

超音波の染色体に及ぼす影響

ICR系妊娠マウスに対する照射実験成績

東京大学医学部産科婦人科学教室

坂元 正 一
原 藤 量 宏
佐 藤 孝 道
箕 浦 茂 樹
是 沢 光 彦
岡 井 崇

超音波診断装置の普及に伴ない、超音波の生体、とくに胎児に対する安全性の問題がクローズアップされてきた。我々は超音波の安全性について検討するために臍帯血リンパ球や人工流産児 Fibroblast などを用いて、超音波照射による染色体異常の発生の有無および細胞増殖速度への影響について実験を重ねてきた。しかし、染色体には表われない胎児の発生過程に与える影響についても更に検討を加える必要があると考え、ICR系妊娠マウスを用いて超音波による催奇性実験を行ったので報告する。

実験法

- 1) 実験動物として近交系である ICR 系マウス 12 週齢を用いた。季節変動をさける目的で照射はすべて同一時期に行った。
- 2) 照射時期は、交尾栓を発見した日を 0 日として妊娠 8 日目に 5 分間 1 回の照射を行った。
- 3) 超音波の照射強度；2 MHz、連続波で 200 mw/cm² 群、2 w/cm² 群に分けた。トランスジューサーは直径 20 mm の平面振動子を使用した。
- 4) 照射装置；動物実験用超音波照射装置 Aloka USG5 を使用した。
- 5) 観察方法；各群について妊娠母体重の増加率を測定した後、妊娠 18 日めに開腹し、黄体数、着床数、着床痕、吸収胚、侵軟児、胎仔体重、性別について着床部位別に記録した。更に胎仔については外表奇形、骨格奇形 (Dawson 法) 内臓奇形 (Wilson 法) を分析した。

6) 飼育条件；飼育室の温度は 24℃±2℃とし、湿度は 50% とした。

7) 照射法；超音波照射実験における重要なポイントは、超音波の音響強度と、目標に確実に照射すること、かつ途中で超音波が高度に減衰しない事である。そこで照射直前にマウス腹部を剃毛し、更に超音波を確実に子宮に照射するために 37℃ 脱気水中にマウスの腹部を上方より侵す状態で固定した。特に麻酔処理は行なわなかった。又、トランスジューサーと腹壁間距離は 10 cm とした。

超音波出力

超音波照射の母体自身に与える影響を検討することと、今回の照射実験における照射出力の上限を設定する目的で、剃毛した非妊娠マウスを用いて予備実験を試みた。照射後のマウス体重の変動を測定すると、連続波 2 w/cm²、10 分間 1 回の照射群では固定群との間に体重変動の差は認められない (図 1 を参照)。しかし、2 w/cm²、10 分間 2 回以上の照射群ではすべてマウスが死亡した。この結果に基づいて照射出力は最大 2 w/cm²、5 分間 1 回とし、コントロール群 31 匹、固定群 31 匹、連続 200 mw/cm² 群 31 匹、2 w/cm² 群 32 匹とした。

超音波の熱効果について

超音波の生体作用として振動、熱作用、キャビテーションによる圧力等種々の作用があるが、熱作用について直腸温、および子宮近傍の温度を測

定することにより検討した。5分間照射中の温度上昇カーブを見ると、剃毛を行った連続波 2 w/cm^2 群においては照射開始後直ちに温度上昇が認められ、5分後には 4.15°C まで上昇した。そして照射終了すると直ちに温度下降が認められた。これに対して、腹部の剃毛を行わなかった群では、 2 w/cm^2 の照射にもかかわらず温度上昇は全く認められなかった。一方、直腸温と陰温および腹腔内部温との差はほとんど認められない。

結 果

1) 妊娠母体重の増加率について

妊娠8日目まで(すなわち照射前)は各群の間に体重増加率に差は認められなかった。しかし照射直後より妊娠18日目までの増加率は、コントロール群、固定群および 0.2 w/cm^2 5分照射群の間には有意の差は認められないが、 2 w/cm^2 5分照射群では 0.5% の危険率をもって明らかに抑制された。

2) 着床に対する影響

図2に示すように平均着床数は $10\sim 11$ で、各群間に差はなかった。又、生胎数、黄体数についても同様であった。しかし死亡総数についてみると、着床痕は 2 w/cm^2 照射群では 60 と多く、コントロール群、固定群、 200 m w/cm^2 照射群の各群にくらべ 0.5% の危険率をもって有意に高かった。すなわち 2 w/cm^2 以上の超音波照射により、胎仔死亡の増加する可能性が示された。しかし、吸収胚および侵軟児については特に 2 w/cm^2 照射群に増加する傾向は認められなかった。

3) 胎仔について

胎仔平均体重は図3に示すように、各群とも約 1.24 g で特に差は認められなかった。 2 w/cm^2 照射群においても特に体重の減少等は生じなかった。

外表奇形については脱脳、無脳、四肢欠損、腹壁破裂、口蓋裂、などについて検討した。 2 w/cm^2 群に脱脳奇形、無脳、口蓋裂が一例ずつ生じ 0.2 w/cm^2 においても一例の脱脳奇形が発生した。

骨格奇形では Dawson 法に基づいて胸骨数、頸椎数、胸腰椎数、肋骨、四肢、頭骨、について

詳細に検討した。その結果、 2 w/cm^2 群に肋骨癒合の奇形3例が認められた。椎骨数については各群に差はなく、変異とされている腰肋骨、頸肋骨等の発生率にも、統計的な差は認められなかった。

図3

内臓奇形は Wilson 法に基づいて、口蓋、鼻腔、眼球形成、脳室の拡大、心奇形(とくに心室中隔欠損、心房中隔欠損、大血管転移など)、水腎、消化管、肝臓、泌尿生殖器について検討したがはなはだしい内臓奇形は特に認められなかった。

以上の結果を総合すると、 2 w/cm^2 照射群における胎仔奇形発生は X^2 検定で 0.5% の危険率で有意に高いことが明らかとなった。

ま と め

ICR系妊娠マウス(12週齢)を用いて、超音波照射実験を行った。照射時期は妊娠8日めで、コントロール群、固定群、 0.2 W/cm^2 群、 2 w/cm^2 群に5分間の照射を行った。使用周波数は 2 MHz 、連続波とし、母体数は各群約 30 とした。妊娠母体に対しては 2 w/cm^2 、5分以上の照射で体重増加が有意に抑制された。胎仔に対する影響としては、やはり 2 w/cm^2 、5分以上の照射群において統計的に有意に脱脳、無脳、骨癒合などの奇形が増加した。以上の結果より、 2 w/cm^2 という高出力の照射によればやはり胎児は何らかの影響を受けると考えられる。しかしながら、このことは直ちに超音波機器の臨床応用に危険性があるということにはならない。最近の臨床用超音波診断装置の出力は 1 m w/cm^2 程度であって、 2 w/cm^2 に比較すると約 $1/2000$ である。しかも人体腹壁、子宮壁での超音波の減衰ということを考え合わせると、実際に胎児に照射される量は更に少ないと思われる。従って現在のところ、症例を選んで使用する場合には、現用の超音波診断装置の臨床応用には問題はほとんどないと考えられる。

Fig 1 Effect of Ultrasound on Body Weight of Mice (ICR mice)

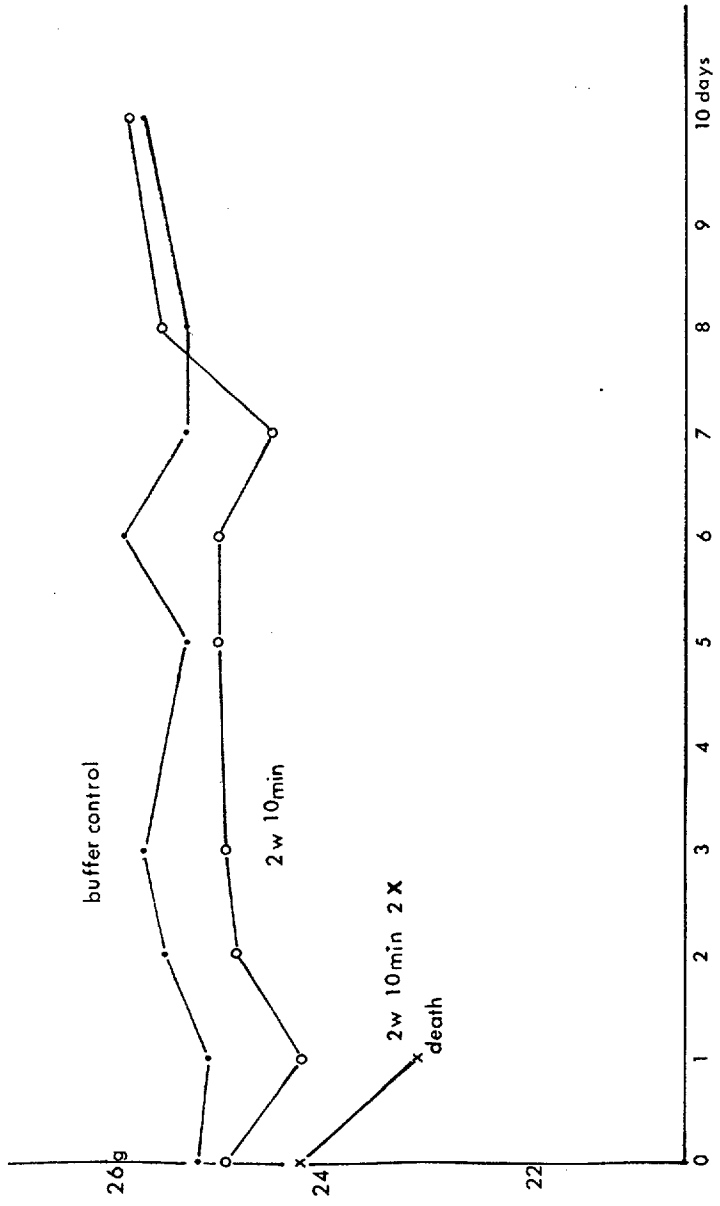


図2 超音波照射のマウス母体に対する影響

| | | 対 照 | | 連 続 波 | |
|------------------|-------|-------|-------|----------------------|-----------------------------|
| | | 完全対照 | 固定対照 | 0.2W/cm ² | 2W/cm ² |
| 母 体 数 | | 31 | 31 | 31 | 32 |
| 着 床 総 数 | | 352 | 345 | 339 | 348 |
| 平 均 着 床 数 | | 11.35 | 11.12 | 10.93 | 10.87 |
| 総 数 | | 331 | 318 | 319 | 283 |
| 生仔数 | | | | | |
| 平均胎仔数 | | 10.68 | 10.29 | 10.29 | 8.84 |
| 死 亡 総 数 | 総 数 | 21 | 27 | 20 | 65 |
| | 着 床 痕 | 12 | 18 | 13 | 60 X=23.89 0.5% 10.59 |
| | 吸 収 胚 | 6 | 5 | 1 | 3 |
| | 浸 軟 児 | 3 | 4 | 6 | 2 |

図3 超音波照射のマウス胎仔に対する影響

| | | 対 照 | | 連 続 波 | |
|-------------|-------|-------|-------|----------------------|---------------------------------|
| | | 完全対照 | 固定対照 | 0.2W/cm ² | 2W/cm ² |
| 胎 仔 総 数 | | 331匹 | 318 | 319 | 283 |
| 平 均 体 重 | | 1.25g | 1.23g | 1.24g | 1.26g |
| S D | | 0.13 | 0.15 | 0.12 | 0.15 |
| 外表奇形 脱 脳 | | | | 1 | 1 |
| 無 脳 | | | | | 1 |
| 口蓋破裂 | | | | | 1 |
| 骨 | 検 体 数 | 219 | 208 | 208 | 184 |
| | 平均椎骨数 | 37.3個 | 37.4個 | 37.3個 | 37.6個 |
| | S D | 1.8 | 2.1 | 1.8 | 2.0 |
| 格 奇 形 | 肋骨分岐 | | | | 1 |
| | "癒合 | | | | 2 |
| | "変形 | | | | |
| | 椎骨非対称 | | | | 1 |
| | | | | | X ² =20.6 05%10.6 |
| 内 臓 | | 異常なし | " | " | " |

↓
検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります
↓

超音波診断装置の普及に伴ない、超音波の生体、とくに胎児に対する安全性の問題がクローズアップされてきた。我々は超音波の安全性について検討するために膀帯血リンパ球や人工流産児 Fibroblast などを用いて、超音波照射による染色体異常の発生の有無および細胞増殖速度への影響について実験を重ねてきた。しかし、染色体には表われない胎児の発生過程に与える影響についても更に検討を加える必要があると考え、ICR 系妊娠マウスを用いて超音波による催奇性実験を行ったので報告する。