

【総説】

犬の肝臓腫瘍診断におけるソナゾイド造影超音波検査

中村 健介

北海道大学大学院獣医学研究科附属動物病院（〒060-0818 北海道札幌市北区北18条西9丁目）

はじめに

肝臓は良性病変である結節性過形成や、原発性悪性腫瘍である肝細胞癌、胆管癌、肉腫、さらには転移性悪性腫瘍も好発する、腫瘍性病変の発生が比較的多い臓器であるといえる。超音波検査は、この肝臓腫瘍の存在診断において極めて有用な画像診断ツールである。しかしながら、検出された腫瘍が良性であるのか悪性であるのかを区別するのは極めて困難であることも同時に認識しておく必要がある。本稿では、超音波検査による肝臓腫瘍の鑑別法を解説するために、Bモードによる鑑別の限界を示すとともに、新たな手法としてのソナゾイド造影超音波検査の有用性について、症例を交えて解説する。

Bモードによる鑑別

超音波検査装置の発達と普及に伴い、日常診療において肝臓腫瘍を発見する頻度は増加傾向にあると思われる。超音波検査所見により肝臓腫瘍を鑑別する試みは長くおこなわれており、多くの論文が発表されている。ただし、原則として超音波検査所見から肝臓腫瘍を鑑別することは不可能であると結論づけられており、検査者は常にこ

れを念頭におき検査を行うべきである。とは言え、ある程度の傾向が存在することも報告されており、そのいくつかを以下に紹介する。

肝臓腫瘍は古典的に病変の肉眼的な分布により、**Massive**、**Nodular**、**Diffuse** に分類される^[1]。**Massive**とは単一の病変が一葉に孤在して存在するもの、**Nodular**は複数の葉に結節が多発するもの、**Diffuse**は全葉に病変が瀰漫性に存在するもの、とそれぞれ定義されている。**Patnaik**らは原発性肝臓悪性腫瘍に罹患した犬110例（血液系腫瘍および血管肉腫を除く）における検討により、**Massive**となるのは肝細胞癌が多く、**Diffuse**となるのはカルチノイドが多いことを報告している^[2]。筆者の経験からもこれらの傾向に当てはまる例は多い（**図1 A、B**）。また、**Whiteley**らは転移性および原発性肝臓腫瘍の犬48例における検討により孤在性で高エコー源性的の腫瘍は肝細胞癌である可能性が高いと報告しており、**Patnaik**らの報告と一致している^[3]。さらに、リンパ腫や組織球肉腫などの血液系腫瘍においては低エコー源性的の腫瘍を形成することが多いことも報告されている^[4,5]。

このように、悪性腫瘍だけに限ればある程度の傾向が存在するのは事実であり、これに基づく鑑別も可能であ

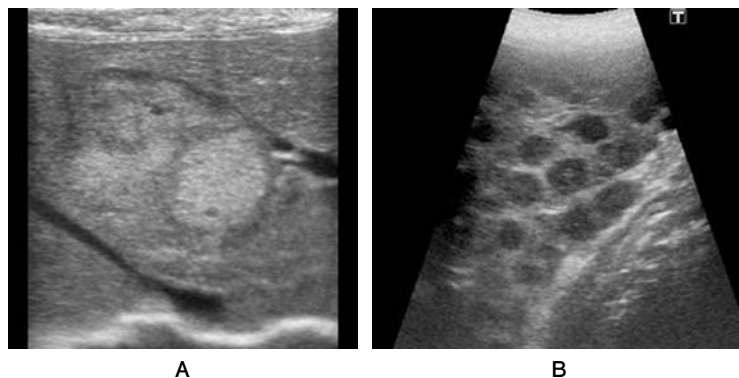


図1 肝臓腫瘍症例の超音波画像。

- (A) 肝細胞癌。高エコーと等エコーが混在した孤在性の結節が認められる。
 (B) 肝カルチノイド。低エコーの円形腫瘍が瀰漫性に認められる。

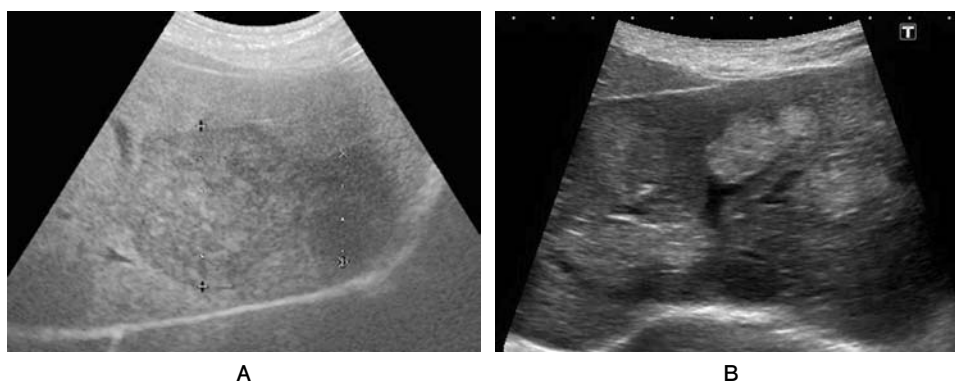


図2 結節性過形成症例の超音波画像。

(A) 低エコー源性の大きな腫瘍。(B) 高エコー源性の小さな腫瘍が多発している。

るかのように感じる。しかしながら、これに結節性過形成が加わるとその解釈は非常に困難となる。結節性過形成は特に高齢の犬において多く認められる疾患であるが、その超音波所見は幅広くありとあらゆる形態を取ることが報告されており^[6,7]、悪性腫瘍と鑑別することは極めて困難である(図2A、B)。

造影超音波検査の歴史

肝臓はそもそも門脈からの血液供給が主な組織であるが、悪性腫瘍においては動脈からの血液供給が主となるという性質を持つため、この血流の変化を検出することで良悪性鑑別が可能である。この血流の評価にもっとも強みを発揮してきたのが造影CT検査であり、人の肝臓腫瘍診断のゴールドスタンダードとして活躍してきた。

これをより簡便に超音波検査で行うことを目的として開発されたのが超音波造影剤である。超音波造影剤は微小な気泡がシェルで包まれた構造であり、静脈内投与により血管や組織を高エコーに染影するため血流の評価が可能である。元来、血流の評価を行うために開発されたものであるが、その中である種の造影剤がKupffer細胞などの細網内皮系細胞に貪食されることが発見された^[8]。肝臓の悪性腫瘍においてはKupffer細胞が減少もしくは消失しているため、これらの造影剤を投与すると周囲の正常実質と比較して腫瘍は造影欠損を示し、良悪性鑑別において極めて有用であることが明らかとされた^[9]。このように、血流を評価する「血管相」と、その後Kupffer細胞の有無を評価する「実質相」の異なる二相を評価することが出来る造影剤の登場により造影超音波検査は大きく発展した。

本邦で1999年に販売されたレボビストは、この実質相の評価が可能な造影剤であり、人の肝臓腫瘍診断に用いられてきた^[9]。その後2006年、Kutaraらにより犬の肝

臓腫瘍診断にも有用であることが示された^[10]。彼らの研究によると、肝臓の犬8例中7例において実質相で造影欠損が認められたと報告されており、人と同様に実質相の所見が肝臓腫瘍の良悪性鑑別に有用である事が示されている。しかしながら、レボビストに代表される「第一世代造影剤」は超音波により破壊されることで造影効果をもたらすため、リアルタイムでの繰り返し評価が不可能であるという決定的な短所があり、獣医臨床に幅広く応用されるには至らなかった。

レボビスト以降、欧米を中心に「第二世代」と呼ばれる造影剤が登場する。第二世代の最大の特徴は、壊れにくくリアルタイムでの繰り返し評価が可能となる点である。その中でもDefinityとSonovueは犬にも応用され、肝臓腫瘍診断において有用である事が報告されている。ただし、両者ともに細網内皮系細胞に貪食されない、つまり実質相の評価を行う事ができず良悪性鑑別は血流を評価する血管相の所見のみによるが、O'Brienらの肝臓腫瘍の犬32例における検討によると、良性腫瘍は周囲の正常実質と同様に造影されるのに対して、悪性腫瘍の多くは周囲の正常実質と異なる造影所見を示すとされている。特に正常実質の造影増強がピークを迎える時期(投与から数10秒後)には、ほぼ全ての悪性腫瘍は低エコー源性となり、これに基づく良悪性鑑別の精度は95%以上という極めて高い値であると報告している^[11]。ただし、この報告では犬で最も多い肝細胞癌が1例しか含まれておらず、肝細胞癌の診断において同程度の精度があるかは大きな疑問が残る。実際、人の肝細胞癌の診断においてはこれほど高い精度を持たないことが報告されている^[12]。

このような背景の中で生まれたのがソナゾイドである。ソナゾイドはDefinityやSonovueと同じ第二世代造影剤であり、なおかつ実質相の評価が可能であるという特

徴を持つ。これにより、リアルタイムでの血流評価と繰り返しの実質相の評価が可能となりソナゾイド造影超音波検査は人の肝臓腫瘍診断において造影CTやMRI検査に匹敵する精度を持つゴールドスタンダードとして確立され、いまや我が国の医療現場ではソナゾイド造影超音波検査により肝臓の確定診断が下され、手術が行われる時代である。[13,14]。近年、筆者を含め複数の国内獣医療施設から犬におけるソナゾイド造影超音波検査の有用性を示す論文が報告されており、獣医臨床への応用も広まりつつある[15,16]。

犬のソナゾイド造影超音波検査法

ソナゾイド造影超音波検査では血流を評価する動脈相と門脈相、Kupffer細胞の有無を評価する実質相、の三相を評価することで肝臓腫瘍の良悪性鑑別を行う。造影剤は静脈内投与後、肝動脈、門脈、肝実質の順に造影しそれぞれエコー輝度の上昇が観察される(図3)。筆者は正常犬における検討の結果、犬においてはソナゾイド0.01-0.015 ml/kgを橈側皮静脈から投与し、投与直後の数秒間を動脈相、1分後を門脈相、7分以降を実質相と定義している。各々の時相において腫瘍のエコー源性を周囲の正常実質と相対的に低エコー、等エコー、高エコー、混合エコーと評価している。超音波診断装置に関

しては、筆者は主に Toshiba Aplio™ XG を使用しているが各メーカーからソナゾイド対応の装置が販売されており、いずれも使用可能である。プローブについても造影対応の装置が必要となるが、コンパックス型とリニア型プローブの両方が存在する。これについては歴然とした画質の差が存在しており、可能な限りリニア型プローブを使用することをお勧めする。

肝臓腫瘍の良悪性鑑別においては、動脈相、門脈相、実質相のいずれも有用である。良性腫瘍は全ての時相において周囲の正常実質と同程度に造影されるのに対して、悪性腫瘍はそれとは異なる造影所見を示す。その中でも実質相はその診断精度や簡便性などあらゆる観点から、良悪性鑑別においては最も有用性が高い。

実質相において悪性腫瘍の多くは周囲の正常実質と比較して明瞭な造影欠損を示す(図4A、B)。これに基づく良悪性鑑別の診断精度は95%以上であり、人における診断精度と同程度の極めて精度の高い検査であると言える。ただし、肝細胞癌の少数の例においては周囲と同程度に造影増強される例も存在することから、注意が必要である。これは人においても報告されている事象であり、特に高分化型肝臓つまり悪性度の低い症例において認められることが明らかとされている[17]。実質相で造影増強されるということはKupffer細胞が残存していることを反映していることが容易に予想され、実際に人の高分化型肝臓においては正常組織と同程度にKupffer細胞が存在することも報告されている[18]。しかしながら、造影所見とKupffer細胞数の関係性を直接評価した研究は報告されておらず、今後の研究が待たれる。

動脈相において、悪性腫瘍は周囲の正常実質よりも高エコーか低エコーもしくは混合エコーとなる症例が多く、これに基づく良悪性鑑別の診断精度は80%程度であり実質相には遠く及ばない。また、動脈相の至適評価時間は心拍数にもよるがわずかな数秒間であり、繰り返しの評価

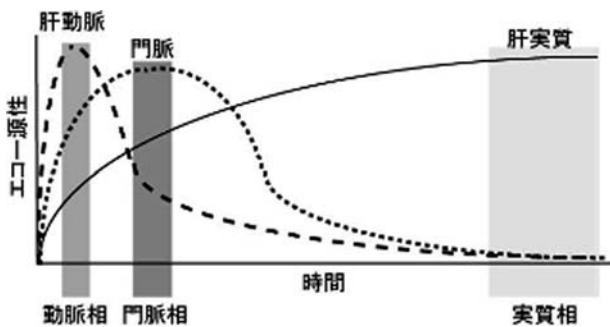


図3 造影剤投与後の肝動脈、門脈、肝実質のエコー源性の時間変化を表した模式図。

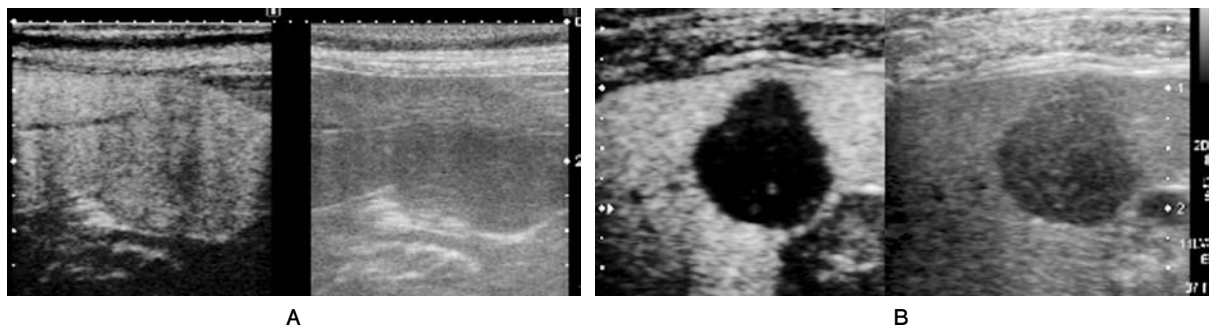


図4 ソナゾイド造影超音波検査による実質相の画像。左が造影モード、右が通常モードの画像。(A) 結節性過形成。腫瘍は周囲の正常実質と同程度に造影され境界不明瞭となっており、等エコーと判断される。(B) 肝細胞癌。周囲の正常実質と比較するまでもなく明瞭な造影欠損を示している。

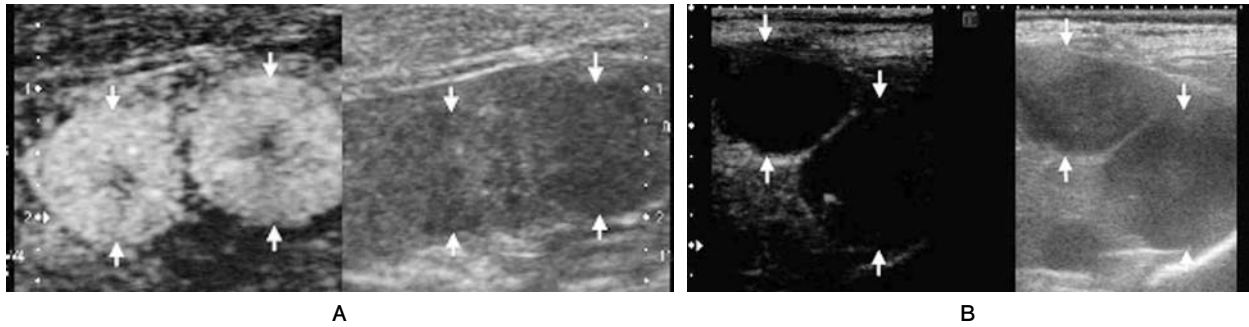


図5 ソナゾイド造影超音波検査による動脈相の画像。左が造影モード、右が通常モードの画像。
 (A) 肝カルチノイド。周囲の正常実質はほとんど造影されていないが腫瘍だけが明瞭に造影され動脈からの豊富な血液供給が疑われる。(B) 未分化肉腫。周囲の正常実質が造影されはじめているが腫瘍は全く造影されていない。

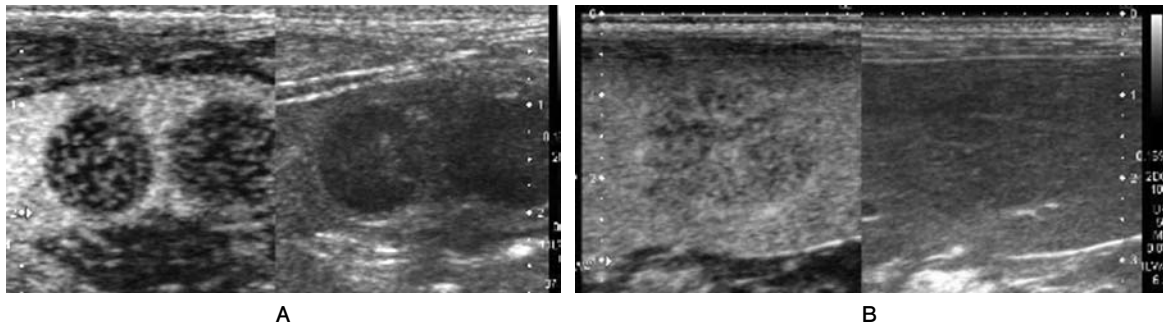


図6 ソナゾイド造影超音波検査による門脈相の画像。左が造影モード、右が通常モードの画像。
 (A) 肝カルチノイド。多少造影剤の流入が認められるが周囲の正常組織と比較すると明瞭な低エコーを示している。
 (B) 肝細胞癌。周囲と同程度に造影されている。

には造影剤の再投与が必要となるため検査の難易度も高い。しかしながら、「カルチノイドでは高エコー」、「肉腫では低エコー」など、疾患特異的と思われる所見も認められており、動脈相の所見から良悪性鑑別のみならずより詳細な鑑別が行える可能性がある(図5A、B)。

門脈相においては、悪性腫瘍は周囲の正常実質よりも低エコーとなる事が多く(図6A)、これに基づく診断精度は90%と動脈相よりは高い数値であるがやはり実質相には及ばず、良悪性鑑別においてはそれほど意味を持たない。しかしながら、この時相において造影増強される悪性腫瘍症例は全て肝細胞癌である点は注目し値する(図6B)。悪性腫瘍では、門脈血流が減少することに伴い門脈相において低エコーとなると考えられている。しかしながら人の高分化型肝癌では、門脈相において周囲と同程度に造影増強される症例も多く報告されており、他の悪性腫瘍と比べて門脈からの血液供給が多く残存している可能性が考えられている^[19]。犬において同様の現象についての報告は見当たらないが、人と同様に高分化型肝癌に特有の所見である可能性が考えられ、鑑別診断に有用な所見となり得るのかもしれない。

結 語

超音波検査は肝臓腫瘍を発見するのに非常に有効なツールである。と同時に、検査をしながら「これは肝細胞癌かな」、「こいつは血管肉腫だろう」などと、ついつい言いたくなってしまいます。しかしながら、あくまでも超音波検査は腫瘍を発見し、その由来臓器を明らかにするためのものであり、確定診断は細胞診もしくは組織生検によってのみ下される。これを常に念頭に置いて検査をすることが重要である。しかしその一方で、ソナゾイド造影超音波検査がその概念を覆し、超音波検査による確定診断を行える時代も近いと考えている。ただし、ソナゾイド造影超音波検査も通常の超音波検査と同様、相応の経験と技術を必要とする検査法であり、誰もがいきなり正診率90%以上を達成できるわけではない、ということだけは付け加えておきたい。

参 考 文 献

1. Liptak JM. Hepatobiliary tumors. In: Withrow SJ, Vail DM, editors. Small animal clinical oncology, 4th ed. Philadelphia : Saunders ; 2007. pp 483-490.
2. Patnaik AK, Hurvitz AI, Lieberman PH. Canine

- hepatic neoplasms : a clinicopathologic study. *Vet Pathol* 1980 ; 17 : 553-564.
- 3 . Whiteley MB, Feeney DA, Whiteley LO, Hardy RM. Ultrasonographic appearance of primary and metastatic canine hepatic tumors. A review of 48 cases. *J Ultrasound Med* 1989 ; 8 : 621-630.
 - 4 . Crabtree AC, Spangler E, Beard D, Smith A. Diagnostic accuracy of gray-scale ultrasonography for the detection of hepatic and splenic lymphoma in dogs. *Vet Radiol Ultrasound* 2010 ; 51 : 661-664.
 - 5 . Cruz-Arámbulo R, Wrigley R, Powers B. Sonographic features of histiocytic neoplasms in the canine abdomen. *Vet Radiol Ultrasound* 2004 ; 45 : 554-558.
 - 6 . Stowater JL, Lamb CR, Schelling SH. Ultrasonographic features of canine hepatic nodular hyperplasia. *Vet Radiol Ultrasound* 1990 ; 31 : 268-272.
 - 7 . Nyland TG, Mattoon JS, Herrgesell ER, Wisner ER. Liver. In : Nyland TG, Mattoon JS, editors. *Small Animal Diagnostic Ultrasound*, 2nd ed. Philadelphia : Saunders ; 2002. pp 93-127.
 - 8 . Harvey CJ, Blomley MJ, Eckersley RJ, Cosgrove DO, Patel N, Butler-Barnes J, et al. Hepatic malignancies : improved detection with pulse-inversion US in late phase of enhancement with SH U 508A - early experience. *Radiology* 2000 ; 216 : 903-908.
 - 9 . von Herbay A, Vogt C, Häussinger D. Late-phase pulse-inversion sonography using the contrast agent Levovist : differentiation between benign and malignant focal lesions of the liver. *Am J Roentgenol* 2002 ; 179 : 1273-1279.
 - 10 . Kutara K, Asano K, Kito A, Teshima K, Kato Y, Sasaki Y, Edamura K, Shibuya H, Sato T, Hasegawa A, Tanaka S. Contrast harmonic imaging of canine hepatic tumors. *J Vet Med Sci* 2006 ; 68 : 433-438.
 - 11 . O'Brien RT, Iani M, Matheson J, Delaney F, Young K. Contrast harmonic ultrasound of spontaneous liver nodules in 32 dogs. *Vet Radiol Ultrasound* 2004 ; 45 : 547-553.
 - 12 . Martie A, Sporea I, Popescu A, Sirli R, Dănilă M, Serban C, Ardelean M, Bota S, Sendroiu M, Chisevescu D. Contrast enhanced ultrasound for the characterization of hepatocellular carcinoma. *Med Ultrason*. 2011 ; 13 : 108-113.
 - 13 . Hatanaka K, Kudo M, Minami Y, Maekawa K. Sonazoid-enhanced ultrasonography for diagnosis of hepatic malignancies : comparison with contrast-enhanced CT. *Oncology* 2008 ; 75 (Suppl 1) : 42-47.
 - 14 . Inoue T, Kudo M, Hatanaka K, et al. Imaging of hepatocellular carcinoma : qualitative and quantitative analysis of postvascular phase contrast-enhanced ultrasonography with Sonazoid. Comparison with super- paramagnetic iron oxide magnetic resonance images. *Oncology* 2008 ; 75 (Suppl 1) : 48-54.
 - 15 . Nakamura K, Takagi S, Sasaki N, Bandula Kumara WR, Murakami M, Ohta H, Yamasaki M, Takiguchi M. Contrast-enhanced ultrasonography for characterization of canine focal liver lesions. *Vet Radiol Ultrasound* 2010 ; 51 : 79-85.
 - 16 . Kanemoto H, Ohno K, Nakashima K, Takahashi M, Fujino Y, Nishimura R, Tsujimoto H. Characterization of canine focal liver lesions with contrast-enhanced ultrasound using a novel contrast agent-sonazoid. *Vet Radiol Ultrasound* 2009 ; 50 : 188-194.
 - 17 . Arita J, Hasegawa K, Takahashi M, Hata S, Shindoh J, Sugawara Y, Kokudo N. Correlation between contrast-enhanced intraoperative ultrasound using Sonazoid and histologic grade of resected hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2011 ; 196 : 1314-1321.
 - 18 . Liu K, He X, Lei XZ, Zhao LS, Tang H, Liu L, Lei BJ. Pathomorphological study on location and distribution of Kupffer cells in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2003 ; 9 : 1946-1949.
 - 19 . Kawada N, Ohkawa K, Katayama K, et al. Improved diagnosis of well-differentiated hepatocellular carcinoma with gadolinium ethoxybenzyl diethylene triamine pentaacetic acid-enhanced magnetic resonance imaging and Sonazoid contrast-enhanced ultrasonography. *Hepatol Res* 2010 ; 40 : 930-936.