

## 総 説

# 小動物医学領域における造影超音波検査の有用性

南雲隆弘

## 1. はじめに

造影超音波検査とはマイクロバブルを血管内に静脈内投与することで、超音波検査においても造影所見を得られ血流動態をリアルタイムで観察することが出来る検査である。医学領域では、日本で1999年にレボジストという第1世代超音波造影剤が市販され、肝臓腫瘍の鑑別に用いられていたがマイクロバブルが破裂した際の信号を造影画像として得ていたためリアルタイムで繰り返し観察する事が出来ず、あまり普及しなかった。そこで、開発されたのがソナゾイドをはじめとする第2世代超音波造影剤である。これらはマイクロバブルをコーティングし壊れにくくすることで超音波による破壊ではなく共振によって造影画像が得られるため、リアルタイムでの繰り返しの観察が可能となった。医学領域では、日本でも2007年にソナゾイドが市販され、肝臓腫瘍の鑑別診断においてコンピュータ断層撮影法と比較しても同様かそれ以上の診断精度を示す事 [1] が報告され、実際の臨床において使用されるようになった。肝臓腫瘍以外の腫瘍においても、腎臓腫瘍 [2]、乳がん [3]、膀胱腫瘍 [4] においても診断に有用であるとの報告がなされている。また造影超音波検査は腫瘍の診断だけでなく近年注目されている分子標的薬の治療効果判定においても有用性が示されている [5-8]。獣医学領域においても様々な疾患で造影超音波検査の臨床研究が盛んに行われており、今回その概要を臓器ごとに解説する。

## 2. 肝臓疾患

肝臓疾患への造影超音波検査は医学領域においても盛んに使用されており、有用性が高い領域である。中でも、肝臓腫瘍は獣医学領域でも良悪性鑑別診断において高い診断精度を示し臨床応用が可能であることが示されている [9-11]。その他にも炎症性肝疾患や先

天性門脈体循環シャントの診断においても研究がなされており、これからさらなる研究が期待できる。

### 肝臓腫瘍

犬の肝臓腫瘍における造影超音波検査は第1世代の超音波造影剤レボジストを使用し、肝細胞癌と転移性肝腫瘍で鑑別できる可能性を示唆したのがはじめての報告である [9]。その後、第2世代超音波造影剤ソナゾイドを使用した報告がなされた [10]。その報告によると実質相（造影剤投与後7分以上）において、良性腫瘍は周囲の正常肝臓と同等のエコー輝度を示したのに対し、悪性腫瘍は低エコーであった。この所見による良悪性鑑別診断は精度95.5%、感度93.8%、特異度100%、陽性的中率100%、陰性的中率85.7%であったと報告されている。ソナゾイドはクッパー細胞に貪食されることによって長時間正常肝細胞に存在することが報告されている。良性腫瘍はクッパー細胞が存在しているため実質相で正常肝細胞と同等なエコーを示すのに対し、悪性腫瘍ではクッパー細胞が残存していないため、実質相で低エコーを示すと考えられている。近年では肝臓腫瘍の鑑別における有用性も検討がなされているが、明確に鑑別することはできなかったとしている [11]。また、猫の肝臓腫瘍の鑑別診断における造影超音波検査の研究も行われているが、こちらも鑑別は困難であったとしている [12]。

### 炎症性肝疾患

犬の炎症性肝疾患と非炎症性肝疾患の鑑別診断における造影超音波検査の有用性を検討した報告 [13] では、炎症性肝疾患は肝静脈における超音波造影強度の減衰率が非炎症性肝疾患と比較して有意に低く、感度100%、特異度85.2%で鑑別出来るとしている。これは炎症によってクッパー細胞の貪食機能の低下することで造影剤が肝臓内にとどまることができず、肝静脈の造影強度の低下が緩慢になったのではないかと考え

られている。

#### 先天性門脈体循環シャント

先天性門脈体循環シャントの犬の造影超音波検査所見は健常犬と比較して肝臓実質の造影強度がピークに達するまでの時間が速く、その増強率が高いことが報告されている [14-15]。その所見に基づく健常犬との鑑別診断は感度 100%，特異度 75.0-87.5%であったとしている [15]。

### 3. 胆嚢疾患

犬の胆嚢疾患に対する造影超音波検査では、胆嚢壊死・破裂の鑑別診断においては高い感度、特異度を示すことが報告されており、実際の臨床現場でも応用可能な方法である [16]。一方で、胆嚢炎、胆嚢粘液嚢腫、腫瘍などの他の胆嚢疾患では造影超音波検査単独で診断は困難であるが診断の補助にはなりうる [17]。一方で猫の胆嚢疾患に対する造影超音波検査の有用性に関しては報告がない。

#### 胆嚢壊死・破裂

胆嚢壊死・破裂の造影超音波検査所見は胆嚢壁の局所的増強の欠損を特徴とする。通常の超音波検査の胆嚢壊死・破裂に対する診断は感度 75%，特異度 81%，だったのに対し、造影超音波検査では感度、特異度ともに 100%だったとも報告されている [16]。

#### その他の胆嚢疾患

胆嚢粘液嚢腫、非可動性または可動性の胆泥の犬全頭で胆嚢内腔物質の造影超音波検査での造影は認められなかった [17]。胆嚢炎の症例では胆嚢壁のダブルリム状の造影増強が認められた [17]。胆嚢腫瘍性病変では良性悪性関係なく造影が認められ検出することが可能であった [17]。

### 4. 膵臓疾患

膵臓疾患における造影超音波検査では、犬の膵炎に関する報告が多くなされており、有用性が示されている [19, 20]。犬や猫の膵臓腫瘍に関しても症例数は少ないが報告はあり、インスリノーマや膵臓腺癌の造影超音波所見が報告されている [21-23]。

#### 膵炎

2014 年に実験的に急性膵炎を誘発した犬に対して、造影超音波所見を得た報告が膵炎の造影超音波検査の有用性を検討したはじめての報告である。この報告によると、健常犬と比較して膵炎の犬の膵臓は長時間の造影増強効果が認められたとしている [18]。その後、臨床例で検討した報告では、膵炎の犬の膵臓は造影増強効果がピークに達するまでの時間の延長が認められ

たとしている [19]。さらに、膵炎に続発する十二指腸の造影超音波所見の変化が認められた [19]。しかし、別の報告では膵炎の犬の膵臓は造影増強効果がピークに達するまでの時間の延長は認められないが、造影増強効果が強く増強率も高いとしている [20]。近年、超音波造影剤の違いによって膵臓の造影超音波所見が異なることがわかっており [24]、この 2 つの報告の膵炎における造影超音波所見の違いは使用した造影剤の違いが一因として考えられる。

#### 膵臓腫瘍

犬の膵臓腫瘍に対して造影超音波検査を実施した報告は 2 報告のみである [22, 23]。はじめに報告されたものは 4 頭の犬の膵臓腫瘍（インスリノーマ、膵腺癌）に対して造影超音波検査を実施したものである [21]。膵腺癌は造影されなかったのに対し、インスリノーマでは均一性の造影増強効果を認めたとしている。もう 1 報は 3 頭の犬のインスリノーマに実施した [22]。2 頭は周囲の正常膵臓組織よりも強く造影増強効果を認めたが、1 頭では周囲の正常膵臓組織は造影されたのに対し、腫瘍は造影されなかった。

猫の膵臓腫瘍に対して造影超音波検査を実施した報告は猫のインスリノーマに対して造影超音波検査を実施した 1 例報告のみである [23]。この報告によると通常の超音波検査では膵臓と同エコーであったため検出できなかった腫瘍性病変を確認することができたとしている。

### 5. 消化管疾患

消化管疾患における造影超音波検査の研究は主に腸炎における診断と治療効果判定に有用かどうかピックアップされている。どの報告も診断には有用性を示しているが、治療効果判定での有用性は評価が分かれている [25, 26]。

#### 腸炎

犬の慢性腸症、リンパ腫を対象とした造影超音波検査の研究では、リンパ腫は造影超音波検査では鑑別することが出来なかったが、慢性腸症は健常犬と比較してピーク時の造影強度が有意に高かったとしている [25]。また、慢性腸症の臨床スコアと造影強度が正の相関を示し、治療効果判定としても有用である可能性が示唆された。また、他の報告では、犬の炎症性腸疾患は健常犬と比較して造影強度が強く鑑別が可能であることが示唆された。しかしながら、治療前後の造影超音波所見では有意差はなく、治療効果判定としては有用ではなかったとしている [26]。

## 6. 脾臓疾患

脾臓疾患における造影超音波検査の研究は主に犬の脾臓腫瘍の鑑別診断に行われている。どの報告も造影超音波検査における脾臓腫瘍の低エコー所見は悪性腫瘍を強く示唆することが示されており、脾臓腫瘍の良悪性鑑別診断に有用であると考えられる [27-29]。

### 脾臓腫瘍

犬の脾臓腫瘍に実施した造影超音波検査は同時期に2つ報告されている。一つ目の報告では脾臓の悪性腫瘍の造影超音波検査所見は蛇行する血管の存在と造影消失期における低エコーとしている [27]。もう一つの報告では悪性腫瘍では造影中に高一中程度の範囲に低エコー領域を認めたのに対し、良性腫瘍では正常脾臓組織と比較して低エコーから高エコーと様々であったとしている [28]。その後、造影超音波検査時の低エコーかどうかで脾臓腫瘍の良悪性鑑別診断の感度、特異度を示した報告がなされた [29]。その報告によると、造影早期（造影5-10秒後）で低エコーであった場合、感度38%、特異度100%であり、造影後期（造影25-30秒後）での低エコーでは感度81%、特異度85%であった。

## 7. 腎臓疾患

臨床例における腎臓疾患の造影超音波検査の研究では犬では腎不全に関する報告がほとんどである [30]。実験モデルとして犬を用いて慢性腎虚血や外傷性腎障害に対して造影超音波検査を実施した報告もある [31, 32]。一方で、猫の腎臓疾患の造影超音波検査の研究は腎不全だけでなく [33]、甲状腺機能亢進症の猫の腎臓や腎移植の評価にも用いられている [34, 35]。犬、猫とも腎臓に関する造影超音波検査の報告は少なく、詳細な研究が待たれる。

### 腎不全

犬の急性腎不全での造影超音波所見は腎臓皮質では健常犬と比較して顕著な所見はなかったが、腎臓髓質では造影のピークまでの時間が早く、ピーク時の造影強度も強かったと報告されている [30]。

猫の慢性腎不全の造影超音波所見は腎皮質の造影のピークまでの時間が長く、造影の平均通過時間が短いことが得られた [31]。一方で、腎臓髓質では造影のピークまでの時間が短縮していた。

## 8. 副腎疾患

犬の副腎疾患の造影超音波検査の研究は下垂体性副腎皮質機能亢進症 (pituitary dependent hyperadrenocorticism, PDH) や副腎腫瘍で行われて

いる [36-40]。副腎腫瘍に関しては各腫瘍の鑑別診断や皮質、髓質由来の鑑別に有用であったと報告されており、臨床応用が可能であると考えられる [38-40]。しかしながら、各報告で超音波造影所見が異なることに注意が必要である。これは使用した造影剤の違いや腫瘍内の壊死や出血による可能性が考えられる。猫では副腎疾患が犬よりもまれであるため、猫の副腎疾患における造影超音波検査の報告はいまだない。

### PDH

PDHの犬の造影超音波検査の研究はこれまで2つ報告されている。一つ目の報告ではPDHの犬の造影超音波所見は副腎実質の造影方法はPDHの犬と健常犬で変わらなかったが、副腎皮質、髓質ともにピークまでに達する時間が延長しており、この所見は小型犬でより顕著であったとしている [36]。同年に報告された研究では、健常犬の副腎では副腎髓質から皮質に向かって均一に造影されるのに対し、PDHの犬の副腎では副腎皮質、髓質同時に急速かつ無秩序に造影されるとしている [37]。また、ピーク時の造影強度もPDHの犬は高かったとしている。

### 副腎腫瘍

副腎腫瘍の犬の造影超音波検査の研究はこれまで3つ報告されている。はじめての報告では蛇行した血管が副腎皮質腺瘤で顕著であり、悪性腫瘍では不均一の造影が認められたとしている [38]。次に出された研究では、その血管の描出性と造影程度の組み合わせで各腫瘍（副腎皮質腺腫、副腎皮質腺瘤、褐色細胞腫）の診断精度が91.7%であったと報告している [39]。具体的には、副腎皮質腺腫では正常副腎と比較して造影増強は低い、腫瘍内の血管の描出性は高い。副腎皮質腺瘤も正常副腎と比較して造影強度は低い一方で、血管の描出性は無かったとしている。最後に褐色細胞腫だが、正常副腎と比較して造影強度は高く、血管の描出性は半分以上なかったとしている。3つ目の報告でも造影強度や血管描出性で比較検討は行われているが、各腫瘍の鑑別は出来なかったとしている [40]。しかしながら、褐色細胞腫は速い造影増強効果と速い造影の消失が特徴的であり、ピークに達するまでの時間、平均通過時間、造影増強効果の減少率で褐色細胞腫は副腎皮質腺腫、腺瘤に対して有意差があったとしている。それらの所見による副腎腫瘍の発生病由来の鑑別診断の感度は38-69%、特異度は94%であった。

## 9. 前立腺疾患

犬の前立腺疾患における造影超音波検査の研究はこ



れまで2つ報告されている [41, 42]。一つ目の報告では、良性の肥大と健常犬では造影超音波検査は有意な所見の差は無かったが、前立腺癌ではピークに達するまでの時間が速く、ピーク時の造影増強効果が強かったとしている [41]。その後の報告では前立腺疾患ごとでは有意差が認められなかったものの、前立腺疾患（良性肥大、前立腺癌、前立腺炎）と健常犬の前立腺の造影超音波検査による鑑別診断は有用であり、前立腺疾患をもつ犬の造影のピークに達するまでの時間や平均通過時間は健常犬と比較して速いことが示唆されている [42]。

## 10. 膀胱疾患

膀胱疾患における造影超音波検査の研究は犬の移行上皮癌に対して行った1報告のみである [43]。この報告によると、移行上皮癌の造影超音波所見は急激な造影増強効果と遅い造影の消失を特徴とし、腫瘍と筋層の境界面が不明瞭であり、膀胱壁を貫通する血管の存在は腫瘍の浸潤性を示唆するとしている。

## 11. 最後に

今回、小動物領域における造影超音波検査の研究の一部ではあるが、ご紹介させて頂いた。造影超音波検査は無麻酔で実施でき、動物の負担もCT検査のような麻酔が必要な画像診断と比較すると軽度であり、副作用も少ない。本稿が造影超音波検査を知るきっかけになれば幸いである。今後さらに研究が進み、小動物領域でも広く造影超音波検査が使用されることを期待する。

## 引用文献

- [1] Hatanaka K, et al. : Sonazoid-enhanced ultrasonography for diagnosis of hepatic malignancies: comparison with contrast-enhanced CT, *Oncology*, 75, 42-47 (2008)
- [2] Aoki S, et al. : Contrast-enhanced ultrasound using a time-intensity curve for the diagnosis of renal cell carcinoma, *BJU Int*, 108, 349-354 (2011)
- [3] Miyamoto Y, et al. : Efficacy of sonazoid (perflubutane) for contrast-enhanced ultrasound in the differentiation of focal breast lesions: phase 3 multicenter clinical trial, *AJR Am J Roentgenol*, 202, 400-407 (2014)
- [4] Nicolau C, et al. : Accuracy of contrast-enhanced ultrasound in the detection of bladder cancer, *Br J Radiol*, 84, 1091-1099 (2011)
- [5] Lamuraglia M, et al. : To predict progression-free survival and overall survival in metastatic renal cancer treated with sorafenib: pilot study using dynamic contrast-enhanced Doppler ultrasound, *Eur J Cancer*, 42, 2472-2479 (2006)
- [6] Lassau N, et al. : Quantitative functional imaging by dynamic contrast enhanced ultrasonography (DCE-US) in GIST patients treated with masitinib, *Invest New Drugs*, 30, 765-771 (2010a)
- [7] Lassau N, et al. : Metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib: early evaluation of treatment response using dynamic contrast-enhanced ultrasonography, *Clin Cancer Res*, 15, 1216-1225 (2010b)
- [8] Lassau N, et al. : Validation of dynamic contrast-enhanced ultrasound in predicting outcomes of antiangiogenic therapy for solid tumors: the French multicenter support for innovative and expensive techniques study, *Invest Radiol*, 49, 794-800 (2014)
- [9] Kutara K, et al. : Contrast harmonic imaging of canine hepatic tumors, *J Vet Med Sci*, 68, 433-438 (2006)
- [10] Nakamura K, et al. : Contrast-enhanced ultrasonography for characterization of canine focal liver lesions, *Vet Radiol Ultrasound*, 51, 79-85 (2010)
- [11] Burti S, et al. : Contrast-enhanced ultrasound features of malignant focal liver masses in dogs, *Sci Rep*, 10, 6076 (2020)
- [12] Banzato T, et al. : Contrast-enhanced ultrasonography features of hepatobiliary neoplasms in cats, *Vet Rec*, 186, 320 (2020)
- [13] Morishita K, et al. : Washout Ratio in the Hepatic Vein Measured by Contrast-Enhanced Ultrasonography to Distinguish Between Inflammatory and Noninflammatory Hepatic Disorders in Dogs, *J Vet Intern Med*, 31, 770-777 (2017)
- [14] Salwei RM, et al. : Use of contrast harmonic ultrasound for the diagnosis of congenital portosystemic shunts in three dogs, *Vet Radiol Ultrasound*, 44, 301-305 (2003)
- [15] Tamura M, et al. : Contrast-enhanced ultrasonography is a feasible technique for

- quantifying hepatic microvascular perfusion in dogs with extrahepatic congenital portosystemic shunts, *Vet Radiol Ultrasound*, 60, 192-200 (2019)
- [16] Bargellini P, et al. : Evaluation of contrast-enhanced ultrasonography as a method for detecting gallbladder necrosis or rupture in dogs, *Vet Radiol Ultrasound*, 57, 611-620 (2016)
- [17] Bargellini P, et al. : Contrast-enhanced ultrasound complements two-dimensional ultrasonography in diagnosing gallbladder diseases in dogs, *Vet Radiol Ultrasound*, 59, 345-356 (2018)
- [18] Lim SY, et al. : Qualitative and quantitative contrast-enhanced ultrasonographic assessment of cerulein-induced acute pancreatitis in dogs, *J Vet Intern Med*, 28, 496-503 (2014)
- [19] Lim SY, et al. : Quantitative contrast-enhanced ultrasonographic assessment of naturally occurring pancreatitis in dogs, *J Vet Intern Med*, 29, 71-78 (2015)
- [20] Rademacher N, et al. : Contrast-enhanced ultrasonography of the pancreas in healthy dogs and dogs with acute pancreatitis, *Vet Radiol Ultrasound*, 57, 58-64 (2016)
- [21] Vanderperren K, et al. : Description of the use of contrast-enhanced ultrasonography in four dogs with pancreatic tumours, *J Small Anim Pract*, 55, 164-169 (2014)
- [22] Nakamura K, et al. : Contrast-enhanced ultrasonographic findings in three dogs with pancreatic insulinoma, *Vet Radiol Ultrasound*, 56, 55-62 (2015)
- [23] Cervone M, et al. : Use of contrast-enhanced ultrasonography for the detection of a feline insulinoma, *JFMS Open ReP*, 23, doi: 10.1177/2055116919876140 (2019)
- [24] Park S, et al. : Comparison of sulfur hexafluoride microbubbles and perfluorobutane for performance of contrast-enhanced ultrasonography of the pancreas in dogs, *Am J Vet Res*, 82, 538-545 (2021)
- [25] Nisa K, et al. : Evaluation of duodenal perfusion by contrast-enhanced ultrasonography in dogs with chronic inflammatory enteropathy and intestinal lymphoma, *J Vet Intern Med*, 33, 559-568 (2019)
- [26] Linta N, et al. : Contrast-enhanced ultrasonography in dogs with inflammatory bowel disease, *J Vet Intern Med*, 35, 2167-2176 (2021)
- [27] Rossi F, et al. : Use of contrast-enhanced ultrasound for characterization of focal splenic lesions, *Vet Radiol Ultrasound*, 49, 154-164 (2008)
- [28] Ohlerth S, et al. : Contrast harmonic imaging characterization of canine splenic lesions, *J Vet Intern Med*, 22, 1095-1102 (2008)
- [29] Nakamura K, et al. : Contrast-enhanced ultrasonography for characterization of focal splenic lesions in dogs, *J Vet Intern Med*, 24, 1290-1297 (2010)
- [30] Mannucci T, et al. : Contrast enhancement ultrasound of renal perfusion in dogs with acute kidney injury, *J small animal pract*, 60, 471-476 (2019)
- [31] Lin Q, et al. : Contrast-enhanced ultrasound for evaluation of renal trauma during acute hemorrhagic shock: a canine model, *J Med Ultrason*, 42, 199-205 (2001)
- [32] Dong Y, et al. : Quantitative evaluation of contrast-enhanced ultrasonography in the diagnosis of chronic ischemic renal disease in a dog model, *PLoS One*, 8, e70337 (2013)
- [33] Stock E, et al. : Contrast-Enhanced Ultrasound Examination for the Assessment of Renal Perfusion in Cats with Chronic Kidney Disease, *J Vet Intern Med*, 32, 260-266 (2018)
- [34] Stock E, et al. : Evaluation of Renal Perfusion in Hyperthyroid Cats before and after Radioiodine Treatment, *J Vet Intern Med*, 31, 1658-1663 (2017)
- [35] Greenbarg EH, et al. : Pilot study: use of contrast-enhanced ultrasonography in feline renal transplant recipients, *J Feline Med Surg*, 20, 393-398 (2018)
- [36] Pey P, et al. : Contrast-enhanced ultrasonographic evaluation of adrenal glands in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism, *Am J Vet Res*, 74, 417-425 (2013)
- [37] Bargellini P, et al. : Contrast-enhanced ultrasonographic characteristics of adrenal glands in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism, *Vet Radiol Ultrasound*, 54, 283-292 (2013)

- [38] Pey P, et al. : Use of contrast-enhanced ultrasonography to characterize adrenal gland tumors in dogs, *Am J Vet Res*, 75, 886-892 (2014)
- [39] Bargellini P, et al. : Use of Contrast-Enhanced Ultrasound in the Differential Diagnosis of Adrenal Tumors in Dogs, *J Am Anim Hosp Assoc*, 52, 132-143 (2016)
- [40] Nagumo T, et al. : Utility of contrast-enhanced ultrasound in differential diagnosis of adrenal tumors in dogs, *J Vet Med Sci*, 82, 1594-1601 (2020)
- [41] Russo M, et al. : B-mode and contrast-enhanced ultrasonographic findings in canine prostatic disorders, *Reprod Domest Anim*, 47, 238-242 (2012)
- [42] Troisi A, et al. : Contrast-enhanced ultrasonographic characteristics of the diseased canine prostate gland, *Theriogenology*, 84, 1423-1430, (2015)
- [43] Macrì F, et al. : Quantitative evaluation of canine urinary bladder transitional cell carcinoma using contrast-enhanced ultrasonography, *BMC Vet Res*, 14, 84 (2018)

