

# 新しい超音波造影剤ソナゾイドによる肝腫瘍の診断 —EUB-8500を用いた造影USの実際—

Characterization of Liver Tumors with Contrast-enhanced US using Sonazoid  
- Actual Experience of Contrast-enhanced US using EUB-8500 -

田中 幸子 Sachiko Tanaka  
福田 順子 Junko Fukuda  
高野 保名 Yasuna Takano

三栖 弘三 Kouzo Misu  
高倉 玲奈 Rena Takakura

地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪府立成人病センター 検診部

2007年1月より、超音波造影剤ソナゾイド<sup>\*1</sup>が新しく保険適用となった。これを用いた造影USについて、その特長、造影CTとの違いについて述べるとともに、日常検査として導入する際に必要となる同意文書や物品の準備について筆者らの施設での例を紹介する。さらに造影USのプロトコルの提案と得られた各種肝腫瘍の典型的な造影画像を示し、造影USによる鑑別診断について解説する。

US contrast-medium Sonazoid<sup>\*1</sup> was approved for health insurance coverage starting from January, 2007. Its features and the difference with contrast-enhanced CT in contrast-enhanced US examinations using Sonazoid are described, while presenting the examples actually experienced at the author's institution regarding the preparation of consent papers and articles necessary when introducing this medium into routine examination. In addition, the proposed protocol for contrast-enhanced US as well as typical contrasted images obtained from various types of liver tumors are shown for explaining about differential diagnosis based on contrast-enhanced US.

Key Words: Sonazoid, Liver Tumors, US

## 1. はじめに

肝限局性病変の診断において、血流画像診断は重要な位置を占めている。

超音波検査は造影剤を用いることなく腫瘍を検出できることが大きな特長であるが、検出された病変の鑑別診断においては、血流情報が追加されることでより客観的な評価ができる。従来、存在診断には超音波、腫瘍検出後の鑑別診断には造影CTが繁用されてきた。しかしB・C型慢性肝障害の診療においては、経過観察中に発生する肝細胞癌の診断、肝癌発症後の治療支援、治療効果判定、さらに治療後の再発診断というように画像診断が長期にわたり度々必要となる。従って、低侵襲かつ確実な診断法が強く求められるところである。造影USは造影CTに比べると、受診者にやさしい検査法であ

り、これを積極的に活用することで検査による身体的負担がかなり軽減されるものと考える。2007年1月から薬価収載されたソナゾイド<sup>\*1</sup>は造影効果が高く、従来の薬剤に比べ単純なプロトコルで容易に扱えるので、今後、造影USの活用される機会が増加するものと考える。

## 2. 造影USの特徴と造影CTとの違い

超音波造影剤は微小気泡の懸濁液であるが、主成分は糖質(レボピスト<sup>\*2</sup>:ガラクトース)あるいはリン脂質(ソナゾイド:ホスファチジルセリンナトリウム)であり、気体部分(レボピスト:空気、ソナゾイド:ペルフルブタン)は呼気として肺

から排泄される。投与量は従来のレボピストの場合約8ml、ソナゾイドの場合には1ml程度と造影CTに比べ極少量であり、循環器系へのVolume Overload や腎への負担もない安心な薬剤である。

造影CTに使用するヨード系造影剤は放射線の透過を妨げることで造影効果を示すが造影剤自体は変化しないのに対し、超音波造影剤の微小気泡は超音波が照射されると共振・崩壊など変化し、そのことで造影効果が生じる。従来のレボピストの場合には、高い音圧の超音波で気泡が崩壊される時に発生するハーモニック信号を捉えて造影画像を得ていた。そのため、造影剤の生体内での移動を経時的に観察するには、新しい気泡が再流入してくるまで待つて再び壊すという撮影のタイミングについての工夫が必要であった。新しく認可されたソナゾイドは気泡が壊れない程度のやや低い音圧で気泡を共振させて可視化するので、造影の時相による変化を連続動画像として容易に観察することができる。

造影CTも造影USも血流画像として得られる情報は基本的に同様と考えられるが、造影CTの場合はある程度広い範囲を順次スキャンするのに対し、造影USは造影前に検出された病変の特定断面を持続的に観察することが多いので、時間分解能は高く観察範囲は限定的となる。しかし、Multidetector CTの普及により造影CTも1回の造影剤静脈投与で数シリーズのスキャンが可能となってきた。一方、造影USについても、高音圧で気泡を一掃した後の再還流imagingを活用すれば、ソナゾイドの1回の投与で複数病変の血流画像を観察できる。さらに造影USでは、血流画像のみでなく造影CTでは得られない情報として、Post-vascular Imaging(いわゆるKupffer Imaging)が得られるという大きな利点がある。

### 3. 造影US検査の実際

#### (1) 初めて造影US検査を開始する際の準備

ソナゾイドの認可を機会に、造影USを新たに日常検査として始められる施設も多いかと思われる。筆者らの施設では、以下に示す書類その他を準備して開始したので、参考までに紹介する。

表1：造影US検査の必要物品

① 超音波用造影剤セット
② アルコール綿
③ 三方活栓
④ 翼状針
⑤ 生理食塩水入りシリンジ(静注用)
⑥ 2ml注射筒および注射針(薬剤溶解液吸引用)
⑦ 1ml注射筒(薬剤静注用)
⑧ 駆血帯
⑨ 救急カート(新薬の臨床試験などに備えて、2000年頃より設置しているが使用の機会は一度もない)
⑩ その他、あると便利なもの 血圧計、タイマー、体重計、老眼鏡(眼鏡を忘れた患者用さん用)

※病院薬剤部への薬剤購入申請

※必要物品の準備(表1)

※造影剤の説明と同意書の作成と院内委員会などの承認  
(図1に筆者の施設のものを例示)

※ソナゾイド対応ソフトウェアのインストールされた診断装置の設置(EUB-6500, 8500, HiVision-900など)

※造影エコー検査のプロトコルの作成(シエーマ(図2)および解説(図3))

※造影エコー検査所見のレポートの様式作成

**超音波用造影剤を用いた検査を受けられる患者様へ**

◆**造影超音波検査について**  
超音波検査は、超音波を使って体の中の構造や病変を調べる方法です。今回はより詳しく調べるために、超音波用の「造影剤」を静脈内に注射して超音波検査を行います。

◆**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、以下の質問にお答えください。

▽ 今までに造影超音波検査を受けたことがありますか？ (有・無)  
\* 「有」の方→以前、超音波検査用の造影剤を注射された時に、じんましん、気分不良などのアレルギー反応をおこしたことがありますか？ (有・無)

▽ 今までにガラクトース血症といわれたことがありますか？ (有・無)

▽ 鶏卵または卵製品に対して、じんましん、気分不良などのアレルギー反応をおこしたことがありますか？ (有・無)

▽ 「重い心臓病」と診断されたことはありますか？ (有・無)  
\* 「有」の方→いつごろ ( 年頃)、どんな病気 ( )

▽ 「重い肺の病気」(喘息、肺気腫など)と診断されたことはありますか？ (有・無)  
\* 「有」の方→いつごろ ( 年頃)、どんな病気 ( )

▽ 本日、腹腔鏡検査やバリウムを飲んで行う消化管検査を受けますか？ (有・無)

▽ 現在、授乳中、妊娠中、または妊娠の可能性がありますか？ (有・無)

▽ あなたの体重は何kgですか？ \_\_\_\_\_ kg

◆**造影剤の投与に関する注意**  
造影剤を注射した時、0.1～5%ほどのヒトに、吐き気、熱感、下痢、頭痛、蛋白尿、好中球減少、発疹、口の渇き、注射した部分の痛みなどがみられることがありますので、これらの症状があれば検査担当者にお知らせください。

.....

私は、今回 \_\_\_\_\_ 医師より造影超音波検査について説明を受け納得しましたので、造影超音波検査を受けることに同意します。  
\_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日 \_\_\_\_\_ 氏名 \_\_\_\_\_ 続柄 \_\_\_\_\_  
(患者さんご本人または代理人)

大阪府立成人病センター総長 宛

.....

**主治医の先生へ** 現在日本ではレボピスト(日本シェーリング)とソナゾイド(第一三共)の2種類の超音波造影剤が市販されています。どちらも微小気泡からなる造影剤ですが前者はガラクトースを主成分としているためガラクトース血症の人には禁忌、後者は鶏卵由来の安定剤を用いているため鶏卵アレルギーの人には使用禁忌となっています。アレルギー歴などに配慮して検査前に造影剤を選択させていただきます。なお、腹腔鏡検査や発泡剤を使用した消化管バリウム検査などは同日に行わないようにお願い致します。

図1：造影USの説明と同意書(大阪府立成人病センター版)

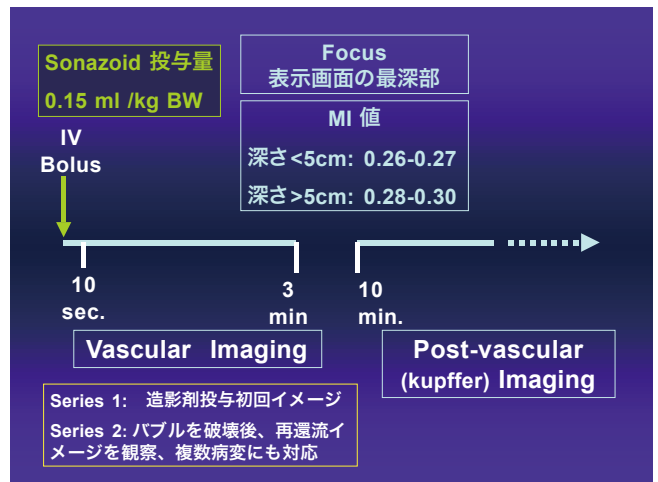


図2：EUB-8500によるソナゾイド造影USのプロトコール(シエーマ)

## (2) 造影US検査実施の手順

当院では基本的に医師、技師各1名で造影US検査を行っている。それぞれの役割分担は以下の通りである。

- 通常検査を十分に行う(医師あるいは技師)
- 造影検査の対象病変(単数でも複数でも可)の同定・確認と適切な撮像断面の決定(医師)
- 被検者に検査の説明をし、書面にて同意(図1)を得る。  
アレルギーなどのチェックを行い、造影USの可否および造影剤の選択を行う(医師)  
(禁忌：ソナゾイド：鶏卵に対する食物アレルギー、  
レボピスト：ガラクトース血症)

### ソナゾイド造影EUB-8500プロトコール

#### a. 薬剤の調整と投与

薬剤は添付の2mlの蒸留水を注入後1分間振盪して調整  
投与量(被検者の体重あたり、0.1~0.15ml/KgBw)の懸濁液を注射筒に吸引し、予め静脈内に留置したルートの三方活栓の直から注入、直後に三方活栓の曲から生理食塩水約5mlを注入

#### b. 撮像

<Vascular Imaging> 造影剤投与3分以内に終了

##### 基本設定

関心限局性病変とその近傍の門脈枝が安定して同一断面に描出できるようにスキャン断面を選び、関心病変が適切な大きさ、位置に描出できるよう調整

Focus: 表示画面の最深部

MI: 関心病変の深さ<5cm:MI=0.26-0.27, 5cm<:MI=0.28-0.30  
(ファンダメンタル画面は関心病変の位置の確認が目的、MI=0.09程度でゲインをMax)

シリーズ1 主病巣の造影剤投与初回イメージ

主病巣を含む断面で、造影剤投与10秒後から終了まで全て動画記録

左コントラスト、右ファンダメンタルの2画面表示

- 主病巣を30秒間息止め連続送信(Frame Rate:低く)で観察
- 息継ぎ(約10秒)後、再び20秒間息止め連続送信

シリーズ2 主病巣の再還流イメージ

高音圧フラッシュ直前より動画記録を開始し再還流を観察  
2分割画面(コントラスト・MTI(micro-bubble tracing imaging))

主病巣をフラッシュ後15秒まで息止め連続送信(Frame Rate:8程度)

(副病巣がBモードで検出されている場合)

シリーズ2 副病巣の再還流イメージの観察(シリーズ2と同様に観察)

(この後に静脈ルート抜去)

<Post Vascular(kupffer)Imaging> 造影剤投与10分後以降に全肝の観察、MI≒0.30付近、フォーカスは画面最深部

- コントラストモード1画面でルーティン検査のように全肝をゆっくりと観察し(記録なし)、造影剤の欠損像があれば、その都度ファンダメンタルの2画面表示で充実性病変か嚢胞かの確認を行いながら記録
- Vascular Imageを観察した病巣についてコントラストとファンダメンタルの2画面表示でスイープスキャンを行い、動画像を記録

- 造影剤の調整と注射(医師)
- 装置の設定、キーボード操作、プローブによるスキャン(技師)
- MI値フォーカス位置などの撮影条件の確認・決定(医師)
- 所見レポートの作成(医師)
- 画像データの整理と保管(技師)

ソナゾイド造影US検査の実際は図3のプロトコールに従って行う。

## 4. 肝腫瘍の鑑別診断

レボピスト造影USにおいては、EUB-6500、EUB-8500に搭載のmulti-step trigger機能を用いたContrasat Enhanced multi-step Dynamic USによる肝腫瘍の鑑別診断として既に発表してきた。ソナゾイド造影USも血流画像診断という意味で造影所見上大きな違いはない。レボピスト造影にて、古典的肝細胞癌の動脈相超早期に認められる明瞭な腫瘍血管像は造影CTよりも優位な情報であるが、ソナゾイドの場合にはやや不十分との報告が散見される。これについては、高音圧で関心領域の気泡を一掃した後の再還流をMTI(Microbubble Tracing Imaging)で観察すると明瞭に観察できる。レボピストに比べてソナゾイドの優位な点としては、動画像を連続して観察できる、複数病変も再還流イメージで評価可能、10cmを超える深部でも十分な感度が得られることなどが指摘される。また、Post-vascular(kupffer)Imagingにおいては、同じ部位を繰り返しスキャンできるので、再現性の確認が可能である。

最後に代表的な肝腫瘍について、実際の症例を提示して鑑別のポイントなどを解説する。

### 4.1 中分化肝細胞癌(70歳代の女性…図4)

検査目的：C型肝炎の経過中発症した肝結節性病変の鑑別診断  
ソナゾイド造影USのVascular Imagingの画像を上段に、造影CTを下段に示す。両検査法ともに、動脈相早期の濃染と門脈相でのWashoutを認め、典型的な中～低分化肝細胞癌の所見である。造影USではさらに10分後に撮影されたPost-Vascular Imagingにて腫瘍部は欠損像を呈し、同部でクッパーが欠損していることが示唆された。

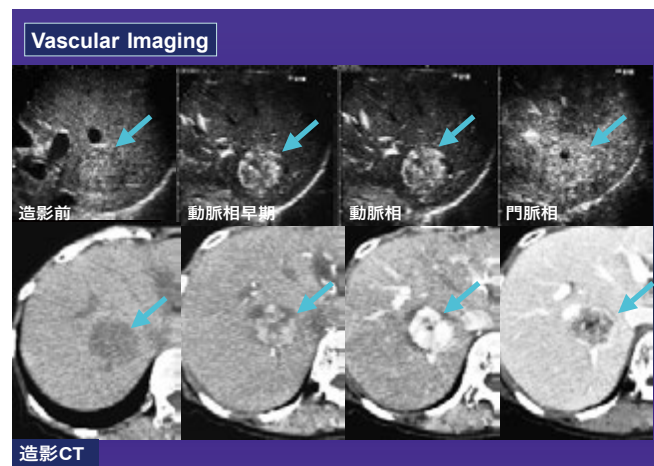


図4：中分化肝細胞癌

図3：EUB-8500によるソナゾイド造影USのプロトコール(解説)



#### 4.2 C型肝炎に合併した初期高分化肝細胞癌とRFA治療後の再発診断 (70歳代の男性…図5)

検査目的：肝細胞癌治療後の経過観察で指摘されたS7の10mm径の低エコー結節(病変1)の鑑別診断およびRFA治療後(病変2)の再発の有無

**Vascular Imaging(初回流入イメージ)：**S7の低エコー結節は動脈相では周囲肝実質に比べ血流が乏しく造影前に比べより明瞭な低エコー領域として描出された。門脈相では徐々に造影され周囲とのエコーレベル差が少なくなった。

**Vascular Imaging(再還流イメージ)：**RFA後のS6病変(茶色矢印)については、高音圧で気泡を一掃した後の再還流像をMicro-bubble Tracing Imaging法(MTI)を用いて観察した。病変周囲には血流像を認めるが、病変部には腫瘍血管の像を認めなかった。

**Post-vascular(kupffer)Imaging：**全肝をスキャンした。

S7の低エコー結節は欠損像を示さずクッパーが通常に存在することが示された。RFA後のS6病変は明瞭な欠損像を示した。以上の所見より、“病変1”は初期高分化肝癌あるいは境界病変、“病変2”は再発なしと診断した。

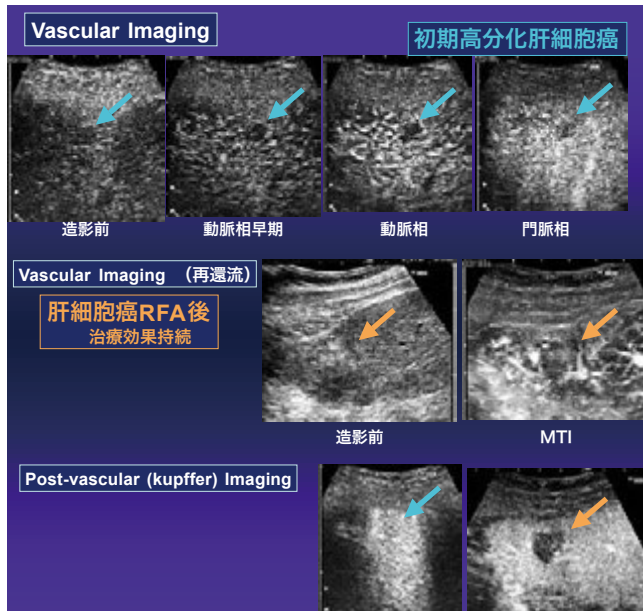


図5：初期高分化肝細胞癌とRFA後の病変

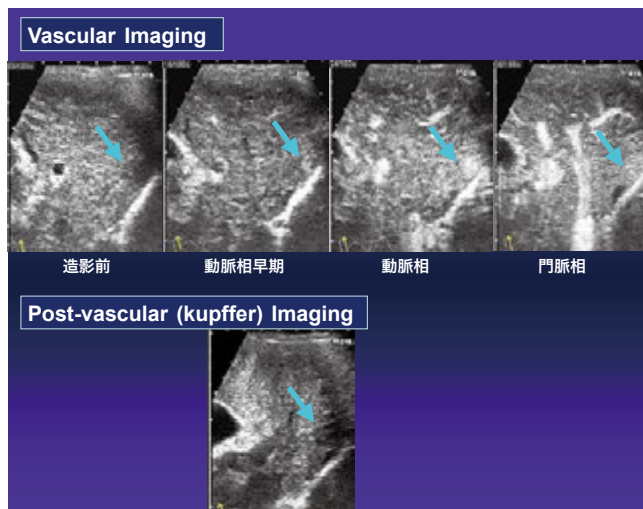


図6：TAE後の肝細胞癌再発

#### 4.3 肝細胞癌TAE後の再発診断

(B型肝炎に合併した肝細胞癌の60歳代の男性…図6)

検査目的：B型肝炎に合併した肝細胞癌のTAE後の再発診断  
**Vascular Imaging：**S7横隔膜下の25mm径の低エコー結節は動脈相早期から濃染し、門脈相でWashoutを認め、再発と診断した。

**Post-vascular(kupffer)Imaging：**腫瘍部分全体が欠損像を呈したが、この所見では、肝細胞癌の再発かTAEによる血流阻害効果を示すのか区別できない。

従って、肝癌の治療効果判定にはVascular Imagingは有用であるが、Post-vascular(kupffer)Imagingは有用ではない。

#### 4.4 膵癌の肝転移 (50歳代の女性…図7)

検査目的：Plain USで指摘された肝右葉の45mm大の境界不明瞭な低エコー腫瘤像および膵体部腫瘤の鑑別診断

**Vascular Imaging：**動脈相から門脈相にかけて、腫瘤辺縁から次第にリング状に染影された。

**Post-vascular(kupffer)Imaging：**関心病変部は境界明瞭な欠損像を示した。このほかにも肝内に10mm前後の境界明瞭な欠損像(黄色矢印)が認められ、多発性の肝転移と診断した。

#### 4.5 肝血管腫 (70歳代の男性…図8)

検査目的：他院でのPlain CTで指摘された17mm大のSOLの精査

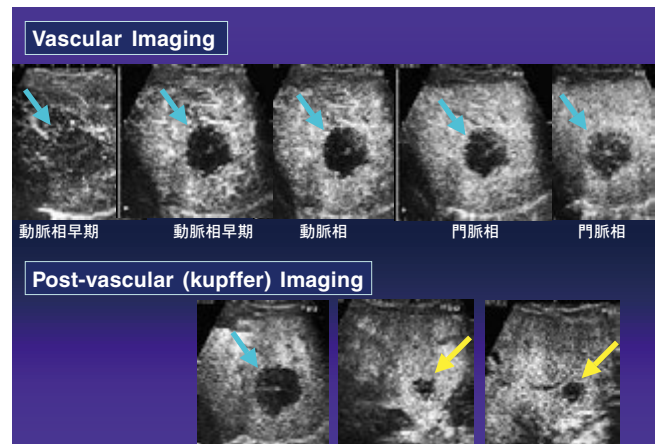


図7：転移性肝癌(膵癌肝転移)

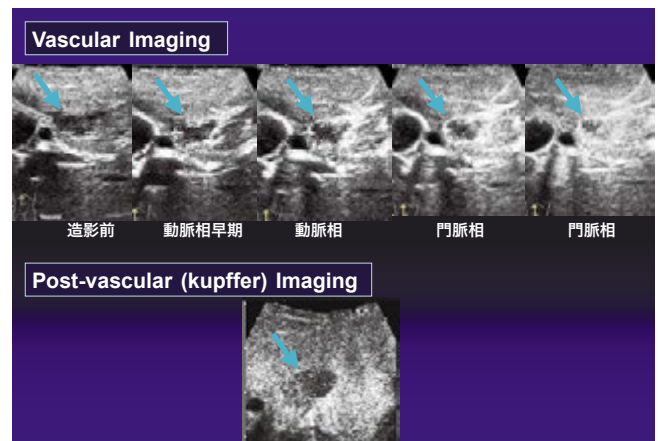


図8：肝血管腫

**Vascular Imaging**：動脈相後期から門脈相にかけて、腫瘤辺縁部から次第に不規則な染色部分が増加し、肝血管腫に特徴的なパドルエンハンスメントの像を呈し、血管腫と診断した。

**Post-vascular(kupffer)Imaging**：欠損像を呈した。

肝血管腫の約半数は欠損像とならないが、本例のように腫瘤全体あるいは部分的な欠損像を示す例もあり、その場合にはVascular Imagingの所見で診断する。

#### 4.6 Focal Nodular Hyperplasia(FNH)

(40歳代の女性…図9)

検査目的：乳癌術前のエコー検査で指摘されたS5の20mm大の高エコー結節の精査

**Vascular Imaging**：造影剤の流入直後に腫瘤中心部が点状に染色され、直ちに腫瘤辺縁まで拡散し、その後腫瘤部の造影効果は門脈相までずっと持続した。

**Post-vascular(kupffer)Imaging**：欠損像を認めない。本例のように欠損像を認めない場合には、モニター画面との2画面表示でないと、関心病変が断面に含まれていることを確認できない。本例では上記所見よりFNHと診断した。

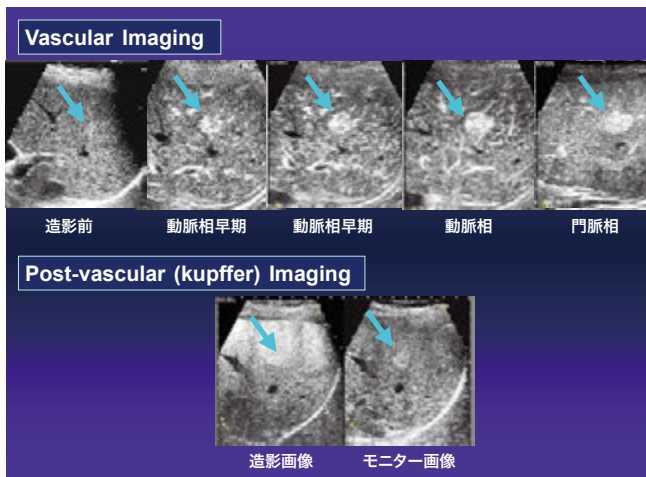


図9：FNH

## 5. おわりに

造影USは肝腫瘤性病変の血流画像診断法として、空間分解能、時間分解能ともにすぐれた方法であり被検者への身体的負担も軽い。本年新たに認可された造影剤である、ソナゾイドは臨床応用が始まったばかりであり、撮像方法や薬剤投与方法の工夫により、さらに画像の改善や新たな情報が得られる可能性がある。造影USは今後、肝腫瘍の診断から治療にいたるまで広く活用されることが予測される。

※1 ソナゾイドはジーイーヘルスケアアクシエセルスカブの登録商標です。

※2 レボビストはシエーリングアクチエンゲゼルシャフトの登録商標です。

## 参考文献

- 1) Tanaka S, et al. : Dynamic sonography of hepatic tumors. AJR 177 : 799-805, 2001.
- 2) Oshikawa O, et al. : Dynamic sonography of pancreatic tumors : Comparison with dynamic CT. AJR 178 : 1133-1137, 2002.
- 3) 田中幸子：ワイドバンドパルスインバージョン(WPI)を用いたダイナミックUSの有用性 映像情報 Medical 10-13, 2004.
- 4) Tanaka S, et al. : Contrast-enhanced multiphase dynamic ultrasonography for the characterization of liver tumors. J Medical Ultrasonics 32 : 57-63, 2005.