

微小気泡型超音波造影剤の音響学的挙動について

竹内 康人

ON THE ACOUSTICAL BEHAVIORS OF MICROBUBBLE CONTRAST AGENTS

Yasuhito TAKEUCHI

要約： 微小気泡型の超音波造影剤の技術成熟は近年の医用超音波領域における方式上の革新の1つであるが、これはMRやX線、核医学における造影剤とは本質的に異なる技術思想に基づく物であり、その作用機序や音響学的挙動は一般に未だ十分に理解されているとはいえない。ここではこの種の造影剤の作用機序の基本である観測現場までの微小気泡担体の搬入、殻の音響破壊による微小気泡の放出、そのエコー源性の推移、イメージング手法など、基本的な知っておくべき幾つかの点を要約するとともに、関連した特徴ある応用を展望する。

Abstract: An innovation has been seen in diagnostic ultrasound field with microbubble type contrast agents. It is an essentially different technology than the agents used in X-ray or MR. Here summarized is its technical basics including generation and transportation of such agent to the imaging field, on-site shell breakage followed by microbubble release, its time-variant echogenicity and its imaging methodology to create novel applications in medicine.

1. はじめに：

造影剤(contrast agent)の方式原理はモダリティ(診断用画像を獲得する手段方法の種類)毎に大きく異なり、X-ray(CTを含む)においてはX-ray吸収剤、MRにおいては共鳴現象への緩和剤、核医学においてはそもそも

の画像の源となる自発放射源が基本概念である。医用超音波映像における造影剤は、目下の所、吸収剤でも自発放射源でもなく主としてエコー増強剤(echo enhancer)の形をとる。

これを利用した超音波造影映像法(contrast echography)は歴史的にも新しい物ではなく、ごく初期の頃から現在までも、体外でローカルに調製した炭酸ガス等の微小気泡を体内の観測現場の近隣に送込み、管腔系をエコー増強して観測する事は種々試みられ、一定の成果を得て来た。しかしながら本法が臨床普及の兆しを見せたのは近年商用製剤としての静注可能な微小気泡発生剤がいくつか上市され、装置技術や手技手法の側でも対応する技術進歩が見られてからである。

CONTRAST ECHOGRAPHY.
コントラスト法とは?
= 造影剤を用いる。
(エコー増強剤)
USE CONTRAST AGENT

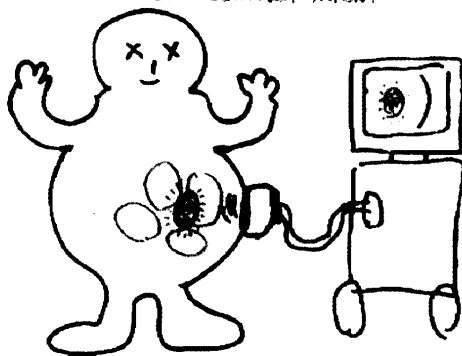


Fig.1. Scheme for contrast echography

2. 何故微小気泡か：

媒質空間を伝送線路と見ると、強い反射は大きな波動インピーダンスのミスマッチから発生し、エコー増強剤には短絡端型と開放端型の2つの可能性がある。水ないし生体軟部組織の中では短絡端は音響インピーダンスがゼロに近い空気やガスと界面を、開放端は音響インピーダンスが十分に高い、重くて硬い物体との界面を意味する。造影剤は体内において無害に排泄ないし分解代謝され得る(生

体適合性のある物質でなければならない事は勿論であるが、他のモダリティーの場合とは異なり超音波の場合は反射源性が目的なので均質な溶液ではなく有形の物体を末梢血管を通過し得る寸法（4～5 μm 径以下）に仕立てて分布させねばならない。このためには短絡端型である気泡の方が開放端型である重硬物体細片より実現容易性や生体適合性の点で格段に有利である。

3. 微小気泡発生剤の薬剤設計：

水中や体液中では μm オーダーの裸の気泡は一般に高々数ミリ秒ないし数十ミリ秒の短時間の内に周囲の液相に溶解して消滅するため、この寸法の気泡を体外で調製して体内に送入して利用する事は困難である。現在実用

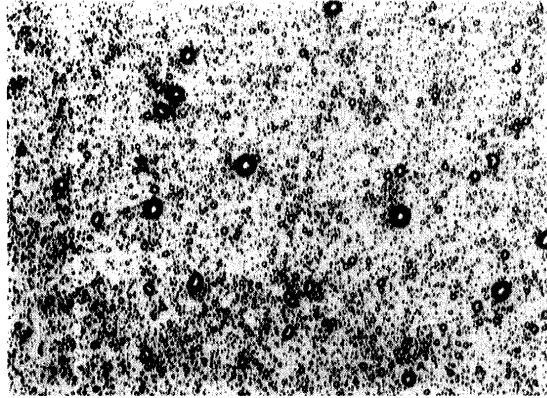


Fig. 1. Microscopy of typical micron-size gas-filled microballoon. Note: small grains are the microballoons while big bubbles are debris.

になっている超音波造影剤は基本的に所定量のガスを封入したマイクロカプセルないしマイクロバルーン、ないしガスをまぶした可溶性の複合物などである。これらのガス担体（カプセルの殻、バルーンの膜、まぶし物のホスト物質）それ自体は生体適合性のある天然あるいは人工の有機物高分子から成っており、ヒトアルブミン、シアノアクリレート樹脂、ポリ乳酸、ガラクトース、いくつかのサーファクタント類など誠に多彩である。およそ生体適合性がありブロー成型やインサイト重合でガスを封入しつつマイクロカプセル化できる有機物は全て本目的に利用できるとさえ考えられる。

このようなガス担体に対する作用機序の上での要求の中で重要な物の1つが、静脈に注射して肺循環系のガス捕足作用を回避して動脈系に無事に回遊しそこで造影効果を発揮する事ができる事であり、これは殻の物質の

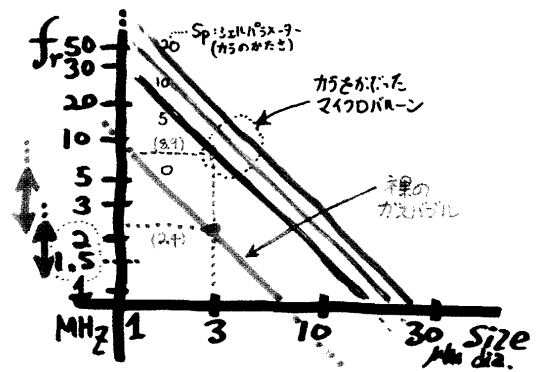


Fig. 2. Schematic sketch of resonant frequencies of gas bubble with and without shell.

設計上の要点である。一方、作動ガスとしては空気や低分子量炭化水素のほかに、分子量の大きな水に溶解し難いフッ化炭素類が気泡の液中寿命時間を長くするために利用される。

4. 微小気泡の基本的な性質：

このような素材の多様性にも拘らずマイクロカプセルないしマイクロバルーン型超音波造影剤の基本的な設計主旨や基本的性質は

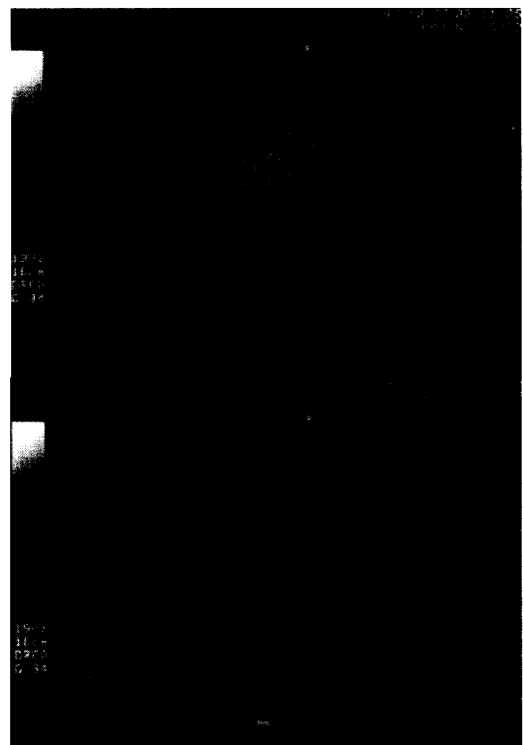


Fig. 3a (upper) and 5b (lower). Harmonic (5a) and fundamental (5b) observation of water vessel with on drop of contrast agent solution mixed in. Note that the harmonic signal comes only from mid range low steering angle zone where transmission pulse is sufficiently intense to break shell for gas bubble release.

共通であり、音響学的性能も個々の設計の特長より全体としての共通性の方が目立つ。即ち、殻や幕を被ったままでは固有の共鳴周波数は一般的な超音波周波数より遥かに高いため共振性の特有の効果は得られず、ただ投影面積相応の中庸なエコー源性が見られるのみであるが、ある所定の音圧で殻や膜が壊れて中のガスが放出され、寿命時間の間は

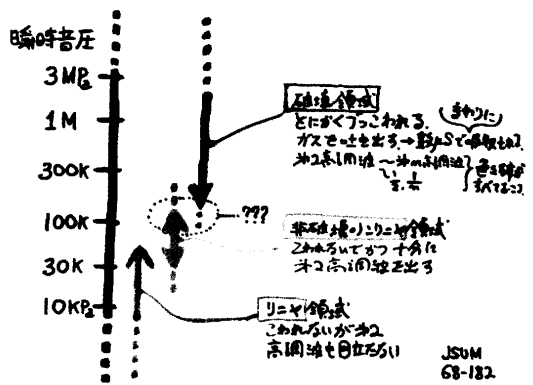


Fig. 4. Schematic sketch of linear, nonlinear-nondestructive and destructive insonification levels.

フリーガスバブルとして所期の共鳴性の音響学的挙動が得られる⁽¹⁾。

フリーガスバブルの音響応答も低レベル、中庸レベル、高レベルで様相が本質的に異なる。低レベルにおいては自身の寸法に応じた投影断面積に相応のリニアなエコー源性を持つ一方、中レベルにおいては照射超音波に同期する拡張収縮動作により特徴的な時変性および非線形性エコー源性を呈し、また共鳴によりこの作用は著しく増強される。後述の如くこれらが高調波（ハーモニック）イメージ



Fig. 5. Typical harmonic B-mode observation. (canine kidney perfusion).

ングなど応用上多彩な面白さをもたらす。さらに高レベルの領域ではキャビテーション動作の核となり、壊滅と再生を繰り返す事で照射超音波より遥かに広帯域なエコーを発生する⁽⁶⁾⁽⁷⁾。また気泡の時間軸上での応答に注目すると、如何なる波形を照射しても気泡が膨らんで大きなエコー源性が発生するのは最初の負圧の半サイクルからである、というユニークな特徴を呈する⁽⁸⁾。

このような意味での低、中、高レベルの領域区分は、大方の所、ガスの種類には依存しないと考えられている。また殻の破壊のしきい値も、素材と構造に特有の値ではあっても大方の所大差ないと考えられる。

5. イメージング手法と装置への要求:

微小気泡型超音波造影剤の応用においては軟らかい膜のマイクロバルーン型造影剤においては膜を被ったままでも相応の共鳴性の非線形動作が可能な物もあるが、昨今話題の手

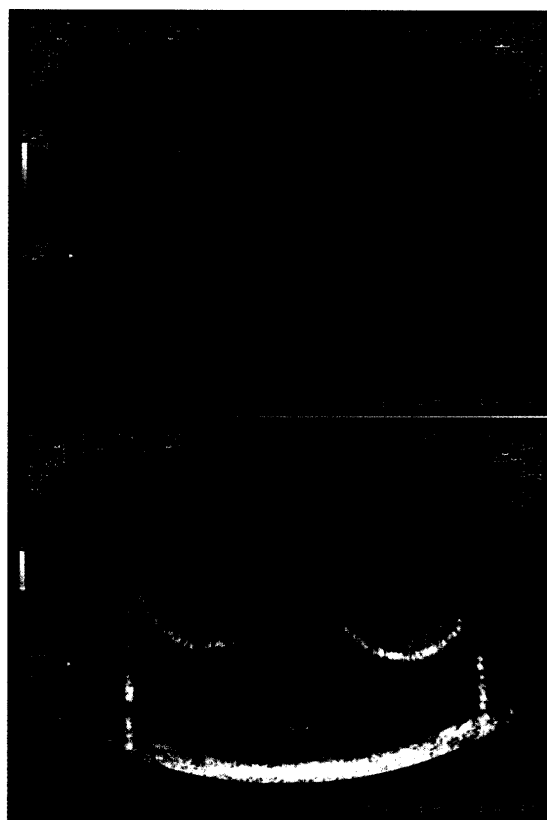


Fig. 6a (upper) and 6b (lower). Typical scintillation mode observation with power-Doppler (6a) and CFM (6b) displays. Left ball only has microballoon mixed in agar matrix to yield echo scintillation detectable for Doppler systems. Right ball is control with agar and graphite.

法はエコー源の非線形性ないし時変性を選択的に検出する物であり、それには先ず現場に到達した造影剤の殻を照射超音波パルスにより破壊してガスを放出させ、裸のガスバブルを得る所から始まる。そのためには先ず観測現場における照射音圧がそれに足りるだけなければならない。これは通常のエコー源をイメージしている場合とは本質的に異なる条件で、対応する送波レベル補正を行なわないと図示の様に、造影剤の高調波イメージが得られるのは照射音圧が十分あるアレイの正面だけという現象を呈する。また当然の事ながら送波焦点の結ばせ方にも敏感に呼応する。

一方受信側では非線形性や時変性を選択的にイメージするためには高調波フィルタやライン間、パケット間またフレーム間の差分抽出（広義のドプラプロセス）が必要になる。これらの機能の総合的かつ有機的なアレンジメントがおよびマネージメントが造影剤対応映像装置としては必須の要件となる。

6. 高調波（ハーモニック）モード：

造影法で見たい最も主流の用途が構造物ぬきで血管系のみ選択的に、という用途であり、字義どおり超音波アンギオグラフィーというべき用途である。これには組織内を環流する毛細管レベルの血行の評価も含む。マイクロガスバブルのみの選択的イメージングには先ず高調波、特に第2高調波のイメージが利用される。これは広帯域探触子と急峻な高調波抽出フィルタで比較的容易に実現できるが、組織や音場自体にも伝搬非線形性があるので両者の峻別が難しい。また高調波エコーに関しても送波信号とのコヒーレンシーは保たれるので高調波のドプラモードも可能である。また造影剤とは関係なく組織や音場の伝搬非線形性を利用してイメージを得るモード (tissue harmonic, native harmonic, etc.) もある。これは海底探査用ソナーのパラメトリックモードを先祖とし、サイドローブによる汚染が抑圧された美しいイメージを与える。

7. シンチレーション（ゆらぎ）モード：

主体となるのは無数のマイクロガスバブルの発生と消滅の過程の経時的な和である事から、それを含む観測領域ののエコー源性は常に時間的なゆらぎないしまたたき（シンチレーション）を持つ。また超音波照射それ自身により微小気泡の拡散溶解が加速され、一般的に数百 KPa ないし 1 MPa 以上の中ないし高

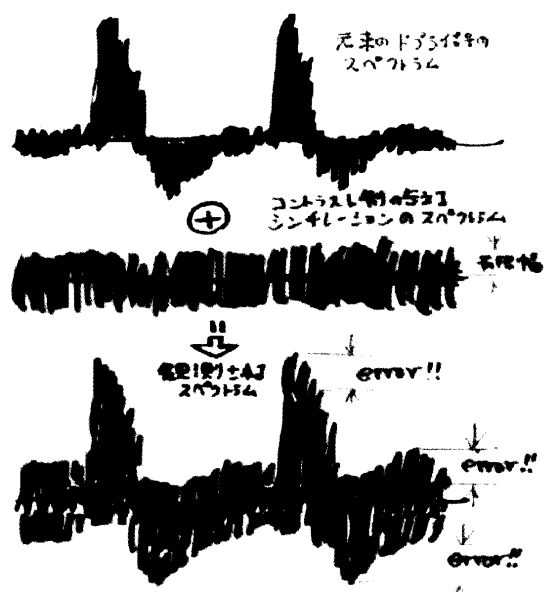


Fig. 7. Schematic sketch of possible erroneous Doppler measurement caused by echo scintillation due to contrast agent .

レベルの照射では1発ないし数発のヒットで気泡は消滅すると考えられる。エコー源のシンチレーションは擬似的に正負対称なドプラシフトがあると見る事が出来、基本波、高調波ともドプラないし MTI (moving target indication) ないし CFM (color flow mapping) 系において特徴的なイメージおよびドプラ信号が得られる。これは対象物が運動していなくても発生し、CFM においては正逆（赤青）ランダムなモザイク模様を呈し、パワーモードにおいては単色の、ともに感度の高い造影剤分布図を与える。パワー表示のシンチレーション画像化モードは組織に環流する血液量の画像化（perfusion imaging）の中核技術となる。

しかしながら血液のエコーにシンチレーションが存在する事はドプラ血流計測にとっては本質的な邪魔になり、元来の血流ドプラ信号のスペクトラムにシンチレーションの帯域幅がボケ (spectrum broadening) として参入し、原則として正しいドプラ計測が行なえなくなる事には慎重な注意を要する⁽²⁾。

8. パルス反転モード：

微小気泡の時間軸応答における負圧サイクル主導性を巧みに利用するには、送波信号の極性（位相）、変調コードの時間軸などを反転させて試行したエコーを比較する事で行なう事ができる。これはハーモニックモードが

比較的急峻で狭帯域のフィルタを用いるので時間軸（距離）分解能を多少とも犠牲にするのに反し、そのような必要がないので、Bモード同様に分解能に優れるという特徴がある。またこの目的の負圧サイクル主導のエコー応答を得るには非破壊レベルの弱い超音波照射

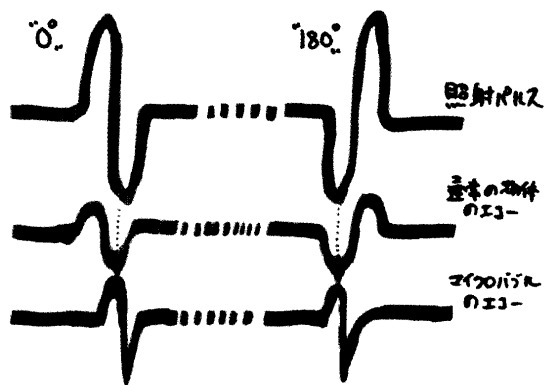


Fig. 8. Schematic sketch of negative half cycle leading microbubble echo. Note that aspirating microbubble echoes back at first negative half cycle of the irradiating pulse, regardless to its polarity or waveform.

で十分であり、観測の結果気泡の人口が激減する事は避けられるので連続監視ができるという特徴を有する。しかし破壊領域における微小気泡のエコー源性の非線形性と時変性は長い変調コードないしチャープ信号により大きなプロセスゲインを得ようとする分散圧縮送受信には本質的に馴染まない点は注意を要する⁽³⁾。

9. 組織環流(perfusion)イメージング：

造影エコー法には多彩な用途目的があり得るが、究極の用途目的は結局の所造影剤を注入した体液（血液）が行き渡るべき先（末梢、組織内部、心筋、肝実質部など）にタイムリーに、量的にも十分に、行き渡っているか否かの画像化評価にある。これには前述の基本波あるいは高調波のシンチレーションモードのパワー表示を行ないつつ音場では微小気泡を破壊モードないし非破壊モードで照射し、造影剤を所定量一括注入(ボラス注入)あるいは微量を連続注入する。

破壊モード観測下に一括注入する場合は先ず造影剤の現場到達の順序や到達時間、また



Fig.10. Continuous harmonic B-mode observation of open dog heart with bolus injection and medium level transmission.

全体の消退時間、時定数などが観測でき、造影剤が体液中に満遍なく行き渡ったあとでは1回の破壊モード照射から何秒待ったらどの程度組織内に造影剤が環流して来るかを所定の休止時間（心拍周期数）をおいてスナップショット的に観測する。

しかし破壊モードでは動態観測には程遠いので、前述のパルス反転法により非破壊モードでリアルタイム動画観測する方向に移行しつつある。この場合、所期の環流順序や時定

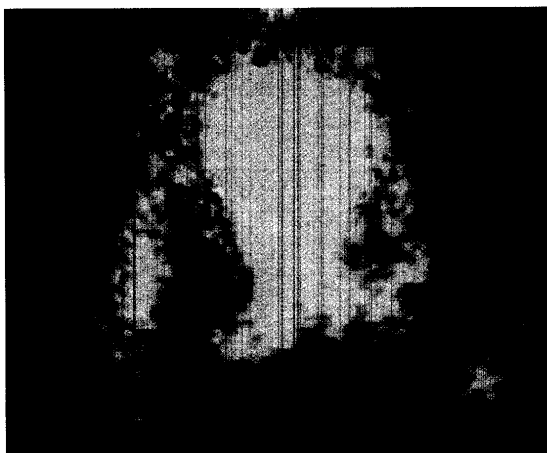


Fig. 9. Myocardial perfusion image of human heart with contrast medium using power Doppler imaging (contrast agent NC100100, Nycomed)

数を問題にするのではなく、体内での造影剤の消滅と注入とがバランスした段階でどこにどれだけ平衡分布しているかを連続観測する。前述の破壊モード観測が間欠的な観測しか出来ないのに対し、パルス反転法非破壊モードでは心筋の環流状況も含めてリアルタイム動画観察ができるのが特徴である⁽⁹⁾。

このような超音波造影法による心筋の perfusion imaging は、近い将来、同じ目的のタリウムシンチグラフィを駆逐するだろうと預言されている。

1.0. 実験用ファントムの疑似物質：

生体適合性の要求さえ保留すればこのようなガス入りのマイクロカプセルやマイクロバルーンには種々の類似品がある。何れも工業用途の量産品であり、殻の材料は一般の工業用の熱可塑性プラスチックである。その物理的性質は実在の超音波造影剤と酷似してるので、一定の条件下にコントラスト剤の音響動作原理の確認や装置技術の開発に大いに資するものである⁽⁴⁾。

1.1. まとめ：

超音波造影剤に関連する技術上のまた応用上の現状を、要点をかいつままで紹介した。この領域はようやく商用製剤、装置技術および応用の手技が一連となって技術成熟を迎え、臨床普及を見つつあるので、期待される領域であり、また医学生物学上の関連する領域も非常に間口が広い。症例や経験の蓄積とともに用途の多彩化も進むであろう⁽¹⁾⁽⁵⁾。

本文は著者が日本超音波医学会第73回学術集会において行った超音波専門医および超音波検査士向けの生涯教育講演の要旨である。

1.2. 参考文献：

- (1) Nico de Jong, IEEE Engineering in Medicine and Biology Nov/Dec. 1996, pp72-82. Also, Acoustic Properties of Ultrasound Contrast Agents, Proefschrift Rotterdam, ISBN90-9006071-5.
- (2) Y. Takeuchi, Correction of Doppler Spectrum Widening due to Scintillation of Decaying Microbubble ---, 1998 IEEE Ultrasonics Symposium, proceedings pp1811-1814(1998)
- (3) Y. Takeuchi, Chirped Excitation for Harmonic Imaging, 1996 IEEE Ultrasonics Symposium, proceedings pp1433-1436(1996)
- (4) Y. Takeuchi, Industrial Use Thermoplastic Microballoon to Mimic the Contrast Agents ----, 1997 IEEE Ultrasonics Symposium, proceedings pp1579-1582(1997)
- (5) P. A. Frinking, Ultrasound Contrast Agents, Acoustic Characterization and Diagnostic Imaging, Optima Grafische Communicatie, Rotterdam, ISBN 90-9013278-3.(1999)
- (6) P. A. Dayton, et. al., Optical and Acoustical Observations of the Effects of Ultrasound on Contrast Agents, IEEE Tr. UFFC vol.46, No.1, pp220-232 (1999)
- (7) K. E. Morgan, et. al. Changes in the Echoes from Ultrasonic Contrast Agents with Imaging Parameters, IEEE Tr. UFFC vol.45, No.6, pp1537-1548 (1998)
- (8) K. E. Morgan, et. al. The Effects of the Phase of Transmission on Contrast Agent Echoes, IEEE Tr. UFFC, vol.45, No.4, (1998)
- (9) D. H. Simpson and P. N. Burns, Perfusion Imaging with Pulse Inversion Doppler and Microbubble Contrast Agents, 1998 IEEE Ultrasonics Symposium, Proceedings pp1783-1786. (1998)