



Title	肝硬変患者における乏血性結節のdynamic CTによる経過観察
Author(s)	金, 恩浩; 市川, 智章; 中島, 寛人 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 2004, 64(3), p. 127-131
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/15006">https://hdl.handle.net/11094/15006</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

# 肝硬変患者における乏血性結節のdynamic CTによる経過観察

金 恩浩<sup>1)</sup> 市川 智章<sup>1)</sup> 中島 寛人<sup>1)</sup> 荒木 力<sup>1)</sup> 北村 敬利<sup>2)</sup>

1)山梨大学医学部放射線医学

2)山梨大学医学部第一内科学

## Follow-up Dynamic CT Study for Hypovascular Nodules in Patients with Cirrhotic Liver

Enhao Jin<sup>1)</sup>, Tomoaki Ichikawa<sup>1)</sup>,  
Hiroto Nakajima<sup>1)</sup>, Tsutomu Araki<sup>1)</sup>,  
and Takatoshi Kitamura<sup>2)</sup>

It is important to clarify the process by which hypovascular nodules progress to hypervascular hepatocellular carcinoma (HCC). In this study, we used dynamic computed tomography (CT) to retrospectively investigate serial changes in 24 hypovascular nodules of 24 patients until they progressed to hypervascular HCC. The mean time to hypervascular transformation (THT) was 726 days, with a minimum of 208 days and maximum of 2,728 days. Mean nodular diameter at the final examination was  $21.2 \pm 8.0$  mm, and was significantly larger than that ( $11.4 \pm 4.8$  mm) at the initial time. THT was the shortest (463 days) in a group that had an initial nodular diameter larger than 15 mm. In a group with the low-iso-low contrast enhancement pattern, THT was 361 days, and was shorter than that in the other groups. In a group with the low-low-low contrast enhancement pattern, nodules containing fat were frequently detected (5 patients, 75%). In patients with HCC apart from the nodules, THT for the nodules was 464 days, shorter than that (767.5 days) in other patients. The findings suggest that hypovascular nodules larger than 15 mm in diameter with the low-iso-low contrast enhancement pattern and HCC progress to hypervascular HCC at an early stage.

Research Code No.: 514.1

**Key words:** liver, hypovascular nodule, dynamic CT, hepatocellular carcinoma, liver cirrhosis

Received Aug. 4, 2003; revision accepted Dec. 7, 2003

1) Department of Radiology, Faculty of Medicine, Yamanashi University

2) 1st Department of Medicine, Faculty of Medicine, Yamanashi University

別刷請求先

〒409-3898 山梨県中巨摩郡玉穂町下河東1110

山梨大学医学部放射線科

金 恩浩

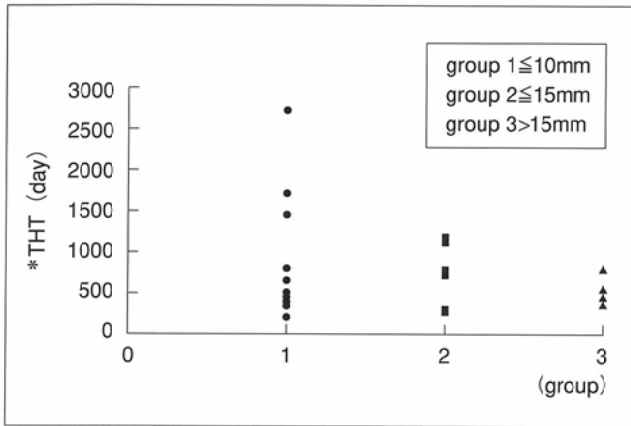
## はじめに

慢性肝炎や肝硬変患者には肝細胞癌を代表とする様々な肝細胞性結節が見られ、画像所見も多彩な所見を呈する<sup>1)-8)</sup>。現在、このような結節の早期発見に最も頻繁に、広く利用される画像装置は、超音波、CT、MRIで、これらを使った定期的経過観察が結節の早期検出に重要な役割を果たしている。各画像診断技術を用いた場合の肝細胞性結節の経時的な画像所見の変化に関しては、多数の報告があるが<sup>1)-6), 9)-13)</sup>、そのほとんどが超音波による検討であり<sup>15)-18)</sup>、dynamic CTでの検討は見当たらない。今回、われわれはdynamic CTで肝硬変患者の乏血性結節が多血性肝細胞癌に至るまでの経時的画像所見をretrospectiveに検討したので報告する。

## 対象と方法

2000年8月から2002年8月の間、当病院にて慢性肝炎、肝硬変の定期的経過観察、肝腫瘤の精査、肝細胞癌の治療後の効果判定などで842人の患者が2,240回の肝dynamic CT検査を受け、315人で多血性肝細胞癌が疑われた。このうち、以前のdynamic CTで、対象結節が乏血性結節として描出された24人24結節を対象とした。経過観察中のdynamic CTの施行回数は3回以上とし、結節が多血性になるまでの経過中結節に対する直接治療(経皮的エタノール注入療法、経皮的焼却術等)が行われなかったことを前提条件とした。患者の平均年齢は65歳(49~75歳)、男性19人、女性5人で、B型肝炎1例、C型肝炎23例であった。Child-Pughスコアによる分類では15例がA、8例がB、1例がCであった。また20例では、本検討における対象結節とは別の多血性肝細胞癌の存在が先行していたが、最小径は9mm、最大径は30mmで、合計37個、個数範囲は1~5、1人当たりの肝細胞癌の平均個数は1.9であった。International Working Partyの基準による病理診断で全例に高分化から低分化の肝細胞癌が確認された。これらの先行肝細胞癌に対しては7例に手術、6例に動脈塞栓術、1例に動脈塞栓術+経皮マイクロ波凝固術、6例に動脈塞栓術+経皮的エタノール注入療

Table 1 Nodular diameter at the initial examination and the time to hypervascular transformation



The time to hypervascular transformation was the shortest in the group with a nodular diameter larger than 15mm at the initial examination. However, the number of patients was small, and there were no significant difference among the groups (p=0.872).  
\*THT=time to hypervascular transformation

法が施行された。1症例につきdynamic CTの平均施行数は5.6回(3~13回), 平均施行間隔は174日(15~626日)であった。使用機種はマルチスライス(4スライス)CT Aquilion (Toshiba, Japan. 管電圧120kV, 管電流200-300mA, コリメーション3mm, ピッチ3, 再構成厚5mm)とLightSpeed QXi (GE横河. 管電圧120kV, 管電流200-300mA, コリメーション5mm, ピッチ6, 再構成厚5mm)で, 造影剤はIomeprol (350mg/ml)100ml, 注入速度は3ml/secであった。ただし, 経過が長い症例では, 早期段階の検査はヘリカルCT (Prospect SA, GE横河)で施行された。造影剤注入後40秒を動脈優位相, 180秒を平衡相の撮像開始時間とした。肝動脈が染まり, 門脈が染まりはじめる時期を適宜の動脈優位相と定義し, 全例で確認された。2人の放射線科医が合議制で造影前, 動脈優位相, 平衡相での結節の濃度を周囲肝と視覚的に比較し, 低, 等, 高の3段階に分類した。動脈優位相で高濃度を示す場合を多血性, そうでない場合を乏血性と定義した。対象結節が初めて乏血性結節として認識された時点から, 多血性と判断された時点までの期間を多血性獲得時間と定義した。結節の大きさは結果を知らない放射線医がCTフィルム上で平衡相での最長径を2回計測し, その平均値を取った。脂肪の有無の判定はCT値が0HU以下を示す場合のみ脂肪含有ありとした。結節の大きさ, 経過時間, 造影パターン, 脂肪の有無, 対象結節とは別に先行して存在する多血性肝細胞癌の有無を検討項目とした。初回時と最終時における結節の大きさの比較はWilcoxon signed rank testにて統計処理した。初回時の結節径を10mm以下, 15mm以下, 15mmを超える3群に分類し, 結節径と多血性獲得時間の相関を検討した。また, 結節の造影パターンと結節径, および多血性獲得時間との相関も検討した。得られた結果はいずれもKruskal-Wallis test

Table 2 Contrast enhancement pattern of the nodules and the time to hypervascular transformation

	enhancement pattern of the nodules		
	iso-iso-low (n=14)	low-low-low (n=8)	low-iso-low (n=2)
size of nodule (mm) *	13	8	10.5
THT (day) †	619	488	361

\*: median

†: time to hypervascular transformation

With respect to the contrast enhancement pattern, there were no significant differences in nodular diameter at the initial examination among the groups (p=0.385). The group with the low-iso-low contrast enhancement pattern showed the shortest time to hypervascular transformation, followed by the group with the low-low-low contrast enhancement pattern and the group with the iso-iso-low contrast enhancement pattern, although there were no significant differences among the groups (p=0.428).

にて統計処理した。対象結節とは別に先行して存在する多血性肝細胞癌を認めた症例とそうでない症例の間で多血性獲得時間との相関をMann-Whitney U testにて比較した。最終時点での多血性肝細胞癌の確定診断は, 超音波ガイド下肝生検(n=4), 切除組織診(n=2), 超音波, CT, MR, 血管造影の総合画像所見(n=18)により行われた。組織学的診断のなされた6例の内訳は, 高分化型肝細胞癌4例, 高分化+中分化型肝細胞癌1例, 中分化型肝細胞癌1例であった。

## 結 果

対象結節の平均多血性獲得時間は726日で最短208日, 最長2,728日だった。初回時の平均結節径は11.4 ± 4.8mm, 最終時の平均結節径は21.2 ± 8.0mmで両者に統計学的有意差を認めた(p < 0.001)。初回時結節径が10mm以下, 15mm以下, 15mmを超える3群における多血性獲得時間(中央値)は各々488日, 725日, 463日で15mmを超える群で最も短かったが, 症例数が少ないことにより各群間に統計学的有意差は認められなかった(Table 1) (p = 0.872)。初回時の結節の造影パターンは等—等—低群が14例, 低—低—低群が8例, 低—等—低群が2例で(各群間の結節径[中央値]に有意差なし), 低—等—低群の経過時間が361日と最も短かった(Table 2)。脂肪を含んだ結節は8結節で, そのうち初回時から認めたのが5結節, 経過観察中出现したのが3結節だった。8結節中6結節(75%)で造影パターンは低—低—低群であった(Fig. 1, 2)。対象結節とは別に多血性肝細胞癌が先行していた症例群における対象結節の多血性獲得時間(中央値)は464日, それ以外の症例群の多血性獲得時間(中央値)は767.5日で, 前者で短かったが, 統計学的有意差は認められなかった(p = 0.141)。

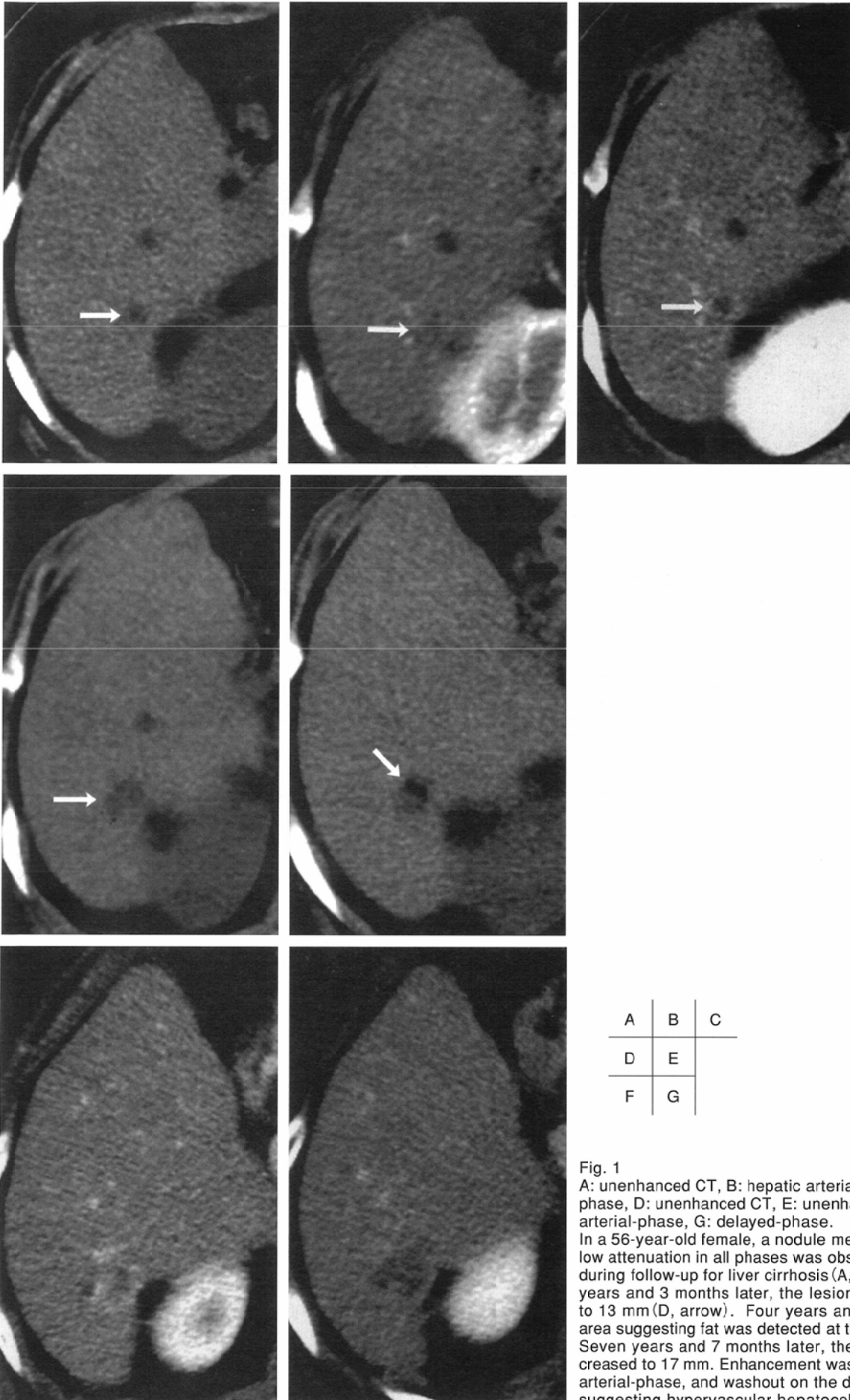


Fig. 1  
A: unenhanced CT, B: hepatic arterial-phase, C: delayed-phase, D: unenhanced CT, E: unenhanced CT, F: hepatic arterial-phase, G: delayed-phase.  
In a 56-year-old female, a nodule measuring 7 mm with a low attenuation in all phases was observed in the S6 area during follow-up for liver cirrhosis (A, B, C, arrow). Three years and 3 months later, the lesion size had increased to 13 mm (D, arrow). Four years and 9 months later, an area suggesting fat was detected at the margin (E, arrow). Seven years and 7 months later, the nodule size had increased to 17 mm. Enhancement was noted in the hepatic arterial-phase, and washout on the delayed-phase (F, G), suggesting hypervascular hepatocellular carcinoma.

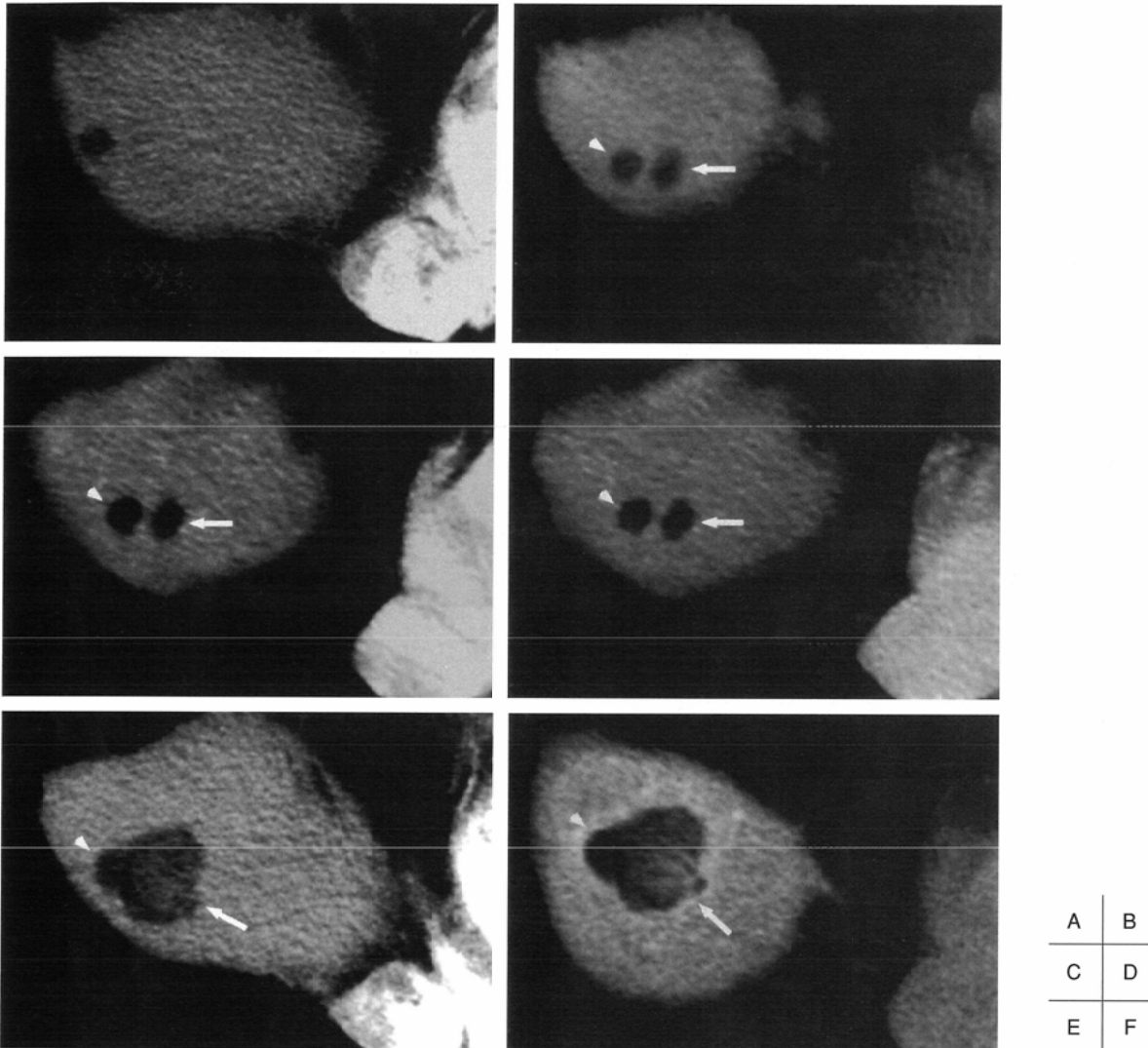


Fig. 2

A: hepatic arterial-phase, B: unenhanced CT, C: hepatic arterial-phase, D: delayed-phase, E: hepatic arterial-phase, F: CTA. In a 73-year-old male, hypervascular hepatocellular carcinoma was detected in the S3 area during follow-up for liver cirrhosis. In the S8 area, a small cyst was detected (A). Nine months later, in an area adjacent to the cyst, a lesion measuring 8 mm with a clear border and a low attenuation in all phases was detected. The CT value was negative, suggesting that the lesion contained fat. However, the lesion was visually difficult to differentiate from the cyst (B, C, D, arrow: nodule; arrowhead: cyst). Sixteen months later, the lesion size had markedly increased to 23 mm. In the hepatic arterial-phase, subtle enhancement was observed at the margin (E, arrow; arrowhead: compressed cyst). On CTA, enhancement at the margin was more clearly observed (F, arrow; arrowhead: compressed cyst). Surgery was performed, and pathological diagnosis suggested well/moderately-differentiated hepatocellular carcinoma with fatty degeneration.

## 考 察

肝炎ウイルス感染を基礎とする慢性肝疾患患者にみられる結節病変には、高～低分化の肝細胞癌のほかに良性結節である軽度異型性結節、高度異型性結節などが種々の割合で混在していることが知られている<sup>1), 2), 7)-14)</sup>。これらの肝細胞性結節は一連の多段階発育の過程に起こるが、この発育過程には結節内の血行動態の変化が重要な役割を果たしていることが明らかになっている<sup>1)-6)</sup>。すなわち、結節の悪性度の上昇に伴い正常門脈血、肝動脈血が減少する一方、異常(腫瘍性)動脈を介した血は次第に増加する。したがって現在、これらの肝細胞性結節の治療方針は、上述したよ

うな結節内血行動態により決定されている。この場合、多血性結節に対する積極的治療に関してはほぼ異論はないが、乏血性結節に関する治療方針に関しては病理診断の困難さもあり、未だ確立していない。実際、多くの肝細胞癌患者は肝機能の低下を伴っていることから、乏血性結節に根拠のない治療を加えることは避けなくてはならず、乏血性結節が多血性に変化する過程を明らかにすることが、重要な課題となっている。

今回の検討では多血性を示したときの結節の平均径が21.2mmと乏血性のときより有意に大きく、腫瘍径と多血性性質は密接に相関すると思われた。さらに、初回腫瘍径が15mmを超える結節の多血性獲得時間が最短であり、15mm

を超える乏血性結節は嚴重に観察すべきだと思われた。それに対し、同じ大きさの結節が様々な造影パターンを呈したり、大小異なる結節が同じ造影パターンを呈したりすることが多く、dynamic CTの造影パターンと腫瘍径の間には、明らかな相関がないことが示唆された。造影パターンごとの多血性獲得時間は、低—等—低群が361日と最短であったが、この結節群は、今回の定義上では乏血性結節に属するが、実際には動脈血が増加している状態と考えられることから、嚴重に対応することが望ましいと思われた。また、低—低—低群では、75%と高率に脂肪を含んでいたが、これは、動脈血、門脈血がともに低下した乏血状態が結節の脂肪化と強い関連があるとの報告<sup>6)</sup>と一致する。注意すべきことは、この脂肪含有結節は嚢胞と鑑別困難な場合がしばしばあり、CT値の測定、または超音波やMRIなどで総合判断するよう心掛ける必要があると思われた。

肝細胞癌の合併は20症例で全症例の83.3%を占めていた。肝細胞癌合併群は非合併群より多血性獲得時間が短かった。CO<sub>2</sub>動注US angiographyによる検討で、乏血性結節が増大した群で肝細胞癌の合併率が71%と、結節径が不変であった群や結節が不明瞭化した群より有意に高いことが

報告されている<sup>15)</sup>。したがって今回の結果はこれを裏付けるものとも考えられるが、症例数が少ないことから統計学的有意差を得ることができなかった。今後、症例を重ね再検討する必要があると思われた。

今回の検討から結節径が15mmを超える結節、低—等—低の造影パターン、別の部位に肝細胞癌をすでに合併している乏血性結節は、早期に多血性に変化する可能性が高く、積極的に生検を施行するか、短期間の定期的経過観察が必要と思われた。

今回の検討では、症例数が少ないこと、経過の長い症例の早期段階の検査はヘリカルCTで施行されていること、先行肝細胞癌に対して動脈塞栓術が行われた症例があること、門脈相の検討を行っていないなどいくつかの限界がある。また、これらの結節が高注入速度のdynamic CTやdynamic MRIで多血性に評価される可能性も完全には否定できない。特に門脈血の低下は動脈血の増加より先行していると言われており<sup>1)-4)</sup>、今後の課題として、門脈相の検討は重要と思われる。現在MDCTの導入に伴い、より多くの時相の検討が可能であり、今後より詳細な検討ができるものと考えている。

## 文 献

- 1) Matsui O, Kadoya M, Kameyama T, et al.: Benign and malignant nodules in cirrhotic livers: distinction based on blood supply. *Radiology* 178: 493-497, 1991
- 2) Takayasu K, Muramatsu Y, Furukawa H, et al.: Early hepatocellular carcinoma: appearance at CT during arterial portography and CT arteriography with pathologic correlation. *Radiology* 194: 101-105, 1995
- 3) Hayashi M, Matsui O, Ueda K, et al.: Correlation between the blood supply and grade of malignancy of hepatocellular nodules associated with liver cirrhosis: evaluation by CT during intraarterial injection of contrast medium. *AJR* 172: 969-976, 1999
- 4) Ueda K, Matsui O, Kawamori Y, et al.: Hypervascular hepatocellular carcinoma: evaluation of hemodynamic with dynamic CT during hepatic arteriography. *Radiology* 206: 161-166, 1998
- 5) 本田 浩, 田嶋 強, 梶山 潔, 他: CTAにて濃染されず, CTAPにて濃染された早期肝細胞癌および腺腫様過形成; 病理組織学的血管構築からの解析. *日本医放会誌* 57: 678-680, 1997
- 6) 工藤正俊, 富田周介, 榎田博史, 他: 肝硬変に伴う結節性病変の腫瘍内血流動態; 癌化の進展と血流動態の変化との関連について. *日消誌* 88: 1554-1565, 1991
- 7) 神代正道: 肝癌の早期形態像と脱分化. *消化器外科* 14: 529-535, 1991
- 8) Takayama T, Makuuchi M, Hirohashi S, et al.: Malignant transformation of adenomatous hyperplasia to hepatocellular carcinoma. *Lancet* 336: 1150-1153, 1990
- 9) 杉原茂孝, 中島 収, 清松和光, 他: 癌を内包する肝過形成結節の病理形態学的研究; 外科切除例を中心に. *肝臓* 31: 324-330, 1990
- 10) 高安賢一, 幕内雅敏, 広橋説雄, 他: 肝細胞癌を内包した adenomatous hyperplasiaおよび境界病変の画像診断. *日消誌* 86: 2404-2412, 1989
- 11) Matsui O, Kadoya M, Kameyama T, et al.: Adenomatous hyperplastic nodules in the cirrhotic liver: differentiation from hepatocellular carcinoma with MR imaging. *Radiology* 173: 123-126, 1989
- 12) Takayasu K, Furukawa H, Wakao F, et al.: CT diagnosis of early hepatocellular carcinoma: sensitivity, findings, and CT-pathological correlation. *AJR* 164: 885-890, 1995
- 13) Yamashita Y, Mitsuzaki K, Yi T, et al.: Small hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver damage: prospective comparison of detection with dynamic MR imaging and helical CT of the whole liver. *Radiology* 200: 79-84, 1996
- 14) 清松和光: 早期肝癌の病理形態学的研究; 脂肪化について. *肝臓* 30: 974-979, 1989
- 15) 朽尾人司, 富田周介, 工藤正俊, 他: 肝細胞癌の初期病変および境界病変と考えられるhypovascularな肝腫瘍の臨床追跡; 進行型肝癌への進展率とその血流動態の変遷様式. *肝臓* 35: 333-346, 1994
- 16) 真島康雄: 超音波断層法による肝細胞癌の発育速度とその臨床的意義. *肝臓* 25: 754-756, 1984
- 17) 朽尾人司, 富田周介, 工藤正俊, 他: 肝細胞癌の腫瘍発育速度; US angiographyによる動脈性vascularityとの関連性について. *肝臓* 33: 758-765, 1992
- 18) 田波 穰, 小川健二, 田波良子, 他: 慢性肝炎患者に超音波検査で指摘された10mm未満の肝内小結節の経過の検討. *日本医放会誌* 62: 17-22, 2002
- 19) Hayashi M, Matsui O, Ueda K, et al.: Progression to hypervascular hepatocellular carcinoma: correlation with intranodular blood supply evaluated with CT during intraarterial injection of contrast material. *Radiology* 225: 143-149, 2002