



図11 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造影されている。



図12 正常脾のMFI
脾内の微細な血管網が動き補正されて描出されている。



図13 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、胆嚢近傍の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娘結節である。造影しないBモードではこの病変はわからない。

・4Dプローブ(周波数):メカニカル4Dプローブ
PVT-575MV(5MHz)
PVT-382MV(3.5MHz)

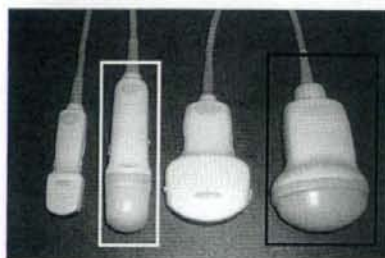


図14 4D用プローブと従来の2Dプローブ
肋間から4D超音波ができるように、マイクロコンベックスを機械的に揺動させる小型の4Dプローブが開発された(左から2番目)。

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、局所治療や生検のガイドにはリアルタイムの2次元断層像が用いられてきた。リアルタイムの2次元断層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、従来は2次元断層面のみの造影像であり、腫瘍や血管の3次元的な広がりを把握す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、一定間隔の多断面を同時に表示するマルチスライス法、MIP(maximum intensity projection)法、volume rendering法、surface rendering法などが用いられる。

まとめ

造影超音波検査の基礎について概説した。わが国ではLevovistしか使えない時期が約10年間あり、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が広く普及するに至らなかった。しかしSonazoid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、外来や治療ガイドに簡便かつ安全、また反復して行える検査法であることから、今後広く普及することが期待される。

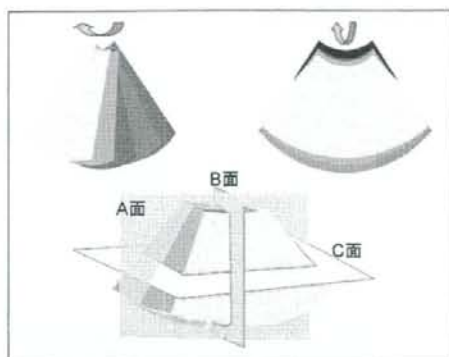


図15 直行3断面図

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



図16 大きな血管腫の4D造影の1コマのMIP像
腫瘍を栄養する血管とその血管からの腫瘍への分岐・染み出しがよく描出されている。回転させて観察する。

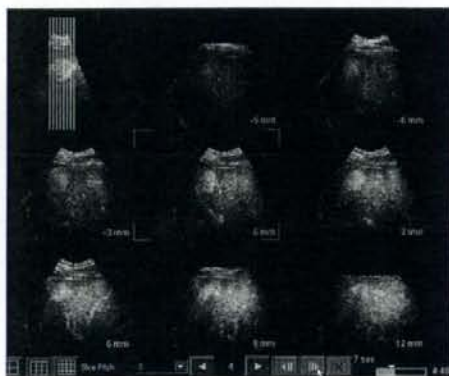


図17 肝細胞癌の造影4D

B面のmulti slice reconstruction像。スライスピッチは3mmである。

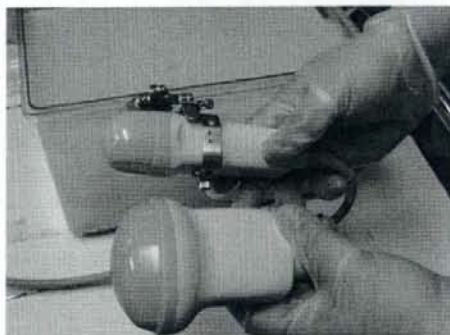


図18 4Dプローブ

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

参考文献

- 1) Iijima H et al: Ultrasound contrast agent, Levovist microbubbles are phagocytosed by Kupffer cells-*In vitro* and *in vivo* studies. *Hepato Res* 35(4): 235-237, 2006
- 2) Yanagisawa K et al: Phagocytosis of ultrasound contrast agent microbubbles by Kupffer cells. *Ultrasound Med Biol* 33(2): 318-325, 2007
- 3) Iijima H et al: Decrease in accumulation of ultrasound contrast microbubbles in non-alcoholic steatohepatitis. *Hepato Res* 37(9): 722-730, 2007
- 4) Iijima H et al: Dynamic US contrast study of the liver: Vascular and delayed parenchymal phase. *Hepato Res* 37(1): 27-34, 2007
- 5) Metoki R et al: Quantification of hepatic parenchymal blood flow by contrast ultrasonography with flash-replenishment imaging. *Ultrasound Med Biol* 32(10): 1459-1466, 2006
- 6) Sugimoto K et al: Parametric imaging of contrast ultrasound for the evaluation of neovascularization in liver tumors. *Hepato Res* 37(6): 464-472, 2007
- 7) Sugimoto K et al: Correlation between parametric imaging using contrast ultrasound and the histological differentiation of hepatocellular carcinoma. *Hepato Res* 38(3): 273-280, 2008

特集

肝癌診療の最近の進歩と問題点

診断の進歩と問題点
超音波診断

Diagnosis of HCC using ultrasonography

森安史典

MORIYASU Fuminori

肝癌の診断において、MRIやCTは造影検査がその中心であるが、超音波診断は非造影の2次元断層法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世代の造影剤レボピストに加わり、次世代の造影剤ソナゾイドが臨床応用されるようになり、超音波の診断や治療評価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ソナゾイドは、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。さらにソナゾイドになってからは、低音圧のハーモニックを用いてリアルタイムに長時間造影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となろうとしている。

本章では、超音波診断装置の進歩、とくに造影超音波について概説する。

1. 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、3~4 MHzの変移周波数を画像表示する場合は、流れる速度が5 mm/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。

通常非造影のBモードに用いられる手法も、

東京医科大学消化器内科学教授

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

0433-2644/08/¥50/頁/JCLS

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、かつ空間分解能の良い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應用される。

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貪食を受ける。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るなら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。それ故、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。

II. 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

表1 超音波造影剤の開発

名称	code name	開発(製造)元	平均径	殻材質	気体
Albunex [®]		Mallinckrodt(米)	4.3 μm	変成アルブミン	空気
Levovist [®]	SHU-508	Schering(独)	2~4 μm	なし(パルミチン酸)	空気
Optison [®]	FS069	Amersham Health(米)	3.0~4.5 μm	ヒト血清アルブミン	フッ化炭素(C ₃ F ₈) + 空気
Definity [®]	MRX115	Bristol-Myers(米)	1.1~3.3 μm	磷脂質	フッ化炭素(C ₃ F ₈) + 空気
Imagent [®]	AFO150	Imcor(米)	6 μm	磷脂質	フッ化炭素(C ₆ F ₁₄) + 空気
SonoVue [®]	BR-1	Bracco(伊)	2.5 μm	脂質	フッ化硫黄(SF ₆)
Sonazoid [™]	NC100100	GE Healthcare(米)	3 μm	脂質	フッ化炭素(C ₄ F ₁₀) + 空気
Echogen [™]	QW3600	Abbott(米)	3~5 μm	(界面活性剤)	フッ化炭素(C ₅ F ₁₂)
PB127	PB127	Point Biomedical(米)	4 μm	ポリマー+アルブミン(2層)	窒素
AI-700	AI-700	Acusphere(米)	~2.2 μm	ポリマー(PLGA)	フッ化炭素

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細胞に貪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(0.015 mL/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



図1 健康人から得られた、Sonazoid 静注時の、肝動脈(赤)、門脈(緑)、肝静脈(黄)内の時間-信号強度曲線
縦軸：信号強度(dB) 横軸：時間(秒)
(兵庫医科大学 飯島孝子先生ご提供)

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、肝静脈の輝度の間に大きな差があるということは、1回の肝循環の間に類洞で多くの気泡がトラップされることを意味している。

考えられている。

最初の循環では、肝動脈と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、肝動脈と門脈のそれに比べきわめて低い(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、肝類洞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間膜静脈の間や、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。

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。卵円孔開存などの右-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

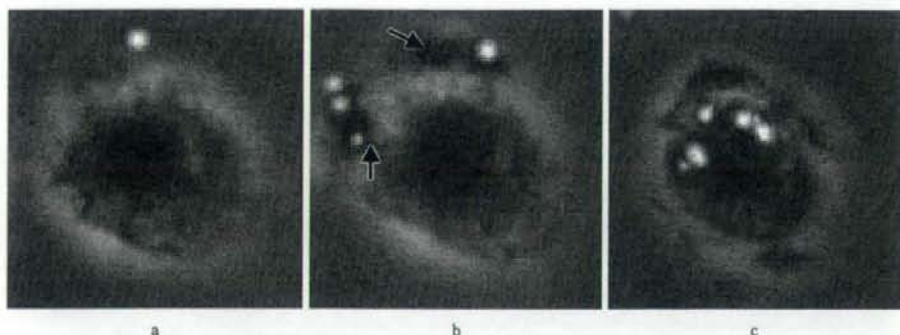


図2 Sonazoid 気泡の培養 Kupffer 細胞への貪食の顕微鏡写真

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。

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で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 μ L 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見える。

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

Kupffer 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 10^6 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. ソナゾイドの投与方法

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。

III. 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. 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返ってくる超音波を受けて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持つ周波数分布を示す。たとえば2 MHzの周波数で照射した場合、その2倍(4 MHz)、3倍(6 MHz) 4倍(8 MHz)の周波数にピークを持つ超音波が返ってくる。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持つ超音波も返ってくるが、これはサブハーモニックと呼ばれている。

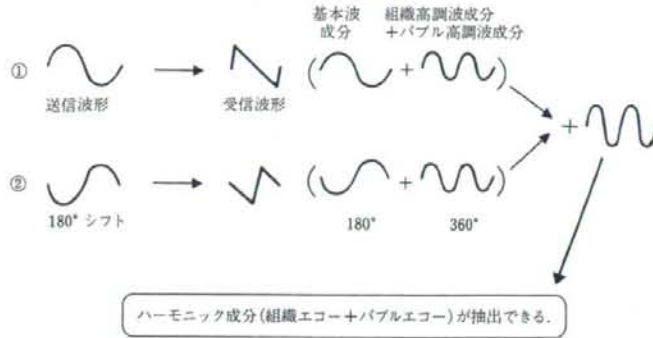
これらのハーモニック成分を映像化することによって造影超音波像が造られる。組織からのティッシュハーモニック成分も気泡からのハーモニック信号に加わる。したがって、背景の組織構造が分かるといふ利点もあるが、両者が混在して読影しにくい場合もある。たとえば、Bモードで高エコー結節に少ない血流がある場合に、ソナゾイドによって造影を受けたかどうか分かりにくいことがある。この問題を解決するためには、気泡からの信号と背景のティッシュハーモニック成分を分離できる手法が必要となる。

2) 位相変調法, phase modulation(PM)法と振幅変調法 amplitude modulation(AM)法(図3)

位相が180°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。散乱して帰ってくる超音波は、組織からと気泡からでは、波形が歪む程度に違いがある。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,

a : Phase modulation (PM) imaging



b : Amplitude modulation (AM) imaging

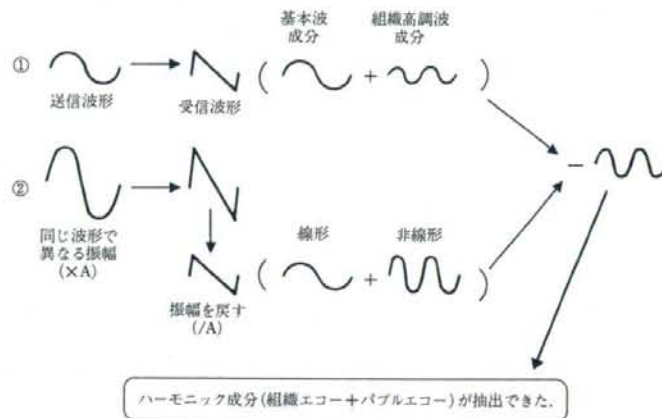


図 3

- 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(セカンドハーモニク)であれば、ティッシュハーモニク、バブルハーモニクともに抽出可能である。
- 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。
この手法の特徴は、主にバブルハーモニクからの 1 倍(基本波帯域)の非線形成分を抽出することができることである。

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 つの受信波のうちはじめの 1 倍の反射波から 1/2 の反射波を 2 倍したものを引き算して得られた波を画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 法は深部の感度が良いことである。とくにソナゾイドのように、低音圧といっても比較的高い音圧を使う場合には、組織からの非線形信号(Tissue harmonic)が強い。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/組織比を上げるのに有効であ

る。

3. 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。

i) 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いくと、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。

ii) 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1%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。

iii) 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 μ mと細胞レベルの大きさであり、血管から間質へは出ない。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。

IV. 撮像の実際

1. ダイナミックスタディ(図4)

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秒~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いく³¹⁻³³⁾。

2. Flash replenishment imaging(FRI)と Micro flow imaging(MFI)(図5, 6, 7, 8)

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³⁾。

さらに、FRIで気泡消失後の再環流を画像化



図4 肝細胞癌の Sonazoid 造影像
Sonazoid 0.4 mL 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。

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5)。

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、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、肝動脈と門脈を区別して描出することは通常でき

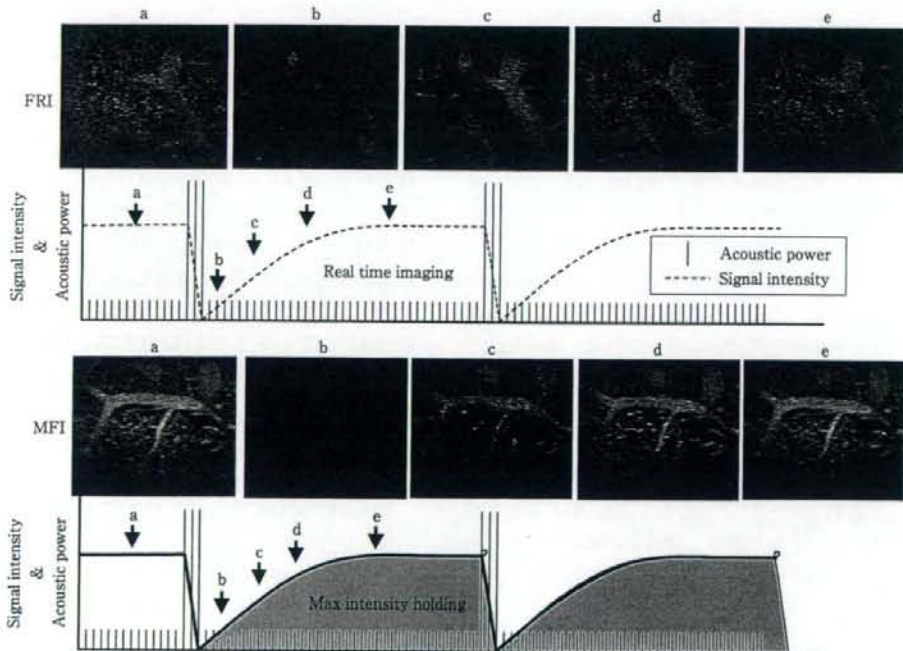
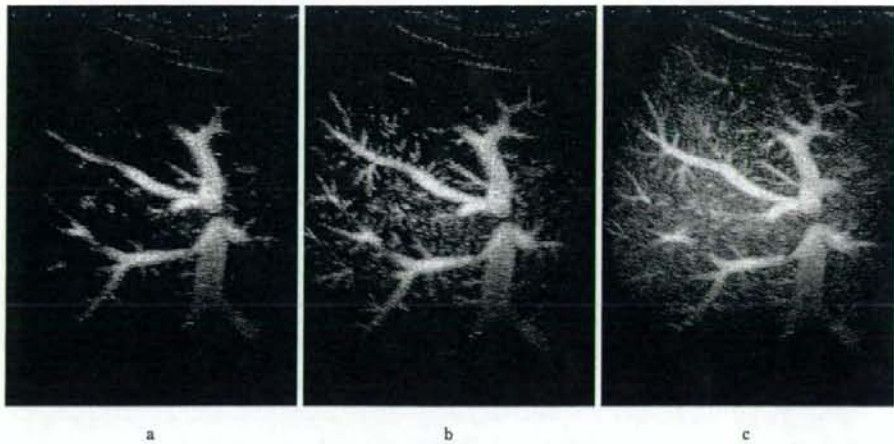


図5 Flash replenishment imaging(FRI)法と Micro flow imaging(MFI)法
低音圧ハーモニック法で観察し、気泡が充盈したところで高い音圧でスキャンボリューム内の気泡を一掃し、再び低音圧ハーモニック法で造影すると、新しい気泡による再灌流が観察される。これがFRI法である。再灌流の映像に、各ピクセルの信号輝度が最高に達した場合それを保持すると気泡の流れをトレースすることができ、微細な血管が描出できる。これがMFIである。



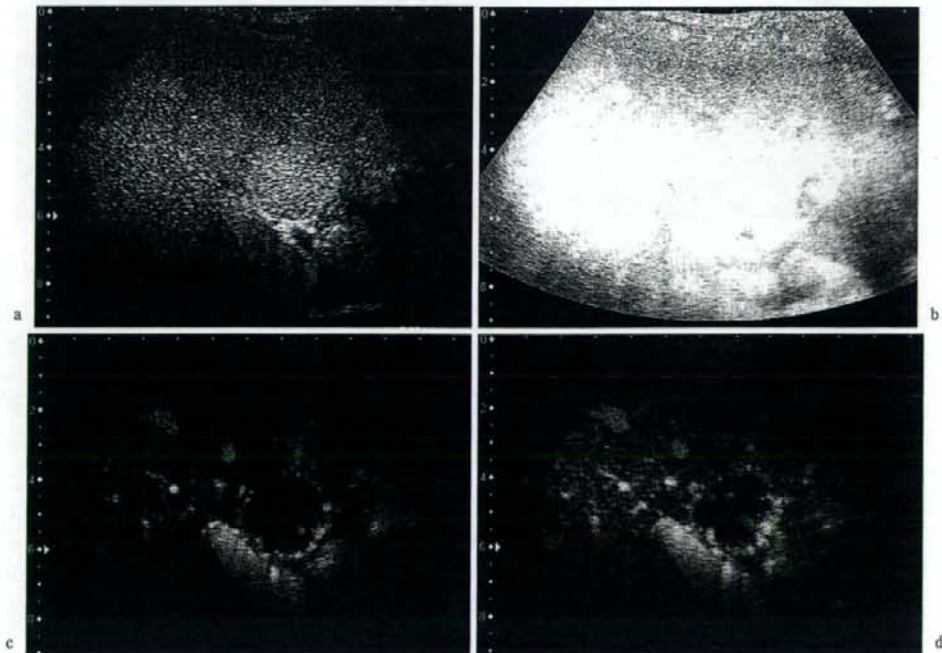
a

b

c

図6 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。



a

b

c

d

図7 HemangiomaのMFI像

- a : Sonazoid 0.5 mL 静注 1分12秒後の造影像。腫瘍は全体に染影され、HCCなどの腫瘍との鑑別は困難である。
- b : 高音圧のスキアンでスキア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棉花状に造影されている。

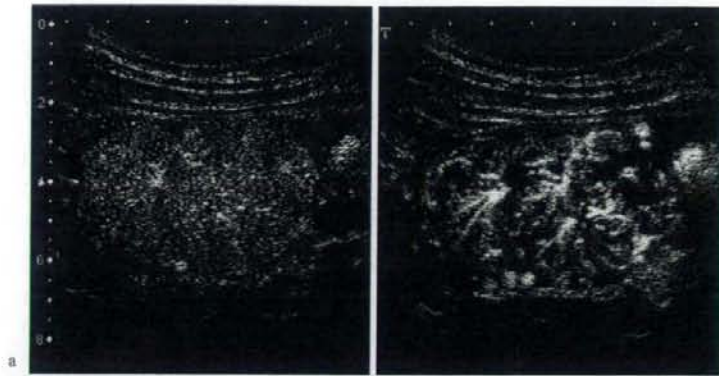


図8 FNHのSonazoid造影

左は通常の低音圧ハーモニック法による造影像で、Sonazoid 0.5 mL 静注後16秒の動脈相。実質が染色されてしまい、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。中心壊死は4ヵ所に見られる。

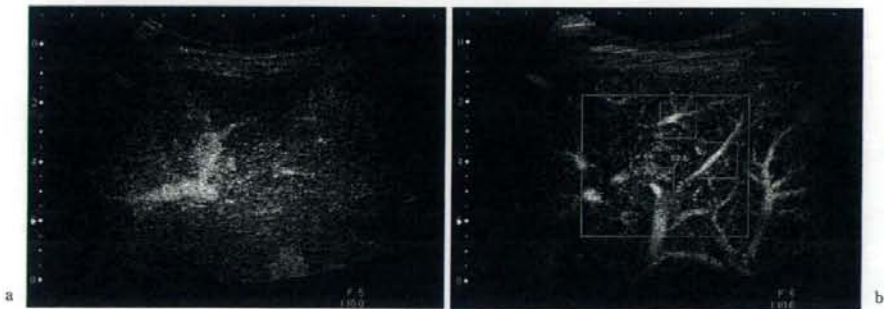


図9

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良く描出されている。プローブ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)。

ない(図6)。

3. 動き補正MFI(図9)

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り、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もど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。



図10 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、胆嚢近傍の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娘結節である。造影しないBモードでは、この病変は分からない。

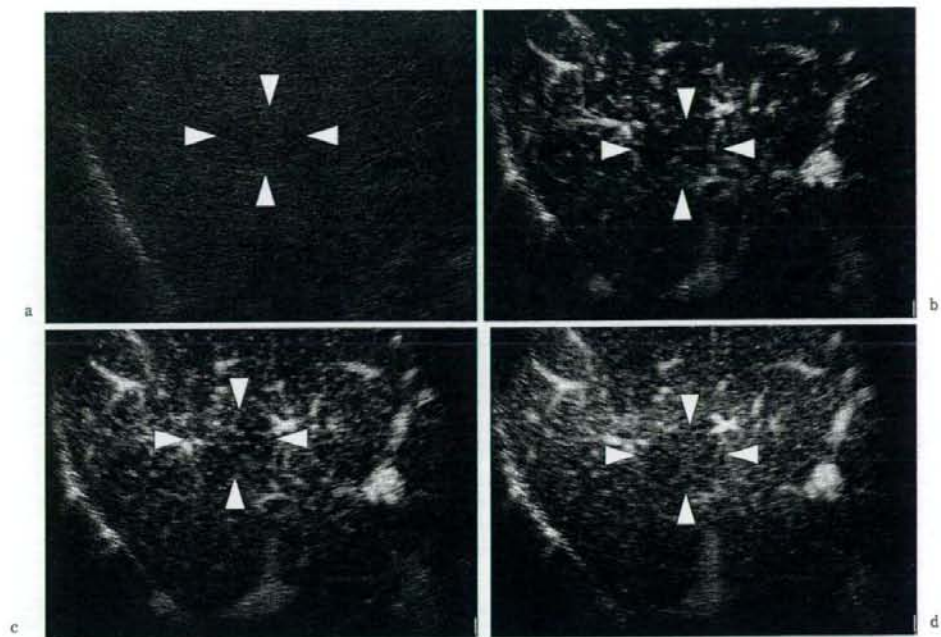


図11 高分化肝細胞癌のMFI像

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12 中分化肝細胞癌のMFI像

腫瘍血管の造生が盛んでバスケット条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)。

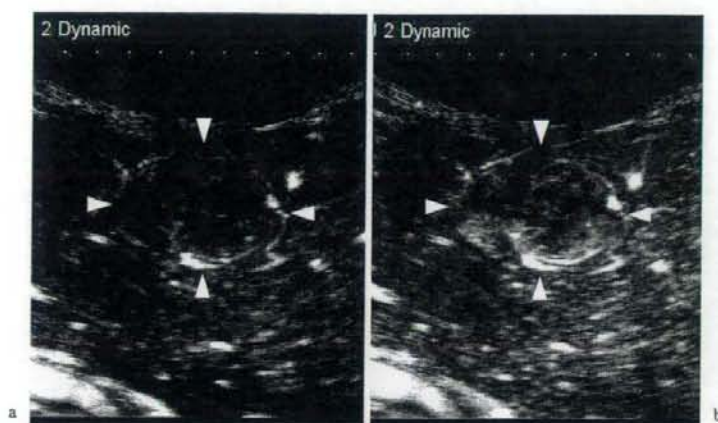


図13 低分化肝細胞癌のMFI像

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)。濃染像も不均一となる(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、腫瘍周囲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。

4. Kupffer イメージ(図10)⁴⁵⁾

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0.015 mL/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。

5. 肝癌の造影所見(図11, 12, 13)

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濃染像となる。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りは、Kupffer 機能の低下による低信号と読むべきである。

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、等信号で抜けないこともある。

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るが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プローブ(周波数):メカニカル4Dプローブ

PVT-575MV(5 MHz)

PVT-382MV(3.5 MHz)

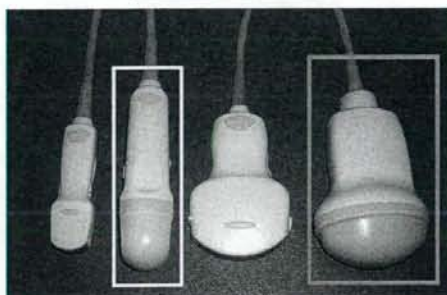


図14 4D用プローブと従来の2Dプローブ
肋間から4D超音波ができるようにマイクロコンベックスを機械的に揺動させる4Dプローブが開発された(左から2番目)。

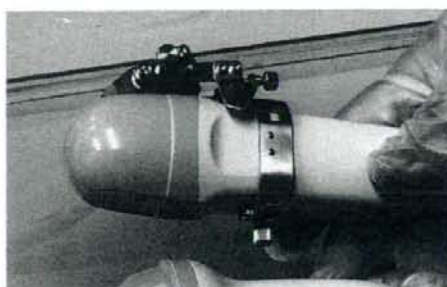


図 15

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つけることができる。

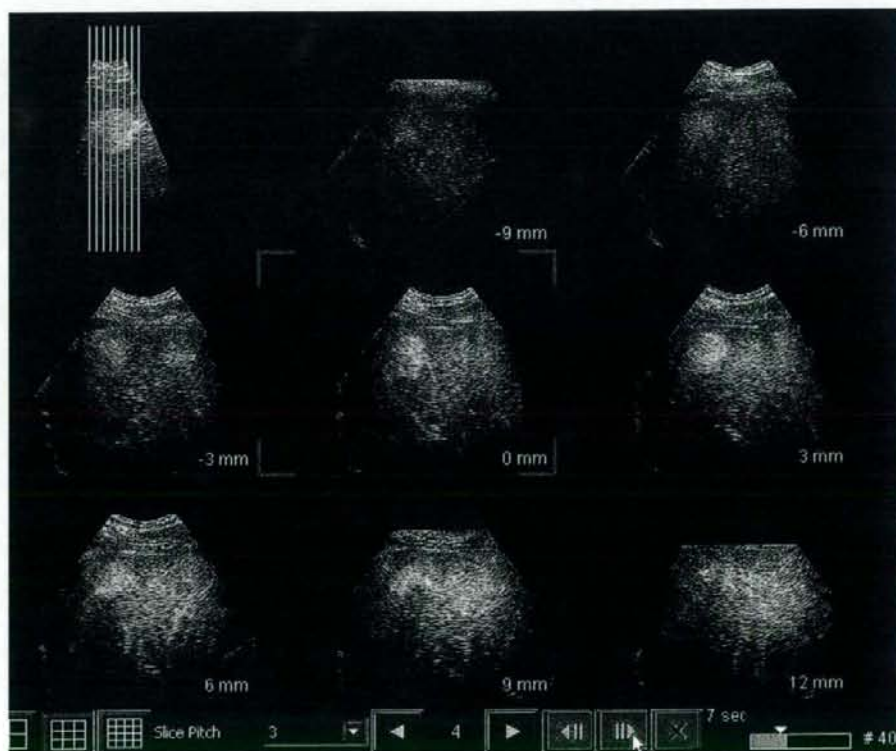


図16 肝細胞癌の造影4D

B面のmulti slice reconstruction像。スライスピッチは3mmである。

V. 4Dプローブ(図14, 15, 16, 17)

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プローブには、超音波素子が基盤の目のように並んで電子走査する電子4Dプローブと、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、腹部など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ガイド下穿刺であり、他の1つはダイナミック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次元断層像で穿刺してきたが、リアルタイムの2次元断層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次元断層面のみの造影像であり、腫瘍や血管の3次元的な広がり把握す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 rendering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 Levovist しか使えない時期があり、Levovist の造影手技の煩雑さと実

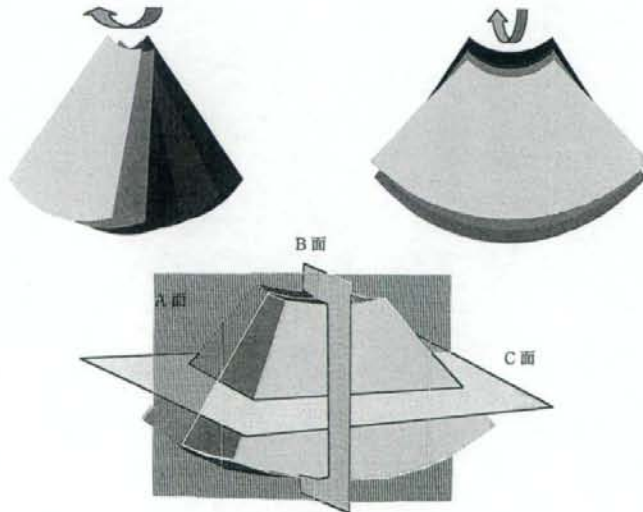


図 17

X軸方向は電子的に、Y軸方向はモーターで扇動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。

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. *Hepato Res* 37(9): 722-730, 2007.
- 2) Sugimoto K, Moriyasu F, Kamiyama N, et al: Parametric imaging of contrast ultrasound for the evaluation of neo-vascularization in liver tumors. *Hepato 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. *Hepato 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. *Hepato 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.

●肝脂肪沈着の臨床

Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)の造影超音波診断*

飯島 尋子¹⁾ 斉藤 正紀¹⁾ 吉川 昌平¹⁾ 東浦 晶子²⁾ 脇 英彦²⁾
森安 史典³⁾ 西口 修平¹⁾

Key Words : 非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH), 超音波診断, 画像診断, 脂肪肝

【要旨】

Non-alcoholic steatohepatitis (NASH)の診断は、これまで画像検査では診断が不可能とされ、組織学的検査で診断されている。Sonazoid®やLevovist®は肝臓のKupffer細胞に貪食される機能を有するが、この機能を利用した造影超音波検査によるNASHの診断は、日常の診療の中で、多くの脂肪肝患者の中から線維化が進行するNASHを拾い上げることができる。

肝胆脾画像 2008 ; 10 : 53-57

■はじめに

Non-alcoholic steatohepatitis (NASH)は日常診療において比較的良好に遭遇する疾患で、アルコール性肝障害、ウイルス性肝炎、薬剤性肝障害、自己免疫性肝疾患を否定できる肝炎の多くがこの疾患であると思われる。

特に最近、食生活の欧米化に伴い肥満の人口が増加しNASHの存在概念が注目されている。ことに

肥満症は、糖尿病、高血圧症、高脂血症、脂肪肝などの生活習慣病を伴いやすい。つい最近まで、脂肪肝は、食事療法と運動療法などで改善する可逆性の疾患と考えられてきた。

NASHの診断は、これまで画像検査では診断が不可能とされ、組織学的診断によって行われている¹⁾。したがって単純に脂肪肝と診断され、線維化が進行した状態で発見されていたことも多いと推測する。

筆者らは、以前から、経静脈性超音波造影剤を用いて肝腫瘍診断や肝機能診断への応用について基礎的、臨床的検討を行ってきた。Levovist®造影超音波検査による肝腫瘍診断は、ほぼ確立されている。本稿では、Levovist®を使用したNASH診断の有用性を造影超音波検査の概略とあわせて紹介する。

■脂肪肝、NASHの画像診断

NASHを含む肝臓への脂肪浸潤の画像診断は、従来から超音波所見でbright liver, high-level echo, hepato-renal contrast, vascular blurring, deep attenuationなどと報告されている^{2,3)}。しかし客観性に欠けるためCTでの検査が用いられている。つまり、肝脾のCT値をとりその比を求める方法が一般的で多く用いられていると思われる⁴⁾。肝脾CT値比(L/S比)0.9未満の時に脂肪肝と診断できる(図1)。またMRI検査においては、in phaseで、肝の信号は、脾臓と比較して高信号であり、opposed phaseでは、肝の信号が低下している(図2a, b)。しかし、これらの方法により、脂肪肝の診断は可能であるが、NASHとの鑑別診断は不可能である。

* Diagnosis of NASH Using Contrast Ultrasound with Levovist

- 1) 兵庫医科大学 内科 肝胆脾科(〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町1-1) Hiroko IJIMA, Masaki SAITO, Shohei YOSHIKAWA, Syuhei NISIGUCHI: Hepat-Biliary Pancreatic Medicine, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya
- 2) 同超音波センター Akiko HIGASHIURA, Hidehiko WAKI: Ultrasound Imaging Center, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya
- 3) 東京医科大学 消化器内科 Fuminori MORIYASU: Department of Gastroenterology and Hepatology, Tokyo Medical University, Tokyo

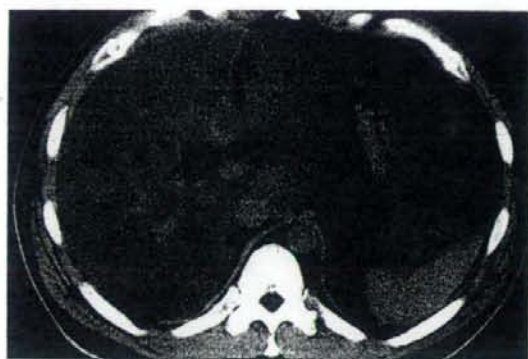


図1 脂肪肝症例のCT画像
肝/脾0.3であり、CTで脂肪肝と診断できる。

一般人口におけるNASHの発症頻度は不明であるが、北米では、肝障害で肝生検をした症例の7~10%にNASHを認めたと報告^{5,6)}され、スクリーニングでnonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)のすべての患者に肝生検を施行するのは現実的でない。わが国での発症頻度に関する報告は不明であるが、検診者の8%がNAFLDで、その10%がNASHであると報告されている⁷⁾。上記のごとく、従来の超音波Bモード、CT、MRIでも通常の脂肪肝とNASHの鑑別は困難であるが、NASHの約30%が肝硬変に進展しており、現時点では、多くのNAFLDから効率よく的確にNASHを拾い上げることが重要である。

■造影超音波検査とは

CTやMRIでは造影剤を使用した診断が、ごく当たり前に外来で行われている。しかし、造影超音波診断は、1980年代にMatsudaらにより行われたCO₂動注による方法が初めてである。その後Levovist[®]が保険適応になり、10年が経過したが、その使用はまだ特別な感がある。しかしその質的診断、治療への応用などは、めまぐるしく進歩、発展している⁸⁻¹⁰⁾。

超音波造影剤は数種類あるが、バブルの性質から大きく分けると、vascular phaseだけ持ち、類洞、Kupfferイメージを持たないもの(Definity[®], SonoVue[®])と、delayed parenchymal phase(Kup-

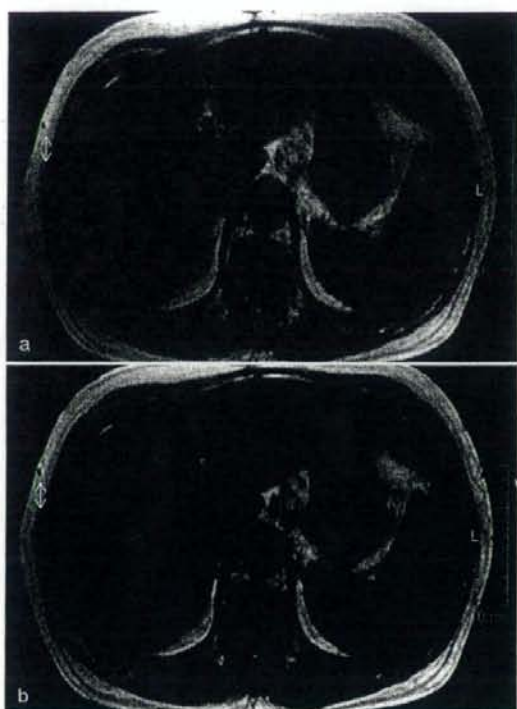


図2 脂肪肝症例のMRI画像
a. in phase, b. out of phase.

ferイメージ)を持つもの(Levovist[®], Sonazoid[®])がある。肝臓の機能診断には、Kupfferイメージを得ることが重要であり、造影剤として、現在わが国で使用できるのはLevovist[®]とSonazoid[®]がある。次世代造影剤Sonazoid[®]は、中低音圧で使用できるためLevovist[®]より簡単に造影効果が得られる。しかもvascular, Kupfferイメージの両方を持っており肝臓の腫瘍診断のみならず機能診断にも使用できる有用性が高い造影剤と考えている。しかし、現在のところ適応が取れておらず機能診断に適切な投与量や投与方法なども確立されていない。今後の検討課題である。

■超音波造影剤 Levovist[®]の映像法

微小気泡から成る多くの超音波造影剤は、超音波の照射を受けると容易に共振・崩壊する。気泡の共振・崩壊の際の信号を映像化するには、組織からの

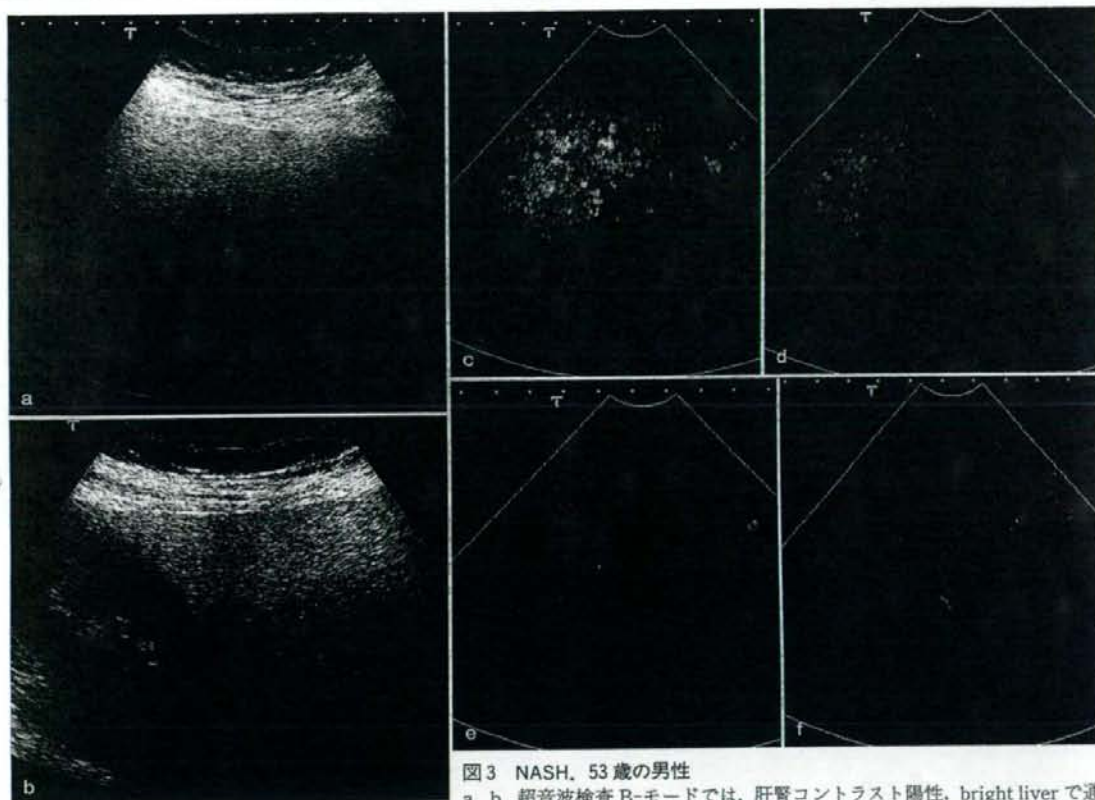


図3 NASH. 53歳の男性

a, b. 超音波検査Bモードでは、肝腎コントラスト陽性、bright liverで通常の脂肪肝と鑑別できない。

c~f. 肝実質へのLevovist®の取り込みは、投与後5分から低下しており、15分の時点では、取り込みをほとんど認めない。

c. 5分後, d. 10分後, e. 15分後, f. 50分後。

信号を抑え、気泡からの信号を映像化することが必要である。

ここ数年、Levovist®に特化した映像手法が多く開発された。高音圧で送信し、かつ造影感度を向上させるために、複数回のパルスを送信し、受信パルス波の相関から気泡信号を抽出するなどの手法である。従来のドプラ法とは異なり、非線形信号をより多く取り出す方法が採用される。これらは、Levovist®に対する感度や空間分解能に優れている。

検討に使用した超音波装置は、東芝 Aplio (東芝メディカルシステム、東京) である。プローブは、コンベックス型、中心周波数は、3.75 MHz を使用し、Levovist®に適した造影モードである Advanced Dynamic Flow (ADF) にて撮影を行った。Mechani-

cal index (MI) は、1.6 を使用し、フォーカスは、体表から深さ 5 cm に設定した。Levovist®を bolus 静注後 5~20 分で、スキャン断面を変えて肝臓をスキャンし、Levovist®のパルスからの信号のみを分離してシグナルの輝度を測定した。

■撮影方法の実際

筆者らは、Levovist®の肝臓における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¹¹⁾。肝実質では、投与後 5 分に最高輝度を示し、投与後 20 分まで plateau を示した。この時相を、肝実質遅延相 (delayed parenchymal phase) と呼ぶ。健康成人では、delayed parenchymal phase