

Title	原発性肝細胞癌の治療効果判定における経静脈性超音波造影法の有用性および残存腫瘍に対する経皮的エタノール注入療法の試みについて
Author(s)	西春, 泰司; 前田, 陽夫; 原, 正史 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 2001, 61(14), p. 790-795
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20749
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

原発性肝細胞癌の治療効果判定における経静脈性超音波造影法の有用性 および残存腫瘍に対する経皮的エタノール注入療法の試みについて

西春 泰司¹⁾ 前田 陽夫¹⁾ 原 正史¹⁾ 山下 康行²⁾

1)三井大牟田病院放射線科 2)熊本大学付属病院放射線科

Usefulness of Enhanced Ultrasonography after Administration of Intravenous Contrast Agent in the Evaluation of Therapeutic Effect in treatment of Hepatocellular Carcinoma, and Efficacy of Percutaneous Ethanol Injection Therapy (PEIT) for Residual Tumor

Taiji Nishiharu¹⁾, Namio Maeda¹⁾, Masafumi Hara¹⁾, and Yasuyuki Yamashita²⁾

Purpose: To investigate the usefulness of enhanced ultrasonography after the administration of intravenous contrast agent in the evaluation of therapeutic effect in the treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) comparison with dynamic CT, and to examine the efficacy of percutaneous ethanol injection therapy (PEIT) for residual tumor.

Materials and methods: Thirty patients (22 men, 8 women; age range, 42-76 years; mean age 60 years) underwent enhanced ultrasonography with the intravenous ultrasonographic agents Levovist, after transcatheter arterial embolization (TAE) (n=15, size range 23-35mm, mean 25.3mm) or PEIT (n=15, 15-35mm, mean 24.5mm), to compare the therapeutic effect with dynamic CT. If residual lesions were detected by enhanced ultrasonography, we performed additional PEIT.

Results: The evaluation of enhanced ultrasonography correlated almost completely with that of dynamic CT. Two residual lesions could not be detected by dynamic CT due to lipiodol, but enhanced ultrasonography and dynamic MRI showed them clearly. In total, eight residual tumors (3-15mm, mean 8.3mm) were seen. We performed PEIT on seven lesions and obtained good control for six months.

Conclusion: Enhanced ultrasonography with Levovist could be performed to evaluate the therapeutic effect of treatment for HCC, and could serve as a good marker for additional US-guided therapy.

Research Code No.: 205.2

Key words: Enhanced ultrasonography, Levovist, Therapeutic effect, PEIT

Received Aug. 10, 2001; revision accepted Nov. 14, 2001

1) Department of Radiology, Ohmuta Mitsui Hospital
2) Department of Radiology, Kumamoto University School of Medicine

別刷請求先
〒861-4193 熊本県熊本市近見5丁目3番1号
済生会熊本病院 画像診断センター
西春 泰司

はじめに

従来、肝腫瘍に対する超音波の造影検査は二酸化炭素等の気体を用いた血管造影施行時の経動脈性の方法が行われてきた¹⁾⁻³⁾。当時、気泡がその状態を保ったまま肺の毛細血管を通過できず、経静脈性の造影エコーは肝臓では不可能とされていた。ところがアルブミンもしくはパルミチン酸等により安定化させることにより、肝臓での造影効果を發揮できる薬剤が開発され⁴⁾⁻⁶⁾、経静脈性の造影法が可能となった。

そのなかでもレボビスト (SHU 508A, 日本シエーリング, 田辺製薬)を用いることにより、カラードプラエコーでは脈管の増強作用が得られ、新たに開発された撮像法であるハーモニック法, phase inversion法などの方法では鑑別診断においてその有用性が報告されている⁷⁾⁻¹²⁾。なかでもGE社が開発したCoded Harmonic Angio法ではリアルタイムに微細な腫瘍の栄養動脈を描出でき、引き続き行う間欠送信時の腫瘍の組織灌流の描出能も高い。また治療効果判定における有用性についても次第に報告されるようになってきた¹²⁾⁻¹⁶⁾が残存腫瘍に対しての治療の経験はほとんど報告がない。

今回われわれは造影エコーを用い、原発性肝癌に対する治療効果判定を行い、その結果をダイナミックCTと比較検討した。また造影エコーにて描出された残存病変に対して経皮的エタノール注入療法を行い良好な治療効果を得たので、これをあわせて報告する。

対象と方法

症 例

症例は30例でその内訳は男性22例, 女性8例で年齢は42~76歳(平均60歳)であった。全例ウイルス性肝炎(B型肝炎5例, C型肝炎25例)に罹患し, エコー, CT, MRIおよび腫瘍マーカーにて原発性肝癌を疑われた症例である。30例中22例はダイナミックCTにて原発性肝癌に典型的な早期相の造影効果と晩期相の造影剤の流出を呈したため画像にて確定診断を行った。他の8例についてはダイナミックCTの

所見が典型的ではなく、エコー下生検を行い(高分化型肝癌 5 例, 中分化型肝癌 3 例)診断を行った。

治療法はTAE15例(23~35mm, 平均25.3mm), PEIT15例(15~35mm, 平均24.5mm)が施行された。TAE後の症例では治療1週間後にダイナミックCTを撮影した後に造影エコーを施行し、PEIT症例では治療後3日から7日後以内に同様にダイナミックCTを撮影した後に造影エコーを施行した。

使用超音波装置はGE LOGIQ 700MR(2~4MHzコンベックスプローブ348C)でCT装置は東芝TCT-900S, TSX-101A(Aquilion), MRI装置は東芝MRT-2000 super version, TAE施行時の血管造影装置はフィリップスINTEGRIS V-3000である。

撮像方法について

(1)連続送信法(TIS = 1.0, MI = 0.8)

微細な脈管を鮮明に観察でき、リアルタイムに腫瘍の栄養動脈を描出できる。

(2)間欠送信法

(1)で脈管の観察を行った後から引き続き約20秒間欠的に超音波を送信し、腫瘍濃染像を描出した。今回の超音波の送信間隔は1秒間隔である。

実際の検査の手順

(1)通常の超音波検査およびカラードプラ検査を施行し、病変部の確認を行う。

(2)左肘静脈より18Gサーフプロ針にて血管確保されているルートを用いレボピスト300mg/mLを5mLボラスに静注する。

(3)静注直後から連続送信法で病変を観察し、脈管の観察が終了したところで静注30秒前後から前述した間欠送信法にて順次撮影を行う。検査の様子は随時ビデオテープに録画する。

ダイナミックCT

非イオン性造影剤(イオパミロン300, オムニパーク300)を使用し、毎秒3mLで総量90mLをインジェクターで注入し、TCT-900Sでは10mmスライスで30秒後から、TSX-101Aでは5mmスライスで40秒後から早期相を撮影し、180秒後から遅延相を撮影した。

ダイナミックMRI

通常のT1-WI(TR/TE, 650/13), T2-WI(TR/TE, 4800/111)を撮影し、任意の断面において造影剤(マグネピスト, オムニスキャン)を静注し、FE法(TR/TE, 45/9)で30秒後から10秒ごとに60秒後まで早期相を撮影し、遅延相は300秒後まで90秒ごとに撮影した。

評価方法

造影エコー中、病変部に全く信号が認められない場合を治療効果有用とし、早期相にて脈管を認め、間欠送信時に腫瘍の濃染像が存在する場合腫瘍の残存と診断した。CT, MRIでも治療後の病変に早期相にて造影効果があり晩期相にて造影剤の流出があった場合を同様に残存腫瘍と診断した。診断はCTを読影した上で施行医ともう1名の放射線科医で行った。両者の意見が一致しない場合は経過観察とする予定であったが、今回の症例では存在しなかった。また造影エコーにて残存病変の存在が疑われ、

①ダイナミックCTと結果が一致する症例については造影エコー終了後、経皮的エタノール注入療法を施行した。

②ダイナミックCTと結果の異なった場合、ダイナミックMRIを施行し病変確認後に後日経皮的エタノール注入療法を施行した。その効果判定は1カ月後に腫瘍の残存が診断されたダイナミックCT, MRIに行った。

結果(Table)

(1)TAE後の15例中10例では造影エコーはダイナミックCTとほぼ同様の結果を呈しており、リピオドールの集積の部位には血流を認めなかった。他の5例では造影エコーにて残存病変を認め、そのうち3例はダイナミックCTにても同部位に腫瘍の残存が確認できた。しかし他の2例ではダイナミックCTでリピオドール集積のため残存病変の描出が困難であり、造影エコーにて非常に明瞭に描出できた。同部位の診断にはダイナミックMRIを追加し、造影エコーと同部位に腫瘍の残存と思われる造影部位を認めた(Fig. 1)。

残存病変に対し、5例中4例にPEITを行ったところ1カ月後のダイナミックCT, MRIにて十分な治療効果を確認でき(Fig. 1)、6カ月間経過した現在まで再発を認めていない。また残りの1症例ではTAE1週間後リピオドールが集積しダイナミックCT遅延相にて造影剤の流出を認め残存が疑われた。造影エコーにても同部位にやや大きさに違いはあるが、残存病変が明瞭に描出された(Fig. 2)。しかし腫瘍が肝表から突出しており、残存部位も小さいため、経皮的な穿刺が困難であると判断した。嚴重フォロー中であるが3カ月経過した現在のダイナミックCTでの結果には変化は認めない。

(2)PEIT後の病変では全例ダイナミックCTとほぼ同等の結果を呈し、15例中12例はほぼ内部の血流が欠損しており、3例で残存病変を認めた。うち1例では造影エコーにてエタノール注入部の周囲にリング状に造影効果を認め残存腫瘍の存在が疑われ、ダイナミックCTの早期相、遅延相の結果と類似していた(Fig. 3)。TAE症例と同様残存病変の疑われた3例についてはPEITを行い経過観察中である。

30例中8例で残存病変(3~15mm, 平均8.3mm)が確認でき7例について追加治療を行い、6カ月後の現在でも再発は認めていない。

Table Comparison of enhanced ultrasonography and dynamic CT in the evaluation of therapeutic effect

Therapy	EU< dynamic CT	Equal	EU> dynamic CT	Total	Additional PEIT
TAE	0	13 (3)	2 (2)	15	4
PEIT	0	15 (3)	0	15	3

Note: () is the number of residual lesion of the tumor.

TAE=transcatheter arterial embolization, PEIT=percutaneous ethanol injection therapy

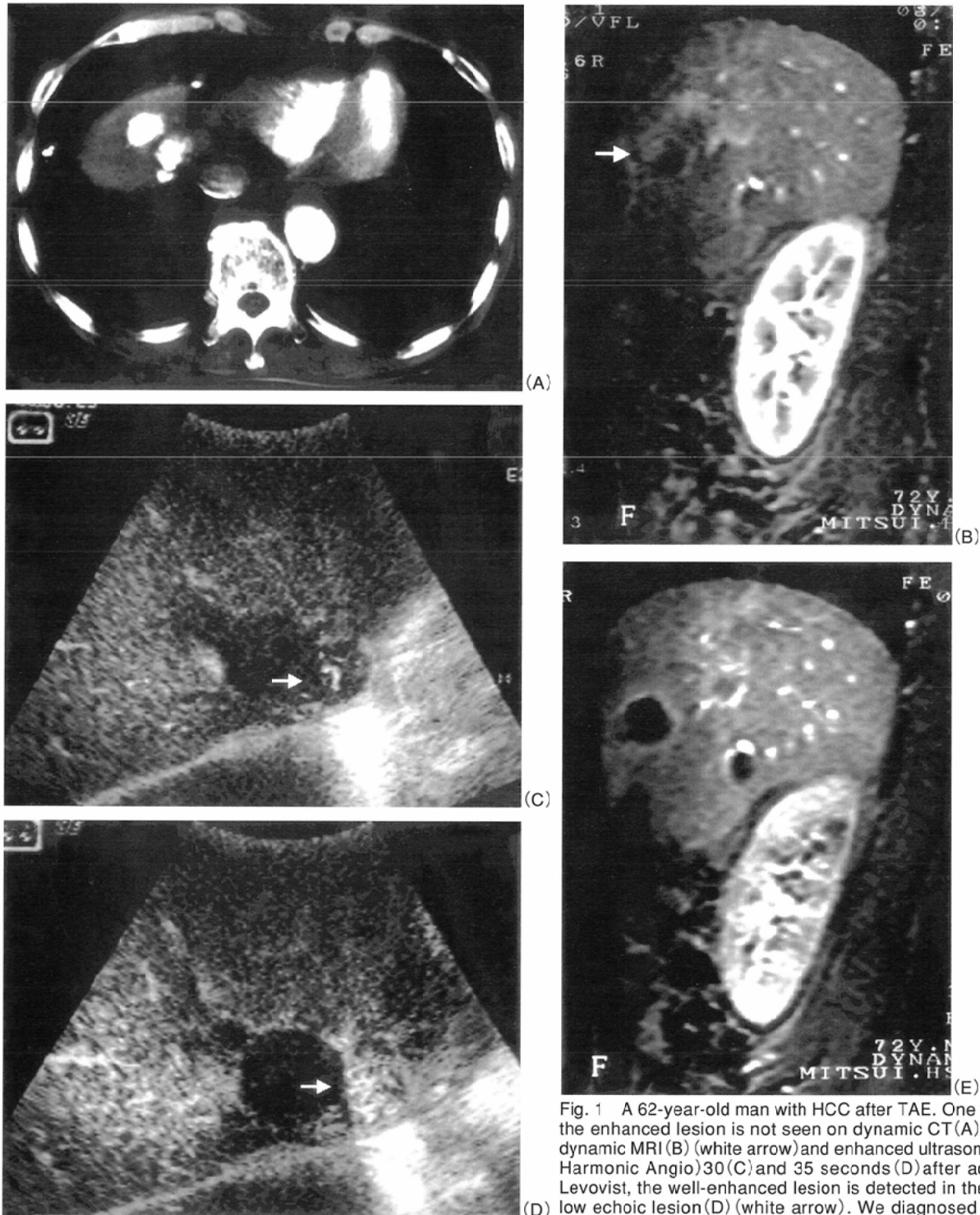


Fig. 1 A 62-year-old man with HCC after TAE. One week after TAE, the enhanced lesion is not seen on dynamic CT (A). However, with dynamic MRI (B) (white arrow) and enhanced ultrasonography (Coded Harmonic) 30 (C) and 35 seconds (D) after administration of Levovist, the well-enhanced lesion is detected in the left side of the low echoic lesion (D) (white arrow). We diagnosed this lesion as a viable tumor and performed percutaneous ethanol injection therapy (PEIT) (2ml). One month after the procedure, this area was clearly visualized as a necrotic lesion on dynamic MRI (E).

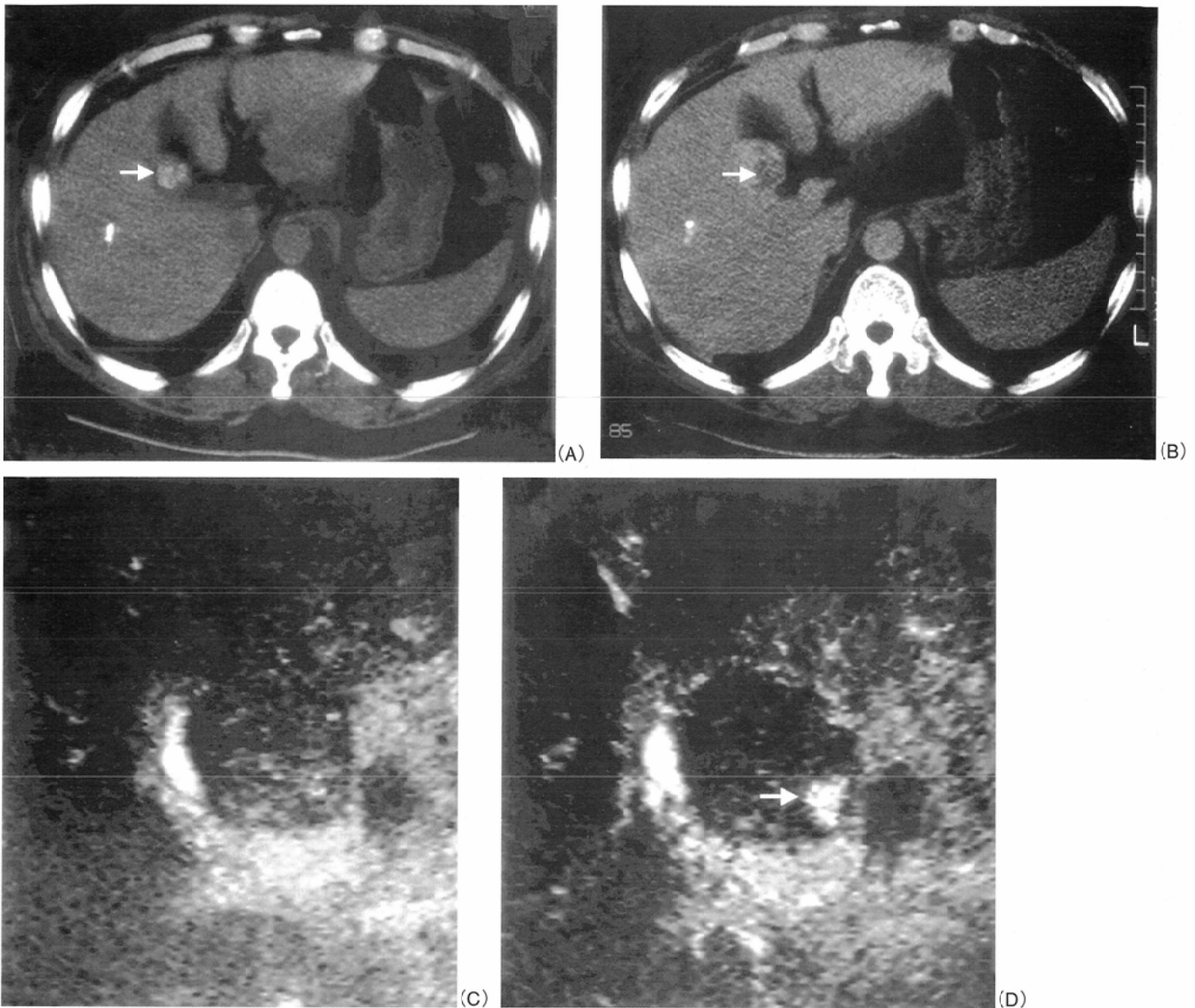


Fig. 2 A 65-year-old man with HCC after TAE. One week after TAE, an area of lipiodol accumulation is seen in the tumor with plain CT (A) (white arrow), but on dynamic CT (delayed phase), an early washout area of contrast material is seen in the left side of tumor (white arrow) (B). With enhanced ultrasonography (Coded Harmonic Angio) 30 (C) and 36 seconds (D) after administration of Levovist, a small area of perfusion could be detected at the same position seen on dynamic CT (white arrow).

考 察

従来、造影エコーとは血管造影施行時に経動脈なマイクロバブルの投与による方法を指しておりその利点をまとめると、

- 1) X線による被曝が少ない.
- 2) 自由な断面での観察が可能.
- 3) 超音波検査のみで描出される病変の診断が可能.

等が考えられるが、現在では手技が煩雑であることや侵襲性が高いことから検査件数は減少傾向にある。

しかしながら超音波のみで描出でき、その他の画像診断では描出されない病変も数多く存在するため、その有用性は失われてはいない。その後パルミチン酸により気泡を安定化させたレボvist (SHU 508A) が経静脈性超音波造影剤として新たに開発された。本薬剤には微小気泡 ($8\mu\text{m}$, 平

均 $1.3\mu\text{m}</math>) が含まれており、肺を通過し血液中を循環して末梢に運ばれる。原理として微小気泡崩壊時の信号(第二高調波)を受信し造影効果を得ている。そのため通常のBモード超音波信号では、正常組織からの通常波が造影剤からの信号を減弱させ造影効果は確認できない。一方カラードプラ法を用いることにより、栄養動脈の描出がより明確になり原発性肝癌に対して、有用性がある程度確認された^{4),5)}。しかし腫瘍内の微細な血流を描出できないためTAE, PEIT後の治療効果判定に用いるのは、困難であると考えられてきた^{6),10)}。$

今回われわれが行ったCoded Harmonic Angio法は、phase inversion法とcoded technologyを組み合わせるにより受信波のハーモニック成分のみを高感度に取り出し、コントラスト分解能が高い画像を得られる。この画面は血管造影におけるサブトラクション画面に相当する。また治療部位

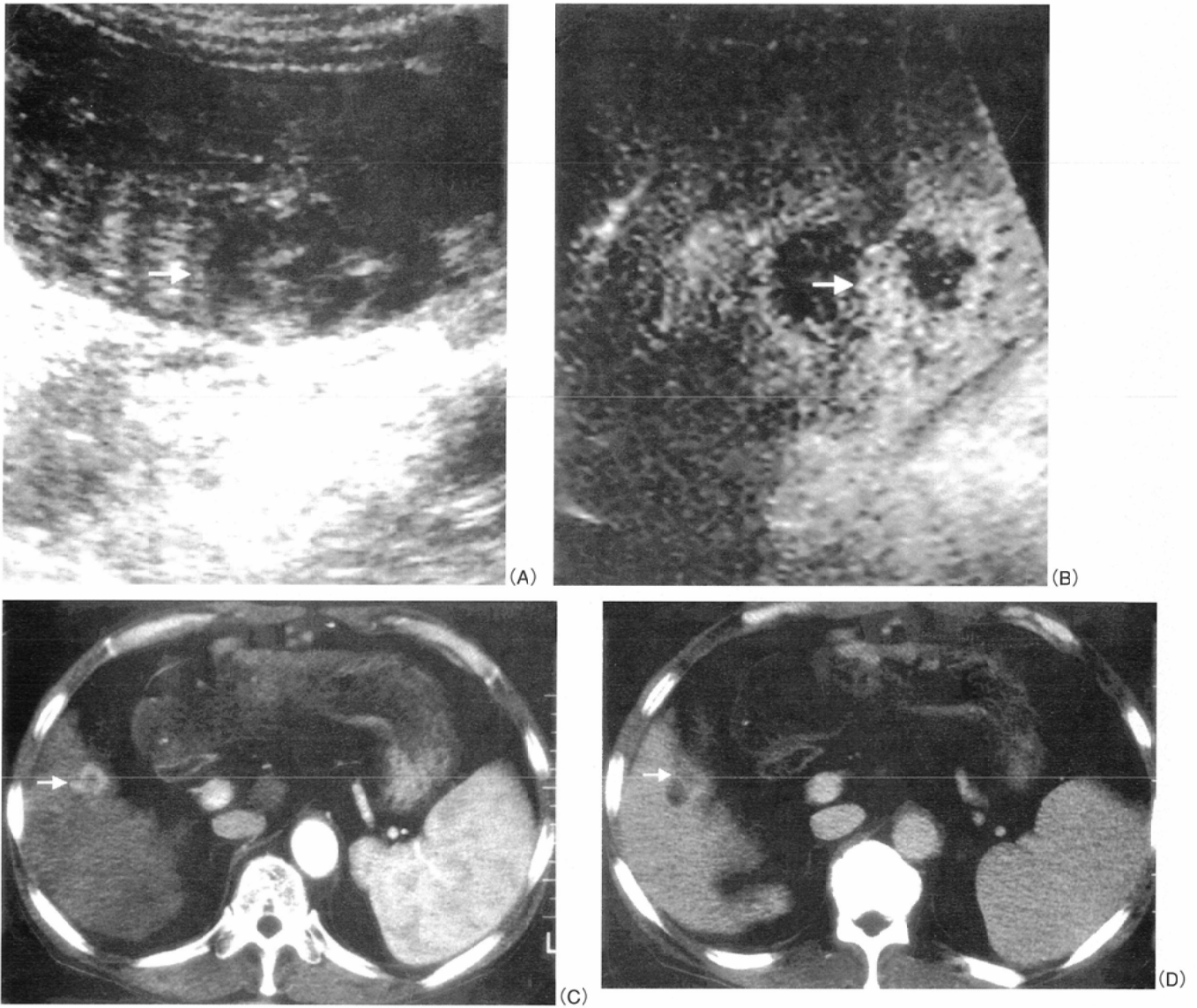


Fig. 3 A 56-year-old man with HCC after PEIT. On gray-scale ultrasonography, a low echogenic lesion is seen in segment 5 (A) (white arrow). We performed PEIT for this lesion three times (total 5 ml). Three days after PEIT, on enhanced ultrasonography (Coded Harmonic Angio) 40 seconds after administration of Levovist (B), a ring perfusion area (residual tumor) is seen surrounding an area of non-perfusion (white arrow), similar to the findings of dynamic CT (C, D). We diagnosed this enhanced washed-out area as a residual lesion. Therefore, we performed additional PEIT.

は肝実質に比較して血流の欠損像として描出されるため、残存病変は欠損像の内部の高信号として高いコントラストが得られ、小病変でも明瞭に描出される (Fig 1, 2)。実際、今回 1cm 以下の残存病変でも描出が可能であり、その有用性は高い。今回の検討から造影エコーは残存部位の描出に関してはダイナミックCTに匹敵するという結果を得ることができたためダイナミックCTの代用として検査回数を減らし、患者の負担を軽減し得る可能性が示唆された。またダイナミックCTの性格上、リピオドール周囲の残存腫瘍の描出が困難であることから、TAE後の局所の治療効果判定を行う場合には造影エコー法が優れている。

一方、原発性肝癌の治療法はTAE、PEIT、RF等が主流であるため、超音波や血管造影にて病変や腫瘍動脈の描出ができなければダイナミックCT、MRIで病変が描出されても治療を行うことが困難である。その他にもPEIT施行後に通

常のBモードエコーでは追加治療をどの部位にどの程度行えばよいか判断に迷うことが多い。この点に関して、造影エコーを用いることにより治療後の残存病変を超音波にて描出でき、また経皮的なアプローチによる壊死領域の特定ができるため、PEIT等の追加治療を確実に施行することができる可能性がある。その結果として大きな血管も避けて正常部位への影響も少ないため、肝機能の低下を最小限に抑えることが可能である。今後長期的な治療効果の成績について検討も必要と考える。

造影エコーは治療後の効果判定においてダイナミックCT等の侵襲性のある検査回数を減少することができるだけでなく、残存病変に対する治療に直結し、今後原発性肝細胞癌の局所再発の評価および追加治療に関して重要な役割を担う検査法であると考えられる。

 ま と め

- 1) 今回の検討では原発性肝癌の治療後の効果判定で造影エコーの有用性が確認できた。
- 2) 造影エコーで描出された残存病変に対してPEITを行ったところ良好な治療効果を得た。今後より確実に、肝機能温存のできる治療法として広く用いられる可能性がある。

 文 献

- 1) Matsuda Y, Yabuuchi I: Hepatic tumors: US contrast enhancement with CO₂ microbubbles. *Radiology* 161: 701-705, 1986
- 2) Kudo M, Tomita S, Tochio H et al: Sonography with intraarterial infusion of carbon dioxide microbubbles: value in differential diagnosis of hepatic tumors. *AJR* 158: 65-74, 1992
- 3) Nishiharu T, Yamashita Y, Takahashi M, et al: Sonographic comparison of intraarterial CO₂ and helium microbubbles for detection of hepatocellular carcinoma: preliminary observations. *Radiology* 206: 767-771, 1998
- 4) Strobel D, Krobel U, Martus P, et al: Clinical evaluation of contrast-enhanced color doppler sonography in the differential diagnosis of the liver tumors. *J clin Ultrasound* 28: 1-13, 2000
- 5) Plew J, Sanki J, Young N, et al. Early experience in the use of levovist ultrasound contrast in the evaluation of the liver masses. *Australas radiol* 44: 28-31, 2000
- 6) Choi BI, Kim TK, Han JK, et al: Vasculature of hepatocellular carcinoma: assessment with contrast-enhanced second harmonic versus conventional power doppler US. *Radiology* 214: 381-386, 2000
- 7) Lopez-Ben R, Robbin ML, Weber TM, et al: Doppler sonographic enhancement of hepatic hemangiomas and hepatocellular carcinomas after perflenenapent emulsion: preliminary study. *Ultrasound Med* 18: 109-116, 1999
- 8) Tano S, Tomiyama T, Kimura K: Possibility of differentiating small hyperechoic liver tumors using contrast colour doppler ultrasonography: preliminary study. *Clin Radiol* 52: 41-45, 1997
- 9) Kim AY, Choi BI, Kim T, et al: Hepatocellular carcinoma: Power Doppler US with a contrast agent-preliminary results; *Radiology* 209: 135-140, 1998
- 10) Tae Kyong Kim, Byunglhn Choi, Joo Koo Han, et al: Hepatic tumors: Contrast Enhancement Patterns with pulse-Inversion harmonic US; *Radiology* 216: 411-417, 2000.
- 11) Hong Ding, Masatoshi Kudo, Hirokazu Onda et al: Hepatocellular Cacinoma:Depiction of Tumor Parenchymal Flow with Intermittent Harmonic Power Doppler US during the Early Arterial Phase in Dual-Display Mode; 220: 349-356, 2001
- 12) 工藤正俊：肝腫瘍の造影ハーモニックイメージング。31-193, 2001, 医学書院, 東京
- 13) Cioni D, Lencioni R, Bartolozzi C: Therapeutic effect of transcatheter arterial chemoembolization on hepatocellular carcinoma: evaluation with contrast-enhanced harmonic power Doppler ultrasound. *Eur Radiol* 10: 1570-1575, 2000
- 14) Fiore F, Vallone P, Ricchi P, et al: Levovist-enhanced Doppler sonography versus spiral computed tomography to evaluate response to percutaneous ethanol injection in hepatocellular carcinoma. *J Clin Gastroenterol* 31: 164-168, 2000
- 15) Catalano O, Esposito M, Lobianco R, et al: Hepatocellular carcinoma treated with chemoembolization: assessment with contrast-enhanced doppler ultrasonography. *Cardiovasc Intervent Radiol* 22, 468-492, 1999
- 16) Ding H, Kudo M, Onda H et al: Contrast-enhanced subtraction harmonic sonography for treatment response in patients with hepatocellular carcinoma. *AJR* 179: 661-666, 2001
- 17) Choi D, Lim H, Kim SH, et al: Hepatocellular carcinoma treated with percutaneous radio-frequency ablation: usefulness of power Doppler US with a microbubble contrast agent in evaluating therapeutic response-preliminary results. *Radiology* 217: 558-563, 2000