

第2章 診断およびサーベイランス

第1節 サーベイランス

● はじめに

本邦において、肝細胞癌患者の約80%は、B型あるいはC型慢性肝疾患患者であり、かつその大多数は肝硬変を合併している。近年、ウイルス性肝炎を背景にもたない患者が増加しているとはいえるが、肝細胞癌は、高危険群の極めて明瞭な癌であるといえる。

これら高危険群を対象とした肝細胞癌サーベイランスを行ううえで、超音波検査と腫瘍マーカー検査は現在中心的な役割を果たしており、幅広く施行されている。サーベイランスの有効性が示されるためには、早期発見が根治的な治療を受ける機会を増やし、予後の改善に寄与することが示される必要がある。しかし、超音波検査単独や超音波検査と腫瘍マーカー検査との併用によるサーベイランスが、肝細胞癌患者の予後改善をもたらすとのエビデンスは現時点でも不十分であり、主に倫理的な観点から今後もランダム化比較試験（RCT）が行われる可能性は低いと考えられている。また、実臨床では、超音波での描出が困難である場合に、検査間隔を短くしたり、CT・MRIを併用したりするなどして、見落としの危険を低減するということが行われているが、超音波検査や腫瘍マーカー検査の間隔、CT・MRIを併用すべきかどうかについても十分なエビデンスが集積されているとは言いがたい。

このように、すでに肝細胞癌サーベイランスが広く受け入れられており、かつRCTを施行することが困難である現状を考慮すると、推奨はある程度現状を追認する形にならざるを得ない。

この現状を踏まえたうえで、最初に「肝細胞癌の危険因子を有する対象症例」を設定し、続いて、現在得られるエビデンスのなかで適切な肝細胞癌のサーベイランスの方法、間隔を提案することを試みた。

CQ4 サーベイランスは、どのような対象に行うか？

推奨

肝細胞癌の危険因子は、肝硬変、C型慢性肝炎、B型慢性肝炎、男性、高齢、アルコール摂取、喫煙、肥満、糖尿病である。その中でも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る。 (グレードB)

■ 背景

肝細胞癌は、地域集積性の著しい癌であり、B型肝炎ウイルス(HBV)およびC型肝炎ウイルス(HCV)の関与と環境因子の影響が大きいとされる。本邦においても肝細胞癌患者の約80%は、B型あるいはC型慢性肝疾患患者である(L3H00004¹⁾)。ウイルス要因以外にも男性、高齢、アルコール多飲、喫煙、アフラトキシン、肥満、糖尿病などが肝発癌の危険因子とされている。これら肝細胞癌の危険因子について検討した。

■ サイエンティフィックステートメント

HBVの持続感染は、全世界規模でみると最も重要な肝発癌の危険因子である。HBVキャリアは、非キャリアと比較し、223倍の発癌リスクを有している(LF07209²⁾ Level 2a)。HBVキャリアのなかでもHBe抗原陽性者は、HBe抗原陰性者と比較してより高い発癌リスクを有している(相対危険度:6.3倍)(LF03825³⁾ Level 2a, LF07199⁴⁾ Level 2a)。B型慢性肝疾患患者のなかでも肝硬変患者は、さらにリスクが高い。

HBV-DNA量が多いほど発癌リスクが高まることが、台湾の大規模研究で明らかになった(L3H00041⁵⁾ Level 2a)。同様の報告が本邦からも行われている(L3F06264⁶⁾ Level 3)。ただし、HBV-DNA量は、経過中に大きく変動するため、変動のパターンにも注目する必要がある。経過中にHBV-DNA量が減少しつつ高止まりする場合が、最も発癌リスクが高い(L3F06572⁷⁾ Level 2a)。HBV-DNA量を含む総合的リスク評価システムが3編報告されている(L3F03428⁸⁾ Level 2a, L3F05803⁹⁾ Level 2a, L3F05804¹⁰⁾ Level 2a)。

HCVの持続感染も、HBV感染と並んで最も重要な発癌リスクの一つである。特に、本邦を含む一部の先進国では、肝発癌の第一の原因となっている(LF07202¹¹⁾ Level 4)。C型肝炎を背景とした発癌の特徴は、そのほとんどが肝硬変を経てから発癌を認める点にある(LF03575¹²⁾ Level 2a, LF02404¹³⁾ Level 2b)。C型肝硬変の発癌率は、国によって違いがあるが、年率3~8%と極めて高率である。ウイルス側の因子としては、HCV-RNA量高値とgenotype 1が危険因子とされる(L3F05805¹⁴⁾ Level 2a)。総合的リスク評価システムとして、線維化進展例に対するペグインターフェロン長期投与のコホート研究から年齢、人種、アルカリリフォスファターゼ、静脈瘤、血小板数を含むリスクスコアが提唱されている(L3F05783¹⁵⁾ Level 2a)。

肝硬変は、HBV・HCVの両ウイルスが陰性の場合でも肝発癌の危険因子となる。原発性胆汁性肝硬変(PBC)においては、ScheuerのⅢ期あるいはⅣ期には発癌が認められるが、Ⅰ期およびⅡ期においては、極めて稀である(LF03633¹⁶⁾ Level 2a, LF07167¹⁷⁾ Level 2a)。

肝細胞癌が、男性に多い癌であることは、各国の統計資料からも明らかである。男性に多い原因として、肝炎の罹患率の違い、アルコール摂取量の違い、アンドロゲンの影響などが推定されている。

アルコール多飲、アルコール性肝硬変が肝発癌の危険因子であることを示唆する多くのデータがある

が、量依存性なのか、閾値が存在するのかについては未解決である (LF07207¹⁸⁾ Level 3, LF07204¹⁹⁾ Level 3, LF07203²⁰⁾ Level 3, LF07193²¹⁾ Level 3, LF07194²²⁾ Level 3)。また、アルコールは、B型およびC型慢性肝炎・肝硬変においても肝発癌のリスクを増加させる (L3F05773²³⁾ Level 2a, L3F05761²⁴⁾ Level 2a)。

喫煙が肝発癌の危険因子になるかについては、肯定する論文と否定的な論文が存在するが、メタアナリシスの結果、喫煙は肝発癌リスクを上昇させることが示された(非喫煙者に対する相対危険度1.51倍, L3H00042²⁵⁾ Level 3)。

肥満と肝細胞癌との関連を調査した大規模研究が2編あり、デンマークで行われた研究では、非肥満者に比して危険度が1.9倍 (LF12093²⁶⁾ Level 3), 米国で行われた前向き研究では、肥満者 ($BMI > 35 \text{ kg/m}^2$) における肝細胞癌死亡リスクは、男性で4.52倍、女性で1.68倍であった (LF12094²⁷⁾ Level 2a)。本邦では、非代償性肝硬変患者を対象にした分岐鎖アミノ酸 (BCAA) 製剤の予後改善を end-point とした研究におけるサブグループ解析で $BMI 25 \text{ kg/m}^2$ 以上の患者に肝発癌が多く認められた (LF12096²⁸⁾ Level 2a)。

2型糖尿病と肝発癌の関係について、スウェーデン、デンマーク、北米の糖尿病患者を対象として行われた大規模コホート研究の結果、糖尿病は肝発癌リスクを2~4倍になると報告されている (LF12097²⁹⁾ Level 2b, LF12098³⁰⁾ Level 2b, LF12099³¹⁾ Level 2b)。本邦では、Matsuoらが九州地区の225例の患者を対象に行ったケース・コントロール研究で、糖尿病の存在は、年齢・性とは独立した危険因子(オッズ比2.5倍)である、と報告している (LF12100³²⁾ Level 3)。

非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) と肝発癌の関係について、Marreroらは、105例の肝細胞癌患者の背景因子について調査し、HCV関連が51%と最も多く、次いで29%が特発性肝硬変、さらにその半数がNASHであったと報告している (LF12101³³⁾ Level 2b)。本邦では、Hashimotoらが247例の非アルコール性脂肪肝 (NAFLD) 症例を経過観察し、肝硬変症例中に10例の肝細胞癌合併を認めた。肝線維化の進行したF3~4症例の5年間の累積発癌率は、20%であった (LF12102³⁴⁾ Level 2b)。

■ 解説

肝発癌の危険因子は、おののが独立しており、危険因子が増えるに従って連続的に肝細胞癌の発生率が増加すると考えられる。複数の危険因子を統合的に評価したモデルが、B型およびC型肝炎患者を対象にいくつか提唱されているが、十分な検証が行われているものは存在しない。また、スクリーニングを開始すべき年率発癌率の閾値も設定されるべきであるが、これも現在のところ困難である。よって、従来のB型・C型慢性肝疾患および種々の原因による肝硬変を肝細胞癌スクリーニングの対象にすることとした。

■ 参考文献

- 1) L3H00004 工藤正俊, 有井滋樹, 猪飼伊和夫, 小俣政男, 神代正道, 坂元亨宇, 他. 第18回全国原発性肝癌追跡調査報告(2004~2005) (日本肝癌研究会追跡調査委員会). 肝臓 2010;51(8):460-84.
- 2) LF07209 Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22 707 men in Taiwan. Lancet 1981;2(8256):1129-33.
- 3) LF03825 Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, Nakao M, Yabuuchi T, Kitamura T, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. N Engl J Med 1993;328(25):1797-801.
- 4) LF07199 Fattovich G, Giustina G, Schalm SW, Hadziyannis S, Sanchez-Tapias J, Almasio P, et al. Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in western European patients with cirrhosis type B. The EUROHEP Study Group on Hepatitis B Virus and Cirrhosis. Hepatology 1995;21(1):77-82.

- 5) L3H00041 Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al ; REVEAL-HBV Study Group. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006 ; 295 (1) : 65-73.
- 6) L3F06264 Ikeda K, Arase Y, Kobayashi M, Someya T, Saitoh S, Suzuki Y, et al. Consistently low hepatitis B virus DNA saves patients from hepatocellular carcinogenesis in HBV-related cirrhosis. A nested case-control study using 96 untreated patients. *Intervirology* 2003 ; 46 (2) : 96-104.
- 7) L3F06572 Chen CF, Lee WC, Yang HI, Chang HC, Jen CL, Iloeje UH, et al. Changes in serum levels of HBV DNA and alanine aminotransferase determine risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011 ; 141 (4) : 1240-8, 1248.e1-2.
- 8) L3F03428 Yuen MF, Tanaka Y, Fong DY, Fung J, Wong DK, Yuen JC, et al. Independent risk factors and predictive score for the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009 ; 50 (1) : 80-8.
- 9) L3F05803 Wong VW, Chan SL, Mo F, Chan TC, Loong HH, Wong GL, et al. Clinical scoring system to predict hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B carriers. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 (10) : 1660-5.
- 10) L3F05804 Yang HI, Sherman M, Su J, Chen PJ, Liaw YF, Iloeje UH, et al. Nomograms for risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 (14) : 2437-44.
- 11) LF07202 Liang TJ, Jeffers LJ, Reddy KR, De Medina M, Parker IT, Cheinquer H, et al. Viral pathogenesis of hepatocellular carcinoma in the United States. *Hepatology* 1993 ; 18 (6) : 1326-33.
- 12) LF03575 Tradati F, Colombo M, Mannucci PM, Rumi MG, De Fazio C, Gamba G, et al. A prospective multicenter study of hepatocellular carcinoma in Italian hemophiliacs with chronic hepatitis C. The Study Group of the Association of Italian Hemophilia Centers. *Blood* 1998 ; 91 (4) : 1173-7.
- 13) LF02404 Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C : a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997 ; 112 (2) : 463-72.
- 14) L3F05805 Lee MH, Yang HI, Lu SN, Jen CL, Yeh SH, Liu CJ, et al. Hepatitis C virus seromarkers and subsequent risk of hepatocellular carcinoma : long-term predictors from a community-based cohort study. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 (30) : 4587-93.
- 15) L3F05783 Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, di Bisceglie AM, Sterling RK, Curto TM, et al ; HALT-C Trial Group. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology* 2009 ; 136 (1) : 138-48.
- 16) LF03633 Jones DE, Metcalf JV, Collier JD, Bassendine MF, James OF. Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis and its impact on outcomes. *Hepatology* 1997 ; 26 (5) : 1138-42.
- 17) LF07167 Caballeria L, Pares A, Castells A, Gines A, Bru C, Rodes J. Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis : similar incidence to that in hepatitis C virus-related cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2001 ; 96 (4) : 1160-3.
- 18) LF07207 Mayans MV, Calvet X, Bruix J, Bruguera M, Costa J, Esteve J, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Catalonia, Spain. *Int J Cancer* 1990 ; 46 (3) : 378-81.
- 19) LF07204 Tanaka K, Hirohata T, Takeshita S, Hirohata I, Koga S, Sugimachi K, et al. Hepatitis B virus, cigarette smoking and alcohol consumption in the development of hepatocellular carcinoma : a case-control

- study in Fukuoka, Japan. *Int J Cancer* 1992 ; 51 (4) : 509-14.
- 20) LF07203 Mohamed AE, Kew MC, Groeneveld HT. Alcohol consumption as a risk factor for hepatocellular carcinoma in urban southern African blacks. *Int J Cancer* 1992 ; 51 (4) : 537-41.
- 21) LF07193 Donato F, Tagger A, Gelatti U, Parrinello G, Boffetta P, Albertini A, et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma : the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol* 2002 ; 155 (4) : 323-31.
- 22) LF07194 Chiesa R, Donato F, Tagger A, Favret M, Ribero ML, Nardi G, et al. Etiology of hepatocellular carcinoma in Italian patients with and without cirrhosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000 ; 9 (2) : 213-6.
- 23) L3F05773 Loomba R, Yang HI, Su J, Brenner D, Iloeje U, Chen CJ. Obesity and alcohol synergize to increase the risk of incident hepatocellular carcinoma in men. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010 ; 8 (10) : 891-8, 898.e1-2.
- 24) L3F05761 McDonald SA, Hutchinson SJ, Bird SM, Robertson C, Mills PR, Dillon JF, et al. A record-linkage study of the development of hepatocellular carcinoma in persons with hepatitis C infection in Scotland. *Br J Cancer* 2008 ; 99 (5) : 805-10.
- 25) L3H00042 Lee YC, Cohet C, Yang YC, Stayner L, Hashibe M, Straif K. Meta-analysis of epidemiologic studies on cigarette smoking and liver cancer. *Int J Epidemiol* 2009 ; 38 (6) : 1497-511.
- 26) LF12093 Moller H, Mellegaard A, Lindvig K, Olsen JH. Obesity and cancer risk : a Danish record-linkage study. *Eur J Cancer* 1994 ; 30A (3) : 344-50.
- 27) LF12094 Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U. S. adults. *N Engl J Med* 2003 ; 348 (17) : 1625-38.
- 28) LF12096 Muto Y, Sato S, Watanabe A, Moriwaki H, Suzuki K, Kato A, et al. Overweight and obesity increase the risk for liver cancer in patients with liver cirrhosis and long-term oral supplementation with branched-chain amino acid granules inhibits liver carcinogenesis in heavier patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2006 ; 35 (3) : 204-14.
- 29) LF12097 Adami HO, Chow WH, Nyren O, Berne C, Linet MS, Ekbom A, et al. Excess risk of primary liver cancer in patients with diabetes mellitus. *J Natl Cancer Inst* 1996 ; 88 (20) : 1472-7.
- 30) LF12098 Wideroff L, Gridley G, Mellemkjaer L, Chow WH, Linet M, Keehn S, et al. Cancer incidence in a population-based cohort of patients hospitalized with diabetes mellitus in Denmark. *J Natl Cancer Inst* 1997 ; 89 (18) : 1360-5.
- 31) LF12099 El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004 ; 126 (2) : 460-8.
- 32) LF12100 Matsuo M. Association between diabetes mellitus and hepatocellular carcinoma : results of a hospital- and community-based case-control study. *Kurume Med J* 2003 ; 50 (3-4) : 91-8.
- 33) LF12101 Marrero JA, Fontana RJ, Su GL, Conjeevaram HS, Emick DM, Lok AS. NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Hepatology* 2002 ; 36 (6) : 1349-54.
- 34) LF12102 Hashimoto E, Yatsuji S, Kaneda H, Yoshioka Y, Taniai M, Tokushige K, et al. The characteristics and natural history of Japanese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res* 2005 ; 33 (2) : 72-6.

CQ5 サーベイランスは、予後を改善するか？

推奨

定期的な肝細胞癌に対するスクリーニングによって、早期に肝細胞癌が検出され、根治的な治療につながる。また、予後改善効果をもたらす可能性がある。（グレードB）

■ サイエンティフィックステートメント

肝細胞癌に対する定期的なサーベイランスが、予後改善効果をもたらす可能性を示したRCTが1編報告されている（LF10625¹⁾ Level 1）。HBV感染症例において、6カ月毎にAFP測定と超音波検査による定期的サーベイランスを行った群では、未施行群と比較してより小結節の段階で発見され、肝切除可能症例が有意に多く、生存率の改善を認めた。死亡率も37%改善した。

また、RCTではないが肝硬変症例に限定した前向き研究（LF01982²⁾ Level 2a）では、超音波検査と AFP測定による定期的サーベイランスは生存期間延長効果をもたらし、さらにlead time biasを補正して検討した後ろ向き研究（LF10086³⁾ Level 2b, LF10849⁴⁾ Level 2b, LF10274⁵⁾ Level 2b, L3F04163⁶⁾ Level 2b, LF12049⁷⁾ Level 2b, L3F06012⁸⁾ Level 2b）でも、定期的なサーベイランスが生存率の改善をもたらしたと報告されており、定期的サーベイランスが予後改善効果をもたらす可能性が示された。

次に、サーベイランスによる肝細胞癌の早期発見が根治的治療の機会を増やすか検討したところ、慢性肝炎症例において、定期的に AFP測定、超音波検査を用いたサーベイランスを受けて検出された肝細胞癌は、サーベイランスを受けず有症状で検出された肝細胞癌と比べ、肝切除や穿刺局所療法、肝動脈化学塞栓療法（TACE）等の根治的治療が可能である症例が多かった（LF03822⁹⁾ Level 3, LF10625¹⁾ Level 1, LF10086³⁾ Level 2b, LF01982²⁾ Level 2a, LF120497¹⁰⁾ Level 2b, L3F06031¹⁰⁾ Level 2a, L3F06018¹¹⁾ Level 2a）。しかし一方で、定期的サーベイランスを施行しても肝切除の機会が増えないとの報告もある（LF03905¹²⁾ Level 2a）。

■ 解説

肝細胞癌サーベイランスの有用性が真に示されるためには、定期的なスクリーニングで早期発見が可能で、早期発見によって根治性の高い治療が施行でき、さらに予後の改善がもたらされることが必要である。肝細胞癌のサーベイランスにおいて、これらの条件を満たした論文は少数にとどまり、慎重に結論づける必要があると思われる。

慢性肝炎と肝硬変症例の違いによるサーベイランスの有効性を直接比較した論文はなく、またB型慢性肝炎とC型慢性肝炎の違いや、性別、年齢、アルコール摂取の多寡など危険因子の違いによるサーベイランスの有効性の違いを直接比較した論文もない。それぞれの報告でのサーベイランス対象は少しずつ異なっており、その点を踏まえたうえで解釈することが求められる。肝発癌の年率から検討すると、肝硬変症例が多く含まれていた検討で肝細胞癌発生率が高く、肝細胞癌高危険群に対する定期的スクリーニングによって、肝細胞癌が単発、小結節で検出される頻度が高まり、根治的治療につながるとの報告が多い。

■ 参考文献

- 1) LF10625 Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol 2004 ; 130 (7) : 417-22.
- 2) LF01982 Bolondi L, Sofia S, Siringo S, Gaiami S, Casali A, Zironi G, et al. Surveillance programme of

- cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma : a cost effectiveness analysis. Gut 2001 ; 48 (2) : 251-9.
- 3) LF10086 Trevisani F, Cantarini MC, Labate AM, De Notariis S, Rapaccini G, Farinati F, et al ; Italian Liver Cancer (ITALICA) group. Surveillance for hepatocellular carcinoma in elderly Italian patients with cirrhosis : effects on cancer staging and patient survival. Am J Gastroenterol 2004 ; 99 (8) : 1470-6.
- 4) LF10849 Tanaka H, Nouso K, Kobashi H, Kobayashi Y, Nakamura S, Miyake Y, et al. Surveillance of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection may improve patient survival. Liver Int 2006 ; 26 (5) : 543-51.
- 5) LF10274 Yu EW, Chie WC, Chen TH. Does screening or surveillance for primary hepatocellular carcinoma with ultrasonography improve the prognosis of patients? Cancer J 2004 ; 10 (5) : 317-25.
- 6) L3F04163 Santi V, Trevisani F, Gramenzi A, Grignaschi A, Mirici-Cappa F, Del Poggio P, et al ; Italian Liver Cancer (ITA. LI. CA) Group. Semiannual surveillance is superior to annual surveillance for the detection of early hepatocellular carcinoma and patient survival. J Hepatol 2010 ; 53 (2) : 291-7.
- 7) LF12049 Wong GL, Wong VW, Tan GM, Ip KI, Lai WK, Li YW, et al. Surveillance programme for hepatocellular carcinoma improves the survival of patients with chronic viral hepatitis. Liver Int 2008 ; 28 (1) : 79-87.
- 8) L3F06012 Tong MJ, Sun HE, Hsien C, Lu DS. Surveillance for hepatocellular carcinoma improves survival in Asian-American patients with hepatitis B : results from a community-based clinic. Dig Dis Sci 2010 ; 55 (3) : 826-35.
- 9) LF03822 Tang ZY, Yu YQ, Zhou XD, Yang BH, Ma ZC, Lin ZY. Subclinical hepatocellular carcinoma : an analysis of 391 patients. J Surg Oncol Suppl 1993 ; 3 : 55-8.
- 10) L3F06031 Chang KC, Lu SN, Chen PF, Hung CH, Kee KM, Yen YH, et al. Incidence and associated risk factors of hepatocellular carcinoma in a dural hepatitis B and C virus endemic area : a surveillance study. Kaohsiung J Med Sci 2011 ; 27 (3) : 85-90.
- 11) L3F06018 Gannon CJ, Izzo F, Aloia TA, Pignata S, Nasti G, Vallone P, et al. Can hepatocellular cancer screening increase the proportion of long-term survivors? Hepatogastroenterology 2009 ; 56 (93) : 1152-6.
- 12) LF03905 Colombo M, de Franchis R, Del Ninno E, Sangiovanni A, De Fazio C, Tommasini M, et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. N Engl J Med 1991 ; 325 (10) : 675-80.

CQ6 サーベイランスは、どのような方法で行うか？

推奨

超音波検査を主体とし、腫瘍マーカー測定も用いた肝細胞癌スクリーニングを軸とし、肝硬変症例などの超高危険群では dynamic CT または dynamic MRI を併用する。 (グレード B)

3~6 カ月間隔での超音波検査と腫瘍マーカー測定を軸に、dynamic CT/MRI を併用した定期的スクリーニングを行うと、肝細胞癌が単発の小結節の段階で検出される可能性が高まる。 (グレード B)

■ サイエンティフィックステートメント

肝細胞癌スクリーニングにおいて AFP 測定と比較し、超音波検査が肝細胞癌検出感度は高い（肝硬変患者対象：LF01982¹⁾ Level 2a, LF02689²⁾ Level 2a, HBV キャリア対象：LF037273) Level 2a) が、特異度に明らかな差はなかった (LF02689²⁾ Level 2a, LF03727³⁾ Level 2a)。また、超音波検査単独と超音波検査+AFP 測定併用によるサーベイランスには検出感度に有意差が認められない (LF037273) Level 2a, L3F04180⁴⁾ Level 2b) とする一方、肝硬変症例における検討では超音波検査単独あるいは AFP 測定単独より両者の併用が肝細胞癌の検出頻度が高まるとの報告もある (LF02689²⁾ Level 2a)。

慢性肝炎、肝硬変症例のスクリーニングにおける肝細胞癌の超音波診断の感度、特異度はそれぞれ 78~90%, 93~93.8% と報告され (LF02689²⁾ Level 2a, LF03727³⁾ Level 2a, LF03069⁵⁾ Level 4), 超音波検査で検出されない肝細胞癌は横隔膜下などの死角に存在する場合や、粗造な背景肝を有する症例に多い (LJ03471⁶⁾ Level 1)。肝移植症例の摘出肝を対象とした検討では、超音波検査による肝細胞癌の結節検出感度は 20.5~46% と低く (LF01867⁷⁾ Level 2b, L3F03204⁸⁾ Level 1), 特に 2 cm 以下の結節の検出能が低い (LF01867⁷⁾ Level 2b, L3F03204⁸⁾ Level 1, LF12032⁹⁾ Level 1) と報告されている。2 cm 以下の小結節を対象とした検討で、超音波検査が MRI, CT と比べ小結節性病変の検出能に優れているとの報告もある (LF02231¹⁰⁾ Level 1) が、CT, MRI の検出感度は超音波検査より優れている (L3F03204⁸⁾ Level 1, LF12032⁹⁾ Level 1)

としている報告が多い。

スクリーニング間隔の違いによる肝細胞癌検出率の違いを検討した初めての RCT が 2011 年に発表された。超音波検査を 3 カ月間隔と 6 カ月間隔で施行し、肝細胞癌の診断能を比較検討したところ、両群に有意差がなかったと報告している (L3F06591¹¹⁾ Level 1)。また、超音波検査を用いたサーベイランスのメタアナリシスも新たに 1 つ報告 (L3F04180⁴⁾ Level 2b) され、6 カ月間隔での超音波検査は、12 カ月間隔と比較し肝細胞癌を初期の Stage で有意に高率に検出できると結論づけており、さらに lead time bias を補正して検討した後ろ向き研究 (L3F04163¹²⁾ Level 2b) でも、同様に 6 カ月間隔の超音波検査が 12 カ月間隔と比較し有意に早期に肝細胞癌を検出し、根治的治療を受ける機会を増やし、生存期間の延長をもたらしたとしている。

■ 解説

超音波検査と腫瘍マーカー測定による肝細胞癌サーベイランスが、それぞれの単独検査によるサーベイランスより明らかに優れているとの報告はない。少なくとも併用することで感度は改善するため、現在、本邦ではスクリーニングの手段として一般的に用いられているが、診断能の向上につながっているかは明確ではない。

定期的スクリーニングの適切な間隔として、3~6 カ月間隔で超音波検査を主体とし、腫瘍マーカーを

併用した定期的スクリーニングを行うと肝細胞癌が単発・小結節で検出される可能性が高いことから、今回の改訂では3~6カ月間隔を推奨する。スクリーニング間隔の違いによる肝細胞癌検出率の違いを検討した初めてのRCT (L3F06591¹¹⁾ Level 1) では、3カ月間隔と6カ月間隔検査群において肝細胞癌の診断に有意差を認めていない。しかし、肝細胞癌の診断は2001年のEASLの診断基準に基づいているため、生検診断を必要としない画像診断のみで肝細胞癌と確定診断となるのは結節径が2cm以上に限られる。この検討では、小型の肝内結節は3カ月間隔検査群の検出率が優れており、EASLの診断基準により肝細胞癌との確定診断を得ることができず、6カ月間隔検査群と差がつかなかつた可能性がある。

画像診断として超音波検査は死角が存在することや、背景肝が粗造なエコーパターンを呈する肝硬変状態では腫瘍の検出能、特に2cm以下の腫瘍の検出能が十分とはいえないことから、肝細胞癌スクリーニングとして超音波検査だけではなく、CT、MRIなどの他の画像検査を併用することで検出能が高まることが期待される。ただし、実際に肝細胞癌サーベイランスにCTまたはMRIを併用した検討は少なく、どの程度の間隔でCT、MRIを併用することが検出感度、治療機会の改善、生存率の改善につながるかを検討した研究はない。十分な費用対効果を得られるか不明であるという問題が残されているが、超高危険群に対してはCT、MRIを併用することで、より単発、小結節の段階で検出できる確率を高めることが期待できる。

■ 参考文献

- 1) LF01982 Bolondi L, Sofia S, Siringo S, Gaiani S, Casali A, Zironi G, et al. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma : a cost effectiveness analysis. Gut 2001 ; 48 (2) : 251-9.
- 2) LF02689 Pateron D, Ganne N, Trinchet JC, Aurousseau MH, Mal F, Meicler C, et al. Prospective study of screening for hepatocellular carcinoma in Caucasian patients with cirrhosis. J Hepatol 1994 ; 20 (1) : 65-71.
- 3) LF03727 Sherman M, Peltekian KM, Lee C. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus : incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in a North American urban population. Hepatology 1995 ; 22 (2) : 432-8.
- 4) L3F04180 Singal A, Volk ML, Waljee A, Salgia R, Higgins P, Rogers MA, et al. Meta-analysis : surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther 2009 ; 30 (1) : 37-47.
- 5) LF03069 Maringhini A, Cottone M, Sciarrino E, Marzeno MP, La Seta F, Fusco G, et al. Ultrasonography and alpha-fetoprotein in diagnosis of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. Dig Dis Sci 1988 ; 33 (1) : 47-51.
- 6) LJ03471 斎藤 聰、池田健次、鯉田 熟、坪田昭人、荒瀬康司、茶山一彰、他. 肝癌のスクリーニング検査としての腹部超音波(US)とX線CT(CT)の診断能力と限界. 消化器科 1992 ; 17 (6) : 505-10.
- 7) LF01867 Bennett GL, Krinsky GA, Abitbol RJ, Kim SY, Theise ND, Teperman LW. Sonographic detection of hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules in cirrhosis : correlation of pretransplantation sonography and liver explant pathology in 200 patients. AJR Am J Roentgenol 2002 ; 179 (1) : 75-80.
- 8) L3F03204 Yu NC, Chaudhari V, Raman SS, Lassman C, Tong MJ, Busutil RW, et al. CT and MRI improve detection of hepatocellular carcinoma, compared with ultrasound alone, in patients with cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2011 ; 9 (2) : 161-7.
- 9) LF12032 Snowberger N, Chinnakotla S, Lepe RM, Peattie J, Goldstein R, Klintmalm GB, et al. Alpha-fetoprotein, ultrasound, computerized tomography and magnetic resonance imaging for detection of

- hepatocellular carcinoma in patients with advanced cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 ; 26 (9) : 1187-94.
- 10) LF02231 Horigome H, Nomura T, Saso K, Itoh M, Joh T, Ohara H. Limitations of imaging diagnosis for small hepatocellular carcinoma : comparison with histological findings. *J Gastroenterol Hepatol* 1999 ; 14 (6) : 559-65.
- 11) L3F06591 Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, Degos F, Henrion J, Fontaine H, et al ; Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire (GRETCH) . Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis : a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology* (Baltimore, Md) 2011 ; 54 (6) : 1987-97.
- 12) L3F04163 Santi V, Trevisani F, Gramenzi A, Grignaschi A, Mirici-Cappa F, Del Poggio P, et al ; Italian Liver Cancer (ITA. LI. CA) Group. Semiannual surveillance is superior to annual surveillance for the detection of early hepatocellular carcinoma and patient survival. *J Hepatol* 2010 ; 53 (2) : 291-7.

CQ7 Dynamic CT/MRI で典型的所見を示さない肝結節の精査は、何cm以上から行うのが望ましいか？

推奨

動脈相で高吸収域として描出される病変に関しては、1cm以上から精査を行うことが望ましい。（グレードB）

■ 背景

典型的画像所見を示さない肝細胞癌をより早期に診断することが、全生存率を向上させるというエビデンスは存在しない。一方で、穿刺局所療法を治療法として想定する場合は、腫瘍径が小さいほど局所根治性が高いというエビデンスが存在する。一般に、結節径が小さいほど悪性である可能性は低くなるため、精査の基準を下げるに費用対効果は低下する。効率のよい閾値が存在するかを検討した。

■ サイエンティフィックステートメント

Byrnes らは、肝硬変症例において動脈相で高吸収域として描出されるが、門脈・平衡相で、周囲肝実質と比較して高吸収あるいは等吸収を呈する2cm未満の病変161結節について、病理学的あるいは、経過観察によって良悪性を決定した。その結果、肝細胞癌は16結節（10%）であり、残りは良性と判断された。そのうち1cm未満では、肝細胞癌は111結節中1結節のみ（0.6%）であったのに対し、1cm以上では、50結節中15結節（30%）であった（L3F02850¹⁾ Level 1）。

Haradome らは、3cm以下の肝細胞癌52症例60結節について3相dynamic CTとGd-EOB-DTPA造影MRIを比較した。両者のROC曲線下面積（AUROC）は同等であったが、1.5cm以下の病変では、Gd-EOB-DTPA造影MRIがCTと比較して優位に優っていた。Dynamic CTで偽陰性となった病変は、60結節中14結節あり、動脈相で高吸収域に描出されるが、門脈・平衡相でのwashoutを認めないとした結節が、読影者1で11結節、読影者2で10結節と大半を占めた。そのうち、読影者1・2ともに3結節がGd-EOB-DTPA造影MRIの肝細胞相で低信号と判定された。Gd-EOB-DTPA造影MRIを行うことによって門脈・平衡相でwashoutを示さない多血性の肝細胞癌を診断できる可能性が示唆された（L3F03263²⁾ Level 1）。

■ 解説

Dynamic CT/MRIにおける肝細胞癌の典型的所見とは、動脈相で高吸収域として描出され、門脈・平衡相で周囲肝実質よりも相対的に低吸収域として描出される結節と定義されている。典型的所見を示さない結節とは、動脈相で高吸収域として描出されるが、門脈・平衡相で、周囲肝実質と比較して高吸収あるいは等吸収を呈する病変か、動脈相で等吸収あるいは低吸収を呈し、門脈・平衡相で等吸収あるいは低吸収を呈する病変を指す。前者では、動脈-門脈（AP）シャント、限局性結節性過形成（FNH）、肝海綿状血管腫などが主に鑑別にあがり、後者では、再生結節や異形結節と早期肝細胞癌の鑑別が問題となる。多血性の肝細胞癌でも腫瘍径が小さい場合は、門脈・平衡相のwashoutは明瞭でない場合も多い。これら多血性結節の生物学的悪性度は、典型的な所見を示す肝細胞癌に準じると想定されるため、早期診断の利益が存在する可能性がある。一方、乏血性の早期肝細胞癌の場合は、多血性の肝細胞癌よりも生物学的悪性度は低いと想定され、早期診断の利益はより不明確となる。

■ 参考文献

- 1) L3F02850 Byrnes V, Shi H, Kiryu S, Rofsky NM, Afdhal NH. The clinical outcome of small (<20 mm)

- arterially enhancing nodules on MRI in the cirrhotic liver. Am J Gastroenterol 2007 ; 102 (8) : 1654-9.
- 2) L3F03263 Haradome H, Grazioli L, Tinti R, Morone M, Motosugi U, Sano K, et al. Additional value of gadoxetic acid-DTPA-enhanced hepatobiliary phase MR imaging in the diagnosis of early-stage hepatocellular carcinoma : comparison with dynamic triple-phase multidetector CT imaging. J Magn Reson Imaging 2011 ; 34 (1) : 69-78.

第2節 腫瘍マーカー

● はじめに

腫瘍マーカーの利用法は、診断、サーベイランス、治療効果指標の3つに大別できると考えられる。進行癌が大多数を占めていた時代には、アルファフェトプロテイン（AFP）は、肝細胞癌の確定診断に用いられていた。しかし、dynamic CTに代表される画像診断の進歩によって、特異度の低い AFP の肝細胞癌診断における重要性は低下した。一方、PIVKA-II および AFP レクチン分画（AFP-L3 分画）は、ともに特異度が高い（95%前後）という特徴をもっており、本邦では広く使われるに至っている。

サーベイランスにおいて、腫瘍マーカーは、画像検査を補完する役割で用いられている。この場合、腫瘍マーカーがある閾値以上の値を示したときに、腹部超音波検査でたとえ病変を検出することができなくとも、dynamic CT のような、より感度の高い検査を行うかを判断するという状況が想定される。そのような判断に適した腫瘍マーカーには、陽性尤度比（陽性であった場合に検査後確率を上昇させる割合）が大きいことが求められる。

腫瘍マーカーの絶対値は、肝あるいは全身の腫瘍量の総量を代替していると考えることができる。治療前後の腫瘍マーカーを測定することによって、治療による腫瘍量の減少効果を客観的に評価することができる。特に、肝動脈化学塞栓療法（TACE）において有用性が高いと考えられている。また、特異度の高い腫瘍マーカーの場合は、陰性化の有無を検討することによって肝切除や局所療法の根治性を検討することも可能であると考えられる。本邦は、これら3種の腫瘍マーカーが保険適用であるという、他に例をみない国である。この分野でのわが国の貢献は著しく、多くのエビデンスが日本発である。

CQ8 肝細胞癌の診断において2種以上の腫瘍マーカーを測定することは有用か？

推奨

小肝細胞癌の診断においては2種以上の腫瘍マーカーを測定することが推奨される。 (グレードA)

■ 背景

本邦では、肝細胞癌の腫瘍マーカーとして AFP, PIVKA-II, AFP-L3 分画の3種が保険適用となっている。

診断目的の腫瘍マーカー測定は、確定診断に用いる場合と、サーベイランスにおいて次のプロセスへのトリガーとして用いる場合に分けられる。画像診断が発達した現在、肝細胞癌の腫瘍マーカーは確定診断に必須ではない。一方、サーベイランスに用いられる場合は、ある閾値を超えたときに検査後確率がどのように変化するかが重要であり、陽性尤度比 [positive likelihood ratio=感度／(1-特異度)] を指標にすることが望ましい。

■ サイエンティフィックステートメント

5 cm 以下の肝細胞癌を対象とした 17 編の論文における感度、特異度、診断オッズ比、陽性尤度比を検討した systematic review では、 AFP の感度は、カットオフ値 20 ng/ml で 49～71%，特異度は、49～86%，カットオフ値 200 ng/ml で感度 8～32%，特異度 76～100% であった。統合された診断オッズ比はそれぞれ、4.06, 6.99, 陽性尤度比は 2.45, 5.85 であった。PIVKA-II の感度は、カットオフ値 40 mAU/ml で 15～54%，特異度は 95～99%，カットオフ値 100 mAU/ml で感度 7～56%，特異度 72～100% であった。統合された診断オッズ比は、それぞれ 21.31, 6.70, 陽性尤度比は 12.60, 4.91 であった。 AFP-L3 分画の感度は、カットオフ値 10% で 22～33%，特異度は 93～99%，カットオフ値 15% で感度 21～49%，特異度 94～100% であった。統合された診断オッズ比は、それぞれ 6.43, 10.50, 陽性尤度比は 4.89, 13.10 であった。

2種類の腫瘍マーカーを組み合わせた場合の診断オッズ比は、6.29～59.81 と 1種類の腫瘍マーカーのみと比較して向上していた (L3H00040¹⁾ Level 1)。

上記 systematic review 以後の研究では、372 例の C 型肝硬変患者を対象としたコホート研究において、2 年の経過観察中に 34 例に肝発癌がみられた。 AFP 単独の感度はカットオフ値 20 ng/ml で 61% であったが、 AFP-L3 分画 (カットオフ値 10%)、PIVKA-II (カットオフ値 7.5 ng/ml) と組み合わせた場合、77% まで上昇した (L3F05772²⁾ Level 1)。B 型慢性肝炎患者において 106 例の肝細胞癌群と 100 例の対照群を検討した研究では、カットオフ値はそれぞれ AFP 20 ng/ml, PIVKA-II 40 mAU/ml, 感度は 57.5%, 51.9% であったが、組み合わせることによって 78.3% まで上昇した。一方、特異度は 88%, 97% から 85% への低下にとどまっていた (L3F05836³⁾ Level 1)。

小肝細胞癌において 2種の腫瘍マーカーを測定することは、特異度の低下は最小限に抑えつつ、感度を向上させる。

■ 参考文献

- 1) L3H00040 Tateishi R, Yoshida H, Matsuyama Y, Mine N, Kondo Y, Omata M. Diagnostic accuracy of tumor markers for hepatocellular carcinoma : a systematic review. Hepatol Int 2008 ; 2 (1) : 17-30.
- 2) L3F05772 Sterling RK, Jeffers L, Gordon F, Venook AP, Reddy KR, Satomura S, et al. Utility of Lens culinaris agglutinin-reactive fraction of alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxy prothrombin, alone or in

- combination, as biomarkers for hepatocellular carcinoma. Clin Gastroenterol Hepatol 2009 ; 7 (1) : 104-13.
- 3) L3F05836 Yoon YJ, Han KH, Kim do Y. Role of serum prothrombin induced by vitamin K absence or antagonist-II in the early detection of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection. Scand J Gastroenterol 2009 ; 44 (7) : 861-6.

CQ9 腫瘍マーカーの測定は、肝細胞癌の治療後の指標として有効か？

推奨

治療前に腫瘍マーカーが上昇している症例では、治療後にその腫瘍マーカーを測定することは、治療結果の指標として有効である。 (グレードB)

■ 背景

肝移植および肝切除では、目的とした腫瘍が完全に摘除されたかは、病理学的に評価可能であるのに對して、穿刺局所療法、TACE、分子標的治療薬を含む全身化学療法では、治療効果判定は画像検査によって行われる。また、肝移植・肝切除においても肝外・切除範囲外の遺残癌の評価には、画像検査が用いられる。画像による治療効果判定は、治療の影響による変化のため (APシャント、リピオドール沈着など)、困難な場合も少なくない。腫瘍マーカーによる治療効果判定が、画像による効果判定を補完しうるかについて検討した。

■ サイエンティフィックステートメント

根治的穿刺局所療法 (RFA、70.7%) を施行された416例を対象とした研究では、AFP、PIVKA-II、AFP-L3分画の3種のマーカーのうち、治療後の AFP および AFP-L3 分画高値 ($>100 \text{ ng/ml} / >15\%$) が再発を予測する独立した因子であった (LF1190¹⁾ Level 2a)。RFA で治療された 54 例 (治療機会 72 回) を対象とした研究では、 AFP の半減期 7 日未満の減少は、画像診断による効果判定と独立した無再発生存の予測因子であった (L3F01434²⁾ Level 2a)。

TACE あるいは放射線塞栓療法を受けた 125 例を対象とした研究では、 AFP の 50% 以上の減少は、画像による効果判定と独立した全生存の規定因子であった (L3F0580³⁾ Level 2a)。

全身化学療法を施行された 117 例を対象とした研究では、 AFP の 20% 以上の減少で定義された AFP responder は、画像上 stable disease と判定されたなかでも良好な予後を示した (L3F014342) Level 2a)。全身化学療法あるいは分子標的治療を受けた 107 例を対象とした同様の検討では、50% 以上の AFP 減少は、良好な予後と関連していた (L3F00629⁴⁾ Level 2b)。

■ 解説

肝腫瘍と腫瘍マーカーをキーワードに論文検索を行い、治療前後の腫瘍マーカーについて検討したコホート研究 4 編を採択した。

■ 参考文献

- 1) LF11906 Tateishi R, Shiina S, Yoshida H, Teratani T, Obi S, Yamashiki N, et al. Prediction of recurrence of hepatocellular carcinoma after curative ablation using three tumor markers. Hepatology 2006;44 (6) :1518-27.
- 2) L3F01434 Tsai MC, Wang JH, Hung CH, Kee KM, Yen YH, Lee CM, et al. Favorable alpha-fetoprotein decrease as a prognostic surrogate in patients with hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation. J Gastroenterol Hepatol 2010 ; 25 (3) : 605-12.
- 3) L3F05802 Riaz A, Ryu RK, Kulik LM, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Minocha J, et al. Alpha-fetoprotein response after locoregional therapy for hepatocellular carcinoma : oncologic marker of radiologic response, progression, and survival. J Clin Oncol 2009 ; 27 (34) : 5734-42.
- 4) L3F00629 Vora SR, Zheng H, Stadler ZK, Fuchs CS, Zhu AX. Serum alpha-fetoprotein response as a surrogate for clinical outcome in patients receiving systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma.

Oncologist 2009 ; 14 (7) : 717-25.

第3節 画像診断

● はじめに

画像診断は、肝細胞癌の診断において極めて重要な位置を占め、大部分の肝細胞癌は、画像診断のみで確定診断することが可能である。

肝細胞癌の画像診断法として、超音波検査、CT (computed tomography)、MRI (magnetic resonance imaging)、血管造影、核医学検査があげられる。こうした検査法にはそれぞれ特徴がある。さらに、同一検査法であっても造影剤使用の有無、造影剤の種類と量、その注入速度、撮像タイミング、スライス厚などの撮像条件によって、画像の質には大きな差が生じ、その結果、肝細胞癌の診断能にも大きな差が生じる。また、これらの撮像条件を設定するに際しては、装置自身の性能の差が大きく影響する。

この画像診断装置の性能は近年、急速な進歩をみせている。超音波においてはドプラーやハーモニクスイメージングなどの画像構成法の進歩とともに、造影剤や三次元データの活用についても急速に進歩発展をしている。CTでは、連続回転式CT (ヘリカル、またはスパイラルCT) から多列式CT (multi-detector row CT ; MDCT)、さらに肝全体を1秒未満で撮影できる面検出器CTへと進歩し、スキャン速度と空間分解能が飛躍的に向上しただけでなく、管電圧変更により得られる新たなコントラストの利用も始まっている。MRI装置も、パラレルイメージング併用高速撮像法による造影剤投与下での動的検査 (dynamic study) に加えて、Gd-EOB-DTPAに代表される肝細胞特異性造影剤や拡散強調像の臨床応用が進み、濃度分解能と時間分解能がいっそう向上した。血管造影ではDSA (digital subtraction angiography) の手法を用いた技術が完成度を増し、さらにはフラットパネル検出器を回転させることにより得られる三次元画像やCT様の画像に新たな可能性が期待されている。核医学の領域では、FDG-PET (fluorodeoxyglucose positron emission tomography) を用いた検査法が悪性腫瘍の検出やステージングにおいて重要な役割を果たすようになり、特にPETとCTが合体した装置の有用性に関する知見が集積されつつある。

これらの画像診断装置の急激な進歩と歩調をあわせて、画像診断を取り巻く環境も多様性を増し複雑に変化している。この環境のなかで、今回われわれは、効率よく、しかも正確に画像診断を適応する方法について検討した。前回以降2011年までに発表された科学的論文のなかから肝細胞癌の画像診断に関する論文を抽出し、価値が高いと思われる論文について抄録を作成し、それらを基にして、肝細胞癌の画像診断の進め方についての推奨を示した。

CQ10 肝硬変患者における早期肝細胞癌の検出において、診断能が高い検査は何か？

推奨

肝硬変患者における早期肝細胞癌の検出において、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI は高い診断能を有する。

(グレード B)

■ サイエンティフィックステートメント

肝硬変患者で AFP が徐々に増加し、超音波で結節を検出された場合に肝細胞癌を疑うが (LF10483¹ Level 3)，肝硬変を背景とした場合、非造影超音波による乏血性高分化型肝細胞癌と異型結節の識別感度は低い (LF01867² Level 1)。造影超音波はスクリーニング目的の非造影超音波検査に引き続いで施行可能であり、リアルタイムに画像を得ることができ、極小血管新生を評価可能である (L3F03763³ Level 1)。細胞外液性造影剤を用いた CT/MRI 検査では、動脈性濃染と門脈相・平衡相における washout が肝細胞癌の重要な所見である。この動脈相における血流検出感度は dynamic CT や造影超音波が高いが (LF10026⁴ Level 1)，造影超音波と dynamic CT はそれぞれ単独で行うよりも併用したほうが結節内血流感度は高いとの報告がある (L3F03080⁵ Level 1)。

一方、dynamic CT の平衡相も小型肝細胞癌の検出にとって重要である (L3F03037⁶ Level 1)。MRI は元来、組織コントラストが高い画像検査であり、非造影検査でも高い腫瘍肝コントラストが得られるものの肝腫瘍の質的診断には限界があり、細胞外液性造影剤・肝細胞特異性造影剤を用いた血流情報およびクッパー機能・肝細胞機能から肝腫瘍の質的診断を行うことが必要である。細胞外液性造影剤を用いた dynamic MRI は、2 cm 未満の肝細胞癌の診断感度が高いとはいえないとの報告があり (LF06200⁷ Level 1)，超常磁性酸化鉄 (SPIO) 造影 MRI の造影パターンは異型結節と肝細胞癌の識別に有用であるものの、異型結節と乏血性高分化型肝細胞癌の鑑別は困難な場合もある (L3F03063⁸ Level 1)。SPIO 造影 MRI のみでは肝腫瘍の血流情報を得られない弱点があるため、細胞外液性造影剤も併用して dynamic MRI を行い、血流情報も得るようにするダブルコントラスト MRI (DC-MRI) という手法が報告されているが、それよりも Gd-EOB-DTPA 造影 MRI のほうが肝細胞癌検出に有利とされている (L3F02968⁹ Level 1)。Gd-EOB-DTPA 造影 MRI は肝細胞癌の診断に優れ (L3F02879¹⁰ Level 1)，dynamic CT と比べて肝細胞癌の検出に有利である (L3F02939¹¹ Level 1)。肝切除症例において組織学的に早期肝細胞癌と診断された 30 結節の dynamic CT と Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の診断能に関する ROC 解析では、Az 値、感度、陰性的中率において Gd-EOB-DTPA 造影 MRI (0.98~0.99, 94~97%, 96.8~98.1%) は、dynamic CT (0.87, 58~68%, 80.7~84.4%) より有意に高いと報告された (L3F03380¹² Level 1)。

なお、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の肝細胞相で低信号を示す小型乏血性結節は確定診断に至らない場合があるが、その一部は多血性肝細胞癌に進展する場合がある (L3F02989¹³ Level 4, L3F02995¹⁴ Level 1, L3F02977¹⁵ Level 3)。乏血性結節径が 1 cm 以上や脂肪を含む場合、多血化のリスクが高い (L3F03043¹⁶ Level 3)。現時点では、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI を用いて、肝切除症例において組織学的に証明された早期肝細胞癌と異型結節の鑑別を行っている研究は 1 つだけであるが、非常に高い識別能を示している (L3F03380¹² Level 1)。以上より、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI は肝細胞癌 (特に早期肝細胞癌) や多血化のリスクが高い乏血性結節を高い感度で検出でき、dynamic CT よりも肝細胞癌検出感度も高く、異型結節と早期肝細胞癌の識別も可能であると考えられるため、肝硬変患者における早期肝細胞癌の検出において高い診断能を有する。

■ 解説

肝細胞癌サーベイランスの有効性が示されるためには、定期的なスクリーニングで早期肝細胞癌が発見され、その結果としてより根治性の高い治療が施行され、予後の改善がみられることが必要である。早期肝細胞癌は一般的に2cm以下の境界不明瞭な結節型の乏血性高分化型肝細胞癌と認識されることが多い、組織学的には間質浸潤の有無が重要であるとされているが、肝切除症例において組織学的に証明された早期肝細胞癌を対象としたものは現時点で1つだけ存在するのみであり、また画像的な早期肝細胞癌の概念の統一がないため、それぞれの論文を比較することは難しい。

肝細胞癌スクリーニングに通常用いられる画像検査としては、超音波、CT、MRIがある。超音波で結節が検出されれば、dynamic CT/MRIにより結節内血流の評価が行われるが、これは肝細胞癌の多段階発育において肝結節と周囲肝実質の間に動脈血流、門脈血流の供給差が生じることを利用している。ただし、高度異型結節は、部分的に細胞密度が周囲肝の2倍以上を示すか、わずかな構造異型を有する結節で、結節内血流評価による早期肝細胞癌と異型結節の診断にはオーバーラップが存在し、両者の画像診断における鑑別には限界がある。

このような状況下で、平成20(2008)年1月に肝細胞に取り込まれる肝細胞特異性MRI造影剤(Gd-EOB-DTPA造影剤)が臨床応用可能となった。Gd-EOB-DTPA造影MRIでは、dynamic検査としては細胞外液性造影剤と同じく動脈相や門脈相の血流情報が得られ、肝細胞(造影)相といわれる造影剤注入後10~20分後の撮像では、肝細胞機能の差による造影能の違いから早期肝細胞癌を含む肝細胞癌の検出にも有用と考えられている。ただし、肝硬変患者で肝実質性変化(肝細胞機能低下)が著明である場合、肝実質造影効果が不十分となり、肝細胞癌の検出が不良(偽陰性)となることがあるため注意が必要である。MRI検査はCT検査と比べるとスループットが悪い(検査時間が長い)ため、Gd-EOB-DTPA造影MRIは肝細胞癌スクリーニングプログラムとして多数の患者を検査することに限界がある。一方、肝結節内の血流評価とクッパー細胞機能評価を同時に実行する画像検査として造影超音波検査(ソナゾイド®やレボビスト®)がある。造影超音波検査では、血管相(動脈相)での肝結節内血流動態、後血管相(クッパー相)における造影剤取り込み程度を評価でき、鋭敏な血流評価およびクッパー細胞機能評価をリアルタイムに行える点で有用性が高いが、検査の煩雑性があり、また術者の熟練度を要するため、現時点では施行可能な施設は限られている。

したがって、早期肝細胞癌の検出のために、まず従来のdynamic CT/MRIを用いた肝結節の血流動態の評価を行い、さらに症例群を絞りこんだうえでGd-EOB-DTPA造影MRIによる肝結節の肝細胞機能性評価を行うことによって、早期肝細胞癌の診断を行うことが効果的であろう。造影超音波は診断のoptionとして用いることができるが、早期肝細胞癌の検出における有効性については現時点では一定の見解が得られていない。

■ 参考文献

- 1) LF10483 He YM, Wang XY, Gao SD, Yu LY, Lin XD, Lin LW. Ultrasound-guided fine needle biopsy of intrahepatic nodules and low elevation of AFP in early diagnosis of hepatocellular carcinoma. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2005; 4 (1) : 50-4.
- 2) LF01867 Bennett GL, Krinsky GA, Abitbol RJ, Kim SY, Theise ND, Teperman LW. Sonographic detection of hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules in cirrhosis: correlation of pretransplantation sonography and liver explant pathology in 200 patients. AJR Am J Roentgenol 2002; 179 (1) : 75-80.
- 3) L3F03763 Isozaki T, Numata K, Kiba T, Hara K, Morimoto M, Sakaguchi T, et al. Differential diagnosis of hepatic tumors by using contrast enhancement patterns at US. Radiology 2003; 229 (3) : 798-805.

- 4) LF10026 Brancatelli G, Baron RL, Peterson MS, Marsh W. Helical CT screening for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis : frequency and causes of false-positive interpretation. *AJR Am J Roentgenol* 2003 ; 180 (4) : 1007-14.
- 5) L3F03080 Quaia E, Alaimo V, Baratella E, Medeot A, Midiri M, Cova MA. The added diagnostic value of 64-row multidetector CT combined with contrast-enhanced US in the evaluation of hepatocellular nodule vascularity : implications in the diagnosis of malignancy in patients with liver cirrhosis. *Eur Radiol* 2009 ; 19 (3) : 651-63.
- 6) L3F03037 Monzawa S, Ichikawa T, Nakajima H, Kitanaka Y, Omata K, Araki T. Dynamic CT for detecting small hepatocellular carcinoma : usefulness of delayed phase imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2007 ; 188 (1) : 147-53.
- 7) LF06200 Krinsky GA, Lee VS, Theise ND, Weinreb JC, Rofsky NM, Diflo T, et al. Hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules in patients with cirrhosis : prospective diagnosis with MR imaging and explantation correlation. *Radiology* 2001 ; 219 (2) : 445-54.
- 8) L3F03063 Park HS, Lee JM, Kim SH, Chang S, Kim SJ, Han JK, et al. Differentiation of well-differentiated hepatocellular carcinomas from other hepatocellular nodules in cirrhotic liver : value of SPIO-enhanced MR imaging at 3.0 Tesla. *J Magn Reson Imaging* 2009 ; 29 (2) : 328-35.
- 9) L3F02968 Kim YK, Kim CS, Han YM, Park G. Detection of small hepatocellular carcinoma : can gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging replace combining gadopentetate dimeglumine-enhanced and superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging? *Invest Radiol* 2010 ; 45 (11) : 740-6.
- 10) L3F02879 Di Martino M, Marin D, Guerrisi A, Baski M, Galati F, Rossi M, et al. Intraindividual comparison of gadoxetate disodium-enhanced MR imaging and 64-section multidetector CT in the Detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Radiology* 2010 ; 256 (3) : 806-16.
- 11) L3F02939 Ichikawa T, Saito K, Yoshioka N, Tanimoto A, Gokan T, Takehara Y, et al. Detection and characterization of focal liver lesions : a Japanese phase III, multicenter comparison between gadoxetic acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging and contrast-enhanced computed tomography predominantly in patients with hepatocellular carcinoma and chronic liver disease. *Invest Radiol* 2010 ; 45 (3) : 133-41.
- 12) L3F03380 Sano K, Ichikawa T, Motosugi U, Sou H, Muhi AM, Matsuda M, et al. Imaging study of early hepatocellular carcinoma : usefulness of gadoxetic acid-enhanced MR imaging. *Radiology* 2011 ; 261 (3) : 834-44.
- 13) L3F02989 Kumada T, Toyoda H, Tada T, Sone Y, Fujimori M, Ogawa S, et al. Evolution of hypointense hepatocellular nodules observed only in the hepatobiliary phase of gadoxetate disodium-enhanced MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2011 ; 197 (1) : 58-63.
- 14) L3F02995 Lee MH, Kim SH, Park MJ, Park CK, Rhim H. Gadoxetic acid-enhanced hepatobiliary phase MRI and high-b-value diffusion-weighted imaging to distinguish well-differentiated hepatocellular carcinomas from benign nodules in patients with chronic liver disease. *AJR Am J Roentgenol* 2011 ; 197 (5) : W868-75.
- 15) L3F02977 Kobayashi S, Matsui O, Gabata T, Koda W, Minami T, Ryu Y, 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 (2) : 181-6.
- 16) L3F03043 Motosugi U, Ichikawa T, Sano K, Sou H, Onohara K, Muhi A, et al. Outcome of hypovascular

hepatic nodules revealing no gadoxetic acid uptake in patients with chronic liver disease. *J Magn Reson Imaging* 2011 ; 34 (1) : 88-94.

CQ11 肝細胞癌の高危険群において、典型的肝細胞癌の診断に診断能が高い検査は何か？

推奨

典型的肝細胞癌の診断のためには dynamic CT, dynamic MRI, 造影超音波検査のいずれか1つが勧められる。 (グレードA)

■ 背景

高危険群のスクリーニングに用いられる非造影超音波検査は感度が低く [60.5% (95%信頼区間: 44~76%)], 特異度が高い [96.9% (同 95~98%)] 傾向を示す (LF10092¹⁾ Level 1)。肝硬変患者で 1~2 cm の結節が超音波検査で検出されたとき, 造影剤を用いた超音波, CT, MRI のうち 1 つが肝細胞癌に典型的な造影パターンを示せば肝細胞癌と診断可能である (L3F03095²⁾ Level 2a)。検索した限り, これらの診断能を包括して比較した論文はなく, 以下, おのおのの検査の診断能を述べる。

■ サイエンティフィックステートメント

MDCT で, スライス厚 5 mm における dynamic CT の感度は 73%, 陽性的中率は 69% である。2.5 mm 厚を用いてもその検出感度に大きな改善はない (LF05711³⁾ Level 1)。

Gd-EOB-DTPA (EOB・プリモビスト[®]) を用いた造影 MRI では, dynamic study に肝細胞相が付加されることで診断能が向上し (L3F03216⁴⁾ Level 1), dynamic CT (L3F03310⁵⁾ Level 1, L3F03125⁶⁾ Level 1, L3F02879⁷⁾ Level 1), 非造影 MRI (L3F02939⁸⁾ Level 1) のいずれよりも感度が高い。陽性的中率, 隱性的中率, および評価の再現性は Gd-EOB-DTPA 造影 MRI と dynamic CT に差はないが, 1 cm 以下の肝細胞癌については Gd-EOB-DTPA 造影 MRI が優れる (L3F03434⁹⁾ Level 1, L3H00001¹⁰⁾ Level 1)。

SPIO のうちフェルカルボトラン(リゾビスト[®])を用いた SPIO 造影 MRI と dynamic CT を比較すると, 1.5 テスラ MRI 装置を用いた場合は差がない (LF10045¹¹⁾ Level 1, LF10956¹²⁾ Level 1) か SPIO 造影 MRI がやや優れる (L3H00013¹³⁾ Level 1)。3.0 テスラ MRI 装置を用いた場合は SPIO 造影 MRI の感度が高く, これは 1 cm 以下の小さな肝細胞癌の検出が優れることによる (L3F03306¹⁴⁾ Level 1)。SPIO 造影 MRI と Gd-EOB-DTPA 造影 MRI を比較すると, 1.5 テスラ MRI 装置での検討で Gd-EOB-DTPA 造影 MRI がより感度が高く (L3F03312¹⁵⁾ Level 1), 3.0 テスラ MRI 装置を用いた検討では同等 (L3F03323¹⁶⁾ Level 1) である。拡散強調 MRI 画像の感度は 45~55% と, 単独で診断することは困難であるが, 特異度は 92~100% であり (L3F03264¹⁷⁾ Level 1), Gd-DTPA 造影 MRI (L3F03186¹⁸⁾ Level 1) や Gd-EOB-DTPA 造影 MRI (L3F03350¹⁹⁾ Level), SPIO 造影 MRI (L3F03355²⁰⁾ Level 1) に追加することで良性病変との鑑別に有用である。

ソナゾイド[®]造影超音波検査の血管早期相で腫瘍血流を検出できるのは, dynamic CT で早期濃染を示す病変の 88%, 早期濃染を示さない肝細胞癌の 28% である。クッパーイメージングは dynamic CT で washout を呈した病変の 83% を検出しうるが, 2 cm 以下の病変や体表から 9 cm 以上の位置にある病変の検出率は低下する (L3F03341²¹⁾ Level 3)。

ソナゾイド[®]と同じく第2世代の超音波用造影剤である SonoVue[®] (国内未承認) を用いた検討によると, 早期濃染と washout によって肝細胞癌を診断した場合の感度は 80% であり, 非造影超音波検査 29% よりも高く, 病変の大きさや存在する深さによらず有用である (L3F03184²²⁾ Level 1)。Dynamic CT と造影超音波検査を併用した場合の感度は 97% で, dynamic CT 単独 (87~88%), 造影超音波単独 (71~74%)

よりも優れる (L3F03080²³⁾ Level 1)。

■ 解説

病変検出に関する検査間の優劣比較には、感度だけでなく特異度も必要であるが、論文によってその定義が異なっているので注意すべきである。われわれが本来知りたいのは結節単位の感度・特異度であるが、結節単位の検討においては *true negative* が一意的に定義できないため、著者の恣意的な定義次第でいかようにも特異度が変わってしまうので、客観的な優劣比較は困難である。一方、患者単位の検討は、結節単位の検討よりも感度が高くなってしまうが、特異度を一意的に定義できるので検査間の優劣比較には向いている。最近では、双方の中間に位置する *segment* 単位の検討を用いた論文が散見されるが、患者単位の検討より感度は低く特異度は高くなることに注意したい。

近年、CT・MRI ともに質の高い *dynamic study* を行える装置が普及してきた。本 CQ では、*dynamic CT* は MDCT 装置を、*dynamic MRI* は 1.5 テスラまたは 3.0 テスラ装置を用いた検討結果を引用した。典型的、すなわち多血性肝細胞癌に対する *dynamic CT*、*dynamic MRI* の検出感度はともに高い。多血性肝細胞癌の診断には *dynamic CT*、または *dynamic MRI* を用いるべきであろう。MRI と CT の比較では、現状ではほぼ同等、あるいは MRI が優れるとの評価が一般的である。肝細胞癌の患者が繰り返し検査を受けることを想定し、また、両者がほぼ同等の検出能と仮定すれば、X 線被曝のない *dynamic MRI* が有利である。さらに、同一検査で Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 肝細胞相や拡散強調像が得られ、病変の検出・質的診断における付加価値は大きい。一方、CT には、肝臓以外の臓器の検索や腹水の確認などを同時に見える利点がある。腎機能の低い患者ではヨード造影剤やガドリニウム (Gd) 造影剤を使用しにくいので、SPION 造影 MRI にも一定の価値があると考えられる。腹部超音波検査は、肝の全領域をくまなく評価することが困難であるため感度が低いものの、高い特異度を活かした補助的役割を担うことができよう。第2世代の超音波用造影剤ソナゾイド®は腎機能障害の有無にかかわらず使用でき、重篤なアナフィラキシー様反応の頻度もヨード造影剤や Gd 造影剤より少ない (L3F03411²⁴⁾ Level 6)。造影超音波検査は CT、MRI に比べると客観性に劣るが、血流情報と肝細胞機能情報が得られるため、既知の肝内占拠性病変の質的診断に有用である。

■ 参考文献

- 1) LF10092 Colli A, Fraquelli M, Casazza G, Massironi S, Colucci A, Conte D, et al. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma : a systematic review. Am J Gastroenterol 2006 ; 101 (3) : 513-23.
- 2) L3F03095 Sangiovanni A, Manini MA, Iavarone M, Romeo R, Forzenigo LV, Fraquelli M, et al. The diagnostic and economic impact of contrast imaging techniques in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. Gut 2010 ; 59 (5) : 638-44.
- 3) LF05711 Kawata S, Murakami T, Kim T, Hori M, Federle MP, Kumano S, et al. Multidetector CT : diagnostic impact of slice thickness on detection of hypervascular hepatocellular carcinoma. AJR Am J Roentgenol 2002 ; 179 (1) : 61-6.
- 4) L3F03216 Ahn SS, Kim MJ, Lim JS, Hong HS, Chung YE, Choi JY. Added value of gadoxetic acid-enhanced hepatobiliary phase MR imaging in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. Radiology 2010 ; 255 (2) : 459-66.
- 5) L3F03310 Kim YK, Kim CS, Han YM, Kwak HS, Jin GY, Hwang SB, et al. Detection of hepatocellular carcinoma : gadoxetic acid-enhanced 3-dimensional magnetic resonance imaging versus multi-detector row computed tomography. J Comput Assist Tomogr 2009 ; 33 (6) : 844-50.

- 6) L3F03125 Sun HY, Lee JM, Shin CI, Lee DH, Moon SK, Kim KW, et al. Gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging for differentiating small hepatocellular carcinomas (<or=2 cm in diameter) from arterial enhancing pseudolesions : special emphasis on hepatobiliary phase imaging. *Invest Radiol* 2010 ; 45 (2) : 96-103.
- 7) L3F02879 Di Martino M, Marin D, Guerrisi A, Baski M, Galati F, Rossi M, et al. Intraindividual comparison of gadoxetate disodium-enhanced MR imaging and 64-section multidetector CT in the Detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Radiology* 2010 ; 256 (3) : 806-16.
- 8) L3F02939 Ichikawa T, Saito K, Yoshioka N, Tanimoto A, Gokan T, Takehara Y, et al. Detection and characterization of focal liver lesions : a Japanese phase III, multicenter comparison between gadoxetic acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging and contrast-enhanced computed tomography predominantly in patients with hepatocellular carcinoma and chronic liver disease. *Invest Radiol* 2010 ; 45 (3) : 133-41.
- 9) L3F03434 Akai H, Kiryu S, Matsuda I, Satou J, Takao H, Tajima T, et al. Detection of hepatocellular carcinoma by Gd-EOB-DTPA-enhanced liver MRI : comparison with triple phase 64 detector row helical CT. *Eur J Radiol* 2011 ; 80 (2) : 310-5.
- 10) L3H00001 Baek CK, Choi JY, Kim KA, Park MS, Lim JS, Chung YE, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease : a comparison of gadoxetic acid-enhanced MRI and multiphasic MDCT. *Clin Radiol* 2012 ; 67 (2) : 148-56.
- 11) LF10045 Kim SH, Choi D, Lim JH, Lee WJ, Kim MJ, Lim HK, et al. Ferucarbotran-enhanced MRI versus triple-phase MDCT for the preoperative detection of hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2005 ; 184 (4) : 1069-76.
- 12) LF10956 Kim YK, Kwak HS, Kim CS, Chung GH, Han YM, Lee JM. Hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease : comparison of SPIO-enhanced MR imaging and 16-detector row CT. *Radiology* 2006 ; 238 (2) : 531-41.
- 13) L3H00013 Hori M, Murakami T, Kim T, Tsuda K, Takahashi S, Okada A, et al. Detection of hypervascular hepatocellular carcinoma : comparison of SPIO-enhanced MRI with dynamic helical CT. *J Comput Assist Tomogr* 2002 ; 26 (5) : 701-10.
- 14) L3F03306 Kim SJ, Kim SH, Lee J, Chang S, Kim YS, Jeon YH, et al. Ferucarbotran-enhanced 3.0-T magnetic resonance imaging using parallel imaging technique compared with triple-phase multidetector row computed tomography for the preoperative detection of hepatocellular carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 2008 ; 32 (3) : 379-85.
- 15) L3F03312 Kim YK, Kim CS, Han YM, Park G, Hwang SB, Yu HC. Comparison of gadoxetic acid-enhanced MRI and superparamagnetic iron oxide-enhanced MRI for the detection of hepatocellular carcinoma. *Clin Radiol* 2010 ; 65 (5) : 358-65.
- 16) L3F03323 Lee JY, Kim SH, Jeon YH, Lee J, Kim MJ, Choi D, et al. Ferucarbotran-enhanced magnetic resonance imaging versus gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging for the preoperative detection of hepatocellular carcinoma : initial experience. *J Comput Assist Tomogr* 2010 ; 34 (1) : 127-34.
- 17) L3F03264 Hardie AD, Kizziah MK, Boulter DJ. Diagnostic accuracy of diffusion-weighted MRI for identifying hepatocellular carcinoma with liver explant correlation. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2011 ; 55 (4) : 362-7.
- 18) L3F03186 Xu PJ, Yan FH, Wang JH, Shan Y, Ji Y, Chen CZ. Contribution of diffusion-weighted magnetic

- resonance imaging in the characterization of hepatocellular carcinomas and dysplastic nodules in cirrhotic liver. J Comput Assist Tomogr 2010 ; 34 (4) : 506-12.
- 19) L3F03350 Motosugi U, Ichikawa T, Sou H, Sano K, Tominaga L, Muhi A, et al. Distinguishing hypervascula r pseudolesions of the liver from hypervascula r hepatocellular carcinomas with gadoxetic acid-enhanced MR imaging. Radiology 2010 ; 256 (1) : 151-8.
- 20) L3F03355 Nishie A, Tajima T, Ishigami K, Ushijima Y, Okamoto D, Hirakawa M, et al. Detection of hepatocellular carcinoma (HCC) using super paramagnetic iron oxide (SPIO) -enhanced MRI : Added value of diffusion-weighted imaging (DWI) . J Magn Reson Imaging 2010 ; 31 (2) : 373-82.
- 21) L3F03341 Mandai M, Koda M, Matono T, Nagahara T, Sugihara T, Ueki M, et al. Assessment of hepatocellular carcinoma by contrast-enhanced ultrasound with perfluorobutane microbubbles : comparison with dynamic CT. Br J Radiol 2011 ; 84 (1002) : 499-507.
- 22) L3F03184 Xu HX, Xie XY, Lu MD, Liu GJ, Xu ZF, Zheng YL, et al. Contrast-enhanced sonography in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma<or=2 cm. J Clin Ultrasound 2008 ; 36 (5) : 257-66.
- 23) L3F03080 Quaia E, Alaimo V, Baratella E, Medeot A, Midiri M, Cova MA. The added diagnostic value of 64-row multidetector CT combined with contrast-enhanced US in the evaluation of hepatocellular nodule vascularity : implications in the diagnosis of malignancy in patients with liver cirrhosis. Eur Radiol 2009 ; 19 (3) : 651-63.
- 24) L3F03411 Wilson SR, Burns PN. Microbubble-enhanced US in body imaging : what role? Radiology 2010 ; 257 (1) : 24-39.

CQ12 肝細胞癌の治療前検査として血管造影は必要か？

推奨

肝細胞癌診断のためには血管造影は勧められない。 (グレードD)

■ サイエンティフィックステートメント

血管造影、CT、MRIにおける多血性肝細胞癌の病変単位での診断能を比較すると、血管造影における病変検出感度は、33～77% (LF12103¹⁾ Level 1, LF00474²⁾ Level 1, LF10030³⁾ Level 1), 大きさ別では>2 cm ; 100%, 1～2 cm ; 38%, <1 cm ; 12% (LF121031) Level 1) であった。

Dynamic CTの検出感度は、53.8～78.6% (LF02001⁴⁾ Level 1, LF10546⁵⁾ Level 1, LF10371⁶⁾ Level 1, LF10023⁷⁾ Level 1, LF05773⁸⁾ Level 1, LF10051⁹⁾ Level 1) で、ガドリニウム (Gd) を用いた dynamic MRI の感度 55～76.9% (LF06200¹⁰⁾ Level 1, LF10023⁷⁾ Level 1, LF10546⁵⁾ Level 1, LF02001⁴⁾ Level 1) とほぼ同様であり、血管造影に比較してやや高い感度を呈した。2 cm 以上の病変についてみると、CTでは82～100% (LF05773⁸⁾ Level 1, LF10371⁶⁾ Level 1, LF10023⁷⁾ Level 1, LF10546⁵⁾ Level 1), MRI は80～100% (LF06200¹⁰⁾ Level 1, LF10023⁷⁾ Level 1, LF10546⁵⁾ Level 1) とともに高い感度であった。1～2 cm では、CT で33.3～65% (LF10371⁶⁾ Level 1, LF10546⁵⁾ Level 1), MRI で50～89% (LF06200¹⁰⁾ Level 1, LF10546⁵⁾ Level 1) で、MRI はCTと同等ないしそれ以上の感度を示した。1 cm 以下ではCTで0～45.1% (LF10371⁶⁾ Level 1, LF10546⁵⁾ Level 1, LF10051⁹⁾ Level 1) とばらつきがあり、MRIの感度(33～34%) (LF06200¹⁰⁾ Level 1, LF10546⁵⁾ Level 1)との比較は困難であった。

■ 解説

近年のCT, MRIの進歩に伴い、dynamic CTやdynamic MRIによる多血性肝細胞癌の診断能は血管造影を上回る。そのため血管造影検査の侵襲性を考えると、多血性肝細胞癌の存在診断目的の血管造影は行うべきではないと考えられる。また、術前の血管解剖の把握も最近のMDCTを用いた血管の三次元再構成画像などで容易に可能となっており、血管造影が必要となる場合は稀である。

■ 参考文献

- 1) LF12103 Krinsky GA, Nguyen MT, Lee VS, Rosen RJ, Goldenberg A, Theise ND, et al. Dysplastic nodules and hepatocellular carcinoma : sensitivity of digital subtraction hepatic arteriography with whole liver explant correlation. *J Comput Assist Tomogr* 2000 ; 24 (4) : 628-34.
- 2) LF00474 Spreafico C, Marchianò A, Mazzaferro V, Frigerio LF, Regalia E, Lanocita R, et al. Hepatocellular carcinoma in patients who undergo liver transplantation : sensitivity of CT with iodized oil. *Radiology* 1997 ; 203 (2) : 457-60.
- 3) LF10030 Steingruber IE, Mallouhi A, Czermak BV, Waldenberger P, Gassner E, Offner F, et al. Pretransplantation evaluation of the cirrhotic liver with explantation correlation : accuracy of CT arteriopgraphy and digital subtraction hepatic angiography in revealing hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2003 ; 181 (1) : 99-108.
- 4) LF02001 Rode A, Bancel B, Douek P, Chevallier M, Vilgrain V, Picaud G, et al. Small nodule detection in cirrhotic livers : evaluation with US, spiral CT, and MRI and correlation with pathologic examination of explanted liver. *J Comput Assist Tomogr* 2001 ; 25 (3) : 327-36.
- 5) LF10546 Burrel M, Llovet JM, Ayuso C, Iglesias C, Sala M, Miquel R, et al ; Barcelona Clínic Liver Cancer Group. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation : an explant correlation. *Hepatology* 2003 ; 38 (4) : 1034-42.
- 6) LF10371 Bhattacharjya S, Bhattacharjya T, Quaglia A, Dhillon AP, Burroughs AK, Patch DW, et al. Liver transplantation in cirrhotic patients with small hepatocellular carcinoma : an analysis of preoperative imaging, explant histology and prognostic histologic indicators. *Dig Surg* 2004 ; 21 (2) : 152-9.
- 7) LF10023 Noguchi Y, Murakami T, Kim T, Hori M, Osuga K, Kawata S, et al. Detection of hepatocellular carcinoma : comparison of dynamic MR imaging with dynamic double arterial phase helical CT. *AJR Am J Roentgenol* 2003 ; 180 (2) : 455-60.
- 8) LF05773 Lim JH, Kim CK, Lee WJ, Park CK, Koh KC, Paik SW, et al. Detection of hepatocellular carcinomas and dysplastic nodules in cirrhotic livers : accuracy of helical CT in transplant patients. *AJR Am J Roentgenol* 2000 ; 175 (3) : 693-8.
- 9) LF10051 Kim YK, Kim CS, Chung GH, Han YM, Lee SY, Chon SB, et al. Comparison of gadobenate dimeglumine-enhanced dynamic MRI and 16-MDCT for the detection of hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2006 ; 186 (1) : 149-57.
- 10) LF06200 Krinsky GA, Lee VS, Theise ND, Weinreb JC, Rofsky NM, Diflo T, et al. Hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules in patients with cirrhosis : prospective diagnosis with MR imaging and explantation correlation. *Radiology* 2001 ; 219 (2) : 445-54.

CQ13 肝細胞癌の治療前検査として CTAP/CTHA は必要か？

推奨

CTAP/CTHA は dynamic CT や dynamic MRI などの非侵襲的画像検査を上回る病変検出能を有する。微小病変を検出し、より正確なステージングを行いたいときに考慮する。 (グレード B)

■ サイエンティフィックステートメント

経動脈性門脈造影下 CT (CTAP) と肝動脈造影下 CT (CTHA) の併用検査を、MDCT や SPIO 造影 MRI など非侵襲的検査法の組み合わせと比較した論文では、いずれも病変検出能は CTAP と CTHA の併用検査が同等かそれ以上であった (L3F03313¹⁾ Level 1, L3F03470²⁾ Level 1)。特に、1.5 cm 以下などの小病変の検出に限ると、CTAP, CTHA が優っていた (L3F03470²⁾ Level 1, L3F03538³⁾ Level 1, L3F03494⁴⁾ Level 2a)。しかし、CTAP, CTHA を行うには血管造影検査を施行する必要があり、その侵襲性を考えると微小病変を検出し、より正確なステージングが必要な場合に考慮するべきであるという意見がある (L3F0315³⁵⁾ Level 1, L3F03055⁶⁾ Level 3)。

また、nodule in nodule タイプ (多血性 Foci 含有乏血性結節) の早期肝細胞癌の検出能は CTAP, CTHA の組み合わせが最も優れ、dynamic MDCT がそれに次ぐことから、nodule in nodule タイプの早期肝細胞癌の経過観察には dynamic MDCT が勧められる (L3F03110⁷⁾ Level 1)。

■ 解説

CTAP と CTHA の併用検査は、MDCT や SPIO 造影 MRI など非侵襲的検査の組み合わせと比較して 1.5 cm 以下などの小肝細胞癌の検出、nodule in nodule タイプの早期の肝細胞癌の検出能において優っている。しかし、侵襲的検査である血管造影が必須であることから適応を絞る必要性がある。

近年普及しつつある C-arm CT 機能を有する血管造影装置は、ディテクターが患者の周囲を回転することにより CT 類似の横断画像の撮影が可能な血管造影装置である。C-arm CT を使用した CTHA (L3F03291⁸⁾ Level 1), CTAP (L3F03520⁹⁾ Level 2a) の有用性に関する検討もなされてきている。今後、TACE や肝動注療法などを目的に血管造影を行う際に C-arm CT 搭載装置を使用すれば容易に従来の CTAP, CTHA に匹敵する横断画像を入手できるようになる可能性がある。

■ 参考文献

- 1) L3F03313 Kim YK, Kwak HS, Han YM, Kim CS. Usefulness of combining sequentially acquired gadobenate dimeglumine-enhanced magnetic resonance imaging and resovist-enhanced magnetic resonance imaging for the detection of hepatocellular carcinoma : comparison with computed tomography hepatic arteriography and computed tomography arteriopertography using 16-slice multidetector computed tomography. J Comput Assist Tomogr 2007 ; 31 (5) : 702-11.
- 2) L3F03470 Imai Y, Murakami T, Hori M, Fukuda K, Kim T, Marukawa T, et al. Hypervascula hepatocellular carcinoma : Combined dynamic MDCT and SPIO-enhanced MRI versus combined CTHA and CTAP. Hepatol Res 2008 ; 38 (2) : 147-58.
- 3) L3F03538 Pugacheva O, Matsui O, Kozaka K, Minami T, Ryu Y, Koda W, et al. Detection of small hypervascula hepatocellular carcinomas by EASL criteria : comparison with double-phase CT during hepatic arteriography. Eur J Radiol 2011 ; 80 (3) : e201-6.
- 4) L3F03494 Kim SR, Ando K, Mita K, Fuki S, Ikawa H, Kanbara Y, et al. Superiority of CT arterioportal

- angiography to contrast-enhanced CT and MRI in the diagnosis of hepatocellular carcinoma in nodules smaller than 2 cm. *Oncology* 2007 ; 72 (Suppl 1) : 58-66.
- 5) L3F03153 Tsurusaki M, Sugimoto K, Fujii M, Fukuda T, Matsumoto S, Sugimura K. Combination of CT during arterial portography and double-phase CT hepatic arteriography with multi-detector row helical CT for evaluation of hypervascular hepatocellular carcinoma. *Clin Radiol* 2007 ; 62 (12) : 1189-97.
- 6) L3F03055 Ohnishi H, Sakaguchi K, Nouso K, Kobayashi Y, Nakamura S, Tanaka H, et al. Outcome of small liver nodules detected by computed tomographic angiography in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int* 2010 ; 4 (3) : 562-8.
- 7) L3F03110 Shimamura R, Matsui O, Kadoya M, Kobayashi S, Terayama N, Sanada J, et al. Detection of hypervascular malignant foci in borderline lesions of hepatocellular carcinoma : comparison of dynamic multi-detector row CT, dynamic MR imaging and superparamagnetic iron oxide-enhanced MR imaging. *Eur Radiol* 2008 ; 18 (9) : 1918-24.
- 8) L3F03291 Iwazawa J, Ohue S, Hashimoto N, Abe H, Hamuro M, Mitani T. Detection of hepatocellular carcinoma : comparison of angiographic C-arm CT and MDCT. *AJR Am J Roentgenol* 2010 ; 195 (4) : 882-7.
- 9) L3F03520 Miyayama S, Matsui O, Yamashiro M, Ryu Y, Takata H, Takeda T, et al. Detection of hepatocellular carcinoma by CT during arterial portography using a cone-beam CT technology : comparison with conventional CTAP. *Abdom Imaging* 2009 ; 34 (4) : 502-6.

CQ14 腎機能および肝機能低下患者における肝腫瘍の診断には、どの検査法が有用か？

推奨

腎機能や肝機能が低下した患者において、拡散強調像を含めた非造影 MRI 検査やソナゾイド®造影を含めた超音波検査は、安全に施行できる有用な検査であり、推奨できる。（グレード B）

腎機能低下患者における dynamic CT や dynamic MRI は、eGFR が 30～60 ml/min/1.73 m² では Gd-EOB-DTPA 造影 MRI, 30 ml/min/1.73 m² 未満では SPIO 造影 MRI, 透析患者では SPIO 造影 MRI や dynamic CT の施行を考慮してもよい。（グレード C1）

Child 分類 C 相当の肝機能低下患者における造影 CT/MRI について、検査や造影剤の適切な選択に関する研究は不十分である。

■ サイエンティフィックステートメント

拡散強調像は dynamic MRI を凌駕することはできないものの、一定の有用性が示されている (L3F03161¹⁾ Level 1, L3F03185²⁾ Level 1)。超音波用造影剤であるペルフルブタンマイクロバブル（ソナゾイド®）や肝細胞特異性 MRI 造影剤である SPIO (リゾビスト®) は、腎機能に影響を与えず、腎機能低下による副作用増加も知られていない（添付文書参照）。

透析患者における Gd-EOB-DTPA (EOB・プリモビスト®) のクリアランスは有意に低下するうえに、肝実質の増強効果も低下する (L3F03750³⁾ Level 2b) ため、投与は勧められない。腎機能低下患者において dynamic CT や dynamic MRI の施行を考慮する際、適切な造影剤や検査法の選択を推定糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate ; eGFR) に応じて検討した研究は不十分である。

肝機能低下患者では、Gd-EOB-DTPA の肝細胞相における増強効果が低下し (L3F03774⁴⁾ Level 1, L3F03811⁵⁾ Level 3), SPIO のいわゆるクッパー相の増強効果も低下する (L3H00032⁶⁾ Level 3)。Child-Pugh 分類 C に相当するような肝機能低下患者における、dynamic CT や dynamic MRI の適切な選択に関する研究は不十分であり、暫定的な推奨も困難である。

■ 解説

腎機能低下患者において、ヨード造影剤やガドリニウム (Gd) 造影剤は使用が制限され、肝機能低下患者において Gd-EOB-DTPA や SPIO の増強効果が低下するため、腎機能や肝機能が低下した患者においては検査の制限や診断能の低下が懸念される。

腎機能低下患者にヨード造影剤や Gd 造影剤がもたらすリスクの各論は本ガイドラインの目的から外れるので、他のガイドラインを引用するにとどめる。eGFR が 60 ml/min/1.73 m² 未満の腎機能低下患者においてはヨード造影剤投与による造影剤腎症のリスクが上昇する (<http://www.esur.org/guidelines/en/index.php>)。糖尿病・脱水・うつ血性心不全・痛風・70 歳以上・NSAIDs 服用中などの危険因子が加わると、リスクがさらに高まると考えられている。

腎機能低下患者においては、Gd 造影剤による腎性全身性線維症 (nephrogenic systemic fibrosis ; NSF) 発症リスクが上昇する（「腎障害患者におけるガドリニウム造影剤使用に関するガイドライン」<http://www.radiology.jp/modules/news/article.php?storyid=773>）。このため、透析患者、eGFR が 30 ml/min/1.73 m² 未満の慢性腎臓病、急性腎不全の患者では、原則として細胞外液性 Gd 造影剤および Gd-EOB-DTPA を投与しない。利益と危険性を検討したうえで、やむを得ず Gd 造影剤を使用しなければならない場合には、NSF 発症報告の多いガドジアミド (オムニスキャン®) やガドベンテト酸ジメグル

ミン（マグネビスト[®]）を避ける。

腎機能低下患者において、肝臓精査目的の dynamic CT ないし dynamic MRI の施行を考慮する際、適切な造影剤や検査法の選択を eGFR に応じて検討した研究は不十分である。このため、本ガイドラインにおける推奨は暫定的なものにとどまる。eGFR が 30～60 ml/min/1.73 m² では、NSF 発症リスクがあまり高くないことを勘案して、診断能の高い Gd-EOB-DTPA 造影 MRI を推奨する。eGFR が 30 ml/min/1.73 m² 未満では NSF 発症リスクが高まるので、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI と SPIO 造影 MRI のいずれを推奨すべきか判断が難しいが、Gd-EOB-DTPA の添付文書に「本剤の投与を避け」との記載があることや頻回投与の可能性が高いことを勘案し、SPIO 造影 MRI を推奨する。透析患者では、Gd 造影剤を避け、SPIO 造影 MRI ないし dynamic CT を施設の事情で選択することを推奨する。腎機能や肝機能が低下した患者においては、拡散強調像や T2 強調像の重要性が通常よりも増加するものと考えられる。

■ 参考文献

- 1) L3F03161 Vandecaveye V, De Keyzer F, Verslype C, Op de Beeck K, Komuta M, Topal B, et al. Diffusion-weighted MRI provides additional value to conventional dynamic contrast-enhanced MRI for detection of hepatocellular carcinoma. Eur Radiol 2009 ; 19 (10) : 2456-66.
- 2) L3F03185 Xu PJ, Yan FH, Wang JH, Lin J, Ji Y. Added value of breathhold diffusion-weighted MRI in detection of small hepatocellular carcinoma lesions compared with dynamic contrast-enhanced MRI alone using receiver operating characteristic curve analysis. J Magn Reson Imaging 2009 ; 29 (2) : 341-9.
- 3) L3F03750 Gschwend S, Ebert W, Schultze-Mosgau M, Breuer J. Pharmacokinetics and imaging properties of Gd-EOB-DTPA in patients with hepatic and renal impairment. Invest Radiol 2011 ; 46 (9) : 556-66.
- 4) L3F03774 Katsume T, Okada M, Kumano S, Hori M, Imaoka I, Ishii K, et al. Estimation of liver function using T1 mapping on Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging. Invest Radiol 2011 ; 46 (4) : 277-83.
- 5) L3F03811 Motosugi U, Ichikawa T, Sou H, Sano K, Tominaga L, Kitamura T, et al. Liver parenchymal enhancement of hepatocyte-phase images in Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging : which biological markers of the liver function affect the enhancement? J Magn Reson Imaging 2009 ; 30 (5) : 1042-6.
- 6) L3H00032 Chung YE, Park MS, Kim MS, Kim E, Park J, Song HT, et al. Quantification of superparamagnetic iron oxide-mediated signal intensity change in patients with liver cirrhosis using T2 and T2* mapping : a preliminary report. J Magn Reson Imaging 2010 ; 31 (6) : 1379-86.

CQ15 肝細胞癌の画像診断において、どのように造影剤を用いるべきか？

推奨

肝細胞癌の多血性の評価には、造影剤を急速注入し至適タイミングで撮像することが推奨される。

(グレードA)

乏血性結節の評価には、肝細胞特異性造影剤の肝細胞相での撮像が推奨される。

(グレードA)

■ サイエンティフィックステートメント

CTHA を用いた研究で、臨床的に悪性とされる肝細胞癌が周囲の肝組織より動脈血流が増加することは、かなり以前から知られている (LF06209¹⁾ Level 3)。また、CO₂を用いた超音波血管造影で、動脈血流の多い結節では腫瘍容積の倍加時間が平均 70 日、動脈血流に乏しい結節の平均は 370 日と、乏血性腫瘍の発育が遅いと報告されている (LJ03368²⁾ Level 3)。また、CTHA、CTAP を用いた研究では、肝細胞癌の多段階発育を反映するように、異型結節から高分化型肝細胞癌、中ないし低分化型肝細胞癌の組織学的分化度と腫瘍内血流の変化の間の相関が捉えられている (LF06204³⁾ Level 2a, LF05724⁴⁾ Level 2a)。これら動脈血流に富む肝細胞癌が診断治療の主な対象になると考えられる。

CT ではヨード造影剤、MRI では細胞外液性ガドリニウム (Gd) 造影剤を用いた動的観察 (dynamic study) により、多血性肝細胞癌の検出率の向上が得られる。初期の頃の血管造影所見を基準とした研究でも、造影前と動脈相 CT の組み合わせで 88% が診断されている (LF02538⁵⁾ Level 1)。その後の研究で、動脈相に遅延相を加えることで CT の診断率が上昇する (LF05710⁶⁾ Level 1) ことが判明した。MRI においても、多数の撮像法のなかで dynamic study の有用性が高く、多血性肝細胞癌の検出には動脈相が極めて重要である (LF05839⁷⁾ Level 1)。

動脈相の適切な撮影タイミングの個人差を最小限とするためには、すべての造影剤を注入するのに要する時間を固定するとよい (LF12082⁸⁾ Level 2a)。他に、動脈早期相と動脈後期相を撮像する double arterial phase imaging や、ボーラストラッキング法が多血性肝細胞癌の検出率向上に役立つと報告されている (LF06201⁹⁾ Level 1, LF10959¹⁰⁾ Level 3)。

平成 20 (2008) 年 1 月より日本で使用可能となった Gd-EOB-DTPA は、肝細胞に取り込まれる性質をもつため、従来の細胞外液性 Gd 造影剤で得られていた血流情報に加え、肝細胞機能の情報を得ることができる。Gd-EOB-DTPA 造影 MRI における肝細胞相での撮像は、早期肝細胞癌を含む乏血性結節の評価に優れている (L3F03380¹¹⁾ Level 1, L3F02914¹²⁾ Level 2a)。

MRI で用いられる SPIO は、網内系細胞に取り込まれ肝実質の信号低下をもたらす。腫瘍部分には網内系細胞がなく、信号低下が起こらないことを利用して診断する。この SPIO 造影 MRI によって、肝細胞癌の分化度と SPIO の取り込みがよく相関すると報告されている (LF06202¹³⁾ Level 3)。

海外では SPIO と Gd-EOB-DTPA を同時に投与して撮像する double-contrast-enhanced MRI の有用性が報告されているが、日本ではほとんど用いられていない (L3F01625¹⁴⁾ Level 3, L3F02082¹⁵⁾ Level 1)。

超音波検査においては、マイクロバブルによる造影超音波検査の有用性が示されている。非造影超音波検査に比べ、造影超音波検査は 2 cm 以下の肝細胞癌の診断能を有意に改善する (L3F03184¹⁶⁾ Level 1)。

■ 解説

早期を除く肝細胞癌の多くは腫瘍内の動脈血流が多く、これを検出するためには、CT、MRI による診

断において造影剤使用を欠かすことはできない。造影剤による病変の動的な把握が必須であり、特に動脈相が重要である。遅延相も診断能を上げるのに寄与している。造影前および造影3相（動脈相・門脈相・遅延相）にそれぞれ撮影するのが一般的であるが、このなかで門脈相の診断的貢献度は低い。これら動的観察（dynamic study）を施行するには、高速dynamic CTあるいは高速MRI装置を備えることが基礎的環境条件である。また、造影剤の3ml/秒程度の急速注入のため自動注入装置＝インジェクターも同時に備える必要がある。動脈相の画質の個人差を最小限とするためには、体重に応じた造影剤総量を一定時間で注入し、注入終了15秒後付近をまたぐように撮影するか、大動脈への造影剤到達をトリガーとする仕組みを利用するとよいと考えられる。この造影剤使用にあたっては造影剤アレルギーの発生を考慮し、事前に患者に対する十分な説明と同意を得ることが必要であり、容態急変時の緊急処置の備えも万全でなければならない。

Gd-EOB-DTPAが、平成20(2008)年1月より日本で使用可能となった。この造影剤では、従来のdynamic studyで得られていた血流情報に加え、肝細胞機能の情報を得ることができる。通常、Gd-EOB-DTPAを静注し20分経つと、肝細胞に取り込まれたGd-EOB-DTPAにより肝実質の信号強度が上昇し、血管内や脾臓とのコントラストが良好となる。この時相を肝細胞相と呼び、肝細胞癌の検出感度が高く、有用性を報告する論文が多くみられる。また、MRIの撮像技術の進歩により肝臓のdynamic studyにおける高分解能の3D撮像が実現したことでもGd-EOB-DTPA造影MRIの有用性に寄与していると考えられる。

肝細胞癌検出能について、Gd-EOB-DTPA造影MRIは、MDCTによるdynamic studyと同等または優れている（L3F0287¹⁷⁾ Level 1, L3F0293¹⁸⁾ Level 1, L3F0330¹⁹⁾ Level 1, L3F0331²⁰⁾ Level 1）。SPIO造影MRIと比べても、Gd-EOB-DTPA造影MRIの肝細胞癌診断能は同等または優れている（L3F0331²¹⁾ Level 1, L3F0332²²⁾ Level 1）。また、Gd-EOB-DTPA造影MRIの肝細胞相は、肝細胞癌と多血性偽病変（APシャントなど）の鑑別に有用である（L3F0312²³⁾ Level 1）。

3.0テスラのMRIを使用し、パラレルイメージングを併用した場合、SPIO造影MRIはMDCTによるdynamic studyよりも肝細胞癌の診断能が優れ、特に1cm以下の肝細胞癌に対するSPIO造影MRIの感度が高い（L3F0330²⁴⁾ Level 1）。

肝細胞癌の腫瘍栓の検出と質的診断について、造影超音波検査はMDCTによるdynamic studyよりも優れている（L3F0337²⁵⁾ Level 1）。肝細胞癌に限らず、肝悪性病変検出能について、造影超音波検査はMDCTによるdynamic studyよりも感度や正診率が優れている（L3F0326²⁶⁾ Level 1）。

■ 参考文献

- 1) LF06209 Matsui O, Kadoya M, Kameyama T, Yoshikawa J, Takashima T, Nakanuma Y, et al. Benign and malignant nodules in cirrhotic livers : distinction based on blood supply. Radiology 1991 ; 178 (2) : 493-7.
- 2) LJ03368 栢尾人司, 富田周介, 工藤正俊, 三村 純, 濱田充生, 菅輪和士, 他. 肝細胞癌の腫瘍発育速度US angiographyによる動脈性 vascularityとの関連性について. 肝臓 1992;33 (10) : 758-65.
- 3) LF06204 Hayashi M, Matsui O, Ueda K, Kawamori Y, Kadoya M, Yoshikawa J, 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 Am J Roentgenol 1999 ; 172 (4) : 969-76.
- 4) LF05724 Hayashi M, Matsui O, Ueda K, Kawamori Y, Gabata T, Kadoya M. Progression to hypervascular hepatocellular carcinoma : correlation with intranodular blood supply evaluated with CT during intraarterial injection of contrast material. Radiology 2002 ; 225 (1) : 143-9.
- 5) LF02538 Ueda K, Kitagawa K, Kadoya M, Matsui O, Takashima T, Yamahana T. Detection of hypervascular hepatocellular carcinoma by using spiral volumetric CT : comparison of US and MR imaging.

- Abdom Imaging 1995 ; 20 (6) : 547-53.
- 6) LF05710 Lim JH, Choi D, Kim SH, Lee SJ, Lee WJ, Lim HK, et al. Detection of hepatocellular carcinoma : value of adding delayed phase imaging to dual-phase helical CT. AJR Am J Roentgenol 2002 ; 179 (1) : 67-73.
 - 7) LF05839 Fujita T, Ito K, Honjo K, Okazaki H, Matsumoto T, Matsunaga N. Detection of hepatocellular carcinoma : comparison of T2-weighted breath-hold fast spin-echo sequences and high-resolution dynamic MR imaging with a phased-array body coil. J Magn Reson Imaging 1999 ; 9 (2) : 274-9.
 - 8) LF12082 Awai K, Hiraishi K, Hori S. Effect of contrast material injection duration and rate on aortic peak time and peak enhancement at dynamic CT involving injection protocol with dose tailored to patient weight. Radiology 2004 ; 230 (1) : 142-50.
 - 9) LF06201 Murakami T, Kim T, Takamura M, Hori M, Takahashi S, Federle MP, et al. Hypervascular hepatocellular carcinoma : detection with double arterial phase multi-detector row helical CT. Radiology 2001 ; 218 (3) : 763-7.
 - 10) LF10959 Sultana S, Awai K, Nakayama Y, Nakaura T, Liu D, Hatemura M, et al. Hypervascular hepatocellular carcinomas : bolus tracking with a 40-detector CT scanner to time arterial phase imaging. Radiology 2007 ; 243 (1) : 140-7.
 - 11) L3F03380 Sano K, Ichikawa T, Motosugi U, Sou H, Muhi AM, Matsuda M, et al. Imaging study of early hepatocellular carcinoma : usefulness of gadoxetic acid-enhanced MR imaging. Radiology 2011 ; 261 (3) : 834-44.
 - 12) L3F02914 Golfieri R, Renzulli M, Lucidi V, Corcioni B, Trevisani F, Bolondi L. Contribution of the hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI to Dynamic MRI in the detection of hypovascular small (<=2 cm) HCC in cirrhosis. Eur Radiol 2011 ; 21 (6) : 1233-42.
 - 13) LF06202 Imai Y, Murakami T, Yoshida S, Nishikawa M, Ohsawa M, Tokunaga K, et al. Superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance images of hepatocellular carcinoma : correlation with histological grading. Hepatology 2000 ; 32 (2) : 205-12.
 - 14) L3F01625 Yoo HJ, Lee JM, Lee MW, Kim SJ, Lee JY, Han JK, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic liver : double-contrast-enhanced, high-resolution 3.0T-MR imaging with pathologic correlation. Invest Radiol 2008 ; 43 (7) : 538-46.
 - 15) L3F02082 Lee DH, Kim SH, Lee JM, Park HS, Lee JY, Yi NJ, et al. Diagnostic performance of multidetector row computed tomography, superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging, and dual-contrast magnetic resonance imaging in predicting the appropriateness of a transplant recipient based on Milan criteria : correlation with histopathological findings. Invest Radiol 2009 ; 44 (6) : 311-21.
 - 16) L3F03184 Xu HX, Xie XY, Lu MD, Liu GJ, Xu ZF, Zheng YL, et al. Contrast-enhanced sonography in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma < or = 2 cm. J Clin Ultrasound 2008 ; 36 (5) : 257-66.
 - 17) L3F02879 Di Martino M, Marin D, Guerrisi A, Baski M, Galati F, Rossi M, et al. Intraindividual comparison of gadoxetate disodium-enhanced MR imaging and 64-section multidetector CT in the Detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. Radiology 2010 ; 256 (3) : 806-16.
 - 18) L3F02939 Ichikawa T, Saito K, Yoshioka N, Tanimoto A, Gokan T, Takehara Y, et al. Detection and characterization of focal liver lesions : a Japanese phase III, multicenter comparison between gadoxetic acid

- disodium-enhanced magnetic resonance imaging and contrast-enhanced computed tomography predominantly in patients with hepatocellular carcinoma and chronic liver disease. *Invest Radiol* 2010 ; 45 (3) : 133-41.
- 19) L3F03305 Kim SH, Lee J, Kim MJ, Jeon YH, Park Y, Choi D, et al. Gadoxetic acid-enhanced MRI versus triple-phase MDCT for the preoperative detection of hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2009 ; 192 (6) : 1675-81.
- 20) L3F03310 Kim YK, Kim CS, Han YM, Kwak HS, Jin GY, Hwang SB, et al. Detection of hepatocellular carcinoma : gadoxetic acid-enhanced 3-dimensional magnetic resonance imaging versus multi-detector row computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 2009 ; 33 (6) : 844-50.
- 21) L3F03312 Kim YK, Kim CS, Han YM, Park G, Hwang SB, Yu HC. Comparison of gadoxetic acid-enhanced MRI and superparamagnetic iron oxide-enhanced MRI for the detection of hepatocellular carcinoma. *Clin Radiol* 2010 ; 65 (5) : 358-65.
- 22) L3F03323 Lee JY, Kim SH, Jeon YH, Lee J, Kim MJ, Choi D, et al. Ferucarbotran-enhanced magnetic resonance imaging versus gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging for the preoperative detection of hepatocellular carcinoma : initial experience. *J Comput Assist Tomogr* 2010 ; 34 (1) : 127-34.
- 23) L3F03125 Sun HY, Lee JM, Shin CI, Lee DH, Moon SK, Kim KW, et al. Gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging for differentiating small hepatocellular carcinomas (<or=2 cm in diameter) from arterial enhancing pseudolesions : special emphasis on hepatobiliary phase imaging. *Invest Radiol* 2010 ; 45 (2) : 96-103.
- 24) L3F03306 Kim SJ, Kim SH, Lee J, Chang S, Kim YS, Jeon YH, et al. Ferucarbotran-enhanced 3.0-T magnetic resonance imaging using parallel imaging technique compared with triple-phase multidetector row computed tomography for the preoperative detection of hepatocellular carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 2008 ; 32 (3) : 379-85.
- 25) L3F03375 Rossi S, Ghittoni G, Ravetta V, Torello Viera F, Rosa L, Serassi M, et al. Contrast-enhanced ultrasonography and spiral computed tomography in the detection and characterization of portal vein thrombosis complicating hepatocellular carcinoma. *Eur Radiol* 2008 ; 18 (8) : 1749-56.
- 26) L3F03267 Hatanaka K, Kudo M, Minami Y, Maekawa K. Sonazoid-enhanced ultrasonography for diagnosis of hepatic malignancies : comparison with contrast-enhanced CT. *Oncology* 2008 ; 75 (Suppl 1) : 42-7.

CQ16 肝細胞癌の病期診断に頭部MRI、胸部CT、骨シンチグラフィー、FDG-PETは必要か？

推奨

肝外転移の危険因子を有する肝細胞癌患者に対して、胸部CT、骨シンチグラフィー、FDG-PETを施行することは推奨できる。 (グレードB)

神経学的所見や肺転移のある肝細胞癌患者に対して、脳転移検索目的の頭部CT/MRIは、施行することを考慮してもよい。 (グレードC1)

■ サイエンティフィックステートメント

肝細胞癌の肝外転移の頻度は初発時点で1.0～2.3%と低い (L3F05972¹⁾ Level 2b, L3F00784²⁾ Level 2b) が、治療後の経過観察中に肝外転移が出現する頻度は21%にのぼる (L3F05944³⁾ Level 2a)。転移先別の頻度は、肺が6～29%，リンパ節が5～20%，骨が2～10%，副腎が1～10%，脳が0.2～0.6%である (L3F05944³⁾ Level 2a, L3F00784²⁾ Level 2b, L3H00004⁴⁾ Level 2a)。肝外転移の危険因子として、肝内病変の進行、門脈内腫瘍栓、PIVKA-II ≥ 300 mAU/ml、AFP > 100 ng/ml、血小板数 $\leq 130 \times 10^3/\mu\text{l}$ 、食道静脈瘤のないこと、ウイルス性肝炎、が報告されている (L3F05955⁵⁾ Level 2b, L3F05944³⁾ Level 2a, L3F04055⁶⁾ Level 2b)。

5cm以下単発や3cm以下・3個以下の肝細胞癌について、転移検索目的に胸部CTや骨シンチグラフィーを施行しても新たな転移がみつかることは稀で、むしろ偽陽性による損失が問題となる (LF11146⁷⁾ Level 2b)。

肝細胞癌の骨転移は一般に溶骨性で、転移先のおよそ半数は椎体である (L3F059721) Level 2b)。肝細胞癌骨転移の全身検索には、骨シンチグラフィー (LF10506⁸⁾ Level 1) およびFDG-PET (L3F01371⁹⁾ Level 1, L3F04193¹⁰⁾ Level 1) が有用である。FDG-PETは、その他の肝外転移の全身検索にも有用である (L3F03364¹¹⁾ Level 1) が、脳転移の感度は低い (L3F01371⁹⁾ Level 1, L3F04193¹⁰⁾ Level 1)。

肝細胞癌の脳転移は頻度が低い (L3F05944³⁾ Level 2a, L3F03968¹²⁾ Level 5, L3F00784²⁾ Level 2b, L3H00004⁴⁾ Level 2a) うえに、ほとんどの脳転移は肺転移を合併する (L3F05972¹⁾ Level 2b)。

■ 解説

肝細胞癌に対する局所的な治療の適応において、肝外転移の有無は重要である。5cm以下単発や3cm以下・3個以下の肝細胞癌について肝外転移を積極的に検索する意義は乏しいが、肝外転移の危険因子を有する肝細胞癌患者について、頻度の高い転移先を局所的な治療の前に検索することは妥当であろう。

肺転移の検索方法としては、胸部CTが標準的に用いられている。腹部dynamic CTに加えて胸部CTを施行すれば、肝内病変の評価に加えて頻度の高い肝外転移のほとんどをカバーすることができる。

肝細胞癌骨転移の全身検索において骨シンチグラフィーは有用だが、肝細胞癌骨転移はときに低集積となる欠点も知られている。骨シンチグラフィーで低集積な骨転移についてはFDG-PETの有用性が期待されている。PET-CTであれば、転移検索とともに圧迫骨折や脊柱管狭窄のリスクも評価できる可能性がある。しかし、肝細胞癌骨転移の診断能を骨シンチグラフィーとFDG-PETとで直接比較した研究は不十分である。FDG-PETは骨転移を含めた肝細胞癌肝外転移の診断能に優れており、腹部病変や肺転移だけでは説明のつかない腫瘍マーカー上昇をみた場合に積極的に施行することは妥当であろう。

症状や神経学的徵候や肺転移のある患者に対しては、脳転移検索目的の頭部造影 CT や MRI の施行を考慮してもよい。

■ 参考文献

- 1) L3F05972 Natsuizaka M, Omura T, Akaike T, Kuwata Y, Yamazaki K, Sato T, et al. Clinical features of hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastases. *J Gastroenterol Hepatol* 2005 ; 20 (11) : 1781-7.
- 2) L3F00784 Uchino K, Tateishi R, Shiina S, Kanda M, Masuzaki R, Kondo Y, et al. Hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis : clinical features and prognostic factors. *Cancer* 2011 ; 117 (19) : 4475-83.
- 3) L3F05944 Bae HM, Lee JH, Yoon JH, Kim YJ, Heo DS, Lee HS. Protein induced by vitamin K absence or antagonist-II production is a strong predictive marker for extrahepatic metastases in early hepatocellular carcinoma : a prospective evaluation. *BMC Cancer* 2011 ; 11 : 435.
- 4) L3H00004 工藤正俊, 有井滋樹, 猪飼伊和夫, 小俣政男, 神代正道, 坂元亨宇, 他. 第18回全国原発性肝癌追跡調査報告(2004~2005) (日本肝癌研究会追跡調査委員会) (解説). *肝臓* 2010 ; 51 (8) : 460-84.
- 5) L3F05955 Addario L, Tritto G, Cavaglià E, Amodio F, Giannelli E, Di Costanzo GG. Preserved liver function, portal thrombosis and absence of oesophageal varices are risk factors for metastasis of hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2011 ; 43 (4) : 319-24.
- 6) L3F04055 Kanda M, Tateishi R, Yoshida H, Sato T, Masuzaki R, Ohki T, et al. Extrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma : incidence and risk factors. *Liver Int* 2008 ; 28 (9) : 1256-63.
- 7) LF11146 Koneru B, Teperman LW, Manzarbeitia C, Facciuto M, Cho K, Reich D, et al. A multicenter evaluation of utility of chest computed tomography and bone scans in liver transplant candidates with stages I and II hepatoma. *Ann Surg* 2005 ; 241 (4) : 622-8.
- 8) LF10506 Lee KH, Park JM, Yoon JK, Koh KC, Paik SW, Kim BT. Bone scintigraphy of skeletal metastasis in hepatoma patients treated by TAE. *Hepatogastroenterology* 2003 ; 50 (54) : 1983-6.
- 9) L3F01371 Kim YK, Lee KW, Cho SY, Han SS, Kim SH, Kim SK, et al. Usefulness 18F-FDG positron emission tomography/ computed tomography for detecting recurrence of hepatocellular carcinoma in posttransplant patients. *Liver Transpl* 2010 ; 16 (6) : 767-72.
- 10) L3F04193 Sugiyama M, Sakahara H, Torizuka T, Kanno T, Nakamura F, Futatsubashi M, et al. 18F-FDG PET in the detection of extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2004 ; 39 (10) : 961-8.
- 11) L3F03364 Park JW, Kim JH, Kim SK, Kang KW, Park KW, Choi JI, et al. A prospective evaluation of 18F-FDG and 11C-acetate PET/CT for detection of primary and metastatic hepatocellular carcinoma. *J Nucl Med* 2008 ; 49 (12) : 1912-21.
- 12) L3F03968 Chen SF, Tsai NW, Lui CC, Lu CH, Huang CR, Chuang YC, et al. Hepatocellular carcinoma presenting as nervous system involvement. *Eur J Neurol* 2007 ; 14 (4) : 408-12.

CQ17 造影超音波は、肝細胞癌における診断能を改善するか？

推奨

造影超音波は、肝腫瘍の鑑別診断や肝細胞癌の分化度診断および存在診断に有用である。（グレードB）

■ 背景

日本超音波医学会の「肝腫瘍の超音波診断基準」(L3H00050¹⁾)の改訂がなされ、肝腫瘍の質的診断にはBモード所見に加えてドプラー所見や造影所見も含めて検討されることを勧めている。

平成25(2013)年1月現在、国内で臨床使用できる超音波造影剤はソナゾイド[®]のみである。第1世代造影剤のレボビスト[®](現在は製造中止)は空気をパルミチン酸で被った微小気泡でシェルを有さない。レボビスト[®]は超音波により容易に崩壊することから、造影手法としては高音圧間歇送信法を一般的に用いたが、観察におけるリアルタイム性に難があった。また、クッパーイメージもpost vascular phaseにおける1回のsweep scanでしか得られない。一方で、平成19(2007)年1月から日本で臨床使用が可能となった第2世代造影剤のソナゾイド[®]は難溶性のガス(ペルフルブタン)をリン脂質のシェルで封入したマイクロバブルである。低音圧超音波では気泡が容易に崩壊しないことから連続送信法が可能であり、観察におけるリアルタイム性が改善された。造影超音波検査では、投与直後に得られる血管イメージとソナゾイド[®]が網内系細胞に貪食されることによるクッパーイメージを組み合わせることで肝腫瘍診断に応用されている。ただし、海外で使用されている SonoVue[®]や Definity[®] (いずれも国内未承認) は第2世代造影剤であるが網内系細胞に貪食されないために血管イメージだけでの評価が行われている。

■ サイエンティフィックステートメント

造影超音波による肝細胞癌の診断能は、感度94～100%，特異度91～97%であり(L3F05344²⁾ Level 1, L3F05345³⁾ Level 1, L3F03901⁴⁾ Level 1, L3F05389⁵⁾ Level 1, L3F05397⁶⁾ Level 1, L3F05398⁷⁾ Level 1, L3F03082⁸⁾ Level 1), dynamic CTやdynamic MRIおよびSPION造影MRIとの診断能の比較において造影超音波は遜色ないとされる。さらに硬変肝を有する症例のサーベイランスとして、造影超音波群がBモード単独群、Bモード+AFP計測群と比べて肝細胞癌の診断に有用であったとの報告がある〔正診率について、それぞれ72.0%，90.3%，96.6% (p<0.05)〕(L3F05383⁹⁾ Level 1)。また、ソナゾイド[®]を用いた術中造影超音波でも肝内病巣の検出と診断に優れており、正しくステージングを行ううえで診断精度が向上した(L3F05339¹⁰⁾ Level 1, L3F05343¹¹⁾ Level 2a)。ただし、造影超音波では直径が1cm以下の肝腫瘍や深部病変について診断能が低下する傾向にある(L3F05346¹²⁾ Level 1)。

ソナゾイド[®]を用いた造影超音波ではDefect Re-perfusion Imagingを活用することができる。Defect Re-perfusion Imagingとは、欠損像を呈する腫瘍をターゲットとして再度ソナゾイド[®]を投与することにより腫瘍内の血行動態を詳細に観察する方法であり、Bモードで同定困難な肝腫瘍の診断に有用であった(L3F03791¹³⁾ Level 1)。

新たな試みとして造影超音波での三次元(3D)およびリアルタイム3D(いわゆる「4D」)イメージが肝腫瘍の診断および治療ガイドへの応用として報告されている(L3F05403¹⁴⁾ Level 1, L3F03339¹⁵⁾ Level 1)。

■ 解説

今回の検討では、前版(2009年版)では検索期間外で対象とならなかったソナゾイド[®]を含め、第2世代超音波造影剤による研究を対象とした。

造影超音波による肝腫瘍診断において、典型的な血流動態を呈する場合の鑑別は比較的容易であり、特にソナゾイド[®]を用いた造影超音波において Defect Re-perfusion Imaging を利用できることは大きなメリットである。しかしながら、乏血性肝細胞性結節とされる low-grade dysplastic nodule (LGDN)、high-grade dysplastic nodule (HGDN) や早期肝癌の鑑別診断は容易でない。早期肝細胞癌でも約 2/3 で門脈血流が保たれており、造影超音波より Gd-EOB-DTPA 造影 MRI のほうが肝腫瘍の病理学的変化を早期に捉えると考えられている。

3D や 4D 造影超音波について画質や演算処理能力などが改善されたとはいえる、解像度やリアルタイム性ではまだ十分とは言いがたい。そのため、臨床的に普及するにはさらなる機器の進歩が待たれる。

■ 参考文献

- 1) L3H00050 熊田 卓、松田康雄、飯島尋子、小川眞広、工藤信樹、小原和史、他；肝腫瘍の超音波診断基準の改訂小委員会. 肝腫瘍の超音波診断基準. 超音波医学 2012 ; 39 (3) : 317-26.
- 2) L3F05344 Giorgio A, De Stefano G, Coppola C, Ferraioli G, Esposito V, Di Sarno A, et al. Contrast-enhanced sonography in the characterization of small hepatocellular carcinomas in cirrhotic patients : comparison with contrast-enhanced ultrafast magnetic resonance imaging. Anticancer Res 2007 ; 27 (6C) : 4263-9.
- 3) L3F05345 Giorgio A, Calisti G, di Sarno A, Farella N, de Stefano G, Scognamiglio U, et al. Characterization of dysplastic nodules, early hepatocellular carcinoma and progressed hepatocellular carcinoma in cirrhosis with contrast-enhanced ultrasound. Anticancer Res 2011 ; 31 (11) : 3977-82.
- 4) L3F03901 Korenaga K, Korenaga M, Furukawa M, Yamasaki T, Sakaida I. Usefulness of Sonazoid contrast-enhanced ultrasonography for hepatocellular carcinoma : comparison with pathological diagnosis and superparamagnetic iron oxide magnetic resonance images. J Gastroenterol 2009 ; 44 (7) : 733-41.
- 5) L3F05389 Hatanaka K, Kudo M, Minami Y, Maekawa K. Sonazoid-enhanced ultrasonography for diagnosis of hepatic malignancies : comparison with contrast-enhanced CT. Oncology 2008 ; 75 (Suppl 1) : 42-7.
- 6) L3F05397 Seitz K, Bernatik T, Strobel D, Blank W, Friedrich-Rust M, Strunk H, et al. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for the characterization of focal liver lesions in clinical practice (DEGUM Multicenter Trial) : CEUS vs. MRI—a prospective comparison in 269 patients. Ultraschall Med 2010 ; 31 (5) : 492-9.
- 7) L3F05398 Bernatik T, Seitz K, Blank W, Schuler A, Dietrich CF, Strobel D. Unclear focal liver lesions in contrast-enhanced ultrasonography—lessons to be learned from the DEGUM multicenter study for the characterization of liver tumors. Ultraschall Med 2010 ; 31 (6) : 577-81.
- 8) L3F03082 Quaia E, D' Onofrio M, Cabassa P, Vecchiato F, Caffarri S, Pittiani F, et al. Diagnostic value of hepatocellular nodule vascularity after microbubble injection for characterizing malignancy in patients with cirrhosis. AJR Am J Roentgenol 2007 ; 189 (6) : 1474-83.
- 9) L3F05383 D' Onofrio M, Faccioli N, Zamboni G, Malagò R, Caffarri S, Fattovich G, et al. Focal liver lesions in cirrhosis : value of contrast-enhanced ultrasonography compared with Doppler ultrasound and alpha-fetoprotein levels. Radiol Med 2008 ; 113 (7) : 978-91.
- 10) L3F05339 Arita J, Hasegawa K, Takahashi M, Hata S, Shindoh J, Sugawara Y, et al. Correlation between contrast-enhanced intraoperative ultrasound using Sonazoid and histologic grade of resected hepatocellular carcinoma. AJR Am J Roentgenol 2011 ; 196 (6) : 1314-21.
- 11) L3F05343 Arita J, Takahashi M, Hata S, Shindoh J, Beck Y, Sugawara Y, et al. Usefulness of contrast-enhanced intraoperative ultrasound using Sonazoid in patients with hepatocellular carcinoma. Ann

- Surg 2011 ; 254 (6) : 992-9.
- 12) L3F05346 Mandai M, Koda M, Matono T, Nagahara T, Sugihara T, Ueki M, et al. Assessment of hepatocellular carcinoma by contrast-enhanced ultrasound with perfluorobutane microbubbles : comparison with dynamic CT. Br J Radiol 2011 ; 84 (1002) : 499-507.
 - 13) L3F03791 Kudo M, Hatanaka K, Maekawa K. Newly developed novel ultrasound technique, defect reperfusion ultrasound imaging, using sonazoid in the management of hepatocellular carcinoma. Oncology 2010 ; 78 (Suppl 1) : 40-5.
 - 14) L3F05403 Luo W, Numata K, Morimoto M, Nozaki A, Ueda M, Kondo M, et al. Differentiation of focal liver lesions using three-dimensional ultrasonography : retrospective and prospective studies. World J Gastroenterol 2010 ; 16 (17) : 2109-19.
 - 15) L3F03339 Luo W, Numata K, Morimoto M, Oshima T, Ueda M, Okada M, et al. Role of Sonazoid-enhanced three-dimensional ultrasonography in the evaluation of percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. Eur J Radiol 2010 ; 75 (1) : 91-7.

CQ18 造影超音波は、局所療法やTACEの治療効果判定に有用か？

推奨

造影超音波は、癌遺残部を良好に描出できる点において有用である。 (グレードB)

■ 背景

固形がんの治療効果判定基準として RECIST (L3H00051¹⁾, L3H00052²⁾) が広く用いられている。しかし、肝細胞癌に対する局所療法やTACEにおいては根治的治療後も病変部が残存することから治療効果を RECIST で正しく判定することは難しい。そのため、肝細胞癌治療の効果判定については腫瘍の壊死効果を評価に取り入れた mRECIST (L3H00046³⁾, L3F00487⁴⁾) が欧米で提唱されている。その一方、日本では『原発性肝癌取扱い規約（第5版）』(L3H00055⁵⁾) にあわせて、肝癌治療効果判定基準（2009年改訂版）(L3H00047⁶⁾) が RECICL (L3H00028⁷⁾) として発表された。

■ サイエンティフィックステートメント

今回の検討では、ソナゾイド[®]を含めた第2世代超音波造影剤を用いた研究を対象とした。

・RFAの効果判定：

Ricci らによると、dynamic CT を gold standard とした比較検討について SonoVue[®]を用いた造影超音波の感度、特異度、陰性的中率、陽性的中率はそれぞれ 92.3%, 100%, 97.4%, 100% であった (L3F03373⁸⁾ Level 1)。

Kudo らの報告によると、Defect Re-perfusion Imaging の手技を用いれば癌遺残部の指摘が容易であり、dynamic CT で指摘しえなかつた小結節についても肝細胞癌と診断し得た (L3F03791⁹⁾ Level 1)。

RFA 後の B モード像における腫瘍境界の経時的变化の研究 (L3F03724¹⁰⁾ Level 1) では、RFA 翌日、3 日後、4 日後、5 日後の腫瘍境界の描出率は 65.2%, 54.3%, 43.5%, 39.1% であった。RFA で焼灼された腫瘍は経時的に不明瞭になる傾向が示され、最も明瞭に描出された翌日でさえ 2/3 の症例にしか腫瘍境界を指摘できなかつた。言い換えれば、残りの 1/3 の症例において safety margin の評価は困難となる。

・TACEの効果判定：

造影超音波は腫瘍内の vascularity 残存部を感度よく検出でき、治療効果判定や再発予測に有用である (LF07130¹¹⁾ Level 1, LF10810¹²⁾ Level 1, L3F00262¹³⁾ Level 1)。

■ 解説

治療効果判定では、マージンを含む画像評価における客観性や治療対象結節を複数判定する必要性などから造影 CT が一般的に用いられる。しかし、放射線被曝がないこと、ヨードアレルギーや腎障害のある症例に対し安全に検査できることは造影超音波の長所であり、患者および腫瘍条件によっては造影超音波が治療効果判定として選択されうる。

造影超音波は、空間・コントラスト・時間分解能がそれぞれ優れていることから、肝細胞癌の小さな遺残部でも hypervascular spot として良好に描出できる。そのため、穿刺局所療法における癌遺残について、CT では partial volume effect によって指摘できない小病変を造影超音波では検出できる。さらに追加的に治療する際には造影下で病変を認識しながら穿刺を行うことで効果的な治療として応用できる。また、TACE の効果判定の時期については従来では治療後 1 カ月以降とされていたが、造影超音波では治療後 1 カ月以内の効果判定も可能である (LF10810¹²⁾ Level 1, L3F00262¹³⁾ Level 1)。早期に治療効果判定をできることはタイムロスなく後治療を継続するために重要である。

■ 参考文献

- 1) L3H00051 Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000 ; 92 (3) : 205-16.
- 2) L3H00052 Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours : revised RECIST guideline (version 1.1) . *Eur J Cancer* 2009 ; 45 (2) : 228-47.
- 3) L3H00046 Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, et al ; Panel of Experts in HCC-Design Clinical Trials. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008 ; 100 (10) : 698-711.
- 4) L3F00487 Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010 ; 30 (1) : 52-60.
- 5) L3H00055 日本肝癌研究会編. 臨床・病理 原発性肝癌取扱い規約. 第5版, 東京, 金原出版, 2009 ; p102.
- 6) L3H00047 工藤正俊, 久保正二, 高安賢一, 坂元亨宇, 田中正俊, 猪飼伊和夫, 他 ; 日本肝癌研究会肝癌治療効果判定基準作成委員会. 肝癌治療効果判定基準 (2009年改訂版). *肝臓* 2010 ; 51 (5) : 261-6.
- 7) L3H00028 Kudo M, Kubo S, Takayasu K, Sakamoto M, Tanaka M, Ikai I, et al ; Liver Cancer Study Group of Japan (Committee for Response Evaluation Criteria in Cancer of the Liver, Liver Cancer Study Group of Japan) . Response Evaluation Criteria in Cancer of the Liver (RECICL) proposed by the Liver Cancer Study Group of Japan (2009 Revised Version) . *Hepatol Res* 2010 ; 40 (7) : 686-92.
- 8) L3F03373 Ricci P, Cantisani V, Drudi F, Pagliara E, Bezzini M, Meloni F, et al. Is contrast-enhanced US alternative to spiral CT in the assessment of treatment outcome of radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma? *Ultraschall Med* 2009 ; 30 (3) : 252-8.
- 9) L3F03791 Kudo M, Hatanaka K, Maekawa K. Newly developed novel ultrasound technique, defect reperfusion ultrasound imaging, using sonazoid in the management of hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2010 ; 78 (Suppl 1) : 40-5.
- 10) L3F03724 Zhou P, Kudo M, Minami Y, Chung H, Inoue T, Fukunaga T, et al. What is the best time to evaluate treatment response after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma using contrast-enhanced sonography? *Oncology* 2007 ; 72 (Suppl 1) : 92-7.
- 11) LF07130 Minami Y, Kudo M, Kawasaki T, Kitano M, Chung H, Maekawa K, et al. Transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma : usefulness of coded phase-inversion harmonic sonography. *AJR Am J Roentgenol* 2003 ; 180 (3) : 703-8.
- 12) LF10810 Kono Y, Lucidarme O, Choi SH, Rose SC, Hassanein TI, Alpert E, et al. Contrast-enhanced ultrasound as a predictor of treatment efficacy within 2 weeks after transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2007 ; 18 (1 Pt 1) : 57-65.
- 13) L3F00262 Xia Y, Kudo M, Minami Y, Hatanaka K, Ueshima K, Chung H, et al. Response evaluation of transcatheter arterial chemoembolization in hepatocellular carcinomas : the usefulness of sonazoid-enhanced harmonic sonography. *Oncology* 2008 ; 75 (Suppl 1) : 99-105.