

ソナゾイド造影超音波検査が肝内胆管癌の肝病変および 腹膜播種の診断に有用であった一例

大重 彰彦¹⁾, 堀 剛¹⁾, 桜井 一宏¹⁾, 中澤 潤一¹⁾, 吉永 英希¹⁾,
久保園 高明¹⁾, 美園 俊明¹⁾, 久米村 秀²⁾, 中村 登²⁾, 濱田 信男²⁾,
松木田 純香³⁾, 末吉 和宣³⁾, 井戸 章雄⁴⁾, 坪内 博仁⁴⁾

¹⁾鹿児島市立病院消化器科, ²⁾同外科, ³⁾同臨床病理科, ⁴⁾鹿児島大学医学部消化器疾患生活習慣病分野
(原稿受付日 2009年2月13日)

Intrahepatic Cholangiocellular Carcinoma With Peritoneal Metastasis Diagnosed by Sonazoid Enhanced Ultrasonography

Akihiko OHSHIGE¹⁾, Takeshi HORI¹⁾, Kazuhiro SAKURAI¹⁾, Junichi NAKAZAWA¹⁾,
Hideki YOSHINAGA¹⁾, Takaaki KUBOZONO¹⁾, Toshiaki MISONO¹⁾, Hizuru KUMEMURA²⁾,
Noboru NAKAMURA²⁾, Nobuo HAMADA²⁾, Sumika MATSUKITA³⁾,
Kazunobu SUEYOSHI³⁾, Akio IDO⁴⁾, Hirohito TSUBOUCHI⁴⁾

¹⁾Department of Gastroenterology, Kagoshima City Hospital, ²⁾Department of Surgery, Kagoshima City Hospital,
³⁾Department of Clinical pathology, Kagoshima City Hospital,
⁴⁾Department of Gastroenterology and Health Care, Kagoshima University

Abstract

A 51 year old man was referred to our hospital with ascites. Ultrasonography (US) and computed tomography (CT) detected an about 2cm tumor with unclear margins in the left lobe of the liver along with peritoneum tumors with ascites. Contrast-enhanced ultrasonography (CEUS) using Sonazoid was undertaken. CEUS imaging of Kupffer cells clearly showed the margin of the liver tumor. Clear enhancement was observed in the liver tumor and peritoneal tumors by vascular imaging. The findings indicated that the liver and peritoneal tumors had the same origin. Laparoscopic examination was performed to obtain histological findings. Specimens from the peritoneal tumor showed a tubular adenocarcinoma that was positive for cytokeratin 7 immunohistochemical staining, but negative for CK20, D2-40 and thrombomodulin staining. Based on these histological findings, these tumors were diagnosed as cholangiocarcinoma and metastasis to the peritoneum. CEUS using Sonazoid was found useful for observing both liver and peritoneal tumors.

Key words: contrast enhanced ultrasonography, Sonazoid, peritoneal tumor, cholangiocellular carcinoma

はじめに

ソナゾイド (一般名:ペルフルブタン) による造影超音波検査は肝腫瘍性病変の存在診断および質的診断に有用であると報告されている¹⁾。近年では, 原発性肝細胞癌の診断のみならず, 転移性肝癌における存在診断の有用性^{2,3)}や, 動脈血流について鮮明な情報が得られるこ

とを利用して肝以外の腫瘍性病変においても診断に応用できる可能性が論じられている⁴⁾。しかしながら転移性腹膜腫瘍に関して, ソナゾイド造影超音波検査を用いその腫瘍の血流評価をした報告はない。今回我々は, 肝内胆管癌の肝病変の存在診断, およびその転移性腹膜腫瘍の診断に対してソナゾイド造影超音波検査が有用であった一例を経験したので報告する。

症 例

患者：51歳 男性

主訴：腹部膨満感

既往歴：特記事項なし

生活歴：飲酒 機会飲酒, 喫煙 10-20本/日×30年

仕事：製造業 (商品の梱包, 運搬等)

家族歴：弟にC型肝炎

現病歴：生来健康であった。1カ月前より腹部膨満感を自覚するようになり近医を受診した。腹部エコー, 腹部CTにおいて著明な腹水貯留と腹腔内の腫瘍性病変, 肝左葉に境界不明瞭な腫瘍性病変を指摘され, 精査加療目的にて当科へ紹介され, 入院となった。

理学所見：眼球結膜に黄疸はなく, 呼吸音は正常であった。腹部は膨隆し, 腹水徴候を認めた。下腹部に鶏卵大の腫瘍を触知するが, 圧痛はなく, 肝脾を触知しなかつ

た。下肢に浮腫は認めなかった。

入院時血液検査所見 (括弧内基準値範囲)：白血球 9140/ μ L (3500-8500), 血色素量 12.8g/dL (14.0-18.0), 血小板 41.6 \times 104/ μ L (15.0-45.0), 白血球分類 Neut. 83.1% (45-55), Lymph. 11.5% (25-45), Eos. 0.4% (1.0-5.0), Baso. 0.3% (0.0-1.0), Mono. 4.7% (4.0-7.0), T-bil 1.2mg/dL (0.2-1.0), D-bil 0.3mg/dL (0.0-0.5), AST 27IU/L (13-36), ALT 10IU/L (9-44), LDH 133IU/L (119-229), ALP 493IU/L (130-324), γ -GTP 64IU/L (12-82), CRP 1.38mg/dL (0.01-0.20), CEA 1.3ng/mL (0.0-5.0), CA19-9 54.5U/mL (0.0-37.0), AFP 1.1ng/mL (0.0-13.4), CA125 274.2U/mL (0.0-35.0), HBs抗原 陰性, 抗HCV抗体 陰性。

腹部超音波検査：肝左葉は委縮しており, 内部エコーは不均一であったが腫瘍の存在部位は明確には検出できな

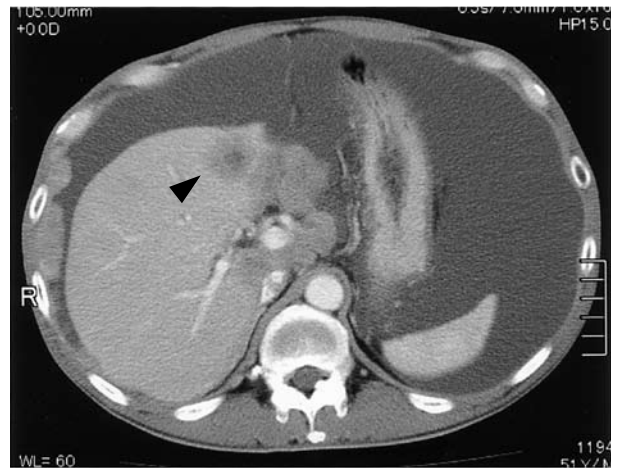


a



b

図1. 腹部超音波検査. (a) 右季肋部走査: 肝表面の腹水, 肝S5に約2cmの高エコー性結節を認めるが境界は不明瞭, 肝門部に腫瘍性病変は指摘できない。(b) 下腹部走査: 著明な腹水の貯留と腹膜の腫瘍を認める。



a



b

図2. 腹部造影CT検査. (a) 肝S5に中心部は低吸収を示し, 造影効果の乏しい結節性病変 (▲) を認める。(b) 多量の腹水が貯留しており, 腹腔内に腫瘍 (△) の存在も認められたが腫瘍の造影効果は明らかではなかった。

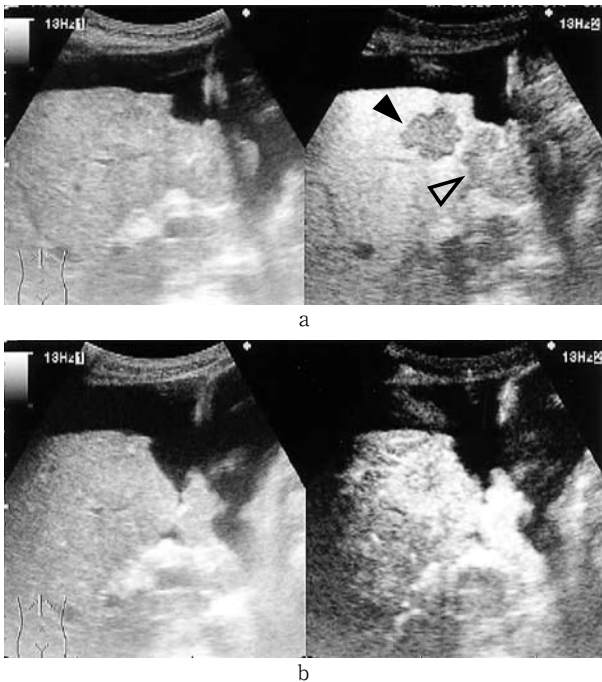


図3. ソナゾイド造影超音波検査. (a) 肝内Kupffer image : 肝S5にカリフラワー状の結節 (▲)として明瞭に描出, 肝門部およびS5より肝外に突出する結節 (△)も描出されその境界も明瞭に観察され, 腫瘍の進展も明らかにされている. (b) 肝vascular image : S5の腫瘍へ周囲より著明な動脈血流の流入が見られた.

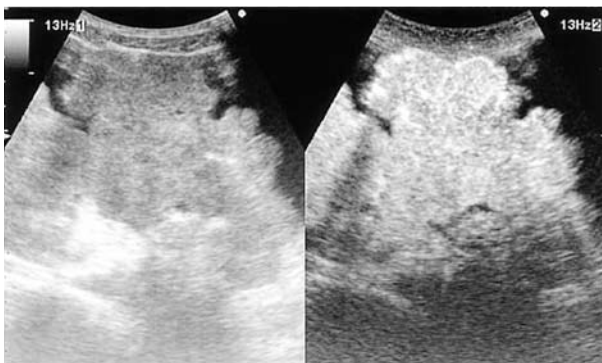
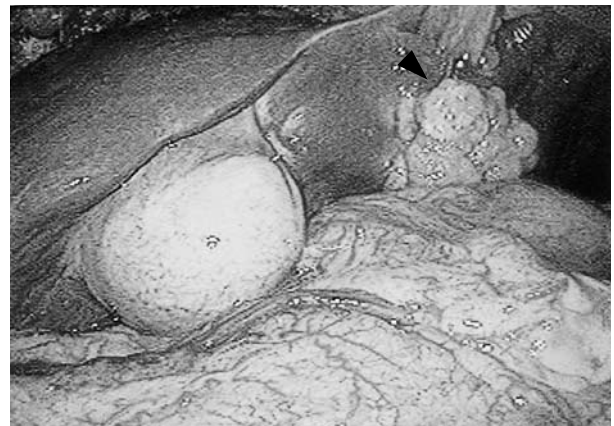


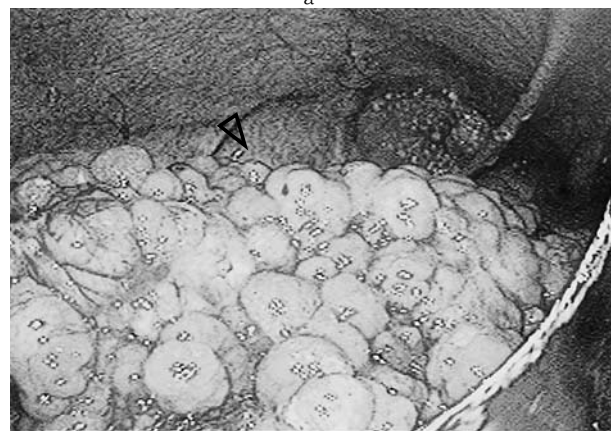
図4. ソナゾイド造影超音波検査 (腹膜病変). 腹膜腫瘍vascular image : 著明な動脈血流の流入が認められた.

かった. 肝右葉S5に径2cmの等～高エコーを呈する結節を認めたがその境界は不明瞭であった. 肝門部にも不均一な低エコー領域を認めたが, 腫瘍の存在, 境界を明らかにすることはできなかった. 腹腔内には多量の腹水を認め, 腹膜より播生したと考えられる腫瘍を確認したが, 確定診断は困難であった (図1).

腹部造影CT: 腹部造影CTでも肝S5に結節性病変を認めた. 結節の中心部は低吸収を示し, 造影効果も乏しく壊死部の存在が疑われた. 肝左葉は委縮しており, 境界不明瞭な浸潤型の腫瘍の存在が考えられた. また多量の腹



a



b

図5. (a) 肝左葉下面よりカリフラワー状に突出した腫瘍を認める (▲). (b) 腹腔内には臓側・壁側腹膜に白色調の腫瘍を多数認めた (△).

水が貯留しており, 腹腔内に腫瘍の存在も認められたが腫瘍の造影効果は明らかではなかった (図2).

ソナゾイド造影超音波検査: 肝内結節性病変の評価, および腹腔内腫瘍の診断のためソナゾイド造影超音波検査を施行した. ソナゾイド造影超音波検査は0.5mlを経静脈投与し30分後よりKupffer imageを撮影し腫瘍の存在を確認した後, 再度ソナゾイド0.5mlを静脈投与しvascular imageの観察をおこなった. Kupffer imageで肝S5の腫瘍はその性状が明瞭に描出されカリフラワー状の結節として捉えられた. また肝門部およびS5より肝外に突出する結節も描出されその境界はソナゾイド造影エコーにて明瞭に観察され, 腫瘍の進展も明らかになった. vascular imageではS5の腫瘍へは周囲より著明な動脈血流の流入が見られた (図3). また腹腔内に存在する腫瘍性病変についても同様に著明な動脈血流の流入が認められ, 肝内の腫瘍と同様の血流動態を示す腫瘍であることが確認された (図4).

臨床経過: 腹部超音波検査, ソナゾイド造影超音波検査, 腹部造影CTなどの検査より肝内腫瘍性病変および

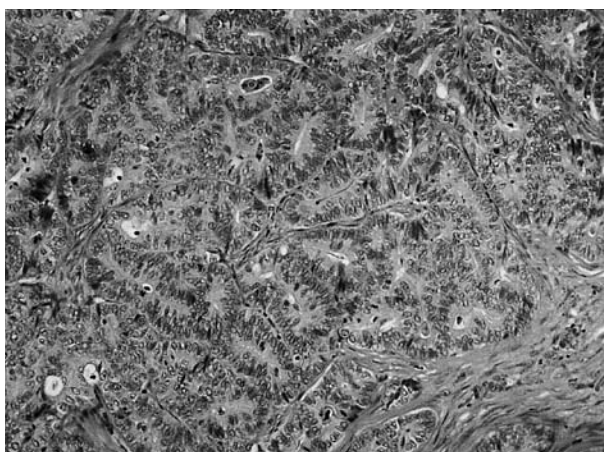


図6. a. 病理組織検査。腫瘍細胞からなる管状構造を認め、moderately differentiated tubular adenocarcinomaの像であった(HE染色×50)。

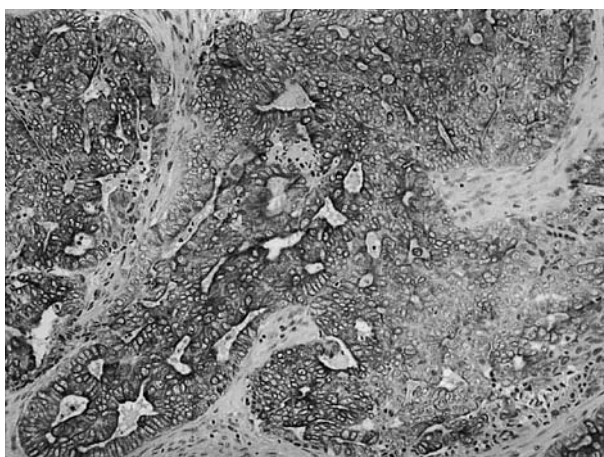


図6. b. 免疫染色にてサイトケラチン7 (CK7) が陽性を示した。カルレチニン、サイトケラチン20 (CK20)、トロンボモデュリン、D2-40が陰性であり、病理組織検査より腺癌と診断し、なかでも肝腫瘍性病変の存在から、胆管癌由来のものが最も疑われた。

転移性腹膜腫瘍を疑った。さらに腹水は癌性腹膜炎によるものであることが推測された。

病理診断のために腹腔鏡下に腫瘍組織採取を行うこととした。

腹腔鏡検査：肝左葉下面よりカリフラワー状に突出した腫瘍を認め、腹腔内には臓側・壁側腹膜に播種性の転移が疑われる白色調の腫瘍を多数認めた(図5)。

壁側腹膜の腫瘍性病変を採取し病理組織検査を行った。

病理所見：病理組織は核の大小不同、核形不正を有する腫瘍細胞が不規則な管腔構造を形成したmoderately differentiated tubular adenocarcinomaを呈しており、免疫染色にてサイトケラチン7 (CK7) が陽性、カルレチニン、サイトケラチン20 (CK20)、トロンボモデュリン、D2-40が陰性であり、免疫組織検査より腺癌と診断した。

肝に結節性病変が存在することより、胆管癌が原発巣であることが最も疑われた(図6)。

画像診断、腹腔鏡検査と併せて肝内胆管癌および播種性の腹膜転移と診断した。

考 察

ソナゾイドは鶏卵由来リン脂質のシェル内部にペルフルブタンガスを気泡として有した粒径2.3～2.9 μ mのマイクロバブルである。経静脈的に投与すると大循環を経て経動脈的臓器に流入し、肝臓内ではその後Kupffer細胞に取り込まれ、ソナゾイド投与約10分後以降の肝臓内での造影効果はKupffer細胞の分布に一致して観察される。したがって動脈血流を検出する投与10秒から30秒はvascular image、投与約10分後以降はKupffer imageと呼ばれ、経時的に二相性の特徴を持つことになる⁵⁾。原発性肝細胞癌では以前から、診断における造影超音波検査の有用性は明らかにされているが、肝内転移性腫瘍の存在診断、質的診断に関しても近年その有用性が示唆されており、従来のCT、MRI検査に匹敵するとされている⁶⁾⁷⁾。

本症例は腹腔鏡下に採取された組織より最終的に肝内胆管癌と腹膜転移と診断した。初診時の腹部エコーでは肝内腫瘍性病変の存在を疑うには至ったものの、通常のB-mode観察では境界は不明瞭であり、腫瘍の性状、広がり詳細に観察することができなかった。しかしソナゾイド造影超音波検査ではKupffer imageにてカリフラワー状の腫瘍の性状が明瞭に描出され、胆管細胞癌の可能性を示唆する所見として捉えることができた。さらにKupffer imageにて肝S5の肝下面に突出する腫瘍の形態、肝内での進展範囲を明瞭に描出できており、ソナゾイド造影超音波検査がその形態診断、存在診断において、胆管細胞癌や転移性肝癌などの原発性肝細胞癌以外の肝内腫瘍性病変でも、非常に有用であることが改めて示された。

また腹膜転移巣に関して、造影CTでは造影効果は乏しく診断に有用な情報としては不十分であった。しかしながら、ソナゾイド造影超音波検査ではvascular imageを用いてreal timeに豊富な動脈血流の流入が観察され、肝内主病変と類似したその血流動態から転移性病変であることを推測することができた。以上のことより、現在肝腫瘍性病変に対する有用性は明らかにされているソナゾイド造影超音波検査であるが、vascular imageでのreal timeな血流診断を行なうことにより、肝外の腫瘍性病変、転移性病変においても有用である可能性が示唆された。

近年、臍腫瘍や胆嚢病変の質的診断と病変の広がり診断にソナゾイド造影エコーのvascular imageを応用

した報告⁸⁾や、乳癌におけるセンチネルリンパ節の同定にソナゾイド造影エコーを応用しようとする報告があり^{4,9,10)}、他分野でもその適応拡大に向けて様々な試みが現在行なわれ、その有用性が明らかにされることと考える。

結 論

今回我々は、肝内胆管癌の存在診断および質的診断にソナゾイド造影超音波検査とくにKupffer imageが有用であった一例を経験した。さらに、腹膜転移病変に対してもvascular imageにて血流動態の評価が可能であり、その質的診断にソナゾイド造影超音波検査は有用であった。

文 献

- 1) Ramnarine KV, Kyriakopoulou K, Gordon P, McDicken NW, McArdle CS, Leen E. Improved characterisation of focal liver tumours: dynamic power Doppler imaging using NC100100 echo-enhancer. *Eur J Ultrasound* 2000; 11: 95-104.
- 2) Edey AJ, Ryan SM, Beese RC, Gordon P, Sidhu PS. Ultrasound imaging of liver metastases in the delayed parenchymal phase following administration of Sonazoid using a destructive mode technique (Agent Detection Imaging). *Clinical Radiology* 2008; 63 :1112-1120.
- 3) Hatanaka K, Kudo M, Minami Y, Ueda T, Tatsumi C, Kitai S. et al. Differential diagnosis of hepatic tumors: value of contrast-enhanced harmonic sonography using the newly developed contrast agent, Sonazoid. *Intervirolgy* 2008; 51: 61-69.
- 4) Goldberg BB, Merton DA, Liu JB, Murphy G, Forsberg F. Contrast-enhanced sonographic imaging of lymphatic and sentinel lymph nodes. *J Ultrasound Med* 2005; 24:953-965.
- 5) 森安史典. 造影超音波の基礎. 映像情報 *Medical* 2008; 40: 495-503.
- 6) Forsberg F, Piccoli CW, Liu JB, Rawool NM, Merton DA, Mitchell DG, et al. Hepatic tumor detection: MR imaging and conventional US versus pulseinversion harmonic US of NC100100 during its reticuloendothelial systespecific phase. *Radiology* 2005; 222: 824-829.
- 7) Hohmann J, Albrecht T, Oldenburg A, Skrok J, Wolf KJ. Liver metastases in cancer: detection with

contrast-enhanced ultrasonography. *Abdom Imaging* 2004; 29: 669-681.

- 8) 沼田和司, 杉森一哉, 森本学, 大西奈緒美, 田中克明. 超音波update : フローイメージングの新たな展開 - PART1造影②臨床編 胆・脾. 臨床画像 2008 ; 24 : 564-568.
- 9) 位藤俊一. 超音波update : フローイメージングの新たな展開 - PART1造影②臨床編 リンパ節 (経静脈造影超音波に関して) 乳癌領域リンパ節における造影超音波. 臨床画像 2008 ; 24 : 569-574.
- 10) 中田典生, 内田賢. 超音波update : フローイメージングの新たな展開 - PART1造影②臨床編 センチネルリンパ節. 臨床画像 2008 ; 24 : 575-577.