

腫瘍性肝疾患の超音波診断

田中 弘教 飯島 審子

抄録

腫瘍性肝病変の超音波診断はBモードやドプラ法の改善、造影超音波の技術の進歩と共に日進月歩で発展してきた。また、最近の3D技術の進歩も目覚ましく、腹部領域においても実用段階への道が開けてきた。腫瘍性肝疾患の画像診断では、2008年に登場したEOB-MRIは、その感度の高さより診断の位置付けを変えつつある。しかし、低侵襲で時間及び空間分解能に優れる超音波検査の有用性は揺るぎない。超音波診断は肝腫瘍のスクリーニングに不可欠であり、確実な画像診断が要求される。そのために、常に最新の知識をもって検査を行う必要がある。本稿では、腫瘍性肝疾患の中で最も重要な、肝細胞癌、肝内胆管癌、転移性肝癌、血管腫、限局性結節性過形成(FNH)、肝細胞腺腫について、専門的かつ実践的な超音波診断を、これまでの報告に加え最新の知見を概説した。

Ultrasonographic diagnosis of liver tumor

Hironori TANAKA, Hiroko IIJIMA

Abstract

Use of ultrasonography (US) in diagnosing liver tumors has advanced with improvements in B-mode, color Doppler, and contrast enhancement methods. Similarly remarkable advances in three dimensional technology achieved during the past ten years are expected to find clinical use soon. Further, striking progress is also being made in CT and MRI technology. The importance of US is made unshakable, however, by its minimal invasiveness, high spatial and time resolution, and low cost. Because diagnosis of liver tumor is the most important role for US, sonographers should strive to gain up-to-date knowledge of its application. In this review, we explain the differential diagnosis of such tumors as hepatocellular carcinoma, intrahepatic cholangioma, metastatic liver tumor, hemangioma, focal nodular hyperplasia (FNH), and liver adenoma.

Jpn J Med Ultrasonics 2011; 38(4): 401-411

Keywords

ultrasonography, Sonazoid, liver tumor, HCC, contrast-enhanced ultrasonography

1. はじめに

肝腫瘍性病変の超音波診断は、ウイルス性肝疾患診断・治療の進歩と、機器の進歩とがあいまって、低侵襲性、安価で簡便に可能なことより、肝腫瘍のスクリーニングに不可欠な検査法となった^{1,2)}。さらに、肝腫瘍の精密診断として、1980年代に始まったCO₂動注造影超音波検査は血流診断の発展に大きく寄与した³⁾。さらに、経静脈性超音波造影剤Leovist[®]が1999年に、Sonazoid[®]が2007年に発売されたことは、造影超音波による肝腫瘍診断をより身近なものとし、ラジオ波治療補助⁴⁻⁸⁾としても必

要不可欠なものとした。

肝腫瘍性病変の超音波診断には、背景肝疾患の病態の理解も重要である。検査前に肝炎ウイルスの有無、線維化進展度、腫瘍マーカーの推移などを確認することにより、肝細胞癌高リスク群を見極めることで、腫瘍の鑑別のみならず、10mm未満の微小病変の診断精度も向上する。

本稿では、専門的かつ実践的な腫瘍性肝疾患の超音波診断につきこれまでの報告に加え最新の知見を概説する^{1,2,9-14)}。

兵庫医科大学超音波センター

Division of Hepatobiliary and Pancreatic Disease, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine, 1-1 Mukogawa, Nishinomiya, Hyogo 663-8501, Japan

Received on December 16, 2010; Accepted on February 22, 2011

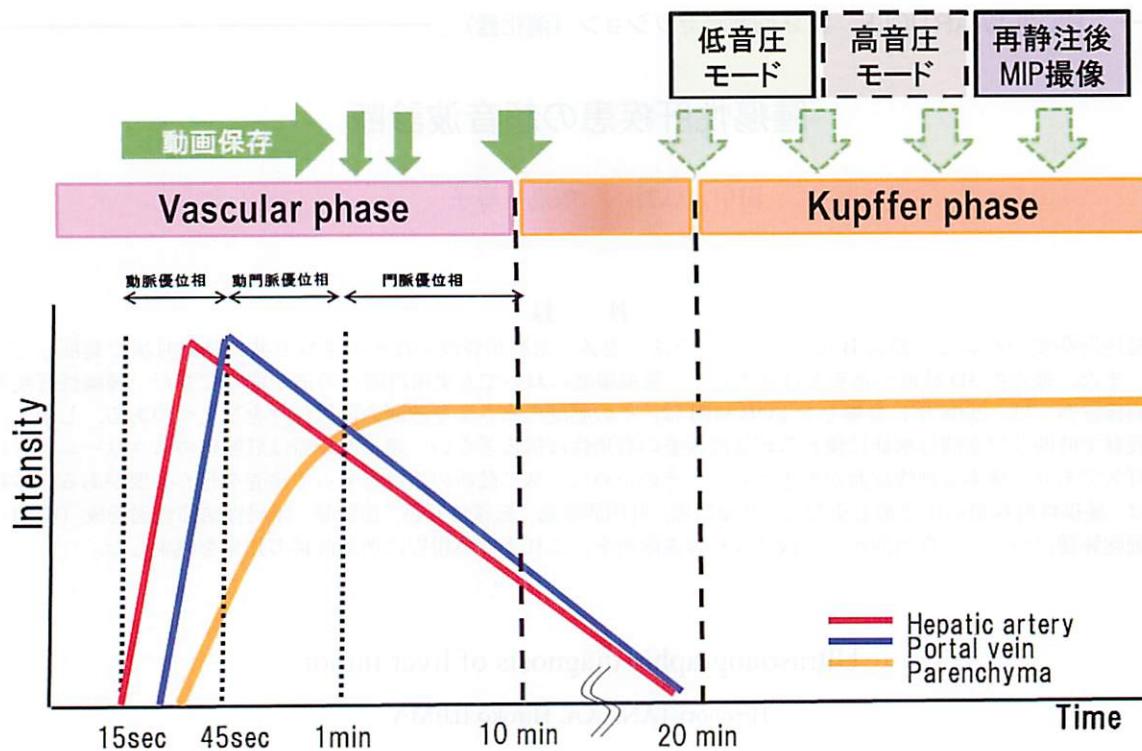


Fig. 1 Sonazoid® 造影 US の時相。血管相 (Vascular phase) と再還流が減少する 10 分以降の後血管相 (Kupffer phase) で評価する。Vascular phase はさらに、注入後 15–45 秒程度までの動脈優位相とそれ以降の門脈優位相で検討する。Kupffer phase の評価は 10 分後に行うが、正確な判定には 20 分以降が望ましい。20 分後でも低輝度とならない結節に対しては、高音圧モードを追加している

2. 肝細胞癌

2.1 B モード

肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma: HCC) は、腫瘍径 15 mm 以下でも内部エコーは様々である。多段階発癌として腫瘍の発育を考えるとき、腫瘍径 10–15 mm 程度の時期に脂肪化を最も高頻度（約 40%）に認め¹⁵⁾、内部エコーは高エコーとなるが、それまでは低ないし等エコーが多い。15 mm 以上になると急速に発育速度が増し¹⁶⁾、進行した結節型肝癌の超音波像を示すようになる。また、肝被膜を有することが多くなり、辺縁低エコーや halo が指摘出来る。被膜が 1 mm となると 69.2% と高率に認められる側方音響陰影も HCC に特徴的な所見である。腫瘍径の増大と共に辺縁や内部に cap sign や nodule in nodule など等エコーや低エコーを認めるようになる。これらの所見は脱分化した小病巣 (foci) を反映するため臨床的に有用である。それと共に内部エコーもモザイク状となる。腫瘍が増大していくと、分化度を反映する肉眼型の診断や¹⁷⁾、合併し易い門脈侵襲の評価も重要となる。

カラードプラ法による腫瘍血流の評価は、悪性度と共に多血化する HCC の診断や悪性度評価に有用である。

被膜を有し膨張性発育を示す中–低分化肝癌ではカラードプラ法を用いると、腫瘍辺縁部を取り囲むように走行する Basket pattern を認める¹⁸⁾。パワードプラ法ではさらに感度の改善が期待出来る。

また、治療支援の面からは、手術術式の決定や、ラジオ波焼灼術の穿刺ルートの評価も治療方針を決める上で貴重な情報となる。

最近の B モード画像では、周波数や受信方向などを変えて得られた画像を加算平均することによるコンパウンド法がある。肝腫瘍診断の場合、背景の粗造な肝実質のスペックルに埋もれた病変も、スペックルが抑制されコントラスト分解能が向上するため、腫瘍の境界がより明瞭に描出されるようになる。その結果、nodule in nodule、cap sign、被膜外浸潤などを捉え易くなる。しかし、本来の背景肝病変の診断にはスペックルが変化し逆効果であることも念頭に置く必要がある。

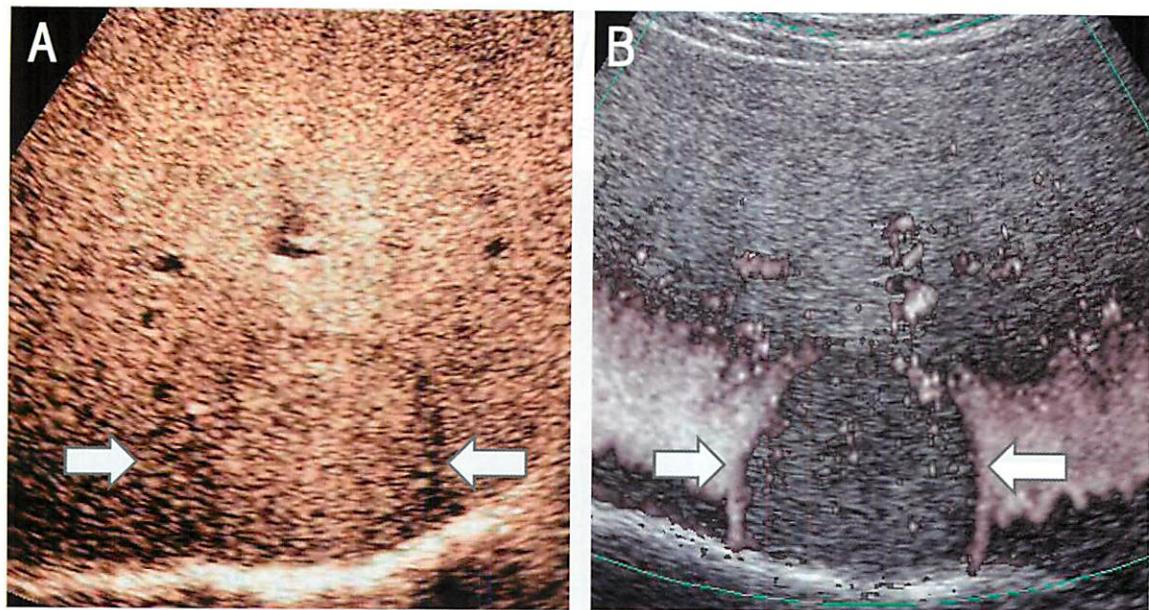


Fig. 2 Kupffer phaseにおける高音圧モード追加の意義。中低音圧で背景の組織信号の影響を完全に無視して観察可能な機器は無いが、高音圧ドプラモードではバブルが崩壊した時の信号を画像化するため、バブルからの信号をより選択的に検出出来る。症例は高エコーの高分化型肝癌の症例である。中低音圧モード（A）では周囲と等輝度であったが、高音圧モード（B）では明瞭な低輝度であった

2.2 造影超音波検査

カラードプラ法では捉えきれない血流変化も描出可能となる¹⁹⁾。境界病変から早期肝癌への移行時期にはわずかな動脈血流や門脈血流の変化を捉えることが重要であり²⁰⁻²³⁾、低侵襲性や高時間分解能より、造影CT、造影MRIと比較しても、より有効性が高い。本邦で使用可能な造影超音波剤の Levovist® や Sonazoid® には Kupffer 細胞に取り込まれる特性があるため、Fig. 1 のように血管相（以下、Vascular phase）を撮像後、再還流が減少する 10 分以降の後血管相（以下、Kupffer phase）では Kupffer 機能の差異を画像化可能である²⁴⁾。また、HCC は悪性度が進行すると Kupffer 細胞数が減少することが報告されており^{23, 25)}、これは SPIO 造影 MRI で裏付けされている。SPIO の Kupffer 細胞への取り込みの低下は、肝細胞癌の多段階発癌の過程で動脈が多血化するのとほぼ同じ時期か、やや遅れてから見られると考えられている^{23, 26)}。Levovist® や Sonazoid® 造影超音波検査でも同様の報告がなされており^{27, 28)}、Kupffer phase で低輝度となり始める時期を指摘出来れば、サーベイランスで発見された小肝癌の最適な治療時期が判定出来る。

一方、2008 年から使用可能となった Gd-EOB-DTPA による造影 MRI（以下、EOB-MRI）も、早

期 HCC の診断感度の高さより肝細胞癌のサーベイランスに重要な位置を占めるようになってきている。しかし、10 mm 未満の Dysplastic Nodule (DN) を拾い上げてしまうことも少なくない。このような小病変では腫瘍生検を行ってもサンプリングエラーの可能性があるだけでなく、病理診断にも診断医によりばらつきが生じる可能性があるため、Kupffer phase による染影低下をもって、診断や治療開始時期と考えるのが望ましい。

上述のように、Kupffer phase での肝細胞癌の診断は、腫瘍部の染影が非腫瘍部と比較して低輝度となることでなされる。しかし、Kupffer phase での肝実質染影の程度は、腫瘍自体のエコー輝度や肝機能などにより影響を受けるため、判定にはこれらも考慮する必要がある。評価時間は通常 10 分以降とされているが、正確に判定するためには 20 分以降が望ましい^{24, 29)}。特に、早期肝細胞癌や高分化型肝細胞癌では、Kupffer 機能の差がわずかであり、10 分後では再還流の影響により判定不可能なことがある。

Cadence Contrast Pulse Sequencing (Siemens) や Coded phase inversion (GE healthcare) など、組織信号である B モードの影響を極力抑える手法もあるが、中低音圧の観察では完全にこれらを無視出来る機器はない。そのため我々は、Levovist® 造影超

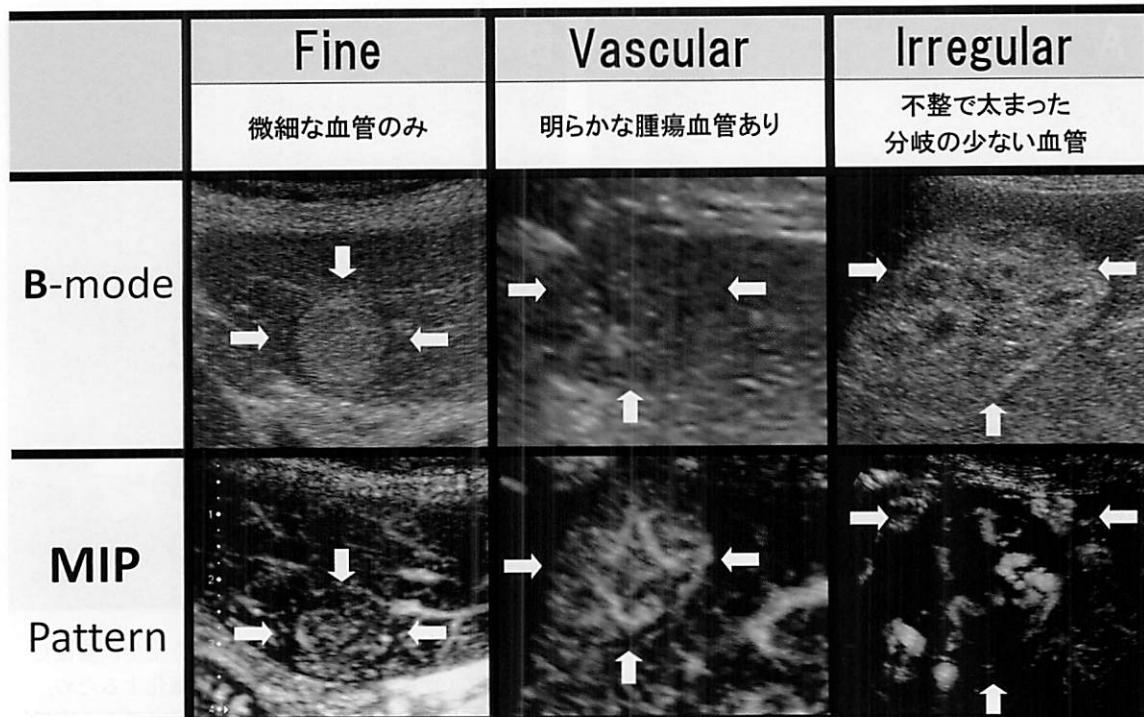


Fig. 3 Maximum Intensity Projection (MIP) 分類。MIP 法により微細な血管構築の評価が可能となる。我々は肝細胞癌の腫瘍血管構築を微細血管のみの Fine、明らかな腫瘍血管を認める Vascular、不整で太く分岐の少ない Irregular に分類している

音波検査の際に使用していた ADF モード (TOSHIBA Aplio) や ADI (Siemens Acuson Sequoia) などの高音圧モードによる評価を通常行っている中低音圧検査に追加している³⁰⁾。Fig. 2 に実際の有効症例を提示する。このように、高音圧モードではバブルが崩壊した時の信号を画像化するため、バブルからの信号をより選択的に検出でき、背景肝の信号の影響を最小限にすることが出来る。特に、高エコー結節では B モードの信号が影響し易いので、高音圧モードを適宜組み合わせることで肝癌診断の感度の改善が見込まれる。

また、Sonazoid® 造影超音波では Kupffer phase により低輝度となる病変を拾い上げ、その病変に焦点を当てて、Sonazoid® を再静注し肝腫瘍の診断を行う Defect re-perfusion 法³¹⁾が可能となる。この手法では診断感度の上昇のみならず、検査時間の短縮にも期待が持たれる。

さらに、Sonazoid® など低音圧系の造影剤では、画像ピクセル毎に最高輝度に達した輝度を保持し微細な血管構築の評価が可能な maximum intensity projection (MIP) 法の撮像が比較的容易に可能であり、これによる腫瘍の微細血管構築は、肝癌の組織学的分化度も反映する³²⁻³⁷⁾。我々は MIP を Fig. 3

のような 3 パターンに分類し検討し、組織学的分化度との良好な相関を得ている。さらに、この血管構築と Kupffer phase の所見を組み合わせた、悪性度評価にも期待が持たれる³⁸⁾。

3. 肝内胆管癌（胆管細胞癌）

「原発性肝癌取扱規約（第 4 版）」では、二次分枝及びその肝側の肝内胆管から発生した肝原発の悪性腫瘍とされる。原発性肝癌の中では、第 18 回全国原発性肝癌追跡調査によると、肝内胆管癌（胆管細胞癌）(intrahepatic cholangiocarcinoma: ICC, Cholangiocellular Carcinoma: CCC) は、4.4% を占め、肝細胞癌 (94%) に次いで高頻度である。CCC は HCC に対応した疾患用語として用いられてきたため、HCC と類似している腫瘍形成型の肝内胆管癌をイメージし易いが、実際には胆管への浸潤を示すものも多い。肉眼分類では、胆管浸潤型（肝内の中型 - 大型胆管上皮から発生しグリソン枝内を浸潤発育）、胆管内発育型（中型 - 大型胆管上皮から発生するものの、上皮内の表層進展あるいは内腔へ乳頭状発育し予後比較的良好）腫瘍形成型がある。腫瘍形成型の B モード所見は、単発で (75%)、周囲の境界は比較的明瞭 (78%)、内部低エコーの

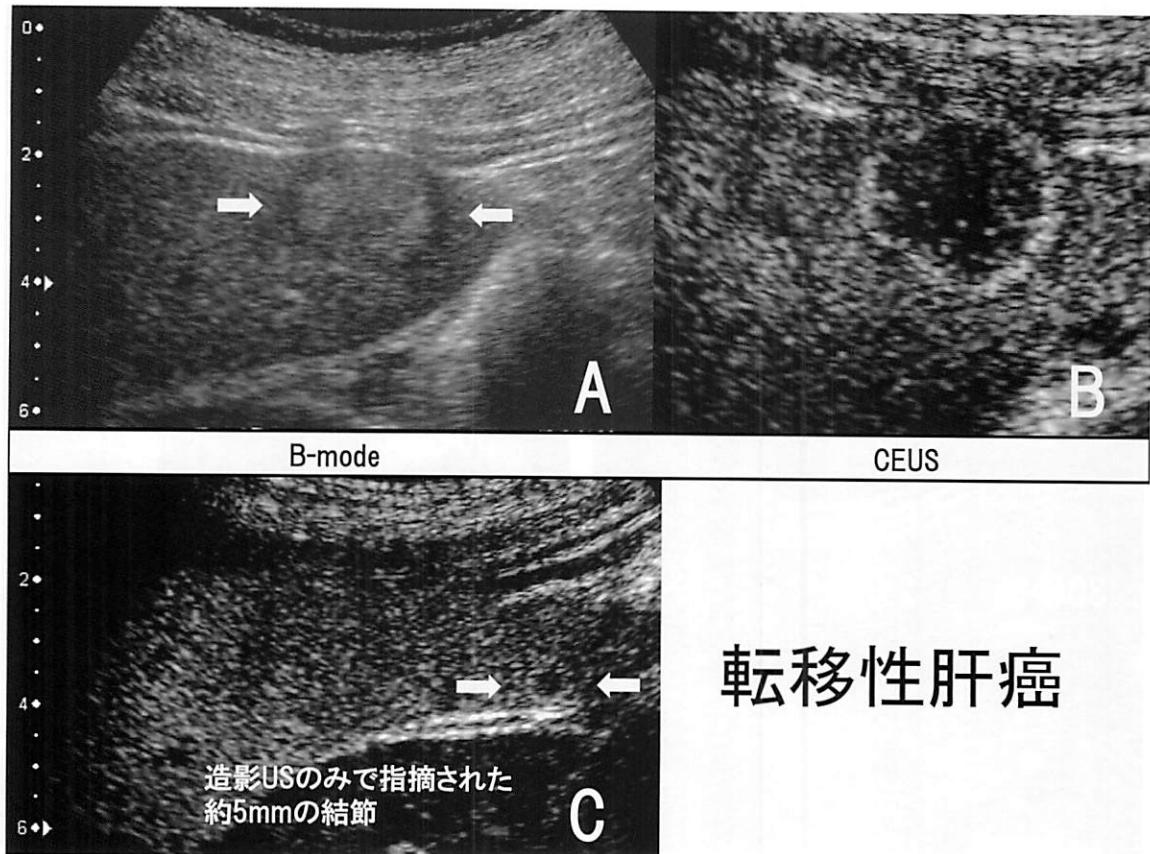


Fig. 4 転移性肝癌。辺縁の厚い低エコー層と中心部の高エコーを認める典型的な転移性肝癌（A）。造影すると動脈優位相では辺縁にリング状の血流シグナルを認める（B）。Kupffer phaseでの肝内スクリーニングは特に有用で、他画像で指摘出来ないような5 mm以下の微小結節も指摘可能となる（C）。

ものが多い (50%)³⁹⁻⁴¹⁾. しかし、内部のエコー輝度は線維化の程度や石灰沈着の有無によっても様々である. 転移性肝癌との鑑別が問題となることが多いが、25 - 68%に見られる肝内胆管の拡張が鑑別に重要である^{39, 42, 43)}.

造影超音波検査の典型例では、周囲が淡くリング状に造影され、時間と共に内部が造影される⁴⁴⁾。造影 CT の動脈相でも同様の所見が見られるが、CT の平衡相では Sonazoid® 造影超音波の Kupffer phase とパターンが異なる。胆管細胞癌は線維性結合織に富んだ腫瘍であり、この線維性結合組織に造影剤が停滞することにより、古典的肝癌のように wash out せず平衡相でも造影が持続する⁴⁴⁾。これに対して造影超音波検査の Kupffer phase では、ほとんどの症例で perfusion defect となり⁴⁵⁾、診断に有用である。また、内部の既存の血管が MIP で描出出来ることがあり⁴⁶⁾、鑑別診断に期待が持たれる。

4. 转移性肝癌

肝は門脈と肝動脈の二重血行支配を受け、豊富な

血液が流入しているため、悪性腫瘍の血行を介した転移が発生し易い。日本病理学会が発刊している病理剖検報での検討では、脾臓・胆道の悪性腫瘍での肝転移の頻度が70%と最も高く、次いで胃、大腸、乳腺、肺、卵巣で40-50%に見られている⁴⁷⁾。他臓器癌患者のスクリーニングの際には検査する必要がある。

典型的な超音波像としては、Bull's eye pattern あるいは target sign がある。転移性肝癌では、病理組織学的に中心部の凝固壊死巣と辺縁部に壊死に陥っていない腫瘍部が存在するものが多い。超音波画像は、これらを反映し辺縁が低エコーで中心部の凝固壊死巣による反射源の増加により高エコーとなる。当然中心部が完全に液化壊死となれば中心部は無エコーとなり、同心円状を示すこともある。

造影超音波では、動脈性の血流が腫瘍中心部で乏しい半面、腫瘍辺縁では hyper vascular であることが特徴であり、動脈相では造影 CT などの画像所見と同様、腫瘍周辺に ring 状の血流シグナルを認める場合が多い (Fig. 4)²⁾。これは腫瘍周囲の肝組織

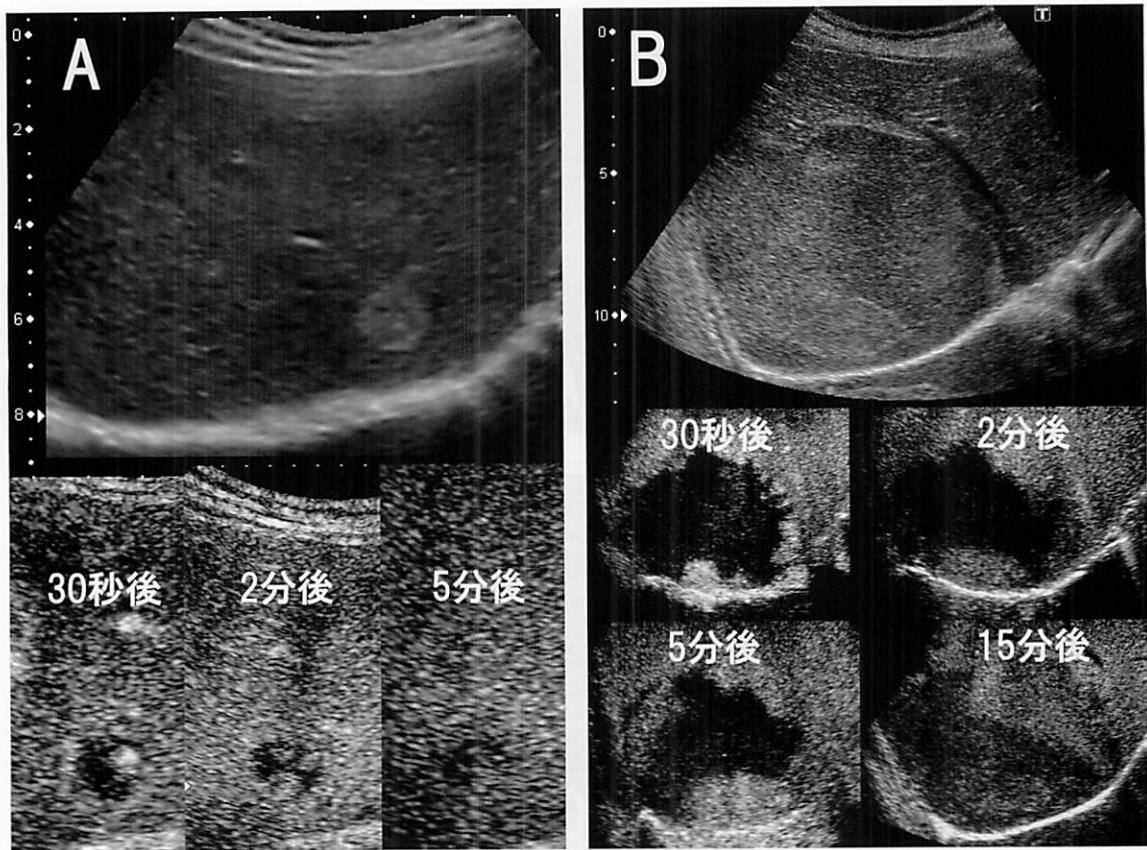


Fig. 5 肝血管腫。典型的な血管腫では、輪郭の細かい凹凸や、高エコーの縁取り（marginal strong echo）を認め、造影では典型的な Fill-in を認める（A）。比較的大きい血管腫では、内部エコーは様々となるが、造影により Fill-in を認めれば診断は決定的となる（B）

の門脈枝が閉塞することで、代償性に動脈血流が増加することによる。また、Kupffer phase では病変部が完全に欠損することが多い。Kupffer phase の感度は造影 CT を凌駕する成績が報告されているが⁴⁸⁾、これは転移性肝癌が正常肝を背景にしていることが多く、後期血管相の造影剤の取り込みが均一で良好のため、コントラストが明瞭となり易いと考えられる。実際に Fig. 4 の症例においても、他画像では指摘し得なかった 5 mm の小転移巣を造影 US で発見出来た (Fig. 4 C)。

5. 肝 血 管 腫

5.1 B モード

肝血管腫はその特徴から B モードでも鑑別出来ることが多い。辺縁を拡大してよく観察すると細かいギザギザが見られること、内部よりやや高エコーの縁取り（marginal strong echo）を認めること、さらには体位変換により内部エコーが変化するカメレオンサイン^{49, 50)}や腫瘍内のスペックルのゆらぎ^{51, 52)}などが特徴的である。結節が 2 cm と小さい時には

高エコーであることが多いが、この場合、基礎疾患に慢性肝炎や肝硬変を合併する場合は脂肪化を伴った早期肝癌との鑑別が必要である。Fig. 5 A は marginal strong echo、辺縁に細かいギザギザを伴った典型的な小さい高エコー血管腫の症例である。

一方、サイズの大きい肝血管腫では、内部は高エコーと低エコーが混在する混合エコーとなることが多い。境界も不明瞭となり腫瘍性病変との鑑別が問題となる。この時、拡大して内部エコーを慎重に観察すると、特に 2 cm 以上の低エコー結節の多くは、内部がゆらゆらと揺れている様に観察される。これは血管腫内部の海綿様構造や血液などに、超音波の音響流が働くことにより、ゆらゆらと揺れるよう見えるためであり、私たちはスペックルのゆらぎ “fluttering signal” による現象と考えている⁵³⁾。この所見は、病変が充実性でないことの証明にもなる。描出のコツは、対象病変部にフォーカスを合わせ、病変部が詳細に観察出来るよう拡大し、呼吸停止下で結節内部を観察することである。5 - 10 秒程度の短時間で判定でき、特に我々の検討では低エコーの

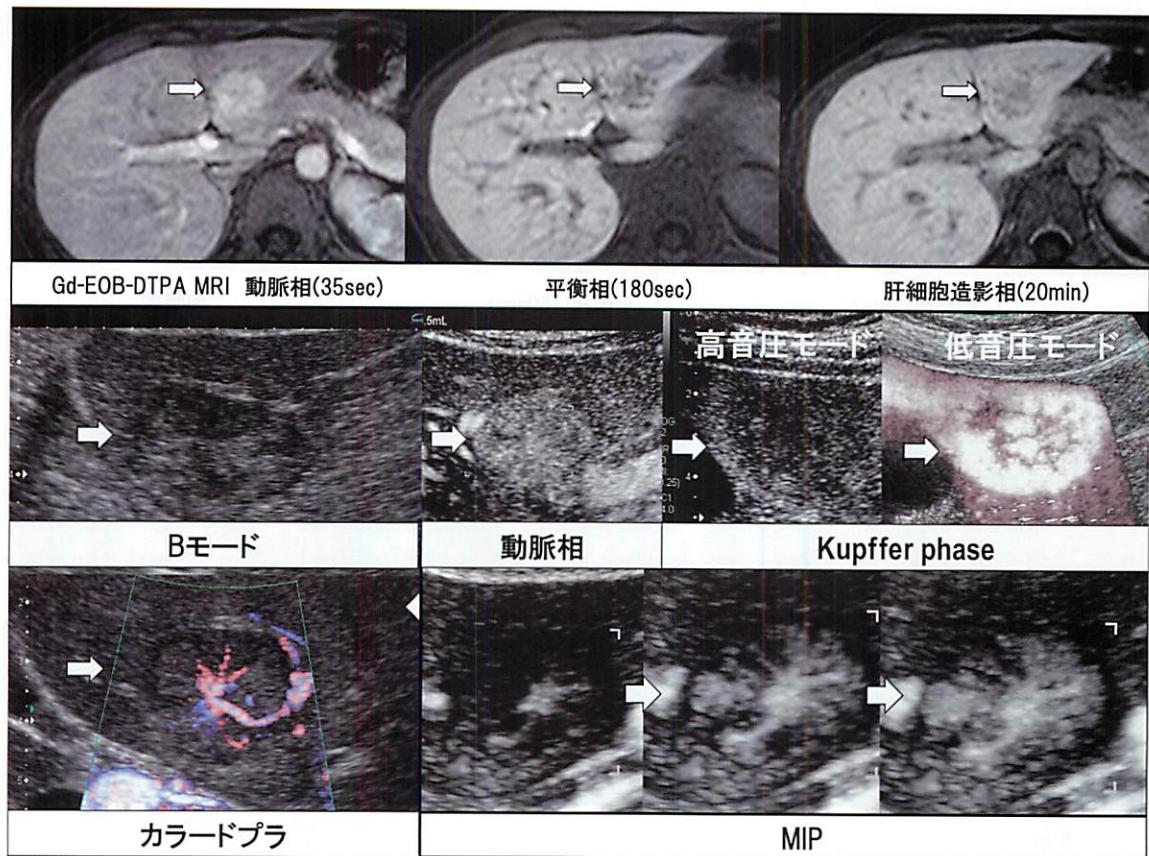


Fig. 6 限局性結節性過形成。症例は38歳の女性であり、肝S2に26mmの低エコー結節を認める。カラードプラ法やMIPでは中心部から周囲に拡がる血管構築（spoke-wheel like pattern）を認める

血管腫では約90%に認められている⁵³⁾。

カラードプラ法では、血管腫の血流は豊富であるが、血流速度がきわめて遅いものが多いため、腫瘍内には血流シグナルが検出され難い。検出されたとしても、線状の連続するシグナルではなく辺縁にわずかに点状に認めることが多い。

5.2 造影超音波検査

典型的かつ診断に有用な所見としてfill-inがある。これは、vascular phaseにて腫瘍周囲のspotty enhancementが認められ、そこより徐々に造影領域が拡大し腫瘍内部にまで広がってゆくものである。この所見は特異性が高い。血管腫の組織形状によりfill-inの仕方には若干の差が見られ⁵⁴⁾、腫瘍が大きい場合にはきわめてゆっくりと流入してくる(Fig. 5B)。Kupffer phaseでは肝細胞癌と異なり腫瘍部は周囲の肝実質と比較し、同等に染影されることが多いが、血管腫の組織性状により部分的にdefectとなることも少なくない。また、このdefectの様子は肝細胞癌と異なり不規則な欠損となる。水口らが20例の血管腫の検討により、後期血管相所見

はincomplete defect 55%, enhancement persistence 35%, complete defect 10%と報告している⁵⁵⁾。このように様々な所見を取り得るのであるが、肝血管腫の診断には動脈相から動門脈相の造影パターンでほとんどの場合診断が可能である。

6. 限局性結節性過形成 (focal nodular hyperplasia : FNH)

非硬変肝に見られる腫瘍性病変であり、血管奇形などに伴い肝細胞が過形成となったものと考えられている。病理学的には境界明瞭であるが被膜形成なく、典型例では中心部の星芒状瘢痕 (central stellate scar) と呼ばれる動脈に富む線維性組織があり、ここから動脈を伴って隔壁様の構造が結節内に放射状に延びる。動脈血は線維性隔壁内の筋性血管から毛細血管を介して線維性隔壁近傍の類洞に注ぎ、類洞内血液は結節内の類洞を介するか、もしくは直接肝静脈に流出するとされている^{56, 57)}。近年の超音波による腹部スクリーニングの浸透や、超音波検査を中心とした画像診断の進歩により発見される頻度が増

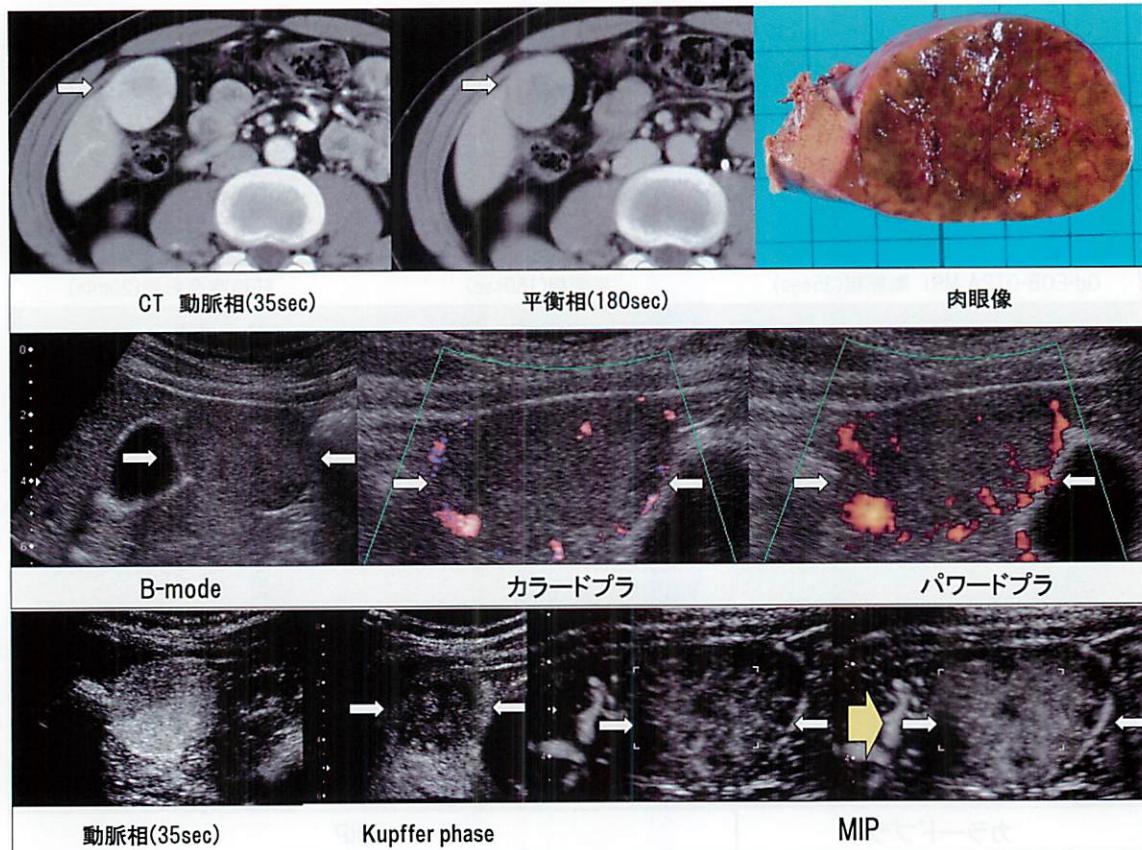


Fig. 7 肝細胞腺腫

加してきている。

B モードでは低エコーから高エコーまで様々であるが、低エコーを示すことが多い様である。形状は類円形で境界やや不明瞭であり、低エコー帯は通常描出されない。カラードプラ法や造影超音波検査では比較的太い腫瘍血管が中心部に入りこみ、中心部から周囲に拡がる血管構築 (spoke-wheel like pattern) が特徴的⁵⁸⁻⁶⁴⁾、パワードプラ法も描出に有用である⁶⁵⁾。Fig. 6 に典型的な FNH の血管構築を示した FNH の症例を 1 例提示する。

また、造影超音波で詳細に観察すると詳細な血行動態の観察が可能となり、2 cm 未満の FNH の描出や⁶⁶⁾、流出静脈の指摘も可能となる⁵⁹⁾。特に、Sonazoid®などの第 2 世代の造影超音波検査は replenishmentなどを繰り返して詳細に血流動態を観察出来るため診断に有用である。FNH は門脈を欠くことより動脈血流が豊富であり、vascular phase では中心から周囲に放射線状に拡がる血流を示し、動門脈相では周囲肝の血流と同等になる。この中心部から辺縁に拡がる造影効果は約 65% で診断出来る⁵⁵⁾。Fig. 6 の症例でもこれらの血流パターンを呈

していた。FNH は多血性腫瘍であるにもかかわらず、Kupffer phase では周囲肝実質とほぼ同等あるいは高輝度となることが多く、これが肝癌との鑑別に有用な所見である。これらの Sonazoid® 造影超音波検査による詳細な報告は少ないが、23 例の Sonazoid® 造影超音波の結果から、静注後 10 分前後の遅延相で 100% 染影が持続しており、そのうち 69.6% では周囲より高輝度であったとの報告もみられる⁵⁵⁾。一方で、Kupffer phase で defect となった症例もあり⁴⁶⁾、このような症例では肝癌との鑑別に難渋する。Colloid 肝シンチによる検討で、1/3 が hot uptake、1/3 が iso uptake、1/3 が defect を示すとの報告もある⁶⁷⁾。

7. 肝細胞腺腫

肝細胞腺腫 (hepatocellular adenoma) は我国では稀であるが、肝細胞癌との鑑別が重要な腫瘍である⁶⁸⁾。組織的には画像所見で動脈が多血性である割に、肝組織所見では肝細胞索が高分化型肝癌に近い細胞密度の増加を示し、偽腺管構造や明らかな太い索状構造を呈さないという、病理と画像の乖離が診

断のポイントとなる。高分化肝癌では細胞密度が軽度上昇した程度のものでは動脈相は乏血性である。組織診断も針生検のみでは困難であり、関連性が報告されている糖原病や経口避妊薬の服用の有無^{69,70}などを合わせて検討する必要がある。過去には悪性転化例の報告もあるが^{71,72}、当時は早期肝細胞癌の組織像についての知見が十分でなく、本当に悪性化するのかどうかについては、今後さらなる検討が望まれる。いずれにしてもウイルス性肝炎を背景にもつ症例では、慎重な診断が必要である。

超音波所見はBモードでは円型あるいは類円型の形状で、輪郭は明瞭で整のものが多く、内部エコーは様々である⁷³。ドプラ所見では内部に豊富な血流を認め、腫瘍境界から取り囲むように内部に拍動性時に定常性の細かい血管が流入する。この所見は造影超音波による血管相においても同様であり、動脈相では境界から中央に向かって細かな血管が流入し、肝実質よりも軽度に濃染する。Kupffer phaseでは同等または不完全欠損とされている⁷³。典型的な肝細胞腺腫の症例をFig. 7に示した。

8. まとめ

以上、肝腫瘍性病変の特徴と超音波所見の特徴を病理組織所見も交えて概説した。超音波のBモードにおける画質の改善は目覚ましい。さらに、造影超音波技術の進歩、2009年から使用可能となったGd-EOB-DTPAによる造影MRIなど肝臓領域には多くの有用性の高い診断法もあり、検査の適応や評価については施設間の差がある。

しかし、造影超音波検査は高齢化に伴い増加する腎機能不良例や喘息などアレルギー疾患に対しても施行でき、安全性についての優位性には搖るぎないものがある。さらに、ラジオ波焼灼術や肝腫瘍生検など治療や診断にも必須の画像診断法であることなど、肝腫瘍の画像診断において間違いなく最も重要な検査法の一つである。

文 献

- 1) 飯島尋子. 肝疾患の造影超音波診断. その変遷と新しい展開. 肝臓 2009;50:105-21.
- 2) 飯島尋子. 【肝疾患の画像診断 最近の進歩と将来展望】造影超音波診断. 肝臓 2006;47:173-80.
- 3) Matsuda Y, Yabuuchi I. Hepatic tumors: US contrast enhancement with CO₂ microbubbles. Radiology 1986;161:701-5.
- 4) Ding H, Kudo M, Onda H, et al. Evaluation of post-treatment response of hepatocellular carcinoma with contrast-enhanced coded phase-inversion harmonic US: comparison with dynamic CT. Radiology 2001;221:721-30.
- 5) Fiore F, Vallone P, Ricchi P, et al. Levovist-enhanced Doppler sonography versus spiral computed tomography to evaluate response to percutaneous ethanol injection in hepatocellular carcinoma. J Clin Gastroenterol 2000;31:164-8.
- 6) Pompili M, Riccardi L, Covino M, et al. Contrast-enhanced gray-scale harmonic ultrasound in the efficacy assessment of ablation treatments for hepatocellular carcinoma. Liver Int 2005;25:954-61.
- 7) Shimizu M, Iijima H, Horibe T, et al. Usefulness of contrast-enhanced ultrasonography with a new contrast mode, agent detection imaging, in evaluating therapeutic response in hepatocellular carcinoma treated with radio-frequency ablation therapy. Hepatol Res 2004;29:235-42.
- 8) 沼田和司, 杉森一哉, 平尾充成, ほか. 【肝腫瘍の造影超音波診断】造影超音波による原発性肝細胞癌の治療効果判定. 超音波医学 2005;32:291-304.
- 9) Hatanaka K, Kudo M, Minami Y, et al. Differential diagnosis of hepatic tumors: value of contrast-enhanced harmonic sonography using the newly developed contrast agent, Sonazoid. Intervirology 2008;51 (Suppl 1):61-9.
- 10) Brannigan M, Burns P, Wilson S. Blood flow patterns in focal liver lesions at microbubble-enhanced US. Radiographics 2004;24:921-35.
- 11) Kim T, Choi B, Han J, et al. Hepatic tumors: contrast agent-enhancement patterns with pulse-inversion harmonic US. Radiology 2000;216:411-7.
- 12) Kudo M, Tomita S, Tochio H, et al. Sonography with intraarterial infusion of carbon dioxide microbubbles (sonographic angiography): value in differential diagnosis of hepatic tumors. AJR Am J Roentgenol. 1992;158:65-74.
- 13) Isozaki T, Numata K, Kiba T, et al. Differential diagnosis of hepatic tumors by using contrast enhancement patterns at US. Radiology 2003;229:798-805.
- 14) D'Onofrio M, Martone E, Faccioli N, et al. Focal liver lesions: sinusoidal phase of CEUS. Abdom Imaging 2006;31:529-36.
- 15) Kondo F, Kondo Y, Nagato Y, et al. Interstitial tumour cell invasion in small hepatocellular carcinoma. Evaluation in microscopic and low magnification views. J Gastroenterol Hepatol 1994;9:604-12.
- 16) 真島康雄. 肝細胞癌の早期診断. 超音波によるスクリーニング. 日本内科学会雑誌 1995;84:1992-6.
- 17) Nakashima T, Okuda K, Kojiro M, et al. Pathology of hepatocellular carcinoma in Japan. 232 Consecutive cases autopsied in ten years. Cancer 1983;51:863-77.
- 18) Tanaka S, Kitamura T, Fujita M, et al. Color Doppler flow imaging of liver tumors. AJR Am J Roentgenol. 1990;154:509-14.
- 19) Xu H, Xie X, Lu M, et al. Contrast-enhanced sonography in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma < or = 2 cm. J Clin Ultrasound 2008;36:257-66.
- 20) Ueda K, Terada T, Nakanuma Y, Matsui O. Vascular supply in adenomatous hyperplasia of the liver and hepatocellular carcinoma: a morphometric study. Hum Pathol. 1992;23:619-626.

- 21) Ueda K, Matsui O, Kawamori Y, et al. Differentiation of hypervascular hepatic pseudolesions from hepatocellular carcinoma: value of single-level dynamic CT during hepatic arteriography. *J Comput Assist Tomogr* 1998;22:703-8.
- 22) Hayashi M, Matsui O, Ueda K, et al. Progression to hypervascular hepatocellular carcinoma: correlation with intranodular blood supply evaluated with CT during intraarterial injection of contrast material. *Radiology* 2002;225:143-9.
- 23) Imai Y, Murakami T, Yoshida S, et al. Superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance images of hepatocellular carcinoma: correlation with histological grading. *Hepatology* 2000;32:205-12.
- 24) 田中弘教, 飯島尋子. 【造影超音波は臨床を変えるか】肝臓疾患に対する造影超音波. 肝腫瘍診断および治療支援における造影超音波の基礎. 投与法, 装置条件, 時相. *肝胆膵* 2010;60:355-62.
- 25) Tanaka M, Nakashima O, Wada Y, et al. Pathomorphological study of Kupffer cells in hepatocellular carcinoma and hyperplastic nodular lesions in the liver. *Hepatology* 1996;24:807-12.
- 26) 今井康陽, 村上卓道, 堀雅敏, ほか. 【早期肝細胞癌の画像診断基準に迫る】 SPIO 造影 MRI からみた早期肝細胞癌および多血性肝細胞癌の診断. *消化器画像* 2006;8:35-43.
- 27) Korenaga K, Korenaga M, Furukawa M, et al. Usefulness of Sonazoid contrast-enhanced ultrasonography for hepatocellular carcinoma: comparison with pathological diagnosis and superparamagnetic iron oxide magnetic resonance images. *J Gastroenterol* 2009;44:733-41.
- 28) Inoue T, Kudo M, Watai R, et al. Differential diagnosis of nodular lesions in cirrhotic liver by post-vascular phase contrast-enhanced US with Levovist: comparison with superparamagnetic iron oxide magnetic resonance images. *J Gastroenterol* 2005;40:1139-47.
- 29) 土谷薫, 泉並木. 【造影超音波は臨床を変えるか】肝臓疾患に対する造影超音波. 肝疾患の診断. 肝細胞癌の診断. *肝胆膵* 2010;60:363-71.
- 30) 東浦晶子, 田中弘教, 山平正浩, ほか. Sonazoid 造影超音波での HCC および DN 診断における高音圧モード併用の有用性. *超音波医学* 2010;37:S396.
- 31) 工藤正俊, 畠中絹世, 郷浩柄, ほか. 肝細胞癌治療支援における Sonazoid 造影エコー法の新技術の提唱. Defect Re-perfusion Imaging の有用性. *肝臓* 2007;48:299-301.
- 32) Wilson S, Jang H, Kim T, et al. Real-time temporal maximum-intensity-projection imaging of hepatic lesions with contrast-enhanced sonography. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:691-5.
- 33) Yang H, Liu G, Lu M, et al. Evaluation of the vascular architecture of hepatocellular carcinoma by micro flow imaging: pathologic correlation. *J Ultrasound Med* 2007;26:461-7.
- 34) Sugimoto K, Moriyasu F, Kamiyama N, et al. Analysis of morphological vascular changes of hepatocellular carcinoma by microflow imaging using contrast-enhanced sonography. *Hepatol Res* 2008;38:790-9.
- 35) Sugimoto K, Moriyasu F, Kamiyama N, et al. Correlation between parametric imaging using contrast ultrasound and the histological differentiation of hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2008;38:273-80.
- 36) Sehgal C, Cary T, Arger P, et al. Delta-projection imaging on contrast-enhanced ultrasound to quantify tumor microvasculature and perfusion. *Acad Radiol* 2009;16:71-8.
- 37) Willmann J, Paulmurugan R, Chen K, et al. US imaging of tumor angiogenesis with microbubbles targeted to vascular endothelial growth factor receptor type 2 in mice. *Radiology* 2008;246:508-18.
- 38) 田中弘教, 飯島尋子, 斎藤正紀, ほか. Sonazoid 造影超音波による新しい肝癌悪性度分類法の試み. *肝臓* 2009;50:397-9.
- 39) 金岡祐次, 熊田卓, 山口晃弘, ほか. 【肝内胆管癌 up-to-date】腫瘍形成型肝内胆管癌の画像. *消化器画像* 2005;7:763-9.
- 40) Lim J. Cholangiocarcinoma: morphologic classification according to growth pattern and imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181:819-27.
- 41) Choi B, Lee J, Han J. Imaging of intrahepatic and hilar cholangiocarcinoma. *Abdom Imaging* 2004;29:548-57.
- 42) Kim T, Choi B, Han J, et al. Peripheral cholangiocarcinoma of the liver: two-phase spiral CT findings. *Radiology* 1997;204:539-43.
- 43) Soyer P, Bluemke D, Reichle R, et al. Imaging of intrahepatic cholangiocarcinoma: 1. Peripheral cholangiocarcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 1995;165:1427-31.
- 44) Lacomis J, Baron R, Oliver Jr, et al. Cholangiocarcinoma: delayed CT contrast enhancement patterns. *Radiology* 1997;203:98-104.
- 45) 近森正康, 須山正文. 【肝内胆管癌 2008,up-to-date】診断法の進歩 肝内胆管癌の超音波による診断. *肝胆膵* 2008;57:59-63.
- 46) 橋本眞里子, 田中弘教, 東浦晶子, ほか. 興味深い造影超音波所見を呈した胆管細胞癌の1例. *超音波医学* 2009;36:S494.
- 47) 小坂一斗, 佐藤保則, 澤田星子, ほか. 【転移性肝癌のすべて 診断と治療方法の選択】転移性肝癌の病理所見と予後. *外科治療* 2005;92:133-8.
- 48) Moriyasu F, Itoh K. Efficacy of perflubutane microbubble-enhanced ultrasound in the characterization and detection of focal liver lesions: phase 3 multicenter clinical trial. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:86-95.
- 49) Tsujimoto F, Abe T, Murakami Y, et al. Temporal changes in internal echoes in hepatic hemangiomas. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 1989;49:574-82.
- 50) 大竹宏治, 朝井均, 池岡直子. 体位変換による肝血管腫の超音波像の変化(“Chameleon”Sign)についての検討. *日本画像医学雑誌* 1991;10:120-5.
- 51) 飯島尋子, 肥塚明日香, 松岡弘高, ほか. 肝血管腫にみられるスペックルのゆらぎ “fluttering signal”について. *超音波医学* 2000;27:457.
- 52) 竹内和男. 肝血管腫の超音波像. 拡大及び dynamic image による観察. 第 44 回日超医論文集 1984;319-20.
- 53) 柴田陽子, 松永桃子, 西村純子, ほか. 肝血管腫の「ゆらぎ (fluttering signal)」についての検討. *超音波医学* 2010;37:S392.
- 54) Dietrich C, Mertens J, Braden B, et al. Contrast-enhanced ultrasound of histologically proven liver hemangiomas. *Hepatology* 2007;45:1139-45.
- 55) 水口安則. 【造影超音波は臨床を変えるか】肝臓疾患に対する造影超音波. 肝疾患の診断. ソナゾイドを用いた肝良性腫瘍の造影超音波診断. *肝胆膵* 2010;60:389-94.

- 56) Fukukura Y, Nakashima O, Kusaba A, et al. Angio-architecture and blood circulation in focal nodular hyperplasia of the liver. *J Hepatol* 1998;29:470-5.
- 57) Wanless I, Mawdsley C, Adams R. On the pathogenesis of focal nodular hyperplasia of the liver. *Hepatology* 1985;5:1194-1200.
- 58) Attal P, Vilgrain V, Brancatelli G, et al. Telangiectatic focal nodular hyperplasia: US, CT, and MR imaging findings with histopathologic correlation in 13 cases. *Radiology* 2003;228:465-72.
- 59) Iijima H, Suzuki S, Moriyasu F, et al. Visualization of the drainage veins with contrast-enhanced sonography was useful in diagnosis of small focal nodular hyperplasia. *J Ultrasound Med* 2006;25:799-803.
- 60) Dietrich C, Schuessler G, Trojan J, et al. Differentiation of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma by contrast-enhanced ultrasound. *Br J Radiol* 2005;78:704-7.
- 61) Kim T, Jang H, Burns P, et al. Focal nodular hyperplasia and hepatic adenoma: differentiation with low-mechanical-index contrast-enhanced sonography. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:58-66.
- 62) Yen Y, Wang J, Lu S, et al. Contrast-enhanced ultrasonographic spoke-wheel sign in hepatic focal nodular hyperplasia. *Eur J Radiol* 2006;60:439-44.
- 63) Kudo M, Tomita S, Tochio H, et al. Hepatic focal nodular hyperplasia: specific findings at dynamic contrast-enhanced US with carbon dioxide microbubbles. *Radiology* 1991;179:377-82.
- 64) Uggowitzer M, Kugler C, Gröll R, et al. Sonographic evaluation of focal nodular hyperplasias (FNH) of the liver with a transpulmonary galactose-based contrast agent (Levodist). *Br J Radiol* 1998;71:1026-32.
- 65) 矢島浩, 國土典宏, 関誠, ほか. 特徴的なパワードプロエコー所見を呈した肝限局性結節性過形成(肝FNH)の2例. *超音波医学* 2003;30:J743-8.
- 66) Miura M, Dong K, Ahmed F, et al. The termination of optic nerve fibers in the albino mouse. *Kobe J Med Sci* 1997;43:99-108.
- 67) 工藤正俊. 各種画像診断による機能的評価 核医学画像による肝臓および肝腫瘍の機能評価. *腹部画像診断* 1992;12:687-700.
- 68) 工藤正俊. 多血性肝腫瘍の鑑別診断. *肝臓* 2002;43:1-10.
- 69) Edmondson H, Henderson B, Benton B. Liver-cell adenomas associated with use of oral contraceptives. *N Engl J Med* 1976;294:470-2.
- 70) Labrune P, Trioche P, Duvaltier I, et al. Hepatocellular adenomas in glycogen storage disease type I and III: a series of 43 patients and review of the literature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;24:276-9.
- 71) Cheng P, Shin J, Lin X. Hepatic adenoma: an observation from asymptomatic stage to rupture. *Hepatogastroenterology* 1996;43:245-8.
- 72) Wilkens L, Bredt M, Flemming P, et al. Differentiation of liver cell adenomas from well-differentiated hepatocellular carcinomas by comparative genomic hybridization. *J Pathol*. 2001;193:476-82.
- 73) 貴田岡正史, 熊田卓, 松田康雄, ほか. 肝腫瘍の超音波診断基準(案). *超音波医学* 2010;37:157-66.