

血流画像診断法としての超音波診断 肝臓領域における超音波造影剤の臨床応用

Contrast Enhanced Sonography in the liver

田中 幸子

Sachiko Tanaka

大阪府立成人病センター

超音波診断における最近のトピックスは、経静脈性造影剤およびHarmonic Imagingである。造影剤を用いると深部の血流に対するカラードプラ感度が上昇する。肝細胞癌の診断においては、Feeding Arteryの検出感度が向上し肝動脈造影と同等の成績が得られる。また豊富な腫瘍血流を伴う肝細胞癌では造影後期に腫瘍部全域に濃染像“color-filled pattern”が認められる。Pulse Inversion Harmonic Imagingによる造影エコー法は、カラードプラ法に比べて空間分解能の優れた血流画像(Vascular Image)が得られること、造影剤の体内での経時的な移動を捉えたDynamic Studyが可能であること、造影剤による臓器の実質染影像(Perfusion Image)も観察でき、またクーパーイメージにおいては腫瘍部分を欠損像として表示し得ることなどの利点がある。

Contrast enhancement improves the visualization of fine and deeply located vessels on the color Doppler sonography. The sensitivity and specificity of a feeding artery for the diagnosis of HCC are similar to those with hepatic angiography. Also color-filled pattern is observed as the characteristic finding of particularly hypervascular HCC. With contrast enhanced pulse inversion harmonic imaging (PIHI), we can have the vascular imaging, the perfusion imaging and the kupher imaging in a good quality, and also dynamic study is available.

Key Words: Second Harmonics, Pulse Inversion Harmonic Imaging, sonographic Contrast Agent, Contrast Enhancement

1. はじめに

超音波診断法は腹部領域においては従来、生体組織の断面の構造を画像表示する方法であったが、カラードプラ法の開発以来、血流画像診断法として新たな展開を示した。その後、経静脈性造影剤の開発および造影剤によって生じる超音波の非線形現象を取り入れた診断装置の研究開発により、超音波診断で得られる診断情報は大きく変化しつつある。ここでは、経静脈性造影超音波検査について腹部での臨床応用の現況を中心に述べる。

2. 経静脈性超音波造影剤

X線造影剤には放射線を吸収する物質として、ヨード系の薬剤が用いられる。超音波用の造影剤としては、超音波の強い反射源となる気体を用いることが検討されてきた。しかし、気体を静注すると塞栓が起こるので、そのままでは血管内に注入できない。そこで、均一の適切な大きさに調製された微小気泡(マイクロバブル)が造影剤として開発されてきた。経静脈性超音波造影剤は日本ではヨーロッパに比べ認可が数年遅れていたが、昨秋からガラクトースを主成分とした造影剤、レボピストが使用できるようになった。この薬剤は白色の小顆粒で、蒸留水を加えて震盪すると2-4 μ mの空気の気泡が生じる。この白濁した液体を数ml静注するのであるが、現在の

ところ重篤な副作用は報告されていない。その後、空気よりも血液に溶解しにくいフッ素系の気体を用いた造影剤が欧米で次々と開発され、日本でも現在、数種類の新しい造影剤の治験が行われつつある。

これらの造影剤は、いずれも赤血球よりも小さい2-4 μ m程度の気泡を含む液体を抹消静脈から注入し、右心系、肺、左心系を通して、それぞれの臓器に到達することが想定されている。液体部分には、気泡の殻(シェル)ないしは界面活性剤として脂肪膜、アルブミン、糖質などの生体内に存在する物質が用いられているようである。血管内での造影効果のみでなく、網内系細胞に取り込まれたり、血洞に引っ掛かって造影後10分程度経過した後も肝臓や脾臓の実質の染影像(perfusion image)を得られる造影剤もある。

3. 造影カラードプラ法

カラードプラ法は、生理的状态で血流の画像を非侵襲的に描出でき、さらにリアルタイムに血流動態をも観察できる画期的な方法である。肝細胞癌や腎細胞癌など血流の豊富な腫瘍の鑑別診断には非常に有用である¹⁾。しかし、腫瘍血管のような細く流速の低い血流の描出には感度が十分でないことが多く、また深部での超音波の減衰、心拍動によるノイズ、

表1：肝細胞癌の鑑別診断: レボピストによる造影カラードブラと血管造影所見との比較

肝動脈造影		(++)**	(+)**	(-)**	Total
		6	14	1	21
造影カラードブラ	Feeding A. (%)	6 (100)	13 (93)	1 (100)	20 (95)
	Color-Filled Pattern (%)	6 (100)	8 (57)	0 (0)	14 (67)

**(++): tumor vesselsおよび tumorstainを伴う hypervascularな腫瘍

(+): tumorstainのみ

(-): tumor vesselsも tumorstainも認めない

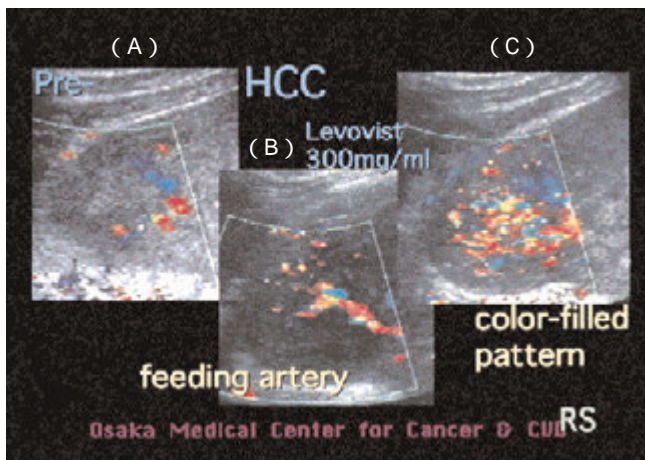


図1：肝細胞癌の造影カラードブラ像

(装置：HDI-3000、4-2MHz)

造影剤：レボピスト 300mg/mlx6ml 静注)

造影前 (A) には明かでなかった Feeding Artery や腫瘍内の Tumor Vessels が造影後早期 (B) にカラー表示されるようになり、さらに約10秒後 (C) には腫瘍全域がカラー表示される Color-filled Pattern が認められた。

空間分解能の低いこと、操作の煩雑さなど、未解決の問題点も多い。経静脈性造影剤を用いた造影カラードブラ法により、これらの問題点のいくつかが補完される²⁾。特に、肝細胞癌の鑑別診断においては、“feeding artery”の検出は感度も高く有用な知見である³⁾が、細い腫瘍血流の流速波形の検討には高度の技術が必要である。表1にレボピストの治験での成績を示すが、造影カラードブラ法によれば、深部に存在する肝細胞癌においても Feeding Artery 検出の感度が向上し⁴⁾、肝動脈造影と同等の成績が得られた⁵⁾⁶⁾。また豊富な腫瘍血流を伴う肝細胞癌では、造影後期に腫瘍部全域に濃染像 “color-filled pattern” が認められる(図1、図2)。この所見は、腫瘍血流の流速波形を必要とせずカラーフローイメージのみで評価することができるので、熟練者でなくても描出でき、肝細胞癌の診断に非常に有用と考えられる⁵⁾⁶⁾。

4. Harmonic Imaging と Pulse Inversion Harmonic Imaging

送信周波数の2倍の周波数の二次高調波(Second Harmonics)を受信し、これを用いて画像をつくる Harmonic Imaging が最近の話題になっている。

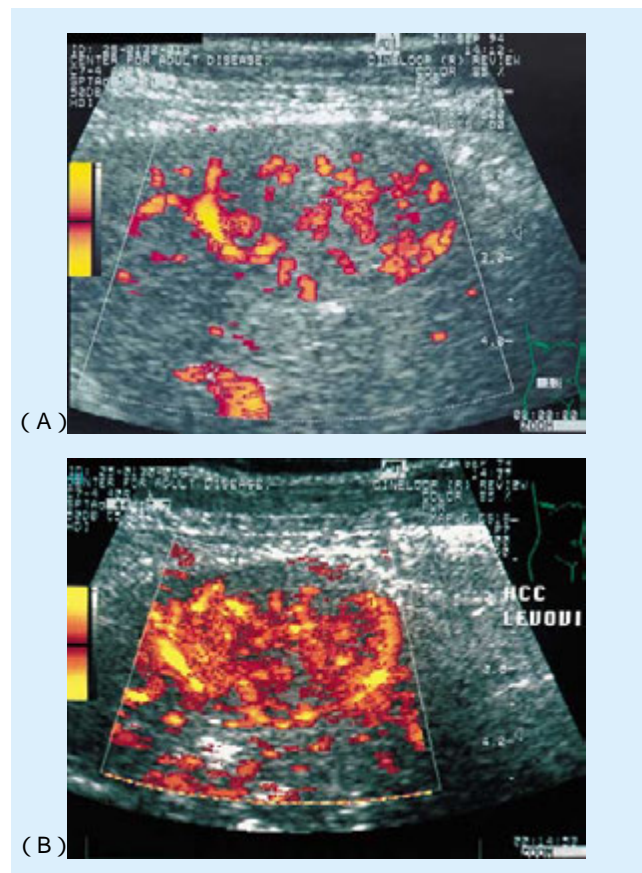


図2：肝細胞癌の造影カラードブラ像(パワーモード法)

(装置：HDI、UM-9、7-4 MHz)

造影剤：レボピスト 300mg/mlx6ml 静注)

造影前 (A) にも腫瘍辺縁を取り囲み腫瘍内に流入、腫瘍内で枝分かれする肝細胞癌に典型的なバスケットパターンを認めるが、造影後 (B) はより豊富な腫瘍血流像を認め、腫瘍全域に Color-filled Pattern を認めた。

Harmonic Imaging は当初、カラードブラの motion artifact を除去し得る造影超音波検査用の手法として考案された。すなわち、送信された超音波により、造影剤のマイクロバブルが共振しないしは壊される時に Second Harmonics を発生する。これを受信し画像を構成することにより、造影剤からの反射波のみがカラー表示される鮮明な血流画像を描出でき、心拍動による臓器のゆれに由来するカラーノイズを取り除くことができる、いわゆる Harmonic Power Doppler Imaging である⁷⁾。

ところがその後、造影剤を用いずとも生体内を伝搬することにより発生する弱いSecond Harmonicsを捉えて画像をつくることができるようになってきた。これがTissue Harmonic Imagingとよばれる手法である。Tissue Harmonic Imagingは、ノイズの少ない鮮明な画像となり、コントラスト分解能がよいので検査困難症例に特に有用と報告され、肝硬変に合併する肝腫瘍の診断においては存在診断精度の向上が統計学的に有意に認められた⁹⁾。

その後さらに、Second Harmonicsを従来のFilter法ではなく、より効率的に感知する技術すなわちPulse Inversion法が開発され、ドプラを用いずにマイクロパブルの存在を表示できるようになってきた。Pulse Inversion Harmonic Imagingによる造影エコー法は、カラードプラ法に比べると空間分解能の優れた血流画像(Vascular Image)が得られること、および静注された造影剤の体内での経時的な移動を診断情報として捉えるDynamic Studyが可能であることなどの利点がある。

5. Pulse Inversion Harmonic Imagingによる造影エコー法の実際

現在市販されているレボピストは、空気の気泡を用いた、いわゆる第一世代と呼ばれる造影剤である。クッパーイメージが得られるという利点があるが、造影効果はフッ素系の気泡を用いた造影剤ほど高くなく、また気泡の数も多くないので超音波診断装置の条件設定を適切にしないとPulse Inversion法にても十分な造影効果を得られないことがある。一般的に、Vascular ImageにはMI値、Frame Rate共に低めに設定し、クッパーイメージにはMI値を高く設定するのが望ましい。

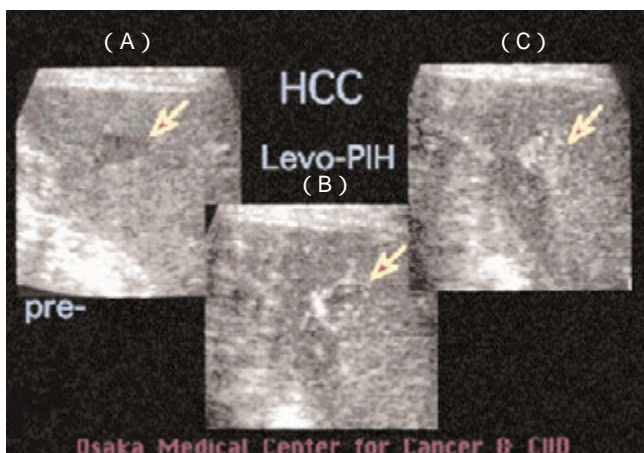


図3：Pulse Inversion Harmonic Imagingによる肝細胞癌のVascular Image

(装置：HDI-5000、5-2MHz、PIHI)
 造影剤：レボピスト 300mg/mlx7m(静注)
 造影前 (A) 肝右葉S5に13mm径の低エコー腫瘤像を認める。
 造影後早期 (B) には肝門部から順次末梢へと動脈が造影され、腫瘍辺縁を取り囲む血流像、腫瘍内に流入する血流像が認められた。やがて (C) 周囲肝に比べ腫瘤内が高エコーレベルになった。

a. Vascular Image (図3A, B)

Vascular Imageはカラードプラ法(速度モード・パワーモード)でも得ることができる。最近の高級機種では、時間分解能やカラー感度もかなり向上してきたので造影剤を必要としない場合も多くなってきた。しかし、深部での減衰を補完するには造影剤の併用が有効である。時にパワーモードイメージに造影剤を併用すると非常に感度の高い血流イメージが得られる。

造影Harmonic Imagingの利点は、造影カラードプラに比べ空間分解能およびmotion artifactが改善されることである。

b. Perfusion Image (図3C)

造影CTや血管造影での実質相に相当するイメージで、従来のエコー検査では得られなかった画像である。肝細胞癌の場合には、造影早期(動脈相)には周囲肝実質より強く造影されるが、後期(門脈相)ではむしろ肝実質よりもエコーレベルが低くなるという造影CTと同様の所見が得られる。後期になってから輪状に造影されてくる海綿状血管腫などの鑑別診断に期待される。

c. Delayed Image (クッパーイメージ)(図4)

市販されているレボピストを含め、クッパー細胞に取り込まれると考えられている造影剤がある。レボピストでは、静注後5ないし10分後にスキャンすると脾臓や肝臓の実質がすっかり染影され、クッパー細胞を欠く腫瘍部分は欠損像として明瞭に描出される。

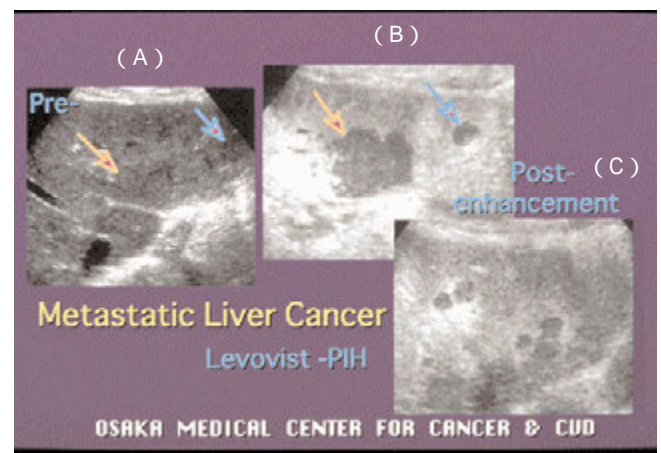


図4：Pulse Inversion Harmonic Imagingによる転移性肝癌のDelayed Image

(装置：HDI-5000、5-2MHz、PIHI)
 造影剤：レボピスト 300mg/mlx5m(静注)
 進行した脾癌症例の肝臓である。造影前 (A) にも肝転移巣はわずかに低エコーレベルに描出されているが、造影10分後のいわゆるクッパーイメージ (B, C) では非腫瘍肝のみが強く造影され、転移巣が明瞭な低エコー域として認められる。造影前には明かでなかった小病変の存在診断 (C) も容易となった。

6. おわりに

超音波診断装置のデジタル化および造影剤の研究開発により、超音波診断法は今、血流画像診断法として大きく展開しつつある。造影エコー法は臨床的な検討はまだ端緒に終わったばかりであるが、近い将来には血管内にカテーテルを挿入して行なう動脈造影下CTや門脈CTに匹敵する画像をリアルタイムに得ることができ、腫瘍のより詳細な鑑別診断を非侵襲的に行なえるようになる可能性も高い。患者さんにやさしい精密検査法としてこれからの発展が大いに期待される。

ただ、新しい技術開発と同時に、このような新技術を搭載した装置が標準化され普及して、誰でもどんな症例にでも、安定した成績が得られるようになることが望まれる。

参考文献

- 1) Tanaka S, et al : Color Doppler flow imaging of liver tumors. AJR, 154, 509, 1990
- 2) Matsutani S, et al : Contrast -enhanced color Doppler in the diagnosis of liver tumors. Advances in echo imaging using contrast enhancement. second edition, Nabda NC et al. Kluwer Academic Publishers Dordrecht, Netherlands, 627-634, 1997
- 3) Tanaka Set, al : Small hepatocellular carcinoma: differentiation from adenomatous hyperplastic nodule with color Doppler flow imaging. Radiology 182 : 161-165, 1992
- 4) Tanaka S, et al : Effectiveness of galactose-based intra venous contrast medium on color Doppler sonography of deeply located hepatocellular carcinoma. Ultrasound in Med. & Biol. 21 : 157-160, 1995
- 5) Tanaka S, et al : Value of Contrast-enhanced Color Doppler sonography in diagnosing hepatocellular carcinoma with special attention to the "Color-filled pattern " JCU 26 : 207-212, 1998
- 6) 田中幸子 ほか : 経静脈性造影カラー Doppler 法による肝腫瘍の造影早期相と後期濃染像 日本臨床 56 : 123-128, 1998
- 7) Wolfram Wermke, et al : Tumor diagnostics of the liver with echo enhancers Springer-Verlag, Berlin Germany, 1998
- 8) Tanaka S, et al : Evaluation of Tissue Harmonic Imaging for the Diagnosis of Focal Liver Lesions. Ultrasound in Med. & Biol. in press.