

## ペルフルブタン超音波イメージングによる血流解析の基礎検討

伊吹 真紀子<sup>†,††</sup>, 宮地 利明<sup>†</sup>, 形川 真由<sup>††</sup>,  
田島 尚美<sup>††</sup>, 沢田 恵子<sup>††</sup>, 角田 清志<sup>††</sup>, 林 則夫<sup>†††</sup>

<sup>†</sup>金沢大学大学院医学系研究科 〒920-0942 石川県金沢市小立野 5-11-80

<sup>††</sup>市立砺波総合病院放射線技術科 〒939-1395 富山県砺波市新富町 1-61

<sup>†††</sup>金沢大学付属病院放射線部 〒920-8641 石川県金沢市宝町 13-1

(2011年1月15日受付, 2011年9月1日最終受付)

### Phantom study for quantitative measurement of tissue perfusion using perflubutane dynamic contrast-enhanced ultrasonography with low mechanical-index

Makiko IBUKI<sup>†,††</sup>, Toshiaki MIYATI<sup>†</sup>, Mayu NARIKAWA<sup>††</sup>,  
Naomi TAJIMA<sup>††</sup>, Keiko SAWADA<sup>††</sup>, Kiyoshi KAKUDA<sup>††</sup>, and Norio HAYASHI<sup>†††</sup>

<sup>†</sup>Graduate school of Medical Science, Kanazawa University,  
5-11-80, Kodatsuno, Kanazawa, Ishikawa, 920-0942, Japan

<sup>††</sup>Department of Radiology, Tonami General Hospital  
1-61, Shintomithou, Tonami, Toyama, 939-1395, Japan

<sup>†††</sup>Department of Radiology, Kanazawa University Hospital  
13-1, Takaramachi, Kanazawa, Ishikawa, 920-8641, Japan

(Received on January 15, 2011. In final form on September 1, 2011)

**Abstract :** Linearity between signal intensity and concentration of the contrast medium enables to acquire quantitative hemodynamic information of the tissue. The aim of our study was to assess the relationship between contrast signal intensity (CI) of ultrasonography (US) and concentration of a perflubutane contrast-agent. Concentrations of the perflubutane solutions in spherically-shaped US phantom filled with pure water were varied with 0, 1.91, 3.81, 7.63, 30.52, 488.28, 1953.13, 7812.5×10<sup>-6</sup>L/L. Phantom images in each solution were obtained using multi-frequency linear probes with low mechanical-index (MI), i.e., MI of 0.2 at 3.5 and MI of 0.6 at 10 MHz. Then we evaluated the linearity between CIs and the concentrations with double logarithm scale, and time variability of the CI during the scan in each concentration. CIs in dB at each frequency had strong linear correlations with concentration in dB within the actual concentration range of the agent in human body. The CIs were temporally stable during the scan with each condition. The linear and temporally-stable characteristics under above mentioned conditions make it possible to obtain more detailed and quantitative hemodynamic analysis of the tissue.

**Keywords :** Perflubutane, Low mechanical-index, quantitative measurement of tissue perfusion

### 1. 諸 論

組織の血流動態を評価することは、組織のバイアピリティや腫瘍性病変の診断、治療効果の判定などに有用とされている[1-3]。近年最も非侵襲的かつ簡便に画像が得られる超音波装置で、造影剤を用いて血流動態を評価する試みが報告されてきている[4-6]。超音波造影剤は肝腫瘍の鑑別診断や胆膵疾患において、臨床的に極めて有用な画像診断法として定着している。超音波造影剤の種類は数多くあるが、日本では認可されなかったものや治験段階で消えていったものも多い。国内においてはガラクトース・パルミン酸混合物が主流であったが、2007年1月に第二世代超音波造影剤として発売されたペルフルブタンは、低音圧で造影検査を行うため気泡は破壊されずリアルタイム性に優れており、また繰り返し検査も可能となる。さらに、ペルフルブタンは肝臓のクッパー細胞に取り込まれる特徴を有しており、クッパーイメージングも可能である。以上のように、肝腫瘍性病変の質的診断、存在診断、治療効果判定を行うのに非常に有用であることから広く臨床利用されるようになり、診断能の向上に寄与している[7]。現在は

肝腫瘍診断に対してのみ保健適応が認められているが、乳腺や前立腺、胆膵、腎など、その他の領域においても高い有用性が明らかとなってきており、今後は肝腫瘍以外への保健適応の拡大が強く望まれている。ペルフルブタンは超音波に対して安定な微小気泡であり、静脈内投与後、肺の毛細血管を容易に通過して左心系に達し全身を循環するが、これらの気泡は赤血球と同様の動態をとることが知られている[8, 9]。照射された超音波は、この微小気泡の表面で効率よく反射散乱するため、血管が造影される。肝腫瘍性病変の診断では、静脈内投与した直後から病変内、辺縁およびその周辺の血管を造影することにより鑑別診断を行うことができる。このように、ペルフルブタンは病変の検出能が高く、持続的な造影効果を得られることから、組織の血流動態も評価できる可能性を指摘されながら、血流においては視覚的な評価にとどまっている。組織の造影の程度の評価にはコントラスト強度 (CI) の計測が用いられるが、仮に超音波のCIと造影剤濃度が線形の関係にあるならば血流の定量化が可能である[10-12]。しかしこれまでにこのような検証はなされていない。そこでわれわれは、血流の定量を目的とした基礎的検討として独自のファントムを作成した。

## 2. 方法

造影剤は、ペルフルブタンを用いた。注入量は、 $15 \mu\text{L}/\text{kg}$  が推奨されており、体重  $60 \text{ kg}$  の被験者に対する懸濁液の注入量は  $900 \mu\text{L}$  となる。しかし実際にはその3分の2や半量の注入で十分に造影効果が期待できるとの報告もある。これより、臨床における静脈内投与量として懸濁液  $900 \mu\text{L}$  を想定した。体重  $60 \text{ kg}$  の被験者の循環血液  $5 \text{ L}$  全体に拡散したときの造影剤濃度は  $180 \mu\text{L}/\text{L}$  と計算される。そこで、 $0, 1.9, 3.8, 7.6, 30.5, 122.1, 488.3, 1953.1, 7812.5 \mu\text{L}/\text{L}$  の濃度の溶液を用意し、溶液を10秒間撮像し濃度- $\text{CI}$  関係を検討した。

精製水に懸濁液を加え各濃度の溶液を作成した後、それぞれ円柱状のゴム袋（直径  $35 \text{ mm}$ 、高さ  $180 \text{ mm}$ 、厚さ  $0.03 \text{ mm}$ ）に封入し、Fig.1 に示すように精製水で満たし

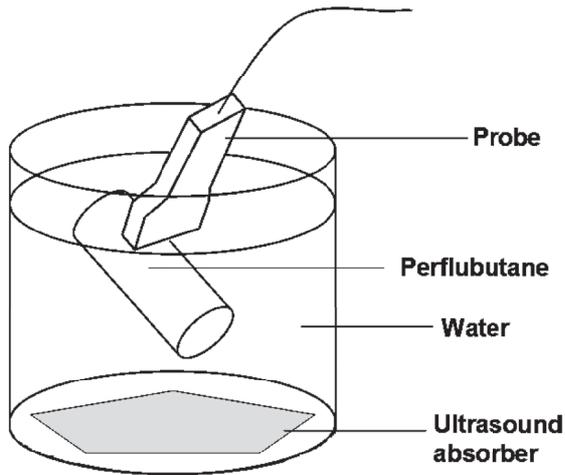


Fig.1 Illustration of phantom experiment.

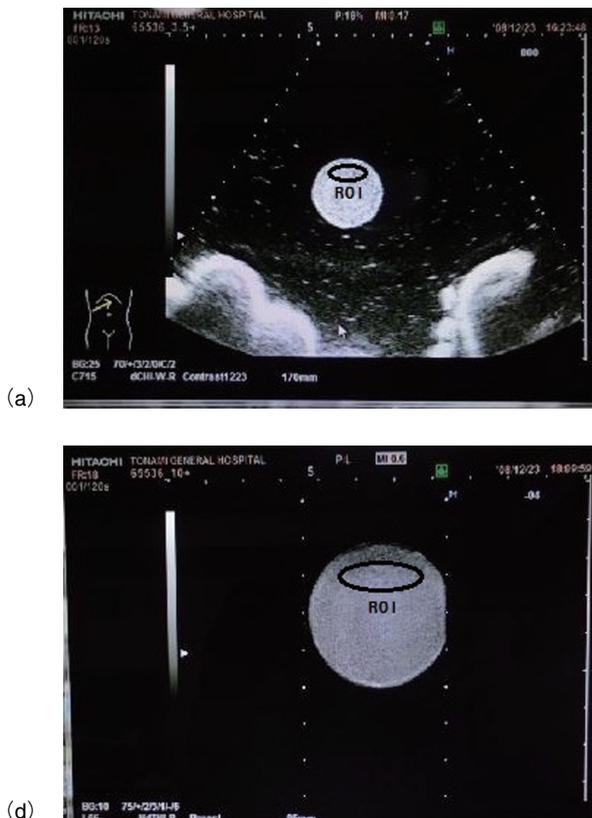


Fig.2 phantom images. (a) 3.5 MHz probe, (b) 10 MHz probe.

た水槽（ $25 \text{ cm} \times 25 \text{ cm} \times 30 \text{ cm}$ ）の中央付近に固定し、さらに探触子をゴム製の袋の中央に固定した。水槽の底には反射防止のためタオルを敷いた。超音波装置は日立社製 HV 900 を使用し、コンパックス型探触子 EUP-C715 とリニア型探触子 EUP-L65 で撮像した。コンパックス型探触子においては、普段の腹部造影検査で用いている周波数  $3.5 \text{ MHz}$ 、mechanical index (MI)  $0.17$  のコントラストイメージング法で、リニア型探触子においては乳腺の検査で用いている周波数  $10 \text{ MHz}$ 、MI  $0.6$  で、各濃度の溶液を10秒間撮像し記録した (Fig.2)。画像解析は、超音波装置に組み込まれている輝度計測のプログラムを用いた。造影剤溶液の信号発生部に楕円形の関心領域 (ROI) を設定し、受信信号  $\text{CI}$  を測定した。この  $\text{CI}$  を  $10 \times \log_{10} \text{CI}$  で対数変換して  $\text{CI}_{\text{dB}}$  値を算出した。造影剤濃度 (C) もこれと同様に  $1.91 \mu\text{L}/\text{L}$  を基準値 ( $C_0$ ) として  $10 \times \log_{10} [C/C_0]$  から  $[C/C_0]_{\text{dB}}$  を求めた。グラフ上に得られたデータをプロットし、低濃度から推奨投与量を注入した時の血中濃度と予想される濃度の範囲において、 $\text{CI}_{\text{dB}}$  と造影剤濃度  $[C/C_0]_{\text{dB}}$  の関係について直線回帰分析を行い回帰直線の傾きを求めた。なお、血中の造影剤濃度と予想される濃度より高濃度の部分については考慮しないものとした。

## 3. 結果

Fig.3 に、超音波の  $\text{CI}_{\text{dB}}$  と造影剤濃度  $[C/C_0]_{\text{dB}}$  の関係を示す。コンパックス型探触子による  $3.5 \text{ MHz}$  での撮影において、低濃度から推奨投与量を注入した時の血中濃度と予想される濃度について、撮像開始より2秒後、4秒後、6秒後、8秒後、10秒後において、決定係数  $R^2$  はそれぞれ  $0.9263, 0.8678, 0.8331, 0.8800, 0.8604$  であり、危険率  $P$  はそれぞれ  $0.0021, 0.0070, 0.0041, 0.0018, 0.0026$  であった。このように、 $\text{CI}_{\text{dB}}$  と造影剤濃度  $[C/C_0]_{\text{dB}}$  の間に有意な正の相関が認められた (Fig.3 (a))。また、高濃度の部分においては、 $\text{CI}_{\text{dB}}$  はプラトーな状態を呈した。

リニア型探触子による  $10 \text{ MHz}$  での撮影についても同様に、低濃度から血中濃度と予想される濃度の間においては、 $\text{CI}_{\text{dB}}$  と造影剤濃度  $[C/C_0]_{\text{dB}}$  の間には有意な正の相関が認

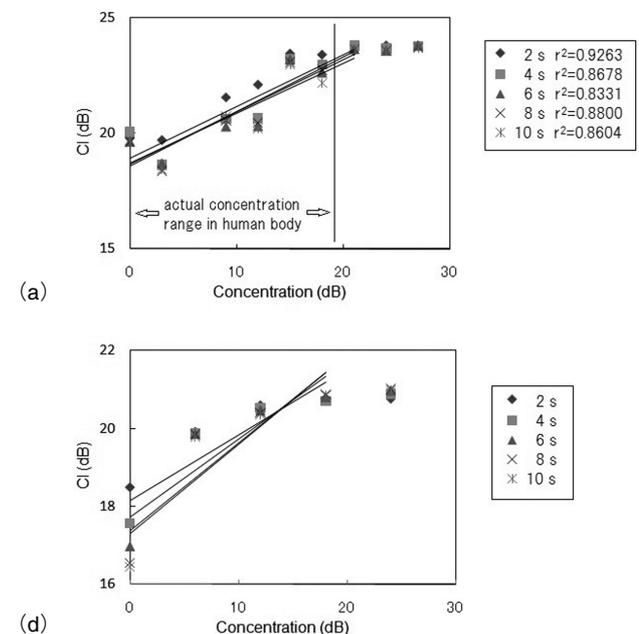


Fig.3 Relations between CI and concentration dB. (a) 3.5 MHz probe, (b) 10 MHz probe.

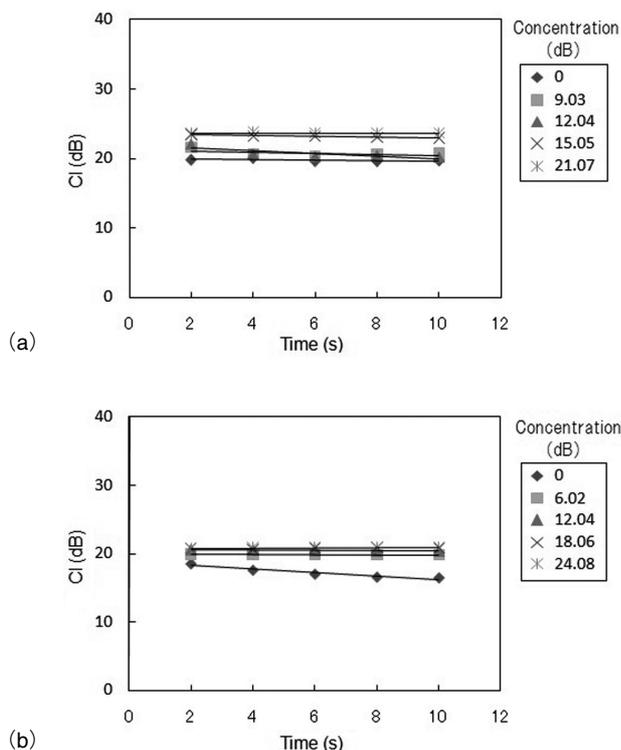


Fig.4 Relations between time and CI in dB. (a) 3.5 MHz probe, (b) 10 MHz probe.

められた (Fig.3(b)). 一方、高濃度の部分については 3.5 MHz の場合と同様、 $CI_{dB}$  はプラトーな状態を呈した。

Fig.4 に、各濃度  $[C/C_0]_{dB}$  における  $CI_{dB}$  の時間変化を示す。3.5 MHz の探触子について、いずれの濃度においても  $CI_{dB}$  の値に変化は認められなかった。また、いずれの濃度においても時間経過による  $CI_{dB}$  の変化も認められなかった (Fig.4(a)).

10 MHz の探触子についても同様に、いずれの濃度についても  $CI_{dB}$  の値に変化は見られず、また時間経過による変化も認められなかった (Fig.4(b)).

#### 4. 考察

著者は、血流の定量を目的とした基礎実験として、ファントム実験を行った。

コントラスト強度と造影剤濃度それぞれの対数値である  $CI_{dB}$  と  $[C/C_0]_{dB}$  の関係について、低濃度から推奨投与量を注入した時の血中濃度と予想される濃度の間において、いずれの撮像条件においても有意な正の相関が認められた (Fig.3). Yamada らは、音圧が一定の条件下においては撮像方法や造影剤の種類にかかわらず、コントラスト強度と造影剤濃度の対数値は線形の関係にあり、この現象を利用して画像を定量解析することで組織灌流の定量評価が可能となることを報告している[11, 12]. 本実験により、ペルフルブタンについても他の超音波造影剤と同様に線形の関係にあることが判明した。したがって、ペルフルブタンによる造影検査においても、画像解析による血流の定量評価が可能であると考えられる。さらに、血中濃度と予想される濃度より低い濃度においても、 $CI_{dB}$  と造影剤濃度  $[C/C_0]_{dB}$  の間に良好な直線相関が得られたことから、推奨投与量より少ない量でも十分な造影効果が期待できることが判明した。これにより、推奨量の半量や3分の1量を注入して検査した場合においても、推奨量にて検査した場合と同様の  $CI_{dB}$  を得られるということが実証された。これに

ついては、一部ではすでに臨床応用されているが、その根拠が示されたことにより、その応用は今後さらに拡大していくものと思われる。

一方、血中濃度と予想される濃度より高い濃度について、いずれの条件においても  $CI_{dB}$  と造影剤濃度  $[C/C_0]_{dB}$  の間に直線相関は得られず、プラトーな状態を呈した。しかしこの濃度は、造影剤の推奨量から考えて血中濃度としてはありえない濃度であるため、プラトーの部分は考慮する必要がないといえる。

また、いずれの撮像条件においても、 $CI_{dB}$  の値には時間経過による変化は見られなかった (Fig.4). これはペルフルブタンがリン脂質に内包されたシェル型の構造を有し、超音波ビームによって壊れにくい性質をもつためと考えられる。以前使用されていた超音波造影剤のガラクトース・パルミチン酸混合物はマイクロバブルを破壊させて信号を得ており、経過とともにバブルが消失するため時間的に不安定であったが、ペルフルブタンはマイクロバブルを破壊することなく共鳴させて信号を得るため時間経過による変化が少なく、繰り返し撮像ができる[7]. 本実験の結果、ペルフルブタンにおいて、超音波を与え続けて連続画像収集してもコントラスト強度に及ぼす影響は少ないので、 $CI_{dB}$  造影剤濃度  $[C/C_0]_{dB}$  の間の線形性は保たれるということを実証した (Fig.3). したがって、時間経過に関係なく血流の定量評価が可能となり、より正確な血流の定量を目指す上で極めて有用であると考えられる。

#### 5. 結語

ペルフルブタン超音波造影剤において、低濃度から推奨投与量を注入した時の血中濃度と予想される濃度について  $CI$  を対数変換した値は造影剤濃度の対数値に比例し、これは前記の造影剤濃度範囲における超音波検査において、本剤による血流定量の可能性を示唆する。

#### 参考文献

- [1] Miles KA : Measurement of tissue perfusion by dynamic computed tomography. Br J Radiol. 64(774), 409-12, 1991.
- [2] Konno K, Ishida H, Sato M, et al. : Liver tumors in fatty liver; Difficulty in ultrasonographic interpretation. Abdom Imaging. 26(5), 487-91, 2001.
- [3] Naganuma H, Funaoka M, Fujimori S, et al. : Contrast-enhanced sonographic findings in a case of hepatobiliary cystadenoma with intracystic bleeding. J Clin Ultrasound. 34(8), 412-15, 2006.
- [4] Helpert EJ, McCue PA, Aksnes AK, et al. : Contrast-enhanced US of the prostate with sonazoid; Comparison with whole-mount prostatectomy specimens in 12 patients. Radiology. 222(2), 361-6, 2002.
- [5] Kitano M, et al. : Dynamic imaging by contrast-enhanced harmonic EUS with long-lasting contrast; Role in diagnosis of pancreatic tumors. Gastrointestinal Endoscopy. 69 AB 235-AB 236, 2009.
- [6] Nakamura K, Sasaki N, Yoshikawa M, et al. : Quantitative contrast-enhanced ultrasonography of canine spleen. Vet Radiol Ultrasound. 50(1), 104-8, 2009.
- [7] Moriyasu F, Itoh K : Efficacy of Perfluorobutane Microbubble-Enhanced Ultrasound in the Characterization and Detection of Focal Liver Lesions; Phase 3 Multicenter Clinical Trial. Am J Roentgenol. 193(1), 86-95, 2009.

- [ 8 ] Kaul S : Myocardial contrast echocardiography : 15 years of research and development. *Circulation*. 96(10), 3745-60, 1997.
- [ 9 ] Wei K, Jayaweere AR, Firoozan S, et al. : Quantification of myocardial blood flow with ultrasound-induced destruction of microbubbles administered as a contrast venous infusion. *Circulation*. 97(5), 473-83, 1998.
- [10] Skyba DM, Jayaweera AR, Goodman NC, et al. : Quantification of myocardial perfusion with myocardial contrast echocardiography during left atrial injection of contrast. Implications for venous injection. *Circulation*. 90(3), 1513-21, 1994.
- [11] Yamada S, Komuro K, Mikami T, et al. : Novel quantitative assessment of myocardial perfusion by harmonic power Doppler imaging during myocardial contrast echocardiography. *Heart*. 91(2), 183-8, 2005.
- [12] Yamada S, Komuro K, Taniguchi M, et al. : A Fundamental Study for Quantitative Measurement of Ultrasound Contrast Concentration by Low Mechanical Index Contrast Ultrasonography. *Jpn J Med Ultrasonics*. 33(6), 665-671, 2006.