

乳がんのヤング率計測

石田 清美¹⁾、早川 吉則²⁾、辻 毅一³⁾

帝京短期大学 生活科学科¹⁾、桐蔭横浜大学²⁾、桐蔭横浜客員教授³⁾

Young's modulus measurement of the breast cancer

Kiyomi Ishida¹⁾、Yoshinori Hayakawa²⁾、Kiichi Tuji³⁾

Abstract

A new method is proposed for the screening of breast cancer. The method measures Young's modulus in vivo by pressing breast by uniform pressure using water bag. The original and deformed tissue shapes were measured by echo technique. Computer simulations were performed to verify the method using Finite Element Method. First, numerical phantom was created assuming fat, mammary glands and cancer, where the Young's moduli were assumed to be 18kPa, 28kPa and 106kPa respectively (according to Krouskop et al.). Then, uniform pressure was applied. As for the Young's modulus, the value changes into the same material according to the length and the sectional area.

The simulated image was assumed to be quasi-experimental result. Then from the original image and pressed image, Young's moduli of the first approximation were calculated assuming the tissues to be infinitely narrow. Then, using the Young's moduli of first approximation, deformation of tissues were simulated using Finite Element Method. If the thickness of the tissue was larger compared with the quasi-experimental result, Young's modulus was decreased and vice versa. Resultantly, Young's moduli of the second approximation were obtained. (Repeating the processes,) the originally assumed Young's moduli were obtained by iteration technique. The obtained Young's modulus was almost corresponding to the one that had been assumed with the first numerical Phantom.

The Young's modulus of the breast cancer, the mammary gland, and fat has been obtained from the resected specimen up to now. On this basic experiment, the Young's modulus of the breast cancer, mammary gland and fat was able to be led by using the fine element method and iteration technique even though it simulates.

要 旨

乳がんの新しい検査法を提案する。提案する方法は水袋を使って乳房に均一な圧力をかけ、ヤング率を求めるものである。超音波画像診により、組織の元の形状と圧力をかけて変形した形状を計測する。この方法の有効性を調べるため有限要素法によるコンピュータ・シミュレーションを行った。まず有限要素法プログラムを用いて、脂肪、乳腺組織、がんからなる数値ファントムを作成した。それぞれの組織のヤング率は18kPa、28kPa、106kPaである（Krouskop 他）。次に均一な圧力を加えた。これらの画像を擬似的な実験結果とした。ヤング率は、長さや断面積によって、同じ物質でも値が変わってしまう。そこで、圧をかける前と後の画像から組織が無限に細いとしてヤング率の第一近似を求めた。次に、第一近似のヤング率を用いて、組織の変形を有限要素法によりシミュレートした。この結果得られた組織の厚さが擬似的な実験の結果と比較して、大きければヤング率を減らし、小さければヤング率を大きくして第二近似のヤング率を得た。この過程を繰り返して収束させ、逐次近似法によりヤング率を求めた。得られたヤング率は最初の数値ファントムで仮定したものとほぼ一致した。

今までの乳がん、乳腺組織、脂肪のヤング率は、切除標本からのものであったが、この基礎実験を行うことで、シミュレーションではあるが乳がん、乳腺組織、脂肪のヤング率を有限要素法と逐次近似法を用い導きだせた。

1. 緒 言

1980年代後半、厚生省（現厚生労働省）の研究班

が、「視触診単独検診では生存率の改善に有用でない」と報告した¹⁾。触診法は医師の感覚的な判断が大きいため乳がんを見つけられない場合がある。

現在、乳がんの検査方法には様々なものがあり、最も診断に有用とされているものはマンモグラフィ（乳房専用レントゲン写真）であり、乳房の異常を診断するために用いられる画像診断法である²⁾。マンモグラフィはX線を用いて検査を行うため放射線被曝が問題となる。このため40歳未満の女性には使用することが出来ない³⁾。

また、厚生労働省で出されている「乳がん検診のガイドライン」では、集団検診において40歳未満の人にはマンモグラフィ検査は検査項目に含まれていない⁴⁾。

ここで、マンモグラフィ検査を受けた患者の中で、確定診断のためバイオプシ検査が行われ、その症例中ののがんと判定される確率が15～30%であると報告されている⁵⁾。

そこで、若年者にも安全に使用することが出来る超音波を利用した診断方法の改良について研究を行った。従来の方では、平板で押す（株）日立メディコのReal-time Tissue Elastographyがある⁶⁾。この装置ではひずみの算出は可能であるがヤング率は求められない。

提案した方法は、水袋で均一な圧力を乳房にかけて組織の変形を超音波診断装置で測定し、そのひずみ具合からヤング率を求める基礎実験である。この方法では乳腺組織と比較して乳がんはより硬いためヤング率を測定することにより腫瘍の特定が可能となる⁷⁾。

今までの乳がん、乳腺組織、脂肪のヤング率は、Krouskop 他⁸⁾の切除標本であったが、この実験を行うことにより実際の乳がん、乳腺組織、脂肪のヤング率を求める指標が明らかとなった。

この乳がんの硬さを求め、ヤング率を導き出す方法として、有限要素法と逐次近似法を用いた腫瘍の特定を行った。

2. ゼラチンファントムによるヤング率測定の基礎実験

水袋と疑似乳房（以下ファントム）を用いて疑似乳がんの硬さの計測を行った。ファントムは乳房を模倣して作成した。ファントム中の疑似乳がんの硬さを計測する目的で、ゴム風船を使用した水袋でファントムへの圧迫を行った。

このファントムは乳房を模倣して作成した。ファントムのゼラチンは脂肪をアクリル樹脂円柱は乳がんを模倣した。

この基礎実験では、硬いものと柔らかいものの比較として脂肪とアクリル樹脂円柱を選択した。ファントムの寸法は、縦長40mm、横長80mm、幅100mmで、10%濃度のゼラチンを使用した。

ファントムには、疑似癌組織として直径10mm、長さ0.1mのアクリル樹脂円柱を表面より20mmの深さに置いた（図1）。

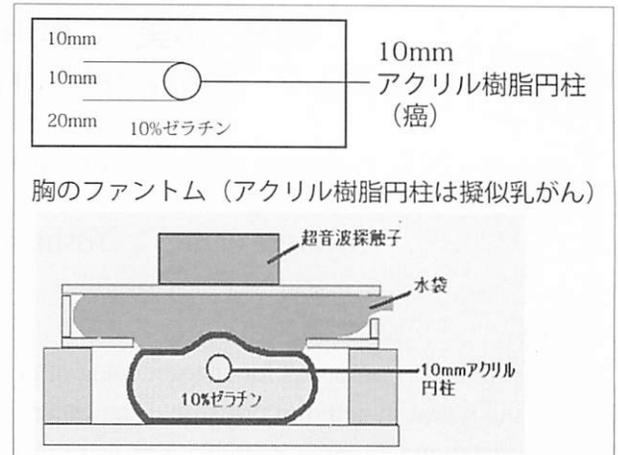


図1 実験の模式図

水圧による圧力は、1 k Pa から2.35 k Pa まで変えて行った（図2）。

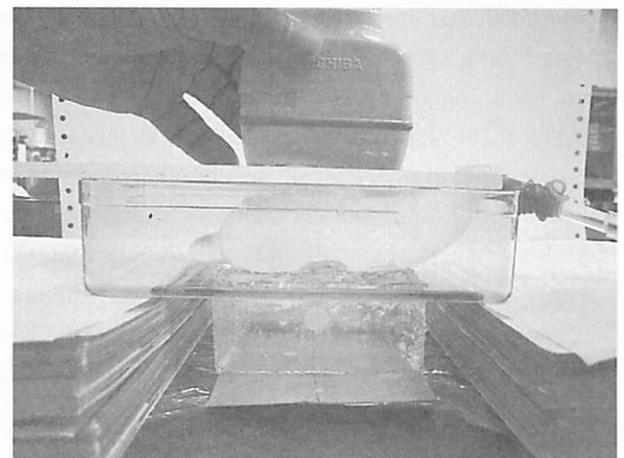


図2 超音波エコーによる計測

圧力調整は、ゴム風船にホースをとりつけ水の比重を1として水圧により圧力を変えて行った。0.1mは1kPaであり、高さを0.1mから0.235mまで変化させた。ファントムのひずみは10MHzの超音波を用い測定を行った（図3）。

超音波装置は、東芝超音波画像診断装置、Power vision 8000、SSA-390A形を使用した。測定時の温度は、20℃で行った。

この基礎実験は、乳房に水圧を加えることにより、乳がん組織周囲のひずみは起るが、硬い乳がんの変形は少ないことを確認するための実験である。

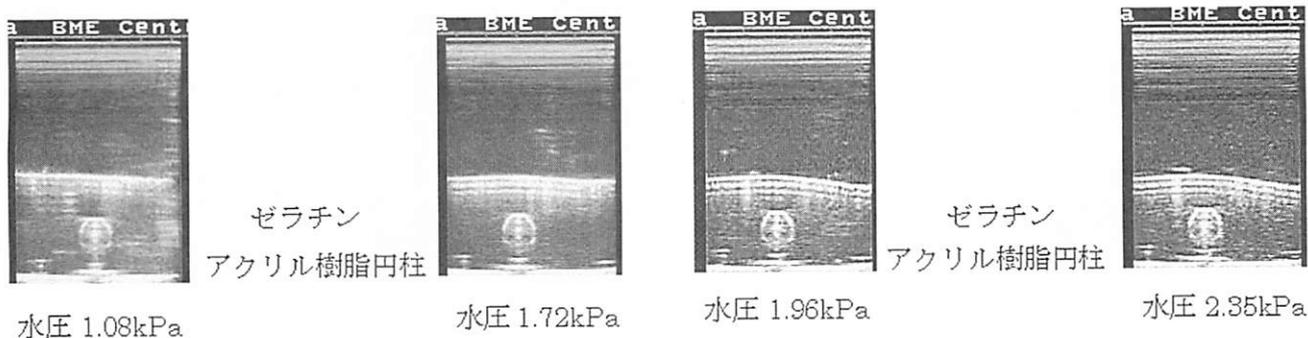


図3 超音波エコー図

3. コンピューターシミュレーションによる模擬実験

超音波エコー図より、無圧状態を0mmとし圧力をかけた状態でゼラチンファントムのひずみが何mmとなるかで比の計測を行った(図4)。

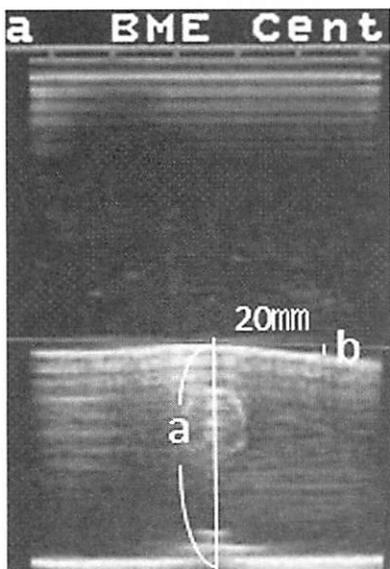


図4 超音波エコー結果から比の算出

方法は、アクリル樹脂円柱中心部のゼラチン表面の高さをaとした。アクリル樹脂円柱中心より20mm離れた表面の変位をbとし、 b/a でゼラチンファントムのひずみを算出した。

ここで、ヤング率は長さや断面積によって、同じ物質でも値が変わってしまうため、圧をかける前と後の画像から組織が無限に細いとしてヤング率を求めた。

これらの結果を基に、有限要素法によるシミュレーションでもゼラチンの実験値と等しくなるようにヤング率を求めた(図5、図6)。

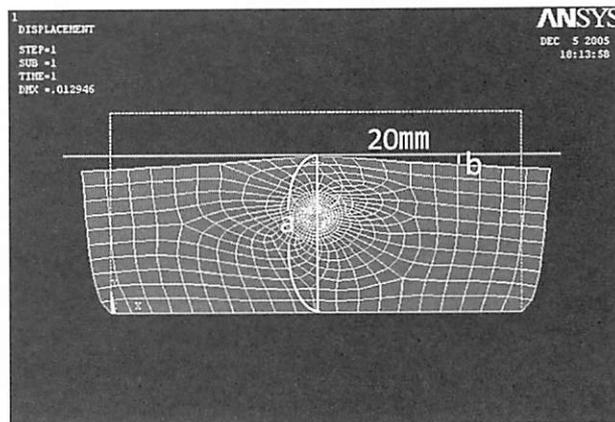


図5 有限要素法による解析結果の比の測定

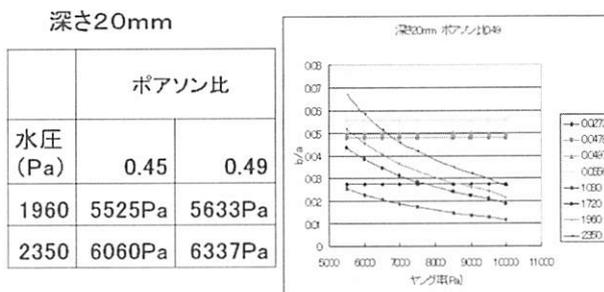


図6 ゼラチンの弾性率

1) 有限要素法によるシミュレーション

有限要素法は、解析的に解くことが難しい微分方程式の近似解を数値的に得る方法の一つである。支配方程式(静的、動的解析)が定義された領域を小領域(要素)に分割し、各小領域には比較的単純で共通な補間関数を用いる方法である⁹⁾。

弾性解析では、支配方程式である Navier Equations を有限要素法で用いた。

有限要素法解析は、ANSYS10.0 (サイバネット社)を使用した。

ここで使用した数値で、ポアソン比は弾性論において一様な立方体を考えた場合ポアソン比 σ の取り得る

範囲は

$$1 \leq \sigma \leq 0.5 \dots \dots \dots (1)$$

となり、0.5 を越えると力学的に不安定となりゼラチン等の柔らかい物質では0.5に極めて近い。そのため0.49および0.45として計算を行った。ここでポアソン比を示す。

$$v = \varepsilon' / \varepsilon \dots \dots \dots (2)$$

v : ポアソン比
 ε' : 横歪
 ε : 縦歪

有限要素法による解析では疑似乳腺・疑似脂肪のヤング率も加え、2次元シミュレーション、3次元シミュレーションを行った。ここで使用したポアソン比0.49、乳がんのヤング率106kPa、乳腺組織28kPa、周辺部脂肪18kPaは、Krouskop 他による切除標本で得られた値を用いた。

2次元モデルの詳細は、四辺形4節点で拘束は完全拘束で行い、圧力は最上部より5kPaの荷重で解析した。

3次元モデルの詳細は、六面体20節点、拘束は完全拘束で行い、圧力は最上部より5kPaの荷重で解析した。

本研究では対象とする組織を等方性弾性体で近似したので、組織内での3次元の支配方程式は次式になる。

支配方程式¹⁰⁾

① つりあい方程式

$$\frac{\partial \sigma_x}{\partial x} + \frac{\partial \tau_{xy}}{\partial y} + \frac{\partial \tau_{zx}}{\partial z} + Fx = 0$$

$$\frac{\partial \tau_{xy}}{\partial x} + \frac{\partial \sigma_y}{\partial y} + \frac{\partial \tau_{yz}}{\partial z} + Fy = 0$$

$$\frac{\partial \tau_{zx}}{\partial x} + \frac{\partial \tau_{yz}}{\partial y} + \frac{\partial \sigma_z}{\partial z} + Fz = 0 \dots \dots (3)$$

ここで、重力などの物体の体積に比例して働く力(体積力)を単位体積当たりの力で考え、そのx、y、z方向成分をFx、Fy、Fzとする。

② ひずみ-変位関係式

$$\varepsilon_x = \frac{\partial u_x}{\partial x} \quad \varepsilon_y = \frac{\partial u_y}{\partial y} \quad \varepsilon_z = \frac{\partial u_z}{\partial z}$$

$$\varepsilon_{xy} = \frac{\partial u_x}{\partial y} + \frac{\partial u_y}{\partial x} \quad \varepsilon_{yz} = \frac{\partial u_y}{\partial z} + \frac{\partial u_z}{\partial y}$$

$$\varepsilon_{zx} = \frac{\partial u_z}{\partial x} + \frac{\partial u_x}{\partial z} \dots \dots \dots (4)$$

③ 応力-ひずみ関係式

$$\sigma_x = \frac{E(1-\nu)}{(1+\nu)(1-2\nu)} \left\{ \varepsilon_x + \frac{\nu}{1-\nu} (\varepsilon_y + \varepsilon_z) \right\}$$

$$\sigma_y = \frac{E(1-\nu)}{(1+\nu)(1-2\nu)} \left\{ \varepsilon_y + \frac{\nu}{1-\nu} (\varepsilon_z + \varepsilon_x) \right\}$$

$$\sigma_z = \frac{E(1-\nu)}{(1+\nu)(1-2\nu)} \left\{ \varepsilon_z + \frac{\nu}{1-\nu} (\varepsilon_x + \varepsilon_y) \right\}$$

$$\tau_{xy} = \frac{E}{2(1+\nu)} \varepsilon_{xy}$$

$$\tau_{yz} = \frac{E}{2(1+\nu)} \varepsilon_{yz}$$

$$\tau_{zx} = \frac{E}{2(1+\nu)} \varepsilon_{zx}$$

$$\dots \dots \dots (5)$$

ここで

- u_x 、 u_y 、 u_z : x、y、z、方向の変位
- σ_x 、 σ_y 、 σ_z : x、y、z方向の垂直応力
- τ_{xy} : x軸に垂直な面のy方向のせん断応力
- τ_{yz} : y軸の垂直な面のz方向のせん断応力
- τ_{zx} : z軸の垂直な面のx方向のせん断応力
- ε_x 、 ε_y 、 ε_z : x、y、z方向の垂直歪み
- ε_{xy} : x-y面のせん断ひずみ
- ε_{yz} : y-z面のせん断ひずみ
- ε_{zx} : z-x面のせん断ひずみ

E:ヤング率 ν:ポアソン比 である。

これらの弾性方程式を基に解領域全体を支配する連立1次方程式が組み立てられ、境界条件に従って解を求めた。

境界条件は、乳房の下面の平面部分を固定し、乳房の上面の曲面部分より水圧をかけた。

乳房の上面部分は、曲面に垂直に同じ圧力が働くとした。この曲面での境界条件は、脂肪の応力の法線成分が圧力に等しいとした。また、乳房上面の曲面部分で水圧をかけない下面部分においては圧力をゼロとし

た。脂肪と乳腺、脂肪と腫瘍の境界条件は変位が境界の両側で等いとした。

次に、有限要素法解析を基に、逐次近似法を使用しヤング率を求めた。

4. 逐次近似法により模擬実験からヤング率を求める実験

逐次近似法とは、適当な出発値を与えて、それに精度をさらによくする公式を繰り返し適用し、必要な精度の近似解を得る方法である¹¹⁾。

有限要素法解析でのシミュレーション結果を基に、目標値（切除標本値）を求めるために、逐次近似法を用いた。有限要素法で画像を作成し、これを実験値とし、逐次近似法によりヤング率を求めた。圧力を加えないときのそれぞれの組織の高さと圧力を加えたときのそれぞれの組織の高さからヤング率の第一近似を得る。第一近似のヤング率からシミュレーションを行い、第二近似、第三近似とヤング率を求めていき、逐次近似回数を重ねることで、値を収束させ、真の値のヤング率を求めた。

逐次近似法の式

ヤング率の第1逐次

$$E_{j,1} = F \frac{X_{j,0}}{X_{j,0} - X_{j,\infty}} \dots \dots \dots (6)$$

このヤング率を用いて有限要素法で、ファントムの厚さ $X_{j,i}$ を計算する。
以下第2次近似求める。

ヤング率の $i+1$ 近似

$$E_{j,i+1} = (1 + \frac{X_{j,\infty} - X_{j,i}}{X_{j,\infty}} \times S) E_{j,i} \dots \dots (7)$$

E : ヤング率 (Pa)

F : 圧力 (Pa)

$X_{j,0}$: 原寸大の高さ

$X_{j,\infty}$: 圧力 F をかけたときの高さ

j : 組織 (脂肪 $j=1$ 、乳腺 $j=2$ 、乳癌 $j=3$)

i : 逐次近似回数

S : 収束速度 (加速係数)

i 番目の逐次近似の組織の厚さ $X_{j,i}$ が $X_{j,\infty}$ より小さければ、 $i+1$ 番目の逐次近似のヤング率 $E_{j,i+1}$ は i 番目の逐次近似のヤング率 $E_{j,i}$ より大きくするようにフィードバックがかかる。ここで、 S は3とした。 S が小さいと逐次近似は収束が遅く、 S が大きすぎると逐次近似は発振して発散する。

2次元での有限要素法の解析を行い、その後3次元での有限要素法の解析を行った後、有限要素法の解析結果を基に、逐次近似法を使用しヤング率を求めた。

ここで、(5) 式は反復法¹²⁾ を基に計算式を組み立てた。

5. 結果

1) ゼラチンファントムによるヤング率測定の基礎実験

10mmのアクリル樹脂円柱を表面から深さ20mmの位置に置き、1kPa から2.35kPa まで圧迫を変えて行った結果を図6に示す。

水袋でファントムへの圧迫を行った実験より、ポアソン比0.45でのゼラチンのヤング率は5.5kPa から6.0kPa、ポアソン比0.49でのゼラチンのヤング率は5.6kPa から6.3kPa までであった。

アクリル樹脂円柱は、がんに比して非常に硬い物質であり変形は無かった。

2) 有限要素法によるシミュレーション結果

2次元での有限要素法によるシミュレーションの結果を図7に示す。

ポアソン比0.49、疑似乳がんヤング率106kPa、疑似乳腺28kPa、疑似脂肪(周辺部) 18kPa において圧力5kPa で顕著な変形が見られた。

疑似乳がんヤング率、疑似乳腺、疑似脂肪(周辺部) は、Krouskop 他による切除標本で得られた値を用いている。

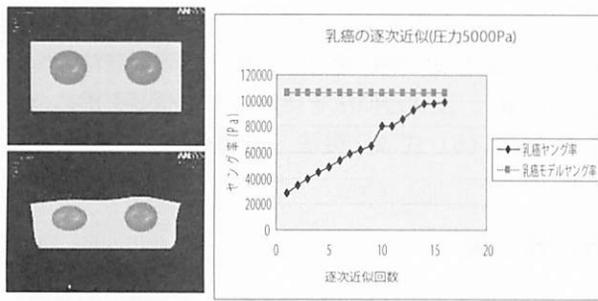
3次元での有限要素法によるシミュレーションの結果を図8に示す。

ポアソン比0.49、疑似癌ヤング率106kPa、疑似乳腺28kPa、疑似脂肪(周辺部) 18kPa であった。

2次元モデルの節点解1352、要素解1321であった。3次元モデルでは節点解12358、要素解9889であった。

3) 逐次近似法による解析結果

2次元モデルでの逐次近似法による結果を図7に示す。

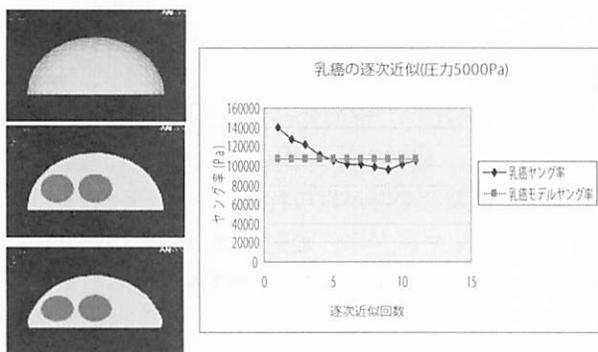


乳がん(紫)・乳腺組織(赤)、脂肪(水色)、直径10mm
ヤング率: 乳がん106kPa、乳腺組織28kPa、
脂肪(周辺部): 18kPa、ポアソン比: 0.49

図7 有限要素法 2次元モデル

有限要素による結果より圧力5kPaを用い、収束速度を決める因子Sは3で解析を行った。結果、逐次近似の回数を増やすごとに脂肪・乳腺組織のヤング率(目標値)に近づき、腫瘍のヤング率は徐々に106kPaに近づき安定した。

3次元モデルでの逐次近似法による結果を図8に示す。



乳がん(赤)・乳腺組織(紫)、脂肪(水色)、直径10mm
ヤング率: 乳がん106kPa、乳腺組織28kPa、
脂肪(周辺部): 18kPa、ポアソン比: 0.49

図8 有限要素法 3次元モデル

圧力5kPa、収束速度3において、3次元でも逐次近似の回数を増やすごとに脂肪・乳腺組織のヤング率(目標値)に近づき、腫瘍のヤング率も106kPaに近づき徐々に安定した。

6. 考察

乳がん検診方法で、X線を用いる検査は放射線被曝が問題となる。またマンモグラフィでは乳房を2枚の板で挟み検査を行う。このため乳房の突出した部分しか撮影することができず、乳房の辺縁部は死角となりやすい。さらに若年者のように乳腺濃度が高い場合には腫瘍が乳腺組織に隠れて映らないという問題もある¹³⁾。

今回の実験は、若年者にも検査を行うことができる超音波を利用した診断方法の改良である。方法は、疑

似乳房に水圧をかけ超音波診断装置を用いてアクリル樹脂円柱(疑似乳がん)の硬さを示すヤング率を求める方法である。従来の方法では、平板で乳房を押すため圧力分布が不明であり、組織のヤング率を求めることはできなかった。そこで、定量的にヤング率を求めるために水袋を用いて均一な圧力で押し、シミュレーションを行いこれらを明らかにした。これは、乳がんの病変部位は周辺正常組織より硬いため、正常組織部分はひずみが大きく硬い乳がん部分はあまりひずみが見られないことによるものである。

これらの結果より硬い乳がん組織のヤング率を求めればがん組織が同定できる。しかし、今までの乳がん、乳腺組織、脂肪のヤング率は切除標本から得られたものである。このシミュレーションを用いることで実際の乳がん、乳腺組織、脂肪のヤング率を求める指標が明らかとなった。また、実験値を検証するために有限要素法および逐次近似法による解析を行った。

有限要素法によるシミュレーションでは、ファントムから組織のひずみを計測し圧力5kPaで顕著な変形が見られた。このことにより、乳がんと乳腺組織でのひずみの差を見いだせた。このシミュレーション結果を実験値とし、逐次近似法によりヤング率を求めた。

逐次近似法では、有限要素法より導いた圧力5kPaを用い解析を行った。結果、逐次近似法による2次元、3次元での解析は、逐次近似回数が少ないと組織のヤング率(目標値)に近づかず、回数を増やすごとに真の値に近づき安定した値を示した。

今回の近似解を求めるために必要な回数は収束を決める因子Sを3とすれば10回が必要とされた。この結果より逐次近似回数は、10回前後の回数においてヤング率の安定を見いだせた。

7. 結語

1. 今までのヤング率は、切除標本からのヤング率であった。そのためこの方法を用いることで、シミュレーションではあるが目標とする乳がん、乳腺組織、脂肪のヤング率を有限要素法による逐次近似法を用いて導きだすことができた。
2. 従来の乳がん検診に用いられている触診法では医師の感覚的な判断に頼るところが高かったが、この方法により切除標本ではなく、切除前の乳がんのヤング率を定量的な数値で示すことができる。
3. マンモグラフィ検査を受けた患者の中で、確定診断のために細胞診検査が用いられ、その症例中のがん発見率は15~30%であると報告されている。患者の乳房、乳がん、脂肪のヤング率を数値で示されることで、細胞診検査の実施者の判断に有効とな

る。

文献

- 1) Ota J, Horino T, Taguchi T, et al : Mass screening for breast cancer, Comparison of the clinical stage and prognosis of breast cancer detected by mass screening and in out-patient clinics, Jpn. J. Cancer Res, 80 : 1028-1034, 1989.
- 2) 齊藤光江, 霞富士雄 著 : 乳癌の病態生理と診断・治療, 真興交易, 東京 : 35-58, 2000.
- 3) (社) 日本医学放射線学会 / (社) 日本放射線学会マンモグラフィガイドライン委員会 / 乳房撮影委員会 / 乳房撮影専門小委員会 編 : マンモグラフィガイドライン第2版増補版, 医学書院, 東京 : 77-78, 2007.
- 4) 野村和弘, 平出朝子 : がん看護 実践シリーズ 第8巻乳がん, メヂカルフレンド社, 東京 : 59-60, 2007.
- 5) 村俊成, 松永哲夫, 達美奈子, 谷屋隆雄, 川島博子 : マンモグラフィ検診車による乳がん検診, MEDIX Vol.35, 15-19, 2001.
- 6) 橋本秀行 : Real-time Tissue Elastography を使用した乳腺腫瘍の新しい診断法, MEDIX Vol.41 : 11-13, 2004.
- 7) J Ophir, I Cespedes, H Ponnekanti et al : Ultrasonic Imaging 13 : 111- 134, 1991.
- 8) Thomas A. Krouskop, et al : Elastic Moduli of Breast and Prostate Tissues Under Compression, Ultrasonic Imaging, 20 : 260-273, 1998.
- 9) CAD/CAE 研究会 編 : ANSYS 工学解析入門. 理工学社, 東京 : pp 9-15, 2003.
- 10) SPティモシェンコ, JN グーディア, 金多潔監訳 : 弾性論, コロナ社 : 東京, 7-11, 244-245, 1999.
- 11) 石川栄助 : 逐次近似公式について. 岩手大学学芸学部研究年報, 第18巻第3部 : 1-4, 1961.
- 12) 新濃清志, 船田哲男 : だれでもわかる数値解析入門, 近代科学社 : 東京, 39-41, 2007.
- 13) 石井誠一郎 : 乳がん 予防からはじめるための基礎知識, 株式会社日本放射線技師会出版会, 東京 : 1467151, 2006.