



図4 肝細胞造影相で高信号に描出されるHCC

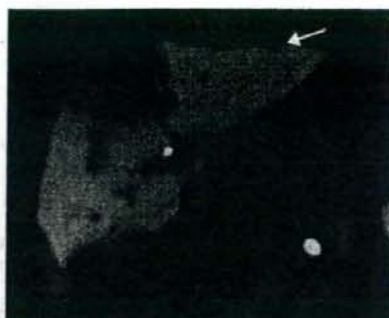
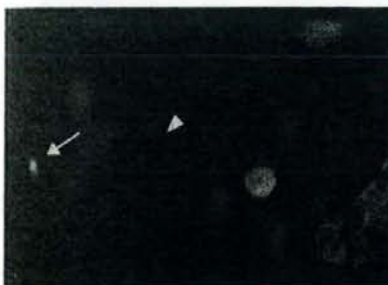


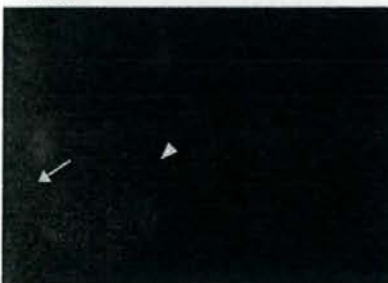
図5 大腸がんの肝転移
肝臓の造影効果は良好であり、小さな転移巣も描出されている(⇐)。



a: 動脈相



b: 投与4分後像



c: 肝細胞造影相



d: T2強調像

図6 EOB・プリモビストによる肝血管腫のダイナミックMRI

肝臓の辺縁に動脈相(a)で濃染を示す病変が認められる(⇐)。4分後像(b)では低い低信号域として、濃染域は描出されている。肝細胞造影相(c)では低信号域として認められる(⇐)。T2強調像(d)では強い高信号を示す。A-Pシャントを伴う血管腫である。内側には多血性HCCが認められる(⇐)。

腫瘍と同様に低信号として描出されてしまう⁶⁾。肝血管腫と診断するためには、T2強調像での強い高信号と造影早期での棉花状濃染が得られることが必要となる(図6)。造影早期でのタイミングが合わなかった例、あるいは非常にゆっくりと染まってくるタイプの肝血管腫の場合には、他のモダリティを用いて確認する必要がある。

限局性結節性過形成(focal nodular hyperplasia: FNH)は、本造影剤により特異的な造影効果を示す。FNHは胆管が未熟なため、造影剤は取り込まれるものの、排泄されないため、周囲肝実質と比較し高信号として描出される⁶⁾。自験例では、均一な取り込みが認めら

れないものの、周囲肝実質よりまだら状に高信号を示した症例を経験した。本病変は、多血性病変であるため、胆汁排泄能を有するHCCとの鑑別が重要となってくるものと考えられる。



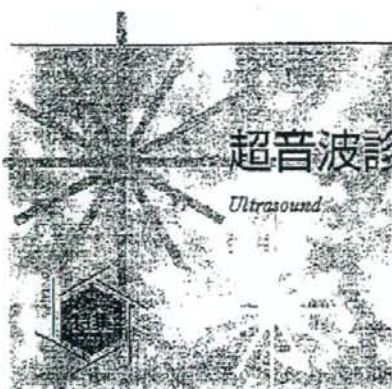
EOB・プリモビストの肝細胞造影相での腫瘍検出能は高く、その有用性が非常に期待されるが、検査時間の短縮、至適動脈相の撮像、血管腫の鑑別など、解決すべきこともあり、今後の検討が待たれる。

●参考文献

- 1) Rohrer, M., Bauer, H., Mintonovitch, J., et al.: Comparison of magnetic properties of MRI contrast media solutions at different magnetic field strength. *Invest. Radiol.*, 40, 715 ~ 724, 2005.
- 2) Zech, C.J., Herrmann, K.A., Reiser, M.F., et

al.: MR imaging in patients with suspected liver metastases; Value of liver-specific contrast agent Gd-EOB-DTPA. *Magn. Reson. Med. Sci.*, 6, 43 ~ 52, 2007.

- 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. *Am. J. Roentgenol.*, 173, 969 ~ 976, 1999.
- 4) Saito, K., Kotake, F., Ito, N., et al.: Gd-EOB-DTPA enhanced MRI for hepatocellular carcinoma; Quantitative evaluation of tumor enhancement in hepatobiliary phase. *Magn. Reson. Med. Sci.*, 4, 1 ~ 9, 2005.
- 5) Hammerstingl, R., Huppertz, A., Breuer, J., et al.: Diagnostic efficacy of gadoxetic acid (Primovist)-enhanced MRI and spiral CT for a therapeutic strategy; Comparison with intraoperative and histopathologic findings in focal liver lesions. *Eur. Radiol.*, 18, 457 ~ 467, 2008.
- 6) Vogl, T.J., Kummel, S., Hammerstingl, R., et al.: Liver tumors; Comparison of MR imaging with Gd-EOB-DTPA and Gd-DTPA. *Radiology*, 200, 59 ~ 67, 1996.



超音波診断

Ultrasound

肝がん撲滅へ向けて

Key words ハーモニック 非線形映像法 微小気泡 Kupffer細胞 貧食
MFI(Micro flow imaging) ソナゾイド

森安 史典
MORIYASU Fuminori

非造影超音波から造影超音波へ

超音波断層法は1970年代に臨床応用されたが、長く非造影のBモード断層の時代があり、その後超音波のドプラ効果を利用したドプラモードがそれに加わった。ドプラ信号をBモードに重ねるカラードプラ法は、ドプラ法の2次元断層法として血流の可視化に臨床応用された。対象は、腫瘍の血管を可視化することによる良悪性の鑑別診断や、血管病変の診断である。

カラードプラは、移動する散乱体である血球、とくに赤血球から散乱する超音波の変移周波数をカラーコードして映像化することによって行われる。しかし、腹部の超音波で用いられる周波数、3～4MHzの変移周波数を画像表示する場合には、流れる速度が5mm/秒以上の血流のみが表示される。したがって細動脈～毛細血管に至る微小循環の血流表示はできなかった。

通常の非造影のBモードに用いられる手法も、従来の基本波映像法に代わって、ハーモニック映像法が主流になりつつある。これは造影超音波に端を発した技術で、組織を粗密波である超音波が伝搬する際に生じる非線形信号(ティッシュハーモニック信号)を映像化するもので、従来の基本

波のBモードに比べて多重エコーやサイドローブからのノイズが少なく、またビーム幅も細いため、S/N比が高く、かつ空間分解能の高いBモード画像が得られる。このティッシュハーモニックを映像化する手法は、微小気泡造影剤を使う造影ハーモニック映像法に適用される。

超音波造影剤は微小な気泡からなる。主に水からなる生体において、音響インピーダンスに差が最も大きいものは気体である。そこで、血流からの信号を増感するために、毛細血管を容易に通過する微小気泡からなる超音波造影剤が開発された。さらに上記のように、非線形信号を映像化するハーモニック技術が開発され、両者が相俟って、大血管から毛細血管まで、その中を流れる血流を映像化することができるようになった。

また、微小気泡造影剤のうちレボピストやソナゾイドは、血管から間質へは出ないものの、血管内腔にあるマクロファージによって貧食を受ける。貧食されて細胞内にある微小気泡を映像化することによって、マクロファージの可視化すなわち細胞標的イメージングが可能となった。内皮側にあるマクロファージの代表的なものは、肝臓のKupffer細胞である。したがってこれらの造影剤は、従来の血管内血流の増感剤であるblood pool agentの性質と、細胞標的造影剤であるKupffer細胞を標的とする造影剤としての2つの造影効果

を持つことになる。それゆえ、これらの造影剤は肝臓の超音波検査において多くの情報を与えてくれることになった。

造影剤

1. 超音波造影剤の種類

造影超音波のために、多くの造影剤が開発され、臨床試験が行われてきた。国内外でそのいくつかが市販されている。主に欧米の製薬会社が開発を行ってきた。Albunex は1990年代に米国、日本で市販されたが現在は使われていない。Levovist は欧州をはじめとして世界の多くに国で使われてきたが、近年はそのほぼ100%を日本で消費している¹⁾。

一方欧州では、Optison, Definity, SonoVue が臨床で使われてきた。また、米国では、心臓の造影のために Optison, Definity, Imagent が使われている。中国では2004年から SonoVue が市販され、肝臓や心臓の造影に使われている。

ソナゾイドは1980年代からノルウエイの Nycomed 社が開発を始め、欧米で肝臓の腫瘍性疾患の診断のための臨床試験も行われたが、申請までには至らなかった。

日本では、1998年から臨床第1相試験、1999年から臨床第2相試験、2001年から第3相試験が、2003年には肝癌のラジオ波治療後の評価に関する有効性を調べる探索試験が行われた。

ソナゾイドは、日本では第一製薬(現第一三共製薬)が開発を進め、第2世代造影剤としては本邦では初めて、2006年10月20日に承認が得られ、2007年1月10日に市販された。ソナゾイドの市販は世界に先駆けて日本で初めてであり、画期的なことである。

ソナゾイドの臨床試験では、blind reviewer による、造影ヘリカルCTを対照とした造影超音波の診断能の比較試験が行われた。ソナゾイドを用いた造影超音波検査は、CTの診断に比べ、同等ないしはより良好な効果が得られた。とくにソナ

ゾイドを投与して10分以降の Kupffer 細胞イメージによる、肝の腫瘍性病変の検出能が、CTに比べより高いことが示された。このことが、承認を推進するのに効果が大きかった。

ソナゾイドの適応症は、肝腫瘍診断である。これは、ソナゾイドの開発試験が、肝の腫瘍性疾患を対象として行われたためであり、これはまたソナゾイドが Kupffer 細胞に吞食されるように設計されたことが肝疾患の診断に有利な点である。

2. ソナゾイドの薬理動態(図1)

ソナゾイドが静注されると、右心系を通り、肺循環を経て左心系に至る。ソナゾイドはレボピストに比べシエルがあり丈夫なため、右心系と左心系の間での圧変化による気泡の消失は少ない。事実、ソナゾイドの場合、右心系と左心系の間で再循環を繰り返しても、血中濃度の低下は他の造影剤に比べて緩徐である。推奨投与量(0.015mL/kg)が静注された場合、門脈などの血管内の造影効果は10分以上続く。

微小気泡の血中濃度が低下して行くのは、網内系臓器である肝臓や脾臓にトラップされることが大きく寄与している。推奨容量が投与された場合、静注された気泡のうち約25%が肝臓に集積すると考えられている。

最初の循環では、肝動脈や門脈の血中濃度がピークを示し、その際肝静脈にも多くの造影剤が流出する。2循環目以降では、肝静脈内の信号強度は、肝動脈や門脈のそれと比べきわめて低い(図1)。これは、ソナゾイド気泡が肝動脈・門脈から肝静脈に至る1回の循環で、肝臓に高率にトラップされることを意味する。

一方、上腸間膜動脈と上腸管膜静脈の間や、腎動静脈間の造影剤濃度に差が認められないことは、それらの臓器の毛細血管では気泡はトラップされないことを意味している。

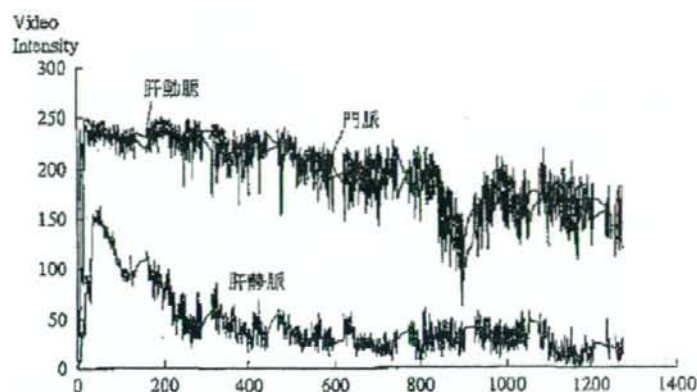


図1 健康人から得られた、Sonazoid 静注時の、肝動脈、門脈、肝静脈内の時間-信号強度曲線
肝動脈と門脈に信号強度に差がないのは、腸管などの毛細血管では気泡はトラップされないことを意味しており、肝動脈、門脈と、肝静脈の強度の間に大きな差があるということは、1回の循環周期の間に順流で多くの気泡がトラップされることを意味している。(兵庫医科大学 坂島孝子先生提供)

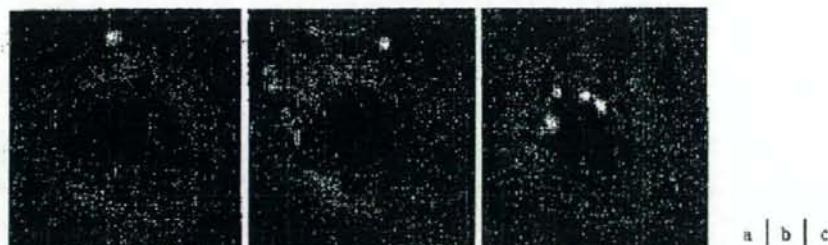


図2 Sonazoid 気泡の培養 Kupfer 細胞への貪食の顕微鏡写真
分選培養された Kupfer 細胞の培養液中に Sonazoid 溶液を流すと、気泡は Kupfer 細胞に産毛に貪食を受け、Kupfer 細胞は、触手(矢印)を伸ばして気泡を捕捉し貪食する。貪食された気泡は10分ほどで核の周辺まで運ばれる。その後、気泡径は減じ、形もいびつになる。

3. ソナゾイドの副作用

1) ガスの副作用

超音波造影剤開発当初、その副作用として、微小気泡が気体からなるため、有害事象としてガス塞栓が危惧された。しかし、ソナゾイドを含めた次世代造影剤は、世界で200万例以上の投与がなされているが、塞栓性の臓器障害に起因する有害事象の報告は見られない。卵円孔閉存などの右-左短絡を持つ症例も含まれていると思われるが、左心系の塞栓性の副作用は見られない。その理由は、気泡径が小さく毛細血管を容易に通過すること、気泡同士の融合がないこと、および投与されるガス量がきわめて少ないことによる。

ソナゾイド溶液に含まれるガス量は、調整された造影剤溶液の容積率が1%である。したがって、

1) バイアル、2 mL のソナゾイド溶液が静注された場合でも、血管内に投与されるガスの総量は20 μL である。仮にそれらすべてが一塊となって塞栓しても、臓器障害を起こすほどの副作用は惹起されないとと言える。

2) Shell の副作用

気泡のシェルは卵黄由来のフォスファジルセリンである。そのため、能書には「卵アレルギーのある患者には投与しないこと」と明記されている。しかし、現在までソナゾイドは2万例以上のヒトへの投与があるが、アレルギー性の重篤な副作用の報告は1例もない。

3) 生体作用

Kupfer 細胞内に取り込まれた造影剤(図2)に、高い音圧の超音波が照射されると気泡が崩壊する

が、その時の、細胞に対する生体作用が危惧された。しかし、投与されて肝臓に取り込まれた造影剤をすべて超音波照射で消失させた場合にも、血中LDHの上昇などの細胞障害を示唆する所見は見られない。また、*in vitro*でソナゾイド気泡を貪食させたKupffer細胞に超音波を照射し、気泡を崩壊させても、Kupffer細胞の形態的な変化やLPS刺激下のサイトカイン産生能に影響は見られない。

また、調整されたソナゾイド溶液には1 mL中に 10^8 個の微小気泡が含まれている。ソナゾイドの推奨容量0.015 mL/kgが投与された場合、理論上、50~100個のKupffer細胞に1個の気泡が貪食される計算になる。そのすべての気泡が崩壊した場合でも、細胞壊死やアポトーシスにはつながらない。

4. ソナゾイドの投与法

1) ソナゾイドの調整

ソナゾイドは凍結乾燥末であり、2 mLの蒸留水で溶解して調整する。前述したように、調整後のソナゾイド気泡の内包ガスは、フッ化炭素perfluorobutane (C_4F_{10}) (一般名ペルフルブタン)である。調整前はもちろん、調整後もバイアル内の気体はペルフルブタンであり、フタを開放したまま放置するとそれが空気に入れ替わり、気泡内のガスと空気の間でガス交換が起き、気泡内のガスも次第に空気と置換され造影効果が減弱する。同様に、溶解に脱気水を用いないと、水に溶解した窒素などが気泡のペルフルブタンと置換される。したがって溶解する蒸留水は脱気された注射用水を用いる。

ソナゾイドは通常ボーラス静注で投与される。末梢血管から投与するが、静注後の血中のピーク濃度を高くするためには、肘静脈が選ばれる。静注されるソナゾイド溶液の量は1 mL以下と少ないので、10~20 mLの生食液でフラッシュすることで、ソナゾイドの血中濃度を高くすることができる。

通常延長チューブを用い、その中にソナゾイド溶液を満たしておき、10~20 mLの生食でフラッシュしてボーラス静注する。その際、延長チューブ内のソナゾイドに強い圧を加えることは避けるべきである。一定以上の圧を加えるとチューブ内の気泡は消失する。

2) ソナゾイドの投与量

推奨容量は、0.015 mL/kg 体重である。したがって、体重60 kgの成人の場合の推奨投与量は0.9 mLとなる。しかし、感度の良いハーモニック映像法を用いる場合には、その半量で良好な造影効果が得られる。著者らの施設では、体重によらず1回の投与量を0.5 mLとしている。それにより1バイアルで4回のinjectionが行える。

装 置

1. 造影に適した超音波診断装置

超音波造影には非線形映像法(ハーモニック法)が用いられる。最近の装置では、通常の非造影のBモードも、位相変調法のティッシュハーモニックが使われていることが多く、送信音圧を下げフレーム数を低くすることによって造影に用いられる。

通常のBモードを造影に使うこともできる。しかし、音圧を低くしたBモード法はハーモニックモードに比べて造影性は悪い。造影剤の投与量を増やすことにより造影性が良くなるが、過剰な投与ではshadowingを起し、造影効果は逆に悪くなる。

2. 撮像条件

1) 音 圧

撮像条件のうち最も重要なものが音圧である。次世代超音波造影剤は一般に低音圧造影剤といわれるが、至適音圧は造影剤間で若干異なる。

(1) 気泡を振るわせる音圧と壊す音圧²⁾

生体内に気泡がある場合、音圧を次第に上げて行くと、振るえも壊れもしない状態から、振るえ

る音圧の帯域があり、さらに音圧を上げていくと気泡は短時間に壊れる。壊れ始める音圧は造影剤間で異なり、壊す音圧は、Optison, SonoVue, Imagent, Definity, ソナゾイドの順に高くなる。ソナゾイドでは、MI 値が0.4を超えると気泡は崩壊し始める。

(2) 気泡の粒度分布と音圧

ソナゾイド造影剤は、調整後の微小気泡の濃度は10億個/mLであり、微小気泡ガスの溶液中に占める割合は10%である。

またソナゾイドをはじめとする微小気泡からなる超音波造影剤は、気泡径に粒度分布がある。ソナゾイドはこの粒度分布が他の超音波造影剤に比べて狭い(均一性が高い)とされる。

(3) 血液を流れる気泡と細胞内の気泡

ソナゾイド気泡は、静注後は流血中にあるが、時間の経過とともに、自然に崩壊するもの以外は全身のマクロファージに貪食される。微小気泡といっても $2\mu\text{m}$ と細胞レベルの大きさであり、血管から間質に出ることはない。したがって、血管内皮の内側に存在するマクロファージに貪食される。静注されたソナゾイド気泡のうち約25%が肝臓の定住マクロファージ、すなわちKupffer細胞に貪食される。また、脾臓も網内系の臓器であり、静注されたソナゾイド気泡は脾臓にも集積する。

培養したKupffer細胞にソナゾイド気泡を貪食させ、その貪食過程を観察すると、細胞表面から細胞質内に取り込まれ、核の方へ移動して行く(図2)。それに要する時間は数分~20分ほどである。

細胞内にある気泡は、流血中にある気泡に比べ、振るわせにくく、壊しにくい。これは細胞質の粘度が血液より高いことと、細胞内にある気泡は膜に覆われているためである。また、Kupffer細胞に貪食されたソナゾイド気泡は、細胞外にある時より小さくなることもその原因と思われる。

2) フレーム数

リアルタイムの造影像がソナゾイド造影の特徴であるが、同じ音圧でも単位時間のフレーム数、フレームレート(fps)によって壊され方に違いが

あり、フレームレートが多くなると壊れやすくなる。とくにフォーカス領域は音圧が高く、また近距離ではビームが送信毎に重なるので、ともに気泡が壊れやすく造影性が悪くなる。

リアルタイム性を維持しながら、最小限のフレーム数で造影する必要があり、推奨されるフレームレートは15フレーム/秒(ips)である。



撮像の実際(図3~11)

1. ダイナミックスタディ

ソナゾイドを静注後、肝臓がリアルタイムに造影されるのを観察、記録するのがダイナミックスタディである。通常、15~20秒で肝動脈が造影され、ついで門脈が造影される。20~30秒は門脈が優位に造影され、30秒以降は、動脈と門脈が同じように造影される平衡相になる。この平衡相は静注後3分まで記録される。その後は、Kupfferイメージが優位となって行く³⁾⁻⁵⁾。

2. Flash replenishment imaging (FRI) と Micro flow imaging (MFI) (図3, 4, 6, 7)

造影剤が実質に充満したときに、MI値1.0以上の高音圧でスキャンすると、スキャンボリューム内の気泡は一掃される。その後再び低音圧ハーモニック法で造影すると、スキャンボリューム内に新しい気泡を含んだ血流が再環流する。この様子を低音圧下で映像化することができ、flash replenishment imaging (FRI) と呼ばれている⁶⁾。

さらに、FRIで気泡消失後の再環流を画像化する際に、各ピクセルで最高に達した輝度を保持するmaximum intensity holding法を採用することによって、細い血管が連続性よく描画されるようになる。この方法はMicro flow imaging (MFI) と呼ばれている。

MFIは、FRIと同様、どの時相でも、また肝臓のどの場所でも繰り返して行うことができる。動脈相におけるMFIでは、動脈血流支配の腫瘍血管が非腫瘍部に比べ、より明瞭に描出される。ま

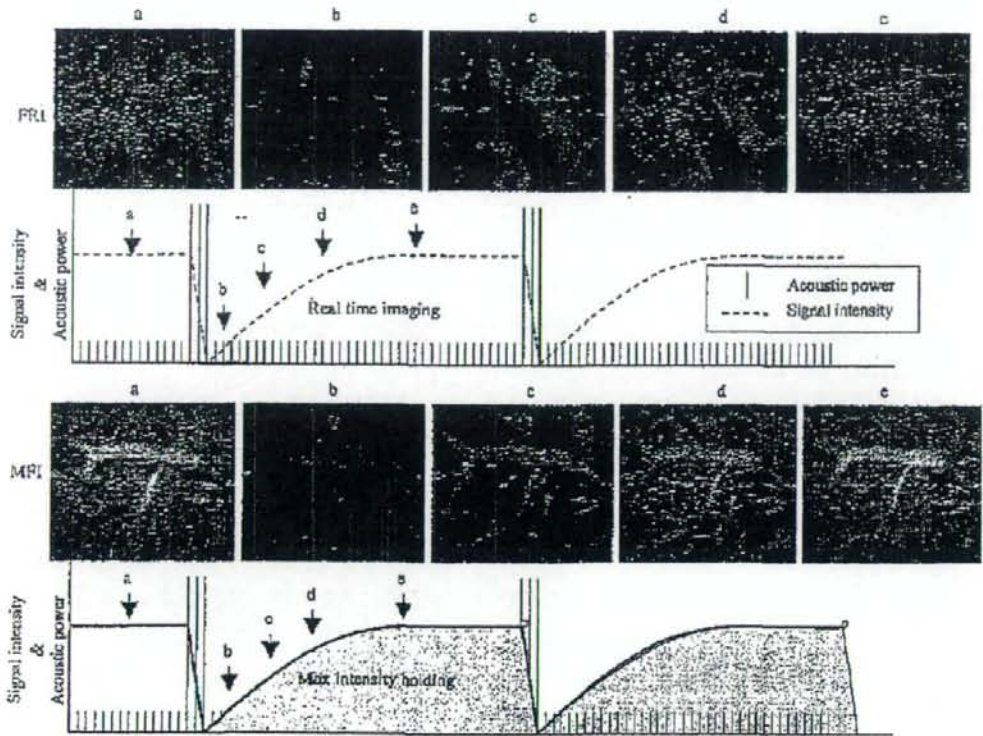


図3 Flash replenishment imaging (FRI)法とMicro flow imaging (MFI)法
 低音圧ハーモニック法で探察し、気泡が充盈したところで高い音圧でスキャンボリューム内の気泡を一掃し、再び低音圧ハーモニック法で造影すると、新しい気泡による再循環が観察される。これがFRI法である。再循環の映像に、各ピクセルの信号輝度が最高に達した場合、それを保持すると気泡の流れをトレースすることができ、微細な血管が抽出できる。これがMFI法である。

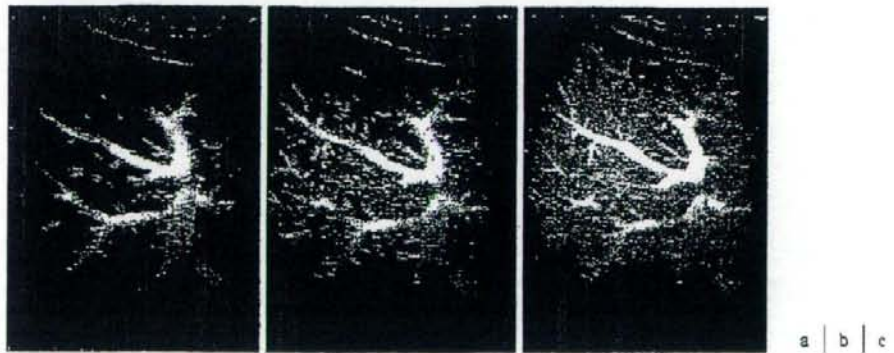


図4 正常肝のMFI像
 太い門脈から規則正しく分岐する門脈枝が順次造影されている。

た門脈優位相・平衡相では、動脈と門脈の両方の血管が抽出される。ダイナミックスタディでは、はじめ肝動脈が、次いで門脈が造影される。しかしMFIでは、微小気泡がスキャンボリューム内

に再循環する場合、スキャンボリュームのすぐ外の血管内の気泡が流れ込むため、平衡相でMFIを行った場合、肝動脈と門脈はほとんど同時に造影される。したがって、この時相でのMFIでは、

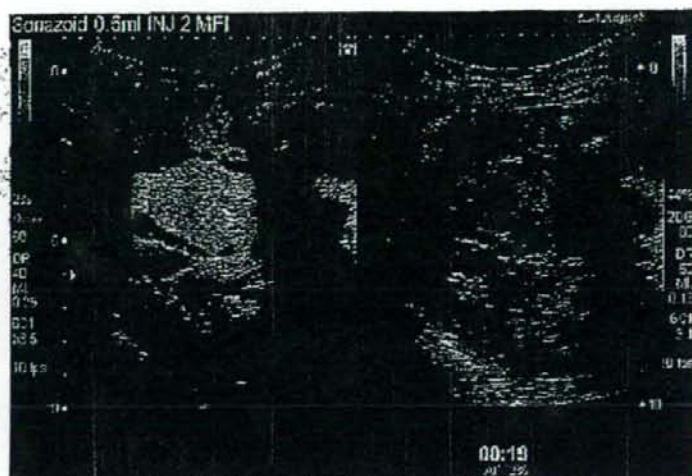


図6 肝動脈の造影超音波像
右がモニター画面と呼ばれる低音圧の基本波Bモード像で、左が造影ハーモニック像。前回のRFAで生じたbilomaに囲まれるようにHCCが強く造影されている。Sonoazoid静注後19秒後の動脈相。

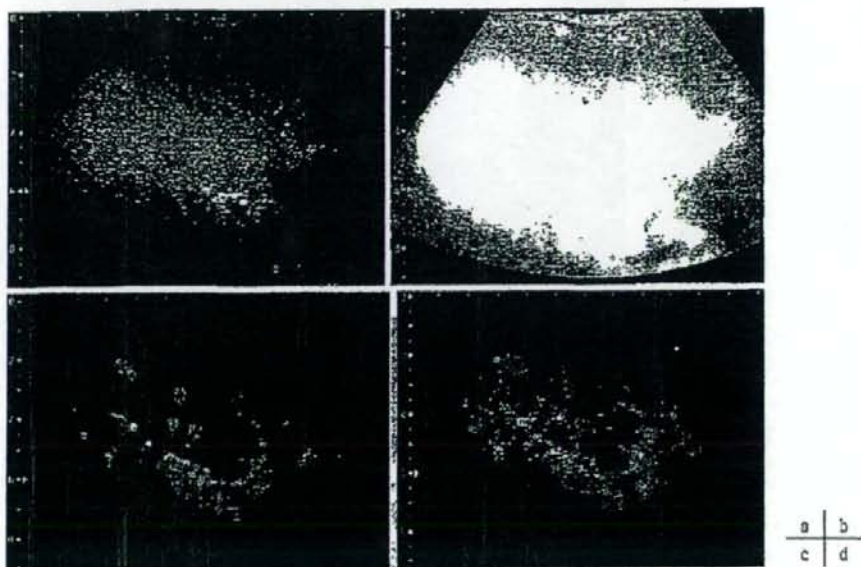


図8 HemangiomaのMFI像
a: Sonoazoid 0.5mL静注1分12秒後の造影像。腫瘍は全体に造影され、HCCなどの腫瘍との鑑別は困難である。
b: 高音圧のスキャンでスキャンボリューム内の気泡を消去。
c: 再灌流2秒後のMFI像。腫瘍血管は点状にわずかに造影されている。
d: 再灌流5秒後のMFI像。肝内の血管は末梢まで造影されているが、腫瘍部は細い血管がゆっくりに延びて樹花状に造影されている。

肝動脈と門脈を区別して描出することは通常できない。

3. Kupffer イメージ(図8)¹¹⁾

Kupffer イメージはソナゾイド静注後10分以降に得られる造影像である。肝動脈や門脈内を流れている気泡が、実質に溜まった気泡からの信号に

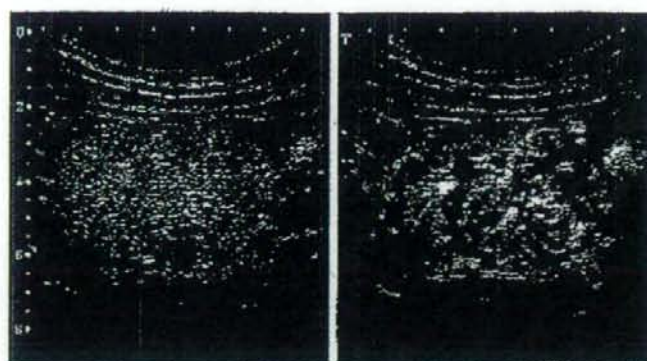


図7 FNHのSonazoid造影

左は通常の低音圧ハーモニック法による造影像で、Sonazoid 0.5mL 静注後16秒の動脈相。実質が造影されてしまい、腫瘍血管の描出は不良である。右のMFIは、Sonazoid 静注後25秒後に得られたもので、実質の気泡はキャンセルされ、車輪状の腫瘍血管がよく描出されている。中心強度は4ヶ所に見られる。



図8 Sonazoid 1mL 静注 10 分後の Kupffer イメージ

音圧 MI 0.2 のハーモニックモードで全肝をスキャンすると、腫瘍近傍の S5 に 3mm の病変が陰影欠損像として描出される (→)。肝細胞癌の主腫瘍の近くに見られた小血管である。造影しない B モードでは、この病変は分からない。

影響を与えないほど少なくなった時期が、Kupffer イメージの撮像タイミングである。それは、ソナゾイドの投与量によって、また用いられる造影モードによっても異なる。投与量が少ないほど血中からの消失速度は速いので撮像タイミングは早くなる。

通常は10分後にスキャンを開始するが、投与量が推奨用量の0.015mL/kg の場合、10分でも流血中に造影剤が多く、20分以降の方がより純粋な Kupffer イメージが得られる。推奨用量では、Kupffer イメージは通常3時間まで診断に十分な造影が得られる。

撮像モードは低音圧ハーモニックを使ってリアルタイムに肝臓全体を観察する。至適な音圧であれば、肝臓全体を何度でも観察することができる。

4. 肝癌の造影所見(図5, 8~11)

古典的肝細胞癌の典型的な造影所見は、動脈相でバスケット状の腫瘍血管が造影され早い速度で浸染像となる。約1分後に wash out され周辺肝よりやや低信号となる。ただし、Sonazoid は SonoVue のような純粋な blood pool agent と異なり、血管相と重なって Kupffer 相がはじまるので、3分以降は門脈の低下や欠如による低信号よ

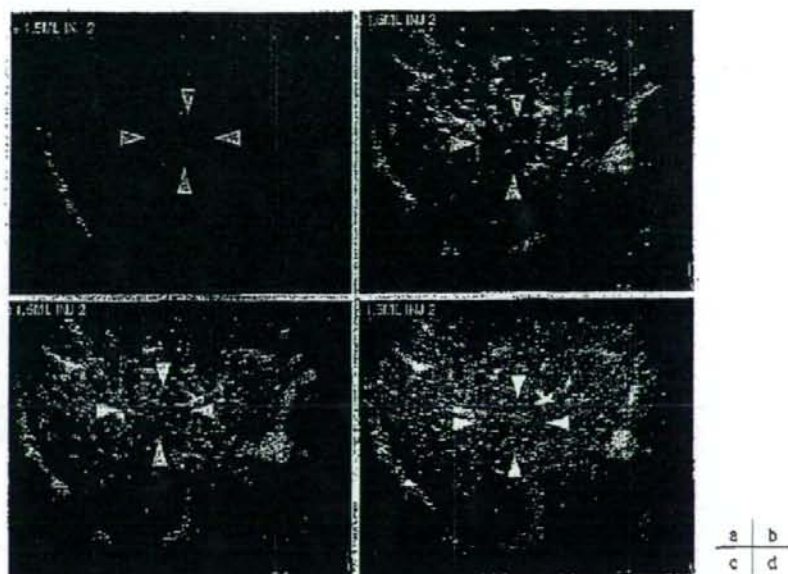


図9 高分化肝細胞癌のMFI像

2 cm 弱の低エコー結節で、境界はやや不明瞭である(a)。MFI像では、全体に vascularity は低下している(b, c)。門脈血流は残存しているが低下しているので、すでに肝細胞癌に脱分化していると判断される(d)。生検組織では高分化肝細胞癌の診断であった。

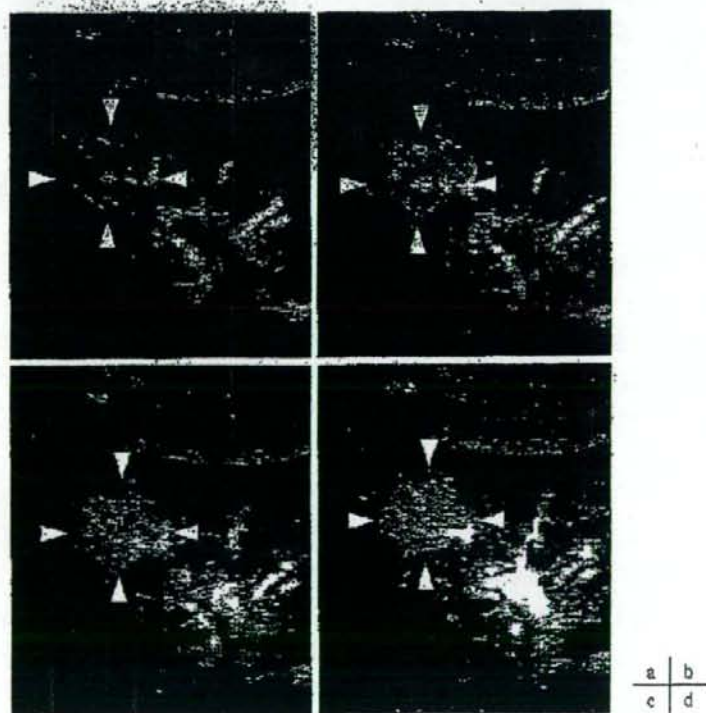


図10 中分化肝細胞癌のMFI像

腫瘍血管の産生が盛んでバスケット状の新生血管が造影される(a-c)。腫瘍壊死も明らかである(d)。

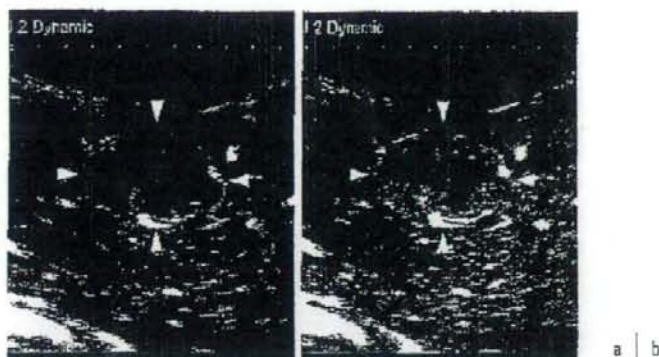


図11 低分化肝細胞癌のMFI像

腫瘍血管は造影されるも vascularity は低く、途絶するものも見られる(a)、造影像も不均一となる(b)、これらの変化は、脱分化に伴う生物学的悪性度の増加により、腫瘍周辺の流出血管である門脈枝や腫瘍血管そのものへの浸潤、閉塞によると考えられる。

りは、Kupffer 機能の低下による低信号と競むべきである。

血管相での MFI 像では、前述したようにバスケット状の密な動脈の腫瘍血管が特徴的である。

高分化肝細胞癌では、動脈相では周辺肝と等信号か低信号を示し、肝動脈血流が増加していないことが多い。1分後でも等信号が続く。Kupffer 相では軽度低信号であるが、等信号で抜けにくいこともある。

MFI では新生血管は明らかでなく、門脈性の血管も腫瘍内に認められ、その密度は周辺肝より低下している。

低分化の肝細胞癌では、ダイナミックスタディでは wash out が明瞭で、Kupffer 相でも明らかな defect となる。MFI では、中分化より血管は疎となり、腫瘍血管の不均一分布が目立つ。壊死を示す無血管野も高頻度に見られる。

4D プロープ(図12~15)

近年、超音波診断装置も3次元超音波やリアルタイム3次元超音波(4D超音波)が導入されるようになった。とくに造影診断では動脈相、静脈相といったダイナミックスタディーが要求されるので、その目的には4D超音波装置が必要となる。

4Dプロープには、超音波素子が基盤の目のよ

4Dプロープ(周波数):メカニカル4Dプロープ

PVT-575MY(5MHz)

PVT-382MY(3.5MHz)

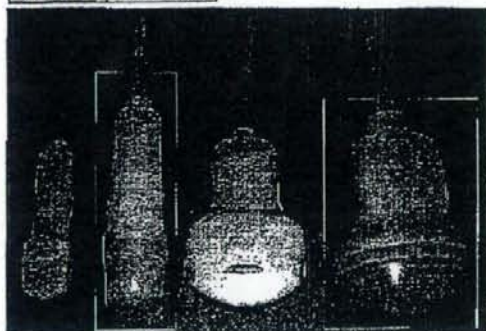


図12 4D用プロープと従来の2Dプロープ
動脈から4D超音波ができるようにマイクロコンベックスを機械的に揺動させる4Dプロープが開発された(左から2番目)。

うに並んで電子走査する電子4Dプロープと、コンベックスないしマイクロコンベックスの2次元用のプロープをモーターで扇状走査する、メカニカル4Dプロープがある。心臓領域では前者が、腹部などのその他の領域では後者が主に用いられる。

腹部領域では肋間走査が主要なアプローチであるため、マイクロコンベックスのメカニカル4Dプロープが開発されつつある。

腹部の4Dプロープが開発された目的は2つある。1つは4D穿刺であり、他の1つはダイナミッ

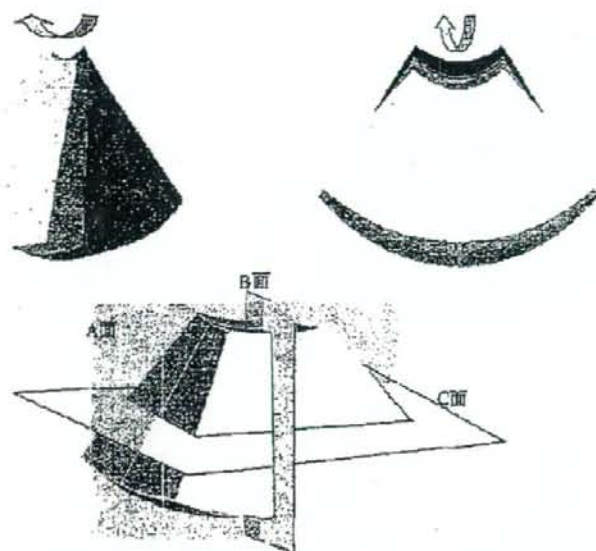


図13 X軸方向は電子的に、Y軸方向はモーターで回転することにより高速にボリュームデータを取ることができる
直行3断面(A面、B面、C面)でMPR像として観察する。

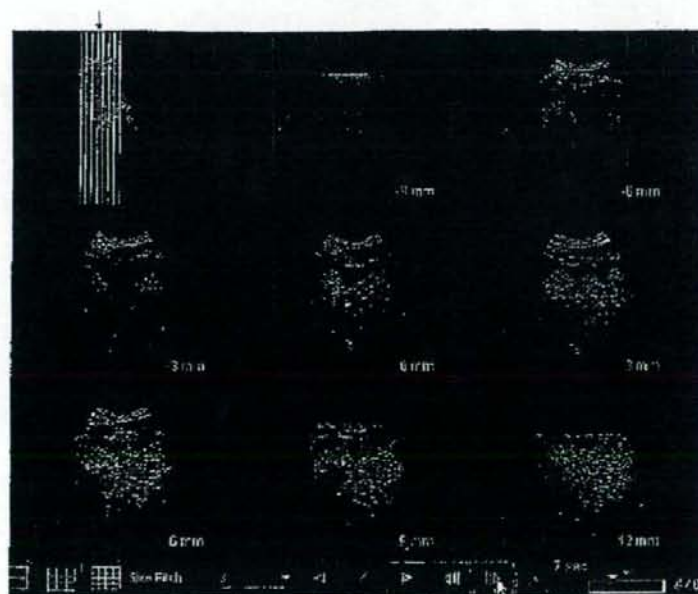


図14 肝細胞癌の造影4D
B面の multi slice reconstruction像。スライスピッチは3mmである。

ク4D 造影である。4D 穿刺はRFAなどの局所治療のための正確な穿刺が治療成績の向上に役立つという考えから開発が進んでいるものである。従来2次元断面像で穿刺してきたが、リアルタイム

の2次元断面像以外の方向はモニターできていないため、穿刺針がずれていることが多かったためである。

造影超音波も同様に従来2次元断面のみの決



図15 マイクロコンベックス4Dプローブ(上部)には4D穿刺用のアダプターを付けることができる

影像であり、腫瘍や血管の3次元的な広がりを探ることが困難であった。これを解決する目的で造影4D超音波が開発された。3次元表示法としては、直行3断面のMPR(multi planar reconstruction)法や、multi slice reconstruction法、MIP(maximum intensity projection)法、volume

rendering法、surface redering法などが用いられる。

まとめ

肝腫瘍性病変の造影超音波検査について概説した。わが国では、約10年間 Levovist しか使えない時期があり、Levovist の造影手技の煩雑さと実時間性の低さから造影超音波の普及が妨げられた。しかしソナゾイドは、1回の検査でリアルタイムな vascular imaging と Kupffer imaging の両方が得られるため、肝疾患の診断におけるメリットは大きいといえる。造影剤や超音波による副作用がなく、外来で簡便かつ安全に行える検査法であることから、本検査は広く普及すると考えられる。

文 献

- 1) Iijima H, Moriyasu F, Tsuchiya K, et al : Decrease in accumulation of ultrasound contrast microbubbles in non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res* 37(9) : 722-730, 2007.
- 2) Sugimoto K, Moriyasu F, Kamiyama N, et al : Parametric imaging of contrast ultrasound for the evaluation of neovascularization in liver tumors. *Hepatol Res* 37(6) : 464-472, 2007.
- 3) Iijima H, Sasaki S, Moriyasu F, et al : Dynamic US contrast study of the liver : Vascular and delayed parenchymal phase. *Hepatol Res* 37(1) : 27-34, 2007.
- 4) Yanagisawa K, Moriyasu F, Miyahara T, et al : Phagocytosis of ultrasound contrast agent microbubbles by Kupffer cells. *Ultrasound Med Biol* 33(2) : 318-325, 2007.
- 5) Iijima H, Moriyasu F, Miyahara T, et al : Ultrasound contrast agent, Levovist microbubbles are phagocytosed by Kupffer cells-In vitro and in vivo studies. *Hepatol Res* 35(4) : 235-237, 2006.
- 6) Metoki R, Moriyasu F, Kamiyama N, et al : Quantification of hepatic parenchymal blood flow by contrast ultrasonography with flash-replenishment imaging. *Ultrasound Med Biol* 32(10) : 1459-1466, 2006.

造影超音波の基礎

東京医科大学 消化器内科

森安史典

要旨

画像診断の中でもCTの多列化は著しく、300列を超え1臓器が1回転で撮像できるものも臨床応用されはじめた。一方、超音波検査は長く非造影(単純)のBモード、ドプラモードがその主流であった。しかし、超音波造影剤の登場により、超音波診断も造影検査が大きな位置を占めるようになった。さらに第1世代の造影剤 Levovist に加え第2世代の造影剤 Sonazoid が臨床応用されるようになり、超音波の診断が大きく様変わりすることが期待されている。新しい超音波造影剤 Sonazoid は、造影早期の血管イメージングと、10分以降の Kupffer イメージングの組み合わせにより診断される。本邦では Levovist を用いて両イメージとも臨床応用されてきたが、Sonazoid になってからは低音圧のハーモニックを用いてリアルタイムに長時間反復して撮像されるのが特徴である。さらに、Micro flow imaging (MFI) と呼ばれる手法を用いて微細な腫瘍血管の描出が得られ、肝の腫瘍性疾患の鑑別診断のみならず肝癌の組織的分化度の診断も可能になろうとしている。

本稿では、超音波診断技術の進歩、特に造影超音波について概説する。

非造影超音波から造影超音波へ

超音波断層法は1970年代に臨床応用されたが、長く非造影のBモード断層の時代があり、その後、超音波のドプラ効果を利用したドプラモードがそれに加わった。ドプラ信号をBモードに重ねるカラードプラ法は、ドプラ法の2次元断層法として血流の可視化に臨床応用された。対象は、腫瘍の血管を可視化することによる良悪性の鑑別診断や血管病変の診断である。

カラードプラは、移動する散乱体である血球、特に赤血球から散乱する超音波の変移周波数をカラーコードして映像化する技術である。しかし、腹部の

超音波に用いられる周波数は3~4MHzであり、その変移周波数を画像表示する場合には速度が5mm/秒以下の血流は表示されない。したがって、細動脈~毛細血管に至る微小循環の血流表示はできなかった。通常の非造影のBモードに用いられる手法も、従来の基本波映像法に代わりハーモニック映像法が主流になりつつある。これは造影超音波に端を発した技術で、粗密波である超音波が組織を伝搬する際に生じる非線形信号(ティッシュハーモニック信号)を映像化するものである。従来の基本波のBモードに比べて多重エコーやサイドローブからのノイズが少なく、またビーム幅も細いため、S/N比が高く、かつ空間分解能のよいBモード画像が得られる。このティッシュハーモニックを映像化する手法は、微小気泡造影剤を使う造影ハーモニック映像法と同じ手法である。

超音波造影剤は微小な気泡からなる。主に水からなる生体において、音響インピーダンスに差が最も大きいものは気体である。そこで、血流からの信号を増感するために、毛細血管を容易に通過する微小気泡からなる超音波造影剤が開発された。さらに上記のように非線形信号を映像化するハーモニック技術が開発され、両者があいまって、大血管から毛細血管まで、その中を流れる血流を映像化することができるようになった。また、微小気泡造影剤のうち Levovist や Sonazoid は、血管から間質へは出ないものの、血管内腔にあるマクロファージによって貪食を受ける¹⁻⁴⁾。貪食されて細胞内にある微小気泡を映像化することによって、マクロファージの可視化、すなわち細胞標的イメージングが可能となった。内皮側にあるマクロファージの代表的なものは肝臓の Kupffer 細胞である。したがってこれらの造影剤は、従来の血管内血流の増感剤である blood pool agent の性質と、細胞標的造影剤である Kupffer 細胞を標的とした targeted agent としての2つの造影効果をもつことになる。それゆえ、これらの造影剤は肝臓の超音波検査において多くの情報を与えてくれることになった。

表1 超音波造影剤の開発

名称	code name	開発(製造) 元	平均径	懸液剤	性状
Albunex [®]		Malinkrodt (米)	4.3 μ m	変成アルブミン	造影
Levovist [®]	SHU-508	Schering (独)	2~4 μ m	なし(バカルミン製)	造影
Optison [®]	F3069	Ameraham Health (米)	3.0~4.5 μ m	ヒト血清アルブミン	フッ化造影剤 (Gd ³⁺) + 造影
Definity [®]	MRX115	Bristol-Myers (米)	1.1~3.3 μ m	磷脂質	フッ化造影剤 (Gd ³⁺) + 造影
Imagent [®]	AFD150	Hocr (米)	6 μ m	磷脂質	フッ化造影剤 (Gd ³⁺) + 造影
SonoVue [®]	BR-1	Bracco (伊)	2.5 μ m	磷脂質	フッ化造影剤 (SF ₆)
Sonazoid [®]	NC100100	GE Healthcare (米)	3 μ m	磷脂質	フッ化造影剤 (Gd ³⁺) + 造影
Echovist [®]	GW3600	Abbott (米)	3~5 μ m	(静脈活性剤)	フッ化造影剤 (Gd ³⁺) + 造影
PB127	PB127	Point Biomedical (米)	4 μ m	ポリマー-ナノアーム (PLGA)	造影
AI-700	AI-700	Acusphere (米)	~2.2 μ m	ポリマー (PLGA)	フッ化造影剤

造影剤

1) 超音波造影剤の種類

造影超音波のために多くの造影剤が開発され、臨床試験が行われてきた。国内外でそのいくつかが市販されている。表1に示すのがそれで、主に欧米の製薬会社が開発を行ってきた。Albunexは1990年代に米国、日本で市販されたが現在は使われていない。Levovistは欧州をはじめとして世界の多くに国で使われてきたが、近年はそのほぼ100%を日本で消費している。一方欧州では、Optison、Definity、SonoVueが臨床で使われてきた。また米国では、おもに心臓の造影のためにOptison、Definity、Imagentが使われている。中国では2004年からSonoVueが市販され、肝臓や心臓の造影に使われている。

Sonazoidは1980年代からノルウェーのNycomed社が開発を始め、欧米で肝臓の腫瘍性疾患の診断のための臨床試験も行われたが、申請までには至らなかった。日本では第一製薬(現第一三共製薬)が開発を進め、1998年から臨床第1相試験、1999年から臨床第2相試験、2001年から第3相試験が、2003年には肝臓のラジオ波治療後の評価に関する有効性を調べる探索試験が行われた。日本では2006年10月20日に第2世代造影剤としては本邦で初めて承認が得られ、2007年1月10日に市販された。市販は世界に先駆けて日本で初めてであり、画期的なことである。

Sonazoidの臨床試験では、blind reviewerによる造影ヘリカルCTを対照とした造影超音波の診断能の比較試験が行われた。Sonazoidを用いた造影超音波検

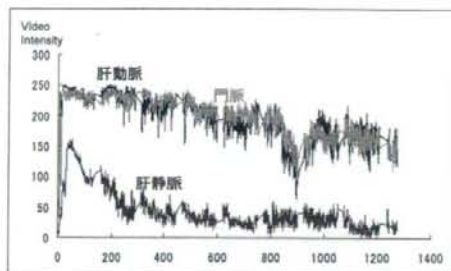


図1 健康人から得られたSonazoid静注時の肝動脈、門脈、肝静脈内の時間-信号強度曲線

肝動脈と門脈に信号輝度に差がないのは、腸管などの毛細血管では気泡はトラップされないことを意味しており、肝動脈および門脈と肝静脈の輝度の間に大きな差があるということは、1回の循環の間に経過で多くの気泡がトラップされることを意味している。(兵庫医科大学 飯島尋子教授提供)

査は、CTの診断に比べ、同等ないしは良好な効果が得られた。特に、Sonazoidを投与して10分以降のKupffer細胞イメージによる肝の腫瘍性病変の検出能が、CTに比べより高いことが示された。このことは承認を推進するのに効果が大きかった。

Sonazoidの適応症は肝腫瘍診断である。これは、Sonazoidの開発試験が肝の腫瘍性疾患を対象として行われたためであり、これはまたSonazoidがKupffer細胞に吞食されるように設計されたことが肝疾患の診断に有利な点である。

2) Sonazoidの薬理動態(図1)

Sonazoidが静注されると、右心系を通り肺循環を経て左心系に至る。SonazoidはLevovistに比べシェルがあり丈夫なため、右心系と左心系の間での圧変化による気泡の消失は少ない。事実、Sonazoidの場合、右心系と左心系の間で再循環を繰り返しても、血中濃度の低下は他の造影剤に比べて緩徐である。推奨投与量(0.015mL/kg)が静注された場合、門脈などの血管内の造影効果は10分以上続く。

微小気泡の血中濃度が低下するのは、流血中で自然に消失するのに加え、網内系臓器である肝臓や脾臓にトラップされることが大きく寄与している⁹⁾。推奨容量が投与された場合、静注された気泡のうち約25%が肝臓に集積すると考えられている。最初の循環では、肝動脈や門脈の血中濃度がピークを示し、その際肝静脈にも多くの造影剤が流出する。2循環目以降では、肝静脈内の信号強度は、肝動脈や門脈のそれに比べきわめて低い(図1)。これは、Sonazoid気泡が肝動脈・門脈から肝静脈に至る1回の循環で、肝

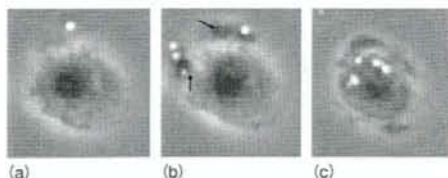


図2 Sonazoid気泡の培養Kupffer細胞への貪食の顕微鏡写真

分離培養されたKupffer細胞の培養液中にSonazoid溶液を流すと、気泡はKupffer細胞に盛んに貪食を受ける。Kupffer細胞は、触手(矢印)を伸ばして気泡を捕捉し貪食する。貪食された気泡は10分ほどで核の周辺まで運ばれる。その際、気泡径は減じ、形もいびつになる。

類型に高率にトラップされることを意味する(図2)。

一方、上腸間膜動脈と上腸管静脈の間や腎動静脈間の造影剤濃度には差が認められない。このことは、それらの臓器の毛細血管では気泡はトラップされないことを意味している。

3) Sonazoidの副作用

①ガスとしての副作用：超音波造影剤の開発当初、微小気泡が気体からなるため、有害事象としてのガス塞栓が危惧された。しかし、Sonazoidを含めた次世代造影剤は世界で200万例以上の投与がなされているが、塞栓性の臓器障害に起因すると思われる有害事象の報告はみられない。使用された症例の中には、卵円孔開存などの右～左短絡をもつものも含まれていると思われるが、左心系(動脈)の塞栓性の副作用はみられない。その理由は、気泡径が小さく毛細血管を容易に通過すること、気泡同士の融合がないこと、および投与されるガス量がきわめて少ないことによる。Sonazoid溶液の微小気泡の濃度は約10億個/mLであり、ガスの容積は調整された造影剤溶液の1%である。したがって、1バイアル2mLのSonazoidが静注された場合でも血管内に投与されるガスの総量は20 μ Lで、仮にそれらすべてが一塊となって塞栓しても、臓器障害を起こすほどの副作用は惹起されないといえる。

②Shellの副作用：気泡のシェルは卵黄由来のリン脂質フォスファジルセリンである。そのため、能書には「卵アレルギーのある患者には投与しないこと」と明記されている。しかし、現在までSonazoidは2万例以上のヒトへの投与があるが、アレルギー性の重篤な副作用の報告は1例もない。

③生体作用：Kupffer細胞内に取り込まれた造影剤(図

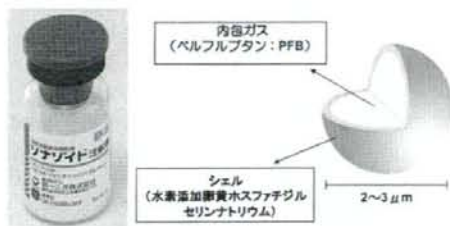


図3 Sonazoidのバイアルと微小気泡のシェーマ

Sonazoidは凍結乾燥粉末であり、2mLの蒸留水で溶解して調整する。バイアル内の気体はperfluorobutaneであり、蓋を開放したまま放置したり、溶解調整したあとに溶液上部の気体が空気と交換するような状態は避けるべきである。溶解・調整したあとでも、気泡内のガスは外側の気体とガス交換される。

2) に高い音圧の超音波が照射されると気泡が崩壊するが、その際、細胞に対する一定の生体作用が考えられる。しかし、臨床用量のSonazoidが投与され、肝臓に取り込まれた造影剤のすべてを超音波照射で消失させた場合でも、血中LDHの上昇などの細胞障害を示唆する所見はみられない。また、*in vitro*でSonazoid気泡を貪食させたKupffer細胞に超音波を照射し気泡を崩壊させても、Kupffer細胞の形態的な変化やLPS刺激下のサイトカイン産生能に影響はみられない。また、Sonazoidの推奨容量が投与された場合、理論上、50～100個のKupffer細胞に1個の気泡が貪食される計算になり、その気泡が崩壊し、細胞に一定の生体作用があっても、有害事象として臨床で現れることはない。

4) Sonazoidの投与方法

①Sonazoidの調整(図3)：Sonazoidは凍結乾燥粉末であり、2mLの蒸留水で溶解して調整する。前述したように、調整後のSonazoid気泡の内包ガスはフッ化炭素perfluorobutane(C4F10、一般名ペルフルブタン)である。調整前はもちろん、調整後もバイアル内の気体はペルフルブタンであり、蓋を開放したまま放置するとそれが空気に入れ替わり、気泡内のガスと空気の間でガス交換が起き、気泡内のガスも次第に空気と置換され造影効果が減弱する。同様に、溶解に脱気水を用いない場合、水に溶解した窒素などが気泡のペルフルブタンと置換される。したがって、溶解する蒸留水は脱気された注射用水を用いる。

Sonazoidは通常ボーラス静注で投与される。末梢血管から投与するが、静注後の血中のピーク濃度を高くするためには肘静脈が選ばれる。静注されるSonazoid溶液の量は1mL以下と少ないので、10～

20mLの生食液で速くフラッシュすることでSonazoidの血中濃度を高くすることができる。通常、延長チューブを用い、その中にSonazoid溶液を満たしておき、10～20mLの生食でフラッシュしてボラス静注する。その際、延長チューブ内のSonazoidに強い圧を加えることは避けるべきである。一定以上の圧を加えるとチューブ内の気泡は消失する。

②Sonazoidの投与量：推奨容量は0.015mL/kg体重で、体重60kgの成人の場合の推奨投与量は0.9mLとなる。しかし、感度のよいハーモニック映像法を用いる場合には、その半量で良好な造影効果が得られる。著者らの施設では、体重によらず1回の投与量を0.5mLとしている。1パイアルで4回のinjectionが行える。

装置

1) 造影に適した超音波診断装置

超音波造影には非線形映像法（ハーモニック法）が用いられる。最近の装置では、通常の非造影のBモードも位相変調法のティッシュハーモニックが使われていることが多く、送信音圧を下げてフレーム数を低くすることによって造影に用いられる。通常のBモードを造影に使うこともできるが、音圧を低くしたBモード法はハーモニックモードに比べ造影性は悪い。造影剤の投与量を増やすことにより造影性はよくなるが、過剰な投与ではshadowingを起し、造影効果は逆に悪くなる。

2) 造影超音波に用いられる手法

①ハーモニック映像法：超音波画像は、超音波を照射し生体内の散乱体から反射して帰ってくる超音波を受け、それを映像化して得られるものである。生体組織からの散乱は線形散乱が強いが、微小気泡からの散乱は非線形散乱を強く起こす。すなわち、照射した超音波の波形と微小気泡から散乱してきた波形が異なるのである。この非線形散乱は、周波数で考えれば、照射した超音波の周波数の整数倍のところにピークをもつ周波数分布を示す。たとえば2MHzの周波数で照射した場合、その2倍（4MHz）、3倍（6MHz）、4倍（8MHz）の周波数にピークをもつ超音波が帰ってくる。2倍のものは2次高調波（セカンドハーモニック）、3倍のものは3次高調波と呼ばれる。さらに、1/2倍（1 MHz）の周波数にピークをもつ超音波も帰ってくるが、これはサブハーモニックと呼ばれている。これらのハーモニック成分を映像化することによって造影超音波像が作られる。気泡から

のハーモニック信号に組織からのティッシュハーモニック成分も加わる。したがって、背景の組織構造がわかるという利点もあるが、両者が混在して読影しにくい場合もある。たとえばBモードで高エコーを示す結節に少ない血流がある場合、Sonazoidによってエンハンスされたかどうかわかりにくいことがある。この問題を解決するためには、気泡からの信号と背景のティッシュハーモニック成分を分離できる手法が必要となる。

②位相変調法phase modulation (PM) 法と振幅変調法amplitude modulation (AM) 法(図4)：位相が180度異なる2つのパルス波を送信し、散乱して帰ってきた2つの受信波を足し算した波形で映像化するものが位相変調法 (phase modulation, PM法) である。組織からと気泡からでは、散乱して帰ってくる超音波に波形が重む程度の違いがある。気泡の方が組織より非線形成分が多いため、良好な造影感度が得られる。

一方、振幅変調法 (amplitude modulation, AM法) は、位相は同じで振幅が異なる2つのパルス (たとえば1倍の振幅と1/2の振幅) を打ち、帰ってきた2つの受信波のうち初めの1倍の反射波から2番目の受信波を2倍したものを引き算して得られた波を映像化するものである。PM法とAM法の差は、PM法は空間分解能に優れ、AM法は深部の感度 (深達度) がよいことである。特にSonazoidのように、低音圧といっても他の第2世代の造影剤に比べ高い音圧を使う場合には、組織からの非線形信号 (Tissue harmonic) が比較的強い。したがって、AM法のように tissue harmonic を抑制できる手法は、信号の気泡/組織比 (S/N比) を上げるのに有効である。

3) 撮像条件

①音圧 (図5)：撮像条件のうち最も重要なものが音圧である。次世代超音波造影剤は一般に低音圧造影剤といわれるが、至適音圧は造影剤間で若干異なる。

・気泡を震わせる音圧と壊す音圧

生体内に気泡がある場合、音圧を次第に上げていくと、震えも壊れもしない状態から震える音圧の帯域があり、さらに音圧を上げていくと気泡は短時間に壊れる。壊れ始める音圧は造影剤間で異なり、壊す音圧はOptison, SonoVue, Imagent, Definity, Sonazoidの順に高くなる。SonazoidではMI値が0.4を超えると気泡は崩壊し始める。

・血液を流れる気泡と細胞内の気泡

Sonazoid気泡は、静注後は血流中にあるが、時間の経過とともに、自然に崩壊するもの以外は全身のマクロファージに貪食される。微小気泡といっても

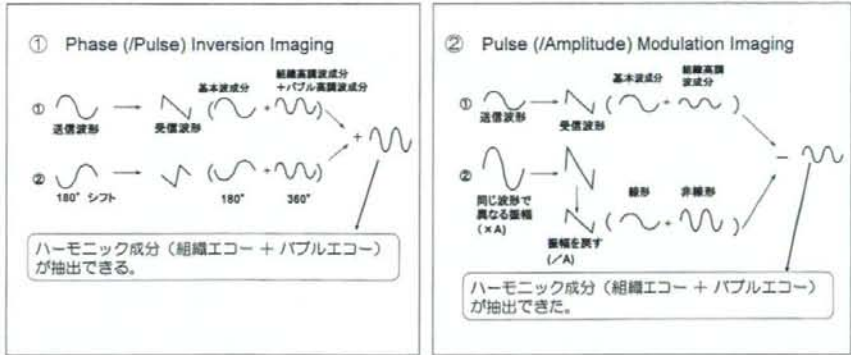


図4 位相変調法と振幅変調法の原理

a: 位相変調法の原理。180° 位相の異なる2つのパルス波を送受信することによって、組織と気泡から散乱してくる非線形成分を抽出する方法。この手法の特徴は、2倍の高調波成分(セカンドハーモニック)であれば、ティッシュハーモニック、パルハーモニックともに抽出可能である点である。

b: 振幅変調法の原理。振幅の異なる2つのパルス波を送受信することによって組織と気泡から散乱してくる非線形成分を抽出する方法。主にパルハーモニックからの1倍(基本波帯域)の非線形成分を抽出することができる。

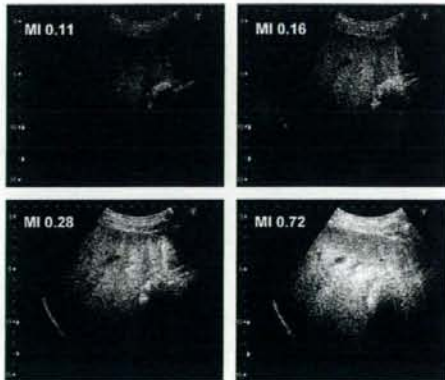


図5 音圧を変化させたときの造影性

Sonazoid 0.5mL投与後10分に音圧を変化して造影すると、音圧の上昇に伴って造影される領域が広がってくる。しかしMI値0.72では、肝表面近くでは気泡が消失して信号が弱くなっている。このように、気泡の共振・崩壊は音圧に強く依存している。



図6 肝細胞癌のSonazoid造影像

Sonazoid 0.5mL静注による動脈相。肝内に多数の動脈で濃染する腫瘍が多発している。

2 μ mと細胞レベルの大きさであり、血管から間質に出ることはない。したがって、気泡は血管内皮の内側に存在するマクロファージ、すなわち肝臓のKupffer細胞に貪食される。また、脾臓も網内系の臓器であり、静注されたSonazoid気泡は脾臓にも集積する。培養したKupffer細胞にSonazoid気泡を貪食させ、その貪食過程を観察すると、細胞表面から細胞

質内に取り込まれ、核へと移動する(図2)。それに要する時間は数分~20分ほどである²⁾。細胞内にある気泡は、流血中にある気泡に比べ震わせにくく壊しにくい。これは細胞質の粘度が血液より高いことと、細胞内にある気泡は膜に覆われているためである。またKupffer細胞に貪食されたSonazoid気泡は細胞外にあるときより小さくなることもその原因と思われる

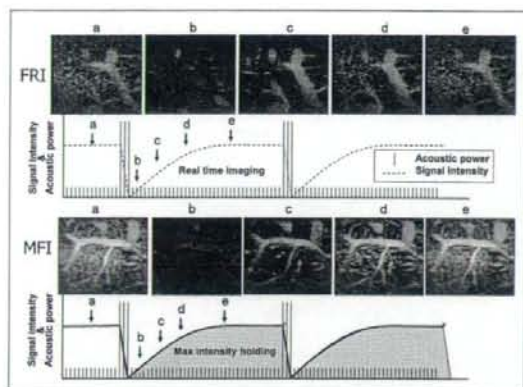


図7 Flash replenishment imaging (FRI) 法と Micro flow imaging (MFI) 法

FRI法：低音圧ハーモニック法で観察し、気泡が充盈したところで高い音圧でスキャンボリューム内の気泡を一掃し、再び低音圧ハーモニック法で造影すると、新しい気泡による再灌流が観察される。

MFI法：再灌流の映像で各ピクセルの信号輝度が最高に達した場合、それを保持すると気泡の流れをトレースすることができ、微細な血管が描出できる。

る。

②フレーム数：リアルタイムの造影像がSonazoid造影の特徴であるが、同じ音圧でも単位時間のフレーム数（フレームレート (fps)）によって壊され方に違いがあり、フレームレートが多くなると壊れやすくなる。特にフォーカス領域は音圧が高く、また近距離ではビームが送信ごとに重なるので、ともに気泡が壊れやすく造影性が悪くなる。リアルタイム性を維持しながら最小限のフレーム数で造影する必要があり、推奨されるフレームレートは15フレーム/秒 (fps) である。

撮像の実際

1) ダイナミックスタディ (図6、7)

Sonazoidを静注後、肝臓がリアルタイムに造影されるのを観察、記録するのがダイナミックスタディである。通常、15～20秒で肝動脈が造影され、ついで門脈が造影される。20～30秒は門脈が優位に造影され、30秒以降は動脈と門脈が同じように造影される平衡相になる。この平衡相は静注後3分まで記録される。その後はKupfferイメージが優位となる³⁻⁵⁾。

2) Flash replenishment imaging (FRI) と Micro flow imaging (MFI) (図8～10)

造影剤が実質に充満したときにMI値1.0以上の高音圧でスキャンすると、スキャンボリューム内の気泡は一掃される。その後再び低音圧ハーモニック法で撮像すると、スキャンボリューム内に新しい気泡を含んだ血流が再灌流する。この様子を低音圧下で映像化することをflash replenishment imaging (FRI) と呼ぶ⁶⁻⁷⁾。さらに、FRIで気泡消失後の再灌流を画

像化する際に、各ピクセルで最高に達した輝度を保持するmaximum intensity holding法を採用することによって、細い血管が連続性よく描画されるようになる。この方法はMicro flow imaging (MFI) と呼ばれている (図9)。

MFIはFRIと同様、どの時相でも、また肝臓のどの場所でも繰り返し行うことができる。動脈相におけるMFIでは、動脈血流支配の腫瘍血管が非腫瘍部に比べてより明瞭に描出される。また門脈優位相・平衡相では、動脈と門脈の両方の血管が描出される。ダイナミックスタディでは、初め肝動脈が、次いで門脈が造影される。しかしMFIでは、微小気泡がスキャンボリューム内に再灌流する場合、スキャンボリュームの外の気泡が流れ込むため、平衡相でMFIを行った場合、肝動脈と門脈はほぼ同時に造影される。したがって、この時相でのMFIでは肝動脈と門脈を区別して描出することはできない。

3) 動き補正MFI (図10～12)

MFIは微小な血管をつながりよく描出する優れた手法である。しかし、生体は呼吸や拍動の動きがあるために画像がぶれてしまい、連続性のある血管として描出されにくい。そこで考えられたのが“動き補正MFI”である。フレーム間で動いた血管を前のフレームにおける位置に戻す操作を繰り返すことにより、連続性のよい血管として描出される。

4) Kupfferイメージ (図13)¹⁻⁴⁾

KupfferイメージはSonazoid静注後10分以降に得られる造影像である。肝動脈や門脈内を流れている気泡が、実質に溜まった気泡からの信号に影響を与えないほど減少した時期がKupfferイメージの撮像タイミングである。それは、Sonazoidの投与量や用いら

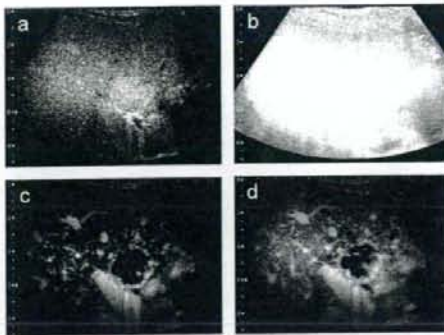


図8 HemangiomaのMFI像

a: Sonazoid 0.5mL静注1分12秒後の造影像。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除去。
 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。

図10 動き補正MFI

a: 肝臓のMFI像。呼吸の動きのため血管造影像がぶれてしまい、血管としてトレースできない。
 b: 前と同じ動画ファイルから動き補正MFIソフトで作成した「動き補正MFI」。血管は位置が補正され、連続性がよく描出されている。プロープに固定されているはずの皮下組織が動いている(画像上部)。

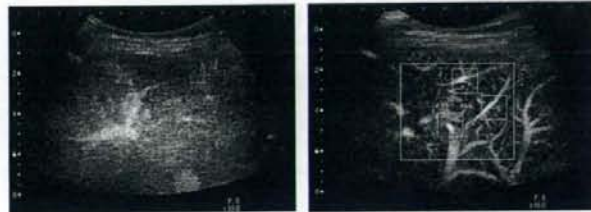


図10a|図10b

れる造影モードによっても異なる。投与量が少ないほど血中からの消失速度は速いので、撮像タイミングは早くなる。通常は10分後にスキャンを開始するが、投与量が推奨用量の0.015mL/kgの場合、10分後でも流血中に造影剤が多く、20分以降の方がより純粋なKupfferイメージが得られる。推奨用量では、Kupfferイメージは通常3時間後まで十分な造影が得られる。

撮像モードは低音圧ハーモニックを使ってリアルタイムに肝臓全体を観察する。至適な音圧であれば、肝臓全体を何度でも観察することができる。

4Dプローブ(図14~18)

近年、超音波診断装置も3次元超音波やリアルタイム3次元超音波(4D超音波)が導入されるようになって

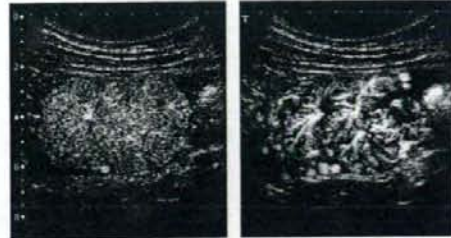


図9 FNHのSonazoid造影

図9a|図9b

a: 通常の低音圧ハーモニック法による造影像で、Sonazoid 0.5mL静注後16秒の動脈相。実質が造影されてしまい、腫瘍血管の描出は不良である。
 b: MFIはSonazoid静注後25秒後に得られたもので、実質の気泡はキャンセルされ、車輪状の腫瘍血管がよく描出されている。中心癌痕は4カ所に見られる。

た。特に造影診断では動脈相、静脈相といったダイナミックスタディが要求されるので、その目的には4D超音波装置が必要となる。

4Dプローブには超音波素子が蜂盤の目のように並んで電子走査する電子4Dプローブと、リニア、コンベックスないしマイクロコンベックスの2次元用のプローブをモーターで扇状走査するメカニカル4Dプローブがある。心臓領域では前者が、腹部やその他の領域では後者がおもに用いられる。腹部領域では助間走査が主要なアプローチであるため、マイクロコンベックスのメカニカル4Dプローブが開発されつつある。

腹部の4Dプローブが開発された目的は2つある。1つは4Dイメージをガイドにした穿刺であり、もう1つはダイナミック3D造影である。4D穿刺は、RFAなどの局所治療のための正確な穿刺が治療成績の向