

原 著

肝細胞癌の診断におけるレボビスト造影エコーの有用性の検討

—CT との対比を中心に—

東京女子医科大学 医学部 消化器内科学 (主任: 林 直諒教授)

*同 消化器外科学

キクザトマサミ サイトウ アキコ オオツボ タケヒト タカサキ ケン ハヤシ ナオアキ
喜久里正躬・斎藤 明子・大坪 毅人・高崎 健*・林 直諒

(受付 平成 14年 9月 17日)

Evaluation of Contrast-enhanced Ultrasonography with Levovist in the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: Comparison with Dynamic CT**Masami KIKUZATO, Akiko SAITO, Takehito OTSUBO,
Ken TAKASAKI* and Naoaki HAYASHI**

Department of Gastroenterology (Director: Prof. Naoaki HAYASHI)

*Department of Gastroenterological Surgery,

Tokyo Women's Medical University, School of Medicine

We elucidated the clinical use of contrast-enhanced ultrasonography (US) with Levovist® in HCC hemodynamics in comparison with dynamic CT. The vascularity of 36 HCC nodules were compared with both contrast-enhanced US and CT. Agent detection imaging (ADI) with Secoia 512 (Aquson Co., USA) was used. The detection rate of feeding artery and/or tumor enhancement in the arterial phase was almost same in each modality. On the other hand, 83.3% of the nodules showed the same findings between tumor stain on CT and tumor enhancement on enhanced US at 2~5 minutes after injection of Levovist. This discrepancy between these modalities in parenchymal phase (2~5 min after injection) might be due to the difference between liquid contrast enhance of CT and microbubble by Levoist. Simplicity, short time and low incidence of adverse effect were the beneficial points on contrast-enhanced US with Levovist. We consider that this method is useful to examine the hemodynamics of HCC with the same ability as dynamic CT.

Key words: hepatocellular carcinoma, Levovist, liver tumor, contrast-enhanced ultrasonography, diagnosis

緒 言

画像診断法の進歩により、肝腫瘍の血流動態の詳細が各種 CT や MRI で検討されている^{1)~3)}。超音波検査に関しては、血流診断はカラードプラ法⁴⁾⁵⁾と炭酸ガスを用いた経動脈性の造影エ

コー^{6)~8)}のみで行われてきた。最近開発されたレボビスト (Levovist®: Schering, Berlin, Germany) は、ガラクトースとパルミチン酸により発生させた気泡を安定化させ、経静脈的に投与することができるように調整された超音波造影剤であり、そ

の有用性が報告されている^{9)~12)}。わが国では1999年より臨床使用が認可された唯一の末梢静脈投与可能な超音波造影剤であるが、まだ本剤を使用している施設は限られており、広く一般に普及するまでには至っていない。どのような方法で血流診断を行えば臨床上有用であるかの検討も、議論がなされているところである。他の画像診断法と対比した詳細な報告も数少ない。われわれは当初より一貫して肝疾患に対して本剤を用い、肝腫瘍の質的診断や肝細胞癌(HCC)の病態診断に極めて有用であることを報告してきた¹³⁾¹⁴⁾。

今回はHCC症例でレボピストを用いて腫瘍血流を観察し、CTとの検出能の相違を中心に検討したので報告する。

対象および方法

1. 対象

対象は2000年3月より2001年12月までにレボピスト造影エコーを施行したHCC 110例 110結節である。

2. レボピストによる造影エコー法

通常の超音波検査およびカラードプラ法で対象結節を観察した後、レボピスト1バイアル(2.5g)溶解液を自動注入器Pulsar(Nihon Medrad KK, Osaka, Japan)で1ml/secで注入した。造影剤の注入後より約40秒間、その後は経時的に1, 2, 3, 5分の時点で各々約10~15秒間超音波を送信し、腫瘍血流および腫瘍と非腫瘍部実質のエンハンス像を経時的に観察した。これらの経過は全て、動画像としてMOおよびビデオテープに収録し、反復観察できるようにした。使用装置はAspenおよびSequoia 512(Acuson Co. Mountain View, CA, USA)である。アプリケーションおよび撮像条件はコントラストハーモニック法(フィルター法)で送信2MHz, 受信4MHz, MI値0.9~1.5, Agent detection imaging(ADI)で送受信2MHz, MI値1.9, フレーム数はいずれも5frame/secに設定した。

3. CTの撮像条件

CT装置はXvigor Real(東芝社製, 東京)を使用した。X線条件は単純撮影で管電圧120kV, 管電流250mA step-by-step scan, 造影撮影で管電圧

120kV, 管電流200mA helical scanで検査を行った。X線ビーム幅は5mmに設定し、寝台移動速度は5.0~7.0mm/secとした。造影剤は300~320mg I/mlを用い、注入速度2.0~3.0ml/sec, 総量100~120mlを使用した。撮影は、動脈相で造影剤注入後30秒後, 門脈相120秒後, 平衡相5分後に開始した。撮像は動脈相でwindow level 40~60HU, window width 230HU, 門脈相および平行相でwindow level 80~100HU, window width 230HUで行った。

4. 検討方法

まず各機種と使用アプリケーションについて、CTの早期相で腫瘍濃染を示した肝細胞癌の動脈相における造影エコー所見, すなわち流入動脈と腫瘍染色の描出率を比較した。次いでADIによる造影エコー所見をCT所見と対比し、両者の相違について検討した。CTの時相に関しては早期相30秒, 門脈相2分および平衡相5分の時点で撮影された所見で検討した。造影エコーはCTに対応する時相, すなわち動脈相(注入後15~30秒)および注入後2および5分の実質相の所見について検討した。造影エコーでは注入30秒前後より肝実質が染まり、経時変化をみているとその時相はCTの門脈相, 平衡相というような表現では不適切に思える。したがってここでは、肝実質との対比を主眼とし2~5分をまとめて実質相と表現した。一方、肝疾患の状態により肝実質の染まりは異なるが、いずれの症例も5分までは腫瘍と肝実質のエンハンスの差をみる事が可能であった。

統計処理はカイ二乗検定を用い、p値は0.05未満を有意水準とした。

結 果

1. 機種とアプリケーションによる腫瘍血流描出率の比較

表1に示したごとく、動脈相における流入動脈および腫瘍染色の描出率は、各機種とアプリケーションにより明らかに差を認めた($p < 0.01$)。コントラストハーモニック法(フィルター法)では、流入動脈に関してはAspenで66.7%と比較的よく描出されたが、腫瘍染色はSequoia, Aspenともに20%前後と低率であった。一方、ADIでは流入

表1 機種および造影法別にみた腫瘍血流描出率（動脈相）
—CT 早期相で腫瘍濃染像が得られた 105 例—

| 造影法 | 腫瘍血流描出（動脈相） | |
|---|----------------|---------------|
| | 流入動脈* | 腫瘍染影* |
| コントラストハーモニック法 (Sequoia 512) n=56 | 18 (32.1%) | 10 (17.9%) |
| コントラストハーモニック法 (Aspen) n=18 | 12 (66.7%) | 4 (22.2%) |
| Agent detection imaging (Sequoia 512) n=31 | 31 (100.0%) | 29 (93.5%) |

*:p<0.01

表2 CT との比較—動脈相における血流検出

| CT * | 造影エコー (ADI) ** | |
|------|----------------|---|
| | + | - |
| + | 31 | 0 |
| - | 1 | 4 |

*: 腫瘍濃染, **: 流入動脈または腫瘍染影.
n=36, 一致率 97.2%.

表3 CT との比較—実質相における非癌肝との
コントラストの差—

| CT * | 造影エコー (ADI) ** | |
|------------|----------------|-----|
| | Hypo | Iso |
| Low | 30 | 5 |
| Iso ~ high | 1 | 0 |

肝実質に対する腫瘍の*: 濃度, **: 輝度, n=36,
一致率 83.3%.

動脈 100%, 腫瘍染影 93.5% であり, 前 2 者と比較して動脈相における腫瘍血流描出率は明らかに高率であった.

2. ADI による造影エコーと CT 所見の対比

前述のごとく ADI の腫瘍血流検出能は他の方法に比較して良好であり, 現在は本法を用いて造影エコーを行っている. したがって, CT との所見の対比も ADI の所見のみで行った. 両者の時相がほぼ一致し, 対比可能と考えられた症例は 36 例 36 結節であった. 症例の内訳は年齢 66.3 ± 8.1 歳, 性別は男性 15 例 女性 21 例, 肝炎ウイルスは B 型 4 例, C 型 29 例, NBNC 3 例, 平均腫瘍径は 2.3 ± 0.9 (1.4~6.0) cm, 腫瘍存在部位は S2 1 結節, S3 3 結節, S4 9 結節, S5 2 結節, S6 7 結節, S7 3 結節, S8 10 結節であった.

動脈相における血流検出能は, 造影エコー (流入動脈または腫瘍染影の描出率) で 36 結節中 32 結節 88.9%, CT (腫瘍濃染の検出率) で 31 結節 86.1% とほぼ同等であった. 流入動脈が検出されなかった 4 結節も加え両者の一致率を検討すると, 36 結節中 35 結節 97.2% と高率であった (表 2). 所見の解離がみられた 1 結節は, 切除標本で

高分化型肝細胞癌であることが確認された. この結節は CT では早期相の腫瘍濃染は得られなかったが, 造影エコーで細い流入動脈と淡い染影像が認められた.

一方, 2 分および 5 分後の両者の所見を腫瘍部と非腫瘍部の濃染または染影度の差で比較した. 両者の所見の一致率は 2 分後で 36 結節中 24 結節 (68.6%), 5 分後で 36 結節中 30 結節 (83.3%) であり, いずれも動脈相より所見の解離が多くみられた. 5 分後の所見でその詳細を検討すると (表 3), 造影エコーでは非癌部に比し癌部が低輝度 (hypoechoic) になった結節は 31 結節, 等輝度 (isoechoic) の結節は 5 結節であった. CT では非癌部に比し癌部が低濃度 (low density) になった結節は 35 結節, 等濃度ないし高濃度 (iso~high density) の結節は 1 結節であった. 所見の不一致のうち CT で等濃度であるが造影エコーで低輝度を示した結節は, 硬化型肝細胞癌であった. 一方 CT で低濃度, 造影エコーで等輝度を示した 5 結節のうち 2 結節は高分化型であった. 残りの 3 結節中 2 結節は腫瘍径が各々 5.5cm と 6.0 cm の

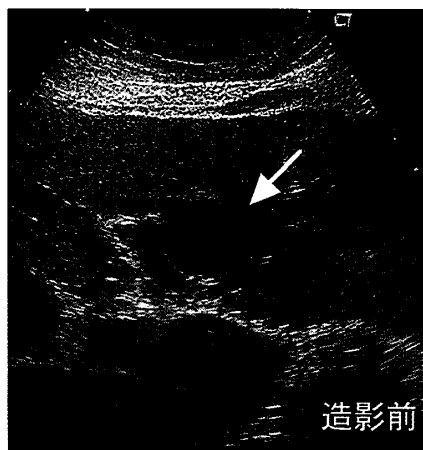


図1 肝細胞癌典型例のレボピスト造影エコー
造影前はS3の径2cm大の低エコー結節(矢印)である。
レボピスト注入14秒後結節内に流入する動脈を、15秒
後結節の造影像を認めた。2分後には周囲肝実質より低
輝度となり5分後も同様であった。



大きな腫瘍であった。

造影エコーとCTで所見の一致した典型的なHCC例を図1,2に呈示した。

3. 副作用

少数例で造影剤注入時に血管痛を訴えたが、刺入部位に発赤などの他覚所見は認めなかった。その他処置を要する副作用は認めなかった。

考 察

1. 診断能の変遷

レボピストは1999年10月にわが国でも認可され、コントラストハーモニック法で気泡の信号を選択的に取り出し、血流の詳細をみることができると期待された。しかしそれに対応した機種が必要であり、また搭載されたアプリケーションも、高音圧で気泡を破壊して得られる信号をいかに有効に取り上げ、増幅して表示するかの工夫を要した。著者らも当初より本剤を臨床例に用いたが、血流情報は全く得られない状態であった。2000年始め頃より徐々に臨床の場で使用できるように

装置やアプリケーションが改良されてきた。

この間数種類の装置やアプリケーションを試用したが、主に用いた3機種で診断能を比較した結果が表1である。腫瘍血管や造影像の描出率は三者で明らかに差が認められた。同じ機種でも従来のフィルター法ではエンハンス効果が不十分であり、日常検査に用いるまでには至らなかったものが、ADIが開発され腫瘍血流診断能は飛躍的に向上した。ADIは腫瘍と肝実質の双方を明瞭に造影することができるため、表1で示した動脈相のみでなく、経時的に血流動態を観察することが可能であった。そこで日常外来で肝細胞癌の診断に汎用されている造影CTとの対比を行い、その有用性および診断上の相違を検討した。

2. CTとの比較

これまでレボピスト造影をCTと対比検討した報告は2つある。いずれも血流診断能はCTと同等¹⁹⁾またはそれを凌駕する¹⁸⁾との結果であるが、検討されている項目は腫瘍の存在部位(体表からの

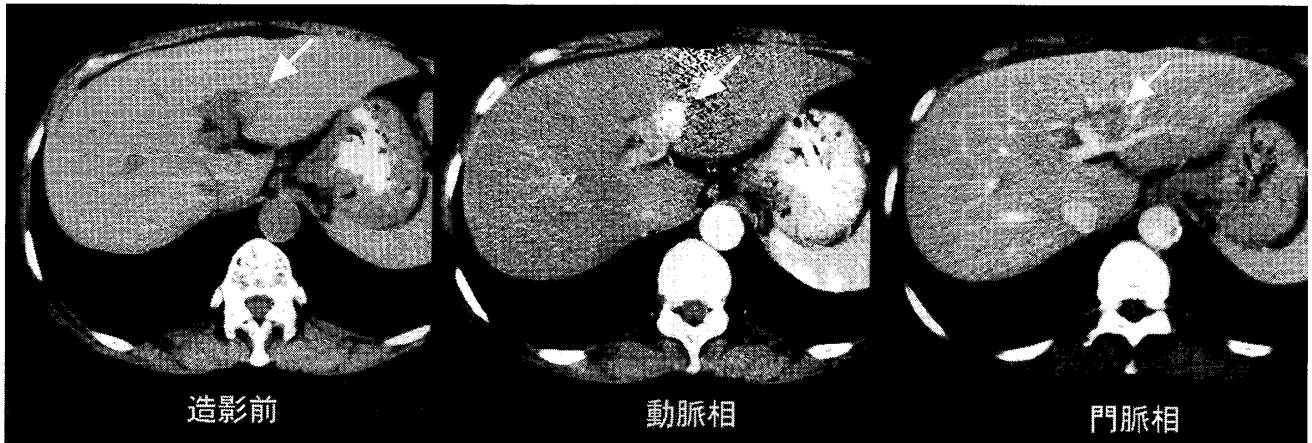


図2 同一症例の造影CT

造影前の腫瘍（矢印）は低濃度域を呈し、動脈相で高濃度となり、門脈相で wash out され低濃度、平行相でも低濃度であった。

深さ）と腫瘍径である。本研究では更に、両者の血流描出能が各時相でどのように異なるかの詳細を検討した。

動脈相の造影エコーの血流描出率は88.9%で、CTの検出率86.1%とほぼ同率であった。また両者の所見の一致率は97.2%と高率であり、個々の結節に関しては、レボビスト造影は従来の報告と同様に、CTと同等またはそれ以上の血流診断能を有すると考えられた。レボビスト造影のみで動脈血流が描出された1結節も、動脈の増生が軽度である高分化型の症例であった。

一方、実質相（2および5分後）における造影エコーとCTの所見を、腫瘍部と非腫瘍部の濃染および染影度の差で比較すると、いずれも動脈相よりも所見の解離が多くみられた。2分後と5分後を比較すると、5分まで経過を追った方が両者の一致率は高くなった。これらの所見は、液体のCT造影剤とmicrobubbleの超音波造影剤による腫瘍内血流動態の差と考えられた。すなわちCTのヨード造影剤は肝動脈や門脈から流入しほぼ100%肝組織中に移行するのに比して、レボビストは血管内にとどまることが両者の差と考えられる。レボビストのmicrobubbleは平均径1.3 μ mであり、その99%以上が径8 μ m以下の大きさに調整されている。肝動脈や門脈から、9~12 μ mとされているsinusoidを経て肝脈静脈系に移動することはあっても、組織内に浸透することはない。む

しろいくつかのbubbleが癒合してsinusoid内で止まったり、腫瘍血管では塞栓することが考えられる。したがってCTよりも造影エコーの方が造影剤のwash outが遅く、典型的なHCCではCTに遅れて腫瘍部分が低輝度になる。その結果5分の方が2分よりも不一致例が少なくなってくるものと考ええる。

5分での不一致例の詳細をみると、CTで等濃度、造影エコーで低輝度を示した結節は硬化型肝細胞癌であった。一般に線維成分の多い腫瘍のCT所見は、動脈相で濃染しても、wash outが不良で晩期相でも等濃度であると報告されている¹⁷⁾。ところがレボビストのmicrobubbleでは線維の多い腫瘍内への流入が制限され、動脈相での染影不良、実質相でも低輝度を呈したと考える。一方CTではwash outされレボビスト造影では等輝度であった結節のなかに高分化型が含まれていた。また、5~6cmの大きな2腫瘍もレボビスト造影で等輝度を示したが、この原因については今後症例を重ね検討する予定である。

3. レボビストの安全性

HCCの血流動態は、主として血管造影や炭酸ガスによる経動脈造影エコー（アンジオエコー）またはCTで観察されてきた。しかし血管造影とアンジオエコーは経動脈的なルートを必要とする侵襲的検査である。また、CTはX線の被曝量が多く、造影剤アレルギーを生じることが欠点である。

これに対しレボビストは本研究での110例のみでなく、当初より2001年3月までに造影エコーを施行した426例でも副作用は生じていない。また他施設よりの副作用の報告も認めない。

4. まとめ

ADIを用いたレボビスト造影エコーは、少量の造影剤を静注し5分で検査を終えることができる簡便な方法である。血流診断率が高く、副作用はほとんどみられない有用な検査法である。今回の検討で、造影CTと比較しても同等の診断能を得ることができるという結果であった。このような利点にもかかわらずCTに比して普及率が低い理由として、極めて装置およびアプリケーション依存性の高い造影法であることが挙げられる。また、気泡の崩壊により得られる像であるためリアルタイム性に欠けること、深部の描出が不良であることも弱点である。現在治験が進行中の次世代の造影剤は、機種を選ばず、取り扱いが簡単で、更にリアルタイムに画像を得られる利点がある。超音波検査本来の欠点である死角の問題を差し引いても、今後この分野における診断能の飛躍的な進歩が期待でき、臨床上の診断体系を大きく変化させるものと考えている。

結 論

レボビスト造影は、短時間で簡単に検査ができ、副作用がなくCTに匹敵する診断能をもちうる有用な診断法である。

稿を終えるにあたり、本研究にご協力いただいた消化器病センター内科、外科の諸先生方および超音波検査室の技師の皆様に深謝致します。

なお本研究は第37回日本肝癌研究会(2001年6月、山口)で発表した。

文 献

- 1) **Honda H, Onisuka H, Murakami J et al:** Characteristic findings of hepatocellular carcinoma: an evaluation with comparative study of US, CT and MRI. *Gastrointest Radiol* **17**: 245-249, 1992
- 2) **Ueda K, Matsui O, Kawamori Y et al:** Hypervascular hepatocellular carcinoma: evaluation of hemodynamics with dynamic CT during hepatic arteriography. *Radiology* **206**: 161-166, 1998

- 3) **中山善晴, 山下康行, 高橋睦正:** CT, MRI で鑑別する肝腫瘍と血流. *消画像* **2** (2): 203-211, 2000
- 4) **Tanaka S, Kitamura T, Fujita M et al:** Color Doppler flow imaging of liver tumors. *AJR* **154**: 509-514, 1990
- 5) **Saito A, Sugimoto C, Niinami C et al:** Use of color Doppler energy in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma. *Int Hepatol Commun* **4**: 160-164, 1995
- 6) **斎藤明子, 高崎 健, 中川昌之ほか:** 肝腫瘍の診断における脈管内炭酸ガス注入アンジオエコー法の応用. *肝胆膵* **15**: 1129-1132, 1987
- 7) **Matsuda Y, Yabuuchi I:** Hepatic tumors: US contrast enhancement with CO₂ microbubbles. *Radiology* **161**: 701-705, 1986
- 8) **Kudo M, Tomita S, Tocio H et al:** Small hepatocellular carcinoma: diagnosis with US angiography with intraarterial CO₂ microbubbles. *Radiology* **182**: 155-160, 1992
- 9) **Burns PN:** Contrast agents and bubble behaviour. *In Bubbles in Radiology, The State of the Art (Syllabus)*: pp1-14 (2000)
- 10) **Harvey CJ, Blomley MJK, Eckersley RJ et al:** Hepatic malignancies: Improved detection with Pulse-Inversion US in late phase of enhancement with SH U 508A early experience. *Radiology* **216**: 903-908, 2000
- 11) **Wilson SR, Burns PN:** Liver mass evaluation with ultrasound: the impact of microbubble contrast agent and pulse inversion imaging. *Semin Liver Dis* **21**: 147-159, 2001
- 12) **Tanaka S, Ioka T, Oshikawa O et al:** Dynamic sonography of hepatic tumors. *AJR* **177**: 799-805, 2001
- 13) **斎藤明子:** 超音波造影剤を用いた肝細胞癌の血流診断. *日消病会誌* **98**(臨増): A319, 2001
- 14) **Saito A, Haruyama K, Nozawa H et al:** Analysis of hepatocellular carcinoma hemodynamics using contrast enhanced ultrasonography with Levovist. *J Hepatol* **36**(Suppl 1): 219, 2002
- 15) **Ding H, Kudo M, Onda H et al:** Hepatocellular carcinoma: Depiction of tumor parenchymal flow with intermittent harmonic power Doppler US during the early arterial phase in dual-display mode. *Radiology* **220**: 349-356, 2001
- 16) **鈴木都男, 山本守敏, 白畠伸宏ほか:** 原発性肝癌の診断における造影剤併用超音波検査の有用性の検討. *肝臓* **42**(10): 528-535, 2001
- 17) **Itai Y, Ohtomo K, Kokubo T et al:** CT of hepatic mass: significance of prolonged and delayed enhancement. *AJR* **146**: 729-733, 1986