

核磁気共鳴現象による 生体計測*

—その基本的技術と若干の
計測例について—

In vivo measurement by nuclear magnetic resonance — its fundamental technique and some results of the measurements

阿部善右衛門

武蔵工業大学

1. 緒言

私が表題のようなテーマを掲げて研究を始めたのは、北大・応用電気研究所に赴任した昭和44年春からである。当時の核磁気共鳴(Nuclear Magnetic Resonance: NMR)現象による生体計測の研究といえば、ほとんど血流計測に限られていて、それも米国の学会誌に、年に1~2編発表されるかされないかという程度であった。それだけに、どうしてそのようなテーマを選んだのか?、という同僚からの疑問の声も少なくない時代であった。

私の狙いは、体液などの水分が体重の60%内外もあるのに、体内にあるがままの状態でその動作を知ることは、ほとんど行われていない。これを知り得れば、生体計測に新生面を開き得るのではあるまいか?、すなわち、NMRの技術は核種(後述)の物質構造などの分析手段として、化学や物理および薬学などの分野で盛んに利用されているが、それを生体に無侵襲で測定できる可能性がある。その際問題となることは下記諸点であろうから、これらの解明ができると新しい生体計測法の誕生となる可能性が強いが、そうなるためにはどうしたらよいのか?、というものであった。

- (1) 生体内特定部位のNMR情報を、生体に無侵襲で取り出すための工夫があるのか。
- (2) それができたととしても、測定の分解能はどこまで向上できるか。
- (3) 上記の(1), (2)の見通しがついたとして、その技術が医学関係者の要求に応え得るものになれるかどうか、など。

なお、本テーマに関する世界的な研究経緯を参考のため、表1に掲げる。最近10カ年間の動

* 本稿は、本年7月25日に行われた第一回核磁気共鳴医学研究会における講演に、若干の修正を加えたものである。文献の詳細は紙数の関係で省略するので、参照論文中のものを利用されたい。

表1 核磁気共鳴現象による生体計測研究の経緯

年代	人 名	内 容 の 概 略
1946 ~1948	Bjoerbergen Bloch	NMR 理論体系の確立
1951	Suryan	流体資料による NMR の観察 流量測定の可能性示唆
1959	Singer, Bowman	血時計の提案と理論的検討
1965	Zhernovoi	一般的流量計測を主対象とした 2 磁 場法の提案
1968	Genthe	2 磁場法による工業用流量計開発
	Jackson	whole-body NMR 装置の試作
1971	Battocletti	2 磁場法による無侵襲血時計開発
	Damadian	緩和時間による癌検出の可能性示唆
1972	阿部ら	磁場焦点法の提案
1973	Lauterbur	NMR zeugmatography 法の提案
1974	Garroway et al.	選択照射法の提案
	Hinshaw	センシティブポイント法提案
1976	Mansfield et al.	選択照射法による NMR イメージ ングの確立
	Hinshaw	センシティブポイント法による NMR イメージング法の確立
1975 ~1981	前記諸法の改良などに関する報告は他編参照のこと	

向をハードウェア面から見ると、1971年 Damadian によって、NMR 緩和時間による悪性腫瘍診断法や焦点磁場 (Fonar) 法の提案があり¹⁾、ついで、私どもによる磁場焦点法の提案と分解能の理論的検討結果の発表となり²⁾、これらと前後して Lauterbur による NMR-CT の提案へと続き、* さらに Hinshaw や Mansfield などによる新しい NMR イメージング法の提案へと後続するわけである⁵⁾。またソフトウェア面から見ると、緩和時間による悪性腫瘍の診断法は、果た

* これらの発表は、三者とも別々な専門分野で行っていたためか、私は1973年の春先まで知らないでいた。焦点磁場法と磁場焦点法は極めて類似の名称であるが、前者は静的磁場をある程度絞り、さらに高周波磁場をビーム状にして、両者のクロスポイントを測定しようとするものに対して、後者は静的磁場を焦点状に与えるだけで、 H_1 をビーム状にする必要のない大きな相違がある。これらの異同に関する検討は別の機会にゆずる。

して何を測定しているのかという検討につづいて、最近では ^{31}P の検出による代謝の研究や ^{23}Na などの検出も行われ出した。

しかし、 ^{31}P のように体内微量物質の検出法は、動物実験のうちはともかく、臨床検査まで行けるのかという問題が出てくる。これは強磁場における生体の安全性に関連した、S/N向上策などの追求の結果次第ということになる。

本稿では、このような NMR による生体計測の現在までの経緯を、編集側の希望である NMR の入口から始めて、広く紹介し、後述される諸編に入る前の準備段階とするとともに、筆者らのこれまでの研究概要を紹介したいと思う。なお、MとEというように、専門の全く異なる研究者たちが協同して、新しい研究課題を取り上げる場合には、相互に相手の担当課題の概要が分かっていないと、本格的なものになりがたいと思われる。

そこで本稿は、M側の熱心な方には、ある程度ハードウェア面のことも分かって頂くことを念頭に、またE側からこの研究に入門される方には、多分 NMR になじみ難いであろうから、その障害を除きたいと考えて書いたものである。したがって、普通のM側の方は数学など飛ばして読んで頂きたい。

2. 核磁気共鳴現象の概要

2・1 核磁気共鳴現象とは何か⁶⁾

一般に原子核は質量と電荷とスピン (角運動量) をもち、その電荷は周囲の電荷と中和しているが、このスピン以外の性質から周期率表や化学的性質が決定される。また、量子力学的考察によると、質量数 (原子核を構成する陽子と中性子の数の和) が、奇数の原子核は核スピン 1 をもち、これに付随する磁気モーメント μ (または磁化、以下両者を併用) をもっているが、これを静磁場 H_0 中におくと、ゼーマン効

果により、次式を満足する等間隔に分離した $(2I+1)$ 個のエネルギー準位 (ΔE) に分裂する。

$$\Delta E = \mu H_0 / I \text{ および } \mu = r \hbar I \quad (1)$$

ただし、 r : 核磁気回転比 (核種に固有の定数)

\hbar : $h/2\pi$ (換算プランク定数, h プランク定数)

I : 核スピン (整数または半整数, 0, 1/2, 1, 3/2, ……)

また Bohr の関係によると、このような原子核の隣接する準位に遷移をひき起す電磁波の角周波数 ω_0 は、次式で与えられる。

$$\omega_0 = 2\pi f_0 = r H_0 = 2\pi \Delta E / \hbar \quad (2)$$

f_0 : Larmor の才差運動の周波数

換言すると、このような準位に分裂している核種が、 ΔE に相当する ω_0 の電磁波運動を吸収して、低準位から高準位に移り、またはそのエネルギーを放出して、高準位から低準位に移る。しかし H_0 を与えられただけで分裂した各準位に存在する核数は、ボルツマン分布に従い、低準位にある核数は、高準位にあるものよりもわずかに多いので、全体としては、外部より与えた電磁波エネルギーの吸収が観察される。

この現象を NMR 現象といい、このような原子核の性質を利用して、原子核周辺の電子雲の状態や隣接原子との結合状態など、原子や分子の微細運動を知る手段として、NMR が利用されているわけである。

また、この式(2)の共鳴条件を利用して、特定領域に他の領域とは異った特定の静磁場を与え得れば、その領域だけの NMR 信号 (情報) を、周波数選択を利用してエレクトロニクス的に取り出せるが、その時に、前節(1)ないし(3)項目が問題になるわけである。このような NMR 現象を呈する核種の感度比と、それぞれの共鳴周波数などを表 2 に示しておいた。

表 2 核スピンをもつ主な核種

核種	存在比 (%)	核スピン (I)	NMR 周波数 (Mc) ^{*1}	NMR 感度比 (%) ^{*2}
¹ H	99.98	1/2	42.577	100
¹³ C	1.11	1/2	10.705	1.6
¹⁴ N	99.64	1	3.076	0.1
¹⁷ O	3.7×10^{-2}	5/2	5.772	2.9
¹⁹ F	100	1/2	40.055	83.4
²³ Na	100	3/2	11.262	9.3
²⁶ Mg	10.05	5/2	2.606	71.4
³¹ P	100	1/2	17.235	6.6
³⁵ Cl	75.4	3/2	4.172	0.5
³⁷ Cl	24.6	3/2	3.472	1.2
⁴² K	93.08	3/2	1.987	0.05
⁴³ Ca	0.13	7/2	2.865	6.4
¹²⁷ I	100	5/2	8.519	9.4

*1. 外部磁場 $H_0=10,000$ ガウスのときの共鳴周波数

*2. 外部磁場一定とし、周波数を変えるとき、プロントの感度を100%として表わす。

2・2 Bloch の理論的考察 ^{6,7)}

NMR についての基本的考え方は、E. M. Parcell らおよび F. Bloch らによるものが代表的とされているが、前者は固体の性質の説明用に、後者は液体の性質の説明に利用される。

そこで、本稿では Bloch の考え方の概要をのべて、後述の現象を理解するための準備をしておいた。Bloch らは、磁場の中における巨視的古典物理学的磁化のあり方は、現象論的な微分方程式で説明できることを見出したが、これがいわゆる Bloch の方程式である。まずこの方程式を説明しておく。

μ を磁気モーメント (磁化) とすると、これはベクトル量であるから、スカラー量と区別するために $\dot{\mu}$ をその頭部に付して表わし、その時間微分をとると、式(1)から次式前半を導くことができる。

$$\frac{d\dot{\mu}}{dt} = r \frac{d(\dot{I}\hbar)}{dt} = r (\dot{\mu} \times H_0) \quad (3)$$

この式の中の $\dot{I}\hbar$ は、角運動量であるから、その時間微分は角運動量の変化を生じた原動力で、ある力の能率 $[\dot{\mu} \times H_0]$ に等しいことになる。従って式(3)の後半が成立する*。普通多くの磁気

* $\mu \times H_0$ はベクトルである $\dot{\mu}$ と H_0 のベクトル積で、 H_0 は基準である Z 軸方向にとるので、 \cdot を省略した。

モーメントの集団を対象に考えるので、 $\dot{\mu}$ の集団の磁気モーメントを \dot{M} とし、この \dot{M} のベクトルを $X \cdot Y \cdot Z$ 3直交軸方向に分解して M_x, M_y, M_z と表わすと、次式が成立するが、便宜上、 H_0 は Z 軸方向にとる(以下同様)。

$$\frac{dM_x}{dt} = r M_y H_0, \quad \frac{dM_y}{dt} = -r M_x H_0, \quad \frac{dM_z}{dt} = 0 \quad (4)$$

この式を解くと、 M_z は Z 方向の定常的成分をもつこと、 M_x および M_y はともに同一角周波数をもつ自由振動現象で、 $X-Y$ 面内において回転運動をするから、その振幅は $M_{xy} = \sqrt{M_x^2 + M_y^2}$ で表わせること、この回転運動がいわゆるラーマーの才差運動であること、などが分かる(図1参照)。しかしこの式は、実際にNMR現象で表われる緩和時間を T とすると、 $e^{-t/T}$ に比例するし、緩和現象を呈する系のあり方から、いわゆる Z 軸方向だけに影響する核・スピン(ま

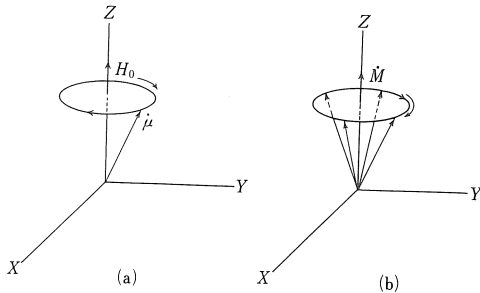


図1 磁気モーメントベクトルのラーマー運動のモデル

たは縦)緩和時間 T_1 、および $X-Y$ 面だけに影響するスピン・スピン(または横)緩和時間 T_2 を導入すると、式(4)は次のように修正される。

$$\left. \begin{aligned} \frac{dM_x}{dt} &= r M_y H_0 - M_x/T_2 \\ \frac{dM_y}{dt} &= -r M_x H_0 - M_y/T_2 \\ \frac{dM_z}{dt} &= -(M_z - M_0)/T_1 \end{aligned} \right\} (5)$$

このような微分方程式で表わせるNMRの才差運動は、長時間を経過すると、 M_z は熱的平衡状態である M_0 に、また M_{xy} はゼロに収束する。いまある核種の信号を検出するには、この系に外部から適当なエネルギーを与えて、その吸収のあり方を測定することになる。そのエネルギー源は、この系の共鳴ないしそれに極めて近い周波数をもつ電磁波を用いるのが実用的であるから、その角周波数 ω で正弦状に振動する磁場強度 H_1 の電磁波を $X-Y$ 面内に与えると、 X および Y 軸方向の磁場強度は、次の式で与えられる。

$$\left. \begin{aligned} (H_1)_x &= H_1 \cos \omega t \\ (H_1)_y &= -H_1 \sin \omega t \end{aligned} \right\} (6)$$

磁場間の作用は直角成分だけに作用し合うから、 H_1 は M_z および M_{xy} として与えられた才差運動に影響する。ゆえに、これらの式を、各軸および緩和成分に分けて整理してみると、式(7)の如くなる。

	Z軸の回りの 回転ベクトル	緩和項	Y軸の回りの才差 運動への寄与	X軸の回りの才差 運動への寄与	
$\frac{dM_x}{dt} = r M_y H_0$		$-\frac{M_x}{T_2}$	$+ r M_z H_1 \sin \omega t$	$+ 0$	} (7)
$\frac{dM_y}{dt} = -r M_x H_0$		$-\frac{M_y}{T_2}$	$+ 0$	$+ r M_z H_1 \cos \omega t$	
$\frac{dM_z}{dt} = 0$		$-\frac{M_z - M_0}{T_1}$	$- r M_x H_1 \sin \omega t$	$- r M_y H_1 \cos \omega t$	

これが Bloch の方程式であるが、これを解くために新しい回転軸への変換を行い、次式で定

義された u および v を用いる。

$$\left. \begin{aligned} u &= M_x \cos \omega t - M_y \sin \omega t \\ v &= -M_x \sin \omega t - M_y \cos \omega t \end{aligned} \right\} \quad (8)$$

これらは、 H_1 方向の成分と、 $X-Y$ 面上で H_1 に直角方向の成分で、NMR 装置の受信コイルは、これらの成分を検出しやすい $X-Y$ 面内におくことになる。この u および v を一般式で求めることは可能であるが、しかし大部複雑で、かつそれ程有用でもない。

そこで普通の測定時と同条件である、 ω を ω_0 の近傍でゆっくり掃引する場合、すなわち du/dt および dv/dt をゼロに近似して解くと、次式を得る。

$$\left. \begin{aligned} u &= r M_0 H_1 T_2^2 (\omega_0 - \omega) / s \\ v &= r M_0 H_1 T_2 / s^* \\ s &= \text{飽和係数} = 1 + T_2^2 (\omega_0 - \omega)^2 \\ &\quad + r^2 H_1^2 T_1 T_2 \end{aligned} \right\} \quad (9)$$

この u および v の周波数特性は大分異なっており、含まれている信号の性質も異なるので、必要に応じてどちらかを検出することになるが、容易に電子的手段でこれら両者を識別できる**

この式を利用して、NMR による計測の場合に重要な若干の現象を、箇条書にしておくことにする。

- (1) $\omega_0 \approx \omega$ 近傍における u は、 $\omega_0 < \omega$ か $\omega_0 > \omega$ で極性が逆転し、 $\omega_0 = \omega$ では $u = 0$ となる。しかし、 v の方は $(\omega_0 - \omega)^2$ に関係した分母をもつだけであるから、

$\omega = \omega_0$ における v 軸に対して左右対称で、このとき v は最大値をとる。

- (2) $1 \ll r^2 H_1^2 T_1 T_2$ の場合には、 $\omega_0 \approx \omega$ においては、 $v \approx M_0 r^2 H_1 T_1 \approx 1/H_1$ 、すなわち H_1 が大きくなるに従い、飽和的傾向を示してから減少する。この意味で $r^2 H_1^2 T_1 T_2$ を飽和項、 s を飽和係数とよぶ。
- (3) 逆に $1 \gg r^2 H_1^2 T_1 T_2$ の場合には、式(10)が成立するので、 H_1 に比例した出力となり、とくに $\omega_0 \approx \omega$ における v が大きい。この式から半値幅 Δf_0 を求めると、次の式が成立する。

$$\left. \begin{aligned} v &\approx M_0 H_1 T_2 / [1 + T_2^2 (\omega_0 - \omega)^2] \\ \Delta f_0 &= \text{半値幅} = (\omega_0 - \omega) / \pi = 1 / \pi T_2 \end{aligned} \right\} \quad (10)$$

ただし、 $1 \gg r^2 H_1^2 T_1 T_2$

2・3 パルス NMR について^{7,8)}

式(4)における M_{xy} は $X-Y$ 面内の自由回転運動であり、式(7)の場合は、 $\omega_0 \approx \omega$ とはいえ外力による半強制的な振動であるから、その角周波数は ω となる。この場合の NMR 現象を理解するには、観測者も ω の角周波数で回転する平面上にのってのぞきこめば、NMR 現象を静止的狀態で観察できることになるから便利である。

そこで Z 軸を共有し、 $X-Y$ 面が ω で回転する回転系を考え、その面内での固定軸 X'' および Y' を考える。そして前記 $X \cdot Y \cdot Z$ 軸による座標系を実験室系、 X', Y', Z 軸によるものを回転系とよぶことにすると、 ω に同期またはそれに近い現象を回転系でみると、測定結果に対する考察や緩和や磁場の不均一からくる影響なども理解しやすいので、よく利用される。

さて、回転系で X' 方向に $\omega = r H_0$ を満足する H_1 なる高周波パルスを時門幅 t_p (t_p およびパルス間隔 $\ll T_1, T_2$) だけかけた場合、 $t = 0$ において Z 方向にある M_0 は、 H_1 による回転力をうけて $Y'-Z$ 面内を図2の如く回転するが、その角(速度)周波数は、式(2)と同様に $r H_1$ と見なせるので、 $Y'-Z$ 面内で X 軸の回

* 厳密には $v = -r M_0 H_1 T_2 / s$ であるが、 v は NMR 吸収曲線を示すものであり、通常正の向きに書くので符号には重要な意味がないと考え、上記式のように記述した。

** そのためには、位相を識別できる位相鋭感検波器(PSD)を用いるが、これは ω を発生している発振器の位相を基準として、その電圧と、これと 90° 異なる位相の電圧を得て、それぞれの PSD を駆動することによって得られる。

りを回転する M_0 の Z 軸に対する回転角 θ は、次式で与えられる。

$$\theta = \tau H_1 t_p \quad (11)$$

パルス NMR 法の場合にしばしば使われる 90° パルスおよび 180° パルスとは、この θ が 90° または 180° の場合に当り (図 2 参照), その場合のパルス幅は次式で与えられる。

$$[t_p]_{90^\circ} = \pi / 2 r H_1, \quad [t_p]_{180^\circ} = \pi / r H_1 \quad (12)$$

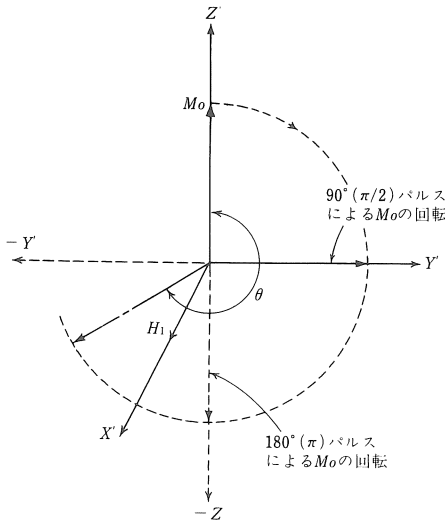


図 2 磁化 M_0 の回転の様相

したがって、実験室系で Y 軸方向に受信コイルを置くと、 90° パルスの条件のときに最大振幅の出力を得ることができ、この方向には、 H_1 によるパルスはほとんど成分をもたないので、受信用増幅器を飽和させることも少なく、よく利用される配置法の 1 つとなっている (2・4 節参照)。

つぎに H_0 に不均一分 $\pm \Delta H$ があった場合を考える。不均一分の与えられた試料は、 H_0 によるラーマー角周波数に対して $\pm r \Delta H$ だけ異なるから、たとえば、 90° パルスが H_1 によって与えられた後のスピンの挙動は、図 3 の如くなる。すなわち、 X', Y', Z 軸による回転系が、

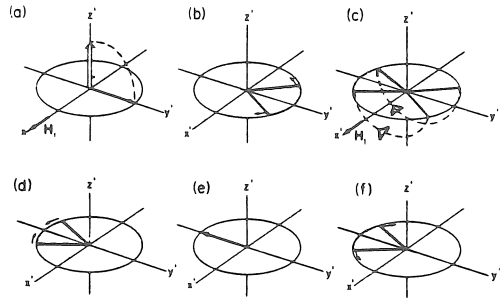


図 3 Hahn のスピネコーの実験

$\omega_0 = r H_0$ で回転しているものとすれば、それに対する $\pm \Delta H$ の影響は、 $\pm r \Delta H$ 角周波数で $X'-Y'$ 面内を図 3 (b) の如く回転する。

この図を同 (a) から τ 秒後のものとし、このとき図 (c) の如く X' 軸方向に 180° パルスをかけると、点線で指示したように磁化が回転して X' 軸の反対側に回り、前と同一の矢印の方向に図 (a) の如く回転をつづける。ゆえに、 2τ 秒後には $\pm r \Delta H$ による磁化は、 $-Y'$ 軸で位相を図 (e) の如くそろえるので、振幅は最大となり、これを過ぎると図 (f) の如く位相は再び分かれていく。

すなわち、 Y 軸上に固定しておかれた受信コイルの出力電圧は、 90° パルス直後 FID によって最大となり、 τ 秒後まで出力電圧の減少が続く、ここで 180° パルスによって X' 軸に対して反転された磁化による出力電圧は、今度は増加に向い、 2τ 秒で最大振幅となり、次いで振幅は減少していくという経過をたどる*。この 2τ 秒後の出力はスピネコーと呼んでいて、NMR の測定時によく出てくる現象である。

さて、これらの説明は T_1 および T_2 の作用を無視したときのことであるが、無視できない時に 90° パルスによって $X'-Y'$ 面内に倒された

* Y 軸上に固定されている実験室系の受信コイルに、回転系の現象を取り出せるかという疑問もあろうが、これは受信回路の PSD の動作が、回転系と同一角速度で回転しているからだ、と考えればよい。

M_0 は、 $(1 - e^{-t/T_1})$ の形で Z 軸方向に回復していく。また、 T_2 によるものは $X'-Y'$ 面内の振幅を e^{-t/T_2} の形で減衰させるが、磁場の不均一性が、たとえば ΔH_0 あると、それによって式(2)の共鳴周波数から外れたスピンのために、図3のような T_2 によるもの以外の減衰を生じて、一層減衰度を速める。そこで、この影響を含めた実効スピン・スピン緩和時間 T_{2e} を求めると次式の如くである。

$$\left. \begin{aligned} 1/T_{2e} &= 1/T_2 + r \Delta H_0/2 \\ \Delta f_e &= \text{実効半値幅} = 1/\pi T_{2e} \end{aligned} \right\} \quad (13)$$

ゆえに、 $X'-Y'$ 面内における 90° パルスによる振幅は、 T_{2e} のとき定数で減衰するが、この減衰信号を自由誘導減衰 (free induction decay), いわゆる FID とよび、これも測定上良く利用される術語である。

つぎに 90° パルス後 τ 秒経過し FID がほぼ消滅した時点で、図4の如く 180° パルスをかけると、 τ 秒後にスピネコーが現われることは前記したとおりである。

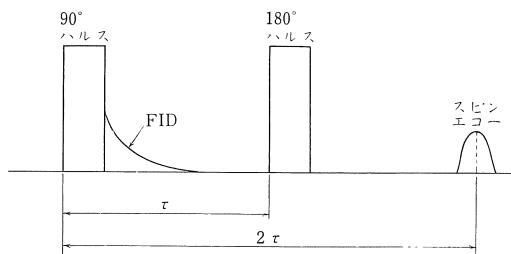


図4 パルスと FID およびスピネコーの関連

さて、液体では $T_1 \approx T_2$ といわれているが、 $\Delta H_0 \neq 0$ の場合は式(13)のように $T_{2e} \neq T_2$ となり、半値幅 $\Delta f_e > 1/T_2$ と $\Delta H_0 = 0$ の場合に比べて幅広くなる。NMR 分析で良く測定対象になる化学シフトは、原子や分子間の化学結合の相違による NMR のスペクトルのシフトを測定することになるが、その測定精度を高めるためには、半値幅を極力狭くしなければならぬ。そのためには、 $\Delta H_0/H_0$ を十分小さく、た

とえば、 $10^{-8} \sim 10^{-7}$ のように設計することになるが、このような装置が高分解能形となる*。

2・4 NMR の測定について⁷⁾

NMR 現象の測定法の代表的なものとしては、下記3種がある。

- (1) 広幅 (broad line) 法
- (2) 高分解能 (high resolution) 法
- (3) パルス (pulse) 法

これらのうち(1)および(2)は、外部より励振電磁界として連続波を用いるもので、図5の如き

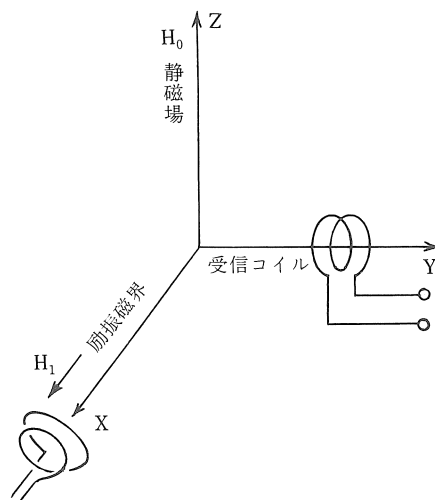


図5 NMR 測定装置における H_0 , H_1 および受信コイル配置図

配置をとるのが普通である。これは励振源からの電磁波は、受信コイルに電圧を誘起せず試料によるものだけを検出する必要上、両コイルをそれぞれ直角な軸上におくためである。なお、前者は普通の測定に利用されるもので、磁場の均一度 $\Delta H_0/H_0$ は 10^{-5} 程度であるから、 $T_{2e} \ll T_2$ となり、化学シフトなどの測定には問題が

* 実際には、さらに試料を転回するなどして、磁場の不均一性を実効的に 10^{-9} 程度まで低減している。

ある（前節末尾参照）。

つぎに(3)は、前節でのべた考え方が基準になっているが、強力パルスで試料を駆動し、その試料による反作用を測定することになる。

(1), (2)と同種の信号の他に、 T_1 や T_2 などの測定は前二者に比べて短時間、かつ信号/雑音、いわゆるS-N比の良い状態で行いえるのが特徴とされている。

NMRによる生体計測、とくにイメージングの場合には、パルス法を用いるので、その測定装置の概要を図6に示した。これを簡単に説明すると、図中、高周波発振器は、ゲートおよびパルス増幅器に供給されるが、このゲート回路はパルス発振器によって、たとえば、 90° または 180° に相当する時間だけオン・オフできるようになっていて、その出力である高周波パルスで試料を駆動する。

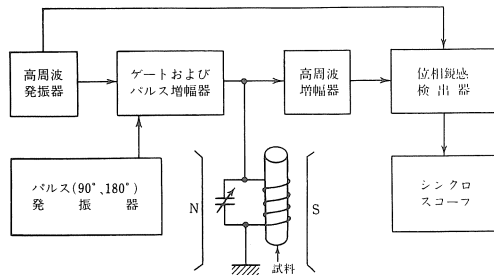


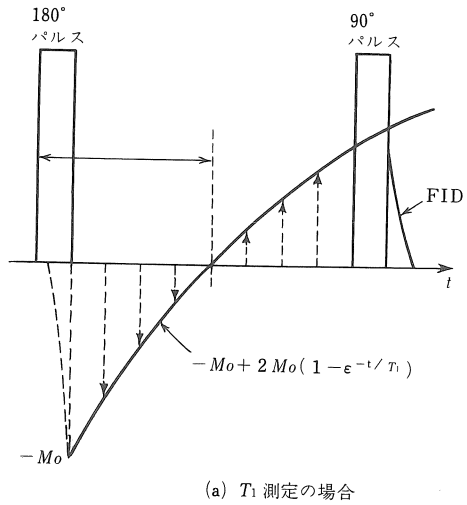
図6 パルスNMR法のブロック図

この場合は、試料駆動コイルと受信コイルは兼用であるが、信号としてはFIDやスピネコーを検出することになるから、高周波増幅器がパルスによって飽和して、FIDを増幅できないと困るので、その対策を要する。この点が連続波法と全く異なるが、しかし連続波と同様に、これらコイルをXおよびY軸に分けておくことも可能である。この方法は、パルスによる飽和の問題は軽減されるが、逆に別な技術上の問題もあるので、どちらをとるべきかは条件次第ということになる（位相鋭感検出器<PSD>は2・2節註参照）。

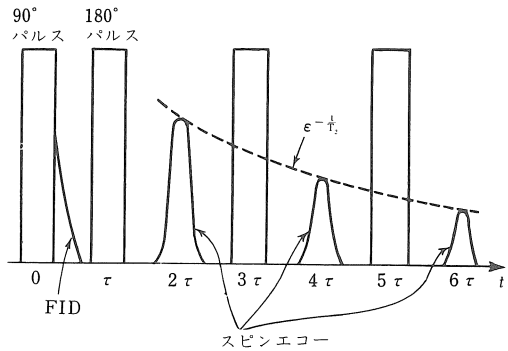
つぎに試料の T_1 および T_2 の測定について考

える。

まず、 T_1 については図7(a)の如く、はじめ 180° パルスをかけると、Z軸方向にあった磁化 M_0 は-Z軸に倒れ、すぐ $(1 - e^{-t/T_1})$ の形で回復していく。そこで、 τ 秒後に 90° パルスをかけると、そのX'-Y'面内の磁化の大きさは、 $-M_0 + \{M_0 - (-M_0)\}(1 - e^{-\tau/T_1})$ となり、これに比例したFIDを観測できる。そこで、



(a) T_1 測定の場合



(b) T_2 測定の場合

図7 T_1 および T_2 測定時のパルスと磁化などの様相

この τ を変えた実験を何度かやって、パルス中 τ_0 において $FID = 0$ になる点を探せば、上式 $= 0$ とおいて式(14)を得ることになる。

$$T_1 = \tau_0 / \ln 2 \quad (14)$$

また T_2 の測定法としては、2・3節図3に説明した Hahn のスピン・エコーの実験結果が役立つ。しかし、 T_2 の測定上一般に問題になることは、 ΔH_0 の影響をうけた T_{2e} ではなく、その試料の本来もっている T_2 の測定をしたいこと、および試料が溶液のために分子の拡散を考える必要があるので、この影響を除きたいことである。

前者でいえば、図7(b)の如く 90° , 180° パルスを $0, \tau, 3\tau, 5\tau, \dots$, 後に加えると、 $2\tau, 4\tau, \dots$, 後にスピンエコーが現われる。図3に説明したように、その振幅は ΔH の影響はうけず T_2 による横緩和の影響だけをうけるから、スピン・エコーの頂点を結ぶ点線は、 e^{-t/T_2} の形で減衰していくので、これから T_2 を測定できる。これがスピン・エコー法であるが、これだけでは分子の拡散の影響をうけるので、Carr-purcell 法などの改良案も提案されている。

この T_1 および T_2 特に ΔH_0 の影響を受けない T_1 の測定法は、4節にのべるように悪性腫瘍の検出法とか、細胞などの質的情報を含んでいる可能性があるので、注意しておきたいことの1つである。

3. 磁場焦点法の提案と分解能の検討^{3,10)}

3・1 磁場焦点法の提案^{5,9)}

2・1節にのべた如く、無侵襲で生体内情報を検出するためには、測定対象領域(Measuring-target: MT)に他領域とは異なった静磁場を与え、その共鳴周波数の相違を利用して信号を識別すればよい、その説明図は、図8に示した。

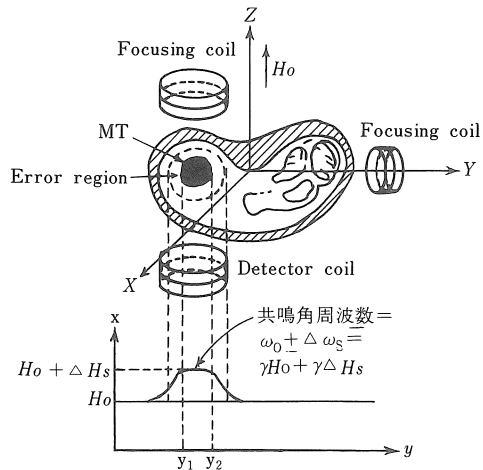


図8 磁場焦点法のモデル図

図中MTには、他領域の磁場 H_0 とは ΔH_s だけ異なった静磁場を与えてあげるが、点線で示した $H_0 \sim (H_0 + \Delta H_s)$ の中間にある領域は、選択増幅のあり方によっては誤差領域となる。これが私共の提案した磁場焦点法であるが、これを実現するためには、次の課題を検討する必要がある。

- (1) 焦点用磁場の発生法
- (2) 本法の理論的分解能
- (3) 生体物質などによる信号の減衰、すなわち分解能の劣化
- (4) 生体断層像検出のためのスキャンニング法のあり方など(別稿・山田芳文著参照)。

ここでは、(1)ないし(3)の概要をのべて、NMRによる生体計測のあり方を説明しておきたい。

まず第一の課題は、焦点用磁場の発生法についてであるが、その基本的考え方を図9に示した。図(b)では、実線コイル間隔がヘルムホルツの条件より狭い場合、点線は広い場合である。また図(c)では、 $\Delta H_s = 0$ は厳密には原点を通る $X-Y$ 面近傍だけであるが、この領域を補償によって拡大することができる⁹⁾

このような ΔH_s を発生する単純なコイル対の設計例と、その実測結果を図10に示した。こ

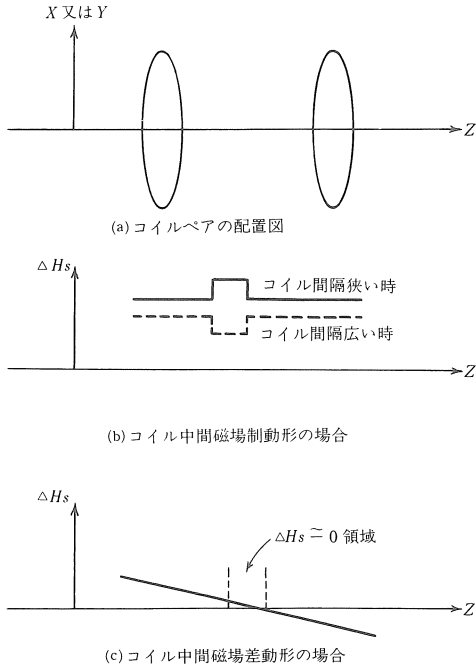


図9 コイルペアによる焦点磁場発生諸法

これは、市販60MHz ($=f_0$) 用のパルスNMR装置(空腔長55mm)に挿入して、モデル実験を行うためのもので、 ΔH_s として53アンペアターン(AT)を与えた場合の、YZ面内における磁場の均一度は、10ppmおよび20ppm以内の領域を図示したものである。

ΔH_s は原点近傍ではほぼ均一な円状を呈するが、周辺に角(星)状突起が出ていて、これが特定領域を定める場合の、図8とは異った誤差領域になる。もっとも、実際には ΔH_s と H_0 がベクトル合成されて生じた静磁場によって、その領域の共鳴周波数が決定されるので、 $H_0 \gg \Delta H_s$ を仮定すると、 H_0 と同一方向の ΔH_s はそのまま H_0 に加算されるが、 H_0 に直角の ΔH_s の成分 $\Delta H_s'$ の合成ベクトルへの寄与は、 $\Delta H^1 s^2 / H_0^2$ の割合で低下して、角状の部分は大幅に改善される。

それはともかく、前記の磁場焦点法で、果たして ΔH_s による特定領域の識別作用があるの

かを調べたのが、図10のサンプル配置①および②の信号検出結果および図11である。図中には0, 1.4および2.8 ATの場合のサンプル①と②の分離程度が示してあるが、原理的な確認は得られたと見てよいであろう*。

なお、この角状領域を取り去った、理想に近い球状または棒状 ΔH_s の発生法も得られてい

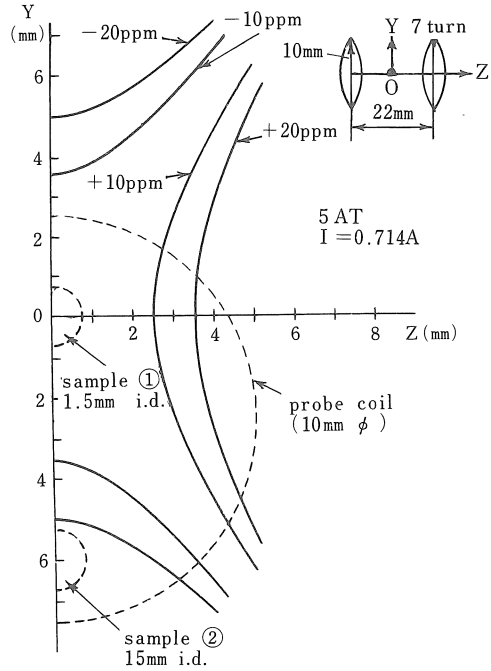


図10 焦点用磁場の均一領域例

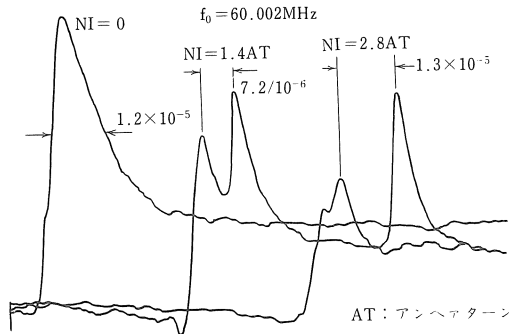


図11 $f_0 = 60\text{MHz}$ 磁場中における ΔH_s による選択性の実験例

* MTの外側を、フェライト微粉末で包むことができると、その内外の ΔH の相違から、MTを識別できる。¹⁰⁾

るが、これは、山田芳文著の別稿に述べてあるので、それを参照されたい。

さて、このような ΔH_s の特徴は、測定対称領域の ΔH_s がほぼ均一であるから、線形傾斜磁場によるものに比べて、 S/N が良いものと考えられるが、双方の優劣はこれだけでなく、システムの課題や目的など、いろいろな因子によって左右されるはずであり、いつか取り上げてみたい課題と考えている。

3・2 無侵襲生体計測における

分解能の推定¹⁰⁾

生体内の NMR 情報を無侵襲で計測しようとすると、まず明らかにする必要のあることは、下記諸点である。

- (1) 対象領域の信号源と受信（検出）コイルとの結合のあり方。
- (2) 分解能を $S/N = 1$ の S で定義するが、その分解能の推定。
- (3) 生体内の諸物質による信号の減衰。

これらを通ずる測定下限量の推定についての研究概要は下記のとおりである。

まず、体外に置く検出コイルの配置法事例を、

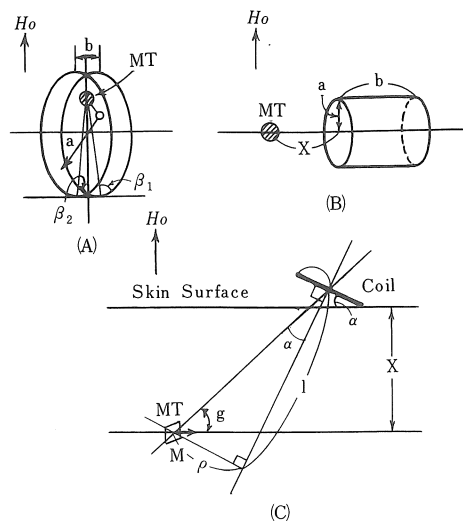


図12 検出コイルの体外配電法

図12(A), (B), (C)に、また測定対象 (MT) がほぼ H_0 によって磁化されているので、これと等価なアンペアターンをもつコイルを考え、この等価コイルと検出コイルは、それぞれ体内と体外にあるから粗結合となり、信号分が大部減衰する。その程度を計算した結果を、図13に示した。体内深部の MT に対しては、体軸に直角に身体に捲いた検出コイルの減衰が、もっとも少なく、大約 $1/(200 \sim 300)$ になる。

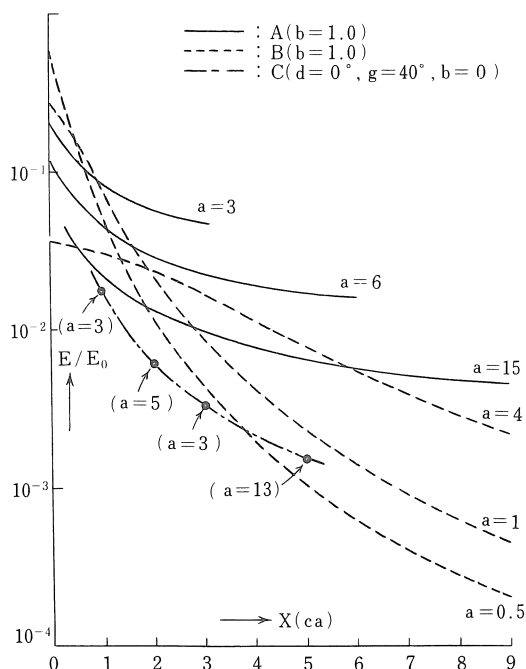


図13 粗結合に伴う出力波衰程度

(E および E' は $X \neq 0$ および $X = 0$ における受信コイルの出力電圧で、 X は信号源と受信コイル間の距離)

つぎに、数 MHz から数十 MHz となると、生体組織による減衰も問題であろう。しかし 60 MHz におけるモデル実験の結果からは、20~30% 程度の減衰と推定できた。

そこで、これらの検討結果を参照し、体内各組織の測定下限境界水分量の推定結果を、表 3 に、また体表近傍における分解能を、表 4 に示して

ある。

表3 無侵襲計測時の測定下限界水分量

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

distance indicates the distance from skin surface to the center of these organs.
arrangement of detector shows :A)MT is located at the inside of the detector coil of radius a
B)MT is distanced by X cm from the end of the detector coil of radius a

表4 体表近傍部位を対象とした分解能

distance (mm)	signal attenuation	resolution(ml)			
		H ₀ 14 KG	1 KG	3 KG	5 KG
0	6×10^{-1}	1.7×10^{-3}	85×10^{-3}	17×10^{-3}	8.5×10^{-3}
5	1.5×10^{-1}	6.7×10^{-1}	0.34	67×10^{-3}	34×10^{-3}
10	5×10^{-2}	20×10^{-3}	1.0	0.2	0.1
15	2×10^{-2}	50×10^{-3}	2.5	0.5	0.25

これらの結果から、体内深部のH₀≒14KG、S/N=1の測定下限界量は、0.3 ml (7mm角)程度と見られるが、生体の安全性によるH₀の制約や平均加算法によるS/Nの改善策などによって、実際上はケースバイケースで、いろいろ異なったものが実現されることになる。

表5 Damadian による腫瘍組織の緩和時間測定結果

normal tissue						f ₀ = 24MHz (H ₀ = 5610G)	
rectum		liver		stomach	small intestine	kidney	brain
T ₁	T ₂	T ₁	T ₂	T ₁	T ₁	T ₁	T ₁
0.538	0.055	0.293	0.270	0.270	0.257	0.480	0.595
(unit;sec)							
tumors							
Walker sarcoma		Novikoff hepatoma		fibroadenoma			
T ₁	T ₂	T ₁	T ₂	T ₁			
0.736	0.100	0.826	0.118	0.492			
(unit;sec)							

4. NMRによる生体計測と若干の検討結果

4・1 NMRによる生体計測例

Damadian は、f₀≒25MHz のパルス NMR 装置を用い、体重 150~500g のラット 5 匹からの採取組織について、表 5 の如き T₁, T₂ の測定結果を示し、これが最近における主題盛況の主因となったことは、緒言にのべたとおりである。

すなわち、Walker 肉腫と Novikoff 肝癌の T₁ と T₂ は、各種の正常組織と良性腫瘍組織 (fibroadenoma) のいずれよりも長く、とくに正常肝と肝癌を比べると、後者の T₁ および T₂ は、前者のそれぞれ 2.5 倍および 2 倍を示している。この結果について、内外でいろいろな追試が試みられたが、以下に筆者らの追試例をあげてみたい。

まず、Damadian の結果は、必ずしも同一個体における悪性腫瘍部 (以下㊸) と、対照正常部 (以下㊹) との対比ではないので、この点を確めるために、測定法は Damadian のそれとほぼ同一とし、ラット (donryu) 3 匹の背部皮下に、AH-66 (肝癌) をそれぞれ 10⁸ カ移植し、17 日目に摘出した㊸およびそれへの正常対比たる㊹ (腫瘍周辺の正常皮下結合組織および正常組織) について、その T₁ を調べた結果を図 14 に示す。

図中には、同一試料について数回の測定結果の平均値と、そのバラツキの範囲を示してあるが、㊹の T₁ に比して㊸のそれは、同図 d-1 では (1.3~1.4), d-2 では (1.5~1.6), d-3 では (1.3~2.2) となりいずれも㊸>㊹である。

また、正常肝組織と正常皮下組織 T₁ の比は、d-1 および d-2 の場合、それぞれ 0.5 と 0.9 に対して、d-3 の時には 2 で、これは㊸と同程度である。

また、ヒト対象に胃・乳腺・子宮の手術後の

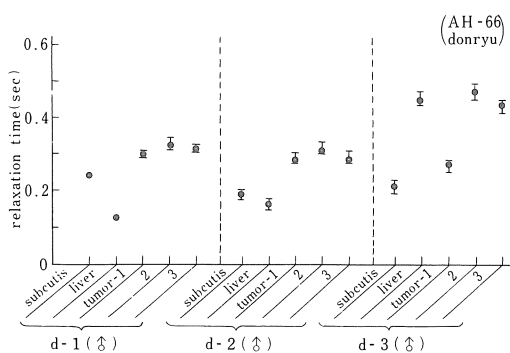


図14 ラットの正常組織と移植悪性腫瘍組織の緩和時間

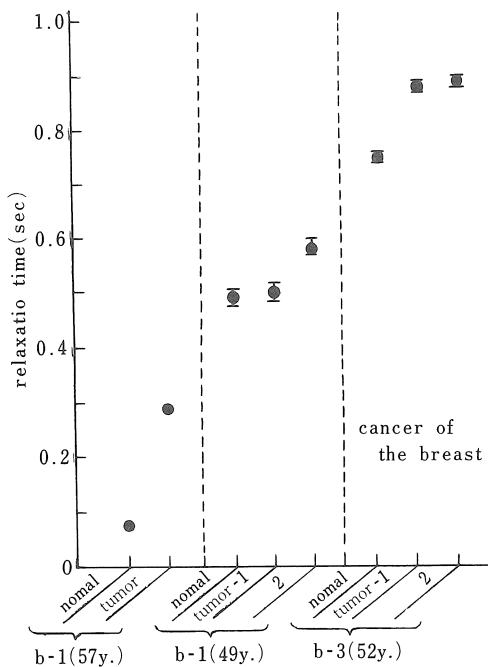


図15 乳癌の緩和時間

試料について、計測値14例をまとめてみると、 T_1 の $\text{㊦}/\text{㊤}$ は大約(1.1~2.5)であるが、このうち、乳癌の例の一部を図15に示しておく。しかし、これらの試料は必ずしも病理検査によって確認したものばかりではないので、断定的なことをのべるわけにはいかないが、試料の中

には稀に $\text{㊦} \leq \text{㊤}$ のものもあるので、さらに下記2点についても調べてみた。

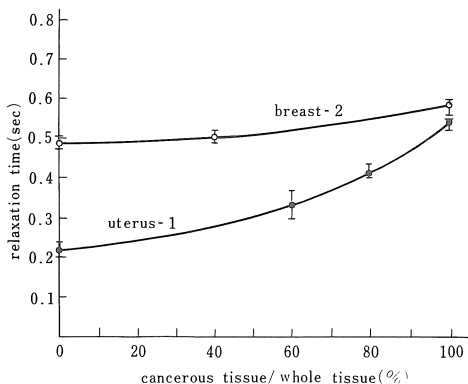


図16 正常組織と腫瘍組織の混在程度と緩和時間

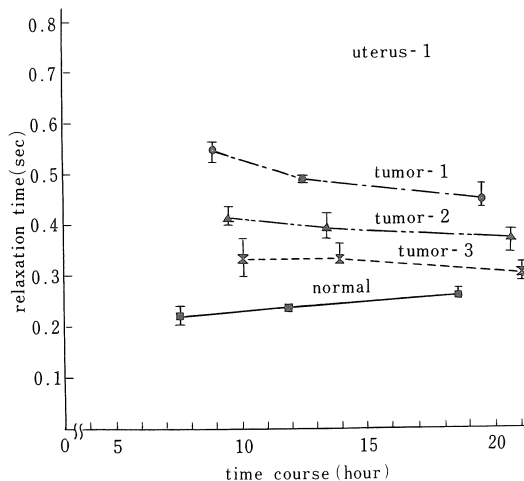


図17 子宮の正常部と腫瘍部の緩和時間の経時変化

- (1) 悪性腫瘍の程度と T_1 との関連(図16)。
- (2) 組織摘出後の経過時間と T_1 との関連(図17)。

図16は、子宮(u-1)と乳腺(b-2)について、各測定資料のブロックから、組織標本

を無作為に数枚ずつ作成し、これを顕微鏡下で観察して、腫瘍組織部とそうでない部分を含む全体との大略の比を求め、その比と全体の T_1 との関係を図示したものである。

(u-1) についての病理検査組織から、測定資料中に占める㊦の大略の割合が、60%, 80%, 100%と増加するにつれて、それぞれ T_1 の値は㊧に比して1.5, 2, 2.5となり、また(b-2)の方も傾向的には一致した。

つぎに図17は、子宮の㊧と㊦を摘出した直後からの経過時間と、 T_1 との関係を求めたものである。ただし、測定時間以外はすべて氷室保存としてあり、これらの結果からは、㊧についての T_1 は時間の経過とともに増加し、たとえば、18時間後+20%である。

表6 ヒト各種組織の T_1 値

	腫瘍組織	正常組織
胃	1.238秒	0.765秒
肝	0.832	0.570
骨	1.027	0.554
神経	1.204	0.027
筋肉	1.413 (悪性) 1.307 (良性)	1.023 55
子宮	1.393 (悪性) 0.973 (良性)	0.294

一方㊦の T_1 は、19時間後-17%で減少となり、時間の経過とともに両者は同一値になるような傾向を示している。ゆえに、㊦と㊧の T_1 の相違は、生体内にある時の方が、前記結果よりも一層大きいのではあるまいかと思われる。

それはともかく、体液や組織についての代表的とも見える緩和時間を、表6に示した。なお、NMRによる生体計測の在り方は、前記以外多くのことが考えられるが、それらの概要をまとめて、図18に表しておいた。

4・2 NMRによる生体計測結果に対する若干の検討

まず第一の課題は、体液に関する2, 3の検討結果である。筆者らの測定したヒトおよび犬の各種の体液の T_1 は、大約1ないし2秒間にあるが、リンパ液と関節腔内滲出液に比べると、血液のそれは半分程度で、胆汁ではさらに短くなる。

血液の T_1 が短くなるのは、その中に含まれる鉄分によるものと思われる。というのは、常磁性物質の含まれた溶液の T_1 は、その濃度に逆比例することが知られているからである〔式(16)参照〕。そこで体内鉄量の70%程度がヘモグ

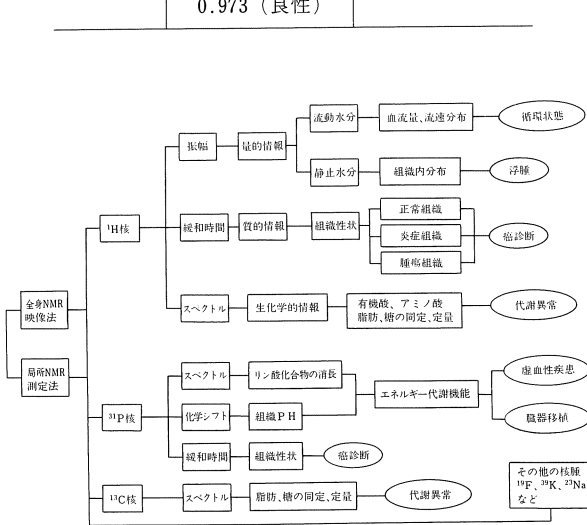


図18 NMRによる生体情報計測

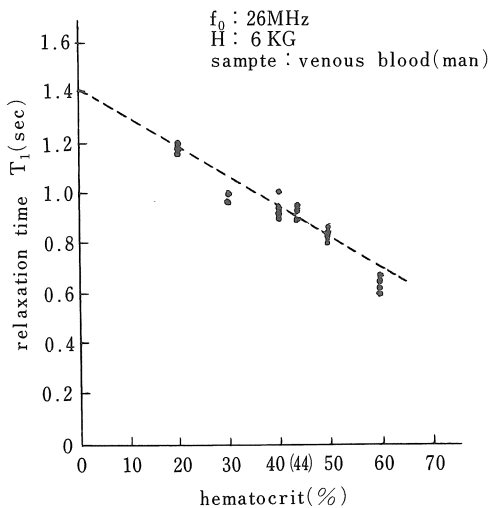


図19 ヘマトクリット値と緩和時間の関係

ロビン鉄であること、ヘマトクリット値(Ht)がほぼこれに比例するであろうことから、これと T_1 の関係を調べた結果を、図19に示したが、ほぼ予想どおりの結果であった(体組織および実験的水腫肺に関する T_1 の測定結果は省略)¹⁰⁾

第二の課題は、Damadian の T_1 および T_2 に関する公表以来、これが果して悪性腫瘍の検出法として十分なものかについて論議をよんだが、ともかく、その公表データは若干の例外はあるものの、大體正しいことが判明した。ところが、その原因として、緩和時間の大小は必ずしも悪によるものではなく、単に腫瘍組織中にある水分の大小によるものである、という結果も出た。

そこで、筆者らがこれらのデータを検討した結果を、図20および21に示した。^{11, 12)} これらとともに、組織水分量を重量比で横軸に、縦軸に T_1 をとり、(正)と(悪)および単に単に生理食塩中に浸して、水分量を増加させたものについての結果を図20に、さらに、担癌マウスとその正常な各組織、および全く正常なマウスの各組織におけるものの結果を図21に示した。

なお図中の直線は、同一種類の実験値を最小自乗法を用いて直線近似したもので、これらの直線を水分量(α)と T_1 との関係として表わした実験も図中に示してある。これらの結果からは、確かに T_1 は水分量の増大につれて増加しているが、その傾向も(正)より(悪)、同じ(正)でも担癌の方が正常のそれよりも、やや急な立ち上がりを示していることがわかる。しかし、このような傾向のよって来たる原因は不明である。

第三の課題として、緩和時間とは何かについて簡単に考えてみたい。まず、物理学的立場から言えば、 T_1 はスピン系と格子系とのエネルギー変換による、スピンレベル間の遷移確率 W によって、つぎの如く与えられるとみられる。¹³⁾

$$T_1 = 1/2W \tag{15}$$

この値は、スピン温度が不均衡なとき、核間の緩和温度、磁気核の濃度、また溶媒などの粘

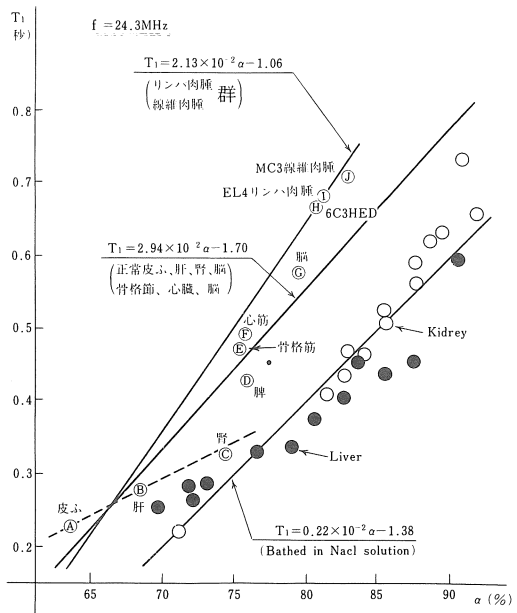


図20 マウスの組織水分量(重量比)と T_1 との関連¹¹⁾

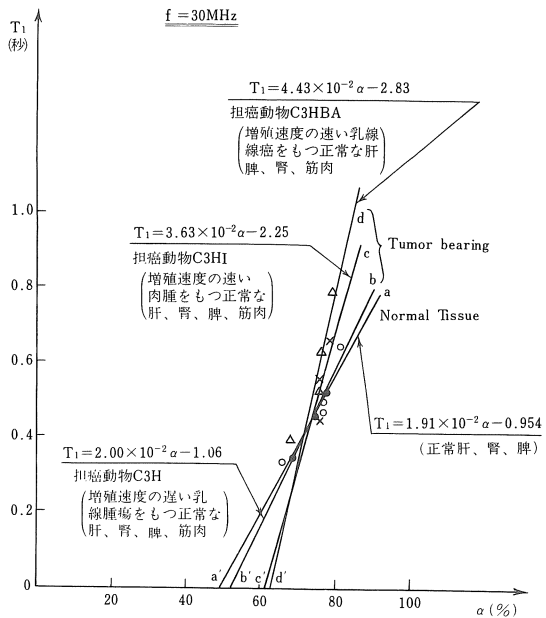


図21 正常および担癌マウスにおける水分量(重量比)と T_1 との関連¹²⁾

性に関係し、動力学的には一次反応系に属するとされる。なお、前記常磁性イオンを含有する場合の T_1 は、理論的に次式の如く与えられ、実験的にも確認されている。

$$T_1 \approx T_2 \approx 16\pi^2 \gamma^2 \eta N_{\text{ion}} \mu_{\text{ion}} / 15 k T \quad (16)$$

ここに η : 粘度, N_{ion} : 1cc 中のイオン数, T : 絶対温度, μ_{ion} : イオンの磁気モーメント, k : ボルツマン定数。

つぎに T_2 は、スピンの熱平衡に達する速さを表わすが、実効の時定数たる T_{2e} の方は、このほか静的磁場の不均一性によっても、大きく左右されるので、その大小から、たとえば悪性腫瘍の診断を下すという場合には、不均一性の影響を受けない T_1 の方が望ましいといえよう。

しかし、本質的な問題は、 T_1 と T_2 が診断上どんな特徴をもつか、ということで、これは今後の研究を待たざるを得ない。また、実際面から考えると分解能が不十分な場合には、対象領域 (MT) 内に異種の組織が入っているわけであるから、これらの各組織の、例えばそれぞれの T_1 を識別したいわけで、これはある程度可能なのかわかっている。

なお、もう一つ付言しておきたいことは、X線の研究の歴史を振りかえてみると、当初は全く予想もしなかった RI などの技術が発見されて、現在では広く利用されているわけである。しかし、NMR の場合には、それに相当するようなものは見当らないであろうか？。恐らくそれらは前記の常磁性物体を含む溶液の応用面とか、あるいは化学シフトから PH を測定するなどということではあるまいか。

5. 結 言

本稿では、第 1 回ということもあって、多数の会員諸氏は入門の方々であろうと考えて、NMR 現象による生体計測における基本的技術、およびその計測例とそれらに対する若干の検討

結果をのべた。

しかし、前者に対してはさらに NMR イメージングのそれをつけ加えるべきであるが、これは後述されるはずであるから、それを参照されたい。また、後者は主に筆者らの行った基本的なものをのべるに止どめ、最近話題となっている ^{31}P による代謝機能の測定などについては省略したが、これも後述されるはずと考えたからである。

なお、ハードウェアないしそれに近い範囲に限定して、今後の課題を考えて見ると、それは下記の 2 項目ではないであろうか。

- (1) 信号対雑音比の向上方策。これは応答速度ないし分解能をきめる静磁場 H_0 の上限界、すなわち、生体の安全性および平均加算法の適用限界の追求などとなる。
- (2) 常磁性物質などによる体内情報の識別能の向上策、これと相まって、緩和時間と疾患との相関の追求、など。

最後に、この研究が仲々認められなかった時代を、ともかく乗り切ってくれた筆者の協同研究者を下記して、これらの方々に厚く御礼の言葉を申し上げたい。

M側：清水哲也(旭川医大)、佐野文男(北大・医)、など。

E側：田中邦雄(旭川医大)、山田芳文(宇都宮大・工)、など。

参考論文

- 1) R. Damadian : Science, 171 (1971—3).
- 2) 阿部ほか：電通学会医用生体工学研 MBE 72—20 (1972—8).
- 3) 阿部ほか：日本国出願特許番号 昭和48—13508 (特開昭49—103693).
- 4) P. C. Lauterbur : Nature, 242 1973.
- 5) 阿部ほか：ME 学会誌, 17, No. 7 (1979—12).
- 6) J. W. Akitt 広田訳：NMR 入門, 東京化学同人 (1975).

- 7) ファラー・ベッカー 赤坂他共訳：パルス
およびフーリエ変換NMR, 吉田書店
(1976).
- 8) 遠藤他：NMR映像法, 映像情報 (Medical)
11, No. 4, 157~162, および 237~244.
- 9) 山田ほか：北大・応電研・研究報告
- 10) 阿部ほか：北大・応電研・総合研究報告,
29, No. 3 (1977-9). [同所には余分なも
のは無い由, 内外の主な研究機関に当時配
布済].
- 11) L. A. Saryan, *et al* : J. Nath. Cancer
Inst. 52, No. 2 (1974).
- 12) W. R. Inch *et al* : 同上
- 13) N. Bloembergen, *et al* : Physical Rev.
73, 679 (1948).
- 14) E. R. Andrew : NMR, Cambridge at the
University Press (1969).
- 15) 遠藤ほか：NMR映像法, 映像情報 (Medical)
13, No. 1, 37~44, 1981.

緩和時間

核磁気緩和時間には、スピン-格子緩和時間 T_1 と、スピンスピン緩和時間 T_2 とがある。熱平衡状態にあるスピン系に磁場を加えると、磁場に平行な磁化が発生し、スピン系は新しい熱平衡に達する。磁場を取り去れば磁化は減衰し、元の平衡状態に戻る。磁化の発生、減衰は指数関数的であり、このときの時定数を T_1 という。また、磁場中に置かれたスピン系に、高周波パルスを印加して、共鳴をおこさせたとき、元の状態にもどるまでの時定数も、同じ T_1 である。 T_1 はスピン系とその周囲の系、すなわち格子系との間のエネルギー移動の速さを示す時定数である。したがって、 T_1 の大きさから、分子の動き易さなどに関する情報が得られる。NMR映像法では、目下のところ、生体中の水が測定の対象となっているが、生体中の水のように、液体あるいはそれに近い状態にある場合には、分子が動き易いほど、 T_1 は大きくなる。す

 T_1, T_2

なわち、温度を上げれば、 T_1 は長くなり、結合水と自由水とでは、前者の方が T_1 が長い。このため、ガン組織の T_1 が、正常組織のそれに比べ長いのは、ガン組織の方が自由水の割合が大きいためとも説明されている。 T_1 の大きさは不純物によっても大きく左右される。遷移金属イオンや、酸素分子の混入は、 T_1 を短くする。動脈血と静脈血とで、前者の方が T_1 が短いのは、酸素分子によるものと考えられている。

T_2 は磁場に垂直方向の磁化、すなわち横磁化が減衰するときの時定数である。高周波パルスによって、磁場と平行な磁化を垂直方向に倒すと、はじめは、すべてのスピンは同期して才差運動をする。しかし、各スピンがそれぞれ、局所的に異った磁場中にあるとすると、それらは異った周波数で才差運動をするため、横磁化は減衰する。等方液体の場合は、 T_1, T_2 はほぼ等しいが、一般には T_2 は T_1 に比べて短い。