耳下腺腫瘍の音響学的組織特性

—— in vivo における音速測定 ——

—— 組織構成成分との関係 ——

千葉大学医学部耳鼻咽喉科学教室（主任：金子敏郎教授）

石 毛 俊 行

ULTRASONIC TISSUE CHARACTERIZATION OF PAROTID TUMORS

—MEASUREMENT OF THE VELOCITY OF ULTRASOUND IN PAROTID TUMORS IN VIVO—

—RELATIONSHIP BETWEEN ULTRASONIC PROPERTIES AND TISSUE CONSTITUENTS—

TOSHIYUKI ISHIGE, M. D.

Department of Otolaryngology, School of Medicine, Chiba University, Chiba

A simple and accurate method for measuring the velocity of ultrasound in parotid tumors in vivo was presented in this paper. The pulse transmission technique (the sing-around method) was used in this method. After the velocity of ultrasound in parotid tumors in vivo was measured, it was corrected for the thickness of skin and subcutaneous tissue. And not only the velocity but the attenuation of ultrasound was measured in tumor specimens removed surgically. The tumor specimens were further analyzed to evaluate the content of collagen and water.

The results were summarized as follows:

- 1) The velocity of ultrasound in parotid tumors in vivo was found to vary from 1535 to 1589 m/sec, the mean value being 1557m/sec.
- 2) The velocity of ultrasound in parotid tumors in vivo and the corrected velocity were correlated with and approximated to the velocity of ultrasound in tumor specimens.
- 3) The velocity and the attenuation of ultrasound in tumor specimens were correlated with the collagen content.
- 4) A good negative correlation was observed between the velocity in tumor specimens and the water content.
- 5) There was a close relationship between ultrasonic properties and the histopathology in pleomorphic adenomas.

Key words: 耳下腺腫瘍, 音響学的組織特性, 超音波伝播速度

A88—0734—43236

I ま え が き

超音波画像診断法は簡単に生体の断層像が得られるため急速に発展した。その画像上での距離は、生体における仮定された超音波伝播速度（以下音速と略す）と伝播

時間を乗じて求めている。また、濃淡が極端にならないように距離に応じた減衰の補正を行って画像を表示している。すなわち仮定した音速と減衰によって画像を形成していることを理解した上で診断を進める必要がある。

通常ブラウン管面に表示される画像では、エコー発生部位の反射・散乱特性、伝播経路での吸収・散乱による減衰特性、伝播経路の音速分布の不均一性、その不均一性による回折・屈折特性等が複雑な相互関係にある。さらに装置の種々の設定条件に規定されて画像が描出される。しかしながら、生体組織の質的診断を行うためには、前述の生体組織固有の音響パラメータ（反射・散乱特性、減衰特性など）を抽出して定量的に画像に描出することが望まれる。この要求を十分満たすためには、診断装置の飛躍的な進歩と、生体組織のもつ音響学的組織特性 ultrasonic tissue characterization の説明が必要である。このためにはまず、音速、超音波減衰値（以下減衰値と略す）、音響インピーダンスなどの音響パラメータの値をいろいろな組織について、かつ正常、異常状態別に分け、丹念に蓄積していかなければならない。in vivo におけるそれらの測定値には、個体差、経時的变化、体温、血流の有無等の影響により、ある範囲の幅が生じるかもしれないが、それでもなお組織、臓器の特徴を抽出できる可能性がある。

Goss ら¹⁾、Parry ら²⁾ は、多数の研究者によって計測された生物組織音響特性に関するデータを一括して報告しているが、これらは標本材料に関するものが多く、in vivo の測定例は非常に少ない。ヒト組織の in vivo で音速が測定された正常組織としては、眼、乳腺、肝、子宮頸部、筋、骨等があり、腫瘍組織では乳腺腫瘍だけである。また本邦の報告では、びまん性肝疾患³⁾と耳下腺腫瘍⁴⁾についてだけである。このことは、in vitro では比較的正確な値を計測できるようになったが、in vivo での測定が技術的に困難であることを示している。

本研究では、耳下腺腫瘍の超音波画像診断に不可欠な音響学的組織特性を検討するために、周辺正常組織を含めた耳下腺腫瘍の in vivo における音速（生体音速）を測定した。また皮膚・皮下組織の厚さをもとに生体音速を補正して「腫瘍予測音速」を設定した。新鮮摘出腫瘍標本では標本音速と減衰値を測定した後、音響特性に強く影響すると考えられるコラーゲン量と水分量を定量した。さらにこれらの値と病理組織像を対応し検討した。

Ⅱ 研究 方 法

1. 音速測定の原理、装置、方法

図1に透過法による音速測定の原理を示す。送信子により超音波を送信し、対向して置いた受信子により受信する。伝播距離 L と伝播時間 t より、媒質音速 C は、

図1 音速測定の原理

図2 送信子、受信子、ノギス

$$C = \frac{L}{t} \quad \text{で求まる。}$$

装置は超音波工業製 sing-around 式音速測定装置 UVM-2（周波数 2 MHz）を使用した。送受信子は直径 10mm で、これを距離 L の測定用ノギスに取り付け、超音波の音軸を完全に合わせて相対させる（図2）。ノギス精度は 0.05mm、装置のタイムカウンタは 1 n 秒単位までデジタル表示する。

sing-around 法はパルス透過法の一つで、音速を精密に測定するために考案された方法である。そのブロックダイアグラムを図3に示す。同期パルス発振部からの出力パルスにより超音波パルス発振部の動作が開始し、送信子に印加される。送信子で電気・音響変換された超音

図 3 sing-around 法のブロックダイアグラム

波は、媒質中を弾性波として伝播し受信子に到達する。そこで超音波パルスは音響・電気変換され、増幅器、トリガ回路、多段遅延回路を経て再び同期パルス発振部へ戻る。このためこの閉回路は繰り返し動作する。(これを sing-around という。)

装置の sing-around 周期を T ，媒質音速を C ，送受信子間距離を L ，多段遅延回路の遅れ時間を τ_n ，電気回路の遅れ時間を τ_e ，振動系の遅れ時間（ケーブルの遅れを含む）を τ_m とすると，

$$T = \frac{L}{C} + \tau E \quad (1)$$

$$\tau E = \tau_e + \tau_m + \tau_n \quad (2)$$

なる関係が成り立つ。入力信号，振動系の立ち上がり時間，トリガレベル等の変動が僅少とすれば τE は一定と考えられるが，(1) 式より τE を消去すれば音速 C が求められる。

まず最初に 37°C 脱気水の音速 C_0 を求める。送受信子間距離が L_1 の時の sing-around 周期を T_1 ， L_2 の時の sing-around 周期を T_2 とすると，水中音速 C_0 は，

$$C_0 = \frac{L_1 - L_2}{\tau_1 - \tau_2 - (\tau E_1 - \tau E_2)} = \frac{L_1 - L_2}{T_1 - T_2} \quad (3)$$

となり， $\tau E_1 = \tau E_2$ のため，遅れ時間を完全に消去できる。 $L_1 - L_2$ の値の測定にはあらかじめ 20mm のブロックゲージを用いて測定精度を高めた。

2. 減衰値測定の原理，装置，方法

笠井⁵⁾ にならった。

3. 実際の測定

① 周辺正常組織を含めた生体音速（以下生体音速と略す）の測定法

耳下腺腫瘍を送信子と受信子の間に軽くはさみ込み

図 4 耳下腺腫瘍の in vivo における音速測定法

(図 4)，ノギスで超音波伝播距離 L を読み，この時の sing-around 周期 t_1 をタイムカウンタで読む。次に 37°C 脱気水中に距離 L を保ったまま送受信子を入れ，この時の sing-around 周期 t_2 を読む。距離 L の生体組織中の超音波伝播時間を t ， 37°C 脱気水中での距離 L の超音波伝播時間を t_w ， t_w と t の差を Δt とすると，

$$\begin{aligned} \text{生体音速 } C &= \frac{L}{t} \\ &= \frac{L}{t_w + \Delta t} \\ &= \frac{L}{\frac{L}{C_0} + (t_1 - t_2)} \end{aligned} \quad (4)$$

と表わせる。

生体音速の測定は耳下腺腫瘍だけでなく胸鎖乳突筋についても行った。測定の方向は，耳下腺腫瘍では原則として前後方向（水平方向）としたが，大きく突出した腫瘍では上下方向（垂直方向）についても測定した。胸鎖乳突筋では筋線維と直交する方向で測定した。測定回数は同一症例で 10 回とし，その平均値を生体音速とした。

② 摘出標本の音速測定

手術により摘出した耳下腺腫瘍は 37°C に保温し、すみやかに ① と同じ方法で計測し、(4)式を用いて標本音速を求めた。胸鎖乳突筋については、根治的頸部郭清術を施行した際の同筋を標本音速測定に用いた。

③ 摘出標本の減衰値測定

笠井⁶⁾にならい、dB/cm で表わした。

④ 「腫瘍予測音速」の計算法

① で求めた生体音速は、皮膚・皮下組織を含めた overall 値である。そこで、皮膚・皮下組織の影響をできるだけ除いた腫瘍自体の音速を腫瘍予測音速とし、生体音速を補正した。

図 5 in vivo における音速測定法の模式図

まず、生体内超音波伝播経路を送信子→皮膚・皮下組織→耳下腺腫瘍→皮膚・皮下組織→受信子というように簡略化する(図 5)。皮膚表面から腫瘍までの距離 L は、各症例で B モード超音波診断装置(東芝製 SAL-50A)による水浸法のデジタルキャリパで計測した。腫瘍部分の超音波伝播距離 l_T は、 $l_T = L - 2l$ と表わせる。距離 l_T , L の超音波伝播時間をそれぞれ t_T , t_L とし、腫瘍をとりまく組織(厚さ l に相当する部分)の音速を 1530m/s と仮定すると、腫瘍予測音速 V_T は、

$$V_T = \frac{l_T}{t_T} = \frac{L - 2l}{t_L - \frac{2l}{1530}} \quad (5)$$

と表わせる。(5)式の t_L は(4)式の分母に等しい。 L と t_L は生体音速測定の時にすでに分かっているので、 V_T は生体音速と腫瘍のまわりの厚さ l から計算することになる。

(5)式で皮膚・皮下組織の音速を 1530m/s と仮定したのは、 l を計測する超音波画像診断装置の生体内超音波伝播速度が 1530m/s と規定されていることによる。また、著者が摘出標本による皮膚・皮下組織の音速を

37°C で 5 例測定したところ、平均 1531.4m/s であり、前述の 1530m/s という値は妥当なものと考えられる。

⑤ 摘出腫瘍標本の水分量測定

摘出腫瘍標本は音速、減衰値測定後、5mm 角に細切り、湿重量を測定した。その後 100°C 恒温乾燥器内に 24 時間入れ完全に乾燥させた。乾燥終了後ただちに重量測定し、湿重量と乾燥重量の差を水分量とした。

⑥ 摘出腫瘍標本のコラーゲン量測定

摘出腫瘍標本のコラーゲン量は、コラーゲンのアミノ酸組成で特長的な hydroxyproline を比色法により定量した⁶⁾⁷⁾。まず乾燥試料 10mg に 6N 塩酸 1mL を加え 100 倍容とし、110°C 20 時間加水分解した。その後真空デシケーターにて蒸発乾固を繰り返した。次に hydroxyproline 濃度が 5~15μg/mL になるように希釈した。酸化、脱炭酸等の操作後に生ずる pyrrole を p-dimethylaminobenzaldehyde によって発色させ、560nm にて吸光度を測定した。計算した hydroxyproline 量を 7.46 倍してコラーゲン量に換算し、これを組織湿重量あたりの % で表わした。

⑦ 摘出腫瘍標本の密度の測定

腫瘍組織の「硬さ」の指標となる体積弾性率、音響インピーダンスを計算するために、基準硫酸銅溶液により摘出腫瘍の密度を測定した。

4. 多形腺腫の亜分類

耳下腺腫瘍で最も頻度の高い多形腺腫を、Thackray ら⁸⁾の記述をもとに標本の最大断面全体の中に占める面積の大体の割合によって 4 つに分類した。すなわち細胞成分を主体にしたものを cellular type、細胞間質に粘液基質の多いものを myxomatous type、特に線維性基質の目立つものを fibromatous type、硝子様・軟骨様成分の多いものを chondroid type とした。

Ⅲ 結 果

① 生体音速の測定結果

耳下腺腫瘍と胸鎖乳突筋のおおの 1 例について図 6 に示す。耳下腺腫瘍 10 回測定の平均と標準偏差は 1545 m/s ± 1.8 m/s であり、胸鎖乳突筋 10 回測定では 1589 m/s ± 1.7 m/s であった。このように 10 回測定しても各回の値のバラツキは小さく、安定した音速測定結果であった。

つぎに耳下腺腫瘍 33 例と胸鎖乳突筋 18 例の測定結果を図 7 に示す。耳下腺腫瘍では病理組織像が多形であり、1535m/s~1589m/s の範囲にあって平均 1557m/s ±

velocity in vivo

図 6 耳下腺腫瘍と胸鎖乳突筋の in vivo における音速測定の結果

図 7 耳下腺腫瘍 33例と胸鎖乳突筋 18例の in vivo における音速測定結果

10.8m/sであった。胸鎖乳突筋では 1570m/s～1603m/s の範囲にあって平均 1587m/s $\pm$ 8.4m/s であった。特に男女差、年齢差はなかった。耳下腺腫瘍と胸鎖乳突筋の生体音速の違いは、両者の組織の違いに由来すると考えられる。

また、耳下腺腫瘍のうち2方向について測定した10例の結果を表1に示す。腫瘍を水平方向、垂直方向で音速

表 1 耳下腺腫瘍 10例の in vivo における音速の値の測定方向による違い (m/sec)

	direction of the measurement vertical	horizontal	difference
case 1	1554	1548	6
2	1562	1566	4
3	1564	1559	5
4	1571	1568	3
5	1561	1562	1
6	1551	1549	2
7	1546	1546	0
8	1589	1580	9
9	1552	1557	5
10	1557	1558	mean 3.6

表 2 耳下腺腫瘍の in vivo における音速の値の温度による変化

temperature (°C)	34.0	35.0	36.0	37.0
velocity	mean 1563.0	1564.1	1564.7	1565.6
S. D.	1.3	1.2	0.8	1.0

測定した時の値の差は 平均 3.6m/s $\pm$ 2.6m/s であり、この差は大きな値ではなかった。

② 生体音速に対する温度の影響

(4) 式では生体内超音波伝播経路の温度を 37°C と仮定したが、36°C、35°C、34°C とした時の値を 37°C の場合と比較した。この時、(4) 式における t_2 、 C_0 の値をそれぞれの水温中で計測して生体音速を求めた。

耳下腺腫瘍の1例について行った結果を表2に示す。水中音速 C_0 の値は Greenspan ら⁹⁾ の測定結果に比し 0.10% 以下の誤差であった。37°C の時の生体音速は 1565.6m/s、36°C の時 1564.7m/s、35°C の時 1564.1m/s、34°C の時 1563.0m/s であり、温度 1°C の変化に対する生体音速の変化率 dC/dt (温度係数) は 0.64～0.85m/s/°C と非常に低かった。

③ 生体音速と病理組織型の関係

耳下腺腫瘍 33例の生体音速と病理組織型の関係について図8に示す。多形腺腫 16例の生体音速の平均は 1553m/s $\pm$ 10.1m/s であった。多形腺腫を4つに分類したうち、cellular type 9例の平均は 1559m/s $\pm$ 5.4m/s、myxomatous type 5例の平均は 1541m/s $\pm$ 6.2m/s、

velocity in vivo

図8 耳下腺腫瘍33例の in vivo における音速と病理組織型

velocity in specimen

図9 耳下腺腫瘍33例の in vivo における音速と標本音速の関係

fibromatous type 1例では 1561m/s, chondroid type 1例では 1552 m/s であった。cellular type と myxomatous type は統計学的に有意差があり、また myxomatous type は他の耳下腺腫瘍と比べて最も生体音速の遅い腫瘍であった。

表3 胸鎖乳突筋4例の in vivo における音速と標本音速

	in vivo	in specimen
Case 1	1584m/s	1591m/s
2	1592	1597
3	1565	1575
4	1592	1600

difference between velocity in specimen and velocity in vivo

図10 皮膚・皮下組織の厚さと、in vivo における音速と標本音速の差の関係

図8で悪性腫瘍は4例で、生体音速の平均は 1561m/s $\pm$ 4.8m/s であった。良性腫瘍29例では平均 1557m/s $\pm$ 11.3m/s であり、悪性腫瘍の生体音速との有意差はなかった。

④ 標本音速の測定結果

耳下腺腫瘍 51例の標本音速は 1542m/s $\sim$ 1591m/s の範囲にあり、平均 1570m/s $\pm$ 11.4m/s であった。

⑤ 減衰値の測定結果

耳下腺腫瘍 30例の減衰値は 0.8dB/cm $\sim$ 3.6dB/cm の範囲にあり、平均 1.7dB/cm $\pm$ 0.68dB/cm であった。

⑥ 生体音速と標本音速の関係

耳下腺腫瘍 33例の生体音速と標本音速の関係について図9に示す。相関係数は 0.713 ($p < 0.01$) で、両者は相関関係にあった。個々の症例を平均すると、生体音速は標本音速より約 10m/s だけ遅かった。

図 11 腫瘍予測音速と標本音速の関係

図 12 in vivo における音速と腫瘍予測音速の標本音速に対する近似の程度

同様に胸鎖乳突筋 4 例の生体音速と標本音速の関係について表 3 に示す。生体音速は標本音速より 5m/s～10 m/s だけ遅かった (平均 7.5m/s)。

つぎに耳下腺腫瘍で、皮膚から腫瘍までの距離 (= 皮膚・皮下組織の厚さ, 図 5 の l に相当する) と、標本音速と生体音速の差の関数に注目し、個々の症例について測定した結果を図 10 に示す。相関係数は 0.819 ($p < 0.01$) で、相関関係にあった。つまり、皮膚から腫瘍までの軟部組織が厚くなればなるほど生体音速は標本音速よりも遅くなる傾向にあった。この原因は、皮下脂肪の音速が 1470m/s～1480m/s⁽¹⁾⁽²⁾⁽⁴⁾ と非常に遅いため、生体音速に影響を与えられと考えられる。

⑦ 腫瘍予測音速と標本音速の関係

⑥で述べたように生体音速は標本音速より遅いので、

図 13 耳下腺腫瘍のコラーゲン量と標本音速の関係 (37°C)

図 14 耳下腺腫瘍のコラーゲン量と標本の減衰値の関係 (2 MHz, 37°C)

生体音速を補正して腫瘍自体の音速に近づけるために腫瘍予測音速を設定したが ((5) 式), その腫瘍予測音速と標本音速の関係を図 11 に示す。相関係数は 0.838 ($p < 0.01$) で相関関係にあった。個々の症例を平均すると腫瘍予測音速は標本音速を約 6 m/s だけ前後していた。これは腫瘍予測音速が生体音速よりも一層標本音速に近づいたことを示す。

生体音速と腫瘍予測音速の標本音速に対する近似の程度について図 12 に示す。横軸の 0 m/s は、生体音速 - 標本音速 = 0 m/s, 腫瘍予測音速 - 標本音速 = 0 m/s を意味する。生体音速、腫瘍予測音速とも標本音速より 0～15m/s だけ遅い症例が多いことが分かる。また、斜線の症例の方が白スキの症例よりも横軸の 0 m/s に集中して多いことは、腫瘍予測音速の方が生体音速よりも一層標本音速に近似していることを示す。

⑧ 耳下腺腫瘍のコラーゲン量と水分量の定量結果

耳下腺腫瘍 51 例のコラーゲン量は 0.23%～2.19% の

図 15 耳下腺腫瘍の水分量と標本音速の関係 (37°C)

図 16 耳下腺腫瘍の水分量と標本の減衰値の関係 (2 MHz, 37°C)

範囲にあり、平均 $0.73\% \pm 0.48\%$ であった。また、水分量は $77\% \sim 92\%$ の範囲にあり、平均 $84.6\% \pm 3.7\%$ であった。

⑨ 耳下腺腫瘍組織構成成分と音響特性の関係

i) コラーゲン量と音速

耳下腺腫瘍 51例のコラーゲン量と標本音速の関係を図13に示す。相関係数は 0.679 ($p < 0.01$) で、相関関係にあった。

ii) コラーゲン量と減衰値

耳下腺腫瘍 30例のコラーゲン量と減衰値の関係を図

表 4 耳下腺腫瘍のコラーゲン量と水分量

		collagen (%)	water (%)
benign	n=40	0.65 ± 0.41	85.3 ± 3.7
malignant	n=11	1.00 ± 0.59	82.2 ± 2.8
totals	n=51	0.73 ± 0.48	84.6 ± 3.7

表 5 多形腺腫の標本音速、減衰値、コラーゲン量、水分量 (2 MHz, 37°C)

subtype	velocity (m/s)	attenuation (dB/cm)	collagen (%)	water (%)
cellular	1572	1.6	0.71	84.6
myxomatous	1551	1.6	0.30	90.4
fibromatous	1562	3.2	0.47	87.5
chondroid	1586	3.5	0.74	76.4

14に示す。相関係数は 0.375 ($p < 0.05$) で、相関関係にあった。

iii) 水分量と音速

耳下腺腫瘍 51例の水分量と標本音速の関係を図 15 に示す。相関係数は -0.751 ($p < 0.01$) で、逆相関関係にあった。

iv) 水分量と減衰値

耳下腺腫瘍 30例の水分量と減衰値の関係を図 16 に示す。相関係数は -0.270 で、相関関係はなかった。

⑩ 良性、悪性とコラーゲン量、水分量について

耳下腺腫瘍 51例 (良性 40例、悪性 11例) のコラーゲン量と水分量を表 4 に示す。コラーゲン量は悪性の方が多く、水分量は良性の方が多かった。コラーゲン量、水分量は共に良性、悪性において有意差があった ($p < 0.01$)。

⑪ 多形腺腫の病理組織像と標本音速、減衰値、コラーゲン量、水分量について

多形腺腫 24例を 4つに分類して表 5 に示す。最も音速が速く減衰値の大きい chondroid type (1例) では、他型に比しコラーゲン量が多く水分量が少なかった。最も音速が遅く減衰値の小さい myxomatous type (7例) では、コラーゲン量が少なく水分量が多かった。cellular type (15例) と fibromatous type (1例) は、音速、減衰値、コラーゲン量、水分量ともに chondroid type と myxomatous type の中間に位置していた。

⑫ 体積弾性率と標本音速の関係

音速 C は音波が媒質中を伝播する速度であり、媒質の体積弾性率を K 、密度を ρ とすると、

$$C = \sqrt{\frac{K}{\rho}} \quad (6)$$

と表わせる。このように、音速は組織中では体積弾性率や密度の違いによって変化する。したがって音速は組織を特徴づけるパラメータとなりうる。

耳下腺腫瘍 16例について標本音速測定後、基準硫酸銅溶液により腫瘍の密度を求め、(6) 式より体積弾性率を算出した。

密度は $1.033\text{g}/\text{cm}^3 \sim 1.056\text{g}/\text{cm}^3$ 、体積弾性率は $2.47\text{N}/\text{m}^3 \sim 2.67\text{N}/\text{m}^3$ の範囲にあった。体積弾性率と標本音速の関係を図 17 に示す。相関係数は 0.950 ($p < 0.01$) で相関関係にあった。

⑬ 病理組織型と密度、標本音速、音響インピーダンス、体積弾性率について

耳下腺腫瘍 15例のそれらの関係について表 6 に示す。音響インピーダンスは、密度×音速で表わされるが、その値は $1.60 \sim 1.67 \times 10^6 \text{kg}/\text{m}^2\text{s}$ の範囲にあった。密度、速度、音響インピーダンス、体積弾性率の値は、ある範囲内にあり、良性、悪性による特徴を抽出するには今後

図 17 耳下腺腫瘍の体積弾性率と標本音速の関係 (37°C)

表 6 耳下腺腫瘍の病理組織型と密度、標本音速、音響インピーダンス、体積弾性率 (37°C)

		density (g/cm ³)	velocity (m/s)	acoustic impedance ($\times 10^6 \text{kg}/\text{m}^2\text{s}$)	bulk modulus ($\times 10^9 \text{N}/\text{m}^2$)
pleomorphic adenoma	cellular type	1.042	1577	1.64	2.59
		1.050	1566	1.64	2.57
		1.041	1560	1.62	2.53
		1.042	1552	1.62	2.50
		1.033	1579	1.63	2.57
		1.046	1572	1.64	2.58
		1.056	1577	1.66	2.62
	myxomatous type	1.033	1549	1.60	2.47
monomorphic adenoma		1.050	1572	1.65	2.59
adenocarcinoma		1.050	1570	1.65	2.58
		1.048	1566	1.64	2.57
		1.050	1591	1.67	2.67
undifferentiated carcinoma		1.046	1564	1.64	2.55
malignant lymphoma		1.050	1561	1.64	2.55
fibromatosis		1.048	1580	1.66	2.61

図 18 耳下腺腫瘍のコラーゲン量と体積弾性率の関係 (37°C)

症例の蓄積を要するものと考えられる。

⑭ コラーゲン量と体積弾性率の関係

コラーゲン量を定量しかつ体積弾性率を計算した耳下腺腫瘍 14例についてその関係を図 18 に示す。相関関係数は 0.612 ($p < 0.025$) で、相関関係にあった。

Ⅳ 考 按

超音波の周波数 f 、波長 λ 、音速 C の間には $\lambda = C/f$ なる関係があるが、音速は減衰値の場合と異なり、周波数に依存しない。

生物組織の音速を測定するため送受信子を対向させてその間に組織を置く場合、単に送信パルスから受信パルスまでの時間を測ったのでは装置の時間遅れによる誤差が問題となり、高精度の音速測定はできない。そのためこの時間遅れを消去すべく (4) 式のように音速既知の媒質 (脱気水) と比較することが大切である。

生物組織の音速測定法には主として透過法と反射法があり、他に干渉計法、全反射角法等がある。Goss ら¹⁾、Parry ら²⁾ は、このようないろいろな方法で多数の研究者により測定された生物組織の音速を一括して報告したが、標本材料については、新鮮、固定、凍結、乾燥等種々であった。著者の標本音速測定ではできるだけ *in vivo* に近い状態であるようにと、手術摘出後数時間以内に温度条件を 37°C に一定にして測定を行った。それは標本測定結果が、血液循環はないにせよ、耳下腺腫瘍の物性を表現し、*in vivo* の音速データと比較検討する上で条件を同一にするためである。

本研究の音速測定は透過法によっているが、この透過法は超音波顕微鏡¹⁰⁾ や超音波 CT¹¹⁾¹²⁾ に新しく用いられている。それらは組織の音速分布と減衰値分布を二次

元画像として描くことを目的としている。超音波顕微鏡は染色することなく組織標本検索ができ、その像は光顕像に比しコントラストが非常に強い。また組織内の微小部分の音速、減衰値の変化も測定可能であり、これは carcinoma in pleomorphic adenoma のような組織を音響学的に検索する上で有効と考えられる。

超音波 CT は摘出標本だけでなく *in vivo* でも応用される。原理的には著者の生体音速測定法に CT 技術を適用するものである。透過強度、伝播時間を多方向から測定するが、現在基礎的研究が行われている。この前段階として、*in vivo* での各組織の音速値が必要となろう。

Kossoff ら¹³⁾ は *in vivo* において乳腺の音速を測定した。正常乳腺では 1430m/s~1570m/s の範囲、carcinoma では平均 1465m/s、fibroadenoma では 1529m/s、fibrocystic disease では 1514m/s であった。一方、Greenleaf ら¹⁴⁾ の超音波 CT による正常乳腺の *in vivo* における音速は 1350m/s~1500m/s、carcinoma では 1475m/s~1583m/s、fibroadenoma では 1540m/s~1575m/s、fibrocystic disease では 1470m/s~1586m/s の範囲にあった。また、Carson ら¹⁵⁾ の乳腺の *in vivo* における音速は、carcinoma の方が正常組織よりも速かった。このように、乳腺では *in vivo* における音速は、重複する範囲があるにせよ、腫瘍組織の方が正常組織よりも速い。

正常耳下腺の *in vivo* における音速は 1515m/s であった (著者測定平均値)。これは耳下腺腫瘍の *in vivo* における音速よりも 20m/s~74m/s だけ遅い。乳腺の場合よりも耳下腺の方が *in vivo* における正常組織と腫瘍組織の音速の差が大きい値であった。これは、送受信子間の距離に対する腫瘍部分の占める割合が耳下腺腫瘍の方が乳腺腫瘍の場合より大きいためとも考えられる。

図 10 に示すように、皮膚から腫瘍までの距離が大きくなると皮下脂肪 (音速遅い) の影響により、生体音速が遅くなる。このため生体音速を皮膚・皮下組織の厚さにより補正して腫瘍予測音速を求めた。そして腫瘍予測音速の方が生体音速よりも標本音速に近似した。腫瘍予測音速を設定することにより、術前にどの位の音速を持つ腫瘍なのかが分かり、腫瘍を構成する成分を推測するのに役立つ。また、すでに 100例を超える耳下腺腫瘍の病理組織型と標本音速の関係が分かっているので、病理組織型を類推することも可能である。

生体音速と標本音速の関係は図 9 と表 3 に示したが、このように同一症例について *in vivo* と *in vitro* のデ

ータを検討した報告は従来なかった。新鮮摘出標本音速の測定結果を基礎にした生体音速測定法の試みは、現在の定性的な画像診断をより定量的なものに発展させるために意義があると考えられる。

測定手技について考えると、Bakke ら¹⁶⁾は、*in vivo*における子宮頸部の音速測定の際、超音波伝播距離を固定した枠の中に生体組織を包み込む方法をとったが、これは被測定組織の体積弾性率に影響を与えるかもしれない。送受信子と生体組織との適切な音響的結合を意図することは有益であるが、不必要な力を加えないことが大切である。著者の生体音速測定法では、超音波伝播距離を任意に設定でき、生体組織を送受信子間に軽くはさんでも保持する力は多方向に分散すると考えられる。実際に生体組織をはさむ時、力を加える場合と加えない場合の生体音速を比較しても大きな差はなかった。

生体音速測定の方向性については、表1に示すように、測定方向の違いによる音速差は平均 3.6m/s にすぎなかった。これは摘出腫瘍標本でも同様であった。筋線維では線維と平行方向の音速の方が垂直方向の音速より速いが、耳下腺腫瘍ではその組織構築の複雑さのために方向優位性がなくなっていると考えられる。

生体音速測定に対する温度影響について考えると、表2より、体温付近では音速の温度係数 dC/dt が $0.64 \sim 0.85\text{m/s/}^{\circ}\text{C}$ と低く、音速の変化が小さかった。同様に Bamber ら¹⁷⁾はヒト肝新鮮標本の 37°C での dC/dt が $0.96\text{m/s/}^{\circ}\text{C}$ と低かったことを報告した。*in vivo*での測定の場合、送受信子が接する皮膚温が 37°C より低くても顔面の深部体温¹⁸⁾は安定しているので、体温付近では温度因子が生体音速に与える影響は小さいと考えられる。

著者の生体音速測定法は、非侵襲的、簡便、正確ではあるが、送受信子の大きさ、送受信子をノギスに取り付ける器具の大きさ、測定原理的な面から、扁平な腫瘍に対しては不向きである。Robinson ら¹⁹⁾は、最初に肝で *in vivo*における音速測定法を報告したが、それは通常の超音波画像診断装置の原理と同じ反射法であり、耳下腺腫瘍についても今後反射法による測定法を検討してみたい。

耳下腺腫瘍に超音波画像診断法を初めて導入したのは北村ら²⁰⁾であるが、その後超音波感度断層法を用いて良性、悪性について検討された²¹⁾。

最近超音波画像と組織の音速変化の関係について興味ある知見が報告されてきた。奥島²²⁾によると、組織(音

速 C_1)の中に球状の媒質(音速 C_2)が存在して $C_1 < C_2$ の時、球状媒質周縁で超音波の屈折が起こり、画像上では側方陰影として描出されるとしている。Pierce ら²³⁾は、肝内の音速の遅い嚢胞や脂肪腫により、その後方の腎や横隔膜の像の一部が陥凹するのを報告した。逆に、Soetant ら²⁴⁾は、周囲組織よりも音速の速い乳癌により、後方の胸壁像が一部凸状に挙上するのを報告した。実験的には石井ら²⁵⁾は、後方エコー、側方陰影について計算機シミュレーションを行い、それらの発生に対する音速変化の関与を述べている。

O'Brien²⁶⁾、Johnston ら²⁷⁾、Goss ら²⁸⁾によると、生体組織の構成成分のうちで音速と減衰値を増大させるものはコラーゲンであるという。音速は組織の体積弾性率の平方根に比例するが((6)式)、彼らはコラーゲンの体積弾性率が他の軟組織の1000倍もあることを理由にあげている。また彼らは文献的に正常各臓器、組織の音速、減衰値とコラーゲン量、水分量の関係を表にまとめた。それと比較すると耳下腺腫瘍の標本音速は心筋、肝、腎等と、減衰値は脂肪、肝、心筋等と、コラーゲン量は心筋、腎、横紋筋等と同程度であった。

しかしながら、耳下腺腫瘍の水分量は心筋、肝、腎、横紋筋等の水分量よりも10%以上多かった。またそれは、正常耳下腺の水分量(著者測定)よりも10%以上多かった。Altman ら²⁹⁾も正常臓器、組織の水分量を表にまとめたが、それと比較しても耳下腺腫瘍の水分量の方が多かった。従来腫瘍組織は正常組織よりも水分量が多いといわれていたが、著者の結果はそれと一致するものである。

図15で水分量と音速が逆相関関係にあったのは、水の音速が生体組織のうちで脂肪の音速の次に遅いため、水分の多い腫瘍では音速が遅くなるからと考えられる。

コラーゲンの音響特性に関し、Goss ら³⁰⁾³¹⁾によれば、生物組織の音響特性は主としてコラーゲンや球状タンパクによって支配され、コラーゲン懸濁液は濃度が増すにつれて音速が速くなり、単位濃度あたりでは球状タンパク水溶液に比し音速が2倍であるとしている。また、超音波顕微鏡によるコラーゲン線維の音速は $1773 \pm 56\text{m/s}$ としている。著者の音速、減衰値とコラーゲンの関係(図13、図14)でもコラーゲンの音響特性に対する関与が強く示唆された。

表6と図17に耳下腺腫瘍の音速、体積弾性率、密度、音響インピーダンスの値を示したが、これらの値は超音波画像を判読する上で重要である。

生体中での超音波の反射は音響インピーダンスの異なるところで生ずる。媒質Ⅰ（密度 ρ_1 、音速 C_1 ）、媒質Ⅱ（密度 ρ_2 、音速 C_2 ）の音響インピーダンス z_1 、 z_2 は、 $z_1=\rho_1 C_1$ 、 $z_2=\rho_2 C_2$ と表わされる。媒質Ⅰ、媒質Ⅱの境界面での超音波の反射率 R は、 $R=(z_2-z_1)/(z_2+z_1)$ となる。つまり、反射率は隣り合う媒質の音響インピーダンスの和が小さく、差が大きいほど大きくなる。通常超音波画像診断法では、生体組織からの反射音圧の大きさを診断情報の1つとしているため、組織内の音響インピーダンスの変化像として観察することになる。

ところが、実際の生体組織は密度の不均一な媒質で、音速も一様でなく、音響インピーダンスは組織構成成分により変化する。また微小血管の影響も考えられるから、厳密な画像解析にはそれらの点の考慮も必要となる。

表6で密度 ρ は $1.033\sim 1.056\text{g/cm}^3$ とあまり差がないため、音速 $C=\sqrt{K/\rho}$ より、体積弾性率 K が音速 C に強く影響すると考えられる。図17に示す両者の相関関係はそれを裏付けるものといえる。組織が硬ければ体積弾性率が大きくなり、音速は速くなる。逆に、組織が軟らかければ体積弾性率は小さくなり、音速は遅くなる。

また、表6からもいえるが、体積弾性率が大きい組織では音響インピーダンスが大きくなり、体積弾性率が小さい組織では音響インピーダンスが小さくなる。実際の画像では、線維組織、脂肪組織等が周囲軟部組織（音響インピーダンス中等度）から明瞭に描出されると考えられる。

腫瘍浸潤に際し、周辺結合組織が破壊されると線維芽細胞の活動性が増し、腫瘍を取り巻く部分の結合組織の増殖を引き起こすので、腫瘍組織では正常組織よりも一般に線維性であると考えられる。これにより体積弾性率が増大する。図18のコラーゲン量と体積弾性率の相関関係はこのことを示している。また、このような結合組織形成は、良性腫瘍、悪性腫瘍の両者にあてはまり、表4で良性、悪性のコラーゲン量に差があったのは、両者の結合組織形成の差と考えられる。

表5に示すように、多形腺腫のうちでも特徴ある病理組織像ごとにコラーゲン量、水分量が異なる。笠井⁹⁾は多形腺腫の4つの亜分類の病理組織像を示しているが、表5の各typeのコラーゲン量、水分量はその病理組織像の形態と明らかに対応している。コラーゲン量、水分量の多少により、音速、減衰値が変化し、逆にこれらの

音響学的パラメータにより病理組織の違いを特徴づけることが可能となると考えられる。

V ま と め

耳下腺腫瘍の超音波画像診断に不可欠な音響学的組織特性を検討するために、in vivoにおける耳下腺腫瘍の超音波伝播速度（生体音速）を測定した。また、皮膚・皮下組織の厚さをもとに生体音速を補正して「腫瘍予測音速」を求めた。摘出標本で音速と超音波減衰値を測定した後、コラーゲン量と水分量を定量して以下の結果を得た。

1. 生体音速は $1535\sim 1589\text{m/s}$ 、腫瘍予測音速は $1535\sim 1596\text{m/s}$ 、標本音速は $1542\sim 1591\text{m/s}$ 、減衰値は $0.8\sim 3.6\text{dB/cm}$ 、水分量は $77\sim 92\%$ 、コラーゲン量は $0.23\sim 2.19\%$ の範囲にあった。
2. 生体音速、腫瘍予測音速は標本音速とよく相関し、よく近似した。
3. 腫瘍中のコラーゲン量と標本音速、減衰値は正相関関係にあり、水分量と標本音速は逆相関関係にあった。
4. コラーゲン量、水分量、標本音速、減衰値は多形腺腫の病理組織像と密接な対応関係にあった。

参 考 文 献

- 1) Goss SA et al: Comprehensive compilation of empirical ultrasonic properties of mammalian tissues. J Acous Soc Am 64: 423-457, 1978.
- 2) Parry RJ and Chivers RC: Data of the velocity and attenuation of ultrasound in mammalian tissues-a survey. In UTC 2, NBS Spec Publ 525: 343-360, 1979.
- 3) 西村庸夫 他: 超音波伝播速度を利用した慢性肝疾患診断の試み（第2報）。日超医論文集 44: 129-130, 1984.
- 4) 石毛俊行 他: In vivoにおける耳下腺腫瘍の音速測定について。日超医論文集 44: 673-674, 1984.
- 5) 笠井 創: 耳下腺腫瘍の音響特性 —摘出標本の減衰値測定— 日耳鼻 86: 559-572, 1983.
- 6) Miyada DS and Tappel AL: Colorimetric determination of hydroxyproline. Anal Chem 28: 909-910, 1956.
- 7) 鬼塚卓弥: オキシプロリンの定量法。生化学 32: 857-863, 1960.

- 8) Thackray AC and Lucas RB: Atlas of tumor pathology 10, Tumor of the major salivary gland. AFIP, Washington, 1974.
 - 9) Greenspan M and Tschiegg CE: Table of speed of sound in water. J Acoust Soc Am 31: 75, 1959.
 - 10) 中鉢憲賢: 超音波顕微鏡. 超音波医学 6: 183-188, 1979.
 - 11) Greenleaf JF et al: Algebraic reconstruction of spacial distributions of acoustic absorption within tissue from their two dimensional acoustic projections. In Acoustic Holography 5: 591-603, Plenum, New York, 1974.
 - 12) Greenleaf JF et al: Algebraic reconstruction of spacial distributions of acoustic velocities in tissue from their time-of-flight projections. In Acoustic Holography 6: 71-90, Plenum, New York, 1975.
 - 13) Kossoff G et al: Average velocity of ultrasound in the human female breast. J Acoust Soc Am 53: 1730-1736, 1973.
 - 14) Greenleaf JF and Bahn RC: Clinical imaging with transmissive ultrasonic computerized tomography. IEEE Trans Biomed Eng BME-28: 177-185, 1981.
 - 15) Carson PL et al: Ultrasonic computed tomography — instrumentation and human studies. In Ultrasonic Examination of the Breast edited by Jellins J and Kobayashi T, Chichester: 187-199, 1983.
 - 16) Bakke T and Gytte T: Ultrasonic measurement of sound velocity in the pregnant and non-pregnant cervix uteri. Scand J Clin Lab Invest 33: 341-346, 1974.
 - 17) Bamber JC and Hill CR: Ultrasonic attenuation and propagation speed in mammalian tissues as a function of temperature. Ultrasound Med Biol 5: 149-157, 1979.
 - 18) 辻 隆之: 深部体温計(Ⅱ) — 臨床 — 電子医学 11: 61-67, 1976.
 - 19) Robinson DE et al: Measurement of velocity of propagation from ultrasonic pulse-echo data. Ultrasound Med Biol 8: 413-420, 1982.
 - 20) 北村 武, 金子敏郎 他: 超音波診断の現況. 耳鼻咽喉科 35: 269-274, 1963.
 - 21) 浅野 尚, 北村 武, 金子敏郎 他: 耳下腺腫瘍の超音波診断. 耳鼻臨床 64 増: 1263-1270, 1971.
 - 22) 奥島基良: 超音波の特性と表示画像. 超音波医学 8: 249-254, 1981.
 - 23) Pierce G et al: The effects of tissue velocity changes on acoustical interfaces. J Ultrasound Med 1: 185-187, 1982.
 - 24) Soetant K 他: 後方平面の画像ゆがみによる腫瘍の大きさ及び相対音速の推定法. 日超医論文集 44: 227-228, 1984.
 - 25) 石井芳季, 上田光宏 他: Bモードエコーパターン of 計算機シミュレーション. 日超医論文集 44: 229-230, 1984.
 - 26) O'Brien WD Jr: The relationship between collagen and ultrasonic attenuation and velocity in tissue. In Proc Ultrasonics International 77: 194-208, 1977.
 - 27) Johnston RL et al: Elements of tissue characterization. Part 1. Ultrasonic propagation properties. In UTC 2, NBS Spec Publ 525: 19-27, 1979.
 - 28) Goss SA et al: Dependence of the ultrasonic properties of biological tissue on constituent proteins. J Acoust Soc Am 67: 1041-1044, 1980.
 - 29) Altman PL and Dittmer DS: Biology Data Book vol. 1 2nd Edn. FASEB Washington D.C.: 392-398, 1972.
 - 30) Goss SA and Dunn F: Ultrasonic propagation properties of collagen. Phys Med Biol 25: 827-837, 1980.
 - 31) Goss SA and O'Brien WD Jr: Direct ultrasonic velocity measurements of mammalian collagen threads. J Acoust Soc Am 65: 507-511, 1979.
- 稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜った恩師金子敏郎教授に深謝いたします。また御協力いただいた加藤高行、笠井創先生を始め教室員の皆様に謝意を表します。
- なお本論文の要旨の一部は第8回日本頭頸部腫瘍学会、第44回並びに45回日本超音波医学会において発表した。
- (原稿受付 昭和59. 11. 22日)
- 別刷請求先 〒280 千葉市玄鼻 1-8-1
千葉大学医学部耳鼻咽喉科学教室 石毛俊行