

表 題 音響放射力インパルスを伴う超音波の心臓照射後の不整脈について～超音波造影剤投与下での動物実験～

論文の区分 論文博士

著 者 名 利府 数馬

所 属 自治医科大学附属病院
消化器一般移植外科
病院助教

2022年7月25日申請の学位論文

紹介教員 専攻・専攻科
自治医科大学附属病院
消化器一般移植外科
職名・氏名 准教授 笹沼 英紀

目次

1. はじめに	P2
2. 方法	P3
2-1. ARFI 照射システム	
2-2. ウサギ心臓に対する ARFI 照射モデルの作成	
2-3. ARFI 照射条件	
2-4. 本研究の課題と測定	
2-5. 統計学的解析	
3. 結果	P9
3-1. ARFI 照射システム	
3-2. 課題 1：心臓の照射部位によって不整脈発生回数が増えるか	
3-3. 課題 2：MI が不整脈発生回数に影響するか	
3-4. 課題 3：UCA 投与後経過時間が不整脈発生回数に影響するか	
4. 考察	P16
5. 総括	P19
6. 謝辞	P20
7. 参考文献	P21

1. はじめに

音響放射力インパルス（Acoustic radiation force impulse、以下 ARFI）を伴うエラストグラフィは剪断波（Shear wave）を用いて組織の硬さを評価する技法である(1)。臨床では、すでに肝臓や乳房等、さまざまな臓器の硬さの評価に使用されている(2-4)。ARFI の特徴は診断用超音波と比較してパルス持続時間（Pulse Duration、以下 PD）が長いことであり、これまでの安全基準 Mechanical Index（以下、MI）では評価しきれない可能性がある(5-9)。

本研究の先行研究（以下、先行研究）において、安全基準を超える MI 4.0、1.8 の ARFI 照射で超音波造影剤（Ultrasound Contrast Agent. 以下 UCA）投与下に不整脈が発生することを報告した(5, 6)。しかし、先行研究のシステムでは B モード画像を確認しながら ARFI 照射を行えないという制限があり、照射部位を打ち分けることができず、より正確で臨床条件に近い条件での検討ができなかった。

本研究の目的は、ARFI を伴う超音波の心臓に対する影響について、より生理的な条件下の動物実験で明らかにすることである。B モード画像を同時に確認しながら ARFI 照射ができる動物実験専用の新しいシステムを作成し、より臨床条件に近づけた低い MI で UCA 存在下にウサギの心臓へ ARFI 照射することで、

課題 1：心臓の照射部位によって不整脈発生回数が増えるか。

課題 2：MI が不整脈発生回数に影響するか。

課題 3：UCA 投与後経過時間が不整脈発生回数に影響するか。

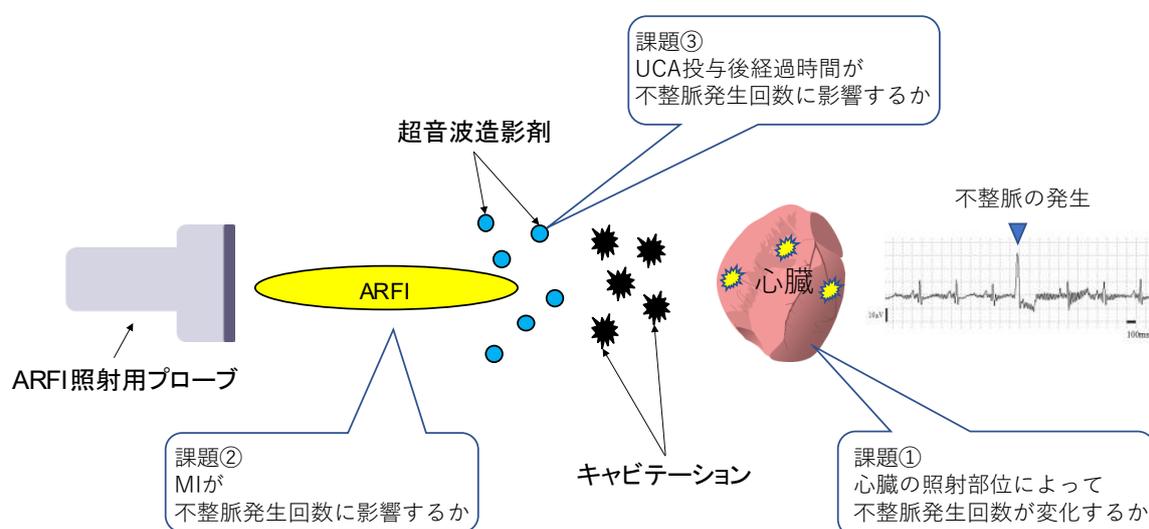
について検討した。

2. 方法

本研究では、Bモード画像を同時に確認しながら ARFI 照射を行うことができる動物実験専用の新しいシステムを作成し、UCA 単回投与下の ARFI を伴う超音波照射によるウサギの心臓における不整脈誘発についての動物実験を行った。

以下に研究全体の概要をシェーマで示す（図 1）。

図 1：研究全体の概要



2-1. ARFI 照射システム

ARFI 照射システムは、集束トランスデューサー（ピッチ 0.2mm、128 素子、ビーム幅 6mm、リニアアレイプローブ、バンド幅 4-15MHz）（フロントエンドテクノロジー社、長野県）を使用した（図 2）。心電図の R 波を検出し、コントローラー（Controller - RSYS0004; Microsonic, Tokyo, Japan）から発生したタイミングシグナルで、power amplifier（Array Transmitter SYS-0013; Microsonic）がトリガーされ、心電図 R 波の検出により ARFI 照射タイミングが設定されるように設計した（図 3）。本研究では脱気水および針型ハイドロフォン（HNR-0500; ONDA, アメリカ合衆国）を用いて測定した。

図 2 : ARFI 照射システムの構造

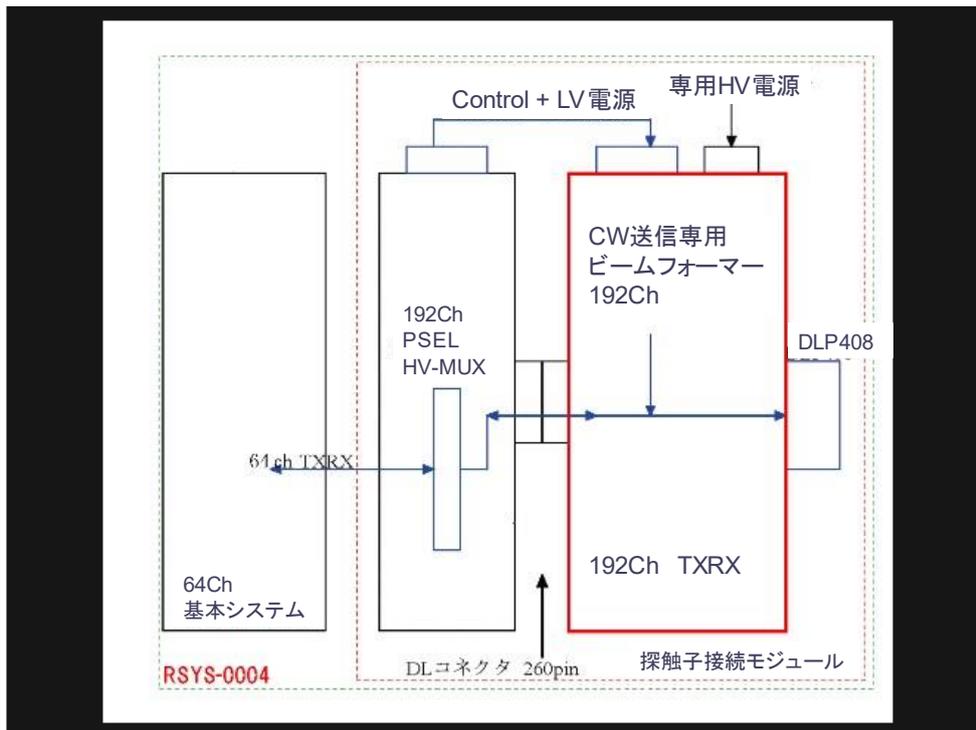
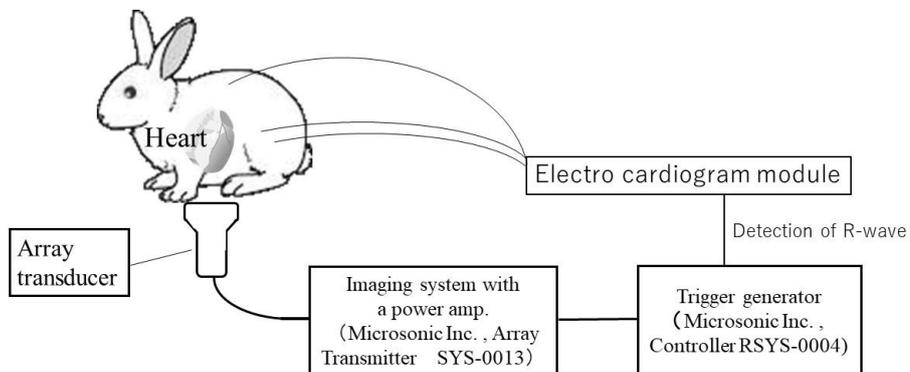


図 3 : ARFI 照射システムの概要(10)



2-2. ウサギ心臓に対する ARFI 照射モデルの作成

本研究におけるすべての動物実験は自治医科大学動物実験規定（平成 22 年規定第 51 号）に従って施行した。実験動物としてオスの日本白色種ウサギ（日本 SLC より購入：週齢 16-18、 $3.0 \pm 0.2\text{kg}$ ）を使用した。

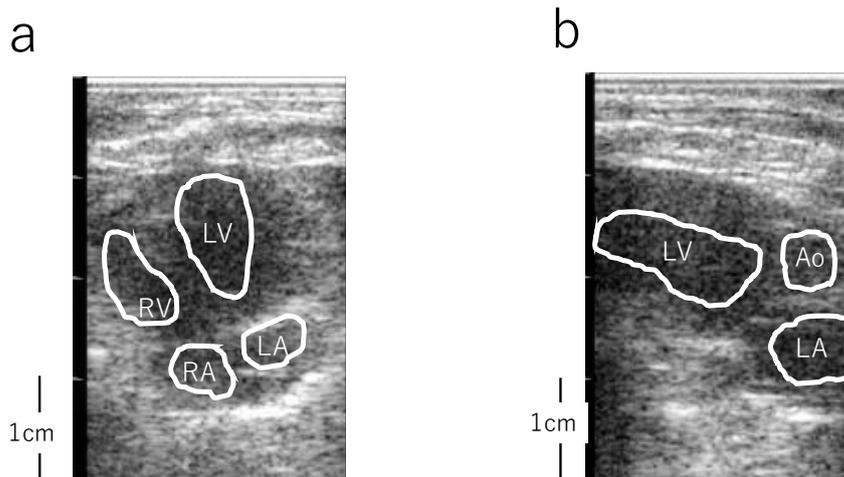
吸入全身麻酔下にウサギを仰臥位とし、四肢を牽引し台に固定した。超音

波の減衰を極力少なくするために、前胸部と腹部を除毛した後に照射を行った（図 4）。呼吸に伴う照射位置の変動をなくすため、気管切開で気道確保し呼吸を調整した。耳の静脈に 22G 針で点滴確保し、UCA 投与用の静脈ルートとして使用した。ウサギの心臓の B モード画像（心尖部走査で四腔像、長軸像で左室長軸像）を確認した（図 5）。

図 4：ウサギ心臓に対する ARFI 照射モデル



図 5：ウサギの心臓の B モード画像(10)



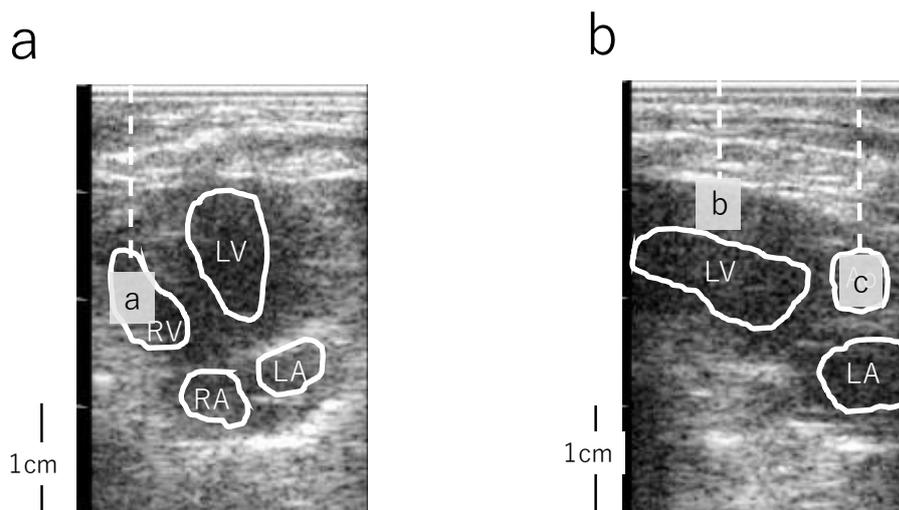
a：四腔像（4 chamber view）、b：左室長軸像

画像左スケール：1cm. RV (Right Ventricle)：右室、LV (Left Ventricle)：左室、RA (Right Atrium)：右房、LA (Left Atrium)：左房、Ao (Aorta)：上行大動脈

27G 針を皮下へ刺入し心電図電極として使用した。両側胸部および左下腹部に電極を作成し、心電図の十二誘導の II 誘導に近似するように電極を配置した。心電図波形は Power Lab Teaching System (Lab Chart; AD Instruments Pty, Castle Hill, Australia) を使用してモニタリングを行い、各条件での照射終了後に不整脈解析を行った。

刺激伝導系（洞房結節、房室結節、プルキンエ線維）への刺激を想定し、右心室（房室結節）、左室壁（プルキンエ線維）、大動脈基部（洞房結節）の 3 カ所に ARFI 照射を行い、それぞれ a（右室）群、b（左室壁）群、c（大動脈基部）群とした（図 6）。

図 6：ウサギの心臓の B モード画像と照射部位



照射部位

a（右室）群：心尖部走査で四腔像を描出した右室心腔内（焦点深度 20mm）

b（左室壁）群：左室長軸像で描出した左室壁（焦点深度 10mm）

c（大動脈基部）群：左室長軸像で描出した大動脈基部（焦点深度 20mm）

2-3. ARFI 照射条件

ARFI 照射回数は 1 羽あたり 30 回、照射間隔は脈拍 3 回に 1 回とした。

2-3-1. ARFI 照射のタイミング

ウサギの R-R 間隔は 300ms-350ms であり、心収縮周期における受攻期での照射となるようにタイミングを決定した。先行研究では照射タイミングで不整脈発生に有意差はなかったが(5)、受攻期での不整脈発生頻度が最も高く、受攻期は外的刺激による不整脈が起きやすいタイミングとされている。収縮期の終わりをトリガーとして UCA と同時に高い音圧の超音波を照射すると心室性期外収縮が起きるとの報告(11, 12) もあることから、照射タイミングを R 波から 200ms 後で固定した。

2-3-2. UCA

UCA はソナゾイド[®]を使用した。ソナゾイド[®]は脂質で安定化されたペルフルブタンの微小気泡で、直径の中央値は約 3 μ m(13)、肝腫瘍の精査時に使用されるソナゾイド容量は 0.12 μ l microbubbles/kg bodyweight である(14)。使用量は先行研究で使用していた静脈注射量と同量とし(5, 6)、ヒト臨床使用量の約 2 倍の濃度でボラス投与を行った。最高血中濃度 (Maximum plasma concentration、以下 Cmax) は静注後 2 分とされているため(14)、静注後 2 分に ARFI 照射を行った。また、半減期が 2 分であるため Cmax/2 となる静注後 4 分の照射を実験⑤でのみ追加した。

2-3-3. MI

臨床で使用する安全基準内 (0.8~1.2) に設定した。

2-3-4. PD

ARFI の PD は診断用超音波の 100 倍程度長いとされ(15)、臨床で使用される worst case の条件を想定し 1ms で固定した。

2-4. 本研究の課題と測定

ウサギ心臓に対する ARFI 照射モデルを用いて、それぞれの課題について、以下の実験を行った。

課題 1：心臓の照射部位によって不整脈発生回数が増えるか。

実験①：a（右室）群と b（左室壁）群の比較（n=6）

実験②：a（右室）群と c（大動脈基部）群の比較（n=6）

課題 2：MI が不整脈発生回数に影響するか

実験③：a（右室）群で MI0.9、1.2 の比較（n=6）

実験④：b（左室壁）群で MI0.9、1.1 の比較（n=6）

課題 3：UCA 投与後経過時間が不整脈発生回数に影響するか

実験⑤：a（右室）群で UCA 静注後 2 分、4 分の比較（n=10）

2-5. 統計学的解析

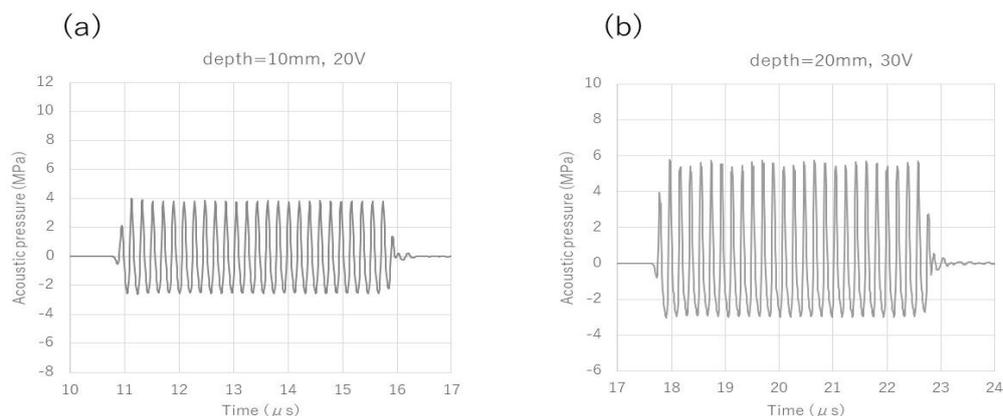
統計学的解析は EZR（自治医大さいたま医療センター、埼玉県、日本）を使用した(16)。EZR は統計解析ソフトウェアの R（The R Foundation for Statistical Computing、Vienna、Austria）を生物統計学でよく使用する統計に特化させたものである。不整脈発生回数は、同じ個体に対して条件を変えて照射を行っているため、対応のある 2 群に対する比較として McNemar 検定を用いて比較した(17)。P 値は 0.05 未満のときに統計学的有意とした。

3. 結果

3-1. ARFI 照射システム

脱気水中で針型ハイドロフォン（HNR-0500; ONDA, アメリカ合衆国）を用いて測定した 2 つの典型的な波形を示した（図 7）。

図 7：ARFI 照射波形(10)



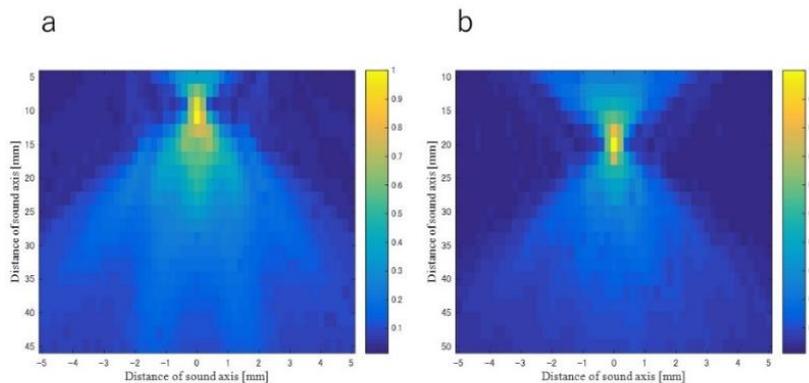
(a) 左室壁照射：焦点深度 10mm、input voltage 20V

(b) 右室腔および大動脈腔照射：焦点深度 20mm、input voltage 30V の ARFI 波形。

注：パルス幅は測定のための条件であり、心臓照射時のパルス幅とは異なる。

ARFI 照射の中心周波数（Center frequency:以下、 f_c ）を 5.2MHz、焦点深度 10mm、20mm、かつ低い MI の条件下での ARFI 照射の音場分布を測定した。焦点深度を変えても比較的狭い範囲に焦点が集束していた（図 8）。

図 8：ARFI 照射の音場分布(10)



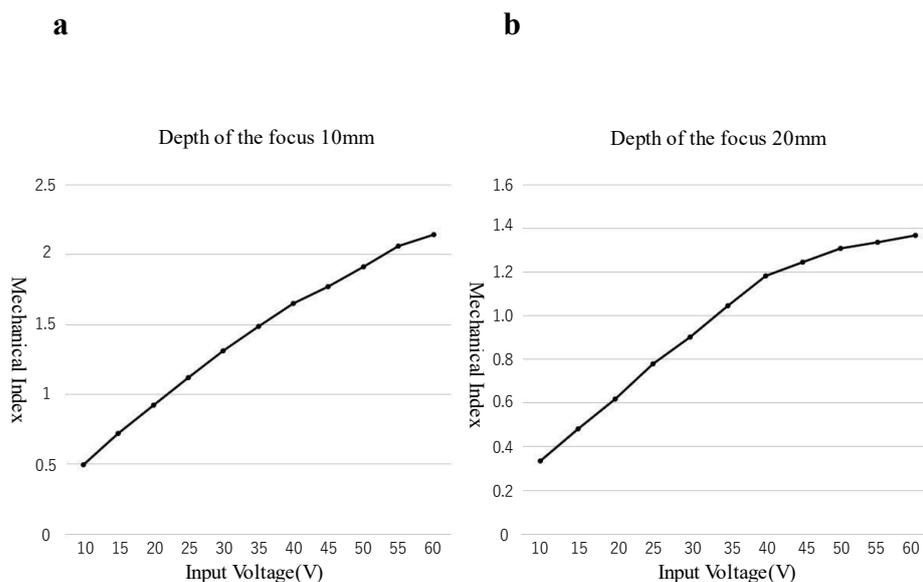
(a) 焦点深度 10mm、(b) 焦点深度 20mm

ARFI 照射の input voltage と MI の関係を図 9 に示す。MI は、図 7 で示した波形の測定時に計測された音圧（負圧）を元に計算された値であり、MI は下記の計算式で計算される。

$$MI = p_{0.3} / \sqrt{fc}$$

（ $p_{0.3}$ ：減衰を考慮した負圧のピーク値）

図 9：ARFI 照射システムにおける input voltage と MI (10)



(a) 焦点深度 10mm、(b) 焦点深度 20mm

3-2. 課題 1：心臓の照射部位によって不整脈発生回数が増えるか

実験①（a（右室）群と b（左室壁）群における不整脈発生数の比較）では、a（右室）群において有意に不整脈発生割合が高かった（表 1）。a（右室）群と b（左室壁）群では逆方向の心室性期外収縮がみられた（図 10）が、致死的な不整脈の発生はみられなかった。

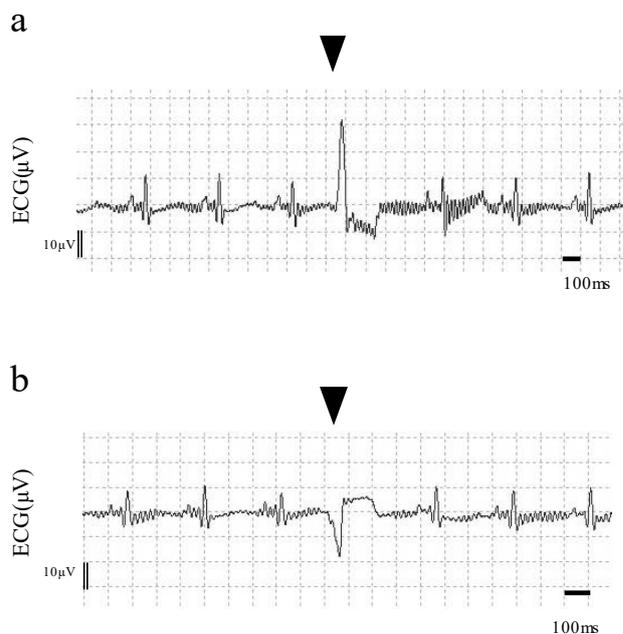
表 1 : a (右室) 群と b (左室壁) 群の不整脈発生数の比較

グループ	a (右室) 群			b (左室壁) 群		
照射条件	MI : 1.2、PD1.0、UCA 静注後 2 分			MI : 1.1、PD1.0、UCA 静注後 2 分		
個体	照射数	不整脈数	不整脈 発生割合	照射数	不整脈数	不整脈 発生割合
No. 1	30	7	7/30	30	1	1/30
No. 2	30	3	3/30	30	0	0/30
No. 3	30	10	10/30	30	0	0/30
No. 4	30	2	2/30	30	0	0/30
No. 5	30	2	2/30	30	0	0/30
No. 6	30	0	0/30	30	3	3/30
合計	180	24	24/180	180	4	4/180

6羽に対し、a (右室) 群、b (左室壁) 群でそれぞれ 30 回ずつ照射したときの各個体の不整脈発生割合を示す。

p<0.01. McNemar 検定による

図 10 : 観察された不整脈 (心室性期外収縮) の形態(10)



黒矢頭 : ARFI 照射のタイミング。a (右室) 群でみられた心室性期外収縮、b (左室壁) 群でみられた心室性期外収縮をそれぞれ示しており、それぞれ、上向き、下向きの期外収縮であった。

実験②（a（右室）群と c（大動脈基部）群の不整脈発生数の比較）では、c（大動脈基部）群で不整脈発生割合が有意に高く（表 2）、c（大動脈基部）群で発生した不整脈は 94.8%（37/39）が上室性不整脈（narrow QRS）であった（図 11）。

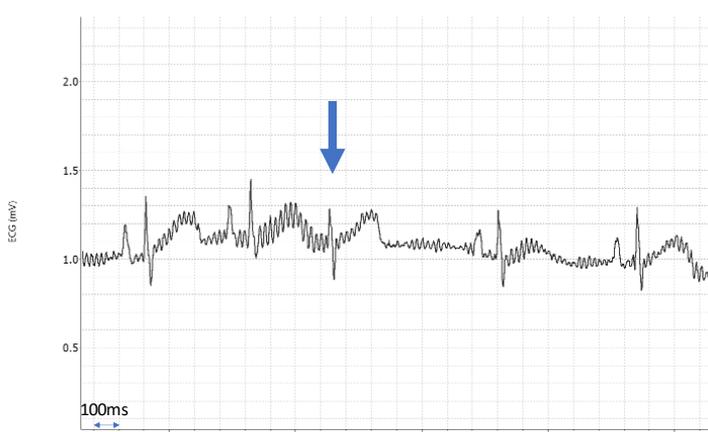
表 2：a（右室）群と c（大動脈基部）群の不整脈発生数の比較

グループ	a（右室）群			c（大動脈基部）群		
照射条件	MI：1.2、PD1.0、UCA 静注後 2 分					
個体	照射数	不整脈数	不整脈 発生割合	照射数	不整脈数	不整脈 発生割合
No. 7	30	1	1/30	30	16	16/30
No. 8	30	1	1/30	30	2	2/30
No. 9	30	0	0/30	30	0	0/30
No. 10	30	0	0/30	30	7	7/30
No. 11	30	0	0/30	30	8	8/30
No. 12	30	1	1/30	30	6	6/30
合計	180	3	3/180	180	39	39/180

6羽に対し、a（右室）群、c（大動脈基部）群でそれぞれ 30 回ずつ照射したときの各個体の不整脈発生割合を示す。

p<0.01. McNemar 検定による

図 11：大動脈基部への照射でみられた上室性不整脈



矢印：c（大動脈基部）への照射でみられた上室性不整脈。R-R 間隔が短くなり、narrow QRS の波形を示している。

3-3. 課題 2：MI が不整脈発生回数に影響するか

実験③（a（右室）群への照射で MI1.2 と 0.9 での不整脈発生数の比較）では、MI 1.2 で有意に不整脈発生割合が高かった(表 3)。

表 3：a（右室）群への照射で MI1.2 と MI0.9 での不整脈発生数の比較

グループ	MI : 1.2			MI : 0.9		
照射条件	a（右室）群、PD1.0、UCA 静注後 2 分					
個体	照射数	不整脈数	不整脈発生割合	照射数	不整脈数	不整脈発生割合
No. 1	30	7	7/30	30	0	0/30
No. 2	30	3	3/30	30	0	0/30
No. 3	30	10	10/30	30	1	1/30
No. 4	30	2	2/30	30	0	0/30
No. 5	30	2	2/30	30	0	0/30
No. 6	30	0	0/30	30	0	0/30
合計	180	24	24/180	180	1	1/180

6羽に対し、a（右室）群への照射において、MI1.2、MI0.9の条件で、それぞれ30回ずつ照射したときの各個体の不整脈発生割合を示す。

p<0.01. McNemar 検定による

実験④（b（左室壁）群への照射において MI 0.9、1.1 で比較）では、MI 1.1 で不整脈発生割合は増加する傾向はあったものの有意な増加は認めなかった（表 4）。

表 4：b（左室壁）群への照射で MI1.1 と MI0.9 での不整脈発生数の比較

グループ		MI : 1.1		MI : 0.9		
照射条件						
b（左室壁）群、PD1.0、UCA 静注後 2 分						
個体	照射数	不整脈数	不整脈 発生割合	照射数	不整脈数	不整脈 発生割合
No.1	30	1	1/30	30	0	0/30
No.2	30	0	0/30	30	0	0/30
No.3	30	0	0/30	30	0	0/30
No.4	30	0	0/30	30	0	0/30
No.5	30	0	0/30	30	0	0/30
No.6	30	3	3/30	30	1	1/30
合計	180	4	4/180	180	1	1/180

6羽に対し、b（左室壁）群への照射において、MI1.1、MI0.9の条件で、それぞれ30回ずつ照射したときの各個体の不整脈発生割合を示す。

P=0.248. McNemar 検定による

3-4. 課題 3：UCA 投与後経過時間が不整脈発生回数に影響するか

実験⑤（a（右室）群で UCA 静注後 2 分、4 分の比較）では、UCA 静注後 2 分で有意に不整脈発生割合が高かった（表 5）。

表 5 : a (右室) 群への照射でUCA 静注後 2 分、4 分での不整脈発生数の比較

UCA		静注後 2 分		静注後 4 分		
照射条件						
a (右室) 群、MI1.2、PD1.0						
照射条件	照射数	不整脈数	不整脈 発生割合	照射数	不整脈数	不整脈 発生割合
No. 7	30	1	1/30	30	0	0/30
No. 8	30	1	1/30	30	0	0/30
No. 9	30	0	0/30	30	0	0/30
No. 10	30	0	0/30	30	1	1/30
No. 11	30	0	0/30	30	0	0/30
No. 12	30	1	1/30	30	0	0/30
No. 13	30	2	2/30	30	1	1/30
No. 14	30	2	2/30	30	0	0/30
No. 15	30	0	0/30	30	0	0/30
No. 16	30	14	14/30	30	1	1/30
合計	300	21	21/300	300	3	3/300

10 羽に対し、a (右室) 群への照射において、UCA 静注後 2 分、4 分の条件で、それぞれ 30 回ずつ照射したときの各個体の不整脈発生割合を示す。

p<0.01. McNemar 検定による

4. 考 察

先行研究では MI 4.0 および 1.8 で ARFI 照射実験を行い、UCA 持続静注で期外収縮が観察されることを明らかにした(5, 6). 一方で、先行研究では、照射部位は B モード画像を同時に確認できなかったため左心室内腔に固定し、MI 4.0 および 1.8 と実臨床で用いる条件よりも強い ARFI 照射を用いての検討であった。本研究では、先行研究の課題であった照射の正確性を新システム導入により克服し、UCA 単回投与下の ARFI を伴う超音波照射によるウサギの心臓における不整脈誘発について、より臨床に近い条件下で心臓の場所を特定した照射を行い、

1. 心臓照射部位によって不整脈発生頻度が変わること。
2. 照射部位により MI が不整脈発生に影響を与えうること。
3. UCA 投与後経過時間によって不整脈発生が有意に低下すること。

を明らかにした。

心臓の照射部位での比較では、c (大動脈基部) 群、a (右室) 群、b (左室壁) 群の順で有意に不整脈が多く発生した。本研究では a (右室) 群、c (大動脈基部) 群で右室心腔内、大動脈腔内に照射を行ったが、b (左室壁) 群で左室壁に対して照射を行った。UCA として使用しているソナゾイド[®]は、血中濃度よりも心筋内濃度が低いと報告されており(14)、流血への照射となる a (右室) 群、c (大動脈基部) 群では、心筋への照射となる b (左室壁) 群と比較して UCA の濃度が高かった可能性があり、そのためキャビテーションが発生しやすかったのではないかと考えられた。また、a (右室) 群と c (大動脈基部) 群の不整脈発生数の差は、刺激伝導系の関与が想定される。c (大動脈基部) 群では、洞房結節に近い刺激伝導系が刺激され、a (右室) 群では房室結節やそれより末梢のプルキンエ線維が刺激され、より刺激伝導系の中枢 (洞房結節) に近い c (大動脈基部) 群の不整脈の頻度が高かったと考えられた。c (大動脈基部) 群で上室性不整脈が多く発生し、a (右室) 群、b (左室壁) 群では心室性不整脈が多く発生したことが、それぞれ刺激伝導系の上流および下流を刺激していることと一致していた。

a (右室) 群では MI が大きいほど不整脈発生が増えたが、b (左室壁) 群では MI が増えても不整脈発生は有意に増加しなかった。これは流血への照射である a (右室) 群では MI の影響が大きく、心筋への照射である b (左室壁) 群では MI の影響が少ないことが考えられた。

a (右室) 群の UCA 静注後 2 分と 4 分の検討では、UCA 静注後 2 分で有意に不整脈発生頻度が高かった。ソナゾイド[®]は静注後 2 分で Cmax へ到達し、静注後 4 分で Cmax/2 となるとされており(14)、UCA 濃度が高いほうが不整脈が発生しやすいことを示唆していると考えられた。この結果は UCA 濃度が高いとされる流血への照射で不整脈発生頻度が高かったこととも合致する結果であった。

現在まで心臓に対する ARFI の影響を検討した研究は先行研究と本研究だけである。ARFI による臓器損傷の検討としては、肺への照射で肺泡出血が生じるという報告(9, 18)や、骨への照射で温度上昇が生じる報告(7, 8)があり、ARFI による生体作用については注意を要する。本研究における不整脈は、図 1 に示したように UCA 存在領域への ARFI 照射により、UCA の微小気泡がキャビテーションを誘発することでエネルギーが発生し、プルキンエ線維などの刺激伝導系を介して生じたと考えられた。通常の診断用超音波よりも 100 倍 PD が長いとされている ARFI では、通常臨床で用いられる安全基準内の MI 強度でも照射部位によっては不整脈が発生することが明らかになり、特に心臓に近い部位への照射は致命的な不整脈発生の可能性もあり、肺泡出血、骨温度上昇の報告も合わせて、安全基準再検討の必要性が示唆された。

本研究はウサギを用いて正常の心臓を対象に行った。実際の臨床では心臓に何らかの異常がある被験者が対象になる可能性があり、より一層注意が必要になる。また、本研究の結果には超音波の「減衰」が影響している可能性がある。照射条件の違いによって、生体組織や UCA を通過する ARFI の「減衰」の程度が厳密には異なってくる。a (右室) 群、c (大動脈基部) 群のほ

うが、b（左室壁）群と比較して焦点深度が深いため、生体内組織を通過する際もより多く「減衰」が発生していた可能性もあり、a（右室）群、c（大動脈基部）群の不整脈発生頻度が過小評価されている可能性が考えられる。

さらなる詳細な機序の解明には、心電図の誘導の数を増やし不整脈の起源についての検討、心腔内の刺激伝導路のマッピング、ARFI照射のタイミングから不整脈発生までの時間の測定などについて今後の検討が必要である。

5. 総括

本研究ではUCA投与下のARFI照射によるウサギの心臓における不整脈誘発についての動物実験を行った。先行研究での課題であった照射の正確性を新システム導入によって克服し、臨床に近い条件下で心臓の場所を特定して照射を行い、心臓照射部位によって不整脈発生頻度が変わること、照射部位によってMIが不整脈発生に影響を与えうること、UCA投与後経過時間によって不整脈発生が有意に減少することを示した。

本学位論文の主旨となる研究はJSPS科研費 JP16K01418、JP23300194、JP26350544、および地域社会振興財団の研究助成を受け実施しました。

本研究の要旨は *Acoustic radiation force impulse under clinical conditions with single infusion of ultrasound contrast agent evoking arrhythmias in rabbit heart. J Med Ultrason (2001). 2021;48:137-144. (10)* として報告しました。

6. 謝 辞

本論文の執筆にあたり、多くの方々にご支援いただきました。

指導教員である笹沼英紀准教授には、研究から論文執筆まで多くのご指導をいただき、心から感謝申し上げます。

また、本研究を行うにあたりご協力いただいた、自治医科大学臨床検査医学教室 谷口信行客員教授、高山法也先生、岩手県立江刺病院外科 石黒保直先生、同志社大学生命医科学部 秋山いわき教授、国立研究開発法人産業技術総合研究所 新田尚隆主任研究員、有限会社フロントエンドテクノロジー 日向恒雄様、自治医科大学循環器内科 小形幸代先生、誠にありがとうございました。

また、実験に対し様々な立場から助言と指導を頂いた日本超音波医学会の機器及び標準化に関する委員会、音響放射力の生体への影響検討小委員会に感謝申し上げます。

最後に本研究を支えてくださいました、自治医科大学臨床検査医学教室 賀来智美様、スタッフの皆様、そして家族に心より感謝申し上げます。

7. 参考文献

1. 山川 誠. 【柔軟物の硬さ】超音波エラストグラフィの原理. *バイオメカニズム学会誌*;40(2):73-8. 2016.
2. Bavu E, Gennisson JL, Couade M, Bercoff J, Mallet V, Fink M, et al. Noninvasive in vivo liver fibrosis evaluation using supersonic shear imaging: a clinical study on 113 hepatitis C virus patients. *Ultrasound Med Biol*;37(9):1361-73. 2011.
3. Rifu K, Watanabe J, Sasanuma H, Taniguchi N. Evaluation of the Elasticity of the Pancreas Using Acoustic Radiation Force Impulse Elastography in Patients with Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ultrasound Med Biol*;48(3):406-13. 2022.
4. Saftoiu A, Gilja OH, Sidhu PS, Dietrich CF, Cantisani V, Amy D, et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations for the Clinical Practice of Elastography in Non-Hepatic Applications: Update 2018. *Ultraschall Med*;40(4):425-53. 2019.
5. Ishiguro Y, Nitta N, Taniguchi N, Akai K, Takakayama N, Sasanuma H, et al. Ultrasound exposure (mechanical index 1.8) with acoustic radiation force impulse evokes extrasystolic waves in rabbit heart under concomitant administration of an ultrasound contrast agent. *J Med Ultrason (2001)*;43(1):3-7. 2016.
6. Ishiguro Y, Sasanuma H, Nitta N, Taniguchi N, Ogata Y, Yasuda Y, et al. The arrhythmogenic effect of ultrasonic exposure with acoustic radiation force (ARF) impulse on the rabbit heart with ultrasound contrast agent perfluorobutane. *J Med Ultrason (2001)*;42(1):47-50. 2015.
7. Nitta N, Ishiguro Y, Sasanuma H, Takayama N, Rifu K, Taniguchi N, et al. In Vivo Temperature Rise Measurements of Rabbit Liver and Femur Bone Surface Exposed to an Acoustic Radiation Force Impulse. *Ultrasound Med Biol*;48(7):1240-55. 2022.
8. 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 Ultrason* (2001);42(1):39-46. 2015.
9. Takayama N, Ishiguro Y, Taniguchi N, Akai K, Sasanuma H, Yasuda Y, et al. The effect of ultrasound with acoustic radiation force on rabbit lung tissue: a preliminary study. *J Med Ultrason* (2001);43(4):481-5. 2016.
 10. Rifu K, Sasanuma H, Takayama N, Nitta N, Ogata Y, Akiyama I, et al. Acoustic radiation force impulse under clinical conditions with single infusion of ultrasound contrast agent evoking arrhythmias in rabbit heart. *J Med Ultrason* (2001);48(2):137-44. 2021.
 11. Whittingham TA. WFUMB Safety Symposium on Echo-Contrast Agents: exposure from diagnostic ultrasound equipment relating to cavitation risk. *Ultrasound Med Biol*;33(2):214-23. 2007.
 12. Miller DL, Averkiou MA, Brayman AA, Everbach EC, Holland CK, Wible JH, Jr., et al. Bioeffects considerations for diagnostic ultrasound contrast agents. *J Ultrasound Med*;27(4):611-32; quiz 33-6. 2008.
 13. Sontum PC, Ostensen J, Dyrstad K, Hoff L. Acoustic properties of NC100100 and their relation with the microbubble size distribution. *Invest Radiol*;34(4):268-75. 1999.
 14. Toft KG, Hustvedt SO, Hals PA, Oulie I, Uran S, Landmark K, et al. Disposition of perfluorobutane in rats after intravenous injection of Sonazoid. *Ultrasound Med Biol*;32(1):107-14. 2006.
 15. Shiina T, Nightingale KR, Palmeri ML, Hall TJ, Bamber JC, Barr RG, et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 1: basic principles and terminology. *Ultrasound Med Biol*;41(5):1126-47. 2015.
 16. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*;48(3):452-8. 2013.
 17. 神田善伸. EZR でやさしく学ぶ統計学～EBM の実践から臨床研究まで～. 改訂 2 版 ed2015 年.
 18. Takayama N, Sasanuma H, Rifu K, Nitta N, Akiyama I, Taniguchi N. Acoustic radiation force impulse-induced lung hemorrhage: investigating the relationship with

peak rarefactional pressure amplitude and mechanical index in rabbits. *J Med Ultrason* (2001). 2023.

表題 音響放射力インパルスを伴う超音波の心臓照射後の不整脈について〜超音波造
影剤投与下での動物実験〜

氏名 利府 数馬