

- [5] Sano K, Ichikawa T, Motosugi U, Sou H, Muhi AM, Matsuda M, Nakano M, Sakamoto M, Nakazawa T, Asakawa M, Fujii H, Kitamura T, Enomoto N, Araki T. Imaging study of early hepatocellular carcinoma: usefulness of gadoxetic acid-enhanced MR imaging. *Radiology* 2011;261(3):834–44.
- [6] Nasu K, Kuroki Y, Tsukamoto T, Nakajima H, Mori K, Minami M. Diffusion-weighted imaging of surgically resected hepatocellular carcinoma: imaging characteristics and relationship among signal intensity, apparent diffusion coefficient, and histopathologic grade. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193(2):438–44.
- [7] Xu PJ, Yan FH, Wang JH, Shan Y, Ji Y, Chen CZ. Contribution of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the characterization of hepatocellular carcinomas and dysplastic nodules in cirrhotic liver. *J Comput Assist Tomogr* 2010;34(4):506–12.
- [8] Lee MH, Kim SH, Park MJ, Park CK, Rhim H. Gadoteric acid-enhanced hepatobiliary phase MRI and high-*b*-value diffusion-weighted imaging to distinguish well-differentiated hepatocellular carcinomas from benign nodules in patients with chronic liver disease. *AJR Am J Roentgenol* 2011;197(5):W868–75.
- [9] Nasu K, Kuroki Y, Sekiguchi R, Nawano S. The effect of simultaneous use of respiratory triggering in diffusion-weighted imaging of the liver. *Magn Reson Med* 2006;5(3):129–36.
- [10] Gourtsoyianni S, Papanikolaou N, Yarmenitis S, Maris T, Karantanis A, Courtsoyiannis N. Respiratory gated diffusion-weighted imaging of the liver: value of apparent diffusion coefficient measurements in the differentiation between most commonly encountered benign and malignant focal liver lesions. *Eur Radiol* 2008;18(3):486–92.
- [11] Kandpal H, Sharma R, Madhusudhan KS, Kapoor KS. Respiratory-triggered versus breath-hold diffusion-weighted MRI of liver lesions: comparison of image quality and apparent diffusion coefficient values. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192(4):915–22.
- [12] Goshima S, Kanematsu M, Kondo H, Yokoyama R, Kajita K, Tsuge Y, Watanabe H, Shiratori Y, Onozuka M, Moriyama N. Diffusion-weighted imaging of the liver: optimizing *b* value for the detection and characterization of benign and malignant hepatic lesions. *J Magn Reson Imaging* 2008;28(3):691–7.
- [13] Yanaga Y, Awai K, Nakaura T, Namimoto T, Oda S, Funama Y, Yamashita Y. Optimal contrast dose for depiction of hypervascular hepatocellular carcinoma at dynamic CT using 64-MDCT. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190(4):1003–9.
- [14] Yamashita Y, Komohara Y, Takahashi M, Uchida M, Hayabuchi N, Shimizu T, Narabayashi I. Abdominal helical CT: evaluation of optimal doses of intravenous contrast material—a prospective randomized study. *Radiology* 2000;216(3):718–23.
- [15] Muhi A, Ichikawa T, Motosugi U, Sano K, Matsuda M, Kitamura T, Nakazawa T, Araki T. High-*b*-value diffusion-weighted MR imaging of hepatocellular lesions: estimation of grade of malignancy of hepatocellular carcinoma. *J Magn Reson Imaging* 2009;30(5):1005–11.
- [16] Kojiro M. Diagnostic discrepancy of early hepatocellular carcinoma between Japan and West. *Hepatol Res* 2007;37(Suppl. 2):S121–4.
- [17] Colagrande S, Belli G, Polici LS, Mannelli L, Pasquinelli F, Villari N. The influence of diffusion- and relaxation-related factors on signal intensity: an introductory guide to magnetic resonance diffusion-weighted imaging studies. *J Comput Assist Tomogr* 2008;32(3):463–74.
- [18] Geijer B, Sundgren PC, Lindgren A, Brockstedt S, Stahlberg F, Holtas S. The value of *b* required to avoid T2 shine-through from old lacunar infarcts in diffusion-weighted imaging. *Neuroradiology* 2001;43(7):511–7.
- [19] Kumada T, Toyoda H, Tada T, Sone Y, Fujimori M, Ogawa S, Ishikawa T. Evolution of hypointense hepatocellular nodules observed only in the hepatobiliary phase of gadoxetate disodium-enhanced MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2011;197(1):58–63.
- [20] Kojiro M, Roskams T. Early hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules. *Semin Liver Dis* 2005;25(2):133–42.
- [21] Kim YK, Lee WJ, Park MJ, Kim SH, Rhim H, Choi D. Hypovascular hypointense nodules on hepatobiliary phase gadoteric acid-enhanced MR images in patients with cirrhosis: potential of DW imaging in predicting progression to hypervascular HCC. *Radiology* 2012;265(1):104–14.
- [22] Sugahara T, Korogi Y, Kochi M, Ikushima I, Shigematu Y, Hirai T, Okuda T, Liang L, Ge Y, Komohara Y, Ushio Y, Takahashi M. Usefulness of diffusion-weighted MRI with echo-planar technique in the evaluation of cellularity in gliomas. *J Magn Reson Imaging* 1999;9(1):53–60.
- [23] Heo SH, Jeong YY, Shin SS, Kim JW, Lim HS, Lee JH, Koh YS, Cho CK, Kang HK. Apparent diffusion coefficient value of diffusion-weighted imaging for hepatocellular carcinoma: correlation with the histologic differentiation and the expression of vascular endothelial growth factor. *Korean J Radiol* 2010;11(3):295–303.
- [24] Connolly DT. Vascular permeability factor: a unique regulator of blood vessel function. *J Cell Biochem* 1991;47(3):219–23.
- [25] Yamaguchi R, Yano H, Iemura A, Ogasawara S, Haramaki M, Kojiro M. Expression of vascular endothelial growth factor in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998;28(1):68–77.
- [26] Park YN, Kim YB, Yang KM, Park C. Increased expression of vascular endothelial growth factor and angiogenesis in the early stage of multistep hepatocarcinogenesis. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124(7):1061–5.
- [27] Lee SJ, Lim JH, Lee WJ, Lim HK, Choo SW, Choo IW. Transient subsegmental hepatic parenchymal enhancement on dynamic CT: a sign of postbiopsy arterioportal shunt. *J Comput Assist Tomogr* 1997;21(3):355–60.
- [28] Tanimoto A, Lee JM, Murakami T, Huppertz A, Kudo M, Grazioli L. Consensus report of the 2nd International Forum for Liver MRI. *Eur Radiol* 2009;19(Suppl. 5):S975–89.

肝 疾患領域においても広く用いられるようになってきたUltrasound Elastography (超音波エラストグラフィ)は、加圧による歪み (strain) を見る strain elastography と、剪断波の伝播速度を測定する shear wave elastography の2つに分類される。剪断波速度測定には、機械的振動・加圧を加える方法と音響的加圧を加える方法があり、東芝メディカルシステムズ社が開発した shear wave elastography (SWE) は後者に相当するが、さらに伝播速度の定量化と同時にマッピング化を実現していることが特徴である。本講演では、SWEの肝腫瘍へのアプローチをテーマに、腫瘍の鑑別診断に加えて、局所治療への応用についても言及する。

SWEの特徴と有用性

SWEでは、剪断波の到達時間を等高線で表示するモードがあり、エラストグラフィの信頼性を確認できる (図1)。例えば、深部では等高線が乱れている場合、信頼性のある情報がとれていないことがわかる。用手的な圧迫ではないため、腹水があっても検査が可能であり、カラーマッピング内に任意の大きさのROIを

とって、定量的に測定することができる。測定された剪断波の伝播速度 (m/s) は、次式によって弾性 (kPa) に換算される。

$$E = 3 \cdot \rho \cdot V^2$$

E: 弾性 (kPa), ρ : 密度
V: SWの伝播速度 (m/s)

しかし、SWの伝播速度は弾性 (elasticity) に加えて、特に肝臓では、粘性 (viscosity: Pa·s) が大きく影響している。組織の物性は、特に炎症性疾患では粘性の影響が大きく、腫瘍性疾患でも影響する場合が多いと思われる。

弾性とは、例えばバネを一定の力で押した時の伸び縮みの程度であり、粘性は、ドアのダンパーのように速度と時間の要素が関係する。すなわち、強く押せば速く縮むが、小さい力ではゆっくりと縮む。剪断波の伝播速度を正しく理解するためには、弾性と粘性の2つの要素が関係することを理解しておく必要がある。

SWEの肝疾患診断への応用

●びまん性肝疾患への応用

肝臓領域へのSWEの応用としてはまず、びまん性肝疾患の診断が挙げられる。特に、線維化や急性肝炎では、炎症や細胞組織の壊死、細胞浸潤、浮腫などにより粘性が高まるため、剪断波の伝播速度は非常に速くなると考えられる。脂肪肝、NASHについては現在議論されているが、脂肪の沈着も伝播速度に影響を与えていると言われている。肝腫瘍に関しては鑑別診断だけでなく、局所治療の効果判定にも非常に役に立つ。これが重要である。

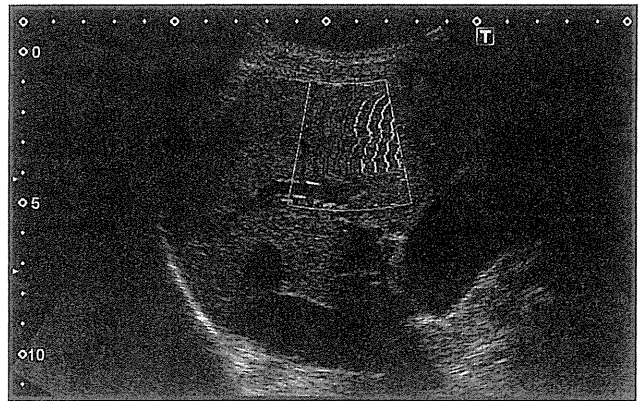


図1 SWEの到達時間等高線表示

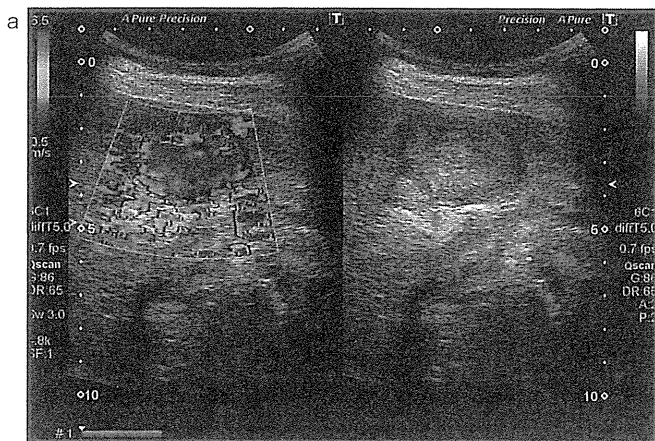


図2 症例1: SWEのカラーマッピング画像 (a)
腫瘍内部は周辺の肝硬変に比べて軟らかいことがわかる (腫瘍内部8.6kPa)。

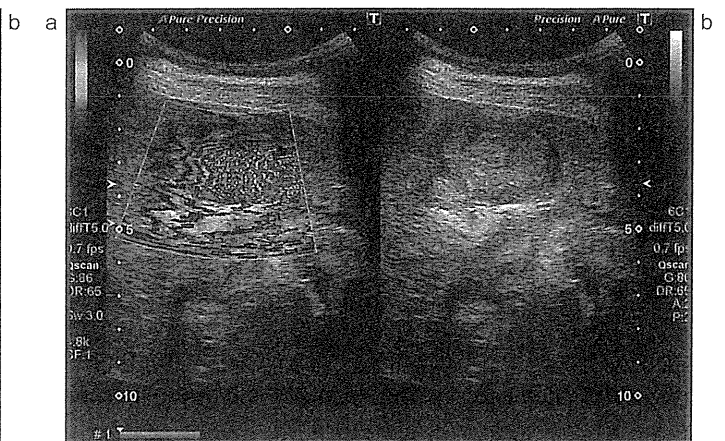


図3 症例1: 図2の等高線表示 (a)
等高線の密度が腫瘍内部は周辺の肝硬変部に比べて密となり、SWの伝播速度が遅いことがわかる。

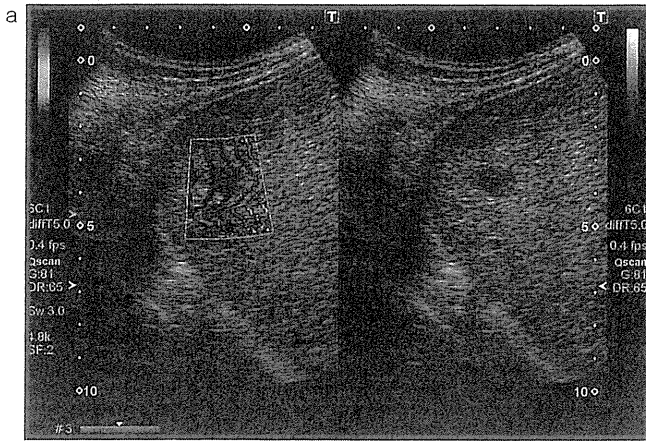


図4 症例2：SWEの等高線表示(a)
腫瘍部は周辺に比べてSWの伝播速度が速い(硬い)ことが明瞭である。生検では中～低分化肝細胞癌であった。

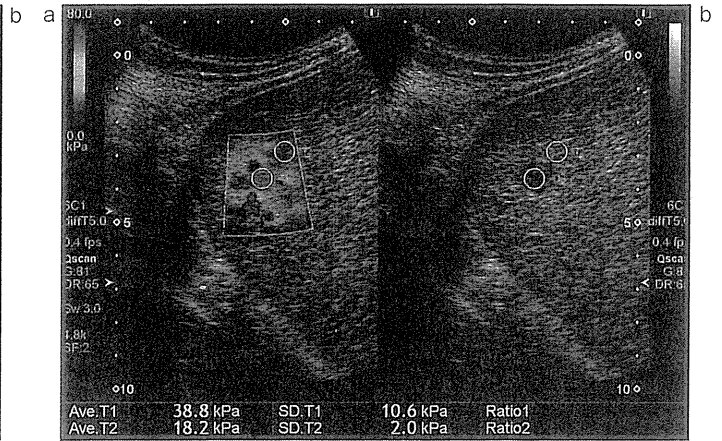


図5 症例2：腫瘍の弾性の定量評価
ROIを置いて計測すると、腫瘍部は38.8kPaであり、非腫瘍部肝硬変の18.2kPaに比べて硬いことがわかる。

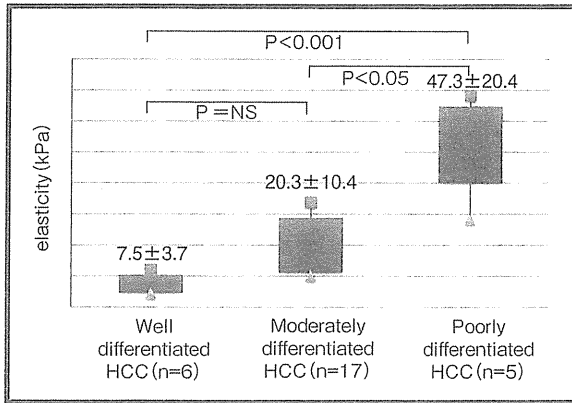


図6 肝細胞がんの組織的分化度と弾性の定量

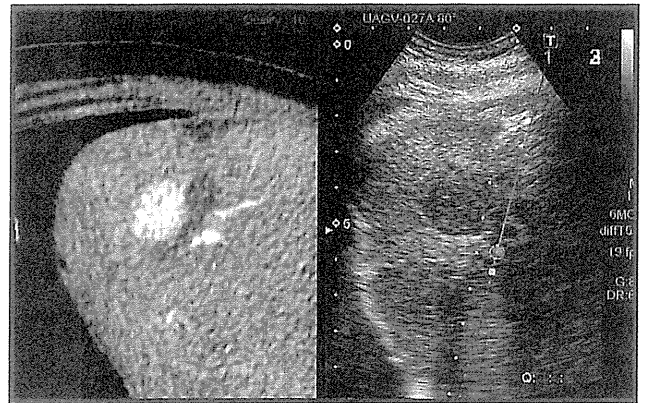


図7 国内2例目のIRE時のFusion + 針ナビゲーション画像

●肝腫瘍性疾患 (liver tumors) への応用

複数の塊状型の結節が融合したような形の、大きな肝細胞がんの症例を示す。SWEのカラーマッピング画像(図2a)では、信号が欠損している部分もあって信頼性が疑われるが、到達時間等高線表示(図3a)では波はつながって伝播していることがわかり、硬さの評価が可能である。

微細なスケールで組織が変わっているような複雑な構造は、SWEでは評価できない可能性があると言われているが、例えば、水面の波紋が進む先に杭が打ってあれば波は乱れ、複雑な動きをするものの、波が伝わっていないわけではない。すなわち、乱れた波は正常ではない複雑な状態を表現していると言える。このような組織構造をSWEでどのように表現するかは今後の課題であるが、それが解決できれば、SWEは肝腫瘍性疾患の強力な診断ツールになると考えられる。

症例2は、Bモードで低エコー領域として描出される1cmのHCCである。

SWEでは、腫瘍は周囲より硬く表示され、等高線表示では、低エコー領域は伝播速度が速いことが一目でわかる(図4a)。ROIで測定すると、腫瘍部は38.8kPaと、周囲の18.2kPaと比べて明らかに硬いことが確認できた(図5)。生検による病理学的診断は、中～低分化肝細胞癌であった。このように、SWEの定量化は患者間比較や腫瘍間の比較を可能とする。

エラストグラフィによる肝腫瘍性疾患の鑑別診断については、FNHやhemangioma、肝細胞がん、転移性肝がんなどを鑑別することは難しいという報告がある¹⁾。しかし、われわれが肝細胞がんだけを集めて、高分化型、中分化型、低分化型に分けて伝播速度を比較したところ、低分化型肝細胞癌では、他と比較して有意に硬くなっていることが明らかになった(図6)。このことからSWEは、腫瘍性疾患においても、悪性度や組織性状の違いを鑑別しうる可能性が示唆された。

●局所治療の効果判定 — IREの評価への応用

超音波エラストグラフィは診断のみならず、局所治療のアシストや治療効果判定などに応用されることも多くなってきた。なかでも最新の不可逆電気穿孔法 [Irreversible Electroporation: IRE, 製品名 NanoKnife™ (Aingiodynamics社)] は、19Gの複数の針電極の間を3000Vの高電圧で直流電流を流し、細胞膜に不可逆性の小さな穴を開けて、がん細胞にアポトーシスを惹起し、死滅させる治療法である。

ラジオ波焼灼療法(RFA)では高温のために細胞や組織のタンパク質が変性して白くなるが、局所の温度が上がらないIREでは、強いうっ血によって赤黒くなる。細胞組織を見てみると、RFAでは染色性が少し悪くなるものの形態的变化はほとんどないが、高温のため細胞は生物機能を失い、組織の構造は破壊され血流も途絶える。

一方IREでは、核を失った細胞の像が

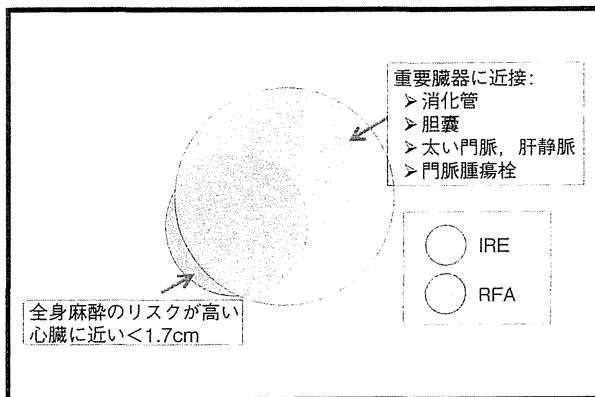


図8 肝がんにおけるRFAとIREの適応

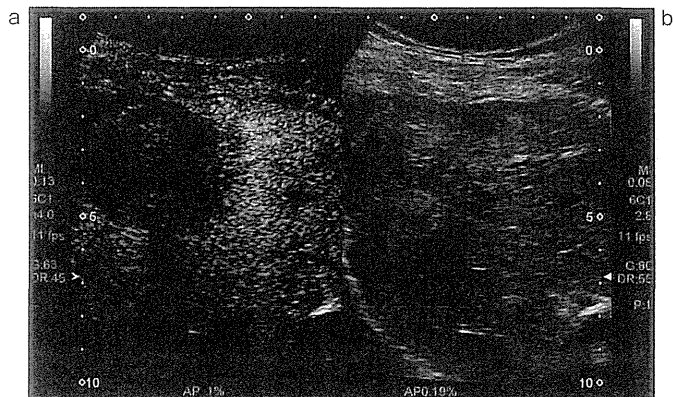


図9 造影超音波 Kupffer相によるIREの治療範囲の評価
 bのBモード像では治療範囲はまったくわからないが、aのソナゾイド造影 Kupffer相ではその範囲が明瞭である。IREによって Kupffer細胞の貪食機能が失われているためと考えられる。



図10 エラストグラフィ (SWE) によるIREの治療範囲の評価
 治療範囲が赤く、硬く表示されているのは、同部の粘性が増加しているためと考えられる。腫瘍部はそれに比べて軟らかく表示されている。

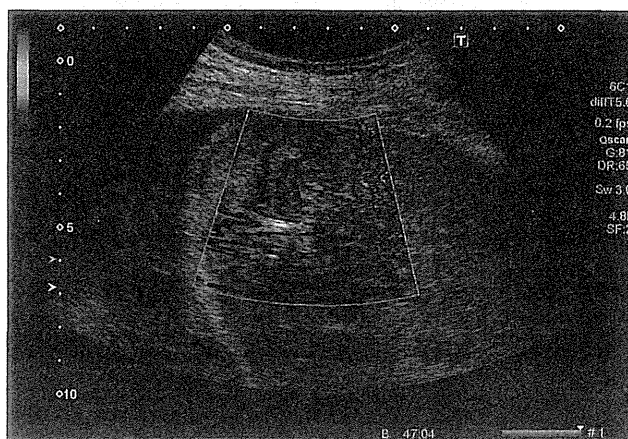


図11 図10の等高線表示モード

認められ、細胞の数も減って、その間に類洞内の赤血球が充血している。核のアポトーシス変性も認められる。IREは細胞だけを壊し、線維組織は破壊しないため血管の構造が保たれる。血管内皮細胞もアポトーシスを起こすが48時間で再生し、血管平滑筋細胞は2週間程度で再生するとされている。血管だけでなく、膵管、胆管、尿道、消化管、胆嚢などにおいても、組織の構造は保たれる。したがって、血管に浸潤したがん細胞も破壊することができ、将来的には多くのがん種の治療に使われると考えられる。また、RFAではheat sink効果のために太い血管の近くの腫瘍は高温にならず再発するが、温度に依存しないIREではそのような限界はない。

●国内2例目のIRE症例提示

IREは、欧米ではすでに3500例以上が実施されているが、わが国では当科において2014年2月、第1例目の治療に成功し、臨床研究の段階である。当科における第2例目のIRE施行症例について報告する。

本症例は、2cm程度のhypervascularな結節に対しRFAを行ったが、血管が近くにあったため凝固域が十分にとれなかった。8か月後に再発が認められたため、IREを施行した。

術前3D画像のシミュレーションに基づいて肋間から4本の針を刺し、心電図同期で1心拍に1発ずつ、計180発通電した。術中は、針先の位置を超音波の針ナビゲーションでモニタしながら治療を行った(図7)。治療後のEOB-MR画像では、8か月前のRFAと比べ、十分な治療範囲が得られていることが確認された。

このようにIREは、消化管や胆嚢に近いがん、および太い血管近辺や血管内なども治療することができるため、将来的には肝がん治療のほとんどはIREに置き換えられるのではないかと考えている(図8)。

現時点でのIREの課題としては、治療範囲の評価、特に術中の確認が困難なことが挙げられる。この問題の解決には、超音波の画像技術、なかでもエラストグラフィが有望視されている。

ソナゾイド造影超音波のKupffer相では、治療によってKupffer細胞の機能が落ちた部分が明瞭に描出される(図9)。腫瘍部分の血流が消失しているような例では、造影剤を再静注すると周囲の血流が評価できるので、血流の範囲による治療域の評価が可能と思われる。

また、エラストグラフィ(SWE)では、造影剤を投与することなく治療範囲を明瞭に評価することができる(図10)。等高線表示モードでも、SWEの信頼性を確認できる(図11)。

IREによって変化した組織性状、物性の評価は簡単ではないが、非侵襲的に超音波を照射するだけですぐに評価できるエラストグラフィ(SWE)は、今後、局所治療の評価に重要な役割を果たしていくものと考えられる。

Intervention Ultrasoundにおける Needle navigation systemの有用性

アジアで主流となっている超音波ガイ

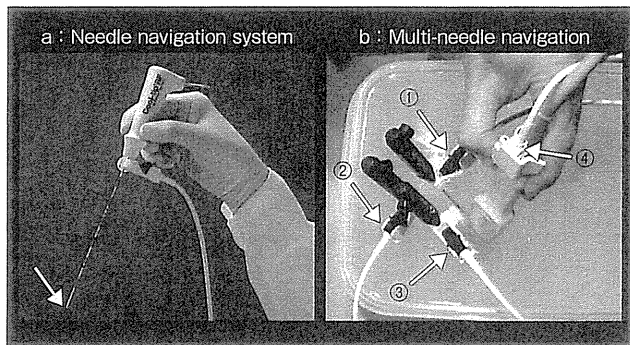


図12 Needle navigation system

針の付け根に磁気センサーを装着することによって、針先位置を認識、表示する(a)。磁気センサーを3本の針に装着し、プローブにも装着することによって、超音波断層面と3本の針の三次元的な位置関係を認識、表示することができる(b)。

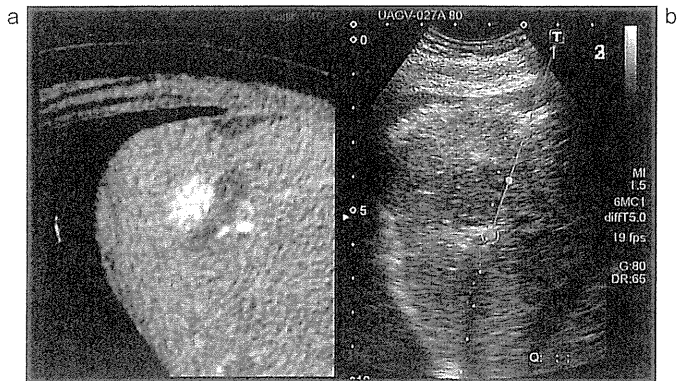


図13 Needle navigation system 画像

針先の実像が見えなくても、針先位置が推定できる(青色の●印で示される)。

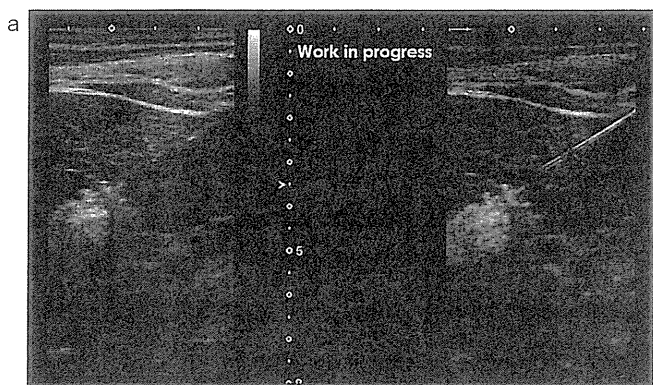


図14 Needle navigation system における針強調法画像 (W.I.P.)

従来のBモード像(a)に比べて、針強調法の画像(b)では針の視認性が向上している。

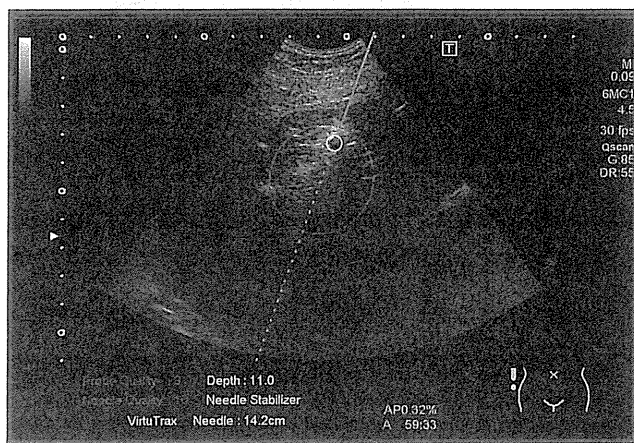


図15 Needle navigation system によるRFAの予定焼灼域表示

青色●印が針先の表示で、ピンクの楕円球が予定焼灼域を示している。

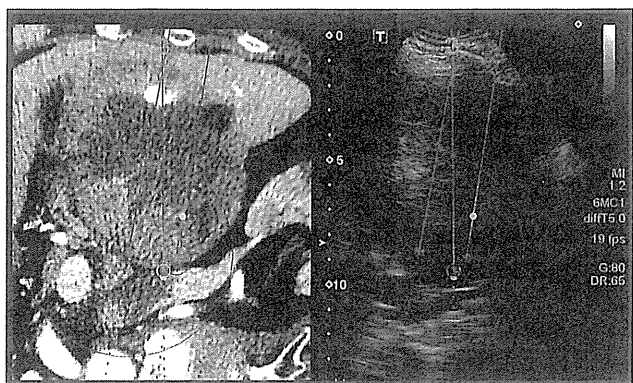


図16 Multi-needle tracking に対応する

Needle navigation system 画像 (W.I.P.)

Multi-needle tracking による3本の針の表示(b)と、Fusion imaging により対応するCTボリュームデータ内の針の位置が表示されている(a)。

ド下インターベンションに使用する、東芝メディカルシステムズ社が開発中の“Needle navigation system”を紹介する。穿刺針の根元に磁気センサー(図12)を付け、針の先端の位置を画面上に●印で表示するシステムである(図13b)。針の先端の深さを確認し、目的の場所まで進めるためにはきわめて有用なシステムである。

広く取り入れられていくものと思われる。

Needle navigation systemは、RFAの焼灼中に発生するガスで針先が見えなくなるような場合に有効である(図15)。また、IREやRFAなど最近のインターベンションにおいては2本以上の複数の針を用いるため、Multi-needle trackingが必要となる。東芝メディカルシステムズ社では3本の針にそれぞれセンサーを

付け、3本の針先の位置を同時にモニターできるシステムも開発中である(図12b)。比較的大きな肝がんの症例で、複数の針先を正確に進めて治療したい場合などには、きわめて有用である(図16)。

まとめ

SWEやNeedle navigation systemは、診断はもとより、局所治療のモニターあるいは評価に欠かせない技術と言える。今後のさらなる進歩と普及が期待される。

参考文献

- 1) Yu, H., Wilson, S.: *Ultrasound Quarterly*, 27, 21, 2011.

森安 史典
Moriyasu Fuminori

1975年 京都大学医学部卒業。同年 倉敷中央病院内科。79年 天理よろず相談所病院消化器内科。83年 京都大学医学部附属病院、86年 同院第一内科助手。87年 エール大学留学を経て96年 同院消化器内科助教授。2000年~東京医科大学消化器内科主任教授。



References

1. Keller JB, Miksis MJ (1980) Bubble oscillations of large amplitude, *J Acoust Soc Am*, **68**, 628–633.
2. Schrope BA, Newhouse VL (1993) Second harmonic ultrasonic blood perfusion measurement, *Ultrasound Med Biol*, **19**, 567–579.
3. Burns PN, Wilson SR, Simpson DH (2000) Pulse inversion imaging of liver blood flow: improved method for characterizing focal masses with microbubble contrast, *Invest Radiol*, **35**, 58–71.
4. Umemura S, Kawabata K, Sasaki K (2005) Acceleration of ultrasonic tissue heating by microbubble agent, *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, **52**, 1690–1698.

9.2 Contrast-Enhanced Ultrasound Using Microbubble Contrast Agent

Fuminori Moriyasu

*Department of Gastroenterology & Hepatology, Tokyo Medical University,
Shinjuku-ku, Tokyo 160-0023, Japan
moriyasu@tokyo-med.ac.jp*

9.2.1 Introduction

Ultrasonography has been applied clinically since the 1970s. While non-enhanced B-mode ultrasonography was used for a long time initially, Doppler mode ultrasonography using the Doppler effect became available thereafter. Two-dimensional colour Doppler ultrasonography, in which Doppler signals are superimposed on the B-mode images, has been applied clinically to visualise blood flow. This method has been useful for differential diagnosis between benign and malignant tumours by allowing visualisation of tumour vessels and diagnosis of vascular lesions.

In the colour Doppler method, Doppler shift frequencies of ultrasound scattered by moving scatterers, namely, blood cells, particularly red blood cells, are converted to signals. However, when the Doppler shift frequency is set at 3–4 MHz, which is used in abdominal ultrasound, only blood flow velocities of at least 5 mm/s can be visualised. Therefore, visualisation of the microcirculation from arterioles to capillaries is not possible.

In living bodies, mainly composed of water, the greatest difference in acoustic impedance is seen between fluids and gases. Therefore, to intensify signals from blood flow, ultrasound contrast agents composed of microbubbles that easily pass through capillaries have been developed. Furthermore, the harmonic technology has been developed, which allows visualisation of non-linear signals, making it possible to visualise blood flow from the great vessels to the capillaries.

In addition, some microbubble contrast agents with a diameter of $\leq 4 \mu\text{m}$ are phagocytosed by macrophages in the vascular lumen and do not leak out from the blood vessels into the interstitium. Visualisation of macrophages, i.e. cell-targeted imaging, became possible by visualising microbubbles that are phagocytosed and retained by the cells. Kupffer cells in the liver are representative macrophages in the endothelium. Therefore, these microbubble contrast agents that are phagocytosed have two contrast effects as blood pool agents, that is, as conventional sensitisers for intravascular blood flow and as Kupffer cell agents, i.e. cell-targeted contrast agents. Accordingly, use of these contrast agents allows much useful information to be obtained in liver ultrasonography.

This chapter reviews the basic and clinical aspects of ultrasound contrast imaging.

9.2.2 Contrast Agents

9.2.2.1 Types of ultrasound contrast agents

Many contrast agents for contrast-enhanced ultrasonography have been developed and tested in clinical trials. Some of them are already on the market in Japan as well as in foreign countries, as shown in Table 9.2. These agents have been developed mainly by Western pharmaceutical companies. Albutex was launched in the US and Japanese markets in the 1990s, but is no longer used at present. Levovist has been used in Europe and many countries around the world; however, in recent years, this agent has been used almost exclusively in Japan. In Europe, Optison, Definity and SonoVue have been in clinical use. In the US, Optison, Definity and Imagent are used for cardiac imaging. In China, SonoVue has been on the market since 2004 and is used for liver and cardiac imaging.

Table 9.2 Ultrasound contrast agents

Name	Company	Size	Shell material	Inner Gas
Albunex	MBI Mallinckrodt	4.3 mm	Albumin	Air
Levovist	Schering	2–4 mm	No (palmitic acid)	Air
Optison	MBI Amersham Health	3.0–4.5 mm	Albumin	C3F8 + air
Definity	Bristol-Mayers	1.1–3.3 mm	Lipid + surfactant	C3F8 + air
Imagnet	Alliance	5 mm	Surfactant	Perfluoro-carbon
SonoVue	Bracco	2.5 mm	Lipid	SF6
Sonazoid	GE Health Care	3 mm	Phospholipid	Perfluoro-carbon
Quantison	Quadrant Healthcare	3.2 mm	Albumin	Air
Myomap	Quadrant Healthcare		Albumin	Air
Echogen	Sonus, Abbott	3–5 mm	Surfactant	C5F10
Cardisphere	Point Biomedical		Polymer + albumin	Air
AI700	Acusphere	–2.2 mm	Polymer (PLGA)	Perfluoro-carbon

The development of Sonazoid was started by Nycomed in Norway in the 1980s. It was tested in clinical trials for the diagnosis of neoplastic liver diseases; however, no application for approval of the agent was made in Western countries.

In Japan, phase I, phase II and phase III clinical trials of Sonazoid were started in 1998, 1999 and 2001, respectively, and an exploratory test was conducted in 2003 to examine the effectiveness of this agent in the follow-up evaluation after radiofrequency treatment of liver cancer. During this period, Nycomed was taken over by Amersham Health, and in turn, Amersham Health was taken over by GE Health Care (GEHC). Therefore, GEHC owns the rights to develop Sonazoid in countries other than Japan at present.

In Japan, Sonazoid was developed by Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd. (the present Daiichi Sankyo Co., Ltd.). This drug was approved and launched on the market on January 10, 2007 as the first second-generation contrast agent in Japan. The launch of Sonazoid in the market in Japan, ahead of other countries, was an epoch-making event.

In clinical trials of Sonazoid, a comparative test of diagnosability was conducted by blind reviewers, using contrast-enhanced helical

CT as control. The diagnostic ability of Sonazoid contrast-enhanced ultrasonography was found to be equivalent to or better than that of CT, and use of this agent was approved by the Ministry of Health, Labour and Welfare. In particular, it was shown that the ability of Kupffer cell images obtained over 10 min after treatment with Sonazoid for the diagnosis of neoplastic liver lesions was higher than that of CT. This facilitated the approval.

The indication for the use of Sonazoid at the time of the approval was diagnosis of liver tumours, and diagnosis of tumours in other organs is still not covered by health insurance. This is largely because developmental clinical trials of Sonazoid involved only patients with neoplastic liver diseases. In addition, another reason is that Sonazoid was designed so that it can be phagocytosed by the Kupffer cells of the liver as described above.

However, as a blood pool agent, Sonazoid does have a strong ability to allow diagnosis of tumours in other organs, such as pancreatic, breast and renal cancers. Therefore, it is highly desirable that the indications for the use of Sonazoid be expanded in the future. Daiichi Sankyo Co. Ltd., which developed and sells Sonazoid, is planning clinical trials in the future for expanding the indications.

9.2.2.2 Pharmacokinetics of Sonazoid (Fig. 9.6)

When injected intravenously, Sonazoid passes through the right side of the heart and reaches the left side of the heart via pulmonary circulation. During this period, it is considered that only a small amount of the bubbles disappear due to pressure changes. This is because the blood concentration of Sonazoid decreases more slowly as compared with that of other contrast agents even after repeated circulation between the right and left sides of the heart. If the recommended dose (0.015 mL/kg) of Sonazoid is injected, its contrast effect lasts for more than 10 min in blood vessels such as the portal vein.

Sonazoid is trapped by reticuloendothelial organs such as the liver and spleen, which greatly contributes to the decrease in its blood concentration. If the recommended dose is injected intravenously,

approximately 25% of the injected bubbles are considered to accumulate in the liver.

During the first cycle of circulation, the blood concentration of Sonazoid is highest in the hepatic artery and portal vein, and a large amount of the contrast agent flows into the hepatic vein. During the second and later circulatory cycles, the signal intensity is much lower in the hepatic vein than that in the hepatic artery and portal vein (Fig. 9.6). This means that the Sonazoid bubbles are trapped at a high frequency by the hepatic sinusoids during the first circulation cycle (Fig. 9.7).

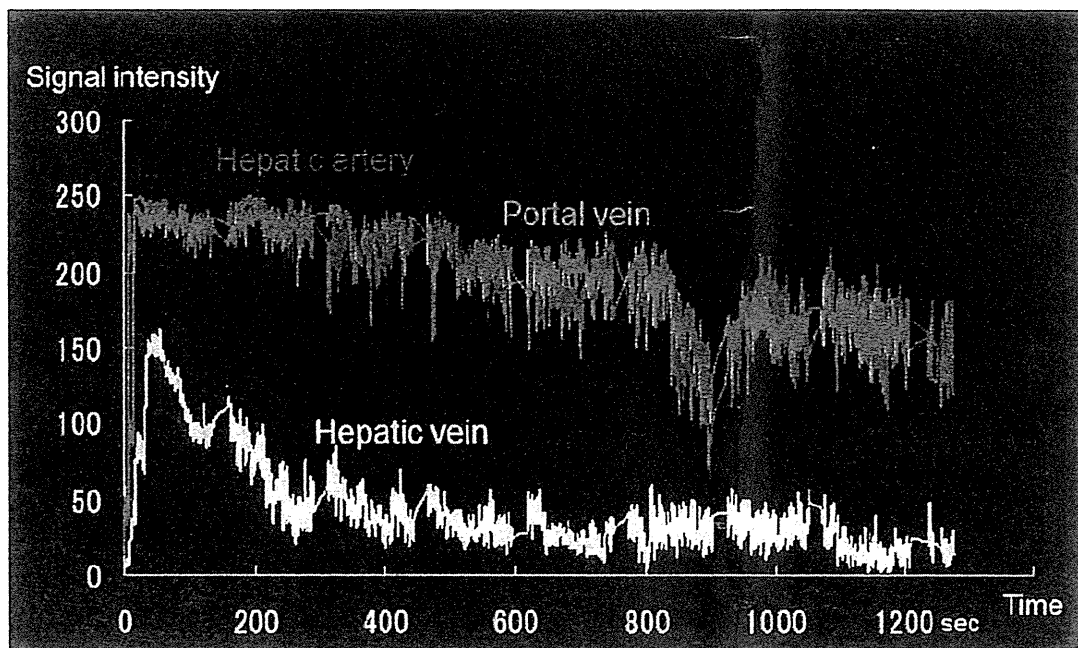


Figure 9.6 Time-signal intensity curves in the hepatic artery, portal vein and hepatic vein after intravenous injection of Sonazoid in healthy individuals. There are no differences in the signal intensity between the hepatic artery and portal vein, indicating that the bubbles were not trapped in the capillaries of organs such as the intestine. There are large differences in the signal intensity among the hepatic artery, portal vein and hepatic vein, indicating that many bubbles were trapped by the sinusoids during a single cycle of circulation.

On the other hand, there are no differences in the contrast agent concentrations between the superior mesenteric artery and vein or between the renal artery and vein, indicating that the bubbles are not trapped in the capillaries of these organs.