

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2007-105351

(P2007-105351A)

(43) 公開日 平成19年4月26日(2007.4.26)

(51) Int. Cl. F I テーマコード (参考)  
**A 6 1 B 5/05 (2006.01)** A 6 1 B 5/05 A 4 C O 2 7

審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 14 頁)

(21) 出願番号 特願2005-301411 (P2005-301411)  
 (22) 出願日 平成17年10月17日(2005.10.17)

(71) 出願人 591167430  
 株式会社 K R I  
 京都府京都市下京区中堂寺南町134番地  
 (71) 出願人 505386502  
 ユニバーシティ カレッジ ロンドン  
 イギリス国 ダブリューシー1イー 7エ  
 イチエヌ ロンドン トリントンプレース  
 2-16  
 (74) 上記1名の代理人 591167430  
 株式会社 K R I  
 (72) 発明者 上田 智章  
 京都市下京区中堂寺南町134番地 株式  
 会社 K R I 内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 磁性流体検出装置

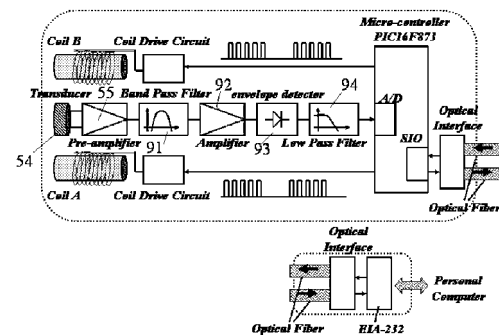
(57) 【要約】

【課題】 磁性流体をマーカーとして非侵襲的計測方法によって、短時間で深部に存在するセンチネルリンパ節についても正確な位置の同定を可能とする。

【解決手段】 磁性流体を励磁するための磁石又は電磁磁石と、励磁された磁性流体を構成する磁性微粒子が交流励磁される際に振動して発生し、被検体内部を伝搬する弾性波又は音波又は超音波を検出するための音響トランスデューサを具備し、検出され増幅された信号の強弱を利用して磁性流体の滞留部位を同定する。

【選択図】 図9

【図9】



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

被検体内部に滞留している磁性流体を交流励磁するために振動又は回転する 1 個又は複数の磁石と、前記 1 個又は複数の磁石で交流励磁された前記磁性流体を構成する磁性微粒子が磁化に伴い振動することによって前記被検体内部に発生する弾性波又は音波を検出するための 1 個又は複数の音響トランスデューサとを具備し、前記音響トランスデューサの出力を増幅した信号に基づいて前記磁性流体を検出することを特徴とする磁性流体検出装置。

## 【請求項 2】

被検体内部に滞留している磁性流体を磁気パルスで励磁するための 1 個又は複数の電磁石と、前記 1 個又は複数の電磁石が発生した磁気パルスで励磁された前記磁性流体を構成する磁性微粒子が磁化に伴い振動することによって前記被検体内部に発生する弾性波又は音波又は超音波を検出するための 1 個又は複数の音響トランスデューサとを具備し、前記音響トランスデューサの出力を増幅した信号に基づいて前記磁性流体を検出することを特徴とする磁性流体検出装置。

10

## 【請求項 3】

前記複数の電磁石が、前記磁性流体に大きな振動速度を発生させるために順次時刻をずらして磁気パルスで駆動されることを特徴とする請求項 2 に記載の磁性流体検出装置。

## 【請求項 4】

前記電磁磁石の駆動パルスに脈動を与え、前記音響トランスデューサの出力を増幅した信号に対して復調を施し、音響パルスの脈動を検出することを特徴とする請求項 2 に記載の磁性流体検出装置。

20

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、腫瘍の原発巣からリンパ管に入った腫瘍細胞がリンパ液に流されて最初に到達する可能性のあるリンパ節であるセンチネルリンパ節 ( S e n t i n e l L y m p h N o d e ) を同定する根拠として、腫瘍近傍に注入した磁性を有する磁性流体が所定時間後にどのように分布しているかを測定するための磁性流体検出装置に関する。

## 【0002】

さらに詳細に言えば、磁気マーカーとして超常磁性微粒子として知られる酸化鉄コロイドの一種であるフェルモキシデス、あるいは MnZn フェライト、Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> マグネタイト等の常磁性を有する磁性流体を用い、内部で液体通流が可能である生体組織に外部から常磁性を有する磁性流体の注入を行い、測定対象となる組織に対して外部より振動あるいは回転する磁石または磁気パルスで駆動された電磁磁石を用いて磁性流体の励磁を行い、磁性流体を構成する磁性微粒子の磁化に伴う振動現象によって組織内に発生する弾性波又は音波又は超音波を捉え、磁性流体が多く滞留している部位を非侵襲的に同定することができる磁性流体検出装置に関する。

30

## 【背景技術】

## 【0003】

近年、癌の早期発見を目的とする定期健診制度の普及と診断技術の向上に伴って、乳癌、肺癌、食道癌等の癌が早期発見される確率が飛躍的に向上し、早期癌の摘出手術が頻繁に行われている。一般に、早期癌の摘出手術においては、悪性腫瘍部位を摘出するだけでなく、転移による癌再発防止の観点から悪性腫瘍部位周囲に存在する癌の転移が疑われる複数個のリンパ節も摘出、即ち郭清されることが多い。この周囲リンパ節の郭清は、患部より剥離した癌細胞がリンパ管を通流するリンパ液の流れに沿って下流側に運ばれて癌の転移を引き起しているとする研究成果に基づいて、癌切除手術における根治性の観点から行われているのであるが、複数個の周囲リンパ節の摘出が患者に与える負担は大きい。

40

## 【0004】

早期癌の摘出手術においては、手術によって摘出されたリンパ節の病理検査を行い、リン

50

リンパ節への転移の有無を確認して術後の治療方針などを決定している。早期乳癌の場合では、郭清された周囲リンパ節への転移が認められるケースは20%程度である。即ち、80%の症例では実際には転移していない80%の患者に対して本来は不必要な周囲リンパ節の郭清が行われたことになる。周囲リンパ節の郭清は予後の患者の免疫力低下を引き起こす恐れがあり、できれば切除を行わずに温存する方が望ましい。

#### 【0005】

近年、癌切除手術における根治性と患者のQOL (Quality of Life) の両立が求められるようになってきており、無用なリンパ節切除を防ぐ、センチネルノードナビゲーションサージェリ (Sentinel Node Navigation Surgery) が提案されている。以下、簡単にセンチネルノードナビゲーションサージェリについて説明する。

10

#### 【0006】

癌がリンパ節に転移する場合、全く偶然に任せてランダムに転移をするのではなく、腫瘍部位から剥離した癌細胞がリンパ管を通過してリンパ液の流れに沿って流されて、下流側のリンパ節に転移することが研究によって解明されている。リンパ節への転移が認められる場合には、悪性腫瘍部位からリンパ液の通流方向の下流側に位置するリンパ節のうち通流路に沿って最も近いリンパ節であるセンチネルリンパ節に転移が発生する確率が最も高いと考えられている。従ってセンチネルリンパ節に癌細胞が到達していなければ、癌転移が発生する段階まで悪性腫瘍が進行しておらず、当然それよりリンパ液通流方向の下流に位置する他の全てのリンパ節にはまだ癌細胞は転移しておらず、リンパ節を郭清する必要はない。即ちセンチネルリンパ節以外の悪性腫瘍部位の周囲リンパ節の温存がはかれるのである。

20

#### 【0007】

上記の理由により、早期癌の摘出手術において腫瘍部を摘出する術中に、センチネルリンパ節を見つけ、センチネルリンパ節を生検し、あるいはセンチネルリンパ節を摘出して迅速な病理検査を行うことにより、他のリンパ節への転移の可能性の有無を判定することができる。早期癌の摘出手術ではセンチネルリンパ節に転移した癌細胞を発見できない場合には、残りのリンパ節については摘出を行う必要がなくなる。一方、センチネルリンパ節に転移した癌細胞を発見した場合には、転移状況に応じて、病変部近傍の複数個のリンパ節に対して郭清を施すことになる。

30

#### 【0008】

このセンチネルノードナビゲーションサージェリを行なうことで、早期癌の摘出手術は、リンパ節に癌が転移していない患者にとっては、センチネルリンパ節だけの摘出で済み、不必要な他のリンパ節の郭清は行われることがなく、患者に対する負担を著しく軽減することができる。また、センチネルノードナビゲーションサージェリは、乳癌に限らず、消化器などの開腹手術や或いは腹腔鏡を用いた手術などにも適用することができる。

#### 【0009】

悪性腫瘍部位に距離的に最も近いリンパ節がセンチネルリンパ節かと言うと必ずしもそうではない。距離的に最も近いリンパ節であっても、リンパ液の通流方向の上流に位置するリンパ節であってもセンチネルリンパ節ではない場合があり、リンパ液の通流路であるリンパ管がどのような状態で接続しているかに大きく依存するためである。しかも、リンパ液は無色透明であり、リンパ管も非常に細いため、手術中の限られた時間内での目視検査ではリンパ液の通流方向やその位置的關係からセンチネルリンパ節の位置を同定することは到底不可能であった。センチネルノードナビゲーションサージェリでは、センチネルリンパ節を容易にかつ精度良く検出できる検出装置が強く求められている。

40

#### 【0010】

近年、米国においては、トレーサーとして色素と放射性同位元素を併用する検査方法が乳癌における生検方法として既に実用化している。これは悪性腫瘍近接部に放射性同位元素と色素を含んだ流体をトレーサーとして局注し、一定時間後に放射性同位元素の位置や色素による着色部位を調べることによってセンチネルリンパ節を同定する方法である。マー

50

カーの粒子径はリンパ管の中をリンパ液の流れによって容易に下流に押し流されることが可能な大きさである10nm程度以下であることが要求される。放射性同位元素の位置は小型ガイガーカウンターによって容易に調べることができ、放射線強度によって蓄積量もだいたい判別できるので、センチネルリンパ節に最も前記トレーサーが滞留することを根拠に簡便な検査でセンチネルリンパ節を同定することが可能になった。上記上記検出装置としては、例えば、特開平09-189770号公報や特開平10-96782号公報に記載されているように放射性同位元素が放射する放射線を検出する装置に対応している。

#### 【0011】

しかしながら、上記特開平09-189770号公報や特開平10-96782号公報に記載の検出装置を用いる放射性同位元素をトレーサーとして用いる方式は、放射線を用いているので、人体が被爆する。しかも、日本では病院内で放射性同位元素を取り扱うことは法的規制の対象になっており、認可を受けている病院は非常に少数であり、トレーサーに放射性同位元素を用いるセンチネルリンパ節生検方法を普及させることには困難がある。また、色素では生体組織の状態によっては判別困難である場合がある。例えば肺のリンパ節は炭粉沈着により黒色であることから色素では目視判別が非常に困難である問題がある。

10

#### 【0012】

そこで、上記検出装置としては、例えば、特開2001-299676号公報に記載されているように近赤外励起光を用いるものが提案されている。上記近赤外励起光を用いる検出方法は、トレーサーとして赤外蛍光色素であるインドシアニングリーン(Indocyanine green)を腫瘍周囲に局注する。そして、所定時間後、上記検出装置は、開腹手術を行って、被観察部に近赤外励起光を照射する。すると、センチネルリンパ節は、インドシアニンググリーンを蓄積しているため、近赤外励起光によって励起した結果、近赤外蛍光を発する。その近赤外蛍光を可視光に変換して可視化像として観察することで、上記検出装置は、センチネルリンパ節を検出することが可能である。

20

#### 【0013】

しかしながら、上記特開2001-299676号公報に記載の検出装置は、生体組織が近赤外蛍光を吸収し、赤外蛍光を減衰させてしまうので、センチネルリンパ節の位置を同定できるのが表面から数mmの深さに過ぎない問題がある。従って、上記特開2001-299676号公報に記載の検出装置は、脂肪が厚い場合や、肺の様に炭などが沈着している場合、センチネルリンパ節を確認することが困難である。

30

#### 【0014】

また、近年、超伝導量子干渉素子(Superconducting Quantum Interference Device:以下、SQUIDと略す)を用いたSQUID磁束計が様々な分野で応用されている。上記SQUID磁束計は、地磁気の10億分の1程度の磁束を高感度で検出することが可能である。近年、上記SQUIDは、液体窒素温度(77.3K:-196)での冷却で利用可能な高温超伝導SQUIDが実用化されている。これを利用して、上記検出装置として、例えば、日本生体磁気学界誌 特別号(Vol.15 No.1 2002 第17回)日本生体磁気学界論文集に記載されているように高温超伝導SQUIDを用いたものが提案されている。

40

#### 【0015】

上記高温超伝導SQUIDを用いた検出方法は、トレーサーとして磁性を有する磁性流体を腫瘍周囲に局注する。そして、所定時間後、磁性流体は、センチネルリンパ節に滞留する。上記検出装置は、磁力の大きい電磁石で磁性流体を磁化し、電磁石をオフにしたとき、この磁性流体に残る微弱な残留磁界をSQUIDで検出することで、センチネルリンパ節を検出することが可能である。ここで、磁性流体は、粒子径が数百nmと小さいので、保磁力が弱く、残留磁界が非常に小さくなる。このため、SQUIDのような高感度の磁気センサを必要とする。SQUID磁束計は非常に高感度な磁気センサであるために、環境磁気ノイズに弱く、磁気シールドルーム内で使用しなければならない制約があり、磁気

50

ノイズの多い手術室内で使うことは非常に困難である問題がある。

【0016】

そこで、上記検出装置としては、例えば特開2003-128590号公報や特開2004-121667公報に記載されているように、周囲組織に比べて透磁率が高い磁性流体をトレーサーとして使用し、永久磁石または電磁磁石による励磁を行い、磁性流体の透磁率が周囲組織に比べて高いために磁性流体内に励磁磁界が引き込まれ、その結果発生する空間磁気勾配を複数の磁気センサにより検出する方法が提案されている。

【0017】

しかしながら、上記特開2003-128590号公報や特開2004-121667公報に記載されている装置は、磁性流体の発生する磁界が距離の2乗に反比例して距離減衰を起すため1cm程度以上深部の組織に滞留した磁性流体を検出しにくい問題がある。また、検出感度を上げるために、励磁磁界強度を上げようとするれば、磁気センサが飽和してしまい、測定できなくなるという問題がある。

10

【特許文献1】特開平9-189770号公報

【特許文献2】特開平10-96782号公報

【特許文献3】特開2001-299676号公報

【非特許文献1】日本生体磁気学界誌 特別号Vol. 15 No. 1; 日本生体磁気学界論文集、2002年第17回、p. 31-32

【特許文献4】特開2003-128590号公報

【特許文献5】特開2004-121667公報

20

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0018】

前述したように、放射性同位元素をトレーサーとして使用すると、人体への被爆や放射性トレーサーの使用に際して法的な制約が生じてしまう問題がある。赤外蛍光色素をトレーサーとして使用すると、脂肪や炭粉沈着により深部組織からの赤外蛍光が吸収減衰するために、センチネルリンパ節の確認が困難になる問題がある。そこで、超常磁性微粒子として知られる酸化鉄コロイドの一種であるフェルモキシデス、あるいはMnZn フェライト、Fe<sub>304</sub>マグネタイト等の常磁性を有する磁性流体をトレーサーとして使用しようとするれば、励磁によって残留する磁界の強度は非常に弱く、この微弱な磁界を検出することが可能

30

【0019】

本発明は、これらの事情に鑑みてなされたものであり、センチネルノードナビゲーションサージェリを普及させるためには、トレーサーとして放射性同位元素を用いることなく、磁性流体をマーカーとする非侵襲的計測方法によって、短時間でセンチネルリンパ節の正確な位置を同定することができ、操作性良く、安価な磁性流体検出装置を提供することを

40

【0020】

本発明が解決しようとする課題は、周囲組織に比べて高透磁率である磁性流体をトレーサーとして使いながら、深部組織内に滞留する磁性流体の検出を可能にすることである。

【課題を解決するための手段】

【0021】

本発明の請求項1に記載の磁性流体検出装置は、被検体内部に滞留している磁性流体を交流励磁するために振動又は回転する1個又は複数の磁石と、前記1個又は複数の磁石で交流励磁された前記磁性流体を構成する磁性微粒子が磁化に伴い振動することによって前記被検体内部に発生する弾性波又は音波を検出するための1個又は複数の音響トランスデュ

50

ーサとを具備し、前記音響トランスデューサの出力を増幅した信号に基づいて前記磁性流体を検出することを特徴としている。

【0022】

また、本発明の請求項2に記載の磁性流体検出装置は、被検体内部に滞留している磁性流体を磁気パルスで励磁するための1個又は複数の電磁石と、前記1個又は複数の電磁石が発生した磁気パルスで励磁された前記磁性流体を構成する磁性微粒子が磁化に伴い振動することによって前記被検体内部に発生する弾性波又は音波又は超音波を検出するための1個又は複数の音響トランスデューサとを具備し、前記音響トランスデューサの出力を増幅した信号に基づいて前記磁性流体を検出することを特徴としている。

【0023】

また、本発明の請求項3は、請求項2に記載の磁性流体検出装置において、前記複数の電磁石が、前記磁性流体に大きな振動速度を発生させるために順次時刻をずらして磁気パルスで駆動されることを特徴としている。

【0024】

また、本発明の請求項4は、請求項2に記載の磁性流体検出装置において、前記電磁磁石の駆動パルスに脈動を与え、前記音響トランスデューサの出力を増幅した信号に対して復調を施し、音響パルスの脈動を検出することを特徴としている。

【発明の効果】

【0025】

本発明の請求項1に記載の構成であれば、例えばフェルモキシデスのように既にMRI断層撮影装置用の造影剤として認可され、人体への安全性が確認されている磁性流体をトレーサーとして使用することができる。また、例えばネオジウム磁石等の強力な磁界を発生できる永久磁石を励磁手段として用いることができ、磁石の振動または回転に伴って発生する励磁磁界の空間的な変調によって、磁性流体を構成する磁性微粒子を位置選択的に振動させることができる。さらに、振動の結果として前記被検体内部に磁性流体滞留部位に発生して組織内を伝搬する弾性波又は音波を音響トランスデューサによって捕捉することができる。また、音響トランスデューサの出力を増幅することで磁性流体の滞留が低濃度であり、発生する弾性波又は音波が微弱であっても十分な検出感度を達成することができる。さらに、音源が微小点である場合でも、音波の距離減衰は伝搬距離の1乗に反比例するだけであるから、距離の2乗に反比例する空間磁気勾配を計測する場合に比べてより深部の組織に滞留する磁性流体の存在をより容易に検出することができるという特有の効果奏する。

【0026】

本発明の請求項2に記載の構成であれば、例えばフェルモキシデスのように既にMRI断層撮影装置用の造影剤として認可され、人体への安全性が確認されている磁性流体をトレーサーとして使用することができる。また、励磁手段として電磁磁石を用いているため、磁石自身を振動または回転させる必要がなく、任意の周波数で励磁磁界の空間的な変調をかけることができ、磁性流体を構成する磁性微粒子を位置選択的に振動させることができる。さらに、振動の結果として前記被検体内部に磁性流体滞留部位に発生して組織内を伝搬する弾性波又は音波を音響トランスデューサによって捕捉することができる。また、音響トランスデューサの出力を増幅することで磁性流体の滞留が低濃度であり、発生する弾性波又は音波が微弱であっても十分な検出感度を達成することができる。さらに、音源が微小点である場合でも、音波の距離減衰は伝搬距離の1乗に反比例するだけであるから、距離の2乗に反比例する空間磁気勾配を計測する場合に比べてより深部の組織に滞留する磁性流体の存在をより容易に検出することができるという特有の効果奏する。

【0027】

本発明の請求項3に記載の構成であれば、複数の電磁石が駆動される時刻をずらして磁気パルスが発生することができるので、磁性流体を構成する磁性微粒子の振動速度が大きくなるように駆動することが可能になり、ひいては磁性微粒子が発生する弾性波又は音波又は超音波の音圧を1個の電磁磁石で駆動する場合に比べ大きくすることが可能になると

10

20

30

40

50

いう特有の効果を奏する。

【0028】

本発明の請求項4に記載の構成であれば、電磁磁石を超音波域の周波数で駆動している場合においても、駆動パルスに脈動を与え、音響トランスデューサの出力を増幅した信号に対して復調を施すことにより、音響パルスの脈動を検出することができ、より確実に磁性流体の滞留部位を補足することができるという特有の効果を奏する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0029】

本願発明者等は、前記課題を解決するために鋭意検討した。

【0030】

磁性流体には図1に示すようにフェライトや砂鉄、鉄製の釘等の磁性体と同様に、磁石によって磁化されると磁性流体を構成する磁性微粒子自体に磁気モーメントが発生し、励磁している磁石に引き寄せられる性質がある。適当な磁力を持った磁石を用いれば、地球重力の存在下においても落下することなく、磁化に伴って発生する吸引力により状態を保持し続け、図1のような状態を保つことができるのである。図1は試験管内に磁性流体を入れた状態で、試験管の外側からコイン型のネオジウム磁石を近づけ、磁性流体に吸引力を発生させた状態で徐々に磁石を上を移動させて撮影した写真を基にして作成した画像である。

10

【0031】

しかしながら、図2に示すようにフェライトや砂鉄、鉄製の釘等の磁性体21を非磁性壁22を挟んで磁石23によって磁化している場合には磁化によって生じた磁気極性に基いて磁性体21同士は互にくっつき合うが、磁性流体を構成する磁性微粒子は磁石の磁力で吸引された状態においても磁性微粒子同士が凝集することはない。これは例えば図3aに示すように磁性流体の構造が、磁性微粒子31の周囲には添加されている界面活性剤32が多数集結して層が構成されており、界面活性剤32どうしの反発力によって磁性微粒子31同士が凝集しない非常に安定なコロイドを形成しているためなのである。図3bに示すように磁性流体に作用する吸引力は磁石23を近づけている間だけ作用し、各磁性微粒子31を磁化する。磁化された各磁性微粒子は互いに引き合い、くっつき合うが、各磁性微粒子を取り巻いている界面活性剤32の層の反発力のため、吸引力と反発力がバランスする位置に留まるので凝集することはない。磁石23を遠ざけると磁性流体は通常の液体と同様の形状に戻る。これは磁性流体を構成する磁性微粒子の直径が数百nm(ナノメートル)前後と非常に小さいため、残留磁気は殆どなく、磁化が無くなれば界面活性剤どうしの反発力が有意に作用し、熱的なブラウン運動によって分散するためである。

20

30

【0032】

そこで、本願発明者等は、磁石を磁性流体に近づけた状態と遠ざけた状態を高速に繰り返せば、または電磁磁石で励磁磁界を発生させた状態と磁界を発生させない状態を繰り返せば、磁性流体を構成する磁性微粒子に粒子振動を与えられるのではないかと考えた。即ち、図4に示すように励磁磁界の強弱、変動、又は有無によって、磁性微粒子間の吸引力と界面活性剤層間の反発力のバランスが変わるために、磁気に対して弾性を示す磁気弾性効果の存在を期待したのである。図4aは外部磁界による励磁がない場合、図4bは外部から弱い励磁が行われている場合、図4cは外部から強い励磁が行われている場合に対応しており、磁気弾性効果は磁力線方向に顕著に現われると予測された。一般に、媒質内に存在する微粒子が同一方向に位相の揃った粒子振動状態を持てば、媒質内には弾性波又は音波又は超音波が発生する。磁性流体に対しても励磁磁界で空間磁気変調を与えれば、同様に媒質内に弾性波又は音波又は超音波が発生するのではないかと考えたのである。その結果、電磁磁石を周波数250Hzの連続的な矩形電圧パルスで高速にオンとオフを繰り返して、矩形試験管に入れられた主成分Fe<sub>304</sub>マグネタイトからなる濃度35%の磁性流体に対して、磁束密度30ガウスの連続的な磁気パルスで励磁したところ、聴診器を通して試験管内に発生している音波を直接聞き取ることに成功したのである。

40

50

## 【0033】

電磁磁石を駆動している矩形電圧パルスの周波数を変更しても、聞き取れる媒質内音波の周波数は駆動電圧パルスの周波数と一致しており、電磁磁石の駆動電流を大きくすれば聞き取れる媒質内音波の音圧も大きくなった。反対に電磁磁石の駆動電流を小さくすれば聞き取れる媒質内音波の音圧は小さくなることが判明した。また、聴診器を当てている部位が磁気を印加している部位から離れても音波は聞き取ることができた。音波は波動現象であるので、媒質密度と音速がほぼ同一の領域を透過、伝搬する性質がある。即ち、励磁されている磁性流体部分で発生した音波が磁性流体や試験管内を伝搬し、その音を聞き取ることができたことを示している。

## 【0034】

音波は媒質密度や音速が著しく異なる境界面に出会うと殆ど全反射をする性質があるのである。このため、媒質密度や音速がほぼ水と同一の生物組織内で発生した音波は、空気中には伝搬しにくく、反対に空気中を伝搬する音波は生物組織内には入り込みにくい性質がある。音波は無限に同一媒質が続く場合でも微小点音源から発生する音波の距離減衰は距離の1乗に反比例するが、微小磁場源が発生する磁界の距離減衰は距離の2乗に反比例する。従って、音波の計測は磁場の計測に比して有利である。深部組織からの音波であっても距離減衰の効果は小さく、空間磁気勾配を計測する方式よりも有利であると考えられた。

10

## 【0035】

上記の実験を踏まえて、本願発明者らは本発明を完成させたのである。

20

## 【0036】

以下、図面を参照して本発明の実施の形態を説明する。なお、図中同一または相当部分には同一符号を付してその説明は繰返さない。

## 【実施例1】

## 【0037】

センチネルリンパ節の同定のために局注される磁性流体の容量は多くても数ミリリットル程度であるので、センチネルリンパ節に滞留する磁性流体が外部からの励磁に伴って発音する音波の音圧は微小であり、聴診器で聞き取ることが困難である。そこで、音響トランスデューサで体内を伝搬してくる微弱音を捕捉し、音響トランスデューサの出力電圧を交流増幅器で増幅する必要が生じる。

30

## 【0038】

図5aは、本発明装置の1実施例の構成図である。図示しない動力によって回転しているローター51の周囲に8個の磁石23が図示の通りの極性で交互に取り付けられている。磁石23間には非磁性材料で作られたスペーサ52が入れられ、磁石23とローター51を互いにしっかりと固定するために入れられている。磁石23とローター51とスペーサ52からなる回転部分は人体56に直接触れないように非磁性材料で作られた保護カバー53で回転部分が取り囲まれている。保護カバー53は回転部分から発生する騒音を低減する働きも兼ねている。人体組織との音響インピーダンスの整合がとられた音響トランスデューサ54が人体56表面に軽く押し当てられている。音響トランスデューサ54の電圧出力は増幅器55に供給され、微弱な受信音波に対して出力された微弱な電圧信号の振幅を十分な大きさに増幅している。

40

## 【0039】

以下、保護カバー53に入れられた回転部分を励磁部と呼ぶ。腫瘍部に磁性流体を局注してより所定時間経過後に、励磁部をセンチネルリンパ節が存在するか否か探索する人体56の探索領域に押し当てる。ローター51と磁石23は互いに固定されているので、ローター51が回転することによって磁石23も回転する。その結果、人体56の組織内の観測点Pにおける励磁磁界は図5bのような変化を遂げる。磁石の回転に伴って励磁状態と非励磁状態を交互に繰り返す。ローター51が毎分1500回転で回転している場合にはローター51は毎秒25回転するので、磁石の個数が8個である本実施例の場合には磁界の周波数は100Hzとなるが、毎秒200Hzで励磁状態と非励磁状態を交互に繰り返す

50



返すことになる。もし、観測点 P に磁性流体が存在している場合には 200 Hz の音が点 P より発生する。点 P より発生した微弱な音波は人体 56 の組織を媒質として伝搬し、磁石による磁気印加点から離れた位置にある音響トランスデューサ 54 に到達する。人体 56 と周囲の空気は媒質密度も音速も大きく異なっており、人体 56 表面は音響インピーダンス境界になっている。即ち、空気中の騒音は人体内に入りにくく、人体内の音波は空気中には透過しにくい性質がある。音響トランスデューサ 54 は、効率良く人体内の音波を捕捉するために、聴診器に使われる人体の音響インピーダンスに整合する整合層を持った構造のトランスデューサか、超音波ゼリーでインピーダンス整合を取りながら測定を行う必要がある。音響トランスデューサ 56 には例えば P Z T のような圧電性素子、またはコンデンサマイクが使用できる。音響トランスデューサ 54 の電圧出力は増幅器 55 で強弱の検出が容易に行うことができる振幅レベルまで増幅を行う。励磁部が磁性流体の滞留しているリンパ節の近傍に押し当てられた場合に、増幅器 55 の信号振幅が増大するので、容易にセンチネルリンパ節を探し出すことができる。増幅器 55 の信号出力を図示しないスピーカーに接続しておけば、音の強弱によって容易にセンチネルリンパ節を探し出すことができる。

#### 【0040】

また、本実施例では、磁石 8 個を回動する場合について説明したが、図 5 c、図 5 d に示すように、磁石 1 個を高速に往復運動させるか、振動させても同様の効果が得られる。

#### 【実施例 2】

#### 【0041】

図 6 は、本発明装置の 1 実施例の構成図のうち、電磁磁石と電磁磁石を駆動する電子回路部を図示している。音響トランスデューサ 54 と増幅器 55 は図 5 と同様であるため、図示を省略している。ワンチップマイクロコントローラ 61 によって、周波数 500 Hz の矩形電圧パルスが生成されており、トランジスタと抵抗からなるスイッチング回路 62 に供給されている。電磁磁石 63 はフェライトコア 64 を磁性芯として銅線を用いたコイル 65 が巻かれた構造をしている。スイッチング回路 62 は電磁磁石 63 に接続されており、前記矩形電圧パルスに対応して電磁磁石による励磁状態と非励磁状態を交互に繰り返すことができる。磁性芯付きの電磁磁石は磁性芯無しの場合に比べて数倍の磁束密度での励磁を行うことができる。本実施例においては、磁性芯無しの場合 50 ガウスであった励磁磁界が磁性芯付きにした場合 250 ガウスに改善した。また、電磁磁石 63 には並列にフライバックダイオードと励磁状態時に点灯する LED 表示回路が接続されている。フライバックダイオードは接続励磁状態から非励磁状態に移行する際に電磁磁石のコイル両端に発生する逆起電力電圧パルスを短絡してスイッチング回路 62 を保護するためのものである。

#### 【0042】

しかしながら、磁性芯 64 もまた磁性体であるために電磁磁石 63 自身が発生する磁界で振動する。その結果、測定に不要な音波を発生してしまう。そこで、本実施例では、電磁磁石本体にエアダンパー 71 に取り付け、減圧した樹脂容器 72 に封入している。この構造により電磁磁石 63 から発生する不要な音波が人体 56 に入り込むことを防止している。

#### 【実施例 3】

#### 【0043】

図 8 は、本発明装置の 1 実施例の構成図のうち、電磁磁石と電磁磁石を駆動する電子回路部を図示している。人体内部には心臓の拍動音や呼吸に伴う音、消化器系の活動に伴う音等のノイズが多い。こうした生体活動音は測定の妨げになるので、バンドパスフィルタを用いて不要ノイズを取り除くこともできるが、電磁磁石の駆動周波数を上げ、生体内には本来存在しない超音波域で測定する方が S N 比を向上できる。それ故、電磁磁石を駆動する矩形電圧パルスの周波数を上げることが好ましい。しかしながら、電磁磁石はインダクタンス負荷であるため、インダクタンスを L ヘンリー、駆動周波数を f ヘルツとすればインピーダンス Z は  $j 2 \pi f L$  で与えられ、駆動周波数をあげるとインピーダンス Z も増

加してしまい、電源電圧一定の条件では電流が流せなくなり、励磁磁界強度が低下してしまう不具合を生じる。この事態を回避するために、本実施例においては電磁磁石63に並列にコンデンサ81を入れて並列共振回路を構成している。電磁磁石63のインダクタンスLに対応して適切な容量Cを選択することにより、目的の駆動周波数においてインピーダンスZを下げ、電源電圧を高電圧にしなくても十分な電流を流せるように設計することができる。並列共振回路を駆動する場合は、正弦波発振器82の出力を電圧-電流変換器83に供給し、正弦波電圧信号を電流に変換し、電磁磁石63を駆動している。正弦波で駆動する場合には、励磁磁界が存在する時刻と励磁磁界が存在しない時刻は駆動正弦波1波長の中で2回ずつ現われるので、磁性流体が発生する弾性波又は音波又は超音波の周波数は駆動周波数の2倍になる。

10

**【実施例4】****【0044】**

図9は本発明装置の1実施例の回路ブロック図を図示している。図10に示すように2つの電磁磁石で挟み込んだ領域に滞留している磁性流体を効率良く励磁する方式に対応している。本実施例では、駆動周波数は超音波領域を使用しているが、図9の回路ブロック図中に記載しているように2つの電磁磁石の駆動パルスは時間的にずらしており、2つの電磁磁石を交互に駆動させている。また、一定周期ごとに駆動休止期間を設けるために駆動パルスは周期的に脈動させている。駆動パルスの周波数は30キロヘルツであるが、脈動の周波数は200ヘルツである。

**【0045】**

図9において、音響トランスデューサ54の出力電圧は、増幅器55に供給され、29キロヘルツから31キロヘルツを透過するバンドパスフィルタ91に通され、不要周波数成分を除去している。さらに、バンドパスフィルタ91の出力は増幅器92に通され、十分なゲインを得た後、検波器93で復調を行い、エンベロープを抽出している。この処理によって200Hzの駆動パルスの脈動成分を抽出するのである。この後、ローパスフィルタ94に通され、不要周波数成分を除去している。測定は超音波領域で実施しているが、この出力を図示しないスピーカに接続すれば可聴周波数である200ヘルツの強弱でセンチネルリンパ節を探ることができる。

20

**【産業上の利用可能性】****【0046】**

本発明は、人体内に滞留した磁性流体を検出することができるので、磁性微粒子を標識した抗体又は酵素の位置を特定する場合にも使用することが可能である。

30

**【図面の簡単な説明】****【0047】**

【図1】磁性流体の性質を説明する説明図である。(発明を実施するための最良の形態)

【図2】フェライトや砂鉄、鉄製の釘等の磁性体の性質を説明する説明図である。(発明を実施するための最良の形態)

【図3】磁性流体の性質を説明する説明図である。(発明を実施するための最良の形態)

【図4】磁性流体の磁気弾性効果を説明する説明図である。(発明を実施するための最良の形態)

40

【図5】本発明の1実施形態を説明するシステム構成図である。(実施例1)

【図6】本発明の1実施形態における電磁磁石と電磁磁石駆動回路の説明図である。(実施例2)

【図7】本発明の1実施形態における電磁磁石の構造を説明する説明図である。(実施例2)

【図8】本発明の1実施形態における電磁磁石と電磁磁石駆動回路の説明図である。(実施例3)

【図9】本発明の1実施形態におけるシステムブロック図である。(実施例4)

【図10】本発明の1実施形態における2つの電磁磁石の役割を説明する図である。(実施例4)

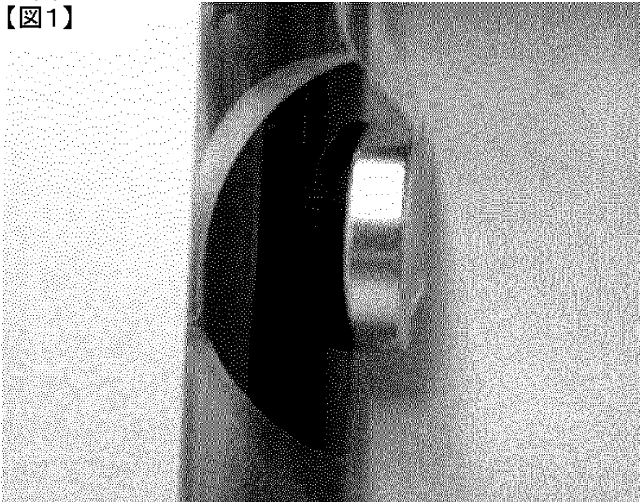
50

## 【符号の説明】

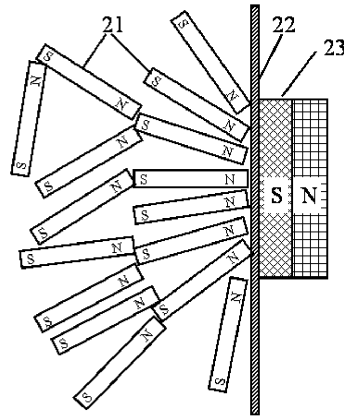
## 【0048】

2 1	フェライトや砂鉄、鉄製の釘等の磁性体	
2 2	非磁性壁	
2 3	磁石	
3 1	磁性微粒子	
3 2	界面活性剤	
5 1	ローター	
5 2	スペーサ	
5 3	保護カバー	10
5 4	音響トランスデューサ	
5 5	増幅器	
5 6	人体	
6 1	ワンチップマイクロコントローラ	
6 2	トランジスタと抵抗からなるスイッチング回路	
6 3	電磁磁石	
6 4	フェライトコア	
6 5	コイル	
7 1	エアダンパー	
7 2	減圧した樹脂容器	20
8 1	コンデンサ	
8 2	正弦波発振器	
8 3	電圧 - 電流変換器	
9 1	バンドパスフィルタ	
9 2	増幅器	
9 3	検波器	
9 4	ローパスフィルタ	

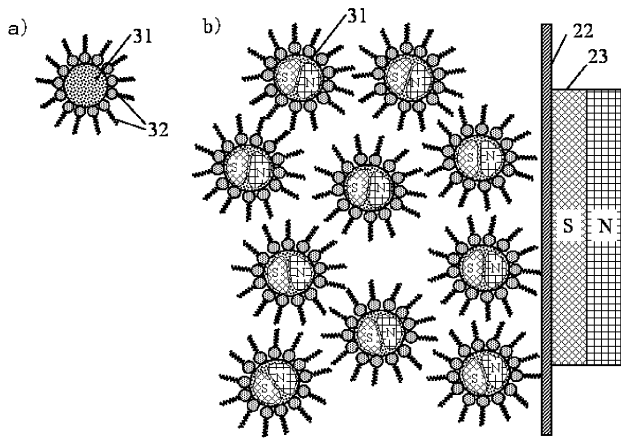
【 図 1 】  
【 図1】



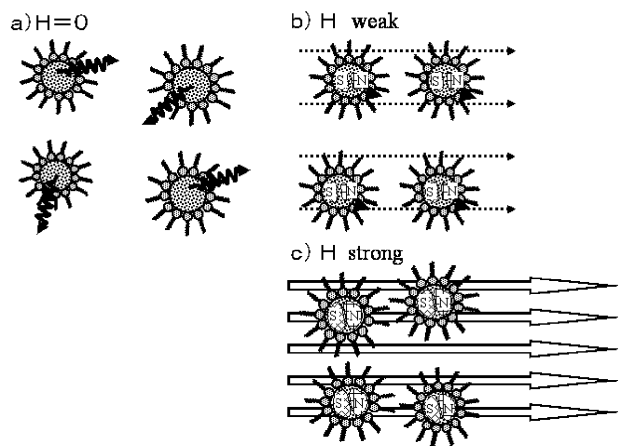
【 図 2 】  
【 図2】



【 図 3 】  
【 図3】

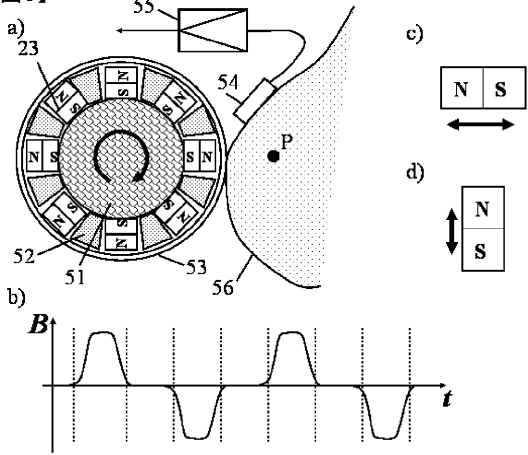


【 図 4 】  
【 図4】



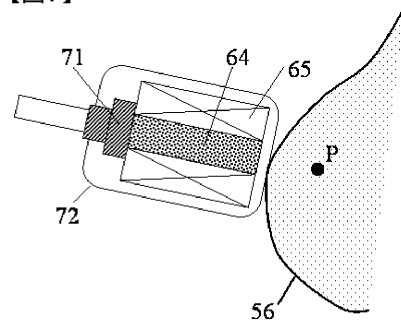
【図5】

【図5】



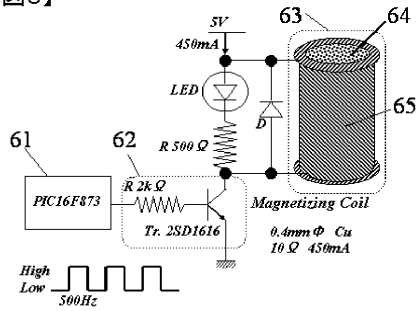
【図7】

【図7】



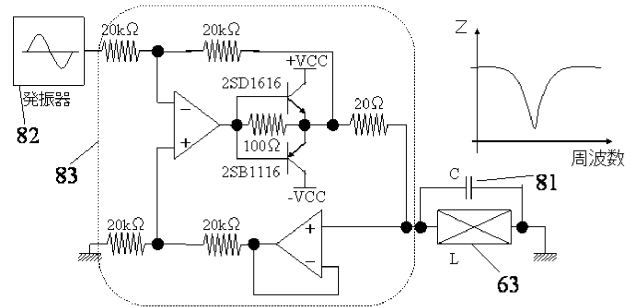
【図6】

【図6】



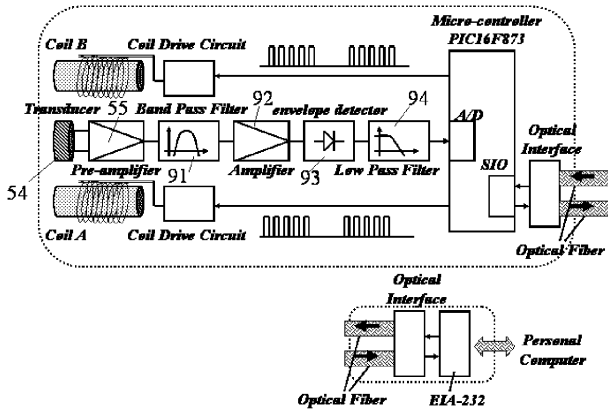
【図8】

【図8】



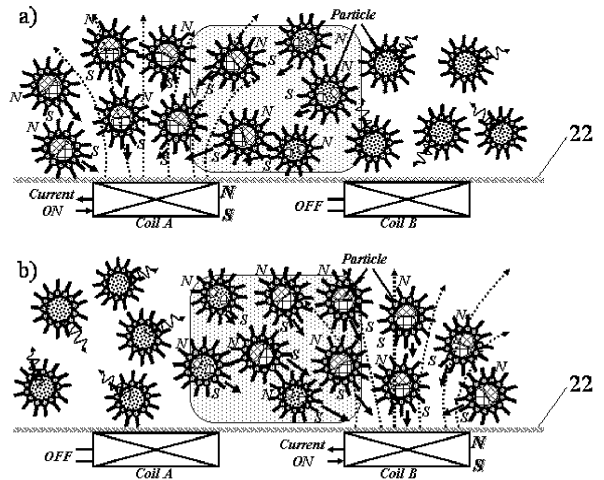
【図9】

【図9】



【図10】

【図10】



---

フロントページの続き

(72)発明者 パンクハースト、クエンティン  
イギリス国 ダブリューシー1イー 7エイチエヌ ロンドン トリントンプレイス 2 - 16、  
ユニバーシティー カレッジ ロンドン、ロンドン セントレ フォア ナノテクノロジー内  
Fターム(参考) 4C027 AA10 BB00 CC00