

(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2008-508970

(P2008-508970A)

(43) 公表日 平成20年3月27日(2008.3.27)

(51) Int.Cl.
A61B 8/12 (2006.01)F1
A61B 8/12テーマコード (参考)
4C601

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 24 頁)

(21) 出願番号 特願2007-525266 (P2007-525266)
 (86) (22) 出願日 平成17年8月11日 (2005.8.11)
 (85) 翻訳文提出日 平成19年4月11日 (2007.4.11)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2005/008797
 (87) 国際公開番号 W02006/015877
 (87) 国際公開日 平成18年2月16日 (2006.2.16)
 (31) 優先権主張番号 0418118.6
 (32) 優先日 平成16年8月13日 (2004.8.13)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(71) 出願人 507046680
 スティチティング ボア デ テクニシェ
 ウェテンズハベン
 Stichting voor de T
 echnische Wetenscha
 ppen
 オランダ, 3527 ジェイ ピー ユト
 レヒト, バン ボレンホベンラーン 66
 1
 The Netherlands 352
 7 JP Utrecht Van Vo
 llenhovenlaan 661

(74) 代理人 100081606
 弁理士 阿部 美次郎

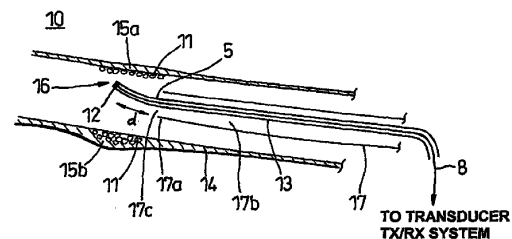
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 血管内超音波技術

(57) 【要約】

【課題】 気泡を含む造影剤を利用して、しかも、IVUS技術で得られる条件の下で、検出可能な非線形エミッションを効率よく生成すること。

【解決手段】 造影剤及び非線形技術を用いた血管内超音波技術により、血管内画像を提供する。超音波撮像装置は、被検人体の内部特性を検出するものであって、超音波変換器と、波形発生器と、受信器と、信号処理器とを含んでいる。前記超音波変換器は、前記被検人体内の血管内に導入するためのカテーテルの遠位端に位置決めされ、励起パルスを送信し、反射信号を受信する。信号処理器は、送信周波数の高調波及び／又は低調波において反射信号を分析する。前記カテーテルは、造影剤搬送管を含んでいてもよい。前記造影剤搬送管は前記カテーテルに沿って延びており、前記超音波変換器に近接した出口開口部を有している。超音波撮像装置は、組織との相互関係から生じる反射信号、及び、造影剤との相互関係から生じる反射信号を、それぞれ識別する。超音波撮像装置は、受信された超音波信号の非線形成分を用いて、関連部位の画像を生成する。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

被検人体の内部特性を検出するための超音波撮像装置であって、超音波変換器と、波形発生器と、受信器と、信号処理器とを含んでおり、

前記超音波変換器は、前記被検人体内の血管内に導入するためのカテーテルの遠位端に位置決めされ、送信周波数を有しており、

前記波形発生器は、前記変換器に結合され、前記送信周波数において、励起パルスを生成するものであり、

前記受信器は、前記変換器から反射信号を受信するためのものであり、

前記信号処理器は、前記送信周波数の高調波及び／又は低調波において、反射信号を分析するものである、超音波撮像装置。

10

【請求項 2】

請求項 1 に記載された装置であって、前記変換器及び前記波形発生器は、10 MHz ～ 80 MHz の周波数範囲にある送信励起信号に適合する、超音波撮像装置。

【請求項 3】

請求項 1 に記載された装置であって、前記変換器及び前記波形発生器は、15 MHz ～ 50 MHz の周波数範囲にある送信励起信号に適合する、超音波撮像装置。

【請求項 4】

請求項 1 に記載された装置であって、前記変換器は、直径 1 mm よりは小さい能動要素表面を有する、超音波撮像装置。

20

【請求項 5】

請求項 1 に記載された装置であって、前記変換器は、操作可能な励起ビームを生じるように構成されている、超音波撮像装置。

【請求項 6】

請求項 5 に記載された装置であって、前記変換器は、少なくとも一つの機械的操作可能な能動要素を含む、超音波撮像装置。

【請求項 7】

請求項 5 に記載された装置であって、前記変換器は、能動要素のアレイを含んでおり、前記アレイは、位相合わせにより電氣的ビーム操作を行える、超音波撮像装置。

【請求項 8】

請求項 1 に記載された装置であって、前記変換器は、送信周波数で、少なくとも 10 kPa の音圧を生じるように構成されている、超音波撮像装置。

30

【請求項 9】

請求項 8 に記載された装置であって、前記変換器は、送信周波数で、少なくとも 100 kPa の音圧を生じるように構成されている、超音波撮像装置。

【請求項 10】

請求項 1 に記載された装置であって、更に、第 2 の低周波変換器を含んでおり、前記低周波変換器は、前記カテーテルの遠位端に位置決めされ、1 MHz ～ 15 MHz の周波数範囲で造影剤破壊パルスを生じる、超音波撮像装置。

【請求項 11】

請求項 10 に記載された装置であって、前記第 2 の変換器は、少なくとも 200 kPa の音圧を生じるように構成されている、超音波撮像装置。

40

【請求項 12】

請求項 1 に記載された装置であって、前記波形発生器は、多重パルス列を生成し、高調波及び／又は低調波の周波数において、反射信号を刺激する、超音波撮像装置。

【請求項 13】

請求項 1 に記載された装置であって、前記信号処理器は、多重パルス列を分析して、高調波及び／又は低調波の周波数におけるエネルギーを決定するための手段を含んでいる、超音波撮像装置。

【請求項 14】

50

患者の身体について血管内超音波撮像を行うための超音波撮像装置であって、カテーテル用超音波変換器と、送信手段と、受信手段と、画像生成手段とを含み、

前記超音波変換器は、前記患者の関係部位において、その身体に挿入されるものであり、

前記送信手段は、一連の超音波励起信号を、前記変換器から前記関係部位の組織内に送信し、非線形応答を十分に生じさせるものであり、

前記受信手段は、前記励起信号に応答する反射信号を受信し、

前記画像生成手段は、受信された超音波反射信号のうちの非線形成分を用いて、関係部位の画像を生成する、超音波撮像装置。

【請求項 15】

被検人体の内部を撮像するための血管内超音波撮像システムに用いられる超音波変換ヘッドであって、超音波変換器と、造影剤搬送管とを含んでおり、

前記超音波変換器は、被検人体の血管内に導入されるカテーテルの遠位端に位置決めされるものであり、

前記造影剤搬送管は、前記カテーテルに沿って延び、前記超音波変換器に近接する出口開口部を有する、超音波変換ヘッド。

【請求項 16】

請求項 15 に記載された超音波変換ヘッドであって、更に、搬送ポンプを含み、前記搬送ポンプは、前記出口開口部を通して、予め定められた量の造影剤を送る、超音波変換ヘッド。

【請求項 17】

請求項 15 に記載された超音波変換ヘッドであって、更に、搬送ポンプを含み、前記搬送ポンプは、予め定められた速度で、前記出口開口部を通して造影剤を搬送する、超音波変換ヘッド。

【請求項 18】

請求項 15 に記載された超音波変換ヘッドであって前記超音波変換器は、直径 1 mm 未満の能動要素表面を有する、超音波変換ヘッド。

【請求項 19】

請求項 15 に記載された超音波変換ヘッドであって、前記変換器は、操作可能な励起ビームを生じるように構成されている、超音波変換ヘッド。

【請求項 20】

請求項 19 に記載された超音波変換ヘッドであって、前記変換器は、少なくとも一つの機械的操作可能な能動要素を含む、超音波変換ヘッド。

【請求項 21】

請求項 19 に記載された超音波変換ヘッドであって、前記変換器は、能動要素のアレイを含んでおり、前記アレイは、位相合わせにより電氣的ビーム操作を行える、超音波変換ヘッド。

【請求項 22】

請求項 15 に記載された超音波変換ヘッドであって、前記出口開口部を開閉するための遠隔制御可能閉鎖メカニズムを有する、超音波変換ヘッド。

【請求項 23】

請求項 15 に記載された超音波変換ヘッドであって、前記出口開口部及び前記変換器の能動面は、10 mm ～ 300 の距離をおいて分離されている、超音波変換ヘッド。

【請求項 24】

請求項 15 に記載された超音波変換ヘッドであって、更に、前記カテーテルの遠位端領域に曲がり部を含んでおり、前記曲がり部は、前記変換器に横変位を与えて、前記カテーテルの主軸から離す、超音波変換ヘッド。

【請求項 25】

患者の身体について超音波血管内撮像を行う方法であって、

前記身体に関連部位に、カテーテルに取り付けられた超音波変換器を導入し、

10

20

30

40

50

前記変換器から超音波励起信号を送出して、前記関連部位の組織に非線形応答を生じさせ、

前記励起信号に応答する超音波反射信号を受信し、

受信された超音波反射信号の非線形成分を用いて、前記関連部位の画像を生成する、ステップを含む、方法。

【請求項 26】

請求項 25 に記載された方法であって、前記カテーテルに取り付けられた前記変換器は、回転する単一素子の変換器である、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本発明は、血管内に適用する超音波画像検出装置及び方法に関する。

【背景技術】

【0002】

現在、症候性心疾患患者に血管を移植する場合の判断は、アテローム性動脈硬化症のプラーク形成に起因する冠状動脈内腔の狭窄の度合いに基づいて行う。しかしながら動脈壁は、動脈内腔の狭窄を引き起こすことのないアテローム損傷を含んでいる可能性がある。致死性または非致死性心筋梗塞症または心臓発作などの急性心血管系疾患の約 40 パーセントは、これらのプラークが突然に破裂するため引き起こされると考えられる。プラークの脆弱性が、プラークの組成、応力分布及び炎症反応に関連することは知られている。近年は、プラークの発達に以下の 2 つの要因が関連することが認められるようになっている。a) プラークの微小循環系の状態（血管内血管）、b) プラーク内における特定分子の発現。

20

【0003】

血管内血管とは、栄養および排泄物を血管内腔と交換する拡散限界を超えて存在する大血管壁内の細胞に、血液を供給する微小血管である。血管内血管の正確な機能は完全には理解されていないが、血管形成の過程における血管内血管の新生血管の成長によって、アテローム性プラークの発達が進むと考えられる証拠が蓄積されている。このことにより、血管内血管は治療標的として関心を集めてきた。また、これらの新生プラークに関連する微小血管は、通常の冠状動脈と異なる比重や空間分布をもつようであり、そのことは微小血管がプラーク分類の標識となり得ることを示す。血管が小さいこと、血流が遅いこと、および広範な組織運動のため、撮像が非常に困難となる。現在、冠状動脈における血管内血管を撮像する臨床技術はない。

30

【0004】

分子像は医療撮像技術において急速に進展した分野であり、一連の疾病過程にわたる診断や治療に大きな影響を与えると予想される。一般的な撮像方法は、粒子（例えば気泡や液滴）を体内に入れることであり、このような粒子は、医療用画像モダリティ（例えば磁気共鳴映像法、陽電子放出型断層撮影法など）で検出でき、疾病組織又は細胞にのみ存在する特定の分子と結びつくように処理されている。一定のモダリティで分子像を撮像する場合に最も重要なことは、標的を、十分に感度よく特異性を持って検出することである。

40

【0005】

超音波システムの大半は、周波数が 1 ～ 10 MHz の範囲で操作され、体外にある手動の変換器を用いて撮像する。このようなシステムは、組織構造、並びに、心臓及び大血管における血流について、即時の情報を得ることができる。しかしながら、上記の周波数範囲では、血管から送られる信号が弱く、組織運動が小さく、空間分解能が低いために、微小血管の検出・解析は不可能である。

【0006】

超音波による微小血管の検出は、動作周波数を増加させると、主に、高周波数における血液からの超音波散乱が増加するという理由から、これを改善することができる。しかしながら、高周波数では信号が減衰するため、変換器を撮像部の近辺に設置しなければなら

50

ない、すなわち、50 MHzで約5または10 mm付近に近づけなくてはならない。従って、20～50 MHzで動作する実験的な微小血管血流画像システムは、目や皮膚、表在性腫瘍などの表面組織のみを検査する。また微小血管の検出は、周波数に関係なく組織運動の影響により抑制される。

【0007】

血管内超音波法（IVUS）は、アテローム性プラークの寸法、構造、および組成を調べるため従来から用いられている手法である。血管内超音波法（IVUS）は、カテーテルベースの高周波数変換器（20～50 MHz）を用いて、大血管内腔および血管壁の高解像度撮像を得る方法である。血管内超音波法（IVUS）は、また、アテローム性プラークの寸法、構造、および組成を調べるため従来から用いられているインターベンショナル心臓病用ツールでもある。大血管内腔（径が2 mmより大きい）の血流を検査するためにIVUSを用いる技術が開発されてきた。しかしながら、現在使用されているIVUSシステムまたは技術では、血管内血管の血流を撮像することはできない。

【0008】

過去20年間で、1～10 MHzの超音波システムでは、心臓血管画像の画質を向上させるため、また医療診断の質を向上させるため、寸法がマイクロメートル単位の気泡が用いられてきた。典型的には、乳化剤、油、増粘剤、又は糖を用いて、気体またはその先駆物質を様々なシステムに混入または封入し気体を安定化する。安定化した気泡は一般的に「気体入り微小胞（gas-filled microvesicles）」または「超微粒気泡（microbubbles）」と称される。超微粒気泡の例として、水性溶媒に拡散する気泡、界面活性剤（例えば両親媒性物質）を含む非常に薄いエンベロープにより気体／液体界面で安定化させた気泡などが含まれる。このような微小胞の調整は、粉末製の両親媒性物質、例えば凍結乾燥され成型されたりポソームや、凍結乾燥または噴霧乾燥されたリン脂質溶液などを、空気その他の気体と接触させ、後に水性担体と接触させて行い、調整してすぐに、攪拌して得た超微粒気泡のけんだく液を投与する。

【0009】

気体入り微小胞の別の例は、天然高分子または合成高分子、脂質、たんぱく質、またはその混合物を原料とする固形物質エンベロープで囲まれた気泡のけんだく液である。このような微小胞は一般的に、「マイクロカプセル」または「マイクロバルーン」と称されるが、「微小胞」とは通例、界面安定微小胞（micro-stabilized microvesicles）を指す。明確にするため、本明細書および請求の範囲では、特に言及がなければ、「泡」、「気泡」、または「気体入り微小胞」の語を互換的に使用する。

【0010】

気体入り微小胞の水性けんだく液とその調整の例は、例えばUS 5, 271, 928, US 5, 445, 813, US 5, 413, 774, US 5, 556, 610, US 5, 597, 549, US 5, 827, 504, US 5, 711, 933, US 6, 333, 021, WO 97/29783, WO 2004/069284に記載されており、これらは全て引用文献として記載した。

【0011】

造影剤として言及されるこれら気泡は、毛細血管を通過して注射により体内に入ることができるほど小さい。超音波画像の形成において、気泡を刺激しアコースティックエミッションを起こさせて組織の画像と区別し、脈管構造の画像生成のための特定撮像方法に利用する。現在行われている大半の撮像方法は気泡の非線形運動を利用するものであり、気泡の非線形運動は、気泡共振周波数に関わる超音波周波数の振幅で、気泡を刺激したときに起こる。共振周波数は気泡の大きさに関連し、たいていの造影剤は、主に1～10ミクロンの気泡を含むとき従来の超音波周波数で共振動作をする。

【0012】

非線形気泡撮像の実施に当たってその大半は、第2高調波放射（送信周波数の中心または2倍の放射）を利用するが、血液信号と組織信号を分離する方法は、組織伝播高調波の存在により、その評価が混乱する可能性もある。その他、低調波撮像など、送信周波

10

20

30

40

50

数の半分の周波数（半分の低調波）において造影剤が像を写す、様々な方法が試されている〔1〕。非線形エネルギーが、例えばスペクトル広がりや、過渡応答および気泡破裂などによって、他の周波数領域に分布することがある。非線形気泡撮像法の初期段階のものは、線形および非線形信号の分離を主に周波数領域フィルタに依存していた。続いて、例えば位相及び振幅変調方式など多様な技術開発が進んだ。気泡を破壊してもよく、それにより、組織かん流を検査する破壊再かん流技術が可能となった。破壊の際に超微粒気泡を検出することも利用される。超微粒気泡造影剤の投与を特定検出技術と組合せると、臨床で微小血管における血液の検出が可能になる。超微粒気泡を標的とする医療用超音波技術による分子像撮像は、関心を集めている〔2〕。

【0013】

送信周波数が約15MHzで超微粒気泡造影剤を使う研究はほとんどなされていない。Demos等は〔3〕動物モデルの血栓について、標的とする気体リボソームをIVUSで検出した。Cachard等は〔4〕、内腔境界の視覚化を促進することを目的として、体外検出の際にIVUSで撮影された超微粒気泡を視覚化した。Moran等〔5〕は、IVUSを用いて周波数範囲30MHzにおける4つの造影剤の線形散乱特性を検討した。Deng等は〔6〕ウサギの眼の前部にある微小血管内の超微粒気泡を撮像した。先行文献により、高周波カラー血流撮像実験における血液からの信号の強度を高める超微粒気泡の能力が示された〔7〕、〔8〕。こういった研究は全て、高周波数における超微粒気泡の線形散乱について調査し仮説をたてたものである。

【0014】

市販の造影剤は高周波数で使用されることを意図していない。気泡の寸法が小さくなるにつれて、振動減衰が増加するので、共振気泡の挙動に関連する非線形振動を開始することは困難であるとは、一般的に知られている。理論的に予知されることであるが、気泡の寸法が小さくなるに従って共振周波数に上限ができる〔9〕。しかしながら、最近になって、送信周波数範囲14～32MHzにおいて、市販の造影剤（Definity 登録商標）から非線形散乱を起こさせることができると示された〔10〕、〔11〕。実験による動物の微小血管検出は、Definity（登録商標）を用いて、送信周波数20MHzの低調波で行われている〔12〕。第2高調波撮像モードは、組織の高レベルの第2高調波信号が存在するため、造影剤の検出性が向上しなかった。高周波数における非線形撮像を、体外で使用する、一定の型の変換器（球状集束（spherically focused）高分子膜変換器）によって得た。そのような変換器は、広帯域幅（100%以上）であり高圧力で焦点合わせが可能のため、非線形撮像に適している。この技術は小動物皮膚科または眼科の撮像に適する。

【0015】

非線形組織撮像技術もまた開発されている。この場合は、超音波の非線形伝播（変換圧力に伴って増加する）が、高調波を増加させる（送信周波数の自然数倍）。IVUS変換器（非カテーテルベース）について、アナログフィルタで分離された非線形信号と、連続する個別変換ビームロケーション（discrete transducer beam locations）において平均された信号とによって、第2高調波撮像が可能であることが示されている〔13〕、〔14〕。

【0016】

本発明の目的は、超音波技術を用いて血管内血管とプラーク性分子の検出を促進することである。本発明の更なる目的は、IVUSを用いた超微粒気泡撮像の非線型造影の利用を促進することである。本発明の更なる目的は、多重パルスシーケンスを使った組織ハーモニクイメージングを用いてIVUSの撮像性能を向上させることである。

【0017】

1つの態様によると、本発明は被検人体の内部特性を検出するための超音波撮像装置であって、超音波変換器と、波形発生器と、受信器と、信号処理器とを含んでおり、前記超音波変換器は、前記被検人体内の血管内に導入するためのカテーテルの遠位端に位置決めされ、送信周波数を有しており、

10

20

30

40

50

前記波形発生器は、前記変換器に結合され、前記送信周波数において、励起パルスを生成するものであり、

前記受信器は、前記変換器から反射信号を受信するためのものであり、

前記信号処理器は、前記送信周波数の高調波及び／又は低調波において、反射信号を分析するものである。

【0018】

別の態様によると、本発明は患者の身体について血管内超音波撮像を行うための超音波撮像装置であって、カテーテル用超音波変換器と、送信手段と、受信手段と、画像生成手段とを含み、

前記超音波変換器は、前記患者の関係部位において、その身体に挿入されるものであり、

前記送信手段は、一連の超音波励起信号を、前記変換器から前記関係部位の組織内に送信し、非線形応答を十分に生じさせるものであり、

前記受信手段は、前記励起信号に応答する反射信号を受信し、

前記画像生成手段は、受信された超音波反射信号のうちの非線形成分を用いて、関係部位の画像を生成する。

【0019】

別の態様によると、被検人体の内部を撮像するための血管内超音波撮像システムに用いられる超音波変換ヘッドであって、超音波変換器と、造影剤搬送管とを含んでおり、

前記超音波変換器は、被検人体の血管内に導入されるカテーテルの遠位端に位置決めされるものであり、

前記造影剤搬送管は、前記カテーテルに沿って延び、前記超音波変換器に近接する出口開口部を有する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0020】

本発明の実施例を添付図面を参照しつつ例示して説明する。

【0021】

従来のIVUSは20～50MHzの超音波で動作するが、その周波数範囲は造影剤が非線形振動する範囲を超えている。現在公開されているデータによると、送信周波数が32MHzより大きいとき非線形スキタリングが可能になる。直径1ミクロン未満の気泡の分離によって、30MHzの送信又は励起周波数となる第2高調波および低調波が発生する[15]。[15]のような低調波の開始に用いる送信圧力のピークは3.2MPaである。この周波数範囲における低調波の発生について不明点も多いが、低調波の開始に必要な圧力は送信周波数によって増加されると予想することは妥当である。

【0022】

現在のIVUS技術は非常に大きな制約をもっている。血管内超音波は必然的にカテーテルを用いた技術であり、そうである以上は極小口の変換器を使う。現行のIVUSシステムは機械的に回転させる単一素子変換器または電氣的に走査するアレイ変換器のどちらかを利用する。機械的回転システムは、放射表面1mm未満の焦点合せをしていない変換器を利用し、一連のビーム方向に沿って単一パルスから画像を形成する。このような変換器は帯域幅に限界がある。長さが約1.5mのカテーテルの先端に変換器を設けるため、送信と受信の有効帯域幅を狭める電氣的な同調効果が起こり得る。IVUSアレイ変換器は単一素子変換器より狭帯域となり、より圧力を低くできる。このような制約により、IVUSが非線形信号の送信を開始し、検出する能力が限定される。送信パルス及び受信パルスは変換器の通過帯域内になければならないが、そのことで送信時に得られる圧力を制限し、信号の帯域幅を制限し、また受信されたアコースティックエネルギーの損失となる。

【0023】

IVUSシステムを使った、目標または非目標の非線形（すなわち気泡に特定した）超微粒気泡撮像についての文献は、未だ報告されていない。機械的回転式IVUSカテーテル又

10

20

30

40

50

はアレイカテーテルを用いた高調波組織撮像についても報告はない。IVUSで第2高調波超微粒気泡撮像を提供するため必要な要件は、第2高調波撮像剤が組織信号の造影剤を改良する手段として未だ成功していない周波数範囲で、動作することである。高速回転変換器についてパルス変換から非線形信号分離に至る多様な技術は、応用を実証されていないし、パルス間の信号非相関性が起こると予想される。低調波撮像のためには、送信帯域幅の上限において、上述の文献（例えば〔15〕）に示された値より大きい送信圧力を得ることは、不可能のように思われる。

【0024】

発明者らは、直径1ミクロン未満の気泡を含む造影剤を利用して、少なくとも40MHzで、しかも、IVUS技術で得られる条件（例えば十分な低圧力）の下で、検出可能な非線形エミッションを効率よく生成することを立証している。

10

【0025】

発明者らはまた、固定気泡及び自由気泡の物理的条件が異なっているとしても、界面に固定された超微粒気泡造影剤の非線形検出が高周波数において可能であることを立証している。

【0026】

発明者らはまた、複数パルス方法、例えば機械的操作IVUSカテーテルの回転中のパルス変換方法などにより、組織についての高調波信号の非線形検出を分離し、第2高調波撮像を形成することを立証している。

【0027】

好ましい実施例として、図1を参照すると、患者の体内10における血管内超音波撮像は、血管内超音波を使ってカプセルに封入された気体のアコースティック造影剤を検出する。造影剤11としては、別のタイプの造影剤粒子を利用してもよい。血管内超音波検出器12によって、カプセル封入気体気泡11から特定のアコースティック信号を誘起し、検出する。非線形気泡振動の誘起と検出は、組織（血管を含む）から発する超音波エコー信号を、造影剤粒子から発する信号と区別するために利用する。

20

【0028】

超音波励起信号送信機とエコー信号受信器は、冠状動脈のような血管14に挿入されるカテーテル13またはガイドワイヤに取りつけた変換器12を含む。好ましい実施例では、カテーテルの長さは60～200cm（図は全長の一部しか示されていない）であり、外径は0.7～3mmの範囲である。

30

【0029】

装置の1つとして、曲がり部5がカテーテルの先端部分に、つまり先端から約15から30mmの部分に設けられていて、変換器12をカテーテル13の主軸から横方向に変位させて、血管14の壁に近づけてもよい。変換器12は送信機と接続されていて、カテーテル13を貫通するワイヤ8から電気信号を受信する。

【0030】

変換器12は、主血管内腔（IVUSが存在する）、主内腔の側枝、血管内血管、その他の血管または周囲組織内の微細血管に導入された自由造影剤を励起し検出するために利用してもよい。

40

【0031】

変換器12は、例えば血管内血管のように特性を有するものの中のある領域15に選択的に配置された自由造影剤11を励起し、検出するために利用してもよい。

変換器12は、目標とするプラーク関連分子15b（血管内血管により表わされる分子など）または新血管形成に関連する標識に、選択的に配置された目標造影剤11を励起し検出するために利用してもよい。変換器12は、他の血管疾病に関連する目標分子15bに選択的に配置された目標造影剤11を励起し、検出するために利用してもよい。

【0032】

好ましくは、造影剤11（自由気泡を含む）は、カプセル封入気泡を含む。このカプセル封入気泡は、血管内超音波送信中心周波数が少なくとも10MHzで、好ましくは10

50

～80MHzの範囲で、更に好ましくは15～60MHzの範囲で、更に好ましくは中心周波数が15MHzより上または30MHzより上で、非線形的に振動する組成及び寸法分布をもつ。

【0033】

好ましくは、造影剤気泡11は、気体媒質を封入する弾性（柔軟性）殻を備える。好ましくは、造影剤気泡11は、特にリン脂質などの界面活性剤で安定化された気体封入の微小胞である。造影剤は、好ましくは直径1.5ミクロン未満、より好ましくは1.0ミクロン未満、更に好ましくは0.2～1.5ミクロンの気泡を、かなり大きい割合で含むことが好ましい。特定範囲の直径（例えば0.2～1.5ミクロン）をもつ気泡が、体積分率の1%超、より好ましくは体積分率の2%超、更に好ましくは体積分率の5%超、更に好ましくは体積分率の10%超であることが、好ましい。更に好ましい実施例では、気泡は体積分率の50%超、更に好ましくは70%超であることが、好ましい。

10

【0034】

このような造影剤気泡11は、そのような特定の寸法分布を得るために、製造することができる。特定範囲の所定の高体積分率で気泡を調整するために適する方法は、WO2004/069284に開示されている。また、低周波数で利用するための市販の造影剤であっても、多数の小気泡を含むものは、デカンテーションまたは機械的ろ過によってある程度まで分布状態を修正することができる[13]。

【0035】

造影剤気泡11は、好ましくは浸透性安定注入剤またはボラスの形態で血液に注入される。安定状態の注入剤は、従来の周波数的注入型の造影剤の利用と同じく、点滴によって投与されてもよい。造影剤は局部的薬物搬送と組合わせて導入しても良い。不明確となることを避けるため、「造影剤を変換器の付近に導入する」という表現は、(i)変換器の配置位置か、または近接した位置に造影剤を「局部的」に導入することと、(ii)血流など人体本来の活動によって変換器の近辺に造影剤を運搬することを頼んで、体内のどこかに造影剤を「遠隔的」に導入することとの、両方を含む。

20

【0036】

さらに特定すれば、図1に示される通り、変換器12を撮像チップ16へ運ぶIVUSカテーテル13は、被覆体、即ち、送達カテーテル17内で、撮像部分の血管14に導入されてもよい。撮像領域または部分に配置する際に、撮像チップ16は被覆体17に沿って延び、その先端17aから、変更可能な、または事前に選択可能な距離dだけ出ている。好ましい装置では、距離dは10～300mmの範囲である。造影剤11は、伝達管17bを画定する被覆体17を通して、先端17aまたはその付近の開口部17cまで局部的に注入してもよい。これにより撮像部分において、造影剤11が局部的に高濃度となるよう注入することができる。

30

【0037】

撮像チップ16の付近で、カテーテル13の全体または内径にテーパ（図示されていない）が存在し、カテーテル13と被覆カテーテル、すなわち被覆体17の内径の間の空間を減らして、注入前の漏出を防いでもよい。好ましくは、出口開口部17cは、血管壁14へ向かう造影剤分布を促すよう造影剤を排出するように、送達カテーテル17の周辺で開口部を形成する。出口開口部17cは被覆体17の先端から10cmの範囲内に配置されることが好ましい。

40

【0038】

例えば造影剤送達の時期を制御することができるコントロールワイヤを使うなどして、出口開口部17cを開閉するために、適切な遠隔制御可能閉鎖メカニズム（図示されていない）が設けられている。

【0039】

図示された実施例では、IVUSカテーテル13とその変換器12は搬送被覆体内で結合することにより搬送管17bと一体となるけれども、送達覆いの役割を、IVUSカテーテル内で形成された搬送管17bと入れかえることもできる。さらに別の装置では、I

50

V U S カテーテル 1 3 と搬送被覆体 1 7 は並列に結合して一体化してもよい。

【0040】

カテーテル用変換器 1 2 は、例えば、1 つ又は複数の能動又は受動要素と、音響整合層と、受け層 (backing layer) とを含むなど、適切ないかなる型も取り得る。変換器の周波数応答は、効率について、単一の振動数領域、又は複数のピークの組合わせを含む。ある構成では、送信周波数又は送信周波数の整数倍になると変換器の効率が高くなり、また別の構成では、送信周波数に近い、送信周波数の 2 分の 1 倍になると変換器の効率が高くなることができる。ある構成では、変換器 1 2 は、電氣的に操作可能な超音波励起ビームを生成することができる変換要素アレイを含んでいてもよい。別の構成では、変換器 1 2 は、励起パルスが連続する間に、励起ビームの方向を操作し走査することができるような、機械的に操作可能な単一の又は複数の変換器を含んでいてもよい。

10

【0041】

変換器 1 2 は、十分な圧力とその他の性質 (例えば長さ、周波数成分) をもつアコースティック励起パルスを生成することができて、非線形スキャタリングまたは造影剤からの反応を開始することができる。

【0042】

図 2 を参照すると、送信サブシステム 2 1 は、造影剤の非線形スキャタリングを開始するために、十分な振幅特性 (例えば長さ、周波数成分) をもつ一連の励起パルス 2 1 a を生成して変換器 1 2 へ与える。変換サブシステムの一部はカテーテル 1 3 内部に存在する。

20

【0043】

好ましくは、励起パルスは 1 0 M H z より大きい周波数で生成されるが、より好ましくは 1 5 M H z より大きい周波数で生成される。好ましくは、励起パルスは 1 0 から 8 0 M H z の範囲で中心周波数を持ち、より好ましくは 1 5 から 6 0 M H z の範囲で中心周波数を持つ。別の実施例では励起パルスの中心周波数は 1 5 から 5 0 M H z であり、より好ましくは 1 5 M H z 以上か、3 0 M H z より大きい。

【0044】

連続パルスは、励起信号と組織との相互作用及び励起信号と造影剤との相互作用により発生するエコー信号の受信後に、気泡に特定するスキャタリングを分離するために位相及び／又は振幅が修正されているか、又は周波数帯が制限されている。一般的に、いかなる励起パルス特性でも、超音波励起信号と組織の相互作用から、及び超音波信号と造影剤との相互作用から生じるエコー信号を区別することができるか、区別を促すことができる。

30

【0045】

一連の励起パルスは、同一の形をしたパルスを含み、振幅が異なるパルスを含み、位相や波長の違うパルスを含んでいてもよい。パルスは、先行する送信パルスを組合わせたものから派生する、例えば同一のものが反転したものなどでもよい。

【0046】

励起パルスは造影剤を破壊するか、破壊の際に造影剤を検出するか、または破壊パルスに後続する撮像パルスを利用するために、利用してもよい。送信サブシステム 2 1 の一部はカテーテル 1 3 内部に存在する。

40

【0047】

単一又は複数の周波数ピークや、受信帯域幅におけるエネルギー損失や、送信記法反応の検出などの形式で、十分な帯域幅のエコーパルスを検出することにより非線形気泡の挙動の検出をすることができる。

【0048】

図 2 を更に参照すると、受信サブシステム 2 2 は、変換器 (例えば増幅や濾過による) からの受信エコー信号 2 2 a を条件づけ、条件つけられた信号を、組織と血液信号の分離に合う方法 (例えば十分な位相コヒーレンス) でデジタル化する。受信サブシステム 2 2 の一部は、電氣的な同調効果を克復したりノイズ比に対する信号を改良することに関して有利であるカテーテル 1 3 の内部に存在してもよい。システムの一部はパーソナルコンピ

50

ュータにて提供されてもよい。好ましくは、受信サブシステムはエコー信号を少なくとも8から80MHzの範囲で受信することができる。

【0049】

信号処理器30と撮像処理サブシステム31は、適切なアルゴリズムを適用して気泡の特定信号を抽出するため利用してもよく、したがって造影剤に対して感度が高く特定性の強い撮像を形成することができる。血管内血管に配置された自由気泡や、または体内のどこにでも配置された目標気泡は、エコー信号の受信又は信号処理の際に励起信号を送信するため利用する特定のアコースティックシグネチャを持ってもよい。

【0050】

1つの好ましい実施例では、エコー信号分析と撮像とは、送信周波数倍の信号と重なるかまたは重ならない可能性はあるにしても異なる周波数帯におけるエコー信号に基づいて、実行される。ある装置では、エコー信号分析と撮像とは、送信周波数の第2高調波を含む周波数帯のエコー信号に基づいて、実行される。別の装置では、エコー信号分析と撮像とは、送信周波数の低調波を含む周波数帯のエコー信号に基づいて、実行される。更に別の装置では、高調波と低調波とは共に、エコー信号分析と撮像とに利用される。

【0051】

好ましい実施例では、中心周波数が20から60MHzの範囲にある励起信号から生じる低調波撮像が好まれ、例えば少なくとも50kPaのアコースティック圧力を必要とする。

【0052】

図1に示すような血管内変換システムを使って非線形超音波シグナルを開始し検出するために、励起信号に十分なアコースティック圧力を起こさせて、十分な帯域幅及び／又は十分なエコー信号受信感度を提供する必要がある。

【0053】

好ましくは、ごく薄い変換器層が高周波数で共鳴するように配置されており、適切なカテーテル13に合う小開口部の寸法は、1mm未満である。

【0054】

造影剤の非線形信号は、第1次的に送信周波数帯域幅における信号の変化かによって検出することができる。この操作のための1つの方法として、電力修正方法を利用することができる。電力修正では、連続する励起パルスの送信振幅は変化し、異なる非線形信号を発生させる（従ってこれに対応して送信帯域幅に存在するエコー信号は減少する）。エコー信号を受信すると、パルス群を組合わせて、送信帯域幅の違いを分析することによって、非線形信号強度を抽出する。別の方法も可能であり、例えば造影剤の過渡応答などが挙げられる。

【0055】

主血管内腔14（例えば冠状動脈）内部の造影剤気泡と、組織内部に存在する血管内血管15a内部の気泡とを区別するために、血管内血管15a内部の動きが遅い気泡と、腔14内部の動きの速い気泡を区別する相関関係に基づいた技術を用いることができる。この方法は、一定の撮像フレーム及び／又は2つまたはそれ以上の連続撮像フレーム（典型的には毎秒20から30フレームのフレーム率）の範囲で行われてもよい。

【0056】

流れに逆らうようボラスを局部注入して、造影剤を導入する場合は、主内腔14内部を造影剤が素早く通過してしまうので、血管内血管に造影剤が届くのが遅くなる。ボラス注入の後に、時間の関数として関心領域における信号の発展を分析すると、主内腔の造影剤と血管内血管内部の造影剤との違いが際立たされる。そのような方法は組織運動のためフレーム毎の撮像追跡を利用することができる。

【0057】

破壊－再かん流技術もまた利用することができる。このような技術では、連続する狭帯域幅パルス（できるだけ低い周波数であることが好ましい）が、造影剤気泡を破壊するために適切である。カテーテル内部で、2つの異なる変換器が、撮像チップ16の位置、又

10

20

30

40

50

はその付近に配置されていてもよい。即ち、破壊励起パルス（例えば1から15MHzの範囲の周波数で、好ましくは5MHzの領域にある）のための第1の変換器と、上述された型の撮像のための第2の変換器である。撮像は、破壊中又は再かん流中に行ってもよい。

【0058】

どちらの変換器も、放射圧力によって標的とする造影剤を狙いやすくするために利用することができる。好ましい実施例では、造影剤の注入後に固定を促進することができる方法で、アコースティックパルスを送る。この後に、固定剤の撮像に適する連続パルスが続く。

【0059】

目標および非目標造影剤気泡は、数々の技術を用いて区別することができる。相関関係を利用する技術を、固定及び自由気泡を区別するために利用してもよい。このような技術は、1つのフレーム、及び／又は2つかそれ以上の連続フレームの中で（毎秒20から30フレームのフレーム率）、行ってもよい。そのような方法ではフレーム毎の撮像追跡を利用してよい。前述したような破壊技術を利用してよい。撮像は、目標点において破壊の際か、又は再かん流の際に行われる。内腔内部の固定及び自由気泡のアコースティック反応の違いもまた、利用することができる。

【0060】

図2をさらに参照して、例示した超音波撮像を説明する。送達サブシステム21において、波形発生器23は適するパルス波形を電力増幅器24へ供給し、変換器16から励起信号を発生させる。エキスパンダ／リミッタの形をとる保護回路25が電力増幅器24の出力部に設けられている。変換器側のフィルタ26が、波形発生器23で予め発生させた調整波形に設けられている。変換器サブシステム21の全要素23－26は単一の電子回路に組合わせる、及び／または組込むことができる。

【0061】

実用之际しては、組織模型の中に1mmの血液チャネルを造り、血液模型を形成して、実験で造影剤をこの「血管」に通過させた。利用する造影剤は、リン脂質で安定化された実験用の組成であり、WO2004/069284の例1iに従って調整された。連続する変換の間に得た一連のパルスアンサンブル（帯域幅10又は25%）から得るパルス変換技術によって撮像を行った。パルス変換技術によって、非線形電波又は気泡反応による連続位相変換パルスにおける違いを利用して、線型信号をキャンセルすることができる。パルス間において、組織と変換器との間に多量の運動がある場合は、基本周波数が十分にキャンセルされない。

【0062】

第1の実験では、針を実装したIVUS変換器を利用して（帯域幅15から45MHz）血管を自由にながれる自由気泡を撮像した。血管を基本周波数20MHzモードで（F20）非線形撮像した。次に20MHz送信パルスの第2高調波（H40）で、最後に20MHzの辺りで中心となる40MHz送信パルスの低調波（S20）で、血管を撮像した。

【0063】

第2の実験では、高周波数における固定超微粒気泡の非線形的な撮像方法の可能性を実証した。この実証は、非特定の方法で造影剤に固定された物質により構成された血管模型に、造影剤を通過させて行った。模型を蒸留水で洗った後、模型の内部を固定気泡の層で覆った。この実験における撮像は、送信周波数が20MHzで中心周波数が19MHzの球状集束ポリマー変換器によって行われた。F20モードと低調波（SH10）エミッションとの両方で撮像した。

【0064】

その結果を図3から図5に示す。図3に示されている通り、F20撮像は、組織と、血管中の造影剤との対照がほとんどついていない（図3a）。低送信振幅では（図3b）、H40で、組織信号率との対照（CTR）について改善が見られた。より高い送信振幅で

10

20

30

40

50

は（図 3 b）、より強い組織高調波信号を生じる非線形伝播が増加するために、CTR は悪くなる。これにより、圧力範囲が低い方が、造影剤撮像には適切であることが示され、圧力振幅が高い方が高調波組織撮像には適切であることが示された。

【0065】

図 4 に示す通り、基本周波数撮像 F 40（図 4 a）は血管の視覚化において劣っている。SH 20 モードで撮像した結果は、より高い送信振幅におけるノイズ率に対して 18 dB まで、ノイズフロアに近づく組織抑制を示す。このような結果によって、IVUS による非線形造影剤撮像の実現可能性が示される。促成組織信号の実現可能性は、IVUS による血管内血管の検出の信頼性を高めるために特に重要となる。

【0066】

図 5 を参照すると、図 5 a は浮遊自由気泡の撮像 F 20 を示し、図 5 b は浮遊自由気泡の撮像 SH 10 を示し、図 5 c は固定気泡の撮像 SH 10 を示す。これらの結果は、非線形目標造影剤撮像は、カテーテルベースの変換器による固定剤検出の観点から、高周波数において実現可能であることを示す。

【0067】

カテーテルベースの超音波プローブを利用した撮像技術は、薬物送達メカニズムにリアルタイムの撮像による案内を提供することで、局所的薬物送達を援助するために利用することができる。

【0068】

薬物送達メカニズムは造影剤に取り込まれていてもよい。薬又は遺伝物質は、造影剤に添加されるか、埋め込まれるかの方法で、造影剤に取り込まれているか、内部に配置されていてもよい。カテーテルベースの IVUS 変換器は、薬物又は遺伝物質送達に適切な位置を判断し、送達を促進するために利用することができる。撮像変換器か、又は存在すれば第 2 低周波数変換器の、アコースティック刺激により送達を促進することができる。アコースティック刺激により薬物又は遺伝物質を含む造影剤を、または、薬物又は遺伝物質に存在する造影剤を、破壊することができる。これにより、関心部分の組織又は細胞に、薬物又は遺伝物質を送達することを促進する方法で、薬物又は遺伝物質を含む造影剤、または、薬物又は遺伝物質に存在する造影剤の振動を刺激することもできる。好ましい実施例では、低い周波数（1 から 15 MHz 変換器）で薬物又は遺伝物質の送達を促進し、第 2 の変換器すなわち撮像用変換器を治療の案内又は監視として利用する、変換器を 2 つ使う方法が用いられている。

【0069】

さらに図 1 を参照して、被覆体 17 で形成された管 17 b を使う造影剤送達システムを、造影剤注入の合間に生理食塩水（すなわちヘパリン化された生理食塩水）の注入を施す手段として、構成してもよい。送達システム管は、特にカテーテル被覆体 17 の体積が所定の注人体積よりも大きい場合に、カテーテルチップに与える造影剤をより小さい体積の造影剤に換える手段を提供してもよい。

【0070】

単純な場合では、在来の注射器アダプタを使って、手動で造影剤と生理食塩水を導入してもよい。自動で行う場合の例は、2 つの注射吸子ポンプから成る（1 つは生理食塩水用で、2 つめは造影剤用の注射器）。造影剤の注人体積と注入率を特定し、造影剤を自動的にカテーテルの先端までゆっくりと押し流す（造影剤を破壊するほど加圧しないように）。この後にボラス注入段階が続く（この段階は、コンピュータで IVUS 撮像及び獲得システムと同期化されている）。

【0071】

上述の超音波造影撮像をベースにした種々のカテーテルについて、励起信号送信、及び、反射信号受信／処理の両者に関する好ましい動作パラメータの概要が定められる。

【0072】

単一変換器を配置して第 2 高調波組織及び造影剤を用いる撮像技術の場合、パルス中心周波数は、5 MHz 及び 60 MHz の間の全体パルス周波数に対して、15 ～ 30

10

20

30

40

50

MHzの範囲にあることが好ましい。ビーム（水タンク中で測定される）中における正のピーク音圧は、コントラスト撮像モードでは、5 kPa及び1 MPaの間にある。ビーム（水タンク中で測定される）中に現れる正のピーク音圧は、高調波組織撮像モードで動作する場合は、100 kPa及び10 MPaの間にある。

【0073】

単一変換器を用いる低調波撮像技術の場合、パルス中心周波数は、10 MHz及び80 MHzの間の全体パルス周波数に対して、30～60 MHzの範囲であることが好ましい。ビーム（水タンク中で測定される）中における正のピーク音圧は、造影撮像モードで動作する場合、20 kPa及び8 MPaの間にある。

【0074】

電力変調モードでは、10 MHz及び80 MHzの間の全体パルス周波数に対して、20～50 MHzの範囲であることが好ましい。ビーム（水タンク中で測定される）中における正のピーク音圧は、コントラスト撮像モードで動作する場合、5 kPa及び8 MPaの間にある。

【0075】

他の非線形発振モード（例えば、過度特性のような時間的依存性のある信号又はパルス長さ依存効果を用いる）では、パルス中心周波数は、10 MHz及び80 MHzの間の全体パルス周波数に対して、20～50 MHzの範囲であることが好ましい。ビーム（水タンク中で測定される）中における正のピーク音圧は、5 kPa及び8 MPaの間にある。

【0076】

単一変換器を用いる破壊パルスモードでは、送信中心周波数は、0.1%及び50%（6 dBの相対バンド幅）の間のパルスバンド幅に対して、10～40 MHzの範囲にあることが好ましい。ビーム（水タンク中で測定される）中における正のピーク音圧は、100 kPa及び15 MPaの間にある。

【0077】

分離型低周波素子を用いて造影剤を破壊する破壊パルスモードでは、パルス中心周波数は、0.1%及び50%（6 dBの相対バンド幅）の間のパルスバンド幅に対して、1～15 MHzの範囲にあることが好ましい。ビーム（水タンク中で測定される）中における正のピーク音圧は、100 kPa及び15 MPaの間にある。

【0078】

分離型低周波素子を用いて発振を導く非破壊デュアル素子撮像モードに関しては、パルス中心周波数は、0.1%及び50%（6 dBの相対バンド幅）の間のパルスバンド幅に対して、1～15 MHzの範囲にあることが好ましい。ビーム（水タンク中で測定される）中における正のピーク音圧は、100 kPa及び5 MPaの間にある。

【0079】

分離型低周波素子を用いて造影剤発振を導く非破壊デュアル素子撮像モードに関しては、0.1%及び20%（6 dBの相対バンド幅）の間のパルスバンド幅に対して、低周波素子のパルス中心周波数が1～15 MHzの範囲にあり、高周波素子のパルス中心周波数が15～50 MHzの範囲にあることが好ましい。ビーム（水タンク中で測定される）中における正のピーク音圧は、100 kPa及び5 MPaの間にある。

【0080】

基本的な造影剤検出についていえば、造影剤検出は、単一変換器により、気泡の非線形挙動手段によって達成される。非線形信号は、パルス列についてのフィルタ及び分析の手段によって分離される。個々の送信パルスは、上述した範囲内に入る特性を有している。「パルス列」とは、ポテンシャルの異なるパルスの列であって、変換器の回転に応じて、送信され、受信されるパルスの列をいう。

【0081】

もっとも単純な例では、1 ms～0.001 msの範囲内において、送信パルスの全てが同一性を持ち、等間隔で送信される。低調波又は第2高調波では、非線形反射信号は、個々に受信された反射信号を、アナログ的なフィルタリングと、デジタル的なフィルタリ

10

20

30

40

50

ングとの組み合わせによって分離する。単一のIVUS撮像は、線形、対数又は他の圧縮技術によって表示される個々のRFラインについて、そのエンベロープ（包絡）を採ることによって形成される。一般的には、隣接する複数パルス（2パルス以上）の一群から構成される信号を組み合わせ、それによって、一つの映像線を形成する。こうすることにより、信号の平均化による利益を得ることができる。前記組み合わせは、時間領域についての直接的な平均化、電力の平均化またはその他の技術的枠組みの形態をとってもよい。

【0082】

複数の送信パルスは、また、互いに逆位相（即ち、180度の位相差をもつ）であってもよい。線形組織信号を除去する手段として、これらの複数パルス（2パルスまたはそれ以上）の一群を組み合わせ、一本の画像ラインを形成してもよい。複数パルスを組み合わせる操作は、様々な形式をとっていてもよく、全てのパルスを同等に扱って合計することは、そのうちの1つにすぎない。

10

【0083】

複数の送信パルスは、互いに、180度以外の位相差（例えば90度）で、シフトされた位相であってもよい。線形組織信号を除去する手段として、これらの複数パルス（2パルスまたはそれ以上）の一群を組み合わせ、一本の画像ラインを形成してもよい。複数パルスを組み合わせる操作は、様々な形をとっていてもよく、全てのパルスを同等に扱って合計することは、そのうちの1つにすぎない。

【0084】

パルスは、電力変調と称される異なる振幅で送信してもよい。この手法によれば、非線形気泡の挙動を、量的に変えることができる。線形組織信号を除去する手段として、これらの複数パルス（2パルスまたはそれ以上）の一群を組み合わせ、一本の画像ラインを形成してもよい。複数パルスを組み合わせる操作は、様々な形をとっていてもよい。例えば、2つのパルスを送信する場合、第2のパルスの半分の振幅を持つ第1番目のパルスを送信し、それから、第2番目のパルスから第1のパルスを減じる前に、第1のパルスを2倍して、受信パルス対に加算する。

20

【0085】

送信パルス組み合わせについての位相変調及び振幅変調は、非直線性信号を分離するのに用いることもできる。

【0086】

送信パルス長を変化させ、その後、気泡発振から発生する信号に依存する非線形過渡信号または他のパルス長を抽出すべく、その受信信号を処理してもよい。

30

【0087】

一つのパルス内で、送信周波数を変化させ、その後、気泡発振から発生する信号に依存する非線形過渡信号または他のパルス長を抽出すべく、その受信信号を処理してもよい。

【0088】

撮像変換器または分離型低周波変換器から送信パルスを送出して造影剤を破壊する場合に、破壊性パルスを撮像変換器によって送信するときにも、または、分離型低周波変換器によって送信するときにも、信号を受信する撮像変換器から画像を形成することができる。

40

【0089】

上述した2つのタイプの画像パルスによる1つ以上の破壊性パルスからなるパルス列のために、高い振幅パルスが、両変換器により目標にならない造影剤または目標造影剤を破壊する意図で送られる間、IVUS素子の1つまたは全体の回転が実行される。上述した破壊処理の後、上述した方法の一つを用いて、画像形成が実行される。この画像形成は、破壊一再かん流の画像形成を実行する1つの手段として、または、造影剤の再集積を評価するための1つの手段として、用いることができる。上述した手段が、造影剤など急速に静脈に注入した後に行われた場合、その影響力を受ける領域では、時間関数としての信号変化が、血管内血管中の造影剤を識別し、または、主血管内において、目標造影剤を他の自由造影剤から識別するために用いられる。

50

【0090】

目標造影剤については、目標造影剤を固定造影剤から識別する手段として、異なる圧力、異なるバンド幅及び異なる周波数範囲を採用することができる。

【0091】

パルス列は、低周波変換器で送られてくる非破壊性（または、主に非破壊性）パルスから構成されていてもよいし、撮像変換器によって検出された非線形信号から構成されていてもよい。これらの信号は、スーパーハーモニック（superharmonics）信号、ウルトラハーモニック（ultraharmonics）信号または過渡信号を含んでいてもよい。

【0092】

パルス列は、撮像変換器及び低周波変換器で、異なるパルスを同時に送信する構成であってもよい。

10

【0093】

組織（血液を含む）撮像モードの操作についても、ここで述べられたと同じ装置を用いることができる。どちらか一方で処理できることによって、組織の構造を表示する画像上に、対照となる特定の信号を重ね合わせることが可能である。

組織信号は、信号処理をとおして、受信された信号（それは、また、対照となる特定の信号を含んでいてもよい）から分離されていてもよい。これとは異なって、組織信号は、パルス列が、組織画像パルスと対照画像パルスとの交互配列となる修正（送信パルス特性及び振幅の両者）をとおして、抽出してもよい。組織画像は、線形撮像モードまたは非線形撮像モードで実行されてもよい。

20

【0094】

非線形組織撮像（造影剤の存在、非存在の両場面）には、パルス反転造影や振幅変調のような多重パルス技術を適用することもできる。組織撮像については、多重パルス技術が最適であり、それによって、発生した高調波のレベルが最大化され、ある距離において最大化され、または、異なる組織部分の間でコントラストを最大化する。

【0095】

これはまた、造影信号または組織信号の何れかのための構成を変更することによって達成することができる。振幅送信の状態が高ければ、第2高調波組織撮像に有利であり、また、送信振幅が低ければ第2高調波コントラスト撮像に有利であることがわかっている。低調波組織撮像もまた実施できる。

30

【0096】

実用的は実施状態では、高調波組織撮像は、組織模型ファントム（a tissue mimicking phantom）内またはアテローム硬化性ラビット大動脈（atherosclerotic rabbit aorta）内で、連続的に回転する単一の変換器上に表示される。中心周波数20MHzまたは40MHzの何れかにおいて、ガウス・エンベロップ・パルス（Gaussian enveloped pulses）が生成される。パルスの比率的バンド幅は、25%である。基本波20MHzモード（F20）、基本波40MHzモード（F40）及び高調波40MHzモード（H40）、即ち、20MHzの第2高調波について、仮想及び生体内実験による結果を得た。これらの実験では、ノイズに対する信号の比（SNR）を増大させるために、隣接ラインについての平均値を用いた。高調波撮像（H40）は、パルス反転手段によってなされた。この多重パルス技術は、これまでは、回転型単一素子IVUSカテーテルと併用されたことはない。多重パルス技術は、横移動に起因する相関的損失が生じるという観点から、経験に反する技術だからである。

40

【0097】

図6を参照すると、パルス反転を用いた高調波組織撮像は、組織模型ファントムにおいて実現可能であり、画像品質を改善しえることが示されている。

【0098】

図7を参照すると、パルス反転を用いた高調波組織撮像は、生体内でも実行可能であり、画像品質を改善しえることも示している。

【0099】

50

他の実施例は、特許請求の範囲の技術的範囲に属するものである。

引用文献

- [1] F Forsberg et al, "Subharmonic imaging of contrast agents", Ultrasonics, vol. 38, pp. 93-98, Mar. 2000.
- [2] G M Lanza et al, "Targeted ultrasonic contrast agents for molecular imaging and therapy", Prog. Cardiovasc. Dis., vol. 44, pp.13-31, 2001
- [3] S M Demos et al, "In vivo targeting of acoustically reflective liposomes for intravascular and transvascular ultrasonic enhancement", Journal of the American College of Cardiology, vol.33(3), pp.867-875, 1999
- [4] C Cachard et al, "Ultrasound contrast agent in intravascular echography: An in vitro study", Ultrasound in Medicine and Biology, vol. 23 (5), pp.705-717, 1997
- [5] C M Moran et al, "In vitro acoustic characterization of ultrasonic contrast agents at 30 MHz", Ultrasound Med. Biol., vol. 28, pp.785-791, 2002
- [6] C X Deng et al, "Imaging and spectrum analysis of contrast agents in the in vivo rabbit eye using very high frequency ultrasound", Ultrasound Med. Biol., vol. 24, pp. 383-394, 1998
- [7] D E Goertz, "High frequency ultrasound imaging of the microcirculation", Ph.D. Thesis, University of Toronto, 2002
- [8] D Kruse et al, "High frequency ultrasound with an eigen-decomposition filter to assess the effect of laser cyclophotocoagulation treatment on blood flow", Proc. IEEE Ultrason. Symp., pp. 49-50, 2002
- [10] DB Kbismatullin et al, "Radial oscillations of encapsulated microbubbles in viscoelastic liquids", Phys. Fluids, vol. 14(10) pp.3534-3557, 2002
- [11] D E Goertz et al, "Non-linear scattering properties of microbubble contrast agents at high frequencies", Proc. IEEE Ultrason. Symp., 2001
- [12] D E Goertz et al, "High frequency nonlinear B-scan imaging of microbubble contrast agents", in press, IEEE Trans. Ultrason., Ferroelec, Freq. Contr., 2004
- [13] A F W van der Steen et al, "Harmonic imaging at high frequencies for IVUS", Proc. IEEE Ultrason. Symp., pp. 1537-1540, 1999
- [14] M E Frijlink et al, "High frequency harmonic imaging in the presence of intravascular stents", Proc. IEEE Ultrason. Symp., pp. 208-211, 2003.
- [15] D E Goertz et al, "The effect of bubble size on nonlinear scattering at high frequencies", Proc. IEEE Ultrason. Symp., pp. 1503-1507, 2003

【図面の簡単な説明】

【0100】

【図1】 関心部分の体内の原位置におけるカテーテルベースの血管内超音波システムの概要図を示す。

【図2】 図1に示すカテーテルベースの血管内超音波システムと併用する送信及び受信システムの概要図を示す。

【図3】 (a) 基本周波数 20 MHz の撮像と、(b) 低励起振幅による 40 MHz 高調波撮像と (c) 高励起振幅による 40 MHz 高調波撮像とを利用して得られた造影剤気泡を選択的に配置した典型的撮像画像を示す。

【図4】 (a) 基本周波数 40 MHz の撮像と、(b) 20 MHz 低調波撮像とを利用して得られた造影剤気泡を選択的に配置した典型的撮像画像を示す。

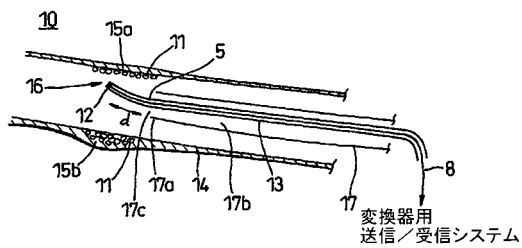
【図5】 (a) 自由気泡の基本周波数 20 MHz による撮像と、(b) 自由気泡の 10 MHz 低調波撮像と (c) 固定気泡の 10 MHz 低調波撮像とを利用して得られた自由造影剤気泡又は固定造影剤気泡の典型的撮像画像を示す。

【図6】 基本周波数 20 MHz モードと、基本周波数 40 MHz モードと、40 MHz 高調波モードとの、カテーテルベース回転単一素子変換器により得られる組織模型ファント

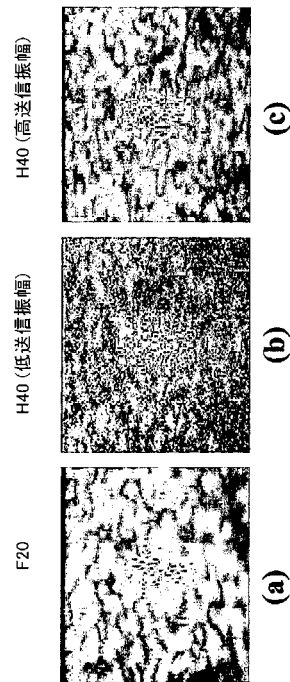
ムの断面の典型的撮像画像を示す。

【図 7】基本周波数 20 MHz モードと、基本周波数 40 MHz モードと、40 MHz 高調波モードとの、カテーテルベース単一素子変換器により得られるウサギのアテローム性大動脈の典型的撮像画像を示す。

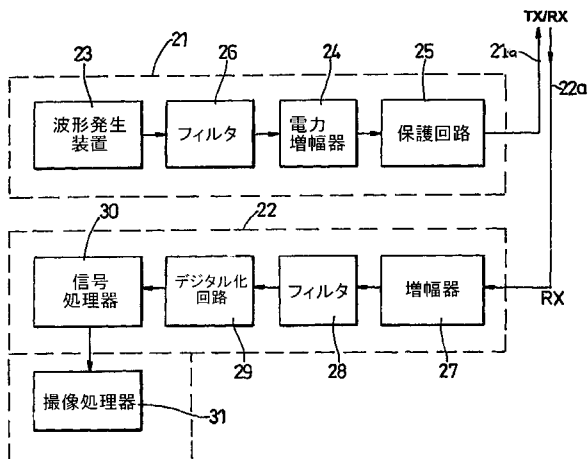
【図 1】



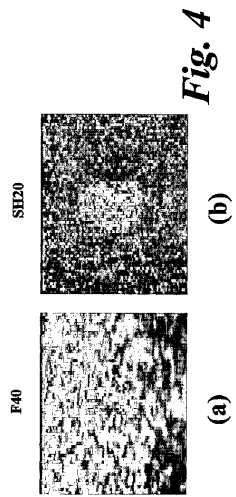
【図 3】



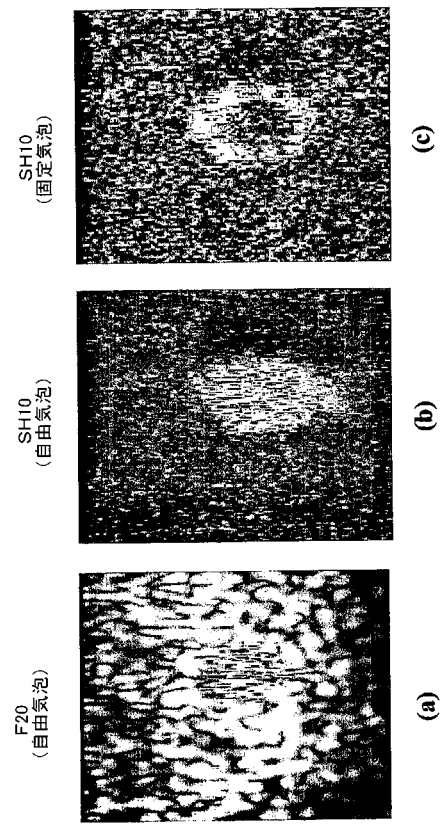
【図 2】



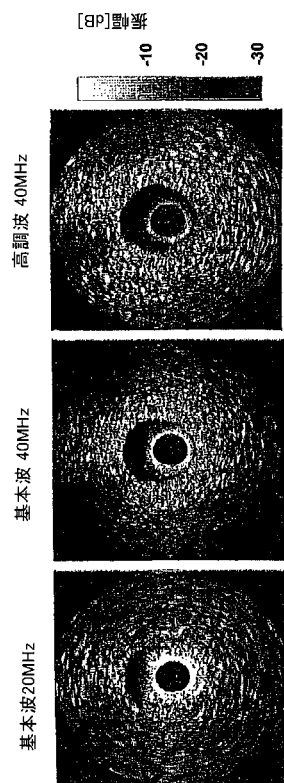
【図 4】



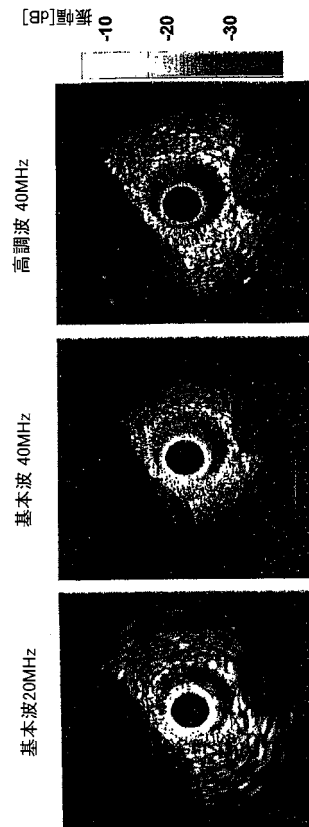
【図 5】



【図 6】



【図 7】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2005/008797

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61B8/00 A61B8/12

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)
IPC 7 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 practical, search terms used)

EPO-Internal, INSPEC, COMPENDEX

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 848 969 A (PANESCU DORIN) 15 December 1998 (1998-12-15)	1-3, 5-7, 12-14, 19-21
A	column 6, line 43 - column 7, line 37 column 14, line 24 - line 28 column 17, line 41 - line 45 column 18, line 27 - line 30 column 19, line 56 - line 60	19-21
X	US 6 645 147 B1 (JACKSON JOHN I ET AL) 11 November 2003 (2003-11-11) column 3, line 44 - line 60 column 6, line 14 - line 40 column 8, line 27 - line 31 column 9, line 9 - line 12	1, 5, 7, 10, 13
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in 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 document 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

27 October 2005

Date of mailing of the international search report

14/11/2005

Name and mailing address of the ISA
 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Knüpling, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte al Application No
PCT/EP2005/008797

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2004/030250 A1 (STEWART DUNCAN) 12 February 2004 (2004-02-12) paragraphs '0014!', '0024!', '0030!', '0031!'	15-17,23
X	VAN DER STEEN A F W ET AL: "IVUS harmonic imaging" ULTRASOUND MED BIOL; ULTRASOUND IN MEDICINE AND BIOLOGY 2000 ELSEVIER SCIENCE LTD, EXETER, ENGL, vol. 26, no. SUPPL. 2, 2000, page A90, XP002351397 the whole document	1-4
A	US 2003/208123 A1 (PANESCU DORIN) 6 November 2003 (2003-11-06) paragraphs '0017!', '0034!'	1,14-17
A	FOSTER F S: "Transducer materials and probe construction" ULTRASOUND IN MEDICINE AND BIOLOGY, NEW YORK, NY, US, vol. 26, May 2000 (2000-05), pages S2-S5, XP004295543 ISSN: 0301-5629 page S2, first column, line 21 - 24 page S5, section 'Conclusions'	1-5,7,18
A	FRIJLINK M E ET AL: "High frequency harmonic imaging in presence of intravascular stents" IEEE ULTRASONICS SYMPOSIUM (IEEE CAT. NO.03CH37476) PISCATAWAY, NJ, USA, vol. 1, 2003, pages 208-211, XP002351398 ISBN: 0-7803-7922-5 cited in the application page 209, section III. 'Results', first paragraph	1,8-11
A	US 5 531 679 A (SCHULMAN ET AL) 2 July 1996 (1996-07-02) column 6, line 44 - line 57	15,22
A	US 5 203 338 A (JANG ET AL) 20 April 1993 (1993-04-20) figure 12	15,24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2005/008797

Box 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.: 25, 26
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by surgery
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 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 fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
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.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/008797

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5848969	A	15-12-1998	NONE	
US 6645147	B1	11-11-2003	AU 1239300 A DE 19983779 T0 JP 2002530143 T WO 0030541 A1	13-06-2000 18-10-2001 17-09-2002 02-06-2000
US 2004030250	A1	12-02-2004	AU 6887901 A WO 0197698 A1 CA 2312142 A1 EP 1296599 A1	02-01-2002 27-12-2001 22-12-2001 02-04-2003
US 2003208123	A1	06-11-2003	NONE	
US 5531679	A	02-07-1996	NONE	
US 5203338	A	20-04-1993	US 5997523 A	07-12-1999

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,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,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,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100117776

弁理士 武井 義一

(72)発明者 バン デル ステン, アントニウス フランシスクス ウィルヘルムス
オランダ, 3 0 4 3 ビー ディー ロッテルダム, ボルクラン 2 8

(72)発明者 ゴエルツ, ディビッド エリック
オランダ, 3 0 6 3 エイチ ディー ロッテルダム, ワーテルトレンウェグ 4 4 7

(72)発明者 フリジリンク, マーティジン エグバート
オランダ, 3 0 6 7 エイチ エム ロッテルダム, バン デル ヘルムスタト 3 5 6

Fターム(参考) 4C601 BB06 BB14 DD14 DE06 DE10 FE04 KK13

【要約の続き】

【選択図】図 1

专利名称(译)	血管内超音波技术		
公开(公告)号	JP2008508970A	公开(公告)日	2008-03-27
申请号	JP2007525266	申请日	2005-08-11
[标]申请(专利权)人(译)	技術科學基金會		
申请(专利权)人(译)	Sutichi计算口径德Tekunishe Wetensuhapen		
[标]发明人	バンデルステンアントニウスフランシスクスウィルヘルムス ゴエルツディビッドエリック フリジリンクマーティジンエグバート		
发明人	バンデルステン, アントニウス フランシスクス ウィルヘルムス ゴエルツ, ディビッド エリック フリジリンク, マーティジン エグバート		
IPC分类号	A61B8/12 A61B8/00		
CPC分类号	A61B8/12 A61B8/06 A61B8/481		
FI分类号	A61B8/12		
F-TERM分类号	4C601/BB06 4C601/BB14 4C601/DD14 4C601/DE06 4C601/DE10 4C601/FE04 4C601/KK13		
优先权	2004018118 2004-08-13 GB		
其他公开文献	JP2008508970A5 JP5103180B2		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

要解决的问题：为了使用含有气泡的造影剂并且在通过IVUS技术可获得的条件下有效地产生可检测的非线性发射。通过使用造影剂和非线性技术的血管内超声技术提供血管内图像。超声成像设备检测人体的内部特征，并且包括超声换能器，波形发生器，接收器和信号处理器。超声换能器位于导管的远端，用于引入到对象体内的血管中，传输激励脉冲并接收反射信号。信号处理器分析传输频率的谐波和/或分谐波处的反射信号。导管可包括造影剂输送管。造影剂输送管沿导管延伸并具有邻近超声换能器的出口。超声成像装置分别识别由与组织的相互关系产生的反射信号和由与造影剂的相关产生的反射信号。超声成像设备使用接收的超声信号的非线性分量产生相关部分的图像。

