

(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2015-504755

(P2015-504755A)

(43) 公表日 平成27年2月16日(2015.2.16)

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

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 24 頁)

(21) 出願番号 特願2014-553821 (P2014-553821)
 (86) (22) 出願日 平成25年1月25日 (2013.1.25)
 (85) 翻訳文提出日 平成26年9月25日 (2014.9.25)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2013/000090
 (87) 国際公開番号 W02013/111001
 (87) 国際公開日 平成25年8月1日 (2013.8.1)
 (31) 優先権主張番号 61/591,026
 (32) 優先日 平成24年1月26日 (2012.1.26)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 501320755
 パルティ、ヨールム
 イスラエル国、34404 ハイファ、ル
 ース・ストリート 51
 (74) 代理人 110001612
 きさらぎ国際特許業務法人
 (72) 発明者 パルティ、ヨールム
 イスラエル国、ハイファ 34404、ル
 ース・ストリート 51
 Fターム(参考) 4C601 DD30 DE03 JB40 JC06 JC13
 KK17

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 肺振動中の経胸郭肺ドップラー超音波を使用した肺疾患の診断

(57) 【要約】

超音波エネルギーを患者の肺に送達し、肺の中で振動が誘導されている間に、パワーおよび速度ドップラーデータを取得することによって、患者の肺の動作を分析することができる。その後、基本波に対応するパワーおよび速度データの少なくとも一部分が特定される。いくつかの実施形態において、高次高調波に対応するパワーおよび速度データの部分も特定される。その後、基本波および任意選択的に高次高調波において観測されたパワーを使用して、肺の状態を判定することができる。

【選択図】 図1

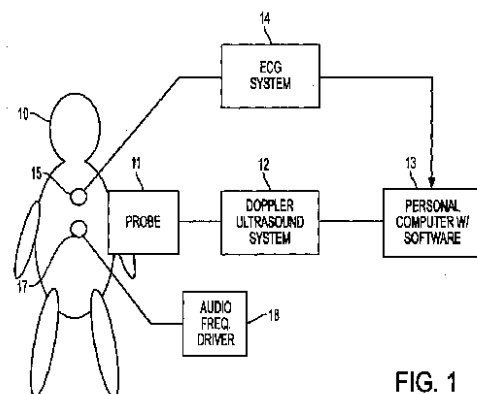


FIG. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

患者の肺の機能性を評価する方法であって、

前記患者の肺の中で振動が誘導されている間に実施され、前記患者の肺に向けられる超音波プローブを使用して、ドップラー超音波パワーおよび速度データを取得するステップと、

前記パワーおよび速度データの、前記誘導されている振動に関係する基本波に対応する第 1 の部分を特定するステップと、

前記パワーおよび速度データの、前記誘導されている振動に関係する少なくとも 1 つの高次高調波に対応する少なくとも 1 つの第 2 の部分を特定するステップと

を含む、方法。

10

【請求項 2】

前記取得するステップにおいて、前記振動は、前記患者が音を発声することによって、前記肺の中で誘導される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記取得するステップにおいて、前記振動は、前記患者の身体と音響的に接触しているトランスデューサを作動させることによって、前記肺の中で誘導される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記取得するステップにおいて、前記ドップラー超音波パワーおよび速度データは、少なくとも 1 心周期に対応する期間にわたって取得される、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 5】

前記取得するステップにおいて、前記振動は、50～1000 Hz の周波数成分を含む信号によって、前記肺の中で誘導される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

(a) 前記基本波が第 1 の閾値を超える周波数を有し、(b) 前記少なくとも 1 つの高次高調波における総パワーが第 2 の閾値よりも低いときに指示を出力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 7】

(a) 前記基本波が第 1 の閾値よりも低いパワーを有し、(b) 前記少なくとも 1 つの高次高調波における前記総パワーが第 2 の閾値よりも高いときに指示を出力するステップをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

30

【請求項 8】

前記パワーおよび速度データの、前記基本波に対応する前記第 1 の部分の表現を表示するステップと、

前記パワーおよび速度データの、前記少なくとも 1 つの高次高調波に対応する前記少なくとも 1 つの第 2 の部分の表現を表示するステップと

をさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

前記表示するステップの結果を、前記患者の肺の状態と相関付けるステップをさらに含む、請求項 8 に記載の方法。

40

【請求項 10】

(a) 前記基本波が、正常な患者に対して予測されるよりもはるかに高い周波数を有し、

(b) 前記少なくとも 1 つの高次高調波における総パワーが、通常の患者に対して予測されるよりもはるかに低い

という条件を肺疾患と相関付けるステップをさらに含む、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 11】

(a) 前記基本波が、正常な患者に対して予測されるよりも低いパワーを有し、

(b) 前記少なくとも 1 つの高次高調波における総パワーが、通常の患者に対して予測

50

されるよりも高い

という条件を肺疾患と相関付けるステップをさらに含む、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 1 2】

患者の肺の機能性を評価する方法であって、

前記患者の肺の中で振動が誘導されている間に実施され、前記患者の肺に向けられる超音波プローブを使用して、ドップラー超音波パワーおよび速度データを取得するステップと、

前記パワーおよび速度データの、前記誘導されている振動に関係する基本波に対応する第 1 の部分を特定するステップと

を含む、方法。

10

【請求項 1 3】

前記取得するステップにおいて、前記振動は、前記患者が音を発声することによって、前記肺の中で誘導される、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記取得するステップにおいて、前記振動は、前記患者の身体と音響的に接触しているトランスデューサを作動させることによって、前記肺の中で誘導される、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記取得するステップにおいて、前記ドップラー超音波パワーおよび速度データは、少なくとも 1 心周期に対応する期間にわたって取得される、請求項 1 2 に記載の方法。

20

【請求項 1 6】

前記取得するステップにおいて、前記振動は、50～1000 Hz の周波数成分を含む信号によって、前記肺の中で誘導される、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記患者が既知の量の気体を吸入した後に、前記基本波を測定するステップをさらに含む、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記測定するステップにおいて測定された前記周波数に基づいて、前記患者の肺活量を計算するステップをさらに含む、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記気体は、ヘリウムである、請求項 1 8 に記載の方法。

30

【請求項 2 0】

前記患者が既知の量の気体を吸入した後の 1 回目に前記基本波の第 1 の測定値を取得するステップと、

前記患者が既知の量の気体を吸入した後の 2 回目に前記基本波の第 2 の測定値を取得するステップと、

前記第 1 の測定値および前記第 2 の測定値に基づいて前記患者の肺の拡散速度を計算するステップと

をさらに含む、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記気体は、ヘリウムである、請求項 2 0 に記載の方法。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、参照により本明細書に組み込まれる、2012 年 1 月 26 日に提出された米国特許仮出願第 61/591,026 号の利益を主張する。

【背景技術】

【0002】

肺疾患は、一般的に、閉塞性疾患と拘束性疾患とに分けることができる。閉塞性肺疾患

50

は、気道（すなわち、気管支、細気管支、肺胞）の直径が狭くなって、自由な気体の流れが妨げられ、空気が肺を出入りすることがより困難になる肺の疾患である。一般的なタイプの拘束性疾患は、慢性閉塞性肺疾患（COPD）である。拘束性肺疾患（間質性肺疾患としても公知である）は一般的に、たとえば新生児呼吸窮迫症候群（IRDS）において、肺コンプライアンスが減少することを特徴とし、肺拡張が不十分になり、肺剛性が増大する。最初は間質性である、肺の中の過剰な液体をもたらし、鬱血性心不全（CHF）は、特異型の間質性肺疾患とみなされ得る。気管支炎は、気管から末梢気道および肺胞内へと延伸する気道である気管支（bronchial tubes）（または気管支（bronchi））の炎症を特徴とする。慢性気管支炎は、大軟骨性気道の粘膜内に見られる粘液産生腺の肥大と関連付けられる。疾患が進行すると、通常は肺気腫の病変と関連付けられる、進行性気流制限が発生する。

10

【0003】

経頭蓋ドップラー（TCD）は、撮像に依拠することなく、超音波ビームが標的の既知の箇所直接向けられる処置である。人間の頭蓋骨およびその構成要素の構造および位置付けは相対的に固定で既知であるため、脳の基底部分にあるウィリス輪の動脈のような特定の血管が、この処置においてエコードップラー単独によって（すなわち、撮像せずに）観察されている。撮像せずに流速測定を行うことができるという事実によって、実際の画像を得ることができない程度まで超音波ビームを減衰および散乱させる頭蓋骨を通じて測定を行うことが可能になる。

【先行技術文献】

20

【特許文献】

【0004】

【特許文献1】米国特許出願公開第2011/0125023号明細書

【特許文献2】米国特許出願公開第2012/0101381号明細書

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

経頭蓋ドップラー測定は現在、脳内の構造を観察するために日常的に使用されているが、肺血管をモニタリングするためにこの技術を経胸郭的に適用することは、かつては不可能と考えられていた。これは、肺が、骨よりもはるかに多く超音波を減衰および散乱させる多数の空洞部分を含むという事実起因する。この点から見て、肺組織によって覆われていない肺血管の大きな起始部を除いて、肺血管系および肺組織自体の中の動脈流および静脈流の速度は、歴史的にドップラー超音波によって観察されてこなかった。

30

【0006】

肺のモニタリングに対するドップラー超音波の有用性は最近になって認識されたものであり、本出願人が以前に提出した出願である、米国特許出願公開第2011/0125023号明細書（2011年5月26日公開）および米国特許出願公開第2012/0101381号明細書（2012年4月26日公開）に開示されており、これらの各々が参照により本明細書に組み込まれる。本出願は、その基礎をさらに詳細に説明し、すべて肺においてドップラー超音波を使用することに基づいた、様々な新規の診断ツールを利用可能にする。

40

【課題を解決するための手段】

【0007】

本明細書に記載する実施形態は、ドップラー超音波を使用して肺の機能性をモニタリングする。これは、本明細書において「経胸郭肺ドップラー」または「TPD」と称される。特に、本明細書に記載する実施形態は、肺が振動信号によって刺激されている間にTPDを使用して肺の機能性をモニタリングする。この振動に起因して、様々な実施形態は、本明細書において振動ドップラーモニタまたは「VDM」とも称される。

【0008】

下記に説明するこの好適な実施形態は、肺およびその様々な構成要素の振動／共鳴挙動

50

の間に生成される信号をモニタリングすることによって、肺の病変および疾患を診断するために使用することができる。関連する信号は、一般的な肺診断手段である呼吸音ではないことは強調すべきである。そうではなく、信号検出メカニズムは、胸部表面から取得される超音波ドップラー信号に依拠する。従来のドップラー診断システムは、主に血流に関係し、心筋収縮、心臓弁の運動などにはあまり関係しない、超音波反射体の運動速度を記録／モニタリングする。本明細書に記載する肺VDM手法は特に、上記に加えて、患者内の反射要素、界面（たとえば、血管－肺胞気高反射性界面）、または表面の振動および周期運動によって生成される信号をモニタリングする。これらの振動は、VDM診断処置の一部として生成される。

【0009】

10

本発明の一態様は、患者の肺の機能性を評価する方法に関する。本方法は、患者の肺に向けられる超音波プローブを使用して、ドップラー超音波パワーおよび速度データを取得するステップを含み、取得するステップは、肺の中で振動が誘導されている間に実施される。本方法は、パワーおよび速度データの、基本波に対応する第1の部分特定するステップであって、基本波は誘導されている振動に関係する、第1の部分特定するステップと、パワーおよび速度データの、少なくとも1つの高次高調波に対応する少なくとも1つの第2の部分特定するステップであって、少なくとも1つの高次高調波は誘導されている振動に関係する、少なくとも1つの第2の部分特定するステップとを含む。

【0010】

任意選択的に、振動は、患者が音を発声することによって、肺の中で誘導されてもよい。代替的に、振動は、患者の身体と音響的に接触しているトランスデューサを起動することによって、肺の中で誘導されてもよい。好ましくは、取得するステップにおいて、ドップラー超音波パワーおよび速度データは、少なくとも1心周期に対応する期間にわたって取得される。好ましくは、取得するステップにおいて、振動は、50～1000Hzの周波数成分を含む信号によって、肺の中で誘導される。

20

【0011】

(a) 基本波が第1の閾値を超える周波数を有し、(b) 少なくとも1つの高次高調波における総パワーが第2の閾値よりも低いときに指示を出力するステップのような追加のステップが任意選択的に実施されてもよい。指示は、(a) 基本波が第1の閾値よりも低いパワーを有し、(b) 少なくとも1つの高次高調波における総パワーが第2の閾値よりも高いときにも出力されてもよい。

30

【0012】

任意選択的に、パワーおよび速度データの、基本波に対応する第1の部分の表現が表示されてもよく、パワーおよび速度データの、少なくとも1つの高次高調波に対応する少なくとも1つの第2の部分の表現も表示されてもよい。

【0013】

任意選択的に、表示するステップの結果は、患者の肺の条件と相関付けられてもよい。一例は、(a) 基本波が通常の患者に対して予測されるよりもはるかに高い周波数を有し、(b) 少なくとも1つの高次高調波における総パワーが、肺疾患を有する通常の患者に対して予測されるよりもはるかに低い条件と相関することである。別の例は、(a) 基本波が通常の患者に対して予測されるよりも低いパワーを有し、(b) 少なくとも1つの高次高調波における総パワーが、肺疾患を有する通常の患者に対して予測されるよりも高い条件と相関することである。

40

【0014】

本発明の別の態様は、患者の肺の機能性を評価する方法に関する。本方法は、患者の肺に向けられる超音波プローブを使用して、ドップラー超音波パワーおよび速度データを取得するステップを含み、取得するステップは、肺の中で振動が誘導されている間に実施される。本方法は、パワーおよび速度データの、基本波に対応する第1の部分特定するステップをも含み、基本波は、誘導される振動に関係する。

【0015】

50

任意選択的に、振動は、患者が音を発声することによって、肺の中で誘導されてもよい。代替的に、振動は、患者の身体と音響的に接触しているトランスデューサを作動させることによって、肺の中で誘導されてもよい。好ましくは、取得するステップにおいて、ドップラー超音波パワーおよび速度データは、少なくとも1心周期に対応する期間にわたって取得される。好ましくは、取得するステップにおいて、振動は、50～1000Hzの周波数成分を含む信号によって、肺の中で誘導される。

【0016】

任意選択的に、患者が既知の量の気体（たとえば、ヘリウム）を吸入した後に基本波を測定するステップも実施されてもよく、その後、その測定ステップにおいて測定された周波数に基づいて患者の肺活量を計算するステップが実施されてもよい。

10

【0017】

任意選択的に、患者が既知の量の気体（たとえば、ヘリウム）を吸入した後の1回目に基本波の第1の測定値が取得され、患者が既知の量の気体を吸入した後の2回目に基本波の第2の測定値が取得され、第1の測定値および第2の測定値に基づいて患者の肺の拡散速度（拡散率）が計算される。

【図面の簡単な説明】

【0018】

【図1】VDMを実装するのに使用される経胸郭肺ドップラー（「TPD」）システムの一実施形態のブロック図である。

【図2】振動が誘導されていないときに図1のシステムによって生成される出力の一例を示す図である。

20

【図3】肺の中で振動が誘導されているときに図1のシステムによって生成される出力の一例を示す図である。

【図4A】速度を周波数にマッピングする4つのデータ点を示す図である。

【図4B】図4Aのデータ点の概略グラフ図である。

【図5】肺の中で振動が誘導されているときに図1のシステムによって生成される出力の別の例を示す図である。

【図6A】2つの異なる音のうちの1つが発せられているときに取得されるドップラーパワーおよび速度対時間のデータを示す図である。

【図6B】2つの異なる音のうちの1つが発せられているときに取得されるドップラーパワーおよび速度対時間のデータを示す図である。

30

【図6C】図6Aにおけるデータに対応するパワースペクトルを示す図である。

【図6D】図6Bにおけるデータに対応するパワースペクトルを示す図である。

【図7A】新生児および成人によって発生された音に関するパワースペクトルを示す図である。

【図7B】入力信号、および、その入力信号から生じる肺共鳴を示す図である。

【図8A】3人の異なる患者のうちの1人のパワースペクトルの例を示す図である。

【図8B】3人の異なる患者のうちの1人のパワースペクトルの例を示す図である。

【図8C】3人の異なる患者のうちの1人のパワースペクトルの例を示す図である。

【図9】異なる患者の追加のパワースペクトルを示す図である。

40

【図10A】薬物が投与される前に取得されるドップラーパワーおよび速度対時間のデータを示す図である。

【図10B】薬物が投与された後に取得されるドップラーパワーおよび速度対時間のデータを示す図である。

【図10C】図10Aおよび図10Bに対応するパワースペクトルを示す図である。

【図11A】ヘリウムが加えられていない状態で取得されたパワースペクトルを示す図である。

【図11B】ヘリウムが加えられた状態で取得されたパワースペクトルを示す図である。

【図11C】ヘリウムが加えられた状態で取得されたパワースペクトルを示す図である。

【図11D】ヘリウムが加えられた状態で取得されたパワースペクトルを示す図である。

50

【図 1 2 A】外部振動源が使用されているときに取得されるドップラーパワーおよび速度対時間のデータを示す図である。

【図 1 2 B】図 1 2 A に対応するパワースペクトルの図である。

【発明を実施するための形態】

【0019】

図 1 は、好適な実施形態のブロック図である。ドップラー超音波機械 1 2 はプローブ 1 1（超音波トランスデューサを含む）とともに、被験者 1 0 の標的領域内のすべての関連速度におけるパワーを従来のように求めるのに使用される。これは、パルス超音波ビームを生成すること、反射エネルギーを補足すること、ドップラー偏移を計算すること、ならびに、超音波反射体のパワーおよび対応する速度の行列を提供するために、そのようにして取得されたデータを処理することによって達成されてもよい。適切なドップラー超音波機械 1 2 の一例は、パルス・ドップラー・システムである、Sonara/tek パルス経頭蓋ドップラーデバイス（米国ウィスコンシン州マディソン所在の Viason から市販されている）である。ドップラー超音波機械 1 2 は、それがキャプチャするデータを、x 軸が時間を表し、y 軸が速度を表し、パワーが色で表される（たとえばコンピュータ 1 3 と関連付けられているモニタ上の）従来のドップラー超音波表示を生成するためのソフトウェアがロードされたパーソナルコンピュータ 1 3 へ送る。超音波パラメータを制御するのに適したソフトウェアも Viason から市販されている。代替の実施形態では、ドップラー超音波機械 1 2 とパーソナルコンピュータ 1 3 との機能を組み合わせて単一のデバイスにしてもよいことに留意されたい。

【0020】

任意選択的に、ECG システム 1 4 も提供される。ECG システム 1 4 は、従来の ECG リード 1 5 とインターフェースし、任意の従来の様式で出力を生成する。出力は、好ましくは、ECG と超音波との両方の表示を同じ時間スケール上に表示することができるようにドップラー超音波機械 1 2 と時間的に同期される。ECG システム 1 4 の出力は、任意の従来の様式でパーソナルコンピュータ 1 3 に提供される。代替的な実施形態において、ECG システムは代わりにドップラー超音波機械 1 2 と組み合わされてもよい。

【0021】

焦点距離 4 cm の直径 2.1 mm、2 MHz のセンサのような標準的な TCD プローブがプローブ 1 1 として使用されてもよい。適切なプローブは、Viason から同社の Sonara/tek 機械とともに使用するために市販されている。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ーブも使用されてもよい。しかしながら、これらの用途は一般的に、相対的に小さい標的の幾何学的特性決定を行うのに有用である高空間分解能を提供するために、多くの場合フェーズド・アレイ・トランスデューサを使用して成形されたナロービームを使用する。これらのナロービームは TPD との関連では有効な結果をもたらし得るが、いくつかの好適な代替実施形態では、相対的に広いビーム、たとえば、少なくとも $1/4 \text{ cm}^2$ （たとえば、 $1/4 \sim 3 \text{ cm}^2$ ）の実効断面積を有するビームを使用する。これは、より小型のトランスデューサを使用し、他の解剖学的用途において一般的であるフェーズド・アレイ・トランスデューサの代わりに単一素子トランスデューサを使用することにより実現され得る。代替的な実施形態において、相対的に少数の素子（たとえば、4～6 個）を有するトランスデューサが使用され得る。コイン形状の超音波ドップラープローブ（たとえば、直径約 2 cm）がこの用途に適切である。より広いビームが使用されるとき、システムは、肺が、血管（動脈と静脈の両方）と血管を取り囲む肺組織とから成る不特定の幾何学的形状の相対的に大きな複合体を含むという事実を利用することができる。

【0022】

超音波を用いた肺のイメージングは散乱のために不可能であるため、既知の解剖学的構造を除いて、ガイドラインなしで標的が走査されなければならないことに留意されたい。また、散乱はフェーズアレイまたは機械的手段のいずれかによる走査の利点を低下させることにも留意されたい。さらに、肺の深さ全体が散乱を誘導するため、CW（連続波）超

音波は、肺の用途ではPW（パルス波）ドップラー超音波と比べてあまり効果的ではない。それゆえ、いくつかの好適な実施形態は、相対的に広いビームを有するPW超音波を利用する。任意選択的に、そのような実施形態は、身体の表面に位置決めされた複数のセンサを採用してもよい。

【0023】

任意選択的に、可変の組織容量からの測定を可能とするように動的に調整可能なビーム形状およびサイズを含む、特に選択され、または設計された超音波プローブおよび／または適切なビーム出力制御が使用されてもよい。ドップラーが他の組織標的に使用されるときとは対照的に、この場合、相対的に大きい容量から発せられる信号の平均および積分は価値のある情報を含むことに留意されたい。

10

【0024】

ドップラー信号から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は、好ましくは、TPDを作動させ、所望の動作モード、表示モード、および記憶モードを選択するためのソフトウェアを含む。パーソナルコンピュータ13はまた、適切なデータ記憶リソース（たとえば、ローカルまたはリモートのハードドライブ）も含み、またはそれにアクセスすることができる。パーソナルコンピュータ13は、好ましくは、肺組織による信号散乱および減衰によって生じる雑音を最小限に抑えるように最適化されている1つまたは複数の雑音低減（NR）アルゴリズムを使用して、元の速度およびパワー対時間のデータを処理する。雑音低減を実施するための2つの好適な手法が、米国特許出願公開第2012/0101381号明細書に記載されている。

20

【0025】

雑音低減が実施された後、その結果は好ましくは、一次元メディアンフィルタ（たとえば、3次）によって平滑化されて表示され、図2は、結果としての出力の一例を示す。図2は、胸骨の右約3cm、剣状骨の先端の高さから上に7cm（おおよそ第4肋間腔）に位置決めされたプローブとともに2MHzのドップラー超音波システムを使用して取得された正常な被験者の右肺における超音波反射体の速度22を示す。この図面（ならびに、図3、図4A、図5、図6A、図6B、図10A、図10B、および図12Aのような他の同様の図面）において、ドップラーパワーはグレースケールに反映されており、y軸は速度を表し、x軸は時間を表すことに留意されたい。実世界のシステムにおいて、パワーを表すのに色を使用することが好ましいが、実際的な理由から本明細書においては白黒バージョンが使用されている。図2において、肺は振動信号によって刺激されておらず、そのため、他の図面には存在している水平線が図2には見られないことに留意することが重要である。

30

【0026】

超音波ビームは胸部表面に対して概ね垂直であった。図2において、より濃い領域はより高いパワーに対応する。従来のECG24も、好ましくは、図2の下部に表示される。同様の記録を、最大14cmの深さ（ゲート）の、心臓の支配を受けない領域内の左肺からの記録から取得した。右肺にわたる最大信号強度は表面下の深さ8～9cmのところで記録した。

【0027】

従来のTCDシステムにおいて使用されるのと同じパルス繰返し周波数（PRF）（すなわち3～10kHz）がTPDシステムに使用されてもよい。しかしながら、TPDソノグラム22は、心周期と同じ周期性を有し、通常は最大約30cm/秒の値にしか到達しないいくつかの中間速度信号を含む。これらの（大血管におけるドップラー血流測定と比較して）相対的に低いピーク速度に起因して、使用されるTPD PRFは、標準的なパルス・ドップラー・システムよりも低い値に設定され得る。PRFを1～3kHzの間まで低下させることによって、実効ビーム侵入度を増大させることができる。これは、肺における超音波速度が、脂肪、筋肉などにおけるよりも約30～50%低く、したがって、実効侵入度を低下させるため、重要である。好ましくは、ソフトウェアは、このより低い速度を考慮に入れるように構成される。肺の中で信号が発している遷移点は、肺信号（

40

50

すなわち、非常に大きいリターンを有する信号）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。異なる肺の深さからの測定は非常に類似したトレースをもたらす、他の見かけ上正常な被験者についてのトレースは概ね同様の特性を有していたことに留意されたい。

【0028】

各極性（正または負）において、通常、相対的に高いエネルギーを有する、概ね三角形形状の5つの有意な特徴を識別することができる。これら5つの特徴は、図2において#1～#5の符号を付されている。これらの特徴の各々は、高度の正／負対称性をもって、正の成分（すなわち、流れの方向がプローブへ向かうものであることを示す正の速度）と、対応する負の成分（すなわち、流れの方向がプローブから離れるものであることを示す負の速度）とを含む。したがって、これらの特徴の各々は、反対方向における同時の移動を示す。これら5つの特徴#1～#5は心周期と同期している（ECG24に留意されたい）。

10

【0029】

図2に見られる信号の動作理論は、米国特許出願公開第2012/0101381号明細書において提供されている。また、当該特許出願に説明されているように、注目すべきことに、運動が血流自体である血管を通る血流の従来のドップラー測定では、プローブは、最大速度を取得するために超音波ビームが流れの軸に対して可能な限り平行になるように位置決めされる。対照的に、本明細書で説明されるTPD測定を生じさせる運動は、血流の方向と直交し、そのため、最適な位置は流れの軸に対して垂直であり、血管半径に対して平行である。しかし、肺には非常に多くの血管があるため、位置決めはTPDとの関連では（血管を通る血流の従来のドップラー測定と比較して）さほど重要ではない。記録される信号は肺ドップラー速度信号（LDVS）と称される。

20

【0030】

肺が振動信号によって刺激されると、状況は劇的に変化する。振動信号を肺に印加するための2つの好適な方法がある。1つは、患者に、「イー（E e e）」または「アー（A h h）」のような音を発声させることによるものである。第2は、患者の胸部と音響的に接触して配置されている、図1に示すトランスデューサ17（たとえば、スピーカ）を作動させ、振動を誘導する音響周波数ドライバ18からの信号を用いてトランスデューサ17を駆動することによるものである。

30

【0031】

図3は、前者の手法が使用されるときに、TPD出力がどのように変化するかを示す。特に、図5は、患者が自身の声で「アー」音を発しているときに生成される出力を示す。一切の水平線を含まない図2とは対照的に、図5におけるVDMトレースは、相対的に高い反射パワーの、一連の等間隔の水平線31、32を含む。線は、ゼロの線の両側において対称に現れ、それらのパワー強度は、ゼロの線から距離を置くにつれて減少している。特に、これらの信号の出現と心拍との間に相関はない。これらの水平線を「高調波共鳴線」またはHRと称することとする。HRは通常、肺全体にわたって自然に現れるのではなく、この処置の一部である機械的「刺激」によって引き起こされる。線は、基本波31および高次高調波32に類似しているように見える。

40

【0032】

HRの重要性を理解するために、実験が行われた。4つの異なる周波数（256、320、426、および512Hz）を有する音叉が、振動を誘導するように患者の身体に接触して置かれ、TPD出力が観測された。その実験の結果を図4Aに示す。各事例41～44において、TPD出力は、ゼロの線に対して対称なただ一对のHR、すなわち、特定の正極性にある1つのHRと、対応する負極性にあるもう一方のHRとを含んでいた。垂直線（HRに直交する）は推定上、肺ドップラー信号および可能性としてアーティファクトを反映している。

【0033】

ここで、各HRは特定のドップラー速度（Y軸上で読み取ることができる）に対応し、

50

これらの速度は本明細書においては「HR速度」またはHRVと称する。また特に、各HRのドップラー速度は、特定の音叉の基本周波数に比例していた。図4Bに見られるように、4つの試験におけるHR速度が音叉の周波数に対してプロットされたとき、このデータは、鳴っている音叉の周波数と、TPD表示上のHRの速度との間に直線関係があることを明らかにした。特に、速度Vは、式 $V = 0.0371x + 0.8563$ によって周波数xと関係している。この直線関係は、校正曲線としての役割を果たすことができ、これによって、すべてのHR（HRV）の周波数を求めることができる。この校正曲線の結果として、様々なドップラー速度および振動の周波数を互いにマッピングし、互いの代理として使用することができる。たとえば、本明細書に示すグラフの多くは、2つのスケール、すなわち、ドップラー速度のためのものと、振動周波数のためのものを含む。これらの2つの概念の間のマッピングに起因して、いずれかのスケールを使用して同じTPD表示を読み取ることができる。たとえば、速度スケールが左に見え、周波数スケールが右に見えている図5を参照されたい。

10

【0034】

図4Aに関連して上述したHR線は、校正モードにおいて、身体内を（主に剛構造または骨構造に沿って）進行し、最終的にはVDMセンサに達する、誘導される単一周波数振動の表出に関係する。しかし、振動周波数が、患者の身体の共鳴周波数に近い特定の値を有するとき、異なる結果が得られてもよい。図5において、たとえば、その周波数が患者内の共鳴に一致した場合に、振動周波数が256Hzであったときの肺全体にわたる記録が観察される。この場合、Y軸に沿って一定間隔を置いて離間されているいくつかのHRが観察される。負の値を無視すると、最も強いパワーを有する一番下のHR51（すなわち、最も濃い線）が基本成分（すなわち、基本波）に対応し、一方で、他のHR52が、本明細書においてはまとめて「高次高調波」と称する、第二、第三、第四などの高調波に対応する。

20

【0035】

複数のHRによって観測される応答は、音叉の周波数が身体内の共鳴要素に等しいかまたは近いときに誘発されると予測される。高調波は、基本周波数の倍数である、すなわち、第二、第三高調波などに対応する周波数を有し、倍音列間の関係は、その2つの端部の各々が開いている、空気を充填された管における関係と同じである。

【0036】

複数のHRは実際には、振動源が被験者自身の声であるか、または、広帯域の周波数を含む選択された振動要素であるときは常に取得される。そのような場合、振動周波数成分は、相対的に非常に広いスペクトルを有する（Physics Fundamentals by Vincent Colletta, 2010）。それぞれ「アー」および「イー」音を発している被験者の右肺にわたって取得されるそのような記録が、図6Aおよび図6Bに提示されている。

30

【0037】

図6Aおよび図6Bは、アー音については約200Hz、および、イー音については約250Hzの基本波に対応するHR線を示す。非常に高い歌唱ピッチが音を発声するのに使用されるとき、これは、肺気管支および実質の状態に応じて、これらの周波数の2倍を超えるHR（図示せず）を生成することに留意されたい。加えて、第二および第三高調波（たとえば、400および600Hzのアー音）に対応する、各音に対する少なくとも2つの追加のHR62、67が観察される。基本周波数61、66のパワーはほぼ常に最高であり、予測通り、パワーは高調波の次数とともに減少する。図6Cおよび図6Dは、それぞれ図6Aおよび図6Bに見えるHRの周波数および相対パワー成分を示すVDMのパワースペクトル表示の例である。

40

【0038】

上記の結果は、その上にVDMプローブが配置される胸腔が、振動して適切な「刺激」条件下で共鳴する要素を含むことを示している。空気を充填された分枝管のセット（パイプオルガンのものとは異なる）として肺をモデル化することは、このデータに適合すると

50

考えられる。弦または管（オルガンのもののような）の基本共鳴周波数はその長さの関数であることが既知である。共鳴要素の長さが短くなるほど、共鳴の周波数は高くなる。VDMによって記録された信号が肺気管支の共鳴を表す場合、共鳴周波数は主に、気管支の長さの関数でなければならない。

【0039】

本発明者は、肺の共鳴は肺の状態に基づいて変化すると認識している。このため、共鳴の変化を（たとえば、基本HRおよび高次高調波の相対強度を比較することによって）モニタリングすることによって、肺の状態を評価することが可能になる。

【0040】

図7Aは、それぞれ、成人71の肺および4ヶ月齢児72の肺から取得されたTPD信号から生成されたパワースペクトルを示す。それらの対応する長さから予測されるものとして（新生児の気管支ははるかに短いため）、新生児の場合、基本周波数は約500Hzであり、一方で成人の基本周波数は約130Hzであるため、これらのパワースペクトルは、観測される共鳴の変化から肺の状態をどのように評価することができるかを示している。

【0041】

気管支樹は複数の管および分岐管から成るため、長さ／周波数関係を説明する従来の式は気管支樹には適用されないことに留意されたい。異なる複数の高調波の相対パワーは、管壁およびその周囲、本発明の事例では肺実質および他の胸部構造、ならびに胸部寸法構造（「共鳴箱」）に依存することがわかっている。したがって、高調波成分およびそれらの相対サイズは、それらの正常な構造からの変化を検出する、すなわち、病変および疾患を診断する役割を果たすことができる。

【0042】

肺の状態を、TPD信号を使用して観測される共鳴からどのように評価することができるかを示す別の例は、肺から取得されるTPD信号の周波数成分を、最終的にそれらのTPD信号内に生じた駆動信号の周波数成分と比較することによって見出すことができる。より具体的には、図7Bにおいて、実線76は、声帯にわたって記録されるものとして、患者に高いピッチの「アー」音を発生させることによって肺を刺激するのに使用された駆動信号の例を示す。幅広く第十一高調波までの、大きなパワーを有する多くの高調波が存在することに留意されたい。このとき、この駆動信号76を、肺から取得されるTPD出力信号77と比較する。ここで、基本波および第二高調波および第三高調波のみが重要である。第四高調波およびすべてのより高次の高調波は、駆動信号に関して劇的に低減している。肺にわたって測定される帯域幅は、駆動信号の帯域幅よりもはるかに狭いため、再び、肺の状態が観測される共鳴に影響を及ぼすことが観察される。

【0043】

観測される共鳴は、肺の状態に関する情報を伝達するため、それらの共鳴の変化を使用して肺疾患を診断することができる。図8A～図8Cは、正常な被験者（図8A）に対して作成された振動記録のパワースペクトルと、COPDを患う患者（図8B）およびサルコイドシスを患う患者（図8C）に対して作成された振動記録のパワースペクトルとを比較している。本発明者らは、高調波の基本周波数および振幅は大きく異なっていることを観察し、このことにより、VDMデバイスおよび方法の診断能力が示されている。たとえば、正常な患者と比較して、COPD患者（図8B）は、基本波においてパワーが低く、高次高調波において比較的パワーが高い。また、正常な患者と比較して、サルコイドシス患者（図8C）は、高次高調波においては、ほぼまったくパワーを有しない。

【0044】

図9は、イー音91およびアー音92を発生しているときの、より小さくより遠位の気管支（細気管支）における急性気管支炎を患う患者から取得されたパワースペクトルを示す。これらのスペクトルを正常な肺の状況からのスペクトル（図8Aに示す）と比較すると、2つの差が明らかである。第1に、気管支炎の例における基本波は、通常の値の約2倍の、より高い速度（すなわち、周波数）を有する。加えて、正常な肺からのパワースペ

クトルは、第一（すなわち、基本）、第二、および第三高調波において著しいパワーを有するが、気管支炎の肺においてはすべての高次高調波が、ほとんど目立たないほど大幅に減衰する。これらの特性は、この事例において相対的に小さい気管支における膨張、浸潤、および排出がそれらの音響特性を変化させ、それによって、高次高調波の振幅がより小さく、より支配的な共鳴が、より高い共鳴周波数を有するより小さく短い管のものであることを示す可能性が高い。これらの特徴が、VDMシステムを様々な疾患の診断に非常に有用なものにしている。

【0045】

様々な高調波のパワーの変動が、肺の機能およびそれらの構造に関する情報を提供することができ、各高調波について取得された値は、空洞長さ、管壁の機械的特性、管の直径、炎症の性質、および周囲の特性のような特徴に依存する。TPDシステムによって生成された元のパワー／速度表示の目視検査に基づいて、または、元のパワー／速度データから導出されるパワースペクトルの目視検査に基づいて、これらの差を本明細書に論じる疾患および他の肺疾患の診断に使用することができる。代替的な実施形態において、上記の特徴または他の関連特徴が、そのような診断を自動的に行うための適切なパターン認識ソフトウェアを使用して認識されてもよい。

【0046】

診断を自動化するのに適した1つの手法は、上述のように振動を誘導しながらTPD信号を取得することである。その後、基本波および任意の高次高調波を認識するためにTPD信号が分析される。その後、高調波は、優勢である特殊な条件（たとえば、肺気圧、身体の姿勢、振動体の周波数など）と相関付けられる。分類特徴が確立され得、その後、高調波データをその分類特徴に流し込むことができる。その後、最適な分類が得られるまで、このプロセスが繰り返される。その後、分類に基づいて診断が確立され得る。

【0047】

TPDシステムは、薬物の投与に応答して発生する肺の変化をモニタリングするのに也可以使用することができる。たとえば、図10Aおよび図10Bは、気管支拡張剤投与の前（図10A）および後（10B）の両方の、喘息を患う患者からの、アーと発声することによって胸部内で生成される振動のドップラー速度のVDM記録、および、対応するパワースペクトル101、102を示す。HR線は、気管支拡張剤が投与された後に著しくより明確になることが観察される。図10Cに見られる対応するパワースペクトル101、102は、HR周波数自体は変化しないことを実証している。しかし、気管支拡張剤を投与した後、基本波のパワーは約20dBだけ増大し、さらなる高次高調波が見えるようになる。これらの結果は、気管支拡張剤が投与されるときに気管支長は変化しないが、それらの直径およびそれらの構造、ならびに環境は変化するという事実と一致する。

【0048】

TPDシステムは、特定の気体が吸入されるとき肺の変化をモニタリングするのに也可以使用することができる。対照実験として、肺の観測された共鳴が、空気を充填した健康な肺と、空気およびヘリウムの混合物を充填した同じ肺とにおいて比較されて、その結果がそれぞれ図11Aおよび図11Bに見えるように示されている。（図11Bの場合、被験者は約500ccのヘリウムを吸入しており、結果として肺内気体He濃度は約10%になっている。）図11Aと図11Bとの比較によって、共鳴がすべてより高い周波数に向かって約20%だけ上方にシフトしたことが明らかになる。特に、このシフトは、空気を充填された管のセットとしての肺のモデル化とも一致している。これは、空気を充填された管の共鳴周波数が、管を充填している気体内の音速に直線的に関係しており、He中の音波伝播速度が空気中の約3倍であるためである。

【0049】

最後の特性は、VDMを、肺機能検査PFTを実行するツールとして使用するための手段としての役割も果たすことができる。PFTは主に、3タイプの測定、すなわち、肺容量、時限呼気空気流量、および、肺から血液への気体の拡散速度（拡散率）から成る。共鳴周波数は、呼気中のHeの割合の関数であるため、既知の量のHeを吸入するとき（こ

10

20

30

40

50

れは、たとえば、既知の容積の袋から、または気体流量計を通じて吸入することによって達成することができる）、Heの割合は、優勢である総肺容量によって求めることができる、それによって、VDMによって求められるような周波数シフトから肺容量を計算することができる。VDMは、これらの肺機能検査の場合には以下のように実行される。被験者が、自身の肺容量が、その容量を求めることができるいくつかの生理的状态のうちの1つ（たとえば、1回換気量の呼吸中の最大呼気、呼気の終わり、または吸気など）であるときに既知の体積のHeを吸入する。He体積は、優勢である肺の空気と混合し、それによって、その最終濃度（たとえば、10%）から、Heと混合されている肺容量を計算することができる。そのような計算は、所与のHe濃度に対するHRシフトを与える較正曲線を使用する。たとえば、総肺活量について、被験者は、VDMによってモニタリングされながら、最大吸気を実行し、既知の空気体積を（袋の中へまたは流量計を通じて）吐き、その後、既知の体積のHeを吸気する。

10

【0050】

肺容量は以下のように計算することができる。空気中の音の速度は約350m/秒であり、純粋ヘリウム中の音の速度は約1050m/秒である。Xパーセントの空気と（1-X）パーセントのヘリウムとの混合物について、混合物中の音の速度Vは以下の式によって決まる。

$$X = -0.904 + 5.33 \times 10^{-4} V^{-2} + [0.554 + 1.98 \times 10^{-5} V^{-2} + 1.428 \times 10^{-7} V^{-4}]^{0.5}$$

【0051】

20

共鳴周波数は上記で説明したように速度にマッピングするため、肺に含まれているヘリウムの割合は、共鳴周波数がTPDから観測されるとき、上記式に基づいて計算することができる。

【0052】

その後、ヘリウムの割合が一度求められると、肺の総容量Vol（lung）は、既知の量Vol（He）のヘリウムが吸入されたという仮定に基づいて、以下の式を使用して計算することができる。以下に留意されたい。

$$\text{Vol (lung)} = 7.25 \times \text{Vol (He)} \times X / (1 - X)$$

【0053】

30

拡散速度（拡散率）検査は以下のように実行されてもよい。被験者は、VDMによってモニタリングされながら、既知の体積のHeを吸入し、その後、息を止める。Heは「肺－血液障壁／膜」を通じて拡散し、血漿中に溶解し、その後大量の血流によって運び去られ、それによって、血中He濃度は実効的に常にゼロになる、すなわち、拡散速度（拡散率）を決定するHe濃度勾配は、肺He濃度のみによって求められる。大きい体積または露出はHe血中量を飽和させる場合があり、それによって入ってくる血液がHeを含むことになり得るため、上記条件は、相対的に小さいHe体積または短い検査時間のみに当てはまることに留意されたい。肺He濃度は周波数シフトによって求めることができるため、実効「肺－血液障壁／膜」拡散定数を計算することができる。図11Cおよび図11Dは、そのような検査を示す、TPDを使用して取得されるパワースペクトル112、113を示し、図11CはHe吸入の直後のシフトされたHR周波数を示し、図11Dは、実質的にすべてのHeが被験者の肺を出て拡散しており、周波数が基線レベル（図11Cにおけるものよりも約40Hz低い）に戻っている20秒後の結果を示している。周波数変化の評価を補助するために、2対の垂直基準線115は、両方の図面において同じ距離だけ互いから離間されている。Heの拡散速度（拡散率）はCOのものよりもはるかに速いため、好ましくは、He呼吸の直後（1～2秒）にHeの割合／体積が求められる（共鳴周波数から）。

40

【0054】

上述の実施形態において、肺の中の振動は、患者に「アー」または「イー」のような音を発生させることによって誘導されたことに留意されたい。しかしながら、代替的な実施形態において、代わりに、振動トランスデューサ素子（圧電音響スピーカ17、電磁音波発

50

生装置など)を患者と接触して配置して、適切な波動関数生成器の出力によって駆動することができる。好ましくは、トランスデューサは、指定箇所のうちの1つ(たとえば、橈骨の遠位部、肘、鎖骨、胸骨など)において患者の皮膚上に位置決めされ、関数生成器によって成形されるものとしての、振動素子によって生成される音の周波数成分は、好ましくは、一般的に音響周波数範囲(たとえば、約50~1000Hz)内にある肺共鳴周波数を含むべきである。広帯域信号が、肺の共鳴を自然に見えるようにすることを可能にするため、振動を誘導するために使用されるものとして最も好ましい。最も好ましくは、信号は、音響周波数範囲(たとえば、50~1000Hz)内のパワーを含む。図12Aは、そのような振動トランスデューサ素子が使用されているときに取得されるドップラーパワーおよび速度のデータの一例であり、図12Bは、対応するパワースペクトルを示す。

10

【0055】

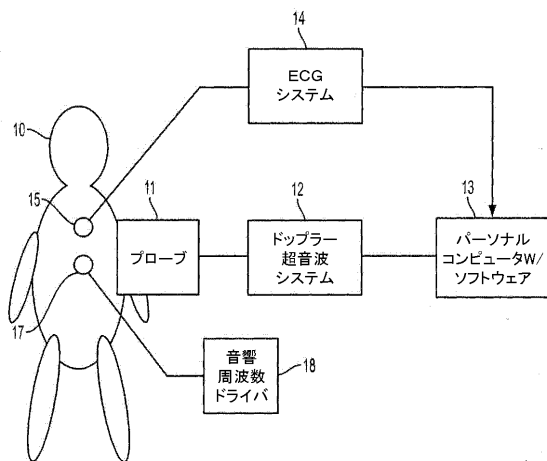
理論的には、誘導される振動は、正弦波形である。しかしながら、実際には、力学的な波形は通常、いくらか歪んでいる。本発明の事例では、波の高速画分の歪みは、パワースペクトル内の高調波パワー信号の高さおよび幅によって表されており、一方で、低周波成分は、ゼロ周波数線付近の基線パワー上昇において表されている(たとえば、図6参照)。これらの図面のすべては振動および反射構成要素の力学的特性の変化を反映しており、したがって、疾患診断に役立つことができる。

【0056】

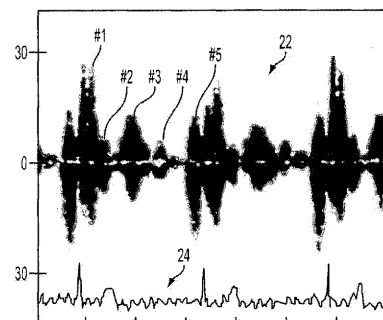
特定の実施形態を参照して本発明を開示してきたが、添付の特許請求の範囲において確定されているような、本発明の分野および範囲から逸脱することなく、記載されている実施形態に対する多数の修正、改変、および変更が可能である。したがって、本発明は記載されている実施形態には限定されず、その全範囲が、添付の特許請求の範囲およびその均等物の文言によって画定されるようにすることが意図されている

20

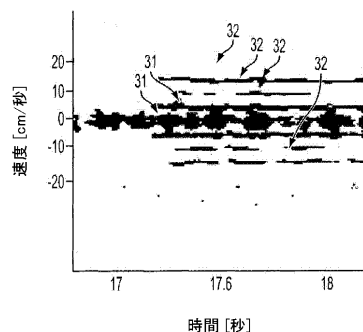
【図1】



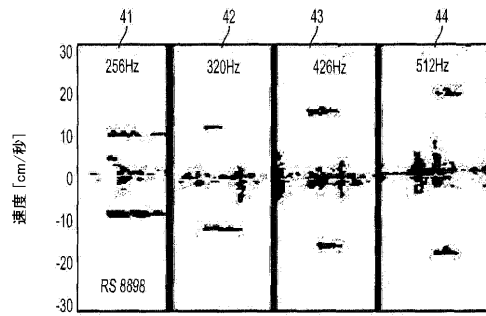
【図2】



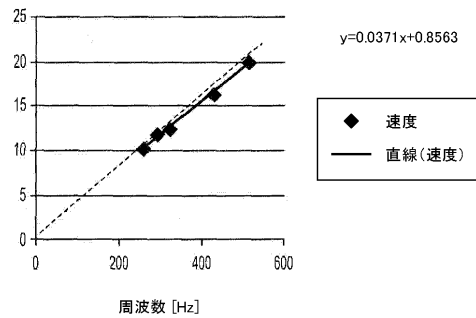
【図3】



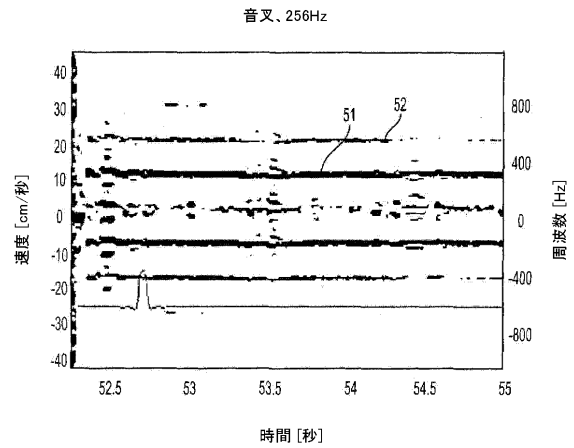
【図 4 A】



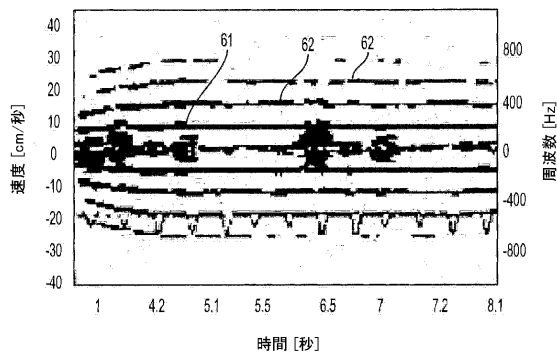
【図 4 B】



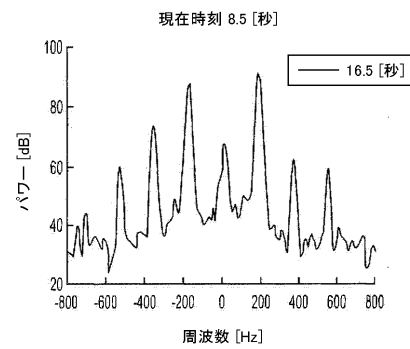
【図 5】



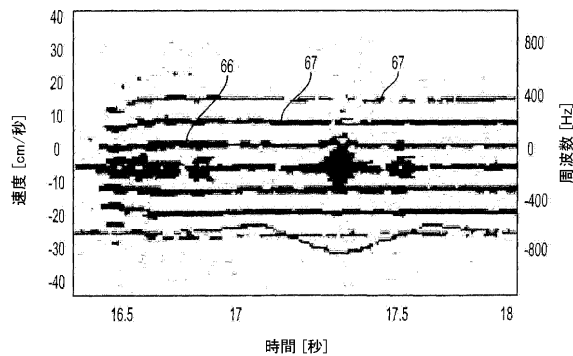
【図 6 A】



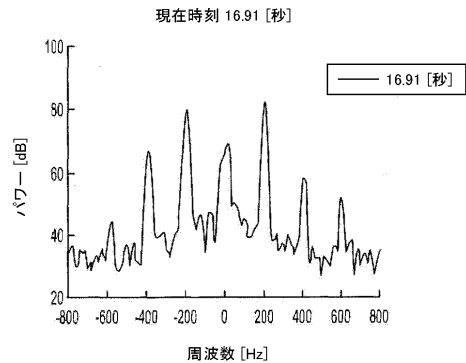
【図 6 C】



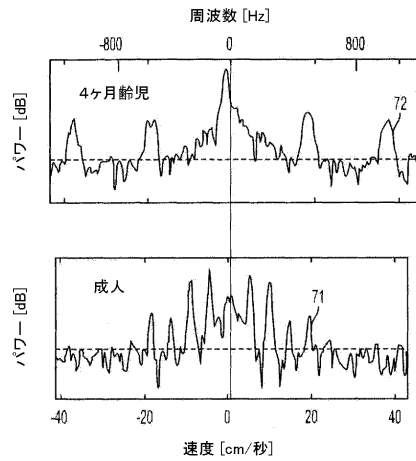
【図 6 B】



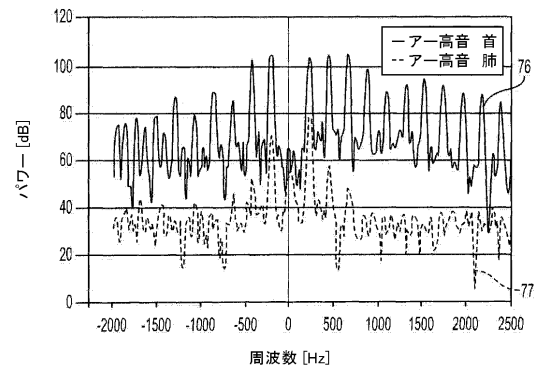
【図 6 D】



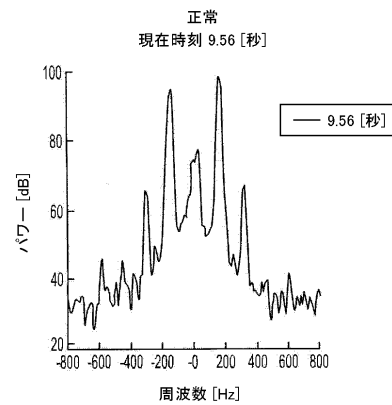
【図 7 A】



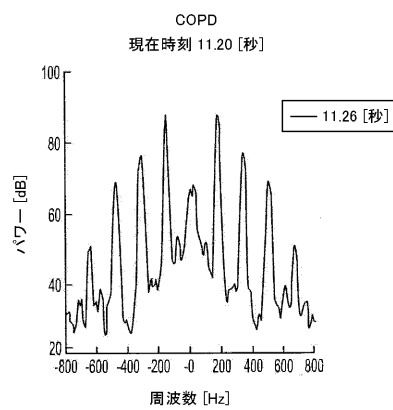
【図 7 B】



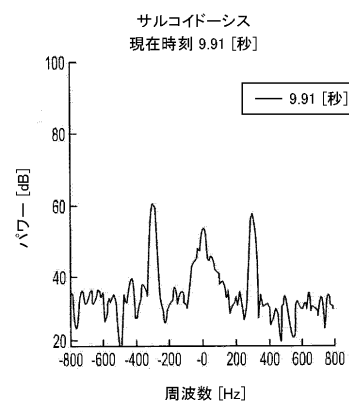
【図 8 A】



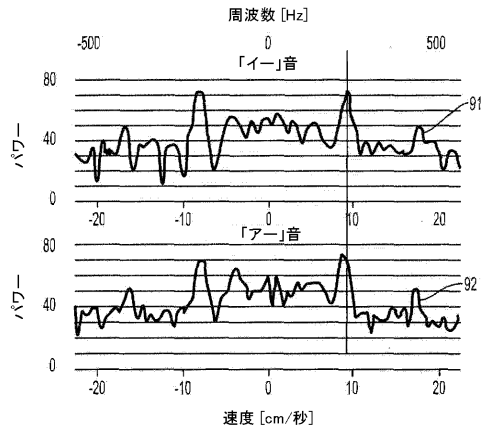
【図 8 B】



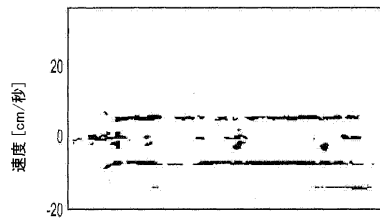
【図 8 C】



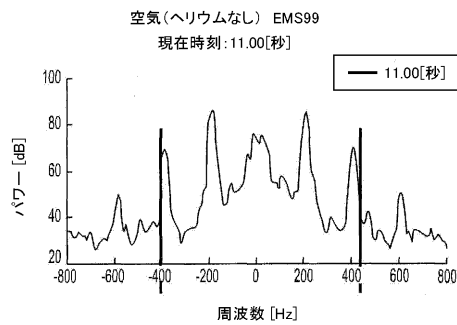
【図 9】



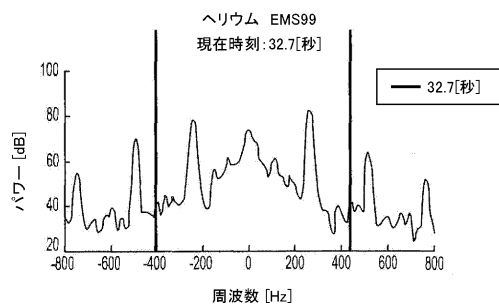
【図 10 A】



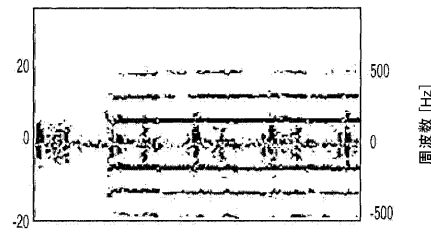
【図 11 A】



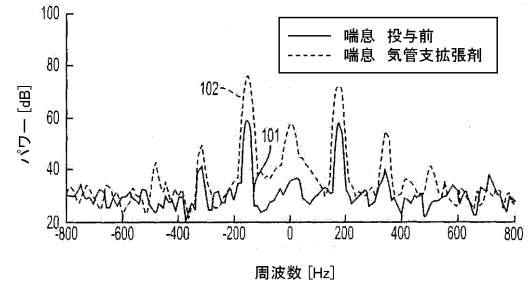
【図 11 B】



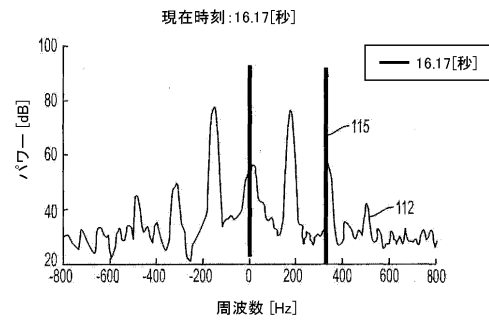
【図 10 B】



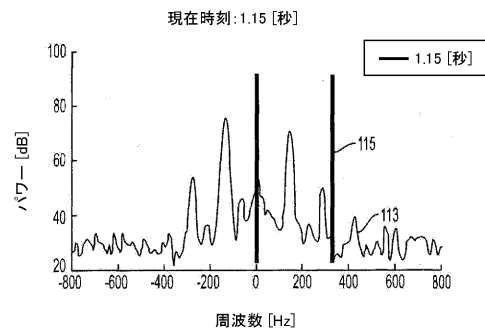
【図 10 C】



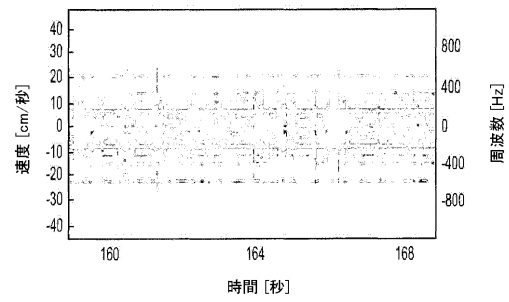
【図 11 C】



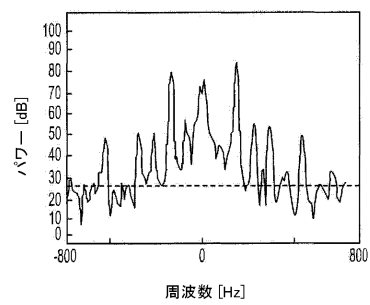
【図 11 D】



【図 1 2 A】



【図 1 2 B】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2013/000090

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61B7/00 A61B8/08 A61B5/0402 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61B		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2011/125023 A1 (PALTI YORAM [IL] ET AL) 26 May 2011 (2011-05-26) cited in the application abstract figures 1-5 paragraph [0034] - paragraph [0064] paragraph [0085]	1-8, 12-21
Y	US 2006/094964 A1 (RAGASKAS ARMINAS [LT] ET AL) 4 May 2006 (2006-05-04) abstract figure 12 paragraph [0014] - paragraph [0016] ----- -/--	1-8, 12-21
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 29 April 2013		Date of mailing of the international search report 08/05/2013
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Moehrs, Sascha

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2013/000090

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6 368 286 B1 (WHITMAN ERIC D [US] ET AL) 9 April 2002 (2002-04-09) abstract figure 1 column 5, line 23 - column 5, line 40 -----	17-21
A	US 4 646 754 A (SEALE JOSEPH B [US]) 3 March 1987 (1987-03-03) abstract figure 1 column 2, line 5 - column 6, line 38 -----	1-8, 12-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2013/000090

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.: 9-11
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

International Application No. PCT/ 1B2013/ 000090

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Claims Nos.: 9-11

The subject - matter of claims 9 - 11 relates to diagnostic methods practised on the human or animal body (Rule 39.1 (iv) PCT), as in those claims, the diagnosis of a condition of a patients lung is explicitly claimed. However, the International Searching Authority is not required to search subject-matter which is related to diagnostic methods practised on the human or animal body (Rule 39.1 (iv) PCT).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2013/000090

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2011125023 A1	26-05-2011	CA 2779338 A1 EP 2493386 A2 US 2011125023 A1 WO 2011051787 A2	05-05-2011 05-09-2012 26-05-2011 05-05-2011
US 2006094964 A1	04-05-2006	AU 2005302792 A1 CA 2585782 A1 EP 1811900 A2 JP 4607967 B2 JP 2008518663 A US 2006094964 A1 WO 2006050078 A2	11-05-2006 11-05-2006 01-08-2007 05-01-2011 05-06-2008 04-05-2006 11-05-2006
US 6368286 B1	09-04-2002	NONE	
US 4646754 A	03-03-1987	AU 573080 B2 AU 5546086 A EP 0215062 A1 JP S62502307 A US RE34663 E US 4646754 A WO 8604801 A1	26-05-1988 10-09-1986 25-03-1987 10-09-1987 19-07-1994 03-03-1987 28-08-1986

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, 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, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC

专利名称(译)	经肺肺多普勒超声在肺部振动中诊断肺部疾病		
公开(公告)号	JP2015504755A	公开(公告)日	2015-02-16
申请号	JP2014553821	申请日	2013-01-25
[标]申请(专利权)人(译)	约拉姆帕提		
申请(专利权)人(译)	班驳, Yoramu		
[标]发明人	パルティヨールム		
发明人	パルティ、ヨールム		
IPC分类号	A61B8/08		
CPC分类号	A61B5/0402 A61B7/003 A61B8/0825 A61B8/488 A61B8/5207 A61B8/5223		
FI分类号	A61B8/08		
F-TERM分类号	4C601/DD30 4C601/DE03 4C601/JB40 4C601/JC06 4C601/JC13 4C601/KK17		
优先权	61/591026 2012-01-26 US		
其他公开文献	JP6203197B2		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

可以通过向患者的肺部传递超声能量并在肺部引起振动的同时获取功率和速度多普勒数据来分析患者的肺部行为。然后,识别至少一部分功率和速度数据对应于基础。在一些实施例中,功率和速度数据的对应于较高谐波的部分也被识别。然后,可以将基波和可选的高次谐波处观察到的功率用于确定肺部状况。[选型图]图1

