

(19)日本国特許庁（ J P ）

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表2002 - 537933

(P2002 - 537933A)

(43)公表日 平成14年11月12日(2002.11.12)

(51)Int.Cl.⁷

識別記号

F I

テ-マコード* (参考)

A 6 1 B 8/00

A 6 1 B 8/00

4 C 0 8 5

// A 6 1 K 49/00

A 6 1 K 49/00

A 4 C 3 0 1

審査請求 未請求 予備審査請求 (全 31数)

(21)出願番号 特願2000 - 603587(P2000 - 603587)

(86)(22)出願日 平成12年3月10日(2000.3.10)

(85)翻訳文提出日 平成13年9月12日(2001.9.12)

(86)国際出願番号 PCT/US00/06368

(87)国際公開番号 W000/53096

(87)国際公開日 平成12年9月14日(2000.9.14)

(31)優先権主張番号 09/267,238

(32)優先日 平成11年3月12日(1999.3.12)

(33)優先権主張国 米国(US)

(71)出願人 メドラッド インコーポレーテッド
MEDRAD, INC.
アメリカ合衆国 15051 ペンシルベニア,
インディアノーラ, ワン メドラッド ド
ライブ

(72)発明者 グリフィス, デビッド エム.
アメリカ合衆国 15208 ペンシルバニア,
ピッツバーグ, カートランド ストリート
629

(74)代理人 弁理士 丸山 敏之 (外 3 名)

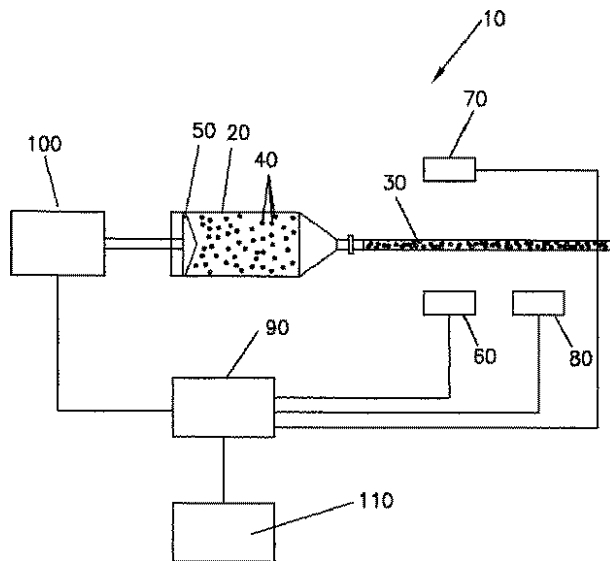
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 コントラストが増強されたイメージングの手順の制御

(57)【要約】

【課題】

【解決手段】 超音波コントラスト増強剤を含有する媒体を患者に搬送するシステムは、媒体を加圧するための加圧装置、加圧装置を患者に繋ぐ流路及び、加圧装置又は流路と繋がって操作可能な濃度センサーを含む。搬送システム及び/又はイメージングの手順の制御を補助するために、媒体を患者に注入する間、濃度センサーによってコントラスト増強剤の濃度を測定することが望ましい。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 コントラスト増強剤を含む媒体の患者への搬送を制御し、媒体を搬送する流体搬送装置(10,210)と、流体搬送装置と患者の間に配備される流路(30,250)とを具える装置に於いて、流体搬送装置又は流路の少なくとも1つに作動可能に繋がったセンサ(60,70,270)を具え、該センサは媒体内のコントラスト増強剤の特性を測定するのに使用可能な装置。

【請求項2】 更に、センサに通信する処理ユニット(90,290)を具え、該処理ユニットは、コントラスト増強剤の測定された特性から、少なくとも一部が引き出される制御信号を生成するのに使用可能な請求項1に記載の装置。

【請求項3】 更に、処理ユニットに通信し、流体搬送装置に作動可能に繋がったコントローラ(296)を具え、該コントローラは処理ユニットにより生成される制御信号に反応して流体搬送装置を制御するのに使用可能な請求項2に記載の装置。

【請求項4】 更に、処理ユニットに通信するイメージング装置(300)を具え、該イメージング装置は、処理ユニットにより生成される制御信号に反応して患者のイメージを生成するのに使用可能な請求項2又は3に記載の装置。

【請求項5】 イメージング装置(300)は、イメージの特性に対応したイメージ信号を生成し、該イメージ信号を処理ユニットに送信してイメージに基づいて搬送動作を制御するのに使用可能な請求項4に記載の装置。

【請求項6】 更に、処理ユニットに通信し、流体搬送装置及び流路の少なくとも1つに作動可能に繋がる攪拌機構(310)を具え、該攪拌機構は処理ユニットにより生成される制御信号に反応して媒体を攪拌するのに使用可能な請求項2に記載の装置。

【請求項7】 攪拌機構(310)は、処理ユニットからの制御信号に応じて、注入用媒体を調合するのに使用可能な請求項6に記載の装置。

【請求項8】 コントラスト増強剤は、媒体内に浮遊するマイクロバブル又はマイクロ粒子(40,220)を具える請求項1に記載の装置。

【請求項9】 コントラスト増強剤の特性は、媒体が患者に搬送されている

間中、測定される請求項1に記載の装置。

【請求項10】 更に、処理ユニットに通信するユーザインターフェイス(110,330)を具え、該ユーザインターフェイスは、測定されたコントラスト増強剤の特性を観察者に供給するのに使用可能な請求項2に記載の装置。

【請求項11】 センサにより測定されたコントラスト増強剤の特性は、濃度又はサイズ分布を含む請求項1に記載の装置。

【請求項12】 更に、処理ユニットに通じて、流体搬送装置又は流路の少なくとも1つに作動可能に繋がったレギュレータ(260)を具え、該レギュレータは、処理ユニットにより生成される制御信号に反応して媒体内のコントラスト増強剤の特性を制御するのに使用可能な請求項2又は11に記載の装置。

【請求項13】 レギュレータ(260)は、濃度レギュレータを具える請求項12に記載の装置。

【請求項14】 流体搬送装置(10,210)は、容器及び加圧装置を具えた請求項1に記載の装置。

【請求項15】 容器はシリンジ(20)を具え、加圧装置はシリンジ内に移動可能に配備されたプランジャ(50)を具える請求項14に記載の装置。

【請求項16】 流体搬送装置(10,210)は、蠕動ポンプを具える請求項1に記載の装置。

【請求項17】 流体搬送装置(10,210)は、点滴袋を具える請求項1に記載の装置。

【請求項18】 流体搬送装置(10,210)は、ギアポンプを具える請求項1に記載の装置。

【請求項19】 患者へのコントラスト増強剤を含む媒体の搬送を制御する方法であって、

媒体を搬送する流体搬送装置(10,210)を配備する工程と、

流体搬送装置と患者の間に、流路(30,250)を配備する工程と、

流体搬送装置と流路の少なくとも1つに作動可能に繋がったセンサ(60,70,270)を配備する工程と、

媒体内のコントラスト増強剤の特性を測定する工程とを具えた方法。

【請求項20】 更に、センサに通信する処理ユニット(90,290)を配備し、該処理ユニットは、測定されたコントラスト増強剤の特性から少なくとも一部が引き出される制御信号を生成するのに使用可能な請求項19に記載の方法。

【請求項21】 更に、処理ユニットに通信し、流体搬送装置に作動可能に繋がったコントローラ(296)を配備し、コントローラは、処理ユニットにより生成される制御信号に反応して流体搬送装置を制御するのに使用可能な請求項20に記載の方法。

【請求項22】 更に、処理ユニットに通信するイメージング装置(300)を具え、該イメージング装置は、処理ユニットにより生成される制御信号に反応して患者のイメージを生成するのに使用可能な請求項20又は21に記載の方法。

【請求項23】 イメージング装置(300)は、イメージの特性に対応したイメージ信号を生成し、イメージ信号を処理ユニットに送信してイメージに基づく搬送動作を制御するのに使用可能な請求項22に記載の方法。

【請求項24】 更に、処理ユニットに通信し、流体搬送装置と流路の少なくとも1つに作動可能に繋がった攪拌機構(310)を具え、該攪拌機構は処理ユニットにより生成される制御信号に反応して媒体を攪拌するのに使用可能な請求項20に記載の方法。

【請求項25】 攪拌機構(310)は、処理ユニットからの制御信号に反応して注入される媒体を調合するのに使用可能な請求項24に記載の方法。

【請求項26】 コントラスト増強剤は、媒体内に浮遊するマイクロバブル又はマイクロ粒子(40,220)を具える請求項19に記載の方法。

【請求項27】 コントラスト増強剤の特性は、媒体の患者への搬送中、測定される請求項19に記載の方法。

【請求項28】 更に、処理ユニットに通信するユーザインターフェイス(110,330)を具え、該ユーザインターフェイスはコントラスト増強剤の測定された特性を観察者に供給するのに使用可能な請求項20に記載の方法。

【請求項29】 センサにより測定されるコントラスト増強剤の特性は、濃度又はサイズ分布を含む請求項19に記載の方法。

【請求項30】 更に、処理ユニットに通信し、流体搬送装置又は流路の少

なくとも1つに作動可能に繋がったレギュレータ(260)を具え、該レギュレータは、処理ユニットにより生成される制御信号に反応して媒体内のコントラスト増強剤の特性を制御するのに使用可能な請求項20又は29に記載の方法。

【請求項31】 レギュレータ(260)は濃度レギュレータを具える請求項30に記載の方法。

【請求項32】 流体搬送装置(10,210)は、容器及び加圧装置を具えた請求項19に記載の方法。

【請求項33】 容器はシリンジ(20)を具え、加圧装置はシリンジ内に移動可能に配備されたプランジャ(50)を具える請求項32に記載の方法。

【請求項34】 流体搬送装置(10,210)は、蠕動ポンプを具える請求項19に記載の方法。

【請求項35】 流体搬送装置(10,210)は、点滴袋を具える請求項19に記載の方法。

【請求項36】 流体搬送装置(10,210)は、ギアポンプを具える請求項19に記載の方法。

【請求項37】 更に、媒体の搬送、又はコントラスト増強剤の測定された特性に反応して、媒体の搬送とともに実施されるイメージングの手順の少なくとも1つを制御する請求項19乃至36の何れかに記載の方法。

【請求項38】 媒体の搬送は、流体搬送装置の媒体を搬送する流量を調整することにより制御される請求項19乃至37の何れかに記載の方法。

【請求項39】 媒体の搬送は、媒体内のコントラスト増強剤を選択的に破壊することにより、制御される請求項19乃至38の何れかに記載の方法。

【請求項40】 媒体の搬送は、媒体内に付加的なコントラスト増強剤を生成することにより制御される請求項19乃至39の何れかに記載の方法。

【請求項41】 媒体の搬送は、媒体の攪拌のレベルを制御することにより制御される請求項19乃至40の何れかに記載の方法。

【発明の詳細な説明】**【0001】**

本発明は一般に、イメージングの手順を増強したコントラストの制御に関する。特に、造影剤が患者に搬送されるイメージングの手順を制御する装置、システム及び方法に関する。

【0002】

超音波イメージングは、超音波エネルギーを体内に攪拌し、反射された超音波エネルギーを分析することにより、人体の内側のイメージングを形成する。反射されたエネルギーの格差は、出力イメージの灰色の度合いの差又は色の差として表される。他の医療用イメージング手順と同様に、コントラストを増強した流体(しばしば造影剤と呼ばれる)が体内に注入され、反射されたエネルギーの差を大きくし、それにより観察者に看られるイメージ内に示されるコントラスト(即ち、イメージコントラスト)を大きくする。

【0003】

超音波イメージングに対して、最も一般的な造影剤は、その中で浮遊する多くの小さな泡(しばしばマイクロバブルと呼ばれる)を含む。水と比較するときの泡の密度の差、及びこのような音波透過率の差により、小さな気体の泡は超音波エネルギーを散乱させる優れた手段になる。小さな固体粒子もまた、超音波エネルギーを散乱させるのに役立つ。そのような粒子は、一般に直径1から10ミクロン(即ち、 10^{-6} から 10^{-5} メートルである)のオーダーである。これらの小さな粒子は血管床(vascular bed)を安全に通ることができ、時には肺循環を横切る。造影剤はまた、婦人科医療の用途に於ける卵管通気性(tubal patency)の評価のような血管以外の用途にも用いられる。

【0004】

超音波に使用されるのに適した造影剤は、多数のフォームで供給される。これらの造影剤のいくつかは、使用の直前に液体が加えられる粉末である。これらの粉末粒子は、該粒子の周りにくっつく気泡を生じる。粉末は、液体と混合されねばならず、丁度正しい量の活性剤と混合して、泡を最適に生成しなければならない。他のタイプの造影剤は、液状で供給され、低圧であること又は圧力活性化が

必要となる。3番目の造影剤は、激しく攪拌される液体である。核のように作動する固体粒子はないが、液体は比較的安定した小さな泡を作るいくつかの液体要素の混合物である。4番目の造影剤は、ガスで満たされた”固い”球体を用いる。これらの造影剤は、一般に液体と混合される粉末として供給される。目標とすることは、壊さずに液体中の球体を浮遊させることである。たとえそのような球体が液体に比して固い殻をもっている、それらは非常に小さく、比較的こわれやすい。固体粒子自体が、超音波エネルギーを散乱するように作動することは可能であるが、固体の殻の音響上の特性は、水とはガスの特性ほど異なる。しかし、固体の粒子は非常により丈夫で長持ちする利点を有する。

【0005】

超音波イメージングコントラストを増強するマイクロバブル(液体又はガス)、マイクロ球体、固体粒子のような浮遊した又は拡散されたものは、ここではコントラスト増強剤/粒子と呼ぶ。これらの増強剤に関し、いくつかの問題があり、それは(1)調合工程(混合、攪拌、圧力活性化)に於ける変化は、生じるイメージング手順に影響するマイクロ球体又は粒子の密度の変化に繋がる。(2)いくつかの増強剤は調合後、時間とともに劣化し、マイクロ球体又は粒子の密度が減少することを招来する。(3)マイクロバブル増強剤は、投与前又は投与中に逆に圧力に影響され、ガス発散レートの増加によるマイクロバブルの破壊、又は搬送又は圧力の影響からくる被包殻へのダメージを招来する。これはまた、マイクロバブルの密度にも影響する。

【0006】

コントラスト増強剤はまた、超音波イメージングの他のモードも増強する。例えば、マイクロバブル、マイクロ球体又は固体粒子が、血液の流れに沿って運ばれるとき、反射エネルギーはドップラーシフトする。このドップラーシフトにより、血液流れの速度を判断できる。泡は刺激されて、入射する超音波エネルギーの高調波で、超音波エネルギーを放射する。造影剤を用いた高調波イメージングは、造影剤の効果を増強するのに用いられる。

【0007】

上記の混合/調合の後に、造影剤は患者へ注入されるのに、シリンジ又は他の

容器内に引き込まれる。一般的に、流体は患者の腕の血管内に注入される。血液は造影剤を薄め、イメージされる人体の部位(即ち、注目される部位又はROIである)を含む人体の全体に亘って運ぶ。上記の如く、造影剤はまた診断上又は治療上の活動(activities)のために、他の体腔又は組織に注入される。

【0008】

マイクロプロセッサ制御され、動力供給されるインジェクタにとって、造影剤を注入するのに用いられるのは、一般的になっている。そのような動力供給されたインジェクタを使用すると、長時間に亘って一定流れを維持する利益があり、それにより、血液流れにいつもと同じ量の造影剤を供給する。しかし、流れ内の単位量にコントラスト増強粒子が少なすぎると、不十分なイメージ増強になり、診断ができない。コントラスト増強粒子が多すぎると、あまりにも多くのエネルギーが反射され、超音波受信機のブルーミング(blooming)又は飽和に帰する。

【0009】

このように、動力供給されるインジェクタは一定流れ速度で造影剤を注入することができるが、一般に一定のイメージコントラストを供給するには、注入される流体の量当たり一定数のコントラスト増強剤とならねばならない。なぜならガスは、水や他の液体よりもかなり密度が低いが、気泡は液体内に生じるからである。生じる割合は、気泡の直径に関係する。この密度の差は、最初の混合中に生成される大きな泡を素早く分離するのに有益な手段となる。しかし、イメージ増強に望ましい小さな泡はまた、ゆっくりと生じる。他方では、固体粒子は定在し、又は沈む傾向にある、なぜならば大部分の固体は水よりも密度が高いからである。造影剤の最初の混合、及び患者への注入の間に長い時間が経過し、注入自体が数分持続する。粒子の濃度が変化すれば、上記の如く、イメージコントラストは下がるだろう。

【0010】

一定量の造影剤当たりのコントラスト増強剤の数が、何故注入手順中に変わるかについては、他に多くの理由がある。例えば、最初の混合は、均一に分散し又は降下する結果に終わらないだろう。同様に、ある造影剤の泡又はマイクロ球体は、混合/調合、造影剤の格納又は搬送の際に経る条件下にて、破壊され得る。

【0011】

従って、超音波イメージングの手順に於いて、患者に搬送されるコントラスト増強剤の濃度を制御するシステム又は方法を開発するのは非常に望ましいことである。

【0012】

【発明の要約】

本発明は、例えば超音波コントラスト増強剤を含む媒体を患者に搬送するためのシステム、装置及び方法を与える。本発明は、ポンプのような媒体に圧力を加えるための加圧ユニット、ポンプを患者に接続する流路、及び該流路に繋がったセンサを含む。

【0013】

実施例では、本発明は、コントラスト増強剤を含む媒体を患者に搬送するためのシステムを含む。このシステムは、媒体を保持する容器と、該容器内の媒体に圧力を加えるための加圧手段と、該加圧手段を患者に接続する流路と、及びこれら容器、加圧手段、流路の少なくとも1つと繋がったセンサとを含む。該センサは、コントラスト増強剤の特性を測定するために使用できる。

【0014】

センサによって測定される特性には、濃度及び大きさの分布を含む。しかし、これらの特性に限定されない。さらに、例えば、コントラスト増強剤の濃度は、媒体を患者へ注入する前又は注入の間に測定されてもよい。

好ましい実施例では、センサがコントラスト増強剤の特性を測定することにより、媒体の調合、媒体の搬送、及び/又は媒体の搬送と共に実行されるイメージングの手順を制御することができる。

【0015】

造影剤は、イメージを作るために人体へ照射されたエネルギーと相互作用するコントラスト増強剤を含む。エネルギーは、超音波又は電磁気である。一般的な電磁エネルギーはX線及び光を含む。コントラスト増強剤は、固体の芯若しくは核を含む又はこれらを含まないマイクロバブル、気体又は液体で満たされた比較的堅い殻を有するマイクロ球体、気体又は液体で満たされた比較的柔軟な殻を有

するリポソーム、固体マイクロ粒子、又は造影剤中で液体に混ざらない液体状のマイクロ球体を含む。しかしこれらに限定されない。2つの混合できない物質又は物質の異なる相を含むいかなる造影剤も、本発明から利益を得ることができる。コントラストを増強する物質の分子がその液体に溶解している造影剤は、2つの異なる相を混合して作られているという点で、又は貯蔵又は使用の際に別個の相に分離されるという点で、本発明から利益を得ることができる。

【0016】

本発明はさらに、コントラスト増強剤の測定された濃度又は他の特性に対応するデータを伝送するための通信ユニットを含むことが好ましい。通信ユニットと通信接続されたユーザーインターフェイス（例えば、ディスプレイユニットを含む）は、濃度又は他のデータを操作者に提供するために用いられる。また、ユーザーインターフェイスは、操作者によるデータ入力にも適合している。

本発明は、通信ユニットと通信接続された処理ユニットを含むことが好ましい。この処理ユニットは、通信ユニットから受け取った濃度又は他のデータの少なくとも一部に基づく制御信号を送信するのに適した制御ユニットを含むことが好ましい。

【0017】

本発明は、注入媒体への加圧を制御するポンプコントローラを含んでもよい。ポンプコントローラは処理ユニットと通信接続されて、ポンプコントローラの動作は、処理ユニットからの制御信号に応答する（すなわち該信号によって制御される）ことが好ましい。

本発明は、さらにコントラストが増強された患者のイメージを生成する超音波スキャンニングユニットのようなイメージングユニットを含むことが好ましい。イメージングユニットは処理ユニットと通信接続されて、イメージングユニットの動作は、処理ユニットからの制御信号に応答し、又は制御されることが好ましい。また、イメージングユニットは、イメージの特性に対応する信号を処理ユニットに送信するのに適しているため、他の搬送動作はイメージングユニットからの信号に基づいて制御され得る。

本発明はさらに、媒体の注入の前又は注入の間に、媒体を攪拌する攪拌装置を

含んでよい。攪拌装置は処理ユニットと通信接続されて、攪拌装置の動作は、処理ユニットからの制御信号に応答すること、又は該信号によって制御されることが好ましい。

【0018】

例えば、コントラスト増強剤が媒体内を浮遊するマイクロバブル又はマイクロ球体を含む場合には、本発明は、さらにコントラスト増強剤の濃度のレギュレータを具えてよい。該レギュレータは、制御された一部のマイクロバブル又はマイクロ球体を薄め、ダメージを与え又は破壊するのに用いることができるので、コントラスト増強剤の濃度を制御することができる。泡濃度レギュレータは処理ユニットと通信接続され、泡濃度レギュレータの動作は、処理ユニットからの制御信号に応答すること、又は該信号によって制御されることが好ましい。

【0019】

また、本発明は、中にコントラスト増強剤を含む媒体を患者に搬送する方法を含む。その方法は、患者へ媒体を搬送する前又は搬送の間にコントラスト増強剤の特性（例えば、濃度又は大きさの分布）を測定する工程を具えており、搬送を制御する。

【0020】

さらに、本発明は、コントラスト増強剤を含む媒体を調合する方法を提供する。その方法は、媒体の調合中に、コントラスト増強剤の濃度又は他の特性を測定する工程を含み、媒体を適切に調合することを補助する。同様に、本発明は、混合容器を具えた、コントラスト増強剤を含む媒体を調合するためのシステム、混合容器の中身を攪拌するための攪拌装置、及び容器内のコントラスト増強剤の濃度又は他の特性を測定するのに適したセンサを提供する。

【0021】

また、さらに、本発明は、コントラスト増強剤を含む媒体を患者に搬送するシステムと組み合う流路要素を提供する。そのシステムは、媒体に圧力を加える加圧手段、該加圧手段と患者を接続する流路、及び加圧手段又は流路のうち少なくとも1つと繋げられた、濃度センサのようなセンサを含む。コントラスト増強剤の濃度又は他の特性は、（媒体を患者に搬送する前又は搬送の間に）センサによ

って測定される。流路要素は、流体が流れる導管と、及び濃度センサと物理的に結合するための結合器とを含むことが好ましい。結合器は、射出成形された高分子材料から作製されるのが好ましい。

【0022】

首尾一貫したイメージングの結果を得るために、マイクロバブル剤のようなコントラスト増強剤の既知であり再現可能な(repeatable)濃度は、造影剤を調合する間に重要となる。本発明は、(自動又は手動の)注入システムと共同して使用でき、注入の前又は注入中で、このようなコントラスト増強剤の濃度及び/又はサイズ分布を測定することができる。増強剤の濃度及び/又はサイズ分布について得られた情報/信号は、例えば、診断のためにイメージを修正するために用いることができ、また、自動化された注入システムとリアルタイムで流量を動的に制御するために、さらに詳細には、造影剤の搬送と造影剤の血管中の濃度とを制御するために用いることもできる。また、濃度及び/又はサイズ分布の情報を、造影剤が患者に注入される前に、混合又は制御された泡の調合/破壊の何れかによって、搬送路においてマイクロバブル濃度及び/又はサイズを制御するのに使用することができる。既知の濃度又はサイズ分布を伝えることによって、コントラスト増強の過程を観測でき、容量応答を測定し、超音波コントラストの表示器としての用途を希釈する道が開かれる。少なくとも、測定は増強剤がダメージを受けた期間又は効めがない時間を示すのに用いることができ、無用な又はあまり最適でない(sub-optimal)イメージングの手順を排除できる。

【0023】

本発明及びそれに付随する利点は、以下の詳細な記載及び添付図面を参照することによってさらに理解できる。

【0024】

【発明の詳細な記載】

多くの増強剤は、一般に1ml当たり 1×10^6 から 1×10^9 個程度の大きさのマイクロバブル濃度を有する。現在利用可能な肺内外用剤の平均的な泡の大きさは、一般的に約2 μm から10 μm の範囲である。マイクロバブル濃度及びサイズ分布は、得られるイメージ増強に影響を与える。本発明者は、光学又は超音

波の技術のような幾つかの技術が、コントラスト増強剤の濃度及び/又はサイズ分布を測定するのに用いることができ、コントラスト搬送システムの動作を多面的によりよく制御できることを発見した。

【0025】

図1は、流路の一部としてシリンジ(20)と連結管(30)とを含むシステム(10)を示す。しかし、当業者であれば明らかなように、自動又は手動の何れで動作されようと、いかなるタイプの流体搬送システム(例えば、蠕動ポンプ、点滴袋、ギアポンプ等)にも、本発明のシステム又は方法を適用できる。

【0026】

図1において、シリンジ(20)は、泡(40)を含んだ造影剤/コントラスト増強剤を含んでおり、造影剤を加圧する可動ピストン(50)を具える。連結管(30)は、シリンジ(20)から患者の注入位置に、一般に血管内のカテーテルを通じて流体を搬送する。連結管(30)は、ルアーフィッティング(Luer fitting)(図示せず)のような結合手段にてシリンジ(20)に取り付けられる。シリンジ(20)と連結管(30)は、殺菌されているのが好ましく、繋がれた患者の生物汚染又は感染を防止できる。

【0027】

センサは、例えば、超音波エミッタ(60)を含んでおり、連結管(30)の壁と繋がって、超音波エネルギーで連結管(30)の中身に超音波を照射できることが好ましい。超音波エネルギーを伝送するために連結管(30)の壁と確実に接するのが望ましいので、流路の特別に成型された部分は、図3に関して後述される様に用いられる。また、センサの要素は、連結管に一体化させるものとするとも、又は流路内に配置される要素の部分とするともできる。

【0028】

本実施例において、センサは、エミッタ(60)に対向して連結管(30)側に配置された超音波受信機(70)を含み、伝送された超音波エネルギーを受け取ることが好ましい。また、エミッタ(60)と受信機(70)は、例えば連結管(30)の上に設けられた1つのユニットとして結合できる。この配置は、伝送モードにおける動作に用いられるものとして構成される。また、エミッタ(60)と受信機(70)の作用は、反射モードにおいて動作する1つのユニットによって達成される。反射モードは基

本的に、超音波イメージングユニットがいかに動作するかということである。第2エミッタ(80)は、流路に超音波照射するために使用でき、マイクロバブル(40)のうなり周波数共振効果を利用することができる(詳細は以下に述べられる)。または、要素(80)は受信機として動作でき、いくらかの散乱エネルギーを受け取ることができる。

【0029】

(例えば、マイクロプロセッサを含む)信号プロセッサ(90)は、伝送される超音波信号を生成し、受信された信号を増幅し、用いられる配置を考慮して造影剤(40)の濃度を決定し、例えば取り付けられた動力を具えた注入器(100)及び/又は操作者ディスプレイ(110)に制御信号を送る。制御信号はいろいろな方法で使用され得る。1つの方法は、媒体内の粒子濃度が減少したときに注入器の流量(ml/sec)を増加させて、一定数の粒子が単位時間あたりに搬送されるようにすることである。

【0030】

システムに含まれる要素によって、さまざまな異なるタイプ又はモードのセンサ若しくは送信/受信カップリングが本発明において使用できる。以下に、実例を示す目的でいくつかの構成又は動作モードが以下に記載される。

【0031】

伝送動作

伝送動作は、固体粒子を含むコントラスト増強剤、又は泡濃度及び/又はサイズ分布の関数として超音波信号の減衰を示すコントラスト増強剤を用いる用途に適している。この構成では、超音波エネルギーは超音波エミッタ(60)から伝送され、その伝送されたエネルギーは流路を横断して直接超音波受信機(70)に受信される。マイクロバブル(40)があるので伝送されたエネルギーのいくらかは散乱し、マイクロバブル濃度に従って、その伝送されたエネルギーの一部分だけが受け取られる(図3では、ビーム(119,120,121)が散乱されている。ビーム(122)は伝送されている)。透過の減少もビームの減衰として述べられる。

【0032】

固体粒子を含む増強剤では、散乱エネルギーに加えて、粒子もエネルギーを吸

収する。これは、「相対運動」として称されるメカニズムによって引き起こされる(これは、図3のビーム(123)に示されている)。相対運動によって引き起こされる減衰の変化は、粒子濃度と、粒子と周囲の媒体の密度差の2乗とに対して直線的に増加する。パーカー・K・J等による「"A Particle Contrast Agent with Potential for Ultrasound Imaging of Liver", Ultrasound in Medicine and Biology, Vol.13, No.9, p.555,561(1987)」を参照されたい。

【0033】

1の好ましい実施例では、伝送及び受信要素は互いに物理的に接合できるので、管又は他の流路をその2つの要素間に固定できる。或いは、その2つの要素を、管上で把持するクリップ式のアセンブリ上に配置することもできる。

【0034】

エミッタ(60)の超音波信号強度は、透過又は反射/応答に於ける変化を測定するのに十分であるのが好ましいが、エミッタ(60)のトランスデューサからの過剰なエネルギーによってマイクロバブル(40)がダメージを受けるほど過大ではない。一方で、測定自体が媒体のマイクロバブル濃度に影響を与える。しかしながら、エミッタ(60)は十分な出力で動作できるので、所望ならば、選択的にマイクロバブル(40)を破壊して、濃度を制御することができる。

【0035】

反射後方散乱動作

この技術では、伝送された超音波エネルギーからの反射された後方散乱は、マイクロバブルの濃度を決定するために測定される。超音波エネルギーが伝送されて、受け取られた後方散乱の量が測定される。図3において、ビーム(119)は後方散乱されている。同じ要素、超音波送信機/受信機トランスデューサによって、超音波エネルギーは伝送され、受信されてもよい。このモードは、超音波スキャナーに用いられる構成と似ている。しかしそれよりもかなり簡単である。単一の送信/受信要素のみが必要とされ、物理的動作又は位相配列技術の何れか一方によって、要素の散乱は存在しない。伝送されたエネルギーから受け取られる後方散乱量は、信号プロセッサ(90)によって測定され、造影剤中のマイクロバブル(40)の濃度を決定できる。多数の泡(40)が存在する場合には、後方散乱エネルギー

のレベルは高い。存在する後方散乱量は、泡濃度に加えて、例えば、液体、泡の大きさ及び使用した超音波エネルギーの周波数等の多数のパラメータの関数である。

【0036】

超音波エネルギーの散乱を引き起こす物質の能力も、圧縮される能力と同様に、物質の多数の特性に依存する。異なる物質は、「散乱断面積」として知られる後方散乱を引き起こす物質の能力の特別な尺度を用いて比較される。特定の物質の散乱断面積は、散乱体の半径に比例し、超音波エネルギーの波長（すなわち、 $1/\text{周波数}$ ）と物質のその他の特性とも依存する。米国特許第5,611,344号を参照されたい。多数のマイクロバブル(40)がある場合、後方散乱エネルギーのレベルは高いだろう。

【0037】

反射後方散乱モードの動作は、超音波エネルギーの入射ベクトルが流体の流れ方向に充分大きな成分を有する場合には、運動する泡からのドップラーシフトを測定できるさらなる利点がある。その上、これは流量の測定値をもたらす。この情報は、シリンジを基としないポンプでの流量制御に、又は流体の遮断若しくは流れの失速等の状況を検知するのに有益である。

【0038】

反射高調波動作

反射高調波動作の構成は、反射後方散乱動作に用いた構成と似ており、媒体のみがある周波数で超音波照射され、後方散乱は、伝送周波数の高調波又は高調波の組み合わせで受け取られる(周波数 f の高調波は、 f の整数倍である)。それらの大きさによって、幾つかの周波数でマイクロバブル(40)は加えられた超音波フィールドと共振する。入射した音によって引き起こされた圧力振動に共鳴して、泡(40)はより大きく又はより小さくなる。充分大きな出力レベルでは、超音波フィールドの共振振動は泡の壁の非線形運動を含む。この非線形運動は、超音波トランスデューサで感知できる高調波音を生成する。

【0039】

高調波モードイメージングは、ある励起周波数の高調波で明確且つ比較的大き

い反応を示す幾つかの増強剤と共に使用される。この構成と共に、伝送要素は、高調波を伝送及び受信するために十分なバンド幅と、高調波応答を感知するのに十分な感度とを有するのが好ましい。この実施例においては、送信又は受信周波数の夫々に適合した送信及び受信要素は分離するのが好ましい。

【0040】

加えて、伝送周波数を掃引(sweep)すること、及び周波数レンジに亘って高調波応答を観測することによって、液体内の泡の大きさの関数として泡の濃度に関する情報を集めることが可能である。個々の泡の共振周波数は泡の大きさの関数であるから、高調波応答の振幅はある大きさの泡の濃度に関係する。このことは、高調波イメージング又は増強剤搬送への適用に特に有用である。

【0041】

後方散乱又は高調波測定に基づく構成は、マイクロバブル用にマイクロ粒子の基質を含む造影剤（例えば、ドイツのベルリンにあるSchering社の商標名Levovist）により適している。泡が破壊された後にもその物質はまた残っているので、泡からの応答を見る後方散乱技術により、造影剤中の固体粒子によって影響される伝送方法よりも泡濃度の良好な測定値が与えられるであろう。

【0042】

反射うなり周波数動作

反射うなり周波数動作は、異なる(non-identical)周波数を有する2つの入射する信号が混合によって結合された場合に、マイクロ球体により生じた非線形のうなり周波数の和と差を感知する。米国特許第5,601,086号を参照のこと。その技術は、体液又は一般的な流体のマイクロ球体濃度に適用される。

【0043】

図3を参照すると、超音波エミッタ(60)からの伝送エネルギーは連結管(30)を通じて流体に向けられる。第2エミッタ(80)は、大体マイクロ球体の共振周波数と同じ第2周波数で、同じ領域にエネルギーを伝送するのに用いられる。マイクロ球体は相互作用し、2つの周波数の和及び差を放出する。受信機(70)は、マイクロバブル濃度の関数として和及び差の周波数を感知するのに用いられる。

【0044】

光拡散方法

別の操作方法は、光拡散測定によってマイクロバブルの濃度における変化を検出するものである。この適用において、多くの波長(周波数)の電磁放射線、DC電流までもが使用される。超音波と同様に、光散乱は、粒子の数とそれらの有効な横断面の散乱領域の関数である。この説明では図3を再び使用できる。レーザーダイオードや他の光放射装置などの光源又はエミッター(60)からの平行光ビームは、比較的透過性のアダプター(35)を介して増強剤を充填した管又は容器(流路部分)と結合することができる。光の拡散又は散乱は、容器の方を向くフォトトランジスタ要素(70)(80)などの光センサー/レシーバで測定できる。フォトトランジスタは、使用可能な高レベルの出力信号を得るために増幅器(図示せず)の入口に接続される。

【0045】

光散乱測定に関して、光センサー(80)を光源(60)からのビームに対して直角に向け、ダイレクトビームからのエネルギーが測定されず、散乱された成分だけが測定されるようにすることができる。使用される部屋は、内面から如何なる付加的な拡散や反射鏡効果も導くことができないほど透過性であることが望ましい。周囲の光源のポテンシャルノイズの効果を排除するために、光源及び光センサーは反射光を内に吸収する囲いでシールドすることが望ましい。或いは、拡散における小さな変化を測定し且つ周囲の光源による測定の変動をはねつけるべく、光源はパルス駆動(pulsed)されることができ、レシーバはロックイン増幅器としても知られているチョッパ型増幅器(chopper amplifier)を使用することができる。また、両方の検出器(70)(80)の使用によって、伝送された光へ散乱された割合を取り、光源の強度の変化に左右されない俥にしておくことも可能である。これが重要なのは、光源は一般に時間が経つにつれて劣化し、供給電源の変化で変動するからである。

【0046】

数種の他の方法では、浮遊物中の小さな造影剤に関する密度の測定や粒子サイズの測定を行うことが可能である。これらの方法には、レーザー光反射、回折、

濁度、光量子泳動からのアプローチが含まれる。

【0047】

レボピストなどの粒子基質マイクロバブル剤に関して、混合物中の粒子基質から生じた散乱構成要素が幾らかあり、基質に付着したマイクロバブルから生じた追加的な散乱が幾らかあると考えられている。泡が周囲の液体中に拡散するか若しくは壊れると、媒体の光拡散特性は変化するであろう。散乱測定を介して基質粒子の濃度のみを測定することによって、マイクロバブルの濃度を適切に見積もることが可能となる。粒子及びマイクロバブルの密度が比較的高い造影剤については、散乱された光が周囲の造影剤の量によって再び吸収されないように、比較的寸法が小さい透過性容器を使用することが必要である。他の溶液は、生じる光散乱の程度を低減するため又は光源の強さを増大するために、規定の量で媒体を希釈するものである。また、伝達における変化又は媒体の光学的密度によってマイクロバブルの濃度の変化を測定するのが可能である。この方法には、媒体を通り抜けられる長さの光経路が必要であり、該経路は検出される光学的密度における変化に対して十分に長い、測定用の幾つかの信号が通り抜けられるくらい短い。

【0048】

マイクロ粒子の濃度を測定するのに使用できるその他の手段は、マイクロ粒子の蛍光発光(fluorescence)である。ある波長の電磁放射は流体の中に伝送され、別の波長の放射はマイクロ粒子によって放射される。

【0049】

上記の方法は、エネルギーを流体中に伝送し、そのエネルギーの伝送及び／又は反射を幾つかの位置にて測定する。図3は、これらの一般的な測定様式を示している。図3において、要素(60)は、(超音波又は電磁エネルギーなどの)エネルギー源である。要素(70)及び／又は(80)及び／又は(60)はそのエネルギーを受け取ることができる。要素(35)は、エネルギーを流体内に繰り返し結びつける(couple)。望ましい実施例において、要素(35)は、正確で再現可能に作れるように(repeatable)射出成型されている。通常に成型された管を、精密に成型する技術は可能であるが、管を再現可能に作れないのが一般的である。その代わり、成型の

可変性を補うのに((60)から(70)、及び(60)から(80)までの両方を使用するよう
な)数個の経路を使用することができる。例えば、要素(35)は、シリンジの首部
の中に作られているか、又は流体を患者に伝えるために使用される管のいずれか
一方の端部にて接続器の一部になり得る。また、単に成型要素(35)を流路の管(3
0)の回りに挿入することも可能である。要素(35)の望ましい材料はポリカーボネ
ートであって、これは透明であり容易に射出成型できるものである。超音波伝送
にはポリプロピレンをも使用できる。

【0050】

コントラスト増強剤の濃度の測定及び操作の制御を具えた搬送システム

図2は他の実施例のブロック図であり、コントラスト増強剤(例えば、流体中
の泡(220)の浮遊物)を患者(230)に搬送するための搬送システム(210)を示してい
る。この実施例において、シリンジ又は加圧容器(240)は、流路(250)を介して流
体を動かしている。流路(250)は、泡又はコントラスト増強剤の濃度調整器(260)
の中を通ってもよく、該濃度調整器(260)は、例えば選択的に泡(220)を壊すこ
とによって増強剤の増強特性に影響を与える。泡(220)は、例えば超音波エネルギ
ーで流体を超音波照射することや、局部温度又は圧力の変化を媒体中に生じること
によって或いは機械的攪拌によって壊されるだろう。

【0051】

流路中にてマイクロバブルを壊す能力があると、イメージングの手順を改善し
て、もっとよく制御する見込みがある。上記のように、特にエネルギーが注目さ
れる泡の共振周波数(resonant frequency)にあるとき、十分な超音波エネルギー
で造影剤を超音波照射することによって泡を壊すことができる。泡壁の機械的共
振は泡のサイズの関数であるから、適当な電力と周波数設定があれば、特定サイ
ズの泡の濃度を選択的に低減することが可能である。このように選択的に破壊す
ることにより、泡サイズを分布(distribution)させることができる。マイクロバ
ブルは、造影剤の一定濃度を維持する方法の一部として流路内で破壊されることが
できる。

【0052】

流路(250)は、図1と関連して説明したのと同様な濃度センサー(270)を介して

延びており、さらに患者インターフェース(280)を介して患者(230)への注入場所まで延びている。センサー(270)の出力は処理ユニット(290)に送られる。処理ユニット(290)は、例えば濃度測定及び信号処理ユニット(294)を含んでおり、搬送システム(210)及び電子制御システム(296)が使用する濃度データを提供するものである。濃度データに対応する信号は、制御システム(296)から、例えば超音波スキャナ(300)のようなイメージングユニットを含む搬送システム(210)の中にある任意の数の装置に送られてもよい。制御信号は、例えば、イメージを調整し(例えばゲインを増す又は減じる)、濃度情報を資料の一部として提供し及び/又はイメージングの手順の間に診断を補助するために使用される。情報は、イメージングユニット(300)から制御システム(296)又は処理ユニット(290)に送られるのが望ましく、例えば、攪拌メカニズム(310)(例えば機械的掻回し機(314)を含む)のような他の装置を制御する。攪拌メカニズム(310)は、流体、動力供給される注入制御ユニット(320)及び/又は濃度調整器(260)内の粒子の濃度を均質にする。攪拌メカニズムが十分に勢い良く作動されると、流体中の濃度の密度は増加させる。

【0053】

本発明での使用に適した攪拌メカニズムは、1999年3月12日に"AGITATION DEVICES AND DISPENSING SYSTEMS INCORPORATING SUCH AGITATION DEVICES"と題して出願された米国特許出願において開示されている。この開示は参照を以て本説明に組み込まれる。それに関連して、幾つかの現在入手可能な市販の造影剤は、調合のためにある種の攪拌又は混合が必要である。これらの造影剤には、カリフォルニア州サンディエゴのモレキュラーバイオシステムズ(Molecular Bio systems, Inc.)から入手可能なアルブネクス(商標)(AlbunexTM)及びオプティゾン(商標)(OptisonTM)及びレボビストを含むが、これらに限定されない。

【0054】

本発明の濃度測定技術は、攪拌/調合が十分であることを決定するために、媒体の初期の調合の間又は注入工程の間に使用されるか、攪拌又は混合の制御のためのフィードバックとして使用される。レボビストのような幾つかの造影剤は、時間が経つにつれて、より濃度の高いある状態にて(例えば400mg/ml)において

沈殿するか又は分離するのが知られている。濃度の測定技術は、例えばそのような分離を検出をしたり、沈殿の影響が低減するのを補助するために攪拌を再開したり、又は増加させたりするために使用することができる。

【0055】

ワシントン州ボテルのソナスファーマシューティカルズ(SONUS Pharmaceuticals, Inc.)から入手可能なエコジェン(商標)のような他の造影剤は、使用前に低圧(hypo-baric)(圧力)の活性化を必要とする。一般的に、手動シリンジ内に造影剤を入れ、流路を封じ、プランジャを後方へ引き、突然に放して、媒体中に一時的圧力を生じる。この工程の間に、造影剤中のペルフルオロ化合物は非常に小さな小滴(200から600nm)又はマイクロバブルに変わる。この手順が適切に実行されないならば、イメージング増強は劣化し、患者の耐性を低下させる。造影剤が適正に調合されたことを保証するため、及び残留する活性化後のコントラスト増強剤の有効期限に関する情報を与えるために、マイクロバブルおよび/又は小滴の濃度はこれらのユニットに関する圧力活性化の後に測定されることができる。

【0056】

濃度センサー(270)又は複数のセンサーは、例えばアタッチメントからシリンジバレルまで又は加圧容器(240)から患者のインターフェース(280)までの流体搬送経路のどこにでも置くことができる。造影剤の調合が行われるシリンジ又は保存容器に濃度センサーを取り付けることにより、例えば初期の調合のモード又はメカニズム(例えば低比重の調合又は簡単な攪拌を含む)にかかわらず、造影剤の調合中にコントラスト増強剤の濃度の測定ができる。濃度センサー(270)が、患者のインターフェース(280)の近くである流路(250)の端部における患者の注入場所の近くに配置されていると、せん断率、温度又は他の搬送の影響によるマイクロバブルの減少の影響を説明できる。センサー(270)は、コントラスト増強剤と直接に接触することを必要としないのが望ましいから、連結片をセンサー(270)の取付けを簡便にするために管部品の使い捨て可能な部分として作ったり、患者のインターフェース(280)と無菌状態を維持するように作ることができる。感知領域は、図3に関連して上記したように、流路(250)に位置する造影剤表面の既

知の量又はアクセス可能な領域であることが望ましい。

【0057】

上記のように、処理ユニット(290)の制御システム(296)は、濃度データ及び他の情報を利用して、コントラスト増強剤が均質に混合されるように、機械式掻き回し器(314)のような攪拌メカニズム(310)を活動させ又は制御する。また、制御システム(296)からの情報は、注入コントローラ(320)に送られて、コントラスト増強剤が患者(230)に入る時に該増強剤の濃度を制御する方法として、動的に流量を調節する。濃度及び他のデータは、操作者が搬送される造影剤についての情報を受け取るように、光学的なユーザインターフェース(330)へ送られることもできる。また、制御パラメータ又はアルゴリズムなどのデータは、ユーザインターフェース(330)から処理ユニット(290)に送られることが望ましい。

【0058】

要するに、コントラスト増強剤の濃度又は他のデータは、種々な用途に使用できる。例えば、上記のシステムは、操作者のインターフェース又は動力供給される注入システムを具える独立操作可能な実施例において使用することができ、流量及び搬送濃度を動的に制御すべく注入システムへリアルタイムでフィードバックする。システムが独立操作可能な実施例において使用される場合、簡単な操作者インターフェースとともに用いられて、コントラスト増強剤がいつ適当に調合されるのか又は劣化するのかを示す。コントラスト増強剤は、例えば泡からのガス拡散又は被包メカニズムにおける分解作用(breakdown)の結果として、時間と共に劣化する。幾つかの造影剤(例えば、レボビスト)においては、注入による圧力又は流路の遮断によって、おそらくマイクロバブルの一部を破壊することによって造影剤の効能が低下する可能性があることも観察される。造影剤はまた、過度に攪拌する等の不適正な調合テクニックによってそれらの効能を失う可能性もある。マイクロバブルの濃度は、造影剤が劣化するときに低下すると考えられている。本発明は、不必要な手順を減らしながら、媒体について問題があるかどうかを素早く示したり、又は造影剤の有効性の残り寿命を示すために使用できる。任意の数の視覚的、聴覚的又は触覚的な手段は、濃度の測定を操作者に対して表示するのに使用することができる。

【0059】

リアルタイムのコントラスト増強剤の濃度、サイズ分布又は他のデータは、非線形ブルーミング及びシャドーイング効果、スキャナーとスキャナー間のゲインの変動性(scanner-to-scanner gain variability)及び増強前の生理的な(physiological)時間の遅延のような、現在の多くのイメージングの限界を克服することを補助する。泡濃度のデータは、電力、ゲイン(測定されたピクセル密度の関数として)、連続するスキャンの間の時間などのスキャナーの設定及びその他の設定を制御するためにも使用されることができる。

【0060】

スキャンの間隔の時間調節は特に有用である、なぜなら、幾つかの造影剤について、マイクロバブルは、周囲の組織のイメージングに必要である十分な超音波電力が設定されて超音波照射されるときに、破壊されるからである。例えば、スキャン間の遅延時間は、注目される領域内の低コントラスト増強剤の濃度の検出に関して自動的に増える可能性がある。この現象は、適当な増強が行われるように、十分な数の泡を注目される領域内に集合させるのに追加時間が要求されるときに生じる。このような制御は、泡の破壊によって生じる信号損失の量を減らす。コントラスト増強剤の濃度によって制御されたスキャンの間隔は、注入される濃度が変動する可能性があるならば、スキャンからスキャンまで十分且つ均質に増強することを保証する。

【0061】

将来、マイクロバブル剤は、場所を特定したイメージングなどの、より高度の診断用途、及び場所を特定した又は超音波で活性化される薬物搬送などの治療用途に用いられるであろう。本発明のシステムは、コントラスト増強剤の濃度が搬送される薬物の服用量の監視の一部として測定されることができるこれらの用途において、非常に有用である。

【0062】

この発明は上記の実施例及び/又は例示に関連して詳細に記載されてきたが、そのような詳細は単にその目的のためであり、当該分野の専門家であれば、発明の精神と範囲から逸脱することなく変形を成し得るものと理解されるべきである

。

【図面の簡単な説明】

【図1】

本発明のコントラスト増強剤の濃度を測定するシステムの実施例を示す。

【図2】

本発明の搬送システムの実施例を示す。

【図3】

マイクロ粒子の濃度を測定するためにエネルギーを流体に伝送するのに最適な流路要素の実施例である。

【図1】

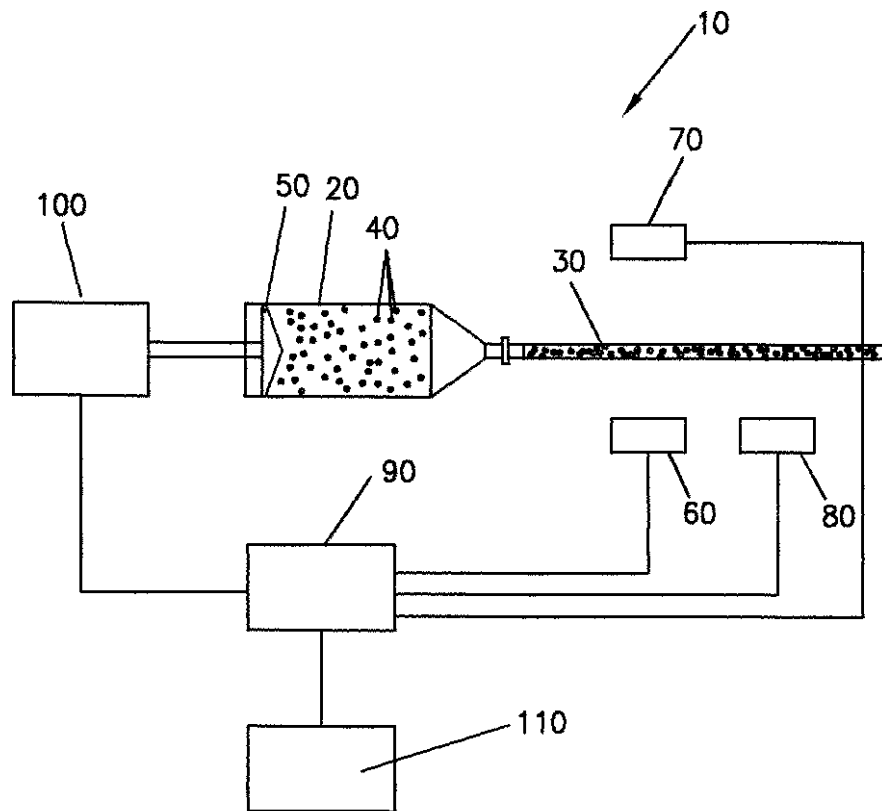


FIG. 1

【図2】

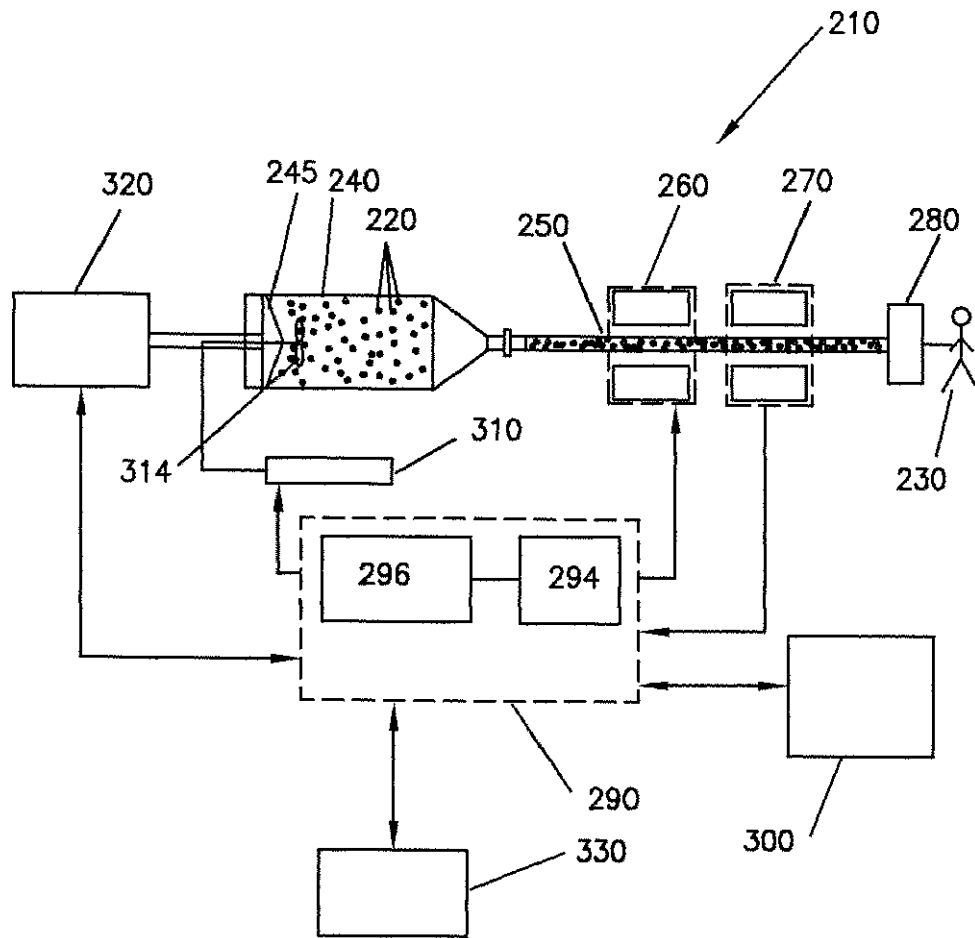


FIG. 2

【図3】

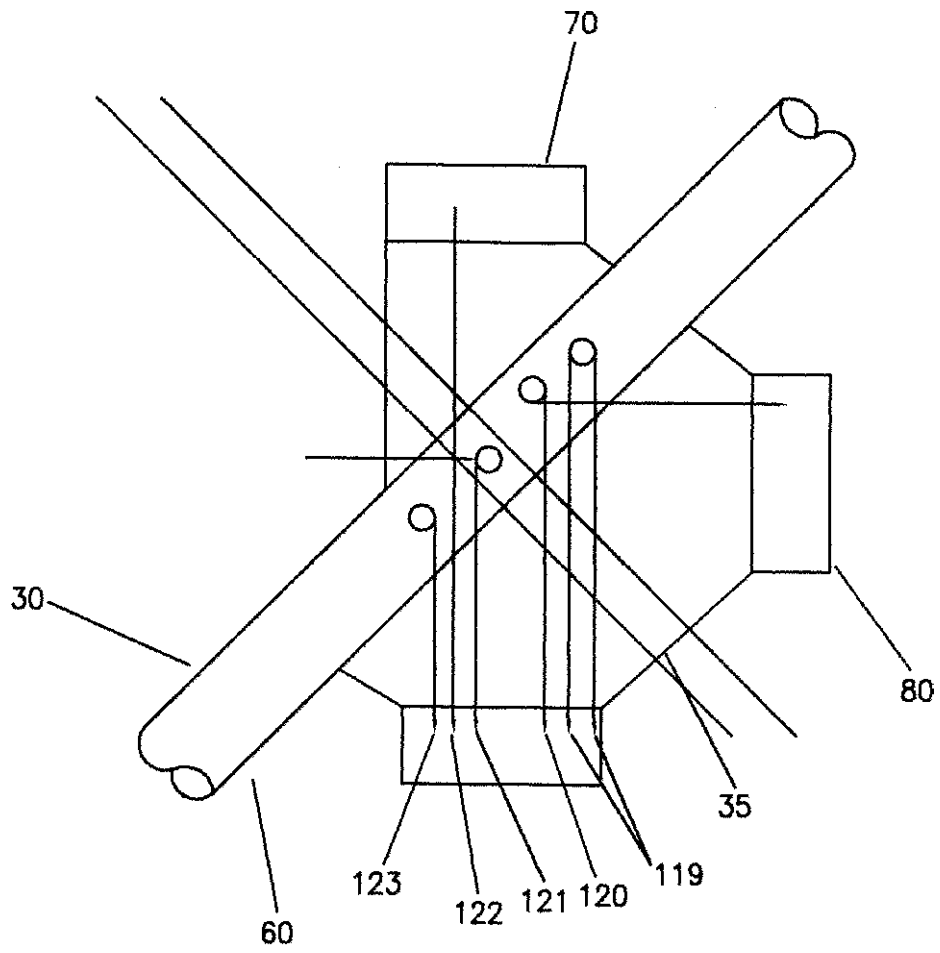


FIG. 3

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/US 00/06368

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61B8/00 A61M5/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61B A61M		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, PAJ, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 840 026 A (ALMON-MARTIN ROSEMARY ET AL) 24 November 1998 (1998-11-24)	1-15; 19-33, 37, 38, 41
Y	column 6, line 7 - column 7, line 46 column 12, line 6 - line 26 figure 3A	39
Y	GB 2 328 745 A (HEWLETT PACKARD CO) 3 March 1999 (1999-03-03) page 3, line 20 - page 4, line 2	39
☐ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 5 July 2000		Date of mailing of the international search report 12/07/2000
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Martelli, L

I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 00/06368

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5840026 A	24-11-1998	EP 0702966 A	27-03-1996
GB 2328745 A	03-03-1999	DE 19832747 A	11-03-1999
		JP 11128231 A	18-05-1999

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(72)発明者 ウーバー,アーサー イー.,ザ サード
アメリカ合衆国 15208 ペンシルバニア,
ピッツバーグ,ベンハー ストリート
7426

Fターム(参考) 4C085 HH05 HH07 HH09 JJ08 LL07
LL09 LL12
4C301 AA01 EE20 LL20

专利名称(译)	对比增强成像程序的控制		
公开(公告)号	JP2002537933A	公开(公告)日	2002-11-12
申请号	JP2000603587	申请日	2000-03-10
[标]申请(专利权)人(译)	梅德拉股份有限公司		
申请(专利权)人(译)	MEDRAD公司		
[标]发明人	グリフィスデビッドエム ウーバーアーサーイーザサード		
发明人	グリフィス,デビッド エム. ウーバー,アーサー イー.,ザ サード		
IPC分类号	A61B8/00 A61M5/00 A61M5/145 A61K49/00		
CPC分类号	A61M5/14546 A61B8/481 A61M5/007		
FI分类号	A61B8/00 A61K49/00.A		
F-TERM分类号	4C085/HH05 4C085/HH07 4C085/HH09 4C085/JJ08 4C085/LL07 4C085/LL09 4C085/LL12 4C301/AA01 4C301/EE20 4C301/LL20		
优先权	09/267238 1999-03-12 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

[问题] 一种用于将包含超声造影剂的介质输送给患者的系统，包括用于对介质加压的压力设备，将压力设备连接至患者的流路以及压力设备或流路。包括可以操作的浓度传感器。为了帮助控制输送系统和/或成像过程，期望在将介质注入患者体内期间通过浓度传感器测量造影剂的浓度。

