

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 9 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K01406

研究課題名(和文) 高度数理解析と超音波による生体内弾性特性分布の高精度計測

研究課題名(英文) High-precision measurement of in vivo elasticity distribution by advanced mathematical analysis and ultrasonic

研究代表者

佐藤 雅弘 (Sato, Masahiro)

富山大学・学術研究部工学系・教授

研究者番号：90132563

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：心臓の拍動により肝臓内にずり波が発生する。その超音波診断装置での観測結果から、解析によりずり波速度分布を求める。病変部はずり波速度が異なるので、肝硬変や肝腫瘍の診断に利用できる。それには肝臓内の弾性的不均一性のずり波伝搬への影響を検討する必要がある。実験は困難なので、有限差分時間領域法(FDTD法)により数値解析を行った。まず、ずり波の反射屈折特性をFDTD法により解析した。その結果、擬似境界波の存在が確認された。次いで、肝硬変の線維化組織を伝搬するずり波を解析した。周波数の違いによるずり波速度の変化は数%以内であった。また、その値は正常部と線維化部の速度の平均より1.1～1.2倍高かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高精度ずり波伝搬計測法(HSM)とは、心拍をずり波(SV)の励振源とし超音波診断装置でSVを観測、そこから解析によりずり波速度分布を得るものである。病変部はずり波速度が異なるので、肝硬変や肝腫瘍の診断に利用できる。心拍を使えば、簡便で安全な繰り返し診断が行える。もとより心臓の拍動により血管が収縮する。血管は全身に分布しており、他の部位においてもHSMを適用できる可能性がある。本研究では肝臓内の弾性的不均一性がずり波の伝搬にどう影響するかを確認した。実験は困難であり、数値解析を用いている。この成果は、HSMの実現に直接役立つ。また、これまでそのような解析例はなく学術的にも大変興味がある。

研究成果の概要(英文)：The beating of the heart causes shear waves to occur in the liver. The velocity is measured by an ultrasonic diagnostic device. If the elasticity distribution in the liver can be analyzed from the wave velocity, it is able to be used for the diagnosis of cirrhosis and liver tumors. In this way, it is necessary to examine the effect of the elastic nonuniformity in the liver on the wave propagation. Therefore, numerical analysis was carried out by finite difference time domain method (FDTD method). First, the reflection and refractive characteristics of the shear waves were analyzed by the FDTD method. As a result, the existence of pseudo boundary waves was confirmed. Next, we analyzed the wave propagation of fibrous tissue of cirrhosis. The change in the wave velocity due to the difference in frequency was within a few percent. On the other hand, the phase velocity value was about 1.1 to 1.2 times higher than the velocity average of normal part and fibrosis part.

研究分野：数値シミュレーション

キーワード：ずり弾性波 超音波診断 数値シミュレーション FDTD法

1. 研究開始当初の背景

種々の疾病により生体組織の弾性特性が変化することが広く知られている。そこで、腫瘍の検出などを目的とした、組織の弾性特性計測法の研究が盛んである。その手段の一つとして、ずり波(横波)の伝搬を利用する手法がある。近年、超音波照射時に発生する音響放射圧により生体組織にずり波を励振し、その組織内での伝搬過程を超音波で測定する手法が急速に普及している。そして、それを肝硬変の診断や腫瘍の検出などに関する検討が行われている^[1]。ずり波の伝搬速度は媒質の弾性特性に依存するため、その速度が分かれば弾性特性を評価できる。一方、音響放射圧は超音波強度(音圧の2乗)に比例するが、超音波音圧に比較すると非常に微弱である。そのため、計測可能な振幅のずり波を発生させるには、比較的高強度の超音波パルスを照射する必要がある。そのような高強度の超音波パルスについては、危険性を指摘する報告もある^[2]。

心臓の拍動により肝臓内にずり波が発生する^[3]。心拍による発生ずり波により、肝臓内のずり波伝搬速度分布を測定できれば、弾性特性の推定ができる。すなわち、超音波による音響放射圧を用いる必要がないため、安全に測定を行える。また、心臓の拍動に伴い血管も拍動する。血管は全身に存在するため、全身のあらゆる部位に適用できる可能性がある。

前述のように、ずり波の伝搬速度は媒質の弾性特性に依存する。したがって、生体組織のように弾性特性が不均一な媒質中を伝搬する場合は、屈折や反射が生じ伝搬が複雑となる。そのため、伝搬速度推定への不均一性の影響を検討する必要がある。弾性特性分布の異なる模擬生体を多数製作して実験的に検討を行うのは非常に難しい。そこで、本研究では、有限差分時間領域法(FDTD法)によりその影響に関する数値解析的な評価を行った。本申請者は、FDTD法による弾性波動の数値解析に関する研究において多くの成果を挙げている。

2. 研究の目的

弾性的に不均一な生体内のずり波伝搬現象について、弾性特性分布の異なる模擬生体を多数製作して実験的に検討を行うのは非常に難しい。また、製作した模擬生体内をずり波がどのように伝搬するのか、その真の伝搬状態を超音波以外の手段で知ることにも非常に困難である。このようなことから、実際に模擬生体を製作するのではなく、数値解析的に多数の異なる弾性特性分布の模擬生体を生成し、FDTD法を用いてその模擬生体中を伝搬するずり波を再現できれば、弾性特性の不均一性がずり波伝搬に与える影響を非常に効率よく検討できる。さらに、ずり波による模擬生体内の振動分布の時系列データがFDTD法により数値解析的に得られれば、模擬生体の構造を時々刻々と把握することが可能であり、その情報をもとに、ずり波が伝搬している模擬生体に対して超音波を送受信した際の受信エコー信号も再現可能である^{[4],[5]}。

本研究では、このような数値解析により再現される、ずり波が伝搬している媒質からの超音波エコー信号を用いてずり波伝搬速度を高精度に推定する手法を開発するとともに、対象の様々な弾性特性分布による影響を検討し、ずり波伝搬計測に基づく弾性特性推定法によって検出可能な腫瘍の寸法、つまり弾性特性計測における空間分解能などを明らかにする。また、本研究は高度数値解析によりずり波の伝搬を再現し、弾性的不均一性の影響を検討しようとする点に特徴があり、数値解析を活用することにより、様々な条件下でのずり波伝搬を検討することが可能である。生体組織の弾性的不均一性によりずり波の屈折や反射が生じる問題は、心臓の拍動により発生するずり波の計測だけでなく、音響放射によりずり波を発生させる場合にも問題となるため、本研究におけるずり波伝搬解析およびずり波伝搬速度推定法の開発は、それらの手法にも有益であり、波及効果は大きい。

本研究では対象部位として肝臓をターゲットしている。これは、肝硬変や肝腫瘍の診断に対する需要が大きいことが第1の理由である。また、もう1つの理由として肝臓は心臓に隣接しており、心臓の拍動により発生するずり波の振幅が大きく、検出が容易であり、feasibility studyである本研究の対象部位として適しているからである。一方、本研究において高精度ずり波伝搬計測法を確立できれば、心拍により拍動する血管は全身に分布しているため、他の部位においても高強度超音波による音響放射圧を利用せずに弾性特性分布を計測できる可能性がある。高強度超音波を用いず、従来の診断用超音波で測定ができれば、安全性は確立されており、患者に対して簡便に繰り返し診断が行えるため、その意義は大きい。

3. 研究の方法

超音波エコー発生源としての生体組織は、無数の超音波散乱体の集合体として再現可能であることが一般的に知られている。本研究においても、想定する対象領域内に多数の点散乱体をランダムに配置することで、超音波エコー発生源としての生体組織を模擬する。このように生成した模擬生体に対して超音波を送信し、点散乱体からの散乱超音波を数値的に計算すれば、静止状態での模擬生体からの超音波エコー信号を生成することが可能である。

ずり波の伝搬により振動している状態の模擬生体は、その内部の散乱体分布が振動により時々刻々と変化する。そして、その変化は模擬生体の弾性特性分布に依存する。本研究では、正常な肝組織を模擬したような弾性特性分布、肝硬変を模擬したように硬化した弾性特性分布、肝腫瘍のように球状に一部が硬化した弾性特性分布など、さまざまな弾性特性を想定し、その弾性特性分布に基づき FDTD 法によりずり波の伝搬を再現する。FDTD 法により模擬生体内の振動変位分布の時系列データが得られれば、模擬生体内に配置した点散乱体の各時刻における位置を決定可能である。つまり、ずり波伝搬にともない時々刻々と内部構造が変化する模擬生体からの超音波エコー信号を再現することが可能である。本研究では、特に腫瘍の検出において、検出可能なサイズが重要となるため、一部が硬化したモデルについて複数のサイズのものを作成させて検討を行う。

生体は固体であり、弾性波として縦波、横波(ずり波)の2種類の波が存在する。生体の場合、縦波速度はずり波速度の1000倍ほど速い。また、応力が零の自由境界では縦波とずり波が混在した弾性表面波が伝搬する。弾性表面波は、ずり波よりも位相速度が若干遅い。したがって、ずり波を計算するときは、縦波も一緒に計算しなければならない。その場合、単一の波を計算するときに比べ、約1000倍の計算量となる。そこで、現在は比較的利用し易い状況にある GPGPU (General Purpose Graphic Processing Unit)を用いて計算を並列化し、数値解析の高速化を図る。

4. 研究成果

(1) 高度数値解析による肝臓内を伝搬するずり波解析

肝臓を均一な弾性波動場と仮定して、ずり波の伝搬を確かめた。特別な場合を除き、ずり波を発生させる時、縦波も発生する。縦波の位相速度は、ずり波の1000倍も速い。ずり波に注目する場合、縦波はどのような影響を及ぼすか興味がある。そこで、周囲がすべて自由境界(応力が零)の2次元平面ひずみ問題を考えた。自由境界面に垂直にパルス状の変位を与え、縦波、横波を発生させる。このモデルを FDTD 法によって解析したところ、横波(ずり波)や弾性表面波が発生することを確認した。周囲が自由境界にもかかわらず、縦波は全く観測できなかった。これは、縦波速度が速く、横波の伝搬時間と比べると殆ど直流と見なしてよいためだと考える。また、自由表面には、ずり波よりも少し位相速度の遅い弾性表面波が発生、伝搬した。

次いで、均一な肝臓内に、横波速度の異なる正方形の部位を置いた。そして、ずり波がそこを通る解析モデルを作った。部位の一辺の長さは、ずり波の波長の約半分である。計算の結果、反射波や回折波は観測されなかった。しかし、部位の境界付近に、境界波のような波が見られた。

(2) ずり波による疑似境界波の発生について^[6]

(1)の境界付近に存在する波が、どのような性質のものか確認した。ずり波平面波が、平面境界に入射したときの反射・屈折特性を計算した。2つの媒質は、正常組織と病変組織を想定している。病変部は、ずり波速度のみ正常部より速いとする。ここでは、正常部から病変部への入射を考える。その時、入射波はある角度で完全反射する。生体組織を等方弾性体と仮定し、縦波速度を $c_p = 1600\text{m/s}$ 、ずり波速度を $c_{s1} = 1\text{m/s}$ および $c_{s2} = 2\text{m/s}$ とした。縦波速度及び密度は両媒質間で同じである。 c_{s1} および c_{s2} は、それぞれ正常部および病変部のずり波速度である。

応力と粒子速度は、媒質間の境界で連続である。粒子速度は速度ポテンシャルの空間微分で表される。また、応力はフックの法則から求まる。そこで、各速度ポテンシャルを任意の振幅の正弦波とし、それらを境界条件に代入すれば、各波動の振幅の連立方程式が得られる。正常部から病変部にずり波平面波が入射した場合、ある臨界角で完全反射が起きる。解析の結果、各波動の位相差が、臨界角 $\theta_i = \pi/6$ 付近で大きく変化した。また、屈折ずり波の振幅比の絶対値も急激に大きくなる。その最大値は、約10である。

臨界角付近で屈折ずり波がどのような実態の波動となるのか興味がある。そこで、図1に示す、2次元平面ひずみ場のモデルで数値解析を行った。弾性波の構成式(運動方程式とフックの法則)から、FDTD法を用いて数値解析した。入力方法を図1の左に示す。 T_5 格子点の周囲の粒子速度格子点 u, w (それぞれ x 方向および z 方向の粒子速度)に入力し、回転力を発生させるようにした。入力場所は、二つの領域の境界点 S から z の負方向に $100\Delta d$ 離れた対称境界上である。ここで Δd は、空間離散格子(スタガード正方格子)に配置する同じ変数間の空間

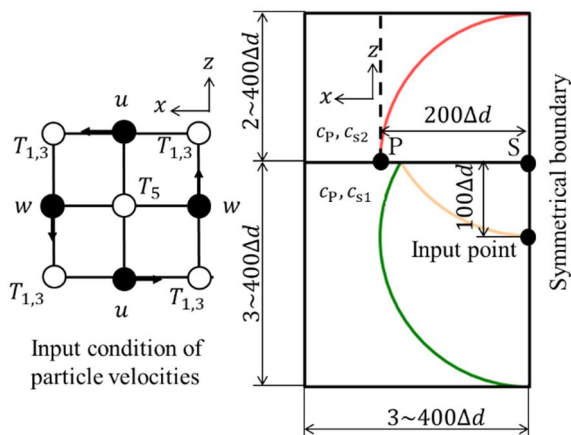


図1 回転波源によるずり円筒波の発生と、異なる横波速度を持つ媒質の境界における、反射・屈折の数値解析モデル

距離である．その他の上，下，左の面には，特に境界条件を課していない．この場合，入射波は円筒波となる．平面波とは異なり，進行距離により振幅が減少する（十分遠方では $1/\sqrt{r}$, r : 進行距離）．しかし，様々な角度で入射する状況を簡便に実現できる．入力波形は，ハン窓をかけた正弦波 1 周期分とした．正弦波の周期は $32000\Delta t$ である．ここで， Δt は同じ変数間の時間離散間隔である．クーラン数は $c_p/(\Delta d/\Delta t) = 0.5$ とした．但し， c_p は縦波速度を表す．この設定で，正弦波 1 周期におけるずり波の波長は， $c_{S1} = 1\text{m/s}$ のとき $20\Delta d$ である．

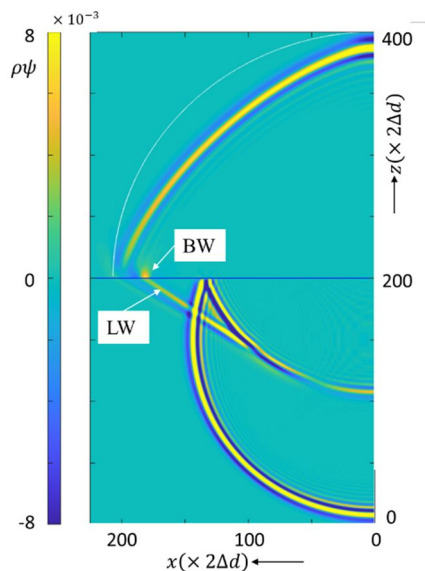


図2 図1のモデルにおいて，入射波が $300\Delta d$ 進んだときのベクトル速度ポテンシャル $\rho\psi$

図1の右の図は，入力波が $200\Delta d$ 進んだときの各ずり波の進行予想図である．緑線が入りずり波，土色線が反射ずり波，赤線が屈折ずり波の進行予想を示している．計算ではさらに $100\Delta d$ 計 $300\Delta d$ 進んだ場合を計算した．これは，疑似境界波の伝搬の様子をより明確にするためである．

図2に解析した，ベクトル速度ポテンシャル ψ （ずり波を表す）を示す．速度ポテンシャルには密度 ρ がかけてあり，単位は N/m^2 となる．入射角 $\theta_i = 0.5$ 付近までは，反射，屈折波ともに解析結果と傾向が一致している．一方，白い曲線は，屈折してそのまま $c_{S2} = 2\text{m/s}$ で進行した時の波動の到達点を予測したものである．屈折波と比較すると，境界に平行な方向に近づくにつれ，位相が遅れており，境界に平行な進行方向で，一旦位相が進む．これは，解析結果と合っている．境界上では，屈折波より若干位相が遅れかつ振幅が一段高い部分があり（図の BW），疑似境界波であると思う．しかし振幅は，理論値ほど高くはない．これは，境界部分から，入力側の媒質に波動エネルギーが漏れ出る（図の LW），漏洩波となっているためと考える．これは，ずり波が去った後，病巣の周囲に疑似境界波がしばらく残っていることを示しており，診断に利用できると思われる．

ところで，先頭に行くはずの縦波は，ほぼ直流に近く，計算結果からは判別できなかった．また，媒質間の境界を進む弾性境界波として，ストーンレー波がよく知られている．これが存在するには，媒質の性質間に特定の条件が必要である．前章における条件では，ストーンレー波が存在できないことを確認した．

(3) 肝臓内の線維化組織を伝搬するずり波の解析^[7]

肝臓が肝硬変に至る前段階がある．それが肝臓組織の線維化である．すなわち，肝細胞障害が繰り返されることで，癒痕組織が形成される．それが進行して，肝硬変に至る．また，線維化が肝臓がんの発生要因の一つであるという研究もある．したがって，ずり波伝播と線維化の進行との間に相関があれば，診断に有効であると思われる．

そのことから，線維化した肝臓内をずり波が伝搬する時，その位相速度がどのようになるか興味がある．そこで，肝線維構造の数値モデルをバイナリデータ (0,1) の行列で構成する．線維化により硬化した部分を 1 とした．1 データの範囲は，数値解析における 1 離散間隔の正方形とする．ここでは正常部位のずり波速度を 1m/s とした．また，データの不連続性を避けるため， 5×5 マスの値を使って，全体を平滑化し，その中心をマスの値とした．すなわち，各マスの値を 25 で割って和をとり，平均値を中央のマスの値とした．

ずり波の位相速度に関連しそうなパラメータは，線維化組織のずり波速度と波長（周波数）の二つと考える．そこで，線維化組織のずり波速度と周波数を種々変えて，ずり波の位相速度がど

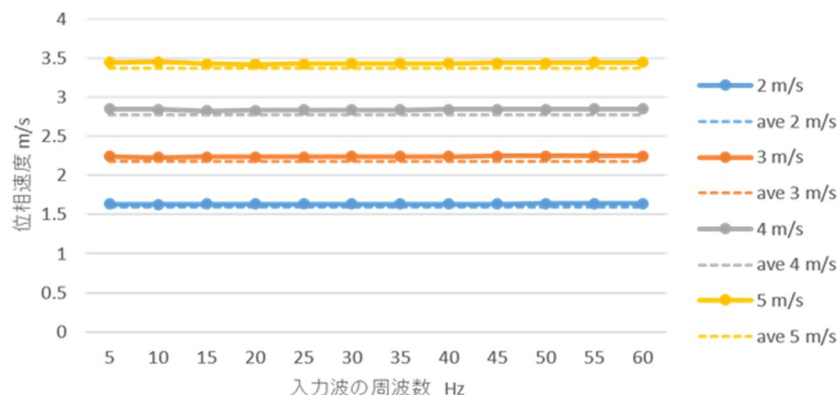


図3 肝線維モデルを伝搬するずり波平面波の位相速度と周波数の解析結果

うなるか調べた。そこで、ずり波平面波が、線維化組織内を進行する様子を計算した。線維化組織の長方形領域を設定し、上下面は対称条件を課し、左面にずり応力の正弦波1周期(ハン窓をかけたもの)を与えた。線維化部分の横波速度を2~5 m/sの4通りとし、周波数を5~60 Hzまで5 Hz刻みで変えて計算した。長さ方向に2点取り、その点での時間波形の位相差から、ずり波速度を推定した。

計算結果を図3に示す。横軸は周波数、縦軸はずり波の位相速度である。周波数が増え、位相速度は数%しか変わらないことがわかる。一方、位相速度の値は、正常部(横波速度 1 m/s)と線維化部の横波速度との平均(図の破線)より1.1~1.2倍速くなっている。

参考文献

- [1] E. Bavu, et al., "Noninvasive in Vivo Liver Fibrosis Evaluation Using Supersonic shear Imaging: A Clinical Study on 113 Hepatitis C Virus Patients," *Ultrasound Med. Biol.*, vol. 37, No.9, pp. 1361-1373, 2011.
- [2] N. Takayama, et al., "The effect of ultrasound with acoustic radiation force on rabbit lung tissue: a preliminary study," *J. Med. Ultrason.*, vol. 43, pp.481-485, 2016.
- [3] H. Machida, et al., "Real-Time Monitoring of Shear Wave Traveling in Liver Tissue In-Vivo," *Jpn. J. Appl. Phys.*, vol.43, No. 5B, pp.3241-3244, 2004.
- [4] Masahiro Sato, "Fundamental Investigation of Shear and Surface Elastic Waves in Soft Biological Tissues by Numerical Simulation," *Jpn. J. Appl. Phys.*, Vol.34, Part 1, 5B, pp.2808-2811, 1995.
- [5] S. Yagi, et al., "Analysis of Transient Shear Wave Generation for Real-Time Elastography," *Proc. of IEEE Ultrasonic Symposium*, pp.1356-1359, 2005.
- [6] 佐藤雅弘, 生体組織を伝搬するずり弾性波による疑似境界波の発生について, 電子情報通信学会, Vol. J1030-A, No.11, pp.270-273, 2020. DOI:10.14923/transfunj.2020JAL2012
- [7] 今岡直輝, 佐藤雅弘, 肝臓内の線維化組織を伝搬するずり弾性波の時間応答解析, 北陸地区学生による研究発表会(於:石川高専), 7-1-5, 2020.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 佐藤雅弘	4. 巻 Vol. J102A
2. 論文標題 FDTD法と空間回路網法による弾性波解析におけるスタンダードおよび対角線スタガード格子の比較	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 電子情報通信学会	6. 最初と最後の頁 264-267
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Minagawa Masato, Hasegawa Hideyuki, Yamaguchi Tadashi, Yagi Shin-ichi	4. 巻 57
2. 論文標題 Measurement of shear wave propagation speed by estimation of two-dimensional wavenumbers using phase of particle velocity	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Applied Physics	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.7567/JJAP.57.07LF07	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 佐藤 雅弘	4. 巻 J103-A
2. 論文標題 生体組織を伝搬するずり弾性波による疑似境界波の発生について	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 電子電子情報通信学会論文誌A 基礎・境界	6. 最初と最後の頁 270～273
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.14923/transfunj.2020JAL2012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 今岡直輝, 佐藤雅弘
2. 発表標題 肝臓内の線維化組織を伝搬するずり弾性波の時間応答解析
3. 学会等名 北陸地区学生による研究発表会（石川高専）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐藤雅弘
2. 発表標題 生体内を伝搬するすり弾性波による疑似境界波の発生について
3. 学会等名 日本音響学会2019秋季研究発表会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masato Minagawa, Ryo Nagaoka, Hideyuki Hasegawa, Tadashi Yamaguchi and Shin-ichi Yagi
2. 発表標題 Quantitative evaluation on estimation of shear wave propagation speed using phase of particle velocity
3. 学会等名 The 39th Symposium on Ultrasonic Electronics (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤雅弘, 長谷川英之
2. 発表標題 数値シミュレーションによる生体内を伝搬するすり弾性波解析
3. 学会等名 2018日本音響学会春季研究発表会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 笹倉優太, 長谷川英之, 佐藤雅弘, 八木晋一
2. 発表標題 FDTD法を用いたせん断波伝搬シミュレーション
3. 学会等名 2018日本音響学会春季研究発表会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	長谷川 英之 (Hasegawa Hideyuki) (00344698)	富山大学・学術研究部工学系・教授 (13201)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------