



|              |   |
|--------------|---|
| Title        | 実験的肝癌に対する超音波造影剤(LEVOVIST)の有用性   |
| Author(s)    | 大草, 昭彦; 吉岡, 寛康; 岡藤, 龍正 他  |
| Citation     | 日本医学放射線学会雑誌. 1992, 52(7), p. 1024-1026  |
| Version Type | VoR   |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/17419">https://hdl.handle.net/11094/17419</a> |
| rights       |   |
| Note         |   |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

研究速報

## 実験的肝癌に対する超音波造影剤（LEVOVIST）の有用性

近畿大学放射線医学教室，（現\*大阪府立成人病センター），

\*\*日本シェーリング株式会社研究部

大草 昭彦 吉岡 寛康\* 岡藤 龍正  
石田 修 Bernhard Fritz-Zieroth\*\*

（平成4年2月7日受付）

（平成4年4月30日最終原稿受付）

### Evaluation of US Contrast Medium (LEVOVIST) to Experimental Liver Cancer

Akihiko Ohkusa, Hiroyasu Yoshioka\*, Tatsumasa Okafuji,  
Osamu Ishida and Bernhard Fritz-Zieroth\*\*

Department of Radiology, Kinki University School of Medicine

(\*Department of Diagnostic Radiology, Center for Adult Diseases, Osaka)

\*\*Nihon Schering K.K.

---

Research Code No. : 514.2

---

Key Words : Liver cancer, Rat liver model, US,  
Contrast medium

---

Enhancement of liver cancer on ultrasonography (US) by injection of new contrast medium (LEVOVIST) was performed in rats with 3'-methyl-4-dimethylaminoazobenzene-induced hepatic carcinoma.

Echsignals of cancer nodules increased remarkably after the intrahepatic arterial injection of LEVOVIST (200, 300 mg/ml), and contrast enhancement was observed for at least 15 minutes. Furthermore, US after the intrahepatic arterial injection of LEVOVIST (200 mg/ml) can visualize small nodule, which was not recognizable on plain US.

As a result of increased echsignals of normal liver parenchyma after the intra-portal injection of LEVOVIST (300 mg/ml), the cancer nodules were demonstrated as hypoechoic.

These results indicate that this new contrast medium for sonography is effective in the diagnosis of liver cancer.

#### はじめに

我々は、今回開発された超音波用造影剤（LEVOVIST）を使用して、肝癌ラットの癌結節ならびに非結節部に対する造影効果について検討した。

#### 材料および方法

使用した超音波用造影剤は、白色の顆粒のLEVOVIST（SCHERING AG, BERLIN）で、使用直前に蒸留水で溶解すれば、その直後から air microbubble を発生する。

実験動物には、10週齢の雄の wistar ラットに 3-Me-DAB を0.06%の割合に加えた飼料を約5

カ月間投与して肝癌の発症をみたラット18匹を使用した。

超音波像の観察には、超音波装置 Aloka SSD-280、探触子7.5MHzを使用した。ラットに全身麻酔後開腹し、肝に直接探触子をあてて、薬剤の肝動脈あるいは肝門脈内注入前および注入後30分まで癌結節を観察した。薬剤濃度は、100, 200, 300 mg/ml とし、それぞれ肝動脈内には0.3ml ずつ、門脈内には0.5ml ずつ注入した。

#### 結果

薬剤投与前後での結節の echosignal の変化を Table 1 に示す。肝動脈内投与では、大部分の結節

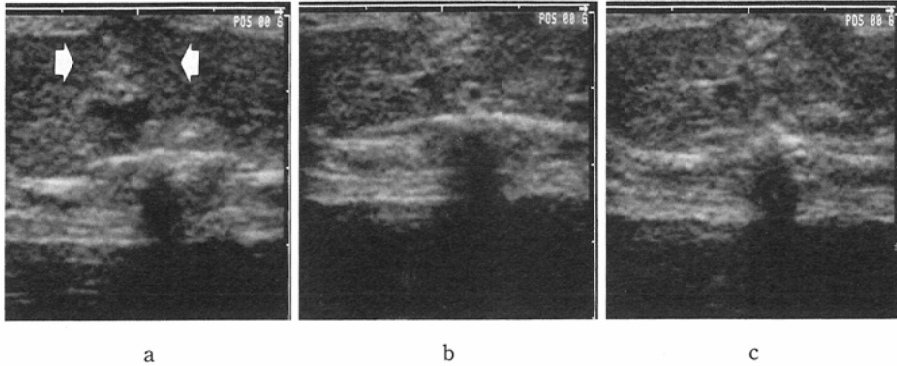


Fig. 1 Hyperechoic changes after the intrahepatic arterial injection of LEVOVIST (200mg/ml).  
 a. Plain US shows isoechoic nodule (arrows). b. Enhanced US 2 min. later. The nodule changes to a distinct hyperechoic area. c. Enhanced US 15 min. later. The nodule is still demonstrated as hyperechoic.

で echosignal は上昇し (Fig. 1), 200mg/ml 以上の薬剤投与後では, 径4mm の小結節においても十分 echosignal の上昇が認められたが, 非結節部の echosignal に変化は認められなかった. 門脈内投与の場合は, 癌結節自体の echosignal は変化しないが, 非結節部の echosignal が上昇し, 200mg/ml 以上の投与後ではその程度が強く, 大部分の癌

Table 1 Changes of tumor echosignal

| Intra-arterial injection (0.3ml) |                 |                  |              |
|----------------------------------|-----------------|------------------|--------------|
| concentration (mg/ml)            | tumor size (mm) | tumor-echosignal |              |
|                                  |                 | pre-enhance      | post-enhance |
| 100                              | 5               | low-iso          | S-high       |
|                                  | 6               | low              | N.C.         |
|                                  | 12              | iso              | S-high       |
| 200                              | 4               | undefined        | High         |
|                                  | 8               | iso              | S-high       |
|                                  | 19              | iso-high         | High         |
| 300                              | 4               | iso              | High         |
|                                  | 8               | iso              | High         |
|                                  | 9               | iso              | High         |

| Intra-portal injection (0.5ml) |                 |                  |              |
|--------------------------------|-----------------|------------------|--------------|
| concentration (mg/ml)          | tumor size (mm) | tumor-echosignal |              |
|                                |                 | pre-enhance      | post-enhance |
| 100                            | 5               | iso-high         | N.C.         |
|                                | 6               | low              | N.C.         |
|                                | 12              | iso              | N.C.         |
| 200                            | 9               | iso              | N.C.         |
|                                | 12              | iso              | S-low        |
|                                | 19              | iso-high         | S-low        |
| 300                            | 4               | undefined        | S-low        |
|                                | 9               | iso              | S-low        |
|                                | 19              | iso-high         | Low          |

N.C.: no change, S-high: slightly high, S-low: slightly low

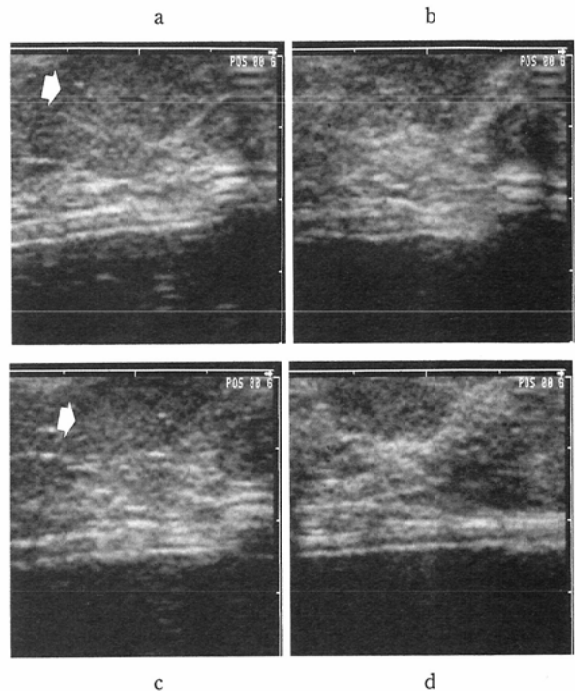


Fig. 2 Hypoechoic changes after the intraportal injection of LEVOVIST.  
 a. Plain US shows a slightly hyperechoic nodule (arrow). b. Immediately after the injection of LEVOVIST (200mg/ml). The liver parenchyma changes to a slightly hyperechoic. The nodule is demonstrated as slightly hypoechoic. c. Plain US shows a slightly hyperechoic nodule (arrow). d. Immediately after the injection of LEVOVIST (300mg/ml). The nodule is demonstrated as hypoechoic.

Table 2 Enhancement of tumor after the injection of LEVOVIST

| a) Intra-arterial injection (0.3ml) |             |    |    |    |    |    |          | b) Intra-portal injection (0.5ml) |             |   |   |    |    |    |          |
|-------------------------------------|-------------|----|----|----|----|----|----------|-----------------------------------|-------------|---|---|----|----|----|----------|
| 100mg/ml                            |             |    |    |    |    |    |          | 100mg/ml                          |             |   |   |    |    |    |          |
| tumor size                          | immediately | 2  | 5  | 10 | 15 | 20 | 30(min.) | tumor size                        | immediately | 2 | 5 | 10 | 15 | 20 | 30(min.) |
| 5mm                                 | +           | +  | +  | +  | -  | -  | -        | 5mm                               | -           | - | - | -  | -  | -  | -        |
| 6mm                                 | -           | -  | -  | -  | -  | -  | -        | 6mm                               | -           | - | - | -  | -  | -  | -        |
| 12mm                                | +           | +  | +  | +  | ±  | -  | -        | 12mm                              | -           | - | - | -  | -  | -  | -        |
| 200mg/ml                            |             |    |    |    |    |    |          | 200mg/ml                          |             |   |   |    |    |    |          |
| 4mm                                 | ++          | ++ | +  | +  | ±  | -  | -        | 9mm                               | -           | - | - | -  | -  | -  | -        |
| 8mm                                 | +           | +  | +  | +  | +  | +  | ±        | 12mm                              | +           | ± | - | -  | -  | -  | -        |
| 19mm                                | +           | ++ | ++ | ++ | ++ | +  | ±        | 19mm                              | +           | ± | - | -  | -  | -  | -        |
| 300mg/ml                            |             |    |    |    |    |    |          | 300mg/ml                          |             |   |   |    |    |    |          |
| 4mm                                 | ++          | ++ | +  | +  | +  | ±  | -        | 4mm                               | +           | - | - | -  | -  | -  | -        |
| 8mm                                 | ++          | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ±        | 9mm                               | +           | ± | - | -  | -  | -  | -        |
| 9mm                                 | ++          | ++ | ++ | ++ | ++ | +  | ±        | 19mm                              | ++          | ± | - | -  | -  | -  | -        |

結節の echosignal は相対的に低く hypoechoic lesion として認められた (Fig. 2).

薬剤投与後の結節の造影効果を経時的に Table 2 に示す。200あるいは300mg/ml の肝動脈内投与では、15分後まではすべての結節において良好な造影効果が得られた。ただし、100mg/ml の場合、効果は弱く、持続時間も短かった。門脈内の場合、300mg/ml の投与ですべての結節に造影効果が認められたが、それも投与直後のみで持続時間は極めて短かった。

### 考 案

炭酸ガスやヘリウムガスの microbubble を使用した超音波造影法の有用性が報告されている<sup>1)~5)</sup>。それらの microbubble は、ガスをブドウ糖液、アルブミン溶液と混和したり<sup>2)</sup>、ガスを生食や自家血と混和して作成<sup>3)</sup>されていたが、今回の LEVOVIST は使用直前に蒸留水に溶かすだけで air microbubble を発生する造影剤であり、以前の方法に比べ簡便である。

濃度による造影効果を検討してみると、動脈内の場合200mg/ml の投与すべての結節の echosignal が上昇し、4mm の小結節も描出され、この濃度で十分な造影効果が得られると考えられる。門脈内の場合、300mg/ml の投与でなければ十分な造影効果はえられないようである。

造影持続時間は、動脈内投与では長く200mg/ml の投与では、15分後ぐらいまでは十分な効果が

認められ、長時間結節を観察することが可能であった。この持続時間は、今までの報告より長い。その理由は、注入時完全に溶解していない薬剤の小さな顆粒が、注入後癌結節部に達して停滞し、そこで徐々に microbubble を発生することや小さな microbubble が不整な腫瘍血管壁に付着して長時間停滞していることなどが考えられる。門脈内投与では、造影持続時間は極めて短かった。その理由は、投与された薬剤のほとんどが非結節部(正常肝)に分布し、microbubble がひっかかるような不整血管がなく早期に microbubble が肝外に流出することや、肝では動脈血流に比べて圧倒的に多い門脈血流により microbubble が肝外に早期に流出されることなどが考えられる。

### 文 献

- 1) Carrol BA, Young SW, Rasor JS, et al: Ultral: Ultrasonic contrast enhancement of tissue by encapsulated microbubbles. *Radiology* 143: 747-750, 1981
- 2) Matsuda Y, Yabuuchi I: Hepatic tumors: US contrast enhancement with CO<sub>2</sub> microbubbles. *Radiology* 161: 701-705, 1986
- 3) El Mouaaouy A, Becker HD, Schlieff R, et al: Rat liver model for testing intraoperative echo contrast sonography. *Surg Endosc* 4: 114-117, 1990
- 4) Kudo M, Tomita S, Tochio H, et al: Hepatic focal nodular hyperplasia: Specific findings at dynamic contrast-enhanced US with carbon dioxide microbubbles. *Radiology* 179: 377-382, 1991
- 5) 野村康晴, 松田康雄, 藪内以和夫, 他: ヘリウムガス microbubbles を用いた肝腫瘍の超音波造影法, *超音波医学*, 18: 444-450, 1991