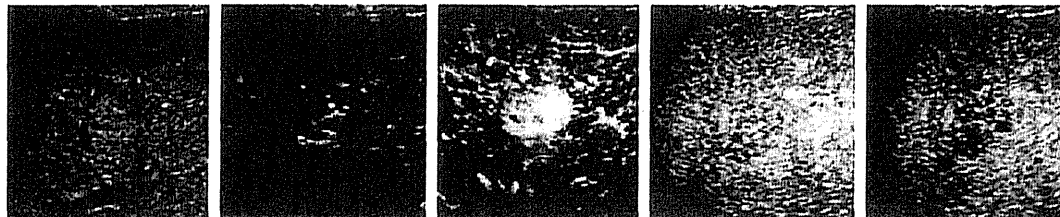


Table 3 造影超音波による質的診断

主分類	細分類	血管相 (vascular phase)		後血管相 (post vascular phase)	付加所見
		動脈 (優位) 相 (arterial [predominant] phase)	門脈 (優位) 相 (portal [predominant] phase)		
肝細胞癌	結節型 (2 cm 以下)	造影剤が流入する場合もあるが血管として描出される本数は少ない	肝実質と同程度もしくは低下して造影される	肝実質に比して軽度低下もしくは低下	動脈 (優位) 相で濃染しない症例もある
	結節型 (2 cm を越える)	バスケットパターン, 血管増生, 不整な流入血管 肝実質に比し強い濃染	肝実質に比し低下して造影される 非造影部位の存在	欠損もしくは不完全な欠損	後血管相で点状のシグナルが残存することあり
	塊状型	バスケットパターン, 血管増生, 不整な流入血管 肝実質に比し強く不均一な濃染	肝実質と低下して造影される 非造影部位が存在	欠損もしくは不完全な欠損 腫瘍の輪郭は不整	染影される腫瘍塞栓の描出されることあり
肝内胆管癌 (胆管細胞癌)		辺縁に血管影 辺縁のリング状濃染	腫瘍辺縁のリング状濃染 肝実質に比して低下して造影される	明瞭な欠損もしくは不完全な欠損	中央を突き抜ける線状の血管を認めることもある 全く染影されない場合もあり
転移性肝腫瘍		腫瘍内の点状の血管影, 辺縁のリング状濃染	腫瘍辺縁のリング状濃染 肝実質に比して低下して造影される	明瞭な欠損 腫瘍の輪郭は不正	血管増生のある転移性肝腫瘍は動脈 (優位) 相の所見は肝細胞癌に類似する
肝細胞腺腫		境界から中央に向かって細かな血管が流入する, 血管増生, 肝実質に比し軽度の濃染	肝実質に比し造影される	同等もしくは不完全な欠損	出血・壊死を伴う場合は非造影部位を生じる
肝血管腫		辺縁から中央に向かって濃染され始める. 辺縁が点状もしくは斑状に濃染される	辺縁が斑状に濃染される. 中央へ濃染が進み, 中心部は造影されないことが多い.	肝実質と同等, 一部造影されない場合有り (血栓, 線維化など)	小さなものでは急速に中央に向かって濃染される場合もある.
限局性結節性過形成 (FNH)		spoke-wheel pattern, 中央から外側に向かって極めて短時間に肝実質より濃染	肝実質より濃染 造影の低下する部分もある (中心瘢痕)	造影は肝実質と同等, 造影の低下する部分もある (中心瘢痕)	

参考図

肝細胞癌結節型 (2 cm 以下)



造影前

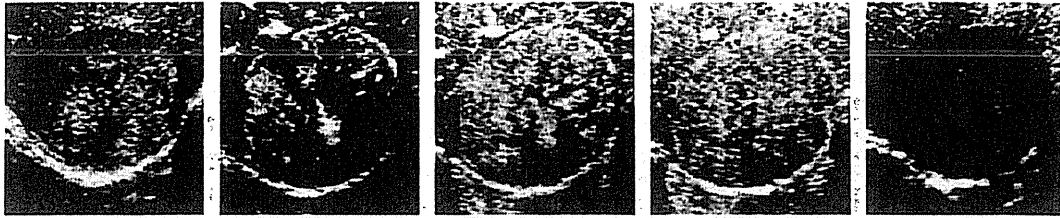
動脈優位相 (血管像) 動脈優位相 (灌流像)

門脈優位相

後血管相

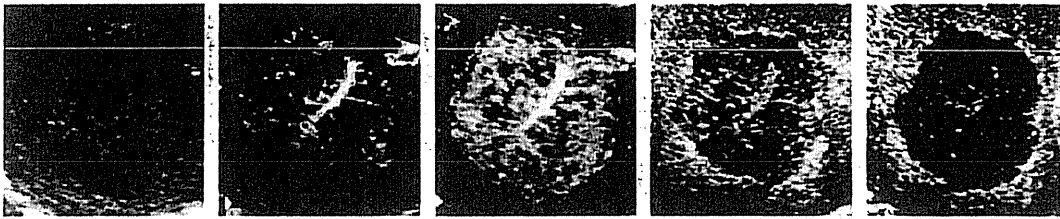
参考図

肝細胞癌結節型 (2 ㎝ を超える)



造影前 動脈優位相(血管像) 動脈優位相(灌流像) 門脈優位相 後血管相

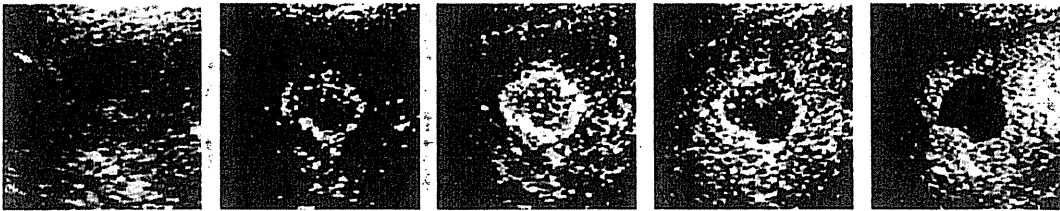
肝内胆管癌 (胆管細胞癌)



造影前 動脈優位相(血管像) 動脈優位相(灌流像) 門脈優位相 後血管相

参考図

転移性肝腫瘍 (胃癌)



造影前 動脈優位相(血管像) 動脈優位相(灌流像) 門脈優位相 後血管相

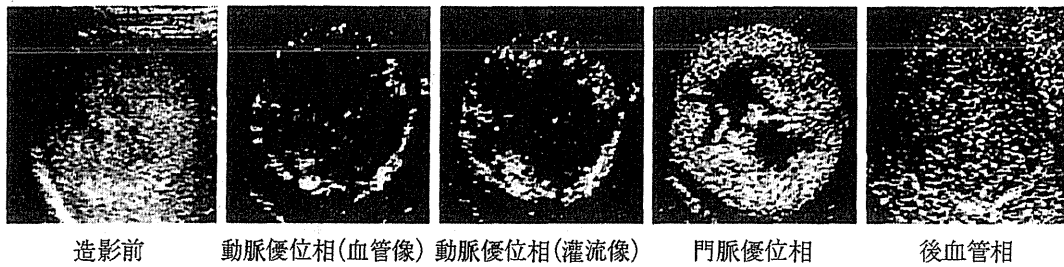
肝細胞腺腫



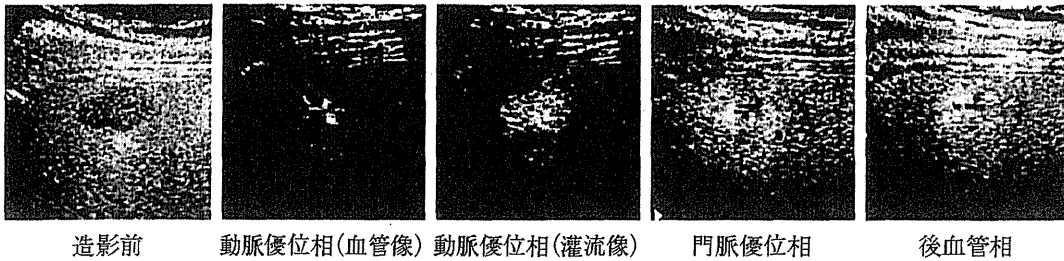
造影前 動脈優位相(血管像) 動脈優位相(灌流像) 門脈優位相 後血管相

参考図

肝血管腫



限局性結節性過形成 (⊗⊗⊗)



- る (defect reperfusion image)<sup>12)</sup>.
- 注6) 血管相の門脈(優位)相では一時高MIとして腫瘤内のbubbleを破壊して観察すると、腫瘤内の血流動態が再度観察可能となる(replenishment method)。ただし、動脈のみの血流ではない。
- 注7) 異型結節と肝細胞癌の鑑別においては他の画像を含めた総合評価で行うことが望ましい。

文 献

- 1) 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン作成に関する研究班 / 編. 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン 2005年版. 東京, 金原出版, 2005; p. 8-9.
- 2) Couinaud C. Labes et segments hépatiques. Note sur l'architecture anatomique et chirurgicale du foie. Presse Méd 1954;62:709-11.
- 3) Healey JE Jr, Schroy PC. Anatomy of the biliary ducts within the human liver: analysis of the prevailing pattern of branching and the major variations of biliary ducts. Arch Surg 1953;66:599-616.
- 4) 日本肝癌研究会 / 編. 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】. 東京, 金原出版, 2009; p. 17-18.
- 5) Tanaka S, Kitamura T, Fujita M, et al. Small Hepatocellular Carcinoma: Differentiation from adenomatous hyperplastic nodule with color Doppler flow imaging. Radiology 1992;182:161-5.
- 6) Kumada T, Nakano S, Toyoda H, et al. Assessment of tumor hemodynamics in small hepatocellular carcinoma: comparison of Doppler ultrasonography, angiography-assisted computed tomography, and pathological findings. Liver Int 2004;24:425-31.
- 7) Korenaga K, Korenaga M, Furukawa M, et al. Usefulness of Sonazoid® contrast-enhanced ultrasonography for hepatocellular carcinoma: comparison with pathological diagnosis and superparamagnetic iron oxide magnetic resonance images. J Gastroenterol 2009;44:733-41.
- 8) Moriyasu F, Itoh K. Efficacy of perflubutane microbubble-enhanced ultrasound in the characterization and detection of focal liver lesions: phase 3 multicenter clinical trial. AJR 2009;193:86-95.
- 9) Sasaki S, Iijima H, Moriyasu F, et al. Definition of contrast enhancement phases of the liver using a perfluorobased microbubble agent. Perflubutane microbubbles. Ultrasound in Med & Biol 2009;35:1819-27.
- 10) Watanabe R, Matsumura M, Munemasa T, et al. Mechanism of hepatic parenchyma-specific contrast of microbubble-based contrast agent for ultrasonography. Microscopic studies in rat liver. Invest Radiol 2007;42:643-51.
- 11) 小来田幸世, 今井康陽, 関康, ほか. Sonazoid 造影超音波検査における門脈内 Sonazoid 停滞時間に関する検討. 肝臓 2009;50:593-4.
- 12) 工藤正俊, 畑中絹世, 鄭浩柄, ほか. 肝細胞癌治療支援における Sonazoid 造影エコー方の新技術の提唱: Defect Reperfusion Imaging の有用性. 肝臓 2007;48:299-301.

&lt;原 著&gt;

## 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

多田 俊史<sup>1)</sup> 熊田 卓<sup>1)\*</sup> 豊田 秀徳<sup>1)</sup> 桐山 勢生<sup>1)</sup>  
竹島 賢治<sup>2)</sup> 小川 定信<sup>2)</sup> 乙部 克彦<sup>2)</sup> 中野 雅行<sup>3)</sup>

**要旨：**目的：肝細胞癌の画像診断において perfluorobutane 造影超音波と Gadolinium ethoxybenzyl diethlenetriaminepentaacetic acid；Gd-EOB-DTPA 造影 MRI (EOB 造影 MRI) の有用性について検討した。

**対象と方法：**対象は当院にて肝結節に対して血管造影下 CT を行い、同時期に造影超音波もしくは EOB 造影 MRI が施行された 207 例 321 結節である。方法は血管造影下 CT をゴールド・スタンダードとして典型的肝細胞癌 (199 例 313 結節) と非典型的肝腫瘍 (8 例 8 結節) に分類し、造影超音波、EOB 造影 MRI の所見について検討を行った。なお非典型的肝腫瘍は腫瘍生検例を対象とし、病理組織所見についても検討を行った。

**結果：**典型的肝細胞癌の検出は造影超音波後血管相で 85.1%，EOB 造影 MRI 肝細胞造影相で 98.3% であった。非典型的肝腫瘍は EOB 造影 MRI 肝細胞造影相で全例が低信号で検出されたが、造影超音波後血管相では 87.5% が等エコーであった。病理組織所見は全例が高分化型肝細胞癌であった。

**結論：**EOB 造影 MRI は肝細胞癌の検出に有用な検査方法であり、特に肝細胞造影相で検出された非典型的肝腫瘍は高分化型肝細胞癌の可能性が高いことが示唆された。

**索引用語：**肝細胞癌 perfluorobutane Gd-EOB-DTPA 造影超音波 MRI

### はじめに

肝細胞癌検出の画像診断スクリーニングには慢性肝炎・肝硬変の状態により 3~6 カ月ごとの超音波検査が推奨されている<sup>1)</sup>。超音波検査により肝に結節が検出された場合、造影 CT もしくは造影 MRI の追加検査が行われ、多血性のいわゆる典型的肝細胞癌と診断された場合は肝予備能や腫瘍の状態により治療方針を決定していく。一方、造影 CT や造影 MRI で典型的肝細胞癌の所見が認められない場合、非典型的肝腫瘍としてさらにオブシヨンの検査が施行される。オブシヨン検査

としてはこれまで侵襲的な血管造影下 CT や腫瘍生検などが行われてきたが、近年では perfluorobutane (ソナゾイド<sup>®</sup>) を用いた非侵襲的な造影超音波の有用性が報告され<sup>2)</sup>、さらに 2008 年 1 月より発売された Gd-EOB-DTPA (EOB・プリモビスト<sup>®</sup>) は早期肝細胞癌の存在診断に対する有用性も報告されており<sup>3,4)</sup>、肝細胞癌の画像診断はこれらの造影剤の出現により新たな展開の時期を迎えたといえる。

今回われわれは、血管造影下 CT を典型もしくは非典型 (腫瘍生検施行例) 的肝細胞癌診断のゴールド・スタンダードとし、Kupffer 細胞特異性超音波造影剤であるソナゾイド<sup>®</sup>と肝細胞特異性 MRI 造影剤である EOB・プリモビスト<sup>®</sup>の肝細胞癌診断における有用性を検討したので報告する。

1) 大垣市民病院消化器科

2) 大垣市民病院医療技術部診療検査科

3) 東京女子医科大学八千代医療センター病理診断科

\*Corresponding author: tkunada@he.miraine.jp

<受付日2009年9月8日><採択日2010年1月25日>

Table 1 Clinical characteristics of 207 patients with 321 nodules.

	Typical-HCC (n=199, 313 nodules)	Atypical-HCC (n=8, 8 nodules)	p value
Age (years) <sup>a</sup>	68.9 ± 7.3	70.6 ± 6.9	NS
Gender (male/female)	131/68	5/3	NS
Hepatitis viruses (B/C/B+C/non-B, non-C)	28/144/2/25	0/7/0/1	NS
Child-Pugh classification (A/B/C)	162/32/5	6/2/0	NS
Total Bilirubin (mg/dl) <sup>a</sup>	0.9 ± 0.5	1.1 ± 0.4	NS
Average tumor size (mm) <sup>a</sup>	28.8 ± 15.2	15.5 ± 3.5	0.0129

NS: not significant.

<sup>a</sup>Values are the mean ± SD.

### 対象と方法

対象は 2008 年 2 月から 2009 年 6 月の間に当院にて血管造影下 CT を行った 374 例のうち、同時期にソナゾイド<sup>®</sup>を用いた造影超音波もしくは EOB・プリモビスト<sup>®</sup>造影 MRI (以下、EOB 造影 MRI) が施行された典型的肝細胞癌症例もしくは肝細胞癌疑い (非典型的肝腫瘍) 症例の 207 例 321 結節である。なお、すべての画像検査は 2 カ月以内に施行され、肝内に結節が多発する場合は、同一肝内に 3 結節以内の症例を対象とし、非典型的肝腫瘍は腫瘍生検が行われた症例を対象とした。

患者・腫瘍背景は Table 1 の通りであり、典型的肝細胞癌と非典型的肝腫瘍において腫瘍径において有意差が認められた。

使用装置および撮像方法は以下の通りである。

X 線 CT 装置は東芝社製 X vision Real (IVR-CT/Angio system) を使用し、CT during arterial portography (以下、CTAP) は造影剤 70 ml を 2 ml/秒で注入し、造影開始 30 秒後より 1 相をスライス厚 7 mm で撮像。CT during hepatic arteriography (以下、CTHA) は造影剤 25 ml を 1.2 ml/秒で注入し、造影開始 10 秒後と 50 秒後より各 1 相をスライス厚 7 mm で撮像した。CTAP は周囲肝実質と比較して低吸収、等吸収、高吸収、CTHA は造影開始 10 秒後に周囲肝実質より血流の増加が認められるものを高吸収とし、等吸収そして低吸収と分類した。

超音波装置は東芝社製 Aplio XG を使用し、ソナゾイド<sup>®</sup>は以前のわれわれの検討<sup>6)</sup>から推奨量の半量である 0.0075 ml/kg をボーラス注入し 15 秒から 60 秒までを血管相、10 分後を後血管相として撮像した。それぞれの

時相は、血管相では周囲肝実質より血流の増加が認められるものを hyper、同等を iso、低下を hypo、また後血管相はそれぞれ等エコー、低エコー、欠損に分類した。なお後血管相ではソナゾイド<sup>®</sup>の輝度は確認できるが周囲肝よりもエコーレベルが低いものを低エコーとし、ソナゾイド<sup>®</sup>の輝度が全く認められないものを欠損とした。

MRI 装置は PHILIPS 社製 Achieva 1.5T Nova を使用した。EOB・プリモビスト<sup>®</sup>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 BolusTrak 法を用い、腹部大動脈の濃染を確認後とし、肝細胞造影相は 15 分後に撮像した。Dynamic-study の動脈相で濃染が認められるものと、濃染が認められないものに分類し、肝細胞造影相では周囲肝実質と比較して低信号、等信号、高信号と分類した。検討項目は以下の 2 項目である。

① CTAP で低吸収かつ CTHA で高吸収が認められた典型的肝細胞癌 199 例 313 結節における造影超音波所見と EOB 造影 MRI 所見の対比を検討した。

② CTAP で低吸収ないし等吸収かつ CTHA で高吸収が認められず、腫瘍生検が施行された非典型的肝腫瘍 8 例 8 結節の MRI T1 強調像所見、EOB 造影 MRI 肝細胞造影相所見、B モード超音波所見、造影超音波所見、CTAP と CTHA 所見および病理組織所見の対比を検討

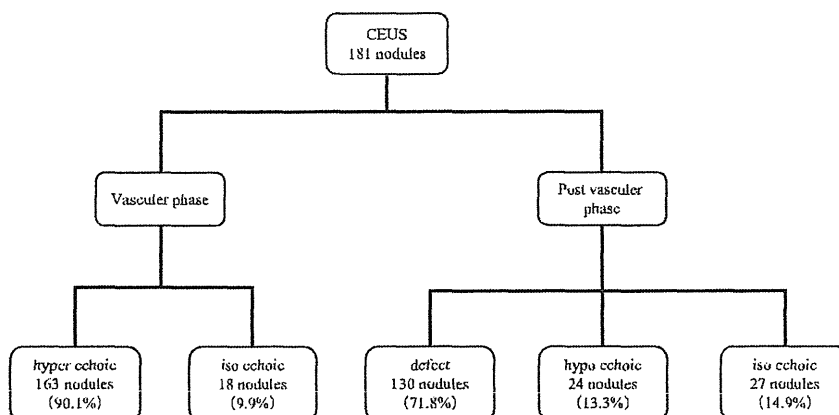


Fig. 1 Findings of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) with perfluorobutane for patients with hepatocellular carcinoma with typical imaging features on CTAP/CTHA. Detectability on the post-vascular phase, seen as a defect or hypo echogenic nodule, was 85.1%.

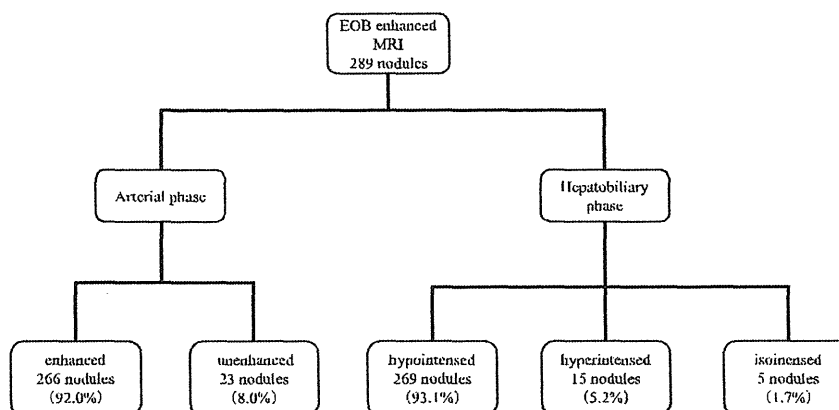


Fig. 2 Findings of enhanced MRI with Gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid for patients with hepatocellular carcinoma with typical imaging findings on CTAP/CTHA. Detectability on the hepatobiliary phase, seen as a hypo- or hyper-intensity nodule, was 98.3%.

した。

統計は  $t$  検定, Fisher の直接確立検定もしくは  $X^2$  検定を用い,  $P < 0.05$  を統計学的に有意差ありと判定した。

## 結 果

### ①検討項目 1

造影超音波が施行されたのは 136 例 181 結節で, 血管相で hyper は 163 結節 (90.1%) で残り 18 結節 (9.9%) は iso であった。後血管相では欠損が 130 結節 (71.8%), 低エコーが 24 結節 (13.3%), 等エコーが 27 結節 (14.9%)

であった (Fig.1)。EOB 造影 MRI が施行されたのは 160 例 289 結節で, 動脈相で濃染が認められたものは 266 結節 (92.0%) で, 残り 23 結節 (8.0%) は濃染が認められなかった。肝細胞造影相では低信号が 269 結節 (93.1%), 高信号が 15 結節 (5.2%), 等信号が 5 結節 (1.7%) であった (Fig.2)。なお肝細胞造影相で等信号であった 5 結節はすべて造影超音波が施行されており, 血管相では 5 結節とも hyper であり, さらに後血管相では 4 結節が欠損で 1 結節が低エコーであった。

なお腫瘍径は造影超音波施行結節が  $26.8 \pm 12.9$  mm, EOB 造影 MRI 施行結節が  $28.5 \pm 14.9$  mm で,  $p = 0.2832$

**Table 2** Findings on each imaging modality and by pathology for HCC lesions lacking the typical imaging findings on CTAP/CTHA.

Case	Segment	Size (mm)	MRI T1WI	EOB MRI Hepatobiliary phase	B-mode US	CEUS Vascular phase	CEUS Post vascular phase	CTAP	CTHA	Pathologic features
Case 1	S5	17	hyper	hypo	hypo	hypo	iso	iso	low	w-d HCC
Case 2	S6	14	iso	hypo	bright loop	hyper	iso	iso	low	w-d HCC
Case 3	S7	10	iso	hypo	bright loop	hyper	hypo	low	iso	w-d HCC
Case 4	S3	18	hypo	hypo	hypo	hypo	iso	low	low	w-d HCC
Case 5	S5	12	iso	hypo	hypo	hypo	iso	iso	iso	w-d HCC
Case 6	S6	17	hyper	hypo	hypo	hypo	iso	iso	iso	w-d HCC
Case 7	S6	15	hyper	hypo	hyper	hypo	iso	iso	low	w-d HCC
Case 8	S7	21	hyper	hypo	hypo	hypo	iso	low	low	w-d HCC

w-d HCC: well-differentiated HCC

と有意差は認められなかった。

## ②検討項目 2 (Table 2)

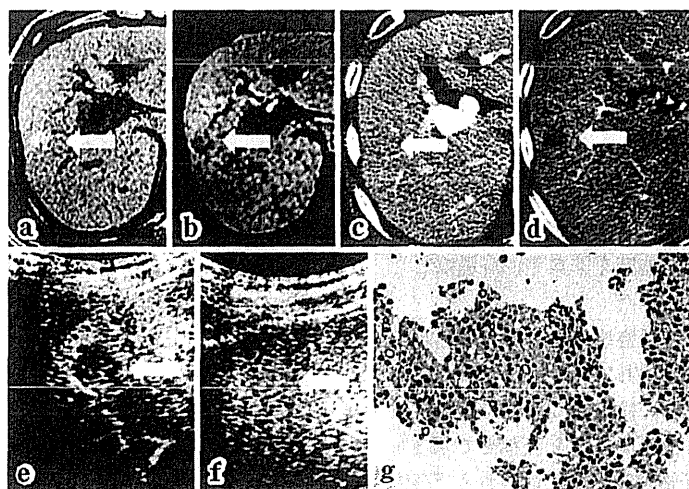
8 結節の平均腫瘍径は  $15.5 \pm 3.5$  mm であった。腫瘍生検の結果は 8 結節すべてが高分化型肝細胞癌であった。MRI T1 強調像は高信号が 4 結節、等信号が 3 結節、低信号が 1 結節であり、EOB 造影 MRI の肝細胞造影相は 8 結節すべてが低信号を呈した。B モード超音波は高エコーが 1 結節、bright loop が 2 結節、低エコーが 5 結節であった。また造影超音波の血管相では hyper が 2 結節、hypo が 6 結節であった。さらに後血管相では 1 結節の低エコーを除きすべて等エコーであった。CTAP では 3 結節が低吸収で 5 結節が等吸収であり、CTHA では 5 結節が低吸収、3 結節が等吸収であった。症例として Case 1 (Fig. 3), Case 2 (Fig. 4) を提示する。

## 考 察

肝細胞癌の診断は、ここ 20 数年間で各種画像診断と病理学的対比により多くのことが解明され、その病態は血流と密接に関連していることが証明された<sup>6)~8)</sup>。さらに肝細胞癌のうち悪性度が進行したものでは Kupffer 細胞数が変動していることが報告された<sup>9)10)</sup>。この Kupffer 細胞数の多寡は超常磁性酸化鉄 (super paramagnetic iron oxides: SPIO) MRI 検査および今回の検討で用いたソナゾイド<sup>®</sup>により診断が可能となった<sup>2)</sup>。すなわち肝細胞癌の生物学的悪性度が血流診断のみならず Kupffer 細胞数という面からも可能となった。加えてソナゾイド<sup>®</sup>は血管相において肝腫瘍の血流の多寡も診断でき、リアル性に富み身体的負担が少ない面からみて

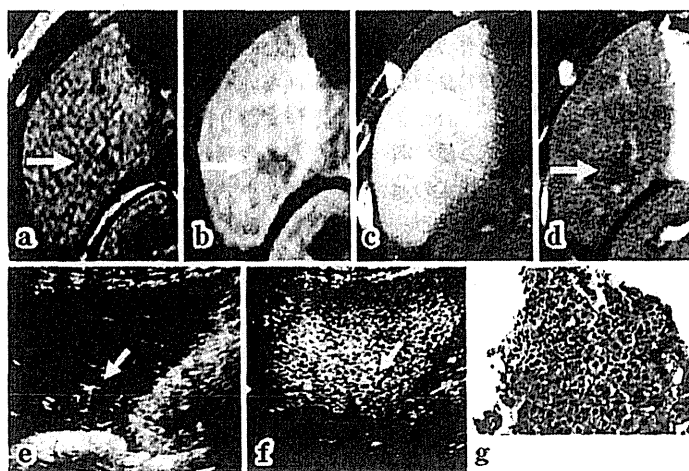
も肝細胞癌の画像診断において非常に有用な検査法といえる<sup>11)</sup>。さらに新しい MRI 造影剤である EOB・プリモビスト<sup>®</sup>は胆汁産生能を持つ正常の肝細胞内に特異的に取り込まれる造影剤で、肝細胞から胆汁中に排泄され、T1 短縮効果を有する常磁性の陽性造影剤である。肝細胞内への取り込みそして毛細胆管への排泄の機序は完全には明らかになっていないが OATP1 (organic anion transporter) や MRP2 (multidrug resistance-associated protein 2) などの関与が考えられている<sup>12)13)</sup>。EOB 造影 MRI では動脈相で肝腫瘍の血流の多寡が診断でき、さらに門脈相以降では EOB・プリモビスト<sup>®</sup>が次第に肝細胞に取り込まれてゆくために、投与 20 分後の肝細胞造影相では高い肝/腫瘍コントラストが認められる。一般的に肝細胞癌の場合、肝細胞造影相にて低信号となるが<sup>14)</sup>、胆汁産生能を持ついわゆる“green hepatoma”や偽腺管構造が存在する場合は高信号となることが報告されている<sup>15)16)</sup>。この EOB・プリモビスト<sup>®</sup>登場により肝細胞癌の診断は血流および Kupffer 細胞数に関する診断に加え、肝細胞内への EOB・プリモビスト<sup>®</sup>の取り込み能に関しても診断が可能となり、まさしく肝細胞癌の画像診断は新たな局面を迎えたといえる。

肝細胞癌の血流動態を評価する画像検査としては造影 CT、ガドリニウムを用いた造影 MRI、血管造影などが挙げられるが、特に血管造影下 CT は侵襲的ではあるが典型的肝細胞癌では CTAP による門脈血流欠損像に基づく存在診断とそれに続く CTHA による門脈血流欠損部位の濃染による質的診断を可能とし、肝細胞癌に対する画像診断のゴールド・スタンダードとされてき



**Fig. 3** Case 1, well-differentiated HCC measuring 17 mm in diameter.

- (a) The nodule was visualized as a faintly hyperintense nodule on T1-weighted MRI (arrow).  
 (b) The nodule was identified as a hypointense nodule on the hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA enhanced MRI (arrow).  
 (c) The nodule was depicted as an isodense nodule on CTAP (arrow).  
 (d) The nodule was seen as a low-density nodule on CTHA (arrow).  
 (e) The nodule was visualized as a hypo-echogenic nodule on the vascular phase of CEUS (arrow).  
 (f) The nodule was observed as an iso-echogenic nodule on the post-vascular phase of CEUS (arrow).  
 (g) Liver tissue fragments demonstrated a dense population of small cells with an increased N/C ratio and low nuclear roundness. This sample was diagnosed as a well-differentiated hepatocellular carcinoma.



**Fig. 4** Case 2, well-differentiated HCC measuring 14 mm in diameter.

- (a) The nodule was visualized as an isointense nodule by T1-weighted MRI (arrow).  
 (b) The nodule was seen as a hypointense nodule on the hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA enhanced MRI (arrow).  
 (c) The nodule was identified as an isodense nodule on CTAP (arrow).  
 (d) The nodule was depicted as a low-density nodule on CTHA (arrow).  
 (e) The nodule was visualized as a partially hyper-echogenic nodule on the vascular phase of CEUS (arrow).  
 (f) The nodule was seen as an iso-echogenic nodule on the post-vascular phase of CEUS (arrow).  
 (g) A tissue fragment was composed of areas of small and large cells. In small cells area, fibrotic tissue with inflammatory cells was seen in peripheral regions. This sample was diagnosed as a well-differentiated hepatocellular carcinoma.



た。一方、早期肝細胞癌を含む非典型的肝腫瘍では CTAP で低いし等吸収、CTHA でも低いし等吸収を呈する 경우가多く典型的肝細胞癌像とは対照的である<sup>17)</sup>。今回の検討でも血管造影下 CT をゴールド・スタンダードとし、CTAP で低吸収かつ CTHA で高吸収が認められた場合を典型的肝細胞癌とした。さらに CTAP で低吸収ないし等吸収かつ CTHA で高吸収が認められない結節、すなわち非多血性の肝結節を非典型的肝腫瘍としてそれぞれを検討の対象とした。

今回の検討では典型的肝細胞癌に対しては造影超音波、EOB 造影 MRI とも動脈相にて 90% 以上に多血性の所見が認められた。さらに検出能に関しては造影超音波後血管相で欠損および低エコーを合わせて 85.1% であり、EOB 造影 MRI 肝細胞造影相では低および高信号を合わせて 98.3% となり、特に EOB 造影 MRI は血管造影下 CT とほぼ同等の検出能が認められ、肝細胞癌検出に関しては非常に有用な低侵襲的検査法と考えられた。ただし今回の検討では造影超音波施行結節と EOB 造影 MRI 施行結節の腫瘍径に有意差は認められないものの、対象結節数が異なっていることに検討の限界があると考えられる。また造影超音波後血管相の評価を造影剤注入 10 分後としており、さらに遅い時間で評価した場合には検出能が増加する可能性も考えられた。加えて、EOB 造影 MRI 肝細胞造影相は肝細胞内への EOB・プリモビスト<sup>®</sup>の取り込み能を、造影超音波後血管相では Kupffer 細胞数の多寡をみており、同じ典型的肝細胞癌でも検査対象が異なることを確認しておく必要がある。特に EOB・プリモビスト<sup>®</sup>の取り込み能に関しては Narita ら<sup>18)</sup>の報告の通り肝細胞癌の分化度の進行や胆汁産生能よりも OATP1 B3 などのトランスポーターの活性の関与が大きいとされており、血管造影下 CT にて典型的肝細胞癌と診断された肝結節でも EOB 造影 MRI 肝細胞造影相で低信号とならない結節が存在したことが考えられた。

続いて CTHA で等～乏血性と診断された非典型的肝腫瘍の場合、腫瘍生検で全例が高分化型肝細胞癌であり、MRI T1 強調像で 50% が高信号で、さらに EOB 造影 MRI の肝細胞造影相は全例が低信号を呈し検出可能であった。CTAP で 62.5% が等吸収で 37.5% が低吸収すなわち門脈血流低下の所見が認められた。B モード超音波では 62.5% が低エコーで、37.5% に高エコーもしくは bright loop の所見が認められ、脂肪成分の存在が考えられた。造影超音波血管相では多血性の所見が 25%、乏血性の所見が 75% 認められたが、後血管相で

は 8 結節中 1 結節 (12.5%) のみが検出されただけであり、高分化型肝細胞癌の検出能に関しては EOB 造影 MRI 肝細胞造影相が非常に有能な検査法であることが示唆された。なお Case 3 のように CTHA で非多血性と診断され、多血性の所見が造影超音波血管相で認められた症例が存在したのは、おそらく両者の時間・空間分解能の差によるものと考えられた。さらに Case 2 は造影超音波血管相で不均一な濃染が認められ、高分化型肝細胞癌の脱分化の所見がとらえられていた可能性が考えられた。

組織学的に早期の高分化型肝細胞癌と診断されるものの中には、血行動態に変化のないものや、Kupffer 細胞機能が維持されるものがある<sup>19)</sup>。そのため結節内血流からみれば CTAP で周囲肝に比べ等～やや低吸収 (門脈血流同等～やや低下) あるいは一部低吸収 (門脈血流一部欠損)、CTHA で周囲肝と比較して低～等吸収 (動脈血流低下～同等) あるいは一部高吸収 (動脈血流一部増加) として認められ、また Kupffer 細胞機能からみればソナゾイド<sup>®</sup>造影後血管相において等エコーとして認められる<sup>20)</sup>。これらの結節は超音波検査や単純 CT・MRI、造影平衡相でのわずかな吸収値・信号値の変化から発見されるが、画像診断上は肝細胞癌の診断には至らないことも多いとされている。EOB・プリモビスト<sup>®</sup>はこれらの検査とは全く異なった生物学的特性を画像化しているため、血行動態や Kupffer 機能に変化がみられない結節でも検出できる可能性を持つことが報告されており<sup>4)</sup>、今回の検討も同様の結果が認められた。ただし今回の検討では非典型例では典型例に比べて腫瘍径が小さく、各画像検査所見に影響を及ぼした可能性もある。

一般的に CTHA で非多血性肝細胞結節と診断された場合、鑑別には高分化型肝細胞癌をはじめ前癌・境界病変などが含まれる<sup>17)</sup>が、さらに腫瘍生検や他の画像所見を総合してその診断をすすめることが重要であると考えられた。今回の検討では腫瘍生検が施行された非典型的肝腫瘍は全例が EOB 造影 MRI 肝細胞造影相で検出され、かつ高分化型肝細胞癌であった。そのため EOB 造影 MRI 肝細胞造影相で検出された肝結節は、動脈相で多血性の所見が認められていなくても造影超音波所見、患者の状態や肝予備能などを考慮して治療方針を決定していくことが重要であると考えられた。また経過観察する場合には、将来的に結節に多血性の変化が生じる可能性があるため、厳重な follow up が必要と考えられた。

## 結 語

EOB 造影 MRI は肝細胞癌および非典型的肝腫瘍の検出に非常に有用な検査方法と考えられた。特に EOB 造影 MRI 肝細胞造影相で検出された非典型的肝腫瘍は高分化肝細胞癌の可能性が高く、造影超音波所見や肝予備能などを総合的に判断して治療方針を決定していくことが重要であると考えられた。

## 文 献

- 1) 幕内正敏. 肝細胞癌サーベイランスアルゴリズム (図 1) の解説. 「科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン」科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン作成に関する研究班編, 金原出版, 東京, 2005, p8—9
- 2) Korenaga K, Korenaga M, Furukawa M, et al. Usefulness of Sonazoid contrast-enhanced ultrasonography for hepatocellular carcinoma: comparison with pathological diagnosis and superparamagnetic iron oxide magnetic resonance images. *J Gastroenterol* 2009; 44: 733—741
- 3) 泉 並木, 佐藤光明, 土谷 薫. 早期肝細胞癌の診断に EOB・プリモビストをいかに用いるか. *日獨医報* 2009; 54: 94—103
- 4) 北村敬利, 市川智章, 大友 邦, 他. Gd-EOB-DTPA MRI による早期肝細胞癌と前癌病変の鑑別. *消化器画像* 2006; 8: 44—50
- 5) 竹島賢治, 乙部克彦, 高橋健一, 他. 肝腫瘍性病変の質的診断におけるソナゾイドの有用性. *Rad Fan* 2007; 5: 74—78
- 6) Matsui O, Kadota M, Kameyama T, et al. Benign and malignant nodules in cirrhotic livers: distinction based on blood supply. *Radiology* 1991; 178: 493—497
- 7) Hayashi M, Matsui O, Ueda K, et al. Correlation between the blood supply and grade of malignancy of hepatocellular nodules associated with liver cirrhosis: evaluation by CT during intraarterial injection of contrast medium. *AJR* 1999; 172: 969—976
- 8) Ueda K, Terada T, Nakamura Y, et al. Vascular supply in adenomatous hyperplasia of the liver and hepatocellular carcinoma: a morphometric study. *Hum Pathol* 1992; 23: 619—626
- 9) Asahina Y, Izumi N, Uchiyama M, et al. Assessment of Kupffer cells by ferroxides-enhanced MR imaging is beneficial for diagnosis of hepatocellular carcinoma: comparison of pathological diagnosis and perfusion pattern assessed by CT hepatic arteriography and CT arteriportography. *Hepatol Res* 2003; 27: 196—204
- 10) Imai Y, Murakami T, Yoshida S, et al. Superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance images of hepatocellular carcinoma: correlation with histological grading. *Hepatology* 2000; 32: 205—212
- 11) 飯島尋子. 肝疾患の造影超音波診断. *肝臓* 2009; 50: 105—121
- 12) Pascolo L, Cupelli F, Anelli PL, et al. Molecular mechanisms for the hepatic uptake of magnetic resonance imaging contrast agents. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257: 746—752
- 13) Pascolo L, Petrovic S, Cupelli F, et al. Abc protein transport of MRI contrast agents in canalicular rat liver plasma vesicles and yeast vacuoles. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 282: 60—66
- 14) Jung G, Breuer J, Poll LW, et al. Imaging characteristics of hepatocellular carcinoma using the hepatobiliary contrast agent Gd-EOB-DTPA. *Acta Radiol* 2006; 47: 15—23
- 15) 谷本伸弘, 上野彰久. 代表的な肝腫瘍性病変の EOB・プリモビスト造影 MR 画像. *日獨医報* 2009; 54: 66—79
- 16) Saito K, Kotake F, Ito N, et al. Gd-EOB-DTPA enhanced MRI for hepatocellular carcinoma: Quantitative evaluation of tumor enhancement in hepatobiliary phase. *Magn Reson Me Sci* 2005; 4: 1—9
- 17) 南麻紀子, 松井 修. 肝癌の多段階発癌の CTHA/CTAP による描出. *肝胆膵画像* 2009; 11: 11—16
- 18) Narita M, Hatano E, Arizono S, et al. Expression of OATP1B3 determines uptake of Gd-EOB-DTPA in hepatocellular carcinoma. *J gastroenterol* 2009; 44: 793—798
- 19) 工藤正俊, 泉 並木. 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. 「肝臓診療マニュアル」日本肝臓学会編, 医学書院, 東京, 2007, p50—52
- 20) 松井 修, 工藤正俊, 高安賢一, 他. 早期肝癌の画像的特徴. 「肝臓診療マニュアル」日本肝臓学会編, 医学書院, 東京, 2007, p44—46

## Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma by Contrast-Enhanced Ultrasound with Perfluorobutane and Enhanced Magnetic Resonance Imaging with Gd-EOB-DTPA

Toshifumi Tada<sup>1)</sup>, Takashi Kumada<sup>1)\*</sup>, Hidenori Toyoda<sup>1)</sup>, Seiki Kiriyama<sup>1)</sup>,  
Kenji Takeshima<sup>2)</sup>, Sadanobu Ogawa<sup>2)</sup>, Katsuhiko Otobe<sup>3)</sup>, Masayuki Nakano<sup>3)</sup>

**Aim** : We evaluated the usefulness for the diagnosis of hepatocellular carcinoma (HCC) of a contrast-enhanced ultrasound (CEUS) method using a Kupffer cell-specific contrast agent, perfluorobutane, as well as enhanced magnetic resonance imaging (MRI) using a hepatocyte-specific contrast agent, gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid (Gd-EOB-DTPA).

**Materials and methods** : We analyzed the results of enhanced MRI with Gd-EOB-DTPA and/or CEUS with perfluorobutane in the examination of 338 HCC nodules in 217 patients that were also studied by computed tomography (CT) during arterial portography (CTAP) and during hepatic arteriography (CTHA). A diagnosis of HCC was confirmed for 313 nodules in 199 patients by the presence of typical findings for HCC on CTAP and CTHA. For eight additional nodules in eight patients without the typical imaging findings on CTAP/CTHA, HCC was confirmed by the pathologic findings of the biopsied specimen.

**Result** : Three hundred fourteen patients underwent enhanced MRI with Gd-EOB-DTPA, while 206 patients underwent CEUS with perfluorobutane. For liver nodules possessing the typical imaging findings of HCC, 284 of 289 nodules (98.3%) were detected as hypo- or hyperintense nodule on the hepatobiliary phase of enhanced MRI with Gd-EOB-DTPA, and 154 of 181 nodules (85.1%) were detected as a defect or low-echogenic nodule on the post-vascular phase of CEUS with perfluorobutane. For HCC nodules lacking the typical imaging findings, all eight nodules were detected on the hepatobiliary phase of enhanced MRI with Gd-EOB-DTPA as hypointense nodules. In contrast, only one of the eight nodules (12.5%) could be detected on the post-vascular phase of CEUS with perfluorobutane. All eight nodules were confirmed to be well-differentiated HCC by histopathological examination.

**Conclusions** : Enhanced MRI with Gd-EOB-DTPA is an excellent imaging modality to detect HCC and is superior to CEUS with perfluorobutane. This imaging modality can detect well-differentiated HCC, even those lesions lacking the typical imaging findings. This method may not detect a subset of HCC with typical imaging findings, however, making the combination of different imaging modalities is important in diagnosis.

**Key words**: hepatocellular carcinoma    perfluorobutane    Gd-EOB-DTPA  
contrast-enhanced ultrasound    magnetic resonance imaging

*Kanzo* 2010; 51: 99–106

1) Department of Gastroenterology, Ogaki Municipal Hospital, Gifu, Japan

2) Department of Clinical Research, Ogaki Municipal Hospital, Gifu, Japan

3) Department of Pathology, Tokyo Women's Medical University Yachiyo Medical Center, Chiba, Japan

\*Corresponding author: tkumada@he.mirai.ne.jp



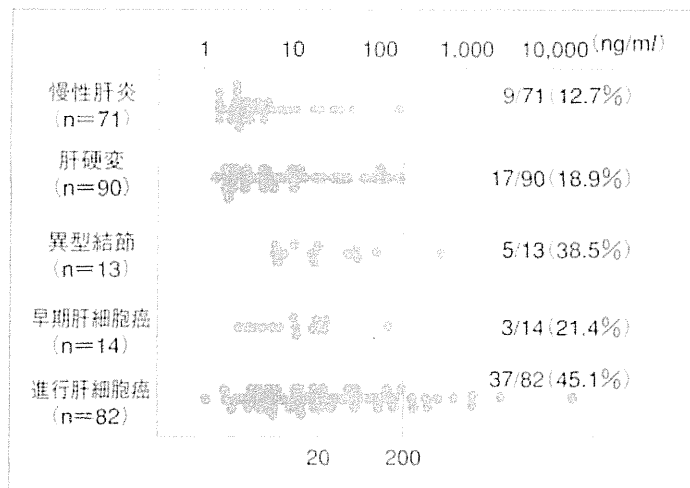


図1 慢性肝疾患における AFP

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ほか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<sup>1)</sup>。

## II. AFP-L3 分画

### 背景と目的

- AFP-L3 分画は小肝細胞癌での陽性率は低いがきわめて特異性の高いマーカーである。
- 最近、高感度 AFP-L3 分画の測定が可能となり、とくに AFP が低値例での有用性が期待される。

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

変化の一つをとらえたものである。カットオフ値は 10% を採用することが多く<sup>1)</sup>、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%, 特異度 99.4% であった(図 2)。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<sup>2)</sup>。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<sup>1)</sup>。

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 分画の測定はとくに 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。

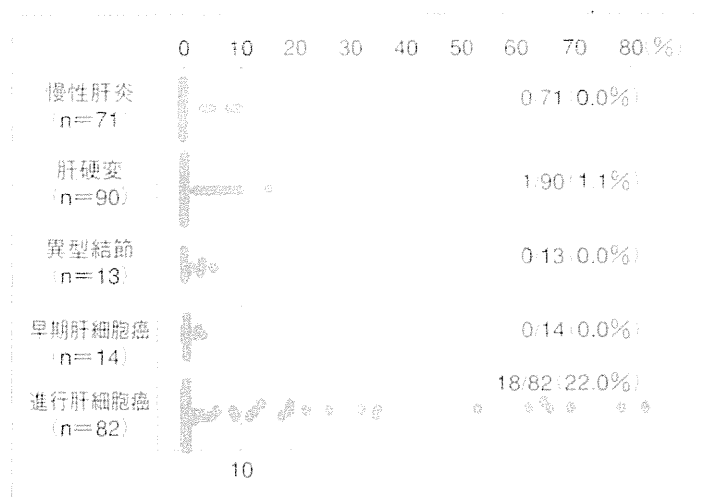


図2 慢性肝疾患における AFP-L3 分画

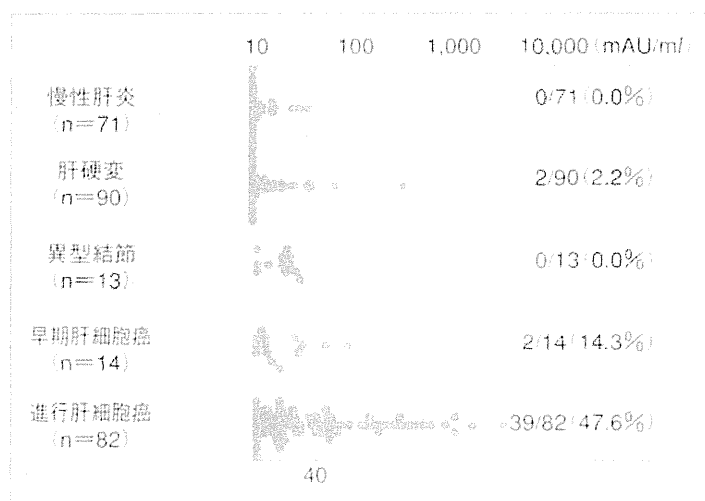


図3 慢性肝疾患における PIVKA-II

### Ⅲ. PIVKA-II

- PIVKA-IIは三つの腫瘍マーカーのなかでもっとも小肝細胞癌で陽性率が高く、特異度も高い。ただし、ワルファリンやセフェム系抗生物質を投与されたときに上昇することがあり、その解釈には注意を要する。

PIVKA-IIは des- $\gamma$ -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3)。単独の陽性率は三つの腫瘍マーカーのうちでもっとも高く、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いえない。なお、PIVKA-IIは黄疸が長期続いてビタミンK欠乏をきたしたとき(閉塞性黄疸、肝内胆汁うっ滞など)やピ

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)を投与されたときに上昇することがあり、その解釈には注意を要する。

#### IV. 腫瘍マーカーの組み合わせによる診断の有用性

分類の要点

- 腫瘍マーカーは組み合わせによる評価が推奨される。

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もしくは認められないため、組み合わせた測定が勧められる<sup>4)</sup>。3 cm 以下の肝細胞癌での組み合わせ診断の結果を表 1 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% ともとも良好であった。

なお前述の高感度 AFP-L3 分画では AFP が 20 ng/m/ 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。

#### V. 悪性度評価

分類の要点

- AFP での Stage I と II を除き、各腫瘍マーカーの陽性率は進行とともに上昇した。

図 4 に AFP、AFP-L3 分画、PIVKA-II の同時測定を行った肝細胞癌 712 例の進行度別の各腫瘍マーカーの陽性率を示した。AFP での Stage I と II を除き各腫瘍マーカーの陽性率は進行とともに上昇した。

腫瘍マーカーは肝細胞癌の生物学的悪性度の評価にも適している。肝切除例に対する病理学的検討では浸潤性発育、被膜浸潤、隔壁形成、門脈侵襲、肝静脈侵襲を有する例で有意に AFP-L3 分画陽性の癌が多かった<sup>7)</sup>(表 2)、また被膜浸潤、隔壁形成、門脈侵襲、肝静脈侵襲、肝内転移を有する例で有意に PIVKA-II 高値の癌が多かった(表 3)。

表 1 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 <sup>*</sup>	67.8%	70.7%	78.9%	68.1%	74.8%	80.0%
感度 <sup>**</sup>	41.7%	18.8%	42.7%	42.7%	63.5%	46.9%
特異度 <sup>**</sup>	82.2%	99.4%	98.9%	82.2%	81.0%	98.3%
PPV <sup>**</sup>	46.3%	74.7%	95.3%	56.9%	64.9%	93.8%
NPV <sup>**</sup>	71.9%	69.5%	75.8%	72.2%	80.1%	77.0%

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

<sup>\*</sup> : Overall accuracy : TP+TN / TP+FP+TN+FN, <sup>\*\*</sup> : Sensitivity : TP / TP+FN

<sup>\*\*</sup> : Specificity : TN / FP+TN, <sup>\*\*</sup> : Positive predictive value : TP / TP+FP

<sup>\*\*</sup> : Negative predictive value : TN / FN+TN

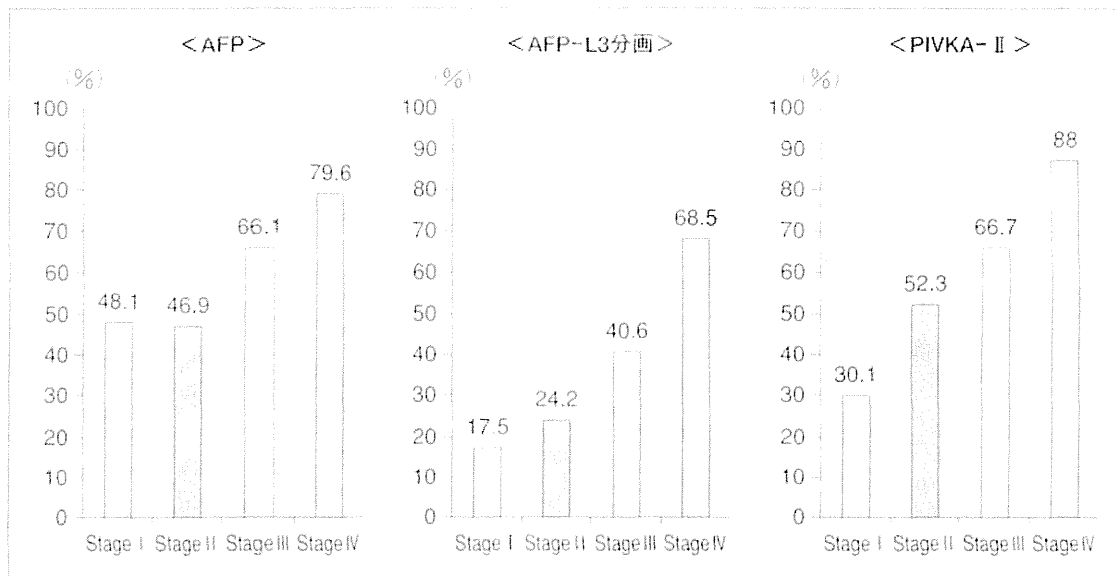


図 1 肝細胞癌の進行度と陽性率 (n = 712)

表 2 AFP-L3 分画と組織学的所見 (n = 111)

	AFP-L3 分画陽性 (≥10%) (n=33)	AFP-L3 分画陰性 (<10%) (n=78)	p value
発育様式 (膨張性/浸潤性)	27/6	76/2	0.0122
被膜形成 (+/-)	16/17	43/35	NS*
被膜浸潤 (+/-)	6/27	4/74	0.0295
隔壁形成 (+/-)	18/15	25/53	0.0444
門脈侵襲 (+/-)	6/27	3/75	0.0317
肝静脈侵襲 (+/-)	4/29	1/77	0.0438
胆管侵襲 (+/-)	1/32	0/78	NS*
肝内転移 (+/-)	4/29	7/71	NS*
分化度 (高/中・低)	6/27	23/55	NS*

\* : NS : not significant

表 3 PIVKA-II と組織学的所見 (n = 131)

	PIVKA-II 陽性 (≥40 mAU/ml) (n=71)	PIVKA-II 陰性 (<40 mAU/ml) (n=63)	p value
発育様式 (膨張性/浸潤性)	64/7	59/4	NS*
被膜形成 (+/-)	44/27	37/26	NS*
被膜浸潤 (+/-)	15/56	5/58	0.0403
隔壁形成 (+/-)	37/34	20/43	0.0228
門脈侵襲 (+/-)	19/52	3/60	0.0008
肝静脈侵襲 (+/-)	8/63	1/62	0.0358
胆管侵襲 (+/-)	3/68	0/63	NS*
肝内転移 (+/-)	14/57	3/60	0.0099
分化度 (高/中・低)	12/59	15/48	NS*

\* : NS : not significant



## おわりに

肝細胞癌スクリーニングにおける AFP, AFP-L3 分画および PIVKA-II につき概説した。3 種類のマーカーを単独の独立したマーカーとして用いず、複数測定しその組み合わせによって肝細胞癌の存在を考慮することが重要である。

## 文 献

- 1) Taketa, K. :  $\alpha$ -Fetoprotein : reevaluation in hepatology. *Hepatology* 12 ; 1420-1432, 1990
- 2) Aoyagi, Y., Saitoh, A., Suzuki, Y., et al. : Fucosylation index of  $\alpha$ -fetoprotein, a possible aid in early recognition of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Hepatology* 17 ; 50-52, 1993
- 3) Liebman, H. A., Furie, B. C., Tong, M. J., et al. : Des- $\gamma$ -carboxy (abnormal) prothrombin as a serum marker of primary hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 310 ; 1427-1431, 1984
- 4) Shimizu, K., Katoh, H., Yamashita, F., et al. : Comparison of carbohydrate structures of serum  $\alpha$ -fetoprotein by sequential glycosidase digestion and lectin affinity electrophoresis. *Clinica Chimica Acta* 254 ; 23-40, 1996
- 5) 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 ; 125-130, 1999
- 6) 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 alpha-fetoprotein in patients with small hepatocellular carcinoma. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 11 ; 1387-1392, 1999
- 7) Tada, T., Kumada, T., Toyoda, H., et al. : Relationship between *lens culinaris* agglutinin-reactive alpha-fetoprotein and pathologic features of hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 25 ; 1-6, 2005

## Summary

### Clinical Utility of Tumor Markers for Screening of Hepatocellular Carcinoma

Toshifumi Tada\*, Takashi Kumada\*,  
Hidenori Toyoda\*, Seiki Kiriyaama\*,  
Makoto Tanikawa\* and Yasuhiro Hisanaga\*

Three tumor markers, alpha-fetoprotein (AFP), *lens culinaris* agglutinin-reactive fraction of AFP (AFP-L3), and des-gamma-carboxy prothrombin (DCP) are currently used for the diagnosis of hepatocellular carcinoma (HCC) in Japanese clinical practice. Despite its low specificity, AFP is highly sensitive for HCC when evaluated along with liver function test values. In contrast, AFP-L3 has a low degree of sensitivity but has a very high level of specificity for HCC. DCP has both high sensitivity and specificity for HCC. Recently, the combination of some of these tumor markers has been recommended for more accurate diagnosis of HCC. We found that the combination of AFP-L3 and DCP provided accurate diagnosis of HCC. Positive rates increased in association with the increase in HCC stage for all three tumor markers. The elevation of AFP-L3 or DCP strongly reflected several pathologic features of advanced HCC.

**Key words :** hepatocellular carcinoma, alpha-fetoprotein, *lens culinaris* agglutinin-reactive fraction of alpha-fetoprotein, des-gamma-carboxy prothrombin

\*Department of Gastroenterology, Ogaki Municipal Hospital, 4-86 Minaminokawa-cho, Ogaki-shi, Gifu 503-8502, Japan

