

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年4月12日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21592390

研究課題名（和文） 超音波唾液腺造影法

- 唾液腺疾患における新しい診断法の確立と臨床応用のための検討

研究課題名（英文） Sonographic sialography

- trial for a new diagnostic method for salivary gland diseases

研究代表者

吉野（清水）真弓（YOSHINO（SHIMIZU）MAYUMI）

九州大学・大学病院・講師

研究者番号：50253464

研究成果の概要（和文）：

超音波造影剤を経導管的に唾液腺に注入後に超音波検査を行う「超音波唾液腺造影法」の基礎研究を行った。ソナゾイドは操作性、浸透圧に優れ、造影剤を注入したラット耳下腺には炎症性反応は検出されなかった。造影剤を応用したファントムでは良好な信号描出が得られた。臨床応用した場合の問題点としては、造影剤信号増強により管径の正確な把握ができない、表層の管が描出されるとその深部の描出が悪い、などが挙げられた。

研究成果の概要（英文）：

We performed an experimental study for “sonographic sialography”, sonography after injecting sonographic contrast medium through ducts. Sonazoid was acceptable in manipulation capability and osmotic pressure, and caused no inflammatory reaction to rat parotid glands. We could obtain enough signals of contrast medium in our phantom experiments. Supposed problems when it is applied in a clinical setting are difficulty in measuring duct diameter by enhancing effect, and inferior depiction of deeper parts when the imposed parts above are enhanced.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：歯科放射線学

科研費の分科・細目：歯学／病態科学系歯学・歯科放射線学

キーワード：唾液腺造影法、超音波診断法、超音波造影剤

## 1. 研究開始当初の背景

唾液腺造影法は唾液腺疾患の診断法のひとつとして広く用いられてきた。シェーグレン症候群や小児の慢性再発性耳下腺炎などの導管の微細な変化を主体とする疾患においては、唾液腺造影法はきわめて有効な検査法である。

一方、超音波診断法は非侵襲的であり、簡便に適用できるという利点を有する。腫瘍性病変については唾液腺造影法よりも検出率が高く、腫瘍の内部性状の評価も可能である

(Shimizu et al 1999)。さらに、超音波診断法では、唾石症、シェーグレン症候群、慢

性再発性耳下腺炎などの炎症性変化においても、内部エコーを解析することにより腺体損傷を検出することができる（清水ら 1993、Shimizu et al 1998、2006、2008）。

しかし、超音波診断法では、導管の微細な変化をとらえることはきわめて困難であり、唾液腺造影法と超音波診断法との両者の利点を合わせ持った新しい診断法が確立できれば、より正確な唾液腺疾患の診断が可能になると考えられた。

超音波造影剤は、その微小気泡による超音波の散乱効果の増加によって、投与された組織の血流エコー信号を増強させることを目的として開発された薬剤であり、通常、静脈内に投与される。この超音波造影剤を、経導管的に唾液腺に注入した後、超音波検査を行えば、導管系の微細な変化も超音波検査法で検出しようと考えられた。

以前にこの診断法の発想に至った時には（平成 10-11 年度基盤研究 B 展開「超音波唾液腺造影法-唾液腺疾患における新しい診断法の確立」）、レボピストという超音波造影剤が臨床試験第 3 相を終えた段階であった。このレボピストを用いた基礎実験の結果では、ファントム実験で著明な造影効果が得られたが、微小気泡の崩壊によりエコー信号の増強を得る性質上、操作時間が 5 分と短く不安定であることなどから、実験動物に応用することも不可能であった。また、浸透圧が高く pH が低いことから、将来的な患者の唾液腺導管内応用は難しいと考えられた。代替造影剤として油性造影剤と生理食塩水の懸濁液を用いてファントム実験を行ったが、こちらも著明な造影効果は得られるものの、操作時間が短く不安定で、実験動物に応用不能であった。加えて排泄が悪いことから臨床応用も難しいと考えられた。近年肝臓領域で用いられている新しい超音波造影剤ソナゾイドは、浸透圧および pH が生理食塩水に近く、低音圧照射により微小気泡を崩壊させることなく信号の増強を得るため操作時間も 2 時間と長い。これはレボピストの欠点を十分補っている。よって、この超音波造影剤を用いれば、超音波唾液腺造影法の実験モデルによる基礎的実験が可能と考えられた。

## 2. 研究の目的

超音波造影剤（ソナゾイド）を、経導管的に唾液腺に注入した後、超音波検査を行い、腺体の変化の把握に加え導管系の微細な変化も超音波検査法で検出するという、超音波唾液腺造影法という新しい診断法の確立を最終目的とし、基礎研究を行った。

## 3. 研究の方法

### (1) ファントム実験での造影剤濃度、注入速

度および操作時間による信号強度の変化の把握

ファントムを作成し、造影剤の濃度、注入速度、操作時間による信号強度の変化を分析した。3%硫酸バリウムを入れた 2.5%寒天溶液に種々の径のマイクロチューブを埋入した。このファントム作成法は以前に当教室で確立したものと同様であるが、今回は直線状に加え、屈曲させたマイクロチューブも用いて作成した。（Shimizu et al. Possibility of sialographic sonography: a Doppler phantom study. OS OM OP OR Endod 91:719-727, 2001.）

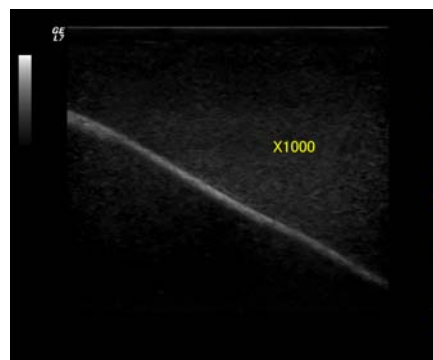
### (2) ソナゾイドの唾液腺管為害性の有無の検証

ラット唾液腺排泄管にソナゾイドを注入し、一定期間後（1 日、3 日、7 日、14 日後）の唾液腺および導管の組織切片を作成し、シャムオペレーション後の組織切片と比較した。ラット唾液腺での唾液腺造影手技は当教室で確立したものである。（Shimizu et al. Radiological and histological analysis of the structural changes in the rat parotid gland following release of Stensen's duct obstruction. Dentomaxillofac. Radiol. 23:197-205, 1994.）

## 4. 研究成果

### (1) 造影剤（ソナゾイド）適用の可否の検討

3%硫酸バリウムを入れた 2.5%寒天溶液に種々の径のマイクロチューブを埋入したファントムを作成し、新しい超音波造影剤ソナゾイドを種々の速度で応用した。ソナゾイドは最も径が小さい 0.5mm のチューブでも十分な造影効果が得られた（図 1）。



（図 1：1000 倍希釈 9MHz）

以前に使用したレボピストはファントムでの造影効果は今回のソナゾイドと同様に認められたものの、操作時間が 5 分と短く不安定で、複雑な手技を要する唾液腺造影への応用は難しいと考えられたが、ソナゾイドの使用可能時間は調整後約 2 時間と長く、操作性が優れていた。また、浸透圧が高く pH が低

いレボピストに対し、ソナゾイドは浸透圧および pH が生理食塩水に近い上、ファントム実験の際、チューブ壁に接する面への残留はほとんど認められず、為害性も少ないと考えられた。

#### (2) 造影剤濃度・注入速度の検討

通常血管に投与するソナゾイドを唾液腺に應用するには、体内での血中濃度 (1/5000) 前後に希釈する必要がある。ファントムに 100 倍希釈、1000 倍希釈、5000 倍希釈した造影剤の造影効果を記録した。いずれの濃度でも適正な造影効果が得られたが、唾液でさらに希釈されることを考慮すると、当初 1000 倍程度の希釈がよいと考えられた。

注入速度を臨床での唾液腺造影の注入速度と同等の 0.1ml/sec とした場合、良好な造影効果が得られた。この速度より遅くしても造影効果が保たれていた。

#### (3) 造影剤の為害性の検討

SD ラットの耳下腺ステンセン管に 1000 倍希釈したソナゾイドを 1 $\mu$ l/sec の速度で 20 $\mu$ l 注入した後、2 時間後、24 時間後、3 日後、7 日後、14 日後の耳下腺組織を採取し、H-E 染色を施して観察した。

対照群には、造影剤の代わりに生理食塩水を注入し、同様の期間経過後に耳下腺組織を採取し、H-E 染色で観察した。

いずれの組織にも炎症性反応は検出されず、臨床応用が可能であることが示唆された。

#### (4) 造影剤濃度の再検討

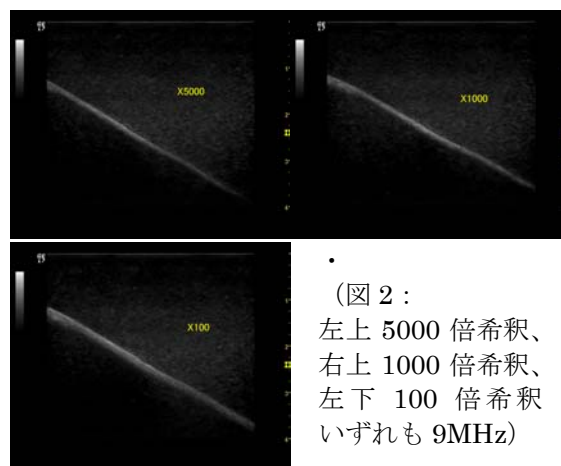
上記の検討では、至適造影剤濃度を 1000 倍希釈とした。しかしながら、筋線維などの生体内にある高輝度構造物の存在を考慮すると、より高い濃度が必要と考えられた。ファントム中のバリウム濃度を 2 倍にし、意図的に作成時の攪拌を最小限にした場合、1000 倍希釈造影剤は点状高輝度構造物と同程度の描出であった。臨床で使用する場合は 100 倍希釈程度の造影剤がよいと考えられた。図 2 に 5000 倍、1000 倍、100 倍希釈造影剤を用いた像を示す。いずれも造影効果は良好であるが、ファントム内のマイクロチューブ (内径 0.5mm) の径はそれぞれ 1.0mm, 1.2mm, 1.6mm と描出され、いずれも実際の径より大きく描出された。

#### (5) 撮像条件の検討

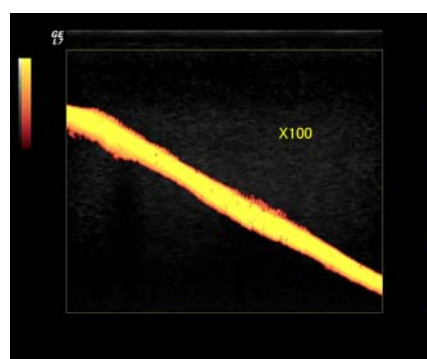
##### ① 2D 画像での撮像条件

- 通常のドプラモードでも造影剤の信号が検出されたが、空間分解能が十分でなく、

実用性は低いと考えられた (図 3)。

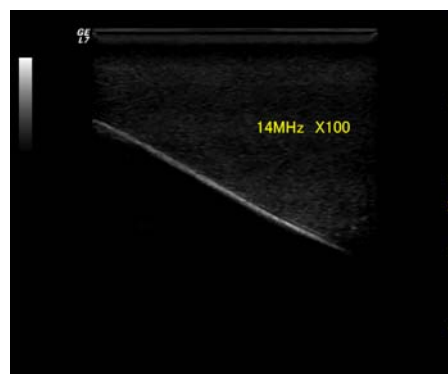


(図 2 :  
左上 5000 倍希釈、  
右上 1000 倍希釈、  
左下 100 倍希釈  
いずれも 9MHz)



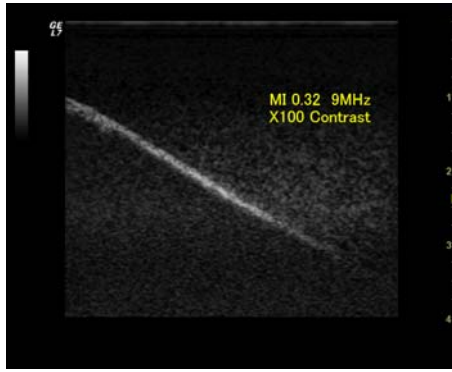
(図 3 : 100 倍希釈 9MHz ドプラモード)

・どのプローブでも組織ハーモニックモードを使用することにより、コントラストモードを使わなくても造影剤の信号を検出できた (図 4)。



(図 4 : 100 倍希釈 14MHz)

・深部の描出の良好性や操作性から 9L プローブのコントラストモードを使用し、参照 B-mode 画像を表示して撮像する方法が実用的と考えられた。造影剤のマイクロバブルを破壊しないよう、MI 値を 0.3 前後に下げ、表示用のゲインを上げて撮像した (図 5)。

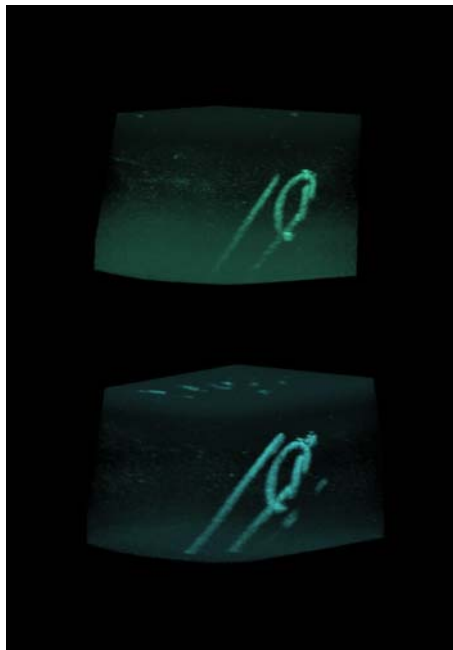


(図 5 : 9MHz Contrast MI 0.32)

## ②3D 画像での撮像条件

・4D/3D プローブの組織ハーモニックモードを用い、MI 値を 0.3 前後に下げ、表示用のゲインを上げて、3 本のマイクロチューブ(いずれも内径 0.5mm、中央のチューブにはループを作成、最深部のチューブは一部中央のチューブの下方を走行)を埋入したファントムの 3D 画像撮像を行った。

図 6 に 1000 倍、100 倍希釈造影剤を用いた像を示す。1000 倍希釈造影剤を用いた像では、最深部のチューブが描出されなかったが、100 倍希釈造影剤を用いた像では全体に造影効果が強く、最深部のチューブも一部描出されていた。ただし、チューブが上下に重なる部位では、下方のチューブの描出が不良であった。



(図 6 : 上 1000 倍希釈、下 100 倍希釈)

まとめ

超音波造影剤を唾液腺に応用し、良好な造影像を描出することが可能であった。臨床応用

した場合の問題点として、(1) 造影剤信号増強により、管径の正確な把握ができないこと、(2) 表層に管が描出されると、その深部の描出が悪い、などが挙げられた。

## 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 件)

[学会発表] (計 件)

[その他]

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

吉野 (清水) 真弓 (YOSHINO SHIMIZU MAYUMI)  
九州大学・大学病院・講師  
研究者番号 : 50253464

### (2) 研究分担者

河津 俊幸 (KAWAZU TOSHIYUKI)  
九州大学・大学病院・助教  
研究者番号 : 20294960

岡村 和俊 (OKAMURA KAZUTOSHI)  
九州大学・歯学研究院・助教  
研究者番号 : 20346802