



公益社団法人 日本放射線技術学会

日本放射線技術学会雑誌

Japanese Journal of Radiological Technology

URL: <http://www.jsrt.or.jp>

E-mail: office@jsrt.or.jp

VOL.72 NO.1
JANUARY 2016

学術大会
開催案内

第72回総会学術大会：2016年(平成28年) 4月14日(木)～4月17日(日)横浜市
第44回秋季学術大会：2016年(平成28年) 10月13日(木)～10月15日(土)さいたま市

日放技学誌 Vol.72 No.1
Jpn.J.Radiol.Technol.

2. 肝細胞がんの診断とサーベイランス

山梨大学医学部附属病院肝疾患センター

坂本 穰

1. 肝細胞がんの診断とサーベイランスの重要性

肝臓に原発するがんが原発性肝がんであるが、日本肝癌研究会編の「原発性肝癌取扱い規約」では、肝細胞に由来するものを「肝細胞癌」、肝内胆管由来のものを「胆管細胞癌(肝内胆管癌)」と定義している¹⁾。また、肝臓に原発する悪性腫瘍には、上皮性・非上皮性のものがあり、WHOでは組織学的にTable 1のように分類している。しかし、日本肝癌研究会の「第19回全国原発性肝癌追跡調査報告(2006~2007)」²⁾によれば、全登録症例2万850例のうち、肝細胞がんが94.74%を占めており、わが国では肝がんは「肝細胞がん」とほぼ同義と考えられる。また、肝細胞がんの約75%はB型肝炎やC型肝炎患者であり、その多くは肝硬変を合併している。近年、ウイルス性肝炎を背景に持たない肝がん患者が増加している³⁾が、わが国では依然としてウイルス性肝炎がリスク因子である。また、アルコールやアルコール性以外の原因でも、肝線維化は肝発がん危険因子である。一方、これらリスク因子がない集団からの肝発がんは極めてまれであり、肝細胞がんは高危険群が極めて明確な疾患である。したがって、肝がんサーベイランスにより、確実に肝細胞がんを診断することが可能で、肝がんの撲滅には肝がんサーベイランスが極めて有効であり、高危険群の設定は効率よいサーベイランスのために重要である。

2. 肝細胞がんの発症機序

肝がんの診断のためには、発症機序を知る必要がある。これにより、高危険群設定の意義が理解できる。

2-1 B型肝炎

B型肝炎は、B型感染ウイルス(hepatitis B virus: HBV)の感染によって起こるが、感染時期によって経過が異なる。すなわち成人期の感染では、多くは性行

為により感染するが、一過性感染で終わり慢性化しないことが多い。最近増加している遺伝子型Aを除けば、まれに劇症肝炎を発症する以外には急性肝炎を発症し自然治癒する。一方、幼小児期に母児間で感染すると多くは持続感染し、ウイルスが排除されることは少ない。この場合も多くは、ウイルスは存在するが肝炎を発症しない「無症候性ウイルスキャリア」の状態になるが、一部の症例では慢性肝炎、肝硬変へと進展し、肝がんを合併することがある。

B型肝炎を背景にした肝がんは、HBVキャリア率の高い国に多く発症し、HBVキャリアでは非キャリアに比較して200倍も相対危険度が高いことが知られている。また、小児HBVワクチンを接種した結果、肝がん発症率が低下したとの報告もあり、HBV持続感染が肝がん発症に強く関係することが明らかになっている。一方、HBV関連肝がんの多くは組織学的に進展した肝疾患を背景に発がんするが、軽度の肝疾患もしくは、肝炎のない無症候性キャリアでも発がんすることが知られている。これはB型肝炎における発がんメカニズムを知ると理解しやすい。

実は、HBVは不完全2本鎖のDNA(デオキシリボ核酸)ウイルスであり、増殖過程にRNA(リボ核酸)からDNAへの「逆転写」過程を持つ。かつて遺伝情報であるDNAはRNAに転写され蛋白に翻訳されるという過程は、全生物が普遍的に持つ機構で「セントラルドクマ」と呼ばれていた。しかし、RNAをDNAに逆転写する過程を有するレトロウイルスが発見された。この中には、エイズの原因であるヒト免疫不全ウイルス(human immunodeficiency virus: HIV)やHBVが含まれる。HBVは、ウイルス増殖時に遺伝情報がいったんDNAからRNAに転写されるが、RNAからDNAへ逆転写の過程も持ち、宿主であるヒトの細胞のゲノムに組み込まれてしまう。この現象はHBV関連肝がんの85%以上にみられ、発がん遺

Table 1 肝腫瘍の組織学的分類(WHO)(文献1より引用)

I. 上皮性腫瘍 Epithelial tumours
A. 良性 Benign
1. 肝細胞腺腫 Hepatocellular adenoma (liver cell adenoma)
2. 肝内胆管腺腫 Intrahepatic bile duct adenoma
3. 肝内胆管嚢胞腺腫 Intrahepatic bile duct cystadenoma
4. 胆管乳頭腫症 Biliary papillomatosis
B. 悪性 Malignant
1. 肝細胞癌 Hepatocellular carcinoma (liver cell carcinoma)
2. 肝内胆管癌 Intrahepatic cholangiocarcinoma (peripheral bile duct carcinoma)
3. 胆管嚢胞腺腫 Bile duct cystadenocarcinoma
4. 混合型肝癌(肝細胞癌と肝内胆管癌の混合型) Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma
5. 肝芽腫 Hepatoblastoma
6. 未分化癌 Undifferentiated carcinoma
II. 非上皮性腫瘍 Non-epithelial tumours
A. 良性 Benign
1. 血管筋脂肪腫 Angiomyolipoma
2. リンパ管腫およびリンパ管腫症 Lymphangioma and lymphangiomatosis
3. 血管腫 Haemangioma
4. 小児性血管内皮腫 Infantile haemangioendothelioma
B. 悪性 Malignant
1. 類上皮性血管内皮腫 Epithelioid haemangioendothelioma
2. 血管肉腫 Angiosarcoma
3. 未分化肉腫 Undifferentiated sarcoma (embryonal sarcoma)
4. 横紋筋肉腫 Rhabdomyosarcoma
5. その他 Others
III. 種々混成の腫瘍 Miscellaneous tumours
1. 限局性線維性腫瘍(限局性線維性中皮腫, 線維腫) Localized fibrous tumors (localized fibrous mesothelioma, fibroma)
2. 奇形腫 Teratoma
3. 卵黄嚢腫瘍 Yolk sac tumour (endodermal sinus tumour)
4. 癌肉腫 Carcinosarcoma
5. カボジ肉腫 Kaposi sarcoma
6. Rhabdoid tumour
7. その他 Others
IV. 分類不能腫瘍 Unclassified tumours
V. 造血およびリンパ性腫瘍 Haematopoietic and lymphoid tumours
VI. 転移性腫瘍 Metastatic tumours
VII. 上皮性異常 Epithelial abnormalities
1. 肝細胞ディスプラジア Liver cell dysplasia
2. 胆管異常 Bile duct abnormalities
VIII. 腫瘍類似病変 Tumour-like lesions
1. 過誤腫 Hamartomas
i) 間葉性過誤腫 Mesenchymal hamartoma
ii) 胆管性過誤腫 Biliary hamartoma (microhamartoma, von Meyenburg complex)
2. 先天性胆管嚢胞 Congenital biliary cysts
3. 限局性結節性過形成 Focal nodular hyperplasia
4. 代償性肝葉肥大 Compensatory lobar hyperplasia
5. 肝紫斑症 Peliosis hepatis
6. 異所発生 Heterotopia
7. 結節性再生性過形成 Nodular transformation (nodular regenerative hyperplasia)
8. 腺腫様過形成 Adenomatous hyperplasia
9. 限局性脂肪化 Focal fatty change
10. 炎症性偽腫瘍 Inflammatory pseudotumor
11. 膵偽嚢胞 Pancreatic pseudocysts
12. その他 Others

伝子の活性化やがん抑制遺伝子の不活化により、発がんを惹起する可能性が考えられている。しかし組み込みの多くはランダムに起こり、特定の遺伝子に集積しないため、HBV 関連肝がんの発症機序の一つではあるが、発がんすべてを説明できるわけではない。また、肝がんは肝病態が進行した症例に多いことから、

年余の感染と炎症の持続が、肝細胞の修復のエラーを引き起こし、この蓄積により肝発がんを起こす、「炎症」発がん機構も想定される。しかし、HBV の増殖を抗ウイルス剤によって抑制し、肝機能を正常化してもなお肝発がん例が減らないことは、前述の遺伝子組み込みを含めた、ほかのメカニズムが存在しているこ

とを意味している。このうち、HBVのX領域の遺伝子産物であるX蛋白は、ウイルス増殖に直接関与せず長い間機能が不明であったが、がん遺伝子産物として作用し、細胞増殖と細胞死の調節に関与していることが推測されている。

2-2 C型肝炎

C型肝炎ウイルス(hepatitis C virus: HCV)は1本鎖のRNAウイルスであるため、ウイルスゲノム自身がメッセンジャーRNAとして機能する。このためHBVのような宿主ゲノムへの組み込みは知られていない。しかしHCVはいったん感染すると自然排除されることは稀で持続感染を引き起こす。HCV関連肝がんは、肝病態の進行とともに発がん率が増加することが明らかになっており、線維化の進展していない症例での発がんは極めてまれである。このため、HCV関連の発がん機序は、感染持続と炎症持続が要因である「炎症」発がんが占める割合が大きいことが想定される。このためC型肝炎においては、HCVの排除が極めて有効であることが推測されるが、ウイルス排除に成功してもなお、発がんする症例がみられることも事実である。これは、線維化の進行に伴い、すでにがんの「芽」ができているからと考えられており、C型肝炎関連肝がんの多くが、臨床的に、多段階発がん過程を示すことから明らかである。すなわち、前がん病変に相当する「異型結節」から微小浸潤がんに対応する早期肝細胞がん、進行肝細胞がんに対応する多血性の古典的な肝細胞がんへと、多段階に発生進行する。この過程は種々の画像診断の進歩により、診断結果の組み合わせで推測することが可能となった。

2-3 非ウイルス発がん

HBVやHCV感染のない、非ウイルス発がんも最近問題になっている。アルコール多飲に起因するものや、アルコール以外でも、非アルコール性脂肪性肝疾患(non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD)/非アルコール性脂肪肝炎(non-alcoholic steatohepatitis: NASH)に起因するものが明らかになっている。NAFLDは、アルコール性肝障害を起こさないほどの少量飲酒家や非飲酒者に発症する脂肪肝で、多く見積もるとわが国の成人男性の30~40%、女性の10~20%が罹患しているとされている。このうち10%が、肝炎の持続するNASHであるとされ、肝硬変、肝細胞がんへと進展する。NAFLD/NASHに関する正確な統計はないが、2011年の日本肝臓学会による、肝硬変の成因別調査⁴⁾では、非B非C肝硬変

の13.9%を占め、近年増加傾向にある。一方、肝がんの2~7%がNAFLD/NASH関連肝がんと推測されている。NASHからの発がんは、線維化進展例や高齢者に多く、高血圧・糖尿病などの生活習慣病を有している患者に多い。また、進行したNASH関連肝硬変では、脂肪沈着や炎症はむしろ消退し、線維化が残った、いわゆる「burnout(燃えつき)NASH」とされる。NASH関連肝がんの発がんメカニズムは、インスリン抵抗性が、高インスリン血症を引き起こし、種々の炎症性サイトカインや酸化ストレスを誘導することが要因と考えられている。このため、糖尿病そのものも、肝発がんリスクの一つであることは前回で説明した。このほかにも、原発性胆汁性肝硬変(primary biliary cirrhosis: PBC)や自己免疫性肝炎、ヘモクロマトーシス、Budd-Chiari症候群などの肝疾患や、アフラトキシンやトトラストなどの化学物質も「化学発がん」の要因として知られている。

3. 肝がんのハイリスク患者の設定

発がんメカニズムを理解すると、肝がんのハイリスク患者が明らかになってくる。わが国では、HBVやHCV感染や、ウイルス感染がなくとも慢性肝疾患を有する患者がハイリスク患者である。特に肝硬変に代表される肝線維化進展例では発がんリスクが高い。その中でもC型肝炎はそのリスクが高く、年率7%の発がん率であることが報告されている。これはC型肝炎では、HCVの持続感染の結果、炎症の持続と線維化が進行するためであり、特に高齢者、男性、高AFP(α -fetoprotein: α -フェトプロテイン)患者などが更に発がん率が高い。B型肝炎の発がん率は約3%とされ、C型肝炎の約半分である。これは、B型肝炎では、宿主免疫反応により、炎症の程度がさまざまであり、いったん肝硬変へと進展しても炎症が抑制される場合があるためである。しかしB型肝炎の場合は、肝線維化進展がなくとも発がんすることがあり、この理由はHBVゲノムがヒトゲノムに組み込まれてしまっているからであった。このことからHBVDNA(ウイルス)量が高い症例ほど、組み込みリスクが高く、肝がん危険が高いことが推測されるが、HBV感染既往者でもリスクがあることは知っておく必要がある。また、肝線維化も独立したリスク要因である。上述のようにB型肝炎、C型肝炎ウイルス感染がリスクであるが、ウイルス感染があってもなくても肝線維化が肝がんリスクとなる。すなわち、原因が何であっても肝線維化が発がんリスクとなる。これは線維化が炎症の持続の結果であり、炎症の持続と修復の繰り返

しの結果、遺伝子の傷が生じているためと考えられており、肝線維化を正確に評価することが、肝がんリスクを評価するうえでも重要である。また、糖尿病患者では、肝線維化がなくとも発がんする症例があることから注意が必要である。これは糖尿病における高インスリン血症が肝がんを含めた発がんリスクを高めるためであった。全糖尿病患者の死因統計では、がん死亡が第1位であり、そのうち肝がんが最上位を占める。このように、肝がんリスクをA, B, C, D, E, F, Gすなわち、A=Age 年齢(高齢者)、B=B型肝炎、C=C型肝炎、D=DM(糖尿病)、E=Ethanol(アルコール)、F=Fibrosis(線維化)、Fatty(脂肪化)、G=Gender(男性)であることは前回述べたとおりである。

4. 肝がん診療に必要な肝がん病理と画像診断

肝がん診療において肝がんの病理学的特徴を知っておくことは重要である。肝がんの多くは、臨床的に多段階発がん過程を有している。「原発性肝癌取扱い規約」では、慢性肝疾患などの背景肝の肝構築を破壊せず結節として周囲とは際立っている病変を、早期肝細胞がん(early hepatocellular carcinoma)と異型結節(dysplastic nodule)に分類している。異型結節は、前がん病変に相当し、更に後者を軽度異型性結節(low-grade dysplastic nodule)と高度異型性結節(high-grade dysplastic nodule)に分類している⁵⁾。これは、病理組織学的に周囲の肝組織と区別できる結節として定義したものであるが、手術や剖検で診断される結節は別として、臨床的には、何らかの画像診断で認識できる結節を議論することになる。臨床的に、超音波でのみ認識される病変は、前がん病変に相当する「異型結節」であり、病理学的には、正常の2倍以上の細胞密度の増加か、わずかの構造異型を認めるが、内包される門脈域への細胞浸潤(間質浸潤: stromal invasion)を有さないものと定義される⁶⁾。異型結節では、後述する肝細胞のGd-EOB-DTPA(EOB)取り込みトランスポーターであるOATP1B3は正常に機能しており、EOB-MRI(magnetic resonance imaging)では描出されない。これに比して「早期肝細胞がん」では、病理学的には門脈域への細胞浸潤を認めることが特徴であり、間質浸潤により早期肝細胞がんとして定義される。画像診断上は、EOBの取り込み低下が起こりEOB-MRIの肝細胞相での低信号結節として描出されるようになる。早期肝細胞がんは、均一な高分化型肝がん組織で構成されることが多く、細胞密度の増加、核/細胞質(N/C)比の増加、肝索状構造の乱れ、胞体の淡明化や脂肪化などの特徴を有する。また、門脈を種々

の程度含むものの門脈域数が非がん部より少ないため、門脈血流が正常部より低下している。このため、CT(computed tomography)門脈相や、経動脈性門脈造影下CT(CT during arterial portography: CTAP)では、低吸収域として認識される。一方、進行肝がんは完全な動脈支配であるため、いわゆる古典的な中～低分化型肝細胞がんは、動脈血流の増加とみるため、dynamic CTの動脈相や肝動脈造影下CT(CT during hepatic arteriography: CTHA)では明瞭な高吸収域として描出される。ただし低分化肝細胞がんではむしろ血流低下を示すため乏血性腫瘍であることもあり、注意が必要である。さらに肝細胞がんの分化度が低下した、低分化型肝細胞がんでは、Kupffer機能が低下し、造影超音波Kupffer相で低エコーとして明瞭に描出されるほか、細胞密度が増加するため水分子のブラウン運動を可視化した拡散強調画像(diffusion weighted image: DWI)では高信号結節として描出されるようになる(Fig. 1)。

5. 肝がんサーベイランス

肝がんの早期発見には、ハイリスク集団を絞り込み、適切にサーベイランスすることが重要である。日本肝臓学会による「科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン」⁷⁾では、B型慢性肝炎、C型慢性肝炎、肝硬変のいずれかが存在すれば「高危険群」として、その中でもB型肝硬変、C型肝硬変患者は「超高危険群」と設定し、スクリーニング法を推奨している(Table 2)。実際には、このほかにも肝がんリスクを個別に評価して種々の検査法と検査間隔を決定する。

5-1 腫瘍マーカー

肝細胞がんの腫瘍マーカーには、AFP、AFP-L3分画(APF レンズマメ結合性分画)、PIVKA-II(protein induced by Vitamin K absence or antagonist-II)の3種類がある。PIVKA-IIはDCP(Des- γ -carboxy prothrombin)と称されることもある。わが国の保険制度では、B型肝炎、C型肝炎または肝硬変患者にAFPとPIVKA-IIの同時測定が認められ、日常診療でも広く用いられている。腫瘍マーカー測定の意義は、存在診断、悪性度進行度などの質的診断、治療効果判定であるが、いずれの腫瘍マーカーはそれぞれ特徴があり、1種類ですべてを満たすわけではない。そこで実際には3種の腫瘍マーカーを組み合わせることで、肝細胞がんの補助診断に利用している。

① AFP

AFPは、もともとは妊娠早期の胎児にみられる血

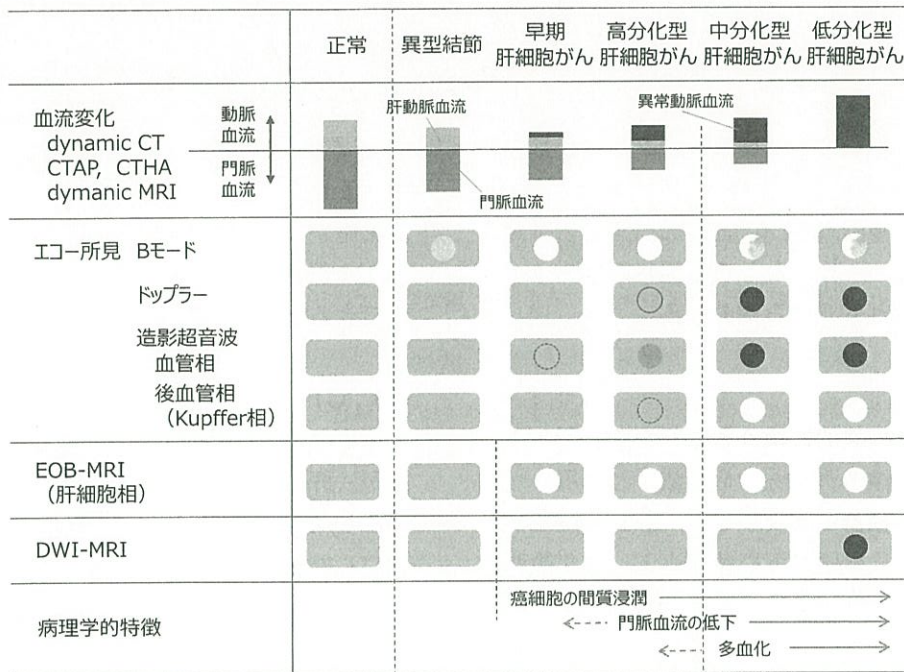


Fig. 1 肝細胞の分化度による特徴

Table 2 肝がん超高危険群と高危険群の設定(文献7より引用)

超高危険群：	3~4 カ月ごとの超音波検査 3~4 カ月ごとの AFP/PIVKA-II/AFP-L3 の測定 6~12 カ月ごとの CT/MRI 検査 (Option)
高危険群：	6 カ月ごとの超音波検査 6 カ月ごとの AFP/PIVKA-II/AFP-L3 の測定

清蛋白で、アルブミンとの相同性から胎児ではアルブミンの代わりに母体胎児間での物質移送に関係していると考えられている。健康小児や成人ではごく微量にしか存在せず、ヨークサック(卵黄嚢)腫瘍や肝細胞がんが特異的に増加することから、腫瘍マーカーとして用いられている。カットオフ値を 20 ng/mL とすると、5 cm 以下の肝細胞がんの診断感度は 49~71%、特異度 49~89% である。AFP は、臨床で用いられている他の腫瘍マーカーより比較的感度に優れているが、慢性肝炎や肝硬変でも上昇し特異性は劣る。また、肝臓の炎症を反映するとされ、肝病態と肝炎の程度を理解し経時的な変化をみることも重要である。

② AFP-L3 分画

AFP は糖鎖を有しており、がん化に伴う糖鎖の変化をレンズ豆レクチン(LCA)との結合性を利用して検出するのが AFP-L3 分画比(AFP-L3%)検査である。AFP は LCA 非結合性分画(L1)、弱結合性分画(L2)および結合性分画(L3)の三つに分類され、慢性肝炎や肝硬変では主に L1、肝細胞がんでは L3 が増加するため、総 AFP に対する AFP-L3 の割合を示したも

のが AFP-L3% で、AFP 上昇の原因が肝細胞がん由来のものであることを示す。カットオフ値を 15% とすると、感度 21~49%、特異度 94~100% で、極めて特異度が高い。また、総 AFP 10 ng/mL 以下でも測定可能な高感度法も開発され陽性率が 40% 以上に上昇するとされている。

③ PIVKA-II

PIVKA-II は、ビタミン K 欠乏時に産生される凝固活性のない異常プロトロンビゲンである。カットオフ値を 40 mAU/mL とすると感度 15~54%、特異度 95~99% で、特異度が高い。しかし、ワーファリン投与時、閉塞性黄疸、飲酒、広域スペクトラム抗菌剤投与時などビタミン K 欠乏時にも上昇する。最近、これらに影響されない測定系も開発されているが実用化には至っていない。

腫瘍マーカーは、血液検査であり、安価で簡便な検査であるためスクリーニングに用いる検査としては優れている。特に AFP は感度は高いが特異度は低く、PIVKA-II や AFP-L3 は感度は低いの特異度は高い。そこで、2 種以上の腫瘍マーカーを組み合わせること

が推奨されている。この場合、診断オッズ比は6.29~59.81と飛躍的に向上することが報告されている。また、実臨床では、腫瘍マーカーをスクリーニング検査として用い、検査値の高度上昇や、持続上昇などをきたした際には、画像診断を行うなどの利用法が考えられる。また、最近では、C型肝炎ウイルス排除後の、肝発がん予測マーカーとして、極めて低いカットオフ値での利用なども考えられている。

5-2 超音波検査

超音波検査は、非侵襲的に繰り返し行える長所があるため、肝がんの画像スクリーニング法として用いられている。しかし、機器が必要なこと、診断精度は術者の技量によること、横隔膜下や肋骨直下、消化管背面など死角もあり、高度肥満者では超音波ビームが肝臓に到達しないなどの問題点もある。このためスクリーニング法として用い、異常所見があった場合や、描出不良例では更にCT/MRIなどによる精査を行うなどの用いられ方をする。

また、通常のBモード撮像法のほか、血流のドプラー検査や、超音波造影剤を用いた造影超音波検査法がある。近年は超音波検査機器の技術的進歩により、各製造元もさまざまな撮像法を開発しており、精査に用いている。通常のBモード撮像法では、肝細胞がんは典型的には薄い辺縁低エコー帯を伴う「モザイクパターン」を呈するが、1.5 cm未満の早期肝細胞がんでは、低エコー結節ときには高エコー結節として捉えられることもある。肝がんの多くは線維化を伴う慢性肝疾患を母地として発症することが多く、この場合は非がん部も粗雑にみえるため、小肝細胞がんの検出には経験と熟練を要することが多い。また、血流とドプラー信号として捉えるドプラーエコーでは、多血性の肝細胞がんでは、辺縁から内部に向かう腫瘍血管を描出でき診断確定に有効である。造影超音波は、Kupffer細胞に貪食されるペンフルブタン(ソナゾイド®)を経静脈的に投与する方法が一般的である。ペンフルブタンはフッ素系のガスを内包する2~3 μmの微小気泡で、血管内では気泡が壊れない程度の音圧で気泡を共振させ超音波信号として可視化する。排泄経路は呼吸でありアレルギー反応もないため安全に使用できる。また静注直後から約3分間は血管内に存在するが、やがて異物として肝内のKupffer細胞に貪食される。このとき得られた像を、前者を「血管相」、後者を「後血管相」もしくは「Kupffer相」という。造影超音波の意義は、血流をリアルタイムに評価できることと、結節のKupffer機能を評価できる

点にある。スクリーニング検査では、動脈相での早期濃染と門脈相での染まりぬけ(washout)により肝細胞がんを診断できるし、Kupffer相では、高分化型肝細胞がんでは周囲の非がん部と等エコーとなり、Kupffer細胞が減少もしくは消失した中から低分化型肝細胞がんでは低エコーを示す。また、周囲の粗雑な非がん部と比較しても明瞭にがん結節を描出することができるなどの利点もある。

5-3 CT

CT検査は、わが国では広く普及している検査であるが、肝細胞がんの診断には病変の血行動態を評価し得るdynamic CTが必須である。進行肝細胞がんは単純CTで低吸収域を示すことも多いが、小肝細胞がんでは特に、周囲の肝組織と比較して等吸収であることが多いためである。現在はマルチスライスCTの普及により、全肝のdynamic撮影が可能となった施設も多い。撮像早期に濃染し高吸収を示し、後期にはwashoutにより低吸収を示す。平衡相で被膜がリング状に遷延性濃染すれば、肝細胞がんと確定可能である。しかし、肝内にarterio-portal(AP)シャントが多発している場合は、鑑別が困難な場合があり、悪性度の低い肝細胞がんでは典型的な所見を示さないこともある。また、腎機能低下例や、CT造影剤にアレルギーがある患者では使用に十分な注意が必要である。

5-4 MRI

MRIは、進行肝細胞がんはT₁強調画像では、低、等、高信号いずれもととり得るが、T₂強調画像では高信号結節して認識されることが多い。また脂肪抑制画像は、肝細胞がん脂肪成分が含まれることが多いことから診断に有用とされている。最近では造影剤として、肝特異的なGd-EOB-DTPA(プリモビスト®)が一般的に用いられ有用性が示されている。すなわち、投与早期は細胞外液の造影効果を示し、dynamic造影検査が可能であり、造影後20分の肝細胞相では、肝細胞膜に発現するトランスポーターにより正常肝細胞に取り込まれるため、肝細胞機能を反映する。肝細胞がんでは、血流変化をきたす以前から肝細胞のEOB取り込みトランスポーターであるOATP1B3の発現低下が起こるため、EOB造影20分の肝細胞相では低信号結節として描出される。MRI検査は体内に金属がある患者や閉所恐怖症患者では施行できず、Gd造影剤では腎性全身性線維症(nephrogenic systemic fibrosis: NSF)が知られており注意が必要である。この場合は超磁性酸化鉄粒子(superparamagnetic iron oxide:

Table 3 肝障害(文献1より引用)

(a) 肝障害度分類

臨床所見, 血液生化学所見により3度に分類する. 各項目別に重症度を求め, そのうち2項目以上が該当した肝障害度をとる.

項目	肝障害度		
	A	B	C
腹水	ない	治療効果あり	治療効果少ない
血清ビリルビン値 (mg/dL)	2.0 未満	2.0~3.0	3.0 超
血清アルブミン値 (g/dL)	3.5 超	3.0~3.5	3.0 未満
ICGR15 (%)	15 未満	15~40	40 超
プロトロンビン活性値 (%)	80 超	50~80	50 未満

注: 2項目以上の項目に該当した肝障害度が2カ所に生じる場合には高いほうの肝障害度をとる. 例えば, 肝障害度Bが3項目, 肝障害度Cが2項目の場合には肝障害度Cとする. また, 肝障害度Aが3項目, B, Cがそれぞれ1項目の場合はBが2項目相当以上の肝障害と判断して肝障害度Bと判定する.

(b) Child-Pugh 分類

項目	ポイント		
	1点	2点	3点
脳症	ない	軽度	ときどき昏睡
腹水	ない	少量	中等量
血清ビリルビン値 (mg/dL)	2.0 未満	2.0~3.0	3.0 超
血清アルブミン値 (g/dL)	3.5 超	2.8~3.5	2.8 未満
プロトロンビン活性値 (%)	70 超	40~70	40 未満

各項目のポイントを加算してその合計点で分類する.

Child-Pugh 分類	A	5~6点
	B	7~9点
	C	10~15点

注: Child分類ではプロトロンビン活性値の代わりに栄養状態(優, 良, 不良)を用いている.

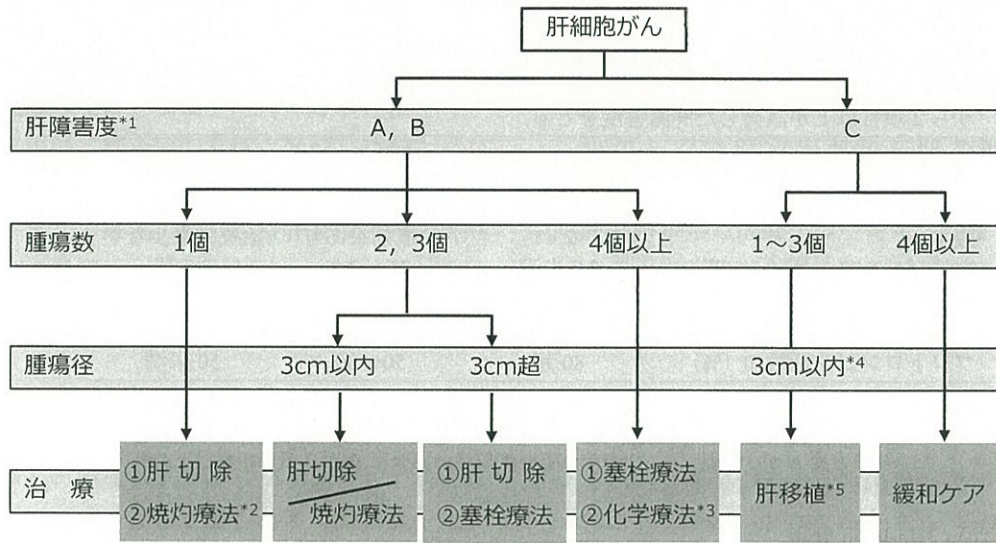
SPIO)を用いた検査を考慮する.

6. 肝細胞がん早期発見のためのサーベイランス アルゴリズム

肝細胞がんの早期発見は容易な治療介入を可能とし, 生命予後の改善につながる. わが国の「科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン」⁷⁾によれば, 肝細胞がんの治療方針は, がんの進展度と肝予備能 (Table 3)を評価するが, がんの進展度別では, がんの個数と大きさで異なっている (Fig. 2). 同ガイドラインによれば, まず肝障害度を評価し, 肝機能から治療可能と考えられた場合に, 腫瘍径が3 cm以内で, 個数も限られていれば, より根治的な治療が可能となり生命予後もよい. したがって, アルゴリズムは, 根治可能な治療法が選択し得る状態で肝細胞がんを発見するよう設定されている. 適切なサーベイランス間隔は, 費用対効果を考慮して設定すべきであるが, 現在までに明確なエビデンスはない. 現時点では, 危険群を設定し, 超高危険群では3~4カ月に一度, 高危険

群では6カ月ごとの超音波検査を行うことが推奨されている. またこの際, 腫瘍マーカーも併用し, 異常値を示した場合は画像診断を追加する. 超音波検査で結節が検出された場合は, dynamic CT または dynamic MRI を施行し鑑別診断を行う (Fig. 3).

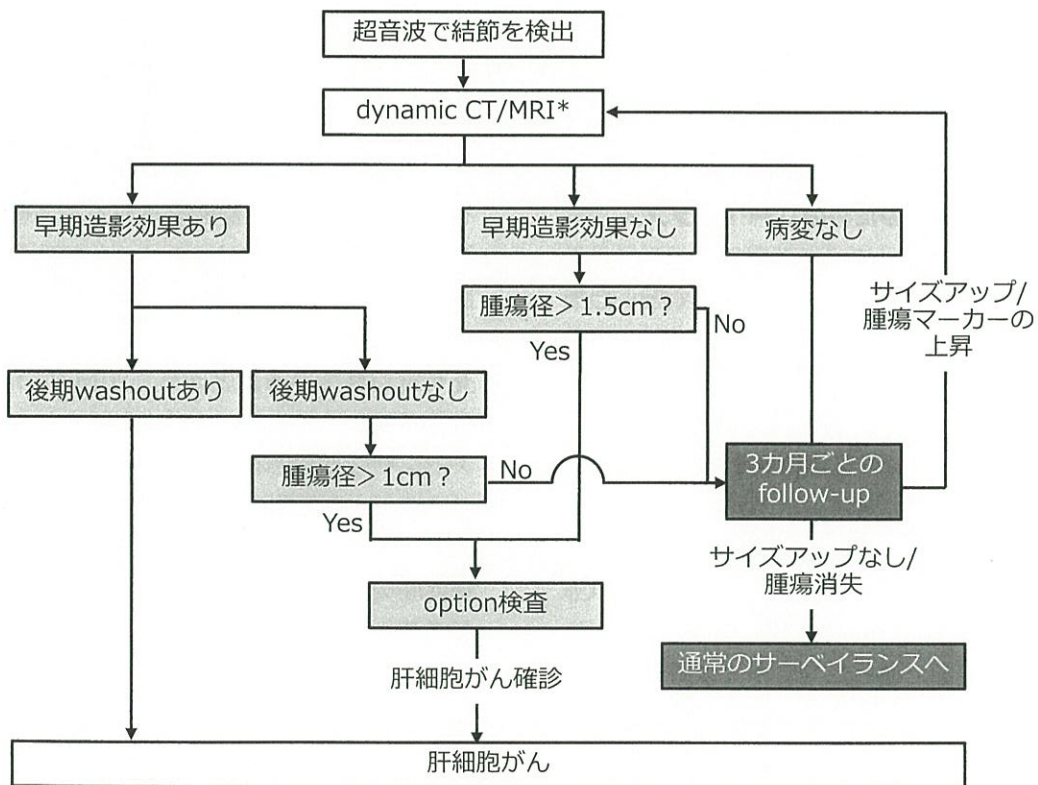
また, 肝臓専門医の間では, 広く Gd-EOB-MRI 検査が行われていることから, 2014年の日本肝癌研究会では, 上述のアルゴリズムを基本とし, 専門家でコンセンサスが得られた内容を補完して, 「コンセンサスに基づく肝細胞癌サーベイランス・診断アルゴリズム」として改訂した (Fig. 4)⁸⁾. これによれば, B型慢性肝炎, C型慢性肝炎の高危険群では6カ月ごとの超音波と AFP, AFP-L3, PIVKA-II の3種の腫瘍マーカー測定, B型肝硬変, C型肝硬変の超高危険群では, 3~4カ月ごとの超音波検査と腫瘍マーカー測定に加え, 6~12カ月ごとの dynamic CT/MRI が推奨されている. 基本的には画像診断として, 多血性, 乏血性肝細胞癌ともに高い検出能・診断能を有し, 鑑別診断までも可能とした EOB-MRI を基本としている.



追記 ・ 脈管侵襲を有する肝障害度Aの症例では肝切除・化学療法・塞栓療法が選択される場合がある。
 ・ 肝外転移を有するChild-Pugh分類Aの症例では化学療法が推奨される。

- *1: 内科的治療を考慮するときはChild-Pugh分類の使用も可
- *2: 腫瘍径3cm以内では選択可
- *3: 経口投与や肝動注などがある
- *4: 腫瘍が1個では5cm以内
- *5: 患者年齢は65歳以下

Fig. 2 エビデンスに基づく肝細胞がん治療アルゴリズム(文献7より引用)



* 超音波の描出不良等を理由に超音波で結節の描出がなくてもCT/MRIを撮影する場合もある。腎機能低下例、造影剤アレルギー例などでは造影超音波検査も考慮される。

Fig. 3 科学的根拠に基づく肝細胞がんサーベイランスアルゴリズム・診断アルゴリズム(文献7より引用)

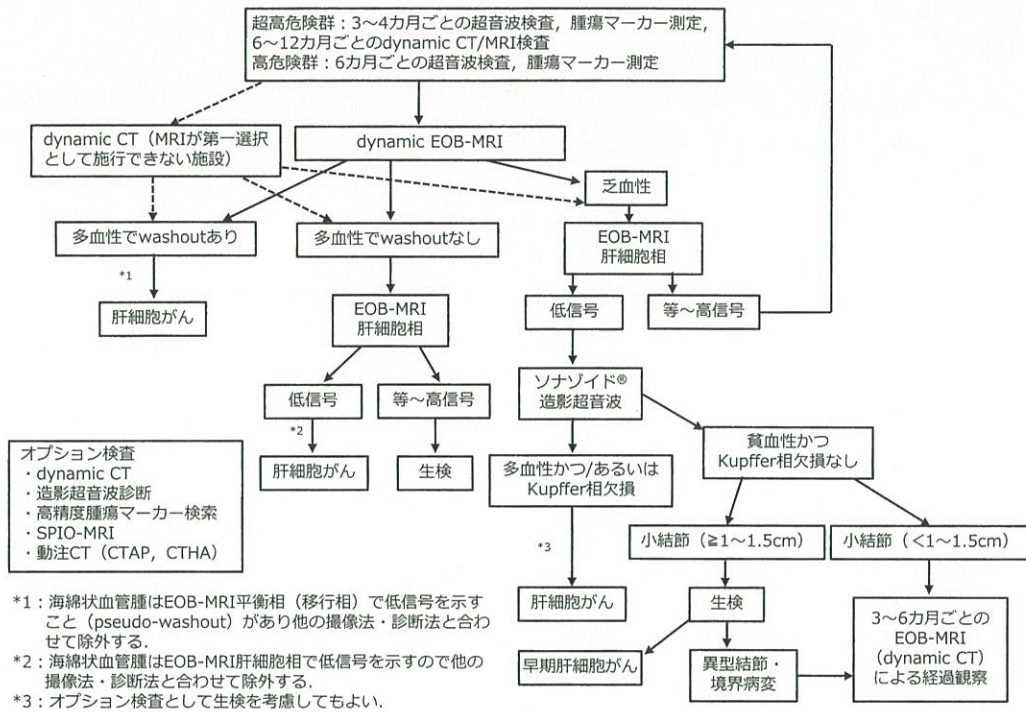


Fig. 4 コンセンサスに基づく肝細胞がんサーベイランスアルゴリズム・診断アルゴリズム(文献8より引用)

参考文献

- 1) 日本肝臓学会編. 診療・病理. 原発性肝臓取扱い規約第6版. 2015.
- 2) 日本肝臓学会. 第19回全国原発性肝臓追跡調査報告(2006-2007). 2014.
- 3) 一般社団法人日本肝臓学会. 肝がん白書 平成27年度. 2015.
- 4) 高後 裕. 我が国における非B非C肝硬変の実態調査2011. 札幌: 響文社, 2012.
- 5) 中島 収, 谷川 健, 秋葉 純, 他. 早期肝細胞癌(肝臓)の前癌病変の病理. 肝臓 2011; 52(7): 406-414.
- 6) International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. The International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. Hepatology 2009; 49(2): 658-664.
- 7) 日本肝臓学会編. 科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン 2013年版.
- 8) 日本肝臓学会編. 肝臓診療マニュアル第3版, 2015.