

《原 著》

肝細胞癌のスクリーニング検査としての肝シンチグラフィ と腫瘍シンチグラフィの臨床的評価

綾部 善治* 鴛海 良彦* 鴨井 逸馬* 一矢 有一*
村上 純滋** 永末 直文*** 井口 潔*** 松浦 啓一*

要旨 肝癌を検出するに際して、肝シンチと腫瘍シンチの併用によるスクリーニング検査の臨床的意義について検討した。

即ち、組織診断が得られた肝癌50例について、両シンチの単独、併用による肝癌の検出率、また肝硬変がこれら検出率に与える影響を検討した。更に癌巣の⁶⁷Ga-集積とEdmondsonの組織分類による肝癌の成熟度との関係、また肝硬変がこれに与える影響についても検討した。そして次のような結果を得た。①肝シンチによる肝癌の検出率は92%であり、腫瘍シンチではわずかに64%にすぎなかった。また肝硬変の存在は肝癌の検出能に影響を与える、肝硬変、あるいは肝シンチにて肝硬変型を呈するものは、その他のものと比べて両シンチとも肝癌の検出率は低かった。しかし、両者を併用すれば検出率は著しく上昇した。腫瘍シンチは、肝シンチでequivocalと判定された症例の肝癌検出に有利であった。②癌巣の⁶⁷Ga-集積はincreasedにequivalentのものも加えると98%と高い集積を示した。しかしこれら癌巣の⁶⁷Ga-集積とEdmondsonの分類による病理組織学的成熟度の間には有意の相関はみられなかった。また肝硬変による影響もみられなかった。そこで腫瘍シンチから肝癌の病理組織学的成熟度を判定することは不可能である。

以上より、肝癌検出には肝シンチは第一に行なうべきスクリーニング検査であるが、腫瘍シンチを併用すれば検出能を著しく向上させることができる。特に肝硬変を有する肝癌の検出には併用することが望ましい。

I. はじめに

現在、^{99m}Tc-phytateによる肝シンチグラフィ(肝シンチと略す)と⁶⁷Ga-citrateによる腫瘍シンチグラフィ(腫瘍シンチと略す)は、肝細胞癌(肝癌と略す)の検出に広く用いられている。これらの肝癌検出能は病巣の占拠部位、大きさばかりでなく、その他の因子によっても大きく影響される。即ち、肝シンチでは病巣の占拠部位、大きさが主な因子ではあるが、周囲肝組織の障害の程度

も病巣の検出に影響を及ぼす。一方、腫瘍シンチでは病巣への単位重量当たりの⁶⁷Ga-集積が大きく影響を与えるものと考えられる。

今回、著者らはこのように検出原理を異にする肝シンチと腫瘍シンチの併用による肝癌検出についてのスクリーニング検査としての臨床的意義を検討したので報告する。

II. 検討対象

1976年11月より1978年10月までに九大病院放射線科にて、肝シンチと腫瘍シンチを共に行なった症例のうち、病理組織学的に肝癌と最終診断された男性43例、女性7例の計50例を検討対象とした。これら症例の年齢は38歳より83歳に分布していた。なお病理診断は、肝葉切除術ないしは肝部分切除術(18例)、開腹時肝生検(20例)、経皮的肝生検(3例)、および剖検(9例)にて得られたもの

* 九州大学医学部放射線科学教室

** 広島放射線影響研究所

*** 九州大学医学部第2外科学教室

受付: 55年6月30日

最終稿受付: 55年8月1日

別刷請求先: 福岡市東区馬出3丁目1の1 (番812)

九州大学医学部放射線科学教室

綾部 善治

Table 1 Cases

Edmondson's grade	Cirrhosis	Noncirrhosis	Unknown	Total (%)
I & II	2	0	0	2 (4)
II	11	3	0	14 (28)
III	15	6	3	24 (48)
IV	7	3	0	10 (20)
Total	35	12	3	50(100)

であり、組織分類は Edmondson の分類¹⁾に従っている。また grade III の24例のうち3例の肝硬変合併の有無は不明である (Table 1)。

III. 検討方法

肝シンチ、腫瘍シンチの単独あるいは併用による肝癌検出能を検討するとともに肝硬変の存在が肝癌検出能に与える影響についても調べた。更に肝シンチで指摘された病巣での ⁶⁷Ga-集積と病理組織型との関係、また肝硬変の存在がこれら両者の関係に与える影響についても検討した。

なお、肝シンチ所見については確実に defect のあるものを positive, defect のないものを negative とし、defect の明らかでないものを equivocal と判定した。また腫瘍シンチ所見では肝組織に比べて異常な ⁶⁷Ga-集積がみられるものを positive、それ以外のものを negative とした。そして両者を併用して総合的に判定する場合は、肝シンチにて positive または equivocal の部位に、肝組織と同程度、あるいはそれ以上の ⁶⁷Ga-集積がみられる

ものを positive とした。更に癌巣の ⁶⁷Ga-集積は肝組織の ⁶⁷Ga-集積を基準として increased, equivalent, decreased の三つに分けた。このほか、肝シンチは肝硬変型と非肝硬変型の二つに大別した²⁾。

肝シンチと腫瘍シンチは次の方法で撮像した。肝シンチは ^{99m}Tc-phytate 1.5 mCi を静脈注射し、15分後より上腹部の前面、後面および右側面より検査を行なった。腫瘍シンチは ⁶⁷Ga-citrate 3.0 mCi を静脈注射し、72時間後より前面から検査を行なった。なお腫瘍シンチ施行日前日就寝前に Magcorol 250 ml を服用させ、洗腸を充分に行なった。

用いた検出器は、ガンマーカメラ GCA 401, 102 (東芝製)、シンチスキャナー SCC-150S、あるいは 230 S (島津製) であり、肝シンチには低エネルギー一用、腫瘍シンチには中エネルギー用コリメータを装着した。

IV. 結 果

肝シンチの病巣検出能は50例中46例 (92%) であり、腫瘍シンチは50例中32例 (64%) であった。しかし両者を併用すれば、全例の肝癌を検出することができた (Table 2)。また癌巣が diffuse type, multinodular type のものは1病巣とみなして、肝硬変の有無が不明な3例を除いた47例、53病巣について肝硬変の存在が病巣検出能に与える影響をみると、肝シンチ、腫瘍シンチいずれも肝硬変群は非肝硬変群よりも検出能は低く、また肝硬変型群は非肝硬変型群よりも低かった。しかし両者を

Table 2 Detectabilities of hepatocellular carcinoma with ^{99m}Tc-phytate scan and ⁶⁷Ga scan

^{99m} Tc-phytate scan* (%)		⁶⁷ Ga scan** (%)		Combination of ^{99m} Tc-phytate scan*** and ⁶⁷ Ga scan (%)
Positive	46 (92)	Positive	Negative	Positive
Equivocal	4 (8)	30 (60)	16 (32)	50 (100)
Negative	0 (0)	2 (4)	2 (4)	

Criteria of positive cases

* To be definitely detected as SOL

** To have higher radioactivity than that of normal liver

*** To be detected as positive or equivocal by ^{99m}Tc-phytate scan and besides to uptake ⁶⁷Ga-citrate

Table 3 Detectabilities of lesions with ^{99m}Tc -phytate scan and ^{67}Ga scan according to the presence of liver cirrhosis histologically and scintigraphically (47 Cases)

	Histological Diag.		Scintigraphic Pattern		Total
	Noncirrhosis	Cirrhosis	Noncirrhotic	Cirrhotic	
Lesions	12 (%)	41 (%)	28 (%)	25 (%)	53 (%)
^{99m}Tc -phytate scan	11 (92)	33 (80)	26 (93)	18 (72)	44 (83)
Positive					
^{67}Ga scan	7 (58)	22 (54)	19 (68)	10 (40)	29 (55)
Positive					
Combination of ^{99m}Tc -phytate scan and ^{67}Ga scan	11 (92)	38 (93)	28 (100)	21 (84)	49 (92)
Positive					

併用することによっていずれも検出能の向上がみられた (Table 3)。

癌巣の ^{67}Ga -集積は increased に equivalent のものも加えると 98% と高い集積を示した。そして癌巣の ^{67}Ga -集積と病理組織型との関係をみると、grade II, III では increased の症例が多かったが、 ^{67}Ga -集積と病理組織学的成熟度との間には有意の相関はみられなかった (Table 4)。また肝硬変の存在がこれらに与える影響を検討したが、非肝硬変群、肝硬変群いずれも前と同様な結果であった (Table 5)。

症例を供覧する。

〔症例 1〕 70歳 男

右季肋部膨隆あり。肝シンチにて肝右葉に欠損像を認め、その部位に異常に高い ^{67}Ga -集積がみられた (Fig. 1)。拡大肝右葉切除術にて grade II の肝癌であった。なお、肝硬変の合併は認めなかった。

〔症例 2〕 48歳 男

肝シンチにて肝左葉の辺縁に RI の集積低下あり、equivocal と判定した。しかし腫瘍シンチにて同部に異常に高い ^{67}Ga -集積があり、positive と判定した (Fig. 2)。肝部分切除術にて、乙型肝硬変を合併する grade II の肝癌であった。

〔症例 3〕 38歳 男

右季肋部膨隆あり、肝シンチにて肝下縁は deformed liver margin と判定したが、腫瘍シンチにて肝下縁に異常に高い ^{67}Ga -集積が認められた

Table 4 Findings of ^{67}Ga scan according to Edmondson's histological classification

^{67}Ga accumulation	Edmondson's grade				Total (%)
	I & II	II	III	IV	
Increased	—	9	18	4	31 (62)
Equivalent	2	5	5	6	18 (36)
Decreased	—	—	1	—	1 (2)
Total	2	14	24	10	50(100)

Table 5 Findings of ^{67}Ga scan according to the presence of liver cirrhosis and Edmondson's histological classification

a) Noncirrhosis

^{67}Ga accumulation	Edmondson's grade				Total
	I & II	II	III	IV	
Increased	—	2	5	—	7
Equivalent	—	1	1	3	5
Decreased	—	—	—	—	—
Total	—	3	6	3	12

b) Cirrhosis

^{67}Ga accumulation	Edmondson's grade				Total
	I & II	II	III	IV	
Increased	—	7	10	4	21
Equivalent	2	4	4	3	13
Decreased	—	—	1	—	1
Total	2	11	15	7	35

(Fig. 3)。剖検にて肝外に発育した grade IV の肝癌であり、乙'型肝硬変を合併していた。

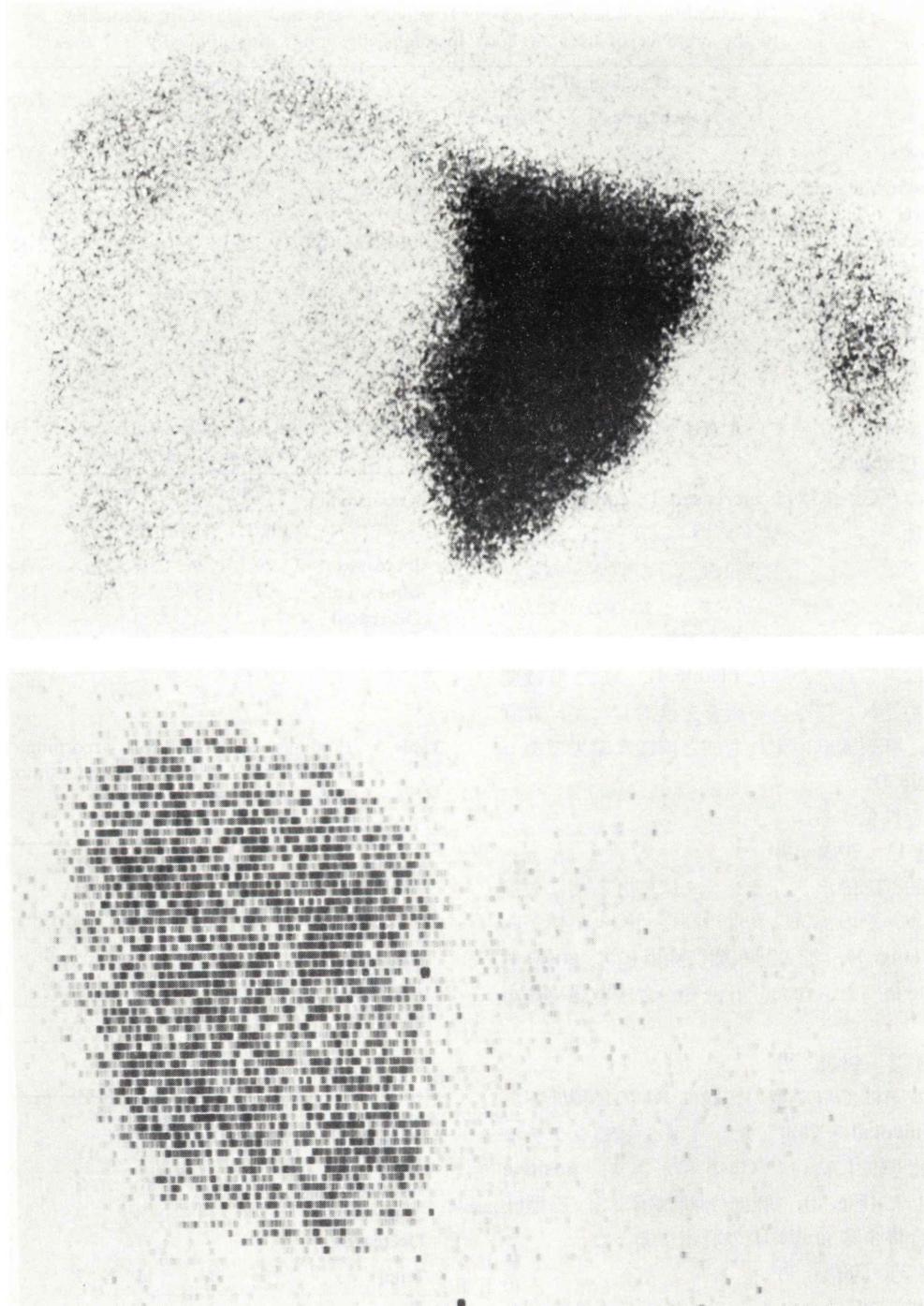


Fig. 1 Case 1: A 70 year old male with grade II hepatocellular carcinoma without cirrhosis. Anterior liver scan (A) demonstrates a large defect in the right hepatic lobe. A rectilinear anterior ^{67}Ga scan (B) showed increased uptake in the defect.

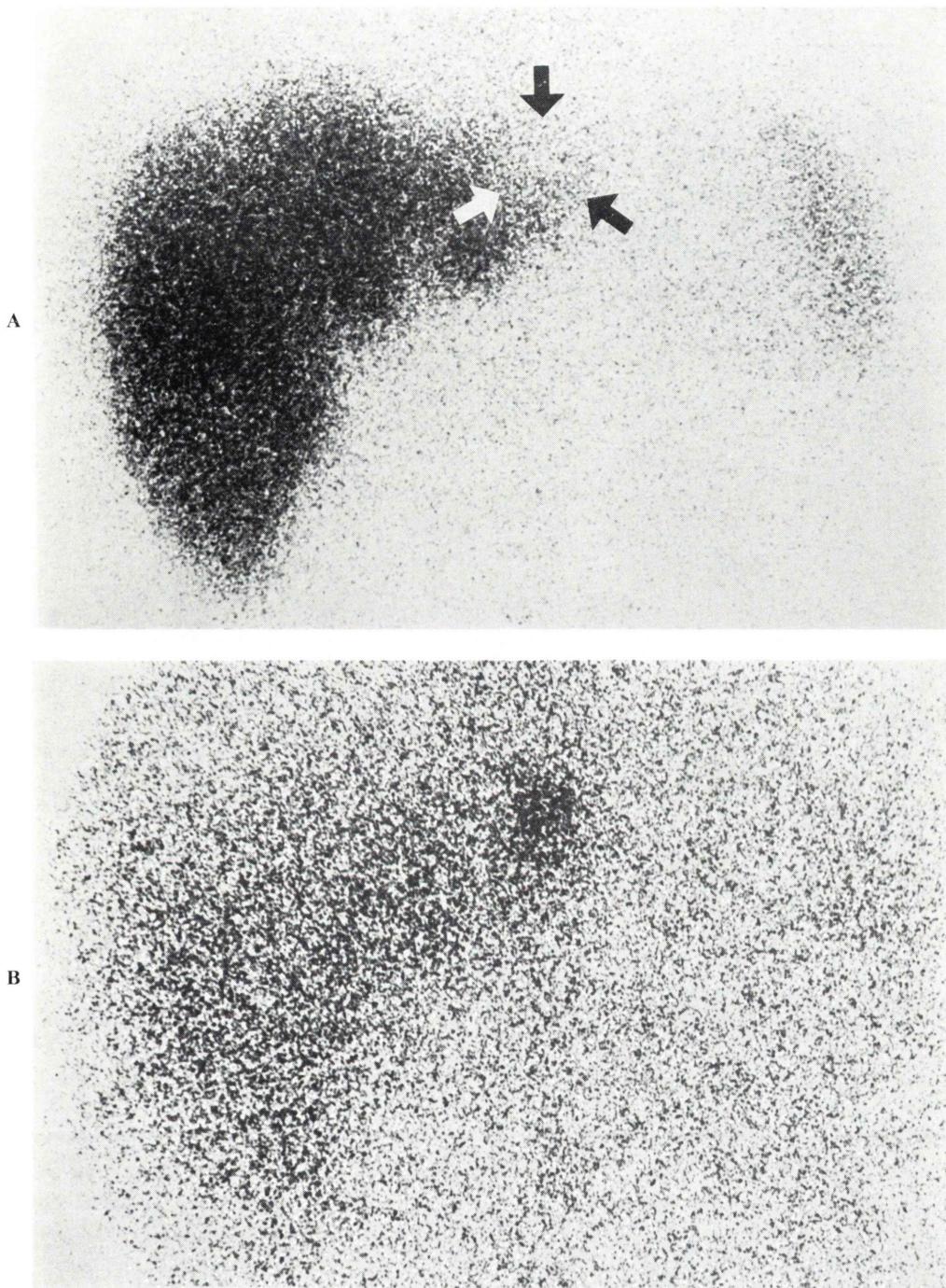


Fig. 2 Case 2: A 48 year old male with grade II hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis. Liver scan (A) couldn't detect a definite defect and is evaluated as equivocal in a part of the left lobe (arrows). A focal uptake of ^{67}Ga (B) was visualized in the same region.

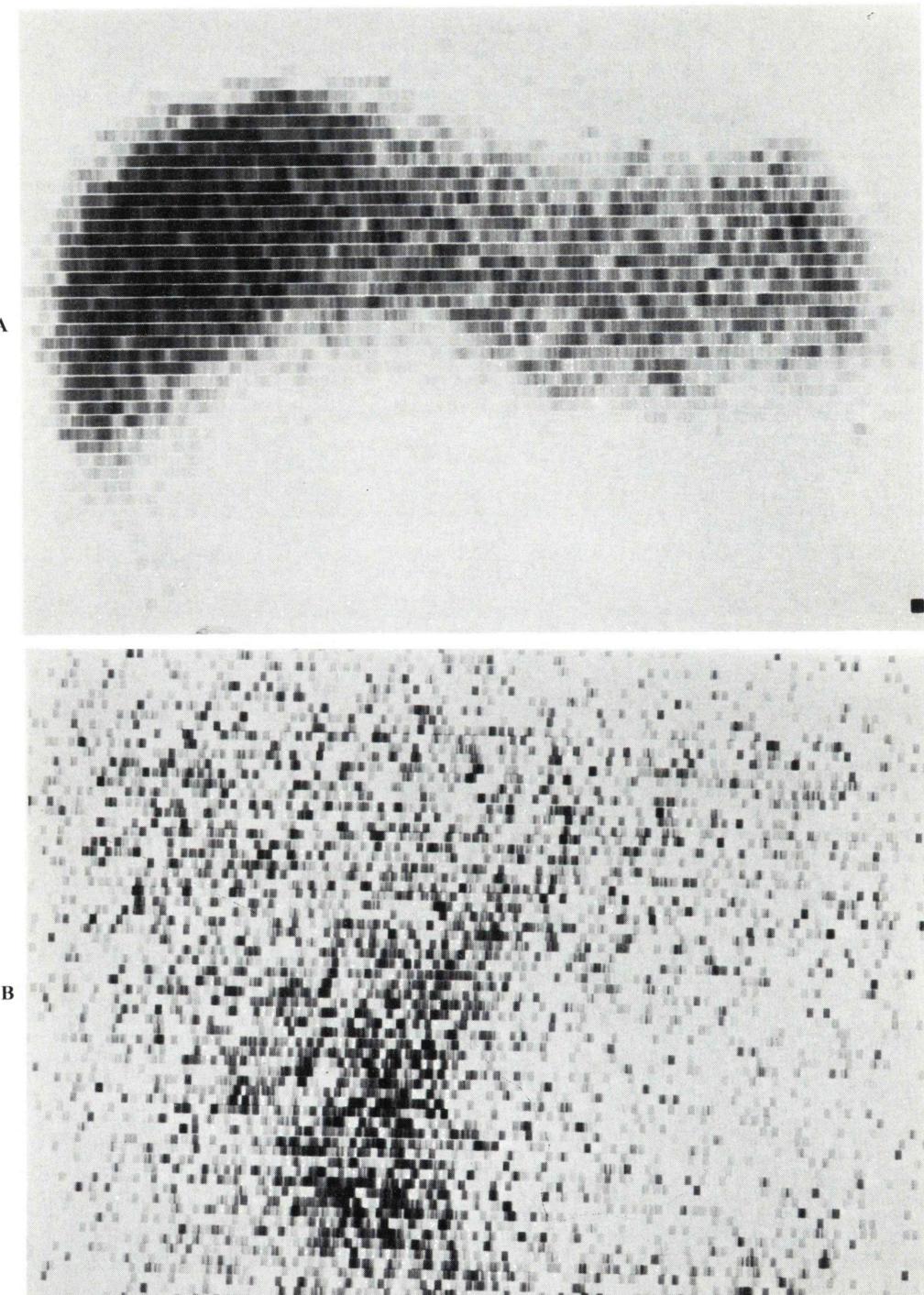


Fig. 3 Case 3: A 38 year old male with grade IV hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis. A deformed inferior liver margin was obtained by liver scan (A). ^{67}Ga scan (B) showed increased uptake in the deformed liver margin diagnosed by liver scan.

V. 考 察

一般に肝癌の検出には、肝シンチは第一のスクリーニング検査として考えられている。肝シンチの肝腫瘍検出率は65~85%と報告されているが³⁾、今回の検討では92%と高い値を示した。これは対象例の多くが直径5cm以上の病巣であり、比較的進行した症例が多かったことにもよる。しかし腫瘍シンチでは病巣に異常な⁶⁷Ga-集積を示したものはわずか64%にすぎなかつたが、肝シンチと腫瘍シンチを併用すると肝癌検出率は100%となつた。肝シンチにてequivocalとされた4例のうち2例は癌巣に高い⁶⁷Ga-集積がみられたが、他の2例も肝組織と同程度の⁶⁷Ga-集積がみられた。このことは肝シンチにてequivocalを呈する肝癌の検出に対して腫瘍シンチが優れていることを示している。つまり腫瘍シンチはfalse negative症例を検出するという、肝シンチの持つ欠点を補い得るものと考えられる。

肝硬変の存在が肝癌の検出に影響を及ぼすことが考えられる。今回の検討でも肝硬変合併の有無が肝癌の検出に影響を与えることがわかつた。肝硬変は肝内でのRI集積を低下せしめ、不規則なRI分布をもたらし、肝辺縁の変形をきたすので、これが癌巣検出能を低下させるものと考えられる。しかし肝シンチ、腫瘍シンチを単独に用いずに、併用すれば肝癌検出能は更に向うする。

癌巣の⁶⁷Ga-集積についてみると、高い⁶⁷Ga-集積を示したものはわずかに62%にすぎないが、肝と同程度の⁶⁷Ga-集積を示したものも加えると98%となり、これは諸家の報告^{4~8)}と一致した結果を得ている。このような癌巣の⁶⁷Ga-集積状態と肝癌の組織学的成熟度には何らかの関係が考えられる。血清AFP陽性例には肝癌の未熱型が多いとする報告⁹⁾、血清AFP陰性例に高い⁶⁷Ga-集積を示すという報告⁶⁾などからみて、成熟型の肝癌には高い⁶⁷Ga-集積を示すものと考えられる。Edmondsonの組織分類を用いて検討してみると、grade II, IIIには高い⁶⁷Ga-集積を呈するものがみられたが、肝癌の病理組織学的成熟度と⁶⁷Ga-

集積との間には有意な相関はみられなかつた。また肝硬変の影響も考えられるので、肝硬変合併の有無についても検討したが、同様な結果を得た。従つて遠隔転移の多い、未熟型のgrade III, IVと癌転移の少ない成熟型のgrade I & II, II¹⁰⁾の癌巣を腫瘍シンチのみで判別することは不可能であると考える。しかし鈴木らの報告⁶⁾と同様に癌巣の⁶⁷Ga-集積は肝硬変の有無と関係のないことから、肝硬変を伴う肝癌の検出には、腫瘍シンチを併用することは有利である。

現在、肝癌の治療には、外科治療が最も予後がよいとされ、日本肝癌研究会の調査(1978年6月)¹¹⁾でも288例の肝癌切除例が報告され、今後ますますその数を増すものと考えられる。従つて、治療の予後を高めるためには肝癌を早期に検出する必要があり、肝シンチのみによるスクリーニング検査ではなく、肝シンチと同時に腫瘍シンチを併用するスクリーニング検査が最も望ましいものと考える。

VI. む す び

組織診断が得られた肝癌50例について、スクリーニング検査として肝シンチ、腫瘍シンチ併用による肝癌検出の臨床的意義を検討して、次のような結果を得た。

1) 肝シンチによる肝癌の検出率は92%であり、腫瘍シンチではわずか64%にすぎなかつた。また肝硬変の存在は肝癌の検出能に影響を与え、肝硬変あるいは肝シンチにて肝硬変型を呈するものは、その他のものに比べて、両シンチとも肝癌の検出率は低かつた。しかし両者を併用すれば検出率は著しく上昇した。腫瘍シンチは、肝シンチでequivocalと判定された症例の肝癌検出に有利であつた。

2) 癌巣の⁶⁷Ga-集積はincreasedにequivalentのものも加えると98%と高い集積を示した。しかし、これら癌巣の⁶⁷Ga-集積とEdmondsonの分類による病理組織学的成熟度の間には有意の相関はみられなかつた。また肝硬変による影響もみられなかつた。そこで腫瘍シンチから肝癌の病理組

織学的成熟度を判定することは不可能である。

以上より、肝癌検出には肝シンチは第一に行なうべきスクリーニング検査であるが、腫瘍シンチを併用すれば検出能を著しく向上させることができる。とくに肝硬変を有する肝癌の検出には併用することが望ましい。

文 献

- 1) Edmondson HA, Steiner PE: Primary carcinoma of the liver. A study of 100 cases among 48,900 necropsies. *Cancer* **7**: 462-503, 1954
- 2) 平山千里, 入佐俊武, 渡辺克司: 肝シンチグラムによる瀰漫性肝疾患の診断. *日本臨床* **27**: 514-518, 1969
- 3) Holder LE, Saenger EL: The use of nuclear medicine in evaluating liver disease. *Semin. Roentgenol.* **10**: 215-222, 1975
- 4) Suzuki T, Honjo I, Hamamoto K, et al: Positive scintiphotography of cancer of the liver with ^{67}Ga citrate. *Am J Roentgenol* **113**: 92-103, 1971
- 5) Lomas F, Dibos PE, Wagner HN: Increased specificity of liver scanning with the use of ^{67}Ga citrate. *N Engl J Med* **286**: 1323-1329, 1972
- 6) Suzuki T, Matsumoto Y, Manabe T, et al: Serum alpha-fetoprotein and ^{67}Ga citrate uptake in hepatoma. *Am J Roentgenol* **120**: 627-633, 1974
- 7) James O, Wood EJ, Sherlock S: ^{67}Ga scanning in the diagnosis of liver disease. *Gut* **15**: 404-410, 1974
- 8) Levin J, Kew MC: Gallium-67-citrate scanning in primary cancer of the liver: Diagnostic value in the presence of cirrhosis and relation to alpha-fetoprotein. *J Nucl Med* **16**: 949-951, 1975
- 9) Alpert E, Hershberg R, Schur PH, et al: α -fetoprotein in human hepatoma: Improved detection in serum, and quantitative studies using a new sensitive technique. *Gastroenterology* **61**: 137-143, 1971
- 10) Edmondson, HA: Malignant epithelial tumors [In] Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. *Atlas of tumor pathology, Section VII-Fascicle 25*: 32-112, AFIP, Washington, DC, 1958
- 11) 日本肝癌研究会: 原発性肝癌症例に関する追跡調査——第4報——. *肝臓* **20**: 433-441, 1979

Summary

Clinical Evaluation of Scintigraphies with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -phytate and ^{67}Ga -citrate as a Screening Test for Hepatocellular Carcinoma

Yoshiharu AYABE*, Yoshihiko OSHIUMI*, Itsuma KAMOI*, Yuichi ICHIYA*,
Junji MURAKAMI**, Naofumi NAGASUE***, Kiyoshi INOGUCHI***
and Keiichi MATSUURA*

* Department of Radiology, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka

** Department of Radiology, Radiation Effects Research Foundation, Hiroshima

*** Second Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -phytate and ^{67}Ga -citrate scintigraphies were evaluated clinically in 50 cases of histologically proven hepatocellular carcinoma. Detectability was higher in $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -phytate scans than in ^{67}Ga scans, and was influenced by the presence of liver cirrhosis. However, by using both scans, the highest detectability was obtained. ^{67}Ga scan was useful especially in cases with equivocal $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -phytate scintigraphy and cases with liver cirrhosis. There was no definite correlation seen between Edmondson's histological gradings and grades of

^{67}Ga accumulation. No significant difference of ^{67}Ga accumulation in hepatocellular carcinoma was observed regardless of the presence of liver cirrhosis.

We conclude that it is better to use $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -phytate as the first choice in screening of hepatocellular carcinoma and subsequent ^{67}Ga scan if indicated.

Key words: Hepatocellular carcinoma, Liver cirrhosis, Liver scan, ^{67}Ga scan