ペルフルブタン（ソナゾイド™）を用いた術中超音波検査による 大腸癌の微小肝転移局在診断

庄中 達也¹⁾²⁾ 稲垣 光裕¹⁾ 正村 裕紀¹⁾ 赤羽 弘充¹⁾
柳田 尚之¹⁾ 中野 詩朗¹⁾

¹⁾旭川厚生病院外科

²⁾旭川医科大学消化器病態外科学講座

目的：大腸癌肝転移にペルフルブタン（ソナゾイド™）を用いた術中造影超音波検査（contrast enhanced intraoperative ultrasound；以下，CE-IOUS と略記）の有効性を検証する。**方法：**対象は2011年4月より2013年3月までに大腸癌肝転移で肝切除を施行した18症例28結節である。画像診断として造影超音波検査（contrast enhanced ultrasound；CE-US），造影CT，造影MRI，PET-CTとの診断能力につき比較検討した。**結果：**術前画像評価で最も診断率が高かったのはMRIで88.9%，CTの正診率は75.0%。28結節全てCE-IOUSで指摘できたが，うち2結節に関してはperfusion defectを認めない高エコー腫瘍であった。この2結節は病理組織学的診断でpathological complete responseであった。化学療法後肝切除となった22結節，うち切除標本で5～10 mmの大きさであった9結節全てCE-IOUSで指摘可能であった。**結語：**CE-IOUSは大腸癌肝転移の術中局在検出率が最も高く，5～10 mmという微小な化学療法後の大腸癌肝転移でも全病変を検出可能であった。

キーワード：大腸癌，転移性肝癌，化学療法，術中超音波，ペルフルブタン

はじめに

原発性肝癌（以下，HCC と略記）に対するペルフルブタン（ソナゾイド™）を用いた超音波検査で，肝病変検出率が向上したとの報告がある¹⁾が，転移性肝癌に対しては，造影超音波検査（contrast enhanced ultrasound；以下，CE-US と略記）の有効性について検討された報告は少ない²⁾³⁾。近年ペルフルブタン（ソナゾイド™）を用いた術中造影超音波検査（contrast enhanced intraoperative ultrasound；以下，CE-IOUS と略記）は微小肝細胞癌の検出⁴⁾や切除範囲の設定⁵⁾に有効であるという報告がある。今回ペルフルブタンを用いたCE-IOUSでの大腸癌の肝転移病変検出率，特に化学療法後の微小病変について各種画像検査と比較検討した。

対象と方法

2011年4月より2013年3月までに旭川厚生病院でCE-IOUSを施行し切除またはラジオ波凝固療法（radiofrequency ablation；以下，RFA と略記）を施行した大腸癌の肝転移は18症例32結節であった。RFAを施行した4結節を除外し，病理組織学的評価を行った18症例28結節を対象とした。

術前の画像診断は，ペルフルブタンによる体表からのCE-US，造影CT，Gd-EOBによる造影MRI，PET-

Table 1 Backgrounds of the contrast enhanced intraoperative ultrasound (CE-IIOUS) at 18 patients (28 nodules)	
Characteristics	Number
Age	66.9±7.2 (55–77)
Male : Female	15 : 3
Operation time	242.0±89.3 min (143–415 min)
Intraoperative blood loss	413.3±459.6 ml
Surgical procedure (including overlap)	
Partial resection	17
Lateral segmental resection	2
Posterior segmental resection	1
Subsegmental resection (S4, S5)	2
Complications	
Intraabdominal abscess	2
Wound dehiscence	1
Operation after chemotherapy	9 cases (19 nodules)
*Chemotherapy Regimen: mFOLFOX6+Bevacizumab 5 cases, FOLFIRI+Bevacizumab 2 cases, mFOLFOX6 1 case, Capecitabine 1 case	

CTを行った。これらの画像診断と CE-IIOUS を比較検討した。化学療法後の患者は化学療法後の画像評価を採用した。診断の正診については切除したものは病理組織学的評価を行った。RFA 症例については病理組織学的に評価していない。各々の評価で診断の正診率を測定した。腫瘍径は切除標本で測定し、化学療法後の画像評価は RECIST1.1 を使用した。化学療法後の病理組織学的評価は大腸癌取り扱い規約第 8 版⁶⁾を使用した。

CE-IIOUS の造影剤は、ペルフルプタン（ソナゾイドTM）を用いた。超音波検査用プローベは 7.0 MHz のリニア型を使用、mechanical indices は 0.15 に設定した。ペルフルプタンは体重に関係なく 0.5 ml（4 μ l）を投与し静注直後の早期相と 10 分後の Kupffer 相を評価した。術中画像評価は複数の術者（消化器外科専門医）が術中診断を行った。Table 1 に検討対象 18 症例 28 結節のバックグラウンドを提示する。平均年齢は 67 歳、男性が 15 例で女性は 3 例であった。化学療法後の切除症例は 9 症例 19 結節であった。

結 果

Table 2 に、18 症例 28 結節における各画像診断の肝病変検出率を示す。術前画像評価で指摘されず CE-IIOUS で新たに指摘された病変は 1 病変でその病変は RFA が施行されており本検討では対象外となっている。術前画像評価で最も診断率が高かったのは MRI で 88.9%、CT の正診率は 75.0%であった。CT で確定診断できなかった結節は血管腫と限局性胆管拡張、MRI で確定診断できなかった病変は炎症性変化とそれぞれ診断していた。28 結節は全て CE-IIOUS で指摘可能であったが、2 結節は高エコー腫瘍として指摘され perfusion defect 像を確認できなかった。これらの 2 結節は切除後の病理組織学的評価で pathological complete response（以下、pCR と略記）が得られていた。

Fig. 1 に、微小病変例を提示する。症例は 60 歳男性、肝 S3 に CT で転移を認めた（Fig. 1A）。Bevacizumab と mFOLFOX6 による化学療法を 6 コース施行後の CT では転移巣は指摘できなかった（Fig. 1B）。造影 MRI では転移の存在は確認できた（Fig. 1C）。CE-IIOUS では perfusion defect を伴う転移病変と術中判断し外部分切除を施行した（Fig. 1D）。切除標本では、8×8 mm 大の腫瘍として指摘された（Fig. 1E）。病理報告では転移と診断、効果判定は grade 1b であった（Fig. 1E）。

Table 3 は pCR の得られた 4 結節を示す。術前画像としては CE-US で高エコー腫瘍や非典型像として指摘されることが多かった。CE-IIOUS で全病変指摘可能であったが、2 結節は高エコー腫瘍として指摘された。2 病変に関しては術前の CT、MRI でも指摘できなかったが、CE-IIOUS で指摘することが可能であった。

Table 2 Evaluation of each diagnostic imagings	
Each diagnostic imagings	Number of nodules
CT	
Detected	21 (75.0%)
Not detected	5
Misdiagnosed	2*
CE-US	
Detected	24 (88.9%)*
Not detected	3
Unexamined	1
MRI	
Detected	24 (85.7%)
Not detected	3
Misdiagnosed	1††
PET-CT	
Detected	16 (57.1%)
Not detected	11
Unexamined	1
CE-IOUS	
Detected	28 (100.0%)*††
Not detected	0
CE-US: contrast enhanced ultrasound, CE-IOUS: contrast enhanced intraoperative ultrasound. *One nodule was diagnosed hemangioma, the other was located bile duct dilatation. †High echoic lesions were 2 nodules and one nodule was detected iso-echoic-nodule. These nodules were evaluated atypical lesions. ††This nodule was diagnosed inflammatory change. These nodules evaluated atypical lesions. †††High echoic lesions were 2 nodules. These nodules were evaluated atypical lesions.	

Fig. 2 に、Table 3 の case number 1 の病変を提示する。MRI で化学療法前は約 3.5 cm の腫瘤として指摘されていたが (Fig. 2A), 化学療法後約 1.5 cm までの縮小が確認され (Fig. 2B) partial response (RECIST1.1) と判断した。術前の体表からの US (Fig. 2C)・CE-IOUS (Fig. 2D) では Kupffer 相でも、perfusion defect を認めない高エコー性腫瘤として指摘された。CE-IOUS で確認しながら肝部分切除を施行した。切除標本で繊維化を伴う腫瘤として指摘 (Fig. 2E), 同部位を病理組織学的検索では、壊死組織を伴う炎症性肉芽の形成、炎症細胞浸潤をのみで、残存腫瘍細胞は認めないと報告を受けた (Fig. 2F)。

化学療法施行後に手術を行ったのは 9 症例 19 結節であった。Table 4 に、化学療法後切除した 19 結節の腫瘍径別に同定率を示す。CE-US の指摘率は 84.2%であり、うち 3 結節は典型的な転移の病変として指摘できなかった。PET-CT での同定率は 36.4%と低かった。CE-IOUS は全病変指摘可能であった。

考 察

今回の我々の検討では、大腸癌肝転移に対する CE-IOUS は、検出感度が最も高く、有効であることが分かった。特に化学療法施行後の腫瘍径 5~10 mm の微小病変の検出に優れていることが確認された。

CE-US の有効性であるが、Hatanaka ら⁷⁾の報告では、肝病変 108 結節 (HCC は 90 結節、肝転移は 16 結節、肝内胆管癌は 2 結節、5 結節は adenomatous hyperplasia) に対する体表からのペルフルプタンによる CE-US の検出率は 95.4%であり、また CE-IOUS は CT や MRI、術中の単純超音波と比較しても感度が高かった⁸⁾、とする報告もある。今回の我々の検討でも病変検出率は MRI で 88.9%, CE-IOUS は全病変を結節として指摘可能であった。

また、CE-IOUS は化学療法施行後の腫瘍径 5~10 mm の微小病変まで、検出可能であることが確認され

Fig. 1 A case of a small lesion is shown. A) enhanced CT before chemotherapy. CT shows a low intensity area at S3 (arrow). B) CT after chemotherapy. CT does not show the metastatic lesion. C) enhanced MRI shows a diffuse low intensity area. D) contrast enhanced intraoperative ultrasound (CE-IIOUS) shows a mass with perfusion defect. E) specimen shows a mass 8×8 mm in size. F) pathological findings show the metastatic tumor which was grade 1b.

Table 3 Evaluation of each diagnostic imaging in pathological complete response

Case number	Sex	Age	Location	CT	CE-US	MRI	PET	CE-IIOUS	Specimen (mm)	Chemotherapy
1	M	61	S2	ND	D*	ND	ND	D	10	BV+mFOLFOX6
			S5	D	D*	D	ND	D*	15×15	
			S5	ND	ND	ND	ND	D*	15×15	
2	F	70	S5	D	D†	D	ND	D	8×5	mFOLFOX6

M: Male, F: Female, D: detected, ND: not detected, BV: bevacizumab, *These nodules were detected atypical high echoic nodule without perfusion defect. †This nodule was detected atypical iso echoic nodule.

た。大腸癌の肝転移に対し、積極的な肝切除を行うことで予後は改善が得られている⁹⁾。近年、同時切除困難な大腸癌肝転移に対しては、原発病巣切除・化学療法施行後の肝切除症例が増加している¹⁰⁾。一方、化学療法後の肝切除は病変が縮小するため、病変の局在確認が困難になることが多い。CTおよびAngio CTによる画像評価でCRとなった72結節中22結節(30.6%)に腫瘍が遺残していたという報告¹¹⁾や画像上CRであった66結節中55結節(83%)の肝転移が病理学的に遺残していた、という報告¹²⁾もあり、たとえ画像上CRとなった病変であっても肝切除を施行すべきと報告されている¹³⁾。今回の我々の検討では化学療法後5~10 mmの9病変に関してもCE-IIOUSで検出でき、結果としてpathological CRとなった4病変も結節としては指摘可能であった。

しかし、この研究には限界がある。第一の問題として、今回の検討では、CE-IIOUSで指摘されていない5 mm以下の転移に関しては見逃されている可能性がある。第二の問題として、今回の検討では術前に画像で評価した部位を中心に観察しているため、正診率が高く、術前画像で見えていない部分は詳細に検討し

Fig. 2 A case of pathological complete response (pCR) (case number 1 in Table 3). A) enhanced MRI before chemotherapy. MRI shows a low intensity area at S5. B) MRI after chemotherapy shows reduced tumor size. Evaluation by RECIST 1.1 was partial response (PR). C) contrast enhanced ultrasound (CE-US) shows hyperechoic nodules without any perfusion defect. D) contrast enhanced intraoperative ultrasound (CE-IOUS) shows hyperechoic nodules without perfusion defect. E) specimen shows the fibrotic tumor (circle). F) pathological findings show necrosis tissue with inflammatory cells and granuloma.

Table 4 Sensitivity of each diagnostic imaging after chemotherapy at 9 cases (19 nodules)

	Nodule number	CT	CE-US	MRI	PET	CE-IOUS
Total	19	14 (82.4%)	17 (84.2%)	16 (84.2%)	8 (42.1%)	19 (100%)
5–10 mm	9	6 (66.6%)	8 (88.9%) [†]	7 (77.8%)	1 (11.1%)	9 (100.0%)
11–20 mm	9	7 (77.8%)	8 (88.9%) ^{††}	8 (88.9%)	6 (66.7%)	9 (100.0%)*
21 mm over	1	1 (100.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)

[†]One nodule was atypical lesions as high echoic lesion and the other lesion was misdiagnosed as iso echoic lesion. ^{††}One nodule was atypical lesion as high echoic lesion. *Two nodules were atypical lesions as high echoic lesion.

ていない、という診断バイアスがかかっている可能性がある。また、pCRは術前のCE-USでも非典型像を呈し、CE-IOUSではperfusion defect像の確認できない傾向になったが、これらの因果関係については症例数が少ないため検討していない。

ペルフルプタン使用法は、体重にかかわらず投与量を決め、超音波設定も同一にしていたが診断上の大きな問題なく、消化器外科医にとっても術中の肝病変局在診断が容易であり、簡便な方法であった。

まとめとして、大腸癌肝転移の術中局在診断の方法としてCE-IOUSは、簡便であり病変の検出率が高く、5～10 mmという微小な化学療法後の大腸癌肝転移でも指摘可能であった。

利益相反：なし

文献

- 1) Arita J, Takahashi M, Hata S, Shindo J, Bech Y, Sugawara Y, et al. Usefulness of contrast-enhanced interoperative ultrasound using sonazoid in patients with hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 2011;254:992–9.
- 2) Nakano H, Hatakeyama T, Sakurada K, Hatakeyama T, Sakuraba K, Hayashi M, et al. Contrast-enhanced intraoperative ultrasonography equipped with late Kupper-phase image obtained by sonazoid in patients with colorectal liver metastases. *World J Gastroenterol.* 2008;14:3207–11.
- 3) Uetake H, Tanaka S, Ishikawa T, Sugihara K, Arai S. Fate of metastatic foci after chemotherapy and usefulness of contrast-enhanced intraoperative ultrasonography to detect minute hepatic lesions. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2012;19:509–14.
- 4) 佐藤 公太, 光法 雄介, 伴 大輔, 入江 工, 野口 典男, 工藤 篤, ほか, 肝臓に対する最新の術中超音波. *外科.* 2011;73:123–7.
- 5) 安田 是和, 依藤 正信, 佐久間 康成, 藤原 岳人, 清水 敦, 太田 真, ほか, 術中造影超音波検査の術式への活用. *肝・胆・膵.* 2010;60:427–35.
- 6) 大腸癌研究会編. 大腸癌取り扱い規約第8版. 東京: 金原出版; 2013. p. 30–1.
- 7) Hatanaka K, Kudo M, Minami Y, Maekawa K. Sonazoid-enhanced ultrasonography for diagnosis of hepatic malignancies: comparison with contrast-enhanced CT. *Oncology.* 2008;75(Suppl 1):42–7.
- 8) Leen E, Ceccotti P, Moug S, Glen P, MacQuarie J, Angerson WJ, et al. Potential value of contrast-enhanced intraoperative ultrasonography during partial hepatectomy for metastases: An essential investigation before resection? *Ann Surg.* 2006;243:236–40.
- 9) Kato T, Yasui K, Hirai T, Kanemitsu Y, Mori T, Sugihara K. Therapeutic results for hepatic metastasis of colorectal cancer with special reference to effectiveness of hepatectomy: analysis of prognostic factors for 763 cases recorded at 18 institutions. *Dis Colon Rectum.* 2003;46(10 Suppl):S22–31.
- 10) Power DG, Kemeny NE. Chemotherapy for the conversion of unresectable colorectal cancer liver metastases to resection. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2011;79:251–64.
- 11) Benoist S, Brouquet A, Penna C, Julie C, Hajjam ME, Chagnon S, et al. Complete response of colorectal liver metastasis after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol.* 2006;24:3939–45.
- 12) Tanaka K, Takakura H, Takeda K, Matsuo K, Nagano Y, Endo I. The importance of complete pathologic response to prehepatectomy chemotherapy in treating colorectal cancer metastasis. *Ann Surg.* 2009;250:935–42.
- 13) Quan D, Gallinger S, Nhan C, Auer RA, Biagi JJ, Fletcher GG, et al. The role of liver resection for colorectal cancer metastases in an era of multimodality treatment: a systematic review. *Surgery.* 2012;151:860–70.

ORIGINAL ARTICLE

Contrast Enhanced Intraoperative Ultrasound is Effective for Liver Metastasis of Colorectal Cancer

Tatsuya Shonaka¹⁾²⁾, Mitsuhiro Inagaki¹⁾, Hiroki Shomura¹⁾, Hiromitsu Akabane¹⁾,
Naoyuki Yanagida¹⁾ and Shiro Nakano¹⁾

¹⁾Division of Surgery, Asahikawa Kosei Hospital

²⁾Department of Surgery, Division of Gastroenterologic and General Surgery, Asahikawa Medical University

Purpose: The purpose of this study was to assess the effectiveness for contrast enhanced intraoperative ultrasound (CE-IOUS) using perflubutane (Sonazoid™). **Methods:** We investigated 28 nodules in 18 patients who underwent liver resection or radiofrequency ablation (RFA) between April 2011 and March 2013. In preoperative imaging, contrast enhanced ultrasound (CE-US), enhanced CT, enhanced MRI, and PET, were used and compared with the contrast enhanced intraoperative ultrasound (CE-IOUS) using perflubutane. **Results:** The highest rate of preoperative imaging was 88.9% on MRI. The diagnostic rate of CT was 75.0%. CE-IOUS detected all nodules. Two nodules showed high echoic nodules without perfusion defect. There were 19 nodules detected after chemotherapy, of which 9 nodules were 5–10 mm in size, and all nodules were detected using CE-IOUS. **Conclusion:** Despite the fact that some detected nodules were 5–10 mm in size after chemotherapy, CE-IOUS was effective in intraoperatively diagnosing liver metastases of colorectal cancer. We believe that CE-IOUS could be an effective tool in colon cancer liver metastasis of colorectal cancer.

Key Words: colorectal cancer, liver metastasis, chemotherapy, intraoperative ultrasonography, perflubutane

[Jpn J Gastroenterol Surg. 2015;48(1):1-7]

Reprint requests: Tatsuya Shonaka Department of Surgery, Division of Gastroenterologic and General
Surgery, Asahikawa Medical University
2-1 Midorigaoka-Higashi, Asahikawa, 078-8510 JAPAN

Accepted: September 17, 2014