

(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2008-541980

(P2008-541980A)

(43) 公表日 平成20年11月27日(2008.11.27)

(51) Int.Cl.
A61B 8/06 (2006.01)

F I
A61B 8/06

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 18 頁)

(21) 出願番号 特願2008-515348 (P2008-515348)
 (86) (22) 出願日 平成18年6月2日(2006.6.2)
 (85) 翻訳文提出日 平成19年12月5日(2007.12.5)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2006/051774
 (87) 国際公開番号 W02006/131867
 (87) 国際公開日 平成18年12月14日(2006.12.14)
 (31) 優先権主張番号 60/687,845
 (32) 優先日 平成17年6月6日(2005.6.6)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

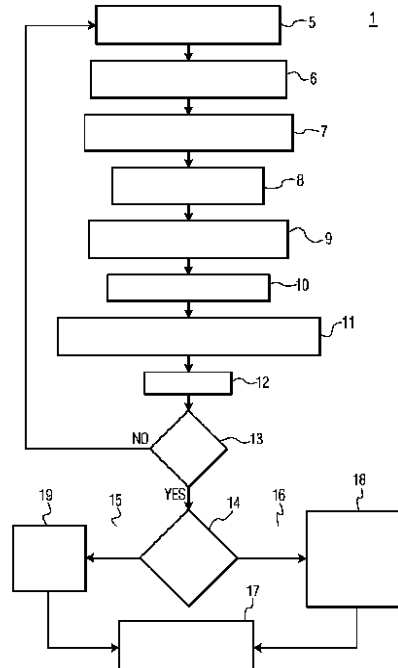
(71) 出願人 590000248
 コーニンクレッカ フィリップス エレクトロニクス エヌ ヴィ
 オランダ国 5621 ペーアー アインドーフエン フルーネヴァウツウェッハ 1
 (74) 代理人 100070150
 弁理士 伊東 忠彦
 (74) 代理人 100091214
 弁理士 大貫 進介
 (74) 代理人 100107766
 弁理士 伊東 忠重

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 細動脈中の超音波造影剤を検出する方法及び装置

(57) 【要約】

本発明は、患者の毛細血管内の造影剤のほぼ全てのマイクロバブルが排除され、且つ超音波撮影に応答する組織信号が抑圧される、細動脈内の造影剤のマイクロバブルを超音波撮影する方法及び装置を提供する。この方法及び装置は、ストレス試験を必要とせずに冠動脈疾患を検出する超音波撮影を可能にする。



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

患者の身体の詳細動脈内にある超音波造影剤を検出する装置であって：

制御手段を具備した操作盤を含む超音波撮影機器を有し；

前記制御手段の 1 つは、造影剤検出及び組織抑圧のための画像モードを選択するように設定され；

前記制御手段の別の 1 つはメカニカルインデックスを、前記患者内の前記造影剤のマイクロバブルを破壊する値に設定し；

前記制御手段の別の 1 つはフレームレートを、より大きい血管が前記患者の前記細動脈内の前記造影剤で補給されることを可能にする値に設定し；

前記制御手段の他の画像制御手段は、超音波画像の最良の視覚化を得るための最適設定に設定され；

前記造影剤は前記患者に注射又は注入され；

利得、メカニカルインデックス、フレームレート、造影剤送達のための多数の制御手段の少なくとも 1 つは、前記造影剤の到達に際して、最適化された設定に設定され；

前記超音波撮影機器は前記患者の前記細動脈に補給された前記造影剤のマイクロバブルの画像を受け取り；

前記超音波撮影機器は、受信した画像を正規化し；且つ

前記超音波撮影機器は、正規化された画像を該超音波撮影機器に画像又はグラフとして表示する表示画面を有する；

装置。

【請求項 2】

前記メカニカルインデックスは 0.2 から 0.8 の範囲内の値に設定される、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 3】

前記フレームレートは 1 Hz から 25 Hz の範囲内の値に設定される、請求項 2 に記載の装置。

【請求項 4】

前記メカニカルインデックスが前記範囲内の前記値に設定されることにより前記患者の毛細血管及び前記細動脈内のマイクロバブルが破壊され、前記フレームレートの前記範囲内の前記値により設定される短い時間は、前記造影剤が前記毛細血管に補給されるには短すぎる時間であり、超音波撮影への組織信号の応答は、前記短い時間の間に前記細動脈に補給された前記造影剤のマイクロバブルによる非線形応答と比較して線形であり、それにより、前記超音波撮影機器が前記組織信号を抑圧して、前記患者の前記細動脈内にある前記造影剤のマイクロバブルを撮影することを可能にする、請求項 3 に記載の装置。

【請求項 5】

前記超音波撮影機器は、組織信号の線形な信号及び / 又は非線形な高調波信号が互いに打ち消し合うように、前記組織信号のパルス間で振幅及び位相を変化させるための制御手段セットを有し；且つ

前記メカニカルインデックスは、毛細血管内のマイクロバブルを排除するレベルに設定される；

請求項 1 に記載の装置。

【請求項 6】

前記超音波撮影機器は、超音波が、送信信号の信号対雑音比を増大させるように更に長い波形に送信時に変換され、且つ解像度の損失を取り戻すように受信時に圧縮される、符号化波形技術を使用する、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 7】

患者の身体の詳細動脈内にある超音波造影剤を検出する超音波撮影装置であって：

造影剤破壊のための画像モードを選択するための制御手段を含む制御手段群を具備した操作盤を有し；

10

20

30

40

50

前記制御手段群は、前記患者内の前記造影剤のマイクロバブルを破壊するようにメカニカルインデックスを設定するための制御手段を含み；

前記制御手段群は、より大きい血管が前記患者の前記細動脈内の前記造影剤で補給されるように当該超音波撮影装置のフレームレートを設定するための制御手段を含み；

前記制御手段群は、造影剤検出及び組織抑圧のためのトリガーされる撮影フレームの撮影モードを選択するための制御手段を含み；

前記制御手段群は、破壊的な設定とは独立して、前記トリガーされる撮影フレームの画像パラメータを最適化するように設定される制御手段を含み；

前記造影剤は前記患者に注射又は注入され；

利得、メカニカルインデックス、フレームレート、造影剤送達のための多数の制御手段の少なくとも1つは、前記造影剤の到達に際して、最適化された設定に設定され；

当該超音波撮影装置は前記患者の前記細動脈に補給された前記造影剤のマイクロバブルの画像を受け取り；

当該超音波撮影装置は、受信した画像を正規化し；且つ

当該超音波撮影装置は、正規化された画像を当該超音波撮影装置に画像又はグラフとして表示する表示画面を有する；

装置。

【請求項 8】

パルス群が少なくとも2つの相異なる振幅を有し且つ基本波周波数を撮影するようにフィルタが設定されたマルチパルス組織抑圧技術を含む、前記トリガーされる撮影フレームの画像部分を最適化するように設定される制御手段セットを更に有し、破壊的な撮影の前記メカニカルインデックスは、有限の厚さを有する平面又は部分ボリューム内でマイクロバブルの破壊が起こるように設定され、破壊的な撮影の前記フレームレートは、前記細動脈が前記造影剤で補給されるのに十分であるが毛細血管が前記造影剤で補給されるには不十分であるフレーム間隔となるように設定される、請求項7に記載の装置。

【請求項 9】

破壊的な撮影の前記メカニカルインデックスは0.2以上にされる、請求項8に記載の装置。

【請求項 10】

トリガーされる撮影の前記メカニカルインデックスは0.5以上にされる、請求項8に記載の装置。

【請求項 11】

破壊的な撮影の前記フレームレートは25 Hz以下にされる、請求項8に記載の装置。

【請求項 12】

細動脈の血液量の正確な評価を実現するために、心筋における信号が、左心腔又は心筋内血管などの大きい血液プールに正規化される、請求項8に記載の装置。

【請求項 13】

所与の関心領域内の強度が心サイクル全体にわたって測定される、請求項8に記載の装置。

【請求項 14】

撮影が心電図に同期化される、請求項8に記載の装置。

【請求項 15】

患者の心サイクル内のトリガーされるフレームは、検出ビーム幅を増大させるために、より高いパワーを使用する、請求項8に記載の装置。

【請求項 16】

患者の心サイクル内のトリガーされるフレームは、検出ビーム幅を増大させるために、異なるフォーカシング又は仰角のビーム幅を有する、請求項8に記載の装置。

【請求項 17】

患者の心サイクル内のトリガーされるフレームは、検出ビーム幅を増大させるために、周波数又はパルス長が異なる送信波形を有する、請求項8に記載の装置。

10

20

30

40

50

【請求項 18】

超高調波法及びパワードップラー法を含む検出技術の何れかが、トリガーされる撮影に使用される、請求項 7 に記載の装置。

【請求項 19】

心サイクル当たり拡張期の一時点及び収縮期の一時点にてトリガーが行われる、請求項 8 に記載の装置。

【請求項 20】

前記超音波撮影機器は、線形信号及び高調波信号を打ち消すように組み合わせられた異なる位相又はピーク振幅の何れかを含む、相異なる振幅を有する少なくとも 3 つのパルスが提供されるマルチパルス組織抑圧技術を使用し、基本波周波数及び高調波周波数の少なくとも一部で撮影するようにフィルタが設定され、前記メカニカルインデックスは、有限の厚さを有する平面又は部分ボリューム内でマイクロバブルの破壊が起こるように設定され、前記フレームレートは、前記細動脈が前記造影剤で補給されるのに十分であるが毛細血管が前記造影剤で補給されるには不十分であるフレーム間隔となるように設定される、請求項 1 に記載の装置。

10

【請求項 21】

超音波信号が、送信信号の信号対雑音比を増大させるように更に長い波形に送信時に変換され、且つ解像度の損失を取り戻すように受信時に圧縮される、符号化波形技術を使用する、請求項 7 に記載の装置。

【請求項 22】

当該超音波撮影装置は、超音波信号が、送信信号の信号対雑音比を増大させるように更に長い波形に送信時に変換され、且つ解像度の損失を取り戻すように受信時に圧縮される、符号化波形技術を使用し、該符号化波形技術は、符号化された波形の振幅及び / 又は位相を変化させるマルチパルス技術とともに使用される、請求項 21 に記載の装置。

20

【請求項 23】

患者の身体の細動脈内にある超音波造影剤を検出する方法であって：

造影剤検出及び組織抑圧のための画像モードを選択する段階；

超音波撮影装置のメカニカルインデックスを、前記患者内の前記造影剤のマイクロバブルに設定する段階；

前記超音波撮影装置のフレームレートを、より大きい血管が前記患者の前記細動脈内の前記造影剤で補給されるように設定する段階；

30

前記超音波撮影装置の他の画像設定を、超音波画像の最良の視覚化が得られるように設定する段階；

前記造影剤を前記患者に注射又は注入する段階；

利得、メカニカルインデックス、フレームレート、造影剤送達のための多数の制御手段の少なくとも 1 つを、前記造影剤の到達に際して最適化する段階；

前記患者の前記細動脈に補給された前記造影剤のマイクロバブルの画像を収集する段階

；

収集した画像を正規化する段階；及び

正規化された画像を前記超音波撮影装置に画像又はグラフとして表示する段階；

40

を有する方法。

【請求項 24】

前記メカニカルインデックスを 0.2 から 0.8 の範囲内の値に設定する段階、を更に有する請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

前記フレームレートを 1 Hz から 25 Hz の範囲内の値に設定する段階、を更に有する請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

前記メカニカルインデックスが前記範囲内の前記値に設定されることにより前記患者の毛細血管及び前記細動脈内のマイクロバブルが破壊され、前記フレームレートの前記範囲

50

内の前記値により設定される短い時間は、前記造影剤が前記毛細血管に補給されるには短すぎる時間であり、超音波撮影への組織信号の応答は、前記短い時間の間に前記細動脈に補給された前記造影剤のマイクロバブルによる非線形応答と比較して線形であり、それにより、前記超音波撮影装置が前記組織信号を抑圧して、前記患者の前記細動脈内にある前記造影剤のマイクロバブルを撮影することを可能にする、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 7】

前記超音波撮影装置は、組織信号の線形な信号及び / 又は非線形な高調波信号が互いに打ち消し合うように、前記組織信号のパルス間で振幅及び位相を変化させる段階；及び前記メカニカルインデックスを、毛細血管内のマイクロバブルを排除するレベルに設定する段階；

10

を更に有する請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 8】

前記超音波撮影装置は、超音波が、送信信号の信号対雑音比を増大させるように更に長い波形に送信時に変換され、且つ解像度の損失を取り戻すように受信時に圧縮される、符号化波形技術を使用する、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 9】

患者の身体の細動脈内にある超音波造影剤を検出する方法であって：

造影剤破壊のための画像モードを選択する段階；

前記患者内の前記造影剤のマイクロバブルを破壊するように超音波撮影装置のメカニカルインデックスを設定する段階；

20

より大きい血管が前記患者の前記細動脈内の前記造影剤で補給されるように前記超音波撮影装置のフレームレートを設定する段階；

第 1 の破壊的モードとは独立した、トリガーされる撮影フレームのための撮影モードを選択する段階；

第 1 の前記破壊的モードとは独立して、前記トリガーされる撮影フレームの画像パラメータを最適化する段階；

前記造影剤を前記患者に注射又は注入する段階；

利得、メカニカルインデックス、フレームレート、造影剤送達のための多数の制御手段の少なくとも 1 つを、前記造影剤の到達に際して最適化する段階；

前記患者の前記細動脈に補給された前記造影剤のマイクロバブルの画像を収集する段階；

30

収集した画像を正規化する段階；及び

正規化された画像を前記超音波撮影装置に画像又はグラフとして表示する段階；

を有する方法。

【請求項 3 0】

パルス群が少なくとも 2 つの相異なる振幅を有し且つ基本波周波数を撮影するようにフィルタが設定されたマルチパルス組織抑圧技術を含む、前記トリガーされる撮影フレームの画像部分を最適化するように制御手段セットを設定する段階を更に有し、破壊的な撮影の前記メカニカルインデックスは、有限の厚さを有する平面又は部分ボリューム内でマイクロバブルの破壊が起こるように設定され、前記フレームレートは、前記細動脈が前記造影剤で補給されるのに十分であるが毛細血管が前記造影剤で補給されるには不十分であるフレーム間隔となるように設定される、請求項 2 9 に記載の方法。

40

【請求項 3 1】

破壊的な撮影の前記メカニカルインデックスは 0 . 2 以上にされる、請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 2】

トリガーされる撮影の前記メカニカルインデックスは 0 . 5 以上にされる、請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 3】

破壊的な撮影の前記フレームレートは 2 5 H z 以下にされる、請求項 2 9 に記載の方法

50

。

【請求項 3 4】

細動脈の血液量の正確な評価を実現するために、心筋における信号が、左心腔又は心筋内血管などの大きい血液プールに正規化される、請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 5】

所与の関心領域内の強度が心サイクル全体にわたって測定される、請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 6】

撮影が心電図に同期化される、請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 7】

患者の心サイクル内のトリガーされるフレームは、検出ビーム幅を増大させるために、より高いパワーを使用する、請求項 2 9 に記載の方法。

10

【請求項 3 8】

患者の心サイクル内のトリガーされるフレームは、検出ビーム幅を増大させるために、異なるフォーカシング又は仰角のビーム幅を有する、請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 9】

患者の心サイクル内のトリガーされるフレームは、検出ビーム幅を増大させるために、周波数又はパルス長が異なる送信波形を有する、請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 4 0】

超高調波法及びパワードップラー法を含む検出技術の何れかが、トリガーされる撮影に使用される、請求項 2 9 に記載の方法。

20

【請求項 4 1】

心サイクル当たり拡張期の一時点及び収縮期の一時点のみにてトリガーが行われる、請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 4 2】

前記超音波撮影装置は、線形信号及び高調波信号を打ち消すように組み合わせられた異なる位相又はピーク振幅の何れかを含む、相異なる振幅を有する少なくとも 3 つのパルスが提供されるマルチパルス組織抑圧技術を使用し、基本波周波数及び高調波周波数の少なくとも一部で撮影するようにフィルタが設定され、前記メカニカルインデックスは、有限の厚さを有する平面又は部分ボリューム内でマイクロバブルの破壊が起こるように設定され、前記フレームレートは、前記細動脈が前記造影剤で補給されるのに十分であるが毛細血管が前記造影剤で補給されるには不十分であるフレーム間隔となるように設定される、請求項 2 9 に記載の方法。

30

【請求項 4 3】

前記超音波撮影装置は、超音波信号が、送信信号の信号対雑音比を増大させるように更に長い波形に送信時に変換され、且つ解像度の損失を取り戻すように受信時に圧縮される、符号化波形技術を使用する、請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 4 4】

前記超音波撮影装置は、超音波信号が、送信信号の信号対雑音比を増大させるように更に長い波形に送信時に変換され、且つ解像度の損失を取り戻すように受信時に圧縮される、符号化波形技術を使用し、該符号化波形技術は、符号化された波形の振幅及び/又は位相を変化させるマルチパルス技術とともに使用される、請求項 2 9 に記載の方法。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、細動脈中の超音波造影剤を検出する方法及び装置に関する。本発明は、具体的には、細動脈を含む大きい方の血管中の超音波造影剤の微小気泡（マイクロバブル）の存在を検出することによって、ストレス試験を必要とせずに冠動脈疾患を診断することに関する。

【背景技術】

50

【 0 0 0 2 】

超音波造影剤は血管内の追跡子（トレーサー）の機能を果たし、様々に使用することが世界中で認可されている。米国においては、FDAによって、エコー診断において心内膜境界の描写を支援するように左心室の混濁に造影剤を使用することが認可されている。欧州においては、マクロ血管及び微小血管の強調を含む放射線表示がある。しかしながら、多数の臨床研究は造影剤をその他に使用する方向に進んでいる。心筋のかん流（perfusion）を評価することが可能な心筋コントラストエコー（MCE）法は、エコー研究の最も熱い分野の1つである。MCE評価の最初のFDA認可は2006年にも下り、その他もそれに続くと思われる。

【 0 0 0 3 】

冠動脈疾患（CAD）を評価するためには、一般に、患者は何らかの種類のストレス試験を受けなければならない。これは、主冠動脈の1つ内の狭窄（部分閉塞）が停滞している冠血流を維持することを補償しようとする心臓の能力によるものである。この補償は狭窄での圧力低下を打ち消す細動脈の拡張によって起こる。これは、毛細血管圧を維持する助けとなるものであり、かん流を維持するために重要なものである。しかしながら、約85 - 90%の狭窄の後には、人体はその冠血流予備能（すなわち、細動脈を拡張する能力）を使い尽くしてしまう。狭窄を85 - 90%より大きくするため、停滞している血流は減少し始める。CADと停滞している流れを制限しない狭窄とを有する患者を診断するために、何らかの種類のストレス試験が、ECG、エコー又は核血流の何れかをを用いて行われる。これらの試験は、より高い心拍を得るために患者がトレッドミル上を走ること、又は変力薬（すなわち、ドブタミン）又は血管拡張剤を使用することを必要とする。これらの何れの試験も、時間がかかり、幾らかの危険性があり、そして患者にとって不快なものである。

【 0 0 0 4 】

心サイクルの収縮期部分において、心臓の収縮は血液を小静脈へと絞り出すとともに、血液を細動脈へと戻す。例えば冠動脈狭窄の場合など、細動脈内の血液量が増大される場合、より多くの血液がこれらの血管から絞り出される。この血液の速度は、毛細血管内のそれより遙かに高くなる。このことにより、収縮期における速度の相違に基づいて細動脈を分離する可能性もたらされる。非常に強い組織信号の存在下では、これらの血管は小さすぎてドップラー信号を取得することができないので、別の方法が用いられなければならない。1つのこのような方法は、血液からの信号を強調するためにマイクロバブルを用いることである。超音波でマイクロバブルを破壊することが可能であり、この破壊が細動脈からの信号を分離するために使用される。

【 0 0 0 5 】

撮影面内のマイクロバブルを破壊するのに十分な高さのエネルギーを有する超音波と、細動脈内のマイクロバブルがスキャン面に逆流するのに十分な時間を有するようなフレームレートとを用いて撮影することにより、細動脈内のマイクロバブルを分離することができる。これらの破壊的パワーレベル、及びおよそ1 - 2 Hz以上のフレームレートでは、マイクロバブルは毛細血管に到達するのに十分な時間を有さない。しかしながら、これを可能にするため、破壊的であるメカニカルインデックス（MI）（すなわち、MI 0.2）における組織信号を抑圧しながら少数のマイクロバブルを検知する撮影技術が開発されなければならない。純粋に高調波に基づく技術は、しばしば、マイクロバブルを破壊するのに必要なパワーにおける組織の高調波信号の存在のために、乏しい組織抑圧性を有する。故に、これらの技術を用いると、組織信号は造影剤からの信号を隠してしまうことになる。高調波間（すなわち、超高調波（ウルトラハーモニック））で撮影することに基づく、あるいはパワードップラー法を用いる、細動脈を撮影する技術が特許文献1に開示されている。これらの技術は、これらの破壊的MIにおける組織信号を低減する上で有効であるが、効果的に機能するパワーレベル（典型的に、造影剤及び患者に依存して $0.2 < MI < 0.8$ ）及びフレームレート（典型的に、5 フレームレート 25 Hz）での信号対雑音比が不十分であるという問題を有する。更に高いパワーレベルにおいては、これ

10

20

30

40

50

らの技術における信号対雑音比は増大されるが、“より厚いスライス”の心筋内の造影剤が破壊されるので、十分な数のマイクロバブルが、画像面又は部分ボリュームを、さらには細動脈内を、満たすことを可能にするために、フレームレートを更に低下させる必要がある。これらの技術を更に低いフレームレートで機能させることは、細動脈が補給される時間を長くすることができるが、同時に、毛細血管信号から細動脈信号を分離することが一層と困難になる。何故なら、毛細血管が補給される時間も長くなるからである。他の例では、より高いMIが、より高いフレームレートで使用され得るが、これは、信号対雑音比を増大させて心筋の多くを減衰させるために、より多量の造影剤を必要とする。パワードブレンダー法の更なる欠点は、心臓が運動している心サイクル部分で使用されると、動きアーチファクトに悩まされることである。

10

【0006】

マイクロバブルを破壊するのに必要なパワーレベルで良好な組織抑圧及び信号対雑音比を実現しようとする1つの撮影技術は、線形な組織信号を抑圧するようにパルス間で振幅及び/又は位相を変化させるものである。1つの考え得る技術が、このようにして使用されてはいないが、特許文献2に記載されている。この特許文献には、送信パルス群の間で振幅を変化させることと、線形信号を抑圧するように受信中にこれらのパルス群を組み合わせることを含むマルチパルス技術が記載されている。この技術を用いると、送信パルス群の間での振幅変化及び必要に応じての位相変化を有するその他のマルチパルス技術と同様に、マイクロバブルは基本波において強い非線形応答を示す一方で、組織は基本波周波数で比較的線形な挙動を示すので抑圧される。この基本周波数での組織抑圧は、しばしばマイクロバブルを破壊するのに必要な閾値未満である低いMI (> 0.1程度)で組織の高調波信号が存在する純粋に高調波に基づく技術とは対照的である。また、基本周波数で動作するとき、高調波で動作するときより減衰が遙かに小さいので、信号対雑音比が向上される。

20

【0007】

また、パルス群の間で振幅及び場合により位相を変化させることと、線形及び/又は非線形組織高調波信号が打ち消し合うようにパルス群を組み合わせることに基づくマルチパルス技術が存在している(特許文献3)。

【0008】

これらの非線形検出技術を用いると、大抵の造影剤にとって破壊的である0.2以上のMIで撮影すること、及び高調波での撮影の場合であっても最小の組織信号を有することが可能である。25Hz以下のフレームレートにより、何らかの細動脈補給が起こるのに十分な時間がもたらされる。

30

【0009】

細動脈のコントラスト信号の感度及び信号対雑音比を更に向上させる手段として、“符号化(coded)”波形が使用され得る。符号化波形は、特許文献4に記載されており、信号対雑音比を増大させるように更に長い波形を送信することを含んでいる。受信時に適切な“復号化”を用い、解像度の損失を取り戻すように戻りパルスを圧縮することが可能である。例えば、“チャープ波(chirp)”は、周波数が時間とともに増大(‘アップチャープ’)又は低下(‘ダウンチャープ’)する信号であり、“符号化”波形の特別な場合である。これらの波形は、符号化信号の振幅及び/又は位相を変化させ、受信時にそれらを復号化し、そして、それらを線形及び/又は非線形信号を抑圧するように組み合わせることによって、上述のマルチパルス検出技術と組み合わせて使用されることもできる。

40

【0010】

感度はまた、造影剤を破壊するのに十分な高さのMI(例えば、マイクロバブルの特性に依存して0.2-0.8)を心サイクル全体で使用するが、細動脈内の血液を撮影面に“絞り出す”心サイクル部分である収縮期においては更に高いMI(例えば、1.0)を使用する撮影シーケンスを用いることによっても向上されることが可能である。これは、より多くのマイクロバブルを撮影するように検出ビーム幅を増大させること、及びより高いパワーレベルの結果として各マイクロバブルからの後方散乱を増大させることによって、信

50

号対雑音比を向上させる。同一の効果を得るために、例えばフォーカシング又はアポディゼーションを介してビーム幅を増大させるなど、その他の技術が用いられることもできる。マトリクス型トランスデューサは、このような仰角 (elevation) の制御を可能にする。

【 0 0 1 1 】

結果を意味のあるものにするため、造影剤の濃度を較正することが重要である。これは、心サイクル全体にわたる心筋の強度を測定し、一般的に心臓拡張期中に見られる大きい心筋内血管に正規化することによって行われ得る (特許文献 1)。これは、上述のようにトリガーされて撮影する状況においては、比較のために拡張期中に第 2 のフレームがトリガーされることを必要とする。考え得る他の一手法は、100%血液量を表す大きい血液プールに正規化することである。これは、左心腔 (特許文献 5 参照) 又は心筋内の大きい血管にあり得る。例えば、収縮期中の心筋内の強度が左心腔より 20 dB だけ低く、且つマイクロバブルの濃度が依然として線形のドーズ範囲にあった場合、心筋の細動脈の血液量は 1% である。

【特許文献 1】米国特許第 6 7 3 0 0 3 6 号明細書

【特許文献 2】米国特許第 5 5 7 7 5 0 5 号明細書

【特許文献 3】米国特許第 6 3 6 1 4 9 8 号明細書

【特許文献 4】米国特許第 6 0 5 0 9 4 7 号明細書

【特許文献 5】米国特許第 6 2 5 8 0 3 3 号明細書

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 1 2 】

本発明は、患者の毛細血管内の造影剤のほぼ全てのマイクロバブルが排除され、且つ超音波撮影に応答する組織信号が抑圧される、細動脈内の造影剤のマイクロバブルを超音波撮影する方法及び装置を提供することを目的とする。この方法及び装置は、ストレス試験を必要とせずに冠動脈疾患を検出する超音波撮影を可能にする。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 3 】

本発明はストレス試験を行うことなく冠動脈疾患 (CAD) を診断するために使用され得るものである。本発明はまた、CAD の素早いスクリーニング手段としての役割を果たし得るものである。

【 0 0 1 4 】

本発明の一態様に従って提供される患者の身体の細動脈内にある超音波造影剤を検出する装置は、制御手段を具備した操作盤を含む超音波撮影機器を有し、制御手段の 1 つは、造影剤検出及び組織抑圧のための画像モードを選択するように設定され、制御手段の別の 1 つはメカニカルインデックスを、患者内の造影剤のマイクロバブルを破壊する値に設定し、制御手段の別の 1 つはフレームレートを、より大きい血管が患者の細動脈内の造影剤で補給されることを可能にする値に設定し、制御手段の他の画像制御手段は、超音波画像の最良の視覚化を得るための最適設定に設定され、造影剤は患者に注射又は注入され、利得、メカニカルインデックス、フレームレート、造影剤送達のための多数の制御手段の少なくとも 1 つは、造影剤の到達に際して、最適化された設定に設定され、超音波撮影機器は患者の細動脈に補給された造影剤のマイクロバブルの画像を受け取り、受信した画像を正規化し、且つ超音波撮影機器は正規化された画像を該超音波撮影機器に画像又はグラフとして表示する表示画面を有する。

【 0 0 1 5 】

本発明の他の一態様に従って提供される患者の身体の細動脈内にある超音波造影剤を検出する超音波撮影装置は、造影剤破壊のための画像モードを選択するための制御手段を含む制御手段群を具備した操作盤を有し、制御手段群は、患者内の造影剤のマイクロバブルを破壊するようにメカニカルインデックスを設定するための制御手段を含み、制御手段群は、より大きい血管が患者の細動脈内の造影剤で補給されるように当該超音波撮影装置の

フレームレートを設定するための制御手段を含み、制御手段群は、造影剤検出及び組織抑圧のためのトリガーされる撮影フレームの撮影モードを選択するための制御手段を含み、制御手段群は、破壊的な設定とは独立して、トリガーされる撮影フレームの画像パラメータを最適化するように設定される制御手段を含み、造影剤は患者に注射又は注入され、利得、メカニカルインデックス、フレームレート、造影剤送達のための多数の制御手段の少なくとも1つは、造影剤の到達に際して、最適化された設定に設定され、当該超音波撮影装置は患者の細動脈に補給された造影剤のマイクロバブルの画像を受け取り、受信した画像を正規化し、且つ当該超音波撮影装置は、正規化された画像を当該超音波撮影装置に画像又はグラフとして表示する表示画面を有する。

【0016】

本発明の他の一態様に従って提供される患者の身体の細動脈内にある超音波造影剤を検出する方法は、造影剤検出及び組織抑圧のための画像モードを選択する段階、超音波撮影装置のメカニカルインデックスを、患者内の造影剤のマイクロバブルに設定する段階、超音波撮影装置のフレームレートを、より大きい血管が患者の細動脈内の造影剤で補給されるように設定する段階、超音波撮影装置の他の画像設定を、超音波画像の最良の視覚化が得られるように設定する段階、造影剤を患者に注射又は注入する段階、利得、メカニカルインデックス、フレームレート、造影剤送達のための多数の制御手段の少なくとも1つを、造影剤の到達に際して最適化する段階、患者の細動脈に補給された造影剤のマイクロバブルの画像を収集する段階、収集した画像を正規化する段階、及び正規化された画像を超音波撮影装置に画像又はグラフとして表示する段階を有する。

【0017】

本発明の他の一態様に従って提供される患者の身体の細動脈内にある超音波造影剤を検出する方法は、造影剤破壊のための画像モードを選択する段階、患者内の造影剤のマイクロバブルを破壊するように超音波撮影装置のメカニカルインデックスを設定する段階、より大きい血管が前記患者の細動脈内の造影剤で補給されるように超音波撮影装置のフレームレートを設定する段階、第1の破壊的モードとは独立した、トリガーされる撮影フレームのための撮影モードを選択する段階、第1の破壊的モードとは独立して、トリガーされる撮影フレームの画像パラメータを最適化する段階、造影剤を患者に注射又は注入する段階、利得、メカニカルインデックス、フレームレート、造影剤送達のための多数の制御手段の少なくとも1つを、造影剤の到達に際して最適化する段階、患者の細動脈に補給された造影剤のマイクロバブルの画像を収集する段階、収集した画像を正規化する段階、及び正規化された画像を超音波撮影装置に画像又はグラフとして表示する段階を有する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0018】

続いて図1-3を参照するに、図1は本発明に従った第1の撮影技術を例示するフローチャートである。

【0019】

図1に示されるように、先ず段階5にて、撮影する3次元(3D)部分ボリューム又は撮影面が、例えば患者の身体の頂部位置などに置かれた超音波撮影装置(例えば、フィリップス社製ソノス7500)のコンソール上で選択される。

【0020】

本発明は、部分ボリュームが高さ方向の寸法で1つの平面より大きい、横方向にはそれより小さい寸法に相当するとき、1つの平面より多くを含む部分ボリューム内を撮影することを可能にする。マトリクス型トランスデューサは部分ボリュームを用いることが可能である。

【0021】

次に段階6にて、造影剤破壊及び組織抑圧のために撮影モードが選択される。この第1の技術の場合、この選択は、例えば細動脈などの大きい方の血管に造影剤を補給するのに十分な時間が得られるように、マイクロバブル破壊のメカニカルインデックス(MI)を設定する段階7、及びフレームレートを設定する段階8を含み得る。このメカニカルイン

10

20

30

40

50

デックスは、好ましくは、0.2から0.8の範囲内の値に設定される。フレームレートは、好ましくは、1 Hzから25 Hzの範囲内の値に設定される。

【0022】

この第1の技術の場合、超音波撮影装置のコンソール上での制御を用いて振幅及び位相変調を組み合わせたマルチパルス技術を使用することによって、線形組織信号と、場合により二次の非線形組織信号とが、組織の雑音が抑圧されるようにパルス群を組み合わせることによって画像化から排除される。パワー及びフレームレートは、毛細血管からのマイクロパルス信号が排除されるように選定される。

【0023】

図1の段階9にて、例えば画像の最良の視覚化のための利得など、その他の画像設定が超音波撮影装置上で設定される。そして段階10にて、造影剤が患者の身体に注射又は注入される。造影剤が到達すると、段階11にて、超音波装置の利得、メカニカルインデックス、フレームレート、造影剤送達制御が最適設定に設定される。

10

【0024】

段階12にて、超音波撮影装置は患者の身体の画像を取得し、段階13にて全ての画像が取得されると(段階14)、画像は後述されるように、左心腔(段階15)又は心筋(段階16)の何れかの強度に対して較正あるいは正規化され、左心腔強度(段階19)、又は拡張期強度若しくは心筋強度の何れか(段階18)に対する適当な正規化が得られる。正規化された値に基づいて、段階17にて、結果の画像又はグラフが得られる。

【0025】

本発明に係る第1の技術は、基本波検出技術を使用することを開示しており、先出の特許文献1にて開示された技術とは異なっている。特許文献1は高調波又は超高調波の使用に基づく技術(高調波間でのフィルタリング)を開示するものである。この第1の技術は、これらに限られないが特許文献2及び3に記載された技術を含む、非線形な基本波技術を用いるものである。これらの技術は、この第1の技術を用いると、撮影のために本発明が必要とするメカニカルインデックス範囲(典型的に、 $0.2 < MI < 0.8$)内で非常に良好に組織を抑圧する。

20

【0026】

較正/正規化は造影剤の量を評価するために必要である。何故なら、所与のフレームの強度に影響を及ぼすものが多数存在するからである。造影剤の投与量が多いほど強度は高くなり、また、利得又はパワーが大きいほど強度は高くなる。従って、造影剤の濃度を決定するためには、所与のフレーム内の所与の関心領域の強度を比較する何らかの対象がなければならない。1つの場合として、収縮末期のフレームにおける心筋の強度が拡張末期のフレームにおける心筋の強度と比較されることができる。例えば、収縮末期の強度が拡張末期の強度より6 dB低いと、心サイクル内での変化は6 dBとなる。他の例では、収縮/拡張比(すなわち、収縮期強度/拡張期強度)が生成され得る。6 dBの場合、強度の比は0.25である。正規化するその他の方式は、左心腔と局所的に比較することである。局所的に比較することは重要である(すなわち、ほぼ同一深さであるので、MI及びビーム特性を含む音響パラメータは組織内と心腔内とで最大限に等しくなる)。左心腔は100%血液であるので、心筋の強度の左心腔の強度に対する比は、血液の割合(例えば、毛細血管内の気泡の破壊によって細動脈を分離したと仮定して、細動脈内の気泡)の指標を与えることになる。

30

40

【0027】

フレームレートは時間、故に、撮影されている血管の速度を制御する。大きい血管では速度が大きくなるので、より高いフレームレートは、細動脈に加えて、より大きい冠動脈をも分離する助けとなる。例えば心筋内の冠動脈などの、より大きい血管の視覚化は、主として拡張期において見られ、撮影モード、メカニカルインデックス、フレームレート、利得、及び造影剤注入速度などのシステム設定を決定する助けとなる。それらはまた、収縮期の強度を正規化する手段を提供する。

【0028】

50

図 2 及び 3 は、超音波撮影装置によって高めのパワーで撮影が行われる患者の心サイクル部分、すなわち、収縮期中の 1 つのトリガー及び拡張期中の 1 つのトリガー、が選択されるトリガーモードの場合に関する本発明の第 2 の技術を示している。心サイクルの残りの部分は低めのパワーで撮影される。高パワー撮影ではメカニカルインデックスは約 0.5 又はそれより高く設定される。

【 0 0 2 9 】

図 3 は、図 2 のフローチャートにて説明される第 2 の技術を用いる、収縮期及び拡張期のトリガーフレームを示している。図 2 のフローチャートは、トリガーされる状況又は第 2 の技術に関するものであることを除いて、図 1 のそれと同様である。図 2 においてもやはり、段階 2 1 にて、撮影する部分ボリューム又は撮影面が超音波撮影装置によって選択される。段階 2 2 にて、マイクロバブル破壊のための撮影モードが選択される。段階 2 3 にて、メカニカルインデックスが 0.2 以上に設定される。段階 2 4 にて、例えば細動脈などの、より大きい血管のためにフレームレートが 25 Hz 以下に設定される。そして段階 2 5 にて、トリガー画像に関して造影剤破壊の画像モードが選択される。

10

【 0 0 3 0 】

段階 2 6 にて、例えば R 波からの遅延、メカニカルインデックス、フォーカシング等の設定といった撮影パラメータが、トリガー画像に関して最適化される。段階 2 7 にて、例えば利得などのその他の設定が画像の最良の視覚化のために最適化される。段階群 2 8 - 3 7 は図 1 の段階群と同様である。すなわち、造影剤を患者に注射又は注入する段階 2 8 ; 造影剤の到達に際しての、利得、メカニカルインデックス、フレームレート、造影剤送達設定の最適化段階 2 9 ; 画像の収集段階 3 0 ; 全ての画像が撮影されたかの確認段階 3 1 ; 左心腔 (段階 3 3) 又は心筋 (段階 3 5) の何れかの強度に対する正規化を有する処理段階 3 2、左心腔 (段階 3 3) の場合の左心腔強度への正規化段階 3 4、心筋 (段階 3 5) の場合の拡張期心筋強度又はピーク心筋強度の何れかに対する正規化段階 3 6、超音波撮影装置の画面上への表示のための、これら正規化された値に基づく結果の画像又はグラフの取得段階 3 7 である。

20

【 0 0 3 1 】

この第 2 の技術を用いると、トリガーフレームと非トリガーフレームとで検出技術及び送信・受信パラメータを異ならせることが可能である。この場合の検出技術は、図 1 における第 1 の技術に加え、高調波間 (超高調波) 又は高調波のエネルギーを受信するように設定されたフィルタを用いる技術、及びパワードブラー法を含むものとなる。

30

【 0 0 3 2 】

現段階で好適と考えられる実施形態が開示目的で説明されてきたが、これらの実施形態は、当業者によって方法段階の構成及び装置部品に数多くの変更が為され得るものである。そのような変更は添付の特許請求の範囲によって定められる本発明の範囲内に包含されるものである。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 3 3 】

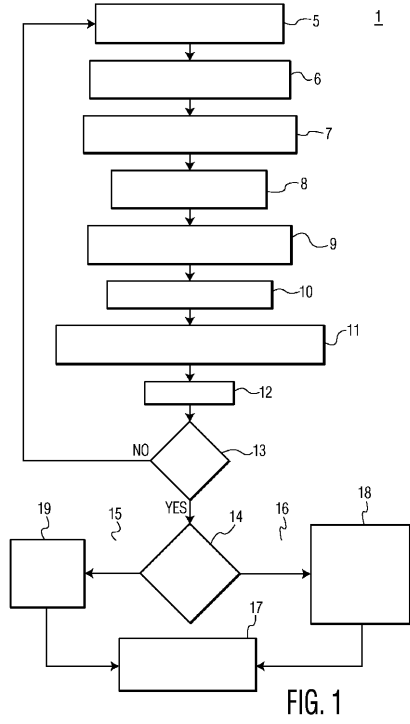
【 図 1 】本発明に係る方法及び装置に従った、患者の毛細血管内のマイクロバブル及び組織信号を排除あるいは大幅に低減しながら、患者の身体の詳細動脈内にある造影剤に含まれるマイクロバブルの超音波画像を取得する、第 1 の技術を例示するフローチャートである。

40

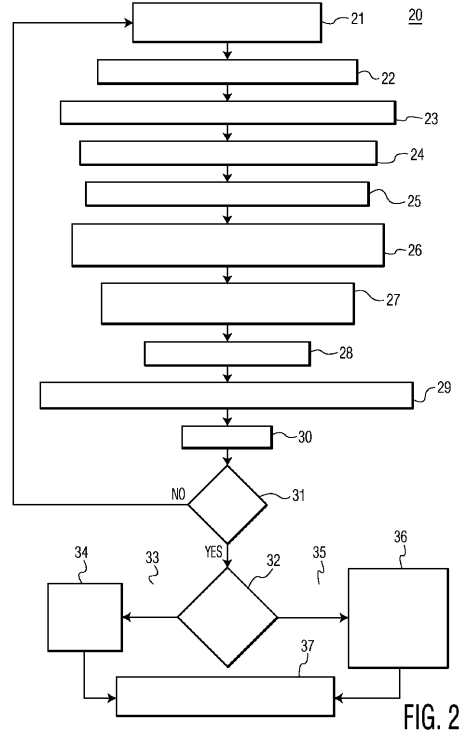
【 図 2 】本発明に係る方法及び装置に従った、患者の毛細血管内のマイクロバブル及び組織信号を排除あるいは大幅に低減しながら、患者の身体の詳細動脈内にある造影剤に含まれるマイクロバブルの超音波画像を取得する、第 2 の技術を例示するフローチャートである。

【 図 3 】図 2 に示された本発明に係る第 2 の技術に従った、トリガーモードで撮影される心サイクル部分、及び非トリガーモードで撮影される心サイクルの残りの部分を示す図である。

【 図 1 】



【 図 2 】



【 図 3 】

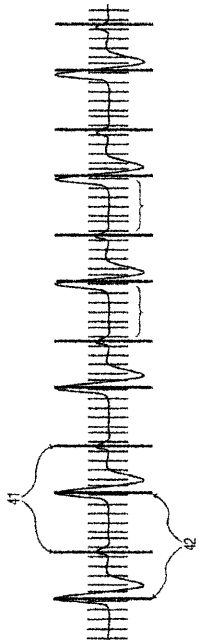


FIG. 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2006/051774

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 2005/055178 A1 (PHILLIPS PATRICK J ET AL) 10 March 2005 (2005-03-10) figure 2 paragraphs [0003], [0026] - [0032], [0036], [0039], [0048], [5460]	1,7
A	US 2003/060713 A1 (HUNT THOMAS J ET AL) 27 March 2003 (2003-03-27) figures 2a,2b,5a-5c paragraphs [0029] - [0034], [0038], [0039], [0047], [0053]	5,8,20
A	US 2001/021371 A1 (ERIKSEN MORTEN ET AL) 13 September 2001 (2001-09-13) paragraphs [0005], [0013], [0020], [0023], [0024], [0026], [0049]	1,4,7,8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2006/051774**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.: 23-44
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/IB2006/051774

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6730036	B2	04-05-2004	AU 2003206069 A1 09-09-2003 EP 1480561 A1 01-12-2004 WO 03071949 A1 04-09-2003 JP 2005518833 T 30-06-2005 US 2003163048 A1 28-08-2003
US 6371914	B1	16-04-2002	NONE
US 2005055178	A1	10-03-2005	DE 102004040169 A1 07-04-2005
US 2003060713	A1	27-03-2003	US 6497665 B1 24-12-2002
US 2001021371	A1	13-09-2001	NONE

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, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, 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

(72)発明者 ラフター, パトリック ジー
アメリカ合衆国 ニューヨーク州 10510-8001 ブライアクリフ・マナー ピー・オー
・ボックス 3001

(72)発明者 ブロック-フィッシャー, ジョージ エイ
アメリカ合衆国 ニューヨーク州 10510-8001 ブライアクリフ・マナー ピー・オー
・ボックス 3001

Fターム(参考) 4C601 DD03 DD15 DE05 DE08 DE14 DE15 EE22 FF08 HH05 HH06
HH09 HH13 HH21 JB11 JB30 JB31 JB51

专利名称(译)	用于检测小动脉中的超声造影剂的方法和设备		
公开(公告)号	JP2008541980A	公开(公告)日	2008-11-27
申请号	JP2008515348	申请日	2006-06-02
[标]申请(专利权)人(译)	皇家飞利浦电子股份有限公司		
申请(专利权)人(译)	皇家飞利浦电子股份有限公司的Vie		
[标]发明人	ラフターパトリックジー ブロックフィッシャー、ジョージエイ		
发明人	ラフター、パトリック ジー ブロック-フィッシャー、ジョージ エイ		
IPC分类号	A61B8/06		
CPC分类号	G01S7/52041 A61B8/0883 A61B8/0891 A61B8/481 A61B8/543 G01S7/52087 G01S15/8959		
FI分类号	A61B8/06		
F-TERM分类号	4C601/DD03 4C601/DD15 4C601/DE05 4C601/DE08 4C601/DE14 4C601/DE15 4C601/EE22 4C601/FF08 4C601/HH05 4C601/HH06 4C601/HH09 4C601/HH13 4C601/HH21 4C601/JB11 4C601/JB30 4C601/JB31 4C601/JB51		
代理人(译)	伊藤忠彦		
优先权	60/687845 2005-06-06 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明使小动脉中造影剂的微泡超声波消除，患者的毛细血管中的造影剂的几乎所有的微泡被消除，并且响应于超声成像的组织信号被抑制提供了方法和设备。该方法和装置使得超声成像能够检测冠状动脉疾病，而不需要进行压力测试。

