

令和元年6月12日現在

機関番号：34310

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H03198

研究課題名(和文) 造影剤投与後の心臓に対する音響放射力インパルスの安全性評価

研究課題名(英文) Safety evaluation of Acoustic Radiation Force Impulse against the heart after administration of ultrasound contrast agent

研究代表者

秋山 いわき (Akiyama, Iwaki)

同志社大学・生命医科学部・教授

研究者番号：80192912

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：音響放射力インパルス (ARFI: Acoustic Radiation Force Impulse) を伴う超音波パルスと発生する shear wave は組織の硬さの診断のために臨床で応用されている。ARFI では、診断用超音波と比較して持続時間が長い高強度のパルス波を使用するため、一定条件下の照射で組織破壊や有意な温度上昇を来すことが危惧されてきた。Bモード画像を観察しながらARFIを照射できるシステムを新たに導入した。この装置を使用して造影剤静注後のウサギ心臓へARFIを照射することにより、これまで報告してきた強度より低い強度のARFI照射でも期外収縮が誘発されることを確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究課題は超音波造影剤投与後の心臓に対して持続時間の長い超音波が心臓に照射された場合に誘発する期外収縮についてウサギ心臓に対して超音波照射実験を行った、その成果は現在の超音波出力の安全基準であるMIが1.9より低い超音波でもパルス持続時間が長い場合に期外収縮を発生することを明らかにした。すなわち、造影剤投与後は心臓に対して超音波が照射されるような超音波の使用についてはMIが基準値以下でもその持続時間が長い場合には期外収縮を誘発する可能性があることを認識する必要がある。したがって、その成果は、超音波診断の安全な使用に関する重要な知見と考えられる。

研究成果の概要(英文)：An ultrasonic pulse with Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) is applied to measure the tissue elasticity in the field of clinical diagnosis. Since ARFI is usually generated by an ultrasonic pulse of longer pulse duration than that of a B-mode imaging pulse, the heart exposed to ARFI have been concerned of evoking arrhythmias as well as tissue destruction, or temperature rise significantly. In this study, an experimental system was developed to observe the rabbit heart in B-mode image and to focus on the right or left ventricle for exposure to ARFI. It is confirmed that the rabbit heart with concomitant administration of ultrasound contrast agents exposed to ARFI evokes arrhythmias under lower intensity of ultrasound than that of used in the previous study.

研究分野：医用超音波工学

キーワード：超音波診断 期外収縮 ウサギ心臓 超音波造影剤 音響放射力インパルス

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

音響放射力インパルス (ARFI: Acoustic Radiation Force Impulse) を伴う超音波パルスと焦点近傍で発生する shear wave は肝臓の硬さや肝腫瘍、乳腺腫瘍の質的診断のために応用されている。ARFI では、診断用超音波と比較して持続時間が長い高強度のパルス波を使用するため、一定条件下の照射で組織破壊や有意な温度上昇を来すことが危惧されてきた。我々は ARFI の生体組織への影響を確認するため、ウサギを用いた動物実験を行い心臓への照射で期外収縮が誘発されることを報告し、B モード画像で確認しながら照射ができるシステムを実験へ導入し、症例を集積してきた。

### 2. 研究の目的

B モード画像を得ながら ARFI の焦点位置を調整して照射できる動物実験用 ARFI システムを用いて、心臓の照射部位を設定し、造影剤の有無により不整脈が誘発されるかを検証した。

### 3. 研究の方法

本研究課題で用いた ARFI 照射システムは同一の超音波アレイプローブを用いて、B モード撮像用超音波送受信システムとスイッチで切り替えて使用する。使用した超音波プローブはリニアアレイプローブ (Super Sonic Imagine Co.Ltd.SL15-4) であり、公称周波数帯域 4-15MHz である。

ARFI 照射タイミングは心電計 (PowerLab 4/26, ADInstruments 社) で得られた心電図から R 波を抽出し、あらかじめ設定された遅れ時間後に出力する。

日本白色種ウサギ (3kg, オス) を全身麻酔下に仰臥位とし前胸部と腹部を除毛し、呼吸に伴う照射位置の変動を極力減らすため気管切開し呼吸調整した。

B モードで心臓を観察し、4chamber view で右房、右室、長軸像で左室を描出し、ARFI 照射部位は A. 右室, B. 右房, C. 左室壁の 3 点とした (図 2)。不整脈の頻度と形状を造影剤投与の有無で比較・観察した。造影剤はペルフルブタン (ソナゾイド®) を使用し、静脈注射 2 分後に ARFI 照射を行った。照射条件はパルス幅: 1 msec, 照射回数: 30 回, 照射間隔は脈拍 3 回に 1 回, R 波から 200msec とした。合計 12 羽に対して照射を行った。7 羽までは A-C の 3 カ所に照射を行った。残りの 5 羽は A, C の 2 カ所のみ照射を行った。



図 1 ウサギへの ARFI 照射実験

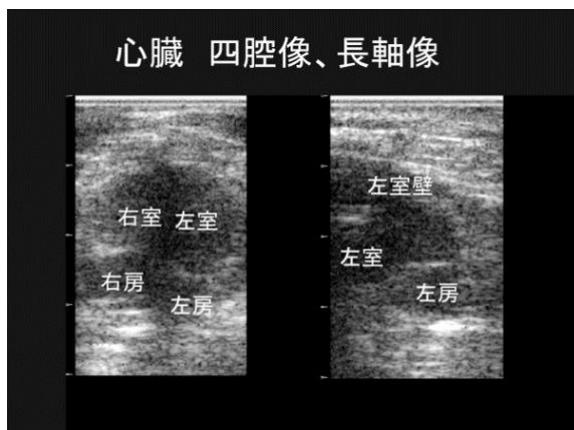


図 2 B モード画像と照射部位

### 4. 研究成果

造影剤なしの照射では不整脈は認めなかった。造影剤ありの照射では不整脈を認めた (表 1)。不整脈は単発の心室性期外収縮がほとんどで上室性不整脈が稀にみられた。致死的な不整脈は認めなかった。3 群の中央値での比較では有意差はみられなかった。(Kruskal-Wallis 検定,  $P=0.273$ ) 右室と左室の ARFI 照射による不整脈発生の比較では有意差を持って右室で発生頻度が多かった。(χ<sup>2</sup> 検定:  $p=0.00000375$ , 表 2) 右室で MI0.9、1.1 の 2 群に分けて比較すると MI1.1 の時に有意に多く不整脈が発生した。(χ<sup>2</sup> 検定,  $p=0.000118$ , 表 3) また同様に左室でも MI0.9、1.1 の 2 群にわけて比較すると、MI1.1 のときに不整脈が有意に多く発生した。(χ<sup>2</sup> 検定:  $p=0.000422$ , 表 4)

表 1 ARFI 照射による不整脈発生回数

照射部位	焦点深度	MI値	造影剤	不整脈回数 中央値 (range)
右室	20mm	0.9~1.1	あり	5 (0-6)
			なし	0
右房	30mm	0.8~0.85	あり	3 (0-6)
			なし	0
左室壁	10mm	0.925~1.23	あり	2 (0-7)
			なし	0

表 2 右室と左室の不整脈発生頻度

	不整脈+	不整脈-
右室	51	429
左室	14	466

表 3 右室の MI0.9 と 1.1 での不整脈発生

右室	不整脈+	不整脈-
MI : 0.9	12	228
MI : 1.1	39	201

表 4 左室の MI0.9 と 1.1 での不整脈発生

左室	不整脈+	不整脈-
MI : 0.9	0	240
MI : 1.1	14	226

また、右心系（右室、右房）の照射では自己脈の QRS と同方向に凸の心室性不整脈しか発生しなかったが、左室への照射では同方向に凸の心室性不整脈に加えて逆方向に凸の心室性不整脈も発生した。起源の異なる期外収縮が確認された。（図 3）

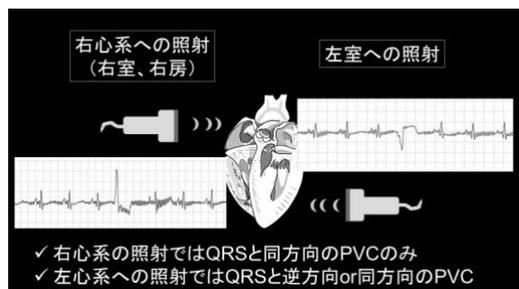


図 3. 右心系、左室での発生した不整脈の波形

本研究では MI1.8 以上の条件下において、造影剤の持続静注下で不整脈が誘発されることを示してきた。新しいシステムでは、B モード画像を観察しながらこれまでより精密に照射をできるようにした。本実験では、MI 値 1.0 前後でも造影剤単回静注で不整脈が誘発された。また、照射部位を右室、右房、左室に分けて照射することで、刺激伝導系に近い右心系において有意差をもって不整脈が発生した。不整脈の発生機序については、超音波造影剤（ペルフルブタン）に ARFI が照射されることにより、キャビテーションが発生し、その刺激によって心内膜の直下に存在する刺激伝導系が電気刺激されて不整脈が発生しているという機序を推測している。心電計で四肢誘導を測定しながらの実験を追加することで不整脈の発生起源がどこからなのか（右室流出路なのか、心尖部なのか等）を明らかにし、この実験系で起きている不整脈の成因をより深く検討する予定である。

また、臨床条件と比較すると、パルス幅（Pulse duration）が 1.0ms と長いことと、ペルフルブタンの容量が臨床使用量の 2 倍量を使用していることから、今後は臨床使用量へ近づけて、ペルフルブタンの容量によって不整脈発生頻度に差が生まれないか検討していく必要があると考えている。本動物実験から ARFI を伴う超音波の心臓への照射により、これまで報告してきた MI 値より低い値かつ造影剤単回静注下であっても期外収縮が誘発されることを確認した。ARFI を伴う超音波は従来の診断用超音波パルスより持続時間が長いいため、心臓が照射野に入る場合においては不整脈が誘発される可能性を充分念頭に置く必要があると考えられた。

## 5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 0 件）

〔学会発表〕（計 7 件）

- (1) 利府数馬、笹沼英紀、高山法也、古屋元秀、石黒保直、小形幸代、秋山いわき、谷口信行  
造影剤投与後の音響放射力インパルスを伴う超音波照射による期外収縮の誘発 日本超音

- (2) K. Rifu, H. Sasanuma, N. Takayama, N. Nitta, M. Furuya, Y. Ogata, I. Akiyama, A. K. Lefor, N. Taniguchi Acoustic radiation force impulse and ultrasound contrast agent evoke arrhythmias in the rabbit heart. 30<sup>th</sup> Euroson Congress of the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology 2018 年
- (3) 利府数馬、笹沼英紀、高山法也、古屋元秀、石黒保直、小形幸代、秋山いわき、谷口信行 造影剤投与後の音響放射力インパルスを伴う超音波照射による期外収縮の誘発 日本超音波医学会第 30 回関東甲信越地方会学術集会 2018 年
- (4) 利府数馬、笹沼英紀、高山法也、古屋元秀、石黒保直、小形幸代、秋山いわき、谷口信行 造影剤投与後の音響放射力インパルスを伴う超音波照射による期外収縮の誘発 日本超音波医学会第 91 回学術集会 2018 年
- (5) I. Akiyama, W. Takano, K. Rifu, N. Takayama, H. Sasanuma and N. Taniguchi, Effect on Rabbit Heart Exposure to Ultrasound with Long Pulse Duration, International Congress on Ultrasonics (Invited) 2017 年
- (6) 音響放射力インパルス (ARFI) を伴う超音波と期外収縮 石黒保直、新田尚隆、赤井一輝、高野わかな、高山法也、小形幸代、笹沼英紀、安田是和、谷口信行、秋山いわき、日本超音波医学会第 89 回学術集会 (招待講演) 2016 年
- (7) 骨表面組織における超音波照射による温度上昇について 高野わかな、赤井一輝、石黒保直、谷口信行、新田尚隆、秋山いわき 日本超音波医学会第 89 回学術集会 2016 年

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等 なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：谷口 信行

ローマ字氏名：Taniguchi Nobuyuki

所属研究機関名：自治医科大学

部局名：医学部

職名：教授

研究者番号 (8 桁)：10245053

研究分担者氏名：笹沼 英紀

ローマ字氏名：Sasanuma Hideki

所属研究機関名：自治医科大学

部局名：医学部

職名：准教授

研究者番号 (8 桁)：90511709

研究分担者氏名：新田 尚隆

ローマ字氏名：Nitta Naotaka

所属研究機関名：国立研究開発法人産業技術総合研究所

部局名：健康工学研究部門

職名：主任研究員

研究者番号（8桁）：60392643

研究分担者氏名：石黒 保直

ローマ字氏名：Ishiguro Yasunao

所属研究機関名：自治医科大学

部局名：医学部

職名：非常勤講師

研究者番号（8桁）：10646326

(2)研究協力者

研究協力者氏名：高山 法也

ローマ字氏名：Takayama Noriya

研究協力者氏名：利府 数馬

ローマ字氏名：Rifu Kazuma

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。