

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-510374

(P2017-510374A)

(43) 公表日 平成29年4月13日 (2017.4.13)

(51) Int.Cl.
A 6 1 B 8/14 (2006.01)F I
A 6 1 B 8/14テーマコード (参考)
4 C 6 0 1

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 37 頁)

(21) 出願番号 特願2016-561335 (P2016-561335)
 (86) (22) 出願日 平成27年4月3日 (2015.4.3)
 (85) 翻訳文提出日 平成28年12月5日 (2016.12.5)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2015/097020
 (87) 国際公開番号 W02015/155380
 (87) 国際公開日 平成27年10月15日 (2015.10.15)
 (31) 優先権主張番号 14163716.5
 (32) 優先日 平成26年4月7日 (2014.4.7)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(71) 出願人 510179423
 ブラッコ・シュイス・ソシエテ・アノニム
 Bracco Suisse SA
 スイス、ツェーハー・6928マンノ、チ
 ェントロ・ギャレリア2番、ヴィア・カン
 トナーレ
 (74) 代理人 100101454
 弁理士 山田 卓二
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄
 (74) 代理人 100125874
 弁理士 川端 純市
 (74) 代理人 100189544
 弁理士 柏原 啓伸

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 非基本波分析による音響レベルの *In-Situ* 推定

(57) 【要約】

超音波スキャナとともに使用するためのソリューションが提案される。対応する方法 (A1 ~ A15) は、超音波スキャナのパワーレベルを測定範囲内で変化させることによって生成される超音波を含む測定励起信号を、超音波スキャナのトランスデューサによって方法を実施する前に患者に予め投与されている造影剤を含む患者の身体部分に印加するステップ (A7) と、測定励起信号に反応して受信される測定エコー信号の非基本波成分のレベルを含む測定応答を記録するステップ (A8) と、測定応答に基づく測定データと基準応答に基づく基準データとの間の比較に従って、推定値を決定するステップ (A9 ~ A14) と、を含む。推定値を決定するステップは、a) 基準応答が、校正エコー信号の非基本波成分のレベルを、造影剤を含む *in-vitro* 校正構造内の音圧レベルの関数として表現する校正応答であるとき、選択される目標音圧レベルを身体部分に印加するために必要とされる目標パワーレベルおよび/または選択されるさらなる目標音圧レベルが設定されているときに身体部分に印加されるさらなる目標音圧レベルを推定する

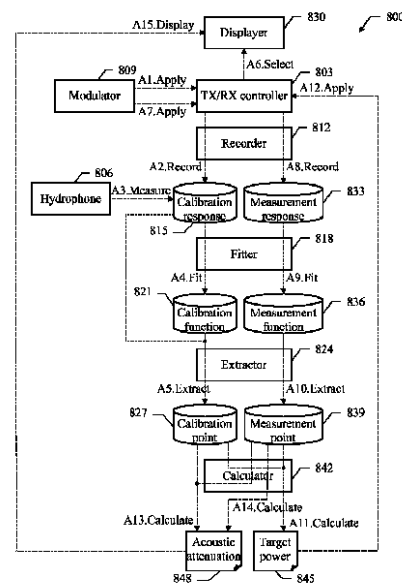


FIG.8

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

超音波スキャナとともに使用するための方法（A 1 ~ A 1 5）であって、

前記超音波スキャナのパワーレベルを測定範囲内で変化させることによって生成される超音波を含む測定励起信号を、前記超音波スキャナのトランスデューサによって前記方法を実施する前に患者に予め投与されている造影剤を含む前記患者の身体部分に印加するステップ（A 7）と、

前記測定励起信号に応答して受信される測定エコー信号の非基本波成分のレベルを含む測定応答を記録するステップ（A 8）と、

前記測定応答に基づく測定データと基準応答に基づく基準データとの間の比較に従って、推定値を決定するステップ（A 9 ~ A 1 4）と、

を含み、

前記推定値を決定するステップは、

a）前記基準応答が、較正エコー信号の前記非基本波成分のレベルを、前記造影剤を含む *in-vitro* 較正構造内の音圧レベルの関数として表現する較正応答であるとき、選択される目標音圧レベルを前記身体部分に印加するために必要とされる目標パワーレベルおよび / または選択されるさらなる目標音圧レベルが設定されているときに前記身体部分に印加されるさらなる目標音圧レベルを推定するステップ（A 1 1）と、

b）前記基準応答が、前記較正エコー信号の前記非基本波成分のレベルを、前記 *in-vitro* 較正構造内の前記パワーレベルの関数として表現するさらなる較正応答であるとき、前記患者内で前記トランスデューサと前記身体部分との間で発生する総音響減衰を推定するステップ（A 1 3）と、

c）前記基準応答が、さらなる測定エコー信号の前記非基本波成分のレベルを、前記患者のさらなる身体部分内の前記パワーレベルの関数として表現するさらなる測定応答であるとき、前記患者内で前記身体部分と前記さらなる身体部分との間で発生する部分音響減衰を推定するステップ（A 1 4）と、

を含む、方法（A 1 ~ A 1 5）。

【請求項 2】

前記推定値を決定するステップ（A 9 ~ A 1 4）は、

前記超音波スキャナの前記パワーレベルと前記音圧レベルとの間の所定の関係にさらに従って前記目標パワーレベルおよび / または前記さらなる目標音圧レベルを推定するステップ（A 1 1）を含む、請求項 1 に記載の方法（A 1 ~ A 1 5）。

【請求項 3】

前記超音波スキャナの前記パワーレベルを較正範囲内で変化させることによって生成される超音波を含む較正励起信号を、前記トランスデューサによって前記較正構造に印加するステップ（A 1）と、

前記較正励起信号に応答して受信される前記較正エコー信号の前記非基本波成分のレベルを記録するステップ（A 2）と、

をさらに含む、請求項 1 または請求項 2 に記載の方法（A 1 ~ A 1 5）。

【請求項 4】

前記較正励起信号によって前記較正構造内の前記造影剤に印加される前記音圧レベルを測定するステップ（A 3）をさらに含む、請求項 3 に記載の方法（A 1 ~ A 1 5）。

【請求項 5】

前記較正構造内の前記造影剤は、前記較正励起信号および前記較正エコー信号の減衰を実質的にもたらさない閾値よりも低い濃度を有する、請求項 3 または請求項 4 に記載の方法（A 1 ~ A 1 5）。

【請求項 6】

前記さらなる測定励起信号を、前記トランスデューサによって前記さらなる身体部分に印加するステップ（A 7）と、

前記さらなる測定励起信号に応答して受信される前記さらなる測定エコー信号の前記非

10

20

30

40

50

基本波成分のレベルを記録するステップ（A 8）と、

をさらに含む、請求項 1 から請求項 5 のいずれか一項に記載の方法（A 1 ～ A 1 5）。

【請求項 7】

前記推定値を決定するステップ（A 9 ～ A 1 4）は、

前記測定応答を測定関数によって適合させるステップ（A 9）と、

前記測定関数と、前記基準応答を適合させる基準関数との間の比較に従って、前記推定値を決定するステップ（A 1 0 ～ A 1 4）と、

を含む、請求項 1 から請求項 6 のいずれか一項に記載の方法（A 1 ～ A 1 5）。

【請求項 8】

前記測定関数および前記基準関数は、全体的に S 字形状を有するモデル関数のインスタンスであり、前記モデル関数は、実質的に一定の最後の値を有する最後の一定の区間と、実質的に一定のさらなる値を有するさらなる一定の区間と、前記さらなる一定の区間と前記最後の一定の区間との間の増大する区間とを含み、前記モデル関数が前記さらなる一定の値から前記最後の一定の値へと実質的に単調に増大する、請求項 7 に記載の方法（A 1 ～ A 1 5）。

10

【請求項 9】

前記モデル関数は、実質的に初期値を有する初期の一定の区間と、前記初期の一定の区間と前記さらなる一定の区間との間のさらなる増大する区間とをさらに含み、前記モデル関数が前記初期の一定の値から前記さらなる一定の値へと単調に増大する、請求項 8 に記載の方法（A 1 ～ A 1 5）。

20

【請求項 1 0】

前記推定値を決定するステップ（A 9 ～ A 1 4）は、

前記測定関数の前記増大する区間に特徴的である測定点を決定するステップ（A 1 0）と、

前記測定点と、前記基準関数の前記増大する区間に特徴的である基準点との間の比較に従って、前記推定値を決定するステップ（A 1 1 ～ A 1 4）と、

を含む、請求項 8 または請求項 9 に記載の方法（A 1 ～ A 1 5）。

【請求項 1 1】

前記推定値を決定するステップ（A 9 ～ A 1 4）は、

前記測定関数の前記さらなる一定の区間と前記増大する区間との間の交差に対応する測定点を決定するステップ（A 1 0）と、

30

前記測定点と、前記基準関数の前記さらなる一定の区間と前記増大する区間との間の交差に対応する前記基準点との間の比較に従って、前記推定値を決定するステップ（A 1 1 ～ A 1 4）と、

を含む、請求項 1 0 に記載の方法（A 1 ～ A 1 5）。

【請求項 1 2】

前記推定値を決定するステップ（A 9 ～ A 1 4）は、

前記測定関数の前記増大する区間の下降する垂直漸近線に対応する測定点を決定するステップ（A 1 0）と、

前記測定点と、前記基準関数の前記増大する区間の下降する垂直漸近線に対応する前記基準点との間の比較に従って前記推定値を決定するステップ（A 1 1 ～ A 1 4）と、

40

を含む、請求項 1 1 に記載の方法（A 1 ～ A 1 5）。

【請求項 1 3】

前記基準点は、前記較正応答を適合させる較正関数の前記増大する区間に特徴的である較正点であり、

前記目標パワーレベルおよび / または前記さらなる目標音圧レベルを推定するステップ（A 1 1）は、前記超音波スキャナの前記パワーレベルと前記音圧レベルとの間の所定の関係を、前記測定点によって識別される測定パワーレベルおよび前記較正点によって識別される較正音圧レベルに適用することによって、前記目標パワーレベルおよび / または前記さらなる目標音圧レベルを推定するステップ（A 1 1）を含む、

50

請求項 2 に直接的または間接的に従属するときの、請求項 10 から請求項 12 のいずれか一項に記載の方法 (A 1 ~ A 15)。

【請求項 14】

前記基準点は、さらなる較正応答を適合させるさらなる較正関数の前記増大する区間に特徴的であるさらなる較正点であり、

前記総音響減衰を推定するステップ (A 13) は、前記測定点によって識別される測定パワーレベルと前記さらなる較正点によって識別される較正パワーレベルとの間の比較に従って前記総音響減衰を推定するステップ (A 13) を含む、

請求項 10 から請求項 12 のいずれか一項に記載の方法 (A 1 ~ A 15)。

【請求項 15】

前記基準点は、前記さらなる測定応答を適合させるさらなる測定関数の前記増大する区間に特徴的であるさらなる測定点であり、

前記部分音響減衰を推定するステップ (A 14) は、前記測定点によって識別される測定パワーレベルと前記さらなる測定点によって識別されるさらなる測定パワーレベルとの間の比較に従って前記部分音響減衰を推定するステップ (A 14) を含む、

請求項 10 から請求項 14 のいずれか一項に記載の方法 (A 1 ~ A 15)。

【請求項 16】

前記身体部分および前記さらなる身体部分は、前記患者内でその皮膚から異なる深さにある、請求項 1 から請求項 15 のいずれか一項に記載の方法 (A 1 ~ A 15)

【請求項 17】

前記非基本波成分は、前記エコー信号の低調波成分である、請求項 1 から請求項 16 のいずれか一項に記載の方法 (A 1 ~ A 15)。

【請求項 18】

前記低調波成分は、前記エコー信号の基本周波数の $1/2$ に等しい、請求項 17 に記載の方法 (A 1 ~ A 15)。

【請求項 19】

前記測定励起信号を印加するステップ (A 7) は、

第 1 の測定励起信号、および、前記第 1 の測定励起信号に反対の第 2 の測定励起信号を印加するステップ (A 7) を含む、

前記測定応答を記録するステップ (A 8) は、

前記第 1 の測定励起信号に応答した第 1 の測定応答および前記第 2 の測定励起信号に応答した第 2 の測定応答を記録するステップ (A 8) と、

前記第 1 の測定応答および前記第 2 の測定応答の組み合わせに従って前記測定応答を得るステップと、を含む、

請求項 1 から請求項 18 のいずれか一項に記載の方法 (A 1 ~ A 15)。

【請求項 20】

前記目標パワーレベルに従って前記超音波スキャナを制御するステップ (A 12) をさらに含む、請求項 1 から請求項 19 のいずれか一項に記載の方法 (A 1 ~ A 15)。

【請求項 21】

コンピュータプログラム (800) であって、前記コンピュータプログラムがコンピュータシステム (100) 上で実行されると、前記コンピュータシステムに、請求項 1 から請求項 20 のいずれか一項に記載の方法 (A 1 ~ A 15) を実施させるように構成されている、コンピュータプログラム (800)。

【請求項 22】

コンピュータプログラムを具現化するコンピュータ読み取り可能記憶媒体を備えるコンピュータプログラム製品であって、前記コンピュータプログラムは、コンピュータシステムの作業メモリにロード可能であり、それによって、前記コンピュータシステムを、超音波スキャナとともに使用するための方法を実施するように構成し、

前記方法は、

前記超音波スキャナのパワーレベルを測定範囲内で変化させることによって生成される

10

20

30

40

50

超音波を含む測定励起信号を、前記超音波スキャナのトランスデューサによって前記方法を実施する前に患者に予め投与されている造影剤を含む前記患者の身体部分に印加するステップと、

前記測定励起信号に応答して受信される測定エコー信号の非基本波成分のレベルを含む測定応答を記録するステップと、

前記測定応答に基づく測定データと基準応答に基づく基準データとの間の比較に従って、推定値を決定するステップと、

を含み、

前記推定値を決定するステップは、

a) 前記基準応答が、校正エコー信号の前記非基本波成分のレベルを、前記造影剤を含む *in-vitro* 校正構造内の音圧レベルの関数として表現する校正応答であるとき、選択される目標音圧レベルを前記身体部分に印加するために必要とされる目標パワーレベルおよび/または選択されるさらなる目標音圧レベルが設定されているときに前記身体部分に印加されるさらなる目標音圧レベルを推定するステップと、

b) 前記基準応答が、前記校正エコー信号の前記非基本波成分のレベルを、前記 *in-vitro* 校正構造内の前記パワーレベルの関数として表現するさらなる校正応答であるとき、前記患者内で前記トランスデューサと前記身体部分との間で発生する総音響減衰を推定するステップと、

c) 前記基準応答が、さらなる測定エコー信号の前記非基本波成分のレベルを、前記患者のさらなる身体部分内の前記パワーレベルの関数として表現するさらなる測定応答であるとき、前記患者内で前記身体部分と前記さらなる身体部分との間で発生する部分音響減衰を推定するステップと、

を含む、コンピュータプログラム製品。

【請求項 23】

請求項 1 から請求項 20 のいずれか一項に記載の方法 (A1 ~ A15) のステップを実施するように構成されている手段 (800) を含むシステム (800)。

【請求項 24】

造影剤が患者の身体部分を灌流するようにするために、前記造影剤を前記患者に投与するステップと、

超音波スキャナのパワーレベルを測定範囲内で変化させることによって生成される超音波を含む測定励起信号を、前記超音波スキャナのトランスデューサによって前記身体部分に印加するステップと、

前記測定励起信号に応答して受信される測定エコー信号の非基本波成分のレベルを含む測定応答、前記測定応答に基づく測定データと、校正エコー信号の前記非基本波成分を、前記造影剤を含む *in-vitro* 校正構造内の音圧レベルの関数として表現する校正応答に基づく基準データとの間の比較に従って推定される、選択される目標音圧レベルを前記身体部分に印加するために必要とされる目標パワーレベルを記録するステップと、

前記目標パワーレベルに従って前記超音波スキャナの前記パワーレベルを設定することによって生成されるさらなる超音波を、前記身体部分に印加するステップと、

を含む、治療方法。

【請求項 25】

造影剤が患者の身体部分を灌流するようにするために、前記造影剤を前記患者に投与するステップと、

超音波スキャナのパワーレベルを測定範囲内で変化させることによって生成される超音波を含む測定励起信号を、前記超音波スキャナのトランスデューサによって前記身体部分に印加するステップと、

前記測定励起信号に応答して受信される測定エコー信号の非基本波成分のレベルを含む測定応答、前記測定応答に基づく測定データと、前記校正エコー信号の前記非基本波成分のレベルを、前記造影剤を含む *in-vitro* 校正構造内の前記パワーレベルの関数として表現する校正応答に基づく基準データとの間の比較に従って推定される、前記患者内

10

20

30

40

50

で前記トランスデューサと前記身体部分との間で発生する総音響減衰、および／または、前記測定応答に基づく測定データと、さらなる測定エコー信号の前記非基本波成分のレベルを、さらなる身体部分内の前記パワーレベルの関数として表現するさらなる測定応答に基づく基準データとの間の比較に従って推定される、前記患者内で前記身体部分と前記さらなる身体部分との間で発生する部分音響減衰を記録するステップと、

前記総音響減衰および／または前記部分音響減衰に従って前記身体部分の健康状態を評価するステップと、

を含む、診断方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本開示によるソリューションは、医学的応用の分野に関する。より詳細には、本ソリューションは、超音波スキャナの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

超音波スキャナは、いくつかの医療適用において日常的に使用されている。一般的な例は、診断適用におけるものである。この事例において、分析されるべき患者の身体部分に超音波が印加され、それに応答して記録される、対応するエコー信号が、（その身体部分の形態学的表現を与える）解剖学的画像または（身体部分の特性パラメータの空間分布を与える）パラメトリック画像を作成するために使用され得る。最近では、超音波スキャナは、治療適用にも導入されるようになってきている。この事例において、超音波は、身体部分に対する生物学的効果を意図的に誘発するように、身体部分に印加され、特に、可逆的細胞効果（たとえば、音響（微小）流による）または細胞死（たとえば、（慣性）音響キャビテーションの間接的効果による）を得ることが可能である。これらの治療適用の一般的な例は、ソノレーション、超音波血栓溶解および高密度焦点式超音波（HIFU）治療である。

20

【0003】

超音波スキャナはまた、たとえば、リン脂質安定化気体充填微小気泡の懸濁液から作成される（超音波）造影剤（UCA）を使用することも含み得る。特に、診断適用において、この造影剤の粒子（たとえば、微小気泡）の反射特性が、その追跡を（たとえば、造影剤は、患者内の赤血球と同じ速度で流れるため、血液灌流情報を得ることを）容易にする。その上、治療適用では、造影剤粒子は、微小流促進剤またはキャビテーション核として作用し得る。

30

【0004】

超音波によって造影剤粒子に印加される音圧のレベルは、種々の医療適用に従って大きく変化する。たとえば、診断適用において、音圧は、熱的または非熱的機構によって誘発され得る身体部分のいかなる望ましくない生物学的効果も回避するために、相対的に低くあるべきである。逆に治療適用において、所望の効果を達成するために、相対的に高い音圧が必要とされる。たとえば、造影剤粒子が安定して可逆的に振動するときには音響流が存在することが知られており、一方で、音響キャビテーションの条件においては、造影剤粒子はより激しく振動し、最終的にはそれらの粒子が破壊されることになる。

40

【0005】

造影剤に対して実際にその場（*in-situ*）で印加される音圧の決定は、インビトロ（*in-vitro*）条件（音圧を直接的に測定することができる）においては相対的に単純である。しかしながら、インビボ（*in-vivo*）条件において、これは非常に困難（またはさらには不可能）である。事実、この事例において、音圧は、身体部分内で測定することはできず、超音波スキャナによって印加される超音波の音圧から推定することしかできない。しかしながら、超音波スキャナのトランスデューサと身体部分との間に介在する患者の解剖学的構造は、超音波の伝搬と強く干渉する。結果として、超音波は減衰を受け、解剖学的構造を通じて伝播する間に、それらの音圧、したがってエネルギーが

50

、漸進的に低減する。超音波の減衰の主な原因は、（超音波のわずかな反射／散乱に加えて）、解剖学的構造による超音波の吸収であり、超音波のエネルギーが熱に変換されてしまう（その後、失われる）。その上、造影剤の存在も、超音波の減衰に劇的に影響し得る。特に（超音波のエネルギーが造影剤の濃度に従って線形的に減衰することに加えて）、造影剤は、超音波の減衰がそれらのエネルギーおよび周波数に強く依存することを含む、非線形的な特性を有する。

【 0 0 0 6 】

結果として、造影剤粒子またはそれらの周囲に対して実際に *in-situ* で印加される音圧を正確に制御することは可能でない。これは、超音波スキャナのいくつかの医療適用が実践されることを妨げるおそれがある。特に、音圧を制御することが困難であることは、いくつかの治療適用にとって（たとえば、超音波血栓溶解のように、造影剤粒子の安定した可逆的な振動が必要とされるときに）有害であり、事実、造影剤粒子に印加される音圧がそれらの振動を決定付けるため、音圧が正確に分かっていないことによって、（低すぎるときに）治療適用の効率が低減する場合があります、または、（高すぎるときに）超音波に過剰に晒されることに起因して望ましくない副次的影響が引き起こされる場合がある。

10

【 発 明 の 概 要 】

【 発 明 が 解 決 し よ う と す る 課 題 】

【 0 0 0 7 】

本明細書において、本開示の単純化された概要が、その基本的な理解を与えるために提示されるが、本概要の唯一の目的は、本開示のいくつかの概念を、その後続するより詳細な説明に対する前置きとして簡単な形式で紹介することであり、その主要な要素の特定として解釈されるようにも、その範囲の描写として解釈されるようにも意図されていない。

20

【 課 題 を 解 決 す る た め の 手 段 】

【 0 0 0 8 】

大まかに言えば、本開示は、非基本波エコー応答を利用するという着想に基づく。

【 0 0 0 9 】

より詳細には、一態様は、超音波スキャナとともに使用するための方法を提供し、推定値（特に、所望の音圧レベルを身体部分に印加するために必要とされる超音波スキャナのパワーレベル、特定のパワーレベルが設定されているときに身体部分に実際に印加される音圧レベル、患者内で超音波スキャナのトランスデューサと身体部分との間で発生する音響減衰、および／または、患者内で異なる身体部分の間で発生する音響減衰）が、測定データ（測定励起信号に応答して受信される測定エコー信号の非基本波成分を含む測定応答に基づく）と、対応する参照データとの間の比較にしたがって決定される。

30

【 0 0 1 0 】

さらなる態様は、対応するコンピュータプログラムを提供する。

【 0 0 1 1 】

さらなる態様は、対応するコンピュータプログラム製品を提供する。

【 0 0 1 2 】

さらなる態様は、対応するシステムを提供する。

40

【 0 0 1 3 】

さらなる態様は、対応する治療方法を提供する。

【 0 0 1 4 】

さらなる態様は、対応する診断方法を提供する。

【 0 0 1 5 】

またより詳細には、本開示の1つまたは複数の態様は、独立請求項において提示されており、その有利な特徴は従属請求項において提示されており、すべての請求項の文言は、参照により本明細書に逐語的に組み込まれている（特定の態様を参照して提供されている任意の有利な特徴は、変更すべきところは変更して、すべての他の態様に適用される）。

50

【 0 0 1 6 】

本開示のソリューションならびにそのさらなる特徴および利点は、添付の図面とともに読まれるべき、純粹に非限定的な指示として与えられている、以下の詳細な説明を参照して最良に理解される（単純にするために、対応する要素は等しいまたは同様の参照符号によって示されており、それらの説明は繰り返されず、各実体の名前は一般的に、値、内容および表現のような、そのタイプとその属性の両方を示すために使用される）。

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図1】本開示の一実施形態によるソリューションを実践するために使用することができる超音波スキャナの図である。

【図2】造影剤粒子から超音波への低調波応答の種々の例を示す図である。

10

【図3】本開示の一実施形態によるソリューションの一適用例を示す図である。

【図4】本開示の一実施形態によるソリューションの一適用例を示す図である。

【図5】本開示の一実施形態によるソリューションの一適用例を示す図である。

【図6】本開示の一実施形態によるソリューションの一適用例を示す図である。

【図7】本開示のさらなる実施形態によるソリューションの一適用例を示す図である。

【図8】本開示の一実施形態によるソリューションを実装するために使用することができる主な構成要素の役割を表す協調図である。

【図9】本開示の一実施形態によるソリューションの *in-vitro* 適用に関する実験結果の一例を示す図である。

【図10】本開示の一実施形態によるソリューションの *in-vitro* 適用に関する実験結果の一例を示す図である。

20

【図11】本開示の一実施形態によるソリューションの *in-vitro* 適用に関する実験結果の一例を示す図である。

【図12】本開示の一実施形態によるソリューションの *in-vitro* 適用に関する実験結果の一例を示す図である。

【図13】本開示の一実施形態によるソリューションの *in-vitro* 適用に関する実験結果の一例を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0018】

特に図1を参照すると、本開示の一実施形態によるソリューションを実践するために使用することができる超音波スキャナ100の図的記述が示されている。

30

【0019】

超音波スキャナ100は、中央ユニット105、および、それに接続されているアレイタイプの手持ち式送受信イメージングプローブまたはトランスデューサ110を備える。トランスデューサ110は、（たとえば、4～20Hzのレートで）解剖学的画像のフレームを生成するように意図されている一連の超音波を送信するための送信機と、選択される走査平面内の超音波の反射から（無線周波数、RF）エコー信号を受信するための受信機とを備え、この目的のために、トランスデューサ110には、上述したパルス-エコーモードにおいてトランスデューサ110を使用することを可能にする送受信マルチプレクサが設けられている。

40

【0020】

中央ユニット105は、超音波スキャナ100の動作を制御する電子回路（たとえば、マイクロプロセッサ、作業メモリおよびハードディスクドライブ）が搭載されているマザーボード115を収容している。その上、1つまたは複数のドーターボード（全体として参照符号120で示す）がマザーボード115内でプラグ接続されており、ドーターボード120は、トランスデューサ110を駆動し、エコー信号を処理するためのさらなる電子回路を提供する。中央ユニット105にはまた、リムーバブルディスク130（CDまたはDVDなど）を読み出し/書き込みするためのドライブ125も設けられている。進行中の治療/診断プロセスに関する情報を表示するためのモニタ135が中央ユニット105に接続されている。

50

【 0 0 2 1 】

超音波スキャナ 1 0 0 の動作はキーボード 1 4 0 (従来の様式で中央ユニット 1 0 5 に接続されている) を用いて制御され、好ましくは、キーボード 1 4 0 には、モニタ 1 3 5 上のポインタ (この図には示されていない) の位置を操作するために使用されるトラックボール 1 4 5 が設けられている。特に、キーボード 1 4 0 は、許容される周波数範囲 (たとえば、1 ~ 5 0 M H z) 内の超音波の所望の (中心) 周波数、および、許容される範囲内の (たとえば、1 m V ~ 1 0 V の送信電圧によって規定される振幅に対応する) 超音波を生成する超音波システムの所望の送信パワーを設定することを可能にする。ほとんどの超音波スキャナにおいて、送信パワーを絶対的に設定することは可能ではなく、その無次元のパワーレベルとして相対的にしか設定することが可能でない。たとえば、パワーレベルは最大値のような基準値に対して d B 単位で表現される (たとえば、- 4 0 d B ~ 0 d B) 。

10

【 0 0 2 2 】

超音波スキャナ 1 0 0 は、それぞれ患者 1 5 5 の身体部分 1 5 0 を処置および分析するために治療適用および診断適用において使用することができる。この目的のために、一般的に (超音波) 造影剤が患者 1 5 5 に投与される。

【 0 0 2 3 】

造影剤は、超音波反射体として作用する粒子を含む。たとえば、造影剤は、液体キャリア中の気体充填気泡の懸濁液であり、気体充填気泡は、それらが患者 1 5 5 の血管系内で存続することを可能にするが、同時に、それらが毛細血管を通過することを可能にするように、約 0 . 1 ~ 5 μ m の直径を有する。気体充填気泡は一般的に、リン脂質、乳化剤、油、増粘剤、糖類、タンパク質またはポリマーを含む様々な系の中に気体またはその前駆体を混入または封入することによって安定化され、安定化された気体充填気泡は一般的に、マイクロベシクルと称される。特に、水媒体内で分散されており、界面活性剤 (すなわち、両親媒性材料) を含む非常に薄いエンベロープによって気液界面において境界されているマイクロベシクルは、微小気泡としても知られている。代替的に、脂質または (天然もしくは合成) ポリマーによって形成される固材料エンベロープによって包囲されているマイクロベシクルは、マイクロバルーンまたはマイクロカプセルとしても知られている。別の種類の造影剤は、ポリマーまたは他の固体の多孔質微小粒子の懸濁液を含み、これは、微小粒子の細孔内に封じ込められた又はそれらの表面に吸着された気体の気泡を担持する。マイクロベシクル、特に微小気泡およびマイクロバルーンの適切な水性懸濁液、およびその調製品の例は、欧州特許出願公開第 0 4 5 8 7 4 5 号明細書、国際公開第 9 1 / 1 5 2 4 4 号パンフレット、欧州特許出願公開第 0 5 5 4 2 1 3 号明細書、国際公開第 9 4 / 0 9 8 2 9 号パンフレットおよび国際公開第 9 5 / 1 6 4 6 7 号パンフレット (それらの開示全体が参照により本明細書に組み込まれる) に記載されている。マイクロベシクルを含む商用の造影剤の一例が、Bracco International BV による SonoVue (商標) である。

20

30

【 0 0 2 4 】

たとえば、造影剤は、ボラス、すなわち、短期間 (2 ~ 2 0 秒程度) にわたって注射器によって手で与えられる単回投与として患者 1 5 5 の静脈内に投与される。造影剤は、身体部分 1 5 0 に灌流するように、患者 1 5 5 の血管系内を循環する。同時に、トランスデューサ 1 1 0 が身体部分 1 5 0 の領域内で患者 1 5 5 の皮膚と接触され、一連の超音波がそこに印加される。治療適用において、超音波は、身体部分 1 5 0 に対する生物学的効果 (たとえば、音響流または音響キャビテーション) を意図的に誘発する。診断適用においては、代わりに、超音波に応答して記録されるエコー信号が身体部分 1 5 0 の表現を提供する。

40

【 0 0 2 5 】

(以下に詳細に説明するような) 本開示の一実施形態によるソリューションにおいては、推定値が決定され、推定値は、身体部分 1 5 0 に所望の音圧を印加するために必要とされるパワーレベル、特定の目標パワーレベルが設定されているときに身体部分 1 5 0 に実

50

際に印加される音圧、患者 155 内でトランスデューサ 110 と身体部分 150 との間で発生する音響減衰、および / または、患者内で異なる身体部分 150 間（たとえば、異なる深さにおいて）で発生する音響減衰を示す。この目的のために、超音波に対する造影剤粒子の非基本波（たとえば、低調波）応答が利用され、実際、この非基本波応答内の一般的なパターンが、上述した推定にとって有益な情報を提示する。

【0026】

ここで図 2 を参照すると、造影剤粒子から超音波への低調波応答の種々の例が示されている。

【0027】

一般的に、低調波応答は、超音波によって造影剤粒子に印加される音圧の関数としてのエコー信号の低調波成分のレベル（たとえば、超音波の基本 / 送信周波数の 2 分の 1（1 / 2）に等しい周波数を有する成分のパワー）によって定義される。低調波応答は、横軸上の音圧（対数スケールにおける kPa 単位）に対して縦軸上に低調波レベル（基準値に対する dB 単位）をプロットしているグラフにおいて表すことができ、対応する一連の点が各々、対応する音圧が造影剤に印加されるときに記録される低調波レベルを示す。

10

【0028】

特に、この図は、3 つの低調波応答 205 a、205 b および 205 c を示している。低調波応答 205 a ~ 205 c の各点は、対応する音圧について記録されている低調波レベルの平均を表し（誤差バーはそれらの標準偏差を示す）、特に、低調波応答 205 a、205 b および 205 c は、種々の（周囲）静水圧、特に、それぞれ $3 mmHg$ 、 $60 mmHg$ および $120 mmHg$ において実施されている測定に係る。

20

【0029】

低調波応答 205 a ~ 205 c は、測定ノイズの主要な効果のために重要でない、ノイズ部分 207 n（たとえば、 $50 kPa$ を下回る）として参照される初期部分を含む。低調波レベルは静水圧に強く依存することが知られているため、代わりにより高い音圧を考慮すると、これは、感受性部分 207 s（たとえば、 $50 kPa \sim 350 kPa$ ）として参照される、低調波応答 205 a ~ 205 c の中心部分の間の差によって確認される。たとえば、静水圧から低調波レベルの依存性は、Frinking PJA 他「Subharmonic scattering of phospholipid-shell microbubbles at low acoustic pressure amplitude」（IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control, Vol. 57, No 8, August 2010）（その開示全体が参照により本明細書に組み込まれる）において言及されているように、人体内の心臓腔または大きな血管における非侵襲的静水圧測定に利用することができる。しかしながら、驚くべきことに、遷移音圧（たとえば、約 $300 \sim 400 kPa$ ）よりも高い音圧に関して、低調波レベルは、静水圧に対して実質的に無反応であることが分かっており、これは、図面において、破壊部分 207 d（ $350 kPa$ のような、この遷移音圧を上回る）として参照される、低調波応答 205 a ~ 205 c の最後の部分の良好な重なりによって示されている。

30

【0030】

その上、理論的には、低調波応答は、超音波の送信と対応するエコー信号の受信の両方において、音響減衰（たとえば、 dB 単位で表現される）に依存する。事実、送信経路において、（超音波スキャナのトランスデューサから対象の深さまでの）音響減衰は、造影剤に印加される音圧を低減し、受信経路においては、代わりに、（対象の深さから超音波スキャナのトランスデューサまでの）音響減衰は、記録される低調波レベルを低減する。同様に、造影剤もまた音響を減衰させるように作用し得、伝播（すなわち、送信および / または受信）経路に沿って存在するときに、その濃度に比例する音響減衰を引き起こす。

40

【0031】

音圧が横軸内で対数スケールで表現されるとき、任意の低調波応答の破壊部分は、（静水圧、音響減衰および造影剤濃度にかかわらず）一定のパターンを有し、音響減衰およ

50

び造影剤濃度は、そのシフト、すなわち、送信経路上での減衰を反映する水平シフト、および、受信経路上での減衰を反映する垂直シフトを引き起こすのみである。

【0032】

同様の考慮事項が、低調波応答が超音波スキャナのパワーレベルの関数としての低調波レベルによって表現されるときに適用される。この事例において、低調波応答は、横軸上のパワーレベルに対して縦軸上に低調波レベルをプロットしている（それらは両方ともdB単位である）グラフ（この図には示されていない）において表現することができ、対応する一連の点が各々、超音波スキャナが対応するパワーレベルに設定されているときに記録される低調波レベルを示している。上記のように、種々の静水圧に関する低調波応答は、重要でないノイズ部分、静水圧に強く依存する中心部分、および、静水圧に実質的に無反応である破壊部分を含み、任意の低調波応答の破壊部分は（静水圧、音響減衰および造影剤濃度にかかわらず）一定のパターンを有し、音響減衰および造影剤濃度は、その（水平および垂直）シフトを引き起こすのみである。

10

【0033】

結果として、測定（低調波）応答と基準（低調波）応答との間で比較を行うことができる。特に、以下に詳細に説明するように、測定応答は、超音波を身体部分に（*in-vivo*で）印加するために使用される超音波スキャナのパワーレベルの関数として測定される（測定）エコー信号の低調波レベルを表現し、一方で、基準応答は、音圧またはパワーレベルの関数として提供される（基準）エコー信号の低調波レベルを表現し、たとえば、基準応答は、造影剤を含む *in-vitro* 較正構造において音圧および/またはパワーレベルの関数として測定される（較正）エコー信号の低調波レベルを表現する較正応答であり得、または、さらなる（測定）エコー信号（たとえば、異なる深さにおいて測定される）の低調波レベルを表現するさらなる測定応答であり得る。

20

【0034】

ここで、図3～図6を参照すると、本開示の一実施形態によるソリューションの一適用例が示されている。

【0035】

図3から開始して、較正/測定応答を記録するために使用することができる超音波が、較正/測定励起信号405によって規定され、これは、図面において、横軸の時間（ μ s単位）に対して縦軸上にその振幅（mV単位）をプロットすることによって表されている。較正/測定励起信号405は、相対的に狭い帯域を有する一連のトーンバーストパルス（たとえば、1～10MHz、好ましくは2～6MHzの周波数を有する）を含み、結果としてもたらされる超音波パルスの振幅は、超音波スキャナのパワーレベルを経時的に、較正/測定範囲（たとえば、20dB超、好ましくは30dB超）において変化させることによって変調される。

30

【0036】

較正応答を決定するために、較正励起信号405が *in-vitro* で較正構造（図面には示されていない）に印加される。較正構造は、造影剤の（たとえば、水の中の）懸濁液であり、造影剤は、想定的に低い濃度を有し、任意の実質的な音響減衰も回避する（たとえば、5dB/cmを下回る、好ましくは、2dB/cmを下回る）。（超音波スキャナの対応するパワーレベルによって規定されるものとしての）較正励起信号405の各超音波パルスについて、それに応答して受信される較正エコー信号の低調波レベル、および、造影剤に印加される（たとえば、水中聴音器を用いて測定される）実際の音圧が記録される。他方、測定応答を決定するために、測定励起信号405が *in-vivo* で（造影剤を灌流されている）身体部分に印加され、（超音波スキャナの対応するパワーレベルによって規定されるものとしての）測定励起信号405の各超音波パルスについて、それに応答して受信される測定エコー信号の低調波レベルが記録される。

40

【0037】

図4に移って、本開示の一実施形態において、測定データの、基準データとの比較は、測定応答および基準応答を適合させる同じモデル関数の対応するインスタンス（それぞれ

50

測定関数および基準関数として参照され、基準関数は、較正応答を適合させるときは較正関数であり得、または、さらなる測定応答を適合させるときはさらなる測定関数であり得る）に基づく。一般的に、モデル関数は、低調波レベルを、対数スケール（たとえば、dB単位）でのパワーレベルまたは音圧の関数として表現する。特にパワーレベルに関して、モデル関数は、対応する曲線 410 によって表される（横軸上のパワーレベルに対して縦軸上に低調波レベルをプロットする図において、それらは両方とも dB 単位で表される）。モデル関数（すなわち、その曲線 410）は、対応する低調波応答のノイズ部分を表すノイズ区間 410n、感受性部分を表す感受性区間 410s、および、破壊部分を表す破壊区間 410dを含む。モデル関数は、全体的に S 形状を有し得る。特に、モデル関数は、実質的に一定の第 1 の値（ノイズ区間 410n を規定する）を有する（最初の）第 1 の一定の区画を含む。モデル関数はその後、第 1 の値よりも高い実質的に一定の第 2 の値を有する第 2 の一定の区画と、凹形状を有する、実質的に単調に増大する、第 1 の一定の区間と第 2 の一定の区間との間の第 1 の増大する区間（感受性区間 410s を規定する）とを含む。最後に、モデル関数は、第 2 の値よりも高い実質的に一定の第 3 の値を有する（最後の）第 3 の一定の区画と、凹形状を有する、実質的に単調に増大する、第 2 の一定の区間と第 3 の一定の区間との間の第 2 の増大する区間（破壊区間 410d を規定する）とを含む。より形式的には、モデル関数は、第 1 の / 第 2 の / 第 3 の一定の区間において実質的にゼロに等しい一次導関数を有し、第 1 の / 第 2 の増大する区間においては実質的にゼロよりも高い（または等しい）一次導関数を有する（モデル関数はまた、第 1 の / 第 2 の増大する区間において、負である二次導関数をも有し得る）。

10

20

【0038】

たとえば、モデル関数は、以下の式によって定義することができる。

$$SH(PL) = 10 \cdot \log \left(10^{\left(\frac{\Gamma_{SH}}{10}\right)} \cdot e^{\left(\frac{-10^{\left(\frac{K_d}{10}\right)} \cdot 10^{\left(\frac{\Gamma_{PL}}{20}\right)}}{PL - 10^{\left(\frac{\Gamma_{PL}}{20}\right)}}\right)} + \frac{e^{10^{\left(\frac{K_s}{20}\right)}} \cdot 10^{\left(\frac{\Gamma_{SH} - \Delta SH}{10}\right)}}{e^{10^{\left(\frac{K_s}{20}\right)}} + e^{\left(\frac{10^{\left(\frac{K_s}{20}\right)} \cdot 10^{\left(\frac{\Gamma_{PL} - \Delta PL}{20}\right)}}{PL}\right)}} + 10^{\left(\frac{K_n}{10}\right)} \right)$$

30

【0039】

特に、モデル関数 SH (PL) は、パワーレベルを表す独立変数 PL、および、低調波レベルを表す従属変数 SH を有する（それらは両方とも dB 単位）。モデル関数 SH (PL) は、そのノイズ区間 410n、感受性区間 410s および破壊区間 410d を規定する 3 つの項の和から構成されている。第 1 の項（破壊区間 410d を表す）において、パラメータ K d は波形率（dB 単位）であり、パラメータ Γ_{PL} は破壊区間 410d の（下降する）垂直漸近線 415 のパワーレベルであり、パラメータ Γ_{SH} は破壊区間 410d の（増大する）水平漸近線 420 の低調波レベルである（すなわち、それぞれ

$$\lim_{PL \rightarrow \Gamma_{PL}} SH(PL) = -\infty$$

40

および

$$\lim_{PL \rightarrow +\infty} SH(PL) = \Gamma_{SH}$$

である）。第 2 の項（感受性区間 410s を表す）において、パラメータ K s は波形率（dB 単位）であり、パラメータ ΔPL は、パラメータ Γ_{PL} と、低調波レベルが感受性区間 410s の（増大する）水平漸近線 425（すなわち、

$$\lim_{PL \rightarrow +\infty} SH(PL) = SH_o$$

）を 3 dB 下回るパワーレベルとの間の差であり、パラメータ ΔSH は、水平漸近線 420 のパワーレベル（すなわち、パラメータ Γ_{SH} ）と水平漸近線 425 のパワーレベル（

50

すなわち SH_0) との間の差である。第 3 の項 (ノイズ区間 $410n$ を表す) において、パラメータ K_n は、測定ノイズ (dB 単位) を示す。各測定 / 基準関数はこのとき、モデル関数 $SH(PL)$ を測定 / 基準応答に最良に適合させるパラメータ K_d 、 Γ_{PL} 、 Γ_{SH} 、 K_s 、 ΔPL 、 ΔSH および K_n の対応する値によって定義される。

【 0040 】

同様の考慮事項が、低調波レベルを音圧の関数として表現するモデル関数に適用され、この事例において、モデル関数 $SH(AP)$ は上記のように定義することができ、独立変数 AP は音圧を表し、パラメータ Γ_{AP} は、破壊区間の垂直漸近線の音圧を表し、パラメータ ΔAP は、パラメータ Γ_{AP} と、低調波レベルが感受性区間の水平漸近線を $3dB$ 下回る音圧との間の差を表す。

10

【 0041 】

上記に照らして、任意の測定 / 基準関数の破壊区間 (モデル関数の破壊区間 $410d$ に対応する) は、(静水圧、音響減衰および造影剤濃度にかかわらず) 一定の形状を有し、破壊区間は、対応する音響減衰および造影剤濃度に従って (実質的に固定的に) シフトするのみである。それゆえ、本開示の一実施形態において、測定関数の、基準関数との比較は単純に、その破壊区間の特徴点 (それぞれ測定関数および基準関数の測定点および基準点として参照され、基準点は、較正関数の較正点、または、さらなる測定関数のさらなる測定点であり得る) に基づく。各測定点 / 基準点は、対応する測定 / 基準関数の破壊区間の位置を一義的に識別する。たとえば、概してモデル関数 $SH(PL)$ の曲線 410 を参照すると、特徴点は、感受性区間 $410s$ と破壊区間 $410d$ との間の交差点に対応して規定され得る。特に、特徴点は、破壊区間 $410d$ の垂直漸近線 415 と、水平漸近線 420 との交差点 (図において十字 430 によって示されている) によって規定することができ、このとき、特徴点は座標 (Γ_{PL} , Γ_{SH}) を有し、パラメータ Γ_{PL} は特徴パワーレベルを規定する (同様の考慮事項が、特徴点が座標 (Γ_{AP} , Γ_{SH}) を有するときに適用され、パラメータ Γ_{AP} は特徴音圧を規定する) 。

20

【 0042 】

図 5 に移って、例示的な較正応答 (この図には示されていない) は、(較正) 曲線 $510c$ によって表される較正関数 ($SH_c(PL)$) によって示されている) によって適合される。代わりに、例示的な測定応答 (この図には示されていない) は、(測定) 曲線 $510m$ によって表される測定関数 ($SH_m(PL)$) によって示されている) によって適合される。一般的に、測定応答は、較正応答に関連して減衰する (超音波スキャナのトランスデューサと身体部分との間に介在する解剖学的構造によって引き起こされる患者内の減衰のため、および / または、造影剤の可能性として相対的に高い濃度のため) 。それゆえ、曲線 $510m$ は、曲線 $510c$ に対して右向きに (ここで、送信経路における音響減衰のために同じ低調波レベルを得るためにより高いパワーレベルが必要とされるため) および下向きに (受信経路における音響減衰のために同じパワーレベルから得られる低調波レベルがより低くなるため) にシフトされる。

30

【 0043 】

較正関数 $SH_c(PL)$ は、(較正) 十字 $530c$ によって表される較正点 (Γ_{PLc} , Γ_{SHc}) を有する。較正点 (Γ_{PLc} , Γ_{SHc}) は、特徴パワーレベル Γ_{PLc} (較正パワーレベルとして参照される) を識別し、これは、較正構造において測定されるものとして、造影剤に対する対応する特徴音圧 Γ_{APc} (較正音圧として参照される) の印加を引き起こす。測定関数 $SH_m(PL)$ は、(測定) 十字 $530m$ によって表される測定点 (Γ_{PLm} , Γ_{SHm}) を有する。測定点 (Γ_{PLm} , Γ_{SHm}) は、特徴パワーレベル Γ_{PLm} (測定パワーレベルとして参照される) を識別し、これは、同じ較正音圧 Γ_{PAc} を身体部分に印加するために必要とされ、患者内で発生する音響減衰のために、較正パワーレベル Γ_{PLc} よりも高い (dB 単位で表現したとき、 $A_{tt} = \Gamma_{PLm} - \Gamma_{PLc}$ に等しい) 。

40

【 0044 】

別の例示的な測定応答 (この図には示されていない) は、(測定) 曲線 $510m'$ によ

50

って表される測定関数 (SHm' (PL)) によって示されている) によって適合される。この測定応答は、上記の測定応答と比較してより大きく減衰されており (たとえば、より多くの解剖学的構造が間に介在しており、かつ/または、造影剤の濃度がより高いため)、それによって、曲線 510m' は、曲線 510m がそうであるよりも (曲線 510c に対して) さらに右下にシフトされている。測定関数 SHm' (PL) は、(測定) 十字 530m' によって表される測定点 (ΓPLm', ΓSHm') を有し、これは、測定パワーレベル ΓPLm' を識別する。この事例において、患者内の音響減衰がより大きくなっているため (dB 単位で表現したとき、Att' = ΓPLm' - ΓPLc に等しく、減衰 Att と比較して ΔAtt = ΓPLm' - ΓPLm だけ増大している)、同じ校正音圧 ΓPAc を身体部分に印加するために、より高い測定パワーレベル ΓPLm' が必要とされる。

【0045】

図 6 に移って、超音波スキャナの初期化段階の間に、関連する校正パワーレベル ΓPLc および校正音圧 ΓAPc を決定することができ (たとえば、ΓPLc = 23 dB および ΓAPc = 200 kPa)、この操作は、特定の環境条件 (たとえば、超音波スキャナおよび造影剤のタイプの設定) に対して 1 度だけ必要とされる。

【0046】

(造影剤を灌流されている) 身体部分からの測定応答 605 が記録される。測定応答 605 は、対応する (測定) 曲線 610m によって表される測定関数によって適合される。測定関数は、(測定) 十字 630m によって表される測定点を有し、これは、対応する測定パワーレベル ΓPLm を識別する (たとえば、ΓPLm = 25 dB)。

【0047】

測定パワーレベル ΓPLm および校正音圧 ΓAPc は (問題の例においては dB 単位における、造影剤に印加される超音波の音圧とパワーとの間の既知の二次関係、および、超音波スキャナの送信パワーとパワーレベルとの間の既知の関係と組み合わせ)、超音波スキャナの任意のパワーレベルについて身体部分に実際に印加される音圧、または逆に、任意の音圧を身体部分に実際に印加するために必要とされる超音波スキャナのパワーレベルを推定するために使用することができる。特に、目標音圧 APt が身体部分に適用されるべきであるとき、超音波スキャナは、以下によって得られる目標パワーレベル PLt に設定される。

$$PLt = \Gamma PLm + 20 \cdot \log \left(\frac{APt}{\Gamma APc} \right)$$

【0048】

たとえば、この事例において、超音波スキャナを目標パワーレベル

$$PLt = 25 + 20 \cdot \log \left(\frac{250}{200} \right) = 26.94 \text{ dB}$$

に設定することによって、目標音圧 APt = 250 kPa を身体部分に印加することができる。

【0049】

本開示の一実施形態による上述した技法は、in-situ で印加される実際の音圧を高精度で決定することを可能にする。この結果は、さらには in-vivo 条件において、非侵襲的に、遠隔しても達成することができる。

【0050】

そのようにして得られた身体部分に印加される音圧の推定値は、治療適用においては、任意の所望の音圧を造影剤粒子に印加するように超音波スキャナを制御するために使用することができる。特に、造影剤粒子の安定した可逆的な振動が必要とされるとき (たとえば超音波血栓溶解において)、これは、超音波に過剰に晒されることに起因する一切の望ましくない副次的影響を同時に回避し、または、少なくとも実質的に制限しながら、治療

適用（たとえば、細胞溶解）の効率を著しく増大させる。

【 0 0 5 1 】

代わりに、測定パワーレベル「 P L m および校正パワーレベル「 P L c を、患者内でトランスデューサから身体部分までに発生する音響減衰（以下、総音響減衰として参照される）を推定するために使用することができる。特に、総音響減衰 A t t は単純に、測定パワーレベル「 P L m と校正パワーレベル「 P L c との間の差によって与えられる（すなわち、 A t t = 「 P L m - 「 P L c ）。たとえば、この事例において、総音響減衰は A t t = 2 5 - 2 3 = 2 d B に等しい。

【 0 0 5 2 】

加えてまたは代替形態において、なお造影剤を灌流されているさらなる身体部分からの（たとえば、同じ臓器の異なる深さにおける）さらなる測定応答を記録し、これを、さらなる測定パワーレベル「 P L m '（たとえば、患者内で 1 c m だけより深い箇所における「 P L m ' = 2 5 . 3 d B ）を識別するさらなる測定点（この図には示されていない）を有するさらなる測定関数によって適合することも可能である。

10

【 0 0 5 3 】

これら 2 つの測定パワーレベル「 P L m および「 P L m ' は、上述したように、患者内で対応する身体部分間で発生する音響減衰（以下、部分音響減衰として参照される）を推定するために使用することができる。特に、部分音響減衰 Δ A t t は単純に、測定パワーレベル「 P L m と「 P L m ' との間の差によって与えられる（すなわち、 Δ A t t = 「 P L m - 「 P L m ' ）。たとえば、この事例において、問題の臓器の 1 c m の部分音響減衰は Δ A t t = 2 5 . 3 - 2 5 = 0 . 3 d B に等しい。

20

【 0 0 5 4 】

本開示の一実施形態による上述した技法は、 i n - s i t u で発生する実際（総 / 部分）音響減衰を高精度で決定することを可能にする。この結果は、さらには i n - v i v o 条件において、非侵襲的に、遠隔しても達成することができる。

【 0 0 5 5 】

そのようにして得られた患者内で発生する音響減衰の推定値は、診断適用において（たとえば、身体部分をその音響減衰に従って特徴付けるために）使用することができる。

【 0 0 5 6 】

ここで、図 7 を参照すると、本開示のさらなる実施形態によるソリューションの一適用例が示されている。

30

【 0 0 5 7 】

この事例においては、超音波スキャナのパワーレベルを経時的に、測定応答の破壊部分に実質的に対応する制限された測定範囲内で変化させることによって、（測定応答を記録するために使用される）測定励起信号が生成され、この目的のために、超音波スキャナのパワーレベルは経時的に、対応する閾値よりも上（たとえば、 2 0 d B よりも上、好ましくは 2 3 d B よりも上）でのみ変化される。（その破壊部分に実質的に制限される）測定応答 7 0 5 が、この測定励起信号に応答して記録される。測定応答 7 0 5 は、（測定）十字 7 3 0 m によって表される測定点を有する対応する（測定）曲線 7 1 0 m によって表される測定関数（その破壊部分に実質的に制限される）によって適合される。しかしながら、この事例において、測定関数は、単純化されたモデル関数のインスタンスである。たとえば、モデル関数は、以下の式によって定義されるように、ノイズ区間および破壊区間を規定する項のみを含み得る。

40

$$SH(PL) = 10 \cdot \log \left(10^{\left(\frac{\Gamma_{SH}}{10}\right)} \cdot e^{\left(\frac{-10^{\left(\frac{Kd}{10}\right)} \cdot 10^{\left(\frac{\Gamma_{PL}}{20}\right)}}{PL - 10^{\left(\frac{\Gamma_{PL}}{20}\right)}} \right)} + 10^{\left(\frac{Kn}{10}\right)} \right)$$

【 0 0 5 8 】

50

これによって、適合の計算複雑度が低減し、超音波スキャナの制限された動的範囲によってさえ、同じ技法を適用することが可能である。いずれにせよ、測定応答の、基準応答とのその比較について最も重要な部分（すなわち、破壊部分）が常に考慮に入れられるため単純化されたモデル関数によって影響される精度の損失は大きなものではない。

【 0 0 5 9 】

ここで図 8 を参照すると、本開示の一実施形態によるソリューションを実装するために使用することができる主な構成要素の役割を表す協調図が示されている。これらの（ソフトウェアおよび／またはハードウェア）構成要素は、全体として参照符号 8 0 0 で示されている。特に、ソフトウェア構成要素（プログラムおよびデータ）は一般的に、大容量記憶装置に記憶され、オペレーティングシステムおよび他のアプリケーションプログラム（この図には示されていない）とともに、プログラムが作動しているときに、超音波スキャナの作業メモリに（少なくとも部分的に）ロードされる。プログラムは最初に、たとえば取り外し可能記憶装置またはネットワークから大容量記憶装置にインストールされる。これに関連して、各ソフトウェア構成要素は、指定の論理機能を実施するための 1 つまたは複数の実行可能命令を含む、モジュール、セグメント、またはコードの一部を表すことができる。特に、この図は、構成要素 8 0 0 の静的構造とそれらの動的挙動の両方を（記号「A」が前に置かれている通し番号によって示されている、各々が対応する動作を表す一連の交換されるメッセージによって）記述している。

10

【 0 0 6 0 】

TX/RX コントローラ 8 0 3 が、トランスデューサを制御する。たとえば、TX/RX コントローラ 8 0 3 は、各取得時点において超音波を生成するための送信ビーム形成器およびパルサを有する TX コントローラを備える。TX/RX コントローラ 8 0 3 は、（選択される走査平面内の対応する箇所）各取得時点において対応する（アナログ RF）エコー信号を受信するための RX プロセッサをさらに備える。RX プロセッサは、アナログ RF エコー信号を前置増幅し、予備時間 - 利得補正（TGC）を適用し、アナログ RF エコー信号はその後、アナログ/デジタル変換器（ADC）によってデジタル値に変換され、受信ビーム形成器を通じて組み合わされて集束ビーム信号になる。そのようにして得られたデジタル RF エコー信号は、好ましくは、さらなるデジタルアルゴリズムおよび他の線形または非線形信号調整器（例えば、ビーム形成後の TGC）を通じて処理される。TX/RX コントローラ 8 0 3 は、各取得時点の解剖学的画像（対応する箇所のエコー信号に基づくピクセル値の行列を含む）を生成するようにデジタル RF エコー信号を復調、対数圧縮および走査変換してビデオフォーマットにするビデオ変換器をさらに備える。

20

30

【 0 0 6 1 】

超音波スキャナは、（校正応答を使用する事例において）新たな造影剤が使用されなければならないときはいつでも初期化され、超音波スキャナの設定（たとえば、その周波数）が変更され、または、その動作に影響を与える超音波スキャナの任意の部分（たとえば、トランスデューサ）が交換される。この段階において、超音波スキャナの操作者は、造影剤のための校正構造を準備し、水中聴音器 8 0 6（校正構造と関連づけられる）を超音波スキャナに接続する。操作者はその後、校正構造と接触させてトランスデューサを配置し、初期化コマンドを入力する。それに応答して、変調器 8 0 9 が TX/RX コントローラ 8 0 3 を、校正構造の各箇所に校正励起信号を印加するように駆動する（動作「A1、印加」）。各箇所に対する校正励起信号に応答して受信される（デジタル RF）校正エコー信号はレコーダ 8 1 2 に渡され、レコーダは、対応する低調波成分を得るように、この信号を（校正励起信号の）超音波の基本周波数の約半分にバンドパスフィルタリングする。一実施形態において、校正励起信号は、反対の符号を有する、超音波パルスの 2 つのバーストを含み、2 つのバーストの各パルス対は迅速に連続して送信され、この事例において、2 つの対応する校正エコー信号が（バンドパスフィルタリングの前に）受信および合計される。それゆえ、2 つのバーストの各パルス対からもたらされる 2 つの校正エコー信号の合計において、それらの線形成分（組織に起因する）が打ち消し合い、一方で、それらの非線形成分（振幅の等しい正および負の音圧に別様に応答する造影剤に起因する）が

40

50

増大する。これによって、低調波応答を汚染する可能性がある（また、単純なバンドパスフィルタリングによっては抑制されない場合がある）任意の線形成分が大幅に低減され、それによって、応答対雑音比、したがって、本技法の感受性が向上する。各取得時点について、レコーダ 812 は、（超音波スキャナの対応するパワーレベルについてのエコー信号の低調波レベルを規定する）すべての箇所の低調波成分のパワーの平均を計算する。レコーダ 812 はその後、各取得時点のレコードを保存し、対応するパワーレベルおよび低調波レベルを校正応答テーブル 815 に記憶する（動作「A2．記録」）。同時に、水中聴音器 806 が、各取得時点において造影剤に印加される音圧を測定し、この音圧が、校正応答テーブル 815 の対応するレコードに加えられる（動作「A3．測定」）。このように、校正応答テーブル 815 の各レコードは、対応する対になった音圧 / 低調波レベル（音圧を推定するためのもの）および / またはパワーレベル / 低調波レベル（音響減衰を推定するためのもの）によって規定されるものとしての、校正応答の点を表す。フィッタ 818 が、校正応答テーブル 815 にアクセスする。フィッタ 815 は、対応する校正関数を得るように、（たとえば、周知の誤差最小化アルゴリズムを適用することによって）モデル関数のインスタンスによってその校正応答の点を適合させる。フィッタ 818 は、校正関数を定義するパラメータの値（すなわち、 K_d 、 $\Gamma_{AP} / \Gamma_{PL}$ 、 Γ_{SH} 、 K_n および場合によって K_s 、 $\Delta AP / \Delta PL$ 、 ΔSH ）を校正関数テーブル 821 に保存する（動作「A4．適合」）。抽出器 824 が、校正関数テーブル 821 および校正応答テーブル 815 にアクセスして校正音圧 Γ_{APc} および / または校正パワーレベル Γ_{PLc} （それぞれ校正関数テーブル 821 からの校正関数の、または、校正応答テーブル 815 からの対応するレコード内のパラメータ Γ_{PL} または Γ_{AP} の値によって規定されるもの）を抽出し、抽出器 824 は、校正点を規定するこれらの値のうち的一方または両方を校正点変数 827 に保存する（動作「A5．抽出」）。上述した動作はどこでも（たとえば、実験室内で）実施することができること、および、スキャナの実際の動作の間に対応する構成要素は必要ないことが留意されるべきである。

【0062】

任意の処置 / 分析プロセスの開始時に、操作者は、トランスデューサを作動させて処置 / 分析されるべき身体部分の周囲で（任意の造影剤を投与する前に）動かし、選択コマンドを入力する。それに応答して、TX / RX コントローラ 803 が、身体部分に（相対的に低いパワーレベルで）超音波を印加し、対応する一連の解剖学的画像をリアルタイムで生成し、解剖学的画像は表示装置 830 に提供され、表示装置は、それらの画像を表示させるように、超音波スキャナのモニタを制御し、操作者は、処置されるべき既知の病変または分析されるべき疑わしい病変を含む身体部分の特定のスライス（および、可能性として、任意裁量で選択される解剖学的画像内で選択されるその関心領域）を表す走査平面を選択する（動作「A6．選択」）。ここで、操作者は、患者に造影剤を投与し、その後、処置コマンドまたは分析コマンドを入力する。処置コマンドの事例において、操作者はまた、身体部分に印加されるべき目標音圧 AP_t を入力する。分析コマンドの事例において、操作者はまた、自身が総音響減衰（トランスデューサから、この走査平面内で操作者によって選択される所与の深さまでの音響減衰）または部分音響減衰（同じく操作者によって選択される、この走査平面内の 2 つの深さの間での音響減衰）を推定することを所望するかをも選択する。それに応答して、変調器 809 が TX / RX コントローラ 803 を、身体部分の各箇所に測定励起信号を印加するように駆動し、測定励起信号は、上記のように反対の符号を有する超音波パルスの 2 つのバーストを含み得る（動作「A7．印加」）。測定励起信号に応答して受信される（デジタル RF）（測定）エコー信号が、レコーダ 812 に渡され、レコーダは、上記のように対応する測定応答を生成し、レコーダ 812 はその後、測定応答の表現を測定応答テーブル 833 に保存し、測定応答テーブルは、超音波スキャナの対応するパワーレベルおよびエコー信号の低調波レベルを記憶している、各取得時点のレコードを含む（動作「A8．記録」）。フィッタ 818 が、測定応答テーブル 833 にアクセスし、上記のように対応する測定関数を計算し、フィッタ 818 は、測定関数を定義するパラメータの値（すなわち、 K_d 、 Γ_{PL} 、 Γ_{SH} 、 K_n および場合

10

20

30

40

50

によって K_s 、 ΔPL 、 ΔSH)を測定関数テーブル836に保存する(動作「A9. 適合」)。抽出器824が、測定関数テーブル836にアクセスして測定パワーレベル「PLm」(測定関数のパラメータ「PL」の値によって規定されるもの)を抽出し、測定点を規定するこの値を、測定点変数839に保存する(動作「A10. 抽出」)。部分音響減衰を推定する事例においては、同じ操作(動作A8～A10)が繰り返されて、さらなる測定パワーレベル「PLm'」(異なる深さに関する)が、(測定パワーレベル「PLm」に加えて)同じ測定点変数839に保存される。

【0063】

計算機842が、(それぞれ較正点および測定点を規定する必要とされるパラメータを抽出するために)較正点変数827および測定点変数839にアクセスし、特定の治療/診断適用のための対象の情報を計算する。

10

【0064】

特に、処置コマンドの事例において、計算機842は、測定パワーレベル「PLm」を(測定点変数839から)取り出しおよび較正音圧APcを(較正点変数827から)取り出し、(先に操作者によって入力された)目標音圧APtに対応する目標パワーレベルPLtを計算する。計算機842は、目標パワーレベルPLtを目標パワー変数845に保存する(動作「A11. 計算」)。その後、目標パワーレベルPLtは、TX/RXコントローラ803に、目標パワーレベルPLtにある超音波を身体部分に印加させるように、目標パワー変数845からTX/RXコントローラ803に渡される(「A12. 印加」)。

20

【0065】

代替的に、総音響減衰に基づく分析コマンドの事例において、計算機842は、測定パワーレベル「PLm」を(測定点変数839から)取り出しおよび較正パワーレベル「PLc」を(較正点変数827から)取り出し、対応する総音響減衰Attを計算する。計算機842は、総音響減衰Attを減衰変数848に保存する(動作「A13. 計算」)。同様に、部分音響減衰に基づく分析コマンドの事例において、計算機842は、2つの測定パワーレベル「PLm」および「PLm'」を(測定点変数839から)取り出し、対応する部分音響減衰 ΔAtt を計算する。計算機842は、部分音響減衰 ΔAtt を同じ減衰変数848に保存する(動作「A14. 計算」)。

30

【0066】

その後、(総/部分)音響減衰Att/ ΔAtt が減衰変数848から、当該減衰を表示するように超音波スキャナのモニタを制御する表示装置830に渡される(動作「A15. 表示」)。たとえば、この情報は、身体部分を特性化する(すなわち、病変およびそのタイプを検出する)ために使用することができる。

【0067】

ここで、図9～図13を参照すると本開示の一実施形態によるソリューションのinvitro適用に関係する実験結果の種々の例が示されている。

【0068】

この目的のために、 $37\text{ cm} \times 57\text{ cm} \times 22\text{ cm}$ のサイズを有する水槽が使用された。水槽は、BR38リン脂質微小気泡を含む造影剤の水中懸濁液を充填された。水槽には、特注の測定セルと、当該測定セルの内部にあるトランスデューサホルダ(送信機および受信機を備えるトランスデューサ用)とが設けられた。測定セルの空洞は直径80 mmおよび深さ20 mmであり、容積は130 mLであった。測定セルの内部の小型かくはん器が、造影剤の懸濁液を連続的に混合することを可能にした。送信機は、直径1インチ、3インチにおいて合焦する、モデルV307、製造番号265437のPanametrics 5 MHz トランスデューサ(Olympus NDT、ウォルサム、マサチューセッツ州)であり、受信機は、3 MHzを中心とし、直径1インチ、3インチにおいて合焦する、Vermont M3 W1001(Vermont SA、ツール、フランス)であった。トランスデューサはそれらの長手方向軸に対して90°に配置され、両方のトランスデューサが、パルス-エコーモードにおいてビーズに対して焦点を共有して整列された

40

50

。超音波は、波形生成器 L e c r o y A r b S t u d i o (T e l e d y n e L e C r o y、チェストナット・リッジ、ニューヨーク州)によって与えられ、- 15 d B 減衰器として作用する 470 Ω の直列抵抗を入力に配した 55 d B の R F パワー増幅器 E N I モデル 3200 L (E N I、ロチェスター、ニューヨーク州)を通じて増幅された。対応するエコー信号が、A c c u t r o n + 40 d B R F 増幅器によって増幅され、横河オシロスコープモデル D L 1740 (横河電機株式会社、東京、日本)を用いて記録された。圧縮空気ネットワークに接続されており、波形生成器からの電気設定点によって制御される比例弁 (T 2000、M a r s h B e l l o f r a m、ニューウェル、ウエストバージニア州)が、測定セルをプログラム可能に加圧するために使用された。医療用圧力プローブ C O B E 041-500-503 (C O B E、レークウッド、コロラド州)およびカスタム変換器/送信機デバイスが、静水圧信号をモニタリングし、オシロスコープに送信するために使用された。特注の L a b v i e w アプリケーション (N a t i o n a l I n s t r u m e n t、オースティン、テキサス州)が波形生成器およびオシロスコープを制御した。

10

20

30

40

50

【0069】

複数の異なる実験条件における実験結果が、収集された。各実験条件の実験結果が、実験パラメータの複数の異なる値について低調波応答を測定することによって得られ (同じ実験パラメータの各値について低調波応答の測定が5回反復された)、対応する特徴点の特徴音圧 $\Gamma A P$ を得るように、上述したモデル関数の対応するインスタンスによって、低調波応答が適合された。各実験条件の実験結果が、横軸上の対応する実験パラメータの値に対して縦軸上に特徴音圧 $\Gamma A P$ をプロットしているグラフにおいて示されている (誤差バーは、実験パラメータの各値についての特徴音圧 $\Gamma A P$ の標準偏差を示している)。

【0070】

図9から開始すると、実験結果は、5つの異なるバイアルに由来する同じタイプの造影剤に関係する (このとき、造影剤の固有の分散に起因する、造影剤粒子のサイズ分布のような、造影剤の特性に何らかの差がある)。

【0071】

図10に移って、実験結果は、複数の異なる静水圧、すなわち、3 mm H g および 120 mm H g (人体内で観察される一般的な範囲の体循環圧をカバーする)に関係する。

【0072】

見てとれるように、種々の造影剤特性および静水圧について、特徴音圧 $\Gamma A P$ に有意な差はない。これは、本開示による技法が、造影剤特性のいずれの分散および患者内の実際の静水圧からも良好に独立していることを実証している。それゆえ、本技法は再現性、正確性およびロバスト性が高い。

【0073】

図11に移って、実験結果は、造影剤の複数の異なる濃度、すなわち、その標準値 ($0.3 \times 10^6 \mu m^3 / mL$)、標準値の2分の1 ($0.15 \times 10^6 \mu m^3 / mL$)、および標準値の2倍 ($0.6 \times 10^6 \mu m^3 / mL$)に関係する。見てとれるように、特徴音圧 $\Gamma A P$ は、造影剤の濃度とともに増大する (造影剤が音響を減衰させるように作用し、その効果が造影剤の濃度とともに増大するため)。

【0074】

図12に移って、ここでは、同じ実験結果が、横軸上の造影剤の濃度に対して縦軸上に (相対) 音響減衰 (d B 単位、造影剤の標準濃度についての特徴音圧 $\Gamma A P$ に対する) をプロットしているグラフにおいて示されている (誤差バーは、造影剤の各濃度値についての音響減衰の標準偏差を示す)。見てとれるように、音響減衰 (d B 単位) は、造影剤の濃度に比例し、特に、これらの実験結果の線形最適適合は、決定係数 $R^2 = 0.9996$ を有する。これによって、本開示による技法の、理論に対する非常に良好な一致が確認される。

【0075】

音響を減衰させるもの (上記で示したような) を一切なくして低調波応答を測定し、そ

の後、音響を減衰させるように作用する２つのパッド（パッド P 1 およびパッド P 2 とし
て参照される）を送信経路内に挿入することによってさらなる実験結果が収集された。特
にパッド P 1 は P D 4 4 2 / 1 . 6 - ジイソシアネートヘキサン 9 0 . 4 / 9 . 6 %（質
量）、5 0 % アジピン酸ビス（2 - エチルヘキシル）から構成され、9 . 5 mm の厚さ
および 3 8 mm の直径を有しており、パッド P 2 は P D 4 4 3 / 1 . 6 - ジイソシアネート
ヘキサン 9 0 . 5 / 9 . 5 %（質量）、4 0 % アジピン酸ビス（2 - エチルヘキシル）
から構成され、1 6 mm の厚さおよび 3 8 mm の直径を有していた。低調波応答は、対
応する特徴点の特徴音圧「A P」を得るように、上述したモデル関数の対応するインスタン
スによって適合された。

【 0 0 7 6 】

図 1 3 を参照すると、音響を減衰させるものが一切ない低調波応答（参照符号 1 3 0 5
で示されている）、および、パッド P 2 を伴う低調波応答（参照符号 1 3 0 5 p で示され
ている）が、横軸上の音圧（対数スケールでの $k P a$ 単位）に対して縦軸上に低調波レベ
ル（ $d B$ 単位）をプロットしているグラフにおいて示されている。見てとれるように、（
送信経路において音響減衰が増大したため）低調波応答 1 3 0 5 p の破壊部分が右向きに
シフトしているが、低調波応答 1 3 0 5 のパターンに対する大幅な歪みは一切ない（同様
の考慮事項が、この図には示されていないパッド P 1 を伴う低調波応答に適用される）。
これによって、低調波応答が音響減衰にかかわらず実質的に一定のパターンを有するこ
とが確認される。

【 0 0 7 7 】

対応する特徴音圧「A P」と減衰させるものが一切ない特徴音圧「A P」との間の比（ $d B$
単位）として計算されるものとしての各パッド P 1 および P 2 の音響減衰は、それぞれ $A t t 1 = 2 , 4 2 d B$ および $A t t 2 = 5 . 6 9 d B$ であった。水中聴音器を使用した標
準的な置換法によって測定される各パッド P 1 および P 2 の実際の音響減衰は、 $A t t 1 ' = 2 . 5 2 d B$ および $A t t 2 ' = 6 . 0 4 d B$ であった。これによって、本開示による
技法の精度が確認される。

【 0 0 7 8 】

当然ながら、局所的なおよび特殊な要件を満たすために、当業者は、多くの論理的およ
び／または物理的修正および改変を、本開示に適用してもよい。より詳細には、本開示は
その 1 つまたは複数の実施形態に対する一定程度の特殊性をもって説明されているが、形
態および詳細の様々な省略、置換および変更ならびに他の実施形態が可能であることが理
解されるべきである。特に、本開示の異なる実施形態は、そのより完全な理解を提供す
るために先行する説明において記載されている特定の詳細（数値など）なしに実践すること
さえでき、反対に、不要な詳細で説明を曖昧にしないために、周知の特徴は省略または単
純化されている場合がある。その上、本開示の任意の実施形態に関連して説明されている
特定の要素および／または方法ステップは、一般的な設計選択の事項として任意の他の実
施形態に組み込むことができることが明示的に意図されている。いずれにせよ、序数また
は他の修飾語句は、同じ名前を有する要素を区別するためのラベルとして使用されている
に過ぎず、それ自体はいかなる優先度、先行性または順序を含意するものでもない。その
上、含む（*include*）、備える（*comprise*）、有する（*have*）、包含
する（*contain*）および伴う（*involve*）といった用語（ならびにそれらの
任意の形態）は、オープンな、包括的でない意味（すなわち、列挙されている項目に限定
されない）で意図されるべきであり、基づく（*based on*）、依存する（*dependent on*）、従う（*according to*）、応じる（*function of*）
といった用語（ならびにそれらの任意の形態）は、非排他的な関係（すなわち、可
能性のあるさらなる変化形が含まれる）として意図されるべきであり、（別段の指示がな
い限り）1 つの（*a / an*）という用語は、1 つまたは複数の項目として意図されるべき
であり、手段（*means for*）という用語（または任意のミーンズプラスファンク
ション形式）は関連する機能を実行するのに適した任意の実体または構造として意図され
るべきである。

【 0 0 7 9 】

たとえば、一実施形態は、超音波スキャナとともに使用するための方法を提供する。方法は、以下のステップを含む。測定励起信号（超音波スキャナのパワーレベルを測定範囲内で変化させることによって生成される超音波を含む測定励起信号）が、超音波スキャナのトランスデューサによって患者の身体部分（方法を実施する前に患者に予め投与されている造影剤を含む患者）に印加される。測定応答（測定励起信号に応答して受信される測定エコー信号の非基本波成分のレベルを含む）が記録される。（測定応答に基づく）測定データと（基準応答に基づく）基準データとの間の比較に従って、推定値が決定される。推定値を決定する上記ステップは、以下の動作のうちの1つまたは複数を含む。基準応答が、校正エコー信号の上記非基本波成分のレベルを、造影剤を含む *in-vitro* 校正構造内の音圧レベルの関数として表現する校正応答であるとき、（選択される目標音圧レベルを身体部分に印加するために必要とされる）目標パワーレベルおよび／または（選択されるさらなる目標音圧レベルが設定されているときに身体部分に印加される）さらなる目標音圧レベルが推定される。加えてまたは代替形態において、基準応答が、校正エコー信号の上記非基本波成分のレベルを、*in-vitro* 校正構造内のパワーレベルの関数として表現するさらなる校正応答であるとき、（患者内でトランスデューサと身体部分との間で発生する）総音響減衰が推定される。加えてまたは代替形態において、基準応答が、さらなる測定エコー信号の上記非基本波成分のレベルを、さらなる身体部分内のパワーレベルの関数として表現するさらなる測定応答であるとき、（患者内で身体部分と患者のさらなる身体部分との間で発生する）部分音響減衰が推定される。

10

20

【 0 0 8 0 】

しかしながら、本方法は、いずれの超音波スキャナとともに使用されてもよい（下記参照）。本方法は、いずれの身体部分に適用されてもよく、その全体のレベルにおいて適用されてもよく、その関心領域に適用されてもよく、または、身体部分の任意の位置（2Dまたは3D）または位置のグループについて個々に適用されてもよい。身体部分は、いずれの造影剤（たとえば、目標特異的なタイプの）を含んでもよい。測定励起信号は、いずれの様式で適用されてもよい（たとえば、各々が、一定のまたは増大／低減する任意の周波数、または、異なる周波数の混合を有する、任意の数の1つまたは複数のバーストから校正される、任意の形状および長さの超音波によって適用されてもよい）。超音波スキャナのパワーレベルはいずれの様式で規定されてもよい（たとえば、段階的なスケールの指標によって、または送信パワー又は送信電圧の実際の値によって、またはさらには、超音波スキャナによって生成される超音波の音圧の実際の値によって規定されてもよい）。その上、測定励起信号のパワーレベルは、いずれの非ゼロ範囲にわたっていずれの様式で変更されてもよい（たとえば、増大／低減する傾斜によって変更されてもよい）。測定応答は、いずれの様式で記録されてもよい（たとえば、エコー信号をアボダイズし、特に、矩形、余弦またはハニングタイプのような任意の種類の関数によってウィンドウイング／テーパリングすることによって記録されてもよい）。任意の非基本波成分のレベル（下記参照）は、いずれの様式で規定されてもよい（たとえば、エコー信号のパワーまたは振幅によって規定されてもよい）。基準応答はいずれのタイプのものであってもよく、測定データおよび基準データは、それぞれいずれの様式で測定応答および基準応答に基づいてもよく、推定値は、それらの間のいずれの比較に従って決定されてもよい（下記参照）。特に、基準応答は、音圧レベルの関数としてのみ規定されてもよく（いずれの様式で規定されてもよく、たとえば、任意の非ゼロ範囲にわたるそのエネルギーによって規定されてもよく）、パワーレベルの関数としてのみ規定されてもよく（いずれの非ゼロ範囲にわたって規定されてもよく、測定範囲と異なってさえいてもよい、いずれの様式で音圧レベルに対応してもよく、未知であってさえいてもよい）、または、それら両方の関数として規定されてもよい。校正構造およびさらなる身体部分は、いずれのタイプのものであってもよい（下記参照）。

30

40

【 0 0 8 1 】

一実施形態において、推定値を判定する上記ステップは、超音波スキャナのパワーレベ

50

ルと音圧レベルとの間の所定の関係にさらに従って目標パワーレベルおよび／またはさらなる目標音圧レベルを推定するステップを含む。

【0082】

しかしながら、目標パワーレベルおよび／またはさらなる目標音圧レベルは、いずれの様式で推定されてもよい（下記参照）。

【0083】

一実施形態において、本方法は、以下のステップをさらに含む。較正励起信号（超音波スキャナのパワーレベルを較正範囲内で変化させることによって生成される超音波を含む）が、トランスデューサによって較正構造に印加される。（較正励起信号に応答して受信される）較正エコー信号の上記非基本波成分のレベルが記録される。

10

【0084】

しかしながら、いずれの較正構造（*in-vitro*）が（たとえば、既知の反射体によって）使用されてもよい。測定応答についてのものと同様の考慮事項が、較正励起信号の印加、および、較正応答の記録（ならびに、可能性として較正関数および較正点の決定）にも有効である。いずれにせよ、他の様式において較正データを提供するという可能性は除外されず、たとえば、一連の異なる動作条件（超音波スキャナの設定および／または造影剤のタイプなど）について較正データを（実験室内でまたはさらには分析的に）決定し、その後、この情報を超音波スキャナにロードすることが可能である。いずれにせよ、較正応答はまた、さらなる測定応答のみが使用されるときは省略されてもよい。

20

【0085】

一実施形態において、方法は、較正励起信号によって較正構造内の造影剤に印加される音圧レベルを測定するステップをさらに含む。

【0086】

しかしながら、音圧レベルのみ、パワーレベルのみ、またはそれらの両方が測定されてもよい。

【0087】

一実施形態において、較正構造内の造影剤は、較正励起信号および較正エコー信号の減衰を実質的にもたらさない閾値よりも低い濃度を有する。

【0088】

しかしながら、減衰は、最小値（たとえば、0.1～1%）よりも低いときはゼロと考えられてもよい。いずれにせよ、較正応答はまた、異なる濃度の造影剤によって（及び減衰条件において）記録されてもよい。

30

【0089】

一実施形態において、本方法は、以下のステップをさらに含む。さらなる測定励起信号が、トランスデューサによってさらなる身体部分に印加される。（さらなる測定励起信号に応答して受信される）さらなる測定エコー信号の上記非基本波成分のレベルが記録される。

【0090】

しかしながら、測定応答についてのものと同様の考慮事項が、さらなる測定励起信号の印加、および、さらなる測定応答の記録（ならびに、可能性としてさらなる測定関数およびさらなる測定点の決定）にも有効である。その上、さらなる測定応答は、いずれの数およびタイプのさらなる身体部分（たとえば、同じ臓器またはさらには異なる臓器内のいずれの深さにおける身体部分）からいずれの時点においても（同時にまたは測定応答とは別個に）記録することができる。いずれにせよ、さらなる測定応答はまた、較正応答のみが使用されるときは省略されてもよい。

40

【0091】

一実施形態において、推定値を決定する上記ステップは、測定関数によって測定応答を適合させるステップと、測定関数と、基準応答を適合させる基準関数との間の比較に従って推定値を決定するステップとを含む。

【0092】

50

しかしながら、測定応答は、いずれの既知の曲線適合アルゴリズムによる（たとえば、最小二乗、モーメントまたは最大尤度技法に基づく）測定関数によって適合されてもよい。測定関数は、いずれのタイプ（たとえば、シグモイドまたは累積対数正規関数）のものであってもよく、推測的に分かってさえいなくてもよい。測定関数および基準関数は、いずれの様式で比較されてもよい（下記参照）。いずれにせよ、測定応答を、基準関数または基準応答と直に（たといずれの測定関数も計算せずとも）比較するという可能性は原則的に（たとえば、測定応答の破壊部分と基準応答の破壊部分との間の差の平均に従って）除外されない。

【0093】

一実施形態において、測定関数および基準関数は、全体的にS字形状を有するモデル関数のインスタンスであり、モデル関数は、実質的に一定の最後の値を有する最後の一定の区間と、実質的に一定のさらなる値を有するさらなる一定の区間と、さらなる一定の区間と最後の一定の区間との間の増大する区間とを含み、モデル関数はさらなる一定の値から最後の一定の値へと実質的に単調に増大する。

【0094】

しかしながら、モデル関数の各区間は、いずれの非ゼロの長さを有してもよい。（最後の／さらなる）一定の区間は、いずれの一定の値を有してもよく、この値は、それらの変化が所定の閾値（たとえば、0.1～1%）よりも低いときに実質的に一定であると考えることができ、その上、増大する区間は、いずれのタイプのものであってもよい（たとえば、いずれの数およびタイプの凹面を有して、厳密にまたは弱く増大してもよい）。いずれにせよ、異なる形状を有するモデル関数を使用することは除外されない。

【0095】

一実施形態において、モデル関数は、実質的に初期値を有する初期の一定の区間と、初期の一定の区間とさらなる一定の区間との間のさらなる増大する区間とをさらに含み、モデル関数が初期の一定の値からさらなる一定の値へと単調に増大する。

【0096】

しかしながら、上記と同様の考慮事項が、初期の一定の区間およびさらなる増大する区間にも適用される。いずれにせよ、モデル関数は、異なる、追加のまたは代替的な区間を含んでもよい。

【0097】

より一般的に、モデル関数は、測定／基準応答の任意の他の部分（少なくとも、たとえば、遷移パワーレベルよりも上の、それらの破壊部分またはその相当部分を含む）に関係してもよく、たとえば、モデル関数は、上記で示したすべての区間から、増大する区間までのみに及んでもよい。

【0098】

一実施形態において、推定値を決定する上記ステップは、測定関数の増大する区間に特徴的である測定点を決定するステップと、測定点と、基準関数の増大する区間に特徴的である基準点との間の比較に従って推定値を決定するステップとを含む。

【0099】

しかしながら、測定点はいずれの様式で決定されてもよく（下記参照）、基準点は、基準音圧レベルのみによって、基準パワーレベルのみによって、または、それらの両方によって規定されてもよい。測定点および基準点は、いずれの様式で比較されてもよい（下記参照）。いずれにせよ、測定点を基準関数と、または、測定関数を基準関数と直に（たといずれの測定点も決定せずとも）比較するという可能性は原則的に（たとえば、測定関数および基準関数の増大する区間の間の差の平均に従って）除外されない。

【0100】

一実施形態において、推定値を決定する上記ステップは、測定関数のさらなる一定の区間と増大する区間との間の交差に対応する測定点を決定するステップと、測定点と、基準関数のさらなる一定の区間と増大する区間との間の交差に対応する基準点との間の比較に従って推定値を決定するステップとを含む。

10

20

30

40

50

【 0 1 0 1 】

しかしながら、測定点 / 基準点は、いずれの他の様式において規定されてもよく、さらなる一定の区間と増大する区間との間の交差とは無関係でさえあってもよい（たとえば、増大する区間の一次導関数が 1 のような所定の値を有する点として規定されてもよい）。

【 0 1 0 2 】

一実施形態において、推定値を決定する上記ステップは、増大する区間の下降する垂直漸近線に対応する測定点を決定するステップと、測定点と、基準関数の増大する区間の下降する垂直漸近線に対応する基準点との間の比較に従って推定値を決定するステップとを含む。

【 0 1 0 3 】

しかしながら、測定点 / 基準点は、（たとえば、2つの区間が実際に交差する）さらなる一定の区間と増大する区間との間の交差に従った、いずれの他の様式において規定されてもよい。

【 0 1 0 4 】

一実施形態において、基準点は、（較正応答を適合させる較正関数の増大する区間に特徴的である）較正点であり、目標パワーレベルおよび / またはさらなる目標音圧レベルを推定する上記ステップは、超音波スキャナのパワーレベルと音圧レベルとの間の所定の関係を、測定パワーレベル（測定点によって識別される）および較正音圧レベル（較正点によって識別される）に適用することによって、目標パワーレベルおよび / またはさらなる目標音圧レベルを推定するステップを含む。

【 0 1 0 5 】

しかしながら、目標パワーレベルおよび / またはさらなる目標音圧レベルは、（分析的に知られるかまたは実験によって決定される、超音波スキャナの任意の関係に従って）任意の他の式によって計算されてもよい。

【 0 1 0 6 】

一実施形態において、基準点は、さらなる較正応答を適合させるさらなる較正関数の増大する区間に特徴的であるさらなる較正点であり、総音響減衰を推定する上記ステップは、（測定点によって識別される）測定パワーレベルと（さらなる較正点によって識別される）較正パワーレベルとの間の比較に従って総音響減衰を推定するステップを含む。

【 0 1 0 7 】

しかしながら、総音響減衰は、測定パワーレベルと較正パワーレベルとの間のいずれの比較（たとえば、それらの差、比、さらには対数スケールにない）に従って計算されてもよく、いずれの様式において（たとえば、音圧の実際の損失を示すための絶対項において）表現されてもよい。

【 0 1 0 8 】

一実施形態において、基準点は、さらなる測定応答を適合させるさらなる測定関数の増大する区間に特徴的であるさらなる測定点であり、部分音響減衰を推定する上記ステップは、（測定点によって識別される）測定パワーレベルと（さらなる測定点によって識別される）さらなる測定パワーレベルとの間の比較に従って部分音響減衰を推定するステップを含む。

【 0 1 0 9 】

しかしながら部分音響減衰は、2つの測定パワーレベル間のいずれの比較に従って計算されてもよく、上記のようにいずれの様式で表現されてもよい。

【 0 1 1 0 】

一実施形態において、身体部分およびさらなる身体部分は、患者内でその皮膚から異なる深さにある。

【 0 1 1 1 】

しかしながら、2つの身体部分はいずれの異なる深さにあってもよく、いずれにせよ、異なる臓器の間の（たとえ同じ深さにおいても）部分音響減衰の推定は除外されない。

【 0 1 1 2 】

10

20

30

40

50

一実施形態において、上記非基本波成分は、エコー信号の低調波成分である。

【0113】

しかしながら、異なる、代替的なまたは追加の非基本波成分（またはそれらの任意の組み合わせ）の使用は除外されず、たとえば、より高い高調波成分（2次または3次高調波など）または超高調波成分（基本周波数の1.5または2.5倍に等しい周波数を有するものなど）を使用することを妨げるものはない。

【0114】

一実施形態において、上記低調波成分は、エコー信号の基本周波数の1/2に等しい。

【0115】

しかしながら、任意の異なる、代替的なまたは追加の低調波成分（またはそれらの任意の組み合わせ）の使用は除外されない（たとえば、基本周波数の1/3または1/4に等しい低調波成分）。

【0116】

一実施形態において、測定励起信号を印加する上記ステップは、第1の測定励起信号、および、第1の測定励起信号と反対の第2の測定励起信号を印加するステップを含み、測定応答を記録する上記ステップは、第1の測定励起信号に応答した第1の測定応答および第2の測定励起信号に応答した第2の測定応答を記録するステップと、第1の測定応答および第2の測定応答の組み合わせに従って測定応答を得るステップとを含む。

【0117】

しかしながら、測定応答は、いずれのマルチパルス励起技法を用いて得られてもよい。特に、測定励起信号は、いずれのタイプ（たとえば、異なる振幅を有する）のものであってもよく、いずれの様式で（たとえば、連続的にまたは交互的に）印加されてもよく、その上、対応する測定応答は、いずれの様式で（たとえば、直接的にまたは対応する重みを付けて、それらを加算または減算することによって）組み合わせられてもよい。いずれにせよ、単一パルス励起技法に基づく基本実施態様（すなわち、超音波パルスの単一バーストから構成される測定励起信号による）は除外されない。

【0118】

一実施形態において、本方法は、目標パワーレベルに従って超音波スキャナを制御するステップをさらに含む。

【0119】

しかしながら、単純化された実施態様において、目標パワーレベルは単純に、それに従ってマニュアル式で超音波スキャナを設定する操作者に表示されてもよい。

【0120】

一般的に、均等な方法を用いて（より多くのステップもしくはその一部の同じ機能を有する同様のステップを使用すること、不必要であるいくつかのステップを除去すること、または、さらなる任意選択のステップを追加することによって）同じソリューションが実施される場合に、同様の考慮事項が適用され、その上、それらのステップは、（少なくとも部分的に）異なる順序で、同時にまたは交互的に実施されてもよい。

【0121】

いずれにせよ、上述した方法は、患者（および、特に、本方法を実施する前に患者に予め投与され得る造影剤）との一切の相互作用から独立して実施することができるデータ処理（または計算）方法であることが強調される。その上、造影剤はまた、非侵襲的に（たとえば、消化管を撮像するために経口で、もしくは、気道へと噴霧器によって）患者に投与することもでき、または、いずれの事例においても、専門的な医学知識を必要とするか、もしくは、患者に対する何らかの健康危機を伴うことになる、患者に対する一切の実質的な物理的介入（例えば、筋肉注射）なしに投与することもできる。いずれにせよ、提案されている方法は医師の職務を容易にすることができるが、本方法は一般的に、（たとえば治療目的の処置および/または治療目的の診断の判断が厳密な意味で常に医師自身によって行われるとしても）医師が、治療適用において身体部分の処置を制御すること、および/または、診断適用において身体部分を分析することを助けることができる中間結果を提

10

20

30

40

50

供するにすぎない。

【0122】

さらなる実施形態は、コンピュータプログラムを提供し、コンピュータプログラムは、コンピュータプログラムがコンピュータシステム上で実行されると、コンピュータシステムに、上述した方法を実施させるように構成されている。

【0123】

さらなる実施形態は、コンピュータプログラム製品を提供し、コンピュータプログラム製品は、コンピュータプログラムを具現化するコンピュータ読み取り可能記憶媒体を備え、コンピュータプログラムは、コンピュータシステムの作業メモリにロード可能であり、それによって、コンピュータシステムが、同方法を実施するように構成する。

10

【0124】

しかしながら、同じソリューションが独立型モジュールとして、超音波スキャナの制御プログラムのためのプラグインとして、またはさらには、制御プログラム自体の中に直に実装されてもよく、同じソリューションを、ネットワーク（インターネットなど）を通じてアクセスされるサービスとして展開することも可能であることは容易に明らかにされる。いずれにせよ、（本開示の各実施形態を実装するために使用することができる）ソフトウェアプログラムが別様に構成される場合、または、追加のモジュールもしくは機能が提供される場合に、同様の考慮事項が適用され、同様に、メモリ構造は他のタイプのものであってもよく、もしくは、均等な実体（必ずしも物理的な記憶媒体から構成されるとは限らない）と置き換えられてもよい。プログラムは、（たとえば、仮想機械内で）任意のデータ処理もしくはコンピュータシステムによって、または、それらと接続して使用されるのに適したいずれの形態をとってもよく、それによって、所望の動作を実施するようにシステムを構成し、特に、プログラムは、外部または常駐ソフトウェア、ファームウェア、またはマイクロコード（たとえば、コンパイルまたは解釈されるべきオブジェクトコードまたはソースコードのマイクロコード）の形態であってもよい。その上、プログラムを任意のコンピュータ使用可能媒体上で（特に、非一時的媒体上の製造品として）提供することが可能であり、媒体は、プログラムを収容、記憶、通信、伝搬、または転送するのに適した任意の要素であってもよい。たとえば、媒体は、電子、磁気、光学、電磁、赤外線、または半導体のタイプのものであってもよく、そのような媒体の例は、（プログラムを予めロードすることができる）固定ディスク、リムーバブルディスク、テープ、カード、ワイヤ、ファイバ、ワイヤレス接続、ネットワーク、放送波などである。いずれにせよ、本発明の一実施形態によるソリューションは、ハードウェア構造（たとえば、半導体材料チップ内に集積されている）を用いてさえ、または、適切にプログラムもしくは他の状態で構成されているソフトウェアとハードウェアとの組み合わせを用いてそれ自体を実装されるようにする。

20

30

【0125】

さらなる実施形態は、上述した方法のステップを実施するように構成されている手段を備えるシステムを提供する。

【0126】

しかしながら、超音波スキャナは、いずれのタイプ（たとえば、線形、凸状またはフェーズドタイプのトランスデューサを有する）のものであってもよい。その上、同じソリューションが、超音波スキャナおよび個別のコンピュータ（または任意の均等なシステム）を備えるシステムにおいて適用されてもよく、この事例において、記録されている情報は、その処理のために（たとえば、デジタル、アナログまたはネットワーク接続を通じて）超音波スキャナからコンピュータに転送される。

40

【0127】

一般的に、システムが異なる構造を有するかもしくは均等な構成要素を備える場合、または、システムが他の動作特性を有する場合に、同様の考慮事項が適用される。いずれにせよ、そのすべての構成要素は、より多くの要素に分離されてもよく、または、2つ以上の構成要素が単一の要素に組み合わせられてもよく、その上、各構成要素は、対応する動作

50

を並列して実行することをサポートするために、複製されてもよい。その上、別途指定されない限り、異なる構成要素間のいずれかの相互作用は連続的である必要はなく、直接的なものであってもよく、または、1つもしくは複数の媒介を通じた間接的なものであってもよい。

【0128】

さらなる実施形態は、以下のステップを含む治療方法を提供する。造影剤が患者の身体を灌流するようにするために、造影剤が患者に投与される。超音波スキャナのパワーレベルを測定範囲内で変化させることによって生成される超音波を含む測定励起信号が、超音波スキャナのトランスデューサによって身体部分に印加される。測定励起信号に応答して受信される測定エコー信号の非基本波成分のレベルを含む測定応答が記録される（測定応答は、選択される目標音圧レベルを身体部分に印加するために必要とされる上記目標パワーレベルを推定するために、上述した方法に従って処理される）。上記目標パワーレベルに従って超音波スキャナのパワーレベルを設定することによって生成されるさらなる超音波が、身体部分に印加される。

10

【0129】

しかしながら、得られた情報はいずれの様式で使用されてもよい。たとえば、造影剤を、身体部分を加熱するための熱蓄積の目標として使用することが可能であり、その上、薬剤で機能化されている造影剤を使用し、その粒子を破壊して薬剤が *in-situ* で送達されるようにすることが可能である（測定応答が、機能化されていない同じ造影剤を使用して記録される）。同方法は、いずれの種類の治療適用（この用語の広範な意味における治療適用、たとえば、病的状態を治療すること、その進行を回避すること、病的状態の発生を防止すること、または、単純に患者の快適度を改善することを目的とするもの）、および、任意の（ヒトまたは動物の）患者のいずれの種類の身体部分（たとえば、肝臓、前立腺または心臓のような臓器、領域または組織）の処置にも適用することができる。

20

【0130】

さらなる実施形態は、以下のステップを含む診断方法を提供する。造影剤が患者の身体部分を灌流するようにするために、造影剤が患者に投与される。超音波スキャナのパワーレベルを測定範囲内で変化させることによって生成される超音波を含む測定励起信号が、超音波スキャナのトランスデューサによって身体部分に印加される。測定励起信号に応答して受信される測定エコー信号の非基本波成分のレベルを含む測定応答が記録される（測定応答は、患者内でトランスデューサと身体部分との間で発生する上記総音響減衰、および/または、患者内で患者の身体部分とさらなる身体部分との間で発生する上記部分音響減衰を推定するために、上述した方法に従って処理される）。身体部分の健康状態が、総音響減衰および/または部分音響減衰に従って評価される。

30

【0131】

しかしながら、得られた情報はいずれの様式で（たとえば、身体部分の各位置、または、隣接する位置のグループの（総/部分）音響減衰を推定し、その後、その各ピクセル値が、対応する位置の音響減衰を表すパラメトリック画像を生成することによって）使用されてもよい。同方法は、いずれの種類の診断適用（この用語の広範な意味における診断適用、たとえば、新たな病変を発見することまたは既知の病変をモニタリングすることを目的とするもの）、および、任意の患者のいずれの種類の身体部分（上記参照）の分析にも応用することができる。

40

【 図 1 】

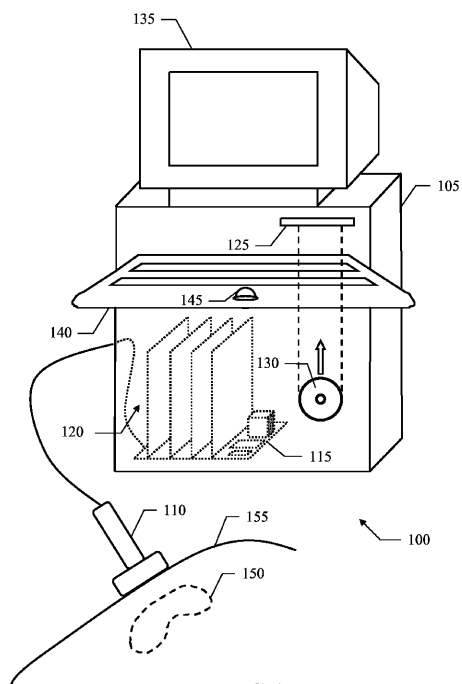


FIG.1

【圖 2】

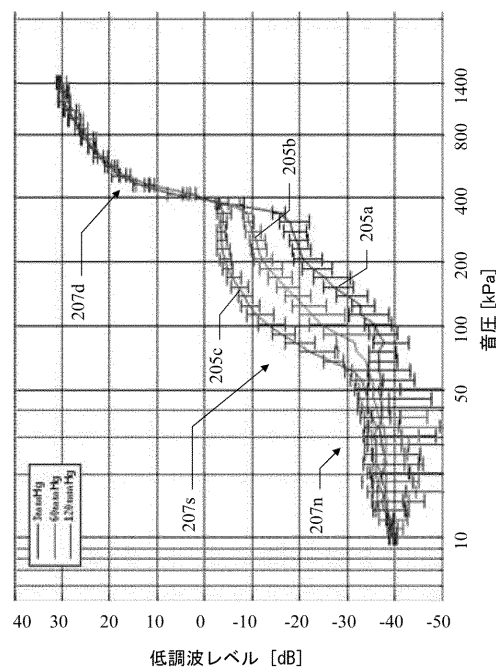


FIG. 2

【 図 3 】

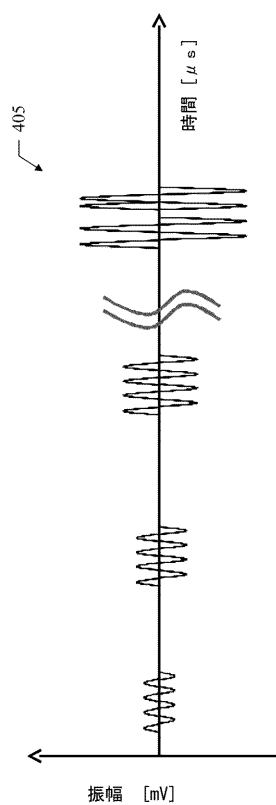


FIG.3

【 图 4 】

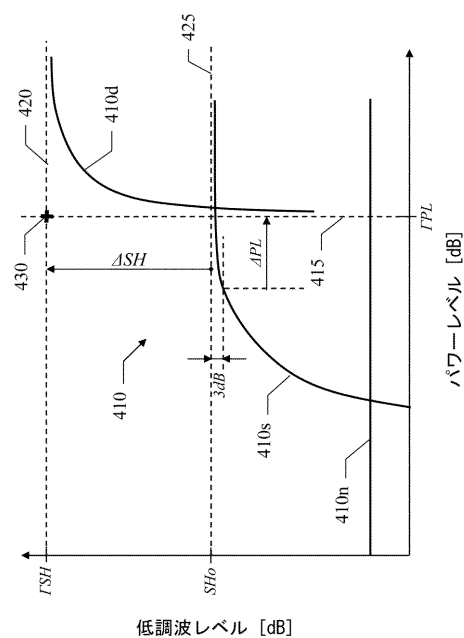


FIG.4

【図5】

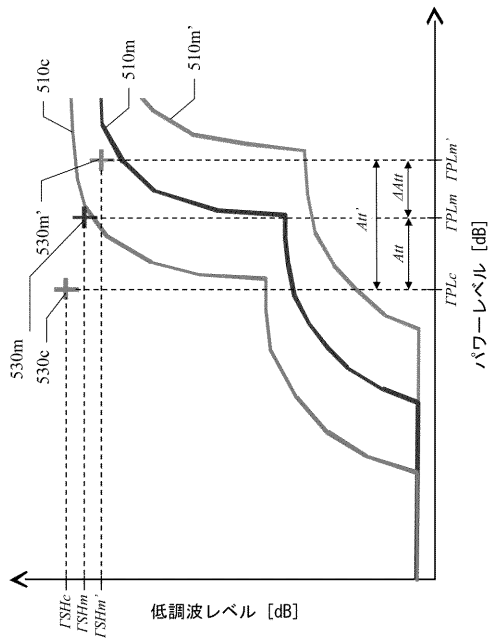


FIG.5

【図6】

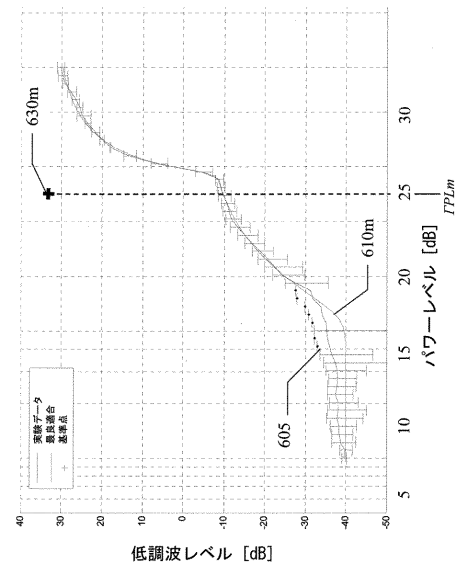


FIG.6

【図7】

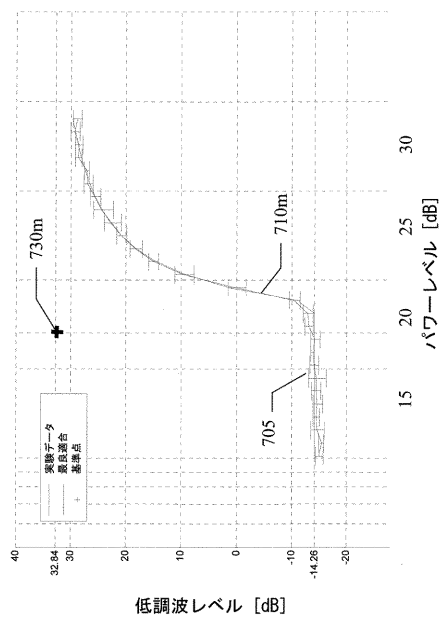


FIG.7

【図8】

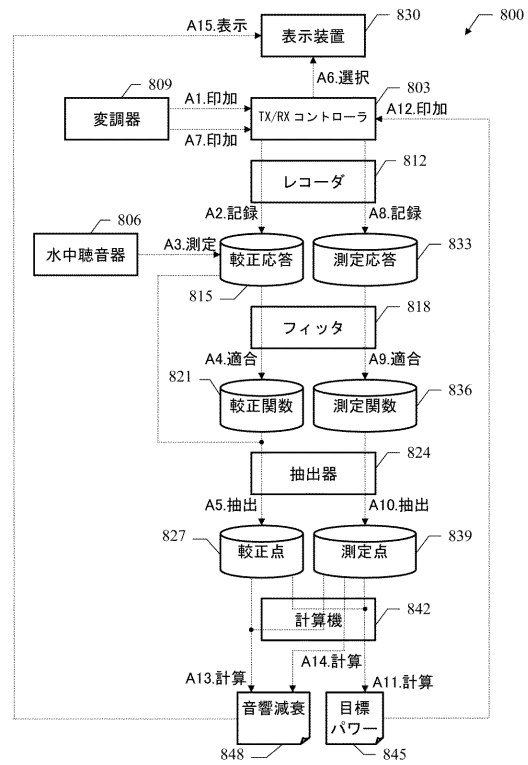
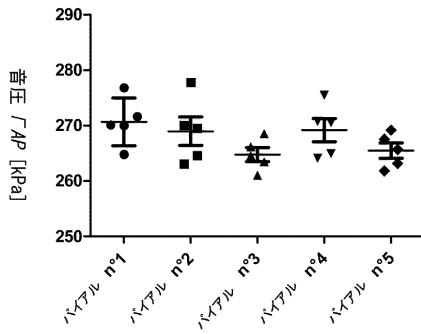


FIG.8

【図 9】



【図 10】

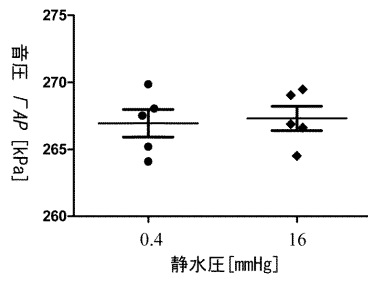


FIG.10

【図 11】

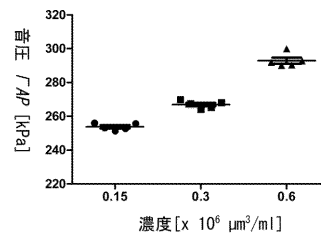


FIG.11

【図 12】

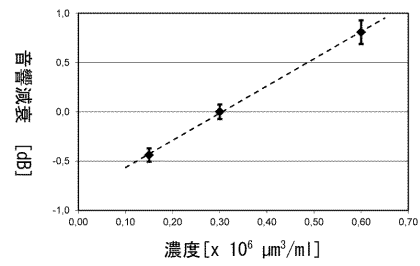


FIG.12

【図 13】

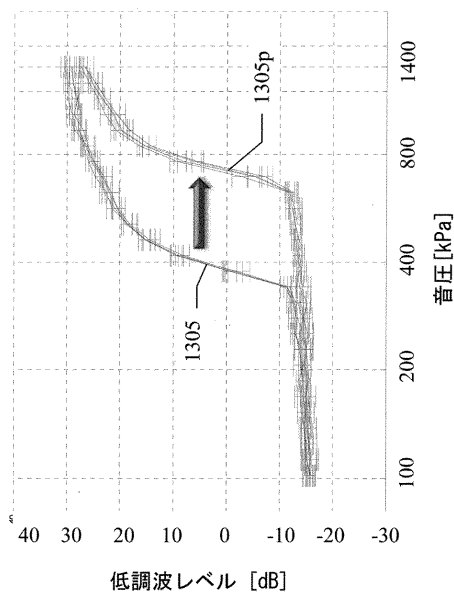


FIG.13

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2015/097020

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61B8/06 A61B8/08
ADD.

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)

A61B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2013/006106 A1 (O'REILLY MEAGHAN ANNE [CA] ET AL) 3 January 2013 (2013-01-03) paragraphs [0010] - [0012], [0020] - [0029]; claims; figures	1,21-23
A	-----	2-20
X	US 2009/171215 A1 (KATO SEI [JP] ET AL) 2 July 2009 (2009-07-02) paragraphs [0006] - [0012], [0020] - [0021], [0032] - [0033], [0048], [0059] - [0092]; claims; figures	1,21-23
A	-----	2-20
A	EP 0 458 745 A1 (SINT SA [CH] BRACCO INT BV [NL]) 27 November 1991 (1991-11-27) cited in the application the whole document	1-23

	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"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)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"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

"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

"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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 July 2015

Date of mailing of the international search report

23/07/2015

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Mundakapadam, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2015/097020

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	W0 91/15244 A2 (SINT SA [CH]) 17 October 1991 (1991-10-17) cited in the application the whole document -----	1-23
A	FRINKING PJA ET AL.: "Subharmonic scattering of phospholipid-shell microbubbles at low acoustic pressure amplitude", IEEE TRANS. ULTRASON. FERROELECTR. FREQ. CONTROL, vol. 57, no. 8, August 2010 (2010-08), XP002729906, cited in the application the whole document -----	1-23
A	JP 2011 140527 A (ACUSPHERE INC) 21 July 2011 (2011-07-21) the whole document -----	1-23
A	JP H11 164832 A (YOKOGAWA MEDICAL SYST) 22 June 1999 (1999-06-22) the whole document -----	1-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2015/097020**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 24, 25
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ EP2015/ 097020

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Claims Nos.: 24, 25

1 Claim 24 is directed to a therapeutic method comprising the step of administering a contrast agent to a patient. The method includes an invasive step representing substantial physical interventions on the body which require professional medical expertise to be carried out and which entail a health risk even when carried out with the required professional care and expertise. Thus, the method of claim 24 is a therapeutic method as well as a method for treatment of the human body by surgery according to Rules 67.1(iv) and 39.1(iv) PCT. 2 Claim 25 is directed to a diagnostic method comprising the step of administering a contrast agent to a patient. The method includes an invasive step representing substantial physical interventions on the body which require professional medical expertise to be carried out and which entail a health risk even when carried out with the required professional care and expertise. Thus, the method of claim 25 is a method for treatment of the human body by surgery according to Rules 67.1(iv) and 39.1(iv) PCT.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2015/097020

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2013006106	A1	03-01-2013	CA 2840014 A1 03-01-2013 EP 2726152 A1 07-05-2014 US 2013006106 A1 03-01-2013 WO 2013000091 A1 03-01-2013
US 2009171215	A1	02-07-2009	JP 5095380 B2 12-12-2012 JP 2009153674 A 16-07-2009 US 2009171215 A1 02-07-2009
EP 0458745	A1	27-11-1991	AT 112173 T 15-10-1994 AU 636481 B2 29-04-1993 AU 7614491 A 21-11-1991 CA 2042722 A1 19-11-1991 CN 1056634 A 04-12-1991 DE 69104264 D1 03-11-1994 DE 69104264 T2 16-02-1995 DK 0458745 T3 21-11-1994 EP 0458745 A1 27-11-1991 ES 2061217 T3 01-12-1994 HU 226007 B1 28-02-2008 IE 66895 B1 07-02-1996 IL 98143 A 31-10-1995 IS 3707 A7 19-11-1991 JP 2897190 B2 31-05-1999 JP H04226923 A 17-08-1992 NZ 238160 A 23-12-1993 PL 166827 B1 30-06-1995 RU 2110991 C1 20-05-1998 US 5711933 A 27-01-1998 US 5840275 A 24-11-1998 US 5863520 A 26-01-1999 US 6123922 A 26-09-2000 US 6139818 A 31-10-2000 US 6200548 B1 13-03-2001 US 2004126322 A1 01-07-2004 ZA 9103729 A 26-02-1992
WO 9115244	A2	17-10-1991	AT 125711 T 15-08-1995 AU 630030 B2 15-10-1992 CA 2056371 A1 03-10-1991 CN 1055298 A 16-10-1991 DE 69111719 D1 07-09-1995 DE 69111719 T2 04-04-1996 DK 0474833 T3 30-10-1995 EP 0474833 A1 18-03-1992 ES 2075438 T3 01-10-1995 GR 3017324 T3 31-12-1995 IE 911048 A1 09-10-1991 IL 97730 A 08-12-1995 IN 172208 A1 01-05-1993 IS 3686 A7 03-10-1991 JP 2842453 B2 06-01-1999 JP 4205779 B2 07-01-2009 JP H1171265 A 16-03-1999 JP H04506670 A 19-11-1992 JP 2003221350 A 05-08-2003 NZ 237637 A 25-06-1992 US 5271928 A 21-12-1993

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2015/097020

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		US 5380519 A	10-01-1995
		US 5531980 A	02-07-1996
		US 5567414 A	22-10-1996
		US 5643553 A	01-07-1997
		US 5658551 A	19-08-1997
		US 5911972 A	15-06-1999
		US 6110443 A	29-08-2000
		US 6136293 A	24-10-2000
		US 6485705 B1	26-11-2002
		US 7033574 B1	25-04-2006
		US 2003017109 A1	23-01-2003
		US 2005207980 A1	22-09-2005
		WO 9115244 A2	17-10-1991
		ZA 9102427 A	29-01-1992

JP 2011140527	A	21-07-2011	NONE

JP H11164832	A	22-06-1999	JP 3884151 B2
			21-02-2007
			JP H11164832 A
			22-06-1999

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, 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, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, 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, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72)発明者 ギレス・カスケイロ

スイス、ツェーハー - 1 2 2 8 ジュネーヴ、プラン - レ - ズワート、ルート・ドゥ・ラ・ガレーズ
3 1 番、ブラッコ・シュイス・ソシエテ・アノニム

(72)発明者 エマニュエル・ゴー

スイス、ツェーハー - 1 2 2 8 ジュネーヴ、プラン - レ - ズワート、ルート・ドゥ・ラ・ガレーズ
3 1 番、ブラッコ・シュイス・ソシエテ・アノニム

(72)発明者 マルチェル・アルディーティ

スイス、ツェーハー - 1 2 2 8 ジュネーヴ、プラン - レ - ズワート、ルート・ドゥ・ラ・ガレーズ
3 1 番、ブラッコ・シュイス・ソシエテ・アノニム

(72)発明者 ペーター・フリンキング

スイス、ツェーハー - 1 2 2 8 ジュネーヴ、プラン - レ - ズワート、ルート・ドゥ・ラ・ガレーズ
3 1 番、ブラッコ・シュイス・ソシエテ・アノニム

F ターム(参考) 4C601 DD21 DE06 DE10 FF13 HH05 JB36 JB39 LL40

【要約の続き】

ステップ (A 1 1) と、及び/又は b) 基準応答が、較正エコー信号の非基本波成分のレベルを、*in-vitro* 較正構造内のパワーレベルの関数として表現するさらなる較正応答であるとき、患者内でトランスデューサと身体部分との間で発生する総音響減衰を推定するステップ (A 1 3) と、及び/又は c) 基準応答が、さらなる測定エコー信号の非基本波成分のレベルを、患者のさらなる身体部分内のパワーレベルの関数として表現するさらなる測定応答であるとき、患者内で身体部分とさらなる身体部分との間で発生する部分音響減衰を推定するステップ (A 1 4) と、を含む。

专利名称(译)	通过非基波分析原位估计声级		
公开(公告)号	JP2017510374A	公开(公告)日	2017-04-13
申请号	JP2016561335	申请日	2015-04-03
[标]申请(专利权)人(译)	博莱科瑞士股份有限公司		
申请(专利权)人(译)	布拉科， Shuisu ， 兴业ANONYME		
[标]发明人	ギレスカスケイロ エマニエルゴー マルチエルアルディーティ ペーターフリンキング		
发明人	ギレス・カスケイロ エマニエル・ゴー マルチエル・アルディーティ ペーター・フリンキング		
IPC分类号	A61B8/14		
CPC分类号	A61B8/06 A61B8/481 A61N7/02 A61N2007/0039 A61N2007/0052 A61B8/5269 A61B8/58		
FI分类号	A61B8/14		
F-TERM分类号	4C601/DD21 4C601/DE06 4C601/DE10 4C601/FF13 4C601/HH05 4C601/JB36 4C601/JB39 4C601/LL40		
代理人(译)	山田卓司 田中， 三夫		
优先权	2014163716 2014-04-07 EP		
其他公开文献	JP6523326B2		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

提出了与超声扫描仪一起使用的解决方案。相应的方法（A1-A15）是在通过超声扫描仪的传感器执行该方法之前，将包含通过在测量范围内改变超声扫描仪的功率电平而生成的超声波的测量激励信号施加给患者。将（A7）应用于已预先添加了造影剂的患者身体部位，并记录测量响应，包括响应于测量激励信号而接收到的测量回波信号的非基本成分的水平。步骤（A8），并根据基于测量响应的测量数据与基于参考响应的参考数据之间的比较来确定估计值（A9至A14）。确定估计值的步骤是：a）当参考响应是一个校准响应，该响应表示包含回声的体外校准结构中声压级的函数时，该响应是校准回波信号的非基本分量的水平。当设置了选择的另一目标声压级时，将选择的目标声压级施加到身体部位所需的目标功率水平和/或施加到身体的另一目标声级。估计压力水平（A11）和/或b）参考响应是进一步的校准响应，它表示体外校准结构中作为功率水平的函数的校准回波信号的非基本分量的水平。在某一点上，估计在换能器与患者身体部位之间发生的总声衰减的步骤（A13），和/或c）参考响应，进一步测量所测回波信号的非基本分量的电平。当将进一步测得的响应表示为患者的另一身体部位中的功率水平的函数时，估计在患者的身体部位与另一身体部位之间发生的部分声衰减（A14）。。

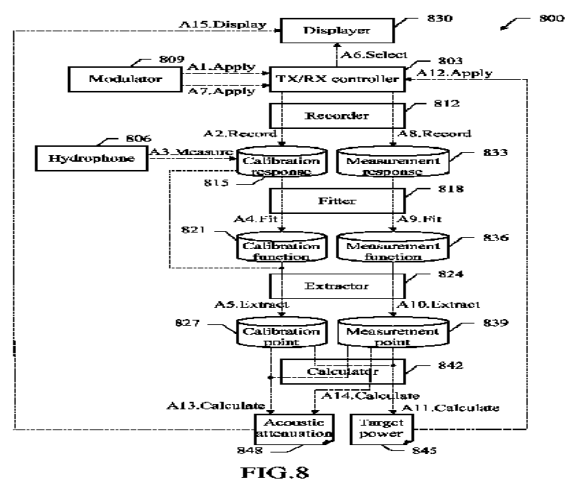


FIG. 8