

## 調査・解説

## 電磁波による生体計測

## その 1. マイクロ波以下の周波数領域

上 瀧 實\* 篠塚 隆\*

(昭和63年3月14日受理)

## RADIO MEASUREMENTS OF BIOLOGICAL MATERIALS

—FROM DC TO MICROWAVE FREQUENCY RANGE—

By

Minoru KOTAKI and Takashi SHINOZUKA

Measurement techniques of living tissues, dielectric properties are reviewed at frequencies from the DC to the microwave range. Electrical properties of biological materials are summarized regarding interaction mechanisms. Special attention is focused on novel techniques for "in situ" determination of electrical property changes correlated with physiological changes in living tissues.

## 1. はじめに

21世紀に向けて、我々が直面している最も大きな課題に、人口の爆発的な増大に対する食糧危機問題、難病の予防と治療などがある。これ等の課題に対する工学的アプローチとして近年急速に展開されているのがバイオテクノロジーであり、これを支えている基礎技術が生体計測で、その果す役割はこれまでと比較できぬほど重要な意味をもってきている。

生体は、どの小さな部分をとっても同じ性質、構造をもつ通常の材料と異なり、基本的性質として階層構造をもっており、原子、分子から小器官、細胞、組織、器官、個体等々にわたり、それぞれの性質、機能が質的に異なっている。また、生体は文字通り「生きている」材料であり、死後経過時間とともに生体材料の性質が変化していく。さらに、生体は我々の計測対象となる細胞、組織レベルにおいて、異なる物理化学特性を持つ高分子材料から成る複合体であり、温度、湿度、pH等の周囲環境によりその特性が著しく変化する物質と考えられる。したがって、「自然の状態」、「生きたままの状態」で生体を計測することが重要であり、そのため、非破壊、無侵

襲、非観血的計測法が是非必要となってくる。

生体組織の特性や機能を計測する手段には、電磁波を利用する方法、弾性波法、化学分析法、質料分析法、熱分析法など多くの方法がある。しかし、非破壊的に計測するためには散乱、反射、透過特性に優れた電磁波の利用が最適といえる。実際、極度に周波数の高い電磁波であるX線が、その優れた透過性のため、古くより診断に用いられてきた。

電磁波を用いた生体の計測には、外から電磁波を照射して、その透過、吸収、反射特性を測る方法と、生体が自発的に出す信号を利用する方法がある。前者はより一般的な方法で、本報告で主として取り上げるものである。後者は生体自身が発生する活動電位、微弱磁気、代謝熱などを検出、利用する方法である。

電磁氣的側面から生体物質を眺める場合、他の電気材料と同様に、生体を誘電体とみなし、その誘電定数の周波数特性、分極特性、温度特性などを計測し研究することが中心的課題となる。したがって、本報告では誘電体としての生体を計測するために必要な基礎事項をはじめに説明する。次にマイクロ波以下の周波数帯における生体計測の現状を紹介する。なかでも、非破壊計測法として最も広範囲の応用が期待されている核磁気共鳴(NMR)法について、やや詳しく述べる。さらに、現在、研

\* 電波応用部 電磁波利用研究室

究開発が行われている各種生体計測法の紹介を行う。なお、本報告で扱う「生体」は、物理、化学的な加工をうける以前の自然の「生物材料」を広く対象とする。

## 2. 誘電率と緩和現象

生体組織は、細胞、細胞外液、細胞内液、細胞内小器官、細胞膜など電氣的に異なった性質をもつ多くの物質から構成されており、電氣的に複合体であることが他の誘電物質と大きく異なる点である。ここでは複合体としての生体の誘電率、誘電緩和現象について基本事項を述べる。

### 2.1 誘電率

生体組織は、薄い膜で囲まれた細胞と、その囲りの細胞外液でできている。電氣的にみると、細胞内には種々のイオン、分極性タンパク質や極性をもつ水などがあり、細胞外液にも同様な極性分子やイオン、水が混在している<sup>(1)</sup>。このような複合体に電界がかかると、生体内の自由電子や、イオンが流れ伝導電流が生じる。また、印加電界による原子や分子の分極作用、及びタンパク質や水などの、有極性分子の配向分極による変位電流も生じる。これ等が、生体組織の誘電特性を決めている。

印加電界により原子核に対する電子の位置が相対的に変位する現象を電子分極という。電子分極による誘電率の変化は、静電界から光領域に至る広範な周波数領域でほぼ一定となるが、 $10^{15} \sim 10^{16}$  Hz 付近に共鳴作用があり、大きな誘電率変化をもたらす<sup>(2)</sup>。

印加電界により分子中の原子核の配置が歪む現象を原子分極、又はイオン分極という。原子分極の誘電率への効果は、静電界より赤外線領域までほぼ一定であるが、赤外線領域に共鳴作用を生じる<sup>(2)</sup>。また、特に生体高分子では、誘電特性に対して各種官能基に特有の伸縮振動、対称振動、変角振動がある<sup>(3)</sup>。

一方、配向分極は有極性分子が印加電界の方向に揃うことによる分極である。電界がかかってから、充分配向するまでに幾らかの時間がかかり、これを誘電緩和時間という。誘電緩和時間は、試料の温度や粘性などで決まるが、先の電子分極や原子分極より遅い現象である<sup>(2)</sup>。

生体を誘電体として見ると、上記のように、印加電界により分極が生じ、電流が流れるので、次式で与えられる複素誘電率でその特性を表す。

$$\kappa = \kappa' - j\kappa'' \quad \dots\dots(1)$$

(1)式の  $\kappa'$  を比誘電率、 $\kappa''$  を誘電損失率という。伝導電流や変位電流による実効的な導電率  $\sigma$  を用いて、誘電損失率に、

$$\kappa'' = \sigma / \omega \epsilon_0 \quad \dots\dots(2)$$

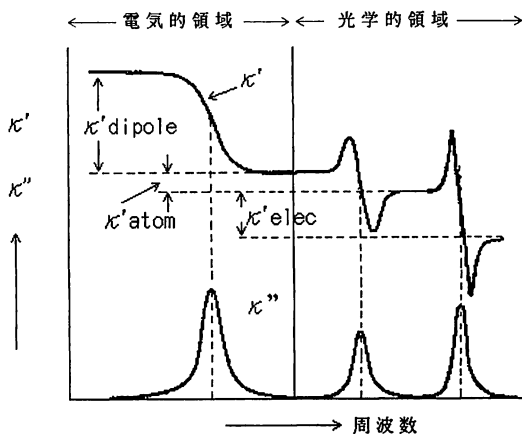
と表される。ここで  $\omega$  は印加電界の角周波数、 $\epsilon_0$  は真

空中の誘電率で  $8.854 \times 10^{-12}$  (F/m) である。さらに、(1)式中の  $\kappa'$  と  $\kappa''$  は次式で結ばれている。

$$\frac{\kappa''}{\kappa'} = \frac{\sigma}{\omega \kappa' \epsilon_0} = \tan \delta \quad \dots\dots(3)$$

(3)式で与えられた  $\tan \delta$  は散逸係数と呼ばれている。

結局、分極現象は第1図に模式的に示すように、三つの分極現象の和となる。電子分極や原子分極のように光学的温度領域における分散は、共鳴型分散であり、本報告で取り上げるマイクロ波帯以下の電氣的周波数領域で現れる配向分極による分散は、分子間の衝突や周囲分子から受ける束縛による緩和形の分散である。この緩和形分散では、図から分かるように、比誘電率  $\kappa'$  は周波数とともに単調に減少し、途中で極大値をとらない特徴がある<sup>(4)</sup>。



第1図 誘電率の分散特性<sup>(4)</sup>

### 2.2 誘電緩和現象<sup>(4)</sup>

一定の電界が印加され平衡状態にあった誘電体に對し、瞬時に電界をとり去ったとき、誘電体の分極が、平衡状態の  $1/e$  に減少するまでの時間を誘電緩和時間という。これは、誘電余効といわれ、分極の変化を妨げる誘電体内の性質を表している。緩和時間は電界に対する誘電体の応答の速さを示しており、この逆数を誘電緩和周波数という。緩和時間は通常、誘電体を構成する分子の密度、形状、粘性などで決まり、気体、液体、固体の順に長くなる。また、固体でも低分子物質より高分子物質のほうがより長い傾向にある。

比誘電率のうち、電界変化に瞬時に追従する成分、つまり周波数が  $\omega \rightarrow \infty$  に対応する成分と、ゆるやかに変化し、十分な時間経過後、つまり直流電界に対応する成分をそれぞれ  $\kappa_{\infty}$  と  $\kappa_s$  で表す。この  $\kappa_{\infty}$  と  $\kappa_s$  及び緩和時間  $\tau$  を用いて、比誘電率は次式で与えられる。

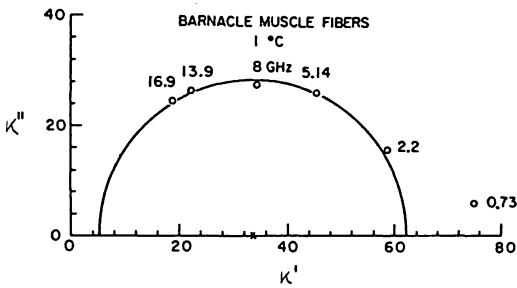
$$\left. \begin{aligned} \kappa &= \kappa' - j\kappa'' = \kappa_{\infty} + \frac{\kappa_s - \kappa_{\infty}}{1 + j\omega\tau} \\ \kappa' &= \kappa_{\infty} + (\kappa_s - \kappa_{\infty}) \frac{1}{1 + (\omega\tau)^2} \\ \kappa'' &= (\kappa_s - \kappa_{\infty}) \frac{\omega\tau}{1 + (\omega\tau)^2} \end{aligned} \right\} \dots\dots(4)$$

また、上式より、パラメータ  $\omega\tau$  を消去すると、

$$\left( \kappa' - \frac{\kappa_s + \kappa_{\infty}}{2} \right)^2 + \kappa'' = \left( \frac{\kappa_s - \kappa_{\infty}}{2} \right)^2 \dots\dots(5)$$

となる。これは、 $\kappa'$ 、 $\kappa''$  に対して中心が  $\left( \frac{\kappa_s + \kappa_{\infty}}{2}, 0 \right)$  で、半径が  $(\kappa_s - \kappa_{\infty})/2$  の円の方程式である。これをコール・コール円弧という。

第2図はマイクロ波帯での貝の筋繊維の1°Cにおける誘電特性を示すコール・コール円弧の例である。図から、比誘電損失率が最大となる周波数が8GHzで、このときの比誘電率は  $\kappa' = (\kappa_s + \kappa_{\infty})/2 \doteq 33.5$ 、比誘電損失率は  $\kappa'' = (\kappa_s - \kappa_{\infty})/2 \doteq 28$  であることが分かる。



第2図 貝の筋繊維の誘電率特性のコール・コール円弧<sup>(6)</sup>

一般に生体物質や高分子材料において観測される緩和時間は、ある値の周囲に分布をもっているため、誘電分散特性も緩やかで、比誘電損失率の極大値もより小さくなる。この場合、(4)式に対するものとして、次の半径論式が与えられている。

$$\kappa = \kappa_{\infty} + \frac{\kappa_s - \kappa_{\infty}}{1 + (j\omega\tau)^{\beta}} \dots\dots(6)$$

ここで $\beta$ は0~1の値をとるパラメータである。(6)式に基づいたコール・コール円弧は、虚軸( $\kappa''$ 軸)に沿って中心を下へずらした形となっている。すなわち、比誘電損失率がやや小さくなる傾向を示している。

2.3 複合体モデル<sup>(4)</sup>

生体物質は誘電率及び導電率の異なる複数の誘電体からなる不均質誘電物質と考えられる。このような異種誘電体の界面には、印加電界に対し時間遅れを伴う表面電荷が蓄積され、誘電体の分散特性や吸収特性も複雑になってくる。このような複合誘電体について、簡単な二つの場合の誘電特性を与える式を示す。

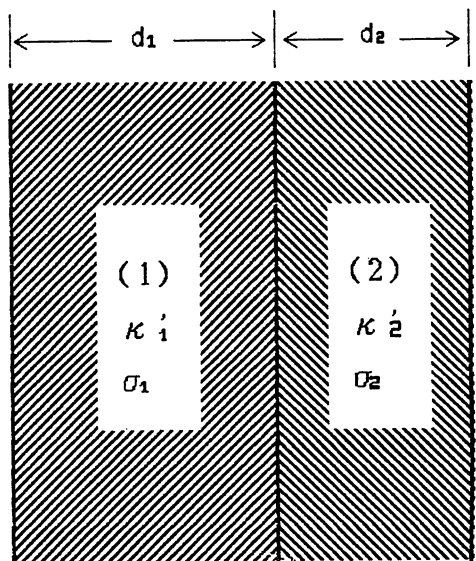
はじめに、第3図のように二層の平行板状の誘電体について考える。これは、例えば脂肪層と筋肉層が層状に接している場合に当たるものである。

図に示すように、誘電体1の比誘電率を  $\kappa_1'$ 、導電率を  $\sigma_1$ 、その厚さを  $d_1$  とする。また、同様に誘電体2についても、それぞれ  $\kappa_2'$ 、 $\sigma_2$ 、 $d_2$  とする。さらに、 $\gamma = d_2 / (d_1 + d_2)$  とし、誘電緩和時間を  $\tau$  とすると、複合誘電体の  $\kappa_s$ 、 $\kappa_{\infty}$ 、 $\sigma$ 、 $\tau$  の値は以下の式で与えられる。

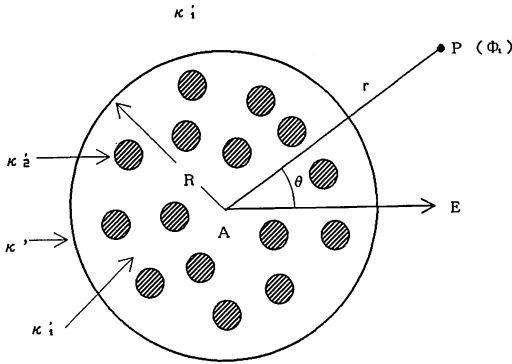
$$\left. \begin{aligned} \kappa_s &= \frac{\gamma\kappa_2'\sigma_1^2 + (1-\gamma)\kappa_1'\sigma_2^2}{\{\gamma\sigma_1 + (1-\gamma)\sigma_2\}^2} \\ \kappa_{\infty} &= \frac{\kappa_1'\kappa_2'}{\gamma\kappa_1' + (1-\gamma)\kappa_2'} \\ \kappa_s - \kappa_{\infty} &= \frac{\gamma(1-\gamma)(\kappa_1'\sigma_2 - \kappa_2'\sigma_1)^2}{\{\gamma\kappa_1' + (1-\gamma)\kappa_2'\} \{\gamma\sigma_1 + (1-\gamma)\sigma_2\}^2} \\ \sigma &= \frac{\sigma_1\sigma_2}{\gamma\sigma_1 + (1-\gamma)\sigma_2} \\ \tau &= \frac{\gamma\epsilon_0\kappa_1' + (1-\gamma)\epsilon_0\kappa_2'}{\gamma\sigma_1 + (1-\gamma)\sigma_2} \end{aligned} \right\} \dots\dots(7)$$

(7)式より、 $\kappa_1'\sigma_2 = \kappa_2'\sigma_1$  が成立する特殊な場合には、 $\kappa_s - \kappa_{\infty} = 0$  となり、複合体の誘電分散性が消えることになる。

次に血液中に赤血球が浮いているような複合体モデルとして、第4図のように、誘電体1の中に球形の微粒子状の誘電体2が混在し、かつその体積分率が小さい複合体について、 $\kappa_s$ 、 $\kappa_{\infty}$ 、 $\sigma$ 、 $\tau$  を与える式を示す。



第3図 二層誘電体<sup>(4)</sup>



第4図 球形微粒子混合体の理論モデル<sup>(4)</sup>

図に示すように、誘電体1の比誘電率を  $\kappa_1'$ 、導電率を  $\sigma_1$ 、半径  $a$  の球形誘電体のそれらを  $\kappa_2'$ 、 $\sigma_2$  とする。また、対象となっている半径  $R$  の中に  $N$  個の球形誘電体粒子が分散して存在しているとする。この場合、全体積に占める球状粒子の体積分率は  $\gamma = Na^3/R^3$  である。これらを使って、以下の各式が与えられる。

$$\left. \begin{aligned} \kappa_\infty &= \kappa_1' \left\{ 1 + \frac{3\gamma(\kappa_2' - \kappa_1')}{2\kappa_1' + \kappa_2'} \right\} \\ \kappa_s - \kappa_\infty &= \frac{9\gamma \{ 2\kappa_1' + \kappa_2' + 3\gamma(\kappa_2' - \kappa_1') \} (\kappa_1'\sigma_2 - \kappa_2'\sigma_1)^2}{(2\kappa_1' + \kappa_2')^2 (2\sigma_1 + \sigma_2)^2} \\ \sigma &= \sigma_1 \\ \tau &= \frac{2\epsilon_0\kappa_1' + \epsilon_0\kappa_2'}{2\sigma_1 + \sigma_2} \end{aligned} \right\} \dots\dots(8)$$

(8)式より、 $\kappa_2'\sigma_1 = \kappa_1'\sigma_2$  の場合には  $\kappa_s - \kappa_\infty = 0$  となり、複合誘電体に分散特性が生じないことが分かる。また、導電率  $\sigma$  は、温度に対して敏感なので、誘電緩和時間  $\tau$  も温度により大きく変化することが分かる。

### 3. 生体組織の電気的特性<sup>(5), (6)</sup>

生体物質の構成を分子成分から見ると、例として第1表に大腸菌細胞の分子組成を示すように、水分が60~80%と圧倒的に多く、その他タンパク質、糖質、脂質など

第1表 大腸菌細胞の分子成分<sup>(1)</sup>

成分	総重量(%)	それぞれの種類の数
水	70	
タンパク質	15	~3000
核 酸		
DNA	1	1
RNA	6	~1000
糖 質	3	~50
脂 質	2	~40
構築単位分子と中間体	2	~500
無機イオン	1	12

の高分子や無機イオンなどがある。生体では、その主成分である水に生体高分子や  $K^+$ ,  $Cl^+$ ,  $Na^+$ ,  $H^+$  などのイオンが溶けている。さらに、細胞中の水の一部はタンパク質などに結合し、構造化しているため、電気的特性も通常自由水と異なっている<sup>(1)</sup>。

通常の誘電体と生体物質の大きな違いは、生体では「生きた状態」の組織と「切り取られた状態」の組織では電気的特性が変化することである。これは、切り取られた後の生体組織では、時間経過に伴いその細胞のイオンの分布状態が変化すること、代謝機能が低下すること、細胞自体の破壊が起こることなどによるものである。この変化は特に低周波数領域で顕著に現れるが、切り取られた組織からの血液や水分の減少、タンパク質の変質などの原因で、高周波数領域の電気的特性も変化する。

近年、特に医学分野における診断や治療機器の開発、食品、農林水産分野における品質管理技術の開発分野で、生きた自然状態における電気特性、また、各周囲環境や、時間経過に伴う信頼性の高い電気特性が必要とされている。以下に直流からマイクロ波にわたる周波数領域における、生体の電気特性を紹介する。

#### 3.1 周波数特性

従来より、約 10 GHz 以下の周波数領域における生体組織の誘電率や導電率は比較的良く調べられている。生体の各組織を含水量の多少によりグループ分けし、それらの周波数に対する電気的特性の変化を第2表に示す<sup>(5)</sup>。

皮膚、筋肉、肝臓などの含水率の高い組織では、比誘電率は40~2000、導電率は 0.5~10 [S/m] となり、含水率の比較的低い脂肪、骨髄などでは比誘電率は5~20、導電率は 10~500 [mS/m] となっている。このような生体組織の誘電率や導電率の周波数特性の一般的な変化特性を第5図に示す<sup>(6)</sup>。定性的には、誘電率の分散には図中に示した  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  の三つの特徴的な緩和機構がある。これらの特徴は周波数とともに誘電率の減少と導電率の増大が同時に生じることにある。 $\alpha$ 分散は、細胞内外の液中の各種イオンが電界に応じて集散するときの特定数に対応した現象と考えられ、数十 Hz のあたりに中心周波数をもっている。 $\beta$ 分散は、細胞膜の電気的短絡現象に伴うもので、細胞膜間の距離のパラツキにより緩和時間の分布も広いが、その中心周波数は数十 kHz 程度である。 $\gamma$ 分散は細胞液中の水分子の分極配向の緩和現象によるもので、20 GHz 近傍が中心周波数となっている。

#### 3.2 生体構成物質の電気的特性

(1) 生体内の水

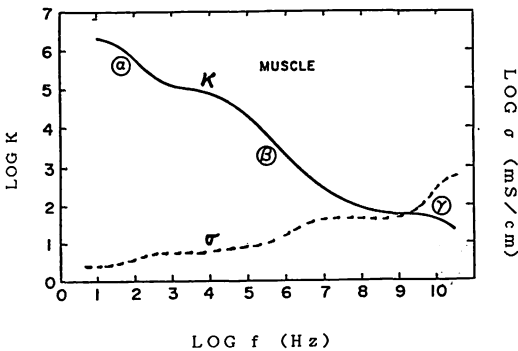
第2表 生体組織の比誘電率，導電率，透過深度及び反射係数<sup>(12)</sup>

(a) 筋肉，皮膚，含水率の高い組織

Muscle, Skin, and Tissues with High Water Content									
Frequency (MHz)	Wavelength in Air (cm)	Dielectric Constant $\epsilon_H$	Conductivity $\sigma_H$ (mho/m)	Wavelength $\lambda_H$ (cm)	Depth of Penetration (cm)	Reflection Coefficient			
						Air-Muscle Interface		Muscle-Fat Interface	
						$r$	$\phi$	$r$	$\phi$
1	30000	2000	0.400	436	91.3	0.982	+179		
10	3000	160	0.625	118	21.6	0.956	+178		
27.12	1106	113	0.612	68.1	14.3	0.925	+177	0.651	-11.13
40.68	738	97.3	0.693	51.3	11.2	0.913	+176	0.652	-10.21
100	300	71.7	0.889	27	6.66	0.881	+175	0.650	-7.96
200	150	56.5	1.28	16.6	4.79	0.844	+175	0.612	-8.06
300	100	54	1.37	11.9	3.89	0.825	+175	0.592	-8.14
433	69.3	53	1.43	8.76	3.57	0.803	+175	0.562	-7.06
750	40	52	1.54	5.34	3.18	0.779	+176	0.532	-5.69
915	32.8	51	1.60	4.46	3.04	0.772	+177	0.519	-4.32
1500	20	49	1.77	2.81	2.42	0.761	+177	0.506	-3.66
2450	12.2	47	2.21	1.76	1.70	0.754	+177	0.500	-3.88
3000	10	46	2.26	1.45	1.61	0.751	+178	0.495	-3.20
5000	6	44	3.92	0.89	0.788	0.749	+177	0.502	-4.95
5800	5.17	43.3	4.73	0.775	0.720	0.746	+177	0.502	-4.29
8000	3.75	40	7.65	0.578	0.413	0.744	+176	0.513	-6.65
10000	3	39.9	10.3	0.464	0.343	0.743	+176	0.518	-5.95

(b) 脂肪，骨，含水率の低い組織

Fat, Bone, and Tissues with Low Water Content									
Frequency (MHz)	Wavelength in Air (cm)	Dielectric Constant $\epsilon_L$	Conductivity $\sigma_L$ (mmho/m)	Wavelength $\lambda_L$ (cm)	Depth of Penetration (cm)	Reflection Coefficient			
						Air-Fat Interface		Fat-Muscle Interface	
						$r$	$\phi$	$r$	$\phi$
1	30000								
10	3000								
27.12	1106	20	10.9-43.2	241	159	0.660	+174	0.651	+169
40.68	738	14.6	12.6-52.8	187	118	0.617	+173	0.652	+170
100	300	7.45	19.1-75.9	106	60.4	0.511	+168	0.650	+172
200	150	5.95	25.8-94.2	59.7	39.2	0.458	+168	0.612	+172
300	100	5.7	31.6-107	41	32.1	0.438	+169	0.592	+172
433	69.3	5.6	37.9-118	28.8	26.2	0.427	+170	0.562	+173
750	40	5.6	49.8-138	16.8	23	0.415	+173	0.532	+174
915	32.8	5.6	55.6-147	13.7	17.7	0.417	+173	0.519	+176
1500	20	5.6	70.8-171	8.41	13.9	0.412	+174	0.506	+176
2450	12.2	5.5	96.4-213	5.21	11.2	0.406	+176	0.500	+176
3000	10	5.5	110-234	4.25	9.74	0.406	+176	0.495	+177
5000	6	5.5	162-309	2.63	6.67	0.393	+176	0.502	+175
5900	5.17	5.05	186-338	2.29	5.24	0.388	+176	0.502	+176
8000	3.75	4.7	255-431	1.73	4.61	0.371	+176	0.513	+173
10000	3	4.5	324-549	1.41	3.39	0.363	+175	0.518	+174

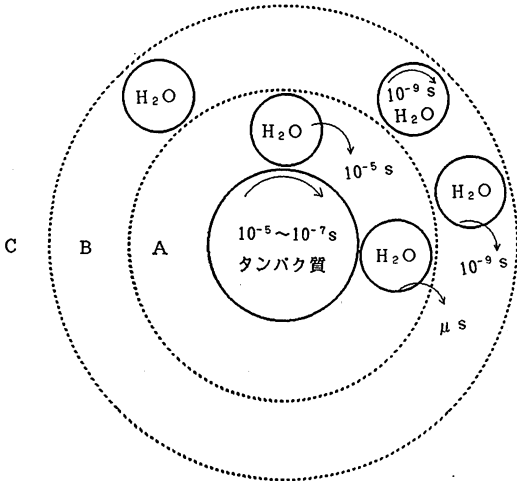


第5図 筋肉の比誘電率と導電率の周波数特性<sup>(6)</sup>

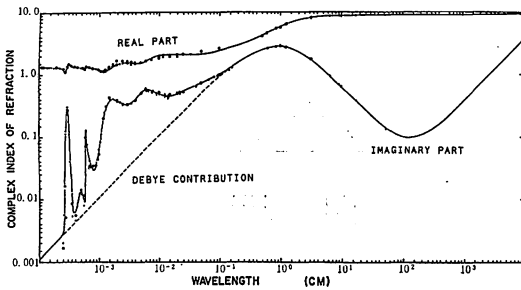
前述したように，生体組織は細胞の様々な器官，生体高分子（核酸，タンパク質，糖質など），電解質や水な

どから成り立っている。なかでも水は重量比で70%程度と極めて多く，生体の諸反応は水の存在により始めて可能となるといえる。特に生体高分子は安定な状態で存在するために，その表面を水分子で覆っている。第6図にタンパク質の周囲の水の構造モデルを示す。これにより，生体中の水は，生体高分子に強く束縛されたA層，この外側に存在する，ある程度配向したB層，及び通常の水に近い性質をもつC層の三種類に分類されることが分かる。各層の水の誘電緩和時間  $\tau_c$  は，それぞれ， $10^{-4} \sim 10^{-6}$  秒， $10^{-9}$  秒，及び  $10^{-12}$  秒の桁となっている。これらはいずれも温度特性をもつが，詳しい研究はこれからといえる<sup>(1)</sup>。

一方，純水の誘電率に関しては，直流から赤外域まで詳しく調べられている<sup>(7)</sup>。室温での純水の  $\sqrt{\epsilon}$ （屈折率



第6図 タンパク質を取りまく水の構造<sup>(1)</sup>



第7図 水の $\sqrt{\epsilon}$  (屈折率)の周波数特性 (水温 25°C)<sup>(7)</sup>

に当たる)の周波数による変化特性を第7図に示した。水の誘電率は電氣的、力學的(粘性)特性から、靜的誘電率 $\epsilon_s$ 、緩和周波数 $f_c$ 及び水中イオンの導電率により与えられる。

(2) タンパク質溶液<sup>(6)</sup>

タンパク質の溶液は周波数により先に述べた $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ の三つの主な分散領域をもっている。 $\beta$ 分散はRF領域(数10 MHz以下の周波数域を指す)で、印加電界による分子の回転振動による分散である。タンパク質の大きさにも依るが、1~10 MHzに中心をもち、周波数が高くなると誘電率が小さくなる傾向を示す。この分散特性は、純粋なタンパク質溶液では顕著であるが、生体組織のように、複合的な組成をもつ媒質ではあまり大きな分散を示さない。

マイクロ波領域の周波数では、水は20 GHz付近に緩和周波数があるが、タンパク質が溶けていると水の一部分が構造化し、緩和周波数近くの分散が小さくなる傾向を示す。一方、数百~数千 MHzの周波数で、タンパク質

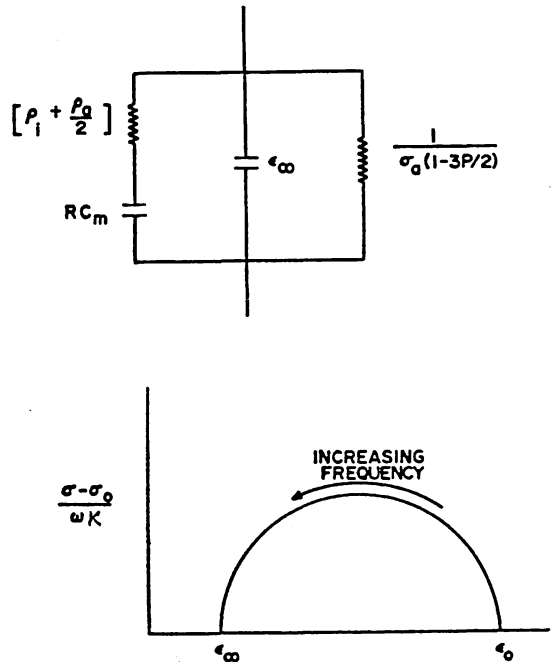
に構造化した水の導電率が高くなる。この特性は生理学的に意味をもつ電氣的な局所相互作用の存在を示していると考えられる。

(3) 膜の電氣的特性<sup>(6)</sup>

細胞や細胞内小器官の膜組織の誘電特性については、イースト菌、血液、バクテリアなどを使って研究されてきた。RF領域における膜の誘電特性を明らかにするため、球状細胞のモデルを使用し、電氣的等価回路の考え方を導入する。また、RF領域では膜の導電率は極めて小さいとみなされるので、球状細胞では次の関係式が成り立つ。

$$\left. \begin{aligned} \epsilon_0 - \epsilon_\infty &= \frac{9}{4\pi} PRC_m \\ \sigma_0 &= \sigma_a(1 - 1.5P) \\ \sigma_\infty &= \sigma_a \left[ 1 + 3P \frac{\sigma_i - \sigma_a}{\sigma_i + 2\sigma_a} \right] \\ \tau &= RC_m(\rho_i + 0.5\rho_a) \end{aligned} \right\} \dots\dots(9)$$

ここで、 $C_m$ は細胞膜の容量、 $\sigma_i = 1/\rho_i$ は細胞内媒質の導電率、 $\sigma_a = 1/\rho_a$ は細胞外媒質の導電率、 $R$ は球状細胞の半径、 $P$ は細胞の体積率である。これを等価回路で示すと第8図のようになる。膜の容量 $C_m$ は付加インピーダンス $\rho_i$ や $\rho_a/2$ と直列となり、細胞外のシャント導体の役割を担う項 $\sigma_a(1 - 1.5P)$ は並列になる。(9)式を用い、実験的に得られる $\sigma_0$ 、 $\sigma_\infty$ 、 $\epsilon_0 - \epsilon_\infty$ 、 $\tau$ の値を使って、 $C_m$ 、 $\sigma_i$ 、 $\sigma_a$ を求めることができる。生体



第8図  $\beta$ 分散の等価回路と周波数による変化曲線<sup>(6)</sup>

のおよその値として、 $C_m=1[\mu\text{F}/\text{cm}^2]$ 、 $\sigma_i$ 、 $\sigma_a$  は  $\sim 0.01[\text{S}/\text{cm}]$ 、 $R=10[\mu\text{m}]$  の数値が考えられる。特に RF 領域での膜の容量は、細胞膜でも、小器官の膜でも、ほぼ一定の値で  $1[\mu\text{F}/\text{cm}^2]$  となることが実験的に得られている。また、細胞膜が破壊された生体物質では分散特性が失われることが知られている。

膜の共鳴周波数  $f_c$  (数 MHz) よりはるかに高いマイクロ波領域では、膜容量によるインピーダンスは、細胞内外の媒質による抵抗 ( $\rho_i + \rho_a/2$ ) より極めて小さくなるので、膜は短絡回路とみなせる。このような特性を考慮し、第 8 図の等価回路を利用して、マイクロ波帯の膜にかかる電位を次のように計算できる。

膜が短絡回路とみなせることにより、生体組織を流れる平均的な電流密度は、細胞の内、外とも膜を通過して等しくなる。いま、局所電界  $1[\text{V}/\text{cm}]$  が印加されたとすると、マイクロ波帯では  $\rho_i$ 、 $\rho_a$  が  $100[\Omega\text{-cm}]$  の桁なので、細胞膜を通過する電流密度は  $10[\text{mA}/\text{cm}^2]$  程度になる。したがって、膜にかかる電位は  $\Delta V=i/j\omega C$  より  $3\text{GHz}$  において約  $0.5[\mu\text{V}]$  となる。この電位は周波数が更に高くなれば小さくなる事が分かる。膜にかかる活動電位は数  $10[\text{mV}]$  なので、この  $0.5[\mu\text{V}]$  という値は、生体に問題となる電圧の  $1000$  分の  $1$  程度と考えられる。

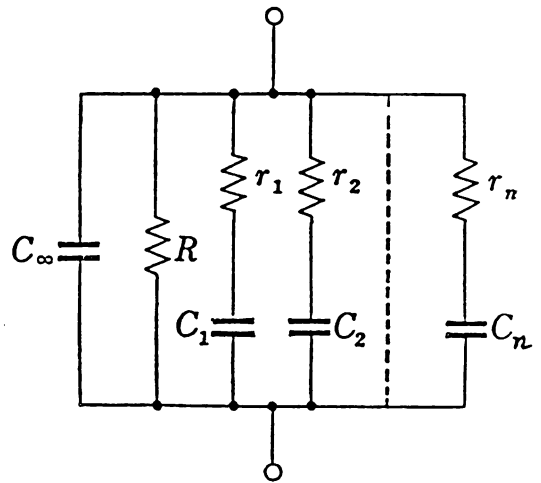
一方、周波数が膜の共鳴周波数より更に低くなる ( $f < f_c$ ) と、印加電界  $E$  による半径  $R$  の球状細胞の膜にかかる電位は  $\Delta V=1.5ER$  で与えられる。したがって、 $10[\mu\text{m}]$  より大きなサイズの細胞に、 $1[\text{V}/\text{cm}]$  程度の局所電界が印加された場合、 $\Delta V \sim$  数  $[\text{mV}]$  の電位となり、生体にとって無視できない値となる。また、生体組織の低周波領域における抵抗値は  $500 \sim 100[\Omega\text{-cm}]$  なので、上記の電位に対応して流れる電流密度は  $1[\text{mA}/\text{cm}^2]$  程度となる。この電流密度が全身体に流れた場合に発生する熱は、生体の基礎代謝による熱と同程度となる。

4. 誘電体の計測

交流電界の下における誘電体の電氣的性質はこれまで述べてきたが、これは第 9 図のような等価回路で表すことができる<sup>(4)</sup>。  $C_\infty$  は瞬時の分極に対応し、 $R$  は電荷の移動に対応し、 $r_i-C_i$  の直列回路は、配向分極に相当する。したがって、誘電緩和時間  $\tau$  は  $r_i C_i$  で表されるので、高分子や生体組織のような緩和時間に分布がある場合は  $r_i-C_i$  の直列回路をいくつか並列接続して表す。

各周波数領域において、誘電率や導電率の測定によく用いられる方法を第 10 図に示す。

低周波帯においては、ホイートストンブリッジ型の回



第 9 図 誘電体の等価回路<sup>(4)</sup>

路網を用いて誘電率、抵抗値を測定する。この方法では、測定精度は未知量である装置の浮遊インピーダンスをいかに処理するかにかかっている。現在、シールドやアースに改良を加え、 $300\text{ nrad}$  程度の小さな  $\delta$  の差が分解できる。

周波数が  $10^6\text{ Hz}$  程度に高くなると、浮遊インピーダンスが大きくなり、ブリッジ回路型の装置では精度が劣化する。そこで、 $10^6\text{ Hz}$  以上では共振回路に試料を組み込む、共振法が用いられる。

周波数が  $10^9\text{ Hz}$  以上になると、電磁波の波長が試料の大きさと同程度となるため、誘電応答を得るには、以下に述べる、波動方程式を用いた解析手法が必要となってくる<sup>(6)</sup>。

4.1 波動伝送法

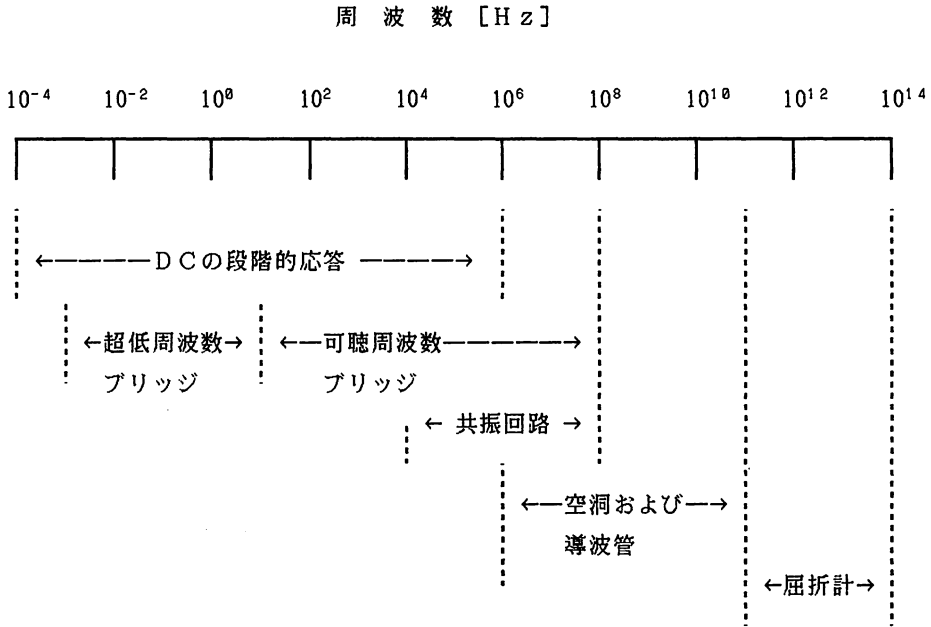
平面電磁波が誘電率  $\epsilon$  の生体物質中を伝搬する場合の伝搬定数  $k$  は、真空中の誘電率を  $\epsilon_0$ 、伝搬定数を  $k_0$  とすると、

$$k = k_0(\epsilon/\epsilon_0)^{1/2} = \beta - j\alpha \quad \dots\dots(10)$$

で表される。ここに、 $\alpha$  は減衰定数、 $\beta$  は位相定数である。

生体中における電磁波の波長は  $\lambda = 2\pi/\beta$  で与えられ、これは通常、真空中に比べ数分の  $1$  程度と短くなる。また、減衰定数  $\alpha$  は導電率  $\sigma$  に比例するので、含水量が多い生体組織ほど、導電率は高くなり、従って電磁波の減衰も大きくなる。

このように、電磁波に対する生体物質特有の位相定数、減衰定数、更には反射、屈折、吸収特性を利用して、生体の誘電率、導電率を求めることができる。特に、生きたままの生体組織の電氣的特性を非破壊、非観血、無侵襲的に測定するには、波動伝送法が最適といえ



第10図 誘電体測定法の分類<sup>(8)</sup>

る。

波動伝送法には、(1)同軸線路を用いて TEM モードの電磁波を伝送し、同軸の端子に置いた試料によるインピーダンスの不整合性を定在波より測定し、試料の電気的特性を得る方法<sup>(9)~(11)</sup>、(2)空洞共振器<sup>(12)</sup>や(3)開放型共鳴装置の中に試料を入れ、共振周波数やQファクタの変化から求める方法などがある<sup>(13)</sup>。共鳴による方法は測定精度に関しては原理的に優れているが、広い周波数範囲や、時間領域測定法（フーリエ積分変換により、パルスないしはステップ応答から周波数特性を求める手法）には不都合である。さらに、生体試料を高精度に切り取り、試料を作成すること、及び温度の制御などを考慮すると、(2)や(3)の方法は、一般的な方法とは言い難い。したがって、生体試料については、通常(1)の同軸線路を用いた方法が使われる。この方法では、周波数領域測定法にも、時間領域測定法にも適している。以下にこの方法について述べる。

4.2 同軸線路法<sup>(9)</sup>

ここでは、周波数  $10^8 \sim 10^{10}$  Hz 程度の領域で生体の電気的特性を TEM モードの電磁波を用いた同軸線路で測定する方法について述べる。

同軸線路を用いた測定法には、第11図に示したように多くのタイプがある。これらについて、生体を測定対象とする場合に必要となる温度制御の容易度、反射係数から誘電率を求める際の計算の簡便度、測定可能な周波数帯の広さなどに関し、相互比較を行った結果を第3表に

示す。これより、第11図の各手法のうち、(i)と(k)の方法が、生体計測に最も適していることが分かる。以下にこの二つの場合について述べる。

(i)タイプの測定法は、同軸ケーブルの終端に均一の誘電体（生体組織）を密着し、その厚味を十分にとって、スキンドープスの数倍以上とする。この測定系の等価回路を第12図に示す。ここで  $C(\epsilon)$  は損失をもつ試料の容量で、試料の誘電率を  $\epsilon$  とすると、 $C(\epsilon) = C_0 \epsilon$  である。また、 $C_f$  はテフロンで満たした同軸のフリッジ効果を示す容量である。この等価回路を用いて、同軸線路の終端における反射係数  $\Gamma$  を導くと次式が得られる<sup>(10)</sup>。

$$\Gamma = \Gamma e^{j\phi} = \frac{1 - j\omega Z_0 (C(\epsilon) + C_f)}{1 + j\omega Z_0 (C(\epsilon) + C_f)} \quad \dots\dots(11)$$

ここで、 $Z_0$  は同軸の特性インピーダンスを表す。したがって、 $C(\epsilon) = \epsilon C_0$  を使うと、(11)式より試料の誘電率  $\epsilon$  は次式のように求められる。

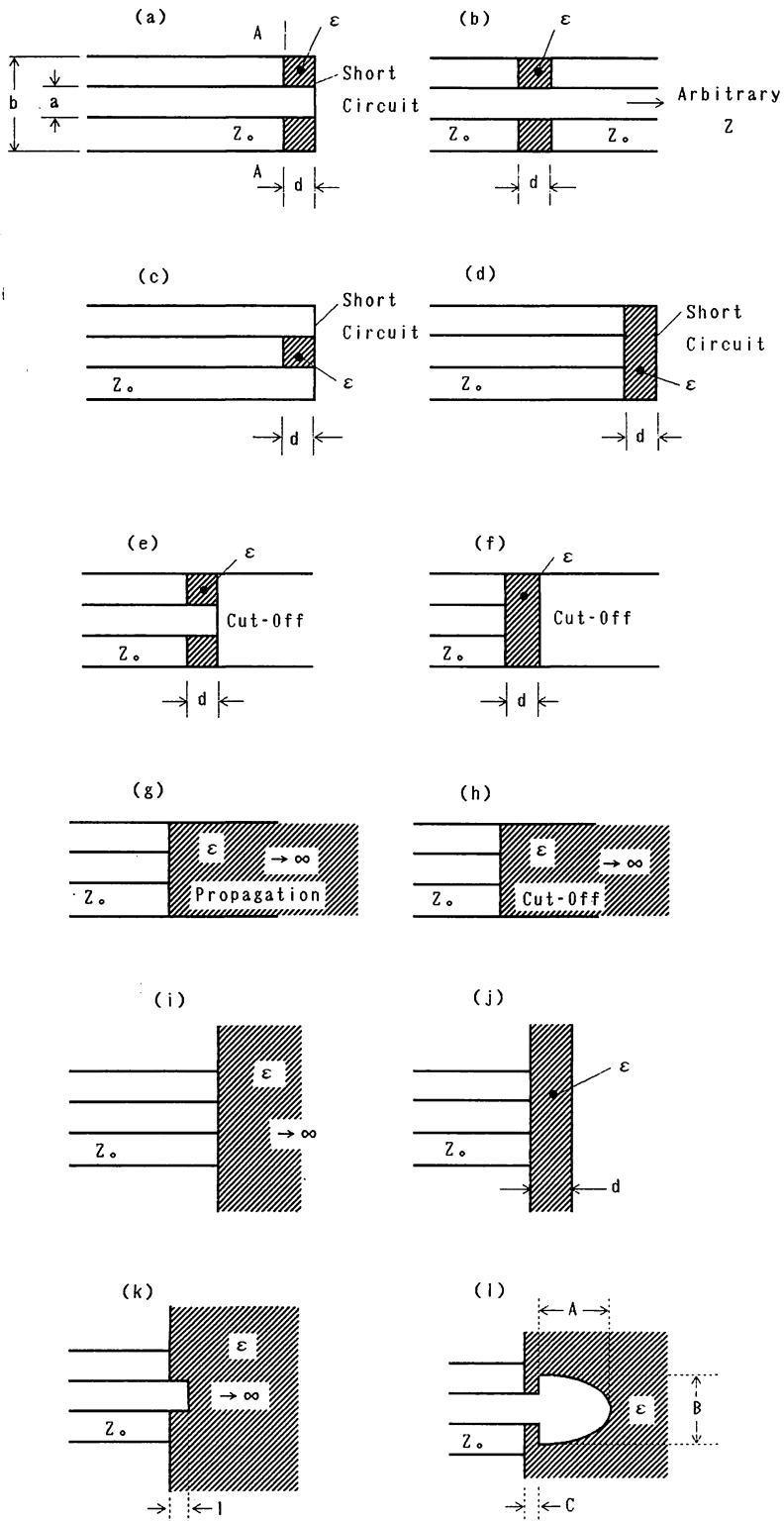
$$\epsilon = \frac{1 - \Gamma}{j\omega Z_0 C_0 (1 + \Gamma)} - \frac{C_f}{C_0} \quad \dots\dots(12)$$

ここで  $C_f$  と  $C_0$  は既知の電気的特性をもつ試料を使い、実験的に求めておく必要がある。

第13図に本方法で測定した、猫の平滑筋の比誘電率（実線）と導電率（破線）の周波数特性（ $10^8 \sim 10^{10}$  Hz）を示す。ただし、温度は  $35 \pm 0.5^\circ\text{C}$  に制御されている<sup>(11)</sup>。

次に(k)タイプの微小モノポールプローブによる測定方

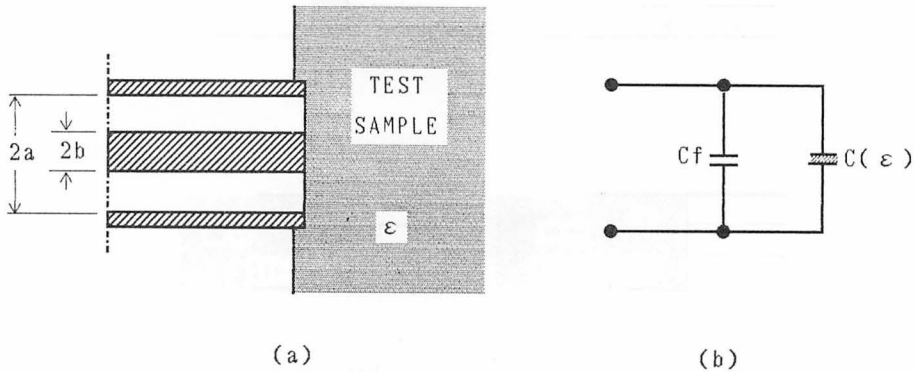




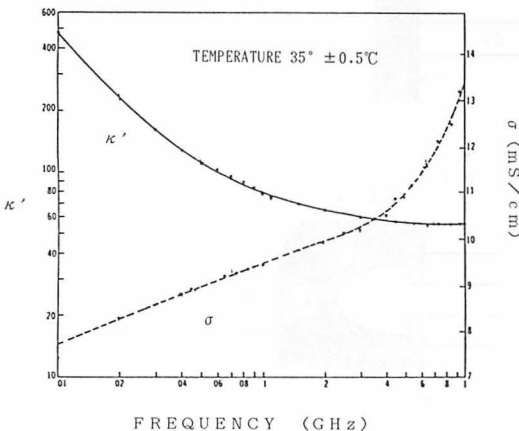
第11図 同軸線路を用いた計測の諸形態<sup>(9)</sup> (斜線は試料を示す)

第3表 各種測定法（図11に対応）の比較<sup>(9)</sup>（0.1~10 GHz の範囲で考察）

計測法	温度のモニタと制御	生きたまの計測	時間領域 (TD) または 周波数領域 (FD)	誘電率の計算	精度	周波数範囲	試料の作成
第11図(a)	○	×	両方	困難	○	0.1~10 GHz	やや困難
第11図(b)	△	×	FDのみ	かなり容易	△	0.1~10 GHz	やや困難
第11図(c)	○	×	両方	非常に容易	○	0.1~5 GHz	非常に容易
第11図(d)	○	×	両方	かなり容易	○	0.1~5 GHz	容易
第11図(e)	×	×	両方	容易	○	0.1~5 GHz	やや困難
第11図(f)	×	×	両方	困難	—	0.1~5 GHz	容易
第11図(g)(h)	○	×	両方	困難	○	試料によるが 範囲狭い (~0.1 MHz)	容易
第11図(i)	◎	○	両方	容易	○	0.1~10 GHz	非常に容易
第11図(j)	△	○	両方	非常に困難	—	—	容易
第11図(k)	◎	○	両方	容易	○	0.1~10 GHz	容易
第11図(l)	○	○	両方	非常に困難	—	—	困難



第12図 (a) 終端開放型同軸線路の測定端子の構造<sup>(10)</sup>, (b) 等価回路



第13図 猫の平滑筋の比誘電率（実線）と導電率（点線）<sup>(11)</sup>

法を述べる。これはアンテナ理論に基づき、給電線のインピーダンス  $Z$  に関し、次式が成り立つことを利用する<sup>(14)</sup>。

$$\frac{Z(\omega, \kappa \epsilon_0)}{\eta} = \frac{Z(\sqrt{\kappa} \omega, \epsilon_0)}{\eta_0} \dots\dots(13)$$

ここで、 $\kappa$  は比誘電率、 $\eta = \sqrt{\mu_0 / \kappa \epsilon_0}$  で誘電体の固有インピーダンス、 $\epsilon_0$  は自由空間の誘電率である。一方、自由空間における微小モノポールアンテナの給電点インピーダンス  $Z(\omega, \epsilon_0)$  は次式で与えられる。

$$Z(\omega, \epsilon_0) = A\omega^2 + \frac{1}{jC\omega} \dots\dots(14)$$

ここで、 $A$  と  $C$  はアンテナの形状により決まる定数である。したがって、定数  $A$  と  $C$  が決まり、更に同軸線路による反射係数が実験で得られると、誘電体中の複素イ

ンピーダンス  $Z(\omega, \kappa \epsilon_0) = R + jX$  の大きさ並びに位相が求められ、この結果、以下に示すように、誘電体の比誘電率  $\kappa$ 、導電率  $\sigma$ 、散逸係数  $\tan \delta$  が求められる。

(13), (14)式より、 $n = \sqrt{\kappa}$  を使って、誘電体中のアンテナインピーダンスは次式となる。

$$Z(\omega, \kappa \epsilon_0) = A\omega^2 \sqrt{\kappa} + \frac{1}{jC\omega\kappa} \quad \dots\dots(15)$$

また、 $\kappa = \kappa' - j\kappa'' = \kappa'(1 - j \tan \delta)$  となるので、上式は次のように書ける。

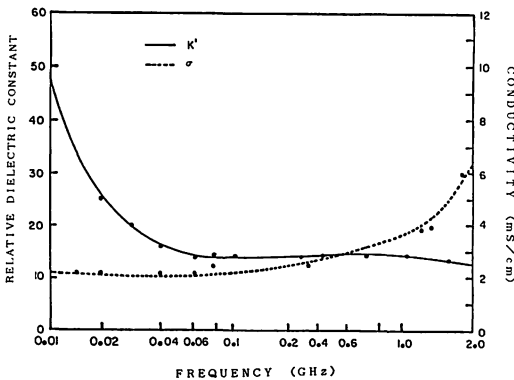
$$Z(\omega, \kappa \epsilon_0) = A\omega^2 \sqrt{\kappa'(1 - j \tan \delta)} + \frac{1}{jC\omega\{\kappa'(1 - j \tan \delta)\}} \quad \dots\dots(16)$$

したがって、 $Z = R + jX$  とすると、 $R$  と  $X$  は(16)式より、

$$\left. \begin{aligned} R &= \frac{\sin 2\delta}{2\kappa'\omega C} + A \sqrt{\kappa'} \omega^2 \sqrt{\frac{\sec \delta + 1}{2}} \\ X &= \frac{\cos^2 \delta}{\kappa'\omega C} + A \sqrt{\kappa'} \omega^2 \sqrt{\frac{\sec \delta - 1}{2}} \end{aligned} \right\} \quad \dots\dots(17)$$

となる。(17)式で  $\kappa'$  と  $\delta$  以外は、実験により求められるので、最終的には、この式より  $\kappa'$  と  $\delta$  が得られる。

本方法で得られた、温度 37°C の犬の脂肪の比誘電率  $\kappa'$  及び導電率  $\sigma$  の周波数変化を第14図に示す<sup>(14)</sup>。



第14図 犬の脂肪の比誘電率(実線)と導電率(点線)<sup>(14)</sup>

5. NMR 計測法<sup>(15), (16)</sup>

近年、核磁気共鳴現象(NMR)を利用して、生体内部の状態を画像として可視化する技術(NMR イメージング又は MRI と呼ばれる)の開発が、医療、医学の分野への応用を中心として進展してきた。NMR イメージング法の特長は次の点にある。

- ① 光学的に不透明でも、磁場や電波の透過を許すような系であれば、たとえ、複合誘電体(生体などはこの場合である)であっても測定が可能となる。
- ② 励起に用いる電磁波の周波数が  $10^8$  Hz 程度以下

と低いので、励起エネルギーがX線等に比べて極めて小さくなる。したがって、生命系に対して完全に非破壊、無侵襲的である。

- ③ 化学シフト、スピン結合、緩和過程、共鳴線強度という4種の独立したパラメータを用い、物理的、化学的情報が得られる。また、対象の分子レベルでの構造、運動に関する多彩な情報が得られる。

このように、NMR のもつ生体に対する優れた透過特性が、非破壊、非接触の計測を可能にしている。

5.1 NMR 法の原理<sup>(15), (17)</sup>

原子核は陽子又は中性子のいずれか一方の個数が奇数の場合、スピンに由来する磁気モーメント  $\mu$  をもつことが知られている。磁気モーメント  $\mu$  をもった原子核を磁束密度  $B_0$  の強磁界中に置くと、磁気モーメントは第15図に示すように、次式で与えられる角周波数  $\omega_0$  の歳差運動を行う。

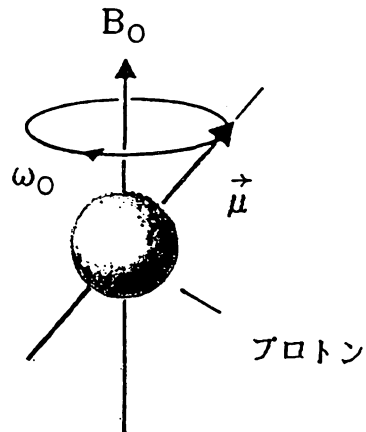
$$\omega_0 = (2\mu/\hbar)B_0 = \gamma B_0 \quad \dots\dots(18)$$

ここで、 $\hbar$  はプランクの定数、 $\gamma = 2\mu/\hbar$  は核磁気回転比と呼ばれ、核に固有の定数である。

$B_0$  と垂直な面内で、角周波数  $\omega_0$  で回転する磁界  $B_1$  を加えると、核は  $B_1$  からのエネルギーを吸収し、エネルギー状態の高い核スピン系になる。この現象が核磁気共鳴現象である。

生体は多くの物質から成り立っているので、NMR で観測し得る原子核は多種類存在する。しかし、生体重量の約 70% は水分であるので、最も顕著な観測対象は水素原子核(プロトン)である。したがって、以下の説明はプロトンを例にとって行う。

観測の対象となる生体中には、多数のプロトンがあり、しかも個々の核磁気モーメントの歳差運動どうしは位相がランダムな状態にある。したがって、総合的にみただけの場合、巨視的磁気モーメントは静磁界の方向(Z方向



第15図 磁気モーメント  $\mu$  と共振周波数  $\omega_0$ <sup>(17)</sup>

とする)の成分だけになる。量子力学によれば、核磁気モーメントは  $B_0$  と平行か又は逆平行の二つの状態を取り得る。実際、常温では  $B_0$  と平行方向となる成分が多く、その結果、 $B_0$  方向に磁化  $M$  が生じる。この定常状態における磁化は次式で与えられ、この  $M_0$  を熱平衡磁化と呼ぶ。

$$M_0 = \frac{N_0(\gamma\hbar)^2}{4kT} \cdot B_0 \quad \dots\dots(19)$$

ここで、 $N_0$  はプロトンの密度、 $k$  はボルツマン定数、 $T$  は絶対温度である。

(1) 緩和時間  $T_1$ ,  $T_2$ <sup>(15),(17)</sup>

極めて弱い磁界中にあるプロトンのスピンの分布は熱平衡状態(ボルツマン分布)にある。ここに、急激に強い磁界  $B_0$  をかけると、先に述べたように、 $B_0$  と平行方向に巨視的な磁化  $M$  が生じ、新たな熱平衡状態となる。磁化  $M$  の現れ方は、時間的に指数関数的であり、このときの時定数を  $T_1$  で表し、これをスピン-格子緩和時間という。この時定数はスピンの周囲の熱運動とエネルギーのやりとりを行うときの核の動きやすさを示すパラメータと考えられる。

一方、熱平衡状態にある磁化に対し、角周波数  $\omega_0$  をもち、 $B_0$  に直角面内の回転磁界  $B_1$  を印加する場合を考える。このとき、 $B_1$  によりトルクが生じるので、磁化ベクトルは  $B_0$  方向(Z軸方向)のまわりを歳差運動しながら倒れてゆく。磁化ベクトルがZ軸と90度になるまで倒れたとき、回転磁界  $B_1$  を除去すると、大きさは  $M_0$  のままで、 $xy$  面内で回転し続ける。しかし、磁化の  $xy$  面内成分  $M_{xy}$  は時間経過とともに指数関数的に減少し、ゼロになる。このときの減衰の時定数  $T_2$  をスピン-スピン緩和時間と呼ぶ。これはスピンの周囲のスピンの局所的な磁界が作用して、それぞれのスピンの歳差運動の周期が乱され、おのおのの運動の相対的な位相がづれてくるために、垂直な面内の磁化成分が0となることを意味している。

(2) NMR 信号<sup>(17)</sup>

NMR によるプロトンからの情報の抽出方法は、共鳴によるエネルギーの吸収量を求める方法、および磁化ベクトルの回転を  $B_0$  に垂直な軸をもつコイルで高周波電流として誘導する方法がある。一般に後者の方法が主流であり、このときの誘導電流が NMR 信号である。

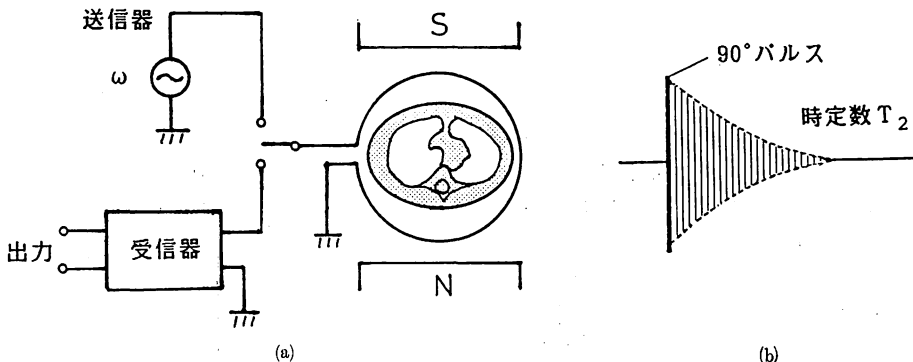
NMR イメージングでは磁化  $M$  を  $B_0$  方向から角度  $\alpha$  度だけ傾けるために、 $B_0$  に垂直に置かれたコイルを用いて高周波パルス印加する、パルス法が良く行われる(これを  $\alpha^\circ$  パルスという。例えば、 $90^\circ$  パルス、 $180^\circ$  パルスなどが用いられる)。パルス法では、高周波境界の周波数帯域が広いので、搬送波周波数が  $\omega_0$  に一致しなくても、磁化ベクトルを倒すことができる。しかし、パルスを印加中に緩和現象が関与しないようにパルス幅を  $T_1$ ,  $T_2$  より十分短くしなければならない。

第16図(a)に示すように、磁化ベクトルを  $90^\circ$  パルスで倒した後、急に  $90^\circ$  パルスの照射を中止し、高周波コイルを送信器側から受信器側に切り換え、磁化ベクトルの  $xy$  面内の回転による誘導電流を検出する場合を考える。このときの出力信号は同図(b)のように、搬送波周波数  $\omega_0 = \gamma B_0$ 、時定数  $T_2$  の減衰振動となる。この信号を自由誘導減衰信号(FID 信号)という。

(3) 化学シフト信号<sup>(18)</sup>

NMR による情報には、共鳴にあずかっている核の数を表すスピン密度、核の動きやすさを示す緩和時間  $T_1$ ,  $T_2$  など、どちらかという物理的情報を与えてくれるもの、及び特定物質の存在、増減といった、化学的情報を与えてくれるものがある。ここで述べる化学シフトは後者の化学的情報を与えるものである。

化学シフトは、共鳴を生じる同じ核でも、その化学種が異なると、その共鳴周波数にわずかのずれが生じることを意味する。この化学シフトの大きさから、共鳴にあずかっている物質を同定することができる。化学シフトにより、分裂した個々の共鳴線について、その信号強度



第16図 (a) FID 信号測定法<sup>(17)</sup> (b) コイルの誘導信号<sup>(17)</sup>

を用いて存在する物質の空間分布を映像化することができる。特に生体内での代謝過程などに関し、より直接的な情報を与える極めて優れた方法といえる。

(4) 位置情報<sup>(15),(17)</sup>

NMR 信号は通常の電気信号と同様に、周波数、振幅及び位相の情報をもっている。NMR イメージングでは振幅の空間分布を画像の濃淡として映像化するので、周波数又は位相のいずれか一つに、もしくは双方に位置の情報をもたせる。一般的には周波数に位置情報をもたせる方法が行われている。

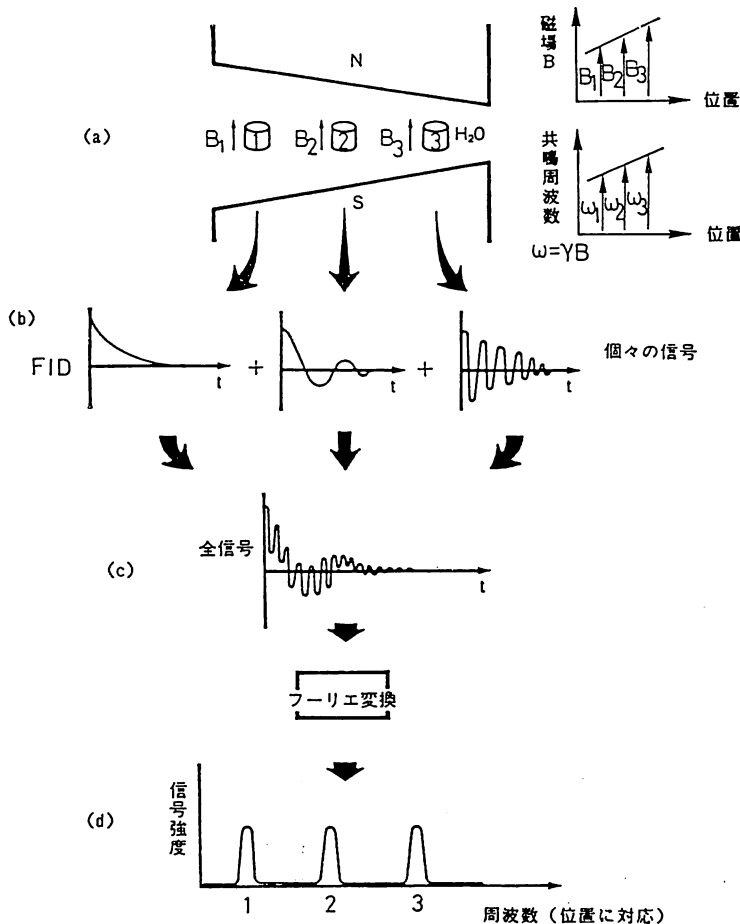
均一磁界  $B_0$  に勾配磁界を重ね合わせ、第17図に示すような空間的に強度が異なる磁界を作る。その中に試料を入れ、磁界強度に応じた周波数による FID 信号を得ることにより、位置情報をもたせることができる。この場合、FID 信号は時間領域では複雑な波形となるが、フーリエ変換により周波数領域に変換すると、それぞれの位置に対応した共鳴周波数のところにスペクトルが現れる。

一方、位置情報に位相を利用する例には次の方法がある。まず、均一磁界内で  $90^\circ$  パルスの照射を行う。次に、ある大きさの勾配磁界を、一定時間だけ印加する。その結果、磁界強度の差と時間の積に比例した分だけ磁化ベクトル間の位相がずれる。この現象を利用して位相から位置情報が得られる。

5.2 画像構成法<sup>(15),(16),(17)</sup>

NMR 映像技術には第4表に示したように、いろいろな方法が提案されている。しかし、データ処理の方法はいずれにおいても X線 CT (Computed Tomography, 断層撮影法) で用いられている手法と同様のアルゴリズムを用いて、像を再構成している<sup>(19),(20)</sup>。現在良く使われている方法には、投影像再構成法及びフーリエ・イメージング (FT : Fourier Transform) 法がある。ここでは前者について説明する。

投影像再構成法はズーグマトグラフィ法ともいわれ、1973年に Lauterbur により開発された手法である。第18図に示すように、均一な磁界中に試料を置き、ここに



第17図 一次元イメージングの原理図<sup>(17)</sup>

第4表 主な NMR 映像法<sup>(15)</sup>

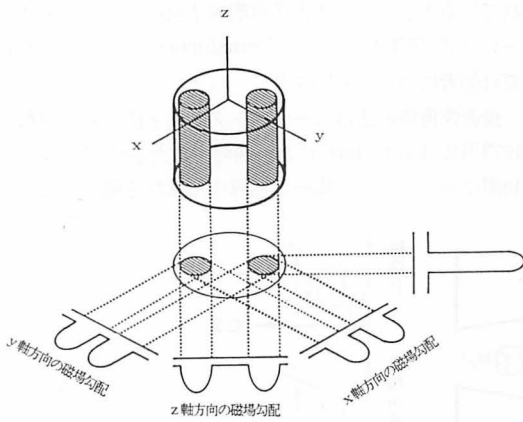
手 法 名	得られる情報の次元				磁 界 焦 点	線 形 磁 界 勾 配	交 流 磁 界 勾 配	選 択 照 射	フーリエ変換の次元			C T アルゴリズム
	0	1	2	3					1	2	3	
磁界焦点法	○				○							
センシティブポイント法	○						○					
ラインスキャン法		○						○				
三次元ズーグマトグラフィ				○				○				○
三次元 FT 映像法				○							○	
回転系ズーグマトグラフィ (三次元)				○							○	

第5表 生体系の NMR で利用される核種とその天然存在比及び11.75テスラでの共鳴周波数<sup>(21)</sup>

核 種	スピ ン	存 在 比	共鳴周波数 (kHz) (H <sub>0</sub> =11.75 T)
H-1	1/2	99.985	500.1
H-2	1	1.5×10 <sup>-2</sup>	76.767
C-13	1/2	1.108	125.759
N-14	1	99.63	36.126
N-15	-1/2	0.37	50.674
O-17	-5/2	3.7×10 <sup>-12</sup>	67.797
F-19	1/2	100	470.478
Na-23	3/2	100	132.283
Mg-25	-5/2	10.13	30.601
P-31	1/2	100	202.442
Cd-113	-1/2	12.26	110.941

第6表 階層的に見た NMR 利用分野<sup>(21)</sup>

階 層	対 象	NMR の種類	利用核種と共鳴周波数 (MHz)
個 体	脳 診 断 ガ ン 診 断	医 用 NMR (イメーシング)	<sup>1</sup> H : 10~80
組 織	環 流 心 織 培 養 組	医 用 NMR (スペクトロス コピー)	<sup>31</sup> P : 40 <sup>1</sup> H : 80
細 胞	培 養 細 胞 生 物 物 細 胞 内 PH	in vivo NMR	<sup>31</sup> P : 50~200 <sup>13</sup> C : 25~100
超分子	ウィールス 細胞内小器官 受 容 器	固 体 NMR	<sup>13</sup> C : 25~100
生体高分子	タンパク質, ペプチド, 核 酸, 抗生物質, 多糖類	高 分 解 能 NMR	<sup>1</sup> H : 100~600 <sup>13</sup> C : 25~125 <sup>15</sup> N : 10~60



線形磁界こう配の方向を系統的に変化させて、多方向の投影スペクトルを得、これを逆投影して像を再構成する

第18図 ズーグマトグラフィの原理図<sup>(17)</sup>

大きさが既知の線形磁界勾配Gを重畳する。ここでGの方向を系統的に変化させながら、多数の投影スペクトルを得る。この投影スペクトルをX線 CTと同様のアルゴリズムを用いて逆投影し、像を再構成する方法である。この方法で n×n の画素を持つ映像を得るには、少なくとも n 個の点から成る n 個の投影像が必要である。また、この手法の特徴は、三次元計測にも適用できること、あらゆる方向の分解能が等しいこと、さらに現在開発されている手法の中で、単位時間当たりの信号検出感度が最も高いことなどである。

## 6. NMR の利用

NMR の測定対象となる主な核種は第5表に示すように多種にわたる<sup>(21)</sup>。また、NMR は化学シフトを使い、極めて高い分離能力があるので、生体計測においては第6表に示すように、生体系の階層構造に対応した種々の利用方法が考えられている。当然ながら、一般に高い分解能を要求するほど、高磁界の NMR が必要である<sup>(21)</sup>。

生体計測において、NMR はその高分解能特性を活かして、生体分子の構造研究や細胞、組織レベルでは特定成分のトレースや代謝機構の研究などに利用される。また、最近では空間分解能を持つスペクトロスコーピーや NMR 顕微鏡の開発が始められている<sup>(22)</sup>。

### 6.1 安定同位元素を用いた NMR (SI-NMR)<sup>(21)</sup>

天然存在比 (自然状態で物質中の元素とその同位元素の含量比) の低い安定同位体を用いる NMR 法は、背景雑音の中から、見たい対象を浮き出させる特長をもつ

ている。したがって、天然存在比が小さいものほど優れた SI-NMR であるが、生体計測では主要元素である  $^{13}\text{C}$  や  $^{15}\text{N}$  が良く用いられている。以下に実際試みられている SI-NMR を数例紹介する。

医学分野では  $^{13}\text{C}$  でグルコースをラベル（目印を付けること）し、脳や心臓における代謝異常の測定、解糖経路の研究が行われている。農学分野では  $^{13}\text{C}$  や  $^{15}\text{N}$  を用いて肥料や炭酸ガスにラベルし、種子の発芽過程の経時変化の研究、 $^2\text{H}$  や  $^{17}\text{O}$  をラベルした水を用い、アルコールの熟成度を見る研究などが行われている。また、養蚕分野においても、絹の合成過程の研究に  $^{13}\text{C}$  が用いられている。生化学分野では生体分子のタンパク質の構造解明を  $^{13}\text{C}$  や  $^{15}\text{N}$  でラベルしたアミノ酸を用いて行っている。また、生体膜の融合メカニズムや核酸、巨大タンパク質の構造の研究等に SI-NMR を利用する方法も開発されつつある。

## 6.2 NMR による生体内代謝の研究<sup>(23)~(26)</sup>

生体内の代謝反応は、単一の細胞においても、膜上、あるいは膜に仕切られた細胞質や細胞内小器官においても、局在する各種酵素により、互いに連携をもって営まれている。さらに、この反応速度は、酵素量、基質、産物濃度、イオン強度、pH、微量金属などにより調節を受けている。したがって、いわゆる「試験管内」における実験では、生体内の環境を忠実に再現することは不可能である。完全な生体での代謝の動態（質的、量的、位置的变化）を分子レベルで捉えるためには、NMR 法が極めて有力な手法であるといえよう。以下に生体の代謝の NMR を用いた計測例を示す。

医学、特に臓器移植の分野で、ATP（アデノシン三リン酸：高エネルギー化合物で生体のエネルギー源）の代謝を  $^{31}\text{P}$ -NMR により非破壊的に計測し、免疫抑制剤の効果的投与方法、毒性など拒絶反応の発現を詳細に研究すること等が可能となった。また、ミトコンドリア、葉緑体の膜内における ATP の生成過程の解明に NMR を用いることが試みられている。 $^{13}\text{C}$  でグルコースや酢酸を標識し、細胞の解糖系の代謝動態の追跡、さらに  $^1\text{H}$ -NMR と  $^{31}\text{P}$ -NMR を用いたラットの脳組織の pH、エネルギー状態、乳酸蓄積などの同時計測が試みられている<sup>(23), (24)</sup>。NMR における緩和時間が生体の生理状態を良く反映する一例として、マウスの腫瘍部の緩和時間が正常細胞に比べて長くなることが明らかにされており、この事実の診断への応用が研究されている。

農業分野では、 $^{13}\text{C}$ -NMR を用いたイネの防除剤の作用メカニズムの解明、 $^1\text{H}$  の緩和時間を用いた薬剤農薬の作用機構の研究が進められている。ホウ素は生物界では微量にしか存在しないが、この働きは植物の糖の代謝

輸送、細胞壁の合成、リグニン化（微繊維を接着、強化する作用）、IAA（生長ホルモン）やフェノールの代謝など多岐にわたるが、このホウ素の植物体中での存在形態の研究や生理反応機構についての研究が  $^{11}\text{B}$ -NMR を用いて行われている<sup>(25) (26)</sup>。

## 6.3 NMR 顕微鏡

空間分解能を高め、NMR の特徴をミクロの世界に適用するのが NMR 顕微鏡である。NMR の分解能は共鳴線幅、線形磁場勾配の大きさ、データポイント数、投影スペクトル数などに依存する。したがって、高い分解能を得るためには、線形磁場勾配を大きくとること、投影スペクトル数を多くすること、測定時間を短くすることが必要となる。現在、植物細胞や合成高分子複合系などについて NMR 顕微鏡を用いたプロトン画像が得られているが、生体系では  $10\text{ }\mu\text{m}$  程度の空間分解能が可能となっている。超高磁場の技術の進展に伴い、数年のうちに  $1\text{ }\mu\text{m}$  程度の空間分解能が得られるだろう<sup>(22)</sup>。

## 7. その他の計測技術

近年、工学の医学分野への積極的な導入に伴い、電解液と有機高分子から成る生体の電気特性を非破壊的に計測する各種の手法が開発され始めている。また、得られたデータを医学分野等へ応用するために、電気特性と生体生理の関連についての研究もなされている。ここでは最近注目されている。幾つかの生体計測手法を紹介する。

### 7.1 マイクロ波を利用した計測

マイクロ波を用いて、生体内部の温度を非破壊、無侵襲に計測する試みが多くなされている。方法は、マイクロ波を生体に照射し、その透過特性から生体内の温度情報を取得するアクティブ法と、生体内から発する熱放射をマイクロ波領域で受信するパッシブ法がある。

アクティブ法は生体組織のマイクロ波透過性に温度特性があることを利用するもので、電波の伝搬定数と位相定数の温度依存性、言いかえると、生体組織の誘電率と導電率の温度特性を用いるものである。しかし、複合組織としての生体の絶対温度を得ることはなかなか難かしく、現在、加温療法の場合の温度計測用として、加温前と後の温度差の変化を求める試みがなされている<sup>(27)</sup>。

パッシブ法は通常ラジオメトリと呼ばれる技術の生体への応用であり、物質がその温度に応じて熱雑音電磁波を放射する現象を利用するものである。したがって、この方法は温度と直接関係する情報が得られる長所があるが、深部方向の情報は積分されており、分解能に問題があるといえよう。最近、多周波を用いたラジオメトリに

より深さ方向の温度分布を推定する研究が行われている<sup>(28)~(30)</sup>。

マイクロ波の利用の一つに、X線 CT と同様に、マイクロ波 CT による生体イメージングも試みられている。この例として、人体頭部の断層撮影が行われているが、空間分解能が波長程度であり、波長を短くすると生体による吸収が大きくなることから、1~10 GHz 程度の電波が利用されている。現在までのところ、医療目的に足るだけ十分な分解能が得られていない<sup>(31)</sup>。

また、果菜、果実にマイクロ波を照射し、その散乱から糖酸度を推定する試みもなされている<sup>(32)</sup>。

### 7.2 ESR を利用した計測<sup>(33)</sup>

ESR (電子スピン共鳴) 法は奇数個の電子をもつ原子、分子、イオンを観測対象とする。したがって、生体試料中の有機フリーラジカル (遊離基) と、常磁性イオンが利用対象となる。つまり、不対電子をもつ原子、分子の電子スピンの共鳴現象を使って、物質の成分分析等を行うのが ESR 法である。原理は、先に述べた NMR 法の原子核のかわりに、電子を置いたものと考えられる。

医学や生物学の分野では、観測しやすいフリーラジカルを対象分子に結合させ、そのラジカル分子や周辺の状態を解析するスピラベル法が用いられる。膜、タンパク質、多糖類などの計測、特に細胞内外の pH 勾配測定、人工膜小胞における K<sup>+</sup> 拡散電位、細胞内部の粘度の測定などが試みられている。

ESR 法は NMR に比べて、スペクトルが安定しにくいこと、測定に空洞共振器を用いること、マイクロ波帯を用いるので、含水量の多い生体では吸収が大きくなることなどにより、測定、解析方法が難かしく、現在までのところ、NMR ほど生体計測に利用されていない。

### 7.3 インピーダンス法による計測

モモの木の形成層のインピーダンスが季節や生長により変動することから、樹木のインピーダンスが、霜害、休眠、樹勢の指標として使う試みがなされた<sup>(34)</sup>。また、食品の理化学的特性によりその高周波インピーダンスが変化する性質を利用して、野菜、果実、魚など生鮮食品の熟度、鮮度の計測や食品中の微生物の数の計測が行われている<sup>(35)</sup>。

### 7.4 磁気を利用した計測<sup>(36)</sup>

最近、SQUID 磁束計の開発が進み、極微弱な磁気の計測が可能となったことから、生体の微弱磁界を測定し、病気の診断に役立てる研究が始められた。生体磁気の発生要因としては、神経系、筋肉の興奮により、心臓、脳、腕などに活動電流が流れ、これより磁気が発生するものと、肺や肝臓、胃腸などに入った磁性体が地電

流等で磁化され、その残留磁気として発生するものがある。いずれも、今後の研究課題といえよう。

## 8. おわりに

生体は複合系であり、温度、湿度等の周囲環境によりその生理状態が微妙に変化する特殊性をもつ物質である。したがって、「生きた状態」、「自然の状態」で、非破壊、無侵襲的に計測することが重要であり、ここに透過性に優れた電磁波の利用が期待されている。

電磁波から見ると生体も誘電体として取り扱うことになるので、いささか基礎的すぎるが、従来取り上げられることの少ない、誘電緩和現象、核磁気共鳴現象についてやや詳しく紹介した。複合体としての生体の誘電率、導電率は、周波数や温度により顕著な変化特性を示す。これを、環境制御された状態で、精度良く計測し、その特性を明らかにし、これを生体生理、機能の計測へ応用することが今後の課題と考えられる。

生体及びその関連物質の非破壊計測は、現在、医学、食品の分野で先行的に研究開発が行われているが、本来工学、医学、生物学、化学等に関連した学際領域の研究課題であり、その応用も医療診断、治療、生命現象の解明、生体制御、食品管理、鮮度評価等々極めて広範にわたっている。したがって、当然各方面の研究協力のもとにはじめて進展するものである。21世紀はバイオテクノロジーの展開が予想されている。我々としても優れた非破壊性を有する電磁波技術をもって、これに参加していくことが必要と考えている。

なお、本報告に関連して、電波研究所季報に村上著の「電磁波の生体効果」がある<sup>(37)</sup>。生体の熱効果が中心に記述されているが、合わせて参考とされたい。

## 参考文献

- (1) 上林 恒；「生体中の水の構造と役割」，化学総説 No.11，イオンと溶媒，日本化学会編，1976年。
- (2) 鳩山道夫；「物性工学」，オーム社，昭37。
- (3) 泉 邦彦；「総合有機化学」，培風館，昭50。
- (4) 電気学会大学講座，「誘電体現象論」，電気学会，昭48。
- (5) Johnson, C. C. and Guy, A. W. ; "Nonionizing Electromagnetic Wave Effects in Biological Materials and Systems", Proc. IEEE, 60, 6, pp.692-718, June, 1972.
- (6) Schwan, H. P. and Foster, K. R. ; "RF-Field Interactions with Biological Systems: Electrical Properties and Biophysical Mechanisms", Proc. IEEE, 68, 1, pp.104-113, Jan., 1980.



- (7) Ray, P.S.; "Broadband Complex Refractive Indices of Ice and Water", *Appl. Opt.*, **11**, 8, pp.1836-1844, Aug., 1972.
- (8) Blythe, A.R.; "Electrical properties of polymers", Cambridge Univ. Press, 1979, 翻訳 "高分子の電気的特性", 培風館, 昭57.
- (9) Stuchly, M.A. and Stuchly, S.S.; "Coaxial Line Method for Measuring Dielectric Properties of Biological Substances at Radio and Microwave Frequencies-A Review", *IEEE Trans.*, **IM-29**, 3, pp.176-183, Sept., 1980.
- (10) Athey, T.W., et al.; "Measurement of Radio Frequency Permittivity of Biological Tissues with an Open-Ended Coaxial Line: Part I", *IEEE Trans.*, **MTT-30**, 1, pp.82-86, Jan., 1982.
- (11) Stuchly, M.A., et al.; "Measurement of Radio Frequency Permittivity of Biological Tissues with an Open-Ended Coaxial Line: Part-II-Experimental Results", *IEEE Trans.*, **MTT-30**, 1, pp.87-92, Jan., 1982.
- (12) Jow, J., et al.; "Microwave Processing and Diagnosis of Chemically Reacting Materials in a Single-Mode Cavity Applicator", *IEEE Trans.*, **MTT-35**, 12, pp.1435-1443, Dec., 1987.
- (13) Chan, W.F.P. and Chambers, B.; "Measurement of Nonplanar Dielectric Samples Using an Open Reactor", *IEEE Trans.*, **MTT-35**, 12, pp.1429-1434, Dec., 1987.
- (14) Burdette, E.C., et al.; "In Vivo Probe Measurement Technique for Determining Dielectric Properties at VHF Through Microwave Frequencies", *IEEE Trans.*, **MTT-28**, 4, pp.414-427, April, 1980.
- (15) 亀井裕孟; "NMR イメージング—原理と新しい試み—", *電気学会雑誌*, **104**, 2, pp.102-104, 昭59-2.
- (16) 的崎 健; "NMR イメージング—装置, 臨床応用—", *電気学会雑誌*, **104**, 2, pp.105-107, 昭59-2.
- (17) 上村佳嗣; "NMR によるハイパーサーミア用無侵襲深部温度計測に関する研究", 学位論文, 名古屋大学工学部, 昭60.
- (18) 山崎 昶; "核磁気共鳴分光法", 日本分析化学会編, 共立出版, 1984.
- (19) 飯沼 武; "コンピュータ断層撮影法(CT)", *電子通信学会誌*, **64**, 4, pp.401-408, 昭56.
- (20) 井上多門; "計算機トモグラフィにおける画像処理", *電子通学会誌*, **63**, 6, pp.600-607, 昭55.
- (21) 永山国昭; "安定同位体(SI)を用いたNMR計測", 非破壊生体計測に関する研究連絡会ニューズレター, No. 3, pp.14-19, 1987.
- (22) 亀井裕孟; "NMR 顕微鏡", 非破壊生体計測に関する研究連絡会ニューズレター, No. 3, pp.28-31, 1987.
- (23) 三森文行; "NMR による生体内代謝の研究", 非破壊生体計測に関する研究連絡会ニューズレター, No. 3, pp.20-23, 1987.
- (24) 鈴木盛一, 三宅可浩; "NMR による病態分析—移植心拒絶反応時の代謝病態—", 非破壊生体計測に関する研究連絡会ニューズレター, No.3, pp.24-27, 1987.
- (25) 伊藤 治; "土壌ならびに植物生体計測における各種元素動態のNMRによる解析", 非破壊生体計測に関する研究連絡会ニューズレター, No. 5, pp.8-11, 1987.
- (26) 吉田 充; "農薬の薬理学的研究におけるNMRの利用", 非破壊生体計測に関する研究連絡会ニューズレター, No. 5, pp.12-15, 1987.
- (27) 山浦逸雄; "マイクロ波アクティブイメージングによる無侵襲温度計測", *信学技法*, **EMC-J85-65**, pp.93-100, 1985.
- (28) 宮川道夫; "誘電体内部温度分布の非破壊的計測法", *電総研彙報*, **45**, 9/10, pp.419-435, 1982.
- (29) 原田英郎, 他; "皮下組織温度測定用1~2GHz帯ラジオメータ", *電子通信学会論文誌*, **J65-C**, 8, pp.645-651, 1982.
- (30) 水品静夫, 他; "多周波マイクロ波ラジオメトリによる生体内部温度無侵襲計測", *信学技報*, **MW86-36**, pp.59-65, 1986.
- (31) 山浦逸雄, 横島一郎; "915 MHz マイクロ波CTによる人体頭部撮像の試み", *信学技報*, **EMCJ85-99**, pp.73-77, 1985.
- (32) 鶴岡 久, 高辻正基; "マイクロ波による果菜果実の品質測定の可能性", *信学技報*, **MBE83-103**, pp.103-108, 1983.
- (33) 伊達宗行; "電波物性", *実験物理学講座*, **24**, 共立出版, 1980.
- (34) Wisniewski, M. and Wilson, C.L.; "Seasonal Variation in Cambial Electrical Resistance and Its Relation to Growth in Two Cultivars of Peach", *Can. J. Plant. Sci.*, **65**, 1985.
- (35) 岩本陸夫; "非破壊法による食品の分析", *ふんせき*, **3**, pp.191-197, 1987.
- (36) 小谷 誠; "SQUID と生体磁気計測", *電気学会雑*

誌, 104, 2, pp.108-110, 昭59.

pp. 689-714, 1982.

67) 村上 昭; “電磁波の生体効果”, 電波季, 28, 148,

