

## 技 術

# 当院におけるソナゾイド造影超音波検査の現況とその有用性について

平方奈津子\* 福田 友美\* 長谷川 智\*  
 東出 恵子\* 佐藤 正幸\* 小川 浩司\*\*  
 山本 義也\*\* 成瀬 宏仁\*\* 工藤 和洋\*\*\*

The current state and the utility of Sonazoid  
 contrast-enhanced ultrasonography in Hakodate  
 Municipal Hospital

Natsuko HIRAKATA, Tomomi FUKUDA, Satoshi HASEGAWA  
 Keiko HIGASHIDE, Masayuki SATO, Kouji OGAWA  
 Yoshiya YAMAMOTO, Hirohito NARUSE, Kazuhiro KUDOH

Key words : Sonazoid Liver Tumor  
 CEUS (contrast-enhanced ultrasonography)

## はじめに

超音波検査は、その簡便性や非侵襲性で繰り返し検査が可能であることから画像診断のモダリティの一つとして広く活用されている。また、超音波装置及び画像構築の技術は進歩を続け、様々な付加価値を搭載し診断能の向上のみならず治療支援にも関わるようになった。

2007年1月に第二世代超音波造影剤ソナゾイド (GE Healthcare/ 第一三共) が発売され、当院にても同年4月より検査に導入し、のべ400例を超えるソナゾイド造影超音波 (以下 CEUS) を施行した。今回我々は、CEUS に関する当院でのコンセンサスを基に現況とその有用性について症例を提示し報告する。

## 原 理

ソナゾイドは径 2 ~ 3  $\mu\text{m}$  の難溶性フッ化炭素ガスであるペルフルブタンからなるマイクロバブルで、卵黄由来のフォスファジールコリンをシェルに持つ。従来の造影剤「レボピスト」が、シェルを持たない構造であり、高音圧の超音波を間歇送信しそれによるバブル崩壊の信号を画像化するのに対し、ソナゾイドは低～中音圧の超

音波を連続送信しバブルを共振させることによって生じる信号を画像化する。バブルを破壊せず共振信号が持続するという点でリアルタイムに繰り返し観察することが可能である。また造影剤からの散乱信号に含まれる高調波成分を検出し映像化する、コントラストハーモニックイメージ (contrast harmonic image : CHI) という技術を用いるため、鮮明で安定した画像が得られる。<sup>1) 2)</sup>

患者の静脈内に規定量のソナゾイド溶解液を注入すると肺の毛細血管床を通過して肝循環に到達する。静注後10秒～15秒後に肝動脈が造影され、数秒遅れて門脈が造影される。この時に肝内に存在する腫瘍はその血管構築により特徴的な造影パターンを呈する。(Vascular イメージ)

一方ソナゾイドは肝臓の貪食細胞であるKupffer細胞に取り込まれる性質を有する。静注後10～15分以降に観察を行うと、Kupffer細胞に取り込まれたソナゾイドの影響で正常肝は高エコーを呈するが、例えば腫瘍などKupffer細胞の欠落した領域は欠損像 (以下 defect) として描出される (Kupffer イメージ)。

## 対 象 と 方 法

使用装置はアロカ社製 ProSound -10, 又は TOSHIBA 社製 AplioXG を使用し、撮像条件を表1に示す。

患者はあらかじめ病棟又は外来採血室で生理食塩水に

\* 市立函館病院 中央検査部 生理検査センター

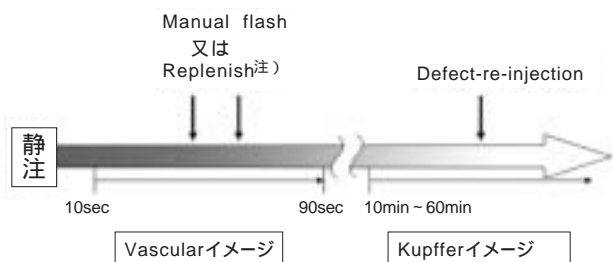
\*\* 市立函館病院 消化器病センター 消化器内科

\*\*\* 市立函館病院 臨床病理科

表1 撮像条件

使用装置	アロカ ProSound -10 東芝 AplioXG
プローブ	UST-9130, UST-9133 (アロカ) PVT-375AT (東芝)
Mechanical Index (MI) (注)	0.25 (アロカ) 0.22 ~ 0.30 (東芝)
フレームレート	12 ~ 15FPS
focus point	1point

注) MI 値: 超音波の音響出力を定める指標のひとつで  
生体への機械的な影響の可能性を示す index



注) 瞬間的に高音圧の超音波を送信することで血管内に流入した造影剤を一度壊し、一掃したのち造影剤の再灌流を観察する方法。  
使用する機種により名称が異なる。

図1 当院でのCEUSプロトコル

て静脈ルートを確認し検査に臨む。検査には医師1名と1~2名の技師が対応する。ソナゾイド投与量は推奨投与量の2/3である0.01ml/Kg (体重)とし、静注後ただちに生食約10mlにてフラッシュし灌流を促す。静注後10~90秒までをVascularイメージ、10分~20分後をKupfferイメージとして観察し、また必要に応じてKupfferイメージにて観察しえたdefectに対してソナゾイドの再静注を行うRe-injectionを施行する。<sup>4)</sup>

当院での一般的なCEUSのプロトコルを図1に示す。なお、2009年10月より院内医療安全委員会の指針に従い、事前に造影剤同意書での承認および署名をいただいている。(図2)

CEUSを施行する対象として 肝内腫瘍の描出および質的診断 肝生検又はラジオ波焼灼術(以下RFA)等穿刺治療支援及び治療効果判定 全肝スクリーニングに分類し、各々の検査方法を示す。

#### 肝内腫瘍の描出及び質的診断

CEUSを施行し、Vascularイメージ及びKupfferイメージにて、腫瘍の血行動態やKupffer細胞欠落の程度を観察することで、腫瘍の質的診断を行う。また通常のエコーでは描出不十分であった結節でもKupfferイメージでdefectとして同定可能な場合は、その結節に対しRe-injectionを施行することにより、Vascularイメージにて質的診断を行う。

#### 超音波造影剤を使用する検査を受けられる方へ

##### < 超音波造影剤の使用目的 >

造影剤を静脈内に注射することにより血管や病変が明瞭となり、病気について詳しい情報を得ることができます。

##### < 超音波造影剤の副作用について >

まれに、吐き気、熱感、下痢、頭痛、発疹、口渇、蛋白尿、好中球減少、注射部位の痛みなどが見られることがあります。

##### < 造影剤を投与する前に >

造影超音波検査を安全に行うために、以下の質問にお答えください。

いままでに造影超音波検査を受けたことがありますか? (はい・いいえ)

ありの方: 以前の造影超音波検査で、じんましんや気分不良などのアレルギー反応を起こしたことがありますか? (はい・いいえ)

鶏卵または卵製品に対して、じんましんや気分不良などアレルギー反応を起こしたことがありますか? (はい・いいえ)

重い心臓病や肺の病変と診断されたことがありますか? (はい・いいえ)

アルコールの消毒でかぶれたことがありますか? (はい・いいえ)

\* 妊娠の可能性がある場合にはお知らせ願います

##### < 同意書 >

検査の必要性および副作用について説明を受け、納得いたしましたので、その実施について同意します。副作用が出現した場合には、医師が必要と判断した緊急の診療行為を受けることも併せて承諾します。

説明医師名

市立函館病院 院長殿

年 月 日

患者氏名

または

代理人氏名

( 続柄 )

図2 当院での超音波造影剤使用承諾書

肝生検又はRFA等の穿刺治療支援及び治療効果判定

肝細胞癌(以下HCC)や転移性肝腫瘍などの生検や治療に際し、通常エコーでは描出しづらい結節に対しCEUSを施行することにより視認性が向上し、ターゲットを明確化させる。穿刺のタイミングはKupfferイメージのことが多いが時にVascularイメージで施行する。

通常RFA及び肝動脈塞栓療法(以下TAE)の治療域は全ての時相においてdefectを呈するが、CEUSを施行し濃染域の有無を観察することで遺残や局所再発の有無を確認でき、治療効果を判定することが可能となる。<sup>3)4)</sup>

#### 全肝スクリーニング

肝炎、肝硬変等の肝癌ハイリスク患者や大腸癌、膵癌等の肝転移巣検索のスクリーニングとしてはじめからKupfferイメージのみの観察にてdefectを見つけることを目的とする。

2009年1月から同年12月までの1年間に施行した198例(男性145名、女性53名・平均年齢69.1歳)について、その造影目的及び有用性について検討した。

#### 結 果

複数病変ある患者に対しては主病変のみ検討の対象とした。2009年1年間に施行したのべ198例の検査内訳は

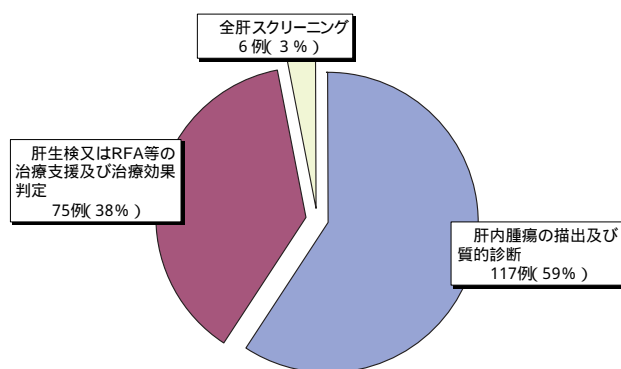


図3 2009年1年間の当院におけるCEUSの目的別検査件数

が117例(59%), が75例(38%), が6例(3%)であった。(図3) では,対象疾患はHCCおよびHCCを疑う結節精査が87例,転移性肝癌やその他の肝腫瘍精査が30例であり,全例において腫瘍の確定診断につながる結果やHCCの否定など有用な情報が得られた。では,穿刺治療支援は27例(Vascularイメージでの穿刺1例,Kupfferイメージでの穿刺24例,視認性の向上が得

られずB-モードでの穿刺2例),治療効果判定は48例だった。では全例に明らかな defect は描出されず,CEUSで新規の結節を指摘し得た症例は見られなかった。

実際に症例を提示する。

#### 【症例1】

75歳男性。B型肝炎にて近医治療中,肝腫瘍性病変を指摘され当院紹介。肝S3に最大径37mmのだるま状の腫瘍を認めた。(図4a)Vascularイメージでは腫瘍の尾側が全体に染影が見られたのに対し頭側では腫瘍の中心部を車軸状に走行する血管像を認めたが腫瘍内に腫瘍自体の染影効果は認められなかった。(図4b)Kupfferイメージでは頭側・尾側ともに明瞭な defect を呈しており(図4c),分化度の異なる2領域を有するHCCを疑った。肝左葉切除術を施行,得られた摘出標本の剖面では,肉眼的に異なる2つの性状からなる腫瘤を呈していた。病理組織標本では頭側では大索状・充実性で核の異形性がより強い低~中分化型HCC(図4d),尾側では中索状構造を呈する中分化型のHCCの所見であった(図4e)。CEUSの所見は病理像を的確に反映したものと考えられた。

#### 症例1 75歳 男性

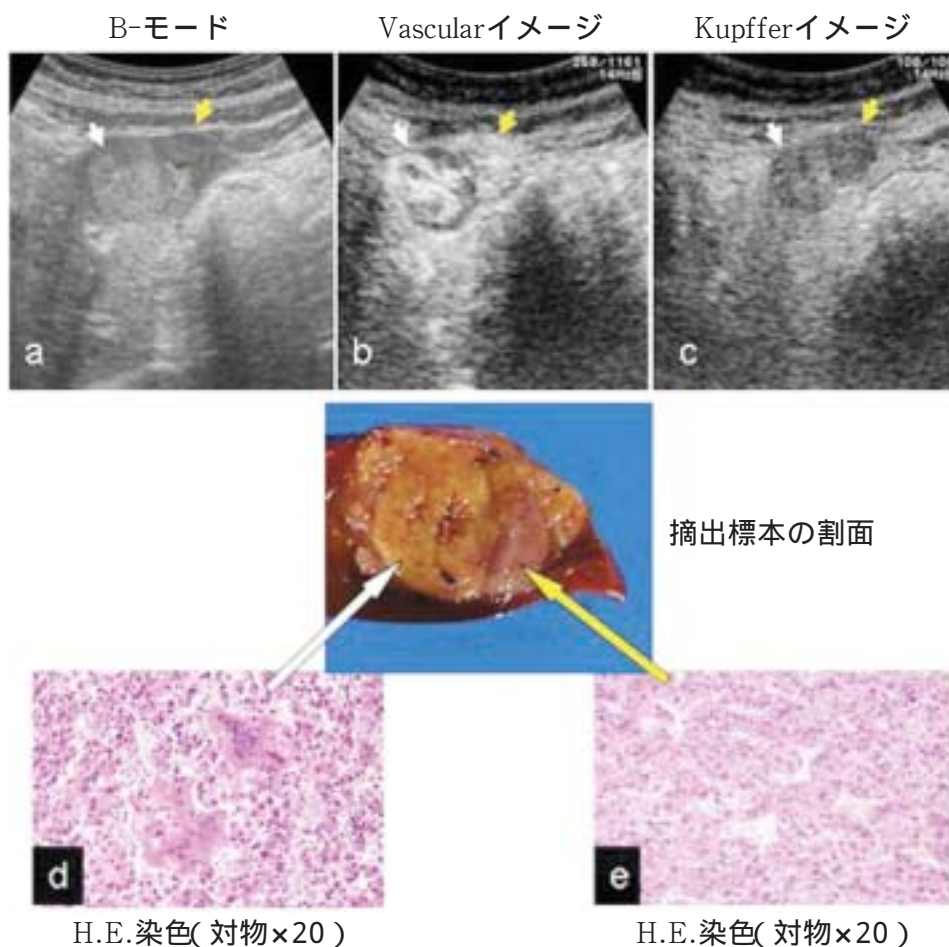


図4

- a : B - モード画像ではだるま状の腫瘍を認めた。
- b : Vascular イメージにて車軸状に染まる部分(白矢印)と全体に染影を認める部分(黄矢印)を認めた。
- c : Kupffer イメージでは両側ともに defect を呈した。
- d : 白矢印の部分は太索状・充実性で核の異形性が強い低~中分化型HCCの所見であった。
- e : 黄矢印の部分は中索状構造を呈する典型的な中分化型HCCの所見であった。

# 【症例2】

75歳男性。大腸癌の術前CTにて肝S8に腫瘍性病変が疑われ精査の為CEUSを施行した。通常のB・モードでは同定不十分であったが(図5a),造影後のKupfferイメージでは径9mmの明瞭なdefectとして描出された。(図5b)その結節をターゲットにRe-injectionを施行したところ,辺縁中心に造影され(図5c),転移性肝癌に矛盾しない所見であった。

# 【症例3】

78歳男性。アルコール性肝硬変,HCCのTAE後で通

院中,フォローCTにてS5/8にHCCの再発を認め,通常エコーにて径22mm大の内部モザイクな腫瘍として描出された。治療前CEUSにてVascularイメージで明瞭な濃染を確認した。(図6a)TAE後に治療効果判定の為造影CT及びCEUSを施行。CTではコントロール十分と思われた(図6b)がCEUSでは一部腫瘍内に流入する血流(図6c矢印)と腫瘍頭側辺縁に濃染像(図6d矢印)を認め,治療不十分な領域の存在,遺残部の存在などを疑った。後日CEUS下でViable lesionをターゲットに追加RFAを施行し,良好な治療効果が得られた。

症例2 75歳 男性

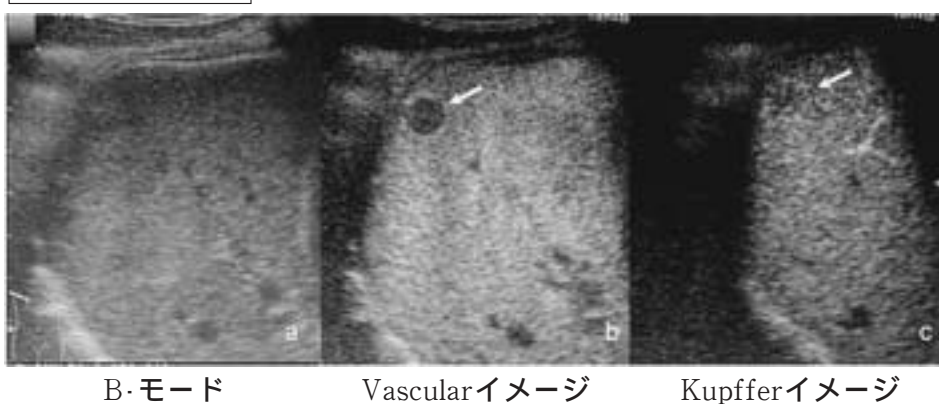
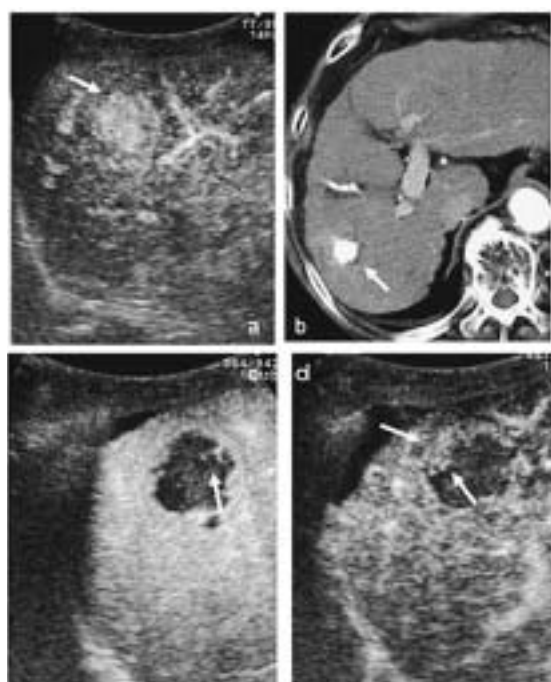


図5

- a : B・モードエコーではS8の腫瘍は不明瞭であった。
- b : Kupffer イメージにて腫瘍は明瞭な defect を呈した。(矢印)
- c : Re-injection を施行。腫瘍の辺縁がリング状に造影された。(矢印)



症例3 78歳 男性

治療前CEUS Vascularイメージ	TAE後 CT(動脈相)
a	b
c	d
TAE後 CEUS Vascularイメージ	TAE後 CEUS Vascularイメージ

図6

- a : vascular イメージにて腫瘍は明瞭な濃染を認めた。
- b : TAE後のCTでは腫瘍内にリビオドールの集積を認めコントロール良好と思われた。
- c : TAE後のCEUS vascular イメージにて腫瘍内に流入する血管様の染影を認めた。(矢印)
- d : CEUS vascular イメージにて腫瘍の辺縁に厚い濃染像を認めた。(矢印)



## 考 察

超音波造影剤の登場により、従来の超音波検査の利便性に造影という技術を組み合わせた画像から、多くの有益な情報を得ることが可能となった。これまで肝腫瘍診療においての造影検査としてはCTやMRIを基本とし、適宜精査目的に血管造影下CTを撮像していた。CEUSは、現時点でのGolden standardとされるDynamicCTとの結節評価の診断一致率が90%以上との十分な結果が得られている。<sup>5)</sup>元々のUSの空間分解能の高さにリアルタイムでの血流評価さらにはクッパー細胞の多寡を半定量的に判断するという機能評価が加わり、個々の結節評価としてはより優れているという可能性も示唆された。例えば、症例1では腫瘍の造影パターンから術前に異なる2つの組織形態の存在を推測することができた。治療前に肉眼型や分化度など腫瘍の性質を把握することはその後の治療法を選択する上でも重要な情報であり<sup>6)</sup>、今後も症例数を積み重ね他のモダリティとの比較検討やCEUSの造影パターンと病理像の対比を検討してゆく必要がある。

肝全域を同時に評価するという点ではCT、MRIに劣るものの、被爆の危険性がないことや腎機能障害、ヨードアレルギーなどの患者に対して安全に検査が可能な点など多くの利点も有している。症例3の患者は腎機能が低下しており、頻回な造影CT等の検査ができず、CEUSが診断から治療まで重要な役割を担った例でもある。また、ソナゾイドのシェルは卵由来の卵白アレルギーの患者には禁忌とされているが、現在まで重篤な副作用は国内では報告されておらず<sup>1)</sup>実際今回の当院の検討でも副作用は認められていない。

一方、検討すべき点もみられる。対象患者全例に同様に造影効果が得られるわけではなく、深部の描出能に限界がある点や肝硬変患者等では肝表面の凹凸により良好に造影されない例(Raindrop現象<sup>7)</sup>)が見られる。これらは描出テクニックや機械操作の工夫により、ある程度の描出能向上が見込まれるため、最も良好な画像を提供する為に毎回検査時には検査に精通した技師1～2名と医師とが連携して取り組んでいる。したがって、検査は比較的長時間と検査室の空きに余裕のある午後から夕刻に行われ、一例あたり30分以上を有することが多い。肝腫瘍検出のみを目的とするKupfferイメージのみの観察であれば比較的短時間で効率の良い検査が可能であり<sup>8)</sup>、検査のルーチン化や検査オーダーの簡素化を含め検討を

重ねている。

今回我々の検討では肝腫瘍スクリーニングとしてCEUSを施行した6例に新規病変の検出はなされなかったが、CEUSによる精査の過程で主結節と異なる部位に数mm大の新たな結節を検出した例もあり、CTでの検出能を上回る可能性も示唆された。悪性腫瘍診断の微小肝転移検索として消化器内科のみならず、他科においても低侵襲検査の一つとして普及することを期待したい。

## ま と め

今回我々は当院でのCEUSの検査状況及びその有用性と検討課題を報告した。CEUSは現在肝腫瘍のみの保険適用であるが、膵癌での診断補助や乳腺、腎臓領域での有用性が報告されており<sup>9)</sup>、我々も今後更に知識の習得と症例検討を重ね、医師との連携のもと臨床診療に貢献できる検査結果を提供したい。

## 文 献

- 1) 金森勇雄他：最新腹部超音波検査の実践．医療科学社，東京，2008；p81-91．
- 2) 森安忠典他：新しい超音波造影剤 Sonazoid による肝腫瘍診断 - 造影の基礎．INNERVISION，2007；22-5別冊．
- 3) 畑中絹世他：肝腫瘍の造影エコー．総合臨床，2008；57-11：2761-2766．
- 4) 工藤正俊他：肝細胞癌治療支援における Sonazoid 造影エコー法の新技術の提唱 - Defect Re-perfusion Imaging の有用性．肝臓，2007；48巻6号：299-301．
- 5) 山本義也他：市中病院におけるソナゾイド造影検査の現状．INNERVISION，2009；24・5：97-99．
- 6) Kanai, T. et al.: Pathology of small hepatocellular carcinoma. A proposal for a new gross classification. Cancer, 1987；60：810-819．
- 7) 大山葉子他：肝造影超音波検査で見られたアーチファクト - Contrast Raindrop 現象 - について．超音波医学，2008；35-supplement：s411．
- 8) 綿貫裕他：当院におけるソナゾイド造影超音波検査のルーチン化．INNERVISION，2009；24・5：100-103．
- 9) 堀越浩幸他：造影超音波の現状と展望．超音波検査技術，2009；34-5：564-574．