



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101980667 B

(45) 授权公告日 2012. 08. 15

(21) 申请号 200980111711. 3

(22) 申请日 2009. 02. 20

(30) 优先权数据

2008-097704 2008. 04. 04 JP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 09. 29

(86) PCT申请的申请数据

PCT/JP2009/000723 2009. 02. 20

(87) PCT申请的公布数据

W02009/122650 JA 2009. 10. 08

(73) 专利权人 株式会社日立制作所

地址 日本东京

(72) 发明人 川畑健一

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 孙蕾

(51) Int. Cl.

A61B 18/00(2006. 01)

A61B 8/00(2006. 01)

(56) 对比文件

US 5523058 A, 1996. 06. 04, 全文.

CN 1864636 A, 2006. 11. 22, 全文.

JP 特开 2005-130145 A, 2004. 04. 30, 全文.

审查员 杨德智

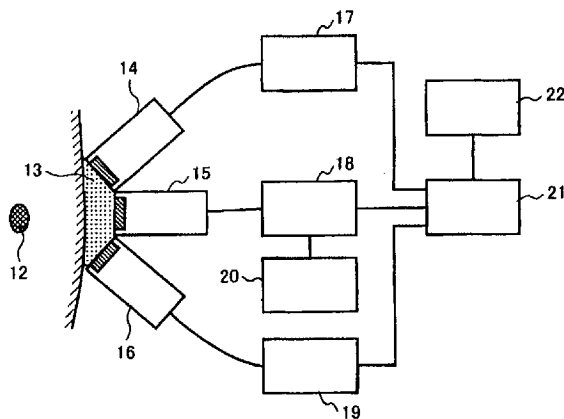
权利要求书 1 页 说明书 9 页 附图 5 页

(54) 发明名称

超声波照射装置

(57) 摘要

本发明的课题在于, 提供一种在相变化型超声波造影剂使用时被使用的超声波照射装置, 在相变化用和治疗用时, 在超声波照射期间不会产生干涉。在相变化中使用高频和最大负压大的超声波, 在治疗时使用更低频和最大正压大的超声波。



1. 一种超声波照射装置,对投放了因超声波照射而进行从液体到气体的相变化的造影剂的被检体照射超声波,该超声波照射装置的特征在于,具有:

对上述被检体发送第一超声波和第二超声波并从上述被检体接收超声波的超声波收发部,

上述第一超声波的频率比上述第二超声波的频率高,且上述第一超声波的最大负压值为上述第二超声波的最大负压值以上,

上述第一超声波为造影剂相变化用超声波,上述第二超声波为治疗用超声波,

上述超声波收发部使上述第一超声波的频率为 1MHz 以上、10MHz 以下。

2. 根据权利要求 1 所述的超声波照射装置,其特征在于,还具有:

第二超声波条件运算部,该第二超声波条件运算部根据上述超声波收发部接收到的信号来运算上述第二超声波的照射条件。

3. 根据权利要求 1 所述的超声波照射装置,其特征在于,

上述超声波收发部使上述第二超声波的最大负压比上述第一超声波的负压小。

4. 根据权利要求 1 所述的超声波照射装置,其特征在于,

上述超声波收发部一边使上述第二超声波的最大负压比上述第一超声波的负压小,一边调节声音强度。

5. 根据权利要求 1 所述的超声波照射装置,其特征在于,还具有:

图像处理部,该图像处理部根据上述超声波收发部的接收信号生成用于确认上述相变化的图像。

6. 根据权利要求 5 所述的超声波照射装置,其特征在于,还具有:

第二超声波条件运算部,该第二超声波条件运算部根据上述图像的确认运算上述第二超声波的照射条件。

7. 根据权利要求 1 所述的超声波照射装置,其特征在于,

上述超声波收发部使上述第二超声波的频率为上述第一超声波的频率的 1/2 以下。

8. 根据权利要求 1 所述的超声波照射装置,其特征在于,

上述超声波收发部使上述第二超声波的频率为上述第一超声波的频率的 1/2 以下,且使上述第二超声波的最大负压与上述第一超声波实质上相同。

9. 根据权利要求 1 所述的超声波照射装置,其特征在于,

上述超声波收发部使上述第二超声波为上述第一超声波的频率的 1/2 以下的声波和上述第一超声波的频率的 1/2n 的声波的合成波,其中, n 为 1 以上的整数。

超声波照射装置

技术领域

[0001] 本发明涉及使用相变化型超声波造影剂的诊断、治疗时的超声波照射方法以及照射装置。

背景技术

[0002] 长久以来, X线 CT、MRI、超声波诊断装置等图像诊断设备在医疗现场是必需的工具。它们是分别将生物体内的 CT 值、自旋缓和时、声阻抗的差异图像化的设备, 这些物理性质的差异主要反映生物的构造(样子), 因此被称为“形态成像”。与此相对, 将对即使在构造上相同、在功能上也处于不同状态的部位进行图像化的技术称为“功能成像”。该功能成像中, 特别是进行分子生物学信息、即蛋白质和氨基酸或核酸等生物体构成分子的存在状态的可视化的技术大多被称为“分子成像”。期待将分子成像应用于发生、分化这样的生命现象的阐明和疾病的诊断、治疗, 因此, 是目前最受关注的研究领域之一。另外, 在分子成像中, 大多使用具有对生物体构成分子具有选择性的构造的物质即“分子探针”, 该情况下, 对分子探针附加能够利用某些物理手段进行检测的构造, 并使体内的分子探针的分布可视化。例如, 在 [非专利文献 1] 中记载了将肿瘤作为目标时的分子探针的示例。肽、抗体等为主要分子探针。

[0003] 作为基本为这种分子成像专门化的成像装置, 可以列举正电子断层扫描成像 (PET: Positron Emission Topography) 装置和光成像装置, 前者广泛作用于进行临床上的肿瘤的扩散程度和进展程度(等级)的分类的工具, 并且, 后者广泛用作在药剂开发等中使用小动物的无侵害的药物动态解析工具。并且, 除了专门化为这些分子成像的装置以外, 以现有的用于形态成像的 MRI 或超声波这样的设备为基础, 还不断开发了比以往更快速地检测、诊断疾病的系统。其中, 使用超声波的系统具有其他设备所不具有的如下特长: 1) 实时性优异; 2) 由于小型, 所以与在手术室内的使用相关的限制少; 3) 不仅能够诊断, 还能够作为治疗用工具使用, 因此, 期待使用超声波的系统作为在大型医院以外的地方也能够使用的诊断、治疗综合工具。

[0004] 【专利文献 1】国际公开第 98/01131 号小册子

[0005] 【专利文献 2】日本特开平 18-320405 号

[0006] 【非专利文献 1】Allen (2002) Nature Rev. Cancer 2: 750-763

[0007] 【非专利文献 2】Holt ら (2001) Ultrasound Med. Biol. 27: 1399-1412

[0008] 【非专利文献 3】Holland ら (1990) J. Acoust. Soc. Am. 88: 2059-2069

[0009] 【非专利文献 4】Kawabata ら (2004) Proc. 4th Intern. Symp. Ultrasound Contrast Img. 92

[0010] 【非专利文献 5】Alizad ら (2004) IEEE Trans. Medical Imag. 23: 1087-1093

[0011] 作为治疗用工具的超声波, 通过从离开患部的部位照射聚焦超声波产生的部位选择性, 在原理上能够进行侵害性极低的治疗。特别地, 近年来备受瞩目的是在一分钟以下的短时间内使对象部位上升至蛋白质变性温度(大约 65°C) 以上的温度而产生组织的凝固性

坏死的加热凝固治疗。通过这种使用 $1\text{kW}/\text{cm}^2$ 以上的高强度聚焦超声波 (High Intensity Focused Ultrasound(HIFU)) 的治疗,而被称为 HIFU 治疗。在该 HIFU 治疗中,仅通过超声波的聚焦性获得治疗部位选择性,因此,当瞄准因身体动作等而产生偏差时, $1\text{kW}/\text{cm}^2$ 以上这样的高强度的超声波会照射到治疗对象以外的部位,因此,特别是在重要的器官位于治疗对象附近的情况等需要留意以避免产生副作用。

[0012] 因此,为了进行安全性高的治疗,优选除了超声波的聚焦性以外还兼具基于除此以外的机理的部位选择性的治疗法。为了具有由超声波之外产生的选择性,专门研究了兼用药剂的方法,特别是对将大多用作超声波造影剂的微泡用作治疗用药剂的方法的期待日益提高。这是因为,例如如【非专利文献 2】那样,通过实验确认到了这样的现象:当在系统中存在微泡时,照射超声波时呈现的超声波能量吸收系数变高。如果能够使微泡仅局限于治疗对象部位,则能够利用该现象仅选择性地加热目标部位。若利用该现象,还可以考虑这样的治疗法:利用 kW/cm^2 级别的通常的加热凝固用的强度的超声波照射来增强目标部位的加热凝固作用,或者使用比通常的加热凝固治疗的强度低的超声波强度仅在目标部位产生加热凝固作用,在除此之外的部位几乎不产生加热凝固效果。这样,除了超声波的聚焦性之外还利用微泡的存在,由此,在原理上能够进行得到比仅利用超声波的聚焦性的情况高的部位选择性。但是,由于微泡受到其尺寸的制约,只能存在于血管中,并且,也难以以高浓度存在于末梢的流量小的血管中,因此,难以局限于处于末梢血管的尖端的组织中的特定部位。

[0013] 并且,作为微泡所参与的超声波生物体作用,可以列举基于(声音)空穴作用的作用。空穴作用本来是因超声波而生成气泡核、该气泡成长并压缩破坏的现象。在系统中存在微泡与省略产生空穴作用的最初过程而到达气泡成长后的阶段是等价的,通过在该状态下照射超声波,从而可以省略生成空穴作用所需的核生成这一步骤。由于可以这样省略气泡核的生成,所以在存在微泡的情况下,例如如[非专利文献 3]所示那样,公知生成空穴作用所需的声强降低。公知的是不管微泡是否从最初开始就存在,当产生空穴作用时,在气泡的压缩破坏阶段,产生几千度的高温和几百气压的高压,由此,直接产生生物体作用,或者通过例如[专利文献 1]所示的被称为声音化学活性物质的化学物质的效果产生生物体作用。特别是生成空穴作用的部位处的细胞死亡、组织破坏被期待治疗应用。

[0014] 另一方面,例如[非专利文献 4]所示,研究这样的技术:将生物体投放时是纳米大小的液滴、通过超声波照射产生相变化而生成微泡的药剂用作超声波诊断用的造影剂。若是纳米大小的液滴,则尺寸比微泡小,因此,可以从血管漏出至肿瘤等组织中或者高浓度地聚积于末梢的血管内。并且,通过使用附加上述分子探针的分子成像的方法,从而能够具有组织选择性。通过使用这种相变化型的造影剂,从而能够进行组织选择性高的超声波造影。另外,如上所述,在相变化后生成的微泡促进自身所存在的附近部位的加热凝固作用,因此,只在目标部位产生相变化,由此,能够获得对超声波加热作用的敏感性高的部位,由此,利用相变化和相变化后进行的超声波加热凝固治疗能够在原理上构筑选择部位的诊断、治疗的综合系统。

[0015] 然而,要实现这种使用相变化造影剂的诊断、治疗综合系统,期望相变化用超声波序列和治疗用超声波序列相互独立,在相变化用超声波中不生成治疗效果,在治疗用超声波中不产生相变化。在作为治疗对象的部位处选择性地产生相变化,在转移至该部分的治

疗时,若由于治疗用超声波而发生二次生成相变化的状况,则由于相变化产生的微泡的存在场所失去局限性。由此,借助微泡而对超声波加热作用的敏感性高的部位比原本假定的场所大。并且,相反,若由于相变化用超声波而产生治疗用效果,则由于相变化用超声波的瞄准的偏差等,原本不是治疗对象的部位被治疗了。由于相变化用的超声波使用比治疗用的超声波的脉冲短的脉冲,所以,需要能量积蓄的治疗效果通过相变化用超声波获得的可能性低。因此,由于治疗用超声波而二次产生相变化成为进一步的问题。例如[专利文献2]中公开了综合地进行基于相变化造影剂的目标部位的造影和在该造影后的治疗的装置,但在这种装置中也存在这样的课题:当由于造影后的治疗用的超声波而二次产生相变化时,治疗部位的选择性下降。

发明内容

[0016] 如上所述,纳米粒子的相变化型造影剂虽然能够进行组织选择性的超声波造影,但存在这样的问题点:在使用通常的照射方法的情况下,由于此后的治疗用超声波照射而二次产生相变化时,无法确保治疗部位的选择性。特别是在以较深部位为对象时,由于超声波强度在比焦点离超声波照射源近的部位变强,所以问题特别深刻。在本发明中,其目的在于提供能够有效地利用相变化型超声波造影剂进行造影、并且不会由于治疗用超声波而二次产生相变化的安全的超声波照射装置。

[0017] 发明者们对诊断、即基于纳米液滴的相变化生成微泡所需的超声波的特性以及治疗、即加热凝固治疗所需的超声波的特性进行比较研究,构思以它们不会干涉的方式进行控制的方法。首先,在加热凝固治疗中,超声波是用于在体内蓄积热能的能量源,基于生物体的超声波能量吸收与治疗效果密切相关。一般平均单位时间的超声波能量的大小使用声速 c 、介质密度 ρ 、声压振幅 p 表示为 $p^2(\rho \cdot c)$,因此,仅绝对声压参与,与压力的正负无关。在照射时间比体内的热扩散时间短的情况下(大约几分钟),可以认为投放的超声波能量几乎全部转换为热能,因此,基于超声波照射的温度上升可以使用声速 c 、介质密度 ρ 、声压振幅 p 以及照射时间 t 表示为 $p^2(\rho \cdot c) \cdot t$ 。因此,在照射时间比体内的热扩散时间短的情况下,通过加长照射时间 t ,可以在振幅低的情况下也得到加热凝固治疗效果。

[0018] 与此相对,关于前者的相变化,可知主要利用照射的超声波负压的最大值来规定相变化。可知产生相变化所需的超声波的负压 PNM 相对于常数 K_1 、 k_2 、频率 f ,处于 $PNM = k_1 - k_2 \times f$ 的关系($f > 1\text{MHz}$ 且 $f < 10\text{MHz}$)。该关系式通过以下实验结果获得。

[0019] 作为一例,本发明提供超声波照射装置,该超声波照射装置对投放了因超声波照射而进行从液体到气体的相变化的造影剂的被检体照射超声波,其特征在于,该超声波照射装置具有对上述被检体发送第一超声波和第二超声波并从上述被检体接收超声波的超声波收发部,上述第一超声波的频率比上述第二超声波的频率高,且上述第一超声波的最大负压值大于或等于上述第二超声波的最大负压值,即,为上述第二超声波的最大负压值以上。

[0020] 如以上说明,根据本发明,与相变化型超声波造影剂组合,能够将所需的超声波强度控制为必要最低限度,来进行诊断、治疗。特别地,能够防止诊断(相变化)用和治疗用超声波之间的干涉。通过这些效果,能够提供安全的诊断、治疗技术。

附图说明

- [0021] 图 1 是表示实验系统的图。
- [0022] 图 2 是表示纳米液滴在水中产生相变化所需的超声波最大负压与最大负压和最大正压的比率之间的关系的图。
- [0023] 图 3 是表示纳米液滴在水中产生相变化所需的超声波最大负压与超声波的频率之间的关系的图。
- [0024] 图 4 是表示纳米液滴在实验用小鼠的肿瘤中产生相变化所需的超声波最大负压与最大负压和最大正压的比率之间的关系的图。
- [0025] 图 5 是表示纳米液滴在实验用小鼠的肿瘤中产生相变化所需的超声波最大负压与超声波的频率之间的关系的图。
- [0026] 图 6 是表示本发明的相变化用超声波与治疗用超声波的特性的图。
- [0027] 图 7 是表示本发明的超声波照射装置的一例的图。
- [0028] 图 8 是表示本发明的超声波照射装置的照射结果的一例的图。
- [0029] 图 9 是表示本发明的超声波照射装置的照射结果的一例的图。
- [0030] 标号说明
- [0031] 1 树脂制水槽
- [0032] 2 设定为 37°C 的脱气水
- [0033] 3 样品装入管
- [0034] 4 样品
- [0035] 5 管端固定夹
- [0036] 6 样品固定件
- [0037] 7 样品相变化用聚焦超声波发生用换能器
- [0038] 8 相变化观察用超声波诊断装置探针
- [0039] 9 超声波诊断装置
- [0040] 10 相变化超声波信号发生装置
- [0041] 11 放大器
- [0042] 12 治疗对象
- [0043] 13 声音耦合材料
- [0044] 14 相变化用超声波发送部
- [0045] 15 相变化检测用超声波收发部
- [0046] 16 治疗用超声波发送部
- [0047] 17 相变化用超声波控制部
- [0048] 18 治疗用超声波控制部
- [0049] 19 相变化定量用信号处理部
- [0050] 20 治疗用超声波条件运算部
- [0051] 21 图像处理部
- [0052] 22 输入部·描绘部

具体实施方式

[0053] 通过研究可知,产生相变化所需的超声波的负压 PNM 相对于常数 K_1 、 K_2 、频率 f ,处于 $PNM = k_1 - k_2 \times f$ 的关系 ($f > 1\text{MHz}$, 并且 $f < 10\text{MHz}$)。该关系式通过以下实验结果获得。

[0054] 下面,对第一例进行说明。本例对使正压和负压的比率变化时的相变化所需的超声波最大负压在水中的变化进行研究。使用图 1 所示的实验系统,首先,发送在不同的相位差使基频 f_1 与其第二高次谐波 f_2 重叠而得到的波而产生相变化,由此,在水中调查出使发送超声波的最大负压的大小与最大正压之比变化为 0.5、1.2 时产生相变化所需的最大负压的大小。图 1 中,将在树脂制水槽 1 中充满设定为 37°C 的脱气水 2 的状态下装入样品装入管 3 中的样品 4,使用管端固定夹 5 和样品固定件,按照每个管固定于水中。设计为样品相变化用聚焦超声波产生用换能器 7 的直径为 40mm、F 数为 1,能够同时照射 $1\text{MHz}+2\text{MHz}$ 、 $2\text{MHz}+4\text{MHz}$ 、或者 $3\text{MHz}+6\text{MHz}$ 中的任一组频率的超声波。样品 4 利用相变化观察用超声波诊断装置探针 8 被保持于换能器 7 的焦点。一边通过超声波诊断装置 9 获得图像,一边使用相变化超声波信号发生装置 10 和放大器 11 通过超声波换能器 7 照射 5 秒钟的相变化用超声波,在照射前后来自样品的回波强度变化 2 倍以上的情況下判断为产生相变化。超声波的压力利用直径为 0.5mm 的水中扩音器测定。

[0055] 以下示出使用的纳米液滴的制备方法。将以下的成分一起添加,然后慢慢添加 20ml 的蒸馏水,同时在 ULTRA-TURRAX T25 (Janke&Kunkel,Staufen Germany) 中以 9500rpm 转 1 分钟使得水温均匀化。

[0056]	甘油	2.0g
[0057]	α -生育酚	0.02g
[0058]	胆固醇	0.1g
[0059]	卵磷脂	1.0g
[0060]	全氟戊烷	0.1g
[0061]	全氟庚烷	0.1g

[0062] 将利用均匀化得到的乳化液在 Emulsiflex-C5 (Avestin, Ottawa Canada) 中在 20MPa 下进行两分钟的高压乳化处理,并利用 0.4 微米的薄膜过滤器过滤。通过以上的处理得到基本透明的微乳化液。利用 LB-550 (堀场制作所、东京) 可以确认到,得到的微乳化液的 98% 以上具有 200nm 以下的直径。

[0063] 图 2 示出结果的一例。因频率不同,相变化所需的最大负压的大小发生变化,在频率最高的 $3\text{MHz}+6\text{MHz}$ 的情况下,在最低的最大负压下产生相变化。可知所使用的频率越低,越是需要更高值的最大负压。另外,即使使最大正压与最大负压的比率变化,相变化所需的最大负压也几乎不发生变化。

[0064] 以下,说明第二例。本例对相变化所需的超声波最大负压相对于超声波频率在水中的依赖性进行研究。图 3 示出使用图 1 的实验系统调查相变化所使用的超声波频率对相变化的阈值带来的效果的结果。在本研究中,频率使用 2MHz、4MHz、6MHz 的单频。根据附图可知,超声波频率越高,相变化所需的最大负压越低,若频率变高,则相变化所需的最大负压变低。

[0065] 以下,说明第三例。本例对使正压与负压的比率变化时的相变化所需的超声波最大负压的变化进行研究。为了使图 1 中的样品 3 为实施了麻醉的实验用小鼠,将样品保持器 4 更换为实验用小鼠保持件而进行使用了动物的验证。另外,本验证中所使用的实验用小鼠

在皮下被移植了 Co1on26 实验肿瘤并经过大约两周时间,肿瘤直径为大约 15mm 的状态。将相变化用的超声波换能器 7 的焦点设定在距实验用小鼠肿瘤的表面 5mm 的深度,从而与试验例 1 同样测定相变化所需的超声波最大负压。图 4 示出结果的一例。在本研究中,频率也使用 2MHz、4MHz、6MHz 的单频。与试验例 1 同样,因频率不同,相变化所需的最大负压的大小发生变化,在频率最高的 3MHz+6MHz 的情况下,在最低的最大负压下产生相变化。可知所使用的频率越低,越是需要更高值的最大负压。另外,即使使最大正压与最大负压的比率变化,相变化所需的最大负压也几乎不变化。

[0066] 以下,说明第四例。本例对相变化所需的超声波最大负压相对于超声波频率在实验用小鼠肿瘤中的依赖性进行研究。为了使图 1 中的样品 3 为实施了麻醉的实验用小鼠,将样品保持器 4 更换为实验用小鼠保持件而进行使用了动物的验证。图 5 示出相变化所使用的超声波频率对相变化的阈值带来的效果的结果。在本研究中,频率使用 2MHz、4MHz、6MHz 的单频。根据附图可知,超声波频率越高,相变化所需的最大负压越低,若频率变高,则相变化所需的最大负压变低。

[0067] 这些研究结果和相变化所需的超声波照射时间一般为几微秒~毫秒,考虑从加热凝固所需的几秒~几十秒的时标来看的情况下基本为脉冲,由此,在产生相变化时尽量使用高频且具有最大负压值的超声波脉冲,在产生相变化后的加热凝固治疗中,使用频率比产生相变化时低且最大负压值比产生相变化时小的超声波脉冲,由此,可知能够在相变化和加热凝固治疗用时相互作用少的超声波照射序列。使用图 6 更详细地进行说明。图 6 中横轴表示频率,纵轴表示最大负压值。从图 3 和图 5 可知,存在能够产生由频率和最大负压值确定的相变化的区域(可相变化区域)。超声波条件 A 是存在于该可相变化区域中的点,超声波条件 B 具有与超声波条件 A 相同的最大负压值,并且由于超声波频率低,所以超声波条件 B 从可相变化区域偏离。超声波条件 C 是与超声波条件 B 相同的频率,并且最大负压值更小,因此,与超声波条件 B 相比进一步从可相变化区域偏离。在相变化用中使用超声波条件 A,在加热凝固治疗用中使用超声波条件 B 或 C,由此,在加热凝固治疗时能够设为产生相变化的条件。

[0068] 根据以上研究结果得到本发明。

[0069] 在本发明的超声波照射装置中,作为一例具有:向对象区域照射相变化用超声波的部件;图像处理部,生成表示由相变化产生的微泡的生成状况的超声波诊断图像;以及根据使用超声波诊断图像对微泡的生成进行的确认,控制进行加热凝固治疗的超声波的照射条件的部件。超声波的照射条件的控制根据微泡的生成的确认能够形成为这样的超声波:该超声波具有与相变化所需的超声波的最大负压值实质上相同的最大负压值,并具有比用于相变化的频率低的频率。

[0070] 在未确认到利用相变化用超声波照射在对象区域产生相变化的情况下,也可以提高超声波强度来进一步照射相变化用超声波。并且,作为相变化用超声波的频率,如图 2 所示,以频率越高、超声波负压越低的方式产生相变化,因此,优选频率为大约 1MHz 以上,并且,超声波的生物体内吸收率大致与超声波频率成比例,在 10MHz 的频率下,由于衰减而只到达体表,因此,大约 10MHz 左右以下的频率是实用的。因此,作为本发明的相变化用的超声波频率优选大约 1MHz 以上、10MHz 以下的程度。

[0071] 以下,具体说明本发明的实施例,但本发明不限于这些实施例。

[0072] 使用图 7 说明本发明的实施例。

[0073] 本实施例的超声波照射装置包括：经声音耦合材料 13 相对于治疗对象 12 配置的相变化用超声波发送部 14；相变化检测用超声波收发部 15 和治疗用超声波发送部 16；相变化用超声波控制部 17；治疗用超声波控制部 18；相变化定量用信号处理部 19；治疗用超声波条件运算部 20；图像处理部 21；以及输入·显示部 22。

[0074] 相变化用超声波发送部 14 构成为，能够照射从 1 ~ 10MHz 的范围选择的单一频率或从 1 ~ 5MHz 的范围选择的基本频率及该基本频率的成倍的频率、且最大负压比大约 0.1MPa 大且比 10MPa 低的范围的超声波。作为相变化用的超声波的频率，如图 3、图 5 所示，以频率越高、超声波负压越低的方式产生相变化，因此，优选大约 1MHz 以上，并且，超声波的生物体内吸收率大致与超声波频率成比例，在 10MHz 的频率下，由于衰减而只到达体表，因此，大约 10MHz 左右以下的频率是实用的。因此，作为本发明的相变化用的超声波频率优选大约 1MHz 以上、10MHz 以下的程度。并且，若利用通常诊断用的超声波产生相变化，则不仅会给瞄准的部位带来妨碍，还会在观察的全部范围产生相变化而对选择部位的诊断治疗带来妨碍，因此，相变化用的超声波优选是比通常的诊断装置高的声压。因此，优选使用大约 0.1MPa 以上的负压。若考虑生物体的安全性，则优选负压不超过 10MPa。相变化检测用超声波收发部 15 构成为，能够收发可在通常的超声波诊断装置中使用的大约 2 ~ 10MHz 左右的频率和时间平均强度 $0.72\text{W}/\text{cm}^2$ 以下的声音强度的超声波。治疗用超声波发送部 16 构成为，能够照射用于借助超声波的加热作用进行治疗的、从 0.5 ~ 10MHz 的范围选择的单一频率或从 0.5 ~ 5MHz 的范围选择的基本频率及该基本频率的成倍的频率的超声波，声音强度可以为从 $100 \sim 5000\text{W}/\text{cm}^2$ 的范围选择的任意值。

[0075] 利用来自相变化用超声波发送部 14 的超声波照射产生的治疗部位 12 处的相变化型超声波造影剂的相变化根据相变化检测用超声波收发部 15 的接收信号进行检测，通过使用了相变化定量用信号处理部 19 的图像处理确认造影剂是否存在于治疗部位后进行。来自治疗用超声波发送部 16 的超声波照射被控制成获得这种相变化定量用信号。相变化定量用信号处理部 19 对信号进行处理，以进行用于对伴随造影剂的相变化产生的超声波回波信号的强度和频率成分等的变化进行量化的图像处理。在量化时可以由以下部分构成：使用用于保持相变化用超声波照射前的超声波回波信号的相变化前信号记录部和用于保持相变化用超声波照射中或照射后的超声波回波信号的相变化后信号记录部，求出保持于各记录部的信号之间的特定的频率成分的差分的运算部。特别地，优选对相变化用超声波照射前与照射中或照射后的相变化检测用超声波的中心频率的偶数高次谐波成分之间进行比较。治疗用超声波条件运算部 20 进行如下运算：根据超过了由相变化定量用信号处理部 19 量化的预先设定在目标部位生成相变化的值的超声波照射条件，确定与治疗用的超声波照射相关的条件。

[0076] 根据本实施例的超声波照射装置，产生相变化的超声波照射条件和用于治疗超声波照射条件不会干涉，能够进行相变化、治疗。例如可以进行如下所示的步骤。

[0077] 首先，利用相变化检测用超声波收发部 4 获得治疗部位 1 附近的超声波断层像。在投放相变化造影剂后，利用相变化检测用超声波收发部 4 获得超声波断层像，同时，由相变化用超声波照射部 3 使 5MHz 最大负压 3MPa 的相变化用超声波（10 波 × 50）与相变化检测用超声波收发部 4 同步，同时利用相变化检测用超声波收发部 4 扫描与超声波断层像实质

上位于同一面内或面内的一部分并照射。在利用图像处理部 9 对表示相变化检测用超声波收发部 14 中的回波强度由于造影剂的相变化而上升预先确定的程度（例如 2 倍以上或阈值以上）的情况进行确认的情况下，作为相变化用超声波体向治疗用超声波条件运算部 20 通知照射超声波的频率、最大负压、波数、总照射时间等。在相变化检测用超声波收发部 4 中的回波强度的上升未超过预先确定的值的情况下，一边每次对最大负压增大预先确定的比例（例如 10%），一边反复进行相变化用超声波照射。在即使到达预先设定的最大负压的上限（例如 5MPa）也不产生相变化时，利用输入、显示部 22 将该意思通知操作者。在预先设定的最大负压的上限以下产生相变化的情况下，在治疗用超声波条件运算部 20 中进行根据相变化用超声波的照射条件算出的适于治疗用的加热治疗用超声波照射条件的运算。该运算利用不会使最大负压比相变化用超声波大的尽量高的声音强度进行照射。即使治疗用超声波的最大负压比相变化用超声波的负压小，同时调节声音强度。该运算例如设为相变化用超声波的频率的 $1/2$ 以下，且将最大负压设定为实质上相同。在该运算中，若频率为 $1/2$ 时，则如图 5 所示，相变化所需的阈值高出大约 1MPa 以上，利用这点，由于不降低最大负压值，所以缩短治疗时间。或者作为其他例子，可以使用在目标部位以相位差为 $5/4\pi \sim 7/4\pi$ 的方式将频率为相变化用超声波的频率的 $1/2$ 以下、最大负压实质上与相变化用超声波的最大负压相同的超声波与频率为相变化用超声波的频率的 $1/4$ 以下、最大负压实质上与相变化用超声波的最大负压相同的超声波相叠加而得到的波形（最大负压与相变化用超声波的最大负压基本相同，最大正压比相变化的最大正压大）。在该运算中，相变化依赖于最大负压值而产生，与此相对，在加热凝固治疗中，依赖于绝对最大声压值而产生，利用上述这点，最大负压值降低，同时最大正压值高，因此，在治疗时难以产生相变化并且缩短治疗时间。除了相变化用超声波的 $1/4$ 的频率成分外，或者代替于此还可以使用 $1/2n$ 的频率成分（ n 是 3 以上的自然数）。在该运算中，相变化依赖于最大负压值而产生，与此相对，在加热凝固治疗中，依赖于绝对最大声压值而产生，利用上述这一点，并且由于使用的频率低，所以治疗用超声波能够到达较深部分。最大负压值降低同时最大正压值高，因此，在治疗时难以产生相变化并缩短治疗时间，且容易进行较深部分的治疗。

[0078] 接着，对治疗用超声波的频率为相变化用超声波频率的 $1/2$ 、最大负压与相变化用的超声波的最大负压实质上相同的情况的温度上升的部位选择性进行研究。

[0079] 使用图 1 所示的实验系统，对在皮下移植了 Colon26 实验肿瘤且直径生长为 20mm 的阶段的实验用小鼠投放 0.1ml 的纳米液滴，15 分钟后，作为相变化用超声波利用频率 6MHz、最大负压 3MPa（4 波、48 次 / 秒、5 秒）进行相变化，进而，以直径 0.1mm 的 K 型热传导对利用频率 3MHz、最大负压 3MPa 加热了 20 秒时的焦点和从焦点向面前 5mm 的部位的温度上升进行测定，并求出最大温度上升。图 8 示出结果的一例。作为对照，一并示出在频率 6MHz、最大负压 3MPa 下进行治疗的结果。在使用 6MHz 的情况下，在从焦点向面前 5mm 的部位处温度上升为焦点的大约 65%，与此相对，在使用 3MHz 的情况下，在从焦点向面前 5mm 的部位处温度上升为焦点的大约 20%，与 6MHz 的情况相比，明显在焦点处选择性地产生温度上升。

[0080] 接着，对在将治疗用超声波的频率设为相变化用超声波的频率的 $1/2$ 以下、最大负压实质上与相变化用超声波的最大负压相同，进而与相变化用超声波的频率以相位差变化的方式相叠加的情况的温度上升的部位选择性进行研究。

[0081] 使用图 1 所示的实验系统,对在皮下移植了 Colon26 实验肿瘤且直径生长为 20mm 的阶段的实验用小鼠投放 0.1ml 的纳米液滴,15 分钟后,作为相变化用超声波利用频率 8MHz、最大负压 3MPa(4 波、48 次 / 秒、5 秒)进行相变化,进而,以直径 0.1mm 的 K 型热传导对利用频率 4MHz、最大负压 3MPa+ 频率 2MHz、最大负压 3MPa 的合成波加热了 20 秒时的焦点和从焦点向面前 5mm 的部位的温度上升进行测定,并求出最大温度上升。图 9 示出使合成波的 4MHz 和 2MHz 的相对相位差变化了的情况的结果的一例。显然,只是在相对相位差为 π (图中的 $4/4\pi$) 时,从焦点向面前 5mm 的部位处的温度上升低至焦点的大约 20%,除此之外的相位差时,大约为 40% -60%,与焦点的差并不显著。

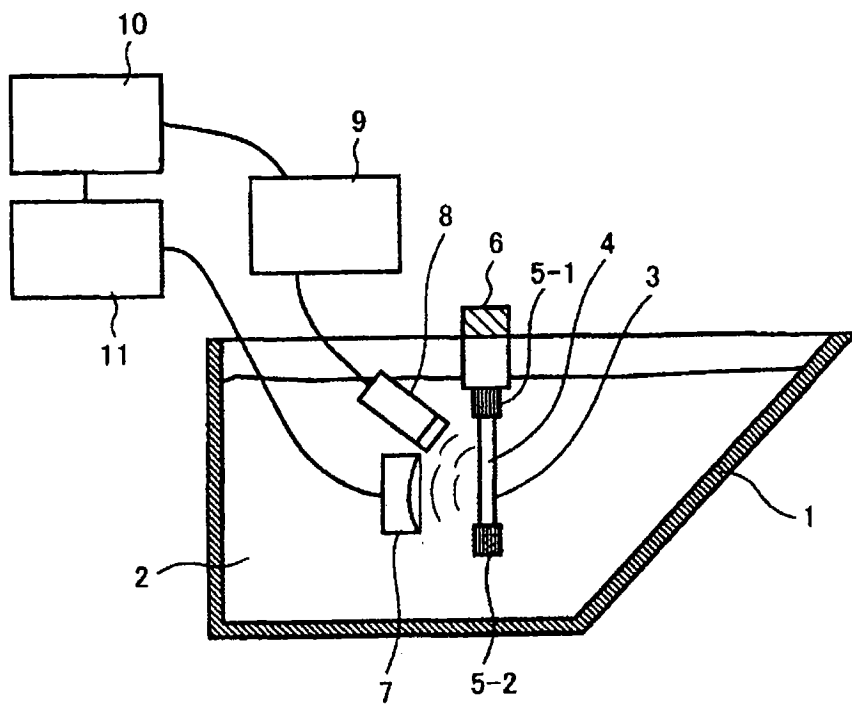


图 1

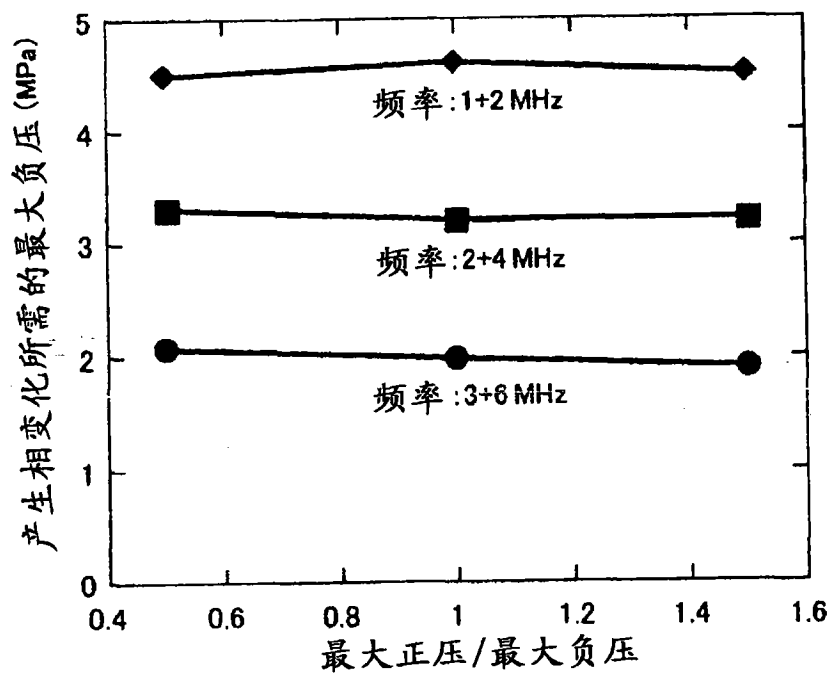


图 2

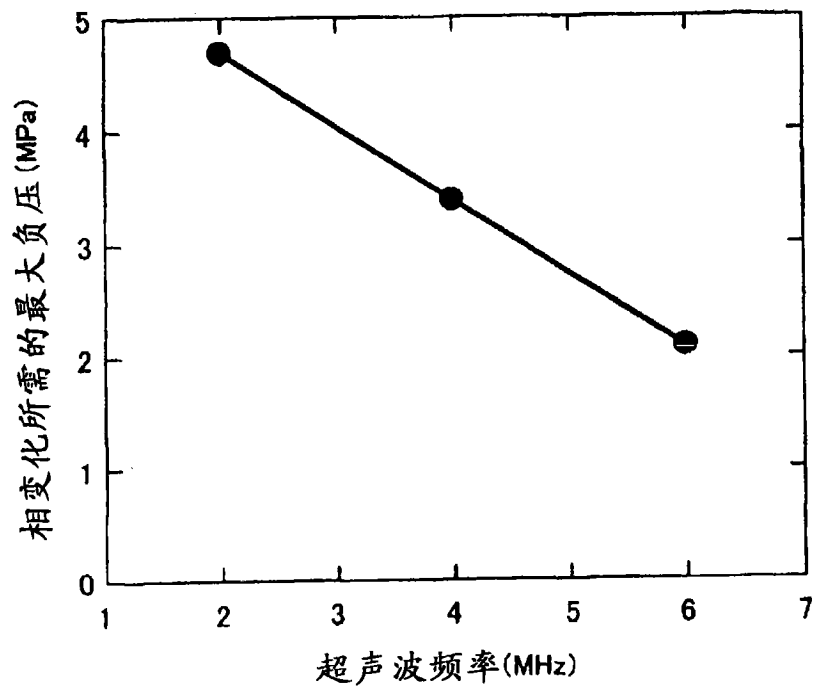


图 3

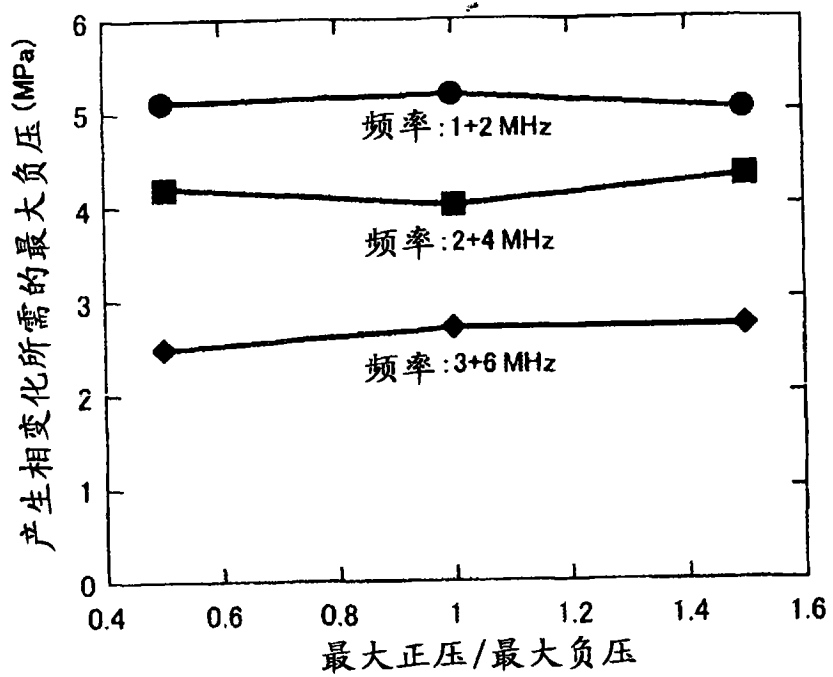


图 4

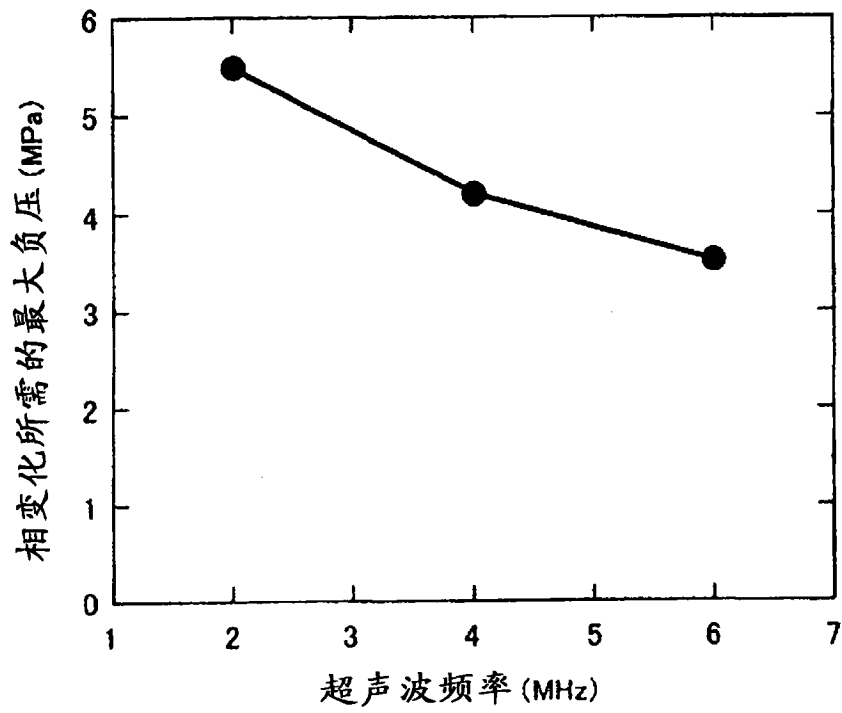


图 5

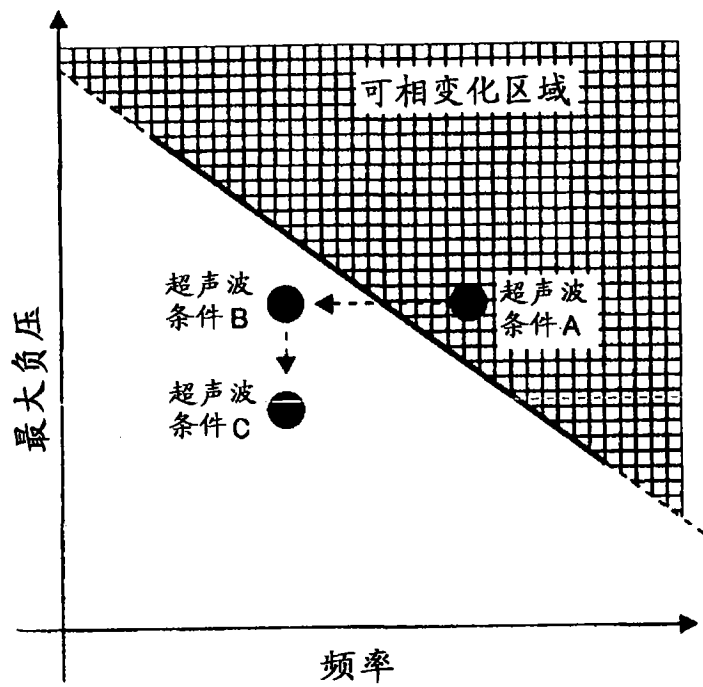


图 6

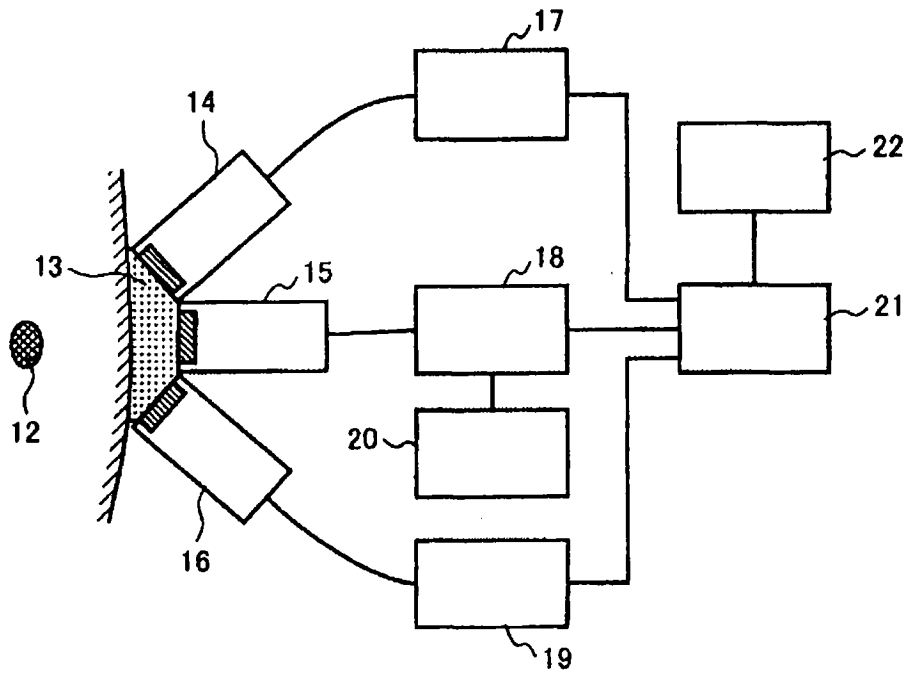


图 7

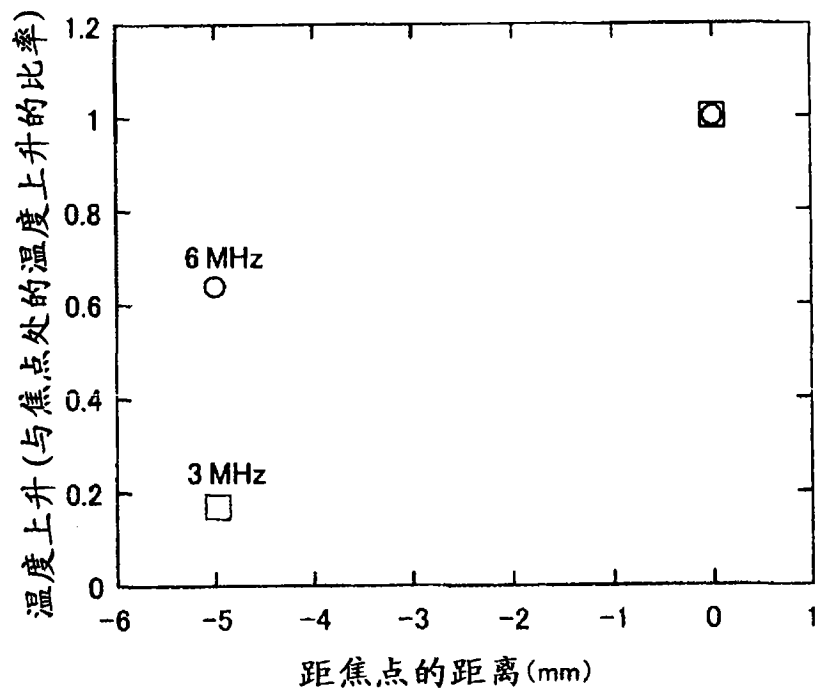


图 8

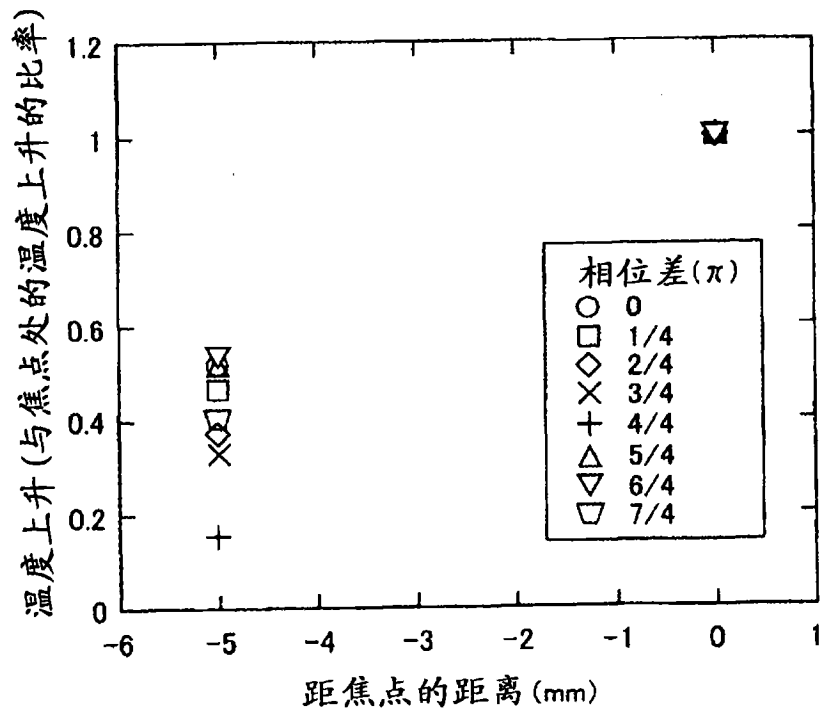


图 9

专利名称(译)	超声波照射装置		
公开(公告)号	CN101980667B	公开(公告)日	2012-08-15
申请号	CN200980111711.3	申请日	2009-02-20
[标]申请(专利权)人(译)	株式会社日立制作所		
申请(专利权)人(译)	株式会社日立制作所		
当前申请(专利权)人(译)	株式会社日立制作所		
[标]发明人	川畑健一		
发明人	川畑健一		
IPC分类号	A61B18/00 A61B8/00		
CPC分类号	A61N7/02 A61B2019/5276 A61B8/481 A61N2007/0039 A61B2090/378		
代理人(译)	孙蕾		
审查员(译)	杨德智		
优先权	2008097704 2008-04-04 JP		
其他公开文献	CN101980667A		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明的课题在于，提供一种在相变化型超声波造影剂使用时被使用的超声波照射装置，在相变化用和治疗用时，在超声波照射期间不会产生干涉。在相变化中使用高频和最大负压大的超声波，在治疗时使用更低频和最大正压大的超声波。

