

Wideband Pulse Inversion Harmonic Imaging を応用した ダイナミックUS EUB-6000 を用いた検討

Dynamic Sonography of Hepatic Tumors with Contrast Enhanced Wideband Pulse Inversion Harmonic Imaging

井岡 達也 ¹⁾	Tatsuya Ioka	浜田 好弘 ²⁾	Yoshihiro Hamada
田中 幸子 ¹⁾	Sachiko Tanaka	河野 敏彦 ³⁾	Toshihiko Kawano
押川 修 ¹⁾	Osamu Oshikawa	杉山 隆司 ³⁾	Takashi Sugiyama
中泉 明彦 ¹⁾	Akihiko Nakaizumi	苗村 佳子 ⁴⁾	Yoshiko Naemura

¹⁾大阪府立成人病センター 検診部 消化器検診科
²⁾大阪府立成人病センター 超音波検査室
³⁾株式会社日立メディコ USシステム本部
⁴⁾株式会社日立メディコ 医療機器事業本部

肝細胞癌の治療効果判定として、現在は造影CT検査がゴールドスタンダードとなっているが、経静脈性造影剤を用いた造影超音波検査法は、放射線被曝がなく、CT検査で用いられるヨード系造影剤と比べて造影剤によるアレルギー反応もほとんど認められないなど患者への負担は非常に少ない。

経静脈性造影剤がカラードプラ法に应用されるようになったが、その空間分解能は十分とはいえなかった。しかし、Wideband Pulse Inversion Harmonic Imaging を応用した造影超音波検査法では、カラードプラ法に比して優れた空間分解能が得られ、造影剤の体内での経時的な移動を捉えた、いわゆるダイナミックUSが可能となった。

Contrast enhanced US with Levovist is less invasive than dynamic CT, which is the Gold standard for a diagnosis of hepatocellular carcinoma. Enhanced color Doppler US with Levovist is not good at spacial resolution. Contrast enhanced Wideband Pulse Inversion Harmonic Imaging can realize dynamic hepatic sonography, which contains a series of dynamic study; the vascular image, the perfusion image and liver parenchymal image.

Key Words: Dynamic Sonography, Wideband Pulse Inversion, WPI, Contrast US

1. はじめに

近年、経静脈性超音波造影剤が開発され注目を集めているが、経静脈性超音波造影剤は、末梢静脈からの投与が可能であり、患者への負担も著しく小さい。本稿では、1999年9月、腹部用としては初めて認可された経静脈性超音波造影剤レボピストを用いた造影超音波検査の実際を、日立メディコ製EUB-6000の特徴とともに紹介する。

2. 経静脈性超音波造影剤

CT検査に用いられるX線造影剤には放射線を吸収する物質として、ヨード系の造影剤が用いられる。一方、経静脈性超音波造影剤としては、人体組織との音響インピーダンスの差が大きく超音波の強力な反射源となる気体を用いられる。

ある種の殻(shell)に気体を封入した微小気泡が超音波造影剤として開発されてきた。この超音波造影剤は末梢から投与され、右心系・肺・左心系を通過して、それぞれの臓器に到達するため、超音波造影剤は適切で均一な大きさの微小気泡(マイクロバブル)で、しかも生体内で安定していなければならない。レボピストはガラクトースを主成分とする空気の微小気泡(マイクロバブル)で、気泡の平均径は約1.3 μmである。溶解開始時には比較的大きな気泡も生じるとのことだが速やかに消失し、微小気泡はパルミチン酸により安定化された状態で溶液中に存在する。われわれは溶解後、約2分間してから患者に投与している。静注されたレボピストは肝臓ではまず、肝動脈・門脈・肝静脈の順に超音波で観察され、数分後には肝実質および脾に取り込まれる。

その後、空気よりも血液に溶解しにくいフッ素の気体を用いた超音波造影剤が開発され、すでに欧米では一部臨床で用いられている。本邦でも現在、数種類の経静脈性超音波造影剤の治験が行なわれている。われわれが治験に参加したときの経験では、各々の造影剤に特色があり、その臨床応用が早期に実現できるように期待している(表1)¹⁾。

3. ハーモニックイメージング

超音波検査機器のデジタル化により、今まででは考えられなかった技術が臨床応用されるようになった、その代表的な超音波技術がハーモニックイメージングである。超音波は粗密波であり、生体組織内を伝搬する途中で組織は圧力を受け、密度変化が生じる。圧力変化が増大するにつれて、圧力変化と密度変化の関係は線形ではなくなり、波形に歪みが生じて周波数領域では、元の周波数の2倍・3倍...の高調波成分の発生が認められるようになる。送信の2倍の周波数成分である2次高調波(second harmonics)を映像化する方法がティッシュハーモニックイメージング法である。また、媒体に気泡などが含まれていると送信した超音波が気泡にあたって気泡が共振したり壊されたりする。これによって送信された超音波の周波数分布と受信された周波数分布が異なる現象が起こる。これを非線形性と呼び、ハーモニックイメージング法に应用されている。

2次高調波(second harmonics)を効率よく映像化する方法にフィルター法とPulse Inversion 法(PI法)とがある。前者フィルター法は周波数フィルターを用いて基本波を除去して2次高調波(second harmonics)を映像化する方法である。利点として高速のフレーム数が得られるため、リアルタイムの観察が可能である。欠点として、基本波を十分に除去できないため、S/N比(signal to noise ratio)が不良である。後者PI法は位相が180度反転するように2回の超音波パルスを送信し、受信においては基本波成分が打ち消されてハーモニック成分のみを映像化する方法だが、利点として、空間分解能が

非常に高いことが挙げられる。欠点として、2つのパルス波の繰り返し時間により、移動する散乱体に対する速度依存が生じる。つまり、経静脈性超音波造影剤(気泡)の移動速度によって造影のされかたが異なることになる。臨床では、動脈のほうが静脈より造影効果が強いということになる。

4. Wideband Pulse Inversion Harmonic Imaging(WPI)

Pulse Inversionは、別名Wideband Harmonicと呼ばれ広帯域送受信が特徴となっている。

Pulse Inversionは、同一方向に2度送受信する。その時、第1回目の送信波形を $f(t)$ とすると、第2回目の送信は $-f(t)$ で送信し、その受信波を加算しHarmonic成分を取り出すものである。

グラフ(図1)は、横軸に周波数、縦軸に信号の大きさを示したもので、Pulse Inversionでは、青で示したように送信の2倍の周波数のところで最も感度が高く、送信の中心周波数 f_c では信号が打ち消され最も感度が低くなる。

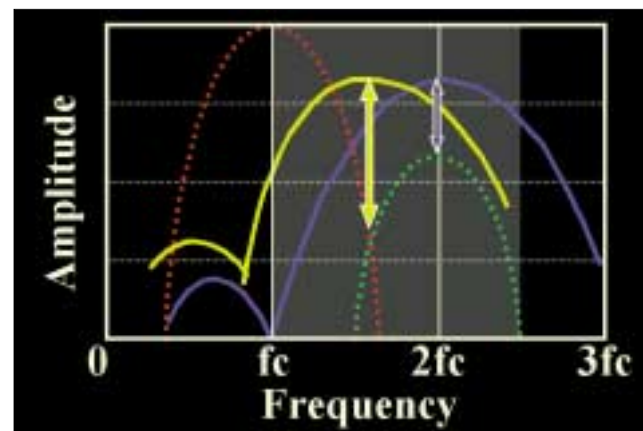


図1 : WPIの周波数特性

表1 : 超音波造影剤の現状と開発状況(日本)

		シェルなどの気質	気体	シェル	開発者
市販中	Levovist	ガラクトース + パルミチン酸	空気 (可溶性)	なし	Schering
治験中	Definity	リボソーム	フッ化プロパン (難溶性)	あり	Dupon-Merk
	Optison	アルブミン	フッ化プロパン (難溶性)	あり	MBI
	NC100/100	界面活性剤	フッ化プロパン (難溶性)	あり	Nycomed
開発中	SonoVue	脂質膜	SF6 (難溶性)	あり	Bracco

一方、生体組織(Tissue)からもHarmonic成分が発生している。このグラフでは緑の破線で示されている。Pulse Inversionでは、青で示す微小気泡からの反射波と緑で示すTissueからの反射波がともに画像として表示され、その信号の差は青矢印で示したようになる。

Pulse Inversionでは、こうして180度位相のずれた2つのパルスを送信し、それぞれの反射波を加算する。このときの反射波の基本波成分は逆位相であるが、Harmonic成分は同位相となるため、それぞれを加算すると基本波成分は相殺され、Harmonic成分は2倍に加算される。これにより造影剤に対する感度が高くなり、しかも基本波成分は加算により相殺されているため、フィルター法のようにフィルターで基本波を除去する必要がなく、非常に広帯域のHarmonicsを受信することができる。

日立メディコ製EUB-6000には、このPulse Inversion法を応用したWideband Pulse Inversion(WPI)が搭載されている。Contrast Imagingでは、生体組織(Tissue)と微小気泡からの反射波の弁別度を高めることが重要である。そのためには、先のグラフで緑で示す生体組織成分が小さくなることで、微小気泡からの反射波が強くなれば良い。Wideband Pulse Inversionでは、この点に着目し第1回目の送信波形と第2回目の送信波形を別波形とし送受信する。これにより、第1回目の送信による微小気泡の挙動と第2回目の送信による微小気泡の挙動が違うものとなる。この微小気泡の挙動を変える送信で、黄色い線で示すように信号のピークを2fcより小さいところへ移動できる。これにより、Wideband Pulse Inversionは従来の方法より微小気泡からの信号とTissueからの信号の弁別度を高めることが可能となった。

5. Wideband Pulse Inversion(WPI)法とレボピストの組み合わせによる造影Dynamicエコー法

当センターで行っている実際の検査方法を紹介する。まず、末梢静脈に血管ルートを確認し、四肢誘導で心電図モニターを行う。このとき翼状針は20G以上を使用することが望ましい。次いでMIを0.4から0.7とできるだけ低く設定したWideband Pulse Inversion(WPI)の間欠送信で腫瘍の血管イメージを得る。このとき、われわれは1回/秒のタイマートリガーをかけている。レボピストを静脈内に投与したら、即座に生理食塩水でフラッシュする。静脈内投与後、数十秒で肝動脈・門脈・肝静脈の順に造影されてくる。われわれは静注後、約1分間の記録を撮るようにしている。ドブラ法による観察と異なり、造影剤の到達に伴って血流像が描出されるので、時相の変化をとらえたいいわゆるDynamic studyが可能である²⁾。

数分後には肝実質にレボピストがとりこまれる。われわれは、この時期の画像をliver parenchymal imageと呼んでいる。MIをできるだけ高く設定して、約5秒以内の1回の滑らかな素早いスキャン(sweep scan)で、目的の腫瘍を含めたなるべく広い範囲をすばやくスキャンしてdelayed imageを撮影する。レボピストの集積した肝実質は非常に高いエコーレベルで描出され、腫瘍部分は欠損となる³⁾。

6. 臨床例

実際の臨床例を供覧しながら、EUB-6000の特徴について述べる。

6.1 モニターモード

間欠送信による撮像では、しばしば目標病変を検査中に見失ってしまうことがある。それを避けるために、EUB-6000にはモニターモードが搭載されている。モニターモードでは左右に分割した2画面表示となる。右画面ではMI0.1というレボピストを破壊しない程度の低いMIでリアルタイムに観察できる(図2)。これにより、目標病変を的確に補足しながら左画面では希望のMIによる間欠送信により、良好な描画が可能となっている(図3)。

6.2 ダイナミックUS

Wideband Pulse Inversionの原理を用いた方法により、微小気泡の2次高調波成分を高感度かつ広帯域にて受信可能となった。空間分解能およびコントラスト分解能が飛躍的に向上し、その結果として、MIをできるだけ低く設定して観察可能となり、レボピストの破壊を最小限に抑えることができるようになった。あわせて適切な間隔で間欠送信を行うようにすると、まるで血管造影をみているように時相を追った描画、いわゆるダイナミックUSが可能となった⁴⁾。

約1分間の検査の中で、early phaseとportal phaseの2つのvascular phaseが観察可能となり、肝細胞癌の診断が一段と容易となった(図4)。

しかも、パワードブラと違いWPIのpenetrationは良好で、肝表面から7cm以上の深い病変でも良好な造影効果を得ることができる(図5)。



図2：モニターモード時の画面

左画像：高MIの間欠画像

右画像：MI 0.1のリアルタイム画像

以下、すべて 装置 EUB-6000、5-2MHz、WPI
造影剤 Levovist 300mg/ml x 7ml 急速静注

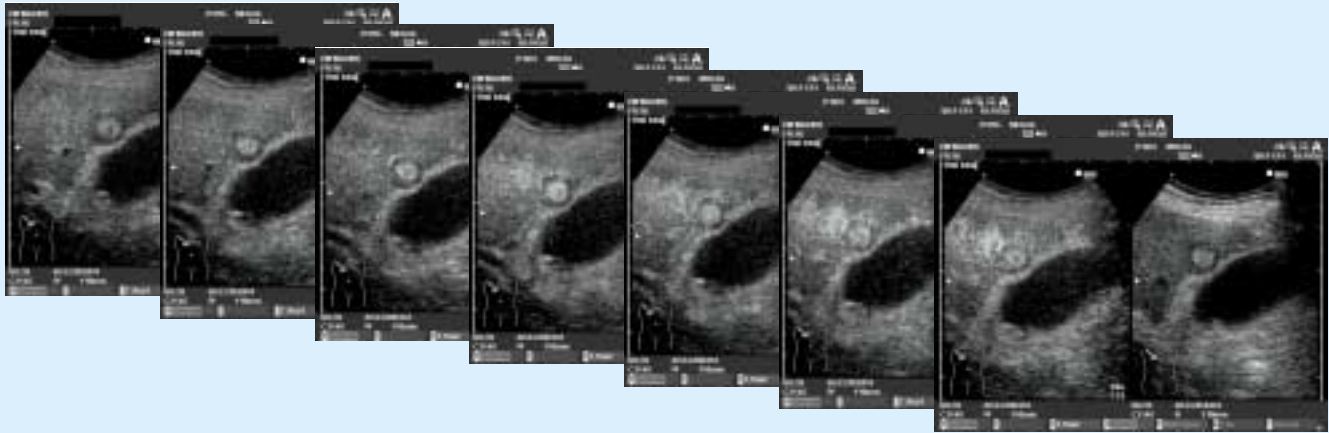


図3：症例1

肝S4の胆のうに接した径2cmの肝細胞癌で、造影前は腫瘍の中心部が高エコーで辺縁が低エコーを示していた。造影後、早期(15秒後)に中心部が強く染影された。辺縁部はあまり染影されなかった。

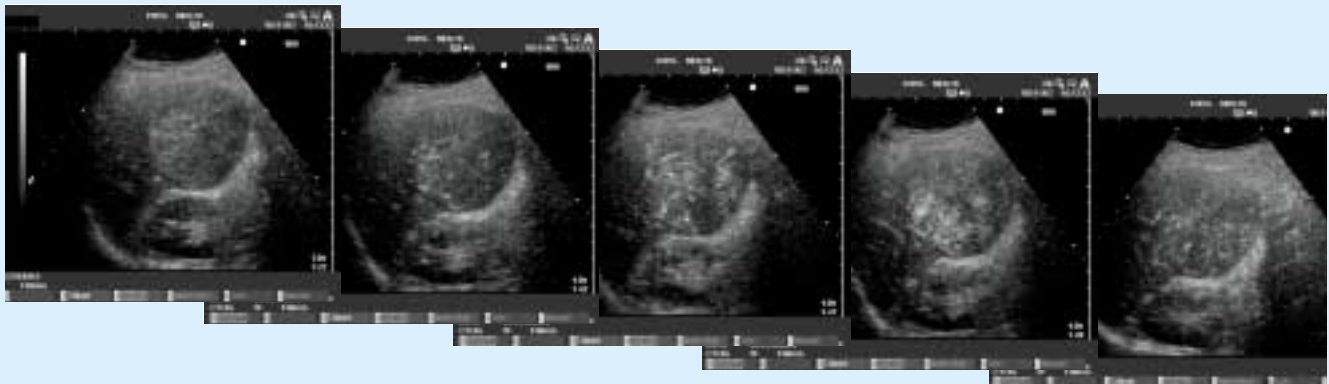


図4：症例2

肝S6表面の巨大な肝細胞癌で、造影後早期に腫瘍内が点状に造影され始め、ついで腫瘍血管が線状に造影されるようになった。造影剤は非癌部肝組織と比べて早期流出した。(中分化型肝細胞癌)

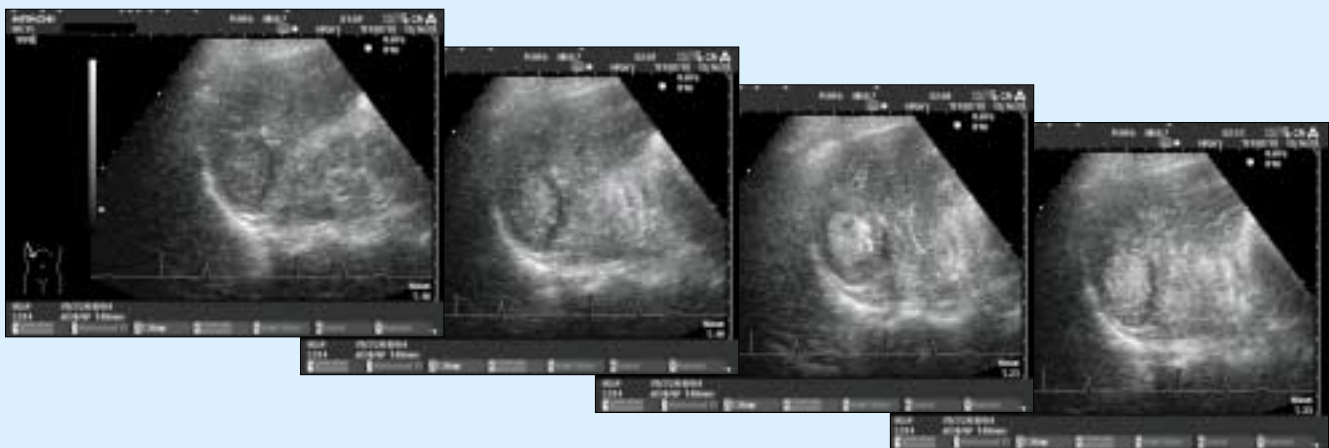


図5：症例3

肝S6の腎臓に接した肝細胞癌で、肝表面から7cm以上深い位置にあった。造影早期から腫瘍中心部に比較的均一な強い染影が認められた。

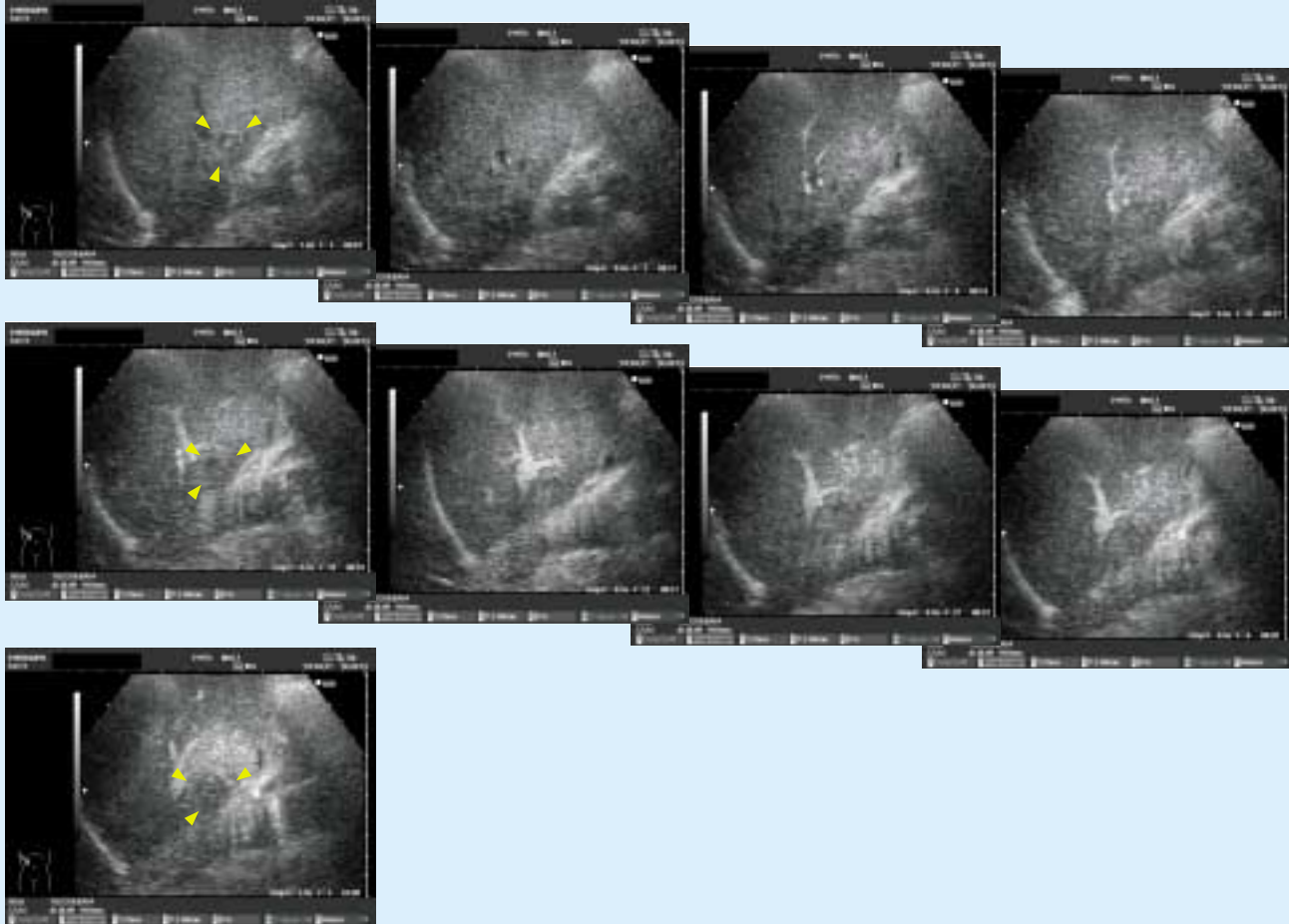
6.3 治療効果判定

PEITやラジオ波熱凝固療法などの局所治療を行った肝細胞癌の治療効果判定にも、EUB-6000を用いた造影エコー法は有用である(図6)。空間分解能、コントラスト分解能のどちらも良好なため、小さな病変の辺縁のわずかな再発も検出可能である。造影パワードプラ法ではbloomingが問題となるなど、空間分解能はやや不良で、小さな肝細胞癌の治療交換判定には向かない。

6.4 プログラム・トリガー

現在、われわれは(株)日立メディコと協力して、肝細胞癌以外の肝腫瘍も一つのプロトコールで撮像ができるようになるような適切な間隔の間欠送信をあらかじめプリセットした方法を開発中である。このプログラム・トリガー(仮名称)が開発されれば、etiologyが不明な肝腫瘍も1回の造影エコー法で鑑別診断が可能となり、患者の負担も軽減されることだろう。

vascular phase



liver parenchymal image



図6：症例4

肝S6の径1.5cmの小さな肝細胞癌にPEITを施行して1ヶ月経過した症例。Vascular phaseではPEITを施行したareaには染影を認めなかった。Liver parenchymal phaseでは、同部位に淡い欠損像を認めた。

7. おわりに

Wideband Pulse Inversion法を用いれば、造影効果のそれほど高くないレボvistによる造影でも、空間分解能に優れた血管イメージを得ることができる。しかし、今までPI法が利用できる超音波装置は非常に高価であった。結果、予想していたほど造影USは臨床で広く行われていない現況があった。しかし、汎用機種であるEUB-6000にWideband Pulse Inversion(WPI)が搭載され、Wideband Pulse Inversion法のような高度で有用な技術がリーズナブルな価格で臨床応用可能となった。

実際に造影エコーを行ってみて、われわれは経静脈性超音波造影剤を用いた造影超音波検査は、造影CTと比べて患者の負担が非常に小さいことを実感している。まず、造影CTで用いるヨード系造影剤に比べて、レボvistなどの経静脈性超音波造影剤は生体内に存在しうる物質であるのでアレルギー反応が殆ど認められず、投与量も少ないので腎臓機能にほとんど影響を与えない。

次に、治療と並行してリアルタイムに検査することが容易であり、検査に伴う放射線被曝がないことから、繰り返して検査することも可能である。

今後、より造影効果の高い経静脈性超音波造影剤の開発、およびEUB-6000のような造影剤に対応した診断装置側の技術のより一層の研究開発により、造影USは肝腫瘍の鑑別診断においてCTに代わる可能性が示唆される。

レボvist、Levovistは独国SCHERING社の登録商標です。

参考文献

- 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. 2001
- 2) 井岡達也, ほか：新しい造影診断法 肝への応用を中心に. Innervision, 9, 130-133, 2000
- 3) Harvey C, et al : Pulse-inversion mode imaging of liver specific microbubbles ; improved detection of subcentimetre metastases. Lancet, 355, 807-808, 2000
- 4) Tanaka S, et al : Dynamic sonography of hepatic tumors. AJR (in press)