

家族性高コレステロール血症におけるアキレス腱超音波像の検討・第2報

函館動脈硬化懇談会

社会医療法人函館博栄会函館渡辺病院 水関 清、平田博巳内科クリニック 平田 博巳、
中島内科循環器科メンタルクリニック 中島 滋夫

【研究の背景】

体内に蓄えられる脂質には、コレステロール、トリグリセリド(中性脂肪)、そしてリン脂質がある。コレステロールとリン脂質は細胞膜の構成などにおける主要な生体分子であり、トリグリセリド(中性脂肪)はいわゆる脂肪としてエネルギー保管にかかわる。

これら脂質の体内動態を考える時、トリグリセリド(中性脂肪)はリポ蛋白リパーゼなどで、リン脂質もホスホリパーゼなどでそれぞれ分解されるのに対して、コレステロールは血管内において分解される仕組みが備わっておらず、胆汁酸などの形で腸管内に移行するがその95%は再吸収され、わずかに腸内細菌の中にその分解酵素を持つものがあるのみである。

このことが、家族性高コレステロール血症(以下、FH)における動脈硬化形成が一般人口に比べて15年以上早いとされる要因を考えるカギとなる。すなわち、低比重リポ蛋白(Low density lipoprotein:LDL)コレステロールが、受容体関連遺伝子の変異の結果、細胞に取り込まれないために血液中に蓄積し、動脈硬化巣を形成するという一連の病態を考えるなかで、とくに冠動脈の動脈硬化は心臓の虚血をもたらす、その結果として生ずる急性冠症候群や虚血性心不全は、生活の質の阻害要因となり、ひいては健康寿命に深刻な影響を及ぼすからである。

FHは、LDLコレステロール値、早発性冠動脈疾患、腱・皮膚黄色腫を3主徴とする疾患である。成人FHにおける冠動脈疾患の初発年齢は一般人口に比べて15年以上早いとされ、急性冠症候群患者の10%はFHであるという報告もあり、予後改善のための厳格な脂質管理が推奨される、わが国の循環器疾患の中でも、公衆衛生上の課題が強く意識される疾患である。

【家族性高コレステロール血症(FH)診断における問題点】

日本動脈硬化学会の動脈硬化性疾患予防ガイドラインによれば、15歳以上の成人FHの診断基準として、①未治療時の低比重リポ蛋白(Low density lipoprotein:LDL)コレステロールが180mg/dl以上、②アキレス腱肥厚、あるいは手背・肘・膝等の腱黄色腫、皮膚黄色腫、③2親等以内の血族にFH、または男性55歳未満・女性65歳未満の冠動脈疾患既往、のうち、2項目が該当し、かつ続発性高脂血症が除外されれば、FHと診断される。①は採血結果により、③については詳細な問診によってその存在が確認できるが、一般医にとって意外に難しいのが、②である。

手背黄色腫は、手背伸筋腱へのコレステロール沈着の結果として生じるものであるが、他の皮膚結節との鑑別が難しいこともあるため、手を握った状態での確認が推奨される。つぎにアキレス腱黄色腫の診察は、アキレス腱の触診から始める。まず母指と示指の間にアキレス腱を挟み込んで、その柔らかさと厚みの増大の有無を診るのであるが、この場合に把握されるアキレス腱厚は、当然のことながら左右方向である。さらに補助診断として行われるアキレス腱を含む踵部分のX線軟線側面像の撮影で計測されるのは、触診とは異なって前後方向である。現行の診断基準では、この前後方向の腱厚が9mm以上の場合に「肥厚あり」と判定される。

X線軟線側面像の撮影は、X線画像の検出媒体にイメージングプレート(IP)を使用するデジタル画像診断装置を用いれば比較的容易であるが、従来からのフィルムを用いた撮影では、撮影電圧の調整がやや煩雑で、アキレス腱輪郭描出が明瞭でないことも経験される。これらの現状は、FHという疾患そのものに対する啓発活動とともに、画像による、簡便かつ安定的なスクリーニング法の開発がのぞまれる背景ともなっている。

【本研究の目的】

本研究の目的は、急性冠症候群患者の約10%を占め、その初発年齢が一般集団よりも相対的に低く、公衆衛生上の問題と認識されているFHの診断基準のひとつであるアキレス腱肥厚の有無について、超音波検査法による診断可能性について検討することである。

【X線軟線撮影と超音波法によるアキレス腱の描出の比較】

関心領域の臓器の音響インピーダンスの差を画像化する超音波診断装置は、軟部組織の空間分解能の高いことが知られており、超音波を発振する探触子を、アキレス腱に対して自在の方向に当てることによって、X線軟線側面像で測定される前後径のほかに、触診で捕らえられる左右径の同時計測も可能である。さらに、探触子周波数を上げることによって、腱の内部構造の詳細な描出も容易となる。このように超音波法は、アキレス

腱の厚みの測定はもちろん、内部構造の把握にも優れるという利点を有する。

しかしながら、超音波を用いたアキレス腱厚の計測手技は標準化されておらず、本症の診断基準とはなりえていない。本研究ではこのことを踏まえた上で、まず、超音波によるアキレス腱の内部構造の描出に必要な診断装置側の条件について予備的な検討を行ったうえで、FH症例を対象として、腱の厚みを多方向から測定するとともに、より詳細な腱の内部構造を描出し、検討した。

最後に、本研究開始後に公にされた、日本超音波医学会・日本動脈硬化学会合同の「超音波法によるアキレス腱厚測定」の標準的評価法における、推奨評価法(以下、推奨評価法)との比較検討も行った。

【超音波法によるアキレス腱の描出と計測のポイント】

アキレス腱は、ふくらはぎの構成要素である腓腹筋・ヒラメ筋と踵骨隆起との間をつなぐ腱として知られ、ヒトを特徴づける機能のひとつである立位での歩行や跳躍などの運動の際にはその機能が存分に発揮される。

腓腹筋およびヒラメ筋からアキレス腱への移行部は、腱繊維に対して筋束が斜めにあつまるといわれる羽状筋の形態をとっている。アキレス腱は、コラーゲンでできた結合織が束状になった繊維性の帯状構造で、その周囲を腱周囲膜という筒状の結合織によって覆われている。踵骨隆起との結合部は、骨膜を貫通するシャープー繊維によって強固につながっている。さらに、腓腹筋・ヒラメ筋から踵骨隆起に至る走行も直線状ではなく、内側方から外側方に向かう一定のねじれをともなっている。以上をまとめると、筋束から斜めに移行した腱繊維が徐々にまとまり、外側方向にねじれるように走行して、踵骨の近くに至ると、それら腱繊維は外側方向に散開しつつ踵骨隆起に付着する、というやや複雑な形態をとる。

さらに、アキレス腱を含む踵部分は外方に凸の形状をしており、リニア型超音波探触子の持つ直線状の形態との適合性が問題となる。アキレス腱部の上に超音波の透過性のよいゲル・パッドを置いて検査をすると適合性の問題は解消されるが、筆者が採用した18MHzという高周波探触子の場合には、超音波信号減衰の影響は無視できない。筆者は、超音波透過性のよい検査用ゲルをアキレス腱部に盛り上げて検査することで両者の接触面を確保した。

こうした解剖学的特徴を念頭に置いたうえで、超音波でアキレス腱を描出することになる。まず、被検者の体位は腹臥位で、両足を検査ベッド端から下垂させる。下腿と足底との角度が90度となる関節の位置を保つよう、適宜介助する。検査は左アキレス腱から始め、次に右アキレス腱を描出する。装置は、東芝社製Aplio400、高周波リニア型探触子18L7を用いて観察した。装置条件は、以下のとおりとした。まず、検査深度は原則20mmとしたが、状況に応じて適宜40mmまでの範囲で調節した。さらに画像条件は、空間コンパウンドを採用してDiff18、Gain75、Dynamic Range65、焦点は1点Focusとして可能な限り関心領域の下端に置き、腱内繊維束の走行把握を容易にするため、インテリジェント・イメージング処理を行うことを基本とし、患者条件等によって適宜調整を行った。

アキレス腱の厚みは、腱の走行に平行な長軸(縦断)像と走行に直交する短軸(横断)像のふたつの断面において、もっとも厚い部位で計測した。アキレス腱周囲膜(以下、腱周囲膜)と超音波ビームが直交して連続性のある高輝度像を示すよう、探触子の当て方を調整した。腱の厚みは、体表に近い腱周囲膜の前面から、腱を包む腱周囲膜の後面までの、いわゆるtrailing edge/leading edge間の距離とし、長軸像では前後径のみを、短軸像では前後径とこれに直交する左右径とを測定した。長軸像と短軸像で計測した前後径の平均値を腱の厚みとし、その最小単位は、0.1mmとした。症例ごとに左右のアキレス腱で計測した最大前後径の平均値を求め、これをアキレス腱厚の最大値とした。

なおこれら腱の厚み測定にあたっては、腓腹筋・ヒラメ筋から踵骨隆起に至る走行が直線状ではなく、下腿中央部方から踵骨に向かうにつれて、一定のねじれをともなっていることを念頭に置き、つとめてその最大径を描出するよう心がけた。特に、腱の横断像における最大前後径の計測にあたっては、腱の横軸が水平面に対して外果方向に15度程度の傾きを示すことを念頭において、この傾きを補正する形で、横断面での最大前後径と最大左右径を計測することが重要である(図1.)。縦断像の描出の際にも、このねじれに沿って、腱周囲膜の前面と後面とを、明瞭に描出するよう工夫した。

さらに、腱の内部構造描出にあたっては、以下の点に留意した。探触子と皮膚面をエコーゲルを介在させて密着させること。縦断走査の際には超音波ビームと腱繊維の走行とが可能な限り直交するようにして腱繊維の輪郭を明瞭化すること。とくに横断走査の場合、超音波ビーム方向が垂直から斜めになることで腱繊維の周囲のエコー輝度が不自然に変化し、判定に影響を及ぼす可能性があるため、ビーム方向が確実に縦断走査断面に直交するように探触子を保持すること、の各ポイントである。

推奨評価法ではベッド上に膝をついて足首を90度に屈曲する肢位、ベッド上に膝をついて上半身を壁に手をつけて支える肢位、キャスターなしの背もたれ付き椅子での膝立ち位、などが紹介されているが、いずれも検査時間の延長によっては肢位が不安定となる可能性が高いため、自験例では安定性を重視してすべて腹臥位で

行い、両足を検査ベッド端から下垂させ、下腿と足底との角度が90度となる関節の位置を保つよう、適宜介助する方式とした。



図1. 左アキレス腱前後径の計測例（左の縦断像では垂直方向に計測するが、右の横断像で計測する場合には計測軸が垂直方向から傾く）

【結果】

日本動脈硬化学会の動脈硬化性疾患予防ガイドラインに掲載された15歳以上の成人家族性高コレステロール血症（FH）の診断基準に合致した、10例のアキレス腱を超音波法で評価した。対象は25歳から82歳まで、性別は、男4例・女6例であった。その概要を表1に示す。

表1. 症例の概要

No.	年齢	性別	アキレス腱最大前後径	同最大左右径	同前後径/左右径比	附記
1	79	男	22.0mm	42.0mm	0.52	音響陰影をともなう高輝度像 限局性低エコー域
2	82	女	10.2mm	19.4mm	0.53	脳回状の不規則像 限局性低エコー域
3	67	男	5.7mm	14.5mm	0.39	音響陰影をともなう高輝度像 限局性低エコー域
4	77	女	6.0mm	13.7mm	0.44	脳回状の不規則像
5	31	男	4.6mm	13.4mm	0.34	
6	25	女	4.3mm	10.4mm	0.41	限局性低エコー域
7	63	女	5.4mm	13.9mm	0.39	脳回状の不規則像
8	49	女	4.8mm	13.8mm	0.35	脳回状の不規則像

9	49	女	6.3mm	14.0mm	0.45	限局性低エコー域 脳回状の不規則像
10	47	男	5.7mm	14.9mm	0.38	限局性低エコー域

問診によって聴取された高コレステロール血症の治療歴は長短さまざまであったが、アキレス腱超音波検査施行時には、いずれもLDLコレステロール値70未満に維持されていた。また、罹病期間の推定は、本来遺伝性とされる本疾患にはなじまない側面があるが、高コレステロール血症を初めて指摘された年代は、20代（症例5、6、10）、40代（症例1、4、8、9）、50代（症例2）で、症例3、7は不明であった。

アキレス腱の前後径は4.3mmから22.0mm、左右径は13.4mmから42.0mmまでの間に分布しており、前後径を左右径で除した比は、0.34から0.53となった。腱の内部に音響陰影をともなうストロング・エコー像（同時に施行したアキレス腱X線撮影にて認める石灰化像と一致するため、以下、石灰化像と表現する）を2例に認めた（図2 a. 2b.）。内部エコーの不整像は、症例5を除く9例に認め、その内訳は限局性の低エコー像が3例、脳回状の不規則像が4例であった。限局性の低エコー像はアキレス腱の比較的表層部にみられ、低エコー域の内部を貫通して走行する腱繊維が認められた（図3 a.）。脳回状の不規則像は、ある程度まで不整像が強くなると、本来、腱の内部を規則的に走行する線状の高エコー像として描出される腱繊維束が、不規則に低エコー域に置換される結果、脳回状の内部エコーパターンを呈するようになったものと考えられた（図3 b.）。

以下に、高度変化例と微小変化例とを呈示する。前後径・左右径ともに著明に増大し、内部に斑状石灰化と不整像を示した症例1（図4.）と、前後径の増大なく、内部エコーパターンにも不整像を認めなかった症例5（図5.）である。



図2 a. アキレス腱内部の石灰化像

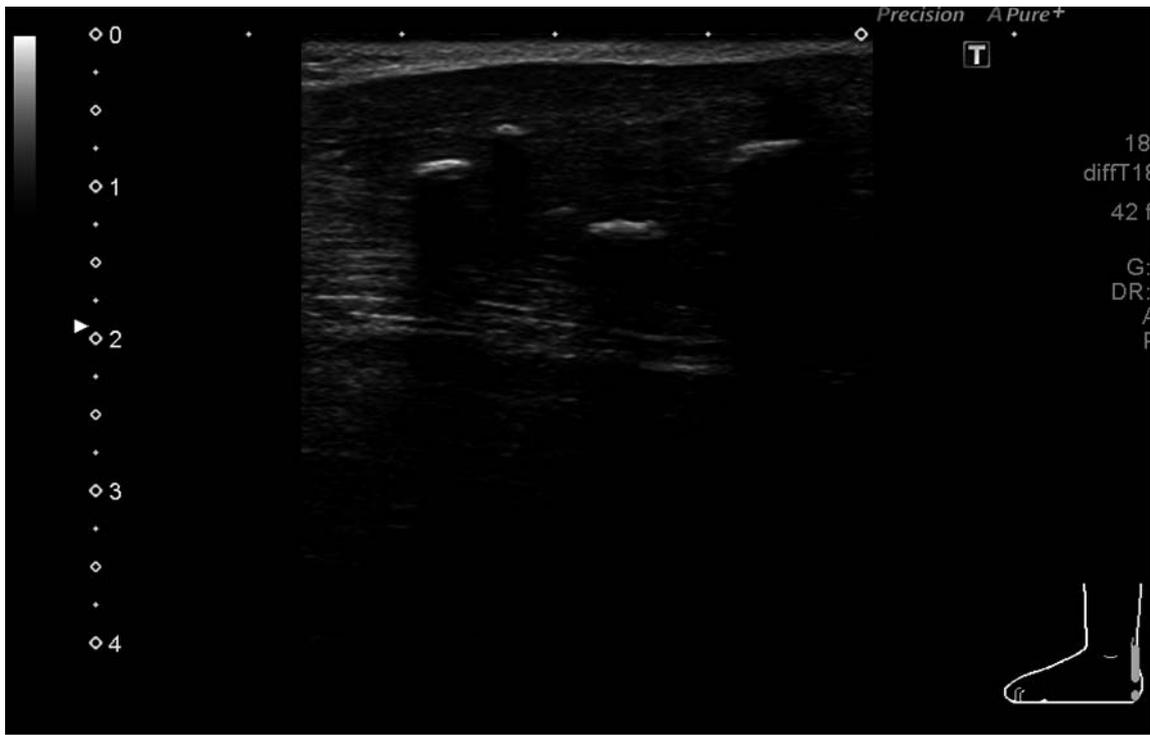


図 2b. アキレス腱内部の多発性石灰化像

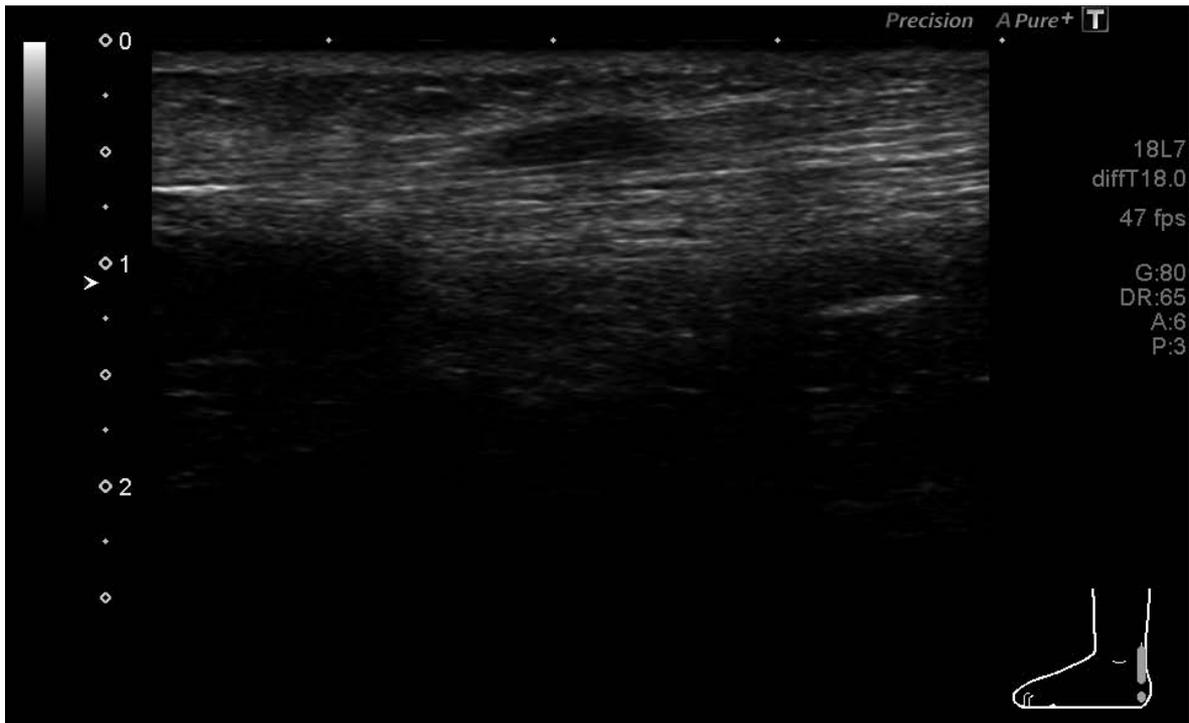


図 3 a. アキレス腱内部に「限局性低エコー域」を認めた症例(腱内部に限局性にエコーレベルの低下した部分を認める)

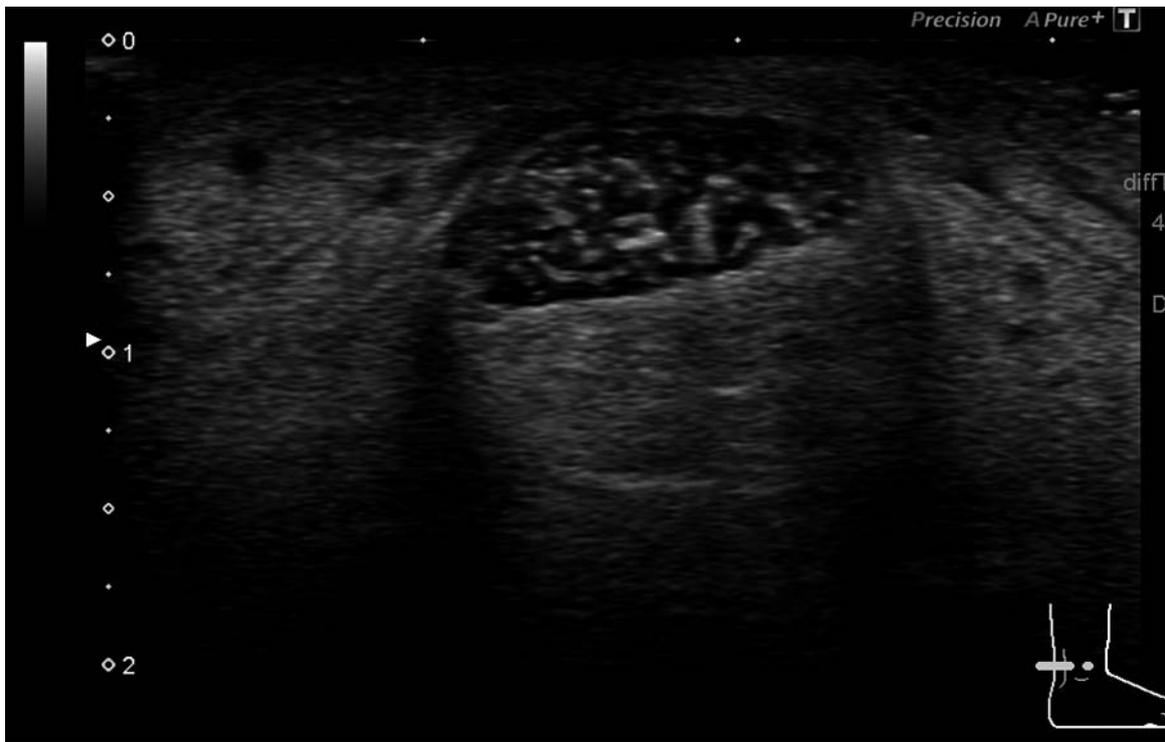


図 3b. アキレス腱内部エコーパターンの高度不整例（本来、腱の内部を規則的に走行する線状の高エコー像として描出される腱繊維束が、不規則に低エコー域に置換される結果、脳回状の内部エコーパターンを呈するようになるものと考えられた。）

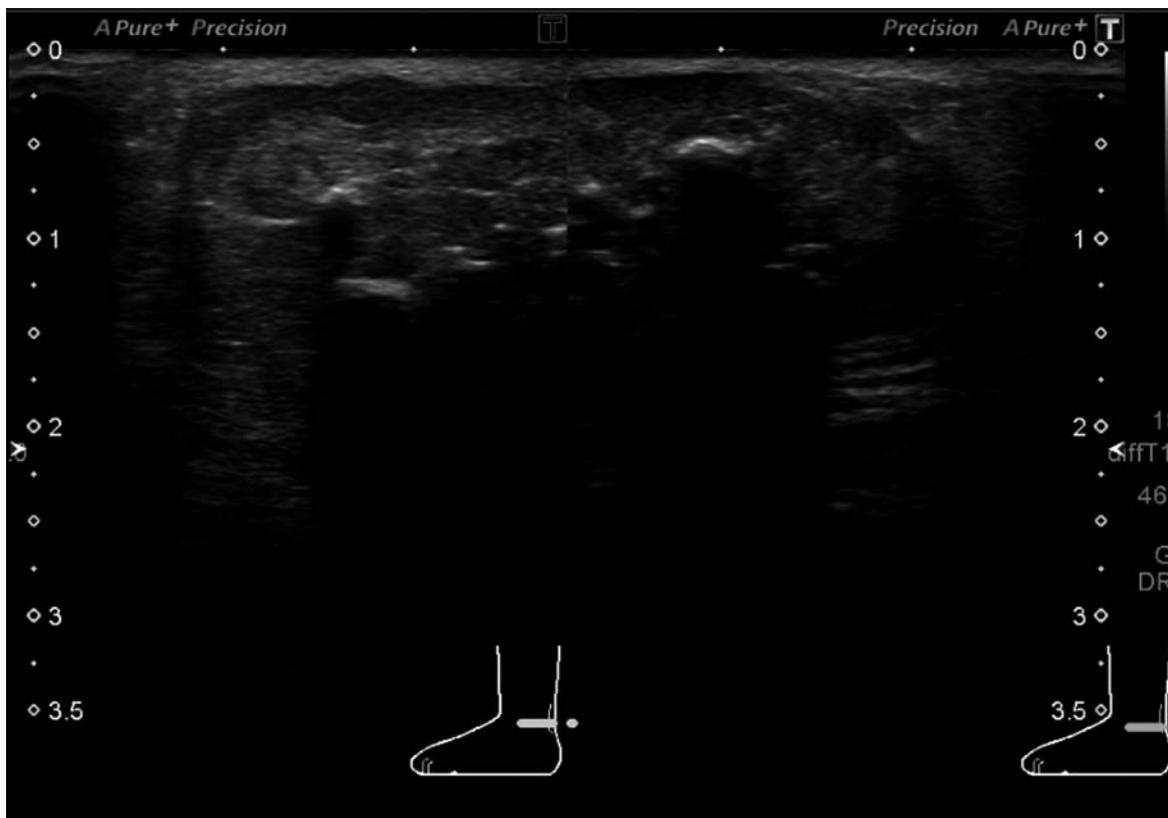


図 4. 前後径、左右径の増大、斑状石灰化像、斑状低エコー像が内部に多発する結果として内部エコーパターンの不整像が認められた、高度変化例。



図5. 前後径・左右径の増大・内部エコーパターンの不整像のいずれもない、微小変化例。

推奨評価法で「肥厚あり」と判定される「男性6.0mm以上、女性5.5mm以上」とされたアキレス腱肥厚の基準値に従えば、自験10例中4例(男1例、女3例)が「肥厚あり」と判定された。推奨評価法に記載のある、「音響陰影をともなう高輝度像」を2例、「限局性低エコー域」を6例(「音響陰影をともなう高輝度像」との重複あり)に認めたが、3例(症例5、7、8)では、「肥厚」「音響陰影をともなう高輝度像」「限局性低エコー域」のいずれの所見も認めなかった。

【考察】

人口1000人当たり2～4人の出現率とされる家族性高コレステロール血症(FH)の診断にあたって重視される「アキレス腱肥厚の評価」には、X線軟線撮影による前後像が推奨されてきた。馬淵は、下肢と足底との角度を90度に保った足関節の肢位で、撮影台面とアキレス腱の走行とが平行になる条件での撮影を推奨している。そうして撮影したアキレス腱の前後径の平均は 6.3 ± 1.2 mmであったことから、 $M + 2SD$ に近似した整数である9.0mm以上を、「アキレス腱肥厚あり」と判定する下限とし、しばしば紡錘状を示すことが多い腱黄色腫がある場合は最大径を示す部位での計測を推奨した。

しかしながら足の形には個人差が大きく、アキレス腱が踵骨に付着するまでの走行にねじれがあるために、撮影台面との間に15度程度の角度が生じ、X線法による計測では、真の前後径に比べて5～10%程度の過大評価になり、ヒラメ筋組織がアキレス腱の側方にまで下降して付着している場合には、腱と周囲組織との境界が不鮮明になり、計測に難渋する場合もあるという問題点が指摘されてきた。このようなX線法によるアキレス腱厚計測の問題点が知られるにつれて、この角度を任意に補正して正確な計測が可能な超音波法の導入が望まれている(図6.)。

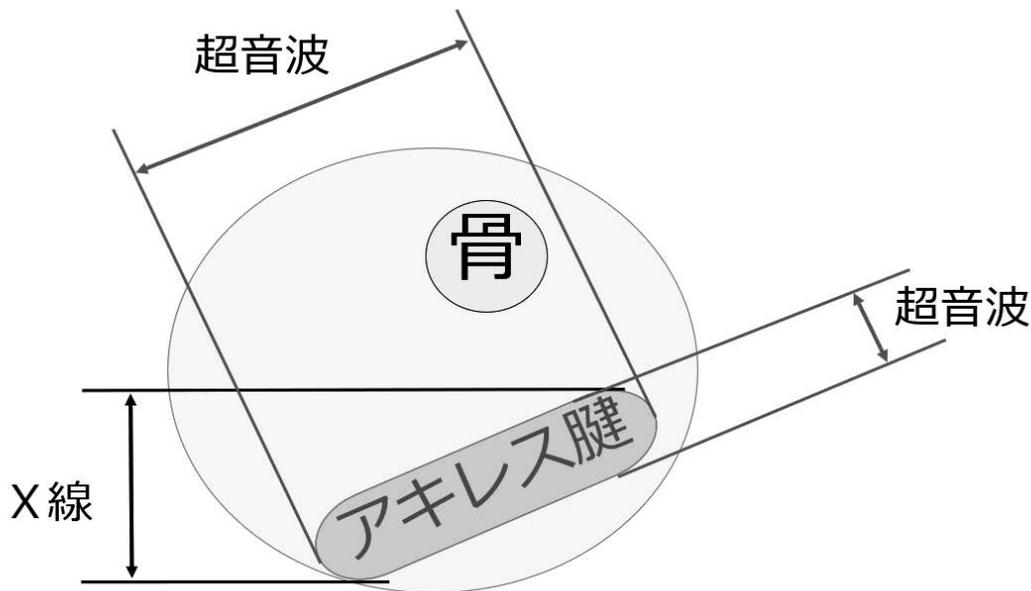


図6. アキレス腱厚測定におけるX線法と超音波法との比較

本研究では超音波法を用いて、FH症例のアキレス腱超音波像の検討を行い、以下の諸点が明らかとなった。(1)アキレス腱は、前後径と左右径ともに増大するが、その程度は前後径においてより強い傾向を示す結果、前後径/左右径比は増大すること、(2)腱の内部に一定の体積を占める限局性低エコー域を認める例があること、(3)内部エコーパターンの不整像は、斑状低エコー像や斑状のストロング・エコー像の混在の結果としてあらわれるもののほか、腱の内部を規則的に走行する線状の高エコー像として描出される腱繊維束が、不規則に低エコー域に置換される結果、脳回状の内部エコーパターンを呈するものまで、多彩であること、の諸点である。

次に、自験例におけるアキレス腱前後径の計測値と、推奨評価法との比較検討を行った。推奨評価法の基準によって「肥厚あり」と判定されたのは、10例中4例(男1例、女3例)に過ぎず、アキレス腱の厚さのみによる判定可能率は40%であった。厚み増大の基準を満たさず、推奨評価法に記載のある「限局性低エコー域」を示した3例(うち1例は「音響陰影をともなう高輝度像」の重複あり)を加えると、10例中7例には、FHを疑わせる何らかの超音波異常があったことになる。

探触子と体表間のstand-offとしてgel padを置いて、7.5MHz探触子を用いて行う推奨評価法では、直接接触法に比べて短時間で実施できるという利点はあるものの、超音波の透過性はよくなるが、画質の解像度は低下し、腱の内部構造の描出にとっては不利に働く。自験例で採用した、18MHz探触子という、より高周波の探触子を用いる直接接触走査法は、一定の走査手技の熟練が求められるが、7.5MHz探触子に比べ、微細な病変の検出が可能で内部構造の描出には優れていると考えられる。推奨評価法に記載のない「脳回状の不規則像」を検出できたことは、その利点を示唆するものと思われる。

推奨評価法に記載のある「腱の厚み増大」「音響陰影をともなう高輝度像」「限局性低エコー域」に加えて、推奨評価法に記載のない「脳回状の不規則像」を加えると、FHを疑わせる何らかの超音波異常所見があった症例は10例中9例となるが、20代という早い時期に高コレステロール血症を指摘され、治療が開始された例では、上記の変化のいずれもが認められなかったことは、注目に値すると思われる。

かりにこれらの所見を、FHという疾患におけるアキレス腱への脂質沈着という病態の連続的な変化を、それぞれの段階で捕らえた総合的なものとして考えると、アキレス腱の厚みのみでは40%、厚み以外の所見を加味すると90%が、早期発見の重要性が強調されるFH症例を疑う根拠となり得るということである。これら、内部エコー不整像の多様な出現パターンについては、本研究を継続する中での検討課題として、引き続き取り組んでいきたい。

【文献】

1. 日本超音波医学会・日本動脈硬化学会合同 用語診断基準委員会 アキレス腱計測標準化小委員会：成人家族性高コレステロール血症スクリーニングに用いる「超音波法によるアキレス腱肥厚測定」の標準的評価法, 2018.

http://www.jsum.or.jp/committie/diagnostic/pdf/measurement_achilles.pdf (Accessed June 30

2019)

2. Michikura M, Ogura M, Yamamoto M, et al. :Achilles Tendon Ultrasonography for Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia Among Japanese Subjects. *Circ J* 81:1879-1885, 2017.
3. 馬淵宏, 多々見良三, 上田幸生ほか：日本人の家族性高コレステロール血症の診断基準について. *日本老年医学会雑誌*14:475-479, 1977.