

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7706648号
(P7706648)

(45)発行日 令和7年7月11日(2025.7.11)

(24)登録日 令和7年7月3日(2025.7.3)

(51)国際特許分類	F I
A 6 1 B 5/055(2006.01)	A 6 1 B 5/055 3 9 0
A 6 1 B 90/98 (2016.01)	A 6 1 B 90/98
A 6 1 B 34/20 (2016.01)	A 6 1 B 34/20

請求項の数 30 (全37頁)

(21)出願番号	特願2024-515046(P2024-515046)	(73)特許権者	517421390 エンドマグネティクス リミテッド 英国 シービー4 0ダブリューエヌ ケンブリッジ ミルトン ロード ケンブリッジ サイエンス パーク 3 3 0
(86)(22)出願日	令和4年11月3日(2022.11.3)	(74)代理人	100139723 弁理士 樋口 洋
(65)公表番号	特表2024-537632(P2024-537632 A)	(72)発明者	ウデイル, ロビンソン 英国 シービー4 0ダブリューエス ケンブリッジシャー ケンブリッジ カウリー ロード セント ジョンズ イノベーション センター ケアオブ スプリングボード プロ リミテッド
(43)公表日	令和6年10月16日(2024.10.16)	(72)発明者	ヴィラル, ガブリエル 英国 シービー4 0ダブリューエス ケンブリッジシャー ケンブリッジ カウリー ロード セント ジョンズ イノベーション センター ケアオブ スプリングボード プロ リミテッド
(86)国際出願番号	PCT/GB2022/052779		
(87)国際公開番号	WO2023/079292		
(87)国際公開日	令和5年5月11日(2023.5.11)		
審査請求日	令和6年4月3日(2024.4.3)		
(31)優先権主張番号	2115827.4		
(32)優先日	令和3年11月3日(2021.11.3)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	英国(GB)		
早期審査対象出願			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 イメージングおよび外科用ガイドのための磁気マーカー

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

イメージングおよび外科用ガイドのための埋込型マーカーであって、
少なくとも約500の全長対直径比および約 $1 \times 10^{-11} \text{ m}^3$ 未満の総体積を有する強磁性材料の1つまたは複数の断片を含み、
前記強磁性材料の1つまたは複数の断片は、高い比初透磁率($\mu_{r, i}$) > 約1000を有することを特徴とする、埋込型マーカー。

【請求項2】

前記強磁性材料の1つまたは複数の断片の全長対直径比が、少なくとも約650であることを特徴とする、請求項1に記載のマーカー。

【請求項3】

前記強磁性材料の1つまたは複数の断片の全長対直径比が、少なくとも約2000であることを特徴とする、請求項2に記載のマーカー。

【請求項4】

前記強磁性材料の1つまたは複数の断片の総体積が、約 $6 \times 10^{-12} \text{ m}^3$ 未満であることを特徴とする、請求項1~3のいずれか一項に記載のマーカー。

【請求項5】

前記強磁性材料の1つまたは複数の断片が、約1 T以下の低い飽和誘導を有することを特徴とする、請求項1に記載のマーカー。

【請求項 6】

前記強磁性材料の 1 つまたは複数の断片が、ワイヤまたはストリップであることを特徴とする、請求項 1 に記載のマーカ。

【請求項 7】

前記マーカは、少なくとも約 10 mm の長さを有する強磁性材料のワイヤまたはストリップを含むことを特徴とする、請求項 1 に記載のマーカ。

【請求項 8】

前記マーカは、少なくとも約 20 mm の長さを有する強磁性材料のワイヤまたはストリップを含むことを特徴とする、請求項 7 に記載のマーカ。

【請求項 9】

前記マーカは、約 100 μm 未満の直径を有する強磁性材料のワイヤを含むことを特徴とする、請求項 1 に記載のマーカ。

10

【請求項 10】

前記マーカは、約 30 μm 以下の直径を有する強磁性材料のワイヤを含むことを特徴とする、請求項 9 に記載のマーカ。

【請求項 11】

前記マーカは、約 1.5 T 以上の磁場において約 2.5 cm 未満の MRI アーチファクトを生成することを特徴とする、請求項 1 に記載のマーカ。

【請求項 12】

前記強磁性材料は、コバルト系非晶質金属；マンガン - 亜鉛セラミックフェライト；ニッケル - 鉄系軟質強磁性合金；ニッケル - 亜鉛フェライト；および、コバルト系非晶質金属から選択されることを特徴とする、請求項 1 に記載のマーカ。

20

【請求項 13】

前記強磁性材料は、1 つまたは複数のロッド、螺旋コイルおよび/またはリングの形態で構成される 1 つまたは複数のワイヤまたはストリップを含むことを特徴とする、請求項 1 に記載のマーカ。

【請求項 14】

前記強磁性材料の 1 つまたは複数の断片は、個々にまたは組み合わせて、複数の異なる方向に延在する、および/またはねじれ、屈曲、または曲がりを含む、蛇行した経路を画定するように構成されることを特徴とする、請求項 1 に記載のマーカ。

30

【請求項 15】

前記強磁性材料の 1 つまたは複数の断片は、同じまたは異なる平面内で異なる方向に延在する 1 つまたは複数のワイヤまたはストリップを含み、前記マーカが約 7 未満の信号異方性比を有するような配置であることを特徴とする、請求項 1 に記載のマーカ。

【請求項 16】

前記強磁性材料の 1 つまたは複数の断片は、オフセット平行ロッド、相互に実質的に垂直なロッド、および/または互いに接触することなく端と端とを重ねて配置されるロッドとして配置される強磁性材料の 1 つまたは複数のワイヤまたはストリップを含むことを特徴とする、請求項 1 に記載のマーカ。

【請求項 17】

前記強磁性材料の 1 つまたは複数の断片は、互いに実質的に直角に交差した複数の対のロッドを含み、前記マーカは、交差した複数の対のロッドの積層配置を含むことを特徴とする、請求項 1 に記載のマーカ。

40

【請求項 18】

前記交差したロッドの対は、互いに対して位置合わせされるかまたは回転され、または隣接する対に対して実質的に約 45 度だけ回転されることを特徴とする、請求項 17 に記載のマーカ。

【請求項 19】

前記強磁性材料の 1 つまたは複数の断片は、平行ロッドの 1 つまたは複数のグループを含み、前記平行ロッドは、ハウジング内で同じまたは異なる方向に延在する異なるグルー

50

ブにある；またはツイストラダー構成を形成することを特徴とする、請求項 1 に記載のマーカ-

【請求項 2 0】

前記強磁性材料の 1 つまたは複数の断片は、ハウジングを通して延在する 1 つまたは複数の長手方向または横方向ロッドをさらに含むことを特徴とする、請求項 1 9 に記載のマーカ-

【請求項 2 1】

前記強磁性材料の 1 つまたは複数の断片は、ハウジングを通して延在する 1 つまたは複数の長手方向または横方向ロッドをさらに含むことを特徴とする、請求項 1 6 ~ 1 8 のいずれか一項に記載のマーカ-

10

【請求項 2 2】

前記強磁性材料の 1 つまたは複数の断片は、1 つまたは複数の螺旋コイルを含むことを特徴とする、請求項 1 に記載のマーカ-

【請求項 2 3】

前記強磁性材料の 1 つまたは複数の断片は、前記 1 つまたは複数の螺旋コイルを通して延在する 1 つまたは複数の直線ロッドを含むことを特徴とする、請求項 2 2 に記載のマーカ-

【請求項 2 4】

前記強磁性材料の 1 つまたは複数の断片は、複数の離間したリングを含むことを特徴とする、請求項 1 に記載のマーカ-

20

【請求項 2 5】

前記強磁性材料の 1 つまたは複数の断片は、前記複数の離間したリングを通して延在する 1 つまたは複数の直線ロッドを含むことを特徴とする、請求項 2 4 に記載のマーカ-

【請求項 2 6】

前記強磁性材料の 1 つまたは複数の断片は、螺旋コイル軸に平行に位置合わせされた直線ワイヤと組み合わされた単一の螺旋コイルを含むことを特徴とする、請求項 1 に記載のマーカ-

【請求項 2 7】

前記強磁性材料の 1 つまたは複数の断片は、例えば二重または三重螺旋を形成する多重螺旋コイルを含むことを特徴とする、請求項 1 に記載のマーカ-

30

【請求項 2 8】

各螺旋コイルのピッチは、前記コイルの直径の約 1 . 0 ~ 1 . 5 であることを特徴とする、2 2、2 3、2 6 または 2 7 に記載のマーカ-

【請求項 2 9】

前記マーカ-は、外側ハウジングをさらに備え、前記強磁性材料は、前記外側ハウジング内に封入され；前記外側ハウジングは、 $\underline{1}8$ G ~ 1 2 G ゲージ針を介した注入のために構成されかつ寸法決めされることを特徴とする、請求項 1 に記載のマーカ-

【請求項 3 0】

埋込型マーカ-の位置を特定するための検出システムであって、

請求項 1 に記載の埋込型マーカ-；

交番磁場を用いて前記マーカ-を励起するように配置された少なくとも 1 つの駆動コイル、および、前記励起されたマーカ-から受信した信号を検出するように配置された少なくとも 1 つの感知コイル；

40

前記少なくとも 1 つの駆動コイルを通して交番磁場を駆動するように配置された磁場発生器；および

前記感知コイルから信号を受信し、該受信された信号内の駆動周波数の 1 つまたは複数の高調波を検出するように配置された少なくとも 1 つの検出器を備える、検出システム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

50

【 0 0 0 1 】

本開示は、概して、イメージングおよび外科用ガイドのための磁気マーカーの分野に関し、特に、MRIアーチファクトが低減された磁気サセプトメトリーマーカーに関する。

【 背景技術 】

【 0 0 0 2 】

関心部位が物理的に視認または触知できない外科手術中の関心領域、例えば切除が必要な小型の腫瘍へと、外科医をガイドするために、マーカーが使用される。理想的には、そのようなマーカーは、患者への外傷を低減するために、例えば18G~12Gの細いゲージの針を通して展開可能である。典型的には、そのようなマーカーは、目立たないように、かつ外傷を最小限にするように、長さが10mm未満である。マーカーは、体内の関心部位、例えば癌病変の生検またはその他の外科手術中に配置できる。マーカーは、超音波またはX線/マンモグラフィー等の撮像によるガイドの下で配置される。その後の手術中、マーカーは、聴覚、視覚、またはその他のフィードバックを外科医に提供するハンドヘルドプローブを用いて、検出および位置決定され、手術をガイドする。典型的には、マーカーは周囲の組織と共に切除される。

10

【 0 0 0 3 】

このようなアプローチの1つは、ハンドヘルドガンマ線検出プローブを用いて検出できる、ヨウ素125等の放射性同位体を含有するマーカーを使用することである。しかしながら、放射性物質の使用は厳密に規制されているため、最大規模の大学病院センターを除いて、放射性種プログラムを構成することは困難である。

20

【 0 0 0 4 】

さらなるアプローチが、本出願人の以前に公開された特許出願（例えば、特許文献1、2および3）で議論されており、これは、磁場と、高い磁化率を有する磁気マーカーとを使用する。ハンドヘルドサセプトメトリープローブは、磁気応答性マーカーを励起する交番磁場を生成し、応答磁場を検出する。このアプローチは、より深いセンシングに非常に効果的であることが見出されている。しかしながら、このシステムは、マーカー自体と比較して大きいMRI設定においてアーチファクトが生成されるという欠点を有する。

【 0 0 0 5 】

MRIは、浸潤性乳癌の超音波またはマンモグラフィーでは見えない病変を画像化するために使用され、MRIモニタリングは、外科的切除前のネオアジュバント療法の評価のためにますます使用されており、ネオアジュバント療法後および手術前に腫瘍のサイズを追跡することを可能にする。MRIアーチファクトは、以下でさらに詳細に説明されるように、マーカーが配置された腫瘍のサイズの医療従事者による評価を損うものであってはならない。

30

【 0 0 0 6 】

強磁性材料は、MRI歪みを生じることが知られており、これらは科学文献に広く記載されている。例えば、非特許文献1は、一部の強磁性材料がMRIに対して安全であり得るが、依然として重大なアーチファクトを生じることが説明している。アーチファクトは、MRI装置によって生成される主磁場と同じ方向にある、強磁性物体によって生成される磁場の成分(B_y)によって主に生成される。 B_y の効果は、物体の近くのプロトンの局所的なラーモア周波数をシフトさせることであり、そのシフトが十分に大きい場合、それらのプロトンは、MRI装置によって再構成された正しいスライスに現れない。

40

【 0 0 0 7 】

したがって、本出願人は、許容できる応答の等方性、長い感知距離を有し、小さなMRIアーチファクトを示す、サセプトメトリーによる検出のための小さな強磁性マーカーの必要性を同定した。そのようなマーカーのMRIアーチファクトは、腫瘍のサイズの減少のモニタリングが癌患者の管理において肯定的な選択肢を提供するので、医療従事者による腫瘍のサイズの評価を損なうものであってはならない。この点において、乳癌ステージは、腫瘍サイズ、腫瘍がリンパ節に広がっているかどうか、および癌が身体他の部分に広がって（転移して）いるかどうかなどのいくつかの基準を使用して評価される。腫瘍摘

50

出術を使用する乳房温存手術が想定され得る初期ステージの癌では、好ましくは、腫瘍サイズは2 cm以下である。非特許文献2は、より小さい腫瘍サイズが良好な予後因子を表すことを示し、> 2 cmの残存腫瘍は、ネオアジュバント化学療法後の高い局所腫瘍再発率と関連する。非特許文献3は、サイズが2 cm以下である腫瘍がT1として分類され、典型的には乳房温存手術が想定され得る場合である癌ステージ1または2に対応することを示す。より大きな腫瘍は、乳房切除術などのより根本的な手術が必要になる可能性が高い。

【0008】

したがって、直径が2 cmを超える場合にMRI下で腫瘍をサイズ決定することができ、腫瘍が乳房温存手術を可能にするレベルに縮小したかどうかを観察するための評価を可能にすることが望ましい。本開示によれば、約2 cmのアーチファクトを提供するマーカーは、腫瘍が2 cmより大きく、さらなるネオアジュバント治療を必要とするかどうかを決定するのに十分な放射線診断を依然として可能にする。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0009】

【文献】国際公開第2011/067576号

【文献】国際公開第2014/032235号

【文献】国際公開第2014/140567号

【非特許文献】

20

【0010】

【文献】Hargreaves et al. (Metal Induced Artifacts in MRI, August 2017, DOI: 10.2214/AJR.11.7364)

【文献】Shashla (Neoadjuvant chemotherapy in breast cancers, September 2016, DOI: 10.1177/1745505716677139)

【文献】Koh et al. (Introduction of a New Staging System of Breast Cancer for Radiologists: An Emphasis on the Prognostic Stage, January 2019, DOI: 10.3348/kjr.2018.0231)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

30

【0011】

本開示の目的は、上述の欠点を克服するか、または少なくとも軽減する、MRIアーチファクトが低減された改良された磁気マーカーを提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0012】

本開示の第1の態様によれば、イメージングおよび外科用ガイドのための埋込型マーカーが提供され、マーカーは、少なくとも50の全長対直径比および $1 \times 10^{-10} \text{ m}^3$ 未満の総体積を有する強磁性材料の1つまたは複数の断片を含む。

【0013】

本開示の特定の態様では、強磁性材料は、少なくとも約500の全長対直径比を有し得る。

40

【0014】

好適には、強磁性材料は、約 $1 \times 10^{-11} \text{ m}^3$ 未満、好ましくは、約 $6 \times 10^{-12} \text{ m}^3$ 未満の総体積を有し得る。

【0015】

好適には、強磁性材料の1つまたは複数の断片は、高い比初透磁率($\mu_{r,i}$) > 約1000、好ましくは、少なくとも約2000を有し得る。

【0016】

「長さ」という用語が用いられる場合、明示的に別段の記載がない限り、当業者は、これが、マーカーが直線的に延在している場合の非線形マーカー形状の長さを意味すること

50

を理解するであろう。例えば、マーカが螺旋である場合、長さは、真っ直ぐにされ直線的に伸ばされた場合のマーカの長さを意味する。マーカが強磁性材料の複数の断片を含む場合、長さは、複数の断片の組み合わされた長さを含むことができる。

【 0 0 1 7 】

いくつかの実施形態では、強磁性材料の1つまたは複数の断片は、容易に測定可能な直径を有する円形断面を有することができる。いくつかの実施形態では、強磁性材料の1つまたは複数の断片は、非円形の断面を有することができる；例えば、強磁性材料の1つまたは複数の断片は、概して矩形の断面形状を有するストリップを含んでもよい。したがって、本明細書における「直径」は、強磁性材料の非円形断片の場合の幅（例えば、最大幅）も意味する。あるいは、直径に対する長さの比は、断片の断面積の平方根に対する長さの比に等しくてもよい。

10

【 0 0 1 8 】

本明細書で定義されるように長さ対直径比が大きく体積が小さいマーカは、良好な感知応答の提供と小さいMRIアーチファクトとのバランスをとることが見出されている。少なくとも1つの強磁性材料片の長さ対直径比を大きくすることにより、マーカの感知応答が改善される。強磁性材料の体積を低減することにより、マーカによって生成されるMRIアーチファクトが低減される。

【 0 0 1 9 】

マーカは、国際公開第2014/140566号に記載されるような磁気サセプトメトリープローブによって検出可能であり得る。磁気サセプトメトリープローブは、発生源において約0.1 mT ~ 約2.0 mT、好ましくは、約0.2 mT ~ 約1.2 mTの磁場強度を生成し、プローブの約5 mm以内に約0.04 mT ~ 約0.4 mTの磁場強度を生じさせ得る。好適には、これにより、プローブから最大約50 mm、60 mm、70 mmまたは80 mmの範囲で本開示のマーカを検出することが可能になる。特定のマーカについての正確な検出範囲は、本明細書に記載されるように、その構成にある程度依存する。

20

【 0 0 2 0 】

強磁性材料の1つまたは複数の断片の全長対直径比は、少なくとも約100、少なくとも約200、少なくとも約300、少なくとも約400、または少なくとも約500であってもよい。いくつかの実施形態では、強磁性材料の1つまたは複数の断片の全長対直径比は、少なくとも約650、少なくとも約700、少なくとも約750、少なくとも約1000、少なくとも約1500、少なくとも約2000、少なくとも約2500、少なくとも約3000またはそれ以上であり得る。いくつかの実施形態では、強磁性材料の1つまたは複数の断片の全長対直径の比は、約2400であり得る。

30

【 0 0 2 1 】

強磁性材料の1つまたは複数の断片の総体積は、 $5 \times 10^{-11} \text{ m}^3$ 未満、 $3 \times 10^{-11} \text{ m}^3$ 未満、または $1 \times 10^{-11} \text{ m}^3$ 未満であり得る。いくつかの実施形態では、強磁性材料の1つまたは複数の断片は、 $1 \times 10^{-12} \text{ m}^3$ の低い総体積を有することができる。

【 0 0 2 2 】

例として、強磁性材料の1つまたは複数の断片は、50 mmの全長および15 μm の直径を有することができる。そのような例では、強磁性材料の1つまたは複数の断片の全長対直径比は約3333であってもよく、体積は約 $9 \times 10^{-12} \text{ m}^3$ であり得る。

40

【 0 0 2 3 】

別の例では、強磁性材料の1つまたは複数の断片は、36 mmの全長および15 μm の直径を有することができる。そのような例では、強磁性材料の1つまたは複数の断片の全長対直径比は約2400であってもよく、強磁性材料の体積は約 $6.4 \times 10^{-12} \text{ m}^3$ であり得る。

【 0 0 2 4 】

好ましい実施形態では、マーカは、少なくとも3 mm、6 mm、10 mm、20 mm、30 mm、35 mm、50 mm、または100 mmの長さを有する強磁性材料のワイヤ

50

またはストリップを含んでもよい。ワイヤは、100 μm 未満、または50 μm 以下、30 μm 以下、15 μm 以下、または10 μm 以下の直径を有してもよい。マーカーは、3 mm以下、6 mm以下、10 mm以下、20 mm以下、30 mm以下、35 mm以下、40 mm以下、50 mm以下、または100 mm以下の長さを有する強磁性材料のワイヤまたはストリップを含んでもよい。好適には、ワイヤまたはストリップは、本明細書に記載されるように、1つまたは複数の断片に形成され得る。

【0025】

本開示によるマーカーは、直径3 cm未満、より好ましくは2.5 cm未満、特に2 cm未満のMRIアーチファクトを提供し得る。MRIアーチファクトのサイズは、MRI磁場の強度に応じて変化してもよく、MRIアーチファクトのサイズは、1.5 T、または

10

【0026】

強磁性材料は、例えば1 T以下の低い飽和誘導を有し得る。低い飽和誘導を有する強磁性材料を提供することにより、マーカーが強磁性材料の磁化を飽和させるために必要とされる磁場強度より大きいMRI磁場強度にさらされるときに、材料によって生成されるMRIアーチファクトのサイズを制限することができる。

【0027】

強磁性材料は、例えば、 $(\mu_r, i) > 1000$ の高い比初透磁率を有し得る。好適には、強磁性材料は、10,000超の高い比初透磁率を有し得る。高い比初透磁率を有する

20

【0028】

本開示によるマーカーに必要な特性を有する好ましい材料は、特定の金属および非晶質金属である。好適には、強磁性材料は、ワイヤに形成することができるように延性であってもよい。強磁性材料は、少なくとも1つの断片が所望の構成に形成され得るように柔軟であり得る；例えば、以下に記載されるように、マーカーの磁気等方性比を減少または最小化するために。好ましくは、コバルトまたはニッケルベースの強磁性合金、特にY shield (商標) およびMetglas 2714A (商標) の商品名で販売されているものを使用することができる。

【0029】

強磁性材料は、好ましくは、ワイヤ、例えば円形断面を有する円筒形ワイヤ、平坦なワイヤまたはストリップの形態であり、マーカーは、最大感知性能、感知性能の高い等方性、および低減されたMRIアーチファクトを提供するように構成された材料の1つまたは複数の断片を含み得る。本明細書で使用される場合、「ワイヤ」という用語は、文脈から別段の指示がない限り、ワイヤだけでなくストリップも含む。

30

【0030】

本開示によるマーカーの好ましい実施形態は、ロッド、コイル、および/またはリング、または前述のロッド、コイル、および/またはリングの組合せとして提供される、本開示の第1の態様による1つまたは複数のワイヤまたはストリップを含んでもよい。1つまたは複数のワイヤまたはストリップは、マーカーの磁気異方性比を減少させるために、個々にまたは組み合わせて、複数の異なる方向に延在する、および/またはねじれ、屈曲、または曲がりを含む、蛇行した経路を画定するように構成されてもよい。本開示によるマーカーの実施形態は、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つまたはそれ以上のコイルを有する螺旋コイルを含んでもよい。強磁性材料が多重螺旋、例えば三重または四重螺旋の形態で提供される場合、個々の螺旋は好ましくは互いに接触しない。

40

【0031】

螺旋コイルまたは各螺旋コイルは、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、またはそれ以上のピッチ対直径比を有してもよい。いくつかの実施形態では、螺旋コイルは、1.33のピッチ対直径比を有してもよい。

【0032】

50

本明細書で用いられる場合、「磁気異方性比」は、プローブに対するマーカの異なる配向において一定の距離でマーカによって生成される最も強い磁気シグナルと最も弱い磁気シグナルとの比である。マーカとプローブとの間の計算された距離は、磁気感知応答に比較的弱く依存するので、マーカは、好適には、7未満(すなわち1~7)、好ましくは5未満、より好ましくは3未満の異方性比を有し得る。

【0033】

1つまたは複数のワイヤの特に好ましい配置が、添付の図面の図7に示される。

【0034】

必要とされる形状に構成された強磁性材料は、円筒形ハウジング内に封入され得る。円筒形ハウジングは、マーカの配置を可能にするために注入可能であることが好ましい。したがって、好適には、ハウジングは、例えば18G~12Gの狭いゲージの針を通して展開可能であるような最大直径を有することができる。マーカは、他の材料内に包装されてもよく、またはマーカにコーティングを施して、マーカが生体適合性かつ堅牢性であることを確保してもよい。マーカは、例えば、ニチノール、チタン、ステンレス鋼、または他の生体適合性合金から作製された管内に封入されてもよく、材料は、好ましくは、非磁性であり、比較的低い導電率を有する。低導電率は、 10^6 シーメンス未満の導電率を含んでもよい。適切なコーティング材料としては、Invar、FEP、Parlylene、PTFE、ETFE、PE、PET、PVCまたはシリコンなどのポリマーコーティング、またはエポキシ系封入剤が挙げられる。

【0035】

ワイヤの配置は、複数の方向におよび/または複数の平面にわたって延在してもよい。例えば、ワイヤの配置は、2つ、3つ、4つ、またはそれ以上の線形ワイヤを含んでもよく、ワイヤは、同じまたは異なる平面内で異なる方向に延在する。別の例では、ワイヤの配置は、2つ、3つ、4つ、またはそれ以上の湾曲または屈曲ワイヤを含んでもよく、湾曲または屈曲ワイヤは、単一平面に延在する、例えば、リング形状ワイヤ、L字形状ワイヤである、または一連の平面にわたる、例えば螺旋ワイヤである。ワイヤの配置は、少なくとも1つの線形ワイヤと、少なくとも1つの湾曲または屈曲ワイヤとを含んでもよい。線形ワイヤおよび湾曲または屈曲ワイヤは、異なる平面、例えば、相互に直交する平面に延在してもよい。

【0036】

一実施形態では、ハウジング内のワイヤまたはストリップの配置は、オフセット平行ロッド、実質的に垂直のロッド、および/または端部を端にして配置されるロッドとして提供され、好ましくは、ロッドの少なくとも1つの直径長さだけ互いに離間される。より好ましくは、2つ以上のロッドが互いに角度をなして交差していてもよい；例えば、2つのロッドを互いに実質的に直角に交差させることができる。マーカは、複数のそのような交差ロッドが積み重ねられた配置を含んでもよい。積み重ねられた交差配置は、交差部を互いに位置合わせまたは回転させてもよく、例えば、各交差部が隣接する積み重ねられた交差部に対して実質的に45度だけ回転される。いくつかの実施形態では、各交差部は、ハウジングによって画定される軸；例えば、上述の種類の円筒形ハウジングの長手方向軸、に実質的に直交するそれぞれの平面内に配置されてもよい。いくつかの実施形態では、各交差部は、ハウジングによって画定されるそのような軸に対して傾斜される、それぞれの平面内に配置されてもよい。平面は、好適には、軸に沿って離間されてもよい。したがって、交差部は、ハウジング軸に直交するかまたはハウジング軸に対して傾斜した2つ以上のそれぞれの平行平面に配置されてもよい。

【0037】

ロッドの代替的な構成は、例えば、ハウジング全体にわたって提供される平行なロッドの1つまたは複数のグループとして提供されてもよい。各グループのロッドは、ハウジングによって画定される軸；例えば、円筒形ハウジングの長手方向軸、に対して傾斜または実質的に直交するそれぞれの平面内に延在し得る。したがって、平行ロッドのグループは、ハウジングの長手方向軸に沿って離間された一連のそれぞれの平面に配置され得る。前

10

20

30

40

50

述のように、平面は、軸に沿って離間されてもよい。各グループのロッドは、少なくとも1つの他のグループのロッドと位置合わせされ、および/またはそれに対して回転されてもよい。

【0038】

いくつかの実施形態では、平行ロッドの各グループは、互いのグループに対して約15°~90°回転することができる；例えば、平行ロッドの4つのグループは、各グループが他のグループのそれぞれに対して約45°、約60°および約90°回転するように配置されてもよい。別の構成では、前記傾斜ロッドは、各ロッドが、ハウジングによって画定される軸、特に長手方向軸に実質的に直交するそれぞれの平面内に延在し、平面が軸に沿って離間され、隣接する1つまたは複数のロッドに対して約10°~45°の角度で回転される、ツイストラダー構成を形成することができる；例えば、配置は、8本の線形ロッドを備えてもよく、その各々は、隣接するロッドの各々に対して約11.25°だけ回転される。

10

【0039】

任意選択的に、1つまたは複数の長手方向ロッドが、ハウジングを通して、例えばその中心を通して、またはシリンダケーシングから独立して提供され、その内容が参照によって本明細書に組み込まれる英国特許出願公開第2582123号明細書で説明されるのと同じロッド配向を提供するような形状（例えば、3つまたは4つの辺を有する四面体、垂直ロッドに連結された孤立円、「Jack」形状または蛇状）を形成してもよい；例えば、図11~図19に示すように。いくつかの実施形態では、1つまたは複数の横断ロッドが、ハウジングの軸、例えば、円筒形ハウジングの縦軸に実質的に直交する1つまたは複数の平面内に延在して、ハウジングを通して提供されてもよい。

20

【0040】

より好ましい実施形態では、本開示の第1の態様によるマーカは、螺旋形状で提供されるか、または複数の離間したリングを含み、任意選択で、螺旋またはリングを通して延在する1つまたは複数の直線状の長手方向ロッドを含む。

【0041】

好ましい実施形態では、マーカは、螺旋の長手方向軸に平行に位置合わせされた1つの長手方向ワイヤと組み合わされた単一の螺旋として、または多重螺旋、例えば二重、三重または四重の螺旋として提供される。好ましくは、螺旋コイルまたは各螺旋コイルのピッチは、コイルの直径の約1.0~1.5倍であってもよい。

30

【0042】

本開示の別の態様によれば、埋込型マーカの位置を特定するための検出システムが提供され、このシステムは以下を備える：本開示の第1の態様による埋込型マーカ、交番磁場でマーカを励起するように配置された少なくとも1つの駆動コイル、および、励起されたマーカから受信された信号を検出するように配置された少なくとも1つの感知コイル；少なくとも駆動コイルを通して交番磁場を駆動するように配置された磁場発生器；および、感知コイルから信号を受信し、受信した信号内の駆動周波数の1つまたは複数の高調波を検出するように配置された少なくとも1つの検出器。

【0043】

以下は、本開示の実施形態の添付の図面を参照した、単なる例としての詳細な説明である。

40

【図面の簡単な説明】

【0044】

【図1a】形状および材料に対する強磁性材料の実効透磁率(μ_{app})を示すグラフ

【図1b】異なる長さ/直径比を有する円筒の形状を示す図

【図2】強磁性材料の磁場強度(H)に対する磁束密度(B)のグラフであり、飽和誘導(B_s)および比初透磁率($\mu_{r,i}$)の定義を示す図

【図3a】飽和誘導 B_s が1Tの強磁性材料について、ロッド長さおよびロッド直径の両方に対する40mmの距離における所与の最大MRIアーチファクトサイズおよび感知性

50

能についての最大ワイヤ長さのグラフ

【図 3 b】飽和誘導 B_s が 0.5 T または 1.0 T の強磁性材料について、ロッド長さおよびロッド直径の両方に対する 30 mm または 40 mm の距離における所与の最大 M R I アーチファクトサイズおよび感知性能についての最大ワイヤ長さのグラフ

【図 4】様々なセラミック、金属および非晶質金属の比初透磁率 ($\mu_{r, i}$) に対する飽和誘導 (B_s) のグラフ

【図 5 a】弱い磁場 (この場合、約 $7 \mu T$) にさらされたときの、長さが 5 mm であり透磁率が 2300 である、 $50 \mu m$ および $100 \mu m$ の直径を有する 2 つの平行に離間したロッドのうちの 1 つの磁気双極子モーメントを示すグラフ

【図 5 b】弱い磁場 (この場合、約 $7 \mu T$) にさらされたときの、長さが 5 mm であり透磁率が 2300 である、 $50 \mu m$ および $100 \mu m$ の直径を有する 2 つの互いに垂直に離間したロッドのうちの 1 つの双極子モーメントを示すグラフ

10

【図 5 c】弱い磁場 (この場合、約 $7 \mu T$) にさらされたときの、長さが 5 mm であり透磁率が 2300 である、 $50 \mu m$ および $100 \mu m$ の直径を有する 2 つの軸方向にオフセットされ平行に離間したロッドのうちの 1 つの双極子モーメントを示すグラフ

【図 6】幾何学的形状、カバーされる寸法および M R I アーチファクトに対する影響を示す、本開示によるマーカーの異なる実施形態についての感知応答を詳細に示す図

【図 7】良好な感度および低い M R I アーチファクトを有する、本開示によるマーカーの異なる実施形態の最大感知距離を示す図

【図 8 a】本開示の一実施形態によるマーカーの概略斜視図

20

【図 8 b】任意選択のマーカーハウジングが点線で示されている、図 8 a のマーカーの概略側面図

【図 9 a】本開示の別の実施形態によるマーカーの概略斜視図

【図 9 b】図 9 a のマーカーの概略側面図

【図 10 a】直径 1.3 mm のマーカーについての感知距離 (mm) 対ピッチ (mm) のグラフ

【図 10 a】直径 1.15 mm のマーカーについての感知距離 (mm) 対ピッチ (mm) のグラフ

【図 10 a】直径 1.0 mm のマーカーについての感知距離 (mm) 対ピッチ (mm) のグラフ

30

【図 11】本開示によるさらなる様々な可能なマーカー構成を示す図

【図 12】本開示によるさらなる様々な可能なマーカー構成を示す図

【図 13】本開示によるさらなる様々な可能なマーカー構成を示す図

【図 14】本開示によるさらなる様々な可能なマーカー構成を示す図

【図 15】本開示によるさらなる様々な可能なマーカー構成を示す図

【図 16】本開示によるさらなる様々な可能なマーカー構成を示す図

【図 17】本開示によるさらなる様々な可能なマーカー構成を示す図

【図 18】本開示によるさらなる様々な可能なマーカー構成を示す図

【図 19】本開示によるさらなる様々な可能なマーカー構成を示す図

【図 20】本開示によるマーカーの位置を特定するための検出システムを示す図

40

【発明を実施するための形態】

【0045】

定義：
他に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語および科学用語は、概して、当業者によって通常理解されるものと同じ意味を有する。

【0046】

磁束密度 (B) は、磁石または電流の周囲の磁場の強度および方向を測定するベクトル量である。

【0047】

磁場 (H) としても知られる磁場強度は、移動する電荷、電流、および磁性材料に対す

50

る外部磁場の磁気的影響を記述するベクトル場である。

【 0 0 4 8 】

保磁力は、強磁性材料を完全に消磁するために必要な磁場（ W ）である。

【 0 0 4 9 】

硬磁性材料は保磁力が高い。これらは永久磁石とも呼ばれる。

【 0 0 5 0 】

軟磁性材料は保磁力が低い。これらは容易に磁化され、消磁される。

【 0 0 5 1 】

磁気分極（ M ）としても知られる磁化は、磁性材料における永久または誘導磁気双極子モーメントの密度を表すベクトル場である。

10

【 0 0 5 2 】

誘導の飽和とは、印加される外部磁場 H の増加によって材料の磁化 M をさらに増加させることができないときに到達する状態である。この状態では、生じる全磁束密度は飽和誘導（ B_S ）と呼ばれ、磁化は飽和磁化（ M_S ）である。

【 0 0 5 3 】

初磁化率（ χ ）は、無限大の材料が、小さな印加磁場においてどれだけ磁化されるかの指標である。これは、小さい H について $\chi = M / H$ と定義される、または同等に以下である。

【数 1】

20

$$\chi = \left. \frac{dM}{dH} \right|_{H=0}$$

【 0 0 5 4 】

見かけの初磁化率（ χ_{app} ）は、実効磁化率としても知られ、小さい印加磁場における特定の幾何学的形状の材料の初磁化率である。すなわち、消磁係数を考慮した後の χ である（下記参照）。

【 0 0 5 5 】

透磁率 μ は、磁場の形成に対する材料の抵抗の指標であり、 $\mu = B / H$ である。

30

【 0 0 5 6 】

相対透磁率（ μ_r ）は、自由空間の透磁率（ μ_0 ）に対する透磁率の比であり、 $\mu_r = \mu / \mu_0$ である。

【 0 0 5 7 】

強磁性材料は、磁場に対して最大まで増加する可変相対透磁率（ μ_r ）を有する。多くの強磁性材料は、100,000 を超え得る最大相対透磁率を有する。

【 0 0 5 8 】

常磁性材料は、1 よりもわずかに大きい一定の相対透磁率（ μ_r ）を有する。

【 0 0 5 9 】

40

反磁性材料は、1 よりわずかに小さい一定の相対透磁率（ μ_r ）を有する。反磁性は、外部から印加される磁界に対抗して小さな磁界を生成することによって反発効果を引き起こす。

【 0 0 6 0 】

比初相対透磁率（ $\mu_{r,i}$ ）は、小さい H に対する μ_r の値であり、 $\mu_r = 1 + \chi_{app}$ によって初磁化率と関係付けられる。

【 0 0 6 1 】

見かけの相対透磁率（ μ_{app} ）は、特定の形状の材料の相対透磁率である。すなわち、消磁係数を考慮した後の μ_r である。

【 0 0 6 2 】

50

漂遊磁場としても知られる減磁場は、磁化（ M ）によって生成される磁場（ H ）である。これは、単一の磁区を有する強磁性体において形状異方性を生じさせ、より大きい強磁性体において磁区を生じさせる。

【0063】

減磁係数は、無限範囲の物体と比較して、特定の幾何学的形状の物体によって生成される磁場の強度を表す数である。これは、減磁場を決定するために使用されなければならない。任意の形状の磁性物体は、物体内の位置によって変化する全磁場を有し、計算が極めて困難で得る。これにより、例えば、材料の磁化がその形状および磁場によってどのように変化するかなどの材料の磁気特性を決定することが非常に困難になる。

【0064】

磁気異方性は、外部から印加される磁場に対する材料配向に応じた磁気特性の変化を表す。

【0065】

磁気双極子モーメントとしても知られる磁気モーメントは、磁場 H を生成する、電流ループなどの磁石または他の物体の磁気強度および配向を記述するベクトル量である。

【0066】

MRI金属アーチファクトは、金属物体の近傍の信号ボイド（黒）または明るいフリンジングの領域によって特徴付けられるMR画像の歪みである。これは、組織と異なる磁化率を有する金属との界面で生じ、局所磁場が外部磁場を歪ませる原因となる。この歪みは、組織内の歳差運動周波数を変化させ、情報の空間ミスマッピングにつながる。

【0067】

本開示は、外科用ガイドを可能にし、効果的な無線診断を可能にするのに十分に小さい（好ましくは 2 cm 未満）MRIアーチファクトを提供する改良された磁気マーカーに関する。50超、好ましくは少なくとも約500、より好ましくは少なくとも650、少なくとも750または少なくとも1000の高い長さ対直径比（上記で定義される）および約 $1 \times 10^{-10}\text{ m}^3$ 未満の低い体積を有する、本明細書で定義した強磁性材料の細いワイヤを使用して、小さいMRIアーチファクトとバランスのとれた、満足のいく感知性能を提供するマーカーが作成されることが驚くべきことに見出された。本開示のマーカーは、MRIアーチファクトサイズをさらに制限し得る低い飽和誘導を有する強磁性材料を選択することによってさらに改善され得る。本開示のマーカーは、感知性能を改善し得る高い初透磁率を有する強磁性材料を選択することによってさらに改善され得る。磁化率の等方性を改善する、そのようなマーカーの様々な形状も開発されている。

【0068】

「アーチファクト」は、物体がMRI装置内の磁場を変化させるときにMRI画像上に生成され得る。したがって、強磁性材料のマーカーは、重大なアーチファクトを生じ、外科的切除の前にネオアジュバント療法などの治療を受けている患者のための長期マーカーとしての使用に対する魅力を低下させる。アーチファクトは、主に、MRI装置によって生成される主磁場と同じ方向（本明細書では y 軸と呼ばれる）にある強磁性物体によって生成される磁場の成分（ B_y ）によって生成される。 B_y の効果は、物体の近くのプロトンの局所的なラーモア周波数をシフトさせることであり、そのシフトが十分に大きい場合、それらのプロトンは、MRI装置によって再構成された正しいスライスに現れない。すなわち、 $|B_y| > B_{crit}$ となる点は、予想されるスライスに現れず、式中、 B_{crit} は、ボクセルが別のスライスにマッピングされる磁束密度 B の y 成分の大きさであり、その値はMRI走査パラメータに依存する。

【0069】

物体と比較して大きい距離において、強磁性物体によって生成される磁場は、双極子モデルによって記述することができる。磁化の軸に沿って、このモデルでは、磁束密度は、

【数2】

10

20

30

40

50

$$B = \frac{\mu_0 m}{2\pi y^3}$$

によって与えられ、式中、 m は、強磁性材料の磁気双極子モーメントであり、 y は、物体から関心点までの距離である。MRI装置では、強磁性物体は、典型的には飽和されるので、その磁気双極子モーメントは、

【数3】

10

$$m = M_s V = \frac{B_s}{\mu_0} V$$

によって与えられる。この方程式を組み合わせると、

【数4】

$$B_{MRI} = \frac{B_s V}{2\pi y^3}$$

20

が得られ、式中、 B_{marker} 、 MRI は、MRI磁場にあるときに強磁性材料によって生成される磁場である。すなわち、 B が全磁場であり、 B_0 がMRI装置によって印加される磁場である場合、 $B = B_0 + B_{marker}$ 、 MRI である。したがって、MRI装置における強磁性物体からの磁場の強度は、強磁性材料の体積、その飽和誘導および強磁性材料からの距離に依存することが分かっている。

【0070】

ここでMRIアーチファクトのエッジを考慮する場合、その時点では B_{marker} 、 $MRI = B_{crit}$ であり、 y はアーチファクトの中心からそのエッジまでの距離を表す。その時点で、上記の式を使用して、

30

【数5】

$$y^3 = \frac{B_s V}{B_{crit} 2\pi}$$

が得られ、したがって、

【数6】

40

$$y = \left(\frac{B_s}{B_{crit}} \cdot \frac{V}{2\pi} \right)^{\frac{1}{3}}$$

である。 y 軸に沿ったアーチファクトの「直径」（円形でない場合もある）を、その広がり
の指標として $D_{artefact}$ 、 $y = 2y$ として定義する場合、以下ようになる：

【数7】

50

$$D_{\text{artefact},y} = 2 \left(\frac{B_s}{B_{\text{crit}}} \cdot \frac{V}{2\pi} \right)^{\frac{1}{3}}$$

【 0 0 7 1 】

要約すると、飽和誘導（ B_s ）および磁性材料の体積（ V ）は、以下のようにMRIアーチファクトのサイズを決定する：

【数 8】

10

$$D_{\text{artefact},y} = 2 \left(\frac{B_s}{B_{\text{crit}}} \cdot \frac{V}{2\pi} \right)^{\frac{1}{3}}$$

【 0 0 7 2 】

使用可能な磁性材料の最大体積に対するこの制約により、有効な感知距離、良好な等方性、および小さいアーチファクトを有する磁性材料からマーカを作製することが困難になる。本開示のマーカは、この問題に対処する。

20

【 0 0 7 3 】

この知見を、感知時に良好な大きさの磁場を保持する強磁性材料に適用するために、形状に対する磁化率も研究されている。

【 0 0 7 4 】

上述のように、磁化軸に沿った強磁性物体からの磁束密度 B の大きさは、以下の式によって与えられる。

【数 9】

$$B = \frac{\mu_0 m}{2\pi y^3}$$

30

例えば国際公開第 2 0 1 4 / 1 4 0 5 6 6 号に記載される磁気サセプトメトリープローブによって生成されるようなMRI装置によって生成されるよりもはるかに弱い磁場では、材料の磁化は、 $M = \chi_{\text{app}} H$ であり、式中、 χ_{app} は、見かけの初磁化率である。定義により、その磁気双極子モーメント $m = M V$ であり、したがって $m = \chi_{\text{app}} H V$ であり、これによって今度は、弱い磁場によって刺激された場合に物体によって生成される磁場について以下の式を与える：

【数 1 0】

40

$$B = \frac{\mu_0 \chi_{\text{app}} H V}{2\pi y^3}$$

【 0 0 7 5 】

この最後の式は、感知応答の強度が、（a）磁性材料の体積（ V ）、（b）印加された磁場の強度（ H ）、および（c）磁性材料の見かけの磁化率（ χ_{app} ）に比例することを示す。この最後の量は、添付の図面の図 1 に示すように、長く薄い磁性材料に対してはるかに大きくなる。式はまた、感知応答の強度が、マーカから距離が離れるにつれて（距

50

離の3乗に反比例して)減少することを示す。

【0076】

強磁性材料を含むマーカーの特定の形状は、目的に適さないことが分かっている。例えば、球は、任意の直径について磁化率が低いので、必要とされる感知距離に対して予想されるアーチファクトサイズを与えることができない。1.5 TのMRI磁場下で10 mm以下の直径を有するMRIアーチファクトの場合、球の直径は0.18 mmを超えることができず、これは製造中に取り扱い、腫瘍の摘出後に外科医が見るには小さすぎる。他方、40 mmを超えて感知するためには、球は1.1 mmを超える必要があり、これは、許容可能と考えられるものよりもはるかに大きいアーチファクトを与える。

【0077】

実施例1：本開示によるマーカーの物理的性質。

上述のように、感知中、マーカーは小さな振動場にさらされる。その磁気応答は、透磁率 μ_r または帯磁率 μ_{app} によって記述される($\mu_r = 1 +$ である)。初磁化率または比初相対透磁率が既知である場合、マーカーの磁気応答を予測することができる。見かけの初磁化率は、材料、形状および印加磁場の周波数に依存することが分かっている。

【0078】

磁性材料のアスペクト比(L/D 、式中、 L は材料の円筒の長さであり、 D はその直径である)を増加させることにより、その中心軸の方向におけるその感知性能が劇的に増加されることが推定された。これは図1に示される：比 L/D が増加するにつれて、物体の見かけの透磁率 μ_{app} も増加し、物体を感知することができる距離が増加する。この現象は、消磁効果によるものであり、直感的に以下のように理解することができる：物体が、印加磁場に対して実質的に垂直である場合、物体内に生成される微視的磁気双極子場は、大部分は、互いに相殺するように作用する。逆に、物体が印加磁場に対して実質的に平行である場合(磁場と位置合わせされた細長いロッドの場合)、物体内に生成される微視的雙極子は、建設的に相互作用し、それによって、より強い磁場が生成され、マーカーがより容易に検出されることが可能になる。

【0079】

AC磁場下では、さらなる現象が起こる：次いで、材料内に誘導される渦電流は、外部磁場から材料を部分的に遮蔽する追加の磁場を生成し、したがって、感知性能を低下させる。渦電流は、磁場にさらされる物体が磁場に垂直な大きい面積を有する場合に有意差を生じ得る。対照的に、非常に薄いロッド(約 $50 \mu m$)では、渦電流は、実際には、磁気ワイヤの感知性能に有意な影響を及ぼさない。著しく厚いロッド(約 $500 \mu m$)の場合、渦電流は、 $L/D > 1$ である場合に大きくなる。したがって、渦電流が磁性ワイヤの感知性能に与える影響を低減または除去するためには、ワイヤを細くすることが好ましい。

【0080】

シリンダの場合、アスペクト比が最も重要な因子である。

【0081】

図1から明らかなように、アスペクト比 $L/D < 10$ のロッドの場合、比初透磁率($\mu_{r,i}$)は、それが $> 1,000$ である限り、ほとんど差を生じない。しかしながら、より大きいアスペクト比のロッドについては、より高い初期相対透過性が有益である：例えば、 $L/D = 400$ のロッドの場合、 $\mu_{r,i}$ を増加する $1,000$ から $50,000$ まで増加すると、 μ_{app} は約7倍に増加する。

【0082】

MRI下で誘導される強磁性材料の磁場の大きさは、MRIアーチファクトのサイズを決定する。MRI中、マーカーは大きな一定の磁場にさらされ、磁化は $B_S = \mu_0 M_S$ で飽和する(「飽和誘導」)。ほとんどの強磁性材料について B_S の範囲は約 $0.25 \sim 1.5$ Tである。したがって、MRI磁場($1.5 \sim 3.0$ T)は、これらの材料を飽和させるのに十分に強いので、MRIにおける強磁性マーカーの磁化は、単純に $M_S B_S = B_S / \mu_0$ として計算できる。したがって、アーチファクトサイズを最小限にするために、 B_S

10

20

30

40

50

の低い材料が必要とされる。

【 0 0 8 3 】

これは、添付の図面の図 2 に示されている。

【 0 0 8 4 】

これによって、満足のいく感知応答および低減されたMRIアーチファクトを提供するためにマーカーによって満たされる必要がある限られた範囲の特性が得られる。最小体積の磁性材料が使用され、アスペクト比が高く、好ましくはマーカーは高い見かけの初磁化率を有し、材料は低い飽和誘導、好ましくは約 1.0 T 未満を有するべきである。

【 0 0 8 5 】

強磁性材料の細長いワイヤは、1,000 以上の見かけの磁化率という必要な特性を提供し得ることが、驚くべきことに見出された。図 3 a は、小さいMRIアーチファクトを示しながら、有用な範囲で検出可能な直線ワイヤの実現可能性を確認するシミュレーションである。点線は、各ワイヤ直径について、ワイヤ材料が磁化率 $\chi = 72,000$ を有すると仮定して、40 mm で感知されるために必要な最小長さを示す。一点鎖線は、各ワイヤ直径について、ワイヤ材料が 1 T の飽和誘導 B_s を有すると仮定して、ワイヤのMRIアーチファクトが 10 mm 未満の直径を有するように許容される最大長さを示す。グラフの左上隅の斜線領域は、40 mm 以上で同時に検出可能なワイヤ寸法に対応し、直径 10 mm 以下のMRIアーチファクトを生成する。この図は、ワイヤ長が、これらの条件の両方を同時に満たすためにはワイヤ直径よりもはるかに大きくなければならないことを示す。

【 0 0 8 6 】

図 3 b は、図 3 a と同じシミュレーションされたデータを示すが、より狭い範囲のワイヤ直径にわたり、より多くの感知距離および飽和誘導について示す。点線および一点鎖線は、図 3 a と同じ意味を有する。破線および実線は、凡例に示されるような感知距離および飽和誘導の追加の値に対応する。この図は、より低い感知距離 (40 mm ではなく 30 mm) を受け入れる場合、または、材料がより低い飽和誘導 (1 T ではなく 0.5 T) を有する場合に、広い範囲のワイヤ寸法が、使用され得ることを示す。

【 0 0 8 7 】

低い飽和磁化は、MRI スキャナにおいて小さい強磁性双極子を与え、高い初透磁率は、その内容が参照により本明細書に組み込まれる国際公開第 2014/140566 号に記載されているような磁気サセプトメトリープローブなどのプローブ上で、小さい体積の材料が大きい感知応答を与えることを意味する。

10

20

30

40

50

マーカーの特性の変化	MRIアーチファクトへの影響	サセプトメトリー感知応答への影響	結論
マーカー材料の体積の減少	アーチファクトの減少 ($V^{1/3}$ に比例)	感知応答の減少 (V に比例)	体積の減少によりアーチファクトサイズが減少するが、感知応答はより大きく減少する
材料の飽和誘導 (B_s)の減少	アーチファクトの減少 ($B^{1/3}$ に比例)	最小限の影響	飽和誘導は、好ましくは、感知に影響を与えずにMRIアーチファクトを低減するように最小化される
マーカー材料の初透磁率が高い	影響なし	感知応答が最大 $\mu_r \sim 1000$ まで増加する	初透磁率は、好ましくは、適切な感知のために少なくとも1000である
マーカー材料の長さ対直径の増加 (すなわち、見かけの磁化率の増加)	影響なし (体積が同じであれば)	感知距離の増加(見かけの磁化率 χ_{app} に比例)	長さ対直径比は、所与の体積の材料について感知を増加する(または体積を減少して感知を同じにする)ために最大化される必要がある

10

20

【 0 0 8 8 】

磁気サセプトメトリープローブ磁場の下での感知応答および強磁性材料のMRIアーチファクトは、異なる変数に依存する。英国の Endomagnetics Ltd. から市販されている Sentimag (登録商標) により生成されるような小さいような振動磁場では、感知性能は、ほとんどアスペクト比と体積にのみ依存し、比初透磁率 (μ_r, i) ($B - \mu_0 H$ 曲線の初期勾配) への依存性は弱いことが認識されている。対照的に、MRI装置内のマーカーによって生成される磁場の大きさ、したがってMRIアーチファクトサイズは、飽和誘導 B_s および材料の体積に依存する。これは、 $\mu_r = 72,000$ および $B_s = 0.5 T$ を有する材料について以下の表 1 に示されているように、満足できる距離で依然として感知することができる低飽和誘導強磁性材料の非常に薄い断片を用いて、必要な小さいMRIアーチファクトを生成することが可能であることを意味する：

30

【表 1】

ワイヤ ϕ (μm)	ワイヤ長さ (mm)	ワイヤ体積 (mm^3)	シミュレートされたMRIアーチファクト ϕ (mm)	シミュレートされた軸方向感知距離 (mm)
685	1.6	0.590	40	30
198	2.5	0.077	20	30
122	2.7	0.032	15	30
62	3.1	0.009	10	30

40

【 0 0 8 9 】

大きなアスペクト比を有し、好ましくは少なくとも50、より好ましくは少なくとも6

50

0、特に少なくとも100、より特に少なくとも約500の長さ対直径比を有し、低い総容積を有するマーカー、例えば、少なくとも3mmの長さの長さの長さ、好ましくは少なくとも6mmの長さであり100 μ m未満の直径を有し、好ましくは50 μ m以下、特に30 μ m以下の直径の低飽和誘導強磁性材料片を有するマーカーは、低MRIアーチファクトを生成しながら適切に感知されることが見出された。

【0090】

これは、ロッドの長さおよび直径に依存するMRI性能を示す添付図面の図3aおよび図3bに示されている。所与の B_S について、曲線より下のものは、許容可能なアーチファクトを与える。

【0091】

実施例2：本開示による磁性マーカーのための好ましい材料の研究。

実施例1に記載のマーカーをさらに調査して、必要とされる高い比初透磁率 $\mu_{r,i} > 1000$ をもたらす、非常に薄いストリップまたはワイヤに形成可能で、大きなアスペクト比を可能にするが体積が小さい、低い飽和誘導 B_S を有し、理想的には1T未満の低い B_S を有する、好ましい磁性材料の選択を可能にした。

【0092】

必要な特性を有する好ましい材料は、好ましくは以下の、特定の金属、非晶質金属およびセラミックフェライトであることが見出された：例えば、商品名Yshield MC E61（商標）、Metglas 2705M（商標）およびMetglas 2714A（商標）で販売されている、コバルト系非晶質金属；例えば、商標名Fair-Rites 31（商標）、76（商標）および78（商標）で販売されている、マンガン-亜鉛セラミックフェライト；例えば、商品名Mu-metal、Permalloy 80、Permalloy C、PermalloyおよびSupermalloyで販売されている、ニッケル-鉄系軟質強磁性合金；例えば、商品名Fair-Rites 15（商標）、20（商標）、および43（商標）で販売されている、ニッケル-亜鉛セラミックフェライト；およびより好ましくは、コバルト系非晶質金属、例えばYshield（商標）およびMetglas 2714A（商標）。

【0093】

セラミックは、低い飽和誘導を有するが、ワイヤまたはフラットワイヤへの形成があまり容易ではなく、したがって、本開示によるマーカーにはあまり適していない。

【0094】

図4は、多種多様な異なる材料についての比初透磁率に対する飽和誘導のプロットである。適切なマーカーを形成し得る材料は、グラフの左上の領域に含まれ、低い飽和誘導および高い相対初透磁率を示す。

【0095】

実施例3：本開示による磁性マーカーの最適化設計の調査。

実施例1および2に関連して論じた細長いワイヤマーカーは、必要な比初透磁率 $\mu_{r,i} > 1000$ 、好ましくは $> 10,000$ を提供し、アスペクト比は大きい、体積は小さく、低い飽和誘導 B_S を有する。しかしながら、このタイプのマーカーは高い異方性比を有し、その軸方向においてのみ強い感知応答を示す。

【0096】

実用的な観点から、国際公開第2014/013235号に記載の磁気プローブを用いてマーカーを検出する手術中、高い異方性は望ましくない：一定の距離における磁気信号は、プローブに対するマーカーの配向に依存して変化し、マーカーがある配向から接近するとより近く、他の配向から遠ざかると離れるように見える。埋め込まれたマーカーの異方性を最小化することにより、外科医がマーカーをより直感的に位置特定する能力が向上し、外科医が病変の周囲の組織を安全に切除する能力が高まる。異方性比は1が理想的であり、任意の方向から均一な応答が得られる。しかしながら、実際には、これは、小さい針を通した送達の幾何学的制約内で達成することが困難である。7未満（すなわち、1~7）、好ましくは5未満、より好ましくは3未満の異方性比が望ましい。磁気感知応答は

10

20

30

40

50

距離に強く依存する（ある条件下では、その6乗にほぼ反比例する）ので、逆に計算距離は磁気感知応答に比較的弱く依存する。したがって、異方性比が2未満であると、実用上理想に近い値となり、5であれば実用上は等方性との区別がつかず、7であれば十分な均一性が提供される。

【0097】

軸方向の感知を増大させ、磁化率の等方性を増大させる2つの方法が確認されている。注入部位で開梱される必要がないマーカーを提供することも望ましい、なぜならば、展開可能な概念は、必要な感度および等方性を与えるために正確な配置および完全な開梱を可能とする一貫した開梱機構を有する必要があるからである。したがって、注入部位で開梱される必要がないマーカーを有することはまた、先行技術を上回る有意な改善を提供するであろう。これを達成するために、マーカーは、全ての軸が覆われる単一の円筒内に封入された実施例1のワイヤを使用して、多数の小さい強磁性ロッドを備えてもよい。しかしながら、このタイプのマーカーは、検出感度（短いロッドは、低い軸方向感受性および破壊的相互作用効果を有すると予想される）、MRIアーチファクト（磁気双極子の複雑さは、推定するのに最大の複雑さである）、安全性および規制ならびにロッドのカプセル化のための製造プロセスおよび一貫性に関して、依然としていくつかの課題に直面していた。

10

【0098】

したがって、本開示による最適化されたマーカーについてさらなる構成を調査した。所与のアーチファクトサイズについて、マーカーでの使用に適する磁性材料の最大体積に制約があることが判明している。低い飽和誘導 B_S を有する材料を使用することによって、より多くの材料の使用が可能になる。ワイヤの直径は、使用可能なワイヤの全長およびその相対透磁率を決定し、ワイヤのアスペクト比を使用して、感知応答を計算することができる。

20

【0099】

アーチファクトの直径に最も強く依存するのはワイヤの直径であるので、総ワイヤ体積およびワイヤの長さとしてのマーカーの設計を改良するために修正することができる重要な変数が同定されており、したがって、後者はあまり変動しない。設計がワイヤ直径 D からなる場合、ワイヤの許容長さ L は、以下である：

【数11】

$$L = D_{\text{artefact,y}}^3 \cdot \frac{1}{D_{\text{wire}}^2} \cdot \frac{B_{\text{crit}}}{B_S}$$

30

【0100】

当初、異なる向きに配置された細いワイヤの複数のロッドを含む配置が、マーカーの異方性を高めると考えられた。予想外にも、添付の図面の図5a、5bおよび5cに示されるように、隣接するロッドが全双極子モーメントに対して正または負の相互作用を有し得ることが見出された。

40

【0101】

図5aは、互いに0.5mm離れて配置された平行なロッドが、直径50 μm のロッドでは、双極子モーメントを5%減少させ、直径100 μm のロッドでは、双極子モーメントを10%減少させることを示す。逆に、図5bに見られるように、2つの同一のロッドが垂直に配置され、端部がロッド直径長さだけ離される場合、総双極子モーメントは5%増加する。さらに、図5cに見られるように、垂直ロッドは、軸方向にオフセットされる場合、それらの双極子モーメントのより小さい減少を示す。

【0102】

これらの知見に基づいて、間隔が狭い平行ロッドを有するマーカー構成は、本開示のマーカーとして除外した。しかしながら、本開示の実施形態を形成する満足のいくマーカー

50

は、図5cに示されるように、これらの平行ロッドの配置をオフセットすることが可能な構成であった。さらなる実施形態は、垂直ロッドが端と端を重ねて配置され得る形状である。

【0103】

ロッドの好ましい間隔は、少なくとも1つの直径間隔である。

【0104】

必要とされる構成で提供されるロッドは、当該技術分野で知られているように円筒形ハウジング内に封入することができる。例えば、マーカーは、身体組織との反応を防止するために生体適合性を確保するように、他の材料内に包装されてもよく、堅牢性であってもよく、マーカーにコーティングを施してもよい。マーカーは、例えば、ニチノール、チタン、ステンレス鋼、または他の生体適合性合金から作製された管内に封入されてもよく、材料は、好ましくは、非磁性であり、比較的低い導電率を有する。適切なコーティング材料としては、FEP、Parylene、PTFE、ETFE、PE、PET、PVCまたはシリコンなどのポリマーコーティング、またはエポキシ系封入剤が挙げられる。

10

【0105】

複雑な構造の磁気双極子モーメントを評価することが困難であることを考慮して、異なる形状がどのように挙動し、相互作用するかを確立するための方法論が開発されている。その知見を図6にまとめる。

【0106】

より長いロッドまたはより大きいリングのいずれかの、よりアスペクト比の大きい設計は、MRIアーチファクトよりもはるかに良好な感知性能を有する設計を生成すると結論付けられた。この点において、単位体積当たり、長さ5mmのロッドは、長さ1mmのものよりも約8倍優れていることが見出され、単位体積当たり、リングは、2つの垂直ロッドよりも優れていることが見出された。リングまたはコイルベースの設計はまた、2つの方向において感知応答を生成するために、2つの垂直ロッドよりも優れていることが特定された。

20

【0107】

この点において、添付の図面の図6を参照すると、量 m_z/V は、単位体積当たりにマーカーがどれだけの感知応答を生成するかを示す。5mmの直線ロッドは、リングよりも単位体積当たりの強い応答をもたらすが(m_z/V はロッドの54に対してリングは42)、ロッドは、その軸に沿ってのみ磁気応答を生じるのに対し、リングは、その平面によってカバーされる2次元において生じる。したがって、リングの正しい性能指数は、 $2 \times 42 = 84$ であり、すなわちロッドよりも約50%優れている。

30

【0108】

添付の図面の図7は、複数の方向において良好な感知応答で必要な低MRIアーチファクトを生成することが見出された本開示の実施形態による多数のマーカーの構成を示す。図7は、直径10mmのアーチファクト直径に対する200mAでの感知距離を提供する。材料パラメータは以下の通りである： $\mu_r = 72,000$ 、 $B_s = 0.55T$ 、および、ワイヤの直径は30 μm であり、最大全長は21mmである。

40

【0109】

この図はまた、本開示の好ましい実施形態である、螺旋形状、リング、およびオフセット平行または垂直ロッド配列を強調する。これらは、使用される材料の体積当たりの最良の性能を提供する。

【0110】

実施例4：本開示の実施例による螺旋コイルマーカーに関するさらなる調査。

螺旋形状の製造の容易さを考慮して、本開示による好ましいマーカーとして、この形状の最適化をさらに調査した。

【0111】

2つのタイプの異なる螺旋設計が、最小感知距離および等方性の両方に関して、許容可

50

能な感知応答を生成することが実証された。図 8 a ~ 9 b にそれぞれ示すように、これらは、(i) 軸芯と平行に位置合わせされた 1 つの長手方向ワイヤと組み合わされた単一の螺旋 (図 8 a および 8 b)、および (i i) 二重または三重の螺旋からなる多重螺旋 (図 9 a および 9 b) である。図 8 a および図 8 b において、長手方向ワイヤは、軸芯と平行かつ同軸に位置合わせされる。別の配置では、長手方向ワイヤは、軸芯と同軸ではなく螺旋の側面に位置する。

【 0 1 1 2 】

単一螺旋設計を有するマーカーは、その螺旋コイルから横方向応答を、その軸方向ロッドから軸方向応答の大部分を得るが、三重螺旋設計を有するマーカーは、より大きいピッチを使用して、その螺旋コイルから横方向応答および軸方向応答の両方を得る (より大きいピッチは、コイルがより軸方向に向いていることを意味する)。三重螺旋および他の多重螺旋の文脈において、本明細書で使用される「ピッチ」という用語は、明確な文脈が別段の意味を示さない限り、多重螺旋の各構成要素の個々のコイルのピッチを意味する。

10

【 0 1 1 3 】

以下の表 2 に示されるように、感知距離は、使用される 1 つまたは複数の軸方向ロッドおよび 2 つの直径について、標準物理シミュレーションソフトウェア (COMSOL)、カスタムコンピュータモデルおよび実験の組み合わせを使用して予測された。

【表 2】

軸方向ロッドの長さ (mm)	Ø15µm Co-Fe 非晶質金属予測感知距離 (mm)				Ø30µm Co-Fe 非晶質金属予測感知距離(mm)	
	1 ロッド	2 ロッド	3 ロッド	4 ロッド	1 ロッド	2 ロッド
4	27	31	34	35	30	35
5	30	34	37	38	33	38
6	32	36	39	41	36	40
7	33	38	41	43	38	43
8	-	-	-	-	40	-
9	-	-	-	-	42	-

20

30

【 0 1 1 4 】

本開示によれば、MRIアーチファクトを最小限にするために使用される材料の量を最小限に抑えることが望ましく、これをシミュレーションの結果と組み合わせることによって、2つの短いロッドではなく、より小さい直径および1つの長いロッドを使用することが望ましいと結論付けることができる。

【 0 1 1 5 】

コアの軸に平行に位置合わせされた長手方向ワイヤを有する単一の螺旋設計 (図 8 a および 8 b) の場合、可能な限りの最大長さを有する可能な限り細いワイヤ (上記の実施例 1 を参照) を使用する必要があることが特定された。図 6 に示すように、コイルの直径を最大化して、同じ体積の材料に対してより強い横方向の感知応答を提供する必要がある。図 8 b は、螺旋コイルの周りに位置する点線の任意選択的なハウジングまたは管 8 0 を示す。マーカーは、例えば、ニチノール、チタン、ステンレス鋼、または他の生体適合性合金から作製された管内に封入されてもよく、材料は、好ましくは、非磁性であり、比較的低い導電率を有する。適切なコーティング材料としては、FEP、Parlylene、PTFE、ETFE、PE、PET、PVCまたはシリコンなどのポリマーコーティング、またはエポキシ系封入剤が挙げられる。

40

50

【 0 1 1 6 】

横方向感知距離に対するピッチのグラフは、驚くべきことに、最適値付近の鋭いピークを示さず、ピッチは、スイートスポットに到達するために軸方向感知の増加とバランスを取る必要がある。図 10 a ~ 図 10 c は、横方向の感知性能を最大化するピッチが螺旋直径にほぼ等しいことを示している - これは単一の螺旋設計のための最適なピッチであり、螺旋コイルが横方向の感知応答のみを生成する必要があり、軸方向成分は軸方向ワイヤによってもたらされる。等方性感知性能を生成するピッチは、螺旋直径の 1.6 倍にほぼ等しいが、このピッチは、軸方向ワイヤを除外する多重螺旋設計に有用であり、したがって、軸方向および横方向の両方の感知応答が、螺旋コイルによって生成される必要がある。図 10 a ~ 10 c は、それぞれ、直径 1 mm のマーカー、直径 1.15 mm のマーカーおよび直径 1.3 mm のマーカーについて、ピッチ (mm) に対する感知距離 (mm) を示す。

10

【 0 1 1 7 】

軸方向ロッドの必要性を回避するために多重螺旋を有する他の設計選択肢をさらに調査した。以下の表 3 は、ワイヤの全長が同じである場合、螺旋当たりの巻きの総数は、ロッドを有する 1 つの螺旋とロッドを有さない二重螺旋または三重螺旋との間で増加することを示す。

【表 3】

マーカーサイズ OD x L (mm)	螺旋の数	ピッチ (mm)	軸方向 ワイヤ (mm)	螺旋当 たりの巻 き数	巻きの 総数	ワイヤの 全長 (mm)	マーカー の長さ (mm)
1.15 x 8.0	単一	1.0	8	8.0	8.0	38.0	8.0
1.15 x 8.0	二重	1.7	n/a	4.8	9.6	38.0	8.0
1.15 x 8.0	三重	2.4	n/a	2.8	8.4	38.0	8.0

20

【 0 1 1 8 】

同じマーカーの長さおよび直径を維持するために、二重螺旋および三重螺旋はより高いピッチを有し、これによって軸方向検出が向上すると予想されたが、驚くべきことに、以下の表 4 に示されるように、横方向検出にはわずかな影響しかなく、さらに驚くべきことに、横方向検出が増加したことが見出された。予想外の大きな発見はまた、螺旋を接触することなく互いに近接して絡み合わせることによる感受性への非破壊的な効果であった。

30

【 0 1 1 9 】

結論として、所与の量の材料およびマーカーの長さについて、単一の螺旋は短いピッチを呈し、強磁性ロッドとの組合せが必要になり得ることが見出された。あるいは、同じ長さに対して同じ量の材料を有するマーカーに組み込まれた二重または三重螺旋は、ピッチが増加するように螺旋が伸張されることを必要とし、これはコイルをより軸方向に移動させるのに役立つが、驚くべきことに横断方向検出は低減しない。

40

【 0 1 2 0 】

よりコンパクトな形状においてより強い感知性能が必要とされる場合、単位長さ当たりにより多くのコイルを提供するために、より高次の螺旋が使用され得る。しかしながら、あまりにも多くのコイルが密集する場合 (コイルの直径の 1 倍未満の間隔)、破壊的な相互作用が始まる。

【 0 1 2 1 】

表 4 の全ての場合のマーカーサイズは、1.15 mm の直径および 8.0 mm の長さであった。

50

【表 4】

螺旋の数	ピッチ (mm)	軸方向ワイヤ (mm)	螺旋当たりの巻き数	巻きの総数	ワイヤの全長 (mm)	マーカの長さ (mm)	横方向感知距離 (mm)	軸方向感知距離
単一	1.0	8	8.0	8.0	38	8.0	30	34
二重	2.0	n/a	4.0	8.0	34	8.0	30	31
三重	3.0	n/a	2.7	8.4	38	8.0	30	35
三重	2.6	n/a	3.1	9.2	41	8.0	31	34
三重	2.0	n/a	4.0	12.0	51	8.0	33	33

10

【0122】

上記表 4 から分かるように、ピッチを小さくし、巻き数を増やすと、横方向感知性能は向上するが、軸方向感知性能は低下する。また、使用されるワイヤの全長が増加し、MRIアーチファクトのサイズが増加する。ピッチを大きくし、巻き数を減らすと、横方向感知性能は低下するが、軸方向感知性能は向上する。また、使用されるワイヤの全長が減少し、MRIアーチファクトサイズが減少する。多重螺旋マーカの各タイプに対して、等方性感知性能を生み出す最適なピッチが存在する（例えば、三重螺旋の場合、 $15\ \mu\text{m}$ Co-Fe 非晶質金属ワイヤを使用する直径 $1.15\ \text{mm}$ のマーカに対して約 $2.0\ \text{mm}$ のピッチ）。

20

【0123】

実施例 5：本開示によるマーカのための代替的な強磁性材料の調査。

上記で開示されたマーカはすべて、最適化された設計のマーカを製造するために、上記の実施例 1 に関連して記載された細いワイヤを使用する。しかしながら、必要とされる高い比初透磁率 $\mu_{r,i} > \text{約 } 1000$ 、好ましくは $> 10,000$ を生じ、低い飽和誘導 B_s を有する好ましい磁性材料もまた、本開示によるマーカを提供するための長円断面を有する平らなワイヤであるストリップに形成することができる。

30

【0124】

例えば、以下の表 5 は、本開示によるマーカの要件を満たし、ワイヤまたはストリップに切断される前にロールシート形態で提供され得る、 $\mu_{r,i} = 15,000$ を有する鉄金属合金を示す。

40

50

【表 5】

材料 (および種類)	形状	B_s (T)	μ_r	キュリー温 度 (° C)	材料サイ ズ (μm)	性能指標**
Co-Fe 非晶質金属 (Co-Fe 非晶質金属 I)	ワイヤ	0.6	15,000	300	30	1
Metglas 2714A (Cobalt 系非晶質金属)	シート	0.57	72,000	225	15	4.2
ULTRAPERM (Ni-Fe 金属合金)	シート	0.74	300,000	360	20	1.8
Supermalloy (Ni-Fe 金属合金)	シート	0.65	30,000	460	(20)	(2.1)

(**) 所与のアーチファクトサイズに対して利用可能な材料の量の指標。材料が多いほど、強い信号応答が得られるはずである。

【 0 1 2 5 】

マーカー設計は、エッチングまたはレーザ切断などの既知の製造技術を使用して、これらの薄いシートから作成することができる。これらの製造技術は、平らな形状をもたらすか否かを問わず、ワイヤを作成することを目的とする。平らなワイヤの場合、本出願の他のセクションに記載される直径は、本質的にワイヤの平均半径方向長さに対応する。

【 0 1 2 6 】

上記の説明から、本開示による埋込型マーカーが、磁化率、感知距離の良好な等方性を有し、小さいMRIアーチファクトを示す小型の強磁性マーカーを提供することは容易に明らかである。

【 0 1 2 7 】

実施例 6 : 乳癌のモニタリングおよび治療における本開示によるマーカーの使用。

本開示によるマーカーは、乳癌のモニタリングおよび治療に特に適しており、長さ 2 cm 未満または少なくとも全体 (BCS) と比較して十分に小さいサイズまで腫瘍のサイズを縮小することを目的として、予備的なネオアジュバント療法中の腫瘍のサイズの追跡を可能にする。

【 0 1 2 8 】

2 cm を超えるが 5 cm 未満で、近傍のリンパ節よりも遠くに広がっていない乳癌腫瘍を示す患者 (しばしば「ステージ 2」乳癌と分類される) には、BCS を行うことができるが、これは、概して、腫瘍を約 2 cm 以下に縮小させるためにネオアジュバント療法を必要とする。これと並行して、医療従事者はまた、腫瘍の正確な性質を評価する必要があり、典型的には、腫瘍組織の一部をサンプリングするために生検を行う必要がある。

【 0 1 2 9 】

本開示によるマーカーは、国際公開第 2014/140566 号に記載されるプローブなどの磁気サセプトメトリープローブを使用して腫瘍の位置を特定するために、組織サンプリングによって形成された空洞内に配置することができる。これにより、腫瘍進行の将来の評価中に、および/または腫瘍の切除のために、腫瘍の位置を特定することが可能になる。マーカーを位置決めするためのサセプトメトリー検出システムが図 20 に示されており、本開示によるマーカー 20 が、磁化率プローブ 22 とともに示されており、プローブ 22 は、交番磁場でマーカーを励起するように配置された駆動コイル 24 と、感知コイルからの信号を受信するように配置された検出器 24 とを含む。磁場発生器 28 は、駆動コイル 24 を通して交番磁場を駆動するように配置され、検出器 24 は、受信された信号

10

20

30

40

50

内の駆動周波数の1つまたは複数の高調波を検出するように配置される。

【0130】

本開示のマーカーはまた、マーカーによってMRI磁場下で生成されるアーチファクトのサイズを最小限、理想的には2cm以下の長さに維持することにより、例えばMRI下での定期的検査によって、アジュバント療法に対する腫瘍応答を追跡することを可能にする。この点において、マーカーは、BCSには大きすぎるが（本質的に約2cmであるが、場合によってはそれ以上）、腫瘍サイズの評価の妨げにはならない。

【0131】

したがって、本開示のマーカーは、誘導飽和度が低く体積当たりの質量が小さいためMRIアーチファクトのサイズの有意な低減を可能にすることができるため、MRI下で乳癌の進行を追跡する際、医療従事者によって通常追求されるプロトコルに特に適している。腫瘍がBCSを可能にするサイズまでいったん縮小すると、医療従事者は、マーカーによって腫瘍の位置を特定することができる。マーカーは、少なくとも3cm、最大5cm離れて位置付けられる磁気サセプトメトリープローブによって検出することができるため、皮膚の表面より数センチメートル下にある腫瘍の位置特定を可能にする。これにより、医療従事者は、組織を切開する前に切除によって腫瘍にアクセスして除去する最良の経路を決定することができる。

【0132】

図11aおよび11b、ならびに19では、マーカー6は、四面体の3つまたは4つの辺6a、6b、6cを描写するように曲げられた、ある長さの磁気マーカー材料を含む。このようにすることによって、マーカーの高調波信号応答は、任意の所与の感知方向からより均一になる。さらなる態様では、屈曲部6dの半径は、例えば、より大きくすることによって、マーカーが展開前により容易に外管に詰められることを可能にするように構成され得る。

【0133】

図12において、マーカーは、円6eの一部に曲げられたある長さの磁気マーカー材料を含み、一方の端部6fは、中心に向かって半径方向に曲げられ、次いで、円6eの平面から実質的に90°曲げられて、円の軸に沿ってまたは円の軸に平行な部分6gを形成する。

【0134】

図13では、マーカー6は、3つの直交軸x、y、およびzに沿って配置されたある長さの磁気マーカー材料を含み、「ジャック(jack)」（ジャックストーンまたはナックルボーンとしても知られる）の形状を形成する。

【0135】

図14aおよび図14bでは、マーカーは、直線状の中央部6hと、各端部で互いにかつ中央部から直交して曲げられた2つのさらなる部分6i、6jとを有する、ある長さの磁気マーカー材料を含む。さらなる態様では、マーカーがより容易に外管に挿入されることを可能にするために、屈曲部6kの半径はより大きくてもよい。

【0136】

図15では、マーカー6は、円形の定在波の形状の、すなわち均一な波形状に形成され、次いで丸く曲げられて端部を接合し、平面図で円を形成する、ある長さの磁気マーカー材料を含む。

【0137】

図16では、マーカーは、楕円形または長円形の長さの磁気マーカー材料6nを含み、ワイヤ端部6oは、互いに接合するかまたは近接しているが接合されていない。その長軸の端部における楕円または長円形の2つの部分は、楕円の平面の約90°に曲げられる。屈曲部分は、楕円または長円の面積の約4分の1から3分の1までを占める。

【0138】

図17では、マーカーは、実質的に直交する三脚または直方体の頂点を形成するように互いに直交して配置された3つの長さの磁気マーカー材料6t、6u、6vを含む。3つ

10

20

30

40

50

の長さは、展開の前に長さが互いに平行になり、次いで、直交三脚を形成するように再展開することを可能にする、接合部 6 w で接合される。

【 0 1 3 9 】

図 1 8 a および図 1 8 b では、マーカーは、三脚の脚の間に非直角を有する三脚を形成するように配置された 3 つの長さの磁気マーカー材料 6 x、6 y、6 z を含む。3 つの長さは、展開の前に長さが互いに平行になり、次いで、三脚を形成するように再展開することを可能にする、接合部 6 w で接合される。

【 0 1 4 0 】

一実施形態では、磁気マーカーは、以下の特性を有する螺旋コイルの形態の強磁性材料で作製されたワイヤを含んでもよい：

【表 6】

基準	磁気マーカー
ワイヤ長さ	36 mm
ワイヤ直径	0.015mm
ワイヤの全長対直径比	2400
強磁性材料の体積	$6.4 \times 10^{-12} \text{m}^3$
熱収縮およびカプセルを除くマーカー全長	5 mm
ピッチ	1.6 mm
コイルの数	3 コイル
コア直径	1.2 mm
コア長さ	5 mm
コア体積	$5.65 \times 10^{-9} \text{m}^3$
反磁性／強磁性の体積	883

【 0 1 4 1 】

好ましくは、脚部間の角度は、高調波磁気応答が任意の方向から可能な限り均一であるように選択される。三脚は、3 つの脚が等間隔に配置されて均一である。

【 0 1 4 2 】

本開示のマーカーは、特定の実施形態を参照して説明および図示されているが、マーカーは、本明細書に具体的に図示されていない多くの異なる変形例に適合することが、当業者によって理解されるであろう。

【 0 1 4 3 】

前述の説明において、既知の、明らかな、または予測可能な等価物を有する整数または要素が言及されている場合、そのような等価物は、個々に記載されているかのように本明細書に組み込まれる。本開示の真の範囲を決定するために請求項が参照されるべきであり、請求項は、任意のそのような均等物を包含するように解釈されるべきである。また、好ましい、有利な、便利な、または同様のものとして説明される本開示の整数または特徴は、任意選択であり、独立請求項の範囲を限定しないことも、読者によって理解されるであろう。さらに、そのような任意選択の整数または特徴は、本開示のいくつかの実施形態で有利であり得るが、他の実施形態では望ましくなく、したがって存在しない可能性があることを理解されたい。

他の実施形態

1. イメージングおよび外科用ガイドのための埋込型マーカーであって、

少なくとも約 5 0 0 の全長対直径比および約 $1 \times 1 0^{-11} \text{m}^3$ 未満の総体積を有する強

磁性材料の1つまたは複数の断片を含み、

前記強磁性材料の1つまたは複数の断片は、高い比初透磁率 ($\mu_{r, i}$) > 約 1000 を有する

ことを特徴とする、埋込型マーカー。

2. イメージングおよび外科用ガイドのための埋込型マーカーであって、

少なくとも約 650、好ましくは少なくとも約 750 または少なくとも約 1000 の全長対直径比および約 $1 \times 10^{-11} \text{m}^3$ 未満の総体積を有する強磁性材料の1つまたは複数の断片を含む

ことを特徴とする、埋込型マーカー。

3. 前記強磁性材料の1つまたは複数の断片の全長対直径比が、少なくとも約 2000 であることを特徴とする、実施形態 1 または 2 に記載のマーカー。

10

4. 前記強磁性材料の1つまたは複数の断片の総体積が、約 $6 \times 10^{-12} \text{m}^3$ 未満であることを特徴とする、実施形態 1 ~ 3 のいずれかに記載のマーカー。

5. 前記強磁性材料の1つまたは複数の断片が、約 1 T 以下の低い飽和誘導を有することを特徴とする、実施形態 1 ~ 4 のいずれかに記載のマーカー。

6. 前記強磁性材料の1つまたは複数の断片が、ワイヤまたはストリップであることを特徴とする、実施形態 1 ~ 5 のいずれかに記載のマーカー。

7. 前記マーカーは、少なくとも約 10 mm の長さを有する強磁性材料のワイヤまたはストリップを含むことを特徴とする、実施形態 1 ~ 6 のいずれかに記載のマーカー。

8. 前記マーカーは、少なくとも約 20 mm の長さを有する強磁性材料のワイヤまたはストリップを含むことを特徴とする、実施形態 1 ~ 7 のいずれかに記載のマーカー。

20

9. 前記マーカーは、約 100 μm 未満の直径を有する強磁性材料のワイヤを含むことを特徴とする、実施形態 1 ~ 8 のいずれかに記載のマーカー。

10. 前記マーカーは、約 30 μm 以下の直径を有する強磁性材料のワイヤを含むことを特徴とする、実施形態 1 ~ 9 のいずれかに記載のマーカー。

11. 前記マーカーは、約 1.5 T 以上の磁場において約 2.5 cm 未満の MRI アーチファクトを生成することを特徴とする、実施形態 1 ~ 10 のいずれかに記載のマーカー。

12. 前記強磁性材料は、コバルト系非晶質金属 (例えば、Y shield MCE 61 (商標)、Metglas 2705 M (商標) および Metglas 2714 A (商標)) ; マンガン-亜鉛セラミックフェライト (例えば、Fair-Rites 31 (商標)、76 (商標) および 78 (商標)) ; ニッケル-鉄系軟質強磁性合金 (例えば、Mu-metal, Permalloy 80, Permalloy C, Permalloy および Supermalloy) ; およびニッケル-亜鉛フェライト (例えば、Fair-Rites 15 (商標)、20 (商標)、および 43 (商標)) ; および、より好ましくは、コバルト系非晶質金属 (例えば、Y shield (商標) および Metglas 2714 A (商標)) から選択されることを特徴とする、実施形態 1 ~ 11 のいずれかに記載のマーカー。

30

13. 前記強磁性材料は、1つまたは複数のロッド、螺旋コイルおよび/またはリングの形態で構成される1つまたは複数のワイヤまたはストリップを含むことを特徴とする、実施形態 1 ~ 12 のいずれかに記載のマーカー。

40

14. 前記強磁性材料の1つまたは複数の断片は、個々にまたは組み合わせて、複数の異なる方向に延在する、および/またはねじれ、屈曲、または曲がりを含む、蛇行した経路を画定するように構成されることを特徴とする、実施形態 1 ~ 13 のいずれかに記載のマーカー。

15. 前記強磁性材料の1つまたは複数の断片は、同じまたは異なる平面内で異なる方向に延在する1つまたは複数のワイヤまたはストリップを含み、前記マーカーが約 7 未満、好ましくは約 5 未満の信号異方性比を有するような配置であることを特徴とする、実施形態 1 ~ 14 のいずれかに記載のマーカー。

16. 前記強磁性材料の1つまたは複数の断片は、オフセット平行ロッド、相互に実質的に垂直なロッド、および/または互いに接触することなく端と端とを重ねて配置される

50

ロッドとして配置される強磁性材料の1つまたは複数のワイヤまたはストリップを含むことを特徴とする、実施形態1～15のいずれかに記載のマーカ。

17. 前記強磁性材料の1つまたは複数の断片は、互いに実質的に直角に交差した複数の対のロッドを含み、前記マーカは、交差した複数の対のロッドの積層配置を含むことを特徴とする、実施形態1～16のいずれかに記載のマーカ。

18. 前記交差したロッドの対は、互いに対して位置合わせされるかまたは回転され、各対は、好ましくは、隣接する対に対して実質的に約45度だけ回転していることを特徴とする、実施形態17に記載のマーカ。

19. 前記強磁性材料の1つまたは複数の断片は、平行ロッドの1つまたは複数のグループを含み、前記平行ロッドは、前記ハウジング内で同じまたは異なる方向に延在する異なるグループにある；またはツイストラダ構成を形成することを特徴とする、実施形態1～18のいずれかに記載のマーカ。

10

20. 前記強磁性材料の1つまたは複数の断片は、ハウジングを通して延在する1つまたは複数の長手方向または横方向ロッドをさらに含むことを特徴とする、実施形態16～19のいずれかに記載のマーカ。

21. 前記強磁性材料の1つまたは複数の断片は、1つまたは複数の螺旋コイルを含むことを特徴とする、実施形態1～20のいずれかに記載のマーカ。

22. 前記強磁性材料の1つまたは複数の断片は、複数の離間したリングを含むことを特徴とする、実施形態1～21のいずれかに記載のマーカ。

23. 前記強磁性材料の1つまたは複数の断片は、螺旋コイルまたは複数の離間したリングを通して延在する1つまたは複数の直線ロッドを含むことを特徴とする、実施形態21または22に記載のマーカ。

20

24. 前記強磁性材料の1つまたは複数の断片は、螺旋コイル軸に平行に位置合わせされた直線ワイヤと組み合わされた単一の螺旋コイルを含むことを特徴とする、実施形態1～23のいずれかに記載のマーカ。

25. 前記強磁性材料の1つまたは複数の断片は、例えば二重または三重螺旋を形成する多重螺旋コイルを含むことを特徴とする、実施形態1～24のいずれかに記載のマーカ。

26. 各螺旋コイルのピッチは、前記コイルの直径の約1.0～1.5であることを特徴とする、実施形態21または23～25のいずれかに記載のマーカ。

30

27. 前記マーカは、外側ハウジングをさらに備え、前記強磁性材料は、前記ハウジング内に封入され；前記外側ハウジングは、例えば18G～12Gゲージ針を介した注入のために構成されかつ寸法決めされることを特徴とする、実施形態1～26のいずれかに記載のマーカ。

28. 埋込型マーカの位置を特定するための検出システムであって、
実施形態1～27のいずれかに記載の埋込型マーカ；

交番磁場を用いて前記マーカを励起するように配置された少なくとも1つの駆動コイル、および、前記励起されたマーカから受信した信号を検出するように配置された少なくとも1つの感知コイル；

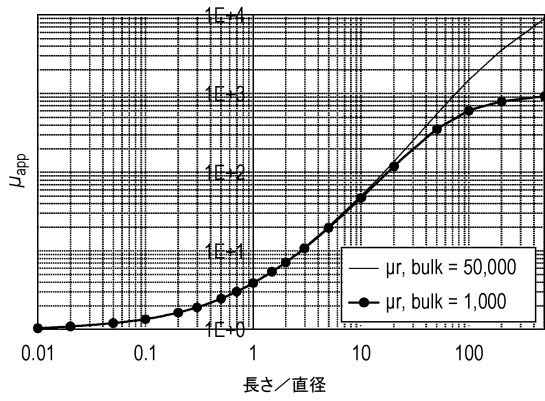
前記少なくとも1つの駆動コイルを通して交番磁場を駆動するように配置された磁場発生器；
および

40

前記感知コイルから信号を受信し、該受信された信号内の駆動周波数の1つまたは複数の高調波を検出するように配置された少なくとも1つの検出器
を備える、検出システム。

【図面】

【図 1 a】



【図 1 b】

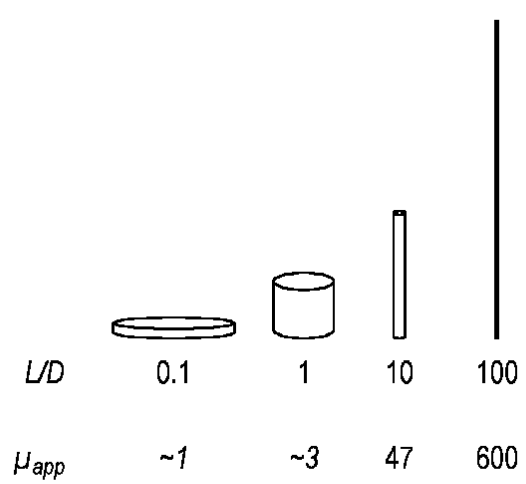
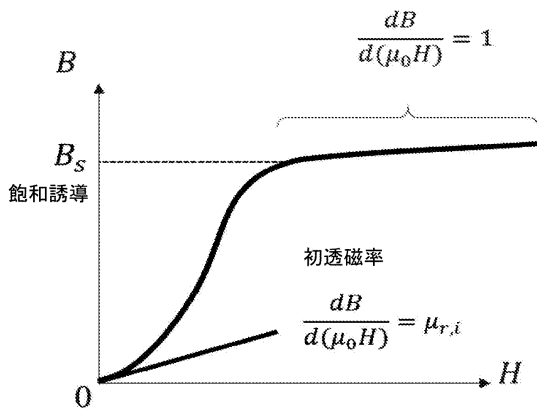
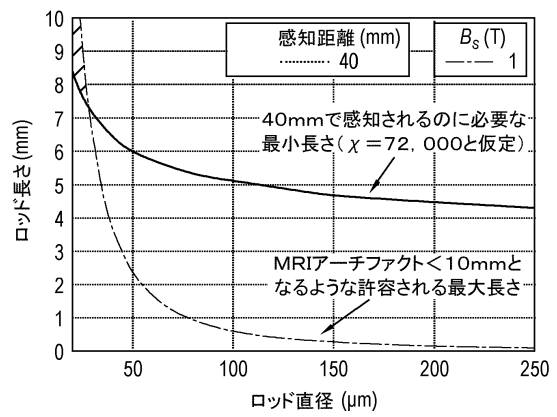


FIG. 1b

【図 2】



【図 3 a】



10

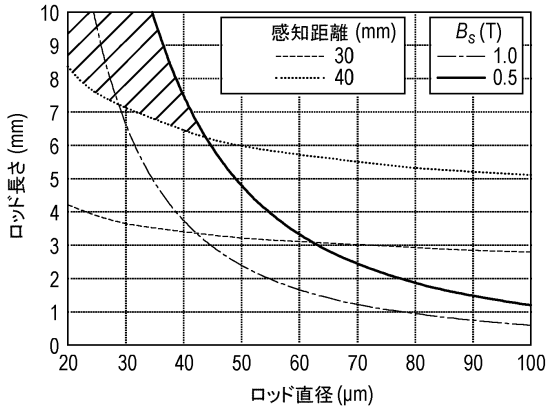
20

30

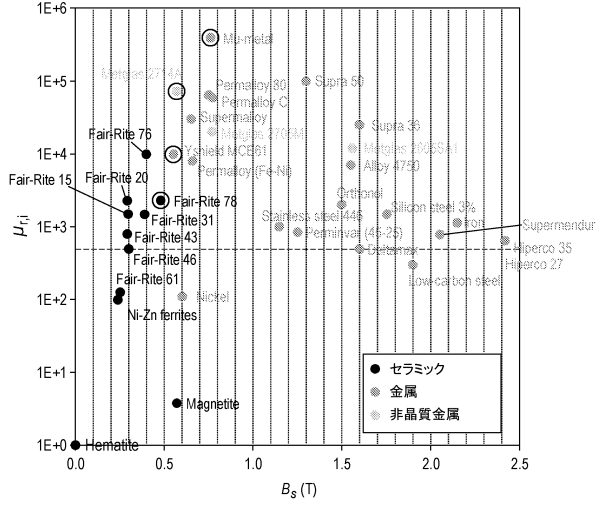
40

50

【図 3 b】

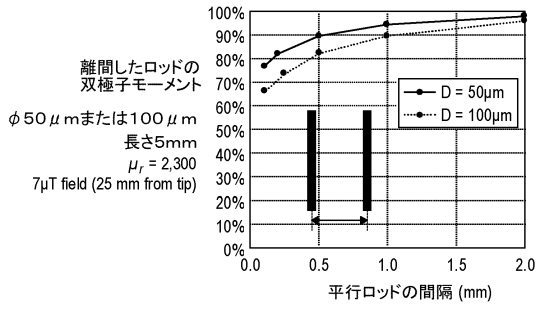


【図 4】

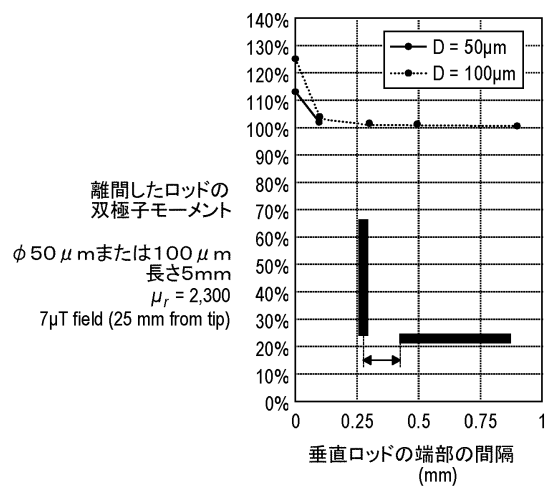


10

【図 5 a】



【図 5 b】



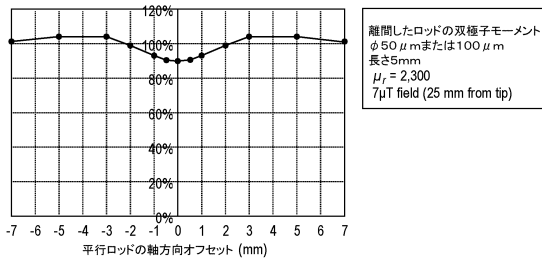
20

30

40

50

【 図 5 c 】



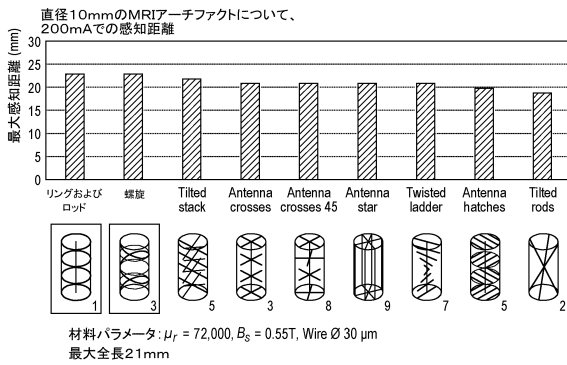
【 図 6 】

幾何学形状	$L = 5 \text{ mm}$	$L = 5 \text{ mm}$ $s = 1 \text{ mm}$	$D = 5 \text{ mm}$	螺旋 $D = 5 \text{ mm}$ $p = 1 \text{ mm}$ $N = 5$	螺旋	$L = 1 \text{ mm}$	$L = 1 \text{ mm}$ $s = 1 \text{ mm}$	$D = 1 \text{ mm}$	螺旋 $D = 1 \text{ mm}$ $p = 1 \text{ mm}$ $N = 5$	螺旋
$\frac{m_z}{m_{\text{thresh}}}$	4.7	8.8	11	87	3.2	0.12	0.25	0.36	2.4	8.2
$\frac{m_z}{V}$ (a.u.)	54	51	42	64	2.3	7.1	7.1	6.6	8.3	29
カバーされる寸法	1	1	2	2.0		1	1	2		1.3
$\frac{m_z}{V}$ for 3D (a.u.)	18	17	28	43		2.4	2.4	4.4		13

m_z は、磁場の方向のワイヤの磁気双極子モーメントを意味する。
 m_{thresh} は、25 mm での感知に必要な磁気双極子モーメントについての閾値である。この図では一定である。
 V は、ワイヤの体積である。
「カバーされる寸法」および「3D」についての m_z/V は、等方性の測定値である。

10

【 図 7 】



【 図 8 a 】

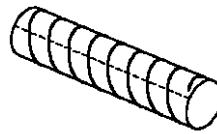


FIG. 8a

20

30

40

50

【図 8 b】

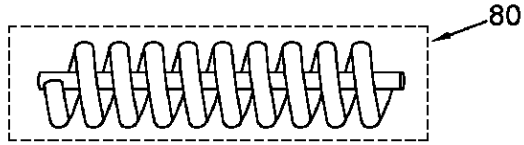


FIG. 8b

【図 9 a】

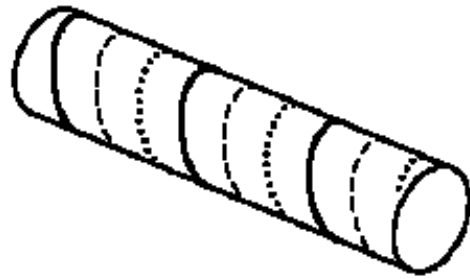
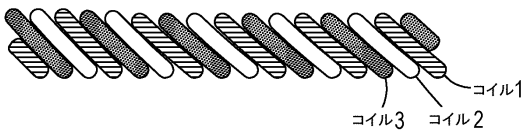


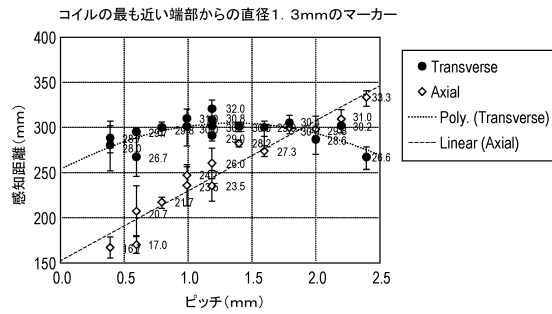
FIG. 9a

10

【図 9 b】



【図 10 a】



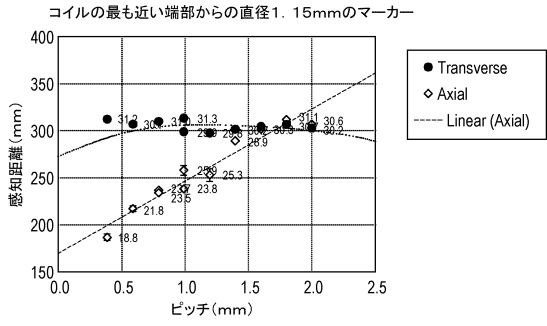
20

30

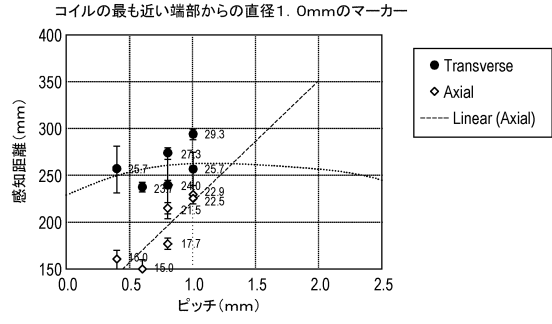
40

50

【図 10 b】



【図 10 c】



10

【図 11 a】

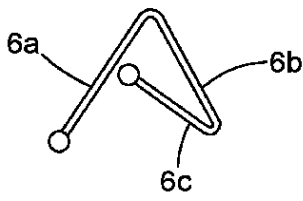


FIG. 11a

【図 11 b】

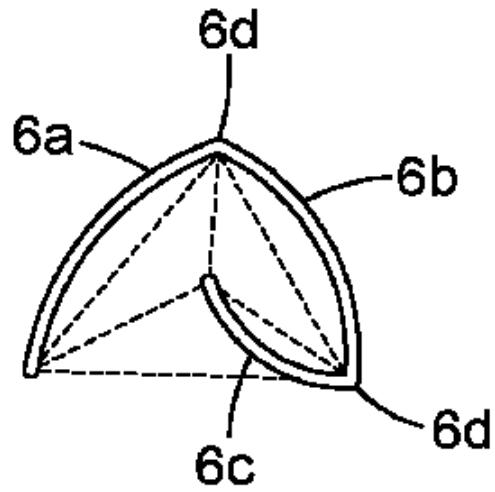


FIG. 11b

20

30

40

50

【 図 1 2 】

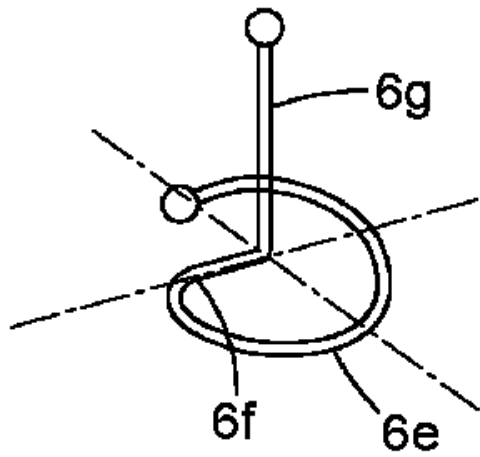


FIG. 12

【 図 1 3 】

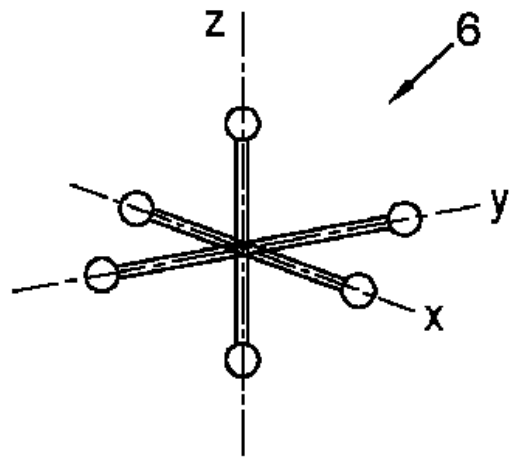


FIG. 13

【 図 1 4 a 】

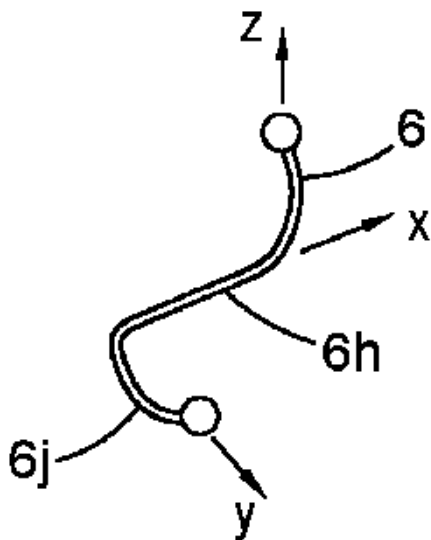


FIG. 14a

【 図 1 4 b 】

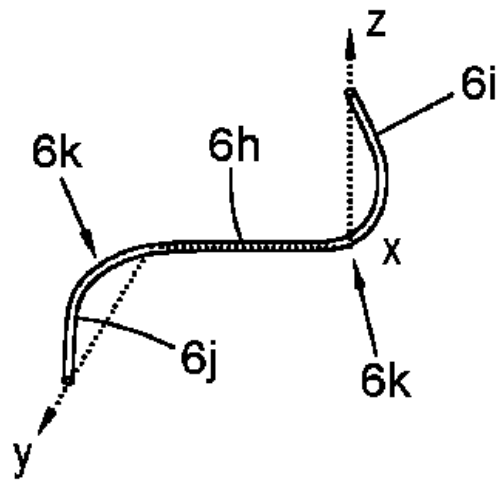


FIG. 14b

10

20

30

40

50

【 図 1 5 】

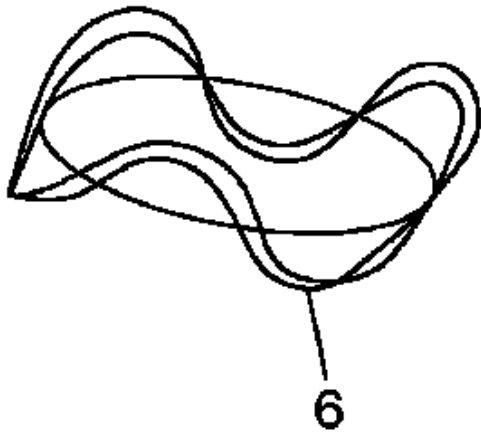


FIG. 15

【 図 1 6 】

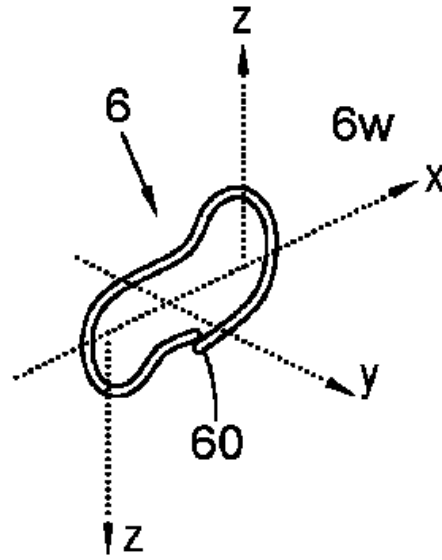


FIG. 16

【 図 1 7 】

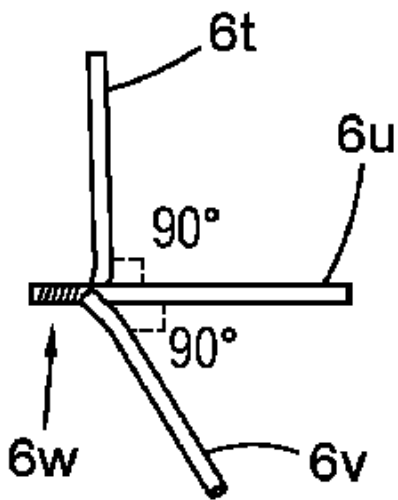


FIG. 17

【 図 1 8 a 】

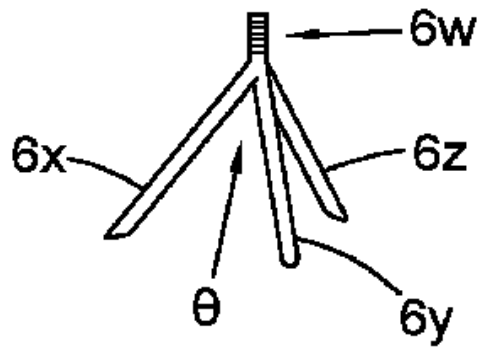


FIG. 18a

10

20

30

40

50

【 図 18 b 】

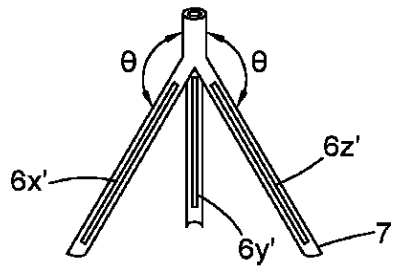


FIG. 18b

【 図 19 】

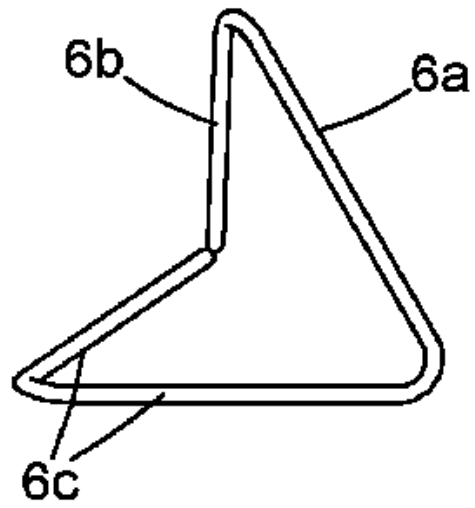


FIG. 19

【 図 20 】

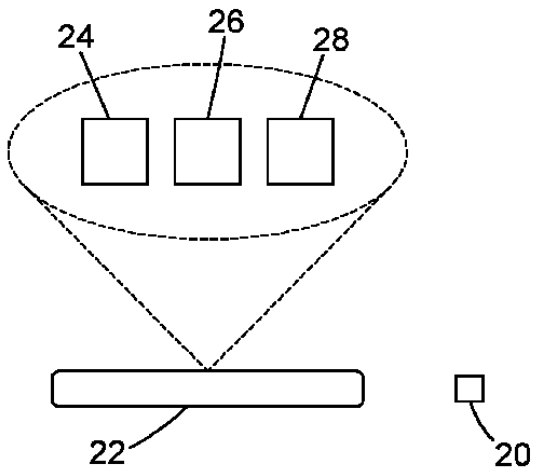


FIG. 20

10

20

30

40

50

フロントページの続き

ンブリッジシャー ケンブリッジ カウリー ロード セント ジョンズ イノベーション センター
ケアオブ スプリングボード プロ リミテッド

審査官 蔵田 真彦

- (56)参考文献 特表2018-526160(JP,A)
特開2019-146957(JP,A)
特表2006-512163(JP,A)
国際公開第2021/005955(WO,A1)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
A61B 5/05 - 5/055、90/00 - 90/98
G01R 33/20 - 33/64