

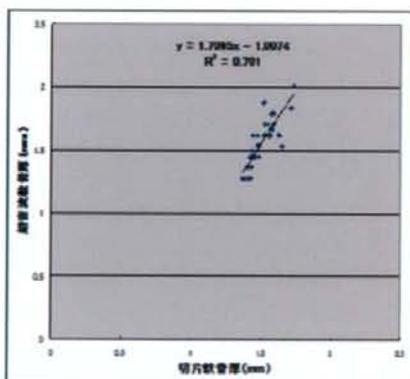
図 14 成豚の大腿骨顆部関節軟骨 B-mode 画像

左：従来のリニアプローブ（1D probe）を用いた画像

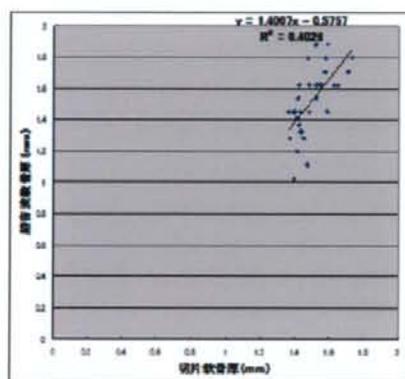
右：新規リニアプローブ（1.5 D probe）を用いた画像

1Dプローブ

①Tissue Harmonic

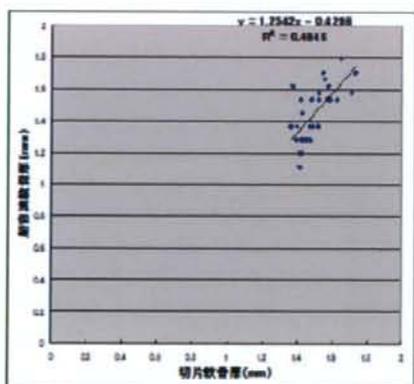


②空間コンパウンド



1.5Dプローブ

③Tissue Harmonic



④空間コンパウンド

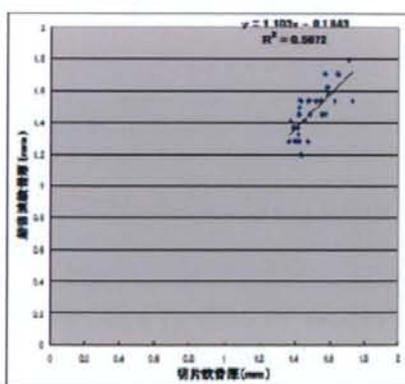


図 15 切片軟骨厚 (Tc) と超音波測定軟骨厚 (Tc-US) の関係

いずれのプローブ、画像設定においても有意な相関($p < 0.0001$)がみられた

Tissue harmonic より空間コンパウンドが、1D probe より 1.5D probe の方が回帰直線の傾きが 1 に近く、切片も 0 に近かった

超音波を用いた軟骨音速測定値と軟骨変性度の関係に関する研究

分担研究者 星 和人 東京大学ティッシュエンジニアリング部 客員准教授

研究要旨 超音波による関節軟骨形態定量評価を行うためには軟骨音速の高精度測定が必要である。基礎実験をもとにヒト関節軟骨の音速を測定し、軟骨の変性度による影響を検証した。その結果、変性度が重度であるほど、音速が低下する傾向にあることが示された。ただし、音速低下は大きなものではなく、実際の軟骨形態定量評価においては、一定の音速値を用いることが可能であることが示唆された。

A. 研究目的

超音波による関節軟骨形態定量評価を行う上で、軟骨の音速を知ることが重要である。これまでの動物軟骨を用いた先行研究では、軟骨の変性が進行すると、軟骨音速が低下することが示唆されている(Toyra et al. 2003)。一方、ヒト関節軟骨においても、関節軟骨の音速が変形性関節症と健康人に差があることが示されている(Myers et al. 1995)。しかし、ヒト関節軟骨において、変性度がどの程度音速に影響するかを検討した研究はない。このため、手術中に切除されたヒト膝関節軟骨を用いて、軟骨音速値を計測し、その変性度による影響を検証した。また、軟骨の摩耗が音速値に影響するかを検討するため、軟骨厚と音速値との関係を検討した。さらに、一定の音速値を用いて軟骨厚を超音波によって測定した場合、軟骨の実測値とどのような関係にあるかを検討した。

B. 研究方法

超音波による生体組織音速測定法には、超音波が組織内を往復する時間を測定し、その往復距離を測定し算出する **time of flight** 法を用いることが一般的であり、また、我々の豚の軟骨を用いた先行研究にて、音速値の再現性・信頼性が一番高かった、**peak envelope** 法を用いて実験を行った。

ヒト骨軟骨片の取得

変形性膝関節症のために人工膝関節全置換

術予定の患者より術前に同意を得た後、術中切除する大腿骨顆部の骨軟骨片を収集した。収集した骨軟骨片を速やかに生理食塩水に浸したガーゼにつつま、プラスチック製の袋に入れ、脱気密封し、 -60°C にて冷凍保存した。患者数 11 名、検体数は 23 であった。患者は全て女性で、平均年齢は 72.7 ± 7.7 歳であった。また、術前に施行した患肢膝単純レントゲン像の変形性膝関節症重症度の指標である Kellgren-Lawrence 分類(Kellgren et al. 1957) (図 1) は、全例において Grade IV であった (図 2)。

骨軟骨片の保持具への固定

保存された骨軟骨片を実験当日冷凍庫より取り出し、室温下にて生理食塩水中にて解冻をおこなった。以降実験経過中、解冻後の軟骨試料は湿潤状態を常に維持した。解冻後、バンドソー (SWD-250、藤原産業株式会社、兵庫県三木市) を用いて、 $16 \times 16 \times 11$ [mm] の骨軟骨試料を切出した。骨軟骨片を特注の亚克力製試料保持具 (30mm x 30mm) (村井電材株式会社、東京) にレジン (オストロン II、ジーシー、東京) にて固定を行った (図 3)。レジン硬化中は、熱が発生するため、軟骨を水にて十分に冷却を行った。

軟骨の超音波往復時間の測定

1. Radiofrequency (以下 RF) 信号の取得
骨軟骨片を固定した亚克力保持具を円筒形の水槽を有する専用で作製した軟骨音速計

測治具にマウントする(図4,5)。この治具には、X軸、Y軸(いずれも平行移動可能)、 θ 軸(円運動可能)を調節するためのマイクロメーターが水槽を保持するステージがついており、骨軟骨片の平面状の位置調節が可能となっている。また、トランスデューサーの保持具には、Z軸の調節マイクロメーターがついており、測定対象試料表面と超音波トランスデューサーとの距離を調節できる機構となっている。水槽には、事前に脱気水を満たしておき、実験中、常時25°Cに保った。RF信号の取得には、超音波パルサー(MODEL5800、オリンパス、東京)を使用し、信号の記録にはオシロスコープ(DPO4034、Tektronix、OR)を使用した(図6)。超音波トランスデューサー(V311-SU、オリンパス、東京)を保持具に取り付け、Z軸調節機構にて軟骨試料表面から超音波トランスデューサーまでの距離を超音波トランスデューサーの焦点距離(約63.5mm)となるように調節した(図2-2-5,6)。まず、アクリル保持具のRF信号を用い、アクリル保持具の4つの角を同定する。 θ 軸のマイクロメーターを使用し、アクリル保持具の端面がマイクロメーターのX軸、Y軸と平行となるように調節を行う。超音波パルサーの設定条件は、以下のごとく行った。

MODE=P/E, PRF=200Hz, ENERGY=25uJ, DAMPING=50ohm

次に、X軸、Y軸を調節し、軟骨表面および骨軟骨境界の反射波エコーが明瞭に確認でき、軟骨表面の反射波エコーがトランスデューサーに最近接する点にてRF信号の取得および記録を行った(サンプリング周波数:1.25GHz)。ここで、記録点のX軸Y軸の座標点を記録する。この記録点を通るX軸(後の試料切断方向)断線上にてこの記録点と記録点から0.5mm離れた点(合計3点)にてRF信号の取得および記録を行った。同様の記録をこの横断線からY軸方向に±0.5mmずらした横断線上にも行う。記録したRF信号は、csvファイルにて外部出力を行い、後の解析に用いた。

2. RF信号の解析

出力されたcsvデータをMicrosoft Office

Excelにて読み込み、グラフ表示する(図7)。グラフより、軟骨表面からの反射エコー波形と、さらに骨軟骨境界からの反射エコー(石灰化軟骨)を特定する。特定した、2つの波形の時間差(Δt)を求める。波形解析によりRF信号のEnvelope(包絡線:説明1)を作成し、2つのピーク間の時間差を Δt とした。

軟骨厚の測定

1. 軟骨スライスを作成

切断面の作成は、Minitom(Struers Inc., Westlake, OH)を使用して行った(図8)。ミニトムのアームにアクリル保持具を軟骨表面がダイヤモンドブレードに向くように固定する。ここで、アクリル保持具の既知の形状より、ミニトムの切断面調節ダイヤル(精度:10 μ m)を用いて、切断面がRF信号を取得した横断線に一致するように切断面の調節を行った後、カッティングを行う。カッティングした骨軟骨片の切断面からアクリル端面までの距離を5箇所にてマイクロメーター(MDC-MJ/PJ、ミットヨ、神奈川県川崎市)を使用し計測しその平均値を算出する。この距離がRF信号取得横断線に一致、あるいは±0.25mm以内の誤差であるならば、それらの信号を使用し、±0.25mm以上の誤差が生じている場合はそれぞれ±0.5mmの横断線上で取得したRF信号を用いることとした。

2. 測定顕微鏡による測定

カットされた骨軟骨片をスライドガラス上に固定し、切断面に生理食塩水を滴下した後にカバーガラスを覆う(図9)。スライドガラスごと測定顕微鏡(MM-400/T、ニコン、東京)上に設置する(図10)。この測定顕微鏡には、音速測定保持具と同様にX軸、Y軸(いずれも平行移動可能)、 θ 軸(円運動可能)を調節するためのマイクロメーターがついたステージ(NHS 2x2、ニコン、東京)を設置した。アクリル保持具が既知の寸法であることを用いて、ステージを調節することで、RF信号を取得した点にてRF信号送信方向に軟骨表面から骨軟骨境界までの距離の測定を行う(図11)。距離測定方向については、アクリル保持具の外枠端面を利用して、顕微鏡ステージの

θ回転を用いステージの X-Y 軸とアクリル保持具の端面を一致させ、アクリル補治具の端面から音速計測部を特定し、その部分の軟骨厚 (Tc) を測定した。

軟骨音速の算出

求めた時間差は、音波が軟骨層を往復する時間になり、次式により音速 (Sc) を算出する。

$$Sc = \frac{2Tc}{\Delta t}$$

計測を行なった各ポイントに関して上式により音速を算出し、平均値と標準偏差を持って、対象軟骨の音速とした。

組織学的評価

1. 組織切片の作成

測定顕微鏡にて軟骨厚を測定した後、骨軟骨片を 4%パラホルムアルデヒドに浸し固定を行う (4°C、3 日間)。固定後、パラフィン包埋を行い、マイクロトームにて薄切を行う。薄切されたスライスのスライドガラス上に置き、固定を行う。染色は、Safranin O, Fast Green を使用した二重染色にて行った (図 10)。

2. スコアリング

染色された組織切片を顕微鏡に乗せ、専用のデジタルカメラにて撮影を行った。撮影された画像データをパーソナルコンピューター上にてスコアリングを行った。スコアリングは Mankin score (Mankin et al. 1971) (図 11) を用いて行った。Mankin score の合計点を MS とした。

統計学的解析

組織学的スコアが軟骨音速値に与える影響・双方の相関を検証するために、単回帰分析および Pearson の相関係数の算出を行った。また、軟骨の摩耗が音速値に与える影響を検討するため、軟骨厚と軟骨音速値について単回帰分析および Pearson の相関係数の算出を行った。

一方、今回の対象軟骨の音速値の平均値を一定の音速値として用いた場合に各々の試料において TOF から得られる軟骨厚 (Tc-US) と、

測定顕微鏡を用いて実測した軟骨厚 (Tc) との関係について検討する。今回得られた Sc の全体平均値 (Mean of all Sc values : MaSc) を用いて、各サンプルの TOF 値より次式により Tc-US を算出した。

$$Tc-US = MaSc \times \Delta t$$

Tc-US と Tc について単回帰分析および Pearson の相関係数の算出を行った。

さらに、Tc に影響を与える因子を Tc-US に加えて各試料の音速値 (Sc)、Mankin score (MS) として、重回帰分析を行った。

有意水準は $p < 0.05$ とした。統計学的解析には、SPSS Statistics 17.0 (エス・ピー・エス・エス、東京) を使用した。

(倫理面への配慮)

今回の研究において関節軟骨の取得に際しては倫理委員会の承認の基に対象者に口頭および文書を用いて説明を行い、十分に理解し同意を得られたもののみを対象とした。また、全研究を通して対象者の個人情報は公開されないものである。

C. 研究結果

試料全体の Sc の平均 (MaSc) (± 標準偏差) は、1756.3 ± 106.2 m/s であった。組織学的スコア (MS) と軟骨音速 (Sc) との一次回帰直線の式は、

$$y = -21.03x + 1851.5$$

であり (図 12)、Pearson の相関係数は、-0.439 であった。p 値は、0.036 と有意であり、Mankin score が高いほど、すなわち、軟骨の組織学的変性度が高いほど、軟骨の超音波音速が減少していた。

また、顕微鏡測定による軟骨厚 (Tc) と軟骨音速 (Sc) との一次回帰直線の式は、

$$y = 78.65x + 1555.1$$

であり (図 13)、Pearson の相関係数は、0.484 であった。p 値は、0.019 と有意であり、Tc が低いほど、すなわち、軟骨が薄いほど、軟骨の超音波音速が減少していた。一方、今回の対象軟骨全体の音速値の平均値 (MaSc) 1756.3 m/s を用い、それぞれの試料において TOF から得られる軟骨厚 (Tc-US) と、測定顕微鏡を用いて実測した

軟骨厚 (Tc) との一次回帰直線の式は、

$$y = 0.8732 x + 0.2752$$

であり (図 14)、Pearson の相関係数は 0.959 であり、 $p < 0.001$ と有意であった。

さらに、Tc に影響を与える因子を Tc-US に加えて各試料の音速値 (Sc) として、重回帰分析を行ったところ、式

$$\begin{aligned} Tc \text{ (mm)} &= 0.983 \times Tc_us \text{ (mm)} \\ &+ 0.001 \times Sc \text{ (m/s)} \\ &- 2.061 \end{aligned}$$

が得られ、 $R^2 = 0.955$ 、Tc_us、Sc の p 値はそれぞれ 0.01 未満と有意であった。それぞれの偏回帰係数は、Tc_us : 0.895, Sc : 0.199 であり、実測の軟骨厚に対して、音速値は超音波軟骨厚に加えて影響を与えるが、その影響は比較的小さいと考えられた。

また、Tc に影響を与える因子を Tc-US に加えて各サンプルの音速値 (Sc)、Mankin score (MS) として、重回帰分析を行ったところ、式

$$\begin{aligned} Tc \text{ (mm)} &= 1.016 \times Tc_us \text{ (mm)} \\ &+ 0.001 \times Sc \text{ (m/s)} \\ &+ MS \\ &- 2.061 \end{aligned}$$

が得られ、 $R^2 = 0.958$ 、Tc_us、Sc の p 値はそれぞれ 0.01 未満と有意であったが、MS の p 値は 0.216 と有意ではなかった。

D. 考察

音速測定実験

これまでにヒト軟骨の音速を測定し報告している研究は数少なく、また報告された音速平均値 (1658 m/s (Myers et al. 1995), 1892 m/s (Yao et al. 1999), ca. 1580 m/s (Nieminen et al. 2006)) の間にはばらつきがみられる。

今回我々は、豚関節軟骨を用いた精度を検証した Time of Flight 法の中の Envelope peak 法を用いてヒト関節軟骨の音速を測定した。その値は、1756.3 m/s と比較的これまでの報告と比較して大きく離れたものではなかった。

組織学的スコアと音速の関係

今回、軟骨の変性度が音速に与える影響を検討するために、Mankin score を用いて検討を行った。その結果、組織学的な関節軟骨の変性度が高い程、音速が低下する傾向がみられた。この結果は、これまでの動物の関節軟骨を用いた先行研究 (Nieminen et al. 2002; Toyras et al. 2003) に合致するものである。動物関節軟骨を用いた研究において、関節軟骨の音速は、関節軟骨の組成 (Suh et al. 2001; Toyras et al. 2003)、材料特性 (Toyras et al. 2003; Saarakkala et al. 2004) や力学的ひずみ (Nieminen et al. 2006; Ling et al. 2007; Nieminen et al. 2007)、コラーゲン繊維の配向 (Agemura et al. 1990) や異方性 (Patil et al. 2004) 等に影響を受けることが示されている。軟骨の変性ととともに、これらの因子が変化し、軟骨の音速に影響を与えている可能性があると考えられる。

一方、いくつかの先行研究においてヒト関節軟骨の音速値について検討されている。その中の Toyras らの研究 (Toyras et al. 2003) では、自験例の牛関節軟骨の結果と過去の研究のヒト関節軟骨の結果を基に、音速、厚み、動的ヤング率の関係のシミュレーション解析を行い、臨床的に関節軟骨の厚みやヤング率を求めるのに、音速値に一定値を用いることは可能であることを示唆した。そこで、今回の研究においても、対象軟骨の音速値の平均値を一定の音速値として用いた場合に、超音波によって軟骨の厚みの測定値が実測値にどの程度近似しているかを回帰分析および相関係数によって評価を行った。結果より、超音波による軟骨厚の値は、測定顕微鏡によって測定された実測値と非常に高く相関し、その散布図では回帰直線の 95% 信頼区間にそのほとんどの点が含まれた (図 14)。さらに、超音波による軟骨厚に加えて、それぞれの試料の軟骨音速値および Mankin score が軟骨厚の実測値にどの程度影響を与えるのかを検討するために重回帰分析を行った結果、軟骨音速値は影響を与えるが、その程度は非常に小さく、また、Mankin score は有意な影響を与えないことがわかった。現在の技術では、変形性関節症患者の関節軟骨音速を非侵襲に測定することは困難であり、音速は一定値を用い

て厚みや体積を評価する事が現実的な方法であると考えられるが、今回の結果より、ある一定以上の精度を持った軟骨厚評価は可能であると考えられた。

今回、軟骨の摩耗の音速値に対する影響を検討するため、軟骨厚と音速値との関係を検討した。結果として、軟骨が薄いほど、音速値が低下する事が観察された。しかし、本研究において軟骨の摩耗量は不明である。すなわち、軟骨厚は、同一個人内でも部位によって厚みに差があり、また、個人間でも差があるため、摩耗した軟骨の摩耗以前の軟骨厚を予測することは困難である。この限界点はあるが、本研究においては、大腿骨顆部という比較的個体間でおおよそ一致した部位で試料を採取しており、元々の軟骨厚にさほどの差がなかったと仮定するならば、今回の結果より、軟骨が摩耗するに従って、音速値が低下する可能性が示唆された。

E. 結論

ヒト大腿骨内側顆部の関節軟骨を用いて関節軟骨の音速を計測し、組織学的評価により関節軟骨の変性度をスコアリングし、その音速に与える影響を検討した結果、変性度が重度であるほど、音速が低下する傾向にあることが示された。ただし、音速低下の程度は変性の変化に対して小さく、実際の軟骨形態定量評価においては、一定の音速値を用いることが可能であることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Matsuyama J, Ohnishi I, Sakai R, Bessho M, Matsumoto T, Miyasaka K, Harada A, Ohashi S, Nakamura K. A New Method for Evaluation of Fracture Healing by Echo Tracking. *Ultrasound Medicine & Biology*, Vol.34, no.5, p.775-783, 2008

2. 学会発表

Ohashi, S; Ohnishi, I; Matsumoto, T; Matsuyama, J; Bessho, M; Tobita, K; Kaneko M; Nakamura, K, Evaluation of Measurement Precision for Articular Cartilage Ultrasound Speed by Time of Flight Method, 55th Annual Meeting of Orthopaedic Research Society, Transactions, 2162, 2009

松山 順太郎、大西 五三男、酒井 亮一、別所 雅彦、大橋 暁、宮坂 好一、飛田 健治、松本 卓也、原田 烈光、芳賀 信彦、中村 耕三、超音波エコー-tracking法を用いた骨癒合判定、日本整形外科学会誌、88(8), S907, 2008

大橋 暁、大西 五三男、松本 卓也、別所 雅彦、飛田 健治、中村 耕三、超音波を用いたヒト関節軟骨音速測定値に軟骨変性度が与える影響についての検討、日本整形外科学会誌、88(8), S994, 2008

宮坂 好一、酒井 亮一、鈴木 浩之、大塚 利樹、原田 烈光、吉川 義博、松山 順太郎、大西 五三男、中村 耕三、超音波による骨癒合強度定量評価の新しい計測システムの開発、日本超音波医学会誌、Vol. 35 Supplement, S550, 2008

R. Sakai, K. Miyasaka, E. Minagawa, T. Ohtsuka, A. Harada, Y. Yoshikawa, J. Matsuyama, K. Tobita, K. Nakamura, I. Ohnishi, A Minute Bone Bending Angle Measurement Method using Echo-Tracking for Assessment of Bone Strength In Vivo, 2008 IEEE International Ultrasonics Symposium, Transactions, 2C-5, 2008

大西 五三男、松山 順太郎、飛田 健治、別所 雅彦、大橋 暁、松本 卓也、金子 雅子、中村 耕三、超音波エコー-tracking法を用いた骨癒合の評価、第22回日本創外固定・骨延長学会抄録集 p.60, 2009

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

特願 2008-188709, 超音波プローブ支持装置, 2008.7.22

特願 2008-188727, 超音波プローブ用の膝用音響整合器、2008.7.22

特願 2008-188639, 骨検査システムおよび下腿支持装置, 2008.7.22

特願 2008-294434, 超音波診断装置、2008.11.18



図 1 Kellgren Lawrence 分類 (変形性膝関節症重症度分類)

Grade 0 正常

Grade I 関節裂隙の狭小化を伴わず、わずかの骨棘形成または軟骨下骨の硬化を認める

Grade II 関節裂隙の狭小化(25%以下)を認めるが骨変化はない

Grade III 関節裂隙の狭小化(50~75%以下)と骨棘形成、骨硬化像

Grade IV 骨変化が著しく、関節裂隙の狭小化 (75%以上)を伴う



図 2 本研究変形性膝関節症患者膝正面レントゲン像例

内側の関節裂隙が消失し、著しい骨変化を伴っている

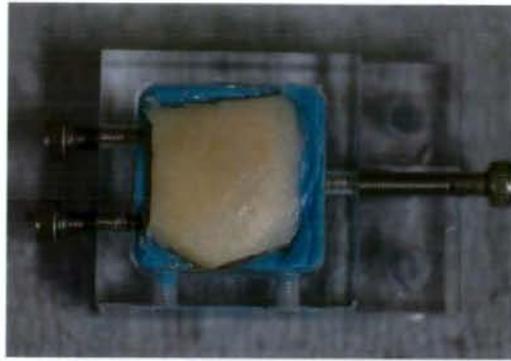


図 3 専用のアクリル保持具にレジンで固定した骨軟骨片

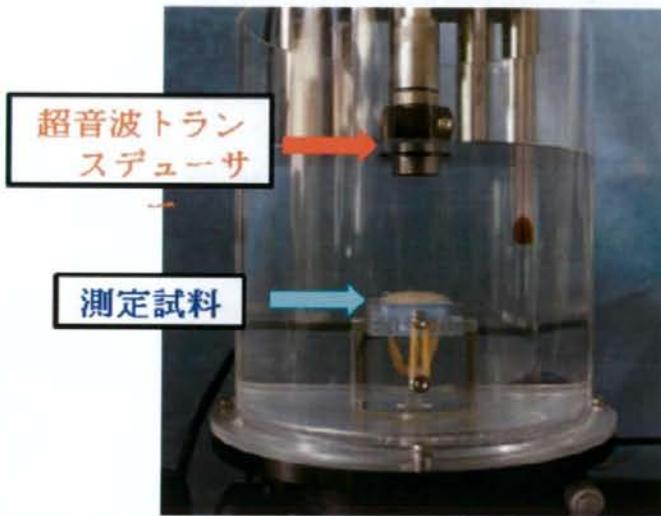


図 4 測定試料および超音波トランスデューサーの水槽内への設置

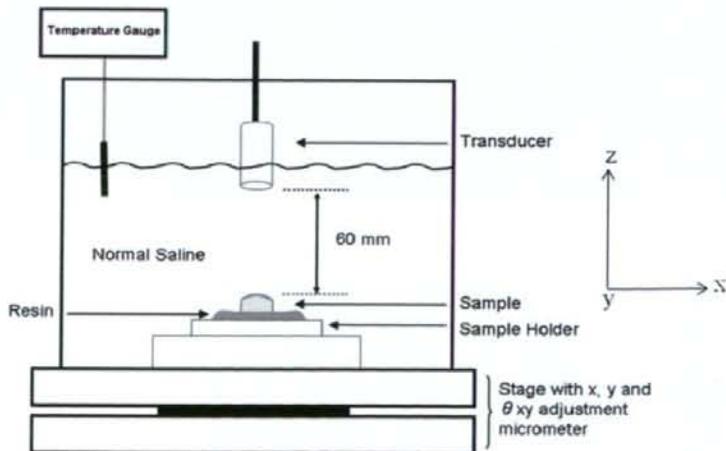


図 5 測定試料および測定機器の設置模式図

水槽の下部には、試料が xy 平面に任意に移動できるステージを設置



図 6 超音波送受信機器セッティング

送信パルスはパルサー/レシーバーボードを用いて電氣的に発生。

反射パルスはトランスデューサーとパルサー/レシーバーボードを用いて受信。

受信パルスは、デジタルオシロスコープを用いてデジタル化。

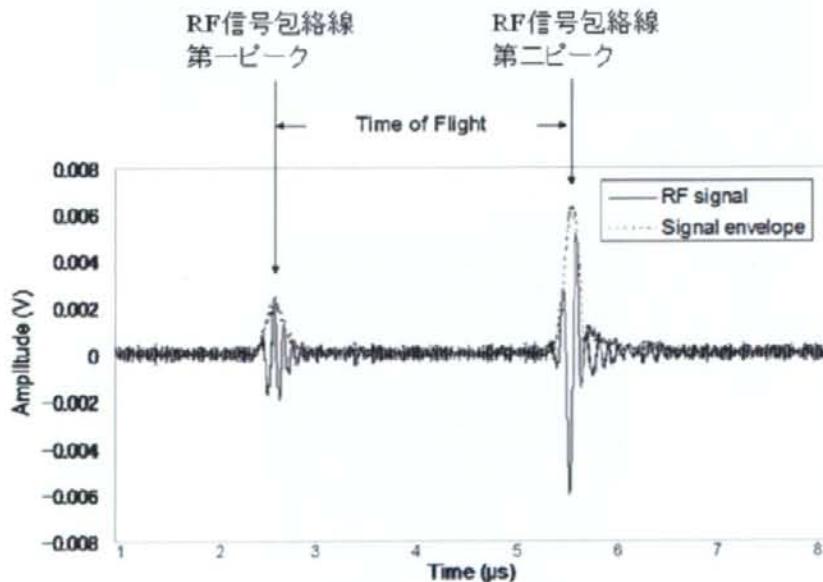


図 7 Time of Flight 計測

包絡線の第一ピークおよび第二ピークをそれぞれ軟骨表面、非石灰化軟骨・石灰化軟骨境界 (tidemark) からの反射波の位置とした



図 8 ダイヤモンドソーを用いた軟骨切断面作成

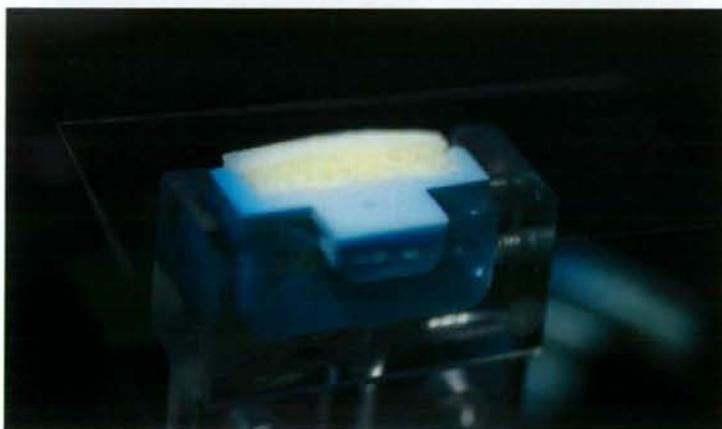


図 9 測定顕微鏡による軟骨厚測定
生理食塩水滴下後カバーガラスにより被覆し、骨軟骨片の湿潤を保持



図 10 軟骨厚測定に使用した測定顕微鏡

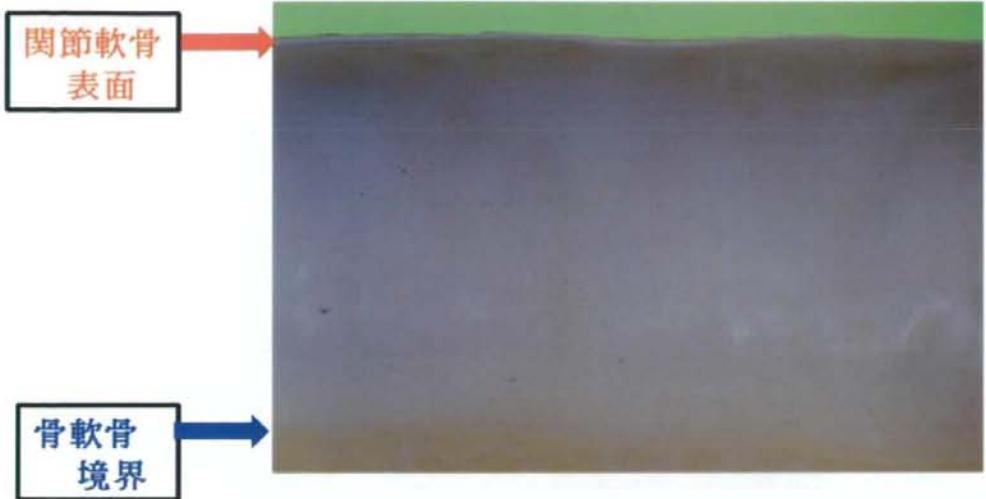


図 11 測定顕微鏡による関節軟骨厚測定

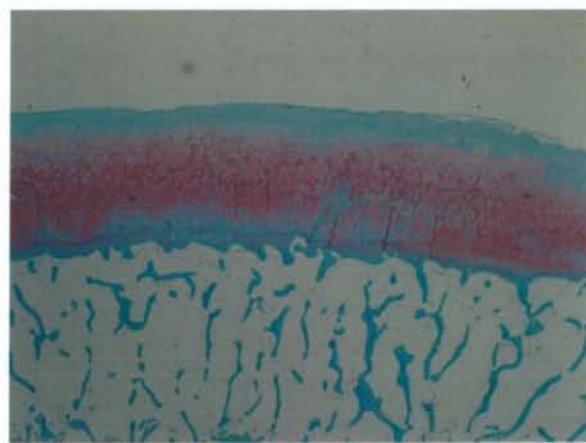


図 10 組織切片 Safranin-O/Fast green 染色

	Grade
I Structure	
Normal	0
Surface irregularities	1
Pannus and surface irregularities	2
Clefts to transitional zone	3
Clefts to radial zone	4
Clefts to calcified zone	5
Complete disorganization	6
II Cells	
Normal	0
Diffuse hypercellularity	1
Cloning	2
Hypocellularity	3
III Safranin-O staining	
Normal	0
Slight reduction	1
Moderate reduction	2
Severe reduction	3
No dye noted	4
IV Tidemark integrity	
Intact	0
Crossed by blood vessels	1

図 11 Mankin score

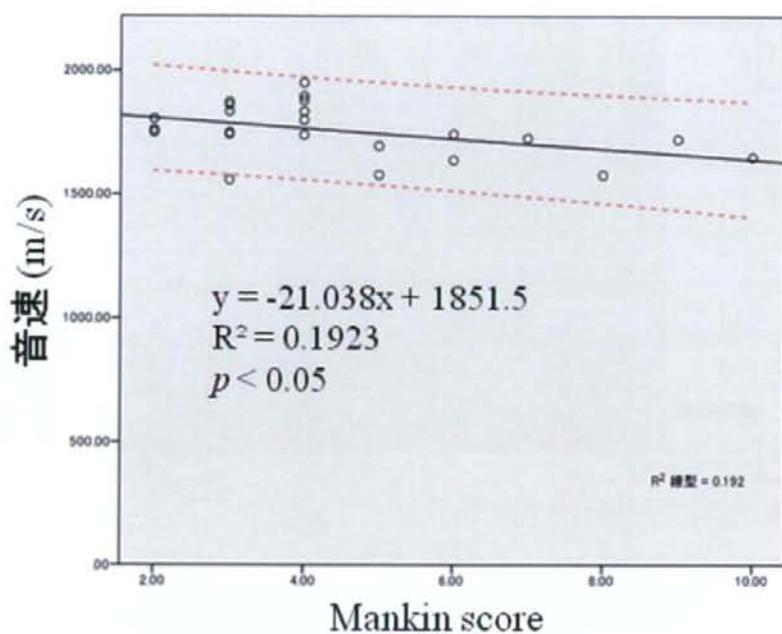


図 12 Mankin score と各試料関節軟骨との関係

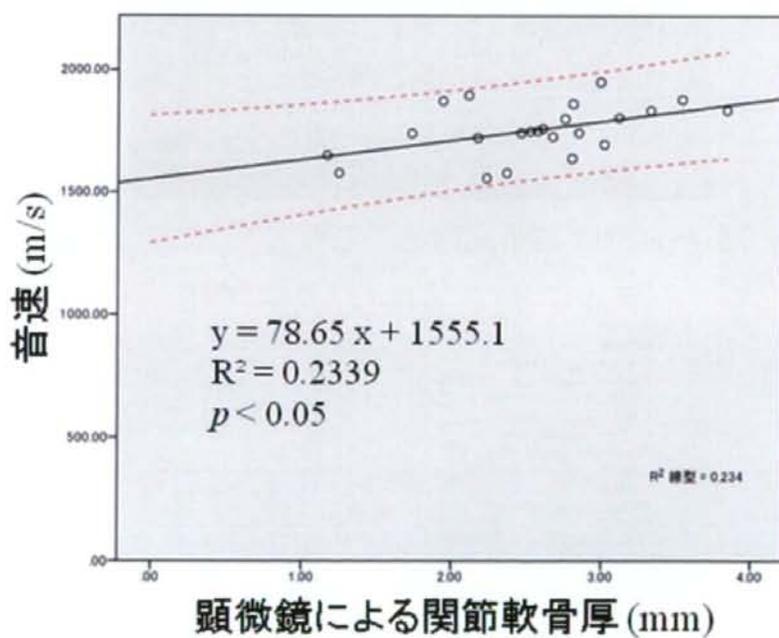


図 13 関節軟骨厚と各試料関節軟骨との関係

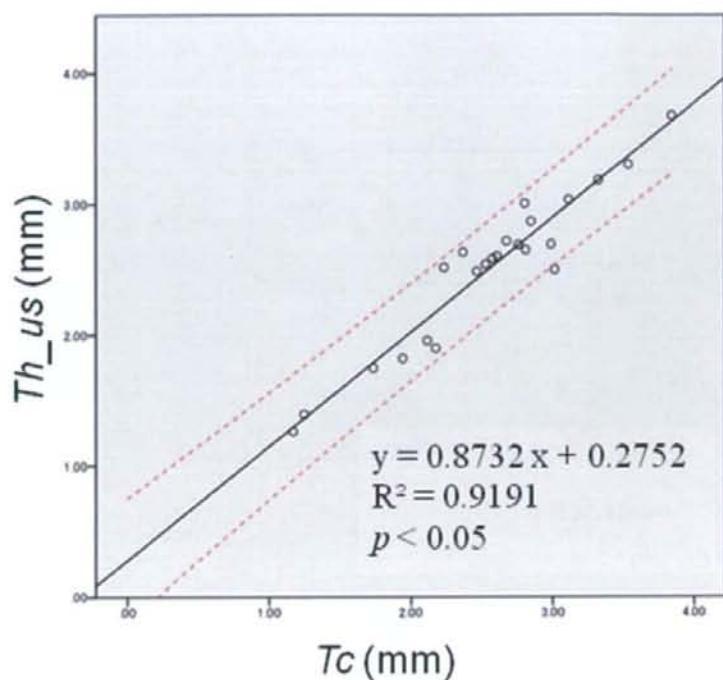
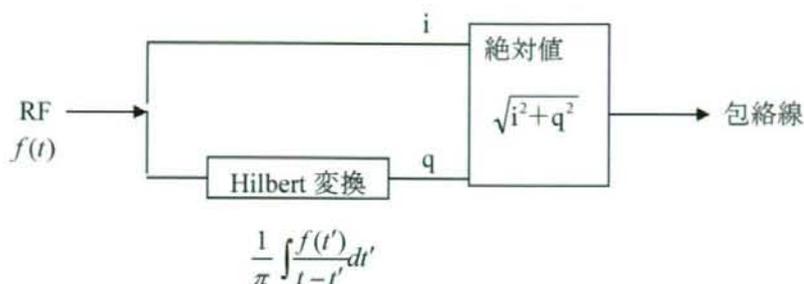


図 14 今回の対象軟骨全体の音速値の平均値 ($MaSc$) 1756.3 m/s を使い、それぞれの試料において TOF から得られる軟骨厚 ($Tc \cdot US$) と、測定顕微鏡を用いて実測した軟骨厚 (Tc) との関係

説明 1

Hilbert 変換方式のブロック図

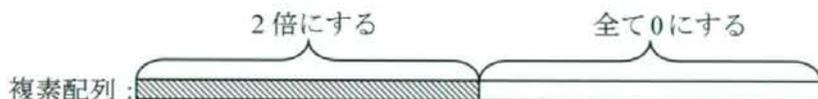


すなわち、

1. RF 信号を複素 Fourier 変換。

$$F(\omega) = \int f(t)e^{-j\omega t} dt$$

2. 得られた結果の、正の周波数成分を 2 倍にし、負の周波数成分（後ろ半分）を全て 0 とする。



3. 得られた結果を逆 Fourier 変換により実時間領域に戻し、(複素) 絶対値をとり包絡線を求める。

$$f'(t) = \frac{1}{2\pi} \int F'(\omega)e^{j\omega t} dt$$

$|f'(t)|$: 包絡線

大腿骨内側顆部関節軟骨超音波撮像に最適化した機器開発と
超音波画像収集および三次元データ構築に関する研究

分担研究者 土肥 健純 東京大学情報理工学系研究科 教授

研究要旨 2007 年度の研究結果（大腿骨内側顆部の曲率半径が約 30mm～40mm、超音波プローブの関節軟骨に対する傾斜至適許容範囲・焦点からの深達方向への距離のずれの至適許容範囲がそれぞれ 0° ～ 20° 、 ± 0 mm～20mm）をもとに、大腿骨内側顆部関節軟骨撮像に最適化した機器開発（超音波プローブスキャナーの作成、円弧状スキャンによる超音波断層画像の収集、収集画像から軟骨部の抽出と 3D データの構築）を行った。円弧状走査によって、最も荷重のかかる軟骨領域を描出することが可能であった。また、収集画像から関節軟骨 3D データの構築および映像化することが可能であった。今後、臨床使用に向けて機器・機能の向上・自動化等を進めていく予定である。

A. 研究目的

これまで関節軟骨形態計測測定に関する研究は、主に MRI を用いて行われているのが現状である。しかし、現在のところ、MRI は非常に高価な検査であり、画像取得にも時間がかかる。これに対し比較的安価で非侵襲かつ簡便な検査法として超音波を用いた関節軟骨の評価法の開発を行うことが本研究の目的である。超音波を用いた検査法においては、対象物の面が、超音波送信波にできるだけ垂直であればあるほど、また、超音波プローブの焦点距離に近ければ近いほど、より良好な画像が得られる、といった特徴がある。これらの特徴から、生体内の高精度の画像評価を行うためには、対象組織の形状を把握する必要があり、2007 年度、我々は変形性膝関節症の罹患部位である大腿骨内側顆部の形状（平均的曲率半径）を測定・評価すると共に、超音波プローブの画像評価を行う上での対象物の至適相対位置・角度の検討を行った。この結果を基に 2008 年度は大腿骨内側顆部の関節軟骨の超音波画像を取得する機器の開発を行った。

B. 研究方法

関節軟骨の形態評価を行うためには軟骨組

織部位の 3 次元的な形態情報を得る必要がある。これを実現するため、人体に非侵襲な超音波を用いた生体 2 次元断層画像が映像化できる超音波診断装置を活用する。断層画像情報を得るための超音波圧電素子を 1 次元状に配列した超音波センサー（以下、超音波プローブ）を用い、空間的に少しずつずらした位置での複数の断層画像を収集し、収集した画像群から関節軟骨部位のみ抽出して再構築することで軟骨組織部位の 3 次元形態情報を得る。

今回、膝関節軟骨の超音波断層画像を得るための超音波プローブスキャナー、超音波プローブの円弧状走査による多数の断層画像収集方法、および収集した超音波断層画像からの軟骨部の抽出と 3D 画像構築の方法について検討を行った。

図 1 に、全体の構成を示す。大きくは超音波プローブスキャナーとメカニカル 3 次元（以下、3D）スキャンプローブに対応する汎用超音波診断装置からなる。超音波プローブスキャナーからは、超音波プローブの位置情報を超音波診断装置へ送る。超音波診断装置では、この情報をもとに、膝軟骨の 3D 表示までを行う。今回、複数の超音波断層画像の収集までを超音波診断装置で行い、膝軟骨の抽出と 3D 表示は外部パソコンで行うこととした。以下

に各部の詳細について説明する。

なお、使用する超音波プローブは電子リニアプローブ UST-5412、汎用超音波診断装置は SSD- α 10（アロカ株式会社、東京都三鷹市）である。

超音波プローブスキャナー

2007年度、評価対象とする軟骨として、膝関節軟骨のうち最も荷重がかかる大腿骨遠位顆部の内側軟骨を選択した。そして、荷重のかかる軟骨領域を網羅し、かつ最良の超音波断層画像を得るためには、膝に対してどのように空間的に超音波プローブを走査すれば良いかの検討を行った。本年度は、この検討から得られた知見を基に、超音波プローブを機械的に走査する超音波プローブスキャナーを試作した。

1. 超音波プローブスキャナーの基本構成

図2に、試作した超音波プローブスキャナーの概観を示す。構成は、保持部、超音波プローブ走査部、および椅子の3要素である。

被験者は座位の状態、検足側の膝を屈曲位をとる。次に、被験者の膝に対して、音響的な結合のための水袋を介し、超音波プローブを配置する。

2. 超音波プローブスキャナーの保持部

保持部は、超音波プローブを最適な位置へ移動するための可動機構である。

保持部に要求される内容は、下記とした。

- ① X-Y-Zの3軸方向の動きが可能なこと(図3, 4)。
- ② 操作が容易なこと。
- ③ 被験者に安全なこと。

なお、X軸は、大腿骨の機能軸を想定している。

図3に示すX、Y、およびZ方向に関する可動範囲は、2007年度の検討結果を踏まえ、以下とした。

X方向: 200 mm 以上

Y方向: 50 mm

Z方向: 350 ~ 600 mm

今回試作した、保持部を図4に示す。

X方向とZ方向に対する動きは独立ではなく、両者を合わせ持つ機構とした。このような機構によ

って、超音波プローブの走査部を素早く最適な位置へ移動できることを目指した。一方、Y方向は独立の調整機構とした。なお、今回は、可動機構に対する固定機構は設けなかった。

3. 超音波プローブスキャナーの超音波プローブ走査部

超音波プローブ走査部は、超音波プローブを大腿骨遠位顆部の内側軟骨面に沿って走査する機構である。図5, 6に、その様子の模式図を示す。2007年度の検討結果を踏まえ、超音波プローブ走査部に要求される内容を下記とした。

- ① 大腿骨遠位顆部の内側軟骨面に沿って、超音波プローブを円弧状に走査すること。
- ② 走査位置を検出するための位置検出センサーを有すること。
- ③ 走査動力は電動ではなく、機械動力であること。
- ④ 超音波プローブと生体とを音響的に結合できること。
- ⑤ 操作が容易なこと。
- ⑥ 被験者に安全なこと。

超音波プローブを円弧状に走査する回転半径(図6のr)は、2007年度の検討結果を踏まえて70 mmとした。また、円弧状に沿った超音波プローブの可動範囲(図6の θ)は、+90 ~ -35度とした(水平を0度)。

プローブ走査の動力には、発条式の定荷重バネを採用した。このバネが巻き取っている状態では、超音波プローブが垂直位になる状態とする。超音波プローブを走査させる場合には、一旦、超音波プローブを押し下げることで定荷重バネを引き出し、この定荷重バネの戻る力を利用して超音波プローブを上方へ走査させる。この超音波プローブが戻る過程で、超音波画像を収集していく。ここで、後の超音波の3D画像構築を行えるように超音波断層画像を等角度間隔で収集させるため、角度情報を超音波診断装置へ送る必要がある。このため、回転型エンコーダを超音波プローブの回転軸と連結させ、角度情報を生成させる。今回使用した回転型エンコーダは、1回転で1024パルスを発生する。

図7に、今回試作した発条式の定荷重バネを用いた超音波プローブ走査部の模式図(1)と試作

機(2)とを示す。

超音波プローブと生体とを音響的に結合するため、通常は超音波用のエコーゼリーを塗布するが、今回のプローブの走査範囲が広いと、膝に広範囲に塗布する必要があることと、起伏の多い膝形状を埋めるにはエコーゼリーでは困難であることより、形状が柔軟に変化できる水袋を用いた(図8)。また、長方形の薄いゴム袋の淵を、曲線形状の金属フレームで保持し、膝形状に柔軟に対応できるようにした。

図8(1)が水を充填していない状態、図8(2)が水を充填した状態である。膝関節に当てた状態を図8(3)に示す。

4. 椅子

被験者に座ってもらうための椅子に要求される内容は下記である。

- ① 上下機構を有すること。
- ② 安定していること。
- ③ 操作が容易なこと。
- ④ 被験者に安全なこと。

被験者の身長に合わせ、被験者が座った状態で上下移動できるよう、電動式の上下機構を備えることにした。安全性、操作性の観点からDSER(株式会社コムラ製作所、大阪府八尾市)を選択した(図9)。

本品は、通常の交流100Vの電源を用い、また、座面を下げた時の足の挟みこみ防止機構を備えており、安全性が十分配慮されている。

円弧状スキャンによる超音波断層画像の収集

超音波プローブの円弧状走査の過程で、一定角度移動する毎に、超音波断層面に沿って超音波ビームを電子走査することで超音波断層画像を収集する。汎用超音波診断装置のメカニカル3Dスキャン機能をベースに実現する。

超音波プローブ走査の角度情報は、超音波プローブスキャナーの超音波プローブ走査部にある回転型エンコーダから得て、これを超音波診断装置に渡す。

目標性能は以下である。

- ① 超音波断層画像間の角度は1度以内。
- ② 第2高調波イメージングの画像であること。

図10に、超音波プローブ、回転型エンコーダ、および超音波診断装置の構成を示す。回転型エン

コーダからの情報をもとに、一定角度進む毎に、超音波診断装置では超音波ビームを電子的にスキャンし、超音波断層画像を1画像づつ収集していく。これを複数回繰り返す、2D画像メモリに格納していく。

収集画像から軟骨部の抽出と3Dデータの構築

以上の構成要素を用い、超音波プローブの円弧状走査で得られた多数の超音波断層画像から、軟骨部分だけを抽出し、抽出した軟骨を3D画像表示する。

今回、軟骨抽出と軟骨の3D画像表示の処理は、2D画像メモリに格納されているデータをもとに、外部のパソコンで処理を行った。

図11に処理のブロック図を示す。超音波プローブスキャナーを使用し、複数の膝軟骨断層画像を収集後、図11の2D画像メモリへ保存する。膝軟骨断層画像は、断層画像収集位置により画像の輝度に変化する。そこで、均一な画像輝度にするためにゲインの調整を行う。次に、膝軟骨断層画像から膝軟骨部分を抽出しやすくするため、膝軟骨部の境界の強調を行う。その後、二値化処理により膝軟骨部分だけを抽出するが、膝軟骨以外の部分も抽出されてしまう可能性が高いため、画像を修正し評価対象の膝軟骨のみにする。こうして得た各断層画像を回転型エンコーダの情報をもとに、超音波プローブの走査軌跡に合わせてコンケイブ状に配列し、フレーム間で補間を行うことにより膝軟骨3D画像を構築して表示する。

図12に、膝軟骨の断層画像から3D表示までの流れを模式図で示す。

以上の機構を用い、超音波画像を用いた3次元大腿骨内側顆部関節軟骨映像化を行った。

膝軟骨超音波画像の収集条件を以下に示す。

- ・ 電子スキャン方向の画像幅 : 36mm
- ・ 1フレーム当たりのビーム本数 : 145本
- ・ 電子スキャン方向のビーム間隔 : 0.25mm
- ・ プローブ走査方向の角度 : 80°
- ・ 収集フレーム数 : 101フレーム
- ・ プローブ走査方向のフレーム間隔 : 0.8°

(倫理面への配慮)

今回の研究で用いられる超音波はすでに臨床で用いられているものと周波数・音圧ともにかかわらず安全性は確立されている。また、検査の際に負荷される荷重は被検者が日常生活において常に受けている荷重より充分小さいものでありこの検査による組織への損傷は無く安全である。

検査に際しては対象者に口頭および文書を用いて説明を行い、十分に理解し同意を得られたもののみを対象とした。また、全研究を通して対象者の個人情報情報は公開されない。

C. 研究結果

円弧状スキャンによる超音波断層画像の収集

汎用超音波診断装置のメカニカル3Dスキャン機能をベースにし、超音波プローブの走査角度を回転型エンコーダから得て、これを超音波診断装置に渡すことにより膝軟骨の断層画像が収集できることが確認できた。超音波断層画像間の角度は0.8度、また、第2高調波イメージング動作での画像を収集することができた。

図13に、断層画像例と、複数の断層画像から生成した超音波プローブ走査方向の断層画像例を示す。

収集画像から軟骨部の抽出と3Dデータの構築

複数の膝軟骨断層画像を収集後、外部パソコン上で各断層画像上の膝軟骨部分のみを抽出後、フレーム補間することにより膝軟骨の3D画像を構築して表示できることが確認できた(図12)。

D. 考察

今回の結果より、単純な円弧状走査でも、最も荷重のかかる軟骨領域を描出するには大きな問題がないことが分かった。しかし、実際の臨床における実用化に向けて以下の課題点が挙げられる。

超音波プローブスキャナー

超音波プローブスキャナーの保持部(図2~4)については、当初の要求内容をほぼ満足で

きたが、以下に示す課題もあるため、さらに検討が必要であると考え。

- 1) 足部を乗せる台の面積が小さい。
- 2) 上下機構に固定機能がない。
- 3) 保持部のフレームに、倒れ込む時の減速機構が無い。

また、超音波プローブスキャナーの超音波プローブ走査部(図5~7)についても、当初の要求内容をほぼ満足できた。しかし、下記に示す課題もあるので、さらに検討が必要である。

- 1) 超音波プローブの走査駆動力が弱い。
- 2) 水袋を保持する金属フレームが膝に接触するが、この断面形状が4角形なので違和感がある。
- 3) 超音波プローブ走査部機構がやや重い。

収集画像から軟骨部の抽出と3Dデータの構築

収集画像から3Dデータの構築および映像化することが可能であったが、現在はまだ、抽出した軟骨部に対する修正作業は自動ではない。今後、この自動化も課題の1つである。

E. 結論

2007年度の研究結果(大腿骨内側顆部の曲率半径が約30mm~40mm、超音波プローブの関節軟骨に対する傾斜至適許容範囲・焦点からの深達方向への距離のずれの至適許容範囲がそれぞれ0°~20°、±0mm~20mm)をもとに、機器開発(超音波プローブスキャナーの作成、円弧状スキャンによる超音波断層画像の収集、収集画像から軟骨部の抽出と3Dデータの構築)を行った。今回の大腿骨内側顆部関節軟骨撮像に最適化した機構により超音波プローブの円弧状走査によって、最も荷重のかかる軟骨領域を描出することが可能であった。また、収集画像から関節軟骨3Dデータの構築および映像化することが可能であった。今後、臨床使用に向けて機器・機能の向上・自動化等を進めていく予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Matsuyama J, Ohnishi I, Sakai R, Bessho M, Matsumoto T, Miyasaka K, Harada A, Ohashi S, Nakamura K. A New Method for Evaluation of Fracture Healing by Echo Tracking. *Ultrasound Medicine & Biology*, Vol.34, no.5, p.775-783, 2008

2. 学会発表

Ohashi, S; Ohnishi, I; Matsumoto, T; Matsuyama, J; Bessho, M; Tobita, K; Kaneko M; Nakamura, K, Evaluation of Measurement Precision for Articular Cartilage Ultrasound Speed by Time of Flight Method, 55th Annual Meeting of Orthopaedic Research Society, Transactions, 2162, 2009

松山 順太郎、大西 五三男、酒井 亮一、別所 雅彦、大橋 暁、宮坂 好一、飛田 健治、松本 卓也、原田 烈光、芳賀 信彦、中村 耕三、超音波エコー-tracking法を用いた骨癒合判定、日本整形外科学会誌、88(8), S907, 2008

大橋 暁、大西 五三男、松本 卓也、別所 雅彦、飛田 健治、中村 耕三、超音波を用いたヒト関節軟骨音速測定値に軟骨変性度が与える影響についての検討、日本整形外科学会誌、88(8), S994, 2008

宮坂 好一、酒井 亮一、鈴木 浩之、大塚 利樹、原田 烈光、吉川 義博、松山 順太郎、大西 五三男、中村 耕三、超音波による骨癒合強度定量評価の新しい計測システムの開発、日本超音波医学会誌、Vol. 35 Supplement, S550, 2008

R. Sakai, K. Miyasaka, E. Minagawa, T. Ohtsuka, A. Harada, Y. Yoshikawa, J. Matsuyama, K. Tobita, K. Nakamura, I. Ohnishi, A Minute Bone Bending Angle Measurement Method using

Echo-Tracking for Assessment of Bone Strength In Vivo, 2008 IEEE International Ultrasonics Symposium, Transactions, 2C-5, 2008

大西 五三男、松山 順太郎、飛田 健治、別所 雅彦、大橋 暁、松本 卓也、金子 雅子、中村 耕三、超音波エコー-tracking法を用いた骨癒合の評価、第22回日本創外固定・骨延長学会抄録集 p.60, 2009

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

特願 2008-188709, 超音波プローブ支持装置, 2008.7.22

特願 2008-188727, 超音波プローブ用の膝用音響整合器, 2008.7.22

特願 2008-188639, 骨検査システムおよび下腿支持装置, 2008.7.22

特願 2008-294434, 超音波診断装置, 2008.11.18