

胎児超音波検査の安全性について

社団法人日本超音波医学会
機器及び安全に関する委員会

胎芽・胎児は、盛んな細胞分裂とともに形態形成・急速な発育が起こるため、外的刺激による影響を受けやすい最も脆弱な存在である。超音波診断は、胎芽・胎児に対しても無侵襲であるという点で、他に代えがたい重要な診断方法として広く普及している。これまでの診断用超音波のレベルでは、明確に有害な作用が生じたという報告は過去 30 年間にわたり一例も認められていない。

しかしながら、機能や動作モードの多様化により診断装置の音響出力が増加傾向にあることや、次々と新たな診断法が開発されることから、胎児超音波検査に関しては、常に安全性を念頭に置いておく必要がある。

昨年、国際産婦人科超音波学会は、妊娠 11 週から 13 週における超音波パルスドプラ検査の安全な使用に関する声明文を公表した。主として、胎児の染色体異常をスクリーニングするための静脈管ドプラ検査に関するものである。胎児の安全性に関わる重要な声明であり、同時に掲載された **Opinion** は、極めて示唆に富む内容を含んでおり、日本超音波医学会機器及び安全に関する委員会は、この両者を日本語に翻訳するとともに、理解を助けるための補足的な改変を加えたうえで、会員に向けて公表することとした。

本検査法（静脈管ドプラ法）は世界的に行われているものの、本邦においては倫理的問題などにより、必ずしも普及していない。今回の日本語訳公表は、本検査の普及を目的としたものではないことにご注意いただきたい。心拍動の存在を記録することだけのために、妊娠初期に超音波画像上で胎児心拍動を同定し、パルスドプラ法により胎児の心拍動を検出することは必要性かつ安全性に欠けるため、そのような行為に対する警鐘という意味も込めて、敢えて公表するものである。

オピニオン

妊娠11週～13週6日での超音波ドプラ法の安全な使用：可能なのか？

超音波検査法は、安全性について優れた実績があり、50年間産科領域で使われてきたが、有害事象は確認されていない。本誌（37巻）には、超音波の安全性について検討した2つの新たな研究が掲載されている。Pellicer *et al.*¹は、ラット胎児の静脈管に超音波ドプラを照射すると胎児の肝組織でアポトーシスが増加するという研究を、Heikkilä *et al.*²は超音波と利き手に関する新たなデータを発表している。

Pellicer *et al.*¹は超音波を低出力で3秒間から10分間照射した。その結果、アポトーシスの誘導と超音波照射（パルスドプラ）時間との間で比例関係が認められ、照射時間が長いほど肝細胞により大きな傷害が観察された。もちろん、この動物モデルの結果をヒトに当てはめるのは困難である。胎児の肝臓のアポトーシスが一時的に上昇することが重要かどうかについては疑問もあり、傷害の機序（熱作用によるものか、非熱作用によるものか）を説明するのも困難である。しかし、超音波ドプラ波の照射時間と、不可逆的な生物学的作用が生じる危険性との間に関係があることを示した動物実験は、最近では他に2件ある^{3,4}。

今日、多くの国では、70%以上の妊婦が妊娠11週～13週6日に後頸部浮腫(NT)検診を受けている。超音波の安全性の観点から見ると、適切なトレーニングを受けた医師や超音波検査技師（訳注；我が国では臨床検査技師が該当）等が低出力のBモードで検査を実施する限り、問題となるものではない。しかし、最近の研究では、妊娠11週～13週6日の胎児の心臓や心臓の下領域を対象にドプラ法による測定を行うことが提唱されている^{5,6}。超音波ドプラ法は、Bモード法と比較して出力が高いことが多いので、安全性の問題を検討しなければならない。

また本誌（37巻）には、妊娠11週～13週6日での超音波ドプラ法の使用に関するISUOG (International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology)からの新たなステートメントが掲載されており、このオピニオンでは、そこで問題となった点の一部について検討する。

妊娠初期の超音波ドプラ法は、妊娠後期よりも安全性についてより懸念しなければならないのか？

妊娠初期の胚は、発生の中でとりわけ影響を受けやすい時期にある。超音波ドプラ法に有害作用があるとすれば、妊娠初期に最も生じやすいと考えられるだろう。なぜならば、その時期は、細胞分裂が極めて活発であり、胎児の血液循環がまだあまり発達していないため、超音波検査中に発生する熱を発散しにくいからである。提唱されている妊娠初期の超音波ドプラ法は、静脈管や胎児心臓のレベルで行うものであり、骨（脊椎）/軟部組織境界面に極めて近く、発熱による作用が極めて大きいと考えられる。しかし、この点だけからすると、妊娠10週の胚は、骨の石灰化が進んだ36週の胎児よりも発熱の影響は受けにくいと考えられる

(骨組織がエネルギーを吸収し、骨/軟部組織境界面でエネルギーが反射するため)。従って熱吸収の観点からすると、分娩間近の胎児で中大脳動脈をドプラ検査する時のほうが、より注意を払う必要がある。

妊娠初期に超音波ドプラ法の使用を慎重に行うように提唱する主な理由は、それが胎児に有害作用をもたらすことが判明しているからではなく、安全かどうかはわからな事、そして、妊娠初期は胎児にとってとりわけ影響を受けやすい時期であるからである。

経膈超音波検査は経腹超音波検査よりも有害なのか？

経腹超音波ドプラ検査のほうが経膈超音波検査より安全だと考えられることが時にあるが⁵、不適切である。温度上昇による危険性は、経膈超音波検査であれ経腹超音波検査であれ違いはない。温度上昇によるリスクで問題なのは、照射される領域がどれだけのエネルギーを吸収するかである。一般的には、経膈超音波検査で用いる超音波のエネルギー強度は、経腹超音波検査で用いるエネルギー強度よりも低い。これは、プローブから関心領域までの距離が経膈超音波検査のほうが短く、その結果、エネルギー減衰が少なく、同じイメージング品質を得るのに、エネルギー強度が少なくて済むためである。ドプラ検査では、経膈超音波プローブからの出力は、経腹超音波プローブの出力より若干低いが、システムやトランスデューサそれぞれの違いによって照射条件にはばらつきが大きいので、発熱リスクは、thermal index (TI)を使って、ケースバイケースでしか評価することができない。このことについては、EFSUMB安全委員会が出しているチュートリアル論文に説明されている⁸。

使用する機器のエネルギー出力レベルをどうやって知れば良いのか？ どうやれば調節することができるのか？

この質問に対する簡単な答えは、画面上のどこに出力値が書かれているか、その値をどう解釈したら良いか、さらに、どのように出力を絞るかについて知ることである(通常は、超音波装置の制御パネルに、出力を調節するための回転ノブあるいはスイッチがある)。このことが理解できたら、次の疑問に移ることができる。

時間平均で考えた場合、パルスドプラ法では、BモードやMモードよりも高い出力を使うことが多く、そのため、組織がより加熱される可能性が高い。これは、パルス繰り返し周波数が高く、その結果として、高いduty比(単位時間あたりで、超音波が出力されている時間とされていない時間の比)のものが使われることが多いためである。パルスドプラモードではプローブを固定してビームを一定の方向に保つため、プローブを動かしている場合と比較して、時間平均強度が増加する。カラードプラ法およびパワードプラ法では対象を超音波ビームでスキャンするため、組織が発熱する可能性は、BモードやMモードとパルスドプラ法の間程度になる。

American Institute of Ultrasound in Medicine (AIUM)とNational Electrical Manufacturers Association (NEMA)は、1990年代初期に‘output display standard’（出力表示基準：ODS）を導入した。ODSでは、検査中に安全性情報をリアルタイム表示するため、mechanical index (MI)やTIのような生物物理学的指標を使う必要がある。米国食品医薬品局 (FDA)がODSを採用し、1992年以降米国で販売される商用デバイス全てにODS情報を表示することを義務づける規則を制定した。このことによって、超音波を安全に使用する責任が、メーカー側から装置のオペレータのほうに移ったことを知っておく必要がある。装置には現在もエネルギー出力の上限（最大720 mW/cm²）が設定されているが、出力表示（MIとTI）に注意しALARA (as low as reasonably achievable：必要な医学的判断が達成可能な範囲でできるだけ低い出力レベルに抑える)の原則を遵守した出力レベルで検査を行うのは、超音波機器のオペレータの責任である。

パルスドプラでは高いMIやTIで検査を行うことがある。MIは、キャビテーションなどの非熱的作用による有害な生物作用を誘発する可能性についての、おおまかな指標を示すことを目的に画面に表示される数値である。超音波検査が行われる様々な診療科の中では、この指標は産科での検査には恐らくは関係の小さい指標である。それは胎児には気泡（エア）があまり存在しないからである。一方、TIは産科では重要であり、組織の温度上昇の可能性の高さを示す指標で、モニター画面上に表示される。TI値により推奨される照射時間が決まってくるという点からも非常に重要である⁹。厳密には一つの指標であるが（TIは、温度を1℃上昇させるのに必要なパワーに対する現在の超音波出力の比）、TIはしばしば温度上昇を示すものと受け止められている。しかし、TI値を計算する際の誤差や、もとにした簡単なモデルに限界があることから、TI値では、温度上昇を2分の一以下に過小に推定している可能性がある⁹。

妊娠11週～13週6日で超音波ドプラ法を実施する際には、表示されたTI値は1.0以下でなければならない、暴露時間をできるだけ短くしなければならない（通常は5～10分を超えないこと）。決して60分を超えてはならない^{7,9}。注意しておく必要があることとして、最新の機器の一部では、ドプラモードを使用する場合の出荷時の設定では、TI値が3を超えていることが多い。しかし、これよりも低い出力、すなわち低いTI値で、適切なパルスドプラ波形を得ることができる。そこで、産科用スキャナーは全て、デフォルト（スイッチオン時の）設定で、音響出力コントロールが低くなっているようにセットアップしておく必要がある。また、出力を絞る方法をオペレータが知っておく必要もあり、新しい患者の検査を始める場合に、さらには同じ患者であってもパルスドプラ検査を開始しようとするたびに、最初は低出力を選択する必要がある。

超音波オペレータは、出力表示指標の意味を知っているのか？

ODSが導入されてから10年後に、Karel Maršálが、診断用超音波検査の安全性に関するいくつかの側面について、超音波機器使用者の知識に関する調査を行った¹⁰。ヨーロッパ9カ国の医師145名、超音波検査技師22名、助産師32名に質問書を配布した。これらの人々は全て、毎日あるいは毎週、診断用超音波機器を使っているのであるが、調査研究の結果は残念なものであった。MIやTIの意味を知っていたのは、回答者のおよそ1/3で、自身が使っている機器の画面上のどこに安全性指標が表示されているのか知っていた回答者はわずか28%であった。もっと驚くべきことに、自身が使っている機器のエネルギー出力の調節方法を知っていたのは、199名の回答者のうちわずか43名(22%)であった¹⁰。

同様の調査が、プラハで開催された2010年ISUOG World Congressでも行われた。総会の第二日の2件の全体セッションの場で、質問票(配布数不明)が手渡され、255件の回答があった。前回の調査結果と比較して、有意に多くの回答者がTI(58%)およびMI(56%)の意味を知っていた。58%が画面上のどこに安全性指標が表示されているか知っており、44%が自身の機器のエネルギー出力の調節法を知っていた。これは、超音波機器使用者の知識が改善されたと解釈しても良いであろうが、結果にはバイアスがかかっていたと思われる。最初の調査研究では回答率は100%であった。ところが、この第二回の調査では回答率が不明であった。

同様の結果が米国で得られた。エンドユーザー130名(このうち医師は約60%)に対する調査で、32%がTIという用語を知っていることがわかったが、TIの特性に関する質問に正解したのは、わずか18%に過ぎなかった。MIについては、それぞれ22%と4%であった。おそらく、もっと懸念しなければならないことは、回答者の80%が、超音波検査中にどこを見れば指標がみつかるかを知らなかったことであった¹¹。

従って、ODSは理論的には優れた考え方であろうが、超音波機器のエンドユーザーが、出力がどこに表示されているかを知らず、自身が使用している機器の出力レベルを下げる方法を知らなければ、この考え方も役立たない。ODSは安全な超音波検査の礎となつてはいないと言うのが妥当であろう。少なくとも産科領域における検査で用いられる場合は。

トリソミーリスク推定の精度向上を目的として、妊娠11週～13週6日にどのように超音波ドプラ法が用いられる可能性があるか？

19,800妊娠を対象とする大規模コホート研究を後方視的に検討し、21番染色体トリソミースクリーニング法のモデルがいくつか報告されているが^{5,12,13}、これらは、第一段階で母親の年齢と超音波検査、第二段階で生化学分析を行う方式である。中等度リスクと判断された場合の第二段階の検査として静脈管¹²あるいは三尖弁¹³の血流を調べるために超音波ドプラ法を使う方法では、全体の15%が妊娠初期に超音波ドプラ検査を受けることになるが、21番染色体トリソミーの検出率(DR)は高く、偽陽性率(FPR)は低いとの結果となった(静脈管: DR, 96%; FPR, 2.6%; 三尖弁: DR, 96%; FPR, 2.4%)。この成績は、全ての妊婦に妊娠初期に超音波ド

プラ検査を行う方法を同じコホートで行った場合のDR 94-96%、FPR 2.6-2.7%に匹敵する。⁵。また、ドプラ法を使わないスクリーニングでは、21番染色体トリソミーに関してDRが91%、FPRが3.1%と報告されている¹⁴。さらに最近報告されたもので、ドプラ法を使用しない方法として、2段階の後頭部浮腫(NT)ならびに生化学検査を行うスクリーニングプログラムでは、少なくともDRが92%、標準化FPRが1.4%という成績であった¹⁵。

従って、回答が求められている質問は、「さらに超音波照射を加えることがスクリーニング効率にわずかな改善をもたらすかどうか」ということである。

疫学研究で超音波の安全性について何がわかっているのか？

疫学研究の最新のレビューが2009年の本誌に掲載されている¹⁶。そのレビューの著者らは文献を広範に検索し、Cochraneレビューの指針に従ってデータを解析した。その結果は我々を安心させるものであった。超音波検査と、男児での非右利きとの間の説明のつかない弱い関係を除くと、産科超音波検査が悪影響を及ぼすことを示すものを何ら見いださなかった。このことは、2010年のCochrane reviewの最新改訂版で再確認された¹⁷。

本誌本号に掲載されたHeikkilä *et al.*²の論文は、これら体系的レビューで得られた知見を変えるものになるかも知れない。Torloniのメタ解析では、全小児に関しては超音波暴露と非右利きとの間に相関関係がなかったが(オッズ比(OR), 1.13; 95% CI, 0.97-1.32)、男児では相関関係を認めた(OR, 1.26; 95% CI, 1.03-1.54)¹⁶。新しいメタ解析¹⁸では、Helsinkiデータ²を加えると、全小児集団での非右利きの割合が、統計的に有意に増加していることがわかった。この結果は、この関係についてのわれわれの理解(あるいは、もっと正確に言えば、理解の欠如)を変えるものではないが¹⁹、もっと多くの疫学データを集め続けて行けば、この関係が認められなくなるであろうと期待することはできない。現在、3件のランダム化対照付き試験と2件のコホート研究が実施されているが、いずれも同じ方向性を示しており、異なる方向を示す疫学研究は得られていない。疫学研究から確認できたデータに関して注意しなければならない点がある。それは最新の装置の音響出力がこの数十年で10-15倍に増加してきているが²⁰、ここで議論しているほとんどの疫学的エビデンスは、20-25年前に市販されたBモードスキャナーを使って得られたものであるという点である。カラードプラ法やパルスドプラ法の使用に関する疫学データは極めて少ない。妊娠中の超音波の有害作用が照射量に依存するものであるのであれば、現在までに得られている疫学データには限界があることを認識しておく必要がある²¹。

結論

本誌本号のISUOG安全性ステートメントに従い、妊娠初期に胎児の血管を対象に超音波ドプラ検査することは、臨床的適応がない場合は行うべきではない。医療関係者への教育を目的

とする場合においても、妊娠初期の胎児への超音波検査は、できるだけ短時間に留めるべきであり、ドプラ検査が適応となる胎児に対してのみ実施するようにすべきである。

この先当面は、超音波検査法の安全性に関しては、それが不確実なまま行われることになろう。リスクがゼロということではなく、有害性を示すエビデンスがないということは、有害性がないというエビデンスがあることと同義ではない。しかし、生じるかも知れないリスクを最小限に抑えるため、われわれができることがたくさんある。安全性確保のために提唱されているインデックスを理解し、ALARAの原則をどのように尊重、準拠して行けば良いかを知ることは、優れた出発点である。ISUOG安全委員会は、他の超音波に関する学会や主要メーカーと協調して、以下の話し合いを行うことを提唱する。一つは安全性に関するインデックスはどのように表示されることが最善であるかについてであり、さらには安全性に関するインデックス、スキャン（超音波照射）時間、スキャンモードが、妊娠中に実施される全ての超音波検査についてカルテに記録されることを、どのように実現させていくかである。

超音波検査に携わる専門家として、我々は、我々自身を賢明に律しなければならない。そうしないと、他者が我々を律することになろう。

妊娠11週～13週6日の胎児超音波検査にドプラ法を安全に使用することに関するISUOGステートメント

International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG)評議会、生物作用安全性検討委員会(K. SALVESEN, C. LEES, J. ABRAMOWICZ, C. BREZINKA, G. TER HAAR and K. MARŠÁL)

Approved by WFUMB Administrative Council, 27th January 2011.

1. パルスドプラ（スペクトラル、パワー、カラーフローイメージング）超音波検査は、ルーチンに使用すべきでない。
2. パルスドプラ超音波検査は、トリソミーのリスクを詳しく調べるなどの臨床適応があれば使用しても良い。
3. 超音波ドプラ法を実施する際には、表示されているthermal index (TI)が1.0以下で、暴露時間ができるだけ短いもの（通常は5-10分以内）でなければならず、60分を超えてはならない。
4. 超音波ドプラ法を研究や教育、トレーニングの目的で使用する際には、表示されているTIが1.0以下で、暴露時間ができるだけ短いもの（通常は5-10分以内）でなければならず、60分を超えてはならない。インフォームドコンセントを得なければならない。
5. 教育では、妊娠初期のパルスドプラ法やカラードプラ法の検討に際して、安全性と生体への作用についての情報提供（例、TI、暴露時間、パワー出力を下げる方法）が含まれていなければならない。
6. 妊娠初期に母体の子宮動脈をスキャンする場合には、胚／胎児が超音波ドプラビームの照射範囲外にある限り、胎児の安全性に何らかの影響を及ぼす可能性は少ない。