

電子科学研究科

GD

K

0002513497

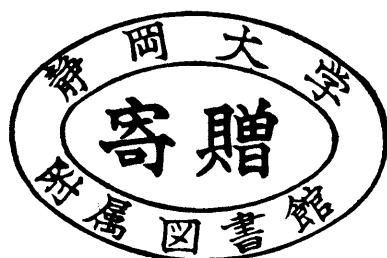
R

131

静岡大学附属図書館

静岡大学 博士論文

多周波マイクロ波ラジオメトリによる  
生体内温度分布無侵襲計測法に関する研究



平成8年2月

大学院電子科学研究科  
電子応用工学専攻

大庭弘行

## 概要

本研究は生体内部の温度分布を無侵襲で測定する技術の開発を目的としている。無侵襲温度測定技術の開発はハイパーサーミアの分野で長年切望されている。ハイパーサーミアは癌細胞を41~45℃程度に加温する治療法である。現在、ハイパーサーミア加温における組織内温度の測定には熱電対やサーミスタなどの測温プローブを腫瘍内に刺入するという方法がとられている。このような侵襲的溫度測定は患者に対し苦痛を与えるばかりでなく、刺入できるプローブの本数と位置が限られるために不十分な温度測定しかできない。そのため無侵襲で温度分布測定を行う技術の開発が望まれている。無侵襲温度測定法として、MRI、マイクロ波CTやラジオメトリ等を用いた方法がこれまでに研究されているがまだ広く実用化された技術はない。本研究はマイクロ波ラジオメトリによる無侵襲温度測定法について行った。

本論文は多周波マイクロ波ラジオメーターによる温度測定の方法及び輝度温度測定値から組織内温度プロファイルを推定する方法について述べた。また、ファントムを用いた実験及びFDTD (Finite-Difference Time-Domain) 法によって得られているアンテナ-生体間の電磁氣的結合の3次元解析の結果を組織内温度プロファイル推定法に導入した場合の数値シミュレーション結果を示した。

第1章はハイパーサーミアの原理、加温方法を述べ、温度測定的重要性及び無侵襲温度測定の開発が望まれていることを述べた。

第2章は温度計測の手法について侵襲的計測と無侵襲計測に分類してその原理について述べた。無侵襲温度測定法については現在有望と思われるMRI及びマイクロ波ラジオメトリによる手法を取り上げた。最後に、医学応用上無侵襲温度測定に望まれる温度分解能について示す。

第3章はラジオメーターの観測する熱輻射電力とその観測について述べ

る。物体の放射する熱輻射電波の電力と温度の関係はプランクの式に従う。マイクロ波領域においてはレイリージーンズの式に近似され熱輻射電力と温度は比例する。生体組織も同様にその温度に応じた強度で熱輻射電波を放射する。そのうちの体表にまで達したマイクロ波成分をラジオメーターは見かけの温度である輝度温度として観測する。本研究で用いる1.2-3.6GHz5周波マイクロ波ラジオメーターシステム及びラジエーションバランス法を用いた測定について述べる。Dicke型ラジオメーターを用いており、ラジエーションバランス法により1つのアンテナで反射係数の異なる生体の様々な部位を観測できる利点を示す。

第4章では輝度温度測定値から組織内温度プロファイルを推定する方法について述べる。輝度温度と組織内温度とは重み関数で関係づけられる。この生体とアンテナの電磁界結合の度合いを示す重み関数についてその定義を明確にし、FDTD法による3次元電磁界解析結果(本研究室の阿部による)に基づくものについて示す。また従来用いていた平面波近似に基づく重み関数についても示す。その後、組織内温度分布回復問題を定式化する。本研究では平面波近似に基づいた重み関数を用いた解析法からアンテナ-生体間の3次元電磁界解析の結果を用いたより現実に近い形の重み関数を温度分布解析手法に取り入れた。輝度温度測定値から組織内温度分布を求める問題は悪条件下の逆問題であり、精度の高い解を一般的に求めることが困難である。一方、医学応用は精度の高い解を要求する。この逆問題に対する解法として、我々はモデル適合法を用いる。この方法では事前知識に基づいた温度分布モデル関数を用いることで精度の高い安定した解を得ることができる。本研究ではこれまでに用いたモデル関数を整理統合した形の未知モデル定数の少ないモデル関数を提案している。このモデル関数はハイパーサーミア加温条件下での生体熱輸送方程式の解に基づいたものと類似しており、その妥当性が示されている。また、従来用いていた

モデル関数についても付録に示した。ラジオメーターによる測定値は熱輻射の性質上ランダムにばらつく。本解析法では温度分布推定に及ぼす影響を定量的に表す手法としてモンテカルロ法を用い、推定した温度分布の $2\sigma$ 信頼区間を計算し、温度分布測定の分解能の指標として用いる。

第5章では5バンドラジオメータを用いて筋肉等価寒天ファントムに対する無侵襲温度測定実験について述べる。実験の結果、ラジオメトリによる無侵襲温度測定で得た温度プロファイルは寒天に刺入した熱電対による測定値とよく一致した。このポーラス-寒天の2層モデルに対する無侵襲測定の $2\sigma$ 信頼区間（温度プロファイルの分解能）は寒天表面からの深さ4 cmまで $1.9^{\circ}\text{C}$ 以下であった。

第6章では温度プロファイル推定法の数値シミュレーションについて述べる。はじめに本測定法をハイパーサーミア臨床時の温度分布に適用した場合のシミュレーションを平面波近似に基づく解析手法を用いて行う。このシミュレーションはポーラス-皮膚-脂肪-筋肉からなる4層生体モデルなど多層組織構造に対するもので、無侵襲測定の $2\sigma$ 信頼区間は体表からの深さ4 cmまで約 $2^{\circ}\text{C}$ 以下で測定できる。しかし、アンテナ-生体間の電磁界結合の3次元電磁界分布データに基づく重み関数を用いた場合の数値シミュレーションを行なったところ、脂肪層を含む4層生体モデルにおける温度分布推定では分解能が実用には不十分な値であることがわかった。このようなより現実的な解析法を用いた場合の温度分解能の改善手法を数値シミュレーションで検討した結果、モデルパラメータの少ない温度分布モデル関数、開口面の大きいアンテナ及び0.5 cm厚のポーラス、0.8 GHzの観測周波数の使用等により温度分布推定の分解能を改善することが可能であり、深さ4 cm程度まで $1.6^{\circ}\text{C}$ 以下の温度分解能が得られることがわかった。

第7章では結論を述べ、本研究を総括する。

# 目次

第1章	序論	1
1.1	はじめに	1
1.2	ハイパーサーミア	1
1.3	温度測定 of 現状	20
1.4	まとめ	24
	参考文献	25
第2章	温度計測法	30
2.1	はじめに	30
2.2	侵襲的溫度測定の方法	30
2.3	無侵襲溫度測定の方法	37
2.4	無侵襲溫度測定に要求される分解能	43
2.5	まとめ	45
	参考文献	46
第3章	マイクロ波ラジオメトリ	49
3.1	はじめに	49
3.2	黒体輻射	49
3.3	マイクロ波領域における熱輻射	51
3.4	生体熱輻射の観測	51
3.5	ラジオメーターシステム	58
3.6	ラジエーションバランス法	60
3.7	まとめ	62
	参考文献	65

第4章	温度分布逆推定法	66
4.1	はじめに	66
4.2	重み関数	67
4.3	平面波1次元近似による重み関数	75
4.4	温度プロファイル回復問題の定式化	82
4.5	モデル適合法による逆問題解法	84
4.6	モンテカルロ法による温度分布分解能の計算	88
4.7	まとめ	93
	参考文献	94
第5章	輝度温度測定実験	96
5.1	輝度温度校正	96
5.2	筋肉等価ファントムを用いた実験	96
5.3	考察	99
	参考文献	105
第6章	温度分布逆推定法のシミュレーション	106
6.1	はじめに	106
6.2	従来のを手法を用いた温度分布推定の適用	107
6.3	現実に近いモデルに基づいた解析結果	108
6.4	温度分解能改善手法とその効果	110
6.5	考察	116
	参考文献	123
第7章	結論	124
付録		127
付録参考文献		132
謝辞		133
研究に関連する論文及び学術発表		134

## 第1章 序論

### 1.1 はじめに

生体内温度分布の無侵襲計測法はハイパーサーミアや温熱生理学の基礎的指標としての体温測定などの医学応用分野で実用化が期待されている技術である。ハイパーサーミア（癌温熱療法）は腫瘍を41から45℃程度に加温する治療法<sup>1,2,3)</sup>で、外科的治療法、放射線療法、化学療法、免疫療法<sup>4)</sup>に続く治療法として確立されつつあり、現在多くの施設で臨床応用がなされている<sup>5,6,7)</sup>。またハイパーサーミアは放射線治療、化学療法との併用療法としても用いられる<sup>8,9)</sup>。ハイパーサーミアの治療効果の正確な判断及びその再現性を得るためには加温時の腫瘍内温度測定が不可欠である<sup>10)</sup>。現在は腫瘍内温度測定を侵襲的方法で行っているが問題点も多く<sup>11,12)</sup>、無侵襲温度計測の開発が望まれている<sup>13,14)</sup>。本研究は組織内温度測定を無侵襲で行う技術の開発を目的としている。

この章ではハイパーサーミアの基本原則と加温方法及び温度測定の現状についてのべ、温度測定の重要性を指摘する。

### 1.2 ハイパーサーミア

ハイパーサーミア（温熱療法）は温熱による細胞殺傷効果を用いた癌治療法である。ハイパーサーミアの効果を細胞レベルと腫瘍レベルに分けて述べる。まず、細胞レベルでの温熱の効果について図1-1に示す<sup>2,15)</sup>。ここではチャイニーズハムスターの培養細胞を用いている。42℃以下では細胞の生存率は加温した時間が120分以上経過した時点で約1/10程度となり、それほど変化しない。しかし、43℃以上に加温した場合は加温時間と

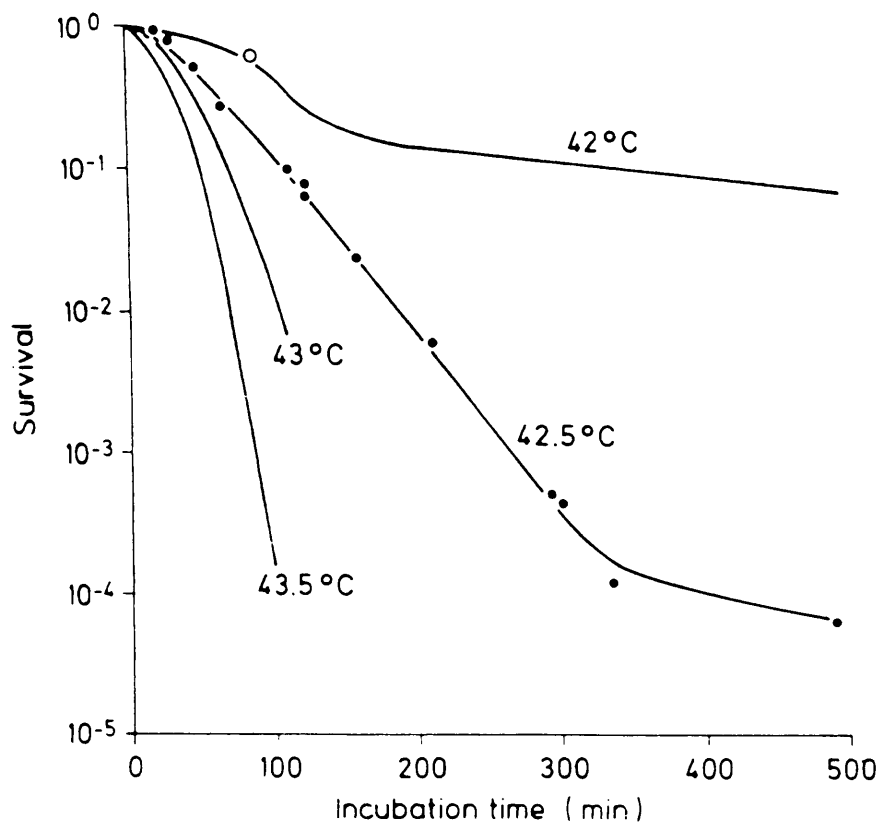


図 1-1 チャイニーズハムスター培養細胞に対する各温度での温熱処理による生存率曲線。43°C以上では細胞の生存率が指数関数的に減少する。(Dewley et al. 1977<sup>2,15</sup>) より引用)



ともに細胞の生存率は指数関数的に減少していく。その分岐点は42.5℃付近にある。このように1℃の温度差は細胞の生存率低下に大きく影響することがわかる。細胞の生存率が $1/e$  (37%) になるのに必要な温熱処理時間を $D_0$ とすると、その逆数 $1/D_0$ は温熱感受性を示す指標<sup>2,9)</sup>となる。加温温度の逆数 $1/T$ に対する $1/D_0$ の値を種々の細胞についてプロットしたものを図1-2に示す<sup>2,16)</sup>。これは Arrhenius プロットと呼ばれる。温度が上昇するにしたがって温熱感受性が増し42℃から43℃の間に屈曲点がみられる。ここを挟んで温熱感受性は大きく異なり、温熱感受性の上昇度の大きい43℃以上を温熱療法の加温温度とする事が一般的である<sup>9)</sup>。温熱感受性を変える因子の一つに細胞のおかれたpH環境がある。図1-3にチャイニーズハムスター培養細胞の温熱処理における細胞致死効果のpH依存性<sup>1,17)</sup>について示す。図1-3では43℃での温熱処理を行い、培養液のpHは6.7,7.0,7.4についての結果を示している。培養液のpHが7.4から6.7に低くなるにつれて細胞生存率が低くなる。つまり、酸性になるにしたがって温熱感受性が高くなることがわかる。これとは逆に温熱に対する抵抗性を細胞が獲得する場合もある。細胞は42℃以下の低い温度で数時間連続加温するか、2回分割加温時の加温インターバルで37℃に温度が下がると温熱に対する耐性を持つ<sup>2,18)</sup>。これを熱耐性という。図1-4はチャイニーズハムスター培養細胞での熱耐性の誘導を示している<sup>2,19)</sup>。40℃で $t_1$ 時間温熱処理を前もって行った後に43℃の温熱を加え処理時間に対する生存率の変化を示している。 $t_1$ は0,1,3,5,16時間としている。40℃での加温時間が長くなるにつれ、熱耐性が大きくなる。この熱耐性は永久に持続するのではなくほぼ3日で消失する<sup>9)</sup>。

癌の温熱療法はそれ単独でも癌細胞の致死効果を示すことは上記の通りである。しかし一般には放射線または化学療法との併用療法として用いら

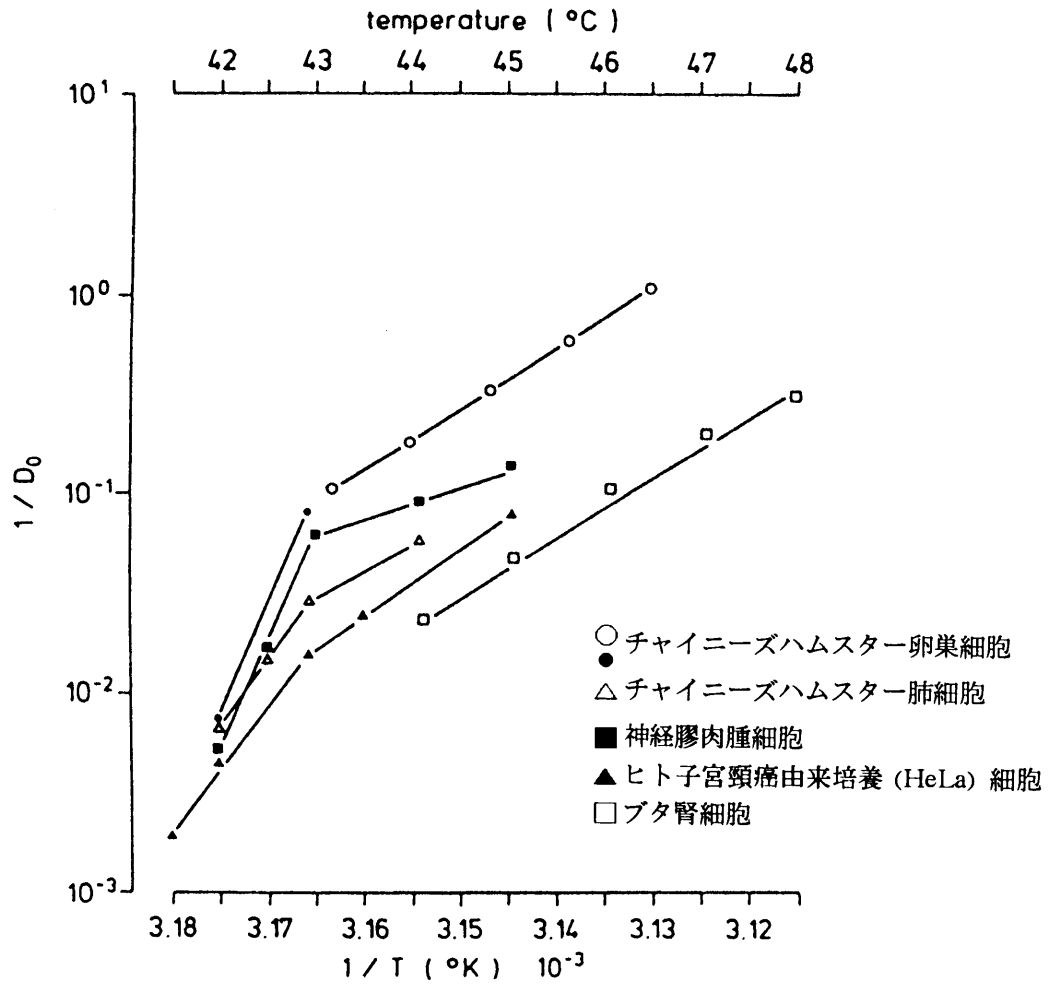


図 1-2 種々の細胞の温熱感受性の Arrhenius プロット。(Leith et al. 1977<sup>2,16</sup>より引用)

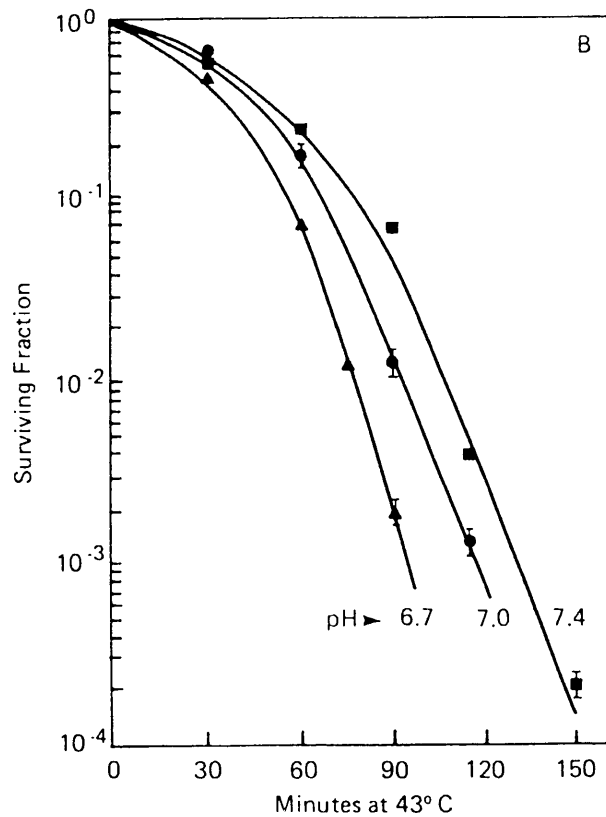


図 1-3 チャイニーズハムスター培養細胞の温熱処理における細胞致死効果のpH依存性。培養液のpHは6.7,7.0,7.4について行っている。酸性になるにしたがって温熱感受性が高まる。(Gerweck et al. 1977<sup>117)</sup>より引用)

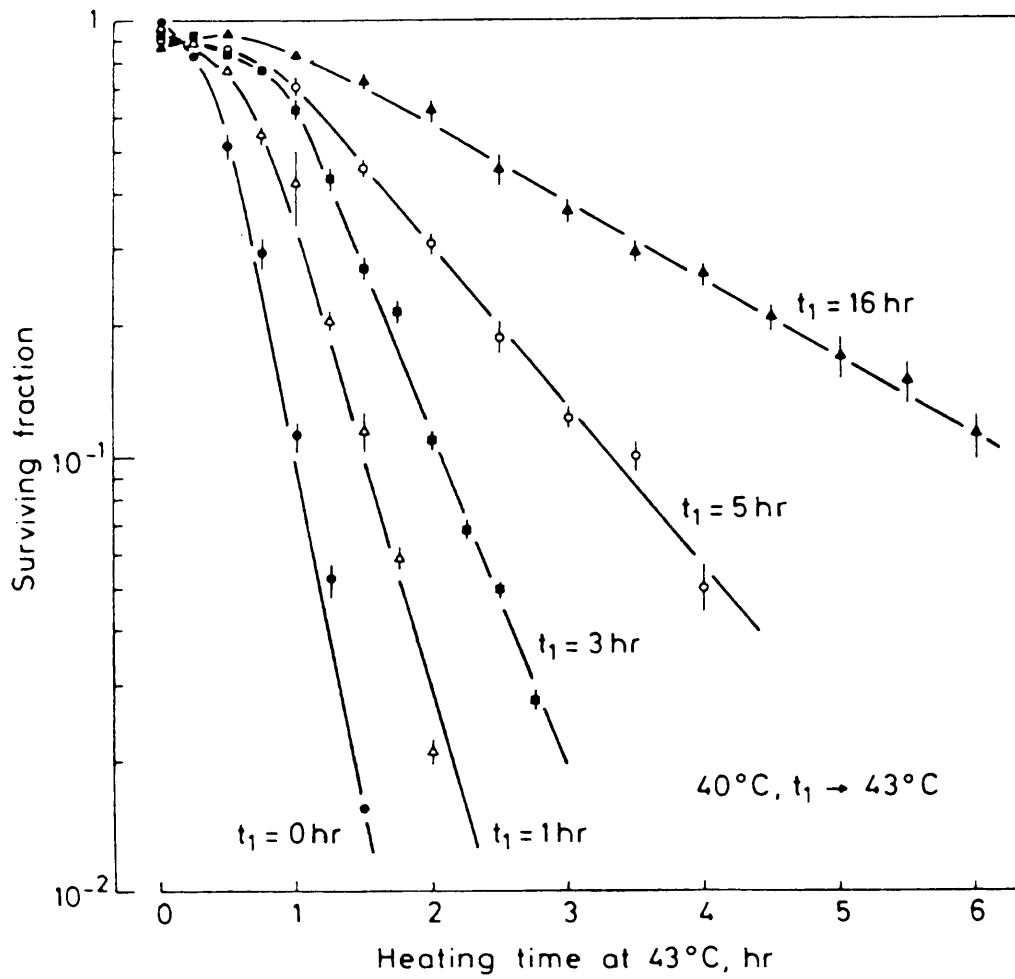


図 1-4 チャイニーズハムスター培養細胞の温熱処理における熱耐性。培養液を 40°C で  $t_1$  時間事前に温熱処理し、その後 43°C の温熱処理時の生存率変化を示す。熱耐性により温熱感受性が低下する。(Jung, 1982<sup>2,19</sup>) より引用)

れる<sup>9)</sup>。はじめに放射線と温熱の併用効果について述べる。放射線と温熱処理の併用による細胞の生存率曲線について図 1-5 に示す<sup>1,20)</sup>。これは放射線として X 線を用いチャイニーズハムスター細胞に照射した場合についての結果を示している。横軸は照射線量である。同じ X 線量の時、温熱を用いた場合は用いなかった場合の約 1/10 の生存率となる。このように温熱を加えることにより放射線に対する感受性を増強する効果を得る。このような増強効果は細胞の分裂増殖の過程を示す cell cycle と関連づけられる。図 1-6 に各 cell cycle における温熱及び放射線の効果を示す<sup>1,21)</sup>。実線は 45.5℃で 6,10,15 分の温熱処理を行った場合の細胞の生存率、破線は 600rad (6Gy) の X 線処理を行った場合の細胞生存率の変化を各 cell cycle について示している。温熱に対する感受性は細胞分裂期 (M 期) 及び DNA 合成期 (S 期) に高く、放射線では DNA 合成期後半 (late S 期) に最も放射線抵抗性が高くなる。このように cell cycle に関して、X 線と温熱は互いに補いあうような関係にある。したがって、これら 2 つの治療法を併用すると S 期細胞を多く含む細胞群、たとえば増殖の早い腫瘍細胞に対しては X 線単独よりもはるかに効果的であると考えられる<sup>3,8)</sup>。次に抗癌剤との併用効果について述べる。ここでは代表的な抗癌剤の一つであるアルキル化剤の thio-TEPA の温熱による増強効果を図 1-7 に示す<sup>22,23)</sup>。これはチャイニーズハムスター細胞に抗癌剤 thio-TEPA を投与し種々の温度 (37~42℃) を作用させた場合の細胞の生存率変化を示している。細胞の致死効果は温度が高いほど大きい。これはアルキル化剤に含まれるカルボニウムイオンと DNA グアニン塩基との反応速度が温度上昇に比例して早くなるためと考えられている<sup>24)</sup>。このような増強効果は抗癌剤の種類によって異なる<sup>1,2,9,25)</sup>。

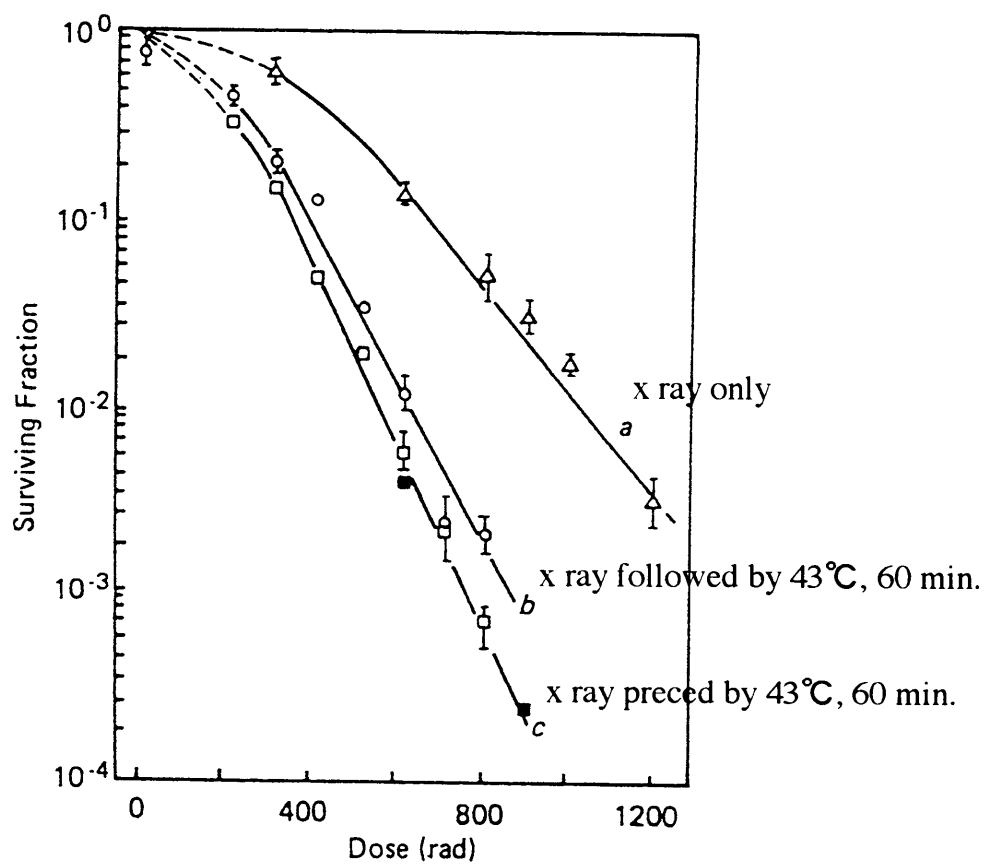


図 1-5 チャイニーズハムスター培養細胞に対するX線と温熱処理の併用による生存率曲線。横軸はX線線量。(Li and Kal, 1977<sup>1,20</sup>) より引用)

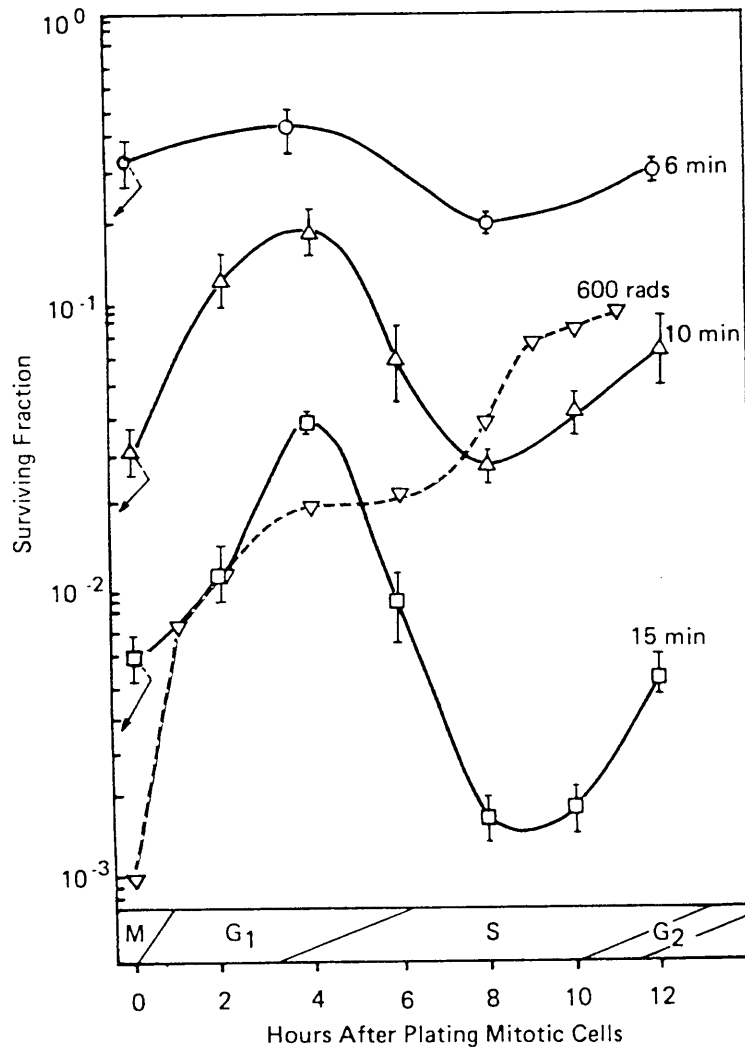


図 1-6 チャイニーズハムスター細胞の各 cell cycle における温熱及び放射線の効果。(Westra and Dewey, 1971<sup>1,21)</sup> より引用) 各 cell cycle において温熱処理は 45.5°C で処理時間は 6, 10, 15 分 (実線で示す), 放射線は 600 rad の X 線 (破線で示す) を用いている。

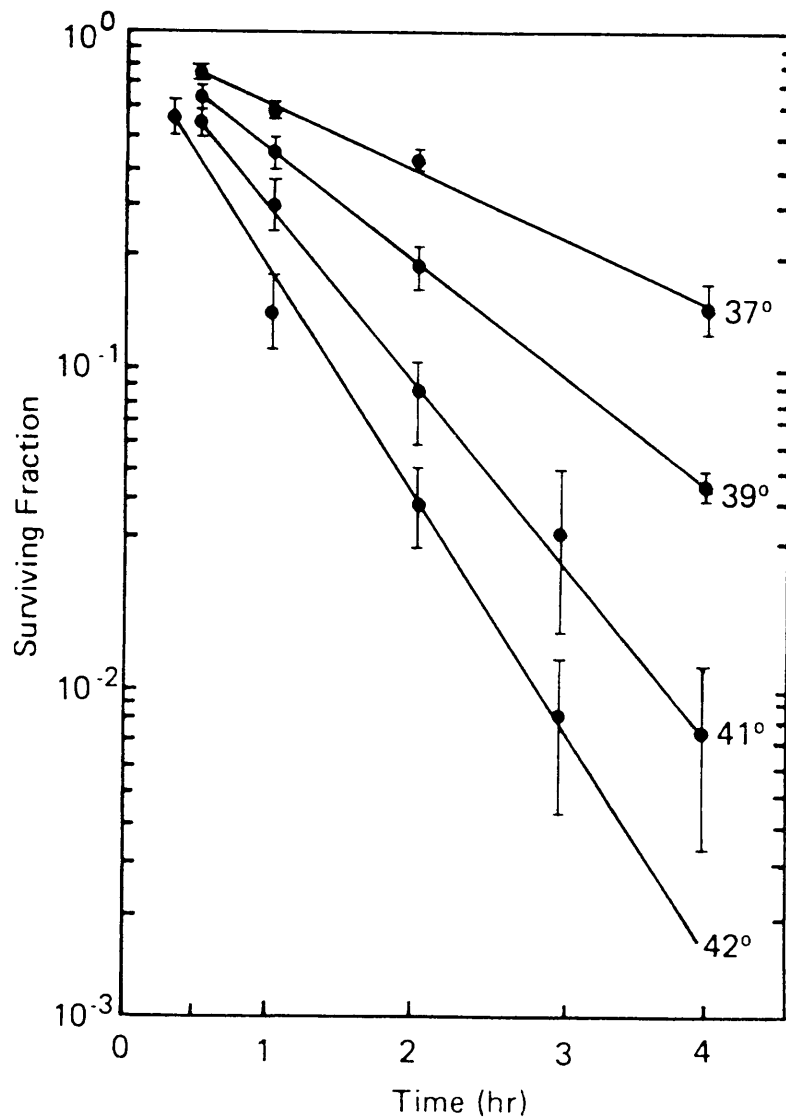


図 1-7 チャイニーズハムスター培養細胞に対する抗癌剤thio-TEPAと温熱処理の併用による生存率曲線。横軸は温熱処理時間。温熱は37,39,41,42°Cで行い温熱単独の致死効果は補正されている。(Johnson and Pavelec, 1973<sup>22,23</sup>) より引用)



以上はハイパーサーミアの効果を細胞レベルで考えたものである。次に組織レベルでの効果（腫瘍治療上の効果）について述べる。癌治療に温熱が有効であるためには腫瘍がその周辺の正常組織に比べて温熱感受性が高いことが大切である。腫瘍の方が感受性が高いという理由は正常組織と腫瘍との間の血流量の差による<sup>26)</sup>。図1-8に正常組織と腫瘍組織の温熱に対する血流量変化を示す<sup>27)</sup>。皮膚及び筋肉と実験的に作った腫瘍とを比較しており、縦軸は加温開始時を1とした場合の血流量の相対的变化、横軸は加温量を示す。温熱を加えると正常組織は血流量が増加するが腫瘍組織は逆に加温とともに血流量は減少する。正常組織より血流量が少ない理由としては、腫瘍が大きくなるにつれ中心が壊死となるため、及び温熱により腫瘍内血管が傷害されるためと考えられる<sup>26,28)</sup>。よって血流による組織の冷却効果は正常組織に比べて腫瘍組織の方が少なく、腫瘍組織が加温されやすいと言える。この腫瘍内の血流量の低下は腫瘍の低酸素状態をもたらす、pHの低下を招く<sup>26,29)</sup>。よって温熱感受性は腫瘍が持つ特殊な環境、つまり低栄養あるいは低酸素状態のもたらず低pH環境下では高くすることが可能である<sup>3)</sup>。

ハイパーサーミアの加温方法は図1-9に示すように全身加温法と局所加温法に大別できる<sup>30,31)</sup>。全身温熱療法は体全体を加温する方法である。加温手法としては血液を41℃程度（42℃以下）に加温して全身を灌流させる方法<sup>32)</sup>、体表面から加温する方法<sup>33)</sup>などがあり、増強効果のある抗癌剤と併用されることが多い。この全身加温は広汎進展癌のような広範囲に多数の病巣がある場合や臨床的に診断し得ない多数の微小転移癌への治療効果が期待し得る利点を有しているが、加温操作が煩雑であることや加温侵襲が大きいいため加温温度を42℃以下に抑えなくてはならないと言う問題点もある<sup>34,35)</sup>。わが国においては全身加温療法よりも次に示す局所温熱療法が多くの医療機関で行われている<sup>36,37)</sup>。

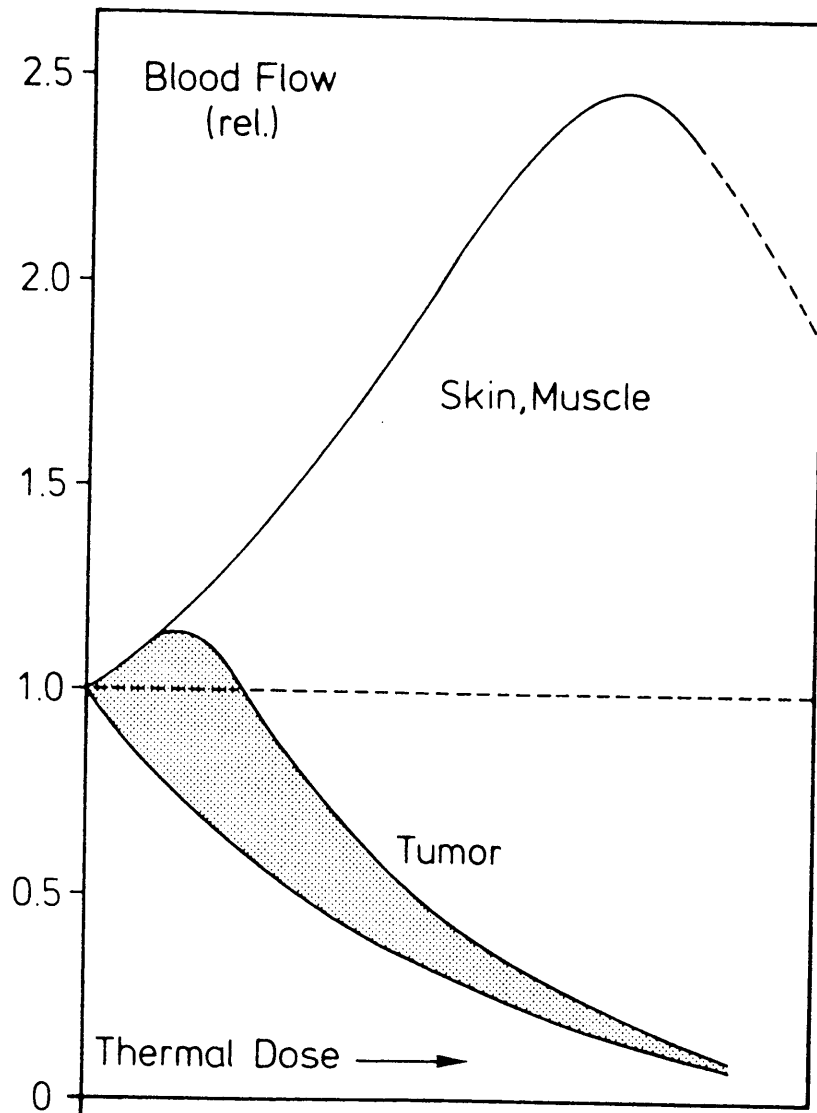


図 1-8 正常組織と腫瘍組織の温熱に対する血流量変化の違い。正常組織は皮膚及び筋肉、腫瘍組織は実験的に作られたものである。縦軸は加温開始時を1とした相対的血流量変化、横軸は加温量。腫瘍血流量は変動があり領域として示す。加温量が増加すると正常組織は組織内血流量が増すが腫瘍組織は逆に減少する。(Vaupel, 1990.<sup>27)</sup> より引用)

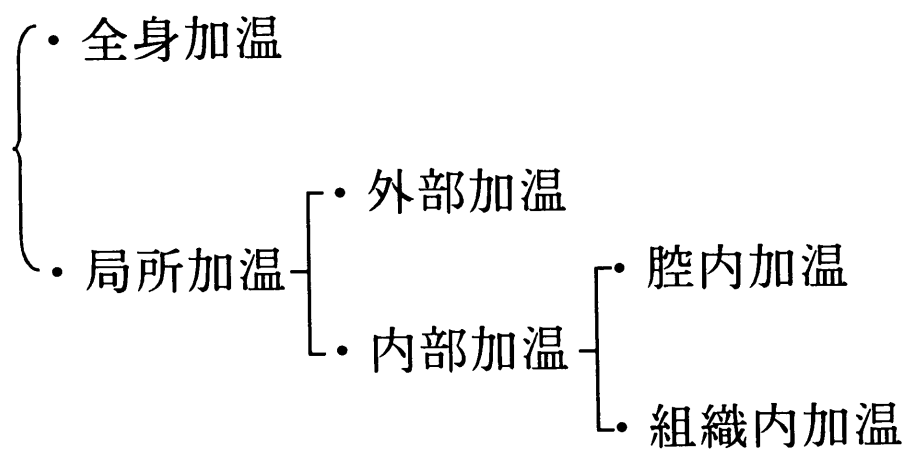
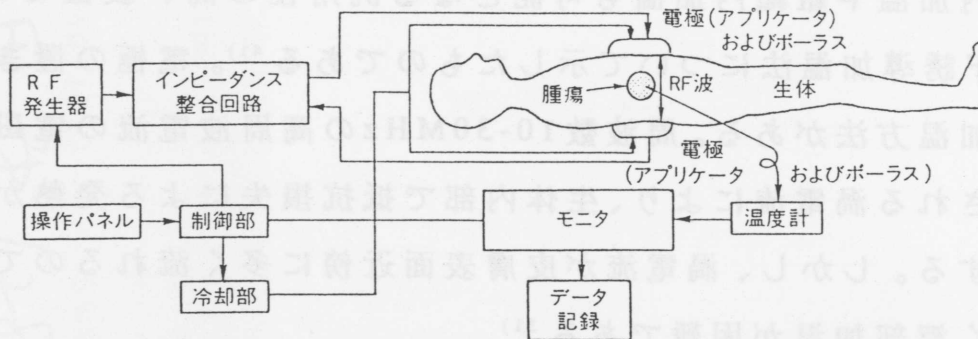


図 1-9 ハイパーサーミアの加温分類。全身加温と局所加温に大別できる。

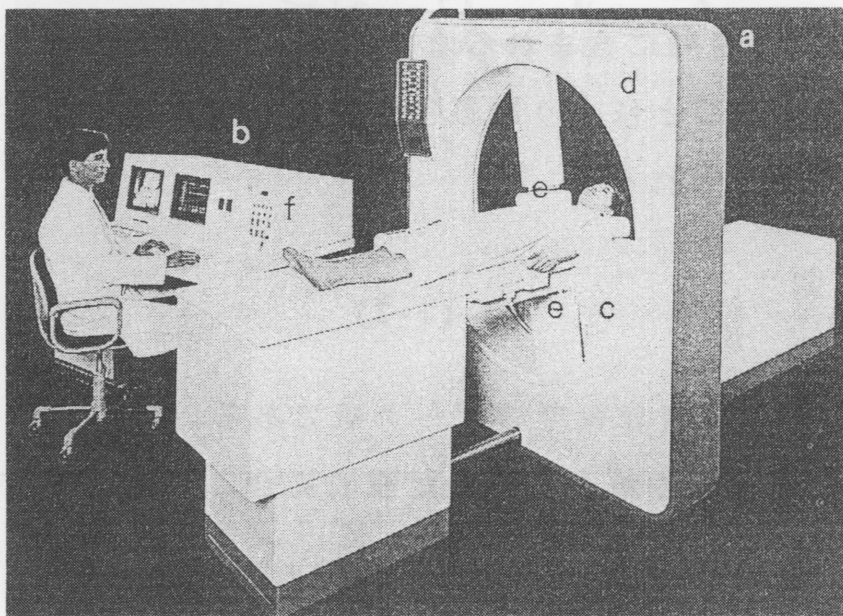
局所温熱療法は癌及びその辺縁部分の局所のみを加温する方法である<sup>31)</sup>。この局所温熱療法は人体に無侵襲で行う外部加温と侵襲的な内部加温に分けられる。外部加温は体外から電磁波等を用いて加温する方法である。図1-10はRF誘電加温による外部加温方法を示している。図1-10(a)はRF誘電加温装置の基本構成である。RF誘電加温法は対抗させた電極間に人体を挟み、電極間に8MHzまたは13.56MHzのRF波をかけることによって、人体にRF電流を流し、腫瘍を加温する。この手法による発熱量は人体組織の単位質量あたりに吸収されるエネルギーの吸収率 Specific Absorption Rate (SAR) で次式のように示される。

$$\text{SAR} = \frac{|J|^2}{2\rho s} \text{ (W/kg)} \quad (1-1)$$

ここで、 $\rho$ は組織の密度、 $s$ は導電率、 $J$ は電流密度である。体内の各組織の電気的特性によって吸収されるエネルギーは大きく異なる。筋肉の導電率は脂肪組織の場合の約20倍であることから脂肪層では筋肉よりも発熱が大きい。実際の加温においても脂肪層が1.5-2cm以上ある場合は困難である場合が多い。加温エネルギーを一カ所に集中させることはこの手法においては一般的に困難であるが、ある領域を一様に加温するには適している。人体の深部を加温するためには、電極の大きさを人体の厚みに比べて十分大きくとることによって深部加温が可能である。現在は直径20cm程度の円形電極が用いられている。この誘電加温法は電極のエッジ効果による過発熱の問題がある。これを防ぐ研究は種々なされており、付加ボラスや電極端の形状の工夫などがはかられている<sup>38,39)</sup>。図1-10(b)は実際に臨床に用いられている8MHzRF誘電加温装置の外観であり<sup>40)</sup>、図中、a;加温装置本体,b;制御盤,c;高周波発振器,d;ガントリ,e;電極,f;操作スイッチである。治療は対抗する2つの電極間に患部を挟むよう



(a) RF 誘電型加温装置の基本構成



(b) 8MHzRF 誘電加温装置の例。 図中、a;加温装置本体、b;制御盤、c;高周波発振器、d;ガントリ、e;電極、f;操作スイッチを示す。対抗する2つの電極間に患部を挟むようにして治療を行う。

図 1-10 RF 波を用いた外部加温法。(菊池眞,1991,<sup>31)</sup>,築山巖,1991,<sup>40)</sup> より引用)

にして行われる。この装置はアプリーターを内部加温用のものに交換することで腔内加温や組織内加温も可能となる汎用性の高い装置である。

図1-11はRF誘導加温法について示したものである<sup>41)</sup>。電極の置き方により3種類の加温方法がある。周波数10-30MHzの高周波電流の電磁誘導によって誘起される渦電流により、生体内部で抵抗損失による発熱が生じることを利用する。しかし、渦電流が皮膚表面近傍に多く流れるので表面が発熱しやすく深部加温が困難である<sup>31)</sup>。

図1-12(a)はマイクロ波を用いた外部加温法の基本構成を示している。マイクロ波加温法はアプリーターと呼ばれるマイクロ波用アンテナを生体に向け組織内部の腫瘍を加温する。この手法では主に430,915,2450MHzが用いられている<sup>31)</sup>。組織に含まれる水の分子の持つ電気双極子がマイクロ波によって振動することにより誘電損失を示し発熱する。単位体積あたりの発熱量は次式で示される<sup>42)</sup>。

$$W = \frac{1}{2} s |E|^2 \quad (\text{w}) \quad (1-2)$$

ここで $s$ は導電率、 $E_0$ は電界強度のピーク値である。マイクロ波は生体組織内では吸収されて大きく減衰し、平面波の場合、2450MHzでは1cm進むと初期値の5%にまで減衰する<sup>43)</sup>。したがって、マイクロ波加温は体表面の浅い部分に限られる。反面、RF波のように一様に広がることはないので局所加温が可能となる。マイクロ波加温装置の外観を図1-12(b)に示す。この装置で用いている周波数は2450MHzであり、マイクロ波は本体からでてくるアームの先端にあるアプリーターから照射される。

そのほかの外部加温法には図1-13に示すannular phased array systemがある。これは人体の周囲に複数個の加温アプリーターを配置し多方向から50-110MHzの電磁波を集中的に照射し、人体深部の加温を行う<sup>44,45)</sup>。

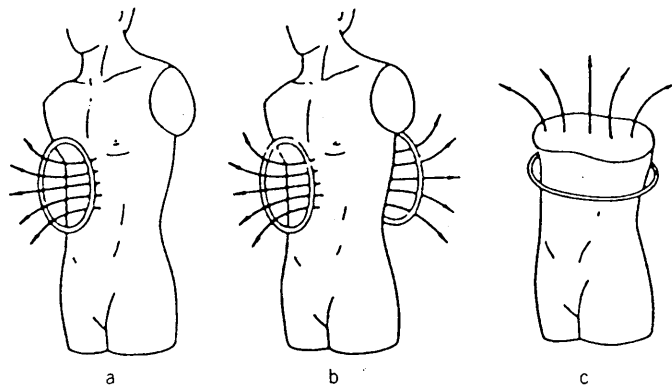
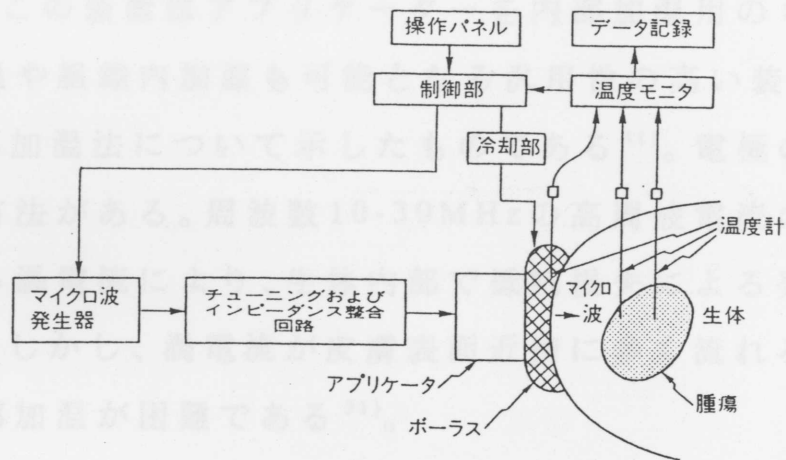


図 1-11 RF 誘導型加温法におけるコイル配置の種類 (Oleson,1984<sup>41)</sup> ,より引用)



(a) マイクロ波加温装置の基本構成



(b) 臨床で用いられている2450MHzマイクロ波加温装置の外観。マイクロ波は本体から出ているアームの先端にあるアプリケーションから照射される。

図1-12 マイクロ波外部加温法。(菊池眞,1991,<sup>31)</sup>, 築山巖,1991,<sup>40)</sup> より引用)



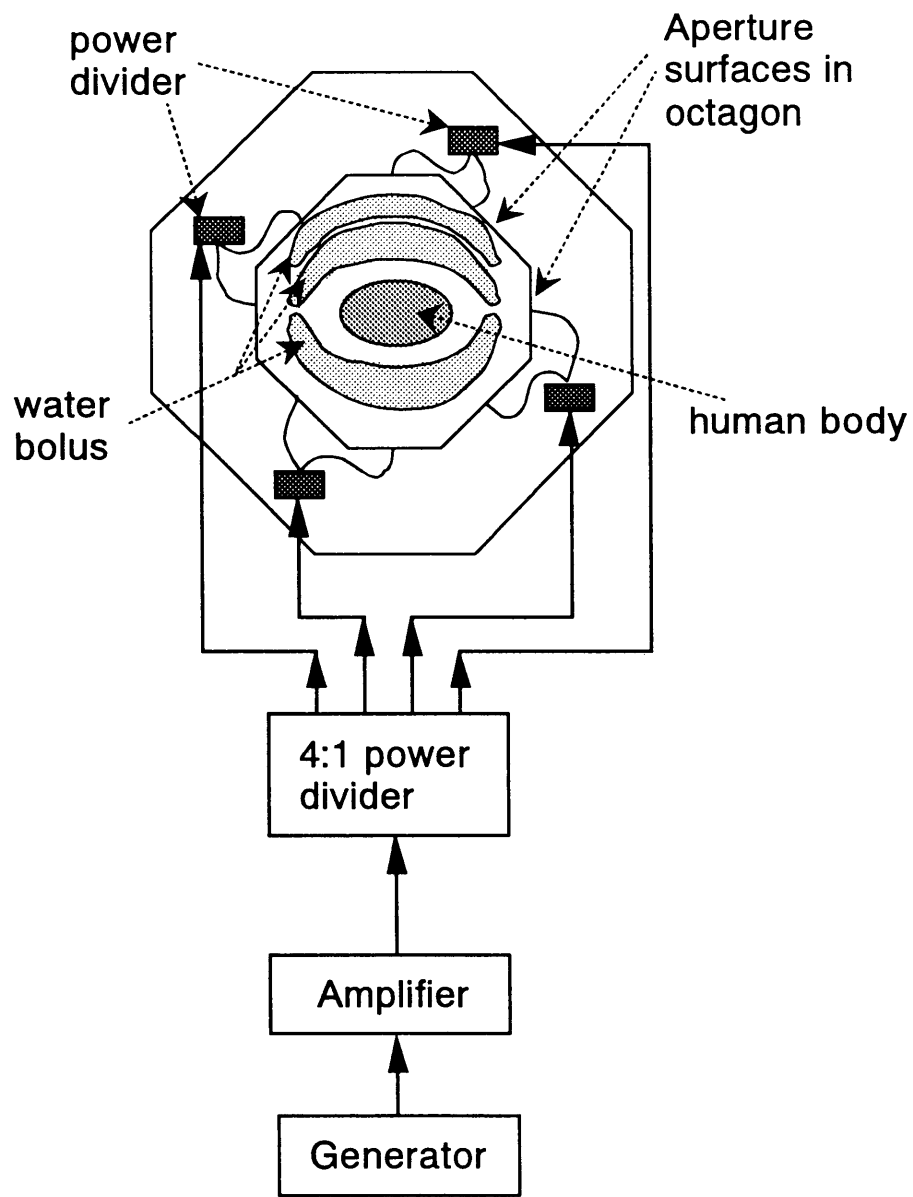


図1-13 Annular phased array system のブロック図。

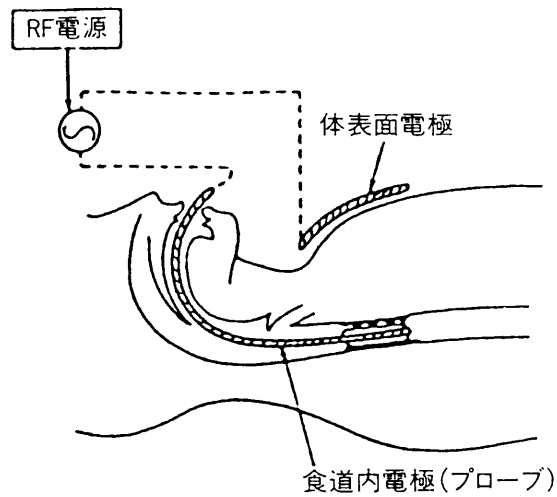
図は 8 方向から電磁波を照射するタイプである。また、外部加温に超音波を用いた超音波加温法もある<sup>46)</sup>。超音波は焦点を結ばせることが容易であり、レンズ状振動子や複数の振動子から超音波を発するなどの集束方法が用いられている。

これまで述べた外部加温に対し内部加温は体内から加温する方法である。図 1-14 (a) の RF 腔内加温法は食道内に挿入した RF 用電極と体外においた体表面電極との間で RF 電流を流し、食道周辺の腫瘍を加温する<sup>47)</sup>。また、図 1-14 (b) に示す、直接腫瘍組織に加温用プローブを刺してマイクロ波や RF 波で加温する組織内加温とがある<sup>47)</sup>。内部加温法は外部加温法に比較して腫瘍組織のみを選択的に加温しやすいという利点を持つが適応となるものは表在性の小さな腫瘍に限られる<sup>48)</sup>。

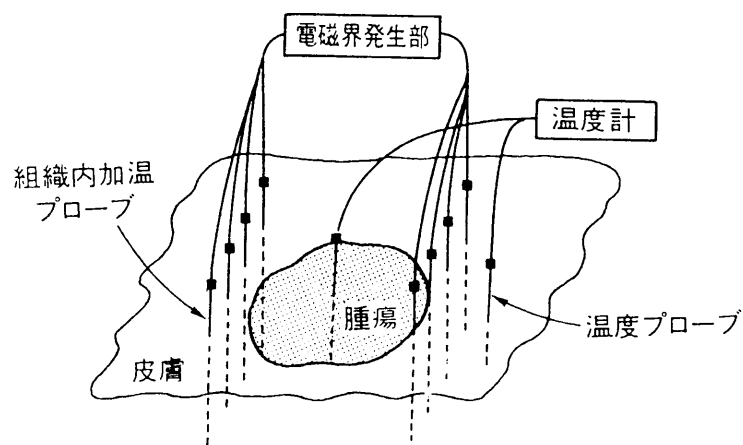
これまでに示したハイパーサーミアは実際の臨床で用いられ、癌治療に対する有効性が示されている<sup>49,50,51)</sup>。実際のハイパーサーミアによる治療は図 1-15 のように行われる<sup>52)</sup>。これは外部加温装置による頸部リンパ節転移癌の治療であり、アンテナ直下には体表冷却用のボラスをおいている。このように外部加温法による治療は人体に対し非侵襲的に行うことができる。

### 1.3 温度測定 of 現状

ハイパーサーミアは腫瘍が有効温度に加温されていなくてはならない。腫瘍内及びその辺縁部の温度を測ることは治療効果を判定する上でも重要である。図 1-16 は測温プローブを用いた実際のハイパーサーミアでの温度測定の様子<sup>10)</sup>を示している。プローブはカテーテル内に納められており



(a) 食道内における RF 腔内加温装置の基本構成

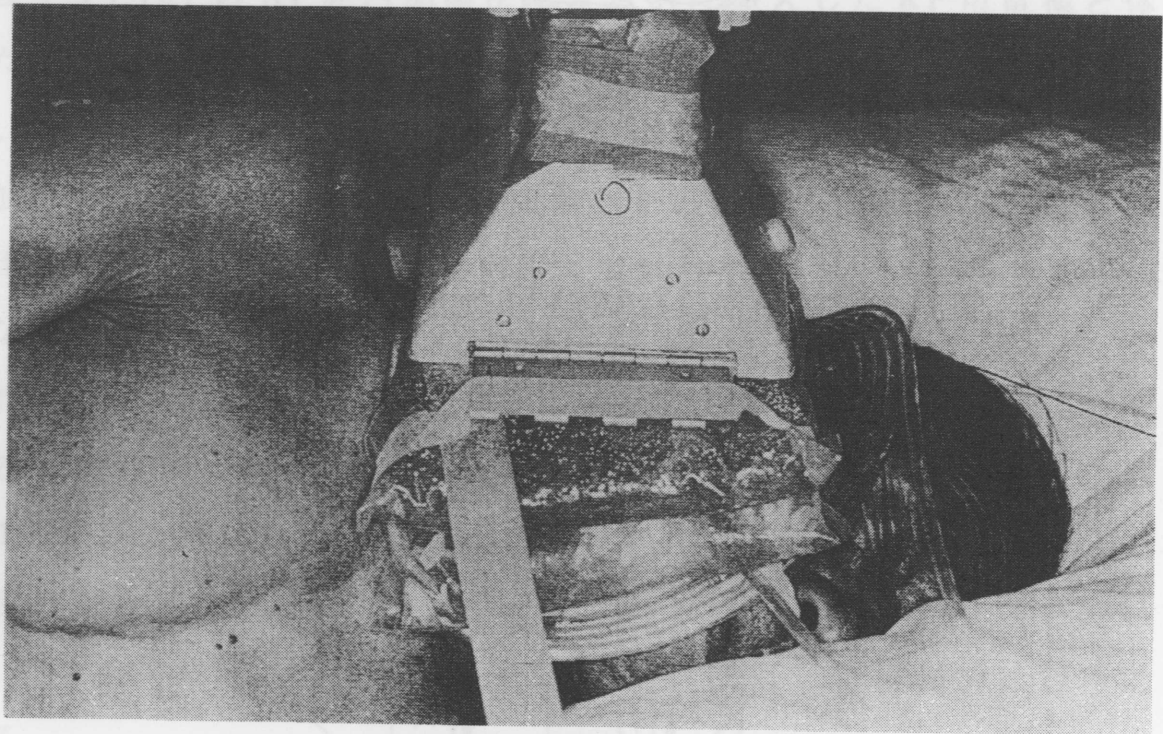


(b) 組織内加温の基本構成

図 1-14 内部加温法の基本構成。食道などの体腔内や腫瘍組織にプローブを直接入れることにより腫瘍部分の選択的な加温が可能である。(菊池眞,1991,<sup>31)</sup>より引用)

照射方向から電磁波を照射するタイプである。また、外部加温に超音波を用いた超音波加温法もある<sup>51)</sup>。超音波は焦点を結集することが容易であり、レンズ状振動子や複数の振動子が超音波を発生させるなどの集束方法が用いられている。

これまで述べた外部加温に対し内部加温は体内から加温する方法である。図1-14(i)の経腭内加温法は経腭に挿入したRF電極棒と体外に



### 1.3 温度測定の実状

図1-15 ハイパーサーミアの臨床治療の様子。(築山巖ほか1991<sup>52)</sup>より引用)

ハイパーサーミアは腫瘍組織の細胞内温度を上げていなくてはならない。腫瘍内及びその周囲部の温度を測ることは治療効果を判定する上でも重要である。図1-15は経腭内加温法を用いた治療の様子を示している。図1-15(i)は経腭内加温法を用いた治療の様子を示している。プローブはカテーテル内に納められており

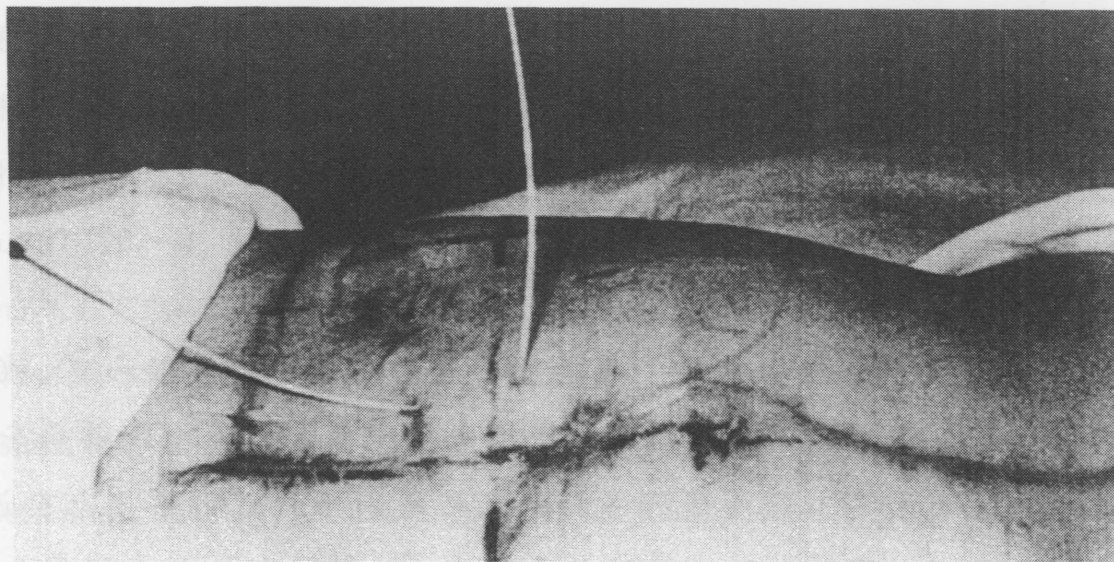


図 1-16 浅在性腫瘍での温度計プローブの刺入例。腹壁腫瘍に対して垂直及び斜め方向の2本の温度計プローブが刺入されている。(西村、1991<sup>10)</sup>より引用)

腫瘍に対し、垂直に1本、斜め方向に1本刺入している。加温が無侵襲的に可能であり、臨床に応用されているのに対して温度測定はこのように侵襲的な手法で行っている。侵襲的計測方法は苦痛を伴い、腫瘍がプローブ刺入方向に増殖したという報告もある<sup>53)</sup>。また、刺入する位置と本数が限られる。この点を補うために1本のプローブに5カ所程度の温度測定点をつけた多点熱電対や腫瘍に刺入したカテーテル内の温度測定プローブをスライドさせて温度分布を得る手法などが用いられている<sup>12,54)</sup>。しかし、十分な温度計測ができているとは言えず<sup>11)</sup>、腫瘍全体の温度分布を得るために無侵襲温度計測法の開発が切望されている。

#### 1.4 まとめ

ハイパーサーミアがそれ単独で癌治療の効果を示すのみならず、放射線及び化学療法との併用によりそれぞれ単独の治療に比して増強効果を示すことを述べ、加温装置も種々研究され臨床に用いられていることを述べた。しかし、ハイパーサーミアの問題点として、加温に際しての組織内温度測定があり、現在は温度計プローブを体内に刺すという方法が採られていることを示した。しかし侵襲的測定法では体内に刺入できる本数と位置が限られるため、腫瘍全体の温度分布が測定できず治療効果を判断する上で傷害となる。そのため、無侵襲温度計測法の開発が望まれていることを述べた。

## 参考文献

- 1) Hahn, G. M., "Mammalian cell survival responses after exposure to elevated temperatures.", *Hyperthermia and Cancer*, pp. 7-54, Plenum Press, New York, 1982.
- 2) Streffer, C., "Biological Basis of Thermotherapy (With Special Reference to Oncology)", *Biological Basis of Oncologic Thermotherapy*, Gautherie, M., (Ed.), pp. 1-71, Springer-Verlag, Berlin, 1990.
- 3) 馬嶋秀行, "細胞レベルにおける温熱効果 - 温熱感受性と致死機構 -", 温熱による癌治療法, 古賀成昌 (編), pp. 1-29, へるす出版, 1987.
- 4) 大川智彦、池田道雄, "臨床腫瘍学からみた癌の放射線治療", 医学書院, 1983.
- 5) 西村恭昌、阿部光幸, "表在性腫瘍の温熱療法", 温熱による癌治療法, 古賀成昌 (編), pp. 107-120, へるす出版, 1987.
- 6) Meyer, J. L., "The clinical efficacy of localized hyperthermia.", *Cancer Research*, 44(suppl.), pp. 4745s-4751s, 1984.
- 7) Matsuda, M., "Clinical trials in Japan: emphasis on RF heating of deep seated cancer.", *Hyperthermic oncology (Proceedings of the 6th international congress of hyperthermic oncology)*, vol. 1, pp. 7, 1992.
- 8) 水野左敏, "温熱、放射線併用の生物学的及び医学的根拠", ハイパーサーミアマニュアル, 松田忠義 (編), pp. 1-6, マグブロス出版, 1991.
- 9) 奥村寛、田中敬正、水野左敏, "温熱療法の基礎", 癌と温熱療法, 末舛恵一、阿部光幸ほか (編), pp. 24-45, メジカルビュー社, 1987.
- 10) 西村恭昌, "温度測定法と装置の取り扱い", ハイパーサーミアマニュアル, 松田忠義 (編), pp. 121-129, マグブロス出版, 1991.
- 11) 水品静夫, "温度測定技術について", 癌と温熱療法, 末舛恵一、阿部光幸ほか (編), pp. 17-23, メジカルビュー社, 1987.

- 12) Samulski, T.V., Fessenden, P., "Thermometry in therapeutic hyperthermia.", *Methods of Hyperthermia Control*, Gautherie, M., (Ed.), pp. 1-34, Springer-Verlag, Berlin, 1990.
- 13) 阿部光幸、"現状の概観と問題点", 癌と温熱療法, 末舛恵一、阿部光幸ほか(編), pp. 6-10, メジカルビュー社, 1987.
- 14) 柄川順(編), 癌の臨床別集 / 癌・温熱療法, pp. 116-139, 篠原出版, 1982.
- 15) Dewlay, W.C., et al., "Cellular responses to combinations of hyperthermia and radiation.", *Radiology*, vol. 123, pp. 464-477, 497-503, 1977.
- 16) Leith, J.T., et al., "Hyperthermic potentiation. Biological aspects and applications to radiation therapy.", *Cancer*, vol. 39, pp. 766-779, 1977.
- 17) Gerweck, L.E., et al., "Modification of cell lethality at elevated temperatures. The pH effect.", *Radiat. Res.*, vol. 70, pp. 224-235, 1977.
- 18) Sciandra, J.J., Gerweck, L.E., "Thermotolerance in cells.", *Hyperthermia*, Watomough, D.J., Ross, W.M., (eds.), pp. 99-120, Blakie & Son, Glasgow, 1986.
- 19) Jung, H., "Interaction of thermotolerance and thermosensitization induced in CHO cells by combined hyperthermic treatments at 40 °C and 43 °C.", *Radiat. Res.*, vol. 91, pp. 433-446, 1982.
- 20) Li, G.C., Kal, H.B., "Effect of hyperthermia on the radiation response of two mammalian cell lines.", *Eur. J. Cancer* vol. 13, pp. 65-69, 1977.
- 21) Westra, A., Dewey, W.C., "Heat shock during the cell cycle of chinese hamster cell *in vitro*.", *Int. J. Radiat. Biol.*, vol. 19, pp. 467-477, 1971.
- 22) Hahn, G. M., "Thermal enhancement of the actions of anticancer agents", *Hyperthermia and Cancer*, pp. 55-86, Plenum Press, New York, 1982.
- 23) Johnson, H.A., Pavelec, M., "Thermal enhancement of thio-TEPA cytotoxicity.", *J. Natl. Cancer. Inst.*, vol. 50, pp. 903-908, 1973.



- 24) 水野左敏, "温熱療法と化学療法の併用理論", 温熱による癌治療法, 古賀成昌 (編), pp. 67-78, へるす出版, 1987.
- 25) Dahl, O., "Hyperthermia and drugs.", *Hyperthermia*, Watmough, D.J., Ross, W. M., (eds.) pp. 121-153, Blakie & Son, Glasgow, 1986.
- 26) 田中敬正, "温熱による腫瘍血流量の変化", 温熱による癌治療法, 古賀成昌 (編), pp. 79-92, へるす出版, 1987.
- 27) Vaupel, P., "Pathophysiological mechanisms of hyperthermia in cancer therapy", *Biological Basis of Oncologic Thermotherapy*, Gautherie, M., (Ed.) , pp. 73-134, Springer-Verlag, Berlin, 1990.
- 28) Nishimura, Y., et al., " Tumor vasculature as a target of hyperthermia.", *Japanese J. Hyp. Oncology*, vol. 11(1), pp. 13-20, 1995.
- 29) 菅原努、阿部光幸、(編著)、"ハイパーサーミア、癌治療の新しい方法"、マグブロス出版、1984.
- 30) 齊藤正男、"加温装置について"、癌と温熱療法, 末舛恵一、阿部光幸ほか (編), pp. 11-16, メジカルビュー社, 1987.
- 31) 菊池眞、"加温原理と臨床加温装置"、ハイパーサーミアマニュアル, 松田忠義 (編), pp. 7-18, マグブロス出版, 1991.
- 32) Park, L.C., et al., " Treatment of far-advanced bronchogenic carcinoma by extracorporeally induced systemic hyperthermia.", *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 78, pp. 883-892, 1979.
- 33) Larkin, J.M., et al., " Systemic thermotherapy: Description of a method and physiological tolerance in clinical subjects.", *Cancer*, vol. 40, pp. 3155-3159, 1977.
- 34) 古賀成昌、前田迪郎、"全身加温法"、癌と温熱療法, 末舛恵一、阿部光幸ほか (編), pp. 60-66, メジカルビュー社, 1987.
- 35) 前田迪郎、古賀成昌, "全身温熱療法の臨床成績", 温熱による癌治療法, 古賀成昌 (編), pp. 181-190, へるす出版, 1987.

- 37) Yokoyama, M., et al., "Whole-body hyperthermia in Japan. ", *Cancer Treatment by Hyperthermia, Radiation and Drugs*, Matsuda T., (ed.), pp. 185-201, Taylor & Francis Ltd., London, 1993
- 38) 柳川繁雄、曾根康博、ほか、"RF電界加温装置による深部加温技術の改良-"オーバーレイボラス"による edge 効果の改善とその臨床的有用性について-"、日本ハイパーサーミア誌、vol. 1、pp. 187-191、1985.
- 39) 杉山彰、西村哲夫、ほか、"13.56MHz 誘電加温装置 HEH-500C に関する基礎的研究 - 加温特性と高温に伴う組織学的変化 -"、日本ハイパーサーミア誌、vol. 5、pp. 397-408、1989.
- 40) 築山巖ほか、"各種電磁波加温装置の概要"、ハイパーサーミアマニュアル、松田忠義（編）、pp. 19-42、マグプロス出版、1991.
- 41) Oleson, J.R., "A review of magnetic induction methods for hyperthermia treatment of cancer", *IEEE BME-31*, pp. 91-97, 1984.
- 42) Hand, J.W., "Biophysics and technology of electromagnetic hyperthermia", *Methods of External Hyperthermic Heating*, Gautherie, M., (Ed.), pp. 1-60, Springer-Verlag, Berlin, 1990.
- 43) Sterzer, F. et al., "RF therapy for malignancy", *IEEE spectrum*, 1980.
- 44) Turner, P.F., "Regional hyperthermia with an annular phased array.", *IEEE BME-31*, pp. 106-114, 1984.
- 45) Gibbs, F.A., et al., "Regional hyperthermia with an annular phased array in the experimental treatment of cancer: Report of work in progress with a technical emphasis. ", *IEEE BME-31*, pp. 115-119, 1984.
- 46) Hynynen, K., "Biophysics and technology of ultrasound hyperthermia", *Methods of External Hyperthermic Heating*, Gautherie, M., (Ed.), pp. 61-115, Springer-Verlag, Berlin, 1990.
- 47) Cosset, J.M., "Interstitial hyperthermia", *Interstitial, Endocavitary and Perfusional Hyperthermia*, Gautherie, M., (Ed.), pp. 1-41, Springer-Verlag, Berlin, 1990.

- 48) 藪本榮三、"組織内温熱療法"、癌と温熱療法,末舛恵一、阿部光幸ほか(編), pp. 55-59, メジカルビュー社, 1987.
- 49) Hisazumi, H., et al., "8MHz RF-hyperthermia for deep-seated urological malignancies.", *Cancer Treatment by Hyperthermia, Radiation and Drugs*, Matsuda T., (ed.), pp. 271-277, Taylor & Francis Ltd., London, 1993.
- 50) 上田公介、岡村武彦、増井靖彦、"湿潤性膀胱癌に対する局所温熱療法の長期治療成績"、日本ハイパーサーミア誌、vol. 11 [1]、pp. 93-99、1995.
- 51) Engin, K., et al., "Thermoradiotherapy for superficial tumour deposits in the head and neck.", *Int. J. Hyp.*, vol. 10(2), pp. 153-164, 1994.
- 52) 築山巖ほか、"加温の実際"、ハイパーサーミアマニュアル,松田忠義(編), pp. 43-98, マグブロス出版, 1991.
- 53) Zee, J. van der, et al., "Risk of tumour growth along thermometry catheter trace: a case report.", *Int. J. Hyp.*, vol. 8(5), pp. 621-624, 1992.
- 54) 芥田敬三、阿部光幸、"肝・胆・膵癌に対する温熱療法"、癌と温熱療法,末舛恵一、阿部光幸ほか(編), pp. 102-108, メジカルビュー社, 1987.

## 第2章 温度計測法

### 2.1 はじめに

現在のハイパーサーミア時の組織内温度計測は侵襲測定方法で行っており、無侵襲温度測定法の開発が望まれていることはすでに述べた。本章では侵襲的及び無侵襲的温度測定法についての原理、また無侵襲温度測定の実状について述べ、医学上望まれる温度測定の精度を示す。

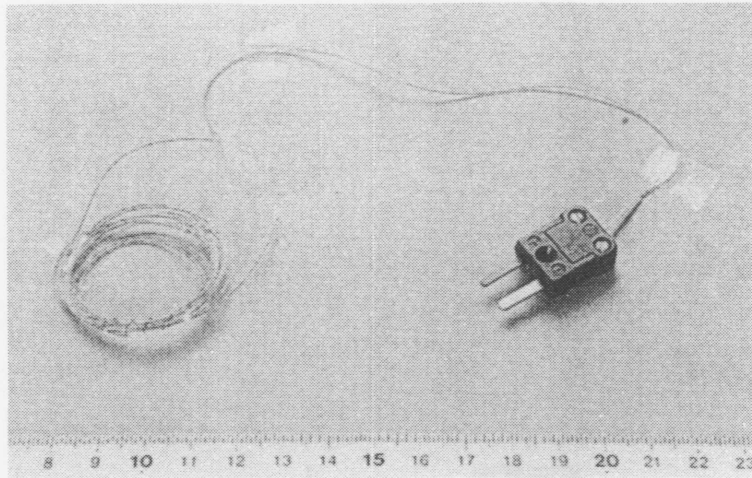
### 2.2 侵襲的温度測定の方法

ハイパーサーミアでは加温時の組織温度の測定が重要である<sup>1,2,3)</sup>。現在は組織内に温度センサーを刺入して温度を測定する侵襲的温度計測法が用いられている<sup>4,5)</sup>。ハイパーサーミアに用いられる温度センサーは主に熱電対、サーミスター、蛍光残光時間光ファイバー、などがある<sup>6)</sup>。図2-1に测温用プローブの例<sup>7)</sup>を示す。図2-1(a)は熱電対、図2-1(b)は蛍光残光時間光ファイバーである。

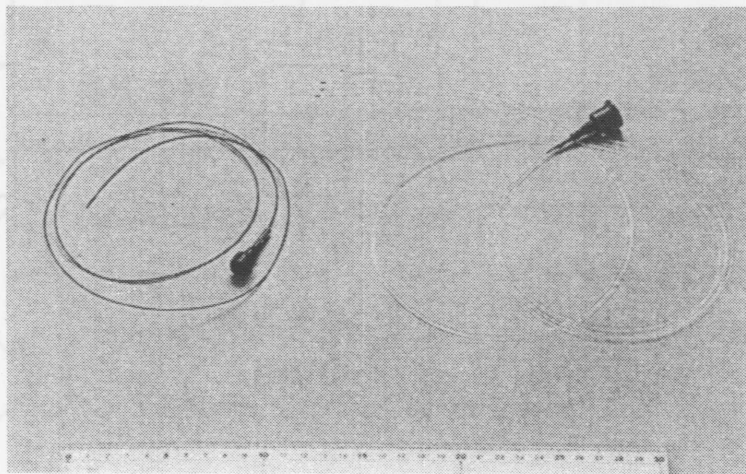
熱電対温度計の構成を図2-2に示す。熱電対は異種金属を接合したときに生じるSeebeck効果による起電圧 $V$ を測定し温度換算する。起電圧 $V$ は

$$V \cong S(T_2 - T_1) \quad (2-1)$$

で与えられる。ここで $T_1$ は基準温度冷接点の温度、 $T_2$ は温度測定接点の温度、 $S$ は接合金属種類によって異なる感度係数であり、銅-コンスタントンの場合は $S \cong 40 \mu\text{V}/^\circ\text{C}$ である<sup>8)</sup>。基準温度冷接点 $T_1$ を一定温度に保ち電



(a) Sensortek 社製、銅-コンスタンタン熱電対温度計



(b) Luxtron 社製、蛍光残光時間光ファイバー温度計

図 2-1 ハイパーサーミアに用いる侵襲測定用温度計プローブの外観。(a) 銅-コンスタンタン熱電対温度計プローブ、(b) 蛍光残光時間光ファイバー温度計。(西村、1991<sup>7)</sup> より引用)

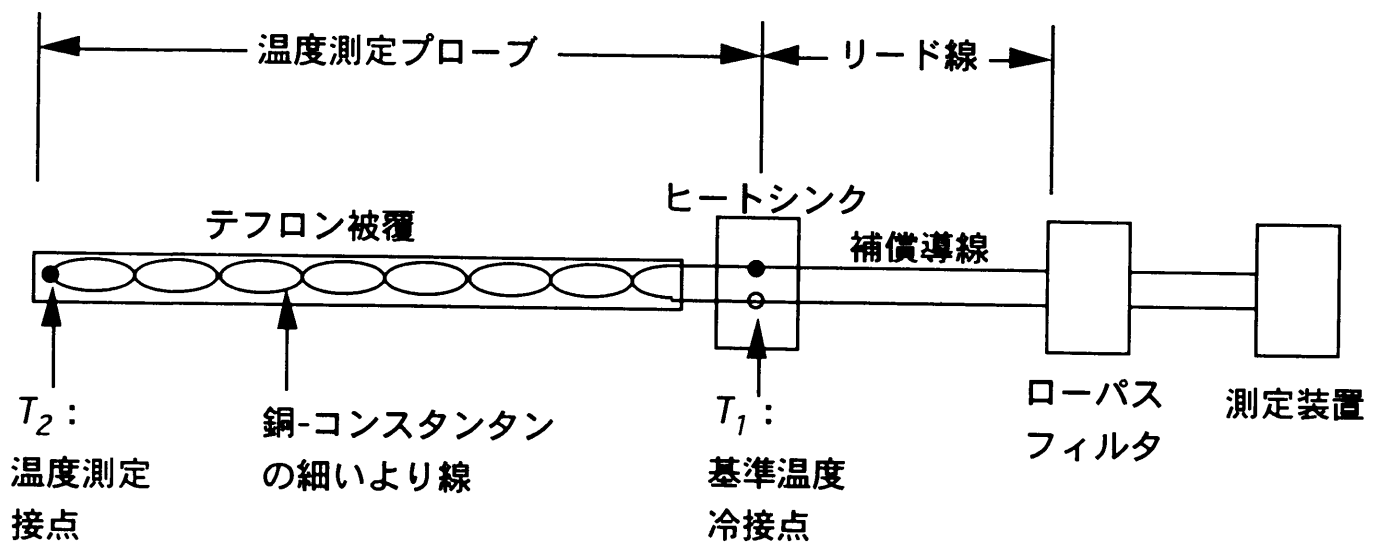


図 2-2 銅 - コンスタントン熱電対温度計の構成。

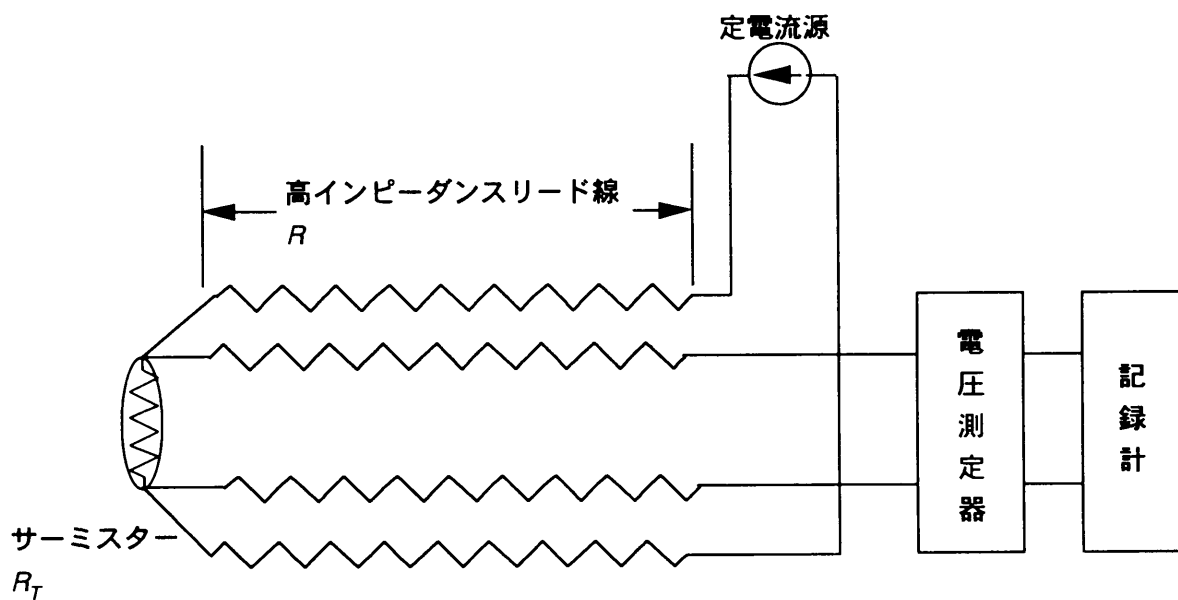


図 2-3 高抵抗リード線サーミスター温度計の構成。

圧  $V$  を測定することで温度  $T_2$  を求める。ハイパーサーミアで使用されている熱電対はテフロンで被覆され、2本の線を密にツイストしてある。これはハイパーサーミアで用いる加温用電磁界との干渉による測定誤差やプローブ先端に電界が集中しその周囲の温度が異常に高くなるホットスポット現象の発生を抑える対策である<sup>9)</sup>。また測定装置と熱電対間にローパスフィルタを入れることにより加温電磁界によるノイズを除去している。熱電対温度計の利点は高品質でプローブの互換性がある、細くすることが可能、安定性がある、校正が簡単、出力信号が温度に対してほぼ比例する、多点センサプローブを作成できるなどがある<sup>6)</sup>。医用熱電対温度計には銅-コンスタンタンの組み合わせがおもに用いられ、この種の熱電対の精度は  $\pm 0.1^\circ\text{C}$  程度である<sup>9)</sup>。

温度計プローブとして熱電対と同様よく使用されるサーミスター温度計は Mn、Co、Fe、Ni などの酸化物を焼結した半導体材料を用い、高感度、高精度、小さいという特徴がある。図 2-3 は高抵抗リード線サーミスター温度計の構成である。サーミスター素子の温度  $T$  と抵抗値  $R_T$  の関係は

$$1/T = C_0 + C_1 \ln(R_T) \quad (2-2)$$

で与えられる。ここで  $C_0$ 、 $C_1$  はサーミスター素子および構造によって決まる定数である。サーミスター素子の抵抗を図 2-3 に示すように 4 端子法により計測し、事前に校正した温度と抵抗値の関係から温度を求める。サーミスターも熱電対同様リード線に加温電磁界による干渉雑音がのるという弊害が起こるが、図 2-3 に示すように高抵抗リード線を用いた無干渉サーミスタープローブ (Bowman プローブ) が開発され市販されている<sup>10,11)</sup>。高抵抗リード線は分布定数型ローパスフィルタを形成し RF 雑音を除去できる。プローブ径は約 1mm である。温度測定精度は  $\pm 0.05 \sim \pm 0.1^\circ\text{C}$



であるが、ばらつきの少ない高抵抗プローブを作るのが難しく $\pm 0.1^{\circ}\text{C}$ を得るには個別に温度構成が必要となるという短所もある<sup>9)</sup>。

蛍光残光時間光ファイバー温度計は加温電磁界の干渉を受けない温度計である。図2-4は蛍光残光時間光ファイバー温度計の構成を示している。励起光源（赤外または可視光）から発する励起光パルスはビームスプリッターを介して光ファイバーに送られる。光ファイバーの先端には蛍光発光素子があり励起光パルスによって蛍光発光し、ビームスプリッターを介してディテクタで受信される。この蛍光の残光時間（光強度が初期値の $1/e$ に減衰する時間を基準とする）は温度依存性を持ち、高温度になるほど短い。蛍光残光時間と温度の関係はあらかじめ温度表示装置内にメモリーされており、いろいろな温度変化に対し温度測定が可能である<sup>12,13)</sup>。この型の温度計の精度は $\pm 0.2\sim 0.3^{\circ}\text{C}$ であるが、機械的振動や衝撃で温度校正がずれたり、プローブが破損しやすいのが難点である。

これまでに述べた3つの手法がハイパーサーミアの分野で主に用いられている侵襲的溫度計測法である。以上をまとめると温度測定の精度は熱電対温度計が $\pm 0.1^{\circ}\text{C}$ 、サーミスター温度計が $\pm 0.05\sim 0.1^{\circ}\text{C}$ 、光ファイバー温度計が $\pm 0.2\sim 0.3^{\circ}\text{C}$ である。しかし、これらの精度を保つためには定期的に標準温度計に対して校正が必要であり、 $\pm 0.1^{\circ}\text{C}$ の温度測定精度を保つのは容易ではない。侵襲的溫度測定に望まれる温度分解能は $\pm 0.6^{\circ}\text{C}$ 以内<sup>14)</sup>である。これに対し実用化されている侵襲的溫度測定法はハイパーサーミア臨床に用いた場合、補償できる精度の範囲は $\pm 0.3\sim 0.4^{\circ}\text{C}$ である<sup>9)</sup>。

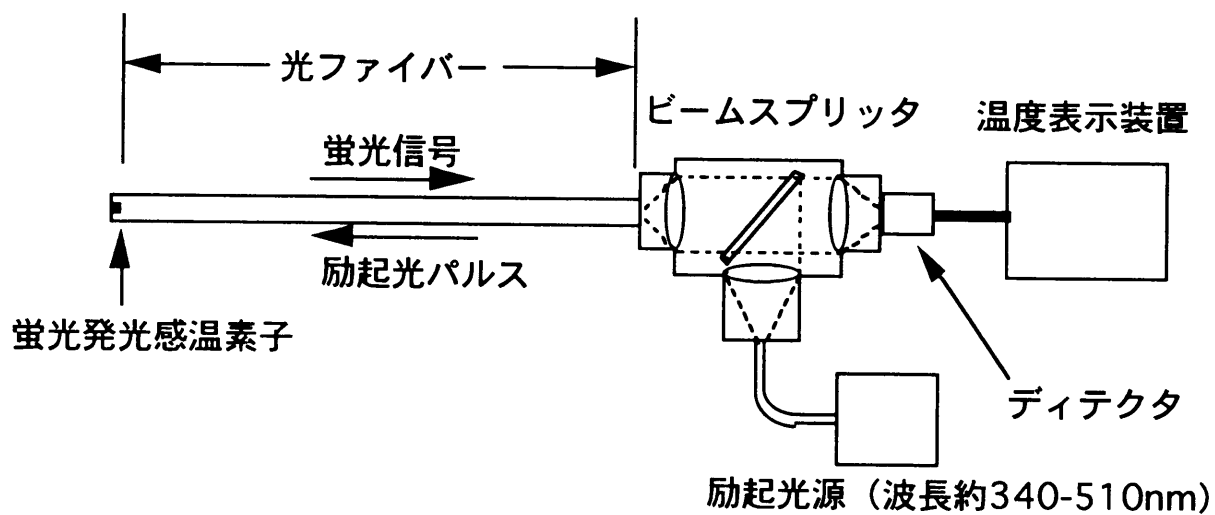


図 2-4 蛍光残光時間光ファイバー温度計の構成。

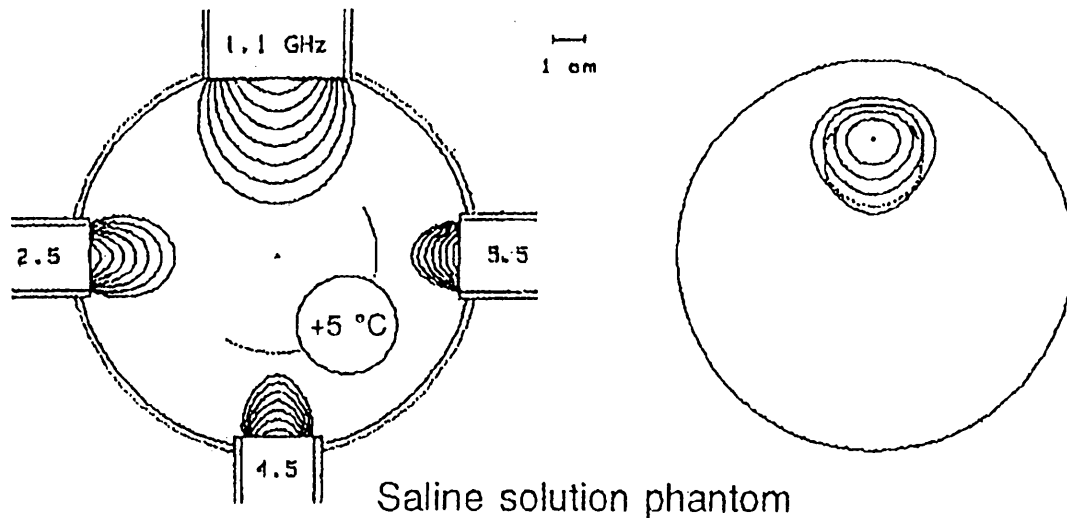
### 2.3 無侵襲温度測定の方法

生体内の温度分布を無侵襲で測定する技術はその原理や方法により表2-1のように分類できる<sup>15)</sup>。様々な測定法があるがいずれも研究段階であり、広く実用化されたものはない。これらのうち、現在有望と思われるものは、マイクロ波ラジオメトリ<sup>16,17,18)</sup>及びMRI<sup>19,20)</sup>である<sup>21)</sup>。

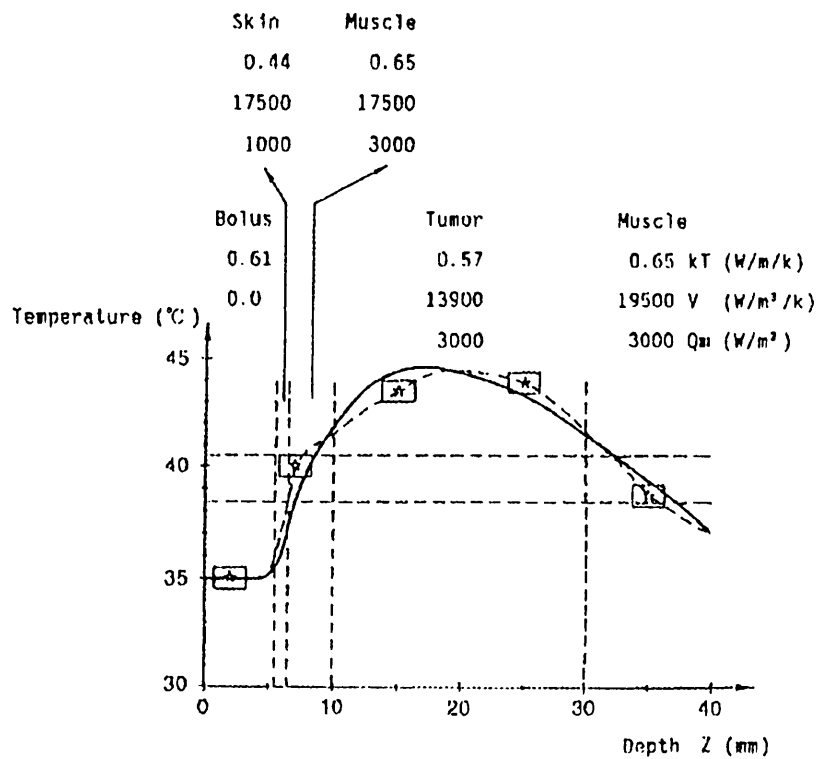
マイクロ波ラジオメトリは生体組織の絶対温度に応じた強度で放射される熱輻射電波のマイクロ波成分を体表においたアンテナで受信し、輝度温度として観測する(3章で述べる)。その輝度温度を適切に解析することによって、生体内の温度分布を得る。マイクロ波ラジオメトリによる無侵襲温度測定の例を図2-5に示す。上側の図2-5(a)(b)はBardatiらによる実験結果である<sup>22)</sup>。これは円柱内の食塩水ファントムの中に温度の高い( $\Delta T=5^{\circ}\text{C}$ )チューブを置き円柱の外から1.1, 2.5, 4.5, 5.5GHzの観測周波数で测温したものである(図2-5(a))。図2-5(b)はラジオメーターの輝度温度測定値をSingular function analysisによる方法で解析して得た2次元温度分布であり、 $\Delta T=5^{\circ}\text{C}$ の温度差のあるチューブの位置が画像化されている。この手法では温度差の有無の判別はできるが、温度測定の精度については判断ができない。また、測定データの変動が測定結果を著しく悪化させてしまう。よって、この手法は組織の絶対温度の測定よりも、ハイパーサーミア外部加温時に本来予期しない高温部分が正常組織内に発生してしまう現象(hot spot)の発見に有効と考えられる。図2-5(c)はChiveらによるcervical nodeのハイパーサーミアの臨床時の無侵襲温度測定例である<sup>23)</sup>。観測周波数は1及び3GHzで行っている。この手法は生体内の温度の変化を記述することができる組織内温度に関する二次微分方

表 2-1 おもな無侵襲温度測定の方法と原理。

測定方法	原理
マイクロ波ラジメトリ	マイクロ波熱雑音電力
MRI	拡散係数、磁化 $M_0$ 、緩和時間 $T_1$ 、 水プロトン化学シフト
マイクロ波能動計測	反射率、減衰率、位相変化
超音波ラジオメトリ	熱雑音強度
超音波能動計測	減衰率、位相変化、分散係数



(a) Bardatiらによる saline solution phantom での測定の様子 (b) (a) の実験データを singular function analysis で解析して得た温度分布



(c) Chiveらによるcervical nodeのハイパーサーミア治療時に得た無侵襲温度測定の結果。(Bio-heat transfer equationを用いた解析法を使用)

図2-5 マイクロ波ラジオメトリによる方法での温度分布測定例。(a) (b) Bardatiらによる円柱状ファントム内の温度分布測定例, (c) Chiveらによるハイパーサーミア臨床時に得た温度分布 (Bardati, 1993<sup>22)</sup>, Chive, 1990<sup>23)</sup>, より引用)

程式 (Bio-heat transfer equation) を解くことによって温度分布を得る。この方程式を解くには体外 - 体内間の熱交換係数と血流による温度変化係数の値がわかっている必要がある。これら二つの係数を決定するためにラジオメーターによる輝度温度測定値が使用される。図中にはBio-heat transfer equation から求められた温度分布曲線を実線で、熱電対による実測値を白抜きの四角記号で示しているが、両者はよく一致している。近年、この手法は2次元温度分布を得るように拡張されている<sup>24)</sup>。この手法にはBio-heat transfer equation が生体内の温度変化を正確に記述できるかどうか証明されていない問題点がある。マイクロ波ラジオメトリは実用化が最も近いと考えられる方法であり、Chiveらの手法は限定された加温装置を使用した場合のみではあるが実際のハイパーサーミアの温度モニタとして用いられている。

また、MRI (Magnetic Resonance Imaging) を用いた温度測定法も提案されている。MRIは以下のような原理を用いた測定法である。生体組織を直流磁界中におくと組織中のプロトンは駒のようにスピン現象を引き起こす。ここのスピンの向きは直流磁界と同方向か逆方向であるが低エネルギー状態である同方向スピンのほうがわずかに多いため全体として一つの磁気駒として振る舞う。この磁気駒は回転軸を直流磁界に対してある角度に傾けて才差運動をする。磁気駒の回転軸と直流磁界の角度は熱平衡状態では0であるが才差運動と同じ周波数を持つRF磁界を外部から直流磁界に垂直に印加する事によって操作できる。その角度を90度または180度にするRFパルス列を印加し、FID (Free Induction Delay) 信号を得る。RFパルス除去直後に磁気駒は熱平衡状態に戻る。このときに磁気駒が信号検出用RFコイルに誘起する減衰RFパルス信号をFID信号である。FID信号は主に2つの機構からなり、一つは磁気駒を構成するスピンと周囲の原子

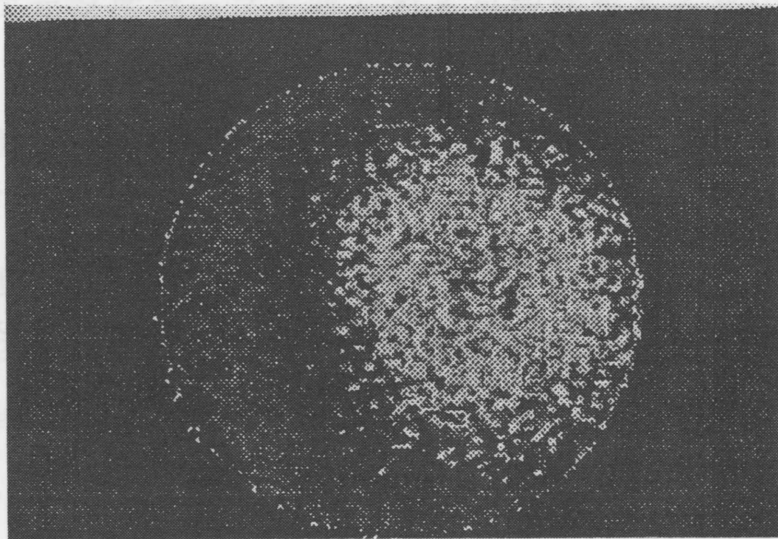


図 2-6 拡散係数MRIを用いた無侵襲温度測定で得たファントムモデル断面の温度マップ (Le Bihan, 1993<sup>25)</sup>. より引用)

との相互作用による磁気駒の回転軸が直流磁界の方向に戻ろうとする緩和過程(時定数 $T_1$ )、もう一つはスピンとスピンの相互作用によって磁気駒を構成する多数のスピンの才差運動の位相がバラバラになる緩和過程(時定数 $T_2$ )である。実際に測定される $T_2$ はスピン拡散と血流の影響を受ける。したがって、適当なパルス列を用いてプロトンの拡散係数 $D$ を測定できる。この $D$ は

$$D = D_{\infty} \exp\left(-E_a/kT\right) \quad (2-3)$$

という温度依存性を持つ。ここで $D_{\infty}$ は温度 $T = \infty$ の時の拡散係数値、 $E_a$ は活性化エネルギーで約 $0.18\text{eV}$ 、 $k$ はボルツマン定数、 $T$ は温度である。 $D_{\infty}$ は測定不可能であるから参照温度 $T_0$ における拡散係数 $D_0$ をあらかじめ測定することで $D_{\infty}$ は相殺され

$$T = T_0 + (kT_0/E_a)(D - D_0)/D_0 \quad (2-4)$$

となり、拡散係数測定から温度を計算できる。図2-6に拡散係数を用いたMRIによるファントムモデルに対する温度マップの例を示す<sup>25)</sup>。この手法で得た温度分布はファントム内に刺入した温度計による測定値に $\pm 0.2^\circ\text{C}$ 以内で一致し、空間分解能は $0.3\text{mm}^3$ である。このように断面上の温度マップを得ることが可能であり有望な技術の一つではあるが、生体に応用する場合は血流や呼吸による組織の動きの影響を受ける等の問題があり<sup>26)</sup>、動物実験レベルでの温度測定の可能性の報告は未だ示されていない。

拡散係数MRIのほかに水プロトン化学シフトによるMRSI (Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging) を用いた手法がある。プロトン化学シフトはプロトンのおかれた化学的環境の違いによって共鳴周波数にわずかな違いが生じる。その比率



$$\delta = (\nu_2 - \nu_1) / \nu_1 \quad (2-5)$$

を MRSI で測定する。ここで  $\nu_1, \nu_2$  はそれぞれの化学的環境下での共鳴周波数、 $\delta$  が化学シフトである。水プロトン化学シフトは温度依存性を持ちその値は  $0.01 \text{ ppm}/^\circ\text{C}$  となる。この手法は基礎研究段階であるが今後の進展によっては生体の 3 次元温度マップを得られる可能性がある<sup>20,27)</sup>。

#### 2.4 無侵襲温度測定に要求される分解能

無侵襲温度測定に医学応用上望まれる分解能については温度・空間・時間に関して図 2-7 のように示されている<sup>28)</sup>。医学応用上望まれる分解能は図中の直方体の枠線で示すように温度分解能  $1.0^\circ\text{C}$ 、空間分解能  $1.0 \text{ cm}$ 、時間分解能  $1 \text{ min}$  である。中心部の黒点は温度分解能  $0.1^\circ\text{C}$ 、空間分解能  $0.1 \text{ cm}$ 、時間分解能  $1 \text{ 秒}$  に 25 画像のリアルタイム表示の可能な最終的目標を示している。すでに実用化されている侵襲的温度測定法は温度分解能  $0.4^\circ\text{C}$ 、空間分解能  $1.5 \text{ mm}$ 、時間分解能  $4 \text{ sec.}$  である。これらと比較すると無侵襲温度測定に望まれる分解能は、特に温度分解能に関して比較的高い精度が求められている。現在、医学応用上望まれる分解能を臨床において満足している測定法はまだない。本研究は温度分解能  $1.0^\circ\text{C}$  の測定を目標にラジオメーターによる無侵襲温度測定法の改善を行っている。第 6 章の数値シミュレーションにおける評価は図 2-7 の温度分解能に関する記述を基にしている。

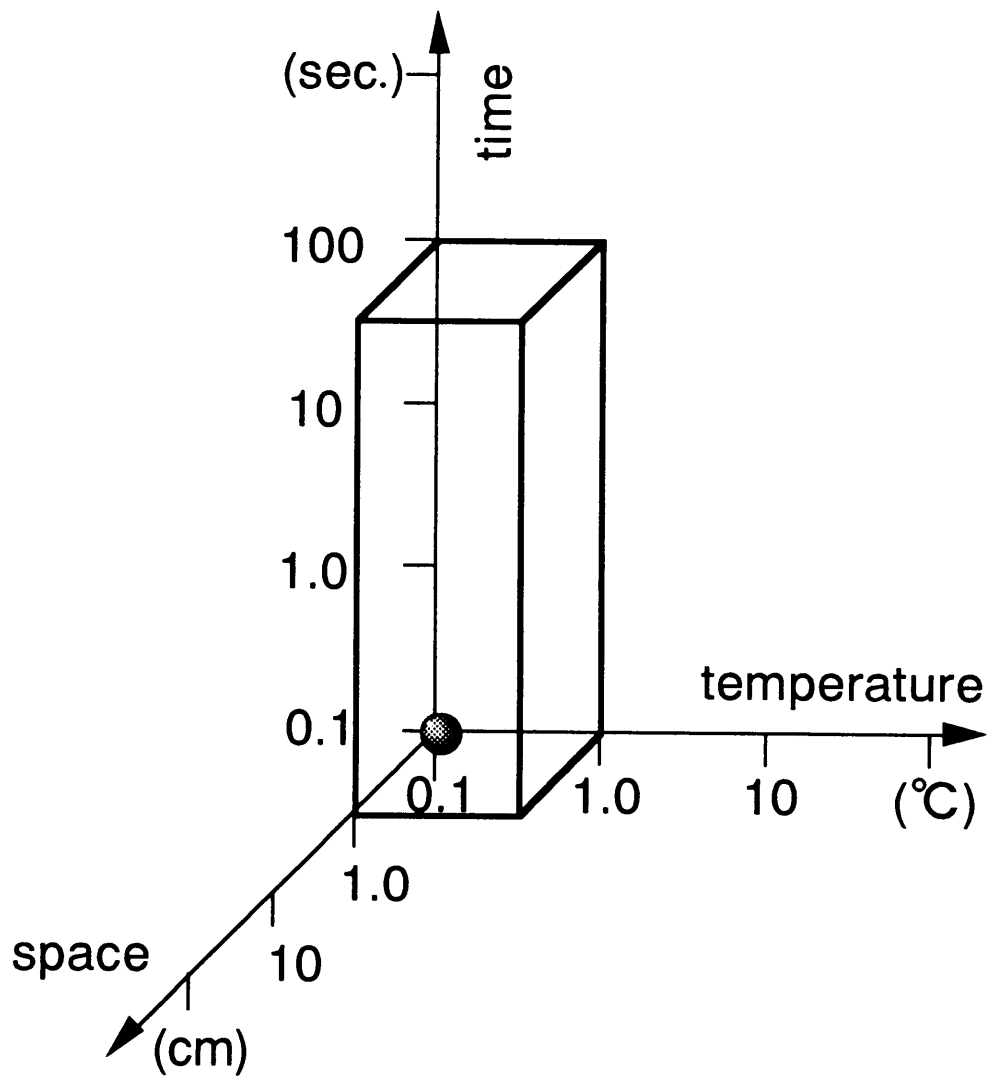


図 2-7 無侵襲温度測定に望まれる温度・空間・時間分解能ボクセル。中心部の黒点は最終的にめざす目標。(Bolomey et al., 1995<sup>28)</sup> より引用)

## 2.5 まとめ

現在ハイパーサーミアにおける組織内温度測定的主流である侵襲的計測法についてその原理を示し、侵襲的計測における医学応用上望ましい温度分解能 $\pm 0.6^{\circ}\text{C}$ を侵襲的計測法は十分満たしていることを述べた。無侵襲温度測定法はまだ研究段階であり、一部が限定的に臨床応用されているにすぎない。医学応用上望ましい無侵襲温度測定法での分解能(温度分解能 $1.0^{\circ}\text{C}$ 、空間分解能 $1.0\text{cm}$ 、時間分解能 $1\text{min}$ )は臨床で満たされているものはまだなくその開発が切望されていることを示した。

本研究では医学応用上望ましい無侵襲温度測定の分解能のうち、最も重要である温度分解能に着目して研究を行った。

## 参考文献

- 1) Martin, C.J., "Temperature measurement in tissues by invasive and non-invasive techniques.", *Hyperthermia*, Watmough, D.J., Ross, W. M., (eds.) pp. 154-179, Blakie & Son, Glasgow, 1986.
- 2) 西村恭昌、阿部光幸、"表在性腫瘍の温熱療法"、温熱による癌治療法, 古賀成昌 (編), pp. 107-120, へるす出版, 1987.
- 3) Vaupel, P., "Pathophysiological mechanisms of hyperthermia in cancer therapy.", *Biological Basis of Oncologic Thermootherapy*, Gautherie, M., (Ed.), pp. 73-134, Springer-Verlag, Berlin, 1990.
- 4) Samulski, T.V., Fessenden, P., "Thermometry in therapeutic hyperthermia.", *Methods of Hyperthermia Control*, Gautherie, M., (Ed.), pp. 1-34, Springer-Verlag, Berlin, 1990.
- 5) Fessenden, P., et. al, "Direct temperature measurement.", *Cancer Res.*, vol. (suppl.) 44, pp. 4799s-4804s, 1984.
- 6) 加藤博和, 石田哲哉, "組織温度測定と thermal dose", 温熱による癌治療法, 古賀成昌 (編), pp. 31-54, へるす出版, 1987.
- 7) 西村恭昌, "温度計測法と装置の取り扱い", ハイパーサーミアマニュアル, 松田忠義 (編), pp. 121-129, マグブロス出版, 1991.
- 8) Quinn, T.J., "*Temperature*", Academic Press, London, 1990.
- 9) 水品静夫, "温度測定技術について", 癌と温熱療法, 阿部光幸ほか (編), pp. 17-23, メジカルビュー社, 1987.
- 10) Bowman, R.R., "A probe for measuring temperature in radio-frequency-heated material.", *IEEE Trans. MTT-24*, pp. 43-45, 1976.
- 11) Suzuki, H., et. al, "Performance of a thermistor having a high resistance lead in 13.56 MHz hyperthermia.", *Procs. 6th Ann. Meeting Hyp. Group of Japan*, pp. 136, 1983.

- 12) Sholes, R.R., Small, J.G., " Fluorescent decay thermometer with biological applications.", *Rev. Sci. Instrum.*, vol. 51, pp. 882, 1982.
- 13) Samulski, T., Shrivastava, P.N., "Photoluminescent thermometer probes: temperature measurement in microwave fields.", *Science*, vol. 28, pp. 193, 1980.
- 14) 日本ハイパーサーミア学会QA委員会,"ハイパーサーミア装置の操作ガイド I, II", ハイパーサーミアマニュアル, 松田忠義 (編) , pp. 151-169, マグブロス出版, 1991.
- 15) 水品静夫、"温熱療法における温度計測"、*医学のあゆみ*、vol. 135 (10)、pp. 873-876、1985.
- 16) Bardati, F., et. al, " Singular system analysis for temperature retrieval in microwave thermography.", *Radio Science*, vol. 22(6), pp.1035-1041, 1987.
- 17) Dubois, L., et. al , " Non-invasive multifrequency microwave radiometry used in microwave hyperthermia for bidimensional reconstruction of temperature patterns.", *Int. Jour. of Hyperthermia*, vol. 9(3), pp. 415-431, 1993.
- 18) Mizushina, S., et al., "Non-invasive thermometry with multifrequency microwave radiometry.", *Frontiers Med. Biol. Eng.* , vol. 4(2), pp. 129-133, 1992.
- 19) Le Bihan, D., et al., "Temperature mapping of molecular diffusion: application to hyperthermia.", *Radiology*, vol. 161, pp. 401-407, 1989.
- 20) Kuroda, K., et al., " Water proton magnetic resonance spectroscopic imaging.", *Biomedical thermology*, *The Jour. of the Japanese society of thermology*, vol. 13(4), pp. 43-62, 1993.
- 21) Mizushina, S., " Non-invasive thermometry. ", *Proceedings of the 6th international congress on hyperthermic oncology*, vol. 2, pp.45-51, 1992.
- 22) Bardati, F., Brown, V. J. and Tognolatti, P. "Temperature Reconstructions in a Dielectric Cylinder by Multi-frequency Microwave Radiometry ", *Journal of Electromagnetic Waves and Applications*, Vol.7, No.11, pp. 1549-1571,1993.

- 23) Chive, M., "Use of microwave radiometry for hyperthermia monitoring and as a basis for thermal dosimetry ", In: Gautherie, M. (ed.), *Methods of Hyperthermia Control*, Springer-Verlag, Berlin, pp. 35-111, 1990.
- 24) Dubois, L., et al., " Non-invasive microwave multifrequency radiometry used in microwave hyperthermia for bidimensional reconstruction of temperature patterns.", *Int. J. Hyperthermia*, vol. 9(3), pp. 415-431, 1993.
- 25) Le Bihan, D., et al, " Non-invasive temperature imaging by MRI: A review.", *Biomedical thermology, The Jour. of the Japanese society of thermology*, vol. 13(4), pp. 25-41, 1993.
- 26) Mizushina, S., " Recent developments in non-invasive thermometry for hyperthermia.", *Biomedical thermology, The Jour. of the Japanese society of thermology*, vol. 13(4), pp. 293-304, 1993.
- 27) 黒田輝、三木陽一郎、堤四郎、"プロトンケミカルシフトによる無侵襲温度分布計測の検討"、*医用電子と生体工学*、vol. 28 (4)、pp. 253-258、1990.
- 28) Bolomey, J.C., Le Bihan, D., Mizushina, S., " Recent trends in noninvasive thermal control." , Seegenschmidt, M.H, Fessenden, P., Vernon, C.C., (eds.), *Medical Radiology, Diagnostic Imaging and Radiation Oncology*, Springer-Verlag, Berlin, 1995.

## 第3章 マイクロ波ラジオメトリ

### 3.1 はじめに

ラジオメトリは熱輻射電磁波を計測する技術である。その技術は電波天文や人工衛星等でのリモートセンシングの分野<sup>1,2,3)</sup>に応用され発展してきた。また、ラジオメトリによる生体測定などの医療分野への応用も行われ、測定装置や測定値の解析法が種々研究されている<sup>4,5,6,7)</sup>。本研究ではマイクロ波領域でのラジオメトリ技術の生体内部温度計測への応用について行った。本章では生体内部温度計測法としてのマイクロ波ラジオメトリの技術について述べる。

### 3.2 黒体輻射

熱輻射は黒体輻射や熱雑音とも言われ、物質の原子の熱運動によって放射される電磁波である。黒体はすべての波長の放射を完全に吸収する理想的な物体である。物体（黒体）の放射する熱輻射の輝度  $B_f$  はプランクの輻射法則に従う<sup>8)</sup>。

$$B_f = \frac{2hf^3}{c^2} (\exp(hf/kT) - 1)^{-1} \quad (\text{W m}^{-2} \text{sr}^{-1} \text{Hz}^{-1}) \quad (3-1)$$

ここで  $h$  はプランク定数  $= 6.63 \times 10^{-34}$  J、 $k$  はボルツマン定数  $= 1.38 \times 10^{-23}$  JK<sup>-1</sup>、 $c$  は光速  $= 3 \times 10^8$  ms<sup>-1</sup>、 $f$  は周波数、 $T$  は物体の絶対温度であり、輝度は周波数と絶対温度の関数である。図3-1にプランクの式による輝度と周波数の関係を示す<sup>9)</sup>。マイクロ波ラジオメトリはこのうちのマイクロ波領域における熱輻射を観測する。

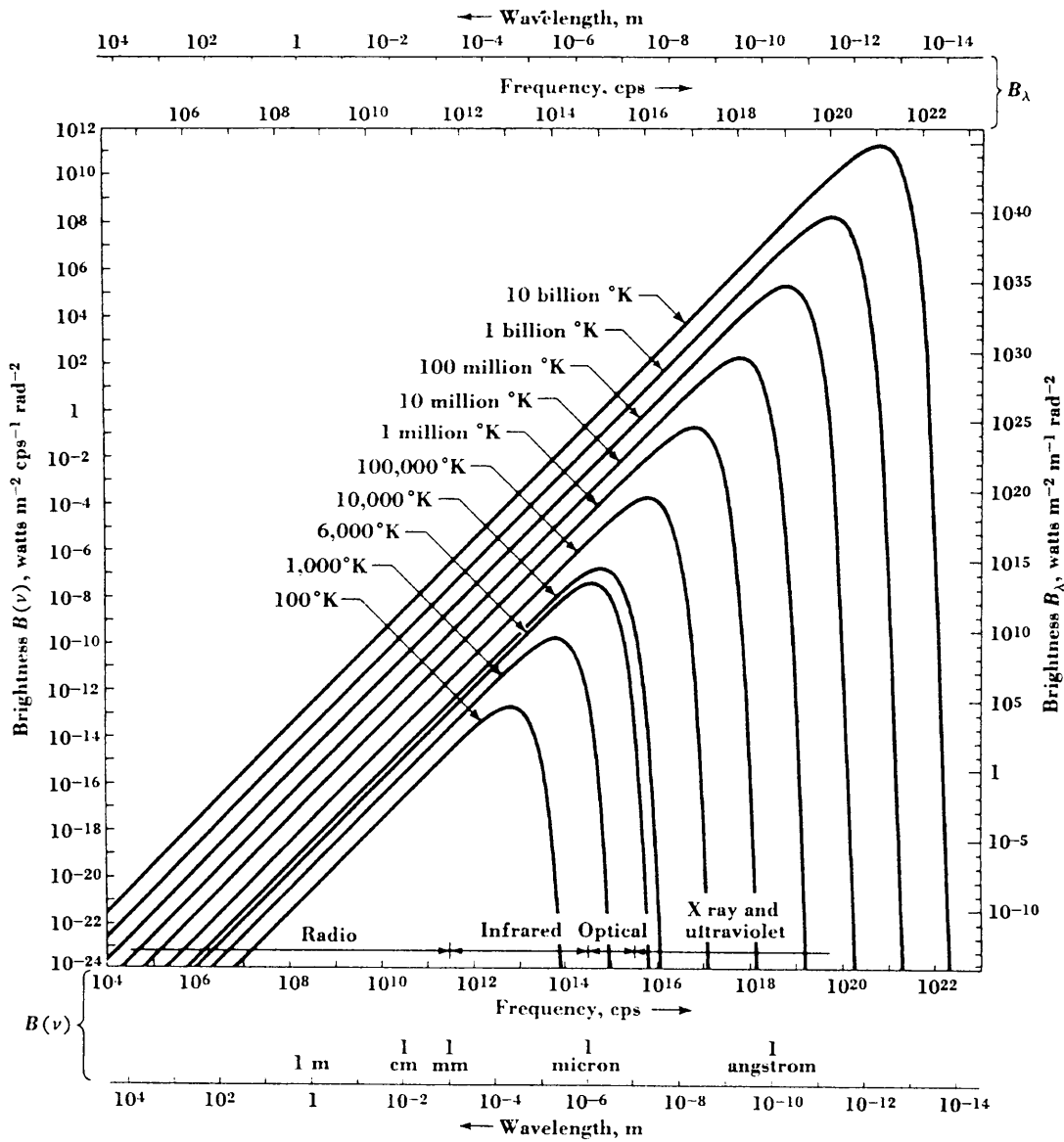


図3-1 プランクの輻射法則による輝度と周波数の関係 (Kraus, 1966<sup>9)</sup> より引用)



### 3.3 マイクロ波領域における熱輻射

プランクの輻射法則 (3-1) はマイクロ波領域では  $hf / kT \ll 1$  となるため式 (3-2) に近似される<sup>2)</sup>。

$$P_{obj}(f, T) \propto B_f = \frac{2f^2 kT}{c^2} \propto \frac{kT}{\lambda^2} \quad (3-2)$$

ここで  $P_{obj}(f, T)$  は物体の放射する熱輻射電力である。式 (3-2) をレイリージーンズの法則という。このように物体の放射する熱輻射電力は物体の温度  $T$  に比例する事がわかる。したがって、熱輻射電力のマイクロ波成分を測定すれば対象物の温度を測定できる。

### 3.4 生体熱輻射の観測

マイクロ波ラジオメトリ（熱輻射測定）の概念を図3-2に示す。体表上にボラスを置き、そのうえにアンテナをおいて生体から放射される熱輻射をラジオメーターで観測する。ボラス内部には温度が一定に保たれた蒸留水が灌流しており、ハイパーサーミア加温時に体表の温度が著しく上昇するのを防ぐために必要であるが、ボラスの存在はラジオメーターによる測定にとって好ましくない。ラジオメーター用アンテナには内部に低損失誘電体を充填した導波管アンテナを使う。アンテナ開口面に入射する熱輻射電力（帯域幅  $\Delta f_i$ 、中心周波数  $f_i$ ）を  $P_{obj,i}$  とし、アンテナ-測定対象物境界面における電力反射係数を  $R_i$  とすると、ラジオメーター受信機が観測する熱輻射電力は

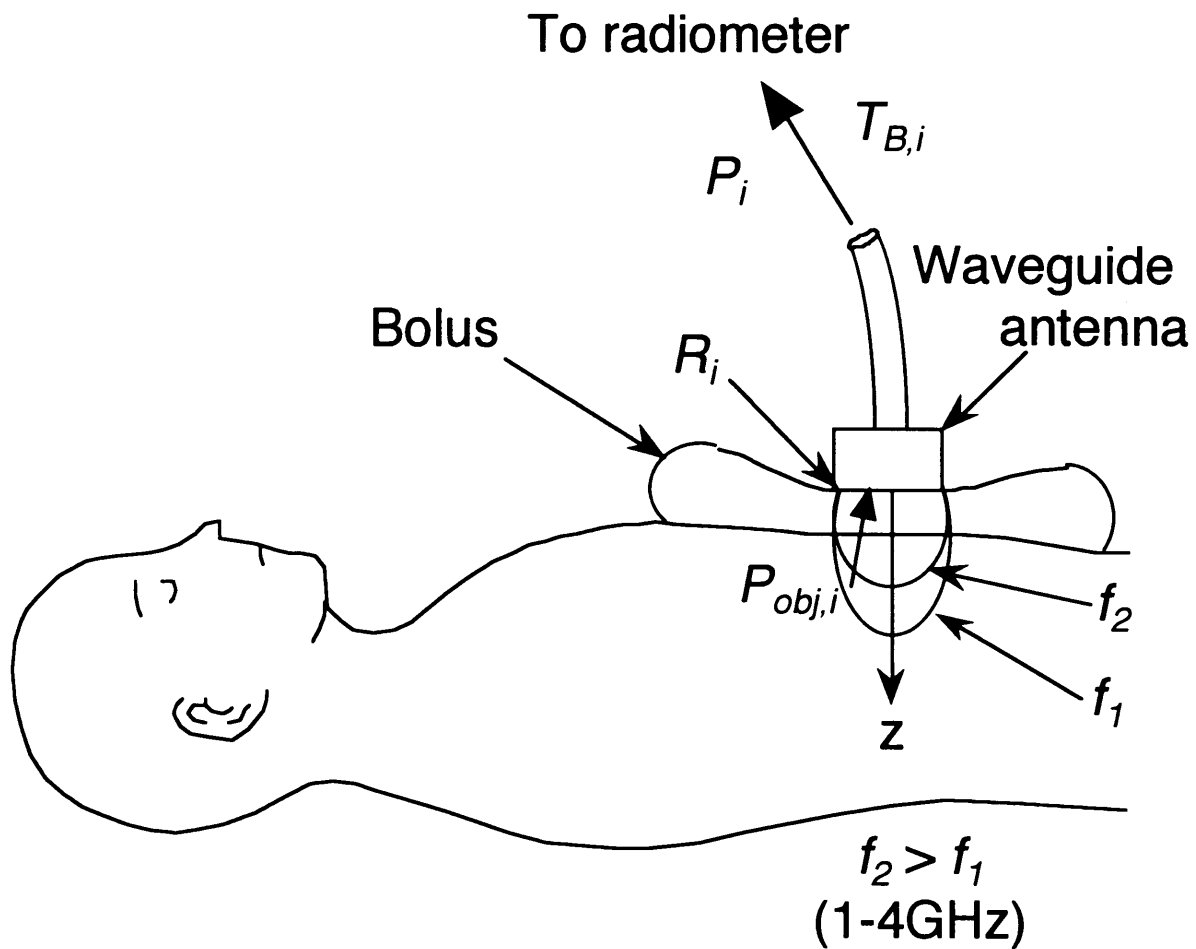


図 3-2 ラジオメーターによる測温の様子。ボラスはハイパーサーミア加温時に体表冷却用として必要であるがラジオメーターによる測定にとっては好ましくない。

$$(1 - R_i)P_{obj,i} = P_i \quad (3-3)$$

となる。ラジオメーターが観測する輝度温度を

$$\frac{P_i}{k\Delta f_i} \equiv T_{B,i} \quad (3-4)$$

で定義する。ここで  $k$  は Boltzmann 定数、 $f_i$  はラジオメーター受信機の観測中心周波数、 $\Delta f_i$  は  $f_i$  バンドの周波数帯域幅である。同様に測定対象物の輝度温度を

$$\frac{P_{obj,i}}{k\Delta f_i} = T_{B,obj,i} \quad (3-5)$$

とする。したがって、

$$T_{B,i} = (1 - R_i)T_{B,obj,i} \quad (3-6)$$

が成り立つ。

ラジオメーターによる測定は複数の観測周波数で行い、0.5-5.0GHz の範囲で選択する。5GHz 以上の高い周波数では生体内の電力浸透距離がきわめて小さく、0.5GHz 以下の低周波数では組織内での波長が長く、空間分解能が劣化するため測定に適さない。図 3-3 から 3-5 に筋肉皮膚組織と脂肪組織の電力浸透距離、比誘電率、組織内波長を示す。図 3-3 は Johnson and Guy による組織中の電力浸透距離と周波数の関係<sup>10)</sup> をである。図中の記号で丸は筋肉、三角は脂肪である。電力浸透距離は周波数の増加とともに短くなっていき、5GHz では電力浸透距離の値は筋肉組織では約 0.3cm 程度、脂肪では約 3cm 程度となり、0.5GHz において筋肉組

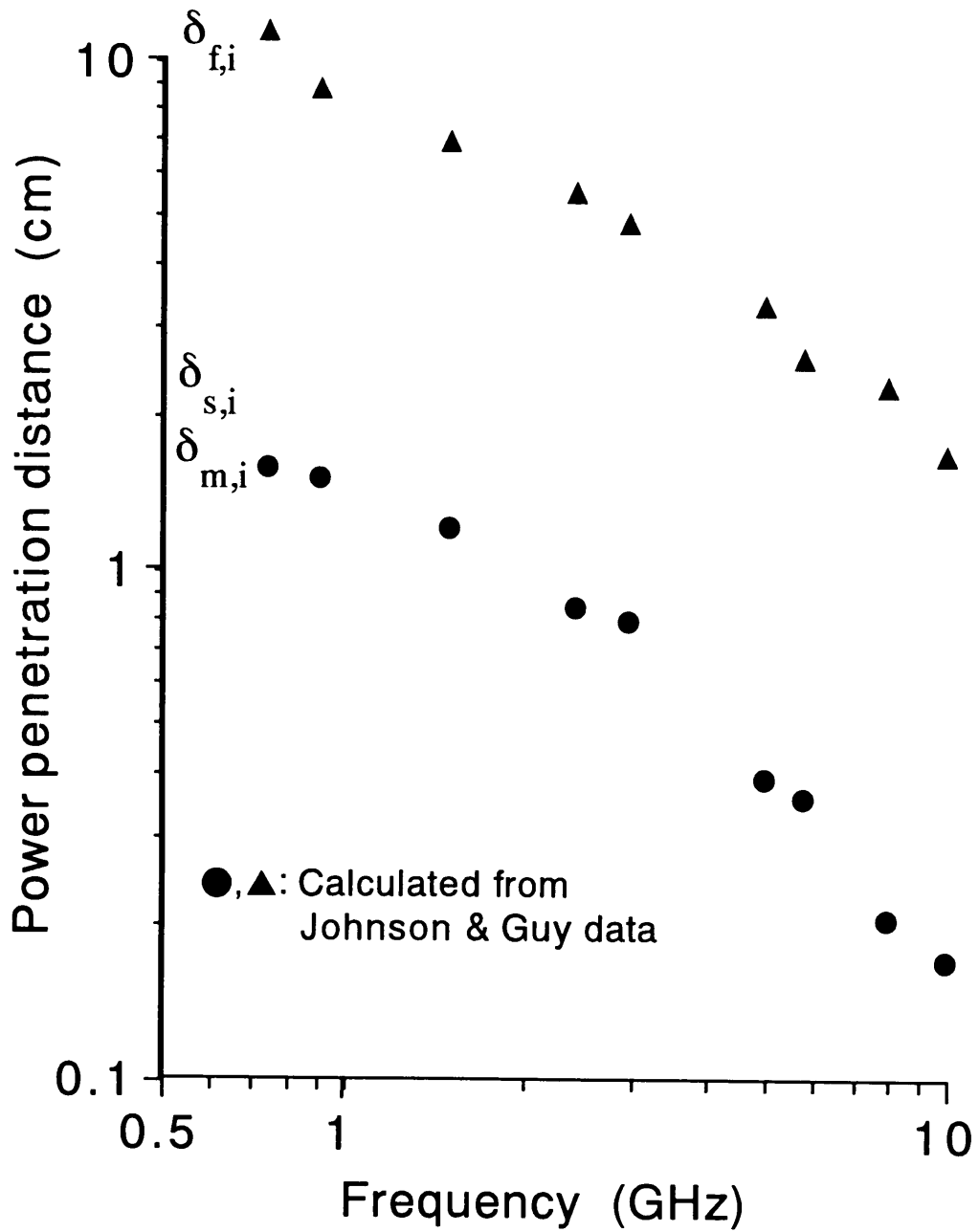


図 3-3 組織中の電力浸透距離を示した図である。黒塗りのマークはJohnson and Guyによる文献値<sup>9)</sup>、白抜きのマークがラジオメーターによって測定した値である。丸印は筋肉及び皮膚、三角印は脂肪。

織では約 2cm 程度、脂肪では約 20cm 程度となる。図 3-4 は各組織の比誘電率を示している<sup>10,11)</sup>。この比誘電率から求めた各組織内での平面波の波長を図 3-5 に示す。組織内の波長は 5GHz では皮膚、筋肉で 0.9cm、脂肪で 2cm、0.5GHz では皮膚、筋肉で 8cm、脂肪 20cm となる。

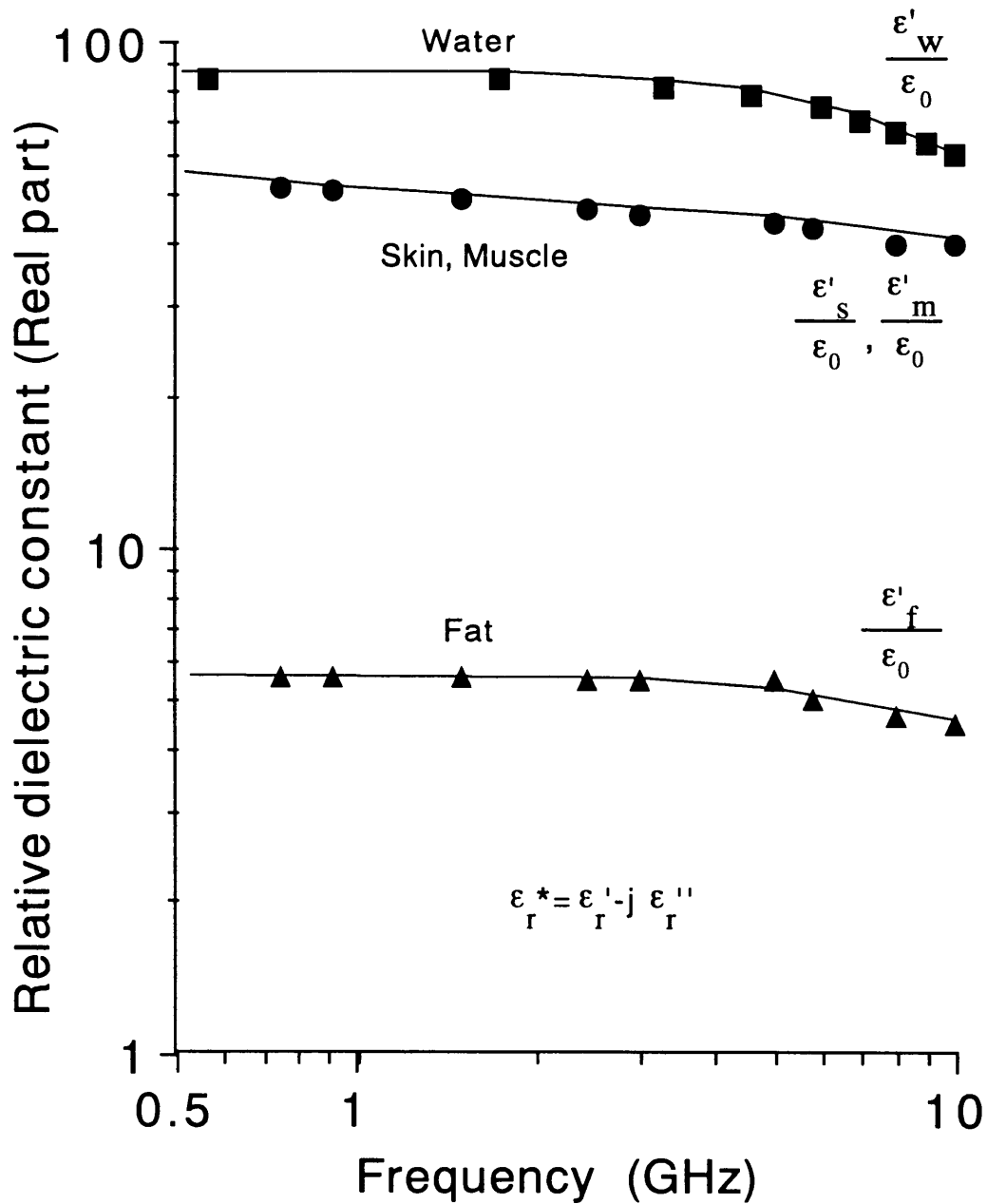


図 3-4 各組織の比誘電率。黒丸；筋肉及び皮膚、黒三角；脂肪、黒四角；純水。各値は文献 Johnson, 1972<sup>9)</sup>, Hasted, 1973<sup>10)</sup> を用いた。

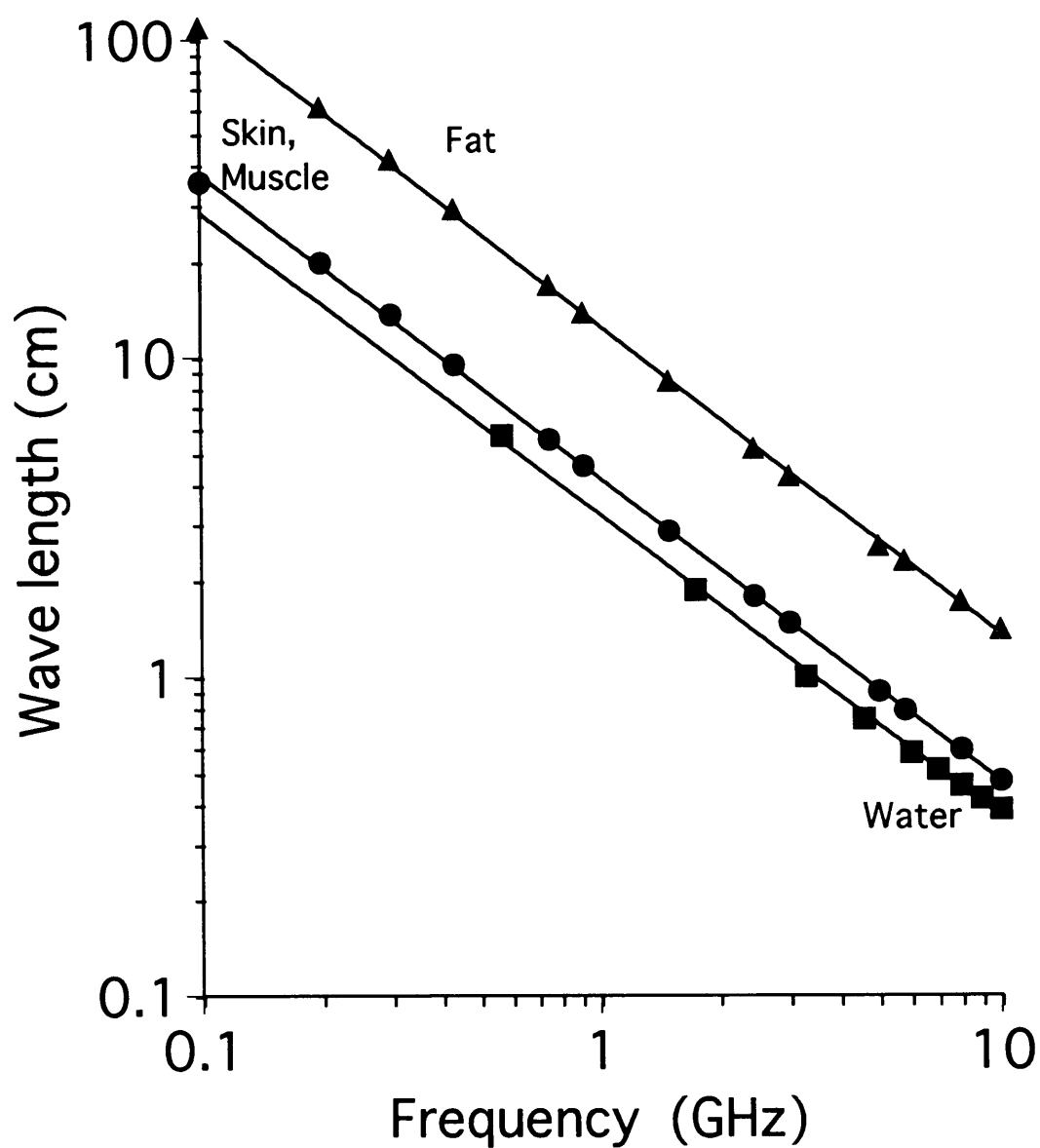


図 3-5 各組織内での波長。黒三角;脂肪、黒四角;純水。各値は文献 Johnson, 1972<sup>9)</sup>, Hasted, 1973<sup>10)</sup> を用いて計算した。

### 3.5 ラジオメーターシステム

ラジオメーターは物体の放射する熱雑音電力を測定するための高感度受信機である。実際の測定では、図 3-6 に示す 5 周波ラジオメーターを使う。この 5 周波ラジオメーターは入力端にチョッパー (Dicke スイッチ) を挿入したヘテロダイン受信機とロックインアンプからなり、発明者の名をとって、Dicke 型ラジオメーターと呼ばれている<sup>12)</sup>。Dicke 型ラジオメーターで受信された熱輻射電波の流れは以下に述べる経路をとる。導波管アンテナに入射した熱輻射電波は導波管 - 同軸変換され、低損失同軸ケーブル、同軸スイッチ、Dicke スイッチ、サーキュレーターを介して受信機に入力される。Dicke スイッチはアンテナからの熱輻射電波と基準温度熱雑音源 (以下、雑音源) からの熱輻射を交互に観測するように 1kHz で切り替えを行ない、受信機に入力する。受信機は観測周波数を 1.2, 1.8, 2.5, 2.9, 3.6 GHz、帯域幅 0.4 GHz にするように設計している。周波数変換された熱輻射電波は二乗検波器を通り、ロックインアンプにより 1kHz に同期する信号成分を検波、積分し電圧値  $V_0$  として出力する。 $V_0$  はアンテナで受信した熱輻射電波と雑音源からの熱輻射電波の差に比例し、 $V_0=0$  となるように雑音源の温度  $T_{ref,i}$  が自動的に制御される。このときの温度  $T_{ref,i}$  がラジオメーターの出力値になる。本研究で用いている雑音源は 50Ω ストリップライン整合終端抵抗を板状白金抵抗温度計とペルチェ素子で挟んだ形で構成され、終端抵抗の物理温度を制御することで雑音源の発する熱輻射電力の大きさを連続的に可変できるようになっている。この雑音源にはノイズダイオードの使用<sup>13)</sup> も考えられるがその場合はラジオメーターの観測周波数帯域内で連続的に減衰量を可変できる減衰器を雑音源とサーキュレーター間に使用する必要がある。



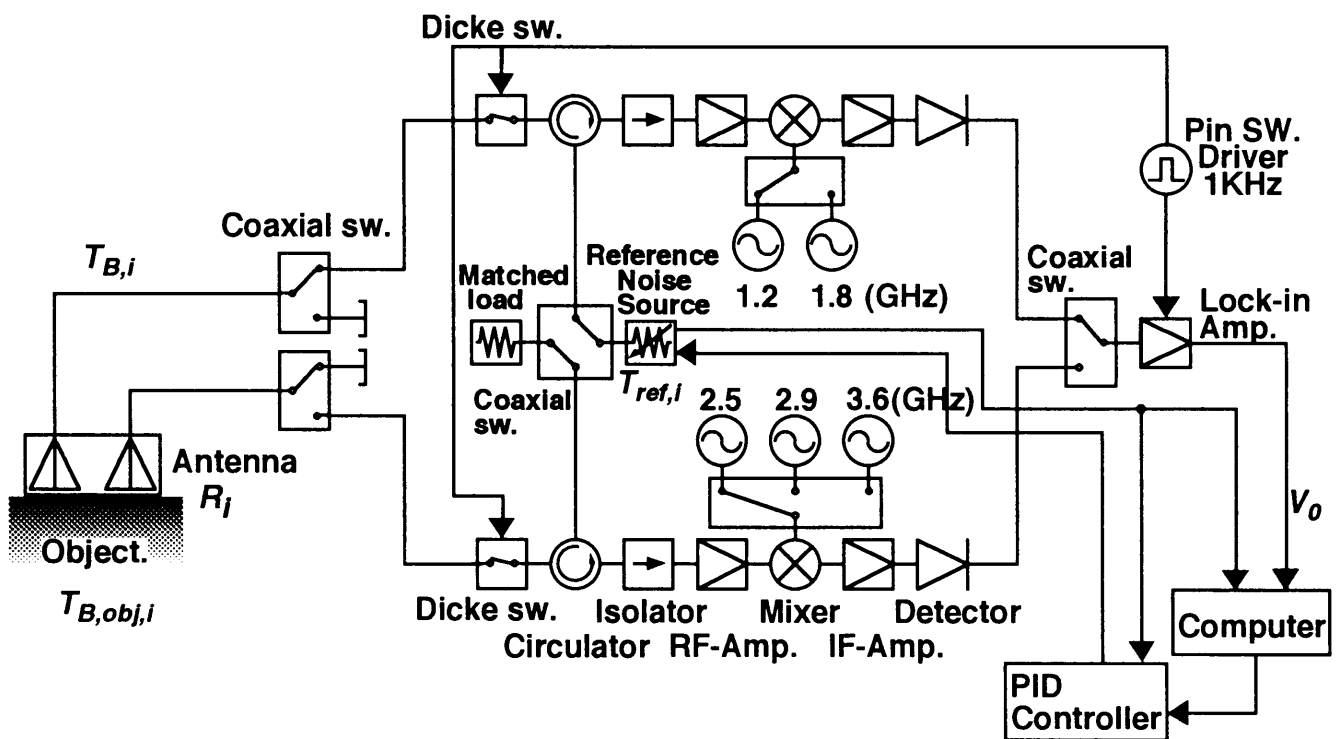


図3-6 5周波ラジオメーターのブロックダイアグラム。ラジオメーターは導波管アンテナ、Dickeスイッチ、基準温度熱雑音源、ヘテロダイン受信機を基本構成とする。ラジオメーターによる輝度温度測定はコンピューターによる自動制御で行われる。

このように Dicke 型ラジオメーターはアンテナからの熱輻射と雑音源からの熱輻射を比較測定するため、受信機の利得変動等が測定値へ及ぼす影響を減少できるという利点がある。アンテナからの熱雑音を 50% の時間比率で観測している場合、ラジオメーターの輝度温度分解能は理論上、

$$\Delta T_{B,min,i} = \frac{2(T_A + T_{sys,i})}{\sqrt{B\tau}} \quad (3-7)$$

となる。ここで  $T_A$  はアンテナで観測する熱輻射電力の輝度温度換算値で生体を観測する場合は約 310 K、 $T_{sys,i}$  はラジオメーターシステムの等価雑音温度で増幅器の雑音指数や増幅度から理論的に計算される。また  $B$  は受信機の帯域幅、 $\tau$  は信号の積分時間である。係数の 2 はアンテナからの熱雑音と雑音源からの熱雑音を交互に観測している時間比率から求まる値であり、その時間比率を多くすると輝度温度分解能は向上するがラジオメーター受信機の利得変動等の輝度温度測定値への影響が増すため限界がある<sup>14)</sup>。

### 3.6 ラジエーションバランス法

生体が輝度温度  $T_{B,obj,i}$  で熱輻射しているとする。Dicke スイッチが ON のときラジオメーターの観測する輝度温度を  $T_{B,on,i}$  とすると、生体からの熱輻射をアンテナで受信する成分と雑音源からの熱輻射がサーキュレーターを通りアンテナ-生体間で反射して戻ってくる成分を観測するから

$$T_{B,on,i} = (1 - R_i)T_{B,obj,i} + R_i T_{ref,i} \quad (3-8)$$

となる。ここで、 $T_{ref}$  は基準温度熱雑音源の輝度温度であり物理温度に等しい。Dicke スイッチが OFF の時の値を  $T_{B,off,i}$  とすると、雑音源から

の熱輻射がDicke スイッチで全反射され受信機に入力される成分を観測するから、

$$T_{B,off,i} = T_{ref,i} \quad (3-9)$$

となる。ここで DickeDicke スイッチでの電力反射係数は 1 としている。ロックインアンプはこの両者の差に比例した電圧  $V_0$  を出力し、

$$V_0 \propto (1-R_i)T_{B,obj,i} - (1-R_i)T_{ref,i} \quad (3-10)$$

となる。コンピュータは  $V_0 = 0$  となるように雑音源の温度を制御する。このとき、

$$T_{B,obj,i} = T_{ref,i} = \frac{T_{B,i}}{(1-R_i)} \quad (3-11)$$

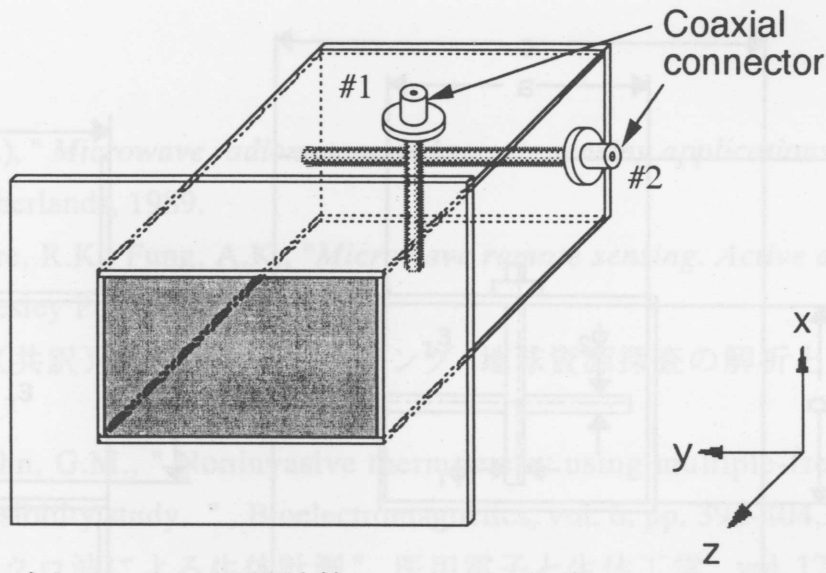
となり、測定対象物の輝度温度  $T_{B,obj,i}$  を雑音源の輝度温度  $T_{ref,i}$  (= 物理温度) に置換して直接測ることができる。また、ラジオメーターに入力される熱輻射の輝度温度はアンテナ-生体間の電力反射の影響を含んでいるが、このような手法を用いることにより輝度温度測定値  $T_{B,i} / (1-R_i)$  は反射の影響を補償している。この測定法をラジエーションバランス法<sup>15,16)</sup> という。

ラジオメーター用アンテナは観測周波数 1.2-3.6 GHz を含む周波数帯域内での純水に対する電力等価係数が 0.8 以上になるように設計される。本研究で用いたアンテナは実測値  $R_i < 0.16$  であるので、ラジエーションバランスを用いることでアンテナ-測定物境界面での反射係数  $R_i$  に依存しない測定ができる。この手法により、反射係数の異なる生体の様々な部位を 1 つのアンテナで測定することができる。図 3-7 にラジオメーター用導波

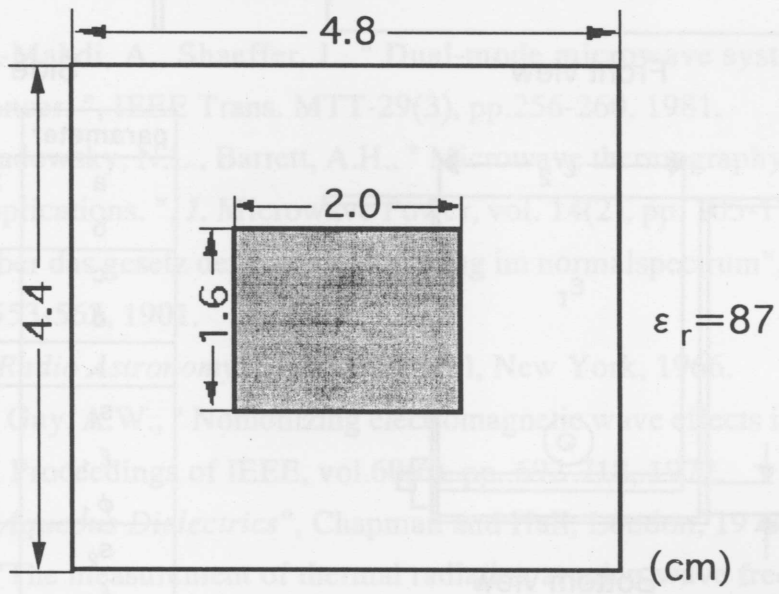
管アンテナの概略を示す。2本の導波管 - 同軸変換プローブを直交させ、1～2GHz 観測周波数帯域用のプローブ (図中#1) と2～4GHz用のプローブ (図中#2) を用いることによって1つのアンテナで広帯域の測定を可能にしている。図3-8にアンテナの寸法の詳細を示す。アンテナ開口面は $2.0 \times 1.6 \text{ cm}^2$ 、内部には比誘電率87の低損失誘電体を充填している。比誘電率は則提示にポーラスの使用を想定しているため水に近い値としている。

### 3.7 まとめ

マイクロ波ラジオメトリによる生体の発する熱輻射電波の観測について述べた。本研究では1.2-3.6GHz帯5周波Dicke型マイクロ波ラジオメーターを用い、その利点は受信機の利得変動の影響を排除できる点を挙げた。また、ラジエーションバランス法を用いた測定を行うことで、反射係数の異なる生体の様々な部位を1つのアンテナで観測できる。本研究ではその利点を活用できる独自の広帯域アンテナを実際の測定に使用することを述べた。



(a) ラジオメーター用導波管アンテナの外観



(b) 開口面及びフランジの寸法と内部充填誘電体の比誘電率

図3-7 ラジオメーター用導波管アンテナ。2本の導波管-同軸変換プローブを直交させて配置することにより1つのアンテナで広帯域の測定を可能にしている。

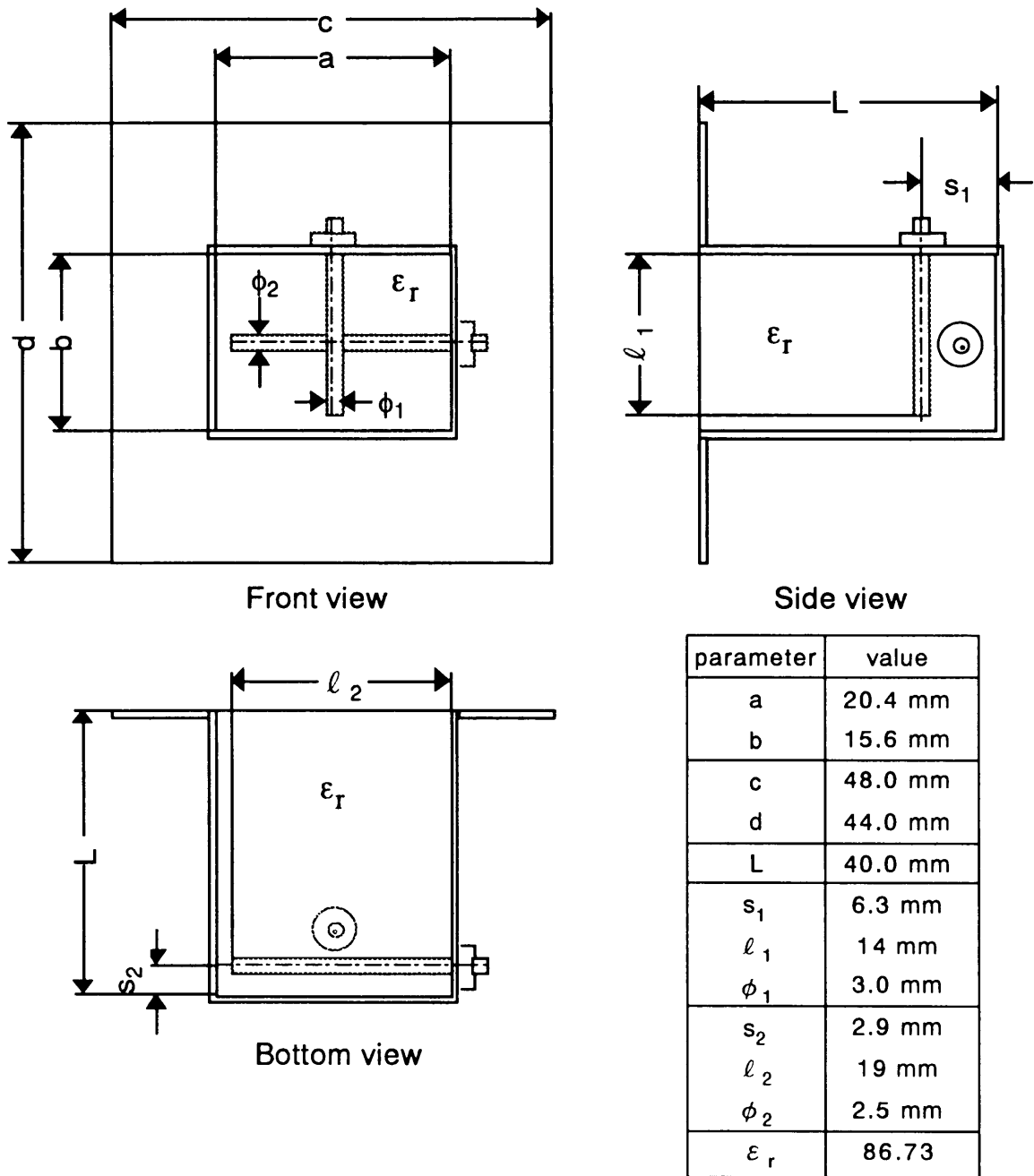


図3-8 ラジオメーター用導波管アンテナの設計図とその寸法。

## 参考文献

- 1) Pampaloni, P., (ed.), " *Microwave radiometry and remote sensing applications.* ", VSP BV, Utrecht, The Netherlands, 1989.
- 2) Uraby, F.T., Moore, R.K., Fung, A.K., " *Microwave remote sensing. Active and passive.* ", vol.1, Addison-Wesley Publishing, 1981.
- 3) 黒田泰弘、ほか（共訳）、"リモートセンシング-地球資源探査の解析と応用"、朝倉書店、1977.
- 4) Prionas, S.D., Hahn, G.M., " Noninvasive thermometry using multiple-frequency-band radiometry : A feasibility study. ", *Bioelectromagnetics*, vol. 6, pp. 391-404, 1985.
- 5) 山浦逸雄、"マイクロ波による生体計測"、*医用電子と生体工学*、vol.17(7)、pp.545-551、1979.
- 6) Carr, K.L., El-Mahdi, A., Shaeffer, J., " Dual-mode microwave system to enhance early detection of cancer. ", *IEEE Trans. MTT-29*(3), pp.256-260, 1981.
- 7) Myers, P.C., Sadowsky, N.L., Barrett, A.H., " Microwave thermography: Principles, methods and clinical applications. ", *J. Microwave Power*, vol. 14(2), pp. 105-115, 1979.
- 8) Plank, M., " Uber das gesetz der energieverteilung im normalspectrum", *Annalen der Physik*, vol. 4(4), pp. 553-563, 1901.
- 9) Kraus, J.D., " *Radio Astronomy.* ", McGraw-Hill, New York, 1966.
- 10) Johnson, C.C., Guy, A.W., " Nonionizing electromagnetic wave effects in biological materials and systems.", *Proceedings of IEEE*, vol.60(6), pp. 692-718, 1972.
- 11) Hasted, J.B., " *Aqueous Dielectrics*", Chapman and Hall, London, 1973.
- 12) Dicke, R. H., "The measurement of thermal radiation at microwave frequencies", *Review of Sci. Instr.*, 17, pp. 268-275, 1946.
- 13) Ziel, A. van der, " Noise, sources, characterization, measurement. ", Prentice-Hall, INC, Englewood Cliffs, N.J., 1970.
- 14) Tomeson, F., "On the resolution of Dicke-type radiometers. ", *IEEE MTT-32* (2) , pp. 145-150, 1984.
- 15) Sterzer, F., Paglione, R., and Wozniak, F., "Self-balancing microwave radiometer for non-invasively measuring the temperature during localized hyperthermia treatments of cancer", *IEEE MTT-S International Microwave Symp. Digest*, pp. 438-440, 1982.
- 16) Ludeke, K. M., Koehler, J., and Kanzenbach, J., " A New Radiation Balance Microwave Thermograph for Simultaneous and Independent Temperature and Emissivity Measurements" , *Journal of Microwave Power*, 14 (2) , pp. 117-121, 1979.

## 第4章 温度分布逆推定法

### 4.1 はじめに

生体組織はあらゆる方向に絶対温度に比例した電力で熱輻射電波を放射する。熱輻射電波は反射吸収を繰り返しつつ伝搬し、アンテナに到達した成分を受信し、輝度温度測定値として観測する。輝度温度測定値と組織内温度は重み関数を用いて結びつけられている。重み関数はアンテナ-生体間の電磁気的な結合の度合いを示し、輝度温度測定値から組織内温度分布を推定するためにはこの重み関数の正確な解析が必要である。アンテナの観測している領域及び生体内の温度分布は3次元方向に広がりを持つため重み関数及び温度分布は本来3次元量として扱われる。しかし3次元的な取り扱いは大変難しくまたその技術も持たなかったため、従来は重み関数及び温度分布ともに1次元量として扱っていた。重み関数の1次元の取り扱いには生体内を平行平板状の構造とし、その中を平面波が伝搬すると仮定した平面波1次元解析による手法を用いていた。この手法は指向性がきわめて鋭いアンテナを使用する場合に当たる。また、温度分布については体表からの深さ方向にのみ変化し、同一の深さにおいては横方向（体表面に平行な面内）に温度変化がない平行平板状の温度分布とした。本研究においては温度分布についての扱いは従来のものであるが、重み関数についてはより正確に記述できるように阿部によるFDTD法を用いたアンテナ-生体間の3次元電磁界解析の結果を用いる。FDTD法はMaxwell方程式を差分化し直接解く事が可能であるため境界条件を適切に選択すれば生体のような複雑に電磁波が伝搬する媒質においても比較的簡単に3次元の



解析が適用できる。この3次元電磁界解析結果を重み関数に用いることで従来の平面波近似による重み関数に比べより現実に近い温度分布推定が可能になると考えられる。

また、本測定法はハイパーサーミアへの応用を目的とするため温度分解能を定量的示す必要がある。その手段に本研究ではモンテカルロ法を用いた。

本章では重み関数の計算、モデル適合法を用いて輝度温度測定値から組織内温度分布を推定する方法、及びモンテカルロ法を用いた温度分解能の評価法について述べる。

## 4.2 重み関数

アンテナによる生体の発する熱輻射の観測を考える。アンテナ開口面の中心からの位置  $r$  における組織の物理温度を  $T(r)$  とするときラジオメーターが観測する輝度温度  $T_{B,i}$  は理論的に

$$T_{B,i} = \int W_i(r)T(r)dV \quad (4-1)$$

で与えられる。積分はアンテナが観測する領域全体にわたって行う。ここで重み関数  $W_i(r)$  は次式で定義される。

$$W_i(r)dV = \frac{\Delta T_{B,i}}{T(r)} \quad (4-2)$$

$$= \frac{\text{Thermal radiation emitted by } dV \text{ and received by antenna}}{\text{Thermal emission from } dV} \quad (4-3)$$

(with antenna operating in receiving mode)

$$= \frac{\text{Power absorbed by } dV}{\text{Power fed to antenna}} = \frac{\Delta P}{P_{act,in}} \quad (4-4)$$

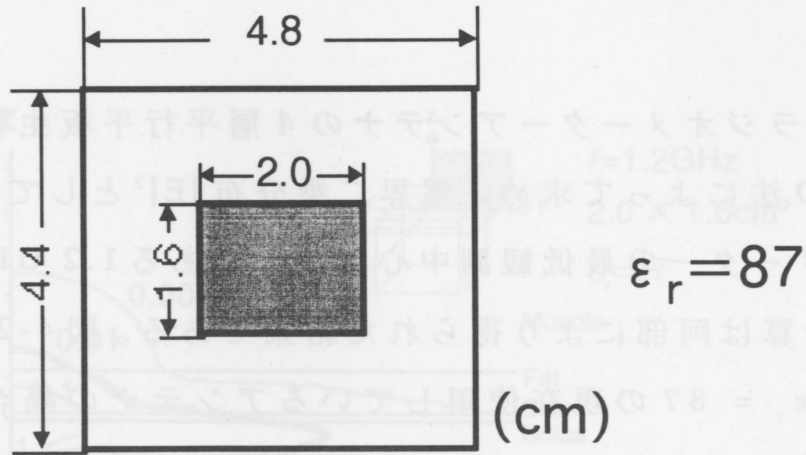
(with antenna operating in transmitting mode)

$$= \frac{\frac{1}{2} \sigma_{t,i} |E|^2 dV}{P_{act,in}} \quad (4-5)$$

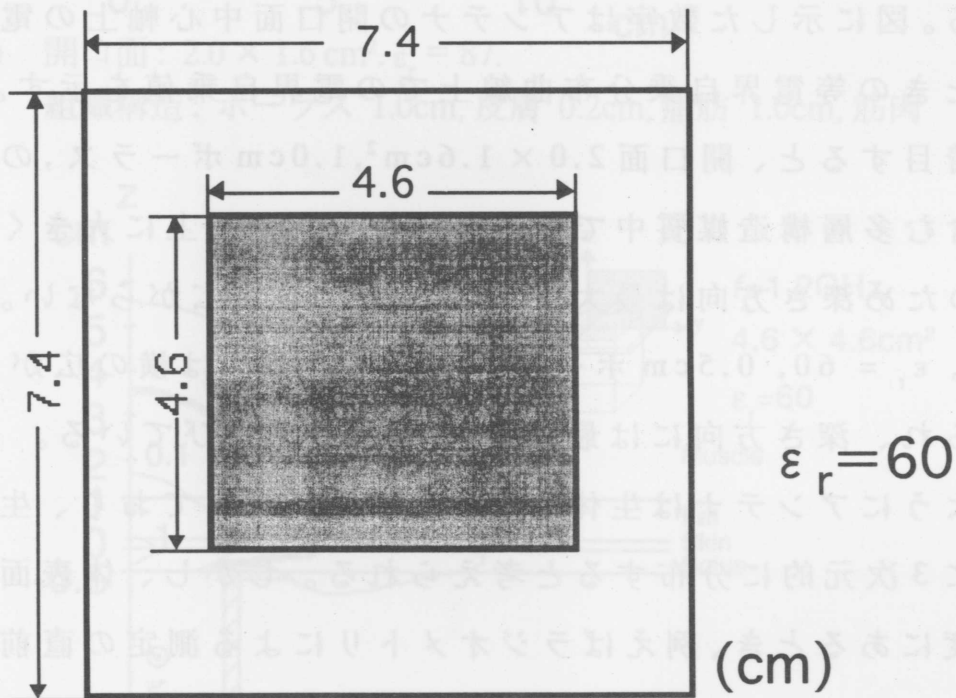
または

$$W_i(r) = \frac{\frac{1}{2} \sigma_{t,i} |E|^2}{P_{act,in}} \quad (4-6)$$

で与えられ、(4-3) から (4-4) への変換にアンテナの相反性が用いられている。ここで、 $E$  はアンテナを transmitting mode で用いたとき、アンテナ開口面の中心からの位置  $r$  に誘起される電界強度であり、このときのアンテナへの供給電力が  $P_{act,in}$  である。 $\sigma_{t,i}$  は組織の導電率である。組織の導電率は事前の測定や文献による値で既知である<sup>1,2,3,4)</sup> ため、位置  $r$  における電界  $E$  がわかれば重み関数が計算可能である。この電界  $E$  はモード展開解析法<sup>5)</sup> や Finite-Difference Time-Domain (FDTD) 法<sup>6)</sup> により計算され、ここでは阿部による FDTD 法を用いた電磁界解析結果を用いる<sup>7)</sup>。計算に用いるアンテナの開口面寸法を図 4-1 に示す。図 4-1 (a) は現在用いているラジオメーター用導波管アンテナで  $2.0 \times 1.6 \text{ cm}^2$ 、内部に比誘電率  $\epsilon_r = 87$  の低損失誘電体を充填している。図 4-1 (b) は開口面  $4.6 \times 4.6 \text{ cm}^2$ 、 $\epsilon_r = 60$  のアンテナである。このアンテナは阿部の FDTD 解析に基づいて提案されたもので現在用いているアンテナよりも深い位置からの熱輻射の観測が期待できる。ただし、このアンテナについての開口面の寸法及び充填する誘電体の比誘電率についての最適設計条件は計算途上であ



- (a) 現在用いているアンテナの寸法。開口面;  $2.0 \times 1.6 \text{cm}^2$ , フランジ;  $4.8 \times 4.4 \text{cm}^2$ , 内部充填誘電体比誘電率;  $\epsilon_r = 87$ .



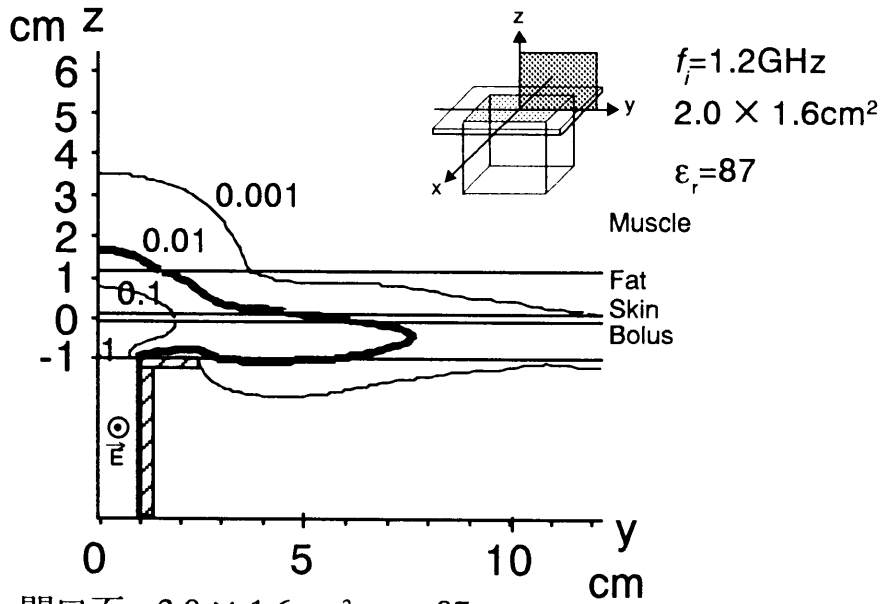
- (b) 開口面を大きくしたアンテナの寸法。開口面;  $2.0 \times 1.6 \text{cm}^2$ , フランジ;  $4.8 \times 4.4 \text{cm}^2$ , 内部充填誘電体比誘電率;  $\epsilon_r = 87$ .

図 4-1 計算に用いるアンテナの開口面寸法。(a) は現在用いているラジオメーター用導波管アンテナ ( $2.0 \times 1.6 \text{cm}^2$ 、非誘電率  $\epsilon_r = 87$  を内部に充填)。(b) 開口面寸法を大きくしたアンテナ ( $4.6 \times 4.6 \text{cm}^2$ 、 $\epsilon_r = 60$ )。

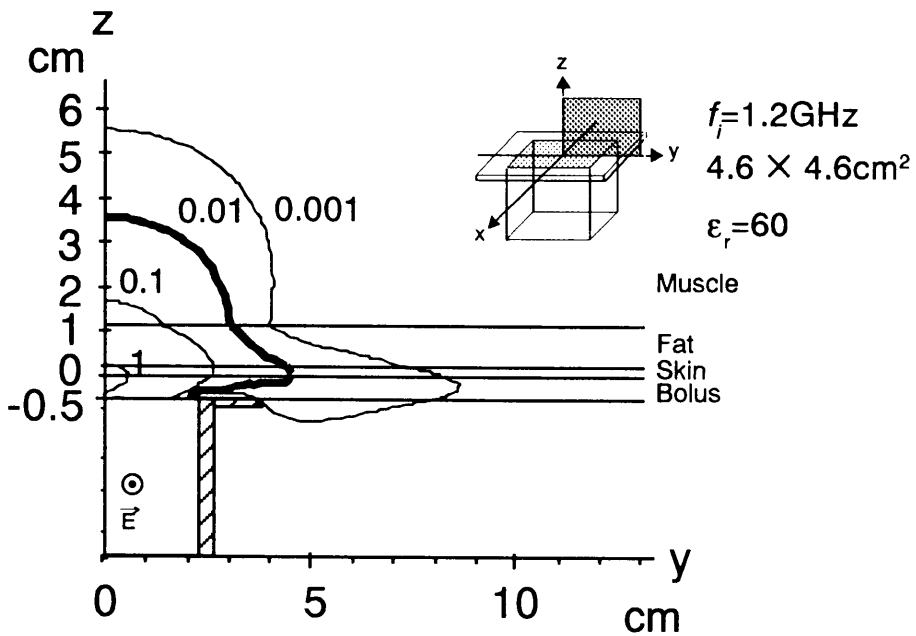
る。これらのラジオメーターアンテナの4層平行平板生体構造への放射電磁界をFDTD法によって求め、電界二乗分布 $|E|^2$ として図4-2に示す。これはラジオメーターの最低観測中心周波数である1.2 GHzにおける $|E|^2$ 分布で、この計算は阿部により得られた結果である。図4-2(a)は開口面 $2.0 \times 1.6 \text{ cm}^2$ ,  $\epsilon_r = 87$ の現在使用しているアンテナの場合で、組織構造は1.0 cm ボーラス、皮膚0.2 cm 脂肪1 cm 筋肉の生体モデルを対象としている。図4-2(b)は開口面 $4.6 \times 4.6 \text{ cm}^2$ ,  $\epsilon_r = 60$ , のアンテナについての解析結果で、0.5 cm ボーラス、皮膚0.2 cm 脂肪1 cm 筋肉の生体モデルを対象とする。図に示した数字はアンテナの開口面中心軸上の電界自乗値を1としたときの等電界自乗分布曲線上での電界自乗値を示す。図の0.01ラインに着目すると、開口面 $2.0 \times 1.6 \text{ cm}^2$ , 1.0 cm ボーラス, のアンテナは脂肪層を含む多層構造媒質中では横に最大で7 cm以上に大きく広がってしまう。そのため深さ方向は最大で3 cm以下にしか広がらない。開口面 $4.6 \times 4.6 \text{ cm}^2$ ,  $\epsilon_r = 60$ , 0.5 cm ボーラス, のアンテナは横の広がりは5 cm程度に抑得られ、深さ方向には最大で4 cm以上に伸びている。

以上のようにアンテナは生体を3次元的に観測しており、生体の温度分布も同様に3次元的に分布すると考えられる。しかし、体表面のある面積が同一温度にあるとき、例えばラジオメトリによる測定の前まで服で覆われていた場合や安定した温度の外気に体表が晒されていた場合、また、ハイパーサーミアで用いるボーラスにより体表面が恒温状態に保たれている場合などは体表面に平行な方向の温度分布は一様となり深さ方向にのみ温度変化すると考えられる。したがって、温度分布 $T(r)$ が深さ $z$ 方向のみの関数 $T(z)$ であるとき式(4-1)は

$$T_{B,i} = \int_z \left( \iint_{x,y} W_i(x,y,z) dx dy \right) T(z) dz = \int_z W_i(z) T(z) dz \quad (4-7)$$



(a) 開口面： $2.0 \times 1.6 \text{ cm}^2$ .  $\epsilon_r = 87$ .  
 組織構造：ボーラス 1.0cm, 皮膚 0.2cm, 脂肪 1.0cm, 筋肉



(b) 開口面： $4.6 \times 4.6 \text{ cm}^2$ .  $\epsilon_r = 60$ .  
 組織構造：ボーラス 0.5cm, 皮膚 0.2cm, 脂肪 1.0cm, 筋肉

図 4-2 FDTD法によるアンテナの4層生体モデルに対する1.2GHzでの電界二乗分布 (阿部<sup>7)</sup>)。アンテナ開口面の中心を1とする。

となる。式 (4-7) において  $W_i(z)$  はアンテナ - 測定対象間の反射係数を考慮にいたした 1 次元重み関数で

$$W_i(z) = \iint_{x,y} W_i(x,y,z) dx dy = \iint_{x,y} \frac{\frac{1}{2} \sigma_{t,i} |E(x,y,z)|^2}{P_{act,i}} dx dy \quad (4-8)$$

で与えられる。

実際の測定ではラジエーションバランス法を使う。従って、

$$T_{B,obj,i} = \frac{T_{B,i}}{1-R_i} = \int_z \left( \frac{W_i(z)}{1-R_i} \right) T(z) dz \quad (4-9)$$

となり、アンテナ - 生体間の電力反射  $R_i$  を補償した測定値を得る。ここで組織内温度分布が深さ方向に対しても一様である場合、 $T(z) = T_{const}$  となり式 (4-9) は

$$T_{B,obj,i} = \int_z \left( \frac{W_i(z)}{1-R_i} \right) T_{const} dz = T_{const} \int_z \left( \frac{W_i(z)}{1-R_i} \right) dz = T_{const} \quad (4-10)$$

となる。ここで

$$\int_z \left( \frac{W_i(z)}{1-R_i} \right) dz = 1 \quad (4-11)$$

とした。このように重み関数はアンテナの観測する全領域で積分した場合 1 となる。

図 4-3、4-4 に重み関数  $W_i(z) / (1-R_i)$  を示す。図 4-3 は開口面  $2.0 \times 1.6 \text{ cm}^2$ ,  $\epsilon_r = 87$ , 1.0cm ポーラス、皮膚 0.2cm 脂肪 1cm 筋肉の生体モデルを対象としており、図 4-4 は開口面  $4.6 \times 4.6 \text{ cm}^2$ ,  $\epsilon_r = 60$ , 0.5cm ポーラス、皮膚 0.2cm 脂肪 1cm 筋肉の生体モデルを対象としている。両者を比

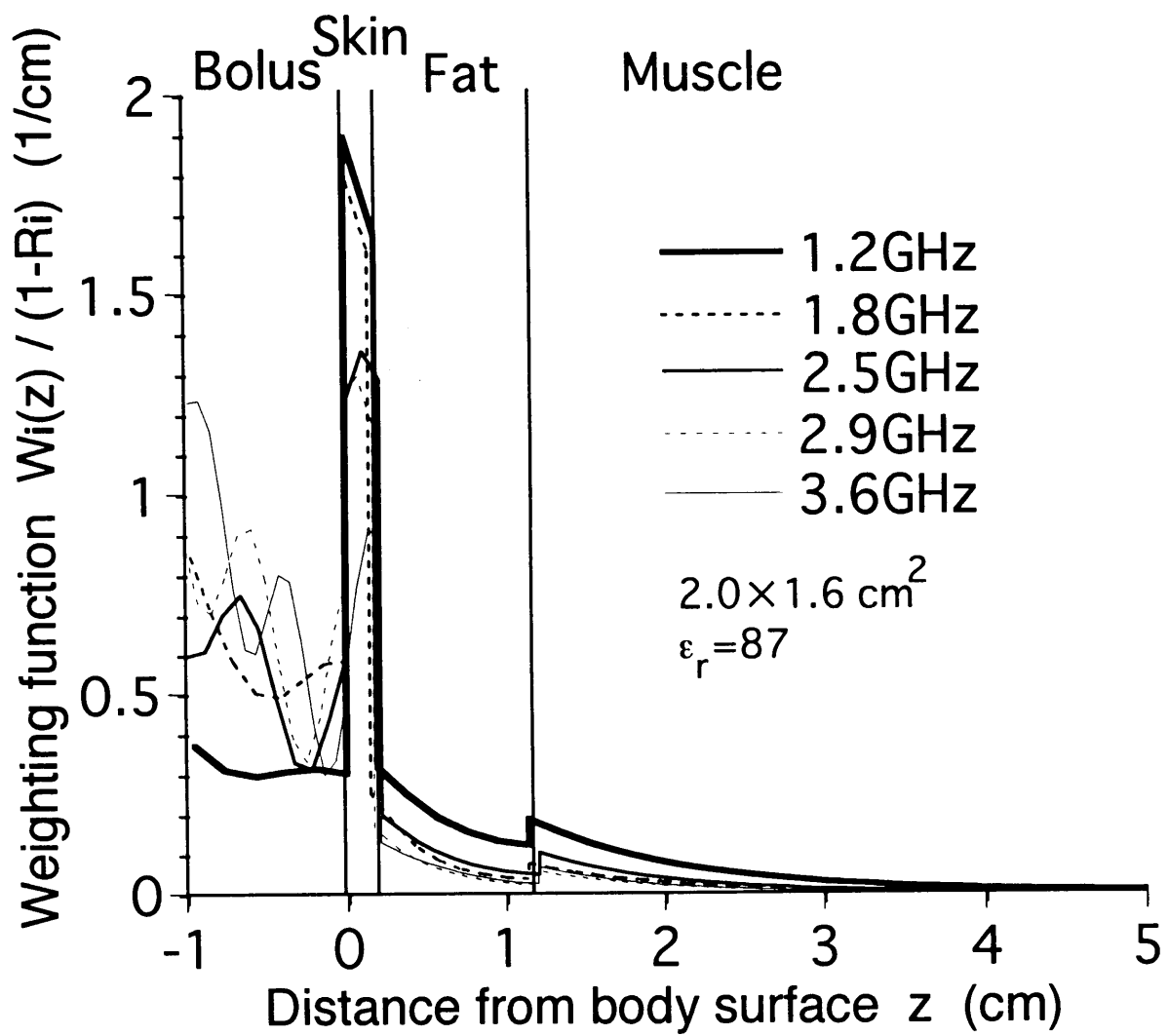


図 4-3 ラジオメトリック重み関数。開口面  $2.0 \times 1.6 \text{ cm}^2$ ,  $\epsilon_r = 87$ ,  $1.0 \text{ cm}$  ボーラス、皮膚  $0.2 \text{ cm}$  脂肪  $1 \text{ cm}$  筋肉の生体モデルを対象。

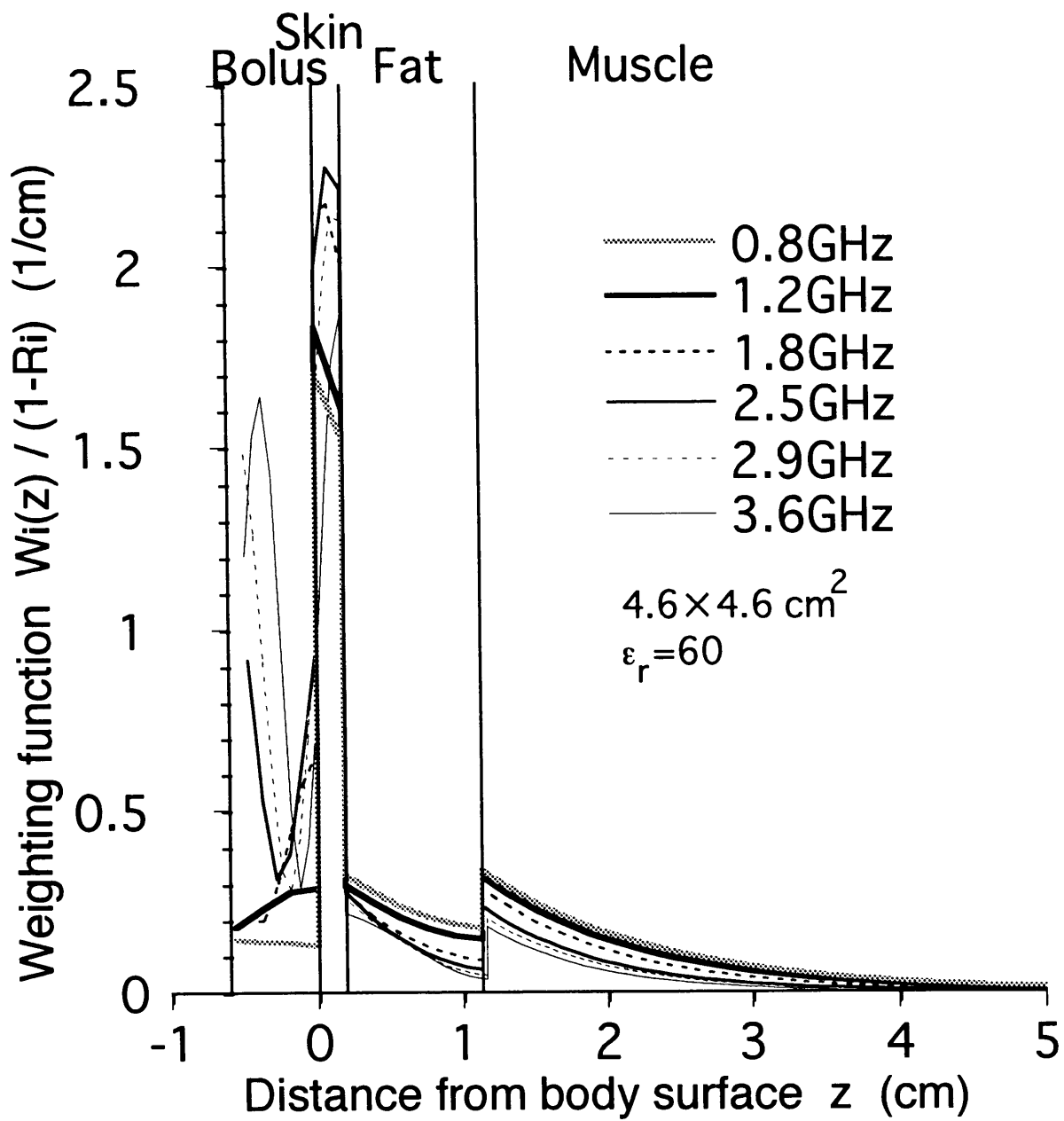


図 4-4 ラジオメトリック重み関数。開口面  $4.6 \times 4.6 \text{ cm}^2$ ,  $\epsilon_r = 60$ ,  $0.5 \text{ cm}$  ボーラス、皮膚  $0.2 \text{ cm}$  脂肪  $1 \text{ cm}$  筋肉の生体モデルを対象。



較すると開口面の大きなアンテナの方が現在用いているアンテナよりも筋肉層の重み関数の値が大きい。これは電界二乗分布からも予測できる。また、最も熱輻射の寄与が大きいのはポーラス層であるという点も重要である。従って、ポーラス層は、本来の目的である体表冷却効果を損なわない程度になるべく薄くする、及びポーラス水温をラジオメーターの輝度温度分解能以上の精度で測定する必要がある。筆者は実験を行った経験上ポーラスの厚さは5mm程度が薄くする限界であると考ええる。

#### 4.3 平面波1次元近似による重み関数

本研究において重み関数はFDTD法等により求められた生体とアンテナ間の3次元電磁界結合解析結果を用いて計算され、アンテナ開口面から体内の各深さにおいて数値として求められている。これに対し、平面波近似ではアンテナは開口面直下の領域を深さ方向にのみを観測し、体内を伝搬する熱輻射電波を平面波で近似できるとして重み関数を解析的に求める。この手法はアンテナの3次元近傍電磁界解析が行われる前段階のものであるがこれまでに多くの有用性が報告され<sup>8,9)</sup>、筆者も平面波近似による重み関数を用いた解析法の研究をこれまでにしている。

重み関数を計算するためにはアンテナが観測する生体組織をモデル化する必要がある。本来、生体は組織が3次元的に入り組んでいる。しかし、アンテナ開口面の面積程度の $2.0 \times 1.6 \text{ cm}^2$ であれば生体はアンテナ開口面に対して平行平板状の多層構造で近似できると仮定し、図4-5に示す4層平行平板モデルを用いる。ここでは生体組織はDistilled water- Skin- Fat- Muscleの4層で構成されるとし、各組織の厚さは $l_w, l_s, l_f$ 、筋肉は無限遠まで続いている。座標は体表からの深さ方向にz軸をとり、体表面を $z=0$

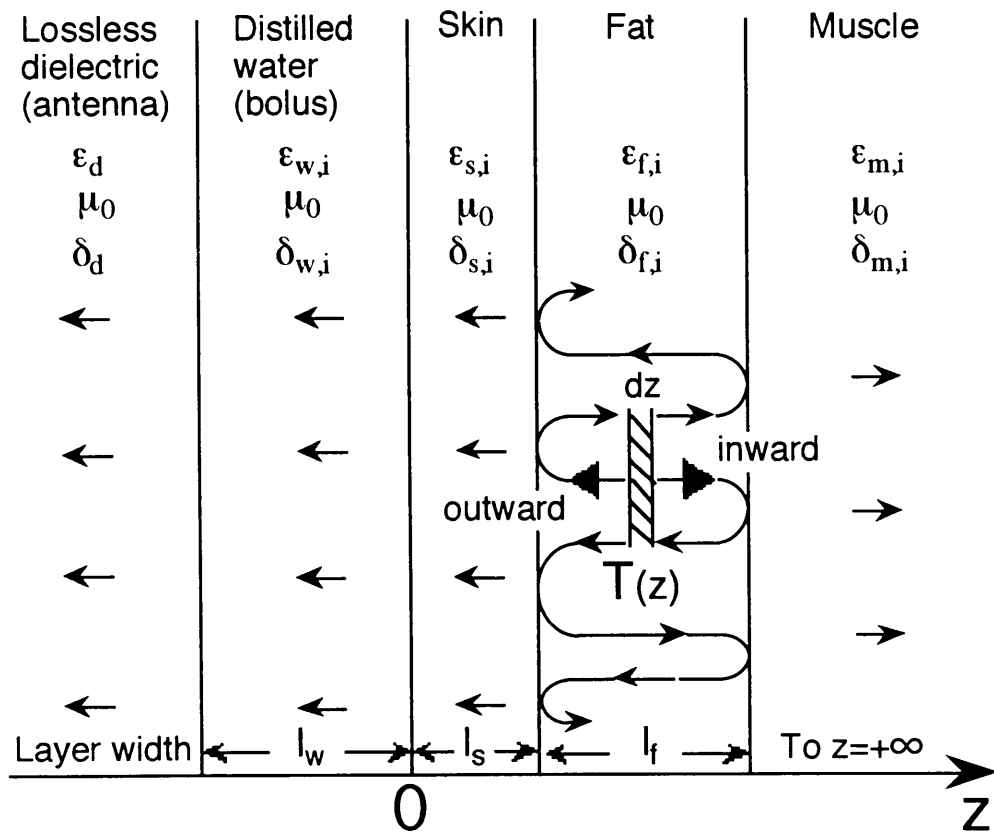


図 4-5 平面波近似による重み関数を導出するのに用いる平行平板構造モデル。生体組織は Distilled water- Skin- Fat- Muscle の4層で構成する。図中の微小区間  $dz$  から放射される熱輻射電波は組織境界面で多重反射しアンテナに到達する。

とする。図中の微小区間  $dz$  から放射される熱輻射電波は組織境界面で多重反射しアンテナに到達する。このような伝搬成分のほかに、微小区間から体内方向に放射される熱輻射電波と体外方向へと放射されるものは互いに干渉しあい定在波成分を生じると考えられる。したがって、伝搬成分および定在波成分について重み関数計算で考慮する必要がある。重み関数は定義式 (4-2) ~ (4-4) より

$$W(z)dz = \frac{dP(z)}{P_{ant}} = \frac{dS(z)}{S_{ant}} = \frac{dT_B}{T(z)} \quad (4-12)$$

と表すことができる。ここで  $S$  はポインティングベクトルの大きさ、 $P_{ant}$  はアンテナから放射する電力、 $T(z)$  は組織の物理温度であり、第3式と4式ではアンテナの相反性が用いられている。したがって、ポインティングベクトルを計算することによって、重み関数を求めることができる。

ここで熱輻射電波を図4-6に示すように電界、磁界、ポインティングベクトルを用いて記述する。このとき、微小領域から体内方向へ放射される熱輻射電波は添字プラス+で示し、体外方向のものは添字マイナス-で示す。位置  $z$  における電磁界強度は

$$E^+(z) = E^+(0)e^{-(\alpha + j\beta)z} \quad (4-13)$$

$$E^-(z) = E^-(0)e^{(\alpha + j\beta)z} \quad (4-14)$$

$$H^+(z) = H^+(0)e^{-(\alpha + j\beta)z} = \frac{E^+(z)}{Z_0} \quad (4-15)$$

$$H^-(z) = H^-(0)e^{(\alpha + j\beta)z} = \frac{E^-(z)}{Z_0} \quad (4-16)$$

となる。ここで  $Z_0$  は特性インピーダンス、 $\alpha$  は減衰定数、 $\beta$  は位相定数で

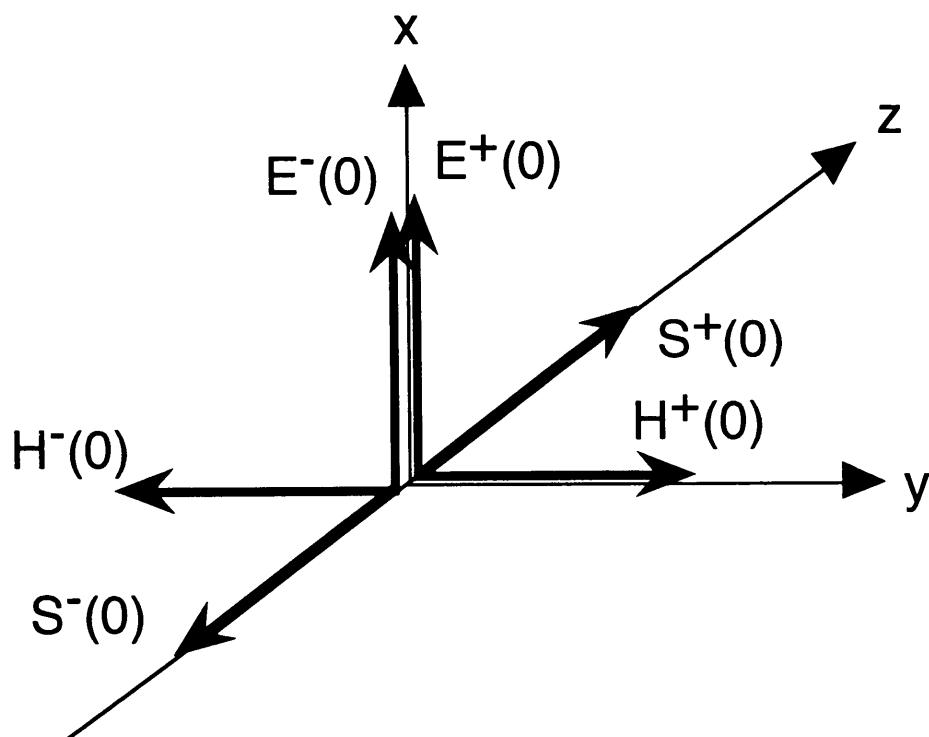


図 4-6 電界、磁界、ポインティングベクトルの関係。微小領域から放射される熱輻射電波を体内方向（+で示す）と体外方向（-で示す）の成分で記述する。

あり、

$$Z_0 = \sqrt{\frac{\mu_0}{\epsilon}} \left(1 + j\frac{\sigma}{2\omega\epsilon}\right) \quad (4-17)$$

$$\alpha = \frac{1}{2\delta} \quad (4-18)$$

$$\beta = \omega\sqrt{\mu_0\epsilon} \quad (4-19)$$

と表せる。 $\mu_0$ は真空の透磁率、 $\epsilon$ は組織の誘電率、 $\sigma$ は組織の導電率、 $\omega$ は角周波数、 $\delta$ は組織の電力浸透距離である。以上から電界及び磁界をベクトル表示すると

$$\bar{E} = [E^+(z) + E^-(z)]i_x \quad (4-20)$$

$$\bar{H} = [H^+(z) - H^-(z)]i_y \quad (4-21)$$

となる。ここで  $i_x$ ,  $i_y$  は単位方向ベクトルである。よってポインティングベクトルは

$$\bar{S}(z) = \frac{1}{2} \text{Re} \{ E \times H^* \} \quad (4-22)$$

$$\begin{aligned} &= \left[ \frac{1}{2} \frac{\text{Re} Z_0}{Z_0 Z_0^*} E^+(0) E^{+*}(0) [e^{-2\alpha z} - \rho(0) \rho^*(0) e^{2\alpha z}] \right. \\ &\quad \left. - \frac{\text{Im} Z_0}{Z_0 Z_0^*} E^+(0) E^{+*}(0) \text{Im} \{ \rho(0) e^{j2\beta z} \} \right] i_z \end{aligned} \quad (4-23)$$

と表される。ここで、 $\rho(0)$ は

$$\rho(0) = \frac{E^-(0)}{E^+(0)} \quad (4-24)$$

とした。z=0の位置から放射された電波がz=zの位置の微小区間dzで生体に吸収される量をdS(z)とすると

$$\begin{aligned} dS(z) &= S(z) - S(z+dz) \\ &= S(0) \frac{1}{\delta} \left[ e^{-\frac{z}{\delta}} + \rho(0)\rho^*(0)e^{\frac{z}{\delta}} + 2Re\left\{\rho(0)e^{j2\beta z}\right\} \right] \end{aligned} \quad (4-25)$$

となる。ここでS(0)はz=0におけるポインティングベクトルの大きさである。第1,2項は電磁波の伝搬成分、第3項は定在波成分にあたる。したがって、式(4-12)の定義より、

$$W(z)dz = \frac{dS(z)}{S(0)} \quad (4-26)$$

となる。各生体組織で式(4-26)を多重反射を考慮して計算する。その結果を以下に示す。

ポーラス層での重み関数 $W_w(z)dz$ とすると

$$\begin{aligned} W_{w,i}(z)dz &= \frac{dS(z)}{S(-l_w)} \\ &= \frac{1}{\delta_{w,i}} \left[ e^{-\frac{1}{\delta_{w,i}}(z+l_w)} + R_{mt2,i} e^{\frac{1}{\delta_{w,i}}(z-l_w) - 2\frac{l_s}{\delta_{s,i}}} \right] dz + \frac{1}{\delta_{w,i}} \frac{2|r_i|}{R_{mt1,i}} e^{-\frac{l_w}{\delta_{w,i}}} e^{-\frac{l_s}{\delta_{s,i}}} \\ &\quad \times [\cos(2\beta_{w,i}z - 2\beta_{s,i}l_s + \phi_i) - e^{-\frac{l_f}{\delta_{f,i}}} \cos(2\beta_{w,i}z - 2\beta_{s,i}l_s - 2\beta_{f,i}l_f + \phi_i) \\ &\quad + |r_i|^2 e^{-\frac{l_f}{\delta_{f,i}}} \{ e^{\frac{l_f}{\delta_{f,i}}} \cos(2\beta_{w,i}z - 2\beta_{s,i}l_s - \phi_i) - \cos(2\beta_{w,i}z - 2\beta_{s,i}l_s + 2\beta_{f,i}l_f - \phi_i) \}] dz \end{aligned} \quad (4-27)$$

皮膚層での重み関数  $W_s(z) dz$  とすると

$$\begin{aligned}
 W_{s,i}(z) dz &= \frac{dS(z)}{S(-l_w)} = \frac{dS(z)}{S(0)} \frac{S(0)}{S(-l_w)} \\
 &= \frac{1}{\delta_{s,i}} e^{\frac{-l_w}{\delta_{w,i}}} \left( e^{\frac{-z}{\delta_{s,i}}} + R_{mt2,i} e^{\left(\frac{z}{\delta_{s,i}} - 2\frac{l_s}{\delta_{s,i}}\right)} \right) dz \\
 &+ \frac{1}{\delta_{s,i}} \frac{2|r_i|}{R_{mt1,i}} e^{\frac{-l_w}{\delta_{w,i}}} e^{\frac{-l_s}{\delta_{s,i}}} \times [\cos(2\beta_{s,i}z - 2\beta_{s,i}l_s + \phi_i) - e^{\frac{-l_f}{\delta_{f,i}}} \cos(2\beta_{s,i}z - 2\beta_{s,i}l_s - 2\beta_{f,i}l_f + \phi_i) \\
 &- |r_i|^2 e^{\frac{-l_f}{\delta_{f,i}}} \{ \cos(2\beta_{s,i}z - 2\beta_{s,i}l_s + 2\beta_{f,i}l_f - \phi_i) - e^{\frac{-l_f}{\delta_{f,i}}} \cos(2\beta_{s,i}z - 2\beta_{s,i}l_s - \phi_i) \}] dz \quad (4-28)
 \end{aligned}$$

脂肪層での重み関数  $W_f(z) dz$  とすると

$$\begin{aligned}
 W_{f,i}(z) dz &= \frac{dS(z)}{S(-l_w)} = \frac{dS(z)}{S(l_s)} \frac{S(l_s)}{S(-l_w)} \\
 &= \frac{1}{\delta_{f,i}} e^{\frac{-l_w}{\delta_{w,i}}} e^{\frac{-l_s}{\delta_{s,i}}} \frac{1 - R_i}{R_{mt1,i}} \left( e^{\frac{-1}{\delta_{f,i}}(z-l_s)} + R_i e^{\frac{1}{\delta_{f,i}}(z-l_s-2l_f)} \right) dz \\
 &+ \frac{2}{\delta_{f,i}} e^{\frac{-l_w}{\delta_{w,i}}} e^{\frac{-l_s}{\delta_{s,i}}} e^{\frac{-l_f}{\delta_{f,i}}} \frac{1 - R_i}{R_{mt1,i}} |r_i| \cos(2\beta_{f,i}z - 2\beta_{f,i}l_s - 2\beta_{f,i}l_f + \phi_i) dz \quad (4-29)
 \end{aligned}$$

筋肉層での重み関数  $W_m(z) dz$  とすると

$$\begin{aligned}
 W_{m,i}(z) dz &= \frac{dS(z)}{S(l_s + l_f)} \frac{S(l_s + l_f)}{S(-l_w)} \\
 &= \frac{1}{\delta_{m,i}} \frac{1 - 2R_i \cos 2\phi_i + R_i^2}{R_{mt1,i}} e^{\frac{-l_w}{\delta_{w,i}}} e^{\frac{-l_s}{\delta_{s,i}}} e^{\frac{-l_f}{\delta_{f,i}}} e^{\frac{-1}{\delta_{m,i}}(z-l_s-l_f)} dz \quad (4-30)
 \end{aligned}$$

となる。また、ラジオメーターに内蔵されている基準温度熱雑音源からの熱輻射電波の影響は伝達関数  $t_{sys,i}$  で表され、

$$t_{sys,i} = R_{mt2,i} e^{-2\left(\frac{l_w}{\delta_{wi}} - \frac{l_s}{\delta_{si}}\right)} \quad (4-31)$$

となる。ここで、 $R_i$ 、 $R_{mt1,i}$ 、 $R_{mt2,i}$  は

$$R_i = |r_i|^2 \quad (4-32)$$

$$R_{mt1,i} = 1 - 2R_i e^{-\frac{l_f}{\delta_{fi}}} \cos 2(\beta_{fi} l_f - \phi_i) + R_i^2 e^{-2\frac{l_f}{\delta_{fi}}} \quad (4-33)$$

$$R_{mt2,i} = \frac{R_i}{R_{mt1,i}} \left(1 - 2 e^{-\frac{l_f}{\delta_{fi}}} \cos 2\beta_{fi} l_f + e^{-2\frac{l_f}{\delta_{fi}}}\right) \quad (4-34)$$

で表され、脂肪層における多重反射の影響を示している。また、 $l_w$ 、 $l_s$ 、 $l_f$  はそれぞれポーラス、皮膚、脂肪の厚さを示し、添字  $i$  は観測周波数バンドの番号である。

図4-7 に上記の平面波近似重み関数の計算結果を示す。これは組織構造がポーラス (1cm)、皮膚 (0.2cm)、脂肪 (1cm)、および筋肉から成り、観測周波数は 1.2, 1.8, 2.5, 2.9, 3.6 GHz である。

#### 4.4 温度プロファイル回復問題の定式化

ラジオメーターは生体の発する熱輻射の輝度温度  $T_{B,obj,i}$  を測定するので改めて、 $T_{B,obj,i}$  の測定値を  $T_{B,ms,i}$  とおき、その理論値を  $T_{B,th,i}$  とおく。 $T_{B,ms,i}$  から組織内温度分布  $T(z)$  を求める問題は



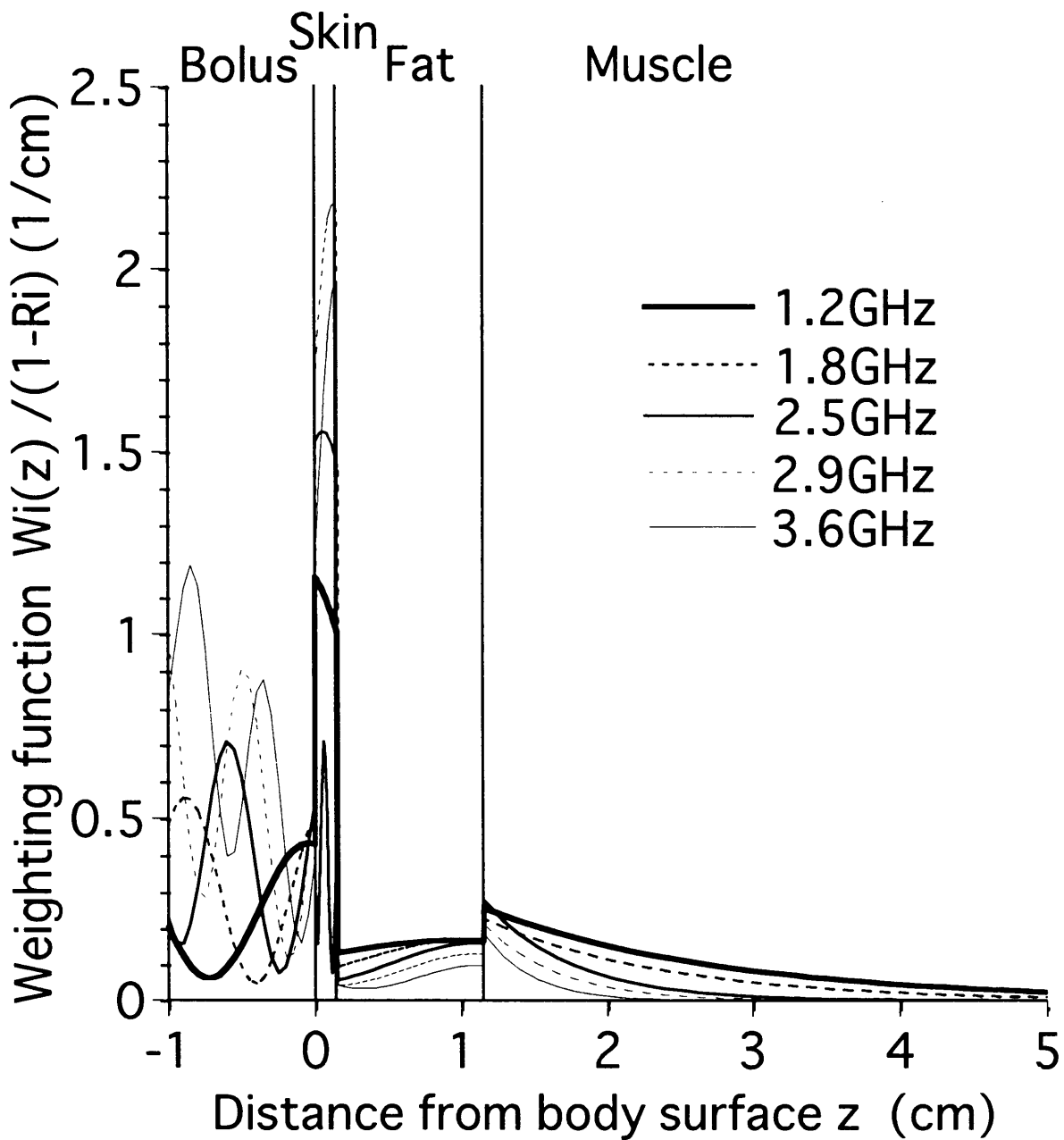


図 4-7 平面波近似による重み関数。生体組織は Bolus (1cm) - Skin (0.2cm) - Fat (1cm) - Muscle の 4 層で構成され、測定周波数は 1.2-3.6GHz の 5 バンドである。

$$T_{B,ms,i} \cong T_{B,th,i} = \int_z \left( \frac{W_i(z)}{1-R_i} \right) T(z) dz \quad (4-35)$$

を、 $T(z)$  について解く問題として定式化する。

#### 4.5 モデル適合法による逆問題解法

式(4-35)の積分方程式を $T(z)$ について解く。これは悪条件下の逆問題を解くことになり、一般的に精度の高い解を得るのが難しい。一方、医学的には精度(分解能)の高い解が要求され、無侵襲温度測定においては約 $1.0^{\circ}\text{C}$ の分解能が望まれている<sup>10)</sup>。そこで本解析法ではモデル適合法を用いる。モデル適合法では求める解 $T(z)$ に対し事前知識に基づいた温度分布モデル関数を使う。この手法では解の一般性は失われるが、解の精度(分解能)を高めることができる。温度分布モデル関数として、

$$T(z) = T_w, \quad -l_w \leq z < 0 \quad (4-36a)$$

$$T(z) = T_0 + \Delta T_1 \left( 1 - \exp\left(-\frac{z}{a}\right) \right) + \Delta T_2 \left( \exp\left(-\frac{z}{b}\right) - \exp\left(-\frac{z}{c}\right) \right) \quad z \geq 0 \quad (4-36b)$$

をこれまでの研究で用いてきた<sup>11)</sup>。ここでモデル定数のうち、 $T_w$ はボースの水温、 $T_0$ は体表の温度、 $\Delta T_1, \Delta T_2, a, b, c$ は未知モデルパラメータである。温度分布モデル関数(4-36b)における第二項は、体表から体内核心温度に向かって緩やかに単調変化する温度分布を示し、定常状態の人体内部の温度分布はこの項で表現できると考えられる。第三項はハイパーサーミア加温によって生じたピークのある温度分布を表現できる。しかし、温度分解能を向上させるためにはなるべくモデルパラメータの数を

少なくしたい。そこで式 (4-36b) の第二、三項を整理、統合したモデル関数

$$T(z) = T_w \quad -l_w \leq z < 0 \quad (4-37a)$$

$$T(z) = T_0 + \Delta T_1 \left( \exp\left(-\frac{z}{a}\right) - \exp\left(-\frac{z}{b}\right) \right) \quad z \geq 0 \quad (4-37b)$$

を新たに導入する。式 (4-37) の第二項はハイパーサーミア加温条件下で bio-heat transfer equation を解くことによって得られた解<sup>12,13)</sup>と同様の関数形状であることから、式 (4-36) から (4-37) への関数の変更が適切であると考えられる。図 4-8 に各温度分布モデル関数の典型的な形を示す。細い実線が式 (4-37b) のプロファイルを示す。太い実線は式 (4-36b) のプロファイルを示し薄い実線で示す各項の分布の重ね合わせで表現される。そのほかのモデル関数については付録に記載した。

この温度分布モデル関数 (4-36) を式 (4-35) に代入すると、

$$\begin{aligned} T_{B,th,i} &= \int_{-l_w}^0 \left( \frac{W_i(z)}{1-R_i} \right) T_w dz + \int_0^\infty \left( \frac{W_i(z)}{1-R_i} \right) \left\{ T_0 + \Delta T_1 \left( 1 - e^{-\frac{z}{a}} \right) + \Delta T_2 \left( e^{-\frac{z}{b}} - e^{-\frac{z}{c}} \right) \right\} dz \\ &= \int_{-l_w}^0 \left( \frac{W_i(z)}{1-R_i} \right) T_w dz + \int_0^\infty \left( \frac{W_i(z)}{1-R_i} \right) T_0 dz + \Delta T_1 \int_0^\infty \left( \frac{W_i(z)}{1-R_i} \right) \left( 1 - e^{-\frac{z}{a}} \right) dz \\ &\quad + \Delta T_2 \int_0^\infty \left( \frac{W_i(z)}{1-R_i} \right) \left( e^{-\frac{z}{b}} - e^{-\frac{z}{c}} \right) dz \end{aligned} \quad (4-38)$$

$$= f_1(T_w) + f_2(T_0) + \Delta T_1 f_3(a) + \Delta T_2 f_4(b, c) \quad (4-39)$$

となる。これを整理すると式 (4-40) のように輝度温度をモデルパラメー

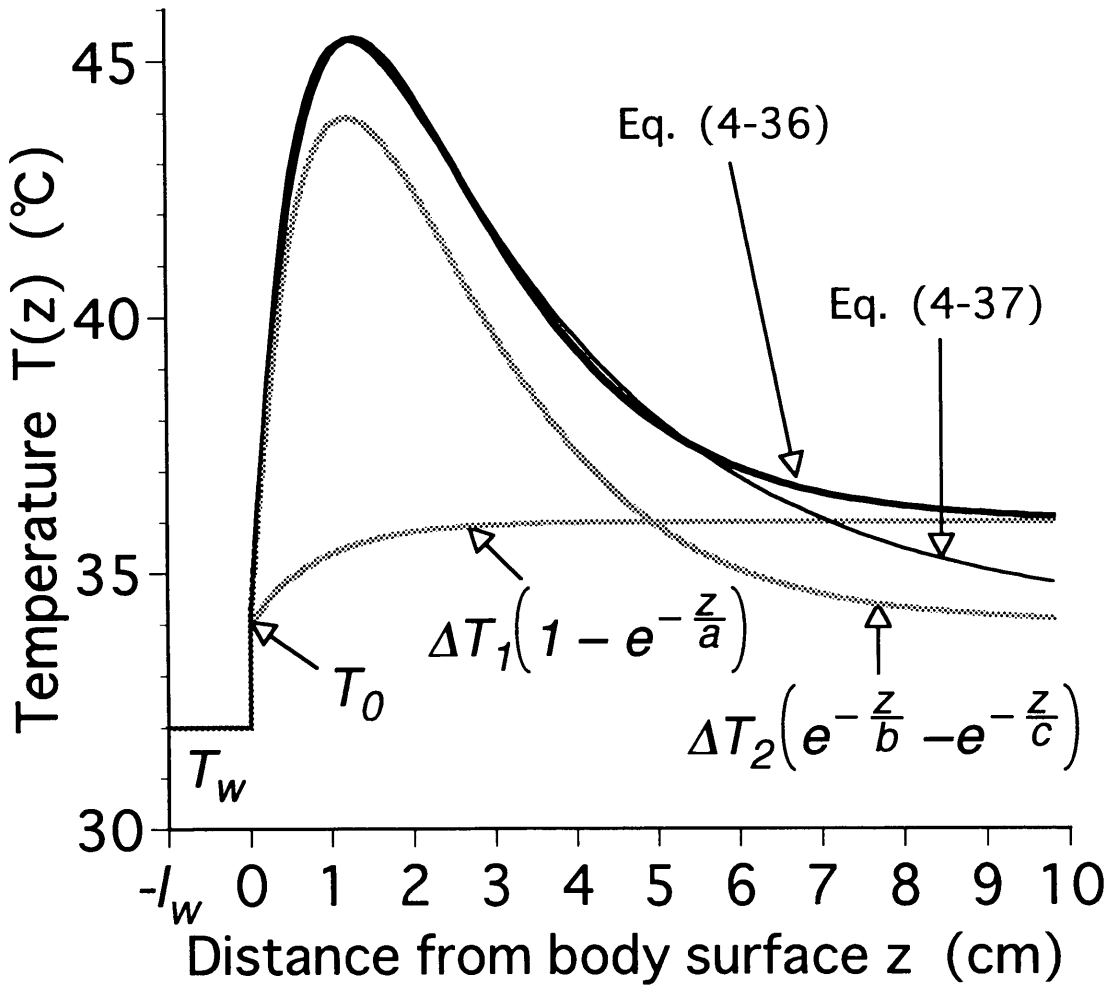


図 4-8 温度分布モデル関数の典型的な形。式 (4-36) はモデル定数の数が 7 つのもの。式 (4-37) はモデル定数の数が 7 つのもの。式 (4-36) は薄い実線の重ね合わせで表現できる。

タの関数として表わす。こうして、積分方程式を解く逆問題を未知モデルパラメータを決める順問題に変換できる。

$$T_{B,th,i} = f(T_w, T_0; \Delta T_1, \Delta T_2, a, b, c) \quad (4-40)$$

ここで  $T_w$  および  $T_0$  は熱電対等で直接測定から決める。残りの未知モデル定数は式 (4-41) により輝度温度測定値に最小自乗適合するように決定する。モデル定数の決定方法についての詳細は付録に記載する。

$$\sum_{i=1}^n (T_{B,th,i} - T_{B,ms,i})^2 = \epsilon \rightarrow \epsilon_{min} \quad (4-41)$$

ここで、 $i$  は周波数帯番号、 $n$  は独立した測定周波数帯域の総数、 $\epsilon$  は二乗誤差、 $\epsilon_{min}$  は最小二乗誤差を示す。このようにして、一組の輝度温度測定値からすべてのモデルパラメータが決まれば対応する組織内温度分布  $T(z)$  が求まる。

未知モデル定数の数と独立した測定バンドの数が等しければモデル定数は一意に決定できる。しかし、これは測定値に誤差がないと仮定した場合である。最小二乗法は本来、測定値と完全に一致するようなモデルを決定するものではなく、測定値の個数に依存しない情報を誤差を含んでいる測定値から引き出すのが目的であるため、測定バンドの数はモデル定数の数より多くする。また、未知モデル定数の個数以上に観測バンドの数をとることにより温度分布推定の精度を高くすることが可能である。輝度温度は組織内の penetration depth 程度の深さまでの重みつき平均温度と考えられる。penetration depth は周波数が低いほど大きいため、低い観測周波数ほど深い位置までの平均温度を観測できる。したがって体表から浅い部位は全観測周波数で観測できるが深くなるにつれ penetration depth の

小さい周波数では観測できなくなってくる。測定バンド数が少ないと体表面付近で60℃以上の高温になり、深さとともに温度が急激に低下し体内核心温が10℃以下になってしまうような分布やその逆に核心温が60℃を越えてしまうような人体にはあり得ない温度分布が推定されてしまう。これは推定された温度分布に対する penetration depth 程度の深さまでの重みつき平均温度（輝度温度理論値）と輝度温度測定値との二乗誤差が偶然小さくなってしまうために生じる。測定バンド数を多くすると前述のような温度分布では二乗誤差に差が生じるため、そのような温度分布を排除できる。その結果、人体にはあり得ないような極端な温度変化をする分布を推定しないため温度分布推定の精度（ここでは温度分解能）が向上する。独立した測定周波数帯域の数は多くても6程度に限られるため、分解能をあげるためには未知モデルパラメータ数が少ない方がよい。

#### 4.6 モンテカルロ法による温度分布分解能の計算

熱輻射電力のばらつきは正規分布にしたがう。アンテナで受信された熱輻射電波のばらつきは二乗検波器を通過した段階ではレイリー分布となり<sup>14)</sup>、ロックインアンプを通ると信号の出力値の変動は正規分布となる<sup>15)</sup>。その出力値をコンピュータでサンプリングした値がラジオメータによる輝度温度測定値  $T_{B,ms,i}$  であるが、その輝度温度測定値も正規分布に従うランダム変動をなすと仮定すると、測定データ  $x_i$  を得る確率  $P_i$  は

$$P_i(x_i) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_i} \exp\left(-\frac{(x_i - \xi_i)^2}{2\sigma_i^2}\right) \quad (4-42)$$

となる。ここで  $\xi_i$  は平均値、 $\sigma_i$  は標準偏差である。矩形信号で変調された

Dickeラジオメーターの出力信号の変動の標準偏差は理論的に輝度温度分解能  $\Delta T_{B,min,i}$  ( $= \sigma_i$ )

$$\Delta T_{B,min,i} = \frac{2(310 + T_{REC,i})}{\sqrt{\Delta f_i \tau}} \quad (4-43)$$

として与えられる。ここでアンテナの受信する熱輻射電波の輝度温度 ( $T_{A,i} \approx 310\text{K}$ ) とし、 $T_{rec,i}$  はラジオメータ受信機の等価雑音温度、 $\Delta f_i$  は周波数  $f_i$  の観測周波数帯域幅、 $\tau$  は信号の積分時間である。表4-1に現在用いているラジオメータの測定周波数と理論的輝度温度分解能値を示す。

前節で述べたように本解析法ではモデル適合法を用いて1組の輝度温度データから対応する組織内温度分布を逆推定する。輝度温度測定値は式(4-43)に示すようにランダムにばらつき、したがって、推定される温度分布曲線もランダムにばらつく。この影響をモンテカルロ法<sup>16)</sup>を用いて以下のように統計的に解析する。はじめに輝度温度測定値  $T_{B,ms,i}$  ( $i=1\dots 5$ ) から正規分布ランダム変動の影響を加味した疑似輝度温度値の組  $T_{B,rand,i}$  ( $i=1\dots 5$ ) を生成する。そのために正規分布にしたがう乱数を作る。式(4-43)において

$$u_i = \frac{x_i - \xi_i}{\sigma_i} \quad (4-44)$$

とおくと、正規分布確率密度関数  $f_i$  が得られる。

$$f_i(u_i) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{u_i^2}{2}\right) \quad (4-45)$$

ここで、

$$y_i = g(u_i) = \int_{-\infty}^{u_i} f_i(u_i) du_i \quad (4-46)$$

表 4-1 現在用いているラジオメータの測定周波数と理論的に求めた輝度温度分解能値。

$f_i$ (GHz)	1.2	1.8	2.5	2.9	3.6
$\Delta T_{B,min,i}$ (K)	0.051	0.052	0.056	0.056	0.057



という累積分布関数  $g$  を考える。この分布関数の縦軸  $g$  を均等に分割し一様分布する乱数を持ちいてそのうちの 1 点を抽出する。その一点から分布関数  $g$  を介して正規分布確率密度関数  $f_i$  上に 1 対 1 の写像  $u_i$  をとる。このようにして得た  $u_i$  は正規分布する乱数となる (図 4-9)。

ラジオメーターによる輝度温度測定値  $T_{B,ms,i}$  は最も高い頻度で得ることの可能な正規分布の平均値であると仮定すると、

$$\xi_i = T_{B,ms,i} \quad (4-47)$$

またこのときのばらつきの標準偏差は

$$\sigma_i = \Delta T_{B,min,i} \quad (4-48)$$

であるから式 (4-44) より

$$T_{B,rand,i} = T_{B,ms,i} + \Delta T_{B,min,i} \times u_i \quad (4-49)$$

となる。このようにして生成したランダム変動を含む輝度温度の組  $T_{B,rand,i}$  ( $i=1\dots 5$ ) を用いて組織内温度分布を推定する。本研究ではランダム変動を含む輝度温度測定値の組を 100 組作り、100 本の温度分布曲線  $T_k(z)$  ( $k = 1\dots 100$ ) を計算する<sup>17)</sup>。100 本の温度分布曲線  $T_k(z)$  について体表からの深さ  $z=z_j$  との交点上の組織温度  $T_k(z_j)$  ( $0 < z_j < 10$  (cm),  $j = 0..50$ ) が求まる。この  $T_k(z_j)$  ( $z=z_j$ ,  $k=0\dots 100$ ) が正規分布をすると仮定して組織温度  $T_k(z_j)$  のばらつきの標準偏差  $\sigma$  を各深さごとに計算する。こうして得た組織温度  $T_k(z_j)$  のばらつきの標準偏差  $\pm \sigma$  を温度分布の  $2\sigma$  信頼区間 (信頼度 67%) として温度分布曲線上に表記する。この  $2\sigma$  信頼区間を温度分布の測定分解能の指標として用いる。

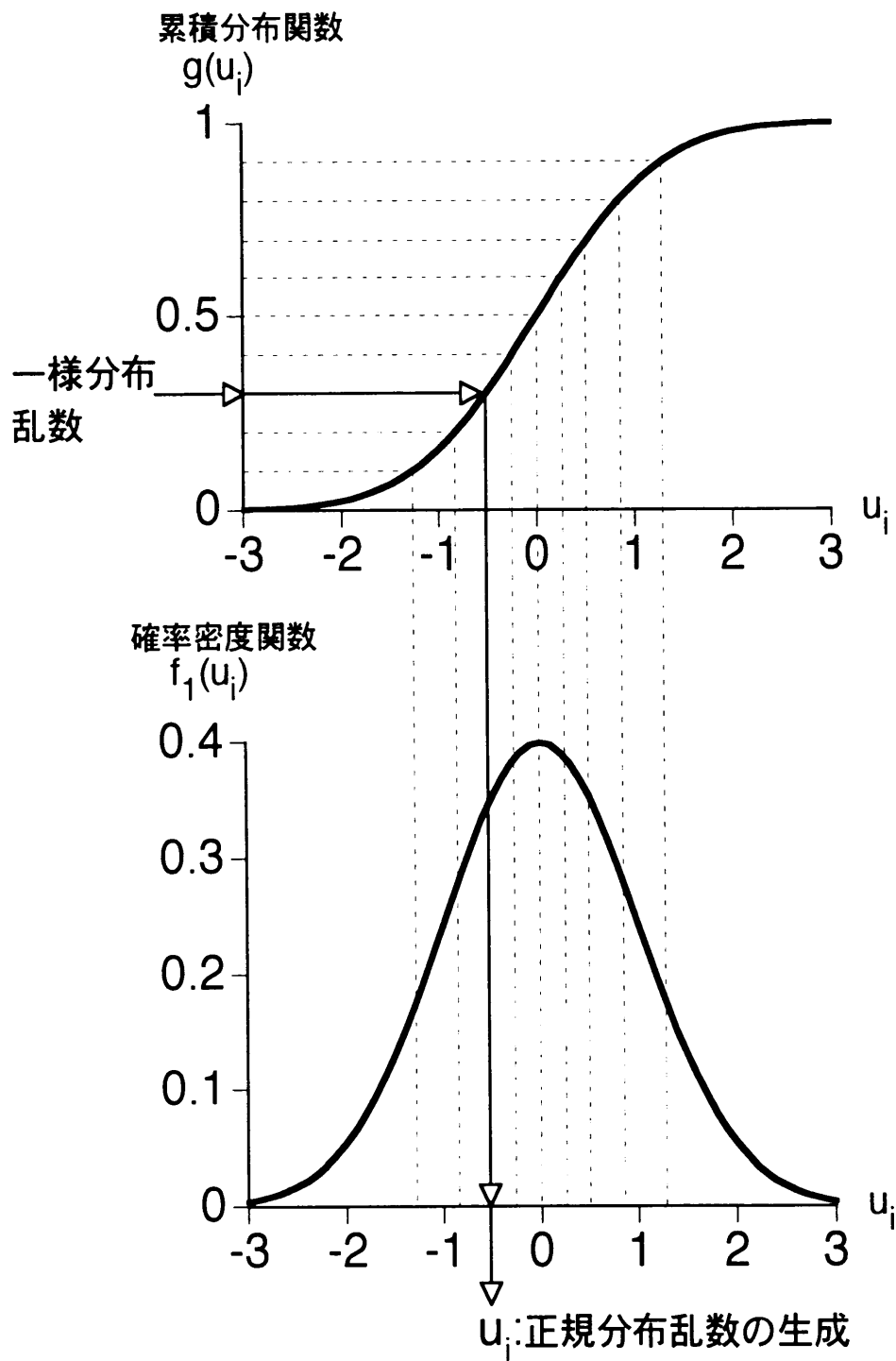


図 4-9 正規分布乱数の生成。一様分布する乱数を用いて図の矢印で示す変換経路を介して正規分布する乱数  $u_i$  を得ることができる。

#### 4.7 まとめ

本章ではFDTD法による3次元電磁界解析の結果に基づく重み関数を導入し、モデル適合において従来用いてきたモデル関数の関数形状を整理統合した形の温度分布モデル関数を提案した。またモンテカルロ法を用いた温度分解能の評価法で $2\sigma$ 信頼区間を本測定法の温度分解能とすることを示した。

## 参考文献

- 1) Johnson, C.C., Guy, A.W., " Nonionizing electromagnetic wave effects in biological materials and systems.", Proceedings of IEEE, vol.60(6), pp. 692-718, 1972.
- 2) Slogryan, S., " Equations for calculating the dielectric constant of saline water.", IEEE Trans. MTT-19, pp. 733-736, 1971.
- 3) Hasted, J.B., "Aqueous Dielectrics", Chapman and Hall, London, 1973.
- 4) Mizushina, S., Shimizu, T., Suzuki, K., Kinomura, M., Ohba, H., and Sugiura, T., "Retrieval of temperature-depth profiles in biological objects from multi-frequency microwave radiometric data", Journal of Electromagnetic Waves and Applications, Vol.7, pp. 1515-1548, 1993.
- 5) Mizoshiri, S., Abe, K., Sugiura, T. and Mizushina, S., "Computation of the Field Distribution Generated by a Rectangular Aperture in a Four-Layered Lossy Dielectric Medium by Modal Analysis", IEICE Transactions on Communications, Vol.E78-B, NO.6, pp. 851-858, JUNE 1995.
- 6) Abe, K., Mizoshiri, S., Sugiura, T. and Mizushina, S., "Electromagnetic Near Fields of Rectangular Waveguide Antennas in Contact with Biological Objects Obtained by the FD-TD Method", IEICE Transactions on Communications, Vol.E78-B, NO.6, pp. 866-870, JUNE 1995.
- 7) 阿部勝己、大庭弘行、杉浦敏文、水品静夫、"ラジオメーター用方形導波管アンテナと4層生体組織モデルとの電磁結合のFDTD解析"、静岡大学大学院電子科学研究科研究報告、投稿中。
- 8) Hamamura, Y., Mizushina, S., Sugiura, T., "Non-invasive measurement of temperature-versus-depth profile in biological systems using a multiple-frequency-band microwave radiometer system", Automedica, vol. 8, pp. 213-232, 1987.
- 9) Mizushina, S., Shimizu, T., Sugiura, T., " Non-invasive thermometry with multi-frequency microwave radiometry. ", Frontiers Med. Biol. Engng, vol. 4(2), pp. 129-133, 1992.
- 10) Bolomey, J.C., Le Behan, D., Mizushina, S., " *Recent trends in noninvasive thermal control.*", Seegenschmit, M.H., Fessenden, P., Vernon, C.C., (Eds.) , Medical Radiology, Diagnostic Imaging and Radiation Oncology, Springer-Verlag, 1995.
- 11) Ohba, H. , Kinomura, M., Ito, M., Sugiura, T. and Mizushina, S. , "Multifrequency Microwave Radiometry for Non-Invasive Thermometry Using a New Temperature Profile Model Function", IEICE Transactions on Electronics, Vol. E78-C, NO.8, pp. 1071-1081, 1995.

- 12) Edelstein-Keshet, L., Dewhirst, M. W., Oleson, J. R., and Samulski, T. V., "Characterization of tumor temperature distributions in hyperthermia based on assumed mathematical forms", *Int. Journal of Hyperthermia*, Vol.5, pp. 757-777, 1989.
- 13) Pennes, H.H., "Analysis of Tissue and Arterial Blood Temperatures in the Resting Human Forearm", *Journal of Applied Physiology*, vol. 1, 93-122, 1948.
- 14) Uraby, F.T., Moore, R.K., Fung, A.K., "*Microwave remote sensing. Active and passive.*", vol.1, Addison-Wesley Publishing, 1981.
- 15) Kraus, J.D., "*Radio Astronomy.* ", McGraw-Hill, New York, 1966.
- 16) Soucek, B." *Minicomputers in data processing and simulation.*", Wiley-Interscience, New York, 1972.
- 17) 清水敏行、"多周波マイクロ波ラジオメトリ無侵襲温度計測における温度分解能評価法。"、静岡大学修士論文、1991.

## 第 5 章 輝度温度測定実験

### 5.1 輝度温度校正

本研究で用いる Dicke 型ラジオメーターはアンテナで受信した熱輻射電力を基準温度熱雑音源輝度温度（以下、雑音源）との温度として測定する。したがって、アンテナが受信する熱輻射の輝度温度と雑音源の温度との関係をあらかじめ測定、つまり輝度温度に対する校正を行う必要がある。輝度温度校正は温度一様の水を観測することによって求める。観測領域内の物体の物理温度が一様であれば輝度温度は物理温度に等しいため、水温は輝度温度に等しい値となる。図 5-1 に輝度温度校正の様子を示す。校正は水槽内の水を温度調節装置及び攪拌装置によって温度分布が一様になるようにする。アンテナを水面に密着するように配置し水の放射する熱輻射電波をラジエーションバランス法により観測する。ラジオメーターによる出力値とそのときの水温（水槽内の白金温度計により測定）を測定する。水温を変化させて同様の測定を行う。このようにして測定したデータから水温（輝度温度）とラジオメーター出力値の 1 次回帰直線を各測定バンドごとに計算する。この 1 次回帰直線を輝度温度校正直線として用い、測定データの回帰直線に対する標準偏差をもってラジオメーターの輝度温度分解能の実測値として用いる。実際の輝度温度校正の結果を図 5-2 に示す。

### 5.2 筋肉等価ファントムを用いた実験

現在使用している 5 バンドラジオメーターを用いて筋肉等価寒天ファントムを対象とした無侵襲温度測定実験を行った。筋肉等価寒天ファントム

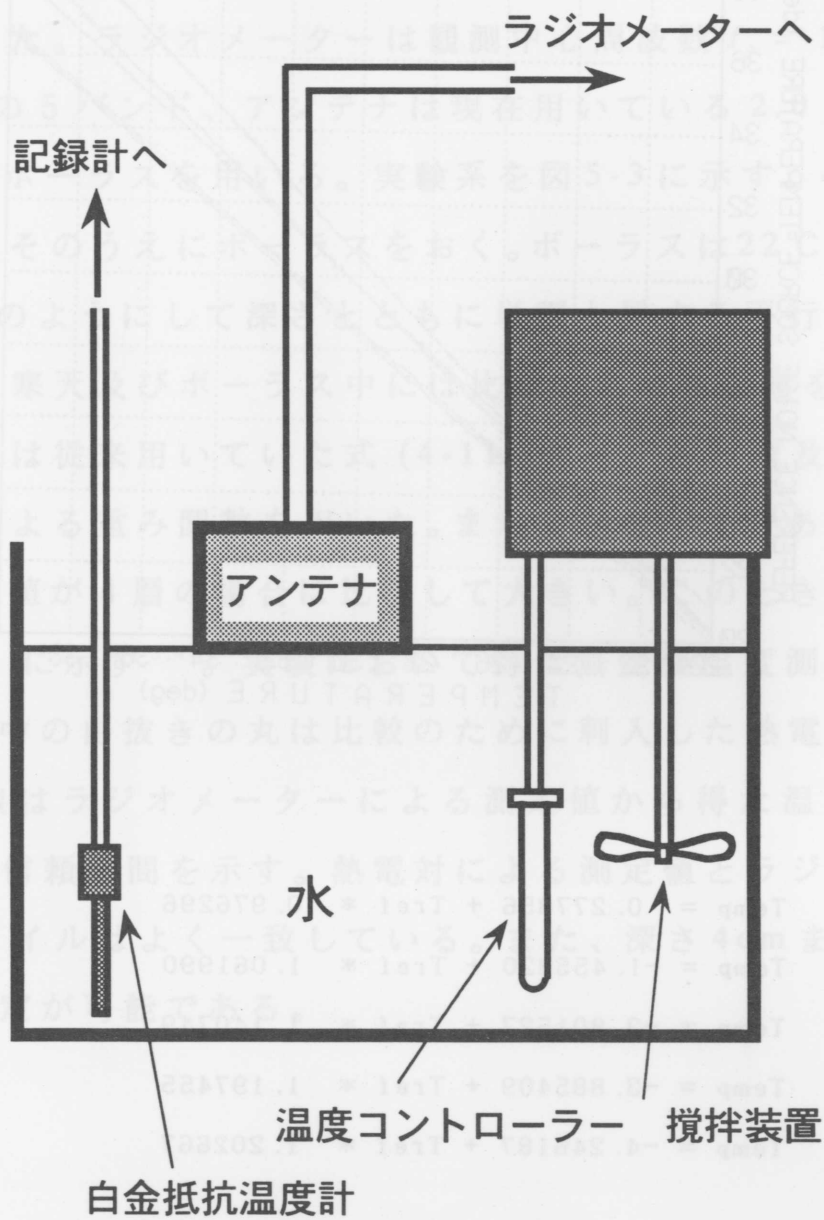
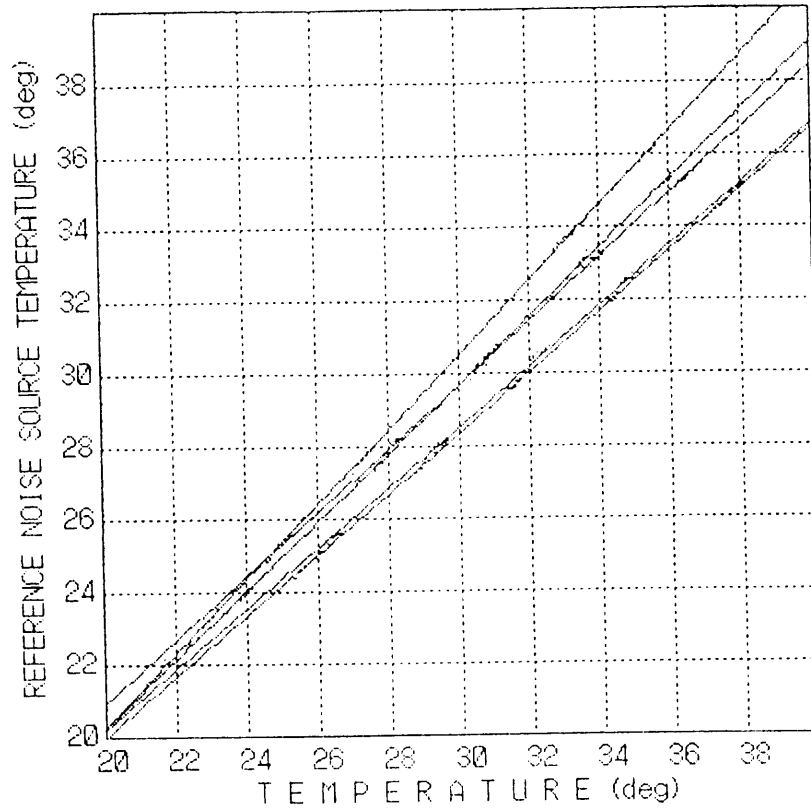


図 5-1 ラジオメーターの輝度温度校正の様子。温度コントローラーと攪拌装置によって温度を一様に保った水を観測し水温とラジオメーター出力値を測定する。これらの測定はコンピューターにより自動的に行われる。



Band 1	Temp =	0.277856 + Tref *	0.976296	SD	0.060
Band 2	Temp =	-1.455820 + Tref *	1.061990	SD	0.059
Band 3	Temp =	-3.801527 + Tref *	1.140749	SD	0.077
Band 4	Temp =	-3.885409 + Tref *	1.197455	SD	0.051
Band 5	Temp =	-4.246187 + Tref *	1.202667	SD	0.095

図 5-2 ラジオメーターの輝度温度校正の結果。校正直線は各測定バンドごとに計算され、同時に輝度温度分解能の実測値も求められる。



は 4% Agar, 0.24% NaCl, 0.1% NaN<sub>3</sub> の成分比で作成した<sup>1,2)</sup>。測定は次に示す条件で行った。ラジオメーターは観測中心周波数  $f_i = 1.2, 1.8, 2.5, 2.9, 3.6$  GHz の 5 バンド、アンテナは現在用いている  $2.0 \times 1.6$  cm<sup>2</sup>,  $\epsilon_r = 87$ , 1.0 cm 厚ポークスを用いる。実験系を図 5-3 に示す。45°C の恒温水槽に寒天をいれそのうえにポークスをおく。ポークスは 22°C の蒸留水が灌流している。このようにして深さとともに単調上昇する平行平板型の温度分布をつくる。寒天及びポークス中には比較のため熱電対をいれてある。温度分布推定には従来用いていた式 (4-11) のモデル関数及び図 5-4 に示す平面波近似による重み関数を用いた。また 2 層モデルであるため寒天内での重み関数の値が 4 層の場合に比較して大きい。このときの輝度温度測定値等を表 5-1 に示す<sup>3,4)</sup>。実験において得た無侵襲温度測定の結果を図 5-5 に示す。図中の白抜きの丸は比較のために刺入した熱電対による測定値である。実線はラジオメーターによる測定値から得た温度プロファイル、破線は 2 $\sigma$  信頼区間を示す。熱電対による測定値とラジオメトリによる温度プロファイルはよく一致している。また、深さ 4 cm まで 2 $\sigma$  信頼区間幅 1.9 K で測定が可能である。

### 5.3 考察

ポークス・寒天ファントムの 2 層モデルにおける温度分布が無侵襲で精度よく測れることが実証された。このことは本解析法が妥当なものであることを示している。この実験では組織の温度がアンテナ開口面に対し平行平板上をなし、表面から単調に増加する最も単純な形である。ハイパーサーミアでは温度分布にピークがある場合が一般的であるため、ピークのある温度分布形状でも実験を行う必要がある。平行平板上でかつ温度ピー

クのある分布を実験的に作るのは困難であるため本研究では行わなかった。ピークのある温度分布でも同様に無侵襲温度測定と侵襲的測定値が精度よく一致するかを実験的に確かめることは本研究以後の課題である。

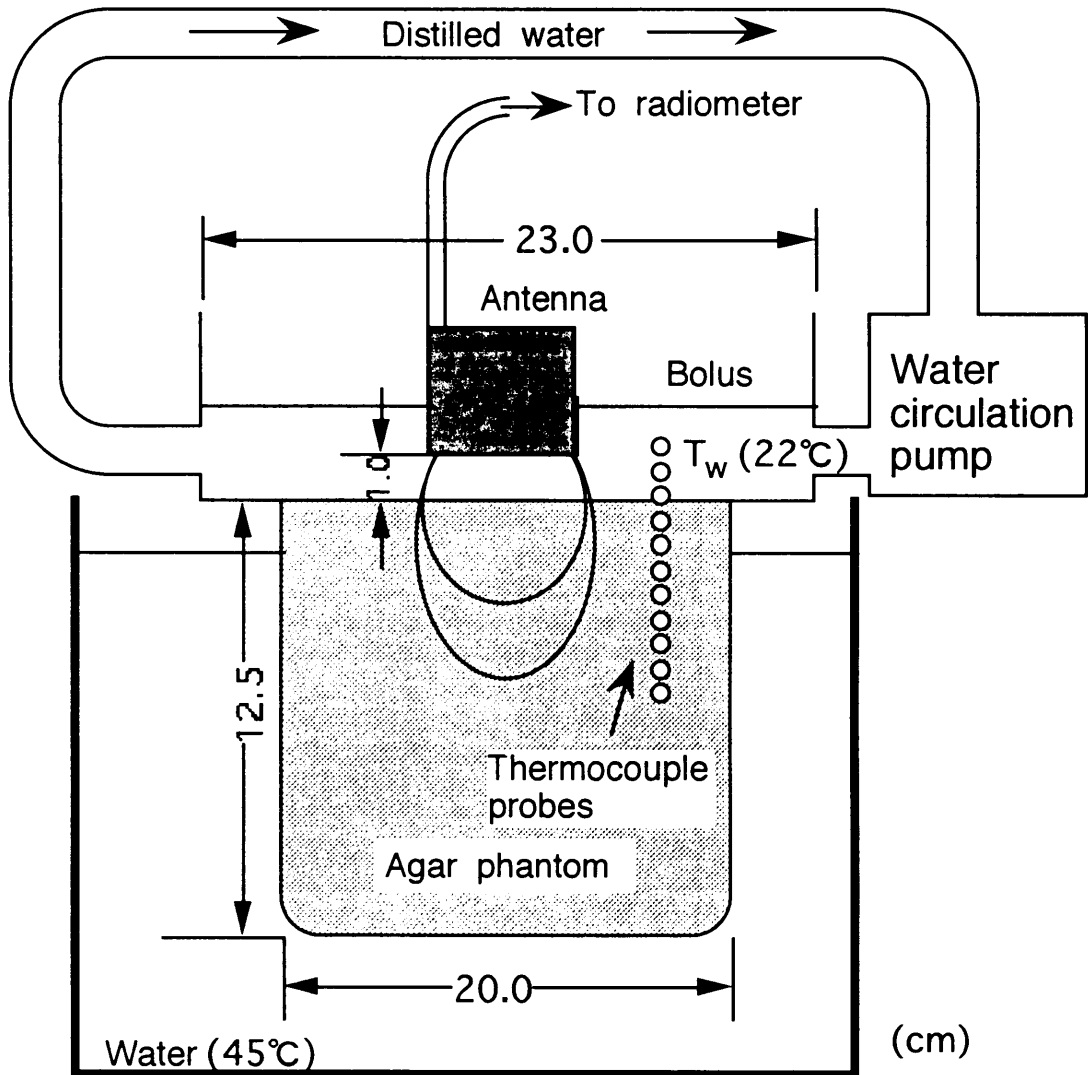


図 5-3 ボーラス-筋肉等価寒天ファントムの2層モデルに対する1.2 - 3.6 GHz 5バンドラジオメーターを用いた温度分布無侵襲測定実験の様子。

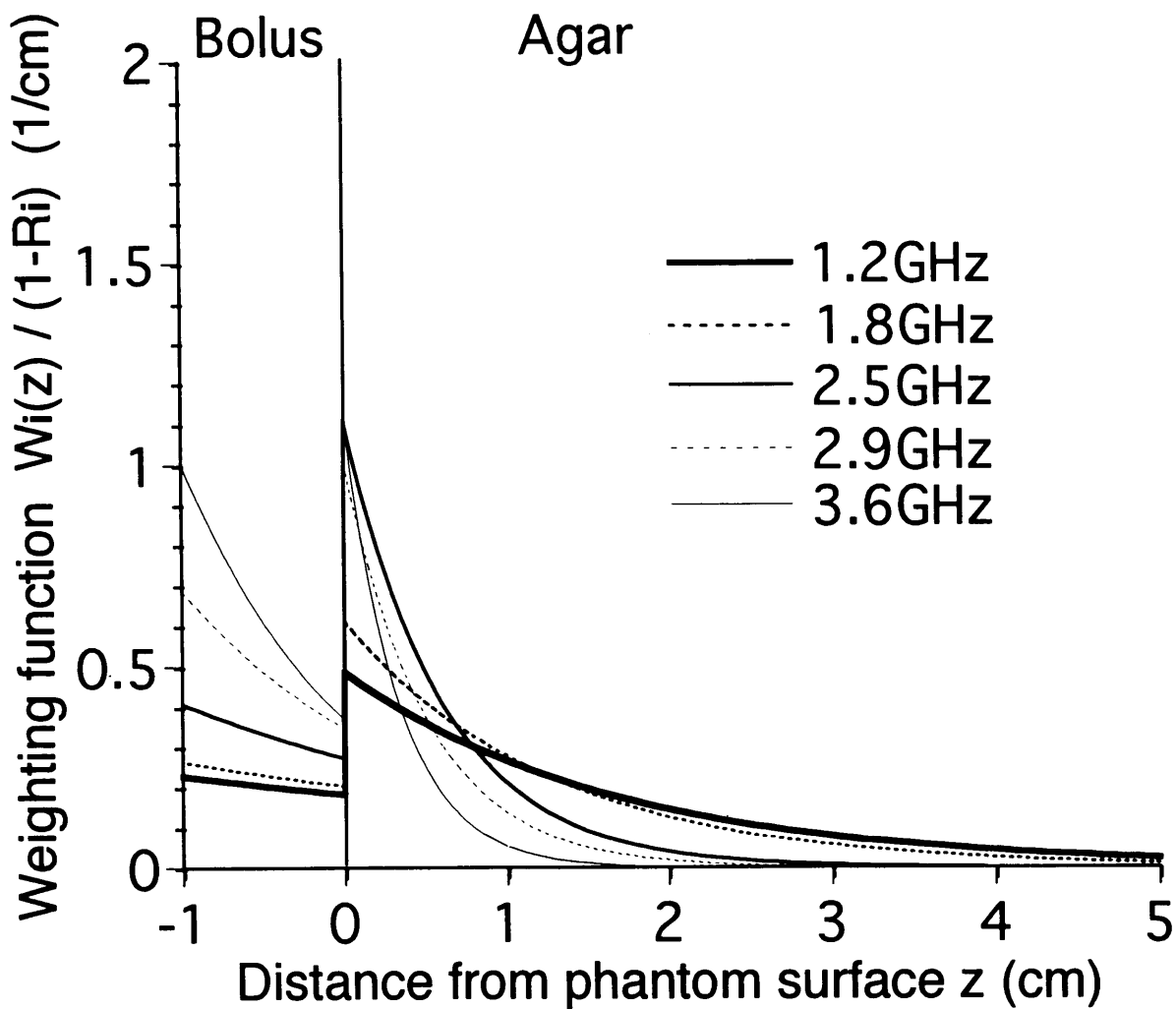


図 5-4 温度プロファイル推定計算に用いる平面波近似に基づいて得た重み関数。組織構造: ボーラス (1.0cm)、筋肉等価寒天ファントム。観測周波数: 1.2, 1.8, 2.5, 2.9, 3.6 GHz.

表 5-1 ボーラス-寒天ファントムを対象にした実験での1.2-3.6GHz 5 バンドラジオメーターによる実測値。

(a) ラジオメーターの観測中心周波数と輝度温度測定値

$f_i$ (GHz)	1.2	1.8	2.5	2.9	3.6
$\Delta T_{B,ms,i}$ (°C)	32.392	30.682	27.704	25.904	24.666

(b) ラジオメーターの観測中心周波数と輝度温度分解能値

$f_i$ (GHz)	1.2	1.8	2.5	2.9	3.6
$\Delta T_{B,min,i}$ (°C)	0.074	0.067	0.056	0.065	0.075

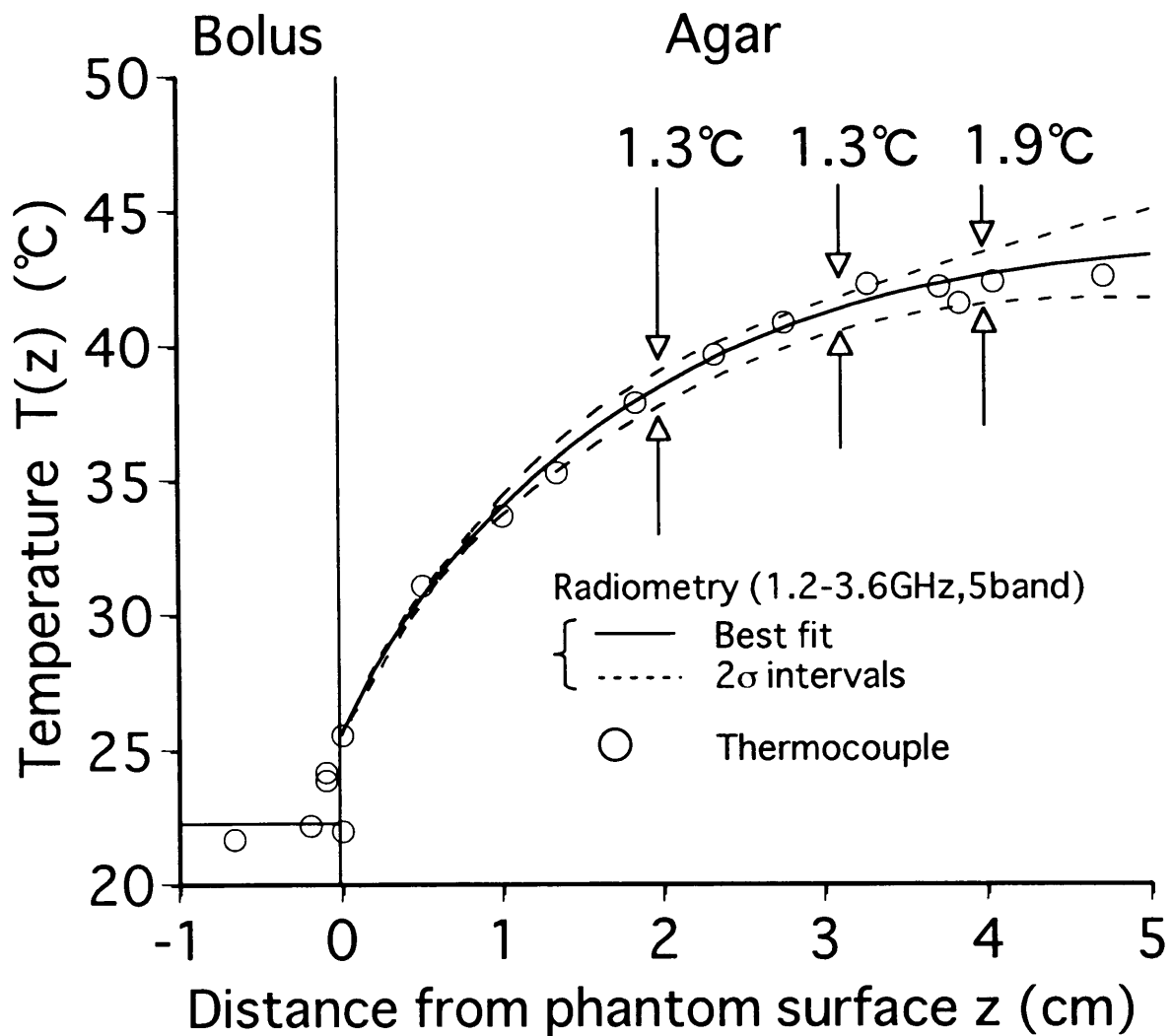


図 5-5 5 バンドラジメーターを用いた実験により得られた寒天ファントム内の温度分布。実線：無侵襲温度プロフィール測定の結果。破線：温度プロフィールの $2\sigma$ 信頼区間。白丸：寒天内に刺入した熱電対による測定値。

## 参考文献

- 1) 松田忠義（編）,"ハイパーサーミア装置の操作ガイドI・II",ハイパーサーミアマニュアル, pp. 151-169, マグブロス出版, 1991.
- 2) 宮川道夫,"電気的特性からみた寒天ファントムについての考察-マイクロ波領域を中心として",日本ハイパーサーミア誌, vol. 4, pp. 253-259, 1988.
- 3) 水品静夫,"マイクロ波による体内温度分布の計測法に関する研究",平成2年度科学研究費補助金研究成果報告書, 1991.
- 4) Mizushina, S., et al., " Non-invasive thermometry with multi-frequency microwave radiometry. ", Frontiers of medical and biological engineering, vol. 4(2), pp. 129-133, 1992.

## 第6章 温度分布逆推定法のシミュレーション

### 6.1 はじめに

前章では本研究の無侵襲温度測定法で実際に無侵襲温度測定が可能であることを寒天ファントム実験で示した。本章では実際のハイパーサーミアに応用することを想定して臨床時に得られた組織内温度分布データに対して無侵襲温度測定を適用するシミュレーションを行う。

寒天ファントムのような一様な媒質を用いた実験では重み関数及び温度分布ともに深さ方向のみの関数とし1次元的に取り扱った。本来、重み関数と温度分布はともに3次元的に取り扱うことが好ましい。ここでは温度分布についてはハイパーサーミア時は体表面をボラスで強制的に一定温度にするため、深さ方向のみに温度が変化すると仮定する。重み関数については従来の1次元平面波解析よりも生体内での熱輻射電波の伝搬を現実的に即した解析の可能な手法（本研究では阿部によるFDTD解析結果<sup>1,2)</sup>を用いる）に基づいて計算する。本研究ではこのように従来の平面波1次元解析法による重み関数を用いた無侵襲温度分布推定法から、3次元電磁界解析に基づく重み関数を用いた手法へと変更した。

本章では3次元電磁界解析に基づく重み関数を用いた手法での無侵襲温度測定の精度を温度分解能に着目して考察する。分解能については2章における「無侵襲温度分解能に望まれる温度分解能」の記述に基づき判断を行う。



## 6.2 従来の手法を用いた温度分布推定の適用

多層構造をなす生体における温度分布逆推定シミュレーションを行う。数値シミュレーションはこれまでに報告されている150MHzRF電磁誘導加温法による頸部リンパ節腫瘍のハイパーサーミア治療例<sup>3)</sup>で得られた治療時の組織内温度データを用いる。組織内温度データは熱電対により体表からの深さ方向に侵襲的に計測されており、その温度データに式(4-36)に示す温度分布モデル関数の形状が最小二乗適合するように事前に決定する。このようにして決定した温度分布に対して式(4-35)を用いて各測定周波数についての輝度温度を計算する。このとき用いた重み関数は平面波1次元近似によって計算したものである。得られた輝度温度をシミュレーションで用いる輝度温度測定値(輝度温度模擬測定値)とする。本章で行う数値シミュレーションでは実際にラジオメーターで測定した場合の輝度温度測定値は輝度温度模擬測定値に等しいと仮定している。この輝度温度模擬測定値に対してモンテカルロ法を適用し温度分布測定の分解能( $2\sigma$ 信頼区間)を計算する。組織構造は、文献中のCT画像から読みとり、皮膚(0.2cm)、脂肪(1cm)、筋肉で構成される。ボラス水温及び体表温は文献に示された値を用い、ボラス水温 $T_w = 25\text{ }^\circ\text{C}$ 、体表温 $T_0 = 32\text{ }^\circ\text{C}$ である。観測中心周波数は現在使用しているラジオメーターの $f_i = 1.2, 1.8, 2.5, 2.9, 3.6\text{ GHz}$ 、輝度温度分解能は $\Delta T_{B,min,i} = 0.05\text{ K}$ とする。図6-1にシミュレーション結果を示す。図の白丸は多点熱電対による臨床時の測定値である。実線は熱電対測定値に対し、モデル関数式(4-36)を最小二乗適合したもので、ラジオメトリによる最適推定曲線である。波線は $2\sigma$ 信頼区間であり、無侵襲温度推定の分解能を示す。ラジオメトリによる無侵襲温度推定の分解能は体表からの深さ4.5cmまで1.3K以下となる。こ

のように無侵襲温度測定はかなりよい精度で行えるという結果を得た。

このシミュレーションで用いている平面波近似の重み関数はアンテナ観測領域のアンテナ開口面に平行な方向（横方向）への広がりを考慮しないため体表面から深い位置での重み関数の大きさを過分に多く見積もっていると考えられる。そのため深い位置まで温度分解能が小さい。これは平面波近似はアンテナ近傍における指向性（アンテナの観測領域）がきわめて鋭いという現実と異なる理想的仮定に基づくために生じたものと考えられる。またこのような多層構造をなす生体に平面波近似による重み関数を用いた温度分布測定法を適用した場合はラジオメーターによる実測値と輝度温度模擬測定値とが等しくなるという仮定が成り立たない可能性も高い。

### 6.3 現実に近いモデルに基づいた解析結果

6.2節では重み関数の計算を平面波1次元近似で行った。しかしこれは熱輻射伝搬モデルを平面波に近似した手法であった。実際の熱輻射伝搬モデルは3次元的な広がりを持つ。これは溝尻によるアンテナ近傍観測領域の測定においても示されている<sup>4)</sup>。より現実に近いモデルとして、阿部によりFDTD法を用いたアンテナ-生体間の電磁界結合の3次元解析が行われている<sup>1,2)</sup>。3次元解析の結果を4.2節に示す定義に基づいて重み関数に変換し、より現実に近い重み関数を温度分布測定法に導入した。このより現実に近いモデルに基づく推定法を用いたときの数値シミュレーションを行った。現在使用しているラジオメーターは観測中心周波数； $f_i = 1.2, 1.8, 2.5, 2.9, 3.6$  GHz、輝度温度分解能は $\Delta T_{B,min,i} = 0.05$  Kである。アンテナは $2.0 \times 1.6$  cm<sup>2</sup>、 $\epsilon_r = 87$ 、1.0 cm厚ポーラスを用いている。温度分布曲線推定はFDTD法に基づく重み関数および7つの未知モデル定

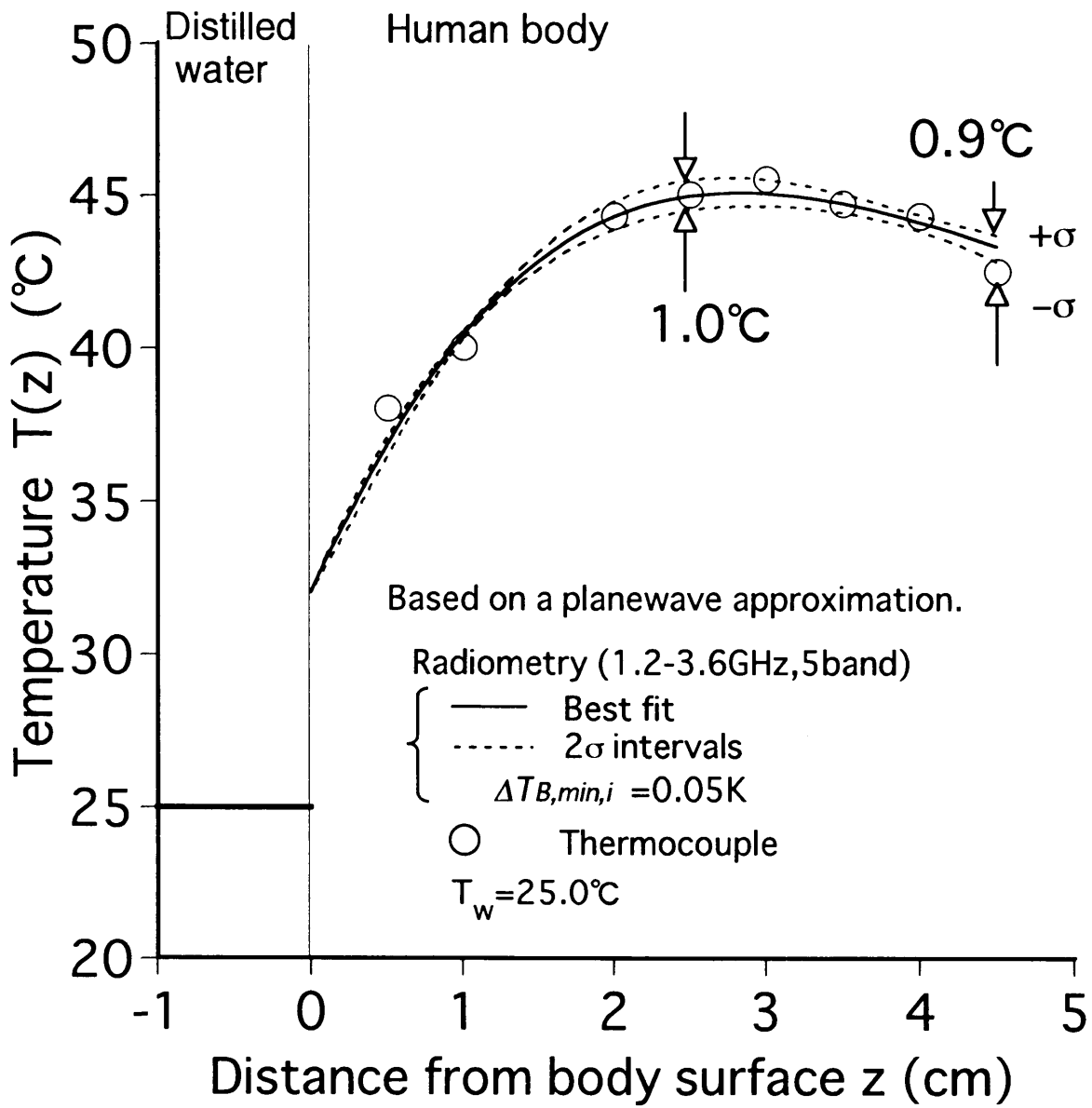


図 6-1 臨床データへの適用のシミュレーション結果。平面波近似による重み関数を用いている。

数を持つ式 (4-36) のモデル関数を用いている。以上の条件で計算した数値シミュレーションの結果を図 6-2 に示す。図の白丸は多点熱電対による臨床時の測定値である。実線は熱電対測定値に対し、モデル関数式 (4-36) を最小自乗適合したもので、ラジオメトリによる最適推定曲線でもある。点線は  $2\sigma$  信頼区間であり、無侵襲温度推定の分解能を示す。ラジオメトリによる無侵襲温度推定の分解能は体表からの深さ 3 cm まで 5.0 K 以下となる。また深さ 4 cm 以上になると分解能 13 K 以上となってしまうことがわかる。

#### 6.4 温度分解能の改善手法とその効果

無侵襲温度測定 of 温度分解能を向上させる手法として解析方法の変更のみでの対応を検討する。これまではモデル関数として式 (4-36) を用いていた。式 (4-36) はモデル定数が 7、そのうち輝度温度測定値から決定する未知モデル定数は 5 つある。本研究で行うモデル適合法による温度分布推定法は温度分布モデル関数を使用することにより温度分布の精度の向上を測っているが推定される温度分布の一般性は損なわれる。そのため温度分布モデル関数をモデル定数の多い自由度の大きいものとするこゝで得られる温度分布の一般性に対する犠牲をわずかでも補償する意図があった。しかしラジオメーターの観測バンド数が限られているためにモデル関数の自由度の増加はかえって、精度の悪化を招く。従来行っていた平面波近似による重み関数を用いた推定法では式 (4-36) のモデル関数でも医学応用上有用な温度分解能を得ていたが、より現実に近い解析法に基づく温度分布推定法では温度分解能はきわめて悪いことがわかった。そこで温度分布モデル関数として未知モデルパラメータ数の少ない式 (4-37) を用いる。

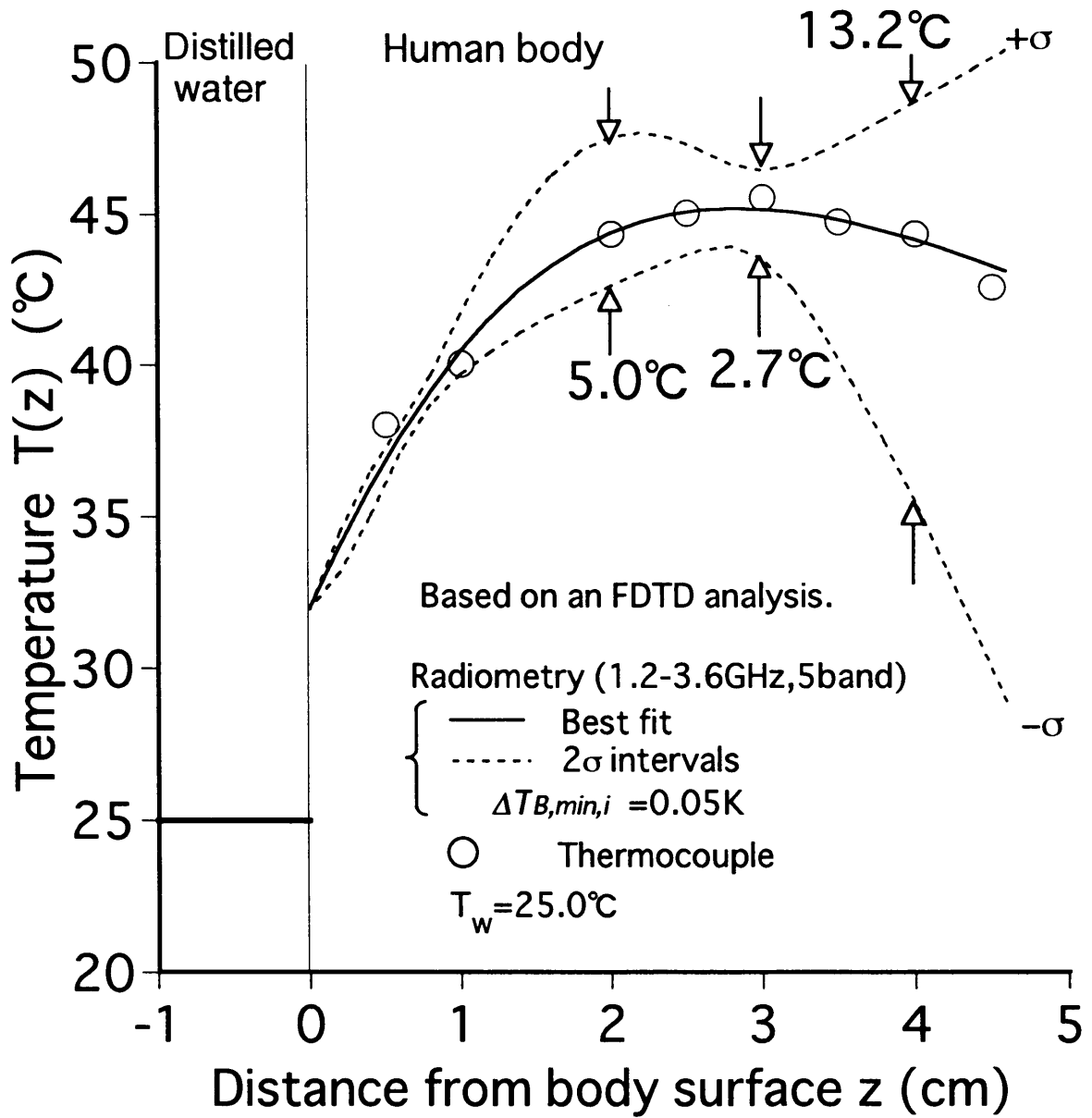


図 6-2 FDTD 法による 3 次元電磁界解析の結果に基づく重み関数を使用した場合の数值シミュレーション結果。

ラジオメーターシステムに関する条件は6.2節と同じものを用いた。この条件で数値シミュレーションを行った結果を図6-3に示す。2 $\sigma$ 信頼区間幅は深さ4 cmまで4.5Kで無侵襲温度推定でき、温度ピークのある3 cm付近では±約1Kを得られる。このようにラジオメーターシステムに変更を加えることなく解析法を改良することで温度分布の分解能の大幅な改善を実現できる。

解析法の変更のみでも分解能の改善が可能であるが深さ4 cmで分解能4.5 Kは医学応用上まだ十分とは言えない状況である。分解能をさらに向上するため、ラジオメーターシステムの変更についても検討をした。現在、ラジオメーターシステムの観測中心周波数 $f_r$ を0.8, 1.2, 1.8, 2.5, 2.9 GHzに変更(0.8GHzの採用)し、 $4.6 \times 4.6 \text{ cm}^2$ ,  $\epsilon_r = 60$ の新しく設計したアンテナ, 0.5 cm厚ボラスの使用を考えている。温度分布モデル関数は未知モデルパラメーター数の少ない式(4-37)を用いる。図6-4にシステム変更も行った場合の数値シミュレーション結果を示す。2 $\sigma$ 信頼区間幅は体表からの深さ深3 cmまででは1K程度、4 cmまで1.6K以下となる。図6-5にラジオメーター受信機の輝度温度分解能が0.03Kに改善された場合の数値シミュレーション結果を示す。輝度温度分解能はRFアンプに低雑音指数のものを用い、信号積分時間を長くすることで0.03Kは実現可能である。2 $\sigma$ 信頼区間幅は体表からの深さ深3 cmまででは0.7K程度、4 cmまで1.1K以下となる。

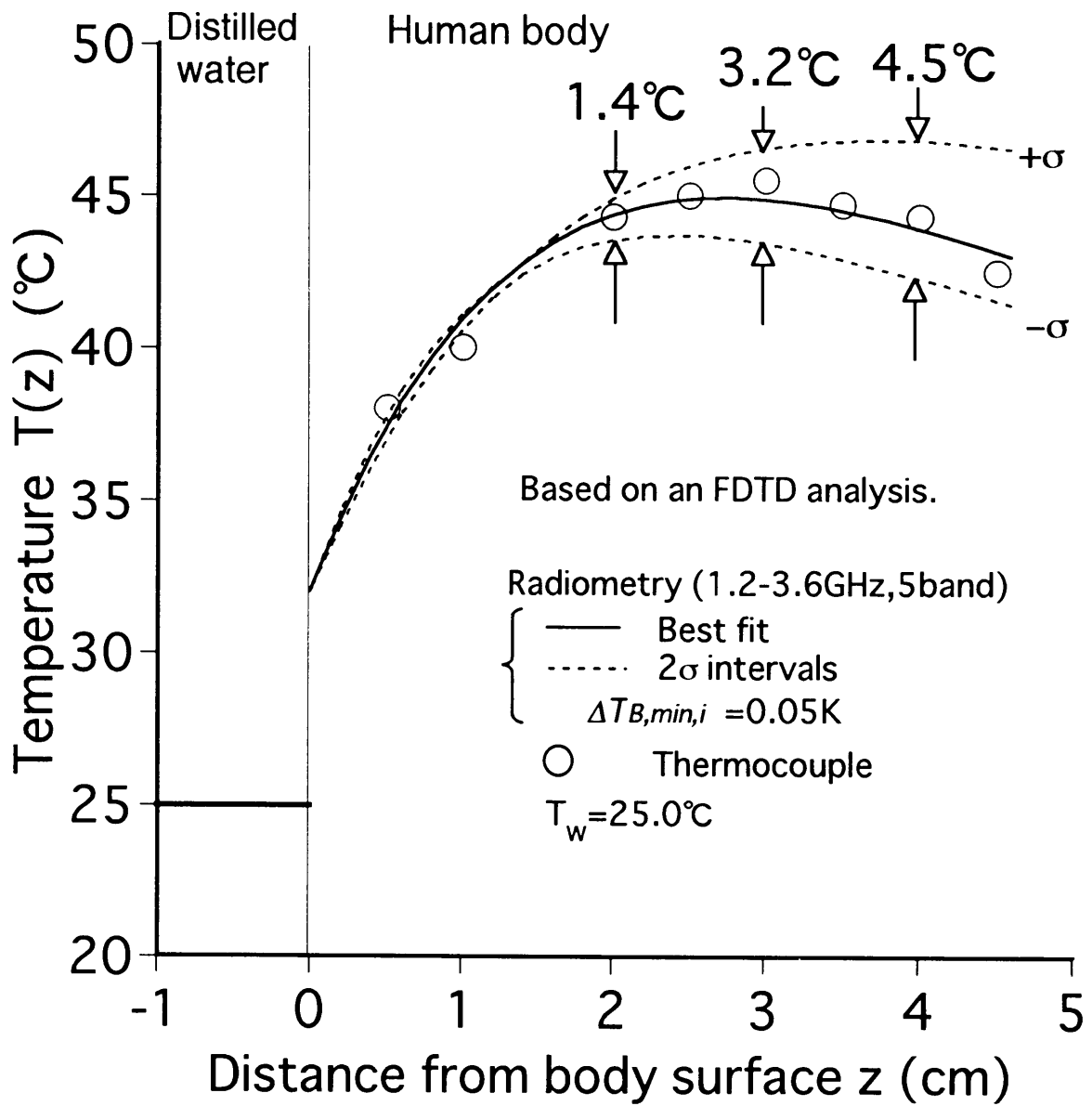


図 6-3 温度分布モデル関数の変更を行った場合の数値シミュレーション結果。

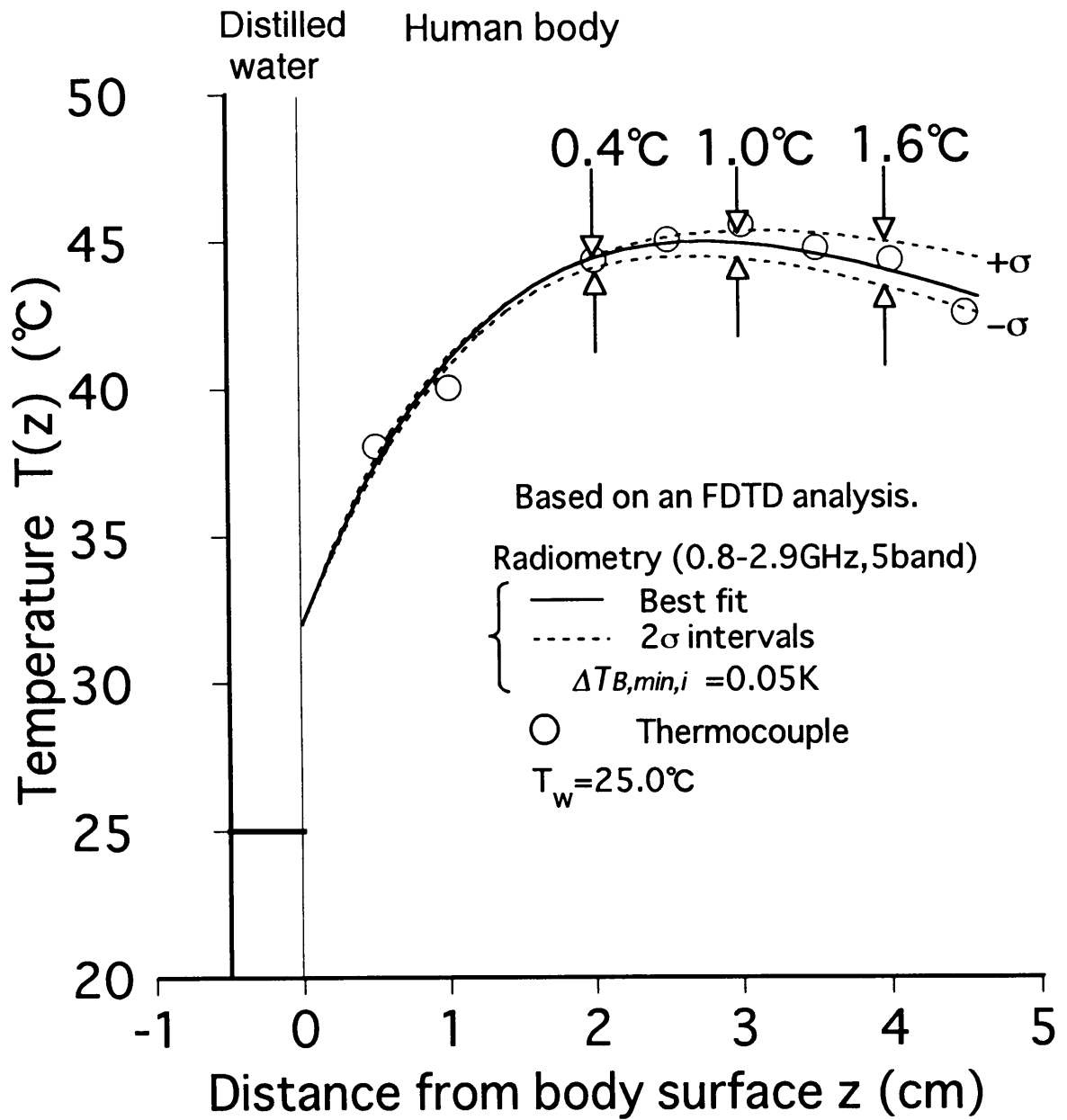


図 6-4      すべての変更を行った場合の数値シミュレーション結果。



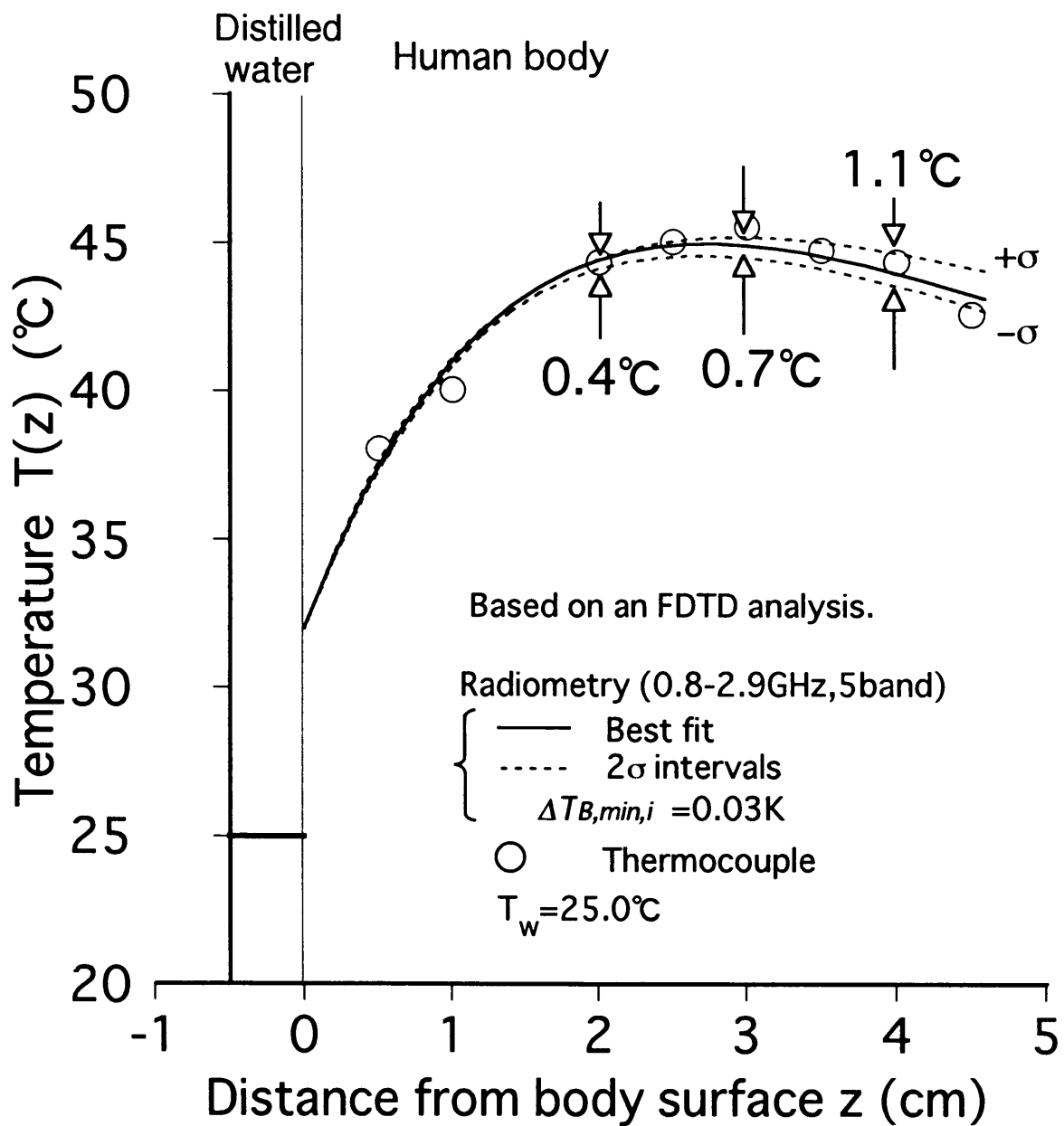


図 6-5 輝度温度分解能0.03Kのラジオメーターを用いた場合の数値シミュレーション結果。輝度温度分解能0.03Kは最新のRFアンプ等のデバイスを受信機に用いれば実現可能である。

## 6.5 考察

ハイパーサーミアの臨床への適用のシミュレーションにより本温度分布推定法の評価を温度分解能に着目して行ってきた。平面波近似による重み関数を用いた解析法では体表からの深さ4.5cmまで1.0K以下で測定できるという結果を得た。しかしこの解析法はアンテナの観測する領域が横方向に広がらず、電磁波の伝搬が平面波で近似可能と考えられる場合に適用できる。よって、測定対象が単一層またはポーラスをいれた2層構造の時に有効であると考えられる。このような構造に対しては熱輻射電波の penetration depth をラジオメーターにより実測することで平面波近似を用いたことにより生じた現実との誤差を補正している。図6-6は3章に示した図3-3にラジオメーターによる penetration depth の実測値を重ね合わせたものである。白抜きの記号が実測値、塗りつぶし記号が文献値<sup>5)</sup>である。平面波近似に基づく手法は重み関数の導出に実測値を使用するがこのような補正方法が適用できるのは組織構造が一様または2層程度の簡単なものに限られ、それ以上複雑なものについては penetration depth の実測による補正は誤差の拡大要因となると考えられる。測定対象がポーラス・皮膚・脂肪・筋肉の4層構造をなす場合はアンテナの観測領域は横方向に複雑に広がってしまい、平面波近似では不適當である。平面波近似に基づく温度分布推定法は多層構造をなす生体に対して良好な分解能で測定できるという結果を示すが現実の測定では推定される温度分布の分解能は良好であっても、真の温度分布とはずれが生じる可能性が高い。

本測定法でより現実的な解析を行うためには重み関数、温度分布モデル関数、生体構造の3次元記述が必要である。本研究では重み関数の導出にFDTD法による3次元電磁界解析の結果<sup>1,2)</sup>を使用することにより平面

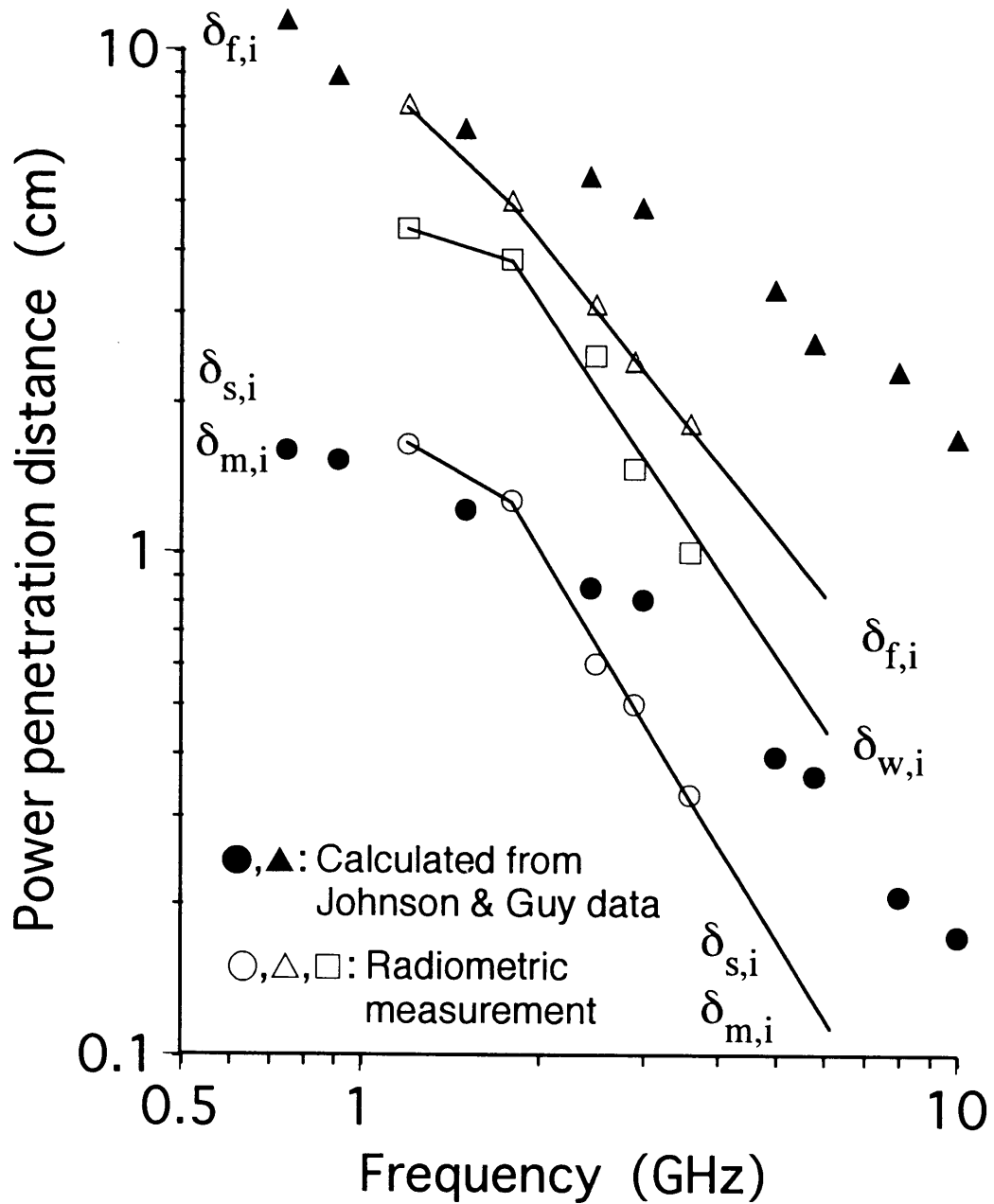


図 6-6 重み関数の計算に使用する生体組織の power penetration depth。丸は筋肉及び皮膚、三角は脂肪、四角は蒸留水。塗りつぶした印は文献値<sup>9)</sup>、白抜きはラジオメーターによる実測値である。平面波近似に基づく重み関数ではアンテナの観測領域の広がりをも power penetration depth の実測値を用いる。

波解析に比べより現実的なものとしている。温度分布についてはポーラス等により体表面が強制的に一定温度になっている場合を仮定し、アンテナの観測領域内で体表面に平行方向には温度変化がほとんどないと考え温度変化は深さ方向のみとした。また、組織構造についても平行平板の多層構造を仮定している。ハイパーサーミア臨床データを用いた数値シミュレーションによる結果、現在使用しているラジオメーターをそのまま適用した場合は体表からの深さ4cmで $2\sigma$ 信頼区間13.2Kとなった。医療用無侵襲温度測定に望まれる温度分解能が $1.0^{\circ}\text{C}$  ( $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ )である<sup>6)</sup>ことを考えるときわめて不十分な温度分解能である。現在使用している $2.0 \times 1.6\text{cm}^2$ 、比誘電率87の導波管アンテナは脂肪層のある多層組織構造の場合、誘電率の違いが大きい脂肪-筋肉境界面とポーラスの間で電波の多重反射が生じポーラス-脂肪層が一種の導波路のような振る舞いをするために、アンテナの観測領域が横方向(アンテナ開口面に平行な方向)に大きく広がってしまう。したがって、相対的に深さ方向の観測領域が体表からの深い領域まで伸びず、深い位置での重み関数が小さくなるため、分解能の悪化を招いたと考えられる。また、温度分布モデル関数のモデル定数の個数が7と多いため、式(4-41)の最小自乗適合の束縛が緩やかであったことも一因である。

ハイパーサーミアへの応用を考えるときに温度分解能は $1.0^{\circ}\text{C}$ 以内<sup>6)</sup>が求められている。上記のように現状のままでは温度分解能が不十分である。この温度分解能向上の手法をソフトウェア及びハードウェアの両面から検討した。ソフトウェア面での変更点は温度分布モデル関数による。適切な温度分布モデル関数を用いることが重要であるが同様の温度分布が表現できるのであれば未知モデル定数の数が少ないことが望ましい。モデル定数を少なくすることによって式(4-41)の最小自乗適合の束縛条件がき

つくなるため推定される温度分布のばらつきが抑えられ、分解能が向上する。数値シミュレーションの結果、 $2\sigma$ 信頼区間幅は深さ4 cmまで4.5Kで無侵襲温度推定でき、温度ピークのある3 cm付近では±約1Kを得た。測定装置の変更を伴わずに温度分布モデル関数を変更することで $2\sigma$ 信頼区間の幅は従来の約1/3ほどに向上しており、未知モデル定数の数を少なくすることにより式(4-41)の最小自乗適合の束縛がきつくなったことがその理由と考えられる。次にアンテナ、ポーラス厚および測定周波数の変更について述べる。数値シミュレーションでは開口面を大きくした $4.6 \times 4.6 \text{ cm}^2$ アンテナおよび0.5 cm厚のポーラスの使用を想定している。これらは従来用いていた $2.0 \times 1.6 \text{ cm}^2$ アンテナおよび1 cm厚のポーラスに比べポーラス-脂肪層間での電磁界の横方向の広がりが小さく抑えられる。これは開口面近傍の電磁界が開口面を大きくするほどより平面波に近い状態になるため回折現象が抑えられるためと思われる。また、ポーラスの厚さを1/2にしたことにより、電磁波の多重反射を起こすポーラス-脂肪層間の厚みを全体として減少させた効果も含まれる。これにより相対的に深い位置からの熱輻射を従来用いたアンテナよりも多く受けることが可能である。また、最も低い観測中心周波数を0.8 GHzにすることにより電力浸透距離が大きくなり、より深い位置の観測が可能である。そのため、分解能の改善が可能となる。以上のソフトウェア及びハードウェアの両面の変更を行った場合、温度分解能は $2\sigma$ 信頼区間幅で体表からの深さ深3 cmまででは1K程度、4 cmまで1.6K以下となる。これは医学応用上有用な値である。また、輝度温度分解能0.03Kのラジオメーターを使用すれば、 $2\sigma$ 信頼区間幅は体表からの深さ深3 cmまででは0.7K程度、4 cmまで1.1K以下となる。この値は医学応用上望ましい温度分解能の1.0Kを体表からほぼ4 cmの位置まで満たすことが可能である。現在本研究室で制

作中のマイクロ波ラジオメーターは信号積分時間4秒、RFアンプの雑音指数1.0dBのものを用いており、理論上輝度温度分解能0.03Kを得ることができる。

これまで温度分解能に着目して考察を進めてきた。本研究で行った数値シミュレーションは侵襲的測定で得た組織内温度分布から計算した輝度温度模擬測定値は本測定法を実際に用いた場合に得られる輝度温度測定値に一致するという前提条件がある。しかし、FDTD法によるアンテナ-生体モデル間の3次元電磁界解析結果を用いた重み関数を導入した新しい解析法では実験による実証を行っていない。したがって、無侵襲測定での温度分解能はこれまで述べたように医学応用上有用な値となるものの、温度分布の絶対値が真の値と異なることも考えられる。平面波近似による重み関数を用いた解析手法の場合は無侵襲推定される温度分布と熱電対による測定値とがよく一致していることがポーラス・寒天ファントムの2層モデルの実験で示されている。この平面波近似の手法では重み関数にアンテナ-生体間における電磁界の回折の影響を加味していないため、penetration depthをラジオメーターで実測することにより概算ではあるがその影響を解析法に加えていることははじめに述べたが、それも4層モデルに対しては困難であることも述べた。新しい温度分布推定法ではアンテナ-生体間における電磁界の回折の影響は3次元的に厳密に計算されていることから考えて、無侵襲推定される温度分布と熱電対による測定値とは実験においても一致するであろうと予測する。また、それを実験的に確かめることが課題である。

上述の無侵襲温度測定の正しさの問題は実際の生体が持つ組織の電気的特性のばらつきにも影響される。本解析法で問題となるのは誘電率及び導電率である。誘電率や導電率の値は個体差や温度による依存性を持つ<sup>5)</sup>。

本研究ではこの電気的特性のばらつきが推定される温度分布へ及ぼす影響については定量的に評価は行わなかったが、温度測定への影響は少なからずあると考えられる。電気的特性のばらつきの影響を温度分布推定法に導入することについての筆者の提案を以下に示す。誘電率や導電率のばらつきは重み関数の変化をもたらす。そこでモンテカルロ法を用いて誘電率と導電率をランダムにばらつかせ、その値を用いて重み関数を計算し、電気的特性のばらつきを考慮した重み関数のライブラリを作る。組織構造と温度分布に関する条件を同一にして、電気的特性のみがばらつくような対象を用いて無侵襲温度測定の実験を行い、無侵襲で推定される温度分布と侵襲的溫度計測値とが最もよく適合する重み関数をライブラリから抽出する。多くの実験を重ね最も抽出頻度の高い重み関数を最終的に用いることで電気的特性のばらつきの影響を解析法に加味できると考える。

本研究では無侵襲測定法の時間分解能の向上については特に詳しくはふれていないが、ここで考察を加える。FDTD法による重み関数を本手法に導入したことによってより現実に即した解析が行われると言える。しかし平面波近似を用いた解析法にも利点はある、それは解析に要する時間がFDTD法による重み関数を用いた解析法に比べきわめて短いことである。FDTD法による重み関数を用いた解析法の計算時間は重み関数のデータ量により異なるがパソコンで約24時間、平面波近似を用いた解析法は30分以下である。これは輝度温度計算にFDTD法による重み関数を用いた解析法では数値積分を行うのに対し、平面波近似を用いた解析法では積分は解析的に行い単純な代数計算ですむという違いにある。医学応用上望ましい時間分解能は1分以下であり<sup>6)</sup>、最終的には温度測定をリアルタイムで行いたいという要求を考慮したとき短時間で計算がすむという点は有利である。したがって、適用する条件を単層または2層構造に限定すれば短時間

に無侵襲温度推定が可能である。時間分解能の改善手法としてはパソコンで行った計算を大型計算機で行う等が考えられるが、ニューラルネットワークを用いた手法が近年報告されている<sup>7)</sup>。この手法はネットワーク学習に大変時間がかかるが温度分布解析計算が大変早いのが特徴である。予備段階の結果ではあるが、筆者がおこなったfeed forward 3層ニューラルネットワークによる温度分布推定はパソコンを使用して約2分で計算可能であった。この手法については今後の課題として本研究室で研究が行われている。



## 参考文献

- 1) 阿部勝己、大庭弘行、杉浦敏文、水品静夫、"ラジオメーター用方形導波管アンテナと4層生体組織モデルとの電磁結合のFDTD解析"、静岡大学大学院電子科学研究科研究報告、投稿中。
- 2) Abe, K., et al. , " Electromagnetic near fields of rectangular waveguide antennas in contact with biological objects obtained by the FDTD method." , IEICE Trans. Commun., vol. E78-B(6), pp.866-870, 1995.
- 3) Andersen, J. Bach., Baun, A., Harmark, K., Heinzl, L., Raskmark, P. and Overgaard, J., "A Hyperthermia System Using a New Type of Inductive Applicator", IEEE Transactions on Biomedical Engineering, BME-31, pp. 21-27,1984.
- 4) 溝尻真也、"導波管アンテナ放射パターン測定装置"、静岡大学卒業論文、1993.
- 5) Johnson, C.C., Guy, A.W., " Nonionizing electromagnetic wave effects in biological materials and systems." , Proceedings of IEEE, vol.60(6), pp. 692-718, 1972.
- 6) Bolomey, J.C., Le Behan, D., Mizushina, S., " *Recent trends in noninvasive thermal control.*" , Seegenschmit, M.H., Fessenden, P., Vernon, C.C., (Eds.), Medical Radiology, Diagnostic Imaging and Radiation Oncology, Springer-Verlag, 1995.
- 7) Materka, A., Mizushina, S., " Parametric signal restoration using artificial neural networks", IEEE Trans. BME, (Accepted for publication)

## 第7章 結論

無侵襲温度測定法の開発はハイパーサーミアの分野で切望されているが、いまだ広く実用化されたものがない。本研究では多周波マイクロ波ラジオメトリによる生体内温度分布無侵襲計測法に関して述べた。

本論文は 1.2-3.6GHz 5周波マイクロ波ラジオメーターを用いたファントム実験、アンテナ-生体の3次元電磁界解析結果から得た重み関数の温度分布推定法への導入、ハイパーサーミア臨床時のデータを用いた数値シミュレーション、及び温度分解能改善手法に関して述べた。

本研究から得られる結論を以下に示す。

- (1) 多周波マイクロ波ラジオメーターによる複数の輝度温度測定値から組織内温度プロファイルをモデル適合法によって推定する手法について示し、モンテカルロ法を併用することによって温度分解能を定量的に示すことが可能であることを示した。マイクロ波ラジオメトリを用いた手法で温度分解能を定量的に示しているのは本方法においてほかにはない。
- (2) 本解析法では温度分布モデル関数は測定対象物の温度を適切に記述できる関数形状であることが必要となる。本研究では温度分布モデル関数の関数表現を整理統合した形の未知モデル定数が3つのものを提案した。提案したモデル関数は Edelstein-Keshet らによるハイパーサーミア加温条件下での生体熱輸送方程式の解とその関数表現が同一になっており、提案したモデル関数は適切なものといえる。
- (3) 1.2-3.6GHz 5周波ラジオメーターを用いた筋肉等価寒天ファントムに対する無侵襲温度測定実験を示した。寒天中に刺入した熱電対温度計の値と本測定法による無侵襲温度測定値がよく一致することから、本測定法が妥当であることを示した。

- (4) FDTD 法等によるアンテナ - 生体間の 3 次元電磁界解析結果を重み関数に用いることで従来の平面波近似重み関数に比べより現実に近い温度分布推定法とした。
- (5) 脂肪層を含む多層構造をなす生体へ本測定法を適用した場合の数値シミュレーションをハイパーサーミア臨床時に得られた温度データに対して行った。その結果、現在の 5 周波ラジオメーターシステム及び温度分布推定法をそのまま医学応用に用いた場合、実用上不十分な温度分解能での測定しか可能ではないと予測されることを示した。
- (6) 温度分解能の向上方法を数値シミュレーションにより検討し、以下の結論を得た。
- [a] モデル関数の未知モデル定数を少なくしたものを解析に使用することによって温度分解能が大きく向上する。即ち、ハードウェア (ラジオメーター受信機及びアンテナ等) の変更を伴わず、解析手法の変更のみでも温度分解能の大幅な向上が可能である。
- [b] 現在のラジオメーターシステムに開口面の大きいアンテナ及び 0.5 cm 厚ボークス、0.8 GHz の観測周波数を採用した 0.8-2.9 GHz の 5 つ測定周波数、温度推定においてモデルパラメータの数が少ない温度分布モデル関数を使用することにより、温度プロファイルの分解能は体表からの深さ 3 cm までは分解能 1.0 °C 以内、深さ 4 cm まで分解能 1.6 °C 以下で無侵襲温度測定が可能となることが数値シミュレーションでわかった。これはハイパーサーミアの医学応用上求められている分解能を温度ピークのある体表からの深さ 3 cm までは満たしており、実用上有用な値であると考えられる。
- [c] 上記と同様に開口面の大きいアンテナ及び 0.5 cm 厚ボークス、0.8 GHz の観測周波数を採用した 0.8-2.9 GHz 帯の 5 周波数ラジオ

メーターを最新の雑音指数約 1.0dB の低雑音 RF アンプ等を用いて制作した場合には積分時間約 4 秒で輝度温度分解能 0.03K を得られる。このとき温度プロファイルの分解能は深さ 4cm まで 1.1℃以内に向上する。

- (6) 上記のように分解能については医学応用上有用な値を満足している。ただし組織の電気的特性の違い等により温度分布推定法で推定される温度分布曲線が実際の測定で真の組織内温度分布と一致しない可能性もある。従って本温度分布推定法は実験による検証が必要である。

## 付録

### [A] 温度分布モデル関数

ラジオメーターの輝度温度測定値から温度分布を求めることは悪条件下の逆問題である。この逆問題を一般的に解きかつ医学応用上求められる温度分解能を得ることは非常に難しい。本測定法では事前知識を活用してあらかじめ温度分布モデル関数を導入する。これにより解の一般性は犠牲になるが精度の高い安定した解を得られる(4章)。したがって、本測定法では適切な温度分布モデル関数の開発が重要である。本測定法は主にハイパーサーミアへの適用を考えており、これまでに以下に示すような温度分布モデル関数が開発されている<sup>1,2)</sup>。

$$T(z) = T_0 + \Delta T_1 \left(1 - \exp\left(-\frac{z}{a}\right)\right) \quad (\text{A-1})$$

$$T(z) = T_0 + \Delta T_1 \left(1 - \exp\left(-\frac{z}{a}\right)\right) + \Delta T_2 \frac{b}{z} \exp\left(-\frac{z}{b}\right) \quad (\text{A-2})$$

(A-1)は平常時の体内温度分布を表現するモデル関数で、体表温 $T_0$ から体内核心温に向かって単調変化する関数である。未知モデル定数は $T_0$ ,  $\Delta T_1$ ,  $a$ の3つである。また、(A-2)はハイパーサーミア時のピークのある温度分布の表現を加えたものである。第3項がハイパーサーミア加温の温度ピークを表現するがこれは経験的に得た関数形である。未知モデル定数は $T_0$ ,  $\Delta T_1$ ,  $a$ ,  $\Delta T_2$ ,  $b$ の3つである。モデル関数(A-2)は(4-36)や(4-37)にくらべピークが緩やかでない温度分布に適していると考えられる。

[B]: モデル定数の決定方法について

輝度温度測定値から組織内温度プロファイルを求めるのに式(4-41)の様にモデルに対する輝度温度と測定値とが最小二乗で適合するようにモデル定数を決定する。ここで改めて式(4-41)及びモデル関数について示す。

$$\sum_{i=1}^5 (T_{B,th,i} - T_{B,ms,i})^2 = \varepsilon \rightarrow \varepsilon_{\min} \quad (\text{B-1})$$

ここで  $T_{B,th,i}$  は理論的に得られる輝度温度、 $T_{B,ms,i}$  は輝度温度測定値である。また、温度分布モデル関数の  $z > 0$  の部分は

$$T(z) = T_0 + \Delta T_1 (1 - e^{-z/a}) + \Delta T_2 (e^{-z/b} - e^{-z/c}) \quad (\text{B-2})$$

$$T(z) = T_0 + \Delta T_1 (e^{-z/a} - e^{-z/b}) \quad (\text{B-3})$$

である。式(B-2)において輝度温度測定値から求める未知モデル定数は  $\Delta T_1$ ,  $a$ ,  $\Delta T_2$ ,  $b$ ,  $c$ , 式(B-3)においては  $\Delta T_1$ ,  $a$ ,  $b$ , である。基本的に考え方は同じであるためここでは本研究で提案した新しい温度分布モデル関数(B-3)に主体をおいて扱う。ここで扱うモデル定数は線形成分  $\Delta T_1$  と非線形成分  $a, b$ , からなる。この非線形成分のモデル定数は指数関数をなすためその値の変化量に対するモデル関数値の変化に及ぼす影響が線形成分に比べて大きい。したがって、非線形成分の計算値に誤差が含まれると推定された温度分布が真の温度分布に対し著しく異なることが予測できる。また、最急降下法や Marquardt 法等の非線形最小自乗法はモデルパラメータの初期値を何らかの形で適切に与える必要があり、安定した収束が得られない場合もある<sup>3,4)</sup>。そのため、本推定法では非線形成分のモデル定数

$a, b$  にあらかじめ数値を代入し、計算する未知モデル定数を線形成分  $\Delta T_1$  のみとする。 $a, b$  が既知であるとする。理論的に得られる輝度温度  $T_{B,th,i}$

$$T_{B,th,i} = \int W_i(z)T(z)dz \quad (B-4)$$

であるからモデル関数 (B-3) を代入すると

$$\begin{aligned} T_{B,th,i} &= \int_0^\infty W_i(z) \left\{ T_0 + \Delta T_1 (e^{-z/a} - e^{-z/b}) \right\} dz \\ &= \int_0^\infty W_i(z)T_0 dz + \Delta T_1 \int_0^\infty W_i(z) (e^{-z/a} - e^{-z/b}) dz \end{aligned} \quad (B-5)$$

$$= C_{0,i} + \Delta T_1 g_i(a, b) \quad (B-6)$$

となる。ここで

$$C_{0,i} = \int_0^\infty W_i(z)T_0 dz \quad (B-7)$$

$$g_i(a, b) = \int_0^\infty W_i(z) (e^{-z/a} - e^{-z/b}) dz \quad (B-8)$$

で表される定数ある。(B-1) に (B-6) を代入して

$$\sum_{i=1}^5 \left\{ C_{0,i} + \Delta T_1 g_i(a, b) - T_{B,ms,i} \right\}^2 = \varepsilon \quad (B-9)$$

となる。二乗誤差が極小になるには

$$\frac{\partial \varepsilon}{\partial \Delta T_1} = 0 \equiv \sum_{i=1}^5 2 \left\{ C_{0,i} + \Delta T_1 g_i(a, b) - T_{B,ms,i} \right\} g_i(a, b) \quad (B-10)$$

となる。これを  $\Delta T_1$  について整理すると

$$\Delta T_1 = \sum_{i=1}^5 \left\{ (C_{0,i} - T_{B,ms,i}) g_i(a,b) \right\} / \sum_{i=1}^5 g_i^2(a,b) \quad (\text{B-11})$$

となる。ここで  $a, b$  についてはあらかじめ定めた変数可変領域内を走査して、(B-9) に示す二乗誤差  $\varepsilon$  が最も小さくなる  $a, b$  の組を逐次代入により探索する。このようにして二乗誤差が最小となるモデル定数の組  $(\Delta T_1, a, b)$  を計算し、そのときの温度分布曲線  $T(z)$  を輝度温度測定値に最もよく適合しているとみなす。

温度分布モデル (B-2) の場合も同様に、モデル定数  $a, b, c$  について走査範囲内で数値を代入し反復計算することで輝度温度測定値に最小二乗適合するモデル定数  $\Delta T_1, \Delta T_2$  を決定する。

モデル定数  $a, b$  の走査範囲は理想的には無限大までとる必要がある。しかし現実的には、モデル定数の微小変化の理論的輝度温度  $T_{B,th,i}$  に及ぼす影響が無視し得るほど小さくなる領域まででよい。ここではモデル定数  $a$  についての考察を示す。

モデル定数  $a$  の微小変化が輝度温度に与える変化率は

$$\begin{aligned} \frac{\partial T_{B,th,i}}{\partial a} &= \frac{\partial}{\partial a} \int_0^\infty \Delta T_1 W_i(z) (e^{-z/a} - e^{-z/b}) dz = \int_0^\infty \Delta T_1 W_i(z) z a^{-2} e^{-z/a} dz \\ &= \frac{\Delta T_1}{a^2} \int_0^\infty W_i(z) z e^{-z/a} dz \end{aligned} \quad (\text{B-12})$$

$$< \frac{\Delta T_1}{a^2} \int_0^\infty W_i(z) z dz \quad (\text{B-13})$$



となる。a の微小変化量  $\Delta a$  を生体の皮膚組織の厚さを考慮して 0.1 cm と仮定すると、 $a \rightarrow a + \Delta a$  での輝度温度変化量は

$$\left| \frac{\partial T_{B,th,i}}{\partial a} \right| \Delta a < \frac{\Delta T_1}{a^2} \int_0^\infty W_i(z) z dz \cdot \Delta a \quad (\text{B-14})$$

$$= \frac{\Delta T_1}{a^2} \int_0^\infty W_i(z) z dz \cdot 0.1 \quad (\text{B-15})$$

無視し得る輝度温度変化量の許容値を本研究では輝度温度分解能を考慮して 0.001 K に設定すると

$$\frac{\Delta T_1}{a^2} \int_0^\infty W_i(z) z dz \cdot 0.1 \cong 0.001 \text{ K} \quad (\text{B-16})$$

$$\therefore a^2 \cong 10^2 \Delta T_1 \int_0^\infty W_i(z) z dz \quad (\text{B-17})$$

ここで組織内温度  $T(z)$  がハイパーサーミア時に得られる温度範囲 35 から 50 °C 程度を表現するためには  $\Delta T_1$  は 100 程度の値となる。また、 $\lim_{z \rightarrow \infty} W_i(z) = 0$  であるから

$$\int_0^\infty W_i(z) z dz \cong 1 \quad (\text{B-18})$$

と近似する。このとき (B-17) は

$$a^2 \cong 10^2 \times 10^2 \times 1$$

$$\therefore a \cong 10^2 \quad (\text{B-19})$$

となる。したがって、モデル定数 a の可変領域は最大 100 cm までとればよいと考えられる。また、そのほかのモデル定数 b も同様に扱う。

## 参考文献

- 1) Mizushina, S., Shimizu, T., Sugiura, T., " Non-invasive thermometry with multi-frequency microwave radiometry. ", *Frontiers Med. Biol. Engng*, vol. 4(2), pp. 129-133, 1992.
- 2) Mizushina, S., Ohba, H., Kinomura, M., Abe, K., Sugiura, T., "Temperature profiling in biological objects with multi-frequency microwave radiometry.", *Proceedings of the SPIE*, 2275, pp. 295-300, 1994.
- 3) 中川徹、小柳義夫、" 最小二乗法による実験データ解析"、東京大学出版会。
- 4) 栗屋隆、" データ解析 アナログとデジタル"、学会出版センター、1985.

## 謝辞

本研究は筆者が静岡大学大学院電子科学研究科在学中に電子工学研究所電子システム部門電磁波応用システム分野の水品静夫教授の指導のもとに行われた。水品教授ならびに同分野の杉浦敏文助教授には終始数々の激励ご助言を賜った。

本論文の作成にあたり電子工学研究所渡辺健蔵教授、工学部池田弘明教授、神藤正士教授にご指導、ご助言を頂いた。

電子科学研究科木村元彦助手、電子工学研究所中村康夫技官はじめ電磁波応用システム分野の諸氏には日頃数々お世話になった。

ここに深く感謝する。

## 本研究に関連する論文及び学術発表

### (A) 論文

- [1] Mizushina, S., Shimizu, T., Kinomura, M., Ohba, H., Sugiura, T., "Retrieval of temperature-depth profiles in biological objects from multi-frequency microwave radiometric data.", *Journal of Electromagnetic Waves and Applications*, vol. 7 [11] , pp. 1515-1548, 1993.
- [2] Mizushina, S., Kinomura, M., Ohba, H., Sugiura, T., "Retrieval of Temperature Profile in Biological Object from Multi-frequency Microwave Radiometric Data by a Coherent Approach.", *Proceedings of the 1993 Asia-Pacific Microwave Conference*, vol. 2, pp. 17-5 - 17-8, 1993.
- [3] Mizushina, S., Shimizu, T., Ohba, H., Kinomura, M., Sugiura, T., "Non-invasive temperature profiling using multi-frequency microwave radiometry.", *Digest of the 14th General Assembly of the International Union of Radio Science*, pp. 531, 1993.
- [4] Mizushina, S., Ohba, H., Kinomura, M., Abe, K., Sugiura, T., "Temperature profiling in biological objects with multi-frequency microwave radiometry." *Proceedings of the SPIE*, 2275, pp. 295-300, 1994.
- [5] Ohba, H., Kinomura, M., Ito, M., Sugiura, T., Mizushina, S., "Multifrequency microwave radiometry for non-invasive thermometry using a new temperature profile model function.", *Proceedings of the 1994 Asia-Pacific Microwave Conference*, vol. II, pp. 401-404, 1994.
- [6] Mizushina, S., Ohba, H., Abe, K., Mizoshiri, S., Sugiura, T., "Recent trends in medical microwave radiometry.", *IEICE Trans. Commun.*, E78-B, pp. 789-798, 1995
- [7] Ohba, H., Kinomura, M., Ito, M., Sugiura, T., Mizushina, S., "Multifrequency microwave radiometry for non-invasive thermometry using a new temperature profile model function.", *IEICE Trans. Electron.*, E78-C, pp. 1071-1081, 1995.

- [8] Ohba, H., Abe, K., Ito, M., Sugiura, T., Mizushina, S., "Temperature profile retrieval in biological objects from multifrequency microwave radiometric data using weighting functions based on an FDTD field analysis.", Proceedings of the 1995 Asia-Pacific Microwave Conference, vol. 2, pp. 863-866, 1995.
- [9] 大庭弘行, 阿部勝己, 近藤和也, 杉浦敏文, 水品静夫, "マイクロ波ラジオメトリによる生体内温度分布無侵襲計測法.", 静岡大学大学院電子科学研究科研究報告, (投稿中).
- [10] 阿部勝己, 大庭弘行, 杉浦敏文, 水品静夫, "ラジオメーター用方形導波管アンテナと4層生体組織モデルとの電磁結合のFDTD解析", 静岡大学大学院電子科学研究科研究報告, (投稿中).
- [11] Mizushina, S., Ohba, H., Abe, K., Sugiura, T., Kondoh, K., Nakamura, Y., Mamouni, A., and Leloy, Y., " Temperature profiling using multifrequency microwave radiometry.", VII International Congress on Hyperthermic Oncology, (Accepted for publication.)
- [12] Mizushina, S., Abe, K., Ohba, H., Kondoh, K., Nakamura, Y., Sugiura, T., " Multifrequency microwave radiometry for medical applications.", 1996 International Symposium on Antennas and Propagation, (Accepted for publication.)
- (B) その他
- [1] 水品静夫., 大庭弘行., "マイクロ波サーモグラフィ", マイクロ波加熱技術集成, 越島哲夫 ほか (編), pp.483-495, 株式会社 NTS., 1994.

(C) 学術発表など

- [1] 大庭弘行, 鈴木一宏, 杉浦敏文, 水品静夫, "マイクロ波ラジオメトリによる無侵襲組織温度測定 of 分解能", 日本ハイパーサーミア学会第9回大会, 抄録集, pp. 228, 1992.
- [2] 水品静夫, 大庭弘行, 杉浦敏文, "マイクロ波温度プロファイリング", 第6回日本ME学会秋季大会, 医用電子と生体工学, 第30巻秋季特別号, pp. 154., 生体温度計測表示と臨床温度計測研究会論文集, pp.71-85, 1992.
- [3] 大庭弘行, 森口雅勝, 杉浦敏文, 水品静夫, "ラジオメーターの輝度温度分解能の改善.", 日本ハイパーサーミア学会第10回大会, 抄録集, pp. 226, "Improvement in resolution of microwave radiometer for non-invasive thermometry. ", Hyperthermic Oncology in Japan '93, pp. 271-272, 1993.
- [4] 木野村昌宏, 水品静夫, 大庭弘行, 杉浦敏文, "多周波マイクロ波ラジオメーターを用いた体内温度分布測定における分解能の改善.", 日本ハイパーサーミア学会第10回大会, 抄録集, pp. 228, "Improvement in precision of radiometric temperature profiling. ", Hyperthermic Oncology in Japan '93, pp. 277-278, 1993.
- [5] 大庭弘行, 木野村昌宏, 井東道昌, 杉浦敏文, 水品静夫, "マイクロ波ラジオメトリによる無侵襲温度測定 of 臨床データに対するシミュレーション.", 日本ハイパーサーミア学会第11回大会, 抄録集, pp. 277, "Non-invasive temperature profiling simulation on clinical hyperthermia data. ", Hyperthermic Oncology in Japan '94, pp. 342-343, 1994.
- [6] 井東道昌, 阿部勝己, 大庭弘行, 木野村昌宏, 杉浦敏文, 水品静夫, "無侵襲体内温度計測用多周波マイクロ波ラジオメトリにおける新しい重み関数.", 日本ハイパーサーミア学会第11回大会, 抄録集, pp. 277, "Microwave radiometric weighting functions for non-invasive temperature measurement. ", Hyperthermic Oncology in Japan '94, pp. 338-339, 1994.

- [7] 大庭弘行, 井東道昌, 杉浦敏文, 水品静夫, "マイクロ波ラジオメトリによる無侵襲温度測定法の臨床データへの適用のシミュレーション.", 平成6年度日本 ME 学会東海支部学術集会, 抄録, pp. 57, 1994.
- [8] 井東道昌, 阿部勝己, 大庭弘行, 木野村昌宏, 杉浦敏文, 水品静夫, "ラジオメーター用導波管アンテナの指向性を考慮した重み関数.", 平成6年度日本 ME 学会東海支部学術集会, 抄録, pp. 60, 1994.
- [9] 大庭弘行, 井東道昌, 阿部勝己, 杉浦敏文, 水品静夫, "多周波マイクロ波ラジオメトリにおける新しい重み関数を用いた無侵襲温度プロファイル測定法.", 第34回日本 ME 学会大会, 医用電子と生体工学, 第33巻特別号, pp. 472, 1995.
- [10] 大庭弘行, 阿部勝己, 近藤和也, 杉浦敏文, 水品静夫, "マイクロ波ラジオメーターによる温度分布無侵襲測定法の測定温度分解能の改善.", 第11回東海ハイパーサーミア懇話会, 抄録, pp.5, 1995.
- [11] 阿部勝己, 大庭弘行, 杉浦敏文, 水品静夫, "ラジオメーター用方形導波管アンテナの設計.", 第11回東海ハイパーサーミア懇話会, 抄録, pp.6, 1995.
- [12] 大庭弘行, 阿部勝己, 近藤和也, 杉浦敏文, 水品静夫, "マイクロ波ラジオメーターを用いた温度分布逆推定法の測定温度分解能の改善.", 日本ハイパーサーミア学会第12回大会, 抄録集, pp.318, 1995.
- [13] 阿部勝己, 大庭弘行, 杉浦敏文, 水品静夫, "ラジオメーター用方形導波管アンテナの設計.", 日本ハイパーサーミア学会, 第12回大会抄録集, pp.317, 1995.
- [14] 大庭弘行, 阿部勝己, 近藤和也, 杉浦敏文, 水品静夫, "マイクロ波ラジオメトリによる無侵襲温度測定の分解能の改善.", 平成7年度日本 ME 学会東海支部学術集会, 抄録, pp.53, 1995.
- [15] 阿部勝己, 大庭弘行, 杉浦敏文, 水品静夫, "開口寸法の大型化によるラジオメーター用方形導波管アンテナの受信特性の向上.", 平成7年度日本 ME 学会東海支部学術集会, 抄録, pp.52. 1995.