

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2006-306751

(P2006-306751A)

(43) 公開日 平成18年11月9日(2006.11.9)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 49/00 (2006.01)	A 6 1 K 49/00 C	4 C 0 8 5
A 6 1 B 8/00 (2006.01)	A 6 1 B 8/00	4 C 0 9 6
A 6 1 B 5/055 (2006.01)	A 6 1 B 5/05 3 8 3	4 C 6 0 1

審査請求 未請求 請求項の数 13 O L (全 10 頁)

(21) 出願番号	特願2005-129058 (P2005-129058)	(71) 出願人	000005108
(22) 出願日	平成17年4月27日 (2005. 4. 27)		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	100091096
			弁理士 平木 祐輔
		(72) 発明者	川畑 健一
			東京都国分寺市東恋ヶ窪一丁目280番地
			株式会社日立製作所中央研究所内
		(72) 発明者	杉田 奈巳
			東京都国分寺市東恋ヶ窪一丁目280番地
			株式会社日立製作所中央研究所内
		(72) 発明者	白猪 亨
			東京都国分寺市東恋ヶ窪一丁目280番地
			株式会社日立製作所中央研究所内
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 画像診断用薬剤

(57) 【要約】

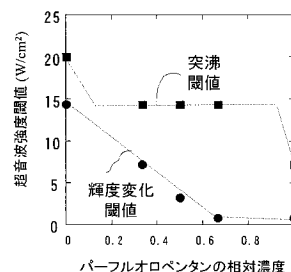
【課題】 MRI 及び超音波診断装置双方で用いることができ、超音波診断画像において高い造影能を有しかつ血管から組織へ移行可能な画像診断用薬剤の提供。

【解決手段】 脂溶性あるいは両親媒性の常磁性体あるいは超常磁性体と37 以下の沸点を有する水不溶性物質及び37 より高い沸点を有する水不溶性物質を含み安定剤により微小粒子化された薬剤。

【効果】 MRI における造影効果が得られると共に、突沸の危険性が低くかつ液体から気体への相変化を利用して部位選択的に超音波造影効果を得ることができる。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。

【選択図】 図3

図3



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

M R I 及び超音波診断装置とともに用いる造影剤であって、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水不溶性物質を含むことを特徴とする画像診断用薬剤。

【請求項 2】

請求項 1 記載の画像診断用薬剤において、超音波照射により気化する 37 以下の沸点を有する水不溶性物質及び 37 より高い沸点を有し該超音波照射により気化した該 37 以下の沸点を有する水不溶性物質による超音波吸収により二次的に気化する水不溶性物質を含むことを特徴とする画像診断用薬剤。

10

【請求項 3】

請求項 2 記載の画像診断用薬剤において、前記 37 以下の沸点を有する水不溶性物質が直鎖炭化水素、分岐炭化水素、直鎖ハロゲン化炭化水素、分岐ハロゲン化炭化水素のいずれかであることを特徴とする画像診断用薬剤。

【請求項 4】

請求項 2 記載の画像診断用薬剤において、前記 37 より高い沸点を有する水不溶性物質が直鎖炭化水素、分岐炭化水素、直鎖フッ化炭化水素、分岐フッ化炭化水素のいずれかであることを特徴とする画像診断用薬剤。

【請求項 5】

請求項 3 記載の画像診断用薬剤において、前記 37 より高い沸点を有する水不溶性物質は、請求項 2 に記載の 37 以下の沸点を有する水不溶性物質の少なくともひとつの水素原子あるいはハロゲン原子をアルキル基あるいはハロゲン化アルキル基に置換した構造を有することを特徴とする画像診断用薬剤。

20

【請求項 6】

請求項 3 記載の画像診断用薬剤において、前記 37 より高い沸点を有する水不溶性物質は、請求項 2 に記載の 37 以下の沸点を有する水不溶性物質の少なくともひとつのハロゲン原子を水素原子に置換した構造を有することを特徴とする画像診断用薬剤。

【請求項 7】

請求項 3 記載の画像診断用薬剤において、界面活性剤を含むことを特徴とする画像診断用薬剤。

30

【請求項 8】

請求項 7 記載の画像診断用薬剤において、前記界面活性剤が水溶性高分子を含む構造を有することを特徴とする画像診断用薬剤。

【請求項 9】

請求項 8 記載の画像診断用薬剤において、前記水溶性高分子がポリエチレングリコールを含むことを特徴とする画像診断用薬剤。

【請求項 10】

請求項 2 記載の画像診断用薬剤において、界面活性剤と物理的あるいは化学的に結合した常磁性体を含むことを特徴とする画像診断用薬剤。

【請求項 11】

請求項 10 記載の画像診断用薬剤において、前記常磁性体がガドリニウム原子を含むことを特徴とする画像診断用薬剤。

40

【請求項 12】

請求項 1 記載の画像診断用薬剤において、脂溶性超常磁性体を含むことを特徴とする画像診断用薬剤。

【請求項 13】

請求項 12 記載の画像診断用薬剤において、前記超常磁性体が酸化鉄を含むことを特徴とする画像診断用薬剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

50

【0001】

本発明は、画像診断装置と組み合わせて用いる診断用造影剤に関する。

【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、特にタンパク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。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。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。

10

【0003】

このような分子イメージングを用いて、疾病部位や病態の診断を行うには、形態イメージングとの組み合わせが必須である。この際の形態イメージングの位置づけは、一義的には分子イメージングにより示唆される病変部位の組織中での場所を特定することにある。また、このような場所の特定のみならず、分子イメージングにより生化学的に示唆された病変部位が物理的に他の部位と異なっていないかの確認のために重要である。これはいわば暗闇の中におかれた物体をライトで照らしてその形状を知りたいときに、ライトを複数の角度から当てて、形状に関する情報をより詳細に得ようとすることに相当する。このような観点においては、分子イメージングと組み合わせる形態イメージングには異なった原理に基づく複数のモダリティを用いることが望ましい。このため、疾病の早期診断において、分子イメージングと形態イメージングとが融合され、かつ複数の形態イメージングモダリティに対応可能なシステムの有用性は極めて高い。このようなシステムの構築には、分子プローブと結合可能で、かつ複数の形態イメージングモダリティにて用いることのできる造影剤が必要となる。

20

30

【0004】

ここで、形態イメージングとして専ら用いられているX線、MRI、超音波を比較すると、X線とMRIとが専ら広い領域の中・低速での撮像を行うのに対し、超音波はプローブを当てた狭い領域のリアルタイムでの撮像を特徴とする。このことから、上記複数の形態イメージングモダリティとしては、X線あるいはMRIのいずれかと超音波との組み合わせが効果的であると考えられる。血管以外の組織を標的とする場合、このような組み合わせの造影剤としては、非特許文献2に示されるような、血管から組織に移行可能な200nm以下の粒径を有する液滴であって、超音波造影剤としての高沸点フッ化炭化水素とMRI造影剤としての両親媒性Gdキレートを含む形状のものが考案されている。より詳細には、本造影剤は、水に不溶のperfluorooctyl bromide (PF0B) 等高沸点フッ化炭化水素を高圧乳化処理により界面活性剤を用いて水に可溶化し、かつ200nm以下の粒径としたものであり、界面活性剤の一部として非特許文献3に示されるような両親媒性Gdキレートを用いている。また、非特許文献4に示されるような脂溶性の酸化鉄コロイドも、適切なエマルジョンに封入することにより使用可能である。このような構成により血管から組織への移行が可能なサイズであり、MRI及び超音波双方に感受性を持つ造影剤として機能させている。

40

【0005】

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

【非特許文献2】Winter et al., (2003)Magnetic Resonance in Medicine 50:411-416

50

【非特許文献 3】Grant et al., (1989)Magnetic Resonance in Medicine 11:236-243

【非特許文献 4】Sahoo et al.,(2001)Langmuir 17:7907-7911

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

高沸点フッ化炭化水素を超音波の造影剤として用いる従来の技術は、一般に超音波造影剤として用いられるマイクロバブルに比べて造影能が低いという問題があった。この問題は、超音波診断装置においては音響インピーダンスの違いを可視化するが、生体（軟組織）、高沸点フッ化炭化水素（PF0B）、マイクロバブル（空気）の音響インピーダンスはそれぞれ約 1.6、約 0.9、約 0.004 ($10^6 \text{ kg/m}^2 \cdot \text{s}$) という値を持ち、マイクロバブルが生体と約 400 倍異なる音響インピーダンスを有するのに対し、高沸点フッ化炭化水素では生体と 2 倍も異なることに起因する。さらには、マイクロバブルは、超音波照射に対し非線形応答を行い、高調波や分数調波などを生成するため、適切なフィルタリング処理により組織からの信号との分別が可能であるという長所を有するが、高沸点フッ化炭化水素では液体の状態であることから、このような非線形応答を用いた高感度な測定に適さない。

10

【0007】

超音波診断装置に関して感度が低いことにより、治療への応用に関しても制限が生じてしまう。組織選択性の造影剤により疾病部位が初期の段階で確定できた場合には、リスクと効果のバランスの観点から、低侵襲な治療が望まれる。侵襲性を下げるためには疾病部位を選択的に治療する必要がある、通常は光、超音波、電磁波といった外部物理刺激により患部のみを破壊したり、あるいは患部のみで薬剤の‘活性化’を行う。このような選択的な治療においては、リアルタイムで患部を観察できる超音波診断装置を用いて安全性を確保しつつ治療を行うことが多い。しかしながら、前記従来の技術においては、超音波に関する高感度な造影効果が期待できないことから、超音波診断装置を用いた患部観察を高感度に行えないという問題があった。

20

【0008】

上に述べたように、MRI 及び超音波双方に感受性を有し、かつ血管より組織に移行可能なサイズの造影剤を提供する手段として、非特許文献 2 に示された手法が挙げられる。しかしながら、非特許文献 2 の技術においては、マイクロバブルの非線形応答を利用した高感度の超音波造影ができない、また低侵襲的な治療に用いることができないという課題があった。

30

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明者らは、上記課題を解決し、かつ血中から組織へ移行可能な造影剤を得るための検討を鋭意重ねた結果、超音波造影剤として液体のマイクロバブル前駆体を用い、MRI 用造影剤として脂溶性あるいは両親媒性の常磁性あるいは超常磁性体物質を用い、それらを組み合わせてエマルションの形態にすることにより目的を達成できることに想到し、本発明を完成するに至った。

【0010】

本発明における造影及び治療用薬剤は、難水溶性のマイクロバブル前駆体及び難水溶性の常磁性あるいは超常磁性物質を界面活性剤により安定化したエマルションの形態をとることができる。難水溶性のマイクロバブル前駆体としては、エマルションの形態において 10 W/cm^2 程度以下の比較的弱い超音波照射によりマイクロバブルを形成し、生体毒性の低い物質であれば特に制限はないが、特にフッ化炭化水素であることが望ましい。また、単一成分の低沸点フッ化炭化水素を用いる場合には、用いるフッ化炭化水素の沸点が低い場合には超音波照射の前に気化してマイクロバブルを生成し安全面で難があり、また逆にフッ化炭化水素の沸点が高い場合には、高い超音波強度が必要となりやはり安全面で難があるため、沸点の異なるフッ化炭化水素を用い、その一部成分のみをナノサイズの気泡に相変化させ、生成した気泡による超音波エネルギーの吸収を用いて二次的に残りの成

40

50

分を気化させる手法をとることができる。この場合、少なくとも一種の 37 以下のフッ化炭化水素と少なくとも一種の沸点が 37 より高いフッ化炭化水素を用いることができる。

【0011】

本発明における難水溶性MRI用造影剤としては、特に制限はない。陽性造影を行う場合には、Gd等の難水溶性常磁性原子キレートあるいは一次粒子径が5nm以下の酸化鉄等の難水溶性超常磁性微粒子を、陰性造影を行う場合には、10nm以上の酸化鉄等の難水溶性超常磁性微粒子を用いることが望ましい。

【0012】

また、本発明における造影及び治療用薬剤は、難水溶性のマイクロバブル前駆体を界面活性剤及び両親媒性の常磁性物質により安定化したエマルションの形態をとることができる。両親媒性の常磁性物質に関して特に制限はないが、リン脂質と結合したGd等の常磁性原子キレートを用いることが望ましい。

【発明の効果】

【0013】

本発明によれば、突沸の危険性が低くかつ液体から気体への相変化を利用して部位選択的に造影効果を得ることができ、また加熱治療における温度モニタリングを行うことができる。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。

【発明を実施するための最良の形態】

【0014】

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。

【実施例1】

【0015】

難水溶性マイクロバブル前駆体を両親媒性常磁性物質と界面活性剤で安定化したエマルションの形態をとる造影及び診断用薬剤

まず、両親媒性常磁性物質として、Gd-ジエチレントリアミン5酢酸(Gd-DTPA)をリン脂質である卵黄フォスファチジルエタノールアミン(PE)と化学結合したGd-DTPA-PEを非特許文献3に従って調製した。

【0016】

しかる後、以下の成分を添加し、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で氷温にて1分間ホモジナイズした。

【0017】

Gd-DTPA-PE	0.1g
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	Ng
パーフルオロヘプタン	(0.2 - N)g
(但し、Nは0以上、0.2以下の値を持つ)	

【0018】

このエマルションを、Emulsiflex-C5 (Avestin, Ottawa Canada) 中で20MPaにて高圧乳化処理を2分間行い、0.4μm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200nm以下の直径を有することが、LB-550 (堀場製作所、東京) にて測定できた。結果の一例を図1に示す。なお、目的により200nmより大きいエマルションを得る必要がある際には高圧乳化処理は省くことができる。

【0019】

10

20

30

40

50

得られたマイクロエマルジョンのMRI用造影剤としての機能を以下の通り評価した。まず、Gdの濃度が0.1及び0.5 mMのマイクロエマルジョンを蓋をした直径10 mmのプラスチック製試験管に15 ml入れ、1.5 Tの核磁気共鳴イメージング装置（日立メディコ Strates II）にて撮像した。TR / TE = 500 / 20 msecに設定した際のマイクロエマルジョンの生理食塩水に対する信号強度比は、それぞれ1.3及び1.9であった。さらに、CPMG法によりマイクロエマルジョンの緩和時間を測定した。その結果、Gd濃度0.1及び0.5 mMのマイクロエマルジョンのT1 / T2緩和時間は、それぞれ710 / 181 msec及び329 / 132 msecであり、対照である生理食塩水の1050 / 195 msecよりも有意に短縮されていた。以上の結果より、今回得られたエマルジョンがMRI造影剤として有効であることがわかった。

10

【0020】

続いて、得られたマイクロエマルジョンの超音波用造影剤としての機能評価用に液体から気体への相変化を測定した結果の一例を図2及び図3を用いて説明する。図2は超音波照射及び撮像を行うための実験系を示す図である。以下、実験の手順を説明する。まず、水槽1に37℃の脱気水2を満たす。支持具3-1に固定具4-1及び4-2を用いてマイクロエマルジョン5を満たした内径2 mmのビニールチューブ6を固定する。マイクロエマルジョン5に対して、超音波トランスデューサ7を用いて3 MHzのパルス超音波（5ミリ秒ON / 55ミリ秒OFF）を1秒間照射する。超音波トランスデューサ7は波形発生器8及び増幅器9により駆動される。超音波トランスデューサ7より超音波を照射中のマイクロエマルジョン5の超音波画像を、超音波診断装置10に接続された診断プローブ11を用いて取得する。なお、超音波診断装置は日立メディコEUB-8500を、診断プローブはEUP-53（7.5 MHz）を用いた。

20

【0021】

図3は、パーフルオロペンタンとパーフルオロヘプタンの合計濃度に対するパーフルオロペンタンの相対的な濃度を变化させた場合に超音波画像上で輝度変化を生じるのに必要な超音波強度（診断用のミクロンサイズ気泡の生成に必要な超音波強度に相当）及び突沸に相当するミリサイズの気泡の生成を生じる超音波強度の閾値を示したものである。なお、超音波トランスデューサ7からの超音波照射条件を、1ミリ秒ON / 59ミリ秒OFF、10ミリ秒ON / 40ミリ秒OFFあるいは20ミリ秒ON / 50ミリ秒OFFに変化させた場合も、図3と同等の結果が得られた。輝度変化に関しては、相対濃度が低くなるに伴い閾値が上昇する傾向が見られた。また、突沸閾値については、相対濃度が0及び1以外すなわちパーフルオロペンタンとパーフルオロヘプタンとの混合物を用いた場合にはほぼ一定の値を示すことがわかり、かつその値はパーフルオロヘプタン単独の倍程度の値であった。相対濃度が約0.6～0.9の間の値を用いることにより、輝度変化を生じる超音波強度閾値をほとんど変化させることなく、突沸閾値を倍にすることが可能である。また、目的に応じ、0.6以下の相対濃度を用いることも可能である。図3の結果より、本発明における低沸点水不溶性物質と高沸点水不溶性物質とを用いる造影剤により突沸を生じにくく、また超音波診断像における輝度変化を生じる超音波強度を変化させることのできる液体から気体への相変化を伴う造影剤の効果は明らかである。

30

【0022】

なお、本実施例と同様の効果は低沸点水不溶性物質と高沸点水不溶性物質の組み合わせとしてパーフルオロペンタンとパーフルオロヘプタン、パーフルオロペンタンと2H、3Hパーフルオロペンタン、イソペンタンとヘキサン及びイソペンタンとヘプタンとを用いても得られた。

40

【実施例2】

【0023】

難水溶性マイクロバブル前駆体を親油性超常磁性物質と界面活性剤で安定化したエマルジョンの形態をとる造影及び診断用薬剤

まず、親油性超常磁性物質として、非特許文献4に従ってラウリル酸を表面にコーティングした酸化鉄微粒子を調製した。得られた微粒子の98%以上が30 nm以下の直径を

50

有することがLB-550（堀場製作所、東京）にて測定できた。得られた微粒子はクロロフォルムに分散した状態で保存した。

【0024】

しかる後、以下の成分を添加し、20mlの蒸留水をゆっくり添加しながら、ULTRA-TURRAX T25（Janke&Knukel, Staufen Germany）中にて9500rpmで氷温にて1分間ホモジナイズした。

【0025】

ラウリル酸コーティング酸化鉄	0.5 g
グリセロール	2.0 g
α-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	N g
2H, 3H-パーフルオロヘプタン	(0.2 - N) g
(但し、Nは0以上、0.2以下の値を持つ)	

10

【0026】

このエマルションを、Emulsiflex-C5（Avestin, Ottawa Canada）中で20MPaにて高圧乳化処理を2分間行い、0.4μm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200nm以下の直径を有することが、LB-550（堀場製作所、東京）にて測定できた。

20

【0027】

得られたマイクロエマルションのMRI用造影剤としての機能を以下の通り評価した。まず、Fe濃度0.1及び0.5mMのマイクロエマルションを蓋をした直径10mmのプラスチック製試験管に15ml入れ、1.5Tの核磁気共鳴イメージング装置（日立メディコ Strates II）にて撮像した。TR/TE = 2000/100msに設定した際のマイクロエマルションの生理食塩水に対する信号強度比は、それぞれ0.49及び0.02であった。さらに、CPMG法によりマイクロエマルションの緩和時間を測定した。その結果、Fe濃度0.1及び0.5mMのマイクロエマルションのT1/T2緩和時間は、それぞれ330/74msec及び90/20msecであり、対照である生理食塩水の1050/195msecよりも有意に短縮されていた。以上の結果より、今回得られたエマルションがMRI造影剤として有効であることがわかった。なお、本実施例の診断用薬剤の超音波用造影剤としての性能は、実施例1に記載した診断用薬剤と同等であった。

30

【実施例3】

【0028】

難水溶性マイクロバブル前駆体を両親媒性常磁性物質と界面活性剤で安定化したエマルションの形態をとりかつ高分子で被覆された造影及び診断用薬剤

まず、両親媒性常磁性物質として、Gd-ジエチレントリアミン5酢酸（Gd-DTPA）をリン脂質である卵黄フォスファチジルエタノールアミン（PE）と化学結合したGd-DTPA-PEを非特許文献3に従って調製した。

40

【0029】

しかる後、以下の成分と一緒に添加し、20mlの蒸留水をゆっくり添加しながら、ULTRA-TURRAX T25（Janke&Knkel, Staufen Germany）中にて9500rpmで氷温にて1分間ホモジナイズした。なお、1,2-Diacyl-sn-Glycero-3-Phosphoethanolamine-N-[Methoxy (Polyethylene glycol)-2000]（以下、mPEG 2000 PEと略す）はAvanti社（Alabama, USA）の製品（カタログナンバー：880160）を用いた。

【0030】

Gd-DTPA-PE	0.1 g
mPEG-2000-PE	0.05 g
グリセロール	2.0 g

50

α -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 N g
 パーフルオロヘキサン (0.2 - N) g
 (但し、Nは0以上、0.2以下の値を持つ)

【0031】

このエマルジョンを、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 μ 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200 nm以下の直径を有することが、LB-550 (堀場製作所、東京) にて測定できた。また、本実施例で用いたmPEG-2000-PEの代わりに1,2-Distearoyl-sn-Glycero-3-Phosphoethanolamine-N-[Biotinyl (Polyethylene Glycol) 2000]を用いることにより分子プローブとしてビオチンを化学結合した造影剤を得ることができた。

【0032】

得られたマイクロエマルジョンのMRI用造影剤としての機能を以下の通り評価した。まず、Gdの濃度が0.1及び0.5 mMのマイクロエマルジョンを蓋をした直径10 mmのプラスチック製試験管に15 ml入れ、1.5 Tの核磁気共鳴イメージング装置 (日立メディコ Strates II) にて撮像した。TR / TE = 500 / 20 msec に設定した際のマイクロエマルジョンの生理食塩水に対する信号強度比は、それぞれ1.3及び1.9であった。さらに、CPMG法によりマイクロエマルジョンの緩和時間を測定した。その結果、Gd濃度0.1及び0.5 mMのマイクロエマルジョンのT1 / T2緩和時間は、それぞれ700 / 170 msec 及び320 / 130 msec であり、対照である生理食塩水の1050 / 195 msec よりも有意に短縮されていた。以上の結果より、今回得られたエマルジョンがMRI造影剤として有効であることがわかった。なお、本実施例の診断用薬剤の超音波用造影剤としての性能は、実施例1に記載した診断用薬剤と同等であった。

【図面の簡単な説明】

【0033】

【図1】本発明の造影剤の粒径分布の一例を示す図。

【図2】本発明の造影剤の気化を生じせしめ、観察するための実験系を示す図。

【図3】本発明の造影剤に超音波を照射した際に超音波診断画像上で輝度変化を生じるのに必要な超音波強度閾値及び突沸を生じるのに必要な超音波強度閾値を測定した結果の一例を示す図。

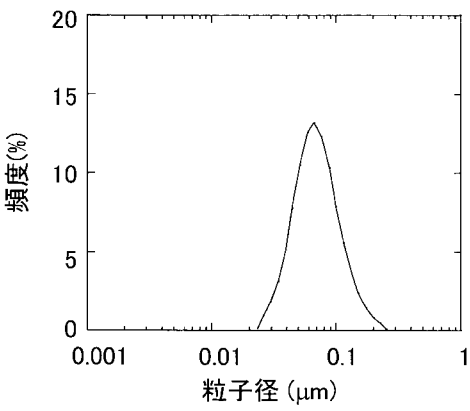
【符号の説明】

【0034】

- 1 水槽
- 2 脱気水
- 3 支持具
- 4 固定具
- 5 造影剤
- 6 ビニールチューブ
- 7 超音波トランスデューサ
- 8 波形発生器
- 9 増幅器
- 10 超音波診断装置
- 11 診断用プローブ

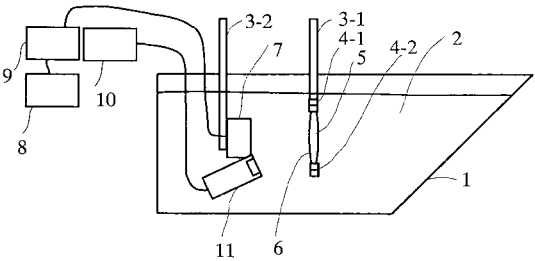
【 図 1 】

図1



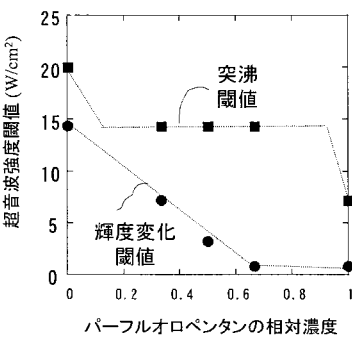
【 図 2 】

図2



【 図 3 】

図3



フロントページの続き

(72)発明者 梅村 晋一郎

東京都国分寺市東恋ヶ窪一丁目 2 8 0 番地 株式会社日立製作所中央研究所内

F ターム(参考) 4C085 HH07 HH09 JJ03 JJ05 KA28 KB08 KB12 KB28 KB39 KB52

KB60

4C096 AA11 AA18 AB04 AB46 AD19 FC14

4C601 DE07 LL33

专利名称(译)	毒品		
公开(公告)号	JP2006306751A5	公开(公告)日	2007-12-13
申请号	JP2005129058	申请日	2005-04-27
[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 杉田奈巳 白猪亨 梅村晋一郎		
发明人	川畑 健一 杉田 奈巳 白猪 亨 梅村 晋一郎		
IPC分类号	A61K49/00 A61B8/00 A61B5/055		
FI分类号	A61K49/00.C A61B8/00 A61B5/05.383		
F-TERM分类号	4C085/HH07 4C085/HH09 4C085/JJ03 4C085/JJ05 4C085/KA28 4C085/KB08 4C085/KB12 4C085/KB28 4C085/KB39 4C085/KB52 4C085/KB60 4C096/AA11 4C096/AA18 4C096/AB04 4C096/AB46 4C096/AD19 4C096/FC14 4C601/DE07 4C601/LL33		
其他公开文献	JP4833581B2 JP2006306751A		

摘要(译)

要解决的问题：提供一种用于诊断成像的药物，该药物可在MRI和超声诊断设备中使用，在超声诊断图像中具有很高的对比度，并且可以从血管转移到组织。 解决方案：脂溶性或两亲顺磁性物质或超顺磁性物质，沸点为37°C或更低的水不溶性物质和沸点高于37°C的水不溶性物质。 毒品。 [效果]通过利用从液体到气体的相变，可以获得MRI中的对比效果，碰撞的风险低，并且可以选择性地获得超声对比效果。 由于这些作用，可以提供安全的诊断/治疗技术。 [选择图]图3