<特 集>

4. 早期肝細胞癌の治療の開始時期について

熊田 卓* 豊田 秀徳 多田 俊史

索引用語： 早期肝細胞癌 乏血性肝細胞性結節 Gd-EOB-DTPA造影MRI
lead time bias 倍加時間

はじめに

小さな肝細胞癌(hepatocellular carcinoma : HCC)の発見は近年の画像診断の進歩により、(超)高危険群を定期的に腫瘍マーカーおよび画像診断でフォローアップしていけば比較的容易となってきた。それに伴い、多血化に至ってはいない乏血性肝細胞性結節(multifocal detector computed tomography [MDCT] または dynamic magnetic resonance imaging [MRI] の動脈相で周囲の肝実質に比べて低吸収域 [低信号] ないし等吸収域 [等信号] を示す結節)¹⁾も検出されるようになってきた。特に2008年2月から gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid (Gd-EOB-DTPA) 造影MRIが行えるようになったことのインパクトは大きく^{2,3)}, HCC 診断における基本的な概念を急速に変えつつあることは本企画の画像診断の部分にすでに詳述されている。すなわち他の画像診断では認識できない乏血性肝細胞性結節が多数発見されるようになったわけである。このような乏血性肝細胞性結節には軽度異型結節、高度異型結節、早期HCC⁴⁾などが含まれるが、結節に対して針生検もしくは切除を行うとかなりの頻度で早期HCCであるとも報告されている⁵⁾。

一方、このようにして発見された結節の治療要求度が高いかは別問題である。HCCが発生する背景肝の多くにはウイルス肝炎など慢性肝疾患が存在する。従って、HCCを治療することは少なからず背景肝に負担を与えることになり、術後急速な肝機能の悪化を経験することも稀ではない。すなわちHCCを治療する医師は常に早期発見・早期治療が必ずしも患者の生命予後を改善するとは限らないというジレンマを有している。このためわれわれは、腫瘍の進行程度と基礎の肝病変

の程度を常に念頭に置きながら、治療開始時期、治療法を慎重に選択する必要がある。

本企画での筆者の分担は早期HCCの治療適応である。Lead time bias から見た治療開始時期の考え方、画像所見から見た治療開始時期の考え方を文献的考察および自験例でのデータを交えながら解説する。あくまで筆者の私見を交えた現時点での考え方であり、今後の変遷について読者は十分に注意を払って頂きたい。

1. Lead time bias から見た HCC 治療開始時期

Lead time bias とはサーベイランスで発見された癌と症状発現で発見された癌との生存率を比較する場合に問題となる偏り(bias)である。定期検診で発見された癌の癌発生から死亡までの期間が症状発現で発見された癌と差がない場合でもサーベイランスで早く発見された分だけ見かけ上は長く生存することになり^{6,7)}, あたかも長期間生存したかの様に感じてしまう偏りである。本当に定期的なサーベイランスが予後改善効果をもたらすかについてはサーベイランス群と非サーベイランス群に分けたRCT(randomized controlled trial)が必要となる。RCTがなされた報告はB型肝炎で1報見られ、lead timeは0.45年とされ、サーベイランス群(半年に1度の α -fetoprotein [AFP]の測定と超音波検査[US]を施行)はコントロール群に比し有意に肝切除を受けた率が高く(46.5% vs 7.8%), 長期間生存していた($p < 0.01$)⁸⁾。加えてprospective study およびretrospective studyでサーベイランスを受けていた群と受けていなかった群で明らかに予後に差があったとの報告も認められる⁹⁻¹¹⁾。一方、lead time biasを補正したretrospective studyも行われており、定期的なサーベイランスが予後改善をもたらす可能性が示されている¹²⁾。

われわれは、定期的なサーベイランスで発見されたHCCのうち、以前の画像検査(US)で肝細胞性結節として捉えられていたがその時点ではHCCと確信(診断)

Table 1 Patient characteristics

	DT group (n = 73)	3 cm group (n = 51)	4 cm group (n = 46)	5 cm group (n = 37)
Age (years)	67 (43-80)	69 (50-84)	68 (36-84)	67 (48-80)
Sex (male/female)	47/26	34/17	37/9	29/8
Etiology (B/B+C/C/NBNC)	8/0/62/3	4/1/40/6	4/0/35/7	2/1/27/7
Child-Pugh Classification (A/B)	52/21	41/10	38/8	27/10
AFP (ng/mL)	19.0 (0.8-765)	16.1 (0.8-3110)	17.1 (2.0-9910)	19.0 (0.8-24950)
AFP-L3 (%)	0.5 (0-29.7)	0.5 (0-70.7)	0 (0-60.6)	0.5 (0-90.7)
DCP (mAU/mL)	23 (10-4255)	62 (10-6227)	91 (10-8000)	62 (14-14175)
Tumor differentiation (well/moderate/poor)	19/22/4*	3/26/0	1/21/7	3/17/2
Therapy (HR/PT/TACE)	27/36/10	27/13/11*	29/7/10*	22/4/11*
Observation period (years)	4.7 (0.8-18.7)*	2.8 (0.7-14.2)	1.9 (0.5-15.4)	3.0 (0.5-11.1)
Outcome (survive/death)	34/39	14/37	23/23	25/12

Continuous variables are quoted as median (range). DT, doubling time; AFP, alpha-fetoprotein; AFP-L3, *lens culinaris* agglutinin-reactive fraction of AFP; DCP, des- γ -carboxy prothrombin; HR, hepatic resection; PT, percutaneous treatment including ethanol injection therapy (PEIT), microwave coagulation therapy (PMCT), and radiofrequency ablation therapy (RFA); TACE, transcatheter arterial chemoembolization; *, $p < 0.001$

できず後日 HCC と診断されて腫瘍の倍加時間(doubling time : DT)¹³⁾¹⁴⁾の測定が可能であった発見時最大径 3 cm 未満で単発の HCC 73 例を経験した。これらの腫瘍が自然経過で 3 cm になるまで、4 cm になるまで、5 cm になるまでの期間を倍加時間から計算し、それを減じて補正生存期間を求め、同時期に経験した発見時 3 cm 単発 (2.7 cm から 3.3 cm のサイズ) 51 例、4 cm 単発 (3.7 cm から 4.3 cm のサイズ) 46 例、5 cm 単発 (4.7 cm から 5.3 cm のサイズ) 37 例の HCC の実際の生存率と比較した。背景因子は Table 1 に示すごとくである。3 cm 発見群と 3 cm 補正生存群との間には生存期間に差は認めなかったが (Fig. 1), 4 cm 発見群と 4 cm 補正生存群および 5 cm 発見群と 5 cm 補正生存群では有意の差を認め (Fig. 2, 3), 少なくとも 3 cm 以下での HCC の発見の必要性が認められた。しかし筆者は、この結果は 3 cm 以下で HCC を発見すれば十分であることを意味しているとは考えていない。前述したが HCC の予後は基礎の肝病変に大きく依存しているために、時には治療開始を遅らせたり、また治療を行うべきでない症例もある。一方、サイズアップと共に脈管侵襲、肝内転移等の頻度は当然増加してくる。従って早期、小さな時期に治療を開始することが、病変をより完全にコントロールすることに繋がると考えられる場合も多い。併存する肝病変の程度を詳細に評価すると共に、HCC の悪性度をふまえて治療の開始時期を決めること

Fig. 1 Comparison between the corrected survival in the doubling time (DT) group and the actual survival in the 3 cm group.

There was no significant difference between the corrected survival estimated lead time in the DT group and the actual survival in the 3 cm group ($p = 0.4541$).

が重要となる。

2. 早期肝細胞癌の治療開始時期

それでは早期 HCC において肝細胞性結節の悪性度の評価は如何に行うべきであろうか？ 全例で組織標本を得て、分化度、組織構造、細胞学的性状を評価することが理想的ではあるが肝生検に伴う合併症等を考慮

Fig. 2 Comparison between the corrected survival in the doubling time (DT) group and the actual survival in the 4 cm group.

There was a significant difference between the corrected survival estimated lead time in the DT group and the actual survival in the 4 cm group ($p = 0.023$).

Fig. 3 Comparison between the corrected survival in the doubling time (DT) group and the actual survival in the 5 cm group.

There was a significant difference between the corrected survival estimated lead time in the DT group and the actual survival in the 5 cm group ($p = 0.008$).

すると現実的ではない。画像診断により検出されるようになってきた小さな乏血性肝細胞性結節の悪性度を推定できる情報としては以下の4点がある。①乏血性肝細胞性結節の多血化(動脈血流増加)、②肝細胞性結節のサイズおよびサイズアップの速度、③肝細胞性結節でのクッパー細胞の減少、そして⑤肝細胞性結節での門脈血の減少である。以後、各々の点について報告も含めて考察する。

a) 乏血性肝細胞性結節の多血化(動脈血流増加)

HCCの多段階発癌に伴う病理組織学的変化としては肝細胞性結節内の血管新生とそれに伴う血行支配や血行動態の変化が重要である。すなわち、明らかな血管増生を伴い動脈血流が増加したHCCは臨床的に悪性度が高く治療要求度も高いことはよく知られている。これらの動脈血流増加(多血化)を最も鋭敏に診断するためには肝動脈造影下CT(CT during hepatic angiography: CTHA)が最も優れていることに異論はない。しかし、繰り返して行うには検査としては侵襲的である。Gd-EOB-DTPA造影MRIは肝細胞造影相で多くの早期HCCが低信号を示すため¹⁵⁾、これらの結節の動脈血流を定期的にMDCT, dynamic MRI, 造影超音波などを用いて経過観察し、乏血性肝細胞結節が多血化を示した時点で治療を開始することが妥当と考えている。

当院においてもGd-EOB-DTPA造影MRI肝細胞造影相にて乏血性肝細胞性結節(経過観察開始時はCTHA

で動脈血増加のないことを確認)で多血化に至った症例の臨床的検討を行った。対象は2008年2月より2009年7月までにHCC疑いでGd-EOB-DTPA造影MRIが施行された430例で、期間内の検査回数は797回である。検討の対象とした乏血性肝細胞性結節は、肝細胞造影相で肝実質に比して明らかに低信号と認識され、比較的境界が明瞭で円形・類円形の8mm以上の結節で、30症例49結節認められた。観察期間は6カ月(3-15カ月)であった。Table 2に経過観察中に多血化の認められた13結節と認められなかった36結節の背景因子を示す。多血化の認められた結節は有意に腫瘍径が大きかった($p = 0.0260$)¹⁶⁾。観察開始時の腫瘍径が15mmを超える結節での1年以内での多血化率は77.3%を示し、15mm以下の結節の1年以内の多血化率16.9%に比し有意に高率であった($p = 0.026$, Fig. 4)。すなわち、大きな非濃染結節ほど、短期間に多血化することを示していた。Fig. 5に経過観察中に多血化した実際の症例を示す。しかし、ここに示した結果は経過観察期間中央値が6カ月と短期間のものである。経過観察期間が長期となるに従い、当然、小さな非濃染結節也多血化してきており、サイズの大きな結節は早期(短期間)に多血化しやすいと解釈することが妥当と考えている。

b) 肝細胞性結節のサイズおよびサイズアップの速度

肝細胞性結節の自然経過でのサイズアップの検討は多くなされている^{17)~19)}。Sakamotoらは組織学的に診断

Table 2 Nodules' characteristics

	Malignant transformation (+)	Malignant transformation (-)	P
Number of nodules	13	36	
Size of nodules (mm)	20 (12-40)	14 (8-40)	0.0260
Change of size (mm)	4 (0-8)	1 (-8-13)	0.0153
T1-weighted image (hypo/iso/hyper)	5/7/4	3/24/9	0.6592
T2-weighted image (hypo/iso/hyper)	1/9/3	4/31/1	0.1033
Hepatobiliary phase (hypo/slightly hypo)	9/4	32/4	0.1834
CTHA (isoattenuating/hypoattenuating)	3/10	4/32	0.3629
Presence of typical HCC at other site (yes/no)	3/10	13/23	0.5018
Frequency of MRI examination	4 (2-8)	4 (2-9)	0.6608
Observation periods (months)	5 (3-11)	6 (3-13)	0.0971

Continuous variables were expressed as median (range). Abbreviations: hypo, hypointensity; iso, isointensity; hyper, hyperintensity; CTHA, CT during hepatic arteriography HCC; hepatocellular carcinoma; MRI, magnetic resonance imaging.

Fig. 4 Cumulative incidences of vascularized nodules based on the maximum diameter.

The 6-month and 12-month cumulative incidence of vascularized nodules with a maximum diameter ≥ 15 mm was significantly higher than that of vascularized nodules with a maximum diameter < 15 mm.

された 53 結節 (45 症例, adenomatous hyperplasia [現在の異型結節に相当⁴⁾] 18 結節, 早期肝細胞癌 12 結節, 進行肝細胞癌 28 結節) の自然経過を 6 カ月以上観察し, 倍加時間を計算している。そして, adenomatous hyperplasia, 早期肝細胞癌, 進行肝細胞癌での倍加時間の平均は, それぞれ 21.2 ± 10.7 カ月, 13.9 ± 11.7 カ月, 6.0 ± 5.2 カ月であり後者は短期間であると報告している¹⁹⁾。倍加時間が短期間である肝細胞性結節ほど悪性度は高く, 治療要求度は高いと考えられる。われわれの検討でも多血化した非濃染結節は有意に増大速度が速いという結果を得ている (Table 2)¹⁶⁾。しかし, サイズアップの速度からの治療開始時期に言及し

た報告は認められてはいない。Kojiro らは結節のサイズが 15 mm を超えると活発に増殖し脱分化傾向を認め, unpaired arteries (異常動脈) の出現を認めるとしており²⁰⁾²¹⁾, 15 mm が治療開始の 1 つの目安となると考えられる。

c) 肝細胞性結節のクッパー細胞の減少

クッパー細胞数は異型結節, 高分化型 HCC, 中分化型 HCC, 低分化型 HCC と脱分化するに従い減少することはよく知られている²²⁾。すなわちクッパー細胞数の少ないもしくは欠損する肝細胞性結節は悪性度が高く治療要求度が高いと考えられる。クッパー細胞を画像化する手法には MRI を利用した超磁性体酸化鉄 (superparamagnetic iron oxide : SPIO) 造影剤と US を使用した perfluorocarbon microbubble (ソナゾイドTM) の 2 種類がある。SPIO 造影 MRI では異型結節, 高分化型 HCC, 中分化型 HCC, 低分化型 HCC と進行するに従い結節の信号強度は上昇する²²⁾。高分化型 HCC では SPIO 造影 MRI は結節の半数強が等信号を示すが²³⁾, 高信号の結節は高分化型 HCC であっても治療要求度は高いと考えられる。一方, ソナゾイド造影 US でも, microbubble がクッパー細胞にトラップされたと考えられる後血管相 (クッパー相)²⁴⁾での結節のエコー輝度は高分化型 HCC, 中分化型 HCC, 低分化型 HCC と進行するにつれて低下した²⁵⁾。SPIO 造影 MRI との相関は良好であり, 高分化型 HCC では 13 結節中 9 例 69.2% が非腫瘍部と等エコーであった。最近ではこれらの成績から Gd-EOB-DTPA 造影 MRI に加え, クッパー細胞の評価にはソナゾイド造影 US 後血管相 (クッパー相) が用いられるこ

Fig. 5. MR images of a 75-year-old man with hepatitis C-related cirrhosis during a 15-month follow-up period.

- a) The arterial phase of dynamic Gd-EOB-DTP-enhanced MRI at the start of follow-up shows no nodules.
- b) The hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTP-enhanced MRI at the start of follow-up shows a slightly hypointense nodule (arrow).
- c) The arterial phase of dynamic Gd-EOB-DTP-enhanced MRI 9 months after the start of follow-up shows no nodules.
- d) The hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTP-enhanced MRI 9 months after the start of follow-up shows a markedly hypointense nodule (arrow).
- e) The arterial phase of dynamic Gd-EOB-DTP-enhanced MRI 15 months after the start of follow-up shows hyperattenuating foci in the nodule (arrow).
- f) The hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTP-enhanced MRI 15 months after the start of follow-up shows a markedly hypointense nodule (arrow).

とが多くなってきている。われわれは292例のB型もしくはC型肝炎に対してソナゾイド造影US後血管相でサーベイランスを行い、通常のBモードでは不明であった16結節の多血性HCCを発見している (Table 3)²⁶⁾。

d) 肝細胞性結節の門脈血流の低下

多段階発癌の過程で、結節内の動脈・門脈血流の変化は異型結節でまず動脈・門脈血流が減少し始め、次第に異常動脈は増加し、中分化型HCCでは一般に門脈血流は消失し、流入血管は異常動脈のみとなる²⁷⁾。門脈血流の評価は経動脈性門脈造影下CT (CT during arterial portography ; CTAP) によるが、侵襲的な検査であるために繰り返しの施行は困難である。Hayashiらの検討ではCTAPで非腫瘍部に比し等吸収域の結節 (group

A)、わずかに低吸収域を示す結節 (group B) および結節の一部に明らかな低吸収域の foci を有する結節 (group C) の3群に分類すると、悪性転化は1000日でそれぞれ29.4%、53.9% および87.5% に認められ、group Cでの悪性転化率が明らかに高率であった ($p < 0.01$)²⁸⁾。一方、枋尾らは炭酸ガス動注によるultrasound angiographyでhypovascularであった結節13結節を門脈血流と腫瘍の倍加時間とで検討している。CTAPで門脈血流の低下を認めた3結節の倍加時間は 170 ± 74 日であったのに対し、門脈血流の低下を認めなかった10結節の倍加時間は 583 ± 207 日と長く、前者が有意に短かったと報告している ($p < 0.01$)²⁹⁾。たとえ動脈血が増加していなくても門脈血の減少している結節は治療要求度が高いと考えられる。

Table 3 Results of surveillance by double contrast US: B-mode US vs. double contrast US²⁶⁾

No.	Sex	Age	Virus	Location	Size (mm)	B-mode US	CEUS Kupffer phase	Double-contrast US	Pathological diagnosis
1	M	64	HCV	S6	6×6	Not detected	Defect	Positive	HCC
2	M	53	HCV	S8	7×7	Not detected	Defect	Positive	HCC
3	M	76	HCV	S6	8×8	Not detected	Defect	Positive	HCC
4	F	72	HCV	S7	8×7	Not detected	Defect	Positive	HCC
5	M	68	HBV	S5	8×8	Not detected	Defect	Positive	HCC
6	M	72	HCV	S2	9×8	Not detected	Defect	Positive	HCC
7	M	71	HCV	S3	10×9	Not detected	Defect	Positive	HCC
8	M	70	HBV	S8	10×10	Not detected	Defect	Positive	HCC
9	M	68	HCV	S2	10×7	Not detected	Defect	Positive	HCC
10	F	75	HCV	S6	11×11	Not detected	Defect	Positive	HCC
11	M	67	HCV	S6	11×10	Not detected	Defect	Positive	HCC
12	M	73	HBV	S7	12×11	Not detected	Defect	Positive	HCC
13	M	74	HCV	S5	12×11	Not detected	Defect	Positive	HCC
14	F	69	HCV	S2	12×10	Not detected	Defect	Positive	HCC
15	M	70	HCV	S6	12×11	Not detected	Defect	Positive	HCC
16	M	76	HCV	S8	13×12	Not detected	Defect	Positive	HCC

CEUS, contrast-enhanced US; HBV, hepatitis B virus; HCC, hepatocellular carcinoma; HCV, hepatitis C virus; US, ultrasound.

3. おわりに

早期 HCC の治療開始時期について考察した。早期 HCC は形態上の特徴からその多くは乏血性細胞性結節である。その結節が多血化した場合には治療要求度が高くなることには多くの読者は異論がないと思う。それでは肝細胞性結節のサイズアップについてはどうであろうか。DT が長い場合には悪性度が低いとして慎重に経過観察するという考え方もあるが、サイズが 15 mm を超える場合にはたとえ多血化していなくても、近いうちに多血化する可能性が極めて高いため肝生検を含めた積極な診断を行い、悪性ならば治療を開始することが望ましいと思われる。一方、乏血性肝細胞性結節のクッパー細胞が減少したと判断された場合や門脈血流が低下した場合はたとえ多血化が認められなくても治療適応があると考ええる。しかし門脈血流の低下の確認には侵襲的な CTAP を行う必要があるため、現実的には造影超音波の後血管相（クッパー相）での判断に負うところが大きい。

いずれにしても HCC の治療は腫瘍の状態のみから治療開始時期・適応を判断することは片手落ちである。常に併存する肝疾患の予後と HCC 治療時に非腫瘍部の肝臓に与える影響を考慮して治療開始時期・治療法を決めることが重要である。多くの C 型肝炎に起因する HCC は高齢化したが、併存する C 型肝炎の肝機能は良

好となり当初の治療は積極的に行えるようになった。しかし C 型肝炎ウイルス感染が持続する限り、引き続く肝機能の低下、再発（特に多中心性発生）は避けられない。これらも総合的に考えて治療開始時期・治療法を決める必要があるのは当然である。一方、B 型肝炎に起因する HCC の治療成績は核酸アナログの登場により飛躍的に向上した。すでに進行した肝硬変に合併した HCC は別として、頻度は減少したが多くは核酸アナログでコントロールされた慢性肝炎・肝硬変や無症候性キャリアに HCC が発生してきている。これらの併存肝病変の肝機能は良好で HCC のみを考えて治療すれば良くなったわけである。従って、治療開始時期はより早期とすべきであり、肝切除を含めた積極的な治療が望まれる。さらに最近増加してきている非 B 非 C 型（HBs 抗原陰性、HCV 抗体陰性）HCC では、高危険群の同定が困難でサーベイランスの対象となりにくく早期 HCC の頻度は少ないが、併存する肝疾患の肝機能は良好であることが多く、高齢化の傾向は認めるものの、早期治療開始が望ましい。このように併存疾患の成因による対応の違いもポイントとなる。

早期 HCC の治療開始時期および治療適応について文献的考察を含め筆者らの経験から現時点での考え方を示した。しかし、示した基準に基づいて治療を開始した場合、治療後の予後が本当に改善するという科学的

な根拠はまだ得られてはいないのが実情である。最初にも述べたが、あくまで自験例および文献的考察から得られた現時点での考え方であり、今後、診断法・治療法が進歩すれば当然変化してくると思われる。早期 HCC の治療にあたっては常に新しい情報を集積して、慎重に対応することが望まれる。

文 献

- 1) 工藤正俊, 泉 並木, 松井 修. 第 5 章 肝癌の診断 C 肝癌診断アルゴリズム乏血性肝細胞性結節境界病変, 異型結節, 早期肝癌はどのような場合に治療すべきか. 「肝癌診療マニュアル」日本肝臓学会編, (第 2 版). 医学書院, 東京, 2010, p56—59
- 2) Kim SH, Kim SH, Lee J, et al. Gadoteric acid-enhanced MRI versus triple-phase MDCT for the preoperative detection of hepatocellular carcinoma. *Am J Roentgenol* 2009; 192: 1675—1681
- 3) Reimer P, Rummeny EJ, Shamsi K, et al. Phase II clinical evaluation of Gd-EOB-DTPA: dose, safety aspects, and pulse sequence. *Radiology* 1996; 199: 177—183
- 4) International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: A report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology* 2009; 49: 658—654
- 5) Kogita S, Imai Y, Okada M, et al. Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance images of hepatocellular carcinoma: correlation with histological grading and portal blood flow. *Eur Radiol* 2010; 20: 2405—2413
- 6) Gates TJ. Screening for cancer: evaluating the evidence. *Am Fam Physician* 2001; 63: 513—522
- 7) Bruix J, Sherman M; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2011; 53: 1208—1236
- 8) Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130: 417—422
- 9) Sofia S, Siringo S, Gaiani S, et al. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut* 2001; 48: 251—259
- 10) Tanaka H, Nouso K, Kobashi H, et al. Surveillance of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection may improve patient survival. *Liver Int* 2006; 26: 543—551
- 11) Yu EW, Chie WC, Chen TH. Does screening or surveillance for primary hepatocellular carcinoma with ultrasonography improve the prognosis of patients? *Cancer J* 2004; 10: 317—325
- 12) Trevisani F, Cantarini MC, Labate AM, et al. Surveillance for hepatocellular carcinoma in elderly Italian patients with cirrhosis: effects on cancer staging and patient survival. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1470—1476
- 13) Collins WP, Loeffler RK, Tivey H. Observation of growth rates of human tumors. *Am J Roentgenol* 1956; 76: 988—1000
- 14) Schwartz M. A biomathematical approach to clinical tumor growth. *Cancer* 1961; 14: 1272—1294
- 15) 佐野勝廣, 市川智章. 乏血性肝細胞癌診断における Gd-EOB-DTPA の有用性. *臨床画像* 2011; 27: 296—301
- 16) Kumada T, Toyoda H, Tada T, et al. Evolution of hypointense hepatocellular nodules observed only in the hepatobiliary phase using Gd-EOB-DTPA enhanced magnetic resonance imaging. *Am J Roentgenol* in press
- 17) Ebara M, Ohto M, Shinagawa T, et al. Natural history of minute hepatocellular carcinoma smaller than three centimeters complicating cirrhosis. *Gastroenterology* 1986; 90: 289—298
- 18) Barbara L, Benzi G, Gaiani S, et al. Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. *Hepatology* 1992; 16: 132—137
- 19) Sakamoto M, Hirohashi S. Natural history and prognosis of adenomatous hyperplasia and early hepatocellular carcinoma: multi-institutional analysis of 53 nodules followed up for more than 6 months and 141 patients with single early hepatocellular carcinoma treated by surgical resection or percutaneous ethanol injection. *Jpn J Clin Oncol* 1998; 28: 604—608
- 20) Kojiro M. Chapter 3, Pathomorphologic characteristics of early-stage small hepatocellular carcinoma. *In: Pathology of Hepatocellular Carcinoma*, Blackwell Publishing, Oxford, 2006, p31—50
- 21) Kojiro M. Chapter 5, Angioarchitecture of hepato-

- tocellular carcinoma. *In: Pathology of Hepatocellular Carcinoma*, Blackwell Publishing, Oxford, 2006, p63—76
- 22) Imai Y, Murakami T, Yoshida S, et al. Superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance images of hepatocellular carcinoma: correlation with histological grading. *Hepatology* 2000; 32: 205—212
- 23) Okada M, Imai Y, Kim T, et al. Comparison of enhancement patterns of histologically confirmed hepatocellular carcinoma between gadoxetate- and ferucarbotran-enhanced magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging* 2010; 32: 903—913
- 24) 日本超音波医学会用語・診断基準委員会. 肝腫瘍の超音波診断基準(案). *Jpn J Med Ultrasonics* 2010 ; 37 : 157—166
- 25) Korenaga K, Korenaga M, Furukawa M, et al. Usefulness of Sonazoid contrast-enhanced ultrasonography for hepatocellular carcinoma: comparison with pathological diagnosis and superparamagnetic iron oxide magnetic resonance images. *J Gastroenterol* 2009; 44: 733—741
- 26) Kudo M, Hatanaka K, Kumada K, et al. Double contrast ultrasound: a novel surveillance tool for hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 368—370
- 27) 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. *Am J Roentgenol* 1999; 172: 969—976
- 28) 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* 2002; 225: 143—149
- 29) 朽尾人司, 富田周介, 工藤正俊, 他. US angiography で乏血性を示す肝細胞癌及びその境界病変の腫瘍発育速度—門脈血流の有無との関連について—. *超音波医学* 1991 ; 18 : 742—748

Time of initiation of therapy for early hepatocellular carcinoma

Takashi Kumada*, Hidenori Toyoda, Toshifumi Tada

Key words: early hepatocellular carcinoma hypovascular hepatic nodule
Gd-EOB-DTPA enhanced MRI lead time bias doubling time

Kanzo 2011; 52: 441—448

Department of Gastroenterology and Hepatology, Ogaki Municipal Hospital

*Corresponding author: takashi.kumada@gmail.com