特別講演

無侵襲皮膚病理組織学

無侵襲皮膚病理組織学へのアプローチ

三木 吉治* 村上 信司* 宮内 俊次*

Summary

25, 40および60MHzの高周波超音波プローブと周波数可変の発振回路を試作し、正常および病的皮膚、可視粘膜の超音波断層像を求めた。ついで、病変部を切除してふたたび超音波断層像をもとめ、これらを病理組織学的所見と対比検討した。

その結果、角層の厚い手のひら、足のうらの皮膚での角層・マルピギー層境界、表皮・真皮間境界、頭髪ないしうぶ毛の毛包、毛髪の断面像の描出に成功した。さらに表在性上皮性腫瘍や嚢腫、炎症性細胞浸潤、浮腫などの超音波所見と病理組織学的所見との対比を行い、また、悪性黒色腫の組織学的浸潤度の生体計測への応用を試みた。本装置の開発により無侵襲皮膚病理組織学への第一歩が拓かれたと考えられる。

A Noninvasive Approach to Histopathology of the Skin

Yoshiharu Miki, Shinji Murakami, Shunji Miyauchi

Dept. of Dermatology, Univ. of Ehime School of Med. Ehime 791-02

Ultrasound sonography using 15MHz or lower frequencies has been utilized as a simple, noninvasive diagnostic procedure in daily medical practice. However, its dermatological applications have been mostly limited to the measurements of the skin thickness and to the deep dermal or subcutaneous pathologies. This was probably because the echogenic reflections at the skin surface was too strong and obscured the superficial details of the skin including horny layer, epidermis and papillary dermis, and also because image resolutions of the conventional echograms were far from satisfactory compared with those in routine microscopic sections.

* Yoshiharu MIKI, Shinji MURAKAMI, Shunji MIYAUCHI:

愛媛大学皮膚科学教室

In the present study, new 25, 40 and 60MHz ultrasonic sector scanners were made and applied to normal and abnormal human skin and visible mucous membrane. The echograms were later compared with histological sections made through the same scanning planes. With the new scanners, the malpighian layer of the epidermis was demonstrated in normal palms and soles. Cross and longitudinal sections of hair follicles were also visualized together with epithelial cell nests, dense inflammatory infiltrates, moderately severe edema and large cutaneous veins.

は じ め に

皮膚疾患の診断，治療方針の決定，治療効果の判定などには皮膚の生検による病理組織学的検査が日常診療のうでで欠かせない。そのためには病変部皮膚の局所麻酔，外科的切除を行って皮膚を採取し，固定，脱水，薄切，染色など種々の標本作製過程を経なければならない。因みに愛媛大学医学部皮膚科では，年間，約2500名の外来新患者数に対して，約1200件の皮膚病理組織標本の作製が行われており，一枚の標本作製には100時間以上が費やされる。標本作製以外にも患者側からの手術承諾書，消毒，局所麻酔，術後の消毒，ガーゼ交換，抜糸，瘢痕形成など各種の付随手技や問題が残されている。

近年，乳房や甲状腺，眼球などの表在性臓器に対して超音波検査が常用されるようになった。しかし，これらに用いられる超音波は周波数3.5～15MHzで解像力が低く，皮膚のように表面から深さ3mm以内のなかに角層，表皮，真皮という皮膚の各層が重積している場合，これらを識別することさえ不可能で，せいぜい真皮層と皮下脂肪組織の境界を区別するにとどまるため，これまでは主として瘢痕，強皮症などの皮膚の厚みの計測に用いられてきたに過ぎない¹⁾²⁾。

本研究では皮膚および可視粘膜の病理組織学的検査を無侵襲で行うことを目的として，高周波超音波診断装置を開発し，病理組織学的所見と対比した結果について述べる。

材料と方法

皮膚病変の病理組織標本において，皮膚病変の性状と組織内分布をみるために，愛媛大学医学部皮膚科での昭和60年度1年間の皮膚病理組織標本，約1300件について皮膚の各層別に主病変の性状と分布とを調べた。その結果，主病変の頻度は各層によって異なり，角層5%，マルピギー層30%，表皮・真皮間境界部10%，真皮45%，皮下脂肪組織10%であり，主病変の45%は正常皮膚としての深さで0.3mm以内，また，90%は3mm以内に存在することがわかった。

新しく開発した高周波超音波診断装置は①探触子，②送受信回路，③画像記憶回路，④TVモニターよりなり，探触子は超音波セル，振動子，駆動装置よりなる。超音波セルは60×46×46mmで内部に水を満たし，音響窓は32×14mmで薄いゴム膜を介して，検査したい皮膚面に当てる。振動子の焦点距離は10mmで，超音波セル内を角度3度で1秒に1走査のメカニカル・セクタ走査を行う。TVモニターは0.1mm単位の距離計測機能をもつ。

生体検査用として25，40，60MHzの超音波探触子（プローブ）を試作した。その構造は25MHzプローブでは従来のPbTiO₃圧電セラミックを利用しているが，40MHz以上ではLiNbO₃圧電結晶を用い，これに熔融石英の棒型レンズを装着したものである³⁾。これらプローブの垂直（深さ）分

解能,水平分解能,超音波透過度の実測値を表1に示す。

新しく開発したプローブを用い,皮膚病変のとくに辺縁部について,皮膚表面に対して垂直面での超音波断層像を作製し,ポラロイド・フィルムに記録した。ついで,同部の皮膚生検を行い,生検標本についてふたたび水槽中で超音波断層所見を求め,そののち,超音波断層像となるべく近似した断層面でのヘマトキシリン・エオジン標本を作製し,超音波所見と比較検討した。

対象疾患は

- ①慢性皮膚炎,日光性皮膚炎,乾癬,苔癬,紅斑性狼瘡,滲出性紅斑,脂漏性角化症など主として表皮の肥厚と表皮下の炎症,浮腫をみるもの
 - ②老人性角化症,ボーエン病,パージェット病,悪性黒子など表皮と表皮直下の前癌性病変
 - ③悪性黒色腫,基底細胞癌,扁平上皮癌など表皮と表皮直下の悪性腫瘍
 - ④真皮内母斑細胞性母斑,神経線維腫,皮膚線維腫,各種の血管腫,皮膚リンパ球腫,悪性リンパ腫など真皮内の増殖性変化
- および,
- ⑤異物,各種皮膚嚢腫などの真皮内異常構造である。

結 果

すべての皮膚表面で著しい超音波エコーが認められ,そのため,掌蹠部を除いては角層直下のマルピギー層は殆どの場合,皮膚表面での高エコーに隠されて描出されなかった。手のひら,足のうらでは厚い角層のため,表面の高エコー像下部にマルピギー層が低エコー帯として認められた。そのほか,マルピギー層の上縁には,指紋に平行した面での走査では実線状の,また,指紋を横切る面での走査では破線状の高エコーが角層とマルピギー層との間で認められた。破線はマルピギー層表面の凹凸の凸部に一致した⁴⁾。

母斑細胞性母斑や表在性悪性黒色腫の境界部活性(図1),表皮内や表皮直下の浮腫,炎症性細胞浸潤の存在により上記所見の変形,肥厚,消失が認められた。

手のひら,足のうら以外でも,表皮の肥厚を示す脂漏性角化症,乾癬(図2),慢性皮膚炎,ボーエン病,パージェット病では角層下に弱い表皮性エコーが認められたが,これらの疾患で必ず認められる表皮直下の浮腫,炎症性細胞浸潤も同様に低エコー像として描出されるため,両者を明確には区別できなかった。

一般に真皮では表皮よりもエコーレベルが高く,そのなかで,毛包,汗管腫,肥大した皮脂腺,基底細胞癌(図3),扁平上皮癌などの上皮性胞巣はエコーレベルの低い,境界の比較的鮮明な構造として認められ,さらに,表皮性嚢腫,毛嚢腫などの嚢腫や神経線維腫は不均一な内部エコーを有する境界明瞭な低エコー像として描出された。

表1. 高周波超音波プローブの性能比較

MHz	分解能(mm)		透過度(mm)
	垂直	水平	
25	0.15	0.25	3.5~5.0
40	0.09	0.12	1.0~1.5
60	≤0.08	≤0.10	≤1.0

図1. (上) 肢端黒子型黒色腫(48歳, 男性, 左V指, H.E. 染色)
(下) 皮膚表面の高エコーの直下に肥厚した表皮と腫瘍, および, 炎症性細胞浸潤に一致する境界明瞭な低エコー像をみる (20MHz超音波断層像)

図2. (上) 尋常性乾癬 (28歳, 女性, 項部, H. E. 染色)
(下) 表面エコーは過角化部で増強がみられ, その直下に肥厚した表皮に一致する幅の狭い低エコー像をみる (25MHz超音波断層像)

図3. (上) 基底細胞癌(89歳, 女性, 耳前部, H.E. 染色)
(下) 腫瘍塊に一致して低エコー像を認め, その内部に角質囊腫に一致する点状の高エコー像をみる (25MHz超音波断層像)

皮膚リンパ球腫, 悪性リンパ種など真皮内の充実性胞巣も比較的エコーレベルの低い境界の不明瞭な病巣として描出されたが, 各種の血管腫では, 動静脈血管腫のように開大した静脈腔の存在するものを除いては, 境界の比較的明瞭な比較的均一な内部エコーを有する低エコー領域として認められた。

皮膚の悪性黒色腫の超音波断層像での電子計測による病巣の深さと, 摘出・固定標本で実測したそれとを比較したところ, 両者間に有意の相関が認められた⁵⁾。

考 案

超音波の進行方向での分解能は理論上, 波長の長さに左右される。波長は音波の速度(水中では約1500m/秒)を周波数(Hz)で割った値である。従って, 周波数の高い程, 分解能は向上する一方で, 超音波の減衰は増加し, 皮膚内での透過度が低下する。皮膚の病理組織標本では

主病変の45%までは表皮と真皮の境界部よりも表層に存在し、これは正常皮膚では表面からおよそ0.3mmまでの深さにあたる。そこで、皮膚の各層の厚さに対応した分解能がなければ実用に適さない⁶⁾。

このような高周波超音波診断装置の開発により、これまで不可能であった皮膚および可視粘膜の無侵襲病理組織学への新しい道が拓かれたと考えられる。しかし、これまでのところ、その分解能は毛包、肥厚した表皮、真皮内の嚢腫、細胞浸潤巣の描出に限られ、汗管や汗腺、肥大のない皮脂腺、浮腫と細胞浸潤の識別のほか、細胞レベルでの浸潤細胞、増殖細胞の区別などはまだ不可能であった。このような高分解能を得るためには、150MHz以上の高周波数の探触子を必要とするものと考えられる。しかし、周波数が高くなるほど、超音波の皮膚深達度が低下し、殆ど角層から表皮にまでも到達しないこととなり、将来の問題として残されている。

本研究は昭和62年度文部省科学研究費補助金、試験研究(2)、60890009、昭和58年度第3回(財)医科学応用研究財団研究助成金、昭和60年度第2回(財)中谷電子計測技術研究振興財団研究助成金の援助をうけた。

文 献

- 1) Miyauchi, S. Miki, Y.: Normal human skin echogram. Arch. Dermatol. Res., **275** : 345-349, 1983.
- 2) Miyauchi, S., Tada, M., Miki, Y.: Echographic evaluation of nodular lesions of the skin. J. Dermatol., **10** : 221-227, 1983.
- 3) 三木吉治, 村上新司: 高周波超音波診断装置の開発, 昭和62年度文部省科学研究費補助金, 試験研究(2), 60890009研究報告書, 1988.
- 4) Murakami, S., Miki, Y.: Human skin histology using high resolution echography. J. Clin. Ultrasound, : **17** : 77~82, 1987.
- 5) Murakami, S., Shiraishi, S., Miki, Y.: Non-invasive evaluations of the junctional activity and depth of malignant melanoma using high frequency ultrasound. 1st Japanese-French Dermatology Research Meeting, Lyon, 1988.
- 6) 村上新司, 三木吉治: 皮膚病変の超音波診断, 現代皮膚科学体系, 年刊版'88-A, p 49-54, 中山書店.