

## 論文の内容の要旨

### 論文題目

腹部血管造影 CT を用いた肝細胞癌の診断；  
検査適応の決定と非定型所見を示す腫瘍のフォロー  
アップによる検討

指導教官 小俣 政男教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 10 年 4 月入学

医学博士課程

内科学専攻

氏名 藤島 知則

### 【研究の背景および目的】

肝細胞癌(HCC)の精査に用いられる画像検査には、腹部 dynamic CT (CT), dynamic MRI (MRI)のほか、腹部血管造影 CT (CT during arterial portography; CTAP/ CT hepatic arteriography; CTHA)が有用で、CTAP/CTHA は、肝細胞癌の治療前診断に最も有用と報告されている。しかし、CTAP/CTHA は侵襲的で高価な検査であることから、ルーチンとして行うのは不適當であり、適応を吟味する必要がある。

また、CTAP/CTHA には偽陽性が多いという問題があり、特に 1-2cm 以下の小さなものに関しては、HCC か否かの判定が困難であり、治療方針決定に困難を来たす場合が少なくなかった。

本邦では HCC の多くは慢性肝疾患を背景として発生する。またラジオ波焼灼療法(RFA)などの経皮的治療の対象となる症例は再発例が多い。このような背景があると、肝小葉構造の改築に伴う血行動態異常、切除や穿刺によるシャントの影響により、いわゆる偽病変が多く認められる。偽病変はその部位や形、二相性 CTHA の後期相でのリング状濃染によりある程度は鑑別可能といわれている。しかし、小さな点状のものは形や造影パターンによる特徴付けは困難である。

我々は年間約 400 例の HCC 症例に対し CTAP/CTHA を施行し、その後、主に RFA による治療を行っている。治療にあたり、どのような症例に CTAP/CTHA を行えば有効であるか。また、CTAP/CTHA で指摘された結節のうち、サイズが小さく、非典型的なパターンを示すものは治療すべきか否か、二部に分けて以下に検討を行った。

### 【研究の方法および結果】

#### 検討 1

我々は、2000 年 1 月から 2000 年 12 月までに、dynamic CT 上 5 個以下の HCC があると診断された、もしくは疑われた 137 例の連続した症例に CTAP/CTHA を施行した。

CTAP/CTHA は、dynamic CT 施行後 30 日以内に行った。CT は GE 社製 Pro Seed SA Libra を用いた。CTAP は、上腸間膜動脈から 150mgI/ml の濃度の非イオン性造影剤を 3.0ml/秒、計 90ml 注入し、30 秒後から撮像を開始した。ついで CTHA は、5 分以上の間隔の後、固有肝動脈もしくは総肝動脈より 200mgI/ml の非イオン性造影剤を 1.2ml/秒、計 30ml 注入し、10 秒後から第 1 相の撮像を開始し、45 秒後から第 2 相を撮像した。CTAP/CTHA 施行後、リピオドールを肝両葉に注入し、ゼラチンスポンジで塞栓を行った。

Dynamic CT の所見は、CTAP/CTHA 施行前に 2 人の医師によって読影された。CTAP/CTHA の所見は、dynamic CT の所見を伏せた上で別の 2 人の医師によって読影され、両者を比較した。

HCC の診断は、137 例中 113 例では経皮的針生検による組織診断で行い、その他の症例では腫瘍へのリピオドール沈着によって行った。

CTAP/CTA を施行した事によって dynamic CT で指摘された以外の新たな病変が見つかった群と、見つからなかった群との 2 群に分け、性、年齢、初発か再発か、肝炎ウイルス、

dynamic CT で指摘した病変数、最大腫瘍径、血清アルブミン、総ビリルビン、GOT、GPT、PT、Plt、腫瘍マーカー(AFP, AFP-L3, DCP)、Child 分類による肝機能の各種パラメーターに関し、両群間で比較した。

データは平均値±SD で示した。平均の差の検定には t 検定を用いた。名義変数の比較にはカイ二乗検定を用いた。Dynamic CT および CTAP/CTHA の HCC 検出能に寄与する因子の比較では、まず上記の単変量解析を用いて検討した後、 $p < 0.1$  の項目に関してロジスティック回帰による多変量解析を行い、検討した。

## 検討 2

次に我々は、CTAP/CTHA で指摘された非定型的所見を示す腫瘍について、その性質を明らかにするために以下の検討を行った。2001 年 8 月から 2002 年 9 月に、HCC と診断された、もしくは疑われた 387 例の連続した症例に CTAP/CTHA を施行した。検査の装置、プロトコールは検討 1 と同様であった。

684 結節の明らかな HCC を認めた他に、2cm 以下で、リピオドール CT でリピオドールの沈着が無く、エコーにて明らかな結節として指摘できない小結節を 23 例に 41 結節認め、これらを対象として経過観察を行った。経過観察は、原則として毎月腫瘍マーカーを含む血液生化学検査、3 ヶ月毎に腹部超音波検査を行い、必要に応じて dynamic CT を施行した。経過観察中に結節の増大や他部位に HCC の再発が疑われた場合、CTAP/CTHA を再度施行し、結節のサイズ変化、CTAP/CTHA での造影パターン、リピオドール CT でのリピオドール沈着の有無、経皮的針生検によって得た組織を評価した。

データは平均値±SD で示した。平均の差の検定には t 検定を用いた。名義変数の比較にはカイ二乗検定を用いた。

## [結果]

### 検討 1 の結果

対象となった 137 例の内訳は、131 例が HCV 抗体陽性、14 例が HBs 抗原陽性であり、10 例は B・C 型肝炎ウイルス陰性であった。

137 例中 33 例で、CTAP/CTA により、dynamic CT で指摘された以外の HCC が見つかった (Table 2)。33 例中 17 例は 6 結節以上の HCC が確認され、特に 9 例では 10 結節以上の HCC が確認されたため、最終的に 14 例は RFA の候補からはずれた。

この 33 例と残りの 104 例とで、先述した各種パラメーターを比較し、単変量解析を行った。有意であった因子を多変量解析したところ、再発症例であることが、有意に CTAP/CTA により dynamic CT で指摘された以外の病変が見つかる条件であることが明らかになった ( $p=0.015$ , オッズ比 4.20, 95%CI 1.3-13.4)。

### 検討 2 の結果

対象結節の観察開始時の平均径は  $0.9 \pm 0.4$  cm であり、観察期間  $17 \pm 7$  か月 (4-28 か月) で、23 症例 41 結節中 8 症例 8 結節 (19.5%) に明らかな HCC への変化を認めた (平均径  $1.4 \pm 0.5$  cm)。HCC の診断は、8 例中 4 例は経皮的針生検による組織で HCC を証明し、残り 4 例

はリピオドール CT によるリピオドールの沈着の確認で証明した。HCC に進展した結節としなかつた結節を比較すると、フォロー開始時の大きさには差が無く ( $p=1.00$ )、CTAP/CTHA による血流動態も、前者の 7 結節 (87.5%)、後者の 30 結節 (90.9%) が CTAP で defect、CTHA で high density の classical pattern であり差は無かつた ( $P=0.77$ )。しかし dynamic CT では、描出があつたのが前者のうち 4 結節 (50.0%) だつたのに対し、後者では 7 結節 (21.2%) のみであり ( $p=0.10$ )。さらに dynamic CT の動脈相で high、門脈相で low の classical pattern であつた 3 結節はすべて明らかな HCC となつた ( $p<0.01$ )。

#### 【考察】

CTAP/CTHA は non-surgical な画像検査の中でもっとも HCC 検出の感度が高い検査であり、検出率は 80-95% と報告されている。三相性 CT や MRI で代用可能との報告もあるが、interventional CT の登場により CTAP/CTHA の施行は容易となり、肝動脈塞栓術を引き続き行うことができる利点もあつて、特に多発が疑われる症例では有用と考えられる。進展した肝硬変や治療後の症例では、肝内の血行動態の異常により、dynamic CT による描出が損なわれるケースが多いが、そのような症例でも CTAP/CTHA により肝細胞癌が描出できる場合がしばしばある。また描出パターンにより、質的診断にも有用である。

しかし、CTAP/CTHA は侵襲的な検査であり、コストもかかることから、ルーチンに用いることは適当ではなく、適応をしぼる必要があると考えられる。今まで CTAP/CTHA の適応に関して、患者背景から検討した報告は無く、検討 1 で得られた結論は、CTAP/CTHA の適応を決定するにあつて、有用と考えられた。

Dynamic CT 上単発の症例や初発の症例は、従来 CTAP/CTHA の良い適応と考えられていたが、むしろ多発の症例や再発症例にこそ CTAP/CTHA は行うべきと考えられた。実際、RFA 予定で CTAP/CTHA を行つた症例でも、CTAP/CTHA を行うことにより多数の HCC が指摘され、TAE に治療方針がかわつた症例があつた。再発症例のうち 29 例で CTAP/CTHA を施行することにより dynamic CT で認めなかつた新たな HCC を認めたが、このうち 16 例では 5 個を越える多数の HCC を認めたため、RFA は中止となり、TAE のみが行われた。

CTAP/CTHA においては、その感度の高さと相まって、偽病変の多さが診断上の問題であつた。特に小さなものに関しては、そのサイズゆゑに生検も困難であり、治療方針決定にあたり、そのような結節が HCC か否かは大きな問題であり、検討 2 ではそのような結節の性質を明らかにするため、フォローアップによる検討を行つた。

その結果、CTAP/CTHA で指摘された小結節には明らかな HCC となるものがあり、鑑別に有用な因子として、dynamic CT でも描出され、特に classical pattern であつたものは HCC に進展しやすいことが明らかになつた。

CTAP/CTHA は再発症例に対して行うと有意に多く dynamic CT では指摘されない HCC を診断することが可能であり、有用であると考えられた。

CTAP/CTHA で指摘される小結節には、経過観察により明らかな HCC に進展するものがあり、その判別には dynamic CT 所見の併用が有用であつた。