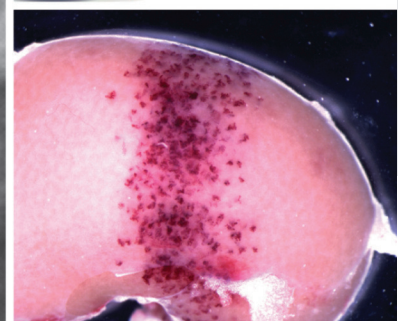
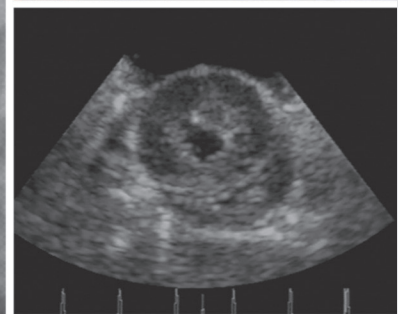
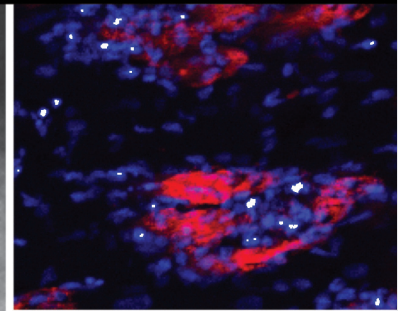


診断用超音波の安全な使用

Gail ter Haar 編

第3版



診断用超音波の安全な使用

第3版

Gail ter Haar 編

We should like to acknowledge the support of the British Medical Ultrasound Society, the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology, and the National Physical Laboratory (UK). Without their generosity this revision would not have been possible.

The British Institute of Radiology
36 Portland Place, London W1B 1AT, UK
www.bir.org.uk

Published in the United Kingdom by The British Institute of Radiology

© 1991 The British Institute of Radiology

© 2000 The British Medical Ultrasound Society & The British Institute of Radiology

© 2012 The Authors



This book is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported License

Some rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical or photocopying, recording, or otherwise for commercial purposes, or altered, transformed, or built upon, without the prior written permission of the British Institute of Radiology

First published 1991 (978-0-905749-28-0)

Second edition 2000 (978-0-905749-42-6)

Third edition 2012 (978-0-905749-78-5)

British Library Cataloguing-in Publication data

A cataloguing in record of the publication is available from the British Library

ISBN 978-0-905749-78-5 (print)

ISBN 978-0-905749-79-2 (eBook)

A print version of this book can be purchased from the BIR website

The British Institute of Radiology has no responsibility for the persistence or accuracy of URLs for external or third-party internet websites referred to in this publication, and does not guarantee that any content on such websites is, or will remain, accurate or appropriate

All opinions expressed in this publication are those of the respective authors and not the publishers. The publishers have taken the utmost care to ensure that the information and data contained in this publication are as accurate as possible at the time of going to press. Nevertheless the publishers cannot accept any responsibility for errors, omissions or misrepresentations howsoever caused. All liability for loss, disappointment or damage caused by reliance on the information contained in this publication or the negligence of the publishers is hereby excluded

目次

執筆者	I
翻訳者	II
序文	III
翻訳にあたって	IV
第1章 イントロダクション <i>Gail ter Haar</i>	1
第2章 組織内の超音波伝搬 <i>Francis A. Duck</i>	4
第3章 超音波診断装置の音響出力 <i>Adam Shaw and Kevin Martin</i>	18
第4章 超音波誘発性発熱とその生物学的影響 <i>Charles C. Church and Stanley B. Burnett</i>	46
第5章 診断用超音波の非熱的作用 <i>J. Brian Fowlkes</i>	69
第6章 放射力と生体作用への可能性 <i>Hazel C. Starritt</i>	83
第7章 生体作用—細胞と組織 <i>Gail ter Haar</i>	93
第8章 診断用造影超音波の安全な使用 <i>Douglas L. Miller</i>	108
第9章 超音波検査の胎児への影響に関する疫学的検討 <i>Kjell Å. Salvesen</i>	129
第10章 安全基準と規定：製造業者の責任 <i>Francis A. Duck</i>	139
第11章 診断用超音波の安全な使用に関する指針と推奨事項：使用者の責任 <i>Gail ter Haar</i>	147
用語集	162

執筆者

Dr Stanley B. Barnett, MSc, PhD

11/147 Darley St. West, Mona Vale, NSW 2103, Australia

E-mail: shirlstan2004@yahoo.com

Dr Charles C. Church, MSc, PhD

National Center for Physical Acoustics, University of Mississippi, MS 38655, USA

E-mail: cchurch@olemiss.edu

Professor Francis A. Duck, PhD, DSc

3 Evelyn Rd, Bath BA1 3QF, UK

E-mail: f.duck@bath.ac.uk

Professor J. Brian Fowlkes, PhD

Department of Radiology, University of Michigan, Medical Science I, 1301 Catherine,

Room 3226C, Ann Arbor, MI 48109-5667, USA

Department of Biomedical Engineering, University of Michigan, 3315 Kresge Research Building III,
204 Zina Pitcher Place, Ann Arbor, MI 48109-0552, USA

E-mail: fowlkes@umich.edu

Dr Kevin Martin, BSc, PhD, FIPEM

Department of Medical Physics, University Hospitals of Leicester,

Infirmary Square, Leicester LE1 5WW, UK

E-mail: kevin.martin42@btinternet.com

Dr Douglas L. Miller, PhD

Basic Radiological Sciences Division, Department of Radiology, University of Michigan SPC 5667,

3240A Medical Science Building I, 1301 Catherine Street, Ann Arbor, MI 48109, USA

E-mail: douglm@umich.edu

Dr Kjell Å. Salvesen, MD, PhD

Department of Obstetrics and Gynaecology, Clinical Sciences, Lund University,

Box 117, SE-221 00 Lund, Sweden

E-mail: pepe.salvesen@ntnu.nu

Mr Adam Shaw, BA, MA (Cantab)

Acoustics and Ionizing Radiation Division, National Physical Laboratory,

Hampton Road, Teddington TW11 0LW, UK

E-mail: adam.shaw@npl.co.uk

Dr Hazel C. Starritt, PhD

Medical Physics and Bioengineering, Royal United Hospital, Combe Park, Bath BA1 3NG, UK

E-mail: hazelstarritt@nhs.net

Dr Gail ter Haar, MA, PhD, DSc

Institute of Cancer Research, 15 Cotswold Road, Belmont, Sutton SM2 5NG, UK

E-mail: gail.terhaar@icr.ac.uk

翻訳者

同志社大学生命医科学部教授

秋山いわき

電気通信大学産学官連携センター特任教授

鎌倉友男

福岡大学医学部教授

立花克郎

東北大学大学院医工学研究科教授

梅村晋一郎

北海道大学大学院情報科学研究科准教授

工藤信樹

東京医科大学医学部産婦人科学教室特任教授

名取道也

自治医科大学附属病院総合周産期母子医療センター分娩部准教授

桑田知之

昭和大学横浜市北部病院産婦人科准教授

市塚清健

株式会社日立製作所 ヘルスケアビジネスユニット 第一製品開発本部／
一般社団法人電子情報技術産業協会医用電子システム事業委員会医用超音波専門委員会幹事

内藤みわ

序 文

学術集会における安全性に関するセッションに参加者が少ないことは残念ながら事実であり、安全性に関する講演はコーヒープレイクのいい機会であると考える人が少なからずいることも事実である。しかし、超音波診断装置を安全に使用することは検査者の責任であるということはまぎれもない事実である。適正な判断を行うために、臨床家は超音波検査を行う上でその有害作用やリスクについて熟知しておく必要があり、本書はそのための基礎知識を提供することが目的として書かれている。超音波物理学、生物学、標準および疫学の分野において世界をリードする専門家が各章を執筆しており、読者の知識に関わらず理解できるように執筆されている。また各章において、読者がそのトピックについてより深く掘り下げることができるように参考文献を広く引用している。

超音波は極めて安全な測定法であるが、だからといってその使用に対して無頓着であってよいというわけではない。本書の内容から明らかなことは、超音波の安全性に関する我々の知識には多くのギャップがあるということである。基礎的な情報あるいは推奨事項の根拠としている研究成果は、ヒトでの妥当性がまだ十分に解明されていない動物モデルにおいてなされたものであったり、超音波の使用条件が超音波診断装置のパルスとはほとんど関連性がなかったり、すでに臨床で用いられなくなった装置であったりする。これは有用な情報であるが、常に注意して解釈しなくてはいけない。

「有害である根拠がないということは、有害ではないということと同義ではない」(Salvesen ら、2011 年)という言葉を中心に留めておくべきである。ネガティブであることを証明することは決して容易ではなく、我々にできることはより感度の高い試験やアッセイを実施することだけである。学会がその委員会を通じて利用者に超音波の安全性を知らしめ、教育するのはそのためであり、超音波イメージングが今後もその有用性において潜在的危険性をはるかに凌ぐものであるという高い評価を維持するように努めるためである。

本書の第3版を出版することは、英国超音波医学会 (the British Medical Ultrasound Society)、欧州超音波医学生物学連合 (the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology) および英国国立物理学研究所 (the National Physical Laboratory (UK)) からの支援なくして不可能であり、この場を借りて心よりお礼を申し上げる。

Gail ter Haar

ロンドン、2012 年 11 月

文献

Salvesen KÅ, Lees C, Abramowicz J, Brezinka C, ter Haar G, Maršál K. 2011. Safe use of Doppler ultrasound during the 11 to 13 + 6-week scan: is it possible? *Ultrasound ObstetGynecol*, 37, 625–628.

翻訳にあたって

日本超音波医学会機器及び安全に関する委員会では、会員ならびに国内の超音波診断に従事する医師、臨床検査技師・診療放射線技師、看護師、そして、医用超音波機器の設計および製造に関わるエンジニア、関連の研究者および教育者に対して、超音波照射による生体作用を中心とした超音波の安全性に関わる知識、規則、ガイドライン等を公開し、広く周知することを目的として活動を行っています。この度、世界超音波医学生物学連合安全委員会（WFUMB Safety Committee）の委員を中心として医用超音波診断における安全性に関する書籍（The Safe Use of Ultrasound in Medical Diagnosis）が改訂され、英国放射線医学協会（the British Institute of Radiology）から出版されました。本書は現在の超音波診断装置を臨床で利用する上で、また、超音波の生体作用に対して、工学的、生物学的、医学的な見地から基本的かつ重要な知識とガイドライン、関連する規則等をよく纏められた出版物です。

日本においても超音波診断の普及とともに、超音波を安全に使用することの重要性が高まっています。本書にも書かれていますが、超音波照射による生体作用として、よくわかっている事実とその根拠がまだ明らかになっていない事実があります。それらをよく理解した上で、ガイドライン等に従って超音波診断を行うことが重要であることは言うまでもありません。今回、日本超音波医学会の支援を受けて、機器及び安全に関する委員会では本書を翻訳し、本会ホームページで公開することとなりました。日本超音波医学会ならびに関係各位のご協力に感謝致します。

日本超音波医学会機器及び安全に関する委員会
委員長 秋山 いわき

Republished with permission of British Institute of Radiology, from [Safe Use of Ultrasound in Medical Diagnosis, 3rd Edition, Gail ter Haar, copyright 2012]. This translation has been carried out by JSUM. The British Institute of Radiology holds no responsibility for the accuracy of the translated content.

第1章

イントロダクション

Gail ter Haar

Institute of Cancer Research, Sutton, UK

英国超音波医学会 (the British Medical Ultrasound Society (BMUS))、欧州超音波医学生物学会連合 (the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB)) および英国国立物理学研究所 (the National Physical Laboratory (NPL)) が今回、臨床医学における診断用超音波の安全性というトピックに関する本書の改定を後援しようと決定していただいたことは極めて適切であると考えます。英国のみでも 250 万件以上 (1 出生あたり 4 回) の産科的超音波検査が毎年実施されている (英国保健省、2012 年)。その多くが新世代超音波診断装置を用いて行われているが、これらは以前のものに比べるとはるかに高い音響出力を発生させる能力を持っている (第 3 章を参照)。超音波イメージングはより洗練されてきており、ティッシュハーモニクイメージングや符号化パルス送信技術、造影超音波イメージングなどがより一般的になり、これらによって診断能力が向上するだけでなく、安全性が考慮される程の未知の領域にまで進もうとしている。しかしこれは珍しいことではなく、安全性に関する研究は臨床応用に比べて遅れている。例えばパルスドプラ技術の使用に関する疫学研究は存在しない。このような状況は決して容認されるべきではなく、発熱作用に関する超音波ビームと組織の相互作用や、音響キャビテーションのような機械的作用などの起こりやすさを理解する努力が最近なされており、不要な生体作用を予測・予防できる可能性が広がっている。

米国食品医薬品局 (FDA) により 1990 年代に変革がもたらされ、超音波診断を用いる全ての関係者に影響が及んだ。すなわち 1980 年代にはその照射条件が過去に用いられていたという単純な事実に基づいて出力レベルが設定されており、有害作用に関する根拠は存在しなかった。ところがこの変革により、以前は末梢血管の研究にのみ使用されていた強度が妊娠第 1 三半期中の検査を含めて全ての研究に使用できるようになった。当時そして今でもなお、そのような高照射が安全であると断言することを支持する疫学その他の根拠を見出すことはできない。しかしながら FDA のこの変更により、心血管系への応用に加えて産科分野を含む分野にハイスpekのパルスドプラあるいはドプライメージング法が広く用いることができるようになった。この変更に対して確固とした安全管理基準を確立することが困難と認識していたため、FDA は安全管理の責任を使用者が負うべきであると決定した。製造業者は現在、機器が「安全性のインデックス」を表示するという条件で以前より高い照射条件を使用することができる。これらのうち

サーマルインデックス (TI) およびメカニカルインデックス (MI) は走査中にいつでも安全性を懸念させるような条件を利用者に知らせるように設定されている。超音波機器を使用する者にとってその考え方の変更は臨床診断において最も重要な点である。安全な装置を設計・製造する責任をもつ製造業者とその機器の安全な使用方法を熟知する責任を有する使用者とのパートナーシップで安全性の維持と管理が成り立っている。本書の主目的は安全な使用方法が論拠とする原則と根拠を示すことにある。

二つの生物物理学的メカニズム、すなわち発熱とキャビテーション、は安全性を判断する上で中心的役割を果たす。安全性を自分で判断しながら診断用超音波機器を使用するために上記の二種の指標が導入された。TI は照射を受けた組織において起こりえる温度上昇のおおよその最大値を示す。この組織の加温（「加熱」というより実際に起こっているであろうことを現実的に述べる言葉である）は超音波が吸収して組織内に蓄積したエネルギーに起因する。*in vitro* では局所の温度上昇が最も高くなるのは骨であり、これは骨組織が超音波を最もよく吸収するからである。MI に関する理論は液体中の気泡の共振現象であり、これは「イナーシャル・キャビテーション」による生体作用を引き起こす。気泡はこの過程を引き起こす核となるが、気泡の存在がなければ診断用超音波レベルにおいてイナーシャル・キャビテーションが起こるという実験的根拠はない。しかし、気泡が診断用超音波の照射を受ける可能性がある場合は *in vivo* において二種類ある。それは気泡で構成される超音波造影剤を用いた場合、および肺や消化管など気体を含む組織に超音波を照射した場合である。これらについては第 5 章および第 8 章で論じる。

電離放射線の使用を検討する場合、ALARA (as low as reasonably achievable) という原則が広く知られており、これは全く正しい。超音波照射の安全性という目的においてもこの言葉が使用されるが、ここでは注意して用いられるべきである。もし発熱とキャビテーションが有害な生体作用が起きる主要なメカニズムだという仮定が正しいとすると、それらが起こる閾値（第 4 および 5 章を参照）以下での照射であれば閾値を超えない限り照射を低く保つ理由がないからである。しかし照射レベルが閾値を超える可能性のある場合には、起こりえる有害事象を最小限にするために ALARA 原則を遵守することは適切である。閾値以下の照射の場合には、リスク / 利益の判断はこれらの閾値が妥当であるか、あるいは他の生体作用を起こすメカニズムの存在の不確実性に依存する。

超音波生体作用の研究者を悩ませてきたものは、「照射量」について記述する首尾一貫した方法がないことである。組織に対する超音波照射レベルを表す個別の単位はなく (X 線ビームでは kerma が用いられる)、また組織に対する超音波「照射量」の単位もない (X 線ではグレイが用いられる)。超音波測定法における問題は、超音波は圧力あるいは強度として述べられるが、これらのいずれを用いてもエネルギー蓄積の値を表すことができないことである。ただ「自由音場」あるいは *in situ* 値が示されるのみである。*in situ* での値は従来、組織での減衰を考慮するために「減衰を考慮して減ずること」が行われてきた（第 2 および 3 章を参照）。また生体作用に関して発表された論文であっても、用いられたパラメータの厳密な性質が述べられていないことがある。こういった状況のため、安全性についての初期の論文の多くには診断用超音波照射の妥当性を解釈する上

で問題がある。しかし、最近では厳密な条件が必要とされ（そして専門誌ではいっそう必要とされている）、臨床的に妥当な安全性に関する研究が発表されることを期待できる。

本書は、超音波検査技師、放射線技師、産婦人科医はもちろん、一般診療、循環器および血管研究など他の臨床分野で超音波を用いる人たちも含めて診断用超音波を臨床的に使用する全てのスタッフに読んでいただきたい。臨床研修中の人たちに超音波の安全性に関する基本情報を提供することも本書は目指している。さらに、新しい超音波診断法の開発に従事している研究者にとっても本書は価値のあるはずのものである。超音波診断装置で広く用いられている「モニター」表示の解釈の一助となるよう（第4 - 6章を参照）、また生体作用の研究の現状を使用者に説明し（第7 - 9章）、診断用超音波の使用に関するレギュレーションとレコメンデーションを概説する（第10および11章）よう本書は構成されている。

BMUS および EFSUMB には安全委員会がある。これらの委員会の役割の一つに、安全性の問題が会員に常に周知されていることを確認することがある。本書はある意味では本来、その責任を認識した結果として発行された。本版の改訂は BMUS、EFSUMB および NPL によっても支援されている。安全性情報を発表・改定する別の効果的な方法としてインターネットがある。BMUS および EFSUMB の安全委員会のウェブサイトは安全性情報や論説、文献解説などを含む有益な情報源を提供してくれている。米国超音波医学会（AIUM）もそのウェブサイトで安全関連の情報を公開（www.aium.org）しており、世界超音波医学生物学連合（WFUMB）も同様である（www.wfumb.org）。

超音波は極めて安全な記録方法である。しかし、最新の装置は *in vivo* で組織を加温する能力があり、組織に圧力を加え、特定の状況下では気体付近の脆弱な構造物を損傷する能力もある。診断のより高い有効性を追求する際でも、超音波が安全な診断法であるという高い評価を当然のこととして先入観を持って見てはいけない。そのようにすることが超音波診断に従事している者全ての責任である。

謝辞

本章は第2版の第1章の改訂版である。Francis Duck 氏の当該章への貢献について謝辞を申し上げる。

文献

Department of Health. 2012. <http://www.dh.gov.uk>.

第 2 章

組織内の超音波伝搬

Francis A. Duck

University of Bath, Bath, UK

要約

- 周波数範囲 1 ~ 20 MHz の超音波が、医療診断への応用として広く利用される。
- 超音波照射量は、通常、ピークの負圧（希薄）値、全音響パワー、そして音響インテンシティ（強度）によって与えられる。
- 生体内の本来あるべき場所での (*in situ*) 照射量は、簡単な組織モデルを使って推定される。
- 簡単な組織モデルを用いて *in situ* 照射を推定することができる。
- 生体に影響する主要な二つのメカニズムは、超音波加熱による熱的ダメージと、縦波振動による機械的ダメージである。
- 最も加熱されやすい組織は、骨とそれに隣接する軟部組織である。
- 最も機械的ダメージを受けやすい組織は、気体に隣接する組織である。例えば、肺表面の組織や腸内組織、そして造影剤を含む組織である。
- 非線形音響効果は、流体（例えば、水や羊水）を通して伝搬する際に特に重要である。

2.1 まえがき

20 kHz を超える機械振動を超音波という。

超音波とは、20 kHz、すなわち毎秒 20,000 サイクルより高い周波数という点を除けば、可聴音と特性上は同じ機械的な波動である。医療用途としては、1 MHz を越える高い周波数がよく使われる。この周波数は、耳で聞くことのできる周波数よりも、少なくとも 100 倍高い。この章では、この高い周波数の波が体内をどのように伝搬するかを記述し、そして、超音波の診断利用の安全管理について判断する際に重要となりうる波の側面を重視する。

超音波診断には、1 MHz から 20 MHz までの周波数を利用する。

ここでは、特に 1 MHz から 20 MHz の周波数範囲における伝搬特性について注目する。そのような周波数の超音波は、医用診断や治療、そして組織破壊の目的のために臨床医学において実際に利用している。したがって、それらの音波の伝搬特性は特に興味があり、最もよく研究されている。音波の伝搬速度や、組織が超音波を吸収したり散乱したり、そして反射する程度を知ること、超音波が体内を伝搬し、また体と相互作用する

様相を原理的には予測することができる。この章の内容を大きく二つに分ける。まずは、超音波伝搬と、この伝搬に影響を与える生体組織の特徴について、概説する。次に、この概説から、超音波パルスが組織内を伝わる際に、パルスに起こる現象について記述する。そして後章で議論する超音波安全に対して、生物物理学的な礎を準備しておく。

2.2 超音波の伝搬

超音波は、伝搬媒質を構成する流体粒子の変位を介するという点で、可聴音と伝搬の機構は同じである。したがって、例えば電波、赤外線、X線の電磁波と基本的に異なる波動現象である。超音波は流体粒子の変位と同じ方向に伝わる。この場合、波は縦波と呼ばれる。一方、流体粒子が伝搬方向と直角方向に振動することもある。そのような波は、横波またはずり波と呼ばれる。ずり波は固体内を伝わり、したがって骨あるいは歯のような石灰化された組織中を伝搬し得るが、軟部組織ではほとんど関係がなく、超音波周波数領域でかろうじて発生する程度である。

縦波は、したがって、超音波の医療用途に最も重要である。縦波において、媒質内の個々の流体粒子は、ある固定された点の周りを正弦的に振動し、そして、波動エネルギーの伝搬方向に沿って、前後に動く（図2.1）。粒子が前方に動くと、その前にある粒子に近づく。それで、媒質内の局所密度と圧力が上昇する。粒子の前方への最大変位の後に、粒子は平衡位置に引き戻されてそして通り過ぎ、今度はわずかに密度が希薄になり局所圧力は減圧へと進む。周辺圧力（これは静圧にほぼ等しい）と、波が伝搬する際の局所圧力の差を“音圧”という。音圧は、したがって、周囲圧力よりも上昇する圧縮（正の音圧）と、逆に周囲圧力よりも減る希薄（負の音圧）の場合がある。機械的な危険性に関する安全面を議論するとき、音圧の最大値は極めて重要なファクターになる。特に、“ピーク希薄（負）圧値”は、キャビテーション現象（後で示す）と強い関連性がある。診断用スキャナ（映像装置）において、キャビテーションは、トランスデューサ前面で2 MPaすなわち20気圧以上で引き起こされる。希薄（負）圧ということ、これは、組織が20気圧に等しい強さで、押すのではなく反対に引き裂かれることを意味する。組織が通常引き裂かれない理由は二つある。その一つは、組織は、水と同様に、多くの場合、この負圧に耐えることができるためである。もう一つは、希薄は非常に短時間だけ持続するためである。すなわち、1 MHzにおいて、希薄は $0.5 \mu\text{s}$ の間だけ持続し、そして、周波数が増加するほど、この持続時間は一層短くなる。

ある圧縮（または希薄）領域と隣り合う圧縮（希薄）領域の距離は、波長 λ （図2.1）である。ある周波数 f において、波長 λ は、波の伝搬速度 c_0 （下記参照）として、関係式 $\lambda = c_0/f$ から計算できる。1 MHzでは、軟部組織内の波長は大方1.5 mmと1.6 mmの間にある。一方、同じ1 MHzでも骨内では3 mmと4 mmの間である。というのも、音波は骨内では軟部組織に比べて2倍の速さで伝搬するからである（表2.1）。

診断用の周波数帯では軟部組織中のせん断波よりも縦波の方がはるかに重要である。（訳注：最近ではせん断波を利用した装置も診断用として用いられている。）

超音波は圧縮と希薄作用からなる。

隣り合う圧縮領域は波長だけ離れており、通常の診断用周波数では軟部組織内で一般的に0.1～1mmである。

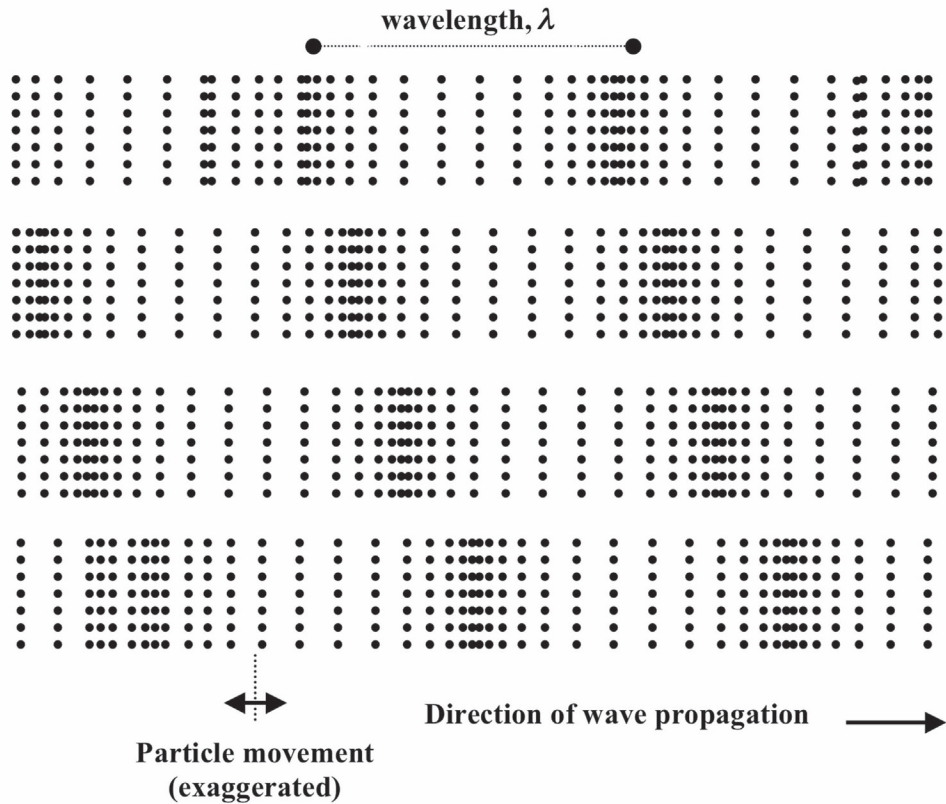


図 2.1 前進する縦圧縮波が約半波長にわたって前進する様子を示した図。各波形とその下の波形との時間差は、 c_0 を音速として $\lambda/6c_0$ である。各点は粒子を意味し、波形と共に進行はせず、定常位置にて振動する。

定在波は、現実の生体内で起きることはまれである

ある特殊な場合に、定在波あるいは定常波が起こる。定在波は、縦波のエネルギーの一部が、境界面で反射して入射波と相互作用するため起こる。そして、波の干渉パターンができる。そのような波動様相は実験室レベルで発生するが、体内の超音波領域では定在波が起きることはまれである。さらに、パルス超音波では、干渉パターンは一時的に起きうるが、起きてても反射面のごく近傍領域においてである。

2.2.1 波の伝搬速度（音速）

音速は媒質の密度と弾性特性に依存する。

超音波が伝わる速さ、すなわち音速は、媒体の機械的な特性によって定まる。液体と軟部組織内の音速 c_0 は、媒質の圧縮率と音波がない平衡状態の媒質密度 ρ_0 に依存する。固体では縦波と横波（ずり波）が存在し、それらの波の音速は固体の弾性率に依存する。しかし、骨を含め生体組織に対して、一律に簡単な式で音速を表すことは難しい。これは、いくつかの組織の機械的特性が、組織の変形する方向に依存し、それで、超音波特性もその方向に依存するからである。この方向依存性を異方性と呼ぶ。

表 2.1 体温状態における代表的な生体組織の音響特性。これらの値は代表値であり、実際は、骨や軟部組織においてかなりのばらつきがあることに留意すること。ただし、血液 (Blood) と羊水 (Amniotic fluid) については、特性は明らかになっている。これらのデータは、[Duck\(1990\)](#)、[ICRU\(1998\)](#)、そして [Verma ら \(2005\)](#) から引用。

	皮質骨	非脂肪性組織	脂肪	血液	羊水
伝搬速度 (ms^{-1})	3635	1575	1465	1584	1534
音響特性インピーダンス ($10^6 \text{ kg m}^{-2} \text{ s}^{-1}$)	6.98	1.66	1.44	1.68	1.54
1 MHz における減衰係数 (dB cm^{-1})	20	0.6	1.0	0.15	0.005
減衰係数の周波数依存性	n/a	1.2	1.0	1.2	1.6
非線形パラメータ、B/A	n/a	7.0	10.0	6.1	n/a

代表的な組織に対する超音波の音速を表 2.1 にまとめる。この表は、一般的な大人の体温状態の組織に対する 1 MHz から 10 MHz まで周波数範囲における代表値である。特定の器官（例えば、肝臓）を構成する組織は、年齢や性別、病変状態、かん流（perfusion）、さらに食習慣にさえ依存する。水または脂肪分どちらか成分の増加でも、音速の減少につながる。脂肪優位型乳房 (fatty breast) や脂肪肝の組織では、正常組織より音速は遅い。胎児の組織も、大人の対応する組織よりわずかに遅い音速となるが、これは胎児の組織は含水率が高いためである。特に腱、皮膚、そして動脈壁内のコラーゲンの存在は、他の軟部組織内よりもわずかに音速を速める。

組織内の音速は、脂肪、コラーゲン、そして水分量に依存する。

2.2.2 比音響インピーダンスと境界反射

媒質の粒子が超音波に応じて変動するとき（表 2.1）、この動きに付随する粒子速度が定義できる（これは、波の伝搬速度（音速）とは全く異なる）。粒子速度 v と音圧 p は、平面進行波では同相である。すなわち、音圧が最も大きいときに粒子速度は最大になる。また、 p と v は比例し、そのときの比例定数 p/v は比音響インピーダンス (specific acoustic impedance) Z と呼ばれる（日本語では、比音響インピーダンスの他に、固有音響インピーダンスあるいは特性音響インピーダンスともいう）。そして、この Z は簡単に $\rho_0 c_0$ で表される。特定の組織の比音響インピーダンスは、それ自体、それほど重要な情報ではない。むしろ、異なるインピーダンスを有する二つの組織の境界を超音波が通過する際の超音波の反射・透過現象、あるいはちょっとしたインピーダンスの違いがあるときの波の散乱現象を考えるとときに重要となる。音響インピーダンスは、異なる軟部組織同士や軟部組織と水ではそんなに大きく変わらない。大きく変わるのは、軟部組織と骨との境界で、その境界で入射波のエネルギーのおよそ半分が反射し、また軟部組織と気体（ガス）の境界ではほとんどのエネルギーが反射する。後者の好例は、いわゆる「pressure release」（音圧解放境界）として興味があり、そこで音圧波形の位相が

比音響インピーダンスの変化で、境界での波の透過や反射が変わる。

変わる。すなわち、音圧の圧縮領域は希薄領域に、逆に希薄領域は圧縮領域になる。この波の反射過程は周波数に依存せず、1 MHz であろうが 10 MHz であろうが、組織と骨の平面境界での反射の割合は同じである。

2.2.3 組織による超音波の減衰、吸収および散乱

ここまでの議論において、超音波が伝搬する組織内でのエネルギー損失について特に言及しなかった。このエネルギー損失、すなわち減衰は、体組織でエネルギーの蓄積 (energy deposition) を引き起こす。ある周波数の平面音波の減衰は、

$$p_x = p_0 e^{-2ax} \quad (2.1)$$

によって記述される (訳注：音圧振幅に注目しているので、 $p_x = p_0 e^{-ax}$ のほうがよいと思われる)。ここで、初期音圧振幅 p_0 の音波が距離 x を伝搬した後に、その振幅が p_x になることを意味する (図 2.2 を参照)。式 (2.1) の a は、振幅減衰係数で、その単位は [Np/cm] (ネーパー/センチメートル) である。振幅あるいはインテンシティの相対減衰はよくデシベル (dB) 尺度で表され、その減衰量は $20\log(e^a) = 8.68a$ [dB/cm] である。

減衰は、音波の周波数に依存する。そして、高い周波数ほど減衰が大きい。軟部組織に対しては、減衰係数は周波数にほぼ比例する。したがって、生体内の超音波減衰については、1 MHz、1 cm の距離の伝搬に伴う減衰係数の単位 [dB/cm/MHz] をもって表すことが一般的である。

超音波が組織を伝搬する際に、吸収と散乱で音圧振幅が減少する。したがって、総減衰係数 a は、吸収係数 a_a と、散乱による吸収 a_s の総和 $a_a + a_s$ となる。軟部組織に対して、低周波における減衰は音波吸収が主要因で、散乱による損失は全体のほんの 10 % 程度の影響にとどまる (Duck1990)。エネルギー損失を含む計算では、インテンシティに対する減衰係数 $2a$ で適切な評価ができる。

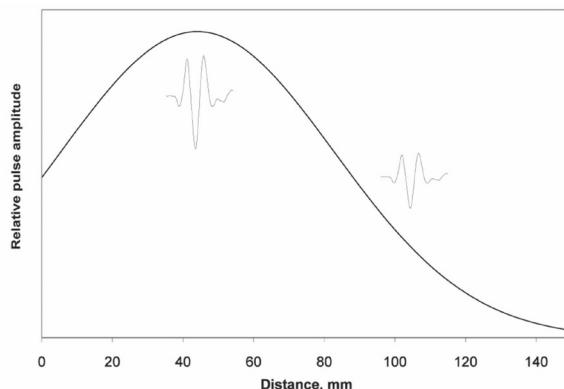


図 2.2 超音波パルスが組織を伝搬する深度に対する振幅の変化を示した図。これは 3 MHz、集束部位 70 mm、 $0.5 \text{ dB cm}^{-1} \text{ MHz}^{-1}$ の減衰係数を有する組織を伝搬するビームに対する例である。

減衰は、伝搬距離に対する振幅の指数関数的な損失として表す。

組織の減衰係数は、周波数にほぼ比例する。

音波吸収と散乱がともに音波減衰の要因で、軟部組織では吸収が支配的になる。

超音波エネルギーが組織によって減衰する過程は複雑で、十分に解明されていない。生体内の減衰の周波数依存性は、周波数の2乗に比例するような単純な液体の減衰と異なる。いくつかの組織に対する代表的な減衰係数を表2.1に示す。ここで、1 MHzのときの減衰値と、周波数依存性を示している。大ざっぱに言って、軟部組織内での平均的な減衰係数は、どの周波数においても 0.5 dB/cm/MHz として利用されている。軟部組織に加えられた2 MHz、3 MHz、5 MHz、そして10 MHzの超音波ビームに対して、特定の深部まで到達する際のエネルギー減衰の割合を図2.3に示す。

組織からの音波の散乱は異方性で（散乱強度が伝搬方向に依存する）、密度や体積弾性率、それゆえに音速の小規模な変動によって生じる。メガヘルツ帯域でも低周波では、強いコヒーレントな（すなわち、干渉性の）前方散乱で、その前方以外の方向は一般に弱散乱である。非常に低レベルの後方散乱成分のみが、パルスエコーによる映像に寄与し、そしてこの成分は入力エネルギーに対して無視できるくらい小さな量である。軟部組織からの全体の後方散乱エネルギーは、入力エネルギーの50 dB以下（つまり、0.00001）の微量であって、したがって入力エネルギーは基本的にはほとんどすべて生体組織の中に蓄積されることを意味する。

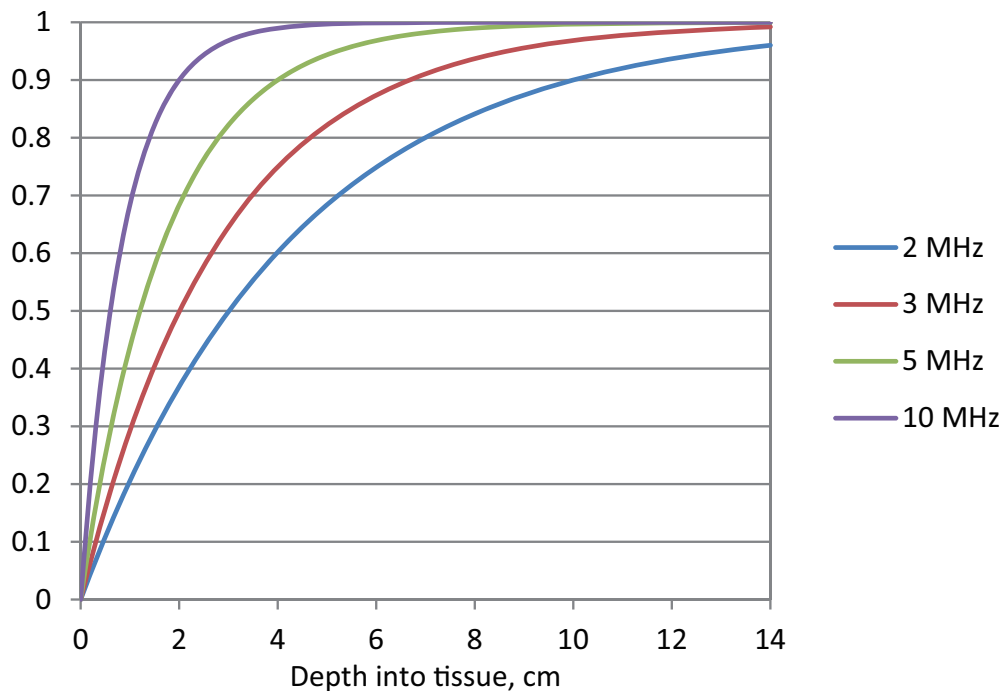


図 2.3 超音波が軟部組織を透過する際に音響パワーが減衰する割合。減衰係数は 0.5 dB/cm/MHz として計算。

骨の減衰は軟部組織よりも非常に大きい。皮質や頭蓋骨で、1 MHzにおける減衰係数は $10 \sim 20 \text{ dB/cm}$ の範囲と報告されている。小柱骨（trabecular bone）の減衰は非常に変化があり、たぶんこれは散乱の影響によるものであろう。

診断超音波ビームのほとんどにおいて、組織を5 cm伝搬するだけで音響パワーの90%ほどがなくなる。

皮膚を通して入射する音響パワーのほとんどが、基本的には体内組織内で吸収される。

骨では軟部組織よりも音波が大きく減衰する。

一般的に、診断に利用する超音波パルスは $1 \mu s$ よりも短く、ある周波数スペクトルを有する。

音波減衰を除いても、集束によってインテンシティを 50 倍まで増すことができる。

音響パワーはエネルギー流の割合に対する一つの尺度である。

音響強度のマップはパワーの空間分布を描写している。

2.2.4 ビーム構造および周波数成分

組織を通る超音波の伝搬を完全に説明するためには、実際には、超音波ビームに対する他の多くの特徴を理解しておくことが重要になる。音源の近くではビームの構造、いわゆる音場は非常に複雑である (Humphrey and Duck, 1998)。実用上関心のあるのは、医療診断の応用で広く使われているパルストランスデューサからのビームである。そのような音源は、一般的にわずか 2 または 3 サイクルからなる非常に短いパルスで、パルス幅はおよそ $0.5 \mu s$ である。この超音波パルスの音響エネルギーの周波数帯域は、共振周波数の上側および下側に広がるある周波数範囲となる。

診断用として、集束超音波ビームを利用する。集束することでビームを細く絞り、映像化 (イメージング) の解像度を改善できる。また、集束することで、焦点領域での音圧とインテンシティを増大できるという効果が現れる (以下を参照)。しかし、集束の度合い、すなわち集束利得は弱く、だいたい音圧で 7 程度、インテンシティで 50 程度である。生体組織では、トランスデューサと焦点の間に存在するその組織の音波減衰に起因して、それほど利得は上がらない。

2.2.5 音響パワーとインテンシティ

トランスデューサから放射される全音響パワーは、超音波の安全性を考える際に最も重要である。音響パワーとは、トランスデューサから放射される (単位時間当たりの) エネルギーであって、単位はワット [W]、つまり、[Joule/s] である。診断用超音波ビームの音響パワーは、1 mW 未満から数百 mW の間で変わる。この音響パワーは生体組織内で吸収され、その結果、組織の温度はわずかに上昇する。パワーは非常に短いパルスとして生体に供給されるが、加熱に際してはその影響が時間平均され、長時間の平均パワーとして考えることが妥当である。

音響パワーは重要であるものの、そのパワーがどのようにビーム内全体に、そして、走査平面内に分布するかを述べることも興味があり、それで局所的な“ホットスポット”が定量化されることになる。“明るさ”に対するこの変化は音響インテンシティとして尺度化され、それは超音波パワーをある領域上で平均化することによって得られる。実際的な尺度単位は、平方センチメートル当たりのミリワット、すなわち mW/cm^2 である。その平均領域は、ビームの全照射領域、あるいは照射領域の一部を採用する場合がある。一般によく利用するインテンシティは、“時間平均強度の空間最大値 (spatial-peak temporal-average intensity)、 I_{spta} ” で、これはビーム内での最大インテンシティであり、またビームの“最も明るい” (brightest) 領域でもある。 I_{spta} は、非走査ビーム、例えばパルスドップラーまたは M モードにおいては、焦点領域にあるし、走査ビームでは、特に扇形走査方式において、トランスデューサの近傍に存在する。

音響パワーとか I_{spta} は、長時間にわたって時間平均するときに、エネルギー蓄積に関する情報を与えるだけである。パルスそのものの大きさ (規模) を記述することが必要なときは、他の音響量が使われる。例えば、パルス列よりもむしろシングルパルスと組織との相互作用から生じる可能性のある機械効果を考慮するようなときである。これら音

響量で最も基本的なものは、ピーク負圧値 p_r である。パルスの大きさを記述するに用いられる他の2つの音響量として、ピーク負圧値から直接計算されるメカニカルインデックス MI (第10章を参照) と、個々のパルスの“明るさ (brightness)”を記述するパルス平均強度である。

2.2.6 生体内 (*in situ*) での照射量推定

通常、体内で音場を直接測ることはできない。この代替として、超音波ビームの走査の際に、生体組織内の音響量、例えば音響パワー、音圧、そしてインテンシティを推定する、いわゆる“生体内照射量推定 (estimated *in situ* exposure)”という手法が進められてきた。理想的には、音波吸収、散乱、屈折、そして非線形性を考慮しながら、また生体組織は3次元的に特性が異なっているということを踏まえた上で、数値モデルで超音波パルスの生体内伝搬を予測することになる。この数値アプローチは極めて複雑なので、実用的に簡略化された“生体内照射量推定”が求められ、現在、必要に応じて利用されている。

すべての計算は水中での音圧測定に基づいている。組織は一様均質な、0.3 dB/cm/MHz の減衰特性を持つものとモデル化する。減衰係数に対するこの値は、軟部組織それ自身に対する平均値よりも低い (表 2.1 を参照)。この値を選択した理由は、軟部組織 (それよりも若干高い損失) と流体 (若干低い損失) 内を伝搬することを安全側にたって考慮するという見方から決めている。平均して、この方法は、局所の照射値を過大評価してしまうかもしれない。これは、一般に真実である一方で、この非常に単純なモデルを使った“生体内照射量推定”が実際の照射量に対する大ざっぱな近似として意味をもつということを強調しておこう。

2.3 非線形伝搬特性

ここまでは、超音波は線形法則に従って伝搬すると仮定して議論してきた。この仮定は、超音波パルスが生体組織中を進むときに起こることに対して低近似であって、実際には当てはまらない。このとき、いわゆる“有限振幅”効果が起きるが、この有限振幅とは、“無限小振幅”とかけ離れている波を理論的に記述する必要がある場合に利用する用語である。照射量を測定する際や生物物理学的な影響と考えるとき、この有限振幅効果は、実際、重要である (Duck, 2002)。初期波形が有限振幅の正弦波のとき、それが伝搬するにつれて、もはや正弦波形を保たなくなる。音速が密度に依存することから、波の正圧 (圧縮) 領域は負圧 (希薄) 領域よりも速く進む。この結果、波の歪みが発生し、これによって正圧領域が負圧領域に追いつき、そして、究極的には不連続な圧力領域すなわち衝撃波面が形成される。トランスデューサから異なる二つの距離で計測したパルス波形を図 2.4 で比較する。この図は、波形歪みが生じることを示しているが、この歪みは水中で数 cm だけの伝搬で生ずること、しかも最も低音圧から高音圧に移る波面で衝撃波が形成されることを示している。非線形ひずみの量は、いくつかの要因で増加する。それは、波の周波数と振幅、媒質の非線形係数、そして、波の伝搬距離である。

希薄 (負) 圧、メカニカルインデックス、そしてパルス平均強度のすべてが超音波パルス自体の大きさ (規模) を表す。

実際の生体内 (*in situ*) での照射量を推定するのに、非常に簡単なモデルが一般に利用される。

多くの場合、生体内の照射量推定に 0.3 dB/cm/MHz が一つの安全値 (safety margin) として利用する。

非線形伝搬によって波形歪みが生じ、衝撃波形成を引き起こす

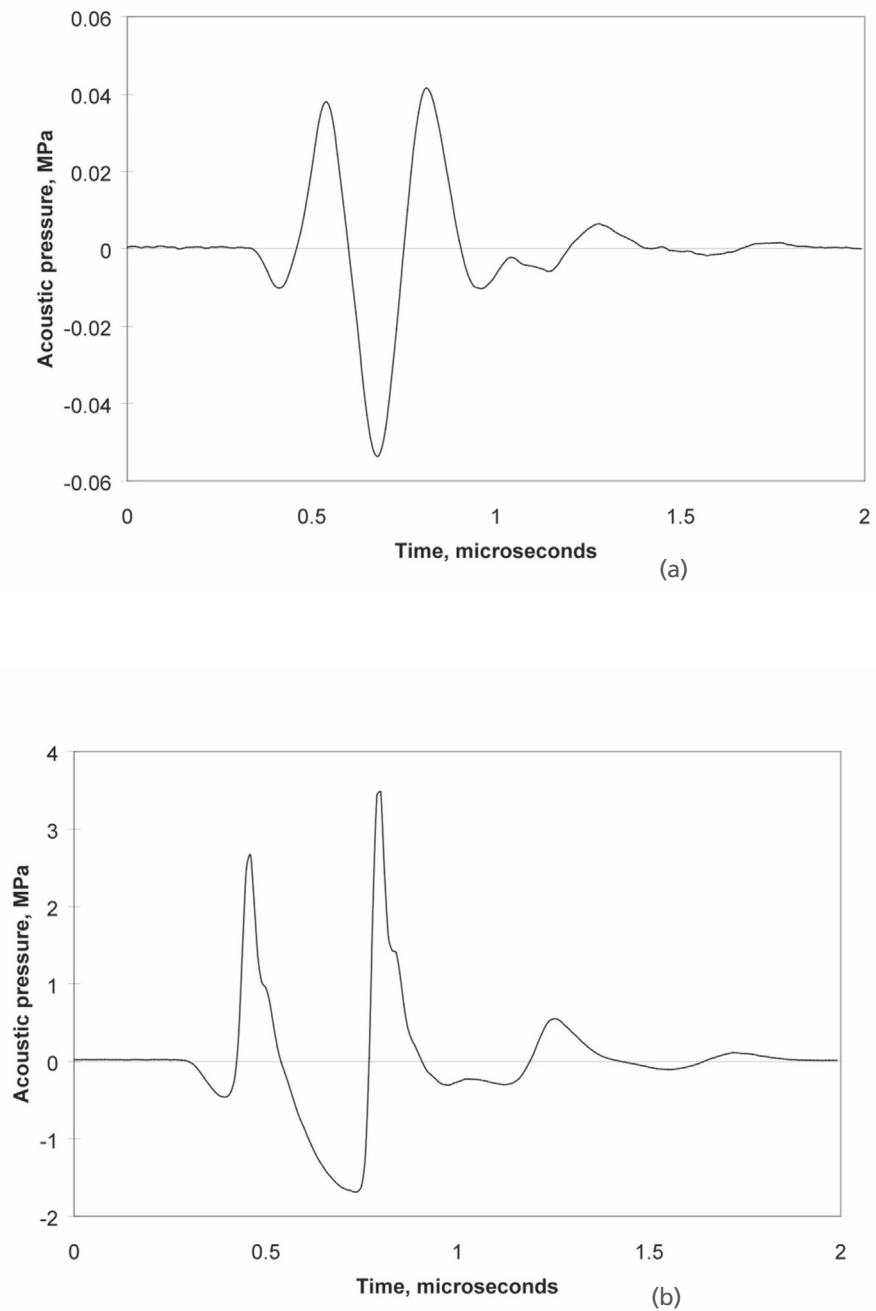


図 2.4 周波数 3.5 MHz の診断用トランスデューサから放射された水中焦点における超音波パルスの時間波形（訳注：本文中では音圧振幅は同じで伝搬距離が増すと波形が歪むことを説明している。しかし、図 2.4 では観測位置は同じで初期音圧振幅を大きくすることで波形が歪むことを説明している）。(a) は低音圧、(b) は高音圧駆動の場合。高音圧パルスでは、波形歪みと、負圧領域から正圧領域への急峻な波面、すなわち音響衝撃波が観測される。

音波の非線形伝搬に起因する歪みの発生の結果、その周波数成分の大きさは変わり、音響エネルギーは基本波から高調波成分に移る。衝撃波の伝搬はエネルギー吸収を伴い、これは時にエネルギーの伝搬損失や媒質内への蓄積を増大させる。結局、音響飽和現象が起こる。これは、トランスデューサの位置で振幅が増大しても、そのトランスデューサからある離れた位置では、その増大分のエネルギーが損失する条件を示している。というのも、トランスデューサから放射されたすべての増分エネルギーは、エネルギー吸収の過程を通して失われるからである。実際に、医療用画像処理システムで発生された超音波パルスが水中を伝搬するとき、音響衝撃波はふつう発生する。大きな波形ひずみとおそらく完全な衝撃波は、実際の生体内の流体空間内では低減衰のため、起こり得ると予測される。例えば、膀胱内の尿や、妊婦の羊水内での伝搬がそれに当たる。軟部組織内の伝搬は、吸収損失が大きいため、高音圧の高調波の発生は抑えられる。

歪んだ波形は多くの高調波含み、その結果、音波減衰は増大する。

非線形性の影響は、主要な二つの理由により、超音波の安全に関する議論において重要である。その一つは、体内での超音波照射に関するすべての予測は、非線形性の影響が強く表れる水中での測定に基づき、そして実際の生体内の照射量を推定するのに何ら補正を適用していないことである。超音波飽和は、米国食品医薬品局による現有の超音波照射の制御（第10章）に関する効力を制限すると予測されており、特に長い焦点距離や高い周波数のときに当てはまる（Duck, 1999）。もう一つの理由は、高調波が組織内でエネルギーの損失を高めることで、これは、言い換えると、温度上昇と音響放射力を増やすことになる。

非線形ビームでは、生体照射量は過小評価され、生体効果は増し得る。

2.4 生体に与える影響のメカニズム

前節では、超音波が生体内を伝搬する際に生ずる主要な過程について、そのアウトラインを紹介した。超音波の種々の減衰過程の結果として、エネルギーは生体内で蓄積される。組織の応答は、一部分は、このエネルギー蓄積に対する機構に、したがって超音波ビームのいくつかの特性のこの一つに依存することになる。従来から、二つの大項目を考慮する。その一つは、熱的效果であり、もう一つは機械的效果である。広く、機械的效果は、個々のパルスを知ること、つまりその情報から予測可能である。一方、熱的效果は、エネルギーの流れを長時間にわたって平均する操作で、予測可能である。加えるに、以下に詳しく示すように、組織の応答は、骨、気体、そして流体空間の存在によってかなり修正される。

二つの主たる生体効果の機構は、発熱と機械過程である。

2.4.1 発熱

音響エネルギーは、さまざまな吸収過程に従って熱に変わって、そして組織に移動する。熱が発生する単位体積当たりの時間増加割合、すなわち dQ/dt は、 $2\alpha_a I$ に等しい。ここで、 α_a は振幅吸収係数（これは周波数とともに増加）、 I は波のインテンシティである。温度上昇の初期増加率は $2\alpha_a I/C$ に等しい。ここで、 C は媒質の熱容量である。それ以降の加熱は、超音波のビーム幅に依存する。あるピークインテンシティが与えられたとき、より幅広いビームは、狭く非常に焦束されたビームより、高い温度を引き起こす。定常状態の温度は、組織の熱伝導率と血液かん流（blood perfusion）に依存する。“実効的な熱伝導率”は、血流に起因する対流損失を計算する際に一般的に用いられる。し

組織の昇温は音響強度ビーム幅に依存し、また組織の吸収係数、血液かん流、そして熱特性にも依存する。

骨の一次発熱
(primary bone heating)
は生体組織よりも著
しく高い。骨に隣接
する生体は二次の
加温効果を経る

ある超音波場が気泡
に作用しているとき、
音響キャビテーション
が起こる。

音響キャビテーシ
ョンの生体効果は、せ
ん断力とフリーラジ
カル形成で生ずる。

肺や腸、そして造影
剤内の気体は組織に
機械的なダメージを
与える可能性を高め
る。

低レベルの放射応力
は、つねに超音波伝
搬に伴っている。

かし、かん流は、焦点領域から離れたビームのより広い領域にだけで重要である。

より高い吸収係数を有する組織は、少ない吸収の組織より、温度が上昇する。それで、石灰化された骨の表面は軟部組織よりもエネルギーを強く吸収して熱くなる。音波の骨への伝搬とその結果に基づく温度上昇は、垂直入射付近よりも、それ以外の入射角の対しては減少する。胎児の骨は、周囲の胎児の軟部組織より強くエネルギーを吸収する。そして、胎児の骨が固く石灰化するにつれて、この差異は拡大する。胎児の骨が成熟すると、吸収係数が 30 倍に増加することが報告されている (Drewniak ほか、1989)。骨に隣接した軟部組織は、骨から組織に熱の伝導による二次的な加温を受ける。

2.4.2 機械的作用：キャビテーションと放射圧

液体内の気泡が音波の圧力変化に応じているとき、そのサイズは強制的に変わる。そして、負圧の半サイクルで気泡は膨らみ、圧縮半サイクルで気泡は圧縮される。この振る舞いは、音響キャビテーション (空洞現象) と呼ばれる。ピーク音圧が低い場合、気泡半径の振動は、圧力の変化にほぼ従う。ピーク音圧が増加するに従い、気泡は圧縮する際に不安定になり、そして、周囲の液体の慣性の下で破滅的に崩れる。したがって、このようなキャビテーションは、“慣性キャビテーション (inertial cavitation)” といい、安定すなわち非慣性キャビテーションと区別する。キャビテーションという用語は、例えば微細な不純物、容器の表面の粗さまたは小規模の局所密度変化のような形成核に基づき、音場によって液体内に気泡が形成される場合に用いられる。

複雑な機械力が、周囲の流体に、また気泡に隣接した表面に、そして 1 つの気泡とその周りの気泡との間に働く。生物学的に、おそらく、これらのなかで最も重要なものは、気泡の表面に働くせん断力である。この種の機械力は、非慣性キャビテーションおよび慣性キャビテーションと関係している。しかし、明らかに、その力は後者の場合にかなり高い。化学作用もあり得る。慣性キャビテーション過程で非常に速い気泡の圧縮に伴う断熱条件は、気泡内で超瞬間的に温度を高める。これらは、高い反応のフリーラジカル核を形成することになる。

どちらの形状のキャビテーションも、気泡入りの超音波造影剤がない場合、生体の軟部組織または流体内で、診断レベルで発生することはほぼありそうもない。しかし、気泡の存在が、キャビテーションに似た過程で隣接した軟部組織に機械的な外傷を引き起こす二つの状況がある。そのひとつが肺の表面であり、もう一つが腸内である。

最後に、組織は、超音波の通過に伴い、他の様々な機械力を受ける (第 6 章参照)。特に、超音波パルスの伝搬において、放射応力が組織と流体内、そしてまた、音響インピーダンスの相違がある境界に働く。液体内に働く場合、この力は音響流を引き起こす。そして、パルスの伝搬方向に流体は流れる。この放射応力は、気泡活動に付随した応力に比べて非常に小さい大きさであるが、至る所に存在して、気泡の存在を必要としない。

2.5 超音波パルスの組織内伝搬

前の議論に基づき、また、いくつか繰り返しになるが、現実の超音波トランスデューサが一連のパルスを発生させ、そのパルスが生体内で伝搬する際に何が起こるかをもう一度見てみよう。パルスは広帯域の圧電トランスデューサで発生する。そのようなトランスデューサは、電気エネルギーから音響エネルギーに変換する効率は、本質的によくない。その結果、トランスデューサ内で熱が散逸する。これにより、トランスデューサは暖まる。診断用超音波が伝搬する際の最も大きな組織加熱は、この原因から発生し (Galvert ほか、2007)、そして熱に敏感な組織がトランスデューサの近くにあるとき、これは例えば目の走査検診のようなとき、それは深刻に配慮されなければならない。

組織へのパルスの侵入は、組織との音響カップリングの効果に依存する。皮膚とのカップリングに対して、皮膚や皮膚下での減衰係数が強く影響する。というのも、吸収係数は水和性や脂肪、そしてコラーゲン成分の含有に強く依存し得るからである。音響パルスは、圧電性音源の共振周波数をほぼ中心とした広帯域スペクトルを有する。その波の振幅とインテンシティは、およそ 0.5 dB/cm/MHz の割合で減る。例えば、3.5 MHz の超音波が 4 cm 伝搬すると、ほとんどは粘性と緩和効果に起因して、振幅はおよそ 1/2 に、そして、インテンシティは 1/4 に (-6dB) に減衰する。残りのエネルギーは散乱され、また効果的にビームは広がり、このエネルギーはさらに散乱していくことになる。結局、エネルギーのわずかな分だけ、トランスデューサに戻る。

ほとんどの診断応用のように、繰り返してパルスを発生しているならば、組織は音響エネルギーの吸収の結果として暖められる。温度上昇は、音響インテンシティの時間平均値、吸収係数、組織の熱特性 (熱伝導と比熱)、組織のかん流 (血流)、ビーム幅と走査モード、そしてトランスデューサがある位置で保持されているその期間に依存する。パルスが通るたびに、組織はその伝搬方向に小さな一時的な力を受ける。パルスが液体を通過すると、パルスの伝搬方向にわずかに液体が動き、一連のパルスで音響流が発生する。

超音波パルスが伝搬すると、そのスペクトルは変わる。軟部組織において、この波形変化は、組織内の減衰の周波数依存性に支配される。その結果、パルススペクトルの高い周波数成分は、低い周波数成分よりも周波数に比例して減衰し、そして、パルスのスペクトルの平均周波数は低いほうにシフトする。非常に高振幅のパルスに対しては、有限振幅効果も現れ、あるエネルギーはそれ以上の高い周波数の高調波に移動する。しかし、この後者の効果は流体内伝搬でより顕著であり、これはパルススペクトルの形状を変える支配的なメカニズムである。

超音波が組織内をより深く伝搬すると、音響特性の異なる明白な媒質境界に達することがある。第二の媒体が骨であるならば、波のエネルギーのおよそ半分は反射し、残りの半分は骨に入る。反映されるエネルギーのパターンは、骨と組織境界の散乱特性に多少依存し、そして、その後の散乱波の軟部組織内伝搬を予測するのが難しくなる。定在波は、できるのがまれである。皮質骨に入射する残りのエネルギーは、縦波、せん断波または表面波として広がる。そして、その全ては急速に吸収され、そして、局所温度の上昇を来す。この骨の加熱は、熱の伝導によって周囲の軟部組織を付随的に加熱する。

パルス用超音波トランスデューサは熱を発生する

トランスデューサのパワーのほとんどは表面組織の層内で吸収される。

組織は少し暖められ、診断走査において若干の応力が加わる。

パルスの周波数スペクトルは、伝搬に伴い、変化する。

骨がまず発熱し、その後周囲の組織が暖まる。

気体境界に続く組織は特に機械的ダメージを受けやすい。

入射波のほとんどのエネルギーは、軟部組織と気体のいかなる境界でも反射する。この気体は、肺の小穴の中に、腸内や、または、超音波ビームの放射領域に存在しうる。また、気泡は、血液中の造影剤として、人工的に導入される。そのような組織と気体との境界は、音響インピーダンスが非常に大きく変わる。その結果として生ずる反射音波は、第一近似として、入射波の振幅に等しく、逆位相になる。組織と気体の境界で軟部組織に生ずる機械応力は、膜に永久的なダメージ（例えば、気泡が存在する赤血球では溶解）、または、弱い結合組織構造、特に低せん断強度をもつ組織にダメージ（例えば、肺毛細管の出血）を引き起こす。慣性キャビテーションが起こることがあるならば、温度と圧力の極端な上昇が局所に起こりえるだろう。そして、それは原理的にフリーラジカルの発生を引き起こすことになる。これは、まだ生体内で証明されていない。機械的な影響は別として、音波と気泡との相互作用は、吸収係数が一般的に増加するため、局所に熱が発生する。

興味のあるもう一つは、軟部組織から流体への境界である。境界での音響のインピーダンス変化がわずかなことから、ほとんどエネルギーは境界で反射しない。波は、例えば、血液とか、羊水とか尿を含んだ空間に放射される。散乱はほとんどなく、吸収は低い。そして、有限振幅による波形歪みの発生が強く抑えられることはない。したがって、トランスデューサで発生する周波数成分よりもかなり高い周波数成分を波が有することにある。特に、焦点付近では顕著である。このパルスがさらに流体と組織の境界に達すると、その高い周波数成分の多くは組織の表面層内で吸収され、そして、歪みがないとした等価パルスよりも、一層大きな加熱と放射ストレスを誘発することになる。

2.6 あとがき

生体内の液体は非線形効果を強める。

超音波の伝搬と、超音波と組織間の作用のメカニズムについてこれで十分理解されたであろう。診断や治療医学で低メガヘルツ帯の周波数の超音波が広範囲に亘って使用されてきたことがこの知識の起爆剤となってきた。しかし、これらの相互作用やメカニズムのミクロレベルにおいて、詳細な相互作用の多くが依然説明されていない。さらにまた、キャビテーションに対する閾値や条件、生体組織内での有限振幅音波伝搬の重要性、そして放射応力の関連について、明らかにする必要がある。

文献

- Calvert J, Duck F, Clift S, Azaimé H. 2007. Surface heating by transvaginal transducers. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 29, 427–432.
- Drewniak JL, Carnes KI, Dunn F. 1989. *In vivo* ultrasonic heating of fetal bone. *J Acoust Soc Am*, 86, 1254–1258.
- Duck FA. 1990. Acoustic properties of tissue at ultrasonic frequencies. In *Physical Properties of Tissue, a Comprehensive Reference Book*. London, UK: Academic Press, pp. 73–135.
- Duck FA. 1999. Acoustic saturation and output regulation. *Ultrasound Med Biol*, 25, 1009–1018.
- Duck FA. 2002. Nonlinear acoustics in diagnostic ultrasound. *Ultrasound Med Biol*, 28, 1–18.
- Humphrey VF, Duck FA. 1998. Ultrasonic fields: structure and prediction. In *Ultrasound in Medicine*, Duck FA, Baker AC, Starritt HC (editors). Bristol, UK: Institute of Physics Publishing, pp. 3–22.
- ICRU. 1998. ICRU Report 61: Tissue Substitutes, Phantoms and Computational Modelling in Medical Ultrasound. Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurements.
- Verma PK, Humphrey VF, Duck FA. 2005. Broadband measurements of the frequency dependence of attenuation coefficient and velocity in amniotic fluid, urine and human serum albumin solutions. *Ultrasound Med Biol*, 31, 1375–1381.

第 3 章

超音波診断装置の音響出力

Adam Shaw¹ and Kevin Martin²

¹Acoustics and Ionizing Radiation Division, National Physical Laboratory, Teddington, UK

²Department of Medical Physics, University Hospitals of Leicester, Leicester, UK

要約

- 音響出力の重要な 4 要素とは、ピーク拡張音圧 [負音圧] (p_r)、空間ピーク時間平均強度 (I_{spta})、時間平均音響パワー (W)、および振動子表面温度 (T_{surf}) である。
- 臨床場で音響出力を測定するためには適切な機器と技術が必要である。
- I_{spta} 、 W および T_{surf} は通常周波数分析ドプラモードで最大となり、B-モードで最小となる。

これらの 3 要素の値は異なる振動子や機器モデルの間ではかなりの違いがある。

p_r 値は機器が異なってもそれほど違いはない。

- 1991 年以降の調査によると p_r 値は着実に上昇している。B-モードでの I_{spta} 値は顕著に上昇し、現在ではパルスドプラでの I_{spta} 値の範囲と重なっている。
- 製造業者により公表されているメカニカルインデックスの最高値は米国食品医薬品局 (FDA) が許可した上限値に偏っている。製造業者公表のサーマルインデックスは平均すると FDA の正常上限よりはかなり低い、それでも産科および新生児走査の超音波安全性からするとかなり高い。

前章では超音波診断装置からのビームおよびパルスの特性を述べるのに用いられるパラメータのいくつかについて述べた。超音波照射中の組織発熱およびキャビテーションの起こりやすさを評価するためにこれらのパラメータが用いられることも示した。本章の目的はいかに適切に診断システムの音響パラメータを測定するか、およびこれらのパラメータがどのように利用者の制御値により影響を受けるかについて説明することである。また音響パラメータ値と最近の診断システムでのそれらの値の傾向についても概説する。

3.1 音響出力パラメータ

3.1.1 音圧

超音波パルスの通過中に、超音波ビーム内のある1点が圧縮と拡張の連続サイクルを受ける（図 3.1a を参照）。

音圧変化の大きさはピーク圧縮音圧〔ピーク正音圧〕とピーク拡張音圧〔ピーク負音圧〕により決定され、これはパルス中で最大となる。ピーク拡張音圧 p_r はキャビテーションや他の気泡活性化などの事象発生のリスクを評価するのに用いられる。ピーク拡張音圧はビーム内で位置が変わり、焦点領域で最大となる。音圧は通常水中でハイドロホンを用いて測定する（後述を参照）。

超音波ビーム内のピーク拡張音圧はキャビテーションのリスク評価に用いられる。

3.1.2 音響パワー

組織中へと送信された超音波パルスはそれぞれ音響エネルギーを有しており（ジュール (J) にて測定される）、これは徐々に組織に吸収され蓄積する。この過程で振動子から組織にエネルギーが伝達される率が総音響パワー W であり、ワット (W) ($1W = 1 \text{ Js}^{-1}$) で表される。これは多数のパルス周期に渡って平均化されたパワーである。振動子からの音響パワーを吸収した媒質は当然ながら発熱し、音響放射力を受ける。この力は吸収されたパワーに比例し、組織内ではストレスの原因となり（これは音響放射力イメージングで最近用いられている作用である）、膀胱や嚢胞など液体充満性部位の内では音響流を発生する。

音響パワーが組織に吸収されると組織加熱と放射応力を受ける。

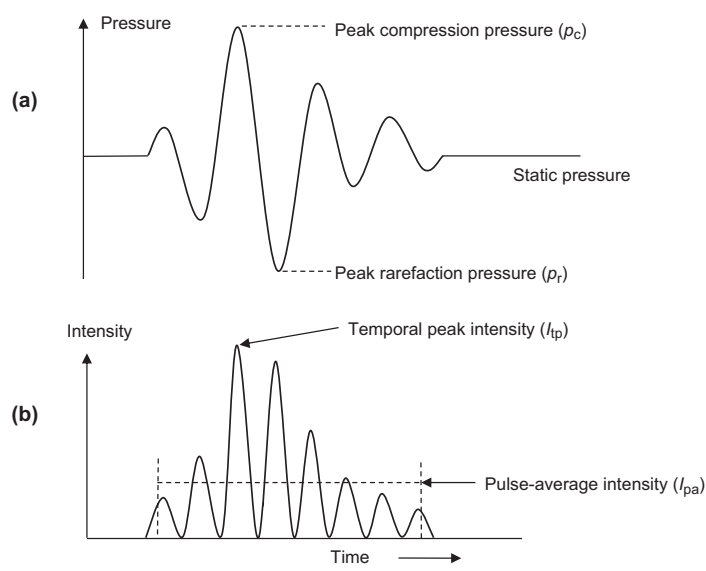


図 3.1 (a) ピーク圧縮圧〔ピーク正音圧〕およびピーク拡張音圧〔ピーク負音圧〕は超音波パルスの通過中の媒質中における最大および最少の音圧である。(b) 強度は音圧の 2 乗に比例し常に正の値をとる。時間ピーク強度はパルス中の最大値である。パルス平均強度はパルス区間を通じての平均値である。

3.1.3 強度

強度は音圧の 2 乗に比例し、常に正の値をとる。

超音波ビームの強度は特定の横断面を通過する音響パワーストリームの計算値であり、 W m^{-2} あるいは W cm^{-2} で表される（図 3.2 を参照）。平面波では強度は音圧の 2 乗に比例し、以下の等式で表される。

$$I = p^2 / Z \quad (3.1)$$

ここで、 Z は媒質の固有音響インピーダンスである（第 2 章を参照）。したがって、強度は音圧の測定値から計算される。

[(3.1) 式の p は音圧の実効値である。実効値 = 振幅 / $\sqrt{2}$] 超音波パルスの通過中に、音圧は時間とともに変化する。したがって強度も時間と共に変化する。図 3.1 にパルス中の音圧および強度波の関係を示す。強度は音圧の 2 乗に比例するため、その値は常に正（プラス）であることに注意しなければならない。パルス中の強度のピーク値は時間ピーク強度 I_{tp} と呼ばれる。パルス中の強度の測定値としてより広く用いられている他の測定法にパルス平均強度 I_{pa} がある。パルス平均強度は時間ピーク強度よりもパルスの波形の変化により敏感であるため、より有用である。

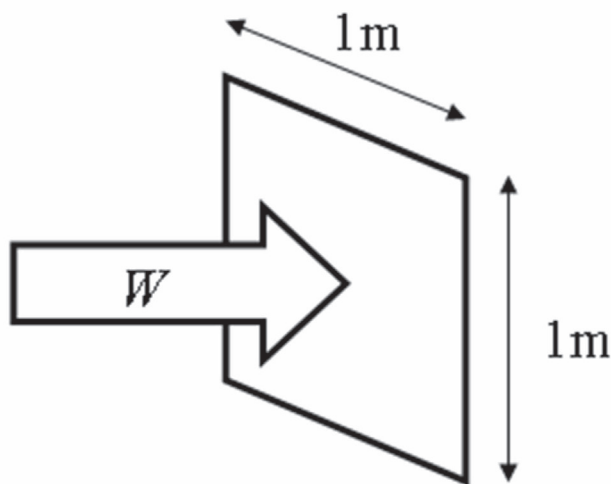


図 3.2 強度とは単位面積を通過するパワー W （例えば 1 W m^{-2} など）である。

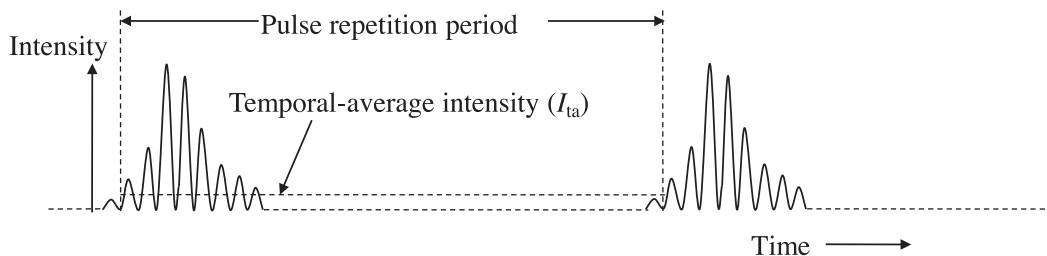


図 3.3 強度波形はパルスエコーサイクルごとに繰り返される。時間平均強度はパルスエコーサイクル全体の平均値であり、パルス平均強度よりはずっと低い。

超音波ビームが例えばパルスドプラー使用時の超音波ビームのように定常状態にある時、パルス波形はパルス繰返し周波数にて送信される。ビーム照射に対する長時間の生体作用に注目する場合（例えば組織発熱の可能性を評価するときなど）には、時間平均強度 (I_{ta}) を測定することが有用となってくる。これはあるパルスの開始から次の（あるいは同様の別の）パルス開始までの平均強度である。この値はパルス間の長い「オフ」期間も含むため、 I_{pa} よりはずっと低くなる（図 3.3）。走査モードでは注目している範囲をビームで走査するため、組織内の注目点が各ビームに走査されるのは 1 回のみであるため、走査繰返し期間全体から平均を求めなければいけない。

強度はビーム内の時間と位置によって変わる。時間平均強度はパルス強度よりはずっと低くなる。

第 2 章で述べたように、強度は時間およびビーム位置に伴って変化する。したがって、ビーム内の特定の位置、例えばそれが最大値をとる位置などで強度を計算することも可能である。これが空間ピーク値である。その代りにビーム横断面を平均した値を計算することも可能であり、これは空間平均値（図 3.4）と呼ばれている。強度パラメータとして最もよく引用されるものに次のものがある。

- I_{sppa} （空間ピークパルス平均強度）：最大値となる部位で測定されたパルス平均強度
- I_{spia} （空間ピーク時間平均強度）：最大値となる部位で測定された時間平均強度
- I_{sata} （空間平均時間平均強度）：ビーム横断面で平均した時間平均強度（振動子からの特定の範囲における）

3.1.4 自由音場および減衰を考慮した値

音圧あるいは音響強度をハイドロホンを用いて測定する場合、通常は水中で測定を行うために減衰はほとんど認められない。これは通常自由音場での測定値と呼ばれる。同じ超音波ビームで軟部組織内に存在する可能性のある音圧値を推定するためには、測定した音圧の値を組織の減衰係数によって「減衰を考慮して減ずること」を行わなければいけない。ほとんどの軟部組織が 0.5 から $1.0 \text{ dB cm}^{-1} \text{ MHz}^{-1}$ の減衰係数を有している。安全指標を計算する場合（次章）、より低い減衰係数である $0.3 \text{ dB cm}^{-1} \text{ MHz}^{-1}$ が推定値として用いられ（パスが液体で充填されている場合があるため）、ピーク拡張音圧の減衰を考慮した値は $p_{r,0.3}$ で表される。すなわち、水中で測定した p_r 値は組織内に存在するであろう $p_{r,0.3}$ 値を推定するために $0.3 f z \text{ dB}$ だけ減衰される。ここで f はパルスの周波数 (MHz)、 z は測定を行った振動子からの距離 (cm) である。これは「最悪条件」の安全指標の合理的な推測法ではあるが、通常は実際の組織の測定部位を推測するものとして最善とは言えない。しかし、「減衰を考慮した値」が報告されているほとんどの場合において、減衰を考慮する場合の係数は $0.3 \text{ dB cm}^{-1} \text{ MHz}^{-1}$ である。

圧および強度は通常ハイドロホンを用いて水中で測定する。これらの「自由音場」値はその後、推定減衰率 $0.3 \text{ dB cm}^{-1} \text{ MHz}^{-1}$ で減衰を考慮して減じが組織内で想定される値の推定に用いられる。

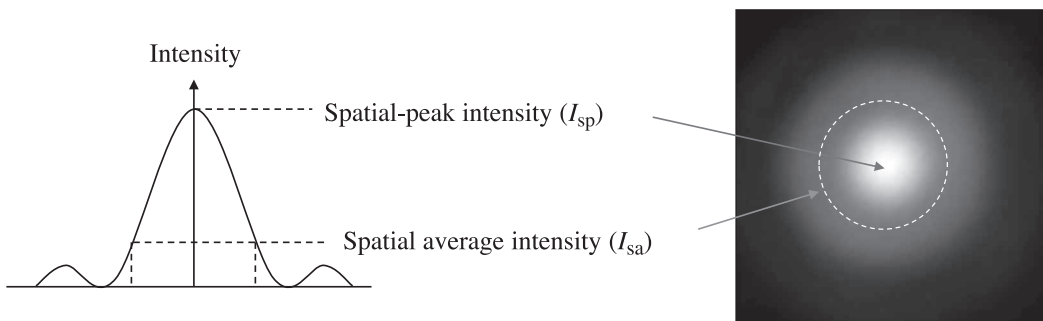


図 3.4 様々な強度パラメータの値はビーム内の位置によっても変化する。ビーム内の最大値が空間ピーク強度である。ビーム面積全体の平均値が空間平均強度である。

同様のプロセスを I_{spta} や I_{sppa} などの強度値にも応用することができる。このように減衰を考慮して減じた強度値は米国食品医薬品局 (FDA) により米国内で診断用超音波システムの出力レベルを規制するのに用いられている (第 10 章を参照)。

3.1.5 安全指標

安全指標である MI および TI は、超音波を照射された組織内のキャビテーションのリスクおよび温度上昇の指標として用いられる。

上述の音圧、強度およびパワーといったパラメータは水中(自由音場)あるいは組織内(減衰を考慮して減ずる)といった音場について述べられたものであり、診断中に患者が照射される部位に関係がある。このようなパラメータは初期の超音波システムの音響出力をモニターするのに広く用いられていた。しかし、それら自身は副作用のリスクを示す妥当な指標とは言えない。現在の基準や規定ではキャビテーションや組織発熱に直接的に関与するように導入されたパラメータ、すなわち、メカニカルインデックス (MI) およびサーマルインデックス (TI) について記述されている (IEC62359、2010 年、第 10 章も参照)。MI はイナーシャル・キャビテーションの起こりやすさを示すためのものであり、TI は超音波音場において照射された時に組織内の温度が最大に上昇する可能性のある値の指標である。これらの指標は利用者に有益な情報を与えてはくれるが完璧なものではなく、ある特定の仮定に基づいている。TI に対するよく聞く批判の 1 つに、TI は振動子の自己発熱を無視しており、そのため振動子から約 5 mm 以内の温度上昇を過小評価しているというものがある。対象によってはこの領域に敏感な組織が含まれることがある (後述の温度測定に関する項を参照)。

3.1.5.1 メカニカルインデックス

MI は以下により定義される。

$$MI = \frac{p_{r,0.3}}{\sqrt{f}} \quad (3.2)$$

ここで、 $p_{r,0.3}$ はビーム内でのピーク拡張音圧 (MPa) を組織の減衰を考慮して減じた値の最大値である。これは水中のある深度で p_r を記録し、その値を減衰を考慮して計算した $p_{r,0.3}$ 値の最大値である。パルスの中心周波数は f MHz である。MI 計算式は組織内に気泡核が存在することを仮定したモデルに基づいている。この等式は慣性キャビテーションがより高い $p_{r,0.3}$ 値とより低い周波数で起こることを予測するものである。この理論によると、キャビテーションは 0.7 より低い値では起こることはない。

3.1.5.2 サーマルインデックス

TI は超音波の吸収により起こりえる組織の温度上昇の最大値を示すものである。それは次の式で表される。

$$TI = W/W_{deg} \quad (3.3)$$

ここで、 W は振動子からの実際の音響パワー、 W_{deg} は組織の温度を 1°C 上昇させるのに必要なパワーである。温度上昇の最大値は組織の種類と超音波システムの使用条件に依存する。組織内の温度上昇は骨の存在に強い影響を受けるため、3 種類の TI が解剖学的状況のモデルとして用いられる。これらは (i) 均一な軟部組織への照射を仮定した TIS 、(ii) ビームの焦点領域の内部あるいは近傍に骨の層が存在すると仮定した TIB 、および (iii) 組織表面の直下に骨が存在すると仮定した TIC である。米国超音波医学会および国際電気標準会議 (IEC) による規則には、走査型あるいは非走査型ビーム、および 1 cm^2 以上あるいはそれ未満のビーム窓に対する指標の計算は合意された数式によって行われることが記されている。これらの規則ではいかなる操作状況下であっても MI および TI のいずれかが 1.0 を超える場合にはそれらを使用者に表示しなければいけないとされている。

骨の存在およびその位置を考慮した 3 種類の異なるモデルを用いて TI は算出される。これらは TIS 、 TIB および TIC である。

3.1.6 振動子の温度上昇

超音波の吸収による発熱に加えて、振動子付近の組織の温度は振動子自体の温度に非常に強く影響を受ける。超音波パルスは電気信号を振動子に入力することによって発生する。要素振動子、音響レンズやバックリング材などの成分内で電気エネルギーが吸収され、振動子の発熱を引き起こす。プローブでの受信波の電子制御も電氣的発熱を引き起こし得る。振動子表面からの熱伝導により、表在組織では数 $^{\circ}\text{C}$ の温度上昇が起こる可能性もある。振動子表面の最大許容温度 (T_{surf}) は IEC 基準に明示されている (第 10 章を参照)。これは振動子が空中に送波している場合には 50°C であり、適切なファントム内に送波している時には 43°C である。後者の上限値は、皮膚 (通常は 33°C) は最大 10°C も加熱することが可能であるということを意味している。振動子の発熱は複雑な振動子では設計時に深く考慮されるべき事項であり、状況によってはこの温度制限は使用可能な音響出力を制限する可能性もある。

振動子表面温度は振動子内で損失したエネルギーによって上昇し、周囲の組織を加熱する可能性がある。振動子温度は国際基準により規制されている。

3.2 独立した測定の必要性

最近の超音波診断装置は非常に複雑になり、また極めて多くの出力の組合せがあるため、製造業者か専門の研究所でなければその出力をすべて測定することは不可能である。そうだとすると、誰がサーマラインデックスやメカニカルインデックス (規則については第 10 章を参照) を表示する最新装置を用いて測定を行いたいと思うであろうか？もちろん全ての病院に複雑な出力測定をすることを期待はしないが、詳細な独立した測定を行うことが可能なヘルスケアシステムが存在すべきであると考え重要な理由がいくつかある。

装置が必要な標準を満たしているかを確認し、製造業者のデータを評価し、研究を支援するために、独立した測定を行うことが重要である。

第一の理由は走査されている患者へのケアに対する義務であり、その機器が「目的に合致」しており、必要な標準を全て満たし、適切に整備されていることを確認する必要があるということである。その地域あるいは国の品質管理システムに準じた通常の品質管

理のため、あるいは製品に欠陥の可能性が報告されている場合などには、購入決定前に実際に測定を試みる必要がある場合もある。現地技師によりソフトウェアがアップグレードされた場合にも特別な問題が生じるかもしれないが、それは機器システムがソフトウェアによって管理されており、システムのアップグレード時に音響出力が変化することからである。英国物理工学協会 (Institute of Physics and Engineering in Medicine, IPeM) の報告第 102 は品質管理について詳しく述べている。

第二の理由は製造業者をチェックする側に立つことである。欧州における機器の品質保証 (CE) マークは主に製造業者の自己申告に基づいており、独立した評価ではない。会社における品質保証プロセスは基本的な監査の対象ではあるが、これは実際にはその会社の経営システムに関するものであり、音響測定 of 「正確さ」に関するものではない。また測定の問題とは別に、ハードウェアやソフトウェアの改定を続ける過程で、記録を保守する際の小さな間違いの積み重ねによって、ある機器の出力が同じ構造・モデルあるいは改良型などの別の機器のものとはかなりかけ離れて来たり、製造業者の公表値とは異なってきたりする可能性もある。したがって製造業者公表の出力値が常に完全に信頼できないとしても驚きではない (Jago ら、1995 年)。

第三の理由は、特に胚、胎児、新生児、脳および中枢神経系などの超音波に対する生物応答や診断用の高出力モードの使用に関する研究を援助することである。画面上の MI および TI が照射の「特徴を示す」のに十分であろうと何となく考えることは魅力的ではあるが全くの誤りである。研究を企画する者は誰でも、その研究を援助するのに必要な出力測定について前もって注意深く考慮すべきである。ter Haar ら (2011) は出力条件を的確に報告する指針を公表している。

3.3 測定方法と機器

出力測定をどのように行うかを詳細に述べることはこの本の範囲を超えているが、以下の項では圧力、強度、出力パワーおよび温度上昇に関する原則について述べる。英国物理工学協会 (IPeM、2010 年) の報告第 102 には、診断用スキャナの品質管理および整備にふさわしい測定値についての実践的な指針を示しているが、機器システムの設定および使用に関するより一般的なアドバイスが Preston (1991)、Lewin および Ziskin (1992)、Szabo (2004) により公表されている。

この中で温度上昇の測定がおそらく最も測定しやすいと思われ、出力パワーの測定はそれほど簡単ではないものの、難しくもない。圧力および強度の分布の測定は遥かに特殊な作業であるが、この最も複雑な測定事項から始めることも合理的である。

3.3.1 圧力および強度の測定

3.3.1.1 圧力

音圧のモニターおよび測定を可能にする基本の機器はハイドロホンである。これは原理的には水中で使用する高周波マイクロフォンであり、超音波音場内に置かれると電圧波形を発生させる。診断分野において使用が好ましい型は、広範囲の周波数に対して均

音圧はオシロスコープに接続したハイドロホンをを用いて測定する。

一な反応を示す膜型ハイドロホンである（英国・ドチェスター Precision Acoustics Ltd 社、米国・サニーベール ONDA Corporation 社、米国・ロングモント Sonora Medical Systems Ltd 社などから購入可）。この型のハイドロホンでは圧を測定する部位はポリマー膜の小さな中心部（ポリフッ化ビニリデン、PVDF）にあり、円形の支持リングに張り付けられている（図 3.5）。このリングの直径（通常は 80 mm）は医療用超音波プローブからの B-モード超音波野を測定するのに十分な大きさである。フィルムの小さな中心部（通常は直径 0.5 mm 以下）は圧電活性を有しており、発生した電圧はこの範囲内の音圧の空間平均値を表すことから、この中心部位は小さければ小さいほどよい。

メンブ레인型ハイドロホンの感度はその共振周波数（16 μ m 厚の膜に対して約 60 MHz）に到達するまで周波数に伴って徐々に増加する。しかしながら、ハイドロホンに調和するように計画的に適合させた周波数応答の低ノイズ前置増幅器中でハイドロホン出力を増幅することにより、さらに一定した周波数応答を得ることができる。パルス波形中で高周波数の高調波を生じることがある非直線型伝播に対して IEC62127-1 (2007 年) の国際標準ではハイドロホンおよび前置増幅器の出力は音響作用周波数の 3 オクターブ上、あるいは 40 MHz の周波数帯の ± 6 dB 以内のいずれか低い方であるべきと勧告している。

メンブ레인型ハイドロホンはより正確であるが、プローブ型ハイドロホンは安価である。

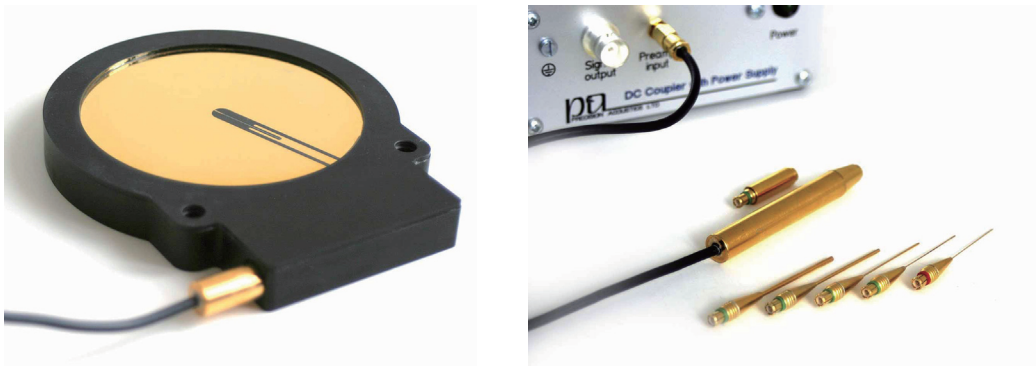


図 3.5 メンブ레인型ハイドロホン（左）およびニードル型ハイドロホン（右）。

写真は Precision Acoustics Ltd 社提供。

最近のメンブ레인型ハイドロホンは良質であり、適合した増幅器がなくとも通常この基準を満たす。

メンブ레인型ハイドロホンは圧波形を最も忠実に再現してくれるが、これらは高価である（2011 年時点で約 8000 ポンド）。他のハイドロホンの型としてプローブ型（あるいはニードル型）があり、PVDF 成分は中空管（あるいは針）の先端に設置されている。ニードル型は超音波場をかく乱し、特に 3 MHz 以下で周波数に関して感度の違いが生じてくる。しかしながらこれらは安価で購入しやすく（2011 年時点で約 1200 ポンド）、ニードル型という形状が状況によっては有利であることもある。光ファイバーハイドロホンを使用することも可能である。圧力場が光ファイバーの端から反射する光の量を変化させるものの、圧電型ハイドロホンが破損する可能性がある高強度治療用超音波（HITU あるいは HIFU）においてより頻繁に使用されている。

一般的に、ハイドロホン水中内で振動子場の中で動かすことができるような三軸移動装置に取り付けられている。ハイドロホンからのシグナルはオシロスコープによってモニターされ、そこから p_r を直接計算する。電子オシロスコープを使用することにより、中心周波数などの他のパルスパラメータを必要に応じてリアルタイムに計算することができる。ハイドロホンの校正はその国の標準に準拠（例えば英国国立物理学研究所など）して行うべきである。測定の不確か度は個々の適応状況によるが、通常は音圧に対しては $\pm 10\%$ 、強度パラメータに関しては $\pm 21\%$ 以下（95% 信頼度）である。

3.3.1.2 強度

強度は直接測定されるのではない。圧力波形から計算されるのである。

強度とはある範囲を通過するエネルギー流の率の測定値である。発熱に基づいて強度を測定するプロトタイプのセンサーがいくつかあるが（Wilkins, 2010 年 a, b, Hodnett and Zeqiri, 2009 年, Zeqiri ら, 2011 年）、実際には強度は直接測定するのではなく、前項で音圧に関して述べたようにハイドロホンを用いて音圧を測定することによって計算する。強度の計算に用いられる基本的な仮説は「平面波近似」と呼ばれ、これは瞬時強度 $I(t)$ は瞬時音圧 $p(t)$ [実効値 = 振幅 / $\sqrt{2}$] に比例し、その関係は次式で示されるというものである。

$$I(t) = \frac{p^2(t)}{\rho c} \quad (3.4)$$

ここで、 ρ は水の密度、 c は水中での音速である。この関係式はいかなる状況でも当てはまるというわけではないが、ほとんどの診断分野において良好な近似式であり国際基準でも用いられている（IEC62127-1, 2007 年）。

I_{ta} の測定には走査フレームにおける全てのパルス波の寄与を含めなければならない。

時間平均強度 I_{ta} を測定することは走査した画像モードでは非常な困難なことであるが、これは多くの別々のパルスが特定の点を通過するエネルギー流に関与しているからである。しかし、最新のデジタルオシロスコープはたとえ複合モードであってもトリガー信号がスキャナから得られる限りは走査フレーム中の各パルスを検出することができるため、以前に比べると測定が随分と簡単になった。たとえそのようなトリガー信号が無くとも、ハイドロホン受信波形に直接トリガー信号を加えてある程度の低い音圧を越えるパルスを全て記録することもできる。もちろんこれでは関与する最小レベルのパルスの測定ができず、また音響信号ではない電気信号を検出して記録してしまう可能性もある。これに対するアナログ式の代替法の一つは Martin (1986 年) によって開発されたものであり、それはハイドロホンからの信号をまず初めに電力増幅器で増幅し、続いて市販の電力計に入力し、トリガー信号に同期することなくハイドロホンにより発生した時間平均電力を測定することである。これと同等のデジタル式の代替法は、絶えずハイドロホン受信信号をデジタル化することである。アナログ式・デジタル式いずれの方法によっても、電氣的雑音電力は評価されるべきであり、もしそれが顕著である場合には校正されるべきである。

3.3.1.3 ハイドロホン測定システム

測定用水槽、位置調整システム、ハイドロホン、デジタルオシロスコープ、およびソフトウェアからなる市販のハイドロホン測定システムが Precision Acoustics Ltd 社、Onda Corporation 社および Sonora 社から販売されている。これらは「常識の域を越える」さまざまな走査モードに対応するよう設計されている訳ではないが、追加のソフトウェアや解析法をこれに付け加えることができる。これらは巨大な台車の上に設置されていることがあるが、このシステムは基本的には固定した場所で使用するのに適している (図 3.6)。

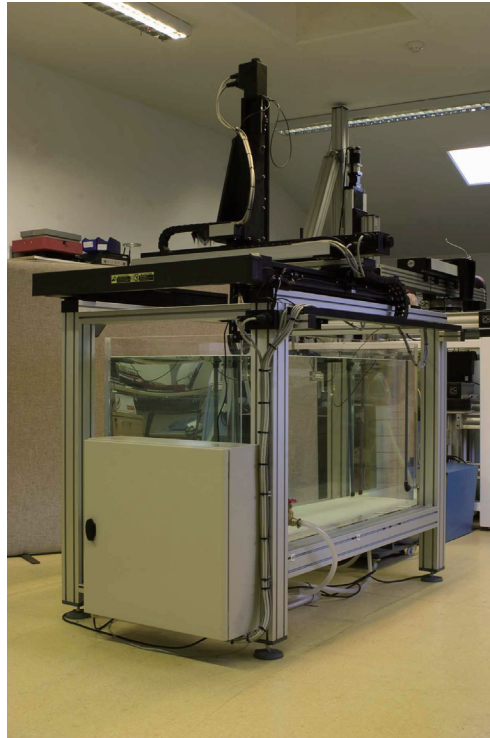


図 3.6 UMS3 ハイドロホン走査システム。写真は Precision Acoustics Ltd 社提供。

既に市販されていないものの今でもいくつかの施設で使用されている測定システムがあり、これは特にさまざまな走査モードに対応するよう設計されており、NPL Ultrasound Beam Calibrator (NPL 超音波ビームキャリブレータ、Preston 1988 年、Shaw および Preston 1995 年) と呼ばれている。これは、出力を急速かつ連続的に記録して、ビームを横切る音圧および強度の分布を効率的にリアルタイムで検出できるようハイドロホンを直線的に配列したシステムである。その配列は前述の単一成分膜ハイドロホンと同様に支持リングに張られた PVDF 膜上にある。多素子配列型ハイドロホンは Precision Acoustics Ltd 社から入手可能である。

比較的低予算で測定機器を自分で作成したい者には、Newcastle General Hospital (英国) の取り組みを参考にすることを勧める。それは低重量および小型のシステムであり、組み立て場所と病院の間は車で輸送し、病院内は小さな台車で輸送することができる。

ハイドロホン測定システム一式を購入することが可能である。

通常の臨床診療業務への妨げを最小限にする必要性のためにほとんどの走査システムへのアクセスには制限があることから、このシステムは測定場所で素早く簡単に組み立てができるよう設計されている。このシステムはイングランド北部の多岐に渡る超音波診断装置において 1000 以上ものプローブや測定モードの組み合わせの測定を行うため使用されている。このシステムはリアルタイムで I_{ta} を測定するために Martin (1986 年) によって開発されたアナログ方式を使用している。このシステムの分解組立図を図 3.7 に示す。

3.3.2 出力パワーの測定

パワーは吸収ターゲットで校正した RFB を用いると最良測定できる。

放射力天秤法 (radiation force balance, RFB) は病院内で超音波診断装置の超音波出力パワーを測定するのに便利な方法である。この方法は、超音波はターゲットにより吸収あるいは反射された総パワーに正比例する力をターゲットに及ぼす、という事実に基づいている。良く見受けられる円錐形のターゲットよりは、平坦な吸収ターゲットを使用することが好ましい。平坦なターゲットを使用することによって、非垂直型入射の校正が単純になり (以下を参照)、プローブとターゲットの距離が縮まり、そのために水中の非線形超音波伝搬に関連して起こる高次高調波の吸収による誤差が小さくなる。円錐形のターゲットは焦点領域で使用するべきではない (IEC61161、2006 年)。

1 mW の音響出力あたり 68 μg の放射力が存在する。

吸収ターゲットにかかる力は入射パワーに対して約 68 $\mu\text{g} / \text{mW}$ である。超音波診断装置の出力パワーは通常数ミリワットから数百ミリワットの間であり、このパワーの下限での測定には 0.01 mg の天秤分解能が必要である。ただし注意深く行えば、約 20 mW 以上のパワーであれば 0.1 mg の分解能でも十分である。このように感度が高いことは空気中の電流および周囲から伝わる振動が問題となりえるということを意味している。

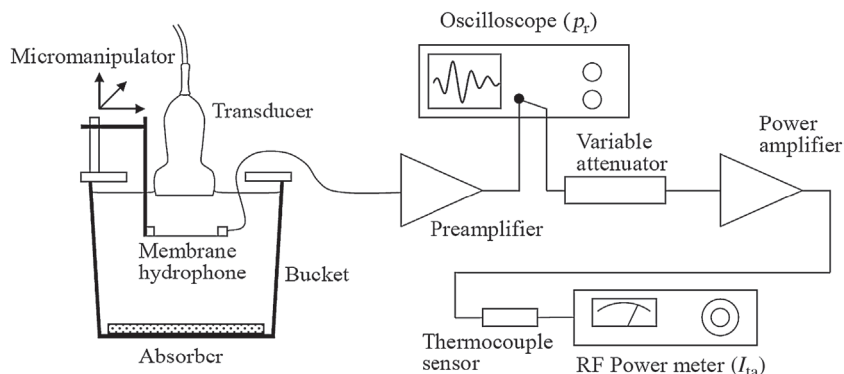


図 3.7 ニューキャッスルで開発された可動式「ハイドロホンとバケツ」の基本構造。

角度校正が必要な場合がある (角度付ドプラやセクタープローブ使用時など)。

天秤校正は各国の標準にトレース可能であり (たとえば英国国立物理学研究所など [日本では産業技術総合研究所])、その測定精度はチェック用音源 (既知の音響パワーのビームを発生させる振動子とその駆動装置) を用いて、あるいは既知の分銅を用いて確認すべきである。ターゲットの音場も確認できることから、分銅よりはチェック用音源を使用の方が好ましい。超音波音場が高い収束性 (強くフォーカスされた定常波の場合など)、分散性 (走査モードがセクター走査である時など)、あるいは目標物に斜め入射する (角度付ドプラあるいはセクタ走査ビームなど) の場合は、 $\cos \theta$ の補正係

数を推定して適用しなければならない。注意深く行えば、10-15 % の不確かさを達成できる。

診断用超音波出力範囲の測定に適した RFB は Onda Corporation 社、Ohmic Instruments Co 社（米国・イーストン）、および Precision Acoustics 社から購入可能である。これらの全てが上部設置型の構造を採用しており、はじめの 2 つではターゲットは小型の水槽内に配置されており（図 3.8 参照）、3 番目のものではターゲットが「アコースティック・ウェル」（Sutton, 2003 年）と呼ばれる水槽を形成している。大型の振動子ではこれらすべての RFB に入らないものがある。特に 50 mW 未満の音響パワーを測定する場合には、振動子は静止した留め具にしっかりと固定されている必要があり、振動子のケーブルはそれが揺れたり動いたりしないよう支えておくべきであり、空気のゆらぎから保護するために RFB を覆う事が必要なこともある（段ボール箱が効果的な場合もある）。

RFB を自作することも十分可能である。良く考えなくてはいけないことは、高品位の吸収ターゲットが必要であるというである。これに最適な物質は Precision Acoustic Ltd 社の「HAM-A」と呼ばれる 2 層からなるポリウレタンである（Zeqiri and Bickley, 2000 年）。

いくつかの施設では、「水槽天秤 (bath balance)」（Perkins, 1989 年）と呼ばれ、既に入手困難となった RFB を使用している。これは、Farmery and Whittingham (1978 年) によって開発された初期のデザインである。これはターゲットをピボットから吊り下げた小型容器の側面窓に対して垂直に振動子を設置する密閉型システムである。

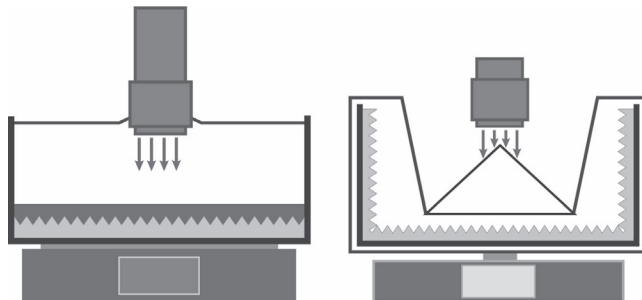


図 3.8 吸収ウェル型（左）および吊下ターゲット型（右）RFB の模式図。

TI の幾つかの形式を RFB を用いて決めることもできる。「表面」での TI 値は総音響パワーあるいは振動子表面の 1 cm 四方から放射される音響パワーのいずれかから計算することができる。適当なマスクを用いた RFB で後者の値を測定することもできる。

市販の RFB が入手可能であるが、自作することもできる。

RFB を用いて「表面」TI 値を測定することができる。

3.3.3 温度測定

IEC60601-2-37 (2007 年) の安全基準では、振動子表面温度は空气中出力時 50℃以下、ファントム接触出力時に 43℃以下、このときファントム温度 33℃ (体表型振動子) または 37℃ (インターナル振動子) であるという制限がある。振動子の音響出力を制限するのは、(I_{spta} や MI よりもむしろ) この温度制限であることが多い。

空气中での T_{surf} は赤外線カメラで最も簡単に測定することができる。

空气中でこの制限値を遵守できているかを確認するのに最も実用的な方法は赤外線カメラの使用であり、これは 1000-2000 ポンドで購入できる。より安価な選択肢としては、小型のワイヤ型の熱電対あるいは単一スポット型赤外線温度計を使用することであるが、赤外線カメラであれば振動子の最も温度の高い部位が可視化できるという利点があり (図 3.9)、振動子の中心が常に最も高温であるという訳ではないことを考えると (Hekkenberg and Bezemer, 2004 年)、測定プロセスがずっと迅速で簡易になる。さらに熱電対は測定部位の温度を上昇あるいは低下させる可能性もあり、赤外線温度計の多くではスポット径が比較的大きいため (1-2mm)、測定結果は空間的平均値となる。カメラであれば表面放射率は通常の場合調節可能であり、振動子が「冷たい」時に、例えば超音波出力開始前の室温などで、正しい温度になるよう設定すべきである。走査モードを変えたり、装置の他の設定を調節した場合に温度分布がどのように変わるかをみることは示唆に富んでいる。測定は 30 分以上に渡って行われるべきであるが、温度が閾値に近づいていく時間は通常はそれより短い。

組織の T_{surf} はファントムおよび小型の熱電対を用いて推定することができる。

ファントムに接触しているプローブの温度 (Hekkenberg and Bezemer, 2004 年、Calvert and Duck, 2006 年) を測定することは複雑であるが、軟部組織を覆う皮膚を模擬したファントムが英国国立物理学研究所から入手可能である。これは一層のシリコンゴムに覆われた寒天ゲルからできており、IEC60601-2-37 (2007 年) の基準を満たすものである。温度センサは通常これには含まれていないために利用者自身で用意しなければいけないが、通常平坦な金属フィルム製熱電対が用いられている (CO2 ー K 型、Omega Engineering 社、英国・マンチェスターなど)。細ワイヤの熱電対も使用可能ではあるが、いずれにしても銅の熱伝導は非常に高く他の型のものよりも測定範囲の温度をより乱しやすいため、T 型熱電対の使用は避けるべきである。繰り返しになるが、装置の設定を調整するとどれくらい温度が変化するかを観察することは非常に意義深い。(図 3.10)

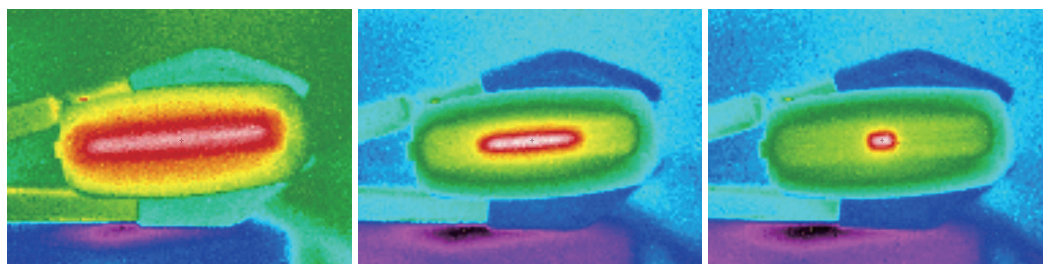


図 3.9 B モード (左:最大温度 = 27.7℃)、カラーフローモード (中央:最大温度 = 31.5℃) および PW ドプラモード (右、最大温度 = 31.6℃) で操作中の直線型アレイ振動子の赤外線画像。

温度測定用ファントムは特定の組織での超音波伝搬パスを模擬して作成されており、超音波照射によって誘発される発熱によって起こり得る危険な生体作用を評価する上で重要な役割を果たす。Show ら (2011 年) は新生児の頭部を模擬したファントムを設計し、泉門部の走査を通常の臨床設定で行った時の温度上昇を頭部の数力所で推定した。それによると、検討した約 35% の部位において 10 分以内に 6 °C を越えるファントム皮膚表面の温度上昇が認められた。また、表示される TI とファントムで測定した温度には有意な相関がない、すなわちファントム皮膚表面温度の平均は平均 TI 値よりも 6 倍大きかった、ということも見出した。これは、TI 測定モデルは振動子の自己発熱を完全に無視しているからであるが、実際にはこれこそが T_{surf} の決定因子なのである。また、ファントムの使用は表面温度を測定するためだけに限られているのではない (Shaw ら 1998 年、1999 年、IEC62306、2006 年)。

組織の T_{surf} は通常 TI 値よりもずっと高い。

3.4 最高の出力レベルが得られる装置設定

安全のために高出力を避けて MI および TI 値を下げようとする場合と出力を最大にしようとする両方の場合、最大の出力レベルが得られるような装置の設定を知っておくことは重要である。最悪の条件での値を探す場合、個別の機器の動作原理を理解しておかなければならないが、それは装置設定の異なる組み合わせの数は何百万にもなり得るからである。制御方法とその範囲は新しい走査法の開発に伴って常に変化しており、確固とした普遍的なプロトコールが常に前もって得られる訳ではない。 I_{spta} や TI などの個別の安全性のパラメータが許容範囲値を超えるような装置設定がなされた場合には駆動電圧やパルス繰返し周波数が自動的に変わるように機器が調整されているため、新しい機器での使用がまったく予想外の影響を与えることがある。しかしながら、公表された指針 (Henderson ら、1994 年、Whittingham、2000 年、IPEM、2010 年) は役に立つものであり、実行可能な設定を探す手間を減らしてくれる。

制御設定について知っておくことは、安全上の理由から高出力を避け MI および TI 値を下げようとする場合に重要である。

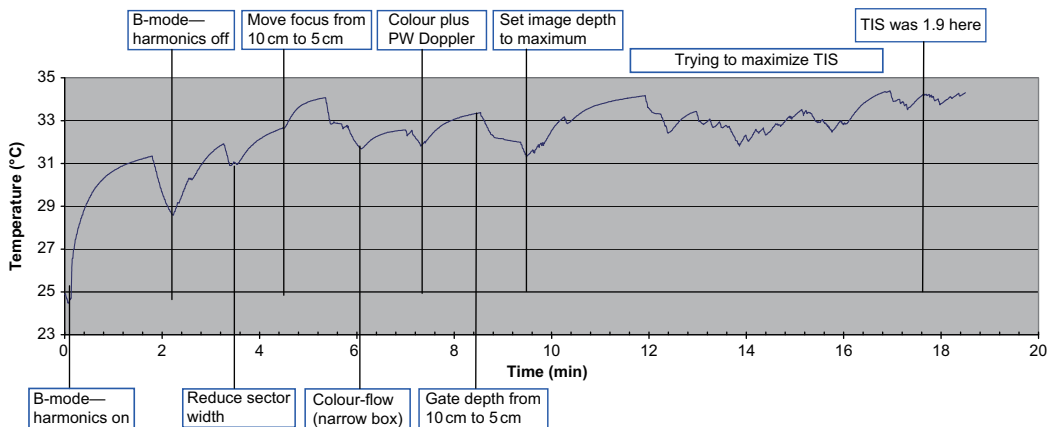


図 3.10 装置の設定を調節することによって 3 MHz リニア型アレイ振動子の表面温度が変化することを示した例。

出力のパワーを最大に設定するという明らかな典型例とは別に、高出力レベルを作り出すのに一般的な方法がある。一般的に、出力レベルを変化させることに対する影響は操

「最悪条件値」設定の測定には、個別の機器操作原理を熟知しておく必要があるが、それは制御設定の組み合わせが何百万通りにも及ぶからである。

出力パワーを高くすると焦点距離が長くなることがある。

B-モードでライトズーム制御を使用しているときやカラードプラモードで幅の狭いカラーボックスを使用しているときに I_{spta} は上昇することがある。

組織中で最大強度となる部位はズームあるいはカラーボックス自体の内部ではないことがある。

作モードに依存するが、深い焦点位置を選択すると、どのようなモードを選択していても音響パワーは上昇することが多い。これは深部での狭いビーム幅と良好な感度を保つために、深い送信焦点が選択された場合には送信開口を拡大する〔素子数を増大する〕よう、設計されているためである。開口を拡大するのとは別に、深部のターゲットに対して予想される高い減衰を補正するために、各素子に与えられる駆動電圧を上げることも可能である。リニア型および曲線型アレイは開口〔素子数〕を変化させる可能性が最も高い。セクタ型アレイやフェーズドアレイに対しては、たとえ浅部に対してであってもほとんどすべての開口〔素子〕を使用する。パワーは深く表示されるにともなってそれほど上昇しないが、これはそうすることによって振動子表面におけるエネルギー密度がより高くなるからである（したがって温度も過大になる）。

Bモードの場合、通常深い焦点に設定するとパワーの増加は I_{spta} の上昇も引き起こす。ライトズーム (write zoom) ボックスを用いると I_{spta} を上昇させ、特にボックスの幅が狭いときに顕著である。保存画像の一部を単に拡大するリードズーム (rad zoom) とは異なり、ライトズームは選択した範囲をより高い線密度で再走査ことを意味している。プローブは毎秒あたり同じエネルギーを送信し続けるため、これにより時間平均強度は上昇するが、これは幅の狭い範囲を選択した場合に限定される。ライトズームではパルス反復周波数の上昇を伴うことがあるが、これはボックスの後方からのエコーが戻るまで待つ必要がなく、そのことによって時間平均パワーおよび I_{spta} がさらに上昇するからである。通常の場合、送信焦点（1点あるいは複数）はボックスの中にあるように自動的に設定されるので、Bモードでの I_{spta} およびパワーレベルは極めて深くて狭いズームボックスの場合に最大となる。一般的にはより高い出力レベルの場合のみではあるが、カラーフローマッピングモードやカラードプラパワーモードなどのカラードプラモードのカラーボックスに関しても同様の影響が認められる。繰り返しになるが、これはより小さいセクタスキャナやフェーズドアレイにおいてはリニア型あるいは曲線型アレイほど顕著ではなくなる。時にはセクタスキャナやフェーズドアレイからのセクタ角を調整することも可能である。角度を減少させるとフレームレートは上昇することがあり、その場合 I_{spta} および表面温度も上昇する。

I_{spta} の位置は一般にはズームボックスそのものの内部ではなく、むしろ最小スライス厚に近い深さの部位であることに注意すべきである。それにもかかわらずズームボックスの選択によって I_{spta} は上昇するが、それは最小スライス厚の深度を含む全深度において走査フィールドの幅を狭くさせるからである。また機器によっては、ライトズームあるいはカラーボックスを非常に深い部位に動かした場合でもパワーおよび I_{spta} はそれほど深くない部位に設定した場合ほど増大しないことがある、ということにも注意すべきであるが、それは開口をそれ以上拡大できないにもかかわらずパルス繰返し周波数を低くするからである。

M-モードや周波数分析ドプラなどの静止ビームモードでは、パルス繰返し周波数 (prf) が一定であるという条件で、時間平均強度は時間ピーク強度に比例する。したがって、但し書きつきではあるが、 p_r [負音圧] を最大にするような設定では同時に I_{spta} をも最大化する。高い p_r 、したがって高い I_{spta} は通常、操作者が調整した（走査平面における）焦点が（固定された）エレベーション方向の焦点に近い場合に発生する。これは三次元

的という意味でのフォーカシングが強調されるからである。しかしながら上述のように、深い部位に焦点を設定すると送信開口〔素子数〕と駆動電圧は増大し、したがって走査平面における焦点近傍の音圧と強度は大きくなる。これらの2つの影響によって p_r と I_{spta} が最大となるかは実際に測定してみないと分からない。

周波数分析ドプラモードでは、高ドプラ周波数スケールに設定あるいは「高 prf」モードを選択するとパワーと I_{spta} が高くなりやすい。これらの prf に関連した設定が本来は p_r 値に影響を与えることはないが、高 prf が選択された場合に、安全上の理由から駆動電圧、したがって音圧振幅が低下するように設計されているからである。レンジゲートを短くすると p_r 値は高くなる可能性があるが、これはやはり安全上の理由からゲート長が増すにつれて駆動電圧は通常減少するためである。同様の理由によりレンジゲート長のパワーおよび I_{spta} に対する影響は予想が難しい。

ハーモニックイメージングモデルを使用するとしばしば p_r 値は高くなり（非線形性がより大きく発生し）、出力パワーおよび I_{spta} はさらに増大する。

周波数分析ドプラモードでの最大 p_r 値は通常最短のレンジゲートと最低の prf によって起こる。高ドプラ周波数スケールに設定あるいは「高 prf」モードを選択すると出力および I_{spta} が増加することが多い。

3.5 音響出力値

3.5.1 音響出力の個別測定

超音波診断装置からの音響照射パラメータの測定はその音響学的安全性を評価する上で永く興味的であった。リアルタイム B モード - 走査アレイシステム（静置式 B モードを参照）を含む音響出力の最初の調査は 1978 年（Carson ら、1978 年）および 1985 年（Duck ら、1985 年）に公表されたが、当時はこの技術が比較的新しいものであった。これらの報告で検討されたアレイシステムの数はいくつか（それぞれ 2 および 4）、現在用いられているものとは異なる測定方法が用いられていたが、興味深いことに現在のシステムに関して最近報告されているものよりはかなり低い値であった。これらの初期の報告は後で詳細に検討する。

リアルタイム振動子を用いた超音波システム〔電子走査型の超音波診断装置〕の音響出力値の最も包括的な調査は 1990 年代に行われ公表された（Duck and Martin、1991 年；Henderson ら、1995 年；Whittingham、2000 年）。これらの調査は英国で NHS physics department により行われ、装置の製造業者からは独立して、測定時には臨床的利用条件に則して実施された。使用された測定方法は上述の原則に準拠して、音圧を測定するために水槽中の PVDF メンブレイン型ハイドロホンを用い、音響パワーを測定するためには RFB を用いた。これらの 3 調査では、使用されたハイドロホンの直径が 0.5 mm であった。

1990 年代に音響照射パラメータに関する複数の調査が実施された。これらでは最悪条件下での水中強度測定値が報告されている。

これらの 3 調査では、使用した音圧の空間ピーク値および強度パラメータはこれらの値が水中で最高値に達する音場の部位において測定されたものであった。安全指標（上記を参照）の測定および計算に用いられるような数値の減衰を考慮して減算することは行われなかった。それぞれの場合において、個別の操作モード（例えば B モードや

1990 年代の 3 調査から得た 3 操作モードでの p_r の平均および中央値は約 2.4MPa のオーダーであり、その範囲は重なっているが、緩やか上昇傾向を示している。

1990 年代での I_{spta} 値はパルスドブラモードで最大（平均値 > 1W cm^{-2} ）であり、B-モードで最小である。B-モードでの I_{spta} は顕著に上昇傾向を示しているが、パルスドブラではほとんど変化が認められない。

ラードブラ）で操作することによって、注目しているパラメータ（例えば p_r や I_{spta} ）が最大値あるいは最悪条件値をとるようにした。また、超音波システムを制御して、注目しているパラメータ値（ p_r や I_{spta} ）が最悪条件値のように最も高くなるようにした。前述のように、それぞれの操作モードにおいて p_r および I_{spta} が最悪条件値になるのに必要な操作条件およびハイドロホンの位置はきわめて異なる可能性がある。

これらの全 3 調査に関して、全ての型のリアルタイム振動子から得た測定データ（リニア・曲線アレイ、フェーズドアレイ、メカニカル、経皮および体腔内）を統合した。Duck および Martin による調査（1991 年）は 19 製造業者からの 108 のリアルタイム振動子と 44 のスキャナから得たデータを含んでいる。Henderson ら（1995 年）は 18 製造業者からの 82 スキャナと 223 振動子を検討した。Whittingham（2000 年）のデータでは 1995-1998 年に行われた同様の測定が検討されている。Duck および Martin（1991 年）はピーク圧縮圧〔正音圧〕および拡張音圧〔負音圧〕、 I_{spta} 、 I_{sppa} および音響パワーの値を報告している。他 2 つの報告ではピーク拡張音圧、 I_{spta} および音響パワーのみが示されているため、ここではこれら 3 種のパラメータについて、その傾向をここに概説する。

表 3.1 に上記 3 報告で報告されたリアルタイム B- モード、パルスドブラおよびカラードブラモードにおけるピーク拡張音圧〔負音圧〕の範囲、中央値および平均値を示す。

全てのモードおよび調査でのピーク拡張音圧値は基本的に 0.5-5 MPa の範囲にあり、平均および中心値はおおよそ 2.4 MPa である。1991 年の調査では、パルスドブラモードでの平均および中心値はやや低めであるものの、それぞれの調査において 3 種の操作モードでの音圧値の範囲は大きく重なっている。

表 3.1 水中で測定されたピーク拡張音圧 (MPa) の最悪条件値。データは Duck and Martin（1991 年）、Henderson ら（1995 年）および Whittingham（2000 年）より（1998 年時調査）。測定を行った振動子の数を n で示す。

	1991	1995	1998
B-モード			
幅	0.6-4.3	0.4-5.5	0.5-4.6
中央値	2.1	2.4	2.4
平均値	2.1	2.4	2.6
n	108	190	100
パルスドブラ			
幅	0.2-3.8	0.7-5.3	0.6-5.5
中央値	1.6	2.1	2.4
平均値	1.8	2.2	2.4
n	42	118	82
カラードブラ			
幅	0.9-3.9	0.5-4.2	0.8-4.9
中央値	2.3	2.4	2.6
平均値	2.4	2.4	2.8
n	18	87	79

表 3.2 に 1991、1995 よび 1998 年の B- モード、パルスドプラ、およびカラードプラモードの I_{spta} 値を示す。

全てのモードおよび調査において I_{spta} 値はピーク拡張音圧 [負音圧] よりもより広い範囲の値をとっている。3 種の操作モードの平均および中央値にもかなりの差がある。1991 年の調査では、B- モードからカラードプラ、パルスドプラモードへと順に桁違いに平均値が明らかに高くなっていく。パルスドプラの I_{spta} の平均および中央値は 1 W cm^{-2} 以上である。B- モードでは、全画像上をビームにより走査し、カラードプラモードではカラーボックス部位を横切って走査するが、パルスドプラモードでは定常ビームを使用しているために I_{spta} が高い値であるのは当然である。調査全体として、B- モード、およびやや程度は低いカラードプラモードにおいて I_{spta} が上昇する傾向にあるが、パルスドプラモードには明らかな傾向はない。

1990 年代の調査での音響パワー値が 100 mW のオーダーのカラードプラとパルスドプラではモード間での平均値に差が少ない。

表 3.3 に 1991、1995、および 1998 年の調査における B モード、パルスドプラおよびカラードプラにおける音響パワー値を示す。音響パワー値は典型的な平均値がおおよそ 100 mW で、モード間の差は比較的少ない。1995 年および 1998 年の調査の B モードおよびパルスドプラモードおおよその値は 1991 年のものに比べて特に B モードにおいて高い値をとっている。

表 3.2 水中で測定した空間ピーク・時間平均値 (mW cm^{-2}) の最悪条件値。データは Duck and Martin (1991 年)、Henderson ら (1995 年) および Whittingham (2000 年) より (1998 年時調査)。測定を行った振動子の数を n で示す。

	1991	1995	1998
B-モード			
幅	0.3–177	0.3–991	4.2–600
中央値	6.0	34	94
平均値	17	106	175
n	101	194	100
パルスドプラ			
幅	110–4520	173–9080	214–7500
中央値	1140	1180	1420
平均値	1380	1659	1610
n	42	118	82
カラードプラ			
幅	25–511	21–2050	27–2030
中央値	96	290	330
平均値	148	344	470
n	19	87	79

表 3.3 音響パワーの最悪条件値 (mW)。データは Duck and Martin (1991 年)、Henderson ら (1995 年) および Whittingham (2000 年) より (1998 年時調査)。測定を行った振動子の数を n で示す。1991 年調査分にはカラードブラモードの音響パワーデータはない。

	1991	1995	1998
B-モード			
幅	0.53–350	0.3–285	4–256
中央値	7.1	75	51
平均値	19.1	77.8	64
n	51	45	29
パルスドブラ			
幅	8.7–210	10–440	11–324
中央値	42	100	129
平均値	63.5	124	144
n	20	39	22
カラードブラ			
幅		15–440	35–295
中央値		90	118
平均値		119	138
n		29	22

3.5.2 製造業者公表の音響出力

著者らの知る限りでは、2000 年以降に公表された臨床超音波システムの超音波出力に関する更なる独立調査はないが、最近のモデルの出力データは装置の製造業者から入手することができる。欧州および米国における超音波診断装置の規制制度の一環として、製造業者は音響出力値を公表して音響上の安全性を証明しなければならない (第 10 章を参照)。米国では FDA により、製造業者がそれぞれの振動子および操作モードでの MI および TI の最大値をあり、それが規定値内であることを証明することが要求されている (FDA、2008 年)。公表形式は国際標準である IEC60601-2-37 (2007 年) と基本的に同じである。欧州共同体で医療用超音波システムを販売するには、製造業者は欧州医療機器指令 (欧州共同体、1993 年) の基本的な安全基準に対する適合性を証明しなければならない。音響上の安全性は、上限値の公表は強制ではないものの、IEC60601-2-37 (2007 年) あるいは IEC61157 (2007 年) に適合性する超音波出力値を公表することによって証明することができる。IEC61157 ではそれぞれの振動子および操作モードに対してピーク拡張音圧および I_{spta} の最大値を公表するよう要求している。これらはその値が最大値をとる水中での位置で測定しなければならないが、減衰を考慮して減することは行わないため、前項で議論した独自の調査値と比較することができる。Martin (2010 年) は 2008 年に市販されている超音波システムでの IEC61157 公表のピーク拡張音圧 (p_r) および I_{spta} の値を報告した。これらを表 3.4 に示す。

表 3.4 Martin (2010 年) による製造業者公表の水中ピーク拡張音圧 [負音圧] (p_r) および I_{spta} 。測定に用いられた振動子の数を n で示す。

	p_r (MPa)	I_{spta} (mW cm ⁻²)
B-モード		
幅	2.3–6.4	20–1100
中央値	3.7	273
平均値	3.9	341
n	79	79
パルスドブラ		
幅	2.1–6.7	271–2830
中央値	4.2	749
平均値	4.2	860
n	79	79
カラードブラ		
幅	1.4–6.7	51–1480
中央値	4.2	450
平均値	4.1	466
n	79	79

この製造業者公表値では、 p_r の平均および中心値はおよそ 4 MPa であり、操作モード間で値の範囲は極めて重なっていた。平均値および中央値が最も高い値を示すのは B-モードよりはカラードブラおよびパルスドブラモードにおいてであった。やはり B-モードからカラードブラ、パルスドブラモードへと I_{spta} の平均および中心値が増加したが、モード間での差は以前に報告されたものに比べてはるかに小さかった。公表値では、パルスドブラでの平均 I_{spta} 値は B-モードの約 2.5 倍であるが、3 つの独立した調査ではその割合は 9.2 から 81 倍に渡っていた。

先に述べたように、現在では超音波システムの音響出力を安全指標で表すことがより一般的となっており、これは圧や強度などの照射パラメータを測定するよりもむしろキャビテーションや発熱などのリスクを示唆するものである。Martin (2010 年) は 4 社の超音波機器製造業者の MI および TI の公表値について報告した。これらの値は最悪条件操作下で得られる値の最大値である。

FDA の規制下では、MI の最大許容値は 1.9 であり、測定した最大値に不確実度を加えたものがこの範囲内になければいけない。TI の最大値は通常 6.0 である。

表 3.5 に Marin (2010 年) による B-モードおよびパルスドブラモードでの製造業者公表の MI (4 製造業者からの値を統合)、TIS、TIB、TIC を示す。B-モードとパルスドブラの MI 値の幅は同等であり、表 3.4 における公表 p_r 値の幅の重なりと一致している。測定不確実度を加味する必要があるために、MI の最大値は、許可された最大値である 1.9 以下である。比較的高い MI の平均値 (およそ 1.25) は多くの振動子が FDA 規制制限値に近い MI を発生し得ることを示唆している。

1990 年代の調査での音響パワー値が 100 mW のオーダーのカラードブラとパルスドブラではモード間での平均値に差が少ない。

製造業者公表の MI 値の最大値は B-モードで約 1.25 (平均) であり、パルスドブラモードでは 1.7 までの範囲にある。

表 3.5 Martin (2010 年) による B- モードおよびパルスドプラモードでの公表 MI (業者公表値を統合)、TIS、TIB および TIC 値。

	MI	TIS	TIB	TIC
B-モード				
幅	0.2-1.7	0.5-4.1	0.02-4.	0.1-5.9
平均値	1.25	0.99	0.78	1.7
n	177	131	86	92
パルスドプラ				
幅	0.2-1.7	0.08-5.0	0.26-7.0	0.15-6.6
平均値	1.23	1.1	2.3	1.8
n	147	138	145	87

製造業者公表の TI 値は FDA の制限値である 6.0 よりはかなり低い。

いずれのモードにおいても、TIS、TIB および TIC の公表平均値は FDA の最大値 6.0 よりもかなり低く、これは多くの振動子がこの値を発生し得ないことを示唆している。いくつかの振動子では、これは高い TI 値が得られる前に振動子の温度が規制制限値に達してしまうからかもしれない。B- モードでの TIS と TIB およびパルスドプラモードでの TIS の公表平均値は全ておよそ 1.0 であり、走査モード (B- モードなど) での TIS と TIB、および窓が 1 cm^2 以下の非走査モード (パルスドプラなど) での TIS に対して同じ数式モデル用いていることを反映している。両モードでの TIC およびパルスドプラモードの TIB の平均値はより高い値を示した。

ter Haar (2008 年) は英国における超音波使用者の調査から計算した TI および MI 値を公表した。これらは 2 つのカテゴリーで公表されたが、それらは (i) 電源オン時あるいは新規患者の検査開始時における初期設定値、および (ii) それぞれの患者の走査中に得られた最高値、である。したがって、この調査から得られた値は最悪条件時システム値よりもむしろ臨床的使用においてみられる典型的な MI および TI 値を示していると言える。この研究では、操作モードよりもむしろ走査の臨床応用法に従って値が報告されている。報告された 48 腹部走査のうち 44 例が B- モードあるいは高周波イメージングを用いた B- モードで、4 例ではカラードプラが使用された。TI 値は 36 例で TIS として、5 例で TIB として報告された。産科分野では 66 例が B- モードで、30 例がカラードプラ、19 例ではパルスドプラ法も行われた (他の報告では操作モードについては明示されていない)。TI 値は 20 走査例で TIS として、72 例では TIB として、31 例で TIB/TIS として報告された。

臨床検査中に測定した MI の最大値は製造業者の公表した最大値に近似しているが、平均すると低めである。腹部走査において測定した TI の最大値は製造業者公表の B- モード最大値よりも低い。

表 3.6 に腹部および産科走査中に計測された MI および TI の最大値を示す。この研究で使用された機器は製造業者の公表値測定に用いられたものと同一ではないが、いずれも 2008 年に入手可能であった機器を使用している。製造業者公表および臨床測定による MI の値の範囲が大きく重なっており、設定可能な MI 値は全域において臨床の場において使用しても良いということを示唆している。臨床で使用されている MI の最大値の平均は使用可能な最大値のおよそ 60-75% である。臨床的に測定した値は操作モードと TI のタイプが混在しているため、臨床測定値と製造業者公表値とを直接比較することは困難である。しかしながら腹部走査から得られた TI 値の幅と平均値は明らか製造業者の最悪条件 TI 値よりも低値を示した。産科走査で得られた TI の最大値は腹部走

査のものよりも高かったが、これは多くの症例でパルスドプラが用いられたからであろうと考えられる。

表 3.6 ter Haar (2008 年) による臨床での腹部および産科走査中の最大 MI および TI 値。

	MI _{max}	TI _{max}
腹部		
幅	0.4–1.6	0.1–0.8
平均	0.97	0.56
n	48	46
産科		
幅	0.2–1.6	0.1–2.5
平均	0.74	0.98
n	220	167

3.5.3 超音波出力の傾向

上述のように 1990 年代からの超音波出力の調査により、この期間を通じて B- モード、カラードプラおよびパルスドプラにおけるピーク拡張音圧 [負音圧] の平均および中央値が徐々に上昇していることを示した。B- モードとカラードプラの I_{spla} の平均値および中央値は大幅に上昇した。これらの調査から得た値を製造業者公表値と比べることによって、より最近の傾向を知ることができる。もっともこの比較を行う上で、使用した測定機器と測定の不確実性は同じではない可能性があるということは考慮に入れなければならない。さらに、製造業者の公表値は同じ振動子とシステムモデルを用いた少数のサンプルから計算した最大値が示されているだけかもしれない。図 3.11 に 1990 年代の調査および製造業者公表値 (Martin 2010 年) からのピーク拡張音圧の幅と平均値をグラフで示す。製造業者公表の pr の平均値はおよそ 4 MPa であり、1998 年以降に B- モードとカラードプラの平均値で約 50%、パルスドプラで約 75% の上昇が認められている。

図 3.12 に 3 種類の操作モードにおける調査と製造業者公表の I_{spla} 値の同様の比較を示す。B- モードにおいては、1990 年代の調査で認められた上昇傾向は持続している。2010 年における平均値 (341 mWcm^{-2}) は 1998 年に測定されたもの (175 mWcm^{-2}) ほぼ 2 倍である。しかしながら、パルスドプラモードでは、むしろ低下傾向にあり、すなわち、公表された I_{spla} 値は 1998 年に報告されたものの約半分である。これらと比較して分かるさらに重要な事実は、B- モードおよびパルスドプラの全く逆の傾向によって、3 種類の操作モードに対する I_{spla} の幅が極めて重なってきているということである。パルスドプラにおける I_{spla} が B- モードにおけるものよりも何倍も高い、というのはもはや事実ではなくなっている。

2010 年に製造業者が公表したピーク拡張音圧は 1998 年の測定調査値と比べると 50–70% 高い。

製造業者公表 (2010) の最大 I_{spta} は 1998 年の調査値と比べると B- モードで上昇したが、パルスドプラモードでは減少しており、モード間での値の重なりは増加している。

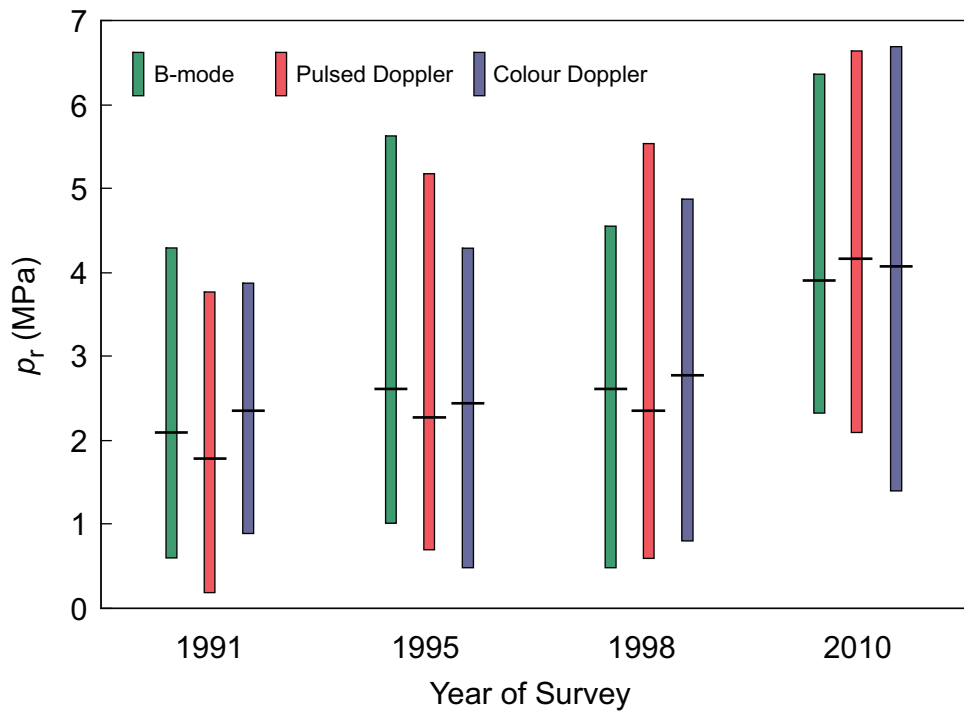


図 3.11 Martin (2010 年) による、過去の 3 調査と比較した 2010 年の B- モード、パルスドプラおよびカラードプラでのピーク拡張音圧 [負音圧] (p_r) の業者公表値。

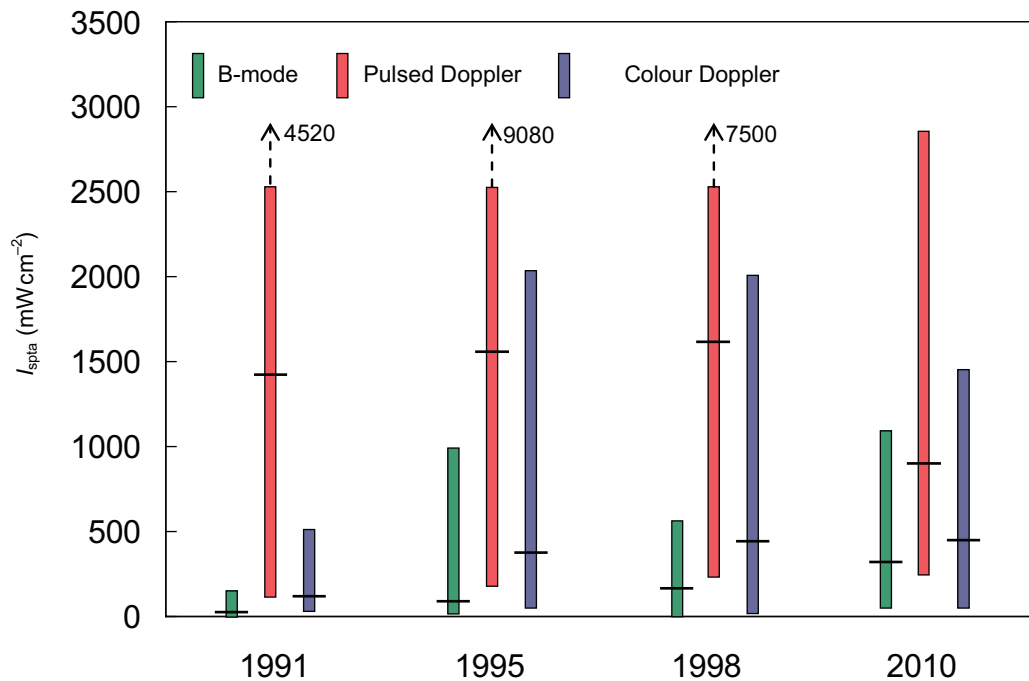


図 3.12 Martin (2010 年) による、過去の 3 調査と比較した 2010 年の B- モード、パルスドプラおよびカラードプラでの空間ピーク・時間平均強度 (I_{spta}) の業者公表値。

3.6 検討

以前は、超音波診断装置で出力の測定を行う場合、最大出力が得られる設定を見つけることに集中する傾向があった。これは規制に対応するという目的に対しては適切ではあるが、今日の装置が極めて複雑化していることを考えると、病院という環境でこのような設定を見つけようと試みることに意味があるのかどうかには議論の余地がある。それは、病院での使用者や患者にとって特別な意味すらないかもしれない。規制という観点以外でより効果的で妥当であると思われる別の2つの選択肢がある。第一はプリセットを測定することである。ほとんど全ての超音波検査はこれから行おうとしている走査のタイプに合致した臨床的「プリセット」を選択することから始まり、実際の操作は個人によって異なるものの、走査中には出力に影響を与えるような設定（表示深部や走査モード）の変更は比較的稀である。したがってプリセットの出力値はある走査中の出力のかなり優れた代表値と言える。またプリセットの使用により、経時的変化を観察する場合やハードウェアやソフトウェアのアップグレード後に元の出力状態を再現することができる。いくつかのプリセットは「ロック」して測定試験に使用することもできる。測定試験にはハイドロホンを使用しなければいけないが、RFB あるいは温度ファントムを用いた簡易な測定でも一貫性のある測定試験として役立つ。

第二のアプローチとしては、表示された MI および TI 値を確認することである。より包括的な確認にはハイドロホン測定が必要ではあるが、RFB を用いたパワー測定によっても限定的ではあるが確認を行うことができる。MI および TI を決定するにはパワーの測定およびビーム軸に沿った p_r と I_a の測定が必要である。超音波検査の責任者である医学物理学部門の者は皆、表示された指標を評価する技能を有しておくべきであり、また超音波診断装置を購入する際には購入可否判断の一環としてこれを行うべきである。使用者は表示された値に基づいてリスク / 利益の判断を行い、それらが信頼できるものであることを再確認しなければいけない。このような測定を行うことだけを目的としたシステムは、一般的なハイドロホンシステムよりもより小型で経済的であることもある。このようなシステムのプロトタイプは英国国立物理学研究所で作成されている。

診断における超音波の安全な使用を確立するために、臨床での使用者が機器の音響出力についておよびそれが操作方法によっていかに影響を受けるかということに幾分かでも注意し、理解することは重要である。音響出力パラメータ値の報告に関する概説から、パラメータの中には初期のリアルタイム B- モード振動子で報告されたものよりも2桁以上の高い値を示すものもあることが分かる。初期の B- モード操作におけるリニア型アレイ振動子において、Carson ら (1978 年) は I_{spta} の最高値 15.9 mWcm^{-2} 、Duck (1985 年) らは 2.5 mWcm^{-2} という最高値を報告した。2010 年にはこのパラメータに対して、 1100 mWcm^{-2} というリアルタイム B- モードでの最悪条件値がある超音波システム製造業者によって公表された (Marin, 2010 年)。時代を経て超音波技術が発達する間に、画質やシステム性能に著しい改善がなされ、特に B- モードにおいて音響出力が顕著に増加したということは明らかである。

上述の 1990 年代の音響出力の概説および最近の製造業者公表出力値から、B- モード、

出力を最大にするよりは、臨床プリセットを測定して表示指標を確認したほうが有用であるように思われる。

パラメータの最大値の中には、初期のリアルタイム B- モードスキャナーで報告されたものよりも100倍以上の数値を示すものがある。

新しいイメージング法にはより高い出力を必要とするものもある。今後開発される技術をより効果的に使用するために、規制が変更する可能性もある。

パルスドブラおよびカラードブラでのピーク拡張音圧〔負音圧〕の平均値が上昇していることが分かる。このような値の上昇は振動子効率とフォーカシング技術の向上に対する製造業者の努力によるものであり、そのお蔭で従来の検査に対してより高い周波数を用いることが可能になっている。音圧レベルは現在では MI の最大許容値を通じて FDA によりうまく規制されている。MI は p_r に比例して増加するが、周波数の平方根に比例して減少するため、より高い周波数でより高い p_r 値を使えるように研究をしている製造業者があるという情報もある (Martin, 2010 年)。

最近の技術の発達により、音圧および MI 値に影響が及んでいる。例えば、ハーモニクイメーシングには非線形伝搬のパルス波形で高調波を発生させるために高音圧が必要である。ハーモニクイメーシング (Tranquart ら、1999 年) は高い MI 値も伴うが、これはハーモニクイメーシングには送信周波数を低下させなければいけないものもあるからである。せん断波技術 (Bercoff ら、2004 年) では組織で音響放射ストレスを発生させるために許容範囲内で最大の出力レベルを用いなければいけない。現在の規制がより高い出力を許可するために将来変更されることもあり得る。

過去 20 年間における音響出力値の最大の変化はリアルタイム B- モードにおける I_{spta} 値である。1991 年の調査では、B- モードでのこのパラメータの平均値はパルスドブラのものよりも 84 倍も低かった。これはパルスドブラモードでは定常ビームを用い、比較的長いパルスと高い prf を用いていたことを考えると予期されることであった。しかしながら、2010 年の製造業者公表値では、この比は 2.5 まで低下している。パルスドブラモードでは I_{spta} の平均値は低下しているものの、B- モードの平均値は 17 から 341mWcm^{-2} に増加している。2010 年のデータではこれらの 2 モードの値の幅は極めて重なっている。

B- モードの I_{spta} 値が時代と共に上昇したのは振動子の効率とフォーカシング技術の改善によるものであると考えられる。フレームレートを上げるように設計された新しいパルスシーケンズ技術やより長いコードパルス (Chiao および Hao, 2005 年) を使用することによってもこれは上昇するであろう。パルスドブラではすでに高い値であるこの値が随伴して上昇するが、そでは I_{spta} に関する FDA の規制を受けることになるであろう。(第 10 章)

製造業者により公表された TI 値の最大値は、平均すると FDA の正常許容上限値である 6.0 に比べると低い。B- モードでの TIS と TIB およびパルスドブラモードでの TIS は約 1.0 かそれ以下である。パルスドブラの公表 TIB 値 (2.3) はこの値よりも 2 倍以上であった。B- モードおよびパルスドブラの TIC 値は 1.7 と 1.8 であった。これらの値は FDA の最大値に比べると低く感じられるが、音響安全性という点からすると極めて高い。産科および新生児経頭蓋走査に関しては、BMUS 安全指針 (BMUS, 2010 年) では走査時間はいかなる TI 値でも 0.7 以上には制限がなされている。TI 値が 2.3 の場合、その走査時間は 4 分までとなる。超音波使用者から実際に測定した産科で使用される最大 TI 値 (ter Haar, 2008 年) は安心のできるものである。産科走査で用いられる TI 値の多くは 0.7 未満で平均値は 0.44 であった。報告された産科走査 231 例のうち、TI 値と走査時間において BMUS の指針を満たさないと認められたものはほんの 3 例のみであった。

BMUS は産科走査時間を TI に関して 0.7 を超えないよう勧告している。

謝辞

著者らは本書の第2版に同様の章を執筆してくださった Tony Whittingham 博士に感謝を申し上げます。我々は博士による元の章の複数箇所を転載しました。

文献

- Bercoff J, Tanter M, Fink M. 2004. Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 51, 396–409.
- BMUS. 2010. Guidelines for the Safe Use of Diagnostic Ultrasound Equipment. Available at: bmus.org.
- Calvert J, Duck FA. 2006. Self-heating of diagnostic ultrasound transducers in air and in contact with tissue mimics. *Ultrasound*, 14, 100–108.
- Carson PL, Fischella PS, Oughton TV. 1978. Ultrasonic powers and intensities produced by diagnostic ultrasound equipment. *Ultrasound Med Biol*, 3, 341–350.
- Chiao RY, Hao X. 2005. Coded excitation for diagnostic ultrasound: a system developers perspective. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 52, 160–170.
- Duck FA, Martin K. 1991. Trends in diagnostic ultrasound exposure. *Phys Med Biol*, 36, 1423–1432.
- Duck FA, Starritt HC, Aindow JD, Perkins MA, Hawkins AJ. 1985. The output of pulseecho ultrasound equipment: a survey of powers, pressures and intensities. *Br J Radiol*, 58, 989–1001.
- European Communities. 1993. Council directive 93/42/EEC of June 1993 concerning medical devices. *Off J Eur Communities*, 169.
- Farmery MJ, Whittingham TA. 1978. A portable radiation-force balance for use with diagnostic ultrasonic equipment. *Ultrasound Med Biol*, 3, 373–379.
- FDA. 2008. Information for Manufacturers Seeking Marketing Clearance of Diagnostic Ultrasound Systems and Transducers. Rockville, MD: Food and Drug Administration.
- Hekkenberg RT, Bezemer RA. 2004. On the development of a method to measure the surface temperature of ultrasonic diagnostic transducers. *J Phys Conf Ser*, 1, 84. doi: 10.1088/1742-6596/1/1/019.
- Henderson J, Jago J, Willson K, Whittingham TA. 1994. Development of protocols for measurement of maximum spatial peak temporal average intensity from scanners operating in pulsed Doppler and colour Doppler modes. *Br J Radiol*, 67, 716.
- Henderson J, Willson K, Jago J, Whittingham TA. 1995. A survey of the acoustic outputs of diagnostic ultrasound equipment in current clinical use in the Northern Region. *Ultrasound Med Biol*, 21, 699–705.
- Hodnett M, Zeqiri B. 2009. A novel sensor for determining ultrasonic intensity. In Proceedings of the 38th Annual Symposium of the Ultrasonic Industry Association (UIA), Muratore R, Hodnett M (editors). doi: 10.1109/UIA.2009.5404029.

- IEC60601-2-37 Edition 2. 2007. Medical Electrical Equipment – Part 2-37: Particular Requirements for the Basic Safety and Essential Performance of Ultrasonic Medical Diagnostic and Monitoring Equipment. Geneva, Switzerland: International Electrotechnical Commission.
- IEC61157 Edition 2.0. 2007. Standard Means for the Reporting of the Acoustic Output of Medical Diagnostic Ultrasonic Equipment. Geneva, Switzerland: International Electrotechnical Commission.
- IEC61161 Edition 2.0. 2006. Ultrasonics – Power Measurement – Radiation Force Balances and Performance Requirements. Geneva, Switzerland: International Electrotechnical Commission.
- IEC62127-1 Edition 1.0. 2007. Ultrasonics – Hydrophones – Part 1: Measurement and Characterization of Medical Ultrasonic Fields up to 40 MHz. Geneva, Switzerland: International Electrotechnical Commission.
- IEC/TS62306 Edition 1.0. 2006. Ultrasonics – Field Characterisation – Test Objects for Determining Temperature Elevation in Diagnostic Ultrasound Fields. Geneva, Switzerland: International Electrotechnical Commission.
- IEC62359 Edition 2.0. 2010. Ultrasonics – Field Characterization – Test Methods for the Determination of Thermal and Mechanical Indices Related to Medical Diagnostic Ultrasonic Fields. Geneva, Switzerland: International Electrotechnical Commission.
- IPEM Report 102. 2010. Quality Assurance of Ultrasound Imaging Systems, Stephen Russell (editor). York, UK: Institute of Physics and Engineering in Medicine.
- Jago J, Henderson J, Whittingham TA, Willson K. 1995. How reliable are manufacturers' reported acoustic output data? *Ultrasound Med Biol*, 21, 135–136.
- Lewin PA, Ziskin MC (editors). 1992. Ultrasonic Exposimetry. Boca Raton, FL: CRC Press.
- Martin K. 1986. Portable equipment and techniques for acoustic power output and intensity measurement. In *Physics in Medical Ultrasound*, Evans JA (editor). London, UK: IPEM.
- Martin K. 2010. The acoustic safety of new ultrasound technologies. *Ultrasound*, 18, 110–118.
- Perkins MA. 1989. A versatile force balance for ultrasound power measurement. *Phys Med Biol*, 34, 1645–1651.
- Preston RC. 1988. The NPL ultrasound beam calibrator. *IEEE Trans Ultrasonics Ferroelectr Freq Control*, 35, 122–138.
- Preston RC (editor). 1991. Output Measurements for Medical Ultrasound. London, UK: Springer-Verlag.
- Shaw A, Memoli G, Duck FA, Osborne J, Robinson H, Bartle D, *et al.* 2011. Neonatal Transcranial Ultrasound – Thermal Hazard and Risk Assessment. NPL Report. Teddington, UK: National Physical Laboratory.
- Shaw A, Pay NM, Preston RC. 1998. Assessment of the Likely Thermal Index Values for Pulsed Doppler Ultrasonic Equipment – Stage II: Experimental Assessment of Scanner/ Transducer Combinations. NPL Report CMAM 12. Teddington, UK: National Physical Laboratory.

- Shaw A, Pay NM, Preston RC, Bond AD. 1999. A proposed standard thermal test object for medical ultrasound. *Ultrasound Med Biol*, 25, 121–132.
- Shaw A, Preston RC. 1995. The NPL ultrasound beam calibrator: cost effective measurements to IEC61157. In Proceedings of the World Congress on Ultrasonics, Herbertz J (editor). pp. 923–926.
- Sutton Y, Shaw A, Zeqiri B. 2003. Measurement of ultrasonic power using an acoustically absorbing well. *Ultrasound Med Biol*, 29, 1507–1513.
- Szabo TL. 2004. Ultrasonic exposimetry and acoustic measurements. In Diagnostic Ultrasound Imaging: Inside Out, Szabo TL (editor). Burlington, MA: Elsevier Academic Press.
- ter Haar G. 2008. Results of a survey of exposure conditions used in ultrasound scans in the U.K., February 2007. *Ultrasound*, 16, 110–113.
- ter Haar G, Shaw A, Pye S, Ward B, Bottomley F, Nolan R, *et al.* 2011. Guidance on reporting ultrasound exposure conditions for bio-effects studies. *Ultrasound Med Biol*, 37, 177–183.
- Tranquart F, Grenier N, Eder V, Pourcelot L. 1999. Clinical use of ultrasound tissue harmonic imaging. *Ultrasound Med Biol*, 25, 889–894.
- Whittingham TA. 2000. The acoustic output of diagnostic machines. In The Safe Use of Ultrasound in Medical Diagnosis, ter Haar G, Duck FA (editors). 2nd Edition. London, UK: BMUS/BIR.
- Wilkens V. 2010*a*. A thermal technique for local ultrasound intensity measurement: part 1. Sensor concept and prototype calibration. *Meas Sci Technol*, 21, 115805 (8 pp.).
- Wilkens V. 2010*b*. A thermal technique for local ultrasound intensity measurement: part 2. Application to exposimetry on a medical diagnostic device. *Meas Sci Technol*, 21, 115806 (10 pp.).
- Zeqiri B, Bickley CJ. 2000. A new anechoic material for medical ultrasonic applications. *Ultrasound Med Biol*, 26, 481–485.
- Zeqiri B, Zauhar G, Hodnett M, Barrie J. 2011. Progress in developing a thermal method for measuring the output power of medical transducers that exploits the pyroelectric effect. *Ultrasonics*, 51, 420–424.

第 4 章

超音波誘発性発熱とその生物学的影響

Charles C. Church¹ and Stanley B. Barnett²

¹National Center for Physical Acoustics, University of Mississippi, MS, USA

²Mona Vale, NSW, Australia

要約

- 胚や胎児など発育中の組織は発熱による損傷に対して感受性が極めて高く、その作用は深刻な結果をもたらしかねない。
- 催奇形作用の誘発は、正常体温からの体温上昇の程度とその持続時間長に依存する。
- 正常体温から 4° C 高い温度での 0.5 分間照射を閾値として、それを越えると胎芽および胎児の発育に対して有害となり得る。
- 妊娠後期では胎児の大きさと比較すると超音波によって加熱される体積が小さいため、主要な神経路が障害されない限り、その結果として生ずる生体作用を検出するのは難しい。
- 単純グレースケール B- モード検査では組織に有害な温度上昇を引き起こすことはない。
- 正常体温 (37° C) から最大で 1.5° C の体温上昇を起こす程度の診断用超音波照射では、照射が 30 分以内であればヒトでの画像検査において熱的作用によるリスクは誘発しないと考えられる。
- 胎芽や胎児の生体内での温度上昇を予測することには不確実性を伴うため、必要な診断情報を得るのに十分な範囲で最低限の出力を使用するのが賢明である。

4.1 まえがき

正常のヒト深部体温は 37° C で、日中の変動は $0.5 \pm 1^{\circ} \text{C}$ であると一般に認知されている (Mellette ら 1951 年, Hardy, 1961 年) が、多人数の測定に基づく確からしい平均値は $36.8 \pm 0.4^{\circ} \text{C}$ である (Mackowiak ら, 1992 年)。ヒト胎児の体温は全妊娠期間を通じて母体の深部体温よりも 0.3 - 0.5° C 高い (Asakura, 2004 年) が、第 3 三半期 (出産直前) では母体よりも 0.5° C 高くなる (Macaulay ら, 1992 年)。生物組織は超音波を吸収し、正常な体温を超えた発熱を生じるが、体温上昇の程度と時間の長さが十分であればその生体組織を障害したり、殺す可能性もある。これは診断用超音波機器を使用するほとんどの専門家にはよく知られた事実である。しかしながら熱の照射とその作用との詳細な関係については超音波を毎日使う者でもよく知らないことが多い。

温度は基本的に全ての生物の生物学的、生理的および再生学的過程に影響を及ぼす。1 °C 以下のような穏やかな温度上昇は全身としての有害事象を全く起こすことなく、単に細胞プロセスを少し早めるだけかもしれない。しかし過度の温度上昇は致死的となり得る (Raaphorst ら、1979 年; Dewey ら、1977 年; Dewey、1994 年)。中程度の温度上昇は細胞分裂を停止したり遅延させたりすることもある (Mazza ら、2004 年)。また正常体温を超える中程度の体温上昇は、特に中枢神経系において胎芽や胎児の発育に重要な影響を及ぼすことがある。胎芽および胎児の中枢神経系で活発に分裂している細胞は温度の変化に極めて感受性が高いことが知られている (Edwards、1969 年 b; Webster および Edwards、1984 年; Shiota、1982、1988 年)。したがって神経組織への干渉は発育および発達に重大な影響を及ぼし得る。

医療用超音波は有益な臨床診断機器としてますます広く使用されるようになってきている。解像度および画質が改善されてきたことは、特に産科分野において重要である。パルスドプラ (PD) スペクトルフロー解析およびドプラカラーフローイメージング (CFI) 技術によって診断効率が上昇し、これらは妊娠初期において貴重な診断手段であることが証明されつつある。しかしながら、妊娠のより早い段階でドプラ法などの新しい超音波操作法が使用される傾向にあるが、そのことによる恩恵は常に根拠を持って証明されているという訳ではない。特に注意すべき事は、第 1 三半期においてスペクトルドプラ法を用いて胎児の心拍を測定するという最近の傾向である。目標物が小さいために、未熟な技術の臨床家であれば必要以上に長く超音波を照射したとしても、得られるデータはより低い出力の旧来の走査法で得られるのと同じ程度でしかないかもしれない。また、より最新の超音波機器を用いて新しいイメージング法を使用した場合には、超音波の出力はかなり上昇することもあり得る (Martin、2010 年)。超音波検査中に生物組織に蓄積する熱量はその強度に正比例するため、これは熱による生体作用を発生させるリスクに重大な影響を及ぼす。

診断用超音波は安全であると考えられている。この意見を支えているのは、母体や胎児での超音波照射による有害作用を個別に確認した事例がないからである。しかしこのように結論づけたとしても、医学における超音波の現在の使われ方は全く適切という訳ではない。例えば最新機器から得られる高い音響出力に関連した疫学データは存在しない (第 3 および 9 章を参照)。臨床用超音波スキャナの音響出力は最近極めて高くなり、操作法によってはかなりの熱的作用を引き起こす能力を持っている (WFUMB、1992 年、1998 年)。Henderson ら (1995 年) は、1991-1995 年の間にイギリスでの臨床用 B-モード診断機器の空間ピーク時間平均強度 (I_{spta}) は 5 倍に上昇したと報告している。この間に PD モードでの総音響パワー出力は 2 倍になった。より最近の報告 (Duck および Henderson、1998 年; Henderson ら、1997 年; Whittingham、2000 年; Martin、2010 年) によると、音響出力の増加傾向によって、現在のレベルでは生物学的に明らかな発熱を引き起こすことができる程にまでなっている。

最大出力量が上昇した一方で、唯一の規制組織である FDA は米国内で産科超音波に使用できる強度の上限値を緩和した。この新しい設定 (AIUM/NEMA、1992 年) 下では、出力表示を備えた機器であれば、従来の操作設定規制により規制されていた機器よりも約 8 倍もの高い音響強度を胎芽および胎児に照射してよいことになっている。この変

体温の上昇は胎芽や胎児の細胞および組織に有害作用を及ぼす可能性がある。

音響出力レベルを上げることは、生物学的に有意な加熱がより起こりやすくなることを意味する。

更から解釈されることは、超音波実施者が機器の出力表示からの情報に基づいてリスク/利益の判断を行い、それぞれの操作条件に対する適切な検査のための照射条件を決定する責任を負うべきである、ということである。このような危険性の評価が有効であるかどうかは、出力表示に示された情報の正確さと診断者の理解力に依存する。

北米超音波医学会と米国電気製造者協会 (AIUM/NEMA, 1992 年) は、熱を介した生物作用の可能性を評価するための温度上昇の推定値として、サーマルインデックス (TI) を開発した。TI は組織温度を 1°C 上昇させるのに必要なパワーによって音源の音響パワーを除算することによって計算できる。末端の利用者に安全性について注意するよう促す点においては、このやり方は明らかに有益ではあるが、TI には限界もある。TI では、(a) 例えば組織内のある 1 点における温度上昇の時間長など、熱の滞留時間に関しては考慮されておらず、(b) 不均一な組織内での最大温度上昇を正確に予測することが不可能である。また組織内での実際の温度上昇は TI では過小評価されていることや、TI 計算の根拠となっている製造業者の強度推定値が明らかに不正確であることがあると報告されている (Jago, 1995 年)。ドプラ機器の TI 評価において、Shaw ら (1998 年) は「スキャナに表示される TIS および TIB 値を、起こり得る温度上昇の完全な最大値であると理解してはいけない。最悪条件温度上昇は表示された値の 3 倍も高いことがある。」と結論づけている。

4.2 超音波発熱のメカニズム

臨床超音波検査中において、超音波ビームは生物組織中に伝達される。生物組織の間の接合面から偶発的に反射されて超音波画像を形成するエネルギーもあれば、吸収されて熱に変換されるエネルギーもある (第 1 章を参照)。発生する熱量は検査の種類、音響出力および組織の特性に依存する。特に発熱は生体組織が超音波エネルギーを反射、散乱させる性質よりは吸収する性質に概ね依存する。各組織に対して、その性質は音響吸収係数として定量化される。一般には骨や歯などのより密度の高い組織の方が、それほど密度の低い肝臓や筋肉よりも吸収係数は高く、そのため軟部組織よりもはるかに加熱され易い。骨の吸収係数はほとんどの軟部組織よりも 50 倍も高いことがある。例えば、脳でこの値は通常 $0.2\text{ dB cm}^{-1}\text{ MHz}^{-1}$ であるが、骨化した骨では $50\text{ dB cm}^{-1}\text{ MHz}^{-1}$ にもなる (Duck, 1990 年)。吸収係数の単位からも明らかのように、音波によって組織に蓄積する熱エネルギーの量はその周波数に伴って増加する。したがって、表在臓器を画像化するためにより高い周波数を用いた場合には、より低い周波数の音波を身体より深い部位に浸透させて画像化するのに必要なよりも短い時間で、より高い温度上昇を引き起こす。

熱的生物作用に関するもう一つの重要な要素に超音波による発熱率がある。骨の発熱率は軟部組織のものよりも桁違いに高い。したがって安全性という観点からすると、超音波による発熱の生体作用を最も受けやすいのは骨あるいは発育中の骨である。そのリスクの程度は音響照射条件および目標物の感受性に依存する。骨の近くに存在、あるいは骨に接している組織もまた骨からの伝導によって加熱される危険性がある。眼球内、特に水晶体内は比較的血液による灌流に乏しく熱の発散能力が低いため、胎児および成人では眼球への照射は最小限にとどめることが重要である。また活発に分裂している細胞

予測される加熱量は
吸収係数に相関する。

吸収係数は周波数の
増加に伴って増加す
る。

熱によるリスクの程
度は対象組織の熱感
受性に依存する。

は最も熱による障害に感受性が高いため、頭蓋骨に近接している胎児の脳も超音波による温度上昇によって障害される危険性がある。

加熱される組織の体積は超音波ビームの幅によって決定される。経頭蓋超音波照射では振動子は熱源として作用し得、脳の加熱に関与する重要な因子である（第1章を参照）。しかし組織が実際に加熱される度合は、伝導および対流といった放熱効果によって限定的なものになる。また血流も重要な役割を果たし、肝臓や腎臓などの高度に血流に富んだ組織は比較的血管組織に乏しい骨ほどには加熱の影響を受けない。PD や M- モード操作で用いられる狭幅焦点ビームはビーム中心部と周辺部の間に大きな温度の勾配があり、熱は伝導により比較的急速に拡散する。これは特に静止しているビームの焦点についてあてはまる。この場合には血液灌流による更なる冷却効果はほとんどない。すなわち超音波による発熱量を抑制する作用は最低限にとどまる。

4.3 診断用超音波による温度上昇

産科超音波における熱的生体作用の危険性は中枢神経系のような感受性の高い組織における発熱のレベルによって評価される。超音波ビーム内に骨が位置する場合に最大の温度上昇が起こるため、産科照射において誘発される温度上昇は胎児の妊娠週数に依存する。これは、胎児の発達が進行するにつれて骨はより密に、また厚くなるからである。Carstensen ら（1990 年）はヒト胎児に対する超音波照射のモデルとしてマウス頭蓋を用い、 1.5 W cm^{-1} の超音波強度 (I_{spta}) の超音波を照射した麻酔下の動物では 90 秒後に 5°C 以上の温度上昇が起こることを報告した。 -6 dB 焦点ビームの幅は 2.75 mm であった。最大の温度上昇はより週齢の進んだマウスにおいて認められ、上昇率は基礎体温から 4°C の温度上昇が照射 15 秒以内で認められる程度であった。死亡後に測定した超音波による温度上昇の最大値はこれより 10% 高く、このことは生存動物の血液灌流は発熱を緩和するほどほどの冷却作用を有していることを示している。一方 Horder ら（1998 年 a）は妊娠 57 – 61 日 (gda) の子宮内で照射されたギニアピッグの頭蓋 / 脳境界面で、生存中あるいは死後に測定した最大温度上昇値は無視できるほどの違いしかないと報告している。頭頂骨へ I_{spta} 強度が 2.5 W cm^{-2} の超音波を 120 秒間照射した後の頭頂骨内面で測定した最大温度上昇の平均値は 4.9°C であった。最大温度上昇の平均値は脳の深部 5 mm の部位で 2°C であった。

出生間近 (62 - 67 gda) の子宮内で照射されたより成長した胎児では、より十分に発達した脳の脈管系による冷却作用の結果、最大温度上昇の平均値は約 12% 減少し、 4.3°C であった (Horder ら、1998 年 b)。これらの報告はいずれも産科分野での使用を含めた診断用走査に用いられる狭幅焦点超音波ビームでは骨およびその近傍の組織に著明な温度上昇が生じ、血流は最小限の冷却効果しかもたらさないということを証明するものである。その後の研究では生物学的に重要な場所である大脳皮質近傍の胎児頭蓋内での温度上昇が測定されている。超音波照射条件は典型的な値よりは高かったが、それでも過去に発表された超音波機器の出力の範囲内であった (Duck および Henderson、1998 年; Martin、2010 年)。

振動子も軟部組織の検査では伝導によってかなりの発熱源となりえる (WFUMB、1992

加熱される可能性が最も高い部位は骨表面である。胎児では骨化の進行に伴って加熱量が増加することが予測される。

血液灌流による熱の損失は狭幅ビームではそれほど重要ではない。

振動子は二次的熱源として重要である。

年)。これは特に、電気の超音波エネルギーへの変換効率が良くないパルス振動子で重要である。発熱は振動子近くで発生する。このことは、振動子が直接骨を加熱する経頭蓋検査の場合に考慮する必要がある。超音波を腔内に用いる場合、特に経膈的産婦人科検査などにおいて超音波出力が高くなる傾向にあり、安全性に対する注意が必要である。妊娠患者を知らないうちに不注意にも発熱にさらす危険性があるからである。

4.4 超音波誘発性発熱の作用

全身的高体温療法では加熱の速度は遅い。

熱を介して発生する超音波の有害な生体作用のリスクの推測は、身体全体を高体温にした研究から得られたデータに基づいている。しかしながら、超音波による発熱から得られる結果には、これとは様々な違いが起こり得る。超音波エネルギーが生物組織にあたると、身体全体を加熱した場合に胎児の体温を上げるのに必要な何十分という時間に比べて、急速に温度が上昇するからである。外部からのラットの身体全体を加熱した実験からは、深部体温の 1°C 上昇に対して約 13 分という時定数が報告されている (Kimmel ら、1993 年)。従来の熱源は身体表面から温めるため、皮膚の熱受容体を通じた体温調節のしくみにより深部体温が調節されてしまう。このような比較的緩慢な加熱の場合には特定の熱ショックタンパク質の合成が誘発され、分裂細胞にある程度の温度耐性が誘導される可能性もある。しかしながらこの過程には約 15 分が必要なため、超音波による発熱に反応して誘導されるには時間が不十分である。

超音波による有意な加熱には静止したビームが必要である。

スキャンビームを用いて画像化する過程では、対象組織中のいかなる点もビームが通過する度に 1 秒のほんの一部の時間、照射されるだけであるため、特定の対象組織が加熱される可能性はほとんどない。有意な発熱を引き起こすためには超音波ビームが対象組織に固定され、ビームの全エネルギーがその対象組織に向けられる必要がある。このようなことは PD スペクトル測定や、時に胎児の呼吸を検討する CFI 操作において起こる。

好中球の異常分核が超音波による加熱後に認められる。

超音波による発熱の急速な立ち上がりとそれに関する生体作用はモルモット成体の増殖骨髄細胞内の異常をみた研究によって示されている。原著の研究報告によれば、高温インキュベータで $42.5 - 43.5^{\circ}\text{C}$ (モルモットの正常体温よりも $3 - 4^{\circ}\text{C}$ 高温) で 60 分間の熱照射を行ったところ、大腿骨から抽出した好中球に異型多分葉核好中球が認められた (Edwards および Penny、1985 年)。骨髄は第 3 三半期における主要な造血部位である。大腿骨に超音波を照射して骨髄の温度を上昇させた場合、超音波によって正常より 3.5°C 高い状態を 4 分持続させると好中球に同様の異常分葉核が出現した (Barnett ら、1991 年)。この障害閾値は、水浸による加熱 (4°C の体温上昇を 5 分間) を用いた研究で認められた別の動物種における脳奇形の報告に驚くほど近い。

正常な恒常性維持過程では、心拍を増加させ、加熱された身体部位に血流を増加させることによって体温を調節している。出生後の個体ではこれは視床下部を通じて行われ、視床下部は通過する血流の温度の変化に反応する。胎児が局所の軽度の温度上昇を感知して応答できるかどうかを調べた研究において、Horder ら (1998 年 c) は子宮内のモルモット胎児脳の視床下部に超音波照射を行い、体温および心拍数を測定した。視床下部近傍の蝶形骨で 1.5°C の体温上昇を起こすような 120 秒間の照射では胎児心拍数に

変化は認められなかった。これは、胎児が局所の温度上昇に反応できないか、あるいは温度上昇の程度が生物学的に不十分であったかのいずれかのためであると考えられた。もし后者が正しいとすると、正常体温から 1.5°C の体温上昇であれば胎芽や胎児に対してリスクを及ぼさないという事のさらなる証拠になる。これは WFUMB (WFUMB, 1998 年) による、「生体内温度上昇の最大値を正常な生理的レベル (37°C) よりも 1.5°C 以上高める診断用照射は、放熱面上以外では決して行っては行けない」という推奨に合致する。

中等度の温度上昇はパルス超音波の作用を増強する可能性がある、という発見的研究がある (Angles ら、1990 年; Barnett ら、1990 年)。正常体温下で 1.2 W cm^{-2} の空間ピーク時間平均強度 (I_{spk}) で 15 分間の照射を行ったところ、有害な発育上の作用は認められなかった。一方、 1.5°C という中等度の体温上昇 (体温絶対値 40°C) の下で超音波を照射した場合には、有意な発育の遅延と頭部/体部サイズ比の低下が認められた。しかしながら、超音波と既に体温が上昇している組織との相互作用に関する生物学的影響についてのデータはほとんどないため、発熱した産科患者に超音波を使用する際には慎重に行うべきである。発表された国際統一意見では、「発熱した患者の超音波検査による不必要な胎芽や胎児のリスク増加は避けるよう注意が必要である」、とされている (WFUMB, 1998 年)。

発熱している産科患者の超音波検査には特別に注意が必要である。

4.5 高体温の生物学的作用

高体温の生体作用に対する科学的データから、活発に分裂している細胞を多く含む組織は特に熱的作用に感受性が高いということが一般に受け入れられている (Dewey ら、1977 年)。正常基礎レベルを超えて体温が上昇すると、その結果として細胞生理や生化学的プロセスに異常が起こる可能性がある。また正常速度での酵素合成や反応に干渉することによって、DNA 合成や修復過程の異常も起こりえる。

4.5.1 出生前動物

多数の科学的データから、胎芽や胎児が熱的障害に特に感受性が高い時期が妊娠期間中に明らかに存在する (Bell、1987 年; Edwards、1986 年、1993 年; Edwards ら、1995 年; Kimer ら、1993 年)。モルモットでは胎芽の神経板形成期および神経管閉鎖期中に異常が起きると、重度の神経管異常や脳発達遅延、外脳症および小眼症を引き起こすことが知られている (Edwards ら 1993 年)。Kimmel ら (1993 年) はラットにおいて、母体が高体温にさらされると頭蓋顔面奇形や他の胎児骨格奇形が起こり得ることを発見した。また発育中の前器官形成期に熱が照射された場合には心血管系の異常が起こり得る (Edwards ら 1993 年)。胎芽がより後期に熱照射を受けた場合 (例えばラットで妊娠第 13 日など) には、骨格および内臓が影響を受ける。中等度の体温上昇 (正常より 2°C 高温) は、運動も併用して行った場合には、広汎な催奇形作用を誘発することがラットにおいて報告されている。胎児体重減少などの非特異的作用も子宮内発熱や母体ストレスなどに関連している。実験動物、温度およびその時間長といった動物で認められる作用の簡潔な一覧を表 4.1 に示す (Church および Miller、2007 年)。

他の段階よりも熱的障害に対してより感受性の高い発育段階がある。

活発に分裂している細胞は特に熱的障害に感受性が高い。

表 4.1 から導かれる結論の 1 つが、診断用超音波による発熱に対して異なる組織では異なる感受性を有しているということである (Barnett ら、1997 年)。活発に分裂している胎児の神経組織は熱に対して極めて感受性が高い一方で、成体組織はより抵抗性があり耐性を有している。一過性の体温上昇によって、胎芽の発育期間中の脳内の有糸細胞分裂が停止したとすると、胎児は発育し続けて形態学的には正常に見えるかもしれないが、それによって起こった神経系の異常は修復されないかもしれない。このような脳発育の遅延は動物実験における高体温で一般的に認められる結果である (Graham ら、1998 年)。発育中の胎芽は正常の細胞分裂プロセスを一時的に停止させるような亜致死性の高体温に対して発揮することのできる防御作用を持っている可能性もある。この現象はげっ歯類の脳で観察されており、その報告によると熱処置後に正常の細胞分裂が最大 8 時間停止した (Edwards ら、1974 年; Upfold ら、1989 年)。他方では正常の神経タンパク質を犠牲にしてでも熱ショックタンパク質 (HSP) が産生されている可能性もある。回復期には正常の細胞分裂が再開し胎児は一見形態学的には正常に見えかもしれないが、小さいながらもかなりの程度の神経異常が起こっている可能性もある。すなわち胎芽の発育の数時間の停止は神経学的発育にかなりの遅延や障害を引き起こす可能性がある。形態異常を伴わない脳成長異常や学習能力低下は中程度の熱照射が行われたモルモットの仔に見られる一般的な異常である。これらの異常は胎芽の成長の初期および後期のいずれにおいても起こり得る。一般的に、器官形成期では細胞活性が高く、胎芽は胎児よりも障害に対して感受性が高い。しかしながら脳などの持続的に発育している組織系は妊娠期間中は総じて熱に対して感受性が高い。

発育中の胎児は特に神経管閉鎖期中に高体温に対して高い感受性を示す。

生物システムに対する高体温の作用については詳細な概説がある (Barnett ら 1994 年; Edwards、1993 年、Miller および Zskin、1989 年; Edwards ら、2003 年; Church および Miller、2007 年; Abramowics ら、2008 年、O' Brien ら 2008 年)。これらの研究のうち、Edwards ら (2003 年) は次の非常に重要な発見をした。(1) 注目する特定の発育段階の相対的時期は、平均妊娠期間とは直線的な相関はないということである。例えば、温度に感受性の高い神経管閉鎖時期はマウスでは 8.5 日、ラットでは 9.5 日、モルモットでは 13 - 14 日、ヒトでは 20 - 35 日である。同様に、神経形成、神経細胞遊走および肉体構造の発育は、マウスでは 12 - 15 日、ラットでは 13 - 18 日、モルモットでは 20 - 35 日、ヒトでは 56 - 126 日で起こる。(2) 熱照射の作用は動物の種によらず、熱照射を行う時点での妊娠段階に依存する。例えば、神経管閉鎖期中の高体温は神経細胞死を引き起こし、無脳症、脊椎破裂あるいは脳瘤を引き起こす可能性があるが、その一方で脳発育のために神経細胞が増殖している期間であるその数日後あるいはさらに後に同じ高体温が起こった場合 (種にもよるが) には、細胞死が起こるかも知れないが、その結果は無脳症 (脳が無い、極めて未発達な状態) よりも小脳症 (脳が小さくなる) や明らかな構造異常を伴わない単なる学習障害になりやすい。この点に興味を持った読者には、実験動物における催奇形作用とヒトへの作用の可能性との関係に関する詳細な Edwards ら (2003 年) および Abramowicz ら (2008 年) の抄読をお勧めする。

表 4.1 Church および Miller (2007 年) からの熱熱誘発性催奇形作用の抜粋

温熱効果	動物/種	温度(° C)	時間(分)	原著
流産	サル	40.6	72	Hendrickx et al., 1979
眼胞欠損	ラット	43.0	7.5	Walsh et al., 1987
無脳症	ラット	41.0 – 43.5	40	Edwards, 1968
先天性行動異常	マーモセット	41.5	60	Poswillo et al., 1974
心血管奇形	ニワトリ	41.0	3180	Nielson, 1969
先天性発育異常	ラット	42.0	40	Skreb and Frank, 1963
外脳症	マウス	42.3	5	Webster and Edwards, 1984
眼球異常	ニワトリ	41.0	1440	Nielson, 1969
肢・爪および尾異常	ラット	41.0 – 43.5	40	Edwards, 1968
小脳症	モルモット	43.0	60	Edwards, 1969a,b
小眼球症	ラット	41.0	60	Germain et al., 1985
後肢麻痺	マウス	43.0	60	Pennycuik, 1965
早期吸収」	モルモット	42.9	60	Edwards, 1967
側弯症	サル	40.6	72	Hendrickx et al., 1979
骨格筋異常	マーモセット	41.5	60	Poswillo et al., 1974
歯牙異常	ラット	38.9	720	Kreshover and Clough, 1953

4.5.2 出生前のヒト

ヒトでの妊娠中の発熱の作用についての研究は比較的研究は少ないが、動物実験で報告されている異常の多くが子宮内での発熱の経過を示したヒトにおいても報告されている。例えば Smith ら (1978 年) は妊娠初期において体温が 38.9° C 以上となるような母体の発熱性疾患は胎児奇形の発生に相関があることを発見している。確証的な研究では、Chambers ら (1988 年) は妊娠中に「高熱 (38.9° C 以上の発熱が最低 24 時間以

ヒトでは高体温が催奇形因子である疑いがある。

上)」があった母体からの児は、対照が 4.5% であるのに比べて 15.8% と高い大奇形の発生率を示し、小奇形についても同様に高率であった。それぞれの差の間には統計学的な有意差は認められなかったが、著者らは妊娠初期における母体の発熱はヒトの催奇形因子であると結論付けた。同様に、Little ら (1991 年) は 38.3°C 、24 時間あるいはそれ以上の母体の発熱は児の腹壁異常と有意な相関があることを発見した。後ろ向き試験では、中枢神経系に様々な奇形をもつ新生児の母親は妊娠初期の発熱性疾患の有病率が高かったことが明らかになっている (Layde ら、1980 年; Pleet ら、1981 年; Shiota、1982 年; Spraggett および Fraser、1982 年)。たとえば Peel ら (1981 年) は、妊娠 4 – 14 週の高体温と中枢神経系の異常 (精神発育遅滞)、筋緊張の異常 (緊張低下)、小眼球症、口唇裂などの顔部の奇形とが相関することを発見した。また Fraser および Skelton (1978 年) は第 1 三半期における発熱と小眼球症との相関を発見した。Erickson (1991 年) や Tikkanen および Heinonen (1991 年) による疫学調査では、母体の高体温と先天性心疾患とに相関があることが明らかになっている。また Graham (1998 年) は母体の高体温と先天性出生時異常に相関があることを示している。異なる種を通じて同様の反応が見られることから、高体温はヒトにおいても催奇形因子であることが強く疑われる (Edwards、1986、2006 年; Edwards ら、1995 年; Shepard、1982、1989 年; Soares ら、2004 年; Moretti ら、2005 年)。

胎児の高体温によって起こりえる結果に関する我々の概念に非常に強い印象を与えるものとして、動物における高体温の作用と胎児に有害な生体作用を誘発する可能性のある診断用超音波照射に関する報告が Miller および Ziskin (1989 年) によってなされている。彼らの結論の中で注目すべきことが 2 つある。それらは、(1) 妊娠中の高体温処置は催奇形作用を引き起こすが、その程度は照射温度と時間長によって異なり、照射される媒質の温度が高くなるほど作用を及ぼすのに必要な時間は短くなること、および (2) 照射温度と照射時間長をグラフに描くことによって簡便な境界線を描くことができ、その線より下であれば熱による作用は起きない、ということである。項目 (2) のグラフを図 4.1 として示す。それぞれのデータ点は、ある作用に対する時間長を問わない最低温度、あるいは温度を問わない最短時間長のいずれかを示している。複数の点を結ぶ実線は、それが単一の研究や作用に関連したデータであることを示す。破線は観察された生体作用に対する下限境界線 ($t_{\text{ref}} = t_{43} = 1$ 、以下を参照) を示している。この解析は広く読まれ、科学委員会 (AIUM/NEMA、1992 年; NCRP、1992、2002 年; WFUMB、1992、1998 年; BMUS、2000 年) あるいは規制委員会 (FDA、1997 年; IEC、2007 年) にも採用されている。この図は、産科診断用超音波検査に対しては 1°C あるいは 1.5°C の温度上昇であれば熱的生体作用を心配せずどれだけ長くても超音波を使用してよいという結論の根拠になっている。

しかしながら、図 4.1 には見逃されやすい重要な特性が 2 つある。まず、全ての実験において熱照射は温水槽あるいは高温インキュベータ内で母体動物の身体全体に行われたということである。この事は、胎児は実験で用いた照射温度まで瞬時に加熱されたのではないという点で重要である。母体が急激な環境温度の上昇を補償するには常に時間遅れがあり、胎児が高温でさらされた時間長は図 4.1 に示したような照射時間長よりは実際には短いと思われる。第二には、実験動物によって正常な生理的体温は異なるという点である。これが重要なのは、正常体温が 39°C であるモルモットなどの動物の 2°C

の体温上昇がヒトなど 37°C の正常体温を持つ動物と同じ作用を示すかどうかは分からないからである。換言すると、体温の絶対値と体温変化の程度とではどちらが重要な因子なのであろうか。意見は異なるであろうが、極端な例を考えて見るとよい。ハトでは全寿命を通じて体温が 43°C であり、これはヒトでは数日という単位で致命的になれる体温である。したがって確かな答えが出るまでは、体温変化の程度がより重要であると考えたほうが賢明であろう。

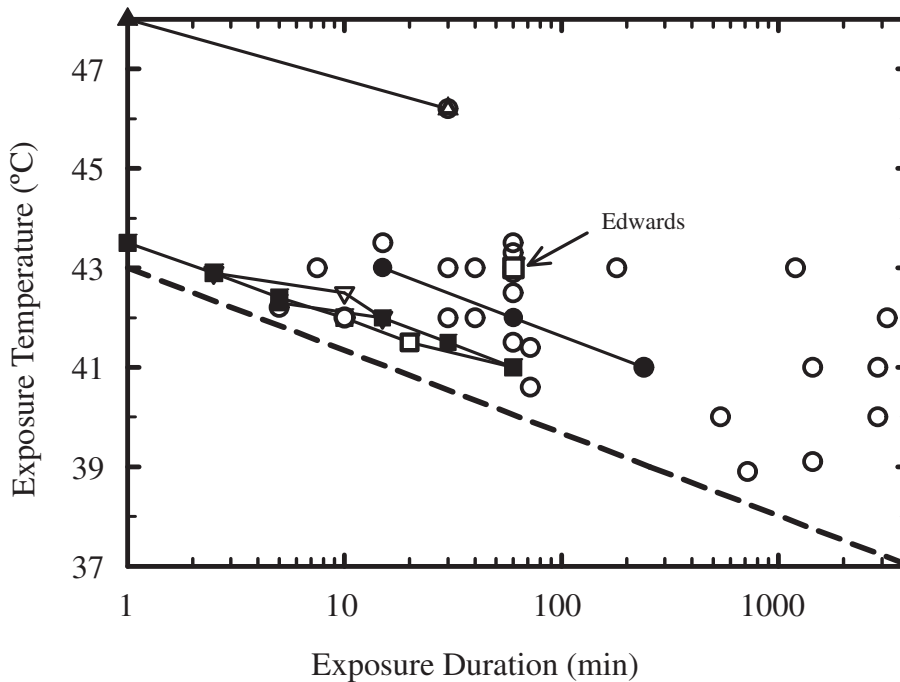


図 4.1 表 4 (Miller および Ziskin (1989 年) による) に示した温熱誘発性生体効果のうち、論文で述べられており、温度上昇と照射時間が示されているものを示した。破線は観察した成体効果に対する下限境界域 ($t_{43} = 1$) を示す。白塗り四角と矢印は、妊娠モルモットの高温処理に関する Edwards の論文 (1969 年 b) での照射時間と時間長 (60 分、43°C) を示す。図は Church および Miller (2007 年) から転載した。

4.5.3 出生後の個体

前述の議論は胎芽や胎児における熱的作用に焦点を当てたものがほとんどであった。これは極めて適切なことであるが、それは同様の刺激が寿命のより後になって起こった場合にその個体が示すよりもはるかに高い感受性を、出生前の個体が広汎な外的刺激に対して示すからである。更に、ある特定の超音波照射が小児や成人に有害作用を及ぼす場合、彼らは超音波検査技師あるいは医師にそれとわかる方法で応答できるが、胎芽は検査者に直接応答することができないからである。超音波照射条件と胎芽以外に対する熱的作用との関連を調べた報告は比較的少ないが、O' Brien ら (2008 年) による最近の報告において出生後の個体における高体温の作用についての貴重な概説が行われている。O' Brien らは、0.1 秒ほどの単回の短時間照射によって起こる胎芽以外の組織への熱的障害に対する温度閾値をいくつかの文献から収集した (彼らの論文の表 2 を参照)。

熱投与量は熱に曝露される量を定量化して熱的作用を比較するのに用いられる。

彼らはそのデータを用い、それより下では胎芽以外の軟部組織においては熱的障害が認められないと考えられる境界線を引いた図を作成した。このデータと境界線は図 4.2 に示しているが、O' Brien ら (2008 年) による論文も参照していただきたい。この研究が示しているのは、胎芽以外の軟部組織を対象とし、かつ生体内の同一部位での照射時間長が数秒未満であるような従来の B- モード超音波検査と同等の走査条件では、温度上昇の許容最大値はより長時間の照射に対して用いられる厳格な境界線で示される値に比べて、より緩やかであってよいということである。

4.6 発熱の定量化 - 熱投与量

正常の生理的レベルを超えた体温の上昇と、生体組織に有害作用を及ぼすのに必要な時間には相関があることがよく知られている (NCRP, 1992, 2002 年; Edwards ら, 2003 年; Miller および Ziskin, 1989 年)。簡単に言うと、体温上昇が激しいほどその作用が発現するのに必要な時間は短くなる。

Dewey ら (1977 年) と Sapareto および Dewey (1984 年) によると、2 種の異なる温度で 2 回照射を行った場合、より高い温度 T_2 で同様の作用を及ぼすのに必要な時間 t_2 に対する、より低い温度 T_1 で作用を及ぼすのに必要な時間 t_1 はその温度差に対して多重係数的に増加する。例えば、もし温度差が $T_2 - T_1 = 1^\circ \text{C}$ であれば $t_1/t_2 = R$ であり、 $T_2 - T_1 = 2^\circ \text{C}$ であれば $t_1/t_2 = R^2$ となる。ここで R は熱正常化定数である。一般に $t_1/t_2 = R^{T_2 - T_1}$ である。熱照射を測定するのに要する時間は「熱投与量 (t_{REF})」と呼ばれ、次式で表される。

$$t_{\text{REF}} = tR^{T_{\text{REF}} - T} \quad (4.1)$$

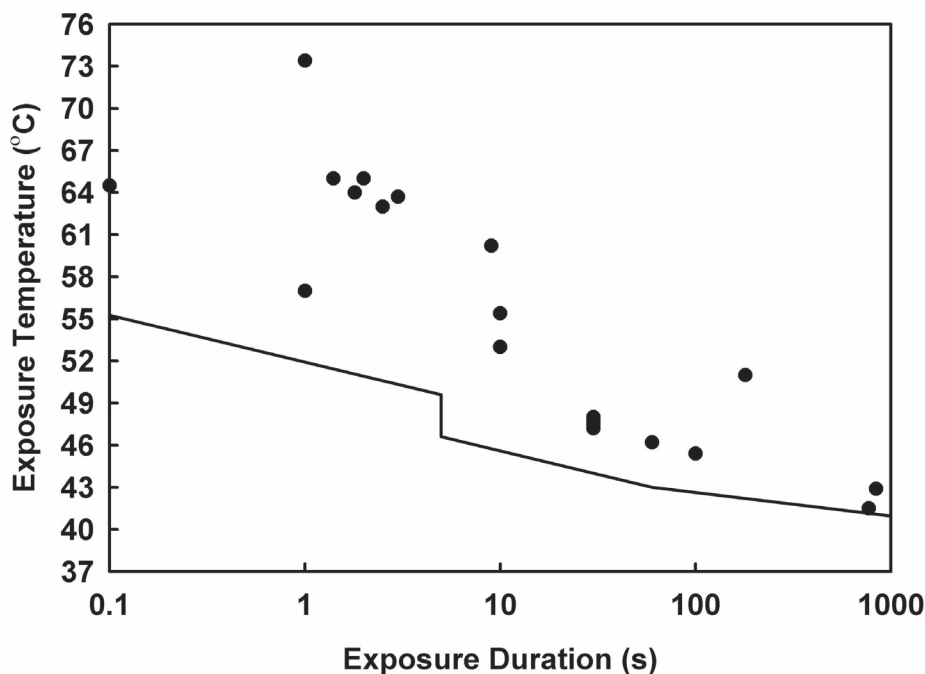


図 4.2 非胎児組織に対する単回の熱照射による障害の温度閾値。実線は非胎児組織に対する照射時間長の厳格な境界線を示す。詳細は O' Brien らの報告を参照のこと。

R の実験値は種、組織および生理学的終末点によって異なる。これは温度依存性でもあり、 $T > 43^\circ \text{C}$ の場合には $R \approx 2$ であり、 $T < 43^\circ \text{C}$ ではその 2–3 倍になる。 R 値は通常簡略して $T > 43^\circ \text{C}$ の場合には $R = 2$ 、 $T < 43^\circ \text{C}$ の場合には $R = 4$ と固定して用いられる (Saparato および Dewey, 1984 年; Dewey, 1994 年)。

Miller ら (2002 年) は、動物の深部体温 T_c を T_{REF} および ΔT から減算することにより、異なる深部体温をもつ動物種において得た実験値を標準化することによってこの問題を解決した。この方式では、等式 4.1 は次式で表される。

$$t_{REF} = tR^{\Delta T_{REF} - \Delta T} \quad (4.2)$$

ここで、 $\Delta T_{REF} = (T_{REF} - T_c)$ 、 $\Delta T = (T - T_c)$ である。等式 4.1 と 4.2 の数値は同じであるが、基準値は固定温度値ではなく新たに動物の中心体温からの上昇度を用いて表されている。催奇形作用を示す体温は、単に動物の正常な生理的体温からの差で計測されている (Dewey ら 1977 年; Raaphorst ら, 1979 年; Sarge ら, 1995 年)。 R の遷移点は温度上昇が $6 - 7^\circ \text{C}$ の場合であると考えられる。等式 4.2 はデータを同じ共通因子、すなわち生物の正常体温に標準化することであり、したがって異なる中心部体温をもつ生物間でのデータの比較を可能にしてくれる (Church および Miller, 2007 年)。

等式 4.2 は図 4.1 で示したデータにも適応でき、それぞれの動物の正常生理体温の上昇度に対して標準化することができる。標準化した結果を図 4.3 に示す。それぞれのデータは妊娠実験動物 (ラット、マウスあるいはモルモット) の加熱 - 冷却操作の分析から得られたものであり、胎児に催奇形性を及ぼす値である (Miller ら, 2002 年)。図 4.1 における元来の「安全」境界線、すなわち $t_{43} = 1$ 分は新たに $t_{43-37} = t_6 = 1$ 分として表され、破線で示している。図 4.3 におけるデータの約半数がこの線の下にあり、図 4.1 において元々は境界線の下に位置しており安全であると考えられた照射温度、すなわち $t_{43} = 1$ 分は実際には有害である可能性がある。新規の「安全」境界線は Kimmel ら (1993 年) によるデータである一点を除いては、 $t_{4.0} = 1$ 分としてよいようである。Kimme ら (1993 年) のデータにはやや軽度の奇形も含まれているようであり、一般正常群においてもやや高い奇形の発生値を示しているが、「安全」境界線は図 4.3 において点線で示したように $t_{3.5} = 1$ 分で描いたほうが無難であると思われる。これは $t_{4.0} = 0.5$ 分と同等である。

1 分間、 3.5°C の体温上昇は、胎児に対しては「安全」な熱投与量である。

4.7 生体作用に対する閾値

身体全体を加熱する初期の実験は、閾値レベルを同定するために設計されたものではなく、熱照射により引き起こされる重度の発育異常を証明するよう設計されたものである。そのほとんどにおいて胎児内の温度上昇やその温度を維持した時間長のいずれもが記録されていない。また熱曝露量は経直腸的に測定した母体の中心体温から測定されている。

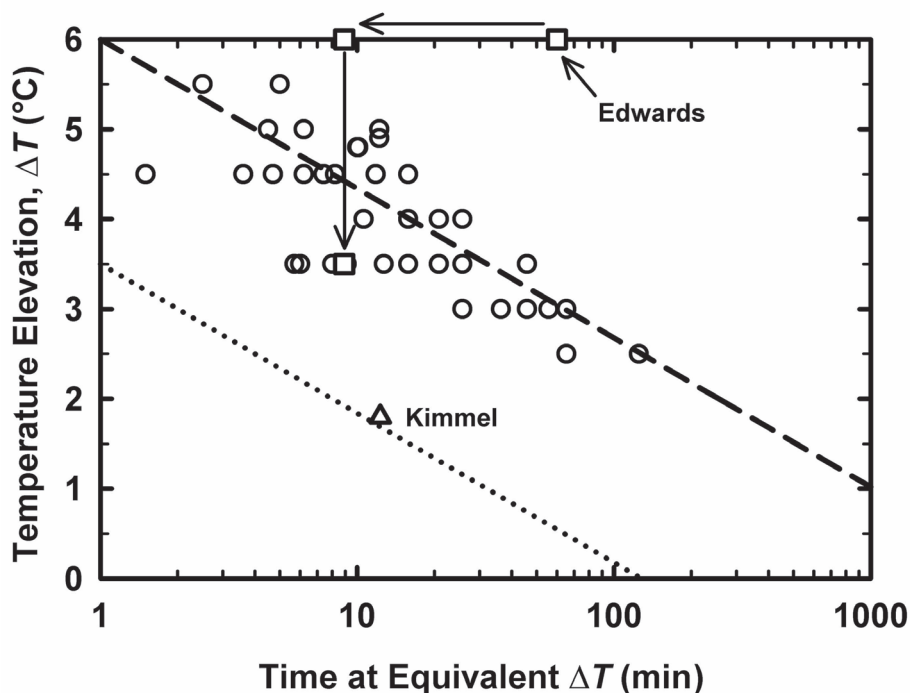


図 4.3 熱等量深部体温上昇と時間長の関係。破線は図 4.1 に示した下限境界線に同等であり、点線は「変換」データに対する下限境界線である。白三角は Kimmel ら (1993 年) による最低の陽性データであり、 $DT = 1.8^{\circ}C$ である。白四角および矢印は Edwards のデータにおいてデータ点が図 4.1 における当初の位置 (60 分、 $43^{\circ}C$) からその「最終」位置 (8.9 分、 $3.5^{\circ}C$) に「移動」したことを示す。Church および Miller (2007 年) より改変。

4.7.1 出生前の個体

0.5 分間、 $4.0^{\circ}C$ の体温上昇が、催奇形作用の閾値であると考えられる。

水浸法を急速な身体加熱の方法として用い、有害な発育結果としての脳瘤について検討した有益な閾値データが Germain ら (1985 年) によって示されている。50 匹の妊娠ラットの正常安静時体温の測定値は日中 (すなわちそれほど活動性がなく、安静にしている時) で $38.5^{\circ}C \pm 0.5^{\circ}C$ であった。異常を発生させた最短の照射条件は $43.5^{\circ}C$ 、1 分間 (すなわち、妊娠ラットの正常生理的体温から $5^{\circ}C$ の上昇) であった。同様の脳異常は $4^{\circ}C$ の体温上昇で 5 分間の照射以降に認められた。 $4^{\circ}C$ の体温上昇が 5 分持続することが催奇形作用の閾値であることは Sasaki ら (1995 年) によっても確認されたが、この実験では高体温は妊娠ラットを温水槽内で泳がせることにより実施されている。また認められた脳奇形の大部分が小眼球症や脳瘤であった。熱処理前に全ラットで測定した安静時深部体温は $38 - 39^{\circ}C$ の間であった。出生前に高体温状態に置かれた後に発生した脳奇形の報告は他にもある。例えば、子宮内で $42.3^{\circ}C$ で 5 分間の熱照射 (正常生理的体温から $4.3^{\circ}C$ の上昇に等しい) を行ったマウスでは外脳症が認められた。同様の結果が Shiota (1988 年) によって報告され、正常生理的体温よりも $4.5^{\circ}C$ 高い体温が 5 分間持続するよう照射を行ったマウスでは外脳症が認められた。また全身の体温が正常より $3.5^{\circ}C$ 高い体温が 10 分間持続するよう照射をされたマウスでも外脳症が認められ (Shiota, 1988 年)、ラットでは小眼球症が認められた (Edwards ら、1995 年)。

熱投与量と反応の相関という観点から、胎児の温度 - 時間の関係を知ることができる図 4.3 を検討することはとても示唆に富んでいる。Germain ら (1995 年) および Shiota (1988 年) の報告による、頭蓋顔面の大奇形を呈した胎児のパーセントを熱投与量の関数としてプロットしたのが図 4.4 である。データ全体を通じた最適の近似直線は x 軸と約 0.5 分の部位で交差し、これは閾値の概念と矛盾しないことを示している。データにはかなりの分散があるために、それなりの精度をもった正確な閾値を決定することは難しい。信頼区間 95% の下限は x 軸と約 4.2 分の部位で交差し、これは閾値が決してこれ以上ではないことを示している。一般的にはこれらの結果をヒトの集団に当てはめる際には注意が必要である。毎年何千万もの新生児が子宮内で走査による検査を受けており、このうちたとえ少数でも高体温誘発性の奇形を生じているとすると、多数の個体が罹病するということになるからである (Miller ら、2002 年)。これは低用量の電離放射線の量 - 作用データを解析し、起こりえる作用の可能性を推定するのと同様の状況である (もっともはるかに多くの研究がこの分野で行われているが)。このことを念頭に置いて、最新の報告書「電離放射線の生物作用」(BEIR VII; NA/NRC、2006 年) は低レベルの照射によるリスク推定に対しては直線型非閾値モデルを用いている。

4.7.2 出生後の個体

胎児以外の生体組織を広汎に障害するのに必要な熱の照射は、熱投与量という観点 (以下を参照) から様々な動物やヒトで報告されている (Dewey、1994 年; Lyng ら、1991 年)。この量は表 4.2 では t_{43} として示されている。データの多くがヒトとは異なる正常生理的体温を持つ動物から得られたものであるため、 4°C の体温上昇 t_4 としてもその値を示している。 t_4 の最小値、すなわち腎障害に対する 80 分でさえも、図 4.4 から計算した胎児への発育上の大奇形発生に対する「安全」値よりも 2 倍以上大きいことは極めて重要である。

4.8 サーマルインデックス

個別の組織や臓器に対する個別の熱照射の作用を決定するためには、照射の温度 - 時間の相関を知り、既知の熱照射による同一あるいは類似した組織での既知の作用のレベルと比較できなければいけない。これは臨床医や超音波検査技師の知識がいかに優れたものであったとしても、明らかに彼らへの期待を越えるものである。診断用超音波の利用者にとってある程度の指針となるよう、AIUM、NEMA および FDA の合同委員会が結成され、患者の安全性を維持し促進するための画面表示法を開発した。この作業により 2 つの一般的指標、すなわちメカニカルインデックスとサーマルインデックスが開発され、検査実施者に機器の出力レベル情報や出力の変化が患者に生物作用を及ぼす可能性について知らせることができるようになった。これらの指数は製造業者や世界の各国での診断機器の販売や使用を規制するための規定の一部となっている (FDA、1997 年; IEC、2007、2010 年)。MI については第 5 章で論ずる。TI については第 2 章および以下で議論する。

胎児以外の軟部組織は胎児組織よりも 2 倍以上、熱に対する感受性が低い。

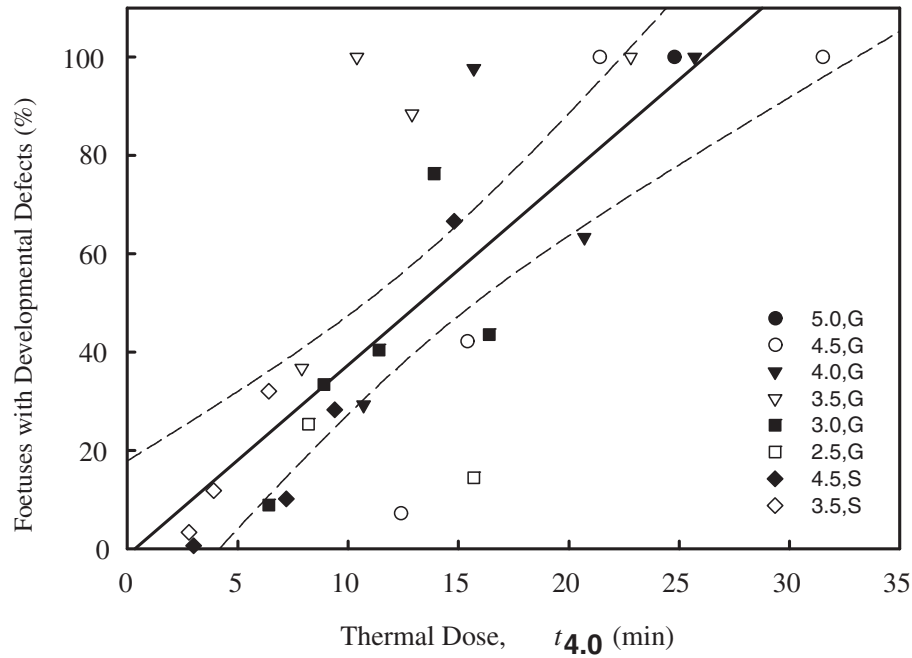


図 4.4 Germain ら (1985 年、図中における G、ラット) および Shiota (1988 年、図中の S、マウス) による胎児異常のパーセントと $t_{4.0}$ との関係。著者らによって示された測定正常生理体温からの最大体温上昇 (ΔT) を示す。実線は最適近似直線であり、異常 % = $3.893 t_{4.0} - 1.852$ 、 $r^2 = 0.604$ で、破線は近似直線に対する 95% 信頼区間。Miller (2002 年) より改変。

表 4.2 組織での熱投与量、 t_{43} および t_4 の抜粋 (O' Brien ら、2008 年を改変)。

組織	動物/種	平均深部体温 (°C)	t_{43} (分)	t_4 (分)
筋、脂肪	ブタ	38.5	240	480
皮膚	ヒト、ラット、マウス	37, 38, 38	210	3360, 840, 840
食道	ブタ	38.5	120	240
軟骨	ラット、マウス	38, 38	120	480
乳房	ヒト	37	100	1600
膀胱	イヌ、ウサギ	38.5, 39	80	160, 80
小腸	ラット、マウス	38, 38	40	160, 160
結腸	ブタ、ウサギ	38.5, 39	30	60, 30
肝臓	イヌ、ウサギ	38.5, 39	30	60, 30
脳	ネコ、イヌ	39, 38.5	25	25, 50
腎臓	マウス	38	20	80

TI の基本的定義は次式である。

$$TI = \frac{W_0}{W_{deg}} \quad (4.3)$$

ここで W_0 は診断用超音波システムの音源パワーであり、 W_{deg} は個別の組織モデルの温度を 1°C 上昇させるのに必要な音源パワーである。このモデルは非常に低いレベルの減衰 ($0.3\text{ dB cm}^{-1}\text{ MHz}^{-1}$) を想定しているため、実際の組織において予測される温度上昇を過大評価している。TI はこの点で厳格である。TI には患者の検査中に頻繁に遭遇する軟部組織と骨との異なる 3 種類の組み合わせに対応して、3 つの異なるカテゴリがある。それぞれのカテゴリは振動子開口、音響ビームの寸法およびイメージングモードを含むシステム情報に基づいた 1 つあるいは複数のモデルを用いている。これらはすなわち、軟部組織のイメージングに用いられる TIS、焦点部あるいは近傍に骨がある非走査型モードイメージングに対する TIB および頭蓋操作などの骨が表面近くにある場合のイメージングにおける TIC である (Abbott, 1999 年)。

MI および TI について 2 つの事を理解しておく必要がある。第一に、個別の値は患者に害を及ぼすリスクの定量可能な値とは関係ないという理由から、これらは真の安全指数ではない。MI および TI はその値が個別の出力パラメータや振動子（プローブ）の特性に関係した値をとることから、出力指数である。

両者の関係はほとんど解明されてはいないものの、出力レベルとリスクには何らかの関係がある事は明らかである。第二に、MI および TI は絶対な値ではなく相対な値である。換言すると、TI 値が 2 の状態で実施された検査は TI 値が 1 で同様の検査が行われた場合よりも患者へのリスクが高いことを示しているが、リスクの絶対値を知ることができる訳ではない。この事実を不安に思う者もいるかもしれないが、それは特別に重要という訳でもない。というのも適切に使用すれば、これらの指数を用いて患者の安全性を確保するという目標は達成できるからである。この目標は、放射線生物学から超音波が拝借した言葉である「ALARA- 原則（可能な範囲でできるだけ少なく）」に従うことにより実現可能である。

MI および TI に対して ALARA - 原則を適用することによって、患者の安全性をより確実なものにすることができる。

4.9 診断用超音波の安全使用に対する指針

TI は画面上で見ることができるが、検査者はそれでも個別の組織あるいは臓器を画像化するのにどれだけ時間をかけるべきかという問題に直面しなければいけない。この問題は最近英国医学超音波学会の安全委員会 (ter Haar, 2010 年; BMUS, 2010 年) および Nelson ら (2009 年) によって検討された。両グループ共に、必要な診断情報を得るのに実際に必要な以上の量を越えないように音響出力を制限することを推奨している。BMUS 安全委員会は 2 段階の指針を発表したが、その 1 つめはより基礎的で簡単に記憶することができるもの（産科検査に限定してはあるが）であり、2 つめは様々な使用法に対する各 TI 値に対する最大の操作時間長に関する詳細なものである。Nelson ら (2009 年) は、比較的単純な一組の指針のみを発表した。後者は、産科検査のある TI に対する最大検査時間長に関してより控え目である場合もあるが、成人の検査にお

いてはそれほど控え目ではない。走査中の音響出力の設定およびモニタリングに関するこれらの 2 グループによる指針を以下に要約する。

4.9.1 出生前検査

1. 必要時以外、特に第 1 三半期には TI 値は 0.7 未満 (Nelson では < 0.5) であるべきである。
2. より一般的には 0.7 未満の TI 値 (Nelson では < 0.5) であれば、広汎な走査で使用してよい。
3. TI 値が 0.5 より大きく 1 以下の場合には、走査時間は 60 分 (Nelson では 30 分) 未満に制限するべきである。
4. TI 値が 2.5 以上の場合には走査時間は 1 分未満に制限するべきである。

4.9.2 出生後検査

1. TI 値が 1 (Nelson では 2) 未満であれば、広汎な走査で使用してよい。
2. TI 値が 1 より大きく、1.5 以下の場合には、走査時間は 120 分 (Nelson では 30 分) 未満に制限するべきである。 $1.5 < TIB \leq 2.0$ の場合には 60 分まで、 $2.0 < TIB \leq 2.5$ の場合には 15 分まで、 $2.5 < TIB \leq 3.0$ の場合には 4 分まで、 $3.0 < TIB \leq 4.0$ の場合には 1 分まで、 $4.0 < TIB \leq 5.0$ の場合には 15 秒までにすべきである (Nelson は 2 - 6 の範囲の TI 値の場合には 30 分未満に制限、としている)。
3. TI 値が 5 以上の場合 (Nelson では > 6) には操作時間は 5 秒 (Nelson では 1 分) 未満に制限するべきである。
4. 新生児の検査に対しては、発生過程が持続しているため、照射レベルおよび時間長のさらなる制限を考慮するべきである。

診断上価値のある情報を得るために必要な限られた時間長の範囲で、出力指針の値を超過することも許される。

これらは提案指針であり、断固として従うべき規則ではないということが強調されている。これは音響出力と生物作用の誘発の関係に不確実性が残っているためである。より重要なことは、診断上有益な情報を得て、それに基づき適切な患者の治療を行うためであれば、検査のための走査条件や診断の必要性に応じた限定的な時間長の範囲で、これらのレベルは超過することもありえるということである。

4.10 あとがき

動物実験からのデータによると、正常体温から 4°C 高い体温になるような熱照射を 0.5 分間受けた場合に胎芽および胎児の発育に有害作用が起きる可能性があり、5 分より長い照射の場合には有意に有害性のリスクが発生する。PD システムと同様の条件の照射を子宮内の動物胎児の脳の骨 / 軟部組織境界部あるいはその近傍に照射した場合には 4°C を越える温度上昇が認められた。上昇した温度の作用はビームが組織内部位を通過する時間をできるだけ短くする事によって、最小限にすることができる可能性がある。

第 1 三半期の胎芽の中樞神経系は特に加熱による障害および変化に感受性が高い。胎芽組織の吸収係数は骨組織のものよりは低く、胎芽には骨化した骨が又まだ存在しない

ため、超音波による発熱による生物作用の影響を受けるリスクは少ない。成体の組織は超音波による温度上昇による障害に対する感受性はそれほど高くない。

既に温度が上昇している組織との超音波の相互作用による生物作用についてのデータはほとんどない。ラット胎芽培養技術を用いた特殊な実験の結果からは、既に上昇した深部体温によって超音波による生物作用が増強される可能性があることを示している。しかしながらこのような超音波相互作用の相乗効果については不明確な点もある。疫学データからは診断用超音波を出生前に照射することによって起こる有害作用にはほとんど論拠がない（第9章を参照）。リアルタイム出力表示を用いて操作している最新の超音波機器では有意な温度上昇が発生するであろうが、産科患者への照射に関する報告は未だ無い。

文献

- Abbott JG. 1999. Rationale and derivation of the MI and TI: a review. *Ultrasound Med Biol*, 25, 431–441.
- Abramowicz JS, Barnett SB, Duck FA, Edmonds PD, Hynynen KH, Ziskin MC. 2008. Fetal thermal effects of diagnostic ultrasound. *J Ultrasound Med*, 27, 541–559.
- AIUM/NEMA. 1992. Standard for Real-time Display of Thermal and Mechanical Acoustic Output Indices on Diagnostic Ultrasound Equipment. Rockville, MD: American Institute of Ultrasound in Medicine.
- Angles JM, Walsh DA, Li K, Barnett SB, Edwards MJ. 1990. Effects of pulsed ultrasound and temperature on the development of rat embryos in culture. *Teratology*, 42, 285–293.
- Asakura N. 2004. Fetal and neonatal thermoregulation. *J Nippon Med Sch*, 71, 360–370.
- Barnett SB, Walsh DA, Angles JA. 1990. Novel approach to evaluate the interaction of pulsed ultrasound with embryonic development. *Ultrasonics*, 28, 166–170.
- Barnett SB, Edwards MJ, Martin P. 1991. Pulsed ultrasound induces temperature elevation and nuclear abnormalities in bone marrow cells of guinea-pig femurs. In Proceedings of the 6th WFUMB Congress in Ultrasound, Copenhagen, Denmark, #3405.
- Barnett SB, ter Haar GR, Ziskin MC, Nyborg WL, Maeda K, Bang J. 1994. Current status of research on biophysical effects of ultrasound. *Ultrasound Med Biol*, 20, 205–218.
- Barnett SB, Rott HD, ter Haar GR, Ziskin MC, Maeda K. 1997. The sensitivity of biological tissue to ultrasound. *Ultrasound Med Biol*, 23, 805–812.
- BMUS. 2000. The Safe Use of Ultrasound in Medical Diagnosis. 2nd Edition. London, UK: British Medical Ultrasound Society & The British Institute of Radiology.
- BMUS. 2010. Guidelines for the safe use of diagnostic ultrasound equipment. *Ultrasound*, 18, 52–59.

- Bell AW. 1987. Consequences of severe heat stress for fetal development. In Heat Stress: Physical Exertion and Environment, Hales JRS, Richards DAB (editors). Amsterdam, the Netherlands: Elsevier Science Publishers BV.
- Carstensen EL, Child SZ, Norton S, Nyborg WL. 1990. Ultrasonic heating of the skull. *J Acoust Soc Am*, 87, 1310–1317.
- Chambers CD, Johnson KA, Dick LM, Felix RJ, Jones KL. 1998. Maternal fever and birth outcome: a prospective study. *Teratology*, 58, 251–257.
- Church CC. 2007. A proposal to clarify the relationship between the thermal index and the corresponding risk to the patient. *Ultrasound Med Biol*, 33, 1489–1494.
- Church CC, Miller MW. 2007. Quantification of risk from fetal exposure to diagnostic ultrasound. *Prog Biophys Mol Biol*, 93, 331–353.
- Dewey WC. 1994. Arrhenius relationships from the molecule and cell to the clinic. *Int J Hyperthermia*, 10, 457–483.
- Dewey WC, Hopwood LE, Sapareto SA, Gerweck LE. 1977. Cellular responses to combinations of hyperthermia and radiation. *Radiology*, 123, 463–474.
- Duck FA. 1990. Physical Properties of Tissue. A Comprehensive Reference Book. London, UK: Academic Press.
- Duck FA, Henderson J. 1998. Acoustic output of modern ultrasound equipment: is it increasing? In Safety of Diagnostic Ultrasound, Barnett SB, Kossoff G (editors). New York, NY: Parthenon Publishing Group, pp. 15–25.
- Edwards MJ. 1967. Congenital defects in guinea pigs following induced hyperthermia during gestation. *Arch Pathol*, 84, 42–48.
- Edwards MJ. 1968. Congenital malformations in the rat following induced hyperthermia during gestation. *Teratology*, 1, 173–175.
- Edwards MJ. 1969a. Congenital defects in guinea pigs: fetal resorptions, abortions and malformations following induced hyperthermia during early gestation. *Teratology*, 2, 313–328.
- Edwards MJ. 1969b. Congenital defects in guinea pigs: prenatal retardation of brain growth of guinea pigs following hyperthermia during gestation. *Teratology*, 2, 329–336.
- Edwards MJ. 1986. Hyperthermia as a teratogen: a review of experimental studies and their clinical significance. *Teratog Carcinog Mutagen*, 6, 563–582.
- Edwards MJ. 1993. Hyperthermia and birth defects. *Cornell Vet*, 83, 1–7.
- Edwards MJ. 2006. Review: hyperthermia and fever during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 76, 507–516.
- Edwards MJ, Penny RHC. 1985. Effects of hyperthermia on the myelograms of adult and fetal guinea-pigs. *Br J Radiol*, 59, 93–101.
- Edwards MJ, Mulley R, Ring S, Wanner RA. 1974. Mitotic cell death and delay in mitotic activity in guinea-pig embryos following brief maternal hyperthermia. *J Embryol Exp Morphol*, 32, 593–602.
- Edwards MJ, Shiota K, Smith MSR, Walsh DA. 1995. Hyperthermia and birth defects. *Reprod Toxicol*, 9, 411–425.

- Edwards MJ, Saunders RD, Shiota K. 2003. Effects of heat on embryos and fetuses. *Int J Hyperthermia*, 19, 295–324.
- Erickson JD. 1991. Risk factors for birth defects: data from the Atlanta birth defects case-control study. *Teratology*, 43, 41–51.
- FDA. 1997. Information for Manufacturers Seeking Marketing Clearance of Diagnostic Ultrasound Systems and Transducers. Rockville, MD: Center for Devices and Radiological Health, US Food and Drug Administration.
- Fraser FC, Skelton J. 1978. Possible teratogenicity of maternal fever. *Lancet*, 2, 634.
- Germain MA, Webster WS, Edwards MJ. 1985. Hyperthermia as a teratogen: parameters determining hyperthermia-induced head defects in the rat. *Teratology*, 31, 265–272.
- Graham JM, Edwards MJ, Edwards MJ. 1998. Teratogen update: gestational effects of maternal hyperthermia due to febrile illness and resultant patterns of defects in humans. *Teratology*, 58, 209–221.
- Hardy JD. 1961. Physiology of temperature regulation. *Physiol Rev*, 41, 521–606.
- Henderson J, Whittingham TA, Dunn T. 1997. A review of the acoustic output of modern diagnostic ultrasound equipment. *BMUS Bull*, 3, 10–14.
- Henderson J, Willson K, Jago JR, Whittingham TA. 1995. A survey of the acoustic outputs of diagnostic ultrasound equipment in current clinical use. *Ultrasound Med Biol*, 21, 699–705.
- Hendrickx AG, Stone GW, Hendrickson RV, Matayoshi K. 1979. Teratogenic effects of hyperthermia in the bonnet monkey (*Macaca radiata*). *Teratology*, 19, 177–182.
- Herman BA, Harris GR. 2002. Models and regulatory considerations for transient temperature rise during diagnostic ultrasound pulses. *Ultrasound Med Biol*, 28, 1217–1224.
- Horder MM, Barnett SB, Vella GJ, Edwards MJ, Wood AKW. 1998a. Ultrasound-induced temperature increase in the guinea pig fetal brain *in utero*: third-trimester gestation. *Ultrasound Med Biol*, 24, 1501–1510.
- Horder MM, Barnett SB, Vella GJ, Edwards MJ, Wood AKW. 1998b. *In vivo* heating of the guinea-pig fetal brain by pulsed ultrasound and estimates of thermal index. *Ultrasound Med Biol*, 24, 1467–1474.
- Horder MM, Barnett SB, Edwards MJ. 1998c. Effects of pulsed ultrasound on sphenoid bone temperature and the heart rate in guinea-pig fetuses. *Early Hum Dev*, 52, 221–223.
- IEC. 2007. International Standard 60601-2-37 Medical Electrical Equipment – Part 2-37: Particular Requirements for the Basic Safety and Essential Performance of Ultrasonic Medical Diagnostic and Monitoring Equipment, Ed. 2.0. Geneva, Switzerland: International Electrotechnical Commission.
- IEC. 2010. International Standard 62359 Ultrasonics – Field Characterization – Test Methods for the Determination of Thermal and Mechanical Indices Related to Medical Diagnostic Ultrasonic Fields, Ed. 2.0. Geneva, Switzerland: International Electrotechnical Commission.

- Jago JR, Henderson J, Whittingham TA, Willson K. 1995. How reliable are manufacturers reported acoustic output data? *Ultrasound Med Biol*, 21, 135–136.
- Kimmel GL, Cuff JM, Kimmel CA, Heredia DJ, Tudor N, Silverman PM, *et al.* 1993. Skeletal development following heat exposure in the rat. *Teratology*, 47, 229–242.
- Kreshover SJ, Clough OW. 1953. Prenatal influences on tooth development. I. Artificially induced fever in rats. *J Dent Res*, 32, 565–577.
- Layde PM, Edmonds LD, Erickson JD. 1980. Maternal fever and neural tube defects. *Teratology*, 21, 105–108.
- Little BB, Ghali FE, Snell LM, Knoll KA, Johnston W, Gilstrap LC. 1991. Is hyperthermia teratogenic in humans? *Am J Perinatol*, 8, 185–189.
- Lubbers J, Hekkenberg RT, Bezemer RA. 2003. Time to threshold (TT), a safety parameter for heating by diagnostic ultrasound. *Ultrasound Med Biol*, 29, 755–764.
- Lyng H, Monge OR, Bohler PJ, Rofstad EK. 1991. Relationships between thermal dose and heat-induced tissue and vascular damage after thermoradiotherapy of locally advanced breast carcinoma. *Int J Hyperthermia*, 7, 403–415.
- Macaulay JH, Randall NR, Bond K, Steer PJ. 1992. Continuous monitoring of fetal temperature by noninvasive probe and its relationship to maternal temperature, fetal heart rate, and cord arterial oxygen and pH. *Obstet Gynecol*, 79, 469–474.
- Mackowiak PA, Wasserman SS, Levine MM. 1992. A critical appraisal of 98.6 degrees F, the upper limit of the normal body temperature, and other legacies of Carl Reinhold August Wunderlich. *J Am Med Assoc*, 268, 1578–1580.
- Martin K. 2010. The acoustic safety of new ultrasound technologies. *Ultrasound*, 18, 110–118.
- Mazza S, Battaglia LF, Miller MW, Dewey WC, Edwards MJ, Abramowicz JS. 2004. The ΔT thermal dose concept 2: *in vitro* cellular effects. *J Therm Biol*, 29, 151–156.
- Mellette HC, Hutt BK, Askovitz SI, Horvath SM. 1951. Diurnal variations in body temperatures. *J Appl Physiol*, 3, 665–675.
- Miller MW, Ziskin MC. 1989. Biological consequences of hyperthermia. *Ultrasound Med Biol*, 15, 707–722.
- Miller MW, Nyborg WL, Dewey WC, Edwards MJ, Abramowicz JS, Brayman AA. 2002. Hyperthermic teratogenicity, thermal dose and diagnostic ultrasound during pregnancy: implications of new standards on tissue heating. *Int J Hyperthermia*, 18, 361–384.
- Moretti ME, Bar-Oz B, Fried S, Koren G. 2005. Maternal hyperthermia and the risk of neural tube defects in offspring. Systematic review and meta-analysis. *Epidemiology*, 16, 216–219.
- NA/NRC. 2006. Health Risks from Low Levels of Ionizing Radiation; BEIR VII Phase 2. Washington, DC: National Academy of Sciences/National Research Council.
- NCRP. 1990. Implementation of the Principle of as Low as Reasonably Achievable (ALARA) for Medical and Dental Personnel. Report no. 107. Bethesda, MD: National Council for Radiation Protection and Measurements.

- NCRP. 1992. Exposure Criteria for Medical Diagnostic Ultrasound: 1. Criteria Based on Thermal Mechanisms. Report no. 113. Bethesda, MD: National Council for Radiation Protection and Measurements.
- NCRP. 2002. Exposure Criteria for Medical Diagnostic Ultrasound: 1. Criteria Based on All Known Mechanisms. Report no. 140. Bethesda, MD: National Council for Radiation Protection and Measurements.
- Nelson TR, Fowlkes JB, Abramowicz JS, Church CC. 2009. Ultrasound biosafety considerations for the practicing sonographer/sonologist. *J Ultrasound Med*, 28, 139–150.
- Nielson NO. 1969. Teratogenic effects of hyperthermia. In *Teratology*, Bertelli A, Donati L (editors). Amsterdam, the Netherlands: Excerpta Medica Foundation.
- O' Brien WD, Deng CX, Harris GR, Herman BA, Merritt CR, Sanghvi N, *et al.* 2008. The risk of exposure to diagnostic ultrasound in postnatal subjects, thermal effects. *J Ultrasound Med*, 27, 517–535.
- Pennycuik PR. 1965. The effects of acute exposure to high temperatures on prenatal development in the mouse with particular reference to secondary vibrissae. *Aust J Biol Sci*, 18, 97–113.
- Pleet H, Graham JM, Smith DW. 1981. Central nervous system and facial defects associated with hyperthermia at four to 14 weeks gestation. *Paediatrics*, 67, 785–789.
- Poswillo D, Nunnerly H, Sopher D, Keith J. 1974. Hyperthermia as a teratogenic agent. *Ann R Coll Surg Engl*, 55, 171–174.
- Raaphorst GP, Romano SL, Mitchell JB, Bedford JS, Dewey WC. 1979. Intrinsic differences in heat and/or X-ray sensitivity of seven mammalian cell lines cultured and treated under identical conditions. *Cancer Res*, 39, 396–401.
- Sapareto SA, Dewey WC. 1984. Thermal dose determination in cancer therapy. *Int J Radiat Oncol*, 10, 787–800.
- Sarge KD, Bray AE, Goodson ML. 1995. Altered stress response in testis. *Nature*, 374, 126.
- Sasaki J, Yamaguchi A, Nabeshima Y, Shigemitsu S, Mesaki N, Kubo T. 1995. Exercise at high temperature causes maternal hyperthermia and fetal anomalies in rats. *Teratology*, 51, 233–236.
- Shaw A, Pay NM, Preston RC. 1998. Assessment of the Likely Thermal Index Values for Pulsed Doppler Ultrasonic Equipment Stages 2 & 3: Experimental Assessment of Scanner/ Transducer Combinations. NPL Report CMAM 12. Teddington, UK: National Physical Laboratory.
- Shepard TH. 1982. Detection of human teratogenic agents. *J Paediatr*, 101, 810–815.
- Shepard TH. 1989. Catalogue of Teratogenic Agents. Baltimore, MD: John Hopkins University Press.
- Shiota K. 1982. Neural tube defects and maternal hyperthermia in early pregnancy: epidemiology in a human embryo population. *Am J Med Genet*, 12, 281–288.
- Shiota K. 1988. Induction of neural tube defects and skeletal malformations in mice following brief hyperthermia *in utero*. *Biol Neonate*, 53, 86–97.

- Skreb N, Frank A. 1963. Developmental abnormalities in the rat induced by heat-shock. *J Embryol Exp Morphol*, 5, 311–323.
- Smith DW, Clarren SK, Harvey MAS. 1978. Hyperthermia as a possible teratogenic agent. *J Pediatr*, 92, 878–883.
- Spraggett K, Fraser FC. 1982. Teratogenicity of maternal fever in women; a retrospective study. *Teratology*, 25, 75A.
- Suarez L, Felkner M, Hendricks K. 2004. The effect of fever, febrile illnesses, and heat exposures on the risk of neural tube defects in a Texas–Mexico border population. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 70, 815–819.
- ter Haar G. 2010. The new British Medical Ultrasound Society Guidelines for the safe use of diagnostic ultrasound equipment. *Ultrasound*, 18, 50–51.
- Tikkanen J, Heinonen OP. 1991. Maternal hyperthermia during pregnancy and cardiovascular malformations in the offspring. *Eur J Epidemiol*, 7, 628–635.
- Upfold JB, Smith MSR, Edwards MJ. 1989. Quantitative study of the effects of maternal hyperthermia on cell death and proliferation in the guinea-pig brain on day 21 of pregnancy. *Teratology*, 39, 173–179.
- Walsh DA, Klein NW, Hightower LE, Edwards MJ. 1987. Heat shock and thermotolerance during early rat embryo development. *Teratology*, 36, 181–191.
- Webster WS, Edwards MJ. 1984. Hyperthermia and the induction of neural tube defects in mice. *Teratology*, 29, 417–425.
- WFUMB. 1992. World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Third Symposium in Medical Ultrasound. Issues and recommendations regarding thermal mechanisms for biological effects of ultrasound, Barnett SB, Kossoff G (editors). *Ultrasound Med Biol*, 18, 733–737.
- WFUMB. 1998. World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Symposium on Safety of Ultrasound in Medicine: conclusions and recommendations on thermal and nonthermal mechanisms for biological effects of ultrasound, Barnett SB (editor). *Ultrasound Med Biol*, 24(Special Issue)S1, 1–55.
- Whittingham TA. 2000. The acoustic output of diagnostic machines. In *The Safe Use of Ultrasound in Medical Diagnosis*, ter Haar G, Duck FA (editors). 2nd Edition. London, UK: British Medical Ultrasound Society & The British Institute of Radiology, pp. 16–31.
- Ziskin MC. 2010. The thermal dose index. *J Ultrasound Med*, 29, 1475–1479.

第5章

診断用超音波の非熱的作用

J. Brian Fowlkes^{1, 2}

¹Department of Radiology, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA

²Department of Biomedical Engineering, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA

要約

- 機械的作用とは、熱的作用とは全く異なり、キャビテーションおよび発熱以外の超音波と組織との相互作用に関連したものである。
- 音響放射力インパルス（ARFI）やせん断波イメージングのように、超音波イメージングモードの中には画像のコントラスト源として機械的作用に依存しているものもある。
- イナーシャル・キャビテーションは崩壊しつつある気泡内に高温をもたらし、その周囲にストレスを発生させ得る。
- 動物実験では組織の様々な部位で超音波の作用が報告されているが、ヒトでのその発生率や重要性については確認されていない。
- 超音波造影剤は、その生体作用のメカニズムは動物実験において確認されたものではあるが、重要な診断情報を与え、その安全性についても卓越したものであることが臨床文献から証明されている。

5.1 まえがき

診断用超音波は今や世界で最も広く使用されている医療用イメージング法の一つとなった。それは可搬性があり、比較的安価でもあり、また一見して明らかな重大な生体作用は引き起こさないことから、様々な医療分野で使用されるようになった。超音波の利点はよく知られており、ヘルスケアに対して肯定的なインパクトを有していることは明白である。膨大な数の超音波検査が今日行われているが、診断用超音波の臨床応用と患者や検査施行者への生体作用の間の関連については確証のない不確かな報告ですら見あたらない。

超音波イメージングは広く実施可能であるので、超音波の伝搬が組織にどのように影響を及ぼすかを理解しておくことは重要である。この章で我々は組織内の温度上昇には直接関連しない作用に注目し、これを「非熱的」と呼ぶ。熱的作用は組織における超音波エネルギーの吸収に関係しており理解やすいが、非熱的作用には様々な発生メカニズムが含まれており、本章ではそのいくつかについて論じる。

非熱的作用は多くのメカニズムによって発生する。非熱的作用はその起源がキャビテーション性あるいは非キャビテーション性である。

キャビテーションとは小さな気泡体が活性化される事である。

組織中の気体は自然発生することもあるが、注入した造影剤の微小気泡のように外因性であることもある。

超音波の非熱的作用は2群、すなわちキャビテーションと非キャビテーションに分けることができる。キャビテーションとは通常気泡体と呼ばれる気体や蒸気を含む小泡が活性化される現象である。診断用超音波においてこれらの気泡体を活性化するのは超音波波形内の音圧の違いである。気泡体の発生源は組織内での自然発生であることもあれば、超音波造影剤として注入した微小気泡など外因性であることもある。キャビテーション、すなわち超音波による気泡体の活性化、に関連した作用が非常に重要であるため、この章ではこの現象により重点を置くことにする。しかしながら、超音波の非キャビテーション性の作用がそれ程重要でないという訳ではない。

5.2 機械的作用

5.2.1 放射力

放射力は組織によって吸収されるエネルギー量に関連する。

組織にかかる放射力はその組織に吸収されたエネルギーの量に関係する。(この吸収されたエネルギーは熱に変換され、熱的作用の源にもなり得ることに注意。) 組織の単位体積あたりのこの力の時間平均値は次式で表される。

$$F_v = \frac{2\alpha I}{c} \quad (5.1)$$

ここで α は媒質の吸収係数、 I は音響強度、 c は音速である。次に、組織にかかる力の総量は超音波ビームから吸収した全パワー量 W を用いて次式で表される。

$$F_T = \frac{W}{c} \quad (5.2)$$

完全に反射性の境界面では、放射力は波の反射に必要な運動量変換に起因することに注意しなければならない。この条件では局所の放射力は2倍になる。組織内で生体作用を起こすものとして測定されるのは一般的には音響放射力である。

音響流は液体中の放射力によって発生する。

パワーと組織の吸収（あるいは反射）が十分である場合には、生体作用を発生させる可能性のある明らかな力が発生する。放射力に関連するもう一つの力が音響流である。液体は放射力を受けると流動し得る。この作用は診断の場において液体が充満した嚢胞を同定したり、それらを固形部位から区別したりするのに用いられている (Nightingale ら、1998 年)。

放射力はARFIやSWEIなどのように臨床応用されている。

総じて言うと、放射力の応用は広汎な組織の弾性尺度を利用するという点で医療現場における大きなうねりであった。その方法の例(初期の文献による)として、振動音響映像法 (Fatemi, Greenleaf, 1998 年)、せん断波弾性イメージング (SWEI, Sarvazyan ら、1998 年)、AFRI イメージング (Nightingale ら、2000 年) および超音速せん断波イメージング (Bercoff ら、2004 年) などがある。このテーマに関する一編の論文があり、この中で

歴史的見地およびより詳細な文献の一覧が概説されている (Sarvazyan ら、2010 年)。放射力を実際の診断に使用する場合、定義の上では超音波場は組織と相互に作用するため、生体作用という概念は有害作用という観点に基づいてより明確に定義されなければならない。その作用は一時的なものであり、有害作用を及ぼさない可能性もある。

最後に、気泡の存在は局所的な放射力に影響を及ぼす可能性があるが、これは組織の吸収をより効果的にし、その結果放射力を増大させることによる。放射力は細胞懸濁液中で気泡を $\sim 10 \text{ ms}^{-1}$ の速度で運動させ、気泡周辺の高いせん断ストレスを与えて近傍の細胞を障害する。

5.2.2 キャビテーション

超音波と気泡体の相互作用であるキャビテーションは、今日まで一世紀以上にも渡って研究されており、その物理学的現象については多くが解明されているものの、組織でのその発生や組織との相互作用についてはそれほど解明されていない。キャビテーションの初期状態では音場パラメータ（中心周波数、パルス繰返し周波数（PRF）および超音波パルスの持続時間など）、組織特性（密度、粘性および弾性など）、および初期の気泡体の大きさ（しばしばキャビテーション核と呼ばれる）による影響を受ける。これらの核の数と大きさは生体作用の起こりやすさを決定する主要因子である。キャビテーション気泡は少数に限られた部位にのみ認められ、使用した音場パラメータ（特に音圧）によってどの核がキャビテーションを起こすかが決まる。動物における気泡形成はモデル化されており (Harvey ら、1944 年 *a, b*; Yount, 1979 年)、その中にはキャビテーション閾値を予測するために応用されているモデルもある。

キャビテーションはしばしば複数の型に分類されるが、その命名法には混乱がある部分もある (Church and Carstensen, 2001 年)。しかしながらイナーシャル・キャビテーションは特に有用でありかつ一般的に用いられている一つのカテゴリーである。イナーシャル・キャビテーションは、周囲の媒質の慣性が気泡の運動を制御する場合に発生する (Flynn, 1975 年)。このようなキャビテーションが起こる時には気泡の急速な崩壊が起こり、気泡内部の温度およびその崩壊直後には気泡周囲の温度が極めて高くなり、気泡周囲の物質に大きな機械的ストレスを与える。慣性キャビテーションが起こる条件の予測値がメカニカル・インデックス (MI) の基礎となっており (Holland and Apfel, 1989 年)、これは後に議論するが、超音波診断装置の出力表示として一般的に使用されている。診断用超音波で用いられる範囲を越えた非常に高い音圧では気泡によって組織が乳化されることもある (Parsons ら、2006 年; Khokhlova ら、2011 年)。

しかしながら、キャビテーション作用は液体中では診断用パルスでも観察されることがある (Crum and Fowlkes, 1986 年; Holland ら、1992 年; Carmichael ら、1986 年)。

キャビテーションを起こす気泡は様々な生理作用を示すことがある。前述のように、気泡は放射力に影響を与え、超音波場に反応して運動する。振動している気泡のすぐ周囲の液体の流れはマイクロストリーミングと呼ばれ、その流速は気泡から遠ざかるにつれて減少するため、細胞に高い速度勾配がかかることになる。衝撃波は気体や組織

イナーシャルキャビテーションは組織中の高い温度上昇と顕著な応力を与える。

中で音速を越える速度で運動する気泡壁から発生し、気泡周囲の組織に伝搬される。組織特性の違い、あるいは衝撃波の周波数成分に依存する細胞間の違いによって異なる運動が生じ、その結果局所的なストレスが発生する (Lokhandwalla ら、2001 年; Lokhandwalla and Sturtevant、2001 年)。気泡内の温度と圧力の上昇が、崩壊中の気泡内の水蒸気から水分子の分離などといったフリーラジカルの発生を引き起こし得る (Crum and Fowlkes、1986 年; Carmichael ら、1986 年; Suslick and Flannigan、2008 年; Flint and Suslick、1991 年)。気泡は非対称に崩壊し、その結果超音波造影剤を含む微小血管内でマイクロジェットが発生することを生体内顕微鏡によって観察することができる。

5.3 メカニカルインデックス

メカニカルインデックスはイナーシャルキャビテーション発生の可能性を推定するためのものである。

メカニカルインデックス MI は、*in vivo* でイナーシャル・キャビテーションの発生推定値をリアルタイムに出力表示する目的で米国食品医薬品局 (FDA)、米国超音波医学会および NEMA によって開発された。MI は次式で表される。

$$MI = p_{r.3} / \sqrt{f_c} \quad (5.3)$$

ここで、 $p_{r.3}$ は $0.3 \text{ dB (MHz cm)}^{-1}$ で減衰を考慮して減じた音場の拡張音圧 [負音圧] (MPa) であり、 f_c は超音波の中心周波数 (MHz) である。

このインデックスは、フリーラジカルの発生が起こりえる温度である 5000 K に達する気泡崩壊温度の理論計算に基づいている (Holland and Apfel、1989 年)。MI は音場の拡張期に気泡にかかる機械的仕事量にほぼ等しい。

MI はイナーシャル・キャビテーションの発生する状況下において有効である。MI が ~ 0.4 である場合、体内に気泡核が広範に存在していたとしても気泡の成長が起こりやすくなるような物理的条件ではなく、これが MI の定式化に関して与えられた仮定である。

5.4 生体作用の観察

5.4.1 骨

小動物モデルにおいて発育中の骨近傍での血管損傷が観察されている。

超音波の骨成長に対する作用は治療応用の観点から研究されてきた。これは診断のための応用ではないが、パルス超音波を用いると反応を誘発するという事は確かである。パルス超音波 (PRF 100-1000Hz) は骨折治療に効果があることが報告されており (Dyson および Brookes、1983 年; Wang ら、1994 年)、ヒトにおいて骨折仮骨の形成を促進する (Leung ら、2004 年)。その刺激は細胞内カルシウム信号伝達系によって媒介されているようである (Parvizi ら、1999 年、2002 年)。重要なことはこれらの実験で共通に用いられている搬送周波数がメガヘルツ帯であるということではない。というのも 1 kHz の矩形波であっても同様の軟骨形成が起こりえるからである (Greenleaf ら、2006 年)。さらに、腎結石を破碎するために用いられる超音波腎結石粉碎機と同様の

衝撃波装置によって骨の成長と治癒が促進されることも分かっている (Schaden, 1997 年; Wang ら, 2001 年)。これらの機器ではパルス波が用いられるという特性から、発熱がこれらの作用のメカニズムである可能性はなさそうである。パルス超音波によって発育中の骨近傍の血管が障害されることも発見されているが (Delecki ら, 1997 年 c)、これは骨形成が始まる妊娠週齢以降においてのみ認められた。この作用は発育中のマウス (Dalecki ら, 1999 年) やラット (Bigelow ら, 2007 年) の胎児で確認されている。ただし、これらの作用に必要な音圧振幅は現在の診断用イメージング機器で用いられる出力上限よりも上であった。

5.4.2 肺

図 5.1 に示すように、診断に用いられる程度の音響パラメータであっても超音波照射によって動物モデルにおいて限局性の肺出血が起こりえるとの報告がいくつかある (Church ら, 2008 年)。これらの研究報告を要約したものが過去に発表されている (Church ら, 2008 年)。その作用は異なる実験方法のためにやや統一性に欠けるものの、肺の音響インピーダンス条件が重要であることが明示されている (O' Brien ら, 2002 年; Oelze ら, 2008 年)。実際のところ、肺に対しては現在用いられている MI とは別の指標を用いるべきという提案もなされている (Church および O' Brien, 2007 年)。表 5.1 に動物モデルでの肺への作用に関する実験結果の要約を示す (Church ら, 2008 年)。これらの肺への作用を再現するのに使用された音響パラメータはヒトに用いられるものに近いが、その作用は限局的であり、ヒト個体において同様の作用が確実に起こるとは限らない。易感染性の肺を持った個体であればそのリスクはより高いかもしれないが、この疑問に答えるデータはない。

動物モデルでは超音波照射による肺出血が観察されている。

5.4.3 腸

気泡体が発生する別の部位が腸である。消化管ガスを通過してのイメージングは通常は行われませんが、腸管内の小さなガス体を映像化することはそれほど困難ではなく、またそれらも超音波によって活性化されうる。FDA によって規定されている現在の出力制限値付近の超音波を用いた実験では実験動物における様々な作用が確認されている (Dalecki ら, 1995 年 b; Miller および Gies, 1998, 2000 年)。

小動物モデルでは気体を含有する腸管が超音波照射を受けると生体作用が認められる。

5.4.4 神経学的発育

Marsal (2010 年) によって、神経学的発育に対して及ぼし得る作用の概要が特に疫学研究に重点を置いて発表されている。Abramowics ら (2008 年 b) による報告と合わせると、利き手が右でなくなる (左利きになる) 可能性が高くなることを除いては、関連を裏付ける十分な根拠は認められなかった。Marsal は、疫学研究からは超音波照射の結果として神経学的発育に異常を来すとは示唆されないと結論づけている。利き手の問題に関しては、研究に何らかの問題はあるが黙殺することもできない、と Marsal は指摘している。

このトピックに関して、Marsal は神経遊走の変化が示されている動物実験に議論を進めている (Ang ら, 2006 年)。その実験条件をヒト胎児への照射に関連づけてよいか

どうかに関しては議論がある。この研究で使用された経膈プローブによる音響パラメータは市販の超音波システムと同じであるが、照射が非断続的に行われた事を考える（特に種の間で神経遊走の相対的な時間は異なり、また重要な事には超音波ビームに対する脳の相対的な大きさが異なる）と、臨床での使用で同様の作用が起こるとは限らない。それにもかかわらず、この研究では更なる調査が必要である、との指摘がなされている。



図 5.1 診断用超音波照射後に起こったラット肺葉の胸膜下出血（暗赤色部分）の外観。
スケールバーは 5.5 mm。（Church ら（2008 年）から許可を得て再掲。）

表 5.1 肺出血に対する閾値データの要約。（Church ら（2008 年）から許可を得て再掲。）

検討内容	動物種	肺出血の閾値結果					
		周波数 (MHz)	ビーム幅 (μm)	PRF (kHz)	パルス時 (μs)	照射時間長 (s)	<i>in situ</i> での $p_{r.3}$ (MPa)
閾値 (Zachary ら、2001 年)	マウス	2.8	466	1.0	1.4	10	3.6
	マウス	5.6	448	1.0	1.2	10	3.0
	ラット	2.8	466	1.0	1.4	10	2.3
	ラット	5.6	448	1.0	1.2	10	2.8
ビーム幅 (O'Brien ら、2001 年)	ラット	2.8	470	1.0	1.1	10	3.6
	ラット	2.8	930	1.0	1.1	10	3.5
	ラット	5.6	310	1.0	1.1	10	3.5
	ラット	5.6	510	1.0	1.1	10	3.4
年齢依存性 (O'Brien ら、2003 年)	ブタ、5日齢	3.1	610	1.0	1.2	10	3.6
	ブタ、39日齢	3.1	610	1.0	1.2	10	5.8
	ブタ、58日齢	3.1	610	1.0	1.2	10	2.9
閾値 (O'Brien ら、2006 年)	ウサギ	5.6	510	1.0	1.1	10	3.5
周波数 (Child ら、1990 年)	マウス	3.7	NR	0.1	1.0	180	1.4
閾値 (Holland ら、1996 年)	ラット	4.0	NR	1.25	1.0	90	2.0
	ラット	4.0	NR	0.4	1.0	90	2.5

パルス超 (O'Brien ら、2003 年 a,b)	ラット	2.8	470	1.0	1.3	10	3.1
	ラット	2.8	470	1.0	4.4	10	2.8
	ラット	2.8	470	1.0	8.2	10	2.3
	ラット	2.8	470	1.0	11.7	10	2.0
周波数 (Child ら、1990 年)	マウス	1.1, U	NR	0.1	10.0	180	0.4
	マウス	1.2	NR	0.1	10.0	180	0.7
	マウス	2.3, U	NR	0.1	10.0	180	0.6
	マウス	3.5, U	NR	0.1	10.0	180	1.3
	マウス	3.7	NR	0.1	10.0	180	1.0
オン時間 (Raeman ら、1993 年)	マウス	1.2	3500	0.017	10.0	180	1.1
閾値 (Frizzell ら、1994 年)	マウス	1.0	1000	0.1	10.0	180	0.4
	マウス	1.0	1000	1.0	10.0	2.4	1.5
照射時間長 (Raeman ら、1996 年)	マウス	2.3, U	NR	0.1	10.0	180	0.7
	マウス	2.3, U	NR	0.1	10.0	20	0.8
閾値 (Baggs ら、1996 年)	ブタ	2.3	3000	0.1	10.0	120	0.9
閾値 (Dalecki ら、1997 年 a)	ブタ	2.3	3000	0.1	10.0	120	0.7
年齢依存性 (Dalecki ら、1997 年 b)	マウス、N	1.15	NR	0.1	10.0	180	0.6
	マウス、J	1.15	NR	0.1	10.0	180	0.9
	マウス、A	1.15	NR	0.1	10.0	180	0.7

A は生体、J は若年、N は新生児を表す。NR: 報告なし。U: 非焦点型振動子。

5.4.5 心臓

動物モデルの心臓に超音波を使用した実験では、放射力によって心収縮力が低下することが示されている (Dalecki ら、1993 年)。5 ms という最短パルス時間長に対してのみではあるが、カエル心臓の心収縮に同期させた超音波パルスでは、この作用は認められなかった。この時間長は音響放射力を用いて組織弾性特性を測定するのに現在用いられるパルス以外の典型的な診断用パルスよりは何倍も長い。

しかしながら、音響放射力を用いたイメージングモードにおいて起こりえる作用を調査するための特別な評価は行われていない。

小動物による実験では超音波が心収縮力に影響を及ぼすことが確認されている。

5.4.6 ヒトの知覚

ヒトは放射力を感知することができる。例えばパワーが 20 W 以上である場合には、前腕に照射された 10 から 100 ms の 2 MHz 超音波を感知することができる (Dalecki ら、1995 年 a)。胎児も診断検査中の超音波に明らかに反応する (Saeian ら、1995 年)。これは PRF から発せられる可聴範囲の音によるものなのか、あるいは胎児との何か別の相互作用によるものなのかは不明である。もっとも音圧レベルはそれほど高くはないと予測されている。

ヒトは放射力を知覚できる。

超音波微小気泡造影剤の安全性および有効性は常に検討されている。

5.4.7 造影剤

超音波造影剤の安全性を検討した総説がいくつかある (ter Haar, 2009 年; Miller ら, 2008 年 *a*)。微小気泡造影剤は組織では通常認められないキャビテーション核の明らかな源となり得る。動物研究によると、微小気泡造影剤を含む組織に超音波照射を行うと、溶血 (Dalecki ら, 1997 年 *d*)、毛細管破裂 (Miller および Qudadas, 2000 年; Wible ら, 2002 年)、内皮障害 (Kobayashi ら, 2002, 2003 年)、心臓不整脈 (van der Wouw, 2000 年; Li ら, 2003, 2004 年; Dalecki ら, 2005 年)、腎臓 (Miller ら, 2007 年 *a*, *b*, 2008 年 *b*, 2009 年, 2010 年 *a*, *b*; William ら, 2007 年) および脾臓 (Miller ら, 2011 年) などの作用が認められる。これらの研究の総説 (Miller ら, 2008 年 *a*) では、「高い MI 値 (> 0.8) を使用した場合には生体作用 (PVC など) を起こす可能性のある急速な気泡体の破壊が起こるが、気泡体の破壊が最低限にとどまる $p/\sqrt{f} < 0.2$ のような低値では認められない」と結論付けられている。

確かにこれはイメージングに必要な信号が消える程の顕著な造影剤破壊を起こすようなレベル以下に出力が維持されるような低 MI イメージングで共通に経験することである。その例外が造影剤の補充であり、この場合には造影剤を意図的に破壊することによって組織への還流をモニターするのである。このようにイメージングのため用いられる造影剤の特別な使用方法があるが、起こり得るリスクを冒してでも行うに足る利益があるのかどうかを考慮することは重要である。心臓超音波学における超音波造影剤の安全性の論拠を要約し、集約しようという試みが最近になって協調して行われている。FDA は造影剤の使用を「ブラックボックス」と呼んで警告した。このことがきっかけとなって超音波造影剤の安全性を検討していた科学委員会からある重要な反応があった。Main ら (Main, 2009 年; Main ら, 2009 年) はこれらの研究結果を要約し、心臓超音波学での現在の臨床の使用法に対する超音波造影剤の安全かつ効果的な使用を裏付けるような相当な論拠がある、と結論づけた。

5.5 あとがき

この章で示した事項、および診断用超音波で用いられるのと同様の超音波による非熱的作用というトピックに関する文献を考慮すると、その作用は動物モデルでは確認できるものの、これらの重要性と超音波の臨床応用との関連については不明である。確かに診断用超音波と患者への有害な生体作用との間には、確証はないが不確かながらも関連があると結論づけることができるような十分な疫学調査報告はない。他の総説からも同様の結論が導き出されている (Abramowics ら, 2008 年 *a*, *b*)。しかしながら、我々が実際に音響出力を上げてでも患者に有用な診断情報を得なければならないのには理由がある。例えば組織弾性の評価時に用いる音響放射力が、深部組織走査に対する使用に関して FDA によって規定されている出力値を越える必要があることもある。リスクが少しでも存在する場合には、患者に対するリスクと利益と言う観点から客観的に考えることが重要である。患者にとって正しいことを行うという義務感に基づいてこれらの問題に答えるべきであり、また必要に応じて更なるリスクを冒す覚悟が必要である。何か他の画像診断法を用いてでも情報を得ようとするか、あるいは画像診断を全く行わないか、のいずれが患者にとってより大きいリスクなのかということは議論の的である。後者は患者をはるかに大きなリスクにさらすことになる。

文献

- Abramowicz JS, Barnett SB, Duck FA, Edmonds PD, Hynynen K, Ziskin MC. 2008a. Fetal thermal effects of diagnostic ultrasound. *J Ultrasound Med*, 27, 541–559.
- Abramowicz JS, Fowlkes JB, Skelly AC, Stratmeyer ME, Ziskin MC. 2008b. Conclusions regarding epidemiology for obstetric ultrasound. *J Ultrasound Med*, 27, 637–644.
- Ang Jr ES, Gluncic V, Duque A, Schafer ME, Rakic P. 2006. Prenatal exposure to ultrasound waves impacts neuronal migration in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 103, 12903–12910.
- Baggs R, Penney DP, Cox C, Child SZ, Raeman CH, Dalecki D, *et al.* 1996. Thresholds for ultrasonically induced lung hemorrhage in neonatal swine. *Ultrasound Med Biol*, 22, 119–128.
- Bercoff J, Tanter M, Fink M. 2004. Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 51, 396–409.
- Bigelow TA, Miller RJ, Blue JPJ. 2007. Hemorrhage near fetal rat bone exposed to pulsed ultrasound. *Ultrasound Med Biol*, 33, 311–317.
- Carmichael AJ, Mossoba MM, Riesz P, Christman CL. 1986. Free radical production in aqueous solutions exposed to simulated ultrasonic diagnostic conditions. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, UFFC 33, 148–155.
- Chen H, Brayman AA, Kreider W, Bailey MR, Matula TJ. 2011. Observations of translation and jetting of ultrasound-activated microbubbles in mesenteric microvessels. *Ultrasound Med Biol*, 37, 2139–2148.
- Child SZ, Hartman CL, Schery LA, Carstensen EL. 1990. Lung damage from exposure to pulsed ultrasound. *Ultrasound Med Biol*, 16, 817–825.
- Church CC, Carstensen EL. 2001. “Stable” inertial cavitation. *Ultrasound Med Biol*, 27, 1435–1437.
- Church CC, Carstensen EL, Nyborg WL, Carson PL, Frizzell LA, Bailey MR. 2008. The risk of exposure to diagnostic ultrasound in postnatal subjects – nonthermal mechanisms. *J Ultrasound Med*, 27, 565–592.
- Church CC, O’ Brien Jr WD. 2007. Evaluation of the threshold for lung hemorrhage by diagnostic ultrasound and a proposed new safety index. *Ultrasound Med Biol*, 33, 810–818.
- Crum LA, Fowlkes JB. 1986. Acoustic cavitation generated by microsecond pulses of ultrasound. *Nature*, 319, 52–54.
- Dalecki D, Child SZ, Raeman CH, Carstensen EL. 1995a. Tactile perception of ultrasound. *J Acoust Soc Am*, 97, 3165–3170.
- Dalecki D, Child SZ, Raeman CH, Cox C. 1999. Hemorrhage in murine fetuses exposed to pulsed ultrasound. *Ultrasound Med Biol*, 25, 1139–1144.
- Dalecki D, Child SZ, Raeman CH, Cox C, Carstensen EL. 1997a. Ultrasonically induced lung hemorrhage in young swine. *Ultrasound Med Biol*, 23, 777–781.

- Dalecki D, Child SZ, Raeman CH, Cox C, Penney DP, Carstensen EL. 1997*b*. Age dependence of ultrasonically induced lung hemorrhage in mice. *Ultrasound Med Biol*, 23, 767–776.
- Dalecki D, Child SZ, Raeman CH, Penney DP, Mayer R, Cox C, *et al.* 1997*c*. Thresholds for fetal hemorrhages produced by a piezoelectric lithotripter. *Ultrasound Med Biol*, 23, 287–297.
- Dalecki D, Keller BB, Raeman CH, Carstensen EL. 1993. Effects of ultrasound on the frog heart. I: thresholds for changes in cardiac rhythm and aortic pressure. *Ultrasound Med Biol*, 19, 385–390.
- Dalecki D, Raeman CH, Child SZ, Carstensen EL. 1995*b*. Intestinal hemorrhage from exposure to pulsed ultrasound. *Ultrasound Med Biol*, 21, 1067–1072.
- Dalecki D, Raeman CH, Child SZ, Cox C, Francis CW, Meltzer RS, *et al.* 1997*d*. Hemolysis *in vivo* from exposure to pulsed ultrasound. *Ultrasound Med Biol*, 23, 307–313.
- Dalecki D, Rota C, Raeman CH, Child SZ. 2005. Premature cardiac contractions produced by ultrasound and microbubble contrast agents in mice. *Acoust Res Lett Online*, 6, 221–226.
- Dyson M, Brookes M. 1983. Stimulation of bone repair by ultrasound. *Ultrasound Med Biol*, 9(Suppl. 2), 61–66.
- Fatemi M, Greenleaf JF. 1998. Ultrasound-stimulated vibro-acoustic spectrography. *Science*, 280, 82–85.
- Fatemi M, Ogburn PL, Greenleaf JF. 2001. Fetal stimulation by pulsed diagnostic ultrasound. *J Ultrasound Med*, 20, 883–889.
- Flint EB, Suslick KS. 1991. The temperature of cavitation. *Science*, 253, 1397–1399.
- Flynn HG. 1975. Cavitation dynamics. I. A mathematical formulation. *J Acoust Soc Am*, 57, 1379–1396.
- Frizzell LA, Chen E, Lee C. 1994. Effects of pulsed ultrasound on the mouse neonate: hind limb paralysis and lung hemorrhage. *Ultrasound Med Biol*, 20, 53–63.
- Greenleaf JF, Argadine HM, Bolander ME. 2006. 1 kHz vibration stimulates ATDC5 chondrocytes. In Fifth International Symposium on Therapeutic Ultrasound, Clement GT, McDannold NJ, Hynynen K (editors). New York, NY: American Institute of Physics, pp. 49–53.
- Harvey EN, Barnes KK, McElroy WD, Whitely AH, Pease DC, Cooper KWJ. 1944*a*. Bubble formation in animals. I. Physical factors. *J Cell Comp Physiol*, 24, 1–22.
- Harvey E, Barnes K, McElroy W, Whitely A, Pease D, Cooper K. 1944*b*. Bubble formation in animals. II. Gas nuclei and their distribution in blood and tissues. *J Cell Comp Physiol*, 24, 23–34.
- Holland CK, Apfel RE. 1989. An improved theory for the prediction of microcavitation due to pulsed ultrasound. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 36, 204–208.
- Holland CK, Deng CX, Apfel RE, Alderman JL, Fernandez LA, Taylor KJ. 1996. Direct evidence of cavitation *in vivo* from diagnostic ultrasound. *Ultrasound Med Biol*, 22, 917–925.

- Holland CK, Roy RA, Apfel RE, Crum LA. 1992. *In vitro* detection of cavitation induced by a diagnostic ultrasound system. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 39, 95–101.
- Khokhlova TD, Canney MS, Khokhlova VA, Sapozhnikov OA, Crum LA, Bailey MR. 2011. Controlled tissue emulsification produced by high intensity focused ultrasound shock waves and millisecond boiling. *J Acoust Soc Am*, 130, 3498–3510.
- Kobayashi N, Yasu T, Yamada S, Kudo N, Kuroki M, Kawakami M, *et al.* 2002. Endothelial cell injury in venule and capillary induced by contrast ultrasonography. *Ultrasound Med Biol*, 28, 949–956.
- Kobayashi N, Yasu T, Yamada S, Kudo N, Kuroki M, Miyatake K, *et al.* 2003. Influence of contrast ultrasonography with perflutren lipid microspheres on microvessel injury. *Circ J*, 67, 630–636.
- Leung K-S, Lee W-S, Tsui H-F, Liu P-L, Cheung W-H. 2004. Complex tibial fracture outcomes following treatment with low-intensity pulsed ultrasound. *Ultrasound Med Biol*, 30, 389–395.
- Li P, Armstrong WF, Miller DL. 2004. Impact of myocardial contrast echocardiography on vascular permeability: comparison of three different contrast agents. *Ultrasound Med Biol*, 30, 83–91.
- Li P, Cao LQ, Dou CY, Armstrong WF, Miller DL. 2003. Impact of myocardial contrast echocardiography on vascular permeability: an *in vivo* dose response study of delivery mode, pressure amplitude and contrast dose. *Ultrasound Med Biol*, 29, 1341–1349.
- Lokhandwalla M, McAteer JA, Williams Jr JC, Sturtevant B. 2001. Mechanical haemolysis in shock wave lithotripsy (SWL): II. *In vitro* cell lysis due to shear. *Phys Med Biol*, 46, 1245–1264.
- Lokhandwalla M, Sturtevant B. 2001. Mechanical haemolysis in shock wave lithotripsy (SWL): I. Analysis of cell deformation due to SWL flow-fields. *Phys Med Biol*, 46, 413–437.
- Main ML. 2009. Ultrasound contrast agent safety: from anecdote to evidence. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2, 1057–1059.
- Main ML, Goldman JH, Grayburn PA. 2009. Ultrasound contrast agents: balancing safety versus efficacy. *Expert Opin Drug Saf*, 8, 49–56.
- Marsal K. 2010. Exposure to ultrasound *in utero*: epidemiology and relevance of neuronal migration studies. *Ultrasound Med Biol*, 36, 1221–1223.
- Miller DL, Averkiou MA, Brayman AA, Everbach EC, Holland CK, Wible Jr JH, *et al.* 2008a. Bioeffects considerations for diagnostic ultrasound contrast agents. *J Ultrasound Med*, 27, 611–632.
- Miller DL, Dou C, Sorenson D, Liu M. 2011. Histological observation of islet hemorrhage induced by diagnostic ultrasound with contrast agent in rat pancreas. *PLoS One*, 6, e21617.
- Miller DL, Dou C, Wiggins RC. 2008b. Frequency dependence of kidney injury induced by contrast-aided diagnostic ultrasound in rats. *Ultrasound Med Biol*, 34, 1678–1687.

- Miller DL, Dou C, Wiggins RC. 2007a. Doppler mode pulse sequences mitigate glomerular capillary hemorrhage in contrast-aided diagnostic ultrasound of rat kidney. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 54, 1802–1810.
- Miller DL, Dou C, Wiggins RC, Wharram BL, Goyal M, Williams AR. 2007b. An *in vivo* rat model simulating imaging of human kidney by diagnostic ultrasound with gas-body contrast agent. *Ultrasound Med Biol*, 33, 129–135.
- Miller DL, Dou C, Wiggins RC. 2009. Glomerular capillary hemorrhage induced in rats by diagnostic ultrasound with gas-body contrast agent produces intratubular obstruction. *Ultrasound Med Biol*, 35, 869–877.
- Miller DL, Dou CY, Wiggins RC. 2010a. Contrast-enhanced diagnostic ultrasound causes renal tissue damage in a porcine model. *J Ultrasound Med*, 29, 1391–1401.
- Miller DL, Dou CY, Wiggins RC. 2010b. Gas body efficacy for glomerular capillary hemorrhage induced by diagnostic ultrasound in rats. *IEEE Trans Biomed Eng*, 57, 167–174.
- Miller DL, Gies RA. 1998. Gas-body-based contrast agent enhances vascular bioeffects of 1.09 MHz ultrasound on mouse intestine. *Ultrasound Med Biol*, 24, 1201–1208.
- Miller DL, Gies RA. 2000. The influence of ultrasound frequency and gas-body composition on the contrast agent-mediated enhancement of vascular bioeffects in mouse intestine. *Ultrasound Med Biol*, 26, 307–313.
- Miller DL, Quddus J. 2000. Diagnostic ultrasound activation of contrast agent gas bodies induces capillary rupture in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 97, 10179–10184.
- Miller DL, Thomas RM, Williams AR. 1991. Mechanisms for hemolysis by ultrasonic cavitation in the rotating exposure system. *Ultrasound Med Biol*, 17, 171–178.
- Nightingale KR, Kornguth PJ, Trahey GE. 1998. The use of acoustic streaming in breast lesion diagnosis: a clinical study. *Ultrasound Med Biol*, 25, 75–87.
- Nightingale KR, Nightingale RW, Palmeri ML, Trahey GE. 2000. A finite element model of remote palpation of breast lesions using radiation force: factors affecting tissue displacement. *Ultrason Imaging*, 22, 35–54.
- O'Brien WD Jr, Kramer JM, Waldrop TG, Frizzell LA, Miller RJ, Blue JP, *et al.* 2002. Ultrasound-induced lung hemorrhage: role of acoustic boundary conditions at the pleural surface. *J Acoust Soc Am*, 111, 1102–1109.
- O'Brien WDJ, Simpson DG, Frizzell LA, Zachary JF. 2001. Superthreshold behavior and threshold estimation of ultrasound-induced lung hemorrhage in adult rats: role of beamwidth. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 48, 1695–1705.
- O'Brien WDJ, Simpson DG, Frizzell LA, Zachary JF. 2003a. Threshold estimates and superthreshold behavior of ultrasound-induced lung hemorrhage in adult rats: role of pulse duration. *Ultrasound Med Biol*, 29, 1625–1634.
- O'Brien WDJ, Simpson DG, Ho MH, Miller RJ, Frizzell LA, Zachary JF. 2003b. Superthreshold behavior and threshold estimation of ultrasound-induced lung hemorrhage in pigs: role of age dependency. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 50, 153–169.

- O'Brien Jr WD, Yang Y, Simpson DG, Frizzell LA, Miller RJ, Blue Jr JP, *et al.* 2006. Threshold estimation of ultrasound-induced lung hemorrhage in adult rabbits, and comparison of thresholds in rabbits, rats and mice. *Ultrasound Med Biol*, 32, 1793–1804.
- Oelze ML, Miller RJ, Blue Jr JP, Zachary JF, O'Brien Jr WD. 2008. Estimation of the acoustic impedance of lung versus level of inflation for different species and ages of animals. *J Acoust Soc Am*, 124, 2340–2352.
- Parsons JE, Cain CA, Abrams GD, Fowlkes JB. 2006. Pulsed cavitational ultrasound therapy for controlled tissue homogenization. *Ultrasound Med Biol*, 32, 115–129.
- Parvizi J, Parpura JF, Greenleaf JF, Bolander ME. 2002. Calcium signaling is necessary for ultrasound-stimulated aggrecan synthesis by rat chondrocytes. *J Orthop Res*, 20, 51–57.
- Parvizi J, Wu CC, Lewallen DG, Greenleaf JF, Bolander ME. 1999. Low-intensity ultrasound stimulates proteoglycan synthesis in rat chondrocytes by increasing aggrecan gene expression. *J Orthop Res*, 17, 488–494.
- Raeman CH, Child SZ, Carstensen EL. 1993. Timing of exposures in ultrasonic hemorrhage of murine lung. *Ultrasound Med Biol*, 19, 507–512.
- Raeman CH, Child SZ, Dalecki D, Cox C, Carstensen EL. 1996. Exposure-time dependence of the threshold for ultrasonically induced murine lung hemorrhage. *Ultrasound Med Biol*, 22, 139–141.
- Saeian K, Weintraub R, Hagen-Ansert S, Sahn C, Shiota T, Kenny A, *et al.* 1995. Increased fetal activity and heart rate during and immediately after pulsed Doppler echocardiography. *Echocardiography*, 12, 71–77.
- Sarvazyan AP, Rudenko OV, Nyborg WL. 2010. Biomedical applications of radiation force of ultrasound: historical roots and physical basis. *Ultrasound Med Biol*, 36, 1379–1394.
- Sarvazyan AP, Rudenko OV, Swanson SD, Fowlkes JB, Emelianov SY. 1998. Shear wave elasticity imaging: a new ultrasonic technology of medical diagnostics. *Ultrasound Med Biol*, 24, 1419–1435.
- Schaden W. 1997. Clinical experience with shock wave therapy of pseudarthrosis, delayed fracture healing, and cement-free endoprosthesis loosening. In *Extracorporeal Shock Waves in Orthopaedics*, Siebert W, Buch M (editors). Heidelberg, Germany: Springer-Verlag, pp. 137–148.
- Suslick KS, Flannigan DJ. 2008. Inside a collapsing bubble: sonoluminescence and the conditions during cavitation. *Annu Rev Phys Chem*, 59, 659–683.
- ter Haar G. 2009. Safety and bio-effects of ultrasound contrast agents. *Med Biol Eng Comput*, 47, 893–900.
- van der Wouw PA. 2000. Premature ventricular contractions during triggered imaging with ultrasound contrast. *J Am Soc Echocardiogr*, 13, 288–294.
- Wang C, Chen H, Yang K. 2001. Treatment of nonunions of long bone fractures with shock waves. *Clin Orthop Relat Res*, 387, 95–101.
- Wang SJ, Lewallen DG, Bolander ME, Chao EYS, Illstrup DM. 1994. Low-intensity ultrasound treatment increases strength in a rat femoral fracture model. *J Orthop Res*, 12, 40–47.

Wible JH, Galen KP, Wojdyla JK, Hughes MS, Klibanov AL, Brandenburger GH. 2002.

Microbubbles induce renal hemorrhage when exposed to diagnostic ultrasound in anesthetized rats. *Ultrasound Med Biol*, 28, 1535–1546.

Williams AR, Wiggins RC, Wharram BL, Goyal M, Dou C, Johnson KJ, *et al.* 2007. Nephron injury induced by diagnostic ultrasound imaging at high mechanical index with gas body contrast agent. *Ultrasound Med Biol*, 33, 1336–1344.

Yount DE. 1979. Skins of varying permeability: a stabilization mechanism for gas cavitation nuclei. *J Acoust Soc Am*, 65, 1429–1439.

Zachary JF, Frizzell LA, Norrell KS, Blue JP, Miller RJ, O'Brien WDJ. 2001. Temporal and spatial evaluation of lesion reparative responses following superthreshold exposure of rat lung to pulsed ultrasound. *Ultrasound Med Biol*, 27, 829–839.

第 6 章

放射力と生体作用への可能性

Hazel C. Starritt

(Royal United Hospital, Bath, UK)

概要

- 放射力は、音場に置かれた物質内で生じる。
- 放射力に起因する生体作用は、組織内で実験的に観測されている。これらの作用は物理的影響と感覚的影響を含んでいる。
- 診断分野で生ずる体積力は生体液に流れを引き起こす。
- 診断用照射レベルで生ずるどんな放射力も一時的作用である。
- 極限条件においてのみ、細胞に永久的なダメージが観測されている。
- 超音波照射による組織の修復促進は放射力に起因している。

6.1 まえがき

慣例上、超音波の生体作用を引き起こすメカニズムは、熱作用とキャビテーション作用に区分されている。しかし、発熱もキャビテーションも起こりそうもない状態における生体作用の文献もある。このような状況で最も考えられるメカニズムは放射力である。というのも、低レベルの放射力は超音波ビームが生体内を伝搬する際に常に作用するからである。これについては多くの総説で報告されている (Duck, 1998 ; Barnett, 1998 ; Sarvazyan 他, 2010)。本章では、超音波安全という観点から放射力作用の側面を調べてみる。超音波伝搬から発生する力はまさしく小さいものの、適切な条件下においてその力が作り出すいくつかの作用が簡単に観測できる。その一つが音響流であり、もう一つが放射力天秤 (Radiation force balance) の受圧板に働く力である。

6.2 放射力

6.2.1 境界での放射力

3次元体積の流体あるいは組織に作用する放射力を考える前に、簡単な状況を想定してみる。すなわち、流体を通して固体表面に波が到達する場合である。例えば、体外であれば、その表面とは放射力天秤の受圧板であるし、生体内であれば軟組織と骨の境界、あるいは組織と肺の空気との境界である。そのとき、力はその表面に働き、超音波音源方向から表面を押す傾向にある。この力の強さは表面や音波ビームの様々なファクタに依存する。すなわち、ビームに比べて表面の形状やその大きさ、入射角、そして

超音波ビームは境界において力を発生する。

表面での放射圧の空間変化によって、吸収体にずり波が発生する。

表面が超音波ビームを吸収あるいは反射する程度が力の大きさや方向に影響する。更に、超音波ビームの強さすなわちパワーが決定的なファクタになる。面がビームの外側にも広がっている限りにおいて、その表面に働く全放射力は、ビーム内の全音響パワーに比例する。この力の測定が音響パワーを決める標準的な手法である。

放射力は表面に亘って作用する放射圧の積分である。表面の個々の位置で、放射圧はビーム内のインテンシティと流体の音速の比に依存する。ビームに垂直な完全吸収体では、局所の放射圧は局所の音響インテンシティを音速で割って与えられる。それゆえ、放射圧はインテンシティが最も大きくなるビーム軸上で最も大きくなり、インテンシティが減少するビームの端（裾）に向かって放射圧は減少する。放射圧のプロファイルは、このようなわけで、音響インテンシティと同様にビーム内で変化する。表面においける放射圧のこの変化によって、ずり波が吸収体内で起こることになる。

6.2.2 体積内の放射力

超音波場内のエネルギー吸収によって、体積力が生成される。

つぎに、超音波ビームが生体や流体内を通過するその体積内で起こりえる一層複雑な場合を考えてみよう。軟部組織などのような媒質を通過する超音波ビームは吸収過程で媒質にエネルギーを損失する。その結果、波の伝搬方向に働く体積内部力が媒質内に発生する。平面波の場合、単位体積あたりのその力は $2aI/c$ で与えられる。ここで、 c は音速、 I は（局所）インテンシティ、 a は吸収係数である。インテンシティが変わると放射力も音場内で変化する。それゆえ、非走査ビーム（ドップラや M モード）では、体積力が焦点やビームの軸（音軸）上で、他の位置よりも大きくなる。更に、放射力は吸収係数の依存性から高周波数ほど大きくなり、しかも組織の不均質性や非線形強調（第 2 章を参照）に起因して変化する。この状況は非常に複雑であり、それによって発生する放射力を完全に理論解析するのは容易ではない。

音響放射力エラストグラフィは、超音波内に普遍的に存在する放射力を利用したものである。

超音波場内に普遍的に存在する放射力によって、エラストグラフィに対する新しい手法が開発された。例えば、音響放射圧インパルス（ARFI）イメージングでは、短時間（一般的に 1 ms 以内）に音響放射力を発して組織の局所変位を誘発させ、その変位を取り出して映像化することを基礎とするものである（Nightingale ら、2001、2002）。ずり波弾性映像法（shear wave elasticity imaging）は、短時間の音響放射力によって発生するずり波の音速をマッピングすることで媒質のずり弾性率を特徴付けるものである（Bercoff ら、2002）。これらや他の同様な手法すべて、診断超音波に対する国際的な安全基準内に空間平均インテンシティ（spatial average intensity）が十分収まるように低レベルで駆動しつつ、放射力によって生ずる小さな変位を検出して、組織の弾性特性の情報を得ている。

放射力は、超音波パルスの通過期間においてのみ動作する。

放射力は、超音波パルスの通過期間においてのみ動作する。パルスとパルスの間の時間においては、力は生じない。パルスドップラやパルスエコーの適用においては、放射力の大きさはパルス平均インテンシティ（pulse-average intensity）に依存し、時間平均インテンシティ（time-average intensity）には依存しない。物理療法機器や胎児心臓モニタのような連続波超音波システムに対しては、放射力は時間平均インテンシティに比例する。

6.3 音響流

6.3.1 はじめに

音響流は、液体内で波の伝搬方向に力場を発生することで生ずる。それは、超音波ビームから音響エネルギーが吸収される結果として、トランスデューサから離れた液体の大局的な動きで観測される。ずり粘性、体積粘性、緩和吸収、そして非線形伝搬による超過減衰のすべての吸収過程はこの効果に寄与する。平面進行波内での流れの予測 (Eckart, 1948 ; Nyborg, 1998) や、診断超音波の状態を完全にモデル化していないが、有界で自由音場条件での予測 (Kamakura ら, 1995 ; Mitome ら, 1995) の多くの試みがある。それでも、理論モデルから誘導された一般表示式は、流れの速度が音波ビームや伝搬流体に依存すること、特に、流速は音響インテンシティに、音響ビームの半径に、そして音響損失すべてに付随する振幅吸収係数に比例することを言い表している。流体内で達する最大流速は、粘性力や流体空間の幾何学的境界によって制限される。

超音波ビームによって流体内に音響流が発生しうる。

6.3.2 生体外 (*in vitro*) での音響流研究

音響流の存在は、大方の診断用超音波スキャナを用いて容易に証明できる。Starritt らは市販の装置を用いて誘起される流れの測定を行い、パルスドップラモードで動作している診断スキャナの音場内で最大流速が水中で 14 cm/s に達することを報告している (1989)。図 6.1 は、単素子 3.5 MHz の診断トランスデューサをパルスドップラモードで駆動したときの水中で生ずる流れを示している。流速の映像によると、この場合の流速は遅くて 1 cm/s のオーダーである。また、人の血液や血清アルブミン内で、流れの *in vitro* 観測が行われている。Zauhar ら羊水内の音響流と水中でのそれを比較している (2006)。彼らは、吸収係数が違うことで、水よりも羊水内で流れが速くなることを実証している。しかし、高音圧超音波パルスを用いたときには両者の流れはよく似ており、駆動力が非線形吸収効果で支配されることになる。

音響流は診断超音波ビーム内で生ずる。

磁気共鳴イメージング (MRI) のような高感度な手法を用いて、低音響パワーでしかもある限定領域で流れの測定がなされている (Starritt ら, 2000)。水中では、1 mW ほどの低パワーで 0.1 mm/s ほどの音響流速が測定されている。これは、ドップラモードで動作する市販の超音波装置で得られるパワーレベルの低限界である (Duck and Henderson, 1998 ; Martin, 2010)。目の粗いスポンジの孔内でも流れが検出されている。これらの結果は、実際に認められるよりも頻繁に超音波診断中に生体内で起きている可能性を示唆しているが、低流速なので通常それは検出されない。

流れは 1m W ほどの低いパワーでも発生する。

それほど頻繁に文献に報告されていないが、より高い強度で操作したときに、生体内流体空間で流れが容易に観測されている。乳房嚢胞内で流体の動きが Nightingale らによって報告され (1995)、固形嚢胞と液性嚢胞との鑑別の診断手法として提案されている。

流れは生体内で観測されている。

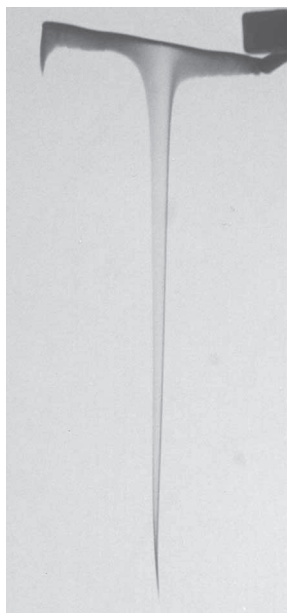


図 6.1 ドップラモードで 3.5MHz のトランスデューサを動作させたときに水中音場内に発生する流れの写真 (Starritt ら、1991 の許可を得て複製)。

細胞内外の空間内で音響流が発生するということはありません。

細胞内はもちろん細胞外間隙で流体に流れが引き起こされるということが推測されている。この現象の実験的な根拠はなく、起こる可能性は極めて低い。流れの発生はある一定量の液体が必要であり、体積境界の凝集力や流体の粘性力によって強く抑えられる。細胞流体の物理環境における凝縮力は、放射力によって引き起こされる流れを阻止するのに十分である。

6.3.3 非線形伝搬

非線形性は音波吸収を増強し、その結果放射力と音響流は増大する。

例えば、診断超音波に使われている高振幅のパルスの伝搬は、超音波エネルギーの超過吸収を引き起こして低下する (第 2 章参照)。これは、したがって、実効的な吸収係数が増大し、体積力が変化して、それによって音響流も変化する。もし、生体組織が流体通路の後ろにあると、この組織に働く放射力は増強する。これは、流体中を伝搬しながら高調波を発生して衝撃波を形成し、それが組織に入射し、吸収が増大するという結果を導く。そのような流体路がない組織でも力は増強されるが、その力はきわめて弱い。

流れは 1 秒以内に立ち上がる。

臨床環境で音響流の重要性を考える際の一つのファクタは、流れが発展する時間である。Starritt らは、非走査のパルスビームでは水中で流れの立ち上がりが数百 ms のオーダーであり、イメージング用ビームでは数秒内であることを知った (1991)。Hartley は、水中と血液での立ち上がり時間は、それぞれ 200 ms と 80 ms であることを報告した (1997)。音響流は超音波ビームが流体に放射されると、短時間に立ち上がることは明らかである。

6.4 流体および組織内での放射力

流れは、超音波ビームの通過で媒質に内部応力が生じ、それによって発生する一つの潜在的な結果である。流体に流れを起こす力は軟部組織内でも存在するが、組織では流体のように流動はしない。これらの駆動力で発生する組織と流体へのいくつかの作用について、これから述べる。

流体内で流れを引き起こす駆動力は、組織内においても存在する。

6.4.1 流体および細胞懸濁液 (cell suspension) に与える放射力の作用

大部分の流体や細胞懸濁液において、その流体は音響流の結果として流動する。しかしながら、例えば生体内の羊水あるいは尿路中のゆっくりした攪拌が生理的な障害を残すとはありそうもない。境界で流れによるずり力が発生するであろうが、懸濁液の細胞にダメージを与えそうでもない。簡単な計算によれば、10 cm/s の流速で 2 mm 幅の流れの境界においてずりは 10 Pa ほどであるが、これは赤血球の溶解の閾値 150 kPa よりかなり低い。

音響流から発生するせん断力は、細胞にダメージを与えそうもない。

脂質二重平面膜を通過する拡散効果の変化は音響流のメカニズムが要因だと推測されている (Pohl ら、1993)。膜に近接する非攪拌層の厚さは、超音波が存在するトランスデューサに最も近い側において、特に薄くなる。これは重要な知見である。というのも、非攪拌境界層は生体膜を透過する輸送効果に重要な働きをするからである。フォノフォレシス (phonophoresis)、すなわち超音波を用いて拡散速度を促進する現象は、超音波が境界層に与える効果を使ってうまく説明されている。この効果は気泡が存在すると一層促進される。Pohl らは超音波の照射で赤血球が集合体を凝集する観測結果に音響流が影響していることを示唆している (1995)。

流れによって非攪拌境界層の厚さが変えられる。

6.4.2 放射力が軟部組織に与える作用

放射力が軟部組織に与える作用について観測した多くの論文がある。これらは、物理的な影響と感覚的な影響の二つのカテゴリーに分類される。

6.4.2.1 組織に与える物理的效果

体内組織に与える物理的影響について、それが熱やキャビテーション効果というよりは放射力効果によるものと説明したほうがよいといういくつかの学術報告がある。

放射力は、組織内のいくつかの物理的影響に関係付けられている。

Lizzi らは、熱的ダメージが発生する前に、目の脈絡膜を白濁化すると報告している (1981)。これは、その血管を圧迫する放射力によって起きていることを暗に示している。Dalecki らは、結石破碎装置を用いて妊娠マウスの腹部に超音波パルス照射する実験を行った (1997a)。パルス振幅は診断レベルの範囲であるが、パルスパワーは高めに設定した。胎児組織に出血が見られたが、成長段階の骨または軟骨組織の近くのみであった。彼らは、放射力が硬化状態の骨に働き、その骨とその周りの軟部組織の間の相対運動で出血すると予想している。

音場で観測される組織の回復促進は、機械的な力に依るものであろう。

低レベルのパルス超音波を利用すると、実際の生体内で骨折の回復が促進されるとい

う多くの報告がある (Kristiansen ら、1997 ; Heckman ら、1994)。正確な生理物理学的なメカニズムは未知であるが、骨の多孔質系に機械的な力が加わるためであると予想されている。遺伝子発現 (gene expression) における付随変質 (associated alteration) が報告されている (Yang ら、1996 ; Parvist ら、1999 ; 第 7 章を参照)。低インテンシティの治療超音波を使って、軟部組織の再生促進も報告されている (Dyson ら、1968、1970)。この作用は初期段階の再生で最も効果的であるが、使用の低強度による熱が起因するものではなかった。

6.4.2.2 組織への感覚効果

生物物理学のメカニズムの観点から、神経感覚応答に対する放射力を取り上げているいくつかの報告がある。Dalecki らは、超音波ビームによって皮膚に働く放射力を感じ得ることを実証している (1995)。また、彼らは、別報告で、カエルの心臓の大動脈圧低下が超音波照射で引き起こされることを論じている (1997b)。著者らは、心臓壁に接触した完全吸収体 (total absorber) にビームが入射するとき、同等の効果があることを示すことで、放射力を原因としている。超音波で直接聴覚神経が刺激されることを報告した多くの論文がある (Magee and Davies, 1993)。そのメカニズムは不明であるが、神経構造によって変化する放射力場が直接的作用だと推測している。

6.4.2.3 発育上での影響 (developmental effects)

Ang らは、臨床用スキャナからの超音波照射は、マウスの未発達大脳皮質において、神経細胞遊走の部分的抑制の原因となる証拠を報告している (2006)。発熱あるいはキャビテーションが原因という証拠がないので、放射力が最も有力なメカニズムとして考えられている。

6.5 生体作用メカニズムとしてのパルス放射力

放射力は、組織を超音波が通過する時間内のみ発生し、パルスとパルスとの間の時間では発生しない。例えば、パルスエコーとかパルスドップラの駆動モードでのその力の大きさは、時間平均強度よりはむしろパルス平均強度に依存する。物理療法あるいは胎児の心臓監視のような連続波駆動においては、組織は時間平均強度に依存した定常力を受ける。

慣習上、時間平均強度への依存性を示す生物学的効果は熱が起源とされ、パルス平均強度あるいはパルス振幅に依存する効果はキャビテーションによるものと説明されている。放射力が考えられるメカニズムだと考え始めると、照射ファクタの依存性を識別することは一層難しくなる。放射力効果はパルスの間だけ作用し、それゆえパルス振幅あるいはパルス平均強度に依存するので、その結果現れる音響流やある種の感覚作用という結果は力の時間積分量に依存する。この考えでは、それらは熱効果に似ている。しかし、その時間スケールは異なっている。例えば、音響流は 1 秒以内という短時間にほとんど時間とともに立ち上がる一方で、組織の温度は数十秒かって上昇する。

放射力は、神経感覚
応答を変える。

変形した神経細胞遊
走の予備観測は放射
力に起因する

パルス超音波場では、
放射力はパルス平均
強度に依存する。

放射力作用は熱作用
よりも短い時間スケ
ールで生ずる。

表 6.1 に、上記の引用論文で記述されている放射力効果を生み出すために必要な最小パルス長とパルス回数を示す。いくつかの効果は、一個の超音波パルスで表れるものもあるし、多くのパルスを繰り返して得る放射力が必要なものもある。

表 6.1 放射力で誘起される効果に対する最小の超音波パルス長とパルス数

Effect	Pulse length	Number of pulses
Haemorrhage at bone/soft tissue interface in mice	$\approx 10 \mu\text{s}$	200
Choroid blanching	$100 \mu\text{s}$	1
Tactile sensation	1 ms	Repetitive
Cardiac response in frog	5 ms	1
Fluid movement	$0.5 \mu\text{s}$	1

この表 6.1 では、例えばマウス胎児組織での出血は $10 \mu\text{s}$ 長で 200 個のパルス必要な場合があることを示している。しかしながら、脈絡膜の白濁化は $100 \mu\text{s}$ の長さのパルス 1 個で起こるし、またカエルの心臓応答が長めの 5 ms で一個のパルスで見られる場合もある。皮膚に超音波を感覚させるには、繰り返しの応力が必要で、局所的な流体の流れは一個のパルスで誘発されるものの、皮膚が体積流と認めるには同様に繰り返し効果が必要である。

いくつかの放射力効果は、一個のパルスでもはっきり表れる。

6.6 細胞メカノトランスダクション(cellular mechano-transduction)

細胞は、広い範囲のメカニズムによって、外力を感じ、そして反応するが、そのメカニズムは完全に解明されていない (Huang ら、2003)。細胞はずりやおそらく最も切迫する力から身を守るためにそのように行動し、そして機械環境変化に機能的に順応する。細胞膜は分子媒介インテグリン (molecular agents integrin) を通して機械刺激を感じ得ると考えられている。この機械反応は細胞外力を細胞骨格に伝え、こうして遺伝子発現と生化学変化の両方によって細胞反応を開始する。広範囲に均一した力は局所細胞マトリックスすなわち細胞-細胞構造の結果によって増幅され、その増幅は 100 倍になることが予想されている。血行力学上のずりが血管内皮に与える効果は機械的なもので、より詳細に研究されている (Van Bavel, 2007; Davies, 1995)。いろいろな生物応答に対する流体のずり応力の臨界値はおよそ 1 Pa である。他の実験による力の閾値はおよそ 1 nN と見込まれている。それゆえ、細胞は多くの超音波診断処置中で放射力を感知し、そして反応していると予想される。

細胞メカノトランスダクション経路は放射力に反応するが、その機序はまだ解明されていない。

6.7 あとがき

本質的に非熱および非キャビテーションであるとして表れる超音波生体作用に、放射力は絡んでいるようである。成人の生体組織においては、その組織の張力に比べ、たとえ大人の弱い生体組織の張力に比べても、放射力が重要な作用をするとは思われない。しかし、胎生期では、その組織は後期の胎児や成人期で発達するような強い構造（細胞間マトリックスは徐々に発達することから）を持っていない。器官形成期間には、人では懐胎 3.5 から 8 週で、細胞分化と移動が起こる期間であり、この時点で生育胎児が機械応力に一層傷つきやすい時期となる。しかし、超音波ビームの通過で放射力が永久的な細胞変位を引き起こしているかどうかの知るべき十分な根拠がない。これら既知の放射力が細胞メカノトランスダクションに与える影響は、同様に、全く不明である。それゆえ、放射力によって生ずる生体作用の可能性を、特に超音波走査（scanning）を初期の妊娠期間（trimester）で利用するときには、心に留めて置くことが重要である。以前推奨したように、超音波走査がなされるときはいつでも診断情報を損なうことなく、まずは超音波照射を減らすことが賢明である。

文献

- Ang E, Gluncic V, Duque A, Schafer M, Rakic P. 2006. Prenatal exposure to ultrasound waves impacts neuronal migration in mice. *PNAS*, 103, 12903–12910.
- Barnett S (editor). 1998. Other non-thermal mechanisms: acoustic radiation force and streaming. In *Conclusions and Recommendations on Thermal and Non-thermal Mechanisms for Biological Effects of Ultrasound*. Proceedings of the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Symposium on Safety of Ultrasound in Medicine. *Ultrasound Med Biol*, 24(Suppl. 1), S23–S28.
- Bercoff J, Chaffai S, Tanter M, Fink M. 2002. Ultrafast imaging of beamformed shear waves induced by the acoustic radiation force in soft tissue: application to transient elastography. In *Proc 2002 IEEE Ultrasonics Symposium*, Yuhas DE, Schneider SC (editors). New York, NY: IEEE, pp. 1899–1902.
- Daleki D, Raeman CR, Child SZ, Carstensen EL. 1997a. Effects of pulsed ultrasound on the frog heart: III. The radiation force mechanism. *Ultrasound Med Biol*, 23, 275–285.
- Daleki D, Child SZ, Raeman CR, Penney DP, Meyer R, Cox C, *et al.* 1997b. Thresholds for fetal haemorrhages produced by a piezoelectric lithotripter. *Ultrasound Med Biol*, 23, 287–297.
- Daleki D, Child SZ, Raeman CH, Carstensen EL. 1995. Tactile perception of ultrasound. *J Acoust Soc Am*, 97, 3165–3170.
- Davies PF. 1995. Flow-mediated endothelial mechanotransduction. *Physiol Rev*, 75, 519–556.
- Duck FA. 1998. Acoustic streaming and radiation pressure in diagnostic applications. In *Safety of Diagnostic Ultrasound*, Barnett SB, Kossoff G (editors). Carnforth, UK: Parthenon, pp. 87–98.

- Duck FA, Henderson J. 1998. Acoustic output of modern ultrasound equipment: is it increasing? In *Safety of Diagnostic Ultrasound*, Barnett SB, Kossoff G (editors). Carnforth, UK: Parthenon, pp. 15–25.
- Dyson M, Pond JB, Joseph J, Warwick R. 1968. The stimulation of tissue regeneration by means of ultrasound. *Clin Sci*, 35, 273–285.
- Dyson M, Pond JB, Joseph J, Warwick R. 1970. Stimulation of tissue regeneration by pulsed plane-wave ultrasound. *IEEE Trans Sonics Ultrason*, SU 17, 133–139.
- Eckart C. 1948. Vortices and streams caused by sound waves. *Physiol Rev*, 73, 68–76.
- Hartley CJ. 1997. Characteristics of acoustic streaming created and measured by pulsed Doppler ultrasound. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 44, 1278–1285.
- Heckman JD, Ryaby JP, McCabe J, Frey J, Kilcoyne RF. 1994. Acceleration of tibial fracture healing by non-invasive low-intensity pulsed ultrasound. *J Bone Joint Surg*, 76, 6–43.
- Huang H, Kamm RD, Lee RT. 2003. Cell mechanics and mechanotransduction: pathways, probes and physiology. *Am J Cell Physiol*, 287, C1–C11.
- Kamakura T, Matsuda K, Kumamoto Y. 1995. Acoustic streaming induced in focused Gaussian beams. *J Acoust Soc Am*, 97, 2740–2746.
- Kristiansen TK, Ryaby JP, Frey JJ, Roe LR. 1997. Accelerated healing of distal radial fractures with the use of specific, low-intensity ultrasound. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Bone Joint Surg Am*, 79, 961–973.
- Lizzi FL, Coleman DJ, Driller J, Franzen LA, Leopold M. 1981. Effects of pulsed ultrasound on ocular tissue. *Ultrasound Med Biol*, 7, 245–252.
- Magee TR, Davies AH. 1993. Auditory phenomena during transcranial Doppler insonation of the basilar artery. *J Ultrasound Med*, 12, 747–750.
- Martin K. 2010. The acoustic safety of new ultrasound technologies. *Ultrasound*, 18, 110–118.
- Mitome H, Kozuka T, Tuziuti T. 1995. Effects of nonlinearity in development of acoustic streaming. *Jpn J Appl Phys*, 34, 2584–2589.
- Nightingale KR, Kornguth PJ, Walker WF, McDermott BA, Trahey GE. 1995. A novel ultrasonic technique for differentiating cysts from solid lesions: preliminary results in the breast. *Ultrasound Med Biol*, 21, 745–751.
- Nightingale KR, Palmeri ML, Nightingale R, Trahey G. 2001. On the feasibility of remote palpation using acoustic radiation force. *J Acoust Soc Am*, 110, 625–634.
- Nightingale KR, Soo MS, Nightingale R, Trahey G. 2002. Acoustic radiation force impulse imaging: *in vivo* demonstration of clinical feasibility. *Ultrasound Med Biol*, 28, 227–235.
- Nyborg N. 1998. Acoustic streaming. In *Non-linear Acoustics*, Hamilton MF, Blackstock DT (editors). New York, NY: Academic Press, pp. 207–231.
- Parvisi JP, Wu CC, Lewallen DG, Greenleaf JF, Bolander ME. 1999. Low-intensity ultrasound stimulates proteoglycan synthesis in rat chondrocytes by increasing aggrecan gene expression. *J Orthop Res*, 17, 488–494.

- Pohl P, Antonenko YN, Rosenfeld E. 1993. Effect of ultrasound on the pH profiles in the unstirred layers near planar bilayer lipid membranes measured by microelectrodes. *Biochim Biophys Acta*, 1152, 155–160.
- Pohl EE, Rosenfeld EH, Pohl P, Millner R. 1995. Effects of ultrasound on agglutination and aggregation of human erythrocytes *in vitro*. *Ultrasound Med Biol*, 21, 711–719.
- Sarvazyan AP, Rudenko OV, Nyborg WL. 2010. Biomedical applications of radiation force of ultrasound: historical roots and physical basis. *Ultrasound Med Biol*, 36, 1379–1394.
- Starritt HC, Duck FA, Humphrey VF. 1989. An experimental investigation of streaming in pulsed diagnostic ultrasound beams. *Ultrasound Med Biol*, 15, 363–373.
- Starritt HC, Duck FA, Humphrey VF. 1991. Forces acting in the direction of propagation in pulsed ultrasound fields. *Phys Med Biol*, 36, 1465–1474.
- Starritt HC, Hoad CL, Duck FA, Nassiri DK, Summers IR, Vennart W. 2000. Measurement of acoustic streaming using magnetic resonance. *Ultrasound Med Biol*, 26, 321–333.
- Van Bavel E. 2007. Effects of shear stress on endothelial cells: possible relevance for ultrasound applications. *Prog Biophys Mol Biol*, 93, 374–383.
- Yang KH, Parvizi J, Wang SJ, Lewallen DG, Kinnick RR, Greenleaf JF, *et al.* 1996. Exposure to low intensity ultrasound increases the aggrecan gene expression in a rat femur fracture model. *J Orthop Res*, 14, 802–809.
- Zauhar G, Duck FA, Starritt HC. 2006. Comparison of the acoustic streaming in amniotic fluid and water in medical ultrasonic beams. *Ultraschall Med/Eur J Ultrasound*, 14, 152–158.

第 7 章

生体作用－細胞と組織

Gail der Haar

Institute of Cancer research, Sutton, UK

要約

in vivo および *in vitro* の実験結果から導かれる結論には以下が挙げられる。

- 音響キャビテーションが起こっていない状態では細胞溶解あるいは細胞増殖能の喪失は認められない。
- 体温が 41.5。C 未満に維持された場合には、子宮内で超音波照射を受けても胚あるいは胎児に生体作用は認められない。
- 放射線照射後に認められる出生体重の減少はおそらく母体生理の変化によるものである。
- *in vitro* で観察される作用を引き起こすメカニズムが *in vivo* でも同様に見られるとは限らない。
- 超音波ビームを正確に調整しない限り、ヒト胎児に対してよりも明らかに大量の超音波が実験動物に照射されている。

7.1 まえがき

超音波ビームとそれが通過する組織とが相互作用を起こすことは診断用超音波走査を行うために必須の前提条件である。なぜならば画像形成に用いられるのは結局のところは散乱ビームだからである。超音波が生物組織に変化を起こし得ることは以前から知られており、これが細胞機能の有益な変化（しばしば逆であることもあるが）が期待される物理療法や、細胞を殺すことが必要である手術における基本原理である。診断用超音波の安全使用に対する必要条件とは、起こり得るいかなる細胞変化も可逆性であり、走査を受けている個人には有害作用が及ばないことである。安全性に関する情報を探究するために複数の異なる実験モデルや超音波照射条件が今までに研究されてきた。その結果として発表された文献は幾分混乱を起こさせるものではあるが、そこからはいくつかの結論が導き出されており、この章ではそれについて概説する。このテーマに関して詳しく知りたい場合には、NCRP（2002 年）、Miller（2007 年）、ter Haar（2007 年）および AGNIR（2010 年）によって発表されたより詳細な概説をご一読願いたい。

物理的障害のメカニズムの相対的な重要性は細胞が *in vitro* にある場合と正常組織内の *in vivo* の状態で異なる。

キャビテーションは細胞溶解を起こし得る。

熱や超音波照射などの刺激を同時に受けた細胞は増殖能を失うことがある。

7.2 単離細胞を用いた研究

単一細胞を用いた実験では、生理学的環境が十分に管理された厳密な照射条件下において超音波が誘発する変化について有益な情報を得ることができる。これらの実験ではいくつかのエンドポイントが用いられている。すなわちこれらには、細胞溶解や増殖能の喪失、細胞の超微細構造への障害などの「大まかな」作用や、成長パターンの変化、染色体および機能の変化などのより微細な作用が含まれる。しかしながら、*in vitro* での超音波照射による細胞での実験結果から *in vivo* で細胞に超音波を照射した場合に起こるであろう作用を予測する際には注意が必要である。これらの細胞実験に必要な水溶性培養溶媒は *in vivo* で予測されるよりも音響キャビテーション誘発の閾値が低く、音響吸収係数も低い。したがってこれらの環境下ではキャビテーションはより起こりやすく、熱的作用はより起こりにくい。さらに細胞に近接して液体が存在する場合には、音響流によるいかなる作用も増強される可能性がある。したがって細胞が *in vitro* にある場合には *in vivo* で正常組織内に存在する場合とは障害を起こす物理的メカニズムの相対的な重要性が異なる。これを理解した上で初めてこれらのモデルから得られる結果が有用となるのである。

7.2.1 細胞溶解

超音波照射が細胞溶解を起こすことに疑いはない。キャビテーションが完全な細胞溶解を起こす上での主要なメカニズムであることが何人か研究者によって示されている (Kaufman ら、1977 年; Morton ら 1982 年; Hallow ら、2006 年; Lai ら、2007 年などを参照)。超音波がキャビテーションを介さずに細胞溶解を起こすことができるのかは明らかではない。溶解される細胞の割合は細胞濃度に依存し、細胞濃度が高い場合には低濃度の場合よりも破壊される細胞の割合が低いことが示されている (Elwart ら、1988 年; Brayman ら、1996 年 *a* などを参照)。この細胞密度作用の部分的な理由として、呼吸による溶解酸素の消費がより高くなり、同時に溶媒液中への CO₂ 放出が増加し、このためキャビテーション作用が起こりにくくなることによる可能性が挙げられる (Brayman ら、1992 年; Carstensen ら、1993 年)。溶解は遅延作用ではなく、超音波照射直後に起こっているようである。一定量の超音波照射に対しては、分裂中 (有糸分裂中) の細胞は細胞周期の他の期にあるものよりも溶解に対する感受性が高い (Clarke および Hill、1969 年)。

7.2.2 増殖恒常性の喪失

コロニー形成試験は放射線生物学において一般的に用いられる毒性測定試験である。これは、有害刺激後に細胞が分裂して増殖能力のある後代を再生できるかを評価するため用いられる。一般的に、超音波照射によって溶解されなかった細胞は照射を受けなかった細胞と同じ様に分裂を続けるようである (Bleaney ら、1972 年; Morton ら、1982 年)。ただし超音波照射中に加熱 (41- 45. °C) も受けた細胞は例外であるようである (Li ら、1977 年; ter Haar ら、1980 年; Feril および Kondo、2004 年)。これは細胞が熱照射のみを受けた場合よりも細胞の増殖能の喪失の程度が大きいことを意味している。そのメカニズムは完全には解明されていないが、その本質は非熱的および非キャビテーション的であると考えられている (Morton ら、1983 年)。

7.2.3 超微細構造の変化

細胞の超微細構造に対する超音波の作用に関する文献は数多く存在する。様々な変化が報告されているが、その多くが亜致死性あるいは可逆性である。

この種の研究では明らかに細胞外膜が対象として研究されている。超音波による作用は通常はイオン輸送に対する膜透過性の変化として認められる。その例として、*in vitro* において 1.8MHz で 1 W cm^{-2} の超音波照射後に胸腺形質細胞が亜致死性の変化を来してカルシウム濃度の減少を来した実験 (Chapman, 1974 年) や、線維芽細胞のカルシウム再取り込が可逆性に上昇した Mortimer および Dyson (1988 年) による実験 (照射条件: 1 MHz、 I_{spla} は 0.5- 1.0 W cm^{-2}) などがある。薬剤や遺伝子の到達を超音波によって促進するという興味が高まっていることもあり、これらの作用は最近更に詳しく検討されている (ter Haar, 2007 年、Deckers および Moonen, 2010 年)。

超音波照射後に細胞内小器官に障害が起こることが電子顕微鏡により明らかにされている。中でもミトコンドリアが最も高頻度に影響を受ける。また正常組織への照射後にリソソームへの障害が起きることも報告されており、その結果リソソーム酵素が放出される。しかしこれが超音波のリソソームに対する直接作用なのか、あるいは間接的作用なのかは明らかでない (Dvorak および Hrazdira, 1966 年; Hrazdira, 1970 年; Taylor および Pond, 1972 年)。キャビテーション閾値を超える強度での照射では、膜やミトコンドリアへの作用に加え、粗面小胞体 (RER) の拡張や細胞内不整部位の出現などが認められる (Harvey ら, 1975 年)。

一般的に、キャビテーションが起こらない限り細胞核は超音波照射による影響を受けないようである。唯一報告されている病変は、核膜にスリット状の空胞が出現することである (ter Haar ら, 1979 年)。

7.2.4 DNA および染色体への作用

超音波は溶液内の DNA を分解することができる。この作用にはキャビテーションが必要であり、この障害は流体力学的せん断ストレス、フリーラジカル生成およびキャビテーションに付随する過剰な発熱によるものと思われる (Thacker, 1973 年; Miller および Thomas, 1995, 1996 年)。第 5 章で論じたように、このようなキャビテーション活性化は診断用超音波照射中には起こりにくいと思われる。

超音波による染色体異常および姉妹染色分体交換 (SCE) の研究に対して相当の努力が費やされてきた。しかしながら極めて強い強度 (100 W cm^{-2}) であっても染色体障害は起きないことに対しては確固とした論拠がある (総合的な概説は、Rott, 1981 年; EFSUMB, 1994 年を参照)。超音波が染色体作用を誘発する可能性があるとの報告は散見されるが、追試によって独立して実証されたものはなく、文献の大多数では結果は陰性とされている。X 線照射後に超音波を照射した場合には相乗作用が認められる可能性があるが、もっとも超音波照射を X 線照射前に先行して行った場合にはその作用は認められない (照射条件: 810 kHz, 3 W cm^{-2} , Kunze-Muhl, 1981 年)。

超音波は細胞外膜の透過性に影響する。

超音波はミトコンドリアやリソソームには影響を与えるが、細胞核には影響を与えない。

音響キャビテーションが起こった場合にのみ、超音波によって DNA 障害が誘導し得る。

超音波は染色体の損傷を引き起こさない。

SCE の上昇に関しては意見が対立する報告がある。

SCE 解析は、哺乳類細胞に変異原性をもたらす可能性がある物質の作用に対するアッセイとしてしばしば用いられる (Latt および Schreck, 1980 年; Gebhart, 1981 年)。Liebeskind ら (1979 年) は、診断用超音波が *in vitro* で SCE を惹起する可能性があると報告した。このことを契機として多く研究が行われたが、その大多数の研究において 3.0 W cm^{-2} (3.15 MHz cw) という高強度の超音波であっても結果は陰性であったとの報告がなされている。細胞あるいは生物体全体に対する SCE 増加の重要性はよく分かっていない。

7.2.5 機能の変化

超音波はコラーゲン合成を促進する。

超音波照射は細胞機能の促進あるいは抑制のいずれをも起こし得る。例えば *in vitro* でヒト線維芽細胞への超音波照射はタンパク質合成を促進することがある。また超音波は *in vitro* および *in vivo* のいずれにおいても線維芽細胞によるコラーゲンの合成に対してかなりの作用を有することが示されている (Dyson および Smalley, 1983 年; Webster ら, 1979 年)。Harvey ら (1975 年) は、ヒト線維芽細胞の初代二倍体線維芽細胞に *in vitro* で強度 0.5 W cm^{-2} の 3 MHz 超音波照射を行うと合成タンパク質量が増加することを発見した。超音波放射された細胞の電子顕微鏡による検討では、対照細胞と比べて遊離リボソーム増加、RER の拡張増大、細胞質空胞化増大、自己貪食液胞増加およびライソソーム膜やミトコンドリアへの障害増大が認められた。このグループのその後の研究 (Webster ら, 1978, 1980 年) によると、キャビテーションがコラーゲン合成の刺激に関与しているようである。また超音波は肥満細胞の脱顆粒によるヒスタミン遊離を刺激することも報告されており (Fyfe および Chahl, 1982 年)、これはおそらくその細胞膜のカルシウムイオン輸送が増加するためであると思われる (Mortimer および Dyson, 1988 年)。

超音波は細胞運動および可動性に影響を与える

今までに観察されたその他の機能変化として細胞運動が挙げられる。低速度走査電子顕微鏡検査では、数世代にわたって持続する細胞運動の変化が超音波によって誘発されることが報告されている (Liebeskind ら, 1982 年)。細胞の電気泳動での運動性が超音波によって影響を受ける可能性もある (Taylor および Newman, 1972 年) が、これは細胞体積の増加による細胞表面密度の変化を反映したものである。これはキャビテーション現象に関連して *in vitro* のみで起こるようである (Mummery, 1978 年; Joshi ら, 1973 年)。

7.3 多細胞生物での研究

多細胞生物に対する超音波の作用に関する研究のために様々な組織モデルが使用されてきた。これらの中には、植物、昆虫類、魚類、小型および大型動物、さらにはヒトも含まれる。他のモデルからも有益な情報は得られているが、本項では哺乳類にのみ焦点を当てる。

7.3.1 骨への作用

診断に用いられる周波数では骨によるエネルギー減衰が非常に高く超音波が殆ど通過しないため、超音波ビーム内に骨がある場合に最も懸念されるのは骨膜の発熱である。骨

膜は神経終末に富んでいるため、物理療法や高体温療法ではこの発熱作用の関与は限局的であろうと思われる。可能な限りの最大出力値を用いたパルスドプラ検査でも明らかに骨が加熱される可能性がある。しかし、意識があり正常の痛覚を有するヒトでは過剰な骨膜の加熱は疼痛を生じさせるとと思われる。疼痛を感じた時点で処置を中止すれば障害はおそらく避けることができる。パルスドプラ検査のうちで熱的見地から最も懸念されるのは産科患者であるが、それは増殖中の組織が特に熱的障害に感受性が高いからである。実験動物では超音波照射によって頭蓋骨に近い部位での生物学的に有意な温度上昇 ($> 2^{\circ}\text{C}$) が計測されている (Carstensen ら、1990 年; Duggan ら、1995 年; Bosward ら、1993 年; Horder ら、1998 年; 第 4 章も参照)。

骨は超音波によって加熱され得る。

超音波が骨治癒を促進するという報告もある (Claes および Willie、2007 年; Chang ら、2002 年; Duarte、1983 年)。このメカニズムは不明である。ラットの腓骨骨折に関する実験によると、修復過程での炎症期および早期増殖期中に超音波を照射すると治癒が促進し向上する。また軟骨形成をほとんど伴わない直接的な骨化が観察されている。しかしながら後期増殖期での照射はむしろ不利に作用し、軟骨成長が促進されて骨癒合が遅延する (Dyson および Brookes、1983 年)。この研究では 1.5 MHz の超音波が 3.0 MHz (照射条件: I_{satp} 0.5 W cm^{-2} , 2ms: 8ms, 5 分) の超音波よりも有効であったことから、これは非熱的作用によると考えられた。このような所見は複数の研究者によって報告されている。Pilla ら (1990 年) は、超音波でウサギ腓骨を治療した際の正常骨強度への回復が、対照群では 28 日後であったのに対して超音波照射群 (照射条件: 1.5 MHz, I_{satp} 0.03 W cm^{-2} , 200 μs : 800 μs , 20 分/日、連日照射) では骨切り術後 17 日後であったことを報告している。Heckman ら (1994 年) は、ヒト臨床試験で同様の治癒促進効果を発見した。彼らは脛骨骨幹部開放骨折を治療し、臨床およびレントゲン上の治癒に要する期間が有意に短縮すること発見した (超音波治療群: 96 ± 4.9 日、対照群: 154 ± 13.7 日。照射条件: 1.5 MHz, I_{satp} 0.03 W cm^{-2} , 200 μs : 800 μs , 連日照射、骨折 7 日以内に開始)。治療を開始した時点だけではなく、照射量レベルも重要であることが明らかにされている。一方、強度が高すぎる場合にはタンパク質合成が抑制され、最悪の場合には有害作用を及ぼす可能性がある。Tsai ら (1992 年) は、 I_{satp} が 0.5 W cm^{-2} の超音波によって骨修復が有意に促進されたのに対し、 I_{satp} が 1.0 W cm^{-2} の場合にはその修復過程が抑制されたことを発見した (照射条件: 1.5MHz, 200 μs , 5- 20 分/日)。Reher ら (1997 年) は、マウスの頭蓋冠骨に対する超音波の作用を検討した *in vitro* の実験で、0.1 W cm^{-2} (3 MHz, 2 ms: 8 ms, 5 分) での照射がコラーゲンおよび非コラーゲンタンパク質の合成を促進したのに対して、0.5- 2 W cm^{-2} での照射ではこれらが抑制されることを発見した。この実験で観察されたコラーゲンタンパク質の合成刺激は骨芽細胞の活性化によるものであった。Yang ら (1996 年) は、ラットの骨折大腿骨の機械的強度が 0.05 W cm^{-2} (I_{satp} , 0.5 MHz) の照射では有意に上昇するのに対して、0.1 W cm^{-2} ではそれが認められないことを発見している。彼らは治療骨内での軟骨形成に関する遺伝子発現の変化が認められると述べている。例えばアグリカン遺伝子の発現は照射群で第 7 病日において対象群に比べて高値であったが、第 21 病日では対照群よりも低値であった。また Wang ら (1994 年) はラット大腿骨モデルにおいて、第 21 病日に超音波照射群で骨折修復がより促進されることを発見したが、これは 1.5 MHz (I_{satp} 0.03 W cm^{-2} , 200 μs : 800 μs) の照射においてのみ認められ、0.5 MHz の照射ではこの作用は認めなかった。

超音波は骨折の修復を促進し得る。

7.3.2 軟部組織に対する作用

正常の軟部組織への超音波照射による超微細構造の変化については先に述べた。細胞外膜、ライソソームおよびミトコンドリアが細胞では最も影響を受けやすい部位である。軟部組織の創傷に超音波照射を行った場合には治癒が促進される (Dyson ら、1968 年; Dyson、1990 年; Young および Dyson、1990 年; De Deyne および Kirsh-Volders、1995 年)。これはおそらくタンパク質合成の刺激によるものであろう。

また、強度が 1 W cm^{-2} を超える超音波が平滑筋に様々な作用をもたらすことが報告されている。この作用には、収縮活動性の変化 (Talbert、1975 年; ter Haar ら、1978 年) や活動電位の抑制 (Hu ら、1978 年) などがある。これらの作用は音響流を介した細胞膜のイオン輸送の変化によるものと考えられている。

7.3.3 血液成分および脈管系への作用

脈管系において最も脆弱な成分は血小板群である。血栓形成のリスクに関連しているため、血小板への障害は重要である。Williams (1974 年) および Miller ら (1979 年) は、血小板障害は *in vitro* では超音波照射に関連したせん断ストレスによって起こり、それは赤血球傷害を起こすのに必要なものよりも低いレベルで起こりえることを示している。安定化気泡が存在する条件下では、*in vitro* での懸濁液中の血小板は 0.8 W cm^{-2} という低い空間平均強度の超音波によって障害を受ける (Miller ら、1979 年)。

一方、赤血球は超音波誘発性の障害に抵抗性があるようである。崩壊 (慣性キャビテーション) が起こっている場合には、溶血が起こることが観察されている (Rooney、1970 年; Williams ら 1970 年; Wong および Watmough、1980 年)。非慣性キャビテーションの存在下では、より低い空間平均強度で ATP が放出されるようである (Williams および Miller、1980 年)。

全血は *in vivo* では常に不純物の濾過を受けているため、キャビテーション核となりえる要素が豊富ではない。したがって、全血中でキャビテーションを誘導することは非常に困難である。しかしながら、Braymen ら (1996 年 a、b) は音圧が十分に高い場合 ($\sim 17 \text{ MPa}$) にはそれが起こりえることを証明した。すなわち全血あるいは希釈血液に気体の充満した造影剤を加えることによってキャビテーション発生に対する音圧閾値を 11 MPa まで下げることができる (Miller および Thomas、1995、1996 年; Brayman ら、1995 年; Ivey ら、1995 年)。しかしながら、これは市販の診断用スキャナで用いられる圧よりも依然として格段に高い値である。

超音波は創傷治癒を促進する可能性がある。

超音波は血小板障害を起こす可能性がある。

赤血球は超音波による障害に抵抗性である。

全血中でキャビテーションを起こすことは困難である。

血液成分に対する障害を検出しようという *in vivo* での実験はその多くの結果が陰性であった (Williams ら、1977 年; Deng ら、1996 年; Dalecki ら、1997 年; Poliachik ら、1999 年)。照射による作用を受けるのは非常に小さい体積の細胞のみであり、作用を受けたとしてもその部位を流れている正常細胞によって急速に希釈されるであろうことを考えると、これは特段に驚くべきことではない。Dalecki ら (1997 年) は、経胸壁的にマウス血液に超音波照射を行った後に臨床的には明らかではないレベルの溶血 (< 4%) が起こることを発見した。2.35 MHz の超音波では 10 MPa の圧振幅に対してわずか 0.46% の溶血が認められたのみであった。

哺乳類の肺への超音波照射後に赤血球の血管外溢出が観察されている。これは第 5 章において詳しく述べている。

胎児の骨付近では出血が観察されている (照射条件: 1.2 MHz、ピーク正音圧 4 MPa、ピーク負音圧 2.5 MPa、Dalecki ら、1999 年)。これは部分的に骨化した骨と周囲組織との相対的な運動によるものであり、その結果脆弱な胎児血管に障害が及んだ可能性がある。熱的メカニズムの可能性も同時に示唆されている (Bigelow ら、2007 年)。

ニワトリ胚やマウス子宮などの血管内皮細胞内腔の形質膜への障害が、*in vivo* での超音波定常波照射後に観察されている (Dyson ら、1974 年; te Haar ら、1979 年)。

7.3.4 子宮内の胚への超音波照射の影響

産科超音波の安全性を検討する場合に考慮すべき最も重要な疑問は、子宮内に照射した場合に超音波が胚に何らかの有害作用をもたらすのかどうかということである。このテーマに関する文献は広く概説されている (Church および Miller、2007 年; NCRP、2002 年; Miller ら、2002 年; AGNIR、2010 年)。全身体的な催奇形作用や、発育上の変化および遺伝的作用などを用いてこの疑問に対するアプローチが行われている。また研究はその大多数がラットあるいはマウスを用いて行われている。これらの研究によって興味深い結果がいくらか得られてはいるが、それらには限界もある。特にこれらの小動物では音場の測定が困難であり、ほとんどの実験では動物の身体の大部分に超音波ビームが照射されていることから、これが身体全体の加熱を引き起こしている可能性がある (Miller ら、2002 年; Edwards ら、2003 年)。

母体あるいは胎児の体温が上昇することによって、発育中の組織、特に発育中の脳や神経系に影響を与える可能性のある広範な有害作用が起こりえる。可能性は低いものの、非熱的相互作用によって、また超音波造影剤が存在する場合にはキャビテーションを介して、パルス超音波が母体や発育中の組織の健康状態に影響を与える可能性もある (Abramowics、2005 年)。

全胚培養が胚発育に対する外部要因の影響を研究するためのモデルシステムとして用いられることが時にある。Ramnarine ら (1998 年) は 1 MHz から 4 MHz の間の周波数で 30 分間に渡り様々な強度の放射線をラット培養胚に照射した。4 W cm⁻² 未満の空間ピーク時間平均強度あるいは負音圧が 1.9 MPa 未満の場合には明らかな作用は認

超音波による胚培養への影響の報告がある。

めなかった。これらのレベルは診断用超音波機器で用いられているものよりも高い（第3章を参照）。より高い照射レベルでは頭尾部屈曲や異常頭部発達などの全体的な形態異常が認められた。これらの所見には熱的およびキャビテーション性メカニズムの両者の関与が示唆された。また試料保持器内では最大 3.5. C の温度上昇が観察された。より高い超音波照射中には気泡の形成が認められ、キャビテーション発生が示唆された。しかし、診断用超音波照射レベルにおいて *in vivo* でキャビテーションが発生しているという十分な証拠はない。さらに 30 分という照射時間は臨床検査で想定されるよりは長い時間である（ter Haar、2008 年）。

子宮内での照射後に胚および胎児の発育に超音波が及ぼす作用の報告には多数ある。一般に、41.5° C を越えるレベルまで温度が上昇しない限り異常は観察されない（Shoji ら、1975 年；Hara ら、1977 年；Hara、1980 年）。Lele（1979 年）、Edwards（1986、1993 年）および Abramowics ら（2008 年）は子宮高体温によって多くの催奇形作用や胎児吸収、発達遅延などが起こることを示している。

子宮内で超音波照射を受けた実験動物の胚あるいは胎児への作用は確認されていない。

妊娠 16 日のマウスの神経遊走に対する子宮内超音波照射の作用に関する研究がある（Ang ら、2006 年）。それによると、出生後 10 日目の時点では脳の大きさや全体的な皮質構造には違いは認められなかったが、30 分あるいはそれ以上の超音波照射が行われた動物では神経細胞遊走において照射量依存性に統計学的な有意差が認められ、照射動物群では照射 60 分後に深部神経細胞層に残存する神経細胞が ~ 4% 多く認められた。対照群では全神経細胞が表層に移動していた。しかしこれらの結果をヒトに当てはめる場合に考慮すべき重要な点がいくつかある。実験上の理由から、照射中は妊娠メス動物を固定しておかなければならない。これ自体が神経遊走に影響し、偽対象動物では神経遊走の上昇が認められている。また胎児マウスに重なる部分にある組織で超音波が通過する経路では超音波減衰はほとんど起こらず、ヒト胎児に対してよりもはるかに高い強度の超音波が照射されている可能性がある。さらにこれらの実験に用いたプローブでは胎児マウス全体が照射を受けるが、一方ヒト胎児ではほんのわずかな部位が照射を受けるのみである。そのために作用を受ける神経細胞が照射範囲に留まっていない可能性があり、これらの結果をヒトへの照射に当てはめることは困難であり、その機能的な重要性を判断することも難しい。

超音波による出生時体重の減少へとつながる可能性の報告がある。

いくつかの報告によると、子宮内での超音波照射は胎児の体重減少を引き起こす可能性がある（O' Brien、1976 年；Stolzenberg ら、1980 年；Tachibana ら、1977 年）。Barnett および Williams（1990 年）は、この有害作用は主に膀胱や脊椎などの母体臓器の加熱による母体生理の変化によるものであると結論づけている。

文献上の研究の大多数が器官形成期の最も感受性の高いと思われる段階で実施されている（マウスでは約 8 日、ラットでは 9 日）。それにもかかわらず診断用に使用される照射レベルではいかなる有害作用も観察されていない。したがって現在用いられている産科診断用超音波によって催奇形性あるいは発育上の変化を来すとは考え難い。今までのヒトでの疫学研究がこの事実を裏付けている（第9章を参照）。

7.4 あとがき

生体システムにおける超音波誘発性変化がいくつか今までに報告されているため、広い見識でそれらを評価することが重要である。*in vitro* で認められた作用を起こすメカニズムが *in vitro* においても同様の重要性を持つとは限らないことは記憶に留めておくべきである。さらに超音波ビームを調整して小動物への照射に対して適切な大きさに変更することは難しいため、ヒト胎児における場合よりもずっと大量の定常波による超音波が、例えばラット子宮などに行われている。

しかしながら文献から有用な情報を集めることができ、現在のところ産科超音波検査を控えるよう示唆するのに十分な生物学的論拠は存在しないが、引き続き注意を怠らずこれらの点に標準を合わせた持続的研究が行われることが肝要である。

謝辞

本章は第 2 版の第 7 章の改訂版である。Stan Barnett 氏の貢献に対して謝辞を申し上げる。

文献

- Abramowicz JS. 2005. Ultrasonographic contrast media: has the time come in obstetrics and gynecology? *J Ultrasound Med*, 24, 517–531.
- Abramowicz JS, Barnett SB, Duck FA, Edmonds PD, Hynynen KH, Ziskin MC. 2008. Fetal thermal effects of diagnostic ultrasound. *J Ultrasound Med*, 27, 541–559.
- AGNIR. 2010. Health Effects of Exposure to Ultrasound & Infrasound Advisory Group on Non-ionising Radiation. London, UK: Health Protection Agency.
- Ang Jr ES, Gluncic V, Duque A, Schafer ME, Rakic P. 2006. Prenatal exposure to ultrasound waves impacts neuronal migration in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 103, 12903–12910.
- Barnett SB, Williams AR. 1990. Identification of possible mechanisms responsible for fetal weight reduction in mice following exposure. *Ultrasonics*, 28, 159–165.
- Bigelow TA, Miller RJ, Blue JP, O'Brien Jr WD. 2007. Haemorrhage near fetal rat bone exposed to pulsed ultrasound. *Ultrasound Med Biol*, 33, 311–317.
- Bleaney BI, Blackbourne P, Kirkley J. 1972. Resistance of CHLF hamster cells to ultrasonic radiation of 1.5 MHz frequency. *Br J Radiol*, 45, 354–357.
- Bosward KL, Barnett SB, Wood AKW, Edwards MJ, Kossoff G. 1993. Heating of guineapig fetal brain during exposure to pulsed ultrasound. *Ultrasound Med Biol*, 19, 415–424.
- Brayman AA, Doida Y, Miller MW. 1992. Apparent contribution of respiratory gas exchange to the *in vitro* “cell density effect” in ultrasonic cell lysis. *Ultrasound Med Biol*, 18, 701–714.

- Brayman AA, Azadniv M, Makin IRS, Miller MW, Carstensen EL, Child SZ, *et al.* 1995. Effect of a stabilised microbubble contrast agent on haemolysis of human erythrocytes exposed to high intensity pulsed ultrasound. *Echocardiography*, 12, 13–21.
- Brayman AA, Azadniv M, Cox C, Miller MW. 1996a. Haemolysis of Albunex-supplemented, 40 % haematocrit human erythrocytes *in vitro* by 1 MHz pulsed ultrasound: acoustic pressure and pulse length dependence. *Ultrasound Med Biol*, 22, 927–938.
- Brayman AA, Church CC, Miller MW. 1996b. Re-evaluation of the concept that high cell concentrations “protect” cells *in vitro* from ultrasonically induced lysis. *Ultrasound Med Biol*, 22, 497–514.
- Carstensen EL, Child SZ, Norton S, Nyborg WL. 1990. Ultrasonic heating of the skull. *J Acoust Soc Am*, 87, 1310–1317.
- Carstensen EL, Kelly P, Church CC, Brayman AA, Child SZ, Raeman CH, *et al.* 1993. Lysis of erythrocytes by exposure to CW ultrasound. *Ultrasound Med Biol*, 19, 147–165.
- Chang WH, Sun JS, Chang SP, Lin JC. 2002. Study of thermal effects of ultrasound stimulation on fracture healing. *Bioelectromagnetics*, 23, 256–263.
- Chapman IV. 1974. The effect of ultrasound on the potassium contents of rat thymocytes *in vitro*. *Br J Radiol*, 47, 411–415.
- Church CC, Miller MW. 2007. Quantification of risk from fetal exposure to diagnostic ultrasound. *Prog Biophys Mol Biol*, 93, 331–353.
- Claes L, Willie B. 2007. The enhancement of bone regeneration by ultrasound. *Prog Biophys Mol Biol*, 93, 384–398.
- Clarke PR, Hill CR. 1969. Biological action of ultrasound in relation to the cell cycle. *Exp Cell Res*, 58, 443.
- Dalecki D, Raeman CH, Child SZ, Cox C, Francis CW, Meltzer RS, *et al.* 1997. Haemolysis *in vivo* from exposure to pulsed ultrasound. *Ultrasound Med Biol*, 23, 307–313.
- Dalecki D, Child SZ, Raeman CH, Cox C. 1999. Haemorrhage in murine fetuses exposed to pulsed ultrasound. *Ultrasound Med Biol*, 25, 1139–1144.
- De Deyne PG, Kirsch-Volders M. 1995. *In vitro* effects of therapeutic ultrasound on the nucleus of human fibroblasts. *Phys Ther*, 75, 629–634.
- Deckers R, Moonen C. 2010. Ultrasound triggered, image guided, local drug delivery. *J Control Release*, 148, 25–33.
- Deng CX, Xu Q, Apfel RE, Holland CK. 1996. *In vitro* measurements of inertial cavitation thresholds in human blood. *Ultrasound Med Biol*, 22, 939–948.
- Duarte LR. 1983. The stimulation of bone growth by ultrasound. *Arch Orthop Trauma Surg*, 101, 153–159.
- Dyson M. 1990. Role of ultrasound in wound healing. In Wound Healing: Alternatives in Management, Kloth LC, McCulloch JM, Feeder JA (editors). Philadelphia, PA: FA Davis, pp. 259–285.
- Dyson M, Brookes M. 1983. Stimulation of bone repair by ultrasound. In Ultrasound '82, Lerski RA, Morley P (editors). Oxford, UK: Pergamon Press, pp. 61–66.

- Dyson M, Pond JB, Joseph J, Warwick R. 1968. The stimulation of tissue regeneration by means of ultrasound. *Clin Sci*, 35, 273–295.
- Dyson M, Pond JB, Woodward B, Broadbent J. 1974. The production of blood cell stasis and endothelial damage in the blood vessels of chick embryos treated with ultrasound in a stationary wave field. *Ultrasound Med Biol*, 1, 133–148.
- Dyson M, Smalley D. 1983. Effects of ultrasound on wound contraction. In *Ultrasound Interactions in Biology and Medicine*, Millner R, Corbet U (editors). New York, NY: Plenum Press, p. 151.
- Duggan PM, Liggins GC, Barnett SB. 1995. Ultrasonic heating of the brain of the fetal sheep *in utero*. *Ultrasound Med Biol*, 21, 553–560.
- Dvorak M, Hrazdira I. 1966. Changes in the ultrastructure of bone marrow cells in rats following exposure to ultrasound. *Z Mikrosk Anat Forsch*, 4, 451–460.
- Edwards MJ. 1986. Hyperthermia as a teratogen: a review of experimental studies and their clinical significance. *Teratog Carcinog Mutagen*, 6, 563–582.
- Edwards MJ. 1993. Hyperthermia and birth defects. *Cornell Vet*, 83, 1–7.
- Edwards MJ, Saunders RD, Shiota K. 2003. Effects of heat on embryos and fetuses. *Int J Hyperthermia*, 19, 295–324.
- EFSUMB. 1994. European Federation of Societies for *Ultrasound in Medicine & Biology*. Tutorial paper: genetic effects. *Eur J Ultrasound*, 1, 91–92.
- Ellwart JW, Brett el H, Kober LO. 1988. Cell membrane damage by ultrasound at different cell concentrations. *Ultrasound Med Biol*, 14, 43–50.
- Feril Jr LB, Kondo T. 2004. Biological effects of low intensity therapeutic ultrasound *in vitro*: the potentials for therapy and the implications on safety of diagnostic ultrasound. *Int Congress Ser*, 1274, 133–140.
- Fyfe M, Chahl LA. 1982. Mast cell degranulation: a possible mechanism of action of therapeutic ultrasound. *Ultrasound Med Biol*, 8(Suppl. 1), 62.
- Gebhart E. 1981. Sister chromatid exchange (SCE) and structural chromosome aberration in mutagenicity testing. *Hum Genet*, 58, 235–254.
- ter Haar G. 2007. Therapeutic applications of ultrasound. *Prog Biophys Mol Biol*, 93, 111–129.
- ter Haar GR. 2008. Results of a survey of exposure conditions used in ultrasound scans in the UK, February 2007. *Ultrasound*, 16, 110–113.
- ter Haar GR, Dyson M, Talbert D. 1978. Ultrasonically induced contractions in mouse uterine smooth muscle *in vivo*. *Ultrasonics*, 16, 275–276.
- ter Haar GR, Dyson M, Smith SP. 1979. Ultrastructure changes in the mouse uterus brought about by ultrasonic irradiation at therapeutic intensities in standing wave fields. *Ultrasound Med Biol*, 5, 167–179.
- ter Haar GR, Stratford LJ, Hill CR. 1980. Ultrasonic irradiation of mammalian cells *in vitro* at hyperthermic temperatures. *Br J Radiol*, 53, 784–789.
- Hallow DM, Mahajan AD, McCutchen TE, Prausnitz MR. 2006. Measurement and correlation of acoustic cavitation with cellular bioeffects. *Ultrasound Med Biol*, 32, 1111–1122.

- Hara K, Minoura S, Okai T, Sakamoto S. 1977. Symposium on recent studies in the safety of diagnostic ultrasound, safety of ultrasonics on organism. *Jpn J Med Ultrason*, 4, 256–258.
- Hara K. 1980. Effect of ultrasonic irradiation on chromosomes, cell division and developing embryos. *Acta Obstet Gynecol Jpn*, 32, 6148.
- Harvey W, Dyson M, Pond JB, Grahame R. 1975. The *in vitro* stimulation of protein synthesis in human fibroblasts by therapeutic levels of ultrasound. In *Ultrasonics in Medicine*, Kazner E, de Vlieger M, Muller HR, McCready VR (editors). Excerpta Medica, International Congress, Series No. 363. Amsterdam, the Netherlands: Excerpta Medica, pp. 10–21.
- Heckman JD, Ryaby JP, McCabe J, Frey JF, Kilcoyne RF. 1994. Acceleration of tibial fracture healing by non-invasive, low intensity pulsed ultrasound. *J Bone Joint Surg*, 76, 26–34.
- Horder MM, Barnett SB, Vella GJ, Edwards MJ, Wood AKW. 1998. *In vivo* heating of the guinea-pig fetal brain by pulsed ultrasound and estimates of thermal index. *Ultrasound Med Biol*, 24, 1467–1474.
- Hrazdira L. 1970. Changes in cell ultrastructure under direct and indirect action of ultrasound. In *Ultrasonographia Medica*, Bock J, Ossoinig K (editors). Vienna, Austria: Vienna Academy of Medicine, pp. 457–463.
- Hu JH, Taylor JD, Press HC, White JE. 1978. Ultrasonic effects on mammalian interstitial muscle membrane. *Aviat Space Environ Med*, 49, 607–609.
- Ivey JA, Gardner EA, Fowlkes JB, Rubin JM, Carson PL. 1995. Acoustic generation of intra-arterial contrast boluses. *Ultrasound Med Biol*, 21, 757–767.
- Joshi GP, Hill CR, Forrester JA. 1973. Mode of action of ultrasound on the surface charge of mammalian cells. *Ultrasound Med Biol*, 1, 45–48.
- Kaufman GE, Miller MW, Griffiths TD, Ciaravino V. 1977. Lysis and viability of cultured mammalian cells exposed to 1 MHz ultrasound. *Ultrasound Med Biol*, 3, 21–25.
- Kunze-Muhl E. 1981. Observations on the effect of X-ray alone and in combination with ultrasound on human chromosomes. *Hum Genet*, 57, 257–260.
- Lai CY, Wu CH, Chen CC, Li PC. 2007. Quantitative relations of acoustic inertial cavitation with sonoporation and cell viability. *Ultrasound Med Biol*, 32, 1931–1941.
- Latt SA, Schreck RR. 1980. Sister chromatid exchange analysis. *Am J Hum Genet*, 32, 297.
- Li GC, Hahn GM, Tolmach LJ. 1977. Cellular inactivation by ultrasound. *Nature*, 267, 163–165.
- Liesbeskind D, Bases R, Mendez F, Elequin F, Koenigsberg M. 1979. Sister chromatid exchanges in human lymphocytes after exposure to diagnostic ultrasound. *Science*, 205, 1274–1275.
- Liesbeskind D, Padawer J, Wolley R, Bases R. 1982. Diagnostic ultrasound: time lapse and transmission electron microscopic studies of cells insonated *in vitro*. *Br J Cancer Suppl*, 45(Suppl. V), 176–186.
- Lele PP. 1979. Safety and potential hazards in the current applications of ultrasound in obstetrics and gynaecology. *Ultrasound Med Biol*, 5, 307–320.

- Miller DL, Thomas RM. 1995. Ultrasound contrast agents nucleate inertial cavitation *in vitro*. *Ultrasound Med Biol*, 21, 1059–1065.
- Miller DL, Thomas RM. 1996. Contrast agent gas bodies enhance haemolysis induced by lithotripter shock waves and high intensity focused ultrasound in whole blood. *Ultrasound Med Biol*, 22, 1089–1095.
- Miller MW, Nyborg WL, Dewey WC, Edwards MJ, Abramowicz JS, Brayman AA. 2002. Hyperthermic teratogenicity, thermal dose and diagnostic ultrasound during pregnancy: implications of new standards on tissue heating. *Int J Hyperther*, 8, 361–384.
- Mortimer AJ, Dyson M. 1988. The effect of therapeutic ultrasound on calcium uptake in fibroblasts. *Ultrasound Med Biol*, 14, 499–506.
- Morton KI, ter Haar GR, Stratford LJ, Hill CR. 1982. The role of cavitation in the interaction of ultrasound with V79 Chinese Hamster cells *in vitro*. *Br J Cancer*, 45, 147–150.
- Morton KI, ter Haar GR, Stratford LJ, Hill CR. 1983. Subharmonic emission as an indicator of ultrasonically induced biological damage. *Ultrasound Med Biol*, 9, 629–633.
- Miller DL. 2007. Overview of experimental studies of biological effects of medial ultrasound caused by gas body activation and inertial cavitation. *Prog Biophys Mol Biol*, 93, 414–430.
- Miller DL, Nyberg WL, Whitcomb CC. 1979. Platelet aggregation induced by ultrasound under specialized conditions *in vitro*. *Science*, 205, 505–507.
- Mummery CL. 1978. Effect of ultrasound on fibroblasts *in vitro*. Ph.D. thesis, University of London.
- NCRP. 2002. Exposure Criteria for Medical Diagnostic Ultrasound: II Criteria Based on all Known Mechanisms. NCRP Report no. 140. Bethesda, MD: National Council on Radiation Protection and Measurements.
- O'Brien WD. 1976. Ultrasonically induced fetal weight reduction in mice. In *Ultrasound in Medicine*, White DN (editor). New York, NY: Plenum Press, pp. 531–532.
- Pilla AA, Mont MA, Nasser PR, Khan SA, Figueiredo M, Kaufman JJ, *et al.* 1990. Noninvasive low intensity pulsed ultrasound accelerates bone healing in the rabbit. *J Orthop Trauma*, 4, 246–253.
- Poliachik SL, Chandler WL, Mourad PD, Bailey MR, Bloch S, Cleveland RO, *et al.* 1999. Effect of high intensity focused ultrasound on whole blood with and without microbubble contrast agent. *Ultrasound Med Biol*, 25, 991–998.
- Ramnarine KV, Nassiri DK, McCarthy A, Brown NA. 1998. Effects of pulsed ultrasound on embryonic development: an *in vitro* study. *Ultrasound Med Biol*, 24, 575–585.
- Reher P, Elbeshir E-NI, Harvey W, Meghji S, Harris M. 1997. The stimulation of bone formation *in vitro* by therapeutic ultrasound. *Ultrasound Med Biol*, 23, 1251–1258.

- Rooney JA. 1970. Hemolysis near an ultrasonically pulsating gas bubble. *Science*, 169, 869–871.
- Rott H-D. 1981. Zur Frage der Schädigungsmöglichkeit durch diagnostischen Ultraschall. *Ultraschall Med*, 2, 56.
- Shoji R, Murackami U, Shimizu T. 1975. Influence of low intensity ultrasonic irradiation on prenatal development of two inbred mouse strains. *Teratology*, 12, 227–232.
- Stolzenberg SJ, Torbit CA, Pryor GT, Edmonds PD. 1980. Toxicity of ultrasound in mice: neonatal studies. *Radiat Environ Biophys*, 18, 37–44.
- Tachibana M, Tachibana Y, Suzuki M. 1977. The present status of the safety of ultrasonic diagnosis in the area of obstetrics — the effect of ultrasound irradiation on pregnant mice as indicated in their fetuses. *Jpn J Med Ultrason*, 4, 279–283.
- Talbert DG. 1975. Spontaneous smooth muscle activity as a means of detecting biological effects of ultrasound. In *Proceedings of Ultrasonics International*. Guildford, UK: IPC Science & Technology Press, pp. 279–284.
- Taylor KJW, Newman DL. 1972. Electrophoretic mobility of Ehrlich suspensions exposed to ultrasound of varying parameters. *Phys Med Biol*, 17, 270–276.
- Taylor KJW, Pond JB. 1972. Primary sites of ultrasonic damage on cell systems. In *Interaction of Ultrasound and Biological Tissues*, Reid M, Sikov MR (editors). Washington, DC: DHEW Publication No. (FDA)73-8008.
- Thacker J. 1973. The possibility of genetic hazard from ultrasonic radiation. *Curr Top Radiat Res Q*, 8, 235–258.
- Tsai C-L, Chang WH, Liu T-K. 1992. Preliminary studies of duration and intensity of ultrasonic treatments on fracture repair. *Chin J Physiol*, 35, 21–26.
- Wang SJ, Lewallen DG, Bolander ME, Chao EYS, Ilstrup DM, Greenleaf JF. 1994. Low intensity ultrasound treatment increases strength in a rat femoral fracture model. *J Orthop Res*, 12, 40–47.
- Webster DF, Dyson M, Harvey W. 1979. Ultrasonically induced stimulation of collagen synthesis *in vivo*. In *Proceedings of the 4th European Symposium on Ultrasound in Biology and Medicine*, 1, pp. 135–140.
- Webster DF, Harvey W, Dyson M, Pond JB. 1980. The role of ultrasound-induced cavitation in the *in vitro* stimulation of collagen synthesis in human fibroblasts. *Ultrasonics*, 18, 33–37.
- Webster DF, Pond JB, Dyson M, Harvey W. 1978. The role of cavitation in the *in vitro* stimulation of protein synthesis in human fibroblasts by ultrasound. *Ultrasound Med Biol*, 4, 343–351.
- Williams AR, Hughes DE, Nyborg WL. 1970. Hemolysis near a transversely oscillating wire. *Science*, 169, 871–873.
- Williams AR. 1974. Release of serotonin from human platelets by acoustic microstreaming. *J Acoust Soc Am*, 56, 1640–1643.
- Williams AR, Chater BV, Sanderson JH, Taberner DA, May SJ, Allen KA, *et al.* 1977. Betathromboglobulin release from human platelets after *in vivo* ultrasound irradiation. *Lancet*, 2, 931–932.

- Williams AR, Miller DL. 1980. Photometric detection of ATP release from human erythrocytes exposed to ultrasonically activated gas-filled pores. *Ultrasound Med Biol*, 6, 251–256.
- Wong YS, Watmough DJ. 1980. Hemolysis of red blood cells *in vitro* and *in vivo* caused by therapeutic ultrasound at 0.75 MHz. In *Proceedings of Ultrasound Interaction in Biology and Medicine Symposium*, Reinhardsbrunn, GDR, 10–14 November. Paper C-14.
- Yang KH, Parvizi J, Wang SJ, Lewallen DG, Kinnick RR, Greenleaf JF, *et al.* 1996. Exposure to low intensity ultrasound increases the aggrecan gene expression in a rat femur fracture model. *J Orthop Res*, 14, 802–809.
- Young SR, Dyson M. 1990. Effect of therapeutic ultrasound on the healing of full-thickness excised skin lesions. *Ultrasonics*, 28, 175–180.

第 8 章

診断用造影超音波の安全な使用

Douglas L. Miller

Department of Radiology, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA

要約

- 超音波造影剤は液体に懸濁した気泡体からなる複合薬剤である。
- 市販後調査によって有害事象が報告され、その結果新たな警告および禁忌事項が添付文書に加えられた。
- 超音波による気泡体の活性化によって強力なエコーが発生し、その周辺に機械的作用が集中的に起こり、その結果局所的な生体作用が起こり得る。
- 報告された生体作用としては、細胞内損傷、細胞溶解、毛細血管漏出および出血、心筋細胞の致死の障害、心臓不整脈、尿細管閉塞および血尿がある。
- 気泡体を使用した造影剤を診断用超音波に使用する場合には、現在のメカニカルインデックスは実際に生体組織に起きる生体作用の程度を表す指標として使うことができない。
- 超音波造影剤の禁忌、警告および使用説明を慎重に検討することによって、患者に対する適正なリスクとベネフィットの比を得ることができる。

8.1 まえがき

現在の超音波造影剤は、全身を循環中にも消失しないように安定化された微小気泡の懸濁液からなる。

体外から導入した物質によってコントラストを増強するという概念は、超音波による診断イメージングの開発と同時に始まっていた。血液の充満した部位はしばしば超音波画像では内部が空のように見えるが、薬剤（造影剤）を投与すると血液や組織などの通常背景よりも画像輝度が高くなり新たな診断情報を得ることができる。生理食塩水の注入による造影画像の観察（Gramiak, 1997 年）を始めとして超音波造影剤の開発は進められ、現在では市販用に開発され臨床での使用が承認された薬剤が多数ある。超音波造影剤はいくつかの点で独特である。まず超音波画像は反射信号を可視化するため、受動的吸収体（X 線血管造影に用いられるヨウ素化薬剤など）はほとんど価値がない。理想的な超音波造影剤は、体全体を循環して強い反射超音波パルスを生じる微小気泡の懸濁液である。造影心エコー法は左心室辺縁の描出および心筋灌流評価の両者に有用であることが心臓病学において確認されている（Porter および Xie, 2010 年）。更に診断用造影超音波（CEDUS）が腹部臓器、特に肝腫瘍の評価に用いられている（Cosgrove, 2006 年；Wilson および Burns, 2010 年）。本総説では安全に関する問題を取り扱うの

で CEDUS の利点および有用性については詳述しない。これらについては総合的な成書 (Nanda ら、1997 年; Thomsen ら、1999 年; Goldberg ら、2001 年) や個別の使用法に関する多数の総説があるので、それらを読むことを勧める。

超音波造影剤の安全な使用に関する最初の総説 (Miller、2000 年) 以来、CEDUS の進歩と応用に関しては安全問題という見地から否定的な印象があり、それが本改訂におけるテーマである。超音波造影剤には二種類の全く異なるタイプのリスクが存在する。まず、これらの薬剤には有害作用など他の注入薬剤と同様の多くのリスク因子があり、これが規制当局の懸念する点となっている。第二には、診断用超音波パルスは気泡体を振動させイメージングのための特徴のある強い反射波を発生させるだけではなく、生体作用のメカニズムである超音波キャビテーションの核となる可能性もある。このような外因性のキャビテーション核を注入しない限り、生体内におけるキャビテーション閾値は高いことが予測される (Church、2002 年; Carstensen ら、2000 年)。したがって気泡体を用いた造影剤を全身循環に注入することは、診断用超音波に対して生体作用という全く新しいリスクを生み出すことになるのである。CEDUS に関する生体作用を考察について考察した権威ある総説が、米国国立放射線防護測定委員会 (NCRP、2002 年)、世界超音波医学生物学会 (Barnett ら、2007 年) および北米超音波医学会 (Miller ら、2008 年 a) によって発表されている。残念ながらこれらの研究は完全あるいは結論的ではなく、多くの不確実な点が残されている。本改訂の目的は、超音波造影剤の最近の進歩、超音波学的動態、薬理学的安全問題、生体作用研究および CEDUS の安全使用に関する指針について概説することである。

超音波造影剤の臨床使用に関する安全問題には、薬剤の有害作用および超音波キャビテーションに伴う生体作用とがある。

8.2 超音波造影剤およびその作用

8.2.1 気泡体の設計

臨床での使用が承認され頻用されている市販造影剤のいくつかを表 8.1 に挙げる。現在開発中あるいは臨床試験中の他の薬剤もあり、近い将来承認される可能性もある。エコビスト Echovist およびレボビスト Levovist (Shering AG 社、独国ベルリン) の 2 種の薬剤は乾燥ガラクトース粒子からなり、気泡は用手的に再構成される (Schlief ら、1993 年)。レボビスト Levovist による超音波の減衰は 2-3 MHz で最大となることから、その典型的な気泡サイズは $2.7 \mu\text{m}$ であることが示唆される。アルブネックス Albunex (Molecular Biosystems 社、あるいは Mallinckrodt 社) は、ヒト血清アルブミン Alubumin の水溶液を音波攪拌し約 15 nm 厚の変性アルブミン Alubumin からなる安定な殻を持つ多数の気泡体を発生させることによって生成される (Christensen ら、1994 年)。また、より長時間体循環中に滞留することを目指した改良型造影剤も開発されている。オプチソン Optison (GE Healthcare 社、米国プリンストン) は初期の製品であるアルブネックス Albunex に関連した製品ではあるが、空気よりもはるかに水に溶解しにくい気体であるペルフルトレン perflutren を含有している (Killam および Dittrich、1977 年)。この製品は平均直径域が $3.0\text{--}4.5 \mu\text{m}$ の気泡体を 1 ml あたり 5×10^8 個含有しており、冷蔵下であれば数年に渡って安定性が保たれる。デフィニティ Definity (Lantheus Medical Imaging 社、米国ノースビレリカ) は透明な液体とオクタフルオロプロパン octafluoropropane 気体を含む 2 ml のバイアルを攪拌することによっ

改良型造影剤にはその寿命延長のために難溶性気体と安定化のための外皮が用いられる。

て作成され、これによって平均直径域が $1.1\text{--}1.3\ \mu\text{m}$ の脂質殻により安定化された微小気泡を $1\ \text{ml}$ あたり 1.2×10^{10} 個含有するクリーム状の懸濁液が生じる。イメージント Imagent (ペルフレキサン perfllexane 脂質微小球、Alliance Pharmaceutical 社、米国サンディエゴ) は $10\ \text{ml}$ の水で再構成され、体積で重み付けした平均直径が $6\ \mu\text{m}$ の脂質殻により安定化された微小気泡を $1\ \text{ml}$ あたり約 10^9 個含有する。ソノビュー Sonovue (Bracco International 社、蘭国アムステルダム) は乾燥粉末に $5\ \text{ml}$ の生理食塩水を加えることにより再構成され、六フッ化硫黄 sulphur hexafluoride 気体を含む直径 $1\text{--}10\ \mu\text{m}$ の脂質殻により安定化された微小気泡を $1\ \text{ml}$ あたり $2\text{--}5 \times 10^8$ 個含む懸濁液が生成される。

表 8.1 臨床的使用が承認されている超音波造影剤の抜粋リスト。

造影剤名称	安定化法	気体	関連企業名	代表論文
エコビスト (Echovist)	ガラクトース (galactose)	空気	Shering AG 社	Schlieff ら、1993 年
アルブネックス (Albunex)	アルブミン (Albumin)	空気	Mallinckrodt 社	Bleeker ら、1990 年
レボビスト (Levovist)	ガラクトース (Galactose)	空気	Shering AG 社	Schlieff ら、1993 年
オプチソン (Optison)	アルブミン (Albumin)	ペルフルトレン (Perflutren)	Mallinckrodt 社	Killam および Dittich、1997 年
デフィニティ (Definity)	脂質 (Lipids)	オクタフルオロプロパン (Octafluoropropane)	ImaRx Pharm. 社	Ungar ら、1997 年
ソノビュー (Sonovue)	脂質 (Lipids)	六フッ化硫 (sulphur hexafluoride)	Bracco Diagnostics 社	Scheider ら、1995 年
イメージント US (Imagent US)	界面活性剤 (Surfactants)	ペルフレキサン (Perfllexane)	Alliance Pharm 社	Matterey および Pelura、1997 年

8.2.2 超音波造影剤の物理学

半径が約 $4\ \mu\text{m}$ 未満の気泡体は毛細血管床を通過することができる。それらはまた診断用超音波の周波数で強いエコーを発生させる。

市販の超音波造影剤は溶媒中に存在する気泡体として存在する。気泡体は低音圧の超音波に反応して膨張・収縮するが、それは単純な共鳴振動に極めて似た現象である。全身を循環するためには半径が約 $4\ \mu\text{m}$ 未満である必要があり、これは MHz 帯域にある診断用超音波に強く反応する気泡サイズに偶然にも一致する。安定化のための殻や外皮を有するため、これらを持たない微小気泡に比べると径振動の振幅は低下するが、散乱の測定によるとこれらの気泡体は血球にくらべて桁違いに強いエコーを発生させる。

臨床の超音波診断に用いられる音圧域では散乱した超音波によって第二高調波が発生し、この現象が造影剤をより強いコントラストで描出する診断装置の高調波イメージングモードに活用されている (Krishna および Newhouse、1997 年)。非線形信号の一つが分調波であり、イメージングに関して第二高調波よりも有益とも言われている (Forsberg ら、2000 年)。また気泡の非線形性は、特殊な画像モードを用いて正常組織

エコーから気泡体エコーを分離するためにも利用されている (Averkiou ら、2003 年)。これらのモードでは造影剤を用いて比較的低いパワーでリアルタイムに組織の灌流を画像化することができる (Cosgrove および Blomley、2004 年)。実際の組織への血流を毛細血管レベルで明らかにすることができ、これは造影剤を用いない診断用超音波イメージングでは不可能である。

8.2.3 気泡体の安定性およびイナーシャルキャビテーションの核形成

市販の気泡体造影剤は長期間保存しても安定しているが、そのほとんどが処置および使用時に不安定になる。安定化に用いているフィルムや殻が脆弱であるために (Stride および Saffari、2003 年)、気泡体は超音波照射により破壊されやすい。パルス負音圧 (RPA) が低い場合、気泡の膨張は殻に妨げられ、収縮側のみの振動が起こる (Marmottant ら、2005 年)。しかしながらより高い音圧下では気泡体が不安定になり、診断用超音波でも簡単に破壊される。気泡体の破壊は複雑であり、超音波の RPA に大きく依存する (Shi ら、2000 年; Chomas ら、2001 年)。しかしながら基本的には中程度の RPA で不安定になり、それによって殻を持たない微小気泡が放出され、パルス照射後に周囲液体に溶解していく (Porter ら、2006 年)。

不安定化されて遊離した微小気泡はエコー振幅を著しく増幅させる。この過程はキャビテーション核の形成と見なすことができる。キャビテーションが超音波による生体作用のよく知られた発生メカニズムであるため (第 5 章を参照)、CEDUS 中にイナーシャルキャビテーションが起きる可能性があることは重要である。キャビテーションのダイナミクスによる二次的な生体作用のメカニズムとして、気泡の膨張・収縮、断片化、機械的変位と構造断裂、毛細血管周囲へのストレス、周囲を破壊する液体ジェット流の発生、音響マイクロストリーミング、瞬時的高温点の発生と慣性力による気泡崩壊時に生じる微小気泡内の超高温化によるフリーラジカル生成などが挙げられる (NCRP、2002 年)。

診断用超音波の安全性を早くも考慮して、Apfel (1982 年) や Flynn (1982 年) は診断用超音波でキャビテーションが理論的に起き得ることを示している。最適な径のキャビテーション核が存在する場合に血液中でキャビテーションが起こる閾値が Apfel および Holland (1991 年) によって検討されている。その閾値は 1 MHz で約 0.4 MPa、10 MHz で 1.1 MPa であり、これは診断用超音波機器で十分出力可能な範囲内である。

8.3 薬学的検討および市販後調査

8.3.1 薬剤承認と規制

超音波造影剤の臨床的安全性と効能は使用承認前に規制当局が評価する。これらの薬剤は注入を伴う全ての手技が有する出血あるいは感染といった一般的リスクを当然有している。これらの薬剤は注入薬として承認されるが、薬理学的活性を持つことは意図していない。静脈内注入後にはその薬剤のほとんどが肺あるいは網内系によって体循環から外へ排出されるが、有害作用を起こす可能性もある。アナフィラキシー反応は、ラット

微小気泡の膨張・収縮は非線形であり、このため CEDUS では造影剤特有の特別なイメージングモードが可能になる。

造影剤は診断用超音波によって容易に破壊され、それによって造影剤による増強現象は無くなる。

放出された微小気泡は生体作用の重要なメカニズムであるイナーシャルキャビテーションの核として作用し得る。

超音波造影剤の有害作用はヒトイメージングの敏感なモデルであるブタを用いて検討されている。

CEDUS 検査における
造影剤の動脈注射は
推奨されない。

改良型超音波造影剤
は市販後調査におい
て報告された重篤な
有害作用に関する規
制的評価の対象とな
っている。

では稀にしか起きないがブタでは高頻度で重篤な作用が見られることを報告する研究 (Szebeni ら、2007 年) があったことから、ブタが薬物反応に対する感受性試験に用いられている。このような反応の発生が知られている超音波造影剤としては、デフィニティ Definity (Grauer ら、1996 年)、アルブネックス Albunex (Ostensen ら、1992 年) およびソノビュー Sonovue (Bramos ら、2008 年) がある。ブタ腎への生体作用に関する最近の研究 (Miller ら、2010 年 a、以下を参照) では、造影剤の注入によって 48 匹中 4 匹 (8.3%) のブタに致死反応が起きたことが報告されている。この反応は予防薬としてジフェンドラミンおよびデキサメタゾンを事前に投与した場合にも認められている。

改良型超音波造影剤に用いられる気体が特定の状況下において問題となることもある。それはこ気泡が比較的ゆっくり消滅するからである。げっ歯類の実験動物では造影剤の気泡が比較的大きな気泡体を形成して腸管および肝臓に病変を生じさせ得る (Rasmussen ら、2003 年; Dirven ら、2003 年)。さらに造影剤を動脈内注射した場合には、全く超音波を照射しなくても血液-脳関門が局所的に破壊されることが報告されている (Mychaskiw ら、2000 年)。この作用のメカニズムは明らかではないが、ペルフルトレン perflutren ガスが比較的大型の気泡体を形成することが影響している可能性がある。これは、動脈注射した場合には気泡体が肺の通過による過作用を受けないで直接脳に到達する可能性があるからである。

オブチソン Optison とデフィニティ Definity はそれぞれ 1997 および 2001 年に心エコー検査で十分な診断が得られなかった患者への使用について適応を受けた。しかし市販後調査で重篤な有害作用が報告され、これらの造影剤のラベルが 2007 年に再検討されることになった。その結果、添付文書には心肺反応に関する「ブラックボックス」警告と禁忌が加えられた。禁忌についてはその後緩和されたが、警告については重篤な心肺反応、アナフィラキシー反応、心臓シャント患者における全身塞栓症、メカニカルインデックス (MI) が高い (0.8 超) 超音波を照射した際の心電図 (ECG) 上の QTc 延長などは依然として残されている。これらは臨床超音波造影剤に対する重要な警告事項である。例えば QTc の延長は薬剤安全性評価において最近重要な因子となった (Shah、2005 年; Whellan ら、2009 年)。FDA 医薬品評価研究センターの指針では 20 ms を超える QTc には注意が必要とされている (CDER、2005 年)。デフィニティ Definity の添付文書では、前臨床試験において 30 ms を超える QTc 延長が被験者の 29% (221 名中 64 名) に認められたことが警告されている。オブチソン Optison およびデフィニティ Definity の改訂添付文書はオンラインで FDA から入手できる (それぞれ 2008 年 a および b)。ソノビュー Sonovue は 2001 年に欧州医薬品庁によって承認された造影剤である。2004 年に実施された市販後再評価により緊急安全情報が同年に発行され、この薬剤を用いた心エコー検査は控えるべきとされた。これらに関する科学的議論は EMA (2004 年) からオンラインで参照することができる。この制限は後に緩和され、新しい欧州総合評価報告書が発表されている (EMA、2008 年)

8.3.2 最近の疫学研究

造影剤のラベルに記載された制限事項は従来から議論的であり、これが刺激となって起こり得る有害作用に関する前向き疫学研究が行われてきた。ある研究ではソノビュー

Sonovue を腹部検査に使用した 23,118 症例の記録を用いて調査が行われた (Piscaglia ら、2006 年)。有害作用が認められたのはわずか 29 症例のみであった。ただし心疾患の既往の割合、検査理由、投与量や使用した超音波モードなどに関する情報は不明である。また造影剤不使用患者との比較も行われていない。Kusnetzski ら (2008 年) は 12,475 名の造影剤不使用患者と 6,195 名のデフィニティ Definity 使用患者の記録を用い、心エコー検査後 24 時間以内の死亡率を検討した。死亡率は造影剤不使用患者で 0.37%、使用患者で 0.42% であり、統計学的に有意な上昇とは言えなかった。しかしこの研究でも検査理由などの患者情報は殆ど不明である。Lantheus Medical Imaging 社の援助で行われた研究では、心エコー検査後 24 時間死亡率が大規模なデータベースを用いて調査された (Main ら、2008 年)。入院中の患者 4,242,712 名には造影剤無しで、58,524 名 (全症例の 1.4%) にはデフィニティ Definity を用いて心エコー検査が実施された。ただし造影剤投与量と超音波検査条件は明らかにされていない。24 時間死亡率は造影剤不使用群と使用群でそれぞれ 1.08% および 1.06% であった。多重ロジスティック回帰分析では、造影剤を使用した心エコー検査を受けた患者は造影剤不使用患者に比べて死亡率が 24% 低いことが明らかとなった (調整オッズ比 0.76、95% 信頼区間 0.70-0.82)。しかしながらこの研究では患者の (死因ではなく) 粗死亡率のみが示されており、また臨床的禁忌のため大多数の患者に超音波造影剤が使用されていなかった。ドブタミン-アトロピンストレス心エコー検査およびソノビュー Sonovue を用いた心筋造影心エコー検査 (MCE) 後の有害イベントについて 5,250 名の成人連続症例が前向き研究により検討されている (Aggeli ら、2008 年)。この研究では検査前 30 日以内に不安定狭心症、急性冠動脈症候群を呈した患者および類似診断の患者は除外されている。平均 2.5 ml のソノビュー Sonovue が調剤後 1 分以内に患者に投与され、造影剤を壊す超音波照射 (メカニカルインデックス $MI = 1.7$) を間欠的に行いながら、周波数 1.7 MHz のリアルタイム造影法 ($MI = 0.1-0.2$) が行われた。この研究では死亡例は認めなかったものの有害イベントは多岐に渡って認められ、その最も頻度の高かったものは口渴 (19.8%) であった。全心臓不整脈イベントは 6.3% であり、それには 4% の心室性早期期外収縮も含まれていた。ただし造影剤不使用患者群との比較は行われていない。

最近の疫学調査によると、超音波検査に造影剤を使用した患者と使用しなかった患者では 24 時間後の死亡率は同程度であることが再確認されている。

8.4 CEDUS により誘発される生体作用に関する研究

8.4.1 *in vitro* での生体作用

キャビテーションの生体作用に関する *in vitro* 研究の多くが、超音波造影剤を核とするキャビテーションの発生を実験結果の改善や増強に利用している (Miller ら、2007 年)。これらの研究は造影剤によって起こり得る細胞生体作用を広範に明らかにしてはいるが、結果は必ずしも *in vivo* 条件に直接当てはめることができるものではない。実際の臨床超音波機器を用いた実験は少ない。Miller および Quddus (2000 年 a) は、オプチソン Optison と 3.5 MHz 診断用超音波を用いて単層に培養した類表皮細胞の細胞膜への作用を検討した。超音波照射中、気泡体が上昇して細胞の近傍に近づくよう細胞は管の上端に置かれた。パルスドプラモードではわずか 0.23MPa、B-モードでは 0.39MHz の RPA でソノポレーション効果 (一過性の膜透過性向上) が見られた。また単層培養し、オプチソン Optison の気泡が周囲に接触した状態になるよう前処置された貪食細胞は、

単層細胞の細胞膜損傷および細胞破壊の閾値は非常に低く、診断用超音波の周波数に比例することが示されている。

RPA 閾値が 0.2 MPa 程度の周波数ドプラモードの診断用超音波によって細胞破壊をおこした (Miller および Quddus, 2001 年)。2 周期の超音波パルスを用いた同様の実験ではオプチソン Optison を前投与した貪食細胞を破壊する RPA の閾値は 1–10 MHz の範囲で周波数と直線的に相関 ($r^2 = 0.982$) し、 ~ 0.06 MPa/MHz の傾きで上昇した (Miller および Dou, 2004 年 a)。これらのデータを図 8.1 に示す。これらの圧閾値はイナーシャルキャビテーションの発生閾値よりも低く、周波数に比例した (MI から予測されるようにその平方根に比例するのではない。図 8.1 を参照)。この *in vitro* 実験で見られた気泡体の不安定化と細胞への作用の周波数依存性は、細胞に加わるシェルスストレスやマイクロストリーミングによるせん断応力の理論でモデル化できる (Miller および Dou, 2004 年)。この理論は実験で観察された閾値と周波数の関連の直線性を実証するものである。細胞への作用を最も受けやすい単層細胞を用いたことにより、ここで求めた音圧閾値は、造影超音波で重要な生体作用 (細胞死) を生じる閾値とほぼ同じと考えることができる。

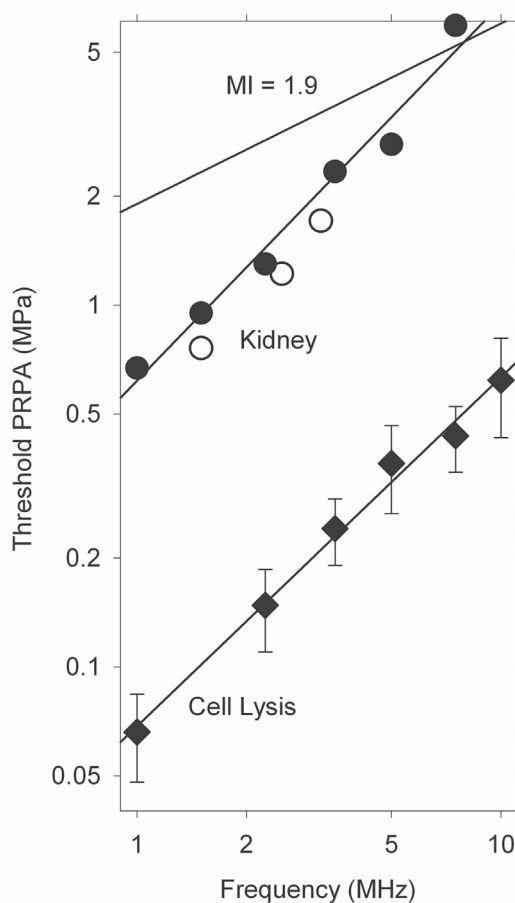


図 8.1. 診断用を模擬した超音波を用いて測定した、造影剤気泡体が接触した状態での *in vitro* 単層培養細胞の細胞死発生音圧閾値の周波数依存性 (菱形)。診断用超音波照射 (白丸) および診断用を模擬した超音波照射 (黒丸) 下におけるラット腎臓の糸球体毛細管出血の音圧閾値も合わせて示す。各直線は最小二乗法による回帰直線であり、造影超音波の生体作用閾値が超音波周波数に強く依存することを示している (周波数にほぼ比例している)。比較のために診断用スキャナの画面上に表示されるメカニカルインデックスの米国 FDA 最大値 (MI =1.9) も併せて示す。

8.4.2 *in vivo* での CEDUS 誘発性生体作用に関する初期的研究

パルス超音波の照射下ではアルブネックス Alburnex 気泡体が全身循環に存在するとマウス腸管での点状出血が増強される (Miller および Gies, 1998 年)。また診断用超音波の照射によりラット腸間膜に微小血管障害が発生することが Kobayashi の生体内顕微観察により明らかにされている (2002, 2003 年)。この実験ではレボピスト Levovist あるいはデフィニティ Definity が使用され、RPA が 0.14 MPa (等価メカニカルインデックス eMI ~ 0.10) あるいは 0.82 MPa (eMI ~ 0.61) で 1.8 MHz の超音波を用いたフェーズドアレイプローブが実験に用いられている。その結果、低 MI に設定したリアルタイムイメージングでも毛細血管および細静脈 (ただし細動脈では認めない) における血管破裂と内皮細胞死が認められた。また生体内顕微鏡でラット脊柱僧帽筋に微小血管破裂が起こることも観察されている (Skyba ら, 1998 年)。オプチソン Optison 気泡体を注入し、2.3 MHz の診断用超音波スキャナを用いて高調波イメージングモードで照射を行ったところ、0.4 を超える eMI で毛細管の破裂と死滅細胞が確認された。また

超音波造影診断により骨格筋における点状出血と毛細血管外への漏出が起きることが Miller および Quddus (2000 年 b) によって観察されている。この実験では、麻酔し、水槽内に固定したマウスの腹部を目標として 2.5 MHz の診断用プローブから超音波を照射することにより、ヒトへの照射条件を再現している。RPA が 0.64 MPa (eMI = 0.4) を超えた場合に偽照射群に比べて筋の点状出血が有意に増加した。点状出血を起こすためには 1 走査の撮影で十分であり、毛細血管破裂は脂肪、腸管およびパイエル板 (腸管リンパ節) でも認められた。

8.4.3 造影心エコー検査における生体作用

超音波造影剤は元来、心エコー検査において左室腔を不透明化させて心内膜境界の描出を改善するために用いられ、現在もそうではあるが、その当時は米国においてのみ使用が承認されていた。現在では心筋血液灌流を画像化するために MCE を用いることもできるが、その際は心筋微小循環内で気泡体を破壊する間欠スキャンも行われる (Porter および Xie, 2010 年)。実験用造影剤を用いたヒトでの研究では MCE 実施中に早期期外収縮 (PCs) が増加することが Wouw (2000 年) らによって報告されている。この研究において間欠イメージングを 1.66 MHz で実施したところ、MI = 1.5 で収縮末期に同期して画像取得を行った場合には毎分 1 回程度の有意な PC の増加を認めたが、MI = 1.1 の場合にはその作用は認められなかった。その後この MCE による PC の発生はヒト (Chapman ら, 2005 年) で実験用造影剤を用いて、またイヌ (Okazaki ら, 2004 年; Miller ら, 2006 年) で市販造影剤を用いて、あるいはラットで様々な造影剤を用いて (Li ら, 2003, 2004 年; Vancraeynest ら, 2009 年) それぞれ独立して (上記の報告を実証するものとして) 報告されている。MCE における PC は、それが臨床的に起こり得る心筋障害を反映するために重要である。

MCE による微小血管への作用が複数の動物モデルを用いて研究されている。Chen ら (2002 年) はオプチソン Optison とデフィニティ Definity を用いて、ECG に同期して 4 心周期毎に一度 1.3 MHz の超音波でラット心臓のイメージングを行なったところ

マウスに対する CEDUS により、腸管や骨格筋の毛細血管漏出および破裂が生じることが示されており、これは 1 画面の撮像でも起こり得る。

造影剤の間欠的破壊法を用いた MCE では、動物およびヒトにおいて ECG 上の期外収縮を誘発し得る。

MCE は毛細血管漏出、毛細血管出血、心筋障害マーカーの放出および一過性不整脈などを含む微小血管への作用を誘発し得る。

血漿中のトロポニン T が上昇することを見出した。これは MI が 1.2 および 1.6 で超音波照射 30 分後に心筋障害が起こっていることを示唆している。また MCE に関する臨床研究では、オプチソン Optison とパワードプラー法を用いて 1-3 心拍毎の収縮末期に 1.7-1.9 MHz の超音波が照射されたが、心筋障害マーカーに一定した変化は認められなかった (Borges ら、2002 年; Knebel ら、2005 年)。しかし Vancraeynest ら (2007 年) は、MI 1.5、1.3 MHz での MCE 群でトロポニン I を含む心筋障害のバイオマーカーがヒトで有意に上昇することをヒトの実験で見出した。ラットではオプチソン Optison、デフィニティ Definity あるいはイメージント Imagent を用いた 1.7 MHz での MCE によって微小血管の透過性亢進や PC 誘発が起こることが報告されている (Li ら、2003、2004 年)。その値を超えると生体作用の発生が有意に上昇するような閾値はこれら全 3 薬剤でほぼ同じであり、その値は PC については 1.0 MPa (eMI = 0.8)、毛細血管出血については 0.54 MPa (eMI = 0.41) であった。同様の生体作用が Miller ら (2006) によってイヌ MCE モデルにおいて報告されており、この開胸心臓の超音波像を図 8.3 a に示す。Vancraeynest ら (2009) の報告では、30 分間にわたり複数回の造影剤を投与し高い MI 値で行ったイメージング法では左室の機能不全、ST 上昇が認められ、死に至るラットもあったこと (最も長い照射下では、6 匹中 5 匹が死亡) が報告されている。

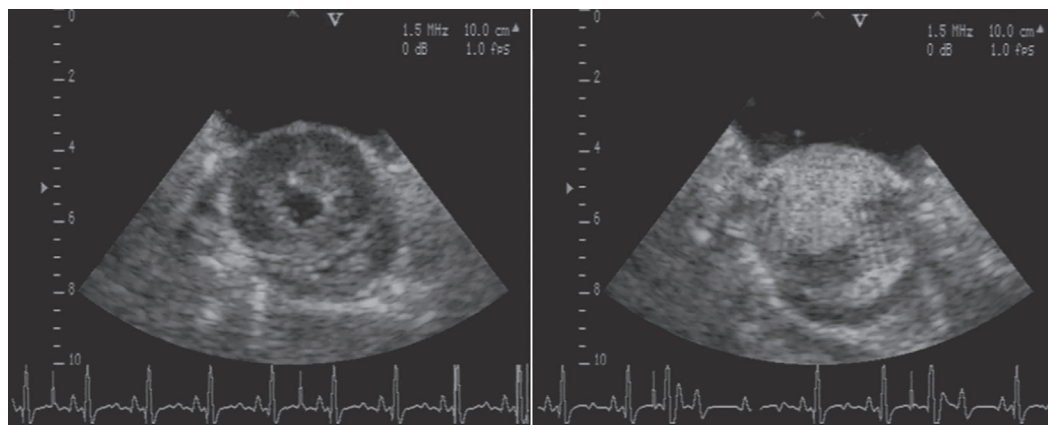


図 8.2. 4 心拍毎の収縮末期の間欠イメージングによる開胸イヌ MCE モデルの超音波画像。左図に通常 B- モード画像を示す。右図は造影剤注入後の同部位の画像であり、同時に取得した ECG では画像誘発直後に PC が 2 度 (縦方向のスパイク) 起っていることが分かる。

MCE により誘発される PC は、心筋細胞内の致死的心筋障害と微小病変の発生を伴う。

Miller ら (2005 年 a) は MCE により炎症細胞の浸潤を伴う微小病変が生じることを病理学的に確認している。4 心拍に 1 回収縮末期に同期した MCE においてオプチソン Optison を用いて 1.5 MHz、2 MPa (eMI = 1.7) でラットに超音波照射を行ったところ、微小血管の漏出、点状出血、および収縮帯壊死所見を有する心筋細胞の出現が認められた。同様の生体作用が Vancraeynest ら (2006) によって病理組織学的に観察されている。致死的心筋細胞障害はエヴァンスブルー Evans blue 染色で陽性に染色されることを特徴とするが、これを図 8.3 に示す (Miller ら、2005 年 b)。図 8.4 に示すように、閾値および照射に対する反応の傾向は PC と心筋細胞死とでは非常に類似しており、様々な実験条件で認められる生体作用の間に良い相関関係が見られる (Miller ら、2011 年)。この結果は PC が致死的心筋細胞障害に対する生理反応であるという仮説に合致する。

8.4.4 腎臓における CEDUS の生体作用

腎臓は CEDUS による生体作用に特に感受性が高いと考えられているが、これは液体をろ過して尿腔および尿細管に送る糸球体毛細血管という特異な構造を持つためである。Wible ら (2002 年) は、ラットに造影超音波を行い、CEDUS によって糸球体毛細血管出血 (GCH) が起こることを見出した。この実験ではオプチソン Opitison で間欠イメージングが行われた。近位尿細管中への GCH が腎臓表面の超音波走査面に認められ、1.8 MHz、RPA 1.26 (eMI = 0.94) 超音波を照射した場合に有意な変化が見られた。またヒトでの臨床的照射条件をラットで再現するために設計された 1.5 MHz の診断用照射システムを用いた実験も行われている (Miller ら、2007 年 a)。デフィニティ Deinity の注入中に 1 秒間隔で 1 分間にわたって 1.8 MPa での照射を行ったところ、超音波走査面にある糸球体の $37 \pm 5.0\%$ に病理学的変化が認められたが、0.73 MPa (eMI = 0.6) を明らかな閾値としてこの所見は減少した。腎臓表面に認められた出血と GCH の病理学的所見を図 8.5 に示す。この研究に用いられたラットへの造影剤投与量は添付文書にあるヒトへの推奨量に沿ったものであるが、小動物ではかなりの気泡体が消失するために実際に循環した気泡体はヒトよりも大幅に少なかった可能性がある (Miller ら、2010 年 b)。ラット腎の造影超音波では容易に検出できる血尿を生じ、図 8.6 に示すように GCH の発生と比例 (Williams ら、2007 年) する。さらに障害されたネフロンの中には画像検査後 24 時間後でも密に凝集した赤血球が依然充満しており、急性尿細管壊死による変性も認められた。また病理学的にボウマン腔の拡大と凝固物の蓄積が認められ、尿細管閉塞を示唆する所見であった (Miller ら、2009 年)。Jimenez ら (2008 年) はソノビュー Sonovue を用いたブタ腎の造影超音波を行い GCH が起きないことを報告している。しかし、その実験では超音波プローブを腎臓に直接接触させており、そのためプローブに近い部位にある皮質が受けた超音波の RPA は極めて低い値であった。一方、デフィニティ Deinity を用いた豚腎臓の造影超音波では確かに集束部位で GCH が発生したことが示されており、これはラットでの結果と一致していた (Miller ら、2010 年 a)。

CEDUS によって誘発される GCH は尿細管を閉塞および障害し、臨床的に検出可能な血尿を起こし得る。

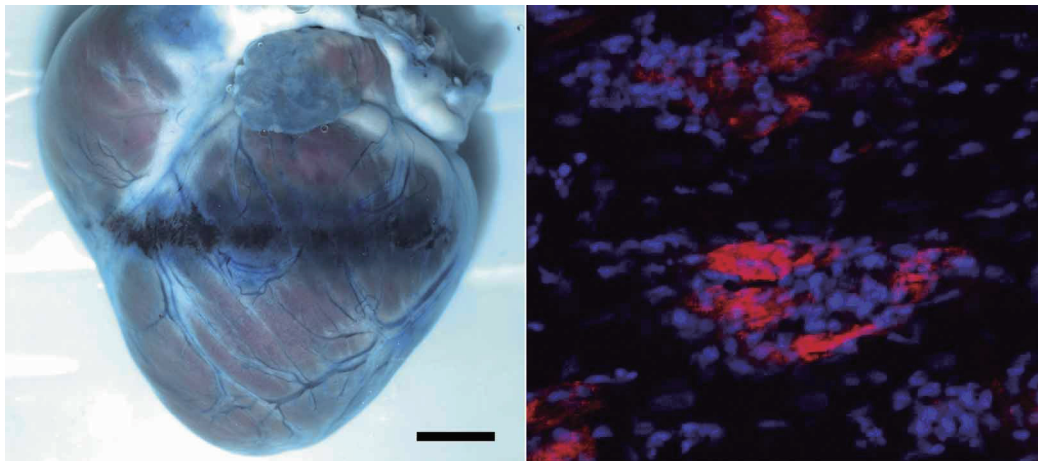


図 8.3. 開胸 MCE モデルにおける超音波照射後のイヌ心臓（左）では、超音波走査面に点状出血とエバンスブルー Evans blue 染色液の漏出が認められた（スケール：5 mm）。比較的高い PRA を用いた MCE では、致死的な心筋細胞障害（右）が認められた。図は、照射 1 日後のラット心臓の細胞像であり、損傷細胞は赤色蛍光で、全ての細胞の核が青色蛍光で染色されている。

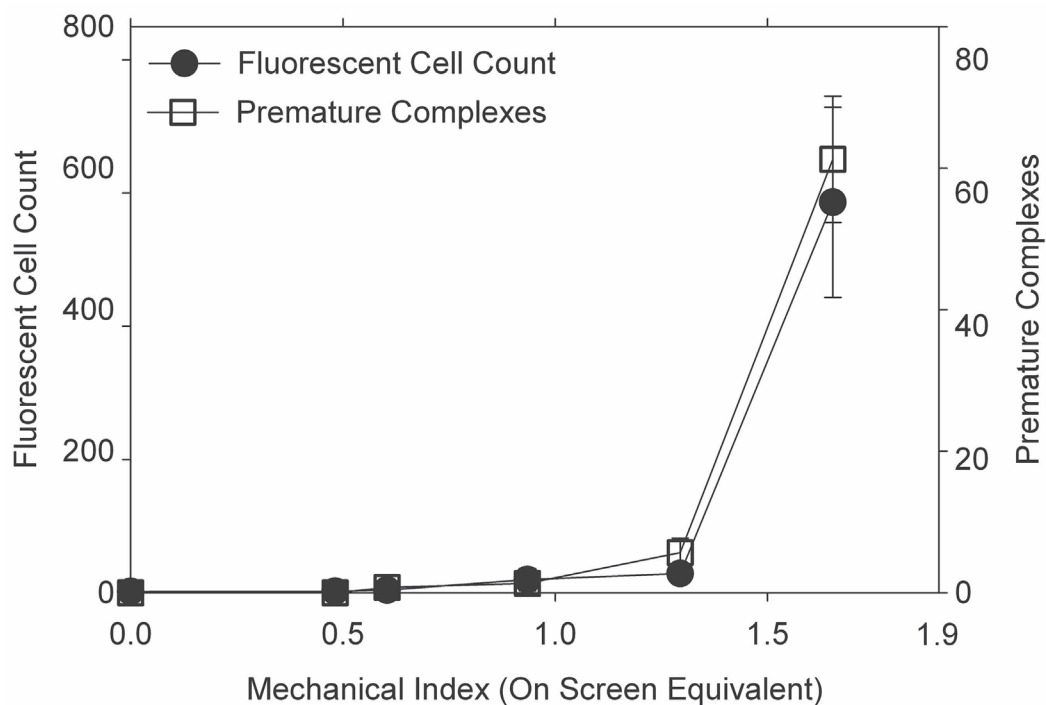


図 8.4. ラット心臓の MCE によって生じた蛍光陽性細胞数と PC 数の eMI 依存性。

GCH に対する閾値は MI の定義とは異なる周波数依存性を有する。

造影超音波によって誘発される GCH の発生閾値が周波数に依存することはラットで確かめられている (Miller ら、2008 年 b)。この実験では診断用超音波スキャナを用いて 1.5、2.5、3.2、5.0 および 7.2 MHz で照射を行い、実験用照射システムを用いた実験では 1.0、1.5、2.25、3.5、5.0 および 7.5 MHz での照射を行った。図 8.1 に示すように、GCH を発生させる RPA 閾値は超音波周波数（その平方根ではなく）に比例し、その傾きは診断用超音波では 0.5 MPa/MHz、実験用超音波では 0.6 MPa/MHz であった。これらの結果は、画面上に表示される MI の周波数依存性は、同じく周波数に依存する GCH という生体作用を予測するものとしては正しくないことを示している。

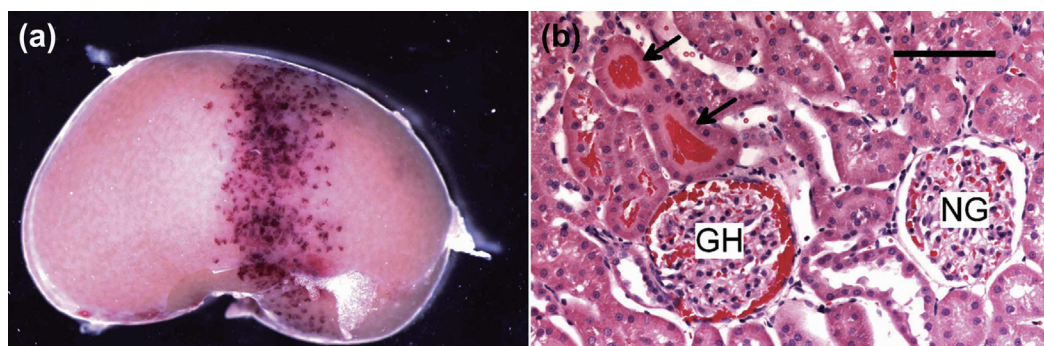


図 8.5. (a) ラットに診断用造影超音波検査を行った結果、超音波の走査平面内に生じる点状出血が腎臓表面に認められている。(b) 糸球体毛細血管出血 (GH) を呈するボウマン嚢と近位尿管 (矢印)、および正常糸球体 (NG) の病理標本。

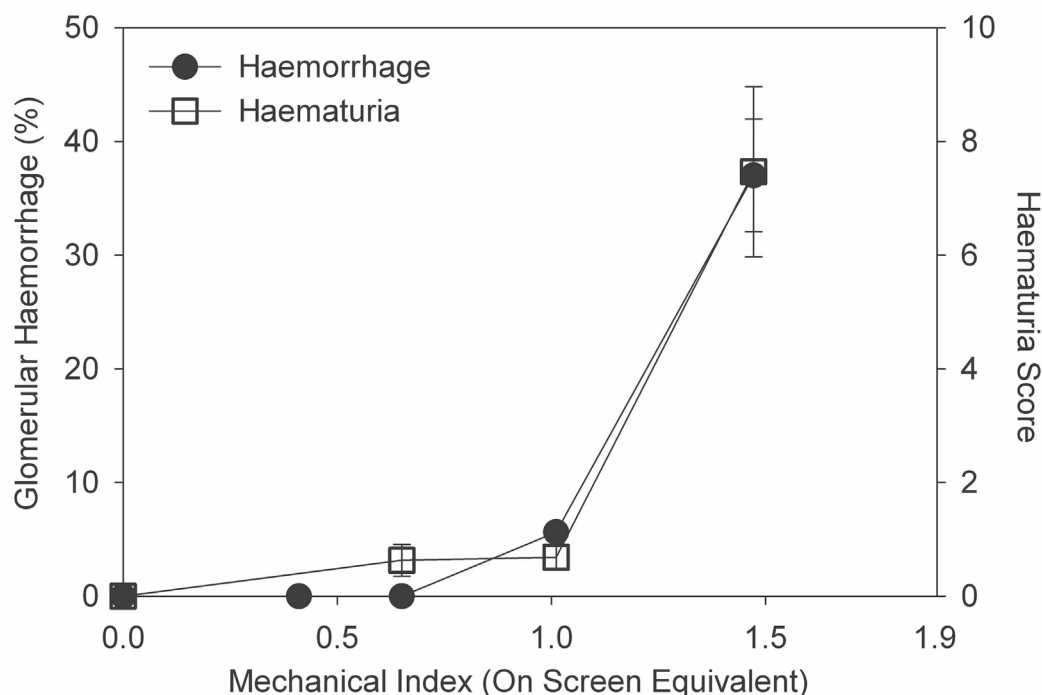


図 8.6. 造影超音波を行なったラットの肝臓における、毛細血管出血の所見を呈した超音波走査面内の糸球体の割合と相対的血尿スコアの eMI との関連。

GCH に対するイメージングモードの影響がラット腎臓を用いて調査されている (Miller ら、2007 年 b)。造影剤としてデフィニティ Definity を用い、B- モードフラッシュエコーイメージング (FEI)、カラードプラ (CD) FEI およびリアルタイムドプラーイメージングの各モードで 1 フレーム / 秒で 2.5 MHz、2.6 MPa の超音波を照射し画像比較を行った。GCH の発生は、B- モードでは $38.6\% \pm 17.1\%$ 、CD モードでは $19.6\% \pm 7.4\%$ ($P < 0.02$)、ドプラモードでは $5.3\% \pm 3.8\%$ ($P < 0.001$) であった。ドプラモードでは 1 イメージあたり約 83.5 ms の間超音波が照射されるのに対し、CD および B- モードではそれぞれ 15.8 ms および 0.53 ms 照射されることを考えると、この結果は驚くべきものである。フレームレートが遅くなると GCH が減少するというこの結果は、造影剤を破壊する際に特別に設定したパルス振幅シーケンスを用いることによって CEDUS 検査における GCH を最小限に留められることを示唆している。

造影剤を破壊させる特別なパルスシーケンスを用いることにより GCH による生体作用を減らすことができる。

8.4.5 腫瘍、肝臓および脳における CEDUS の生体作用

様々な組織に対して造影超音波走査を行うことは悪性腫瘍の発見に有用であるが、それによって微小血管障害も発生し得る。肺への転移が多く見られる皮下黒色腫を発症したマウスにデフィニティ Definity 注入中あるいは注入した後に 1.5 MHz の診断用超音波を用いて断続的に走査する実験が行われている (Miller および Dou, 2005 年)。超音波と造影剤の両方を用いた場合に腫瘍部分の輝度が上昇したことから、腫瘍内の造影剤が超音波に反応していることが確認されている。走査の 1 日後に原発腫瘍のみを外科的に切除し、28 日間にわたって肺への転移を調べたところ、肺での転移には有意な上昇は認めなかった。

CEDUS によってマウスの皮下腫瘍の転移頻度は増大しない。

CEDUS は肝臓内で血小板や肝細胞、内皮細胞の障害を誘発し得る。

経頭蓋 CEDUS では脳内微小血管への生体作用は起こらないようである。

CEDUS 誘発性の血栓溶解作用は脳卒中治療に対して有益な応用になるかもしれない。

造影剤は超音波診断に全く新しいイメージングの可能性をもたらす。

肝臓はしばしば超音波検査の対象となるが、造影超音波を用いることにより診断能が向上する。レボビスト Levovist を用いた超音波のラット肝臓に対する作用が Shigeta ら (2004 年) によって検討されている。その実験で用いた MI は 周波数 8 MHz で 1.8、12 MHz で 0.7 の超音波の両方が各ラットに照射された。振動子は肝臓全体を照射するように走査し、結果を電子顕微鏡によって検討した。標本の定量的観察では超音波に造影剤を併用した群において類洞での血小板凝集と血管内皮細胞の損傷が増加していた。また Shigeta ら (2005 年) はレボビスト Levovist を実験用造影剤と比較する実験も行っている。その実験ではクッパー細胞（肝臓貪食細胞）への気泡体の取り込みがいくつか見られた。更に、幹細胞には偽投与群あるいは造影剤のみの群では認められなかった明瞭な空胞化が認められた。

造影剤を用いた超音波により脳 - 血液関門に変化が起こる可能性については Schlachetzki ら (2002 年) が、レボビスト Levovist、オプチソン Optison およびソノビュー Sonovue を用いて検討を行っている。実験では 2 – 3.5 MHz のフェーズドアレイプローブを用い、最大出力設定でヒトのボランティア患者に対して経頭蓋カラー超音波が実施された。また造影剤マグネビスト Magnevist が経静脈的に投与され、磁気共鳴画像法 (MRI) により脳内での微小血管漏出の証拠の有無が検索された。しかし、マグネビスト Magnevist の血管外漏出による局所の信号強度増大を示唆する所見は認められなかった。同様の臨床試験が微小血管障害を有する患者において、ソノビュー Sonovue と平均 MI 0.7、周波数 2.5 MHz の間欠イメージングを用いて行われたが、造影 MRI では脳 - 血管関門の変化は認められなかった (Jungehulsing ら、2008 年)。

造影超音波によって誘発される生体作用には、特殊な状況下において治療効果を期待できる可能性もある。例えばパルスドプラは脳卒中患者の診断に用いられているが、tPA で治療中の中大脳動脈閉塞患者では、持続的経頭蓋ドプラモニタリングが偽モニタリング群と比較して治療効果を改善させることが示されている (Alexandrov ら、2004 年)。これは超音波が血栓溶解を促進したことを示唆している。超音波造影剤は経頭蓋シグナルを増強するために用いられるが、持続的モニタリング治療に対して造影剤の追加の効果が検討され、好ましい結果が得られている (Molina ら、2006 年; Perren ら、2008 年)。例えば tPA 注入治療中に 2 MHz の持続的ドプラモニタリングが 2 時間に渡って行われ、加えてレボビスト Levovist 注入が 2、20 および 40 分の 3 回にわたって実施された。2 時間後の完全再開通率は造影剤不使用ドプラ群 (40.8%) および tPA 単独投与群 (23.9%) と比較して CEDUS 群 (54.5%) において統計学的に有意に高く、頭蓋内出血の発症傾向も認められなかった。ただし超音波実施法や造影剤、血栓溶解剤およびその有害作用には様々な違いがあり得るため、このような興味深い脳卒中治療法が将来実際に開発されるかどうかは不確かではある (Rubiera および Alexandrov、2010 年)。

8.5 考察

超音波造影剤は注入可能な薬剤として調剤された気泡体の懸濁液である。気泡体は安定化殻もしくは脂質外皮を持ち、ペルフルオロプロパン perfluoropropane や六フッ化硫黄 sulphur hexafluoride などの難溶性の気体を含有している。このような設計によってミクロンサイズの気泡体が静脈注射後長く体内に滞留することが可能になり、イメージ

ングで高輝度のエコーを得ることができる。CEDUS は特に心エコー検査や肝臓や腎臓などの腹部イメージングにおいて重要である。CEDUS は元来、十分な情報が得られなかった検査の後に診断能を改善するために用いられた。加えてこれらの薬剤は電離放射線を用いることなく血流や組織灌流のイメージングが実現できるため、診断用超音波に新しい方向性をもたらすことにもなった。

CEDUS は全く新しい患者へのリスクをも診断用超音波にもたらすことになった。市販後調査では造影剤は患者への有害作用に関連していることが分かっている。これらの発見により添付文書に新たな禁忌および警告事項が記載されることになった。懸念されるべき事象としては心臓不整脈およびアナフィラキシー反応が挙げられる。最近の疫学調査によって投与後 1 日以内に致死の有害作用が起り得ることが再確認されているが、大規模ランダム化比較試験からは何も情報が得られていない。また気泡体の不安定化によって遊離した微小気泡が超音波キャビテーションの核となるが、これによって診断用超音波では通常伴わないような生体作用を引き起こす可能性も生じてくる。音圧の低いパルス超音波でも細胞障害と毛細血管漏出が起り得る。高音圧の診断用間欠イメージングでは致死的心筋細胞障害が ECG 上の PC を伴って起り得る。腎臓では糸球体毛細血管の破裂が生じ、尿管閉塞や血尿が起り得る。患者リスクの評価のためにはこれらのミクロスケールでの生体作用の医学的重要性に関して更なる研究が行われることが大切である。

CEDUS 検査の作用を定量的に評価することは困難である。診断用超音波に対する理論的 MI 値とその上限は、全ての生体作用を考慮して構築されたものではないからである。この照射指標は、微小気泡の不安定化 (Forsberg ら、2005 年) や微小病変の周波数依存性に関連はしておらず、図 8.1 (Miller ら、2008 年 a、b) に示したように診断用超音波の上限値未満であっても起り得る。生体作用は RPA や造影剤の投与量、造影剤の組織到達度、画像モードあるいは組織の特性などに依存する。低 MI 走査であっても造影剤を破壊する高 RPA 値での走査によって組織障害が起り得る。規制当局が CEDUS のさらなる検討を行い、より臨床上実践的なパラメータを開発し、生体作用のリスクを最小限にする特別な造影剤破壊走査法を推奨し、ミクロスケールでの生体作用に関する特別の指針を発表することなどは全て CEDUS の進歩にとって非常に重要である。

8.6 あとがき

医師および超音波検査技師は、医学用イメージングにおけるリスクとベネフィットの比を最大にするために、CEDUS の安全問題に関する一般的知識を知っておく必要がある。特に安全問題は、CEDUS に対する訓練あるいは認定の一部に組み入れられるべきである。CEDUS 実施に対する指針が米国超音波学会 (Mulvagh ら、2008 年) および欧州超音波医学生物学学術連合 (Claudon ら、2008 年) による最近の発表から得ることができる。また超音波によって誘発され得る生体作用を減らす方法が最近の安全性に関する総説に述べられている (Barnett ら、2007 年; Miller ら、2008 年 a; ter Haar、2009 年)。具体的な CEDUS 検査については、一般的に MI をイメージングと造影剤破壊のいずれの用途においても 0.4 未満にすることで生体作用を最少にとどめることができ、それを超えるレベルでは生体作用が観察されている (AIUM、2008 年)。最後に患者リスクを最小限にとどめるために、添付文書の禁忌、警告および使用法に従うことを怠ってはならない。

超音波造影剤は患者に有害作用を誘発し、診断用超音波パルスによって発生したキャビテーション活性は様々なミクロスケールの生体作用を誘発する。

画面上の MI は、特定の検査において照射の一般的指標にはなるが、CEDUS を安全に使うための照射量の指針にはほとんどならない。

安全問題に関するトレーニングと注意をすることにより、はじめて患者リスクの低い CEDUS の恩恵がもたらされる。

文献

- AIUM. 2008. Bioeffects of Diagnostic Ultrasound with Gas Body Contrast Agents. Laurel, MD: American Institute of Ultrasound in Medicine. Available online at: <http://www.aium.org/publications/statements.aspx>.
- Aggeli C, Giannopoulos G, Roussakis G, Christoforatu E, Marinos G, Toli C, *et al.* 2008. Safety of myocardial flash-contrast echocardiography in combination with dobutamine stress testing for the detection of ischaemia in 5250 studies. *Heart*, 94, 1571–1577.
- Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, Garami Z, Ford SR, Alvarez-Sabin J, *et al.* 2004. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 351, 2170–2178.
- Apfel RE. 1982. Acoustic cavitation: a possible consequence of biomedical uses of ultrasound. *Br J Cancer Suppl*, 45, 140–146.
- Apfel RE, Holland CK. 1991. Gauging the likelihood of cavitation from short-pulse, lowduty cycle diagnostic ultrasound. *Ultrasound Med Biol*, 17, 179–185.
- Averkiou M, Powers J, Skyba D, Bruce M, Jensen S. 2003. Ultrasound contrast imaging research. *Ultrasound Q*, 19, 27–37.
- Barnett SB, Duck F, Ziskin M. 2007. Recommendations on the safe use of ultrasound contrast agents. *Ultrasound Med Biol*, 33, 173–174.
- Bleeker HJ, Shung KK, Barnhart JL. 1990. Ultrasonic characterization of Albunex, a new contrast agent. *J Acoust Soc Am*, 87, 1792–1797.
- Borges AC, Walde T, Reibis RK, Grohmann A, Ziebig R, Rutsch W, *et al.* 2002. Does contrast echocardiography with Optison induce myocardial necrosis in humans? *J Am Soc Echocardiogr*, 10, 1080–1086.
- Bramos D, Tsirikos N, Kottis G, Pamboucas C, Kostopoulou V, Trika C. 2008. The acute effect of an echo-contrast agent on right ventricular dimensions and contractility in pigs. *J Cardiovasc Pharmacol*. 51, 86–91.
- Carstensen EL, Gracewski S, Dalecki D. 2000. The search for cavitation *in vivo*. *Ultrasound Med Biol*, 26, 1377–1385.
- CDER. 2005. Guidance for Industry. E14 Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-antiarrhythmic Drugs. Center for Drug Evaluation and Research. Rockville, MD: Food and Drug Administration. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM129357.pdf>.
- Chapman S, Windle J, Xie F, McGrain A, Porter TR. 2005. Incidence of cardiac arrhythmias with therapeutic versus diagnostic ultrasound and intravenous microbubbles. *J Ultrasound Med*, 24, 1099–1107.
- Chen S, Kroll MH, Shohet RV, Frenkel P, Mayer SA, Grayburn PA. 2002. Bioeffects of myocardial contrast microbubble destruction by echocardiography. *Echocardiography*, 19, 495–500.

- Chomas JE, Dayton P, May D, Ferrara K. 2001. Threshold of fragmentation for ultrasonic contrast agents. *J Biomed Optics*, 6, 141–150.
- Christiansen C, Kryvi H, Sontum PC, Skotland T. 1994. Physical and biochemical characterization of Albunex™, a new ultrasound contrast agent consisting of air-filled albumin microspheres suspended in a solution of human albumin. *Biotechnol Appl Biochem*, 19, 307–320.
- Church CC. 2002. Spontaneous homogeneous nucleation, inertial cavitation and the safety of diagnostic ultrasound. *Ultrasound Med Biol*, 28, 1349–1364.
- Claudon M, Cosgrove D, Albrecht T, Bolondi L, Bosio M, Calliada F, *et al.* 2008. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) – update 2008. *Ultraschall Med*, 29, 28–44.
- Cosgrove D, Blomley M. 2004. Liver tumors: evaluation with contrast-enhanced ultrasound. *Abdom Imaging*, 29, 446–454.
- Cosgrove D. 2006. Ultrasound contrast agents: an overview. *Eur J Radiol*, 60, 324–330.
- Dirven HA, Rasmussen H, Johnsen H, Videm S, Walday P, Grant D. 2003. Intestinal and hepatic lesions in mice, rats, and other laboratory animals after intravenous administration of gas-carrier contrast agents used in ultrasound imaging. *Toxicol Appl Pharmacol*, 188, 165–175.
- EMA. 2004. Sonovue Scientific Discussion. European Medicines Agency, EU. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000303/WC500055376.pdf.
- EMA. 2008. Sonovue Summary & Label. European Medicines Agency, EU. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000303/WC500055380.pdf.
- FDA, 2008a. Optison. Food and Drug Administration, USA. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/020899s0111bl.pdf.
- FDA. 2008b. Definity. Food and Drug Administration, USA. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/021064s0091bl.pdf.
- Flynn HG. 1982. Generation of transient cavitation in liquids by microsecond pulses of ultrasound. *J Acoust Soc Am*, 72, 1926–1932.
- Forsberg F, Shi WT, Goldberg BB. 2000. Subharmonic imaging of contrast agents. *Ultrasonics*, 38, 93–98.
- Forsberg F, Shi WT, Merritt CR, Dai Q, Solcova M, Goldberg BB. 2005. On the usefulness of the mechanical index displayed on clinical ultrasound scanners for predicting contrast microbubble destruction. *J Ultrasound Med*, 24, 443–450.
- Goldberg BB, Raichlen JS, Forsberg F (editors). 2001. Ultrasound Contrast Agents Basic Principles and Clinical Applications. 2nd Edition. London, UK: Martin Dunitz, pp. 1–416.
- Gramiak R. 1997. The beginnings of ultrasound contrast. In *Ultrasound Contrast Agents*, Goldberg BB (editor). London, UK: Martin Dunitz, pp. 1–8.
- Grauer SE, Pantely GA, Xu J, Giraud GD, Shiota T, Sahn DJ. 1996. Myocardial imaging with a new transpulmonary lipid-fluorocarbon echo contrast agent: experimental studies in pigs. *Am Heart J*, 132, 938–945.

- ter Haar G. 2009. Safety and bio-effects of ultrasound contrast agents. *Med Biol Eng Comput*, 47, 893–900.
- Jiménez C, de Gracia R, Aguilera A, Alonso S, Cirugeda A, Benito J, *et al.* 2008. *In situ* kidney insonation with microbubble contrast agents does not cause renal tissue damage in a porcine model. *J Ultrasound Med*, 27, 1607–1615.
- Jungehulsing GJ, Brunecker P, Nolte CH, Fiebach JB, Kunze C, Doepp F, *et al.* 2008. Diagnostic transcranial ultrasound perfusion-imaging at 2.5 MHz does not affect the blood–brain barrier. *Ultrasound Med Biol*, 34, 147–150.
- Killam A, Dittrich HC. 1997. Cardiac applications of Albunex and FS069. In *Ultrasound Contrast Agents*, Goldberg BB (editor). London, UK: Martin Dunitz Ltd, pp. 43–55.
- Knebel F, Schimke I, Eddicks S, Walde T, Ziebig R, Schattke S, *et al.* 2005. Does contrast echocardiography induce increases in markers of myocardial necrosis, inflammation and oxidative stress suggesting myocardial injury? *Cardiovasc Ultrasound*, 3, 21.
- Kobayashi N, Yasu T, Yamada S, Kudo N, Kuroki M, Kawakami M, *et al.* 2002. Endothelial cell injury in venule and capillary induced by contrast ultrasonography. *Ultrasound Med Biol*, 28, 949–956.
- Kobayashi N, Yasu T, Yamada S, Kudo N, Kuroki M, Miyatake K, *et al.* 2003. Influence of contrast ultrasonography with perflutren lipid microspheres on microvessel injury. *Circ J*, 67, 630–636.
- Krishna PD, Newhouse VL. 1997. Second harmonic characteristics of the ultrasound contrast agents Albunex and FS069. *Ultrasound Med Biol*, 23, 453–459.
- Kusnetzky LL, Khalid A, Khumri TM, Moe TG, Jones PG, Main ML. 2008. Acute mortality in hospitalized patients undergoing echocardiography with and without an ultrasound contrast agent: results in 18,671 consecutive studies. *J Am Coll Cardiol*, 51, 1704–1706.
- Li P, Cao LQ, Dou CY, Armstrong WR, Miller DL. 2003. Impact of myocardial contrast echocardiography on vascular permeability: an *in vivo* dose response study of delivery mode, ultrasound power and contrast dose. *Ultrasound Med Biol*, 29, 1341–1349.
- Li P, Armstrong WR, Miller DL. 2004. Impact of myocardial contrast echocardiography on vascular permeability: comparison of three different contrast agents. *Ultrasound Med Biol*, 30, 83–91.
- Main ML, Ryan AC, Davis TE, Albano MP, Kusnetz ky LL, Hibberd M. 2008. Acute mortality in hospitalized patients undergoing echocardiography with and without an ultrasound contrast agent (multicenter registry results in 4,300,966 consecutive patients). *Am J Cardiol*, 102, 1742–1746.
- Marmottant P, van der Meer S, Emmer M, Versluis M, de Jong N, Hilgenfeldt S, *et al.* 2005. A model for large amplitude oscillations of coated bubbles accounting for buckling and rupture. *J Acoust Soc Am*, 118, 3499–3505.
- Mattrey RF, Pelura TJ. 1997. Perfluorocarbon-based ultrasound contrast agents. In *Ultrasound Contrast Agents*, Goldberg BB (editor). London, UK: Martin Dunitz Ltd, pp. 83–99.

- Miller DL. 2000. The safety of ultrasound contrast agents. In *The Safe Use of Ultrasound in Medical Diagnosis*, ter Haar G, Duck FA (editors). 2nd Edition. London, UK: British Medical Ultrasound Society & The British Institute of Radiology, pp. 72–85.
- Miller DL. 2007. WFUMB safety symposium on echo-contrast agents: *in vitro* bioeffects. *Ultrasound Med Biol*, 33, 197–204.
- Miller DL, Dou C. 2004a. Membrane damage thresholds for 1- to 10-MHz pulsed ultrasound exposure of phagocytic cells loaded with contrast agent gas bodies *in vitro*. *Ultrasound Med Biol*, 30, 973–977.
- Miller DL, Dou C. 2004b. Theoretical gas body pulsation in relation to empirical gasbody destabilization and to cell membrane damage thresholds. *J Acoust Soc Am*, 116, 3742–3749.
- Miller DL, Dou C. 2005. Contrast-aided diagnostic ultrasound does not enhance lung metastasis in a mouse melanoma tumor model. *J Ultrasound Med*, 24, 349–354.
- Miller DL, Gies RA. 1998. Gas-body-based contrast agent enhances vascular bio-effects of 1.09 MHz ultrasound on mouse intestine. *Ultrasound Med Biol*, 24, 1201–1208.
- Miller DL, Quddus J. 2000a. Sonoporation of monolayer cells by diagnostic ultrasound activation of contrast-agent gas bodies. *Ultrasound Med Biol*, 26, 661–667.
- Miller DL, Quddus J. 2000b. Diagnostic ultrasound activation of contrast agent gas bodies induces capillary rupture in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 97, 10179–10184.
- Miller DL, Quddus J. 2001. Lysis and sonoporation of epidermoid and phagocytic monolayer cells by diagnostic ultrasound activation of contrast agent gas bodies. *Ultrasound Med Biol*, 27, 1107–1113.
- Miller DL, Li P, Gordon D, Armstrong WF. 2005a. Histological characterization of microlesions induced by myocardial contrast echocardiography. *Echocardiography*, 22, 25–34.
- Miller DL, Li P, Dou C, Gordon D, Edwards CA, Armstrong WF. 2005b. Influence of contrast agent dose and ultrasound exposure on cardiomyocyte injury induced by myocardial contrast echocardiography in rats. *Radiology*, 237, 137–143.
- Miller DL, Driscoll EM, Dou C, Armstrong WF, Lucchesi BR. 2006. Microvascular permeabilization and cardiomyocyte injury provoked by myocardial contrast echocardiography in a canine model. *J Am Coll Cardiol*, 47, 1464–1468.
- Miller DL, Dou C, Wiggins RC, Wharram BL, Goyal M, Williams AR. 2007a. An *in vivo* rat model simulating imaging of human kidney by diagnostic ultrasound with gas-body contrast agent. *Ultrasound Med Biol*, 33, 129–135.
- Miller DL, Dou C, Wiggins RC. 2007b. Doppler mode pulse sequences mitigate glomerular capillary hemorrhage in contrast-aided diagnostic ultrasound of rat kidney. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 54, 1802–1810.
- Miller DL, Averkiou MA, Brayman AA, Everbach EC, Holland CK, Wible Jr JH, *et al.* 2008a. Bioeffects considerations for diagnostic ultrasound contrast agents. *J Ultrasound Med*, 27, 611–632.
- Miller DL, Dou C, Wiggins RC. 2008b. Frequency dependence of kidney injury induced by contrast-aided diagnostic ultrasound in rats. *Ultrasound Med Biol*, 34, 1678–1687.

- Miller DL, Dou C, Wiggins RC. 2009. Glomerular capillary hemorrhage induced in rats by diagnostic ultrasound with gas-body contrast agent produces intratubular obstruction. *Ultrasound Med Biol*, 35, 869–877.
- Miller DL, Dou C, Wiggins RC. 2010a. Contrast-enhanced diagnostic ultrasound causes renal tissue damage in a porcine model. *J Ultrasound Med*, 29, 1391–1401.
- Miller DL, Dou C, Wiggins RC. 2010b. *In vivo* gas body efficacy for glomerular capillary hemorrhage induced by diagnostic ultrasound in rats. *IEEE Trans BioMed Eng*, 57, 167–174.
- Miller DL, Dou C, Lucchesi BR. 2011. Are ECG premature complexes induced by ultrasonic cavitation electrophysiological responses to irreversible cardiomyocyte injury? *Ultrasound Med Biol*, 37, 312–320.
- Molina CA, Ribo M, Rubiera M, Montaner J, Santamarina E, Delgado-Mederos R, *et al.* 2006. Microbubble administration accelerates clot lysis during continuous 2-MHz ultrasound monitoring in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke*, 37, 425–429.
- Mulvagh SL, Rakowski H, Vannan MA, Abdelmoneim SS, Becher H, Bierig SM, *et al.* 2008. American Society of Echocardiography Consensus Statement on the clinical applications of ultrasonic contrast agents in echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 21, 1179–1201.
- Mychaskiw 2nd G, Badr AE, Tibbs R, Clower BR, Zhang JH. 2000. Optison (FS069) disrupts the blood-brain barrier in rats. *Anesth Analg*, 91, 798–803.
- Nanda NC, Schlieff R, Goldberg BB (editors). 1997. *Advances in Echo Imaging Using Contrast Enhancement*. 2nd Edition. London, UK: Kluwer Academic Publishers, pp. 1–698.
- NCRP. 2002. *Exposure Criteria for Medical Diagnostic Ultrasound: II. Criteria Based on All Known Mechanisms*. Report no. 140. Bethesda, MD: National Council on Radiation Protection and Measurements, pp. 213–239.
- Okazaki J, Ishikura F, Asanuma T, Otani K, Beppu S. 2004. Premature ventricular contraction during myocardial contrast echocardiography: relationship with imaging method, acoustic power and dose of contrast agent. *J Cardiol*, 43, 69–74.
- Ostensen J, Hede R, Myreng Y, Ege T, Holtz E. 1992. Intravenous injection of Albunex microspheres causes thromboxane mediated pulmonary hypertension in pigs, but not in monkeys or rabbits. *Acta Physiol Scand*, 144, 307–315.
- Perren F, Loulidi J, Poggia D, Landis T, Sztajzel R. 2008. Microbubble potentiated transcranial duplex ultrasound enhances IV thrombolysis in acute stroke. *J Thromb Thrombolysis*, 25, 219–223.
- Piscaglia F, Bolondi L, Italian Society for Ultrasound in Medicine and Biology (SIUMB) Study Group on Ultrasound Contrast Agents. 2006. The safety of Sonovue in abdominal applications: retrospective analysis of 23188 investigations. *Ultrasound Med Biol*, 32, 1369–1375.
- Porter TM, Smith DA, Holland CK. 2006. Acoustic techniques for assessing the Optison destruction threshold. *J Ultrasound Med*, 25, 1519–1529.

- Porter TR, Xie F. 2010. Myocardial perfusion imaging with contrast ultrasound. *JACC Cardiovasc Imaging*, 3, 176–187.
- Rasmussen H, Dirven HA, Grant D, Johnsen H, Midtvedt T. 2003. Etiology of cecal and hepatic lesions in mice after administration of gas-carrier contrast agents used in ultrasound imaging. *Toxicol Appl Pharmacol*, 188, 176–184.
- Rubiera M, Alexandrov AV. 2010. Sonothrombolysis in the management of acute ischemic stroke. *Am J Cardiovasc Drugs*, 10, 5–10.
- Schlachetzki F, Höscher T, Koch HJ, Draganski B, May A, Schuierer G, *et al.* 2002. Observation on the integrity of the blood–brain barrier after microbubble destruction by diagnostic transcranial color-coded sonography. *J Ultrasound Med*, 21, 419–429.
- Schlieff R, Schurmann R, Balzer T, Zomack M, Niendorf H. 1993. Saccharide based contrast agents. In *Advances in Echo Imaging Using Contrast Enhancement*, Nanda NC, Schlieff R (editors). Dordrecht, the Netherlands: Kluwer Academic Publishers, pp. 71–96.
- Schneider M, Arditi M, Barrau M, Brochot J, Broillet A, Bentrone R, *et al.* 1995. BR1: a new ultrasonographic contrast agent based on sulfur hexafluoride-filled microbubbles. *Invest Radiol*, 30, 451–457.
- Shah RR. 2005. Drugs, QTc interval prolongation and final ICH E14 guideline: an important milestone with challenges ahead. *Drug Saf*, 28, 1009–1028.
- Shi WT, Forsberg F, Tornes A, Ostensen J, Goldberg BB. 2000. Destruction of contrast microbubbles and the association with inertial cavitation. *Ultrasound Med Biol*, 26, 1009–1019.
- Shigeta K, Itoh K, Ookawara S, Taniguchi N, Omoto K. 2004. Endothelial cell injury and platelet aggregation induced by contrast ultrasonography in the rat hepatic sinusoid. *J Ultrasound Med*, 23, 29–36.
- Shigeta K, Itoh K, Ookawara S, Taniguchi N, Omoto K. 2005. The effects of Levovist and DD-723 in activating platelets and damaging hepatic cells of rats. *J Ultrasound Med*, 24, 967–974.
- Skyba DM, Price RJ, Linka AZ, Skalak TC, Kaul S. 1998. Direct *in vivo* visualization of intravascular destruction of microbubbles by ultrasound and its local effects on tissue. *Circulation*, 98, 290–293.
- Stride E, Saffari N. 2003. On the destruction of microbubble ultrasound contrast agents. *Ultrasound Med Biol*, 29, 563–573.
- Szebeni J, Alving CR, Rosivall L, Bünger R, Baranyi L, Bedöcs P, *et al.* 2007. Animal models of complement-mediated hypersensitivity reactions to liposomes and other lipid-based nanoparticles. *J Liposome Res*, 17, 107–117.
- Thomsen HS, Muller RN, Mattrey RF (editors). 1999. *Trends in Contrast Media*. Berlin, Germany: Springer-Verlag, pp. 1–480.
- Unger E, Fritz T, McCreery T, Sahn D, Barrette T, Yellowhair D, *et al.* 1997. Liposomes as myocardial perfusion ultrasound contrast agents. In *Ultrasound Contrast Agents*, Goldberg BB (editor). London, UK: Martin Dunitz, pp. 57–74.

- Vancraeynest D, Havaux X, Pouleur AC, Pasquet A, Gerber B, Beauloye C, *et al.* 2006. Myocardial delivery of colloid nanoparticles using ultrasound-targeted microbubble destruction. *Eur Heart J*, 27, 237–245.
- Vancraeynest D, Kefer J, Hanet C, Fillee C, Beauloye C, Pasquet A, *et al.* 2007. Release of cardiac bio-markers during high mechanical index contrast-enhanced echocardiography in humans. *Eur Heart J*, 28, 1236–1241.
- Vancraeynest D, Havaux X, Pasquet A, Gerber B, Beauloye C, Rafter P, *et al.* 2009. Myocardial injury induced by ultrasound-targeted microbubble destruction: evidence for the contribution of myocardial ischemia. *Ultrasound Med Biol*, 35, 672–679.
- Van der Wouw P, Brauns AC, Bailey SE, Powers JE, Wilde AA. 2000. Premature ventricular contractions during triggered imaging with ultrasound contrast. *J Am Soc Echocard*, 13, 288–294.
- Whellan DJ, Green CL, Piccini JP, Krucoff MW. 2009. QT as a safety biomarker in drug development. *Clin Pharmacol Ther*, 86, 101–104.
- Wible Jr JH, Galen KP, Wojdyla JK, Hughes MS, Klibanov AL, Brandenburger GH. 2002. Microbubbles induce renal hemorrhage when exposed to diagnostic ultrasound in anesthetized rats. *Ultrasound Med Biol*, 28, 1535–1546.
- Williams AR, Wiggins RC, Wharram BL, Goyal M, Dou C, Johnson KJ, *et al.* 2007. Nephron injury induced by diagnostic ultrasound imaging at high mechanical index with gas body contrast agent. *Ultrasound Med Biol*, 33, 1336–1344.
- Wilson SR, Burns PN. 2010. Microbubble-enhanced US in body imaging: what role? *Radiology*, 257, 24–39.

第9章

超音波検査の胎児への影響に関する疫学的検討

Kjell A. Salvesen

*Department of Obstetrics and Gynaecology, Clinical Sciences,
Lund University, Lund, Sweden*

要約

- 胎児への超音波検査が、何かしらの有害な作用を示したとする疫学的調査研究は報告されていない。
- 利き手が「右」ではないこととの間には弱い相関関係がある。
- 今まで報告されてきた結果において使用された超音波機器は、20-25年前の臨床用装置であり、また検査もBモード検査である。現在の装置では装置の超音波出力はもっと高くなっている。従って、これらの結果による判断には限界があることを認識する必要がある。

9.1 まえがき

超音波の安全性は、他の画像診断装置に比較して、飛び抜けて高い実績を持っている。超音波装置は産科領域において40年に渡り使用され、有害作用が報告されることはなかった。しかし、有害作用が報告されていないということが、有害作用が無いことを示すものではない。従ってヒト胎児への超音波照射に関する研究を行うことが、超音波には有害な作用を及ぼす可能性があることを警告する以上に重要である。

疫学研究（訳者注；ここで言う「疫学研究」は日本で使用される疫学研究の意味合いよりは臨床研究と訳するのが妥当なものであろう）には観察研究と介入研究がある（[図9.1](#)）。観察研究は、更に記述研究と分析研究に分けられる。記述研究は超音波照射と疾病の関連についての仮説を展開する目的に適する手法であり、分析研究はそれらの仮説を検証するものである。最も単純な記述研究は横断的研究であり、対象となる患者の検査結果の取り込みは一回のみである。縦断的研究は、対象は一定期間データを採取されるが、その研究はやはり仮説検証研究に分類される。

ランダム化比較試験
が最も信頼性が高い。

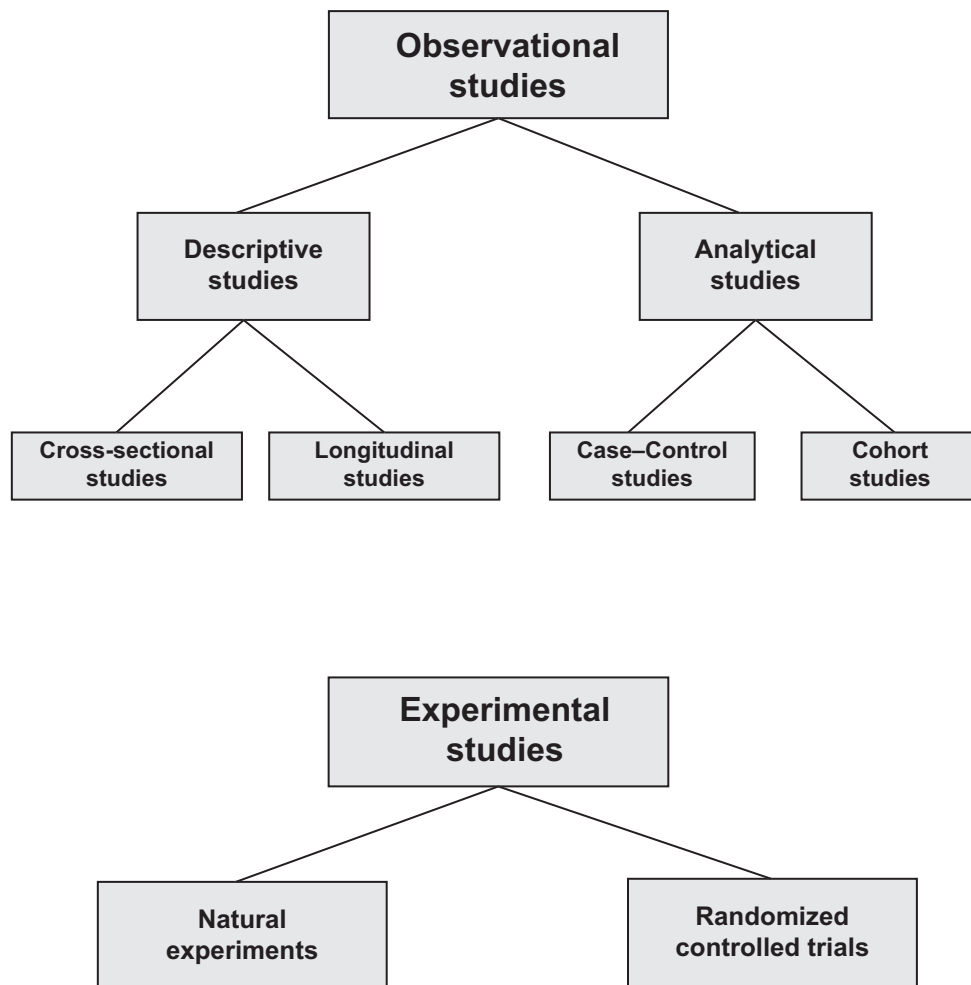


Figure 9.1. Classification of epidemiological studies.

一方分析研究においては、超音波照射と疾病の関連について研究開始前に仮説が設定される。それらは、研究者が照射についての仮説から開始するか、疾病についての仮説からスタートするかにより、それぞれコホート研究と症例対照研究に分類される。この最もシンプルな症例対照研究では患者は1回だけ検査結果の取り込みが行われるが、コホート研究では患者を一定期間追跡する必要がある。

ランダム化比較試験は、ヒトを対象として因果関係を明らかにしようとする研究において、最善の方法とされている。医学・医療におけるエビデンスはランダム化比較試験または観察研究の systematic review に由来するものである。臨床研究により得られたデータの信頼度については、その研究のデザイン及び手法に応じてランク付けがある。最も信頼されるデータはランダム化比較試験の systematic review であり、コホート研究ついでそれら以外の観察研究の順となる。

妊娠中の超音波照射の安全性に関する疫学（臨床）研究においては二つの systematic review がある (Torloni *et al.*, 2009; Whitworth *et al.*, 2010)。Torloni らの論文は、

ISUOG と WHO が共同して行った 2007 年 9 月までの論文について広範かつ詳細に検討した review であり、もう一つは Whitworth らによる 2009 年 9 月までの Cochrane review である。Cochrane review は、報告されたもの、未だ研究が進行中のものを問わず、登録された（訳者注；臨床研究の登録のこと）全てのランダム化比較試験及び準ランダム化比較試験を含むものであるが、分析研究は含まれていない。ISUOG-WHO review では 1950 年 1 月から 2007 年 10 月の間に発行された 16 のランダム化比較試験、13 のコホート研究、12 の症例 - 対照研究が含まれており、妊娠中に少なくとも 1 回の超音波照射を受けた胎児の短期的及び長期的影響をみたものである。彼らはまず 6716 論文についてタイトルと抄録を調査し、上記 41 研究からの 61 論文を systematic review に組み入れた。評価項目は、母体予後、周産期予後、小児期の発育、神経学的発達と学校での成績、右利きではないこと、小児期の悪性腫瘍、小児期以降の知的レベルと精神疾患であった。

本章では ISUOG と WHO の共同による systematic review の結果に加えて 2007 年以降の二つの疫学研究の結果を加えている (Stålberg *et al.*, 2009 ; Heikkilä *et al.*, 2011)。なおここでは疫学研究から得られたデータには 1 件の利益相反関係が存在する。1997 年時点の報告 (Henderson *et al.*, 1997) において、最近 10 年間の超音波装置は 10 ～ 15 倍の出力となっており、ここに報告したエビデンスの多くは 20-25 年前の B モード装置により検査された症例に由来するものである。もし妊娠中の超音波照射による有害作用が容量依存であれば、これらのデータには限界があることを銘記する必要がある。

医学・医療におけるエビデンスは systematic review に由来するものである。

9.2 有害な周産期予後

9.2.1 出生児体重

胎児への超音波照射が体重減少を引き起こすかとの質問は、周産期に発生しうる問題の中で最も注目されるものであろう。このような作用がある動物で認められている事実や体重が容易に入手可能なデータであることが注目される理由であらう。これについては 35000 以上の妊婦を対象とした 9 つの前方視試験 (Duff 1993 ; Ewigman *et al.*, 1993 ; Doppler French study group, 1997 ; Geerts *et al.*, 1996 ; Kieler *et al.*, 1998c ; Mason *et al.*, 1993 ; Newnham *et al.*, 2004 ; Omtzigt *et al.*, 1994 ; Secher *et al.*, 1986) と 2000 人の妊婦を対象とした 4 つのコホート研究 (Bellieni *et al.*, 2005 ; Geerts *et al.*, 2004 ; Smith, 1984 ; Stark *et al.*, 1984) で、妊婦への超音波照射は児の平均体重には影響を与えないとの結果が示されている。これらの研究のオッズ比の集計からは、低出生体重児発生の比率にも変化がないことも示されている (Torloni *et al.*, 2009)。

子宮内への超音波照射が出生児体重に影響するという説得力のあるエビデンスはない。

9.2.2 周産期死亡率

超音波検査を妊娠のルーティン検査として採用するべきかの議論にも関連して、超音波照射が周産期死亡率に影響を与えるかは最重要の課題と認識されてきた。「周産期死亡率の低下を示すことができれば、妊婦に対するルーティンワークとしての超音波検査は行うべきではない」とする論法は、新しいテクノロジーの出現に際して出てくるいつもの懐疑論である。安全性の立場からは、「妊婦に対する超音波照射は周産期死亡率を増加させない」ことを示すことが重要なこととなる。

周産期死亡率は 13 の比較試験で検討されてきている (Bakketeig *et al.*, 1984 ; Crowther *et al.*, 1999 ; Davies *et al.*, 1992 ; Duff , 1993 ; Eik-Nes *et al.*, 2000 ; Ewigman *et al.*, 1990 ; Ewigman *et al.*, 1993 ; Doppler French study group, 1997 ; Geerts *et al.*, 1996 ; Omtzigt *et al.*, 1994 ; Saari-Kemppainen *et al.*, 1990 ; Secher *et al.*, 1986 ; Waldenström, 1988)。ここでは 46553 人の妊婦が対象となっており、有意差はないが、超音波照射群では周産期死亡率は 14%低下している (Torloni *et al.*, 2009)。同様にスウェーデンにおける約 21 万人が包含されたコホート研究において、有意差はないが、やはり周産期死亡率が低下したとの結果が得られている (Sylvan *et al.*, 2005)。

9.2.3 他の周産期予後

通常産科医や新生児科医は、新生児への有害作用や分娩結果を議論するにあたり、早産率、アプガール 5 分値や NICU への入院の有無などの指標を用いる。早産については、34000 の妊婦を包含する 8 つの controlled 試験が行われてきたが、関係性は認められなかった (Torloni *et al.*, 2009)。同様にアプガール 5 分値の低値 (22000 の妊婦を包含する 12 の controlled trials) も、NICU への入院 (33000 の妊婦を包含する 13 の controlled trials) においても、妊娠中の超音波照射の有害作用は認められていない (Torloni *et al.*, 2009)。

9.3 小児期の悪性腫瘍

小児期の悪性腫瘍発生のように、研究対象とする事象の頻度が低い場合では、症例比較研究の手法以外には妥当な方法はない。小児期の悪性腫瘍発生については、14000 以上の子どもを対象とした 8 つの研究がある (Bunin *et al.*, 1994 ; Cartwright *et al.*, 1984 ; Wilson and Waterhouse, 1984 ; Naumburg *et al.*, 2000 ; Shu *et al.*, 1994, 2002 ; Sorahan *et al.*, 1995 ; Stålberg *et al.*, 2008) が、両者に関係は認められていない (Torloni *et al.*, 2009)。この領域においては更に疾患毎のサブグループでの検討も行われている。白血病では 6334 人の子どもを含む 5 つの症例比較研究 (Cartwright *et al.*, 1984 ; Wilson and Waterhouse, 1984 ; Naumburg *et al.*, 2000 ; Shu *et al.*, 1994, 2002) が、中枢神経系の悪性腫瘍では 1909 人の子どもを含む 3 つの症例比較研究が行われた (Bunin *et al.*, 1994 ; Cartwright *et al.*, 1984 ; Stålberg *et al.*, 2008) が、いずれも関係性は認められていない。

9.4 神経学的発達、失読及び言語発達

これらの結果については 5200 人以上の子どもを含む 2 つの controlled trials (Kieler *et al.*, 1998a ; Salvesen *et al.*, 1992 ; Salvesen *et al.*, 1994)、214 人の子どもによる 1 つの症例対象研究 (Campbell *et al.*, 1993)、806 人を対象とする 1 つのコホート研究 (Stark *et al.*, 1984) で検討された。1984 年及び 1993 年の 2 つの観察研究 (Campbell *et al.*, 1993 ; Stark *et al.*, 1984) では、前者では言語発達の遅れ (Campbell *et al.*, 1993)、後者では失読の可能性 (Stark *et al.*, 1984) が指摘された。しかし、2 つの controlled trials において、超音波検査と以下の様々な結果、失読、発語遅れ、吃音、少ない語彙、言語聴覚士への受診、様々な神経学的テストの異常所見、視覚障害、聴覚障害 (Torloni *et*

子宮内への超音波照射が周産期死亡率や周産期の有病率に影響するという、説得力のあるエビデンスはない。

子宮内への超音波照射が小児期の悪性腫瘍発生に影響するという説得力のあるエビデンスはない。

al., 2009) など多くの項目について有意な違いは認められなかった。結局、妊娠中の超音波検査が「発達する胎児の脳に有害である」ことは無いように思われる。

9.5 学校における成績

学校での成績との関連性は計約 6500 人を対象とする 2 つの controlled trials で検討されている (Salvesen *et al.*, 1992; Stålberg *et al.*, 2009)。Salvesen らは 8-9 才まで子ども達を追跡して、胎児期の超音波照射と学業成績、計算、綴り、読み、読解、音読などの項目について調査し関連は否定されている (Salvesen *et al.*, 1992)。Stålberg らは、無作意に選んだ子どもを 15-16 才まで男女別に追跡し、第 2 三半期に超音波検査を受けたか否かによる学業成績に有意な差を認めていない (Stålberg *et al.*, 2009)。しかし、非照射群に比較して、男子では有意ではないが、照射群において全般的にまた物理学の点数で低い傾向が認められた (Stålberg *et al.*, 2009)。

9.6 知的能力と成人期の精神疾患

7999 の超音波照射群と 197,829 の非照射群を含むスウェーデンのコホート研究 (Kieler *et al.*, 2005) において、超音波照射群では正常以下の知力に分類されるリスクの増加が認められた。しかしこの関連性は地域要因により誤解されたと思われ、兄弟間で超音波照射の有無があった組み合わせにおいては、差は認められなかった。最終的に著者らは、「超音波照射と知力の間には明確な関連を見いだせなかった」と結論付けている (Kieler *et al.*, 2005)。もう一つのスウェーデンのコホート研究では、370,945 を対象とし、妊娠中の超音波検査と統合失調症や他の精神疾患に関して関係性を認めないとの結果であった (Stålberg *et al.*, 2007)。

子宮内への超音波照射が神経学的発達、読書障害、言語発達、学校の成績、知的能力、成人期における精神疾患などに影響するという、説得力のあるエビデンスはない。

9.7 利き手

しかしながら、現在、妊娠中の超音波照射が統計的に有意な事象があり、それは全ての疫学研究及び systematic review において確認されているものがある。それは利き手の問題である。最初に超音波照射と右以外の利き手の関係を示したメタアナリシスは 1999 年に発行された (Salvesen and Eik-Nes, 1999)。右以外の利き手の発生率は超音波検査群と非検査群との間に差はなかったが、男子では差を認めた (Salvesen and Eik-Nes, 1999)。最近のコクランレビュー (Whitworth *et al.*, 2010) では、サブグループ解析には進まないとの保守的な手法が支持されており、この利き手の問題については、全ての子どもを対象としての intention-to-treat 解析で関連の無いことを報告し、性差によるサブグループ解析の実施は控えられた。

ISUOG-WHO のレビュー (Torloni *et al.*, 2009) では、もう少し保守的ではない分析 - 手法が採用され、2 つのランダム化試験 (Salvesen *et al.*, 1993a,b; Kieler *et al.*, 1998b) と 2 つのコホート研究 (Kieler *et al.*, 2001, 2002) を対象とした。このレビューでは最初のメタアナリシスの所見を認め (Salvesen and Eik-Nes, 1999)、「男子を分けて検討する場合、ランダム化試験においてもコホート研究 (Torloni *et al.*, 2009) においても、利き手と超音波検査との間に弱い相関性を認める」ことを前提としている。その後フィンラ

ンドにおけるランダム化試験の追跡調査の結果は 2011 年に発表された (Heikkilä *et al.*, 2011) が、この研究では一見「超音波スクリーニングと利き手との間には関連は無く、男子に限定したサブグループにしても同じである」との結論を再確認しているように思える (Heikkilä *et al.*, 2011)。

しかし、このフィンランドの研究に他の 3 つのランダム化試験を加えてメタアナリシスを行うと、超音波スクリーニングを受けた子どもは対照との間で、有意に右利き以外の発生が高いとの結果となった。ここでは男子、女子のサブグループに分けての解析でも男女間の発生率に差はなく、全体と同様に差を認めている。さらに男子においては、19-22 週以前に超音波照射を受けたグループに予備解析を行うと関連はより強くなった (Salvesen, 2011)。

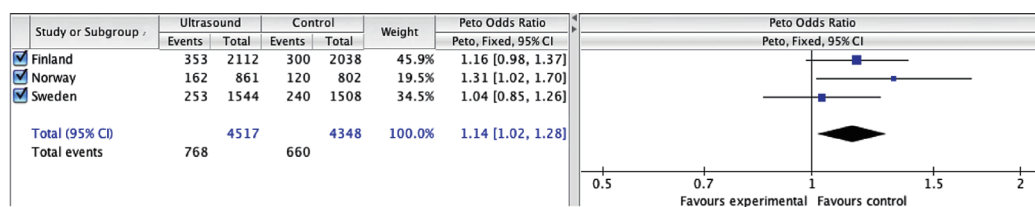


Figure 9.2. Non-right handedness among all children compared according to the randomized groups from three follow-up studies of randomized controlled trials (Heikkil *et al.*, 2011; Salvesen *et al.*, 1993a; Kieler *et al.*, 1998c).

Table 9.1. Non-right handedness (NRH) according to randomized groups

Study	Ultrasound group (n)		Controls (n)		Weight (%)	OR (95% CI)
	NRH	Total	NRH	Total		
Heikkilä <i>et al.</i> , 2011	353	2112	300	2038	45.9	1.16 (0.98–1.37)
Salvesen <i>et al.</i> , 1993a	162	861	120	802	19.5	1.31 (1.02–1.70)
Kieler <i>et al.</i> , 1998b	253	1544	240	1508	34.5	1.04 (0.85–1.26)
Total	768	4517	660	4348	100	1.14 (1.02–1.28)

妊娠中の超音波と利き手の問題についての最終的な結論は未だついていない。コクランレビューに示されたデータからは、胎児への超音波検査と左利きの間に統計的に有意な関連はない。しかし 3 つのランダム化試験を加えた最近のタアナリシスによれば、有意な相関があるとの結果が示されている。ISUOG-WHO レビューでの評価はそうであったが、Kieler らのコホート研究の結果が認められるものであれば、Torloni らが述べたように、コホート研究とランダム化試験においてその関連の強さは双方で同じ程度の値を示している。すなわち 5 つの疫学研究において、左利きの発生は（特に男子において）15% 高くなり、この関係性に対抗する疫学研究はないとの結論となる。

妊娠中の超音波検査と左利きに関する議論は複雑であり、ここではこれ以上の議論は行わない。編集者はこのテーマについて、別に詳細に意見を述べている (Salvesen, 2002)。

超音波と左利きの間の有意な関連性という統計的な事象から超音波が発育する脳に有害であるとの結論を導くべきではない。「利き手」についての生物学的理解は、現在限られたものであり、統計学的事実と部分的には相いれない (Salvesen, 2002)。

9.8 あとがき

疫学研究では妊娠中の超音波照射と周産期の有害事象、小児期の悪性腫瘍発生、神経発達、読書障害、言語発達、学校における成績、知的能力そして成人期の精神疾患発生との間に確実な関連性を見出してはいない。しかし、妊娠中の超音波検査と右以外の利き手との間には、弱い相関ではあるが、有意な統計学的関連が存在する。これは両者の因果関係を示すものではない。我々は、しばらくは超音波の安全性について、「不確実である」という事実とともに過ごしていくこととなる。

文献

- Bakketeig L, Jacobsen G, Brodtkorb CJ, Eriksen BC, Eik-Nes SH, Ulstein MK, *et al.* 1984. Randomised controlled trial of ultrasonographic screening in pregnancy. *Lancet*, 2, 207–211.
- Bellieni CV, Buonocore G, Bagnoli F, Cordelli DM, Gasparre O, Calonaci F, *et al.* 2005. Is an excessive number of prenatal echographies a risk for fetal growth? *Early Hum Dev*, 81, 689–693.
- Bunin GR, Buckley JD, Boesel CP, Rorke LB, Meadows AT. 1994. Risk factors for astrocytic glioma and primitive neuroectodermal tumor of the brain in young children: a report from the Children's Cancer Group. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*, 3, 197–204.
- Cartwright RA, McKinney PA, Hopton PA, Birch JM, Hartley AL, Mann JR, *et al.* 1984. Ultrasound examination in pregnancy and childhood cancer. *Lancet*, 2, 999–1000.
- Campbell JD, Elford RW, Brant RF. 1993. Case–Control study of prenatal ultrasonography exposure in children with delayed speech. *Can Med Assoc J*, 149, 1435–1440.
- Crowther CA, Kornman L, O'Callaghan S, George K, Furness M, Wilson K. 1999. Is an ultrasound assessment of gestational age at the first antenatal visit of value? A randomised clinical trial. *Br J Obstet Gynaecol*, 106, 1273–1279.
- Davies J, Gallivan S, Spencer J. 1992. Randomised controlled trial of Doppler ultrasound screening of placental perfusion during pregnancy. *Lancet*, 340, 1299–1303.
- Doppler French Study Group. 1997. A randomised controlled trial of Doppler ultrasound velocimetry of the umbilical artery in low risk pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol*, 104, 419–424.
- Duff GB. 1993. A randomized controlled trial in a hospital population of ultrasound measurement screening for the small for dates baby. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 33, 374–378.
- Eik-Nes SH, Salvesen KA, Okland O, Vatten LJ. 2000. Routine ultrasound fetal examination in pregnancy: the “Alesund” randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 15, 473–478.

妊娠中の超音波検査は、小児の左利きの発生と関係がある。

- Ewigman BG, Crane JP, Frigoletto FD, LeFevre M, Bain RP, McNellis D. 1993. Effect of prenatal ultrasound screening on perinatal outcome. RADIUS Study Group. *N Engl J Med*, 329, 821–827.
- Ewigman BG, LeFevre M, Hesser J. 1990. A randomized trial of routine prenatal ultrasound. *Obstet Gynecol*, 76, 189–194.
- Geerts L, Theron AM, Grove D, Theron GB, Odendaal HJ. 2004. A community-based obstetric ultrasound service. *Int J Gynaecol Obstet*, 84, 23–31.
- Geerts L, Brand E, Theron G. 1996. Routine ultrasound examinations in South Africa: cost and effect on perinatal outcome – a prospective randomised controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol*, 103, 501–507.
- Henderson J, Whittingham TA, Dunn T. 1997. A review of the acoustic output of modern diagnostic ultrasound equipment. *BMUS Bull*, 10–14.
- Heikkilä K, Vuoksima E, Oksava K, Saari-Kemppainen A, Iivanainen M. 2011. Handedness in the Helsinki ultrasound trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 37, 638–642. doi: 10.1002/uog.8962.
- Kieler H, Hellberg D, Nilsson S, Waldenström U, Axelsson O. 1998c. Pregnancy outcome among non-participants in a trial on ultrasound screening. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 11, 104–109.
- Kieler H, Haglund B, Cnattingius S, Palmgren J, Axelsson O. 2005. Does prenatal sonography affect intellectual performance? *Epidemiology*, 16, 304–310.
- Kieler H, Ahlsten G, Haglund B, Salvesen K, Axelsson O. 1998a. Routine ultrasound screening in pregnancy and the children's subsequent neurologic development. *Obstet Gynecol*, 91, 750–756.
- Kieler H, Axelsson O, Haglund B, Nilsson S, Salvesen K. 1998b. Routine ultrasound screening in pregnancy and the children's subsequent handedness. *Early Hum Dev*, 50, 233–245.
- Kieler H, Cnattingius S, Haglund B, Palmgren J, Axelsson O. 2001. Sinistrality – a sideeffect of prenatal sonography: a comparative study of young men. *Epidemiology*, 12, 618–623.
- Kieler H, Cnattingius S, Palmgren J, Haglund B, Axelsson O. 2002. First trimester ultrasound scans and left-handedness. *Epidemiology*, 13, 370.
- Mason GC, Lilford RJ, Porter J, Nelson E, Tyrell S. 1993. Randomised comparison of routine versus highly selective use of Doppler ultrasound in low risk pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol*, 100, 130–133.
- Naumburg E, Bellocco R, Cnattingius S, Hall P, Ekblom A. 2000. Prenatal ultrasound examinations and risk of childhood leukaemia: case-control study. *Br Med J*, 320, 282–283.
- Newnham J, Doherty DA, Kendall GE, Zubrick SR, Landau LL, Stanley FJ. 2004. Effects of repeated prenatal ultrasound examinations on childhood outcome up to 8 years of age: follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet*, 364, 2038–2044.
- Omtzigt AM, Reuwer PJ, Bruinse HW. 1994. A randomized controlled trial on the clinical value of umbilical Doppler velocimetry in antenatal care. *Am J Obstet Gynecol*, 170, 625–634.

- Saari-Kemppainen A, Karjalainen O, Ylostalo P, Heinonen OP. 1990. Ultrasound screening and perinatal mortality: controlled trial of systematic one-stage screening in pregnancy. *Lancet*, 336, 387–391.
- Salvesen KÅ, Vatten LJ, Bakketeig LS, Eik-Nes SH. 1994. Routine ultrasonography *in utero* and speech development. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 4, 101–103.
- Salvesen KÅ, Bakketeig LS, Eik-Nes SH, Undheim JO, Økland O. 1992. Routine ultrasonography *in utero* and school performance at age 8–9 years. *Lancet*, 339, 85–89.
- Salvesen KÅ, Vatten LJ, Eik-Nes SH, Hugdahl K, Bakketeig LS. 1993a. Routine ultrasonography *in utero* and subsequent handedness and neurological development. *Br Med J*, 307, 159–164.
- Salvesen KÅ, Eik-Nes SH, Vatten LJ, Hugdahl K, Bakketeig LS. 1993b. Routine ultrasound scanning in pregnancy – Authors’ reply. *BMJ*, 307, 1562.
- Salvesen KÅ, Eik-Nes SH. 1999. Ultrasound during pregnancy and subsequent childhood non-right handedness: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 13, 241–246.
- Salvesen KÅ. 2002. Ultrasound and left-handedness: a sinister association? *Ultrasound Obstet Gynecol*, 19, 217–221.
- Salvesen KÅ. 2011. Ultrasound in pregnancy and non-right handedness – meta-analysis of randomized trials. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 38, 267–271.
- Secher NJ, Hansen PK, Lenstrup C, Eriksen PS. 1986. Controlled trial of ultrasound screening for light for gestational age (LGA) infants in late pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 23, 307–313.
- Shu XO, Jin F, Linet MS, Zheng W, Clemens J, Mills J, *et al.* 1994. Diagnostic X-ray and ultrasound exposure and risk of childhood cancer. *Br J Cancer*, 70, 531–536.
- Shu XO, Potter JD, Linet MS, Severson RK, Han D, Kersey JH, *et al.* 2002. Diagnostic X-rays and ultrasound exposure and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia by immunophenotype. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 11, 177–185.
- Smith CB. 1984. Birth weights of fetuses exposed to diagnostic ultrasound. *J Ultrasound Med*, 3, 395–396.
- Sorahan T, Lancashire R, Stewart A, Peck I. 1995. Pregnancy ultrasound and childhood cancer: a second report from the Oxford Survey of Childhood Cancers. *Br J Obstet Gynaecol*, 102, 831–832.
- Stark C, Orleans M, Haverkamp A, Murphy J. 1984. Short and long term risks after exposure to diagnostic ultrasound *in utero*. *Obstet Gynecol*, 63, 194–200.
- Ståberg K, Haglund B, Axelsson O, Cnattingius S, Pfeifer S, Kieler H. 2008. Prenatal ultrasound and the risk of childhood brain tumour and its subtypes. *Br J Cancer*, 98, 1285–1287.
- Ståberg K, Haglund B, Axelsson O, Cnattingius S, Hultman CM, Kieler H. 2007. Prenatal ultrasound scanning and the risk of schizophrenia and other psychoses. *Epidemiology*, 18, 577–582.
- Ståberg K, Axelsson O, Haglund B, Hultman CM, Lambe M, Kieler H. 2009. Prenatal ultrasound exposure and children’s school performance at age 15–16: follow-up of a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 34, 297–303.

- Sylvan K, Ryding EL, Rydhstrom H. 2005. Routine ultrasound screening in the third trimester: a population based study. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 84, 1154–1158.
- Torloni MR, Vedmedovska N, Merialdi M, Betran AP, Allen T, Gonzalez R, *et al.* 2009.
- Safety of ultrasonography in pregnancy: WHO systematic review of the literature and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 33, 599–608.
- Waldenström U, Axelsson O, Nilsson S, Eklund G, Fall O, Lindeberg S, *et al.* 1988. Effects of routine one-stage ultrasound screening in pregnancy: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2, 585–588.
- Whitworth M, Bricker L, Neilson JP, Dowswell T. 2010. Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, (4), Art. No.: CD007058. doi: 10.1002/14651858. CD007058.pub2.
- Wilson LMK, Waterhouse JA. 1984. Obstetric ultrasound and childhood malignancies. *Lancet*, 2, 997–999.

第 10 章

安全規格と規定：製造業者の責任

Francis A. Duck

University of Bath, Bath, UK

要約

- 全ての医療用超音波診断装置は安全規格と規定を満たして製造されなければならない。
- 欧州、米国、国際的に、別々の規定が存在する。
- 国際電気標準会議（IEC）は、振動子表面温度の許容最高温度を含めた国際安全規格を定めている。
- 米国食品医薬品局（FDA）は、超音波照射の上限値を定めている。
- FDA によって認可された最大出力レベルの超音波を使用するためには、製造業者は安全指標であるメカニカルインデックスとサーマルインデックスを画面上に表示しなければならない。
- 欧州医療機器指令は、製造業者に安全性及び計測精度を実証するよう義務付けている。

10.1 まえがき

超音波診断装置を含む全ての医療機器の設計および製造は、それが安全にそれが確実に安全に作動することを意図した規定および規格を満たす必要がある。超音波装置業界は現在では極めて国際的であり、その結果重要な規定のほとんどが国際的に認知されているか、あるいはそれと同様の影響力を持つ。英国で効力を持つ規定および規格には 3 種類があり、それは以下のものである。

1. 国際電気標準会議（IEC）による規格。IEC 規格は欧州規格および英国規格として全面的に受け入れられている。
2. 米国保健福祉省食品医薬品局（FDA）によるものを含む、米国で使用されている規格と規定。
3. 欧州指令

超音波の安全性はその国内および国際規格と規定を満たさなければならない。

表 10.1 診断用超音波の安全性に関するいくつかの重要な規定と規格の主な目的

機関	規定あるいは規格	目的
FDA	510(k) (FDA、2008 年)	音響出力の最大許容値の制限
AIUM/NEMA	「出力表示規格」 (AIUM/NEMA、2004 年)	安全指標の計算および表示法の定義
IEC	IEC 60601 第 1 部 (IEC、2012 年)	熱的、電気的および機械的側面を含む一般の医療機器の設計および製造に関する規定
IEC	IEC 60601 第 2-37 部 (IEC、2007 年)	安全指標表示の定義および振動子表面温度の制限
IEC	IEC 62359 (IEC、2010 年)	安全指標の定義
EC	MDD (欧州連合、1993 年)	全医療機器の安全性および測定 of 正確性に関する一般的要求事項を規定

各安全性規定あるいは規格にはそれぞれ異なる目的がある。

各規定には特定の主目的があり、それが各々の違いを特徴づけている。これらの目的のうち非常に重要なものをいくつか表 10.1 に示している。それぞれの規定はそれらが一般的に用いられる略語を用いて示してある。詳細についてはこの章で後に説明する。表 10.1 を見ると、振動子が発する超音波出力の制限について規定しているものはただ一つであることが分かり、それは米国 FDA によるものである。更に、超音波診断装置もその一部である全ての医用電気機器に等しく適用する一般的な規格（通則）が存在する。

10.2 国際電気標準会議による国際規格

10.2.1 IEC 60601 第 1 部：一般的安全性に関する要求事項

訳注：IEC 60601-1 の最新版は 2005 年ではなく 2012 年

全ての超音波診断装置は電気的・熱的安全規格に適合しなければならない。

訳注：原文には無いが、通則には「装着部」と書いてある部分を「超音波振動子」に読み替えている

医用電気機器の安全設計に関する一般的な要求事項が、IEC 60601 第 1 部 (IEC、2005 年) で述べられている。この規格に含まれているものは、機械部品の安全設計、電気的安全性および熱的安全性に関する要求事項である。特に重要なのが（患者に接触する部分である）超音波振動子に関連した（1 kHz までの）接地漏れ電流についてで、これは通常使用条件では 0.5 mA であり、患者漏れ電流は一般的な使用では 100 mA、心臓内での使用時には 10 mA に制限されている。また身体に接触する可能性のある加熱した部品の安全管理についても考慮されている。超音波振動子に対する特定の要求事項について、以下に述べる。

10.2.2 IEC 60601 第 2-37 部：超音波診断装置およびモニタ機器の安全性個別要求事項

IEC60601-2-37 は、振動子表面の温度に上限を設けており、安全性指標についても規定している。

超音波診断装置およびモニタ機器に対する IEC 規格である IEC 60601-2-37 (IEC、2007 年) は、IEC 60601 第 1 部が定める内容に追加する要求事項を定めている。それは、超音波照射および安全性に関連した指標を表示することによって、起こり得るハザードの可能性を使用者にどのように提示すべきかを規定する。この保護へのアプローチは、使用者に責任を委ねている。そして超音波診断装置を使用する全ての検査者に対して、適切なレベルの訓練と能力を要求する。指標の表示に関する方針と定義は、1990 年

代前半に米国で開発されたものと同一で、いわゆる「出力表示基準」(Output Display Standard、ODS；AIUM/NEMA、2004 年)として発行されており、その詳細は第 10.3 章で述べる。安全指標の決定方法は IEC 62359 でも公表されている (IEC、2010 年)。IEC 60601-2-37 では振動子表面の許容温度についても上限を定めている (表 10.2)。空気中ではこの値は 50°C であり、組織に接している場合に許可されている温度 43°C よりかなり高い。また経膈あるいは経直腸など体内で使用される場合に比べて、皮膚に接している場合の振動子でより高い温度までの上昇が許容されている。最新の超音波診断装置ではその温度に近いレベルで振動子を駆動することが可能なため、これらの温度は単なる理論上の値ではない。

表 10.2 IEC 60601-2-37 Ed.2.1 で指定される表面温度および表面温度上昇の上限値 (IEC、2001 年)。

	空気中	組織上 (体外での使用時)	組織上 (体内での使用時)
最高温度(°C)	50	43	43
最大温度上昇(°C)	27	10	6

訳注：最新版は 2001 年ではなく、2015 年

10.3 米国の規定と規格

10.3.1 FDA による規定 (510k)

米国は FDA を通じて米国の規制構造を機能させる。これらの規定は現在までに世界に与えているが、それはその規定が米国内での超音波診断装置の販売、ひいては世界の他の国々での米国製造業者の行動にも影響するからである。より強力な国際的規定あるいは現在では欧州の規定も存在はするが、FDA による規定は今後もある程度の期間にわたって製造業者に影響を及ぼすと考えられる。以下に米国内での現状を述べる。

FDA による規定は、超音波出力レベル設定において非常に強い影響力を持っている。

米国保健福祉省内の FDA によって発行された以前の指導要綱で用いられた番号に由来する「510(k)」として知られるプロセスを通じ、FDA は機器を販売するための「市場承認」申請を受理する。最新の指導要綱は 1997 年に発表されている (FDA、1997 年)。ここでは 2 種類の「トラック」が定められている。これらはトラック 1 およびトラック 3 である。最近の超音波診断装置の大多数がトラック 3 の要求事項に従って設計されているので、ここではトラック 3 に着目して解説する。トラック 3 は、トラック 1 よりも高い時間平均強度の超音波の使用が許容される。これは、その機器が AIUM/NEMA によって出版された ODS (AIUM/NEMA、1998 年) に従った「リアルタイム表示」機能を有しているという前提で許可されているためである。これを満たすためには、メカニカルインデックス (MI) およびサーマルインデックス (TI) の値を使用者に対して表示しなければいけない。以下に ODS の要求事項の詳細を述べる。

FDA は出力照射量に関して最大許容レベルを設定している。安全指標が表示される場合に限って最高強度の照射が許可される。

訳注：最新版は 2008 年

訳注：最新版は 2004 年

トラック 3 認可に対して FDA が設定した上限を表 10.3 に示す。ここでは 2 種類のカテゴリが定義される。第一の小カテゴリは眼科用途専用設計された機器に対して、第二は産科を含む他の全用途の機器に対してである。ここでは 4 種類の照射量に関して制限値が示されている。それらは、減衰を考慮して減じた (例えば *in situ* で推定

FDA による制限は、眼科以外の全臨床用途で同じである。

されるような) 空間ピーク時間平均強度 ($I_{spta,d}$)、減衰を考慮して減じた空間ピークパルス平均強度 ($I_{sppa,d}$)、MI および TI である (下付き添え字 d は減衰を考慮して減じることを示す)。2 つの安全指標 MI および TI の定義を以下に示す。

パルス平均強度と MI に関する制限値は互いに無関係ではない。すなわちこれらのいずれかが制限値を下回っていれば、他方がその制限値を超えることも許容されている。しかしながら MI の制限値 1.9 および $I_{sppa,d}$ の制限値 190 W cm^{-2} は大よそ同等であると考えられている。TI は眼科用途に対してのみ制限される。他の全ての用途に対しては、TI が 6.0 を上回る場合には製造業者にその正当な理由を FDA に報告するよう義務付けられているが、絶対的な制限値は指定されていない。

全ての照射量の値は水中で測定されたものではなく、「*in situ* で推定される」値である。これは自由音場での値を $0.3 \text{ dB cm}^{-1} \text{ MHz}^{-1}$ で減衰を考慮して減ずることによって得られる。それぞれの照射量を計算する位置は、その減衰を考慮して減じた値が最大となる位置である。すなわち時間平均強度に関しては $I_{ta,d}$ が最大となる位置であり、MI に関しては減衰を考慮して減じたパルス強度積分値が最大となる位置である。

表 10.3 米国 FDA による「トラック 3」で許可されている音響照射量の上限值。少なくとも MI あるいは $I_{sppa,d}$ のいずれかが上限値を下回ってなければならないが、両方とも下回る必要はない (FDA、2008 年)。

	減衰を考慮して減じた $I_{spta,d}$ (mW cm^{-2})	減衰を考慮して減じた $I_{sppa,d}$ (W cm^{-2})	MI	TI
眼科を除く全ての用途	720	190	1.9	(6.0)*
眼科用途	50	記載なし	0.23	1.0

* 注記：TI = 6 は非眼科用途における最大値ではない。TI が 6.0 を超える条件が存在する場合には、製造業者はその正当な理由が要求される。

1990 年代初期に FDA 規定に関于行われた改定は、一般にドプラ用途に関連するより高い照射量が、産科用途を意図した機器においても存在する可能性を意味しており、それによると時間平均強度の上限許容値はそれまでの約 8 倍にまで増加した。

他の照射量の値についても FDA に提出しなければいけない。これらは、総音響出力・中心周波数・焦点でのビーム面積・測定の位置・パルス繰返し周波数・焦点距離などを含む。これらの照射量の値を記載した表は、しばしば超音波診断装置と共に提供される技術文書に含まれる。

10.3.2 AIUM/NEMA による ODS

上述のように、FDA のトラック 3 は、AIUM/NEMA による ODS (AIUM/NEMA、2004 年) への適合性を要求している。この基準における照射量は、測定した音圧・総音響出力・強度・周波数から計算によって導出されるもので、これらはその操作条件が熱的あるいは機械的作用を発生させる可能性についての指針を示すことを目的とする。

FDA は *in situ* (生体組織内) での推定値を用いて制限を行っており、これらは水中での同等の値より低くなる。

より高い出力レベルが可能であることは、特に産科走査において重要である。

MI の定義

以下の定義もまた国際規格 IEC 60601-2-37 および IEC 62359 (IEC、2007 年、2010 年)の一部である。

MI は減衰を考慮して減じたピーク拡張音圧 p_{rd} (単位 MPa) から計算され、以下で表される。

$$MI = \frac{p_{rd}}{\sqrt{f}} \quad (10.1)$$

ここで、 f は中心周波数 (MHz) であり、MI に単位はない。

TI は W/W_{deg} で定義され、 W は総音響出力、 W_{deg} は、振動子・ビーム・組織が同一の条件下で最大 1°C 温度を上昇させるのに必要な総音響出力である。したがって TI は定常状態における最大温度上昇推定値を摂氏で広く適切に表すよう設定されている。

TI にはいくつかの異なる公式がある。これらは想定される組織・振動子のサイズ・ビームが走査しているか固定しているかに依存する (図 10.1 を参照)。3 種類の対象組織に関連して 3 種類の TI カテゴリー、すなわち軟部組織 (TIS)・焦点に骨組織が存在する場合 (TIB)・成人の頭蓋骨 (TIC) がある。

TI の公式はそれらを 2 タイプ、すなわち軟部組織における温度上昇を予測するもの及び骨に対するものに分けることで簡単に要約できる。前者の軟部組織の加熱の場合、公式は $TI = AfW$ という形式で、ここで f は音響周波数、 W は総音響出力である。定数 A は個別の操作モードや形状に基づいて定義される値である (例えばこの値は B モード走査では $1/210$)。骨に対する照射ではこの公式は $TI = BW$ という形式となり、定数 B はやはり個別に定義される値である。骨に対する TI は、音響周波数には依存しない。

TI 公式は温度上昇が推定される位置によっても異なる。例えば M モードやスペクトルドプラモードなどの固定ビームに対しては、組織の深部で温度が最高となる (例として図 10.1b を参照)。一方、走査ビームの場合には、最大温度上昇は組織表面と仮定する (図 10.1a)。これらの公式の理論的根拠は、Abbott (1999 年) により詳しく議論されている。

ODS は、どの安全指標を表示するべきかという条件についても指示している。一般に表示する必要があるのは 1 種類の指標のみであるが、その値が 0.4 未満である場合にはその指標を表示する必要はなく、またいかなる条件下においてもそれが 1.0 を決して超えることがない場合には、その指標は全く表示しなくてよい。実際に多くの製造業者は、ODS によって厳密に要求されている以上を表示するようにしている。例えば、0.4 未満の数値も表示する場合や、表示する指標も 1 種類のみに限定しない場合がある。

TI は組織内の温度上昇の計算値に基づいているが、温度上昇の正確な推定値であると考えてはならない。例えば、温度上昇が組織内での超音波吸収のみの分析によって予測できるという仮定は、振動子近くの位置では正しくないことが示されている。これは振動子自体が少し発熱するためであり、熱伝導によって周囲の組織も加熱されるからである。もう一つの間違いが、複数の操作モードが同時に用いられた場合に、発熱の影響が

TI の定義

TI には 3 種類のカテゴリー、すなわち軟部組織・焦点に骨が存在する場合・頭蓋骨がある。

軟部組織の TI の公式は、周波数に依存するが、骨の場合には依存しない。両者は共に総音響出力に依存する。

最大加熱は、B 画像モードでは表面で、ドプラおよび M-モードでは深部で起こると仮定される。

MI や TI の両者を常に同時に表示する必要はない。

安全指標の公式には、いくつかの問題も残されている。

合算されることに関係している。さらに *in situ*（生体組織内）での照射量を単純な線形仮定を用いて水中での測定値から計算できるという誤った仮定によって、いっそう事態が困難となり、これによって MI を過小評価するという問題が生じる可能性がある。

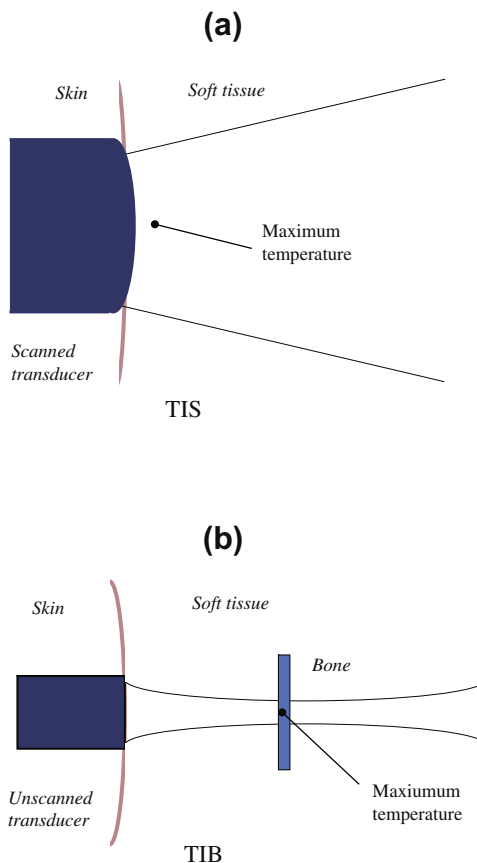


図 10.1 (a) 軟部組織サーマルインデックス (TIS)、(b) 焦点に骨が存在する場合の照射時のサーマルインデックス (TIB) を計算するために用いられる単純なモデル。軟部組織は $0.3 \text{ dB cm}^{-1} \text{ MHz}^{-1}$ の減衰係数を有する均一な材質としてモデル化されている。音軸上の温度変化は、軟部組織照射 (TIS) では振動子付近で最大に達し、焦点に骨が存在する場合の照射 (TIB) では焦点で最大になる。

10.4 欧州医療機器指令

医療機器の CE マーク取得には、EU の MDD に適合する必要がある。

欧州共同体医療機器指令、すなわち MDD (欧州共同体、1993 年) は、英国を含む欧州共同体加盟国の各国家の法的枠組みに採用される。各国は所轄省庁を指定している。たとえば英国ではそれは医薬品医療製品規制庁 (MHRA) である。この規制庁が MDD の手続きに従って新製品の評価を行う認証機関を指定する。製造業者は欧州共同体内のいずれの認証機関を利用してもよい。機器に貼付してある基準適合 (CE) マークはその機器がその意図する目的に適合するために必須の要求事項を満たしていることを意味している。全ての医療機器 (特別注文品あるいは臨床研究に用いるための機器を除く) は、私立か公立病院か、介護施設で使用されるか、あるいは小売店で販売されるかに関わら

ず、全て CE マークを有していなければならない。

MDD の附属書 IX は、医用機器の 3 つの一般クラス、およびあらゆる個別機器のクラスを決定するための一連の規則を記述する。ほとんどの超音波診断装置はクラス IIa に該当するが、これはそれらが「診断を意図する能動機器」であるからである。クラス IIb は生命維持パラメータをモニタすることを特に意図しており、その違いの本質は患者に直ちに危険を与えるかどうかである。手術中に用いられるドプラ機器の中にはこの型に含まれると思われるものもある。血管内超音波振動子は、侵襲的機器であるため、通常クラス III に分類される。最初に製造業者は自社のその製品のクラスを決定し、適合性評価審査を行う適切な認証機関を選択する。全てのカテゴリーの審査に対して製造業者の品質保証システムの適切な監査が必要とされている。さらに製品あるいはバッチの検査あるいは試験の規定もある。これは設計図が提出されているという条件付きなら、クラス III 製品でさえ、必須ではない。ほとんどの医療用超音波機器が、おそらく必要書類の確認のみに基づいて審査され、個別に実際の検査を受けることなく適合マークを得ているものと考えられる。製造業者は同時に市販後調査システムを管理し、特定の種類の事故を監督省庁に報告することも要求されている。

MDD は、超音波照射に関して特に指針を発表してはいない。もっとも通則の箇条 11（放射線からの防護）および箇条 12（エネルギー源を有する機器）が、それに相当するかもしれない。これらによると「患者への照射が意図した目的に合致する範囲でできるだけ少なくなるように機器は設計し製造されるべきであるが（中略）、治療および診断目的のために適切なレベルの照射は制限されるべきではない」と定めている。すなわち、機器は特定の医学目的の必要に応じて危険なレベルの照射を行ってもよいが、それは制御可能でなければならない、ということである。また照射が「潜在的に危険」な場合には、機器は「実現可能な範囲でその照射に対して視覚的な表示および / あるいは警告に基づいて調節」されなければならない。さらに、「機器の接触可能部分は（中略）、通常使用条件下で潜在的に危険な温度に達してはならない」とされている。これらの要求事項を満たしていることを製造業者が証明する通常の方法は、国際規格で規定された手順に従うことである。

機器のクラス分類は、その機器のリスクレベルに依存する。

製造業者は、出力安全性および測定の正確性の両方を示さなければならない。

文献

Abbott JG. 1999. Rationale and derivation of MI and TI—a review. *Ultrasound Med Biol*, 25, 431–441.

American Institute of Ultrasound in Medicine/National Electrical Manufacturers Association. 1998. Standard for Real-time Display of Thermal and Mechanical Acoustic Output Indices on Diagnostic Ultrasound Equipment. 2nd Edn. Rockville, MD: AIUM.

European Communities. 1993. Council directive 93/42/EEC, of 14 June 1993, concerning medical devices. *Off J Eur Communities*, 36, L169.

Food and Drug Administration: US Department of Health and Human Services. 1997. Information for Manufacturers Seeking Marketing Clearance of Diagnostic Ultrasound Systems and Transducers. www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM070911.pdf. Rockville, MD: Center for Devices and Radiological Health.

IEC. 2001. IEC60601 Part 2-37: Medical Electrical Equipment: Particular Requirements for the Safety of Ultrasound Diagnostic and Monitoring Equipment 2001 & Amendment 1 2005. Geneva, Switzerland: International Electrotechnical Commission.

IEC. 2005. IEC60601 Part 1: Medical Electrical Equipment: General Requirements for Safety and Essential Performance. Geneva, Switzerland: International Electrotechnical Commission.

IEC. 2006. IEC62359: Ultrasonics – Field Characterization – Test Methods for the Determination of Thermal and Mechanical Indices Related to Medical Diagnostic Ultrasound Fields. Geneva, Switzerland: International Electrotechnical Commission.

第 11 章

診断用超音波の安全使用に関する指針と 推奨事項：使用者の責任

Gail ter Haar

Institute of Cancer Research, Sutton, UK

要約

- リスク評価の責任は規制官庁から使用者へと移行している。
- 適切なリスク / 利益評価が行われることを確実にする継続的な教育が極めて重要である。
- 主要な国内の超音波団体は医学領域における超音波の安全使用に関する指針を策定している。

11.1 まえがき

超音波診断機器の発明によって、かなりの音響出力が可能となる強力な診断機器の開発が可能となった。同時に医学領域における診断用超音波の安全使用を確実にする方法が自主規制という方式へと明らかに変化してきた。この変化は米国で始まったものである。このように規制官庁から使用者へとリスク評価の責任が移行したことによって、安全問題に関する責任ある姿勢が急速に必要とされるようになった。このような動きを推進するために、官庁や超音波団体あるいは専門家が超音波検査中に発生する生物学的作用のリスクに関する適切な情報を提供する必要がある。また超音波手技の各タイプにおいて発生する可能性のある生物学的作用を理解し、適切なリスク / 利益評価が行われるよう継続的な教育を行う必要がある。なぜならば検査の種類によっては他のものよりも有害作用のリスクが大きいものもあるからである。超音波造影剤として用いられる気泡体の存在によってそれらの生体作用が発生する可能性が増大することもある。また組織目標物の感受性が生体作用の型に強い影響を及ぼし、ひいてはヒトの健康にも影響を及ぼす。

米国食品医薬品局によって市販前に承認されていた強度制限値が緩和されたことによって、過去に許可されていたよりもかなり高い強度の超音波が胎児に照射できるようになった（FDA、1985、1993 年）。実験動物を用いた研究からは、最新の診断機器を用いて最大の出力条件で実施した照射によって著明な生物学的作用が発生し得ることが示されている。これらの問題については世界超音波医学生物学学術連合（WFUMB）によっ

安全に関係する「出力表示」を適切に使用するためには使用者の教育と起こり得るリスクに関する適切な情報の普及が必要である。

画面上の表示される安全「指標」の導入によって、より高い音響出力が可能となった。

て検討され、医療分野における超音波の安全使用に関する国際合意として決定し推奨が行われている。また主要な国内超音波団体によって医療分野における超音波の安全使用に関する指針が策定されている。この章では医療分野における安全かつ効果的な超音波利用に関する国内および国際組織によって発表された意義のある安全指針について解説する。

医療分野における超音波の安全使用に関する重要な疑問は、音響出力を法律によって制限すべきか、あるいは使用法について知った上で患者への最適な照射と適切なリスク/利益評価を行うべきかという点である。後者はFDAによって市販前の機器承認に関するいわゆる「第3種手続」を利用して機器の出力表示を許可することを通じて推奨されている（第10章を参照）。しかしこの意見では使用者、官庁あるいは超音波団体が起こり得るリスクに関する適切な情報を広めるよう努力しなければならないことになる。

最大強度制限を規制することから個々の検査の型に対するリスク/利益比を個人的で判断して管理するようにと変更がなされたことで、以前よりもかなり高い音響出力で臨床医や超音波技師が超音波を使用し制御することが可能となった。科学学会によって提供される生体作用や製造業者によって発表される機器の出力条件に関する情報を用いて臨床医がリスク評価の責任を負うことは適切なことである。これにより、超音波検査の恩恵を最大化し、かつリスクを最小化することに対する責任が次第に最終使用者に課されるようになってきた。適切な判断を行うためには放射線科医や超音波検査者は安全問題に関する教育を受けなければならないというのは明白である。単に機器がすでに市販されているからと言って、いかなる条件下であっても安全であると当然と考えるのは不適切である。最大の音響出力を使用すると常に最高の診断情報が得られるという誤った考えを抱くのではなく、各使用法に対する相対的なリスクを常に意識しておかなければならない。出力表示という形式での情報の解釈を最も上手く行うことができるのは安全問題に関して訓練を受けた超音波使用者であり、重要かつ意義ある事項のいくつかについて注意を促すのが本章の目的である。超音波機器の使用者が生体作用のメカニズムを理解し、異なる使用モードに関連して起こり得るそれぞれのリスクを認識することは極めて重要である。超音波検査の各型を行う医学的理由に応じてリスク/利益は著しく変化する。例えば現在議論的となっているトピックは、合併症のない妊娠の第1三半期間中にパルスドプラ（PD）超音波検査を定常的に使用することに関して、それが利益であるかリスクであるかという事である。リスク/利益問題に関しては不確実な部分はあるものの、発育中の胚が特に物理的傷害によるダメージに対して感受性が高いことはよく知られている。リスクおよび利益のいずれもが検査を行う人物の技術および力量に極めて依存するということも覚えておくべきである。

超音波の生物学的作用および安全性に関する科学論文および概説には膨大なデータ蓄積がある。例えばWFUMBは医療分野での超音波の安全使用に関する結論および推奨事項を掲載した学会抄録集を発表している。またWFUMB安全委員会も意義ある科学総説論文を発表している（Barnettら、1994、1997および2010年）。ほとんどの国内超音波団体には生体作用のリスクに関する情報を提供する役割を担う安全委員会あるいは諮問委員会が存在する。これらの専門団体には診断用超音波の責任ある使用を促進するた

めの安全指針を発表しているものもある。また医学超音波に関する学会でも生体作用や安全性に関する情報が一般科学演題として随所で見受けられる。しかしながら臨床学会での生体作用に関するセッションへの参加者が少ないことを考えると、安全問題への自発的な注目を期待することは適切ではないか効果的ではないと思わされる。第3次医療センター以外で診療を行ったり、超音波団体に加入していない臨床医や超音波技師の数が不明であったりすることを考慮すると実情はさらに複雑である。この章の目的は現在の安全指針に注目を促すとともに、超音波の相互作用の生物物理学的側面に関する現在の知識水準についての背景情報を提供することである。

超音波医学診断法が安全で有益な臨床診断法として広く用いられていることを知って自己満足に陥ることは簡単であるが、有害作用の証拠がないことが有害作用が起こる可能性が全くないことを意味するのではないことは覚えておくべきである。また新しい技術開発がなされるたびに安全性に関して評価が必要となる生物物理学的状況が生まれることにも気付かなければならない。例えば超音波造影剤は組織内でキャビテーションや高調波の発生を誘発する。解像度、白黒明瞭度および画質の改善は特に産科では重要である。重なっている腹部皮膚や脂肪、筋肉組織などによって起こるビーム干渉作用や超音波の減衰などに悩まされることなく胚や胎児の解剖学的構造を明らかにして可視化する経腔検査の出現によって、画像はさらに改善した。PD スペクトルフロー解析やドプラカラーフローイメージング (CFI) 技術によって診断効率が高くなり、妊娠初期において使用することがより魅力的に感じられる。一方、早期出生胎児における経頭蓋 PD スペクトルフロー測定が長期間にわたって連日使用される傾向にある。

非線形高調波イメージングによって起こり得る生体作用に関する方程式に新たな変数が加えられた。高周波数の高調波は高音圧振幅の超音波を用いることによって組織内で発生する。加えて超音波分野に造影剤気泡体を導入することによって、局所に高調波が生じ得るようになった。これらの過程により非線形作用が増強され、生物学的作用が発生する可能性も増大する (第2および第6章を参照)。

主要な超音波学会や組織は超音波の安全性に注目し、重要事項に関して国際合意を形成するよう努力を続けてきた。最近では超音波の生物学的作用に関する知識が医療分野における超音波の安全性に関する国際標準を設定する過程において重要な考慮事項となっており、国際電気標準会議 (IEC) の重要な役割となっている (IEC、1992 年。第10章を参照)。

ただし科学委員会が基本的な疑問に対して全ての答えを有している訳ではなく、また新しい使用法が開発されるたびに新たな疑問が生まれていることを認識しておくことは極めて重要である。リスクを確実に最小限に留めるために、このような不確実性に対して国際基準で広汎な安全範囲を導入することが必要となる。

米国 FDA によって設定された基準および AIUM/NEMA による「出力表示基準 (ODS)」(1992 年) については第10章で論じた。しかし AIUM/NEMA 出力表示方式を検討する場合に理解しておくべき重要な事項がいくつか存在する。まず、照射時間長はリスク指標には含まれていないが、障害閾値が温度上昇とその持続時間の合算によって定義さ

安全性に関するひとりよがりには避けなければならない。それぞれの新技術は個別に評価される必要がある。

安全指標は照射時間長を全く考慮していない。

TI では患者体温は考慮されていない。

れる熱的生体作用に関しては、特にこれは重要な考慮事項である（第3章を参照）。温度上昇が大きいほど有害作用が発生するまでの時間長は短くなる。この問題については WFUMB 主催シンポジウム中に国際専門委員会によって詳細に検討された。1996 年のその安全シンポジウム後に WFUMB は「(中略) 安全指標には適切な時間長要因も含まれるべきである」との推奨事項を発表した（WFUMB、1998 年）。この安全問題に関する側面は国際安全基準の策定に向けて IEC によっても検討されている。

サーマルインデックス (TI) のもう一つの限界が、それが患者の体温を考慮していないということである。これは産科で重要な考慮事項となりえる。WFUMB による推奨事項（1998 年）では、「発熱した産科患者の超音波検査による胚および胎児に対するリスクが不必要に増大しないための注意が払われるべきである」と述べられている。

熱的メカニズムとは異なり、診断用超音波による気泡体作用は音圧が一定の閾値を超えた場合にほぼ瞬時に発生し得る。しかし ODS では照射時間長および、気泡体 / 造影剤の存在や患者の体温、非線形伝搬などの生体作用閾値に関する示唆は何もされていない。

欧州超音波放射線安全委員会 (ECURS) によって、サーマルインデックスおよびメカニカルインデックスに関する有用な指導論文が発表されており (EFSUMB、1996 年 a、b)、これらの問題のいくつかにも注目している。例えば指標が「最悪条件」となる照射を行うのに用いられるモデルは、重なる組織の減衰作用が小さくなるような充満した膀胱を通じての妊娠第 1 三半期での照射を再現するのには不適切である可能性がある。メカニカルインデックス (MI) の目的はピーク圧振幅が重要なパラメータであるキャビテーション型生体作用の起こりやすさを予測するものである。MI 表示を目的とする使用法に B- モードも含まれる。しかしながら最近の調査 (Duck および Henderson、1998 年; Henderson ら、1997 年; Marion、2010 年) によると、異なる使用法であってもピーク音圧値の違いは最小限であることが示されている（第3章を参照）。

MI あるいは機械的障害のリスクに関する同様の指標の重要性が最近の研究結果では強調されている。ヒトでの機械的生体作用による有害作用の直接的な根拠は認められていないが（ヒトでの科学的対照研究が存在しないため）、下等動物および哺乳類では *in vitro* および *in vivo* のいずれにおいても相当量の情報が科学論文から得られている。その中で極めて重要な音響パラメータが *in situ* での拡張音圧である。

臨床で使用する機器での音響出力測定に関する英国での調査 (Henderson ら、1997 年; Whittingham、2000 年) では、ドプラシステムのピーク拡張音圧 (p_r) は 0.6 MPa から 5.5 MPa の範囲に分布する。製造業者によるこの値についてのより最近の調査ではこの範囲は 2.1-6.7 MPa である (Martin、2010 年)。イメージングシステムではその測定範囲は 0.5-4.6 MPa であり、発表値は 2.3 -6.4 MPa であった。1 MPa でのパルス超音波による照射後にマウス肺で出血が観察された (Child ら、1990 年) ことは、これらの拡張音圧振幅であれば哺乳類組織中で有害な生体作用が起こり得ることを示している。ただし、ヒトではどれくらいの値でこれらの作用が発生するのか、およびその重要性については明らかではない (WFUMB、1998 年。第5章も参照)。

11.2 国際指針

11.2.1 世界超音波医学生物学学術連合（WFUMB）

1985 年以来、WFUMB は医療分野における超音波の安全性および標準化に関するシンポジウムをいくつか開催し、生物学的作用を発生させる既知のメカニズムに関連するトピックについて対応してきた。これらの推奨事項は現在でも有効であり、現在の推奨事項の基礎となっている。これらのシンポジウムでは得られた科学的データは批判的に検討され、結論が導き出され、その抄録集は世界中で広く読まれている。WFUMB は方針声明及びいくつかの結論および推奨事項を発表し、これらは診断用超音波の安全使用に関する指針として国際的に支持されている（WFUMB、1992、1998 年）。これらの指針は現在でもいまだに有効である。

11.2.1.1 診断用超音波の安全性に関する WFUMB 方針

B- モードイメージング

単純 B- モードイメージングに現在用いられている超音波診断機器は、有害な温度上昇を発生させることができない音響出力を用いて使用される。従って熱接地上であれば医療分野におけるその使用は禁忌ではない。これには内視鏡的、経腔的および経皮的使用も含まれる。

ドプラ

非灌流組織を用いた実験では、ドプラ超音波診断機器の中には特に骨 / 軟部組織境界面で著明な温度上昇を起こす可能性があるものがある。温度上昇による作用はいかなる一点においてもその点をビームが通過する時間を可能な限り短くすることによって、最小限に留めることができる。出力が調節できる場合には、理想的な診断情報が得られる範囲で出来るだけ低いパワーレベルを用いるべきである。ヒトでのデータはあまり多くないが、動物実験からは温度が 38.5℃を超えない照射であれば、熱接地を使用しなくてもよい。これは産科での使用も含まれる。

振動子の発熱

振動子自身がかなりの熱源となり得る。しかしこの熱源による発熱は振動子が接触している部位に局限される。

医療分野における超音波の安全性に関する WFUMB シンポジウムによる決定が科学論文として発表されている。これらの報告（WFUMB、1992、1998 年）には広汎な生物学的作用に関する結論および推奨事項の包括的なリストが掲載されている。そのうち医療分野における超音波の安全使用に関して臨床的に有用な結論および推奨事項のいくつかを以下に述べる。

WFUMB による方針表
明

11.2.1.2 WFUMB による結論

熱的作用

胚および胎児の体温が長時間にわたって正常体温から 2°C あるいはそれ以上上昇する場合には発育上の異常が起こることが動物で観察されている。

診断用ドプラ機器で用いられるものに近い条件での照射中に、骨/軟部組織境界面あるいはその近傍で生物学的に著明な温度上昇が起こることが確認されている。温度上昇による作用はいかなる一点においてもその点をビームが通過する時間を可能な限り短くすることによって、最小限に留めることができる。

非熱的作用

診断に用いられるパルス超音波を新生児・幼齢および成体マウス、ブタ、生体ラット、ウサギおよびサルに照射した後に肺に毛細血管出血が認められる。成体マウスや新生児・幼齢ブタでの毛細血管出血の閾値は 2 MHz で約 1 MPa であり、これは市販の超音波診断システムでの出力値の範囲内である。

空気の充満した哺乳類の肺では、診断に用いる超音波照射レベルで肺胞毛細血管から出血が起こることが実験的に確認されている。この作用は液体で充満された哺乳類胎児の肺では確認されていない。現在のところ、この作用がヒトで実際に起こるかどうかに関しては直接的根拠はない。

11.2.1.3 WFUMB による推奨事項

熱的作用

正常な生理的レベル (37°C) から最大 1.5°C を超える体温上昇を起こすような診断用照射でない限り、熱接地を使用しなくても臨床的に照射を行ってもよい。胚および胎児の *in situ* 体温を 41°C (正常体温より 4°C 高い)、5 分間あるいはそれ以上に上昇させる診断用照射は有害である可能性があると考えべきである。

加熱による有害作用のリスクは照射時間長に伴って増加する。従って安全指針には適切な時間長因子についても含まれるべきである。

発熱した患者の超音波検査による胚および胎児に対するリスクを不必要に増加させることを防ぐために注意が払われるべきである。

非熱的作用

キャビテーション：音響キャビテーションが哺乳類の組織に変化を及ぼし得ることが実験的に示されている。診断用超音波や他の医療用超音波の評価を行う場合には、慣性および非慣性キャビテーションのいずれの発生をも考慮すべきである。

肺毛細血管出血：現在までに得られている動物データでは、必要な診断情報を得るためのヒト新生児の肺への超音波照射は必要最小限に留めるのが賢明であることが示唆される。

新生児の肺表面における音圧振幅が 1 MPa を超える場合にはリスク/利益の分析を行うべきである。

造影剤：造影剤によって発生する気泡体はキャビテーション発生の可能性を増大させる。検査のリスク/利益比を考慮する場合には医師はこのことを念頭に置くべきである。

B- モードイメージング：組織/気体境界面や造影剤が存在しない場合には、超音波の安全性が懸念されたとしても B- モードイメージングを抑える必要はない。これは内視鏡的、経腔的および経皮的使用に対して該当する。組織/気体境界面あるいは造影剤が存在する場合には、超音波照射レベルおよび時間長は必要な診断情報を得るための必要最小限にとどめるべきである。

WFUMB による推奨

上記のように、産科での超音波走査における主な懸念は第 1 三半期におけるドプラ超音波の使用に関してである。複数の組織（WFUMB、ISUOG および EFSUMB/AIUM）が単純な見解について合意（WFUMB、2011 年）しており、それをここに示す。

妊娠第 11-14 週（あるいは妊娠中のそれより早期）におけるドプラ超音波の安全使用に関する見解

1. PD（スペクトル、パワーおよび CFI）超音波を定常的に使用してはならない。
2. PD 超音波はトリソミーなどのリスクの精密検査などの臨床応用に関してであれば使用してもよい。
3. ドプラ超音波による検査時には、表示 TI 値は 1.0 あるいはそれ未満でなければならない、照射時間長は可能な限り短く（通常 5-10 分以内）し、60 分を超えてはならない。
4. 研究、教育および訓練目的でドプラ超音波を使用する際には、TI は 1.0 あるいはそれ未満であるべきであり、照射時間長は可能な限り短く（通常 5-10 分を超えない）するべきであり、60 分を超えてはならない。またインフォームドコンセントを取得すべきである。
5. 教育用の設定で妊娠第 1 三半期にパルスあるいはカラードプラを使用するかどうかの議論を行う場合には、安全性や生体作用に関する情報（例えば TI、照射時間長および出力レベルをいかに減らすかなど）も考慮されるべきである。
6. 妊娠第 1 三半期に母体の子宮の動脈の走査を行う場合には、胚/胎児がドプラ超音波ビーム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。

WFUMB/EFSUMB/AIUM/ISUOG による第 1 三半期中のドプラ検査に対する見解

11.2.2 他の国際安全指針

他の専門的国際団体も超音波の安全性に関する有用な声明や指針を発表している。その各々が独自の臨床安全声明の形式を採っているもののそのメッセージは一定である。臨床超音波の安全性に関するこれらの声明には規制力がないことを理解しておくことが重要である。これらは超音波の使用者に特定の診断用超音波手技によって起こる可能性のあるリスクについてアドバイスする上で、重要な情報を提供し有益な役割を果たす。そのような見解の中で最新もののものが EFSUMB からのものであり、それをここに再掲

する。興味のある読者には AIUM、ISUOG および ASUM（豪国超音波医学会）のウェブサイト参照することを薦める。

11.2.2.1 EFSUMB による診断用超音波の臨床的安全性に関する見解（2011 年）

診断用超音波は長年に渡って明らかな有害作用をもたらすことなく臨床医学分野で広く使用されてきた。しかし無分別に用いた場合には、診断用超音波は有害作用を発生させる可能性もある。臨床応用の範囲はより広がり、超音波検査を受ける患者数も増加し、より高い音響出力レベルを用いた新技術も導入されている。したがって超音波を確実に継続して安全に使用するためには注意が必要である。

超音波検査は訓練を受け、安全事項に関する最新の知識を有した専門家によってのみ実施されるべきである。また超音波機器が適切に整備されていることも重要である。

超音波は組織内で加熱、圧変化、および機械的障害を起こす。診断に用いられるレベルの超音波は感受性のある臓器や胚 / 胎児に有害な温度上昇を引き起こす可能性がある。非熱的メカニズムによる生物学的作用が動物では報告されているが、現在のところヒトでは微小気泡造影剤が使用されている場合以外にはそのような報告はない。

TI は組織加熱の可能性を画面上で使用者に知らせるためのものである。また MI は非熱的作用の発生する可能性とその強さを画像上に表示したものである。使用者は操作中は常にこれらの指標を確認し、機器を調節して検査による診断価値を損なうことなくこれらを可能な限り低く抑えるべきである（ALARA 原則）。低い値が維持できない場合には検査時間長をできるだけ短くするべきである。これに関する複数の超音波団体による指針が参照可能である。

他のモードよりも明らかに高い音響出力を伴うことのある検査モードもあり、このようなモードを使用する場合には特に注意して常に TI や MI インデックスを常に確認すべきである。スペクトルパルス波ドプラやドプラインメージングモード（CFI およびパワードプラインメージング）では特に組織加熱が起こりやすく、したがって TI も高くなるが、これはコード伝搬を用いた B-モードでも同様である。組織高調波イメージングモードでは時により高い MI 値を伴うこともある。3D（3 次元）イメージングでは、特に走査中に再構築画像を処理し検討するための明らかな休止時間がある場合には、安全に関して更なる注意が必要となるわけでない。しかし 4 次元走査（リアルタイム 3D）の場合には照射が持続して行われるため、記録画像シーケンスを改善するために診断目的に必要な時間を超えて無駄に検査時間を延ばすという誘惑に負けないようにしなければならない。

妊娠中の超音波照射

妊娠初期の胚 / 胎児は特に感受性が高いことが知られている。この点および発育中のヒト胚および胎児に対する診断用レベルの超音波によって起こり得る軽微な生物学的作用に関して現在得られる情報が非常に少ないことを考えると、照射時間を制限するよう注意が払われるべきであり、サーマルおよびメカニカルインデックスは可能な限り低く留めるべきである。

温度上昇は骨表面およびその近傍の軟部組織で最大となりやすい。胎児骨のミネラル化が進行するにつれて、脳や脊髄などの熱感受性組織での加熱の可能性が増大する。このような重要な胎児構造物の走査を行う場合には、妊娠の段階に関わらず極めて慎重になるべきである。現在までの超音波誘発性の生物学的作用に関する科学的根拠に基づく、それが医学的に必要であり検査が十分な訓練を受けた者によって慎重に行われる限りは、妊娠中の診断目的での走査を控える必要はないと思われる。これには妊娠女性の通常の走査も含まれる。しかしドブラ超音波検査は妊娠第1三半期には定常的に行われるべきではない。

胎児心拍モニタリング（胎児心拍陣痛図）に用いられるパワーレベルは十分低いため、この検査を熱接地上で使用することはたとえ長時間であっても禁忌ではない。

他の感受性臓器に対する安全性の考慮

眼球検査および新生児の心臓および頭蓋内検査時には熱的および非熱的作用のリスクを軽減するために特に注意が必要である。

超音波造影剤

これらは通常の場合安定化気泡充滿性の微小気泡体という形状であり、キャビテーションや微小音響流などを発生させ、MI 値を上昇させるリスクがある。小動物モデルからのデータでは微小血管の障害や破裂が起こり得る。脳、眼球あるいは新生児などの微小血管の障害が重篤な臨床症状を引き起こし得る組織では、超音波造影剤（UCA）の使用には注意を払うべきである。全ての診断用超音波手技において MI および TI 値は常に確認し可能な限り低値に維持すべきである。

高 MI および収縮末期誘発を用いる造影心エコー検査では心室性期外収縮が起こり得る。これらの環境下では適切な注意を払い、急性冠動脈症候群や臨床的不安定狭心症を最近発症した患者での心臓検査は避けるべきである。また超音波造影剤の使用は過去 24 時間以内に体外衝撃波治療を受けた患者では避けるべきである。

経膈超音波に関する結論および推奨事項に関しては、EFSUMB は以下のような勧告を行っている（EFUMB、1995 年）。

「第1三半期後の超音波照射に関する長期大規模追跡調査は存在しないため、妊娠早期の経膈超音波の使用には注意が必要である。この検査は母体および/あるいは胚に有益である十分な医学的理由がある場合にのみ実施されるべきである。」

11.2.2.2 英国超音波医学会

英国超音波医学会（BMUS）は画面表示される安全指標に関連した明白な推奨事項と共に超音波の安全使用に関する指針を発表した唯一の組織である（BMUS、2010 年）。これらに関する情報を表 11.1 および 11.2 に示す。図 11.1 では産科走査に対する既知の TI 値における推奨走査時間が簡単に参照できるよう図示している。同様の図表が新生児頭蓋および脊髄走査、一般的新生児および心臓走査、成人経頭蓋、末梢血管および一

般腹部走査に関しても存在する。産科に関しては、TIが0.7であれば制限なく使用してよく、推奨では3を超えることは避けるべきである。時間制限についてはWFUMBにより作成された熱に関する指針（1998年）を見れば分かるが、持続した安全性を確保するために時間の単位は切り捨ててある。これは第3章でより詳細に議論してされている。推奨時間制限に関する議論では、指針では以下のような声明を出している。

「検査者はBMUSによる推奨走査時間内に検査を終わるよう努めるべきである。推奨時間を超える必要が臨床的に認められる場合でも、ALARA原則に従うべきである。ここで推奨されているのをを超える時間が必要な場合には、照射を最低限にするために可能限りプローブを患者から離すべきである。」

11.3 記念撮影の超音波走査

上述の団体の全てが記念撮影の超音波走査（「記念品」あるいは「おまけ走査」とも呼ばれる）の使用や実施に関する声明を発表している。これらの声明のメッセージは、これを実施することは基本的にその安全性を考えると勧められない、ということである（WFUMB、AIUM、ISUOG、EFSUMB、BMUS）。一見すると、これは妊娠期間中の通常走査が安全であるという同じ団体からの安全に関する「臨床的」声明に矛盾するように見える。記念撮影の超音波走査という観点から実施された超音波走査は、熟練した臨床家によって行われた場合には臨床的必要性から同じ走査が実施された場合よりも本質的には有害ではない。その違いは、起こり得るリスクに対して得られる利益に存在する。「通常の」産科超音波走査はそれが妊娠管理に有益な情報を与えてくれるという期待を持って実施されるが、記念撮影の超音波走査は純粋に「楽しみ」を目的として実施される。臨床的に必要な走査が終了した後で「記念撮影」画像を撮影することは、リスクが起こり得る可能性を著しくは増大させないと認めることで妥協が可能であるが、妊娠した女性が高級「ブティック」に出かけてよくわからない技術と資格を持った者からそのような走査による画像を得ることを思いとどまらせることができるかもしれない（Brezinka、2010年；Phillipsら、2010年）。

EFSUMB、ISUOGおよびWFUMBによる声明を以下に掲載する。EFSUMBによる声明はBMUSによる方針として承認されている。

表 11.1 産科および新生児超音波に対する推奨照射時間および指標値

使用法	モニターすべき値 (A)	TI 値			MI 値		
		0-0.7	0.7-3.0	>3.0	0-0.3	>0.3	>0.7
産科の最終月経後10週までの胚/胎児（および妊娠の可能性がある場合）	TIS と MI	✓	(B)以下に時間を制限 0.7 < TIS ≤ 1.0: 60 min 1.0 < TIS ≤ 1.5: 30 min 1.5 < TIS ≤ 2.0: 15 min 2.0 < TIS ≤ 2.5: 4 min 2.5 < TIS ≤ 3.0: 1 min	胚および胎児の走査はたとえ短時間であっても推奨しない	✓	✓	(E)造影剤使用時にキャビテーションが起こるリスク
産科の最終月経後10週以降の胎児	TIB と MI	✓	(B)以下に時間を制限 0.7 < TIS ≤ 1.0: 60 min 1.0 < TIS ≤ 1.5: 30 min 1.5 < TIS ≤ 2.0: 15 min 2.0 < TIS ≤ 2.5: 4 min 2.5 < TIS ≤ 3.0: 1 min	胚および胎児の走査はたとえ短時間であっても推奨しない	✓	✓	(E)造影剤使用時にキャビテーションが起こるリスク
新生児の経頭蓋および脊髄	TIC と MI	✓	(B)以下に時間を制限 0.7 < TIS ≤ 1.0: 60 min 1.0 < TIS ≤ 1.5: 30 min 1.5 < TIS ≤ 2.0: 15 min 2.0 < TIS ≤ 2.5: 4 min 2.5 < TIS ≤ 3.0: 1 min	胚および胎児の走査はたとえ短時間であっても推奨しない	✓	✓	(E)造影剤使用時にキャビテーションが起こるリスク
新生児全般および心臓イメージング	TIB と MI を推奨	✓	(C)以下に時間を制限 1.0 < TIB ≤ 1.5: 120 min 3.0 < TIB ≤ 4.0: 1 min 1.5 < TIB ≤ 2.0: 60 min 4.0 < TIB ≤ 5.0: 15 s 2.0 < TIB ≤ 2.5: 15 min 5.0 < TIB ≤ 6.0: 5 s 2.5 < TIB ≤ 3.0: 4 min TIB > 6: 推奨しない		✓	(D)肺および腸管に微小障害が起こる可能性あり。照射時間を最低限にする	(E)造影剤使用時にキャビテーションが起こるリスク
胎児ドプラ心モニタリング	TI と MI は通常胎児心モニタリングでは得られない	胎児心拍モニターに用いられるパワーレベルは十分低く、この方法の司法は熱接地上であれば禁忌ではなく、長時間にわたって使用してもよい。					

✓:この範囲では走査時間を制限しなければならない理由はない

A: 多くのスキャナが MI 値と TI 値のうち 1 種を同時に表示するようになっている:最適 TI 値は臨床使用条件による。

B:TI>0.7-胚、胎児あるいは新生児中枢神経系に対する全照射時間（休止を含む）に対して制限が必要

C:TI>1.0-新生児の他の部位に対する全照射時間（休止を含む）に対して制限が必要

D:MI>0.3-新生児の肺あるいは腸管に対して微小障害が起こる可能性がある。このような照射が必要な場合には、可能な限り照射時間を短くするよう心がける。

E:MI>0.7-気体微小球を含有する超音波造影剤を使用する場合にはキャビテーションが発生するリスクがある。また超音波造影剤が存在していなくてもキャビテーションが発生するリスクが理論上存在する。MI 値が閾値を超えて上昇するにつれてリスクは増加する。

表 11.2 非産科および非新生児の超音波検査に対する推奨照射時間および指標値

使用法	モニターすべき値(A)	TI 値		MI 値	
		0-1.0	>1.0	0-0.3	>0.7
一般腹部 末梢血管 上記以外の使用法	通常は TIB と MI (骨が 1 cm よりも 近い場合には TIC と MI を使用;骨が画像 内に入っていない場 合には TIS と MI の み)	✓	(B)以下に時間を制限 1.0 < TIB ≤ 1.5: 120 min 1.5 < TIB ≤ 2.0: 60 min 2.0 < TIB ≤ 2.5: 15 min 2.5 < TIB ≤ 3.0: 4 min 3.0 < TIB ≤ 4.0: 1 min 4.0 < TIB ≤ 5.0: 15 s 5.0 < TIB ≤ 6.0: 5 s TIB>6: 推奨しない	✓	(C)造影剤使用 時にはキャビ テーションの リスク
眼球	TIS と MI を推奨	✓	眼球的走査は推奨しない	✓	(C)造影剤使用 時にはキャビ テーションの リスク
成人経頭蓋 (イメー ジング法およびス タンドアロン型) (D)	TIC と MI	✓	(B)以下に時間を制限 0.7 < TIC ≤ 1.0: 60 min 1.0 < TIC ≤ 1.5: 30 min 1.5 < TIC ≤ 2.0: 15 min 2.0 < TIC ≤ 2.5: 4 min 2.5 < TIC ≤ 3.0: 1 min TIC>3: 推奨しない	✓	(C)造影剤使用 時にはキャビ テーションの リスク
末梢パルスモニタ リング	末梢パルスモニタ リングでは通常 TI およ び MI は得られない	末梢パルスモニタリングを目的とした CW ドプラ機器からの 出力は十分低く、安全面からその使用は禁忌ではない。			

✓:この範囲では走査時間を制限しなければならない理由はない

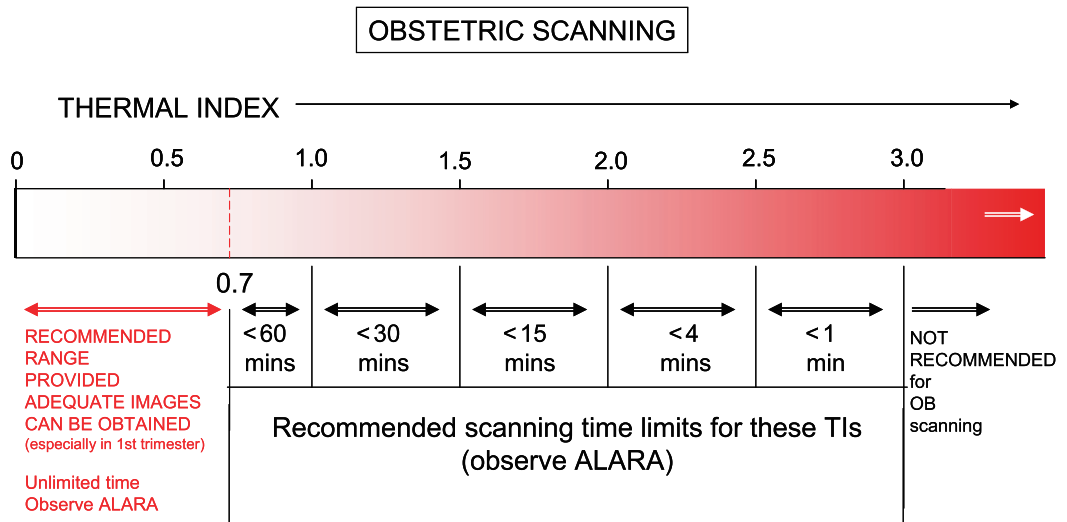
A: 多くのスキャナが MI 値と TI 値のうち 1 種を同時に表示するようになっている:最適 TI 値は臨床使用条件による。

B:TI>1.0-全照射時間 (休止を含む) に対して制限が必要

C:MI>0.7-気体微小球を含有する超音波造影剤を使用する場合にはキャビテーションが発生するリスクがある。また超音波造影剤が存在していなくてもキャビテーションが発生するリスクが理論上存在する。MI 値が閾値を超えて上昇するにつれてリスクは増加する。

D:経頭蓋超音波検査には高い音響出力あるいは長いモニタ時間を必要とすることがある。ここで推奨されているよりも長い時間が必要な場合には、照射を最小限にするために定期的にモニタリングを休止することが望ましい。

図 11.1 表 11.1 に示した産科超音波に対する異なるインデックス値における推奨照射時間を図示したもの。



Monitor TIS up to 10 weeks post-LMP, TIB thereafter.

11.3.1 EFSUMB（2009 年）

リアルタイム三次元超音波イメージングの開発によって、胎児の記念撮影の超音波走査（記念品）録画を、時には妊娠の複数の段階において両親が希望するようになった。懸念される点はこのような画像提供サービスの成長であり、このような記録は診断的要素を全く有していない。またしばしばこのようなサービスを行って胎児の異常徴候が偶然発見された場合でも、カウンセリングの役に立ったり指針を示してくれたりはしない。さらにこのようなサービスとは別に、このような記録を提供するために診断のための走査時間が延長される例は多数ある。

現在のところ発育中のヒト胚および胎児に対する診断レベルの超音波照射の軽微な生物学的作用の可能性に関する情報はほとんどなく、脳の発育への作用を及ぼす可能性は否定できない。同じような結果がヒトでも起こるとは限らないが、診断レベルの超音波が小動物の脳の発育に影響を与えるという根拠が存在する。診断価値と患者リスクとの間で常にバランスが図られるべきである。したがって診断価値のない記念撮影あるいは記念品としての走査を正当化することは困難である。

推奨

1. 胚あるいは胎児の記念撮影だけを目的とした走査あるいは録画は実施すべきではない。
2. 両親が保存するための記念撮影の超音波走査あるいは録画は診断走査中に行われたものであれば、それが診断情報を得るのに必要な超音波照射時間の延長や強度（MI や TI として表示される）の増加を必要としないという条件で妥当である。
3. 超音波検査は超音波安全問題に関して訓練を受け、最新の情報を有する専門家によってのみ実施されるべきであるという EFSUMB による診断用超音波の臨床安全性に関する声明に注意を払うべきである。

11.3.2 超音波の非医学的使用に関する WFUMB 方針声明（2008 年）

WFUMB は胎児の記念撮影の超音波走査のみを目的とした超音波の使用は認めない。超音波検査の安全性が確認できないため、医学的な利益のない超音波の使用は避けるべきである。さらに超音波の臨床使用および生体作用に関して十分な訓練を受け最新の情報を有する健康に関する専門家によってのみ、超音波検査は実施されるべきである。

11.3.2.1 超音波の非医学的使用に関する WFUMB による推奨

- WFUMB は胎児の記念撮影の超音波検査のみを目的とした超音波の使用は認めない。
- 超音波検査は、医学的に必要であり医師あるいは専門家の監督の下において行われる場合にのみ臨床の場において行われるべき医学技術である。
- 記念品としての胎児の撮影や録画画像を得るために超音波を使用することは、通常の診断用臨床超音波検査の一部として実施される場合にのみ、胎児への照射が増加しないという条件で許容される。
- 安全性を支持する根拠が存在しないため、胎児への超音波照射を最小限にとどめるよう注意が払われるべきである。

非医学的な理由によって超音波を使用する場合には、その超音波機器の表示が $TI < 0.5$ お

- よび $MI < 0.3$ であることを確認しなければならない。
- 非医学的理由による超音波イメージングは教育、訓練および実演目的で実施される以外には推奨されない。
- 超音波学会において機器展示のために妊娠モデルのデモ走査を行うことは、医学的な利益には結びつかず胎児にリスクを及ぼす可能性があるため、禁止されるべき非医学的利用であると見なされる。

11.3.3 ISUOG (2009 年)

ISUOG は胎児の記念撮影の超音波検査のみを目的とした超音波の使用を認めない。40 年以上にも渡って医学的に必要で正しく管理された診断用超音波が頻繁に用いられてきたが、ヒト胎児に対する有害性に関する事故の報告は存在しない。しかしながら、超音波はエネルギーという形の照射を行うものであり、生物学的作用が発生する可能性は常に存在する。その作用の中には特定の状況下では発育中の胎児に有害である可能性のあるものもある。したがって医学的利益の得られない超音波のむやみな使用は避けるべきである。

11.4 あとがき

超音波専門団体のウェブサイトを見ると、診断用超音波を引き続き安全に使用するための声明および指針を知ることができる。これらの情報は常にアップデートされており、情報を必要とする者は常に参照すべきである。これらの団体の多くが新たな安全問題が発生した場合には専門的な論評を提示する役割を担う迅速な対応部門を有している。

謝辞

本章は第 2 版第 11 章の改訂版である。Stan Barnett 氏の本章への貢献に謝辞を表する。

文献

- AIUM/NEMA. 1992. Standard for Real-time Display of Thermal and Mechanical Acoustic Output Indices on Diagnostic Ultrasound Equipment. Rockville, MD: American Institute of Ultrasound in Medicine.
- Barnett SB, ter Haar GR, Ziskin MC, Nyborg WL, Maeda K, Bang J. 1994. Current status of research on biophysical effects of ultrasound. *Ultrasound Med Biol*, 20, 205–218.
- Barnett SB, Rott HD, ter Haar GR, Ziskin MC, Maeda K. 1997. The sensitivity of biological tissue to ultrasound. *Ultrasound Med Biol*, 23, 805–812.
- Barnett SB, Abramowicz JS, Ziskin MC, Marsal K, Claudon C. 2010. Safety of nonmedical use of ultrasound. *Ultrasound Med Biol*, 36, 1209–1212.
- BMUS. 2010. Guidelines for the safe use of diagnostic ultrasound equipment. *Ultrasound*, 18, 52–59.

- Brezinka C. 2010. Non-medical use of ultrasound in pregnancy; ethical issues, patient's rights and potential mis-use. *Ultrasound Med Biol*, 36, 1233–1236.
- Child SZ, Hartman CL, Schery LA, Carstensen EL. 1990. Lung damage from exposure to pulsed ultrasound. *Ultrasound Med Biol*, 16, 817–825.
- Duck FA, Henderson J. 1998. Acoustic output of modern ultrasound equipment: is it increasing? In *Safety of Diagnostic Ultrasound*, Barnett SB, Kossoff G (editors). New York, NY: Parthenon Publishing Group, pp. 15–26.
- EFSUMB. 1995. European Committee for Ultrasound Radiation Safety, Tutorial paper on transvaginal ultrasonography—safety aspects. *Eur J Ultrasound*, 1, 355–357.
- EFSUMB. 1996a. European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology, Clinical safety statement for diagnostic ultrasound. Report from the European Committee for Ultrasound Radiation Safety. *Eur J Ultrasound*, 3, 283.
- EFSUMB. 1996b. Tutorial paper: thermal and mechanical indices. European Committee for Ultrasound Radiation Safety. *Eur J Ultrasound*, 4, 145–150.
- FDA. 1985. 510(k) Guide for Measuring and Reporting Acoustic Output of Diagnostic Ultrasound. Rockville, MD: Food and Drug Administration, Centre for Devices and Radiological Health.
- FDA. 1993. Revised 510(k) Diagnostic Ultrasound Guidance for 1993. Rockville, MD: Centre for Devices and Radiological Health, US Food and Drug Administration.
- Henderson J, Whittingham TA, Dunn T. 1997. A review of the acoustic output of modern diagnostic ultrasound equipment. *BMUS Bull*, 5, 10–14.
- IEC. 1992. Standard 1157: Requirement for the Declaration of Acoustic Output of Medical Diagnostic Equipment. Geneva, Switzerland: International Electrotechnical Commission.
- Martin K. 2010. The acoustic safety of new ultrasound technologies. *Ultrasound*, 18, 110–118.
- Phillips RA, Stratmeyer M, Harris G. 2010. Safety and U.S. regulatory considerations in the non-medical use of medical ultrasound devices. *Ultrasound Med Biol*, 36, 1224–1228.
- WFUMB. 1992. World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Symposium on Safety and Standardisation in Medical Ultrasound. Issues and recommendations regarding thermal mechanisms for biological effects of ultrasound, Barnett SB, Kossoff G (editors). *Ultrasound Med Biol*, 18, 731–814.
- WFUMB. 1998. World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Symposium on Safety of Ultrasound in Medicine: conclusions and recommendations on thermal and nonthermal mechanisms for biological effects of ultrasound, Barnett SB (editor). *Ultrasound Med Biol*, 24, 1–55.
- WFUMB. 2011. Statement on the Safe Use of Doppler Ultrasound During 11–14 week scans. *Ultrasound Med Biol*, 36, 1210.
- Whittingham TA. 2000. The acoustic output of diagnostic machines. In *The Safe Use of Ultrasound in Medical Diagnosis*, ter Haar G, Duck FA (editors). 2nd Edition. London, UK: The British Medical Ultrasound Society & The British Institute of Radiology, pp.16–31.

用語集 (訳注：英文のアルファベット順)

吸収係数 (absorption coefficient): 粘性、熱的作用、化学緩和など、散乱以外による超音波エネルギーの減少率の大きさ。減衰係数 (attenuation coefficient) も参照のこと。

音響キャビテーション (acoustic cavitation): 音場が存在する媒質中での気体充満体の形成および (あるいは) 活動のこと。超音波音場に関係したキャビテーションにもしばしば用いられる。

固有音響インピーダンス (acoustic impedance): 超音波が存在する媒質中の粒子速度に対する音圧の比で、平面波においては密度と音速の積に等しい。

音響強度 (acoustic intensity): 波形の伝搬方向に対して垂直な単位面積当たりの音響エネルギー流の割合。

音響流 (acoustic streaming): 音波の伝搬方向の超音波ビーム内での液体の流れ。元来は空中超音波の分野で quartz wind (水晶風) と呼ばれていた。

AIUM: American Institute for Ultrasound in Medicine 北米超音波医学会。

減衰係数 (attenuation coefficient): 超音波ビームが媒質を通過するときに吸収および散乱により失われるエネルギーに関する係数。均一な媒質の強度減衰係数 μ は単一の周波数に関して等式 $I = I_0 e^{-\mu x}$ で定義され、ここで I_0 は初期強度、 I はビームが距離 x を移動後の強度である。また振幅減衰係数 α は $\mu = 2\alpha$ で定義される。単位: dB cm^{-1} 、 Np cm^{-1} 。

ASUM: Australian Society for Ultrasound in Medicine オーストラリア超音波医学学会。

BECA: ビームキャリブレータ、超音波音場の定量装置。NPL 超音波ビームキャリブレータ (UBC) と呼ばれる。

BIR: The British Institute of Radiology 英国放射線学会。

BMUS: The British Medical Ultrasound Society 英国超音波医学会。

キャビテーション (cavitation): 音響キャビテーションを参照のこと。

キャビテーション核 (cavitation nucleus): 超音波音場の作用下で気泡体が発生し振動する可能性のある小さな点 (例えば液体および軟部組織中の不純物、あるいは構造的な不規則性など)。

CEN: Coite European de Normalisation 欧州標準化委員会

CENELEC: Coite European de Normalisation Electrotechnique 欧州電気標準化委員会。

CFM: ドブラシフト法を用いたカラーフローマッピング。カラードプラとも呼ばれることもある。※「カラードプラ法」医用超音波用語集によると「ドプラ」と表記

崩壊キャビテーション (collapse cavitation): 慣性キャビテーションを参照。

造影剤 (contrast agents): 特異的にエコー輝度を変えることによって、特に超音波検査において診断情報を改善あるいは増強するために患者に投与する薬剤。超音波造影剤は通常の場合、脂質、タンパクあるいはポリマーといった殻でカプセル化することによって溶解しないように安定化させた小さな気泡の懸濁液からなる。

ディレーティング (derating): 超音波ビーム内を覆う構造物の減衰効果を考慮する方法。in situ 強度 (in situ intensity) も参照のこと。

ECURS: European Committee for Ultrasound Radiation Safety 欧州超音波放射線安全委員会。

EFSUMB: European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology 欧州超音波医学生物学学術連合。

胚 (Embryo): 妊娠の第 1 三半期 (第一の 3 か月期) における胎児。

ESWL: extracorporeal shockwave lithotripsy 体外衝撃波結石破碎術。

溢出 (いっしゅつ) (extravasation): 血球が血管壁を通じて外に漏れること。

FDA: Food and Drug Administration (USA) 米国食品医薬品局。

胎児 (Foetus): 妊娠の第 2 あるいは第 3 三半期 (3 か月期) における胎児。

流体慣性 (fluid inertia): 移動している液体が一定の速度で移動し続けようとする性質。

フリーラジカル・遊離基 (free radical): 少なくとも 1 対の不对電子をもつ原子あるいは分子で、一般に不安定であり高度に反応性である。動物組織内ではフリーラジカルは細胞を傷害し疾患の進行を促進することがある。

気泡体 (gas bodies): 気体の集合体。例として気泡、消化管ガス、肺胞などがある。

ハイドロホン (hydrophone): 音圧測定に用いられる装置 (水中マイクロホン)。

高体温 (ハイパーサーミア・温熱療法) (hyperthermia): 正常より高い体温。(がんなどの組織が熱に弱いことを利用した治療法をハイパーサーミア又は温熱療法と呼び、超音波などによる熱的作用を利用する。)

IEC: International Electrotechnical Commission 国際電気標準会議。

in situ 強度 (in situ intensity): 関心点における強度 (生体内強度)。これは通常、組織の減衰を考慮して計算される。(通常、強度は減衰がほとんどない水中で測定するが、生体での超音波の作用を見積もるために組織の減衰を考慮した計算値で安全性を評価する。)

in vitro: 「生体外」文字通りでは「ガラス内で」の意。研究室で行われる実験について述べる場合に用いられ、試料 (細胞) はその宿主からは分離して研究される。

in vivo: 「生体内」無傷な生存生物内で行われる実験について述べるのに用いられる。

慣性キャビテーション (inertial cavitation): 音場において気泡体が急速に拡張し、その後圧縮してきわめて微小なものとなり、音響エネルギーが熱、光、あるいは衝撃波に変換される現象をいう。崩壊段階における運動は、音圧および流体力学圧力よりはむしろ周囲の物質の慣性により決定され、それ故に「慣性」という名称で呼ばれる。以前は崩壊キャビテーション (collapse cavitation) あるいは過渡的キャビテーション (transient cavitation) と呼ばれていた。

強度 (intensity): 音響強度を参照のこと。

I_{ob} : 出力ビーム強度。振動子表面での空間平均強度。

I_{sata} : 空間平均時間平均強度。

I_{sppa} : 空間ピークパルス平均強度。

I_{spta} : 空間ピーク時間平均強度。

I_{ta} : 時間平均強度。

溶解 (lysis): 細胞外膜の傷害による細胞の崩壊。

メカニカルインデックス (mechanical index): 音場がキャビテーションを発生させる可能性に関する出力パラメータで、出力表示基準 における「画面上」の表示として用いられる。(超音波の機械的作用に関連する。)

MI: メカニカルインデックスを参照。

マイクロストリーミング (microstreaming): 振動している気泡体付近に局所する液体の流れ。

NCRP: National Council on Radiation Protection and Measurement (USA) 米国国立放射線防護測定委員会

NEMA: National Electrical Manufacturers Association (USA) 米国電気製造者協会。

非慣性キャビテーション (non-inertial cavitation): 慣性キャビテーションを起こす閾値音圧より低い音場における気泡体の活動。以前は安定キャビテーション (stable cavitation) と呼ばれていた。

NPL: National Physical Laboratory 英国国立物理学研究所。

ODS: Output Display Standard 出力表示基準を参照のこと。

出力表示基準 (Output Display Standard): 超音波スキャナ画面の安全性関連指標の表示に関する AIUM/NEMA による要求事項。IEC が出版した同等の国際規格は、「医用電気機器—第 2-37 部：医用超音波診断装置及びモニタ機器の基礎安全及び基本性能に関する個別要求事項」第 2 版 (‘Medical electrical equipment. Part 2-37. Particular requirement for the basic safety and essential performance of ultrasonic medical diagnosis and monitoring equipment’ edition 2.0) である。

最大負音圧 (peak negative pressure): ピーク拡張音圧を参照。

ピーク拡張音圧 (peak rarefactional pressure): 音響繰り返し周期の音場内における負の瞬時音圧の最大値

点状出血 (petechia): 非常に小さい出血斑のことで、一般的には皮膚あるいは粘膜の表面に見られる。溢血点 (いっけつてん) とも呼ばれる。

PPSI: パルス音圧二乗積分 (pulse-pressure-squared integral)。1 つのパルスに対する音圧波形の二乗積分。

prf: パルス繰り返し周波数。(繰り返し送信されるパルスの毎秒当たりの数で単位はヘルツ [Hz]。)

PVDF: ポリフッ化ビニリデン (polyvinylidene fluoride)。ハイドロホンでセンサー部に用いられる圧電性フィルム。

放射力 (radiation force): 進行する超音波内に置かれた固体の物体が受ける力。力は伝搬方向にビームに沿って働く。

共振気泡 (resonant bubble): 超音波音場内の気泡がその共振周波数の 1 つで脈動することをいう。気泡振動の振幅はその共振周波数にて最大となる。

共振周波数 (resonant frequency): その物体の物理特性により決定され、また低い音響強度ではその物体の応答が最大となる振動の周波数。

散乱係数 (scattering coefficient): 散乱による超音波エネルギー損失の割合を定義する係数。減衰係数を参照のこと。

ソノポレーション (sonoporation): 細胞膜に超音波により孔形成を誘導すること。

スペクトルドブラ (spectral Doppler): 血流波形分析のためのパルスドブラ技術。

催奇形作用 (teratogenic effects): 胚および胎児の異常な発達を引き起こす作用。

サーマルインデックス (thermal index): ある特定の組織モデルでのある特定の位置においてその部位での減衰音響出力に対するその組織の温度を 1°C 上げるために必要な減衰音響出力の比として計算される出力パラメータ。出力表示基準の「画面上」の表示として用いられる。

TI: サーマルインデックスを参照。

振動子 (transducer): 超音波の音源（「プローブ」ともいう）。

振動子自己加熱 (transducer self-heating): プローブ自身の内部で電気エネルギーが散逸することにより、超音波音源（プローブ）が発熱すること。

超音波生体作用 (ultrasound bioeffects): 超音波が組織を通過する結果として起こる生物学的及び生理学的作用。

WFUMB: World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology 世界超音波医学生物学学術連合。

※訳注：日本超音波医学会編医用超音波用語集による（<http://www.jsum.or.jp/>）

日本超音波医学会はこの出版物内で参照している外部またはサードパーティのインターネットウェブサイトの URL の持続性や正確さについて責任を負わない。また、そのようなウェブサイトでのいかなる内容もそれが存在すること、残存していくこと、正確さ、妥当性について保証しない。

この出版物で述べているすべての意見はそれぞれの著者によるものであり、発行所のものではない。この出版物の中で記載されている情報やデータはこれが製作されている時点で可能な限り正確であると発行所はできる限り注意を払った。しかしながら、発行所は誤記、脱字、誤った表現についてのいかなる責任も有していない。この出版物に記載されている情報を信頼することによって被ったいかなる喪失、失望、損害についてのすべての法的責任をここに排除する。

診断用超音波の安全な使用

2016年5月1日 発行

編 者：Gail ter Haar

訳 者：日本超音波医学会機器及び安全に関する委員会

発行所：公益社団法人 日本超音波医学会

〒101-0063 東京都千代田区神田淡路町 2-23-1

お茶の水センタービル 6F

電 話：03-6380-3711

U R L：<http://www.jsum.or.jp/>

PDF 製作：有限会社 芳文堂