

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 8 月 29 日現在

機関番号：55402

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25350580

研究課題名(和文) 空洞共振器型加温アプリケーション内の電磁界分布を利用した非侵襲温度計測

研究課題名(英文) Noninvasive temperature measurement by using electromagnetic waves in a cavity resonator

研究代表者

大和田 寛 (OHWADA, Hiroshi)

広島商船高等専門学校・電子制御工学科・教授

研究者番号：80350726

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：がん組織を43℃前後に加温して治療を行うハイパーサーミアは、放射線療法や制癌剤との併用療法として有効な治療技術であるが、その加温効果の確認のためには熱電対や光ファイバ温度計を使用する必要がある。そこで筆者らは、リエントラント電極間に形成されるTMモードの電界特性および誘電率の誘電率依存性に注目した非侵襲温度計測法を提案している。

本研究では、三次元有限差分時間領域法等を用いた数値解析によって、温度変化分布画像の再構成に必要な解析パラメータに関する検討等を実施した。検討の結果、共振器内電磁界分布の位相情報に替えて振幅情報を利用することによって、再構成画像をより高精度化できる可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：The hyperthermia, which heats cancer tissue around 43℃, is an effective therapeutic technique that is used with radiotherapy or with carcinostatic. However, it is necessary to use thermocouple or an optical fiber type thermometer to confirm a heating effect. We have already proposed the noninvasive thermometry method paying attention to the characteristics of the electrical field of the TM mode formed between reentrant electrodes, and the temperature dependence of the dielectrics.

In this paper, to improve positioning accuracy of a reconstructed image of the temperature change inside a target body, the reconstruction parameters were simulated by numerical analysis. As a result, it was shown that the image of the temperature change inside a body is reconstructed more accurate by using the amplitude information instead of the phase information of the electromagnetic field distribution.

研究分野：医用生体工学

キーワード：ハイパーサーミア 非侵襲測温法 CTアルゴリズム FDTD(時間領域差分)法 温度変化分布再構成

1. 研究開始当初の背景

がん組織を 43°C 前後に加温するハイパーサーミアは、放射線療法、あるいは制がん剤との併用療法として有効性が認知されている<sup>[1], [2]</sup>。しかし、臨床で利用されている誘電加温治療装置では、原理的に比較的大きな領域しか加温ができず、また、局所領域を 43°C 以上に安定して加温することが困難である<sup>[3]</sup>。これに対して、図 1 に示すリエントラント型空洞共振器に基づく加温装置では、その電極形状を最適化するとともに、電界を集束させる技術を導入することで、生体深部の対象領域の局所加温が可能である<sup>[4]</sup>。

その一方で加温効果を評価するためには、熱電対や光ファイバ等の温度プローブを生体内に刺入する必要があるが、測温面において非侵襲な温度計測法の確立が望まれている。

非侵襲に生体内部の温度を高精度に計測する方法として、MRI (Magnetic Resonance Imaging) を利用した方法<sup>[5]</sup>が提案されているが、測温のために大掛かりな装置を新たに用意する必要があるなど、実用上の問題がある。また、マイクロ波 CT を用いた体内温度分布の非侵襲計測法<sup>[6]</sup>が考案されているが、測温のために設置する必要のあるボラス等が加温特性に及ぼす影響が大きいことから、加温と同時に温度変化を測定することが困難である。以上のように、加温効果を確認しつつリアルタイムに最適な加温制御を行うハイパーサーミアの臨床適応に必要な測温技術の実現には至っていない。

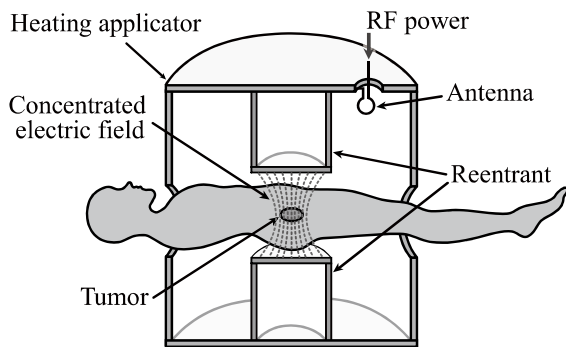


図 1 リエントラント型加温装置の原理・概念

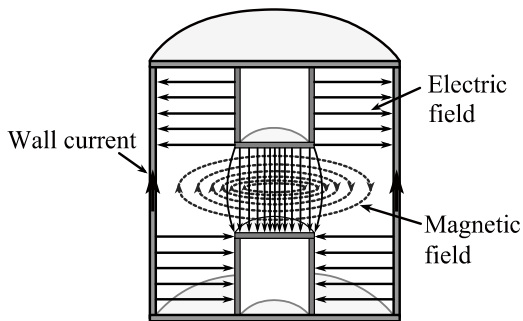


図 2 共振器内の電磁界分布

2. 研究の目的

そこで筆者らは、従来のように大規模な装置を追加することなく、加温装置（アプリケーション）との統合が可能な非侵襲温度計測法を実現するため、加温装置内の電磁界分布と誘電率の温度依存性を利用した温度計測法を提案している。本提案手法は、誘電率の温度依存性を利用して、加温前後で僅かに変化する加温装置内の電磁界分布の差を計測し、さらに CT アルゴリズムの適用によって、生体内の温度分布を非侵襲に画像化するシステムである。これまでに本提案手法の論理的妥当性を数値解析によって明らかにし、温度変化分布画像が得られる可能性を示している<sup>[7]</sup>。さらに実験システムを試作して提案手法の基本的な妥当性を確認している<sup>[8]</sup>。

しかし、電磁界時系列波形の位相から逆推定した生体内の温度変化画像は、臨床応用のために必要な空間分解能 1cm、および温度推定誤差 1°C という目標の達成には至っておらず、提案手法の臨床応用のため、提案手法のさらなる高精度化が求められている。

そこで、今回の検討では、これまで利用してこなかった電磁界分布の振幅情報を利用した温度変化分布の画像再構成の可能性について数値解析によって検討を行い、本提案手法の高精度化を試みた。

今回の検討によって、温度変化分布の高精度化の目標が達成できれば、MRI 等の大規模な装置を追加すること無く、加温と測温とを非侵襲に、かつ同時に行える可能性がある。さらに加温効果をリアルタイムに評価することによって、患者に負荷を与えることなく適切な加温制御が可能となり、温熱療法の治療効果の向上が期待できる。この結果、悪性腫瘍の治癒率（生存率）改善に多大なる貢献をもたらすと考える。

3. 研究の方法

3-1. 加温・測温の原理

3-1-1. リエントラント型空洞共振器による加温原理

本研究で対象としているリエントラント型空洞共振器を利用した加温アプリケーションでは、図 1 に示すように対向したリエントラント電極間に形成される電界を利用して対象領域の加温を行う。

共振器内のループアンテナ等によって加温用の高周波を供給すると、電磁波のモードは図 2 のように共振器内の共振条件に従って、リエントラント電極間に局在したモード、TM<sub>010</sub> モードとなる。このモードでは、電界強度が電極間の中心付近で最大となり、また、半径方向に向かって急減するため、電極間に生体を挿入すると、電界分布に対応した深部の局所加温が行われる。このように電磁界分布の特徴を利用して、生体内の局所腫瘍のみを非接触・非侵襲に加温することができる。

### 3 - 1 - 2 . 非侵襲温度計測の原理

本提案手法では、誘電率の温度依存性に着目した非侵襲温度計測法である。例えば、純水の比誘電率  $\epsilon_r$  は、次式で与えられる温度依存性をもつ<sup>[9]</sup>。

$$\epsilon_r = 87.74 - 0.400T + 9.40 \times 10^{-4}T^{-2} - 1.41 \times 10^{-6}T^3 \quad (1)$$

ここで、温度  $T$  [°C] に関する高次項はほぼ無視できるので、誘電率は温度にほぼ比例する。この誘電率の変化によって生じる共振ピークの変化、すなわち電磁波分布の差を利用して温度変化を逆推定することができる。

誘電率の変化による共振周波数の変化から対象物質の誘電率を測定する方法は知られているが、生体を測定対象とした場合、数百 MHz の共振周波数に対し、わずか数十 kHz の変化を測定する必要があり、正確な測定は非常に困難となる。また、誘電率の空間的な分布を推定することは困難である。

そこで、温度変化に伴う共振ピークの変化を直接測定するのではなく、共振ピークの変化によって生じる位相や振幅値の変化を検出することを提案する。すなわち、観測タイミング（電磁波による励振を開始してから遅延時間  $t_{\text{delay}}$ ）を調整し、共振器過渡状態における位相変化  $\Delta\theta$  や振幅値の変化  $\Delta E_y$  を拡大させることによって、温度変化に伴うわずかな共振ピークの変化を高感度で検出する。

### 3 - 1 - 3 . CT アルゴリズムの導入

電磁波は測定対象の外部でのみ観察可能であるため、測定対象外部の電磁界分布の変化から測定対象内部の誘電率の分布を推定し、これを温度変化に変換する必要がある。図3に、温度変化の逆推定にCTアルゴリズムを適用する概念図を示す。

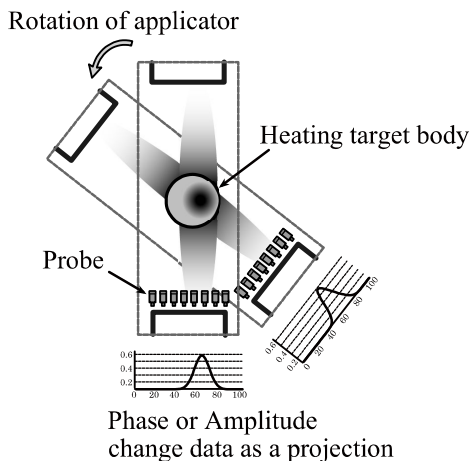


図3 CT アルゴリズムの導入による電磁界分布の再構成

リエントラント電極間に形成された電磁波の位相変化や振幅変化を線積分したデータは、X線CTの場合におけるX線吸収の投影データと類似している<sup>[10]</sup>。したがって、図3に示すようにX線CTと同様に加温アプリケーション（空洞共振器）を回転させて各方向から収集した電磁界分布の投影データに基づいて、対象物体内の誘電率を推定できる可能性がある。

### 3 - 2 . 数値解析による検討

提案手法の妥当性を確認するために、3次元FDTD法（時間領域差分法）を利用した電磁界解析を行い、温度変化に伴う電磁界分布の変化を数値解析によって算出した。

#### 3 - 2 - 1 . 解析モデル

人体の60~70%以上を占める生体水の誘電率は、生体水を含む組織・臓器の物理的・化学的環境によって異なる可能性があり<sup>[11]</sup>、最終的な測定精度の評価には測定対象部位に対応した数値人体モデルを構築する必要があるが、ここでは提案アルゴリズムの妥当性・問題点の確認や高精度化を主目的とし、また解析の簡略化のため、純水を加温対象とした解析モデルを用いた。

さらに、リエントラント電極間の電磁界分布をシミュレートするために、図4に示すような解析的に共振周波数が算出可能な方形空洞共振器（寸法1.0m×1.0m×1.0m）を解析対象とし、純水における誘電体の温度依存性を利用して電磁界時系列波形の変化を評価した。

また、ファントムの大きさは、人体のサイズを考慮し、0.2m×0.2m×0.2mとした。モデルにおける導電率および透磁率の値は、表1に示すように共振器壁面には金属、モデルの空間領域には空気、ファントムには純水の値を使用した。比誘電率は、金属及び空間領域は1.00059、温度によって変化するファントムの比誘電率は表2の値を使用した。

解析モデルを構成するセル数は、事前に共振周波数の推定誤差とセル数の関係を検討した結果から、誤差が0.5%以下となるセル数95×95×95とした。また、解析の時間ステップ  $\Delta t$  は、解の安定性に関する条件式を満たす値（ $\Delta t = 10.0$  psec）とした。

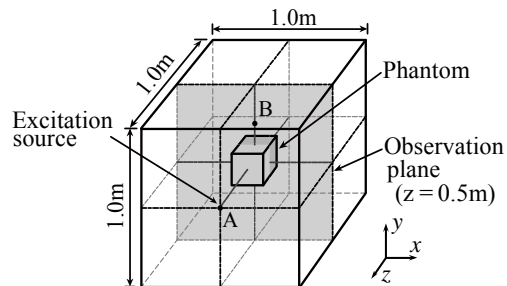


図4 シミュレーションモデル



表 1 解析モデルにおけるパラメータ

	Relative Permeability	Conductivity [S/m]
Cavity wall	0.99998	$6.1 \times 10^7$
Air	1.0000004	0.0
Phantom	0.999991	0.0005

表 2 ファントム（純水）の比誘電率

Temperature[°C]	Relative Permittivity
38.0	73.816
39.0	73.486
40.0	73.156
41.0	72.826
42.0	72.496
43.0	72.166

### 3 - 2 - 2 . 励振方法

励振源の設定は、電磁界モードや帯域幅が解析の精度に影響を及ぼすため、励振源の設定は重要である。例えば、単純な矩形パルスを用いた場合には、目的とするモード以外の高次モードも励振されるため、位相変化分布の再構成画像に誤差を生じる可能性がある。

本研究対象としている加温アプリケーションタのリエントラント電極間における電磁界モードは、TM010 モードとなる（図 2）。この電磁波分布に対応した解析を行うために、解析モデル（方形空洞共振器）における電磁波モードは、加温アプリケーションタの電極間における TM010 モードに類似した電界分布を形成する TE101 モードである必要がある。よって励振源は、この TE101 モードに対応した CW 波と、ファントムの温度変化（38°C から 43°C）に対応した周波数帯域幅を有するガウシアンパルスとを重ね合わせた波形とした。

励振源の位置は、図 4 における点 A の位置とし、磁界  $H$  の  $x$  成分  $H_x$  を式 (2) に示す波形によって初期の変動を与えることとした。

$$H_x(t) = \exp(-(t-T)/0.29T)^2 \times \sin(2\pi f_0 t) \quad (2)$$

ここで、 $T$  は式 (4) に示すように、ガウシアンパルスをフーリエ変換した場合、その利得が 3dB 低下する周波数から決定した。

$$T = 0.646 / f_1, \quad f_1 = f_0 / 100 \quad (3)$$

ただし、 $f_0$  はファントム温度 38°C の場合における共振周波数 193.4557MHz と 43°C における共振周波数 194.9427MHz の平均 193.9427MHz である。

### 3 - 2 - 3 . 境界条件

共振器壁面には金属、すなわち完全導体が存在しているため、外部境界に PEC (Perfect Electric Conductor) 境界条件を適用した。すなわち、金属境界面を構成する各セルにおいて電界  $E$  の接線成分を 0 ( $E_{\tan} = 0$ ) として解析を行った。

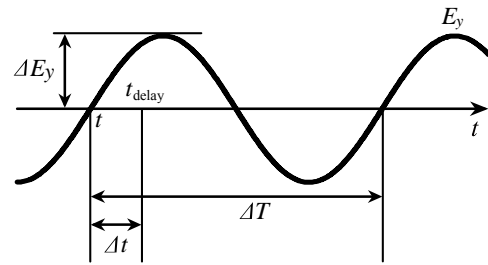


図 5 電磁波の位相および振幅の解析方法

### 3 - 2 - 4 . 電磁波の位相および振幅情報の解析方法

各解析セルにおける時系列波形は、対象とする電磁波モードの周波数成分のみとなるように励振しているため、ほぼ正弦波に近い形となる。よって、任意の時刻  $t_{\text{delay}}$  における位相変化  $\Delta\theta$  は、図 5 に示すように電界  $y$  成分の時系列波形  $E_y$  の一周期  $\Delta T$  と時刻  $t_{\text{delay}}$  との差  $\Delta t$  から、次式を用いて計算することができる。

$$\Delta\theta = 2\pi \Delta t / \Delta T = 2\pi (t_{\text{delay}} - t_0) / \Delta T \quad (4)$$

また、振幅値の変化  $\Delta E_y$  は、観測タイミング  $t_{\text{delay}}$  に最も近い時刻における振幅値の最大値を解析した。

## 4 . 研究成果

### 4 - 1 . 最適遅延時間の検討

共振過渡状態において位相変化や振幅変化を最も高感度に解析するため、最適な遅延時間（観測タイミング）の検討が必要である。そこで、実際に投影データを作成する線積分位置において、最も感度が高くなる遅延時間を検討した。解析の結果、位相変化分布では、約 230ns、振幅変化分布では約 800ns が最も感度が高く画像再構成ができることが分かった。しかし、約 300ns 以降では共振過渡状態が一様でないために、後述する温度変化分布画像に乱れが生じるため、今回の検討ではおよそ励振開始後約 200ns 付近の電磁界分布において位相及び振幅変化分布の画像再構成を試みることにした。

### 4 - 2 . 温度に対する位相の線形性

ファントム外部の電磁界分布から、ファントム内部の温度変化分布を逆推定するためには、ファントムの温度変化とファントム外部の位相変化または振幅変化とに線形性が保たれている必要がある。そこで、ファントム温度変化と位相変化  $\Delta\theta$  および振幅変化  $\Delta E_y$  との線形性を数値解析によって検討した。

図 6, 7 に、シミュレーション結果を示す。同図はファントム温度を基準温度の 38°C から 39~43°C まで変化させた場合のファントム温度 38°C に対する位相変化  $\Delta\theta$  および振幅変化  $\Delta E_y$  である。

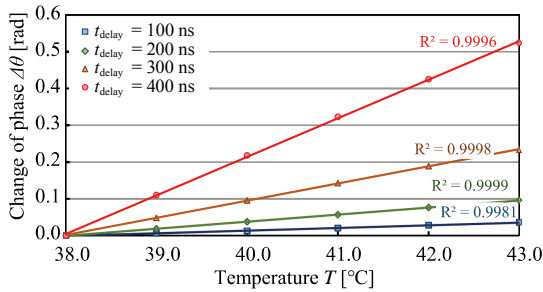


図6 ファントム温度に対する位相変化

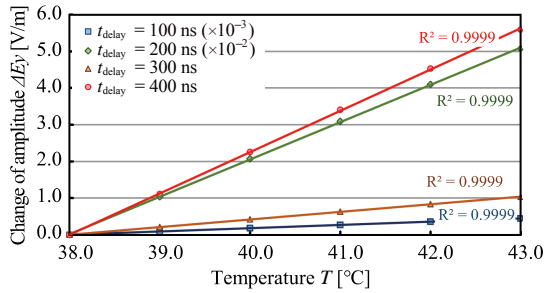


図7 ファントム温度に対する振幅変化

位相および振幅変化の観察点は空洞共振器内のファントム外部に位置する観察点 B (観測面においてファントムから上方に 1.05cm 離れた位置)である。遅延時間  $t_{\text{delay}}$  は、100ns, 200ns, 300nsec および 400nsec の 4 通りで解析を行った。

このシミュレーション結果から、ファントム温度  $T$  に対する位相変化  $\Delta\theta$  および振幅変化  $\Delta E_y$  の線形性が確認され、ファントム外部の電磁界の変化からファントムの温度変化が逆推定できる可能性を確認した。また、先に示したように観測時間  $t_{\text{delay}}$  を伸長することによって必要な計測感度を得ることができる本提案手法の特徴を確認した。

なお、この共振過渡状態における線形性は、時間の経過とともに弱くなり、再構成画像にも誤差が生じることがこれまでの検討で分かっている。そこで、以下の検討では 200ns 付近のデータを利用することにした。

#### 4 - 3 . 位相および振幅変化分布

ファントム温度が 38°C から 43°C に変化した場合の観測面における位相変化分布および振幅変化分布をそれぞれ図 8, 9 に示す。これらの図は、各解析セルにおける電界  $y$  方向成分の時系列データ  $E_y$  について、励振開始後の遅延時間  $t_{\text{delay}}$  におけるファントム温度 38°C と 43°C の位相変化  $\Delta\theta$  および振幅変化  $\Delta E_y$  の分布を表している。

これらの解析結果から、位相変化や振幅変化が電界  $y$  方向に沿って変化すること、および共振器内の位相および振幅変化分布がファントムの配置位置にほぼ対応した分布となることを確認した。

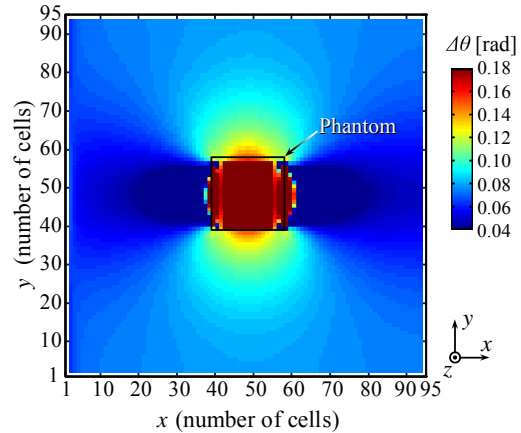


図8 観測面における位相変化分布  
(  $t_{\text{delay}} = 230.0 \text{ nsec}$  )

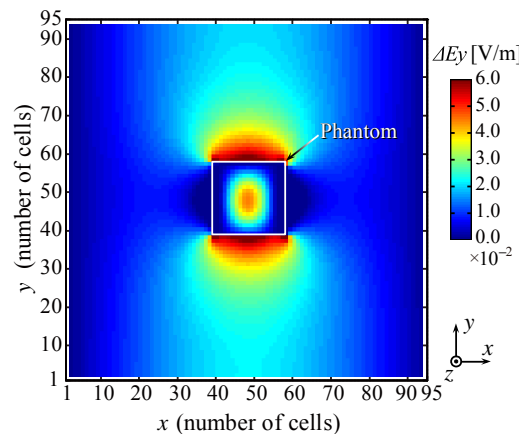


図9 観測面における振幅変化分布  
(  $t_{\text{delay}} = 202.85 \text{ nsec}$  )

#### 4 - 4 位相および振幅変化分布の再構成

次に図 8, 9 の解析結果を利用して CT アルゴリズムを適用することにより、電磁界分布の再構成に関する検討を行った。再構成に使用した投影データは、リエントラント電極間における人体挿入スペースを考慮し、ファントムの上下各 1 セルの計 2 セル(約 2.1cm)のデータを  $y$  方向に沿って線積分した値とした。なお、各投影データを作成する線積分範囲は、共振器の各回転角度において同一範囲ではなく、それぞれの回転角度においてファントムから 1.05cm 離れたに最も近い位置からファントムの上下各 1 セルとした。投影数は 32(投影角度の間隔:  $360 / 32 = 11.25$  度)とし、得られた投影データに Shepp-Loagn フィルタによるフィルタ補正逆投影法を適用することによって画像再構成を行った。位相変化分布および振幅変化分布の再構成結果をそれぞれ図 10, 11 に示す。

ファントム内部の電磁界分布を投影データとして使用することができないため、再構成結果には本質的に誤差が含まれるものの、得られた再構成結果は共振器中央に配置したファントム位置にほぼ対応した結果となった。

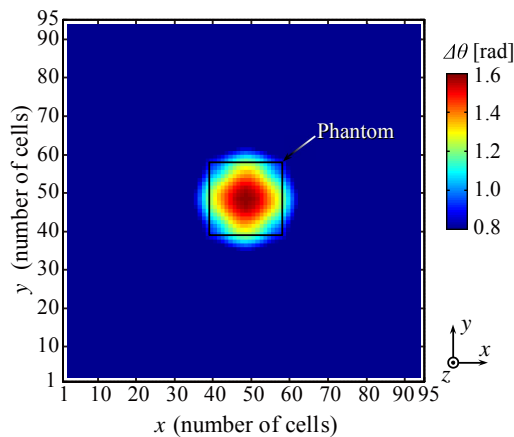


図 10 位相変化分布の再構成結果

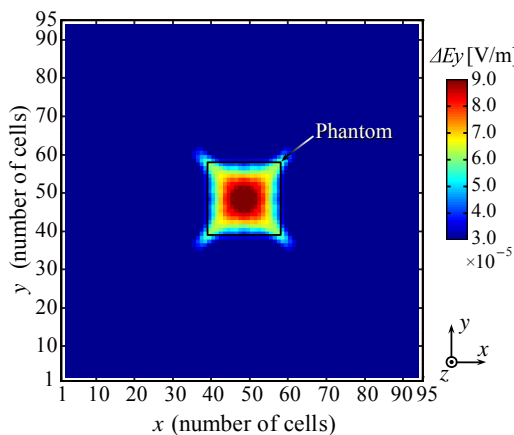


図 11 振幅変化分布の再構成結果

また、位相変化と振幅変化分布の再構成結果を比較すると、振幅情報を利用した再構成結果の方がより温度変化領域の形状を明確に再現できることが分かった。温度変化領域の再構成精度は臨床応用のために重要な要素であるが、今回の検討結果からは、位相情報よりも振幅情報を利用した方が温度変化領域の再現に適している可能性があることが分かった。

#### 4 - 6 むすび

本報告では、リエントラント型空洞共振器の特性、および誘電体の温度依存性を利用し、CT アルゴリズムの適用によって、非侵襲に電磁界分布の変化から温度変化を逆推定する温度計測法について概説した。また本提案手法の高精度化について数値解析による検討を行い、その結果、従来位相情報のみで温度変化領域を再構成するよりも振幅情報の利用による再構成の方が、より明確に温度変化領域を再現できる可能性を示した。

今後、臨床適応に必要な空間分解能 1cm、および温度計測精度 1°C で計測対象内の温度変化分布を逆推定するために、今回の数値解析で明らかになった課題に対して画像再構成アルゴリズムの改良を行い、加温・測温統合装置の実現に向けて研究を行う予定である。

#### 【文献】

- [1] U. Raymond, K. Noell, K. Woodward, B. Worde, R. Fishburn, and L. Miller, "Microwave-induced local hyperthermia in combination with radiotherapy of human malignant tumors," *Cancer*, vol.45, no.4, pp.638-646, Feb. 1980.
- [2] G. Raaphorst, H. Yang, D. Wilkins, and C. Ng, "Cisplatin, hyperthermia and radiation treatment in human cisplatin-sensitive and resistant glioma cell lines," *Int.J.Hyperthermia*, vol.12, no.6, pp.801-812, Nov. 1996.
- [3] Y. Ishihara, Y. Kameyama, Y. Ino, and N. Wadamori, "Improvement in localized heating characteristics by loading dielectrics in a heating applicator based on a cylindrical reentrant cavity," *Thermal medicine*, vol.24, no.2, pp.61-72, June 2008.
- [4] Y. Ishihara, Y. Gotanda, N. Wadamori, and J. Matsuda, "Hyperthermia applicator based on a reentrant cavity for localized head and neck tumors," *Rev.Sci.Inst.*, vol.78, pp.024301.1-024301.8, Feb. 2007.
- [5] Y. Ishihara, A. Calderon, H. Watanabe, K. Okamoto, Y. Suzuki, K. Kuroda, and Y. Suzuki, "A precise and fast temperature mapping using water proton chemical shift," *Magn.Reson.Med.*, vol.34, pp.814-823, Dec. 1995.
- [6] 宮川道夫, "チャープ信号を利用した生体計測用マイクロ波 CT の試み," *信学論(D-II)*, vol.J75-D-II, no.8, pp.1447-1454, Aug. 1992.
- [7] Hiroshi Ohwada, Yasutoshi Ishihara, "A Fundamental Numerical Analysis for Noninvasive Thermometry Integrated in a Heating Applicator Based on the Reentrant Cavity," *Thermal Medicine*, 26 (2), pp.51-62, 日本ハイパーサーミア学会, 2010年6月
- [8] Yasutoshi Ishihara, Hiroshi Ohwada, "Non-invasive temperature measurement by using phase changes in electromagnetic waves in a cavity resonator", *International Journal of Hyperthermia*, Volume 27, Number 7, pp.726-736, November 2011
- [9] F. Buckley, and A. Maryott, "Tables of dielectric dispersion data for pure liquids and dilute solutions," *Natl.Bur.Stand.Circ.*, no.589, pp.7-8, Nov. 1958.
- [10] T. Budinger, and G. Gullberg, "Three-dimensional reconstruction in nuclear medicine imaging," *IEEE Trans.Nucl.Sci.*, vol.NS-21, no.3, pp.2-20, Jun. 1974.
- [11] G.H. Haggis, J.B. Hasted, and T.J. Buchanan, "The dielectric properties of water in solutions," *J. Chem. Phys.*, vol.20, no.9, pp.1452-1465, Sep. 1952.

#### 5 . 主な発表論文等

- 〔雑誌論文〕(計 0 件)
- 〔学会発表〕(計 0 件)
- 〔図書〕(計 0 件)
- 〔産業財産権〕
  - 出願状況(計 0 件)
  - 取得状況(計 0 件)
- 〔その他〕
  - なし

#### 6 . 研究組織

##### (1)研究代表者

大和田 寛 (OHWADA, Hiroshi)

広島商船高等専門学校・電子制御工学科・教授

研究者番号：80350726