

1916

# 分子呼吸器病

別刷

## 呼吸器慢性炎症における食物繊維の役割

友田恒一 吉川雅則 木村 弘

奈良県立医科大学内科学第二講座

Key words / 食物繊維, 喫煙曝露, 抗酸化ストレス活性

### はじめに

食物繊維が湿性咳嗽を減少させ、さらには間接喫煙による咳嗽のリスクを低下させるなど食物繊維の鎮咳作用に関する大規模な疫学的調査があいついで報告されてきた<sup>1)~3)</sup>。食物繊維摂取が気道炎症や慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 発症のリスクを軽減する可能性が想定され注目を集めている。

### 1. 疫学調査から

Bulter ら<sup>1)</sup>は6万人あまりの中年男女を対象に5年間の前向き調査をおこない、食物繊維が慢性の湿性咳嗽の発症を抑制する可能性があることを明らかにした。続いて David ら<sup>2)</sup>は同一対象において小児期の調査をおこない、食物繊維の摂取が多いと受動喫煙による慢性の湿性咳の発症が少ないことを報告した。さらに Kan ら<sup>3)</sup>は、約12,000例を対象にした疫学調査から食物繊維を多く摂取しているグループでは摂取が少ないグループにくらべ、1秒量、1秒率、1秒量予測値比がいずれも高値であり、COPDの罹患率も低いことを明らかにした。

以上の結果から食物繊維摂取が気道炎症やCOPD発症のリスクを軽減する可能性が想定されるが、その機序は明らかにされていない。

### 2. 動物実験から

われわれは、動物モデルを用いて食物繊維であるセルロースが喫煙曝露下における抗酸化ストレス活性に

及ぼす影響について検討した<sup>4)</sup>。抗酸化ストレス活性はOXY吸着テストを用いて評価した。4ヵ月間喫煙曝露をおこなったところ、通常食餌群では、喫煙曝露なしでも抗酸化ストレス活性は変化が認められなかったが、セルロース除去食群では喫煙曝露しなくても抗酸化ストレス活性は低下し、喫煙曝露によってさらにその活性は低下した (図1)。

喫煙者では抗酸化ストレス活性はむしろ亢進することが知られおり、喫煙による酸化ストレスを軽減するための代償機構と考えられている。一方、動物実験では喫煙曝露下での抗酸化ストレス活性の低下が肺気腫の発症に関与していることが報告されている<sup>5)</sup>。食物繊維の摂取が減少した場合、抗酸化ストレス活性が低下し、喫煙による酸化ストレスに対して肺および全身がより大きな影響を受ける可能性が考えられる。

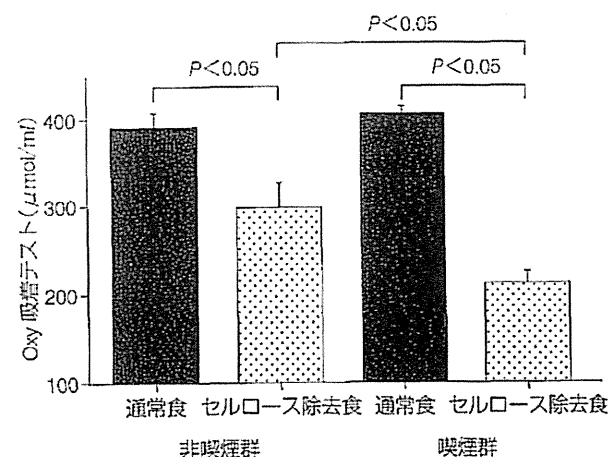


図1 セルロース除去食と喫煙曝露下における抗酸化ストレス活性

通常食群では、喫煙曝露によっても抗酸化ストレス活性は変化が認められなかったものの、セルロース除去食群では喫煙曝露されなくても抗酸化ストレス活性が有意に低下し、喫煙曝露によってその活性はさらに低下した。

(Tomoda K et al, 2009<sup>4)</sup>より引用)

### Profile

友田恒一：TOMODA Koichi

奈良県立医科大学 内科学第二講座 講師

1995年 奈良県立医科大学大学院医学研究科修了  
大阪府済生会吹田病院呼吸器内科  
奈良県立医科大学内科学第二講座助手

2008年より現職

研究テーマ：COPDにおける全身性炎症と栄養障害、呼吸運動による力学負荷を受ける“mechanical device肺”のもつ力学特性

## 8. 呼吸管理/呼吸器慢性炎症における食物繊維の役割

### おわりに

COPD は喫煙による慢性気道炎症から発症する疾患であるとともに、全身性炎症を基盤とした systemic disease としてとらえられている。食物繊維は生体に対してさまざまな有益な効果をもたらすことが知られており、COPD における気道炎症や全身性炎症に対しても有用な食材として期待される。

### 文 献

- 1) Butler LM *et al* : Dietary fiber and reduced cough with phlegm : a cohort study in Singapore. *Am J Respir Crit Care Med* 170 : 279-287, 2004
- 2) David GL *et al* : Childhood exposure to environmental tobacco smoke and chronic respiratory symptoms in non-smoking adults : the Singapore Chinese Health Study. *Thorax* 60 : 1052-1058, 2005
- 3) Kan H *et al* : Dietary fiber, lung function, and chronic obstructive pulmonary disease in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol* 167 : 570-578, 2008
- 4) Tomoda K *et al* : Cellulose free diet suppresses antioxidant activity and accelerates a decrease in body weight gain during exposure to cigarette smoke in mice. ERS Vienna, 2009, SESSION97, P1175
- 5) Cavarra E *et al* : Effects of cigarette smoke in mice with different levels of  $\alpha 1$  protease inhibitor and sensitivity to oxidants. *Am J Respir Crit Care Med* 164 : 886-890, 2001

### 3. 包括的リハビリテーション—運動・栄養療法を含めて 奈良県立医科大学内科学第二講座

○吉川雅則 木村 弘

#### 1) 呼吸リハビリテーションの定義と効果

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)<sup>1)</sup>では、安定期 COPD 患者の管理において呼吸リハビリテーションは非薬物療法として重要な位置づけとなっており、運動療法、栄養療法、教育が主たる構成要素として挙げられている。2006年に米国胸部学会 (ATS)/欧州呼吸器学会 (ERS)より共同で発表された「呼吸リハビリテーションに関するステートメント」<sup>2)</sup>では、呼吸リハビリテーションは、「症状があり日常生活活動が低下している慢性呼吸器疾患患者に対する科学的根拠に基づいた、学際的で包括的な医療介入であり、患者に対して個別に統合された治療であり、疾患による全身状態を改善あるいは安定化することを通して、症状を軽減、機能の状況を適正化し、より社会への参加を促し、医療費を削減することを目的とする」と定義されている。

また、GOLD では包括的呼吸リハビリテーションの効果として、運動耐容性の改善、呼吸困難の軽減、健康関連 QOL の向上、入院回数と日数の減少、COPD による不安・抑うつ軽減がエビデンス A、生存率の改善がエビデンス B と評価されている<sup>1)</sup>。2007年の米国胸部専門医学会 (ACCP)と米国心血管呼吸リハビリテーション協会 (AACVPR)による Evidence-based ガイドライン<sup>3)</sup>では上肢の運動トレーニング、HRQOL に対する効果、心理社会的支援および患者教育のエビデンスレベルの上昇がみられる。

#### 2) 運動療法

##### ① 運動療法の方法と効果

ACCP/AACVPR のガイドラインと ATS/ERS のステートメントの比較では、実施期間については6週間以上必要であること、下肢・上肢ともにトレーニングは有用であること、筋力トレーニングも有用であること、高強度運動だけではなく低強度運動も効果的であることなどが共通の見解として示されている。

また、ACCP/AACVPR のガイドラインでは、重症 COPD での NPPV の併用や運動療法中の酸素投与にも言及している。

##### ② 重症例における運動療法

重症例では特に呼吸リハビリテーションを中心とする非薬物療法の重要性が高い(表 1)。酸素療法や NPPV を併用した筋力トレーニングや経皮的神経筋電気刺激 (neuromuscular electrical stimulation: NMES)、呼吸筋トレーニング、栄養療法などが検討されている<sup>4)</sup>。NPPV 併用に

よる運動療法の有効性についての見解は必ずしも一致していない。しかし、酸素療法のみと比較して NPPV 併用のほうが有意に6分間歩行距離の延長がみられるとの報告<sup>5)</sup>もあり、重症例の運動療法における有用な治療戦略になる可能性がある。また、通常のリハビリテーションに NMES を併用したほうが、下肢筋力や運動能がより改善する可能性が示唆されている<sup>6)</sup>。以上のことから、重症例の運動療法においては NPPV や NMES の併用などを積極的に検討する必要がある。

##### 3) 栄養療法

体重減少が肺機能障害とは独立した予後因子であることは既に明確にされている。また、体重減少の頻度は気流閉塞の重症度と関連しており、ステージ IV では約 6 割で体重減少が認められた<sup>7)</sup>。これらは、重症例においては、より栄養学的介入の必要性が高いことを示唆している。

近年、様々な経腸栄養剤や補助栄養食品が使用可能となっており、病態に応じた選択が必要となる。換気能からみた場合、換気不全による高炭酸ガス血症を伴うのであれば、呼吸商の小さい脂質を主体とする栄養剤の投与を考慮すべきである。一方、著しい換気障害がなければ炭水化物主体、脂質主体にかかわらず十分なカロリー補給を最優先する。抗炎症作用をもつ  $\omega$ -3 系脂肪酸やコエンザイム Q<sub>10</sub> の含有率が高い栄養剤の投与も推奨される。また蛋白合成促進と異化抑制作用のある分岐鎖アミノ酸 (BCAA) の含有率の高い栄養剤の有用性も報告されている。

栄養療法を併用せず運動療法を単独で実施した場合、負のエネルギーバランスが助長されて体重減少を来すことや、体重減少患者では運動療法の効果が低下することが報告されている<sup>8)</sup>。このことから運動療法を実施する場合、栄養療法も同時に併用する必要がある。また、GOLD では、栄養補給療法単独では不十分であり、非特異的な蛋白同化作用を有する運動療法を併用すべきであると提言している。なお、呼吸リハビリテーション中の栄養補給療法として、BCAA 含有率が高い栄養剤の有用性が示唆されている。

しかし、ACCP/AACVPR や GOLD および欧州静脈経腸栄養学会<sup>9)</sup>などのガイドラインでは、栄養補給療法の有効性や蛋白同化ホルモンの併用を支持するエビデンスはないとされており、これらは今後の課題と考えられる。

##### 4) 全身性炎症と運動療法

安定期の COPD においても全身性炎症が認められ、TNF- $\alpha$  や IL-6 などの炎症性メディエーターや CRP の血中濃度の増加が認められる。全身性炎症は栄養障害、骨粗鬆症、骨格筋機能障害、心血管疾患のリスクなどの systemic effect の基盤病態として重視されている。また、重症例ほど全身性疾患としての病態が顕著に現れることか

表 1 Main components and location of pulmonary rehabilitation for severe or very severe COPD patients

	ambulatory	hospital
muscle training	upper/lower limb assisted with O <sub>2</sub>	upper/lower limb assisted with O <sub>2</sub> and/or NPPV passively assisted NMES
	RMT	RMT
chest physiotherapy	MATs	MATs
education	self-care	self-efficacy
body composition	assessment	assessment nutritional implementation
psychosocial support	selected cases	selected cases assistance to relatives

RMT : respiratory muscle training, MATs : manually assisted technique  
(Clini EM, et al<sup>4)</sup>. *Eur Respir J* 32 : 2008 より引用, 改変)

ら、全身性炎症の制御を目的とした治療の確立が必要となる。

COPD 患者において、血中 IL-8 と大腿四頭筋力とは負の相関が認められること<sup>10)</sup>や、CRP や IL-6 が運動耐容能と関連することが報告<sup>11)12)</sup>されていることから、全身性炎症と骨格筋力および運動耐容能とは密接に関連していると考えられる。また、運動療法前の TNF- $\alpha$  の inhibitor である可溶性 TNF- $\alpha$  受容体の血中レベルとリハビリテーション前後の大腿四頭筋力の改善との間に正の相関がみられることから、全身性炎症の程度がリハビリテーションの効果を規定する要因であることが示唆されている<sup>13)</sup>。以上のことから、全身性炎症のコントロールが運動療法の有効性を高める意味においても重要と考えられる。

近年、心血管疾患や II 型糖尿病に対し、運動が全身性炎症を抑制する可能性が示唆されている。COPD においても運動能と全身性炎症との関連や、運動療法が全身性炎症を抑制するか否かは重要な検討課題である。

COPD 患者では運動後に下肢筋における酸化ストレスが増大しており運動能の低下と関連することが報告されている。また、栄養障害によって筋蛋白量が減少している COPD 患者では、運動後の全身性炎症や酸化ストレスの増大がより顕著であることも示されている<sup>14)</sup>。一方、ROS による末梢血単球中の DNA damage の評価から、呼吸リハビリテーションによって submaximal exercise 後の酸化ストレスが軽減されることが報告されている<sup>15)</sup>。

運動療法で全身あるいは末梢筋の炎症はコントロールできないが、運動筋の hypertrophy や再生が誘導されることが報告されている<sup>16)</sup>。また、呼吸リハビリテーションにより筋蛋白量は増加するものの、全身性炎症は抑制されないため、リハビリテーションの中断によって蛋白同化作用

が减弱した場合には、容易に筋蛋白量の減少に陥ることが示唆されている<sup>17)</sup>。

以上より、COPD 患者において、運動療法が全身性炎症や酸化ストレスを抑制するか否かは明確でないが、現状では抑制効果があるとする報告は少数にとどまる。運動療法による蛋白同化作用は lean body mass (LBM) を増加させ運動耐容能の改善に結びつくが、全身性炎症による LBM の減少作用は常に存在し、運動療法の中止によって容易に catabolic な状態に陥ると考えられる。したがって、運動療法の効果を高めるためには全身性炎症のコントロールが重要となる。

#### 5) 全身性炎症の抑制と蛋白同化因子による対策

##### ① 全身性炎症の対策と運動能

抗炎症作用をもつ  $\omega$ -3 系脂肪酸の補給により、血中 IL-6、TNF- $\alpha$  などの炎症性マーカーに変化はなかったものの、運動能が改善すると報告されている<sup>18)</sup>。最近、体重減少患者群の末梢筋ではより nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) が活性化されていることが報告されており、 $\omega$ -3 系脂肪酸が NF- $\kappa$ B や PPAR- $\gamma$  に作用することにより、末梢筋の炎症が改善された可能性も考えられる。抗 TNF- $\alpha$  薬であるインフリキシマブの投与により、65 歳以下で cachexia のある患者群では 6 分間歩行距離の有意な改善が認められている<sup>19)</sup>。また、酸化ストレスを抑制する N-acetylcysteine (NAC) の投与が重症 COPD 患者の運動能の改善に有効であることが報告されている<sup>20)</sup>。

##### ② 蛋白同化因子と運動能

種々の蛋白同化ホルモンの投与が試みられているが、LBM の増大は認められるものの運動能の改善は得られないとする報告が多い。しかし、テストステロン投与では LBM の増加に加えて下肢筋力や機能が改善しており、ト

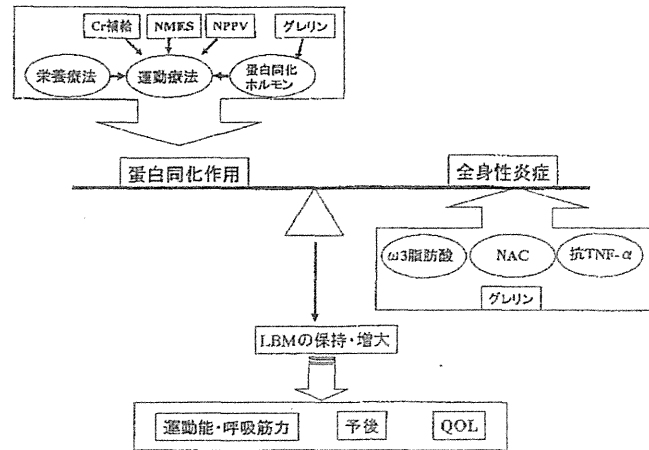


図1 蛋白同化作用と全身性炎症のバランス

レーニング併用によりさらに大きな効果が得られることが報告されている<sup>21)</sup>。

グレリンは、下垂体にある成長ホルモン分泌促進因子受容体(GHS-R)を介して、強力に成長ホルモン(GH)の分泌を促すことが知られている。GH independent な作用として視床下部弓状核のNPYニューロンを介する摂食促進作用にくわえて、抗炎症作用や交感神経抑制作用なども有する。グレリンは28個のアミノ酸からなり、3番目のセリン残基の側鎖が脂肪酸であるオクタン酸に修飾されている。このような構造をもつものが生理活性を主として担っておりacyl-ghrelinと呼ばれている。オクタン酸richな栄養剤の投与によりacyl-ghrelinの血中濃度が有意に増加し、BMIや内臓蛋白の増加とともに食欲の改善が認められることが報告されている<sup>22)</sup>。

#### 6) 最後に

運動療法のもつ蛋白同化作用は、栄養療法との併用でさらにその効果を高めることが可能となる。また、蛋白同化ホルモンの併用も理論的には有用と考えられる。実際には、これらの蛋白同化作用は全身性炎症とのバランスで規定される(図1)。したがって、 $\omega$ -3系脂肪酸、NAC、抗TNF- $\alpha$ 薬などによる炎症の抑制も視野においた治療戦略が必要となる。グレリンは蛋白同化作用、抗炎症作用を併せもつことから注目されている。このバランスを蛋白同化に導くことによりLBMの保持増大が得られ、運動能、呼吸筋力の改善、予後、QOLの改善が期待できる。特に、advanced COPDにおいては、このような包括的アプローチが重要と考えられる。

#### 文 献

1) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and

prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Workshop Report. Bethesda, National Heart, Lung and Blood Institute. April, 2001 (Update 2008) : GOLD website(www.goldcopd.com), 2008

- 2) Nici L, Donner C, Wouters E, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement on Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 173 : 1390—1413, 2006
- 3) Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, et al. Pulmonary rehabilitation Joint ACCP/AACVPR evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 131 : 4S—42S, 2007
- 4) Clini EM, Ambrosino N. Nonpharmacological treatment and relief of symptoms in COPD. *Eur Respir J* 32 : 218—228, 2008
- 5) Dreher M, Storre JH, Windisch W, et al. Noninvasive ventilation during walking in patients with severe COPD : a randomized cross-over trial. *Eur Respir J* 29 : 930—936, 2007
- 6) Sillen MJ, Speksnijder CM, Eterman RA, et al. Effects of neuromuscular electrical stimulation of muscle ambulation in patients with chronic heart failure or COPD. A systematic review of the English-language literature. *Chest* 136:44—61, 2009
- 7) 吉川雅則 山内基雄 山本佳史ほか. 慢性閉塞性肺疾患(COPD)の栄養状態および併存症の実態調査. 厚生省特定疾患呼吸不全研究班平成20年度報告書 : 247—251, 2009
- 8) Steiner MC, Barton RL, Singh SJ, et al. Nutritional enhancement of exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease : a randomized controlled trial. *Thorax* 58 : 745—751, 2003
- 9) Anker SD, John M, Pedersen PU, et al. ESPEN Guidelines on enteral nutrition : Cardiology and pulmonology. *Clin Nutr* 25 : 311—318, 2006
- 10) Spruit MA, Gosselink R, Troosters T, et al. Muscle force during an acute exacerbation in hospitalized patients with COPD and its relationship with CXCL8 and IGF-1. *Thorax* 58 : 752—756, 2003
- 11) Broekhuizen R, Wouters EF, Creutzburg EC, et al. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax* 61 : 17—22, 2006

- 12) Yende S, Waterer GW, Tolley EA, *et al.* Inflammatory markers are associated ventilatory limitation and muscle dysfunction in obstructive lung disease in well functioning elderly subjects. *Thorax* 61 : 10—16, 2006
- 13) Spruit MA, Gosselink R, Troosters T, *et al.* Low-grade systemic inflammation and the response to exercise training in patients with advanced COPD. *Chest* 128 : 3183—3190, 2005
- 14) van Helvoort HA, Heijdra YF, Thijs HMH, *et al.* Exercise-induced systemic effects in muscle-wasted patients with COPD. *Med Sci Sports Exerc* 38 : 1543—1552, 2006
- 15) Mercken EM, Hageman GJ, Schols AMW, *et al.* Rehabilitation decreases exercise-induced oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 172 : 994—1001, 2005
- 16) Vogiatzis I, Stratakos G, Simoes DCM, *et al.* Effects of rehabilitative exercise on peripheral muscle TNF- $\alpha$ , IL-6, IGF and MyoD expression in patients with COPD. *Thorax* 62 : 950—956, 2007
- 17) Bolton CE, Broekhuizen R, Ionescu AA, *et al.* Cellular protein breakdown and systemic inflammation are unaffected by pulmonary rehabilitation in COPD. *Thorax* 62 : 109—114, 2007
- 18) Broekhuizen R, Wouters EFM, Creutzberg EC, *et al.* Polyunsaturated fatty acids improve exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 60 : 376—382, 2005
- 19) Rennard SI, Fogarty C, Kelsen S, *et al.* The safety and efficacy of infliximab in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 175 : 926—934, 2007
- 20) Koechlin C, Couillard A, Simar D, *et al.* Does oxidative stress after quadriceps endurance in chronic obstructive pulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med* 169 : 1022—1027, 2004
- 21) Casaburi R, Bhasin S, Cosentino L, *et al.* Effects of testosterone and resistance training in men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 170 : 870—878, 2004
- 22) Ashitani J, Matsumoto N, Nakazato M. Effect of octanoic acid-rich formula on plasma ghrelin levels in cachectic patients with chronic respiratory disease. *Nut J* 8 : 25, 2009

## CPIモードとCHAモードを用いたSonazoid造影超音波が腫瘍血流信号描出に有用であった肺扁平上皮癌の1例

浜崎 直樹<sup>1</sup> 今井 照彦<sup>1</sup> 柴 五輪男<sup>1</sup> 北村 友宏<sup>1</sup> 仲川 房幸<sup>2</sup>  
空 昭洋<sup>3</sup> 林田 幸治<sup>3</sup> 鴻池 義純<sup>4</sup> 平井都始子<sup>5</sup> 木村 弘<sup>6</sup>

### 抄 録

我々は Coded Phase Inversion (CPI) モードと Coded Harmonic Angio (CHA) モードを用いた Sonazoid<sup>®</sup> 造影超音波検査が腫瘍血流信号描出に有用であった肺扁平上皮癌の1例を経験した。85歳の女性が右肺のS<sup>6</sup>に腫瘤影を指摘された。彼女は超音波誘導下針生検で肺扁平上皮癌と診断された。Bモードでは、胸膜浸潤を伴う低エコー腫瘤であった。カラードブラ法、パワードブラ法、B-flow colorでは屈曲、蛇行する枝状血流信号であった。Sonazoid<sup>®</sup>は、第二世代の超音波造影剤である。まず、0.4 mlのSonazoid<sup>®</sup>が注入された。これは推奨容量の半分の量である。CPIモードは低MIのモードであり、CHAモードは高MIモードである。CPIで観察したところ豊富な腫瘍濃染が得られたが、血管は不鮮明で空間分解能は不十分であった。さらに、Sonazoid<sup>®</sup> 0.4 mlを注入しCHAで観察したところ空間分解能に優れた腫瘍血管が腫瘍の内部や辺縁に描出された。

## A case of squamous cell carcinoma of the lung in which Sonazoid-enhanced ultrasonography using CPI and CHA mode in tumor vessels was useful

Naoki HAMAZAKI, SJSUM<sup>1</sup>, Teruhiko IMAI<sup>1</sup>, Iwao SHIBA<sup>1</sup>, Tomohiro KITAMURA<sup>1</sup>,  
Husayuki NAKAGAWA<sup>2</sup>, Akihiro SORA, RMS<sup>3</sup>, Kouji HAYASHIDA, RMS<sup>3</sup>,  
Yoshizumi KOUNOIKE<sup>4</sup>, Toshiko HIRAI, SJSUM<sup>5</sup>, Hiroshi KIMURA<sup>6</sup>

### Abstract

We encountered a case of squamous cell carcinoma of the lung in which Sonazoid<sup>®</sup>-enhanced ultrasonography using coded phase inversion (CPI) mode and coded harmonic angio (CHA) mode appeared to be useful for enhancing tumor vessels. A tumor shadow in S<sup>6</sup> of the right lung was detected in an 85-year-old woman. She was diagnosed with squamous cell carcinoma of the lung with ultrasonography-guided needle biopsy. B-mode showed a hypoechoic tumor with pleural invasion. Color Doppler, power Doppler sonography, and B-flow color showed tortuous and bronchial color flow inside and around the tumor. Sonazoid<sup>®</sup> (GE Health Care, Oslo, Norway) is a second-generation sonographic contrast agent. A 0.4-ml dose of Sonazoid<sup>®</sup> was injected into an antecubital vein, which was half the recommended dose. CPI mode imaging software is a low mechanical index, and CHA mode imaging software is a high mechanical index. CPI mode images obtained after injection of Sonazoid<sup>®</sup> showed more flow signals both inside and around the tumor. But the spatial resolution was poor. Another 0.4-ml dose of Sonazoid<sup>®</sup> was injected. CHA mode images obtained after injection of Sonazoid<sup>®</sup> showed more and clearer flow signals both inside and around the tumor.

Jpn J Med Ultrasonics 2010; 37(1): 25-30

### Keywords

Sonazoid-enhanced ultrasonography, lung cancer, squamous cell carcinoma, coded harmonic angio, coded phase inversion

### 1. はじめに

胸膜下病変に対する造影超音波検査 (contrast enhanced ultrasonography: 以下, 造影 US) は Levovist<sup>®</sup>

(Schering AG, Germany) で始まった。我々は初めて原発性肺癌に対する Levovist<sup>®</sup> 造影 US の有用性<sup>1)</sup> を報告して以来、血流信号型の作成<sup>2)</sup>、Coded Harmonic Angio (以下 CHA) の臨床応用<sup>3)</sup> も報告し

<sup>1</sup> 済生会奈良病院内科, <sup>2</sup> 同放射線科, <sup>3</sup> 同臨床検査部, <sup>4</sup> 平成記念病院内科, <sup>5</sup> 奈良県立医科大学中央内視鏡・超音波部, <sup>6</sup> 同第2内科  
<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, <sup>2</sup>Department of Radiology, <sup>3</sup>Department of Clinical Laboratory, Saiseikai Nara Hospital, 4-643 Hachijou, Nara 630-8145, Japan, <sup>4</sup>Department of Internal Medicine, Heisei Memorial Hospital, 827 Shijo, Kashihara, Nara 634-0813, Japan, <sup>5</sup>Department of Endoscopy and Ultrasound, <sup>6</sup>The second Department of Internal Medicine, Nara Medical University, 840 Shijo, Kashihara, Nara 643-8521, Japan

Received on April 22, 2009; Revision accepted on August 10, 2009



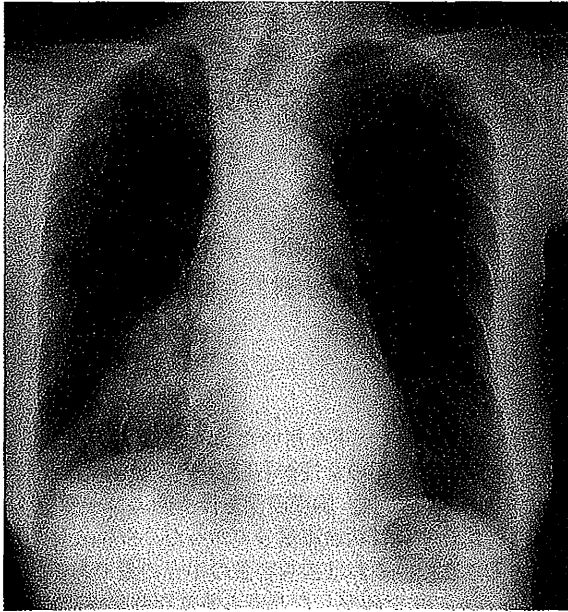


Fig. 1 Chest radiograph showed a round tumor shadow in the right lower lung field beside the heart edge shadow

た。胸膜下病変において優れた Levoist<sup>®</sup>造影 US は CHA であるが、病変の描出が他の領域に比べてきわめて不安定な胸膜下病変では、適応症例は比較的病巣が大きく呼吸状態の安定している症例に限定された。

第 1 世代の超音波造影剤の Levovist<sup>®</sup>に加え第 2 世代の超音波造影剤 Sonazoid<sup>®</sup> (GE Healthcare, Norway) が臨床応用されるようになり超音波診断が大きく変わろうとしている。Sonazoid<sup>®</sup>は Coded phase inversion (以下 CPI), すなわち低音圧のハーモニック法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り<sup>4)</sup>不安定な胸膜下病変においては、大きな利点があると期待される。2007 年 1 月に Sonazoid<sup>®</sup>が臨床の場へ登場し肝臓を中心に臨床応用されその優れた有用性が報告<sup>5-11)</sup>されている。この度、我々は Sonazoid<sup>®</sup>造影 US を原発性肺癌に施行し知見を得たので報告する。

## 2. 方 法

超音波診断装置は、LOGIC 7 (GE 横河メディカルシステム, 日野, 東京) で 4C のコンベックス型探触子を用いた。送信 2 MHz, 受信 4 MHz でフレームレイトは 10-12 Hz であった。

Sonazoid<sup>®</sup>は、総量 0.015 mL/kg で、1 ml/s の速度でまず半量 (0.4 ml) を投与し、肺病変を CPI モー

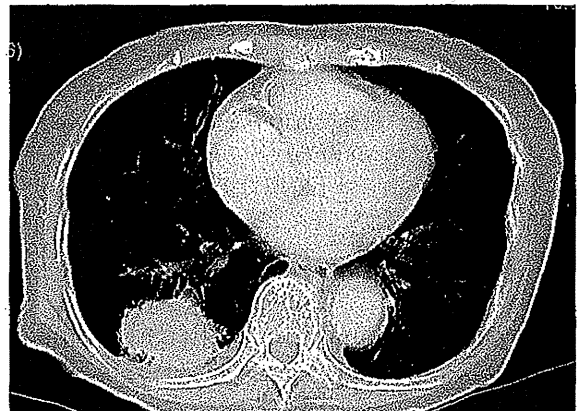
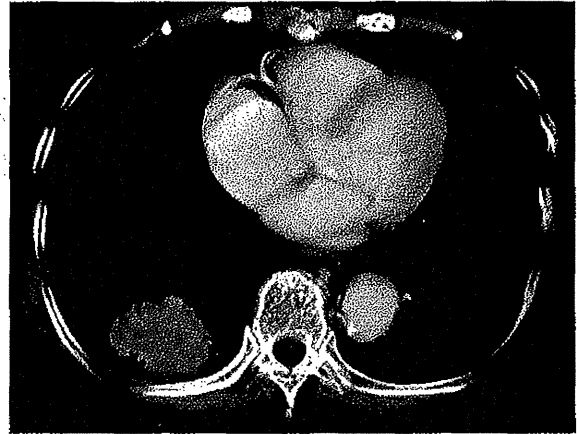


Fig. 2 Chest CT showed a tumor with pleural invasion in the right S<sup>6</sup>

ドで MI 値は 0.2 (低 MI) で 1 分間連続で観察し、2 分から 10 分後まで定期的に観察した後に、肝臓を精査した。その後、高音圧でスキャンし気泡を一掃してから残りの半量 (0.4 ml) を投与し CHA モードで MI 値 1.2 (高 MI) で 2 分間観察する二段階造影法を用いた。

## 3. 症 例

【症例】 85 歳, 女性。

【主訴】 咳嗽, 喀痰。

【現病歴】 平成 20 年 9 月より咳嗽, 喀痰が続くため近医を受診。胸部単純 X 線写真で右上下肺野に浸潤影を認め 10 月中旬に当科へ紹介, 肺炎の診断で入院となった。肺炎は抗生物質で改善したが右下肺野に腫瘤影が残存した。肺癌が疑われ気管支鏡検査で生検したが、壊死組織のみであった。US 誘導下穿刺のため入院した。

【既往歴】 特記すべきことなし。

【家族歴】 特記すべきことなし。

【入院時現症】 身長 145.3 cm, 体重 39.8 kg, 右肺底

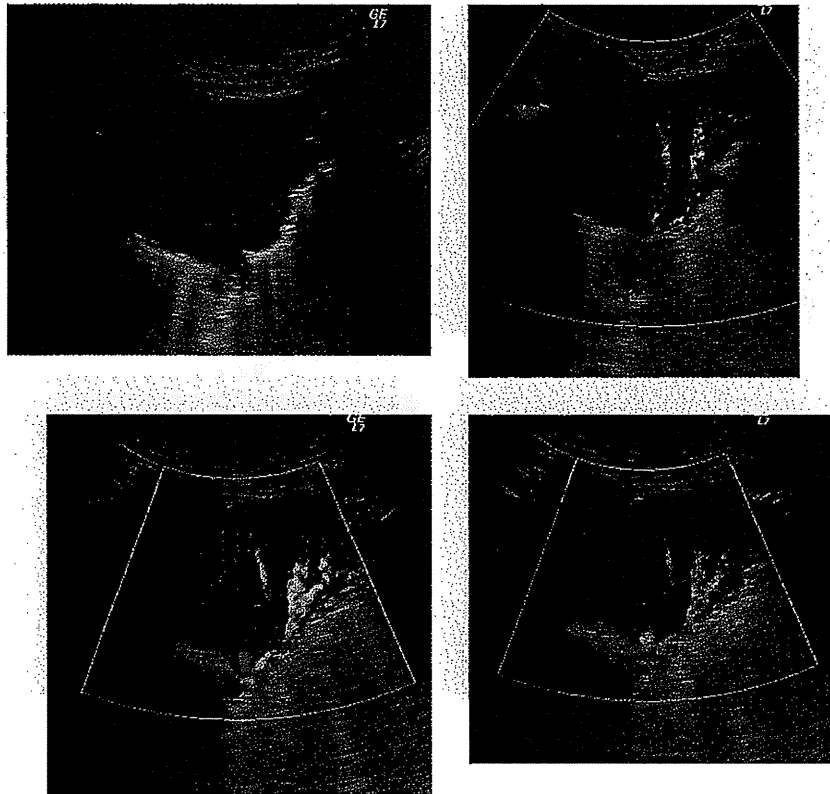


Fig. 3 B-mode image demonstrated a hypoechoic tumor with pleural invasion. Color and power Doppler sonography and B-flow color showed tortuous and bronchial color flows in the partial lesion of the tumor

部の呼吸音減弱の他に特記すべきことなし。

【入院時検査】(血液一般) RBC 363 万, Ht 32.2 %, Hb 10.7 g/dl, WBC 9,200, Plt 37.5 万 (生化学検査) CRP 1.10 mg/dl, ChE 94 IU/l 以外著変なし (腫瘍マーカー) シフラ 15 ng/ml, CEA 1.5 ng/ml.

【胸部単純X線像と胸部CT像】胸部単純X線では右下肺野に心陰影に接してシルエットサイン陰性の腫瘤影を認めた (Fig. 1). 胸部造影CTでは右S<sup>6</sup>に肥厚した胸膜に接する辺縁不整で内部も不均一な腫瘤影を認めた (Fig. 2).

【US像】Bモードでは、49×33 mm大の境界明瞭、辺縁不整で内部エコーが不均一な低エコー腫瘤であった (Fig. 3 左上). カラー Doppler 法 (Fig. 3 右上), パワードプラ法 (Fig. 3 左下), B-flow color (Fig. 3 右下) では、腫瘤の辺縁および内部に屈曲する枝状血流信号を認めた.

【Sonazoid<sup>®</sup>造影像 (CPI)】造影超音波を肝転移の除外目的で施行した. なお、肺野病変を肝臓の観察と同時にを行うことについては、造影超音波検査により肺病変のより詳細な血流信号が得られること、その後の超音波誘導下針生検に有用であることを説明

し患者の同意を得た. Sonazoid<sup>®</sup>投与後 15 秒後ごくわずかに病変内に屈曲する枝状血流が得られ 30 秒後より腫瘍全体が濃染された. その後、徐々に減弱し 4 分後より以後は淡い染まりのみとなった (Fig. 4). 11 分後に肝臓を観察したが、肝転移はなかった.

【Sonazoid<sup>®</sup>造影 US 像 (CHA)】Sonazoid<sup>®</sup>投与後 15 秒後より病変内に屈曲する枝状血流が得られ 60 秒後まで鮮明で、きわめてノイズが少ない血流信号が得られた. パワードプラ法や B-flow color と比べて末梢の細い血管まで血流信号の描出が可能であった (Fig. 5).

【入院後経過】超音波誘導下針生検を施行し、squamous cell carcinoma, T3N0M0 stage II B と診断した.

#### 4. 考 察

経静脈性超音波造影剤 Levovist<sup>®</sup>は、1999 年より循環器、腹部領域を中心として臨床応用され、その有用性はすでに多く報告されている<sup>12-18)</sup>. さらに、造影剤からの微小信号を Coded technology で拾い

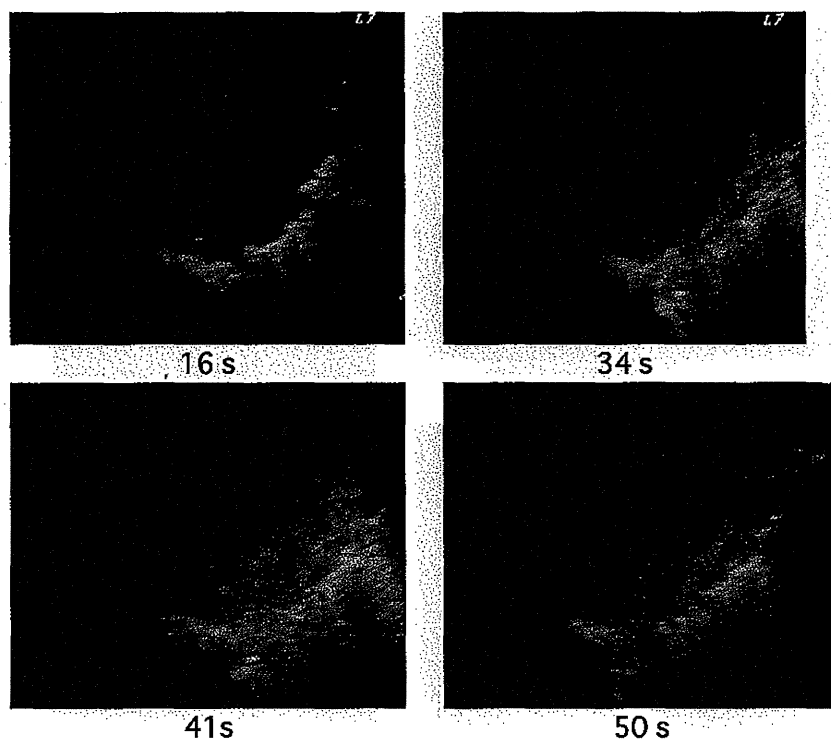


Fig. 4 CPI mode of Sonazoid<sup>®</sup>-enhanced ultrasonography showed slightly enhanced color flow signals both inside and around the tumor 15 seconds after injection of Sonazoid<sup>®</sup>. The whole tumor was strongly enhanced 30 seconds after injection of Sonazoid<sup>®</sup>. But there was more noise and they were not clear compared with power Doppler sonography and B-flow color. The number in the figure is the time after injection of Sonazoid<sup>®</sup>

上げることが可能になり, phase (pulse) inversion harmonic の技術を組み合わせて, リアルタイムハーモニクグレイスケール法すなわち Coded Harmonic Angio (CHA) が開発された<sup>19)</sup>. CHA は組織からの信号が抑制されるために, B モード画像での病変の確認がやや難しい欠点はあるが, リアルタイムに近い状態で血流をグレイスケールで描出出来る長所を持ち, 肝臓を中心に臨床応用が報告されている<sup>20, 21)</sup>. 我々は胸膜下病変に Levovist<sup>®</sup>を用いた造影 US を臨床応用してきたが, CHA が, 感度, 時間, 空間分解能など総合的に考えて大変優れた Levovist<sup>®</sup>造影 US であった. しかし, 病巣の描出が不安定な胸膜下病変において Levovist<sup>®</sup>造影 US の適応は病巣が比較的大きくしかも呼吸状態が安定した症例に限られ, 早期相でも一回でも大きな咳が出れば検査に大きな影響が出ていた.

2007 年より新しい超音波造影剤 Sonazoid<sup>®</sup>が臨床の場へ登場した. Levovist<sup>®</sup>と Sonazoid<sup>®</sup>は共に微小気泡からなる造影剤で, 早期相は血液プール造影剤として血流の造影効果を得, 後期相では網内系に取

り込まれて肝クッパイメージが得られる点は共通している. しかし, Levovist<sup>®</sup>は空気の微小気泡でシェルを持たないが, Sonazoid<sup>®</sup>は難溶性ガスであるペルフルブタン<sup>®</sup>の微小気泡でリン脂質のシェルを持ち, Levovist<sup>®</sup>に比べて長時間造影効果が持続し, 超音波照射に対する振舞いに大きな差異がある. すなわち Levovist<sup>®</sup>は共振する音圧の幅が狭く壊れ易いため, 高音圧で壊すことにより造影効果を発揮する. 一方, Sonazoid<sup>®</sup>は幅広い音圧で共振し壊れにくいいため, 中低音圧で共振することにより得られるハーモニク信号を映像化する. また, Sonazoid<sup>®</sup>は高音圧では Levovist<sup>®</sup>同様壊すことにより造影効果を得ることも出来る 2 面性を持つ. Levovist<sup>®</sup>の造影効果は血流速度に大きく影響され, 遅い血流では間欠的にしか観察出来ないが, Sonazoid<sup>®</sup>は造影剤濃度に応じた造影効果が連続的に観察出来る<sup>22)</sup>. Sonazoid<sup>®</sup>のこの特性により他の領域に比べて不安定な胸膜下病変においては, 大きな利点があると期待された.

最初に定められた Sonazoid<sup>®</sup>の投与方法は, 推奨

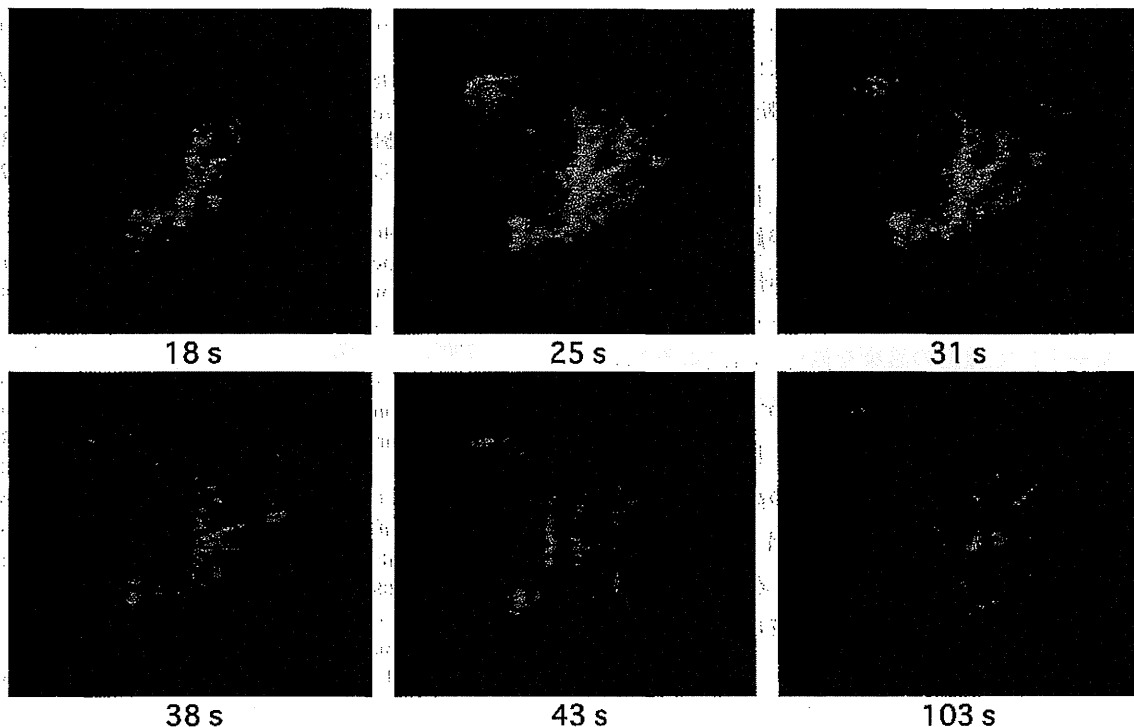


Fig. 5 CHA mode of Sonazoid<sup>®</sup>-enhanced ultrasonography showed enhanced color flow signals and more color flow into and around the tumor 15-60 seconds after injection of Sonazoid<sup>®</sup>. Tumor vessels were very clear and detected more peripherally compared with power Doppler sonography and B-flow color. The number in the figure is the time after injection of Sonazoid<sup>®</sup>

用量である0.015 ml/kgをゆっくり one shot 静注することであったが、その後、検査方法について様々な工夫がなされている。工藤ら<sup>6)</sup>は、低音圧 (MI 値 0.2) で 0.01 ml/kg の Sonazoid<sup>®</sup> を静注投与し、Vascular phase にて早期濃染を観察した後 10 分以降の Kupffer phase で Defect 像の有無を観察する。そしてさらに Kupffer phase で Defect 像を呈した部分に注目して探触子を当て Sonazoid<sup>®</sup> を 0.01 ml/kg の追加静注を行い Defect 部分に動脈性血流が流入するか否かを観察する Defect Re-injection image を提唱している。また、沼田ら<sup>10)</sup>は、一回の Sonazoid<sup>®</sup> 投与後で CPI モードと CHA モードを組み合わせる方法を提唱している。すなわちごく少量の Sonazoid<sup>®</sup> を静注した後 60 秒までは CHA の高音圧で観察し (Early phase), 120 秒前後で低音圧の CPI で観察後に CHA で観察し (Middle phase), 300 秒以降に CPI で観察後に CHA で観察し (Late phase), その有用性を報告している。すなわち CPI モードでは、腫瘍が濃染した直後に周囲の非腫瘍部まで濃染し、詳細な腫瘍血管の観察が困難であり、造影剤を注入後に腫瘍血管と腫瘍濃染を観察するには、血管以外の組織からの高調波信号を抑えて血管

からの高調波を増強する CHA モードで観察したのである。また、Levovist<sup>®</sup> と比較して Sonazoid<sup>®</sup> の CHA モードは深部病変の評価に優れているとしている。森安ら<sup>4)</sup>は、Flash replenishment imaging (FRI) と Mico flow imaging (MFI) を提唱している。すなわち造影剤が肝実質に充満した時に 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液が再灌流する。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。さらに、FRI で気泡が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、細い血管の連続性がよく描画されるようになる方法が Mico flow imaging (MFI) である。この積算画像については、今後肺癌においても有用性を検討していきたい。

胸膜下病変においては周囲の正常肺組織が殆ど描出されず、正常の肺組織にも網内系の組織はあるが Kupffer 細胞が無く肺マクロファージは血管外であるため後期相で Defect 像を得ることは困難である。

そのため早期相での腫瘍濃染と腫瘍血管構造の描出が対象となる。しかし、その投与方法は全く確立されていない。我々は以前に行った転移性肺癌に Sonazoid<sup>®</sup> 造影 US を施行した時に CPI モード Sonazoid<sup>®</sup> 0.015 ml/kg では濃染像は十分すぎるほどに得られた。しかし、血管の空間分解能は不十分であったため、今回は Sonazoid<sup>®</sup> の半量でまず低音圧 (CPI モード) で腫瘍の濃染を観察したところやはり腫瘍濃染像が十分得られたが、腫瘍血管の空間分解能は十分ではなかった。そこで残り半分の Sonazoid<sup>®</sup> を投与し高音圧 (CHA モード) で腫瘍血管構造を観察したところ空間分解能の高い血管構造が安定して連続的に観察することが出来た。CPI の Sonazoid<sup>®</sup> の用量は半量でも血管のみ出し像や十分な濃染像が得られたため、さらに減らす余地がありそうである。

今後、Sonazoid<sup>®</sup> の 2 面性の特性と利用したこの 2 段階の造影法で胸膜下病変の検討をしていきたい。

## 5. ま と め

1. 肺癌において Sonazoid<sup>®</sup> 造影 US は、CPI (低音圧) モードでは、腫瘍濃染を観察するのに適し、CHA (高音圧) モードでは腫瘍血管の描出に有用であった。
2. 肺癌において Sonazoid<sup>®</sup> 造影 US は、低音圧と高音圧の二段階造影法が有用であることが示唆された。

本論文の要旨は第 35 回日本超音波医学会関西地方会 (2008 年 12 月, 神戸) で発表した。

## 文 献

- 1) 浜崎直樹, 江川信一, 竹下修治, ほか. Levovist<sup>®</sup> 静注による造影カラー Doppler 法が腫瘍血流信号描出に有用であった胸膜下肺癌の 2 例. *J Med Ultrasonics* 2001;28:779-84.
- 2) 浜崎直樹, 鴻池義純, 牧之段潔, ほか. 胸膜下病変に対する Levovist<sup>®</sup> 造影超音波法の有用性. *臨床放射線* 2002;47:187-98.
- 3) 浜崎直樹, 今井照彦, 柴五輪男, ほか. Coded Harmonic Angio を用いた Levovist<sup>®</sup> 造影超音波検査が腫瘍血流信号描出に有用であった肺扁平肺癌の 1 例. *J Med Ultrasonics* 2005;32:557-60.
- 4) 森安史典. 造影超音波の基礎. *映像情報 Medical* 2008;40:495-503.
- 5) 平井都始子. 造影超音波法の位置付け. *Rad Fan* 2007;12:5-9.
- 6) 工藤正俊. Sonazoid<sup>®</sup> 造影エコー法は肝癌診療の Breakthrough である. *消化器画像* 2007;5:423-9.
- 7) 廣岡芳樹, 伊藤彰浩, 川嶋啓揮胆, ほか. 脾疾患診断における Sonazoid<sup>®</sup> の有用性. *消化器画像* 2007;5:477-86.
- 8) Sugimoto K, Moriyasu F, Kamiyama N, et al. Parametric imaging of contrast ultrasound for the evaluation of neovascularization in liver tumors. *Hepatol Res* 2007;37:464-72.
- 9) Sugimoto K, Moriyasu F, Kamiyama N, et al. Correlation between paraetric imaging using contrast Ultrasound and the histological differentiation of hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2008;38:273-80.
- 10) Numata K, Morimoto M, Ogura T, et al. Ablation Therapy Guided By Contrast-Enhanced Sonography with Sonazoid<sup>®</sup> for Hepatocellular Carcinoma Lesions Not Detected by Conventional Sonography. *J Ultrasound Med* 2008;27:395-406.
- 11) 田中幸子. 造影エコーによる肝腫瘍の鑑別. *J Med Ultrasonics* 2008;36:3-12.
- 12) Agrawal G, Cape EG, Raichlen JS, et al. Usefulness of combined color Doppler/contrast in providing complete delineation of left ventricular cavity. *Am J of Cardiology* 1997;80:98-102.
- 13) Simone LD, Caso P, Severino S, et al. Reduction of coronary flow reverse non-invasively determined by transthoracic Doppler echocardiography as a predictor of left anterior descending coronary artery stenosis. *Ital Heart J* 2000;1:289-94.
- 14) Hofstee CJ, Hoogland PH, Schimsheimer RJ, et al. Contrast enhanced color duplex for diagnosis of subtotal stenosis or occlusion of the internal carotid artery. *Clin Neurol Neurosurg* 2000;102:9-12.
- 15) Fujimoto M, Moriyasu F, Nishikawa K, et al. Color Doppler sonography of hepatic tumors with a galactose-based contrast agent: Correlation with angiographic findings. *Am J Roentgenol* 1994;163:1099-104.
- 16) 大石元, 平井都始子, 徳野恵津子, ほか. 超音波造影剤レボビスト<sup>®</sup> を用いた肝腫瘍診断. *日獨医報* 2000;45:534-41.
- 17) Tanaka S, Endou T, Sakuma S, et al. Effectiveness of galactose-based intravenous contrast medium on color Doppler sonography of deeply located hepatocellular carcinoma. *Ultrasound Med Biol* 1995;21:157-60.
- 18) 工藤正俊. 肝腫瘍の造影ハーモニクイメージング. 東京, 医学書院, 2001; p. 97-132.
- 19) 西川徹, 久直史, 関真人, ほか. Coded Harmonic Angio (CHA). *画像診断* 2002;22:30-7.
- 20) 大石元, 平井都始子, 徳野恵津子, ほか. 超音波造影剤レボビスト<sup>®</sup> を用いた肝腫瘍診断. *日獨医報* 2000;45:534-41.
- 21) Hirai T, Ohishi H, Tokuno E, et al. Qualitative Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma by Contrast enhanced Ultrasonography Using Coded Harmonic Angio with Levovist<sup>®</sup>. *J Med Ultrasonics* 2001;29:3-9.
- 22) 平井都始子, 丸上永晃, 辻本達寛, ほか. Sonazoid<sup>®</sup> と Levovist<sup>®</sup> の動態の相違. *消化器画像* 2007;5:421-37.

1925

## 胸部領域への超音波法の応用

浜崎 直樹 今井 照彦 鴻池 義純 平井都始子 木村 弘

## 胸部領域への超音波法の応用

浜崎 直樹<sup>1</sup> 今井 照彦<sup>1</sup> 鴻池 義純<sup>2</sup> 平井都始子<sup>3</sup> 木村 弘<sup>4</sup>

## 抄 録

我々は、胸部領域への超音波法の有用性を評価することを試みてきた。パワードブラ法、FFT解析、3次元表示法、Levovist<sup>®</sup>とSonazoid<sup>®</sup>による造影超音波法、B-flow colorを胸膜下病変の質的診断に応用した。また、その他の臨床応用としてカラードブラ法を併用したUS誘導下穿刺、肺癌治療効果判定、体表走査超音波ガイド下気管支鏡検査がある。胸部領域においても他の領域と同様に超音波検査が有用であることを報告する。

## The clinical application of ultrasonography to the lungs

Naoki HAMAZAKI, SJSUM<sup>1</sup>, Teruhiko IMAI<sup>1</sup>, Yoshizumi KOUNOIKE<sup>2</sup>, Toshiko HIRAI, SJSUM<sup>3</sup>, Hiroshi KIMURA<sup>4</sup>

## Abstract

We assessed the usefulness of ultrasonography in the lungs. We attempted qualitative diagnosis of subpleural lesions by power Doppler sonography, fast fourier transformation (FFT) analysis, three-dimensional color Doppler sonography, Levovist<sup>®</sup>, and Sonazoid<sup>®</sup>-enhanced ultrasonography, and B-flow color. Other clinical applications are US-guided biopsy using color Doppler sonography, response evaluation in lung cancer, and body surface ultrasound-guided bronchofiberscopy. We herein report that ultrasonography is equally useful in the lungs as compared with other regions.

Jpn J Med Ultrasonics 2010; 37(3): 251-262

## Keywords

lung, ultrasonography, power Doppler, enhanced US, B-flow color

## 1. はじめに

胸部領域における超音波診断法（以下、US）の応用の歴史と、最近の新しい超音波技術の臨床応用について報告する。また、診断以外の臨床応用として、①超音波誘導下生検に対する応用、②肺癌治療効果判定に対する応用、③気管支鏡検査の支援についても触れる。

なお、提示した症例は、超音波診断装置はLOGIQ 500, LOGIQ 7 (GE 横河メディカルシステム, 日野, 東京) を使用し、主に4Cのコンベックス型探触子を用いた。

## 2. 胸部超音波の歴史

胸部領域に対するUSの臨床応用の歴史は古く、特に含気を有する肺が介在しない胸膜下病変群がよい適応であり、Bモード法を用いて胸水の存在、肺内病変の胸壁への波及、US誘導下穿刺、肺癌の胸膜進展P因子の評価の診断などに広く活用されてきた<sup>1-9)</sup>。我国でも1978年頃から名取らが多くの臨床応用を報告してきた<sup>10-14)</sup>。一方、超音波カラードブラ法の普及に伴い、生理的状況下で非侵襲的に病変の血流が捉えられる本手法が各種臓器の質的診断に導入され<sup>15-18)</sup>、呼吸器疾患、特に胸膜下病変の診断にも病変部の血流表示の有無やFFT (fast fourier transformation) 解析を用いた血流性状による診断

<sup>1</sup>済生会奈良病院内科, <sup>2</sup>平成記念病院内科, <sup>3</sup>奈良県立医科大学中央内視鏡超音波部, <sup>4</sup>同第2内科<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Saiseikai Nara Hospital, 4-643 Hachijou, Nara 630-8145, Japan, <sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Heisei Memorial Hospital, 827 Shijo, Kashihara, Nara 634-0813, Japan, <sup>3</sup>Department of Endoscopy and Ultrasound, <sup>4</sup>The Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University, 840 Shijo, Kashihara, Nara 643-8521, Japan

Received on September 18, 2009; Accepted on October 30, 2009

的有用性も散見されるようになってきた<sup>19-23)</sup>。しかし、これらの研究はカラードプラ速度表示法 (color Doppler sonography: 以下, カラードプラ法) によるものである。このカラードプラ法では、血流信号の表示に限界があり質的診断は困難であった。ところがこの状況を一変させたのが Rubin ら<sup>24)</sup>により開発されたカラードプラパワー表示法 (power Doppler sonography: 以下, パワードプラ法) の登場である。このパワードプラ法を呼吸器領域でも表示可能とする報告や US 誘導下穿刺や胸水の性状に利用した報告は見られたが<sup>25-28)</sup>、胸膜下病変の質的診断に応用した臨床研究は見られなかった。我々は、パワードプラ法で胸膜下病変の質的診断を行う目的で、胸膜下病変内の血流検出能についてカラードプラ法とパワードプラ法とを対比し、各種疾患での血流表示の多寡及び形態と各種疾患との関連性を分析しパワードプラ法の有用性<sup>29, 30)</sup>、さらに胸膜下病変診断にパワードプラ 3 次元表示法を臨床応用し、本手法の有用性も報告した<sup>31)</sup>。しかし、パワードプラ法を用いても血流表示には限界があり、さらに呼吸性変動、肺の空気、ウィンドウの悪さなどの影響を受ける胸膜下病変では他の領域に比べて血流描出は不利である。当然、2 次元表示のパワードプラ法で表示されない血流信号は 3 次元表示出来ず、さらに詳細な血流表示を得るには新しい技術が必要であった。この新しい技術こそが血流信号を増強する超音波造影剤である。1999 年より登場した経静脈超音波造影剤 Levovist<sup>®</sup>を胸膜下病変にも応用した<sup>32)</sup>が血流信号描出能は優れていたが時間及び空間分解能に問題があった。それを解決したのがリアルタイムハーモニックグレイスケール法すなわち Coded Harmonic Angio (CHA) である<sup>33)</sup>。CHA は組織からの信号が抑制されるために、病変の確認がやや難しい欠点はあるが、リアルタイムに近い状態で血流をグレイスケールで描出出来る長所を持ち、胸膜下病変でもその有用性を発揮した。2007 年には新世代の造影剤 Sonazoid<sup>®</sup>が登場した。Levovist<sup>®</sup>と Sonazoid<sup>®</sup>は、その構造の違いから造影効果も異なる。すなわち Levovist<sup>®</sup>は共振する音圧の幅が狭く壊れ易いため、高音圧で壊すことにより造影効果を発揮する。一方、Sonazoid<sup>®</sup>は幅広い音圧で共振し壊れ難いため、中低音圧で共振することにより得られるハーモニック信号を映像化する。また、Sonazoid<sup>®</sup>は高音圧では Levovist<sup>®</sup>同様壊すことにより造影効果を得ること

も出来る 2 面性を持つ<sup>34)</sup>。我々は両者を胸膜下病変に臨床応用し詳細な血流信号が描出出来る本手法の有用性を報告した<sup>35-37)</sup>。

さらに、我々が注目しているのは B モードで血流を見る技術、すなわち B-flow color で、B モードの空間分解能、B モードのフレームレートで血流信号が得られ、同時に組織と血管を描出するため、実際の血管より血流が太くなったり、血管外へはみ出すことがないという優れた特徴がある<sup>38)</sup>。我々は B-Flow color を胸膜下病変に臨床応用しその優れた有用性を確認した<sup>39)</sup>。このようにパワードプラ法の登場以降、胸部領域でも進歩する超音波検査の技術が臨床応用されている。さらに、質的診断以外にも、①超音波誘導下生検に対する応用、②肺癌治療効果判定に対する応用、③気管支鏡検査の支援などの臨床応用が見られる。

### 3. パワードプラ法

カラードプラ法は、低流速の血流や超音波ビームと直交する血流の表示に限界があり、病変内の血流の検出は比較的太いもののみが表示され、細い血管内を緩やかに流れる血流は通常表示されないため質的診断は困難である。条件の悪い胸部領域において、カラードプラ法ではおのずから限界があり有用性はわずかであった。しかし、その後登場したパワードプラ法は血流信号そのものの強さに応じてカラー表示する方法で SN:SN 比が改善し、低流速の血流検出感度が著しく向上する。さらに、超音波ビームと直交に近い血流の表示も可能となることから病変内の血流の検出能は鋭敏となる。パワードプラ法の登場で血流信号の描出能は飛躍的に向上し質的診断をも可能にした。我々は胸膜下病変の血流信号型を Fig. 1 のように血流表示の乏しい単純な血流形態から豊富で屈曲蛇行する血流が見られるものまで 7 種類に分類し、その有用性を検討した。

- 0 型: 病巣内に血流信号が捉えられない。
- I 型: 病巣内に点状血流信号が捉えられる。
- II 型: 病巣内に線状血流信号が捉えられる。
- III-A 型: 病巣内に枝状血流信号が捉えられる。
- III-B 型: 病巣内に枝状血流信号が捉えられ、枝状血流信号の一部が屈曲、蛇行している。
- IV-A 型: 病巣内の一部分に屈曲、蛇行する血流信号が捉えられる。



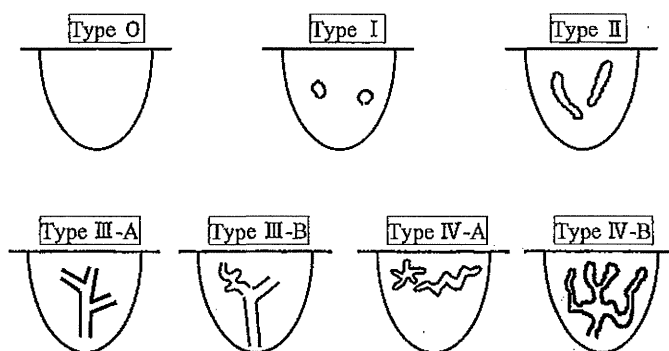


Fig. 1 胸膜下病変の血流信号型を7種類に分類した。0型：病巣内に血流信号が捉えられない。I型：病巣内に点状血流信号が捉えられる。II型：病巣内に線状血流信号が捉えられる。III-A型：病巣内に枝状血流信号が捉えられる。III-B型：病巣内に枝状血流信号が捉えられ、枝状血流信号の一部が屈曲、蛇行している。IV-A型：病巣内の一部分に屈曲、蛇行する血流信号が捉えられる。IV-B型：病巣内全体に屈曲、蛇行する血流信号が捉えられる

Table 1 パワードブラ法による各疾患の血流信号型の内訳

Disease	Color flow pattern						Total
	I	II	III-A	III-B	IV-A	IV-B	
Pneumonia	3	5	25	3			36
Pulmonary abscess		1	5	1	1		8
Primary lung cancer		2		3	9	7	21
Metastatic lung cancer	1	3				2	6

※ p<0.01

肺炎と肺癌で血流信号型に統計学的に有意差を認めた

IV-B型：病巣内全体に屈曲、蛇行する血流信号が捉えられる。

71例の胸膜下病変に対して検討した結果、良性群と悪性群及び肺炎と肺癌で血流信号型に統計学的に有意差を認めた (Table 1)。IV-B型は全て悪性疾患でIII-A型は全て良性疾患であった。II型とIII-B型は良性疾患が多く、IV-A型は悪性疾患が多いものの (Fig. 2, 3) 良・悪性が混在しており、今後さらなる検討が必要である。また、上村らは胸水の貯留の無い乾性胸膜炎の評価にパワードブラ法を臨床応用した。すなわち胸水貯留の無い結核5/7例、肺アスペルギルス症13/13例、肺炎・肺化膿症4/9例、肺癌2/2例、慢性関節リウマチ2/3例で胸膜の血流信号が描出された。特に肺アスペルギルス症において胸膜肥厚を伴う豊富な信号が観察された。

胸膜表面の血流信号は胸膜炎の存在を示唆しており、胸膜刺激症状の無い無症候性胸膜炎も検出しえ、乾性胸膜炎は胸水穿刺や胸膜生検が行えず炎症の評価が困難な場所であるが、パワードブラ法は非侵襲的かつ簡易に施行出来る貴重な胸膜検査法であると報告している<sup>40)</sup>。さらに、玉城らはパワードブラ法を胸水の可動性の診断に応用し、カラー表示信号があれば流動性胸水で、カラー表示信号がなければ流動性の無い被胞化または器質化した胸水であったと報告している<sup>28)</sup>。

#### 4. FFT解析の新しい波形分析

パルスドブラ法による胸膜下病変内血流信号の検討は1990年頃よりなされ、3種類の波形すなわち、pulsatile signal, triphasic signal, continuous signalが認められることは報告されている<sup>19, 22)</sup>。しかし、そ

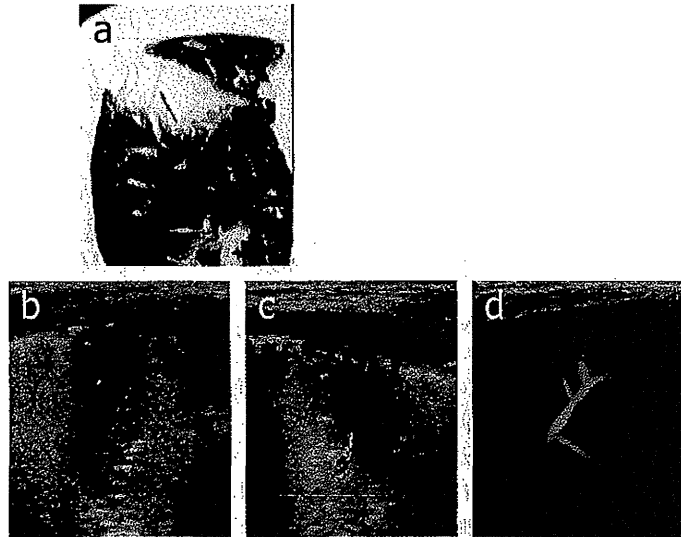


Fig. 2 右S<sup>6</sup>の肺炎. a 胸部CTでは、右S<sup>6</sup>に浸潤影を認める. b Bモードでは、胸膜に接する低エコーの低エコー腫瘤を認める. c カラー Doppler法ではII型の線状血流信号が捉えられた. d パワー Doppler法ではIII-A型の枝状血流信号が捉えられた

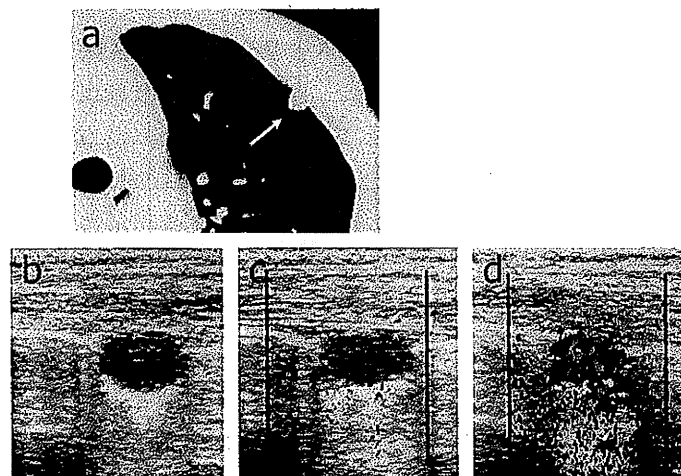


Fig. 3 左S<sup>3</sup>の大腸癌からの転移性肺癌. a 胸部CTでは、左S<sup>3</sup>に胸膜に接する円形の結節影を認める. b Bモードでは臓側胸膜に浸潤し壁側胸膜に接する楕円形の低エコー腫瘤を認める. c カラー Doppler法では病巣内の一部分に屈曲、蛇行するIV-A型の血流信号が捉えられた. d パワー Doppler法では病巣内全体に屈曲、蛇行するIV-B型の血流信号が捉えられた

れ以上の詳細な波形分析の報告はない。我々は血流信号の存在診断にカラー Doppler法に加えパワー Doppler法も併用し、胸膜下病変 50 例（原発性肺癌 18 例、転移性肺癌 2 例、肺炎 22 例、肺膿瘍 6 例、肺結核 2 例）に対してより詳細な血流波形分析を試みた。血流信号波形を従来報告されているように拍動性の pulsatile signal を P 型、3 相性の静脈波形 triphasic

signal を T 型、定常波形の continuous signal を C 型に分類し、さらに P 型を P1-P3 の 3 種類に、T 型を T1-T4 の 4 種類に分類し検討した (Fig. 4)<sup>4)</sup>。

P1 型：大動脈血流のような急峻な立ち上がりを示す拍動性血流。

P2 型：冠動脈血流に似た 2 峰性の拍動性血流。

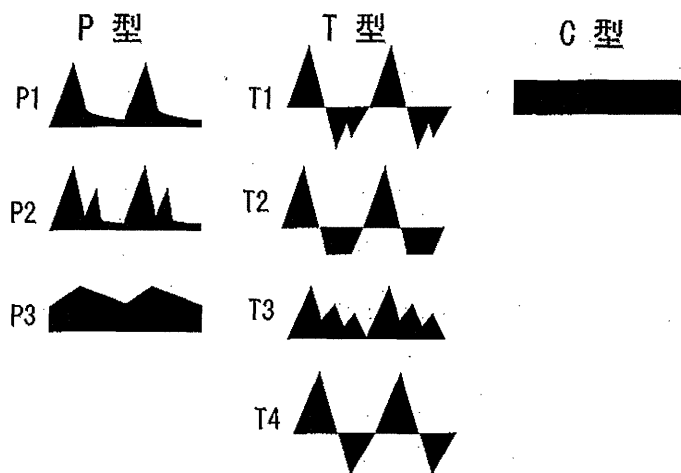


Fig. 4 血流信号波形を従来報告されているように拍動性の pulsatile signal を P 型, 3 相性の静脈波形 triphasic signal (T 型), 定常波形の continuous signal (C 型) に分類し, さらに P 型を P1-P3 の 3 種類に, T 型を T1-T4 の 4 種類に分類した. P1 型: 大動脈血流のような急峻な立ち上がりを示す拍動性血流. P2 型: 冠動脈血流に似た 2 峰性の拍動性血流. P3 型: low resistant なゆるやかに立ち上がる拍動性血流信号. T1 型: 肺静脈の波形とされる 3 峰性 (S 波, D 波, A 波) の波形. T2 型: T1 型の S 波と D 波が台形状になった波形. T3 型: 経食道カラードプラ心エコーで見られる 3 峰性の陽性波形. T4 型: S 波と D 波が 1 峰になった 2 峰性の波形. C 型: 定常波

P3 型: low resistant なゆるやかに立ち上がる拍動性血流信号.

T1 型: 肺静脈の波形とされる 3 峰性 (S 波, D 波, A 波) の波形.

T2 型: T1 型の S 波と D 波が台形状になった波形.

T3 型: 経食道カラードプラ心エコー図で見られる 3 峰性の陽性波形.

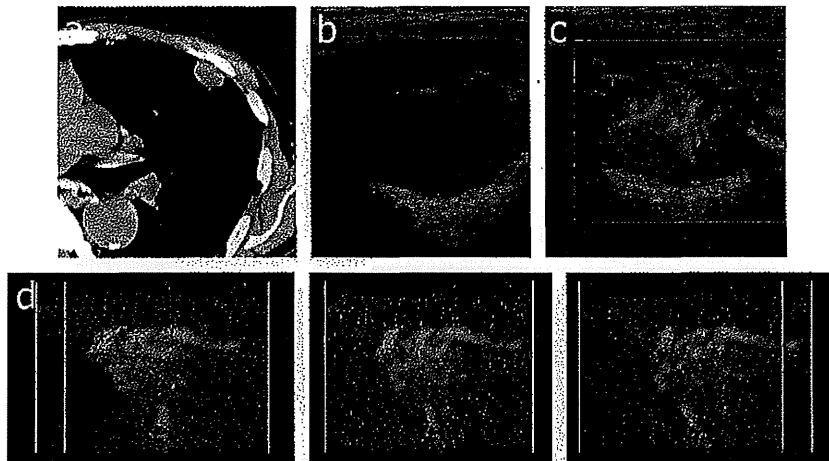
T4 型: S 波と D 波が 1 峰になった 2 峰性の波形.

その結果, P 型は全体の 66% で検出され 45.5% が悪性であった. T 型は全体の 58% で検出され 27.6% が悪性であった. C 型は全体の 16% に認められ 75% が悪性であった. さらに, P1 型は 23 例でその内訳は原発性肺癌が 39.1%, 肺炎が 47.8%, 肺膿瘍 8.7%, 肺結核 4.4% であった. P2 型は 3 例でその内訳は原発性肺癌が 33.3%, 肺炎が 33.3%, 肺膿瘍 33.3% であった. P3 型は 9 例でその内訳は原発性肺癌が 70%, 転移性肺癌が 10%, 肺膿瘍 20% であった. T1 型は 14 例でその内訳は原発性肺癌が 14.3%, 転移性肺癌が 7.1%,

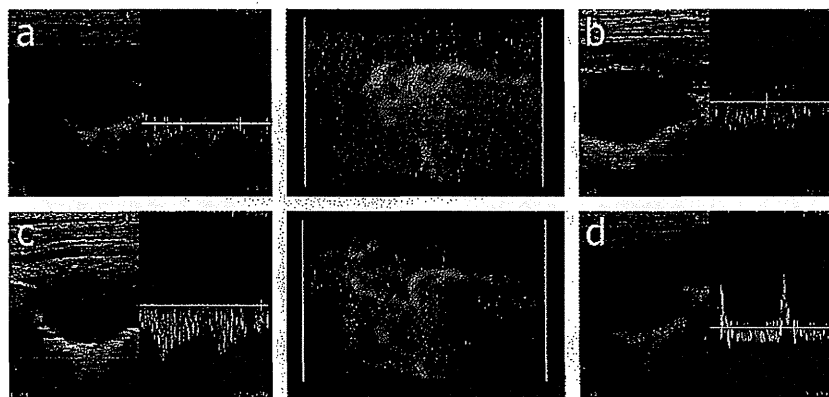
肺炎が 50%, 肺膿瘍 21.4%, 肺結核 7.1% であった.

T2 型は 4 例でその内訳は原発性肺癌が 25%, 転移性肺癌が 25%, 肺膿瘍 50% であった. T3 型は 3 例でその内訳は原発性肺癌が 66.7%, 肺炎が 33.3% であった. T4 型は 11 例でその内訳は原発性肺癌が 9%, 肺炎が 91% であった. 以上 C 型や P3 型は悪性疾患に, T1, T4 型は良性疾患に多い傾向が認められた.

また, 従来肺癌の新生血管や腫瘍内の A-Vshunt に対応し, 悪性特有の血流波形とされている<sup>22, 42)</sup> C 型が本検討では 2 例の肺炎に認められた. これは, ①先天的にある A-Vshunt を偶然捉えた, ②末梢肺循環に元々このような循環が存在する, ③肺炎の炎症性変化で生じたなどが考えられるが断定は出来ない. また, FFT 解析では従来から報告されているように悪性群が良性群より PI, Vmax が低値を示した. これは肺も他の領域と同じように悪性腫瘍の新生血管は抵抗を発生する血管平滑筋が無いためと考えられる.



**Fig. 5** 症例は左S<sup>3</sup>の肝臓癌からの転移性肺癌. **a** 胸部CTでは、左S<sup>3</sup>に胸膜に接する楕円形の結節影を認める. **b** Bモードでは胸膜に接する楕円形の低エコー腫瘤を認める. **c** パワードプラ法では病巣に屈曲、蛇行するIV-A型の血流信号が捉えられた. **d** パワードプラ法の3次元表示では、屈曲、蛇行する腫瘍血流信号が立体的に捉えられた



**Fig. 6** Fig. 5と同じ症例の腫瘍内部の血流信号 (a) と胸膜側から腫瘍内に流入する血流 (b) は拍動性血流であった. 腫瘍側方より流入する血流信号 (c) も拍動性血流信号であった. また、中枢側へ連続する血流信号 (d) は静脈性血流であった. このような腫瘍血管構造の分析は超音波法でしか出来ない

### 5. 3次元表示法

胸膜下病変においても血流信号の3次元表示は可能である. パワードプラ法で胸膜下病変の血流信号を描出し、その後MIP法で3次元表示を行った. 2次元表示と比べて診断能は向上しないが、肺炎、肺膿瘍では枝状血流信号が、原発性及び転移性肺癌では、屈曲、蛇行する腫瘍血管構造が立体的に表示でき、2次元表示より客観性を持って病巣内血管構造が理解し易い<sup>31)</sup>. 症例を示す (Fig. 5, 6). 3次元表示法とFFT解析を組み合わせることにより他の画像診断では得られない腫瘍血管構造の分析が可能になった.

### 6. 造影超音波法

経静脈超音波造影剤 Levovist<sup>®</sup>は、1999年より循環器、腹部領域を中心として臨床応用され、その有用性はすでに多く報告されている<sup>43-51)</sup>. 我々は胸膜下病変に Levovist<sup>®</sup>を用いた造影USを臨床応用した<sup>35)</sup>. Levovist<sup>®</sup>は、300 mg/mlの濃度で7 mlを使用し、投与は肘静脈から2 mlをbolusで注入後、5 mlを1 ml/分の速度で持続注入した. しかし、基本波の造影USはノイズが多く時間及び空間分解能が低い欠点があった. 造影USは基本波からハーモニック法へ、さらにハーモニックグレイスケール法へ進歩した<sup>52)</sup>. すなわち造影剤からの微小信号を