



Title	肝細胞癌内科的治療後の再発評価における $^{99m}\text{Tc-PMT}$ シンチグラフィの検討
Author(s)	松本, 寛子; 松浦, 正名; 桜井, 英幸 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1997, 57(12), p. 805-811
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15669
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

肝細胞癌内科的治療後の再発評価における ^{99m}Tc -PMTシンチグラフィの検討

松本 寛子¹⁾ 松浦 正名¹⁾ 桜井 英幸¹⁾ 中島 信明¹⁾ 伊東 和樹²⁾

1) 静岡県立総合病院放射線科 2) 静岡県立総合病院消化器科

Radionuclear Estimation with ^{99m}Tc -N-pyridoxyl-5-methyl-tryptophan (PMT) Scintigraphy of Recurrent Hepatocellular Carcinoma after Non-surgical Treatment

Hiroko Matsumoto¹⁾, Masana Matsuura¹⁾,
Hideyuki Sakurai¹⁾, Nobuaki Nakajima¹⁾
and Kazuki Ito²⁾

^{99m}Tc -N-pyridoxyl-5-methyl-tryptophan (PMT) scintigraphy, which exhibits highly specific for the diagnosis of primary hepatocellular carcinoma (HCC), was performed for recurrent HCC following non-surgical treatment. Eighty-four patients (total 351 examinations) were selected for the study. The ability of PMT scintigraphy to diagnose recurrent HCC after treatment was compared with that of computed tomography, ultrasonography and angiography. The results showed that 1) sixty-three (75%) of 84 cases demonstrated positive findings during our follow-up period, 2) most of the tumors initially showing positive findings remained PMT positive when they recurred and 3) PMT studies shortly after treatment demonstrated wider tracer uptake rather than the actual tumor area.

In conclusion, PMT scintigraphy for patients with HCC after non-surgical treatment exhibited high accuracy in identifying viable HCC only for tumors indicating positive findings.

はじめに

本邦の肝細胞癌症例の大多数は慢性肝疾患を基礎に有しているため、その治療に際しては、腫瘍の制御とともに肝予備能の温存も重要な予後因子となっている^{1),2)}。

近年、肝動脈塞栓術、エタノール局注などの内科的治療の進歩により、肝予備能の不良な症例でも残肝機能を可及的に温存しつつ、腫瘍部への選択的治療が可能となり、良好な成績も報告されている³⁾⁻⁵⁾。一方で、これらの内科的治療では残存・再発もしばしば認められ、長期生存のためには残存・再発を早期に発見することが重要である。しかし、経過観察に通常施行されているUS、CTでも、治療後の残存・再発の早期発見に難渋することは少なくない⁶⁾⁻⁸⁾。

^{99m}Tc -N-pyridoxyl-5-methyl-tryptophanシンチグラフィ(以下、PMTシンチ)は肝細胞癌の診断に特異性が高いことが知られている^{9),10)}。PMTシンチは、肝細胞癌の質的診断のみならず、内科的治療後の効果判定にも有用であったという報告もみられるが^{11),12)}、長期にわたって経過観察に用いたという報告はみられない。われわれは、肝細胞癌の内科的治療後の経過観察に、US、CTに加えて、PMTシンチをルーチン検査として用いてきた。そこで肝細胞癌内科的治療後の残存・再発の評価における、PMTシンチの有用性について検討したので報告する。

対象

対象は1986年10月～1993年3月の肝細胞癌新鮮例のうち、肝切除以外の治療を施行し、初回治療からの経過をPMTシンチで追跡できた84症例、PMTシンチのべ検査件数351件である。治療は肝動脈塞栓術、エタノール局注、放射線治療が選択された(Table 1)。経過観察期間は6カ月～7年3カ月(平均31.0カ月)で、1症例あたりのPMTシンチ施行回数は2～16回(平均4.2回)であった。治療前腫瘍径は10～190mm(平均45.5mm)であった。

Research Code No. : 725.1

Key words : Hepatocellular carcinoma, ^{99m}Tc -PMT, Liver scintigraphy

Received Feb. 3, 1997; revision accepted Jul. 25, 1997

1) Department of Radiology, Shizuoka General Hospital

2) Department of Hepato-Gastroenterology, Shizuoka General Hospital

Table 1 Primary non-resectional treatments for the tumors

	No. of cases
Transarterial embolization (TAE) alone	21
Percutaneous Ethanol Injection (PEI)	10
TAE + PEI	40
PEI + Radiation Therapy	9
TAE + PEI + Radiation Therapy	4

方 法

桐山ら¹³⁾に準じ、^{99m}Tc-PMT 185MBq(5mCi)静注直後および4~5時間後に腹部前面および右側面を撮像し、直後像、後期像とした。検出器は島津社製SNC500R、510Rガンマカメラを使用した。PMTシンチ陽性の判定基準も、桐山らに準じ、①4~5時間後の後期像で周囲肝より高い集積像を示すもの、②直後像で欠損、後期像で周囲肝と同等以上の集積を示すもの、とした。PMTシンチによる肝細胞癌治療後の残存・再発の判定は、前回の画像、過去の治療歴を参考に加えて、日常PMTシンチを読影している放射線科医が行なった。実際の残存・再発の有無は、US、CT、血管造影の画像所見と臨床経過からretrospectiveに検証した。また、陰性判定の正当性は、検査後最低6カ月以上の経過観察と他の画像所見をもって代用した。

結果 I：経過観察中の^{99m}Tc-PMTの集積の変化

治療前のPMTシンチの所見と他の画像より得られた腫瘍径の関係をFig.1に示す。治療前、肝細胞癌がPMTシンチで

陽性であったものは54例(陽性率64.3%)であった(Fig.2)。治療前、陽性であった54例のうち51例に経過中残存・再発を認め、そのうち49例の残存・再発腫瘍は陽性であった。陽性とならなかった2例のうち1例は、再発腫瘍が約1cm径と小さいものであった。残る1例は、初回治療から2年後に、約2cm径の腫瘍が原発病巣(約2cm径)から離れた部位に出現したものであった。治療前、陰性であった30例のうち28例に経過中残存・再発を認めた。そのうち19例の残存・再発腫瘍はPMTシンチで陰性のままであったが、9例は陽性となった。陽性となった9例のうち8例は、治療前腫瘍径は3cm以下であり、経過中に残存・再発腫瘍の体積が大きくなつた時点で、陽性となつた(Fig.3)。残る1例は、初回治療から2年半後に、約3cm径の腫瘍が原発病巣(約3cm径)から離れた部位に出現したものであった。

結果 II：^{99m}Tc-PMTシンチグラフィの再発診断能

①治療直後では、治療部位の画像は大きく修飾されるという予想のもとに、治療後のPMTシンチ検査件数267件のうち治療後2週間以内に施行された30件を検討した。このうち23件で治療前の集積範囲よりも広範に及ぶ陽性所見を認めた(Fig.4)。実際の腫瘍よりも広い範囲に及ぶこの陽性所見は、全例で時間経過とともに消失していった。

②全経過中少なくとも一度は陽性となつた63例に施行した治療後のPMTシンチ検査件数から、治療後2週間以内29件を除いた185件について検討を加えた。PMTシンチによる残存・再発の判定結果は、それぞれの時点での再発腫瘍の有無と合致していたが、偽陽性・偽陰性も認められた。残存・再発ありと誤診された偽陽性の2件は、いずれもエタノール肝動注¹⁴⁾などの強力な治療を施行した後、長期にわたって陽性所見が遷延していたものであった。残存・再発腫

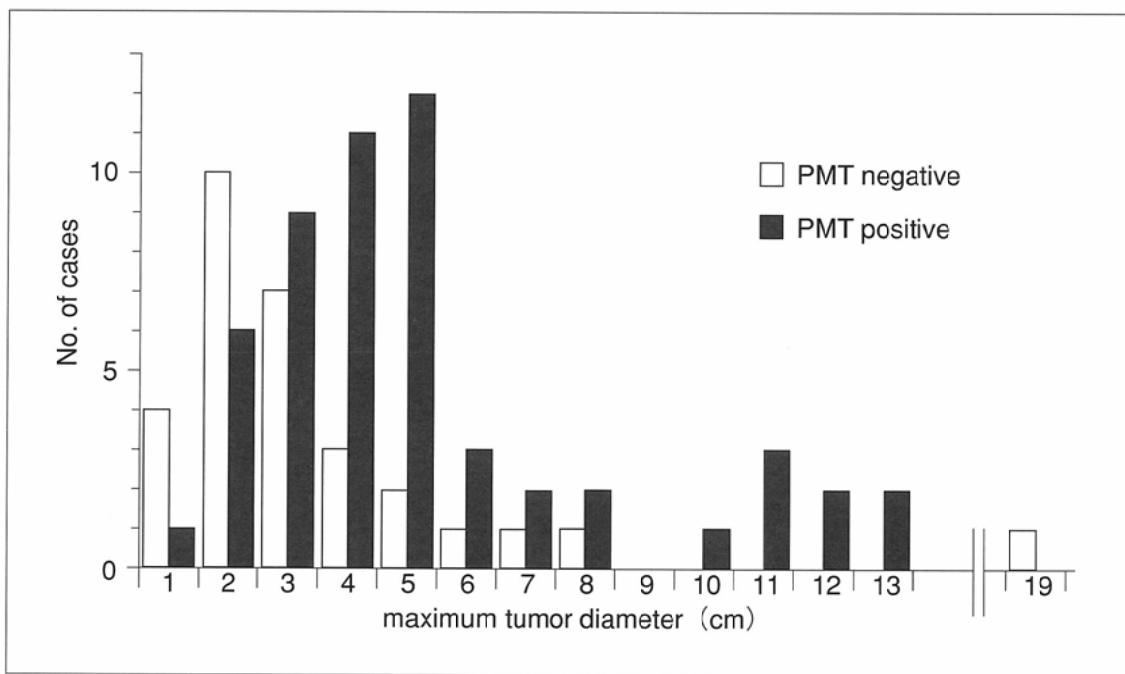


Fig.1 Relationship between PMT findings and primary tumor volume

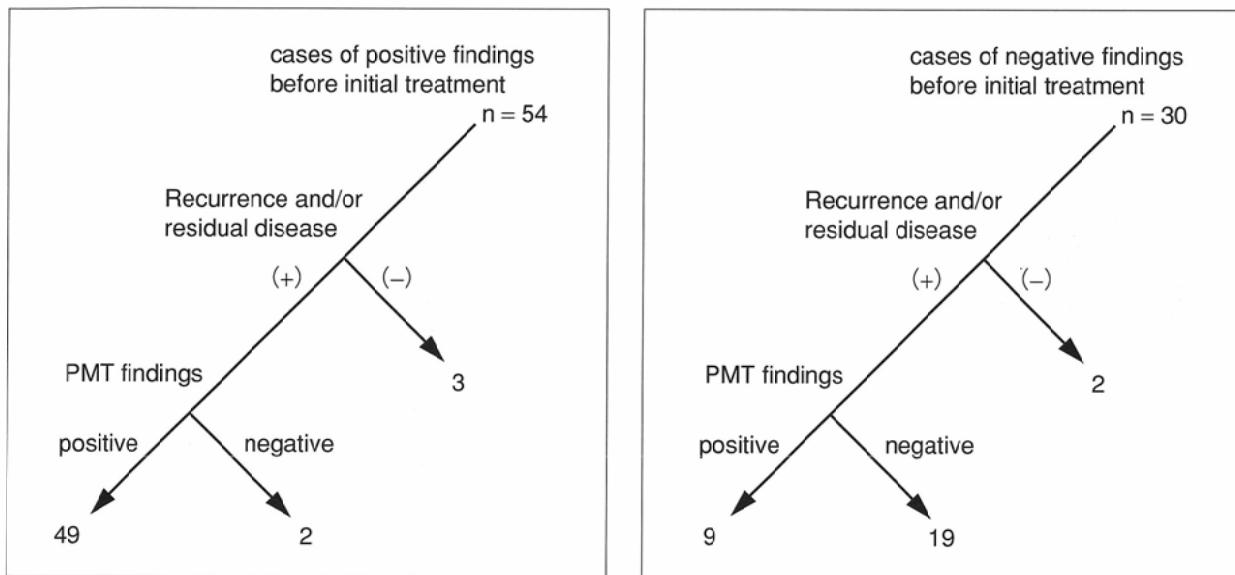


Fig.2 The changes of PMT findings during the clinical courses

瘍が陽性とならなかつた偽陰性の16件は、腫瘍体積が比較的小さく(長径3cm以下)，その後腫瘍体積の増大が確認された症例では、全て陽性となった(Table 2).

症例(Fig.5)75歳女性

1991年5月、肝右葉頂部に4cm径の腫瘍を認めた(A). PMTシンチ直後像では明らかな欠損像は認められず、後期像で腫瘍に一致する部位に高いRI異常集積を認めた(B_{1,2}). 肝細胞癌の診断のもとに、エタノール局注療法(以下、局注)が施行された。局注から3週間後のPMTシンチ後期像

で、RI異常集積は、ほぼ消失していた(C_{1,2}). 一部、RI異常集積残存を疑う所見も認めたが、評価は困難と思われた。治療後4カ月のPMTシンチ直後像で、肝右葉頂部に欠損像を認め、後期像で欠損像の辺縁にそってRI異常集積を認めた(D_{1,2}). この部位で再発が疑われた。治療後6カ月後のCTで、肝右葉頂部の肝表の不整を認めた(E). TAE目的にて施行した血管造影でも、(D)のRI異常集積と一致すると思われる部位に再発が確認された(F), 本例は、PMTシンチを加えることによって、再発をより早期に確信し得た1例であった。

考 察

肝細胞癌の治療を行う際、腫瘍体積や肝機能は予後を規定する因子の一つである²⁾ことより、残存・再発腫瘍をいかに早期に検出するかということは、重要であり、そして今も課題である。

外来での経過観察には、一般にCT、USが頻用されている

Table 2 The cases of miss diagnosis

	No. of cases
false positive	
hard embolization	2
false negative*	
small volume	16
hidden behind gall bladder	2
hidden behind accumulation after the treatment	1

* the cases are overlapping

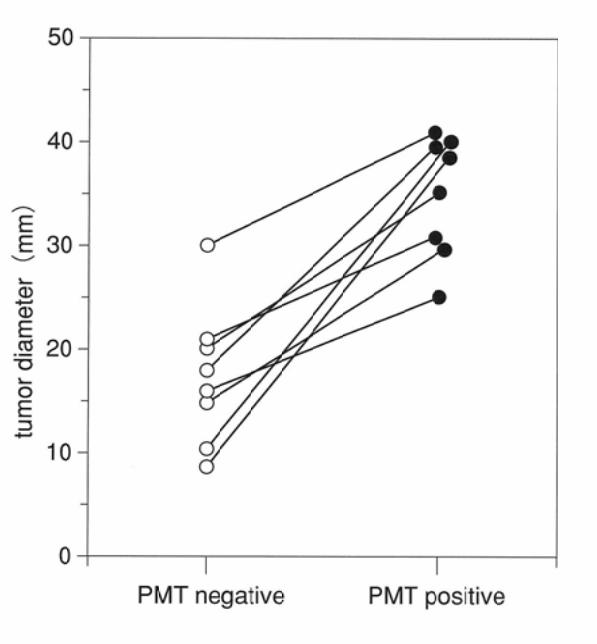


Fig.3 Correlation of PMT findings with the recurrent tumor volume

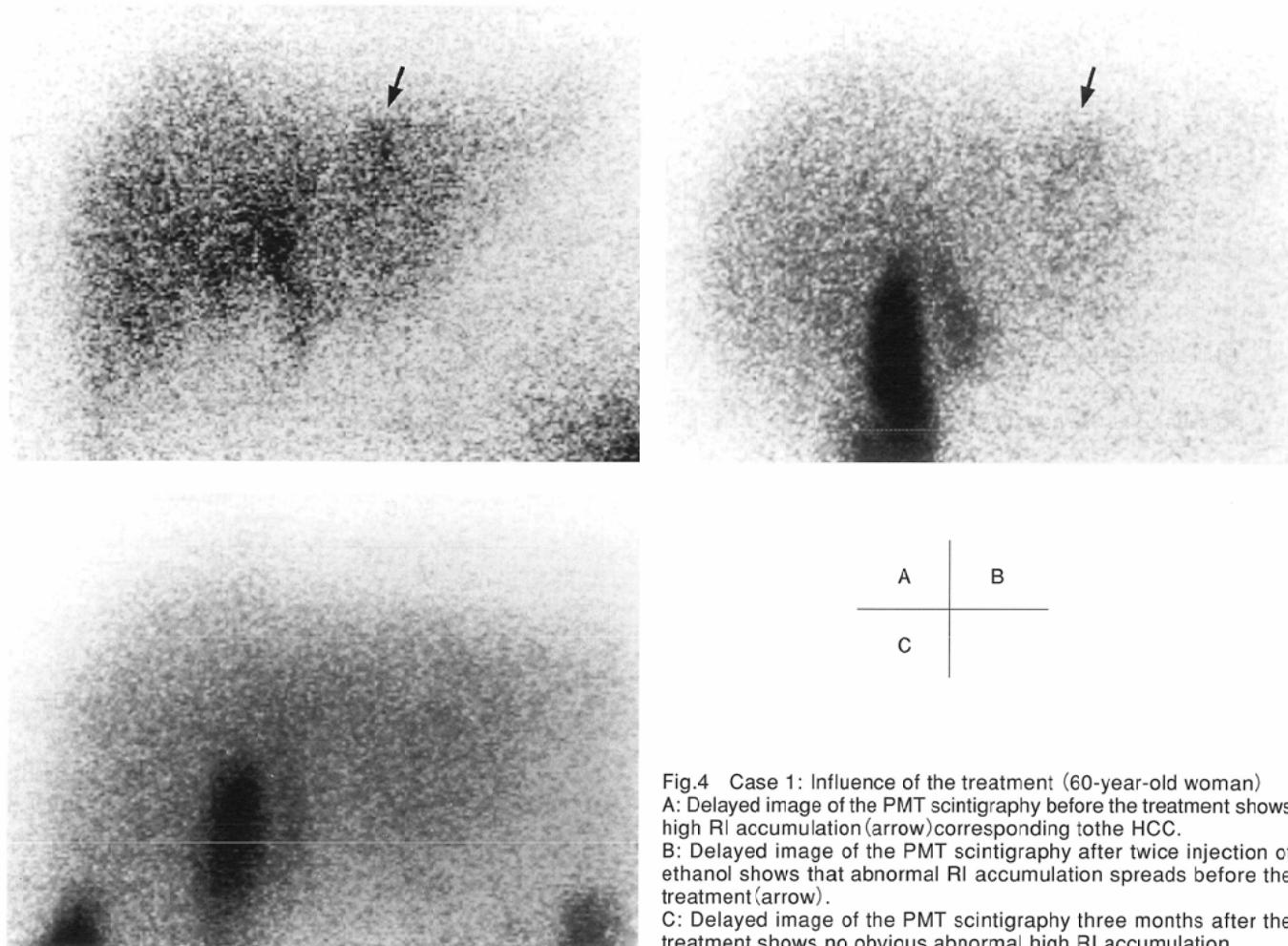


Fig.4 Case 1: Influence of the treatment (60-year-old woman)
 A: Delayed image of the PMT scintigraphy before the treatment shows high RI accumulation (arrow) corresponding to the HCC.
 B: Delayed image of the PMT scintigraphy after twice injection of ethanol shows that abnormal RI accumulation spreads before the treatment (arrow).
 C: Delayed image of the PMT scintigraphy three months after the treatment shows no obvious abnormal high RI accumulation.

が、CT、USは、横隔膜下の病変や治療後の腫瘍辺縁の再発病変は検出困難となる例もあり、また、肝障害が進行し、既存肝構造の破壊、萎縮を認めるものでは病変の検索が難かしくなるという欠点があった^{6,8)}。

一方、PMTシンチは、症例にも示したように、横隔膜下の病変や、治療により生じるRI欠損部の辺縁の病変はむしろ検出しやすいという利点を有している。このため、われわれは経過観察を行う際、CT、USに加えてPMTシンチを施行してきた。

まず、当初問題と考えられた二点について検討した。

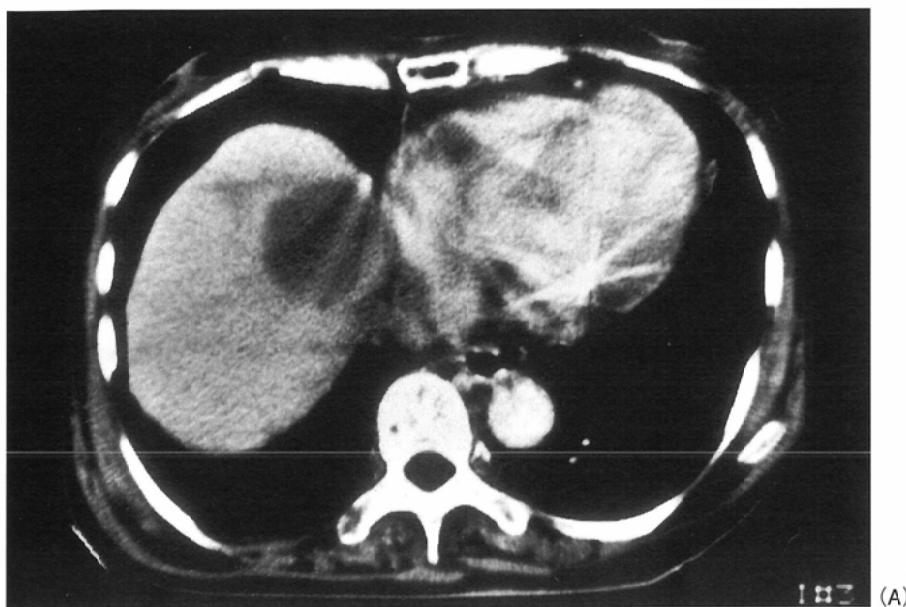
一点は、治療や肝障害によって受けるPMTシンチの画像の修飾についてである。

治療の影響をみるために、治療後2週間以内に施行されたPMTシンチの結果のみを集計した(結果II①)。治療後2週間以内の検査では、治療前の集積範囲より広範に及ぶ陽性所見を多くの例で認めていた。治療前のPMTシンチの所見、治療内容、経過時間から考えて、腫瘍への集積というより治療による周囲肝の胆汁排泄障害を反映するものと推測され、このような状態では残存の判定は困難と思われた。しかし、この陽性所見は徐々に消失していくため、引き続く経過観察では、治療歴を考慮に加えれば、治療によ

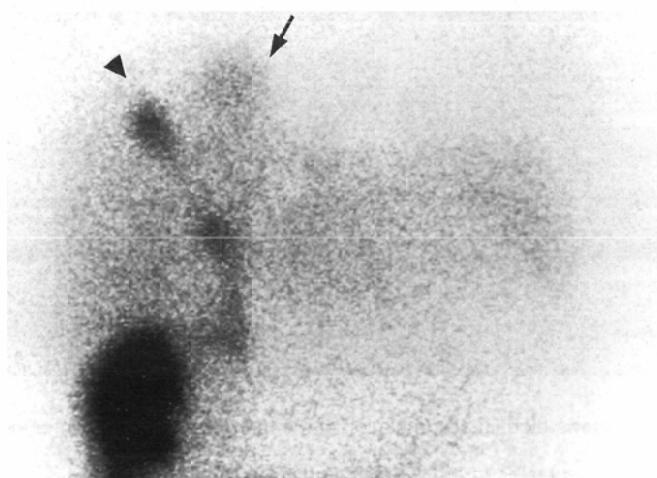
って生じた陽性所見と残存・再発を反映する陽性所見を区別することは可能であると考えられた。実際、治療歴を考慮しても区別できなかったものは、結果II②に述べた偽陽性の2件(2例)のみであった。肝障害については、障害が進行するにつれ肝臓全体にRI集積が高くなり、肝細胞癌の判定が不能になることを危惧したが、実際は、PMTシンチ陽性の肝細胞癌は相対的に高いRI集積によって検出されるため、治療を前提として施行したPMTシンチで肝細胞癌の検出が不能に陥ることはなかった。ただし、肝細胞癌の治療適応から外れる程進行した肝硬変に、別の目的で施行されたPMTシンチでは、予想どおり肝臓全体にRI集積が高く、肝細胞癌の検出は不能であると思われた症例もあった。

別的一点は、経過中におけるPMTシンチの所見の恒常性についてである。

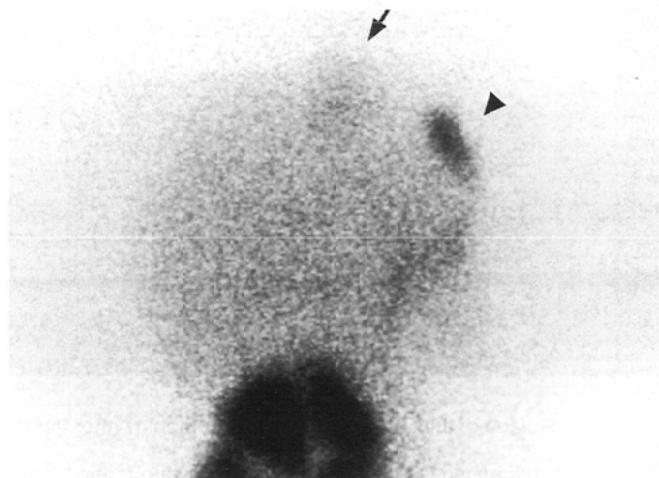
原发病巣がPMTシンチで陽性となる腫瘍では、再発腫瘍は陽性となった。偽陰性は腫瘍体積が小さいものであり、その後腫瘍体積の増大が確認された症例では、全て陽性となった(結果II②)。陽性となるためにはある程度の腫瘍体積が必要であること(Fig.3)を合わせると、PMTシンチで陽性となる性質は経過中も不变であることが示唆され、これを前提としてPMTシンチを施行することは妥当であると考



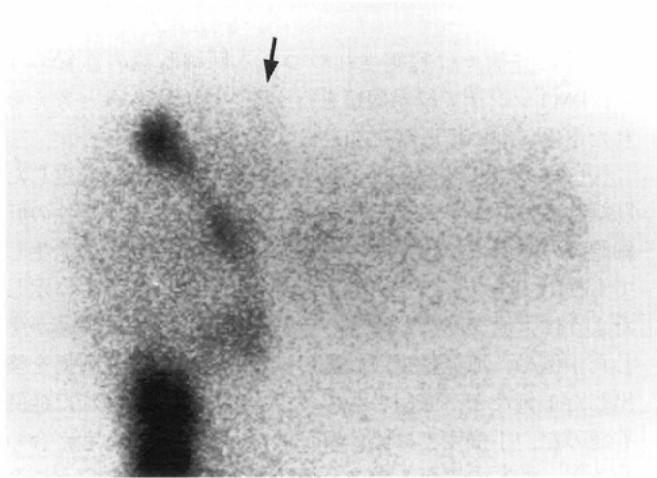
(A)



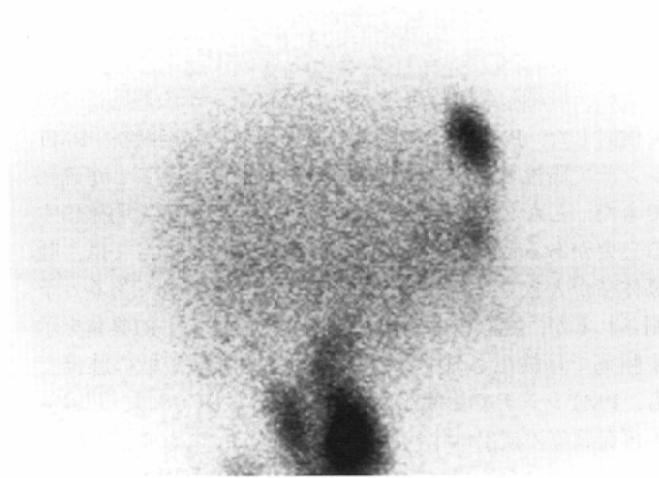
(B-1)



(B-2)



(C-1)



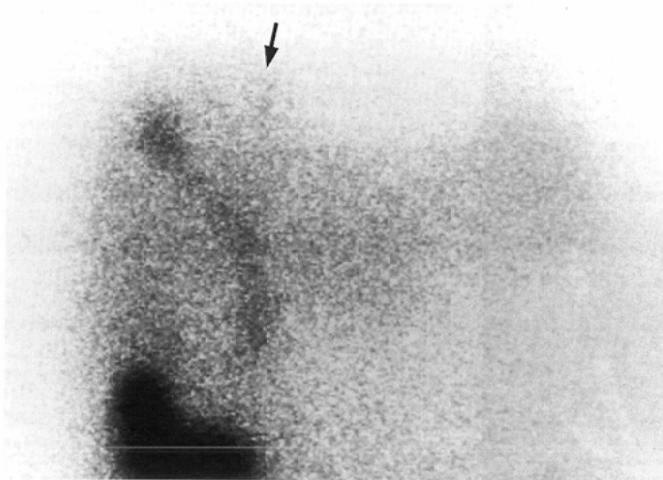
(C-2)

Fig.5 Case 2: Detection of the recurrent tumor (75-year-old woman)

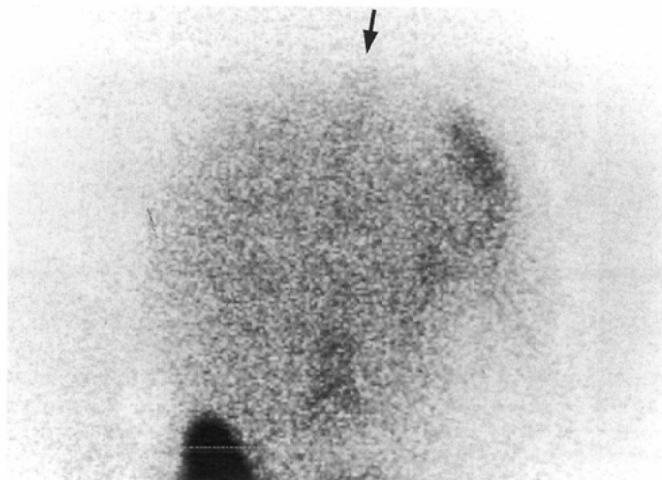
(A) Contrast-enhanced CT scan shows a low density area in the right robe of the liver. The area was attributed to the HCC.

(B) Delayed image of the PMT scintigraphy shows high RI accumulation at the same area (arrow). Very high RI accumulation in front of the right lobe of the liver (arrowhead) corresponds to the gall bladder.

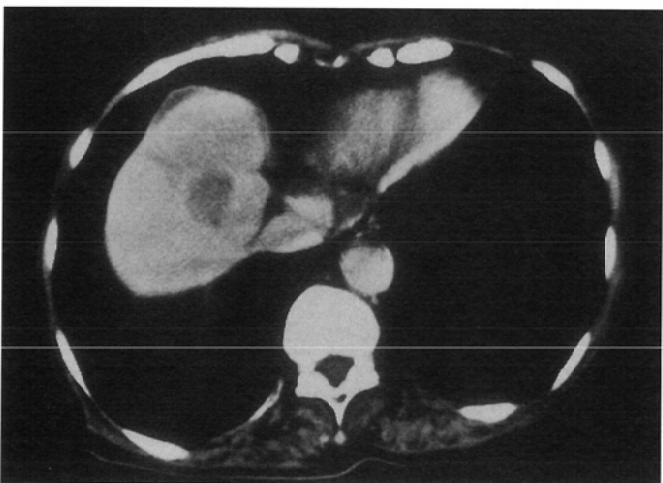
(C) Delayed image of the PMT scintigraphy three weeks after the treatment shows that high RI accumulation is almost disappeared and some abnormal RI accumulation is observed (arrow).



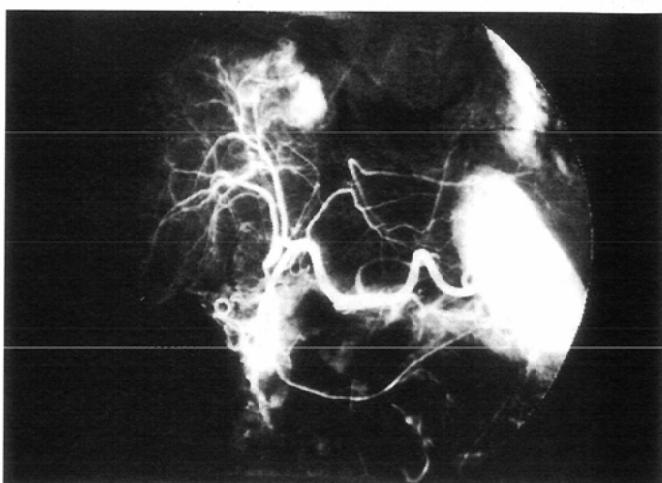
(D-1)



(D-2)



(E)



(F)

(D) Delayed image of the PMT scintigraphy four months after the treatment shows high RI accumulation at the margin of the treatment area (arrow).

(E) Contrast-enhanced CT scan six months after the treatment shows abnormal lesion in the liver within the low density area.

(F) Tumor stain is demonstrated in angiography seven months after the treatment, suspecting the local recurrence.

えられた。

次に、肝細胞癌の検出におけるPMTシンチの適応について検討した。PMTシンチ陽性の腫瘍では、経過観察中PMTシンチで陽性となった場合、再発と診断できることが確認できた。しかし、偽陰性も多いため、その適応を明確にする必要があると思われる。再発腫瘍の検出に関しては、腫瘍体積が大きく、高いRI集積を示すものが有利であると予測されるが、実際には、約1cm³のものでも高いRI集積を示す腫瘍では検出されており、また、RI集積が低い腫瘍でも、PMTシンチで治療部が欠損像となるものでは、辺縁部の再発腫瘍の検出は比較的容易であった。よって、PMTシンチで陽性となる腫瘍では、腫瘍体積やRI集積の程度によらず適応になるものと考えられた。一方、大きい腫瘍でPMTシンチが陰性の場合、経過中さらに増大しても陽性になることはなく、また、Fig.3の結果も考慮すると、腫瘍径4cm以上でPMTシンチ陰性の腫瘍は、適応から外れることが示唆された。

最後に、徐々に解明されつつある肝細胞癌の性質のうち、PMTシンチで経過観察を行う際、留意すべきと考えられた事象について考察を加える。

一つは多中心性発癌についてである。多中心性に生じた肝細胞癌が異なる性質を持つ場合¹⁵⁾、PMTシンチ陽性の肝細胞癌の症例にPMTシンチ陰性の肝細胞癌が新たに発生しても検出できないことが予想される。実際、結果Iに示したように、原発腫瘍が陽性の症例に偽陰性の再発腫瘍が生じた1例や、原発腫瘍が陰性の症例に陽性の再発腫瘍を検出した1例など、原因として多中心性発癌が疑われた症例も認めた。小病変では陽性率が低いということも考え合わせると、性質の異なる多中心性発癌を検出するということに関しては、PMTシンチは有用性に乏しいと思われた。

また、もう一つは分化度の問題である。初期肝細胞癌は進展するにつれ、より低分化に移行するものもある^{16),17)}ことが明らかになってきた。分化度が変化すれば、PMTシンチの所見にも影響を及ぼすことが推測される。経過中の

PMTシンチの所見の変化に関しては、結果Ⅰで示したように、治療前のPMTシンチが陰性で、経過中に陽性となった症例もあった。陽性化した原因として、体積の増加が主なものである(Fig.3)と考えたが、それ以外にも、speculationではあるが、分化度が変化しPMTシンチの集積パターンが陽性に変化したという可能性も残った。一方、PMTシンチで陽性の腫瘍が、経過中、腫瘍体積の増大とともに陰性に変化した症例は認められなかった。

残存・再発腫瘍をより早期に検出するためには、複数の異なる指標を採用することが肝要である。実際の診療において、PMTシンチで疑わしい場合、他の検査も頻回に行い、小さい再発腫瘍を検出できたことも少なくなかった。PMTシンチは特に質的診断に優れているという利点を有しており、PMTシンチ陽性の肝細胞癌の症例では、今後も肝細胞癌の検索に役立てていきたいと考えている。

ま と め

①治療前からの経過をPMTシンチで追跡できた84例のうち経過中肝細胞癌を陽性と描出できたものは63例(75.0%)であった。

文 献

- 1) Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, et al: Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. *Cancer* 56: 918-928, 1985
- 2) Ito T, Urabe Y, Shiraga K, Shiraga K, et al: Retrospective analysis of the multidisciplinary treatment for 534 hepatocellular carcinoma patients over a 12-year period. *Intern-Med* 34: 623-627, 1995
- 3) Onodera H, Ukai K, Nakano N, et al: Outcomes of 116 patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer-Chemother-Pharmacol.* 33 Suppl : S103-108, 1994
- 4) Koda M, Okamoto K, Miyoshi Y, et al: Combination therapy with transcatheater arterial embolization and percutaneous ethanol injection for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 41 : 25-29, 1994
- 5) Livraghi T, Bolondi L, Lazzaroni S, et al: Percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Cancer* 69: 925-929, 1992
- 6) Rizzi PM, Kane PA, Ryder SD, et al: Accuracy of radiology in detection of hepatocellular carcinoma before liver transplantation. *Gastroenterology* 107 : 1425-1429, 1994
- 7) Lencioni R, Caramella D, Vignali C, et al : Lipiodol-CT in the detection of tumor persistence in hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ethanol injection. *Acta Radiol* 35: 323-328, 1994
- 8) Shibata T, Kubo S, Itoh K, et al: Recurrent hepatocellular carcinoma: usefulness of ultrasonography compared with computed tomography and AFP assay. *J Clin Ultrasound* 19: 463-469, 1991
- 9) Hasegawa Y, Nakano S, Ibuka K, et al: Specific diagnosis of hepatocellular carcinoma by delayed hepatobiliary imaging. *Cancer* 57: 230-236, 1986
- 10) 柏木 徹, 東 正祥, 松田裕之, 他: 肝細胞癌における^{99m}Tc-N-pyridoxyl-5-meth-yltryptophan肝胆道シンチグラフィーの診断的意義. *日消誌* 82 : 2061-2067, 1985
- 11) 熊田 領, 中野 哲, 武田 功, 他: 肝細胞癌に対する^{99m}Tc-PMTを用いた肝胆道シンチグラフィーの有用性について—特に治療効果の判定と肝外病巣の描出について—. *肝臓* 29 suppl : 59, 1988
- 12) 春日井博志, 児島淳之介, 竜田正晴, 他: 肝細胞癌に対するTAE療法の肝胆道系イメージング剤(^{99m}Tc-PMT)を用いた評価. *肝臓* 29 supple : 253, 1988
- 13) 桐山勢生, 中野 哲, 熊田 領, 他: 肝内腫瘤性病変に対する^{99m}Tc-PMT肝胆道シンチグラフィーによる肝細胞癌の診断への有用性. *肝臓* 28 : 451-458, 1987
- 14) Kazuki Ito, H Kusunoki, N Nakajima, et al: Intra-arterial alcoholization of advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 33: S42-47, 1994
- 15) 神代正道: 早期肝癌の多中心性発生. 早期肝癌と類似病変の病理. 医学書院, p111-19, 1996
- 16) 中野雅行, 斎藤明子, 高崎 健, 他: 初期肝細胞癌の発育・進展の病理. *肝臓* 31 : 754-762, 1990
- 17) 初尾人司, 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的変遷様式—. *肝臓* 35 : 333-345, 1994

②原発病巣がPMTシンチで陽性となる腫瘍では、治療後の残存・再発も陽性となった。

③内科的治療直後では原発腫瘍を越えて広範に陽性所見を示す症例が多く、この時期でのPMTシンチによる肝細胞癌残存の評価は慎重に行うべきと考えられた。

④原発腫瘍が小さいものでは、治療前PMTシンチが陰性であっても、増大時に陽性となり、経過観察に有用であった症例もあった。一方、原発腫瘍が大きく、PMTシンチ陰性例では経過観察に加えても利益は少ないと考えられた。

⑤治療による高度な肝損傷のため、長期にわたり陽性所見を示す症例が認められた。

結 語

PMTシンチの肝細胞癌に対する診断能は治療後においても極めて高く、PMTシンチで陽性を示す肝細胞癌では、残存・再発の評価に有用であると考えられた。

本論文の要旨は第53回日本医学放射線学会総会(1994年、神戸)で発表した。