

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5735488号
(P5735488)

(45) 発行日 平成27年6月17日(2015.6.17)

(24) 登録日 平成27年4月24日(2015.4.24)

(51) Int.Cl.		F I			
A 6 1 B	18/00	(2006.01)	A 6 1 B	17/36	3 3 0
A 6 1 B	8/06	(2006.01)	A 6 1 B	8/06	

請求項の数 9 (全 25 頁)

(21) 出願番号 特願2012-509659 (P2012-509659)
 (86) (22) 出願日 平成23年4月5日(2011.4.5)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2011/058568
 (87) 国際公開番号 W02011/125991
 (87) 国際公開日 平成23年10月13日(2011.10.13)
 審査請求日 平成24年9月20日(2012.9.20)
 (31) 優先権主張番号 特願2010-90261 (P2010-90261)
 (32) 優先日 平成22年4月9日(2010.4.9)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)

(出願人による申告)平成21年度、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構、深部治療に対応した次世代DDS型治療システムの研究開発 委託事業、産業技術力強化法第19条の適用を受ける特許出願

前置審査

(73) 特許権者 000005108
株式会社日立製作所
東京都千代田区丸の内一丁目6番6号
 (74) 代理人 110000350
ポレール特許業務法人
 (72) 発明者 川畑 健一
日本国東京都国分寺市東恋ヶ窪一丁目28
0番地 株式会社日立製作所 中央研究所
内
 (72) 発明者 浅見 玲衣
日本国東京都国分寺市東恋ヶ窪一丁目28
0番地 株式会社日立製作所 中央研究所
内

審査官 佐藤 智弥

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】超音波診断治療装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

超音波を照射対象の所定部位に照射して超音波診断治療を行うための超音波診断治療装置であって、

超音波照射により相変化を生じて気泡となる超音波造影剤が投与された前記所定部位に対し、相変化用超音波を照射する相変化用超音波照射部と、

生成された前記気泡を保持するための気泡保持用超音波を、前記所定部位に照射する気泡保持用超音波照射部と、

前記所定部位に対し、治療用超音波を照射する治療用超音波照射部と、

前記相変化用超音波照射部、前記気泡保持用超音波照射部、及び前記治療用超音波照射部の超音波照射を制御する制御部を備え、

前記制御部は、

前記所定部位に対し、前記相変化用超音波、前記気泡保持用超音波、及び前記治療用超音波を順次照射することにより、前記所定部位からの気泡エコー信号を検出し、前記所定部位に前記気泡が生成・保持されていることを確認後、前記治療用超音波を前記所定部位に照射するよう制御可能であり、

前記気泡保持用超音波照射部から照射する前記気泡保持用超音波に振幅変調を与えるよう制御し、前記気泡エコー信号の強度が前記振幅変調に同期して変動することを検出することを特徴とする超音波診断治療装置。

【請求項2】

10

20

請求項 1 に記載の超音波診断治療装置であって、
前記照射対象の前記所定部位の画像を表示する表示部と、
前記気泡エコー信号に基づき、前記表示部に表示する画像の生成を行う画像処理部を更に備え、
前記画像処理部は、前記所定部位の前記気泡が保持されている箇所を前記表示部に表示するよう画像処理を行う、
ことを特徴とする超音波診断治療装置。

【請求項 3】

請求項 1 に記載の超音波診断治療装置であって、
前記治療用超音波は、周波数が 0.5 ~ 2.5 MHz の超音波である、
ことを特徴とする超音波診断治療装置。

10

【請求項 4】

請求項 1 に記載の超音波診断治療装置であって、
前記制御部は、
前記所定部位の各位置に照射される超音波の時間平均音響強度が、ほぼ 50 ~ 500 W / cm² になるよう焦点位置を移動しながら当該超音波の照射を制御する、
ことを特徴とする超音波診断治療装置。

【請求項 5】

請求項 1 に記載の超音波診断治療装置であって、
前記制御部は、前記相変化用超音波照射部から、前記相変化用超音波を前記所定部位に照射し、前記気泡保持用超音波照射部から、前記所定部位に N 回 (N は 1 以上の自然数) 前記気泡保持用超音波を照射するよう制御する、
ことを特徴とする超音波診断治療装置。

20

【請求項 6】

請求項 1 に記載の超音波診断治療装置であって、
前記相変化用超音波照射部と、前記気泡保持用超音波照射部と、前記治療用超音波照射部が一つの超音波照射装置からなる、
ことを特徴とする超音波診断治療装置。

【請求項 7】

請求項 6 に記載の超音波診断治療装置であって、
前記超音波照射装置は、凹面型の内面に同心円状に配置された複数の超音波振動子を備える、
ことを特徴とする超音波診断治療装置。

30

【請求項 8】

請求項 7 に記載の超音波診断治療装置であって、
前記超音波照射装置の同心円状に配置された複数の前記超音波振動子は、複数の外側超音波振動子と、複数の内側超音波振動子に分割されている、
ことを特徴とする超音波診断治療装置。

【請求項 9】

請求項 8 に記載の超音波診断治療装置であって、
前記制御部は、
前記内側超音波振動子を制御することにより前記気泡保持用超音波を照射し、
前記外側超音波振動子を制御することにより前記治療用超音波を照射する、
ことを特徴とする超音波診断治療装置。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は超音波診断治療装置に係り、特に、相変化型超音波造影剤と超音波を組み合わせる超音波診断・治療技術に関する。

【背景技術】

50

【 0 0 0 2 】

X線CT (Computed Tomography)、MRI (Magnetic Resonance Imaging)、超音波診断装置などの画像診断モダリティが医療現場で必須のツールになって久しい。これらは生体内でのCT値、スピン緩和時間、音響インピーダンスの違いをそれぞれ画像化したものであり、これら物理的性質の違いが専ら生体などの被写体の構造(かたち)を反映することから、「形態イメージング」と呼ばれる。

【 0 0 0 3 】

これに対し、構造的には同じ組織であっても機能的に異なる状態にある部位の画像化を行うものは「機能イメージング」と呼ばれている。この機能イメージングの内、特に分子生物学的情報すなわちタンパクやアミノ酸あるいは核酸などの生体構成分子の存在状態の可視化を行うものが「分子イメージング」と呼ばれることが多い。分子イメージングでは、生体構成分子に選択性を有する構造を持つ物質である「分子プローブ」を用いることが多く、この場合には分子プローブになんらかの物理的手段で検出可能とする構造を付加し、体内での分子プローブの分布を可視化する。例えば、非特許文献1には、腫瘍をターゲットする際の分子プローブの例が記載されている。ペプチド、抗体などが主な分子プローブである。このような分子イメージングにほぼ特化したイメージング装置としてPET (Positron Emission Topography)装置および光イメージング装置が挙げられる。

【 0 0 0 4 】

また、これらの分子イメージングに特化した装置以外に既存の形態イメージングに用いられるMRIや超音波といったモダリティをベースとして、疾病を従来よりも早期に検出・診断するシステムの開発も進みつつある。このうち、超音波を用いるシステムは、1)リアルタイム性に優れる、2)小型であるため手術室内での使用に関する制限が少ない、3)診断のみならず治療用ツールとしての使用も可能、という他のモダリティにない特長を有することから、大型病院以外でも使用可能な、診断・治療統合ツールとして期待されている。

【 0 0 0 5 】

治療用ツールとしての超音波は、患部から離れた部位からの収束超音波の照射による部位選択性により、原理的に侵襲性の極めて低い治療が可能である。特に近年注目されているのが、数秒間あるいは数十秒間の短い時間で対象部位をタンパク変性温度(約65℃)以上に上昇させる加熱凝固治療である。1kW/cm²以上の高強度収束超音波(High Intensity Focused Ultrasound : HIFU)を用いる治療ということで、HIFU治療と呼ばれることが多い。このHIFU治療では、超音波の収束性のみで治療部位選択性を得るため、体動などにより照準が狂うと1kW/cm²以上という高強度の超音波が治療対象以外に照射され重篤な副作用を生じる可能性がある。

【 0 0 0 6 】

従って、安全性の高い治療のために、超音波の収束以外の部位選択性も併せ持つ治療法が望まれる。超音波以外による選択性を持たせるために薬剤を用いることが検討されているが、特に、超音波造影剤として用いられることの多いマイクロバブルなどの気泡を用いる治療法に関する期待が高まっている。例えば、非特許文献2に示されるように、マイクロバブルが存在すると、超音波を照射した際に照射部位における見かけの吸収係数が高くなることがわかったからである。以上の、HIFU治療やマイクロバブル等に関する先行技術文献としては、上記の他、非特許文献3、4や、特許文献1、2がある。

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 0 7 】

【特許文献1】WO98/01131号公報

【特許文献2】WO09/122650号公報

【 非特許文献 】

【 0 0 0 8 】

【非特許文献1】Allen(2002)Nature Rev.Cancer 2:750-763

10

20

30

40

50

【非特許文献2】Holtら(2001)Ultrasound Med.Biol. 27:1399-1412

【非特許文献3】Hollandら(1990)J.Acoust.Soc.Am. 88:2059-2069

【非特許文献4】Kawabataら(2004)Proc.4th Intern. Symp. Ultrasound Contrast Img.9

2

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

上述したマイクロバブルなどの気泡を用いるHIFU治療において、目的の部位のみにマイクロバブルを局限させることができれば、この現象を利用して、目的部位のみを選択的に加温できることになる。ただし、マイクロバブルはサイズが大きいことから、血管中

10

る。

【0010】

また、HIFU治療における別な問題点として、超音波を照射し治療を開始してから、温度上昇あるいは気泡発生などの現象が生じて生体に不可逆的な作用を生じるまで、装置で設定された焦点と実際の生体中での焦点が一致しているか、或いは違っているのかが分からないということが挙げられる。この問題の解決には可逆的な生体作用しか生じない非破壊的な強度域の超音波照射により焦点を知る手法が必要となる。しかしながら、組織の不均質が高い生体において、診断用超音波などの非破壊的な強度域の超音波照射によって焦点を同定することは困難である。

20

【0011】

さらに、HIFU治療においては、一回の超音波照射で対応可能な領域が数ミリ立方メートル程度と小さいため、焦点を移動して何箇所も照射することが必要となる。このため、確実かつ短時間で治療を行うには、必要十分な時間超音波を照射したことをモニターできる手法が必要である。しかしながら、HIFU治療の治療機序である加熱凝固は、治療直後には診断画像上明確に判断可能な変化を生じない場合が多い。よって、MRIを用いた温度計測を行い、温度上昇が加熱凝固に十分であることを確認する手法、およびあらかじめ水中などでの計測結果から生体内での超音波減衰などを考慮して必要な強度・時間などを計算しておき、その決め打ちされた値を治療に用いるという手法が用いられている。一回の超音波照射で対応可能な領域が数ミリ立方メートルと小さく焦点の移動が必要というHIFU治療の特徴は、治療時間が他の方法に比べて長いという欠点にも結びついている。超音波強度の高い部分は焦点領域にほぼ限定されるが、超音波は照射源からビーム状に射出されるため、焦点の前後部位でも、焦点よりも弱いながら超音波の生体効果が生じる。特に超音波エネルギーは最終的には熱エネルギーに変換されるため、焦点以外でも温度上昇が生じることになる。特に超音波照射源の近くでは、焦点を移動しても常に超音波が当たり続けることによるため温度上昇が進んでしまう。このような事情から、HIFU治療においては一箇所焦点を設定して超音波を照射した後、組織温度が元に戻るのを待って次の焦点位置での照射を行うという手法が一般にとられている。組織温度が元に戻るのには一般に10-30秒程度かかるため、例えば焦点を100回移動する必要があるとすると、

30

【0012】

実際の治療時間以外に1時間程度余計にかかることになる。

また、マイクロバブルなどの気泡が関与する超音波生体作用として(音響)キャビテーションによる作用が挙げられる。キャビテーションは、元来は、超音波により気泡核が生成しその気泡が成長し圧縮破壊するという現象である。超音波を照射する部位にマイクロバブルが存在することは、キャビテーション過程の途中における気泡が成長した段階に相当し、その状態で超音波を照射することでキャビテーションの生成に必要な核生成というひとつのステップを省略することができる。このため、マイクロバブルが存在することにより、例えば非特許文献3に示されるように、キャビテーションを生じるのに必要な音響強度が低下することが知られている。キャビテーションが生じると、最後の気泡の圧縮破壊の段階において数千度の高温と数百気圧の高圧が発生し、それらにより直接、或いは、

40

50

例えば特許文献 1 に示されるような音響化学活性物質と呼ばれる化学物質により間接的に生体作用が生じ、細胞死・組織破壊に至ることが知られている。

【 0 0 1 3 】

一方、例えば特許文献 2 や非特許文献 4 に示されるような、生体投与時はナノサイズの液滴であって、超音波照射によって相変化を生じてマイクロバブルを生成する相変化型薬剤（相変化ナノ液滴）を造影剤および H I F U 用治療増感剤として用いることが検討されている。ナノサイズの液滴であれば、腫瘍などの組織中に移行させることが可能であり、また、上で述べた分子プローブを付加するという分子イメージングの手法を用いることで、組織選択性を持たせることが可能である。このような相変化型の造影剤を用いることにより、組織選択性の高い超音波造影が可能になる。相変化ナノ液滴は、相変化後はマイクロバブルを形成するため、上述のごとく H I F U の増感剤としての適用が可能となる。特に、投与時はサイズが小さいことから、直接マイクロバブルを投与するよりも広い範囲に分布し、特に血管から漏出して腫瘍組織へ到達することが期待される。

10

【 0 0 1 4 】

以上説明したように、H I F U 治療は、原理的に低侵襲で部位選択的な腫瘍治療が可能である。しかしながら、H I F U 治療には、治療に要する時間が長く掛かってしまい、不可逆的な生体作用を生じない超音波条件で治療用超音波の焦点が同定できず、また、治療用超音波照射中に必要十分な量の超音波照射がされたかどうかを調べる手段がないといった問題点がある。このため、その原理的優位性が発揮できない状況にある。特に、治療時間が長くなることは、H I F U 治療が高い音響強度を必要とするために収束の程度を高くすることが求められ、結果として焦点領域が小さくならざるを得ないことに由来するいわば原理上の制約であり、ほぼ不可避である。このため、特に焦点以外の温度上昇が問題になりやすい深部への適用およびサイズの大きい腫瘍への H I F U の適用はほぼ不可能であった。

20

本発明はこのような状況に鑑みてなされたものであり、相変化型超音波造影剤を用いて、安全に、かつ確実にありながら同時に治療対象である被写体への治療時間が従来よりも短く、このため深部領域およびサイズの大きい腫瘍などに関して診断・治療を行うことのできる超音波診断治療装置を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 5 】

上記の目的を達成するため、本発明においては、超音波を照射対象の所定部位に照射して超音波診断治療を行うための超音波診断治療装置であって、超音波照射により相変化を生じて気泡となる超音波造影剤が投与された、照射対象の所定部位に対して、相変化用超音波を照射する相変化用超音波照射部と、生成された前記気泡を保持するための気泡保持用超音波を、所定部位に照射する気泡保持用超音波照射部と、所定部位に対し、治療用超音波を照射する治療用超音波照射部と、相変化用超音波照射部、気泡保持用超音波照射部、及び治療用超音波照射部の超音波照射を制御する制御部を備え、制御部は、所定部位からの気泡エコー信号を検出し、所定部位に気泡が生成・保持された状態で、治療用超音波を所定部位に照射するよう制御可能な構成の超音波診断治療装置を提供する。

30

【 0 0 1 6 】

また、上記の目的を達成するため、本発明においては、超音波を照射対象の治療部位に照射して超音波診断治療を行うための超音波診断治療装置であって、超音波照射により相変化を生じて気泡となる超音波造影剤が投与された、治療部位に対して、相変化用超音波を照射する相変化用超音波照射部と、生成された気泡を保持する気泡保持用超音波を、治療部位に照射する気泡保持用超音波照射部と、治療部位に対して、治療用超音波を照射する治療用超音波照射部と、相変化用超音波及び気泡保持用超音波及び治療用超音波の照射を制御し、治療部位からの気泡エコー信号を取得し、気泡エコー信号の強度が所定値よりも大きい場合に気泡が治療部位に保持されていると判定する制御部とを備える構成の超音波診断治療装置を提供する。

40

【 0 0 1 7 】

50

すなわち、上記目的を達成するため、本発明者らは、相変化ナノ液滴と組み合わせた高速超音波治療手法およびこの治療手法を実現するための治療装置について検討した結果、相変化ナノ液滴から生成する短寿命のマイクロバブルなどの気泡は 0.72 W/cm^2 以下の微弱な超音波照射により消滅することなく存在できること、また、この微弱な超音波は必ずしも連続的に照射する必要がないこと、さらに、微弱な超音波で保持されたマイクロバブルは治療用超音波の照射により音響キャビテーションの核となり、腫瘍治療に有効な音響キャビテーションを生成することを新たに見出した。

【0018】

以上の知見を元に、上記課題の解決には、あらかじめ要治療部位を設定し相変化ナノ液滴を投与しておき、画像診断にて確認しながら相変化用超音波とマイクロバブル保持用超音波を照射することで、要治療部位の全体に相変化ナノ液滴に由来するマイクロバブルを生成させると共に、生成したマイクロバブルを保持させる。さらに画像にて必要な場所全てへのマイクロバブル生成・保持を確認した後、要治療領域全てに治療用超音波を照射する、という超音波診断・治療手法が有効であることがわかり、上述の本発明にいたった。

【0019】

すなわち、本発明における超音波診断治療装置の好適な態様において、相変化ナノ液滴からマイクロバブルを生成する相変化用超音波および相変化により生成したマイクロバブルが消滅するのを抑止するマイクロバブル保持用超音波および保持されたマイクロバブルが存在する部位全体を治療する治療用超音波を生成する治療用超音波生成部と、あらかじめ決定された要治療部位を画像上表示する機構および画像上表示された要治療部位全体にマイクロバブルを生成することを可能とする位置決め機構と、相変化ナノ液滴より生成されたマイクロバブルを検出する機構とを具備した超音波診断部からなる。なお、超音波生成部においては、相変化用超音波、マイクロバブル保持用超音波、治療用超音波の三種類の超音波照射は同じ照射源から照射することもそれぞれ異なる照射源から照射することも可能である。

【0020】

さらなる本発明の特徴は、以下に説明する本発明を実施するため形態および添付図面によって明らかになるものである。

【発明の効果】

【0021】

本発明によれば、収束超音波を用いる治療を短時間でかつ確実に行うことができ、これらの効果により被写体の安全な診断・治療技術を提供することができる。

【図面の簡単な説明】

【0022】

【図1】本発明の第1の実施例の超音波診断治療装置の概略構成を示す図である。

【図2】第1の実施例に係る、超音波診断治療装置における、ユーザが治療部位（箇所）を設定した場合の処理を説明するためのフローチャートを示す図である。

【図3】第1の実施例に係る、超音波診断治療装置における、ユーザが治療部位（箇所）を設定し、厳密に治療終了を判定する処理を説明するためのフローチャート図である。

【図4】第1の実施例に係る、超音波診断治療装置における、ユーザが治療範囲を設定した場合の処理を説明するためのフローチャートを示す図である。

【図5】第1の実施例に係る、超音波診断治療装置における、ユーザが治療範囲を設定し、厳密に治療終了を判定する処理を説明するためのフローチャート図である。

【図6】第1の実施例に係る、水中での超音波照射によるキャビテーション生成とエコー信号強度の関係を調べるための実験例1の実験系の装置構成例を示す図である。

【図7A】図6の実験例1の結果(a)を示す図である。

【図7B】図6の実験例1の結果(b)を示す図である。

【図7C】図6の実験例1の結果(c)を示す図である。

【図8】第1の実施例に係る、マウス腫瘍を用いた実験例2の装置構成例を示す図である。

10

20

30

40

50

- 【図 9 A】図 8 の実験例 2 の結果として腫瘍の超音波診断画像を示す図である。
- 【図 9 B】図 8 の実験例 2 の結果として腫瘍の超音波診断画像を示す図である。
- 【図 9 C】図 8 の実験例 2 の結果として腫瘍の超音波診断画像を示す図である。
- 【図 9 D】図 8 の実験例 2 の結果として腫瘍の超音波診断画像を示す図である。
- 【図 10】図 8 の実験例 2 の結果としてエコー信号の時間変化を示す図である。
- 【図 11】第 1 の実施例に係る、実験例 3 の結果として腫瘍の増殖曲線を示す図である。
- 【図 12】第 1 の実施例に係る、超音波診断治療装置における超音波の照射シーケンスの一例を示す図である。
- 【図 13】第 1 の実施例に係る、超音波診断治療装置における超音波の照射シーケンスの他の例を示す図である。
- 【図 14 A】第 2 の実施例に係る、超音波照射装置の構成の一例を示す平面図である。
- 【図 14 B】第 2 の実施例に係る、超音波照射装置の構成の一例を示す断面図である。
- 【図 15 A】第 2 の実施例に係る、超音波の照射仕分け方法の一例を示す図である。
- 【図 15 B】第 2 の実施例に係る、超音波の照射仕分け方法の一例を示す図である。
- 【図 15 C】第 2 の実施例に係る、超音波の照射仕分け方法の一例を示す図である。
- 【図 16 A】第 2 の実施例に係る、超音波の照射仕分け方法の他の例を示す図である。
- 【図 16 B】第 2 の実施例に係る、超音波の照射仕分け方法の他の例を示す図である。
- 【図 16 C】第 2 の実施例に係る、超音波の照射仕分け方法の他の例を示す図である。
- 【図 17 A】第 1 の実施例に係る、マイクロバブル保持用超音波の効果を示す図である。
- 【図 17 B】第 1 の実施例に係る、マイクロバブル保持用超音波の効果を示す図である。
- 【図 18】第 1 の実施例に係る、マイクロバブル保持用超音波照射の効果を示す図である。

10

20

【発明を実施するための形態】

【0023】

本発明は、相変化型薬剤（相変化ナノ液滴）投与下に、相変化用超音波照射により目的部位にて相変化型薬剤由来のマイクロバブルを発生させ、さらにマイクロバブル保持用超音波照射により、相変化用超音波照射により生成したマイクロバブルの保持し消失を防ぎ、さらに治療用超音波を目的部位全体に照射して加熱作用或いはキャビテーション作用を起こす超音波診断治療装置に関するものである。

【0024】

以下、添付図面を参照して本発明の数々の実施例について説明する。なお超音波診断治療装置の実施例において、超音波が照射される被写体として動物の生体を例示して説明する。ただし、本実施例は本発明を実現するための一例に過ぎず、本発明の技術的範囲を限定するものではないことに注意すべきである。また、各図において共通の構成については同一の参照番号が付されている。

30

【実施例 1】

【0025】

図 1 ~ 図 5、図 12、図 13 に基づき、第 1 の超音波診断治療装置の構成、動作について説明する。

【0026】

< 超音波診断治療装置の構成 >

図 1 は、第 1 の実施例による超音波診断治療装置の概略構成の一例を示す図である。同図において、超音波診断治療装置は、治療対象（部位）16 に対し、音響カップリング材 17 を通して配置された、相変化用超音波を照射するための相変化用超音波送信部 18 と、相変化により生成したマイクロバブルを保持するための超音波を生成するマイクロバブル保持用超音波送信部 29 と、治療対象 16 に対して相変化検出用超音波を照射し、治療対象 16 から反射してきた相変化検出用超音波を受信する相変化検出用超音波送受信部 19 と、治療用超音波を治療対象 16 に照射するための治療用超音波送信部 20 を備える。

40

【0027】

また、これら各種の超音波送受信部それぞれに接続される、相変化用超音波の照射を制

50

御するための相変化用超音波制御部 21 と、相変化検出用超音波の照射を制御するための相変化検出用超音波制御部 22 と、マイクロバブル保持用超音波の照射を制御するためのマイクロバブル保持用超音波制御部 30 と、治療用超音波の照射を制御するための治療用超音波制御部 23 を備える。

【0028】

更に、これら超音波制御部に接続され、相変化に伴う変化を定量化するための相変化定量用信号処理部 24 と、治療の様子をモニタリングするための治療効果モニタリング用信号処理部 25 と、装置全体の制御を実行する統合制御部 26 と、治療の様子を表示部に表示するために必要な所定の画像処理を実行するための画像処理部 27 と、情報の入力及び出力（表示）をするための入出力部である入力・表示部 28 とを備えている。本明細書に
10
あって、各種超音波制御部 21、22、23、30 と統合制御部 26 を総称して制御部と呼ぶ場合がある。何れの場合にあっても、統合制御部 26、画像処理部 27 は通常のコンピュータの記憶部であるメモリと、処理部である中央処理ユニット（Central Processing Unit：CPU）のプログラム処理で実現することができる。相変化定量用信号処理部 24 と治療効果モニタリング用信号処理部 25 についても同様であり、全て一個の CPU のプログラム処理として実現することも可能である。

【0029】

続いて、本実施例の超音波送信部から照射対象に照射される各種の超音波について説明する。まず、相変化用超音波送信部 18 は、i) 0.5 ~ 2.5 MHz の範囲から選ばれた単一周波数の超音波、或いは ii) 0.5 ~ 1.25 MHz の範囲から選ばれた基本となる周波数及び該基本となる周波数の倍の周波数であって、音響強度が体内換算で 5 kW/cm² 以下の超音波を照射できるように構成されている。マイクロバブル保持用超音波送信部 29 は、概ね 0.5 ~ 2.0 MHz 程度の周波数および時間平均強度 0.72 kW/cm² 以下の超音波を送信できるように構成されている。また、相変化検出用超音波送受信部 19 は、通常の超音波診断装置で用いることのできる、概ね 2 ~ 10 MHz 程度の周波数および時間平均強度 0.72 W/cm² 以下の超音波を送信し、治療対象 16 から反射してきた超音波を受信できるように構成されている。
20

【0030】

一方、治療用超音波送信部 20 は、超音波の加熱作用あるいはキャビテーション作用により治療を行うための、i) 0.5 ~ 2.5 MHz の範囲から選ばれた単一周波数の超音波、或いは、ii) 0.5 ~ 1.25 MHz の範囲から選ばれた基本となる周波数及び該基本となる周波数の倍の周波数の超音波、を照射できるように構成されている。また、その音響強度は、50 ~ 1 kW/cm² の範囲から選択された任意の値とすることができるようになっている。
30

【0031】

相変化用超音波送信部 18 とマイクロバブル保持用超音波送信部 29 とは、1) 相変化検出用超音波送受信部 19 が、相変化用超音波送信部 18 からの超音波照射により生じた、治療部位 16 における相変化型超音波造影剤の相変化を検出し、相変化定量用信号処理部 24 が、造影剤が治療部位に存在することを画像処理により確認した後、マイクロバブル保持用超音波送信部 29 からの超音波照射が可能となるように、装置は制御される、もしくは、2) 相変化用超音波送信部 18 とマイクロバブル保持用超音波送信部 29 とが同期して照射を開始するよう制御される。
40

【0032】

相変化検出用超音波制御部 22 からの受信信号を受け、相変化定量用信号処理部 24 は、造影剤の相変化に伴う超音波エコー信号（相変化検出用超音波を含む信号）の強度や周波数成分などの変化を定量化するための画像処理を行えるよう構成されている。この定量化を実行するためには、相変化用超音波照射前の超音波エコー信号を保持するための相変化前信号記録部と、相変化用超音波照射中あるいは照射後の超音波エコー信号を保持するための相変化後信号記録部と、各記録部に保持した信号同士の特定の周波数成分の差分を求める演算部とを設けるようにすれば良い。これらの記録部と演算部は、上述したメモリ
50

とCPUのプログラム処理で実現できることは言うまでもない。

【0033】

なお、この特定の周波数成分の差分を求めるに当たっては、相変化用超音波照射前と照射中、或いは照射後の相変化検出用超音波の中心周波数の偶数高調波成分同士を比較することが望ましい。特に、マイクロバブル保持用超音波送信部29からマイクロバブル保持用超音波を照射中に相変化を検出するには、マイクロバブル保持用超音波制御部30によりマイクロバブル保持用超音波の振幅変調を行い、この変調に同期した変調周波数成分の大きさを検出することにより相変化信号とすることができる。

【0034】

治療効果モニタリング用信号処理部25は、治療用超音波送信部20から治療用超音波を照射中の相変化検出用超音波送受信部19からの信号を記録し、相変化が生じた部位の時間的な信号の減少および相変化が生じた部位の辺縁部位の信号の増加を記録する。

10

【0035】

<超音波診断治療装置の処理内容>

本実施例の超音波診断治療装置によれば、超音波照射時間を必要最低限度に抑えつつ治療部位の確認を行い、治療を行うことが可能である。例えば、図2～図5に示す動作処理フローに従う処理を実行することができる。

【0036】

1) ユーザが治療部位(箇所)を設定する場合の処理

図2は、治療領域が小さいなどユーザが、入力・表示部28を使って焦点の場所を個別に指定し、治療を行う場合の処理内容を説明するためのフローチャートである。当該フローチャートに相当するプログラムは、上述したメモリに格納され、CPUによって実行される。以下のフローチャートについても同様である。

20

【0037】

まず、入力・表示部28は、ユーザが装置画面上にて設定した治療部位を受け付ける(ステップS201)。また、統合制御部26は、装置画面上の設定部位に基づいて、相変化用超音波送信部18によって相変化を生じさせる部位、および相変化用の超音波強度・長さ等の音響条件をあらかじめ登録されたパラメータ、或いはユーザにより入力されたパラメータより設定する(ステップS202)。

【0038】

次に、統合制御部26は、相変化検出用超音波制御部22を介して相変化検出用超音波送受信部19を制御し、相変化検出用超音波を治療部位に照射し、エコー信号に基づいて相変化前のエコー強度 I_{pre} を取得し、相変化定量用信号処理部22で処理できるように装置内の図示を省略したメモリに保存する(ステップS203)。また、統合制御部26は、上記設定内容に基づいて相変化用超音波制御部21を介して相変化用超音波送信部18を制御し、相変化用超音波を治療部位に照射し(ステップS204)、相変化検出用超音波送受信部19を用いて相変化後のエコー強度 I_{Cpost} を取得する(ステップS205)。

30

【0039】

そして、統合制御部26は、治療部位である標的部位における" $I_{Cpost} - I_{pre}$ "の値が予め設定された所定値である、相変化閾値 $I_{ref}(change)$ よりも大きいかが否かを判定する(ステップS206)。 $I_{Cpost} - I_{pre}$ の値が $I_{ref}(change)$ よりも小さい場合、統合制御部26は、相変化が生じていないためユーザに異常を通知し、治療をサスペンドする(ステップS207)。

40

【0040】

" $I_{Cpost} - I_{pre}$ "の値が $I_{ref}(change)$ よりも大きい場合には、統合制御部26は治療用超音波制御部23を介して治療用超音波送信部20を制御し、治療部位16に対して、予め登録されたあるいはユーザにより設定された強度及びパルス長の治療用超音波の照射を開始する(ステップS208)。また、相変化検出用超音波送受信部19は、予め設定された時間間隔毎に焦点領域すなわち相変化を生じた部位のエコー信号強度 I_{th} を取得

50

する(ステップS209)。そして、統合制御部26は、相変化用超音波照射直後のエコー強度(ICpost)からエコー信号強度I_{th}を減算した値(ICpost - I_{th})が予め登録された、或いはユーザが設定した閾値(割合)I_{ref}(th)よりも大きいかが判断する(ステップS210)。

【0041】

(ICpost - I_{th} < I_{ref}(th))場合、統合制御部26は、治療用超音波制御部23を介して治療用超音波送信部20を制御し、治療用超音波の照射を停止する(ステップS211)。そして、統合制御部26は、焦点部位を治療済領域として記録し、画面上他の領域と区別して表示する(ステップS212)。

【0042】

I_{post} - I_{th} > I_{ref}(th)である場合、統合制御部26は、治療用超音波の照射時間が予め登録された、或いはユーザが設定した最大治療時間Time(th)よりも長い場合には、治療用超音波制御部23を介して治療用超音波送信部20を制御して超音波照射を停止し(ステップS213でYes S214)、治療が不完全であることを記録し、かつユーザに通知する(ステップS215)。治療用超音波の照射時間が予め登録された、或いはユーザが設定した最大治療時間Time(th)よりも短い場合には(ステップS213でNo)、処理はステップS209に移行する。

【0043】

2)ユーザが治療部位を設定する場合で、特に治療が終了したことを厳密に知る必要がある場合の処理

図3は、ユーザが治療部位を設定する場合で特に治療が終了したことを厳密に知る必要がある場合の処理内容を説明するためのフローチャートである。当該フローチャートに相当するプログラムも、図1には図示されていないメモリに格納され、処理部であるCPUで実行される。

【0044】

図3に示される処理は、基本的には図2に示される処理と同じであるが、治療用超音波終了条件として、焦点でのICpost - I_{th}とI_{ref}(th)の大小判定処理(ステップS310)に加えて、ICpost - I_{th}と予め設定された治療部位周辺部の閾値I_{ref}(th_{lim})の大小判定処理(ステップS311)が追加されている。つまり、ICpost - I_{th} < I_{ref}(th)(ステップS310でNo)で、かつ、焦点近傍でのICpost - I_{th} > I_{ref}(th_{lim})(ステップS311でYes)を満たす場合に、統合制御部26は、治療用超音波制御部23を介して治療用超音波送信部20を制御し、治療用超音波照射を正常に終了させ(ステップS312)、上述の条件を満足した焦点部位を、治療済領域として記録し、画面上他の領域と区別して表示する(ステップS313)。

【0045】

3)ユーザが治療範囲を設定し、装置にて焦点数および照射順序を算出する場合の処理

図4は、ユーザが治療範囲を設定し、装置にて焦点数および照射順序を算出する場合の処理内容を説明するためのフローチャートである。当該フローチャートに相当するプログラムも、図1には図示されていないメモリに格納され、処理部であるCPUによって実行される。

【0046】

図4に示される処理は、基本的には図2に示される処理と同じであるが、ユーザが直接治療用焦点を設定するのではなく治療領域、治療範囲を設定し、その設定と、装置側で予め登録された、或いはユーザが設定したパラメータに基づいて、統合制御部26が領域を完全にカバーするのに最適な焦点の数および焦点の移動の順番を設定し、各焦点毎に治療を行うようにする。また、統合制御部26は、ICpost - I_{pre}がI_{ref}(change)より小さい場合には相変化フラグを立て(ステップS407)、治療用超音波をTime(th)より長く照射してもICpost - I_{th}がI_{ref}(th)よりも大きい場合には治療不完全フラグを立て(ステップS415)、正常に治療が完了した場合には治療完了フラグを立てる(ステップS412)。そして、統合制御部26は、これらのフラグを用いて、治療範囲内で治療

10

20

30

40

50

が正常に完了したか否かがユーザにとって明確に区別できるように表示する（ステップ S 4 1 6）。

【 0 0 4 7 】

4) ユーザが治療範囲を設定し、装置にて焦点数および照射順序を算出する場合で特に治療が終了したことを厳密に知る必要がある場合の処理

図 5 は、ユーザが治療範囲を設定し、装置にて焦点数および照射順序を算出する場合で特に治療が終了したことを厳密に知る必要がある場合の処理を説明するためのフローチャートである。当該フローチャートに相当するプログラムも、図 1 には図示されていないメモリに格納されている。

【 0 0 4 8 】

図 5 に示される処理は、基本的には図 4 に示される処理と同じであるが、治療用超音波終了条件として、焦点での $I_{Cpost} - I_{th}$ と $I_{ref}(th)$ の大小判定処理（ステップ S 5 1 0）に加えて、 $I_{Cpost} - I_{th}$ と予め設定された治療部位周辺部の閾値 $I_{ref}(th_{lim})$ の大小判定処理（ステップ S 5 1 1）が追加されている。つまり、 $I_{Cpost} - I_{th} < I_{ref}(th)$ （ステップ S 5 1 0 で No）で、かつ、焦点近傍での $I_{Cpost} - I_{th} > I_{ref}(th_{lim})$ （ステップ S 5 1 1 で Yes）を満たす場合に、統合制御部 2 6 は、治療用超音波制御部 2 3 を介して治療用超音波送信部 2 0 を制御し、治療用超音波照射を正常に終了させる（ステップ S 5 1 3）。

【 0 0 4 9 】

< 相変化用超音波、相変化確認用超音波、およびマイクロバブル保持用超音波の照射シーケンスの例 >

以上、本実施例の超音波診断治療装置において、超音波照射時間を必要最低限度に抑えつつ、治療部位の確認を行いながら治療を行うための数々の処理フローを説明してきた。続いて、上記処理を効率よく行うための相変化用超音波、相変化確認用超音波、およびマイクロバブル保持用超音波の照射シーケンスについて図 1 2、図 1 3 を用いて説明する。

【 0 0 5 0 】

図 1 2 中の上段、中段、下段にはそれぞれ相変化用超音波、相変化確認用超音波、およびマイクロバブル保持用超音波の照射シーケンスの一例を示しており、横軸は時間であり、縦軸はその強度を示す。同図に見るように、相変化部位 PH - 1、PH - 2 ... PH - N に対して、順次、相変化用超音波を送信する。これらの超音波は、図 1 の超音波診断治療装置においては、それぞれ対応する制御部 2 1、2 2、3 0 の制御に従い相変化用超音波送信部 1 8、相変化検出用超音波送受信部 1 9、マイクロバブル保持用超音波送信部 2 9 より送信される。

【 0 0 5 1 】

まず、図 2 中の S 2 0 1 および S 2 0 2 に示すステップにおいて治療領域中の相変化用超音波を照射する部位 PH - 1 ~ PH - N を設定する。PH - 1 ~ PH - N の各部位について、順番にまず相変化用超音波 1 2 1 を照射し、直後に相変化確認用超音波 1 2 2 を照射し相変化によるマイクロバブル生成の有無を確認する。マイクロバブルが生成したことが確認できた場合には、マイクロバブル保持用超音波 1 2 3 を照射する。あらかじめ設定された時間の後に再び相変化確認用超音波 1 2 4 を照射しマイクロバブルの保持を確認する。すなわち、相変化用超音波 1 2 1 を照射後、相変化確認用 1 2 2、1 2 4 等を同期して照射するよう制御される。なお、マイクロバブル保持用超音波 1 2 3 の照射は、連続的な照射、あるいは後で具体例を例示するようなパルス的な照射を用いることができる。

【 0 0 5 2 】

以上のシーケンスを PH - 1 から PH - N まで連続して行う。この際、相変化用超音波および相変化確認用超音波はその焦点を PH - 1 から PH - N までの照射対象を移動させるのに対し、マイクロバブル保持用超音波は治療を行う PH - 1 から PH - N の領域を常に 0.72 W/cm^2 以上の超音波強度にて照射する。PH - 1 から PH - 1 全ての領域にて相変化を生じた後、図示されない治療用超音波を PH - 1 から PH - 1 全てを含む領

10

20

30

40

50

域を治療に十分な超音波強度・時間に暴露できるように照射する。なお、腫瘍サイズが大きいなどしてマイクロバブル保持用超音波あるいは治療用超音波がPH-1からPH-Nまでの領域をカバーできない場合には、治療部位を分割して治療を行う。

【0053】

また、異なる照射シーケンスの例を、図13を用いて説明する。本例においては、まず、図2中のS201およびS202に示すステップにおいて治療領域中の相変化用超音波131を照射する部位PH-1～PH-Nを設定する。このPH-1～PH-Nの各部位について、順番に相変化用超音波131とマイクロバブル保持用超音波133とを同時に照射し、あらかじめ設定された時間の後、相変化確認用超音波132を照射する。マイクロバブルが生成することが確認できた場合には、次の部位に移動する。以上のシーケンスをPH-1からPH-Nまで連続して行う。すなわち、相変化用超音波送信部18とマイクロバブル保持用超音波送信部29とが同期して同時に照射を開始するように制御され、更には相変化確認用超音波132もこれらに同期して照射が行われるよう制御される。

【0054】

この際、相変化用超音波131および相変化確認用超音波132はその焦点をPH-1からPH-Nまでの照射対象を移動させるのに対し、マイクロバブル保持用超音波133は治療を行うPH-1からPH-Nの領域を常に $0.72\text{W}/\text{cm}^2$ 以上の超音波強度にて照射することは図12の照射シーケンスと同様である。PH-1からPH-N全ての領域にて相変化を生じた後、図示されない治療用超音波をPH-1からPH-N全てを含む領域を治療に十分な超音波強度・時間に暴露できるように照射する。なお、腫瘍サイズが大きいなどしてマイクロバブル保持用超音波あるいは治療用超音波がPH-1からPH-Nまでの領域をカバーできない場合には、治療部位を分割して治療を行うことは、図12の照射シーケンスと同様である。

【実施例2】

【0055】

<一つの超音波照射装置に複数の機能を兼ねさせる例>

図1に図示した実施例1の超音波治療装置の構成においては相変化用、相変化検出・確認用、マイクロバブル保持用、および治療用の4種類の超音波の送受信を行う。このうち相変化確認用については専用に通常の超音波診断装置用の探触子と同等の機能を有する超音波送受信機器を用いるが、それ以外については同一の超音波照射装置を用いることが装置の簡便化および安全性の確保上有利となる場合が考えられる。以下、ひとつの超音波照射装置に複数の機能を兼ねさせる第2の実施例について図を用いて説明する。

【0056】

図14A、図14Bは、このような複数の機能を有するトランスデューサ、すなわち超音波照射装置の一例の模式図であり、それぞれ平面図と、その中心を通る任意の角度における断面図を示している。本実施例の超音波照射装置190は、凹面型のお椀状の形体をしており、外側超音波振動子（以下、外側と略す）31-1～31-Nと内側超音波振動子（以下、内側と略す）32-1～32-Nの二重に複数の超音波振動子が配置されている。外側31-1～31-N、及び内側32-1～32-Nの超音波振動子は、それぞれ振幅と位相を独立して制御できるように構成されている。なお、図14Bにおいて、31-M、31-L、32-M、32-Lはそれぞれ、所定の角度における断面に位置する外側、内側の超音波振動子を示している。なお、本説明における内側と外側は概念的なものであり、それぞれがより小さく分割された振動子の集合体であっても構わない。

【0057】

図15A、15B、15Cを用い、図14A、14Bに示す超音波照射装置190を使って相変化用、マイクロバブル保持用、および治療用の各超音波の照射を仕分ける方法について説明する。先に説明したように、相変化用超音波を照射する際には、最も高い音圧が必要とされるため、図15Aに示すように、外側31-1～31-N、および内側32-1～32-Nの全ての超音波振動子を目的とする部位に焦点を結ぶよう照射する。図15Bに示すように、マイクロバブル保持用超音波を照射する際には、内側32-1～32

- Nの超音波振動子のみを用いて焦点領域が広がるようにする。治療部位16の大きさによって内側32-1~Nの一部のみを利用する、あるいは内側32-1~Nの各超音波振動子へ印加する波形の位相を制御することにより焦点領域の大きさを制御することができる。図15Cに見るように、治療用超音波を照射する際には、外側31-1~Nの超音波振動子のみを用いてマイクロバブル保持用超音波よりも高い超音波強度を生成可能とする。治療部位16の大きさによって外側31-1~Nの一部のみを利用する、あるいは外側31-1~Nの各超音波振動子へ印加する波形の位相を制御することにより治療用超音波の焦点領域の大きさを制御することができる。

【0058】

続いて、図16A、16B、16Cを用いて本実施例の超音波照射装置の異なる使用例について説明する。本例においては、相変化用、マイクロバブル保持用、および治療用の各超音波いずれも外側31-1~31-Nおよび内側32-1~32-Nの全ての超音波振動子を用いて照射する。しかし、図16Aに示すように、相変化用超音波の照射の場合、全ての素子を焦点領域191に収束するように照射する。一方、マイクロバブル保持用、および治療用の各超音波照射においては、外側31-1~31-Nの各素子を幾何学的に異なる焦点B194あるいは焦点C195に収束するよう照射し、さらに内側32-1~32-Nの各素子を、焦点B194および195Cと幾何学的に異なる焦点A193に収束するよう照射する。本実施例の一個の超音波照射装置190を使った以上のような照射により、一つの仮想的な焦点領域192を形成し、高い超音波強度が必要な相変化用超音波と、広い焦点領域が必要なマイクロバブル保持用、および治療用の各超音波照射とを使い分けることが可能となる。

【0059】

<実験例>

以下、上述した実施例に基づいた実験例について具体的に説明する。

【0060】

1) 実験例1：超音波照射による音響キャビテーション生成とエコー信号強度変化との関係（水中）について

図6は、水中で音響キャビテーションが生成する程度と超音波診断装置で観察されるエコー信号強度の変化との関係を調べる際に用いた実験系を示す図である。図6の構成は、実施例1に係る図1の装置構成と相違するが、超音波照射装置であるトランスデューサ7は相変化検出用超音波送受信部19と治療用超音波送受信部20を足したものに相当し、相変化観察用超音波診断装置プローブ8は相変化用超音波送受信部18に相当する。また、相変化用波形及び音響キャビテーション用波形発生装置10と増幅器11を足したものが相変化検出用超音波制御部22と治療用超音波制御部23を足したものに相当する。

【0061】

図6で示されるように、樹脂製水槽1に37に設定された脱気水2を満たした状態で、サンプル封入チューブ3に封入したサンプル4は、チューブごとチューブ端固定クリップ5-1、5-2、およびサンプル固定具6を用いて水中に固定される。また、サンプル相変化用およびキャビテーション生成（治療）用収束超音波トランスデューサ7は、直径40mmでF数が1であり、1.1MHz周波数の治療用超音波を照射することができるようになってい

【0062】

サンプル4は、相変化観察用超音波診断装置プローブ8によりトランスデューサ7の焦点に保持される。超音波診断装置9は、トランスデューサ7を用いてエコー信号（相変化検出用超音波の反射波）を取得しつつ、さらに水中マイクロフォン12によりサンプル4からの音響信号を取得しながら、相変化用波形および音響キャビテーション用電気信号発生装置10および増幅器11を用いて超音波トランスデューサ7より相変化用超音波を約1ミリ秒間照射し、続いて音響キャビテーション用超音波を5秒間照射した。なお、13は水中マイクロフォン12に接続されたオシロスコープを示している。

【0063】

10

20

30

40

50

相変化用超音波の強度は 750 W/cm^2 に固定し、音響キャビテーション用超音波（治療用超音波）の強度を $0 \sim 600 \text{ W/cm}^2$ まで変化させて照射し、音響キャビテーション用超音波照射中5秒間の超音波焦点におけるエコー信号の平均値を超音波照射前の値から引いた値（相対エコー信号変化）および音響キャビテーション照射中5秒間の周波数 0.55 MHz の信号の平均値（相対分調波強度）を算出し、それぞれ超音波画像上の変化とキャビテーション生成の程度の指標とした。当該実験は相変化ナノ液滴ありなしで行い、相変化ナノ液滴ありについては以下の調製方法により得られた分散液を $1/100$ に希釈して用いた。

【0064】

続いて、ナノ粒子の調製方法について簡単に説明すると、以下の成分と一緒に添加し、 20 ml の蒸留水をゆっくり添加しながら、ホモジナイザー *ULTRA-TURRAX T25*（Janke&Kunkel, Staufen Germany）中にて 9500 rpm で氷温にて1分間ホモジナイズした。

【0065】

グリセロール・・・ 2.0 g
 トコフェロール・・・ 0.02 g
 コレステロール・・・ 0.1 g
 レシチン・・・ 1.0 g
 パーフルオロペンタン・・・ 0.1 g
 パーフルオロヘプタン・・・ 0.1 g

ホモジナイズにより得られたエマルションを、ホモジナイザー *Emulsiflex-C5*（Avestin, Ottawa Canada）中で 20 MPa にて高圧乳化処理を2分間行い、 0.4 \mu m のメンブレンフィルターによりろ過した。以上の処理によりほぼ透明のマイクロエマルションを得た。得られたマイクロエマルションの 98% 以上が 200 nm 以下の直径を有することが動的光散乱式粒径分布測定装置 *LB-550*（堀場製作所、東京）にて確認できた。

【0066】

図7A、図7B、図7Cは、当該実験の結果の一例を示す図である。同図において、横軸が音響キャビテーション生成用超音波強度縦軸左に相対エコー信号強度を示し、縦軸右に相対分調波強度を示している。

【0067】

図7Aは相変化ナノ液滴が入っていない場合の結果を示し、図7Bは相変化ナノ液滴が入っている場合の結果を示している。また、図7Cは相変化ナノ液滴が入っており、かつ、音響キャビテーション生成用超音波照射時に3倍高調波成分である 3.3 MHz を 2 kW/cm^2 の強度で 20 ms 毎に 30 \mu s 照射した場合の結果を示している。いずれにおいても分調波が生成して音響キャビテーションが発生するのとほぼ同時にエコー信号の変化が見られるという結果であり、エコー信号の変化を計測することにより音響キャビテーションの生成を確認することができることが明らかである。なお、治療用超音波周波数を 0.5 MHz 、 1.5 MHz および 2.0 MHz に変化させた場合にも、同様の結果が確認できた。また、図7Bに比べ図7Cではより低い超音波強度でエコー信号および分調波強度の上昇が見られており、同様の効果は3倍高調波の強度を $1 \sim 5 \text{ kW/cm}^2$ の範囲、頻度を $1 \sim 1000 \text{ ms}$ 毎、長さを $10 \sim 10000 \text{ \mu s}$ に変化させて実験を行っても同等の効果が得られた。

【0068】

次に、本実施例におけるマイクロバブル保持用超音波の効果について検討を行った。結果の一例を図17A、図17Bに示す。本結果は、図7A - 図7Cに結果を示す検討と同じ実験系を用い、相変化ナノ液滴を相変化用として 3.3 MHz 、 2 kW/cm^2 、 3 \mu s の条件で超音波を照射し、続けて 1.1 MHz 、 0.72 kW/cm^2 の保持用超音波を1ミリ秒オン、1ミリ秒オフのパルス照射を N 回（ N は1以上の自然数）行うことにより、マイクロバブル保持用超音波に振幅変調を行い、 0.12 s 照射した際に得られ

10

20

30

40

50

たスペクトログラムおよびこのスペクトログラム中のマイクロバブル保持用超音波の周波数成分(1.1MHz)の時間変化を抜き出して示したものである。図17A、図17Bに示すように、マイクロバブルからの超音波エコー信号の強度が振幅変調に同期して変動するため、マイクロバブル保持用超音波の照射によりマイクロバブルからの気泡エコー信号が観測できることがわかった。

【0069】

この結果を元に、さらに、xミリ秒オン、yミリ秒オフ(x:1,10,30 y:x×1, x×5, x×10)について同様の実験を行い、マイクロバブル保持用超音波照射時の1.1MHzにおける最大信号値をプロットした結果を図18に示す。各オン時間いずれにおいてもオン時間の5倍までのオフ時間をあけてもマイクロバブルの保持ができていたことがわかる。なお、相変化用超音波の周波数を0.75~5MHz、強度を0.5~5kW/cm²の範囲で変化させ、また、マイクロバブル保持用超音波の周波数を0.5~2MHzの範囲で変化させても同様の結果が得られた。

10

【0070】

以上のように、音響キャビテーションの生成が確認でき、また、マイクロバブル保持用超音波の効果が検証できたため、実験例2のような実際の腫瘍治療の実験に移行した。

【0071】

2) 実験例2: 超音波照射による音響キャビテーション生成とエコー信号強度変化との関係(マウス腫瘍)について

当該実験では、図8に示す実験系を用いて、皮下にColon26実験腫瘍を移植したマウスに相変化ナノ液滴を静脈注射して音響キャビテーションを生成した際の相対エコー信号強度の変化を調べた。基本的には、図6のサンプルを麻酔下のマウス14に変えて試験を行った。

20

【0072】

図8中、樹脂製水槽1に37℃に設定された脱気水2を満たした状態で、実験例1と同じ方法で調製された相変化ナノ液滴が0.1ml静脈投与されたマウス14(麻酔下)を、マウス固定具15を用いて水中に固定する。サンプル相変化用およびキャビテーション生成用(治療用)収束超音波トランスデューサ7は直径40mmでF数が1であり、1.1MHz周波数の治療用超音波を照射することができる。マウス14は相変化観察用超音波診断装置プローブ8によりトランスデューサ7の焦点に保持される。超音波診断装置9は、トランスデューサ7を用いてエコー信号(相変化前)を取得しつつ、相変化用電気信号および音響キャビテーション用波形発生装置10および増幅器11を用いて超音波トランスデューサ7によって相変化用超音波を約1ミリ秒間照射し、続いて音響キャビテーション用(治療用)超音波を20秒間照射した。相変化用超音波の強度は750W/cm²に固定し、音響キャビテーション用超音波の強度は500W/cm²とした。超音波照射のエコー信号の平均値を超音波照射前のエコー信号の平均値から引いた値(相対エコー信号変化)を焦点と当該焦点から3ピクセル外れた焦点外郭、および焦点から15ピクセル外れた非焦点についてそれぞれ算出し、超音波画像上の変化の指標とした。

30

【0073】

図9A~図9D、及び図10は、当該実験の結果の一例を示す図である。図9A~図9Dは本試験例におけるマウス腫瘍の超音波画像であり、それぞれ相変化用超音波及び音響キャビテーション生成用(治療用)超音波照射前、相変化用超音波照射後、音響キャビテーション生成用超音波照射5秒後、および音響キャビテーション生成用超音波照射15秒後の画像をそれぞれ示している。相変化により焦点領域においてマイクロバブルが生成して輝度が高くなり、音響キャビテーション用超音波の照射により輝度変化が持続するものの、図9Dに示すように、15秒後には輝度が落ちていることが分かる。

40

【0074】

図10は、図9の結果を得るための基となったエコー信号を時間毎にプロットしたものである。図10からも分かるように、音響キャビテーション用超音波照射後10秒から15秒の間に焦点領域のエコー信号が低下し、かつ焦点外郭の信号が上昇していることが明

50

らかである。超音波照射後の組織観察により、焦点部位では組織破壊（溶解）が進行し、また、焦点外殻では加熱凝固が生じていることが分かった。

【 0 0 7 5 】

この結果より、相変化ナノ液滴と超音波との組み合わせにより音響キャビテーションを生成すると焦点部位では組織破壊（溶解）が進行し、また、焦点外殻では加熱凝固が生じ、それぞれ超音波エコー信号上強度の低下ならびに強度の上昇を生じることが分かった。

【 0 0 7 6 】

3) 実験例 3 : 画像モニタリング下の音響キャビテーション生成（マウス腫瘍）について

実験例 3 では、図 8 の実験系を用い、実験例 2 で分かった相変化ナノ液滴共存下での音響キャビテーション生成によるエコー信号上の変化が治療効果に関係しているかどうかを調べている。このために、直径約 1 c m の腫瘍径に対して超音波の焦点がほぼ全域に当たるよう位置を変化させながら相変化用および音響キャビテーション用超音波を照射し腫瘍径の変化を調べた。

【 0 0 7 7 】

相変化ナノ液滴なしの場合には、一箇所につき超音波を 3 0 秒照射した。相変化ナノ液滴を投与させる場合には、各部位で超音波エコー信号が半分以下に低下した時に超音波照射を終了した。超音波エコー信号が半分に低下するのに必要な平均時間は音響キャビテーション用超音波照射後約 1 3 分であった。

【 0 0 7 8 】

図 1 1 は、実験例 3 の結果の一例を示す図である。図 1 1 において、横軸は超音波照射を行った後の経過日数を示し、縦軸は回転楕円体を仮定してノギスにて腫瘍径を測定して算出した相対腫瘍体積を示している。照射時間 3 0 秒と長い超音波単独がほとんど対照実験と差が見られないのに対し、1 0 秒照射の相変化ナノ液滴投与群では優位に腫瘍体積の抑制効果が見られている。この結果より、相変化ナノ液滴共存下で音響キャビテーションを生成し、照射時のエコー信号が低下した時点で治療を終了することで治療に必要な超音波照射が行えることが明らかになった。

【 0 0 7 9 】

なお、治療用超音波周波数を 0 . 5 、 1 . 5 、および 2 . 0 M H z に変化させた場合にも同様の結果が確認できた。これらの検討結果より、相変化ナノ液滴共存下で音響キャビテーションを生じその過程を超音波診断装置でモニターすることで治療に必要な超音波照射が可能であることが分かった。

【 0 0 8 0 】

<まとめ>

以上説明した各種の実施例は、まず、生体投与時に液体であり、超音波照射により相変化を生じて気体となる超音波造影剤を生体に投与する。そして、その生体の治療部位に対して相変化用超音波（低周波である必要はない）を照射し、造影剤に相変化を起こさせる。その後、当該治療部位に対して、治療用超音波（0 . 5 ~ 2 . 5 M H z の低周波超音波）を照射し、キャビテーションを生成させる。また、治療用超音波が照射された治療部位からのエコー信号（ I_{th} ）を取得し、その信号強度が治療用閾値（ $I_{Cpost} - I_{ref}(th)$ ）よりも大きい場合に治療が完了したと判定する。

【 0 0 8 1 】

具体的には、相変化後のエコー信号強度 I_{Cpost} と治療部位からのエコー信号強度 I_{th} との相対信号強度が所定の閾値 $I_{ref}(th)$ よりも小さくなった場合に治療完了と判断するようにしても良い。さらに具体的には、エコー信号の強度が、治療用超音波照射開始（治療開始）時のエコー信号強度の $1 / 2$ 以下となった場合に治療が完了したと判定する。このようにすることにより、必要十分な治療効果が得られた段階で超音波照射を停止することができる。よって、超音波の照射が不足していたり、照射し過ぎたりすることもなく、安全に治療することができるようになる。

【 0 0 8 2 】

10

20

30

40

50

さらに、治療が完了したと判定された箇所を治療済箇所として表示部に表示するようにしてもよい。これにより、ユーザは視覚的に治療の完了を知ることができるようになる。

【 0 0 8 3 】

また、治療部位（焦点領域）からのエコー信号（治療エコー信号）だけでなく、治療部位の外郭周辺部におけるエコー信号（外郭エコー信号）も取得する。そして、治療エコー信号の強度が治療用閾値よりも大きく、かつ、外郭エコー信号の強度が周辺凝固判定用閾値（ $I_{Cpost} - I_{ref}(th_lim)$ ）よりも小さい場合に、治療が完了したと判定する。より具体的には、治療部位のエコー信号の強度が、治療用超音波照射開始（治療開始）時のエコー信号強度の $1/2$ 以下となった場合（つまり、治療部位の相対エコー信号が $1/2$ 以下）、かつ、外郭部のエコー信号の強度が治療開始時のエコー信号強度の 1.5 倍以上となった場合（つまり、外郭部の相対エコー信号が 1.5 以上）に、治療が完了したと判定する。

10

【 0 0 8 4 】

このようにすることにより、治療部位を封じ込めることができるので、仮に一部の腫瘍等が治療されず残存したとしても、生体などの照射対象の他の部位にそれが飛散して転移するという事態を回避することを可能とする超音波診断治療装置が実現できる。

【 産業上の利用可能性 】

【 0 0 8 5 】

本発明は超音波診断治療装置、特に、相変化型超音波造影剤と超音波を組み合わせる超音波診断治療装置に有用である。

20

【 符号の説明 】

【 0 0 8 6 】

- 1 ... 樹脂製水槽
- 2 ... 37 に設定された脱気水
- 3 ... サンプル封入チューブ
- 4 ... サンプル
- 5 ... チューブ端固定クリップ
- 6 ... サンプル固定具
- 7 ... サンプル相変化用およびキャピテーション生成用収束超音波トランスデューサ
- 8 ... 相変化観察用超音波診断装置プローブ
- 9 ... 超音波診断装置
- 10 ... 波形発生装置
- 11 ... 増幅器
- 12 ... 水中マイクロフォン
- 13 ... オシロスコープ
- 14 ... 麻酔下のマウス
- 15 ... マウス固定具
- 16 ... 治療対象部位
- 17 ... 音響カップリング剤
- 18 ... 相変化用超音波送信部
- 19 ... 相変化検出用超音波送受信部
- 20 ... 治療用超音波送信部
- 21 ... 相変化用超音波制御部
- 22 ... 相変化定量用超音波制御部
- 23 ... 治療用超音波制御部
- 24 ... 相変化定量用信号処理部
- 25 ... 治療効果モニタリング用信号処理部
- 26 ... 統合制御部
- 27 ... 画像処理部

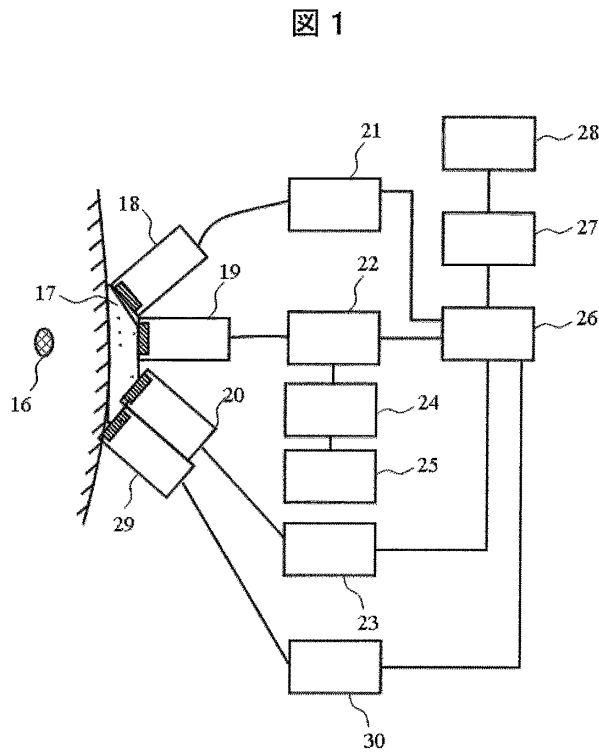
30

40

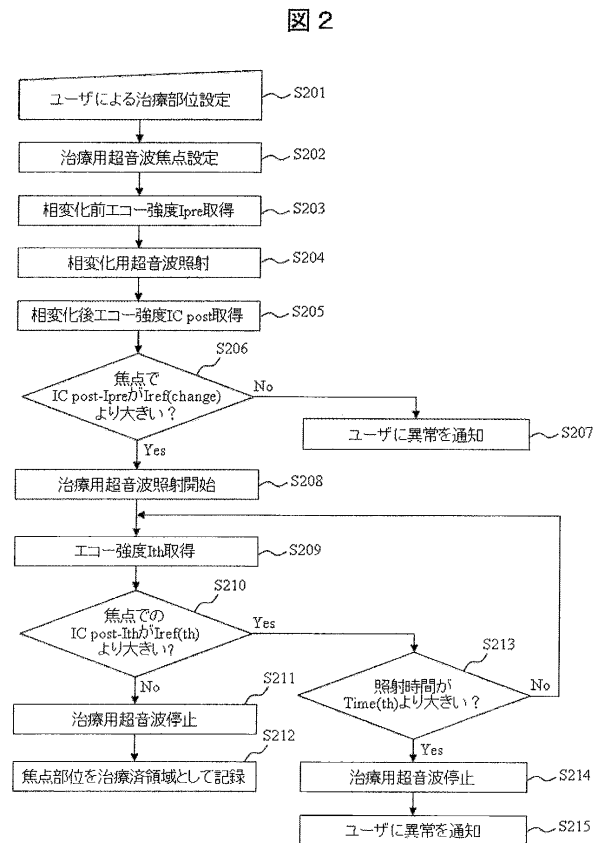
50

- 28 ... 入力・表示部
- 29 ... マイクロバブル保持用超音波送信部
- 30 ... マイクロバブル保持用超音波制御部
- 31 ... 超音波照射装置の外側振動子
- 32 ... 超音波照射装置の内側振動子
- 190 ... 超音波照射装置。

【図1】

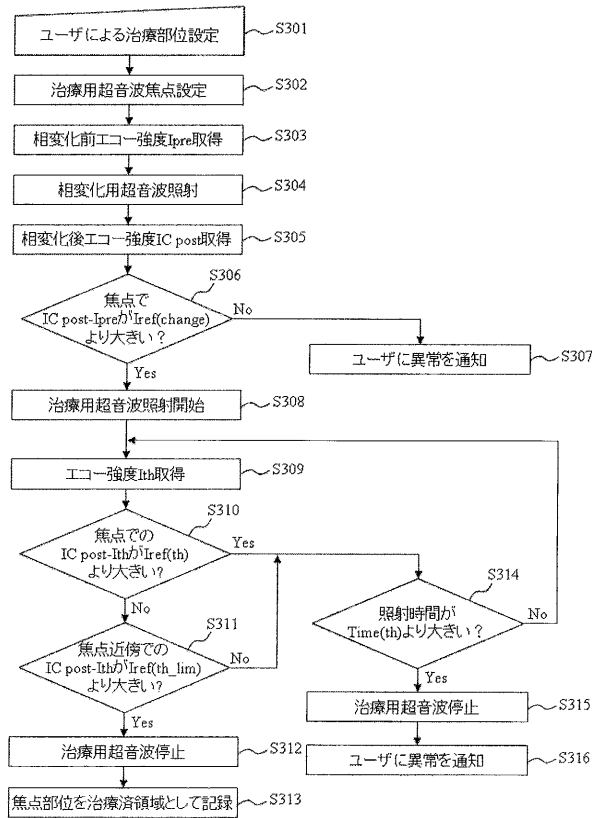


【図2】



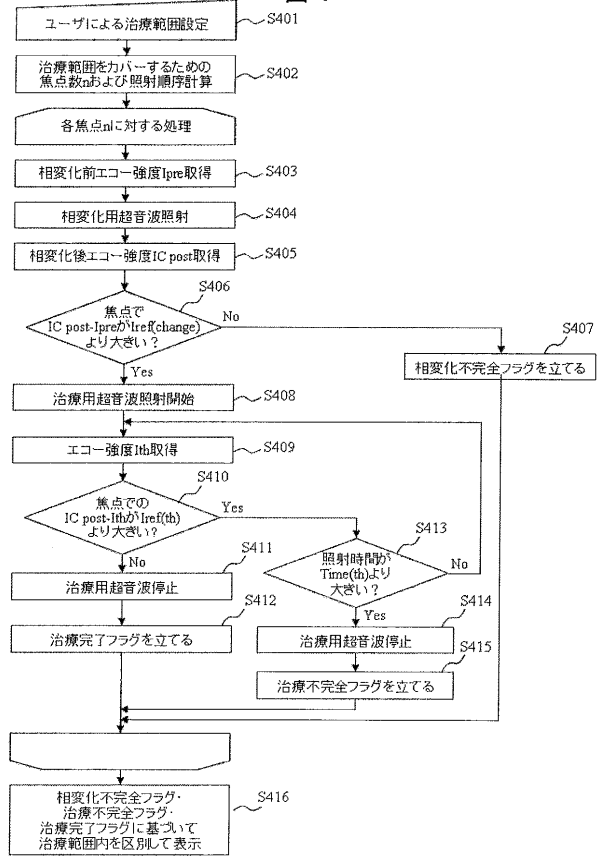
【図3】

図3



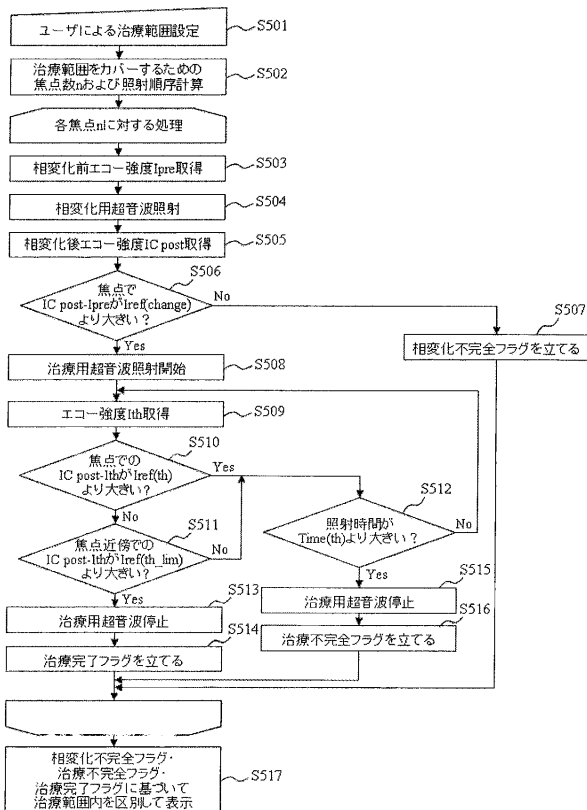
【図4】

図4



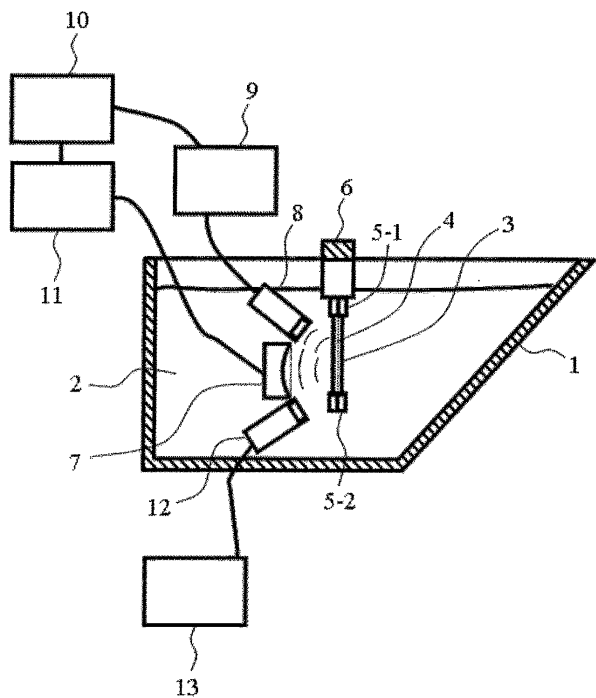
【図5】

図5



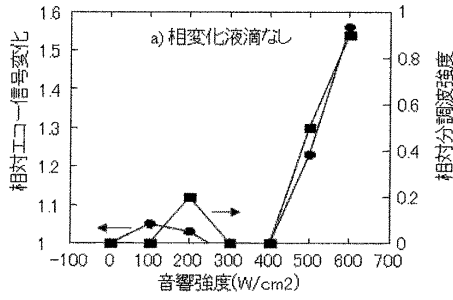
【図6】

図6



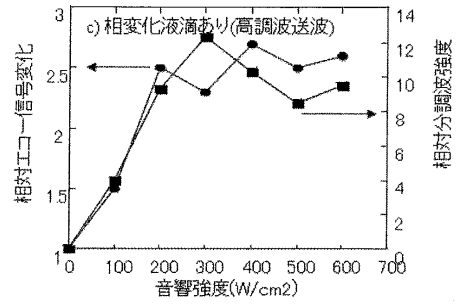
【図7A】

図7A



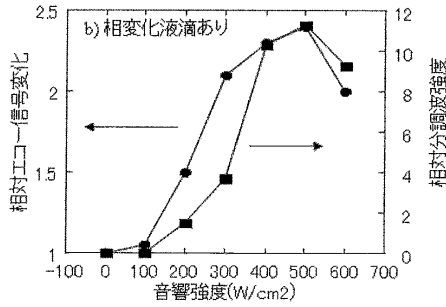
【図7C】

図7C



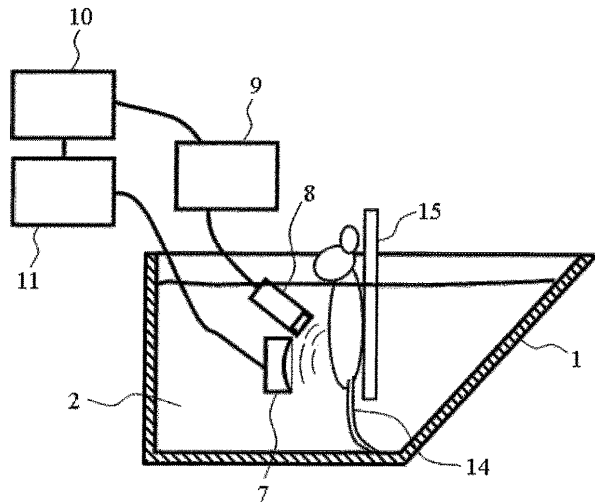
【図7B】

図7B



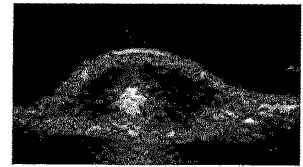
【図8】

図8



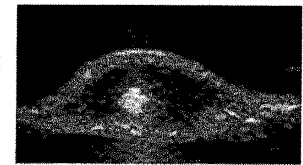
【図9B】

図9B 相変化用超音波照射後



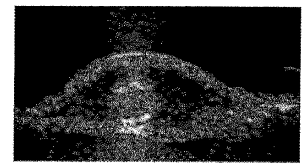
【図9C】

図9C 音響キャビテーション用超音波5秒照射



【図9D】

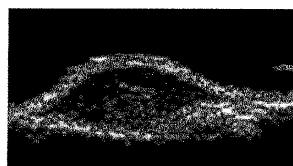
図9D 音響キャビテーション用超音波15秒照射



1cm

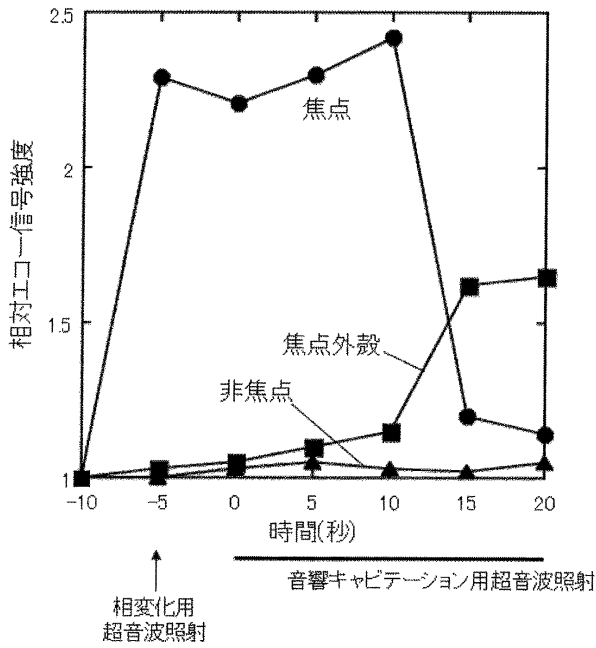
【図9A】

図9A 超音波照射前



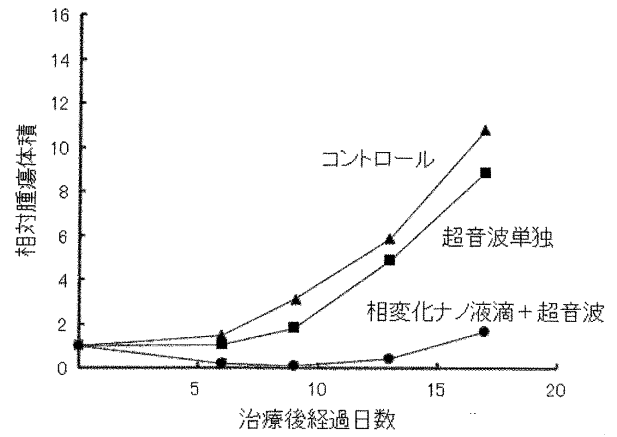
【図10】

図10



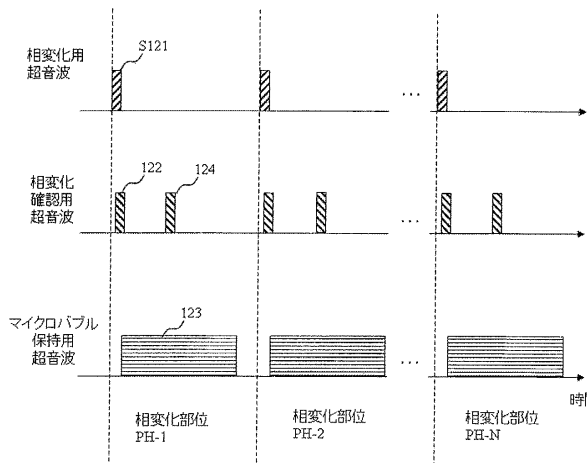
【図11】

図11



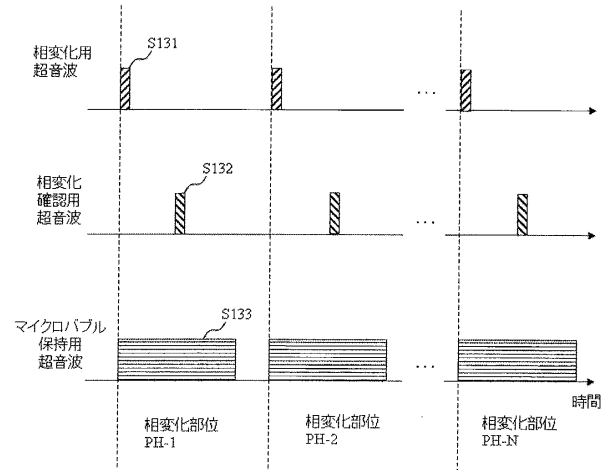
【図12】

図12



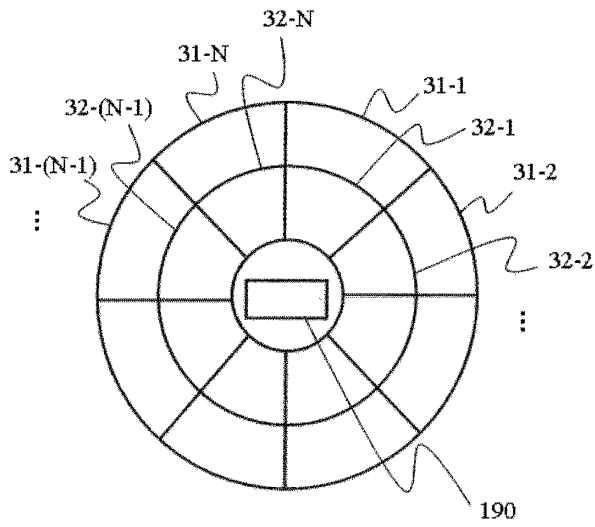
【図13】

図13



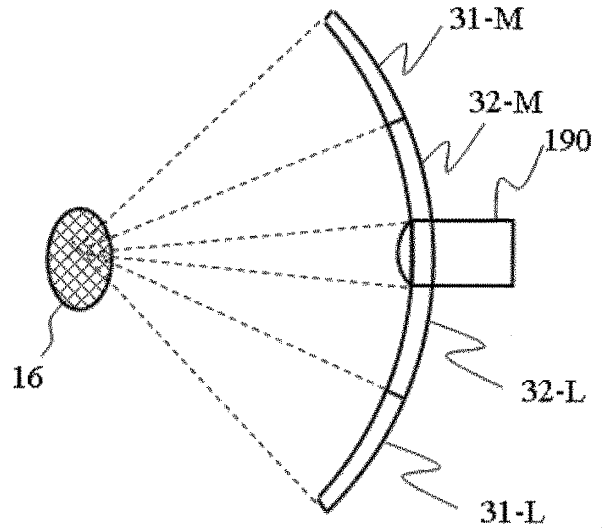
【図14A】

図14A



【図14B】

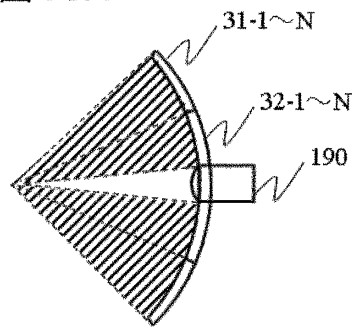
図14B



【図15A】

図15A

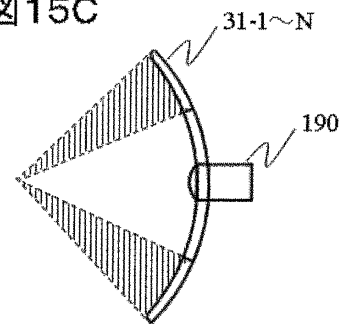
相変化用
超音波



【図15C】

図15C

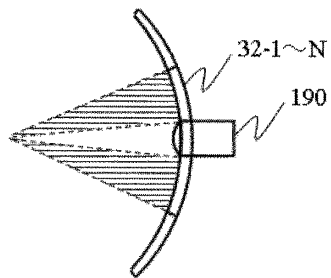
治療用
超音波



【図15B】

図15B

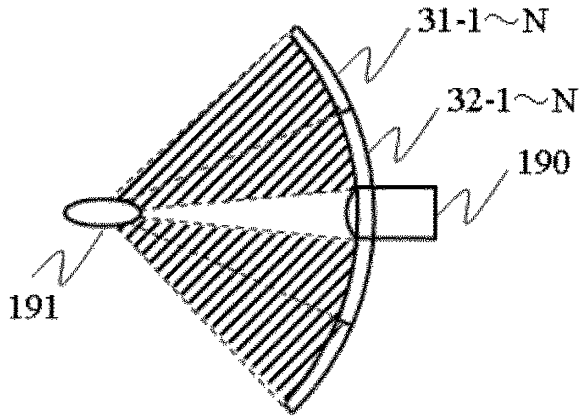
マイクロバブル
保持用超音波



【図16A】

図16A

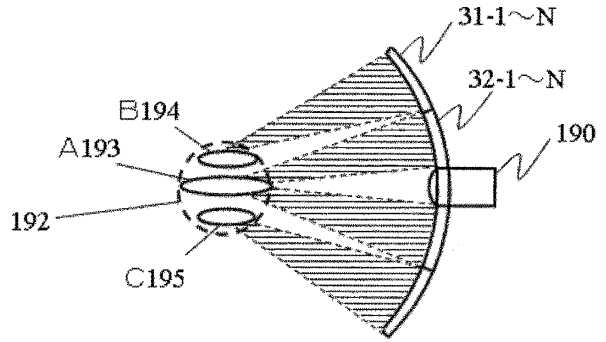
相変化用超音波



【図16B】

図16B

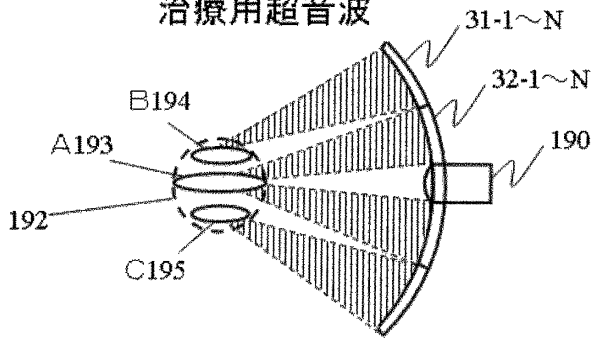
マイクロバブル保持用超音波



【図16C】

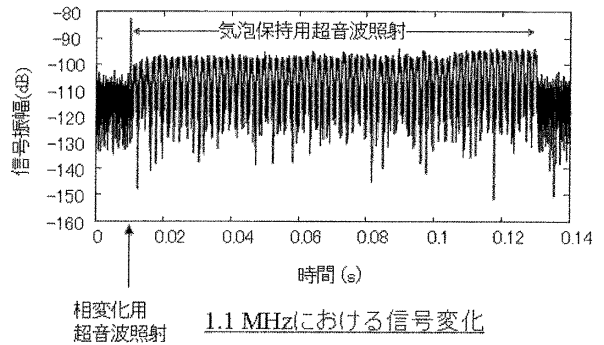
図16C

治療用超音波



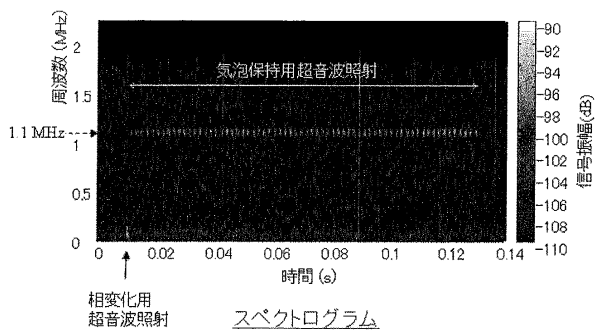
【図17B】

図17B



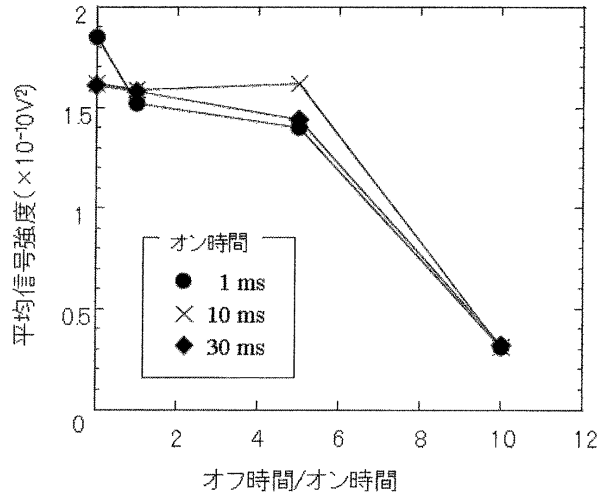
【図17A】

図17A



【図18】

図18



フロントページの続き

(56)参考文献 国際公開第2009/122650(WO, A1)

特表2009-508649(JP, A)

特開2008-212708(JP, A)

特開2007-7279(JP, A)

特開2006-320405(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61B 18/00

专利名称(译)	超声诊断治疗仪		
公开(公告)号	JP5735488B2	公开(公告)日	2015-06-17
申请号	JP2012509659	申请日	2011-04-05
[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 浅見玲衣		
发明人	川畑 健一 浅見 玲衣		
IPC分类号	A61B18/00 A61B8/06		
CPC分类号	A61B8/08 A61B8/13 A61B8/481 A61B2017/00106 A61B2090/378 A61B2503/40 A61N7/02 A61N2007/0039 A61N2007/0052 A61N2007/0065 A61N2007/027		
FI分类号	A61B17/36.330 A61B8/06		
审查员(译)	佐藤 智弥		
优先权	2010090261 2010-04-09 JP		
其他公开文献	JPWO2011125991A1		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

一种用于肿瘤的超声诊断治疗装置，其与相变超声造影剂组合使用。相变超声波发送单元（18）使用相变型超声波造影剂和微气泡保持超声波发送单元（29）照射相变超声波。通过使用相变检测超声波发送器/接收器（19）照射和观察相变，在整个治疗区域（16）中产生并保持微泡，并且需要以该微泡作为目标进行治疗。构造超声诊断治疗装置，其中治疗超声波传输单元（20）在整个治疗部位（16）照射1kW/cm²或更低的中等强度治疗超声波。

