

MR エラストグラフィの実現に向けた デジタル粘弾性ファントムの開発

Development of Digital Viscoelastic Phantom for MR Elastography

藤原 宏志¹⁾ 図師田 建²⁾ 菅 幹生³⁾
Hiroshi Fujiwara, Tatsuru Zushiden and Mikio Suga

¹⁾博 (情報) 京都大学大学院情報学研究科准教授 (〒 606-8501 京都市左京区吉田本町, E-mail: fujiwara@acs.i.kyoto-u.ac.jp)

²⁾千葉大学工学部 (〒 263-8522 千葉市稲毛区弥生町 1-33, E-mail: 20t0825z@student.gs.chiba-u.jp)

³⁾博 (人間・環境) 千葉大学フロンティア医工学センター准教授

(〒 263-8522 千葉県千葉市稲毛区弥生町 1-33, E-mail: mikio.suga@faculty.chiba-u.jp)

Magnetic Resonance Elastography (MRE) is a non-invasive measurement method of viscoelastic properties inside the domain. In practice, MRE is expected to measure the stiffness of biological tissue, particularly for the early detection of abnormalities such as hardening and softening of the tissue. The present study proposes a computational environment on FreeFEM for the simulation of the time-harmonic Voigt-type viscoelastic wave from which MRE determines the stiffness.

Key Words : Magnetic Resonance Elastography, Digital Phantom, Voigt-type Viscoelasticity, FreeFEM

1. 緒言

本研究では、Magnetic Resonance エラストグラフィ (MRE) [1] でもちいる粘弾性波を、有限要素法 (finite element method) で数値計算する上での問題点を論じる。特に FreeFEM [2] 上で数値実験環境を構築し、生体を念頭においた粘弾性波の数値計算の困難点や FreeFEM の問題点を論じる。

MRE は、生体表面を加振することにより生体内部に生じる波の変位を MRI で撮影し、その情報から生体組織の弾性率、特に硬さを推定するものであり、生体に低負荷で癌などの生体組織の硬化などを検出する手法として開発が進められている。特に MRE が応用を端を発することから、生体中を伝播する波を実験により調べることが重要だが、安全性や、ファントムをもちいる場合の作成のコスト (時間や費用) および性能の維持管理を考慮すると、数値実験も囑望されている。

本研究では、生体を Voigt 型の粘弾性体 [3] と考え、有限要素法による数値実験に取り組む。そこでは領域や内包物の入力と分割、弱形式の定義と離散化、数値計算と結果の可視化等、多様な手続きが必要となる。FreeFEM では個々の代表的なアルゴリズムが利用可能であり、入力から出力までを統一的に記述できる言語仕様をもつ。そのため、個々の手続きの詳細や C++ 言語等のプログラミング言語に習熟している必要はなく、有限要素法による数値実験をおこなううえでユーザーの負担は小さい。これにより境界の単振動 (加振) に励起される粘弾性波の数値計実験環境を構築することで、様々な形状、パラメータ、内包物および加振での粘弾性波を数値実験できるのみならず、数理解析手法の解明が期待される。

2. 数理モデル

等方の粘弾性体が区分的になめらかな境界をもつ有界領域 $\Omega \subset \mathbb{R}^3$ を占めるとする。その境界の一部 $\Gamma_D \subset \partial\Omega$ において微小変位 $F(t, x) = (F_1(t, x), F_2(t, x), F_3(t, x))^T$ を与え、残りの境界 $\Gamma_N = \partial\Omega \setminus \Gamma_D$ では応力なしとする。このとき、時刻 t で位置 x におけるリファレンス領域からの変位を $U(t, x) = (U_1(t, x), U_2(t, x), U_3(t, x))^T$ とすると、Voigt 型の粘弾性体の数理モデルは次で与えられる。

$$\begin{aligned} \rho \ddot{U} &= \text{div}(\sigma(U)), & t > 0, x \in \Omega, \\ U(t, x) &= F(t, x), & t > 0, x \in \Gamma_D, \\ \sigma(U)\nu &= 0, & t > 0, x \in \Gamma_N, \\ U(0, x) &= \dot{U}(0, x) = 0, & x \in \Omega. \end{aligned} \quad (1)$$

ただし ρ は密度、 $\dot{U} = \partial U / \partial t$ は t での偏微分、 ν は $\partial\Omega$ の外向き単位法線である。また、 $\varepsilon(U)$ は歪みテンソルを表す 3 次の正方行列で、その (j, k) 成分は

$$\varepsilon_{jk}(U) = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial U_j}{\partial x_k} + \frac{\partial U_k}{\partial x_j} \right)$$

で与えられ、 I を 3 次の単位行列として、

$$\sigma(U) = 2\mu\varepsilon(U) + \lambda \text{tr} \varepsilon(U)I + (2\eta\varepsilon(\dot{U}) + \zeta \text{tr} \varepsilon(\dot{U})I),$$

は応力テンソルであって

$$(\text{div}(\sigma(U)))_k = \sum_{j=1}^3 \frac{\partial}{\partial x_j} \sigma_{jk}(U)$$

である。ここで $\mu, \lambda, \eta, \zeta$ はそれぞれ剛性率、もう一方の Lamé 係数、粘性、体積粘性率を表す。このとき、運

動方程式 (1) の第 k 成分は

$$\rho \ddot{U}_k = \sum_{j=1}^3 \frac{\partial}{\partial x_j} \left\{ \mu \left(\frac{\partial U_k}{\partial x_j} + \frac{\partial U_j}{\partial x_k} \right) \right\} + \frac{\partial}{\partial x_k} (\lambda \nabla \cdot U) \\ + \sum_{j=1}^3 \frac{\partial}{\partial x_j} \left\{ \eta \left(\frac{\partial \dot{U}_k}{\partial x_j} + \frac{\partial \dot{U}_j}{\partial x_k} \right) \right\} + \frac{\partial}{\partial x_k} (\lambda \nabla \cdot \dot{U})$$

となる。

ここで $F(t, x)$ として周波数 ω の加振を考え、粘弾性体も周期的な振動が誘発されるとする。振幅を $A(x) \in \mathbb{R}^3$ とし、位置 $x \in \Omega$ で位相が $\theta(x)$ だけ遅れて

$$U(t, x) = A(x) \cos(\omega t - \theta(x))$$

となると仮定する。このとき $\phi(x) = A(x) \cos \theta(x)$, $\psi(x) = A(x) \sin \theta(x)$ とすると $U(t, x) = \phi(x) \cos \omega t + \psi(x) \sin \omega t$ と表せることから、 $\phi(x) = (\phi_1(x), \phi_2(x), \phi_3(x))^T$ と $\psi(x) = (\psi_1(x), \psi_2(x), \psi_3(x))^T$ は次を満たす。

$$-\rho \omega^2 \phi_k = \sum_{j=1}^3 \frac{\partial}{\partial x_j} \left\{ \mu \left(\frac{\partial \phi_k}{\partial x_j} + \frac{\partial \phi_j}{\partial x_k} \right) \right\} + \frac{\partial}{\partial x_k} (\lambda \nabla \cdot \phi) \\ + \omega \sum_{j=1}^3 \frac{\partial}{\partial x_j} \left\{ \eta \left(\frac{\partial \psi_k}{\partial x_j} + \frac{\partial \psi_j}{\partial x_k} \right) \right\} + \frac{\partial}{\partial x_k} (\zeta \nabla \cdot \psi), \\ -\rho \omega^2 \psi_k = \sum_{j=1}^3 \frac{\partial}{\partial x_j} \left\{ \mu \left(\frac{\partial \psi_k}{\partial x_j} + \frac{\partial \psi_j}{\partial x_k} \right) \right\} + \frac{\partial}{\partial x_k} (\lambda \nabla \cdot \psi) \\ - \omega \sum_{j=1}^3 \frac{\partial}{\partial x_j} \left\{ \eta \left(\frac{\partial \phi_k}{\partial x_j} + \frac{\partial \phi_j}{\partial x_k} \right) \right\} - \omega \frac{\partial}{\partial x_k} (\zeta \nabla \cdot \phi).$$

さらに $i = \sqrt{-1}$ を虚数単位として $u(x) = \phi(x) - i\psi(x)$ は

$$-\rho \omega^2 u = \text{div} \left(2(\mu + i\omega\eta) \varepsilon(u) + (\lambda + i\omega\zeta) \text{tr} \varepsilon(u) I \right)$$

を満たす。ここで、 Ω の近傍の充分滑らかな $v = (v_1(x), v_2(x), v_3(x))^T$ が $v|_{\Gamma_D} = 0$ を満たすならば、Green の定理より次が成立する。

$$\sum_{k=1}^3 \int_{\Omega} \sum_{j=1}^3 \frac{\partial}{\partial x_j} \left\{ (\mu + i\omega\eta) \varepsilon_{jk}(u) \right\} \overline{v_k} dx \\ = - \int_{\Omega} (\mu + i\omega\eta) \varepsilon(u) : \overline{\varepsilon(v)} dx, \\ \sum_{k=1}^3 \int_{\Omega} \frac{\partial}{\partial x_k} \left\{ (\lambda + i\omega\zeta) \text{tr} \varepsilon(u) \right\} \overline{v_k} dx \\ = - \int_{\Omega} (\lambda + i\omega\zeta) \text{div}(u) \overline{\text{div}(v)} dx.$$

ただし 3 次正方行列 $A = (a_{jk})$, $B = (b_{jk})$ に対して

$$A : B = \sum_{1 \leq j, k \leq 3} a_{jk} b_{jk}$$

は成分ごとの内積を表す。これより任意の $v|_{\Gamma_D} = 0$ に対して次が成立する。

$$\int_{\Omega} \rho \omega^2 u \cdot \overline{v} dx = \int_{\Omega} \left\{ 2(\mu + i\omega\eta) \varepsilon(u) : \overline{\varepsilon(v)} \right. \\ \left. + (\lambda + i\omega\zeta) \text{div}(u) \overline{\text{div}(v)} \right\} dx. \quad (2)$$

本研究では (2) をもちいて弱形式を構成する。適当な函数空間での数値解の一意存在は [4] 等で論じられている。

3. FreeFEM による実装

本研究では (2) を FreeFEM により実装した。まず Ω の境界や介在物の界面等を meshS 型で生成する。次に tetgen [5] へのインターフェース tetg により、領域 Ω の四面体分割を mesh3 型で生成する。この分割上で適当な形状函数によって fespace 型の有限要素空間を生成し、得られる連立方程式を解くことで (2) の数値解を求める。数値解が求まった後、medit による可視化や、モジュール iovtk により vtu 形式で出力し、ParaView [6] 等で可視化する。

分割数を増やすと、連立方程式の求解で

```
Error Umfpack -1 : out_of_memory ...
Exec error : Error Umfpack -1 : out_of_memory
```

と表示して停止することがある。これに対応するため、大容量メモリを扱い得る Multifrontal 法 [7,8] のモジュール UMFPACK64 をもちいた。

数値計算を実行するには、構築したスクリプトを ve3d.edp として保存し、ターミナルで次を実行する。

```
$ FreeFem++ ve3d.edp -ns -v 0 -wg
$ FreeFem++-nw ve3d.edp -ns -v 0
```

前者は medit 等の画面出力を利用する場合であり、後者は利用しない場合である。

4. ファントム実験と数値実験の比較

底面の半径が 10mm、高さ 35mm の円柱状のファントムを

$$\Omega = \{(x_1, x_2, x_3) \in \mathbb{R}^3; x_1^2 + x_2^2 < 10^2, -10 < x_3 < 25\}$$

とする。その上面を x_1 方向に振幅 0.01mm、振動数 500Hz で加振し、側面は stress free、底面を固定することを想定し、境界を $\Gamma_D = \{x_1^2 + x_2^2 < 10^2, x_3 = -10, 25\}$, $\Gamma_N = \{x_1^2 + x_2^2 = 10^2, -10 < x_3 < 25\}$ として境界条件を

$$F(t, x) = \begin{cases} (0.01 \cos \omega t, 0, 0)^T, & x_3 = 25, \\ 0, & x_3 = -10, \end{cases}$$

とする。

数値モデルや生体特性値、計算結果の妥当性を検討するため、ファントム実験と比較した。生体を念頭に置いて、ファントムには 0.9% のアガロースゲルをもちい、密度は水と等しいと仮定した。このとき $\rho = 10^{-6} \text{kg/mm}^3$, $\mu = 7.4 \text{kPa}$, $\lambda = 10 \text{MPa}$, $\eta = 0.4 \text{Pa} \cdot \text{s}$ とした。もちいたファントムは $\mu = 3.3 \text{kPa}$ の小さな内在物 (0.5% のアガロースゲル) を含むが、数値実験では μ は一定とした。

この円柱領域を tetg により 98,158 個の四面体に分割したところ、頂点は 17,018 個であり、 P_1 要素 (FreeFEM では P13d 要素) を用いる場合の未知数は 51,054 個の複素数値である。これを Core i7-11370H (Windows11 上の Windows Subsystem Linux 2, FreeFEM 4.14, 倍精度) をもちいて数値計算したところ、計算時間は約 1 分 53

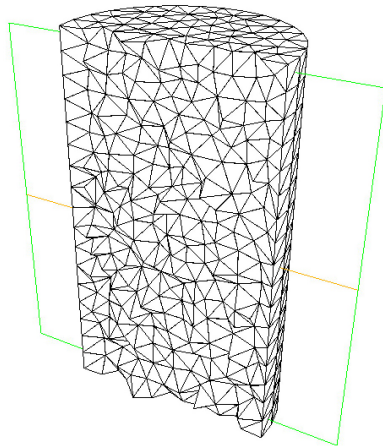


図-1 tetg による四面体分割の $x_1 = 0$ による断面

秒であった。ただし OpenMP を含め、並列計算はおこなっていないことに注意する。一方、12,184 個の四面体に分割したところ、頂点数は 2,331 個であり、 $x_1 = 0$ での分割の様子は図-1 であった。特に対称性は見られないことに注意する。この分割で区分 2 次の P_2 要素 (FreeFEM では P23d 要素) をもちいて数値計算をおこなったところ、未知数の個数は 52,629 個であり、同じ計算環境での計算時間は約 1 分 31 秒であった。

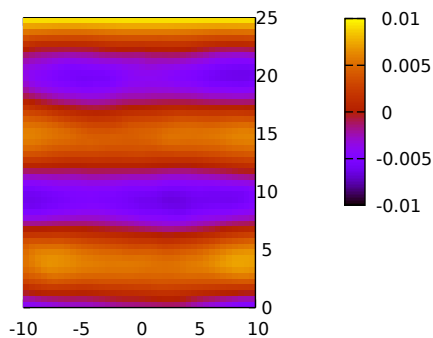


図-2 P_1 要素による数値計算結果の $x_1 = 0$ における ϕ_1

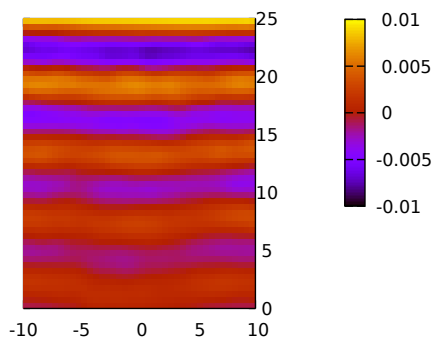


図-3 P_2 要素による数値計算結果の $x_1 = 0$ における ϕ_1

P_1 要素, P_2 要素による $x_1 = 0, x_3 > 0$ での数値解 ϕ_1 をそれぞれ図-2, 図-3 に、対応するファントム実験の結果

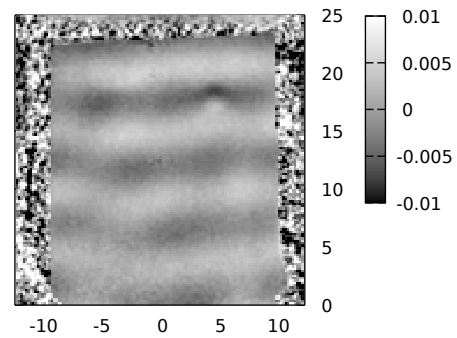


図-4 ファントム実験の結果

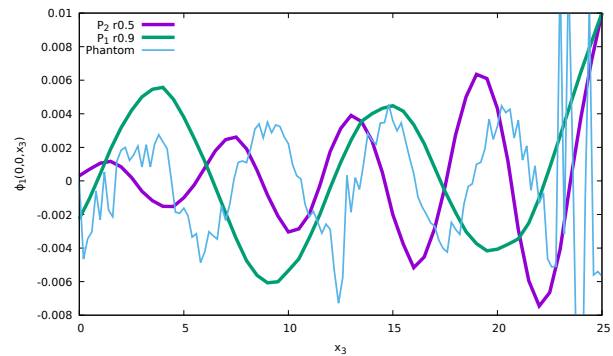


図-5 $x_1 = x_2 = 0$ 上での $\phi_1(x)$

果を図-4 に、また $x_1 = x_2 = 0$ での ϕ_1 を図-5 に示す。これらを比較すると、特に減衰の再現において、 P_1 の結果はファントム実験の結果と著しく異なることがわかる。生体を模した本実験の粘弾性値では Poisson 比が約 0.49963 であり、ロッキング [9] が生じて P_1 要素での数値計算結果の精度が充分ではないことが予想される。一方で、ほぼ同等の未知数の個数・計算時間のもとで、 P_2 要素ではファントム実験と近い結果が得られている。

ロッキングの解消には、非適合要素 (non-conforming element) の利用が効果的とされる。FreeFEM では、代表的な非適合要素である Crouzeix-Raviart 要素 [10] ($P1nc$) が 2 次元のみ実装されている。また区分 1 次の不連続要素 $P1dc$ 要素が Element.P1dc1 モジュールにより提供されるが、2 次元では正しく動作するものの 3 次元では正しく動作せず、新たな実装が必要である。

5. 粘弾性体の運動の可視化

本研究では、得られる数値解から、振動の様子を直感的に把握するための可視化をおこなった。WebGL 形式をもちいることで、近年の一般的なブラウザで表示できるとともに、マウスやタッチパネルで操作するグラフィカル・ユーザー・インターフェース (GUI) によって視点の変更、拡大・縮小等が可能である。図-6 に表示例を示す。図中に示される点は、四面体分割の頂点ではなく、 Ω に含まれる格子点で $U(t, x)$ の数値解を補間して表示している。なおこの機能は FreeFEM のモジュールとして実現し、インターネットで公開している [11]。

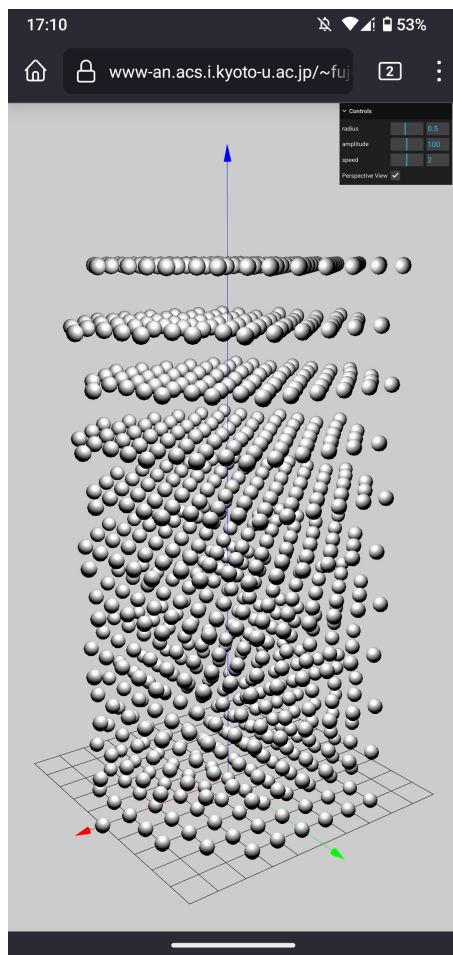


図-6 計算結果を Android 上のブラウザで可視化した例

6. 結言

本研究では FreeFEM をもちいて MRE 開発のための 3 次元粘弾性体の数値実験環境を構築した。生体を想定した数値実験では、 P_1 要素での数値計算は高精度な結果が得られない一方、同一のスクリプトで僅かな変更で P_2 要素での数値計算が実現され、それによってファントム実験で観測される減衰を実現した。

ロッキングの解消には非適合要素の利用が有用だが、FreeFEM では 3 次元の非適合要素に対応しておらず、独自の実装が必要である。今後、実用的なデジタルファントムの実現と普及には、内包物を含む非一様ファントムの実装の例示や、マルチコア・プロセッサを活用するための FreeFEM による並列計算の実装も必要である。

謝辞: 第 1 著者の研究の一部は JSPS 科研費 JP22K18674 の助成を受けた。

参考文献

- [1] Muthupillai, R., et al.: Magnetic Resonance Elastography by Direct Visualization of Propagating Acoustic Strain Waves, *SCIENCE* vol. 269, pp. 1854–1857, 1995.
- [2] Hecht, F.: New development in FreeFem++, *J. Numer. Math.* Vol. 20, pp. 251–265, 2012.
- [3] 佐野理: 連続体の力学, 裳華房, 2000.
- [4] 前川 秀: 非適合有限要素法による生体中の粘弾性波の解析, 京都大学大学院情報学研究科 修士学位論文, 2017 年 3 月.
- [5] Si, H.: TetGen, a Delaunay-Based Quality Tetrahedral Mesh Generator, *ACM Trans. Math. Software*, vol. 41, pp. 1–36, 2015.
- [6] ParaView, Open-source, multi-platform data analysis and visualization application, <https://www.paraview.org/>
- [7] Davis, T. A.: Algorithm 832: UMFPACK V4.3—an unsymmetric-pattern multifrontal method, *ACM Trans. Math. Software* vol. 30, pp.196–199, 2004.
- [8] Davis, T. A.: Direct Methods for Sparse Linear Systems, SIAM, 2006.
- [9] Babuška, I. and Suri, M.: On locking and robustness in the finite element method, *SIAM J. Numer. Anal.*, vol. 29, pp. 1261–1293, 1992.
- [10] Crouzeix, M. and Raviart, P.-A.: Conforming and nonconforming finite element methods for solving the stationary Stokes equations I, *Revue Française d'Automatique, Informatique. Recherche Opérationnelle. Mathématique*, vol. 7, pp. 33-75, 1973.
- [11] Fujiwara, H.: FreeFEM Programs, <https://www-an.acs.i.kyoto-u.ac.jp/%7Efujwara/ff>