差を認めた(図2-3-9)。一方, DCPのカットオフ値を40mAU/ml, 100mAU/mlとして予後を見ると, 陰性例と陽性例の5年生存率はそれぞれ63.7%と60.4%, 61.8%と63.3%であり, いずれ

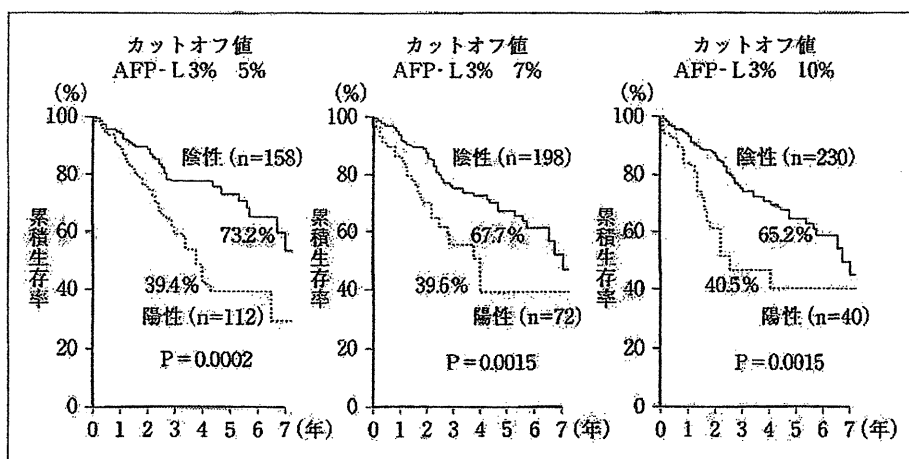


図2-3-9 AFP低値(20ng/ml未満)例でのAFP-L3%と予後(n=270)

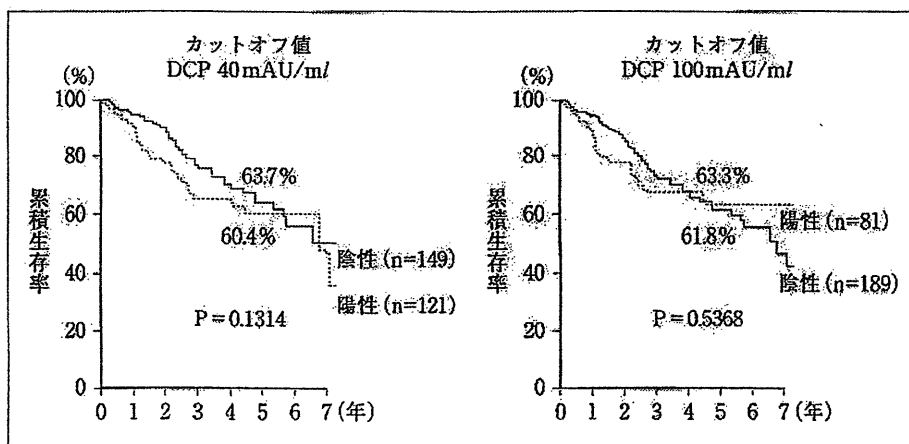


図2-3-10 AFP低値(20ng/ml未満)例でのDCPと予後

表2-3-5 AFP 20ng/ml未満例での予後に関する因子
(Cox 比例ハザードモデル, 変数増加法,
n = 270)

項目	ハザード比 (95% CI)	P
AFP-L3% 7%未満	1	0.039
7%以上	1.677 (1.025 ~ 2.743)	
Stage I	1	0.627
II	1.149 (0.656 ~ 2.014)	
III	1.037 (0.523 ~ 2.058)	
IV	7.075 (2.180 ~ 22.926)	
肝切除 あり	1	< 0.001
なし	10.805 (5.579 ~ 20.923)	
RFA あり	1	< 0.001
なし	3.891 (2.153 ~ 7.032)	

投入因子: 年齢, 性, HBV, HCV, Child 分類, 血小板, ALT, AST, AFP-L3%, DCP, Stage, 肝切除, RFA, PEIT, TACE の 15 因子

の群でも差を認めなかった (図2-3-10)。

予後に関する因子として年齢, 性, HBV, HCV, Child 分類, 血小板, ALT, AST, AFP-L3 %, DCP, Stage, 肝切除, RFA, PEIT, TACE の 15 因子を投入して Cox 比例ハザードモデル (変数増加法) で検討すると, AFP-L3% が 7% 以上であること, Stage IV であること, 肝切除が行われないこと, RFA が行われないことの 4 因子が予後を悪化させる因子として選択された (表2-3-5)。

文 献

- 1) Taketa, K., Endo, Y., Sekiya, C., et al.: A collaborative study for the evaluation of lectin-reactive alpha-fetoproteins in early detection of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res.* 53: 5419-5423, 2009
- 2) Shimizu, K., Katoh, H., Yamashita, F., et al.: Comparison of carbohydrate structures of serum alpha-fetoprotein by sequential glycosidase digestion and lectin affinity electrophoresis. *Clin. Chim. Acta.* 254 (1): 23-40, 1996
- 3) Yamagata, Y., Shimizu, K., Nakamura, K., et al.: Simultaneous determination of percentage of Lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein and alpha-fetoprotein concentration using the LiBASys clinical auto-analyzer. *Clin. Chim. Acta.* 327 (1-2): 59-67, 2003
- 4) Kagebayashi, C., Yamaguchi, I., Akinaga, A., et al.: Automated immunoassay system for AFP-L3% using on-chip electrokinetic reaction and separation by affinity electrophoresis. *Anal. Biochem.* 388 (2): 306-311, 2009
- 5) Taketa, K., Sekiya, C., Namiki, M., et al.: Lectin-reactive profiles of alpha-fetoprotein characterizing hepatocellular carcinoma and related conditions. *Gastroenterology* 99: 508-518, 1990
- 6) Kumada, T., Nakano, S., Takeda, I., et al.: Clinical utility of Lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein in small hepatocellular carcinoma: special reference to imaging diagnosis. *J. Hepatol.* 30 (1): 125-130, 1999

おわりに

高感度 AFP-L3 分画の測定法が開発され, 従来測定信頼性が低かった AFP 低濃度域 (AFP 20ng/ml 未満) での AFP-L3% の測定が可能となった。AFP 高濃度域での AFP-L3% の解釈は従来と変わらないが^{5), 6)}, 今回測定が可能となった低濃度域での検討が必要となった。

AFP-L3% のカットオフ値は高感度化に伴い 15%, 10% と変化してきた^{1)~3)}, 今回, さらに高感度化され, AFP 低濃度域での AFP-L3% の有用性を生かすために, われわれはカットオフ値を 7% とすることを提案する。カットオフ値が 7% の場合, 全症例での感度は 36.9%, 特異度は 85.6% となり, 従来の AFP-L3% の特性である特異度が犠牲となる。しかし, 高危険群からの拾い上げの観点からは 7% が妥当と考えている。一方, 肝細胞癌患者の予後のマーカーとしての AFP-L3% の価値は高く, AFP 低値例でも 7% をカットオフ値とすると陽性例では有意に予後が悪化していた。これに対して DCP では予後に差を認めなかった。

高感度 AFP-L3% の測定は開始されたばかりである。今回は単一施設でのデータを示した。最終的に適切なカットオフ値を設定するためには, 多施設での多数例による検討が必要と考えている。

1. 肝癌の画像所見と鑑別診断

1) 肝細胞癌

高木万起子, 熊田 卓

疾患の基本知識

❖ 疾患の背景

日本肝癌研究会の「第18回全国原発性肝癌追跡調査報告(2004~2005)」¹⁾によると原発性肝癌のなかで肝細胞癌は約94%を占め、そのうち肝硬変を合併している症例は71.9%とされる(疑診例を含む)。成因としてHBs抗原陽性は15.0%(HBs抗体陽性20.4%, HBe抗体陽性53.2%), HCV抗体陽性は67.7%であり、肝炎ウイルス陽性率は高く、本邦では肝細胞癌の多くが肝炎に関連している。また、輸血症を有する症例が26.9%、アルコール多飲歴を有する症例は24.5%に認められる。

❖ 病態・病理

肝細胞癌は肝細胞に似た細胞からなる上皮性悪性腫瘍である。実質性の柔らかい腫瘍で、肝内に種々の大きさの腫瘤を形成する。通常多数の腫瘤形成をみる。腫瘤は出血や、変性・壊死を起こす傾向が強く、その色調は白色、黄色(脂肪浸潤による)、暗赤色(出血による)、緑色(胆汁産生とそれのうっ滞により、ホルマリン固定後著明となる)など多彩である。

肝臓の表面に生じた腫瘍は半球状に突出することが多く、一般に病臍を認めない。血管内に侵入して増殖・進展する傾向が強く、進行例では肝内外の門脈や肝静脈に腫瘍栓をみることが多い。また、稀に、胆管内に侵入増殖し進行性の閉塞性黄疸や胆管内出血をみることがある。

❖ 分類・病期

1) 肉眼分類(図)

小結節境界不明瞭型、単純結節型、単純結節周囲増殖型、多結節癒合型、浸潤型の5型としている。小結節境界不明瞭型は組織学的には早期肝細胞癌に相当する。これら5型で分類困難な場合にはEggle分類に準じて結節型、塊状型、びまん型に分類する。

2) 組織分類

肝細胞癌を細胞・構造異型より高分化、中分化、低分化の3段階に分け、さらに未分化癌を区別する。組織構造からは索状型、偽腺管型、充実型、硬化型に分類される。

3) 進行度分類(Stage)(表)

「原発性肝癌取扱い規約」では、肝細胞癌の進行度は表のように分類されている。

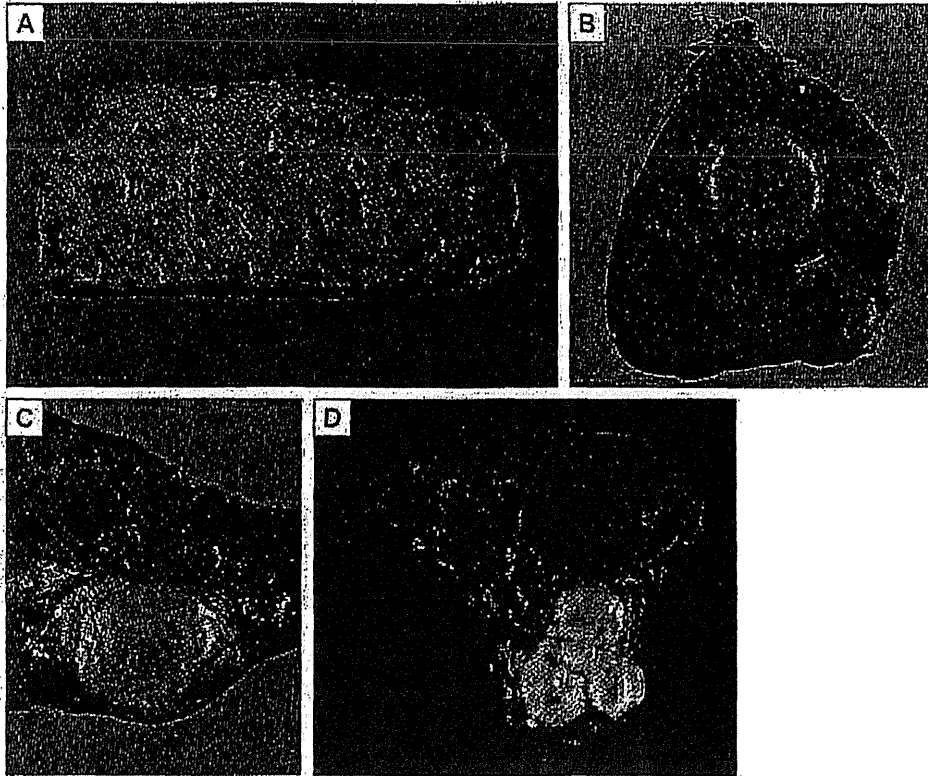


図 1 肝細胞癌の肉眼分類
 A) 小結節境界不明瞭型, B) 単純結節型, C) 単純結節周囲増殖型, D) 多結節癒合型。
 Aは組織学的には早期肝細胞癌に相当し, 背景の肝硬変の色調と大きく変わらず, 多くは径1.0~1.6 cm前後の不明瞭な結節としてみられる。
 B~Dは境界が明瞭な結節である。
 浸潤型は周囲肝組織から明瞭に識別されるが, 境界は不規則である。組織学的には低分化癌, あるいは硬化型癌のことが多い。

表 1 肝細胞癌の進行度 (文献2より引用)

Stage	因子	T因子	N因子	M因子
Stage I		T1	N0	M0
Stage II		T2	N0	M0
Stage III		T3	N0	M0
Stage IV A		T4	N0	M0
		T1, T2, T3, T4	N1	M0
Stage IV B		T1, T2, T3, T4	N0, N1	M1

❖ 肝細胞癌の多段階発生と血流異常

肝細胞癌の多くはB型・C型肝炎ウイルス感染を母地とし, 多段階に発生することが多い³⁾。肝細胞腫瘍性病変の生物学的悪性度が増すにしたがって肝動脈由来の血流が増加し, 中分化型肝細胞癌以上に脱分化した腫瘍性結節では, 大多数の場合に多血性となる。

症例画像

以下に、肝細胞癌の1症例における各種検査の画像所見を示す。

❖ 超音波検査 Bモード (画像1)

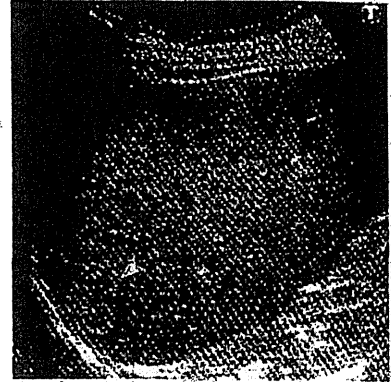
肝右葉S7に16×14 mm大の等エコー結節を認める(▶)。円形、境界は整、辺縁低エコー帯(ハロー)を有し、ハローの内側はbright loop様である。後方エコーの増強はない。なお、ドブラでは内部に血流シグナルを認めなかった。

見逃しやすい/誤りやすいポイント

肝細胞癌のBモード所見は、2 cmを越えると、境界・輪郭は円形・類円形、腫瘍辺縁は明瞭・整、腫瘍辺縁は薄い辺縁低エコー帯(ハロー)、腫瘍内部はmosaic pattern(モザイクパターン)、nodule in nodule(ノジュールインノジュール)(大きさや分化度により異なる)、後方エコーの増強、付加所見として外側エコーの増強など肝細胞癌に典型的な所見を認めることが多い(画像2、3)。しかし2 cm以下の症例では、本例のようにBモード上は典型的な所見を示すことは少ない。

検査/読影のコツ

超音波検査は侵襲も少なく、空間分解能や時間分解能に優れる検査であるが、ピットフォールがあることには留意が必要である⁴⁾。被検者の体型によるもの、消化管ガスの多寡、解剖学的に描出不良部位が存在すること、である。肥満型では軽く呼吸をさせながら走査し、痩せ型ではプローブで強く圧迫しないことがコツとなる。描出不良部位は横隔膜に接するドーム部分と辺縁部分である。プローブが皮膚に密着するよう心がけることが大切である。個々の所見だけでなく、前回から変化がないかどうかの確認も重要である。



画像1



画像2 (別症例)

モザイクパターン、後方エコーの増強、外側エコーの増強



画像3 (別症例)

ノジュールインノジュール

❖ ソナゾイド® 造影超音波検査 (画像4)

A) 動脈優位相 (血管相), B) 動脈優位相 (灌流相),
C) 後血管相.

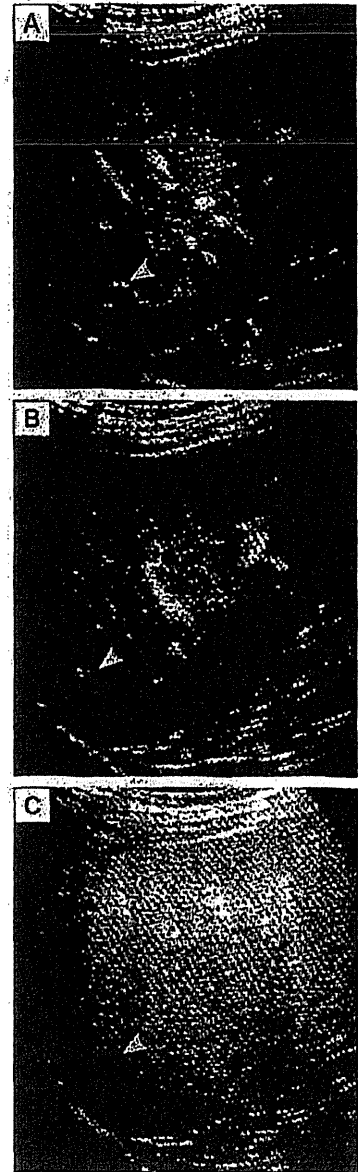
動脈優位相 (血管相) では腫瘍内に進入する血管影 (バスケットパターン) を認め (A▷), 動脈優位相 (灌流相) では腫瘍全体に均一な造影効果を認める (B▷), 後血管相では欠損像となる (C▷).

見逃しやすい/誤りやすいポイント

肝細胞癌の造影超音波所見として, 動脈優位相で血管影と腫瘍像, そして後血管相で肝実質に比して低下もしくは欠損像を示す, 高分化型肝細胞癌では動脈優位相での濃染や後血管相での低下もしくは欠損がみられないことが多い.

検査/読影のコツ

ソナゾイド®による造影超音波検査は有用性, そして安全性からも優れた検査であるが, 時間と人手を要する面もある. 肝細胞癌の存在診断のみであれば, 動脈優位相を行わず後血管相のみを評価するのも一手である.



画像4

次ページ
へ続く

❖ MRI検査 T1 強調画像 phase shift imaging (画像5)

A) T1 強調画像 (in-phase), B) T1 強調画像 (opposed-phase).

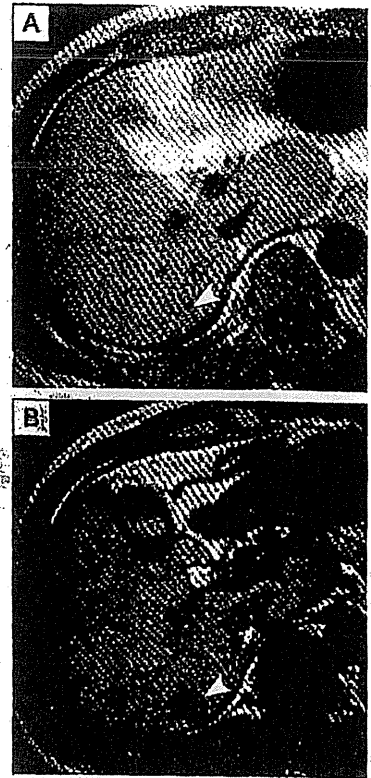
肝右葉S7に, in-phase T1 強調画像にて低信号域を認める (A▷). Opposed-phase T1 強調画像にて腫瘍の信号強度はさらに低下している (B▷).

見逃しやすい/誤りやすいポイント

多血性の肝細胞癌のMRIにおける典型像はT1 強調画像にて低信号, T2 強調画像にて高信号である。ダイナミックMRIでは動脈相にて強く濃染, 門脈相や遅延相では肝実質より低信号, そして肝細胞相で低信号となる。分化型の肝細胞癌で動脈相の濃染がはっきりしない場合があるので注意が必要である。

検査/読影のコツ

動脈相で濃染がはっきりしない場合, わずかな脂肪沈着を描出する phase shift imaging は有用である。つまり T1 強調画像 in-phase に比べ opposed-phase で信号強度が低下する場合, 脂肪沈着のある肝細胞癌を示唆し診断の一助となる。



画像5

❖ MRI検査 T2 強調画像 (画像6)

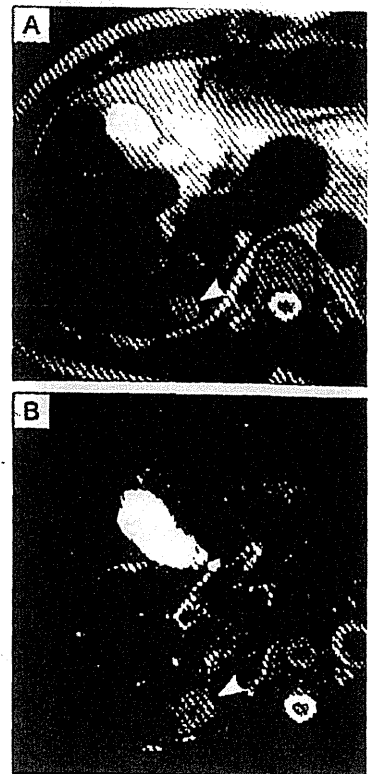
A) T2 強調画像, B) 脂肪抑制 T2 強調画像。T2 強調画像では高信号を示す (▷)。

見逃しやすい/誤りやすいポイント

T2 強調画像にて肝細胞癌の信号強度が弱く検出しづらいことがある。そのため T2 強調画像で脂肪抑制を加えて正常肝の信号を低下させると, 肝細胞癌結節の信号強度が相対的に高まり, 腫瘍の検出が容易になることがある (B▷)。

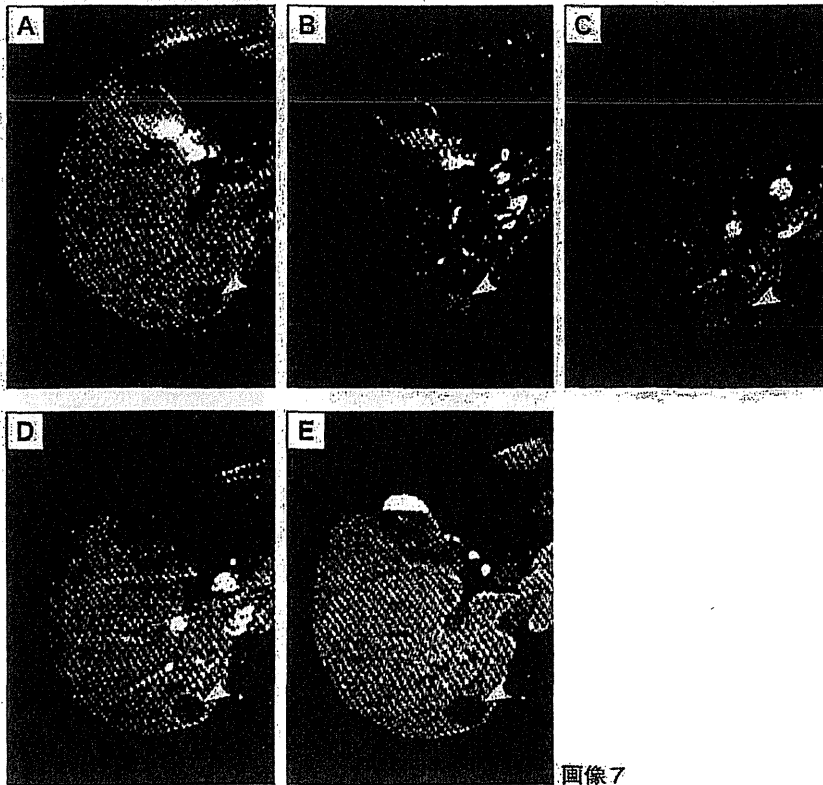
検査/読影のコツ

その他, heavy T2 強調画像では水成分が著明な高信号となるため, 嚢胞や血管腫との鑑別に有用である。



画像6

MRI検査 EOBダイナミックMRI (画像7)



画像7

A) 造影前, B) 動脈相, C) 門脈相, D) 遅延相, E) 肝細胞造影相。

画像4でみられた肝右葉S7の腫瘍は、Gd-EOB-DTPA (EOB・ズリモビスト[®]、以下EOB)にて造影すると、動脈相で濃染され、門脈相や遅延相では低信号、肝細胞造影相ではより明瞭な低信号結節として描出された (B~E▷)。

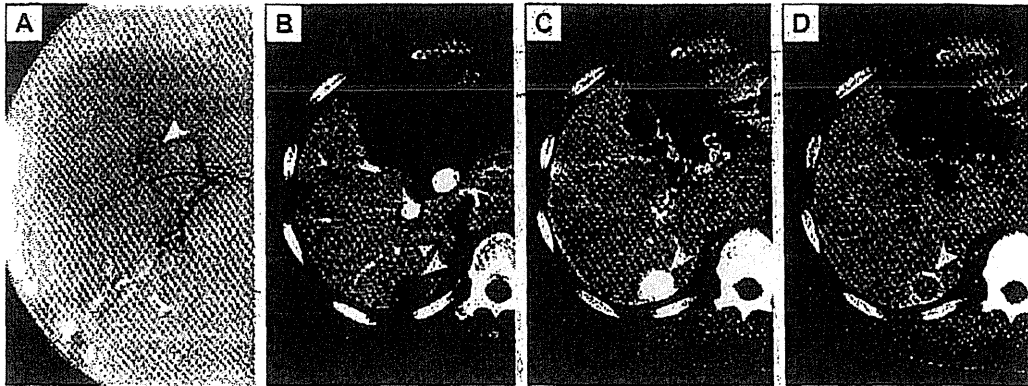
見逃しやすい/誤りやすいポイント

EOBにて造影すると、腫瘍は動脈相で濃染され、門脈相や遅延相ではEOBが肝細胞へ移行するため肝の信号強度が増し腫瘍は相対的に低信号を示す。さらに時間が経過した肝細胞相では、肝と腫瘍の信号強度のコントラストが大きくなる。ただし、EOBの肝細胞への取り込みは、肝機能が低下すると遅延する傾向にあるので、肝細胞相の撮影時間は個々の症例で注意が必要である。また肝細胞造影相は撮像までに時間を要するため、通常、ダイナミックおよびT2強調像の撮影後に行う。一方、多血性の肝細胞癌でも肝細胞相で等〜高信号になる結節も認められる。EOBの取り込みがトランスポーター (OATP1B3: organic anion transporter 1B3) に依存することが報告され、OATP1B3の発現と胆汁産生能や分化度との関連はみられなかったと報告されている⁵⁾。

検査/読影のコツ

MRIやCT検査は、超音波検査における死角を補い、また腫瘍が多発している場合に全体像を捉えるために役立つ検査である。さらにMRI検査では肝特異性造影剤のEOBを使用することで、ダイナミック撮像での血流評価のみならず、肝細胞造影相では、通常造影剤を取り込まない肝細胞癌結節が周囲肝より低信号で描出される。つまり、従来の細胞外液性造影剤では得られない機能画像が得られる³⁾。ただし、EOBのGd含有量は細胞外液性造影剤 (Gd-DTPA) の1/4のため、肝腫瘍の造影効果は弱く、血流評価の主体となる治療効果判定などはGd-DTPAでの検査が適当である。

❖ 血管造影, 血管造影下CT (画像8)



画像8

A) DSA (digital subtraction angiography : デジタルサブトラクション血管造影), B) CTAP (CT during arterial portography), C) CTHA (CT during hepatic arteriography) (早期), D) CTHA (後期).

DSAにてS7に腫瘍濃染を認める (A ▷), CTAPではS7に造影欠損域を認める (B ▷), CTHAで造影早期には濃染を (C ▷), そして造影後期でコロナ濃染を認めた (D ▷).

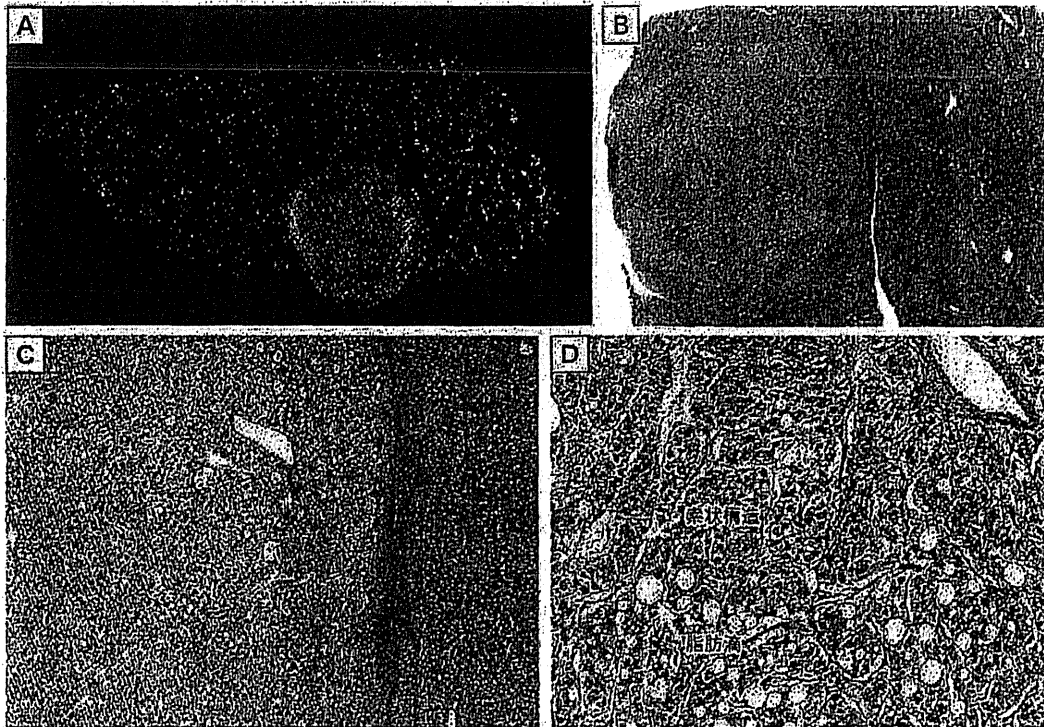
見逃しやすい/誤りやすいポイント

多血性の典型的な肝細胞癌はCTAPで欠損像を示し, CTHAで早期では全体が濃染され, 後にコロナ濃染を示す. A-PシャントもCTAPで欠損, CTHAで濃染されるが, ダイナミックCTで楔状あるいは扇形に高吸収を示すことが多く, CTHAでコロナ濃染は示さないために鑑別となる.

検査/読影のコツ

血管の破格が多く, 同定できていない血管を残さないことが重要となる. このためには最初を選択的に造影するのではなく, より中枢の腹腔動脈から造影することが望ましい. CTHAと組み合わせて評価し, 全体に造影剤が行き渡っていることを確認する. 特にTACE (transcatheter arterial chemoembolization : 肝動脈化学塞栓療法) などの治療に移行するときは, 腫瘍血管の同定をしっかり行う必要があり, DSAをガイドとしてカテーテル挿入したら, 必要に応じて血管造影下CTでも確認する.

❖ 手術摘出標本，ルーペ像，病理診断（画像9）



画像9

A) 切除標本，B) ルーペ像，C) ×40，D) ×200

肉眼分類は単純結節型，腫瘍細胞は数層の厚さの索状構造を示し脂肪沈着を認める中分化型の肝細胞癌であった。

見逃し・誤りを防ぐための検査と診断のコツ

❖ 画像診断のポイント

- 超音波検査で結節を認め，造影超音波やCTやMRIで濃染されれば診断は容易である。「科学的根拠に基づく 肝癌診療ガイドライン2009年版」では濃染されない非典型的腫瘍像を示す場合は，腫瘍径が2 cm以下では経過観察，2 cmを越える場合血管造影下CTや肝腫瘍生検などのオプションを考慮するとされている⁶⁾。

❖ 画像検査の選択

- C型慢性肝疾患患者，B型慢性肝疾患患者，および非ウイルス性の肝硬変患者は肝細胞癌の定期的スクリーニングの対象として推奨されており⁶⁾，これらの患者を拾いあげ，サー

バイランスをしていくことが重要である。サーベイランスは超音波検査と腫瘍マーカーが中心的な役割を果たす。

- 『科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン2009年版』では、B型/C型慢性肝炎・肝硬変患者は高危険群、B型/C型肝硬変患者は超高危険群と位置づけられ、これら超高危険群に対しては、3～4カ月に1回の超音波検査（オプションとして6カ月に1回以上のCT/MRI検査）、高危険群に対しては、6カ月に1回の超音波検査を行うことを推奨している。一方、腫瘍マーカー検査については、AFPおよびPIVKA-IIを高危険群では6カ月に1回、超高危険群では3～4カ月に1回測定することが勧められている。
- 超音波検査で結節性病変が新たに指摘された場合、ダイナミックCTあるいは、ダイナミックMRIを撮像し、鑑別診断を行う。典型的肝細胞癌像とは、動脈相で高吸収域として描出され、門脈・平衡相で相対的に低吸収域となる結節である。それ以外の結節は、すべて非典型的であるが、肝内胆管癌、転移性肝癌、その他の良性肝腫瘍等が積極的に疑われる場合、各々の精査を行う。一方、血管造影下CT、肝特異性造影MRI、造影超音波検査、肝腫瘍生検は、オプション検査として、精査目的に担当医の裁量で行う。肝特異性造影MRIでは2008年1月に発売となった肝細胞特異的造影剤であるGd-EOB-DTPAが主流となりつつある³⁾。

❖ 鑑別すべき疾患とそのポイント

- Bモードで肝細胞癌との鑑別が必要となる疾患には転移性肝腫瘍、肝細胞腺腫、肝血管腫、限局性結節性過形成 (focal nodular hyperplasia : FNH) などがあげられる。典型例では転移性肝腫瘍は腫瘍辺縁に厚い低エコー帯 (bull's eye)、血管腫では辺縁高エコー帯を認める。これらの疾患での内部エコーはさまざまである。Bモードを行い、肝癌の高危険群や超高危険群の患者で結節を認める場合、造影の追加や他のモダリティでの検査は必須となる。肝血管腫やFNHでは造影超音波により多くの症例で特徴的な所見をとらえることができ、CTやMRIが必要となることは少ない。肝血管腫では動脈相で腫瘍辺縁から中央に向かって濃染され始める。FNHではspoke-wheel pattern 中央から外側に向かってきわめて短時間に肝実質より濃染 (文献7より引用)。
- MRIやCTの造影により濃染する腫瘍には、肝血管腫、肝細胞腺腫、FNHなどがある。血管腫は遅延性濃染を示し、肝細胞腺腫は腫瘍内に血液や凝固壊死所見、そしてFNHでは中心性癍痕がみられることがある。血管腫は単純MRIで、T1で低信号、T2で著明な高信号を示し診断できることが多い。転移性肝癌では原発巣により血流の多寡は異なるが、ダイナミックCTの早期相で辺縁がリング状に濃染され、線維性成分の多い腫瘍では遅延性濃染を示すことが特徴である。EOB・プリモビスト[®]造影MRIでは転移性肝癌では肝機能が良好なため肝細胞造影相において明瞭な欠損像を示し、存在診断における感度は良い。

文献

- 1) 「第18回全国原発性肝癌追跡調査報告 (2004~2005)」(日本肝癌研究会肝癌追跡調査委員会), 日本肝癌研究会事務局, 2009
- 2) 「臨床・病理・原発性肝癌取り扱い規約2009年6月第5版補訂版」(日本肝癌研究会 編), 金原出版, 2009
- 3) 「肝癌診療マニュアル 第2版」(社団法人日本肝臓学会 編), 医学書院, 2010
- 4) 「USスگریーニング」(竹原靖明 監・編), 医学書院, 2008
- 5) Narita, M., Hatano, E., Arizono, S., et al.: Expression of OATP1B3 determines uptake of Gd-EOB-DTPA in hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol*, 44 (7) : 793-798, 2009
- 6) 「科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン2009年版」(日本肝臓学会 編), 金原出版, 2009
- 7) 「肝腫瘍の超音波診断基準 (案)」(日本超音波医学会用語・診断基準委員会「肝腫瘍の超音波診断基準(1988/11/30)の改訂」小委員会). *Jpn Med Ultrasonics*, 37 (2) : 157-166, 2010

【雜 誌】

Original Article

Transcatheter chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma and comparison of five staging systems

Tomokazu Kawaoka,¹ Hiroshi Aikata,¹ Shintaro Takaki,¹ Yoshimasa Hashimoto,¹ Yoshio Katamura,¹ Akira Hiramatsu,¹ Koji Waki,¹ Shoichi Takahashi,¹ Koji Kamada,² Mikiya Kitamoto,³ Toshio Nakanishi,⁴ Masaki Ishikawa,⁵ Masashi Hieda,⁵ Hideaki Kakizawa,⁵ Junko Tanaka⁶ and Kazuaki Chayama¹

¹Department of Medicine and Molecular Science, Division of Frontier Medical Science, Graduate School of Biomedical Science, Hiroshima University, Departments of Gastroenterology, ²Shobara Red Cross Hospital, and ³Hiroshima Prefectural Hospital, and ⁴Miyoshi Central Hospital, Miyoshi, ⁵Department of Radiology, Division of Medical Intelligence and Informatics, Programs for Applied Biomedicine, Graduate School of Biomedical Science, Hiroshima University, and ⁶Department of Epidemiology, Infectious Disease Control and Prevention, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University, Hiroshima, Japan

Aim: We compared the ability of five staging system to predict survival in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) treated with chemoembolization.

Methods: The study subjects were 214 patients with HCC treated with repeated chemoembolization alone using cisplatin and lipiodol. Predictors of survival were assessed by multivariate analysis. Before chemoembolization was carried out, the modified Japan Integrated Staging (m-JIS), Japan Integrated Staging (JIS score), Barcelona (BCLC) stage, Liver Cancer Study Group of Japan/Tumor–Node–Metastasis (LCSGJ/TNM) and Italian score (CLIP score) were checked. To validate the prognostic value of these staging systems, the survival curve was obtained and analyzed by the Kaplan–Meier method. Discriminatory ability and predictive power were compared using Akaike's information criterion (AIC) score and the likelihood ratio (LR) χ^2 .

Results: Overall survival was 1 year in 82.9%, 3 years in 39.9% and 5 years in 15.1%. Multivariate analysis identified more than 90% lipiodol accumulation (grade I) after the first chemoembolization ($P = 0.001$), absence of portal vein tumor thrombosis (PVTT) ($P < 0.001$) and liver damage A ($P = 0.012$) as independent determinants of survival. AIC score and the LR χ^2 showed superior predictive power of the m-JIS system in 95 patients with grade I accumulation of lipiodol after first chemoembolization.

Conclusion: The discriminate ability of the m-JIS score is substantially better than those of other staging systems and has better prognostic predictive power in patients with grade I accumulation of lipiodol after first chemoembolization.

Key words: hepatocellular carcinoma, chemoembolization, staging systems, cisplatin, Akaike's information criterion.

INTRODUCTION

HEPATOCELLULAR CARCINOMA (HCC) is one of the most common malignant tumors worldwide.^{1–5} Recent advances in imaging and treatment

modalities have resulted in a number of improvements in the prognosis of patients with HCC. Patients with small-size HCC, for example, are commonly treated by surgical resection and locoregional therapy such as percutaneous ethanol injection (PEI), microwave coagulation therapy (MCT), laser photocoagulation and radiofrequency ablation (RFA), and these treatments are often associated with satisfactory long-term prognosis.^{6–10} These locoregional therapies are not suitable in all patients, however, mainly due to the presence of large tumor size, multiple HCC tumors or a serious underlying chronic liver disorder. Aging can also prevent patients being treated by surgical resection or

Correspondence: Dr Hiroshi Aikata, Department of Medicine and Molecular Science, Division of Frontier Medical Science, Programs for Biomedical Research, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University, 1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima 734-8551, Japan. Email: aikata@hiroshima-u.ac.jp
Received 24 December 2009; revision 10 June 2010; accepted 29 June 2010.

liver transplantation, although senile patients have been found to have good underlying liver function.^{11,12} Though it is ideal if the senile patients can adjust to RFA, image screening might be necessary for that.¹³

Transcatheter arterial embolization was applied to most inoperable HCC using gelatin sponge particles and anticancer agents.¹⁴ Then, lipiodol (Lipiodol Ultrafluid; Laboratoire Guerbet, Aulnay-Sous-Bois, France) was introduced to enhance the therapeutic effect mainly in Japan, named transarterial chemoembolization.^{15–19} However, chemoembolization irrespective of presence of anticancer agent and lipiodol has been controversial in the prognosis in the 1990s.^{20,21} After 2000, chemoembolization produced survival benefits in two randomized controlled trials and meta-analyses.^{18,19,22,23} Chemoembolization is currently the mainstay of treatment for unresectable HCC worldwide.

As the prognostic prediction before treatment is important, various staging systems have been reported.^{24–28} While staging systems on resection and RFA were reported, only a few studies have compared staging systems in patients treated with repeated transarterial chemoembolization alone for HCC.^{29–34} We have been reporting on the results of chemoembolization that uses cisplatin.^{15,16} The aim of the present study was to identify which staging system shows superior predictive ability for outcome in a cohort of patients who underwent repeated transarterial chemoembolization using cisplatin and lipiodol. No study has compared staging systems in patients repeatedly treated with the same anticancer drug in transarterial chemoembolization.

METHODS

Patients

A TOTAL OF 214 patients with HCC treated with repeated chemoembolization at Hiroshima University Hospital from June 1983 to December 2008 were enrolled.

They were not treated with surgical resection, local ethanol injection, microwave coagulation or systemic chemotherapy. Treatment of all patients was followed by chemoembolization using cisplatin and lipiodol suspension throughout the study period. The study group consisted of 147 men and 67 women ranging in age from 42–92 years (median, 69 years). Of these, 172 patients (80%) were positive for hepatitis C virus and 15 (7%) for hepatitis B virus. One hundred and three patients (48%) were classified as having Child–Pugh class A disease and 108 (51%) as Child–Pugh class B

Table 1 Characteristics of 214 patients who underwent repeated transcatheter chemoembolization using cisplatin and lipiodol suspension for unresectable hepatocellular carcinoma

Age (years)†	69 (42–92)
Sex (M/F)	147/67
Etiology (HCV/HBV/HBV + HCV/others)	172/15/3/24
Child–Pugh class (A/B/C)	103/108/3
Liver damage (A/B/C)	88/107/19
Total bilirubin (mg/dL)†	1.0 (0.2–3.8)
Albumin (g/dL)†	3.6 (2.4–4.7)
Prothrombin time activity (%)	76 (30–130)
Indocyanine green retention rate	25.5 (3.6–72.3)
Tumor size (mm)†	33 (6–130)
Total number of tumors 1/2–3/>3	89/74/51
Portal vein tumor thrombus (presence/absence)	9/205
PS (0/1)	211/3
Tumor occupancy rates (<50, ≥50)	210/4
α-Fetoprotein (ng/mL)†	43.0 (5–35 610)
Des-γ-carboxy prothrombin (mAU/mL)†	167 (10–37 900)
Embolization (with/without)	96/118
Period of follow up (months)†	19 (1–158)

†Data are median (range).

HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; PS, performance status.

disease. The median total bilirubin level was 1.0 mg/dL, and median serum albumin was 3.6 g/dL. The median value of the maximum diameter of the main tumor was 33 mm (range, 6–130). Eighty-nine patients (41%) had a solitary tumor, 74 (35%) had two to three tumors and 51 (24%) had four or more tumors.

All subjects were analyzed by the modified Japan Integrated Staging (m-JIS),²⁸ Japan Integrated Staging (JIS score),²⁵ Barcelona (BCLC) stage,²⁷ Liver Cancer Study Group of Japan/Tumor–Node–Metastasis (LCSGJ/TNM)²⁴ and Italian score (CLIP score)²⁶ before chemoembolization.

Clinical characteristics of the study group are summarized in Table 1. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and written informed consent was obtained from all participating patients.

Methods

Preparation of chemotherapeutic agents

We used cisplatin (Randa; Nippon Kayaku, Tokyo, Japan) mixed with lipiodol from 1983 to December 2004. Cisplatin powder for clinical use was not available in Japan during this period. Because cisplatin solution, which was available, has poor affinity for lipiodol, we prepared cisplatin powder from the commercially avail-