



新しい超音波造影剤 Sonazoid による 肝腫瘍診断 —— 臨床応用

飯島尋子 兵庫医科大学超音波センター/内科 肝・胆・膵科准教授
森安史典 東京医科大学病院消化器内科主任教授

2007年1月、世界に先駆けて、Kupffer細胞に貪食される次世代超音波造影剤である“Sonazoid”がわが国で発売された。次世代超音波造影剤は、Levovistと違いシェルを有するが、超音波の照射には脆弱であり、低い音圧で崩壊する。しかし、さらに低い音圧下では共振現象を起こし、持続的に非線形信号を発するため、中・低音圧でリアルタイムに描出が可能である。

このような性質を有する次世代超音波造影剤は、すでに多くの種類が開発され、海外ではその有用性が高く評価されている。本稿では、Sonazoidによる造影症例を中心に、臨床例の初期経験について述べる。

次世代超音波造影剤の特徴

現在、腹部領域に使用可能な次世代超音波造影剤には、SonoVue、Definity、Sonazoidがあるが、わが国ではSonazoidのみが使用できる。Sonazoidは、血管相を撮像した後Kupffer細胞に貪食されるが、SonoVueやDefinityは、血管外や細胞内に移行せず、血管内のみを循環するblood pool agentである。これらの造影剤は、すべて中・低音圧により造影を行うため繰り返し検査が可能だが、高音圧造影剤であるLevovistと異なる点である。

SonoVueやDefinityはdelayed parenchymal phase (Kupffer phase)を持たないため、診断にKupffer phaseの情報が必要な場合には、腫瘍の性状診断が困難な場合がある。しかし、純粋な血管イメージを得て血流動態を観察するには、これらの造影剤が使用できれば利点も多い^{1)~3)}。

Sonazoidによる 肝腫瘍造影の実際

Sonazoidは、バイアルは常温で保管し使用前に調整する。調整方法は、凍結乾燥注射剤に添付の注射用水2mLを注入し、懸濁液を作製する。懸濁液は、調整後2時間以内に使用する。Sonazoidは、ペルフルブタンマイクロバブルとして1バイアル(16 μ L)を2mLの注射用水で懸濁し、60kgの成人では0.9mL(0.015mL/kg)を静脈内に投与して検査を行う。この場合、マイクロバブルとしては7.2 μ LMB (microbubble)が投与されることになる。実際は、肝腫瘍の種類や肝機能などにより、投与量を加減することが望ましいと考える。投与方法は、Sonazoidをボーラスで肘静脈から投与した後、2~3mLの生理食塩水でフラッシュする。

筆者らは、肝臓の造影超音波検査における時相の名称について、以前より検討し報告してきた^{4)・5)}。健常成人に

Levovistを投与し、time intensity curveを計測して検討すると、Levovist注入開始後約12秒で肝動脈に造影剤が到達し、約20秒後に最高輝度を示した。この時相を、血管早期相(early vascular phase)と呼ぶ。門脈では、約23秒後に造影剤が到達し、約38秒後に最高輝度を示した。この時相を、血管後期相(late vascular phase)と呼ぶ。また、肝実質では、投与後5分で最高輝度を示し、投与後20分までプラトーを示した。この時相を、肝実質遅延相(delayed parenchymal phase)と呼ぶことにした。個体差や、慢性肝疾患患者、心肺機能により多少の変動はあると考えられるが、Levovistの場合は、この名称に従い検査をしている。しかし、Sonazoidの場合、動門脈血管相に引き続き、肝類洞の染色が開始される。その後もKupffer細胞への貪食が起るため、肝実質の輝度が上昇し続ける。したがって、時相の呼び方については十分な検討が必要であるが、血管相の後、造影剤は少なくとも10分程度は再循環している。その後は症例によって異なるが、正確なKupffer phaseで撮像する場合には、20分以上の十分な時間を置くことが必要であると考えられる。

Sonazoidの造影には、音圧(MI: Mechanical Index)は0.2~0.3程度が適しており、それより高くすると、特に近距離ではバブルが壊され、その後に



図1 肝細胞がんのSonazoid造影像
Sonazoid 0.4mL静注による動脈相。肝内に多発した腫瘍が濃染されている。

行う Kupffer phaseの診断が困難となる。しかし実際は、腫瘍の性状や種類、存在部位、肝機能により、適切に音圧を調整する必要がある。装置側の条件にも差があるため、各メーカーに問い合わせる適切な条件設定の下に検査が行われることが望ましい。

Levovistの場合には、フレームレートや音圧は造影性を決定するのに重要な因子であったが、次世代造影剤は、それによるストレスは少ない。映像手法としては、低音圧で気泡を共振させて映像化するのが基本であるため、Sonazoidにおいては、Levovistに用いられたドプラ手法では高い感度が期待できない。パルス波の波数を少なくし、かつ非線形信号の検出に感度の良い手法が望まれる。同時に、音圧が低いのでティッシュハーモニック成分は少ないが、さらにそれを低減する手法が望まれる。基本的には、pulse inversion harmonicに代表される、反転したパルス波を用いる手法が主体となる。

最近開発された Micro Flow Imaging (MFI) を使用することにより、腫瘍血管の血管構築や微小血管が描出される。わが国では未認可であるが、SonoVueは、欧米や中国ではすでに多くの臨床応用がなされ、20mm以下の肝がんの場合でもヘリカルCTと比較して診断能に差がなく、また、良性腫瘍と悪性腫瘍の鑑別には有用であると報告されている。

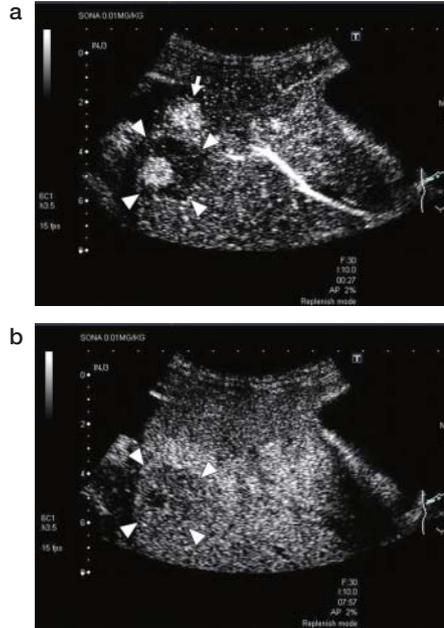


図2 肝細胞がんのvascular image (a)とKupffer image (b)

a: Sonazoid 0.01mL/kg静注後27秒の造影ハーモニック像。肝動脈が造影され肝表面近くに腫瘍が見られる(Δ)。腫瘍は、動脈血流が減少した結節内に、動脈血流が増加した結節を内包している。前者が高分化で後者は中分化の肝細胞がんと診断できる。近傍にAPシャントが見られる(↓)。

b: Sonazoid静注後8分のKupffer image。腫瘍は、周囲の肝実質に比べSonazoid気泡の取り込みがわずかに低下している(Δ)。さらに、動脈血流が増加していた内包された結節は、気泡の取り込みが欠如しており、Kupffer細胞が欠如し脱分化した結節であることを示している。

血流診断がLevovistと大きく変わることはないが、連続性があるため診断が容易になる。以下に、代表的な肝腫瘍診断について述べる。

肝腫瘍の鑑別診断

○ 肝細胞がん (HCC)

肝細胞がん (HCC) では、連続造影早期に結節の周囲から腫瘍内に流入する血管を認める。その後、流出血管を認める場合もある。また、late vascular phaseでは腫瘍内部のパーフェュージョン像を認めることが多い。20mm以下の肝細胞がんでも、多血性のものの多くは同様のパターンをとる。MFIによる造影では、腫瘍血管の構築がきわめて微細に描出される。MFIによる血管の走行パターンから分化度診断が推測できる可能性があり、今後の研究が待たれる。いずれにしてもHCCの場合、その腫瘍の分化度や血行動態は多種多彩であるが、多くは血管の不同、変位、途絶などにより診断できる(図1, 2)。

○ 境界病変 (dysplastic nodule)

境界病変 (dysplastic nodule) の診断

は、画像診断で厳密に行うことは困難であるが、低侵襲的な方法として、Sonazoidを使用することにより結節内の門脈血流や動脈血流の多寡がわかる。また、MFIを使用し、門脈との連続性や、FRI (Flash Replenishment Imaging) 法で腫瘍内の再灌流を繰り返し観察することによって、腫瘍内血管の診断も容易になる。Kupffer phaseによる結節と周囲のKupffer細胞数の変化、あるいは機能の低下などの状態も同時に観察できる(図3)。

○ 肝血管腫 (hemangioma)

肝血管腫では、腫瘍自体が高エコーの場合は、基礎疾患に慢性肝炎や肝硬変を合併する場合の脂肪化を伴った早期肝細胞がんとの鑑別が必要である。筆者らは、Bモードにおける肝血管腫の腫瘍内のスペckルのゆらぎ、Fluttering Signalが特徴的であると報告してきた。また、Levovist造影超音波における肝血管腫の造影パターンの多彩性も報告した。多くの肝血管腫は腫瘍内の血液貯留が特徴であるが、vascular phaseでは、Sonazoid注入後、徐々に腫瘍の周囲から腫瘍内にfill inする様子が経時的に観察される(図4, 5)。Levovistの場

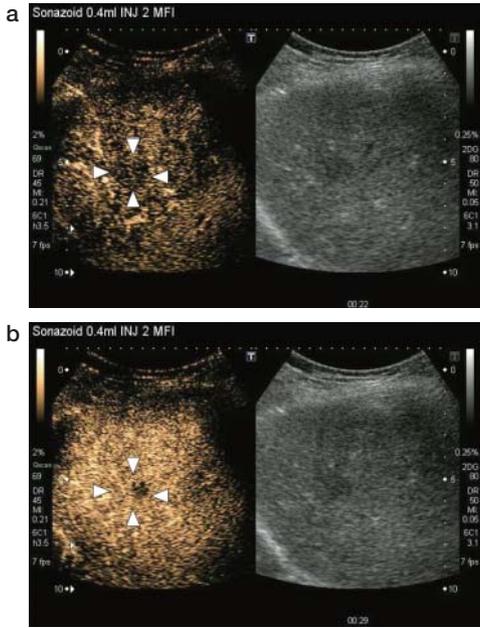


図3 脱分化結節を内包した境界病変

- a : Sonazoid 0.4mL 静注後22秒の動脈相。大きき1.5cmの境界不明瞭な低エコー結節が認められる。右はモニタモードで低音圧のfundamental Bモード、左は低音圧のハーモニックモード。腫瘍は動脈血流の低下が見られる(△)。
- b : Sonazoid 静注後29秒の門脈相。腫瘍の大部分は門脈血流がiso(周囲肝と同等)であり、境界病変が疑われるが、部分的に門脈血流の欠如した結節を内包している。同部の生検は高分化肝細胞がんであった。

合には観察できなかった、腫瘍内の羽毛のように細かい血管内が経時的に造影される様子も観察できる。腫瘍が大きい場合には、きわめてゆっくりと流入してくる場合がある。この造影の仕方は血管腫に特徴的である。

○ 限局性結節性過形成 (FNH)

限局性結節性過形成 (FNH) は、動脈血が線維性隔壁内の筋性血管から毛細血管を介して線維性隔壁近傍の類洞に注ぎ、類洞内血液は結節内の類洞を介するか、もしくは直接肝静脈に流出するとされている。どの画像でも車軸状の血管構築が特徴であるが、必ずしもすべて車軸状になるとは限らない。Levovist 造影では門脈を欠くことから、動脈血流が豊富であり、vascular phaseではほぼ中心から周囲に広がる血流を示し、late vascular phaseでは周囲肝の血流と同等になり、Kupffer phaseでは

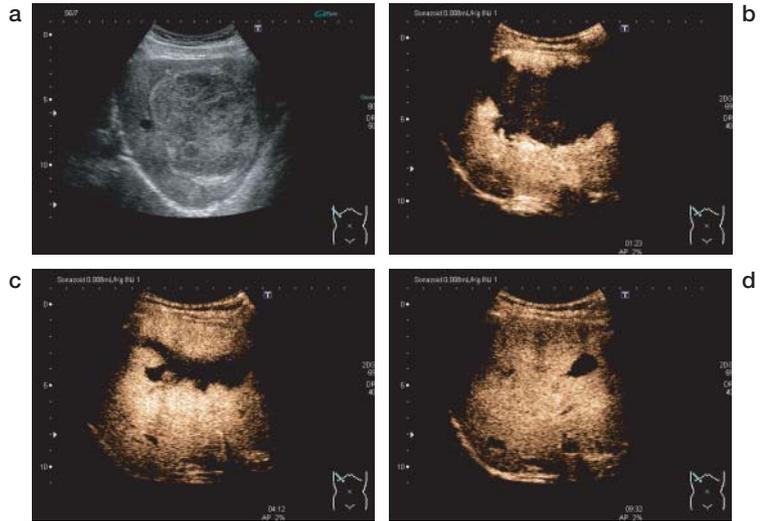


図4 肝血管腫のSonazoid造影剤

- a : 8cm大の肝血管腫のBモード像
- b : Sonazoid 0.008mL/kg 静注後1分23秒の低音圧ハーモニック像。辺縁から不均一に造影され始めている。
- c : Sonazoid 0.008mL/kg 静注後4分12秒の低音圧ハーモニック像。気泡はさらに中心部に向かって流れている。
- d : Sonazoid 0.008mL/kg 静注後9分32秒の低音圧ハーモニック像。腫瘍全体が造影された。

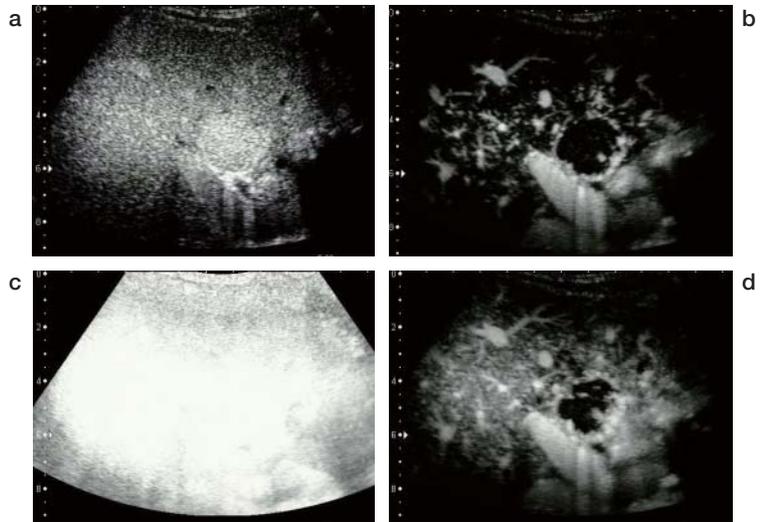


図5 肝血管腫のMFI像

- a : Sonazoid 0.5mL 静注後1分12秒の造影像。腫瘍は全体に造影され、HCCなどの腫瘍との鑑別は困難である。
- b : 高音圧のスキャンでスキャンボリューム内の気泡を消去
- c : 再灌流2秒後のMFI像。腫瘍血管は点状にわずかに造影されている。
- d : 再灌流5秒後のMFI像。肝内の血管は末梢まで造影されているが、腫瘍部は細い血管がゆっくり延びて綿花状に造影されている。

Kupffer細胞を反映して周囲肝実質とほぼ同等に造影することが特徴であった。しかし、Sonazoidを使用した造影では、腫瘍内から辺縁に広がる造影パターンに加えて、腫瘍内から肝静脈へのドレナージを認めることが多い。これは、注意深く観察することにより高頻度になる。

Sonazoidによる造影では、フレームレートが高いリアルタイム造影のため、腫瘍血管のみならず、流出路の評価も可能になる。容易に放射状血管を認識でき、late vascular phaseでは、中心癥痕が明瞭に描出される。また、MFIを使用することにより、車軸状パターンを呈す

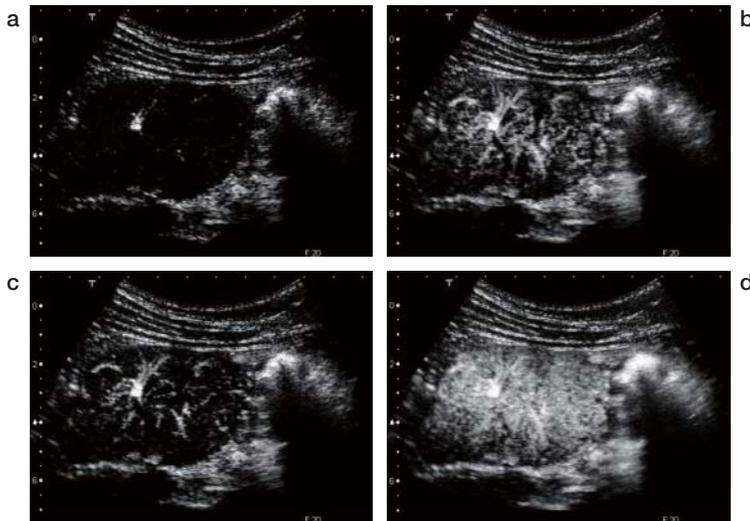


図6 FNH (限局性結節性過形成) のMFI像
a : フラッシュ後1秒
b : 同2秒
c : 同3秒
d : 同5秒
車軸の中心から放射状に延びる腫瘍血管が連続性に描かれ、5秒後には濃染となる。

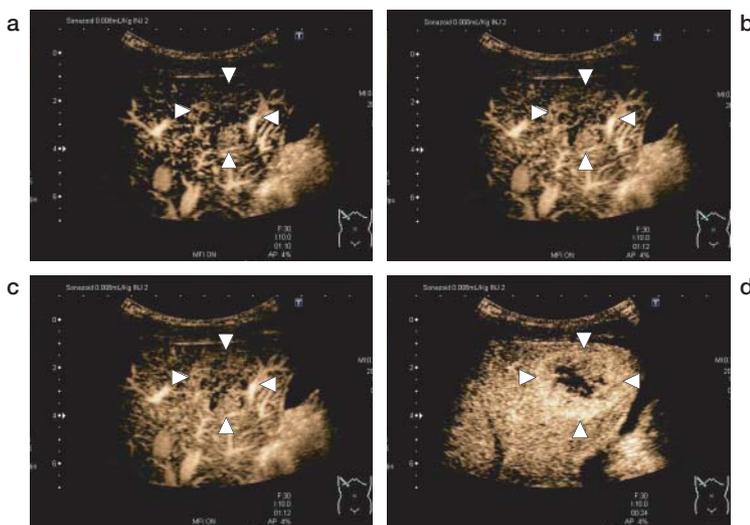


図7 転移性肝がんのsonazoidによるMFI像
a～dの順に、腫瘍辺縁に不規則に分布する腫瘍血管が次第に造影される。

る腫瘍の診断的有用性は高まる(図6)。Kupffer phaseでは、Levovistと同様に腫瘍部は染影される。

○ 転移性肝がん

転移性肝がんの場合は、動脈性の血流は腫瘍中心部で乏しい反面、腫瘍辺縁ではhypervascularになることが特徴である。したがって、腫瘍の中心部が壊死に陥りやすく、vascular phaseでは造影CTなどの画像診断と同様、腫瘍辺縁にリング状の血流シグナルを認める場合が多い。これは、腫瘍周囲の肝組織の門脈枝のつぶれが起り、代償性に動脈血流が増加することによる。また、Kupffer phaseでは、転移巣は病変部が完全に欠損することが多い。通

常のBモードで検出できない5mm以下の小転移巣の描出にも役立つ(図7)。

まとめ

肝腫瘍性病変におけるSonazoid造影超音波検査の実際を概説した。わが国では、約10年間にわたってLevovistしか使用できず、造影手技が煩雑であるなどの理由から、なかなか検査法が市民権を得られなかった。しかし、Sonazoidは、1つの検査方法で血管相とKupffer imageの両方が得られるため、保険診療上も患者さんに対するメリットは大きいと考える。さらに、低侵襲で、手技さえ習得すれば外来で簡便に行える検査法であることから、Sonazoidによる造影

超音波検査は必ず普及すると考える。この診断法によって少しでも侵襲的検査が回避でき、多くの患者さんのQOLが向上すれば幸いである。

●参考文献

- 1) Suzuki, S., Iijima, H., Moriyasu, F., et al.: Differential diagnosis of hepatic nodules using delayed parenchymal phase imaging of levovist contrast ultrasound; Comparative study with SPIO-MRI. *Hepatol. Res.*, **29**・2, 122～126, 2004.
- 2) Giorgio, A., Ferraioli, G., Tarantino, L., et al.: Contrast-enhanced sonographic appearance of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis; Comparison with contrast-enhanced helical CT appearance. *Am. J. Roentgenol.*, **183**・5, 1319～1326, 2004.
- 3) Quai, E., Calliada, F., Bertolotto, M., et al.: Improved characterization of liver lesions with liver-phase uptake of liver-specific microbubbles; Prospective multicenter study. *Radiology*, **232**・3, 799～809, 2004.
- 4) 飯島尋子, 森安史典, 鈴木史朗・他: 肝血管腫の造影超音波診断. *Jpn. J. Med. Ultrasonics.*, **32**, 305～311, 2005.
- 5) Iijima, H., Sasaki, S., Moriyasu, F., et al.: Dynamic US contrast study of the liver; Vascular and delayed parenchymal phase. *Hepatol. Res.*, **37**, 27～34, 2007.