

臨床検査シリーズ

造影超音波検査による肝腫瘍の質的診断

前川 清¹ 工藤正俊² 上裕俊法^{1,3}

¹近畿大学医学部附属病院中央臨床検査部 ²近畿大学医学部内科学教室 (消化器内科部門)

³近畿大学医学部臨床検査医学

I. はじめに

近畿大学医学部附属病院中央臨床検査部生理検査部門では電気生理検査(心電図や神経生理), 画像生理検査(心臓超音波や腹部超音波検査)および生体機能検査(肺機能や聴力平衡機能検査)を行っている。本論文ではこれらのうち腹部超音波検査, 特に超音波造影剤を用いた肝腫瘍の質的診断について解説する。

1999年9月に本邦で超音波造影剤レボビストが発売され, 超音波検査に使用が可能となり, 肝腫瘍の質的診断^{1,2}は大きな前進をした。しかし, 造影剤から信号を取り出すにはマイクロバブルに強い音圧で送信し, マイクロバブルが崩壊時に発生する強い散乱信号(非線形成分)を受信して画像化する必要があった。レボビストは高音圧系の造影剤であったため共振では受信信号が低く, 崩壊させると信号が強すぎるために基本波成分と非線形成分を分離して測定する必要があった。非線形信号の画像化(second harmonic imaging)には高価な測定装置(ハイエンド)を要したため, 造影剤の有用性は明らかなものの一般臨床医への浸透度は必ずしも高くなく, 一般に普及している汎用装置でも測定可能な低音圧系の造影剤が必要であった。2007年1月に低音圧系造影剤ソナゾイドが世界に先駆けて本邦で肝腫瘍に対する超音波造影剤として使用できるようになり状況は変化した。

ソナゾイドは低音圧系造影剤でバブルを破壊せずに共振させてバブルからの非線形信号を画像化する。低音圧で連続的に観察してもバブルが壊れないために対象の描出が容易で一般臨床への普及が望まれる造影剤である。ここではソナゾイド造影超音波検査の測定手技や肝腫瘍の鑑別方法について解説するとともに造影ガイド下熱凝固療法や治療後評価についても述べる。

II. ソナゾイドの調製および投与方法

ソナゾイドの添付書では推奨投与量が0.015 ml/kgであるが最近の測定装置は検出感度が高く, 造影早期, 特に浅部領域では(造影剤バブルの濃度が最大時相)乱反射が増強されるために深部が描出不良(shadowing: 静脈から注入された造影剤の信号が強いため超音波が減衰し, 深部が画像化できない現象)になる。そのため, 造影剤推奨量の0.015/kgを本学では体重を四捨五入して0.010 ml/kgを最初の投与量として設定し, 2回目以降は体重に関係なく0.5 mlを投与量として設定している。

他施設の報告では西田ら³は造影剤撮像モードを有するハイエンドな装置であれば体重に関係なく0.5 mlの投与, また, 推奨量の半量(0.0075 ml/kg)

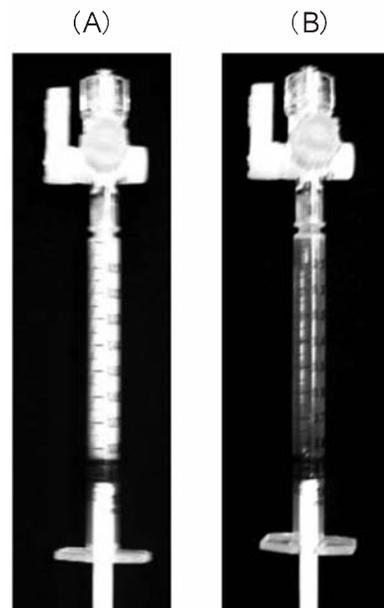


図1 造影剤の状態(密閉状態で高圧でシエルが崩壊する)

A: ソナゾイドを混和後すぐに注射筒に吸引
B: 注射筒に外部から圧力をかけるとシエルが崩壊して無色になる。造影効果なし

で十分な造影効果が得られるとしている。実際に使用するには各施設で設置している測定装置の感度との関係が無視できないため個々の測定装置で感度確認をして投与量を決定する必要がある。

ソナゾイド造影剤の調製は添付の専用溶液（蒸留水）にて溶解後、軽く転倒混和し調整する。調整後は2時間程度安定とされているが静置にて5分、10分と放置すると懸濁液の分離が見られるため使用時は軽く混和して懸濁させる必要がある。特に注射筒内に吸引した状態で放置しても7～8分で懸濁液の分離が起こる。この状態で使用すると造影効果が得られないことがある。また、注射筒内で強い陽圧をかけると瞬時にバブルが破壊されて透明になり、造影効果が消失する（図1）。

III. 撮像方法（画像化の原理）

非線形信号の画像化は2つの方法に大別できる。従来の造影剤レボリストで開発された送信周波数に対し、受信時には送信時の約2倍の周波数を用いて画像化するSecond harmonic imaging (Phase Inversion 法) すなわち組織からの基本波成分（1次高調波）を取り除いて2次高調波を用いて画像化する方法とAmplitude modulation 法すなわちバブルの共振する音圧で送信し、次に約半分の音圧、マイクロバブルの共振がない音圧で送信してマイクロバブルからの信号を画像化する方法がある。ソナゾイドの一般的造影法として前者を採用した測定装置が比較的多い。

IV. 撮像条件設定と描出ポイント

ソナゾイドの造影時は低音圧（メカニカルインデックス MI 0.2～0.3）にて送信するため造影画面は基本波で描く組織断層イメージ（B mode）の表示がなく関心領域の視認が困難になる。その対策としてモニター画像として低音圧で送受信したB mode画像を表示したモニター画面表示と造影画面の2画面設定が主流となっている。

造影時の描出方法はモニターモードで関心領域の対象が綺麗に描出できることが鮮明な造影画像が得られる条件となる。一般にB modeの表示にはMI 0.5～0.8程度で送受信した信号を用いて画像化されることが多い。MI値が下がると超音波は減衰により深部まで到達できないため、受信できる信号が弱く画像化するためには悪条件が重なる。画像化に必要な信号とアーチファクトが多くて判別が困難（NS比が低下）になり、必要な部分が描出できないことも考えられる。検査を始める前に検査対象が条件の良いB modeで描出できることが綺麗な造影

画像を得るポイントになる。対象を浅い領域（デプスで5～10 cm程度）で中央部分に描出し、ガス像や肋間による超音波の減衰を避ける事が望ましい。

その後、造影画面に切り替えて関心領域を中心に造影剤にあった設定を行う。まずフォーカス位置は対象結節の下辺に1ポイントの設定を行うと比較的綺麗な画像が得られる。

本学で使用している超音波装置LOGIQ7（GE Healthcare Japan：使用プローブ コンベックスタイプ 4C）の造影剤使用設定を述べる。

画像表示深度（デプス）は15 cmで深さ9～10 cmに焦点（フォーカス）を1点に固定してMI 0.20～0.25に設定する。対象が浅部で深い部分の描出が不要な場合はデプス10 cmで5～7 cmにフォーカス点、MI 0.20～0.23に設定する。

ソナゾイドの造影剤としての特徴は静脈内投与後に固有肝動脈や門脈にて肝臓を還流して肝静脈を介して下大静脈に流れ込む。肝臓を還流する際にKupffer細胞に取り込まれる。

造影剤注入後すぐにKupffer細胞の取り込みが始まり、10～15分後にはKupffer細胞によるトラップは肝全体で安定することが知られている。造影時は関心領域のみならず肝臓の全区域が描出可能にする。Kupffer imageで肝全体を検査するにはデプスを15 cm程度、またはB modeでのスクリーニング設定に合わせると術者のストレスが軽減できる。

造影早期の造影剤の血管内の動きを連続的に観察できる血管相とKupffer細胞に取り込まれ肝臓の機能的評価が出来る後期相では撮像方法が異なるので注意が必要である。

デプスは関心領域で調整または肝全体の観察のために調整すると言った目的別調整が必要である。一般に低音圧の造影では深部の造影効果が悪いことが多いので対象を出来るだけデプス10 cm以内に描出できるように描出に工夫が必要になる。また、浅部では音圧が設定より高い条件になりやすいため造影剤の崩壊が見られる。

浅部描出の工夫としては対象をコンベックスプローブに近づけ過ぎないことが重要であり、デプス4～5 cmに対象を移動させることや周波数の高いリニアプローブを使用するなどが必要である。リニアプローブで撮像する場合（L9使用時）は音圧MI 0.15～0.20と若干下げて、対象結節の1～2 cm程度深めにフォーカスポイントを設定すると綺麗な画像が得られる。ただし、プローブの種類、メーカー、使用周波数や測定装置によっても異なるので確認が必要である。撮像時のフレームレート（1秒間の画像化枚数：fps）は9～15の範囲で調節する。フレー

ムレートが少ないと画像の動きが不連続で血管走行などが不明瞭になる。ダイナミックレンジ (DR) はやや低めの50~60 dB で設定するとやや硬いイメージで明瞭になる。一般的に輝度の調整にはSTC (深度に合わせた信号増幅器) を用いて深部の信号を持ち上げると深部まで評価がしやすくなる。本学が使用している LOGIQ7 や E9 では Raw data (受信信号保存) が使用可能で検査終了後に Raw Data を呼び出し、DR や Gain (画面全体の信号増幅器) の変更が繰り返し行えるため、詳細な造影画像の観察が可能である。レボビストとソナゾイドの大きな違いは撮像時の音圧条件が全く異なる。音圧の高いレボビストではバブルを崩壊させて画像化するため連続で送信するとバブルの消失が起り、連続して画像化できないがソナゾイドは低音圧でバブルを共振させ画像化するため、バブルの崩壊による消費がなく、連続送信にて観察が可能になった点が上げられる。そのため、ソナゾイドで Scan する場合、対象結節の確認が容易にでき、プローブを動かしながら画像観察が容易で術者の熟練なしに的確な撮像が出来るようになった。当然、綺麗な造影画像を得るための息止めは必要である。

V. 撮像時相と Defect-re-perfusion imaging

撮像時相は図2に示した撮像プロトコルに示すように Vascular phase (造影剤注入早期~10分)、Post vascular phase (15分~20分以降) に2分される。Vascular phase の早期を Early vascular phase, その後 Late vascular phase と呼んでいる。我々は Early vascular phase, Late vascular phase および Post vascular phase の各時相に合わせて連続送信にて撮像を行い、得られた画像を記録している。各撮像時は出来るだけ息止めをして撮像することで綺麗な画像が得られる。本学では撮像画像を装置内のハードディスク内に記録して、再構築画像を

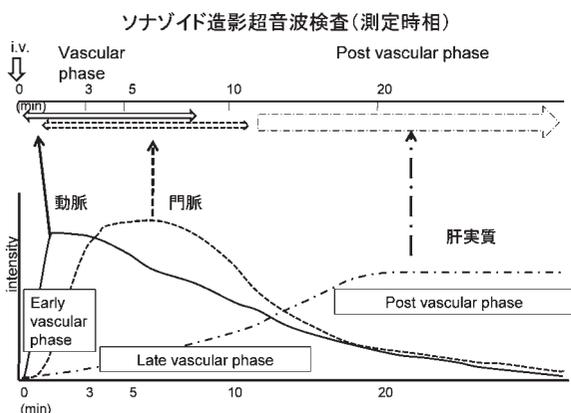


図2 造影超音波の撮像プロトコル

元に詳細な造影剤動態の評価⁴を行っている。

本学ではソナゾイドの特徴を引き出すために造影超音波検査の工夫として工藤ら⁵の提唱した新しい撮像画像、すなわち1回目の造影剤注入の時相を基本にして Late vascular phase または Post vascular phase で新たに造影剤の注入を行い、基本時相に早期の時相を重ね合わせて評価する2重時相撮像方法 Re-perfusion imaging (Defect re-perfusion imaging) を行っている。一般に造影CTで多血性を示す腫瘍は造影超音波の早期相で強い染影を示すことは周知されている。典型的な肝細胞癌の場合、造影CTの後期相では造影剤が washout されて low density を示す。ソナゾイドの造影でも結節内は同様に Early vascular phase では強い濃染が見られ、Late vascular phase~Post vascular phase で defect を示す。すなわち肝実質は Kupffer 細胞にとりこまれたソナゾイドにて染影が見られ、肝細胞癌は Kupffer 細胞がなく肝実質に比べて Defect になる。この結節内が defect された状態で追加の注入を行うと強い染影が再現されることで動脈の流入が確認され動脈で栄養される腫瘍であることが診断される。一般に Post vascular phase では肝細胞癌や転移性肝癌は Defect を示し、Kupffer 機能の欠如が見られるが過形成病変や再生結節などでは Kupffer 機能を維持しているため Defect を示さない。

本法は数秒間の連続した観察にて結節内での造影剤動態が Real time に観察できる有用な方法で肝細胞癌症例については他の造影手法 (CT や MRI) を凌駕する可能性が期待できる。

VI. 各種肝腫瘍のソナゾイド造影超音波像

①肝血管腫

直径が約3cm大の典型的な肝血管腫の造影画像を図3に示す。Early vascular phase では周囲より細かな腫瘍血管が造影剤にて染影され、連続的に内部に染み込むように染影が観察できる。形としては

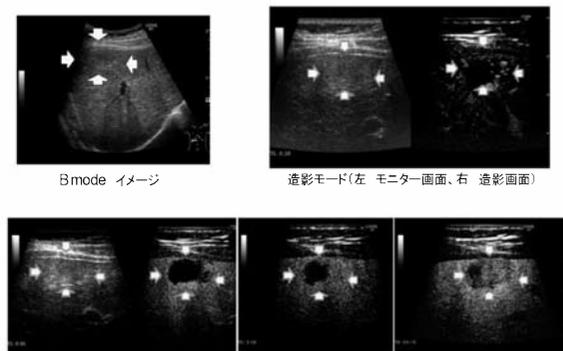


図3 肝血管腫の造影超音波像 (T1 は造影剤静注後の経過時間 分:秒)

腫瘍周囲に小さな塊のような染影（綿花状）が見られ、Late vascular phase（2分～10分）では内部に徐々に染影が広がるすなわち時間経過とともに染影が腫瘍全体に広がるのが観察できる。増加スピードは遅く、染影が増加する部分にも差が見られる。海綿状血管腫で特徴的な Fill in の造影パターンと考える。大きな血管腫症例では Post vascular phase でも腫瘍全体が造影剤で染影されないケースも見られるがほとんどの症例で Post vascular phase に腫瘍部全体に染影が広がり周囲肝との境界部のコントラストが低下している。特に腫瘍の辺縁が不明瞭になるのも特徴と考えられ血管腫は被膜を有さないことの証拠ともなる。しかしながら、1 cm 前後の小さな血管腫の場合では早期相で全体濃染を認め、Post vascular phase で defect を示す例（図6）が見られ、時間経過の連続的な画像を注意深く観察しないと血管腫と判断できないことがある。確認方法として保存データの再構築画像で早期相での染影パターンを細かく観察する。Accumulation（加算表示法：画像を重ね合わせて表示する）や burst（強い音圧で造影剤を崩壊させる）を行って再還流を詳細に観察すると fill-in パターンを呈するため血管腫であることがよくわかる。

②限局性結節性過形成

図4に直径が約2 cm の典型的な限局性結節性過形成（FNH）の造影画像を示した。

Early vascular phase では中心部から周囲に向かう血管が強く造影され、周囲に造影剤が広がって腫瘍全体に広がる染影が観察できる。この間が数秒と短いため中心に向かう栄養血管がわかりにくい事があるがプローブをゆっくりと動かしながら観察することで染影の強い血管影すなわち栄養血管や中心性癒痕を見出すことが可能であり、注入後2～3分でも十分に認識が可能である。また、Late vascular phase でも腫瘍内は周囲肝実質より強く造影されて

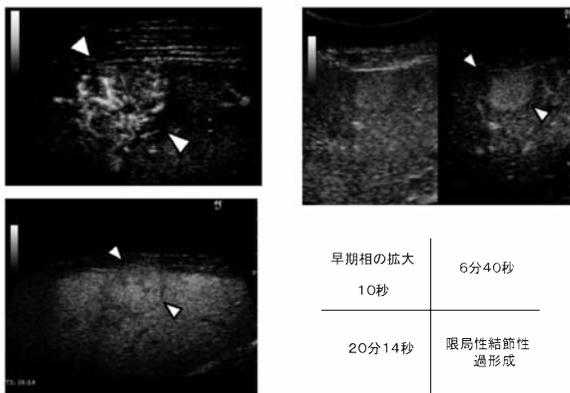


図4 限局性結節性過形成症例

観察されることが多く、Post vascular phase でも腫瘍全体が周囲肝と同等または強い染影として観察できる。このことは腫瘍部に Kupffer 細胞が存在していることの根拠となる。特に Post vascular phase を注意深く観察すると流入血管や中心性癒痕が Defect として確認できる。早期の染影パターンで限局性結節性過形成の特徴とされる spoke-wheel pattern を見逃しても Re-perfusion imaging を実施することで Defect している血管がより強く染影されるため spoke-wheel pattern の検出が可能になる。造影パターンの特徴は図6に示した。

③転移性肝癌

2～3 cm 以上の比較的大きな転移性肝癌（図5）では Early vascular phase で腫瘍周囲がリング状に強く染影され、内部に造影剤が染み込むパターンが連続的に観察できる。いわゆる被膜を有した転移性肝癌に特徴的なリング状濃染である。比較的大きな腫瘍は中心部に無染影域を認めることが多く、強い線維化や壊死を反映する。2 cm 以下の小さな腫瘍では流入早期から全体濃染を示すことが多く、連続して数秒間観察するとリング状濃染が観察される。このことはバブルによる血管の検出感度が高いことを反映しているとともに内部にバブルがトラップされ

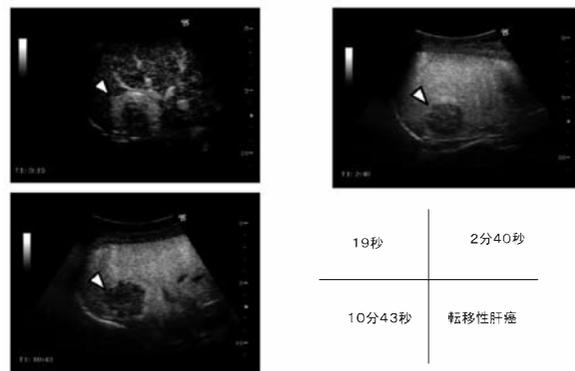


図5 転移性肝癌症例

Appearance of intranodular hemodynamic patterns on Hybrid contrast mode

	Early arterial phase (10sec)	60 sec	Late vascular phase (60sec-10 min)	Post-vascular phase (15 min-)
Hemangioma pattern N=12				
		10/12	10/12	10/12
		2/12 (16%)	2/12	2/12
FNH pattern N=6				
		6/6	6/6	6/6
Metastasis pattern N=32				
		11/32	32/32	32/32
		21/32 (65%)		

図6 造影パターン分類①

ないことでKupffer細胞が存在しないことを意味する。Late vascular phase（5分以降）では腫瘍はDefectを示すことが多く、Post vascular phaseでは明瞭なdefectを示す。また、辺縁を注意深く観察するとB-modeでは確認が出来なかった凹凸のある不整なDefectが見られ、境界も明瞭になる。Defect域はKupffer細胞が存在しない領域を表すため、腫瘍の早期相でのリング状染影域より広がりがあれば腫瘍が浸潤している証拠になる。造影パターンの特徴は図6に示した。

④肝細胞癌

典型的な肝細胞癌の造影を図7に示した。Early vascular phaseで腫瘍が周囲より強く染影される。造影CTで強い濃染が見られない腫瘍においてもソナゾイド造影超音波ではhyperperfusionを示す例を多く経験する。このことは造影超音波が個々の腫瘍に適した流入条件で撮像が可能なことや腫瘍血管の検出感度が高く、超音波が空間分解能や時間分解能に優れているため鮮明な画像が得られる。Late vascular phase（5分以降）では腫瘍はdefectを示すことが多く、大きい腫瘍では部分的な染影が残っていることもある。Post vascular phaseにおいても同様に明瞭なDefectを示す。隔壁を有する大きな

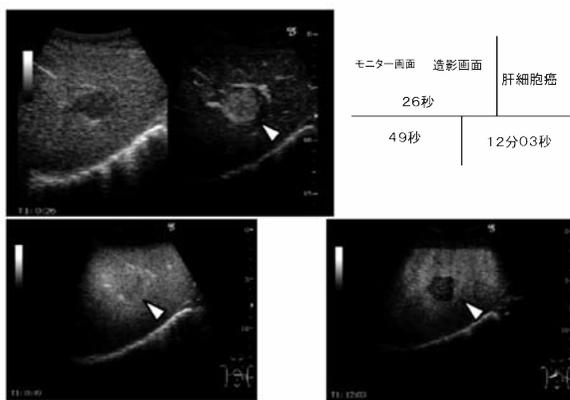


図7 肝細胞癌症例

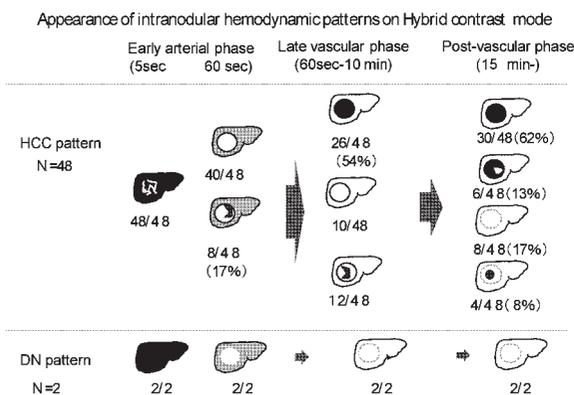


図8 造影パターン分類②

腫瘍では部分的な染影が残り組織学的な分化度の違いを反映していると考えられる。もう一つの可能性としては腫瘍の主な排出路である門脈や静脈に障害すなわち細かな腫瘍塞栓の存在を表している。また、高分化型肝細胞癌では染影が強く残っていて周囲肝と同等の染影が見られる。このことはソナゾイドがKupffer細胞に強く取り込まれるために生じると考えられ、バブルの動きから腫瘍の分化度評価が可能となる。肝の機能的造影剤ソナゾイドの大きな特徴といえるがDysplastic noduleやアルコール性過形成結節との鑑別（図8）が難しくなるため、現時点では他の画像診断（SPIO-MRIやGd-EOB-MRI）と組み合わせて評価する必要があり、診断が難しい場合は狙撃腫瘍生検による組織診断が必須となる。

⑤造影超音波ガイド下熱凝固治療

肝細胞癌の治療法として熱凝固療法（RFA）が超音波ガイド下で施行される。肝硬変に癌の発生が多いが超音波で腫瘍を描出すると強い線維化や荒い実

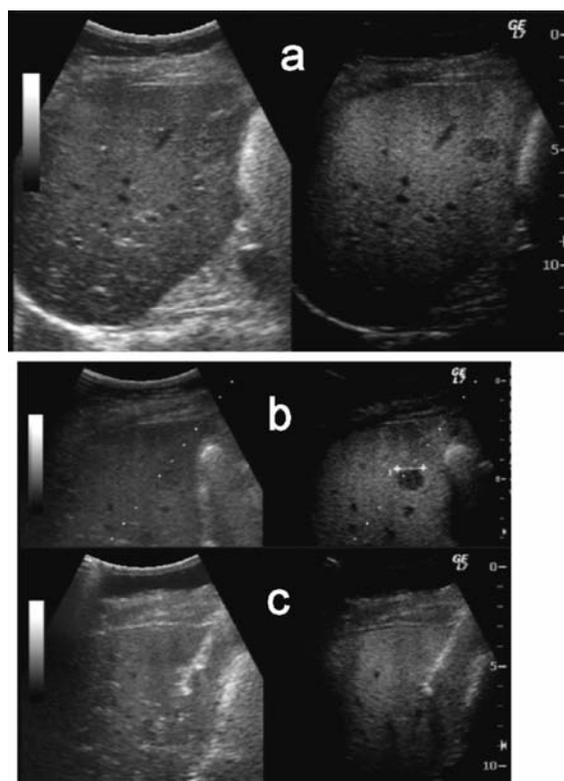


図9 造影超音波ガイド下治療 (Post vascular phase)

a. 治療前の肝細胞癌、画面右はモニター画面、左は造影画面で画面右では対象結節が不明瞭、画面右では対象がDefectとして明瞭になる。(Post vascular phase)
 b. 穿刺ガイドライン(点線)を対象結節に合わせる。(Post vascular phase)
 c. クールチップ針(RFA)で対象を穿刺目標に到達すれば焼灼する。(Post vascular phase)

質（メッシュパターン）のために B mode では検出が不明瞭になる。対象結節の描出のために超音波造影剤を用いて超音波ガイド下で穿刺や治療を行っている。特にソナゾイドの特徴である Post vascular

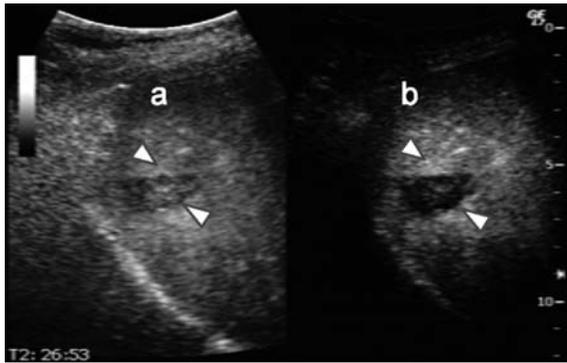


図10 RFA の効果判定

- a. モニターモードでは RFA 治療後、治療部が高エコー化して周囲肝との境界が不明瞭で正常肝実質との境界が判定できない。
b. 造影画面（Post vascular phase）で治療の焼灼部分が周囲に比べ Defect を示し、周囲肝実質との境界が明瞭になる。

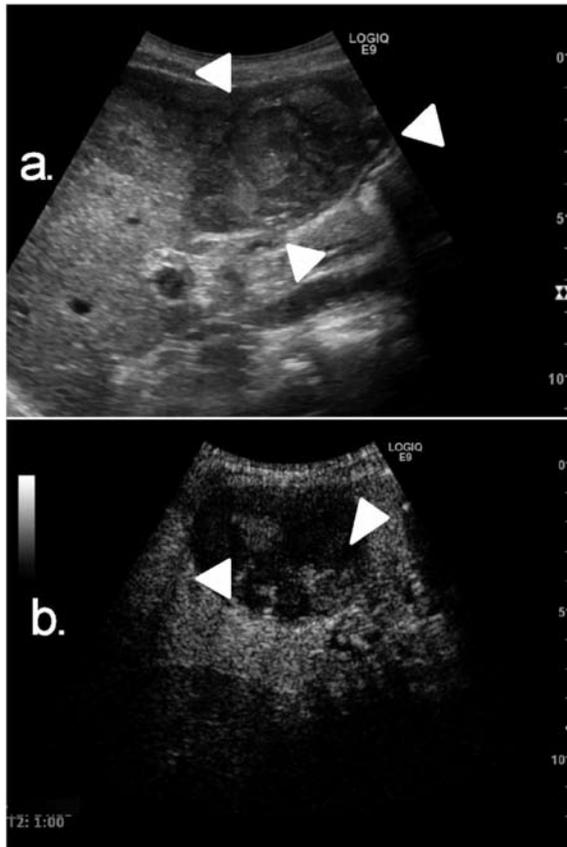


図11 TAE 後の超音波造影

- a. B mode 画像で矢印は TACE 後の肝細胞癌
b. 造影剤注入後 1 分の画像で矢印は再発部位の染影

phase での腫瘍の Defect は連続送信下でも注入後少なくとも 2 時間は肝実質の Kupffer image が得られるため、治療ガイドとして有用である（図9）。また、治療後辺縁再発の治療では Post vascular phase では治療後部分と再発部分が Defect のため治療範囲が不明になる。Reperfusion imaging を用いて染影部分を明らかにして穿刺治療を行っている。

⑥治療後評価

RFA 治療後は焼灼部周囲に炎症が残るため評価が造影 CT を用いても難しいことが知られている。本学では治療後翌日にソナゾイドを用いて超音波造影を行い、焼灼部分には Kupffer 細胞が存在しないことを利用して前述した Re-perfusion imaging (Defect re-perfusion imaging) を応用して Defect 内の染影を観察し、Re-perfusion で染影があれば追加治療を行い、Re-perfusion で無染影であれば Defect の大きさを測り、治療前の腫瘍と大きさを比較して Safety margin の確認も行っている。（図10）

また、経カテーテル的肝動脈塞栓術（TACE）後に造影超音波を実施すると塞栓術後の再発部位に一致して造影剤による染影が確認できる。（図11）

VII. 考 察

低音圧造影剤ソナゾイドはバブルを低音圧で共振させることで強い信号を取得し、造影効果を見ること、高音圧でバブルを壊して再還流を見ること⁶などバリエーションに富んだ撮像が Vascular phase で行われ、高い評価が得られている。

多くの肝腫瘍には Kupffer 細胞を有さないことから造影剤が Kupffer 細胞にとり込まれる機能を利用した Post vascular phase で肝全体を描出し、未知の結節を見出すことが可能で B mode に比べて結節の検出精度が飛躍的に上がる。また、Re-perfusion imaging にて質的診断も可能である。肝細胞癌のラジオ波熱凝固療法にもソナゾイドによる造影下穿刺⁷も盛んに行われ、治療後効果判定にも本学では Re-perfusion imaging を用いて行っている。

ソナゾイドは他の造影剤で見られる副作用がほとんどなく、CT や MRI のような大型の装置も必要なく、造影モードのある超音波装置があれば検査が可能で肝腫瘍性病変の血行動態の把握には非常に有効な検査法と考えられる。

しかし、多くの症例を経験することで一つの問題点が報告されている。この問題とはソナゾイドとレボビストを比較すると Kupffer 細胞への造影剤の取り込みはレボビストより強く造影効果の持続時間

も長い⁸ こと、肝腫瘍の質的診断では特に高分化型肝細胞癌症例の Post vascular phase による造影剤の保持はレボピストに比べても高いことなどソナゾイドの特性によるものである。

我々の経験では 2 cm 以下の多くの症例で Post vascular phase (20分) で周囲と同等の造影が見られたが周囲の肝実質との相対的な評価で造影剤の動態を評価するため Kupffer 機能や量 (肝実質) の評価が、ソナゾイドは強く Kupffer 細胞に取り込まれ、長時間 Kupffer 細胞内にとどまるため、鑑別診断が難しくなった傾向がある。特にアルコール性過形成結節などは判断が難しく他の画像診断や腫瘍生検が必要である。今後、Post vascular phase での定量化など新しい評価手法の開発が必要と考える。

文 献

1. 工藤正俊. 肝腫瘍の造影ハーモニックイメージング: 医学書院, 第1版, 2001
2. Kudo M. Contrast Harmonic Imaging in the Diagnosis and Treatment of Hepatic Tumors: Springer-Verlag, Tokyo, 2003
3. 西田 睦 (2008) 造影エコーの How to—基本的手技のコツとポイント. Innervision 23: 10
4. Hatanaka K, Kudo M, Maekawa K (2008) Differential of Hepatic Tumors: Value of Contrast-Enhanced Harmonic Sonography Using the Newly Developed Contrast Agent, Sonazoid. Intervirology 51 (suppl 1): 61-69
5. 工藤正俊, 畑中絹世, 前川 清 (2007) 肝細胞癌治療支援における Sonazoid 造影エコー法の新技术の提唱, Defect Re-perfusion imaging の有用性. 肝臓 48: 299-301
6. 杉本博行, 中尾昭公 (2007) ソナゾイドを用いた肝腫瘍の造影超音波診断—Dynamic study と MFI による腫瘍性病変の鑑別診断—. Rad Fan 5: 12
7. Minami Y, Kudo M (2009) Contrast-enhanced harmonic ultrasound imaging in ablation therapy for primary hepatocellular carcinoma. World J Radiol 31: 86-91
8. 脇 英彦, 東浦昌子, 山平正浩, 肥塚明日香, 柴田陽子, 橋本真理子, 吉川昌平, 池田直人, 西口修平, 飯島尋子 (2008) Sonazoid による肝動脈, 門脈, 肝静脈, 肝実質の Time Intensity Curve の検討. Rad Fan 6: 10