

豚レバーの複素ずれ弾性率の温度依存性

崔 博坤 野村 大和

明治大学理工学部物理学科 214-8571 川崎市多摩区東三田 1-1-1

あらまし 生体組織の硬さは、医用診断において重要なパラメータとなっている。HIFU や RF 波加熱の治療法で、ずれ弾性率を測ることで組織の温度を調べることができる。我々は、豚レバーのずれ弾性率と粘性率の温度依存性を求めるため、表面波速度、減衰を周波数 200-500Hz, 温度 21-59°C で測定した。粘弾性体の Voigt モデルを仮定し、表面波速度、減衰の周波数依存性からずれ弾性率と粘性率を評価した。その値はそれぞれ 1.4- 6 kPa, 2.5 - 24 Pa·s であり、50°C 以上で急激に増加した。粘性率の温度依存性は初めてのデータである。

キーワード 表面波, 豚レバー, ずれ弾性率, 粘性率, 温度依存性

Temperature dependence of complex shear modulus in porcine liver

Pak-Kon Choi[†] · Yamato Nomura

Department of Physics, Meiji University 1-1-1 Higashimita, Tama-ku, Kawasaki, 214-8571 Japan

E-mail: [†]pkchoi@isc.meiji.ac.jp

Abstract Elasticity is an important parameter in medical diagnosis. The values of shear modulus in soft tissues are required especially at high temperatures, which provide fundamental data for monitoring temperature of ablated tissues in HIFU or radio-frequency ablation method. We measured surface-wave velocity and absorption in the frequency range of 200-500 Hz in porcine liver at temperatures of 21, 37, 49 and 59 °C. Shear elasticity (real part of shear modulus) and shear viscosity were obtained from the frequency dependences of the velocity and absorption on the basis of the viscoelastic Voigt model. The values of shear elasticity and viscosity obtained are 1.4 - 6 kPa, 2.5 - 24 Pa·s, respectively. These values increase rapidly above 50 °C, which may be caused by collagen denaturation.

Keyword surface elastic waves, porcine liver, shear elasticity, shear viscosity, temperature dependence

1. はじめに

生体組織の Elastography が広く利用されている [1]。超音波による放射圧、あるいは生体外からの低周波振動によって目的とする組織を振動させ、その変位を診断用超音波パルスで測定する。そこから組織のずれ弾性率を予想し、硬さ情報を得る [2]。超音波診断装置でなく MRI を利用して組織変形を調べる方法もある。また、HIFU によって熱損傷を受けた箇所をモニターするのに Elastography による硬さ情報を利用している [3]。組織に横波を伝搬させてずれ弾性率、粘性率を測定した例は多いが、ほとんどは室温

での測定であり、その温度変化を調べた例は非常に少ない。わずかな測定例として Brosses ら [4] はレバー、筋肉組織のずれ弾性率を 25-65°C で Supersonic shear imaging という方法で求めている。また、Kiss ら [5] は Dynamic mechanical analysis 法を用い、60-90°C で熱損傷したレバーのずれ弾性率を測定した。どちらの結果も、高温ではずれ弾性率は増加している。

生体組織に数百 Hz 程度の表面波を伝搬させ、その速度、減衰からずれ弾性率が求められることが報告されている [6-8]。本研究では、この方法を用い、豚レバーのずれ弾性率、粘性率を

21-59°Cで求めた。粘性率の温度依存性まで測定した例は、著者の知る限り初めてである。粘性率はHIFUによって起こるキャビテーションの閾値に強く影響するという報告[9]がある。

2. 生体組織の弾性表面波伝搬

生体組織のように水分が多い物質では、縦波弾性率はほぼ水と同じく2GPa程度であるが、ずれ弾性率は 10^3 - 10^5 Paと非常に小さいのが特徴である。温度により硬さが変化したとき、縦波弾性率は水の温度依存性の影響が大きいためわずかしか変化しないが、ずれ弾性率は大きく変化すると予想される。このような物質の弾性表面波速度は次式で与えられる。

$$V = \frac{0.87 + 1.12\sigma}{1 + \sigma} \sqrt{\frac{G}{\rho}} \quad (1)$$

ここでGはずれ弾性率、 ρ は密度である。ポアソン比 σ はゲルなどと同様ほぼ0.5であるので、そのとき(1)式の係数は0.953となる。減衰定数 α の効果を入れるため速度、弾性率を複素数で扱う。すなわち

$$\frac{1}{V^*} = \frac{1}{V} - i \frac{\alpha}{\omega} \quad (2)$$

$$G^* = G_1 + iG_2 \quad (3)$$

とし、さらに生体組織の粘弾性をVoigtモデル(パネとダッシュポットを並列接続)で考慮すると

$$G^* = G_1 + i\omega\eta \quad (4)$$

となるので、(1)、(2)、(4)式から表面波の位相速度と減衰定数は次式で与えられる[10]。

$$V = \sqrt{\frac{2(G_1^2 + \omega^2\eta^2)}{\frac{\rho}{0.91}(G_1 + \sqrt{G_1^2 + \omega^2\eta^2})}} \quad (5)$$

$$\alpha = \sqrt{\frac{\frac{\rho}{0.91}\omega^2(\sqrt{G_1^2 + \omega^2\eta^2} - G_1)}{2(G_1^2 + \omega^2\eta^2)}} \quad (6)$$

上式を用い、速度と減衰定数の測定からずれ弾性率の実部 G_1 と粘性率 η を求めることができる。

3. 実験

発振器(NF Corp. WF1944A)から200-500Hz、波数20発のバースト波を出力し、アンプ(Marantz PM7004)を通してシェーカー(LDS

V101, Brüel&Kjær)に入れる。シェーカーに長さ60mmのM4ネジを取付け、その先端に直径4mm、長さ25mmの真ちゅう棒(振動子)を垂直に接着する。Fig 1に示すように、真ちゅう棒側面をレバー表面に軽く接触させ表面波を伝搬させる。振動子から2-10mm離れた試料表面にレーザーを入射し、伝搬距離を0.5mm間隔で変えながらレーザドップラ振動計(Polytec, NLV-2500)で変位速度を検出し、オシロスコープ(agilent)で信号を観測する。検出信号の特定位相や振幅の伝搬距離依存性から、位相速度と減衰定数を求めることができる。表面波は減衰が大きく、1波長で振幅が数%以下に減少する。

豚レバーはカットしていない市販のもの(長さ約200mm)を購入し、厚さ30mm程度に切って測定を行う。残部を冷蔵しておき、翌日以降計5個の試料について測定を繰り返した。イオン交換水を入れた角形ステンレス容器にレバーを入れ、容器全体を温度制御する。レバー表面には水がかぶらないようにする。レバーにK型熱電対を刺しておき、21, 37, 49, 59°Cの一定温度で測定を行った。温度制御の精度は1°C程度である。設定温度になってから1時間放置した後、測定を開始した。

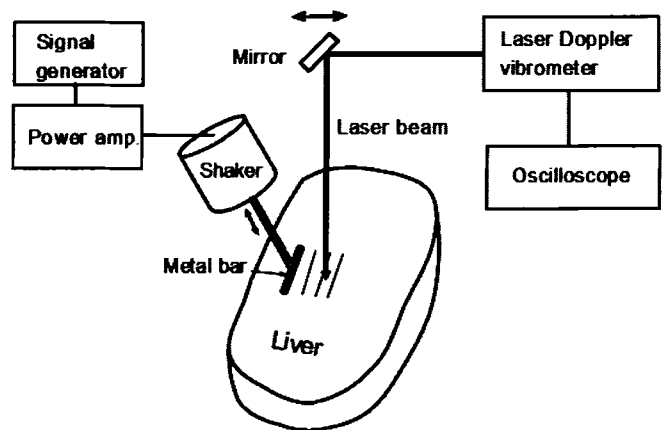


Fig.1. Experimental set up. A liver sample is immersed in a thermally-controlled water bath.

4. 結果と議論

21-59°Cで測定した周波数200-500Hzでの位相速度の実験結果をFig.2に、減衰定数の結果をFig.3に示す。5つの試料からの平均値である。位相速度は、周波数により低温側ではわずかに増加する程度だが、59°Cでは増加が著しい。また温度とともに増加している。Fig.3の減衰値は

周波数依存性が大きいですが、温度増加では減少している。得られた試料ごとの速度の標準偏差は8-50%で、減衰の大きい高周波側、また温度の高いときのデータの方が誤差が大きい傾向がある。減衰値の方は、ばらつきがより大きく、標準偏差は20-60%であった。その原因は、レバー表面の状態によりレーザー光の反射率が一定でないため、特に振幅に影響を及ぼすためであろう。Fig.2, Fig.3中の実線と破線は、式(5),(6)を用いて位相速度、減衰値が各温度で実験値に最もよく合うようにずれ弾性率 G_1 と粘性率 η を決定して計算した曲線である。各温度で G_1 と η はそれぞれ一つの値が決まる。

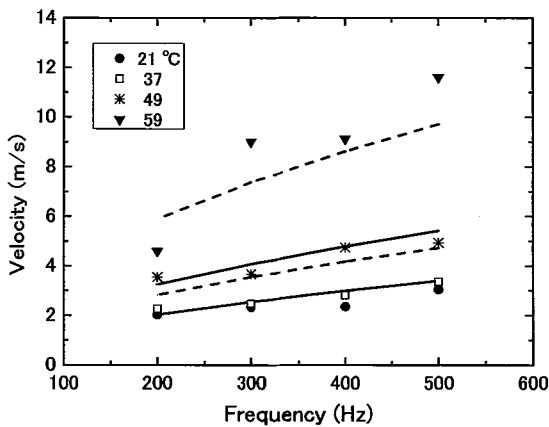


Fig.2. Surface wave velocity as a function of frequency at 21, 37, 49 and 59 °C. The solid and dashed lines are fitted curves of eq.(5) providing the values of shear modulus G_1 and viscosity η .

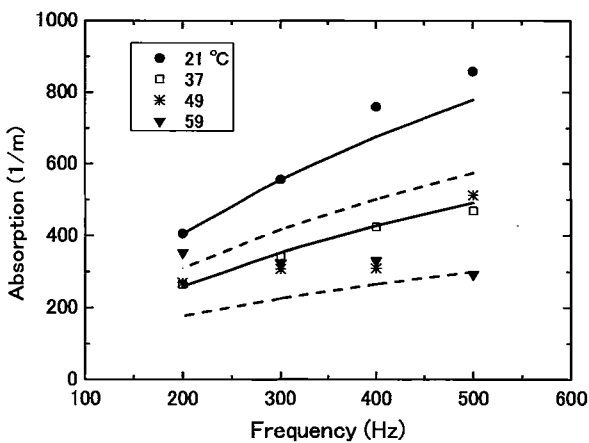


Fig.3. Surface wave absorption as a function of frequency at 21, 37, 49 and 59 °C. The solid and dashed lines are fitted curves of eq.(6) providing the values of shear modulus G_1 and viscosity η .

Table 1. Shear elasticity and viscosity in porcine liver at four different temperatures.

| Temperature (°C) | Shear elasticity (kPa) | Viscosity (Pa·s) |
|------------------|------------------------|------------------|
| 21 | 1.4 | 2.5 |
| 37 | 2.2 | 4.8 |
| 49 | 3.3 | 6.4 |
| 59 | 4.5 | 19 |

各温度で得られたずれ弾性率と粘性率の値をTable 1に、また温度の関数としてグラフをFig.4に示す。ずれ弾性率は温度とともに徐々に増加するが、粘性率の方はより急激に指数関数的に増加している。

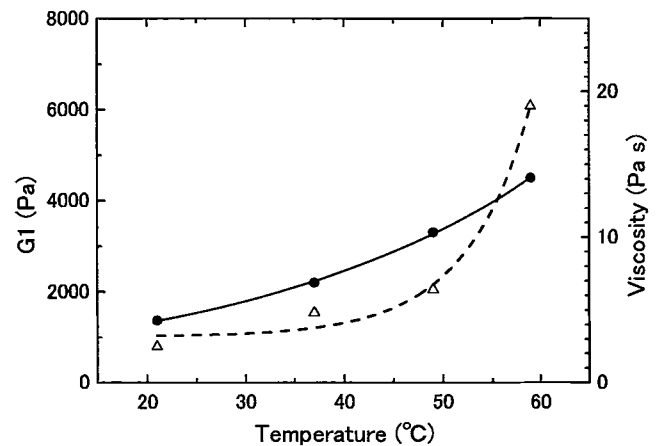


Fig.4. Temperature dependences of the shear modulus, denoted by solid circles, and viscosity, denoted by triangles, which were obtained from the surface-wave velocity and absorption.

Fig.4で、ずれ弾性率は50°C以下でも増加し、粘性率は50°C以上で急激に増加している。増加の原因はレバーに主として含有されているタンパク質の形態変化であろう。一般的に肉では、36-40°Cでタンパク質の会合状態の変化、45-50°Cでゲル化、53°C以上ではコラーゲンの変性が起こることが知られている[11]。Fig.4の結果から、ずれ弾性率は会合状態の変化、ゲル化の影響、変性まで反映しており、粘性率は特にコラーゲン変性を強く反映していることがわかる。

縦波超音波については多くの研究例が報告されている。例えば、Damianoら[12]は4.3MHz

の縦波超音波吸収の温度依存性を報告している。試料は犬のレバー、筋肉、腎臓である。50℃まではわずかに減少し、それ以上では増加している。変化量は60℃までで1.5倍である。それに対して本研究の粘性率は約4倍の変化がある。Techavipooら[13]は、犬レバーの縦波音速・吸収を95℃まで測定している。音速は水の温度依存性の影響が大きく、組織変化は隠れてしまっている。しかし、吸収は75℃で最大値をとり、組織凝固の影響がある、と報告している。

ずれ弾性率の温度依存性については、ごくわずかし報告がない。音波測定ではないが、Kissら[5]は、Dynamic mechanical analysis法(周期的な圧縮を試料に与え、その変位の振幅、位相を測定する)で0.1-50Hzの周波数範囲、39-90℃の温度域で弾性率を豚レバーについて測定している。60℃までは弾性率にあまり変化なく10Hzで3kPa程度だが、その後急激に増加し、75℃で最大値30kPaをとる。彼らの測定値をヤング率 E と考えると、 $E=3G_1$ なので我々の結果とほぼ一致する。

Brossesら[4]は、牛レバー、筋肉中に横波衝撃波を伝搬させ、その変位を超音波パルスで検出するという方法でずれ弾性率を25-65℃の温度範囲で求めている。横波の周波数は一定ではなく中心周波数は150-200Hzである。彼らの結果では、常温で3.4kPaの値をとり45℃までは一定で、その後指数関数的に増加する。我々の常温での結果より3倍くらい大きい、温度依存性は一致している。彼らは横波速度のみからずれ弾性率を求めているが、それでは正しい値は得られない。我々の速度の結果は21℃、200Hzで約2m/sで、この値のみから $G_1 = \rho V^2$ を用いて G_1 を求めると4 kPaとなる。しかし、減衰の効果があるため(5),(6)式を使うと1.4 kPaとなる。このように、1波長伝搬するうちに数%にまで振幅が小さくなるような場合では、弾性率を求めるとき速度、減衰両方の情報が必要である。

HIFUやRF波ablationなどの治療法では、組織温度をどのようにモニターするかが重要である。ずれ弾性率の計測から温度を知ることは有望な方法であり、今後より詳細なデータが必要となろう。

References

[1] K. J. Parker, M.M. Doyley and D.J. Rubens, "Imaging the elastic properties of tissue: the 20 year perspective" *Phys. Med. Biol.* **56**(2011)R1-R29.

[2] S. Chen, M. Fatemi, and J. F. Greenleaf, "Quantifying elasticity and viscosity from measurement of shear wave speed dispersion" *J. Acoust. Soc. Am.* **115**(2004) 2781-2785

[3] R. Righetti et al., "Elastographic characterization of HIFU-induced lesions in canine livers" *Ultrasonid in Med. Biol.* **25**(1999)1099-1113.

[4] E.S.Brosses, J-L Gennisson, M. Pernot, M. Fink and M. Tanter, "Temperature dependence of the shear modulus of soft tissues assessed by ultrasound" *Phys. Med. Biol.* **55**(2010)1701-1718

[5] M. Z. Kiss, M. J. Daniels and T. Varghese, "Investigation of temperature-dependent viscoelastic properties of thermal lesions in ex vivo animal liver tissue" *J. Biomech.* **42**(2009)pp.959-966.

[6] 崔, 高橋, 小野寺 "表面波を用いた線維状生体組織のずれ弾性率評価" *Trans. IEICE A* **J84-A**(2001)pp.1439-1443.

[7] T. J. Royston, H. A. Mansy, and R. H. Sandler, "Excitation and propagation of surface waves on a viscoelastic half-space with application to medical diagnosis," *J. Acoust. Soc. Am.* **106** (1999) 3678-3686.

[8] I. Z. Nenadic, M. W. Urban, S. Aristizabal, S. A. Mitchell, T. C. Humphrey and J. F. Greenleaf, "On Lamb and Rayleigh wave convergence in viscoelastic tissues" *Phys. Med. Biol.* **56**(2011)6723-6738.

[9] I.R. Webb, S. J. Payne and C.-C. Coussios, "The effect of temperature and viscosity on cavitation dynamics during ultrasonic ablation" *J. Acoust. Soc. Am.* **130**(2011)3458-3466.

[10] E. L. Madsen, H.J. Sathoff and J.A. Zagzebski, "Ultrasonic shear wave properties of soft tissues and tissuelike materials" *J. Acoust. Soc. Am.* **74**(1983)1346-1355.

[11] E. Tornberg, "Effects of heat on meat proteins - Implications on structure and quality of meat products" *Meat Sci.* **70**(2008)493-508.

[12] C. A. Damianou, N. T. Sanghvi, F. J. Fry, and R. Maass-Moreno, "Dependence of ultrasonic attenuation and absorption in dog soft tissues on temperature and thermal dose" *J. Acoust. Soc. Am.* **102**(1997)628-634.

[13] U. Techavipoo, T. Varghese, Q. Chen, T. A. Stiles, J. A. Zagzebski and G. R. Frank, "Temperature dependence of ultrasonic propagation speed and attenuation in excised canine liver tissue measured using transmitted and reflected pulses" *J. Acoust. Soc. Am.* **115**(2004)2859-2865.