

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4583372号
(P4583372)

(45) 発行日 平成22年11月17日(2010.11.17)

(24) 登録日 平成22年9月10日(2010.9.10)

(51) Int.Cl.	F I
A 6 1 B 5/055 (2006.01)	A 6 1 B 5/05 3 8 3
G O 1 R 33/28 (2006.01)	G O 1 N 24/02 B
A 6 1 K 49/00 (2006.01)	A 6 1 K 49/00 C

請求項の数 22 (全 14 頁)

(21) 出願番号	特願2006-506855 (P2006-506855)	(73) 特許権者	590000248
(86) (22) 出願日	平成16年4月15日(2004.4.15)		コーニンクレッカ フィリップス エレク
(65) 公表番号	特表2006-523496 (P2006-523496A)		トロニクス エヌ ヴィ
(43) 公表日	平成18年10月19日(2006.10.19)		オランダ国 5 6 2 1 ベーアー アイン
(86) 国際出願番号	PCT/IB2004/050450		ドーフエン フルーネヴァウツウェッハ
(87) 国際公開番号	W02004/091398		1
(87) 国際公開日	平成16年10月28日(2004.10.28)	(74) 代理人	100087789
審査請求日	平成19年4月13日(2007.4.13)		弁理士 津軽 進
(31) 優先権主張番号	03101019.2	(74) 代理人	100114753
(32) 優先日	平成15年4月15日(2003.4.15)		弁理士 宮崎 昭彦
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100122769
			弁理士 笛田 秀仙
		(74) 代理人	100124224
			弁理士 ▲高▼▲橋▼ 理恵

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 検査領域内における非凝集状態の磁性粒子の空間的な分布の、改善された特定のための方法および装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

検査対象体の検査領域内における磁性粒子の空間的な分布を特定する方法であって、撮像装置の制御ユニットに、

a) 前記検査領域が、より低い磁場強度を有する第1の副領域と、より高い磁場強度を有する第2の副領域とからなるものとなるように、磁場強度の空間的な分布を伴う撮像磁場を発生させ、

b) 前記磁性粒子の磁化が局所的に変化するよう、前記検査領域内の前記第1の副領域および前記第2の副領域の空間的な位置を変化させ、

c) 前記変化による影響を受けた、前記検査領域内の前記磁化に依存する信号を取得させ、

d) 前記信号を評価して、前記検査領域内の前記信号の空間的な分布に関する情報を取得させる各工程を有し、

前記磁性粒子の凝集を低減または防止するため、前記検査領域内の前記磁性粒子の前記空間的な分布の特定前または特定中の少なくとも一部の時間において、好ましくは周期的または連続的に、前記磁性粒子が変動磁場に露出されることを特徴とする方法。

【請求項 2】

前記検査領域内の傾斜磁場、とりわけ前記より低い磁場強度を有する第1の副領域の少なくとも一部の中の傾斜磁場が、少なくとも一部の時間において、好ましくは周期的または連続的に、前記撮像磁場上に重畳される変動磁場を有することを特徴とする請求項1記

載の方法。

【請求項 3】

前記変動磁場が、好ましくは等しい強度で、3つの空間的な成分すべてにおいて印加されることを特徴とする請求項 1 記載の方法。

【請求項 4】

前記磁性粒子が、少なくとも 30 nm、より好ましくは少なくとも 40 nm の、平均サイズまたは伸張を有することを特徴とする請求項 1 から 3 いずれか 1 項記載の方法。

【請求項 5】

前記変動磁場が、局所的に限定された態様で前記検査領域内に印加され得るものであり、該局所での前記磁性粒子の凝集が少なくとも一部分離されるまで、該印加が行われ得ることを特徴とする請求項 1 から 4 いずれか 1 項記載の方法。

10

【請求項 6】

約 1 kHz から 10 MHz の範囲内、好ましくは 10 から 500 kHz の範囲内にある周波数を有する、変動磁場が用いられることを特徴とする請求項 1 から 5 いずれか 1 項記載の方法。

【請求項 7】

前記変動磁場の磁場強度が、前記撮像磁場の磁場強度より、少なくとも 2 倍大きいことを特徴とする請求項 1 から 6 いずれか 1 項記載の方法。

【請求項 8】

前記磁性粒子が単磁区粒子であり、前記変動磁場の磁場強度が、少なくとも 30 ミリテスラ、好ましくは少なくとも 50 ミリテスラであることを特徴とする請求項 1 から 7 いずれか 1 項記載の方法。

20

【請求項 9】

前記磁性粒子が、磁性体コーティングで被覆された非磁性体のコアを含み、前記変動磁場の磁場強度が、少なくとも 5 ミリテスラであることを特徴とする請求項 1 から 7 いずれか 1 項記載の方法。

【請求項 10】

前記変動磁場が、少なくとも 500 W のパワーを有し、かつ平均パワー入力が 500 W 未満となるように断続的なパルスの形態で印加されることを特徴とする請求項 1 から 9 いずれか 1 項記載の方法。

30

【請求項 11】

前記変動磁場が、凝集している粒子間の距離を、再凝集を防止するのに十分な距離にまで増大させるのに十分な時間内にゼロまで減る振幅を有する、1つ以上のパルスとして印加されることを特徴とする請求項 1 から 10 いずれか 1 項記載の方法。

【請求項 12】

前記磁性粒子が、前記検査領域内において液体媒体中に置かれ、前記変動磁場の周波数が、該媒体の粘性を考慮に入れて選択されることを特徴とする請求項 1 から 11 いずれか 1 項記載の方法。

【請求項 13】

前記磁性粒子周囲の前記媒体が血液であり、前記変動磁場の周波数が、0.7 MHz と 1.3 MHz との間の周波数であることを特徴とする請求項 12 記載の方法。

40

【請求項 14】

前記磁性粒子を前記検査領域に投与する直前に、前記変動磁場が前記磁性粒子に印加されることを特徴とする請求項 1 から 13 いずれか 1 項記載の方法。

【請求項 15】

前記磁性粒子が、凝集した状態で前記検査領域に投与され、前記検査領域の一部のみにおいて、前記磁性粒子の凝集が分離されることを特徴とする請求項 1 から 13 いずれか 1 項記載の方法。

【請求項 16】

前記変動磁場の周波数が、前記撮像磁場の周波数に近く、前記変動磁場への露出と前記

50

撮像磁場への露出とが、交互に行われることを特徴とする請求項 1 から 15 いずれか 1 項記載の方法。

【請求項 17】

前記変動磁場の周波数が、前記撮像磁場の周波数の 0.8 倍から 1.2 倍の周波数であることを特徴とする請求項 16 記載の方法。

【請求項 18】

前記磁性粒子が、ニール回転運動により逆磁化が可能であり、かつ/またはブラウン回転運動により逆磁化が引き起こされる、多磁区粒子または単磁区粒子であることを特徴とする請求項 1 から 17 いずれか 1 項記載の方法。

【請求項 19】

前記磁性粒子が、硬磁性または軟磁性の多磁区粒子であることを特徴とする請求項 1 から 18 いずれか 1 項記載の方法。

【請求項 20】

検査対象体中の検査領域内における磁性粒子の空間的な分布を特定する装置であって、
a) 前記検査領域が、より低い磁場強度を有する第 1 の副領域と、より高い磁場強度を有する第 2 の副領域とからなるものとなるように、磁場強度の空間的な分布を有する磁場を発生させる手段と、

b) 前記磁性粒子の磁化が局所的に変化するよう、前記検査領域内の前記第 1 の副領域および前記第 2 の副領域の空間的な位置を変化させる手段と、

c) 前記変化による影響を受けた、前記検査領域内の前記磁化に依存する信号を取得する手段と、

d) 前記信号を評価して、前記検査領域内の前記信号の空間的な分布に関する情報を取得する手段と、

e) 前記検査領域内、とりわけ前記より低い磁場強度を有する第 1 の副領域の少なくとも一部の中に、少なくとも一部の時間において、好ましくは周期的または連続的に、変動磁場を印加する手段とを含むことを特徴とする装置。

【請求項 21】

階段状の変化を持つ磁化曲線を有する磁性粒子配合物であって、

前記階段状の変化は、該階段状の変化の変曲点を囲む強度デルタの第 1 の磁場強度窓内における、水様懸濁液中での測定による磁化の変化が、前記第 1 の磁場強度窓よりも低い強度デルタの磁場強度窓内、または前記第 1 の磁場強度窓よりも高い強度デルタの磁場強度窓内における磁化の変化よりも、少なくとも 3 倍大きいという特徴を有し、デルタは 2000 マイクロテスラ未満であり、前記第 1 のデルタ窓内における磁化の前記階段状の変化は 0.01 秒未満の時間で完了するものであることを特徴とする磁性粒子配合物。

【請求項 22】

請求項 1 から 19 いずれか 1 項記載の方法における、請求項 21 項記載の磁性粒子配合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、検査領域内における磁性粒子の空間的な分布の、改善された特定のための方法および装置に関するものである。本発明は特に、磁性粒子の凝集を防止または低減する方法、とりわけ検査対象体の検査領域内における磁性粒子の空間的な分布を特定する方法において、磁性粒子の凝集を防止または低減する方法に関するものである。本発明はさらに、磁性粒子の凝集を防止する手段を含む、磁性粒子の空間的な分布を特定する装置、および本発明に係る方法において改善された撮像特性を有する磁性粒子配合物にも関するものである。

【背景技術】

【0002】

磁性粒子は、生体内の磁気共鳴撮像のための造影剤としての役割を示している。それら

10

20

30

40

50

の磁性粒子は、陽子の緩和時間 T_1 および T_2 を顕著に改善するのに寄与し、それにより、より高い鮮鋭度および明りょうさを有する画像を取得することを助けている。核スピントモグラフィにおいて、良好な鮮鋭度を有する画像は、通常、撮像対象組織の T_1 および/または T_2 が、背景組織の T_1 および/または T_2 と異なるときに得られる。好ましくは、 T_1 を増加させる機能を有するために常磁性材料が用いられ、 T_2 を減少させる機能を有するために超常磁性および強磁性材料が用いられる。 T_1 は、スピン-格子緩和時間すなわち縦緩和時間であり、 T_2 は、スピン-スピン緩和時間すなわち横緩和時間である。たとえば透析、濾過、遠心分離、濃縮物の保管、または殺菌といった、製薬に共通する特定の作業工程を実施することができるように、核スピントモグラフィに適した造影剤は、極めて安定な形式で利用可能でなくてはならない。

10

【0003】

粒子の凝集は、不安定化にかなりの寄与を有する。たとえばファンデルワールス力または磁気的な引力による、磁性粒子の凝集を防止するため、これらの粒子をコーティングすることがしばしば行われる。溶媒は、いわゆるフェロフルイドで、このコーティングを形成する(Kaiserほか、J. Appl. Phys., 1970年、第41(3)巻、第1064頁参照)。また、酸化鉄結晶を、ポリマーまたは界面活性物質でコーティングして、凝集を促進する引力を防ぐ試みもなされている。ドイツ特許DE3751918T2号には、二価または三価の金属塩を含む安定した超常磁性流体を生成するための、四段階の方法が記載されている。このドイツ特許DE3751918T2号では、凝集傾向を有さない磁性粒子が得られるが、そこで提案されている製造方法は、二価または三価の金属塩を含む超常磁性流体に限られており、他の系に容易に転用することはできない。また、上記の特許で提案されている解決法は、核スピントモグラフィのニーズに特化して考えられたものであり、一般化することはできないという欠点が残っている。

20

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明の目的は、従来技術における欠点を被らない磁気測定方法、とりわけ、磁性粒子の凝集現象による悪影響を受けない磁気測定方法を規定することである。

【発明を実施するための最良の形態】

【0005】

本発明によれば、磁性粒子の凝集を防止または低減する方法であって、磁性粒子が変動磁場に露出されることを特徴とする方法が提供される。とりわけ、検査対象体の検査領域内における磁性粒子の空間的な分布を特定する方法であって、

30

a) 上記の検査領域が、より低い磁場強度を有する第1の副領域と、より高い磁場強度を有する第2の副領域とからなるものとなるように、磁場強度の空間的な分布を伴う撮像磁場を発生させ、

b) 粒子の磁化が局所的に変化するよう、上記の検査領域内の第1の副領域および第2の副領域の空間的な位置を変化させ、

c) 上記の変化による影響を受けた、検査領域内の磁化に依存する信号を取得し、

d) 上記の信号を評価して、検査領域内のその信号の空間的な分布に関する情報を取得する各工程を有し、

40

磁性粒子の凝集を低減または防止するため、検査領域内の磁性粒子の空間的な分布の特定前または特定中の少なくとも一部の時間において、好ましくは周期的または連続的に、磁性粒子が変動磁場に露出されることを特徴とする方法が提供される。

【0006】

本発明に係る方法の1つの好ましい実施形態では、検査領域内の傾斜磁場、とりわけ上記のより低い磁場強度を有する第1の副領域の少なくとも一部の中の傾斜磁場は、少なくとも一部の時間において、好ましくは周期的または連続的に、撮像磁場上に重畳される変動磁場を有し、その変動磁場の強度は、検査領域内において隣接磁性粒子間の凝集をもたらす引力を、打ち消すのに十分な強度とされる。

50

【0007】

変動磁場は、磁性粒子が整列することおよび相互引力に対して配向することが防止されるという点において、検査領域内の磁性粒子の凝集を防止するために特に用いることができる。

【0008】

本発明では、変動磁場の強度を、検査領域内において磁性粒子間の凝集をもたらす引力を打ち消すのに十分な強度に、特に設定することのできる形態が提供される。

【0009】

変動磁場が一方向に加えられると、磁性粒子は、この方向に自己の磁気モーメントを整列させ、角度が適切であれば、粒子間の磁氣的な力が粒子同士を分離させ得る。しかしながら、その分離後において、1つの磁性粒子のN極が別の1つの磁性粒子のS極に近付くように、各粒子が相対移動することにより、粒子が再凝集することもあり得る。そのため、本発明に係る方法の1つの好ましい実施形態では、変動磁場が、3つの空間的な成分すべてにおいて存在し、好ましくは等しい強度で3つの空間的な成分すべてにおいて存在する形態が提供される。変動磁場は、3つの次元すべてに同時に印加されてもよいし、交互に印加されてもよい。こうして、検査領域内の変動磁場により、磁性粒子は、それら磁性粒子間（たとえば隣接磁性粒子間）に付着をもたらす力が作用することを許さないような動きを強制される。

10

【0010】

本発明に係る方法の1つの好ましい実施形態では、磁性粒子は、少なくとも30nm、より好ましくは少なくとも40nmの、平均サイズまたは伸張を有するものとされる。

20

【0011】

本発明に係る方法の別の1つの実施形態では、変動磁場は、局所的に限定された態様で検査領域内に印加され得るものであり、その局所での磁性粒子の凝集が少なくとも一部分離されるまで、その印加が行われ得る。基本的に、本発明に係る方法は、検査領域内で多かれ少なかれ自由運動できる磁性粒子が、凝集するのを防ぐことができるだけではない。本発明はさらに、以前に形成された凝集を崩すこともできる。

【0012】

したがって、自由粒子または凝集が分離された粒子の形態で検査領域内に磁性粒子を導入することも可能であるし、粒子凝集体の形態で導入することも可能である。

30

【0013】

本発明に係る方法の、上記に述べたいずれの適用分野に対しても、約1kHzから10MHzの範囲内、好ましくは10から500kHzの範囲内にある周波数を有する変動磁場を用いることが、特に効果的であることが示された。変動磁場の周波数は、矩形パルスまたはその他の波形の周波数として得られてもよい。

【0014】

ここで、磁性粒子が、ニール回転運動により逆磁化が可能であり、かつ/またはブラウン回転運動により逆磁化が引き起こされる、多磁区粒子または単磁区粒子である形態も提供され得る。また、硬磁性または軟磁性の多磁区粒子も、適切な磁性粒子である。

【0015】

本発明に係る方法は、未公開のドイツ特許出願第10151778.5号に記載されている構成を、多く利用している。このことは、上記の特許出願に記載されている構成の好ましい実施形態についてもいえる。

40

【0016】

本発明で用いられる構成は、検査領域内に、空間的に不均質な磁場を発生させる。第1の副領域内の磁場は、粒子の磁化が多かれ少なかれ外部の磁場からずれ、したがって飽和しない程度に弱い。この第1の副領域は、好ましくは空間的に可干渉性の領域であるが、点状領域、線状領域または面状領域であってもよい。第2の副領域（第1の副領域外にある、検査領域の残りの領域）内の磁場は、粒子を飽和状態に保持するのに十分な強度を有する。磁化によりほとんどすべての粒子がほぼ外部磁場の方向に整列させられ、磁場の増

50

大に伴うその領域内の磁化の増大が、類似の磁場の増大に伴って第1の副領域内において生じる磁化の増大よりもずっと少ないとき、磁場は飽和状態となる。

【0017】

検査領域内における2つの副領域の位置を変化させることにより、その検査領域内の(全体の)磁化が変化する。したがって、検査領域内の磁化、またはこの磁化によって左右される物理的パラメータが測定されれば、検査領域内の磁性粒子の空間的な分布に関する情報を導き出すことができる。

【0018】

検査領域内の両副領域の空間的な位置、または第1の副領域内の磁場強度を変化させるために、たとえば、局在化させられかつ/または経時変化する磁場を生成することができる。また、検査領域内の磁化の経時変化により少なくとも1つのコイル内に誘起される信号が取得され、その信号が評価されて、検査領域内の磁性粒子の空間的な分布に関する情報が取得されるという形態も提供される。可能な最大の信号は、両副領域の空間的な位置を可能な限り速く変化させることにより実現される。検査領域内に磁場を発生させるのに用いることのできるコイルを利用して、信号を取得することも可能である。好ましくは、少なくとも1つの別個のコイルが使用される。

【0019】

たとえば経時変化する磁場を用いて、副領域の空間的な位置の変化が実現されると、コイル内に類似の周期的な信号を誘起することができる。しかしながら、検査領域内において発生させられる信号と、経時変化する磁場とが同時に有効に存在し、したがって、磁場により誘起される信号と、検査領域内における磁化の変化により誘起される信号とを区別することができないので、上記の信号の取得は難しいことがある。しかしながら、経時変化する磁場が検査領域上において第1の周波数帯に作用し、コイルから受信された信号中の、第1の周波数帯よりも高周波の成分を含む第2の周波数帯が評価されて、磁性粒子の空間的な分布に関する情報が得られるという点において、上記の事態を回避することが可能である。このことは、磁化特性極性の非線形性のため、第2の周波数帯の周波数成分は、検査領域内における磁化の変化によってのみ生成されるということを利用したものである。経時変化する磁場が正弦波状の周期的な挙動を有する場合には、第1の周波数帯は、単一の周波数成分、すなわち正弦波状の基本振動のみからなる。一方、第2の周波数帯は、この基本振動に加えて、その正弦波状の基本振動のより高次の調波(いわゆる高調波)を含み、これを利用して評価を行うことができる。

【0020】

本発明に係る方法のための1つの好ましい装置は、磁場を発生させる手段が、検査領域の第1の副領域内において方向を反転させゼロ通過を明らかに示す傾斜磁場を発生させるための、傾斜コイル機構を含むことを特徴とする。この磁場は、たとえば傾斜コイル機構が、検査領域のそれぞれの側に配された反対方向の電流を担持する2つの別個の巻線を含む機構(マクスウェルコイル)である場合には、巻線の軸上の1つの点においてゼロであり、この点の両側において逆向きの極性をもってほぼ線形的に増大する。磁化が飽和させられないのは、このゼロ磁場点周辺の領域に配された粒子に関してのみである。この領域外の粒子に関しては、磁化は飽和状態にある。

【0021】

したがって、検査領域内の両副領域の移動目的のため傾斜磁場上に重畳される、経時変化する磁場を、発生させる手段を伴う装置が提供され得る。これにより、傾斜コイル機構により生成される領域は、経時変化する磁場により、検査領域内のゼロ磁場点周辺すなわち第1の副領域周辺において移動させられる。この磁場の適切な経時変化および配向を用いれば、検査領域全体に亘って、このゼロ磁場点を移動させることが可能である。

【0022】

ゼロ磁場点の移動の結果としてもたらされる磁化の変化は、適切なコイル機構によって検出することができる。検査領域内で発生させられた信号を検出するのに用いられるコイルは、検査領域内に磁場を発生させるために既に用いられているコイルであってもよい。

10

20

30

40

50

しかしながら、信号受信に別個のコイルを用いることに利点がある。これは、かかる別個のコイルは、経時変化する磁場を発生するためのコイル機構から切り離すことができるためである。加えて、1つのコイルにより信号対雑音比を改善することができ、複数のコイルを用いればさらに改善することができる。

【0023】

検査領域内のゼロ磁場点の位置が速く変化するほど、すなわち傾斜磁場上に重畳された経時変化する磁場が速く変化するほど、コイル機構内において誘起される信号の振幅は増大する。しかしながら、検査領域内の点上にあるゼロ磁場点を移動させるのに十分な振幅で経時変化する磁場、または十分な振幅を有する信号を発生させるのに十分な速い変化速度で経時変化する磁場を生成することは、技術的に困難である。この目的のため特に適した装置は、傾斜磁場上に重畳される第1および少なくとも第2の磁場を発生させる手段を有し、第1の磁場が、高振幅かつ低速で動くものとされ、第2の磁場が、低振幅かつ高速で動くものとされる。この形態は、好ましくは2つのコイル機構により、異なる速度と異なる振幅とを有する2つの磁場を発生させる。別の1つの利点は、磁場の変化を、人間の聴力限界を超える速い変化（たとえば、 $> 20 \text{ kHz}$ ）とすることができる点である。検査領域内の両磁場が、全体として互いに垂直に整列させられるような形態を提供することも可能である。このことは、二次元領域内でのゼロ磁場点の移動を可能とする。この形態は、2つの磁場に対して垂直に整列させられた成分を含む、もう1つの別の磁場により、三次元領域に拡張することができる。別の1つの利点が、コイル機構の下流側に設けられたフィルタであって、コイル機構により誘起された信号中の第1の周波数帯内の信号成分を抑制し、それら第1の周波数成分よりも高周波の成分を含む第2の周波数帯内の信号成分を通過させるフィルタを有する装置により、提供される。これは、磁化が非飽和状態から飽和状態へと移行する領域内においては、磁化特性曲線が非線形であるということを利用したものである。この非線形性は、たとえば、周波数 f を有する時間に対して正弦波状の磁場が、非線形性を示す領域内において、周波数 f （基本振動）およびその周波数 f の整数倍（調波または高調波）で経時変化する電磁誘導を発生させるという作用を有する。高調波の評価は、ゼロ磁場点の移動に利用される磁場の基本振動が、評価に何ら影響を及ぼさないという利点を有する。

【0024】

本発明によれば、外部磁場、とりわけ約 100 mT 以下の強度を有する外部磁場が印加された際に、磁性粒子が飽和状態となる形態が提供される。当然ながら、より大きな飽和磁場強度も、本発明に係る方法に適している。

【0025】

多くの用途に適した磁場強度は、既に約 10 mT 以下となっている。この強度は、既に多くの組織または器官の検査に十分な強度である。しかしながら、領域内において 1 mT 以下または約 0.1 mT 以下の磁場強度を用いて、良好な測定結果を達成することも可能である。たとえば、濃度データ、温度、圧力または pH 値は、約 10 mT 以下、約 1 mT 以下、および約 0.1 mT 以下の磁場のいずれを用いても、高い精度および分解能で特定が可能である。ここで、厳密に言えば、磁場強度は H (A/m) で表される点に留意されたい。しかしながら、本願では、磁場強度に言及する際は、 B 場を意味することとする。上記で述べた 1 mT の磁場 B は、 $1 \text{ mT} / \mu_0 = 0.8 \text{ kA/m}$ の H 場に対応する。これは、真空中において 1 mT の B 場を生成する、等価 H 場である。

【0026】

本発明での意味では、磁性粒子が飽和状態となるまたは飽和状態にある外部磁場とは、飽和磁化の約半分が達成される磁場を意味するものとする。

【0027】

ここで適切な磁性粒子は、十分に小さな磁場で飽和状態に到達できる磁性粒子である。このために必要な条件は、それらの磁性粒子が、ある最小サイズまたは最小双極子モーメントを有するという条件である。本発明での意味における磁性粒子との用語は、磁化可能な粒子も包含するものとする。

10

20

30

40

50

【0028】

適切な磁性粒子は、好ましくは、本発明に係る方法により磁化が特定されるボクセルのサイズに比べて、小さな寸法を有する。加えて、粒子の磁化は、好ましくは、磁場の可能な最も低い磁場強度において、飽和状態に到達すべきである。このために必要とされる磁場強度が低いほど、より高い空間分解能またはより弱い（外部）磁場が、検査領域内で生成され得る。加えて、磁場の変化が、可能な最大の出力信号を生成するように、磁性粒子は、可能な最も高い双極子モーメントまたは高い飽和電磁誘導（saturation induction）を有していなくてはならない。本発明を医療検査に用いる場合には、粒子が有毒でないことも重要である。

【0029】

本発明に係る方法の1つの好ましい実施形態は、磁性粒子が、ニール回転運動により逆磁化され得る単磁区粒子、かつ/またはブラウン回転運動により逆磁化が引き起こされる単磁区粒子である形態を提供する。

【0030】

適切な単磁区粒子は、好ましくは、その粒子内に単一の磁区（単磁区）のみが形成できるように、またはヴァイス領域が存在しないように、その寸法が決められる。本発明の特に好ましい実施形態における適切な粒子サイズは、20nmから約800nmの間の範囲にある。この上限は、使用される材料にも依存する。好ましくは、マグネタイト（ Fe_3O_4 ）、マグヘタイト（ Fe_2O_3 ）、および/または非化学量論組成の磁性酸化鉄が、単磁区粒子として用いられる。

【0031】

全般的に、単磁区粒子が低い実効異方性を示すことは有利であり、特にニール回転運動に基づく高速の逆磁化が要求される場合には有利である。実効異方性とは、形状の異方性と平均の結晶異方性との結果として得られる異方性を意味する。上記のケースでは、磁化方向の変化は、粒子が反転させられることを要しない。あるいは、外部磁場を加える際に、ブラウン回転運動または幾何学的な回転運動によって逆磁化が実現されることが望ましい場合には、高い実効異方性を有する単磁区粒子が用いられてもよい。

【0032】

本発明に係る方法の1つの変更実施形態は、磁性粒子が、硬磁性または軟磁性の多磁区粒子であってもよい形態を提供する。かかる多磁区粒子は、通常、その中に複数の磁区の形成が可能な、より大きな磁性粒子である。そのような多磁区粒子は、低い飽和電磁誘導を適切に有する。

【0033】

硬磁性の多磁区粒子は、一般的には、より高い実効異方性を有する単磁区粒子と同一の磁気特性を有する。低い飽和磁化を持つ軟磁性の多磁区粒子は、本発明に係る方法での使用のため、いかなる形状にも形作ることができるという利点を有する。軟磁性の多磁区粒子が非対称な外形を有する場合には、検査領域内の局所的な粘性の測定に特に適している。高い飽和磁化を有する軟磁性の多磁区粒子は、好ましくは、消磁係数が小さくなるように設計されなくてはならない。ここでは、対称形状と非対称形状との両方を考えることができる。たとえば、高い飽和磁化を有する軟磁性材料が、磁化不能な材料の球または立方体上に、薄いコーティングとして施されてもよい。たとえば薄片状または針状の形状を有する、高い飽和磁化と非対称形状とを有する軟磁性の多磁区粒子を用いて、粘性の測定を行ってもよい。

【0034】

したがって、小さなまたは大きな飽和磁化と非対称な外形とを有する軟磁性の多磁区粒子と同様、ニール回転運動およびブラウン回転運動によって逆磁化が生じる単磁区粒子が、検査領域内の局所的な粘性の測定には特に適している。

【0035】

上記で述べたように、本発明における磁性粒子は、非磁性体のコアと磁性体材料のコーティングとからなるような粒子も包含する。したがって、これは一般的に、低い実効異方

10

20

30

40

50

性を有する磁性粒子と、高い実効異方性を有する磁性粒子との、すべての磁性粒子を包含する。磁化をゼロに持っていくため、半硬磁性および（特に）硬磁性の磁石では、高い保磁力 H_c が必要である。適切な硬磁性材料としては、バリウムフェライト ($BaO \cdot 6xFe_2O_3$) に加えて、 $Al-Ni$ 、 $Al-Ni-Co$ および $Fe-Co-V$ 合金が含まれる。

【0036】

本発明に係る方法では、変動磁場の磁場強度は、典型的には撮像磁場の磁場強度の少なくとも2倍、好ましくは3倍大きい。変動磁場の磁場強度は、磁性粒子のサイズおよび特性に依存する。磁性粒子が単磁区粒子である本発明に係る方法の1つの実施形態によれば、変動磁場の磁場強度は、好ましくは少なくとも30ミリテスラであり、さらに好ましくは少なくとも50ミリテスラである。磁性粒子が磁性体コーティングにより被覆された非磁性体のコアを含む別の実施形態では、変動磁場の磁場強度は、少なくとも5ミリテスラである。

10

【0037】

変動磁場の磁場強度および周波数は、一方では、磁性粒子の凝集を防止するのに十分高いものでなくてはならないが、他方では、検査対象体に損傷を与えないよう、あまり高すぎないものであることが必要である。検査対象体が生体である場合には、変動磁場が組織を加熱するのを防止しなくてはならない。およそ人間のサイズの生体内に検査領域がある場合の好ましいケースでは、変動磁場は、500ワット未満、好ましくは300ワット未満のパワー入力を有することが好ましい。これらの値は、約10秒にわたる平均値であるので、実際のピーク値はこれらよりずっと高くてもよい。好ましくは、変動磁場の磁場強度は20ミリテスラ未満、より好ましくは10ミリテスラ未満である。たとえば激しく凝集してしまった磁性粒子を分離する等のために、非常に高いパワー入力が必要とされる場合には、変動磁場は、少なくとも300から500Wのパワーを有し、かつ平均パワー入力が300から500W未満となるように断続的なパルスの形態で印加されることが好ましい。たとえば、20mTの連続波が100kHzで印加された場合、患者はまだ加熱限界より下の状態にとどまる。それより高い振幅が印加されてもよいが、その場合、短いバーストの形態でのみ印加が可能である。

20

【0038】

本発明に係る方法では、磁性粒子は、検査領域内において液体媒体中に置かれ、変動磁場の周波数は、その媒体の粘性を考慮に入れて選択される。たとえば、1つの好ましい適用形態では、磁性粒子周囲の媒体は血液であり、変動磁場の周波数は、好ましくは0.5MHzと1.5MHzとの間、より好ましくは0.7MHzと1.3MHzとの間の周波数とされる。

30

【0039】

本発明に係る方法の1つの好ましい実施形態では、変動磁場は、凝集している粒子間の距離を、再凝集を防止するのに十分な距離にまで増大させるのに十分な時間内にゼロまで減る振幅を有する、1つ以上のパルスとして印加される。凝集している磁性粒子を効果的に分離するため、パルスのオンセット時の振幅としては、非常に高い振幅が選択されてもよい。いったん磁性粒子が一部分離した後は、それらの磁性粒子をさらに移動させて離すために、より低い振幅が必要とされる。変動磁場のパルスの周波数は、再凝集の時間尺度を考慮して選択される。この再凝集の時間尺度は、磁性粒子周囲の媒体の粘性に依存する。

40

【0040】

上記で説明したとおり、粒子の凝集は、撮像磁場に対する磁性粒子の応答性を低減させる要因となる。凝集を防止するため、または凝集した粒子を分離して離すため、変動磁場は、種々のやり方で印加され得る。たとえば、変動磁場は、磁性粒子を検査領域に投与する直前に、それらの磁性粒子に印加されてもよい。この実施形態では、磁性粒子は分離された状態で検査領域に投与され、その結果、よりよい撮像特性が得られる。このことの利点は、本発明に係る撮像方法を用いた検査領域の検査中において、変動磁場をより低い磁

50

場強度で用いることができ、あるいは省略することさえできる点である。

【0041】

本発明に係る方法の1つの特別な実施形態では、磁性粒子は、凝集した状態で検査領域に投与され、変動磁場が、検査領域の一部のみに局所的に印加される。この特別な実施形態では、応答性を示す磁性粒子を検査領域の選択可能な一部のみに導入し、その後、その選択された領域からの磁性粒子の時間的および空間的な展開を追跡することが可能である。例としては、たとえば血管内において、投与された磁性粒子の一部を有効な応答性状態に局所的に切り換え、生体内の血液の流れと共にそれらの粒子がどのように移動するかを観察することが可能である。

【0042】

本発明の別の1つの実施形態では、変動磁場と撮像磁場とが、交互に印加される。この形態は、変動磁場の周波数が撮像磁場の周波数に近い状況、とりわけ変動磁場の周波数が撮像磁場の周波数の0.8倍から1.2倍である状況において、特に好ましい。

【0043】

本発明はさらに、検査対象体中の検査領域内における磁性粒子の空間的な分布を特定する装置であって、

上記の検査領域が、より低い磁場強度を有する第1の副領域と、より高い磁場強度を有する第2の副領域とからなる領域となるように、磁場強度の空間的な分布を有する磁場を発生させる手段と、

粒子の磁化が局所的に変化するように、上記の検査領域内の第1の副領域および第2の副領域の空間的な位置を変化させる手段と、

上記の変化による影響を受けた、検査領域内の磁化に依存する信号を取得する手段と、

上記の信号を評価して、検査領域内のその信号の空間的な分布に関する情報を取得する手段と、

検査領域内、とりわけ上記のより低い磁場強度を有する第1の副領域の少なくとも一部の中に、少なくとも一部の時間において、好ましくは周期的または連続的に、変動磁場を重畳する手段とを含むことを特徴とする装置にも関するものである。

【0044】

上記の本発明に係る装置の利点は、凝集が効果的に防止され、かつより高い磁性粒子濃度が実現可能であるので、改善された撮像性能を有する点である。さらに、もはや磁性粒子または磁性粒子を含む配合物が凝集するのを予防する必要はなく、そのため、より広範な磁性粒子を撮像処理に用いることができる。この装置のさらなる1つの利点は、上記で述べたように、磁性粒子および検査領域の時間的および空間的な軌跡を追跡するさらなる技術を可能とする点である。

【0045】

全般的に、磁性粒子は、良好な磁性粒子画像、とりわけ所与の磁場勾配中において良好な分解能が得られるように選択される。未公開のドイツ特許出願第10151778.5号において、ある磁性粒子撮像方法が説明されている。全体として、この方法では、20nmと800nmとの間のサイズを有する単磁区粒子、または磁性体コーティングでコーティングされたガラスビートを用いることができる旨が記載されている。しかしながら、比較的低い磁場勾配において良好な磁気撮像コントラストと分解能とを実現するためには、改良された磁性粒子配合物が強く望まれる。本発明の発明者は、改良された磁性粒子撮像特性を有する磁性粒子を見出した。

【0046】

好ましくは、磁性粒子は、階段状の変化を持つ磁化曲線を有し、その階段状の変化は、その階段状の変化の変曲点を囲む強度デルタの第1の磁場強度窓内における、水様懸濁液中での測定による磁化の変化が、その第1の磁場強度窓よりも低い強度デルタの磁場強度窓内および/またはその第1の磁場強度窓よりも高い強度デルタの磁場強度窓内における磁化の変化よりも、少なくとも3倍大きいという特徴を有し、デルタが2000マイクロテスラ未満(好ましくは1000マイクロテスラ未満)であり、上記の第1のデルタ窓内

10

20

30

40

50

における磁化の階段状の変化が0.01秒未満（好ましくは0.005秒未満、より好ましくは0.001秒未満、最も好ましくは0.0005秒未満）の時間で完了するものであることを特徴とする。かかる磁性粒子は、磁性粒子撮像に特に適しており、とりわけ画像の良好な分解能を得るのに適していることが分かった。さらに好ましくは、上記の磁性粒子配合物は、上記の階段状の変化が、1テスラの外部磁場において測定されるその粒子配合物全体の磁化の少なくとも10%であり、好ましくは少なくとも20%であり、さらに好ましくは少なくとも30%であり、最も好ましくは少なくとも50%である磁化曲線を有するものとされる。さらに好ましくは、上記の階段状の変化の変曲点を囲む強度デルタの第1の磁場強度窓内における磁化の変化は、その第1の磁場強度窓よりも低い強度デルタの磁場強度窓内、またはその第1の磁場強度窓よりも高い強度デルタの磁場強度窓内

10

【0047】

上記の磁性粒子配合物は、磁性粒子撮像技術での使用に特に有用である。この磁性粒子は、比較的低い磁場強度勾配において良好な空間分解能を示す。さらに、この磁性粒子配合物は、大きな検査領域を検査するために比較的高速の走査速度を許容する。たとえば、上記の階段状の変化が好ましくは1000マイクロテスラ未満のデルタ値において起こる医療用磁性粒子撮像の用途では、上記の粒子配合物は、10T/mと0.1T/mとの間の磁場強度勾配において、0.1mmと10mmとの間よりも良好な分解能の値を有する。本発明に係る磁性粒子配合物を利用した磁性粒子撮像技術を用いれば、極めて良好な分解能を得ることができる。たとえば、顕微鏡検査等の、極めて高い磁場強度勾配を実現することができる用途において、0.1から10 μ mの範囲内の良好な分解能を得ることができる。ここで、厳密に言えば、磁場強度はH(A/m)で表される点に留意されたい。しかしながら、本願では、磁場強度に言及する際は、B場を意味することとする。上記で述べた2000 μ Tの磁場Bは、 $2\text{mT}/\mu_0 = 1.6\text{kA}/\text{m}$ のH場に対応する。これは、真空中において2mTのB場を生成する、等価H場である。

20

【0048】

好ましくは、上記で説明した本発明に係る光造影剤配合物および本発明に係る方法は、上記で説明した本発明に係る磁性粒子配合物の、階段状の変化の特定の必要条件を満たす磁性粒子を包含するものである。

30

【0049】

磁化曲線および必要な階段状の変化を測定する1つの方法は、以下のとおりである。磁性粒子配合物の試料が、水中に懸濁される。このとき、オプションとして単純な洗剤の助けを借りてもよい。凝集を防止しかつ/または凝集した磁性粒子を分離するため、可能であれば超音波処理が用いられてもよい。磁性粒子配合物の濃度は、溶媒1リットルあたり、0.01grコア質量未満である。ここで、コア質量とは、磁性粒子配合物内の磁性材料の質量を意味する。この懸濁液が、高速磁気計（すなわち、外部磁場が加えられている状態で、試料の磁化を測定する装置）内に入れられる。適切な高速磁気計は、当業者には周知である。磁気計は、試料位置において、少なくとも2つの直交する方向に同時に外部磁場の発生を可能とする手段（すなわち、所与の最大振幅および所与の最大変化速度未満の、任意の磁場の発生を可能とする手段）を備えている。磁化の測定も、同一平面上の少なくとも2つの直行する方向について行われる。

40

【0050】

まず、飽和磁化が測定される。この測定のため、約1テスラの磁場が1方向に加えられ、少なくとも10秒後に磁場強度が測定される。その後、階段状の変化を特定するための測定シーケンスが開始する。このシーケンスは、20mT未満の外部磁場強度を伴う磁場ベクトルを選択することから始まる。この磁場が、最大100秒加えられる。続いて、第2の方向が選択される。この方向は、磁場Hと磁化Mとのスカラー値を規定する。この磁場は、20mT未満の何らかの強度で-H方向を向く磁場となるように、素早く（好ましくは1ミリ秒未満の時間で）変化させられる。続いて、磁場が-Hから+Hへと変化（た

50

例えば線形変化)させられ、磁化(ここではスカラー値とされた値、すなわち投影された値)が記録される。磁化曲線は、0.01秒未満、かつ1マイクロ秒より長い時間内に記録される。磁化曲線が階段状の変化を示す個所において、大きさデルタの第1の窓が、その階段状の変化の変曲点を中心として配される。同様に、大きさデルタの窓が、上記の第1の窓よりも低い個所および高い個所に配され、各窓内における磁化の変化を特定することにより、必要な階段状の変化が評価される。

【0051】

所与の磁性粒子配合物が必要な階段状の変化を有しているか否かは、多くの変量に複雑に依存する。かかる変量の例としては、たとえば粒子のサイズ、粒子サイズの分布、粒子の形状、ニール回転運動の減衰定数、磁性材料のタイプ、結晶性、および磁性材料の配合物の化学量論が挙げられる。ここで、粒子配合物の粒子サイズの分布が狭いことが、特に重要であることが分かった。好ましくは、本発明に係る磁性粒子配合物は、少なくとも50重量パーセントの粒子が、平均粒子サイズの $\pm 50\%$ 、好ましくは $\pm 25\%$ 、さらに好ましくは $\pm 10\%$ の間の粒子サイズを有する、狭い範囲の粒子サイズ分布を有するものとされる。好ましくは、指定された窓内にある粒子の量は、少なくとも70重量パーセント、さらに好ましくは80重量パーセント、最も好ましくは90重量パーセントとされる。実質的に10mT未満、好ましくは5mT未満、さらに好ましくは2mT未満の、ニール回転運動を誘起するのに必要な磁場と共に、低い磁気異方性を有する単磁区粒子を用いると、特に良好な結果が得られる。好ましくは、上記の磁性粒子は、20ナノメートルと80ナノメートルとの間、さらに好ましくは25ナノメートルと70ナノメートルとの間、最も好ましくは30ナノメートルと60ナノメートルとの間の平均粒子サイズを有する単磁区粒子であって、それら磁性粒子の少なくとも50重量パーセント、好ましくは60重量パーセント、さらに好ましくは70重量パーセントの粒子が、上記の平均粒子サイズの ± 10 ナノメートルの間の粒子サイズを有するものとされる。

【0052】

本発明に係る磁性粒子配合物の1つの変更実施形態では、磁性粒子は、0.001未満の消磁係数を有する、実質的に針状の形状を持つ多磁区粒子とされる。この磁性粒子配合物は、針状の形状が不利とならない、医療用でない用途において特に有用である。別の1つの変更実施形態では、本発明に係る磁性粒子配合物は、磁性体のコーティング材料で被覆された非磁性体のコアを含む磁性粒子であって、そのコーティングの厚さが5ナノメートルと80ナノメートルとの間であり、消磁係数が0.01未満であり、直径が300 μ m未満である磁性粒子を含むものとされる。これらの変更実施形態でも、上記のように、小さな粒子サイズ分布を有することが有利である。これらの実施形態における磁性粒子の物理的パラメータは、好ましくは、良好な撮像特性を達成するための上記で述べたような階段状の変化の必要条件を満たすように、選択される。

【0053】

本発明に係る磁性粒子配合物は、たとえば沈殿により、たとえば第一鉄および第二鉄のイオンを含む溶液を水酸化ナトリウムを含む溶液と上記のように接触させることによって、まず磁性粒子を形成することにより製造することができる。原則として、既知の沈殿処理を用いることができる。また、たとえば高速ボールミルを用いて、塊状の材料を粉砕して粒子を生成することも可能である。良好な磁性粒子配合物を得るための次の必須の工程は、粒子の選択および分離である。最初の工程は、フィルタリングおよび/または遠心分離法により、サイズ選択処理を実行する工程である。次の工程は、たとえば振動する傾斜磁場を利用して、粒子の磁気特性に基づいた選択処理を実行する工程である。

【0054】

本発明は、凝集現象による撮像の妨害を怖れることなく、磁気撮像処理において磁性粒子を用いることができ、しかも高濃度で用いることすらできるという、驚くべき認識に基づいている。各々すべての粒子をコーティングする必要なしに、粒子の凝集を防ぐことができるというのも、驚くべき点である。それどころか、本発明に係る方法は、粒子のコーティングを完全に避けることも可能とする。凝集現象を特に利用することができるという

10

20

30

40

50

のも、1つの利点である。すなわち、磁性粒子の凝集を特に利用または許容して、その後、本発明の処理を適用することにより、凝集を分離することも可能である。したがって、磁性粒子が凝集状態に移行するのを防止すること、および（以前に）凝集した粒子を自由運動できる状態に戻すことの、両方が可能である。実用上、凝集の分離および凝集の防止に必要な施策は、磁気撮像に必要な測定工程と重ね合わせて実行されてもよい。

【0055】

上記および特許請求の範囲で述べた本発明の特徴は、個別に用いてもよいし、本発明を様々な形態で実装するために任意の組合せで用いてもよい。

フロントページの続き

(72)発明者 グレイヒ ベルンハルド

ドイツ連邦共和国 5 2 0 6 6 アーヘン ヴァイスハウス ストラッセ 2 フィリップス イ
ンテレクチュアル プロパティ アンド スタンダーズ ゲーエムベーハー

審査官 川上 則明

(56)参考文献 特表2 0 0 1 - 5 2 4 3 5 9 (J P , A)

特開平0 5 - 1 4 8 1 6 1 (J P , A)

特開昭6 4 - 5 0 0 1 9 6 (J P , A)

特開平0 5 - 5 0 3 1 8 8 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B名)

A61B 5/055

G01R 33/28

A61K 49/00