衝撃波の生体組織に及ぼす影響*

(第2報, 衝撃波が生体組織に入射したときの 圧力波(縦波)の数値解析)

玉川 雅章^{*1}, 赤松 映明^{*1}

Effects on Living Tissues Induced by Shock Waves (2nd Report, Numerical Analysis of a Propagating Pressure Wave toward Living Tissue)

Masaaki TAMAGAWA and Teruaki AKAMATSU

This paper describes pressure wave analysis to examine effects of shock waves on living tissues. From the comparison of the displacement of the living Tissue model by FEM with that obtained by the experiment, the dynamic properties of the kidney are determined. Using these properties of the living tissues in the solid-state equation, the flow field in two layers that consist of air and living tissue, and that in three layers that consist of air, water, and living tissue is numerically obtained. It is found that gradient of pressure waves in living tissue is smaller than that of pressure wave in air and water. Hence, the effect of living tissue depends on the relaxation of pressure waves and duration time of exposure.

Key Words: Shock Wave, Numerical Analysis, Constitutive Equation, Living Tissue, ESWL

1. 緒 言

近年, 衝撃波を集束させて人体内の結石を非侵襲的に破壊する体外衝撃波結石破碎治療術(ESWL; Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy)が, 衝撃波の医用工学への応用として広まりつつある⁽¹⁾. この治療の際に, 集束衝撃波が本来の目的である結石破壊のみならず, 焦点近傍で生体組織損傷を起こすことが報告されているが, この原因および損傷機構は未だ明かにされていない. 本研究の第1報では, 集束衝撃波のような複雑な場ではなく解析・測定しやすい平面衝撃波を用いた正の鋸歯状圧力波を生成する装置を開発した. また, 衝撃波が生体組織に及ぼす影響について, 動物実験を行い空気中および水中での衝撃波(圧縮波)による損傷の程度と物理量の関係について調べた⁽²⁾. その中で, 生体組織損傷評価の方法として生体組織に入射する圧力波の立ち上がりや生体に作用する持続時間が関係していることがわかった. 次に, 周囲流体の流れ場のみならず生体内の圧力波(応力波)解析が必要となってくるが, 実験的に生体内部応力と変位を接触的に測定をおこなうことは困難である.

そこで, 本報においては, 衝撃波を作用させた生体内部での圧力および圧力勾配を数値計算により予測し, 圧力や圧力勾配の変化を調べることが目的とする. また, これらの数値計算によって得られた衝撃波が生体組織を透過する際の圧力波と圧力勾配の減衰挙

動について検討を加える. なお, ここで応力ではなく圧力と表現しているのは, 生体を流体とみなす取り扱いをまず行っているからである.

そのため, まず生体組織の力学的物性を求め, 次に, 空気中での衝撃波が生体組織に入射するときの生体内部での圧力波挙動を, 体積弾性率を考慮した弾性流体層としてモデル化して考える. さらに, 衝撃波が水中に在る生体組織に入射する場合について生体模擬流体層や水層を圧力波が伝播するモデルとして扱い, その挙動を推算する.

2. 記 号

ρ : 密度
 u : 速度
 p : 圧力
 r : 圧力比
 e : 内部エネルギー
 V : 体積
 K : 体積弾性率

ただし, 下添え字 g, l, w はそれぞれ気体, 液体, 水を, p, s は流体粒子と衝撃波を, また 0 は初期状態を表す.

3. 生体模擬層を含む流れの数値計算

3・1 モデルの設定 本研究での解析対象である生体変性試験用衝撃波発生装置(衝撃波管)を図1に示す⁽²⁾. 圧力は図1中の位置1,2,(3)でピエゾ圧力計(PCB社製)を用いて測定する.

衝撃波による生体組織変性試験装置内の解析は, スリットを介し, かつ, 試験部に拡大部をもつため複雑に

* 原稿受付 平成6年3月22日.

*1 正員, 京都大学工学部 (〒606-01 京都市左京区吉田本町).

図1 生体組織変性試験用衝撃波発生装置の概略図

図2 数値計算モデル

なる。そこで、管側面のスリットを閉じ試験容器を取り外し図2(a)に示されるように2重円筒衝撃波管を近似的に全長3150 mmの1次元単純衝撃波管に置き換え、この衝撃波管管端部に46 cmの高さまで生体組織(生体模擬流体層)があるとしたものをモデル1とする。これは、衝撃波管端部の側面・底面境界に密着固定された生体組織(器官)に上流の空気層で発生させた衝撃波が直接入射する場合に対応する。また、図2(b)には、側面のみ自由境界となるモデル1'を示す。さらに図2(c)では、管端より高さ46 cmの上半分が水、下半分が生体模擬流体層の2層構造となっているモデル2を示す。これは水中に生体組織が置かれ側面・底面境界が固定されて、これに上層の空気層から衝撃波が

入射する場合に相当する。また、図2(d)には、体積弾性率の異なる生体模擬流体層の2層構造となっているモデル3を示す。これは、硬い部分と柔らかい部分からなる生体組織に衝撃波が入射する場合に対応する。

3・2 基礎式と定式化

上述のモデルにおける空気層・水層・生体模擬流体層の気液界面を含む流れ場を3つの層の圧縮性・非粘性の基礎方程式で表現する。まず、衝撃波構造が平面波であることと、圧力波が縦波であることを考慮して計算対象を1次元問題として扱う。空気層における基礎方程式は、連続の式、運動方程式、内部エネルギーの保存式、空気を理想気体としたときの気体の状態方程式により以下のようにまとめられる。

$$\frac{\partial}{\partial t} \begin{pmatrix} \rho_g \\ \rho_g u_g \\ \rho_g e_g \end{pmatrix} + \frac{\partial}{\partial x} \begin{pmatrix} \rho_g u_g \\ \rho_g u_g^2 + p_g \\ \rho_g u_g (e_g + p_g / \rho_g) \end{pmatrix} = 0 \quad (1)$$

一方、水層および流体層の基礎方程式は連続の式と運動方程式から以下ようになる。ただし、ここでは添字 l のついた生体模擬流体層を代表として示す。

$$\frac{\partial}{\partial t} \begin{pmatrix} \rho_l \\ \rho_l u_l \end{pmatrix} + \frac{\partial}{\partial x} \begin{pmatrix} \rho_l u_l \\ \rho_l u_l^2 + p_l \end{pmatrix} = 0 \quad (2)$$

水中における圧力と密度の関係は、Taitの状態方程式でつぎのように表される。

$$p_w = (\rho_w / \rho_{w0})^n (p_{w0} + B) - B \quad (3)$$

ここで、 $n = 7.415$, $B = 296.3$ MPaである

次に、モデル1, 2の生体組織の生体模擬流体層における圧力と密度の関係を状態方程式によって表現する。まず、衝撃波前後の質量保存式は以下になる。

$$(1 - \frac{V_l}{V_{l0}}) = \frac{u_{lp}}{u_{ls}} \quad (4)$$

また、運動量保存のユゴニオの関係式は

$$p_l - p_{l0} = \rho_{l0} u_{ls} u_{lp} \quad (5)$$

u_s と u_p の関係は線形関係を考慮すると

$$u_{ls} = c_0 + s u_{lp} \quad (6)$$

ここで、体積弾性率 K_l の圧力微分は以下のように線形パラメータ s によって表現される⁽³⁾。

$$\frac{dK_l}{dp_l} = 4s - 1 \quad (7)$$

上述の式(4)~(7)を変形すると密度と圧力の関係式はつぎようになる。

$$p_l = p_{l0} + \frac{c_0^2 (1/\rho_{l0} - 1/\rho_l)}{[1/\rho_{l0} - s(1/\rho_{l0} - 1/\rho_l)]^2} \quad (8)$$

$$s = \left(\frac{dK_I}{dp_I} + 1 \right) / 4 \quad (9)$$

モデル1や2の側面境界が固定されている場合、弾性体の微小変形理論では、生体組織内部の管軸方向の応力 σ_x と ϵ_x のひずみの関係は

$$\sigma_x = K_I \epsilon_x \quad (10)$$

と表せ、 ϵ_x は u_{lp} の時間積分から求まる。生体組織のように弾性率が低い(柔らかい)場合、体積弾性係数 K_I 、横(ひずみ)弾性係数 G_I は、 $K_I \gg G_I$ と近似できるから音速は次のようになる。

$$c_0 = \sqrt{\frac{K_I}{\rho_{I0}}} \quad (11)$$

次に、2層が接するときの界面での境界条件を考える。まず、この境界面においての粘性、熱収支、凝縮等の影響を無視すると、水層側と空気層側の物理的境界条件は、

$$p_g = p_l, \quad u_g = u_l \quad (12)$$

$$p_g = p_w, \quad u_g = u_w \quad (13)$$

で与えられる。

最後に、モデル1'の生体組織の側面境界が自由の場合、上記モデル1では衝撃波が作用したとき側面が変形することを表現できない。そこで、側面が自由境界のひずみと応力の関係式、

$$\sigma_x = E \epsilon_x \quad (14)$$

から、この場合の弾性体内を伝わる音速 c_{e0} は

$$c_{e0} = \sqrt{\frac{E}{\rho_I}} \quad (15)$$

となる。したがって、式(8)の体積弾性率 K_I から得た c_0 のかわりに縦弾性係数 E_I から得た c_{e0} を用いることによって状態方程式とすることができる。

$$p_I = p_{I0} + \frac{c_{e0}^2(1/\rho_{I0} - 1/\rho_I)}{[1/\rho_{I0} - s(1/\rho_{I0} - 1/\rho_I)]^2} \quad (16)$$

つまり、この計算法では、生体組織の側面が固定・自由の場合、体積弾性率をそれぞれ K 、 E とすればよいことになる。

3・3 計算法 時間方向は1次精度の前進差分、空間方向はA.Haltenら⁽⁴⁾の2次精度のTVD型差分を用いて離散化する。計算格子数は軸方向に500をとり、積分における時間ステップは $1.0 \times 10^{-7}(s)$ とする。初期条件としては、高圧部に所定の圧力(100～500kPa)を与え、他の領域は大気圧状態とする。

次に、自由境界を含む流れ場の計算法には、VOF法やALE法などがあるが、ここでは1次元計算であるので境界面移動時に格子を各時間ステップごとに切り直す直接的境界移動法を用いる。

図3 生体変位測定用光学系

4. 衝撃波による生体変位測定とモデル定数の同定

4・1 光学系変位測定実験 §3で定式化された基礎方程式の数値計算にあたって、式(8)の衝撃圧縮関係式における体積弾性率(力学的物性値)の推定が必要となる。そのためには、入射衝撃波によって生じるひずみ速度(周波数)での弾性率測定が必要となる。

そこで、図3に示す光学計測装置を用いて、既設の衝撃波管管端部に取り付けた生体組織(器官)が衝撃波を受けたときの変位を測定する。この装置では幅2mmのスリットを縦・横の2方向に設け、生体と境界面の変位を光量変化として1次元イメージセンサー(浜松ホトニクス社製S1350)に取り込む。変位はいずれの方向も生体中心軸上で計測し、衝撃波進行軸に平行(x軸)、垂直(y軸)の変位をそれぞれ縦、横変位とする。

この装置によって衝撃波入射時の生体器官(生後4週間の摘出ラット腎臓: 大きさ約10mm × 5mm × 5mm)の境界面の変位測定を行った。その結果の一例を図4に示す。このうち図4(a)には、生体近傍の測定部管壁面での圧力履歴を示す。図4(b)には、縦変位履歴、図4(c)には横変位履歴を示す。図4(b)の縦変位についてみると、衝撃波入射直後に急激に圧縮され、ついで装置内の圧力が低下し始めると初期位置よりは少し圧縮された位置に戻る。これは、生体(腎臓)が弾性体としての性質の他に塑性的性質があるためと考えられる。さらに、生体臓器に作用する圧力に等しい位置3で測定された圧力履歴(図4(a))に比べて縦変位履歴が早く減衰している。また、変位履歴中には衝撃波の入射による圧力波の高周波数成分は現れていない。これらは、衝撃波が生体組織中を伝わるにつれて圧力波の緩和・減衰がおきているためと考えられる。図4(c)の横変位も定性的には同様の傾向があるが、圧縮時の縦変位の立ち上がりに比べて小さい勾配となっており、生体組織の異方性が原因と考えられる。

4・2 生体物性値(体積弾性率)予測 図5に示す高さ $L(=10\text{mm})$ 、直径 $d(=10\text{mm})$ の円柱形の弾性体モデルに対して、図1の位置3で測定した圧力 P_3 履歴(図4(a))を数値計算の際の初期負荷入力として与える。この弾性体モデルは、本報で用いる生体組織(腎臓)

図4 試験部での圧力履歴と中心軸上で測定された変位履歴

図5 FEMを用いたモデル計算での荷重条件

の平均的寸法を表している。

弾性体が様な組成で応力とひずみが線形の関係にあると仮定し、生体物性値(縦弾性係数ヤング率)をパラメータとして実測した圧力を荷重とみなしFEM計算を行う。この際、荷重の与え方は、衝撃波が生体組織側面の空気を伝播する時間遅れを考慮した圧力を負荷する。FEMによって縦・横の図5のD点、B点での変位履歴を計算した。

ところで、この計算の際ヤング率(縦弾性係数) E と同時に、等方性の弾性体と仮定すると、ポアソン比 ν も計算パラメータとなる。一般に弾性体の縦ひずみと横ひずみが同時に計測できればポアソン比を決定できるが、本計測では、横ひずみ(衝撃波進行方向に対して垂直向き)の変位測定点がずれるのでポアソン比の正確な決定は行えない。そこで、超音波の物性計測

図6 圧力を荷重条件として与えた上面における変位履歴

で得られている横波の伝播速度のデータを用いてポアソン比を求める。ここで、横波速度 c_s の式は

$$c_s = \sqrt{\frac{G}{\rho}} \quad (17)$$

であり、データとして $c_s = 29 (m/s)$ を用いる⁽⁵⁾。

これらのうち $E = 3.0 \times 10^5 (Pa)$ と $E = 6.0 \times 10^5 (Pa)$ の場合を図6に示す。これと図4より、測定された器官(腎臓)の(動的)ヤング率 E が $3.0 \times 10^5 (Pa)$ 程度であると推定される。ただし、実験誤差については、被験生体は約10個で、最大変位の個体差は高圧部が300kPaのとき、約0.1mmである。このヤング率と超音波によって求めたポアソン比 $\nu = 0.4998$ ⁽⁵⁾を用いて次式から体積弾性係数を得る。

$$K_l = \frac{(1-\nu)E_l}{(1+\nu)(1-2\nu)} \quad (18)$$

今回の変位測定を行ったラットの腎臓の場合、体積弾性係数 $K = 2.5 \times 10^8 (Pa)$ と推定される。

以上の結果からこの数値計算において用いる生体物性のパラメータとして、生体模擬流体層の体積弾性率 K_l に上記の値を与える。また、水層に対しては、Tait式を用いる。式(8)の状態方程式中、体積弾性率の圧力微分は、作用させる圧力範囲は狭いので(100 ~ 700 kPa)、 $dK_l/dp_l = 4.3$ の一定とする。

5. 数値計算結果

5・1 衝撃波が空気中の側面固定の生体組織に入射の場合 §3で示したように生体組織を生体模擬流体層

図7 衝撃波入射モデル1 (空気-生体組織層: 側面固定) 内での圧力履歴

図8 衝撃波入射モデル1 (空気-生体組織層: 側面固定) 内での圧力の時間微分履歴

として表現し、空気中で生成された衝撃波が生体組織に入射する場合を計算する。

まず、生体組織の側面が固定されたモデル1について調べる。この計算では、生体組織の体積弾性率 $K = 2.5 \times 10^8 \text{ (Pa)}$ とする。また、衝撃波の発生条件として、高压部の圧力を $100 \sim 500 \text{ kPa}$ (圧力比 $r=2 \sim 6$) に変化させ、低压部を大気圧とする。このとき空気中で生じる衝撃マッハ数は $M_s = 1.1 \sim 1.5$ である。

この計算によって得られた位置2,3での圧力 P_2, P_3 の履歴を図7、その圧力の時間微分(立ち上がり)の履歴を図8に示す。ここで、図中の矢印は、衝撃波の入射の部分を示し、以下の考察で立ち上がり時間を検討する場所である。§3.1で述べたようにこれは衝撃波管のスリットを閉じ、生体組織試験とは異なる仮想的な衝撃波管に対して行う数値計算で、圧力波は何度も管内を往復し、図には圧力波振動が見られる。これら

図9 衝撃波入射モデル1' (空気-生体組織層: 側面自由) 内での圧力履歴

図10 衝撃波入射モデル1' (空気-生体組織層: 側面自由) 内での圧力の時間微分履歴

の結果から、いずれの圧力比においても衝撃波が生体組織に入射した後、位置2から3に衝撃波が伝播すると圧力の立ち上がり時間がわずかに長くなることがわかる。つまり、本研究で用いたラットの腎臓のように体積弾性率 K が $2.5 \times 10^8 \text{ (Pa)}$ 程度の生体組織では、空気中から衝撃波が入射した場合、生体組織内で圧力波の伝播とともに立ち上がり時間が長くなり、圧力波の緩和が起きている。これらの圧力波の挙動が、生体組織損傷の因子としての立ち上がり時間や持続時間に関係すると考えられる。

5.2 空気中の側面自由の生体組織に衝撃波が入射する場合 生体組織側面の境界条件が自由の場合のモデル1'を取り上げる。このときの計算条件は、§5.1で用いた生体組織の体積弾性率 K の代わりに $E = 3.0 \times 10^5 \text{ (Pa)}$ を用いる。このときの位置2,3で測定した圧力履歴を図9、その圧力の時間微分履歴を図10に示す。この場

図11 衝撃波入射モデル2 (空気-水層-生体組織層) 内での圧力履歴

図12 衝撃波入射モデル2 (空気-水層-生体組織層) 内での圧力の時間微分履歴

図13 衝撃波入射モデル3 (空気-生体組織上層-生体組織下層) 内での圧力履歴

図14 衝撃波入射モデル3 (空気-生体組織上層-生体組織下層) 内での圧力の時間微分履歴

合、圧力波の緩和は、側面固定に比べて顕著に現れており、立ち上がりも圧力波が位置2から位置3に進行するにつれて減少することがわかる。生体組織の損傷・破壊という点からみると、衝撃波波面のもつ高周波エネルギーの一部が生体に吸収され、生体組織変形のエネルギーに変換され波面の立ち上がりが鈍くなっていると考えられる。

さらに、衝撃波入射後の系全体の圧力波形として、生体組織の共振周波数 ($c_0/L = 60\text{Hz}$; L は生体の高さ) が現れていることがわかる。

5・3 衝撃波が水中の生体組織に入射の場合 水層の下に生体模擬流体層がある場合、図2のモデル2を取り上げる。図11,12に位置2,3での圧力履歴、圧力の時間微分履歴を示す。この場合、Taitの式に表れる水の体積弾性率に相当する値は $10^9(\text{Pa})$ 程度であり、これは生体組織よりも数倍大きい。§5・1の結果と比較する

と、水中の生体組織では空気中のものに比べて圧力の立ち上がりが鈍くなっていることがわかる。したがって、空気中の側面固定の生体組織に比べて、衝撃波の水中の生体組織に及ぼす損傷は圧力勾配の点からは小さいと考えられる。

5・4 生体組織内部2層構造の影響 生体試験に用いられる被験臓器は一般に腎臓にみられるように、硬い部分(髄質)と柔らかい部分(皮質)の層構造をもっている。つまり、密度や弾性が異なる材料を合わせた一種の複合材料と考えられる。このような構造を音響インピーダンス、すなわち、2種類の体積弾性率をもつ流体弾性層として表現し、硬い生体組織部 ($K = 2.5 \times 10^9(\text{Pa})$) と柔らかい生体組織部 ($K = 2.5 \times 10^8(\text{Pa})$) から生体組織が成り立っているモデル3の計算を行う。

なお、この時は生体組織の側面は固定境界とする。位置2,3における圧力履歴と圧力の時間微分の履歴を

図15 生体組織内の圧力波の位置と減衰率の関係

図13, 図14に示す。これらの結果から、圧力波が上層から下層に移ると生体組織の構造の上部が柔らかく下部が硬い場合、圧力波の立ち上がり(圧力勾配)は鋭くなり、立ち上がり時間も短くなることがわかる。一方、上部が硬く下部が柔らかい場合、圧力波の立ち上がりが鈍くなり、立ち上がり時間に要する時間は長くなることがわかる。したがって、この場合下層部分を圧力波の作用に対する評価層とした場合、下層よりも硬いか硬さが同程度の上層があれば損傷を小さくすることができるが、上層が下層よりも柔らかい場合、立ち上がり時間の短い(高周波の)圧力波にさらされることになる。

5・5 衝撃波減衰と生体物性値 以上の計算結果を衝撃波減衰の観点から考察する。ここでは、減衰率 α を次のように定義する。

$$\alpha = -\frac{1}{L} \log \frac{\Delta p_2}{\Delta p_1} \quad (19)$$

ここで、 L は生体組織上端から測定評価点までの距離、 Δp_2 、 Δp_1 は2点での圧力の初期値からの変化分を示す。この式を用いて、§5・1および§5・3で検討した生体に入射した波と下壁で壁面反射した波の振幅から減衰率を求めることができる。図15に空気中と水中の衝撃波が生体組織に入射したときの空間的な減衰率 α の変化を示す(生体組織の弾性率: $K = 2.5 \times 10^8 (Pa)$)。

この図から、空気中、水中いずれの場合も、立ち上がり周波数が高い(立ち上がり時間が短い)入射衝撃波は減衰率も高いが、波面が進行する(図15中 x軸を右から左)につれて減衰が小さくなり、さらに反射波は

表1 周波数と減衰率の超音波データ⁽⁵⁾

Frequency (MHz)	0.8	1.5	2.4	4.5
Damping ratio(m^{-1})	10	20	25	50

(図15中 x軸を左から右に)進行すると、 $\alpha = 10(m^{-1})$ 程度となることがわかる。さらに、この結果と比較のために、超音波を用いた同じ軟性組織であるブタ肝臓の減衰率のデータを表1に示す。周波数が小さくなるとこの減衰率 α が小さくなるという数値計算結果は、動物の種は異なるがこの表と対応する。したがって、衝撃波の計算において巨視的な衝撃圧縮関係式を用いても、伝播衝撃波減衰の効果を表現し得ることがわかる。

6. 結 論

本研究では、衝撃波の生体組織に及ぼす影響のうち、生体組織内の圧力波(縦波)による影響を調べるための解析法の検討と現象の予測を行い、以下の結論を得た。

- (1) 衝撃圧縮関係式を用いた本手法によって、生体の縦弾性係数とポアソン比が既知であれば、生体組織内の圧力波(縦波)解析を行うことができ、生体組織内の圧力振幅の減衰などを予測することが可能となる。
- (2) 生体組織を模擬した流体層モデルの計算結果から、生体組織が空気中と水中いずれにある場合でも衝撃波が生体組織に入射した後立ち上がり時間が長くなることがわかった。したがって、衝撃波が生体組織のような軟性組織に入射した場合、圧力波(縦波)の緩和・減衰の影響は大きい。

今後、衝撃波が生体組織に入射する際に生成するせん断波(横波)の挙動とその影響について調べる予定である。本研究を行なうにあたり、第1報と同様、被験生体臓器を提供していただいた共同研究班の京都府立医科大学泌尿器科教室渡辺決教授、内田睦講師、今出陽一朗助手ほかの方々に感謝を記す。また、本研究の一部は文部省科学研究費重点領域研究(生体と衝撃波)を受けたことを記し、謝意を表す。

文 献

- (1) Ch.Chaussy et al., Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy, (1982), Karger.
- (2) 玉川・赤松, 機論(投稿中)
- (3) たとえば, 衝撃工学(1988), 日刊工業新聞社
- (4) H.C.Yee, G.H.Klopfer and J.L.Montagne, J. Comput. Phys. 83, (1990), 31.
- (5) 超音波技術便覧(1968), 日刊工業新聞社