

第1章

診断およびサーベイランス

● はじめに

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。肝細胞癌は高危険群の設定が容易な癌であり、本邦ではウイルス肝炎合併肝硬変患者を中心とする高危険群を対象に広くサーベイランスが行われてきた。一方で、肝発癌の高危険群はすなわち根治治療後の再発高危険群であり、早期発見、早期治療が必ずしも疾患の治療に結びつかないという問題がある。実際、超音波検査単独や超音波検査と腫瘍マーカー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。

2017年版（第4版）では、第1番目に「サーベイランスは、推奨されるか？」という最も本質的な問いを置き、推奨される場合にはどのような方法で行うべきかについて検討することとした。

画像診断機器の進歩によって、現在肝細胞癌の診断は画像診断を中心に腫瘍マーカーを補助的に用いて行われている。最終診断は病理組織学的検査に基づくのが原則であるが、焼灼療法や塞栓療法が行われる症例では、一般に画像診断をもって確定診断としている。「造影早期相の濃染と後期相の washout」を典型的所見とするという点には異論がなく、典型的な所見を呈さない結節の診断をどのように行うか、腫瘍径の閾値をどこに定めるかという観点から検討を行った。また、腎機能低下例、肝機能低下例など通常の画像検査が行えない場合に推奨される代替画像検査、肝外転移の検索に用いるべき画像診断検査についても検討を加えた。

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）が、肝細胞癌の確定診断に用いられていた。しかし、画像診断の進歩によって、肝癌の確定診断における腫瘍マーカーの役割は小さくなっている。本邦では、AFPに加えてPIVKA-II、AFPレクチン分画（AFP-L3分画）の3種の腫瘍マーカーが肝細胞癌診療において保険適用とされ、広く利用されている。カットオフ値を変更しない場合、2種類以上の腫瘍マーカーを測定すると無条件に感度が向上するが、一方で特異度は低下する。

サーベイランスにおいては、腹部超音波検査で腫瘍が検出されていない場合に、dynamic CTのようなより感度の高い検査を行うべきかどうかの判断に腫瘍マーカーが用いられる。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＝感度／（1－特異度）〕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可能である。

以上、診断、サーベイランス、治療効果判定の観点から腫瘍マーカーについて検討を行った。

肝細胞癌サーベイランス・診断アルゴリズムの解説

1. サーベイランスの対象

サーベイランスを開始するかどうかの決定は、対象者のリスク評価から始まる。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肝細胞癌の高危険群といえる。さらに、年齢、性別、糖尿病の有無、BMI、AST、ALT、血小板、飲酒量、HBV-DNA 量（B 型慢性肝炎患者）などの危険因子を勘案して検査間隔を決定する。なかでも B 型肝硬変、C 型肝硬変患者は、超高危険群に属する。なお、核酸アナログ服用中の B 型慢性肝炎患者、抗 HCV 療法によって持続的ウイルス陰性化（SVR）を達成した C 型慢性肝炎患者では、発癌率の低下が認められるが、依然として少なからざる肝発癌リスクが存在するため、サーベイランスを継続する必要がある。

2. サーベイランスの方法

3～6 カ月間隔での腹部超音波検査を主体とし、腫瘍マーカー測定も用いたスクリーニングを軸とする。肝硬変患者などの超高危険群では dynamic CT または dynamic MRI の併用も考慮する。

サーベイランスの間隔について、間隔をより短くするほど理論的には腫瘍は小さく発見されるはずであるが、費用は上昇する。より精緻なサーベイランスによってもたらされる腫瘍径の差が臨床的意味のある差であるか、その差が増加する費用に見合うかどうかを勘案する必要がある。また、肝硬変の進展度、肥満度、背景肝疾患の違い、検査機器の性能などによって検出できる最小腫瘍径は異なる。ここでは 1 つの案として、超高危険群に対しては、3～4 カ月に 1 回の超音波検査、高危険群に対しては、6 カ月に 1 回の超音波検査を行うことを提案する。肝臓の萎縮、高度肥満、粗大な肝実質など超音波検査によって肝細胞癌を小さく見つけることが困難であると考えられる例については、dynamic CT あるいは dynamic MRI（Gd-EOB-DTPA 造影 MRI を含む）を併用することも許容される。

腫瘍マーカー検査については、AFP、AFP-L3 分画および PIVKA-II を超高危険群では 3～4 カ月に 1 回、高危険群では 6 カ月に 1 回測定することを推奨する。ただし、2017 年現在、上記超高危険群・高危険群に対する月 1 回の AFP および PIVKA-II 測定は保険適用となっているが、AFP-L3 分画の測定は、肝細胞癌が強く疑われる場合にのみ算定できるとされている。

3. 超音波検査で結節性病変を指摘

超音波検査で結節性病変が新たに指摘された場合、dynamic CT あるいは、dynamic MRI を撮影し、鑑別診断を行う。dynamic CT および dynamic MRI の禁忌例では造影超音波が推奨される。超音波の描出不良などを理由にサーベイランスとして dynamic CT/MRI を撮影し、結節が検出される場合もある。

AFP の持続的上昇あるいは、200 ng/mL 以上の上昇、PIVKA-II の 40 mAU/mL 以上の上昇、AFP-L3 分画の 15% 以上の上昇を認めた場合、超音波検査で腫瘍が検出できなくても、dynamic CT/MRI を撮影することを考慮する。

4. 血流診断

多血化するやち動脈血流が周囲肝実質に比較して増加することが、典型的肝細胞癌の特徴である。多血化は、dynamic CT、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI を含む dynamic MRI の動脈相（早期相）

で検出することができる。

4-1. 早期造影効果あり

Dynamic CT, dynamic MRI の動脈相で高吸収（高信号）域として描出され、門脈・平衡相で周囲肝実質と比較して相対的に低吸収（低信号）域（washout）として描出された場合、典型的肝細胞癌として治療方針決定に進む。Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の場合は、肝細胞相の低信号化を washout と同様に扱う。ただし、海綿状血管腫は肝細胞相で低信号を示すので同時に施行される MRI の他の撮像法と併せて除外する。

Dynamic CT および dynamic MRI の禁忌などでソナゾイド[®] 造影超音波を行った場合、後血管相（Kupffer 相）の造影欠損を washout と同様に扱うことも可能である。ただし、high-flow な海綿状血管腫は早期血管相で造影され、Kupffer 相で造影欠損を示す場合があり、肝細胞癌との鑑別が困難であるため、他の画像検査で除外する必要がある。

Dynamic CT の門脈・平衡相で washout が認められない場合、1 cm 未満の病変かつ超音波で描出可能であれば、3 カ月毎に超音波検査で経過観察を行い、腫瘍径の増大あるいは腫瘍マーカーの上昇を認めた場合、再度 dynamic CT あるいは dynamic MRI を撮影する。超音波で描出できない病変の場合、3 カ月毎に dynamic CT あるいは dynamic MRI で経過観察を行う。なお、画像診断で良性であることが確定した病変については経過観察は不要である。

腫瘍径 1 cm 以上の場合、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI を行う。肝細胞癌の確診が得られれば、治療方針決定に進む。他の撮像法も含めて良悪性の鑑別が困難な場合、肝腫瘍生検、造影超音波、超常磁性酸化鉄（SPIO）造影 MRI、経動脈性門脈造影下 CT（CTAP）/肝動脈造影下 CT（CTHA）を考慮する。

4-2. 早期造影効果なし

Dynamic CT, dynamic MRI の動脈相で高吸収（高信号）域として描出されない場合、腫瘍径 1.5 cm 未満かつ超音波で描出可能であれば、3 カ月毎に超音波検査で経過観察を行い、腫瘍径の増大あるいは腫瘍マーカーの上昇を認めた場合、再度 dynamic CT あるいは dynamic MRI を撮影する。超音波で描出されない病変の場合、dynamic CT あるいは dynamic MRI による経過観察も考慮される。画像診断で良性であることが確定した病変について経過観察は不要である。

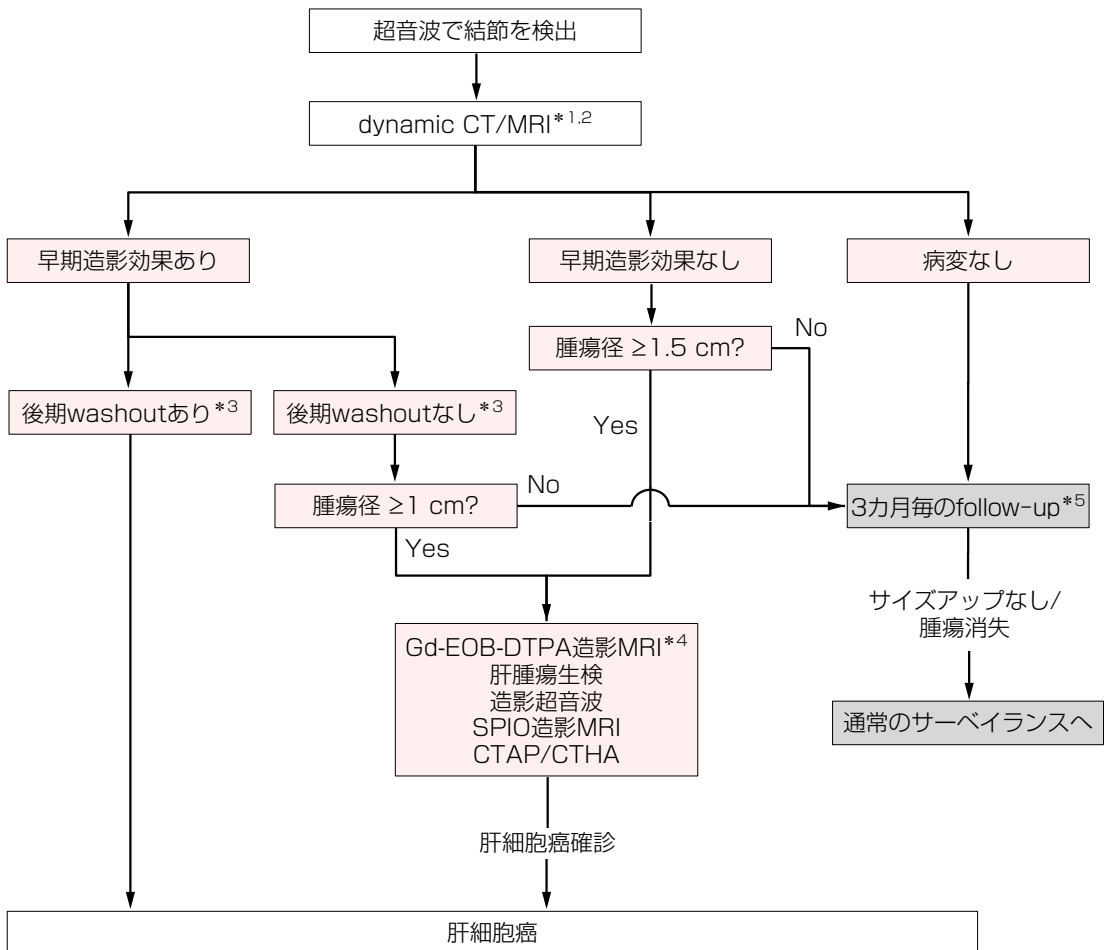
Dynamic CT 動脈相で高吸収域に描出されずかつ腫瘍径 1.5 cm 以上の場合、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI を撮影する。肝細胞相の低信号化が認められた場合、肝腫瘍生検、造影超音波、SPIO 造影 MRI、CTAP/CTHA を考慮する。肝細胞相の低信号化が認められない場合、超音波で描出可能であれば、3 カ月毎に超音波検査で経過観察を行い、腫瘍径の増大あるいは腫瘍マーカーの上昇を認めた場合、再度 dynamic CT あるいは dynamic MRI を撮影する。超音波で描出されない病変の場合、dynamic CT あるいは dynamic MRI による経過観察も考慮される。

4-3. 他の悪性腫瘍が疑われる場合

動脈相、門脈・平衡相の造影パターンから肝内胆管癌、転移性肝癌などが積極的に疑われる場合、おのおのの精査を行う。

サーベイランス・診断アルゴリズム

超危険群：3～4カ月毎の超音波検査
 3～4カ月毎の腫瘍マーカー測定
 6～12カ月毎のdynamic CT/MRI(option)
 危険群：6カ月毎の超音波検査
 6カ月毎の腫瘍マーカーの測定



*1：腫瘍マーカーの上昇，超音波の描出不良など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。

*2：Gd-EOB-DTPA 造影 MRI も dynamic MRI に含まれる。

*3：Gd-EOB-DTPA 造影 MRI を撮影した場合は，肝細胞相の低信号化を washout と同様に扱う。ただし，海綿状血管腫は Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 肝細胞相で低信号を示すので同時に施行される MRI の他の撮像法と併せて除外する。

*4：初回画像検査が dynamic CT であった場合，Gd-EOB-DTPA 造影 MRI が第一に推奨される。

*5：超音波で病変が描出されている場合，超音波検査での経過観察を行う。描出されていない場合は，dynamic CT/MRI での経過観察も考慮される。

CQ

1

サーベイランスは、推奨されるか？

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、根治療法につながる。また、予後改善効果をもたらす可能性があるので、サーベイランスを推奨する。

(強い推奨)

■ 背景

肝細胞癌は高危険群の設定が容易な癌であり、本邦では広くサーベイランスが行われている。一方で、肝発癌の高危険群はすなわち根治治療後の再発高危険群であり、原発性肝癌追跡調査によると早期診断例も含めた肝細胞癌患者の死因の大部分は肝関連死である¹⁾。高危険群を対象とした肝細胞癌サーベイランスが有益かを検討した。

■ サイエンティフィックステートメント

2013年版(第3版)のCQ5の内容を引き継ぎ、本CQは作成された。今回の改訂に際し、第3版検索対象期間以降2012年1月1日から2016年6月30日に発表された論文について検索し、836篇が抽出された。そのなかから「コントロールスタディのみ、評価項目に全死亡を含むもの、前向きに確定したサーベイランスプロトコルにのっとったもの」という方針の下に一次選択で20篇、二次選択でそのなかから3篇の論文を新たに採用とし、第3版の4篇と合わせて合計7篇を採用した。

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篇報告されている²⁾。B型肝炎ウイルス(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、死亡率が37%改善した。一方、HBV感染症例において、6カ月毎のAFP測定のみによるサーベイランスを検討したRCTでは、サーベイランスは早期発見に有用であったが死亡率は改善しないという結果であった³⁾。

サーベイランスの間隔を比較したRCTが2篇報告されている。肝硬変症例を対象とした超音波検査によるサーベイランスに関し30 mm以下での肝細胞癌発見率を主要評価項目とし、3カ月と6カ月間隔の比較を行った試験では、主要評価項目に有意差は認めず、全生存率にも差はなかった⁴⁾。4カ月と12カ月間隔の比較を行った試験も報告されており、4カ月間隔で2 cm以下の早期に検出された症例が多かったが、4年間の生存率には有意差を認めなかった⁵⁾。

またRCTではないが肝硬変症例に限定した前向き研究では、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た⁶⁾。HBV感染者を対象にあるクリニックにおいて、サーベイランスで発見された症例と発癌後に受診した症例の予後を比較したところ、lead-time biasを補正することにより予後改善効果が

示唆された⁷⁾。HBV 感染のリスクが高い年齢層の地域住民を対象とした超音波検査によるマスキングプログラムの効果を報告した論文が1篇あり⁸⁾、プログラムに参加しなかった住民との比較で肝細胞癌死亡が31%低減したことを示した。

■ 解説

高危険群に対する肝細胞癌サーベイランスを推奨するか否かを決定する最も確かなエビデンスは、対象者をランダムにサーベイランスを行う群と行わない群の2群に割り付け、全死亡を比較する研究によって得られる。しかし、現在までのところ対象者をクラスター単位にランダム割り付けした2003年および2004年の研究がそれぞれ1篇あるのみで^{2,3)}、以後この条件に合致する研究は発表されていない。サーベイランスの間隔を長短の2群に分けたRCTが2篇報告されているが^{4,5)}、予想されるハザードは小さくなり、結果として全死亡を見るのには明らかに underpowered である。次に高いエビデンスを供給するのは、全死亡を比較したランダム化を行わないコホート研究であるが、検索範囲に該当する研究は発見できなかった。発癌者のみを対象とし、発癌後の全死亡を比較する研究は、lead-time bias の問題が生じるため、エビデンスの強さは前2者に劣る⁶⁻⁸⁾。Lead-time の推定は、自然経過での腫瘍の倍加時間とサーベイランスで発見された腫瘍と症状で発見された腫瘍における腫瘍径の差から計算されるが、採用されるパラメータの設定次第で計算結果が大きく異なる。肝細胞癌診断時点でのサーベイランスの有無を比較した論文は、さらに紹介バイアスが生じるため、この第4版から採用しないことに決定した。これらのことから、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、根治療法につながる。また、予後改善効果をもたらす可能性があるため、サーベイランスを推奨するとし、強い推奨とした。

■ 参考文献

- 1) 工藤正俊, 泉並木, 市田隆文, 他. 第19回全国原発性肝癌追跡調査報告(2006~2007)(日本肝癌研究会追跡調査委員会). 肝臓 2016; 57: 45-73. PMID: 2010320986
- 2) Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol 2004; 130: 417-22. PMID: 15042359
- 3) Chen JG, Parkin DM, Chen QG, et al. Screening for liver cancer: results of a randomised controlled trial in Qidong, China. J Med Screen 2003; 10: 204-9. PMID: 14738659
- 4) Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. Hepatology 2011; 54: 1987-97. PMID: 22144108
- 5) Wang JH, Chang KC, Kee KM, et al. Hepatocellular carcinoma surveillance at 4- vs. 12-month intervals for patients with chronic viral hepatitis: a randomized study in community. Am J Gastroenterol 2013; 108: 416-24. PMID: 23318478
- 6) Bolondi L, Sofia S, Siringo S, et al. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. Gut 2001; 48: 251-9. PMID: 11156649
- 7) 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: 826-35. PMID: 19960258
- 8) Yeh YP, Hu TH, Cho PY, et al. Evaluation of abdominal ultrasonography mass screening for hepatocellular carcinoma in Taiwan. Hepatology 2014; 59: 1840-9. PMID: 24002724

CQ
2

サーベイランスは、どのような対象にどのような方法で行うか？

推奨

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が肝細胞癌の定期的スクリーニング対象である。

3～6カ月間隔での腹部超音波検査を主体とし，腫瘍マーカー測定も用いたスクリーニングを軸とする。肝硬変患者などの超高危険群では dynamic CT または dynamic MRI の併用も考慮する。

(強い推奨)

■ 背景

肝細胞癌は，地域集積性の著しい癌であり，HBV および C 型肝炎ウイルス（HCV）の関与と生活習慣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 70% は，B 型あるいは C 型慢性肝疾患患者である¹⁾。ウイルス肝炎以外の肝細胞癌の危険因子は，肝硬変，男性，高齢，アルコール摂取，喫煙，肥満，脂肪肝，糖尿病などである。肝細胞癌サーベイランスの対象と方法について検討した。

■ サイエнтиフィックスステートメント

第3版の CQ4「サーベイランスは，どのような対象に行うか？」および CQ6「サーベイランスは，どのような方法で行うか？」を合わせて本 CQ は設定された。第3版の CQ4 では，肝細胞癌の危険因子について専用の検索式を設定して検討を行ったが，今回の改訂に際し，採用された研究におけるサーベイランスの対象者を推奨することとした。したがって，第3版の CQ4 関連の論文は今回採用していない。CQ1 と共通の検索式を用いて 2012 年 1 月 1 日から 2016 年 6 月 30 日に発表された論文について検索し，836 篇が抽出された。そのなかから「コントロールスタディのみ，前向きに確定したサーベイランスプロトコルにのっとったもの」という条件で，第3版から 1 篇，新たに 9 篇，計 10 篇を採用した。

肝細胞癌サーベイランスに使用するモダリティについて，Singal らは肝硬変症例 446 例を対象に調査を行った。41 例が肝細胞癌と診断され，腹部超音波単独，AFP 単独，両者併用で，それぞれ感度 44%，66%，90%，特異度 92%，91%，83%と腹部超音波と AFP の測定により感度が上昇することを報告している²⁾。Chang らも肝硬変症例 1,597 例の肝癌サーベイランスにおいて AFP，腹部超音波単独よりも両者によるスクリーニングにより感度が向上（99.2%）することを報告している³⁾。また，AFP のカットオフ値に 1 年以内の最低の値から 2 倍以上の上昇を加えることにより特異度も 68.3%から 71.5%に向上した。Pocha らは 163 例の代償期肝硬変患者を対象に 6 カ月毎の腹部超音波と 1 年毎の造影 CT の有用性を比較すべく RCT を行い，年率 6.6%発癌している集団で，感度，特異度は腹部超音波群で 71.4%，97.5%，CT 群で 66.7%，94.4%と感度において 6 カ月毎の腹部超音波群が優れており，検査費用も腹部超音波

群で低いことを報告している⁴⁾。

定期的検査の間隔の違いによる診断される肝細胞癌の腫瘍径の違いを検討したRCTが2篇報告されている^{5,6)}。肝硬変症例を対象とした腹部超音波によるサーベイランスに関し 30 mm 以下での肝細胞癌発見率を主要評価項目とし、3 カ月と 6 カ月間隔の比較を行った試験では、主要評価項目に有意差は認めず、全生存率にも差はなかった⁴⁾。4 カ月と 12 カ月間隔の比較を行った試験も報告されており、4 カ月間隔で 2 cm 以下の早期に検出された症例が多かったが、4 年間の生存率には有意差を認めなかった⁵⁾。

Han らは、400 例の肝細胞癌症例において発見時のサーベイランス間隔で予後の比較を行った。6 カ月以内のサーベイランスで発見された腫瘍の方が有意に小さく、lead-time bias を考慮しても有意に予後が良好であったと報告している⁷⁾。

サーベイランスにおける腫瘍マーカーの診断能について、Gopal らは、肝硬変合併肝細胞癌 452 例と対照 676 例を比較したケースコントロール研究にて AFP の診断能に影響を及ぼす臨床因子を検討し、非 C 型肝炎症例で AFP の特異度が上がることを報告した⁸⁾。Sterling らは、3 カ月毎に AFP、AFP-L3、PIVKA-II を測定した HALT-C 試験 855 例のデータを用いて腫瘍マーカーの値に影響を与える因子を検討し、AFP と PIVKA-II の軽度上昇は癌以外でも C 型肝炎感染や線維化進展によってももたらされることを報告している⁹⁾。

また、Wong らと Kim らは、ともに B 型肝炎、肝硬変症例を前向きに調査し、核酸アナログ治療時の AFP の診断能を検討し、核酸アナログ投与例では AFP のカットオフ値を下げるのが可能で感度が向上可能であることを報告している^{10,11)}。

■ 解 説

肝細胞癌サーベイランスにおいて超音波検査に AFP を追加することで、より多くの患者が dynamic CT あるいは MRI による精査を受けることとなるため、理論的に感度は上昇するはずであるが、一方で偽陽性例が増加することから費用対効果は低下する。サーベイランスの間隔についても同様で、より短い間隔にするほど理論的には腫瘍は小さく発見されるはずであるが、費用は上昇する。よって、より精緻なサーベイランスによってもたらされる腫瘍径の差が臨床上意味のある差であるか、その差が増加するコストに見合うかどうかが問題となる。また、肝硬変の進展度、肥満度、背景肝疾患の違い、検査機器の性能などによって検出できる最小腫瘍径は異なる。検査コストも国によって大きく異なり、したがって他国で行われた費用対効果分析をそのまま本邦に当てはめることも問題がある。

結果として、推奨は現状を追認する形になりがちである。ただし、肝細胞癌の一般的倍加時間を考慮すると、3 カ月未満のサーベイランス間隔が有効である可能性は理論的にも根拠に乏しい。また、本邦における Gd-EOB-DTPA を使用した MRI の検査費用が腹部超音波の 8~9 倍であることを考慮すると、この増分費用効果が予想される生存期間の延長分と見合う可能性も低いといわざるを得ない。以上、肝細胞癌サーベイランスは本邦で既に確立され、広く行われているため、従来からの方法を踏襲し、強い推奨とすることとした。

B型肝炎に対する核酸アナログ製剤やC型肝炎に対する抗ウイルス療法によって高い確率で肝炎ウイルスの抑制あるいは排除が可能になり、このような症例では背景肝のAFP産生が低下し、AFPの特異度が上昇することがわかってきている。このような患者群に対するサーベイランスにおけるAFPのカットオフ値の変更が必要になると思われるが、適正なカットオフ値に関しては、今後の検討課題である。

■ 参考文献

- 1) 工藤正俊, 泉並木, 市田隆文, 他. 第19回全国原発性肝癌追跡調査報告(2006~2007)(日本肝癌研究会追跡調査委員会). 肝臓 2016; 57: 45-73. PMID: 2010320986
- 2) Singal AG, Conjeevaram HS, Volk ML, et al. Effectiveness of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21: 793-9. PMID: 22374994
- 3) Chang TS, Wu YC, Tung SY, et al. Alpha-fetoprotein measurement benefits hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 836-44; quiz 845. PMID: 25869392
- 4) Pocha C, Dieperink E, McMaken KA, Knott A, Thuras P, Ho SB. Surveillance for hepatocellular cancer with ultrasonography vs. computed tomography—a randomised study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 303-12. PMID: 23750991
- 5) Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology* 2011; 4: 1987-97. PMID: 22144108
- 6) Wang JH, Chang KC, Kee KM, et al. Hepatocellular carcinoma surveillance at 4- vs. 12-month intervals for patients with chronic viral hepatitis: a randomized study in community. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 416-24. PMID: 23318478
- 7) Han KH, Kim DY, Park JY, et al. Survival of hepatocellular carcinoma patients may be improved in surveillance interval not more than 6 months compared with more than 6 months: a 15-year prospective study. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 538-44. PMID: 23340065
- 8) Gopal P, Yopp AC, Waljee AK, et al. Factors that affect accuracy of α -fetoprotein test in detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 870-7. PMID: 24095974
- 9) Sterling RK, Wright EC, Morgan TR, et al. Frequency of elevated hepatocellular carcinoma (HCC) biomarkers in patients with advanced hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 64-74. PMID: 21931376
- 10) Wong GL, Chan HL, Tse YK, et al. On-treatment alpha-fetoprotein is a specific tumor marker for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B receiving entecavir. *Hepatology*. 2014; 59: 986-95. PMID: 24123097
- 11) Kim GA, Seock CH, Park JW, et al. Reappraisal of serum alpha-fetoprotein as a surveillance test for hepatocellular carcinoma during entecavir treatment. *Liver Int* 2015; 35: 232-9. PMID: 24576055

CQ
3

肝細胞癌の診断に有用な腫瘍マーカーは何か？

推奨

肝細胞癌の補助診断に有用な腫瘍マーカーとして、AFP、PIVKA-II、AFP-L3 分画が推奨される。(強い推奨)

■ 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。今回、肝細胞癌の補助診断に有用な腫瘍マーカーについて検討した。

■ サイエнтиフィックスステートメント

本 CQ は、第 4 版で新たに設定された。第 3 版の CQ8 と同じ検索式を用いて 2000 年 1 月 1 日から 2016 年 6 月 30 日に発表された論文について検索し、820 篇が抽出された。「感度、特異度、腫瘍径の詳細が記載されており、腫瘍径の詳細が記載されているもののみ採用。進行癌を含むコホートでは、2 cm 以下、3 cm 以下あるいは、5 cm 以下などのサブ解析がされていないものは省く」という方針の下に 8 篇を採用した。

5 cm 以下の肝細胞癌を対象とした 17 篇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システマティックレビューでは、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¹⁾。統合された診断オッズ比は、カットオフ値は 20 ng/mL、200 ng/mL でそれぞれ 4.06、6.99、陽性尤度比はそれぞれ 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、カットオフ値 40 mAU/mL、100 mAU/mL でそれぞれ 21.31、6.70、陽性尤度比はそれぞれ 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、カットオフ値 10%，15%でそれぞれ 6.43、10.50、陽性尤度比はそれぞれ 4.89、13.10 であった。

C 型肝炎患者における AFP の診断能に関して検討したシステマティックレビューでは、5 篇の論文を採用し、20 ng/mL をカットオフ値とした場合の感度は 41~65%，特異度は 80~94%，陽性尤度比 3.1~6.8、陰性尤度比 0.4~0.6 と報告している²⁾。

一方、より最近行われたシステマティックレビューでは、49篇の論文を採用し、AFPの感度59% (95%信頼区間: 54~63%), 特異度86% (同82~89%), PIVKA-IIの感度63% (同58~67%), 特異度91% (同88~93%), AFP, PIVKA-IIのROC曲線下面積をそれぞれ0.83, 0.77と報告している³⁾。ただし、対象を腫瘍径3 cm以下、腫瘍数3個以下に限った場合は、AFPの感度48% (同39~57%), 特異度89% (同79~95%), PIVKA-IIの感度45% (同35~57%), 95% (同91~97%), AFP, PIVKA-IIのROC曲線下面積はそれぞれ0.68, 0.84であった。

734例の慢性肝炎・肝硬変患者を対象としたコホート研究において、平均観察期間374.5日中に29例に肝発癌を認めた⁴⁾。AFPのカットオフ値を20 ng/mLとした場合の感度61.2%, 特異度78.3%, PIVKA-IIのカットオフ値を60 mAU/mLとした場合の感度41.4%, 特異度90.9%であった。1,377例の肝細胞癌患者と355例の慢性肝炎・肝硬変患者を対象としたケースコントロール研究において、3 cm未満の腫瘍に関してAFPのカットオフ値を20 ng/mL, 100 ng/mL, 200 ng/mLとした場合の感度はそれぞれ55%, 23%, 14%であり、特異度はそれぞれ94%, 99%, 100%であった。同様にPIVKA-IIのカットオフ値を40 mAU/mL, 100 mAU/mLとした場合の感度はそれぞれ41%, 21%, 特異度は97%, 100%であった⁵⁾。AFPおよびPIVKA-IIのROC曲線下面積は、それぞれ0.887, 0.812であり、腫瘍径で層別化して検討したところ、3 cm未満の診断能に関してはAFPの方が有意に優れており、5 cm超の診断能に関してはPIVKA-IIの方が有意に優れていた。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 20 ng/mL, AFP-L3分画10%, PIVKA-II 7.5 ng/mLのカットオフ値で、感度はそれぞれ61%, 36.5%, 39.2%, 特異度はそれぞれ71.1%, 91.6%, 89.6%であった⁶⁾。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AFP 20 ng/mL, PIVKA-II 40 mAU/mLで、感度はそれぞれ57.5%, 51.9%, 特異度は88.0%, 97.0%であった⁷⁾。2,830例の慢性肝疾患患者が参加した肝細胞癌サーベイランスにおいて、肝発癌が認められた104例とプロベンシティスコアによってマッチさせた対照104例を対象とし、高感度AFP-L3分画のカットオフ値を7%, 10%, 15%とした際の感度は、それぞれ39.4%, 16.3%, 11.5%であり、特異度はそれぞれ77.0%, 96%, 100%であった。AFPのカットオフ値を20 ng/mL, 200 ng/mLとした際の感度は41.4%, 12.5%, 特異度は90.4%, 99.0%, PIVKA-IIのカットオフ値を40 mAU/mLとした場合の感度は34.6%, 特異度は94.0%であった⁸⁾。

■ 解 説

ベイズの定理によると検査後オッズは、検査前オッズ×尤度比で表される。肝細胞癌の最も高いリスク群の年率発癌率が高々10%であることを考えると、年2回のサーベイランス検査で肝細胞癌が検出される検査前確率はおおよそ5%, 検査前オッズは19分の1となる。腹部超音波検査の結果が陰性であった場合は、検査後オッズは、少なくとも40分の1程度まで低下するため、腫瘍マーカーが陽性であった場合に肝細胞癌が存在する確率を10%以上にするためには、陽性尤度比5以上が必要である。これ

は特異度 95% で感度 25% 以上，特異度 90% で感度 50% 以上に相当する。すなわち，カットオフ値を高めに設定して陽性尤度比を高くしない限り， unnecessary 確認検査が増加し，費用対効果が低下する。慢性活動性肝炎を合併している患者では AFP の特異度は低いため，少なくともカットオフ値を 100 ng/mL 以上に設定する必要がある。AFP-L3 分画や PIVKA-II は小肝細胞癌における感度が AFP に劣るが，特異度が高いために，陽性尤度比は AFP よりも優れている。近年核酸アナログ投与下の B 型慢性肝炎患者および抗ウイルス療法によって SVR を達成した C 型慢性肝炎患者において，AFP の特異度が向上するという報告がある⁹⁻¹¹⁾。今後これらの患者群において，新たなカットオフ値を設定すべきと考えられる。

肝細胞癌の腫瘍マーカーとして本邦で最後に認可された AFP-L3 分画の登場から約 20 年が経過した。グリピカン 3，ゴルジプロテイン 73，オステオポンチン，各種マイクロ RNA など新たな腫瘍マーカーについて多数の報告がなされたが，今回の検討でもいまだ実用に耐えうるものは見出せなかった。以上，本邦の肝癌診断において保険適用となっている 3 種の腫瘍マーカーの役割は既に確立されており，引き続きこれらを強く推奨することとした。

■ 参考文献

- 1) 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: 17-30. PMID: 19669276
- 2) Gupta S, Bent S, Kohlwes J. Test characteristics of alpha-fetoprotein for detecting hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C. A systematic review and critical analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139: 46-50. PMID: 12834318
- 3) Li C, Zhang Z, Zhang P, Liu J. Diagnostic accuracy of des-gamma-carboxy prothrombin versus alpha-fetoprotein for hepatocellular carcinoma: A systematic review. *Hepatol Res* 2014; 44: E11-25. PMID: 23834468
- 4) Ishii M, Gama H, Chida N, et al. Simultaneous measurements of serum alpha-fetoprotein and protein induced by vitamin K absence for detecting hepatocellular carcinoma. South Tohoku District Study Group. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1036-40. PMID: 10763956
- 5) Nakamura S, Nouso K, Sakaguchi K, et al. Sensitivity and specificity of des-gamma-carboxy prothrombin for diagnosis of patients with hepatocellular carcinomas varies according to tumor size. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2038-43. PMID: 16848811
- 6) Sterling RK, Jeffers L, Gordon F, 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: 104-13. PMID: 18849011
- 7) Yoon YJ, Han KH, Kim DY. 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: 861-6. PMID: 19391065
- 8) Kumada T, Toyoda H, Tada T, et al. High-sensitivity Lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein assay predicts early detection of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2014; 49: 555-63. PMID: 24057163
- 9) Wong GL, Chan HL, Tse YK, et al. On-treatment alpha-fetoprotein is a specific tumor marker for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B receiving entecavir. *Hepatol* 2014; 59: 986-95. PMID: 24123097
- 10) Kim GA, Seock CH, Park JW, et al. Reappraisal of serum alpha-fetoprotein as a surveillance test for hepatocellular carcinoma during entecavir treatment. *Liver Int* 2015; 35: 232-9. PMID:

24576055

- 11) Minami T, Tateishi R, Kondo M, et al. Serum Alpha-Fetoprotein Has High Specificity for the Early Detection of Hepatocellular Carcinoma After Hepatitis C Virus Eradication in Patients. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e901. PMID: 26061310

CQ
4

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。
(強い推奨)

■ 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。2種類以上の腫瘍マーカー測定が肝細胞癌診断に有用かを検討した。

■ サイエнтиフィックスステートメント

本 CQ は、第3版の CQ8 と同一である。今回の改訂に際し、第3版と同様の検索式を用いて2012年1月1日から2016年6月30日に発表された論文について検索し、688篇が抽出された。「感度、特異度、腫瘍径の詳細が記載されており、かつ2つ以上の腫瘍マーカーについて記載されているもののみを採用」という方針の下に新たに4篇を選択、第3版の3篇と合わせて計7篇を採用した。

5 cm 以下の肝細胞癌を対象とした17篇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システマティックレビューでは、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¹⁾。統合された診断オッズ比は、カットオフ値 20 ng/mL、200 ng/mL でそれぞれ 4.06、6.99、陽性尤度比はそれぞれ 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、カットオフ値 40 mAU/mL、100 mAU/mL でそれぞれ 21.31、6.70、陽性尤度比はそれぞれ 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、カットオフ値 10%、15% でそれぞれ 6.43、10.50、陽性尤度比はそれぞれ 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。

一方、より最近に行われたシステマティックレビューでは、49 篇の論文を採用し、

AFP の感度 59% (95%信頼区間: 54~63%), 特異度 86% (同 82~89%), PIVKA-II の感度 63% (同 58~67%), 特異度 91% (同 88~93%), AFP, PIVKA-II および両者を組み合わせた場合の ROC 曲線下面積をそれぞれ 0.83, 0.77, 0.88 と両者を組み合わせた方が診断能が優れていると報告している²⁾。ただし, 対象を腫瘍径 3 cm 以下, 腫瘍数 3 個以下に限った場合は, AFP の感度 48% (同 39~57%), 特異度 89% (同 79~95%), PIVKA-II の感度 45% (同 35~57%), 95% (同 91~97%), AFP, PIVKA-II およびそれらを組み合わせた場合の ROC 曲線下面積はそれぞれ 0.68, 0.84, 0.83 であり, 組み合わせによる診断能の向上は認められなかった。

734 例の慢性肝炎・肝硬変患者を対象としたコホート研究において, 平均観察期間 374.5 日中に 29 例に肝発癌を認めた³⁾。AFP のカットオフ値を 40 ng/mL, PIVKA-II のカットオフ値を 80 mAU/mL とし組み合わせた場合の感度は 65.5%, 特異度は 85.5%であった。1,377 例の肝細胞癌患者と 355 例の慢性肝炎・肝硬変患者を対象としたケースコントロール研究において, AFP のカットオフ値を 20 ng/mL, PIVKA-II のカットオフ値を 40 mAU/mL とし組み合わせた場合の感度は 82%, 特異度は 91%であった⁴⁾。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 3 つを組み合わせた場合, 77%まで上昇した⁵⁾。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 AFP 20 ng/mL, PIVKA-II 40 mAU/mL で感度はそれぞれ単独では 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⁶⁾。2,830 例の慢性肝疾患患者が参加した肝細胞癌サーベイランスにおいて, 肝発癌が認められた 104 例とプロベンシテスコアによってマッチさせた対照 104 例を対象とした研究において, 高感度 AFP-L3 分画のカットオフ値を 7%, AFP のカットオフ値を 200 ng/mL, PIVKA-II のカットオフ値を 40 mAU/mL とし組み合わせた場合の感度は, 60.6%, 特異度は 76%であった⁷⁾。

■ 解 説

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。2 つ以上の腫瘍マーカーを組み合わせる場合, 通常それぞれのカットオフ値を「どちらか片方が」超えた場合を陽性とする。そのため, 組み合わせる腫瘍マーカーの数が増加するに従って無条件に感度も上昇するが, 当然のことながら特異度は低下する。陽性尤度比は感度/(1-特異度)で表されるため, 特異度の低下の影響の方が大きく, サーベイランスの場合は, 無駄な確認検査の増加, 診断確定に用いた場合は, 陽性でも検査後確率がさほど上昇しないという結果をもたらす。特異度の低下を避けるためには, 単独で用いるよりも高いカットオフ値を採用する必要がある。特に特異度の低い AFP のカットオフ値は, 20 ng/mL よりも高く設定する必要がある。また, 組み合わせる腫瘍マーカーは相補的であることが望ましく, その点 AFP と PIVKA-II は相関が低いために理想的な組み合わせといえる。

肝細胞癌の腫瘍マーカーとして本邦で最後に認可された AFP-L3 分画の登場から約 20 年が経過した。グリピカン 3, ゴルジプロテイン 73, オステオポンチン, 各種マイクロ RNA など新たな腫瘍マーカーについて多数の報告がなされたが, 今回の検討でもいまだ実用に耐えうるものは見出せなかった。以上, 本邦の肝癌診断において保険適用となっている 3 種の腫瘍マーカーの役割は既に確立されており, 引き続き 2 種以上の測定を強く推奨することとした。

■ 参考文献

- 1) 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: 17-30. PMID: 19669276
- 2) Li C, Zhang Z, Zhang P, Liu J. Diagnostic accuracy of des-gamma-carboxy prothrombin versus α -fetoprotein for hepatocellular carcinoma: A systematic review. *Hepatol Res* 2014; 44: E11-25. PMID: 23834468
- 3) Ishii M, Gama H, Chida N, et al. Simultaneous measurements of serum alpha-fetoprotein and protein induced by vitamin K absence for detecting hepatocellular carcinoma. South Tohoku District Study Group. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1036-40. PMID: 10763956
- 4) Nakamura S, Nouse K, Sakaguchi K, et al. Sensitivity and specificity of des-gamma-carboxy prothrombin for diagnosis of patients with hepatocellular carcinomas varies according to tumor size. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2038-43. PMID: 16848811
- 5) Sterling RK, Jeffers L, Gordon F, 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: 104-13. PMID: 18849011
- 6) Yoon YJ, Han KH, Kim DY. 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: 861-6. PMID: 19391065
- 7) Kumada T, Toyoda H, Tada T, et al. High-sensitivity Lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein assay predicts early detection of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2014; 49: 555-63. PMID: 24057163

CQ
5**腫瘍マーカーの測定は、肝細胞癌の治療効果判定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において、治療後にその腫瘍マーカーを測定することは、治療効果判定の指標として有効である。 **(強い推奨)**

■ 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対して、穿刺局所療法、肝動脈化学塞栓療法（TACE）、薬物療法、放射線治療では、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нтиフィックスステートメント

本 CQ は、第3版の CQ9 と同一である。今回の改訂に際し、第3版と同様の検索式（CQ3～5 で共通）を用いて 2012 年 1 月 1 日から 2016 年 6 月 30 日に発表された論文について検索し、688 篇が抽出された。「治療効果判定に腫瘍マーカーを使用しているもののみを採用」という方針の下に新たに 3 篇を選択し、第3版の 5 篇と合わせて計 8 篇を採用した。

根治的穿刺局所療法〔ラジオ波焼灼療法（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 ng/mL/>15%）が再発を予測する独立した因子であった¹⁾。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²⁾。肝切除が施行された 714 例の肝細胞癌患者を対象として行われた研究において AFP、PIVKA-II のカットオフ値をそれぞれ 20 ng/mL、40 mAU/mL とした際の切除後の陰転化率は、それぞれ 80.3%、99.6%であった。治療前の AFP、PIVKA-II 値は 6 カ月以内の再発に関連していたが、2 年以降の再発には関連していなかった³⁾。同様に 165 例の肝切除症例を対象とした研究では、再発症例で AFP が陰性化しない症例が有意に多かった。多変量解析で術後最低 AFP 値が有意に再発に関連していた⁴⁾。

RFA が施行された肝細胞癌患者 146 例を対象とした検討では、無再発にもかかわらず AFP が上昇していた症例では、AFP は ALT と相関していた。再発もなく AFP も上昇していない症例では、ALT も正常であった。カットオフ値を 20 ng/mL とした際の治療前 AFP 陽性例の再発時陽性率は 72.2%であったのに対して、治療前 AFP 陰性

例の治療後陽性率は、12.2%であった⁵⁾。

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ともに独立した予後因子であった⁶⁾。

分子標的治療薬を含む薬物療法を施行された72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⁷⁾。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⁸⁾。

■ 解 説

サーベイランスにおいてしばしば問題となることであるが、AFP値は背景肝の肝炎の活動性と有意に相関している。そのため、画像上根治的に治療できたと思われる症例においてAFPが陰転化しない場合の多くは背景肝由来のAFPを測定していると想定される。一方、AFP-L3分画やPIVKA-IIのように背景肝の影響を受けにくいいため特異度の高い腫瘍マーカーの場合は、治療後の測定値が高い場合に腫瘍の遺残が強く疑われる。

腫瘍の進展度に関して、腫瘍の生物学的悪性度と腫瘍マーカー産生の有無は有意に相関しているとされ、また同一の腫瘍であれば、腫瘍量と腫瘍マーカー値は比例関係にあるため、より進行した肝細胞癌において腫瘍マーカー値の治療効果判定における有用性が高まることが予想される。以上、本邦の肝癌診療において保険適用となっている3種の腫瘍マーカーの役割は既に確立されており、引き続きこれらを強く推奨することとした。

なお、腫瘍マーカー測定が、治療効果判定において真に有効であるためには、腫瘍マーカー値がCTなどの画像検査のタイミング決定や治療法変更などの臨床判断に用いられることが必要であるが、今回の文献検索の範囲では、そのような研究は見出せなかった。

■ 参考文献

- 1) Tateishi R, Shiina S, Yoshida H, et al. Prediction of recurrence of hepatocellular carcinoma after curative ablation using three tumor markers. *Hepatology* 2006; 44: 1518-27. PMID: 17133456
- 2) Tsai MC, Wang JH, Hung CH, et al. Favorable alpha-fetoprotein decrease as a prognostic surrogate in patients with hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 605-12. PMID: 20074164
- 3) Yamamoto K, Imamura H, Matsuyama Y, et al. Significance of alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxy prothrombin in patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 2795-804. PMID: 19669841
- 4) Nobuoka D, Kato Y, Gotohda N, et al. Postoperative serum alpha-fetoprotein level is a useful predictor of recurrence after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep* 2010; 24: 521-8. PMID: 20596642
- 5) Siripongsakun S, Wei SH, Lin S, et al. Evaluation of alpha-fetoprotein in detecting hepatocellular carcinoma recurrence after radiofrequency ablation. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 157-64. PMID: 24354994
- 6) Riaz A, Ryu RK, Kulik LM, et al. Alpha-fetoprotein response after locoregional therapy for hepatocellular carcinoma: oncologic marker of radiologic response, progression, and survival. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5734-42. PMID: 19805671

- 7) Shao YY, Lin ZZ, Hsu C, Shen YC, Hsu CH, Cheng AL. Early alpha-fetoprotein response predicts treatment efficacy of antiangiogenic systemic therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2010; 116: 4590-6. PMID: 20572033
- 8) 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: 717-25. PMID: 19581525

CQ
6

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が勧められる。(強い推奨)

■ 背景

肝細胞癌の多くは，dynamic CT あるいは dynamic MRI の動脈優位相において早期濃染を示し，門脈優位相あるいは平衡相にて washout を示す。このように画像上，典型的な造影パターンを呈するものを典型的肝細胞癌という。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¹⁾。

本 CQ では，典型的肝細胞癌の診断における各画像検査の有用性について検討する。

■ サイエнтиフィックスステートメント

本 CQ は，第 3 版の CQ11 および CQ15 を統合して作成された。今回の改訂に際し，第 3 版と同様の検索式を用いて，2012 年 1 月 1 日から 2016 年 6 月 30 日に発表された論文について検索し，1,193 篇が抽出された。そのなかから「臨床で利用されている検査法を用いた典型的肝細胞癌の診断能について適切に評価している文献を採用する」という方針の下に一次選択で 47 篇，二次選択で 25 篇の論文を新たに採用し，第 3 版の 42 篇のうちの，エビデンスレベルの高い 21 篇と合わせて計 46 篇を最終的に採用した。

MDCT を用いた dynamic CT のスライス厚 5 mm における感度は 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²⁾。

肝細胞特異性造影剤であるガドキセト酸ナトリウム（Gd-EOB-DTPA，商品名：EOB・ブリモビスト[®]）を用いた dynamic MRI による肝細胞癌の診断能については複数のメタアナリシスの結果が報告されており，感度（0.91～0.93），特異度（0.94～0.96）ともに非常に優れている³⁻⁶⁾。特に Gd-EOB-DTPA 造影 MRI での肝細胞相が診断能の向上に大きく寄与している⁶⁻¹⁰⁾。ただし，肝機能低下症例あるいは肝移植対象症例においては Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の診断能は低下する¹⁰⁻¹²⁾。

拡散強調 MRI 画像による肝細胞癌の検出感度は 45～55%¹³⁾あるいは 57%¹⁴⁾である。Gd-EOB-DTPA 造影 MRI に拡散強調像を追加することについては有用とするものの^{15,16)}と有用でないとするもの¹⁷⁾がある。

肝細胞癌の検出に関する Gd-EOB-DTPA を用いた dynamic MRI と dynamic CT との比較研究では，MRI の方が有意に優れるというものと¹⁸⁻²⁴⁾，両者で有意差がなかったとするものがある²⁵⁻²⁸⁾が，メタアナリシスでは MRI の方が有意に優れるという結果となっている^{10,29)}。また，典型的肝細胞癌のみを対象とした比較検討においても，MRI

の方が有意に優れるという結果になっている³⁰⁾。さらに肝細胞癌のステージングあるいは治療方針の決定においても MRI は有用である³¹⁻³³⁾。

SPIO 造影剤を用いた MRI と dynamic CT との比較では、1.5 テスラ MRI 装置を用いた場合は差がない^{34,35)}か SPIO 造影 MRI がやや優れる³⁶⁾。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³⁷⁾。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³⁸⁾、3.0 テスラ MRI 装置を用いた検討では同等³⁹⁾である。

一般的な造影超音波による腫瘍径 2 cm 以下の肝細胞癌の検出に関するメタアナリシスでは、感度が 0.81 (95%信頼区間: 0.78~0.85)、特異度が 0.86 (同: 0.82~0.89)、summary ROC の Az 値が 0.93 と報告されている⁴⁰⁾。

一方でペルフルブタンマイクロバブル (商品名: ソナゾイド[®]) 造影超音波の診断能に関する報告はまだ数が限られており、エビデンスレベルも CT や MRI に関するものと比べて低めである。肝細胞癌を対象としたソナゾイド[®] 造影超音波と dynamic CT と Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の比較検討において、正診率はそれぞれ 72%, 74%, 86% で有意差は認められなかった⁴¹⁾。ソナゾイド[®] 造影超音波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。Kupffer イメージングは dynamic CT で washout を呈した病変の 83% を検出するが、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⁴²⁾。一方で、dynamic CT で診断された 400 区域中 123 区域の 138 結節の肝細胞癌を対象とし、ソナゾイド[®] 造影超音波の Kupffer イメージングに限定した検討では、検出感度が 73.2~83.1% で非造影の B モード超音波 (検出感度 83.7~84.6%) より劣る傾向にあったと報告されている⁴³⁾。

4 列型 MDCT 装置による CTAP+CTHA と Gd-EOB-DTPA 造影 MRI との比較検討では、治療前の肝細胞癌の診断能においては MRI の方が CTAP+CTHA より優れていた⁴⁴⁾。また、16 列型 MDCT 装置による CTAP+CTHA と Gd-EOB-DTPA 造影 MRI との比較検討では、MRI の方が優れていたとするもの²¹⁾と、有意差を認めなかったとするものがあつた⁴⁵⁾。

■ 解 説

Dynamic CT については、現在ほとんどの施設に MDCT が普及していることもあり、MRI と比べて安定した画質が得られ、検査時間も短いなどの優位性がある。また、1 回のスキャンが数秒と短く、呼吸停止ができない症例においても画質の劣化が少ない。診断能についても 1 cm 以上の典型的肝細胞癌の診断においては十分なレベルにある^{25,30)}。

Gd-EOB-DTPA を用いた dynamic MRI は、近年の MRI 装置の性能の飛躍的な向上も伴い、非常に優れた診断能をもたらす。一方で MRI は装置の導入、保守、運用に多大なコストがかかり、1 件あたりの検査時間も長いため、施設によっては肝細胞癌のハイリスク症例を全例 MRI で検査することは難しいと考えられる。また、Gd-

EOB-DTPA 造影 MRI は特異度の高い検査であるが、臨床においては早期に全体が濃染する小さな血管腫や多血性の腫瘤形成型肝内胆管癌などとの鑑別に留意する必要がある³⁰⁾。

腎機能の低い患者ではヨード造影剤や Gd-EOB-DTPA を含むガドリニウム (Gd) 造影剤を使用することは困難であるため、そのような症例においては SPIO 造影 MRI にも一定の価値があると考えられる。

造影超音波検査は CT, MRI に比べると客観性には劣るが、血流動態と肝網内系機能进行评估することが可能であり、特に第二世代の造影剤が使用できるようになってからはさらに優れた診断能が得られるようになっている。また、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⁴⁶⁾。ただし、ソナゾイド[®] 造影超音波の肝細胞癌の診断能に関する比較検討の報告は限られており、今後さらなる検討が必要である。

血管造影は初期の頃より肝細胞癌の診断に用いられてきた検査方法であり、近年では平面検出器型血管撮影装置に MDCT 装置が統合された IVR-CT システムも臨床で用いられている。CTAP および CTHA を含む血管造影は典型的肝細胞癌の診断において非常に有用な検査ではあるが、肝動脈あるいは上腸間膜動脈への選択的カテーテル挿入が必要であるため他の検査法と比較して侵襲的である。それゆえ、他の検査法による診断能の向上とともに診断の目的のみで CTHA および CTAP が施行されることは少なくなってきたおり、近年では TACE などの治療手技と併せて施行される場合がほとんどである。

結論としては、ソナゾイド[®] 造影超音波、dynamic CT、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI いずれの検査法も典型的肝細胞癌の診断に十分有用であり、施設の状況や患者の状態に応じて適切なものを選択することが求められる。いずれの検査についても十分なエビデンスが構築されており、これらのなかで適切な検査を選択することは本邦の実臨床の状況にも合致しているため、改訂委員会の賛成多数で強い推奨とすることが決定された。

■ 参考文献

- 1) Sangiovanni A, Manini MA, Iavarone M, et al. The diagnostic and economic impact of contrast imaging techniques in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Gut* 2010; 59: 638-44. PMID: 19951909
- 2) Kawata S, Murakami T, Kim T, et al. Multidetector CT: diagnostic impact of slice thickness on detection of hypervascular hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179: 61-6. PMID: 12076906
- 3) Liu X, Zou L, Liu F, Zhou Y, Song B. Gadoxetic acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging for the detection of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *PloS One* 2013; 8: e70896. PMID: 23967130
- 4) Chen L, Zhang L, Liang M, et al. Magnetic resonance imaging with gadoxetic acid disodium for the detection of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of 18 studies. *Acad Radiol* 2014; 21: 1603-13. PMID: 25262955
- 5) Junqiang L, Yinzhong W, Li Z, et al. Gadoxetic acid disodium (Gd-EOBDTPA)-enhanced magnetic resonance imaging for the detection of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Magn*

- Reson Imaging 2014; 39: 1079–87. PMID: 25006627
- 6) Kierans AS, Kang SK, Rosenkrantz AB. The Diagnostic performance of dynamic contrast-enhanced MR imaging for detection of small hepatocellular carcinoma measuring up to 2 cm: a meta-analysis. *Radiology* 2016; 278: 82–94. PMID: 26098460
 - 7) 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: 459–66. PMID: 20413759
 - 8) Phongkitkarun S, Limsamutpetch K, Tannaphai P, Jatchavala J. Added value of hepatobiliary phase gadoxetic acid-enhanced MRI for diagnosing hepatocellular carcinoma in high-risk patients. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 8357–65. PMID: 24363528
 - 9) Lee DH, Lee JM, Baek JH, Shin CI, Han JK, Choi BI. Diagnostic performance of gadoxetic acid-enhanced liver MR imaging in the detection of HCCs and allocation of transplant recipients on the basis of the Milan criteria and UNOS guidelines: correlation with histopathologic findings. *Radiology* 2015; 274: 149–60. PMID: 25203131
 - 10) Lee YJ, Lee JM, Lee JS, et al. Hepatocellular carcinoma: diagnostic performance of multidetector CT and MR imaging—a systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2015; 275: 97–109. PMID: 25559230
 - 11) Kim AY, Kim YK, Lee MW, et al. Detection of hepatocellular carcinoma in gadoxetic acid-enhanced MRI and diffusion-weighted MRI with respect to the severity of liver cirrhosis. *Acta radiol* 2012; 53: 830–8. PMID: 22847903
 - 12) Nakamura Y, Tashiro H, Nambu J, et al. Detectability of hepatocellular carcinoma by gadoxetate disodium-enhanced hepatic MRI: tumor-by-tumor analysis in explant livers. *J Magn Reson Imaging* 2013; 37: 684–91. PMID: 23055436
 - 13) 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: 362–7. PMID: 21843170
 - 14) Faletti R, Cassinis MC, Fonio P, et al. Multiparametric Gd-EOB-DTPA magnetic resonance in diagnosis of HCC: dynamic study, hepatobiliary phase, and diffusion-weighted imaging compared to histology after orthotopic liver transplantation. *Abdom imaging* 2015; 40: 46–55. PMID: 24965896
 - 15) Motosugi U, Ichikawa T, Sou H, et al. Distinguishing hypervascular pseudolesions of the liver from hypervascular hepatocellular carcinomas with gadoxetic acid-enhanced MR imaging. *Radiology* 2010; 256: 151–8. PMID: 20574092
 - 16) Park MJ, Kim YK, Lee MW, et al. Small hepatocellular carcinomas: improved sensitivity by combining gadoxetic acid-enhanced and diffusion-weighted MR imaging patterns. *Radiology* 2012; 264: 761–70. PMID: 22843769
 - 17) Di Martino M, Di Miscio R, De Filippis G, et al. Detection of small (≤ 2 cm) HCC in cirrhotic patients: added value of diffusion MR-imaging. *Abdom Imaging* 2013; 38: 1254–62. PMID: 23857505
 - 18) Sun HY, Lee JM, Shin CI, et al. Gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging for differentiating small hepatocellular carcinomas (≤ 2 cm in diameter) from arterial enhancing pseudolesions: special emphasis on hepatobiliary phase imaging. *Invest Radiol* 2010; 45: 96–103. PMID: 20057319
 - 19) Di Martino M, Marin D, Guerrisi A, 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: 806–16. PMID: 20720069
 - 20) Ichikawa T, Saito K, Yoshioka N, 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: 133–41. PMID: 20098330

- 21) Sano K, Ichikawa T, Motosugi U, et al. Imaging study of early hepatocellular carcinoma: usefulness of gadoxetic acid-enhanced MR imaging. *Radiology* 2011; 261: 834-44. PMID: 21998047
- 22) Hwang J, Kim SH, Lee MW, Lee JY. Small (≤ 2 cm) hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: comparison of gadoxetic acid-enhanced 3.0 T MRI and multiphasic 64-multirow detector CT. *Br J Radiol* 2012; 85: e314-22. PMID: 22167508
- 23) Di Martino M, De Filippis G, De Santis A, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prospective comparison of US, CT and MR imaging. *Eur Radiol* 2013; 23: 887-96. PMID: 23179521
- 24) Kim KA, Kim MJ, Choi JY, et al. Detection of recurrent hepatocellular carcinoma on post-operative surveillance: comparison of MDCT and gadoxetic acid-enhanced MRI. *Abdom Imaging* 2014; 39: 291-9. PMID: 24384804
- 25) Kim SH, Kim SH, Lee J, et al. Gadaxetic acid-enhanced MRI versus triple-phase MDCT for the preoperative detection of hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192: 1675-81. PMID: 19457834
- 26) Kim YK, Kim CS, Han YM, 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: 844-50. PMID: 19940648
- 27) Akai H, Kiryu S, Matsuda I, 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: 310-5. PMID: 20732773
- 28) Baek CK, Choi JY, Kim KA, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: a comparison of gadoxetic acid-enhanced MRI and multiphasic MDCT. *Clin Radiol* 2012; 67: 148-56. PMID: 21920517
- 29) Wu LM, Xu JR, Gu HY, et al. Is liver-specific gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging a reliable tool for detection of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease? *Dig Dis Sci* 2013; 58: 3313-25. PMID: 23884757
- 30) Onishi H, Kim T, Imai Y, et al. Hypervascular hepatocellular carcinomas: detection with gadoxetate disodium-enhanced MR imaging and multiphasic multidetector CT. *Eur Radiol* 2012; 22: 845-54. PMID: 22057248
- 31) Yoo SH, Choi JY, Jang JW, et al. Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI is better than MDCT in decision making of curative treatment for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 2893-900. PMID: 23649931
- 32) Cha DI, Lee MW, Kim YK, et al. Assessing patients with hepatocellular carcinoma meeting the Milan criteria: Is liver 3 tesla MR with gadoxetic acid necessary in addition to liver CT? *J Magn Reson Imaging* 2014; 39: 842-52. PMID: 24115384
- 33) Choi SH, Byun JH, Kwon HJ, et al. The usefulness of gadoxetic acid-enhanced dynamic magnetic resonance imaging in hepatocellular carcinoma: toward improved staging. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 819-25. PMID: 25201507
- 34) Kim SH, Choi D, Kim SH, et al. Ferucarbotran-enhanced MRI versus triple-phase MDCT for the preoperative detection of hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184: 1069-76. PMID: 15788575
- 35) 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: 531-41. PMID: 16371577
- 36) Hori M, Murakami T, Kim T, et al. Detection of hypervascular hepatocellular carcinoma: comparison of SPIO-enhanced MRI with dynamic helical CT. *J Comput Assist Tomogr* 2002; 26: 701-10. PMID: 12439302
- 37) Kim SJ, Kim SH, Lee J, 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: 379-85. PMID: 18520541

- 38) 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: 358-65. PMID: 20380933
- 39) Lee JY, Kim SH, Jeon YH, 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: 127-34. PMID: 20118735
- 40) Niu Y, Huang T, Lian F, Li F. Contrast-enhanced ultrasonography for the diagnosis of small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis and meta-regression analysis. *Tumour Biol* 2013; 34: 3667-74. PMID: 23807679
- 41) Alaboudy A, Inoue T, Hatanaka K, et al. Usefulness of combination of imaging modalities in the diagnosis of hepatocellular carcinoma using Sonazoid[®]-enhanced ultrasound, gadolinium diethylene-triamine-pentaacetic acid-enhanced magnetic resonance imaging, and contrast-enhanced computed tomography. *Oncology* 2011; 81(Suppl 1): 66-72. PMID: 22212939
- 42) Mandai M, Koda M, Matono T, et al. Assessment of hepatocellular carcinoma by contrast-enhanced ultrasound with perfluorobutane microbubbles: comparison with dynamic CT. *Br J Radiol* 2011; 84: 499-507. PMID: 20959373
- 43) Goto E, Masuzaki R, Tateishi R, et al. Value of post-vascular phase(Kupffer imaging)by contrast-enhanced ultrasonography using Sonazoid in the detection of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2012; 47: 477-85. PMID: 22200940
- 44) Ooka Y, Kanai F, Okabe S, et al. Gadoxetic acid-enhanced MRI compared with CT during angiography in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Magn Reson Imaging* 2013; 31: 748-54. PMID: 23218794
- 45) Kakihara D, Nishie A, Harada N, et al. Performance of gadoxetic acid-enhanced MRI for detecting hepatocellular carcinoma in recipients of living-related-liver-transplantation: comparison with dynamic multidetector row computed tomography and angiography-assisted computed tomography. *J Magn Reson Imaging* 2014; 40: 1112-120. PMID: 24259437
- 46) Wilson SR, Burns PN. Microbubble-enhanced US in body imaging: what role? *Radiology* 2010; 257: 24-39. PMID: 20851938

CQ
7

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

多血性の病変に関しては、1 cm 以上から精査を行うことが望ましい。（強い推奨）

■ 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と不要な確認検査が増加し、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нтиフィックスステートメント

本 CQ は、第 3 版の CQ7 と同一である。今回の改訂に際し、第 3 版と同様の検索式を用いて 2012 年 1 月 1 日から 2016 年 6 月 30 日に発表された論文について検索し、705 篇が抽出された。「非典型的な画像について述べてあり、サイズが記載されており、病理学的に評価されている論文のみを選択」という方針の下に新たに 9 篇を選択、第 3 版の 2 篇と合わせて計 11 篇を採用した。

Byrnes らは、肝硬変 54 例において、dynamic MRI で早期濃染するが、門脈・平衡相で、周囲肝実質と比較して等～高信号を呈する 2 cm 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¹⁾。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 1 cm 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、1 cm 以上では、50 結節中 15 結節（30%）であった。

Haradome らは、3 cm 以下の肝細胞癌 52 例 60 結節について dynamic CT と Gd-EOB-DTPA 造影 MRI を比較した²⁾。両者の ROC 曲線下面積（AUROC）は同等であったが、1.5 cm 以下の結節では Gd-EOB-DTPA 造影 MRI が CT と比較して有意に優れていた。Dynamic CT で偽陰性となった病変は、60 結節中 14 結節あり、そのうち、早期濃染するが washout を認めない結節が、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 とともに 3 結節を Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の肝細胞相で低信号と判定した。Gd-EOB-DTPA 造影 MRI を行うことによって 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。

Sersté らは、慢性肝疾患患者 74 例において腹部超音波検査で検出された 1～2 cm の結節に対して、dynamic CT, dynamic MRI, 腫瘍生検を施行した³⁾。うち 60 例で結節が描出され、病理結果は肝細胞癌 47 例、高度異型結節 6 例、軽度異型結節 1 例、胆管癌 1 例、肝血管筋脂肪腫 1 例であった。高度異型結節の 6 例全例が経過観察中に

腫瘍増大や画像上の変化を生じ、肝細胞癌として治療されている。また、肝細胞癌 47 例のうち、早期濃染と washout を認めたのは、CT で 37 例 (79%)、MRI で 38 例 (81%) であった。後期の washout を伴わない早期濃染のみを認めたのは、CT で 2 例 (4%)、MRI で 6 例 (13%) であった。一方、肝細胞癌以外と診断された 27 例のうち、早期濃染と washout を認めたのは、CT で 5 例 (18%)、MRI で 4 例 (15%) であった。肝細胞癌以外の 27 例中、washout を伴わない早期濃染を認めたのは、CT で 14 例、MRI で 13 例であった。

Golfieri らは、肝硬変患者 77 例における典型的所見（早期濃染と門脈・平衡相の washout）を示さない 111 結節に対して Gd-EOB-DTPA 造影 MRI を施行した⁴⁾。ゴールドスタンダードを病理組織学的診断として、60 結節が良性、51 結節が悪性/境界病変であった。悪性は Class IA（早期濃染なし/肝細胞相で低信号）のうち 31 結節 (94%)、IB（早期濃染なし/肝細胞相で等信号）のうち 1 結節 (3%)。IC（早期濃染なし/肝細胞相で高信号）は良性結節のみ、IIA（早期濃染あり/washout なし/肝細胞相で低信号）のうち悪性は 100%、IIB（早期濃染あり/washout なし/肝細胞相で等信号）のうち悪性は 3 結節 (37.5%)、IIC（早期濃染あり/washout なし/肝細胞相で高信号）では悪性は 2 結節 (28.5%) であった。「肝細胞相で低信号」のみ（Class I または IIA）では感度 88%、陰性適中率 91%、正診率 93%で、他の MRI 所見よりも有意に（それぞれ、 $p < 0.05$, $p < 0.006$, $p < 0.05$ ）に高かった。

Iavarone らは、生検で診断された 36 例の異型結節を伴う（軽度異型結節 21 例、高度異型結節 15 例）肝硬変患者を 3 カ月毎の腹部超音波検査と 6 カ月毎の dynamic CT で経過観察し、中央値 36 カ月（範囲：6~128 カ月）の観察期間中、21 例（年間 13.8%）に肝細胞癌が生じたと報告している⁵⁾。経過観察した結節の悪性化率 8.7%/年に対し、結節外の肝実質に肝細胞癌が生じた頻度は 7.1%/年であった。肝細胞癌への進展は軽度異型結節よりも高度異型結節により多く生じていた（32.2% vs. 9.3%/年、 $p = 0.0039$ ）。

Di Martino らは、140 例 163 結節の肝細胞癌患者に対して、腹部超音波検査、Gd-BOPTA 造影 MRI、dynamic CT を施行し、組織学的診断あるいは 5 mm を超える腫瘍径増大をゴールドスタンダードとして、Gd-BOPTA 造影 MRI の診断能を検討した⁶⁾。1~2 cm 大の 83 結節において、肝細胞相によって悪性の確信度を高められた病変は 21 結節 (25.3%) あり、肝細胞相でしか悪性所見を示さなかった結節は 10 結節 (12.0%) あったと報告している。

Choi らは、組織学的に診断された肝細胞癌 216 例 304 結節に対して、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI を施行し、非典型的な造影パターンを呈した肝細胞癌はサイズが小さく（<1 cm の肝細胞癌の 52.8%）、組織学的に高分化で（高分化癌の 38.8%）、肝機能が悪く（Child-Pugh 分類 C の 57.1%）、肝細胞相で等~高信号を呈した肝細胞癌は、サイズが小さく（<1 cm の肝細胞癌の 30.6%）、組織学的に高分化で（高分化癌の 20.4%）、肝機能が悪かった（Child-Pugh 分類 C の 34.3%）と報告している⁷⁾。

Manini らは、腹部超音波検査による肝細胞癌サーベイランス中に指摘された肝硬変

患者 98 例 119 結節 (<1 cm 7 結節, 1~2 cm 67 結節, >2 cm 45 結節) について, 造影超音波, dynamic CT, dynamic MRI を施行した⁸⁾。結果, 84 結節 (70%) が肝細胞癌と診断された。1~2 cm の肝細胞癌 43 結節のうち, 造影超音波および CT の両方で典型的所見を示したのは, 23 結節 (53%), CT および MRI の両方で典型的所見を示したのは, 5 結節 (12%), CT あるいは MRI でのみ典型的所見を示したのは, それぞれ 2 結節 (5%), 4 結節 (9%) であった。35 結節 (53%) で確定診断のために生検を要した。

Yu らは, 肝細胞癌患者 60 例 146 結節 (>1 cm 70 結節, ≤1 cm 76 結節) について Gd-EOB-DTPA 造影 MRI を施行した。結果, 1 cm 以下の肝細胞癌における Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の感度は, 46% にとどまると報告している⁹⁾。

Forner らは, 腹部超音波検査による肝細胞癌サーベイランス中に 5~20 mm の結節が検出された 168 例の肝硬変患者について dynamic MRI と造影超音波を施行し, 画像で確定診断ができない例については生検診断を行った¹⁰⁾。結果, 造影超音波で多血性を検出できなかった 55 例のうち, 18 例が肝細胞癌であり, 造影超音波で多血性が検出できなくても肝細胞癌を除外すべきでないと結論づけている。

Darnell らは, CT および MRI による肝細胞癌診断を標準化する目的で策定された Liver Imaging Reporting and Data System (以下 LI-RADS) を用いて, 腹部超音波検査を用いた肝細胞癌サーベイランス中に 20 mm 以下の肝結節が発見された 159 例のうち MRI で描出された 133 結節について評価を行った¹¹⁾。LI-RADS のカテゴリ 4/5 は, 肝細胞癌確診, カテゴリ 1/2 は, 良性と診断される。中間の LI-RADS カテゴリ 3 結節のうち 10 mm 未満のものはすべて良性, 10~15 mm のものは 59% が肝細胞癌, 16~20 mm のものは 69% が肝細胞癌であった。

■ 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 (早期濃染), 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 (washout) 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, 再生結節や異型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, 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高分化であることが想定され, 早期診断の利益はより不明確である。1 cm 未満の結節については, 画像検査によって確定診断がつかない場合も多く, 生検はサンプリングエラーの確率が高くなる。倍加時間から考えて 1 cm 未満の病変が 2 cm を超えるまでには十分な時間的余裕があると想定されるため, 経過観察が望ましい。以上よ

り，非典型的結節であっても多血性病変については，1 cm 以上のものについては精査を推奨するエビデンスがあると考えられ，改訂委員会において賛成多数で強い推奨とすることが決定された。

■ 参考文献

- 1) 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: 1654-9. PMID: 17521396
- 2) Haradome H, Grazioli L, Tinti R, 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: 69-78. PMID: 21598343
- 3) Sersté T, Barrau V, Ozenne V, et al. Accuracy and disagreement of computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of small hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules: role of biopsy. *Hepatology*. 2012; 55: 800-6. PMID: 22006503
- 4) Golfieri R, Grazioli L, Orlando E, et al. Which is the best MRI marker of malignancy for atypical cirrhotic nodules: hypointensity in hepatobiliary phase alone or combined with other features? Classification after Gd-EOB-DTPA administration. *J Magn Reson Imaging* 2012; 36: 648-57. PMID: 22592930
- 5) Iavarone M, Manini MA, Sangiovanni A, et al. Contrast-enhanced computed tomography and ultrasound-guided liver biopsy to diagnose dysplastic liver nodules in cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2013; 45: 43-9. PMID: 23022425
- 6) Di Martino M, De Filippis G, De Santis A, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prospective comparison of US, CT and MR imaging. *Eur Radiol* 2013; 23: 887-96. PMID: 23179521
- 7) Choi JW, Lee JM, Kim SJ, et al. Hepatocellular carcinoma: imaging patterns on gadoxetic acid-enhanced MR Images and their value as an imaging biomarker. *Radiology* 2013; 267: 776-86. PMID: 23401584
- 8) Manini MA, Sangiovanni A, Fornari F, et al. Clinical and economical impact of 2010 AASLD guidelines for the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2014; 60: 995-1001. PMID: 24462368
- 9) Yu MH, Kim JH, Yoon JH, et al. Small (≤ 1 -cm) hepatocellular carcinoma: diagnostic performance and imaging features at gadoxetic acid-enhanced MR imaging. *Radiology* 2014; 271: 748-60. PMID: 24588677
- 10) Forner A, Vilana R, Bianchi L, et al. Lack of arterial hypervascularity at contrast-enhanced ultrasound should not define the priority for diagnostic work-up of nodules <2 cm. *J Hepatol* 2015; 62: 150-5. PMID: 25173969
- 11) Darnell A, Forner A, Rimola J, et al. Liver imaging reporting and data system with MR imaging: evaluation in nodules 20 mm or smaller detected in cirrhosis at screening US. *Radiology* 2015; 275: 698-707. PMID: 25658038

CQ
8

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

早期肝細胞癌検出の診断能は、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI が高い。(強い推奨)

■ 背景

各画像診断装置の性能の向上と造影剤や拡散強調像の普及により、慢性肝障害患者において小結節や乏血性結節が指摘されることも多く、そのなかには早期肝細胞癌が含まれる。境界不明瞭な結節型で乏血性の高分化型肝細胞癌である早期肝細胞癌は、生物学的悪性度が低く、肝内転移や脈管侵襲も極めて稀である。肝細胞癌は多段階発育の過程でさまざまな画像所見を呈するので、早期肝細胞癌の診断能は典型的肝細胞癌と別に取り扱う必要がある。今回、肝硬変患者における早期肝細胞癌の検出において、診断能が高い検査について検討した。

■ サイエнтиフィックスステートメント

第3版のCQ10, 15, 17を統合して本CQは作成された。今回の改訂に際し、第3版と同様の検索式を用いて、2012年1月1日から2016年6月30日に発表された論文について検索し、467篇が抽出された。そのなかから「ソナゾイド® 造影超音波、肝細胞癌診断をターゲットとした適切なプロトコールで撮影された造影CTおよびGd-EOB-DTPA 造影MRIの早期肝細胞癌の検出、診断能に関してRCTあるいはnon-RCTを主に採用する」という方針の下に一次選択で73篇、二次選択で15篇の論文を新たに採用し、第3版CQ10の16篇から残した11篇と合わせて計26篇を採用した。

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¹⁾、肝硬変を背景とした場合、一般的なスクリーニング検査である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²⁾。ソナゾイド® 造影超音波はスクリーニング目的の非造影超音波に引き続いて極小血管新生やKupffer相欠損域を評価可能であり³⁾、早期肝細胞癌と境界病変の鑑別に有用との報告がある^{4,5)}。

Dynamic CTにおける小型肝細胞癌の検出には平衡相が重要である⁶⁾。MRIは組織コントラストが高く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、造影剤併用が必要である。Gd-EOB-DTPA 造影MRIは肝細胞癌の診断に優れ⁷⁾、dynamic MDCTと比べて肝細胞癌の検出に有利である⁸⁾。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 MDCT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 MDCT (0.87, 58~68%, 80.7~84.4%)より有意に高いと報告された⁹⁾。また、病理学的に肝細胞癌と異型結節と診断された86結節を対象としたdynamic MDCTとGd-EOB-DTPA 造影MRIの画像病理比較研究では、2 cm以下の多血性肝

細胞癌の診断能は Gd-EOB-DTPA 造影 MRI が dynamic MDCT よりも有意に高く、乏血性の結節の検出感度でも Gd-EOB-DTPA 造影 MRI (95%) は、MDCT (61%) よりも有意に高かった¹⁰⁾。この他の dynamic MDCT と Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の診断能に関する検討でも、古典的肝細胞癌の診断能はほぼ同等か Gd-EOB-DTPA 造影 MRI が高かったが、特に 2 cm 以下の小型肝細胞癌や乏血性肝細胞癌や早期肝細胞癌では Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 肝細胞相の診断能が高いとされている¹¹⁻¹⁶⁾。

造影超音波と Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の診断能を、病理学的に診断された進行性肝細胞癌 40 結節、乏血性高分化型肝細胞癌 33 結節、異型結節 9 結節について比較した報告では、造影超音波 Kupffer 相で低エコーを示した異型結節は 0%、乏血性高分化型肝細胞癌は 9%であったのに対して、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の肝細胞相で低信号を示した異型結節は 33%、乏血性高分化型肝細胞癌は 94%であり、乏血性高分化型肝細胞癌の検出能はソナゾイド® 造影超音波より Gd-EOB-DTPA 造影 MRI が高いとされている¹⁷⁾。

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の一部は多血性肝細胞癌へ移行し¹⁸⁻²⁰⁾、径 1 cm 以上や脂肪を含む結節では多血化のリスクが高い²¹⁾。また早期肝細胞癌と異型結節の鑑別において、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI は非常に高い診断能を示している⁹⁾との報告がある一方、困難とする報告もある¹⁰⁾。

以上より、早期肝細胞癌検出の診断能は、dynamic MDCT や造影超音波よりも Gd-EOB-DTPA 造影 MRI が高い。

■ 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 2 cm 以下の境界不明瞭な結節型の乏血性高分化型肝細胞癌で、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。

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、細胞外液性造影剤を使用した dynamic MDCT により評価が行われる。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。近年は、ソナゾイド® 造影超音波、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI による評価が多く行われている。肝結節内の血流評価と Kupffer 細胞機能評価を同時に行えるソナゾイド® 造影超音波では、血管相（動脈相）での肝結節内血流動態、後血管相（Kupffer 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 Kupffer 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。早期肝細胞癌では腫瘍内の門脈および動脈血は減少し乏血性のため、ソナゾイド® 造影超音波の血流イメージでは非腫瘍部と比較して低エコーとなるはず

であるが、非常に微妙な血流変化のため画像所見および診断能については一定の見解を得ていない。また、早期肝細胞癌では Kupffer 細胞も非腫瘍部と同程度か軽度減少するのみで、ソナゾイド[®] 造影超音波の Kupffer 相でも欠損域として描出されるものは多くはない。

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る。Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 肝細胞相の信号強度は境界病変の悪性度と相関し、異型結節に比べ早期肝細胞癌でより強い低信号を示し検出率が高かった。Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の肝細胞相は従来の診断法に比較して、異型結節から早期肝細胞癌などの多段階発癌の初期の段階での変化を極めて鋭敏に描出し、肝細胞癌と境界病変の鑑別診断に有用とのコンセンサスレポートがある²²⁾。ただし、肝硬変患者で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。近年、MRI において質の高い拡散強調像の撮影が可能な施設も増加傾向である。2 cm 以下の肝細胞癌や乏血性肝細胞癌の画像所見、診断能に関する検討で、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の肝細胞相での低信号と拡散強調像での高信号で、信頼の高い診断が可能となるとの報告がある^{23,24)}が、2 cm 以下の肝細胞癌の診断に Gd-EOB-DTPA 造影 MRI に拡散強調像追加での正診率改善は認めなかったとの報告²⁵⁾もあり、早期肝細胞癌の検出における拡散強調像の有用性は現時点では、十分なエビデンスは存在しない。Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 肝細胞相での低信号を呈する乏血性結節は、造影超音波を併用することで多血性結節と判定され肝細胞癌と診断されることがあり、造影超音波は Gd-EOB-DTPA 造影 MRI と相補的に用いられる可能性がある²⁶⁾。

本 CQ の採用論文では Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の早期肝細胞癌に対する診断能は、dynamic MDCT や造影超音波よりも高い傾向であるものの、この結果は質の高いダイナミック・スタディが施行可能な MRI 装置が使用されることが前提であり、低磁場や十分な診断能を有さない MRI 装置は早期肝細胞癌の診断に適していないことを認識しておく必要がある。このような質の高いダイナミック・スタディが施行可能な MRI 装置は、超音波装置や MDCT 装置と比較して普及率は十分とはいえない。MRI は CT と比べると検査時間が長く、スルーブットが悪いため、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。造影超音波は煩雑で術者の熟練度を要するため、現時点で施行可能な施設は限られている。慢性肝障害患者が多い本邦においては、肝細胞癌検索の画像診断の主体を通常の超音波や dynamic MDCT とする診療体制が現実的である。

本 CQ における推奨については、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI における小型肝細胞癌や乏血性肝細胞癌の高い診断能が多くの文献により示されていることから、改訂委員会の賛成多数により強い推奨と決定された。

■ 参考文献

- 1) 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: 50-4. PMID: 15730919
- 2) 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: 75-80. PMID: 12076908
- 3) Isozaki T, Numata K, Kiba T, et al. Differential diagnosis of hepatic tumors by using contrast enhancement patterns at US. *Radiology* 2003; 229: 798-805. PMID: 14563903
- 4) Giorgio A, Calisti G, di Sarno A, et al. Characterization of dysplastic nodules, early hepatocellular carcinoma and progressed hepatocellular carcinoma in cirrhosis with contrast-enhanced ultrasound. *Anticancer Res* 2011; 31: 3977-82. PMID: 22110230
- 5) Wu W, Chen M, Yan K, et al. Evaluation of contrast-enhanced ultrasound for diagnosis of dysplastic nodules with a focus of hepatocellular carcinoma in liver cirrhosis patients. *Chin J Cancer Res* 2015; 27: 83-9. PMID: 25717230
- 6) 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: 147-53. PMID: 17179357
- 7) Di Martino M, Marin D, Guerrisi A, 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: 806-16. PMID: 20720069
- 8) Ichikawa T, Saito K, Yoshioka N, 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: 133-41. PMID: 20098330
- 9) Sano K, Ichikawa T, Motosugi U, et al. Imaging study of early hepatocellular carcinoma: usefulness of gadoxetic acid-enhanced MR imaging. *Radiology* 2011; 261: 834-44. PMID: 21998047
- 10) Inoue T, Kudo M, Komuta M, et al. Assessment of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI for HCC and dysplastic nodules and comparison of detection sensitivity versus MDCT. *J Gastroenterol* 2012; 47: 1036-47. PMID: 22526270
- 11) Baek CK, Choi JY, Kim KA, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: a comparison of gadoxetic acid-enhanced MRI and multiphasic MDCT. *Clin Radiol* 2012; 67: 148-56. PMID: 21920517
- 12) Chen L, Zhang L, Bao J, et al. Comparison of MRI with liver-specific contrast agents and multi-detector row CT for the detection of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of 15 direct comparative studies. *Gut* 2013; 62: 1520-1. PMID: 23929696
- 13) Di Martino M, De Filippis G, De Santis A, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prospective comparison of US, CT and MR imaging. *Eur Radiol* 2013; 23: 887-96. PMID: 23179521
- 14) Numata K, Fukuda H, Miwa H, et al. Contrast-enhanced ultrasonography findings using a perflubutane-based contrast agent in patients with early hepatocellular carcinoma. *Eur J Radiol* 2014; 83: 95-102. PMID: 24176532
- 15) Rhee H, Kim MJ, Park YN, Choi JS, Kim KS. Gadoxetic acid-enhanced MRI findings of early hepatocellular carcinoma as defined by new histologic criteria. *J Magn Reson Imaging* 2012; 35: 393-8. PMID: 21990116
- 16) Yoo SH, Choi JY, Jang JW, et al. Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI is better than MDCT in decision making of curative treatment for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 2893-900. PMID: 23649931
- 17) Ohama H, Imai Y, Nakashima O, et al. Images of Sonazoid-enhanced ultrasonography in multi-

- step hepatocarcinogenesis: comparison with Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI. *J Gastroenterol* 2014; 49: 1081–93. PMID: 23903870
- 18) Kobayashi S, Matsui O, Gabata T, et al. Gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic Acid-enhanced magnetic resonance imaging findings of borderline lesions at high risk for progression to hypervascular classic hepatocellular carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 2011; 35: 181–6. PMID: 21412087
 - 19) Kumada T, Toyoda H, Tada T, et al. Evolution of hypointense hepatocellular nodules observed only in the hepatobiliary phase of gadoxetate disodium-enhanced MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 197: 58–63. PMID: 21701011
 - 20) 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: W868–75. PMID: 22021534
 - 21) Motosugi U, Ichikawa T, Sano K, et al. Outcome of hypovascular hepatic nodules revealing no gadoxetic acid uptake in patients with chronic liver disease. *J Magn Reson Imaging* 2011; 34: 88–94. PMID: 21608068
 - 22) Zech CJ, Bartolozzi C, Bioulac-Sage P, et al. Consensus report of the Fifth International Forum for Liver MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 201: 97–107. PMID: 23789662
 - 23) Park MJ, Kim YK, Lee MH, Lee JH. Validation of diagnostic criteria using gadoxetic acid-enhanced and diffusion-weighted MR imaging for small hepatocellular carcinoma (≤ 2.0 cm) in patients with hepatitis-induced liver cirrhosis. *Acta Radiol* 2013; 54: 127–36. PMID: 23148300
 - 24) Park MJ, Kim YK, Lee MW, et al. Small hepatocellular carcinomas: improved sensitivity by combining gadoxetic acid-enhanced and diffusion-weighted MR imaging patterns. *Radiology* 2012; 264: 761–70. PMID: 22843769
 - 25) Di Martino M, Di Miscio R, De Filippis G, et al. Detection of small (≤ 2 cm) HCC in cirrhotic patients: added value of diffusion MR-imaging. *Abdom Imaging* 2013; 38: 1254–62. PMID: 23857505
 - 26) Alaboudy A, Inoue T, Hatanaka K, et al. Usefulness of combination of imaging modalities in the diagnosis of hepatocellular carcinoma using Sonazoid[®]-enhanced ultrasound, gadolinium diethylene-triamine-pentaacetic acid-enhanced magnetic resonance imaging, and contrast-enhanced computed tomography. *Oncology* 2011; 81 Suppl 1: 66–72. PMID: 22212939

CQ
9

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

腎機能低下患者における造影 CT や造影 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。

(弱い推奨)

腎機能が低下し造影 CT や造影 MRI が施行できない患者において、拡散強調像を含めた非造影 MRI やソナゾイド® 造影を含めた超音波は、安全に施行でき、有用である。

(弱い推奨)

(Child-Pugh 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。)

■ 背景

腎機能低下患者においてヨード造影剤や Gd 造影剤は使用が制限され、肝機能低下患者において肝特異性造影剤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。今回、これらの患者に対する肝腫瘍の診断に有用な検査について検討した。

■ サイエнтиフィックスステートメント

第3版のCQ14を基に本CQは作成された。今回の改訂に際し、第3版と同様の検索式を用いて、2012年1月1日から2016年6月30日に発表された論文について検索し、257篇が抽出された。そのなかから「横断研究以上のエビデンスレベルで多数症例のスタディを採用する」という方針の下に一次選択で31篇、二次選択でそのなかから9篇の論文を新たに採用した。第3版の6篇については、特殊な手法を用いた1篇を新たな論文に置き換える形で除外し、5篇を残した。合計14篇を採用した。

拡散強調像は造影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¹⁻⁵⁾。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⁶⁾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。

肝機能低下患者におけるGd-EOB-DTPA造影MRIは、一定の有用性が示されている⁷⁾ものの、肝細胞相における増強効果が低下し⁸⁻¹¹⁾、肝機能が悪いほど診断能が低下

する^{7,12)}。肝機能低下患者では SPIO のいわゆる Kupffer 相の増強効果も低下し¹³⁾，造影超音波の解釈も難しくなる¹⁴⁾。肝機能低下患者では，拡散強調像による肝細胞癌診断能も低下する⁷⁾。Child-Pugh 分類 C に相当するような肝機能低下患者における，検査や造影剤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・うっ血性心不全・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/content/files/649.pdf>)〕。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[®]）やガドペ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。

肝機能低下患者において Gd-EOB-DTPA 造影 MRI は一定の有用性が示されているが，肝細胞相における経時的な肝実質増強効果の上昇が観察されにくく，Child-Pugh 分類 C 相当や ICG-R15 が高値の場合はその傾向が強いと報告されている^{9,11)}。

■ 参考文献

- 1) Hardie AD, Kizziah MK, Rissing MS. Can the patient with cirrhosis be imaged for hepatocellular carcinoma without gadolinium?: Comparison of combined T2-weighted, T2*-weighted, and diffusion-weighted MRI with gadolinium-enhanced MRI using liver explantation standard. J Comput Assist Tomogr 2011; 35: 711-5. PMID: 22082541
- 2) Park MJ, Kim YK, Lee MW, et al. Small hepatocellular carcinomas: improved sensitivity by combining gadoxetic acid-enhanced and diffusion-weighted MR imaging patterns. Radiology

- 2012; 264: 761-70. PMID: 22843769
- 3) Park MS, Kim S, Patel J, et al. Hepatocellular carcinoma: detection with diffusion-weighted versus contrast-enhanced magnetic resonance imaging in pretransplant patients. *Hepatology* 2012; 56: 140-8. PMID: 22370974
 - 4) Vandecaveye V, De Keyzer F, Verslype C, et al. Diffusion-weighted MRI provides additional value to conventional dynamic contrast-enhanced MRI for detection of hepatocellular carcinoma. *Eur Radiol* 2009; 19: 2456-66. PMID: 19440718
 - 5) 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: 341-9. PMID: 19161186
 - 6) 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: 556-66. PMID: 21623212
 - 7) Kim AY, Kim YK, Lee MW, et al. Detection of hepatocellular carcinoma in gadoxetic acid-enhanced MRI and diffusion-weighted MRI with respect to the severity of liver cirrhosis. *Acta Radiol* 2012; 53: 830-8. PMID: 22847903
 - 8) Liang M, Zhao J, Xie B, et al. MR liver imaging with Gd-EOB-DTPA: The need for different delay times of the hepatobiliary phase in patients with different liver function. *Eur J Radiol* 2016; 85: 546-52. PMID: 26860666
 - 9) Motosugi U, Ichikawa T, Sou H, 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: 1042-6. PMID: 19856436
 - 10) Nakamura S, Awai K, Utsunomiya D, et al. Chronological evaluation of liver enhancement in patients with chronic liver disease at Gd-EOB-DTPA-enhanced 3-T MR imaging: does liver function correlate with enhancement? *Jpn J Radiol* 2012; 30: 25-33. PMID: 22160649
 - 11) Tamada T, Ito K, Higaki A, et al. Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging: evaluation of hepatic enhancement effects in normal and cirrhotic livers. *Eur J Radiol* 2011; 80: e311-6. PMID: 21315529
 - 12) Hwang J, Kim YK, Kim JM, Lee WJ, Choi D, Hong SS. Pretransplant diagnosis of hepatocellular carcinoma by gadoxetic acid-enhanced and diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Liver Transpl* 2014; 20: 1436-46. PMID: 25103727
 - 13) Chung YE, Park MS, Kim MS, 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: 1379-86. PMID: 20512890
 - 14) Sporea I, Martie A, Bota S, Sirli R, Popescu A, Danila M. Characterization of focal liver lesions using contrast enhanced ultrasound as a first line method: a large monocentric experience. *J Gastrointest Liver Dis* 2014; 23: 57-63. PMID: 24689098

CQ
10

肝細胞癌の病期診断に頭部 MRI，胸部 CT，骨シンチグラフィ，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，FDG-PET を施行することは推奨できる。 (弱い推奨)

骨シンチグラフィの施行は FDG-PET が施行できない状況であれば考慮してもよい。 (弱い推奨)

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。 (弱い推奨)

■ 背景

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。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肝内病変の治療の前に検索することは有用と考えられる。本 CQ ではどのような患者にどのような方法で肝外転移を検索することが有用か検討する。

■ サイエнтиフィックスステートメント

本 CQ は第 3 版の CQ16 と同じ CQ である。今回の改訂では，第 3 版と同様の検索式を用いて，2012 年 1 月 1 日から 2016 年 6 月 30 日に発表された論文について検索し，287 篇の文献が抽出された。そのなかから「肝細胞癌の病期診断において頭部 MRI，胸部 CT，骨シンチグラフィ，FDG-PET による診断について論じており，症例数が 50 以上」の文献を選択する方針の下に一次選択で 32 篇，二次選択で 9 篇の文献を新たに採用し，第 3 版の 12 篇と合わせて計 21 篇を採用した。

肝細胞癌の肝外転移の頻度は初発時点で 1.0～2.3% と低いと考えられているが^{1,2)}，無症状の肝外転移が 15.4% に認められるとした海外からの報告もある³⁾。治療後の経過観察中に肝外転移が出現する頻度は 21～24% と報告されている^{4,5)}。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^{2,5,6)}。肝外転移の危険因子として，肝内病変の進行，門脈腫瘍栓，PIVKA-II $\geq$ 300 mAU/mL，AFP $>$ 100 ng/mL，血小板数 $\leq$ 130 $\times$ 10³/ μ 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⁶⁻⁸⁾。

5 cm 以下単発や 3 cm 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を施行しても新たな転移が見つかることは稀で，むしろ偽陽性による損失が問題となる⁹⁻¹¹⁾。

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¹⁾。肝細胞癌骨転移の全身検索には，骨シンチグラフィ¹²⁾および FDG-PET¹³⁻¹⁶⁾が有用である。肝細胞癌骨転移は骨シンチグラフィでは偽陰性率が比較的高く¹¹⁾，骨転移検索に関しては FDG-PET が骨シンチグラフィに対して感度，特異度とも優れている^{15,16)}。

肺転移の検出に関しては胸部CTがFDG-PETよりも検出率が高いと報告されている¹⁶⁾。

FDG-PETは、その他の肝外転移の全身検索にも有用である¹⁷⁾が、脳転移の感度は低い^{13,14)}。FDG-PETによる肝細胞癌の病期診断では9.8%に肝外転移が発見されたと報告されている¹⁸⁾。再発肝細胞癌に対するFDG-PETによる肝外転移検索で感度76.6%、特異度98.0%としたメタアナリシスが報告されている¹⁹⁾。

また、FDG-PETによる肝内病変へのFDG集積は肝細胞癌の独立した予後因子であるとの報告もある²⁰⁾。

肝細胞癌の脳転移は頻度が低い^{2,5,6,21)}うえに、ほとんどの脳転移は肺転移を合併する¹⁾。

■ 解 説

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。FDG-PETは肝細胞癌骨転移の診断において骨シンチグラフィーよりも優れていることが示され、さらにPET/CTのCT情報による骨折や圧迫骨折の情報も評価可能である。また、骨転移以外の肝外転移の検出も可能であるためFDG-PETが施行可能な状況であれば骨シンチグラフィーよりも優先されると考えられる。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。

ただし、FDG-PETは高額な撮像機器および半減期の短い放射性核種を必要とするため現状では施行可能な施設に限られるため、FDG-PETの施行が難しい場合には骨シンチグラフィーが代替検査として考慮される。

以上より、肝細胞癌の病期診断において胸部CT、骨シンチグラフィー、FDG-PETは有用であると考えられるため、肝外転移を検索する必要がある場合にはこれらの検査が有用であると改訂委員会において決定した。ただし大規模なRCTやメタアナリシスによるエビデンスの構築は十分であるとはいえず、推奨度についてはいずれも弱い推奨とした。また、脳転移検索の有用性に関するエビデンスも乏しい状況であるが、有症状の場合や肺など他臓器転移の状況からリスクの高い症例については脳転移検索が通常行われているという本邦の実情があり、脳転移検索については弱い推奨が妥当であると改訂委員会の賛成多数により決定した。

■ 参考文献

- 1) Natsuizaka M, Omura T, Akaike T, et al. Clinical features of hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastases. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 1781-7. PMID: 16246200
- 2) Uchino K, Tateishi R, Shiina S, et al. Hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis: clinical features and prognostic factors. *Cancer* 2011; 117: 4475-83. PMID: 21437884
- 3) Yi J, Gwak GY, Sinn DH, et al. Screening for extrahepatic metastases by additional staging

- modalities is required for hepatocellular carcinoma patients beyond modified UICC stage T1. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 328–32. PMID: 23241421
- 4) Senthilnathan S, Memon K, Lewandowski RJ, et al. Extrahepatic metastases occur in a minority of hepatocellular carcinoma patients treated with locoregional therapies: analyzing patterns of progression in 285 patients. *Hepatology* 2012; 55: 1432–42. PMID: 22109811
 - 5) 工藤正俊, 有井滋樹, 猪飼伊和夫, 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: 460–84.
 - 6) 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. PMID: 21985636
 - 7) 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: 319–24. PMID: 20952262
 - 8) Kanda M, Tateishi R, Yoshida H, et al. Extrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma: incidence and risk factors. *Liver Int* 2008; 28: 1256–63. PMID: 18710423
 - 9) Koneru B, Teperman LW, Manzarbeitia C, 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: 622–8. PMID: 15798464
 - 10) Jin YJ, Lee HC, Lee D, et al. Role of the routine use of chest computed tomography and bone scan in staging workup of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 1324–9. PMID: 22322236
 - 11) Chen CY, Wu K, Lin WH et al. High false negative rate of Tc-99m MDP whole-body bone scintigraphy in detecting skeletal metastases for patients with hepatoma. *J Formos Med Assoc* 2012; 111: 140–6. PMID: 22423667
 - 12) 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: 1983–6. PMID: 14696448
 - 13) Kim YK, Lee KW, Cho SY, et al. Usefulness ¹⁸F-FDG positron emission tomography/computed tomography for detecting recurrence of hepatocellular carcinoma in posttransplant patients. *Liver Transpl* 2010; 16: 767–72. PMID: 20517911
 - 14) Sugiyama M, Sakahara H, Torizuka T, et al. ¹⁸F-FDG PET in the detection of extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2004; 39: 961–8. PMID: 15549449
 - 15) Seo HJ, Kim GM, Kim JH, Kang WJ, Choi HJ. ¹⁸F-FDG PET/CT in hepatocellular carcinoma: detection of bone metastasis and prediction of prognosis. *Nucl Med Commun* 2015; 36: 226–33. PMID: 25460306
 - 16) Lee JE, Jang JY, Jeong SW, et al. Diagnostic value for extrahepatic metastases of hepatocellular carcinoma in positron emission tomography/computed tomography scan. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2979–87. PMID: 22736922
 - 17) Park JW, Kim JH, Kim SK, 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: 1912–21. PMID: 18997056
 - 18) Cho Y, Lee DH, Lee YB, et al. Does ¹⁸F-FDG positron emission tomography-computed tomography have a role in initial staging of hepatocellular carcinoma? *PLoS One* 2014; 9: e105679. PMID: 25153834
 - 19) Lin CY, Chen JH, Liang JA, Lin CC, Jeng LB, Kao CH. ¹⁸F-FDG PET or PET/CT for detecting extrahepatic metastases or recurrent hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2012; 81: 2417–22. PMID: 21899970
 - 20) Hyun SH, Eo JS, Lee JW, et al. Prognostic value of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with Barcelona Clinic Liver Cancer stages 0 and A hepatocellular carcinomas: a multicenter retrospective cohort study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 43: 1638–45. PMID: 26936852

- 21) Chen SF, Tsai NW, Lui CC, et al. Hepatocellular carcinoma presenting as nervous system involvement. *Eur J Neurol* 2007; 14: 408-12. PMID: 17388989