

Sonazoid造影RVSは誰にでもわかりやすいエビデンスにもとづいた画像診断である*

Real-time Virtual Sonography with Sonazoid is For-Everyone Easy-to-Understand Evidence-Based Imaging

岩崎 隆雄¹⁾ Takao Iwasaki
荒井 修²⁾ Osamu Arai

下瀬川 徹¹⁾ Tooru Shimosegawa
三竹 毅²⁾ Tsuyoshi Mitake

¹⁾東北大学病院 消化器内科
²⁾株式会社日立メディコ USシステム本部

肝癌に対する経皮的ラジオ波焼灼療法(RFA)は、低侵襲でありながらパワフルである。したがって、精密かつ正確なナビゲーションと治療効果判定がその生命線となる。RFAのナビゲーターとして広く活用されているReal-time Virtual Sonography^{*1}(RVS)の本質は、質の高いレファランス画像という誰にでもわかりやすいエビデンスにもとづいた画像診断(For-Everyone Easy-to-Understand Evidence-Based Imaging)といえる。2002年のRVS開発当初から途切れることなく続けられている日立メディコとの共同研究によってもたらされたMulti-window Real-time Virtual Sonography(RVS Ver. 2)への進化と、Levovist^{*2}より造影効果の持続するSonazoid^{*3}の登場により、真の造影RVSが可能となり、より正確な治療効果判定とナビゲーションが可能となった。そして、『誰にでもわかりやすい客観的肝画像診断』もさらに完成に近づいた。

Percutaneous radiofrequency ablation for liver malignancies is minimally-invasive but powerful. Therefore, precise, accurate navigation and evaluation of the treatment outcome are essential. Now, Real-time Virtual Sonography^{*1} (RVS) is widely used as an excellent navigator for RFA. The essence of RVS that can real-timely demonstrate high-quality reference imaging in the same screen is "For-Everyone Easy-to-Understand Evidence-Based Imaging". The advance to Multi-window Real-time Virtual Sonography (RVS Ver. 2) and the collaboration with Sonazoid^{*3} have realized true contrast enhanced Real-time Virtual Sonography and more precise, accurate evaluation and navigation. Consequently, For-Everyone Easy-to-Understand Evidence-Based Imaging has almost completed.

Key Words: Hepatocellular Carcinoma, Radiofrequency Ablation, Real-time Virtual Sonography, Contrast Enhanced Ultrasonography, Sonazoid

1. はじめに

超音波検査の長所は、1)プローブを当てさえすれば画像が出てくるリアルタイム性と簡便性、2)無被曝、3)装置がコンパクトで移動可能、経済的などである。このような特性を生かして、肝癌に対するラジオ波焼灼療法のような経皮的低侵襲治療の多くは超音波ガイド下に施行されている。しかし、超音波検査はCTやMRIに比べて客観性において劣っているという批判も常に存在する。われわれは、この問題の解決に力を注いできた。その成果について述べる。

とって変わることはない圧倒的実感である。径4cm強の肝細胞癌が十分なsafety marginを確保して治療可能なこと(図1)や、動脈塞栓下経皮的ラジオ波焼灼療法¹⁾²⁾の5年生存率が89.6%である³⁾⁴⁾ことも、この圧倒的実感を裏付けるものの一部にすぎない。

そして、このパワフルなRFAの根治性と安全性を保証するものは、精密かつ正確な(正確な)ナビゲーションと治療効果判定である。不十分な治療は再発を招き、不必要、不正確な再治療は肝不全などの不利益のみを患者にもたらしかねない。つまり、正確なナビゲーションと治療効果判定はRFAの生命線と言える。

2. 第1段階 ; Real-time Virtual Sonography^{*1} (RVS)

2.1 正確な治療効果判定はRFAの生命線

『肝癌に対するラジオ波焼灼療法(RFA)はパワフルである』
この命題は、臨床現場で日々RFAを施行している医師に

2.2 RFAの治療効果判定は容易ではない

前述のとおり、正確な治療効果判定はRFAの生命線である。Levovist^{*2}もRFAの治療効果判定に有用であったが、非

*本論文は『消化器画像』第9巻 第5号、pp.457-465, 2007.に発表した論文に一部加筆したものである。

常にバブルの壊れやすい造影剤である、という問題点が存在した⁹⁾。つまり造影効果が持続しない、言い換えれば連続送信ができない、さらに言い換えればリアルタイム画像が取得できない、ということになる。リアルタイム性は超音波検査最大の長所である。Levovistは、この超音波検査最大の長所を犠牲にせざるをえない超音波造影剤であった。

したがって、RFA施行前後のダイナミックCTの比較が治療効果判定に頻用されてきた。しかし、精確な治療効果判定は一般に思われているほど容易なものではない。検査日、検査時間、呼吸状態の違い、治療による局所の浮腫、腫瘍血流の消失による腫瘍体積の変化などにより、治療局所は微妙な変化や変形をきたしている。そのため、完全に同一のものとして治療前後のCT画像を単純に重ね合わせるようにして比較することは不可能である。

図1のように、全周性に腫瘍より一回り大きな壊死領域、いわゆるsafety marginが形成されているかどうか1つのポイントとなる。しかし、実際はなかなか難しいものである。大きなシャーカステンに治療前後のCTフィルムをかけて(あるいはワークステーションを活用して)、ワンスライスごとに念入りに比較すること、そしてその判断が正しかったかどうかを1例1例常にフィードバックをかけ、読影力を向上させていく以外に道はなかった。

2.3 Real-time Virtual Sonography(RVS)の本質とは何か

Real-time Virtual Sonography(RVS)^{6)~9)}を一言で表現すると『超音波画像と同一断面のCT画像を同一画面上に隣り合わせにリアルタイム表示することを世界で初めて可能にした画像診断装置』である。(RVSの最も優れたオリジナリティは、リアルタイム性にある。したがって、静止画ではRVSの本当の価値、素晴らしさを伝えることは困難である。同じ理

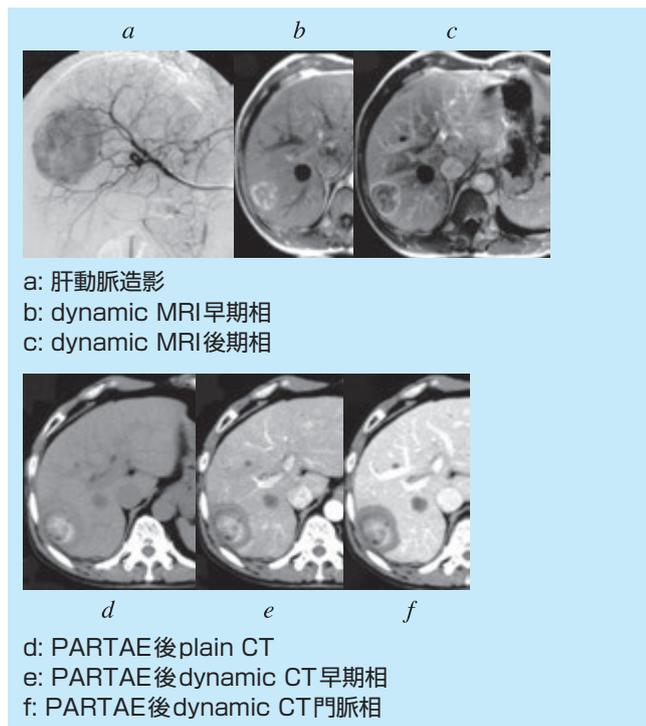


図1: S7の42mmの肝細胞癌に対する動脈塞栓下経皮的ラジオ波焼灼療法(PARTAE)^{1)~4)}十分なsafety marginを確保して治療されていることがわかる。

由でLevovistとSonazoid^{®3)}の違いを、静止画のみで表現することも困難である。この点をご了解いただきたい。また、RVSの原理、システム、使用法、検討結果など^{6)~9)}については、誌面の関係で割愛させていただいた。

RVSは、肝癌に対する経皮的ラジオ波焼灼療法の優れたナビゲーターとして、まず注目された。超音波だけでは検出困難な治療後の残存病変、再発病変、小病変などの検出に有用であることは広く知られるところとなった。また、病変を端から端までバーチャル画像を参照しながら十分に観察可能であることから、腫瘍周囲の脈管やあるいは腸管などの他臓器等の認識も容易となり、RFAのリスク評価にも有用であり、本邦だけでも既に100台以上のRVS装置が日常診療の場で活躍している。

RVSはRFAの優れたナビゲーターとして脚光を浴びている。しかし、それはRVSのポテンシャルの一面を現しているにすぎない。RVSの本質は、『質の高いレファランス画像という誰にでもわかりやすいエビデンスにもとづいた画像診断』、あるいは、『For-Everyone Easy-to-Understand Evidence-Based Imaging(EEEI or E³I)』であると私は考えている。

3. 第2段階: Multi-window Real-time Virtual Sonography(MRVS: RVS Ver. 2)

3.1 Multi-phase型(Ver. 1.5)への進化

現行のRVSは、表示可能なバーチャル画像(CTのMPR画像)が1時相のみであった。したがって、対象病変が最もよく描出されている動脈相や血管走行の把握にすぐれた門脈相を選択してRVSを施行していた。そのため、動脈相を選択した場合には、腫瘍濃染はよくわかるが周囲の血管と腫瘍との位置関係の把握が十分できない場合も見られ、門脈相を選択すると、血管走行はよくわかるが腫瘍濃染が不明瞭になるといった問題が生ずることもあった。

この問題を解決し、さらに精確かつ客観的な画像解析を可能にするためにMulti-phase型のRVS⁸⁾⁹⁾が開発された。Multi-phase型は、図2に示すように3ないし4時相を同時表

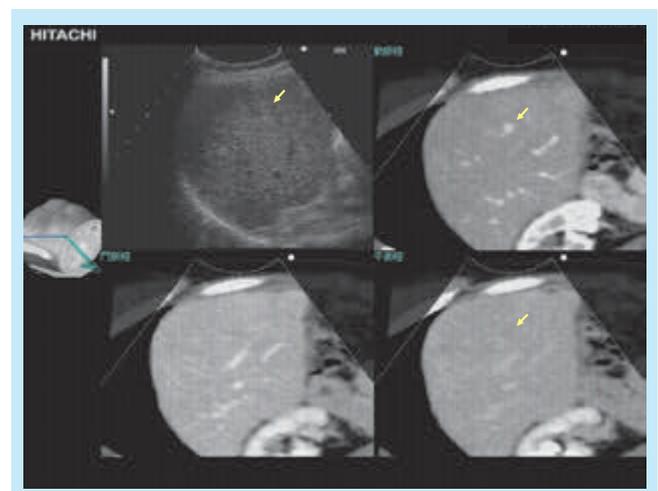


図2: 径7mmの肝細胞癌(矢印)に対するMulti-phase型RVS¹⁰⁾左上が超音波像、右上がCTの動脈相、左下が門脈相、右下が平衡相。RVS施行前の超音波検査では、腫瘍を検出できなかった。(参考文献10より転載)

示可能であり、上記の問題は解決され、腫瘍と周囲の門脈、肝静脈との関係の把握が容易となった。

肝臓は、他臓器と異なり動脈だけでなく門脈という特異かつ重要な流入血管を持ち、しかも正常肝組織と腫瘍との血流支配には顕著な違いが見られるため、造影剤注入後、時相を変えてスキャンすることがCT診断において必須の要件となる。つまり、3-4時相の画像比較によって肝臓のCT診断は成立しており、これらをすべてバーチャル画像として用いることは理の当然であり、客観的肝画像診断(Easy-to-Understand Evidence-Based Diagnostic Imaging)を進めていくためには必須の要件と言える。

3.2 Multi-window Real-time Virtual Sonography(MRVS) : RVS Ver. 2¹⁰⁾の完成

Multi-phase型によって複数のバーチャル画像をレファレンスに用いることは可能となったが、RFAの治療効果判定に応用するためには、治療前後のCT画像を同時にバーチャル画像として活用しなければならない。前述のとおり、治療前後では検査日、検査時間、呼吸状態などが異なる。また、治療による局所の浮腫や、腫瘍血流の消失による腫瘍体積の変化などが発生しており、治療局所は微妙な変化や変形をきたしている。したがって、完全に同一のものとして治療前後のCT画像を単純に重ね合わせることは不可能である(しかし、全く別物に変わる訳ではなく、基本的な対応関係が大きく変化することはない)。これをいかに簡便かつ可能な限り精確に対応させるかが、Multi-window Real-time Virtual Sonography(MRVS)開発の前に立ちはだかっていた最大の障壁であった。

この障壁をブレイクスルーしたのは、断面アジャストと点(ポイント)アジャストという2つのアジャストシステム(特許申請済)の創造であった。Adjustシステム1(断面アジャスト)は、現行のRVS検査中の超音波画像とバーチャル画像のずれの補正に既に応用されている^{6)~9)}。Adjustシステム2(ポイントアジャスト)は、RVS開始前にCT画像間のずれを補正するために用いるシステムである。対象病変近傍の血管、特にその分岐部や屈曲部、あるいは肝内の石灰化、貯留したりピオドール^{※4}、嚢胞などの肝内構造物をメルクマールとして、各CTシリーズ間をAdjustしてしまう。

RFAを施行した肝癌21例にMRVSを施行した結果、全例ほぼ同一の断層面を腫瘍の端から端まで連続的に観察可能であった。また、肋弓下走査や肋間走査といった臨床的に慣れ親しんだ断層面と治療時の断層面での比較検討が容易であり、治療局所の状況把握がしやすくなり、治療効果の把握がより精確となった。したがって、治療後微妙に変形した局所を治療時に近い状況で、可能な限り精確に治療前の画像と比較検討することが可能であった(図3~図5)。

4. Sonazoidとのコラボレーション Sonazoid造影RVS

昨年1月から保険適応となったSonazoidは、われわれも参加した第2相(22例)、第3相臨床試験(14例)と、その結果が

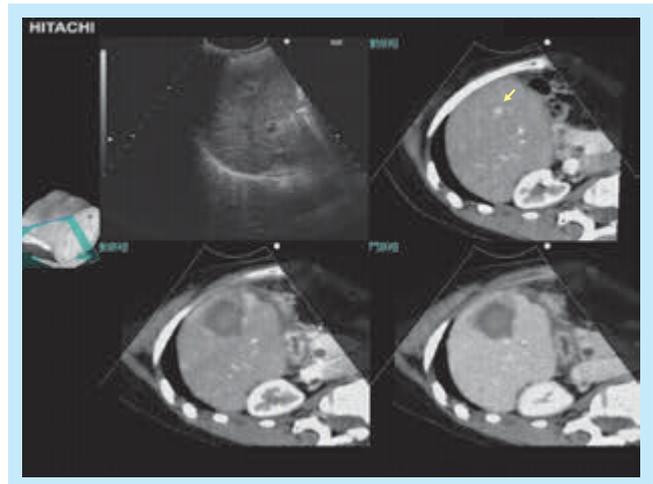


図3：同一症例に対してRFAを施行後のMulti-window Real-time Virtual Sonography¹⁰⁾ 左上が治療後の超音波像、右上が治療前のCTの動脈相、左下が治療後の動脈相、右下が治療後の門脈相。safety marginが十分に確保されていることがわかる。(参考文献10より転載)

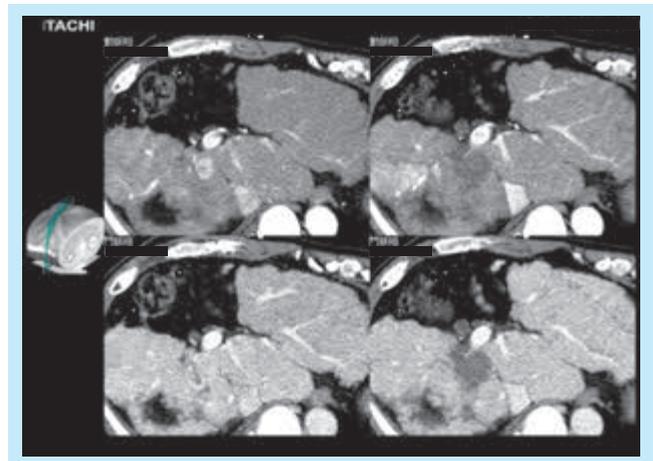


図4-a：肝門部の肝細胞癌に対するRFA前後のCTを用いたMulti-window Real-time Virtual Sonography¹⁰⁾ 左上が治療前の動脈相、右上が治療後の動脈相、左下が治療前の門脈相、右下が治療後の門脈相。ファントム上でプローブを動かし、まるで肋弓下走査をしているような画像が描出されている。(参考文献10より転載)

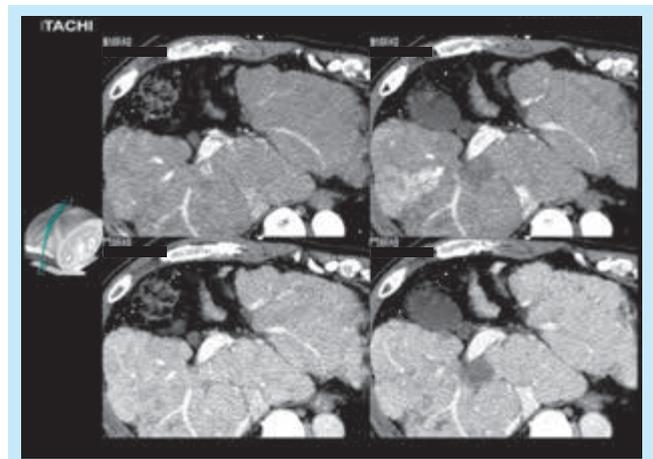


図4-b：図4-aから少し見上げた位置での静止画像¹⁰⁾ 門脈後区域枝がきれいに対応している。肝門部の脈管に障害をもたらすことなく、十分にablationされていることがわかる。(参考文献10より転載)

ら筆者が臨床的有用性を確信し、第一製薬に提言して採用されたRFA後の治療効果判定試験(8例)の結果(図6)から、持続する造影効果が得られ、リアルタイム画像が取得可能である。Sonazoidによって、時間分解能や距離分解能に優れた超音波の利点を造影超音波でも発揮することが可能となり、その特性をレファランス画像としても生かした画像解析が可能となった。つまり、真の造影Real-time Virtual Sonographyが可能となったわけであり、『誰にでもわかりやすい客観的肝画像診断』、あるいは『For-Everyone Easy-to-Understand Evidence-Based Imaging(EEEI or E3I)』は、さらに完成

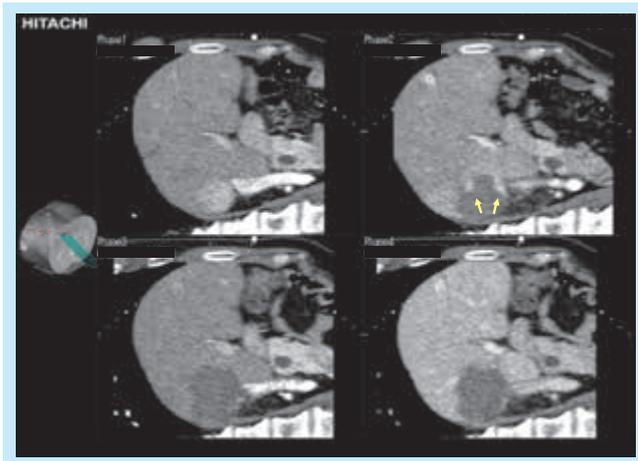


図5：S7の下大静脈静脈近傍の肝細胞癌 (Multi-window Real-time Virtual Sonography)¹⁰⁾

左上が治療前の動脈相。右上が1回目のRFA後の動脈相。残存腫瘍(矢印)が2ヶ所みられる。左下が2回目のRFA後の動脈相で、右下が門脈相。残存腫瘍がきれいに治療されているのがわかる。(参考文献10より転載)

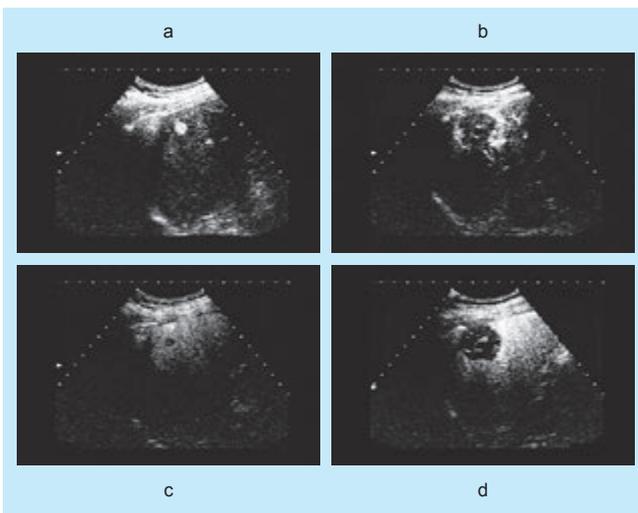


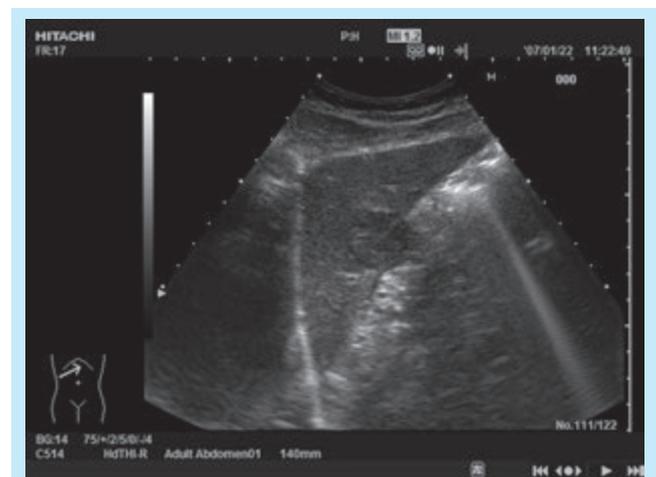
図6：S6の径1cmの肝細胞癌¹⁰⁾

a：Sonazoidを用いた造影超音波早期相(治療前)。明瞭な腫瘍濃染を認める。
b：Sonazoidを用いた造影超音波早期相(RFA後)。治療部が境界明瞭な造影欠損領域となる。
c：治療前のSonazoid造影超音波後期相(Kupffer phase)。腫瘍は造影欠損を呈している。
d：RFA後のSonazoid造影超音波後期相(Kupffer phase)。治療部は極めて明瞭な輪郭をもった造影欠損領域となっている。十分なsafety marginが確保されている。
(参考文献10より転載)

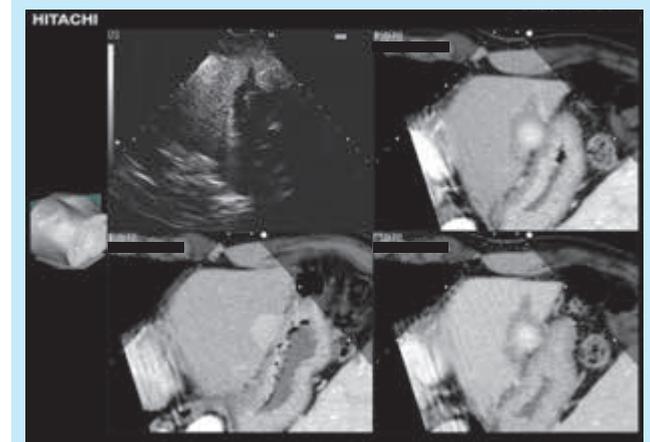
に近づいたと言えよう。

例えば、RFA後の治療効果判定において、治療部位は明瞭な血流欠損領域として持続的に描出可能であり、より正確な治療効果判定を可能とする(図7)。また、再治療が必要な場合のナビゲーションにも有用であることは言うまでもない。しかし、腫瘍の輪郭がもともと明瞭でない場合や治療によって不明瞭になった場合、脈管に接しているような場合など、治療効果判定にはどこまでも難しさがつきまとうことも、その一方で常に銘記しておかなければならない。

そして、そのような治療効果判定が容易でない場合であればあるほど、なおさら精確で客観性を有した画像が必要とされることになる。したがって、質の高いレファランス画像を隣り合わせに同一画面上にリアルタイム表示可能であるのみならず、治療時と同一の断面を容易に表示し、治療時の状況を忠実に再現できるRVSは、RFAの理想的なnavigatorであり、evaluatorであり、simulatorである、と言える。



a：治療前の超音波像



b：動脈塞栓下経皮的ラジオ波焼灼療法(PARTAE)施行後のSonazoid造影Multi-window Real-time Virtual Sonography
右上がPARTAE後の動脈相、右下が門脈相。左上がSonazoid造影超音波後期相(Kupffer phase)。左下が治療前の動脈相(明瞭な腫瘍濃染)。RFAによる造影欠損領域は、線状の穿刺ルートに至るまできれいに対応している。十分なsafety marginが確保されている。

図7：外側区域の肝下面から腹腔側に突出する肝細胞癌¹⁰⁾

(参考文献10より転載)

※1 Real-time Virtual Sonographyは株式会社日立メディコの登録商標です。

※2 Levovist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。

※3 Sonazoid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。

※4 リビオドールは仏国 ゲルベ社の登録商標です。

参考文献

- 1) 岩崎隆雄,ほか: 担癌区域壊死硬化療法区域とそれに続くもの. 消化器外科, 2001;24: 728-736.
- 2) 岩崎隆雄,ほか: 肝癌に対する Interventional Segmental Ablation. 肝疾患のインターベンション治療. 藤田直孝編, メジカルビュー社, 2004, 9-20.
- 3) 岩崎隆雄: 動脈塞栓下経皮的ラジオ波焼灼療法. 肝癌ラジオ波凝固療法. 池田健次編, 診断と治療社, 2007, 210-215.
- 4) 岩崎隆雄: Non-Surgical Segmental Ablationをどう行うか. 臨床腫瘍プラクティス, 2006; 2: 386-390.
- 5) 岩崎隆雄: ラジオ波を用いたinterventional segmental ablationにおける造影エコー法の有用性. 造影エコー Up Date. 松井修, 工藤正俊編, 南江堂, 2003, 101-106.
- 6) 岩崎隆雄 ほか: 肝癌に対するラジオ波焼灼療法と Real-time Virtual Sonography. MEDIX, 2004; 40: 4-9.
- 7) Iwasaki T, et al.: Real-time Virtual Sonography: a novel navigation tool in percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinomas (abstr). In: Radiological Society of North America scientific assembly and annual meeting program. Oak Brook, Ill: Radiological Society of North America, 2004; 392.
- 8) Iwasaki T, et al.: Multi-phase Real-time Virtual Sonography: a novel evidence-based imaging for hepatocellular carcinomas (abstr). In: Radiological Society of North America scientific assembly and annual meeting program. Oak Brook, Ill: Radiological Society of North America, 2004; 389.
- 9) 岩崎隆雄: Multi-phase Real-time Virtual Sonography. 肝胆膵, 2005;51: 403-412.
- 10) 岩崎隆雄,ほか: 肝癌の造影RVS. 消化器画像, 2007; 9: 457-465.