

犬の肝臓局所病変におけるソナゾイドを用いた造影超音波検査

鳥取大学農学部共同獣医学科 獣医画像診断学教室 助教 村端 悠介

【はじめに】

超音波診断法は、従来、組織構造の画像化による病変の存在診断や形態診断、カラードプラ法による血流評価が行われてきましたが、近年、超音波の非線形現象によるハーモニックイメージングと経静脈性造影剤を利用した、造影超音波検査による質的診断の有用性が報告されています。現在本邦の人医療では第 2 世代の超音波造影剤であるソナゾイドが利用されており、2018 年に報告された局所肝臓病変に対する造影超音波検査の comprehensive meta-analysis では、第 2 世代の超音波造影剤の中でも特に高い感度と特異性を示しています (Wu M, et al. 2018)。

伴侶動物臨床においても、近年、造影超音波検査は国内外で注目を集めており、ソナゾイドの発売以来、国内の複数の施設から犬の肝疾患における造影超音波検査の有用性が報告されています (Kanemoto H, et al. 2009, 小林ら. 2012, Nakamura K, et al. 2010, Tamura M, et al. 2019, Yokoe I, et al. 2020)。

【超音波造影剤】

経静脈性超音波造影剤は、過去に国内で第 1 世代造影剤であるレボリストが 1999 年に発売されましたが、高音圧でのバブル崩壊による信号を利用し画像化を行うため、連続した画像の取得が困難でした。そのため、バブルの崩壊を伴わずに低音圧で画像化が可能な超音波造影剤の研究開発が進められ、日本では 2007 年に第 2 世代の超音波造影剤としてソナゾイドが発売されました。

【ソナゾイド】

ソナゾイドは、ペルフルブタンガスを水素添加卵黄ホスファチジルセリンナトリウムで安定化したマイクロバブルが有効成分であり、人医療では超音波検査における肝腫瘍性病変、乳房腫瘍性病変の造影検査での使用が認可されています。また、ソナゾイドは他の第 2 世代超音波造影剤と異なり細網内皮系のクッパー細胞に貪食されることから、静脈内投与直後の血管造影（血管イメージング）に加え肝実質造影（クッパーイメージング）の 2 種の造影パターンを示すという特徴があります。この 2 種の造影パターンを示す超音波造影剤の時相は、人医療の場合、血管相と後血管相に分けられます。

さらに血管相のうち、投与後に肝動脈が造影強調される時相を動脈（優位）相、門脈が造影強調される時相を門脈（優位）相に分類します。一方、犬では報告により若干の違いはありますが、動脈相（造影剤投与後 7-10 秒から 10-15 秒間）、門脈相（造影剤投与後 30-45 秒から 2 分後まで）、実質相（投与後 4-20 分）に分類されています (Wdowiak M, et al. 2010)。



ソナゾイド注射用 16µL
GE ヘルスケアファーマ株式会社

次ページはこれまでに報告された肝疾患の犬の Sonazoid による造影効果の報告のまとめです。造影効果を解釈するうえで、悪性病変と良性病変の鑑別に実質相の造影欠損所見が特に有効ですが、注意点として、高分化型肝細胞癌は造影欠損を認めないことがあり、胆管腺腫は造影欠損を生じるという特徴があります。

肝疾患の犬の Sonazoid による造影効果のまとめ

	頭数	動脈相				門脈相				実質相	
		Hyper	Iso	Hypo	Hetero	Hyper	Iso	Hypo	Mix, Hetero	Defect	No defect
上皮系悪性腫瘍											
肝細胞癌、高分化型肝細胞癌	27	19	2	4	2	2	12	8	5	23	4
胆管癌	2 (3)			2				2		2(3)	
混合型肝細胞・胆管細胞癌	1	1							1	1	
カルチノイド	1	1						1		1	
上皮系悪性腫瘍 (転移)											
計	31 (32)	21	2	6	2	2	12	11	6	27 (30)	4
間葉系悪性腫瘍											
平滑筋肉腫	1			1				1		1	
脂肪肉腫	1			1				1		1	
未分化肉腫	1			1				1		1	
血管肉腫 (転移含む)	8			7	1			7	1	8	
骨肉腫	1			1				1		1	
悪性黒色腫 (転移)	1			1				1		1	
計	13	0	0	12	1	0	0	12	1	13	0
造血器腫瘍											
リンパ腫、肥満細胞腫	3 (4)		2	1				3		3 (4)	
悪性組織球症	1			1				1		1	
計	4 (5)	0	2	2	0	0	0	4	0	4 (5)	0
良性病変、良性腫瘍											
結節性過形成、再生結節	15 (16)	2	10	3		1	10	4		1	14 (15)
肝細胞の変性壊死	1		1				1				1
毛細血管拡張症			1				1				1
肝細胞腺腫	1	1					1				1
胆管腺腫	4	1	1	1	1			3	1	4	
計	21 (22)	3	13	6	1	1	13	7	1	5	17 (18)

()は実質相のみの結果を含む数

Kanemoto H, et al. 2009, 小林ら. 2012, Nakamura K, et al. 2010, Tamura M, et al. 2019, Yokoe I, et al. 2020 引用改変

【さいごに】

ソナゾイドが市販され既に 10 年以上が経過していますが、本邦の獣医臨床で広く普及したとは言い難い状況です。この理由として、造影超音波検査に対応した超音波診断装置やプローブが必要である点、ソナゾイドの薬価が比較的高額である点あげられます。しかしながら、造影超音波検査は、従来の B モード、カラードプラで診断が困難な犬の肝臓局所病変に対する質的診断が非侵襲的に可能であり、特にソナゾイドに特徴的な実質相で高い診断精度が得られるという特徴があります。今後より広く普及を進めるためにも、B モードを含む評価法の統一や他のモダリティーとの比較、多施設臨床研究の実施が望まれます。

【参考文献】

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.

小林 正行, 坂東 秀紀, 山本 慎也, 中尾 周, 佐々木一昭, 伊藤 博, 町田 登. 犬肝細胞癌の診断におけるソナゾイドによる造影超音波検査の有用性 —造影超音波所見と病理組織所見との対比—. *動物臨床医学*. 2012. 21. 54-59.

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.

Tamura, M.; Nakamura, K.; Osuga, T.; Shimbo, G.; Sasaki, N.; Morishita, K.; Ohta, H.; Takiguchi, M. Findings of contrast-enhanced ultrasonography with Sonazoid for cholangiocellular adenoma in three dogs. *J. Vet. Med. Sci*. 2019; 81: 1104-1108.

Wdowiak M, Rychlik A, Nieradka R, Nowicki M. Contrast-enhanced ultrasonography (CEUS) in canine liver examination. *Pol. J. Vet. Sci*. 2010;13: 767-773.

Wu M, Li L, Wang J, Zhang Y, Guo Q, Li X, Zhang X. Contrast-enhanced US for characterization of focal liver lesions: a comprehensive meta-analysis. *Eur Radiol*. 2018; 28: 2077-2088.

Yokoe I, Murahata Y, Harada K, Sunden Y, Omata D, Unga J, Suzuki R, Maruyama K, Okamoto Y, Osaki T. A Pilot study on efficacy of lipid bubbles for theranostics in dogs with tumors. *Cancers (Basel)*. 2020; 12: E2423.