

(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2013-526890

(P2013-526890A)

(43) 公表日 平成25年6月27日(2013.6.27)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 B 8/08 (2006.01)	A 6 1 B 8/08	4 C 6 0 1
A 6 1 B 10/00 (2006.01)	A 6 1 B 10/00 L	
	A 6 1 B 10/00 K	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 28 頁)

(21) 出願番号	特願2012-535948 (P2012-535948)	(71) 出願人	501320755 パルティ、ヨーラム イスラエル国、34404 ハイファ、ル ース・ストリート 51
(86) (22) 出願日	平成22年10月27日 (2010.10.27)	(71) 出願人	512110606 レンベル、メイタル イスラエル国、ラモットメナシェ、メイ ルハナチャル 105
(85) 翻訳文提出日	平成24年6月26日 (2012.6.26)	(71) 出願人	512110617 カンター、アイレット イスラエル国、ヨクネアム、ハチェルモ ンストリート 10
(86) 国際出願番号	PCT/IB2010/002743		
(87) 国際公開番号	W02011/051787		
(87) 国際公開日	平成23年5月5日 (2011.5.5)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 経胸壁肺ドップラー超音波

(57) 【要約】

患者の心臓または肺の動作は、患者の肺内に超音波エネルギーを送信すること、および肺内の血管と、この血管を囲みかつ空気で満たされた肺胞との間の動く境界によって引き起こされる反射超音波のドップラーシフトを検出することによって分析することができる。境界の動きは、血管の直径が変動する原因となる血管内の圧力波によって引き起こされる。検出されたドップラーシフトは、他の反射超音波信号よりも動く境界からの信号を増やすように設計されたアルゴリズムを用いて処理され、次いで、その結果が表示される。

【選択図】 図 1

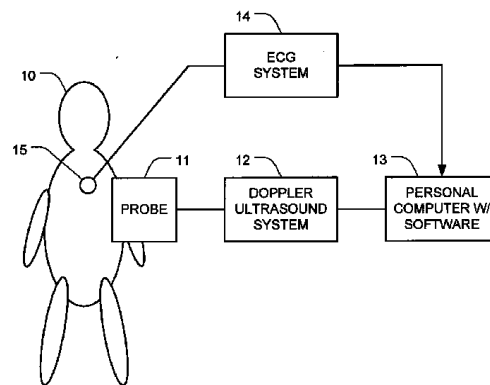


FIG. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

患者の心臓または肺の機能性を評価する方法であって、
 超音波エネルギーを前記患者の肺に送信するステップと、
 前記肺内の血管と、該血管を囲みかつ空気で満たされた肺胞との間の動く境界によって引き起こされる反射超音波のドップラーシフトを検出するステップであって、前記境界の動きが、前記血管の直径が変動する原因となる前記血管内の圧力波によって引き起こされる、ステップと、
 前記検出されたドップラーシフトを、他の反射超音波信号よりも前記動く境界からの信号を増やすように設計されたアルゴリズムを用いて処理し、パワーおよび速度の処理済のデータを出力するステップと、
 前記パワーおよび速度の出力されたデータを表示するステップと
 を含む方法。

10

【請求項 2】

前記表示ステップの結果に基づき前記患者の心臓の状態を診断するステップをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記表示ステップの結果に基づき前記患者の肺の状態を診断するステップをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記表示ステップで表示された前記データと時間を合わせた ECG を、共通の時間スケールを用いて表示するステップをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 5】

前記送信ステップが、少なくとも 1 / 2 cm の有効断面を有する超音波ビームを送信することを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記処理ステップが、
 (a) 時間 $t = \{ 1, 2, \dots, N \}$ のそれぞれについて $P(t) = \{ \text{ノイズ領域における } A(t) \text{ の平均} \}$ を計算するステップと、
 (b) $\{ P(1), P(2), \dots, P(N) \}$ の平均および標準偏差に基づいて閾値「 thr_2 」を決定するステップと、
 (c) $P(t') > thr_2$ である各 t' について、 $P(t') > thr_2$ となるまで上方の包絡線を高くすることまたは下方の包絡線を低くすることによって $P(t')$ を減少させるステップと
 を含むアルゴリズムを含む、請求項 1 に記載の方法。

30

【請求項 7】

前記処理ステップでチャン - ベセアルゴリズムが実行される、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

患者の心臓または肺の機能性を評価する方法であって、
 前記患者の肺に向けられる超音波プローブを用いて、少なくとも 1 心周期に対応する期間についてのドップラー超音波のパワーおよび速度のデータを取得するステップと、
 前記取得ステップで取得された前記パワーおよび速度のデータを、少なくとも 1 つのノイズ・リダクション・アルゴリズムを用いて処理するステップと、
 前記期間についての前記パワーおよび速度の処理済のデータを、ディスプレイに表示するステップと、
 (a) 収縮期の心室収縮に対応する前記ディスプレイ上の特徴、(b) 心室弛緩に対応する前記ディスプレイ上の特徴、(c) 拡張期急速充満段階に対応する前記ディスプレイ上の特徴、(d) 心拍静止期に対応する前記ディスプレイ上の特徴、および (e) 心房収縮に対応する前記ディスプレイ上の特徴のうち少なくとも 1 つにおける異常を、患者の心臓または肺が異常な状態にあることと関連付けるステップと

40

50

を含む方法。

【請求項 9】

前記異常は、前記特徴のうちの少なくとも 1 つがないこと、または前記特徴のうちの少なくとも 1 つが予期しない形をしていることである、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記異常が、予期しない追加的特徴が存在することである、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 11】

前記異常は、前記特徴のうちの少なくとも 1 つが正しくないときに現れることである、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 12】

前記表示ステップで表示された前記データと時間を合わせた ECG を、共通の時間スケールを用いて表示するステップをさらに含む請求項 8 に記載の方法。

【請求項 13】

前記取得ステップが、少なくとも 1 / 2 cm の有効断面を有する超音波ビームを生成することを含む、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 14】

前記少なくとも 1 つのノイズ・リダクション・アルゴリズムが、

(a) 時間 $t = \{ 1, 2, \dots, N \}$ のそれぞれについて $P(t) = \{ \text{ノイズ領域における } A(t) \text{ の平均} \}$ を計算するステップと、

(b) $\{ P(1), P(2), \dots, P(N) \}$ の平均および標準偏差に基づいて閾値「 thr_2 」を決定するステップと、

(c) $P(t') > thr_2$ である各 t' について、 $P(t') > thr_2$ となるまで上方の包絡線を高くすることまたは下方の包絡線を低くすることによって $P(t')$ を減少させるステップと

を含む、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 15】

前記少なくとも 1 つのノイズ・リダクション・アルゴリズムが、チャン・ベセアルゴリズムを実行するステップをさらに含む、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

複数の心周期についての超音波のパワーおよび速度のデータを平均化するステップであって、前記表示ステップの前に実行されるステップをさらに含む請求項 8 に記載の方法。

【請求項 17】

患者の心臓または肺の機能性を評価する方法であって、

前記患者の肺に向けられる超音波プローブを用いて、少なくとも 1 心周期に対応する期間についてのドップラー超音波のパワーおよび速度のデータを取得するステップと、

前記取得ステップで取得された前記パワーおよび速度のデータを、少なくとも 1 つのノイズ・リダクション・アルゴリズムを用いて処理するステップと、

(a) 収縮期の心室収縮に対応する前記パワーおよび速度の処理済のデータの特徴、(

b) 心室弛緩に対応する前記パワーおよび速度の処理済のデータの特徴、(c) 拡張期急速

充満段階に対応する前記パワーおよび速度の処理済のデータの特徴、(d) 心拍静止期

に対応する前記パワーおよび速度の処理済のデータの特徴、ならびに (e) 心房収縮に対

応する前記パワーおよび速度の処理済のデータの特徴に、異常がないか検査するステップと、

前記検査ステップで異常がなかったことを、前記患者の心臓または肺が正常な状態にあることと関連付けるステップと

を含む方法。

【請求項 18】

前記期間についての前記パワーおよび速度の処理済のデータを、ディスプレイに表示するステップをさらに含み、前記検査ステップは、人間が前記ディスプレイを観察することによって実行される、請求項 17 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 19】

前記表示ステップで表示された前記データと時間を合わせた ECG を、共通の時間スケールを用いて表示するステップをさらに含む請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

前記取得ステップが、少なくとも 1 / 2 cm の有効断面を有する超音波ビームを生成することを含む、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 21】

前記少なくとも 1 つのノイズ・リダクション・アルゴリズムが、

(a) 時間 $t = \{1, 2, \dots, N\}$ のそれぞれについて $P(t) = \{ \text{ノイズ領域における } A(t) \text{ の平均} \}$ を計算するステップと、

(b) $\{ P(1), P(2), \dots, P(N) \}$ の平均および標準偏差に基づいて閾値「 thr_2 」を決定するステップと、

(c) $P(t') > thr_2$ である各 t' について、 $P(t') > thr_2$ となるまで上方の包絡線を高くすることまたは下方の包絡線を低くすることによって $P(t')$ を減少させるステップと

を含む、請求項 17 に記載の方法。

10

【請求項 22】

前記少なくとも 1 つのノイズ・リダクション・アルゴリズムが、チャン・ベセアルゴリズムを実行するステップをさらに含む、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

複数の心周期についての超音波のパワーおよび速度のデータを平均化するステップであって、前記表示ステップの前に実行されるステップをさらに含む請求項 17 に記載の方法。

20

【請求項 24】

患者の心臓または肺の機能性を評価する方法であって、

前記患者の肺の第 1 の位置に向けられる超音波プローブを用いて、少なくとも 1 心周期に対応する期間についてのドップラー超音波のパワーおよび速度のデータの第 1 の組を取得するステップと、

前記患者の肺の第 2 の位置に向けられる超音波プローブを用いて、前記少なくとも 1 心周期に対応する期間についてのドップラー超音波のパワーおよび速度のデータの第 2 の組を取得するステップと、

少なくとも 1 つのノイズ・リダクション・アルゴリズムを用いて前記第 1 の組のデータを処理することによって第 1 の出力を生成するステップと、

少なくとも 1 つのノイズ・リダクション・アルゴリズムを用いて前記第 2 の組のデータを処理することによって第 2 の出力を生成するステップと

を含む方法。

30

【請求項 25】

前記第 1 の出力と前記第 2 の出力とを比較するステップをさらに含む請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

前記比較ステップの結果を、前記患者の心臓または肺に異常があることと関連付けるステップをさらに含む請求項 25 に記載の方法。

40

【請求項 27】

前記比較ステップの結果を、前記患者の心臓または肺に異常がないことと関連付けるステップをさらに含む請求項 25 に記載の方法。

【請求項 28】

前記患者の肺の第 3 の位置に向けられる超音波プローブを用いて、前記少なくとも 1 心周期に対応する期間についてのドップラー超音波のパワーおよび速度のデータの第 3 の組を取得するステップであって、前記第 1 の位置が前記患者の体に関して前記第 2 の位置より高い位置にあり、前記第 2 の位置が前記患者の体に関して前記第 3 の位置より高い位置

50

にある、ステップと、

少なくとも1つのノイズ・リダクション・アルゴリズムを用いて前記第1の組のデータを処理することによって第3の出力を生成するステップと、

(a) 前記第3の組のデータにおけるピーク速度成分が、前記第2の組のデータにおけるピーク速度成分より著しく大きく、かつ(b) 前記第2の組のデータにおけるピーク速度成分が、前記第1の組のデータにおけるピーク速度成分より著しく大きい状態を、COPDが存在していることと関連付けるステップと

をさらに含む請求項24に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本願は、2009年10月27日出願された米国仮出願第61/255,322号明細書、2010年4月20日出願された米国仮出願第61/326,133号明細書、および2010年10月21日出願された米国仮出願第61/405,454号明細書の利益を主張するものであり、これらのそれぞれは参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

動脈および静脈内の血流速度のスペクトル測定のために超音波ドップラーを利用することは、一般的である。このような測定を行うために広く用いられている1つの手順は、3つの主な段階、すなわち、超音波による画像化を利用することによって標的領域(流れが測定される領域)を初期同定する段階、画像上の適切な位置にマーカーを配置する段階、およびリアルタイムで流速を表示するためにエコー装置を画像化モードからスペクトルドップラー検査モードに切り替える段階を土台としている。この手順は、例えば肺静脈内の血流を測定するために利用することができる。

【背景技術】

【0003】

経頭蓋ドップラー(TCD)測定および末梢血管研究の一部には、比較的新しい別の手順が利用されている。この手順では、超音波ビームは、画像化に頼ることなく直接標的の既知の部位に向けられる。ヒトの頭蓋の構造および配置とその構成要素とが、比較的解明かつ知得されていることから、ウィリス動脈輪の動脈(脳底部にある)などの特定の血管が、エコードップラーのみを用いる(つまり、画像化しない)上記の手順によって研究されている。流速測定を画像化せずに行うことができるという事実により、実用に耐える画像を取得するのが不可能な程度にまで超音波ビームを減衰かつ散乱させる頭蓋の骨を介して、測定を行うことが可能となっている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

経頭蓋ドップラー測定は、脳内の構造を研究するために今や日常的に使用されているが、この技術を適用して経胸壁的に肺血管を監視することは、これまで不可能だと考えられてきた。これは、骨よりもはるかに超音波を減衰かつ散乱させる多数のエアポケットを肺が含んでいるという事実起因する。このため、肺組織によって遮られていない最初の大きな肺血管の区域以外では、肺血管系内および肺組織自身内の動脈および静脈における流速は、ドップラー超音波によって研究されてこなかった。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明の一態様は、患者の心臓または肺の機能性を評価する方法に関する。この方法は、患者の肺内に超音波エネルギーを送信するステップ、および肺内の血管と、この血管を囲みかつ空気で満たされた肺胞との間の動く境界(moving borders)によって引き起こされる反射超音波のドップラーシフトを検出するステップを含む。境界の動きは、血管の直径が変動する原因となる血管内の圧力波によって引き起こされる。検出さ

10

20

30

40

50

れたドップラーシフトは、他の反射超音波信号よりも動く境界からの信号を増やし、かつ後に表示されるパワーおよび速度の処理済のデータを出力するように設計されたアルゴリズムを用いて処理される。

【0006】

本発明の別の態様は、患者の心臓または肺の機能性を評価する方法に関する。この方法は、患者の肺に向けられる超音波プローブを用いて、少なくとも1心周期に対応する期間についてのドップラー超音波のパワーおよび速度のデータを取得するステップを含む。取得ステップで取得されたパワーおよび速度のデータは、少なくとも1つのノイズ・リダクション・アルゴリズム (noise reduction algorithm) を用いて処理され、パワーおよび速度の処理済のデータが表示される。(a) 収縮期の心室収縮に対応するディスプレイ上の特徴、(b) 心室弛緩に対応するディスプレイ上の特徴、(c) 拡張期急速充満段階 (diastolic rapid filling phase) に対応するディスプレイ上の特徴、(d) 心拍静止期に対応するディスプレイ上の特徴、および(e) 心房収縮に対応するディスプレイ上の特徴のうち少なくとも1つにおける異常は、患者の心臓または肺が異常な状態にあることと関連付けられる。

10

【0007】

本発明の別の態様は、患者の心臓または肺の機能性を評価する方法に関する。この方法は、患者の肺に向けられる超音波プローブを用いて、少なくとも1心周期に対応する期間についてのドップラー超音波のパワーおよび速度のデータを取得するステップを含む。取得ステップで取得されたパワーおよび速度のデータは、少なくとも1つのノイズ・リダクション・アルゴリズムを用いて処理される。処理の後、その結果は、(a) 収縮期の心室収縮に対応するパワーおよび速度の処理済のデータの特徴、(b) 心室弛緩に対応するパワーおよび速度の処理済のデータの特徴、(c) 拡張期急速充満段階に対応するパワーおよび速度の処理済のデータの特徴、(d) 心拍静止期に対応するパワーおよび速度の処理済のデータの特徴、ならびに(e) 心房収縮に対応するパワーおよび速度の処理済のデータの特徴に異常が無いかについて検査される。異常のないことは、患者の心臓または肺が正常な状態であることと関連付けられる。

20

【0008】

本発明の別の態様は、患者の心臓または肺の機能性を評価する方法に関する。この方法は、患者の肺の第1の位置に向けられる超音波プローブを用いて、少なくとも1心周期に対応する期間についてのドップラー超音波のパワーおよび速度のデータの第1の組を取得するステップと、患者の肺の第2の位置に向けられる超音波プローブを用いて、上記少なくとも1心周期に対応する期間についてのドップラー超音波のパワーおよび速度のデータの第2の組を取得するステップとを含む。第1の出力は、少なくとも1つのノイズ・リダクション・アルゴリズムを用いて、第1の組のデータを処理することによって生成され、第2の出力は、少なくとも1つのノイズ・リダクション・アルゴリズムを用いて、第2の組のデータを処理することによって生成される。

30

【図面の簡単な説明】

【0009】

【図1】経胸壁肺ドップラー(「TPD」)システムの実施形態のブロック図である。

40

【図2】図1のシステムによって生成された出力の例を示している。

【図3】図2に示された出力における5つの特徴の模式図である。

【図4A】医療用ドップラー測定「古典的モデル」を示している。

【図4B】TPDを利用して受信されたドップラー信号の発生源を示している。

【図5A】健常被験者のTPD出力と肺の動脈および静脈内の血流速度の軌跡とを比較している。

【図5B】正常呼吸中のTPD出力、およびさまざまな呼吸操作中のTPD出力である。

【図5C】正常呼吸中のTPD出力、およびさまざまな呼吸操作中のTPD出力である。

【図5D】正常呼吸中のTPD出力、およびさまざまな呼吸操作中のTPD出力である。

【図5E】正常呼吸中のTPD出力、およびさまざまな呼吸操作中のTPD出力である。

50

【図 6】健常被験者から得た 10 心周期について平均化した結果である TPD 出力を示している。

【図 7 A】正常洞調律の後に伝播性心房性期外収縮が続く場合の TPD 出力を示している。

【図 7 B】非伝播性心房性期外収縮が存在する場合の TPD 出力を示している。

【図 8】期外収縮が存在する場合の TPD 出力を示している。

【図 9】心房細動が発生した場合の TPD 出力を示している。

【図 10 A】TPD 出力の 3 つの特徴についての、正および負の平均ピーク速度に関する実験データを示している。

【図 10 B】TPD 出力の 3 つの特徴についての、正および負の平均ピーク速度に関する実験データを示している。

【図 10 C】TPD 出力の 3 つの特徴についての、正および負の平均ピーク速度に関する実験データを示している。

【図 11 A】健常被験者と異常被験者との間の速度差のグラフ図である。

【図 11 B】健常被験者、COPD 被験者、および線維症被験者の間のパワーの差異のグラフ図である。

【図 12】自動特徴認識アルゴリズムを用いて決定された複数の特徴の間の境界を示している。

【発明を実施するための形態】

【0010】

本発明者らは、肺循環および肺の光散乱特性が、幅広い種類の心肺の病態生理学的状態および疾患によって大幅に変化する場合があること、およびこのような知見が、診断および治療で極めて重要な場合があることを認識してきた。本明細書に記載されている実施形態は、肺内の動脈および静脈の機能性と、これらを囲んでいる肺組織の完全性および機能性とを、ドップラー超音波を用いて監視するように設計されている。これは、本明細書では「経胸壁肺ドップラー」または「TPD」と呼ばれる。

【0011】

図 1 は、1 つのそのような実施形態のブロック図である。プローブ 11 (超音波トランスデューサを含む) とともに用いられるドップラー超音波機 12 が、従来の方法で、被験者 10 の標的領域におけるすべての関連速度におけるパワーを経時的に測定するために用いられる。これは、超音波パルスビームを生成すること、反射エネルギーを受信すること、ドップラーシフトを計算すること、ならびにこうして取得されたデータを処理して超音波反射体のパワーおよびこれに対応する速度のマトリックスを生成することによって実現することができる。適切なドップラー超音波機 12 の一例として、パルスドップラーシステムであるソナラ/テク (Sonara/tek) パルス経頭蓋ドップラー装置 (米国、ウィスコンシン州、マディソン市のヴィアシス社 (ViaSis, Madison, Wisconsin, US) から市販されている) が挙げられる。ドップラー超音波機 12 は、自身が捕獲するデータを、従来のドップラー超音波表示を生成する (例えば、コンピュータ 13 に付随するモニタ上に) ためのソフトウェアがロードされているパーソナルコンピュータ 13 に送信する。この表示では、x 軸は時間を表し、y 軸は速度を表し、色はパワーを表す。超音波パラメータを制御するための適切なソフトウェアもまた、ヴィアシス社から市販されている。ここで留意すべきは、別の実施形態では、ドップラー超音波機 12 およびパーソナルコンピュータ 13 の機能が、1 つの装置に統合されてもよいことである。

【0012】

好ましくは、さらに ECG システム 14 が用意される。ECG システム 14 は、従来の ECG 誘導 15 と接続され、任意の従来の方法で出力を生成する。出力は、好ましくは、ドップラー超音波機 12 と時間的に同期させられ、それにより、ECG および超音波表示の両方を同じ時間スケールで表示することができる。ECG システム 14 の出力は、任意の従来の方法でパーソナルコンピュータ 13 に供給される。別の実施形態では、ECG シ

10

20

30

40

50

ステム 14 が、代わりとしてドップラー超音波機 12 に統合されてもよい。

【0013】

焦点距離が 4 cm、直径が 21 mm、2 MHz のセンサなどの標準的な TCD プロブを、プロブ 11 として用いてもよい。ソナラ/テク機とともに使用するための適切なプロブが、ヴィアシス社から市販されている。末梢血管または心臓血管のドップラー超音波測定を行うための従来のプロブも使用することができる。しかしながら、これらの用途では、通常は細いビーム（多くの場合、フェーズド・アレイ・トランスデューサを用いて成形される）が用いられるため、比較的小さな標的の幾何学的特徴付けに役立つ高い空間分解能が得られる。このような細いビームは、TPD に関しては使用に適した結果を生み出すものの、一部の好ましい実施形態では、比較的太いビーム、例えば有効断面 (effective cross section) が少なくとも 1/2 cm (例えば、1/2 cm から 3 cm の間) のビームが用いられる。これは、より小型のトランスデューサを使用することによって実現することができるし、他の解剖用途で一般的なフェーズド・アレイ・トランスデューサの代わりに、単一要素のトランスデューサを使用することによって実現することができる。より太いビームが用いられる場合、血管（動脈および静脈の両方）とこれを囲む肺組織とからなり、かつ幾何学的形状が特定されていない比較的大きな複合体を、肺が含むという事実を、このシステムは活かすことができる。

10

【0014】

ここで留意すべきは、超音波を用いる肺の画像化は、超音波が散乱してしまうせいで不可能なため、既知の解剖学的構造以外に指針のない状態で標的を走査しなければならないことである。さらに留意すべきは、散乱がフェイズアレイまたは機械的手段による走査の有利性を低下させることである。さらには、肺の深さ全体にわたって散乱が引き起こされるため、CW（連続波）超音波は、肺に利用する場合には PW（パルス波）ドップラー超音波よりも有効性が低い。したがって、一部の好ましい実施形態では、比較的太いビームの PW 超音波が利用される。随意に、このような実施形態では、体の表面に配置される複数のセンサが使用されてもよい。

20

【0015】

随意に、特別に選択または設計された超音波プロブおよび/または適切なビーム出力制御装置が用いられてもよい。これらの動的ビームの形およびサイズは、調節可能であるため、さまざまな容積の組織に対して測定を行うことができる。ここで留意すべきは、ドップラーが他の組織標的に用いられる場合と対照的に、比較的大きな容積体から発生する複数の信号の平均および積分には、有益な情報が含まれていることである。

30

【0016】

ドップラー信号をもとに表示を生成するための標準的なソフトウェアに加えて、パーソナルコンピュータ 13 には、好ましくは、TPD を作動させ、かつ所望の動作モード、表示モード、およびストレージモードを選択するためのソフトウェアが搭載される。さらに、パーソナルコンピュータ 13 は、適切なデータ・ストレージ・リソースを搭載するか、またはこれと接続される（例えば、ローカル・ハード・ドライブまたはリモート・ハード・ドライブ）。パーソナルコンピュータ 13 は、好ましくは、肺組織による信号の散乱および減衰によって生成されたノイズを最小化するように最適化された 1 つ以上のノイズリダクション (NR) アルゴリズムを用いて、速度およびパワー対時間の元データを処理する。

40

【0017】

ノイズリダクションを行う 1 つの好ましい方法には、2 つの段階（平均化およびエッジ検出）が含まれる。第 1 の段階では、複数の心周期を平均化した信号が、N 個の特性信号のパワー/速度データを平均化することによって得られる。このとき、N 個の信号のそれぞれは、好ましくは単一心周期を表す。N は、好ましくは、4 から 20 の間の整数（例えば、10）である。好ましくは、各信号は、各端部における R 波によって境界を定められるものの、別の実施形態では、心周期の他の点を時間基準点として用いてもよい。計算によって平均化された信号は、被験者のスペクトログラムの挙動を特徴付けていると考えら

50

れ、したがって、関連する特徴を後に決定する際の土台である。ここで留意すべきは、この平均化の段階を実施することは好ましいものの、別の実施形態では、この段階を省略することができる、この後の処理を単一心周期からのデータに対して行うことができるということである。

【0018】

第2の段階は、エッジ検出および包絡線(envelope)の計算である。この段階では、振幅および時間の両方に関してパワーおよび速度の信号の軌跡対時間が描出され、それによって血管の動きを表す部分(つまり、信号)がノイズから分離される。ノイズを低減する1つ以上のアルゴリズムが、この段階中に用いられてもよい。好ましい実施形態では、2つのエッジ検出専用のアルゴリズム(本明細書ではアルゴリズムAおよびアルゴリズムBと呼ぶ)が、データに適用される。アルゴリズムAおよびアルゴリズムBの両方は、平均化された信号に適用され、平均化された画像における信号とノイズとの間のエッジ(つまり、包絡線)を計算する。

10

【0019】

アルゴリズムAは、所定時における信号とノイズとの間のエッジ(e_A)が、この時点の近傍にあるデータの統計だけから決定される局所的・一次元的な方法である。このアルゴリズムには2つのステップが含まれる。すなわち、第1のステップでは、任意の所定時(t_i)に関して、各パワースペクトル $A(t_i)$ に対する閾値「 $thr(t_i)$ 」を、 t_i の近傍の最低エネルギーの領域を探索することによって決定する。次に、 $thr(t_i)$ をこの領域の最大パワーレベルと等しくする。次に、 $thr(t_i)$ を $A(t_i)$ に適用し、 $thr(t_i)$ より上の $A(t_i)$ のすべての部分を動く領域に対応する部分とみなし、それ以外のすべての部分をノイズに対応する部分とみなす。

20

【0020】

アルゴリズムAの第2のステップでは、ノイズの統計を用いて、流れとノイズとの間の最初の区別を精緻化する。すなわち、このステップでは、推定値を想定し(ノイズ領域に含まれる流れ)、包絡線検出を調節して流れのピクセルをノイズ領域から除外し、そしてノイズ領域内の流れのピクセルを、それが相対的に高い値であることから同定する。

記号的には、これは、以下の3つのステップとして、すなわち、

(a) 各 $t = \{1, 2, \dots, N\}$ について、 $P(t) = \{\text{ノイズ領域における } A(t) \text{ の平均}\}$ を計算するステップ、

30

(b) $\{P(1), P(2), \dots, P(N)\}$ の平均および標準偏差(average and std)に基づく閾値「 thr_2 」を決定するステップ、

(c) $P(t') > thr_2$ である各 t' について、 $P(t') > thr_2$ となるまで上方の包絡線を高くすることまたは下方の包絡線を低くすることによって $P(t')$ を減少させるステップとして表すことができる。

好ましくは、より良い結果を求めて、ステップ(a)~(c)が複数回(例えば、10回)繰り返される。

【0021】

アルゴリズムBは、データを2次元画像として処理するエッジ検出アルゴリズムである。この方法では、信号は、ノイズによって囲まれ、かつノイズから区分された対象とみなされ、それに応じてエッジ(e_B)が計算される。この区分方法は、チャン・ベセ(Chan-Vese)アルゴリズムを実行する方法である(参照により本明細書に組み込まれる、Chan T.F., Vese L.A., Active contours without edges. Image Processing IEEE, Transactions on, Volume 10, Issue 2: 266~277 (Feb 2001)参照)。

40

【0022】

次に、アルゴリズムA($e_A = [e_A(t_1), e_A(t_2), \dots]$)によって計算されたエッジは、アルゴリズムB($e_B = [e_B(t_1), e_B(t_2), \dots]$)によって計算されたエッジと組み合わせられる。これらの2つのエッジを組み合わせる1つ

50

の適切な方法は、所望のエッジが、獲得された2つのエッジの間を通ると想定することによるものである。これは、さまざまな方法を用いて実現することができる。1つの方法は、各点におけるアルゴリズムAおよびアルゴリズムBの結果を単純に平均化することである。上記の2つのエッジを組み合わせるための別の方法は、(1)間隙における画像のパワーレベルを時間で積分し、(2)その結果を、極大値「1」および極小値「0」をとるように線形変換し、そして次に(3)時点 t_i におけるエッジに関する出力を、式 $e(t_i) = w(t_i) * e_A(t_i) + (1 - w(t_i)) * e_B(t_i)$ によって決定することによって、重みのアレイ($w = [w(t_1), w(t_2), \dots]$)を作成する方法である。

【0023】

結果として得られた出力は、好ましくは、一次元メジアンフィルタ(例えば、次数3の)により平滑化され、表示される。図2には、結果として得られた出力の例が示されている。ここで留意すべきは、別の実施形態では、ただ1つのアルゴリズムだけ(つまり、アルゴリズムA、アルゴリズムB、または異なるNRアルゴリズムのどれか)を、それだけで使用してもよいし、他のNRアルゴリズムと組み合わせて使用してもよい。

【0024】

図2には、プローブを胸骨から右に約3cm、かつ剣状骨の先端の高さから上に7cmの位置(おおよそ第4肋間の位置)に配置して、2MHzのドップラー超音波システムを用いて得られた、健常被験者の右肺内の超音波反射体の速度22が示されている。超音波ビームは、胸の表面に対しておおよそ垂直であった。図2では、より暗い部分が、より高いパワーに対応している。好ましくは、さらに従来のECG24が、図2の下部に表示される。類似の記録を、最大で14cmの深さ(ゲート(gate))における記録、および心臓が占めていない部分の左肺から得た。右肺に関する最大信号パワーを、表面下8~9cmの深さで記録した。

【0025】

従来のTCDシステムで用いるのと同じパルス繰り返し周波数(PRF)(つまり、3~10kHz)を、TPDシステムに用いてもよい。しかしながら、TPDソノグラム22には、心周期と同じ周期でありかつ通常では最大でもわずかに約30cm/secの値に達するにすぎない媒質速度信号が、複数含まれている。これらのピーク速度が相対的に低い(大きな動脈内のドップラー流れ測定と比べて)ため、使用するTPDのPRFは、標準的なパルスドップラーシステムより低い値に設定されてもよい。PRFを1~2kHzに下げることによって、有効なビーム透過深度が、従来と比べて少なくとも2倍になる。これは、肺内の超音波速度が、脂肪、筋肉などよりも約30~50%低く、したがって、有効な透過深度が低くなっているため、重要なことである。好ましくは、ソフトウェアが、このより低い速度を考慮して構成される。肺内で信号が発生する移行点は、肺信号(つまり、反響の極めて大きな信号)が現れる最も浅い点を認識することによって検出することができる。ここで留意すべきは、異なる肺の深さからの測定値が極めて似た軌跡になること、および他の明らかに正常な被験者についての軌跡が、一般に似た特性を有していたことである。

【0026】

各極性(正または負)に関して、比較的エネルギーが高く、かつ形状が大まかにいって三角形の5つの顕著な特徴を、通常は同定することができるということが分かる。これらの5つの特徴は、図3に#1~5の番号を振られて模式的に示されている。これらの特徴のそれぞれは、正の成分(つまり、流れの方向がプローブに向かっていることを示す正の速度)、およびこれに対応する負の成分(つまり、流れの方向がプローブから離れる方向に向かっていることを示す負の速度)を含んでおり、正/負の高い対称性を有する。したがって、これらの特徴のそれぞれは、相対する方向への同時的移動を示している。図3から分かるように、これらの特徴は、心周期と同期している(ECG24におけるR波26に注目)。

【0027】

10

20

30

40

50

動作原理

【0028】

肺に関して記録された上記の信号は、唯一の発生源を有するとみられる。周知のように、肺は、極めて多くの肺胞管、肺胞嚢、および非常に薄い膜によって被包された微小な気体容積体 (miniature gas volumes) であるとみなすことができる肺胞からなる。肺胞は、球状体として表現するのが適切であると考えことができ、そのサイズは50~150 μ の範囲内である。超音波にさらされるとき、これらの天然の肺構成要素は、超音波検査に使用される超音波造影剤と多くの点で似ている。(超音波造影剤は、エコー輝度の高い、つまり、超音波を反射するという物体の能力を有する、気体で満たされた微小気泡である。)肺胞と軟組織との間のエコー輝度の差異が極めて大きいため、エネルギーの大半が反射される。

10

【0029】

散乱が発生するため、肺構造の超音波画像を得ることは不可能であるものの、それは、軟組織と肺胞との間の反射パワーの高い境界の動きを検出するときに実際の役に立つ。この境界の動きは、呼吸によって引き起こされるが、心収縮と血液中および肺血管内を伝わる機械的脈波とによってより顕著に引き起こされる。肺血管が極めて大きなコンプライアンス(つまり、体循環のコンプライアンスと比べてはるかに大きな)を有すること、および血管を囲みかつ空気で満たされた肺胞組織が高い圧縮性を有することは周知である。したがって、肺の動脈および静脈内の圧力波は、それらの直径の大幅な変動を引き起こす。さらに、この変動によって、反射パワーの高い境界が動かされ、その近傍の肺胞、肺胞嚢などが圧迫され動かされる。組織と空気とでは超音波伝播速度が大きく異なるため、それらの境界には、高いエコー輝度および強い超音波反射の原因となる機械的結合不整合 (mechanical coupling mismatch) (この事例では、ドップラーシフトの原因となる動く反射体に由来する)がある。これらの反射は、大抵がノイズレベルより上の100dBのオーダーである(動脈内を流れる血液から測定された典型的なパワー(ノイズレベルより上の30~40dBの範囲内の)と比較)。これらの信号は非常に強いいため、反響は、動かない肺組織の層(超音波エネルギーを約40dB/cmだけ減衰させる)で部分的に遮られている場合であっても、ドップラーシステムによって受信される。

20

【0030】

図4Aおよび図4Bには、従来のドップラー信号と胸壁を介してTPDを用いて受信された信号との間の差異が示されている。図4Aには、装置によって、動脈および静脈内の血流42に起因、より詳細には、それらの血管44を通して赤血球43(超音波を反射する)が移動することに起因するドップラー周波数シフトが測定される、医療用ドップラー測定の「古典的モデル」が示されている。

30

【0031】

図4Bには、TPDを用いて受信されるドップラー信号の発生源が示されている。ここでは、心臓の拍動が、血管を通して血液32を送る圧脈拍を生み出すことから、血管壁34が、瞬間的に外側に膨らみ、それを囲みかつ空気で満たされた肺胞、肺胞嚢など35を圧迫するため、圧力の変動が血管の直径を変動させる。血管-肺胞の動く境界によって引き起こされる反射超音波のドップラーシフトは、パワーおよび速度対時間のプロットに変換され、TPDシステムによって表示される。これらの信号のうちの大多数が、小さいサイズの動脈および静脈と、中間サイズの動脈および静脈とによって生成されることが、予想される。このモードで生成された信号に特有の特徴(体の他の部分の血流によって生成される信号と対照的な)は、双方向的であることである。肺柔組織があらゆる側面から血管を囲んでいるため、ビームの相対方向に関係なく、より近くの境界がビーム源の方向に動く一方で、遠くの側の境界がビーム源から離れた方向に動くということから、この現象が発生しやすい。その結果、正反対の極性をもつ類似の信号が生成される。場合によっては、図2に示されているように、信号はほぼ完全に対称的であるように見える。このような対称性は、肺以外の血流の記録にはめったにみられない。

40

50

【 0 0 3 2 】

血管を通る血流の従来 Doppler 測定（この場合、動きは血流それ自体である）では、プローブは、超音波ビームが、流れ軸線に可能な限り平行になり、これにより最大速度が得られるように配置されるということが重要である。これと対照的に、本明細書に記載されている TPD 測定のもととなる動きは、血流の方向に対して直角であり、したがって、最適な位置は、流れの軸線に直角でかつ血管の半径に平行となる位置である。しかしながら、肺内には非常に多くの血管があるため、位置決めは、TPD に関してはそれほど重要ではない（血管を通る血流の従来 Doppler 測定と比較して）。

【 0 0 3 3 】

図 2 における特徴は、ECG 24 の R - R 間隔に対応する反復的サイクルを常に繰り返すことから、心臓の拍動と同期して動く間に超音波エネルギーを反射する構造に由来するに違いないと結論されてきた。これらのエンティティは、心臓自身、肺血管内を流れる血液、脈動血管、またはこれらと肺胞、肺胞嚢、空気などとの接続部である場合がある。

10

【 0 0 3 4 】

記録された信号を、肺 Doppler 速度信号 (LDVS) と呼ぶことにする。図 5 A では、心周期の持続時間を同じ時間スケールに合わせて、ただ 1 つの心周期に関して、健常被験者の典型的な LDVS 52 と肺の動脈および静脈の両方における血流速度の軌跡 55、56 とを比較している (ECG 24 の R 波 26 に注目)。重要な相関関係が存在する。図 5 B ~ 図 5 E では、正常呼吸の LDVS 56 (図 5 B) と、複数の心周期にわたってさまざまな呼吸操作を行った際に記録されたものとを比較している。例えば、FRC (機能的残気量) を残して息を止めている間 (図 5 C)、特徴 57 は、正常な形および速度を示している一方で、パワーが減衰していることを示している。胸腔の圧力が著しく上昇するバルサルバ操作を行っている間 (図 5 D)、特徴 58 は、事実上消えているように見える。これと対照的に、胸腔内に陰圧を発生させるミュラー操作を行っている間 (図 5 E)、LDVS 59 の速度および信号のパワーは増加する。

20

【 0 0 3 5 】

5 つの特徴 (# 1 ~ 5) が心臓の拍動およびこれと関連する機械的事象と同期していることは、信号源が心臓および血管によって引き起こされる拍動と関係していることを示しており、特徴が呼吸操作によって大きく変化すること (図 5 C ~ 図 5 E 参照) は、肺柔組織の状態がその形に大きく影響することを示している。類似の信号が肺の全体にわたって記録されるという事実は、肺柔組織が強い機械的ダンピング特性 (mechanical dumping property) を有するにもかかわらず、心臓と太い血管との直接的な関連性を否定するものである。したがって、拍動の分散は、肺内の血管 (比較的細い血管も含めて) を伝わる伝播によるものであるに違いない。

30

【 0 0 3 6 】

上記した動作原理に基づき、図 2 および図 3 に示された 5 つの特徴は、以下のように解釈される。すなわち、通常極めて顕著な特徴 # 1 は、R 波のすぐ後に現れるものであり、心室収縮に対応する。より低いピーク速度を有する特徴 # 2 は、ECG の T 波、再分極化、および心室弛緩に対応する。多くの場合に 2 重に隆起し、かつ比較的長く持続する特徴 # 3 は、主に拡張期急速充満段階の間に現れると考えられる。通常は低いピーク速度を有する特徴 # 4 は、心拍静止期に対応する。心拍静止期の後半は、多くの場合検出可能な信号を伴わない。通常は高いピーク速度を有する特徴 # 5 は、心房収縮に一致する。

40

【 0 0 3 7 】

したがって、これらの 5 つの特徴の相対的な振幅、上昇時間、下降時間、および持続時間などは、血流の血行動態、さまざまな心血管システム構成要素の受動的機械的特性、および活動 (収縮) 力に関する情報を提供する。さらに、この表示は、主に肺システムに関係する情報を提供する。

【 0 0 3 8 】

反響が組織 - 空気の動く境界によって生成されるという原理を検証するために、Doppler ソノグラムを、微小気泡 (0.5 mm 以下) を含む擬似血液 (米国、コネティカット

50

州、ATS研究所のドップラー試験流体707 (Doppler test fluid 707 , ATS Laboratories Inc. CT , USA) が適切な血管内を流れるファントム (phantom) を用いて作製した。ソノグラムでは、泡は明るい「輝点」 (blip) として現れる。流れる擬似血液および泡のパワースペクトルは、動く気泡によって生成されたピークパワーが、類似の条件下で記録された流れる擬似血液および冠血管の流れのピークパワーより約40 dB高いことを示す。これらの結果は、上記した原理と一致する。

【0039】

座位または仰臥位の被験者の胸壁上に配置された超音波センサを用いて、右または左の肺に関して、27歳から72歳までの10人の健常ボランティアに対して測定を行った。焦点距離が4 cm、21 mm、2 MHzのセンサは、標準の超音波ゲルにより胸壁と一致するインピーダンスであった。胸壁上の異なる位置についての測定を、パルスTCD装置 (米国、ウィスコンシン州、マディソン市、ヴィアシス社のソナラ/テク) を用いて、3 kHzのパルス繰り返し率 (PRF) で行った。送信されたパルスパワーは、許容最大ISPTA . 3 (492 mW / cm²) の最大で10%であった。被験者は、3つの標準誘導ECG (Norav Medical Ltd , Yokneam , Israel) にながれ、その出力が表示に含められた。

【0040】

結果として得た速度およびパワー対時間の軌跡を観察することから、肺柔組織の機械的特性一般についての診断情報、およびそれらの軌跡が予期される正常な軌跡から逸れるときの特定の場所における肺柔組織の機械的特性についての診断情報を得ることができる。これは、組織構造 (気腫、線維症、無気肺などに関連している可能性のある)、血管系、または肺胞内もしくは肺胞周囲の流体の存在 (塞栓および出血などのうっ血性心不全または肺炎血管事象) などに関係する情報を含む場合がある。正常からのこれらの逸脱は、さまざまな組織要素の弾性的特性および質量、ならびにそれらの空間分布が変動することによって起因する。このような変動に対応して、パワースペクトルのプロファイル、時定数、持続時間、または軌跡の振幅 (相対的または絶対的) が、全体的または局所的に変動する。深呼吸、強制呼気、息止め、パルス操作、体操などの生理的操作を、診断能力を高めるために用いてもよい。ここで留意すべきは、肺内部の任意の要素に反射した超音波が、間に介在する肺柔組織および胸壁を通過するときに変調されることである。この組織は、特定の特性の機械的フィルタとして機能する。これらの特性は、このフィルタを通過する信号のパワースペクトルが、Gavriely N. , Y. Palti & G. Elroyによって説明された音響信号に関するフィルタ特性に反映されるように関連柔組織の状態に依存する (参照により本明細書に組み込まれるSpectral Characteristics of Normal Breath Sounds , J. Appl. Physiol. 50 : 307 ~ 314 (1981)) 。

【0041】

随意に、ただ1人の被験者から得た複数の心周期についての信号を、ECG 24のR波26を基準点として用いることによって平均化してもよい。図6には、例えば、右肺に関して記録された健常被験者から得た10心周期の平均62が示されている。上記した特徴#1~5に対応する5つの特徴#61~65を見ることができる。軌跡は、一般に他の健常被験者についても同様であった。

【0042】

心機能の検出および特徴付け

【0043】

本明細書に記載されているTPDシステムの1つの有用な用途は、肺のTPD測定によって心臓系の機能を間接的に確認するためのツールとしての用途である。これが可能なのは、心臓の活動の結果が、心臓の発生源から肺容積の全体まで肺血管を伝わって伝播するからである。正常な機械的な心臓の活動からの臨床的に重要な複数の逸脱について、このようにTPDを用いて検出および特徴付けを行うことができる。いくつかの例を以下に挙

10

20

30

40

50

げる。

【0044】

図7Aには、心房性期外収縮に起因する不整脈の場合に肺信号が正常なパターンから変動する様子が示されている。心房性期外収縮は、追加的な異常心収縮のタイプである。図7Aの左側は、正常洞調律の典型的な信号を示しており、右側は、心室にまで伝播する心房性期外収縮71の出現（つまり、洞結節によって生み出される初期電気拍動によって生成される信号）を示している。これらの信号は、基本的に正常律動複合の繰り返しである。つまり、それらは、心房性期外収縮（特徴#5）と、これに続く心室性期外収縮（特徴#1）および心室弛緩（特徴#3）を含む。それらが十分早期に発生するとき、心房収縮信号（特徴#5）が、前の心室弛緩（特徴#3）に間隔を空けずに重なる場合がある。図7Bには、異常な追加的特徴#5*の後に特徴#1および#3がないことが示しているように、心房から心室に伝播しない、心房収縮（特徴#5）を引き起こす心房性期外収縮73によって生成された信号の特性が示されている。

10

【0045】

図8には、心室内の異常な電氣的活動82により発生した期外収縮（特徴#1*）によって生成された信号が示されている。図9には、心房細動を起こしている患者における心室発生源の収縮に対応する信号（#1）が示されている。この状態であることは、図9から明白である。というのも、特徴#5（心房収縮を表す）が認められないからである。心室性期外収縮の特性が、心房性期外収縮の特徴と大きく異なり、機械的活動の本質が大きく異なることを反映していることも分かる。このような記録された軌跡を、医師が異常活動の伝播経路を判断する際に役立てることができる。

20

【0046】

したがって、図7A、図7B、図8、および図9に関連して上記された異常な特徴が存在することを、患者にはそれに対応する問題があることの徴候として用いることができる。これは、ディスプレイを見て、関連する特徴を認めることによって視覚的に行われてもよい。別の実施形態では、パターン認識ソフトウェアが、関連する特徴を自動で認識するために使用されてもよい。

【0047】

複数位置測定

【0048】

異なる肺の深さについて、TPD測定を行ってもよい。このような測定は通常、肺容積内に信号が広範囲に広がっていることを示す極めて類似した軌跡を示す。また、肋間腔（例えば、第2および第3肋骨の間、または第5および第6肋骨の間）および肋骨上の位置などの被験者の体の異なる位置について、測定を行ってもよい。このような測定を複数の位置で行うとき、各位置で取得される信号の形、速度、およびパワーの測定値が大きく異なる場合がある。本発明者らは、このような記録一般、および具体的には記録間の差異が、特定の生理的状態の診断に役立つように用いることができることを認識してきた。

30

【0049】

一例として、2人の慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者の右肺について、各患者の右肺上に位置する3つの異なる位置、すなわち、2～3本の肋骨の高さにある上部領域、第4肋骨の高さにある中部領域、および5～6本の肋骨の高さにある下部領域で、測定を行った。上部位置、中部位置、および下部位置で取得された測定値が極めて類似していた健康被験者の場合と異なり、COPD患者の場合には、上部領域における信号が、中部領域における信号よりも著しく小さく、また中部領域における信号が、下部領域における信号よりも著しく小さかった。さらに、信号の形（例えば、速度およびパワーの対称性の程度）も、異なる領域で異なっていた。正常な状態からのこの逸脱を、COPDが存在していることの判断材料として用いることができる。同様に、正常な状態からの他の逸脱を、他の異常状態の存在の判断材料として使用することができる。

40

【0050】

特徴#1、3、および5についての正および負の平均ピーク速度に関する測定が、一群

50

の患者（正常患者、COPD患者、サルコイドーシス患者、および線維症患者を含む）に対して、上記の3つの位置（つまり、上部領域、中部領域、および下部領域）のそれぞれで行われた。その実験データが、y軸を正および負の速度にとる図10A～図10Cに示されている。正常患者は左側のものであり、FSからDULまでの患者はCOPDを患っており、BADからBUJまでの患者がサルコイドーシスを患っており、RLからEHOEまでの患者が線維症を患っていた。図10Aでは、各グループの3つのバー（左、中央、および右）が、それぞれ各患者の上部領域、中央領域、下部領域で特徴#1に関して得られた正および負の平均ピーク速度（cm/sec）の結果を示している。図10Bおよび図10Cには、特徴#3および5に関して対応するデータが示されている。ここで留意すべきは、ラベルU、M、およびL（それぞれ上部領域、中部領域、下部領域を表示する）が、混乱を避けるために、図10A～図10Cのそれぞれでは1人の患者についてのみ記載されているということである。

10

【0051】

図10A～図10Cに示されたデータを調べることによって、正常患者では特徴#1に関する速度が、3つの領域すべてでおおむね類似していたことが分かる。しかしながら、COPD患者の場合には、上部領域における速度が中部領域より大幅に低く、また中部領域における速度が下部領域より大幅に低かった。特徴#5についても同様だった。したがって、特徴#1および#5に相対的な速度が存在していることを、COPDの存在の判断材料として用いることができる。正常患者とCOPD患者とを識別するための試験を決めてもよい（例えば、中部の読み取り値のピーク速度が、上部の読み取り値のピーク速度と比べて少なくとも2倍であり、かつ下部の読み取り値のピーク速度が、上部の読み取り値のピーク速度と比べて少なくとも3倍である場合に、COPDの徴候ありとされてもよい）。あるいは、閾値レベルが、以下に記載するパラメータ化を用いて求められてもよい。以上のように、異なる場所の複数の特徴に関する複数の速度の間の差異を、健常被験者とさまざまな疾患を有する患者との識別に役立てるために用いることができる。

20

【0052】

図11Aは、健常被験者とCOPD被験者との差異のグラフ図であって、これらの2つのグループの患者たちの平均に基づき、かつ上部領域、中部領域、下部領域における特徴#1および#5に関する複数のピーク速度の区別を強調したグラフ図である。

【0053】

随意に、上記したデータは、参照により本明細書に組み込まれる2010年4月30に出願された米国特許出願第12/771,091号明細書に記載されているように、「パワーソノグラム」データと組み合わせることができる。その際、パーソナルコンピュータ13（図1に示した）は、'091号明細書に記載されているように、超音波反響からパワーデータを抽出するようにプログラムされるべきである。図11Bでは、そのようにして得られたパワーデータを、健常被験者と、COPDを有する患者と、肺線維症を患う患者とを識別するために役立てることができることが実証されている。後者の場合、超音波エネルギーをよく伝導する結合組織を、空気で満たされた肺胞の代わりとすることによって、より高いパワーの総計が得られる。さらに留意すべきは、線維症の場合（正常な場合およびCOPDの場合と対照的に）、最大パワー信号が、多くの場合に上部の肺区域で記録されるということである。これは、線維症が存在していることの判断材料として用いることができる。

30

40

【0054】

うっ血性心不全（CHF）、肺気腫、および浮腫の間の区別も、これらのドップラー痕跡の差異によって特徴付けることができる。例えば、浮腫患者の場合は、パワーが正常患者より低い、CHF患者の場合は、パワーが、肺内の過剰流体（正常患者内に通常存在する空気と比べて信号があまり減衰しない）のせいで正常患者より高くなる場合がある。異なる肺領域の間のパワー分布は、肺柔組織および血管系の局所的変動によって変化する場合がある。これらの区別は、TPDを用いることによって検出され、その上で、表示されたパワーおよび速度対時間の表示から視覚的に、または適切なパターン認識もしくはパ

50

ラメータ化ソフトウェアを用いて自動でそれらの状態を診断するために利用されてもよい。類似の考え方を、他の病態に用いることができる。

【0055】

自動特徴認識

【0056】

上記の説明では、特徴#1~5を頻繁に参照する。随意に、それらの特徴のそれぞれの間の区別を認識したソフトウェアが、パーソナルコンピュータ13(図1に示した)に実装されてもよい。自動特徴認識(「AFR」)が、図6との関連で上記した平均化された信号に実行されてもよいし、ただ1つの信号(例えば、図2に示したような)に実行されてもよいし、またはNR(つまり、上記したノイズ・リダクション・ルーチンの第1の段階)に含まれる平均化演算の後に実行されてもよい。図12は、後者に基づく自動特徴認識の例である。図12では、特徴#1~5のそれぞれは、計算された包絡線における2つの局所的な最小点によって境界を定められ、かつそのピーク速度(つまり、最大点)の相対的位置および平均化された信号のECG波形に応じて決定されている。これらの局所的な最小値は、さまざまな特徴の間の移行点181~185を決定し、図12に破線で示されている。正常な心調律では、特徴は、以下のようにECG信号24との関連で決定される。すなわち、特徴#1は、第1のR波26の後の最初のピーク速度を有する区域であり、特徴#2は、特徴#1の後かつECGのT波の前の最初の速度ピークを有する区域であり、特徴#3は、T波がおさまった後の最初の速度ピークを有する区域であり、特徴#4は、特徴#3と特徴#5とによって境界を定められており、特徴#5は、次のR波および次の特徴#1の直前の速度ピークを有する区域である。

10

20

【0057】

これらの区域を特徴付ける、絶対的および相対的な計算されたパラメータは、病態およびその場所を分類および診断するために使用されてもよいため、AFRは有用である。これらのパラメータは、以下に説明するパラメータ化に基づくさまざまな状態の自動認識に有用である。

【0058】

パラメータ化

【0059】

パラメータ化をさまざまな特徴を特徴付けるために用いて、COPD、サルコイドーシス、線維症性喘息、気腫、肺高血圧症、肺塞栓症、腫瘍、肺血管の動脈硬化症、無気肺、心収縮機能障害、および不整脈などのさまざまな病態の程度を診断および推定してもよい。特定の区域およびそれらの間の関係にもとづいて、さらには元のスペクトログラムの信号(つまり、それが平均化される前の)のばらつきにもとづいて、さまざまなパラメータを定量化してもよい。パラメータ化は、参照により本明細書に組み込まれる2010年2月5日に出願された米国特許出願第12/700,828号明細書(「'828号明細書」)に記載された方法を用いて実行されてもよい。

30

【0060】

データの一部は、ドップラー測定によって取得されたパワースペクトル自体から導き出される。これらのパワースペクトルの特徴、例えば特定の速度におけるパワー、曲線の平均的な傾斜、正および負の特徴における異なる傾斜の数などについてもパラメータ化してもよい。パラメータも同様に、速度およびパワー対時間の軌跡から導き出されてもよい。以下の表には、TPDの結果をパラメータ化するために用いることができるパラメータの複数の例が含まれている。それらの定義は以下の通りである。

40

【0061】

【表 1】

速度の特徴:	
$peak_velocity\{PDS_i\} = \max(envelope\{PDS_i\})$	
$peak_velocity_ratio\{PDS_{i,j}\} = \frac{peak_velocity\{PDS_i\}}{peak_velocity\{PDS_j\}}$	
$\max_slope\{PDS_i\} = \max\{\frac{d}{dt}(envelope\{PDS_i\})\}$	
$VTI\{PDS_i\} = \Delta t \cdot \sum_{PDS_i} envelope\{PDS_i\}$	10
$ADPV\{PDS_i\} = \frac{1}{t2-t1+1} \sum_{PDS_i=t1}^{t2} envelope\{PDS_i\}$	
$std_peak_velocity\{PDS_i\} = std(peak_velocity\{PDS_{orig_i}\})$ ($PDS_{orig_i} \in cycles_before_averaging$)	
$Mean_weighted_V = \frac{\sum_{t=t1}^{t2} \sum_{v=0}^{envelope(t)} (P_{(t,v)} \cdot v)}{\sum_{t=t1}^{t2} \sum_{v=0}^{envelope(t)} P_{(t,v)}}$	20
$MMWVC = \frac{\Delta t \cdot \sum_{t=t1}^{t2} \left(\frac{\sum_{v=0}^{envelope(t)} (P_{(t,v)} \cdot v)}{\sum_{v=0}^{envelope(t)} P_{(t,v)}} \right)}{t2 - t1 + 1}$	

【 0 0 6 2 】

【表 2】

パワーの特徴:	
$Mean_power = mean\{P_{(t,v)}\}_{(t,v) \in PDS_i}$	
$Max_power = \max\{P_{(t,v)}\}_{(t,v) \in PDS_i}$	
$Median_power = median\{P_{(t,v)}\}_{(t,v) \in PDS_i}$	
$std_power_flow = std\{P_{(t,v)}\}_{(t,v) \in PDS_i}$	
$std_power_flow_dB = std\{10 \cdot \log_{10}(P_{(t,v)} + 1)\}_{(t,v) \in PDS_i}$	
$PVTI = \Delta v \cdot \Delta t \cdot \sum_{t=t1}^{t2} \sum_{v=0}^{envelope(t)} (P_{(t,v)} \cdot v)$	40
$total_power = \Delta v \cdot \Delta t \cdot \sum_{t=t1}^{t2} \sum_{v=0}^{envelope(t)} P_{(t,v)}$	

【 0 0 6 3 】

10

20

30

40

【表 3】

時間の特徴:
$PDS_duration = \{t_{end} - t_{start}\}_{(t) \in PDS_i}$
$PDS_ECG_synchronization = abs(t(\max_velocity\{PDS_i\}) - t(\max(R/T - wave)))_{(t,v) \in ROI}$
$duration_percentage = \left(\frac{PDS_duration}{(t_{end} - t_{start})_{(t) \in averaged_cycle}} \right)_{(t,v) \in ROI}$

【0064】

【表 4】

他の特徴
年齢
体重
性別
身長

10

【0065】

これらのパラメータを用いて、'828号明細書に記載されているように、学習および分類ステップを実施してもよい。

20

【0066】

結論

【0067】

以下の組織および構造のドップラー痕跡は、病態によって、すなわち、肺気腫、肺塞栓、肺高血圧症、肺血管の狭窄および奇形、肺線維症に伴う状態、肺炎、無気肺、気胸、うっ血性心不全、肺固形腫瘍、肺血管内に現れるさまざまな心機能不全、腫瘍、ならびに異物などによって変化する場合がある。したがって、TPDを用いて受信された肺ドップラー信号は、肺柔組織および血管系の構造および完全性に関する洞察および潜在的に有用な診断情報を提供するために用いることができる。したがって、TPDは、肺の疾患および機能を診断するための非侵襲的かつ非破壊的な新しい道具として機能する。さらに、これは、不全肺または心血管システムの状態を連続的に監視することができ、最適な治療のために効果を決定するのに役立つ、その結果較正を行うことができる。

30

【0068】

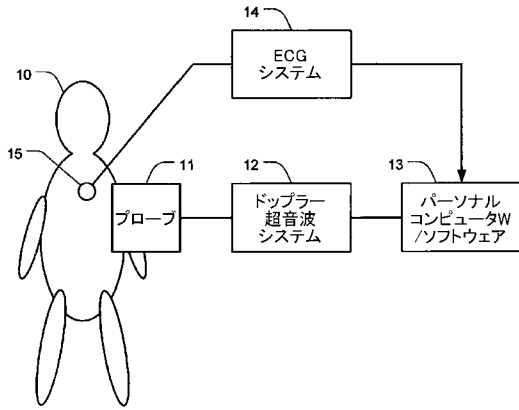
TPDに特有の付随的な診断性能は、動脈硬化および他の血管状態の場合に変動する肺血管樹構成要素のコンプライアンス(エラストランス)を測定することである。血管が硬ければ硬いほど速く伝播するため、血管のコンプライアンスを血管内のパルス伝播速度をもとに測定することができる。肺の場合、伝播速度は、伝播経路上の異なる場所における肺信号(またはそのピークなど)の出現時間の遅れから測定することができる。このような遅れは、異なる肺の場所またはただ1つの場所の下の異なる深さから得た異なる記録に基づき、適切なソフトウェアを用いて手動または自動で測定することができる。

40

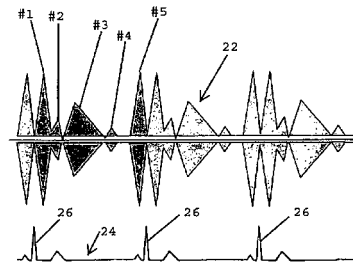
【0069】

本発明について特定の実施形態を参照しながら開示してきたが、添付の特許請求の範囲に規定された本発明の範疇および範囲を逸脱せずに、記載された実施形態に対して数多の修正、改変、変更を施すことができる。したがって、本発明が、記載された実施形態に限定されず、以下の特許請求の範囲の言説によって規定された全範囲およびそれと同等の範囲を有することが意図される。

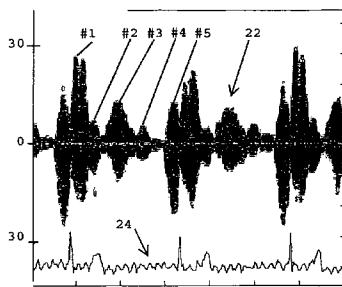
【 図 1 】



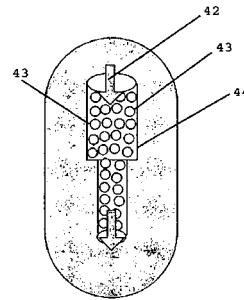
【 図 3 】



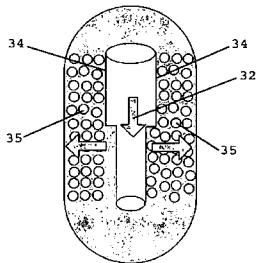
【 図 2 】



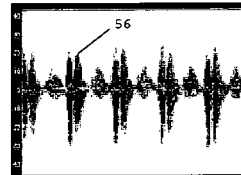
【 図 4 A 】



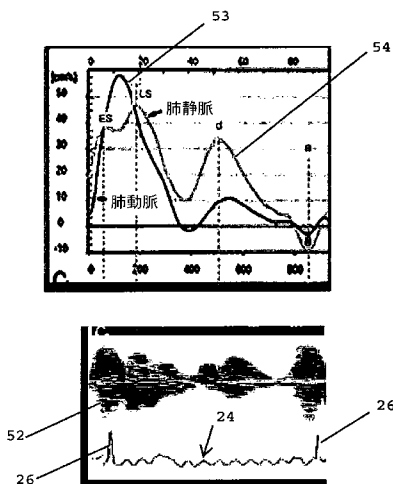
【 図 4 B 】



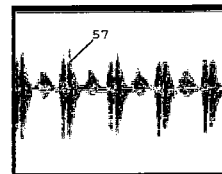
【 図 5 B 】



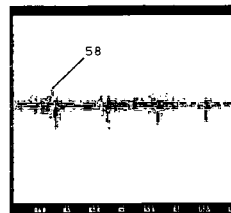
【 図 5 A 】



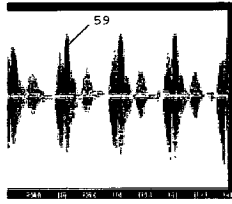
【 図 5 C 】



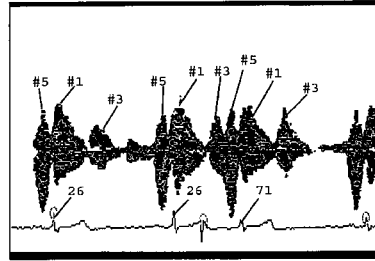
【 図 5 D 】



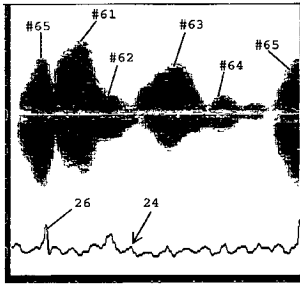
【 図 5 E 】



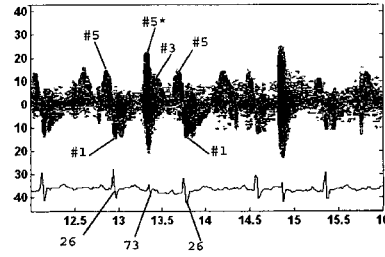
【 図 7 A 】



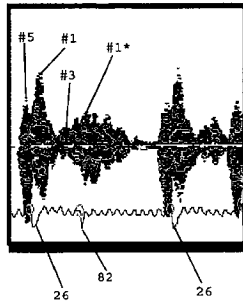
【 図 6 】



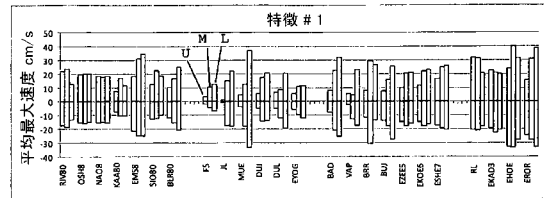
【 図 7 B 】



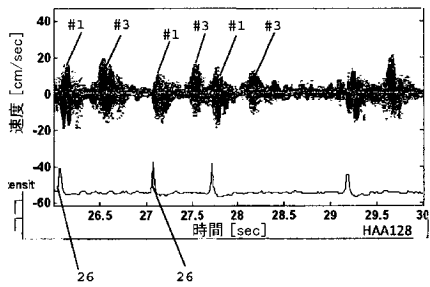
【 図 8 】



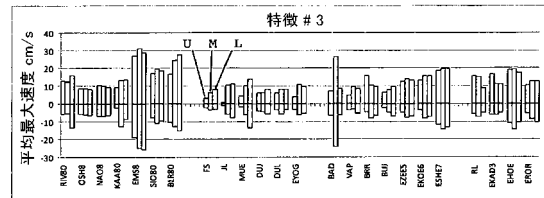
【 図 10 A 】



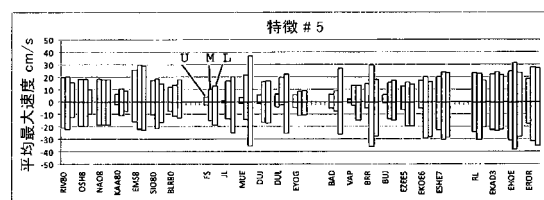
【 図 9 】



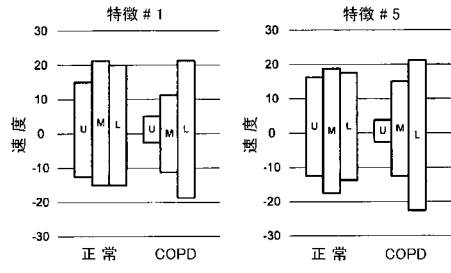
【 図 10 B 】



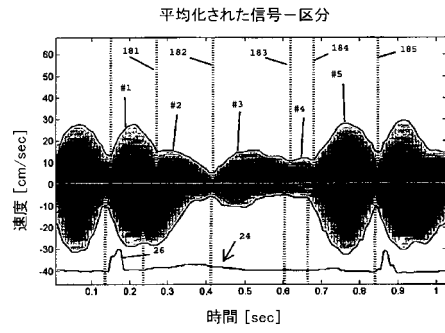
【 図 10 C 】



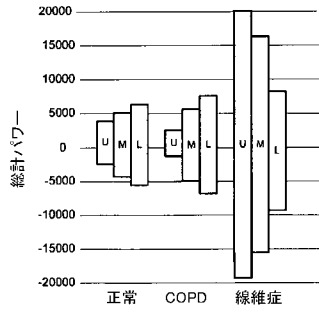
【 図 1 1 A 】



【 図 1 2 】



【 図 1 1 B 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2010/002743

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. 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 practical, search terms used) EP0-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2006/052704 A1 (BABA TATSURO [JP] ET AL) 9 March 2006 (2006-03-09) abstract; figures 10,11 paragraph [0008] paragraph [0095] - paragraph [0096] paragraph [0102] - paragraph [0140] -----	1,4-7
A	US 6 368 286 B1 (WHITMAN ERIC D [US] ET AL) 9 April 2002 (2002-04-09) abstract figure 1 column 2, line 64 - column 3, line 15 ----- -/--	1,4-7
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> 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 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 7 February 2011		Date of mailing of the international search report 17/05/2011
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Möhrs, Sascha

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/IB2010/002743

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>WO 2008/073560 A2 (VERATHON INC; MCMORROW GERALD [US]; FILIPOVA-IVANOVA EKATERINA [US]) 19 June 2008 (2008-06-19) abstract figures 105,106 paragraph [0073] - paragraph [0078] -----</p>	1,4-7
A	<p>TONY F CHAN ET AL: "Active Contours Without Edges", IEEE TRANSACTIONS ON IMAGE PROCESSING, IEEE SERVICE CENTER, PISCATAWAY, NJ, US, vol. 10, no. 2, 1 February 2001 (2001-02-01), XP011025732, ISSN: 1057-7149 abstract -----</p>	7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2010/002743**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.: 2, 3, 8-23, 26, 27
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:

see additional sheet

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.:
1, 4-7

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/IB2010/002743

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1, 4-7

A method of evaluating the functionality of a patients' heart or lung using an algorithm to increase the signal from moving borders.

2. claims: 24, 25, 28

A method of evaluating the functionality of a patients' heart or lung using multiple measurement positions.

International Application No. PCT/IB2010/002743

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Claims Nos.: 2, 3, 8-23, 26, 27

The subject - matter of claims 2, 3, 8 - 23, 26, and 27 relates to diagnostic methods practised on the human or animal body (Rule 39.1 (iv) PCT), for the following reasons: Dependent claims 2, and 3 explicitly state the diagnostic nature of the method: "step of diagnosing a condition of a patient's lung". Claims 8 - 23, 26, and 27 are also considered to describe a diagnostic method because these claims comprise all the steps which are present in a diagnostic method: - collecting data with ultrasound / Doppler imaging; - comparing the data with standard values, which is done by correlating / checking the data for abnormalities; - finding of deviations, which are found automatically as the result from correlating / checking the data for abnormalities; - attributing deviations to a clinical picture, which is clear from the scope of the claims "method for evaluating the functionality of a patient's heart or lungs".

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2010/002743

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(a)	Publication date
US 2006052704	A1	09-03-2006	NONE

US 6368286	B1	09-04-2002	NONE

WO 2008073560	A2	19-06-2008	NONE

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, 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, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(71)出願人 512110628

ワッサーマン、ヨーラム

イスラエル国、ハイファ、アルベルトシュバイツァー 6 8

(74)代理人 100064539

弁理士 右田 登志男

(74)代理人 100103274

弁理士 千且 和也

(74)代理人 100160820

弁理士 佐藤 雄哉

(72)発明者 パルティ、ヨーラム

イスラエル国、3 4 4 0 4 ハイファ、ルース・ストリート 5 1

(72)発明者 レンペル、メイタル

イスラエル国、ラモットメナシェ、メイルハナチャル 1 0 5

(72)発明者 カンター、アイレット

イスラエル国、ヨクネアム、ハチエルモンストリート 1 0

(72)発明者 ワッサーマン、ヨーラム

イスラエル国、ハイファ、アルベルトシュバイツァー 6 8

Fターム(参考) 4C601 DD14 DD15 DE03 DE05 EE05 FF08 JB28 JB43 JB48 JC06

JC09 KK11 KK36

专利名称(译)	经胸肺多普勒超声		
公开(公告)号	JP2013526890A	公开(公告)日	2013-06-27
申请号	JP2012535948	申请日	2010-10-27
[标]申请(专利权)人(译)	约拉姆帕提 Renperumeitaru 坎特孔眼 沃瑟曼偏航羔羊		
申请(专利权)人(译)	班驳, Yoramu 的Lempel, Meitaru 坎特, 鸡眼 沃瑟曼, Yoramu		
[标]发明人	パルティヨールラム レンベルメイタル カンターアイレット ワッサーマンヨールラム		
发明人	パルティ、ヨールラム レンベル、メイタル カンター、アイレット ワッサーマン、ヨールラム		
IPC分类号	A61B8/08 A61B10/00		
CPC分类号	A61B8/02 A61B8/06 A61B8/08 A61B8/0883 A61B8/488 A61B8/5223 A61B8/543 G16H50/30 A61B5/0205 A61B5/044 A61B5/08 A61B8/04 A61B8/463 A61B8/5269 A61B8/5284		
FI分类号	A61B8/08 A61B10/00.L A61B10/00.K		
F-TERM分类号	4C601/DD14 4C601/DD15 4C601/DE03 4C601/DE05 4C601/EE05 4C601/FF08 4C601/JB28 4C601/JB43 4C601/JB48 4C601/JC06 4C601/JC09 4C601/KK11 4C601/KK36		
代理人(译)	佐藤友哉		
其他公开文献	JP6054743B2		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

患者心脏或肺部的运动是由超声能量向患者肺部的传输以及肺部血管与包围血管并充满空气的肺泡之间的运动边界引起的。可以通过检测反射的超声波的多普勒频移进行分析。边界运动是由血管内的压力波引起的，该压力波引起血管的直径波动。检测到的多普勒频移使用一种算法处理，该算法设计为比其他反射超声信号增加来自移动边界的信号，然后显示结果。[选型图]图1

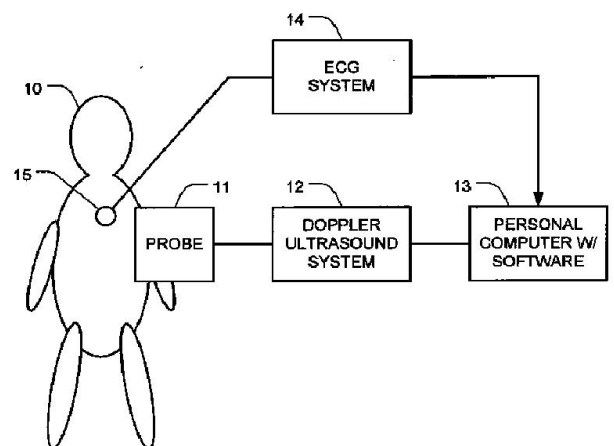


FIG. 1