

M R I の 安 全 性 に  
関 する 基 礎 的 研 究

(研究課題番号：01480386)



平成 2 年度科学研究費補助金(一般研究 B)  
研究成課報告書

平 成 3 年 3 月

研究代表者 清 水 哲 也  
(旭川医科大学医学部教授)

## はじめに

日常診療の場で、画像情報の占める意義はまことに大きいものがあり、超音波画像、X線CT画像、MRI画場が汎用をみている。

これらの画像情報取得手段の安全性の検討に関する事前評価（アセスメント）が必ずしも充分とはいえず、いわば有用性が安全性の検討結果を待たずに先走っているのが現状といえよう。

一般的にサリドマイド奇形児の出生以来、薬剤などによる催奇性を含めて、化学物質の胎児に及ぼす影響に関する安全性の検討については慎重な配慮がなされている現況に対して、物理的エネルギーの胎児に対する影響に関する事前評価がなごりにされている傾向がある。

たとえば超音波画像取得手段についても、一体どの程度にまでその出力を低くおさえれば安全であるかといった。いわば安全性に関する閾値の検証が、現今、使用を見ているような超音波断層装置から irradiate される音響エネルギーはきわめて微弱なため、生体音場における当該エネルギーの正確な測定手技がきわめて困難であることと相まって、著者が超音波断層装置より照射される音響エネルギーの安全性検討が必要であることを提唱した時点では、多くの関係者から、その必要性さえなしとする反論を受けるような雰囲気さえあった。

その後、多くの識者の共鳴をえて各種の研究機構が組織され、その結果、現用診断用超音波機器の安全性が立証され、臨床各分野で汎用されるに至っていることは周知のところである。

一方、MRIによる画像が診断情報として利用され始めると、超音波画像情報出現の初期の状況に類似して、その便益性のみが強調され、生体、なかんずく妊娠初期の胎児を長時間、高磁場環境に曝露することについての安全性の事前評価がほとんど問われることなく、あるいはまた卵巣内卵の被曝などについても一片の配慮なく汎用をみるに至り、子宮内膜症のチョコレート嚢胞の正診率100%などといった学会発表に接すると、超音波や高磁場環境といった「姿なき」物理的エネルギーの「生殖医学」領域における臨床応用に際しての安全性に関する事前評価（アセスメント）の重要性があらためて問われるに至ってきた。

## 研究組織

研究代表者：清水 哲 也（旭川医科大学医学部産婦人科教授）

研究分担者：石川 睦 男（旭川医科大学医学部産婦人科助教授）

田中 邦 雄（旭川医科大学実験実習機器センター助教授）

千石 一 雄（旭川医科大学医学部産婦人科講師）

## 研究経費

平成元年度：2,700千円

平成2年度：2,100千円

計：4,800千円

## 研究発表

### イ. 学 会 誌 等

- |                                                                                       |                                                       |                                    |                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (1) 水上明保、千石一雄、高田久士、玉手健一、菊川美一、石川睦男、清水哲也                                                | 日本不妊学会雑誌                                              | 第35巻2号<br>page 159~163<br>平成2年     | 経膈超音波断層法を用いた<br>卵管疎通性の評価                                                                                                 |
| (2) 千石一雄、玉手健一、菊川美一、石川睦男、清水哲也                                                          | 日本不妊学会雑誌                                              | 第35巻3号<br>page 501~505<br>平成2年     | 経膈超音波断層法による卵<br>胞計測と卵子成熟度および<br>受精・分割率の検討                                                                                |
| (3) 清水哲也<br>(水上)                                                                      | 現代東洋医学                                                | 第11巻2号<br>page 431~436<br>平成2年     | 冷え症の漢方治療<br>～現代医学の立場から～                                                                                                  |
| (4) 清水哲也、菊川美一、石川睦男<br>(水上)                                                            | 産婦人科治療<br>(研究速報)                                      | 第60巻5号<br>page 575<br>平成2年         | 排卵現象における PAF の<br>意義                                                                                                     |
| (5) Ishikawa, M., Yaginuma, Y., Hayashi, H., Shimizu, T., Endo, Y. and Taniguchi, N.  | Cancer Res.                                           | 第50巻 号<br>page 2538~2542<br>1990年  | Reactivity of Monoclonal<br>Antibody against man-<br>ganese Superoxide Dis-<br>mutase with Human Ova-<br>rian Carcinoma. |
| (8) 木村広幸、林 博章、安倍政彦、玉手健一、千石一雄、石川睦男、清水哲也                                                | エンドメトリオージ<br>ス研究会会誌                                   | 第11巻<br>平成2年                       | IL-2の不妊因子としての意<br>義                                                                                                      |
| (10) M. Ishikawa, A. Soma, H. Takada, T. Shimizu                                      | International Journal<br>of Feto-Maternal<br>Medicine | 第3巻3号<br>page 151~157<br>1990年     | Placental transfer of<br>imipenem/cilastatin sodium<br>in late pregnancy                                                 |
| (11) Go DAITA, Yukichi YONEMASU, Mutsuo ISHIKAWA, Tetsuya SHIMIZU and Hidetaka YAKURA | Neurologia medi-<br>cochirurgica                      | 第29巻11号<br>page 1026~1029<br>1989年 | Intracranial Malignant<br>Teratoma Diagnosed in a<br>Fetus — Case Report —                                               |

ロ. 口 頭 発 表

(1)	木村広幸、林 博幸、安部政彦、玉手健一、千石一雄、石川睦雄、清水哲也	第11回エンドメトリオージス研究会	東京	'90年 1月26日 (平成2年)	各種サイトカインがマウス卵の受精・発育に及ぼす影響
(2)	石川睦男、林 博章、清水哲也、*山下幸紀、**遠藤康夫、***谷口直之、(*国立札幌・産婦、**東大・第1内、***大阪大・生化)	第6回産婦人科腫瘍マーカー研究会	東京	'90年 2月 2日 (平成2年)	卵巣癌におけるマンガ ン・スーパーオキシ ドジスムターゼ (Mn- SOD) 測定の意義
(3)	玉手健一、千石一雄、高田久士、菊川美一、石川睦男、清水哲也	第8回日本受精着床学会	千葉	'90年 2月13日 (平成2年)	IVF-ET スケジュール 簡素化の試み
(4)	千石一雄、玉手健一、菊川美一、田熊直之、石川睦男、清水哲也	第42回日本産婦人科学会	東京	'90年 4月14～17 日 (平成2年)	platelet activating fac- tor のマウス精子先体 反応、受精能に及ぼす 影響
(5)	木村広幸、林 博幸、安部政彦、玉手健一、千石一雄、石川睦男、清水哲也	同 上	同上	同 上	抗癌剤の Gonadotoxic- ity に関する基礎的研 究
(5)	安部政彦、林 博章、木村広幸、中田俊之、吉田俊明、柳沼裕二、石川睦男、清水哲也	同 上	同上	同 上	superoxide dismutase (SOD) の局在からみ た放射線感受性の検討
(6)	菊川美一、石川睦男、清水哲也	同 上	同上	同 上	妊娠中毒症患者血中 における superoxide dis- mutase と prostanids の変動
(7)	石川睦男、菊川美一、林 博章、中田俊之、清水哲也、山下幸紀	同 上	同上	同 上	卵巣腫瘍におけるマン ガン・スーパーオキシ ドジスムターゼ (Mn- SOD) 測定の意義

(8)	玉手健一、石川睦男、千石一雄、安部政彦、林 博章、清水哲也	同 上	同上	同 上	排卵周辺期における superoxide dismutase の作用と局在性に関する検討
(9)	林 博章、安部政彦、木村広幸、石川睦男、清水哲也、山下幸紀	同 上	同上	同 上	P-glycoprotein の発現からみた抗癌剤耐性
(10)	水上明保、田中邦雄、石川睦男、清水哲也	同 上	同上	同 上	<sup>31</sup> P-NMR を用いた排卵周辺期の卵巣内ノンエネルギー代謝動態について
(11)	石川雅嗣、菊川美一、石川睦男、清水哲也	同 上	同上	同 上	原因不明流産における antithrombin-III の意義に関する検討
(12)	吉田俊明、林 博章、木村広幸、安部政彦、石川睦男、清水哲也	同 上	同上	同 上	新しい腫瘍マーカー BFP の CA125, CA19-9, SLX との比較検討
(14)	石川睦男、林 博章、清水哲也、山下幸紀*、斎藤康子*、兼元敏隆*、土門洋哉**、神谷博文***、遠藤康夫****、谷口直之*****、(*国立札幌・産婦、**札幌厚生・産婦、***札幌斗南・産婦、****東大・1 内、*****大阪大・生化)	同 上	同上	同 上	マンガン・スーパーオキサイドジスムターゼ (Mn-SOD) の卵巣癌診断における有用性
(15)	藤井哲哉、*本家孝一、*牧田 章、清水哲也 (*北大癌検生化)	第49回日本癌学会	札幌	90年7月3日～5日 (平成2年)	人癌におけるアリルシルファターゼAのプロセシング異常
(18)	石川睦男、清水哲也、山下幸紀*、遠藤康夫**、谷口直之*** (*国立札幌・産婦、**東大・1 内、***大阪大・生化)	同 上	同上	同 上	卵巣癌診断におけるマンガン・スーパーオキサイドジスムターゼ (Mn-SOD) の腫瘍マーカーとしての有用性

⑳	藤井哲哉、小林隆彦、 本家孝一、牧田 章、 清水哲也* (北大・医 旭川医大*)	同 上	同上	同 上	ヒトアリルスルファ ターゼAの分子構成
㉑	千石一雄、玉手健一、 石川睦男、清水哲也	第35回日本不妊学 会	幕張	'90年11月 16・17日 (平成2年)	体外受精における多精 子(多卵核)受精卵の 検討
㉒	石川雅嗣、石川睦男、 清水哲也	同 上	同上	同 上	原因不明流産における 血液凝固系の意義に関 する検討
㉓	石川睦男、石川雅嗣、 清水哲也	同 上	同上	同 上	GYNE-T380S (銅 910 付加 T 字型 IUD) の 臨床成績 — 第 1 報 —

## 研究成果

著者はこの物理的エネルギーの生体作用について、生体組織のなかで、もっとも鋭敏な感受性を有する気管形成期の胎児に超音波エネルギーを照射して、10年余にわたって系統維持がなされた純系マウスである DHS マウスの器官形成期に超音波エネルギーの負荷を与え、その際の胎児に及ぼす影響を実験奇形学の立場より、精度のよい「実験系」を用いて、その安全性を検討し、現用超音波診断機器の安全性を立証し、この基盤に立って「生殖医学」領域において多くの成果をえることが出来たので、実験奇形学の立場より検討した超音波エネルギーの安全性検討のための In Vivo 実験結果を第 I 章 (I) とし、またこの安全性に関する保障を基盤とした超音波画像情報による卵胞発育モニタリングを第 II 章 (II) に概説し、現用されている MRI 装置という高磁場環境が妊孕性に及ぼす影響を卵巣内卵細胞、受精卵の発育、着床、胎児についてマウスを用いた実験系で行った検討成績を第 III 章 (III) に報告した次第である。

## おわりに

産婦人科領域における MRI の適応については、妊孕性への影響を慎重に考慮する必要がある。女性性器の悪性腫瘍について、部位診断ないしは各種治療法による治療効果の判定などにはその有用性を考慮すれば高磁場環境の生体におよぼす影響などは無視できよう。しかし胎児や卵巣内卵への生体作用については慎重な配慮が要求される。つまり MRI の生体への安全性が確立していない現状では、臨床上の有益性が高磁場環境の危険性を上回ると判断された場合にのみ使用が許容されるものと考えている。

# [資料 1]

## I. 実験奇形学よりみた超音波の生体作用

### はじめに

産婦人科領域で広く利用をみている超音波 Doppler 胎児心搏動計は、従来の胎児心音計ないし胎児心電計などとは、情報取得の手段が本質的に異なり、超音波エネルギーを胎児に照射して、そのビートエコーより胎児心活動をピックアップするものであるから、超音波照射の胎児に及ぼす影響については多面的な検討を要する。一方、強力超音波の生体作用については多くの研究業績の発表をみているが、いわゆる低出力超音波については、それが低出力であるがゆえに、また生体組織によるエネルギーの減衰が大きいことなどより、常識的には安全性に関して問題はないものとされてきたが<sup>1)2)</sup>、著者は、今回、超音波胎児診断装置の安全基準に関する厚生省研究班（班長東大坂元正一教授）により提供された動物実験用超音波照射装置を用いて、安全基



準設定のための基礎実験を行ない若干の知見を得たので報告する。

## 1. 実験方法

### 1) 実験動物

実験動物は、北海道大学理学部実験動物研究室で200余代にわたり、兄妹交配による系統維持がなされている DHS 系マウスを用いた。

### 2) 照射時期

交尾栓を発見した日を0日として、妊娠8日目に照射、18日目に帝王切開によって娩出された胎仔について実体顕微鏡下に観察した。

### 3) 照射方法

照射条件は、周波数約2 MHz、出力は1.4 W / cm<sup>2</sup>、0.5 W / cm<sup>2</sup>、0.75 W / cm<sup>2</sup>の3段階とした。振動子20φ、照射時間5分間、照射は38℃の脱気恒温水槽中で行なった。振動子とマウスホルダー（図1）底面（メッシュ張）との距離は10cmとした。なお、照射に使用した動物実験用超音波照射装置 USG-5は出力が可

変であり，電力増幅回路最終段の出力電圧および出力電流をレコーダに記録でき，これから放射出力の変動が監視可能である．

#### 4) 腔内温度の測定

照射 target における温度変化を観察するために，照射中のマウス腔内温度変化を連続的に測定した．この目的のために，超小型ビーズ状サーミスタ（1 mm  $\phi$ ，宝工業 K.K.，No. S. 80~5）を感温素子として用い，IC 演算増幅器（HA-1304）からなるサーミスタ温度計（測温範囲， $38^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ ，精度  $0.1^{\circ}\text{C}$ ）を試作使用した<sup>3)</sup>．

#### 5) 部分対照群の設定

超音波照射群のほかに，超音波を照射しないことだけが唯一の条件の差異である．部分対照群（buffered group）を，条件をまったく負荷しない完全対照群（untreated group）のほかに設けて，照射以外の条件負荷（特にホルダー内収容，温水浴）の影響を可能なかぎり除去できるようにした．

## 6) 観察方法

外表奇形が著明であるとき，奇形胎子を母獣が食仔する，いわゆる cannibalism を防止するため妊娠18日目に帝王切開により胎子を娩出させ，排卵数，着床数，生存および死亡胎仔数などについて，子宮内における一般的発生状況を観察した．また生存胎仔については体重を測定し，実体顕微鏡下で外形異常の有無を判定した．

## 7) 飼育条件

飼育管理は，すべて空調装置により温度は  $23 \pm 1$  °C，湿度は  $60 \pm 5$  % にほぼ維持されている北大実験動物研究室内で行ない，飼料はオリエンタル固型飼料特殊繁殖用 (CMF) を用い，水は水道水を給し，自由に摂取させた．

## 2. 実験成績

### 1) $1.4 \text{ W} / \text{cm}^2$ 照射群 (表1)

照射群は34頭，部分対照群28頭，無処置対照群20頭で，各群の着床数は照射群255，部分

対照群 212, 無処置対照群 142, したがって各群の平均着床数は, 照射, 部分対照, 無処置対照の 3 群でそれぞれ 7.5, 7.6, 7.1 を示し, 平均着床数のバラツキが少ないことを確認したので群間比較は可能と判定した.  $1.4\text{ W/cm}^2$  照射群では, 母獣数で表現すれば照射を受けた 34 頭中 12 頭 (35.3%) が異常胎仔 (腹壁破裂, 腹部内臓脱出) を娩出した. なお, これを着床総数に対する頻度で表現すると 255 頭中 14 頭 (5.5%) の出現頻度になる. これに対して, 部分対照群では 28 頭中 1 頭 (36%) が臍ヘルニア胎仔を娩出した. 無処置対照群では, 照射群に発生したような腹壁破裂, 腹部内臓脱出胎仔を認めなかった.

## 2) $0.5\text{ W/cm}^2$ 照射群 (表 2)

照射群 12 頭, 部分対照群 10 頭, 無処置対照群 10 頭で各群平均着床数はそれぞれ 7.2, 7.6, 7.3 で, 各群間の相互比較は可能であったが, 対照群に  $1.4\text{ W/cm}^2$  照射時に発生したような腹壁破裂, 腹部内臓脱出を認めず, また照射,

部分対照，無処置対照の3群間にも特記すべき差異は認められなかった。

### 3) 0.75 W / cm<sup>2</sup>照射群 (表3)

本照射群でも，照射，部分対照，無処置対照3群の平均着床数はそれぞれ7.1, 7.4, 7.5と各群間の相互比較は可能であったが，この出力では照射群にも特記するような異常胎仔の発生を認めなかった。

### 4) 超音波照射中におけるマウス腔内温

前記した試作温度計によって，マウス腔内温度を連続測定したが，最初にその性能確認のため恒温槽内の水温を測定したが，変動範囲は $38 \pm 0.1^\circ\text{C}$ 以内(図2)であることを知った。次に本温度計の感温素子をマウス腔内に挿入，マウス腹腔内にネンブタール 0.05ml (50mg / ml) を注入すると，約3分後に $3^\circ\text{C}$ 前後の腔温下降が認められ(図3)，このマウスを $38^\circ\text{C}$ 恒温槽内に固定すると約6～7分間で恒温状態(約 $38.4^\circ\text{C}$ )を示した(図4)。このように本温度計が麻酔剤投与，恒温槽内固

定などの負荷条件に精度よく対応することを確定した後、出力 $1.4\text{W}/\text{cm}^2$ で5分間照射中の腔内温度を連続的に記録したが、その腔温変動は $\pm 0.1^\circ\text{C}$ 以内にとどまることを認めた(図5)。また出力 $2.8\text{W}/\text{cm}^2$ に上昇させて5分間照射したが、その腔温変動範囲は同様 $\pm 0.1^\circ\text{C}$ 以内にとどまった(図6)。

### 3. 考 案

これまで、超音波の生体作用についての検討は、主として強力超音波によるものであって、診断用超音波装置に用いられているような低出力超音波については、その生体作用に関する情報が少ない現状である。そこで著者は、催奇性実験によって、超音波照射が動物実験上、催奇性 *teratogenicity* を有するかどうかを検討するために一連の実験を実施した。これまでも2、3の報告があるが<sup>1,2)</sup>、いずれも催奇性実験としては、実験精度に問題があった。具体的には、超音波照射条件、すな

わち超音波工学的実験条件の吟味はきわめて厳格であるにもかかわらず、実験に使用した動物の純系の程度がどのようなものであり、また、いかなる種類の奇形が自然発生を認め、どのように飼育条件で管理されているかといった点である。この種の実験精度を上昇させるためには、超音波工学的精度と等価 *equiv-alent* であるべき生物学的実験条件の設定の仕方がきわめて不備であり、また、使用動物の頭数も各群5頭といった程度で、安全性に関して問題はないと結論づけていたりしている報告があるなど、催奇性実験の専門家の参加なしに行なったとしか考えようのない実験デザインが大部分を占めていたといっても過言ではない。著者は、これらの点について、特に実験動物側の条件設定には十分配慮して、実験計画を立案した。

#### 1) 実験動物の選定

##### a) 奇形の自然発生

ある負荷（因子）が、本質的に催奇性を有

するか否かを検定する。いわゆる催奇性実験のデザイン設定に当って、最も重要なことは実験に使用する動物の選定である。著者の使用した DHS系マウスは、北大実験動物研究室（室長佐々木本道教授）で、実に200余代にわたって、兄妹交配によって系統維持がはかられ、また催奇性実験の専門家である東海林隆次郎理博（現発達障害研究所・主任研究員）によって10年間の観察が行なわれ、いかなる種類の奇形は自然発生し、いかなる奇形は条件負荷時にのみ特定発生するかといった、当該動物の自然発生奇形に関する background が明確化されているものである。たとえば、過去10年間3,000頭の観察成績によれば、DHS系マウスでは脱脳症（ヒトの無脳児に相当）の自然発生はなく、X線照射、抗癌剤、ある種の精神安定剤によって発生することが明らかにされている。これに対して、同じマウスであっても MT系マウスでは、5年間1,000頭の観察結果では、脱脳症の自然発生は12.9%に



およぶことを明らかにしている。かりに低出力超音波の照射によって妊娠マウスが脱脳症胎仔を娩出した場合、DHS系マウスを実験動物に選定した実験では低頻度でも看過できない事実であり、MT系を用いたとすれば、照射群に低頻度発生したとしても、自然発生であるのか、照射による影響であるかは、判定が困難ということになる。このように、超音波による催奇性実験では、いかに工学的条件を厳格に設定しても、動物側の吟味が、たまたま入手した動物ということでは、意味のない実験になる危険性が大きいことを指摘したい。

#### b) 純系の程度による実験成績の差異

東海林<sup>3)</sup>は、系統維持が十分な動物と系統維持の程度が不明な動物とでは、どの程度実験成績に差異を生ずるかを観察するために、系統維持の保障が高いものとして、発達障害研究所で系統維持されている Wistar king A 系ラットを用い、また系統維持の程度が不明なものとして、動物業者より購入した Wistar

系を用い、超音波による照射実験を行なったところ、同一実験条件でありながら、純系の程度の高い Wistar king A系では、照射群に脳ヘルニア、水頭症、無眼球症が認められ、この成績は、あたかも、胎生期 X 線照射によるモデル実験における脳発生障害成立パターンに類似したデータを得たのに対して、まったく同様な照射を行なったにもかかわらず、純系の程度の不明な Wistar 系では、1例の異常胎仔の発生もみなかった。このことは、この種の催奇性実験では、系統維持がいかほど重大な factor になっているかを明らかにしている事実と考える。

## 2) 負荷条件の強さ

著者らが行なった第1回の実験シリーズ<sup>5)</sup>で、5～6時間という長時間照射を行なって、低頻度ではあるが脱脳症の発生を認め、報告したさい問題になったのは、臨床の実際では、妊娠初期においては数十秒から数分間オーダの使用時間にすぎないのに、何故、ことさ

らに、このような長時間照射をしたのか、現実にはありえない強力な条件を負荷すれば、たとえば、ビタミン剤でも奇形が発生するのではないのか、といった点に論議が集中した。すなわち、負荷条件の強度が作為的ではないかといった疑問であろう。どの程度の負荷条件強度が適正であるかについては、近代実験奇形学では明快な解答を与えている。実地上、汎用されているような負荷強度だけで催奇性なしと検定することはできない。実験奇形学上、催奇性なしと判定するためには、子宮内胎児死亡が50%に達する程度にまで、まず負荷条件を強化して、対照群に比して有意の結果が得られない場合に、催奇性 *teratogenicity* なしとする。もしも、子宮内胎児死亡が50%に達する負荷条件強度で、有意に胎仔異常を認めたととき、はじめて負荷を軽減化して、有意差を認める下限界、すなわち *critical dose* (成立臨界量) が *threshold* (閾値) となる。このようなパラメータを採用せずに、臨床の

実際ではこのような使い方であるから、その程度の、あるいはその数倍程度の条件の強さで、対照群と比較して催奇性なしとする検定法は、今日では古典的検定法とされている。このような古典的検定法をとった日本、西独がサリドマイドによる短肢症問題に苦悩し、前記した新しい催奇性検定法によってサリドマイドの催奇性を見だし、発売を認めなかったアメリカが犠牲者を出さなかった事実は記憶に新しい。著者が第1回の実験シリーズで現実にはありえない、妊娠初期に5～6時間の長時間照射をした理由もここにあるので、当時、使用装置の出力は $40\text{ m W} / \text{cm}^2$ と固定したものであったために、負荷を増やすためには照射時間を延長するほかなかった。しかし、この場合でも子宮内胎児死亡率は20%にとどまった。20%の子宮内胎児死亡率でも、きわめて低頻度とはいえ、自然発生をみない種類の奇形である脱脳症の発生を認めたので報告した。なお20%の死亡率を50%にまで上昇さ

せるために、さらに条件負荷を強化しなかった理由は、5～6時間以上の拘束は、そのこと自体が一つの負荷条件になることを恐れたためである。

なお、もう一つの問題点、いかなる外因でも、たとえばビタミン剤であっても条件を強めれば催奇性は出現するのではないかといった点については、ビタミンCでは、妊娠マウスに大量を投与した場合、子宮内胎児死亡は上昇するが、奇形発生頻度は、対照に比し有意に上昇しない。すなわち、薬用量をはるかに越える大量を妊娠マウスに投与しても、ビタミンCでは奇形発生頻度は増加せず、ビタミンAでは明らかに上昇する。今日、実験奇形学の専門家で、ビタミンAの催奇性に疑いを有するものはない。

### 3) 部分対照群 buffered group の設定

古典的催奇形性実験では、条件負荷群と無処置対照群のみを設定して、両群についてのみ比較することが多かったが、超音波照射実

験のような場合は、はりつけ固定、ホルダー内半固定、恒温槽浴などの処置が加えられることが多いので、これらの照射以外の影響を可能な限り除去するために、照射以外の操作は照射群と全く同様な、すなわち、固定操作、恒温槽浴を加えた部分対照群 buffered group を置いて<sup>6)</sup>、照射群、部分対照群、無処置対照（完全対照）群の3群について比較する必要がある。

#### 4) mean litter size (平均着床数) についての検討

照射群、部分対照群、無処置対照群の3群について、相互に有意差の比較が可能であるためには、催奇性実験においては、この3群の平均着床数 (mean litter size) が近接していることが必要である。たとえば、1.4W/cm<sup>2</sup>照射群では7.5, 7.6, 7.1であり、0.5W/cm<sup>2</sup>群では7.2, 7.6, 7.3であり、0.75W/cm<sup>2</sup>群でも7.1, 7.4, 7.5<sup>7)</sup>とバラツキが少ない。これに対して、かりに7.5, 4.8,

6.0といったバラツキの場合には、催奇性実験においては群間比較は不能として、そのデータは棄却することになっている。

#### 5) dose response について

ある factor に催奇性が確実に存在するかどうかを検定するパラメータの一つに dose response 成立の有無がある。たとえば、X線による催奇性実験では、負荷した条件強度と奇形発生頻度の間には明確な直線関係が成立する。これに対して、超音波照射による催奇性実験でも、出力  $1.4\text{W}/\text{cm}^2$  では特有の奇形が多発<sup>6)</sup>し、 $0.75\text{W}/\text{cm}^2$ 、 $0.5\text{W}/\text{cm}^2$  では対照と差がない結果<sup>7)</sup>を認め、ある程度の dose response の存在を類推させる結果を得た。

#### 6) 催奇性因子としての照射出力と照射時間

第1回の実験シリーズ（「科研」-総合研究）では  $40\text{mW}/\text{cm}^2$  の出力を固定した装置で照射したが、この場合は6時間という長時間照射で、子宮内胎児死亡率は20%に達したにも

かかわらず、奇形胎仔の発生頻度はきわめて低頻度にとどまった。これに対して、 $1.4\text{W}/\text{cm}^2$  照射群では5分間という短時間照射にもかかわらず、奇形発生頻度が control 群の10倍強に上昇した事実<sup>5)</sup>は、超音波照射による動物実験上の teratogenicity には、時間因子よりは、出力因子のほうがより直接的に影響しうる可能性のあることを示すデータと考える。

#### 7) 動物実験上の催奇性と臨床応用

これまで、強力超音波は細胞破壊を惹起し、低出力の場合は、生体組織による減衰を考慮すれば、照射野におけるエネルギー強度は問題にならないとされ、その interaction については、いわゆる non invasive であるとした取り扱いが支配的であり、実験奇形学上の催奇性についても考慮されず、またかりに、催奇性についてのデータの報告があっても、それはあまりに強力な条件を与えたためであって、临床上の安全性とは直接関係がないと



されていた。しかし、実験奇形学上の催奇性が存在するか否かを確定することは、前述の臨床上の安全性と決して無関係ではありえず、動物実験上の teratogenicity の存在は、安全応用のための基礎資料と考える。しかし、X線が実験奇形学上明白な催奇性を有していても、その臨床上の有用性は少しも低下しないように、そしてまた、X線が動物実験上、催奇性を有していることをすべてのユーザーが熟知しているが故に、X線の安全性は保持されている。したがって、超音波の場合もまた、動物実験上、催奇性が認められたからといって、産婦人科領域における有用性が少しも損なわれるものではなく、むしろ、このような基礎資料が不明な状態での汎用のほうにこそ問題がある。催奇性実験の結果をただちに、一義的に生体にあてはめる考え方は、実験奇形学の本質を誤るものであると考える。

## おわりに

これまで超音波照射による催奇性実験の報告は散見されるが、そのいずれもが超音波工学的実験条件の吟味は厳格であるが、実験動物の選定などを含めて、生物学的実験条件の設定は、きわめて不十分であった。そこで著者は、純系の程度に関する保障が十分得られ、しかも、その系統特異性についての、特に自然発生奇形に関する情報が、10年間にわたる観察の結果が詳細に報告されている DHS系マウスを使用し、さらに負荷条件の強さ、平均着床数の検討、部分対照群の設定など、生物学的実験精度を上昇させ、さらにそのうえ、厚生省研究班（班長東大坂元正一教授）により配置され、電力増幅回路最終段の出力電圧および出力電流をレコーダに記録できる、動物実験用超音波照射装置により実験を行ない、出力 $1.4\text{W}/\text{cm}^2$ 照射によって、特有な奇形胎仔が対照群の10倍強に多発し、 $0.75\text{W}/\text{cm}^2$ 、 $0.5\text{W}/\text{cm}^2$ では奇形胎仔の発生を認めないことより、X線照射実験時に認められるような、

dose response の存在を類推させる結果を得た。なお、以上の成績はあくまでも特殊の条件設定下の、動物実験成績で、この実験奇形学上のデータをそのまま生体にあてはめて、現在、臨床で使用されている診断用機器で、直ちに生体に奇形が発生する可能性があるように誤解される傾向があるとすれば、それは実験奇形学の本質を誤るもので、あくまでも動物実験より得られた、安全性に関する基礎資料と理解されたい。

擧筆するにあたり、本研究の進展に大きな原動力となった厚生省研究班（班長東大坂元正一教授）のご指導に深甚の謝意を表すとともに、研究協力者、東海林隆次郎理博（発達障害研究所）に深謝する。

（清水哲也）

文 献

- 1) McClain, R.M., R.M. & Saltzman, M. B.: Teratologic study of rats exposed to ultrasound. Am. J. Obstet. Gynecol. 114: 39 (1972)
- 2) Mannor, S.M., Serr, D.M., Meshorer, A. & Frei, E.H.: The safety of ultrasound in fetal monitoring. Am. J. Obstet. Gynecol. 113: 653 (1972)
- 3) 清水哲也, 田中邦雄, 池内達郎: 超音波照射の安全性に関する実験的研究 - 温度効果に関する基礎的検討 -. 日本超音波医学会講演論文集 27: 27 (1975)
- 4) 東海林隆次郎, 村上氏広, 清水哲也: 超音波照射の安全性に関する実験的研究. 日本超音波医学会講演論文集 26: 147 (1974)
- 5) 清水哲也, 福島 務, 東海林隆次郎: 超音波と催奇性の有無について. 産と婦 37: 1339 (1970)
- 6) 清水哲也, 田中邦雄, 池内達郎: 超音

- 波照射の安全性に関する実験的検討. 日本超音波医学会講演論文集 27: 31 (1975)
- 7) 清水哲也, 田中邦雄, 芳賀宏光: 超音波照射の安全性に関する実験的検討(II). 日本超音波医学会講演論文集 29: 151 (1976)

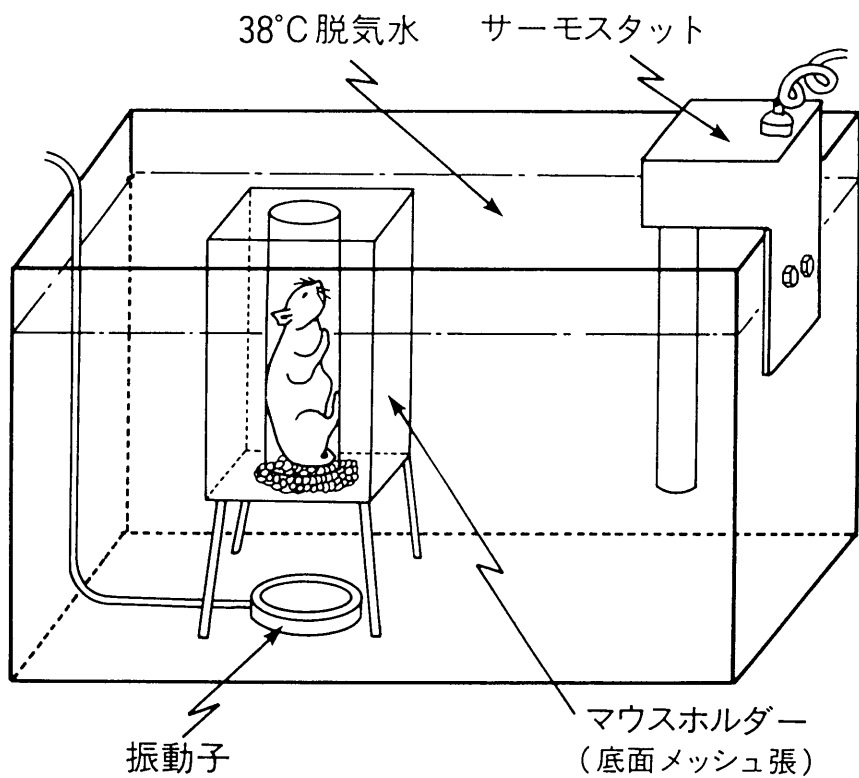


図1 動物実験用超音波照射装置

表1 1.4 W/cm<sup>2</sup>照射群

	母獸数	着床数 (%)	異常胎仔数 (%)
照射群	34	255 (7.5)	14 (5.5)
部分对照群	28	212 (7.6)	1 (0.47)
無処置群	20	142 (7.1)	0 (0)

表 2 0.5 W/cm<sup>2</sup> 照射群

	母獸数	着床数 (%)	異常胎仔数 (%)
照 射 群	20	144 (7.2)	0
部分对照群	10	76 (7.6)	0
無 处 置 群	10	73 (7.3)	0



表 3  $0.75\text{W}/\text{cm}^2$  照射群

	母獸数	着床数 (%)	異常胎仔数 (%)
照 射 群	21	149 (7.1)	0
部分对照群	15	111 (7.4)	0
無 处 置 群	15	112 (7.5)	0

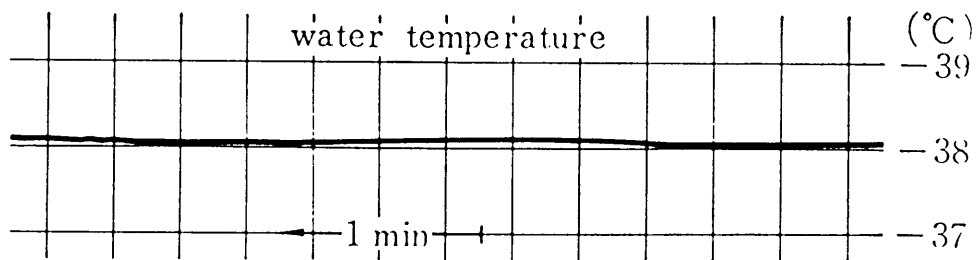


图2 恒温槽内水温

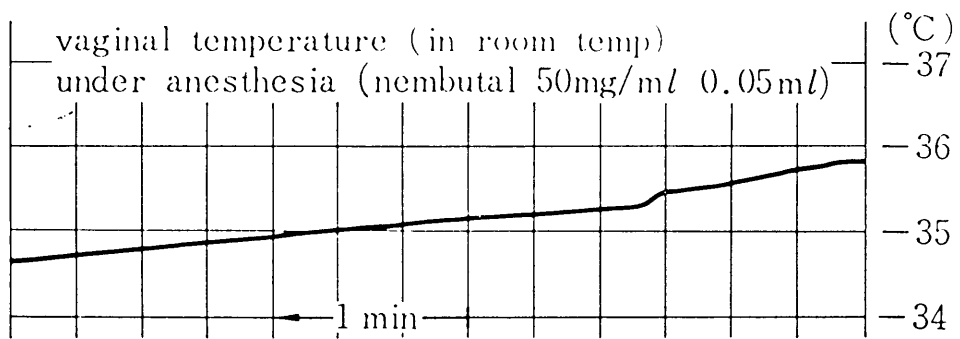


図3 ネンブタール注入による腔温変動

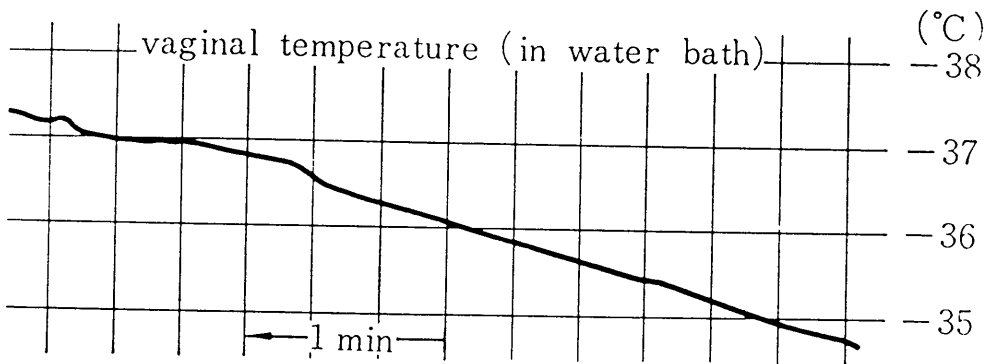


図4 38°C 恒温槽内固定による恒温状態

thermal effect in vagina  
by ultrasonic radiation

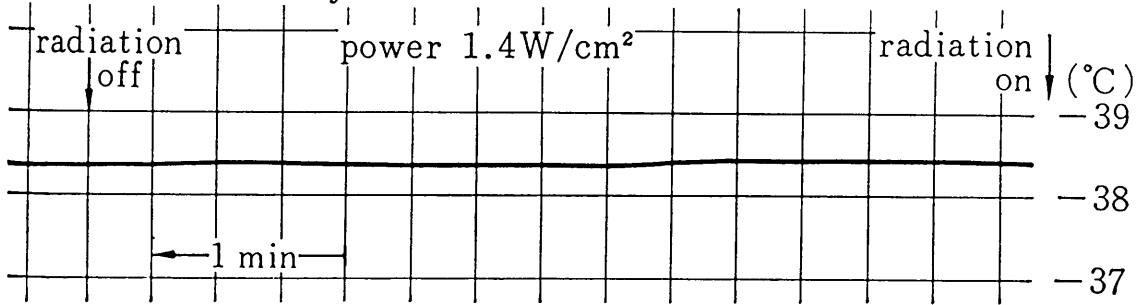


図 5 1.4 W/cm<sup>2</sup> 5 分間照射による腔温変動

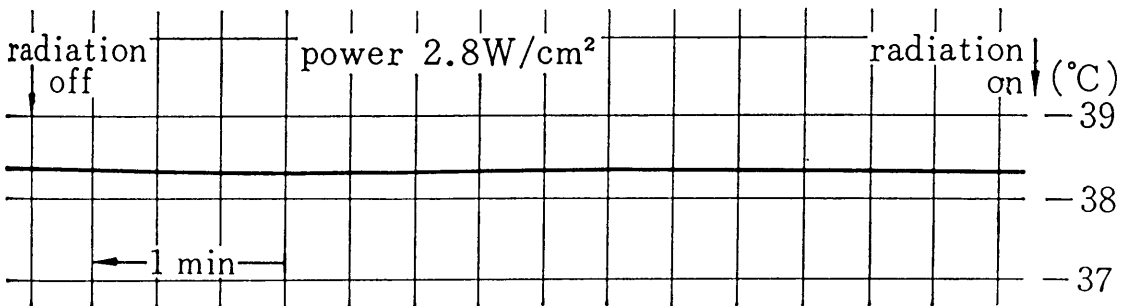


図 6 2.8 W/cm<sup>2</sup> 5 分間照射による腔温変動

[資料 2]

## II. 超音波画像による卵胞発育モニタリング の意義とその内分泌相関

次にこのような安全性に関する基礎資料にもとづいてリプダクション領域に超音波画像情報を導入することによって、いかなる臨床的意義を見出しうるかといった点について、超音波画像による卵胞発育モニタリングを例にとって検討したので、その成績を述べる。

これまで排卵現象をめぐる各種パラメータの主軸をなすものは、もっぱら内分泌学的測定値であったが、これに画像情報が加わることによって、どのような有用性が付加されてくるかを検討した。

### 1. 卵胞発育モニタリングと卵胞数

卵胞は cystic echo 像として描き出され、経時的に直径の増大を認める。また血管や腸管も走査方向によっては類似の cystic echo を示すが、経時的な増大傾向の有無、拍動や蠕動運動の有無などによって区別が可能である。

したがって卵胞の画像情報としては、経時的に、連続的に発育モニタリングを続行することが重要である。また hMG-hCGによる排卵誘発症例の卵胞画像では自然排卵周期と異なり、同時に数個の卵胞発育が認められることが多い。

そこで自然排卵群、クロミッド群、ゴナドトロピン排卵誘発群における卵胞最大径、卵胞数、卵胞最大径時の血中E<sub>2</sub>濃度を表1に示す。すなわち、卵胞最大径についてはクロミッド群(22.2±2.7mm)では自然排卵群(20.6±2.8mm)に比して有意の増大を示していた(p<0.01)が、ゴナドトロピン群では自然排卵群との間に有意差を認めなかった。しかし卵胞数については、ゴナドトロピン群(3.1±1.7)では、自然排卵群(1.0±0.01)の実に3倍に及ぶ増加を認めた。この事実はゴナドトロピン群の血中E<sub>2</sub>濃度が平均値比較で自然排卵群の3倍に達している成績とあわせて、ゴナドトロピン群におけるE<sub>2</sub>濃度の上昇は、卵



胞径の増大によるものではなく、むしろ卵胞数の増加に起因することを示している。

従来 hMG-hCG投与時にみられる卵巢過剰刺激症候群 (OHSS) の本態が個々の卵胞径の異常増大によるものではなく、実は卵胞数の異常増加によるものであることを初めて明らかにしたもので、画像情報と内分泌学的測定値を併用することの臨床的意義をあらためて印象づける事実と考えている。一方、自然排卵群とクロミッド誘発群においては、卵胞径と血中  $E_2$  値との間に、それぞれ相関係数 0.98、0.95 という高い相関を認め、またクロミッド群の方がやや高い  $E_2$  値を示す傾向があった (図 1)。

## 2. 超音波画像上の卵胞計測値と開腹時実測値の関係

超音波画像上の卵胞径計測値が真の卵胞径をどの程度反映している否かを検討するために多数の開腹症例について開腹約 2 時間前における画像計測値と開腹時実測値とを比較し

た。すなわち BBTが 2 相性を示す婦人で、子宮筋腫などの手術適応のある症例について、「排卵期」に手術日を設定して開腹 2 時間前の画像計測値と開腹時卵胞実測値とを比較したところ、両者の間に高い相関性を認めた。ただし画像上の卵胞最大径は平均 3.2mm 開腹時実測値より大きく測定される傾向にあり、その理由としては、開腹時計測値では、卵胞の卵巢組織内埋没部分を正確に卵巢表面より計測できないことが挙げられよう。しかし両者の相関は  $r = 0.88$  ときわめて高いものであった(図 2)。次に画像情報と腹腔鏡下直視所見との対比をこころみた。すなわち排卵を誘発した 27 例について、超音波画像所見と、その 1 ~ 3 時間後に施行した腹腔鏡所見との比較では、卵胞径 15mm 以上の大卵胞、15 ~ 10mm の中卵胞では卵胞数における両計数値の一致率は 80% 台と高かったのに対して、10mm 以下の小卵胞については、その一致率は 24% にとどまっていることを知った(図 3)。

### 3. 卵胞径と卵の成熟度

#### a. リス猿による卵子の細胞遺伝学的検討

リス猿を用いて排卵誘発後に腹腔鏡検査を行って卵胞径を測定後に卵子を採取し、卵子核の成熟度を分析すると3mm以上の大卵胞よりの採取卵は全て第2次減数分裂中期像を示し、既に成熟は完了しており、一方、1mm以下の小卵胞よりの採取卵は、きわめて未熟であることを知った(表2)。

#### b. ヒト卵胞径と卵子成熟

卵子に付着する卵丘細胞を観察し、形態学的に検討を加えた。卵胞径10mm以下の小卵胞より採取した卵子は全て未成熟であったが、15mm以上の卵胞より採取したものでは、59%の卵が形態学的には成熟と判定され、この成績は、後述する卵胞径と卵胞液ステロイド濃度の測定成績ともよく一致し、超音波画像による卵胞径の計測は、卵胞内に存在する卵子の成熟を知るうえで重要な意義を有することを知った(表3)。

#### 4. 卵胞径と卵胞液ステロイド濃度

卵胞液ステロイド濃度の測定ができた19個の卵胞について、画像上の卵胞径との関係を検討したところ、卵胞径16mm以上の卵胞液は、1例を除いて $E_2$ 値、 $P_4$ 値がともに高値を示すのに対して、16mm以下の卵胞液 $E_2$ 値、 $P_4$ 値は明らかな低値を示すことから、16mm以上の卵胞は十分に成熟した排卵準備状態の卵胞であることを推測させる成績で、Wramsby et al.の報告ともよく一致し、卵胞液ステロイド濃度の面からも、卵胞径は卵胞内卵の成熟度の間接的なパラメータになりうることを知った(図4)。

#### 5. 画像上の「排卵」とその内分泌相関

超音波画像上、排卵があったと推定する診断基準(根拠)は、その径を経時的に増大して行った成熟卵胞を示す画像の消失、つまりcystic echoの消失、内部echoの増強、cystic echo輪廓の不整化、ダグラス窩における液体貯留像の出現などが主要所見で、画

像上の上記所見より「排卵」を確認しえた頻度は、観察症例数の80～90%であった。

また画像上の「排卵」後にダグラス窩に明瞭な貯留液像が観察されることがある。

演者らは「排卵」確認症例の41.8%にこの所見を把握している。本画像所見は卵胞径20mm前後の成熟卵胞消失後に発現することから、卵胞液由来であることは充分、推測可能ではあるが、このことを実証するためにダグラス窩穿刺によって当該液を採取、そのステロイド濃度を測定した。図5は穿刺液と排卵前後の血中 $E_2$ 値の関係を示したもので、排卵後のダグラス窩液中 $E_2$ は急増し、血清比約9倍の高値を示し、 $P_4$ 値についても排卵後に著明な高値が認められ、血中濃度比約23:1になっていることから(図6)、当該液

は、卵胞液であることは明らかで、成熟卵胞を示す cystic echo像の消失所見と相まって、「排卵」のあったことを推定させる、きわめて有力な画像情報と考えている。

次に超音波画像上の排卵日と血中 LH peak および E<sub>2</sub> peakとの経時的相関を検討してみるに、自然排卵、クロミッド誘発の両群とも両像上の排卵は図7のように LH peakの翌日に観察されることが多く、自然排卵群では68.3%に、クロミッド群では69.3%の頻度で、いずれも LH peakの24時間以内に画像上の排卵が観察され、また E<sub>2</sub> peak との関係では、画像上の排卵は E<sub>2</sub> peak当日から4日後までに分布しているが、LH peakの場合と同様に、自然排卵群とクロミッド群の間に差異はなく、E<sub>2</sub> peak の2日後に画像上の「排卵」がもっとも多く認められ、自然排卵群66.7%、クロミッド群63.2%が、E<sub>2</sub> peak の48時間以内に排卵が確認されていることから(図8)、超音波画像上の排卵観察成績と血中ホルモン動態

がよく相関することが確認された。

#### 6. 黄体化無排卵卵胞（LUF）の画像診断

これまで、不妊症例の診療に際して、BBTが2相性を示す場合は、排卵ありと考え、卵管疎通性も正常、また精液所見も異常が認められない場合は原因不明不妊症（unexplained infertility）のカテゴリーに入れていたが、不妊症診療に超音波画像情報が導入されることにより、BBTが2相性を示しても、画像上、排卵が確認されない、いわゆるLUF症例が10%程度存在することが判明した。

BBTは2相性で、高温相4日目の血中 $P_4$ 値は5.39ng/ml(図9)、超音波画像上、子宮内膜肥厚像が認められるにもかかわらず、超音波画像上、卵胞像の残存を確認しえた症例

を呈示した。つまり卵胞破裂のないままに黄体化が成立、 $P_4$ が分泌され、BBTの高温化、末梢血 $P_4$ 値上昇を来すもので、演者らはかかるLUFと推定された症例を、当科不妊症外来を受診したBBT2相性を示す95例

中、12例(12.6%)に認め、この原因としては卵巣周囲の癒着性病変との関連性を考えざるをえない症例が7例あり、このうち5例が子宮内膜症例であった。子宮内膜症例の増加傾向が認められている現在、かかるLUF症例、つまりBBTが2相性パターンを示しながら画像上、排卵現象を確認しえない症例の可能性を考慮する必要があることを示唆した重要な事実と考えている。またこのLUFの診断根拠として子宮内膜画像情報の意義は大きく、将来的には妊娠成立に係る予測情報としての基礎資料を提供しうるものと考えている。

## 結 語

リプロダクション領域における超音波画像診断の臨床的意義を総括した。本診断法に関する安全性を、照射条件といった工学的諸条件のみならず、実験動物の選定などの生物学的諸条件を再現性のある、精度のよい実験系において検討した結果、当核分野に積極的に



応用可能である成績をえたことから、これまでの内分泌学的パラメータと併用し、卵胞発育モニタリング情報とその内分泌学的相関を詳細に検討することによって、卵胞径の計測が、卵成熟度を知る重要な意義を有すること、あるいはまた LUFの診断根拠としての子宮内膜画像情報の意義などについても触れた。

#### Synopsis

##### I. Teratogenic study of mice exposed to ultrasound

In the teratologic experiment, animals with clarified backgrounds about the spontaneous malformations and species of the strain must be used. In this experiment, the DHS inbred mouse strain was used. This strain has been maintained at Hokkaido University for more than 200 generations. An ultrasound generator with a frequency of 2 MHz of continuous

wave was used. Mice were bound in the holder, and exposed to different intensities of 0.5, 0.75 and  $1.4\text{W}/\text{cm}^2$  for 5 minutes respectively in the constantly regulated water bath of  $38^\circ\text{C}$ .

When ultrasound intensity of 0.5 and  $0.75\text{W}/\text{cm}^2$  were applied, anomalous fetuses were not observed. On the other hand, when the intensity of  $1.4\text{W}/\text{cm}^2$  was applied, 14 fetuses in total implantations of 255 showed external malformations. The percentage for implantation was 5.5%. In other words, 12 out of 34 pregnant mice sonicated with  $1.4\text{W}/\text{cm}^2$  bore anomalous neonates. Its percentage is 35.3%.

## II. Ultrasound in reproductive endocrinology

1. Clinical study on human follicular development and ovulation: Correlation of ultrasound and endocrinologic assessment-

ent.

(1) Growing follicles and follicular rupture could be observed by ultrasound, and plasma  $E_2$  levels correlated with the number of follicles.

(2) The ultrasonographic signs of ovulation occurred within 24 hours from the day of LH peak and within 48 hours from the day of  $E_2$  peak.

(3) Follicular diameter measured by ultrasound correlated well with the actual diameter found during laparotomy, and  $E_2$  and P. in the follicular fluid aspirated from large follicles ( $\geq 16$ mm) indicated high levels.

2. Ultrasonic and endocrinologic investigation of ovarian follicle and free fluid in the cul-de-sac for monitoring follicular development and ovulation.

Ultrasound examinations demonstrated

free fluid in the cul-de-sac at ovulation, and the concentrations of  $E_2$  and progesterone in the peritoneal fluid by the puncture of the cul-de-sac dramatically increased after ovulation.

3. Time sequence of in vitro maturation in metaphase I and metaphase II of the squirrel monkey (*Saimirisciureus*) oocyte.

In vitro maturation sequence of squirrel monkey oocytes was studied. Follicular growth was induced by a hormonal regimen of follicle-stimulating hormone (FSH) and human chorionic gonadotropin (hCG) and oocytes were collected laparoscopically 15~16h after hCG administration from 55 squirrel monkeys. A total of 666 oocytes were prepared and analyzed for maturational stage.

At recovery, 84.7% of the aspirated

oocytes were in the germinal vesicle or prophase I stage and the numbers of atretic and mature ova were low (15.3% and 8.3% , respectively). The highest rate of in vitro matured oocytes (75.2%) was found after 31h of incubation.

4. The accuracy of the ultrasonographic evaluation of ovarian follicles.

This study is designed to compare the evaluations by ultrasonography and at operation in the number and size of follicles. 27 patients underwent operations (18 with laparoscopy and 9 with laparotomy). All received clomiphene citrate (c.c.) or c.c. and hMG. All follicles are classified into 3 groups (large 15mm, medium 10~15mm, small 10mm in diameter). The mean numbers of follicles induced by c.c. and c.c.+hMG are 4.3 v.s. 6.4 respectively. The rate of acc

uracy of evaluations is 55.6% (15 cases). In the groups of the large and the medium follicles, the evaluations are completely correct and coincident in 20 cases (74.0%). Adhesion is one of the main causes in which the ultrasonographic measurement is not accurate.

5. Diagnosis of lutenized unruptured follicle (LUF) syndrome by ultrasound.

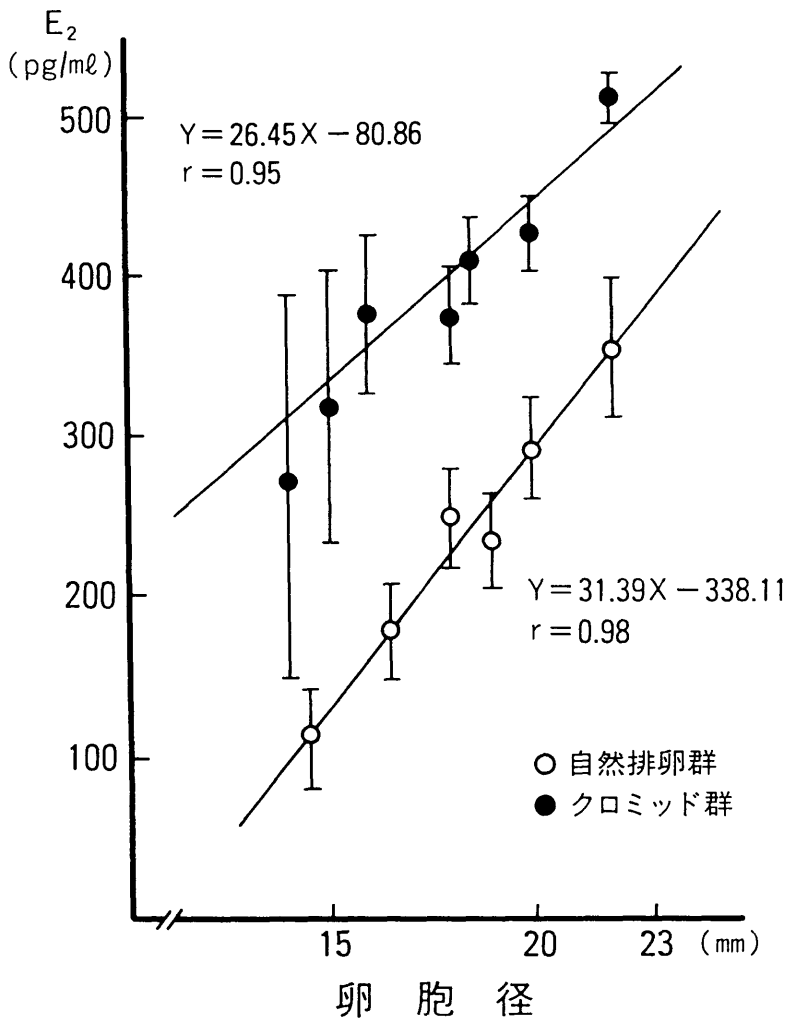
To evaluate the role of ultrasound in diagnosing luteinized unruptured follicle (LUF), women with unexplained infertility were examined. They were monitored by daily ultrasound, and LUF was detected in 12 cases, giving an incidence of 12.6%.

表1 「卵胞径・卵胞数」と血中E<sub>2</sub>値

	卵胞径	卵胞数	血中E <sub>2</sub> 値
	Mean±SD (mm)	Mean±SD	Mean±SD (pg/ml)
自然排卵群	20.6±2.8	1.0±0.01	309.1±117.6
クロミッド群	22.2±2.7 <sup>**</sup>	2.2±0.4 <sup>*</sup>	473.6±100.4 <sup>***</sup>
ゴナドトロピン群	19.8±2.6	3.1±1.7 <sup>***</sup>	1034.1±739.7 <sup>***</sup>

\*P<0.05, \*\*P<0.01, \*\*\*P<0.001

図1 「卵胞径」と血中E<sub>2</sub>値





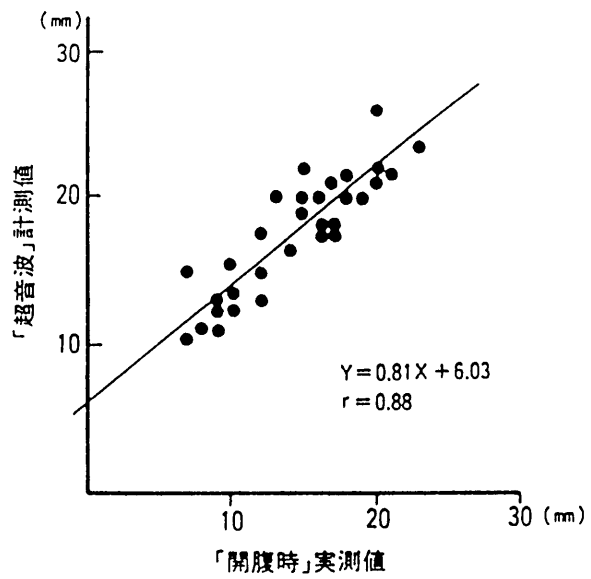


図 2 「卵胞径」計測値と「開腹時」実測値

表 2 卵胞径と卵子成熟（リス猿）—細胞遺伝学的検討

卵胞径 (mm)	卵子数	卵 子 成 熟 段 階				
		卵核胞	第 I 次減数分裂			第 II 次減数分裂 中期 n(%)
			前 期	中 期	後 期	
> 3	6					6(100)
3 ~ 2	17		12(70.6)	4(23.5)	1(5.9)	
2 ~ 1	18	7(38.9)	11(61.1)			
< 1	31	30(96.8)	1( 3.2)			

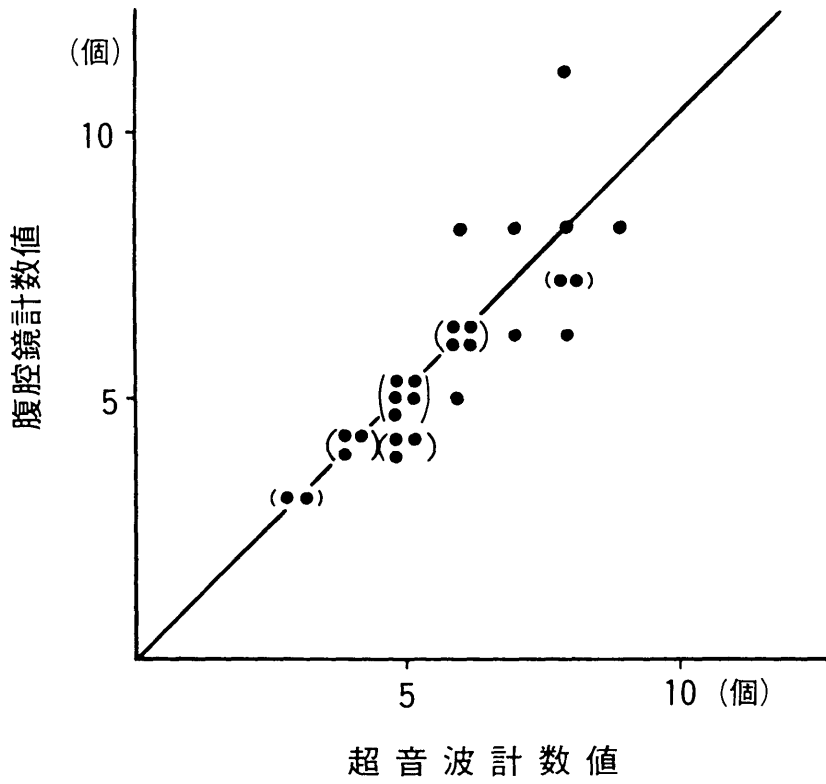


図 3 卵胞数の比較 (n=27)

表 3 卵胞径と卵子成熟（ヒト）—形態学的検討

卵子	卵 胞 径		
	<10mm	10~15mm	>16mm
成 熟 卵		4 (26.7%)	23 (59.0%)
未成熟卵	6	11	13
変性卵	1		3
総卵子数	7	15	39

图 4 卵泡液 E<sub>2</sub>, P<sub>4</sub> 值

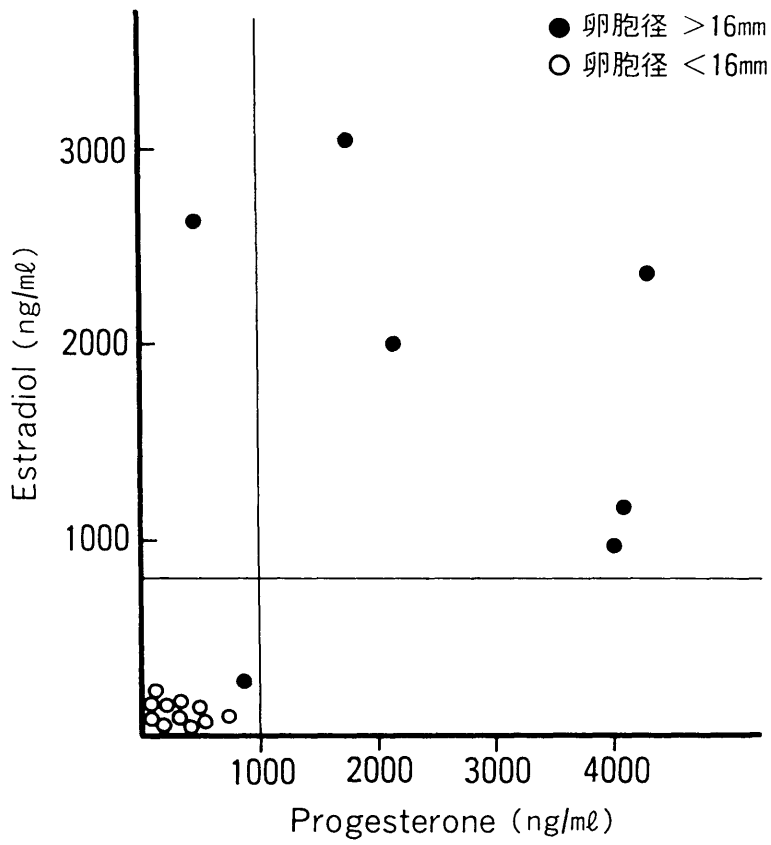


図 5

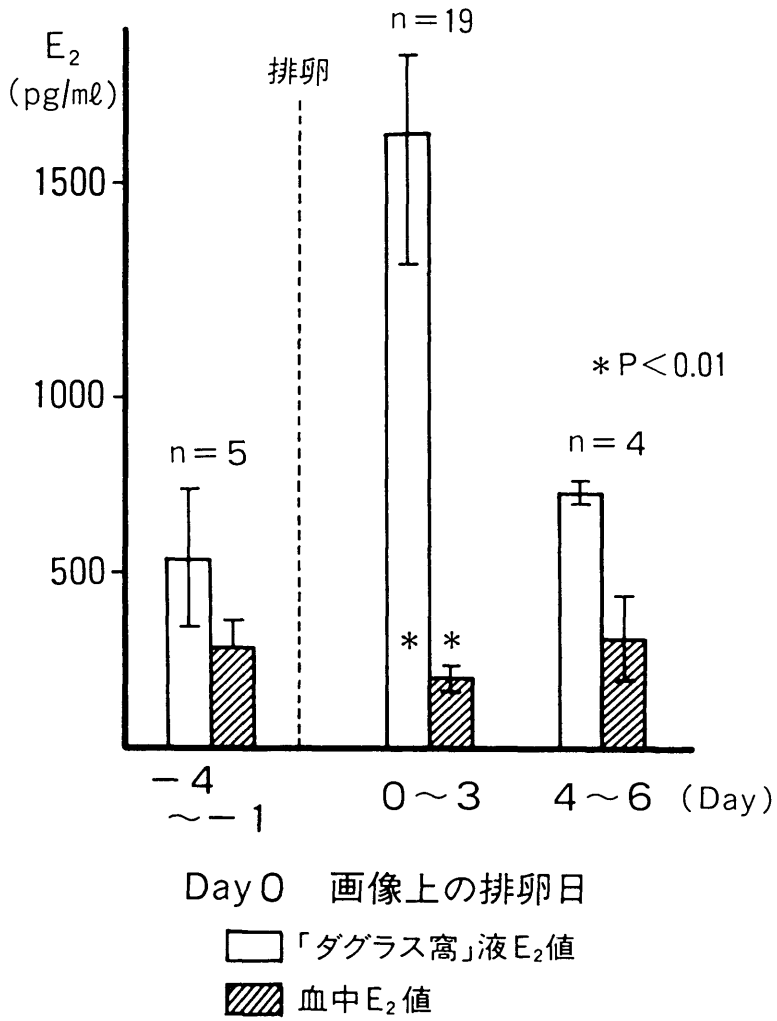
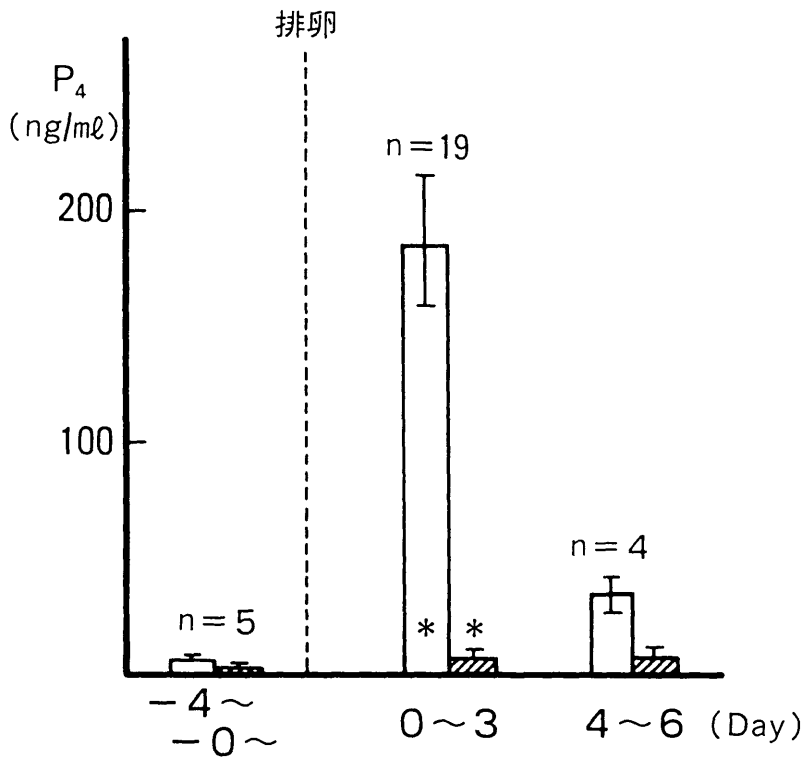


図 6



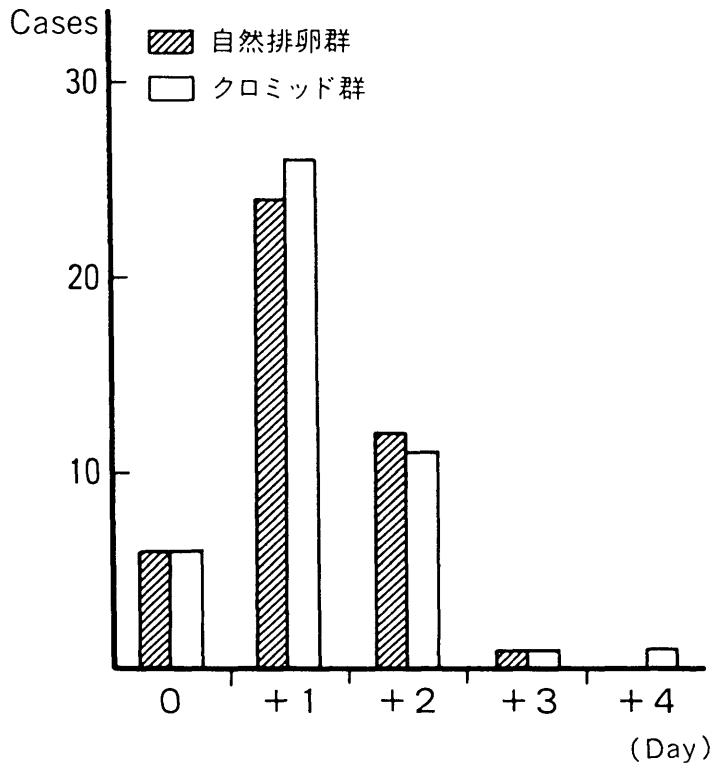
Day 0 画像上の排卵日

□ 「ダグラス窩」液 P<sub>4</sub>値

▨ 血中 P<sub>4</sub>値 \* P < 0.01

図 7

## LH peak (Day 0)と「画像上」の排卵日





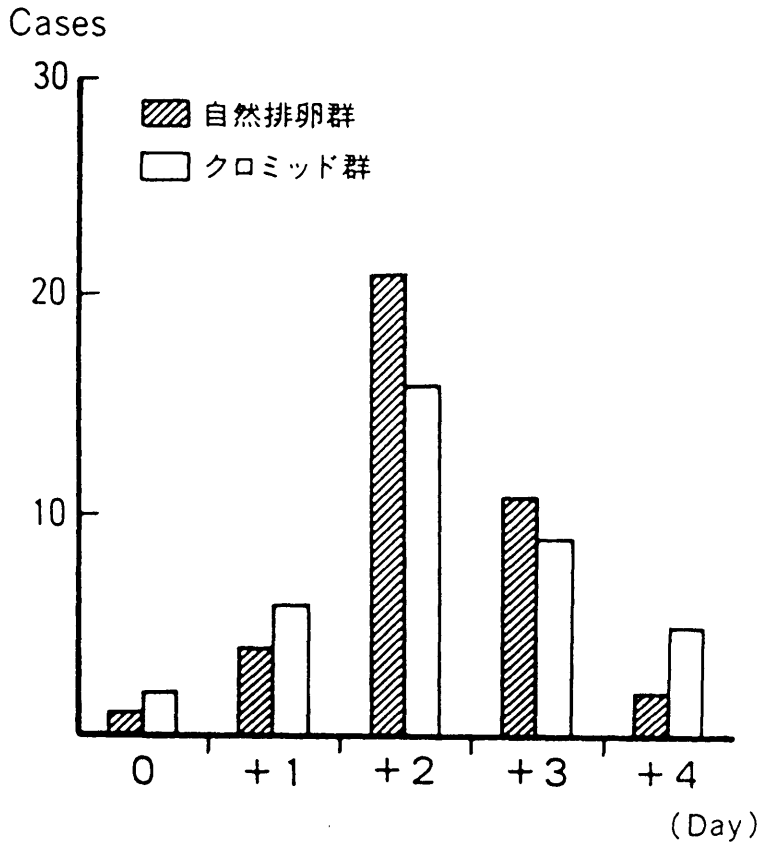


図8 E<sub>2</sub> peak (Day 0) と「画像上」の排卵日

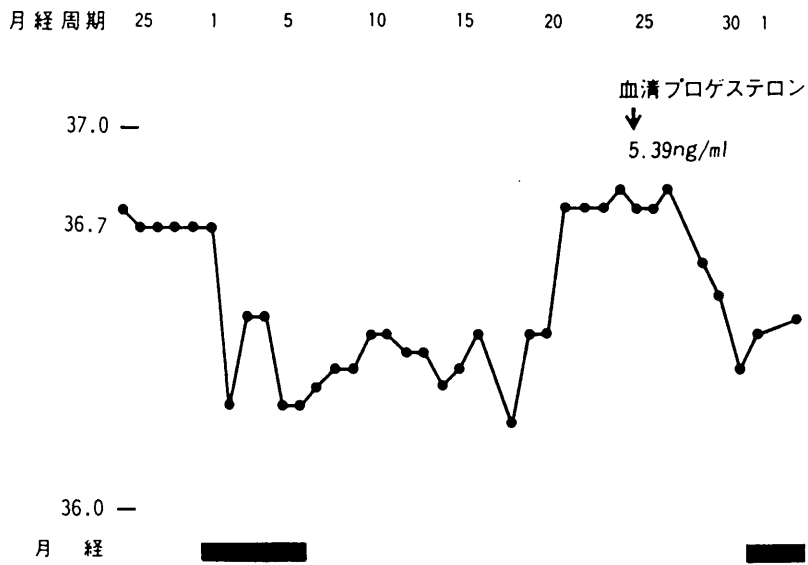


図 9 Case. T.N. 28歳 G=0

[資料 3]

### Ⅲ. 磁場が妊孕性に及ぼす影響

磁場の生体に及ぼす影響に関しては各種の報告がなされているが、その妊孕性に及ぼす影響に関しては十分な検討はおこなわれてはいない。そこでⅠ：卵巣内に及ぼす影響、Ⅱ：受精卵の発育・着床・胎児の発育の2点に分けてマウスを用いて基礎的に検討した。

#### Ⅰ. 磁場被曝が卵巣内の卵細胞に及ぼす影響

1.5Ts の time static な磁場で 1 hr/day で 5 日間連続磁場被曝した雌マウスに対し、Ⅰa: PMSG 及び hCG を用いて過排卵を誘発し、得られた未受精卵の体外受精法による受精率を検討した。対照群には未被曝の雌マウスを用い、排卵数は 39.8、受精率は 91.7% であった。磁場被曝直後の過排卵誘発では排卵数 38.0、受精率 55.4%、被曝 4 日後は排卵数 42.3、受精率 69.8%、被曝 24 日後は排卵数

39.8、受精率85.6%であった。表1

I b:自然排卵周期で同系雄マウスと matingさせ、膣栓確認の15日後に開腹し排卵数・着床数・発育胎児数を検討した。対照群の排卵数 $15.4 \pm 1.4$  (Mean  $\pm$  SD)、着床数 $14.6 \pm 1.7$ 、発育胎児数 $14.1 \pm 2.0$  に対して、磁場被曝群では排卵数 $14.9 \pm 1.1$ 、着床数 $13.6 \pm 2.3$ 、発育胎児数 $12.6 \pm 2.5$  であった。着床率(着床数/排卵数)、発育率(発育胎児数/排卵数)は、対照群の94.8%、91.6% に対して磁場被曝群では91.3%、84.6% とそれぞれ低下していた。表2

II. 磁場被曝が受精卵の発育・着床・胎児の発育に及ぼす影響

II a:雌マウスに PMSG 及び hCGを用いて過排卵を誘発し、同系雄マウスと matingさせ、翌朝及び翌々朝に1.5Ts の time static な磁場で2hr磁場被曝させ、hCG投与の44時間後に卵管内の卵細胞を採取し、2細胞胚への発育

率を検討した。対照群の平均排卵数 49.3、  
2細胞胚への発育率80.1%に対して、磁場被  
曝群は53.1、76.2%であり統計学的有意差を  
認めなかった。表3

II b:自然排卵周期で同系雄マウスと matingさ  
せた雌マウスに、腔栓確認の2日後から 1.5  
Tsの time static な磁場で 2 hr/dayで5日間  
連続磁場被曝させ、腔栓確認の15日後に開腹  
し排卵数・着床数・発育胎児数を検討した。  
対照群に比較して排卵数及び着床率は同程度  
であったが、発育率は81.0%と低下していた。  
。表4

以上より磁場被曝は、卵細胞の受精能の低  
下、受精卵の発育率の低下として、妊孕性  
に対して影響を及ぼす可能性が示唆された。

表 1 磁場の卵巣内卵細胞に及ぼす影響

雌マウスを1.5Tsのtime staticな磁場で5日間連続磁場被曝

排卵誘発	被曝直後	4日後	24日後	対照群
排卵数	38.0	42.3	39.8	39.8
受精率	55.4%	69.8%	85.6%	91.7%

表 2 磁場の卵巣内卵細胞に及ぼす影響

雌マウスを1.5Tsのtime staticな磁場に1hr/dayで5日間連続磁場被曝し、その直後に自然排卵周期で同系雄マウスとmatingさせ15日後に子宮内容をcheck

	磁場被曝群	対照群
黄体数	14.9±1.1	15.4±1.4
着床数	13.6±2.3	14.6±1.7
発育胎児数	12.6±2.5	14.1±2.0
着床率	91.3%	94.8%
発育率	84.6%	91.6%

表3 磁場が受精卵の発育に及ぼす影響

雌マウスに過排卵を誘発し同系雄マウスとmatingさせ、その翌朝と翌々朝1.5Tsのtime staticな磁場に1hr/dayで2日間磁場被曝し、hCG投与の44時間後に卵管内の卵細胞を採取

	匹数	総排卵数	平均排卵数	2細胞胚	2細胞胚率
対照群	11	542	49.3	434	80.1%
磁場被曝群	17	913	53.1	688	76.2%

表4 磁場が受精卵の発育・着床・胎児の発育に及ぼす影響

自然排卵周期で同系雄マウスとmating後の雌マウスに1.5Tsのtime staticな磁場に2hr/dayで5日間連続磁場被曝し、膣栓確認の15日後に子宮内容をcheck

	磁場被曝群	対照群
黄体数	15.8±2.2	15.4±1.4
着床数	13.9±1.8	14.6±1.7
発育胎児数	12.8±2.4	14.1±2.0
着床率	82.8%	94.8%
発育率	78.1%	91.6%