

次世代造影剤「Sonazoid」の 基礎と臨床

Diagnostic Ultrasound Imaging



新しい超音波造影剤 Sonazoid による 肝腫瘍診断 —— 造影の基礎

森安史典 東京医科大学病院消化器内科主任教授

飯島尋子 兵庫医科大学超音波センター/内科 肝・胆・膵科准教授

わが国では2007年1月から、新しい超音波造影剤「Sonazoid」が使用できるようになった。Sonazoidの微小気泡は、静注後数分間はblood pool agentとしてvasculer imagingに使われ、それ以降は網内系のマクロファージに貪食され、Kupffer imagingとして使用される。

本稿では、Sonazoidによる肝臓の造影について基礎的な事柄を概説する。

進め、第2世代造影剤としては初めて、世界に先駆けて承認され、2007年1月10日に販売が開始された。

臨床治験では、blind reviewerによる、造影ヘリカルCTを対照とした診断能の比較試験が行われた。その結果、Sonazoid造影超音波検査では、CTの診断能に比べて同等、ないしはより良好な効果が得られた。特に、Sonazoid投与後10分以降のKupffer imageの病変検出能が、CTに比べてより高いことが示された。このことが、承認の推進に大きな効果を発揮した。

Sonazoidの適応症は肝腫瘍診断であり、他の臓器の診断は保険適応外であ

造影剤

○ 超音波造影剤の種類

造影超音波のために多くの造影剤が開発され、臨床治験が行われてきた。主に欧米の製薬会社が開発を行い、国内外でそのいくつかが販売されている(表1)。Albunexは、1990年代に米国と日本で販売されたが、現在は使われていない。Levovistは、欧州をはじめとして世界の多くの国で使われてきたが、近年はそのほぼ100%を日本で消費している。欧州では、Optison, Definity, SonoVueが臨床で使用されてきた。また、米国では、心臓の造影のためにOptison, Definity, Imagentが使われている。中国では2004年から、SonoVueが肝臓や心臓の造影に使われている。

Sonazoidは、80年代からノルウェイのNycomed社が開発を始め、欧米で肝臓の腫瘍性疾患の診断のための臨床治験も行われたが、申請までには至らなかった。日本では、98年から臨床第1相試験、99年から第2相試験、2001年から第3相試験が行われ、2003年には肝がん

のラジオ波治療後の評価に関する有効性を調べる探索試験が行われた。その間、Nycomed社がAmersham Health社に買収され、さらに、Amersham Health社がGE Health Care (GEHC) 社に買収されたため、現在はGEHC社が開発の権利を有している。

Sonazoidは、日本では第一製薬株式会社(現・第一三共株式会社)が開発を

表1 超音波造影剤の開発

名称	code name	開発(製造)元	平均径	殻材質	気体
Albunex		Mallinckrodt (米)	4.3 μ m	変成アルブミン	空気
Levovist	SHU-508	Schering (独)	2~4 μ m	なし(パルミチン酸)	空気
Optison	FS069	Amersham (米)	3.0~4.5 μ m	ヒト血清アルブミン	フッ化炭素(C ₆ F ₈) + 空気
Definity	MRX115	Bristol-Myers (米)	1.1~3.3 μ m	磷脂質	フッ化炭素(C ₆ F ₈) + 空気
Imagent	AFO150	Imcor (米)	6 μ m	磷脂質	フッ化炭素(C ₆ F ₁₄) + 空気
SonoVue	BR-1	Bracco (伊)	2.5 μ m	脂質	フッ化硫黄(SF ₆)
Sonazoid™	NC100100	GE Healthcare (米)	3 μ m	脂質	フッ化炭素(C ₆ F ₁₀) + 空気
Echogen™	QW3600	Abbott (米)	3~5 μ m	(界面活性剤)	フッ化炭素(C ₆ F ₁₂)
PB127	PB127	Point Biomedical (米)	4 μ m	ポリマー+アルブミン(2層)	窒素
AI-700	AI-700	Acusphere (米)	~2.2 μ m	ポリマー(PLGA)	フッ化炭素

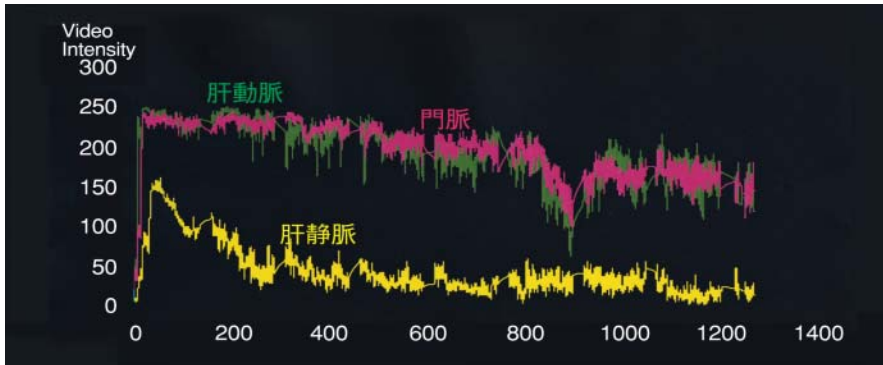


図1 健康人から得られた、Sonazoid 静注時の肝動脈、門脈、肝静脈内の時間-信号強度曲線

肝動脈と門脈の信号輝度に差がないのは、腸管などの毛細血管では気泡はトラップされないことを意味しており、肝動脈、門脈と、肝静脈との輝度に大きな差があるということは、1回の肝循環の間に類洞で多くの気泡がトラップされることを意味している。

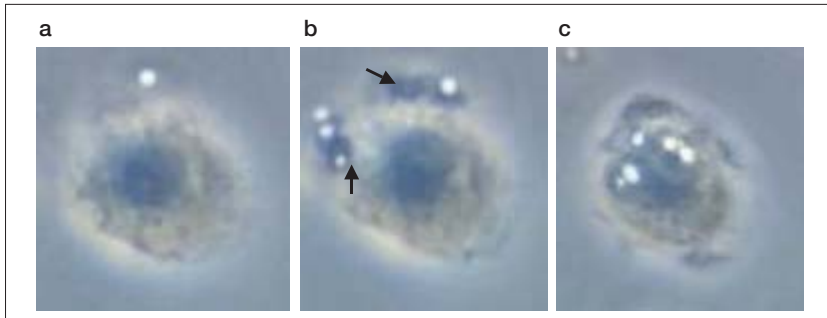


図2 培養 Kupffer 細胞による Sonazoid 気泡の貪食の顕微鏡写真

分離培養された Kupffer 細胞の培養液中に Sonazoid 溶液を流すと、気泡は Kupffer 細胞に盛んに貪食される。Kupffer 細胞は、触手 (b→) を伸ばして気泡を捕捉し貪食する。貪食された気泡は、10分ほどで核の周辺まで運ばれる。その際、気泡径は減じ、形もいびつになる。

る。これは、Sonazoid の開発治験において、肝の腫瘍性疾患を対象として診断の有効性が証明されたためである。また、Sonazoid が Kupffer 細胞に貪食されるように設計されたことも大きい。しかし、ほかの臓器の診断、例えば肺癌、乳がん、腎がんなどにおいても、Sonazoid による造影超音波検査は高い診断能を有する。したがって、今後は適応症の拡大が強く望まれる。開発・販売を行う第一三共社は、今後の適応拡大のための臨床治験を計画中である。

○ Sonazoid の薬理動態 (図1)

Sonazoid が静注されると、右心系を通り、肺循環を経て左心系に至る。その間の圧変化による気泡の消失は、わずかだと考えられる。なぜなら、右心系と左心系の間で再循環を繰り返しても、血中濃度の低下はほかの造影剤に

比べて緩徐だからである。実際に、推奨投与量 (0.015mL/kg) が静注された場合には、門脈などの血管内の造影効果は10分以上続く。

逆に、血中濃度が低下していくのは、網内系臓器である肝臓や脾臓にトラップされることが大きく影響している。推奨容量が投与された場合、静注された気泡のうち、約25%が肝臓に集積すると考えられている。

最初の循環では、肝動脈や門脈の血中濃度がピークを示し、その際は肝静脈にも多くの造影剤が流出する。2循環目以降では、肝静脈内の信号強度は、肝動脈や門脈の信号強度に比べきわめて低い (図1)。これは、1回の循環で肝類洞にトラップされる Sonazoid 気泡の率が高いことを意味する。

一方、上腸間膜動脈-上腸管膜静脈間や、腎動脈静脈間の造影剤濃度に差が認

められないことは、それらの臓器の毛細血管では気泡がトラップされないことを意味している。

○ Sonazoid の副作用

1) ガスの副作用

副作用としてガス塞栓が危惧されるが、水に難溶性のガスを使った Sonazoid を含む次世代造影剤は、世界で200万回以上の投与がなされているが、塞栓性の副作用の報告は見られない。また、卵円孔開存などの右-左短絡を持つ症例も含まれているが、塞栓性の副作用は見られない。その理由は、気泡径が小さいこと、気泡同士の融合がないこと、および投与されるガス量がきわめて少ないためである。

Sonazoid 溶液に含まれるガス量は、調整された溶液の容積率で1%とされる。1バイアル、2mL の Sonazoid 溶液が静注された場合でも、血管内に投与されるガスの総量は20 μ L である。仮に、それらすべてが一塊となって塞栓しても、臓器障害を起こすほどの副作用は惹起しないと云える。

2) Shell の副作用

気泡のシェルは、卵黄由来のフォスファジルコリンである。そのため、取扱説明書には「卵アレルギーのある患者には投与しないこと」と明記されている。しかし、これまでにわが国を含めて2万例以上の投与があるが、アレルギー性の副作用の報告は1例もない。

3) 生体作用

Kupffer 細胞内に取り込まれた造影剤 (図2) に超音波が照射されて気泡が崩壊する際の、細胞に対する生体作用が危惧されている。しかし、Levovist および Sonazoid で全肝の造影剤を高音圧送信で消失させた場合にも、血中LDH上昇などの現象は見られない。また、推奨容量を投与した場合、理論上、50~100個の Kupffer 細胞に1個の気泡が貪食される計算になり、その気泡が崩壊した場合は、細胞への一定の作用はあるにしても、細胞壊死やアポトーシスなどが認められることはない。

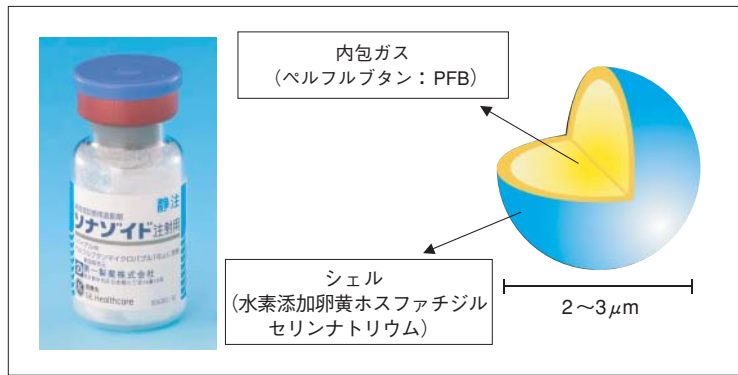


図3 Sonazoidのバイアルと微小気泡のシェーマ
 Sonazoidは凍結乾燥末であり、2mLの蒸留水で溶解して調整する。バイアル内の気体はペルフルブタンであり、フタを開放したまま放置したり、溶解調整した後に溶液上部の気体が空気と交換するような状態は避けるべきである。溶解・調整した後でも、気泡内のガスは外側の気体とガス交換される。

引くだけで十分な造影効果は得られない。

○ 動画記録と静止画記録

造影された画像は、動画記録と静止画記録が行われる。ダイナミックスタディは3分間、Kupffer imageは1つのウインドウからの10～15秒のスキャンが動画で記録される。近い将来、造影CTと同じく、超音波技師が撮った動画・静止画が読影室のワークステーションに送られ、読影医によってモニタ診断されるようになることが望まれる。

○ Sonazoidの投与方法

1) Sonazoidの調整(図3)

Sonazoidは凍結乾燥末であり、2mLの蒸留水で溶解して調整する。調整後のSonazoid気泡の内包ガスは、フッ化炭素 perfluorobutane (C₄F₁₀) (一般名: ペルフルブタン) である。調整前はもちろん、調整後もバイアル内の気体はペルフルブタンであり、フタを開放したまま放置するとそれが空気に入れ替わり、気泡内のガスと空気の間でガス交換が起き、気泡内のガスが次第に空気と置換され、造影効果が減弱する。同様に、溶解に脱気水を用いないと、水に溶解した窒素などが気泡のペルフルブタンと置換される。したがって、溶解する蒸留水は脱気された注射用水を用いる。

Sonazoidは通常、ポラス静注で投与される。末梢血管から投与するが、静注後の血中のピーク濃度を高くするために肘静脈が選ばれる。静注されるSonazoid溶液の量は1mL以下と少ないので、10～20mLの生食液でフラッシュすることで、血中濃度のピークを高くすることができる。

通常、延長チューブを用いて、その中にSonazoid溶液を満たしておき、10～20mLの生食でフラッシュしてポラス静注とする。その際、延長チューブ内のSonazoidに強い圧を加えることは避けるべきである。一定以上の圧を加

えると、チューブ内の気泡は一瞬にして消失する。

○ Sonazoidの投与量

Sonazoidの推奨容量は、0.015mL/kgである。したがって、体重60kgの成人への推奨投与量は0.9mLとなる。しかし、感度の良いハーモニック映像法を用いる場合には、その半量で良好な造影効果が得られる。筆者らの施設では、体重によらず1回の投与量を0.5mLとしている。1バイアルで4回の注入が行える。

装置

○ 造影に適した超音波診断装置

造影に使われる超音波診断装置は、造影に適したモードを備えているものである。基本的には、非線形映像法、ハーモニック法が用いられる。新しい装置では、非造影のBモードでも位相変調法のティッシュハーモニックが使われていることが多い。造影モードがない場合には、送信音圧とフレームレート (frame per second: fps) を低くすることによって対応することができる。

基本波散乱のBモードを造影に使うこともできる。その際には、ハーモニック造影法に比べて造影効果は低い。造影剤の投与量を上げていくと造影効果は上がるが、投与量が多すぎるとシャドーを

映像モード

○ 原理

1) ハーモニック映像法

超音波診断装置は、照射した超音波が散乱体に反射して帰ってくる超音波を受けて、それを映像化する。ところが、同じく散乱体と言っても、微小気泡は非線形散乱を起こす。すなわち、照射した超音波と散乱してきた超音波の波形が異なっているのである。この非線形散乱は、周波数で考えれば、照射した超音波の周波数の整数倍のところにピークを持つものである。例えば、2MHzの周波数で照射した場合、その2倍(4MHz)、3倍(6MHz)の周波数にピークを持つ超音波が帰ってくる。2倍のものを二次高調波(セカンドハーモニック)、3倍のものは三次高調波と呼ぶ。さらに、1/2倍(1MHz)の周波数にピークを持つ超音波も帰ってくるが、これはサブハーモニックと呼ばれる。

二次高調波、すなわちセカンドハーモニックは、気泡からの信号としてよく理解され、映像にも用いられている。気泡が共振しているときには高いピークを示すが、気泡が強い超音波を受けて崩壊するときに発せられる超音波は、谷が埋まった型になる。

後述する位相変調法は二次高調波を、振幅変調法は基本波領域のハーモニック成分を使って映像化している。

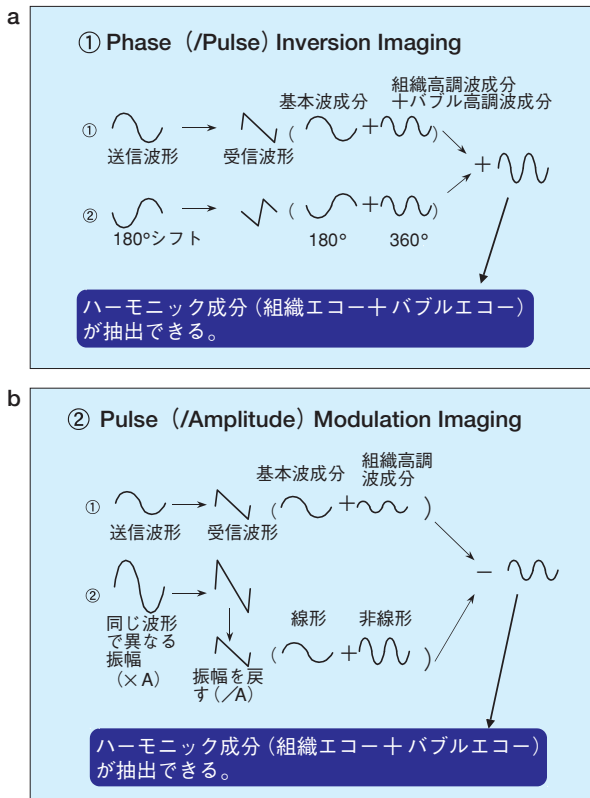


図4 位相変調法 (a) と振幅変調法 (b) の原理

- a: 180°位相の異なる2つのパルス波を送受信することによって、組織と気泡から散乱してくる非線形成分を抽出する方法。特徴は、2倍の高調波成分 (セカンドハーモニク) であれば、ティッシュハーモニク、パブルハーモニクともに抽出可能なことである。
- b: 振幅の異なる2つのパルス波を送受信することによって、組織と気泡から散乱してくる非線形成分を抽出する方法。特徴は、主にパブルハーモニクからの1倍 (基本波帯域) の非線形成分を抽出可能なことである。

2) 位相変調法 (Phase Modulation: PM法) と振幅変調法 (Amplitude Modulation: AM法) (図4)

位相が180°異なる2つのパルス波を打ち、散乱して帰ってきた2つの受信波を足し算した波形で映像化するものが位相変調法 (Phase Modulation: PM法) である。散乱して帰ってくる超音波は、組織からと気泡からとでは波形の歪む程度に違いがある。気泡の方が組織より非線形成分が多いため、良好な造影感度が得られる。

一方、振幅変調法 (Amplitude Modulation: AM法) では、位相は同じで振幅が異なる2つのパルス波 (例えば1倍の振幅と1/2倍の振幅) を打ち、帰ってきた2つの受信波のうち、はじめに打った反射波から2度目に打った反射波を

2倍したものを引き算して得られた波を画像化するものである。

AM法とPM法の違いは、AM法は空間分解能に優れ、PM法は感度、特に深部の感度が良いことである。なかでもSonazoidのように、低音圧と言っても比較的高い音圧を使う場合には、AM法のようにティッシュハーモニクを抑制できる手法は、パブル/ティッシュ信号比を上げるのに有効である。

○ 撮像条件

1) 音圧 (図5)

撮像条件のうち、最も重要なのが音圧である。次世代超音波造影剤は、一般に低音圧造影剤と言われるが、至適音圧は造影剤間で若干異なる。

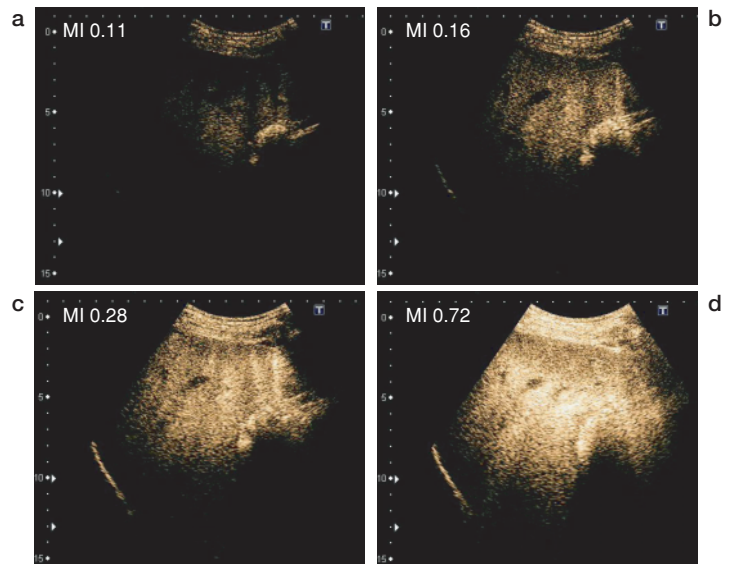


図5 音圧を変化させたときの造影性

Sonazoidを0.5mL投与10分後に音圧を変化させて造影すると、音圧の上昇に伴って造影される領域が広がってくる。しかし、MI値0.72 (d) では、肝表面近くでは気泡が消失して信号が弱くなっている。このように、気泡の共振・崩壊は音圧に強く依存している。

(1) 振るえる音圧と壊れる音圧

生体内に気泡がある場合、音圧を次第に上げていくと、振るえも壊れもしない状態から振るえる音圧の帯域があり、さらに音圧を上げていくと、気泡は短時間で壊れるようになる。壊れ始める音圧は造影剤間で異なり、Optison, SonoVue, Imagent, Definity, Sonazoidの順に高くなる。Sonazoidでは、MI値が0.3~0.4を超えると気泡が崩壊し始める。

(2) 気泡の粒度分布と音圧

Sonazoidをはじめとする微小気泡からなる超音波造影剤は、気泡径に粒度分布がある。Sonazoidは、この粒度分布がほかの造影剤に比べて狭い (均一性が高い) とされる。一般に気泡径が小さいほど、振るわせたり壊したりするために必要な音圧は高くなる。したがって、例えばMI値0.5で送信して画像を得た後、MI値を1.0に上げると、MI値0.5で壊れなかった気泡が壊れて信号を発生する。

また、脾臓も網内系の臓器なので、Sonazoid静注後10分以降に気泡が集積する。脾臓のマクロファージに取り込ま

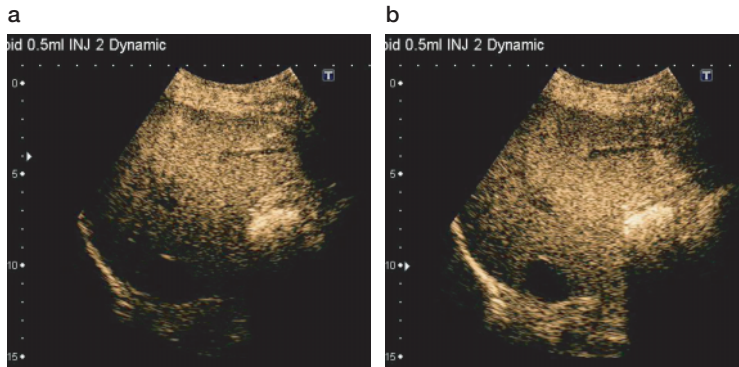


図6 フォーカスを変化させた場合の造影性の変化

Sonazoidを0.5mL投与後10分の造影像。aでは4cm、bでは10cmにフォーカスがある。フォーカスを深くしていくと、深部まで気泡が振るえて造影されるようになる。

れる粒子の大きさは、肝臓で取り込まれる粒子よりも小さいことが知られている。脾臓に集積したSonazoidは、肝臓に蓄積したものに比べて壊れにくいですが、これはそのことが原因と考えられる。

(3) 血液を流れる気泡と細胞内の気泡

Sonazoid気泡は静注後は流血中にあるが、時間の経過とともに自然に崩壊するもの以外は、全身のマクロファージに貪食される。培養したKupffer細胞にSonazoid気泡を貪食させ、その過程を観察すると、細胞表面から細胞質内に取り込まれ、核の方へ移動していくのがわかる。それに要する時間は数分～20分ほどである。

細胞内にある気泡は、流血中にある気泡に比べて振るわせにくく、壊しにくい。これは、細胞質の粘度が血液より高く、また、気泡が膜に覆われているためである。Kupffer細胞に貪食されたSonazoid気泡は、細胞外にあるときより小さくなることも、壊しにくい原因になっていると思われる。したがって、Kupffer imageを得るためには、vascular imageより、より高い音圧が必要となる。

2) フレームレート (fps)

リアルタイムの造影像がSonazoid造影の特徴であるが、同じ音圧でも単位時間のフレームレートによって壊され方に違いがある。フレームレートが多くなると壊れやすくなる。なかでもフォーカス領域は音圧が高く、近距離ではビームが送信ごとに重なるので、気泡が壊れてほかの領域より造影性が悪くなる。リアルタイム性を維持しながら、最小限の

フレームレートで造影する必要がある、通常15フレーム/秒 (fps) 程度が推奨される。

3) フォーカス (図6)

フォーカス領域では音圧が高いため、その領域の気泡だけが振るえたり壊されたりして、肝臓の造影が不均一になる。これを避けるために、多段フォーカスや、深さに依存しないビームフォーミングが用いられる。シングルフォーカスを使う場合には、フォーカスは画像の最も深いところに設定するなどの工夫が必要である。

読影の実際

○ ダイナミックスタディ

Sonazoidを静注後、肝臓がリアルタイムに造影されるのを観察、記録する。通常、15～20秒で肝動脈が造影され、次いで門脈が造影される。20～30秒までは門脈が優位に造影され、30秒以降は動門脈が同じように造影される平衡相になる。この平衡相は、静注後3分まで記録される。

○ Flash Replenishment Imaging (FRI) と Micro Flow Imaging (MFI) (図7, 8)

低音圧ハーモニックで造影していて平衡相に達したら、MI値1.0以上の高音圧送信で10～30フレームスキャンし、スキャンボリューム内の気泡を一掃する。その後、再び低音圧ハーモニック法で造影像を得ると、スキャンボリューム内

に流れ込む新しい気泡が映像化される。この再灌流の造影は、Flash Replenishment Imaging (FRI)と呼ばれている。

さらに、FRIで気泡消失後の再灌流を画像化する際に、各ピクセルで最高に達した輝度を保持するMaximum Intensity Holding法を採用することによって、細い血管を連続性良く描画する方法がMicro Flow Imaging (MFI)である。

MFIはFRIと同様、どの時相でも、また、肝臓のどの部位においても繰り返し行うことができる。動脈相では、動脈血流支配の腫瘍血管が、非腫瘍部に比べてより明瞭に描出される。また、門脈優位相・平衡相では、動脈と門脈の両者の血管が描出される。ダイナミックスタディでは、ボラス静注後の最初の造影剤の到達の際には、はじめに肝動脈が、次いで門脈が7～10秒遅れて造影される。しかし、MFIでは、微小気泡がスキャンボリューム内に再灌流するが、スキャンボリュームのすぐ外の気泡が流れ込むため、肝動脈と門脈にほとんど同時に微小気泡が流入してくる。したがって、MFIでは、肝動脈と門脈を区別して描出することは通常できない。

○ Kupffer image (図9)

Kupffer imageは、Sonazoid静注後10分以降に得られる造影像である。肝動脈や門脈内を流れている気泡が、実質に溜まった気泡からの信号に影響を与えないほど少なくなった時期が、Kupffer imageの撮像タイミングである。それは、Sonazoidの投与量によって、また、用いられる造影モードによっても異

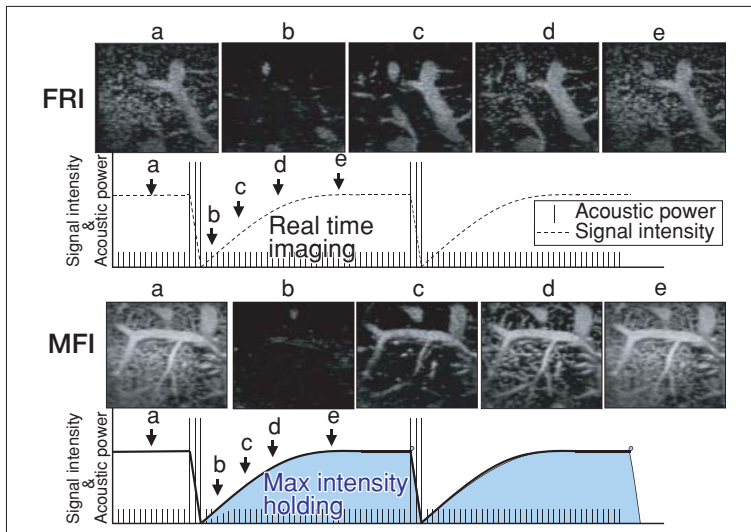


図7 Flash Replenishment Imaging (FRI) 法と Micro Flow Imaging (MFI) 法

低音圧ハーモニック法で観察し、気泡が充盈したところで高い音圧でスキャンボリューム内の気泡を一掃し、再び低音圧ハーモニック法で造影すると、新しい気泡による再灌流が観察される。これがFRI法である。また、再灌流の映像で、各ピクセルの信号輝度が最高に達した場合、それを保持すると気泡の流れをトレースすることができ、微細な血管が描出できる。これがMFI法である。

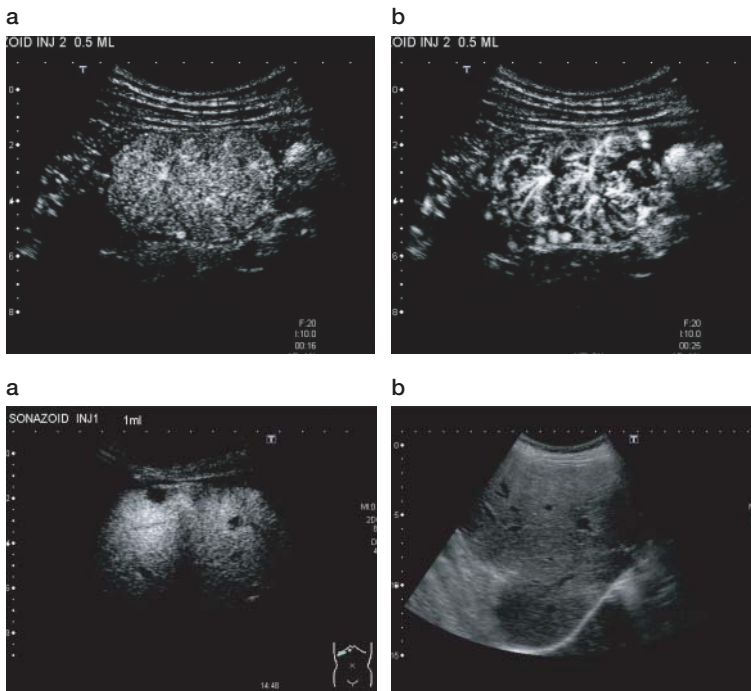


図8 限局性結節性過形成 (FNH) の Sonazoid 造影

aは通常の低音圧ハーモニック法による造影像で、Sonazoidを0.5mL静注後16秒の動脈相。実質が染影されてしまい、腫瘍血管の描出は不良である。bのMFI像は、Sonazoid静注後25秒に得られたもので、実質の気泡はキャンセルされ、車軸状の腫瘍血管がよく描出されている。中心瘢痕は4か所に見られる。

図9 転移性肝がんの症例 (十二指腸カルチノイド術後2年)

a : Sonazoid 1mL 静注 15 分後の Kupffer image。音圧 MI 値 0.2 のハーモニックモードで全肝をスキャンすると、8mm と 5mm の病変が陰影欠損像として描出される。
b : B モードでは、腫瘍病変は明らかでない。

なる。投与量が少ないほど血中からの消失速度は速いので、撮像タイミングは早くなる。通常は10分後にスキャンを開始するが、投与量が推奨容量の0.015mL/kgの場合、10分後でも流血中に造影剤が多く、20分以降の方がより純粋なKupffer imageが得られる。推奨容量では、通常3時間までは診断に十分な染影が得られる。

肝腫瘍の病変検出を主たる目的としてSonazoid造影超音波検査を行う場合には、Sonazoid静注後、30分以降に検査室に呼び入れてKupffer imageのみを

検査する方が、検査のスループットを上げるのによい。

前述したように、Kupffer imageを撮るためには、vascular imageの時よりやや高め音圧が必要である。それは、血液にある気泡の方が、細胞質にある気泡よりも低い音圧で振るえやすく、壊れやすいからである。

撮像モードは、低音圧ハーモニックを使ってリアルタイムに肝臓全体を観察する。至適な音圧であれば、肝臓全体を何度でも観察することができる。ただし、投与された造影剤が多いと深部減

衰が強くなり、深部の観察ができない。また、音圧が高いと浅い領域から気泡が壊れ、造影性が失われていく。

まとめ

vascular phaseにおける新しい造影剤と、Kupffer imagingやMFIなどの新しい造影手法を用いることにより、肝腫瘍の病変検出や鑑別診断の精度が向上する。