

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

WO2009/122650

発行日 平成23年7月28日(2011.7.28)

(43) 国際公開日 平成21年10月8日(2009.10.8)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 B 18/00 (2006.01)	A 6 1 B 17/36 3 3 0	4 C 1 6 0
A 6 1 B 19/00 (2006.01)	A 6 1 B 19/00 5 0 2	4 C 6 0 1
A 6 1 B 8/06 (2006.01)	A 6 1 B 8/06	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 20 頁)

出願番号 特願2010-505294 (P2010-505294)	(71) 出願人 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
(21) 国際出願番号 PCT/JP2009/000723	
(22) 国際出願日 平成21年2月20日(2009.2.20)	
(31) 優先権主張番号 特願2008-97704 (P2008-97704)	(74) 代理人 110000350 ポレール特許業務法人
(32) 優先日 平成20年4月4日(2008.4.4)	
(33) 優先権主張国 日本国(JP)	(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 〇番地 株式会社日立製作所 中央研究所 内
	Fターム(参考) 4C160 JJ33 JJ35 JJ38 JK03 MM32 4C601 DE06 EE16 FF13 GA40 HH02

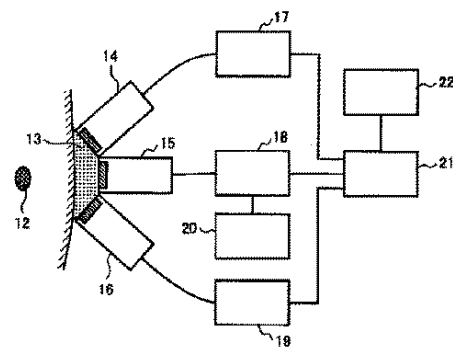
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 超音波照射装置

(57) 【要約】

相変化型超音波造影剤使用の際に用いられる超音波照射装置であり、相変化用と治療用とで超音波照射間に干渉を生じないことを課題とする。相変化には高周波および最大負圧の大きい超音波を、治療にはより低周波およびより最大正圧の大きい超音波を用いる。

【図7】



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

超音波照射により液体から気体への相変化をする造影剤を投与された被検体に対して超音波を照射する超音波照射装置であって、

第 1 超音波及び第 2 超音波を前記被検体に送信し、かつ前記被検体から超音波を受信する超音波送受信部と、

前記第 1 超音波は前記第 2 超音波よりも、周波数が高く、かつ最大負圧値が前記第 2 超音波の最大負圧値以上であることを特徴とする超音波照射装置。

【請求項 2】

前記第 1 超音波は造影剤相変化用超音波であり、前記第 2 超音波は治療用超音波であることを特徴とする請求項 1 に記載の超音波照射装置。 10

【請求項 3】

前記超音波送受信部が受信した信号に基づいて、前記第 2 超音波の照射条件を演算する第 2 超音波条件演算部をさらに有することを特徴とする請求項 1 に記載の超音波照射装置。

【請求項 4】

前記超音波送受信部は、前記第 2 超音波について、最大負圧を前記第 1 超音波の負圧より小さくすることを特徴とする請求項 1 に記載の超音波照射装置。

【請求項 5】

前記超音波送受信部は、前記第 2 超音波について、最大負圧を前記第 1 超音波の負圧より小さくしながら音響強度を調節することを特徴とする請求項 1 に記載の超音波照射装置。 20

【請求項 6】

前記超音波送受信部の受信信号に基づいて前記相変化を確認するための画像を生成する画像処理部をさらに有することを特徴とする請求項 1 に記載の超音波照射装置。

【請求項 7】

前記画像の確認に基づいて、前記第 2 超音波の照射条件を演算する第 2 超音波条件演算部をさらに有することを特徴とする請求項 6 に記載の超音波照射装置。

【請求項 8】

前記超音波送受信部は、前記第 2 超音波について、前記第 1 超音波の周波数 $1/2$ 以下の周波数とすることを特徴とする請求項 1 に記載の超音波照射装置。 30

【請求項 9】

前記超音波送受信部は、前記第 2 超音波について、周波数を前記第 1 超音波の周波数の $1/2$ 以下としてかつ最大負圧を前記第 1 超音波と実質的に同一とすることを特徴とする請求項 1 に記載の超音波照射装置。

【請求項 10】

前記超音波送受信部は、前記第 1 超音波の周波数を 1MHz 以上 10MHz 以下とすることを特徴とする請求項 1 に記載の超音波照射装置。

【請求項 11】

前記超音波送受信部は、前記第 2 超音波について、前記第 1 超音波の周波数の $1/2$ 以下の音波と前記第 1 超音波の周波数の $1/2n$ (n : 1 以上の整数)の音波との合成波とすることを特徴とする請求項 1 に記載の超音波照射装置。 40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、相変化型超音波造影剤を用いる診断・治療に際する超音波照射方法および照射装置に関する。

【背景技術】

【0002】

X線CT、MRI、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 50

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。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を「機能イメージング」と呼ぶ。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。分子イメージングは発生・分化といった生命現象の解明や疾病の診断・治療への応用が期待されることから、現在最も注目を浴びている研究領域のひとつである。なお、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。

【0003】

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Positron Emission Topography(PET)装置および光イメージング装置が挙げられ、前者が臨床上の腫瘍の広がり具合や進行程度（ステージ）の分類を行うためのツールとして、また後者が薬剤開発などで小動物を用いた無侵襲の薬物動態解析ツールとしてそれぞれ広く用いられている。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)小型な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。

【0004】

【特許文献1】国際公開第98/01131号パンフレット

【特許文献2】特開平18-320405号

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

【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. 92

【非特許文献5】Alizadら(2004) IEEE Trans. Medical Imag. 23:1087-1093

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

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、侵襲性の極めて低い治療が原理的に可能である。特に近年注目されているのが、一分以下の短い時間で対象部位をタンパク変性温度（約65℃）以上に上昇させる組織の凝固壊死を生じ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ることになるため、特に重要な器官が治療対象近辺にある場合など、副作用を回避するよう留意する必要がある。

【0006】

このため、安全性の高い治療のためには、超音波の収束性に加え、それ以外の機序による部位選択性を併せもつ治療法が望ましい。超音波以外による選択性を持たせるためには専ら薬剤を併用す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を治療用の薬剤として用いる手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、系にマイクロバブルが存在すると、超音波を照射した際の見かけの超音波エネルギー吸収係数が高くなるという現象が実験的に確認されてきたからである。治療対象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熱できる。この現象を利用すると、kW/cm²オーダーの通常の加熱凝固用の強度の超音波照射により目的部位の加熱凝固作用を増強すること、あるいは通常の加熱凝固治療よりも低い超音波強度を用いて目的部位のみで加熱凝固作用を生じそれ以外の部位では加熱凝固効果をほとんど生じないような治療法も考えられる。このように、超音波の収束性に加えてマイクロバブルの存在を利用することにより、超音波の収束性のみを利用するのに比べ高い部位選択性を得ることが原理的に可能である。ただし、マイクロバブルはそのサイズによる制約により、血管中にしか存在できず、また、末梢の流量の小さい血管に高濃度存在させることも困難なため、末梢血管の先にある組織中の特定の部位に局限させることは困難である。

10

【0007】

また、マイクロバブルの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。系にマイクロバブルが存在することは、キャビテーションが生じる過程の最初を省略して気泡が成長した段階に達することと等価であり、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。このように気泡核の生成を省略できることから、マイクロバブルが存在する場合には、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生成に必要な音響強度が低下することが知られている。マイクロバブルが最初から存在するかどうかに関わらず、キャビテーションが生じると、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、それらにより直接あるいは例えば〔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の効果により、生体作用が生じることが知られている。特にキャビテーションが生成した部位における細胞死・組織破壊は治療応用が期待されている。

20

30

【0008】

一方、例えば〔非特許文献4〕に示されるように、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薬剤を超音波診断用の造影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、マイクロバブルよりもサイズが小さいことから、血管から腫瘍などの組織中に漏出させることあるいは末梢の血管内に高濃度に集積させることが可能である。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。さらには、前述のごとく、相変化の後に生成するマイクロバブルは、自己が存在する近辺の部位の加熱凝固作用を促進することから、目標部位のみで相変化を生じることにより、超音波加熱作用に対する感受性の高い部位を得ることができ、このことにより相変化とその後に行なう超音波加熱凝固治療により部位選択的な診断・治療の統合システムの構築が原理上可能となる。

40

【0009】

しかしながら、このような相変化造影剤を用いる診断・治療統合システムの実現には、相変化用超音波シーケンスと治療用超音波シーケンスとがお互いに独立し、相変化用超音波では治療効果が生成せず、治療用超音波では相変化が生じないことが望まれる。治療対象となる部位において選択的に相変化を生じせしめその部位の治療に移行する際に、治療用超音波により相変化が二次的に生成する状況が発生すると、相変化により生じるマイク

50

ロバブルの存在場所の限局性が失われてしまう。これにより、マイクロバブルにより超音波加熱作用への感受性が高くなる部位がもともと想定していた場所よりも広がってしまうためである。また、逆もしかりで、相変化用超音波により治療用効果が生じてしまうと、相変化用超音波の照準の狂い等により、もともと治療対象としていない部位が治療されてしまうからである。相変化用の超音波は治療用よりも短いパルスを用いることから、エネルギー蓄積を要する治療効果が相変化用超音波により得られる可能性は低い。従って治療用超音波により二次的に相変化が生じてしまうことがより問題となる。例えば、〔特許文献2〕において相変化造影剤による目的部位の造影とその造影に続く治療とを統合的に行なう装置が開示されているが、かかる装置においても造影の後の治療用の超音波により二次的に相変化生じてしまうと治療部位の選択性が下がってしまうことが課題となる。 10

【0010】

上に述べたように、ナノ粒子の相変化型造影剤は組織選択的な超音波造影を可能とするものの、通常の照射方法を用いた場合、その後の治療用超音波照射により二次的に相変化が生じると治療部位の選択性が確保されないという問題点があった。特に、深部を対象とする際には、焦点よりも超音波照射源に近い部位にて超音波強度が高くなるために問題は特に深刻である。本発明では、相変化型超音波造影剤による造影を効率的に行え、かつ治療用超音波により二次的に相変化が生じない安全な超音波照射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】

【0011】

発明者らは、診断すなわちナノ液滴の相変化によるマイクロバブルの生成に必要な超音波の特性と治療すなわち加熱凝固治療に必要な超音波の特性とを比較検討し、それらが干渉しないよう制御された手法を着想した。まず、加熱凝固治療においては、超音波は体内に熱エネルギーを蓄積するためのエネルギー源であり、生体による超音波エネルギー吸収が治療効果に密接に結びついている。一般に単位時間当たりの超音波エネルギーの大きさは音速 c 、媒質密度 ρ 、音圧振幅 p を用いて、

$$p^2 / (\rho \cdot c)$$

と表されるため、絶対音圧のみが関与し、圧力の正負にはよらない。照射時間が体内の熱拡散より短い場合（概ね数分間）は投与された超音波エネルギーがほぼ全て熱エネルギーに変換されると考えられるため、超音波照射による温度上昇は、音速 c 、媒質密度 ρ 、音圧振 30

$$p^2 / (\rho \cdot c) \cdot t$$

とあらわすことができる。このため、照射時間が体内の熱拡散よりも短い場合には、照射時間 t を長くすることで、振幅が低い場合でも加熱凝固治療効果を得ることが可能となる。

これに対し、前者の相変化に関しては、主に照射する超音波の負圧の最大値により相変化が規定されることがわかった。相変化を生じるのに必要は超音波の負圧 PNM は、定数 k_1

、 k_2 、周波数 f に対し、

$$PNM = k_1 - k_2 \times f$$

の関係にあることがわかった（ $f > 1 \text{ MHz}$ 、かつ $f < 10 \text{ MHz}$ ）。この関係式は、以下の 40

実験結果により得られた。

【0012】

本発明は一例として、超音波照射により液体から気体への相変化をする造影剤を投与された被検体に対して超音波を照射する超音波照射装置であって、第1超音波及び第2超音波を前記被検体に送信し、かつ前記被検体から超音波を受信する超音波送受信部と、前記第1超音波は前記第2超音波よりも、周波数が高く、かつ最大負圧値が高いもしくは同等である、すなわち、前記第2超音波の最大負圧値以上であることを特徴とする。

【発明の効果】

【0013】

以上説明したように、本発明によれば、相変化型超音波造影剤と組み合わせ必要とされ 50

る超音波強度を必要最低限度に留めつつ診断・治療を行うことができ、特に診断（相変化）用と治療用超音波との間の干渉を防止することができる。これらの効果により安全な診断・治療技術を提供することができる。

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図1】実験系を示す図。

【図2】水中でのナノ液滴の相変化を生じるのに必要な超音波最大負圧と最大負圧と最大正圧との比率の関係を示す図。

【図3】水中でのナノ液滴の相変化を生じるのに必要な超音波最大負圧と超音波の周波数の関係を示す図。

10

【図4】マウス腫瘍中でのナノ液滴の相変化を生じるのに必要な超音波最大負圧と最大負圧と最大正圧との比率の関係を示す図。

【図5】マウス腫瘍中でのナノ液滴の相変化を生じるのに必要な超音波最大負圧と超音波の周波数の関係を示す図。

【図6】本発明における相変化用超音波と治療用超音波の特性を示す図。

【図7】本発明の超音波照射装置の一例を示す図。

【図8】本発明の超音波照射装置の照射結果の一例を示す図。

【図9】本発明の超音波照射装置の照射結果の一例を示す図。

【発明を実施するための最良の形態】

【0015】

20

検討により、相変化を生じるのに必要は超音波の負圧PNMは、定数 k_1 、 k_2 、周波数 f に対し

$$PNM = k_1 - k_2 \times f$$

の関係にあることがわかった（ $f > 1 \text{ MHz}$ 、かつ $f < 10 \text{ MHz}$ ）。この関係式は、以下の実験結果により得られたものである。

【0016】

以下、第1の例を説明する。本例は、正圧と負圧との比率を変化させたときの相変化に必要な超音波最大負圧の水中での変化を検討するものである。図1に示す実験系を用いて、まず基本周波数 f_1 にその第二高調波 f_2 を異なる位相差において重畳した波を送波して相変化を生じることにより、送波超音波の最大負圧の大きさと最大正圧との比を0.5、1、2と変化させた際の相変化を生じるのに必要な最大負圧の大きさを水中にて調べた。図1中、樹脂製水槽1に37℃に設定された脱気水2を満たした状態でサンプル封入チューブ3に封入した4サンプルをチューブごとチューブ端固定クリップ5およびサンプル固定具を用いて水中に固定する。サンプル相変化用収束超音波発生用トランスデューサ7は直径40mmでF数が1であり、1MHz+2MHz、2MHz+4MHz、あるいは3MHz+6MHzのいずれかの組の周波数の超音波を同時に照射可能に設計されている。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により画像を取得しながら、相変化超音波信号発生装置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5秒間照射し、照射前後でサンプルからのエコー強度が2倍以上変化した場合に相変化が生じたと判断する。超音波の圧力は直径0.5mmの水中マイクロフォンにて測定する。

30

40

用いたナノ液滴の調製方法を以下に示す。以下の成分を一緒に添加し、そして20mlの蒸留水をゆっくり添加しながら、ULTRA-TURRAX T25（Janke & Kunkel, Staufen Germany）中にて9500rpmで水温にて1分間ホモジナイズした。

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

50

パーフルオロヘプタン 0.1g

ホモジナイズにより得られたエマルジョンを、Emulsiflex-C5 (Avestin, Ottawa Canada) 中で20MPaにて高圧乳化処理を2分間行い、0.4ミクロンのメンブレンフィルターによりろ過する。以上の処理によりほぼ透明のマイクロエマルジョンを得た。得られたマイクロエマルジョンの98%以上が200nm以下の直径を有することがLB-550 (堀場製作所、東京) にて確認できた。

結果の一例を図2に示す。周波数により相変化に必要な最大負圧の大きさは変化し、周波数の最も高い3MHz+6MHzの場合に最も低い最大負圧で相変化が生じている。用いた周波数が低いほど、より高い値の最大負圧が必要であることがわかる。なお、最大正圧と最大負圧との比率を変化させても相変化に必要な最大負圧はほとんど変化していない。 10

【0017】

以下、第2の例を説明する。本例は、超音波周波数に対する相変化に必要な超音波最大負圧の水中における依存性を検討するものである。図1の実験系を用いて相変化に用いる超音波周波数が相変化の閾値に及ぼす効果を調べた結果を図3に示す。本検討においては、周波数は2MHz、4MHz、および6MHzの単周波を用いている。図より、相変化に必要な最大負圧は超音波周波数が高くなるほど低く、周波数が高くなると低くなることがわかる。

【0018】

以下、第3の例を説明する。本例は、正圧と負圧との比率を変化させたときの相変化に必要な超音波最大負圧の変化を検討するものである。図1中のサンプル3を麻酔を施したマウスとするべく、サンプルホルダ4をマウス保定具に交換して動物を用いた検証を行なった。なお、本検証に用いたマウスは皮下にColon26実験腫瘍が移植されて約2週間経過しており、腫瘍直径が約15mmの状態である。相変化用の超音波トランスデューサ7の焦点をマウス腫瘍の表面から5mmの深さに設定して試験例1と同様に相変化に必要な超音波最大負圧を測定した。結果の一例を図4に示す。本検討においても、周波数は2MHz、4MHz、および6MHzの単周波を用いている。試験例1と同様、周波数により相変化に必要な最大負圧の大きさは変化し、周波数の最も高い3MHz+6MHzの場合に最も低い最大負圧で相変化が生じている。用いた周波数が低いほど、より高い値の最大負圧が必要であることがわかる。なお、最大正圧と最大負圧との比率を変化させても相変化に必要な最大負圧はほとんど変化していない。 30

【0019】

以下、第4の例を説明する。本例は、超音波周波数に対する相変化に必要な超音波最大負圧のマウス腫瘍における依存性を検討するものである。図1中のサンプル3を麻酔を施したマウスとするべく、サンプルホルダ4をマウス保定具に交換して動物を用いた検証を行なった。相変化に用いる超音波周波数が相変化の閾値に及ぼす効果を調べた結果を図5に示す。本検討においては、周波数は2MHz、4MHz、および6MHzの単周波を用いている。図より、相変化に必要な最大負圧は超音波周波数が高くなるほど低く、周波数が高くなると低くなることがわかる。

【0020】

これらの検討結果および相変化に必要な超音波照射時間が一般に数マイクロ～ミリ秒であり加熱凝固に必要な数～数10秒という時間スケールから見た場合にはほぼパルスであることを考え合わせるにより、相変化を生じさせる際にはなるべく高い周波数でかつ最大負圧値を有する超音波パルスを用い、相変化を生じた後の加熱凝固治療には、相変化を生じさせるときよりも低い周波数でかつ相変化を生じさせるときよりも最大負圧値の少ない超音波パルスを用いることにより相変化と加熱凝固治療用とで相互作用の少ない超音波照射シーケンスを実現することが可能なことがわかった。図6を用いてより詳細に説明する。図6は横軸に周波数を縦軸に最大負圧値を示したものである。図3および図5より、周波数と最大負圧値から定められる相変化を生じることが可能な領域(相変化可能領域)が存在することがわかる。超音波条件Aはこの相変化可能領域中に存在する点であり、超音波条件Bは超音波条件Aと同じ最大負圧値を有し、かつ超音波周波数が低いことから 40 50

相変化可能領域からはずれる。超音波条件Cは超音波条件Bと同じ周波数であり、かつ最大負圧値がより小さいため、超音波条件Bよりさらに相変化可能領域からはずれる。相変化用に超音波条件Aを用い、加熱凝固治療用に超音波条件BもしくはCを用いることで、加熱凝固治療時に相変化が生じ条件とすることができる。

【0021】

以上の検討結果を元に本発明にいたった。

【0022】

本発明における超音波照射装置では、一例として、相変化用超音波を対象領域に照射する手段、相変化によるマイクロバブルの生成状況を示す超音波診断画像を生成する画像処理部、超音波診断画像を用いたマイクロバブルの生成の確認に基づいて加熱凝固治療を行なう超音波の照射条件を制御する手段とを有する。超音波の照射条件の制御は、マイクロバブルの生成の確認に基づいて、相変化に要した超音波の最大負圧値と実質的に同じ最大負圧値を有し、かつ、相変化に用いたよりも低い周波数を有する超音波とすることができる。

10

【0023】

相変化用超音波照射により対象領域に相変化が認められなかった場合、超音波強度を高くして更に相変化用超音波を照射してもよい。また、相変化用の超音波の周波数としては、図2に示すように周波数が高いほどより低い超音波負圧で相変化を生じることから、概ね1MHz以上が望ましく、また、超音波の生体内吸収率はほぼ超音波周波数に比例し10MHzの周波数では減衰により体表にしか到達しないことから概ね10MHz程度以下の周波数が実用的である。このことから、本発明における相変化用の超音波周波数としては概ね1MHz以上10MHz以下程度が望ましい。

20

【0024】

以下に本発明の実施例を具体的に説明するが、本発明はこれら実施例に限られるものではない。

【0025】

図7を用いて、本発明の実施例の説明を行う。

【0026】

本実施例の超音波照射装置は、治療対象12に対し音響カップリング材13を通して配置された相変化用超音波送信部14、相変化検出用超音波送受信部15および治療用超音波送信部16、相変化用超音波制御部17、治療用超音波制御部18、相変化定量用信号処理部19、治療用超音波条件演算部20、画像処理部21および入力・表示部22を含んで構成される。

30

【0027】

相変化用超音波送信部14は1~10MHzの範囲から選ばれた単一周波数あるいは1~5MHzの範囲から選ばれた基本となる周波数および該基本となる周波数の倍の周波数であって、最大負圧が概ね0.1MPaより大きく、かつ10MPaより低い範囲の超音波を照射できるよう構成されている。相変化用の超音波の周波数としては、図3、図5に示すように周波数が高いほどより低い超音波負圧で相変化を生じることから、概ね1MHz以上が望ましく、また、超音波の生体内吸収率はほぼ超音波周波数に比例し10MHzの周波数では減衰により体表にしか到達しないことから概ね10MHz程度以下の周波数が実用的である。このことから、本発明における相変化用の超音波周波数としては概ね1MHz以上10MHz以下程度が望ましい。また、通常の診断用に用いられる超音波により相変化が生じると、狙った部位のみでなく観察する範囲全部で相変化が生じ部位選択的な診断治療に支障がでるため、相変化用の超音波は通常の診断装置よりも高い音圧であることが好ましい。このため、概ね、0.1MPa以上の負圧を用いることが望ましい。生体の安全性を考慮すると負圧が10MPaを超えないことが好ましい。相変化検出用超音波送受信部15は通常の超音波診断装置で用いることのできる概ね2~10MHz程度の周波数および時間平均強度0.72W/cm²以下の音響強度の超音波を送受信できるよう構成されている。治療用超音波送信部16は超音波の加熱作用により治療を行うための0.5~10MHzの範囲から選ばれた単一周波

40

50

数あるいは0.5~5MHzの範囲から選ばれた基本となる周波数およ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構成されており、音響強度は100~5000W/cm²の範囲から選択された任意の値とすることができる。

【0028】

相変化用超音波送信部14からの超音波照射により生じた治療部位12における相変化型超音波造影剤の相変化は、相変化検出用超音波送受信部15の受信信号に基づいて検出し、造影剤が治療部位に存在することを相変化定量用信号処理部19を用いた画像処理により確認してから行う。治療用超音波送信部16からの超音波照射は、このような相変化定量用信号を得るよう、制御されている。相変化定量用信号処理部19は、造影剤の相変化に伴う超音波エコー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のために信号を処理する。定量化には、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を用い、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から構成することができる。特に、相変化用超音波照射前と照射中あるいは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。治療用超音波条件演算部20は、相変化定量用信号処理部19により定量化された目的部位での相変化生成があらかじめ設定された値を上回った超音波照射条件を元に、治療用の超音波照射に関する条件を決定する演算を行なうものである。

【0029】

本実施例における超音波照射装置によれば、相変化を生じる超音波照射条件と治療に用いる超音波照射条件が干渉することなく相変化・治療を行うことが可能である。例えば、以下に示すような手順が可能である。

【0030】

まず、相変化検出用超音波送受信部4により治療部位1付近の超音波断層像を取得する。相変化造影剤を投与後に、相変化検出用超音波送受信部4による超音波断層像を取得しつつ、相変化用超音波照射部3より、5MHz最大負圧3MPaの相変化用超音波(10波×50)を相変化検出用超音波送受信部4と同期させつつ相変化検出用超音波送受信部4による超音波断層像と実質的に同じ面内あるいは面内の一部を走査させながら照射する。造影剤の相変化により相変化検出用超音波送受信部14でのエコー強度があらかじめ決定された程度の上昇(例えば2倍以上や閾値以上)を示したことを画像処理部9により確認できた場合には、照射超音波の周波数、最大負圧、波数、トータル照射時間などを治療用超音波条件演算部20に相変化用超音波条件として通知する。相変化検出用超音波送受信部4でのエコー強度の上昇があらかじめ決定された値を超えない場合には、あらかじめ決定された割合(例えば1割)ずつ最大負圧を大きくしながら相変化用超音波照射を繰り返す。あらかじめ設定された最大負圧の上限(例えば5MPa)に達しても相変化が生じないときは、その旨入力・表示部22より操作者に通知する。あらかじめ設定された最大負圧の上限以下で相変化が生じた場合には、治療用超音波条件演算部20にて相変化用超音波の照射条件から算出される治療用に適した加熱治療用超音波照射条件の演算を行う。この演算は、最大負圧を相変化用超音波よりも大きくすることなくなるべく高い音響強度による照射を行なうためのものである。すなわち、治療用超音波の最大負圧を相変化用超音波の負圧よりも小さくしながら、音響強度を調節する。この演算は、例えば、相変化用超音波に比べ周波数を1/2以下にし、最大負圧を実質的に同一にしたものとする。この演算においては、周波数が1/2になると図5に示されるように相変化に必要な閾値が約1MPa以上高くなることを利用しており、最大負圧値を下げないことで治療時間を短くするものである。あるいは別の例としては、相変化用超音波に比べ周波数が1/2以下で最大負圧が実質的に同一の超音波に、相変化用超音波に比べ周波数が1/4以下で最大負圧が実質的に同一の超音波を目的部位にて位相差が $5/4\pi \sim 7/4\pi$ となるよう足しあわされた波形(最大負圧が相変化用超音波とほぼ同等で最大正圧が相変化よりも大きい)を用いることができる。この演算においては、相変化が最大負圧値に依存して生じるのに対し加熱凝固治療においては絶対的な最大音圧値に依存して生じることを利用しており、最大負圧値が下がっていながら最大

正圧値が高いことから治療時に相変化が生じにくくかつ治療時間を短くするものである。相変化用超音波の1/4の周波数成分に加え、あるいはその代わりに1/2nの周波数成分 (n:3以上自然数) を用いることもできる。この演算においては、相変化が最大負圧値に依存して生じるのに対し加熱凝固治療においては絶対的な最大音圧値に依存して生じることを利用しており、かつ、用いる周波数が低いことから、治療用超音波が深部まで到達できる。最大負圧値が下がっているながら最大正圧値が高いことから治療時に相変化が生じにくくかつ治療時間を短くするものであり、かつ深部の治療を行いやすくするものである。

【0031】

次に、治療用超音波の周波数を相変化用の1/2にし、最大負圧を相変化用と実質的に同一にした場合の温度上昇の部位選択性を検討する。

10

【0032】

図1に示す実験系を用い、Co1on26実験腫瘍を皮下に移植され直径20mmに成長した段階のマウスに対し、ナノ液滴を0.1mlを投与して15分後に、相変化用超音波として周波数6MHz、最大負圧3MPa(4波、48回/秒、5秒)にて相変化を行い、さらに周波数3MHz最大負圧3MPaにて20秒加熱した際の焦点および焦点より5mm手前の温度上昇を直径0.1mmのK型熱伝対で測定し、最大温度上昇を求めた。結果の一例を図8に示す。対照として治療を周波数6MHz、最大負圧3MPaで行なった結果も合わせて示す。6MHzを用いた場合には、焦点より手前5mmの部位においては温度上昇は焦点の約65%であるのに対し、3MHzを用いた場合には、約20%であり、6MHzの場合に比べて温度上昇が焦点で選択的に生じていることが明らかである。

20

【0033】

次に、治療用超音波の周波数を相変化用の1/2にし、最大負圧を相変化用と実質的に同一にし、さらに相変化用の周波数の1を位相差を変化させて重畳した場合の温度上昇の部位選択性を検討する。

【0034】

図1に示す実験系を用い、Co1on26実験腫瘍を皮下に移植され直径20mmに成長した段階のマウスに対し、ナノ液滴を0.1mlを投与して15分後に、相変化用超音波として周波数8MHz、最大負圧3MPa(4波、48回/秒、5秒)にて相変化を行い、さらに周波数4MHz最大負圧3MPa+周波数2MHz最大負圧3MPaの合成波にて20秒加熱した際の焦点および焦点より5mm手前の温度上昇を直径0.1mmのK型熱伝対で測定し、最大温度上昇を求めた。合成波の4MHzと2MHzの相対位相差を変化させた場合の結果の一例を図9に示す。相対位相差が π (図中の $4/4\pi$)であるときのみ、焦点より手前5mmの部位における温度上昇が焦点の約20%低く、それ以外の位相差では約40-60%と焦点との差が顕著でないことが明らかである。

30

【符号の説明】

【0035】

- 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 サンプル相変化用収束超音波発生用トランスデューサ
- 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 相変化超音波信号発生装置
- 11 増幅器
- 12 治療対象
- 13 音響カップリング剤
- 14 相変化用超音波送信部

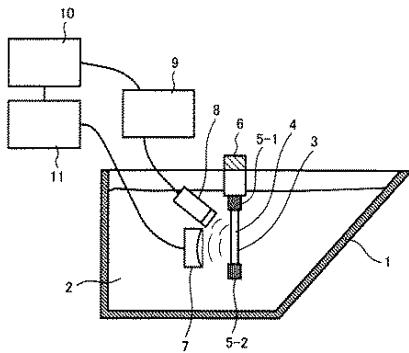
40

50

- 1 5 相変化検出用超音波送受信部
- 1 6 治療用超音波送信部
- 1 7 相変化用超音波制御部
- 1 8 治療用超音波制御部
- 1 9 相変化定量用信号処理部
- 2 0 治療用超音波条件演算部
- 2 1 画像処理部
- 2 2 入力部・描画部。

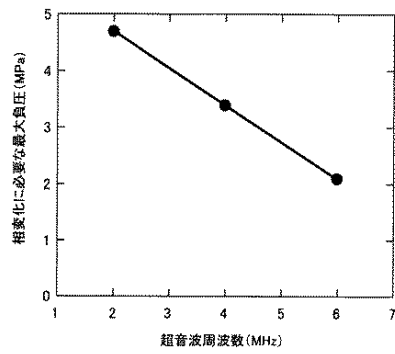
【図 1】

図 1



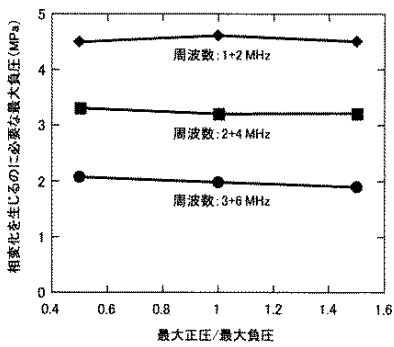
【図 3】

図 3



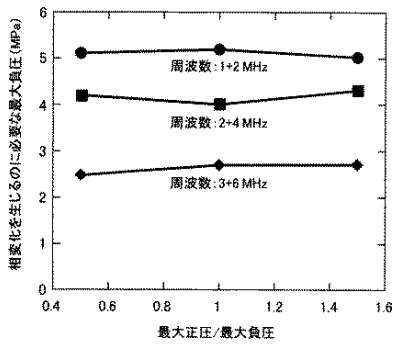
【図 2】

図 2



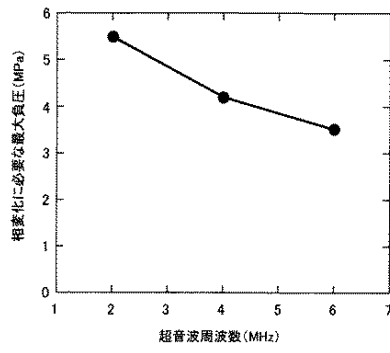
【図 4】

図 4



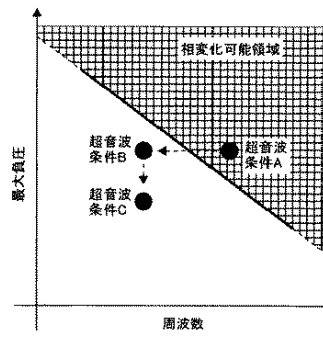
【図 5】

図 5



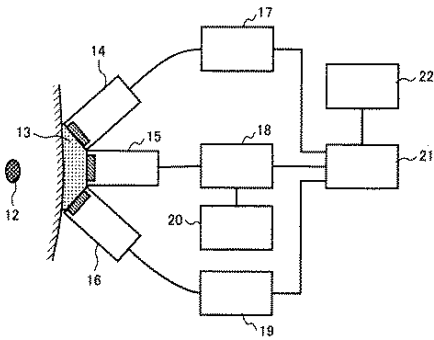
【図 6】

図 6



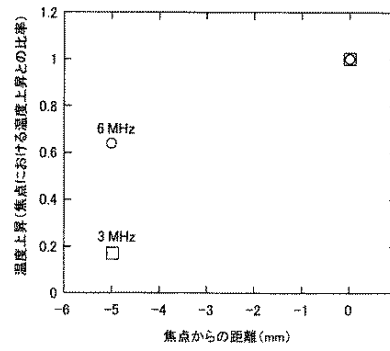
【図 7】

図 7



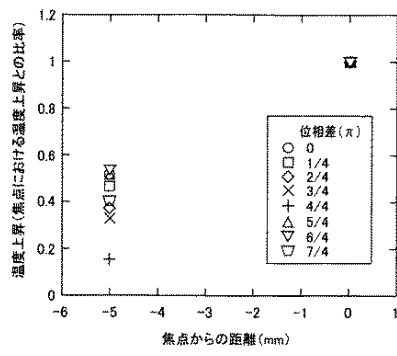
【図 8】

図 8



【図9】

図 9



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2009/000723
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61B18/00(2006.01)i, A61B8/00(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61B18/00, A61B8/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2009 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2009 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2009		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2006-320405 A (Hitachi, Ltd.), 30 November, 2006 (30.11.06), Full text; Figs. 1, 3 & US 2007/0016042 A1 & EP 1723911 A1 & CN 1864636 A	1-11
A	JP 2003-88520 A (Hitachi Medical Corp.), 25 March, 2003 (25.03.03), Par. Nos. [0005], [0018], [0031]; Fig. 6 & US 2004/0152985 A1 & WO 2003/026508 A1	1-11
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 17 March, 2009 (17.03.09)		Date of mailing of the international search report 24 March, 2009 (24.03.09)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/000723

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 1994/06380 A1 (Hitachi, Ltd.), 31 March, 1994 (31.03.94), Page 5, upper right column, line 23 to lower left column, line 8; Fig. 1 & JP 3429761 B & US 5523058 A & EP 619104 A1 & DE 69331692 D & DE 69331692 T	1-11
A	JP 2004-130145 A (Toshiba Corp.), 30 April, 2004 (30.04.04), Par. No. [0013] (Family: none)	1-11
A	JP 2004-33476 A (Susumu YOSHIZAWA), 05 February, 2004 (05.02.04), Par. No. [0050] (Family: none)	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/000723

The inventions in claims 1-11 are an ultrasonic wave irradiation device, wherein "the first ultrasonic wave is higher in frequency than the second ultrasonic wave and is equal to or larger in the maximum negative pressure than the second ultrasonic wave". This description includes, however, that both "the first ultrasonic wave" and "the second ultrasonic wave" are ultrasonic waves for a phase change of a contrast medium or that "the first ultrasonic wave" is an ultrasonic wave for a phase change of a contrast medium while, even if "the second ultrasonic wave" is an ultrasonic wave used for cure, the curing ultrasonic wave causes the contrast medium to change a phase. However, it cannot be said that the original description and so on disclose only that "the first ultrasonic wave" is an ultrasonic wave for phase change in a contrast medium that causes the contrast medium to change the phase, and "the second ultrasonic wave" is an ultrasonic wave for treatment that does not cause the contrast medium to change the phase. Thus, the descriptions in claims 1-11 lack the support in the meaning of PCT Article 6.

Therefore, the search has been conducted in the scope supported and disclosed by the description, i.e., the inventions in claims 1-11 with such limitations that "the first ultrasonic wave" is an ultrasonic wave for a phase change of a contrast medium, which causes the contrast medium to change a phase, and "the second ultrasonic wave" is an ultrasonic wave for treatment, which does not cause the contrast medium to change a phase.

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 0 9 / 0 0 0 7 2 3	
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61B18/00(2006.01)i, A61B8/00(2006.01)i			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61B18/00, A61B8/00			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2009年 日本国実用新案登録公報 1996-2009年 日本国登録実用新案公報 1994-2009年			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
A	JP 2006-320405 A (株式会社日立製作所) 2006.11.30, 全文, 第1, 3図 & US 2007/0016042 A1 & EP 1723911 A1 & CN 1864636 A	1-11	
A	JP 2003-88520 A (株式会社日立メディコ) 2003.03.25, 段落【0005】, 【0018】, 【0031】, 第6図 & US 2004/0152985 A1 & WO 2003/026508 A1	1-11	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		の日後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献	
国際調査を完了した日 17.03.2009		国際調査報告の発送日 24.03.2009	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 芦原 康裕	31 4424
		電話番号 03-3581-1101	内線 3346

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 2 0 0 9 / 0 0 0 7 2 3

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 1994/06380 A1 (株式会社日立製作所) 1994.03.31, 第5頁右上欄第23行-左下欄第8行, 第1図 & JP 3429761 B & US 5523058 A & EP 619104 A1 & DE 69331692 D & DE 69331692 T	1-11
A	JP 2004-130145 A (株式会社東芝) 2004.04.30, 段落【0013】(ファミリーなし)	1-11
A	JP 2004-33476 A (吉澤晋) 2004.02.05, 段落【0050】(ファミリーなし)	1-11

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 2 0 0 9 / 0 0 0 7 2 3

請求の範囲1-11に係る発明は、「前記第1超音波は前記第2超音波よりも、周波数が高く、かつ最大負圧値が前記第2超音波の最大負圧値以上である」超音波照射装置であるが、この記載では、「第1超音波」及び「第2超音波」がいずれも造影剤相変化用超音波であるものや、「第1超音波」が造影剤相変化用超音波であり「第2超音波」が治療用超音波であっても、治療用超音波により造影剤に相変化を生じさせるものをも包含するものとなっている。しかしながら、当初明細書等には、「第1超音波」が造影剤相変化用超音波で造影剤に相変化を生じさせるものであり、「第2超音波」が治療用超音波で造影剤に相変化を生じさせないものしか開示されているとはいえない。よって、請求の範囲1-11の記載は、PCT第6条の意味での裏付けを欠いている。

したがって、調査は、明細書に裏付けられ、開示されている範囲、すなわち、「第1超音波」が造影剤相変化用超音波で造影剤に相変化を生じさせる超音波であり、「第2超音波」が治療用超音波で造影剤に相変化を生じさせない超音波であるとの限定がなされた請求の範囲1-11に係る発明について行った。

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(注) この公表は、国際事務局（W I P O）により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願（日本語実用新案登録出願）の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。

专利名称(译)	超声波照射装置		
公开(公告)号	JPWO2009122650A1	公开(公告)日	2011-07-28
申请号	JP2010505294	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		
[标]发明人	川畑健一		
发明人	川畑 健一		
IPC分类号	A61B18/00 A61B19/00 A61B8/06		
CPC分类号	A61N7/02 A61B8/481 A61B2090/378 A61N2007/0039		
FI分类号	A61B17/36.330 A61B19/00.502 A61B8/06		
F-TERM分类号	4C160/JJ33 4C160/JJ35 4C160/JJ38 4C160/JK03 4C160/MM32 4C601/DE06 4C601/EE16 4C601/FF13 4C601/GA40 4C601/HH02		
优先权	2008097704 2008-04-04 JP		
其他公开文献	JP5161955B2		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

公开了一种可用于相变型超声波造影剂的应用的超声波照射装置，其中在相变应用的超声波照射与治疗应用的超声波照射之间不会发生任何干扰。具有最大负压的高频高频率的超声波用于相变应用，具有最大正压的低频低频率和较大的超声波用于治疗应用。

【圖7】

