

(19)日本国特許庁 ( J P )

(12) **公開特許公報** ( A ) (11)特許出願公開番号

特開2002 - 205958

(P2002 - 205958A)

(43)公開日 平成14年7月23日(2002.7.23)

(51) Int. Cl <sup>7</sup>	識別記号	F I	テ-マ-コ-ト* ( 参考 )
A 6 1 K 49/00		A 6 1 K 49/00	C 4 C 0 8 5
A 6 1 B 8/06		A 6 1 B 8/06	4 C 3 0 1

審査請求 未請求 請求項の数 3書面 ( 全 3 数 )

(21)出願番号	特願2001 - 40939(P2001 - 40939)	(71)出願人	593192612 竹内 康人 八王子市横川町507番地の8
(22)出願日	平成13年1月11日(2001.1.11)	(72)発明者	竹内 康人 東京都八王子市横川町507番地の8
		F タ-ム ( 参考 )	4C085 HH09 JJ02 KB01 LL01 4C301 DD01 EE19

(54)【発明の名称】 重水を用いた超音波造影

(57)【要約】

【目的】 超音波コントラスト剤 ( 造影剤 ) に関し、特にマイクロバルーンやマイクロカプセル、またマイクロガスバブルなどの微少パーティクルに頼らない、初めから終わりまで液体でありつづける該コントラスト剤を提案している。

【構成】 人畜無害で化学的にも水と区別できず、しかし比重だけが ( 従って音速や音響インピーダンスが ) 水 ( 軽水 ) とは違うという意味で、重水を用いる。即ち重水を血管系に注射すると、その下流においては、管内は重水だが、内面から外側の組織は軽水のまま、という時間が暫く続く。勿論重水が組織内部に取り込まれて行けばこの差異は少なくなり、最後にはなくなる。が、少なくとも暫くの間界面のエコーを増強させる事ができる。注入する重水は等張性の、言い換えれば生理食塩水、正確には生理食塩重水である事が甚だ好ましい。もちろん事前に滅菌消毒が必要である。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】軽水を基に生息している生物の生体内の管腔構造物の壁面の超音波エコーを増強せしめるために重水を該管腔内に注入する事を特徴とする、超音波造影方法。

【請求項2】軽水を基に生息している生物の生体内の管腔構造物の壁面の超音波エコーを増強せしめるために重水を該管腔内に注入し、該注入された重水が該管腔内を通過しないし停留する間に通常時より増強された管腔構造物のエコーを観測する如く構成された事を特徴とする、  
10 超音波造影撮像装置。

【請求項3】軽水を基に生息している生物の生体内の管腔構造物の壁面の超音波エコーを増強せしめるために該管腔内に注入するに適した、消毒された生理食塩重水。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】この発明は超音波コントラスト剤（造影剤）に関し、特に微少パーティクルに頼らない、初めから終わりまで液体でありつづける該コントラスト剤に関する。

【0002】毛細血管を通過し得るほどの微少な寸法のマイクロカプセルないしマイクロバルーンによる超音波コントラスト剤および関連する製剤技術、映像化技術、また診断情報としての情報利用技術などは既に公知汎用のものであり、いくつかの商用例がある。その作用効果としては、体内の目的地点にてそれ自身が、あるいは殻が破れて放出されるマイクロガスバブル（微少気泡）が、周囲の液相との間の音響インピーダンスの違いが大きい事によりエコー源性が大きい事である。  
20

【0003】またかかる微少気泡を予め調剤された気泡発生剤や気泡担体にたよらずに直接目的地点にカテーテルなどを用いて注入するという手法も未だ一部において利用されている。また商用例はないものの、固体の微少パーティクルもエコー源性の増強を得るには役立つので、生体適合性の諸条件に適えばコントラスト剤である事ができる。  
30

【0004】しかるに、溶解物質の核種が主題であり、それ自身は完全な液体であり得るX線用やMRI用の造影剤の場合とは異なり、造影剤としては超音波用だけが動作原理上必ず気体固体液体の多相性の微少物体の混合物である事が必要とされる、と思われて来た。かかる混合物のもたらす問題点は、生化学的な毒性ないし生体適合性の問題以上に物理的な問題を抱え込む事であり、例えば管腔内壁に貼り付いてしまったり、細胞の中に（貪食されて）取り込まれて障害を与えたり、また気泡がなかなか液相に溶解せずかえって集合成長して毛細血管の通過性を阻害したり、等々という問題がある。  
40

【0005】そこで本発明においては、超音波コントラスト剤（造影剤）に関し、特に微少パーティクルに頼らない、初めから終わりまで液体でありつづける該コントラスト剤を具現せんとする物である。具体的には軽水を  
50

基に生息している生物の生体内の管腔構造物の壁面の超音波エコーを増強せしめるために該管腔内に注入するに適した、消毒された生理食塩重水である事ができる。

【0006】発想の転換は、超音波造影剤はそれ自身がエコー源性を持っていなければならないという点を捨象する事である。つまり、造影剤が組織に流れて来たか否かは造影剤自身のエコーによっても、また造影剤が入って来た毛細血管と周りの組織の、具体的に言うと血管内壁における組織対体液の界面の、エコーが増強される事でも、同様に観測できるという点である。毛細血管はその辺にうじゃうじゃと居るので、その内面のエコーが増強されただけで組織のエコーは十分増強される。しかしながら本手法では大きな管腔の中の空間は造影（エコー増強）できない。が、軽水で出来た血液と注入された重水が混和され尽くす前に分布がある段階では、その分布がまた別なエコー源である事ができる。

【0007】そこで、人畜無害で化学的にも水と区別できず、しかし比重だけが（従って音速や音響インピーダンスが）水（軽水）とは違うという意味で、重水を用いる。重水の音速および音響インピーダンスは公認されている実測例が見当たらないが、少なくとも比重が軽水の1.105倍あり、これが伝送線路モデルで言って負荷質量の増分として作用するので、分子間の弾性常数は変わらないと見なすと、音響インピーダンスはこの比率の平方根、1.0525倍となる。これは軽水との間の界面において5%即ち-26dBの反射源性を呈する事を意味し、反射源性としては軟部組織の内部からのエコーより遥かに強く、また臓器の界面からのエコーより少なくとも数dB強い。即ち重水は軽水とのマクロな界面において十分なエコー源性を持つ。  
10

【0008】そこで、重水を血管系に注射すると、その下流においては、管内は重水だが、内面から外側の組織は軽水のまま、という時間が暫く続く。勿論重水が組織内部に取り込まれて行けばこの差異は少なくなり、最後にはなくなる。が、少なくとも暫くの間界面のエコーを増強させる事ができる。血管に血液を総入れ替えする程の重水を入れるとその動物は血液が機能を失って死んでしまうので、注射量は中庸な、適切な値である必要がある。また組織の軽水と入れた重水の交換をはるべくさせないために、注入する重水は等張性の、言い換えれば生理食塩水、正確には生理食塩重水である事が甚だ好ましい。もちろん事前に滅菌消毒が必要である。  
20

【0009】注射された重水は最後には通常の水に混ざって組織内に分布するほか、全く通常の水と同様に排泄、蒸発ないし発汗により体外に消え去る。この間、僅かに体重が増えるだけで、軽水と重水は生理的にも化学的にも軽水と区別できないから、全く人畜無害である。注入時に短時間だけ血液の濃度が下がり、ヘマトクリット値などが悪化するが、一過性の物であり、あらゆる時点と部位で恒常的に例えば通常の倍以上に薄める様な事  
50

にならなければ実害はない。血液の代りに一瞬とは言え局所の全血流を水で置き換えて可視光線で心臓内部とかを撮影せんとする診断手法は公知であるが、その場合も、少なくとも患者が安静にしている限り、実害はない事が知られている。追加された水分は結果として徐々に組織内に侵入するよりもむしろ速やかに腎臓で回収処理されてしまう。本発明の手法は生理的にはそれと同主旨で十分安全であり、観測手段が超音波で、かつ重水が未進入の（いまだに軽水より成る）組織と重水との間の界面のエコーを増強して観測する事にした点のみが異なる。言い換えればこの点こそが発明の主旨であり、それは請求範囲に書いた通りである。

【0010】 故に本発明は軽水を基に生息している生物の生体内の管腔構造物の壁面の超音波エコーを増強せしめるために重水を該管腔内に注入する事を特徴とする、超音波造影方法である事ができる。また本発明によ

る造影手法に対応しこれを実施する超音波映像装置は、該注入された重水が該管腔内を通過ないし停留する間に通常時より増強された管腔構造物のエコーを観測する如く構成された事を特徴とする、超音波造影撮像装置である事ができる。さらに本発明は軽水を基に生息している生物の生体内の管腔構造物の壁面の超音波エコーを増強せしめるために該管腔内に注入するに適した、消毒された生理食塩重水である事ができる。

【0011】 以上より明らかにされた如く、本発明によれば超音波コントラスト剤（造影剤）に関し、特にマイクロバルーンやマイクロカプセル、またマイクロガスバブルなどの微少パーティクルに頼らない、初めから終わりまで液体でありつづける該コントラスト剤が実現され、このような微少パーティクルに由来する諸々の不安全や不具合が解消され、益する所大である。

专利名称(译)	用重水超声检查		
公开(公告)号	<a href="#">JP2002205958A</a>	公开(公告)日	2002-07-23
申请号	JP2001040939	申请日	2001-01-11
[标]申请(专利权)人(译)	亚苏托·塔克奇		
申请(专利权)人(译)	亚苏托·塔克奇		
[标]发明人	竹内康人		
发明人	竹内 康人		
IPC分类号	A61K49/00 A61B8/06		
FI分类号	A61K49/00.C A61B8/06 A61K49/00 A61K49/22		
F-TERM分类号	4C085/HH09 4C085/JJ02 4C085/KB01 4C085/LL01 4C301/DD01 4C301/EE19 4C601/DD03 4C601/DE06 4C601/DE07 4C601/EE16 4C601/EE17		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

#### 摘要(译)

[ 目的 ] 特别是关于超声造影剂 ( 造影剂 ) , 我们提出了一种造影剂 , 该造影剂不依赖于诸如微气球 , 微胶囊和微气泡的微粒 , 并且从始至终一直为液体。 [组成]重水的使用对人类和动物无害 , 无法从化学上与水区分开 , 但仅在比重 ( 声速和声阻抗 ) 上与水 ( 轻水 ) 不同。也就是说 , 当将重水注入血管系统时 , 血管内部是下游的重水 , 但是内表面外部的组织会暂时保持轻水状态。当然 , 如果将重水吸收到组织中 , 则这种差异将减小并最终消失。但是 , 界面上的回声至少可以增强一段时间。高度优选待注入的重水是等渗的 , 换句话说说是生理盐水 , 确切地说是盐水重水。当然 , 需要事先灭菌。