

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7621937号
(P7621937)

(45)発行日 令和7年1月27日(2025.1.27)

(24)登録日 令和7年1月17日(2025.1.17)

(51)国際特許分類

F I

G 0 1 N 24/08 (2006.01)

G 0 1 N 24/08 5 1 0 Q

請求項の数 20 (全74頁)

(21)出願番号	特願2021-514614(P2021-514614)	(73)特許権者	521103886
(86)(22)出願日	令和1年9月13日(2019.9.13)		1 0 2 5 0 9 2 9 カナダ インコーポレ
(65)公表番号	特表2022-500656(P2022-500656		ーテッド
	A)		カナダ国, オンタリオ州 エム5エイチ
(43)公表日	令和4年1月4日(2022.1.4)		3イー5, トロント, ユニバーシティ
(86)国際出願番号	PCT/CA2019/051305		アベニュー 2 5 0, スイート 2 0 0
(87)国際公開番号	WO2020/051716	(74)代理人	100079108
(87)国際公開日	令和2年3月19日(2020.3.19)		弁理士 稲葉 良幸
審査請求日	令和4年9月9日(2022.9.9)	(74)代理人	100109346
(31)優先権主張番号	62/731,576		弁理士 大貫 敏史
(32)優先日	平成30年9月14日(2018.9.14)	(74)代理人	100117189
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 江口 昭彦
		(74)代理人	100134120
			弁理士 内藤 和彦
		(72)発明者	オブライエン, デイビッド
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 代謝産物レベルの *i n - v i v o* 非侵襲的測定のための方法及びシステム

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

核磁気共鳴（NMR）機器を用いたサンプル内の小分子代謝産物の濃度の *i n - v i v o* 又は *i n - v i t r o* 非侵襲的定量化の方法において、
空間的に均一に近い静磁場（ B_0 ）を印加して、前記サンプルの磁化を誘導することと、
前記サンプル内にある水の磁化により生成される水信号を抑制することであって、
前記サンプルは代謝産物プロトンのアンサンブルを含み、
前記水信号を抑制することは、
第一の高周波（RF）刺激パルス（ B_1 ）を印加して、前記水の磁化を横平面へと回転させることであって、前記第一のRF刺激パルス（ B_1 ）は、前記印加された第一の高周波（RF）刺激パルス（ B_1 ）の周波数応答の $n u l l$ 周波数に一致する化学シフトを有する前記サンプル内にある前記代謝産物プロトンのアンサンブルのうちの1つ又は複数に関連付けられた1つ又は複数の化学シフト共鳴周波数に関する応答を減少させる周波数応答を有し、前記周波数応答の強度は、表現 $| s i n c^n(\pi \Delta f \tau) |$ によって定義され、 n は整数であり、 $n = 1$ 又は $n = 2$ であり、 $n \tau$ は前記パルスの持続時間長であり、 $s i n c$ 関数の $n u l l$ 周波数は、前記1つ又は複数の化学シフト共鳴周波数のうちの少なくとも一つに位置付けられ、 Δf は、前記化学シフト共鳴周波数のうちの前記水信号の共鳴中心周波数からオフセットされた周波数であり、前記 $s i n c$ 関数の前記 $n u l l$ 周波数は、前記 $s i n c$ 関数の強度が最小又はゼロになる周波数である、ことと、
前記第一の高周波（RF）刺激パルス（ B_1 ）を印加することについて、前記サン

ルにディフェージングパルス勾配を適用して、前記サンプル内にある前記水のスピンの歳差運動のコヒーレンスをディフェーズすることであって、前記第一の高周波（RF）刺激パルス（ B_1 ）及び前記ディフェージングパルス勾配は、前記サンプル内にある水の磁化により生成される水信号を抑制することと、

前記ディフェージングパルス勾配を適用することによって、第二のRF刺激パルス（ B_1 ）を前記サンプルに印加して、前記代謝産物プロトンのアンサンブルのうちの1つ又は複数を励起させることと、

前記サンプルにより生成される自由誘導減衰（FID）信号を検出することと、

プロセッサユニットによって、前記FID信号を磁気共鳴周波数スペクトルに変換することと、

前記プロセッサユニットによって、前記印加された第一の高周波（RF）刺激パルス（ B_1 ）の周波数応答のnull周波数に一致する化学シフトを有する前記磁気共鳴周波数スペクトル内の1つ又は複数の共鳴ピークに基づいて前記サンプル内の前記代謝産物の濃度を特定することと、

を含む、水信号を抑制することと、

を含む方法。

【請求項2】

τ は、 $\tau = (f_{H_2O} - f_{resonance})^{-1}$ で定義され、 f_{H_2O} は、水プロトンの共鳴周波数であり、 $f_{resonance}$ は、前記印加された第一の高周波（RF）刺激パルス（ B_1 ）の周波数応答のnull周波数が前記磁気共鳴周波数スペクトル内の化学シフト共鳴周波数に一致するように、前記磁気共鳴周波数スペクトル内の1つ又は複数の共鳴ピークから選択され、

前記方法は、前記FID信号を前記磁気共鳴周波数スペクトルに変換する前に、連続波照射パルスを印加することによって、前記サンプルに等核デカップリングを適用することを更に含み、前記等核デカップリングは、前記FID信号を検出することと少なくとも部分的に同時に適用される、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記小分子代謝産物の前記濃度の定量化は、グルコース濃度の定量化を含み、前記代謝産物プロトンのアンサンブルは、グルコース水素プロトンのアンサンブルを含み、

前記第一のRF刺激パルス（ B_1 ）が、アルファ及びベータ基水素プロトンを含む前記グルコース水素プロトンのアンサンブルに関連付けられた化学シフト共鳴周波数に関する励起を減少させる周波数応答を有するように、前記水の磁化を横平面へと回転させるために、前記第一の高周波（RF）刺激パルス（ B_1 ）の印加が行われ、前記周波数応答の強度は、表現 $|\text{sinc}^n(\pi \Delta f \tau)|$ によって定義され、 n は整数であり、 $n=1$ 又は $n=2$ であり、 $n\tau$ は前記パルスの持続時間長であり、 sinc 関数のnull周波数は、前記ベータ基水素プロトンの少なくとも化学シフト共鳴周波数に位置付けられ、 Δf は、前記水信号の共鳴中心周波数からオフセットされた周波数であり、前記 sinc 関数の前記null周波数は、前記 sinc 関数の強度が最小又はゼロになる周波数であり、

前記アルファ及びベータ基水素プロトンを含む前記グルコース水素プロトンのアンサンブルを励起させるために、前記ディフェージングパルス勾配を適用することによって、前記第二のRF刺激パルス（ B_1 ）の印加が行われ、

前記グルコース水素プロトンのアンサンブルの緩和により、前記自由誘導減衰（FID）信号が生成され、

前記方法は、

前記グルコース水素プロトンのアンサンブルにより生成される前記磁気共鳴周波数スペクトル内の共鳴ピークに基づいて、前記サンプル中のグルコース濃度を、前記プロセッサユニットを用いて、特定することを更に含み、請求項1に記載の方法。

【請求項4】

前記静磁場（ B_0 ）は、約1.5テスラ～約2テスラの強度を有し、且つ／又は前記静磁場（ B_0 ）は、約0.01ppm～約0.1ppm未満の磁場均一度を有し、あるいは、

10

20

30

40

50

前記NMRはポイントオブケア用に構成され、好ましくは、前記方法は約1.68テスラの静磁場(B_0)を発生させることをさらに含み、水の共鳴周波数(f_{H_2O})は約71.5MHzであり、好ましくは、 τ は約163ミリ秒である、請求項3に記載の方法。

【請求項5】

前記第一のRF刺激パルス(B_1)を、三角波励起パルスを有するエンベロープ変調パルストレインを発生させることによって提供することをさらに含む、請求項3に記載の方法。

【請求項6】

前記ディフェージングパルス勾配を、DC結合シムコイルの集合によって発生させることをさらに含む、請求項3に記載の方法。

【請求項7】

左回り円偏光となるように第二の刺激場(B_1)を発生させることをさらに含む、請求項3に記載の方法。

【請求項8】

前記第二の刺激場(B_1)を約1.5ms未満にわたって印加し、指数関数的速度 T_2^* の前記グルコース水素プロトンのアンサンブルの横緩和減衰を低減させることをさらに含む、請求項3に記載の方法。

【請求項9】

前記FID信号を検出することの前に、スペクトル編集を適用して、グルコース共鳴をその他の高分子により生成される共鳴と区別することをさらに含む、請求項3に記載の方法。

【請求項10】

τ は、 $\tau = (f_{H_2O} - f_{\beta-glc})^{-1}$ で定義され、 f_{H_2O} は、水プロトンの共鳴周波数であり、 $f_{\beta-glc}$ はベータグルコースアノマ¹CH水素基プロトンの共鳴周波数であり、前記方法は、前記FID信号を前記磁気共鳴周波数スペクトルに変換する前に、グルコースアルファ及びベータアノマ²CH基水素プロトン共鳴周波数で、連続波照射パルスを印加することによって、前記グルコース水素プロトンのアンサンブルに等核デカップリングを適用することをさらに含み、前記等核デカップリングは、前記FID信号を検出することと少なくとも部分的に同時に適用される、請求項3に記載の方法。

【請求項11】

前記グルコース水素プロトンのアンサンブルは、アルファグルコースアノマ¹CH水素基プロトンと前記ベータグルコースアノマ¹CH水素基プロトンを含み、

前記方法は、

前記アルファグルコースアノマ¹CH水素基プロトン及び前記ベータグルコースアノマ¹CH水素基プロトンの前記化学シフト共鳴周波数を含む周波数範囲で前記第二のRF刺激パルス(B_1)を発生させること、又は

前記アルファグルコースアノマ²CH基水素プロトン及び前記ベータグルコースアノマ²CH基水素プロトンの共鳴周波数で前記連続波照射パルスを印加すること、又は

前記サンプル中のグルコース濃度を、前記共鳴周波数スペクトル内での前記アルファグルコースアノマ¹CH水素基プロトン及び前記ベータグルコースアノマ¹CH水素基プロトンに関する前記共鳴ピークの振幅の1対1のマッピングに基づいて特定すること、

のうちの1つをさらに含み、

前記サンプル中の前記グルコース濃度を前記特定することは、

前記アルファグルコースアノマ¹CH水素基プロトン及び前記ベータグルコースアノマ¹CH水素基プロトンに関する前記共鳴ピークの振幅を既知のグルコース濃度参照基準と相関させること、又は

前記アルファグルコースアノマ¹CH水素基プロトン及び前記ベータグルコースアノマ¹CH水素基プロトンの共鳴ピークのアノマ比を特定すること、及び

前記アノマ比、及び前記サンプルの温度及びpHレベルを決定すること、

のうちの1つを含む、請求項10に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 1 2】

小型ポータブル NMR 機器において、
磁気シールドを提供するハウジングと、
前記ハウジング内に配置された永久磁石アセンブリであって、均等に近い磁場 (B_0) を印加してサンプルの磁化を誘導するように構成された永久磁石アセンブリと、
高周波 (RF) 送信ユニットであって、
第一の RF 刺激パルス (B_1) を印加して、前記サンプル内にある水の磁化を横平面へと回転させることであって、前記第一の RF 刺激パルス (B_1) は、前記印加された第一の高周波 (RF) 刺激パルス (B_1) の周波数応答の n 個の周波数に一致する化学シフト共鳴周波数を有する前記サンプル内にある代謝産物プロトンの 1 つ又は複数のアンサンブル に関連付けられた 1 つ又は複数の化学シフト共鳴周波数に関する応答を減少させる周波数応答を有し、前記周波数応答の強度は、表現 $| \sin c^n (\pi \Delta f \tau) |$ によって定義され、 n は整数であり、 $n = 1$ 又は $n = 2$ であり、 $n \tau$ は前記パルスの持続時間長であり、 $\sin c$ 関数の n 個の周波数は、前記 1 つ又は複数の化学シフト共鳴周波数のうちの少なくとも一つに位置付けられ、 Δf は、前記水信号の共鳴中心周波数からオフセットされた周波数であり、前記 $\sin c$ 関数の前記 n 個の周波数は、前記 $\sin c$ 関数の強度が最小又はゼロになる周波数である、ことと、
前記第一の RF 刺激パルス (B_1) を印加することによって、前記サンプルにディフュー징パルス勾配を適用して、前記サンプル内にある前記水のスピン歳差運動のコヒーレンスをディフェーズすることと、
前記ディフュー징パルス勾配を適用することによって、第二の RF 刺激パルス (B_1) を前記サンプルに印加して、前記代謝産物プロトンのアンサンブルの少なくとも 1 つの小集合を励起させることと、
を行うように構成され、前記第一の RF 刺激パルス (B_1) 及び前記ディフュー징パルス勾配は、前記サンプル内にある水の磁化によって生成される水信号を抑制し、前記サンプルは代謝産物プロトンのアンサンブルを含む、RF 送信ユニットと、
前記代謝産物プロトンの 1 つ以上のアンサンブルの緩和により生成される自由誘導減衰 (FID) 信号を検出するように構成された RF 受信ユニットと、
前記 RF 受信ユニットに連結されたプロセッサユニットであって、
前記 FID 信号を磁気共鳴周波数スペクトルに変換することと、
前記印加された第一の高周波 (RF) 刺激パルス (B_1) の周波数応答の n 個の周波数に一致する化学シフトを有する前記磁気共鳴周波数スペクトル内の 1 つ又は複数の共鳴ピークに基づいて前記サンプル中の代謝産物の濃度を特定することと、
を行うように構成されたプロセッサユニットと、
を含む小型ポータブル NMR 機器。

【請求項 1 3】

前記ハウジングは、サンプルキャビティを含み、(a) 前記ハウジングは、卓上クレードル内に保持される大きさであり、前記サンプルキャビティは、前記サンプルを保持するサンプルインサートを受ける大きさであるか、又は (b) 前記ハウジングは、被験者が手で握る大きさであり、前記サンプルは、前記被験者の指又は親指により提供され、前記サンプルキャビティは、前記被験者の 1 本の指を受ける大きさであるかのいずれかであり、且つ／又は

前記機器は、前記機器を作動させるために触れることのできるタッチセンサをさらに含む、請求項 1 2 に記載の機器。

【請求項 1 4】

ポータブル分光計をさらに含み、前記ポータブル分光計は、
同相成分と直角成分を有するパルス RF 信号を生成するように構成された高周波 (RF) 源と、

前記パルス RF 信号を受信し、パルス RF 刺激場 (B_1) を生成するように構成された送信ユニットであって、RF 信号の同相成分を受信し、RF 刺激場の同相成分を生成する

少なくとも1つの第一の送信インダクタコイルを備える第一の送信バンドパスフィルタを有する第一の送信経路と、RF信号の直角成分を受信し、RF刺激場の直角成分を生成する少なくとも1つの第二の送信インダクタコイルを備える第二の送信バンドパスフィルタを有する第二の送信経路を含む、送信ユニットと、

前記サンプルによって前記パルスRF刺激場 (B_1) に応答して生成される共鳴信号を受信するように構成された受信ユニットであって、

前記共鳴信号の同相成分を受信する少なくとも1つの第一の受信インダクタコイルを備える第一の受信バンドパスフィルタを有する第一の受信経路と、

前記共鳴信号の直角成分を受信する少なくとも1つの第二の受信インダクタコイルを備える第二の受信バンドパスフィルタを有する第二の受信経路と、
を含む受信ユニットと、

10

前記RF源、前記送信ユニット、及び前記受信ユニットに連結されるプロセッサユニットであって、制御信号を前記RF源に送信して前記パルスRF信号を生成し、前記パルスRF信号を前記送信ユニットに送信して前記パルスRF刺激場 (B_1) が生成されるようにすることによって前記ポータブル分光計の動作を制御するように構成され、さらに、前記受信ユニットからの前記共鳴信号の前記同相及び直角成分を受信するように構成されたプロセッサユニットと、を含む、請求項12に記載の機器。

【請求項15】

前記第一の送信バンドパスフィルタの前記少なくとも1つの第一の送信インダクタコイル、前記第二の送信バンドパスフィルタの前記少なくとも1つの第二の送信インダクタコイル、前記第一の受信バンドパスフィルタの前記少なくとも1つの第一の受信インダクタコイル及び前記第二の受信バンドパスフィルタの前記少なくとも1つの第二の受信インダクタコイルはボリウムコイルであるか、又は

20

前記第一の送信バンドパスフィルタの前記少なくとも1つの第一の送信インダクタコイル、前記第二の送信バンドパスフィルタの前記少なくとも1つの第二の送信インダクタコイル、前記第一の受信バンドパスフィルタの前記少なくとも1つの第一の受信インダクタコイルと、前記第二の受信バンドパスフィルタの前記少なくとも1つの第二の受信インダクタコイルは各々、相互に関して、且つ共通軸に関して同軸的に位置付けられた斜め巻き余弦波コイルであって、前記第一の送信バンドパスフィルタの前記少なくとも1つの第一の送信インダクタコイル、及び前記第二の送信バンドパスフィルタの前記少なくとも1つの第二の送信インダクタコイルは、円偏光又は楕円偏光の少なくとも一方であるRF刺激場 (B_1) を発生させるように構成され、前記共鳴信号は、横平面内の磁化の減衰によって発生される自由誘導減衰 (FID) 信号であり、前記受信ユニットは、2つの前記斜め巻き余弦波コイルにより受信された前記FID信号の和と差を用いて、2つの横空間軸への磁化の投射を区別するか、又は

30

前記第一及び第二の受信バンドパスフィルタは、少なくとも1つの同位体ラーモア周波数を含む第二の通過帯域周波数範囲を通過させるように構成され、且つ／又は

前記第一及び第二の受信バンドパスフィルタは、フッ素 (^{19}F) と水素 (^1H) のラーモア周波数を含む少なくとも1つの同位体ラーモア周波数を含む第二の通過帯域周波数範囲を通過させるように構成されている、請求項14に記載の機器。

40

【請求項16】

前記永久磁石アセンブリは、対称軸 (z 軸) の周囲で回転される軸対称セグメント永久磁石アセンブリを含み、前記永久磁石アセンブリは、ボアを通じて空間的に均一に近い静磁場 (B_0) を発生させるように構成され、前記永久磁石アセンブリは、

前記ボアの上に $+z$ 方向に積み重ねられ、前記 $+z$ 方向への磁化を有する上側ディスクコーン磁石セグメントと、

前記ボアの下に $-z$ 方向に積み重ねられ、前記 $+z$ 方向への磁化を有する下側ディスクコーン磁石セグメントと、

前記ボアから半径方向 (r) に外側に $+r$ 方向に配置され、前記 $-z$ 方向への磁化を有する中央リング磁石セグメントであって、前記中央リング磁石が前記ボアの少なくとも

50

一部を取り囲み、前記ボアへのアクセス開口は遮らないままとする中央リング磁石セグメントと、

前記中央リングセグメントの上方に前記 $+z$ 方向に積み重ねられ、前記上側ディスクコーン磁石セグメントから半径方向に外側に前記 $+r$ 方向に配置される上側リング磁石セグメントであって、前記 $+r$ 方向への磁化を有する上側リング磁石セグメントと、

前記中央リングセグメントの下方に前記 $-z$ 方向に積み重ねられ、前記下側ディスクコーン磁石セグメントから半径方向に外側に前記 $+r$ 方向に配置された下側リング磁石セグメントと、を含み、

前記上側リング磁石セグメントは前記 $-r$ 方向への磁化を有し、各磁石セグメントにより生成された前記磁場の重畳によって前記対称軸に沿って前記ボアを通じて前記空間的に均一に近い静磁場 (B_0) が生成され、

前記永久磁石アセンブリは、前記空間的に均一に近い静磁場に空間磁場補正を提供するように構成されたシミング装置を含む、請求項 12 に記載の機器。

【請求項 17】

前記永久磁石アセンブリは、ネオジム合金 ($NdFeB$) 永久磁石セグメントを備え、前記ネオジム合金 ($NdFeB$) 永久磁石セグメントは、各ネオジム合金 ($NdFeB$) 永久磁石セグメントにより生成される磁場の重畳が、

i) 重量約 10 kg 及び高さと直径とが約 10 cm の配列において、磁石ボアを通じて生成された空間的に均一に近い、約 1.5 テスラより強い、静磁場 (B_0)、好ましくは、磁石ボアを通じて生成された空間的に均一に近い、約 1.5 テスラ～約 2 テスラの静磁場 (B_0)、

ii) シミング装置により提供される補正により、約 0.1 ppm 未満、好ましくは、実質的に 0.01 ppm の磁場均一度を有する空間的に均一に近い静磁場 (B_0)、及び／又は

iii) 前記永久磁石アセンブリ内の 5 ガウス磁力線による前記永久磁石の 3 次元閉じ込め

を提供するように構成されている、請求項 16 に記載の機器。

【請求項 18】

前記永久磁石アセンブリの各磁石セグメントは、前記永久磁石アセンブリ内での各磁石セグメントにより生成される前記磁場の重畳を可能にする硬質永久磁石合金で形成され、好ましくは、前記硬質永久磁石合金はネオジム ($NdFeB$) であり、且つ／又は

好ましくは、前記中央リング磁石セグメントは、高い反転保磁場に対抗するために N40 グレード $NdFeB$ で形成され、前記上側及び下側上側リング磁石セグメントは、最適な磁場閉じ込めを提供するために N40 グレード $NdFeB$ で形成され、且つ／又は

前記中央リング磁石セグメントの、前記ボアに面する内面は、半径方向に内側に湾曲し、前記ボアを通じて生成される前記空間的に均一に近い静磁場 (B_0) の前記均一度を改善するように構成される補正磁石セグメントを含み、好ましくは、前記補正磁石セグメントは、高透磁性軟鋼から形成される磁極片である、請求項 16 に記載の機器。

【請求項 19】

空間的に均一に近いプロファイルを有する静磁場のための空間磁場補正を提供するように構成されたシミングアセンブリをさらに含み、前記シミング装置は、同心円状電流導体の第一及び第二の集合を含み、

前記同心円状電流導体の第一の集合の各同心円状導体は、前記静磁場の軸に沿って、前記電流導体の第二の集合の対応する同心円状電流導体から離間され、それと反対側に配置されて、複数の電流導体ペアを形成し、各電流導体は、前記静磁場の前記空間的に均一に近いプロファイルを補正するための補償的磁場を生成する、請求項 12 に記載の機器。

【請求項 20】

前記複数の電流導体の各々はそれぞれの DC 電流により駆動され、又は

前記電流導体の第一及び第二の集合の各々は、複数の入れ子状電流導体を含み、各電流導体は、前記静磁場 (B_0) の軸と同一直線上の中心点を有し、又は

10

20

30

40

50

各電流導体により生成される前記磁場は、球面関数の多項式展開を用いて表現され、各電流導体は偶数及び奇数の両方の多項式項を生成し、異なる半径を有する前記電流導体は、線形独立の多項式係数ベクトルを生成し、それによって、磁石ボア内に前記静磁場を生成する軸対称永久磁石アセンブリの磁石ボアの体積内に、何れの所望の方位角対称補償磁場も生成されるようにすることができ、又は

前記第一及び第二の集合の各々の中の前記電流導体は相互にオフセットされ、好ましくは、前記オフセットは約10度～45度のオフセットの範囲であり、前記シミング装置は、方位角と共に変化する静磁場のための空間磁場補正を生成するように構成される、請求項19に記載の機器。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、2018年9月14日に出願された米国仮特許出願第62／731,576号の利益を主張するものである。

【0002】

分野

本明細書には、一般に代謝産物レベルの測定及び、特に代謝産物レベルの *in-vivo* 非侵襲的測定のためのポータブル核磁気共鳴 (NMR: nuclear magnetic resonance) 機器に関する各種の実施形態が記載される。

【背景技術】

【0003】

背景

血液サンプル中の代謝産物レベル測定する従来の技術は、侵襲的で、不正確で、繰返し性がないことが多い。例えば、現在の血糖測定技術では、被検者の皮膚をランセットで穿刺し、少量の血液サンプルを生化学反応性の使い捨ての単一用途の試験紙に載せる必要がある。血液サンプルごとに新しく載せなければならない。皮膚を何度も穿刺することのほか、各サンプルバッチ用の新品の試験紙を購入することに伴う費用負担は、多くの場合、頻繁にグルコース試験を行う上での障害となっている。これは、1型糖尿病又は進行した2型糖尿病患者や、確実に適正なインシュリン投与の決定を下すために頻繁で正確な試験を必要とする個人にとって、特に問題である。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0004】

各種の実施形態の概要

本願の教示の広い態様によれば、ポータブル核磁気共鳴 (NMR) 機器を用いたサンプル中のグルコース濃度の *in-vivo* 非侵襲的定量化のための方法の少なくとも1つの実施形態が提供され、方法は、均一な静磁場 (B_0) を印加して、サンプルの磁化を誘導することと、サンプル内にある水の磁化によって生成される水信号を、周波数選択的抑制を用いて抑制することと、第一のRF刺激パルス (B_1) を印加して、グルコース水素プロトンのアンサンブルを励起させることと、グルコース水素プロトンのアンサンブルの緩和により生成される自由誘導遅延 (FID) 信号を検出することと、を含む。

【0005】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、水信号を抑制することは、第二のRF刺激パルス (B_1) を印加して、水の磁化を横平面上へと回転させることと、ディフェージングパルス傾斜を水信号に適用して、そのスピン歳差運動のコヒーレンスをディフェーズすることをさらに含み、水抑制は水信号の変調側波帯を低減させるために行われる。

【0006】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、静磁場 (B_0) は、約1.5テスラ～約2テスラの強度を有する。

10

20

30

40

50

【0007】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、静磁場 (B_0) は、約 0.01 ppm ~ 約 0.1 ppm 未満の磁場均一度を有する。

【0008】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、方法は、第二のRF刺激パルス (B_1) を、表現 $|\text{sinc}^2(\pi \Delta f \tau)|$ によって定義され、 2τ はパルスの持続時間である励起プロファイルを有するように生成することを含む。

【0009】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、方法は、第二のRF刺激パルス (B_1) を、表現 $|\text{sinc}(\pi \Delta f \tau)|$ によって定義され、 τ はパルスの持続時間である励起プロファイルを有するように生成することを含む。

10

【0010】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、方法は、中心が水の共鳴周波数 (f_{H_2O}) となるように第二のRF刺激パルス (B_1) を発生させることを含み、 τ は、 $\tau = (f_{H_2O} - f_{\beta-gluc})^{-1}$ で定義され、 $f_{\beta-gluc}$ はベータグルコースアノマ¹CH水素結合プロトンの共鳴周波数である。

【0011】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、方法は、約 1.68 テスラの静磁場 (B_0) を発生させることを含み、水の共鳴周波数 (f_{H_2O}) は約 71.5 MHz であり、 τ は約 163 ミリ秒である。

20

【0012】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、方法は、第二のRF刺激パルス (B_1) を、低デューティサイクルのエンベロップ変調パルストレインを発生させることによって提供することを含む。

【0013】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、方法は、第二のRF刺激パルス (B_1) を、Delays Alternating with Nutation for Tailored Excitation (DANTE) 技術を使って発生させることを含む。

【0014】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、第二のRF刺激パルス (B_1) は、双曲線セカントパルスとして実装される。

30

【0015】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、方法は、振幅の大きい第二の刺激RFパルス (B_1) を発生させることによって、水信号の抑制を増大させることを含む。

【0016】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、ディフェージングパルス傾斜はDC結合シムコイルの集合によって発生させられる。

【0017】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、グルコース水素プロトンのアンサンブルは、アルファグルコースアノマ¹CH水素結合プロトンとベータグルコースアノマ¹CH水素結合プロトンを含む。

40

【0018】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、方法は、第一のRF刺激パルス (B_1) を、グルコース水素プロトンのアンサンブルの正味磁気モーメントが横平面へと回転されるように発生させることを含む。

【0019】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、方法は、アルファグルコースアノマ¹CH水素結合プロトンとベータグルコースアノマ¹CH水素結合プロトンのラーモア周波数を含む周波数範囲の第一のRF刺激パルス (B_1) を発生させることを含む。

【0020】

50

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、アルファグルコースアノマ¹ C H 水素結合プロトンのラーモア周波数は5.223 ppmであり、ベータグルコースアノマ¹ C H 水素結合プロトンのラーモア周波数は4.634 ppmである。

【0021】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、方法は、左回り円偏光となるように第一の刺激磁場 (B_1) を発生させることを含む。

【0022】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、方法は、第一の刺激場 (B_1) を約1.5 ms 未満にわたって印加して、指数関数的速度 T_2^* のグルコース水素プロトンのアンサンプルの横緩和減衰を低減させることを含む。

【0023】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、方法は、第一の刺激場 (B_1) と第二の刺激場 (B_1) を、相互に関して同軸的に位置付けられ、共通軸に関して反対方向に傾けられる斜め巻き余弦波コイルを使って発生させることを含む。

【0024】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、方法は、グルコース水素プロトンのアンサンプルに等核デカップリングを適用することをさらに含み、等核デカップリングを適用することは、アルファグルコースアノマ² C H 水素結合プロトン及びベータグルコースアノマ² C H 水素結合プロトンの共鳴周波数の低連続波照射パルス印加することを含む。

【0025】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、アルファ及びベータアノマ² C H 水素結合プロトンの共鳴周波数は、それぞれ3.519 ppm及び3.23 ppmである。

【0026】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、等核デカップリングは、第一のRF刺激パルス (B_1) を印加することと少なくとも部分的に重複して、グルコース水素プロトンのアンサンプルを励起させる。

【0027】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、方法は、離散フーリエ変換 (DFT: Discrete Fourier Transform) をFID信号に適用して、FID信号を磁気共鳴周波数スペクトルに変換することをさらに含む。

【0028】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、方法は、サンプル中のグルコース濃度を、共鳴周波数スペクトル内でのアルファグルコースアノマ¹ C H 水素結合プロトン及びベータグルコースアノマ¹ C H 水素結合プロトンに関する共鳴ピークの振幅の1対1のマッピングに基づいて特定することをさらに含む。

【0029】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、サンプル中のグルコース濃度を特定することは、アルファグルコースアノマ¹ C H 水素結合プロトン及びベータグルコースアノマ¹ C H 水素結合プロトンに関する共鳴ピークの振幅を既知のグルコース濃度参照基準と相関させることを含む。

【0030】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、サンプル中のグルコース濃度を特定することは、アルファグルコースアノマ¹ C H 水素結合プロトン及びベータグルコースアノマ¹ C H 水素結合プロトンの共鳴ピークのアノマ比を特定することを含む。

【0031】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、方法は、第一のRF刺激パルス (B_1) を印加する前に、非選択的反転回復シーケンスを使用することによって高分子応答を無効にすることをさらに含む。

【0032】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、方法は、第一のRF刺激パルス (B_1)

10

20

30

40

50

を印加する前に、非選択的反転回復シーケンスを使用することによってグルコース水素プロトンのアンサンブルの応答を無効にし、高分子応答を測定することをさらに含む。

【0033】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、血液中を流れるグルコース分子を静止グルコース分子と区別するために磁気共鳴速度測定法(MRV:magnetic resonance velocimetry)が使用される。

【0034】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、グルコース濃度は、0.95統計的信頼度で+/-2%未満の誤差で特定される。

【0035】

本願の教示の他の広い態様によれば、サンプルに対して核磁気共鳴(NMR)分光法を実行する中で使用されるポータブル分光計の少なくとも1つの実施形態が提供され、ポータブル分光計は、同相成分と直角成分を有するパルスRF信号を生成するように構成された高周波(RF)源と、パルスRF信号を受信し、パルスRF刺激場(B₁)を生成するように構成された送信ユニットであって、RF信号の同相成分を受信し、RF刺激場の同相成分を生成する少なくとも1つの第一の送信インダクタコイルを備える第一の送信バンドパスフィルタを有する第一の送信経路と、RF信号の直角成分を受信し、RF刺激場の直角成分を生成する少なくとも1つの第二の送信インダクタコイルを備える第二の送信バンドパスフィルタを有する第二の送信経路を含む送信ユニットと、サンプルによってパルスRF刺激場(B₁)に反応して生成される共鳴信号を受信するように構成された受信ユニットであって、共鳴信号の同相成分を受信する少なくとも1つの第一の受信インダクタコイルを備える第一の受信バンドパスフィルタを有する第一の受信経路と、共鳴信号の直角成分を受信する少なくとも1つの第二の受信インダクタコイルを備える第二の受信バンドパスフィルタを有する第二の受信経路を含む受信ユニットと、RF源、送信ユニット、及び受信ユニットに連結されるプロセッサユニットであって、制御信号をRF源に送信してパルスRF信号を生成し、このパルスRF信号を送信ユニットに送信してパルスRF刺激場(B₁)が生成されるようにすることによってポータブル分光計の動作を制御するように構成され、受信ユニットからの共鳴信号の同相及び直角成分を受信するように構成され、プロセッサが、(a)共鳴信号の同相及び直角成分をプロセッサユニットのメモリユニット内に事後解析のために保存すること、及び(b)共鳴信号の同相及び直角成分についての分析を行って、サンプルの代謝産物の濃度を特定することのうちの少なくとも一方を実行するプロセッサユニットと、を含む。

【0036】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、第一及び第二の送信バンドパスフィルタと第一及び第二の受信バンドパスフィルタは各々、Tトポロジローパスフィルタから合成される差動バンドパスフィルタである。

【0037】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、第一の送信バンドパスフィルタの少なくとも1つの第一の送信インダクタコイル、第二の送信バンドパスフィルタの少なくとも1つの第二の送信インダクタコイル、第一の受信バンドパスフィルタの少なくとも1つの第一の受信インダクタコイル、及び第二の受信バンドパスフィルタの少なくとも1つの第二の受信インダクタコイルはボリウムコイルである。

【0038】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、第一及び第二の送信バンドパスフィルタは各々、往路送信インダクタコイルと帰路送信コイルを含み、第一及び第二の受信バンドパスフィルタは各々、往路受信インダクタコイルと帰路受信インダクタコイルを含む。

【0039】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、送信及び受信バンドパスフィルタは、少なくとも3次バンドパスフィルタである。

【0040】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、第一の送信バンドパスフィルタの少なくとも1つの第一の送信インダクタコイルと第二の送信バンドパスフィルタの少なくとも1つの第二の送信インダクタコイルは各々、相互に関して同軸的に位置付けられ、共通軸に関して反対方向に傾けられて、円偏光又は楕円偏光の少なくとも一方であるRF刺激場 (B_1) を発生させる斜め巻き余弦波コイルである。

【0041】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、第一の受信バンドパスフィルタの少なくとも1つの受信インダクタコイルと、第二の受信バンドパスフィルタ少なくとも1つの第二の受信インダクタコイルは各々、相互に関して同軸的に位置付けられ、共通軸に関して反対方向に傾けられる斜め巻き余弦波コイルである。

10

【0042】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、共通軸は静磁場 (B_0) の軸と直交する。

【0043】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、共鳴信号は、横平面内の磁化の減衰によって発生される自由誘導遅延 (FID) 信号である。

【0044】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、受信ユニットは、2つの斜め巻き余弦波コイルにより受信されたFID信号の和と差を用いて、2つの横空間軸への磁化の投射を区別する。

【0045】

20

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、第一及び第二の受信経路の各々は、受信バンドパスフィルタの出力に連結された一次巻き線を含むトランスであって、ガルバニック絶縁、インピーダンスマッチング、及びコモンモード雑音除去を提供するように構成されたトランスと、トランスの二次巻き線の第一のノードに連結された低雑音増幅回路 (LNA) であって、フィルタ処理された共鳴信号において低雑音指数を実現し、均一な分光雑音分布を提供するように構成されたLNAと、低雑音増幅回路の出力に連結された可変利得増幅回路 (VGA) であって、フィルタ処理された共鳴信号をブーストし、全体的な受信雑音を最小化するように構成されたVGAと、可変利得増幅回路の出力に連結された局所発信機 (LO) であって、中間周波数を発生させるように構成されたLOと、LOの出力に連結されたアナログーデジタル変換器 (ADC) と、を含む。

30

【0046】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、トランスの二次巻き線の第二のノードは、ローカルグラウンド参照のためにセンタタップされ、トランスの巻き数比は最適なインピーダンスマッチングのために選択される。

【0047】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、トランスはワイドバンドトランスバランを含む。

【0048】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、LNAはGaAs E-pHEMT技術で形成され、1 dB未満の雑音指数を提供するように構成される。

40

【0049】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、VGAは、過負荷を防止するためにVGAの利得を自動的に削減するように構成された自動利得コントローラ (AGC) を含む。

【0050】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、局所発信機は、少なくとも100 kHzの周波数オフセットのために構成される。

【0051】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、受信ユニットにより生成される雑音は、入力換算 (RTI) で $1.1 \text{ nV} / \sqrt{\text{Hz}}$ 未満である。

【0052】

50

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、プロセッサユニットは、デジタル信号プロセッサ（DSP）とフィールドプログラマブルゲートアレイ（FPGA）の少なくとも一方を含む。

【0053】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、第一及び第二の送信バンドパスフィルタは、少なくとも1つの同位体ラーモア周波数を含む第一の通過帯域周波数範囲を通過させるように構成される。

【0054】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、第一の通過帯域周波数範囲は、2つの同位体ラーモア周波数を含み、送信バンドパスフィルタは異核測定をサポートするように構成される。

【0055】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、2つの同位体ラーモア周波数は、フッ素（ ^{19}F ）と水素（ ^1H ）のラーモア周波数に関する。

【0056】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、第一の通過帯域周波数範囲は60MHz～80MHzである。

【0057】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、第一及び第二の受信バンドパスフィルタは、少なくとも1つの同位体ラーモア周波数を含む第二の通過帯域周波数範囲を通過させるように構成される。

【0058】

本願の教示の他の広い態様によれば、ポータブル分光計を使ってサンプルに対して核磁気共鳴（NMR）分光法を行う方法の少なくとも1つの実施形態が提供され、方法は、静磁場（ B_0 ）をサンプルに印加することと、高周波（RF）源を使って、同相成分と直角成分を有するパルスRF信号を発生させることと、パルスRF信号の同相成分を送信ユニットの第一の送信バンドパスフィルタに送信して、フィルタ処理された同相RF成分を発生させることと、パルスRF信号の直角成分を、送信ユニットの第二の送信バンドパスフィルタを通じて送信し、フィルタ処理された直角RF成分を発生させることと、を含み、第一及び第二の送信バンドパスフィルタは、測定対象の代謝産物の少なくとも1つのラーモア周波数を含む第一のバンドパス範囲を有し、また、フィルタ処理された同相RF成分を第一の送信バンドパスフィルタの少なくとも1つの第一の送信インダクタコイルに印加し、フィルタ処理された直角RF成分を第二の送信バンドパスフィルタの少なくとも1つの第二の送信インダクタコイルに印加することによって、パルスRF刺激場（ B_1 ）を発生させることと、パルスRF刺激場（ B_1 ）をサンプルに印加することと、サンプルによって生成された共鳴信号の同相成分を、受信ユニットの第一の受信バンドパスフィルタの少なくとも1つの第一の受信インダクタコイルを使って受信することと、サンプルによって生成された共鳴信号の直角成分を、受信ユニットの第二の受信バンドパスフィルタの少なくとも1つの第二の受信インダクタコイルを使って受信することと、を含み、第一及び第二の受信バンドパスフィルタは、測定対象の代謝産物の少なくとも1つのラーモア周波数を含む第二の通過帯域範囲を有し、また、共鳴信号の同相成分を、第一の受信バンドパスフィルタに通して、共鳴信号のフィルタ処理された同相成分を生成することと、共鳴信号の直角成分を、第二の受信バンドパスフィルタに通して、共鳴信号のフィルタ処理された直交成分を発生させることと、を含む。

【0059】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、共鳴信号は、横平面内の磁化の減衰によって生成される自由誘導遅延（FID）信号である。

【0060】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、方法は、共鳴信号の同相成分と直角成分の各々を低雑音増幅回路、可変利得増幅回路、局所発信機、及びアナログーデジタル変換

10

20

30

40

50

器（ADC）に通すことをさらに含む。

【0061】

本願の教示の他の広い態様によれば、ポータブル核磁気共鳴（NMR）機器のボアを通じて均一な静磁場（ B_0 ）を発生させるための小型磁石アセンブリの少なくとも1つの実施形態が提供され、小型磁石アセンブリは、対称軸（ z 軸）の周囲で回転される軸対称セグメント永久磁石アセンブリであって、永久磁石は、ボアを通じて空間的に均一に近い静磁場（ B_0 ）を発生させるように構成され、永久磁石アセンブリは、ボアの上に $+z$ 方向に積み重ねられ、 $+z$ 方向への磁化を有する上側ディスクコーン磁石セグメントと、ボアの下に $-z$ 方向に積み重ねられ、 $+z$ 方向への磁化を有する下側ディスクコーン磁石セグメントと、ボアから半径方向（ r ）に外側に $+r$ 方向に配置され、 $-z$ 方向への磁化を有する中央リング磁石セグメントであって、中央リング磁石がボアの少なくとも一部を取り囲み、ボアへのアクセス開口は遮らないままとする中央リング磁石セグメントと、中央リングセグメントの上方に $+z$ 方向に積み重ねられ、上側ディスクコーン磁石セグメントから半径方向に外側に $+r$ 方向に配置される上側リング磁石セグメントであって、 $+r$ 方向への磁化を有する上側リング磁石セグメントと、中央リングセグメントの下方に $-z$ 方向に積み重ねられ、下側ディスクコーン磁石セグメントから半径方向に外側に $+r$ 方向に配置された下側リング磁石セグメントと、を含み、上側リング磁石セグメントは $-r$ 方向への磁化を有し、各磁石セグメントにより生成された磁場の重畳によって対称軸に沿ってボアを通じて空間的に均一に近い静磁場（ B_0 ）が生成される軸対称セグメント永久磁石アセンブリと、空間的に均一に近い静磁場に空間磁場補正を提供するように構成されたシミング装置と、を含む。

【0062】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、磁石ボアを通じて生成された均一な静磁場（ B_0 ）は、約1.5テスラより大きい。

【0063】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、ボアを通じて生成された均一な静磁場（ B_0 ）は、約1.5テスラ～約2テスラである。

【0064】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、均一な静磁場（ B_0 ）の磁場均一度は約0.1ppm未満である。

【0065】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、静磁場（ B_0 ）の磁場均一度は実質的に0.01ppmである。

【0066】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、永久磁石は、5ガウス磁力線の3次元閉じ込めによって特徴付けられる。

【0067】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、永久磁石アセンブリの各磁石セグメントは、永久磁石アセンブリ内での各磁石セグメントにより生成される磁場の重畳を可能にする硬質永久磁石合金で形成される。

【0068】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、硬質永久磁石合金はネオジウム（NdFeB）である。

【0069】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、中央リング磁石セグメントは、高い反転保磁場に対抗するためにN40グレードNdFeBで形成され、上側及び下側上側リング磁石セグメントは、最適な磁場閉じ込めを提供するためにN40グレードNdFeBで形成される。

【0070】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、中央リング磁石セグメントの、ボアに面

10

20

30

40

50

する内面は、半径方向に内側に湾曲し、ボアを通じて生成される空間的に均一に近い静磁場 (B_0) の均一度を改善するように構成される補正磁石セグメントを含む。

【0071】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、補正磁石セグメントは、高透磁性軟鋼から形成される磁極片である。

【0072】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、シミング装置は、リチウムイオン (Li イオン) バッテリにより電源供給される。

【0073】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、ポータブル核磁気共鳴 (NMR) 機器は、家庭用に構成された小型で携帯可能な形態で提供され、糖尿病患者のほか、その他の代謝産物障害を患う他の患者は機器をより頻繁に使用するように促されるように構成され、それによって頻繁なグルコース又はその他の代謝産物試験が容易となる。

10

【0074】

本願の教示の他の広い態様によれば、空間的に均一に近い静磁場に空間磁場補正を提供するように構成されたシミング装置の少なくとも1つの実施形態が提供され、シミング装置は、円形の構成に配置された複数の直線電流導体を含み、複数の直線電流導体は、円形構成の円周に沿って均等に離間される。

【0075】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、複数の直線電流導体の各々は、それぞれのDC電流によって駆動され、複数の直線電流導体の各々は均一な密度を有する。

20

【0076】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、複数の直線電流導体のそれぞれのDC電流の電流分布は、円形構成の円周に沿った直線電流導体の角度位置に応じて異なるDC電流正弦分布であり、シミング装置は、高次シムモードを生成するように構成される。

【0077】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、空間的に均一に近い静磁場は、 n 個の第一の係数を有する第一の n 次多項式として表現可能であり、複数の直線導体は、 m 個の直線電流導体を含み、 m 個の直線電流導体の各直線電流導体は、 n 個の電流モードの重ね合わせである振幅を有する電流を搬送し、各電流モードは主として第一の n 次多項式内の項に対応する。

30

【0078】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、シミング装置により生成される空間磁場補正は、所望の補償的 n 次 B_0 磁場多項式を生成するために必要なモード電流の振幅に対応する n 個の第二の係数を有する第二の n 次多項式として表現され、 n 個の第一の係数と n 個の第二の係数との間に直線関係がある。

【0079】

本願の教示の他の広い態様によれば、空間的に均一に近いプロファイルを有する静磁場のための空間磁場補正を提供するように構成されたシミング装置が提供され、シミング装置は、同心円状電流導体の第一及び第二の集合を含み、同心円状電流導体の第一の集合の各同心円状導体は、静磁場の軸に沿って、電流導体の第二の集合の対応する同心円状電流導体から離間され、それと反対側に配置されて、複数の電流導体ペアを形成し、各電流導体は、静電場の空間的に均一に近いプロファイルを補正するための補償的磁場を生成する。

40

【0080】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、複数の電流導体の各々はそれぞれのDC電流により駆動される。

【0081】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、少なくとも1つの電流導体ペアは、電流導体ペア内の各コイルのコイル半径が、導体ペアのコイル間の間隔と実質的に等しくなるように構成され、それによって、ヘルムホルツ条件を満たし、導体ペアは導体ペアのコイ

50

ル間に線形磁場勾配を生成する。

【0082】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、複数の電流導体はDC-DC変換器に連結され、DC-DC変換器は、DC電源からの電流をステップアップして、複数の電流導体の各々への電流をブーストし、DC-DC変換器は、シミング装置が静磁場により大きい空間磁場補正を提供するために各電流導体のシミング能力を変化させることができるようにする。

【0083】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、第一及び第二の集合の各々の中の電流導体は相互にオフセットされ、オフセットは約10度〜45度のオフセットの範囲である。

10

【0084】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、同心円状電流導体の第一及び第二の集合の各々はディスク構成に配置され、ディスク構成はディスク半径を有し、各電流導体の直径はディスク半径より小さい。

【0085】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、同心円状電流導体の第一及び第二の集合の各々はディスク構成に配置され、ディスク構成はディスク半径を有し、各電流導体の直径はディスク半径とほぼ等しい。

【0086】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、シミング装置は、方位角と共に変化する静磁場のための空間磁場補正を生成するように構成される。

20

【0087】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、電流導体の第一及び第二の集合の各々は、複数の入れ子状電流導体を含み、各電流導体は、静磁場(B_0)の軸と同一直線上の中心点を有する。

【0088】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、各電流導体により生成される磁場は、球面関数の多項式展開を用いて表現され、各電流導体は偶数及び奇数の両方の多項式項を生成する。

【0089】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、異なる半径を有する電流導体は、線形独立の多項式係数ベクトルを生成し、それによって、磁石ボア内に静磁場を生成する軸対称永久磁石アセンブリの磁石ボアの体積内に、何れの所望の方位角対称補償磁場も生成されるようにすることができる。

30

【0090】

本願の教示の他の広い態様によれば、ポータブル核磁気共鳴(NMR)機器を用いたサンプル内の小分子代謝産物の濃度の*in-vivo*非侵襲的定量化の方法の少なくとも1つの実施形態が提供され、方法は、代謝産物に関連付けられる複数の共鳴特徴から、高分解能共鳴特徴の小集合を選択することと、均一な静電場(B_0)を印加して、サンプルの磁化を誘導することと、第一のRF刺激パルス(B_1)をサンプルに印加することとであって、第一のRF刺激パルス(B_1)は、高分解能共鳴特徴の小集合の共鳴特徴に関連付けられる少なくとも1つのラーモア周波数を含む周波数範囲で印加される、印加すると、サンプルにより生成される自由誘導遅延(FID)信号を検出することと、を含む。

40

【0091】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、小分子代謝産物は、グルコース、グリコーゲン、BHB、及びケトアシドーシスマーカーのうちの少なくとも1つを含む。

【0092】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、血液中を流れる小分子代謝産物を静止した小分子代謝産物と区別するために磁気共鳴速度測定法(MRV)が使用される。

【0093】

50

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、高分解能共鳴特徴の小集合は、高い信号対雑音比（S N R）により特徴付けられる。

【0094】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、関連する複数の共鳴特徴は、代謝産物に関連する複数の化学シフト共鳴を含む。

【0095】

本願の教示の他の広い態様によれば、小型ポータブルNMR機器の少なくとも1つの実施形態が提供され、磁気シールドを提供するハウジングと、ハウジング内に配置された永久磁石アセンブリであって、永久磁石アセンブリの長さ方向軸の一部に沿ったボアを有し、長さ方向軸に沿った向きの均等に近い磁場 B_0 を生成するための軸対称磁化を合同で提供する複数の磁気要素を有し、磁気要素の1つはサンプルを受ける大きさのサンプルキャビティを有する永久磁石アセンブリと、永久磁石アセンブリとハウジングとの間に設置され、内部空間を提供する中空フレームと、均等に近い磁場 B_0 に空間磁場補正を提供するための、長さ方向軸に設置されたコイルを備えるシミングアセンブリと、フレームの中空空間内に設置され、磁気ボアに連結された分光計であって、サンプルに磁気刺激パルスを印加し、サンプル内の水素プロトンのアンサンプルによって生成される自由誘導遅延信号を測定する制御ユニットを有する分光計と、を含む。

10

【0096】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、ハウジングは、卓上クレードル内に保持される大きさであり、サンプルキャビティは、サンプルを保持するサンプルインサートを受ける大きさである。

20

【0097】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、ハウジングは被験者が手で握る大きさであり、サンプルは、被験者の指又は親指により提供され、サンプルキャビティは、被験者の1本の指を受ける大きさである。

【0098】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、機器は、測定中にサンプルキャビティへのアクセスを選択的に可能にするスライドドアをさらに含む。

【0099】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、機器は、機器を作動させるために触れることのできるタッチセンサをさらに含む。

30

【0100】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、機器は、ユーザインタフェースを提供し、測定結果を表示するディスプレイをさらに含む。

【0101】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、機器は、制御ユニットが遠隔機器と通信し、制御データ及び測定結果を受信できるようにするための通信モジュールをさらに含む。

【0102】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、制御ユニットは、ポータブルNMR機器を用いるサンプル内のグルコース濃度の*in-vivo*非侵襲的定量化の方法、ポータブルNMR機器を用いるサンプル内の小分子代謝産物の濃度の*in-vivo*非侵襲的定量化の方法、又はポータブル分光器を用いてサンプルに対してNMR分光法を実行する方法のうちの1つを含むがこれらに限定されない本願中の教示にしたがって記載される方法の1つを実行するように構成される。

40

【0103】

これらの実施形態の少なくとも1つにおいて、分光計、永久磁石アセンブリ、及びシミング装置は、本願の教示にしたがって定義される。

【0104】

本願のその他の特徴と利点は、以下の説明を添付の図面と共に読むことによって明らかとなるであろう。しかしながら、詳細の背説明と具体的な例は、本願の好ましい実施形態

50

を示しているものの、例示のために提示されているにすぎないと理解すべきであり、なぜなら、当業者にとっては、この説明から本願の主旨と範囲内の様々な変更や改良が明らかとなるからである。

【0105】

図面の簡単な説明

本願に記載の様々な実施形態がよりよく理解されるように、また、これらの様々な実施形態がどのように実践され得るかをより明確に示すために、例えば添付の図面を参照するが、これらは少なくとも1つの例示的な実施形態を示しており、以下にこれらを説明する。図面は本明細書に記載の教示の範囲を限定するものではない。

【図面の簡単な説明】

【0106】

【図1A】ポータブル核磁気共鳴（NMR）機器を含む *in-vivo* 非侵襲的代謝産物試験システムの例示的な実施形態を示す。

【図1B】研究所又は施設用に構成されたNMR機器を含む *in-vitro* 代謝産物試験システムの例示的な実施形態を示す。

【図2A】静磁場（ B_0 ）に暴露された後の例示的な水素 ^1H プロトンを示す。

【図2B】水素 ^1H プロトンの磁化を横平面へと回転させる高周波（RF）刺激磁場（ B_1 ）に暴露された後の、図2Aの例示的な水素 ^1H プロトンを示す。

【図2C】RF刺激磁場（ B_1 ）が除去された後に緩和して平衡磁場に戻る、図2Aの例示的な水素 ^1H プロトンを示す。

【図2D】RF刺激磁場（ B_1 ）が除去された後に緩和して平衡磁場に戻る、図2Aの例示的な水素 ^1H プロトンを示す。

【図2E】T1及びT2緩和の簡略化された例示的モデルを示す。

【図2F】T2緩和の結果として生成される、例示的な減衰する自由誘導遅延（FID）信号のプロットを示す。

【図3A】グルコース分子内にある各種の ^1H 水素プロトンの、各 ^1H 水素プロトンの化学シフト特性を考慮したラーモア周波数を示す例示的な核磁気共鳴（NMR）プロットを示す。

【図3B】アルファアノマグルコース ^1CH 水素基プロトンによって生成された共鳴ピークのみを使用するグルコース濃度測定の統計的信頼度レベルのプロットを示す。

【図3C】アルファ及びベータアノマグルコース ^1CH 水素基プロトンの両方によって生成された共鳴ピークを使用するグルコース濃度測定の統計的信頼度レベルのプロットを示す。

【図3D】水信号抑制のための周波数選択的パルスを印加した後の例示的な強度の周波数応答のプロットを示す。

【図3E】例示的なパルス磁場勾配の効果の例を示す。

【図3F】磁気共鳴速度計測法（MRV）中に使用される例示的な双極傾斜磁場を示す。

【図3G】図3Fの双極傾斜磁場の、静止スピンのプロトンと一定速度で移動するプロトンに対する影響を示す。

【図3H】アルファ及びベータアノマグルコース ^1CH 水素基プロトン共鳴に基づく血糖濃度を測定するために適用可能な磁気信号シーケンスの例示的な実施形態を示す。

【図4A】本願の教示にしたがって説明される少なくとも1つの実施形態による図1AのポータブルNMR機器の簡略ブロック図を示す。

【図4B】図1AのポータブルNMR機器の例示的な実施形態の簡略回路図である。

【図5A】図1AのポータブルNMR機器で使用される送信回路の例示的な実施形態の回路図である。

【図5B】図1AのポータブルNMR機器で使用される受信器回路の例示的な実施形態の回路図である。

【図5C】図5Aの送信回路又は図5Bの受信器回路で使用されるバンドパスフィルタに関する例示的な周波数応答を示す。

10

20

30

40

50

【図 6】本願の教示による少なくとも 1 つの実施形態による図 1 A のポータブル NMR 機器の中にある例示的なコイルセットの略図を示す。

【図 7 A】図 1 A の切断線 7-7' に沿った、本願の教示による少なくとも 1 つの実施形態によるポータブル NMR 機器内にある永久磁石アセンブリを例示するポータブル NMR 機器の断面図を示す。

【図 7 B】図 7 A の永久磁石アセンブリの分解図を示す。

【図 7 C】図 7 A 及び 7 B の永久磁石アセンブリにより生成される磁場成分を刺激することによって生成される磁場等高線図を示す。

【図 7 D】図 7 A 及び 7 B の永久磁石アセンブリにより生成される静磁場 (B_0) の強度の、磁石アイソセンタからの半径方向の距離に関するプロットを示す。

10

【図 7 E】図 7 A 及び 7 B の永久磁石アセンブリにより生成される静磁場 (B_0) の静磁気刺激のプロットを示す。

【図 7 F】図 1 A の切断線 7-7' に沿った、本願の教示による他の例示的な実施形態によるポータブル NMR 機器内に配置された永久磁石アセンブリを示す断面図を示す。

【図 7 G】図 7 F の永久磁石アセンブリにより生成される静磁場成分を刺激することによって得られる磁場等高線図を示す。

【図 7 H】図 7 F の永久磁石アセンブリにより生成される静磁場 (B_0) の強度の、磁石アイソセンタからの半径方向の距離に関するプロットを示す。

【図 8 A】本願の教示による少なくとも 1 つの実施形態による例示的なシミングアセンブリを示す。

20

【図 8 B】図 8 A の切断線 8 B-8 B に沿った、図 8 A のシミングアセンブリの断面図を示す。

【図 8 C】図 8 A の切断線 8 C-8 C に沿った、図 8 A のシミングアセンブリの別の断面図を示す。

【図 8 D】本願の教示による少なくとも 1 つの実施形態による別の例示的なシミングアセンブリを示す。

【図 8 E】図 8 D のシムアセンブリにシム電流を印加する前と、静磁場の不均一性を補償するために各シムコイル内の電流を調整する方法の 1 回目を適用した後の軸対称磁石アレイのボア内の静磁場 (B_0) のプロファイルを比較するシミュレーション結果の例示的なプロットを示す。

30

【図 8 F】高次多項式フィッティングを重ねた図 8 E の 1 回目のシム結果の拡大図の例示的なプロットを示す。

【図 8 G】図 8 F の多項式フィッティングの結果としての多項式フィッティングエラーのプロットを示す。

【図 8 H】本願の教示による少なくとも 1 つの実施形態による図 8 D のシミングアセンブリの例示的な構成を示す。

【図 8 I】本願の教示による少なくとも別の実施形態による図 8 D のシミングアセンブリの他の例示的な構成を示す。

【図 8 J】本願の教示による他の例示的な実施形態による図 8 D のシミングアセンブリのまた別の例示的な構成を示す。

40

【図 9】ポータブル NMR 機器のための電源及び制御システムの例示的なブロック図を示す。

【図 10】アルファ及びベータグルコースアノマ¹ C H 水素基プロトン共鳴に基づく血糖濃度を測定する方法の例示的な実施形態のフローチャートである。

【図 11】軸対称磁石のボア内の不均一な静磁場 (B_0) を補正するための図 8 D のシミングアセンブリ内のシムコイルのための電流を調整する例示的な方法のフローチャートである。

【発明を実施するための形態】

【0107】

本明細書に記載の例示的な実施形態のその他の態様と特徴も、添付の図面と共に以下の説

50

明を読むことにより明らかとなるであろう。

【0108】

実施形態の詳細な説明

本願の教示による各種の実施形態を以下に説明し、特許請求の主題の少なくとも1つの実施形態の例を提供する。本明細書に記載の実施形態は何れも、何れかの特許請求の主題を限定するものではない。特許請求の主題は、後述の機器、システム、若しくは方法の何れかが有する特徴の全部を有する機器、システム、又は方法に、又は本明細書に記載の機器、システム、又は方法の複数若しくは全部に共通する特徴に限定されない。本明細書には、特許請求の何れの主題の実施形態でもない機器、システム、又は方法が記載されている可能性もある。本明細書に記載の本文書では特許請求されていない何れの主題も、権利保護のための他の法律文書、例えば継続特許出願の主題であるかもしれず、本出願人、発明者、又は所有者は、本文書でそれを開示したからといって、かかる主題の何れかを放棄し、その権利を否認し、又は公衆に提供することを意図していない。

10

【0109】

図を単純且つ明瞭にするために、適切であれば、異なる図面間で、対応する、又は同様の要素又はステップを示すために参照番号が繰返し使用されているかもしれない。それに加えて、本明細書に記載の例示的な実施形態を十分に理解できるようにするために、多くの具体的な詳細事項が示されている。しかしながら、当業者であれば、本明細書に記載の実施形態は、これらの具体的な詳細事項がなくても実施されてよいことがわかるであろう。別の場合、よく知られた方法、手順、及びコンポーネントは、本明細書に記載の実施形態を不明瞭にしないように、詳しくは説明されていない。また、説明は、本明細書に記載の例示的な実施形態の範囲を限定すると解釈されるべきではない。

20

【0110】

本明細書で使用されるかぎり、「連結される」又は「連結する」との用語は、これらの用語が使用される文脈に応じて幾つかの異なる意味で使用できる点に留意すべきである。例えば、連結される、又は連結するという用語は、機械的、流体的、又は電氣的な意味を有し得る。例えば、本明細書で使用されるかぎり、連結される、又は連結するという用語は、その文脈に応じて、2つの要素又は機器を相互に直接接続することも、1つ又は複数の中間要素又は機器を通じて、電気若しくは磁気信号、電気接続、電気素子若しくは機械的要素を介して接続することもできることを示し得る。さらに、連結された電気素子は、

30

【0111】

文脈から他の解釈が必要な場合を除き、以下の明細書及び特許請求の範囲を通じて、「～を含む」(comprise)という単語及びその変化形(comprises、comprising)は、開放型の包含的意味で、例えば「～を含むが、これらに限定されない」のように解釈されるものとする。

【0112】

また、本明細書で使用されるかぎり、「及び／又は」という言い方は、インクルーシブオアを表すものとする。すなわち、例えば「X及び／又はY」はX又はY又はその両方を意味するものとする。別の例として、「X、Y、及び／又はZ」は、X又はY又はZ又はそれらのあらゆる組合せを意味するものとする。

40

【0113】

「実質的に」、「約」、「ほぼ」等の程度を表す用語は、本明細書で使用されるかぎり、それによって修飾される用語の、最終結果が大きく変わらないような合理的な偏差量を意味する点に留意すべきである。これらの程度を示す用語は、修飾される用語の、例えば1%、2%、5%、又は10%等の偏差も、この偏差がそれによって修飾される用語の意味を否定しないかぎり、含むと解釈されてよい。

【0114】

さらに、本明細書における終端点による数値範囲の引用は、その範囲に含まれるすべての数と小部分を含む(例えば、1～5は、1、1.5、2、2.75、3、3.90、4

50

、及び5を含む)。また、そのすべての数と小部分は、「約」という用語で修飾されると仮定され、これは、最終結果が大きく変化しないかぎり、言及されている数の特定の量までの、例えば1%、2%、5%、又は10%のばらつきを含むことも理解されたい。

【0115】

本明細書全体を通じて、「1つの実施形態」、「ある実施形態」、「少なくとも1つの実施形態」、又は「幾つかの実施形態」への言及は、1つ又は複数の特定の特徵、構造、又は特長が、組合せ不能である、又は代替的選択肢ではないとの別段の明記がないかぎり、1つ又は複数の実施形態において何れの適当な方法でも組み合わせられてよいことを意味する。

【0116】

本明細書及び付属の特許請求の範囲で使用されるかぎり、単数形の冠詞(a、an、the)は、文脈上、明らかに他の解釈が必要でないかぎり、複数形も含む。また、「又は」という用語は一般に、文脈上、明らかに他の解釈が必要でないかぎり、最も広い意味で、すなわち「及び／又は」の意味として使用される点にも留意すべきである。

【0117】

本明細書に記載されている見出し及び開示の要約は、便宜上のものにすぎず、それによって実施形態の範囲又は意味が解釈されることはない。

【0118】

同様に、本明細書及び付属の特許請求の範囲全体を通じて、「通信用経路」、「通信可能な連結」、及び「通信可能に連結される」等の「通信～」という用語は一般に、情報の伝達及び／又は交換のために構築されたあらゆる装置を指すために使用される。通信用経路の例には、導電経路(例えば、導電ワイヤ、導電トレース)、磁気経路(例えば、磁気媒体)、光学経路(例えば、光ファイバ)、電磁放射経路(例えば、ラジオ波)、又はそれらのあらゆる組合せが含まれるが、これらに限定されない。通信可能な連結の例には、電氣的連結、磁氣的連結、光学的連結、無線連結、及びこれらのあらゆる組合せが含まれるが、これらに限定されない。

【0119】

本明細書及び付属の特許請求の範囲の全体を通じて、しばしば不定詞が使用される。それらの例には、「検出すること(ため)」、「提供すること(ため)」、「送信すること(ため)」、「通信すること(ため)」、「処理すること(ため)」、「ルーティングすること(ため)」、その他が含まれるが、これらに限定されない。具体的な文脈により別の解釈が必要な場合を除き、このような不定詞は開放型の包含的意味、すなわち、「少なくとも検出すること(ため)」、「少なくとも提供すること(ため)」、「少なくとも送信すること(ため)」、等々の意味で使用される。

【0120】

本明細書に記載のシステムと方法の例示的な実施形態は、ハードウェア又はソフトウェアの組合せとして実装されてよい。幾つかのケースでは、本明細書に記載の例示的な実施形態は、少なくとも一部に、1つ又は複数のコンピュータプログラムを使用し、少なくとも1つの処理要素及びデータ保存要素(揮発性メモリ、不揮発性メモリ、ストレージ要素、又はそれらのあらゆる組合せ)を含む1つ又は複数のプログラム可能デバイス上で実行することによって実装されてよい。これらの機器はまた、機器の性質に応じて、少なくとも1つの入力装置(例えば、キーボード、マウス、タッチスクリーン、又はその他)及び少なくとも1つの出力装置(例えば、表示スクリーン、プリンタ、無線ラジオ、又はその他)を有してよい。

【0121】

背景部分で述べたように、血液サンプル中の代謝産物レベルを測定するための従来の技術は多くの場合、侵襲的、不正確、及び繰返し不能である。現在の血糖測定技術では例えば、被検者の皮膚をランセットで穿刺して、少量の血液サンプルを生化学反応性の使い捨ての単一用途の試験紙に載せる必要がある。血液サンプルごとに新しく載せなければならない。皮膚を何度も穿刺することのほか、各サンプルバッチ用の新品の試験紙を購入する

10

20

30

40

50

ことに伴う費用負担は、多くの場合、頻繁にグルコース試験を行う上での障害となっている。これは、1型糖尿病又は進行した2型糖尿病患者や、確実に適正なインシュリン投与の決定を下すために頻繁で正確な試験を必要とする個人にとって、特に問題である。

【0122】

現在のグルコース試験技術には測定の不正確さの問題もある。概して、グルコース測定試験紙の誤差範囲は、0.95の統計的信頼度で5%~20%である。この不正確さは、製造公差のほか、試験紙の電気化学反応に作用する外的影響（例えば、温度、湿度、高度、ヘマトクリットレベル、及び普通薬の存在）に起因することが多い。血糖値測定器による測定誤差は、インシュリン投与決定の誤りを十分に低下させ、ひいては糖尿病の進行及び糖尿病関連疾患（例えば、心臓病、腎臓病、及びその他の糖尿病関連疾患）のリスク増大を回避するには、0.95の統計的信頼度で+/-2%未満である必要があると考えられている（例えば、J.C.Boyd and D.E. Bruns[1]参照）。

10

【0123】

皮膚を穿刺するため血糖試験用ランセットの使用者間での共有は、感染にも関係している。医療施設でのB型肝炎の集団発生の原因は試験用ランセットの共有にまで遡られており、安全でない慣行はまた、グルコース試験サービスが提供される公共の検診イベントでも報告されている。

【0124】

代替的な非侵襲的グルコース測定器の開発の試みはほとんどうまくいかないか、それ以外に臨床的に存続できずに終わっている。例えば、幾つかの試みでは、循環血液中のグルコース濃度の検出に、ラマン、すなわち近赤外分光計法等の光学的測定が利用されている。しかしながら、これらの試みは、光が皮膚を貫通して深部まで届かない、ほとんど効果がない。さらに、反射又は透過した光（すなわち、グルコース濃度の測定に使用される）は多くの場合、グルコースを体内のグルコースに似た分子、例えば糖化たんぱく質等から区別するのに十分なスペクトル分解能を欠いている。マイクロ波や熱分光法に依存するその他の試みもまた同様の理由により実効性を持たない。

20

【0125】

本明細書に記載の実施形態において、被検者又は試験サンプル中の各種の一般的代謝産物の、繰返し行われる非侵襲的且つ非破壊的試験に使用されてよい核磁気共鳴（NMR）機器（磁気共鳴分光（MRS）機器とも呼ばれる）が提供される。NMR機器が多岐にわたる代謝産物を測定し、定量化できることから、この機器には様々な代謝疾患（例えば、糖尿病）の管理のほか、臨床研究においても幅広い用途がある。

30

【0126】

各種の実施形態において、NMR機器は、便利な、小型で運びやすい形態で入手でき、一般使用者による日常利用のために構成されたポータブル機器として提供されてよい。ポータブル機器は、機器の横穴（又はキャビティ）の中に受けられた被検者の指又は試験用血液サンプルをスキャンすることによって、*in-vivo*又は*in-vitro*代謝産物試験を繰返し行ってよい。特に被検者の指を（皮膚を穿刺せずに）スキャンすることと、測定のために毎回新しい単一用途の試験紙を購入する必要をなくすことによって、患者は代謝産物レベルをモニタするためにポータブルNMR機器を頻繁に使用するよう促される。

40

【0127】

1つの例示的な用途において、ポータブルNMR機器は、グルコース試験を行い、グルコース濃度の結果を0.95の統計的信頼度で+/-2%未満の測定不確実性で返すように構成される。この正確さレベルにより、確実にインシュリン投与の決定エラーが最小化され、糖尿病患者の血糖値管理が改善される。

【0128】

少なくとも幾つかの実施形態において、NMR機器は、被験者の指又は試験サンプルのわずか1、2回のスキャンを用いて高精度の代謝産物レベル測定を提供し、5~12秒という、他の方法に勝る時間枠内で結果を提供するように構成される。

50

【0129】

特に、本明細書でさらに詳しく説明するように、ポータブルNMR機器は、被検者の指又は試験サンプルを受けるボア（又はキャビティ）にわたって強力で、空間的に均一に近い静磁場をかける新規な小型の軸対称セグメント式永久磁石アセンブリを使用することによって、高い測定精度を提供するように動作可能である。小型永久磁石アセンブリにより生成される高い磁場強度によって、機器は高い信号対雑音比（SNR）で代謝産物レベル測定を行うことができる。少なくとも1つの実施形態において、永久磁石アセンブリは1.5テスラより高く、2テスラ未満の強度（様々な消費者安全規則に適合するため）の静電磁場を発生させることができる。少なくとも幾つかの実施形態において、永久磁石アセンブリにより発生させられる静磁場の強度は、少なくとも1.68テスラであり、これはNMR用途で使用される現在の小型永久磁石アセンブリに対する改善を表す。

10

【0130】

本明細書に記載の実施形態において、永久磁石アセンブリにより生成される均一に近い静磁場は、静磁場の均一度を0.1ppm（parts per million）未満に補正するシミングアセンブリによって補正される。少なくとも幾つかのケースにおいて、シミングアセンブリは、静磁場の均一度を約0.01ppmまで補正するかもしれない。このレベルの磁場均一度は高いスペクトル分解能を提供し、高い統計的信頼度での様々な代謝産物の定量化を可能にする。本明細書に記載の各種の実施形態において、シミングアセンブリは、静磁場の空間的不均一度を約0.01ppmの標的均一度まで補正するために、正確に生成された電流を必要とする。軸対称セグメント型永久磁石の設計に必要なシム電流は、磁石ボア内の有効体積を同程度とすると、従来のハルバッハ磁石設計より小さく、これは、その B_0 磁場均一度が本来的に高いからである。少なくとも幾つかのケースにおいて、シミングアセンブリの電流需要が低いことによって、シミングアセンブリを小さい電源で駆動でき、これはポータブルNMR機器の内部に配置されてよい。

20

【0131】

提案される軸対称永久磁石アセンブリはまた、改善された3次元磁場閉じ込め特性も示す。より具体的には、永久磁石は、5ガウス磁力線の閉じ込めによって特徴付けられ、それ以外は一般使用者による日常利用に適合する。

【0132】

ポータブルNMR機器の開発に向けたこれまでの試みでは、同じく十分な精度を有する測定値を得るために十分な静磁場強度と磁場均一度を発生させながら、磁場閉じ込め規則に適合する永久磁石構造の開発において課題に直面していた。例えば、大型で複雑な磁石設計が強力な磁場を生成するためによく使用されるが、それ以外の点では局所及び臨床用途に適合しない。より小さく、よりコンパクトな永久磁石アセンブリ（例えば、ハルバッハ円筒磁石設計）が使用される場合、これらの磁石アセンブリが生成する静磁場は、磁場均一度が低く、それには強力なシミングアセンブリが必要となり、その電流需要は小さいポータブル電源では賄えない。

30

【0133】

同様に本明細書に記載の各種の実施形態において、ポータブルNMR機器は、送信及び受信コイルを使ってRF刺激磁場（ B_1 ）を発生させる。これらのコイルは、パッシブバンドパスフィルタに組み込まれる。パッシブバンドパスフィルタでは、雑音を発生させる回転可能回路素子が不要となり、それ以外に測定精度を含む。バンドパスフィルタによって、送受信される周波数信号の制御とフィルタ処理もより容易となる。

40

【0134】

本願で提供される教示によれば、ポータブルNMR機器はまた、低い信号対雑音（SNR）で信号を生成する分光計受信ユニットも使用する。様々なケースにおいて、受信ユニットは、入力換算（RTI）で $1.1\text{ nV}/\sqrt{\text{Hz}}$ 未満の雑音により特徴付けられる低雑音設計を有する。受信ユニットは、低雑音増幅器、局所発信機、自動利得コントローラ、及び高分解能アナログーデジタル変換器の組合せを利用することによって、低雑音で高SNR出力信号を生成することができる。受信ユニットの低雑音設計は、ポータブルNMR

50

機器が高い統計的信頼度の測定値を生成するのに寄与する。

【0135】

ある例示的な応用では、ポータブルNMR機器は、被検者の循環血液又は試験用血液サンプル中のアルファ及びベータアノマ¹CH水素基プロトンにより生成される共鳴ピークを測定することによって、血糖濃度を検出するために使用されてよい。少なくとも幾つかの実施形態において、アルファ及びベータアノマ共鳴ピークを測定することは、水信号抑制等核デカップリング、及びアルファ及びベータアノマ濃度のNMR周波数スペクトルプロット内で生成されるスペクトルピークへの1対1のマッピングを組み合わせた新規な方法を使用することによって実現される。幾つかのケースにおいて、方法はまた、循環血液にあるグルコース分子により生成される共鳴ピークと被検者の組織内にあるグルコース分子により生成される共鳴ピークとを区別するための磁気共鳴速度計測(MRV)技術も含んでいてよい。

10

【0136】

ここで、図1Aを参照すると、in-vivo非侵襲的代謝産物試験システム100Aの例示的な実施形態が示されている。代謝産物試験システム100Aは、代謝産物レベル測定を行うためのポータブルNMR機器104を含む。特に、ポータブルNMR機器104は、代謝産物レベルを測定する従来の器具に対する便利でコンパクトでローコストで、且つより高精度の代替物を提供する。そのため、ポータブルNMR機器104には、施設や研究所内だけでなく、一般使用者による日常利用においても(例えば、家庭用)用途があるかもしれない。

20

【0137】

少なくとも1つの例示的な応用において、NMR機器104は、グルコース、グリコーゲン、 β -ヒドロキシ酪酸(BHB)、及びケトアシドーシスマーカ等、糖尿病患者の生体代謝産物レベルを測定するために使用されてよい。前述のように、NMR機器104を家庭用に構成されたコンパクトな携帯可能な形態で提供することによって、糖尿病患者のほか、その他の代謝産物障害を患う他の患者は機器をより頻繁に使用するよう促されるかもしれない、それによって頻繁なグルコース又はその他の代謝産物試験が容易になる。

【0138】

他の例示的な応用において、ポータブルNMR機器104はとりわけ、薬物投与量の測定、血中アルコールレベルの測定、オピオイドの検出及び定量化、重症熱傷集中治療室におけるグルコースモニタ、代謝障害(例えば、PKU、IBS)管理のための代謝産物レベルのうちの少なくとも1つを行うために使用されてよい。これらの代謝産物の測定は、様々なケースにおいて、グルコース濃度レベルの測定とは別にも、又は同時にも行われてよい。

30

【0139】

引き続き図1Aを参照すると、ポータブルNMR機器104は磁石アセンブリを含み、これは被検者の指(例えば、親指)又は試験用血液サンプルを受ける磁石ボア106(それ以外にボア、キャビティ、ボアキャビティ、又は磁石キャビティと呼ばれる)を有する。図のように、ボア106は一般に、ポータブルNMR機器104上にある。少なくとも幾つかの実施形態において、ポータブルNMR機器104は、円筒形状と垂直対称軸を有するように設計されてよく、それによって被検者は自分の親指をボア106の内部に入れ、それ以外の指で機器の外面の周囲を握ることができる。このために、機器104は、右利き又は左利きの何れの使用자에게も対応できるように対称に設計されてよい。少なくとも幾つかのケースにおいて、ポータブルNMR機器104はまた、平坦な底面104a又は平坦な上面104bも有していてよく、それによって機器は平坦な、又は平らな面(例えば、家庭内のカウンタトップ)に容易に載せられる。他の実施形態において、ポータブルNMR機器104の外側ハウジングは円形でなくてもよい。

40

【0140】

被検者の指又は試験用サンプルが磁石ボア106の内部に受けられた状態で、ポータブルNMR機器104は、本願の教示によるin-vivo(又はin-vitro)非侵

50

襲的代謝産物試験を行ってよい。試験の結果は、ポータブルNMR機器104によってネットワーク116上で遠隔機器112に送信されてよい。遠隔機器112は、NMR機器104を使用している使用者（又は被検者）に、又は代替的に被検者若しくは使用者の代謝産物レベルをモニタしている第三者（例えば、医療従事者）に関連付けられてよい。遠隔機器112は、非限定的な例として、ラップトップ、コンピュータ端末、モバイル機器、PDA、タブレット機器、又はスマートフォンであってよい。ネットワーク116は、例えばBluetooth（商標）ネットワーク等の無線個人領域ネットワーク、IEEE 802.11系のネットワーク等の無線ローカルエリアネットワーク、又は、幾つかのケースでは、Universal Serial Bus（USB）インタフェース若しくはIEEE 802.3（イーサネット）ネットワーク等の有線ネットワーク若しくは通信リンク、その他であってよい。接続がUSBインタフェースである場合、インタフェースは、高速データ転送をサポートするUSB-Cインタフェースであってよく、ポータブルNMR機器104に電源も供給してよい。

10

【0141】

少なくとも幾つかのケースにおいて、ポータブルNMR機器104は、遠隔機器112とリアルタイム又は準リアルタイムで通信してよい。その他のケースでは、NMR機器104は、収集したデータを、遠隔機器112に後で送信するためにメモリ機器に保存してもよい。

【0142】

ポータブルNMR機器104からデータを受け取ると、遠隔機器112は、受け取った結果を遠隔機器112の表示スクリーン114上で使用者に対して表示するように構成されていてよい。少なくとも幾つかの例示的なケースにおいて、遠隔機器112に、ポータブルNMR機器104から受け取ったデータを使用者に対して提示（又は表示）するように構成されるアプリケーションがインストールされてもよい。アプリケーションは例えば、受信データの解析と、生データ及び解析又は処理後のデータのユーザへの一方又は両方の表示のどちらも行うように構成されたNMRスペクトル処理ソフトウェアプログラムであってよい。様々なケースにおいて、アプリケーションはまた、ユーザフレンドリな方法で結果を表示するグラフィカルユーザインタフェース（GUI）も含んでいてよい。

20

【0143】

次に、図1Bを参照すると、*in-vitro*代謝産物試験システム100Bの例示的な実施形態が示されている。システム100Bは、システム100Aと似ているが、研究室又は施設用に変更されている。

30

【0144】

システム100Bは、ポータブルNMR機器104の代わりにNMR機器120を含んでいる。特に、NMR機器120は、上向きの磁石キャビティ122有し、これは永久磁石アセンブリ126により取り囲まれている。各種の実施形態において、永久磁石アセンブリ126は、水平の対称軸を有していてよい。磁石キャビティ122は、研究所での*in-vitro*試験のための試験サンプル128を受ける。試験サンプル128は、例えば、5mm直径、70mmの標準的NMR試験管であってよい。機械的サンプル支持手段が、試験管をNMR機器120による測定にとって適正な位置に支持するためにキャビティ122の中に配置されてよい。NMR機器120はまた、NMR信号を受信し、処理するための分光計124も含むことができる。少なくとも幾つかのケースにおいて、分光計124は、NMR機器120のクレードルベース123内に配置できる。他のケースでは、分光計は、研究所のワークステーションの周辺スロットに挿入されるカードとすることができ、NMR機器内に配置されるプローブに接続するための延長接続（例えば、イーサネットケーブル）が必要となるかもしれない。各種の実施形態において、クレードルベース123は、NMR機器120の外面と相補的な形状を有する上面を有し、NMR機器120を安定位置に保持する。少なくとも幾つかのケースにおいて、表示スクリーン（例えば、LCDスクリーン）は、クレードルベース123上に配置されても、それ以外にそれに取り付けられてもよい。表示スクリーンは、例えばNMR機器120が取得した生又は

40

50

処理データを表示するか、又はそれ以外に使用者がNMR機器120の動作を制御できるようにするために使用されてよい。

【0145】

本明細書で、図2A～2Dを参照すると、図1AのポータブルNMR機器104の動作の基本となる一般原理をその中で例として説明する。説明の残りの部分も図1AのポータブルNMR機器104に関するが、この説明は図1BのNMR機器120にも同等に当てはまると理解されたい。

【0146】

まず図2Aを参照すると、例示的な ^1H 水素プロトン（又は、原子核）204が示されている。 ^1H 水素プロトン204は、例えば、ポータブルNMR機器104による試験（例えば、測定）の対象である代謝産物の中にあるかもしれない。例えば、 ^1H 水素プロトンは、血液サンプル中、被検者の指内を循環する血液中、又は*ex vivo*若しくは*in vivo*サンプルの組織液内に配置されたグルコース化合物の中にあつてよい。

10

【0147】

ポータブルNMR機器104は、まず均等な静磁場（ B_0 ）を磁石ボア106内に、磁場の方向が磁石ボア106の長さ方向軸に垂直になるように印加することによって動作する。静磁場は、後でより詳しく説明するように、永久磁石アセンブリと、ポータブルNMR機器104の中に配置されたシミング装置の組合せにより生成される。

【0148】

簡略モデルでは、NMR機器104によって生成された静磁場（ B_0 ）は、 ^1H 水素プロトンアンサンブルを偏極させ、マクロ的ベクトル磁気モーメントを、慣例的にz軸に沿って画定される静磁場（ B_0 ）の方向と整列させる。

20

【0149】

サンプルはプロトン（又は、原子核）のアンサンブルを含み、各々が別々の磁気モーメントによって特徴付けられる。プロトンのアンサンブル中の各プロトンにより生成された磁気モーメントのベクトル和は、正味磁気モーメント（ M_0 ）として表現される。したがって、静磁場（ B_0 ）が印加されると、正味磁気モーメント（ M_0 ）は静磁場（ B_0 ）の方向と整列する。プロトンのアンサンブルの正味磁気モーメント（ M_0 ）は、静磁場（ B_0 ）の影響を受けて、式（1）により表されてよい。

【数1】

30

$$M_0 = \frac{N\gamma^2\hbar^2}{4kT} B_0 \quad (1)$$

【0150】

静磁場（ B_0 ）がグルコース分子を含むサンプルに印加される例示的な応用において、Nはサンプル中の共鳴水素グルコースプロトンの数（例えば、サンプル中のアルファグルコース水素プロトンの数）を定め、 γ は磁化された ^1H プロトンの磁気回転比（ $2.68 \text{ E} + 08 \text{ ラジアン} / (\text{s e c} * \text{テスラ})$ 又は $42.58 \text{ H z} / \text{T}$ ）であり、 k はボルツマン定数（ $1.38 \text{ e} - 23 \text{ ジュール} / \text{ケルビン}$ ）であり、

40

【数2】

$\hbar$

は小さくされたプランク定数（ $1.05 \text{ E} - 34 \text{ ジュール} * \text{s e c}$ ）である。Nが単位体積について正規化されると、 M_0 はアンペア毎メートル、すなわち $\text{A} * \text{m}^2 / \text{L}$ を単位とする、単位体積あたりの正味磁気モーメント又は磁化を表す。NがポータブルNMR機器104の磁石ボア106で受けられたサンプル内で $4.2 \text{ E} + 18$ プロトンと概算され、静磁場（ B_0 ）が本明細書に記載の実施形態により約 1.68 T であるとき、正味磁気モーメント（ M_0 ）は $9.49 \text{ E} - 08 \text{ A} * \text{m}^2 / \text{L}$ と概算される。

50

【0151】

静磁場（ B_0 ）によって偏極が誘導されると、ポータブルNMR機器104は高周波（RF）刺激場（ B_1 ）を静磁場（ B_0 ）に直交する方向（例えば、XY平面内）に印加する。本明細書においてより詳しく説明するように、RF刺激場（ B_1 ）はポータブルNMR機器104の中に配置された送信コイルセットにより生成されてよい。

【0152】

各種の実施形態において、RF刺激場（ B_1 ）は、サンプル内にある特定の種類のプロトン（又は、原子核）を励起させる、すなわちその共鳴を誘導するように構成された、円形又は楕円偏光信号が角周波数で印加される。刺激場（ B_1 ）が印加される際の特定の角周波数はまた、「ラーモア」、すなわち共鳴角周波数としても知られている。各種類のプロトン（又は、原子核）は一般に異なるラーモア周波数で励起可能であるため、1つのラーモア周波数で印加されるRF刺激場（ B_1 ）では特定のプロトン（又は、原子核）が励起し、他方でそれ以外は攪乱されないままであるかもしれない。特に、式（2）により実証されるように、ラーモア角周波数（ ω_0 ）は、プロトンの磁気回転比と静磁場（ B_0 ）の強度の両方の関数である。

$$\omega_0 = \gamma B_0 \quad (2)$$

【0153】

ラーモア周波数はまた、「化学シフト」と呼ばれる原理によっても影響を受ける。「化学シフト」とは、プロトンにおけるその分子結合環境による静磁場（ B_0 ）の局所的シールドに起因し、その結果、そのプロトンのラーモア周波数においてわずかな周波数シフトが生じる。例えば、グルコース炭素原子に結合された ^1H 水素プロトンのラーモア周波数は、乳酸又は水と結合した ^1H 水素のラーモア周波数と異なる。化学シフト（ δ ）は、parts-per-million（ppm）の単位で報告され、式（3）により表される：

【数3】

$$\delta = \frac{f - f_{REF}}{f_{REF}} \cdot 10^6 \quad (3)$$

式中、（ f ）は標的プロトンの共鳴（又はラーモア）周波数であり、 f_{REF} は標準対照の共鳴（又はラーマン周波数）（ f_{REF} ）である。標準参照は、DSS（2，2-ジメチル-2-シラペンタン-5-スルホン酸）であってよく、他のケースでは、水又は他の代謝産物、例えばN-アセチルアスパラギン酸（NAA）であってよい。

【0154】

本明細書でさらに詳しく説明するように、化学シフトの原理はグルコース濃度測定にけるポータブルNMR機器104の応用にとって重要である。より詳しくは、化学シフトにより、NMR機器104は、既知のグルコース炭素原子に結合された ^1H 水素プロトンを他の化合物（例えば、乳酸又は水）に結合された ^1H 水素プロトンから区別することができる。したがって、ポータブルNMR機器104は、RF刺激場（ B_1 ）を既知のグルコース炭素原子に結合された ^1H 水素プロトンのラーモア周波数で印加してよい。

【0155】

共鳴又はラーモア周波数で印加されるRF刺激場（ B_1 ）の効果は、プロトンを励起させることであり、それが静磁場（ B_0 ）の軸（例えば、z軸）からのその磁気モーメントの角度的整合を、「ニューテーション」又は「チルト」角として知られる角度オフセットでずらす。RF刺激場（ B_1 ）の振幅が長く、大きいほど、静電場（ B_0 ）の軸に関する磁気モーメント（又は、正味磁気モーメント（ M_0 ））のミスアラインメントがより大きくなる（すなわち、ニューテーション又はチルト角がより大きくなる）。特に、RF刺激場（ B_1 ）により生成されるニューテーション又はチルト角度（ α ）は式（4）にしたがって表されてよく：

$$\alpha = \gamma \beta_1 \gamma \quad (4)$$

式中、 γ は磁気回転比であり、 β_1 は R F 刺激場 (B_1) の大きさであり、 τ は刺激場 (B_1) の持続時間である。

【0156】

磁気モーメントのオフセットにより、また、磁気モーメントが静電場 (B_0) の軸の周囲で、「歳差運動」と呼ばれる運動において回転し、これはラーモア周波数で起こる。一般に、磁気モーメントの歳差運動は2つのベクトル成分、すなわち (1) z 軸 (すなわち、静磁場 (B_0) の軸) に沿った縦ベクトル成分 (M_z) と、(2) XY 平面 (M_{xy}) (すなわち、静磁場の軸に直交する平面) 内の横ベクトル成分に分解できる。横成分 (M_{xy}) は、静磁場 (B_0) の軸の周囲で正弦曲線的にラーモア角周波数で回転する。

【0157】

次に、図 2 B を参照すると、 ^1H 水素プロトンのベクトル磁気モーメントは、刺激場 (B_1) の結果として、90度の角度だけ横 XY 平面へとオフセットされている。この位置で、磁気モーメントは縦成分 (M_z) を持たず、横成分 (M_{xy}) は z 軸の周囲でラーモア角周波数で歳差運動している。

【0158】

次に、図 2 C 及び 2 D を参照すると、R F 刺激場 (B_1) が取り除かれると、磁化モーメントは、「緩和」と呼ばれるエネルギー開放プロセスにおいて徐々に平衡状態に戻り、静電場 (B_0) の軸と再び整列する。

【0159】

歳差運動中の磁気モーメント (M_0) の分解と同様に、緩和もまた2つの成分、すなわち (1) スピン-格子緩和 (縦緩和又は T_1 緩和とも呼ばれる) と (2) スピン-スピン緩和 (横緩和、又は T_2 緩和とも呼ばれる) に分解される。

【0160】

スピン-格子緩和 (T_1) は、静磁場 (B_0) との再整列中の縦磁気成分 (M_z) の漸増的再成長を表す。反対に、スピン-スピン緩和 (T_2) は、静磁場 (B_0) の軸との再整列中の横磁気成分 (M_{xy}) の減衰を表す。

【0161】

特に、 T_2 緩和中のエネルギー解放によって、自由誘導遅延 (FID: Free Induction Delay) 信号、又は磁気共鳴信号を生成する。FID 信号は正弦曲線信号であり、ラーモア周波数で、横磁気成分 (M_{xy}) の減衰率で振動する。このために、FID 信号は一般に、 T_2 時定数で減衰する減衰指数関数的エンベロープにより特徴付けられる。様々なケースにおいて、 T_2 緩和はまた、 T_2^* 緩和も含んでいてよい。 T_2^* とは、静磁場 (B_0) の不均一性等の外的要因から生じる実際の (又は有効な) 緩和を指す。 T_2^* 緩和によって自由誘導減衰信号が短縮 (又は減衰) される。

【0162】

次に、簡単に図 2 E を参照すると、 T_1 及び T_2 緩和の大幅に簡略化されたモデルが示されている。図のように、正味磁気モーメントは、プロトンが90度の角度で励起されると完全に横平面内で発生する。磁気モーメントが平衡状態に戻ると、 z 軸に沿ったベクトル成分 (M_z) は徐々に成長し (すなわち、 T_1 緩和)、 XY 平面内のベクトル成分 (M_{xy}) は徐々に0へと減衰する (すなわち、 T_2 緩和)。縦成分 (M_z) の成長と横成分 (M_x) 及び (M_y) の減衰は、式 (5)、(6)、及び (7) で表されてよい：

【数 4】

$$M_z(t) = M_0(1 - e^{-\frac{t}{T_1}}) \quad (5)$$

$$M_x(t) = M_0 \cos(\Omega t) e^{-\frac{t}{T_2}} \quad (6)$$

$$M_y(t) = M_0 \sin(\Omega t) e^{-\frac{t}{T_2}} \quad (7)$$

10

20

30

40

50

式中、 $\Omega = \omega$ を $-\omega$ は角回転オフセット周波数であり、 T_1 は縦成分 (M_z) の成長の時定数であり、 T_2 は横成分 (M_{xy}) の減衰の時定数である。

【0163】

少なくとも式 (6) 及び (7) により示されるように、FID 信号の $M_x(t)$ 及び $M_y(t)$ 成分は、90 度位相がずれる。したがって、 $M_x(t)$ 及び $M_y(t)$ のベクトル成分の組合せ (例えば、 M_{xy}) は、円偏光 FID 信号として分解される。

【0164】

次に、簡単に図 2 F を参照すると、 T_2 緩和の結果として生成される例示的な FID 信号を示す例示的なプロット 200 F が示されている。図のように、FID 信号は、 T_2 時定数での減衰エンベロープにより表される。

【0165】

本明細書に記載の実施形態において、代謝産物レベルは一般に、ポータブル NMR 機器 104 の磁石ボア 106 内にある受信コイルセット内に誘導された交流電圧として FID 信号を測定することによって測定される。

特に、磁気共鳴又は FID 信号 S_{emf} の電圧振幅は、式 (8) により表されてよい：

【数 5】

$$S_{emf} = \omega_0 \left(\frac{n\mu_0}{2\sqrt{r^2 + l^2}} \right) M_0 V_s \quad (8)$$

式中、 n は受信コイルソレノイドの巻き数であり、 r は受信コイルソレノイド内の巻きの半径であり、 l は受信コイルの 1/2 長さであり、 M_0 は単位体積あたりのスピン角度磁気モーメント又はアンペア毎メートルの単位の磁化 (前述のように計算される) であり、 V_s はサンプルの体積であり、 μ_0 は自由空間の透磁性定数 ($1.26 \times 10^{-6} \text{ T}^* \text{m/A} = \text{H/m}$) である。本明細書に記載の少なくとも幾つかの実施形態において、ポータブル NMR 機器 104 は、1.68 T の静磁場を生成し、磁気ボア 106 の中で約 $3.5 \times 10^{-6} \text{ m}^3$ のサンプル体積 (V_s) を受け、巻き数 10、半径 0.012 メートル、コイル 1/2 長 0.0150 メートルの受信コイルを利用するように構成される。これらのパラメータ下で、共鳴信号の受信電圧振幅は、約 50 nV のピーク振幅を有することになる。

【0166】

式 (8) はまた、磁気共鳴信号の電圧 S_{emf} が静磁場 (B_0) の二乗に比例することも示している。これは、どちらも式 (8) に含まれるラーモア角周波数 (ω_0) と磁気モーメント (M_0) が静電場 (B_0) に比例するからである (例えば、式 (1) 及び (2) 参照)。したがって、静磁場 (B_0) が強力であるほど、より大きい振幅の磁気共鳴信号 S_{emf} 及び、拡大解釈すれば、より高い信号対雑音比 (SNR) の信号が生成される。本明細書で提供される教示によれば、ポータブル NMR 機器 104 が 1.5 T より強力な静磁場を生成できることは、機器が、低 SNR の高精度の測定値を、被検者の指又は試験用サンプルのわずか 1、2 回のスキャンを用いて生成することに寄与する。

【0167】

次に、図 3 A を参照すると、グルコース分子中にある (又はその中で結合される) 各種の ^1H 水素プロトンの、各プロトンの化学シフト特性を考慮したラーモア周波数を示す NMR スペクトルプロット 300 A が示されている。本明細書中、後でより詳しく説明するように、NMR スペクトルプロット 300 A は個々の ^1H 水素プロトンの各々の T_2 緩和によって生成される FID 信号を測定し、その後、この FID 信号を周波数ドメインに変換することによって生成されてよい。

【0168】

図示されているように、グルコース分子は 12 個の ^1H 水素プロトンを有し、各々が異なる結合環境を有する。グルコース分子内の 12 個の ^1H 水素プロトンのうち 7 個だけが NMR から直接見え (すなわち、FID 信号内の RF 透過周波数が緩和中に観察可能である)、これは、残りの 5 個のプロトンはヒドロキシル基に入り、これはいわゆる「水交

換可能」であり、水分子中の水素プロトンと同じ周波数で共鳴するからである。7個の目に見えるグルコースの¹H水素プロトンの各々は、異なる周波数で共鳴する。1つの成分、αグルコース（α-Glc）アノマ¹CH水素基プロトンは302の5.22ppmで観察され、これは水及びその他の代謝産物の共鳴と約0.5ppmだけ異なる。4.72ppmでの共鳴ピーク304は水中にある水素プロトンに対応し、0ppmの参照信号はD₂S（2,2-ジメチル-2-シラペンタン-5-スルホン酸）に対応する。4.634ppmでのピーク306は、ベータグルコース（β-Glc）アノマ¹CH水素基プロトンの共鳴に対応し、これは水の信号ピークに非常に近い。3ppm～4ppmの間の領域308で、残りのグルコース¹H水素プロトンの共鳴は他の代謝産物プロトンと重複する。

【0169】

NMRスペクトルプロット300Aはスペクトル線のグルコース水素プロトンへの1対1のマッピングを示しているが、実際では、1対1のマッピングは、「等核スピン結合」又は「スピンスピン結合」として知られる現象によって不可能かもしれない。スピンスピン結合によって、1つのグルコース水素プロトンに関連する1つのスペクトル線を2つ又はそれ以上のスペクトル線に分解できる。より詳しくは、スピンスピン結合は、グルコース分子内の付近の、又は隣接する水素プロトンのスピンから生じる磁気干渉によって生成される。本明細書でさらに詳しく説明するように、スピンスピン結合の影響を緩和するには、スピンスピンデカップリング技術の適用が必要となる。

【0170】

少なくとも幾つかの実施形態において、ポータブルNMR機器104は、グルコース分子内にある7個の目に見える水素プロトンのNMRスペクトルプロット内の対応する共鳴信号ピークへの1対1のマッピングを適用することによって、血糖濃度を特定してよい。この方法は、1個の水素プロトンに関連する複数のスペクトル線を1つのスペクトル線に分解する広帯域スピンスピンデカップリング技術を適用する。より詳しくは、他の代謝産物からの3ppm～4ppm間の（領域308）グルコーススペクトル線を分解するために、ポータブルNMR機器104は、高いスペクトル分解能用に構成され、0.01ppmの均一度を有する静磁場を印加する。

【0171】

本明細書でより詳しく説明する他の実施形態において、ポータブルNMR機器104はまた、アルファ及びベータアノマ¹CH水素基プロトンの、NMRスペクトルプロット内でこれらのプロトンにより生成される対応する共鳴信号ピークへの1対1のマッピングを用いて、血糖濃度を特定してもよい。この方法では、領域308内の、スピンスピン結合から生じる、多くの緊密なスペクトル線を分解する複雑さが回避される。ポータブルNMR機器104は、アルファ及びベータアノマの二重スペクトル線（すなわち、2つのピークスpectル線）を1つのスペクトル線に分解する、スピンスピンデカップリング方法を適用することによって、アルファ及びベータアノマの共鳴信号の振幅を測定する。ベータアノマは水信号に近接しているため、水抑制の方法をアルファ及びベータアノマ水素プロトンを励起させる前に使用して、スペクトルドメイン内でアルファ及びベータアノマの測定値における水信号の干渉を減衰させる。

【0172】

アルファ及びベータアノマ水素プロトンの両方の共鳴ピークを測定することによって、NMR機器104は、0.95の高い統計的信頼度で実際の血糖濃度レベルの+/-2%の精度（ε）（公称平均血糖濃度が5.5mM（ミリモル毎リットル）であると仮定）で測定値を生成できる。統計的信頼度0.95で+/-2%の精度（ε）により、正確なインシュリン投与量の決定が可能となり、これは0.95的信頼度で5%～20%の精度を実現する従来のフィンガスティック血糖検査器に対する改良を示す。特に、ポータブルNMR機器は、このように高い精度の測定を、被検者の指又は試験用サンプルをNMR機器104によって1、2回スキャンするだけで、また12秒未満という他に勝る時間枠内で生成できる。各種の実施形態において、測定値の精度及び/又は統計的信頼度は、血糖濃

10

20

30

40

50

度が 5.5 mM より高い場合に実現可能である。

【0173】

本明細書の教示により、0.95 の統計的信頼度 (CL) は、式 (9) で表されるエラー関数にしたがって特定される：

【数6】

$$CL = \operatorname{erf}\left(\frac{\varepsilon S_{emf}}{\sqrt{2\sigma_n^2 \Delta f}}\right) \quad (9)$$

式中、 Δf は測定帯域幅であり、 σ_n は受信した信号の雑音であり、 ε はシステムの所望の精度 (例えば、0.02) であり、 S_{emf} は受信した磁気共鳴信号の電圧振幅 (例えば、60 nV) である。

【0174】

式 (9) における受信信号の雑音 (σ_n) は主として受信器電子部品から発せられ、これらが雑音の主要発生源である。本明細書でさらに詳しく説明するように、0.95 の信頼度レベルを実現するために、ポータブル NMR 機器 104 は、入力換算 (RTI) で $1.1 \text{ nV} / \sqrt{\text{Hz}}$ 以下の雑音レベル (σ_n) を有するように構成された受信器電子部品を使用する。受信された電子部品内の雑音は、ガウス様振幅分布においてスペクトルの点で均一であると仮定される。

【0175】

式 (9) の測定帯域幅 Δf は、FID (又は、 T_2 緩和) 信号の関数である。横方向 T_2 磁化の過渡減衰の点での Δf の概算は、式 (10) により表現される：

【数7】

$$\Delta f \cong \frac{1}{\pi T_2^*} \cong \frac{1}{\pi} \left(\frac{1}{T_2} + \gamma \Delta B_0 \right) \quad (10)$$

式中、 ΔB_0 はサンプル又は被検者の指を通じた静磁場 B_0 の空間不均一度の平均二乗平方根平均を表す。0.95 の統計的信頼度を実現するために、測定帯域幅は、二重スペクトル線を最小周波数バンドを占める 1 本のスペクトル線に減少させる等核デカップリングの方法を使用することによって縮小される。

【0176】

信頼度レベルはまた、前述のように静磁場 (B_0) の二乗に比例する磁気共鳴信号 (S_{emf}) の電圧と正の相関を有する。したがって、静磁場 (B_0) の強度を高めることによって、より高い統計的信頼度を有する測定値が得られる。本明細書に記載の各種の実施形態において、1.5 T ~ 2 T の間の静磁場 (B_0) が、0.95 の信頼度レベルを有する測定値を生成するために使用される。

【0177】

アルファアノマの共鳴ピークだけを測定したのでは、0.95 の統計的信頼度レベルで $+/-2\%$ の誤差を実現するには不十分であることがわかるであろう。

【0178】

ここで図 3B を参照すると、アルファアノマ ^1H 水素プロトンの共鳴のグルコース濃度測定に基づく統計的信頼度レベルのプロット 300B が示されている。特に、プロット 300B は、静磁場の強度及び受信器入力 (RTI) と呼ばれる測定上の雑音に関して信頼度レベルを示している。プロット 300B は、交渉血糖濃度レベルが 5.5 mM であると仮定する。

【0179】

図のように、 $+/-2\%$ の誤差では、静磁場 (B_0) の強度が 1.68 T (例えば、各種の消費者安全規則に適合するために 2 T 未満) に設定され、受信器雑音が

【数 8】

$$1 \text{ nV}/\sqrt{\text{Hz}}$$

(R T I) の場合に、0.65 の信頼度レベルしか実現されない。静磁場 (B_0) の強度が最大 2 T まで上げられても、信頼度レベルはそれでも 0.95 の統計信頼度には到達しない (すなわち、信頼ドレベルは 0.8 をわずかに上回る)。さらに、予想では、信頼度レベルは受信器雑音が高くなると減少する。例えば、受信器雑音が $1.1 \text{ nV}/\sqrt{\text{Hz}}$ (R T I) である場合、静磁場 (B_0) の強度が 2 T の最大値に設定された場合でも、実現される最大信頼度は 0.8 をわずかに下回る。

10

【0180】

したがって、アルファアノマだけを使用して $+/-2\%$ の誤差で 0.95 の信頼度レベルを実現することは、アルファアノマ ^1H 共鳴の複数の測定値を取得して平均しないかぎり実現不可能である。特に、アルファアノマ ^1H 共鳴の N 個の測定値を平均することによって、測定精度と信号対雑音比 (S N R) は係数 $\sqrt{N}$ だけ改善できる。各アルファアノマ ^1H の測定には 5 ~ 7 秒かかるため (すなわち、アルファアノマ ^1H の T_1 緩和時間)、必要なエラーレートと信頼度レベルを 12 秒という他に勝る時間枠内で実現することは、アルファアノマ ^1H 共鳴の 1、2 回の測定では不可能である。

20

【0181】

それに加えて、アルファアノマ ^1H 共鳴信号の複数の連続測定は、アルファアノマ ^1H の正味磁気モーメントを、最適な S N R 性能を確保するために適当なエルンスト角度で回転させることによって実行される。エルンスト角 (α_E) は一般に、式 (11) で表される：

【数 9】

$$\alpha_E = \arccos(e^{-\frac{T_R}{T_1}}) \quad (11)$$

式中、 T_R はスキャン繰返し時間であり、 T_1 はアルファアノマ ^1H の縦緩和時間である。スキャン繰返し時間 T_R が T_1 と等しい場合 (すなわち、ある時間間隔内での共鳴信号の測定回数を増やすために)、最適なエルンスト角は約 68.4° であり、これは測定 S N R を、 $T_R \geq 5 T_1$ 、ニュートン角 90° の場合に関して最大 10 デシベル改善する。しかしながら、正味磁気モーメントをエルンスト角で回転させるとによってアルファアノマ ^1H 共鳴信号の複数の連続的測定を生成することはまた、定量化の精度を低下させるかもしれない、それは、測定された自由誘導減衰振幅とアルファアノマ ^1H プロトンの T_1 緩和時間との間に依存性が導入されるからである。

30

【0182】

次に、図 3 C を参照すると、アルファ及びベータアノマ ^1H 水素プロトンの共鳴の両方のグルコース濃度測定に基づく統計的信頼度レベルのプロット 300 C が示されている。特に、プロット 300 C は、静磁場の強度及び受信器入力 (R T I) と呼ばれる測定上の雑音に関して信頼度レベルを示している。プロット 300 C もまた、交渉血糖濃度レベルが 5.5 mM であると仮定する。

40

【0183】

図のように、 $+/-2\%$ の誤差で、0.95 の信頼度レベルは、受信器雑音が

【数 10】

$$1.2 \text{ nV}/\sqrt{\text{Hz}}$$

(R T I) より低く、静磁場 (B_0) 強度が少なくとも 1.68 T に設定されたときに実現

50

可能である。したがって、アルファプロトン共鳴だけに依存する測定と対照的に、アルファ及びベータ共鳴の両方を測定することにより、高い統計的信頼度での高い高精度の測定が可能となる。特に、これらの測定は、他に勝る時間枠内で、被検者の指又は試験用血液サンプルの1、2回の操作のみを使って得られるかもしれない。

【0184】

ここで、図10を参照すると、アルファ及びベータグルコースアノマ¹H共鳴の共鳴ピークに基づく血糖濃度を測定する方法の例示的なプロセスフロー1000が示されている。

【0185】

動作1002で、静磁場(B_0)が被検者の指又は試験用サンプルに印加されて、その中にある原子核のアンサンブルの偏極が誘導される。

10

【0186】

動作1004及び動作1006で、水信号の抑制方法が適用される。特に、ベータアノマ¹CH水素プロトン共鳴($\delta = 4.634 \text{ ppm}$)は水信号共鳴ピーク($\delta = 4.72 \text{ ppm}$)により生成されるスペクトル変調サイドバンドに近いので、ベータアノマ水素プロトンを励起させることには、水素プロトンも励起させるリスクがある。これによって、水信号により生成されるFID信号が、ベータアノマ水素プロトンにより生成されるFID信号の測定を妨害する可能性がある。

【0187】

したがって、動作1004で、水抑制方法は、まずRF刺激パルス(B_1)を被検者の指又は試験用サンプルに適用することを含み、それによって水の中にある水素プロトンの磁化が横平面へと回転させられる。これは、マイクロスケールで図2Bに示されるプロセスに似ている。各種の実施形態において、水化合物の磁化を横平面へと回転させることは、水の共鳴周波数 f_{H_2O} での長周波数選択的パルス(B_1)を十分な持続時間と振幅で印加することによって行われる。

20

【0188】

少なくとも幾つかの実施形態において、長周波数選択的パルス(B_1)は矩形パルスでゲーティングされた連続波RF信号であり、水の共鳴周波数 f_{H_2O} に中心を置く。RF刺激パルスは、式(12)により表されてよい：

$$|\text{sinc}(\pi \Delta f \tau)| \quad (12)$$

式中、 τ は式(13)により計算される矩形パルスの持続時間である：

30

$$\tau = (f_{H_2O} - f_{\beta-gluc})^{-1} \quad (13)$$

式中、 f_{H_2O} は水プロトンの共鳴周波数であり、 $f_{\beta-gluc}$ はベータアノマの共鳴周波数である。したがって、パルスの中心を水共鳴周波数に置き、パルス持続時間(τ)を式(13)に関して定義することによって、 β アノマはパルスによって攪乱されない(すなわち励起されない)はずである。

【0189】

次に、図3Dを参照すると、周波数選択的パルス(B_1)を印加した後に当初の縦磁化(M_0)に正規化された横磁化(M_{xy})の予想振幅周波数応答のプロット300Dが示されている。

【0190】

40

図のように、実線で示される $|\text{sinc}(\pi \Delta f \tau)|$ パルスは水信号を励起させ、ベータグルコースアノマ¹CH基水素プロトンに関しては、化学シフトは sinc null にあり、それ以外は攪乱されない。アルファアノマ¹CH基水素プロトンに関する化学シフトは、 sinc null 点に近いが、 sinc ローブ上のその位置から、約4%の大きさの共鳴励起が生じる。

【0191】

アルファ及びベータアノマ水素プロトンの両方が周波数 null 点に確実にあるようにするために、幾つかの実施形態において、RF刺激パルス(B_1)は、持続時間(2τ)の三角波でゲーティングされた水の共鳴周波数 f_{H_2O} の連続波RF信号であってよい。このRF刺激パルスは、式(14)により表される周波数ドメイン励起プロファイルを有す

50

る：

$$| \text{sinc}^2(\pi \Delta f \tau) | \quad (14)$$

式中、 Δf は、水共鳴中心周波数からのオフセット周波数であり、パルス持続時間 τ は式(13)により定義される。

【0192】

引き続き図3Dを参照すると、式(14)により生成される三角波刺激は、破線で示されている。図のように、アルファ及びデータアノマ水素プロトン共鳴ピークはこの場合、周波数 ν 点にある。したがって、三角な組パルス応答によって、 ν 周波数の位置決めにわずかなエラーがあっても代謝産物の磁化が攪乱されないことが確実となる。

【0193】

長周波数選択的パルス(B1)の振幅は、横平面への水信号の回転を励起し、式(15)により表される：

【数11】

$$B_1 = \frac{\pi}{2\gamma\tau} \quad (15)$$

式中、 τ はパルス持続時間であり、 γ は標的原子核の磁気回転比である。パルス持続時間(τ)が163ms(例えば、式(13)により特定される)の場合、水素の磁気回転比で、必要なRF刺激場(B_1)は約40ナノボルトである。しかしながら、振幅40ナノボルトの単一パルスは実際に実現するには小さすぎる。

【0194】

したがって、各種の実施形態において、RF刺激信号(B_1)は式(15)において表される振幅に近い、一連のハイパワー短パルスに分割されてよい。例えば、刺激信号は、Delays Alternating with Nutation for Tailored Excitation(DANTE)技術を用いて実装されてよい。

【0195】

DANTE技術は、横平面への90°シフトを生じさせる1つの矩形パルスを、持続時間(t_p)の n 個の一連の短パルスに分割するものであり、連続パルスは時間間隔(Δt)だけ分離される。各パルスは、 n 個のパルスのトレインの中の各パルスは、水信号の90°/ n 回転を生じさせる。 n 個の短パルスの振幅は、当初の単一パルスに関して $\Delta t/t_p$ の係数で増大するが、ただし $\Delta t \gg t_p$ である。DANTEパルスシーケンスの持続時間(τ)は、式(16)により表されてよい：

$$\tau = n t_p + (n - 1) \Delta t \quad (16)$$

DANTEシーケンスによって、($t_p + \Delta t$)⁻¹ヘルツだけ分離される一連の周波数パルスが得られる。したがって、 Δt は、DANTEパルスの励起周波数が最終的にアルファ又はベータアノマの励起パルスと重複しないことが確実になるように調整される。各種の実施形態において、DANTE技術を三角波励起パルス(前述のとおり)へと延長するには、エンベロープ変調の適用が必要となる。

【0196】

ここで、図10に戻ると、動作1006で、ディフェージングパルス磁場勾配(PFG)が水信号に印加される。特に、PFGは水信号により生成されたFID信号を減衰させ、それによって水信号の干渉を受けずにアルファ及びベータアノマ共鳴を測定できる。

【0197】

次に、図3Eを簡単に参照すると、パルス磁場勾配(PFG)による水信号への影響の例示的な図が示されている。図のように、90°パルスが水信号に印加されると、水信号の正味磁気モーメントは横平面へと回転させられる。スピンは、90°パルスの後はコヒーレントとなり、したがって、 z 軸の周囲で同じレートで歳差運動し、正味磁気モーメントを発生させる。

【0198】

10

20

30

40

50

PFGは、静磁場 (B_0) として軸に沿って印加される傾斜磁場であり、XY平面で変化する傾斜磁場強度を有する。より具体的には、PFGは異なる磁場をそれらの空間位置に応じて異なるスピンのにさらし、スピンのコヒーレントでなくなる（例えば、スピンのz軸の周囲で異なるレートで歳差運動する）ようにする。したがって、個々のスピンの平均和は、コヒーレントに加算されて横平面内の強力な正味磁気モーメントを発生させなくなる。そのため、水信号の正味磁気モーメントは「弱められ」、水分子により生成される共鳴信号は「減衰」又は「抑制」される。アルファ及びベータアノマ水素プロトンの磁気モーメントは、水共鳴信号からの干渉を受けずに別々に励起可能となる。各種の実施形態において、動作1004及び1006の組合せによって、水信号は12 dB～20 dBに減衰する。

10

【0199】

前述のように、z軸に戻る緩和がT1指数関数的レートで発生する（式（5）参照）。血液中の水分子のT1緩和は約1.4秒である。したがって、PFGのパルス持続時間は、1.4秒より有意に短いべきである。少なくとも幾つかの実施形態において、水抑制は、断熱RFパルス等の双曲線セカントパルスを使用することによっても行われてよい。しかしながら、双曲線セカントパルスは、限定的な周波数バンドでの磁化励起を生じさせ、したがって、それらの時間ドメインパルスは無限であり、切り捨てなければならない、これは過渡帯域幅を増大させ、周波数ドメインのぼらつきが磁化にもたらされるプロセスである。これは、関心対象点の周波数ドメイン磁化プロファイルのみを制約し、有限の時間的範囲のRFパルスが得られ、切り捨てが不要となる上述の技術を使用する場合とは対照的である。

20

【0200】

動作1008で、第二のRF刺激パルス (B_1) が印加され、アルファ及びベータアノマが横平面へと90°回転させられる。少なくとも幾つかの実施形態において、第二の刺激パルスは、最大RF振幅及び最小持続時間で印加される。これによって、指数関数的レートでの横緩和減衰T2*を自由誘導減衰(FID)測定の前に発生させることができる。少なくとも幾つかの実施形態において、RF刺激パルスは1.5ms未満の持続時間にわたって印加される。

【0201】

動作1010で、より低パワーの連続波(CW)商社が印加されて、等核デカップリングが行われる。動作1010は、少なくとも部分的に動作1008と同時にも行われてもよい。

30

【0202】

CW照射は、アルファ及びベータアノマ¹Hプロトンの二重スペクトル線を1つのスペクトル線に分解する。例えば、CW照射は、アルファアノマ¹Hプロトンの、5.223 ppmの化学シフト点に中心を置き、3.8 Hz 離間された2つのスペクトル線を化学シフト点において1つのスペクトル線に分解する。前述のように、等核デカップリングによって、受信したFID信号内のスペクトル線の1対1のマッピングが可能となる。同じく、式（9）及び（10）に関して前述したように、等核デカップリングにより、必要な周波数測定帯域幅が小さくなり、その結果、ポータブルNMR機器により得られる測定の統計的信頼度レベルが高まる。

40

【0203】

¹CH基のアルファ及びベータアノマはグルコース²CH基のアルファ及びベータアノマに結合されるため、CW照射は2つのアノマ²CH基水素プロトン共鳴周波数 ($\delta = 3.519$ ppm及び $\delta = 3.23$ ppm) で印加され、選択性の高いデカップリングが実現される。

【0204】

少なくとも幾つかの実施形態において、CW照射は組織1グラム当たり12 mWのパワーで印加される。

【0205】

50

動作 1 0 1 2 で、少なくとも幾つかの実施形態において、磁気共鳴速度計測（MRV）技術が印加され、血漿中にある、すなわちそれ以外には動脈又は静脈の流れを受ける、グルコース分子により生成される共鳴信号を、例えばヒトの組織内にあり、それ以外には静止しているグルコース分子から区別するために適用される。特に、MRVには、血糖濃度レベルがNMR機器 1 0 4 のボア 1 0 6 の中に受けられた被検者の指（すなわち、試験用血液サンプルではない）で測定される場合に特別な用途があるかもしれない。これらのケースでは、MRVによって、測定される血糖濃度レベルが被検者の指内を循環する血液にあるグルコースの濃度のみに限定され、それ以外に被検者の組織内にあるグルコースに関するグルコース濃度レベルが含まれないことが確実となる。

【0 2 0 6】

より具体的には、MRVは静止プロトンのスピンと液体流の一環であるスピンとを区別するために使用される。動脈の血流速度は $4.9 \text{ cm/s} \sim 19 \text{ cm/s}$ であり、静脈の血流速度は $1.5 \text{ cm/s} \sim 7.1 \text{ cm/s}$ であるため、MRVは動脈又は静脈流を受けるグルコースと、それ以外に静止している（すなわち、組織内にある）グルコースを区別するために使用されてよい。

【0 2 0 7】

ここで、図 3 F 及び 3 G を簡単に参照して、MRVの基本原理を本明細書中でさらに詳しく説明する。

【0 2 0 8】

次に、まず図 3 F を参照すると、MRV技術の中で被検者の指に印加されてよい例示的な双極傾斜パルス（BGP）（flow encoding gradientとも呼ばれる）が示されている。BGPは一般に、動作 1 0 0 6 で印加されるパルス磁場勾配と同様に機能する。より具体的には、BGPは静磁場（ B_0 ）の軸に沿って印加され、x 軸に沿って傾斜磁場が変化する傾斜磁場である。勾配が x 軸に沿って変化するの、NMR機器 1 0 4 のボア 1 0 6 内に置かれた指の内部で循環する血液流が、主として x 軸（すなわち、NMR機器 1 0 4 に関して定義される）に沿って流れるからである。

【0 2 0 9】

図 3 F に示されるように、BGPは第一の正の成分 3 0 2 F（すなわち、正の双極勾配を有する）に続く第二の負の成分 3 0 4 F（すなわち、逆の負の双極勾配を有する）を含む。

【0 2 1 0】

次に、図 3 G を参照すると、静止プロトンに印加されたときのBGPの効果が示されている。特に、BGPの第一の正の成分 3 0 2 F が印加された後、プロトンの磁気モーメントの横成分の歳差運動の速度が傾斜磁場によって攪乱される（例えば、歳差運動速度が、BGPの結果として例えば加速され、それによって横成分に位相シフトが生じる）。特に、ある時間（ τ ）でBGPによりプロトンのスピン群に誘導された位相シフトは、式（17）により表されてよい。

【数 1 2】

$$\varphi(\tau) = \varphi_0 + \int_0^\tau \omega(t) dt \quad (17)$$

式中、 $\phi(\tau)$ は時間（ τ ）における位相シフトであり、 ϕ_0 は初期位相であり、 $\omega(t)$ は式（18）により特定されるプロトンスピン群の瞬間的ラーモア周波数である。

$$\omega(t) = \gamma (B_0 + G_x(t) x(t)) \quad (18)$$

式中、 B_0 は静磁場の強度であり、 $G_x(t) x(t)$ は z 軸に沿った、x 軸上の位置に関するBGPの強度である。一般に、静磁場（ B_0 ）の定数項による位相蓄積は、NMR機器 1 0 4 の分光計受容ユニットでの復調によって除去されてよい。

【0 2 1 1】

図 3 G に示される例では、BGPにより、横成分に 3 0 2 G で約 5 ラジアン位の位相シフ

トが生じる。第一の正の成分 3 0 2 F を印加したことに続き B G P の第二の負の成分 3 0 4 F が印加される。第二の負の成分は、第一の正の成分 3 0 2 F の結果として歳差運動に引き起こされた攪乱を逆転（又は反転）させる効果を有する。したがって、図 3 G からわかるように、3 0 4 G の間に磁気モーメントの横成分への 5 ミリラジアン位の位相シフトが逆転され、それによって正味位相シフトはゼロになる。そのため、B G P の正及び負の成分の振幅と持続時間は、静止スピン共鳴位相を、正確に同じ量だけ前進及び後退させて、それらの当初の位相のスピンに戻すように設計される。

【0 2 1 2】

図 3 G はまた、一定の速度で無移動しているプロトン（例えば、被検者の静脈及び動脈内を流れるかもしれないアルファ及びベータアノマグルコース水素プロトン）に印加されたときの B G P の効果も示している。図 3 G は、0 . 2 m T / c m の x 軸（G x）に沿った勾配が 5 c m / 秒の一定速度で移動するプロトンに印加されることを前提としている。

【0 2 1 3】

図 3 G に示されるように、B G P の正の成分 3 0 2 F が印加されると、磁気モーメントの横成分の蓄積した位相シフトが二次となる（例えば、3 0 6 G）。これは、プロトンが x 軸に沿って（すなわち、動脈又は静脈の中を）移動しているため、プロトンはその空間位置を傾斜磁場（すなわち、x 軸に沿って変化する）に応じて変化させているからである。したがって、移動しているプロトンは、B G P の正の成分のパルス持続時間にわたり、可変的磁場に常にさらされる。その後、負の成分 3 0 4 F が印加されると、正の成分の結果として磁気モーメントの蓄積された位相シフトは逆転されない（すなわち、プロトンが静止している場合と同様）。これは、プロトンが今度は傾斜軸に沿って変位し、正の成分 3 0 2 F 中に印加された正確な反転勾配を受けなくなるからである。したがって、図 3 G では、反転成分が約 - 3 ミリラジアン位の反転又は正味位相シフトが生じる（例えば、3 0 8 G）。

【0 2 1 4】

上記に鑑み、一定速度にさらされるプロトン（例えば、循環血液中のプロトン）には、B G P の印加後に正味位相シフトが生じ、それに対して、静止したプロトン（組織内にある）では、B G P の後に生じる位相シフトはゼロである。したがって、この特性は、血液にあるグルコース分子により生成される共鳴信号と、例えば組織内にあるグルコース分子により生成される共鳴信号を区別するために利用される。

【0 2 1 5】

本明細書に記載の各種の実施形態において、M R V が必要な場合、方法 1 0 0 0 は 2 回適用されて、組織グルコースから血液グルコースが分離される。特に、方法 1 0 0 0 の 1 回目と 2 回目との間で異なる B G P が印加される。典型的に、2 回目では当初 B G P の反転バージョンが印加される。方法 1 0 0 0 の 2 回の実行から得られる結果（例えば、共鳴信号）を差し引いて、流動スピンに固有の測定値を提供することができる。代替的に、2 回の実行の結果を加算して、指組織内のグルコース濃度の測定値を提供することができる。

【0 2 1 6】

動作 1 0 1 4 で、アルファ及びベータ水素アノマの F I D 信号は、T 2 緩和に基づいて測定される。特に、また本明細書でさらに詳しく説明するように、F I D 信号は、ポータブル N M R 機器 1 0 4 の磁石ボア 1 0 6 の中に配置された受信コイルセットにより検出される。

【0 2 1 7】

動作 1 0 1 6 で、測定された F I D 信号は周波数ドメインに変換されて、N M R 周波数スペクトルが生成される（例えば、図 3 A）。少なくとも幾つかの実施形態において、周波数ドメイン変換は、離散型フーリエ変換（D F T）によって行われる。D F T は、アルファ及びベータアノマの共鳴ピークを 1 つのスペクトルピークに分解することによって容易になる。他の実施形態では、周波数ドメイン変換はまた、非限定的な例として、離散型コサイン変換（D C T）又は離散型サイン変換によって行われてもよい。

【0 2 1 8】

動作1018で、アルファ及びベータアノマ共鳴振幅がNMR周波数スペクトルから特定され、グルコース濃度に変換される。

【0219】

少なくとも幾つかの実施形態において、グルコース濃度変換は、(a) アルファ及びベータアノマ (例えば、NMR周波数プロットから特定され) を (b) 既知の参照グルコース濃度レベルと相関させることによって行われる。例えば、ポータブルNMR機器104の中に配置されたメモリユニットには、特定の共鳴振幅と既知の参照グルコース濃度レベルとの間の相関情報が保存されていてよい。共鳴振幅がグルコース濃度レベルと線形に相関していれば、直接的な相関情報がメモリユニットにない場合は補間法が用いられてよい。

【0220】

他の実施形態において、変換はE R E T I C (Electronic REference To access In vivo Concentrations) 方式を使ってリアルタイムで行われる。E R I T E Cにより、NMR周波数プロット中の人工的な電子的参照共鳴ピークが生成され、その後、これを使って絶対的濃度レベルが特定される。

【0221】

また別の実施形態において、グルコース濃度レベルは、直接的な参照を行わずに特定できる。例えば、グルコース¹CH基アルファ及びベータ共鳴の比が特定されてよい。公称アノマスプリットはヒトの血液では36%アルファ対64%ベータである。したがって、体積 V_s のサンプル内のアルファアノマグルコース水素プロトンの数は、式(19)により特定されてよい：

$$N_{\alpha - g l c} = 0.36 N_A c_{g l c} V_s \quad (19)$$

式中、 N_A はアボガドロ数であり、 $c_{g l c}$ は正常生理学的値 $5.5 \times 10^{-3} \text{ mol/L}$ (すなわち、 99 mg/dL) でモル毎リットルの単位により測定される平均血糖濃度であり、 V_s はポータブルNMR機器内に受けられるサンプルの体積である。例えば、 V_s は $2.00 \times 10^{-6} \text{ m}^3$ と仮定すると、サンプル内のアルファアノマグルコース水素プロトンの数は $N_{\alpha - g l c}$ であり、これを計算すると 2.38×10^{18} プロトンとなる。

【0222】

アノマ比は、循環血液又は試験用血液サンプルのグルコース濃度、温度、及びpHレベルに基づいて変化する。各種の実施形態において、温度とpHは、自由誘導減衰信号の中で測定されるアノマ比からグルコース濃度を特定できるようにするために測定されてよい。例えば、細胞間pHは被検者の指又は試験用血液サンプル中のカルノシン分子を励起させ、生成されたFID信号を測定することによって*in-vivo*で測定できる (例えば、R. A. d. G r a a f [2] 参照)。

【0223】

様々なケースで、アルファ及びベータアノマの両方 (アノマの一方だけではない) を測定することは、測定の信頼性を向上させ、アノマ比のばらつきによるエラーを減らすのに役立つ。

【0224】

また別の実施形態において、スペクトル編集を使って糖化たんぱく質等の高分子からグルコースを区別してもよい。この能力は、透過たんぱく質が、グルコース化学シフトと実質的に重複するNMR共鳴を有することが多いことから、重要である。糖尿病の進行は、時間の経過に伴う糖化たんぱく質の増加により特徴付けられる。一般に、代謝産物は、より高速なスピン-格子緩和を経た大型高分子よりはるかに高いT1値を有し、この差を利用して高分子信号を無効にできる。代謝産物を測定する前の非選択的反転回復シーケンス ($180^\circ - t d$) は、高分子応答を無効にするために使用されてよい。各種の実施形態において、回復遅延は典型的に、 $t d = T1_mm * I n (2)$ に設定され、それによって、代謝産物の測定時に生分子正味磁化はゼロである。

【0225】

ここで、図3Hを簡単に参照すると、アルファ及びベータグルコースアノマ¹CH水素基プロトン共鳴に基づいて血糖濃度を測定する方法が絵を用いて示されている。図のよう

10

20

30

40

50

に、最初の90°パルスは、水素プロトンの磁化を横平面へと回転させるために印加される。この第一のパルスの後に、水信号を減衰させるためのディフュージング勾配が続く。第二の90°パルスが印加されて、グルコースアルファ及びベータアノマ¹CH水素プロトンの磁化が横平面へと回転させられる。第二の90°パルスと少なくとも部分的に同時に、CW照射がグルコースアルファ及びベータアノマ²CH基水素プロトン共鳴周波数に印加されて、等核デカップリングが行われる。少なくとも幾つかのケースでは、双極傾斜磁場(BGF)(又は、血流符号化信号)が被検者の指に印加されて、循環血液中のグルコースにより生成されるグルコース水素共鳴信号を静止グルコース分子(例えば、組織内にある)の中にある水素プロトンにより生成される共鳴信号から区別するために被検者の指に印加される。最後に、FID信号が測定される。MRV技術が使用される場合、シーケンスが繰り返されてよく、2回目は反転BFGが用いられ、それによって循環血液中のグルコースにより生成されたグルコース水素共鳴信号が適正に解かれる。

【0226】

次に、図4Aを参照すると、本願の教示の他の態様による、図1AのポータブルNMR機器104の例示的な実施形態のための簡略化されたブロック図400Aが示されている。図のように、ポータブルNMR機器は一般に、通信モジュール432、電源モジュール412、メモリユニット414、送信ユニット416、及び受信ユニット420のほか、シミング制御ユニット422と通信するプロセッサユニット404を含むように実装できる。少なくとも幾つかの実施形態において、プロセッサユニット404はさらに、タッチセンサ426、タップセンサ428、及びサーボモータ430のうちの1つ又は複数と通信していてもよい。

【0227】

本願で提供される教示によれば、プロセッサユニット404は、ポータブルNMR機器104の各種のコンポーネントを制御し、動作させるための複数の命令を実行するように構成されてもよい。幾つかの実施形態において、命令は、遠隔機器112からプロセッサユニット404へと、通信モジュール432を使って送信されてもよい。他の実施形態では、プロセッサユニット404は、特定の命令で事前構成されてもよい。事前構成された命令は、特定のイベント若しくは特定のイベントシーケンスに応答して、又は特定の時間間隔で実行されてよい。プロセッサユニット404はまた、NMR機器104の各種のコンポーネントからデータを受信し、このデータを使って具体的な特定を行うように構成されてよく、これについてはさら本明細書中でさらに詳しく説明する。すると、この特定はメモリユニット414内に保存され、及び／又は遠隔機器112に転送されるために通信モジュール432に送信されてよい。

【0228】

メモリユニット414は例えば、コンピュータ実行可能命令及びデータを記憶する不揮発性読み書きメモリ及び、プロセッサユニット404によってワーキングメモリとして使用されてよい揮発性メモリ(例えば、ランダムアクセスメモリ)であってよい。

【0229】

電源モジュール412は例えば、ポータブルNMR機器104に電源を所定の期間にわたり供給することのできるバッテリーであってよい。例えば、バッテリーは、ポータブルNMR機器104内に受けられるように構成された小型バッテリー、例えばリチウムイオン(Li-イオン)バッテリーであってよい。幾つかの他の実施形態において、電源モジュール412は誘導型電源モジュールであってよく、これは無線で送信された電力を受け取り、ポータブルNMR機器104に電源を供給できる。また別の実施形態において、電源モジュール412は、ポータブルNMR機器104上に配置されたUSBインタフェースを用いて再充電されてよい。

【0230】

通信モジュール432は、遠隔機器112に、及びそこからデータ又は情報を送信し、受信するように構成されてよい。通信モジュール432は例えば、無線送信器又はトランシーバとアンテナを含んでいてよい。幾つかの実施形態において、通信モジュール432

は、遠隔機器 1 1 2 から命令又はデータを受信し、この命令又はデータをプロセッサユニット 4 0 4 に送信してもよい。したがって、通信モジュール 4 3 2 は、双方向通信を提供するように構成できる。

【0 2 3 1】

送信ユニット 4 1 6（分光計送信ユニット 4 1 6 とも呼ばれる）は、プローブ機器 4 0 8 の送信コイル 4 0 8 a に連結されてよい。送信コイル 4 0 8 a は、図 1 の磁石ボア 1 0 6 と同様の磁石ボアキャビティ 4 0 2 内に配置されてよい。本明細書でさらに詳しく説明する各種の実施形態において、送信ユニット 4 1 6 は、送信コイル 4 0 8 a を駆動して、磁石ボア 4 0 2 の中に受けられた被検者の指又はサンプル内にある標的プロトンのアンサンプルの中に共鳴を誘導するパルス RF 刺激磁場（ B_1 ）が発生されるように構成されてよい。RF 刺激磁場（ B_1 ）の周波数、又は強度は、例えばプロセッサユニット 4 0 4 によって、前述の技術にしたがって特定されてよい。

10

【0 2 3 2】

受信ユニット 4 2 0（分光計受信ユニット 4 2 0 とも呼ばれる）も同様にプローブ機器 4 0 8 の受信コイル 4 0 8 b に連結されてよい。受信コイル 4 0 8 b はまた、ボアキャビティ 4 0 2 内に配置されてよい。本明細書内でさらに詳しく説明される各種の実施形態において、受信コイル 4 0 8 b は、ボアキャビティ 4 0 2 内に配置されたサンプルによって生成された信号（例えば、FID 信号）を受信するように構成されてよい。受信コイル 4 0 8 b はすると、この信号を受信ユニット 4 2 0 に送信してよく、これは信号雑音を削減し、その後、この信号をさらに解析されるように処理ユニット 4 0 4 に送信する。他の実施形態において、プロセッサユニット 4 0 4 は、受信信号を通信モジュール 4 3 2 に渡してよく、するとこれは、この信号をネットワーク 1 0 6 上で遠隔機器 1 1 2 に送信してよい。遠隔機器 1 1 2 にインストールされたアプリケーションは、生の信号データを解析又は処理して、例えば代謝産物レベルを特定するように構成されてよい。

20

【0 2 3 3】

NMR 分光計は磁石ボア 4 0 2 にわたり均一な静磁場が生成されることを必要とするため、シミング制御ユニット 4 2 2 がプロセッサユニット 4 0 4 に連結されてよい。シミング制御ユニット 4 2 2 自体は、磁石ボア 4 0 2 内に設置されたシミングコイル 4 2 4 のセットに連結される。本明細書でさらに詳しく説明するように、シミング制御ユニット 4 2 2 は、シミングコイル 4 2 4 を駆動して、ポータブル NMR 機器 1 0 4 内に配置された永久磁石により生成された静磁場（ B_0 ）の空間的不均一度を補償するための相補的磁場をボアキャビティ 4 0 2 内に生成する。シミングコイル 4 2 4 はまた、パルス磁場勾配（PFG）及び双極パルス傾斜（BPG）を生成するためにも使用されてよく、これらは前述のように、それぞれ水信号抑制及び M R V のために使用される。

30

【0 2 3 4】

少なくとも幾つかの実施形態において、ポータブル NMR 機器 1 0 4 はまた、タッチセンサ 4 2 6、タップセンサ 4 2 8、及びサーボモータ 4 3 0 のうちの 1 つ又は複数も含んでいてよい。

【0 2 3 5】

タッチセンサ 4 2 6 は（近接センサ 4 2 6 とも呼ばれる）は、ボア 4 0 2 の内部に配置されてよく、ボア 4 0 2 内に受けられた被検者の指又は試験用サンプルの存在を検出するために使用されてよい。少なくとも幾つかの実施形態において、タッチ又は近接センサ 4 2 6 はまた、指又は試験用サンプルが、ボア 4 0 2 内で正しく位置付けられたか否かを検出するためにも使用されてよい。指又はサンプルが正しく位置付けられたと特定される、センサ 4 2 6 は信号を処理ユニット 4 0 4 に送信し、ポータブル機器 1 0 4 の各種のハードウェアコンポーネントを代謝産物試験のために作動させようとしてプロセッサユニット 4 0 4 に命令する信号をプロセッサユニット 4 0 4 に送信してよい。少なくとも幾つかのケースでは、複数のタッチセンサ 4 2 6 が含められて、被検者の指又は試験用サンプルがボア内で正確に位置付けられたか否かをより正確に特定してよい。各種のケースにおいて、タッチセンサ 4 2 6 は、アナログ値の読取りを提供する容量型機器であってもよい。したが

40

50

って、タッチセンサ 426 が被検者の指又は試験用サンプルが正しく位置付けられたことを検出すると、タッチセンサ 426 は、被検者の指又はタッチセンサが正しく位置付けられていない場合と比較して、より高いアナログ読取りを生成してよい。

【0236】

タッチセンサ 426 はまた、*in-vivo* 測定において識別タグを読み取る指紋リーダーも内蔵してよい。例えば、タッチセンサ 426 は、磁石ボア 402 内に配置されてよく、また、ボア 402 内に置かれた被検者の指を受けてよい。データ又は測定結果がポータブル NMR 機器 104 により収集されると、タッチセンサ 426 は、被検者の指紋に関する情報のスタンプをデータに付してよい。少なくとも幾つかの実施形態において、この情報はその後、後で読み出すために例えばメモリユニット 414 の中に保存されてよい。識別情報タグ付け代謝産物試験の結果は、複数の被検者がポータブル NMR 機器 104 を使用する場合に有益であるかもしれない（すなわち、データが各使用者のそれぞれの指紋情報に応じて保存され、分類されてよい）。他の実施形態において、ポータブル NMR 機器 104 は、使用者の指紋を対応する遠隔機器 112 に関連付けるように構成されてよい。ポータブル NMR 機器 104 はしたがって、指紋の読取りからの情報を使って、どの遠隔機器 112 が代謝産物試験の結果を受信すべきかを特定することができる。

10

【0237】

タップセンサ 428 は、機器を始動させるための好都合な機構を提供するためにポータブル NMR 機器 104 の中に組み込まれてよい。例えば、被検者はタップセンサ 428 に触れてよく、するとタップセンサ 428 はプロセッサユニット 404 を作動させてよい。少なくとも幾つかの実施形態において、タップセンサ 428 は加速度計であってよい。

20

【0238】

少なくとも幾つかの実施形態において、磁石ボア 402 はまた、移動式又はスライドドアも含んでいてよく、これは磁石ボア 402 の開口に配置される。スライドドアは、試験が行われるときにボア 402 にアクセスできるように開く。したがって、タップセンサ 432 を作動させると、サーボモータ 430 が作動されてよく、それがボアキャビティ 402 へのドアを開ける。

【0239】

ここで、図 4B を参照すると、回路図 400B が示されており、これはブロック図 400A の各種のコンポーネントをより詳しく示している。

30

【0240】

図のように、プロセッサユニット 404 は、マイクロコントローラ 404a、シングルボードコンピュータ (SBC) 404b、及びフィールドプログラマブルゲートアレイ (FPGA) 404c を含んでいてよい。各種の実施形態において、マイクロコントローラ 404a、SBC 404b、及び 404c は 1 つのユニットを含んでいてよい。

【0241】

マイクロコントローラ 404a は、タップセンサ 428 からの入力を受信してよく、タップセンサ 428 から受信した入力信号に応答して、マイクロコントローラ 404a はサーボモータ 430 を制御し、又は作動させて、磁石ボア 402 へのアクセスドアを開けてよい。マイクロコントローラ 404a はまた、タップセンサ 428 からの作動信号を受信したことに応答して、シングルボードコンピュータ (CPU) 404b を作動させるように構成されてもよい。少なくとも幾つかの実施形態において、マイクロコントローラ 404a は、低電力マイクロコントローラ、例えば Arduino ボードであってもよい。

40

【0242】

シングルボードコンピュータ (SBC) 404b は、マイクロコントローラ 404a によって作動されると、ポータブル NMR 機器 104 の各種の電氣的ハードウェア素子を制御してよい。例えば、SBC 404b は、シミング制御ユニット 422 を制御してシミングコイル 424 を駆動し、永久磁石により提供される磁場の空間不均一性を補償して、より均一な静磁場 (B_0) が提供されるようにしてもよい。SBC 404b はまた、通信モジュール 432 (すなわち、IEEE 802.11 通信をサポートできる) のほか

50

、Universal Serial Bus (USB)、High-Definition Multimedia Interface (HDMI)、及びembedded Multi-Media Controller (eMMC)を含む各種の入力インタフェースも含んでいてよい。各種のケースで、USBインタフェースにより、NMR機器はデータの送信にも受信にも（すなわち、データフィードとして）、又は代替的に電源モジュール412を再充電するための電源入力としても使用されることが可能となる。少なくとも幾つかの実施形態において、SBC 404bはまた、オンボードリアルタイムクロック(RTC)も含むことができる。RTCは、ポータブルNMR機器104により生成されるデータ測定値にタイムスタンプを付すために使用できる。

【0243】

FPGA (デジタル信号プロセッサ) RAM 404cは、送信ユニット416に送信される信号を生成し、受信ユニット420により生成された信号を受信するように構成されてよい。

【0244】

引き続き図4Bを参照すると、前述のように、送信ユニット416は送信コイル408aを駆動して、パルスRF刺激場(B_1)を発生させるように構成される。各種の実施形態において、送信ユニット416は、送信コイル408aを駆動して、測定対象の代謝産物の1つ又は複数のラーモア、すなわち共鳴、角周波数で円偏光又は楕円偏光磁場(B_1)を発生させるように構成される。

【0245】

このために、送信ユニット416は、同相送信経路432と直角送信経路434を含んでいてよい。同相送信経路432は、送信コイル408aの第一の送信コイル436aを駆動して、RF刺激信号(B_1)の同相成分を発生させるように構成されてよい。同様に、直角送信経路434は、送信コイル408aの第二の送信コイル436bを駆動して、RF刺激信号(B_1)の直角成分を発生させるように構成されてよい。本明細書でさらに詳しく説明するように、送信コイル408aを同相直角で駆動することによって、標的原子核内に共鳴を誘導するための円又は楕円偏光刺激信号を発生させることができる。

【0246】

同相及び直角送信経路432、434の各々は、それぞれ広帯域トランス又はバラン432c、434cを通じてパッシブバンドパスフィルタ432b、434bに連結されたデジタル-アナログ変換器(DAC)432a、434aを含む。トランス432c、434cは、ガルバニック絶縁及びインピーダンスマッチングを提供してよい。各トランス432c、434cの巻き数比は、最適なインピーダンスマッチングのために選択されてよい。各種の実施形態において、DAC 432a、434aは、プロセッサユニット404 (又は、FPGA 404c)により生成されたデジタル信号を受信し、このデジタル信号をアナログ信号に変換する。DAC 432a、434aはまた、2つのDAC間で同期されるサンプリングクロック信号も受信してよい。DAC 432a、434aにより生成されるアナログ信号はすると、トランス432c、434cを通じてパッシブバンドパスフィルタ432b、434bに送信される。特に、バンドパスフィルタ432b、434bは、DAC 432a、434aにより生成される信号を受信し、この信号を所定の周波数通過帯域範囲内の周波数に関してフィルタ処理する。各種のケースで、パスバンド範囲は、標的原子核の1つ又は複数のアンサンブルのための1つ又は複数のラーモア (又は共鳴) 周波数を含んでいてよい。

【0247】

送信ユニット416と同様に、受信ユニット420は、第一の同相受信コイル438aに連結された同相受信経路440と、第二の直角受信コイル438bに連結された第二の直角受信経路442を含む。本明細書でさらに詳しく説明するように、同相受信コイル438aは、FID信号の同相成分を受信 (又は検出) するように構成され、他方で第二の直角受信コイル438bは、FID信号の直角成分を受信するように構成される (例えば、式(6)及び(7)参照)。少なくとも幾つかの実施形態において、受信コイル438は送信コイル436と同じであってよい。これらのケースで、高速PINダイオードスイ

10

20

30

40

50

ッチが、送信モード中に受信器入力をゲーティングするために使用されてよい。少なくとも幾つかのケースで、2つのPINスイッチが絶縁を改善させるために直列で使用される。

【0248】

受信経路440、442の各々は、入力端において受信コイル438a、438bの各々に連結されるパッシブバンドパスフィルタ440a、442aを含む。バンドパスフィルタ440a、442aの各々は、送信ユニット416内のバンドパスフィルタ432b、434bと同様のトポロジを有してよい。本願の教示によれば、バンドパスフィルタ440a、442aは、標的原子核の1つ又は複数のラーモア周波数を含む狭い周波数範囲についてフィルタ処理するように構成されてよい。

【0249】

バンドパスフィルタ440a、442aにより生成されたフィルタ処理済みの信号はその後、それぞれバンドパスフィルタ400a、442aの出力端に連結された広帯域トランス及び／又はバラン440b、442bを通過する。送信ユニット416のトランス432c、434cと同様に、トランス440b、442bは、ガバナニック絶縁とインピーダンスマッチングの両方を提供してよい。少なくとも幾つかの実施形態において、トランス／バラン440b、442bの各々の往路（又は二次）巻き線の一方の端は、ローカルグラウンド参照のためにセンタタップされてよい。各トランス440b、442bの巻き数比は最適なインピーダンスマッチングのために選択されてよい。

【0250】

トランス440b、442bの各々は、往路巻き線の1つのノードにおいて、低雑音増幅器（LNA）440c、442c、可変利得増幅器（VGA）440d、442d、局所発信機（LO）440e、442e、及びアナログーデジタル（ADC）変換器440f、442fのそれぞれを含む直列接続に連結される。LNA、VGA、LO、及びADCは、信号雑音を低下させ、FID又は代謝産物信号レベルを増幅して、より高い測定精度を実現するために使用される。各種の実施形態において、これらのコンポーネントの組合せにより、入力換算（RTI）で $1.1\text{ nV}/\sqrt{\text{Hz}}$ 未満の雑音レベルを実現する低雑音受信器設計が可能となる。

【0251】

少なくとも幾つかの実施形態において、クロック発生器、例えばフェーズクロックループ（PPL）クロック発生器444は、LO 440e、440fのほか、ADC 440f、442fに連結されてよい。

【0252】

より具体的には、LNA 440c、442cは、全体的に低い受信器雑音を実現するためのプリアンプステージとして機能するように構成される。少なくとも幾つかの実施形態において、LNA 440c、442cは、全体的雑音レベルが1デシベル未満となるように構成される。LNA 440c、442は、例えばGaAs E-pHEMT技術から形成されてよい。

【0253】

VGA 440d、442dは、それぞれLNA 440c、442cの出力ノードに連結され、受信したFID信号の振幅を増幅するように構成される。特に、VGA 440d、442dは、FID信号を増幅して、その後LO及びADCによりFID信号の中に導入されるスプリアス信号の生成を低減させるように構成される。

【0254】

少なくとも幾つかの実施形態において、VGA 440d、442dを自動利得コントローラ（AGC）回路にさらに組み込むことができ、これは利得制御を提供し、VGA 440d、442dの出力を限定するように構成される。そのために、AGCは、VGA 440d、442dの出力と内部参照閾値との差に対処するフィードバックループを使用してよい。VGAをAGCに組み込むことによって、LOミキサの過負荷が確実に回避される。例えば、LOミキサは、十分な水（又は溶媒）抑制が行われない場合に過負荷となるかもしれず、したがって、受信したFID信号には、グルコースプロトンの共鳴信号を

10

20

30

40

50

だけでなく、水内にある水素プロトンに関する共鳴信号も含まれることになる。広い範囲の入力レベルについて受信器の雑音値を最小にするために、A G Cはミキサ R F 入力が増負荷とならないような最大 V G A 利得を設定する。

【0255】

V G A 440 d、442 dの出力に L Oミキサ440 e、442 eが連結され、これらは、例えば、近傍 L O位相雑音、ベースバンド 1 / f 雑音のほか、相互変調歪 (I M D : intermodulation distortion) を含む F I D 信号からのその他の雑音源をフィルタ処理するために使用される。特に、L Oミキサ440 e、442 eにより、受信信号内の雑音は、ガウス様振幅分布によりスペクトル的に均一であり、それ以外は他の雑音信号により破壊されないことを確実にする。これは、式 (9) の統計的信頼度の計算において使用される前提と一致する。少なくとも幾つかの実施形態において、L O 440 e、442 eは、受信 F I D 信号を標的プロトンのラーモア周波数から少なくとも 100 k H z だけオフセットするように構成される。

【0256】

A D C 440 f、442 fは、それぞれ L Oミキサ440 e、442 eのアナログ出力信号を受信する。少なくとも幾つかの実施形態において、A D C 440 f、442 fは、高分解能 16 ビットサンプリング A D C である。例えば、A D C 440 f、442 fは、L Oミキサ440 e、442 eからのアナログ出力信号をナイキストレート（すなわち、定量化のため）より速いレートでオーバーサンプリングするように構成された 16 ビットシグマデルタ A D C 変換器であってよい。各種のケースにおいて、定量化エラーを削減し、信号対雑音比 (S N R) を増大させるために、「ディザリング」雑音が受信信号に導入されてよい（例えば、ホワイトガウスノイズ）。少なくとも幾つかの実施形態において、「ディザリング」ノイズは、F I D 信号の中で確実に 110 d B の非調和スプリアスレベルが実現されるように導入されてよい。少なくとも幾つかのケースで、A D C は、超広帯域アナログ入力を有する。各種の実施形態において、100 k S P S を超えるものをサンプリングする低周波数又はオーディオシグマデルタ変換器により、2 T のシステムで最大 + / - 200 p p m の化学シフトを許容できる。

【0257】

次に、図 5 A を参照すると、送信回路 500 A の例示的な実施形態の簡略化された回路図が示されている。送信回路 500 A は、図 4 B の同相又は直角送信経路 432、434 の両方で使用できる。特に、送信回路 500 A は、バンドパスフィルタ 432 b、434 b のトポロジをさらに詳しく示している。図のように、送信回路 500 A は、デジタルアナログ変換器 (D A C) 504、トランス 506（例えば、N : 1 の巻き数比のトランスにより特徴付けられる）、パッシブバンドパスフィルタ 508 のほか、送信コイル 510 a、510 b を含む。

【0258】

トランス 506 は、前述のように、ガルバニック絶縁及びインピーダンスマッチングのために使用される広帯域 R F トランスであってよい。トランス 506 はまた、雑音値を最小化するために、低挿入損失によっても特徴付けられる。幾つかのケースで、トランス 506 の一次巻き線は、D A C 504 の出力の D C バイアスに使用されるセンタタップレジスタ 505 を含んでいてよい。特に、センタタップトランスの挿入損失は 0.5 d B ~ 1.0 d B であってよい。少なくとも幾つかの実施形態において、R F 広帯域トランスは、挿入損失が 0.2 d B 未満の送信線型広帯域バラントランスであってよい。

【0259】

広帯域フィルタ 508 は、図 4 B の送信ユニット 416 のバンドパスフィルタ 432 b、434 b の何れとも似ていてよい。図のように、バンドパスフィルタ 508 は、第三の、又はより高次の差動バンドパス T 型トポロジフィルタであってよい。

【0260】

特に、バンドパスフィルタ 508 は、2 つの平行なブランチ（すなわち、第一の分枝と第二の分枝）を含んでいてよく、各々がインダクタ (L s) 508 c、508 d と直列配

10

20

30

40

50

置されたコンデンサ (C_s) 508 a、508 bを含む。コンデンサ (C_s) 508 a、508 bの各々の入力ノードは、トランス506の出力 (又は二次) 巻き線の出力ノードに連結される。コンデンサ (C_p) 508 eとインダクタ (L_p) 508 fの並列配置が第一の分岐と第二の分岐との間に延びる。具体的には、コンデンサ (C_p) 508 eとインダクタ (L_p) 508 fの1つの共通 (又は共有) ノードはインダクタ508 c (L_s) の出力ノードに連結され、コンデンサ (C_p) 508 eとインダクタ (L_p) 508 fのもう一方の共通 (又は共有) ノードはインダクタ (L_s) 508 dの出力ノードに連結される。

【0261】

コンデンサ (C_p) 508 eとインダクタ (L_p) 508 fの並列配置の反対側は、各々がコンデンサ508 g、508 h (C_s) を含むもう1つの平行分岐セットである。各コンデンサ508 g、508 h (C_p) は、往路コイル巻き線510 a及び帰路コイル巻き線510 bに直列に連結される出力ノードを有する。各種の実施形態において、往路及び帰路コイル巻き線510 a、510 bは、第一の同相送信コイル436 aと第二の直角送信コイル436 bの一方の往路及び帰路コイル巻き線に対応する。往路及び帰路巻き線510 a、510 bの各々は、磁石ボア内に配置されてよく、同様に偏極される (すなわち、同相又は直角)。送信又は受信コイルを1/2長往路巻き線及び1/2長帰路巻き線として実装することによって、コイルの長さは結果的に2分の1に短縮され、その結果、インダクタコイルの自己共鳴周波数 (すなわち、インダクタコイルがその機能を失い、開回路として挙動する周波数限度) が増大する。インダクタの自己共鳴周波数が高くなること

【0262】

負荷抵抗器512は、往路巻き線510 aと帰路巻き線510 bとの間に直列接続される。フィルタ508は負荷抵抗器512を通じてバンドパス (電圧) 振幅周波数応答を提供し、T型トポロジローパスフィルタから合成されるバンドパスフィルタが、負荷抵抗器512と直列のその最終分岐インダクタ510 a、510 bを有するため、インダクタ電流 (すなわち、NMRコイル電流) は、同じ振幅周波数応答特性を有する。さらに、往路及び帰路コイル電流は各コイルのRF刺激場 (B_1) の強度と直接相関する。

【0263】

各種の実施形態において、コンデンサの最大電圧定格は、共鳴における作動電圧低下を扱うのに十分でなければならない。さらに、フィルタ集中インダクタンスLP及び L_s は、静磁場 (B_0) によりそれらのフェライトコアの飽和を回避するために、メインボア106磁場の外にあってよい。

【0264】

前述のバンドパスフィルタトポロジでは、従来の送信ユニットに関連する多くの問題が回避される。特に、NMR応用での従来の送信ユニットは、調整可能コンデンサを用いる狭帯域ハイQ調整LC回路を利用する。コンデンサは、送信コイル、すなわちLC回路への負荷と送信線との間のインピーダンスマッチングを実現するために、ある動作周波数 (すなわち、ラーモア又は共鳴周波数) に調整されなければならない。したがって、LC回路は、1つの動作周波数についてのインピーダンスマッチングが行われる。従来のLC回路内の調整可能コンデンサはまた、信頼性も低く、時間とコストのかかる手作業での調整が必要であり、雑音及び利得エラーが導入される。

【0265】

反対に、本願の教示によるバンドパスフィルタ設計は、調整可能回路素子を含まず、1つのラーモア周波数だけでなく、1つ又は複数のラーモア周波数を含む通過帯域の周波数をフィルタ処理するように動作可能である。この特徴は例えば、異核NMR実験をサポートしてよい。例えば、1つの用途において、送信通過帯域範囲は、水素 ^1H 及びフッ素 ^{19}F に関する非常に近いラーモア周波数を含むことができる。 ^{19}F のラーモア周波数は0.94× ^1H プロトンのそれであり、現在「二重調整」共鳴LC回路のみによってサポートされているものと異なる。特に、フッ素のNMR試験は、薬剤及び麻酔を含むフッ素の

10

20

30

40

50

代謝を調査するために使用できる。さらに、前述のバンドパスT型トポロジは、すべてのスペクトル成分が同じ利得を得ることができるような平坦な周波数応答を有する、より広い通過帯域を提供する。この特徴によって、ポータブルNMR機器104は、より広い範囲のラーモア周波数で動作でき、アナログプローブによる再調整は不要である。

【0266】

通過帯域範囲内の周波数（1つの動作周波数ではない）の透過を可能にすることによって、また永久磁石設計の製造公差が許容される。永久磁石は、公称値前後で最大+/-3%変化する残留磁化範囲を有することが多い。ラーモア周波数は静磁場の関数であるため（例えば、式（2）参照）、公称値からの残留磁化のばらつきはラーモア周波数のばらつきの原因となる可能性がある。1つの周波数で動作する従来のLC回路は、製造公差に対応するための定常的な再ターニングが必要となる。

10

【0267】

次に、図5Bを参照すると、受信器回路500Bの例示的な実施形態の簡略化された回路図が示されている。受信器回路500Bは、図4Bの同相又は直角受信経路440、442の両方において使用できる。図のように、受信回路500Bは、パッシブバンドパスフィルタ508'のほか、トランス506'を含む。特に、バンドパスフィルタ508'は、図4Bの受信ユニット420のバンドパスフィルタ440a、442aの何れと似ていてもよい。

【0268】

バンドパスフィルタ508'は、図5Aのバンドパスフィルタ508と同じ設計を有する。このために、バンドパスフィルタ508'は、第一の同相受信コイル438aと第二の直角受信コイル438bの一方の往路及び帰路コイル巻き線に対応する往路及び帰路コイル巻き線510a'、510b'を含む。往路及び帰路巻き線510a'、510b'は磁石ボア内に配置されてよく、同様に偏極される（すなわち、同相又は直角）。負荷抵抗器512'は、往路巻き線510a'と帰路巻き線510b'との間に直列に接続される。

20

【0269】

少なくとも幾つかの実施形態において、トランス506'は、出力（二次巻き線）においてグラウンド参照のためにセンタタップされていてよい。トランス506'はまた、図4BのLNA 440c、442cと同様であってよい低雑音増幅器（LNA）514に連結されてよい。

30

【0270】

各種のケースで、バンドパスフィルタ508'の通過帯域範囲は、バンドパスフィルタ508の通過帯域範囲とは異なっていてよい。これによって、送信器側で1つ又は複数の同位体のためのラーモア周波数を含む通過帯域範囲を発生させ、他方で、受信器側では1つの特定の同位体のみのラーモア共鳴信号を検出する通過帯域範囲を発生させることが可能となるかもしれない。

【0271】

ここで、図5Cを参照すると、図5Aのバンドパスフィルタ508又は図5Bのバンドパスフィルタ508'の例示的な周波数応答プロット500Cを示す。具体的には、プロット500Cは、60MHz~80MHzのラーモア周波数は右をサポートするように設計される3次チェビシェフバンドパスフィルタに関するシミュレーションによる周波数応答を示している。コイルの自己共鳴は、約200MHzでストップバンドがゼロとなる。

40

【0272】

次に、図6を参照すると、幾つかの実施形態による例示的なコイルセット600の概略図が示されている。コイルセット600の一例は、RF送信コイル408aを実装するために使用されてよく、コイルセット600の第二の例はRF受信コイル408bを実装するために使用できる。

【0273】

コイルセット600は、第一の同相コイル600Aと第二の直角コイル600Bを含んでいてよい。各種の実施形態において、コイル600A及び600Bはボリウムコイル

50

、例えばソレノイド又はエアインダクタであってよく、これは、高磁場NMR用途で現在使用されている表面コイルと比較して、送信端においては磁石ボア106を通じてより均一なRF刺激磁場（ B_1 ）を提供し、受信端においてはより高い受信感度を提供する。より具体的には、表面コイルと異なり、ボリウムコイルは本質的に、本来は断熱パルスの使用に依存しない、より均一な刺激場を生成することができる。断熱パルスは、特定の閾値にわたる均一な刺激場を提供し、一般的に、表面コイルで使用されて、これらの表面コイルが典型的に発生させる固有の不均一なRF刺激場を補償（又は緩和）する。しかしながら、前述のように、断熱パルスは時間ドメイン内で切り捨てなければならないため、表面コイルは本来、高い均一度（例えば、水抑制技術で必要とされる）の高周波数選択的励起パルスを生成するためには使用されない。したがって、ボリウムコイルは断熱パルスに依存性せず本来的に均一な刺激場を生成できることから、ボリウムコイルは高周波数選択的励起パルスが必要な用途で利用できる。ポータブルNMR機器の低磁場設計（例えば、2T未満の磁場を発生させる）もまた、ボリウムコイルのより低い自己共鳴周波数に合わせて構成される。

【0274】

引き続き図6を参照すると、コイル600A及び600Bの形状は、式（20）により特徴付けられる螺旋コイル形状であってよい：

$$C(x, y, z) = C(R \sin \theta \cot \alpha + p \theta / 2\pi, R \sin \theta, R \cos \theta) \quad (20)$$

式中、「R」は各コイルの曲率半径であり、「 θ 」は角度パラメータであり、「 α 」はチルト角であり、「p」はピッチである。

【0275】

図6では、コイル600A、600Bはx方向へと長さ方向に延び、YZ平面に関して傾斜されているように示されている。コイル600が磁石ボア内にセットされると、コイル600のz軸は静磁場（ B_0 ）の軸を画定する。

【0276】

少なくとも幾つかの実施形態において、コイル600A、600Bは、反対方向に、YZ平面に関して反対方向に±45度の角度で傾斜され、又は傾けられる、空間的に直交する傾め巻き余弦波コイルであってよく、円偏光RF信号を生成する。他のケースでは、例えば楕円偏光RF信号を生成するために空間オフセット角を調整できる。

【0277】

コイル600Aが送信コイル（例えば、図4Aの408A）として使用される場合、第一の同相コイルは同相送信経路432に連結され、駆動されて刺激場（ B_1 ）の同相成分を発生させ、第二の直角コイル600Bは、直角送信経路434に連結され、駆動されて刺激場（ B_1 ）の直角成分を発生させる。コイル600A、600Bを同相直角で駆動する間に、コイル600は円偏光場（例えば、必要に応じて、また標的同位体の磁気回転比により定められる左巻き又は右巻き）を発生させ、これはその標的同位体内の磁気共鳴を誘導する。送信された刺激場（ B_1 ）の周波数は、前述のように送信ユニット416のバンドパスフィルタにより制御されてよい。

【0278】

コイル600が受信コイル（例えば、図4Aの408B）として使用される場合、コイルの空間的に直交する配置によって、コイルは、横XY平面内で生成された円偏光FID信号を検出することができる。特に、第一の同相コイル600Aは、FID信号の同相成分を検出してよく、第二の直角コイル600Bは、FID信号直角信号を検出してよい（例えば、式（4）及び（5）参照）。受信端における2つの傾め巻き余弦波コイルの和及び差信号はしたがって、2つの横空間軸（すなわち、X及びY軸）に投射される磁化信号を区別するために使用でき、これは幾つかのNMR分光用途にとって必要かもしれない。

【0279】

引き続き図6を参照すると、コイル600A、600Bを安定位置に支持するために、コイル600A、600Bは中空円筒支持構造602と重ねられていてよい。支持構造6

02は、キャビティ604を含んでいてよく、これは、構造が磁石ボア106内にセットされると、被検者の指又は試験用サンプルを受ける。少なくとも幾つかの実施形態において、円筒支持構造602の外面には螺旋溝又は凹部が設けられていてよく、これは螺旋コイルを受ける。螺旋溝又は凹部は、コイルの螺旋形態のほか、相互に関するコイルの位置を保持するのに役立つかもしれない。特に、機械的支持手段602とその外面上の凹部又は溝は、本来は時間がたつとコイルの形状を変形させるかもしれない対抗するロレンツ力に対して、コイル形状の構造的完全性を保持するために重要である。少なくとも幾つかの実施形態において、コイルは絶縁保護カバーを含んでいてもよい。

【0280】

コイル及びそれに対応する分光計のコンポーネント（例えば、送信ユニット416及び受信ユニット420）との間のケーブル接続は、静磁場（ B_0 ）の軸（例えば、 z 軸）に平行に延び、ポータブルNMR機器104の磁石アセンブリフレーム内に配置されてよく、それによって B_0 磁場に z 方向へのエラー成分が発生するのが防止される。

【0281】

各種の実施形態において、コイル600A、600Bと分光計受信及び送信ユニット416、420との間の接続は、シールドツイストペアケーブルで実現される。シールドツイストペアケーブルは、結合雑音を防止し、雑音放出抑制を提供するのに有効であり、これはポータブルNMR機器104がFM無線帯域のどれだけ近くで動作するかを決定する上で重要な勘案事項である。少なくとも幾つかの実施形態において、シールドツイストペアケーブルはカテゴリ6Aのイーサネットケーブルであってよく、これは広いアナログ帯域幅（ $>500\text{MHz}$ ）シールドツイストペアの4つの差動ペアを含み、したがって送信及び受信動作モードの両方のための同相及び直角信号送達をサポートする。

【0282】

次に、図7A及び7Bを参照すると、幾つかの実施形態により図1AのポータブルNMR機器104により使用可能な軸対称永久磁石アセンブリ700Aの例示的な実施形態が示されている。特に、図7Aは、図1Aの切断線7-7'に沿ったポータブルNMR機器104の断面図を示す。図7Bは、図7Aの分解図を示す。

【0283】

図7A及び7Bに示される軸対称永久磁石アセンブリ700Aは、小型であり、磁石ボア106に強力で均一に近い静磁場（ B_0 ）を、改善された磁場閉じ込め特性で発生させることができる。永久磁石アセンブリ700Aの大きさがコンパクトであることによって、携帯可能で、使用者にとって使いやすいNMR機器の実現が可能となる。

【0284】

その中に示されているように、軸対称設計は、対称軸（例えば、 z 軸）の周囲で回転される複数の磁石セグメントを含む。磁石の各々は、対称軸（ z ）に沿った、又は半径方向軸（ r ）に沿った向きの磁化方向によって特徴付けられる。静磁場（ B_0 ）は、各永久磁石セグメントにより生成される磁場の重畳の結果として $+z$ 方向に生成される。

【0285】

本願で提供される教示によれば、より強力で、より均一で、より閉じ込め性の高い B_0 磁場が得られるのは、各セグメント内の直交する r 及び z 磁化成分間のヒルベルト変換関係が、 $0\sim 2\pi$ の範囲全体にわたり実現されるからである。それに対して、これまでにNMR用途で使用されている従来のハルバッハ円筒設計の r 及び ϕ 成分間のヒルベルト関係は、 z 方向に沿ったその限定的な長さについてしか保持されない。

【0286】

さらに詳しくは、軸対称永久磁石は、上側ディスク磁石セグメント702aと上側コーン磁石セグメント702bを含み、これらは磁石ボア106の上に $+z$ 方向に積み重ねられる。上側ディスク及び上側コーン磁石セグメント702a、702bの各々は、 $+z$ 方向への磁化を有する。少なくとも幾つかの実施形態において、これらのセグメントは、1つの磁石セグメントを含むことができる。炭素鋼ディスク716aは、磁石ボア106の上側部分と上側磁石ディスク702bの下面との間に挟まれてよく、それによって静磁場

10

20

30

40

50

(B_0)を強化させるだけでなく、静磁場の均一度も改善する。特に、既定では、高透磁性領域(例えば、炭素鋼)から出て、低透磁性領域(例えば、磁石ボア106内の空気)に入る磁場は、表面に対して垂直に出る。したがって、この特徴により、静磁場(B_0)の均一度を改善できる。各種の実施形態において、炭素鋼ディスク716aの表面は、静磁場(B_0)の不均一性を補償するように、より正確な形状とすることができる。

【0287】

同様に、下側ディスク磁石セグメント704aと下側コーン磁石セグメント704bは、磁石ボア106の下に $-z$ 方向に積み重ねられる。下側ディスク及び下側コーン磁石セグメント704a、704bの各々は、 $+z$ 方向への磁化を有する。セグメント702a及び702bと同様に、少なくとも幾つかの実施形態において、これら2つのセグメント704a、704bはまた、1つの磁石セグメントを含むこともできる。炭素鋼ディスク716bはまた、磁石ボア106の下側部分と下側ディスク磁石セグメント704bの上面との間に位置付けられて、静磁場(B_0)を強化させるだけでなく、静磁場の均一度を改善してもよい。

【0288】

中央リング磁石セグメント706は、磁石ボア106から半径方向に外側に、 $+r$ 方向に配置され、 $-z$ 方向への磁化により特徴付けられる。中央リング磁石セグメント706は、磁石ボア106を少なくとも部分的に取り囲み、それと同時に、ボア106へのアクセス開口(例えば、被検者の指又は試験用サンプルを受ける)は妨害されないままとする。

【0289】

中央リングセグメント706の上に $+z$ 方向に、また上側ディスク及びコーンセグメント702a、702bから半径方向に外側に $+r$ 方向に、上側リング磁石セグメント712が積み重ねられ、これは $+r$ 方向への磁化を有する。

【0290】

同様に、中央リングセグメント706の下に $-z$ 方向に、また下側ディスク及びコーンセグメント704a、704bから半径方向に外側に、 $-r$ 方向への磁化を有する下側リング磁石セグメント710が積み重ねられる。

【0291】

各種の実施形態において、上側、中央、及び下側永久磁石リングは、それらの磁化が $+r$ 又は $-r$ 方向に沿っている、複数の横方向への磁化を有する円筒磁石で実装されてよい(例えば、30度離間された12個の磁石)。

【0292】

前述のように、これらの永久磁石セグメントの各々により生成される正味磁化によって、磁石ボア106の中に、垂直 $+z$ 方向への静磁場(B_0)が得られる。このために、磁石セグメントの各々は、ネオジム(NdFeB)永久磁石等の「硬質」永久磁石合金から形成されてよく、それによって重畳の原理を適用できる。少なくとも幾つかの実施形態において、N40グレードNdFeB永久磁石材料が中央リング706で使用され、そこには高い反転保磁場がある。特に、高反転保磁場は、磁石ボア104内の強力な静磁場(B_0)から得られ、これは中央リング706の磁化と接し、それと反対方向である。また、上側及び下側リング710、712は、N40グレードNdFeB永久磁石から形成されてよく、それによって最適な磁場閉じ込めが提供される。N52グレードNdFeB永久磁石材料は、上側及び下側コーン及びディスクセグメント702及び704で使用されてよい。各種の実施形態において、各磁石のグレードを変更することによって、理想的な片側磁束構造から漏出する磁束を最小にしようとする際の自由度を提供し、その結果、永久磁石アセンブリの周囲の保護シールドの大きさと重量を最小限にすることができる。

【0293】

下の表1は、セグメント型軸対称磁石アセンブリ700Aの中の各磁石セグメントに関する磁化方向と材料の種類をまとめたものである。

【0294】

10

20

30

40

50

【表 1】

表 1-軸対称磁石アレイの設計

コンポーネント	材料	磁化
上側コーン (702a)	NdFeB	$\hat{z}$
上側ディスク (702b)	NdFeB	$\hat{z}$
上側リング (712)	NdFeB	$\hat{r}$
中央リング (706)	NdFeB	$-\hat{z}$
下側リング (710)	NdFeB	$-\hat{r}$
下側ディスク (704b)	NdFeB	$\hat{z}$
下側コーン (704b)	NdFeB	$\hat{z}$

10

【0295】

本願で提供する教示によれば、前述のセグメント型軸対称永久磁石構成は、理想的なことに、均一に近い、1.79 Tの強力な静磁場 (B_0) を磁石ボア106にわたって提供する。特に、これは各々約10 cmの高さと直径を有する（及び重量約10 kgの）永久磁石構造を前提とする。しかしながら、磁石ボア106は中央リング706の中に彫られているため、永久磁石アセンブリの角（又は方位）対称が損なわれ、その結果、磁場強度は、例えば約1.68 Tへと約4%～6%低下する。それでも、1.68 Tという磁気強度は、（NMRにおいてよく使用される）通常は磁石アイソセンタにおいて静磁場強度1.54 Tを実現する従来のセグメント型ホヘルバッハ円筒永久磁石構成に対する改善を示す。前述のように、磁石ボア内の静磁場の強度を改善することは、ポータブルNMR機器104における受信共鳴信号のSNRの改善において（例えば、SNRは B_0^2 にほぼ比例して改善される）重要な勘案事項である。

20

【0296】

図7A及び7Bのセグメント型磁石構成はまた、5 Gauss磁力線の閉じ込めも実現する。5 Gauss磁力線は、静磁場 B_0 の大きさが5 Gaussを超える磁場の外周線を画定する。5 Gauss磁力線の閉じ込めは、日常的な商業的使用における磁気装置に関する重要な安全上の勘案事項である。

30

【0297】

引き続き図7A及び7Bを参照すると、中空フレーム718が永久磁石アセンブリの周囲に配置されてよく、それによって軸対称永久磁石の周囲に外側3D周辺及びエアギャップが提供される。中空フレーム718は、NMR機器104の動作に必要な各種の電気ハードウェアを受けてよい。各種の実施形態において、中空フレーム718は、図4A及び4Bに示される電子回路（例えば、磁石ボア106内にある被検者の指又は試験用サンプルから生成されるFID信号を分析するための分光計720）を受けるように構成されてよい。各種の実施形態において、コイル408a、408bが磁石ボア106内にある場合、コイル408a、408bと分光計720との間のケーブル接続は、コイルから、磁石ボア106を通り、フレーム718を通じて、永久磁石アセンブリの下の分光計720へと、又は分光計720が外部に提供されている場合は、永久磁石アセンブリの裏から外へと延びる。

40

【0298】

中空フレーム718は、電気ハードウェア及び回路を永久磁石アセンブリにより生成される漏出磁場から保護する非磁性材料から形成されてよい。少なくとも幾つかの実施形態において、フレーム718はアルミニウムから形成されてよく、これは非磁性且つ軽量である。

【0299】

静磁場漏出からさらに隔離するために、NMR機器104はまた、外側シールド層72

50

2も含んでいてよく、これは中空フレーム718の周囲に配置される。シールド層722は、高い飽和磁場強度のほか、高い透磁性によって特徴付けられる何れの適当な材料で形成されてもよい。少なくとも幾つかの実施形態において、シールド層722を形成する材料は、1.5 Tより大きい飽和磁場強度特性と、 $100\mu_0$ より高い透磁性により特徴付けられてよい。少なくとも幾つかのケースで、外側シールド層722は、高い耐食性及び良好な磁気特性（例えば、高い透磁性及び高い飽和強度）を有するマルテンサイト又はフェライト系ステンレススチールで形成されてよい。各種の実施形態において、外側シールド層722は、厚さ3 mmであってよい。幾つかのケースでは、追加的な外側シールド層もまたシールド722の上に組み込まれてよく、それによってさらに漏出保護が提供される。この追加的シールド層722は、例えば薄いMu金属から形成されてもよい。

10

【0300】

次に、図7C及び7Dの両方を参照すると、図7A及び7Bのセグメント型軸対称永久磁石アセンブリにより生成される静磁場(B_0)のシミュレーションが示されている。特に、図7Cは、図7A及び7Bの永久磁石アセンブリにより生成される磁場等高線を示す。図7Dは、磁石ボア106内で生成される静磁場の、磁石アイソセンタからの半径方向の距離に関する強度のプロット700Dを示す。

【0301】

図7Cに示されるように、磁石セグメント702~712の各々により生成される磁場の重畳は、対称軸(+z)方向に沿った磁ボア106内の磁場である。さらに、永久磁石の軸対称配置は、外側層シールド722と共に、機器104からの磁場漏出の最小化と、その中への静磁場閉じ込めを実現する。

20

【0302】

図7Dは、静磁場の、磁石アイソセンタ、すなわち磁石ボア106の中心からの半径方向の距離（すなわち、横平面XYに沿っている）に関する強度のプロット700Dを示す。図のように、軸対称設計により、アイソセンタにおいて1.79テスラの静磁場強度が実現され、アイソセンタから1.5 cmの地点では、前述のように、磁石ボアの結果として方位対称が損なわれるため、約1.67テスラにのみ低下する。

【0303】

次に、図7Eを参照すると、ボア106内の静磁場(B_0)の静磁気学的シミュレーションを図解するプロット700Eが示されている。特に、プロット700Eは、3つのデカルト軸に沿った磁気アイソセンタからの距離に関するz軸に沿った静磁場を示す。この中に示されるように、静磁場(B_0)は、軸及びy軸に沿って均一に近いが、均一度はx軸に沿ってわずかに損なわれる。再び、x軸に沿った不均一性は、ボア106の結果として中央リング706内の磁石体積が縮小されることによる。

30

【0304】

次に、図7Fを参照すると、他の例示的な実施形態によるポータブルNMR機器104の永久磁石アセンブリ700Fが示されている。特に、中央リングセグメント706'は今度は、平坦でない内面を含み、磁石ボア106の半球突出部によって画定される。中央磁石セグメント706'の内面をこのような形状にすることによって、ボア106に起因する体積損失から生じる静磁場の強度の低下及び静磁場の空間的不均一性が緩和されてよい。

40

【0305】

各種の実施形態において、中央リングセグメント706'の内面突出部は、高透磁性軟鋼又はその他の磁性合金で形成される別の磁極片から形成されてよい。

【0306】

次に、図7G及び7Hを参照すると、図7Fに示される中央リングセグメント706'の内面を変形させることによる効果が示されている。

【0307】

図7Gは、永久磁石アセンブリ700Bの磁場等高線を示す。静磁場の均一度は磁石ボア106の中で、図7Cと比較して改善される。

【0308】

50

図 7 H は、静磁場の、磁石アイソセンタ、すなわち磁石ボア 106 の中心からの半径方向の距離（すなわち、横平面 X Y に沿っている）に関する強度のプロット 700 H を示す。特に、プロット 700 H は、プロット 700 D と比較して、特にアイソセンタから 1 cm の距離内で磁場均一度の顕著な改善を示している。

【0309】

軸対称永久磁石設計は磁石ボアを通じて均一に近い静磁場を実現するが、図 7 D 及び 7 H に示されているように、静磁場は、特に磁石アイソセンタから慣れた位置において、完全に均一ではない。したがって、静磁場 (B_0) の空間的不均一性を補正するために、ポータブル NMR 機器 104 は、磁石ボア 106 内に配置されたシミングアセンブリ（例えば、図 4 A 及び 4 B の 424 参照）を含んでいてよく、これは静磁場の均一性を改善するための補償的磁場を生成する。特に、シミングアセンブリによって、0.1 ppm 未満、理想的には 0.01 ppm 以内の静磁場均一性が得られる。

【0310】

ここで、図 8 A を参照すると、幾つかの実施形態による例示的なシミングアセンブリ 800 A が示される。シミングアセンブリ 800 A は、図 4 A 及び 4 B のシミングアセンブリ 424 と同様であってよい。

【0311】

図のように、シミングアセンブリ 800 A は、複数の電流導体 802 a から形成され、これは x 軸に沿って延び（NMR 機器 104 に関して定義される）、ボア 104 の中又はその付近に円形の構成で配置され、それ以外に円周に沿って均等に離間されている。したがって、電流導体は三次元で「円筒」形状を形成する。各種のケースで、電流導体 802 a は、中空の円筒支持フレーム 804 a の周囲に位置付けられてよい。

【0312】

特に、シミングアセンブリ 800 A は、均一なワイヤ密度を有する導体 802 a を利用し、電流導体 802 a の各々は個別に制御される直流 (DC) を受け、これは例えば、専用のデジタル-アナログ (DAC) 変換器によって（例えば、マルチチャネル DAC 変換器を使って）供給されてよい。各種の実施形態において、DAC 変換器は、図 4 A 及び 4 B のシミング制御ユニット 422 の中に配置されてよい。このために、シミング制御ユニット 422 はまた、複数のデジタル-アナログ (DAC) 変換器に連結された複数の電流発生器（図示せず）も含んでいてよい。特に、均一なワイヤ密度と異なる電流を利用することは、可変的な銅線密度を有する補正コイルを用いた複雑な配線構成を利用する従来の NMR シム設計とは対照的である。

【0313】

本明細書でさらに詳しく説明するように、シミングアセンブリ 800 A は、電流導体を通じた DC 電流振幅の正弦曲線分布を利用しており、これは仮の「円柱」（例えば、電流導体の配置により形成される）の「シェル」の周囲の電流導体の角位置に応じて変化する。この特徴は、電流導体の円周方向の均等な間隔と共に、シミングアセンブリ 800 A が磁石ボア 104 内に高次モード磁場パターンを生成するのを可能にし、それによって、本明細書で説明されるように、静磁場 (B_0) の不均一性を正確に補償できる。特に、従来のシミングアセンブリは、そのモードに比例する振幅の電流によって駆動されたときに 1 つの磁場モードを生成することが意図される導体コイル形状を実装する。したがって、これらのシミングアセンブリは、各モードに専用の多くの複雑なコイル配線形状を用いなければ、静電場不均一性の正確且つ精密な補償を提供することができない。

【0314】

さらに、本明細書で詳しく説明するように、各直線状導体を通じて電流を可変的に制御することによって、モード電流の振幅と補償されていない静磁場 (B_0) の多項式分解中の対応する項の大きさとの間の固有の 1 対 1 のマッピングが可能となる。すなわち、静磁場 (B_0) の不均一性が多項式として表されるか、又はそれに分解されると（例えば、不均一性のプロットが n 次多項式として概算されている図 7 E 参照）、各導体中の電流は、その多項式の対応する項を補償するように調整できる。重要な点として、それによって

、シムアセンブリは均一に近い静磁場の精密な補正を行うことができる。さらに、これによって、ポータブルNMR機器104は、0.01ppm（又は少なくとも0.1ppm未満）の高い磁場均一性を実現でき、これは本来、従来のシムアセンブリでは実現不能であった。特に、従来のシミングアセンブリでは、同様の直接的な1対1のマッピングが不可能であり、それ以外に、NMR用途で有益な高い静磁場均一度を生成するための精密な静磁場補償が不可能である。

【0315】

現在のシミングアセンブリ800Aは、従来のNMR用途において均一なRF磁場（ B_1 ）を生成するために使用されるかもしれない従来の「ブリッジケージコイル」アセンブリとは区別されてよいこともわかる。特に、従来のバードケージRFコイルは、ブリッジコイルの各「バー」を次のバーに容量結合するエンドキャップリングを有する。その結果、バードケージは電氣的にC-Lハイパスフィルタのカスケードであり、両端のリング上のバー間にコンデンサがあり、バーは分散されたインダクタンスの役割を果たす。したがって、このブリッジケージトポロジにより、正しい周波数での単一のフィードインで、ケージの周囲の電流の正弦曲線分布の形態での共鳴を確立できる。それゆえ、システムは選択周波数と円偏光で均一に近い B_1 磁場を提供する。しかしながら、ブリッジケージトポロジは、シミングアセンブリ800Aの場合のように、DCまで拡張できず、調整されたRF周波数の高調波で、より高いモードの磁場パターンしか生成できない。したがって、シミングアセンブリ800Aのエンドキャップリングを取り除き、各導線をマルチチャネルDACにより生成される独立したDC電流で駆動することにより、シミングアセンブリ800Aは磁石ボア104の中に何れの静磁場モードパターンでも生成してよい。前述のように、何れのモード磁場パターンでも生成できることによって、静磁場（ B_0 ）の磁場不均一性を正確に補正できる。

【0316】

ここで、より詳しくは、シミングアセンブリ800Aを使用して補正磁場を生成するために、各電流導体内の電流密度（ I ）（本明細書では、「シム電流モード」ともいう）は正弦曲線的に変化する。少なくとも幾つかの実施形態において、正弦曲線的変化は、式21により表されてよい。

$$I = I_0 \sin \theta \quad (21)$$

式中、 I_0 はそれぞれの電流導体中で搬送される電流の大きさであり、 θ は電流導体の、 z 軸に関して反時計回りに測定された角度である。

【0317】

次に、図8Bを参照すると、図8Aの切断線8B-8B'に沿ったアセンブリ800Aの断面図が示されている。その中に描かれている磁場流線によって示されるように、電流密度が式（21）にしたがって変化する場合、電流導体に各々により生成される磁場の重畳によって、 z 軸に沿った線形補償磁場により特徴付けられる双極磁場が生成される。図8Bに示される例において、導線の電流密度は 0.42 MA/m^2 （百万アンペア毎平方メートル）～ 3.16 MA/m^2 の範囲で変化する。 z 軸に沿った線形補償磁場はしたがって、前記 z 軸に沿った静磁場（ B_0 ）の不均一性を補償するために使用されてよい。

【0318】

少なくとも幾つかの他の実施形態において、各電流導体内の電流密度（ I ）は、式（22）にしたがって変化してよい。

$$I = I_0 \sin 2\theta \quad (22)$$

【0319】

式（22）にしたがって導体電流を変化させる効果は、より高次の四重極モード磁場を発生させることであり、これはまた z 軸に沿った線形補償磁場によっても特徴付けられる。

【0320】

ここで、図8Cを参照すると、図8Aの切断線8C-8C'に沿ったシミングアセンブリ800Aの別の断面図が示されている。その中に描かれている磁場流線によって示されるように、電流が式（22）にしたがって電流導体内で変化する場合、四重極磁場が生成さ

れ、 z 軸に沿った補償磁場は線形である（図示されていないが、磁場は y 軸に沿っても線形である）。図 8 C に示される例において、導体の電流密度は 0.82 MA/m^2 （百万アンペア毎平方メートル）～ 3.08 MA/m^2 の範囲で変化する。

【0321】

したがって、シミングアセンブリ 800 A を使用し、各電流導体内の電流密度（ I ）を式（23）にしたがって変化させることにより、 $2n$ 極磁場が生成されてよい。

$$I = I_0 \sin n\theta \quad (23)$$

【0322】

前述のように（また、本明細書でさらに詳しく説明するように）、より高次モードの磁場を生成できることにより、不均一な静磁場（ B_0 ）のより精密な補償が可能となる。これは、より高次モードでは、より高次の項を静磁場（ B_0 ）の多項式展開における対応する項に相関させてよいからである。したがって、シムコイルアセンブリ 800 A は、各シム電流モードの振幅と不均一な静磁場（ B_0 ）（すなわち、永久磁石アセンブリにより生成される）の多項式分解における対応する項の大きさとの間の固有の 1 対 1 のマッピングを可能にする。

【0323】

シム電流モードと不均一な静磁場（ B_0 ）の多項式分解中の対応する項との固有の 1 対 1 のマッピングの背後にある理論について、ここでさらに詳しく説明する。

【0324】

静磁場（ B_0 ）（すなわち、永久磁石アセンブリにより生成される）と補償磁場（すなわち、シムコイルにより生成される）の組合せによって生成される磁場は、式（24）により表される、それを制御する磁気等式を満たす。

【数 13】

$$\nabla^2 \vec{A} = -\mu_0 \vec{J} - \mu_0 \nabla \times \vec{M} \quad (24)$$

式中、

【数 14】

$$\vec{A}$$

は磁気ベクトルポテンシャルであり、

【数 15】

$$\vec{J}$$

は電流導体を通るアンペア毎平方メートルを単位とする電流密度を表し、 μ_0 は自由空間の透磁性であり、

【数 16】

$$\vec{M}$$

は永久磁石構造の空間磁気を表す。NMR 機器 104 の永久磁石アセンブリで使用されている硬質透磁性磁石の高い直線性から、シム電流と永久磁石の効果を別々に考えるために、重量の原理を用いることが可能である。

【0325】

特に、磁石ボア 106 内に生成される（すなわち、静磁場と補償磁場の結果としての）磁場（B）は、まず磁気ベクトルポテンシャル

【数 17】

$$\vec{A}$$

について解き、次にその回転について解くことによって解かれてよい。提案される現在の形状では、

【数 18】

$$\vec{A}$$

10

は純粋に長さ方向に向き（x 軸）、式（25）により表されるラプラス方程式を満たす：
 $\nabla^2 A_x = 0$ (25)

【0326】

x 軸に沿って延びる導体が半径 r_i の円筒形を形成すると仮定し、表面電流がその円筒の「シェル」上で半径 $r = r_i$ で定義されると仮定すると、式（25）のラプラス方程式の解は、以下のような式（26）及び（27）により規定される $r = r_i$ での連続性及び法線導関数の境界条件を前提として、 $r < r_i$ により画定される第一領域（領域 I）と $r > r_i$ により画定される第二領域（領域 II）の両方で見出すことができる。

20

【数 19】

$$A_I(r_i, \theta) = A_{II}(r_i, \theta) \quad (26)$$

$$\left. \frac{\partial A_{II}(r, \theta)}{\partial r} - \frac{\partial A_I(r, \theta)}{\partial r} \right|_{r=r_i} = -\mu_0 \sum_{n=1}^N K_{no} \sin n\theta + K_{ne} \cos n\theta \quad (27)$$

式中、 θ は z 軸に関する角度であり、 K_{no} 及び K_{ne} は円筒の円周に沿ったアンペア毎メートルを単位とする n 番目の奇数及び偶数モードシート電流密度であり、N はシム電流モードである。

30

【0327】

円形高調波に基づくフーリエ級数により与えられるシート電流の境界条件がこの理想的な 2D 機器形状の長さ方向の対称にとって適当であり、N（シムモード）が無限に近付くため、ボア内に何れの所望の補償磁場（B）の磁場分布でも生成できることがわかった。

【0328】

特に、半径 r_i の極小に薄い円筒シェル上に理想的に分散された N 次の任意の電流分布について、 $r < r_i$ のボア内の磁場（B）磁場は、式（28）により表されてよい。

【数 20】

$$\vec{B}(r, \theta) = \frac{\mu_0}{2} \sum_{n=1}^N \left(\frac{r}{r_i} \right)^{n-1} [(K_{no} \cos n\theta - K_{ne} \sin n\theta) \hat{r} - (K_{ne} \cos n\theta + K_{no} \sin n\theta) \hat{\theta}] \quad (28)$$

40

【0329】

さらに、 $r > r_i$ の円筒形ボアの外部の磁場（B）は、式（29）により表されてよい。

【数 21】

$$\vec{B}(r, \theta) = \frac{\mu_0}{2} \sum_{n=1}^N \left(\frac{r_i}{r} \right)^{n+1} [(K_{no} \cos n\theta - K_{ne} \sin n\theta) \hat{r} - (K_{ne} \cos n\theta + K_{no} \sin n\theta) \hat{\theta}] \quad (29)$$

【0330】

50

少なくとも式(28)から、シム電流モードの n 番目の奇数調波と、円筒ボア内の z 軸【数22】

$$(\theta = 0, \hat{r} = \hat{z})$$

に沿った接線方向の補償的磁場(B)の振幅への z ($n-1$)依存性との間に直接的な対応があることが明らかである。

【0331】

したがって、この B_0 磁場モード解析は、各シム電流モードの必要な振幅と接線方向の磁場(B_0)の多項式分解における対応する項の大きさとの間の固有の1対1のマッピングを証明している。

【0332】

しかしながら、これらのシム電流は理想的なシート電流の概算にすぎず、これは各シム導体の断面積にわたる均一な角度及び有限の電流密度での空間サンプリングは説明していない。 M 個の導体を有するシム構造では、多項式補正次数が $N = M/2 - 1$ に限定される。理論の適正な試験は、 l 番目の導体の電流を理想のシート電流に関連付けて、その結果を使って静磁場(B_0)の強度を予想することである。円筒の円周を M 個のゾーンに分け、各シム導体の周囲に均等な角空間を設けると、 l 番目の導体の電流モード n は式(30)により与えられるゾーン l 内のシート電流の線積分である。

【数23】

$$I_{ln} = \int_{\theta_l - \pi/M}^{\theta_l + \pi/M} (K_n \sin n\theta) r_l d\theta = \frac{2r_l K_n}{n} \sin n\theta_l \sin \frac{n\pi}{M} \quad (30)$$

【0333】

上の表現において、奇数モード電流だけが保持される(下付き文字の o は落ちている)が、これは x 軸に沿った静磁場(B_0)が奇数モードのシート電流分布から得られるからである。十分な導体を有するシム構造の低次モードの場合、 $\sin n\pi/M$ $n\pi/M$ であり、式(30)は式(31)に簡略化される。

【数24】

$$I_{kn} \cong \frac{2\pi r_l}{M} K_n \sin n\theta_k \quad (31)$$

【0334】

前述のように、ボア内の B_0 双極磁場は、モード $n=1$ に関連付けられ、したがって、式(29)は式(32)となる。

【数25】

$$B_0(0,0) = \frac{\mu_0 K_{n=1}}{2} = \frac{\mu_0}{2r_l} \left(\frac{M}{2\pi} \right) \frac{I_{k1}}{\sin \theta_k} \quad (32)$$

【0335】

このモデルでは、モード1の1Aピーク電流($\theta_k = \pi/2$)は、ボアの半径が1.5 cm、シム導体24で、磁石アイソセンタにおいて0.16 mTの B_0 磁場を生成することが予測される。磁石のアイソセンタでの B_0 磁場を「真の」値とみなし、 $n \geq 2$ より高次モードのシムのみとすることは標準的な慣行であるかもしれないが、 $n=1$ モード解析はシムシステムの相対的強度を実証し、理論の適正な試験を提供しており、これは経験的結果とよく一致するからである。

【0336】

実際には、各シム電流モードでは、幾つかの無視できない追加の項があるものの、主要な項のN次多項式により最もよく説明される補償磁場が生成される。 S_{ij} がj番目の電流モードにより生成される磁場に対する多項式フィッティングの x^i 項の係数を示し、それ以外のシム電流がオフであるものとする。各シム電流モードのこれらの磁場応答多項式は、経験的に特定できる。補償されない静磁場(B_0)が式(33)により表されるN次多項式として書かれると、システムのシミングに必要な電流は、式(34)を解くことによって得られる。

【数26】

$$B_0(z) = B_0 + \Delta B_{01}z + \Delta B_{02}z^2 \dots \Delta B_{0N}z^N \quad (33)$$

10

$$\begin{pmatrix} -\Delta B_{01} \\ \vdots \\ -\Delta B_{0N} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} S_{11} & \dots & S_{1N} \\ \vdots & S_{ij} & \vdots \\ S_{N1} & \dots & S_{NN} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} I_1 \\ \vdots \\ I_N \end{pmatrix} \quad (34)$$

式中、電流列ベクトルの要素は $I_j = k-1$ モード電流である。

【0337】

この線形系を説明する行列は強い対角行列であり、それゆえ良条件で、可逆的であることがわかるかもしれない。システムのモード特性に直接対応しない従来のシムコイルの幾何学構成により、悪条件行列公式が得られるかもしれない、それには一般逆行列の計算が必要となる。この場合、磁場均一化の性能は損なわれるかもしれない。

20

【0338】

各種のケースで、式(33)及び(34)を使用してシム電流を求める方法は、シムアセンブリが、長さ方向の対称で定義される従来のハルバッハ磁石アレイの設計と共に使用される場合に適しているかもしれない。

【0339】

ここで、図8Dを参照すると、他の例示的な実施形態によるシミングアセンブリ800Dが示されている。特に、シミングアセンブリ800Dは、図8Aのシミングアセンブリ800Aの、図7A又は7Fに示される軸対称永久磁石の設計により適した実装を表すかもしれない。シムアセンブリ800Dの根底にある理論的原理は、シムアセンブリ800Aに関して前述した理論的原理と同様である。

30

【0340】

図のように、シミングアセンブリ800Dは、横方向に離間された同心円状ループの2つの平行なセット、801A、801Bを含み、これらはキャビティ106の上面と下面に、同心円状ループが静磁場(B_0)の軸(例えば、図7A及び7Fのz軸)と同一直線となるように位置付けられてよい。各セットは複数の同心円状ループを含み、これらは静磁場の軸の周囲で回転する。特に、上及び下面上の同心円状ループ801A、801Bは、複数の離間され対向する同心円状ループのペア、それぞれ802a、804a、806a、808a、及び810aと、802b、804b、806b、808b、及び810bを形成する。様々なケースで、少なくとも1つの電流導体ペアは、導体ペアの各コイルのコイル半径が、導体ペアのそれぞれのコイル間の間隔に実質的に等しくなるように構成されてよい。したがって、これは、2つのコイルの電流駆動が逆方向(例えば、時計回り対反時計回り)であり、コイルペアがその2つのコイル間で線形の磁場勾配を発生させる場合、逆転ヘルムホルツ条件を満たすかもしれない。

40

【0341】

各種の実施形態において、同心円状ループの各々は、独立した電流を搬送し、対称軸(例えば、z軸)上に磁場プロファイルを生成する。磁場プロファイルは解析により、シミングアセンブリ800Aに関して前述したものと同様の閉鎖形態で知られているが、球面

50

調和関数を用いて各コイルにより生成される磁場の多項式展開は、静磁場（ B_0 ）を均一に補償する上での同心円状コイル 800D の適性を評価するために、より適当であるかもしれない。

【0342】

特に、アセンブリ 800D において、極角（ α ）の磁石アイソセンタに関して位置付けられた半径（ a ）を有する円形シムコイルにより生成された磁場成分は、式（35）及び（36）を使った球面調和関数で表すことができる。式（35）は、磁場の半径方向（ r ）成分を表し、式（36）は極角（ θ ）に向かう成分を表す。式（35）及び（36）は、シムコイルの半径内の領域内で適用される（例えば、 $r > a$ ）。

【数27】

$$B_r(r, \theta) = \frac{\mu I}{2a} \sin \alpha \sum_{n=1}^{\infty} \left(\frac{r}{a}\right)^{n-1} P_n^1(\cos \alpha) P_n(\cos \theta) \quad (35)$$

$$B_\theta(r, \theta) = -\frac{\mu I}{2a} \sin \alpha \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n} \left(\frac{r}{a}\right)^{n-1} P_n^1(\cos \alpha) P_n^1(\cos \theta) \quad (36)$$

式中、 I はシムコイルに印加される電流（A）であり、 P_n はルジャンドル多項式であり、

【数28】

$$P_n^1$$

は関連する第一種ルジャンドル多項式である（W.R.Symthe[3]）。

【0343】

図 8D に示される例示的な実施形態において、セット 801A 及び 801B の各コイルは、磁石アイソセンタに関して、

【数29】

$$\alpha = \tan^{-1} a/h$$

により定義される極角（ α ）に位置付けられ、 $\pm h$ は平面 $z = 0$ の上又は下のコイルの高さである。永久磁石構造（例えば、図 7F の磁石 700F）のための理想的な軸対称設計の場合、磁場の方位成分、すなわち方位角 ϕ への依存性がない。さらに、 $\cos \theta = 1$ の対称軸上で、磁場は純粋に半径方向に向き（ $r = z$ ）、これは n の全てに数値についての

【数30】

$$P_n^1(1) = 0$$

及び $P_n(1) = 1$ から得られる。

【0344】

コイルセット 801A 及び 801B の各閉鎖円形コイルは、1つの主モードではなく、式（35）及び（36）内の偶数及び奇数のルジャンドル多項式の項の両方を生成する。さらに、異なる半径のコイルにより、線形に独立したルジャンドル多項式係数ベクトルが得られる。特に、これはルジャンドル多項式係数がコイル半径（ a ）のみに依存することによる。特に、シムコイルにより生成された磁場を、球面調和関数上の有限級数展開を用いて一意的に表し、各コイルが偶数及び奇数の多項式の項を生成すること（1つの主モード

10

20

30

40

50

のみではない)を証明することによって、シムアセンブリは、方位対称により定義される軸対称永久磁石アセンブリのボア106内にあらゆる所望の補償磁場(例えば、あらゆる所望の磁場パターン)を生成する完全な根拠を形成するために使用できると理解することができる。

【0345】

さらに、半径(r)及び磁極(θ)方向への磁場方程式を分離できることは、磁場と同一直線上の軸(例えば、7Fの磁石設計のz軸)に沿った磁場への、それを均一にするための補正により、磁石のボア内のどの場所での磁場でも確実に均一になることを示していると理解される。特に、このことは、永久磁石の軸対称の設計によるもので、シミングプロセスを大幅に簡素化する。

【0346】

次に、図11を参照すると、軸対称磁石設計(例えば、図7Fの磁石設計700F)における静磁場(B_0)を補正するためのシミングアセンブリ800D内の各シムコイルのための電流を計算する方法1100の例示的なプロセスフローが示されている。

【0347】

動作1102で、静磁場(B_0)は、すべてのシム電流がゼロにセットされた状態でマッピングされる。z軸(例えば、図7F)に沿った、補償されていない静磁場(B_0)の磁場マップはその後、勾配イメージング方式により生成される。様々なケースで、勾配イメージング方式は、静磁場の軸(例えば、z軸)に沿って適用される直線の1次元勾配を使用する。直線勾配は、例えば、磁石ボア内に配置された図8Dの同じシミング装置800Dを使って、又は磁石ボア内の静磁場軸と直交する(例えば、x軸に沿った)図8Aのコイルアセンブリ800Aを使って生成できる。勾配イメージング方式は、ボア内に配置された、均一なプロトン密度の試験用サンプル(例えば、水のサンプル)を使って生成される。様々なケースで、離散型フーリエ変換(DFT)のペアもまた、k空間の次元から勾配の軸に沿って散布リングされた磁場に変換するために使用されてよい。幾つかの実施形態において、磁場プロファイルは、式(37)に示されるように、P次多項式として表現できる。

$$B_0(z) = B_0 + \Delta B_{01}z + \Delta B_{02}z^2 \cdots \Delta B_{0N}z^P \cdots \quad (37)$$

【0348】

他の実施形態において、z軸に沿った静磁場プロファイル(B_0)は列ベクトルにより表現できる。列ベクトルは $M \times 1$ ベクトルであってよく、これはz軸に沿った補償されていない静磁場($B_0(z)$)を表し、Mはz軸に沿ってサンプリングされた、等間隔で離間された地点の数である。次に、静磁場不均一性エラー($\Delta B_0(z)$)が式(38)にしたがって特定されてよい。

$$\Delta B_0(z) = B_0(z) - B_0(0) \quad (38)$$

式中、 $B_0(0)$ は、z軸に沿った均一な、補償された静磁場のベクトルである。

【0349】

動作1104で、コイルアセンブリ800D内の各コイルに単位電流が別々に印加され、その結果として得られた各コイルの磁場が別々にマッピングされる。方法1100の次の実施時に、本明細書にさらに詳しく説明されているように、方法1100の前回の実施時において動作1108で特定されたシム電流値に追加される増分電流を各シムコイルに印加することができる。シミングアセンブリ800Aと同様に、同心円状ループに印加される電流は、図4A及び4Bの電流シミング制御ユニット422により印加されてよい。このために、シミング制御ユニット422は、複数の電流発生器(図示せず)と複数のデジタル-アナログ(DAC)変換器を含んでいてよく、各DACは電流発生器のうちの1つ及び同心円状ループのうちの1つに連結されて、そこに固有の電流を提供する。

【0350】

動作1106で、動作1102で特定された静磁場(B_0)プロファイルが各コイルについて動作1104で特定された各磁場から差し引かれる。方法1100の最初の実行時に、これによって各コイルへの単位電流の印加から生成された静磁場を特定できる。特に

10

20

30

40

50

、j 番目のコイルについて、z 軸（例えば、静磁場軸）に沿った静磁場プロファイルは、 $M \times 1$ 次元の列ベクトル（ S_j ）により表されてよい。方法 1100 のその後の実施時に、動作 1106 により、方法 1100 の前回の実施時に特定されたシム電流値に追加される増分電流を印加することによって得られる静電場を特定できる。

【0351】

動作 1108 で、磁石ボア内に均一な静磁場を発生させるために各コイルに必要なシム電流が特定される。

【0352】

特に、動作 1106 で特定されたコイル磁場の組合せから得られるこれらのボア内の静磁場は、各シムコイルにより生成される磁場の線形重畳であると仮定できる。したがって、静磁場（ B_0 ）内の空間的不均一性を調整するために必要な電流は、式（39）で表される以下の線形システムにしたがって特定できる。

【数 31】

$$\begin{pmatrix} -\Delta B_{01} \\ \vdots \\ -\Delta B_{0M} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} S_{11} & \dots & S_{1N} \\ \vdots & S_{ij} & \vdots \\ S_{M1} & \dots & S_{MN} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} I_1 \\ \vdots \\ I_N \end{pmatrix} \quad (39)$$

【0353】

シム行列 S は、z 軸に沿ってサンプリングされた点の数（ M ）がシムコイルの数（ N ）より多いため、矩形行列である。

【0354】

磁石ボア内に均一な磁場を生成するのに必要なシム電流は、式（39）内に表される直線システムを解くことにより特定できる。これは、式（40）に示されているように、シム行列とその置換行列の積を反転させることによって行うことができる。

$$I = (S^T S)^{-1} S^T (-\Delta B_0) \quad (40)$$

【0355】

その後、1110 で、式（40）で各シムコイルについて特定された電流が、シミングアセンブリ 800D に印加されて、磁石ボアの内部の静磁場（ B_0 ）の不均一性を補正してよい。例えば、前述のように、これは複数の電流発生器（図示せず）と複数のデジタルアナログ（DAC）変換器を含むシミング制御ユニット 422 を使って行うことができ、各 DAC は電流発生器の 1 つ及び同心円状ループの 1 つに連結されて、そこに固有の電流を提供する。

【0356】

様々なケースで、方法 1110 は、均一な静磁場（ B_0 ）が得られるシム電流を得るために複数回繰り返す必要があるかもしれない。これらの繰返しは、永久磁石 $B(H)$ における非線形性という特性に起因し、これは式（39）における線形重畳の前提に反する。特に、中央のリング磁石（例えば、図 7A の 706 又は図 7F の 706'）は、その非線形 $B(H)$ 領域において高い反転保磁力で動作することが多い。したがって、1112 では、1110 で印加されたシム電流が静磁場の閾値均一度（例えば、0.1 ppm 未満）を提供するのに十分であったか否かを特定できる。この特定は、例えばシムアセンブリにより生成された静磁場を動作 1102 に記載したものと同様の方法でマッピングすることによって行うことができる。しかしながら、動作 1102 と異なり、静磁場は、シム電流をゼロに設定することによってではなく、動作 1108 で特定されたシム電流を印加することによってプロファイルされる。

【0357】

動作 1112 でシム電流が十分でないと判断されると、方法 1100 は動作 1104 に戻り、繰り返すことができる。前述のように、方法 1100 のその後の実行時に、増分電流（例えば、前回の実行時に動作 1108 で特定された電流に追加される）が各コイルに印加される。

10

20

30

40

50

【0358】

他のケースでは、動作1112でシム電流が十分であると判断されると、方法1100は今度は動作1114で完了したと判断されてよい。

【0359】

永久磁石アセンブリ700A及び／又は700Fは、従来のハルバッハ磁石アレイより空間的に均一な静磁場 (B_0) を生成するため、シミングアセンブリ800Dは一般に、0.1 ppm未満の磁場均一度を実現するのに十分な磁場補正を、より少ない電流 (I) で提供できる。少なくとも幾つかのケースで、必要な電流は、小さい携帯式電源（例えば、Li-イオンバッテリー）により提供されてよく、これはポータブルNMR機器104のフレーム718内に容易に設置されるかもしれない。これは、静磁場の不均一性を補正するために数百乃至数千アンペア／巻数という大きい起磁力を必要とする現在の小型永久磁石設計とは異なる。このレベルの電流を供給するために必要な電源は、小型のポータブルNMR機器とは両立しない。

10

【0360】

ここで、図8Eを参照すると、軸対称磁石のボア内の磁場軸（例えば、図7の磁石700Fのボア内の z 軸）に沿った補償されていない静磁場 (B_0) のプロファイルの、シムアセンブリ800Dにシム電流を印加する前と方法1100の1回目の実行後を比較したシミュレーション結果の例示的プロット800Eが示されている。図8Eのシミュレーション結果では、コイルアセンブリ800Dの第一及び第二のコイルセット801A及び801Bの各々が8個のコイルを含むことを前提としている。図のように、方法1100の1回目の実行で、磁場軸に沿った磁石内に実質的により高い静磁場 (B_0) 均一度を実現できる。

20

【0361】

次に、図8Fを参照すると、図8Eの1回目のシムの結果に、より高次（32次）の多項式フィッティングを重ねた拡大図を示す例示的なプロット800Fが示されている。1回目のシム結果では、15 ppmのRMSエラーがある。方法1100をさらに繰り返すことにより、RMSエラーが縮小されるかもしれないことがわかるであろう。

【0362】

次に、図8Gを参照すると、図8Fの高次多項式フィッティングを用いた残留エラーのプロット800Gが示されている。図のように、より高次の多項式フィッティングによって、磁場のRMSエラーは0.56 ppmに減少する。前述のように、RMSエラーは、方法1100をさらに繰り返すことにより縮小できる。

30

【0363】

ここで、図8H～8Jを参照すると、シムコイル構成の様々な変形型が示されている。特に、図8H及び8Jに示されるコイル構成は、永久磁石の磁化強度及び／又は磁化方向の空間的違いから生じる方位偏差を補正するために使用できる。方位偏差を補正することによって、方法1100は、磁場の「 r 」（半径）及び「シータ」方向への均一化において、より有効になるかもしれない。

【0364】

図8Iは、図8Dのコイルアセンブリ800Dと同様の構成のコイル構成800Iを示す。特に、この構成は、「シータ」及び「 r 」（半径）次元において磁場を補正するために設計された入れ子状の同心円コイルを含む。

40

【0365】

図8Hは、24のシムコイルが15度のオフセットで提供される代替的な例示的構成800Hを示し、コイル直径802Hは組み合わされたコイルセットにより形成されるディスク構成の直径804Hの3分の1と等しい。電流の供給及び回帰は、コイルの平面に直角である。様々なケースで、構成800Hは磁場の方位偏差を補正するために使用できる。他のケースでは、このシムコイルは15度より小さいオフセットとして、磁場補正のためのより高い分解能を提供してもよい。他のケースでは、より高い角度のオフセットを、製造容易化のために使用してもよい。幾つかのケースでは、オフセット角度は10度～4

50

5度の範囲とすることができる。さらに、24より多い、又は少ないコイルを各コイルセット801A及び801Bの各々に含めることができ、コイルのコイル直径802Hは、ディスク直径804Hより小さくても又は等しくてもよい。

【0366】

図8Jは、24のシムコイルが15度のオフセットで位置付けられ、コイルの直径802Jがディスク半径804Jと等しい、また別の例示的構成800Jを示す。様々なケースで、構成800Jもまた、磁場の方位偏差の補正に使用できる。

【0367】

特に、構成800H及び800Jの各々において、方位方向への磁場の補正は、各コイルの中心が固有の角座標(ϕ)に位置付けられることにより得られる。したがって、各コイル内の電流が異なる場合、z方向の静磁場(B_0)は方位座標(ϕ)に依存することになる。また、コイル構成800H及び800Jによって方位角と共に変化する磁場補正を提供するように設計されるが、この構成は、半径及び極座標での磁場依存性も生じさせることができるであろう。これに対して、コイル構成800Iは、その対称性から、方位依存性を持たない磁場を発生させる。したがって、シミングがコイル構成800H及び800Jを使って行われる場合、これらのコイルはまず、方位方向の不均一性を補償するために使用され、その後、コイル構成800Iを使用した静磁場軸(例えば、z軸)に沿った1D勾配シムにより工程を完了させることができる。

【0368】

次に、図9を参照すると、ポータブルNMR機器のための電源及び制御システム900の例示的なブロック図が示されている。

【0369】

図のように、電源及び制御システム900は、勾配シムモジュール(GSM)902と分光計ボード904を含む。勾配モジュール902は、勾配シムコイル(例えば、図4Bのシムコイル424又は図8Aの800a若しくは図8Dの800Dのシムコイル)に電源供給するために使用できる。分光計ボード904は、分光計(例えば、図4Bの送信ユニット416及び分光計受信ユニット420)に電源供給するために使用できる。様々なケースで、GSM 902と分光計ボード904の各々は、プリント回路基板(PCB)等の回路基板を含んでいてよい。

【0370】

GSM 902は、電源モジュール906から電源を受けてよい。電源モジュール906は、図4Aの電源モジュール412と同様であってよい。例えば、前述のように、電源モジュール906は、ポータブルNMR機器104内に受けられるように構成された小型バッテリー(例えば、リチウムイオン(Li-イオン)バッテリー)であってよく、又は外部AC電源から電力を受けるAC-DC電源アダプタであってもよい。様々なケースで、電源は、電源モジュール906からGSM 902へと、USB-Cインタフェースを介して送達されてよい。例えば、電源モジュール906は、USBポート903aを含んでいてよく、これはGSM 902のUSBポート903bに、USBケーブル903を介して通信してよい。少なくとも幾つかのケースでは、USBケーブル903はUSB-Cケーブルとすることができ、それによって電力は電源906からGSM 902にUSB-Cインタフェースを介して送達される。したがって、GSM 902は、USB-C電源送達プロトコル適合ポート910を含むことができる。特に、USB-Cポートにより、システムは、必要な電源についてのみ、USB-C適合AC電源アダプタ又はバッテリーパックとの電源契約をネゴシエートできる。一般に、電源契約は、USB Type-Cケーブルの両側が電源906から受電機器(縦えば、GSM 902)に伝送される電力レベルに合意すると締結される。様々なケースで、これによって、本来は最悪の場合の磁石不適合及び関連するシム電流に対応する設計に必要となり得る電力の散逸を防止することにより、電力節減が可能となるかもしれない。

【0371】

少なくとも幾つかの場合、GSM 902はまた、電源をシムコイルに供給するための

10

20

30

40

50

DC-DC変換器912も含んでいてよい。シム磁場振幅は電力ではなく電流に比例するため、DC-DC変換器912の使用によって、100W(20V、5A)のUSB-C最大電源供給をより高い電流容量のより低い電圧(例えば、5V、20A)に変換できる。様々なケースで、DC-DC変換器912は、切替時に雑音を発生させるかもしれない、それがシムを劣化させる可能性があるため、GSM 902はまた、雑音低減のためのノッチフィルタ914も含んでいてよい。DC-DC変換器912の出力は、ノッチフィルタ914の入力に連結される。ノッチフィルタ914の出力はすると、コイルドライブ916に電源供給するために使用されてよく、これらはシムアセンブリのシムコイルに連結された不揮発性メモリであるランダムアクセス(NVRAM)メモリ及びDACも含んでいてよい。NVRAMは、NMRシステムがシャットダウンされた後に、各シムコイルのためのシム電流値を記憶してよい(例えば、方法1100を使って特定されたもの)。したがって、これによって、システムに電源が投入されるたびに適当なシム値を特定し直す必要がなくなる。様々なケースで、DACの数はシムコイルの数と等しくてよい。代替的に、D個のチャンネルを有するマルチチャンネルDACを使用してよく、Dはシムコイルの数である。

【0372】

少なくとも幾つかの実施形態において、GSM 902と分光計ボード904と間の接続は、USBインタフェース920(例えば、USB-Cインタフェース)を通じて行われてよく、これは電源をGSM 902から分光計904に供給し、また、分光計ボード904からの制御データをGSM 902に送信する。幾つかのケースで、制御及びデータ情報は、USB-Cインタフェースに埋め込まれたUSB 2.0シリアルバスを使って送信されてもよい。GSM 902はまた、分光計ボード904から受信した制御信号を、USBインタフェース920を介してコイルドライブ916へと中継するためのUSB 2からSerial Peripheral Interface(SPI)へのブリッジ918も含んでいてよい。様々なケースで、GSM 902と分光計ボード904との間の仕切りによって、システムインテグレーションとパッケージングが容易となり、また、異なる設計ルール及びハイパワーDC及び繊細なRF機能に関する法定要件に適合する。

【0373】

少なくとも幾つかのケースにおいて、分光計ボード904はまた、USBポート922(例えば、USB-Cポート)も含んでいてよく、これは分光計ボード904を外部コンピュータに接続して、制御データを受信したり又は収集データを送信したりするために使用されてよい。

【0374】

本明細書に記載されている出願人の教示は、例示のために様々な実施形態に関するが、出願人の教示はこれらの実施形態に限定されるものではなく、これは、本明細書に記載の実施形態は例であることが意図されているからである。これに対して、本明細書に記載され、図示されている出願人の教示は、付属の特許請求の範囲でその全体的範囲が定義されている本明細書に記載の実施形態から逸脱せずに、様々な変更、改良、及び等価物を包含する。

【0375】

参考文献

- [1] J.C. Boyd and D.E. Bruns, "Wuality Specifications for Glucose Meters: Assesment by Simulation Modeling of Errors in," Clinical Chemistry, vol. 47, no. 2, pp.209-214, 2001
- [2] R.A. d. Graaf, invivo NMR Spectroscopy, John Wiley & Sons Tld., 2007
- [3] W.R. Symthe, "Static and Dynamic Electricity", 2nd edition, p.275, McGraw Hill

10

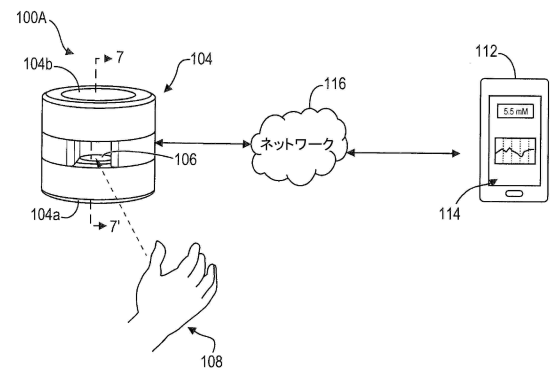
20

30

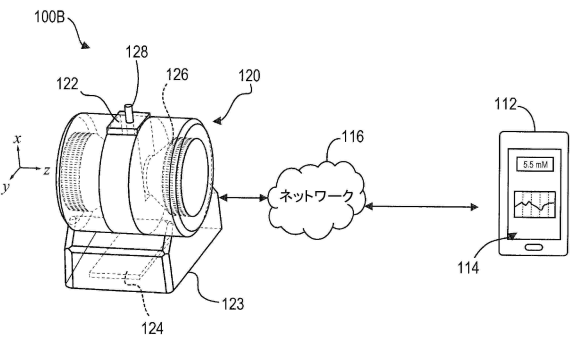
40

50

【図面】
【図 1 A】



【図 1 B】



10

20

【図 2 A】

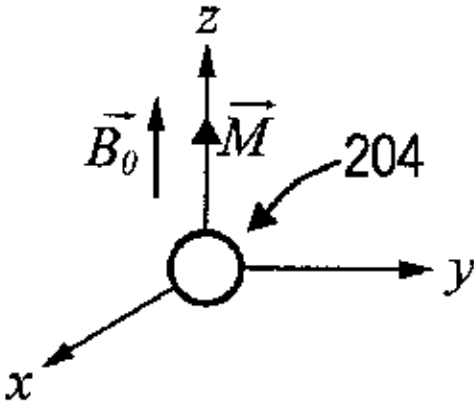
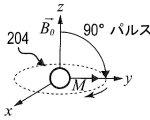


FIG. 2A

【図 2 B】



30

40

50

【図 2 C】

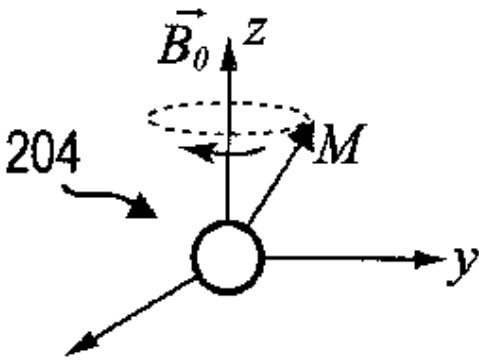


FIG. 2C

【図 2 D】

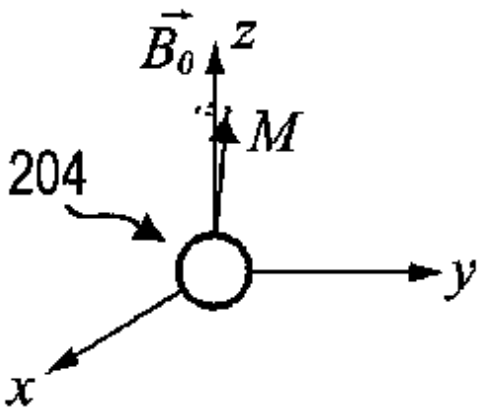


FIG. 2D

10

【図 2 E】

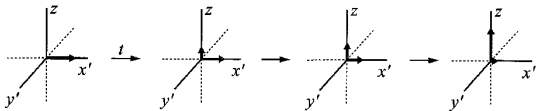
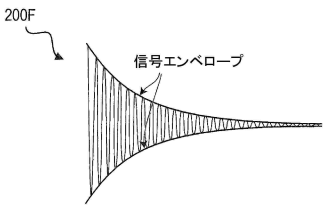


FIG. 2E

【図 2 F】



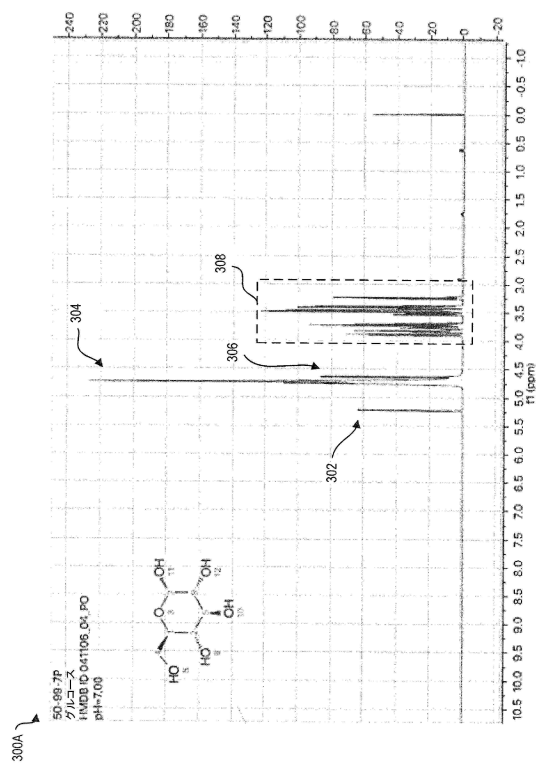
20

30

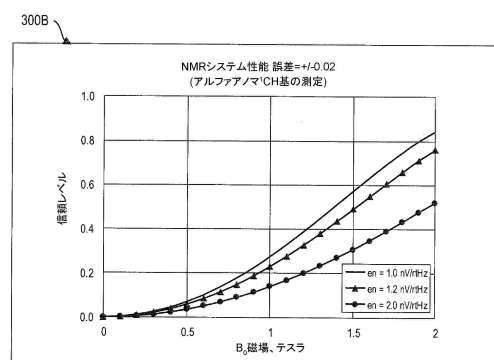
40

50

【図 3 A】



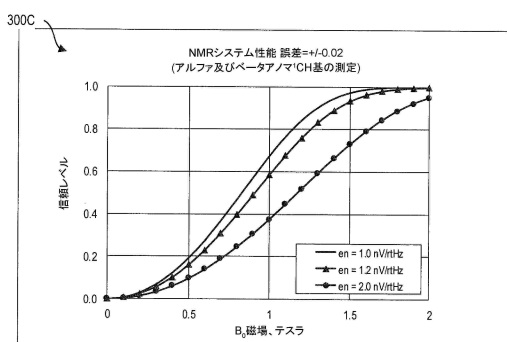
【図 3 B】



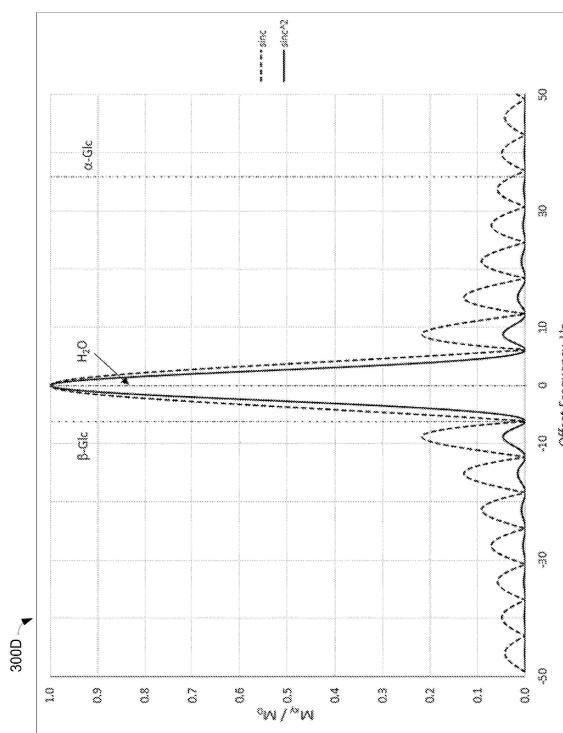
10

20

【図 3 C】



【図 3 D】

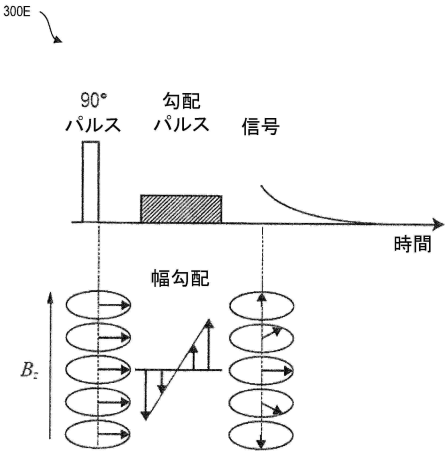


30

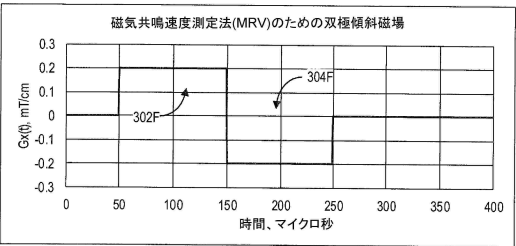
40

50

【図 3 E】

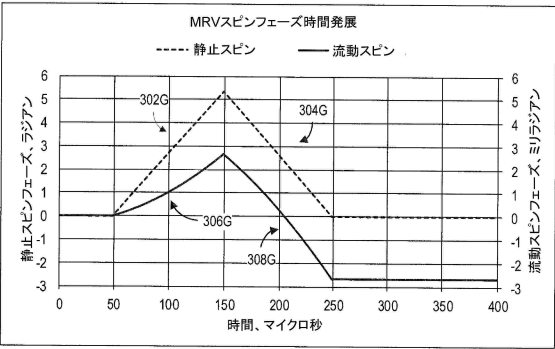


【図 3 F】

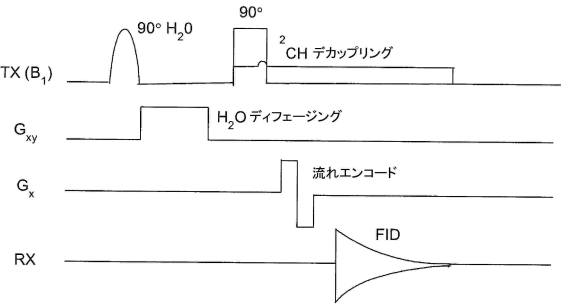


10

【図 3 G】



【図 3 H】

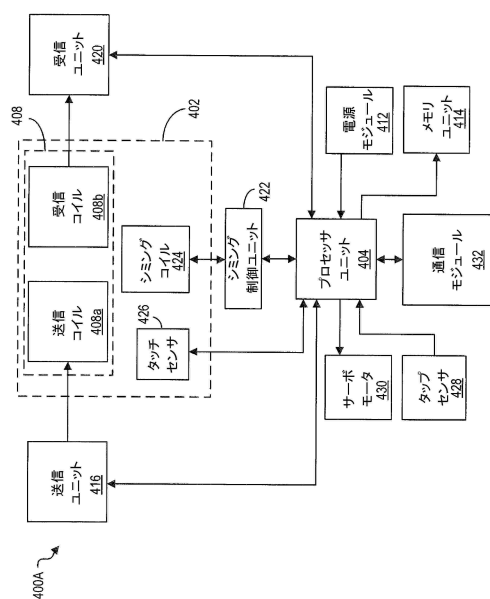


30

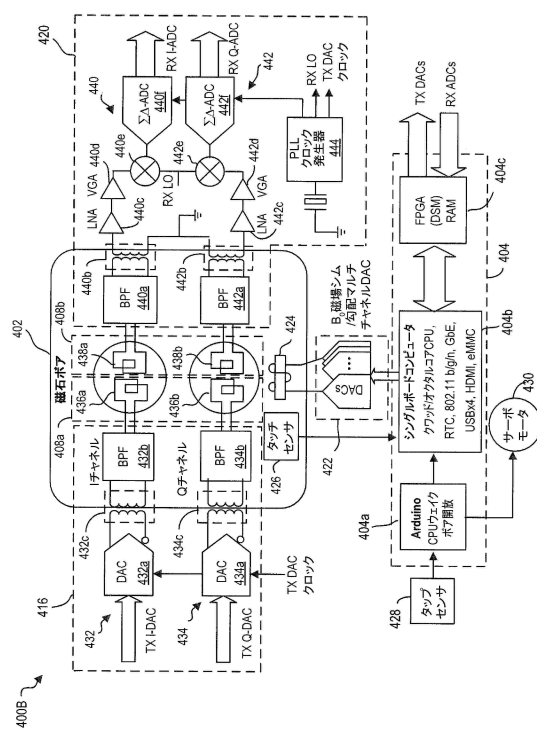
40

50

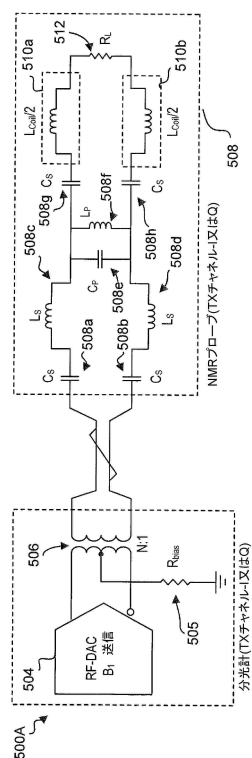
【図 4 A】



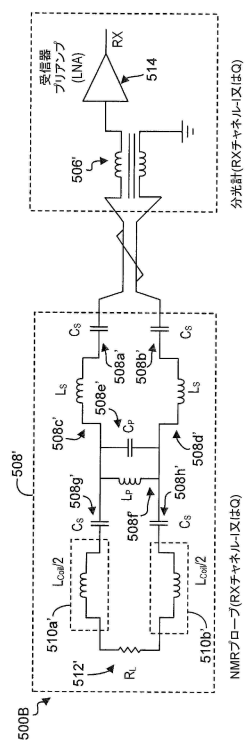
【図 4 B】



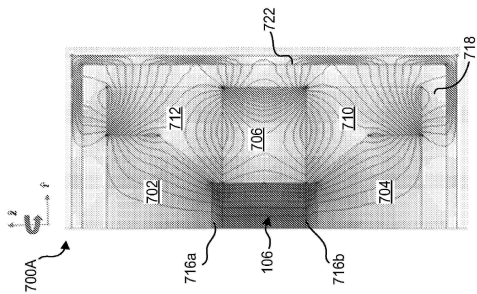
【図 5 A】



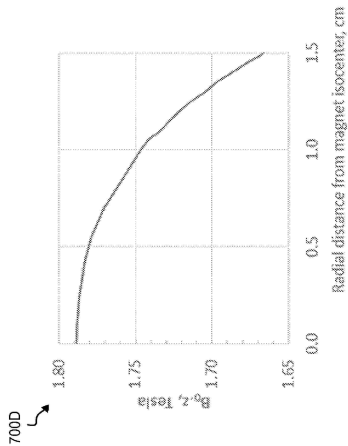
【図 5 B】



【図 7 C】

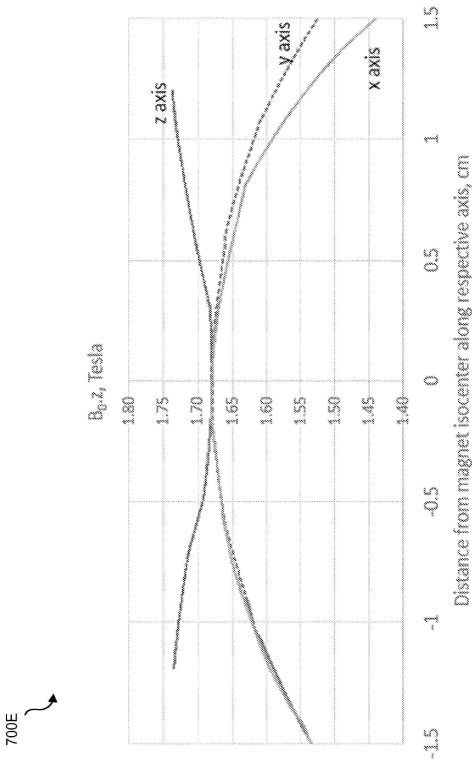


【図 7 D】

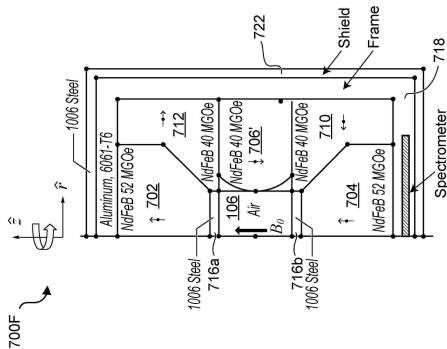


10

【図 7 E】



【図 7 F】



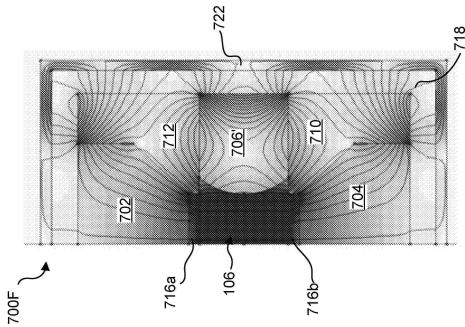
20

30

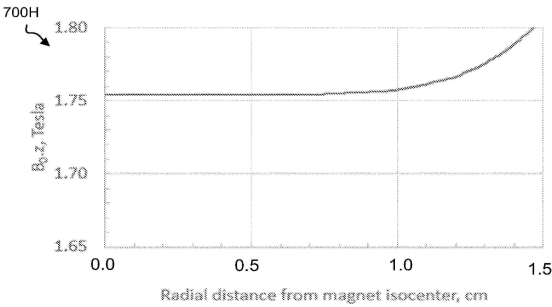
40

50

【図 7 G】

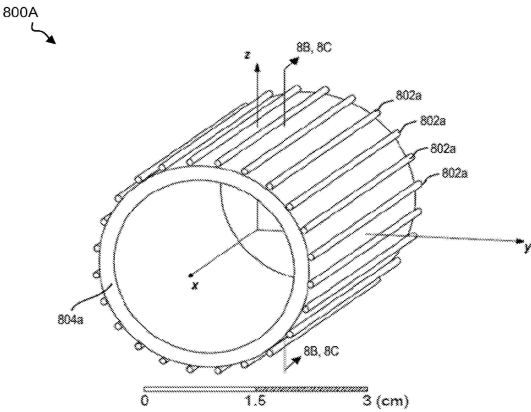


【図 7 H】

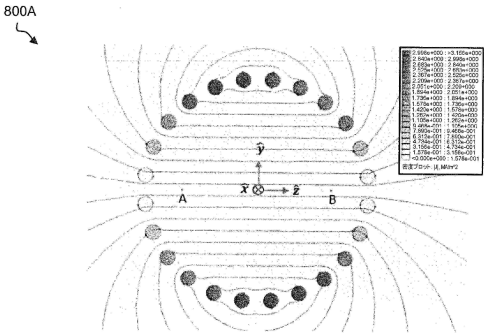


10

【図 8 A】



【図 8 B】



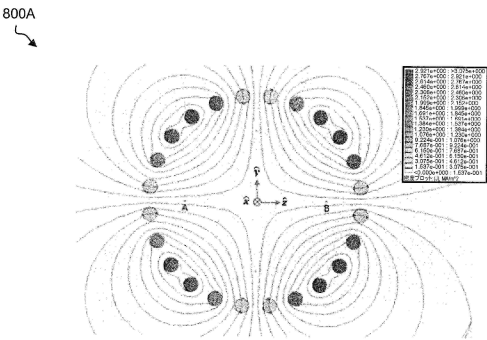
20

30

40

50

【図 8 C】



【図 8 D】

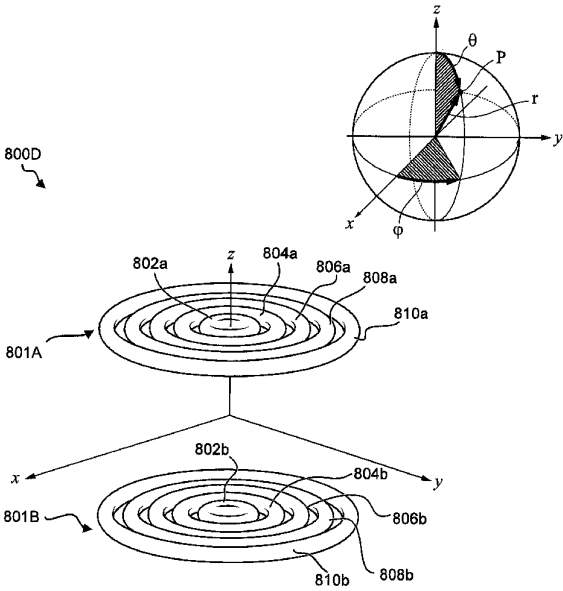
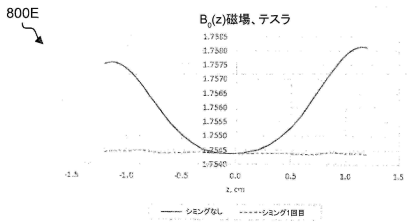
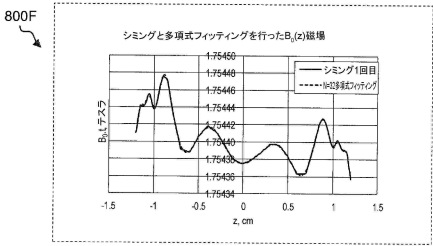


FIG. 8D

【図 8 E】



【図 8 F】



10

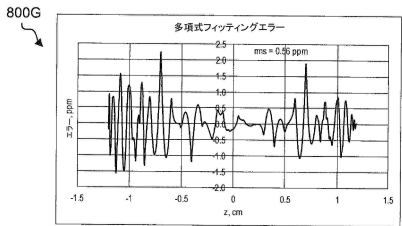
20

30

40

50

【図 8 G】



【図 8 H】

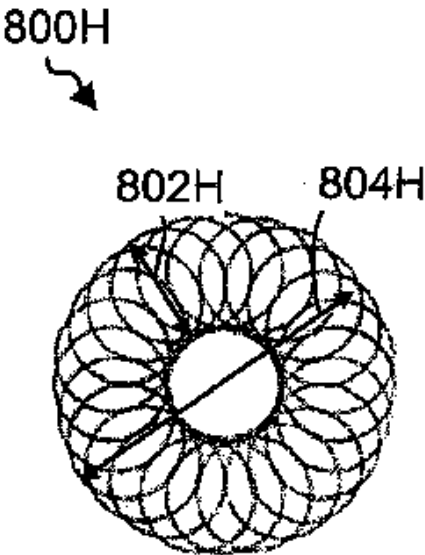


FIG. 8H

【図 8 I】

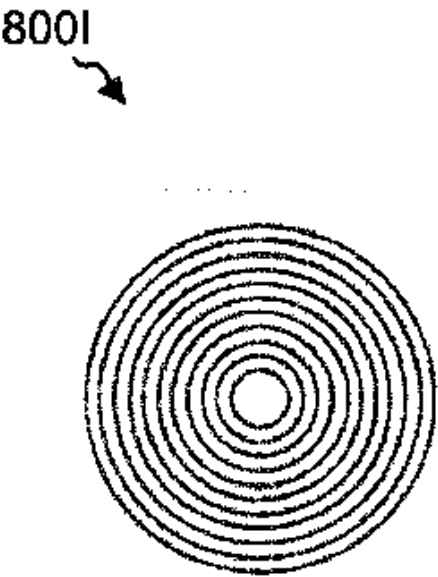


FIG. 8I

【図 8 J】

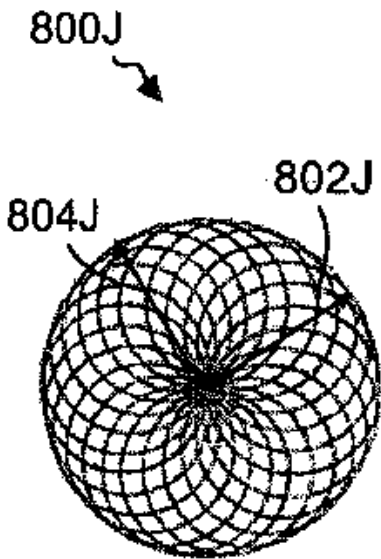
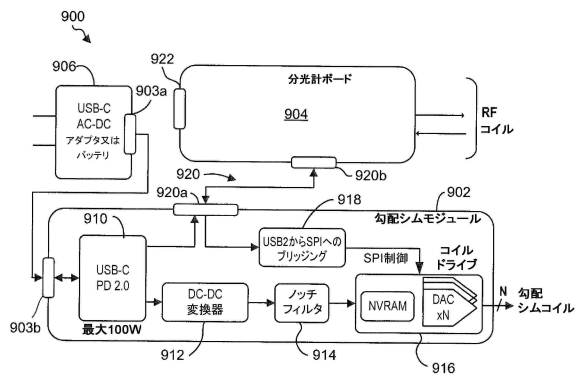
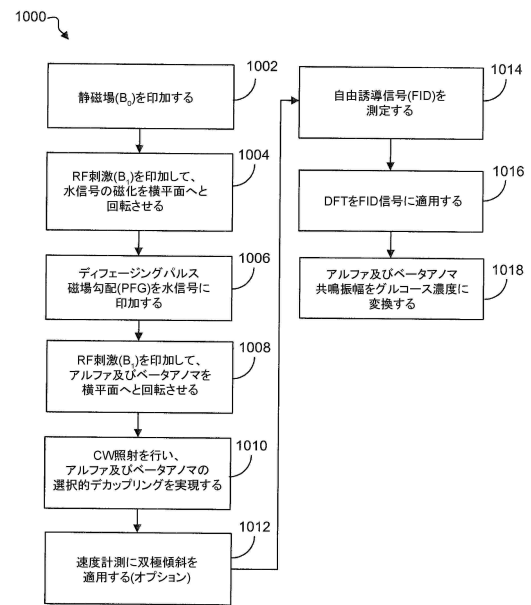


FIG. 8J

【圖 9】



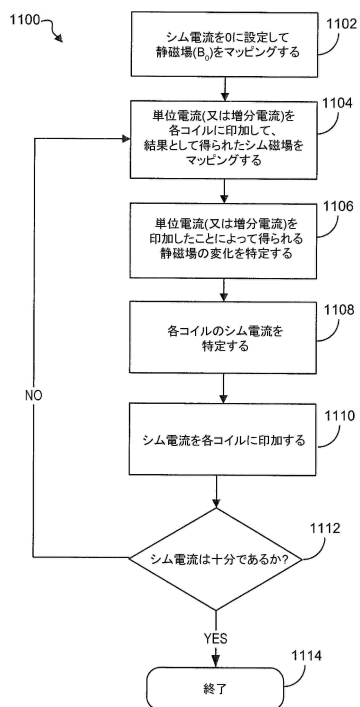
【図 10】



10

20

【図 1 1】



30

40

50

フロントページの続き

カナダ国，オンタリオ州 エム5エイチ 3イー5，トロント，ユニバーシティ アベニュー 25
0，スイート 200

審査官 田中 洋介

- (56)参考文献 特表2001-526920 (JP, A)
特開平06-114026 (JP, A)
特開2002-306447 (JP, A)
米国特許第04875486 (US, A)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
G01N 24/00-24/14
A61B 5/055
G01R 33/28-33/64