

超音波パルス波の胎児に対する安全性に関する研究

(分科会総括研究報告書)

鳥取大学医学部産科婦人科学教室

分科会長 前 田 一 雄

1. 研究目的

今日の医療のなかでもことに産科における超音波診断法の役割は非常に大きい。特に最近数年では超音波断層法、とりわけ電子スキャンの発達がめざましく、またその改良発達につれて急激な普及の様相を示している。本診断法では微弱な超音波が生体に射入されるので、その作用、ことに胎児障害の有無が危惧され、まず超音波ドプラ装置について検討されたが、市販の本装置の安全域は広いことが証明された。しかし超音波ドブラー法に用いられる超音波は連続波であって、断層法に使われているパルス波とは異なっている。超音波断層法のパルス波は、1個のパルス超音波のパルス幅が $1 \sim 3 \mu\text{s}$ で、超音波の2～数波が含まれている。このパルス波は一定の時間間隔をおいて周期的に発信され、繰り返し周波数は $k \text{ Hz}$ 以内である。ごく短時間持続するパルス超音波が間隔をおいて発信されるから、全体を平均すると音強度は非常に小さくなり、連続波生体作用閾値よりもはるかに下方にあって問題にならないぐらいであるが、1個のパルス波の瞬間的なピーク音強度は大きく、急激な立上りが頻回に反復するため、その衝激の影響も懸念されたため、診断装置に使われるようなパルス超音波の安全性について検討することが緊急に必要と考えられ、本研究が開始された。

2. 研究方法

(1) 超音波照射実験

パルス超音波を照射して染色体異常、培養細胞増殖抑制、着床前胚の発育遅延、動物胎仔の奇形などが発生しないか検討した。照射には一定仕様の実験用照射装置を用いて照射条件を明確にした。実験成績の記載には、空間ピーク(spatial peak, SP), 空間平均(spatial average, SA), 時間ピーク(temporal peak, TP), 時間平均(temporal average, TA)を明らかにするようにし、代表的条件としてSATP及びSPTAを用いて表現した。

(2) 超音波装置の開発

実験用照射装置の規格仕様を一定にし、この装置をUSP-1と称した。その平均音強度(SATA)は最大約 $0.5 \sim 0.6 \text{ W/cm}^2$ であって、連続波の障害閾値が約 1 W/cm^2 であるのにくらべて小さいが、ピーク音強度(SATP)は $50 \sim 60 \text{ W/cm}^2$ と大であって、パルス波による照射実験に適した特性を持っていた。

一方、診断装置についても超音波照射減少の目標と関連して、装置の改良、それに要する標準モデルの材料の検討が行なわれ、また1回の走査で最も多くの情報をえて照射回数を減じる目的で立体超音波画像装置が研究された。また体内に射入された超音波の減衰について検討した。

(3) 疫学調査

昭和52年1年間の妊娠中に超音波診断をうけた胎児について出生時の状況を調査した。本分科会のほか、日本産科婦人科学会の産科婦人科ME問題委員会の協力をえて、非施行例を含めて2500例を収集した。

3. 研究成績

(1) パルス超音波照射実験

a) 染色体への影響

東京大学ではパルス幅 $3 \mu\text{s}$, SATP $38 \sim 76 \text{ W/cm}^2$, 1時間照射を行なったが、照射・対照各群間に染色体異常の差をみなかった。大阪大学でもUSP-1の最大出力を用いて細胞分裂1時間前にパルス超音波照射を行なったが染色体異常については対照とのあいだに差がなかった。一般に、超音波診断装置超音波により染色体の変化は生じないものとされており、本分科会の実験成績をあわせ考えると、パルス超音波を発信する診断装置を用いても染色体に影響はないものと考えられる。

b) 培養細胞増殖の抑制

鳥取大学ではヒト羊膜起原のJTC-3細胞のphosphate buffered saline solution (PBS) 浮遊液をポリスチレン試験管に入れ、側面からUSP-1の強力パルス超音波を30分間照射した。その結果、パルス幅

10 μ s, 繰り返し周波数 1 kHz の場合に明瞭な増殖抑制がみられるのは SATP53W/cm²であって、全然増殖抑制がみられなかったのはパルス幅 3 μ s, SATP 13W/cm², SPTA 0.15W/cm²であった。多数の実験結果から統計学的に検討すると、x を音強度(SATP, W/cm²), y を 7 日後の照射群増殖比率/対照群増殖比率とすると、 $y = 1.23 - 0.01x$ ($R = 0.73$, $\alpha < 0.05$)となり、SATP 23W/cm²のとき増殖抑制はみられなくなるが、その際の SPTA は 0.14W/cm²であって、前記のまったく増殖抑制のみられなかった SPTA に一致した。本実験ではマイクロストリーミングやキャビテーションに超音波作用の主要な機序を求めうるものと考えられる。

c) 着床前胚の発育遅延

岡山大ではマウス着床前胚に強力パルス超音波照射を行なったが、パルス幅 10 μ s, 繰り返し周波数 1 kHz, 約 60W/cm² (SATP) 12 時間照射で着床前胚の発育遅延をみ、同条件の 1 時間照射では遅延は現われず、むしろ促進の状況がうかがわれた。したがって数十分間照射の場合にはこの値の付近に閾値があるように思われる。

d) 動物胎仔の照射

マウス胎仔をその妊娠初期に強力パルス超音波で照射すると、東京大学ではパルス幅 150 μ s, SPTA 0.2W/cm², 5 分間照射で奇形発生は対照と差がなく、SPTA 2.4W/cm²で脱脳や肋骨癒合などの異常発生をみた。SPTP ではそれぞれ 20 及び 88W/cm²であった。東北大学の成績では、パルス幅 10 μ s, SPTA 2.4W/cm², SATP 約 60W/cm², 繰り返し周波数 1 kHz 5 分間照射で奇形発生が対照より有意に多かったが、SATP 値を 1/2 にすると発生は差がなくなった。またパルス幅 5 μ s, SPTA 1.2W/cm², SATP 約 60W/cm²でも奇形発生をみたが、パルス幅を 3 μ s にすると、ほぼ同じ SATP でも異常発生がなくなった。この成績から、マウス胎仔異常発生にはピーク値が重要であるが、パルス幅も関与するものと考えられた。

一方、旭川医大ではチャイニーズハムスター胎仔を種々の妊娠時期に照射したが、装置の最大出力を用いても奇形発生は対照と差がなかったので、パルス超音波の胎仔への作用には動物の種類によっても差があるものと考えられた。

e) パルス超音波照射実験成績の総括

以上のように、パルス超音波照射による染色体異常発生はみられなかった。培養細胞増殖に対してはパルス幅 3 μ s, SPTA 約 150mW/cm², SATP 約 13

W/cm²ではまったく抑制がみられず、統計学的にはパルス幅 3 μ s, SPTA 約 140mW/cm² SATP 約 23W/cm²に増殖抑制閾値があるものと思われた。マウス胎仔照射で、パルス幅 3 μ s では奇形発生閾値は SPTA 約 0.8W/cm², SATP 約 60W/cm²付近にあるものと思われた。着床前胚発育抑制閾値は数十分間照射の場合 SPTA 2W/cm²付近にあるものと考えられた。

f) パルス超音波照射実験の考察

上記のように、培養細胞増殖、着床前胚発育、マウス胎仔発育のそれぞれにおける障害発生閾値には差がみられるが、これには作用機序が関連するものと思われる。培養細胞は生食水に浮遊し照射するため、マイクロストリーミング、あるいは瞬間的に発生するキャビテーションの影響を受けやすく、したがって時間ピーク値に意義が大であると思われる。また細胞浮遊液の粘度も考慮し、血清中に浮遊した状態についても一部検討した。

一方、動物胎仔に照射して発生する異常については、超音波の熱作用によるという報告が主流をしめ、Lele¹⁾ は SPTA 125mW/cm²の 90 分間照射で、胎仔異常を発生するのに十分な妊娠マウス子宮の温度上昇をみたと述べ、Lele 自身はこの成績は実験小動物に限られたもので、人体には適用しがたいと述べているものの、その報告は AIUM(1976)の、哺乳動物に障害を起さない超音波音強度に関する見解にも採用され²⁾, SPTA 100mW/cm²未満で 1~500 秒照射時に 50 ジュール/cm²未満ならば異常発生の報告はないと述べている。もし熱作用が胎仔障害の発生機序であるならば、数度以上の温度上昇があるときでなければ障害は発生しないので、障害閾値の存在は十分考えることができる。また超音波の反復照射においても、温度上昇が閾値未満であれば、照射をくり返した場合の蓄積作用は起りえないと Lele¹⁾は述べている。

一方、本分科会の成績からパルス超音波生体作用の起る閾値を求めると、通常の生体で起らないような障害機序(マイクロストリーミングやキャビテーション)に基づくと考えられるにせよ、培養細胞増殖抑制においては、パルス幅 3 μ s で SPTA 約 140mW/cm², SATP 約 23W/cm², SPTP 約 90W/cm²がその閾値と推定される。実際に個別の実験成績についても、パルス幅 3 μ s で SPTA 約 150mW/cm², SATP 約 13W/cm², SPTP 約 50W/cm²では細胞増殖にまったく抑制がみられなかったので、上記閾値はこれによ

り裏づけられたものと考えられる。

Barnett³⁾によると、血小板の変化などの作用を起すのに、 $1\mu s$ のパルス幅であると $4\mu s$ にくらべて2～4倍の音強度を必要とする。したがって上記閾値は、もしパルス幅が $1\mu s$ 程度に小さいときには、さらに大となることが考えられる。

上記のパルス波の障害閾値、あるいはまったく培養細胞抑制を生じないパルス波音響度は、AIUMの見解を否定するものではなく、今後よく検討の上、診断装置のパルス波強度の設定にも利用可能ではないかと思われる。昭和52年度の本研究班報告書⁴⁾に記された「電子スキャン等、超音波パルス診断装置の出力比較」の表を見、また表の基礎となった資料を検討すると、いずれも前記の当分科会の閾値、あるいはAIUM見解²⁾には達しない超音波強度が報告されている。市販装置についてはさらに検討の予定である。

(2) 超音波装置の開発

実験用パルス超音波照射装置の仕様をさだめ、超音波強度を十分確認した上で照射実験を行なったのは、これまでたびたび述べた通りである(武蔵工大・井出)。

診断装置について、穂垣は探触子の出力試験、電子スキャン装置の音場の拡がりの抑制、装置試験に用いられる標準モデルの材料について検討し、多くの有用な知見をえた。

慶応大・諸橋らは、低出力超音波診断装置を開発して超音波照射量を減少させることに成功した。また、立体超音波断層法を完成し、1回の超音波照射で立体像をえて各部分の検討を可能にし、反復照射をさけるようにした。

順天堂大・竹内は、ヒト腹壁から子宮までの超音波伝搬における減衰は 2.25 MHz で $2\sim 8\text{ dB}$ という値をえた。

(3) 疫学調査

本分科会では超音波断層法を施行した1250例と非施行1250例の調査表を収集した。対象調査機関は14施設で、全国各地に分布していた。項目別に検討してみると、超音波断層法施行群には、既往の異常や今回妊娠の異常が非施行群よりも多いため、簡単に両群を比較することは困難であり、とりえず妊娠早期に超音波断層法を行なったものと、その後これを施行したものと比較してみたが、両群間に先天異常発生率の差はなかった。したがって感受性の

高い妊娠早期に超音波断層法を行なっても特に影響のないことが推定されるが、さらに診断施行群と非施行群のマッチングについて今後検討する予定である。現在では本調査実施の時期とは診断対象も異なっているため、プロスペクティブな調査方法をとって検討することが可能となっており、今後の課題と考えられる。

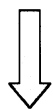
4. 結 論

パルス超音波照射は染色体異常を増加させなかった。また、培養細胞、着床前胚、あるいは動物胎仔に強力パルス超音波を照射して障害閾値を検討したところ、熱作用が障害の主体と考えられる動物胎仔照射の場合と、キャビテーションやマイクロストリーミングが主として作用すると思われる培養細胞浮遊液照射とでは障害閾値が異なり、後者において低値であったが、その場合でも空間ピーク・時間平均値(SPTA)は $100\text{ mW}/\text{cm}^2$ を越える値を示し、AIUM(1976)の見解を否定するような低い障害閾値は発見されなかった。一方、パルス幅及び時間ピーク値(SPTP又はSPTP)も重要であるが、培養細胞についてもSATP $23\text{ W}/\text{cm}^2$ が増殖抑制の閾値と考えられ、 $13\text{ W}/\text{cm}^2$ ではまったく抑制がなかった。いずれもパルス幅 $3\mu s$ で検討した。市販超音波断層装置の音強度は、SPTAあるいはSATP値において上記の障害閾値に達しないように思われた。照射実験の一方、超音波装置の開発に努力が払われ、低出力装置の開発、電子スキャン装置の改良、あるいは新しい立体超音波断層法の開発が行われ、超音波照射の低減を目標とした成果がえられた。妊娠中の超音波断層法施行に関する疫学調査では、妊娠早期と、その後診断を行なった両群の先天異常発生に差を認めなかった。

参 考 文 献

1. Lele, P.P.; Safety and potential hazards in the current applications of ultrasound in obstetrics and gynecology. UMB 5:307, 1979.
2. Bio-effects Committee (AIUM); Statement on mammalian in vivo ultrasonic biological effects. August, 1976. JCU 5:2, 1977.
3. Barnett, S. Bioeffects of pulsed ultrasound. Australasian Physical sciences in medicine. 2-7, 397, 1977.

4. 竹村晃他；電子スキャン超音波診断装置の安全性に関する基礎的臨床的研究。母体および胎児に対する外的因子に関する研究。研究報告書，昭和52年度・厚生省心身障害研究母体外因研究班。



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



1. 研究目的

今日の医療のなかでもことに産科における超音波診断法の役割は非常に大きい。特に最近数年では超音波断層法, とりわけ電子スキャンの発達がめざましく, またその改良発達につれて急激な普及の様相を示している。本診断法では微弱な超音波が生体に射入されるので, その作用, ことに胎児障害の有無が危惧され, まず超音波ドプラ装置について検討されたが, 市販の本装置の安全域は広いことが証明された。しかし超音波ドプラー法に用いられる超音波は連続波であって, 断層法に使われているパルス波とは異なっている。超音波断層法のパルス波は, 1個のパルス超音波のパルス幅が $1\sim 3\mu\text{s}$ で, 超音波の2~数波が含まれている。このパルス波は一定の時間間隔をおいて周期的に発信され, 繰り返し周波数は数 kHz 以内である。ごく短時間持続するパルス超音波が間隔をおいて発信されるから, 全体を平均すると音強度は非常に小さくなり, 連続波生体作用閾値よりもはるかに下方にあって問題にならないくらいであるが, 1個のパルス波の瞬間的なピーク音強度は大きく, 急激な立上りが頻回に反復するため, その衝激の影響も懸念されたため, 診断装置に使われるようなパルス超音波の安全性について検討することが緊急に必要と考えられ, 本研究が開始された。