

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 5 月 28 日現在

機関番号：32202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K01418

研究課題名(和文)音響放射力インパルスが肺およびその周囲組織に及ぼす影響

研究課題名(英文)The effect of Acoustic radiation force impulse on lung and the surrounding tissue

研究代表者

笹沼 英紀 (Sasanuma, Hideki)

自治医科大学・医学部・准教授

研究者番号：90511709

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：現在、臨床使用されている弾性超音波で用いられている超音波出力に近い条件でARFI照射を心臓の右心系/左心系に各々行くと、造影剤投与をしない場合、不整脈の発生は認められなかったが、造影剤投与下で行うと右心系への照射で有意に多く心室性不整脈が発生した。致死的な不整脈の発生はいずれへの照射でも認めなかった。

一方、肺への照射では、照射部位に一致して肉眼的なRed spot(発赤)を認めた。MI値と発赤のサイズには正の相関を認めた。超音波造影剤の投与による肺損傷の増強は認めなかった。この発赤部を顕微鏡下に観察すると、照射部位に一致した胸膜直下に肺胞の虚脱ならびに肺胞出血の所見を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本実験結果から、現在、乳腺領域や肝臓領域でのARFIを伴う超音波検査が既に数多く施行されているが、意図しない照射が肺やその深部に存在する心臓に及んでいることを、まず認識するべきである。そして、照射が長時間同一部位に及ばないように注意する必要がある。特に超音波造影剤を使用する場合、心臓へ照射が及ばないように配慮する必要がある。

ただし本実験は中動物であるウサギを使った実験であり、結果が直ちにヒトに当てはまるかは、今後、大動物を用いた実験等で検証する必要がある。

研究成果の概要(英文)：Arrhythmias were not observed using Acoustic radiation force impulse (ARFI) without ultrasound contrast agent (UCA). For ARFI exposure with UCA, an average of 2.85 arrhythmias were observed (range 0-7). There were no fatal arrhythmias. Arrhythmias tend to occur at right-sided of the heart. Extra-systolic activity at different origins was observed under similar clinical conditions using ARFI with infusion of an UCA.

A red spot was observed on the surface of the lung corresponding to the area of exposure in each animal. The damage was not aggravated with use of ultrasound contrast agent. Microscopic findings confirmed alveolar hemorrhage in each red spot. Lung hemorrhage was induced under clinical use of ARFI. These results identify a potential risk of lung injury associated with the elastography when the lung is unintentionally exposed to ultrasound from the probe, especially for liver or breast imaging.

研究分野：弾性超音波

キーワード：音響放射力インパルス 弾性超音波 生体作用 不整脈 肺損傷 肺胞出血

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 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)イメージングは近年、乳腺・肝疾患を中心に広く臨床応用され、新たな質的診断法として注目されている。これまで我々は臨床の条件を超えた ARFI 照射が、造影剤投与下に心臓に及ぶと不整脈が誘発されることや、肺に及ぶと肺表に肺胞出血が生じることを報告し、乳腺や肝臓に近接する心臓や肺に思わぬ生体作用を生じることを指摘してきた。

#### 2. 研究の目的

臨床に近い条件で ARFI 照射が心臓や肺に行われた際、どのような生体作用が生じるかを検証した。

#### 3. 研究の方法

日本白色種ウサギ (3kg、オス)を全身麻酔下に前胸部から腹部を除毛し仰臥位で気管切開において呼吸調整ができるようにした。Bモード画像で焦点深度を調整しながら照射できる動物実験用 ARFI システムを用い、心尖部四腔断面で右房、右室、長軸像で左室を描出し、照射部位を右室、右房、左室壁の3カ所に設定、造影剤静注による不整脈誘発を検証した。右室・右房への照射を右心系照射群、左室への照射を左心系照射群として不整脈の数と形態を検討した。造影剤は臨床使用の2倍量を静注し2分後に照射を行った。照射条件は MI : 1.18、PD : 1.0msec、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。また、同システムを用い呼吸停止下に経肝的に肺表に照射し肺への影響を検証した。照射条件は MI : 0.37~0.88、PD : 0.3msec、focus: 30mm、照射回数: 30回、照射間隔: 3sとした。また超音波造影剤を併用することで肺損傷が増強されるか否かについても検証した。犠牲死後、両肺を摘出し病理学的評価を行った。

#### 4. 研究成果

心臓への照射では右心系 / 左心系に各々180回の照射を行ったところ、造影剤投与をしない場合、不整脈の発生は認められなかったが、造影剤投与下では、右心系照射群で24回、左心系照射群で4回の不整脈が生じ、右心系で有意に多く心室性不整脈が発生した。両照射群で致死的な不整脈の発生はなかった。一方、肺への照射では、照射部位に一致して肉眼的な Red spot (2~10mm)を認めた。MI値とred spotのサイズには正の相関を認めた。超音波造影剤の投与による肺損傷の増強は認めなかった。病理組織所見では、照射部位の胸膜直下に肺胞の虚脱ならびに肺胞出血の所見を認めた。

これまで MI1.8以上かつ造影剤持続静注下で不整脈が誘発されることを報告してきたが、今回、Bモードで心臓の右心系、左心系に狙いを定め精度の高い照射を行ったところ、臨床条件に近い MI1.8未滿かつ造影剤の単回静注の条件でも不整脈が誘発され、さらに右心系照射群で有意に不整脈の回数が多いことが明らかになった。右心房付近に存在する洞結節付近への照射となる右心系照射では、より不整脈が発生しやすいと考えられた。また、不整脈の形態が、右心系照射群と左心系照射群で反転したことは、右室-左室へ伸びるプルキン工線維が刺激されたと推察された。一方、肺への経肝的照射では、MI値に従いより大きな Red spotが生じたことは、照射により肺表に肺胞虚脱ならびに肺胞出血が同時に起こり、肺実質に損傷が及んだと考えられた。本実験は小動物を用いた実験であり、胸膜の厚みや構造が大動物とは少し異なること、また同一部位に30回連続で照射するという非臨床的条件

下の結果のため直ちにヒトに当てはめることはできない。今後、大動物を用いた実験で検証する必要がある。

ARFI を伴う超音波の心臓への照射では、臨床使用の MI 値で造影剤単回静注下に、特に右心系への照射で多く心室性不整脈が誘発された。肺への照射では、臨床使用の MI 値で肺表面に肺泡虚脱を伴った肺泡出血が生じた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Noriya Takayama, Yasunao Ishiguro, Nobuyuki Taniguchi, Kazuki Akai, Hideki Sasanuma, Yoshikazu Yasuda, Naotaka Nitta, Iwaki Akiyama	4. 巻 43
2. 論文標題 The effect of ultrasound with acoustic radiation force on rabbit lung tissue: a preliminary study	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Journal of Medical Ultrasonics	6. 最初と最後の頁 481-485
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10396-016-0730-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計18件（うち招待講演 0件／うち国際学会 8件）

1. 発表者名 Noriya Takayama, Hideki Sasanuma, Kazuma Rifu, Motoki Furuya, Alan Kawarai Lefor, Iwaki Akiyama, Nobuyuki Taniguchi
2. 発表標題 Lung Hemorrhage Induced by Acoustic Radiation Force Impulse Elastography: A preliminary study in rabbits
3. 学会等名 The 30th Ultrasonographic Congress of the EFSUMB (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高山法也、笹沼英紀、利府数馬、高野わかな、石黒保直、秋山いわき、谷口信行
2. 発表標題 音響放射力インパルスが肺に及ぼす影響 - ウサギを用いた動物実験 -
3. 学会等名 第91回 日本超音波医学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高山法也、笹沼英紀、利府数馬、古屋元秀、石黒保直、秋山いわき、谷口信行
2. 発表標題 音響放射力インパルスによる肺損傷についての検討 - ウサギを用いた動物実験 -
3. 学会等名 日本超音波医学関東甲信越地方会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名	Noriya Takayama, Hideki Sasanuma, Kazuma Rifu, Naotaka Nitta, Motohide Furuya, Iwaki Akiyama, Nobuyuki Taniguchi
2. 発表標題	Rabbit Lung Hemorrhage Induced by Acoustic Radiation Force Impulse in Clinical Settings
3. 学会等名	World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	高山法也, 笹沼英紀, 利府数馬, 古屋元秀, 新田尚隆, 石黒保直, 秋山いわき, 谷口信行
2. 発表標題	音響放射力インパルスによるウサギの肺損傷について - 臨床使用条件下での検討-
3. 学会等名	第92回 日本超音波医学会総会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	Hideki Sasanuma, Noriya Takayama, Kazuma Rifu, Wakana Takano, Yasunao Ishiguro, Nobuyuki Taniguchi, Alan Kawarai Lefor, Iwaki Akiyama
2. 発表標題	The effect of ultrasound with acoustic radiation force impulse on the lung: A preliminary study in rabbits
3. 学会等名	International Congress on Ultrasonics 2017 (国際学会)
4. 発表年	2017年

1. 発表者名	Noriya Takayama, Hideki Sasanuma, Kazuma Rifu, Yasunao Ishiguro, Iwaki Akiyama, Wakana Takano, Nobuyuki Taniguchi
2. 発表標題	The effect of ultrasound with acoustic radiation force on rabbit lung tissue
3. 学会等名	Balkan Congress of Radiology (国際学会)
4. 発表年	2017年

1. 発表者名 高山法也、笹沼英紀、利府数馬、高野わかな、石黒保直、秋山いわき、谷口信行
2. 発表標題 音響放射力インパルスが肺に及ぼす影響 - ウサギを用いた動物実験 -
3. 学会等名 日本超音波医学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高山法也、笹沼英紀、利府数馬、高野わかな、石黒保直、秋山いわき、谷口信行
2. 発表標題 音響放射力インパルスが肺に及ぼす影響
3. 学会等名 第3回POC超音波研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高山法也、笹沼英紀、利府数馬、高野わかな、新田尚隆、石黒保直、秋山いわき、谷口信行
2. 発表標題 音響放射力インパルスが肺に及ぼす影響 - ウサギを用いた動物実験 -
3. 学会等名 日本超音波医学会 第90回学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Noriya Takayama, Yasunaolshiguro, Hideki Sasanuma, Nobuyuki Taniguchi
2. 発表標題 The effect of ultrasound with acoustic radiation force on rabbit lung tissue: Preliminary study
3. 学会等名 The 48th Annual Scientific Meeting of the British Medical Ultrasound Society (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 K. Rifu, H. Sasanuma, N. Takayama, N. Nitta, M. Furuya, Y. Ogata, I. Akiyama, A. K. Lefor, and N. Taniguchi
2. 発表標題 Acoustic radiation force impulse and ultrasound contrast agent evoke arrhythmias in the rabbit heart
3. 学会等名 World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 利府数馬、笹沼英紀、高山法也、高野わか、石黒保直、小形幸代、秋山いわき、谷口信行
2. 発表標題 音響放射力インパルスによる不整脈誘発に関する検討 - ウサギを用いた動物実験 -
3. 学会等名 日本超音波医学関東甲信越地方会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 利府数馬、笹沼英紀、高山法也、高野わか、石黒保直、小形幸代、秋山いわき、谷口信行
2. 発表標題 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
3. 学会等名 日本超音波医学会 第90回学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 石黒保直
2. 発表標題 超音波の生物作用—いっしょに考えよう実験計画
3. 学会等名 日本超音波医学会第91回学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 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
2. 発表標題 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
3. 学会等名 日本超音波医学会 第92回学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 K. Rifu, H. Sasanuma, N. Takayama, W. Takano, Y. Ishiguro, Y. Ogata, I. Akiyama, A. K. Lefor, and N. Taniguchi
2. 発表標題 An Acoustic Radiation Force Impulse and Ultrasound Contrast Agent Evokes Arrhythmias in the Rabbit Heart
3. 学会等名 The 30th Ultrasonographic Congress of the EFSUMB (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Noriya Takayama, Yasunao Ishiguro, Hideki Sasanuma, Nobuyuki Taniguchi
2. 発表標題 The effect of ultrasound with acoustic radiation force on rabbit lung tissue: Preliminary study
3. 学会等名 The 48th Annual Scientific Meeting of the British Medical Ultrasound Society (国際学会)
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	谷口 信行  (Taniguchi Nobuyuki)  (10245053)	自治医科大学・医学部・教授   (32202)	



## 6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	小形 幸代 (Ogata Sachiyo) (10448847)	自治医科大学・医学部・講師  (32202)	
研究分担者	石黒 保直 (Ishiguro Yasunao) (10646326)	自治医科大学・医学部・非常勤講師  (32202)	
研究分担者	新田 尚隆 (Nitta Naotaka) (60392643)	国立研究開発法人産業技術総合研究所・生命工学領域・主任 研究員  (82626)	
研究協力者	利府 数馬 (Rifu Kazuma)	自治医科大学・医学部  (32202)	