

SVR 323例)であった。IFN使用例は治療終了後3年以上経過している症例とした。

検討した因子は、年齢、性、血小板、ALT、AST、 $\gamma$ -GTP、プロトロンビン時間(PT)、総ビリルビン、ALP、LDH、コリンエステラーゼ、アルブミン、総コレステロール、ウイルス量、遺伝子型の15因子である。ALTに関しては図1に示したように積分値を求め、期間で除して積分平均値で検討した。図2に積分平均値と単純加算平均値との差を示す。積分平均値は76.6 IU/l、単純加算平均値は144.4 IU/lであった。ALTが高値の時期では短期間に頻回に測定をするため単純加算平均値で高値となる傾向がある。

Cox 比例ハザードモデル(変数増加法)で発癌に關与する因子をみると(表1)、年齢が65歳を超える〔リスク比1.860(95%信頼区間1.363~2.537),  $p < 0.001$ 〕, 男性〔1.509(1.122~2.018),  $p = 0.007$ 〕, ALTの積分平均値が高い〔 $\leq 20$  IU/l に対して21~40 IU/l 4.874(1.499~15.851),  $p < 0.008$ ; 41~60 IU/l 6.453(1.994~20.884),  $p = 0.002$ ; 61~80 IU/l, 11.682(3.589~38.012),  $p < 0.001$ ;  $\geq 81$  IU/l, 24.265(7.422~79.335),  $p < 0.001$ 〕, ALPが338 IU/lを超える〔1.970(1.455~2.666),  $p < 0.001$ 〕, コリンエステラーゼが432 IU/l未滿〔8.406(1.962~36.013),  $p = 0.004$ 〕, アルブミンが3.5 g/dl未滿〔4.036

ALT  
積分平均値  
単純加算平均値  
  
年齢  
男性  
積分平均値  
  
ALP  
コリンエステラーゼ  
アルブミン

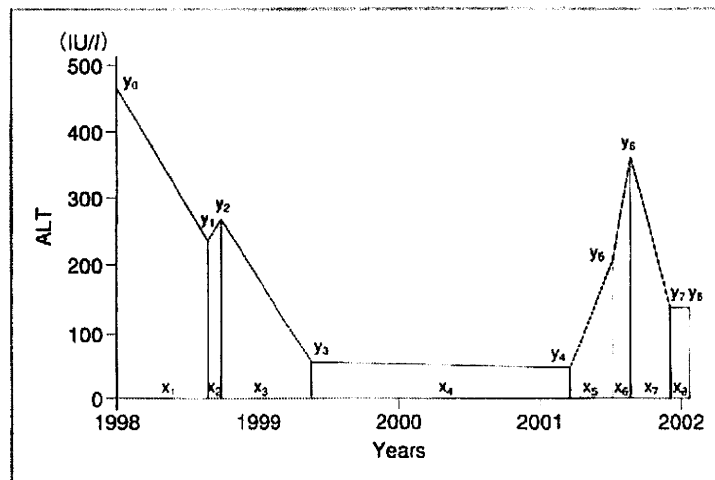


図1 Alanine aminotransferase (ALT)の積分値

図のごとく  $(y_0 + y_1) \times x_1 / 2 + (y_1 + y_2) \times x_2 / 2 + (y_2 + y_3) \times x_3 / 2 + (y_3 + y_4) \times x_4 / 2 + (y_4 + y_5) \times x_5 / 2 + (y_5 + y_6) \times x_6 / 2 + (y_6 + y_7) \times x_7 / 2 + (y_7 + y_8) \times x_8 / 2$  で ALT の積分値を求めた。観察期間に左右されるため、この積分値を観察期間で除し積分平均値とした。

総コレステロール

(2.775~5.870),  $p < 0.001$ ), 総コレステロールが 130 mg/dl 未満 [9.988(1.395~71.525),  $p = 0.022$ ], IFN 治療〔無治療に対して SVR, 0.475(0.308~0.732),  $p = 0.001$ 〕であった。

基準範囲

図 3 に IFN 投与の有無と反応の種類による粗累積発癌曲線を示す。粗リスク比は IFN 非投与例に比し non-SVR 例は 0.403, SVR 例は 0.142 であった。一方 ALT の積分平均値は 0~20 IU/l に比して、値が増加するにつれて有意に粗リスク比も増大した(図 4)。ここで注目すべきは通常の正常域(基準範囲内)とされる 21~40 IU/l の症例も 0~20 IU/l に比して約 5 倍の発癌率を示したことである。できうるかぎり ALT の値を低く保つことが発癌の危険性を防ぐことにつながると考えられる。

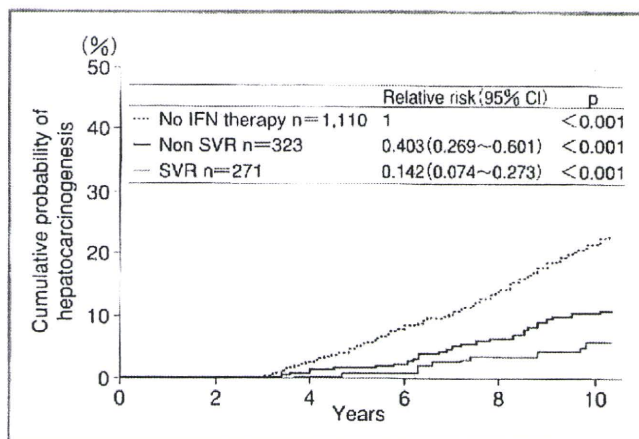


図 3 IFN 治療の有無および効果と発癌率(n=1,704)

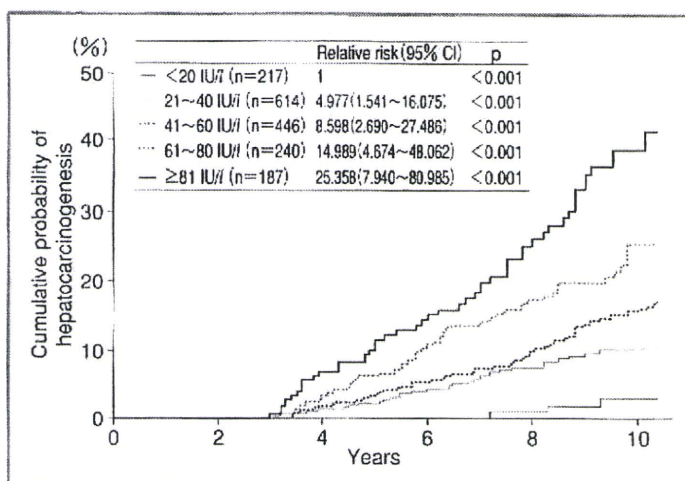


図 4 ALT の積分平均値と発癌率(n=1,704)

## II. 著効後の発癌率

IFN を投与し SVR の得られた 271 例について、治療後の発癌について検討した。ここでは治療時にすでに検出可能であった可能性のある肝細胞癌を除外するため、治療終了後 3 年まで発癌のみられなかった症例のみを対象とした。経過観察中に 11 例 4.1% に発癌を認めた。累積発癌率は 5 年で 0.1%、7 年で 2.5%、10 年で 5.7% であった。

年齢  
血小板  
積分平均値

発癌に関与する因子を同様に Cox 比例ハザードモデル (変数増加法) で検討した (表 2)。年齢が 60 歳以上 (リスク比 4.844 (1.372~17.103),  $p=0.014$ )、血小板 15 万未満 (10.722 (2.293~50.144),  $p=0.003$ )、ALT の積分平均値が高い (5.700 (1.468~22.136),  $p=0.012$ ) が有意であった。図 5 に ALT の積分平均値と発癌率を

表 2 SVR 例での発癌に関与する因子  
( $n=271$ , Cox 比例ハザードモデル [変数増加法])

		Relative risk (95%CI) <sup>a</sup>	p
Age	< 60 yrs	1	
	≥ 60 yrs	4.844 (1.372~17.103)	0.014
platelet	≥ 15.0 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	1	
	< 15.0 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	10.722 (2.293~50.144)	0.003
Average integration value of ALT (IU/l)	≤ 40 IU/l	1	
	> 40 IU/l	5.700 (1.468~22.136)	0.012

<sup>a</sup> : 95% confidence interval. ALT : alanine aminotransferase

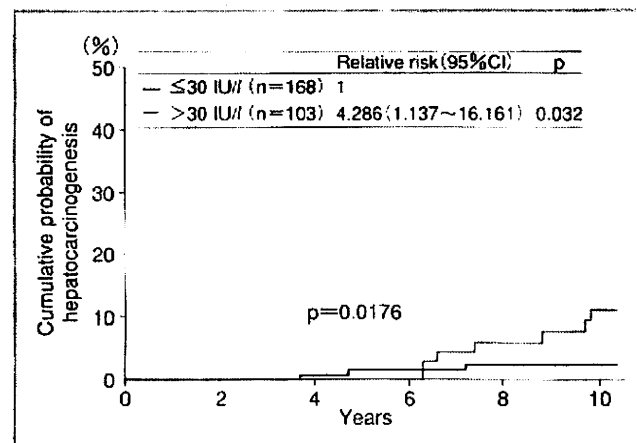


図 5 著効例での ALT の積分平均値と発癌率 ( $n=271$ )

示す。30 IU/l 以下例(n=168)と30 IU/l(n=103)を超える例の5年、7年および10年の累積発癌率はそれぞれ1.4%と0.0%、2.3%と5.8%および2.3%と11.2%であり、前者が有意に低値であった(p=0.0176)。

線維化の進行  
アルコール多飲  
AST

文献では発癌に関与する因子は、高齢、男性、線維化の進行、アルコール多飲、ASTの上昇、血小板の低下が有意に関与する因子と報告されている<sup>5)-8)</sup>。血小板の低下と線維化の進行は同次元のことを見ていると考えられ、われわれの検討ではF因子ではなくて血小板の低下が選択された。

壊死と炎症

HCVによる発癌のメカニズムは十分には理解されていない。一般にC型肝炎で持続する壊死と炎症が肝細胞の増殖を引き起こし肝細胞癌へ進展すると考えられている<sup>9)</sup>。それでは炎症の治まったSVR後の肝発癌はなぜ生ずるのであろうか？ Toyodaらはdoubling timeの検討から、多くの肝細胞癌は治療以前に存在しており画像上認識できるサイズに増大したにすぎないと述べている<sup>10)</sup>。

de novo

しかし、de novoの肝細胞癌が生ずる可能性も否定できないのが現状である。実際にわれわれの経験した最長の肝細胞癌はSVR後13年であった。

## おわりに

C型肝炎のIFN治療SVR後の発癌について概説した。SVR後であっても肝病変が進行した症例(F因子進行例、血小板減少例)、高齢者、男性、アルコール多飲例、ALT高値例は発癌のリスクが高い。治療終了後の適切な経過観察期間を決めることは困難であり、終生の経過観察が必要であり、基本的にはC型慢性肝炎に準じて6カ月に1度(症例により3カ月に1度)の血液生化学的検査、腫瘍マーカー検査および画像診断が望ましいと考えられる。

## 文 献

- 1) Toyoda, H., Kumada, T., Nakano, S., et al.: Long-term follow-up of sustained responders to interferon therapy, in patients with chronic hepatitis C. *J. Viral. Hepat.* 7; 414-419, 2000
- 2) Hayashi, K., Kumada, T., Nakano, S., et al.: Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C after interferon therapy. *Hepatogastroenterology* 49; 508-512, 2002
- 3) Imai, Y., Kawata, S., Tamura, S., et al.: Relation of interferon therapy and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. Osaka Hepatocellular Carcinoma Prevention Study Group. *Ann. Intern. Med.* 129; 94-99, 1998



- 4) Toyoda, H. and Kumada, T. : 'Yes, now you are free from chronic HCV infection, but....' J. Gastroenterol. Hepatol. 21 ; 9-10, 2006
  - 5) Makiyama, A., Itoh, Y., Kasahara, A., et al. : Characteristics of patients with chronic hepatitis C who develop hepatocellular carcinoma after a sustained response to interferon therapy. Cancer 101 ; 1616-1622, 2004
  - 6) Iwasaki, Y., Takaguchi, K., Ikeda, H., et al. : Risk factors for hepatocellular carcinoma in hepatitis C patients with sustained virologic response to interferon therapy. Liver Int. 24 ; 603-610, 2004
  - 7) Tokita, H., Fukui, H., Tanaka, A., et al. : Risk factors for the development of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis C who achieved a sustained virological response to interferon therapy. J. Gastroenterol. Hepatol. 20 ; 752-758, 2005
  - 8) Ikeda, M., Fujiyama, S., Tanaka, M., et al. : Clinical features of hepatocellular carcinoma that occur after sustained virological response to interferon for chronic hepatitis C. J. Gastroenterol. Hepatol. 21 ; 122-128, 2006
  - 9) Tarao, K., Shimizu, A., Ohkawa, S., et al. : Development of hepatocellular carcinoma associated with increases in DNA synthesis in the surrounding cirrhosis. Gastroenterology 103 ; 595-600, 1992
  - 10) Toyoda, H., Kumada, T., Honda, T., et al. : Analysis of hepatocellular carcinoma tumor growth detected in sustained responders to interferon in patients with chronic hepatitis C. J. Gastroenterol. Hepatol. 16 ; 1131-1137, 2001
-

# 転移性肝臓に対する Sonazoid の有用性 —SPIO-MRI との比較\*

熊田 卓<sup>1)</sup> 桐山 勢生 曾根 康博 谷川 誠 久永 康宏  
 豊田 秀徳 金森 明 渥美 裕之 中野 聡 荒川 恭宏  
 高橋 健一<sup>2)</sup> 竹島 賢治 乙部 克彦 小川 定信 安田 鋭介

Key Words : Sonazoid, SPIO-MRI, 転移性肝臓, 後血管相(Kupffer イメージング), Kupffer 細胞

**要旨** 新しい超音波造影剤である Sonazoid の後血管相(Kupffer イメージング)の転移性肝臓診断における有用性につき SPIO 造影 MRI と比較し検討した。両造影剤は肝臓では Kupffer 細胞に集積する造影剤で、これがない転移結節では Sonazoid 造影超音波は欠損像に、SPIO 造影 MRI は高信号に描出され、大きさ数 mm 結節まで描出できた。Sonazoid 造影超音波では死角、全体像の把握に問題があり、SPIO 造影 MRI では血管との鑑別、motion artifact の多い部位での描出に問題があった。Sonazoid 造影超音波は低侵襲で、外来で簡便に行える検査であり今後普及が期待される。

消化器画像 2007 ; 9 : 449-455

## はじめに

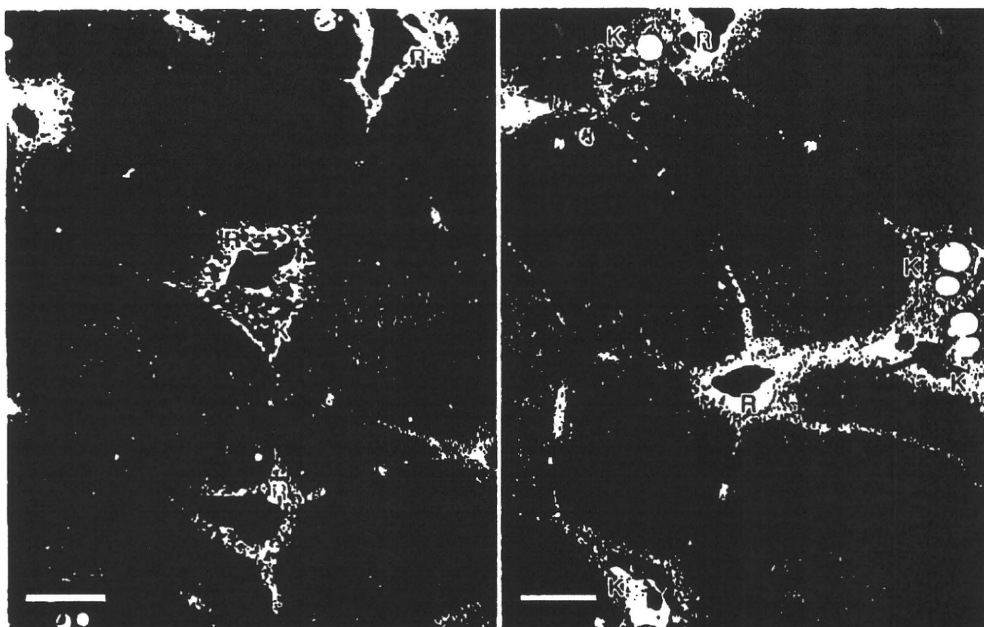
転移性肝臓は computed tomography(CT), ultrasonography(US), magnetic resonance imaging(MRI)などの各種診断法の進歩および知見の集積により比較的小さな病変の検出も可能となった。しかし、小さな時期の病変の存在診断および質的診断は、画像上の特徴的所見に乏しく確定診断に苦慮することも少なくない。

患者を目の前にして治療法を選択するに当たり、肝転移が存在するか否かは極めて重要なポイントとなる。肝転移の診断は時には治療法の選択という観点から一人の患者の予後をも決定しかねない事態となる。この点からも画像診断が重要な位置にあることは間違いない。

最近、第二世代の超音波造影剤である Sonazoid が発売された。この造影剤は後血管相(通常超音波造影剤静注後 10 分以上経た相)では選択的に Kupffer 細胞に取り込まれ、Kupffer 細胞が存在しない結節は欠損として描出され、肝腫瘍の存在診断、特に転移性肝臓診断にはその威力が期待されている。一方、MRI にも肝特異性造影剤である SPIO 製剤(superparamagnetic iron oxide ; SPIO)がすでに臨床応用されている。本稿ではこれら Kupffer 細胞に特異的な造影剤における画像の原理、臨床的有用性について

\* Clinical Utility of Sonazoid for Liver Metastasis — Comparison with SPIO-MRI

- 1) 大垣市民病院消化器科 (☎ 503-8502 岐阜県大垣市南頬町 4-86) Takashi KUMADA, Seiki KIRIYAMA, Yasuhiro SONE, Makoto TANIGAWA, Yasuhiro HISANAGA, Hidenori TOYODA, Akira KANAMORI, Hiroyuki ATSUMI, Satoshi NAKANO, Yasuhiro ARAKAWA : Department of Gastroenterology, Ogaki Municipal Hospital, Ogaki
- 2) 同形態診断室 Kenichi TAKAHASHI, Kenji TAKESHIMA, Katsuhiko OTOBE, Sadanobu OGAWA, Eisuke YASUDA : Department of Imaging Diagnosis, Ogaki Municipal Hospital, Ogaki



コントロール

12 $\mu$ l microbubbles/kg (推奨量の100倍)

図1 SonazoidのKupffer細胞への取り込み  
ウサギの電子顕微鏡像. Sonazoidに矢印の部位にKupffer細胞内の1~2個の空胞を認める. K: Kupffer細胞, R: 赤血球(文献2)より引用).

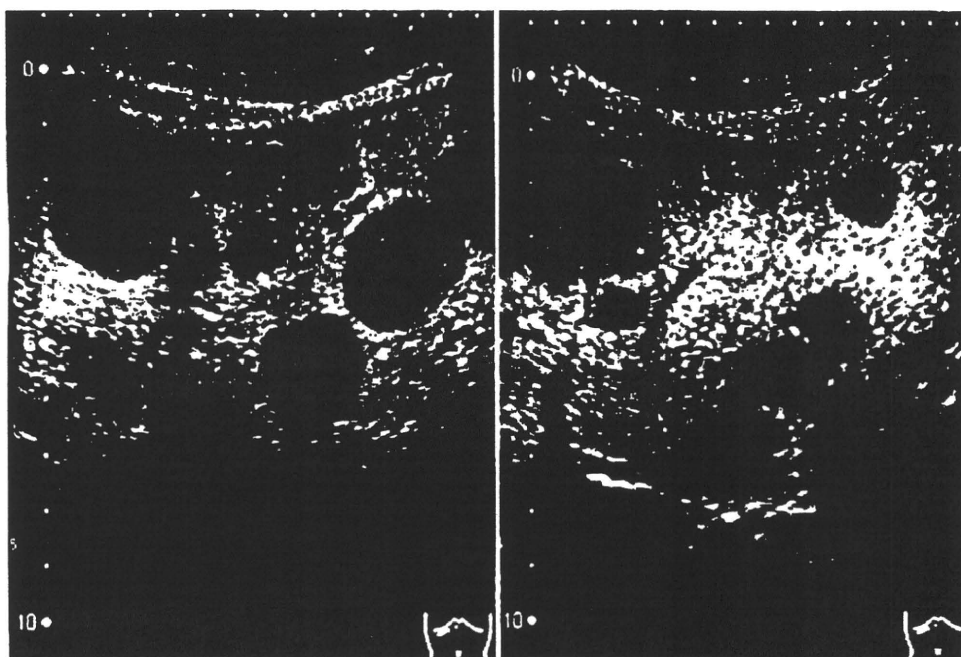


図2 多発性転移性肝癌のSonazoid造影超音波  
(右肋骨弓下走査)  
胃痛肝転移症例, 転移巣にはKupffer細胞が含まれないため欠損像として多数認められる.

て述べる.

### Sonazoid造影超音波の基本的性質と後血管相

Sonazoidは静脈内投与直後の血管相(血管イメー

ジング)と投与後5~10分以降に認められる後血管相(Kupfferイメージング)の2種類の造影パターンを示す. 本稿では後血管相に絞って述べる. Sonazoidを静脈内投与するとKupffer細胞に取り込まれることはKindbergらによりラットで初めて証明され

た<sup>1</sup>。彼らは Kupffer 細胞に取り込まれるバブルの数は投与された Sonazoid の量に比例すると報告している。10  $\mu$ l micurobabuls kg (推奨投与量の 67 倍) の投与では Kupffer 細胞 67 個中 5 バブル、50  $\mu$ l micurobabuls kg (推奨投与量の 333 倍) の投与では Kupffer 細胞 54 個中 18 バブルで Sonazoid が見られ、おのおのの細胞で均一ではなかったと報告している。そしてこれらの事実から Kupffer 細胞が肝臓で Sonazoid のクリアランスに関係していると結論づけている。一方、Watanabe らはウサギに推奨投与量の 10 倍の Sonazoid を投与し、Kupffer 細胞内に vacuole-like structure を証明し(図 1)、この構造以外 Kupffer 細胞に変化を認めなかったと報告している<sup>2</sup>。このように Sonazoid が Kupffer 細胞に取り込まれることにより腫瘍と肝実質(非腫瘍部)のコントラストは高くなりくっきりとした画像が得られる(図 2)。

後血管相の造影剤静注後の撮像タイミングは、ウサギを用いた Watanabe らの報告では肝血管の輝度が一定となる 10 分以降が<sup>3</sup>、健常人 7 人を用いた脇らの検討では門脈に造影剤を認めなくなる 22 分以降<sup>4</sup>が妥当と考えられている。しかし臨床の現場に置いては患者のスループット等を考慮すると 10 分以降での撮像が好ましいと考える。また、肝実質の造影の持続時間は静注後 60 分まで低下が少ないことが確認されている<sup>5</sup>。実際に筆者らの経験では 120～180 分まで十分な後血管相が得られることが多い。

後血管相を撮像する方法として肝転移の存在診断のみに目的を絞るなら、血管相を捨てて後血管相のみを撮像する。方法として外来もしくは病棟で推奨投与量(0.015 ml kg)の造影剤を静注もしくは点滴(100 ml 生理的食塩水に Sonazoid を注入)し、30～120 分後に超音波検査室に出す方式をとっている。この方法であれば一般の超音波検査と同様に手軽に検査が行えるので、筆者らは予約検査として扱ってはいない。ただし機種はフェーズインバージョン法が可能なハイエンド機に限られる欠点がある。まず造影モードで全肝をくまなく観察し、その後バブルをできる限り破壊しながら B モードを撮像し嚢胞などと鑑別している。

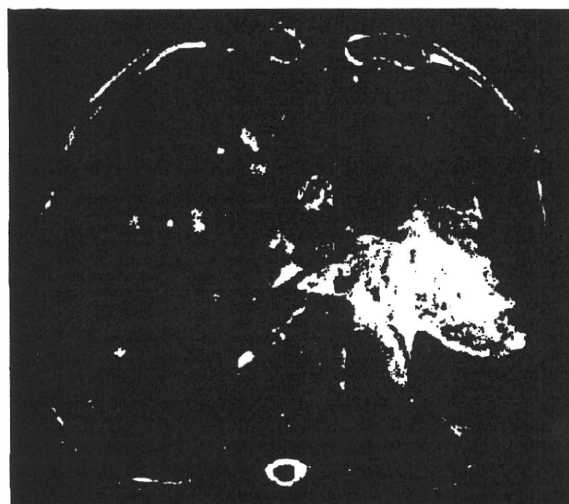


図 3 多発性転移性肝癌の SPIO 造影 MRI  
肝全体に散在する小高信号領域を認める。

## SPIO 造影 MRI の基本的性質と原理

SPIO も肝臓では Kupffer 細胞に集積する造影剤である。粒子の径により薬物動態は異なる。SPIO は粒子径が 100～250 nm 程度のコロイドであるため、静脈内に投与することにより 1～2 時間後までに肝臓や脾臓の網内系細胞に主に集積する。その後徐々に分解されて血中に移行していくため、投与後数日間は網内系細胞内に存在している<sup>6</sup>。

SPIO は超常磁性体で、投与後、約 10～30 分の撮像で Kupffer 細胞を含む肝実質の信号は T2 強調画像や T2\* 強調画像で低下するのに対して、Kupffer 細胞を含まない転移性肝癌などでは信号が低下しないため描出能が高まる(図 3)。一方、Kupffer 細胞を有する高分化型肝細胞癌や異型性結節などの境界病変では肝実質と同じく SPIO を取り込むため描出能の向上は得られずこれは Sonazoid も同じである。SPIO で転移性肝癌の描出を行う場合には肝臓内に同時性に存在する可能性のある嚢胞や血管腫を鑑別する必要がある。ダイナミック CT やダイナミック MRI であれば結節の造影形態から鑑別が可能であるが、SPIO でも heavily T1 強調画像と T2\* 強調画像の信号パターンから鑑別は可能となる<sup>7</sup>。SPIO ではダイナミックスタディが行いにくかったが、急速静注が可

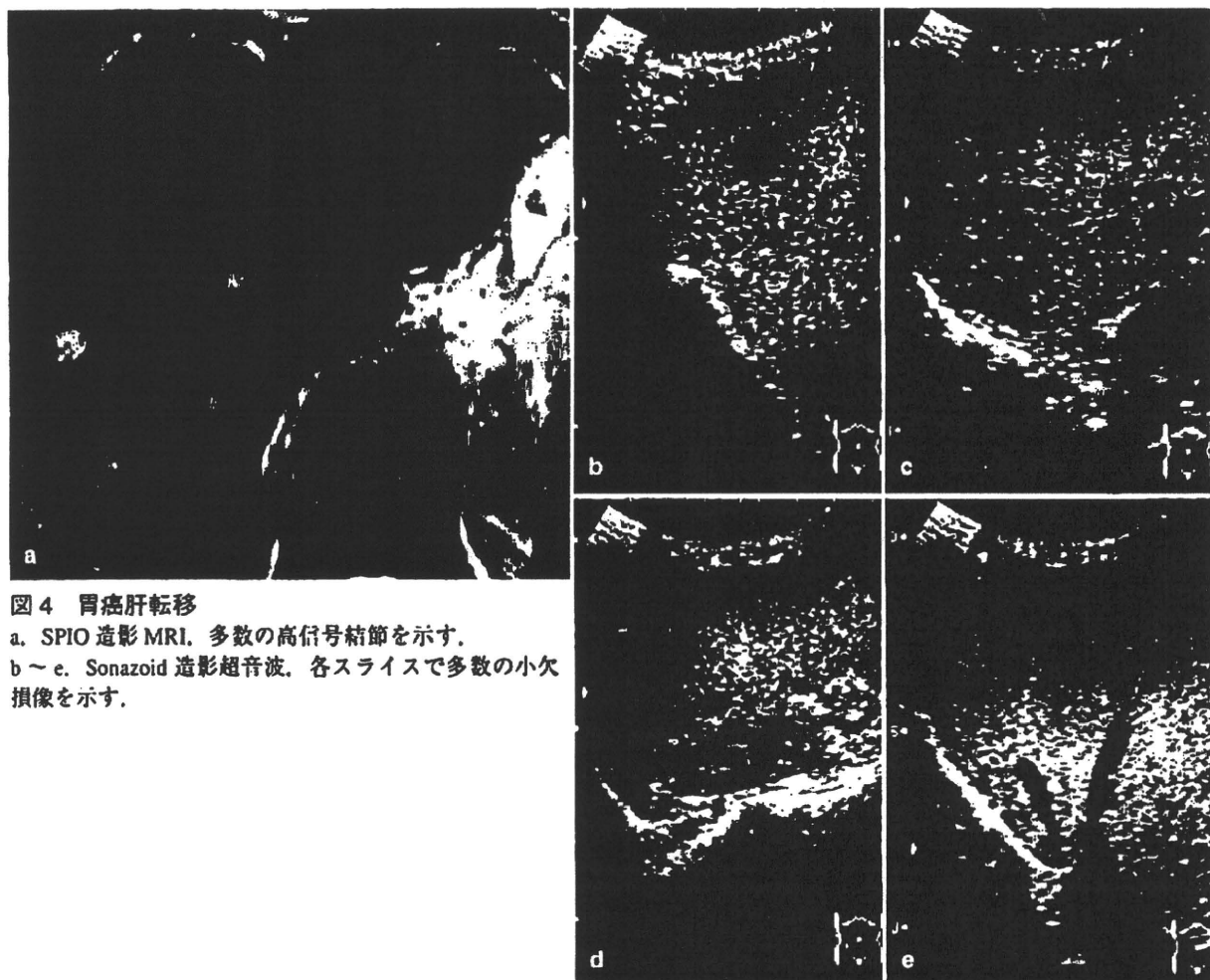


図4 胃癌肝転移  
 a. SPIO造影MRI. 多数の高信号結節を示す。  
 b～e. Sonazoid造影超音波。各スライスで多数の小欠損像を示す。

能である Resovist の出現しエコープレーナー撮像法 (echo planar imaging : EPI) の画質の向上により血行動態の評価が、限界はあるが程度できるようになった。

### Sonazoid造影超音波とSPIO造影MRIの比較

現在検索し得た限りでは、Sonazoid 造影超音波と SPIO 造影 MRI を比較した報告は見当たらない。一方、転移性肝癌の描出においては、SPIO 造影MRIは手術時に施行される術中超音波には劣るもののCT、MRIを凌駕し、経動脈性門脈造影下CT(CTAP)と同等と考えられている。しかしCTAPは描出能は高いが血管造影下に行う検査のため、その侵襲性が問題となる。SPIO 造影MRIはその描出能はCTAPに引

けをとらないうえに、細胞外液性造影剤でしばしば認められる非腫瘍性の血流異常も認められないため、偽陽性が少なく特異度が高くCTAP/CTHA(CT during hepatic arteriography)に置き換わる可能性がある。

Sonazoid 造影超音波も Kupffer 細胞の画像を作るという観点からは SPIO 造影 MRI と同等の情報が期待できる。検出病変の数は変わらないと思われるが腫瘍が肝全体に広がっている場合は、Sonazoid では造影超音波全体像はつかみにくくなる(図4)。また超音波検査の死角となりやすいS3・S4の上端および下端、S2・S3の左端、横隔膜ドーム、S6辺縁の描出は十分に注意して行う必要がある。

一方、SPIO 造影MRIの問題点は、  
 ①高価な機器であり、場所も制限される。



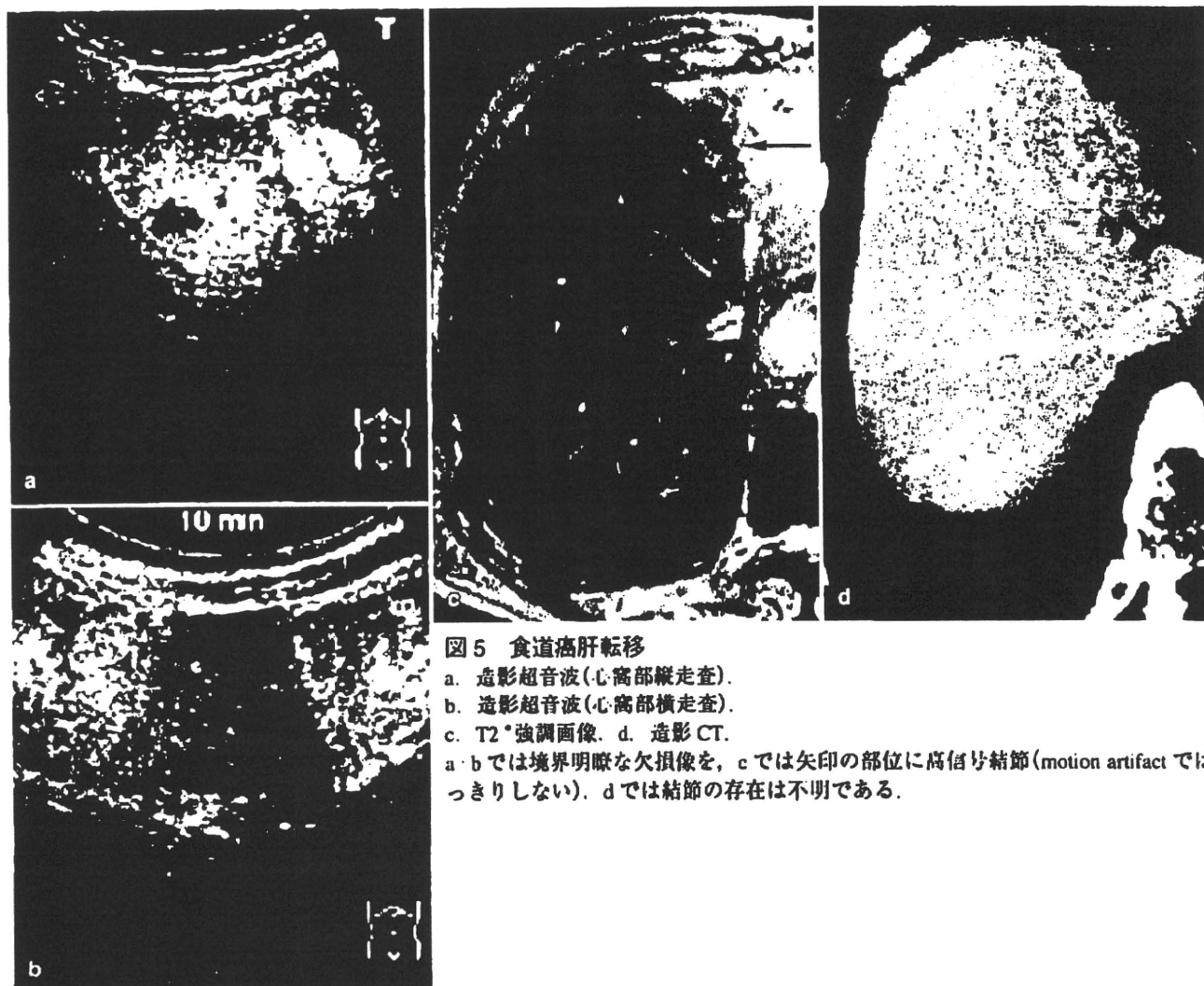


図5 食道癌肝転移

a. 造影超音波(心窩部縦走査).

b. 造影超音波(心窩部横走査).

c. T2<sup>\*</sup>強調画像. d. 造影CT.

a・bでは境界明瞭な欠損像を, cでは矢印の部位に高信号結節(motion artifactではっきりしない). dでは結節の存在は不明である.

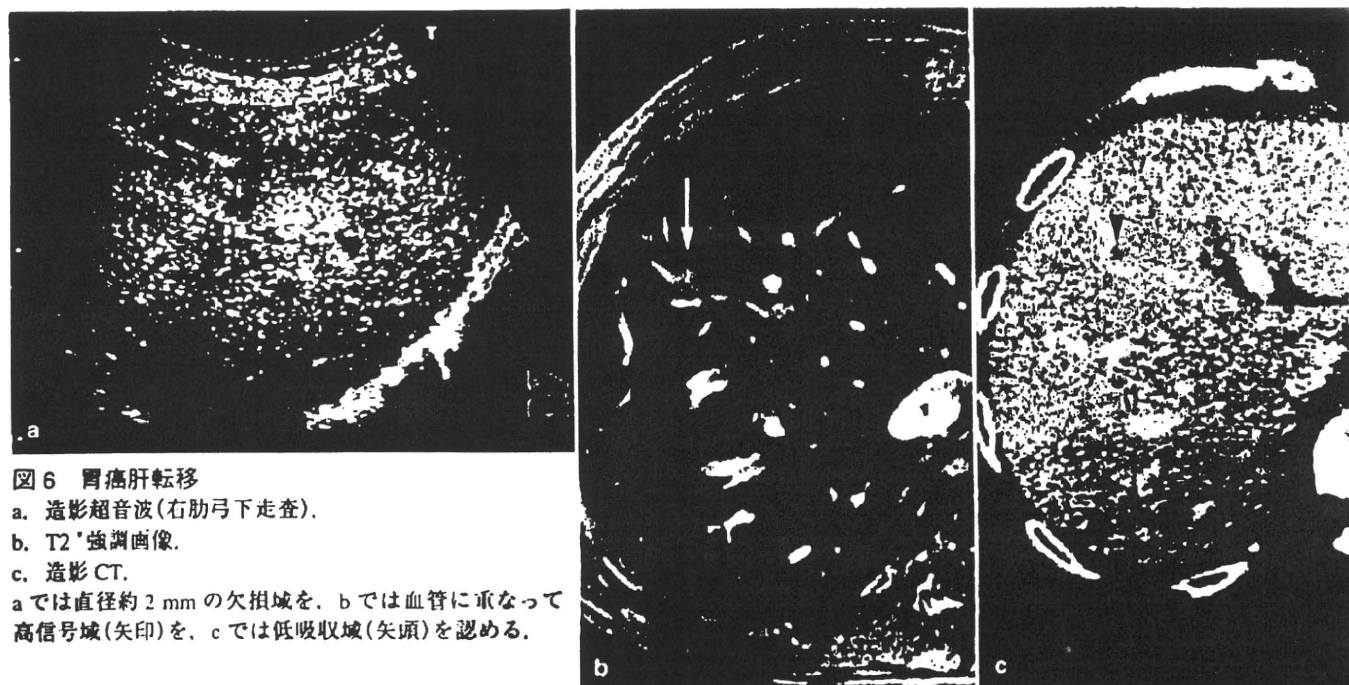


図6 胃癌肝転移

a. 造影超音波(右肋弓下走査).

b. T2<sup>\*</sup>強調画像.

c. 造影CT.

aでは直径約2 mmの欠損域を, bでは血管に重なって高信号域(矢印)を, cでは低吸収域(矢頭)を認める.



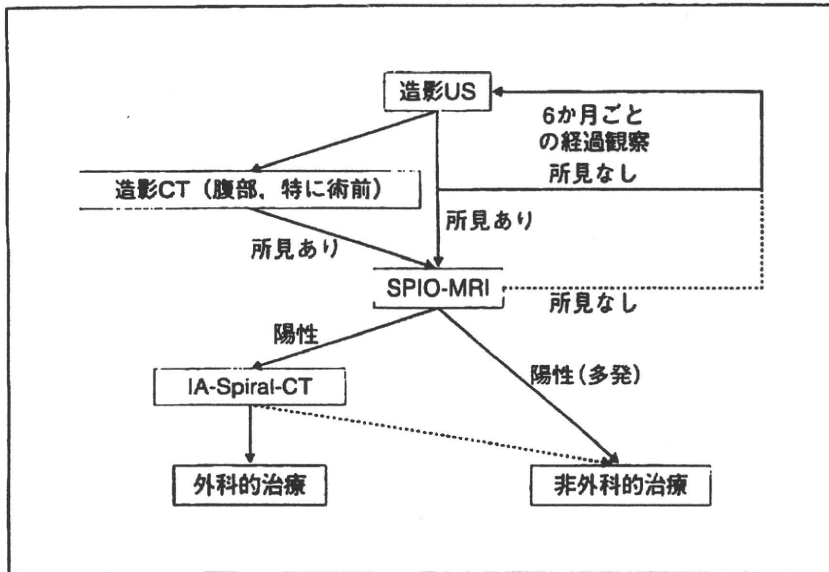


図7 肝転移に対する新たな診断戦略

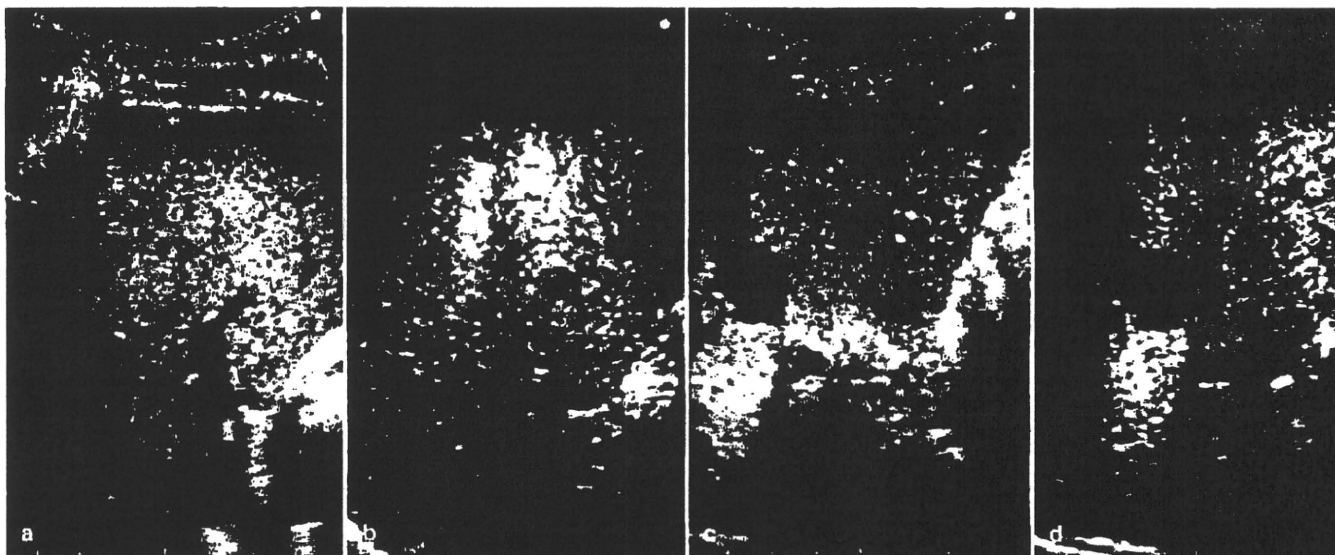


図8 肺癌肝転移のBモードと造影超音波  
 a, c, Bモード, b, d, Sonazoid 造影超音波.  
 bとdの造影超音波ではくっきりとした2mm前後の小欠損像を認める. 同部位を参考としてaとcのBモードを見ると矢印の部位に小低エコー域を認める.

像が得られるものと思われる(Kupffer イメージング)。また血管相の評価には細胞外液性造影剤としての使用もできることから SPIO より応用範囲の広い造影剤である。

②心臓の動きに影響される部位では時として artifactA：のため認識が困難となる(図5)。

③血管と重なった場合高信号となって時として判別が困難となる(図6)。

などがある。いずれにしても血管相を捨てて後血管相のみの撮像を行うのであれば手軽に精度の高い画

### 肝転移検索に対する診断戦略

現在、転移性肝癌の検索の順序は、腫瘍マーカー、超音波検査(Bモード)、CT、MRI、CTAPが一般的である。Sonazoid 造影超音波の出現により今後図7

のごとく変化してくると考えられる。すなわち肝転移の有無を検索するためにはまずBモード超音波検査が行われていたが、これがSonazoid造影超音波に置き換わると考えられる。造影がなされていてもBモードによる検索が可能であり、病変の描出能も高く、手軽に検査できる。Sonazoid造影超音波で病変がなかった場合は手術症例の場合は全体像が把握しやすい造影CT検査も加える。術後の経過観察例であれば3～6か月ごとの定期的経過観察に移行する。もし病変が確認されれば現在のところSonazoid造影超音波とSPIO造影MRIを比較したデータがないのでSPIO造影MRIを行い確認し、その所見から外科的肝切除の可能性のある症例では血管造影下CTを行う。それ以外はSPIO造影MRIで十分と考えられる。今後Sonazoid造影超音波とSPIO造影MRIを比較したデータが報告され差がなければ、SPIO造影MRIは省略できると思われる。いずれにしても手術前に肝転移があるか否かの判断は、治療方針決定の根幹に関わることであり、造影超音波のみでよいかどうかを明らかとするデータの集積が望まれる。

一方、図8に示すようにSonazoid造影超音波で検出された小結節を再度Bモードで検査することにより、従来では検出できなかった結節がBモードでも認識できることがわかってきた。これはデジタル化によるBモード画像の進歩によるところも大きい。「その気になって見ればBモードでも認識できる」ことも意味している。症例を重ねればBモードでの診断能力の向上に結びつくものと考えられる。

## おわりに

Sonazoid造影超音波は1つの検査法で血管相と後血管相(Kupfferイメージング)の両方が得られるため有用な造影剤である。後血管相は時間的な制約が少ないため、低侵襲で、手技さえ習得すれば外来で簡便に行える検査となる。転移性肝癌の描出に与えるインパクトは極めて高いものと考えられ、今後普及することが期待される。

## 文献

- 1) Kindberg GM, Tolleshaug H, Roos N, et al. Hepatic clearance of Sonazoid perfluorobutane microbubbles by Kupffer cells does not reduce the ability of liver to phagocytose or degrade albumin microspheres. *Cell Tissue Res* 2003; 312: 49-54
- 2) Watanabe R, Matsumura M, Chen CJ, et al. Characterization of tumor imaging with microbubble-based ultrasound contrast agent, sonazoid, in rabbit liver. *Biol Pharm Bull* 2005; 28: 972-977
- 3) Watanabe R, Matsumura M, Chen CJ, et al. Gray-scale liver enhancement with Sonazoid (NC100100), a novel ultrasound contrast agent; detection of hepatic tumors in a rabbit model. *Biol Pharm Bull* 2003; 26: 1272-1277
- 4) 脇 英彦, 飯島尋子, 東浦晶子, 他. SonazoidによるTime Intensity Curveの検討. 肝胆腫瘍における造影超音波検査の新展開. *Rad Fan* 5 (7月増刊号) 2007; 45-46
- 5) 脇 英彦, 飯島尋子, 東浦晶子, 他. ソナゾイドを用いた時相の検討, 日本超音波医学会第80回学術集会プログラム・講演抄録集. *Jpn J Med Ultrasonics* 34(Supple) 2007: 421
- 6) 廣橋伸治, 廣橋里奈, 打田日出夫, 他. 肝腫瘍性病変に対する肝特異性MRI用造影剤SPIO(超常磁性体酸化鉄: supermagnetic iron oxide)製剤の使用法. *臨床画像* 2000; 16: 1242-1251
- 7) 村上卓道, 堀雅敏, 金東石, 他. 転移性肝腫瘍患者におけるフェルカルボトラン造影MRIの使用経験: マルチスライスCTとの比較. *日獨医報* 2004; 49: 23-31

# 画像所見のよみ方と鑑別診断

胆・膵

編集 山雄健次・須山正文・真口宏介

●B5 頁336 2006年  
定価15,750円(本体15,000円+税5%)  
[ISBN978-4-260-00071-0]

見開き左側の頁に呈示したUS、CT、胆管膵造影等の画像所見を足がかりに、鑑別に至るプロセスを右側の頁で解説。胆・膵領域で用いられる各種画像や病理写真等を併せて掲載し、診断に必要な所見の把握と疾患の知識を教授する。245症例・1,200枚を超える多彩な写真を収録。編集者グループの熱意が結実した他に類を見ない1冊。

# 1. 肝腫瘍の診断

## — 肝腫瘍診断における レボビストとソナゾイドの異同

竹島 賢治 大垣市民病院医療技術部診療検査科形態診断室  
熊田 卓 大垣市民病院消化器科

1999年に、わが国でも静脈投与可能なLevovist (レボビスト) が使用可能となり、それまで観血的に行われていた造影超音波検査が無侵襲かつ簡便に行えるようになった。以来、肝臓領域をはじめ脾臓、胆嚢、消化管領域にも応用され、その有用性が多く報告されてきた。そして2007年1月に、第二世代超音波造影剤であるSonazoid (ソナゾイド) が発売され、バブルの破壊ではなく、低いmechanical index (MI) 値による「共振」を主体として映像化する手法が確立され、肝臓領域における造影超音波診断学のさらなる進歩が期待されている。

今回われわれは、新しい超音波造影剤であるソナゾイドを有効に使用していくために、従来使用してきたレボビストとの造影効果の比較検討を行った。

### ● ● ● 対象

対象は、2007年1月10日～4月27日に行われたソナゾイドによる造影超音波検査256件中、同一症例にてソナゾイドおよびレボビストによる検査が同時期に施行され、比較検討が可能であった47症例である。その内訳は、肝細胞がん(多血性)26症例、転移性肝がん9症例、肝血管腫12症例であり、平均腫瘍径は27.7mm (9～106mm)、平均存在深度は61.7mm (30～120mm)であった。

### ● ● ● 使用装置および方法

超音波診断装置は東芝社製「Aplio XG」を使用した。ソナゾイドの撮像モードは血管相、後血管相ともにpulse subtraction (PS: 位相反転法)-lowを用いた。送受信周波数は1.75・3.5MHz、MI値は0.21～0.34、フレームレートは10～15fps (frame per second) に設定した。投与した造影剤の量は推奨量の0.015ml/kgとその1/2の量 (0.0075ml/kg) で、それらの造影効果を比較した。一方、レボビストの撮像モードは、血管相でadvanced dynamic flow (ADF: 擬似ドブラ法, loss of correlationを原理とした方法)、後血管相でADFとPS-highで行い、造影剤の投与量は8ml (300mg/ml) であった。送受信周波数は2.5・2.5MHz、MI値は最大1.6に設定し、フレームレートは2～0.5fpsに適宜

変化させて撮像した。

フォーカスポイントは、ソナゾイド、レボビストともに血管相ではターゲットのやや深部側に、後血管相ではターゲットに関係なく深部(約100mm付近)に設定し撮像した。なお、双方とも血管相早期は静注開始後15～30秒後、血管相後期は20～60秒後とし画像評価を行ったが、後血管相はソナゾイドは10分以後、レボビストは5分以後とした。

### ● ● ● 結果

#### 1. 各疾患における投与量の違いによる造影効果の比較

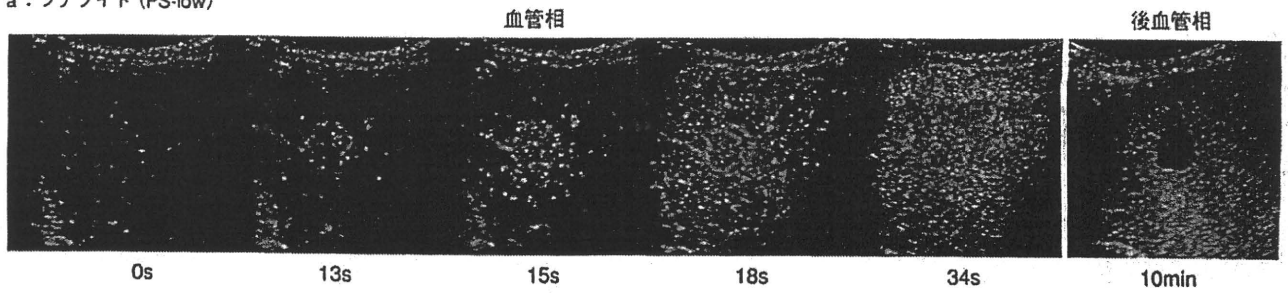
血管相早期では、造影剤投与量の違いによる腫瘍血管の描出能の違いを、血管相後期では造影剤投与量の違いによる腫瘍の造影能の違いを比較した。肝細胞がんでは血管相早期の腫瘍血管の描出能は、投与量が推奨量の場合「レボビストと同等」が13例中9例(69.2%)と最も多く、「ソナゾイドが優れる」もしくは「ソナゾイドが劣る」が各々2例だった。これに対し、投与量が推奨量の1/2量の場合は、「ソナゾイドが優れる」が13例中6例(46.2%)に増加した。一方、血管相後期での腫瘍の造影能は、投与量による差は認められず双方とも13例中11例(84.6%)が「レボビストと同等」と評価された。

次に転移性肝がんでは、血管相早期での腫瘍血管の描出能および血管相後期で





a: ソナゾイド (PS-low)



b: レボピスト (ADF)

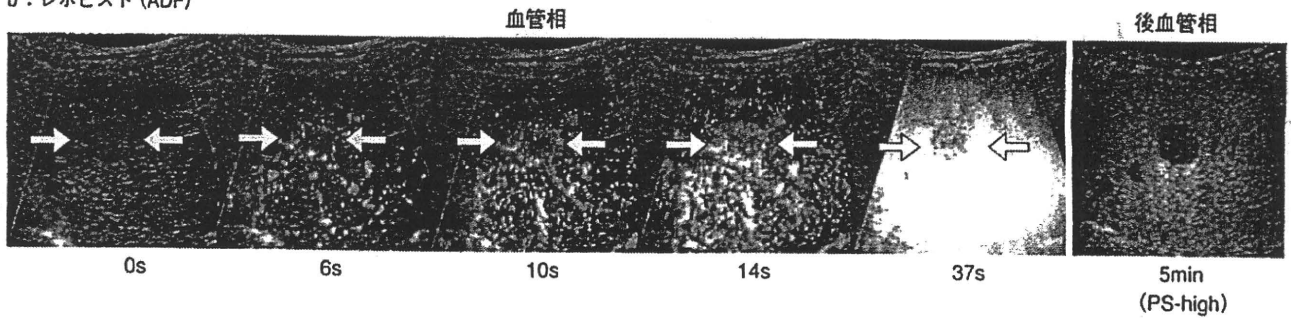
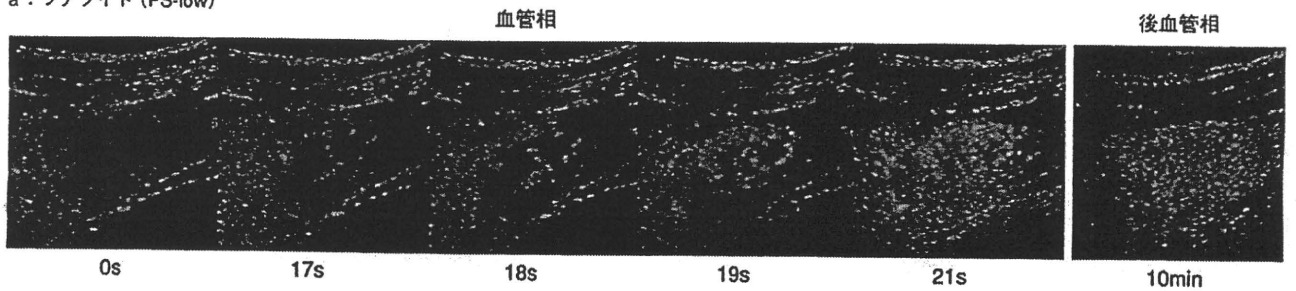


図2 症例2: 転移性肝がん (S<sub>7</sub>, 最大径15mm)

a: ソナゾイド (PS-low)



b: レボピスト (ADF)

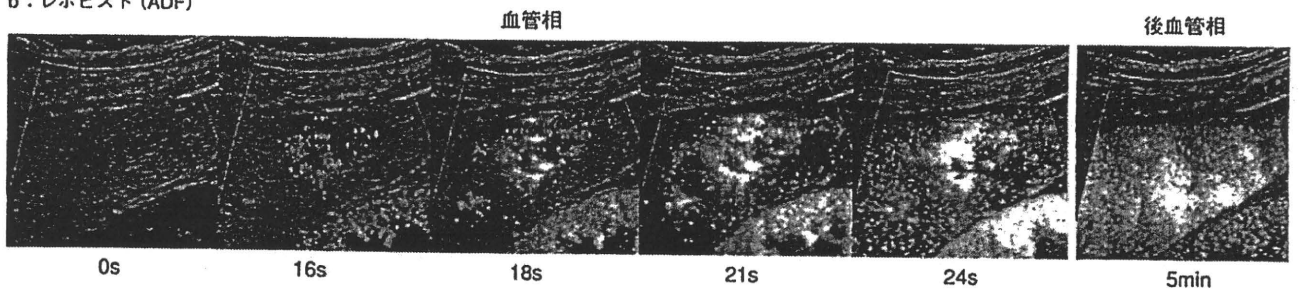


図3 症例3: 肝血管腫 (S<sub>6</sub>, 最大径30mm)

いてもレボピストに劣ることなく良好な染影像が得られた。また、後血管相では、レボピスト (ADF) は結節内に染影効果が残り周囲肝実質と同等の染影となったが、ソナゾイド (PS-low) では周囲に比べ低い染影像として描出された。

### ● 症例2: 転移性肝がん (図2)

存在部位 S<sub>7</sub>, 最大径15mmの胃がんを原発巣とする転移性肝がんである。

ソナゾイドの投与量は推奨量の1/2量、フォーカスは深度40mm, MI値を0.23に設定した。

血管相早期において、レボピスト (ADF) でも ring enhancementは確認できるが、ソナゾイド (PS-low) の描出能が優っている。血管相後期において、両者ともに結節はやや淡い hypovascularに描出された。後血管相では、ソナゾイド (PS-low), レボピスト (PS-high)

とも主結節は欠損像として描出され、周囲に新たな転移巣が描出された。

### ● 症例3: 肝血管腫 (図3)

存在部位は S<sub>6</sub> 肝表面, 最大径30mmの血管腫である。本症例は、ソナゾイドの投与量を推奨量とした症例で、フォーカスは深度50mm, MI値を0.22に設定した。

血管相にて、造影剤が周辺から中心に

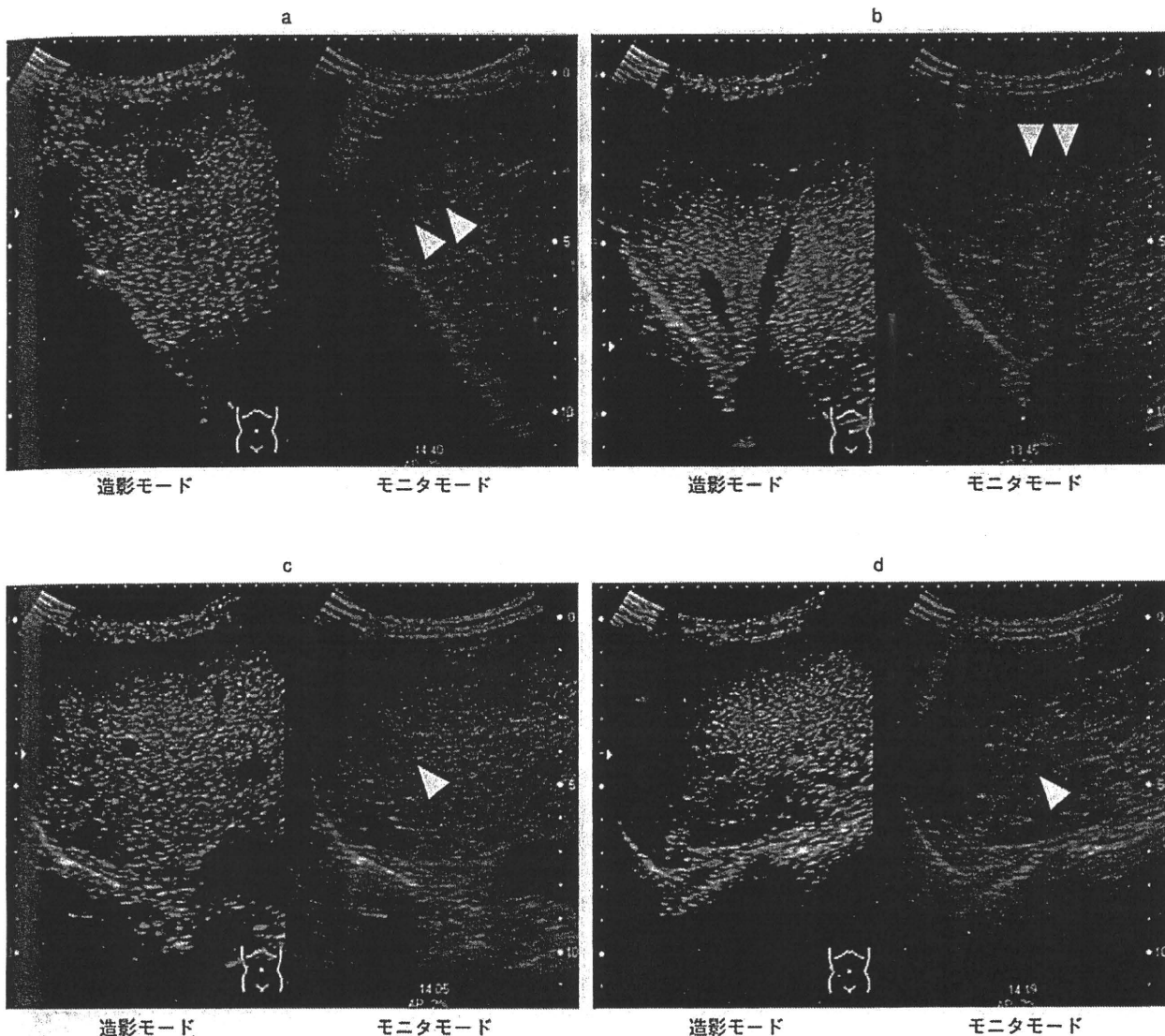


図4 症例4：転移性肝がん（症例2と同一症例）の存在診断

向かって徐々に造影されていく像 (fill in) がわかる。ソナゾイド (PS-low) がレボピスト (ADF) よりリアルタイムに描出された。後血管相では、ソナゾイド (PS-low) とレボピスト (ADF) とともに欠損像は認めない。

● 症例4：転移性肝がんの存在診断 (図4)

本症例は、症例2と同一症例である。ソナゾイド静注10分後 (PS-low) の全肝検索により、モニタモードにて描出されなかった約2mm前後の結節が、後血管相にて多数の perfusion defect として描出され、胃がん転移巣の存在診断の把握に有用であった。

● 症例5：治療効果判定と追加治療への応用 (図5)

本症例は存在部位S<sub>8</sub>、最大径40mmの中分化型肝細胞がんに対するTACE施行症例である (図5 a)。TACE施行後の治療効果判定の造影超音波検査で、腫瘍内に早期造影部が残存しており (図5 b)、ラジオ波焼灼術 (radiofrequency ablation: RFA) による追加治療を行った。なお本法には、ターゲットの描出能が高いアロカ社製マイクロコンベックス探触子「UST-9133」(2~6MHz) を使用している。

RFA時に、ソナゾイドにて造影することにより正確な追加治療が可能となり (図5 c, d)、最終の治療効果判定では結節内に造影部はなくなっていた (図5 e)。

● 考 察

今回われわれは、第二世代超音波造影剤であるソナゾイドの至適使用条件を探るために、従来使用されてきた超音波造影剤レボピストと比較検討した。ソナゾイドはレボピストに比べ腫瘍血管の描出能に優れ、血管腫を除いて投与量は推奨量 (0.015ml/kg) の1/2量が適当と考えられた。推奨量では、肝細胞がんや転移性肝がんの血管相早期において即座に腫瘍全体が強く造影され、腫瘍血管の把握が困難であった。これに対し、投与量が推奨量の1/2量の場合では、肝細胞がんでは明瞭な腫瘍血管影が緩徐に描出され、腫瘍の血流形態が把握しやすくなったためと考えられた。一方、ファースト



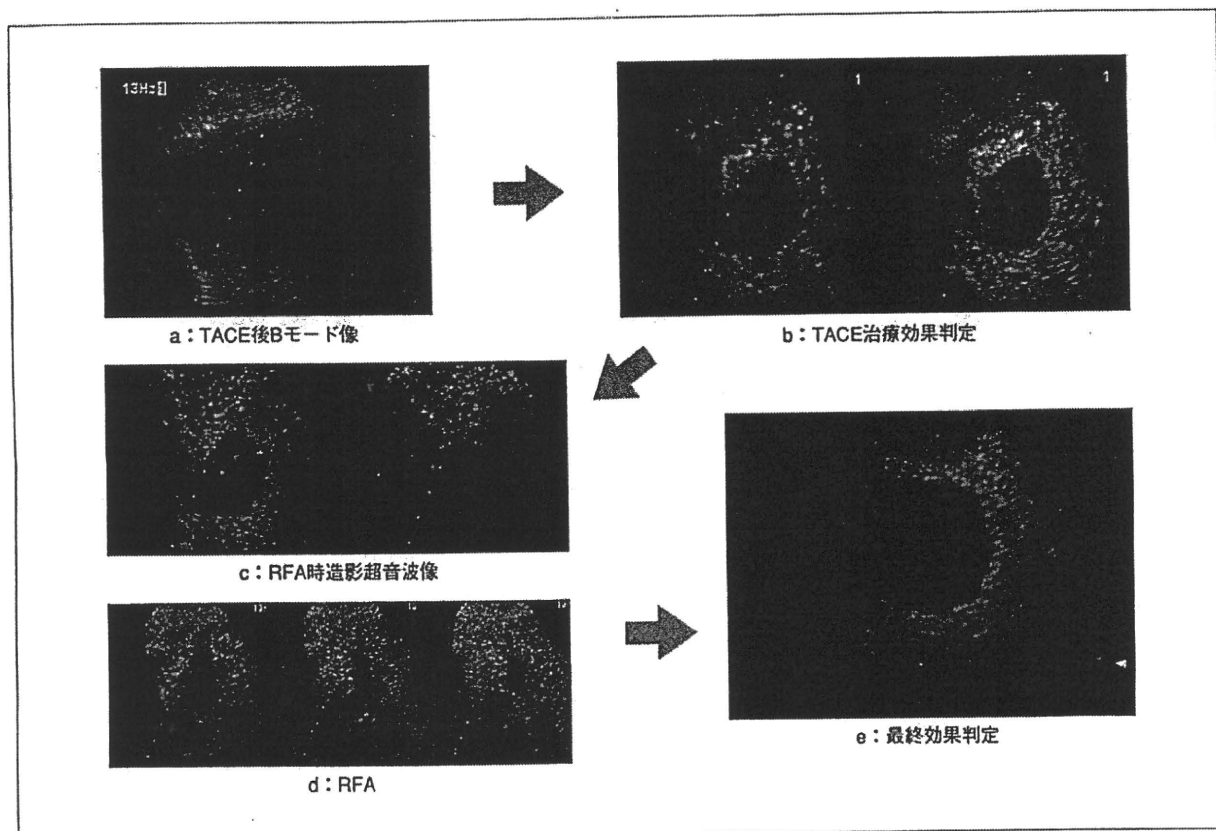


図5 症例5：治療効果判定と追加治療への応用 (S<sub>s</sub>, 最大径40mm)

バスではなく血液が貯留する血管腫では、推奨投与量の方がより鮮明に所見が得られたが、推奨量の1/2量であっても描出能が劣ることはなかった。

従来の超音波造影剤であるレボピストは、バブルを貯めてそれらを破壊してシグナルを得ていてため、間歇送信などフレームレートを下げて撮像をする必要があり、リアルタイム性が犠牲にされてきた<sup>1),2)</sup>。これに対してソナゾイドは、低音圧でバブルを壊さないで撮像するためリアルタイム性に優れた造影剤である<sup>3)</sup>。実際、われわれの施設でも10~15fpsで撮像している。

後血管相の比較では、レボピスト(ADF)では腫瘍内に造影効果が残存する傾向があり、ソナゾイド(PS-low)では周囲肝実質に比べ低い造影像を示し、結果が乖離する症例が認められた。この乖離は撮像原理の違いによるものと考えられるが、所見としてはソナゾイド(PS-low)の所見がわれわれには受け入れやすい。しかし、後血管相をレボピスト(PS-high)で撮像すれば、ソナゾイド(PS-low)とほぼ同様の所見が得られた。

一方、腫瘍の存在診断能は、後血管相で判断することにより飛躍的に向上した。いままでのBモードのみでは検出不可能であった小さな結節が、後血管相で欠損像として描出され、結節の存在個数や広がり把握するのにきわめて有用であった。レボピストを使用した場合は、造影剤の特性上、1度のスイープスキャンでの判断が必要であったが、ソナゾイドでは繰り返しのスイープスキャンが可能のため、より詳細な検索が可能となった。

TACEの治療効果の評価においても、造影超音波検査の有用性は高く、MRIとの比較ではソナゾイド、レボピストとも一致率は約90%であった。さらに、MRIでは指摘できなかった治療不完全部位も造影超音波検査で指摘され、その後の再発で確認されており、TACEの治療効果判定においてはMRIを凌ぐものと考えている。また、ソナゾイドは造影の持続性があるため、RFAを用いて残存部位の治療も可能となり、高い治療効果が期待できる(図5)。

◎

第二世代の超音波造影剤であるソナゾイドを造影効果の点からレボピストと比較検討した。ソナゾイドの投与量については、推奨量の1/2相当が適当だと考えた。また治療効果判定にも有用であり、今後ソナゾイドは、肝腫瘍性病変の質的および存在診断に果たす役割は大きいものと考えられた。

●参考文献

- 1) 麻生和信・他：肝癌における経静脈造影超音波法の血流診断に関する検討。Rad Fan, 3・2, 72~74, 2005.
- 2) Kamiyama, N., et al. : Analysis of flash echo from contrast agent for designing optimal ultrasound diagnostic systems. Ultrasound Med. Biol., 25, 411~420, 1999.
- 3) 飯島尋子・他：次世代造影剤による造影超音波診断。肝胆膵, 47・2, 203~212, 2003.

# 肝腫瘤性病変の質的診断における ソナゾイドの有用性

\*1大垣市民病院医療技術部診療検査科形態診断室、\*2大垣市民病院消化器科  
竹島賢治\*1、乙部克彦\*1、高橋健一\*1、高木明美\*1、日比敏男\*1、  
丹羽文彦\*1、小川定信\*1、川地俊明\*1、熊田 卓\*2、豊田秀徳\*2

## はじめに

Levovistによる造影超音波検査はこの8年間に広く普及し、肝腫瘤性病変のみならずびまん性肝疾患、脾臓や胆嚢、消化管領域にも広く応用され高い評価が得られている。当院においても延べ3,009件(2005年度まで)の造影検査を行ない、内2,563件(85.1%)が肝臓領域であった。今回、次世代超音波造影剤として発売されたSonazoidは現在のところ適応が肝腫瘤性病変となっており、その使用方法や画像評価法の確立が急務となってきている。

今回われわれは、新しい超音波造影剤であるSonazoidを有効に使用していくために、従来使用してきたLevovistとの造影効果の比較検討を行なった。

## 対象

対象は、2007年1月10日より4月27日までに行なったSonazoidによる造影超音波検査256件中、同一症例にてSonazoidおよびLevovistによる検査が同時期に施行され、比較検討が可能であった47症例である。その内訳は肝細胞癌(多血性)26症例、転移性肝癌9症例、肝血管腫12症例であり、平均腫瘍径は27.7mm(9~106mm)、平均存在深度は61.7mm(30~120mm)であった。

## 使用装置および方法

超音波装置は東芝メディカルシステムズ製Aplio XGを使用した。Sonazoidの撮像モードは血管相、後血管相ともにPS(Pulse Subtraction、位相反転法)-lowを用いた。送受信周波数は1.75・3.5MHz、MI値は0.21~0.34、フレームレートは10~15fps(frame per second)に設定した。

投与した造影剤の量は推奨量の0.015 mL/kgとその1/2(0.0075mL/kg)で、造影効果を比較した。一方、Levovistの撮像モードは血管相でADF(Advanced Dynamic Flow、擬似ドブラ法、すなわちLoss of correlationを原理とした方法)、後血管相でADFとPS-highで行ない、造影剤の投与量は8mL(300mg/mL)であった。送受信周波数は2.5・2.5MHz、MI値は最大

表1 撮影プロトコール

機器条件	使用装置	東芝メディカルシステムズ製 Aplio XG
	造影モード	PS-Low
	使用探触子	PUT-375BT
	使用周波数	1.75~3.5MHz
	MI値	0.21~0.34
	Focus Point	血管相:targetのやや深部側 Kupffer相:100mm
	フレームレート	10~15fps
	Gain	約65~75
ソナゾイド注入条件	投与量	メーカー推奨量の1/2
	投与方法	静注
	注入速度	約1mL/sec

1.6に設定し、フレームレートは2~0.5fpsに適宜変化させて撮像した。フォーカスポイントは、Sonazoid・Levovistともに血管相ではtargetのやや深部側に、後血管相ではtargetに関係なく深部(約100mm付近)に設定し撮像した。なお双方とも血管相早期は静注開始後15~30秒後、血管相後期は20~60秒後とし画像評価を行なったが、後血管相はSonazoidは10分以後、Levovistは5分以後とした。

## 結果

### 1. 各疾患における投与量の違いによる造影効果の比較

血管相早期では造影剤投与量の違いによる腫瘍血管の描出能の違いを、血管相後期では造影剤投与量の違いによる腫瘍の染影能の違いを比較した。肝細胞癌では血管相早期の腫瘍血管の描出能は、投与量が推奨量の場合「Levovistと同等」が13例中9例(69.2%)と最も多く、「Sonazoid

が優れる」もしくは「Sonazoidが劣る」が各々2例だった。これに対し、投与量が推奨量1/2量の場合は、「Sonazoidが優れる」が13例中6例(46.2%)に増加した。一方、血管相後期での腫瘍の染影能は、投与量による差は認められず双方とも13例中11例(84.6%)が「Levovistと同等」と評価された。

次に転移性肝癌では血管相早期での腫瘍血管の描出能および血管相後期での腫瘍の染影能は、投与量が推奨量の場合は全例「Levovistと同等」であったのに対し、投与量が推奨量の1/2量の場合は腫瘍血管の描出能は6例中3例(50%)、腫瘍の染影能は6例中2例(33.3%)で「Sonazoidが優れる」と評価された。

一方、肝血管腫では、血管相早期・後期ともに投与量が推奨量の1/2量の場合に各々7例中6例(85.7%)が「Levovistと同等」であったのに対し、投与量が推奨量の場合は5例中2例(40%)が「Sonazoidが優れる」であった。

### 2. 撮像モードの違いによる造影効果の比較

後血管相をLevovistでADF、SonazoidでPS-lowの撮像モードを用いて検討した。Levovistでは肝細胞癌は、4例中3例(75%)が内部に若干の造影効果が残存する不均一症例であったが、Sonazoidでは、不均一に描出されたのは4例中1例(25%)のみで、残りの3例(75%)は周囲肝実質に比し低い染影像として描出された。一方、LevovistをPS-highでSonazoidをPS-lowで撮像した肝細胞癌では、両者には大きな差は認められず、この傾向はSonazoidの投与量が推奨量の1/2量の場合でも同様であった。

### 3. 後血管相における存在診断能の比較

造影超音波検査における存在診断能を、転移性肝癌9症例にて後血管相から検討した。SonazoidはPS-lowの条件(静注10分後)で、LevovistはPS-highの条件(静注5分後)で全肝をスイープスキャンした。Levovistでは評価不能1症例を除く

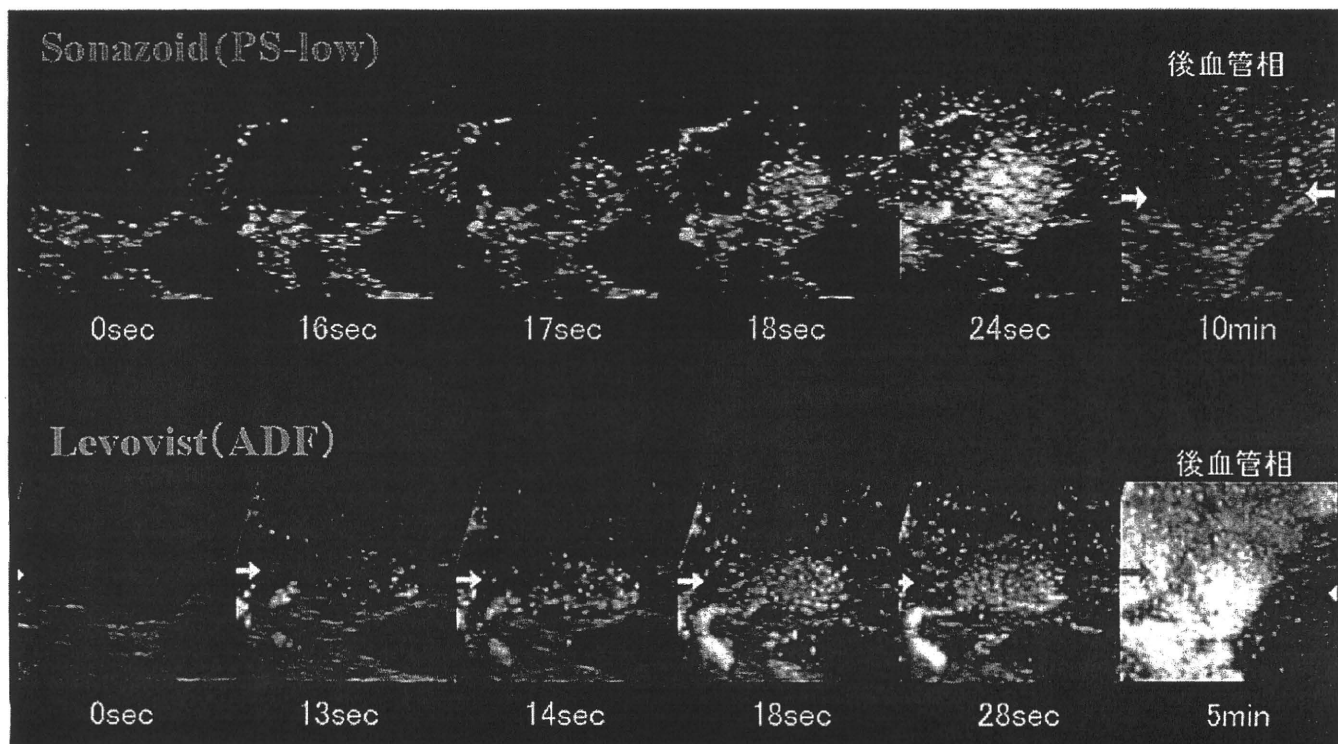


図1 症例1:中分化型肝細胞癌(S5、14mm)

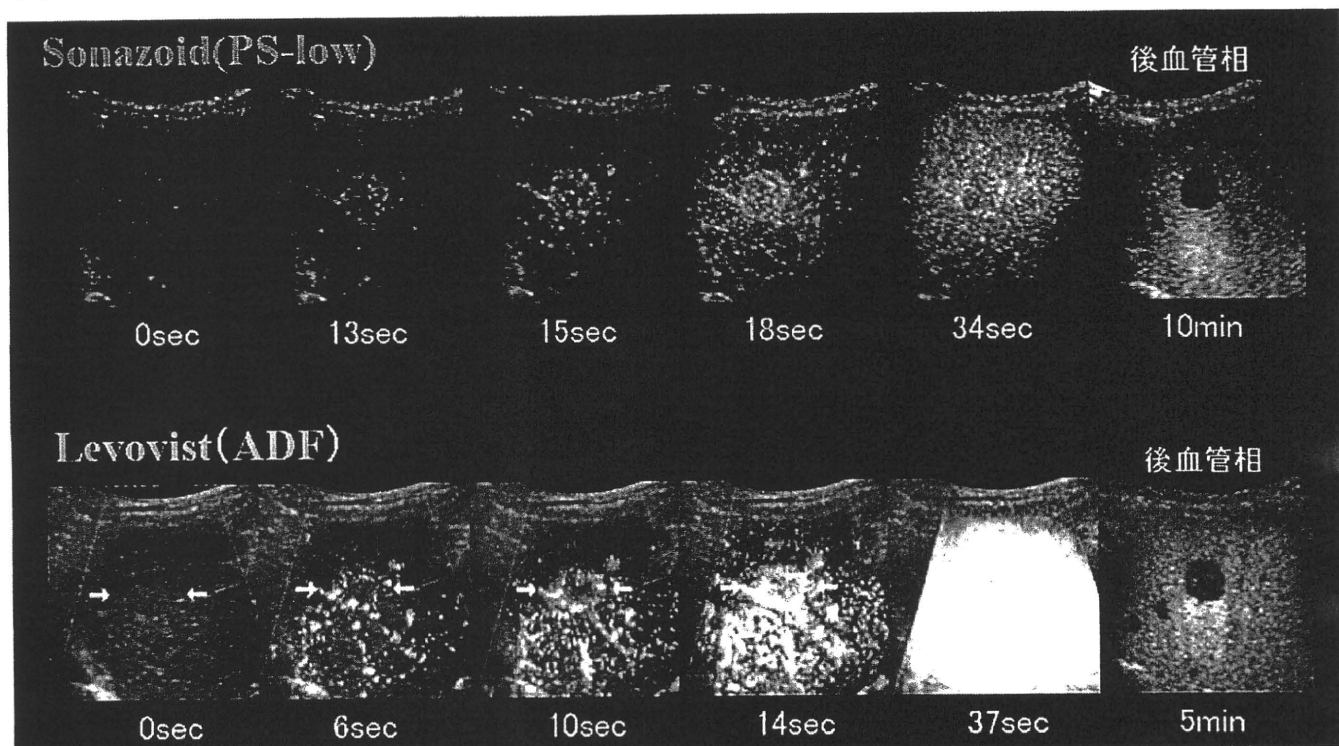


図2 症例2: 転移性肝癌 (S7, 15mm)

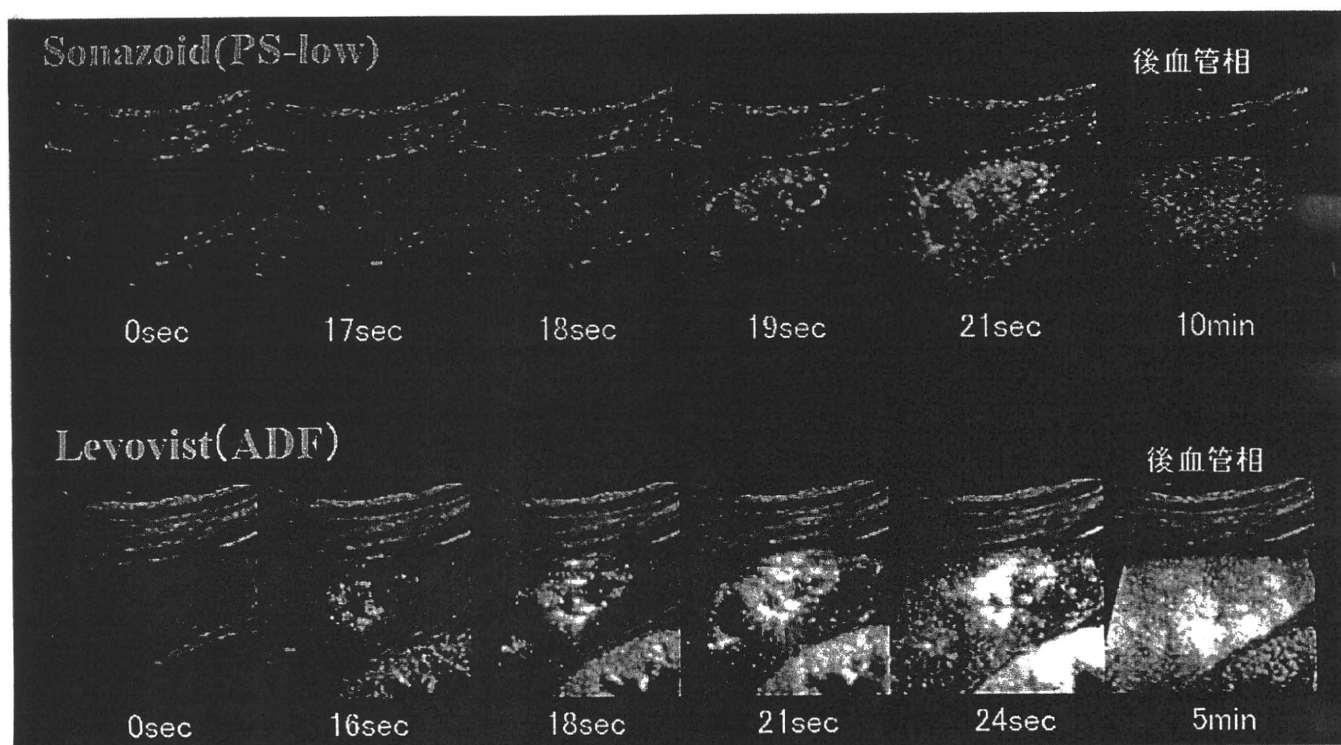


図3 症例3: 肝血管腫 (S6, 30mm)