



肝細胞癌リスク患者をEOB造影MRIとダイナミック造影CTで画像診断するには？

メタデータ	言語: Japanese 出版者: メジカルビュー社 公開日: 2023-12-25 キーワード (Ja): 肝癌診療ガイドライン, 非多血性病変, EOB造影MRI キーワード (En): 作成者: 市川, 新太郎, 五島, 聡 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000057

肝細胞癌リスク患者を EOB 造影 MRI とダイナミック造影 CT で画像診断するには？

市川新太郎、五島聡

Shintaro Ichikawa, Satoshi Goshima

浜松医科大学放射線診断学講座

<要旨>

EOB 造影 MRI の普及により、慢性肝炎患者のスクリーニング検査で非多血性病変が指摘される機会が増えている。非多血性病変は進行肝癌発生の重要なリスク因子であることを認識し、経過観察に当たる必要がある。経過観察の間隔はガイドラインに記載されているが、確固たるエビデンスはないのが現状である。

<Keywords>

肝癌診療ガイドライン、非多血性病変、EOB 造影 MRI

肝細胞癌リスク患者とスクリーニング

肝癌診療ガイドライン 2021 年版¹⁾では肝細胞癌の高危険群として、B 型あるいは C 型慢性肝炎患者および非ウイルス性肝硬変患者が挙げられている。特に B 型あるいは C 型肝硬変は超高危険群に属する。さらに男性、高齢、アルコール摂取、喫煙、肥満、脂肪肝、糖尿病などがウイルス肝炎以外の肝細胞癌の危険因子とされ、これらを勘案して検査間隔を決定することが推奨されている。これら高危険群および超高危険群が肝細胞癌の定期的スクリーニング対象であり（強い推奨、エビデンスの強さ B）、具体的には 3～6 か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が基本とされている。超高危険群では EOB 造影 MRI またはダイナミック造影 CT の併用も考慮するとされ、6～12 か月毎の MRI あるいは CT がオプションとして提示されている（強い推奨、エビデンスの強さ B）。画像診断ガイドライン 2021 年版²⁾でも同様の推奨が background question として記載されている。超音波検査は簡便、低侵襲、低コストであり、肝細胞癌のスクリーニング検査に最適なモダリティであることは間違いない。EOB 造影 MRI は肝細胞癌診断において最も診断能が高いモダリティであるとの報告が多く、特にサイズの小さい病変に対して有用性が高いとされる^{3,4)}。しかし、スクリーニングにおける EOB 造影 MRI の有用性に関しては十分検討されておらず、EOB 造影 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、増分費用効果が予想される生存期間の延長分に見合う可能性が低いと判断され、肝細胞癌サーベイランスの診断アルゴリズムは従来からの方法が踏襲されている（図 1）¹⁾。アルゴリズム 2 は EOB 造影 MRI による肝結節のマネジメントを示した

ものである。ここで注目すべきは「早期増強効果なし」かつ「肝細胞相で低信号」の病変である。このような病変は 1.5cm 以上であれば造影超音波や肝腫瘍生検、1.5cm 未満であれば 3 か月毎の経過観察が推奨されている。ではこの結節は一体何なのだろうか？

「早期増強効果なし」かつ「肝細胞相で低信号」の病変

EOB 造影 MRI の普及により、このような病変に日常的に遭遇するようになった。この病変の呼称は文献によって様々であり、統一されていない (hepatobiliary phase hypointense nodule without arterial phase hyperenhancement⁵⁾、non-hypervascular hypointense nodule⁶⁾、high risk nodule⁷⁾など)。ここでは肝癌診療ガイドライン 2021 年版および画像診断ガイドライン 2021 年版に倣って「非多血性病変」という用語を用いることとする^{1,2)}。病理診断が得られた非多血性病変 334 結節を検討した韓国の多施設研究では 44.0%が進行肝癌、20.4%が早期肝癌、27.5%が高度異形結節、8.1%が軽度異形結節だったと報告されている⁸⁾。病理診断が得られた病変の検討のため、進行肝癌の割合が高くなっていると考えられるが、非多血性病変には様々な病変が含まれることは認識しておきたい。実臨床において、非多血性病変は早期肝癌あるいは高度異形結節としてマネジメントすることが多いと思われる。肝癌の発生は多段階発癌が一般的であることから、非多血性病変が進行肝癌に変化していく可能性が高いことは容易に想像できる (図 2)。メタ解析によると、非多血性病変の多血化率は 1 年で 18.3%、2 年で 25.2%、3 年で 30.3%と報告されている⁹⁾。また、非多血性病変は他部位からの肝癌発生リスクであることも知られており (図 3)、直接作用型抗ウイルス薬によって持続的ウイルス陰転化が得られた患者を対象とした検討では、非多血性病変を有する患者では有さない患者に比して de novo 発癌が高頻度に見られたと報告されている (1, 3, 5 年の発症率 9.8%, 24.2%, 41.6% vs. 0%, 1.2%, 4.4%)¹⁰⁾。慢性肝疾患患者における多血性肝癌発生 (多段階発癌、de novo 発癌ともに含む) を前向きに追跡した検討では、非多血性病変を有する患者では有さない患者に比して多血性肝癌発生率が優位に高かったと報告されている (3 年の発症率 50.4% vs. 5.7%)¹¹⁾。これらの報告から、非多血性病変は進行肝癌発生の重要なリスク因子であることがわかる。

非多血性病変のマネジメント

前述のように、非多血性病変は 1.5cm 以上であれば造影超音波や肝腫瘍生検、1.5cm 未満であれば 3 か月毎の経過観察が推奨されている (図 1)。超音波で病変が描出されている場合は超音波で経過観察を行うが、描出されていない場合はダイナミック造影 CT あるいは MRI での経過観察も考慮される、と注釈がつけられている¹⁾。しかしながら超音波や CT における非多血性病変の検出率は低いため (超音波による早期肝癌の検出感度は 64%¹²⁾、EOB 造影 MRI で指摘された非多血性病変のうち造影 CT でも指摘できるのは 35%¹³⁾、EOB 造影 MRI での経過観察が望ましいと考えられる。非多血性病変の多血化に関連する因子を検討したメタ解析では、病変のサイズが 10mm を超える、T2 強調像で高信号を呈す

る、拡散制限を認める、肝細胞癌の既往を有する、の4項目がリスク因子として報告されており¹⁴⁾、これらの所見を有する非多血性病変は特に注意が必要と考えられる。肝癌診療ガイドライン2021年版では、慢性肝疾患患者の非多血性病変の診断および定期的な経過観察をEOB造影MRIで行うことを推奨しているが(強い推奨、エビデンスの強さB)¹⁾、非多血性病変を経過観察するための画像検査の至適間隔についてはエビデンスがない。肝癌診療ガイドライン2021年版では3か月毎の経過観察が推奨されており、当院でも3~6か月間隔での画像フォローがなされることが多い。間隔を3か月にすべきか6か月にすべきかの明確な基準はなく、主治医の判断で決定されているのが現状である。前述の通り、経過観察はEOB造影MRIで行うのが望ましいが、検査枠や費用などの問題ですべての高リスク患者を毎回EOB造影MRIでフォローするのは困難な施設が多いと思われる。したがって、造影CTとEOB造影MRIを交互に行うのが現実的であろう。また、あるモダリティで非多血性と診断されても他のモダリティで再検査すると多血性病変として描出される結節がある(例えば、CTおよびMRIで非多血性と診断された肝細胞癌のうち、33.3%が造影超音波で多血性と診断されたと報告されている¹⁵⁾)ことから、複数のモダリティで経過観察することは意義があると考えられる。非多血性病変に対する生検の是非について明確なエビデンスはないが、初発時に生検を行うことは侵襲性と得られる利益のバランスを考慮すると望ましくなく、他モダリティの造影検査を加えるか画像による経過観察を行うのがよいとされている¹⁾。

まとめ

- ・非多血性病変が前回検査で疑われた場合、次回CTを使用するか、EOB造影MRIを使用するか?→EOB造影MRIで経過観察が望ましいが、異なるモダリティでの観察も有用であり、造影CTとEOB造影MRIを交互に行われることが多い。当院でも3~6か月間隔での画像フォローがなされることが多いが、間隔を決める明確な基準はない。
- ・学術的に最適なCT, MRI撮像時期のプロトコルがあるか?→肝癌診療ガイドラインで画像検査の間隔が推奨されているが、非多血性病変を経過観察するための至適間隔についてはエビデンスがない。

文献

- 1) 肝癌診療ガイドライン2021年版. 一般社団法人日本肝臓学会編. 金原出版株式会社
- 2) 画像診断ガイドライン2021年版. 日本医学放射線学会編. 金原出版株式会社
- 3) Li J, Wang J, Lei L, et al. The diagnostic performance of gadoxetic acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging and contrast-enhanced multi-detector computed tomography in detecting hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of eight prospective studies. *Eur Radiol* 2019;29:6519-6528.

- 4) Wang J, Ye X, Li J, et al. The diagnostic performance of gadoxetic acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging and contrast-enhanced ultrasound in detecting hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2021;100:e24602.
- 5) Motosugi U, Murakami T, Lee JM, et al. Recommendation for terminology: Nodules without arterial phase hyperenhancement and with hepatobiliary phase hypointensity in chronic liver disease. *J Magn Reson Imaging* 2018;48:1169-1171.
- 6) Toyoda H, Yasuda S, Shiota S, et al. Long-term persistence of hepatocarcinogenic potential of a non-hypervascular hypointense nodule on EOB-MRI after the eradication of hepatitis C virus. *Hepatol Res* 2022;52:128-132.
- 7) Higaki A, Ito K, Tamada T, et al. High-risk nodules detected in the hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging in cirrhosis or chronic hepatitis: incidence and predictive factors for hypervascular transformation, preliminary results. *J Magn Reson Imaging* 2013;37:1377-83.
- 8) Joo I, Kim SY, Kang TW, et al. Radiologic-Pathologic Correlation of Hepatobiliary Phase Hypointense Nodules without Arterial Phase Hyperenhancement at Gadoxetic Acid-enhanced MRI: A Multicenter Study. *Radiology* 2020;296:335-345.
- 9) Suh CH, Kim KW, Pyo J, et al. Hypervascular Transformation of Hypovascular Hypointense Nodules in the Hepatobiliary Phase of Gadoxetic Acid-Enhanced MRI: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2017;209:781-789.
- 10) Toyoda H, Yasuda S, Shiota S, et al. Pretreatment non-hypervascular hypointense nodules on Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI as a predictor of hepatocellular carcinoma development after sustained virologic response in HCV infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;53:1309-1316.
- 11) Shimizu T, Motosugi U, Komatsu N, et al. MRI-based risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: A prospective observational study. *J Magn Reson Imaging* 2020;51:389-396.
- 12) Jiang Y, Zhang M, Zhu Y, et al. Diagnostic role of contrast-enhanced ultrasonography versus conventional B-mode ultrasonography in cirrhotic patients with early hepatocellular carcinoma: a retrospective study. *J Gastrointest Oncol* 2021;12:2403-2411.
- 13) Gyoda Y, Imamura H, Ichida H, et al. Significance of hypovascular lesions on dynamic computed tomography and/or gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced magnetic resonance imaging in patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2019;34:1242-1248.
- 14) Kim TH, Woo S, Han S, et al. Risk Factors for Hypervascularization in Hepatobiliary Phase Hypointense Nodules without Arterial Phase Hyperenhancement: A Systematic Review and Meta-analysis. *Acad Radiol* 2022;29:198-210.

- 15) Kang HJ, Kim JH, Joo I, et al. Additional value of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) on arterial phase non-hyperenhancement observations (≥ 2 cm) of CT/MRI for high-risk patients: focusing on the CT/MRI LI-RADS categories LR-3 and LR-4. *Abdom Radiol (NY)* 2020;45:55-63.

<図の説明>

図 1. 肝細胞癌サーベイランスの診断アルゴリズム (肝癌診療ガイドライン 2021 年版 P.28-29 の図を引用してください)

図 2. 68 歳男性 B 型慢性肝炎

A. 初回 EOB 造影 MRI 肝細胞相、B. 同動脈相

C. 2 年後 EOB 造影 MRI 肝細胞相、D. 同動脈相

初回の EOB 造影 MRI 肝細胞相で肝 S6 に 3mm 大の低信号域を認める (矢印)。動脈相で濃染を認めず (B、破線矢印)、非多血性病変である。2 年後の EOB 造影 MRI 肝細胞相で同病変は 5mm 大に増大しており (C、矢印)、動脈相で濃染が出現している (D、矢印)。

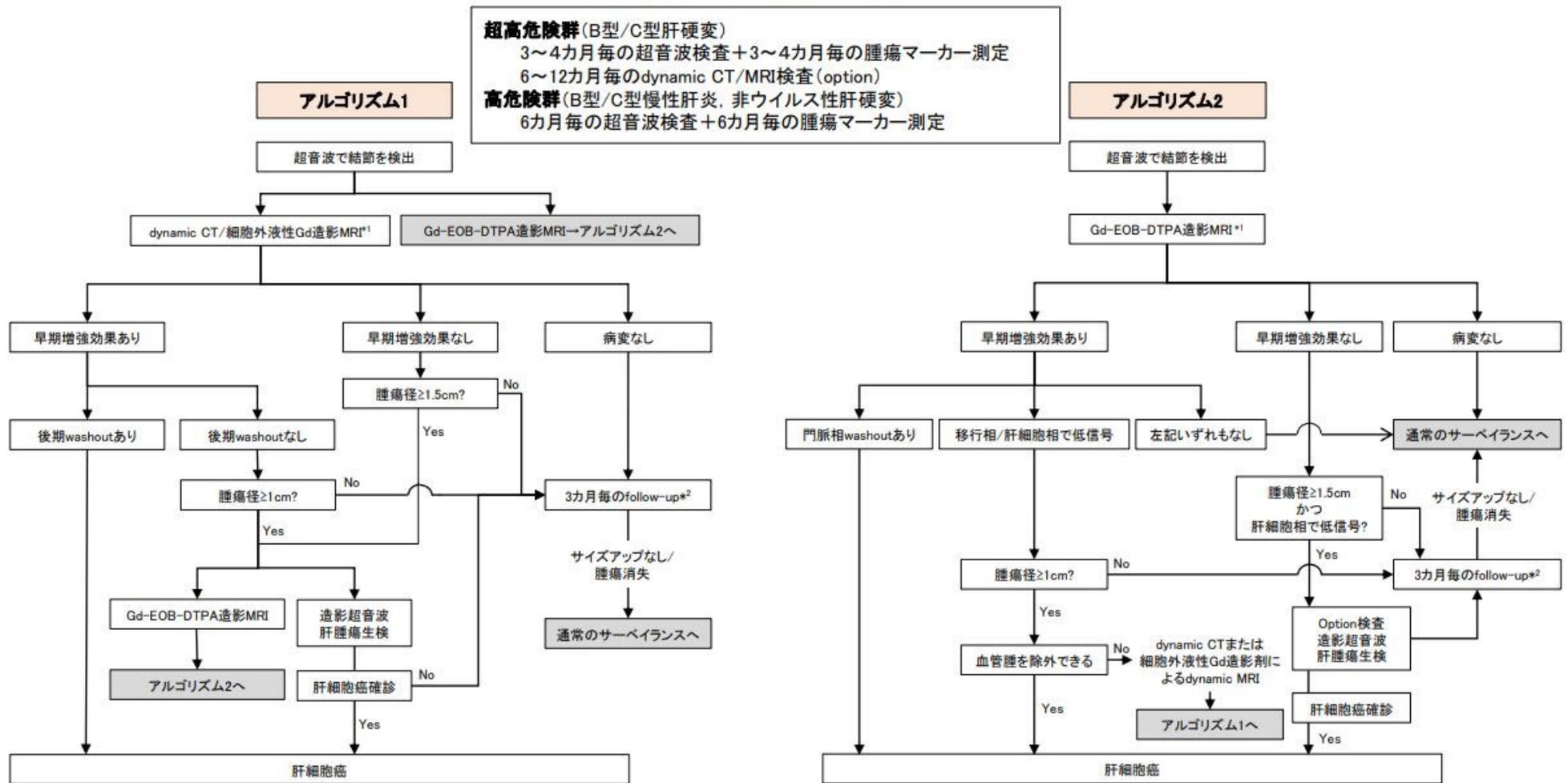
図 3. 70 歳男性 B 型慢性肝炎

A. 初回 EOB 造影 MRI 肝細胞相、B. 同動脈相、C. 同肝細胞相 (尾側のスライス)

D. 9 か月後 EOB 造影 MRI 動脈相、E. 同肝細胞相

初回の EOB 造影 MRI 肝細胞相で肝 S8 に 7mm 大の低信号域を認める (矢印)。動脈相で濃染を認めず (B、破線矢印)、非多血性病変である。肝 S5 には病変を同定できない (C、破線矢印)。9 か月後の EOB 造影 MRI で肝 S5 に動脈相で濃染し、肝細胞相で低信号を呈する 10mm 大の肝細胞癌が出現している (D, E、矢印)。肝 S8 の非多血性病変には変化を認めなかった (非提示)。

サーベイランス・診断アルゴリズム



7

*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: 超音波で病変が描出されている場合, 超音波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。

