



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200810095662.6

[43] 公开日 2008年11月12日

[11] 公开号 CN 101301210A

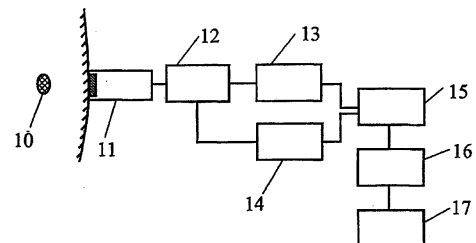
[22] 申请日 2008.5.7
[21] 申请号 200810095662.6
[30] 优先权
 [32] 2007.5.7 [33] JP [31] 2007-122549
[71] 申请人 株式会社日立制作所
 地址 日本东京
[72] 发明人 川畑健一

[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
 代理人 吴丽丽

权利要求书2页 说明书20页 附图9页

[54] 发明名称
 超声波摄像系统

[57] 摘要
 本发明涉及一种超声波摄像系统。本发明提供不依赖于组织形状的组织性状测定装置以及治疗装置。把从相变化型纳米液滴生成微气泡时的音响变化，例如高次谐波生成的持续时间用作为指标，来测定组织的硬度。



1.一种超声波摄像系统，其特征在于包括：

超声波照射单元，对导入了相变化纳米液滴型超声波造影剂的被检查体，照射造影剂相变化用超声波；

超声波接收单元，接收从被检查体放射的超声波；

信号处理单元，处理由上述超声波接收单元得到的接收信号，检测从上述超声波照射单元照射的超声波的高次谐波成分；和

显示单元，显示基于上述信号处理单元的上述高次谐波成分的检测结果的图像。

2.根据权利要求1所述的超声波摄像系统，其特征在于：

具有根据从上述超声波照射单元照射断层图像摄影用超声波，由上述超声波接收单元接收到的信号，取得超声波断层图像的功能，显示重叠在上述超声波断层图像上并基于上述高次谐波成分的检测结果的图像。

3.根据权利要求1所述的超声波摄像系统，其特征在于：

判别从由上述超声波照射单元照射了超声波的各区域检测出上述高次谐波成分为止的时间，将从各区域检测出高次谐波成分为止的时间进行图像化并显示。

4.根据权利要求3所述的超声波摄像系统，其特征在于：

上述时间越长的区域越强调显示。

5.根据权利要求1所述的超声波摄像系统，其特征在于：

判别从由上述超声波照射单元照射了超声波的各区域检测出的高次谐波成分的持续时间，将该持续时间的长度进行图像化并显示。

6.根据权利要求5所述的超声波摄像系统，其特征在于：
上述持续时间越短的区域越强调显示。

7.根据权利要求1所述的超声波摄像系统，其特征在于：
判别从由上述超声波照射单元照射了超声波的各区域检测出的高次谐波成分的能量的大小，将该能量的大小进行图像化并显示。

8.根据权利要求7所述的超声波摄像系统，其特征在于：
上述能量的大小越小的区域越强调显示。

9.根据权利要求1所述的超声波摄像系统，其特征在于：
上述显示单元基于上述高次谐波成分的检测结果，显示由上述超声波照射单元照射了超声波的区域的硬度。

10.根据权利要求1所述的超声波摄像系统，其特征在于包括：
第2超声波照射单元，照射治疗用超声波，
对于检测出上述高次谐波成分为止的时间长于预定值的区域、上述检测出的高次谐波的持续时间短于预定值的区域或者上述检测出的高次谐波成分的能量的大小小于预定值的区域，从上述第2超声波照射单元照射治疗用超声波。

11.根据权利要求1所述的超声波摄像系统，其特征在于：
上述超声波照射单元兼作为上述超声波接收单元。

12.根据权利要求1所述的超声波摄像系统，其特征在于：
上述超声波接收单元具有：
第1接收单元，接收由上述超声波照射单元照射的超声波的第1高次谐波成分；和
第2接收单元，接收频率高于上述第1高次谐波成分的高次谐波成分。

超声波摄像系统

技术领域

本发明涉及与相变化纳米液滴型超声波造影剂组合所使用的诊断/治疗用超声波摄像系统。

背景技术

X射线CT、MRI、超声波诊断装置等的图像诊断方式早已成为医疗现场中必要的工具。由于这些方式分别把生物体内的CT值、旋转缓和时、音响阻抗的差别图像化，这些物理性质的差别主要反映了生物体的构造（形态），因此称为「形态构图」。与此不同，把即使在构造方面是相同的组织，但是在功能方面处于不同状态中的部位图像化的方式称为「功能构图」。在该功能构图中，特别地把使分子生物学的信息，即蛋白质/氨基酸/核酸等生物体结构分子的存在状态可视的方式称为「分子构图」。分子构图由于期待对于发生/分化这样的生命现象的阐明、疾病的诊断/治疗上的应用，因此是当前最引人注目的研究领域之一。另外，在分子构图中，大多使用对于生物体结构分子具有选择性的构造的物质即「分子探针」，在这种情况下，对于分子探针添加能进行基于某些物理方法的检测的构造，使得能够从体外无血地将分子内的分子探针的分布可视化。在非专利文献1(Allen, Nature Rev. Cancer 2: 75-763 (2002))中记载了以肿瘤为目标时的分子探针的例子。肽 (Peptide) /抗体等是主要的分子探针。

作为在这种分子构图中几乎特定的构图装置，可以举出 Positron Emission Topography (PET) 装置以及光构图装置，前者作为在临床中用于进行肿瘤的扩散状况或者发展程度(级)的分类的工具，另外，后者作为在药剂开发等中使用了小动物的无侵袭的药物动态分析工具，正在分别广泛应用。

另外，除去这些在分子构图中特定的装置以外，以在形态构图中使用的 MRI 或者超声波这样的已经存在的方式为基础，还正在进行比当前更早期地检测/诊断疾病的系统的开发。其中，使用超声波的系统由于具有 1) 实时性好，2) 由于体积小因而有关在手术室内使用的限制少，3) 不仅是诊断，还能作为治疗用的工具使用这样的其它方式不具有的特长，因此期待作为在大型医院之外也能使用的诊断/治疗综合工具。

作为治疗用工具的超声波通过从远离患部的部位，特别是从体外照射收敛超声波，对患部进行聚焦，原理上能够仅对患部提供治疗所需要的高能量，具有作为侵袭性极低的治疗法的潜力。特别是近年来关注的是在几秒的短时间内使对象部位上升到大于等于蛋白质变性温度（大约 65°C ）的加热凝固治疗。因为使用大于等于 $1\text{kW}/\text{cm}^2$ 的高强度收敛超声波（High Intensity Focused Ultrasound (HIFU)）的治疗，故大多称为 HIFU 治疗。当前作为低侵袭性地治疗乳腺癌、前列腺肥大的方法正在引人关注。在该 HIFU 治疗中，由于仅以超声波的收敛性得到治疗部位选择性，因此如果由于身体位移等使瞄准不准确，则以大于等于 $1\text{kW}/\text{cm}^2$ 这样的高强度的超声波照射到治疗对象以外，有产生严重副作用的可能性。

从而，为了进行安全性高的治疗，希望还兼有超声波收敛之外的部位选择性的治疗法。当前正在研究为了具有这种超声波之外的选择性而使用药剂的方法，而其中对于作为超声波造影剂而大量使用的微气泡的期待正在高涨。如在非专利文献 2 (Umemura et al., IEEE Trans. UFFC 52: 1690-1698 (2005)) 中示出的那样，如果存在微气泡，则其部位的视在超声波吸收系数升高，即使在照射相同能量的超声波的情况下，与不存在微气泡的情况相比较，温度上升加大。从而，如果能够仅使微气泡局限于目标部位，则能利用该温度上升大的现象，仅选择性地加温目标部位。然而，微气泡由于其尺寸大小，仅能在血管中存在，难以局限于肿瘤等组织中。

另外，作为参与微气泡的超声波生物体作用，可以举出（音响）

气穴现象 (cavitation) 而产生的作用。气穴现象原本是由超声波生成气泡核, 其气泡成长并压缩破坏的现象。当存在这样的微气泡时, 由于相当于气穴现象过程中的气泡生长的阶段, 因此通过在存在微气泡的状态下照射超声波, 能省略在气穴现象的生成中所必需的一个步骤。由此, 在微气泡存在下, 已知生成气穴现象所必需的音响强度降低。已知如果发生气穴现象, 则在最后的气泡压缩破坏的阶段, 发生数千度的高温和数百气压的高压, 由此, 直接或者由在专利文献 1 (特许第 3565758 号) 中所示的称为音响化学活性物质的化学物质, 发生生物体作用, 特别是发生在气穴现象生成的部位中的细胞死亡/组织破坏。

另一方面, 如非专利文献 3 (Kawabata et al., Jpn.J.Appl.Phys.44: 4548 - 4552 (2005)) 中所示研究了在生物体投入时, 把纳米尺寸的液滴, 即由超声波照射发生相变化生成微气泡的药剂作为造影剂来使用。如果是纳米尺寸的液滴, 则能在肿瘤等组织中移动, 另外, 通过使用前面叙述的添加分子探针的分子构图的方法, 能使其具有组织选择性。通过使用这种相变化型的造影剂, 能进行组织选择性高的超声波造影。

另外, 前面叙述的功能构图 (分子构图) 是构图疾病的生物分子学的特性, 提供与形态构图不同信息的方法, 有称为组织性状构图的使形态以外的组织的性质可视的构图。特别是, 可以举出作为把组织中的硬度差别进行图像化的方法的弹性构图。这是要使用诊断装置获得经由医生的触诊可以得到的信息的方法。如在乳腺癌等中使硬块与早期发现关联那样, 硬度是反映癌化等组织性状的重要因素。微小部位的硬度如果能够用诊断装置进行图像化, 则对动脉硬化的检查等用触诊也不能了解的病状也能进行诊断。

用触诊检查的硬度表现为刚性率 (剪切弹性率)。为了构图该弹性率大多使用如下方法: 做手术的人从体表按压探头, 求体内组织的局部变形率 (畸变) 得到硬度分布。剪切弹性率是难以正确测定的物理量之一, 另外, 弹性构图发挥其真正价值, 是对于利用通常的诊断

图像进行严格区别比较困难的早期疾患，因此通过不是求弹性率的绝对值而是相对弹性率，能够充分地使疾病区域可视。因此，临床上主流是根据相对弹性率进行诊断的方式。

发明内容

发明要解决的课题

通过实用对前面所叙述的现有的形态构图的信息进行增补的功能（分子）构图或者组织性状构图，能够用图像诊断确认癌等早期诊断重要疾病的状态。另外，在早期发现了癌的情况下，现有的手术、放射性、抗癌剂治疗等患者的负担大，难以适用，因而还开发了侵袭性比这些治疗法低的新的治疗法。特别是在侵袭性低的治疗法中，由于不是目视而是使用图像诊断装置确定治疗目标，因此上述功能构图以及组织性状构图是重要的。

然而，在功能（分子）构图中，根据药剂的选择性区分患部和正常组织，而通常投入到体内的药剂当然不是 100% 集中到疾病部位，实际上由于也分布在疾病部位周围的正常组织中，因此当然不能严格地区别疾病部位与正常组织的边界。另外，在作为组织性状构图的弹性构图中，虽然能够描绘肿瘤等硬的区域，但是也不能严格地区分边界。

这样，特别是在进行治疗时的目标设定时，并不存在严格地区分疾患部分与正常部分的方法，从而，在实际的治疗时，广泛进行通过大范围获取治疗区域来与其对应的方法。由于这样做意味着对于正常组织也进行治疗，因此为了提高治疗的安全性，需要能进行疾病区域与正常区域的区别的方法。本发明要解决的课题在于提供能够进行这种疾病区域与正常组织的区分的组织性状测定方法、诊断装置以及治疗装置。

用于解决课题的方法

发明者们想到了通过同时进行分子构图和组织性状构图的，即通过根据来自造影剂的信号进行弹性构图，用调查造影剂存在的位置是

疾病组织还是正常组织的方法能够解决功能（分子）构图中造影剂对于正常组织的分布或者组织性状构图中边界形状复杂时，难以描绘边界这样的上述课题，并进行了锐意的研究。其结果，发现在相变化型纳米液滴型的造影剂中照射相变化用的超声波，至微气泡生成的时间以及根据所生成的微气泡而生成的音响信号中的非线性成分的大小以及音响信号生成的时间随纳米液滴存在的部位的硬度而变化，从而实现了本发明。

即，本发明的组织性状测定装置具备照射用于使相变化纳米液滴型超声波造影剂相变化为微气泡的超声波能量的单元、计测相变化纳米液滴型超声波造影剂发生相变化到生成微气泡的时间的单元，或者，接收在相变化纳米液滴型超声波造影剂发生相变化而生成微气泡时所放射的音响信号的单元，具备计算/记录相变化纳米液滴型超声波造影剂发生相变化至生成微气泡的时间或者在放射的音响信号中包含的非线性成分的大小或音响信号的持续时间，根据需要，与超声波回波图形等其它图像信息重叠进行显示的单元。这里，所谓相变化型纳米液滴型超声波造影剂如在非专利文献3中记述的那样，指的是用具有界面活性作用的物质使具有体温以下沸点的难水溶性物质稳定，通过使其成为小于等于微米直径的液滴，达到与过热同样的状态（虚拟过热）的物质。在该虚拟过热状态下，难水溶性物质的视在沸点上升，即使投入到体内处于大于等于体温，也能保持液滴的状态。在该状态下，通过给予适当的物理刺激例如超声波脉冲，解除虚拟过热状态，通过返回到原来沸点的难水溶性物质的气化，生成直径几微米的气泡。该气泡是超声波诊断装置中的良好的造影剂，同时，如在非专利文献2中表示的那样，近年来还明确了作为应用超声波加热作用的治疗用的敏化剂也是有用的。

照射用于使相变化纳米液滴型超声波造影剂相变化成微气泡的超声波能量的单元如果能在体内的小于等于大约 2cm 大小的方形的任意部位中，在大约 $0.1\mu\text{s} \sim 100\text{ms}$ 的时间内，照射大约 $0.5 \sim 10\text{MHz}$ 频率的数 $\text{W}/\text{cm}^2 \sim$ 数 $100\text{W}/\text{cm}^2$ 强度（SPTP）的超声波，则就没

有特别限制，另外也可以包括多个频率成分进行照射。作为计测相变化纳米液滴型超声波造影剂发生相变化至生成微气泡的时间的单元，如果能检测出数百纳米的液滴成为直径数毫米的气体，则就没有特别限制，可以是在光学上测定液滴与气泡的散射强度的差异的方法，或者使用了超声波的测定液滴与气泡的散射强度的差异的方法，或者在响应为了产生上述相变化所照射的超声波而生成的音响信号中，检测在液滴中几乎没有生成，在气泡中明显观察到的非线性成分的单元等。作为接收相变化纳米液滴型造超声波造影剂发生相变化，生成微气泡时放射的音响信号的单元，没有特别限制，而在测定音响信号的时间变化的目的下使用时，构成为能够在时间分辨率小于等于大约 $0.1\mu\text{s}$ 下，测定与用于使相变化纳米液滴型超声波造影剂发生相变化所使用的超声波频率相同频带的超声波及其一半或者一倍的超声波频带。另外，接收相变化纳米液滴型超声波造影剂发生相变化生成微气泡时放射的音响信号的单元在测定音响信号的频谱变化的目的下使用时，最好构成为能够以大约 $1\mu\text{m}$ 以下的间隔，测定与用于使相变化纳米液滴型超声波造影剂发生相变化所使用的超声波频率相同频带的超声波及其 $1/10 \sim 10$ 倍左右的超声波频带。

以下，为了表示本发明的有效性，示出所进行的试验的一个例子。图 1 表示进行了试验的实验系统的结构。在充满了除气的纯水 1 的水槽 2 中，配置由未图示的托架保持的收敛型超声波发送器 3（频率：3.2MHz，直径：60mm，F 值：1.2）以及位于能够检测来自收敛型超声波发送器 3 的焦点区域的音响信号的位置上，由未图示的托架保持的水中传声器 4。另外，在收敛型超声波发送器 3 的焦点区域中，由未图示的托架固定包括用以下的方法调制了的相变化型纳米液滴的聚丙烯酰胺凝胶 5。

（相变化纳米液滴的调制法）

一起添加以下的成分，然后在缓慢添加 20mL 蒸馏水的同时，在 ULTRA - TURRAX T25（Janke & Knukel, Staufen Germany）中，用 9500rpm 在冰温下进行了一分钟均化。

丙三醇 (glycerol)	2.0g
胆固醇 (cholesterol)	0.1g
卵磷脂 (lecithin)	1.0g
全氟戊烷 (perfluoropentane)	0.1g
全氟庚烷 (perfluoroheptane)	0.1g

在 Emulsiflex - C5 (Avestin, Ottawa Canada) 中, 在 20MPa 下把均化的结果得到的乳化剂进行 2 分钟高压乳化处理, 由 0.4 毫米的膜过滤器过滤。通过以上的处理, 得到几乎透明的纳米液滴。能够用 LB - 550 (堀场制作所, 京都) 测定并确认所得到的纳米液滴的 98% 以上都有小于等于 200nm 的直径。

(包含相变化纳米液滴型的聚丙烯酰胺凝胶的调制法)

把由上述调制法得到的纳米液滴 1mL 与 40% 丙烯酰胺原料溶液 (把 390g 的丙烯酰胺, 10g 的 N, N' - 亚甲基双丙烯酰胺用蒸馏水做成 100mL 的溶液) 混合, 进而, 通过添加并混合蒸馏水使得丙烯酰胺浓度分成为 8%, 15% 或者 20%, 调制 9mL 的分散液。把该混合液移到具有 65×15×10mL 内部尺寸的容器中, 保持冰温的同时, 加入 10% APS (Ammonium Persulfate) 水溶液 0.1mL 以及 TEMED (N, N, N', N' - Tetramethylethylenediamine) 0.01mL, 快速而且不起泡地轻轻搅拌。然后, 在冰温下放置一分钟, 确认凝胶化, 通过用蒸馏水洗净, 得到包含几乎透明的相变化纳米液滴的聚丙烯酰胺凝胶。另外, 聚丙烯酰胺凝胶的硬度用两端保持挠曲法测定。

把用以上的方法调制, 固定在水槽 2 中的相变化纳米液滴 5 保持在收敛超声波发送器 3 的焦点区域, 由波形发生装置 6 发生 3.2MHz 的正弦波, 由放大器 7 放大了以后输入到收敛超声波发送器 3, 照射 100 μ s 的峰值负压 3MPa 的超声波。照射时的电信号波形以及用水中传声器 4 检测出的音响信号经过前置放大器 9 由示波器 8 计测。另外, 设定成用前置放大器 9 放大了由水中传声器 4 检测出的音响信号的信号以向收敛超声波发送器 3 的电信号为触发, 开始计测。

以下, 说明使用图 1 的实验系统得到的结果的一个例子。图 2

表示以超声波照射开始时间作为时间 0 时的来自纳米液滴的相变化生成的微气泡的音响信号，例如至测定照射的超声波的第 2 高次谐波的时间与凝胶的硬度的关系的一个例子。根据附图可知，凝胶的硬度越大，用于产生相变化所需要的时间越长，而且，对于凝胶的硬度几乎按照一次函数增加。另外，可知在图 2 表示的硬度的范围内，用于发生相变化所需要的时间是大约 $5\mu\text{s} \sim 25\mu\text{s}$ 。

图 3 表示根据由纳米液滴的相变化生成的微气泡放射第 2 高次谐波 (6.4MHz) 成分的时间与凝胶硬度的关系的一个例子。根据附图可知，凝胶的硬度越大，根据相变化生成的第 2 高次谐波成分的放射时间越短，而且，对于凝胶的硬度几乎按照一次函数减少。另外，可知在图 3 表示的硬度的范围内，根据相变化第 2 高次谐波生成并持续的时间是大约 $10 \sim 50\mu\text{s}$ 。

图 4 表示根据由纳米液滴的相变化生成的微气泡，高次谐波成分 (第 2、3、4 次高次谐波) 的能量与凝胶的硬度的关系的一个例子。放射能量取为把计测各时间中的高次谐波成分的振幅平方后相加的值。根据附图可知，凝胶的硬度越大，根据相变化生成的高次谐波成分的能量越小，而且，对于凝胶的硬度几乎按照一次函数减少。

根据以上结果，可知相变化纳米液滴的相变化所需要的时间、基于相变化的高次谐波成分的放射时间、高次谐波成分的放射能量分别依赖于相变化发生的部位的硬度而变化。通过使用该原理，能够测定组织性状。

发明的效果

依据本发明，能够与相变化纳米液滴型超声波造影剂相组合，测定并显示组织性状，另外，进而能统一治疗，能进行安全/可靠的诊断治疗。

附图说明

图 1 表示本发明的一个试验例的实验结构。

图 2 表示根据本发明的一个试验例得到的样品的硬度与至相变

化为止的时间的关系。

图 3 表示根据本发明的一个试验例得到的样品的硬度与基于相变化的高次谐波生成的持续时间的关系。

图 4 表示根据本发明的一个试验例得到的样品的硬度与基于相变化的高次谐波能量的相对大小的关系。

图 5 表示本发明的组织性状测定装置的一个实施例。

图 6 表示本发明的一个实施例中的通常图像与性状图像重叠的例子。

图 7 表示本发明的一个实施例中的通常图像与性状图像重叠的例子。

图 8 表示本发明的一个实施例中的通常图像与性状图像重叠的例子。

图 9 表示本发明的组织性状测定装置的一个实施例。

图 10 表示本发明的组织性状测定装置的一个实施例。

图 11 表示本发明的组织性状测定/治疗装置的一个实施例。

符号的说明

1: 除气水; 2: 水槽; 3: 收敛型超声波发送器; 4: 水中传声器; 5: 样品; 6: 波形发生装置; 7: 放大器; 8: 示波器; 9: 前置放大器; 10: 测定对象; 11: 超声波收发单元; 12: 发送波/接收波分离单元; 13: 超声波波形生成以及放大单元; 14: 组织性状依存信号记录单元; 15: 发送波/接收波统一控制单元; 16: 组织性状依存信号处理单元; 17: 输入/显示单元; 18: 音响匹配剂; 19: 超声波发送单元; 20: 超声波接收单元; 21: 组织性状依存信号放大单元; 22: 治疗用超声波发送器; 23: 治疗用超声波发送器用信号发生单元; 24: 治疗用超声波发送器用信号放大单元。

具体实施方式

以下具体说明本发明的实施例, 但本发明并不限于这些实施例。

实施例 1

使用图 5, 进行本发明的一个实施例的说明。图 5 是表示生成用于产生相变化的超声波的单元与测定组织性状的单元相同的超声波摄像系统的例子的模式图。

本实施例的超声波生成系统具有: 在测定对象上照射断层图像摄像用超声波, 接收从组织内部反射来的超声波信号, 取得测定对象的超声波断层图像的通常摄像模式; 照射能够使预先投入到测定对象中的相变化纳米液滴型超声波造影剂相变化成微气泡的相变化用超声波, 接收起因于所生成的微气泡的超声波信号, 取得组织性状图像的组织性状摄像模式。该超声波摄像系统构成为包括对于测定对象 10 照射断层图像摄像用超声波并接收其反射信号、或者照射相变化用超声波并接收从微气泡发生的组织性状依存信号的超声波收发单元 11; 发送波/接收波分离单元 12、超声波波形生成以及放大单元 13; 组织性状依存信号记录单元 14、发送波/接收波统一控制单元 15; 组织性状依存信号处理单元 16; 输入/显示单元 17。

另外, 在本结构中, 也进行通常的超声波断层图像的信号发送/接收、信号处理以及信号显示。通常的超声波断层图像首先对于测定对象 10, 由超声波收发单元 11 发送由超声波波形生成以及放大单元 13 生成/放大的诊断用的超声波信号, 接着, 由超声波收发单元 11 接收, 在经过发送波/接收波分离单元 12, 进而由未图示的 A/D 变换器、整相器以及诊断用信号处理单元处理了接收波信号以后, 由输入/显示单元 17 作为图像进行显示。

在取得通常的超声波断层图像的通常摄像模式下, 超声波收发单元 11 作为频带, 根据自测定对象的体表的深度, 包括形状在内, 分开使用大约 1~10MHz 的范围的频带。另外, 在照射使测定对象中含有的纳米液滴相变化的相变化用超声波, 接收来自纳米液滴相变化所生成的微气泡的组织性状依存信号的组织性状摄影模式下, 超声波收发单元 11 构成为能够收发从 0.5~10MHz 的范围选择出的单一频率或者从 0.5~5MHz 的范围选择出的成为基本的频率以及成为该基本频率的倍频的超声波。在本实施例中, 作为组织性状依存参数, 在使用

根据从纳米液滴的相变化至微气泡生成的时间的情况下,构成为能够调整发送波以及接收波的定时,以便调查在大约 $5\sim 25\mu\text{s}$ 长度的时间范围内,来自同一个地点的音响信号是否发生变化。另外,作为组织性状依存参数,在使用基于气泡化的高次谐波成分的生成持续时间的情况下,构成为能够调整发送波以及接收波的定时,以便调查在大约 $10\sim 50\mu\text{s}$ 长度的时间范围内,来自同一个地点的音响信号是否发生变化。进而,作为组织性状依存参数,在使用高次谐波成分的能量情的情况下,构成为能把接收信号按照不同频率将振幅或者振幅自乘的值进行记录/四则运算。另外,在组织性状依存信号处理单元16中,根据需要,把组织性状依存参数作为数值或者图像,进一步,能够进行以任意的比例与诊断图像(超声波断层图像)重叠显示的处理。

以下,说明本实施例中的直到图像显示为止的顺序例。首先,最初向需要诊断或者诊断治疗的被检查者通过静脉注射或者局部注射等医学上认可的方法,投入相变化纳米液滴造影剂,在预定时间以后,首先,使系统成为通常摄像模式,从超声波收发单元11照射超声波,接收反射超声波,取得测定对象的超声波断层图像。接着,使系统成为组织性状摄像模式,由超声波收发单元11对于测定对象10发送 5μ 秒相变化用的超声波信号。接着由超声波收发单元11在 50μ 秒期间,以 0.03μ 间隔接收来自测定对象10的信号。接收到的信号记录在组织性状依存信号记录单元14以后,由组织性状依存信号处理单元16取出第2高次谐波成分。进而,在组织性状依存信号处理单元16中,记录照射了相变化用的超声波信号后的第2高次谐波成分的信号强度的时间变化。根据该时间变化信息计算组织性状。例如,计算测定对象各部分中的第2高次谐波成分的信号强度在 50μ 秒测定时间中的峰值大于等于 $1/10$ 的时间,把其长度作为数值或者图像,重叠到通常摄像模式下拍摄的通常的组织断层图像进行显示。在这种情况下,由于组织越硬第2高次谐波的持续时间越短,因此持续时间越短的区域越强调显示。另外,通常摄像模式进行的摄像也可以在组织性状摄像模式进行的摄像以后进行。

图 6 表示显示例。在组织性状图像的重叠时，能够使用如图 6 的 b) 表示的第 2 高次谐波信号的持续时间其自身，或者如图 6 的 c) 表示的从持续时间计算出的组织弹性。通过使通常图像与正常图像重叠，能够提供从构造的观点以及性状的观点这两个观点确认疾病部位的方法。由此，能够对做手术的人提供更高可靠的诊断以及治疗用图像。通过由同一个超声波收发单元 11 以大致不足 1 秒的时间间隔交互测定通常图像和性状图像，能够抑制通常图像与性状图像在显示上的偏移。另外，特别是在心脏附近的部位等因体动而产生的影响显著的情况下，从在性状图像取得中使用的信号抽取基波成分，形成通常图像（图像 1），测定该图像 1 与重叠使用的通常图像（图像 2）之间的差分，根据该差分，能够使性状图像的显示变形。根据图 6 的 b) 示出的显示，能够同时观察组织的构造以及性状（气泡生成的时间），能够相对地确认性状与其它不同的部位是否在作为目标的组织中。另外，根据图 6 的 c) 示出的显示，能够定量地确认组织弹性与其它不同的部位是否在作为目标的组织中。

由超声波收发单元 11 对测定对象 10 发送相变化用的超声波信号的时间能够根据目的而变化，大约 0.5μ 秒 ~ $50m$ 秒左右是可逆地发生相变化的理想的时间。另外，由超声波收发单元 11 接收来自测定对象 10 的信号的时间以及测定间隔根据目的能够使基于相变化的高次谐波生成结束的小于等于 $100m$ 秒的时间发生变化。图 6 表示的是起因于图 3 中表示数据的相变化，从微气泡发生的高次谐波的持续时间的可视化，而也能使用图 2 表示的数据，使直到相变化之前所需要的时间可视化。或者，还能使用图 4 表示的数据，通过使高次谐波能量的大小可视化，显示组织弹性的分布。

在使图 2 表示的至相变化为止的时间可视化的情况下，由超声波收发单元 11 在至大致 30μ 秒的时间内，以大约 0.5μ 秒 ~ 5μ 秒的间隔取得信号，计算信号中的第 2 高次谐波成分振幅与测定开始时相比较成为大于等于 2 倍的时间。把通过该计算得到的时间的值本身或者其长度作为数值或者图像，重叠到在通常摄像模式下拍摄的通常的组织

断层图像上进行显示。图 7 表示显示例。在把直到相变化为止所需要的时间可视化的情况下，如图 2 所示，由于组织越硬，直到检测出起因于微气泡的高次谐波为止的时间越长，因此直到相变化之前所需的时间越长的区域越强调显示。另外，在把根据图 4 的相变化产生的高次谐波的能量进行可视化的情况下，例如，在至大约 100μ 秒为止的时间中，由超声波收发单元 11 以大约 0.5μ 秒 \sim 5μ 秒的间隔取得信号，计算信号中的第 2 高次谐波成分或者高次谐波成分的振幅的最大值。把通过该计算得到的最大值平方了的值，或者在把最大值平方了的值上乘以常数的值的本身或者其长度作为数值或者图像化重叠到在通常摄像模式下拍摄到的通常的组织断层图像上进行显示。图 8 表示使用第 2 高次谐波成分的能量显示例。在使高次谐波能量的大小可视化的情况下，如图 3 所示，由于组织越硬检测出的高次谐波的能量越小，因此检测出的高次谐波的能量越小的区域越强调显示。

实施例 2

使用图 9，进行本发明其它实施例的说明。图 9 是表示生成用于产生相变化的超声波的单元与测定组织性状的单元不同的组织性状测定装置的例子模式图。

本实施例的超声波摄像系统具有：在测定对象上照射断层图像摄像用超声波，接收从组织内部反射来的超声波信号，取得测定对象的超声波断层图像的通常摄像模式；照射能够使预先导入到测定对象中的相变化纳米液滴型超声波造影剂相变化成微气泡的相变化用超声波，接收起因于所生成的微气泡的超声波信号，取得组织性状图像的组织性状模式。该系统构成为对于测定对象 10，根据需要经由音响匹配剂 18，包括：超声波发送单元 19；超声波波形生成以及放大单元 13；超声波接收单元 20；组织性状依存信号放大单元 21；组织性状依存信号记录单元 14；发送波/接收波统一控制单元 15；组织性状依存信号处理单元 16；输入/显示单元 17。

另外，在本结构中，也进行通常的超声波断层图像的信号发送/接收、信号处理以及图像显示。通常的超声波断层图像首先对测定对

象 10 由超声波收发单元 11 发送由超声波波形生成以及放大单元 13 生成/放大的诊断用的超声波信号,接着由超声波收发单元 11 接收,经过发送波/接收波分离单元 12,进而由未图示的 A/D 变换器、整相器以及诊断用信号处理单元处理了接收波信号以后,由输入/显示单元 17 作为图像进行显示。

在取得通常的断层图像的通常摄像模式下,超声波发送单元 19 作为频带,根据来自测定对象的体表的深度,包括形状在内,分开使用大约 1~10MHz 的范围的频带。另外,在测定对象上照射纳米液滴的相变化用超声波,接收来自纳米液滴相变化所生成的微气泡的组织性状依存信号的组织性状摄像模式下,超声波发送单元 19 构成为能够发送从 0.5~10MHz 的范围选择出的单一频率或者从 0.5~5MHz 的范围选择出的成为基本的频率以及成为该基本频率的倍频的超声波。超声波接收单元 20 构成为能够接收 0.5~10MHz 范围的音响信号。在本实施例中,作为组织性状依存参数,在使用根据来自纳米液滴的相变化至微气泡生成为止的时间的情况下,构成为能够调整发送波以及接收波的定时,以便在大约 5~25 μ s 长度的时间范围内,调查来自同一个地点的音响信号是否发生变化。另外,作为组织性状依存参数,在使用基于气泡化的高次谐波成分的生成持续时间的情况下,构成为能够调整发送波以及接收波的定时,以便在大约 10~50 μ s 长度的时间范围内,调查来自同一个地点的音响信号是否发生变化。另外,作为组织性状依存参数,也能使用高次谐波成分的能量。在组织性状依存信号处理单元 16 中根据需要,把组织性状依存参数作为数值或者图像,进而进行用于以任意的比例重叠到诊断图像上进行显示的处理。另外,超声波接收单元 20 还能使用可以观察来自相变化纳米微粒子的微气泡生成的光学传感器。

以下,说明本实施例中的至图像显示为止的顺序例。首先,最初向需要诊断或者诊断治疗的被检查者通过静脉注射或者局部注射等医学上认可的方法投入相变化纳米液滴造影剂,经过一定时间以后,首先使系统成为通常摄像模式,从超声波发送单元 19 照射超声波,

由超声波接收单元 20 接收反射超声波，取得测定对象的超声波断层图像。接着，使系统成为组织性状摄像模式，由超声波发送单元 19 对测定对象 10 发送 5μ 秒相变化用的超声波信号。接着，由超声波接收单元 20 在 50μ 秒期间，以 0.03μ 秒间隔接收来自测定对象 10 的信号。接收到的信号由组织性状依存信号放大单元 21 放大，记录到组织性状依存信号记录单元 14 中以后，由组织性状依存信号处理单元 16 取出第 2 高次谐波成分。进而，在组织性状依存信号处理单元 16 中，记录在照射相变化用的超声波信号后的第 2 高次谐波成分的信号强度的时间变化。根据该时间变化信息计算组织性状。例如计算测定对象各部分中的第 2 高次谐波的信号强度在 50μ 秒的测定时间中的峰值大于等于 $1/10$ 的时间，把其长度作为数值或者图像，重叠到通常的组织断层图像上进行显示。另外，通常摄像模式进行的摄像也可以在组织性状摄像模式进行的摄像以后进行。

图 6 表示显示例。在重叠性状图像时，能够使用如图 6 的 b) 表示的第 2 高次谐波信号的持续时间其自身，或者，如图 6 的 c) 表示的从持续时间计算出的组织弹性。由超声波发送单元 19 对测定对象 10 发送相变化用的超声波信号的时间能够根据目的而变化，大约 0.5μ 秒 ~ $50m$ 秒左右是可逆产生相变化的理想的时间。另外，由超声波接收单元 20 接收来自测定对象 10 的信号的时间以及测定间隔根据目的能够使基于相变化的高次谐波的生成结束的小于等于大约 $100m$ 秒的时间发生变化。图 6 表示的是基于相变化的高次谐波生成的持续时间的可视化，而也能使用图 2 表示的数据，使直到相变化之前所需要的时间可视化。或者，也能使用图 4 表示的数据，通过使高次谐波能量的大小可视化，显示弹性组织的分布。

实施例 3

使用图 10，进行本发明其它实施例的说明。图 10 是表示测定组织性状的单元为多个的超声波摄像系统的例子的模式图。

本实施例的超声波摄像系统具有：在测定对象上照射断层图像摄像用超声波，接收从组织内部反射来的超声波信号，取得测定对象的

超声波断层图像的通常摄像模式；照射能够使预先导入到测定对象中的相变化纳米液滴型超声波造影剂相变化成微气泡的相变化用超声波，接收起因于所生成的微气泡的超声波信号，取得组织性状图像的组织性状模式。该系统构成为对于测定对象 10，根据需要经由音响匹配剂 18，包括：超声波收发单元 11；发送波/接收波分离单元 12；超声波波形生成以及放大单元 13；组织性状依存信号记录单元 14-1；超声波接收单元 20；组织性状依存信号放大单元 21；组织性状依存信号记录单元 14-2；发送波/接收波统一控制单元 15；组织性状依存信号处理单元 16；输入/显示单元 17。

另外，在本结构中，也进行通常的超声波断层图像的信号发送/接收、信号处理以及图像显示。通常的超声波断层图像首先对于测定对象 10 由超声波收发单元 11 发送由超声波波形生成以及放大单元 13 生成/放大的诊断用的超声波信号，接着由超声波收发单元 11 接收，经过发送波/接收波分离单元 12，进而由未图示的 A/D 变换器、整相器以及诊断用信号处理单元处理了接收信号以后，由输入/显示单元 17 作为图像进行显示。

在取得通常的断层图像的通常摄像模式中，超声波收发单元 11 作为频带，根据来自测定对象的体表的深度，包括形状在内，分开使用大约 1~10MHz 的范围的频带。另外，在测定对象上照射纳米液滴的相变化用超声波，接收来自纳米液滴相变化所生成的微气泡的组织性状依存信号的组织性状摄像模式中，超声波收发单元 11 构成为能够发送从 0.5~10MHz 的范围选择出的单一频率或者从 0.5~5MHz 的范围选择出的成为基本的频率以及成为该基本频率的倍频的超声波。超声波接收单元 20 构成为能够接收 0.5~10MHz 范围的音响信号。在本实施例中，作为组织性状依存参数，在使用根据来自纳米液滴的相变化至微气泡生成为止的时间的情况下，构成为能够调整发送波以及接收波的定时，以便在大约 5~25 μ s 长度的时间范围内，调查来自同一个地点的音响信号是否发生变化。另外，作为组织性状依存参数，在使用基于气泡化的高次谐波成分的生成持续时间的情况下，构成为

能够调整发送波以及接收波的定时，以便在大约 $10 \sim 50\mu\text{s}$ 长度的时间范围内，调查来自同一个地点的音响信号是否发生变化。另外，作为组织性状依存参数，也能使用高次谐波成分的能量。在组织性状依存信号处理单元 16 中根据需要，把组织性状依存参数作为数值或者图像，进而进行用于以任意的比例重叠到诊断图像上进行显示的处理。另外，超声波接收单元 20 构成为能接收与来自相变化纳米微粒子的微气泡生成有关的超过了 2 次的高次谐波。

以下，说明本实施例中的至图像显示的顺序例。最初向需要诊断或者诊断治疗的被检查者通过静脉注射或者局部注射等医学上认可的方法投入相变化纳米液滴造影剂，经过一定时间以后，首先使系统成为通常摄像模式，从超声波收发单元 11 收发超声波，取得测定对象的超声波断层图像。接着，使系统成为组织性状摄像模式，由超声波收发单元 11 对测定对象 10 发送 5μ 秒相变化用的超声波信号。接着，由超声波收发单元 11 以及超声波接收单元 20 在 50μ 秒期间，以 0.03μ 秒间隔接收来自测定对象 10 的信号。接收到的信号记录到组织性状依存信号记录单元 14-1、14-2 中以后，由组织性状依存信号处理单元 16 取出第 2 高次谐波成分。进而，在组织性状依存信号处理单元 16 中，记录在照射相变化用的超声波信号后的第 2 高次谐波成分以及更高次的例如第 3 及第 4 高次谐波成分的信号强度的时间变化。根据该时间变化信息计算组织性状。例如计算测定对象各部分中的第 2 高次谐波、第 3 及第 4 高次谐波成分的各个信号强度在 50μ 秒的测定时间中的峰值大于等于 $1/10$ 的时间，把其长度作为数值或者图像，重叠到通常的组织断层图像上进行显示。另外，通常摄像模式进行的摄像也可以在组织性状摄像模式的摄像以后进行。

图 6 表示显示例。在重叠性状图像时，能够使用如图 6 的 b) 表示的第 2 高次谐波信号的持续时间其自身，或者，如图 6 的 c) 表示的从持续时间计算出的组织弹性。由相变化用超声波发送/组织性状依存信号接收单元 11 对测定对象 10 发送相变化用的超声波信号的时间能够根据目的变化，大约 0.5μ 秒 $\sim 50\text{m}$ 秒左右是可逆产生相变化的理

想的时间。另外，由相变化用超声波发送/组织性状依存信号接收单元 11 接收来自测定对象 10 的信号的时间以及测定间隔根据目的能够使基于相变化的高次谐波的生成结束的大约小于等于 100m 秒的时间发生变化。图 6 表示的是相变化的持续时间的可视化，而也能够使用图 2 表示的数据，使直到相变化之前所需要的时间可视化。另外，还能使用图 4 表示的数据，使第 3 或者第 4 高次谐波的强度可视化。由于来自组织的信号中几乎不包含这种大于等于 3 次的高次谐波，因此与仅使用第 2 高次谐波的情况相比较，能够进一步选择并显示来自纳米液滴相变化生成的气泡的信号。

实施例 4

使用图 11，进行本发明其它实施例的说明。图 11 是表示生成用于产生相变化的超声波的单元和测定组织性状单元相同、而且与使用微气泡的治疗装置统一的超声波摄像系统的例子的模式图。

本实施例的超声波摄像系统具有：在测定对象上照射断层图像摄像用超声波，接收从组织内部反射来的超声波信号，取得测定对象的超声波断层图像的通常摄像模式；照射能够使预先导入到测定对象中的相变化纳米液滴型超声波造影剂相变化成微气泡的相变化用超声波，接收起因于所生成的微气泡的超声波信号，取得组织性状图像的组织性状模式；在疾患部位照射治疗用超声波，进行治疗的治疗模式。

该系统构成为包括：对测定对象 10 照射超声波，而且检测来自组织的反射超声波或者起因于微气泡的组织性状依存性的信号的超声波收发单元 11；发送波/接收波分离单元 12；相变化用超声波波形生成以及放大单元 13；组织性状依存信号记录单元 14；发送波/接收波统一控制单元 15；组织性状依存信号处理单元 16；输入/显示单元 17；音响匹配媒体 18；治疗用超声波发送器 22；治疗用超声波发送器用信号发生单元 23 以及治疗用发生器用信号放大单元 24。另外，在本结构中，也进行通常的超声波断层图像的信号发送/接收、信号处理以及图像显示。通常的超声波断层图像首先对测定对象 10 由超声波收发单元 11 发送由超声波波形生成以及放大单元 13 生成/放大的

诊断用的超声波信号，接着由超声波收发单元 11 接收经过发送波/接收波分离单元 12，进而由未图示的 A/D 变换器、整相器以及诊断用信号处理单元处理了接收信号以后，由输入/显示单元 17 作为图像进行显示。

在取得通常的断层图像的通常摄像模式中，超声波收发单元 11 作为频带，根据来自测定对象的体表的深度，包括形状在内，分开使用大约 1~10MHz 的范围的频带。另外，在测定对象上照射纳米液滴的相变化用超声波，接收组织性状依存信号的组织性状摄像模式中，超声波收发单元 11 构成为能够收发从 0.5~10MHz 的范围选择出的单一频率或者从 0.5~5MHz 的范围选择出的成为基本的频率以及成为该基本频率的倍频的超声波。另外，治疗用超声波发送器 22 根据治疗机上的不同，在利用气穴现象的情况下，能够采用照射从频率 0.5~3MHz 中间选择出的单一频率或者在从 0.25~1.5MHz 中间选择出的基波上重叠基波的倍频进行照射的结构，另外，在使用加热作用时，能够构成照射从频率 1~10MHz 中间选择出的单一频率的超声波。

在本实施例中，作为组织性状依存参数，在使用根据来自纳米液滴的相变化至微气泡生成为止的时间的情况下，构成为能够调整发送波以及接收波的定时，以便在大约 5~25 μ s 长度的时间范围内，调查来自同一个地点的音响信号是否发生变化。另外，作为组织性状依存参数，在使用基于气泡化的高次谐波成分的生成持续时间的情况下，构成为能够调整发送波以及接收波的定时，以便在大约 10~50 μ s 长度的时间范围内，调查来自同一个地点的音响信号是否发生变化。另外，作为组织性状依存参数，也能使用高次谐波成分的能量。另外，在组织性状依存信号处理单元 16 中根据需要，把组织性状依存参数作为数值或者图像，进而进行用于以任意的比例重叠到诊断图像上进行显示的处理。

以下，说明本实施例中的至图像显示为止的顺序例。最初向需要诊断或者诊断治疗的被检查者通过静脉注射或者局部注射等医学上认可的方法投入相变化纳米液滴造影剂，经过一定时间以后，首先使

系统成为通常摄像模式，取得测定对象的超声波断层图像。接着，使系统成为组织性状摄像模式，由超声波收发单元 11 对测定对象 10 发送 5μ 秒相变化用的超声波信号。接着，由超声波收发单元 11 在 50μ 秒期间，以 0.03μ 秒间隔接收来自测定对象 10 的信号。接收到的信号记录到组织性状依存信号记录单元 14 中以后，由组织性状依存信号处理单元 16 取出第 2 高次谐波成分。进而，在组织性状依存信号处理单元 16 中，记录在照射相变化用的超声波信号后的第 2 高次谐波成分的信号强度的时间变化。根据该时间变化信息计算组织性状。例如计算测定对象各部分中的第 2 高次谐波的信号强度在 50μ 秒的测定时间中的峰值大于等于 $1/10$ 的时间，把其长度作为数值或者图像，重叠到通常的组织断层图像上进行显示。

图 6 表示显示例。性状图像的重叠时，能够使用如图 6 的 b) 表示的第 2 高次谐波信号的持续时间其自身，或者，图 6 的 c) 表示的从持续时间计算出的组织弹性。由超声波收发单元 11 对测定对象 10 发送相变化用的超声波信号的时间能够根据目的变化，大约 0.5μ 秒 ~ $50m$ 秒左右是可逆产生相变化的理想的时间。另外，由超声波收发单元 11 接收来自测定对象 10 的信号的时间以及测定间隔根据目的能够使基于相变化的高次谐波的生成结束的大约小于等于 $100m$ 秒的时间发生变化。图 6 表示的是基于相变化的高次谐波生成的持续时间的可视化，而也能使用图 2 表示的数据，使直到相变化之前所需要的时间可视化。另外，还能使用图 4 表示的数据，通过使高次谐波能量的大小可视化，显示组织弹性的分布。治疗用超声波发送器 22 对确认了比周围硬的组织照射治疗用的超声波。这里，能够构成当治疗用超声波发送器 22 的焦点区域设定在通过组织性状依存参数的分析，相变化的持续时间长，不是治疗部分的部位上时，显示警告，停止治疗用超声波的照射。

如以上说明的那样，依据本发明，能够不依赖于组织的形状进行与性状有关的测定，能够明确区分需要治疗的部位与正常部位的边界，从而能够进行安全/可靠的诊断/治疗。

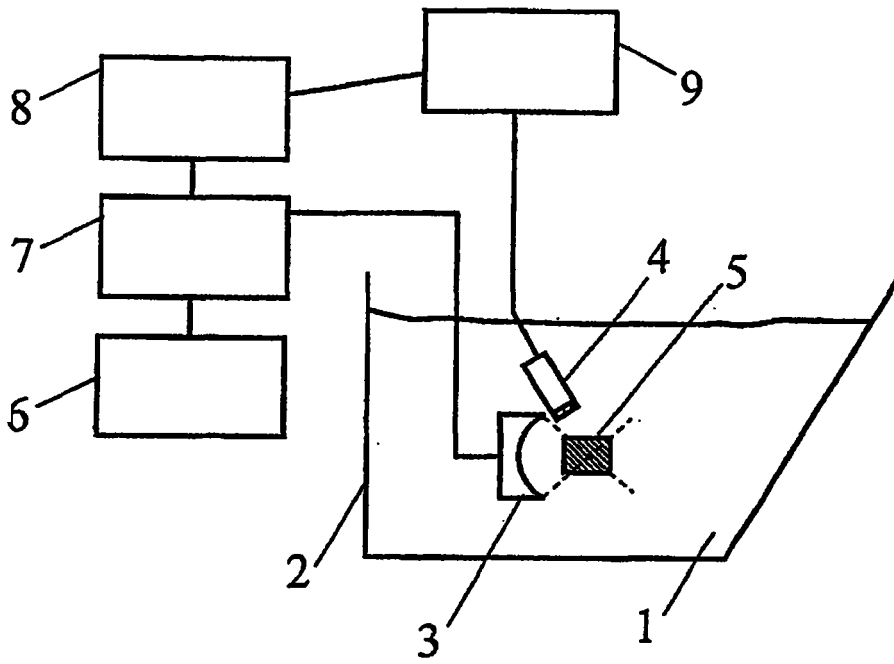


图1

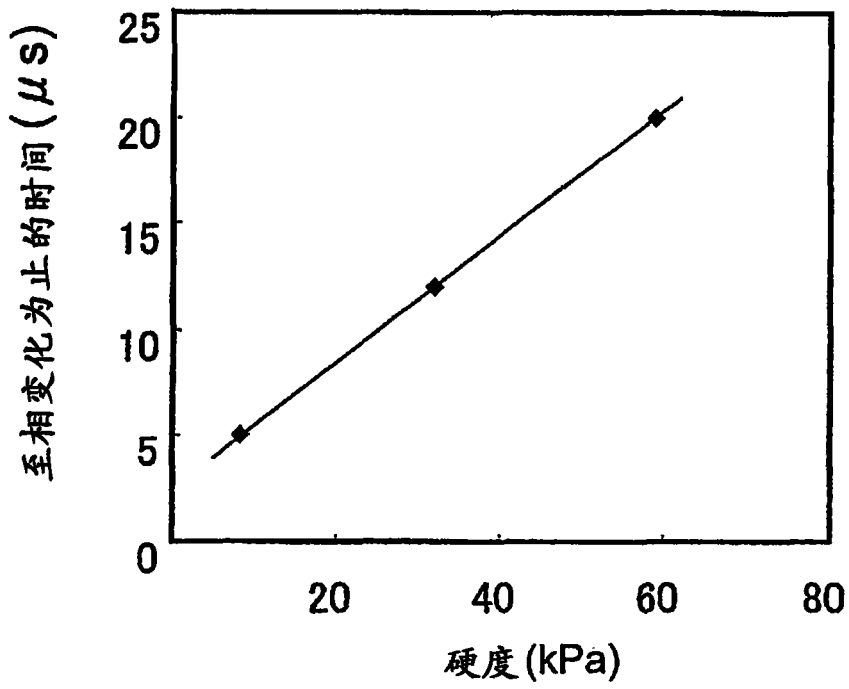


图2

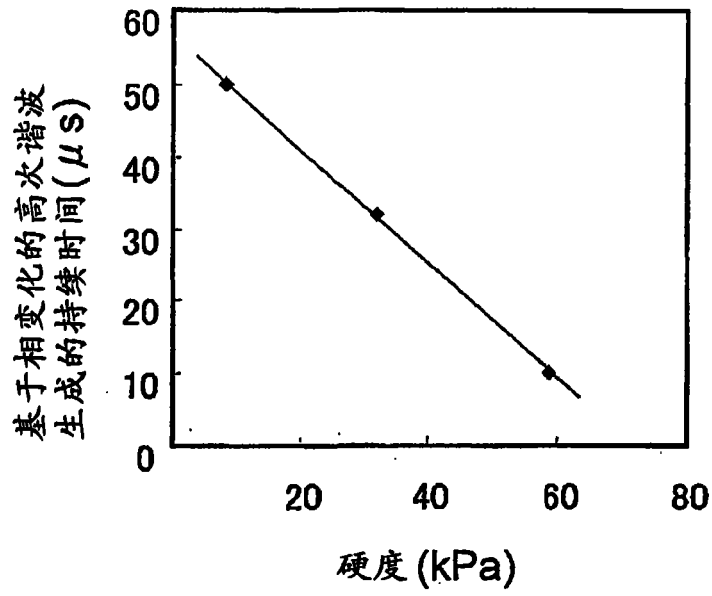


图 3

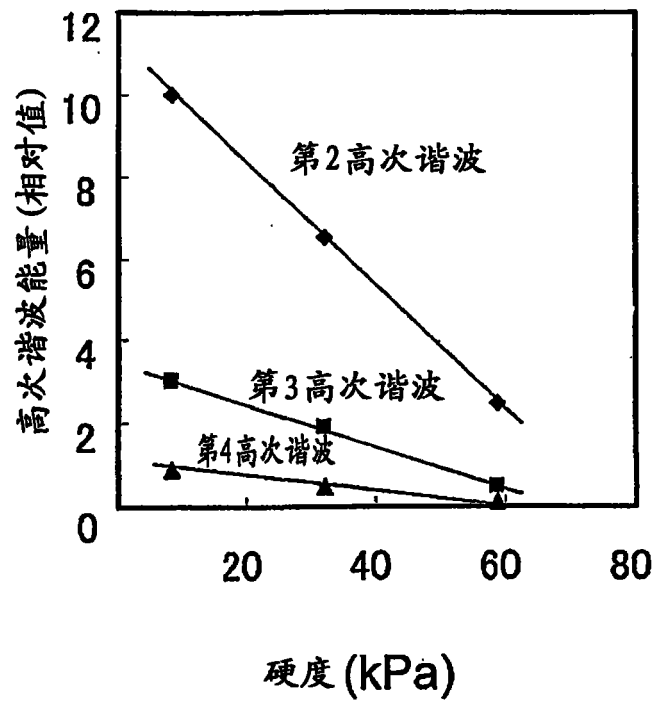


图 4

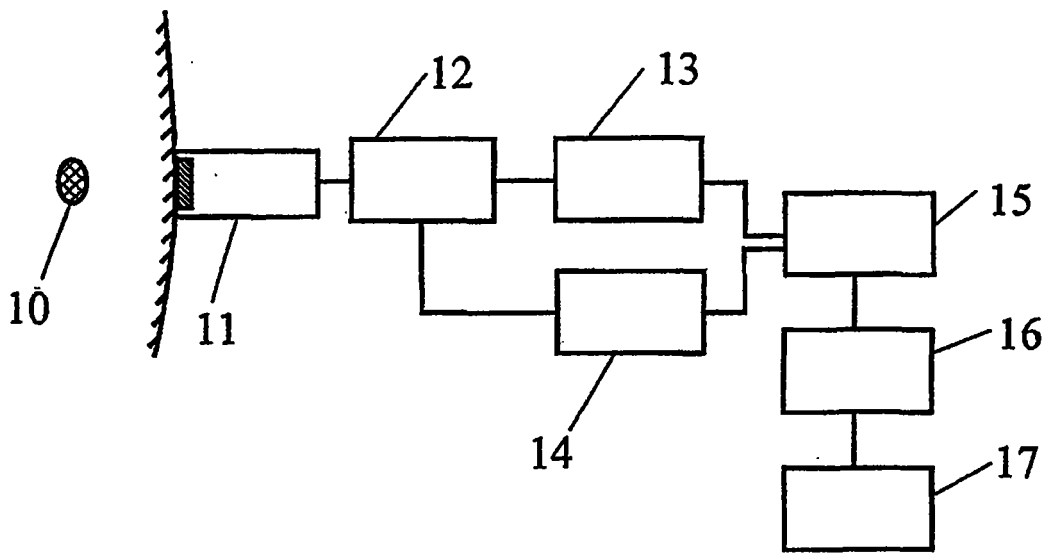
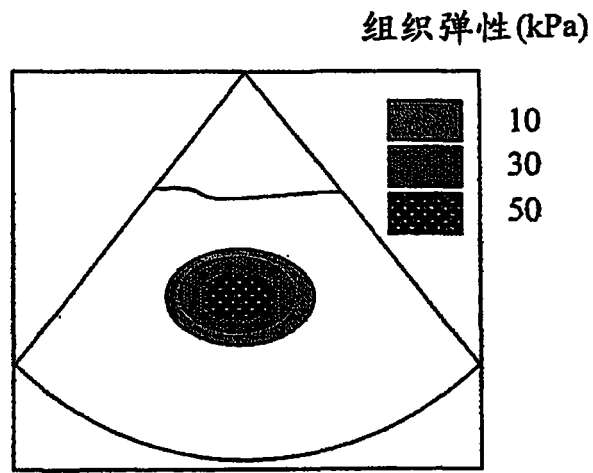
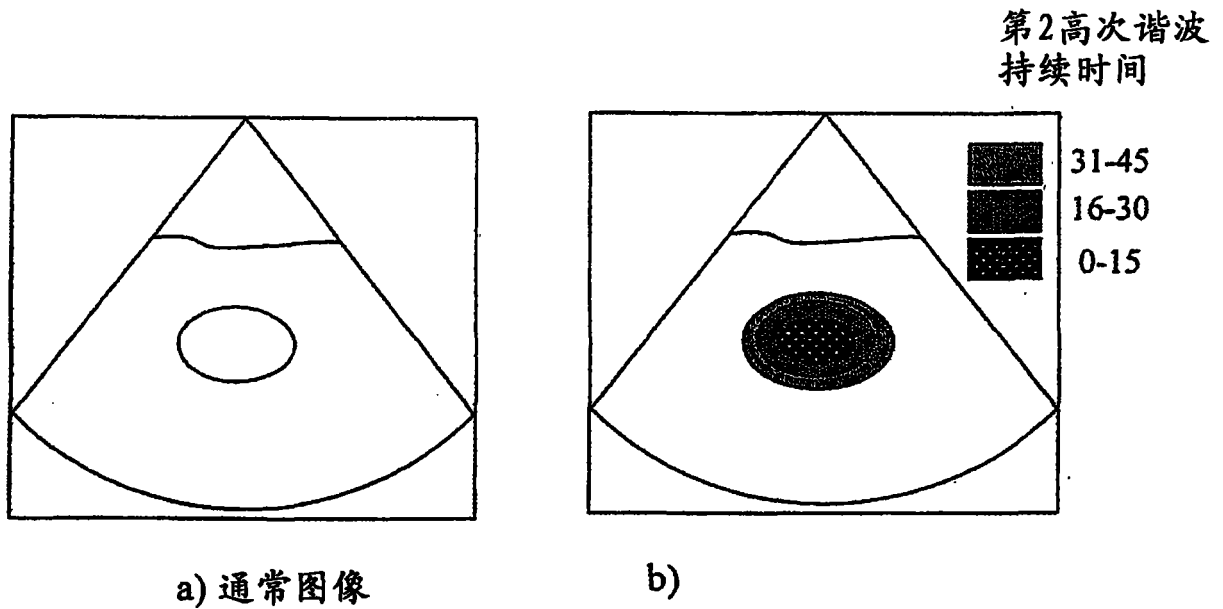


图5



c) 性状图像重叠图像

图6

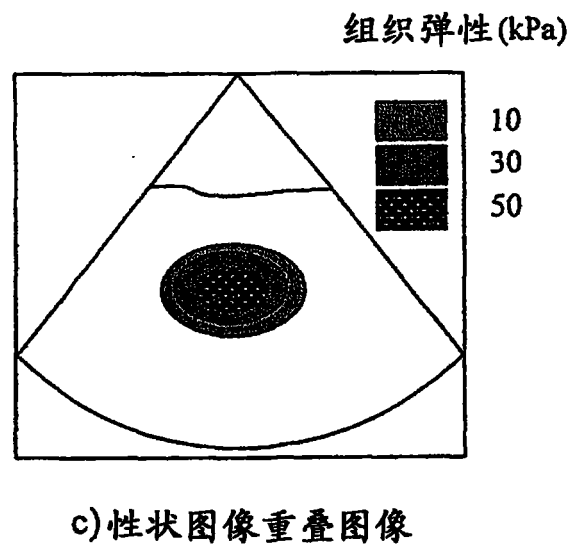
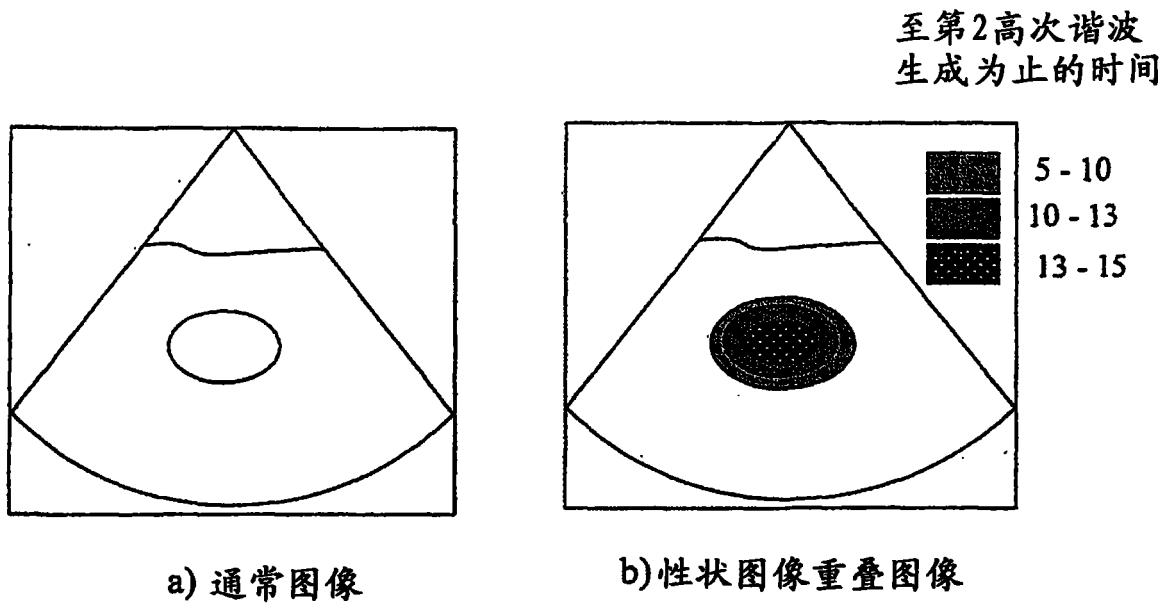


图 7

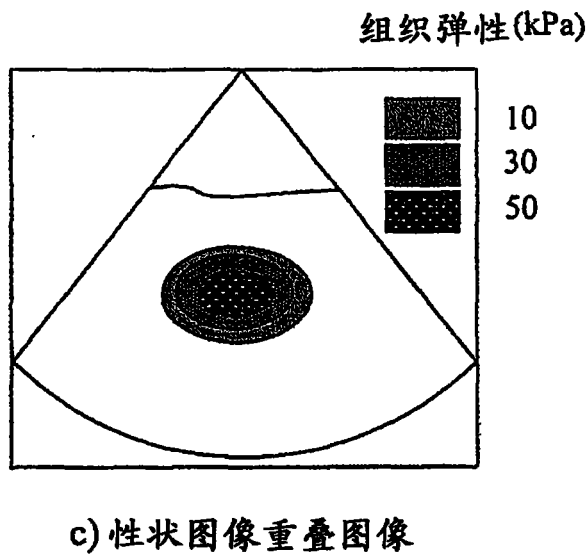
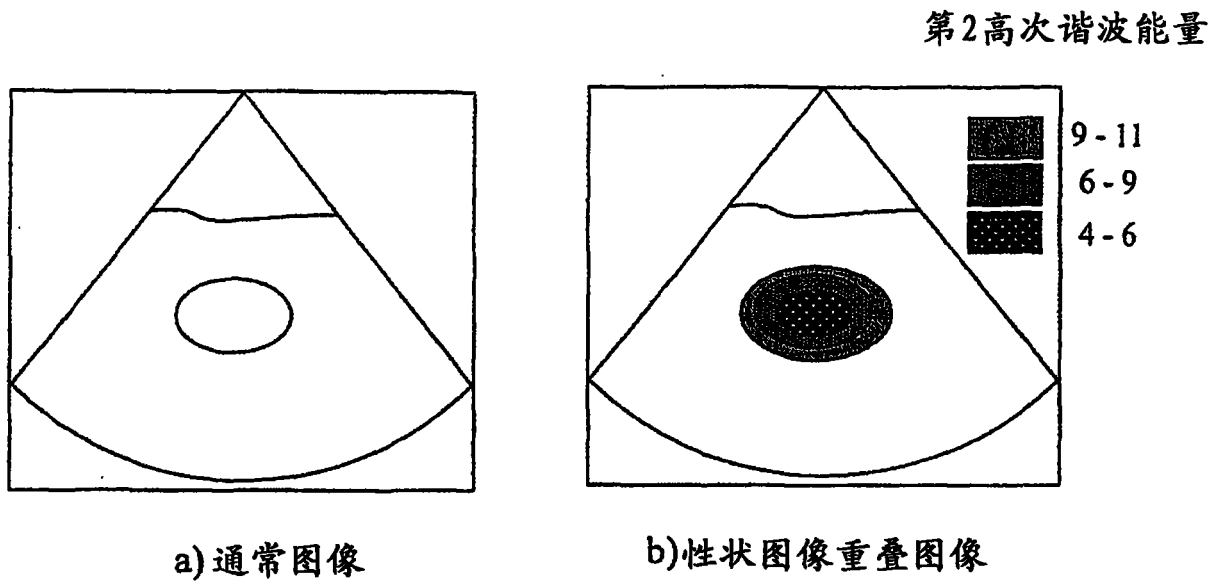


图 8

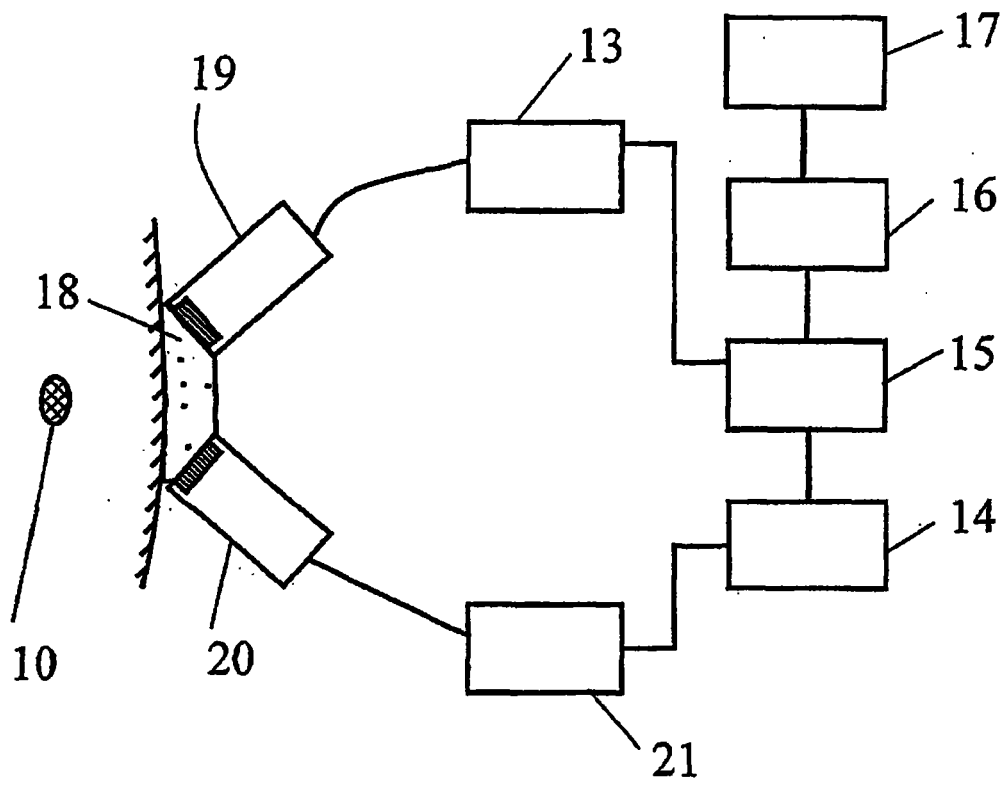


图9

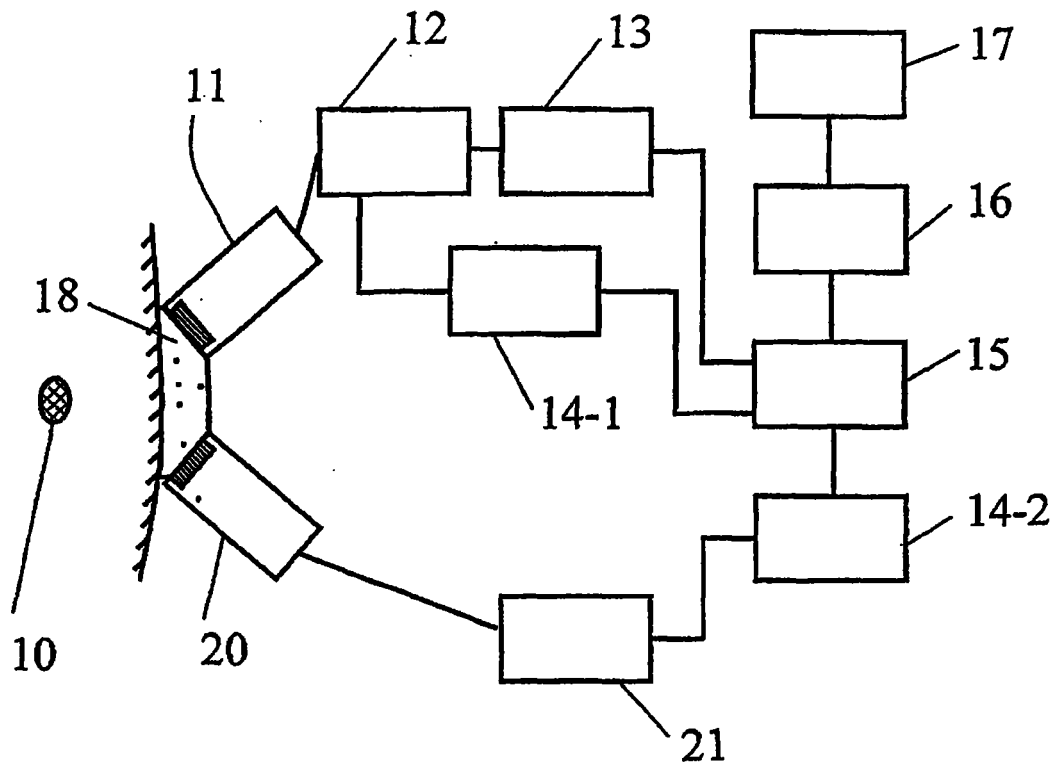


图10

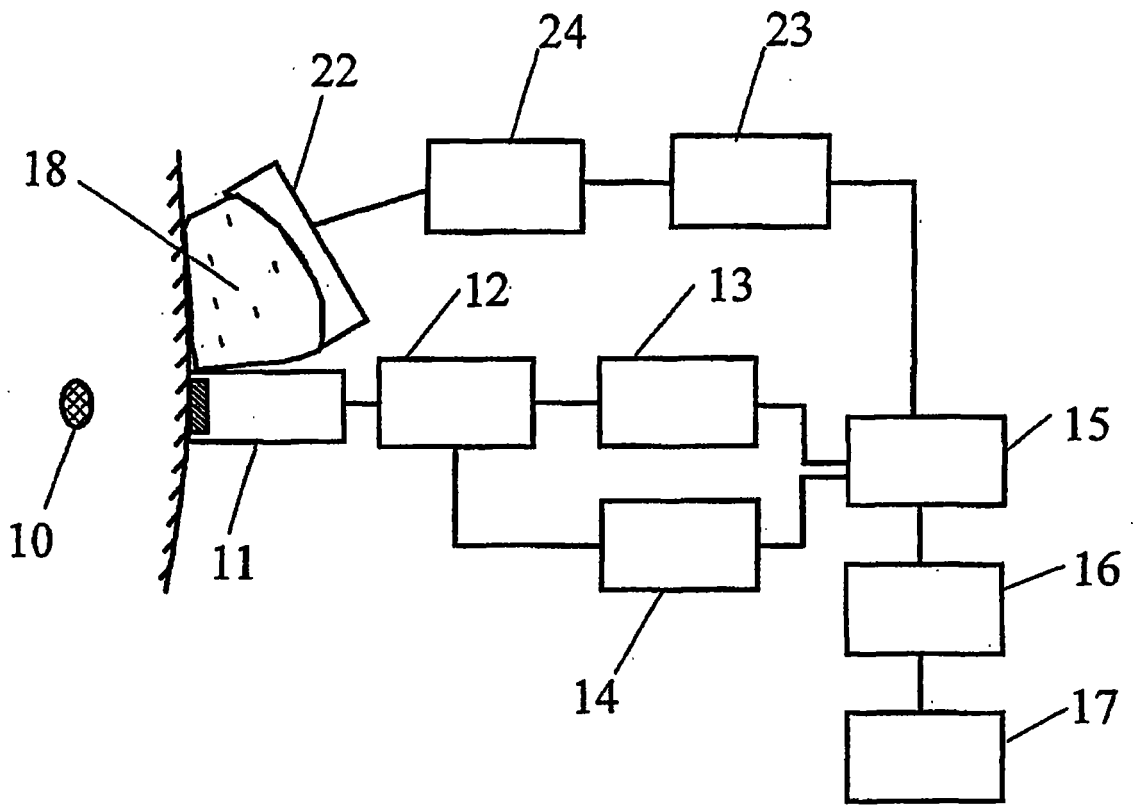


图 11

专利名称(译)	超声波摄像系统		
公开(公告)号	CN101301210A	公开(公告)日	2008-11-12
申请号	CN200810095662.6	申请日	2008-05-07
[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	A61B8/00		
CPC分类号	A61B8/485 A61B8/0833 A61B8/14 A61B8/481 A61N7/02 G01S7/52038 G01S7/52071 G01S15/899		
代理人(译)	吴丽丽		
优先权	2007122549 2007-05-07 JP		
其他公开文献	CN101301210B		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明涉及一种超声波摄像系统。本发明提供不依赖于组织形状的组织性状测定装置以及治疗装置。把从相变化型纳米液滴生成微气泡时的音响变化，例如高次谐波生成的持续时间用作为指标，来测定组织的硬度。

