

《原 著》

肝細胞癌の診断における Tc-99m コロイド
肝 RI アンギオグラフィーの臨床的検討

小田野幾雄* 酒井 邦夫* 末山 博男*

要旨 肝シンチグラフィーを施行する際に同時に行う Tc-99m コロイド肝 RI アンギオグラフィーの簡便法について、191 例の肝悪性腫瘍を対象に、その臨床的意義を検討した。

肝シンチグラムの欠損部位に一致して、RI アンギオグラフィーの肝動脈相において放射活性の見られる hypervascular pattern は、肝細胞癌 39 例のうち 74% に観察された。しかし、転移性肝癌では 126 例のうちわずかに 1.6% に見られたのみであった。肝シンチ欠損像の平均径が 5.5 cm 以上の肝細胞癌の場合には、84% の確率で hypervascular pattern を呈し、その最小平均径は 3.0 cm であった。また、肝右葉後区域の肝細胞癌は、深部にあるために、hypovascular pattern を呈する傾向がある。以上の結果をもとに、本法を肝細胞癌のスクリーニング検査として用いた場合の診断率を 86.4% と推測した。

I. 緒 言

Tc-99m コロイド肝シンチグラムの欠損像を質的に評価する方法の 1 つに、肝 RI アンギオグラフィーがある。Tc-99m や In-113m などの短半減期核種を急速に静注して画像を得る方法で、肝の悪性腫瘍、特に原発性肝癌の診断に有効である^{1,2)}。

しかし欠点がある。この大量投与法は、肝シンチで欠損像を発見してから少なくとも 24 時間から 48 時間以後に行わなければならない。24 時間以内では肝シンチに用いた Tc-99m コロイドが肝に残存していて画像が不鮮明になり、欠損部位の放射活性を評価することが困難になるからである。RI (Radioactive Isotope) の再投与にかかわる時間的制約と被曝線量の増加が問題である。

この 2 つの欠点を克服する方法として、Tc-99m コロイドによる肝シンチグラフィーを施行する際に、RI を急速静注すると同時に血管内の RI 動態を連続撮像してしまう、肝 RI アンギオグラフィ

一簡便法がある³⁾。肝シンチと同時に行うので時間的制約がなく、被曝線量が増えることもない。ただ難点は、RI の投与量 (一般に Tc-99m 5.0 mCi 前後) が少ないために画像の鮮鋭度が低下することである。

肝の悪性腫瘍、特に肝細胞癌における肝シンチグラム欠損像の放射活性を評価する上でこの簡便法がどの程度有効であるか、その臨床的意義を検討することがこの研究の目的である。

II. 対象と方法

対象は、昭和 53 年 7 月から昭和 56 年 2 月までの 2 年 8 か月の間に、新潟大学医学部放射線科にて肝シンチを施行した限局性肝疾患 191 例である。内訳を Table 1 に示す。

RI アンギオグラフィーの撮像方法は、Tc-99m phytate 5.0 mCi による肝コロイドシンチグラフィーを施行する際に、RI を背臥位にて肘静脈より急速静注し 20 ml の生食水でフラッシュして、肝を含む上腹部血管の RI 動態の前面像をプリセットタイム 3 秒で 60 秒間連続撮像した。その後前面像・右側面像・後面像の三方向の肝シンチグラムを撮像した。使用機種は、島津 Searle PHO/GAMMA LFOV である。

* 新潟大学医学部放射線医学教室

受付：56 年 9 月 9 日

最終稿受付：57 年 1 月 14 日

別刷請求先：新潟市旭町通一 (☎ 951)

新潟大学医学部放射線医学教室

小田野 幾 雄

また、肝シンチグラムの欠損像の大きさを算出するには欠損長径の幾何平均を用いた。すなわち、肝シンチ前面像、右側面像、後面像のうちで最大の欠損面積を有すると思われるシンチグラム欠損像の最長径を a cm, それに直交する軸上の欠損最長径を b cm とするとき、その幾何平均 $\sqrt{a \times b}$ cm を欠損像の平均径とした (Fig. 1)。

III. 結 果

肝 RI アンギオグラフィー所見の vascular pattern の評価法として、その判定基準を欠損部以外の RI 肝組織の分布状態にとり、RI 静注後腹部大動脈から腎および脾が描出される、いわゆる肝動脈相から門脈相の前半において、肝シンチの

Table 1 Tc-99m phytate angiographic findings of 191 cases with space-occupying lesions in the liver

Final Diagnosis of the space-occupying lesions	No. of cases	RI angiographic findings	
		Hypervascular pattern	Hypovascular pattern
Hepatocellular carcinoma	39	29	10*
Cholangiocarcinoma	3	0	3
Liver cyst	17	0	17
Liver abscess	1	0	1
Cavernous haemangioma	3	0	3
Metastatic liver tumor	126	2	124
Others	2**	0	2
Total	191	31	160

* In two cases the vascular pattern were unable to be appreciated.

** They consist of one case of malignant lymphoma and one case of sarcoma of the liver.

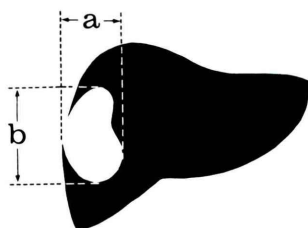


Fig. 1 Geometric mean diameter of the defect visualized on the Tc-99m phytate liver angiogram was defined as $\sqrt{a \times b}$.

欠損部位に一致して放射活性のみられる場合を **hypervascular pattern**, 静注直後から一貫して放射活性のみられない場合を **hypovascular pattern** とした。両者の判定には視覚的方法を用いた。前者の典型的な症例を Fig. 2 に示す。



Fig. 2 A large filling defect (arrow-head ▶) was shown in the right lobe of the liver on anterior view of the liver scintigram. On arterial phase of Tc-99m phytate liver angiography, a high RI activity (arrow →) was observed in that filling defect. This was the typical hypervascular pattern on RI liver angiography.

その結果、限局性肝疾患 191 例のうち hypervascular pattern のみられたものは、肝細胞癌 29 例と胃癌および結腸癌からの転移性肝癌 2 例の計 31 例 (16.2%) であり、残り 160 例 (83.8%) は hypovascular pattern を呈した (Table 1).

次に肝細胞癌 39 例のシンチグラムにおける欠損像を、simple nodular type (平均径 5.0 cm 未満), massive type (平均径 5.0 cm 以上), massive and multinodular type (複数の欠損像を呈するもの) および diffuse type の 4 型に分類して vascular pattern との関係解析した (Table 2). simple nodular type 10 例のうち 3 例 (30%) に hypervascular pattern がみられ、6 例 (60%) は hypovascular pattern を呈した. 前者の平均径の最小値は 3.0 cm で、右横隔膜直下の肝右葉前上区域に発生したものである (Fig. 3). 後者の 6 例はいずれも肝右葉後区域に発生した肝癌であり、そのうち後面像の肝 RI アンギオグラフィーを追加できた 2 例には hypervascular pattern が認められた. 平均径 5.0 cm 以上の massive type では 11 例中 10 例 (91%) に、massive and multinodular type では 16 例中 14 例 (88%) に、diffuse type では 2 例ともに、それぞれ hypervascular pattern が認められた. 判定不能の 2 例は肝門部近傍と右腎圧痕部に発生したもので、それぞれ、門脈および右腎の放射活性との鑑別が困難なものであった.

Table 2 Vascular pattern and morphological classification of scintigrams on 39 cases of hepatocellular carcinoma

Morphological classification of scintigram	No. of cases	Hypervascular pattern	Hypovascular pattern	Unappreciated
Simple nodular type (mean diameter < 5.0 cm)	10	3 (30%)	6 (60%)	1 (10%)
Massive type (mean diameter ≥ 5.0 cm)	11	10 (91%)	1 (9%)	0
Massive and multinodular type	16	14 (88%)	1 (6%)	1 (6%)
Diffuse type	2	2 (100%)	0	0
Total	39	29 (74%)	8 (21%)	2 (5%)

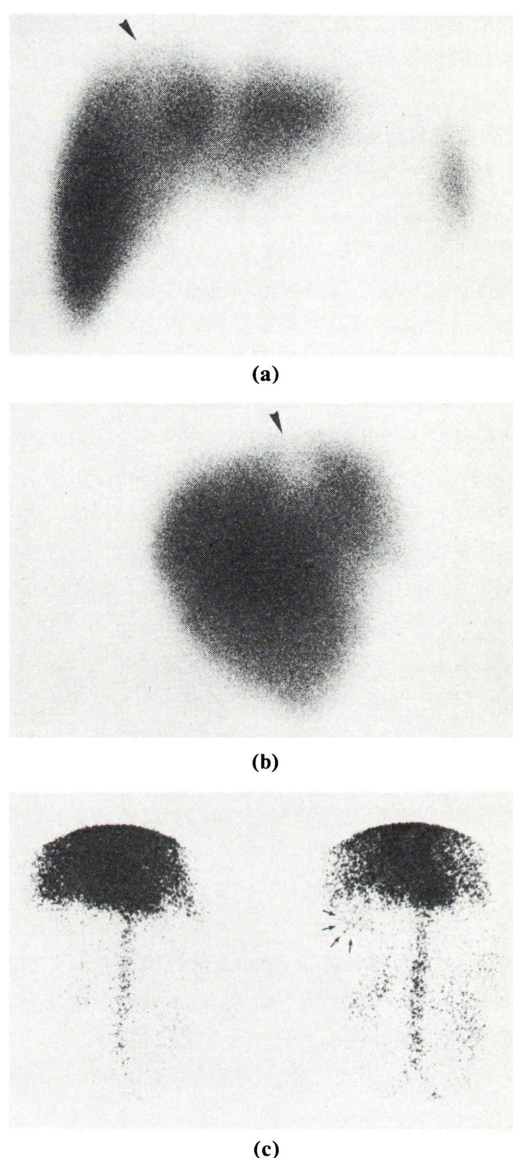


Fig. 3 A 3.0 cm ϕ filling defect (arrow-head ►) was shown in the anterior superior region of the right lobe on anterior and right lateral views of the liver scintigram (a, b). On Tc-99m phytate liver angiograms (c), hypervascular pattern (arrow →) was observed in that filling defect.

IV. 考 案

1) 肝 RI アンギオグラフィー簡便法は有効か
肝は肝動脈から 25~35% の、門脈から 65~75%

の血流を供給されている⁴⁾。RIを静注した場合、肝の画像は血流供給の少ない肝動脈相では得られず、血流の豊富な門脈相ではじめて映像化される⁵⁾。一方、肝腫瘍は原発性であれ続発性であれ肝動脈より栄養動脈を得ており、血管増生と血流の豊富な腫瘍ではその程度に応じて肝動脈血流が増加している^{6,7)}。したがって、RIを急速静注して連続撮像を行えばその腫瘍の肝動脈相における血流状態を評価できる、というのが肝RIアンギオグラフィーの原理である。一般にTc-99m HSAやTc-99m pertechnetate 10~20 mCiを急速に静注する大量投与法が用いられる。この大量投与法で肝シンチの欠損部位に肝動脈相で放射活性のみられる場合(hypervascular 所見)には、肝の悪性腫瘍の可能性が高く^{2,8)}、油野⁵⁾は肝細胞癌60例中45例(75%)にこの所見を認めたと報告している。

われわれは限局性肝疾患191例に対して、Tc-99m コロイド 5.0 mCiによる肝RIアンギオグラフィー簡便法を試みた結果、肝細胞癌では39例のうち29例(74%)にhypervascular patternが認められた。この割合は油野らの報告とほぼ等しく、簡便法の有効性を支持する証左の1つと考えられる。

2) 肝細胞癌の肝RIアンギオグラムに影響を与える因子について

肝細胞癌のvascular patternに影響を与える因子としては、病理学的なvascularityの他に、癌腫(欠損像)の大きさと肝内占居部位の2つが考えられる。そこで、孤立性腫瘍型(simple nodular type)とmassive type、判定不能の1例を除く)の肝細胞癌20例について検討を加えた(Table 3)。

これらのうち腹腔動脈造影法で血管増生の乏しいhypovascularな所見を呈したものは、肝右葉前下区域原発の平均径2.5 cmの肝細胞癌1例のみで、他の19例はいずれも豊富な血管増生と腫瘍濃染像を呈している。この20例のうちRIアンギオグラムでhypervascular patternを呈したものは13例あり、その平均径の平均は7.5 cm(標準偏差2.0 cm)であった。一方、hypovascular patternを呈した7例の平均径の平均は4.0 cm(標準偏差

Table 3 Vascular pattern on RI angiography and tumor size in 20 cases of solitary hepatocellular carcinoma

Vascular pattern on RI angiography	No. of cases	Mean diameter of tumor (defect size on scintigram)	No. of hypervascular findings on celiac angiography
Hypervascular pattern	13	7.5 cm \pm 2.0 cm	13 (100%)
Hypovascular pattern	7	4.0 cm \pm 1.5 cm	6 (86%)

1.5 cm)であった。両者間には危険率1%以下で有意差があり、vascular patternは癌腫による欠損像の大きさに明らかに影響をうける。さらに、上記数値より平均径5.5 cm(hypervascular patternの平均径一標準偏差)以上の欠損像を呈する肝細胞癌は84%の確率でhypervascular patternを呈すると言える。

また、hypovascular patternを呈した7例のうち6例は肝右葉後区域に発生したもので、このうち2例は後面像の肝RIアンギオグラフィー簡便法を追加することにより、hypervascular patternを呈することが確認されている。したがって肝右葉後区域の肝細胞癌の場合、われわれの簡便法ではhypovascular patternを呈しやすく、そのvascularityを正しく評価するためには後面像のRIアンギオグラフィーを併用する必要がある。

3) 肝細胞癌のスクリーニング検査としての意義

Tc-99m HSAなどの大量投与法と同様にこの肝RIアンギオグラフィー簡便法も、肝の悪性腫瘍、特に肝細胞癌の診断に有効な方法であることがわかった。ではいま、AFPなどの血清学的検査成績やEcho, CTなどの他の画像診断学的な事前情報の全くない場合に、肝シンチとこの簡便法を行ってhypervascular patternを呈する欠損像を認めたと仮定する。このとき、一体どれほどの確率で肝細胞癌であると診断できるであろうか。Table 1をみるとhypervascular patternを呈した31例のうち肝細胞癌は29例あるから、単純に言えば肝細胞癌の診断率(有病正診率)は94%である。この

値は非常に高く、もしも診断率が常にこの様な高値をとるなら、本法は肝細胞癌の特異的診断法といっても過言ではあるまい。しかし実際には、この高値の原因は転移性肝癌の種類すなわち原発癌の種類と頻度の相違にある。胃癌、大腸・直腸癌および腎癌などの血管増生の著明な転移性肝癌例が占める割合が大きければ大きいほど、上記の診断率は低下するであろう。つまり地域や病院の相違あるいは年度の違による症例の分布状態によって診断率は大きく変化してしまい、したがって診断率は普遍性を持たないことになる。これでは論議に発展性がない。

そこで、症例の母数を全国における肝悪性腫瘍総数にとろう。すなわち、われわれの症例を全国の肝悪性腫瘍のうちのサンプルとみなして、本法による肝細胞癌の診断率を推定してみようというわけである。この解析には Bayes の定理⁹⁻¹¹⁾が有効である。厳密に言えば本法でも全くの普遍性をもたらせられるわけではないが、地域や病院間における診断率の相違をある程度平均化できるという利点がある。

限局性肝疾患 191 例のうち肝の悪性腫瘍 170 例の肝 RI アンギオグラフィー所見を Table 4 に示す。hypervascular pattern を呈する肝疾患はほとんど悪性腫瘍であり、hypovascular pattern を呈する場合には質的診断まで言及することは困難である。したがって、対象は肝の悪性腫瘍に限定してよい。

ここで、hypervascular pattern を呈するという事象を A_1 、hypovascular pattern を呈するという

事象を A_2 とする。さらに肝細胞癌、胆管細胞癌、転移性肝癌とその他の肝悪性腫瘍という 3 つの事象をそれぞれ B_1 , B_2 , B_3 とする。Table 4 より、肝細胞癌で hypervascular pattern を呈する確率は $P(A_1|B_1)=0.744$ 、hypovascular pattern を呈する確率は $P(A_2|B_1)=0.256$ である。胆管細胞癌で hypervascular pattern および hypovascular pattern を呈する確率はそれぞれ $P(A_1|B_2)=0$, $P(A_2|B_2)=1$ であり、転移性肝癌とその他の肝悪性腫瘍ではそれぞれ $P(A_1|B_3)=0.016$, $P(A_2|B_3)=0.984$ である。ところで統計々算をすすめる上で、肝 RI アンギオグラフィーを施行した昭和53年7月から昭和56年2月までの期間の全国における肝悪性腫瘍の存在数や発生数を求める必要があるが、これはきわめて難しい。しかしその予後は非常に悪く、たとえば肝細胞癌では、切除率は12%弱でその5年生存率は1%に満たない¹²⁾。したがって、全国の肝悪性腫瘍の存在数をその死亡統計数に置きかえて計算しても、誤差はそれほど大きくないと思われる。そこで最も新しい昭和54年の人口動態統計データ¹³⁾を引用しよう。それによると、昭和54年1年間における肝臓の悪性新生物による死亡総数は13,886人である。その内訳は肝細胞癌 (B_1) 1,666人、胆管細胞癌 (B_2) 93人、転移性肝癌とその他の肝悪性腫瘍 (B_3) 12,127人である。したがって、 $P(B_1)=0.120$, $P(B_2)=0.007$, $P(B_3)=0.873$ を得る。この値は昭和54年における死亡数の比率であり、症例収集の期間は昭和53年7月から昭和56年2月までであるから、厳密に言えば、他に昭和53年、55年および56年における死亡数の全国比率が必要である。だが現在のところ後二者の値はまだ知ることができない。そのため、上記でもとめた昭和54年の数値を、症例収集の全当該期間における全国の肝悪性腫瘍による死亡数の比率（事前確率）としよう。

そうすると、肝 RI アンギオグラフィーを施行して hypervascular pattern を呈する欠損像が観察された場合、その症例が肝細胞癌である確率（事後確率） $P(B_1|A_1)$ は次式により 0.864 と求められる。

Table 4 RI angiographic findings of 170 cases with malignant neoplasm of the liver (July 1978–Feb. 1981)

Malignant neoplasms of the liver	No. of cases	Hypervascular pattern	Hypovascular pattern
Hepatocellular carcinoma	39	29 (0.744)	10 (0.256)
Cholangiocarcinoma	3	0 (0.000)	3 (1.000)
Metastatic liver tumor and other malignant neoplasms	128	2 (0.016)	126 (0.984)

$$\begin{aligned}
 P(B_1|A_1) &= \frac{P(B_1) \cdot P(A_1|B_1)}{\sum_{i=1}^3 P(B_i) \cdot P(A_1|B_i)} \\
 &= \frac{0.120 \times 0.744}{0.120 \times 0.744 + 0.007 \times 0 + 0.873 \times 0.016} \\
 &= 0.864
 \end{aligned}$$

すなわち、AFP 値、Echo、CT などの事前情報がない場合に肝細胞癌と診断できる確率は 86.4% と言える。ただし、腫瘍(欠損像)の大きさは平均径 3.0 cm 以上なければならない。

V. 結 論

Tc-99m phytate による肝 RI アンギオグラフィ一簡便法の臨床的意義を検討した。

(1) 本法は肝シンチグラム欠損像における経時的な放射活性の動態 (vascular pattern) を評価する上で有効な方法である。

(2) vascular pattern は病理学的な腫瘍血管増生などの他に、腫瘍(欠損像)の大きさ、および肝内占居部位の 2 つの要因に影響を受ける。

(3) 肝細胞癌 39 例のうち 74% に hypervascular pattern がみられ、その最小平均径は 3.0 cm であった。肝シンチグラム欠損像の平均径が 5.5 cm 以上の場合には 84% の確率で hypervascular pattern を呈する。

(4) 肝右葉後区域の肝細胞癌は、深部にあるために本法では hypovascular pattern を呈しやすい。その vascularity を正しく評価するためには、後面像の肝 RI アンギオグラフィーを追加併用する必要がある。

(5) 本法は肝細胞癌のスクリーニング法として優れており、肝シンチの欠損像が hypervascular pattern を呈する場合に肝細胞癌であると言える確率は 86.4% と推定される。

ただし、この結果は肝細胞癌の事前確率を 0.120 (昭和 54 年人口動態統計より推定) とした時の値であるので、各施設ごとにその事前確率を推定し、

それによって施設ごとの事後確率を求める必要がある。

この論文の要旨の一部は第 40 回日本医学放射線学会総会において口演した。

ご便宜を頂いた新潟大学医学部第三内科市田文弘教授に深く感謝の意を表する。

文 献

- 1) 利波紀久, 久田欣一, 三島 勉, 鈴木 豊: RI-Angiography の肝腫瘍質的診断への応用. 臨床放射線, **15**: 118-125, 1970
- 2) Freeman LM, Mandell CH: Dynamic vascular scintiphography of the liver. Radionuclide studies of the gastrointestinal system. Grune & Stratton, New York, London, 1972. p 37-42
- 3) 中島哲夫, 角 文明, 砂倉瑞良: 肝シンチグラム施行時の Tc-99m フチン酸による RI アンジオグラフィの検討. 第 37 回日本医放会学術発表会抄録集, p 50, 1978
- 4) Sherlock S: Diseases of the liver and biliary system. 5th ed. Blackwell Scientific Publication, Oxford, 1975, p 665-698
- 5) 油野民雄: 肝および胆道系動態機能検査. 核医学動態機能検査法(久田欣一編), 永田書店, 東京, 1979, p 198-206
- 6) 有山 襄: 消化器血管造影. 医学書院, 東京, 1979, p 47-66
- 7) Taylor I, Bennett R, Sherriff S: The blood supply of colorectal liver metastases, Br J Cancer **39**: 749-756, 1979
- 8) Lubin E, Lewitus Z: Blood pool scanning in investigating hepatic mass lesion, Seminars in Nucl Med **2**: 128-132, 1972
- 9) Hoel PG: Introduction to Mathematical Statistics. 4th ed. John Wiley & Sons, INC, New York, 1971, p 4-20
- 10) 小田野幾雄: 肺癌術後予防照射の必要性の検討 (第 1 報, 不確実性の下における意志決定をどうするか). 日本医放会誌, **39**: 840-847, 1979
- 11) 飯沼 武: 医用画像における臨床的有効度の評価, (I) 決定マトリックスによる評価因子. 核医学, **17**: 639-646, 1980
- 12) 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), 肝癌, **20**: 433-441, 1979
- 13) 昭和 54 年人口動態統計 (上・下): 厚生省大臣官房統計情報部編, 厚生統計協会, 東京, 1981

Summary

Clinical Significance of Tc-99m Colloid Liver Angiography for the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma

Ikuo ODANO, Kunio SAKAI and Hiroo SUEYAMA

Department of Radiology, Niigata University School of Medicine, Niigata City, Japan

Tc-99m phytate liver angiography was accomplished in 191 cases with focal liver disease at the same time of performing conventional liver scintigraphy from July 1978 to Feb. 1981. This simple method was considered to be useful to appreciate tumor vascularity in the liver, which was shown as dynamic radioactivity in the defect of the liver scintigram.

Hypervascular pattern was defined as a high-radioactivity on the arterial phase of RI angiography, which corresponded to the filling defect on the static liver scintigram. This pattern was influenced by three factors, i.e. pathological vascularization of the tumor, size of the filling defect and position of the defect in the liver.

In 29 cases (74 %) of 39 hepatocellular carcinoma, hypervascular pattern was observed. When mean diameter of defect was more than 5.5 cm on liver scintigram, it was supposed that hypervascular pattern should be observed in probability of 84 %. The smallest mean diameter of defect in which this pattern was seen was 3.0 cm. When a filling defect was situated at the posterior region of the right lobe of the liver, it was sometimes difficult to appreciate the vascular pattern. Tc-99m phytate liver angiography was considered to be a useful method for screening hepatocellular carcinoma.

Key words: Tc-99m colloid liver angiography, hypervascular pattern, hypovascular pattern, hepatocellular carcinoma