

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成26年6月4日現在

機関番号：34310
研究種目：基盤研究(B)
研究期間：2011～2013
課題番号：23300194
研究課題名（和文） 音響放射力を伴う超音波の生体組織への影響
研究課題名（英文）
Effects of biological tissues exposed to ultrasound with acoustic radiation force impulse.
研究代表者
秋山 いわき (AKIYAMA, Iwaki)
同志社大学・生命医科学部医情報学科・教授
研究者番号：80192912
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）8,100,000円、（間接経費）2,430,000円

研究成果の概要（和文）：

組織の硬さを診断する目的で用いられる音響放射力（ARFI）を有する強い超音波の及ぼす影響を検討した。生体組織の温度上昇、組織損傷そして超音波造影剤との併用に関し実験を行った。動物実験で、肝臓の温度上昇は1-5℃の範囲で認められたが造影剤による差を認めなかった。骨では肝臓と同様の条件で2-6℃の温度上昇を確認した。肝臓の検討では細胞死の所見はなかった。心臓では期外収縮波形が造影剤投与下に観察された。

研究成果の概要（英文）：

ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse) that is used to evaluate tissue elasticity was examined about the thermal elevation and tissue damage on the animal tissues with or without ultrasound contrast agent (UCA). 1 to 5 degree C elevation was found on the liver with no effect of UCA. On the bone surface, temperature rose 2 to 6 degree C. The findings of cell death were not found on the liver tissue. Only under administration of UCA, premature ventricular complex was found when ARFI was applied on the heart.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学

キーワード：超音波医学

1. 研究開始当初の背景

超音波を用いて生体内部で音響放射力を発生させる技術が最近実用化された。この技術で用いられる音響放射力インパルス（ARFI: Acoustic Radiation Force Impulse）を伴う超音波は、持続時間の長いパルス波が用いられるため、生体組織の温度上昇および組織破壊が懸念される。また、心臓に対して使用した場合には不整脈発生の懸念がある。また、もともと空気を含む肺や、微小気泡である超音波造影剤存在下の臓器に対してのARFI照射では、その効果が増幅される可能性がある。

2. 研究の目的

本研究は、動物実験を行ってARFIを発生させる超音波および発生したARFIの生体組織への影響を検討することを目的と

している。また、組織中に超音波造影剤が存在する場合については、生体作用を引き起こす超音波出力（音圧ピーク値および音響パワー）の閾値が低下することが知られている。そこで、本研究では造影剤とARFI発生技術を併用した場合での生体組織への影響も、動物実験によって調査する。

本研究では、具体的に次のような点を明らかにすることを目的としている。（1）音響放射力を発生させるために用いられる超音波の生体組織への影響、（2）発生した音響放射力の生体組織への影響、（3）造影剤を併用する場合の生体組織への影響を検討して、安全に利用できる超音波出力ならびに使用方法についての指針を作成する。

3. 研究の方法

ARFIによって生体内部で発生する「ず

り波」のエネルギーは、超音波の波連長を長くすることによって増大する。波連長の長い超音波は大きな音響エネルギーを有するため、生体組織の温度が上昇する。特に、骨が焦点近傍に存在する場合には、急激な温度上昇が懸念される。

ARFI 照射には専用の振動子を用いた。振動子は口径 17.5mm、焦点距離 20 もしくは 35mm の円形凹面型であり、温度計測用の熱電対を通過させるための穴を備えたものも準備した。超音波パルス照射条件としては、ARFI 装置で実際に用いられ得る条件を考慮し、超音波の照射時間、休止時間、繰り返し送波回数、さらには音圧を変えながら、これら超音波パルス照射条件と温度上昇、組織損傷との関係を超音波造影剤の有無についてもあわせて検討した。生体組織模擬ファントムを用いて得られた超音波の照射時間、休止時間、繰り返し送波回数と温度上昇の関係も参考にした。なお、本研究における ARFI 照射の MI 値の上限は当初世界的な規制値である 1.9 としていたが、研究開始後に日本超音波医学会機器及び安全に関する委員会より、米国超音波医学会 (American Institute of Ultrasound in Medicine) で上限の引き上げを検討していることが判明したため、規制値の 2 倍程度まで実験を行うよう要請があった。そこで、実験装置を変更して、MI 値 4.0 程度まで音圧の範囲を広げて実験を行った。

超音波造影剤は、ペルフルブタン (ソナゾイド) を用いた。単回静注と持続静注の 2 種類の投与法を用いた。造影剤の投与量はそれぞれ、0.1ml (0.8 μ IMB)、0.2ml (1.6 μ IMB) とした。持続投与の場合は、0.2ml (1.6 μ IMB) 相当を 30 分かけて投与した。

ウサギを用いての実験では、造影剤と ARFI との併用による生体組織への影響を調査するため肝臓に照射を行った。さらに心臓における不整脈誘発、骨の温度上昇についての実験を行った (図)。全身麻酔下のウサギ (日本白色、体重 3kg) を仰臥位とし、実験を行う部位の脱毛を行った。肝臓および骨の温度上昇については、中心に温度測定用の熱電対刺入用に穴を備えた振動子を用い、ARFI 照射の焦点に熱電対を留置した。肝臓に ARFI 照射を行い同時に超音波の焦点の温度変化を測定した。超音波造影剤の非投与・投与下の測定を行った。肝臓の組織損傷に関しては、超音波造影剤の有無の比較を経皮的な ARFI 照射のみ行って光学顕微鏡および電子顕微鏡で所見の評価を行った。心臓については、超音波診断装置で心臓の短軸像が描出でき、ARFI の焦点が心筋もしくは心腔になる肋間を選択した上で、ARFI 照射は経皮的に行った。照射に伴う心電図波形の変化を記録・集計した。

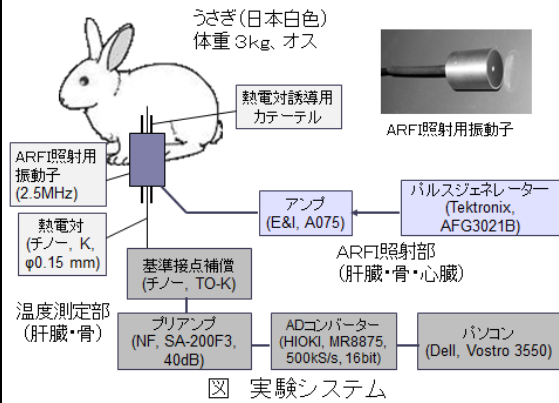


図 実験システム

4. 研究成果

肝臓の温度上昇に関して、その照射条件は、Mechanical Index (MI) : 0.7-4.0、照射時間 (Pulse Duration : PD) : 0.3-400ms、波長繰り返し時間 (Pulse Repetition Time : PRT) : 2-10s、照射回数 : 10-500 回の幅でそれぞれ可変させて、さらに超音波造影剤の有無による比較を行った。特に高 MI、照射回数の増加、総照射時間の延長 (1000s) での温度上昇が ARFI 照射単独もしくは超音波造影剤を併用することで認められるかどうかを評価した。ARFI 照射により 1-5°C の温度上昇が確認されたが、造影剤投与による差を認めなかった。MI : 4.0、PD : 10 ms、PRT 10s、照射回数 10 もしくは 20 回の条件で 5-6°C の温度上昇が確認されたが再現性が十分とは言えず、今後も実験を継続する方向で検討している。

骨の温度上昇については、骨の表面での温度変化の測定であることから造影剤の影響は検討していない。肝臓と同様の照射条件で複数回実験を行い 2-6°C の温度上昇を確認した。MI の増加、PD の延長、波長繰り返し時間の短縮により温度が上昇する傾向であった。

肝臓の組織損傷については、照射直後 (MI=3.4、PD=10ms、PRT=10s、20 回照射) の光学顕微鏡所見では造影剤の有無により組織破壊の所見はみられなかった。照射 (MI=4.0、PD=10ms、PRT=10s で 20 回照射、もしくは PRT=2s で 50 回照射) 後 24 時間経過してからの組織採取により光学および電子顕微鏡による評価を行ったところ、ともに肝細胞内に空胞を指摘することができたがアポトーシスの所見ではなかった。これらのことから、MI=3.4 もしくは 4.0 での ARFI 照射そのもの、もしくは超音波造影剤との併用により、照射直後と照射 24 時間後には肝細胞死の所見は得られていない。

心臓における不整脈誘発については、PD は 10ms に固定し、MI が 1.8、3.4、4.0 の場合でそれぞれ造影剤の有無による比較を行った。造影剤がない照射では、どの MI でも期

外収縮の波形を認めなかった。MI が 1.8 と 4.0 では異なる肋間でも同様の結果であることを確認した。造影剤の投与下ではMIが3.4、4.0のときにARFI照射に伴い期外収縮波形を認めた。MI1.8では期外収縮の波形を認めなかった。造影剤の投与方法では、単回静注よりも持続点滴で高頻度に期外収縮波形を認めた（単回静注射：16.0-42.2%、持続点滴：70.0-85.6%）。MI4.0では動脈圧波形の変化を伴っている場合があり、期外収縮であると判断できた。これらの結果についても今後例数を増やして再現性の検討を要する。

肺についての検討は、組織の固定、実験系の構築がほかの臓器に比べ困難であったため、準備は進めていたが今回は結果を報告するにいたらなかった。

以上の経過については、日本超音波医学会の機器及び安全に関する委員会では報告を行った。委員からは、実験中のウサギの経時的な体温低下に関する対策、肝臓の温度に関して臓器血流の及ぼす影響についての考察、肝臓の組織破壊に関して調査項目として組織染色の方法に関する提案があった。実験の進捗状況については同委員会の委員が米国超音波医学会（AIUM）TIO 小委員会で報告を行った。

これらの結果に基づく、ARFIを有する超音波が安全に利用できる超音波出力ならびに使用方法についての指針については日本超音波医学会の音響放射力の生体への影響検討小委員会で審議中である。

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 9 件）

- ① Nitta N, Kudo N, Akiyama I. Temperature elevation evaluation of tissue exposed by pulsed ultrasound with acoustic radiation force, *Ultrasound in Medicine and Biology*, 査読なし, Vol. 37, No. 8S, pp. S62-63, 2011.
- ② 新田尚隆, 工藤信樹, 秋山いわき, “超音波照射と温度上昇”、日本超音波医学会関東甲信越地方会第 23 回学術集会抄録集、査読なし, pp. 39
- ③ Nitta N, Kudo N, Akiyama I. Temperature Evaluation of Biological Tissue Model Exposed by Focused Ultrasound with Acoustic Radiation Force. AIP conference proceedings for 19th Int Sympo on Nonlinear Acoustics (ISNA), 査読なし, vol. 1474, 2012, pp. 263-266.
- ④ 新田尚隆, 工藤信樹, 秋山いわき, 超音波照射と温度上昇との関係、第 85 回日本超音波医学会学術集会抄録集、査読なし、

pp. S178

- ⑤ 新田尚隆, 工藤信樹, 秋山いわき, 谷口信行, 音響放射力インパルスの生体への影響、第 86 回日本超音波医学会学術集会抄録集、査読なし, pp. S176
- ⑥ Nitta N, Kudo N, Kamakura T, Ishiguro Y, Sasanuma H, Taniguchi N, Akiyama I, “Development of In Vivo Measurement System for Temperature Rise in Animal Tissue under Exposure to Ultrasound with Acoustic Radiation Force”, Proc. of 2013 Joint UFFC, EFTF and PFM symposium (IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS)), 査読なし, Vol. 1, pp. 386-389, 2013.
- ⑦ 新田尚隆, 石黒保直, 笹沼英紀, 安田是和, 谷口信行, 秋山いわき, 超音波照射による生体組織の安全性評価 ～動物実験用システム～、超音波研究会抄録集、査読なし, pp. 37-40
- ⑧ 石黒保直, 新田尚隆, 笹沼英紀, 安田是和, 秋山いわき, 谷口信行, 超音波造影剤投与下のウサギ心臓における音響放射力インパルス（ARFI：Acoustic Radiation Force Impulse）の心電図波形に与える影響についての検討、日本超音波医学会 基礎技術研究会資料、2013; 2, 51-4、査読なし、http://www.e-kenkyu.com/asj_library/manu/265.html
- ⑨ Nitta N, Ishiguro Y, Sasanuma H, Taniguchi N, Akiyama I. Experimental system for in-situ measurement of temperature rise in animal tissue under exposure to acoustic radiation force impulse. *J Med Ultrasonics*. 査読有, In press.

〔学会発表〕（計 10 件）

- ① Nitta N, Kudo N, Akiyama I, Temperature elevation evaluation of tissue exposed by pulsed ultrasound with acoustic radiation force、WFUMB 2011、2011 年 8 月 29 日、Vienna(Austria)
- ② 新田尚隆, 工藤信樹, 秋山いわき, 超音波照射と温度上昇、日本超音波医学会関東甲信越地方会第 23 回学術集会 基礎技術研究会共催セッション・特別企画「生体内に生じる音響放射力とその応用」、2011 年 10 月 29 日、東京
- ③ Akiyama I, N. Nitta, N. Kudo, Temperature Rise by Exposure of Ultrasound with Acoustic Radiation Force、Joint Congress of Medical Ultrasonics in Seoul 2012、2012 年 5 月 12 日、Seoul(Korea)

- ④ Nitta N、N. Kudo、I. Akiyama、
Temperature Elevation of Biological
Tissue Model Exposed by Focused
Ultrasound with Acoustic Radiation
Force、19th International Symposium
on Nonlinear Acoustics (ISNA)、
American Institute of Physics、2012年
5月22日、Tokyo (Japan)
- ⑤ 新田尚隆、工藤信樹、秋山いわき、超音
波照射と温度上昇との関係、第85回日本
超音波医学会学術集会 特別企画・基礎
ワークショップ「超音波医療における安
全性に関する基礎知識」、2012年5月26
日、東京
- ⑥ 新田尚隆、工藤信樹、秋山いわき、谷口
信行、音響放射力インパルスの生体への
影響、第86回日本超音波医学会学術集会
特別プログラム・シンポジウム「Shear
wave imaging の現状と将来」、2013年5
月26日、大阪
- ⑦ Nitta N、Kudo N、Kamakura T、
Ishiguro Y、Sasanuma H、Taniguchi N、
Akiyama I、Development of In Vivo
Measurement System for Temperature
Rise in Animal Tissue under Exposure
to Ultrasound with Acoustic Radiation
Force、IEEE International Ultrasonics
Symposium (IUS)、2013年7月22日、
Prague(Czech Republic)
- ⑧ 新田尚隆、石黒保直、笹沼英紀、安田是
和、谷口信行、秋山いわき、超音波照射
による生体組織の安全性評価 ～動物実
験用システム～、超音波研究会（電子情
報通信学会技術研究報告）、2013年7月
29日、福岡
- ⑨ 石黒保直、新田尚隆、笹沼英紀、安田是
和、秋山いわき、谷口信行、超音波造影
剤投与下のウサギ心臓における音響放射
力インパルス（ARFI：Acoustic
Radiation Force Impulse）の心電図波形
に与える影響についての検討、アコース
ティックイメージング研究会、2013年8
月2日、札幌
- ⑩ Ishiguro Y、Sasanuma H、Nitta N、
Akiyama I、Yasuda Y、Taniguchi N、
The Temperature Rise by Acoustic
Radiation Force Impulse under
administration of Sonazoid TM
(Perfluorobutane) : Preliminary Study、
Euroson2013、2013年10月11日、
Stuttgart(Germany)

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

秋山 いわき (AKIYAMA, Iwaki)
同志社大学・生命医科学部医情報学科・教
授
研究者番号：80192912

(2) 研究分担者

谷口 信行 (TANIGUCHI, Nobuyuki)
自治医科大学・医学部（臨床検査医学）・
教授
研究者番号：10245053

安田 是和 (YASUDA, Yoshikazu)
自治医科大学・医学部（外科学）・教授
研究者番号：40158001

新田 尚隆 (NITTA, Naotaka)
産業技術総合研究所・ヒューマンライフテ
クノロジー研究部門・研究員
研究者番号：60392643

(3) 連携研究者

石黒 保直 (ISHIGURO, Yasunao)
自治医科大学・医学部（外科学）・病院助
教
研究者番号：10646326

笹沼 英紀 (SASANUMA, Hideki)
自治医科大学・医学部（外科学）・講師
研究者番号：90511709