

# 核磁気共鳴現象による無侵襲生体計測法の研究

# ----測定感度に関する基本的検討-----\*

田 中 邦 雄\*\*·佐 野 文 男\*\*\*·阿 部 善右衛門\*\*

### 1. はじめに

核磁気共鳴現象 (nuclear magnetic resonance, 以) 下 NMR と略記)の生体計測への応用は,血流計測を 中心に進められてきた。すなわち Suryan による流体 中のプロトンの NMR 信号が検出可能という報告<sup>1)</sup>を 契機に, Bowman<sup>2)</sup>, Singer<sup>3)</sup>, Buchman<sup>4)</sup> らにより 血流計測法の提案や基礎的検討がなされた。しかしい ずれも簡単な考察にとどまり実用化には至らなかった。

その後 Genthe らにより腐食性や高粘度な流体をこ れに非接触で測定する工業用流量計が開発され<sup>5)</sup>, さ らに Battocletti らにより腕や脚部の血流測定用に改 良された<sup>6,7)</sup>。これは NMR 血流計として具体化され た唯一のもので,原理的には Zhernovoi らが提案し た,磁化および信号検出にそれぞれ強磁場と弱磁場を 用いるいわゆる二磁場法<sup>6)</sup>を採用している。しかし血 流量の定量化上きわめて重要な信号検出コイルと血管 との疎結合の問題や,その間にある体組織が出力信号 へ及ぼす影響,および腕や脚部以外への適用性などの 検討は行なわれていない。

一方 Jackson らはラットが入るソレノイドコイル による whole-body 用 NMR 装置を試作し,その脂 肪やたんばく質による信号を体外から検出した<sup>9)</sup>。し かし体内被測定部位(以下 MT と略記)の無侵襲生 体計測には全くふれていない。また Damadian は正 常組織と悪性腫瘍組織の試料について NMR の緩和時 間を測定し,後者が前者に比して数 10% 前後増加す ることを見いだし<sup>10)</sup>,これによる腫瘍検出の可能性を 示唆したが<sup>11)</sup>,無侵襲計測についての理論的な背景な ど皆無である。

著者らはこれらの研究と前後して,NMR による生 体計測法の基本的な課題として下記諸点について研究 を進めてきた。

 NMR による生体計測の内包する諸要因をあ げ<sup>12)</sup>, さらに無侵襲測定法として磁場走査法を提 案し、これらの諸問題を明らかにした13)。

- Blochの理論式の厳密解による、血流量と共鳴 信号の関係を明らかにし<sup>14)</sup>、モデル実験によりこの理論に基づく諸結果の妥当性を確かめた<sup>15)</sup>。
- 3) 検出器と MT との疎結合による S/N 低下について理論的に検討し、市販装置の性能を考慮して 測定下限界の見通しを明らかにした<sup>16)</sup>。
- 4) 走査用磁場発生法について、まずヘルムホルツ コイル対による一様磁場発生法について検討し<sup>17)</sup>、 さらに零磁場走査法を考案した<sup>18)</sup>。
- パルス NMR 法によるプロトンへの tag 効果 利用の血流計測法について理論的に検討した<sup>18)</sup>。

NMR における対象原子核は炭素,ナトリウム,カ リウムなど多種にわたるが,原子核による感度の差は あってもその測定手段は同様と考えてよい。本稿では 最も強い信号を発生し,生体中に多量に存在するプロ トンの共鳴現象を生体計測に応用する際の基本的な問 題点を明らかにし,無侵襲生体計測において必須の課 題である測定感度を決定する諸要因を考察した。なか でも高周波磁場と緩和時間に左右される飽和係数が測 定感度にどう影響するか,また MT と検出コイル間 に介在する体組織などが出力信号に及ぼす影響を調べ, ついで無侵襲計測の測定下限界すなわち分解能につい て検討した。これらの結果を報告する。

## 

#### 2·1 Bloch の式と生体情報との関係

NMR 現象の理論体系は Purcell ら<sup>19)</sup> および Bloch ら<sup>20)</sup>の2グループによって完成された。とくに液体の 場合, Bloch の式が一般に適用されている。

NMR は核磁気モーメントをもつスピンが静磁場  $H_0$  中で次式の共鳴周波数  $f_0$  をもつ現象である。

$$\omega_0 = 2\pi f_0 = \gamma H_0 \tag{1}$$

ただし $\tau$  は核磁気回転比で, プロトンでは 2.68×10<sup>4</sup> s<sup>-1</sup>G<sup>-1</sup> である。共鳴現象の観測には第 1 図に示すよ うに  $H_0$  (z 軸) と直角に, 角速度  $\omega$  で x-y 面内を 回転する高周波磁場  $H_1$  (以下  $H_1$  と略記) を与える。 このとき,磁気モーメント M (以下磁化と呼ぶ) は

(81)

<sup>\*</sup> 昭和48年9月12日原稿受付,昭和49年2月4日改訂

<sup>\*\*</sup> 北海道大学応用電気研究所 メディカル・トランスデュ ーサ部門

<sup>\*\*\*</sup> 北海道大学医学部第一外科





Bloch の式として次式で表わされる<sup>20)</sup>。

 $d\mathbf{M}/dt = \mathbf{M} \times \gamma (\mathbf{H}_0 + iH_1 \cos \omega_1 t - jH_1 \sin \omega_1 t)$  $- \mathbf{k} (M_z - M_0)/T_1 - (iM_x + jM_y)/T_2$ (2)

ここで $M_x$ ,  $M_y$ ,  $M_z$  は磁化 M の 3 軸方向の各成分,  $M_0$  は熱平衡磁化, i, j, k はx, y, z 方向の単位ベ クトルで,  $\omega_1 = rH_1$  とする。 $T_1$ ,  $T_2$  はスピンと外界 およびスピン同士のエネルギー交換に伴う時定数で, それぞれスピン-格子緩和時間, スピン-スピン緩和時 間と呼ばれる。式(2) で定常状態における共鳴吸収 信号を与える磁化  $M_y$  は次式で表わされる。

 $M_y = r H_1 T_2 M_0 S$  (3) ここでSは飽和係数で、次式のように与えられる。  $S = (1 + r^2 H_1^2 T_1 T_2)^{-1}$  (4)

実際の共鳴吸収信号は  $M_y$  により検出コイルに誘起 される起電力である。 $M_y$  は試料体積に比例するので, 共鳴信号振幅から検出領域内試料の量を測定でき, $T_1$ および  $T_2$  は分子の結合状態や組成に関連するので試 料の質的情報も得られる。本稿では4.2 項の緩和時間 の測定以外は steady NMR 装置を使用した\*。さて 生体計測においては定量性が重要な問題であるから先 に式(2)の厳密解を求め,これを血流計測に適用し たときの,流れに対する  $M_y$ の一般的な傾向を調べ た<sup>14)</sup>。この結果,S に関連して流量と $M_y$ の関係が 増加型または減少型を示すことを明らかにした。また ガラス管に血液を流すモデル実験によっても同様の傾 向を示すことから<sup>15)</sup>, Bloch の式を生体計測のあり方 を見通すための解析方法として適用できることは明ら かである。

## 2・2 無侵襲生体計測上の諸要因の検討

2・2・1 血流計測を例とした測定要因の検討 体 外から無侵襲で体内プロトンを計測する場合の一般的 な要因を明らかにするために,一例としてヒトの頸部 における無侵襲血流計測を想定し,第2図に示す簡単 なモデルにより,血管と検出コイルの間にプロトンを

含む物質を介在させ、流量と出力信号の関係を調べた。 図のモデルは頸部中心に直径 5 mm 程度の 1 本の血 管を想定し、頸部周囲に検出コイルを密着巻きした場 合に対応し,検出コイルと被測定血管とは疎結合して いる。両者の断面積比 (filling factor) は 1/100 であ る。第3図に示すように,介在物質が存在した場合. これらによる出力信号が流量零時の出力信号にオフセ ット分として重畳され、流体だけの信号よりもはるか に大きい。これは同一静磁場中では被測定部位 (MT) のプロトンと介在物質中のそれとは同一周波数に共鳴 するためである。したがって普通に使用される方法で 体外計測を行なうかぎり介在物質によるオフセット信 号は避けえず、MT と介在物質の信号を区別する測定 法が必要となる。この対策について磁場走査法を提案 したので3章を参照されたい。また MT と検出コイ ルは疎結合とならざるをえず, S/N 低下も重要な問題









昭和 49 年 4 月

<sup>\*</sup> NMR 装置には, 静的状態の磁化による信号を測定す るための広幅法や高分解能法などのいわゆる steady NMR 装置と, 磁化の動的状態を対象とする pulse NMR 装置の2種がある。

2・2・2 測定感度の基本的諸問題 測定感度に影響する諸要因をまとめると下記諸点となる。

- *M<sub>y</sub>* と*S* は式(3)から *H*<sub>1</sub> と *T*<sub>1</sub> および *T*<sub>2</sub> によって決定されるが、これらの相互関連性如何
- 2) Sの関連パラメータである緩和時間が生体試料ではどの程度か、またその決定要因や緩和時間応用面の検討
- MTと検出コイルの疎結合に伴う高周波磁場分 布と検出効率の関係
- 4) 体組織などの MT と検出コイル間の介在物質 が出力信号に及ぼす影響
- 5) 疎結合による出力信号減衰程度および測定下限 界すなわち無侵襲生体計測における分解能

#### 磁場走査法の提案

2・2・1 で明らかなように、通常の NMR 測定法では MT とその周囲の体組織中のプロトンによる出力信号 の区別は不可能である。そこで著者らは MT に他部 位と異なる特定強度の磁場を重畳し、その共鳴周波数 の相違を利用して MT だけの信号を検出する磁場焦 点法を提案した<sup>13,16,16)</sup>。

いま第4図に示すように MT の磁場強度を他部の 磁場強度  $H_0$  に対して  $AH_s$  だけ異ならせる。このと き、MT および他部の共鳴周波数をそれぞれ  $f_s \ge f_0$ とすると次式を得る。

 $f_s = r(H_0 + \Delta H_s)/2\pi = f_0 + \Delta f_s$  (5) ただし  $\Delta f_s = r\Delta H_s/2\pi$  である。ゆえに  $f_s$  または  $\Delta f_s$ をフィルタなどにより選択すれば, MT だけの共鳴信 号が得られる。さらにこの  $\Delta H_s$  で体内を走査すると 全身にわたって生体情報計測ができるので,これを前



第4図 磁場走査法のモデル図 Fig. 4 Schematic model of magnetic focusing and scanning

第12巻第2号(Apr. 1974)

記磁場焦点法を含めて一般的に磁場走査法と呼ぶ。本 法において, MT を有限な  $4H_s$  強度とする方法と MT を零磁場強度とし他部を有限値とする方法が考え られる。 このときは MT と他部の共鳴周波数が前記 と逆に  $f_s \leftrightarrow f_0$  と入れ替わるが, MT 部のそれを選択 できることは当然可能である。これらの課題の内包す る諸問題や,  $4H_s$  発生法としてヘルムホルツコイル 対を用いることなどの基本的な提案については既報し たのでそれを参照されたい<sup>13,16-16)</sup>。

#### 4. 測定感度を決定する諸要因の検討

#### 4・1 飽和係数と関連因子の検討

被測定部位 MT における磁化 M<sub>y</sub> によって,検出コ イル(巻数N)に生ずる出力信号は次式で与えられる<sup>21)</sup>。

 $E = (M_y \omega_0 N H_1/2\pi) \sin(\omega_0 t + \theta)$  (6) これから  $\omega_0 N$  を一定とし, E を極力大きくする方法 を考える。式 (3) から  $M_y$  は  $H_1$ , S,  $T_2$  および  $M_0$ によって決まり,また式 (4) に関連して S=0.5 の とき  $M_y$  は最大となる。S は  $H_1$ ,  $T_1$  および  $T_2$  で決 定されるので,これらと出力信号との関係を実測した 結果を第5 図に示す。図より各試料とも  $H_1$  level が コイル端子電圧で 4.4 mV<sub>rms</sub> のとき最大出力を示す。 また緩和時間の違いにより 同一  $H_1$  level に対する出 力も異なる。したがって  $H_1$ ,  $T_1$  および  $T_2$ , またこ



 $\begin{array}{ll} f_{\rm 0}:60~{\rm MHz} & H_{\rm 0}:14.\,092~{\rm kG} \\ E_{\rm 0}:724~{\rm mV_{rms}} \mbox{ at } H_{\rm 1} \mbox{ level } 4.4~{\rm mV_{rms}} \mbox{ (water)} \\ \mbox{ sample tube:} 6~{\rm mm} \mbox{ id.} \end{array}$ 

第5図 高周波磁場強度と出力信号の関係 Fig. 5 Relation between H<sub>1</sub> level and the signal output

— 39 —

れらによって決まるSは測定感度に影響し,MT を定 量化する場合の重要なパラメータであり,MT につい てのこれらの値を知ることは必須の課題となる。

#### 4・2 生体物質の緩和時間に関する検討

4・2・1 生体試料の緩和時間 緩和時間  $T_1$  およ び  $T_2$  の測定には一般にパルス NMR 法が使用される。 実際の生体計測時には試料固有のスピン-スピン緩和 時間  $T_2$  よりも,使用装置における  $H_0$ の不均一分 (h) に左右された実効的な  $T_2^*=1/rh$  となる<sup>22)</sup>。ゆ えに本稿ではスピン-格子緩和時間  $T_1$ を生体からの 採取試料について,各試料とも採取後氷室保存し,12 時間以内に測定した。まず液体試料についての測定結 果を第6図に示す。図中試料のうち血液はヘパリン処



理済みの真空採血管 (10 mm φ×70 mm) に, その他は ガラス試料管 (10mm \$\phi \times 30mm) に入れた。この結果, 胆汁を除いては、各試料ともほぼ1~2秒の範囲内の 値を示している。とくにリンパ液と関節腔内滲出液で は血液の約2倍、胆汁は0.5倍の値となる。つぎに体 組織についての測定結果を第7図に示す。各組織とも 0.1~1 秒程度の範囲の値である。全般的には胃,腸 や心筋で個体差が大きく、また同一個体では肝および 膵臓が最も短く、肺が最も長いことが特徴的である。 各組織とも脱血操作をしていないので、組織中の血液 の影響が問題となるが、これらの T<sub>1</sub> はいずれも1秒 以下であり、ほとんど血液を含まない腱でも0.2秒程 度であるので,この影響はほぼ無視できよう。一方, 胃や腸でとくに個体差が大きい原因として、酵素によ る組織の消化という問題が考えられるので、これらは 採取後短時間内に測定すべきである\*。

4・2・2 緩和時間決定因子の検討 生体物質の緩 和時間を決定する原因は、たんぱく質などいわゆる巨



大分子構造をもつ物質とその中の水分子との結合状態 によるものであるとの説もあるが<sup>33)</sup>,目下のところ確 認されてはいない。著者らは生体物質の構成成分との 関連で緩和時間決定原因について基礎的な検討を行な った。試料中に常磁性物質が含まれた場合, $T_1$ はそ の濃度に逆比例することが知られている。生体中の常 磁性物質は大部分が鉄であり, $T_1$ 決定の一要素とし てこの影響を調べるために静脈血のヘマトクリット値 (Ht)に対する $T_1$ を測定した。この結果,第8図に 示すように $T_1$ は Ht 値にほぼ逆比例する。この原因 は、体内鉄量の約70% がヘモグロビン鉄として含ま れ、残り30%の鉄分中血類中には0.2% 程度が含ま れるので<sup>24)</sup>,おもに赤血球中の鉄によると考えられ,  $T_1$ の測定結果から Ht 値を知ることも可能である。





- 40 -

<sup>\*</sup> 一説には数分以内に測定せよともいわれるが,現在の ところ設備の都合上確認できない。

一方, NaCl と KCl の 2 種の水溶液について  $T_1$  を 測定した結果,両者とも 6,7% 程度水の  $T_1$  よりも 増加することがわかった<sup>25)</sup>。

4・2・3 緩和時間の腫瘍検出への応用 Damadian はラットを用い,正常組織と移植癌の緩和時間を測定 し,後者が前者に比して 1.4~3 倍程度長い値を示す ことを見いだし,緩和時間による腫瘍検出の可能性を 示唆した<sup>10,11)</sup>。しかしこの結果は同一組織における比 較ではないので,著者らは胃癌と乳癌の各一例につい て正常部分と腫瘍部分の  $T_1$ を測定した。第9図に示 すように正常組織の  $T_1$ に比べて胃癌では約1.2倍, 乳癌では3倍程度  $T_1$ が長くなる\*。したがって緩和 時間の測定による腫瘍検出への応用が期待される。し かしデータをさらに蓄積する必要があり,かつ癌変性 程度による緩和時間の相違や,さらになぜ腫瘍によっ て緩和時間が長くなるのかなどの問題が山積する。





## 4・3 検出コイルと被測定部位との相対的位置およ び高周波磁場と測定感度との関連

4.3.1 検出コイル内に被測定部位がある場合 無 侵襲生体計測時の検出コイルの配置法は、胴体などに 直接巻く方法と体表上に置く方法に大別できる。した がって前者では検出コイル内に、後者ではコイル外に MT が存在する。検出コイル内での H<sub>1</sub> は一定では なく、また検出コイルと MT の疎結合による検出効 率の相違も予想される。これらの場合の測定誤差につ いて検討する。

検出コイルをソレノイド形とし、コイル軸方向磁場 分布およびこれに磁化  $M_{y}$  がどう関連するかについ ては既報した<sup>14)</sup>。しかし実際に得られる出力信号は、 さらに MT と検出コイル の疎結合による検出効率を 含めた形での検討を要する。第 10 図に示すコイルの 軸方向磁場強度 H は次式で表わされる。

\* 胃癌,乳癌は習慣上 Magenkrebs, Mammakrebs と 呼ばれるが,ここでは他の図と同様英語表現で統一し, それぞれ stomach, breast とした。

- 41 ---

第 12 巻 第 2 号 (Apr. 1974)



- 第10図 検出コイル内に被測定部位が含まれる場合の コイル配置法
- Fig. 10 The detector coil arrangement when MT is located at the inside of it

$$H = \frac{NI}{2\pi} \int_{\beta_2}^{\beta_1} \frac{d\beta}{\sin\beta} \left[ K \left( \frac{2\sqrt{a\rho}}{a+\rho} \sin\beta \right) + \frac{a^2 - \rho^2 - (a+\rho)^2 \cot^2\beta}{(a-\rho)^2 + (a+\rho)^2 \cot^2\beta} E \left( \frac{2\sqrt{a\rho}}{a+\rho} \sin\beta \right) \right]$$
(7)

KとE項は第1種および第2種楕円積分,Nはコイルの巻数,Iは磁場発生用電流で,また次式を得る。

 $\beta_1 = \cos^{-1} \{X/\sqrt{X^2 + (a+\rho)^2}\}$ 

 $\beta_2 = \cos^{-1} \{ (X+b) / \sqrt{(X+b)^2 + (a+\rho)^2} \}$ 

いま式(7)による磁場を  $H_1$  とし, これを式(3) に代入すると磁場分布に対応した  $M_y$  が求まり,式 (6)から出力信号が得られる。ゆえにコイル中央断 面内(X=b/2)の1点に試料があるとして,コイル 内径方向の試料位置に対する出力信号の計算結果を第 11 図に示す。図よりコイル中心部では S=0.5のと





き出力は最大で、Sが 0.1~0.9 の範囲では試料がコ イル周辺に近づくほど出力は中心部よりも増大し、と くにSが大きいほど周辺での増加程度が大きい。Sが 0.1 以下ではコイル内でほぼ一定出力となる。また、 0.1 $\leq S \leq 0.8$  では試料位置がコイル中心より 30~40 % ずれた場合でも出力信号は 10% 以内の変化である。 つぎに実験的に両者の関係を調べた結果を**第 12 図** 



に示す。 $H_1$  は中心部でほぼ最大出力となる程度 ( $S \approx 0.5$ ) とその約 2 倍 ( $S \approx 0.1$ )の強度を用いた。この 結果, $S \approx 0.5$ の場合試料がコイル周辺に近づくほど 出力信号は増加し, $S \approx 0.1$ のときは全体的に出力は 小さい。かつ周辺での増加程度も小さく,前記計算結 果とほぼ一致する。なお  $H_0$ と直角なX方向や試料を 固定して検出コイルを移動させても同様の傾向を示し,  $H_0$ の不均一による影響ではないことを確認した。ま た図の左右の非対称性は、コイルの幾何学的形状によ ると考える。





Fig. 13 The detector coil arrangement when MT is located at the outside of the detector coil

4・3・2 検出コイル外に被測定部位がある場合 第 13 図に示す検出部において,前項と同様に式(3), (6)および(7)によりコイル軸方向(X)および径 方向(ρ)距離に対する出力信号を求めた。なおコイ ル中心軸上におけるHによってSを規定し,各出力は X=0, ρ=0 での出力で規格化した。第 14 図は S= 0.5 のときの計算結果を示す。これから,試料がコイ ル中心軸上で端面から離れるに従い出力は低下するこ と(3・5 参照),径方向に対してはコイル線輪上では H=0 なので出力は零となるが,コイル外(ρ>4mm)





Fig. 14 Calculated result of the signal output versus MT position outside of the detector coil

ではコイル内の信号に比べ約1桁, とくにコイル半径 の2倍の位置では2桁程度低下する。

## 4・4 被測定部位と検出コイル間の介在物質が出力 信号へ及ぼす影響

中間介在物の影響は、実際には体外からの H<sub>1</sub> が MT へ到達する際の損失と、MT からの出力信号が 体外の検出コイルへ到達するときの損失の和で与えら れる。しかし前者における損失分は送信側で補えるの で S/N 低下の問題は後者だけと考えてよい。steady NMR 法における出力信号は可聴周波数で H<sub>1</sub> を振幅 変調し\*,この変調信号上に含まれる。ゆえに H<sub>1</sub> に 対する中間介在物の影響を調べるとこの損失の程度が わかる。そこで第 15 図に示す相互誘導を利用した、 MT と検出コイルの疎結合によるモデル実験を行な った。検出系と介在物質の結合を避けるために、検出 コイル端面上にほぼ無損失なガラス皿を固定し、これ に介在物質を入れ、信号源コイルを両コイル中心軸上 で移動させて出力信号の減衰程度を測定した。また実





\* 普及形市販高分解能装置の共鳴周波数は 60 MHz, 変 調信号周波数は 10 kHz または 15 kHz である。

昭和 49 年 4 月

際上高周波電磁界の漏洩や浮遊容量の影響などを十分 取り除くことに注意し,疎結合や介在物の影響に比し てこれらが省略できるようにした。測定結果を第16 図に示す。これより介在物質がないときの出力信号に 比べて肉および生理食塩水が介在した場合,ともに 25~30%の出力低下を示す。また介在物質の厚さに よる影響は認められなかった。



第16図 中間介在物による出力信号減衰程度 Fig. 16 The deterioration of the signal output with body tissues

## 4・5 疎結合に伴う出力信号減衰程度と中間介在物 を含む測定下限界

MT が体内で占める位置との関係で、効率のよいコ イル配置法が定まるが、体組織が介在しないという仮 定の下で、代表的なコイル配置とその場合の信号減衰 度についての計算結果や、その結果を用いて各種臓器 の無侵襲測定下限界量については既報した<sup>16,18)</sup>。とく に、半径 5mm、長さ 10mm、インダクタンス 1  $\mu$ H のコイル中心に試料(水)がある場合を基準出力とす ると、腎、肝などの代表的体内深部臓器による出力信 号は2桁前後の減衰となる。これらの計算結果を実験 的に確かめるために、介在物質がない状態で、まず MT のもつ磁化を等価コイルで置換し、半径 a、長さ b、巻数 Nの検出コイルで得られる出力信号は式(6) と同様に次式で表わされる<sup>21)</sup>。

$$E = -\frac{M\omega_0 N}{2 b} \left\{ \frac{X+b}{\sqrt{a^2 + (X+b)^2}} - \frac{X}{\sqrt{a^2 + X^2}} \right\} \sin(\omega_0 t + \theta)$$
 (8)

式(8)により試作装置の検出コイル寸法により計算 した結果を第17図に実線で、また試作装置による実 測値を同図中にプロットした。これらの値は検出コイ ル内に試料が満たされたときの出力で規格化した。装 置の制約上試料が微量とならざるをえないので, X= 7.5 mm までの実測にすぎないが,計算値と実測値は ほぼ一致している。多少の相違はコイル磁場強度を中 心軸上の値で代表させたことや,浮遊容量などの影響 と考えられる。



第17図 疎結合に伴う出力信号減衰程度Fig. 17 The deterioration of the signal output according to the loose coupling

つぎに4・4 項で明らかとなった中間介在物の出力信 号へ及ぼす影響を考慮して本法による測定下限界につ いて推定する。市販 60 MHz 高分解能装置の性能を考 慮し、S/N=1 のときを測定下限界水分量とする既報 の結果に<sup>19)</sup>,前記測定結果による中間介在物の損失を 30% とした,おもな臓器についての推定結果を第1 表に示す。この結果、S/N=1 としたとき体外から識 別しうる下限界水分量は 0.3 ml 程度である。さらに 平均加算法や超伝導磁場を使用するなどの S/N 改善 策\* を講ずれば、その分解能を2桁前後改善できる可 能性がある。

#### 5. おわりに

NMR 現象を応用した無侵襲な生体計測において, その測定感度に及ぼす各種の要因について基礎的な検 討を行ない,下記諸点を明らかにした。

- NMR に関する Bloch の理論式について検討し、 無侵襲生体計測時に、その測定感度に及ぼす生体 物質の緩和時間や高周波磁場強度(H<sub>1</sub>)などの諸 要因の関連を明らかにした。
- これらの諸要因が無侵襲生体計測時において、 どの程度のものかをモデル実験によって検討した。

\* NMR における S/N は H<sub>0</sub>の 3/2 乗に比例する。

第12巻第2号(Apr. 1974)

- 43 -

第1表 無侵襲計測時の測定下限界水分量

Table 1 Estimated figures of minimum volume of water detection in various organs

measured organs	distance [mm]	arrangement of detector	signal attenuation	water content in tissue [%]	minimum limit of tissue voulme [ml]
kidney	80	A (a=150 mm)	$3.5 \times 10^{-3}$	83	0.31
liver	60	B (a=40 mm)	$4.2 \times 10^{-3}$	· 68	0.33
heart	60	A ( $a=150$ mm) or B ( $a=40$ mm)	$4.2 \times 10^{-3}$	79	0.28
spleen	80	A (a=150 mm)	$3.5 \times 10^{-3}$	76	0.34

Distance indicates the distance from skin surface to the center of these organs.

Arrangement of detector shows; A) MT is located at the inside of the detector coil of radius a.

B) MT is distanced by  $X \operatorname{cm}$  from the end of the detector coil of radius a.

すなわち  $H_1$  がその発生用コイルの内外でどのよ うに変化するかを理論的に調べ,ついで犬および ヒトの各種体液や体組織の緩和時間を実測し,前 者は 1~2 秒,後者では 0.1~1 秒の範囲内の値 をもつことを明らかにした。またこれらの値と前 記 Bloch の式における飽和係数や測定感度とを 対比しながら,どのように各種パラメータを選択 すべきかについて考察した。

- 3) 腫瘍検出の可能性を調べるために、胃癌や乳癌 とそれぞれの正常組織の緩和時間を調べ、前者で 1.2 倍、後者で3倍程度正常組織よりも増加する ことを確かめた。また血液のヘマトクリット値 (Ht) と緩和時間が直線的な関係をもつことを明 らかにした。
- 4) 体内の被測定部位(MT)と体表上の検出コイル 間に介在する体組織が、どの程度 S/N を劣化さ せるかについてモデル実験を行ない、周波数 60 MHz では 30% 程度であることを明らかにした。
- 5) これらの結果により,著者らの提案する磁場走 査法を用いる場合,どの程度の体内水分量まで測 定しうるかについてモデル実験的な見通しを与え た。すなわち本法の分解能は 60 MHz, S/N=1 と して,体内深部の臓器で 0.3 ml 程度である。

これらの結果は NMR による無侵襲生体計測の基礎 的課題として既報した,「核磁気共鳴現象を応用した 体外よりの生体内情報測定法の基礎的研究<sup>18)</sup>」の続報 である。今後はこれらの研究結果を基盤として,さら に走査用磁場発生法や腫瘍検出上の諸問題,および血 流量などの無侵襲測定法の開拓などに努力したい。し かし超強力磁場強度内における生体の安全性という問 顕に関しては,だいぶ先のことになると考えている。

最後に本稿について有益なご助言を賜わった当所達 崎達教授および松本伍良教授,また種々ご討議いただ いた今井正明博士,笠原勝氏,大学院生堀田正生氏に 対し深謝する。 なお、本研究は昭和47,48 年度厚生省新医療技術研 究費補助金を受けて行なった。

文 献

- G. Suryan : Nuclear resonance in flowing liquids, Proc. Indian Acad. Sci., sect. A, 33, 107/111 (1951)
- R.L.Bowman, et al.: Blood flowmeter utilizing nuclear magnetic resonance, IRE trans. on Med. Electron., ME-6, 267/269 (1959)
- J. R. Singer : Biological flow and process tracing using nuclear and electron paramagnetic resonance, IRE trans. on Med. Electron., ME-7, 23/28(1950)
- P.Buchman: Nuclear Magnetic Resonance Flowmeter, Thesis of Master Degree, Univ. of Washington (1959)
- 5) W.K.Genthe, et al.: NMR applied to flow measurement, Instrum. Technol., 15-11, 53/58 (1968)
- R. L. Bowman, et al.: A non-invasive nuclear magnetic resonance flowmeter, 9 th Int. Conf. on Medical and Biological Engineering, Melbourne, Australia (1971)
- J. H. Battocletti, et al.: Analysis of a nuclear magnetic resonance flowmeter for pulsatile flow, IEEE trans. on Biomedical Engineering, BME-9, 403/407 (1972)
- A.I.Zhernovoi, et al.: Nuclear Magnetic Resonance in a Flowing Liquid, Consultants Bureau, New York (1965)
- J.A. Jackson, et al.: Whole-body NMR spectrometer, Rev. Scientific Instr., 39-4, 510/513 (1968)
- R. Damadian : Tumor detection by nuclear magnetic resonance, Science, 171, 1151/1153 (1971)
- E. D. Edelson : Cancer with Supermagnets, Popular Science, 99/100 (1973)
- 12) 阿部,他:核磁気共鳴装置による生体計測(I),第9
  回日本 ME 学会大会予稿,B-27 (1970)
- 阿部,他:核磁気共鳴現象による生体計測(第6報), 電子通信学会医用電子生体工学研究会資料,MBE 72-20(1972)
- 14) 今井,他:核磁気共鳴現象を用いた血流量計の理論的 考察,北大応電研報告,23,11/29(1971)
- 15) 田中,他:NMR による生体計測(II),電子通信学会 医用電子生体工学研究会資料,MBE 70-15 (1970)
- 16) Z. Abe, et al.: Non-invasive measurements of biological information with application of nuclear magnetic resonance, Sympo. and Workshop on The Effects of Low-Frequency Magnetic and Elec-

- 44 --

昭和 49 年 4 月

tric Fields on Biological Communication Process, Snowmass-at-Aspen, Colorado (1973)

- M.Imai, et al.: Some considerations on uniform magnetic field of a Helmholtz coil pair for NMR signal detectors, 北大応電研報告, 23, 132/139(1971)
- 18) 阿部,他:核磁気共鳴現象を応用した体外よりの生体 内情報測定法の基礎的研究,計測制御学会投稿中
- N.Bloembergen, et al.: Relaxation effects in nuclear magnetic resonance absorption, Phys. Rev., 73-7, 679/712 (1948)
- 20) F.Bloch, et al.: Nuclear induction, Phys. Rev., 70, 460/473 (1946)
- 21) G.Faini, et al.: Signal-to-noise considerations in

a nuclear magnetometer, Nuovo Cimento, Supplement, serie X, 23, 55/65 (1962)

- 22) H.Y.Carr, et al.: Effects of diffusion on free precession in nuclear magnetic experiments, Phys. Rev., 94-3, 630/638 (1954)
- 23) C.F.Hazlewood, et al.: Evidence for the existance of a minimum of two phases of ordered water in skeletal muscle, Nature, 222, 747/750 (1969)
- 24) 吉川,他編:血液の生化学---基礎と臨床---,朝倉 書店(1969)
- 25) 田中,他:NMR による生体計測(V),第11回日本 ME 学会大会予稿,5-4-3 (1972)

# Non-Invasive Measurements of Biological Informations Utilizing Nuclear Magnetic Resonance Technique

----Fundamental Investigations on the Measuring Sensitivity----\*

### Kunio TANAKA\*\*, Fumio SANO, M. D. \*\*\*, Zenuemon Abe\*\*

Several papers on the applications of the nuclear magnetic resonance (NMR) technique for the biological measurements have been published since the first proposal of the NMR blood flowmeter by Bowman. However, the problems arising inherently from the non-invasive measurements of the specified area in the body were not discussed in these papers. The authors proposed previously the magnetic focusing technique as one of the new approaches and discussed some problems related to this technique.

In this paper, some basic problems of the applications of NMR for the non-invasive measurements are discussed and the fundamental properties affecting the measuring sensitivity attained by the magnetic focusing technique is analyzed. The problems treated and the obtained results are as follows:

1) The relations among parameters such as relaxation times and radio frequency magnetic field which influence the measuring sensitivity are experimentally analyzed.

2) The distributions of RF magnetic field inside or outside the transmitter coil are theoretically calculated. Approximate values of relaxation time of 1-2 sec. and 0.1-1 sec. are experimentally obtained respectively with the various body fluids and tissues of the dog and the human. Philosophy of choosing the appropriate parameters are discussed based on these results by taking the saturation factor in Bloch's equation and the measuring sensitivity into account.

3) Application for the tumor detection is discussed and the differences of 20% and 200% in relaxation time between normal and cancer cases are experimentally obtained respectively with the tissues from the stomach and the breast. Further, it has been found that the relation between hematocrit of blood and its relaxation time was linear.

4) The deterioration of signal output by body tissues is examined by a model experiment. According to this experiment, it is shown that the deterioration of S/N ratio was equal to approximately 30%, at f=60 MHz.

5) From above results, in the case of applying our proposed magnetic focusing technique, the resolution or the minimally detectable volume of water in the typical organs by S/N of unity at resonance frequency of 60 MHz should be about 0.3 ml.

- \* Received on Sept. 12th 1973, Revised on Feb. 4th 1974
- \*\* Medical Transducer Division, The Research Institute of Applied Electricity, Hokkaido Univ. \*\*\* The First Dept. of Surgery, School of Medicine, Hokkaido Univ.