

限局性肝疾患における核医学および超音波検査成績の比較検討に関する研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8711

限局性肝疾患における核医学および超音波 検査成績の比較検討に関する研究

金沢大学医学部核医学教室 (主任: 久田欣一教授)

油 野 民 雄

(昭和53年3月17日受付)

緒 言

肝シンチグラフィーは、1953年 Stirret ら¹⁾により報告されて以来、放射性医薬品および機器の進歩に伴ない、今日では限局性肝疾患における日常欠くべからざる検査法の一つとして考えられている。かかる核医学検査法の特徴は、薬物的にも機械的にも全く非侵襲的に苦痛、副作用もなくしかも手軽に行ない得ることから、ルーチン検査に適していることである。しかし、他の侵襲的検査法に比し得られたデータは必ずしも疾患特異的でなく、また既存の装置の検出能力の限界のため、限局性肝疾患における侵襲的検査法の単なる補助手段として留まるにすぎないとの見解が一般になされてきた。

このような見解に対し、1969年 Kaplan ら²⁾による⁷⁵Se-セレンメチオニン肝腫瘍シンチグラフィー、1970年利波ら³⁾による肝 RI アンギオグラフィーの RI イメージ診断法が相次いで報告され、さらに1963年 Abelev ら⁴⁾によって発見された α_1 -フェトプロテイン、1965年 Gold ら⁵⁾の発見した癌胎児性抗原が、1971年および1975年に本邦においてそれぞれ、ラジオイムノアッセイ法にてルーチンに測定可能となり、かかる核医学検査のみでも限局性病変部の質的診断がある程度可能となってきた。また、限局性病変の検出に関しても、肝シンチグラフィーの補助的手段としての α_1 -フェトプロテイン、癌胎児性抗原の測定意義がクローズアップされてきた⁶⁾⁻⁸⁾。

一方、超音波検査法も肝シンチグラフィーとはほぼ時を同じくして、1950年代より肝疾患の診断に用いられてきたが、近年グレイスケール表示や高速自動走査

型など装置の著しい進歩に伴ない、その臨床的有用性が急速に各方面に認識されるに至っている。

上記核医学検査および超音波検査は、非侵襲的診断法として臨床的有用性が一般に認められていることは事実であるが、従来核医学検査および超音波検査間のみならず、限局性肝疾患における各種核医学検査間の詳細な対比検討の報告は極めて少ない。今回の研究の目的は、限局性肝疾患を対象とし、各種核医学検査間のみならず核医学検査法および超音波検査間、限局性肝疾患の検出と質的診断に関する比較検討である。さらに得られた成績をもとに、限局性肝疾患における核医学超音波複合診断の体系化を確立することである。

対象および方法

I. 核医学検査

限局性肝疾患における核医学検査法の概略を表1に示したが、一般に限局性病変の検出を目的とした存在診断法と、限局性病変部の性状を評価する質的診断法とに大別される。限局性病変の検出には、RIコロイド(^{99m}Tc-コロイドや¹⁹⁸Au-コロイド)による肝シンチグラフィーが施行される他、原発性肝癌の検出を目的とした α_1 -フェトプロテインラジオイムノアッセイ、転移性肝癌の検出を目的とした癌胎児性抗原ラジオイムノアッセイが補助的手段として行なわれる。質的診断法には、肝 RI アンギオグラフィー、⁷⁵Se-セレンメチオニン肝腫瘍シンチグラフィーのイメージ診断法があるが、 α_1 -フェトプロテイン(以下 AFP と略)、癌胎児性抗原(以下 CEA と略)ラジオイムノアッセイもまた有力な質的診断法である。

Comparative Study of Nuclear Medicine and Ultrasound in Focal Hepatic Diseases.
Tamio Aburano, Department of Nuclear Medicine (Director: Prof. K. Hisada), School
of Medicine, Kanazawa University.

表1 Nuclear Medicine Examination in Focal Hepatic Diseases

1. detection
 - liver scintigraphy
 - radioimmunoassay
 - alpha-fetoprotein (AFP)
 - carcinoembryonic antigen (CEA)
2. characterization
 - radioisotope angiography
 - ⁷⁵Se-selenomethionine scintigraphy
 - radioimmunoassay
 - alpha-fetoprotein (AFP)
 - carcinoembryonic antigen (CEA)

限局性肝疾患の検出を目的として、肝シンチグラフィにAFPラジオイムノアッセイを施行したのは3,320例(昭和47年1月~昭和52年12月)、肝シンチグラフィにCEAラジオイムノアッセイを施行したのは1965例(昭和50年4月~昭和52年12月)であるが、今回、手術、剖検、腹腔鏡、生検および他の臨床的手段により確定診断がなされた原発性肝癌89例、細胆管癌3例、転移性肝癌133例、悪性リンパ腫3例、肝血管腫1例、肝嚢胞6例、肝硬変偽腫瘍2例、肝血腫1例の計238例を対象とした。かかる238例全例には肝シンチグラフィおよびAFPラジオイムノアッセイが施行されているが、CEAラジオイムノアッセイは238例中192例、肝RIアンギオグラフィは118例、⁷⁵Se-セレンメチオニンシンチグラフィ

は91例に行なわれた(内訳の詳細は表2に記した.)。

肝シンチグラフィは、^{99m}Tc-コロイド2~4mCi(昭和47年11月以前は¹⁹⁸Au-コロイド100μCi)静注30分以降に、シンチレーションスキャナーまたはシンチレーションカメラを用い、ルーチンに肝前面像、右側面像および後面像(昭和50年9月以前は肝前面像および右側面像のみ)を撮像した。また必要に応じて他方向像を追加した。

肝RIアンギオグラフィは、^{99m}TcO₄-または^{99m}Tc-アルブミン10~15mCi静注後、シンチレーションカメラを用い、10秒以降より5秒間隔(一部2秒間隔)毎の連続イメージを50秒後まで撮像した。

⁷⁵Se-セレンメチオニン肝腫瘍シンチグラフィは、⁷⁵Se-セレンメチオニン150μCi静注30分以降に、シンチレーションスキャナーまたはシンチレーションカメラを用いて撮像した。

AFPおよびCEAラジオイムノアッセイは、いずれも市販キットを用い、各々血清約0.5mlを使用して、AFPは二抗体法、CEAはサンドイッチ法にて測定した。

肝RIアンギオグラフィ、⁷⁵Se-セレンメチオニン肝腫瘍シンチグラフィは、全例RIコロイド肝シンチグラフィ終了後1週間以内に施行し、AFP、CEAラジオイムノアッセイの採血は、RIコロイド肝シンチグラフィ施行直前に行なった。

表2. Number of Nuclear Medicine Examination in Focal Hepatic Diseases

	RI colloid liver scan +			
	AFP	CEA	RI-angio	⁷⁵ Se-selenomethionine
hepatoma	89	59	60	52
cholangioma	3	3	2	0
metastatic cancer	133	120	43	30
malignant lymphoma	3	3	3	3
hemangioma	1	0	1	0
cyst	6	4	6	4
cirrhosis	2	2	2	2
hematoma	1	1	1	0
total	238	192	118	91

II. 超音波検査

昭和52年3月より昭和52年12月に至るまで限局性肝疾患評価の目的で150例に、超音波検査を施行したが、今回対象としたのは、原発性肝癌23例、転移性肝癌31例、肝嚢胞7例、肝膿瘍1例の計62例の限局性肝疾患(表3に内訳の詳細を記した。)と、他臓器に原発巣が存在し、肝シンチグラム上肝内限局性病変の存在が疑われ、その後の検索により肝内限局性病変の存在が否定された12例の計74例である。

使用した超音波装置はリニア式電子走査型装置で、2.4MHz、走査線数114本、コマ数30フレーム/秒、視野は幅85mm×深さ160mmで、微小角セクタを加えて走査線密度を倍加し、さらに方位分解能を向上させるため電子フォーカスを用いている。走査方法は、季肋下部および肋間腔より施行した。

なお対象とした74例全例に、RIコロイド肝シンチグラフィーが、超音波検査施行前日または施行直前に実施されている。

結 果

I. 核医学検査

1. 限局性肝疾患の検出

限局性肝疾患の検出の目的でRIコロイド肝シンチグラフィーが施行されたが、さらに原発性肝癌検出のためのAFP、転移性肝癌検出のためのCEAラジウムノアッセイが、肝シンチグラフィーの補助診断法として行なわれた。

肝シンチグラフィーでは、明瞭な欠損像を呈した場合を肝内限局性病変(以下SOLと略)陽性と判定した。一方、二抗体法による血中AFP値の正常範囲内は20ng/ml以下であるが、原発性肝癌評価の目的としては、200ng/ml以上を原発性肝癌の存在陽性とする久田らの基準⁶⁾を用いた。またサンドイッチ法による血中CEAの正常範囲内は2.5ng/ml以下であるが、遠隔転移を伴った進行癌の可能性が大である5ng/ml⁶⁾⁹⁾以上を、転移性肝癌の存在陽性として評価した。

表3. Number of Ultrasonography in Focal Hepatic Diseases

hepatoma	23 cases
metastatic cancer	31
cyst	7
abscess	1
total	62 cases

1) 肝シンチとAFPによる原発性肝癌の検出

表4に原発性肝癌89例につき、肝シンチグラフィーと血中AFP値により評価した結果を示した。

肝シンチグラム上、肝内SOLの検出が可能であったのは89例中77例の87%であったのに対し、200ng/ml以上のAFP値を呈したのは70例の79%であった。一方、肝シンチグラム上、89例中12例の13%で肝内SOLの検出が不可能であったが、かかる12例中8例が200ng/ml以上のAFP値を示し、今回の原発性肝癌89例中85例の96%が、肝シンチグラフィーとAFPの双方またはいずれか一方の所見により検出可能であった。

また今回の検索中、確定診断がなされた瀰慢性肝疾患970例中26例(急性肝炎3例、亜急性肝炎3例、活動型慢性肝炎4例、肝硬変16例)でも200ng/ml以上のAFP値を示した。しかしながら、かかる瀰慢性肝疾患時の血中AFP上昇と原発性肝癌時のAFP上昇との鑑別の可能性に関し、血中AFPを経時的に繰り返し測定すると、瀰慢性肝疾患で経時的に測定した15例(急性肝炎3例、亜急性肝炎3例、活動型慢性肝炎2例、肝硬変7例)全例では経時的にAFPの下降を示したのに対し、経時的に繰り返し測定した原発性肝癌5例全例(肝シンチグラム上明瞭なSOLを認めなかった例)では、経時的にAFPの増加を示した(図1)。以上、肝シンチグラム上明瞭なSOLを認めず、かつ血中AFPが高値の場合、持続的AFP上昇を示せば原発性肝癌が、一過性上昇を示せば瀰慢性肝疾患の可能性が高いと云えよう。

2) 肝シンチとCEAによる転移性肝癌の検出

表5に転移性肝癌115例(大腸癌肝転移32例、胃癌肝転移60例、肺癌肝転移8例、胆道系癌肝転移15例)につき、肝シンチグラフィーと血中CEA値により検討した結果を示した。

肝シンチグラム上、肝内SOLの検出が可能であったのは115例中81例の70%であったのに対し、5ng/ml以上のCEA値を呈したのは82例の71%であった。

表4. Correlation between AFP and Liver Scan in 89 Patients with Hepatoma

	AFP		
	≥200ng/ml	<200ng/ml	total
Scan +	62	15	77(87%)
defect -	8	4	12(13%)
total	70(79%)	19(21%)	89

一方、肝シンチグラム上 115 例中 34 例の 30% で肝内 SOL の検出が不可能であったが、かかる 34 例中 21 例が 5ng/ml 以上の CEA 値を呈し、今回の転移性肝癌 115 例中 102 例の 89% が、肝シンチグラフィと CEA の双方またはいずれか一方の所見により検出可能であった。

また今回の検索中、消化器癌肝転移陰性 214 例中 35 例で 5ng/ml 以上の CEA 値を呈した。しかしながら、かかる肝転移陰性 35 例中、肝腫大所見または血中アルカリフォスファターゼ値の上昇を呈したのは 5 例の 14% であったのに対し、肝シンチグラム上 SOL 陰性かつ血中 CEA 高値の肝転移 21 例では、17 例の 81% で肝腫大所見または血中アルカリフォスファターゼ値の上昇所見を呈した (表 6)。以上、肝シンチグラム上 SOL 陰性かつ血中 CEA が高値の場合、肝転移有無の評価には、肝腫大所見や血中アルカリフォスファターゼ値上昇の有無が、有力な所見と云える。

2. 限局性肝疾患の質的診断

1) 肝 RI アンギオグラフィ

表 7 に限局性肝疾患 118 例につき、肝 RI アンギオグラフィを実施した結果を示した。RI コロイド肝シンチグラム上の欠損部に一致して、明瞭な RI 集積を認めた場合を hypervascular, RI 集積が認められ

ない場合を not hypervascular と判定した。(図 2 に ^{99m}Tc -コロイド肝シンチグラム上 限局性欠損を呈し、肝 RI アンギオグラフィにて明瞭な RI 集積 (ア部) を認め、hypervascular tumor と診断された原発性肝癌例を示す。)

hypervascular 所見を呈したのは、原発性肝癌 60 例中 45 例の 75%、転移性肝癌 43 例中 9 例の 21%、肝血管腫の 1 例および肝硬変偽腫瘍 2 例中 1 例であった。逆に not hypervascular 所見は、転移性肝癌 43 例中 34 例の 79%、原発性肝癌 60 例中 15 例の 25%、悪性リンパ腫 3 例、肝嚢胞 6 例、肝血腫 1 例および肝硬変偽腫瘍 2 例中 1 例で認められた。肝 RI アンギオグラフィは、血流に富む腫瘍 (原発性肝癌、肝血管腫および転移性肝癌の一部) と、血流に乏しい腫瘍 (転移性肝癌、悪性リンパ腫、肝嚢胞、肝血腫) との鑑別に有効と云える。

2) ^{75}Se -セレンメチオニン肝腫瘍シンチグラフィ

表 8 に限局性肝疾患 91 例につき、 ^{75}Se -セレンメチオニン肝腫瘍シンチグラフィを実施した結果を記した。RI コロイド肝シンチグラム上の欠損部に、 ^{75}Se -セレンメチオニンの集積を認めた場合を、陽性と判定した。(図 3 に ^{99m}Tc -コロイド肝シンチグラム上、欠損を呈し、 ^{75}Se -セレンメチオニンの集積を認

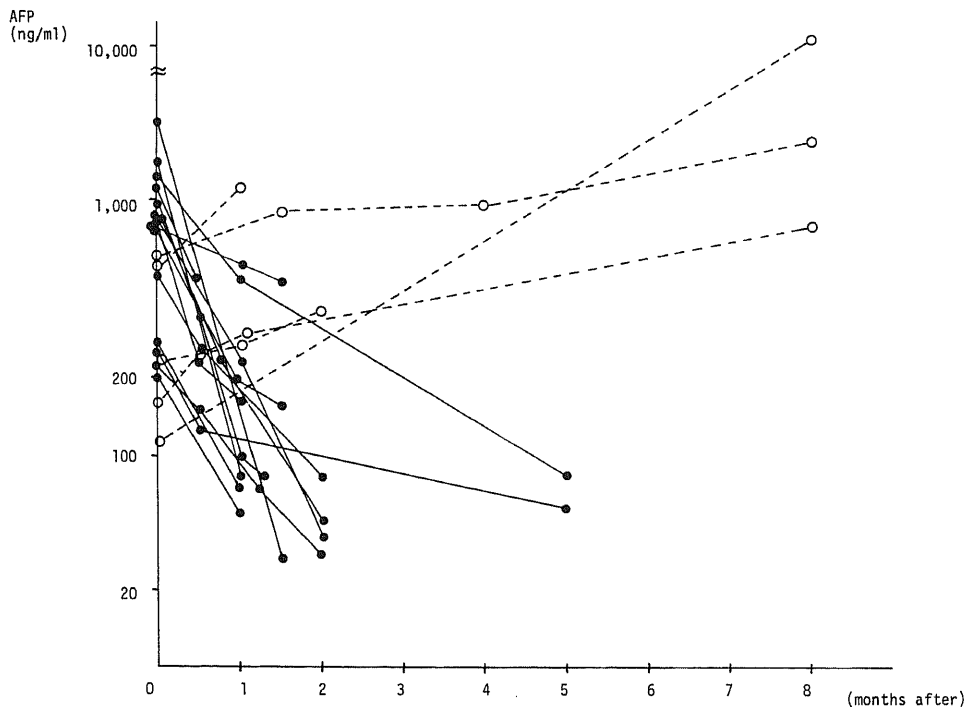


図 1 Evaluation of AFP by Repeated Study (○---○ hepatoma, ●—● diffuse hepatic disease)

表 5. Correlation between CEA and Liver Scan in 115 Patients with Liver Metastases from Digestive Tract Cancer

	CEA		
	≥5ng/ml	<5ng/ml	total
Scan +	61	20	81(70%)
defect -	21	13	34(30%)
total	82(71%)	33(29%)	115

表 6. Evaluation of Liver Metastases by Hepatomegaly and/or Alkaline Phosphatase in Patients with CEA Level of over 5ng/ml and without Liver Scan Defect

	liver metastases	
	+ (21 cases)	- (35 cases)
hepatomegaly and/or increased alkaline phosphatase	8	2
	9	3
total	17(81%)	5(14%)

表 7. Radioisotope Angiography in 118 Patients with Focal Hepatic Diseases

	hypervascular	not hypervascular	total
hepatoma	45(75%)	15(25%)	60
cholangioma	0	2	2
metastatic cancer	9(21%)	34(79%)	43
malignant lymphoma	0	3	3
hemangioma	1	0	1
cyst	0	6	6
cirrhosis	1	1	2
hematoma	0	1	1

表 8. ⁷⁵Se-selenomethionine Tumor Scintigraphy in 91 Patients with Focal Hepatic Diseases

	⁷⁵ Se-selenomethionine		
	+	-	total
hepatoma	33(64%)	19(36%)	52
metastatic cancer	3	27	30
malignant lymphoma	1	2	3
cyst	0	4	4
cirrhosis	1	1	2

めた原発性肝癌例を示す.)

⁷⁵Se-セレンメチオニンの陽性集積は、原発性肝癌 52 例中 34 例の 64%, 転移性肝癌 27 例中 3 例(胃癌, 膵癌, 大腸カルシノイドの肝転移各 1 例), 悪性リンパ腫 3 例中 1 例, 肝硬変偽腫瘍 2 例中 1 例で認められた。以上より, ⁷⁵Se-セレンメチオニンシンチグラム上

陽性所見を呈した場合, 原発性肝癌の可能性が極めて高いと云える。

3) AFP および CEA ラジオイムノアッセイ。

限局性肝疾患 192 例(原発性肝癌 59 例, 細胆管癌 3 例, 転移性肝癌 120 例, 悪性リンパ腫 3 例, 肝囊胞 4 例, 肝硬変偽腫瘍 2 例, 肝血腫 1 例)につき, 血中 AFP 値と CEA 値にて評価した結果を図 4 に記した。転移性肝癌では 120 例中 73 例の 61% が 5ng/ml 以上の CEA 値, 200ng/ml 以下の AFP 値を呈したのに対し, 原発性肝癌では 59 例中 48 例の 81% が逆に 5ng/ml 以下の CEA 値かつ 200ng/ml 以上の AFP 値を呈した。また, 5ng/ml 以上の CEA 値かつ 200ng/ml 以上の AFP 値を呈したのは 14 例であるが, うち 11 例の 79% は転移性肝癌(胃癌の肝転移 7 例, 胆道系癌の肝転移 2 例, 膵癌, 大腸癌の肝転移各 1 例)であり, 残り 3 例は原発性肝癌であった。

一般に, AFP 高値, CEA 低値では原発性肝癌が, CEA 高値では AFP 値の如何に拘らず転移性肝癌の可能性が高いと云える。

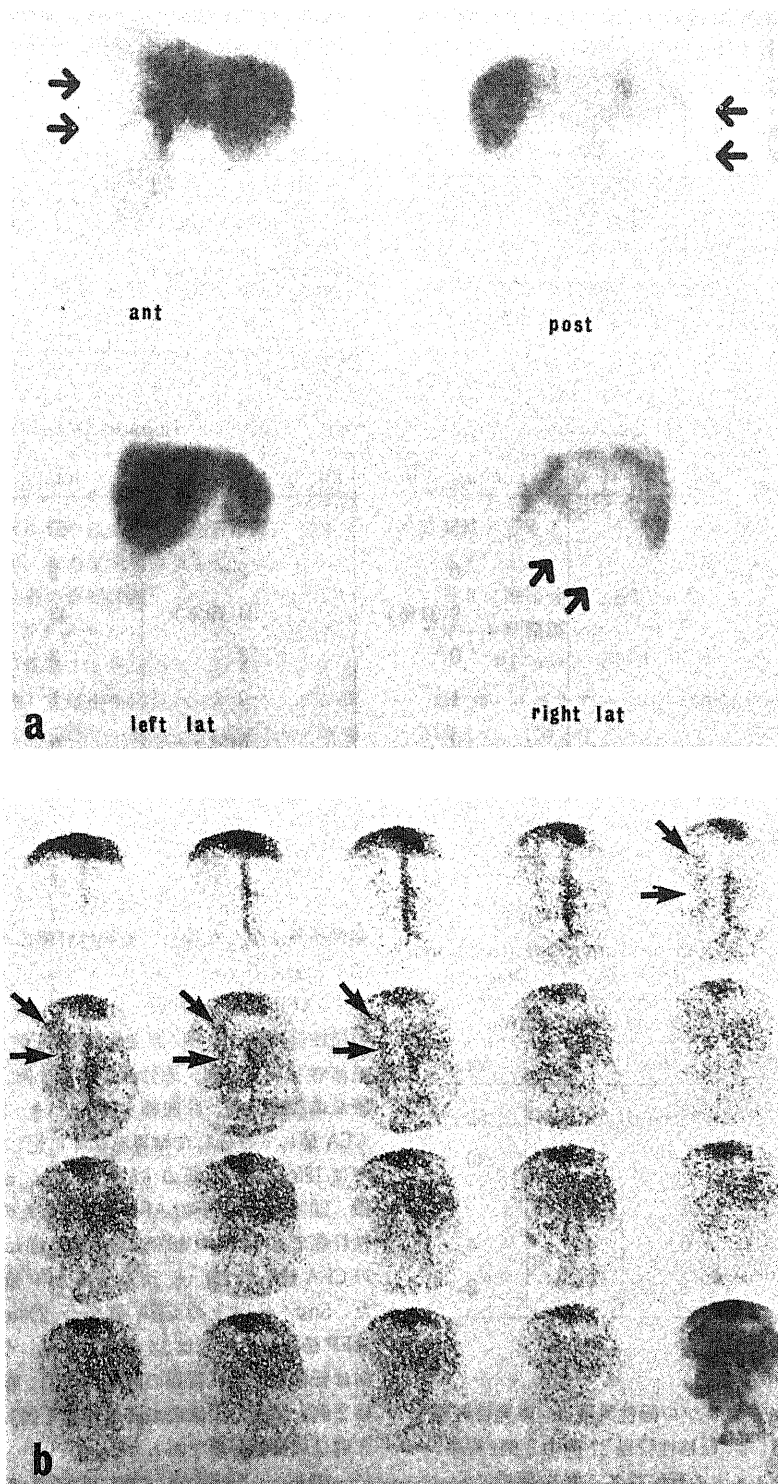


図2 M. K. (59 y. o. female) Hepatoma a) ^{99m}Tc -colloid scan b) ^{99m}Tc -albumin RI angiography (2 second interval)

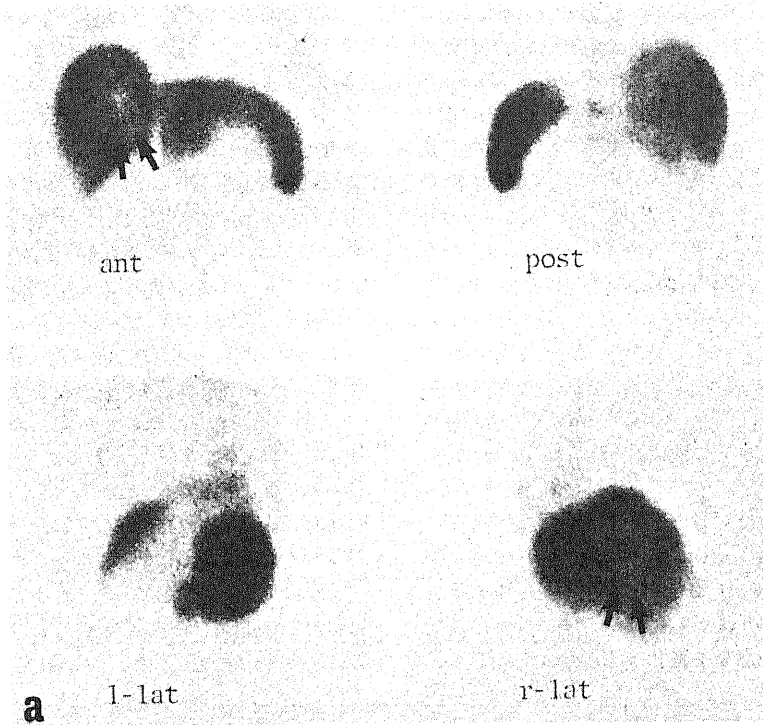
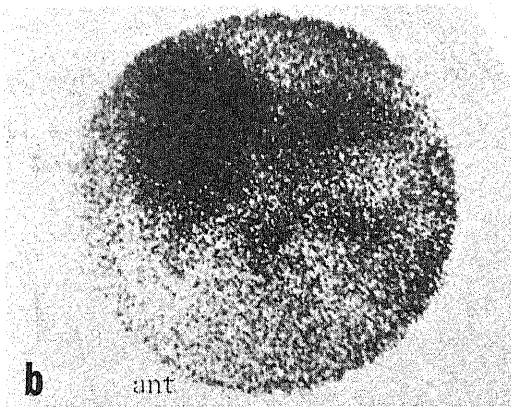


図3 S.O.(73 y. o. male) Hepatoma a) ^{99m}Tc -colloid scan b) ^{75}Se -selenomethionine tumor scan



る検査法の sensitivity (true positive) および specificity (true negative) を示し、対比検討を行った。

原発性肝癌では、AFP、肝 RI アンギオ、 ^{75}Se - セレノメチオニンのうち、sensitivity、specificity 共 AFP が最も良好な結果を示した。肝 RI アンギオは sensitivity に、 ^{75}Se - セレノメチオニンは specificity に関し比較的良好的結果が得られた。しかし、三検査法共、単独では specificity が 90% を超えるものがなく、三検査中二検査が陽性所見を呈した場合初めて、90% を超える specificity が得られた。今回、三検査共実施した原発性肝癌 52 症例では、37 例の 71% (sensitivity) で少なくとも二検査が陽性所見を示し、その場合 specificity は 90% (35/39) であった。

転移性肝癌では、120 例中 83 例の 69% が 5ng/ml

4) 限局性肝疾患の診断における肝 RI アンギオ、 ^{75}Se - セレノメチオニン、AFP および CEA の比較検討

限局性肝疾患の診断における肝 RI アンギオグラフィ、 ^{75}Se - セレノメチオニン肝腫瘍シンチグラフィ、AFP および CEA ラジオイムノアッセイの結果より、肝 RI アンギオ、 ^{75}Se - セレノメチオニン、AFP の各陽性所見は原発性肝癌に対する診断的特異性が、CEA の陽性所見は転移性肝癌に対する診断的特異性が高いことが判明したが、表 9 にかか

以上の血中 CEA 値を示し、その場合の specificity は 90%と、CEA の陽性所見は転移性肝癌に対する診断的特異性の高い結果が得られた。

5) フローチャートによる限局性肝疾患の診断

2. 1)~4)より得られた結果をもとに限局性肝疾患の診断に関するフローチャートを作成し、88例(原発性肝癌 50例, 転移性肝癌 29例, 悪性リンパ腫 3例, 肝嚢胞 4例, 肝硬変偽腫瘍 2例)につき、フローチャートに従って実際に評価した結果を図5に示した。2.1)~4)より得られた如く、肝 RI アンジオ, ^{75}Se -セレンメチオニン, AFP の陽性所見は原発性肝癌を、CEA の陽性所見は転移性肝癌の可能性を示している。しかし、かかる検査法がいずれも陰性の場合、限局性肝疾患の性状評価が不可能と云える。

II. 超音波検査

1. 限局性肝疾患の検出

肝内限局性病変(SOL)の存在が確認された62例を対象に、SOLの検出における超音波検査法の有用性に関し、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -コロイド肝シンチグラフィと対比しながら検討した結果を表10に示した。

超音波検査上 SOL が検出されたのは 62 例中 52 例の 84%であり、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -コロイド肝シンチの 62 例中 55 例の 89%に比し、やや低い結果が得られた。しかし、肝シンチ上明瞭な欠損像が得られなかった 5 例(原発性肝癌, 胃癌肝転移各 1 例の肝門部病変 2 例, 胃癌, 大腸癌肝転移各 1 例の肝左側辺縁部病変 2 例, 肝右側下縁部の直径 2cm の原発性肝癌 1 例)では、超音波上明瞭に SOL の存在を指摘することが可能であった。一方、小さな SOL が肝全体に involvement した転移性肝癌 4 例(胃癌, 肺癌肝転移各 1 例, 大腸癌肝転移 2 例), 右葉上部の大腸癌肝転移 1 例, 左葉部への胃癌肝転移 1 例および肝硬変を合併した原発性肝癌 2 例の計 8 例では、肝シンチグラム上明瞭に SOL の存在を指摘することが可能であったが、超音波上 SOL の存在を指摘することは困難であった。

また、他臓器に原発巣が存在し、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -コロイド肝シンチ上、肝内 SOL か生理的圧痕ないし肝外因子による圧迫変形かの判定が困難であった 12 例全例では、超音波上 SOL の存在を認めず、その後の検索でも SOL の存在は否定された。(かかる例は、胆嚢床 4 例、

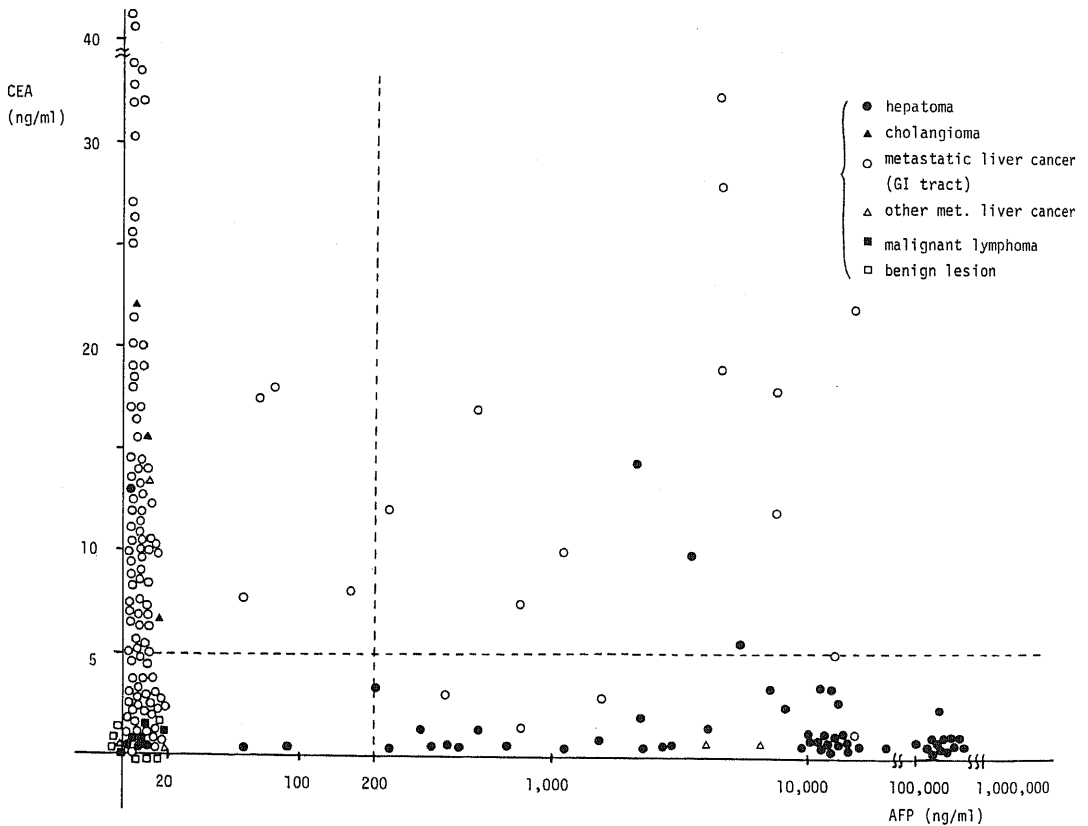


図4 Evaluation of Focal Hepatic Disease by Both AFP and CEA

表9. Evaluation of RI-angiography, ⁷⁵Se-selenomethionine, AFP and CEA in the Characterization of Focal Hepatic Diseases1. hepatoma by RI-angio, ⁷⁵Se-selenomethionine and AFP

	sensitivity (true positive)	specificity (true negative)
RI-angio: hypervascular	45/60 (75%)	47/58 (81%)
⁷⁵ Se-selenomethionine (+)	33/52 (64%)	34/39 (87%)
AFP ≥ 200ng/ml	70/89 (79%)	117/133(88%)
AFP ≥ 200ng/ml + RI-angio: hypervascular	37/60 (62%)	54/56 (96%)
AFP ≥ 200ng/ml + ⁷⁵ Se-selenomethionine (+)	24/52 (46%)	38/39 (97%)
RI-angio: hypervascular + ⁷⁵ Se-selenomethionine (+)	28/52 (54%)	35/39 (90%)
AFP ≥ 200ng/ml + RI-angio: hypervascular + ⁷⁵ Se-selenomethionine (+)	22/52 (42%)	38/39 (97%)
RI-angio, ⁷⁵ Se-selene, AFP two studies (+)	37/52 (71%)	35/39 (90%)

2. metastatic cancer by CEA

	sensitivity (true positive)	specificity (true negative)
CEA ≥ 5ng/ml	83/120(69%)	65/72 (90%)

表10. Correlation between ^{99m}Tc-colloid Scan and Ultrasound in 62 Patients with Focal Hepatic Diseases

	^{99m} Tc-colloid Scan		
	+	-	total
Ultrasound +	47	5	52(84%)
-	8	2	10(16%)
total	55(89%)	7(11%)	62

表11. Ultrasonic Findings in 52 Patients with Focal Hepatic Diseases

	solid	mixed	cystic	total
hepatoma	18	2	0	20
metastatic cancer	22	1	1	24
cyst	0	0	7	7
abscess	0	0	1	1
total	40	3	9	52

肝内胆管拡張による肝門部欠損4例、肝左側辺縁変形2例、肋骨圧痕1例、胸骨陥凹による肝正中変形1例の計12例である.)

以上、限局性肝疾患の検出に関し、超音波検査と核医学検査とを対比した場合、false negative rateが低い核医学検査に対し、false positive rateが低いのが超音波検査の特徴と云える。

2. 限局性肝疾患の質的診断

超音波上の SOL の所見を solid, cystic および mixed (solid と cystic の中間型) に分類した場合の、限局性肝疾患 52 例における結果を表 11 に示し

た。cystic 所見を呈したのは、肝嚢胞7例、肝膿瘍1例、褐色細胞腫肝転移1例の計9例であるが、肝嚢胞では壁が整な所見を示したのに対し、肝膿瘍、褐色細胞腫肝転移では壁が不整な所見を示した。(図6にcystic 所見を呈した肝嚢胞例を示す。)一方、原発性肝癌20例全例、転移性肝癌24例中23例では、solid または mixed 所見を呈した。

solid または mixed 所見を呈した原発性肝癌および転移性肝癌間の鑑別の可能性に対し、正常肝組織と病変部のエコー所見の大小に関し more echogenic と less echogenic に分類して検討した結果を表 12

に示したが、両疾患間には明らかなパターン上の差異が得られなかった。(図7, 図8に more echogenic, less echogenic 所見を呈した solid 病変例を示す.)

限局性肝疾患の質的診断に関しては、病変部の性状を cystic か solid かに明瞭に判別しうる超音波検査は、肝嚢胞の診断に極めて適していると云える。しかしながら、solid 所見を示す病変間の鑑別は一般に不可能と云える。

考 按

I. 限局性肝疾患の検出

RI コロイド肝シンチグラフィは、被検者への非侵襲性および検査自体の簡便性の故に、限局性肝疾患に

おけるスクリーニング検査として施行されてきた。しかし、RI コロイド肝シンチグラフィによる肝内限局性病変 (SOL) 検出成績は、65 ~ 85 % に留まる^{10)~12)}と報告されている。今回の原発性肝癌 87 %、転移性肝癌 71 % は、ほぼ従来の報告に一致するものと思われる。かかる検出成績は、既存の有するシンチグラフィ装置の限界より生ずるものと考えられている。最近、新しいシンチカメラの開発により、次第により小さな SOL の検出が可能となりつつあるが、一般には肝組織の菲薄な左葉で直径 1.5 ~ 2cm、厚い右葉の深部では直径 4cm が検出能の限界¹³⁾とされている。

原発性肝癌の検出を目的として、RI コロイド肝シンチグラフィに AFP ラジオイムノアッセイを併用

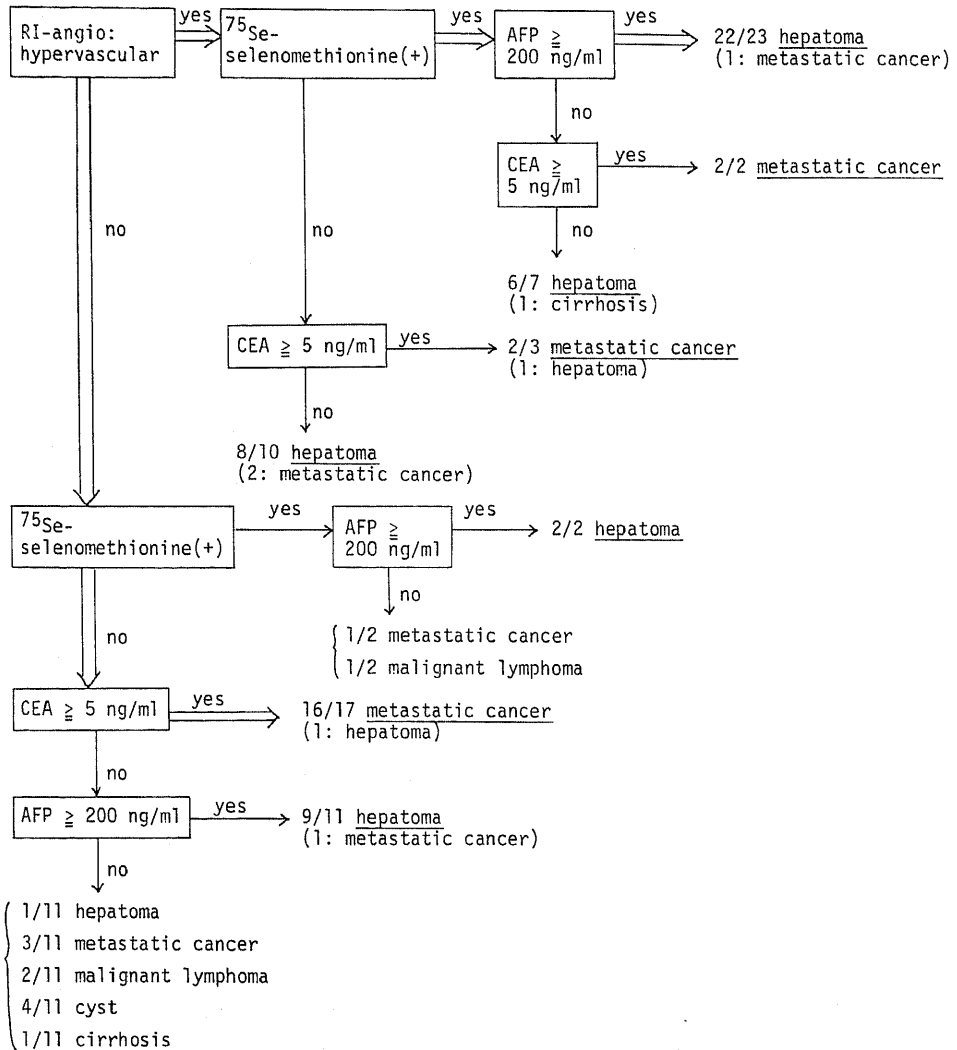


図5 Evaluation of 88 patients with focal hepatic disease by flow chart method

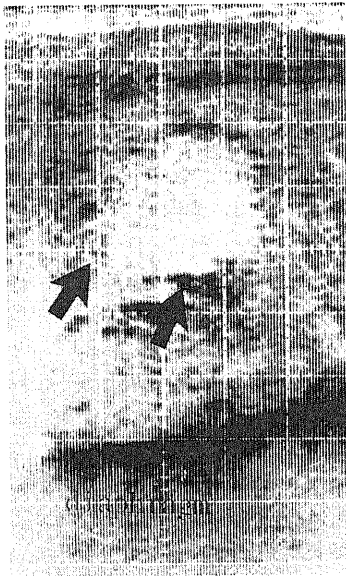


図6 H. S. (72 y. o. female) Liver Cyst (Cystic Lesion)



図7 K. M. (64 y. o. female) Liver Metastases from Gastric Cancer (Multiple More Echogenic Solid Lesions)

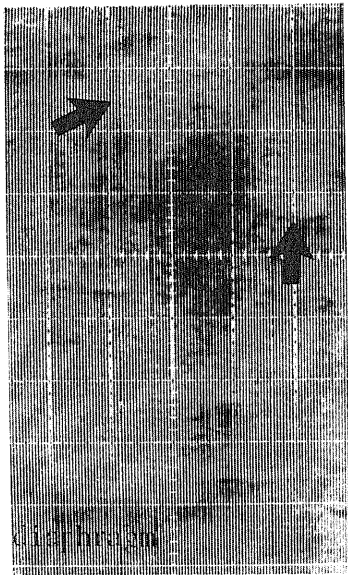


図8 T. K. (47 y. o. female) Liver Metastases from Pancreas Cancer (Multiple Less Echogenic Solid Lesions)

は AFP が高値を呈し原発性肝癌の存在が疑われた。高島ら¹⁴⁾は、肝シンチグラム上検出不能であり、AFP が高値を呈した症例に、積極的に拡大撮影を併用した選択的血管造影を施行し、直径 2 ~ 4cm の微小肝癌を検出している。また奥田ら¹⁵⁾は、比較的小さな原発性肝癌 5 例を報告し、うち 2 例で血中 AFP 値の推移により、原発性肝癌の早期検出と外科的切除が可能であったと述べている。かかることより、原発性肝癌の検出を目的として、ルーチンに肝シンチグラフィに AFP ラジオイムノアッセイを併用する方法は、必要欠くべからざるものと云えよう。

AFP 所見単独により原発性肝癌の存在の有無を評価する場合、慢性肝疾患時に稀に認められる AFP 上昇の可能性を考慮する必要がある。しかし、慢性肝疾患時の AFP 上昇は通常一過性である^{16)~18)}ことが指摘されており、持続性上昇を示す原発性肝癌とは、血中 AFP 値を経時的に観察することより鑑別可能と思われる。今回の結果でも、経時的に測定した 20 例中、一過性の上昇を呈した 15 例全例は慢性肝疾患であり、逆に持続性上昇を呈した 5 例全例は原発性肝癌であった。

肝シンチグラフィに併用して、肝転移の検出に CEA ラジオイムノアッセイを行なう方法は、McCartney ら⁷⁾により初めて報告され、Pompe ら¹⁹⁾、著者ら⁸⁾により同様の有用性が指摘された。CEA

する方法は、久田ら⁹⁾により報告されたが、diffuse infiltrating や直径 3 ~ 4cm 以下の病変が検出可能であることを指摘している。今回、原発性肝癌 89 例中 12 例が肝シンチにて検出不能であったが、うち 8 例で

は、特に遠隔転移を伴う進行癌で高値を呈す⁹⁾²⁰⁾²¹⁾ことから、肝転移の評価法として活用することが可能である。今回、消化器癌肝転移 115 例中 34 例で肝シンチグラム上 SOL が検出不能であったが、うち 21 例で 5ng/ml 以上の CEA 値を示し肝転移の存在が疑われた。(サンドイッチ法では、5ng/ml 以上の CEA 値を示す場合、遠隔転移を伴う進行癌の可能性が高い⁹⁾と指摘されている。)

肝シンチグラム上 SOL 陰性で、血中 CEA 値のみにより肝転移の有無を評価する場合、当然 false positive の問題が生じてくる。今回、肝転移陰性 214 例中 35 例でも 5ng/ml 以上の CEA 値を示した。しかしながら、肝転移陽性例では、21 例中 17 例で肝腫大所見または血中アルカリフォスファターゼ値の上昇を認めたのに対し、肝転移陰性例でかかる所見を認めたのは 5 例のみであった。CEA が高値の場合、肝腫大所見またはアルカリフォスファターゼ値の異常を呈せば、肝転移の可能性が極めて高いと云えよう。

限局性肝疾患検出における超音波検査は、従来の B モードによるイメージでは、^{99m}Tc-コロイド肝シンチグラフィに劣ることが指摘されてきた²²⁾²³⁾。しかし、近年グレイスケール表示や高速自動走査型など技術の著しい進歩に伴い、診断能力の向上が可能となってきた。Taylor ら²⁴⁾²⁵⁾によれば、直径 1cm 以下の病変でも検出可能であったと報告されている。一般には、充実性病変では直径 2~3cm、嚢胞性病変では直径 1cm が検出の限界であると指摘されている^{26)~28)}。今回、肝内 SOL 検出能に関し、^{99m}Tc-コロイド肝シンチグラフィと、高速自動走査法による超音波検査

とを対比した場合、高速自動走査法の SOL 検出率は 84% と、^{99m}Tc-コロイド肝シンチの検出率 89% に比しやや劣る結果が得られた。接触複合走査法 (グレイスケール表示) によるイメージとの対比でも、^{99m}Tc-コロイド肝シンチグラフィは、SOL 検出に関し、今回の結果同様、false negative rate が低いことが指摘されている²⁹⁾³⁰⁾。

超音波検査が核医学検査に優る点は、SOL 検出における false positive rate が低いことにある^{29)~32)}。RI イメージ上、肝門部や胆嚢床、肝左側縁はしばしば SOL の存在が評価困難な部位であることは今回の結果でも認められたが、超音波上では明確に SOL の存在の有無を判定することが可能であった。

今回の検索結果より、限局性肝疾患の検出には、false negative rate が超音波検査に比し低い RI コロイド肝シンチグラフィにより、スクリーニングすることが妥当と思われる。その際、AFP および CEA 測定は微小病変検出のためには不可欠である。また超音波検査は、RI シンチ上 SOL の存在が疑わしい場合の補助手段として有効と言えよう。

II. 限局性肝疾患の質的診断

RI コロイド肝シンチグラム上の限局性欠損像を来たす疾患は多種多様であり、肝シンチグラフィ単独では病変部の性状を決定づけることは一般に困難である¹⁾¹³⁾³⁾。

⁷⁵Se-セレメチオニンが原発性肝癌に集積することは、1969 年 Kaplan ら²⁾により初めて報告された。⁷⁵Se-セレノメチオニンは、ルーチンに隣、副甲状腺のシンチグラフィの他、悪性リンパ腫、胸腺腫、

表12. Ultrasonic Findings in 43 Patients with Solid Focal Hepatic Diseases

	SOL:		
	more echogenic	less echogenic	total
hepatoma	12 (60%)	8	20
metastatic cancer	16 (70%)	7	23
from gastric ca.	4	2	6
choledocal ca.	1	0	1
pancreas ca.	0	2	2
colorectal ca.	7	1	8
lung ca.	2	0	2
uterus ca.	0	1	1
unknown	2	1	3

甲状腺腫瘍、インシュリノーマ、肝腫瘍の評価法として用いられる³⁴⁾。肝腫瘍に関しては、原発性肝癌に対する診断的特異性が高く、細胆管癌、多くの転移性肝癌では陰性所見を示し、原発性肝癌以外では悪性黒色腫、カルシノイド症候群の肝転移など極く一部に陽性集積を示すにすぎないと指摘されている^{35)~37)}。今回の結果でも、原発性肝癌 52 例中 33 例 (64%) で陽性集積を示した他は、大腸カルシノイド、胃癌、膵癌の肝転移各 1 例、悪性リンパ腫、肝硬変偽腫瘍の 1 例の計 5 例に陽性集積を認めたとすぎない。⁷⁵Se-セレンメチオニンが RI コロイド肝シンチ欠損部位へ集積を示せば、原発性肝癌の可能性が極めて高いと云えよう。

^{99m}Tc や ^{113m}In の短半減期核種とシンチカメラを用いた肝 RI アンギオグラフィーは、利波ら³⁾を始めとして、諸家³⁸⁾³⁹⁾により、肝腫瘍部の性状を血流に富む病変 (原発性肝癌、肝血管腫、転移性肝癌の一部) と、血流に乏しい病変 (肝嚢腫、肝硬変偽腫瘍、転移性肝癌の多く) とに鑑別できることが指摘されている。肝血液プールのシンチグラフィーも同様、血流状態の評価が可能である⁴⁰⁾が、肝 RI アンギオグラフィーと異なり経時的評価が不可能である。今回、原発性肝癌 60 例中 45 例 (75%) で hypervascular 所見を呈したが、転移性肝癌でも 43 例中 9 例 (21%) でかかる所見を呈し、⁷⁵Se-セレンメチオニンシンチと比較した場合、原発性肝癌に対する検出率 (sensitivity) は高いが、診断的特異性 (specificity) が低いのが欠点と云えよう。

限局性肝疾患を AFP、CEA 両物質により評価する方法は、石川ら⁴¹⁾により初めて報告され、原発性肝癌では AFP 高値、CEA 低値、転移性肝癌では逆に AFP 低値、CEA 高値を示すことが指摘された⁸⁾⁹⁾。今回、原発性肝癌で AFP 高値、CEA 低値を示したのは 59 例中 48 例の 81% であり、転移性肝癌で AFP 低値、CEA 高値を示したのは 120 例中 73 例の 61% であった。さらに、AFP、CEA 共高値を示した疾患 14 例中 11 例は転移性肝癌であり、CEA 測定は AFP 高値を呈す転移性肝癌の評価にも有効であることがわかる。

今回、AFP、肝 RI アンギオ、⁷⁵Se-セレンメチオニン検査は原発性肝癌に、CEA は転移性肝癌の評価に有効であることが判明した。原発性肝癌では、AFP、肝 RI アンギオ、⁷⁵Se-セレンメチオニンのうち、AFP が sensitivity、specificity 共最も良好な結果を示した。また RI アンギオは原発性肝癌に対する sensitivity の点で、⁷⁵Se-セレンメチオニンは原発性肝癌に対する specificity の点で、共に良好な結果が得られた。しかし、かかる三検査共 specificity が

90% を超えたものではなく、三検査中二検査が共に陽性所見を呈した場合、初めて specificity が 90% を超える結果が得られた。今回、原発性肝癌 52 例中少なくとも二検査が陽性所見を呈したのは、37 例の 71% であった。

限局性肝疾患の診断法としての超音波検査は、病変部を solid または cystic に評価しうることから、肝嚢胞の診断に極めて有効なことがわかる²⁹⁾³¹⁾⁴²⁾。solid 病変間の鑑別については、正常肝組織と病変部のエコー強度を比較した場合、転移性肝癌では more echogenic を、原発性肝癌では less echogenic か同程度の所見を示すことが多いと指摘されている^{43)~45)}。しかし、今回、両疾患間には明白なパターン上の相違が認められず、かかる場合核医学質的診断法による評価が妥当と思われる。

結 語

今回、限局性肝疾患の検出ならびに質的診断に関し、各種核医学検査間および核医学超音波検査間の対比較検討を試み、以下の如き結論に達した。

1. 限局性肝疾患のスクリーニングは、超音波に比し false negative rate が比較的低いこと、および肝全体像が把握されることから、RI コロイド (^{99m}Tc-コロイド) 肝シンチグラフィーにより行なう。RI コロイド肝シンチグラム上 SOL の存在が疑われる場合は、false positive rate が低い超音波検査法にて SOL 存在の有無を確認する。さらに、RI コロイド肝シンチグラフィーにて検出不可能な微小病変の検出を目的として、AFP、CEA ラジオイムノアッセイをルーチンに施行する。

2. 限局性肝疾患の質的診断は、先ず病変部の性状が cystic か solid かの評価が可能な超音波検査を施行する。超音波上 cystic と判定された場合は、肝嚢胞の可能性大であるが、solid と判定された場合は、さらに肝 RI アンギオグラフィー、⁷⁵Se-セレンメチオニンシンチグラフィー、AFP、CEA ラジオイムノアッセイにて質的診断を推し進める。肝 RI アンギオ、⁷⁵Se-セレンメチオニン、AFP は原発性肝癌の性状評価に、CEA は転移性肝癌の性状評価に有効な検査法であるが、特に肝 RI アンギオ、⁷⁵Se-セレンメチオニン、AFP の三検査のうち二検査が陽性所見を呈した場合は、原発性肝癌に対する診断的特異性が極めて高くなる。

以上の今回の結論をもとに、限局性肝疾患に対する核医学超音波複合診断のフローチャート方式による進め方を作成し、図 9 に記した。

本法は未だ解決すべき問題をいくつか残しており、特にもう一つの非侵襲的画像診断法である computed tomography の検討も当然必要と思われるが、核医学、超音波の非侵襲的診断法のみでも、各々の特質を活かすことにより、従来の侵襲的診断法に優るとも劣らない威力を発揮しようというのが、今回の著者の最も主張したかった点である。

稿を終るに臨み終始御懇篤な御指導、御校閲を賜りました恩師久田教授に衷心より謝意を表すると共に、御助言、御助力下さいました利波助教授、森講師を始めとする教員各位に深く感謝いたします。また、本研究の御協力を賜りました服部信教授をはじめとする本学第1内科学教室、宮崎教授をはじめとする本学第2外科学教室ならびに高島教授をはじめとする放射線医学教室御一同に心から感謝いたします。なお、本研究の一部は、第15回、第16回、第17回日本核医学会総会ならびに第32回日本超音波医学会にて発表した。

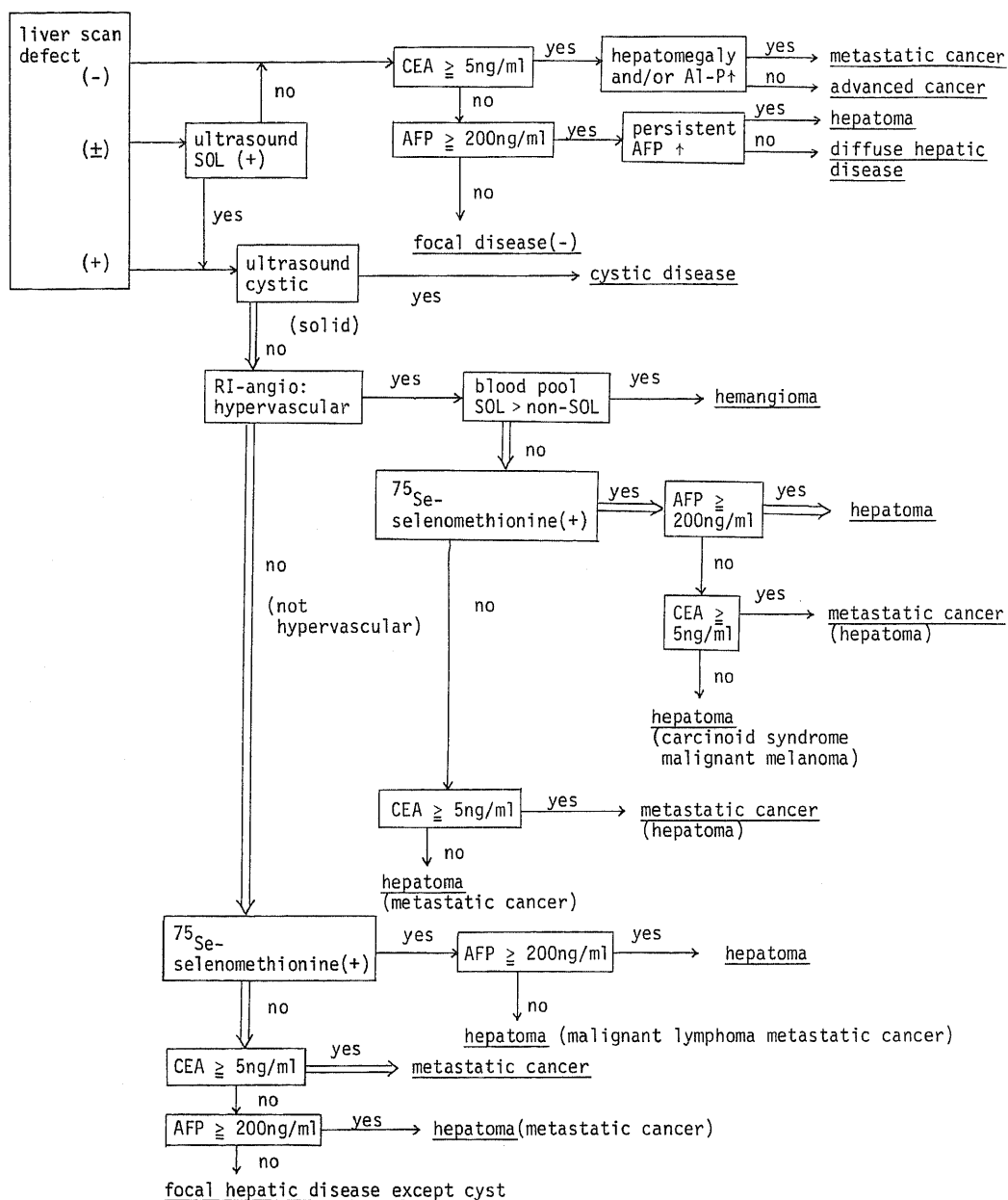


図9 Flow chart evaluation of focal hepatic disease by combined nuclear medicine and ultrasound examinations

最後に、本研究の一部は昭和51年度文部省科学研究費補助金(一般研究(A))課題番号144054によったものであることを附記し謝意を表する。

文 献

- 1) Stirret, L. A., Yuhl, E. T. & Libby, R. L. : *Radiology*, 930 (1953).
- 2) Kaplan, E., Domingo, M. B., Ben-Porath, B. & Sakamoto, A. : *J. Nucl. Med.*, 10, 348 (1969).
- 3) 利波紀久・久田欣一・三嶋 勉・鈴木 豊 : *臨床放射線*, 15, 118 (1970).
- 4) Abelev, G. I., Pervosa, S. & Khramkova, N. : *Transplantation*, 1, 174 (1963).
- 5) Gold, P. & Freedman, S. O. : *J. Exp. Med.*, 15, 514 (1965).
- 6) 久田欣一・利波紀久・油野民雄・河村洋一 : *日本医事新報*, No 2527, 27 (1972).
- 7) McCartney, W. M., Hoffer, P. B. & Lawrence, E. : *J. Nucl. Med.*, 15, 514 (1974).
- 8) 油野民雄・利波紀久・久田欣一 : *Radioisotopes*, 25, 277 (1976).
- 9) 平井秀松 : *日本臨床*, 34, 1486 (1976).
- 10) Holder, L. E. & Saenger, E. L. : *Semin. Roentgenol.*, 10, 215 (1975).
- 11) McCready, V. R. : *Semin. Nucl. Med.*, 2, 108 (1972).
- 12) McAfee, J. G., Ause, R. G. & Wagner, H. N. Jr. : *Arch. Intern. Med.*, 116, 95 (1965).
- 13) 久田欣一 : シンチグラフィの基礎と臨床, p161, 東京, 金原出版 (1970).
- 14) 高島 力・新正 浩・山本 達・松井 修・浅野定弘・油野民雄 : *日本医学放射線学会雑誌*, 35, 7 (1975).
- 15) Okuda, K., Kotoda, K., Obata, H., Hayashi, N., Hisamitsu, T., Tamiya, M., Kubo, Y., Yakushiji, F., Nagata, E., Jinnouchi, S. & Shimokawa, Y. : *Gastroenterology*, 69, 226 (1975).
- 16) Kew, M. C., Purves, L. R. & Bersohn, I. : *Gut*, 14, 939 (1973).
- 17) Karvountzis, G. G. & Redeker, A. G. : *Ann. Intern. Med.*, 80, 156 (1974).
- 18) Rouslahti, E., Salaspuro, M., Pihko, H., Anderson, L. & Seppälä, M. : *Brit. Med. J.*, 2, 527 (1974).
- 19) Pompe, W. B., Cox, P. H., Donker, T. & Wassif, S. B. : *Eur. J. Nucl. Med.*, 1, 141 (1976).
- 20) Go, V. L. W. : *Cancer*, 37, 562 (1976).
- 21) Munro-Neville, A. and Lawrence, D. J. R. : *Int. J. Cancer*, 14, 1 (1974).
- 22) McCarthy, C. F., Davies, E. R., Wells, P. N. T., Ross, F. G. N., Follet, D. H., Muir, K. N. & Read, A. E. : *Brit. J. Rad.*, 43, 101 (1970).
- 23) Leyton, B., Halpern, S., Leopold, G. & Hagen, S. : *J. Nucl. Med.*, 14, 27 (1973).
- 24) Taylor, K. J. W., Carpenter, D. A. & McCready, V. R. : *J. Clin. Ultrasound*, 1, 284 (1973).
- 25) Taylor, K. J. W., Carpenter, D. A. & McCready, V. R. : *Radiology*, 119, 415 (1976).
- 26) 幕内雅敏・神谷喜八郎・和田達雄・室井龍夫 : *映像情報*, 8, 34 (1977).
- 27) Green, B., Bree, R. L., Goldstein, H. M. & Stanley, C. : *Radiology*, 124, 203 (1977).
- 28) Goldberg, B. B., Capitano, M. A. & Kirkpatrick, J. A. : *Am. J. Roentgenol.*, 116, 677 (1972).
- 29) Bryan, P. J., Dinn, W. M., Grossman, Z. D., Wistow, B. W., McAfee, J. G. & Kieffer, S. A. : *Radiology*, 124, 387 (1977).
- 30) Zatz, L. M., Gouldin, J. A. & Hanley, G. A. : *J. Clin. Ultrasound*, 5, 178 (1977).
- 31) Garret, W. J., Kossof, G., Uren, R. F. & Carpenter, D. A. : *Radiology*, 119, 415 (1976).
- 32) Lomonaco, A., Kline, P., Halpern, S. & Leopold, G. : *Semin. Nucl. Med.*, 5, 307 (1975).
- 33) 油野民雄・久田欣一・利波紀久・森 厚文・瀬戸 光・毛塚満男・鈴木 豊 : *日本医事新報*, No 2566, 8 (1973).
- 34) Stolzenberg, J. : *J. Nucl. Med.*, 15, 365 (1972).
- 35) Eddleston, A. L. W. F., Rake, M. O., Ragaltos, A. P., Osborn, S. B. & Williams, R. : *Gut*, 12, 245 (1971).
- 36) Kaplan, E. & Domingo, M. : *Semin. Nucl. Med.*, 2, 139 (1972).
- 37) 日下部きよ子 : *日本医学放射線学会雑誌*, 33, 523 (1973).
- 38) Freeman, L. M., & Mandel, C. H. : *Semin. Nucl. Med.*, 2, 133 (1972).
- 39) Waxman, A. D., Apau, R. & Siemsen, J. K. : *J. Nucl. Med.*, 13, 522 (1972).

- 40) Lubin, E. & Lewitus, Z. : *Semin. Nucl. Med.*, 2, 128 (1972).
- 41) 石川演美・吉井正雄・坂本 力・藪本栄三・小野山靖人・鳥塚莞爾・森田陸司・藤田 透・中島言子・浜本 研・森 徹 : *核医学*, 12, 605 (1975).
- 42) Hébert, G. & Gélinas, C. : *Am. J. Roentgenol.*, 125, 51 (1975).
- 43) Barnett, E. & Morley, P. : *Abdominal Echography, Radiology in Clinical Diagnosis*, p25, Great Britain, Butterworth (1974).
- 44) Holm, H. H., Kristensen, J. K., Petersen, J. F., Rasmussen, S. N. & Hancke, S. : *Abdominal Ultrasound*, p69, Baltimore, University Park Press (1976).
- 45) 竹原靖明 : *映像情報*, 5, 29 (1977).

A b s t r a c t

Nuclear medicine examinations (radiocolloid liver scan, AFP and CEA radioimmunoassays, radioisotope angiography and ⁷⁵Se-selenomethionine scan) and ultrasound examination were compared for characterization as well as detection of focal hepatic lesions. The obtained results were as follows :

1. Detection of focal hepatic lesions :

a) Radiocolloid scan was slightly more sensitive than ultrasound, 89% versus 84%, respectively. However, ultrasound could depict the existence of lesions which were suspicious or equivocal on radiocolloid scan alone.

b) Both AFP (alpha-fetoprotein) and CEA (carcinoembryonic antigen) radioimmunoassays were helpful as an adjunct to liver scan. In patients with a AFP level of over 200ng/ml, the presence of hepatoma was suspected, although no focal lesions were found on scan. In such hepatoma patients, a persistent AFP elevation was found by repeated studies. In CEA study, a level of over 5ng/ml was fixed as being of significance where the possibility of liver metastases existed. Even if no focal lesions were found on scan, CEA level combined with simple hepatomegaly and/or abnormal alkaline phosphatase level showed a high specificity to liver metastases.

2. Characterization of focal lesions:

a) Ultrasound was very decisive for the diagnosis of cyst, because the characterization of focal lesions as cystic or solid lesions was easily done.

b) Nuclear medicine examinations were useful for the characterization of solid lesions. Radioisotope angiography, ⁷⁵Se-selenomethionine and AFP studies were specific to hepatoma, and the specificity to hepatoma exceeded 90% if two of these studies showed positive results. In metastatic cancer, a CEA study was specific. From the obtained results, a systematic combined diagnostic method of nuclear medicine and ultrasound was devised in the evaluation of focal hepatic diseases.