



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102834068 B

(45) 授权公告日 2015. 11. 25

(21) 申请号 201180018232. 4
 (22) 申请日 2011. 04. 05
 (30) 优先权数据
 2010-090261 2010. 04. 09 JP
 (85) PCT国际申请进入国家阶段日
 2012. 10. 09
 (86) PCT国际申请的申请数据
 PCT/JP2011/058568 2011. 04. 05
 (87) PCT国际申请的公布数据
 W02011/125991 JA 2011. 10. 13
 (73) 专利权人 株式会社日立制作所
 地址 日本东京都
 (72) 发明人 川畑健一 浅见玲衣
 (74) 专利代理机构 北京银龙知识产权代理有限公司 11243
 代理人 曾贤伟 韩香花
 (51) Int. Cl.
 A61B 18/00(2006. 01)
 A61B 8/00(2006. 01)

(56) 对比文件
 CN 1626040 A, 2005. 06. 15, 全文.
 CN 1864636 A, 2006. 11. 22, 说明书第 5 页第 2 行 - 第 12 页第 1 行、附图 1-6.
 CN 1891167 A, 2007. 01. 10, 全文.
 US 2006/0264809 A1, 2006. 11. 23, 全文.
 US 2007/0083120 A1, 2007. 04. 12, 说明书第 3 段、第 70-90 段、第 230-240 段、附图 23.
 WO 2009/122650 A1, 2009. 10. 08, 全文.

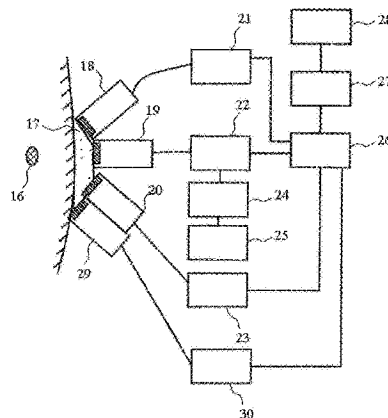
审查员 孙茜

权利要求书3页 说明书14页 附图22页

(54) 发明名称
 超声波诊断治疗装置

(57) 摘要

本发明提供一种与相变型超声波造影剂组合使用的肿瘤的超声波诊断治疗装置。该超声波诊断治疗装置利用相变型超声波造影剂，从相变用超声波发送部(18)照射相变用超声波，从微泡保持用超声波发送部(29)照射微泡保持用超声波，使用相变检测用超声波发送接收部(19)观察相变，由此，预先使要治疗部位(16)全体生成/保持微泡，以该微泡为目标，从治疗用超声波发送部(20)向要治疗部位(16)全体照射 1kW/cm²以下的中等程度的强度的治疗用超声波。



1. 一种超声波诊断治疗装置,用于向照射对象的规定部位照射超声波而进行超声波诊断治疗,其特征在于:

包括:

相变用超声波照射部,向投放了超声波造影剂的上述规定部位照射相变用超声波,其中该超声波造影剂通过超声波照射而产生相变,成为气泡;

气泡保持用超声波照射部,向上述规定部位照射用于保持所生成的上述气泡的气泡保持用超声波;

治疗用超声波照射部,向上述规定部位照射治疗用超声波;以及

控制部,对上述相变用超声波照射部、上述气泡保持用超声波照射部、上述治疗用超声波照射部的超声波照射进行控制,

其中,上述控制部能够控制为检测来自上述规定部位的气泡回波信号,在上述规定部位生成、保持了上述气泡的状态下,向上述规定部位照射上述治疗用超声波,

其中,相变用超声波照射部和气泡保持用超声波照射部是同一个超声波照射部,该超声波照射部根据相变用超声波的照射和气泡保持用超声波的照射而使超声波的焦点区域的范围分时变化,由此缩小焦点对治疗用超声波的照射对象的范围内的多个部分的各个部分照射相变用超声波,相比于相变用超声波扩大焦点区域对治疗用超声波的照射对象的整个范围照射气泡保持用超声波。

2. 根据权利要求 1 所述的超声波诊断治疗装置,其特征在于:

还包括:

显示部,显示上述照射对象的上述规定部位的图像;以及

图像处理部,根据上述气泡回波信号,生成显示在上述显示部上的图像,

其中,上述图像处理部进行图像处理使得将上述规定部位的保持了上述气泡的位置显示在上述显示部上。

3. 根据权利要求 1 所述的超声波诊断治疗装置,其特征在于:

上述治疗用超声波是频率为 0.5 ~ 2.5MHz 的超声波。

4. 根据权利要求 1 所述的超声波诊断治疗装置,其特征在于:

上述控制部进行控制使得对从上述气泡保持用超声波照射部照射的上述气泡保持用超声波施加振幅调制,并检测上述气泡回波信号的强度与上述振幅调制同步地变动的情况。

5. 根据权利要求 1 所述的超声波诊断治疗装置,其特征在于:

上述控制部一边使焦点位置移动使得向上述规定部位的各位置照射的相变用超声波的时间平均音响强度大致成为 $50 \sim 500\text{W}/\text{cm}^2$,一边控制该超声波的照射。

6. 根据权利要求 1 所述的超声波诊断治疗装置,其特征在于:

上述控制部进行控制使得从上述相变超声波照射部向上述规定部位照射上述相变超声波,并从上述气泡保持用超声波照射部向上述规定部位照射 N 次上述气泡保持用超声波,其中 N 为 1 以上的自然数。

7. 根据权利要求 1 所述的超声波诊断治疗装置,其特征在于:

上述相变用超声波照射部、上述气泡保持用超声波照射部、上述治疗用超声波照射部由一个超声波照射装置构成。

8. 根据权利要求 7 所述的超声波诊断治疗装置,其特征在於:

上述超声波照射装置具备在凹面形的内面配置为同心圆状的多个超声波振子。

9. 根据权利要求 8 所述的超声波诊断治疗装置,其特征在於:

上述超声波照射装置的配置为同心圆状的多个上述超声波振子被分割为多个外侧超声波振子、多个内侧超声波振子。

10. 根据权利要求 9 所述的超声波诊断治疗装置,其特征在於:

上述控制部通过控制上述内侧超声波振子而照射上述气泡保持用超声波,通过控制上述外侧超声波振子而照射上述治疗用超声波。

11. 一种超声波诊断治疗装置,用于向照射对象的治疗部位照射超声波而进行超声波诊断治疗,其特征在於:

包括:

相变用超声波照射部,向投放了超声波造影剂的上述治疗部位照射相变用超声波,其中该超声波造影剂通过超声波照射而产生相变,成为气泡;

气泡保持用超声波照射部,向上述治疗部位照射用于保持所生成的上述气泡的气泡保持用超声波;

治疗用超声波照射部,向上述治疗部位照射治疗用超声波;以及

控制部,对上述相变用超声波、上述气泡保持用超声波、上述治疗用超声波的照射进行控制,取得来自上述治疗部位的气泡回波信号,在上述气泡回波信号的强度比规定值大的情况下,判断为气泡被保持在上述治疗部位,

其中,相变用超声波照射部和气泡保持用超声波照射部是同一个超声波照射部,该超声波照射部根据相变用超声波的照射和气泡保持用超声波的照射而使超声波的焦点区域的范围分时变化,由此缩小焦点对治疗用超声波的照射对象的范围内的多个部分的各个部分照射相变用超声波,相比于相变用超声波扩大焦点区域对治疗用超声波的照射对象的整个范围照射气泡保持用超声波。

12. 根据权利要求 11 所述的超声波诊断治疗装置,其特征在於:

上述控制部在判断为上述气泡被保持在上述治疗部位的情况下,进行控制使得向上述治疗部位照射上述治疗用超声波。

13. 根据权利要求 11 所述的超声波诊断治疗装置,其特征在於:

还具备:

显示部;以及

图像处理部,执行将上述照射对象的超声波图像显示在上述显示部上的处理,

上述图像处理部执行处理,将通过上述控制部判断为上述治疗部位的保持了上述气泡的位置显示在上述显示部上。

14. 根据权利要求 11 所述的超声波诊断治疗装置,其特征在於:

上述治疗用超声波是频率为 0.5 ~ 2.5MHz 的低频超声波。

15. 根据权利要求 11 所述的超声波诊断治疗装置,其特征在於:

上述控制部对上述气泡保持用超声波的强度进行振幅调制,并检测上述气泡回波信号的强度与上述气泡保持用超声波的强度同步地变动的情况。

16. 根据权利要求 11 所述的超声波诊断治疗装置,其特征在於:

上述控制部进行控制使得一边使上述相变用超声波的焦点位置移动以便通过上述相变用超声波的照射产生的上述治疗部位各位置的时间平均音响强度大致成为 $50 \sim 500\text{W}/\text{cm}^2$ ，一边进行照射。

17. 根据权利要求 11 所述的超声波诊断治疗装置，其特征在于：

上述控制部进行控制使得从上述相变超声波照射部向上述治疗部位照射上述相变超声波，并从上述气泡保持用超声波照射部向上述规定部位照射 N 次上述气泡保持用超声波，其中 N 为 1 以上的自然数。

18. 根据权利要求 11 所述的超声波诊断治疗装置，其特征在于：

上述控制部根据预先设定的覆盖上述治疗部位的超声波的焦点、和上述焦点间的移动的顺序，控制上述相变用超声波、上述气泡保持用超声波、和上述治疗用超声波的照射。

19. 根据权利要求 12 所述的超声波诊断治疗装置，其特征在于：

上述控制部进行控制使得对上述治疗部位进行分割，从分割后的各个治疗部位取得气泡回波信号，并在判断为上述气泡被保持在上述治疗部位的情况下，对分割后的各个上述治疗部位照射上述治疗用超声波。

超声波诊断治疗装置

技术领域

[0001] 本发明涉及超声波诊断治疗装置,特别涉及组合使用相变型超声波造影剂和超声波的超声波诊断、治疗技术。

背景技术

[0002] X射线CT(计算机断层摄影:Computed Tomography)、MRI(核磁共振成像:Magnetic Resonance Imaging)、超声波诊断装置等图像诊断手段在医疗现场成为必需的工具已经很久了。它们分别对生物体内的CT值、自旋缓和时、音响阻抗的不同进行图像化,而这些物理性质的不同主要反映生物体等被摄体的构造(形状),因此被称为“形态成像”。

[0003] 与此相对,对即使在构造上是相同的组织但功能上处于不同的状态的部位进行图像化的情况被称为“功能成像”。该功能成像中的特别对分子生物学信息即蛋白质、氨基酸、或核酸等生物体构成分子的存在状态进行可视化的情况大多被称为“分子成像”。在分子成像中,大多使用具有对生物体构成分子具有选择性的构造的物质即“分子探针”。在该情况下,对分子探针附加能够通过任意的物理手段进行检测的构造,对体内的分子探针的分布进行可视化。例如,在非专利文件1中,记载了命中肿瘤时的分子探针的例子。肽、抗体等是主要的分子探针。作为对这样的分子成像几乎特化了的成像装置,可以列举PET(正电子发射型计算机断层显像:Positron Emission Topography)装置和光成像装置。

[0004] 另外,除了对这些分子成像特化了的装置以外,以在现有的形态成像中使用的MRI、超声波这样的手段为基础,也正在开发比现有技术更早地检测、诊断疾病的系统。其中,使用超声波的系统具有其他手段所没有的特长,即(1):实时性优越,(2)由于小型化,所以对手术室内的使用的限制少,(3)不只是诊断,还能够作为治疗用工具来使用,因此,能够期待成为在大型医院以外也能够使用的诊断、治疗综合工具。

[0005] 作为治疗用工具的超声波通过从离开患病部位的部位照射聚焦超声波而产生的部位选择性,在原理上能够进行损伤性极低的治疗。特别在近年来被关注的是在数秒、或数十秒的短时间内使对象部位上升到蛋白变性温度(约 65°)的加热凝固治疗。通过使用 $1\text{kW}/\text{cm}^2$ 以上的高强度聚焦超声波(High Intensity Focused Ultrasound:HIFU)的治疗,大多被称为HIFU治疗。在该HIFU治疗中,只通过超声波的聚焦性就得到治疗部位选择性,因此,在由于体动等而无法瞄准时,将 $1\text{kW}/\text{cm}^2$ 以上这样的高强度的超声波向治疗对象以外照射,有可能产生重大的副作用。

[0006] 因此,为了安全性高的治疗,理想的是同时还具有超声波的聚焦以外的部位选择性的治疗法。为了使得具有超声波以外的选择性而正在研究使用药剂,但特别对以下的治疗法的期待很高,即使用大多被用作超声波造影剂的微泡等的气泡。这是因为:例如如非专利文件2所示那样,可知在存在微泡时,在照射超声波时,照射部位的外表的吸收系数变高。作为以上的与HIFU治疗、微泡等有关的现有技术文件,除了上述以外还有非专利文件3、4、专利文件1、2。

[0007] 现有技术文件

- [0008] 专利文件
- [0009] 专利文件 1 :W098/01131 号公报
- [0010] 专利文件 2 :W009/122650 号公报
- [0011] 非专利文件
- [0012] 非专利文件 1 :Allen(2002)Nature Rev. Cancer 2:750-763
- [0013] 非专利文件 2 :holt 等 (2001)Ultrasound Med. Biol. 27:1399-1412
- [0014] 非专利文件 3 :Holland 等 (1990)J. Acoust. Soc. Am. 88:2059-2069
- [0015] 非专利文件 4 :Kawabata 等 (2004)Proc. 4th Intern. Symp. Ultrasound Contrast Img. 92

发明内容

[0016] 发明要解决的问题

[0017] 在上述的使用微泡等气泡的 HIFU 治疗中,如果将能够使微泡只局限于目标部位,则能够利用该现象,选择性地只对目标部位进行加温。但是,由于微泡的大小很大,所以只能存在于血管中,难以使其从血管转移而局限于组织中的特定部位。

[0018] 另外,作为 HIFU 治疗中的特别的问题点,可以列举以下的问题:在照射超声波而开始治疗后,到发生温度上升或产生气泡等现象而对生物体产生不可逆的作用为止,无法知道通过装置设定的焦点与实际的生物体中的焦点是一致还是不同。为了解决该问题,需要一种通过只产生可逆的生物体作用的非破坏性强度区域的超声波照射来了解焦点的方法。但是,在组织不均匀性高的生物体中,难以通过诊断用超声波等非破坏性强度区域的超声波照射来确定焦点。

[0019] 进而,在 HIFU 治疗中,在一次超声波照射中所能够对应的区域小到数立方毫米左右,因此,还需要移动焦点而对多个位置进行照射。因此,为了确实并且短时间地进行治疗,需要一种能够监视是否照射了充分必要时间的超声波的方法。但是,作为 HIFU 治疗的治疗机制的加热凝固在治疗后在诊断图像上不产生能够明确判断的变化的情况很多。由此,能够使用以下的方法,即使用 MRI 进行温度测量,确认温度上升对加热凝固是否充分的方法;以及根据预先在水中的测量结果,考虑到生物体内的超声波衰减等,而计算必要的强度、时间等,在治疗中使用该确定的值的方法。在一次超声波照射中能够对应的区域小到数立方毫米而需要移动焦点这样的 HIFU 治疗的特征还存在治疗时间比其他方法长的缺点。超声波强度高的部分大致限定于焦点区域,但超声波从照射源以波束状射出,因此,在焦点的前后部位也产生比焦点弱的超声波的生物体效果。特别地,超声波能量最终被变换为热能,因此在焦点以外也产生温度上升。特别在超声波照射源的附近,即使焦点移动,超声波也始终持续命中,因此温度也会上升。由于这样的情况,在 HIFU 治疗中,一般采取以下的方法,即在将焦点设定在一个位置而照射超声波后,等待组织温度恢复原状,再进行下一个焦点位置的照射。组织温度恢复原状一般要 10~30 秒左右,因此,例如如果假设需要使焦点移动 100 次,则除了实际的治疗时间以外,还多余 1 个小时左右。

[0020] 另外,作为微泡等气泡相关的超声波生物体作用,可以列举(音响)空泡的作用。空泡本来是通过超声波生成气泡核而该气泡成长并压缩破坏的现象。在照射超声波的部位存在微泡的情况相当于在空泡过程的中途气泡成长的阶段,通过在该状态下照射超声波,能

够省略空泡的生成所需要的核生成这样的一个步骤。因此,由于存在微泡,例如如非专利文件 3 所示那样,可知产生空泡所需要的音响强度降低。已知在产生空泡时,在最后的气泡的压缩破坏的阶段,产生数千度的高温和数百气压的高压,由此,直接、或例如通过专利文件 1 所示那样的被称为音响化学活性物质的化学物质间接地产生生物体作用,直至细胞死亡、组织破坏。

[0021] 另一方面,也研究了例如专利文件 2、非专利文件 4 所示那样的、在生物体投放时,将纳米大小的液滴,即由于照射超声波而产生相变生成微泡的相变型药剂(相变纳米液滴)用作造影剂和 HIFU 用治疗敏化剂。如果是纳米大小的液滴,则能够使其在肿瘤等的组织中移动,另外,通过使用附加上述的分子探针这样的分子成像的方法,能够使其具有组织选择性。通过使用这样的相变型的造影剂,能够进行组织选择性高的超声波造影。相变纳米液滴在相变后形成微泡,因此如上所述,能够作为 HIFU 的敏化剂来应用。特别由于在投放时大小很小,所以与直接投放微泡相比分布于更广的范围,特别能够期待从血管漏出而到达肿瘤组织。

[0022] 如以上说明的那样,HIFU 治疗原理上能够低伤害地进行部位选择性的肿瘤治疗。但是,在 HIFU 治疗中,存在以下的问题点,即治疗所需要的时间长,无法在不产生不可逆的生物体作用的超声波条件下确定治疗用超声波的焦点,另外,没有能够调查在治疗用超声波照射中是否照射了充分必要量的超声波的手段。因此,处于无法发挥该原理性的优越性的状况。特别地,如果治疗时间长,则 HIFU 治疗需要高的音响强度,因此要求提高聚焦的程度,如果作为结果而造成焦点区域必须小,则成为原理上的制约,几乎是不可避免的。因此,几乎无法将 HIFU 应用于焦点以外的温度上升特别容易成为问题的深部、以及大小比较大的肿瘤。

[0023] 本发明就是鉴于这样的状况而提出的,其目的在于:提供一种超声波诊断治疗装置,其使用相变性超声波造影剂,能够安全并且确实、同时对作为治疗对象的被摄体的治疗时间比现有技术短地、对深部区域和大小比较大的肿瘤等进行诊断、治疗。

[0024] 解决问题的手段

[0025] 为了达到上述目的,在本发明中,提供一种超声波诊断治疗装置,是一种用于向照射对象的规定部位照射超声波而进行超声波诊断治疗的超声波诊断治疗装置,具备:相变用超声波照射部,向投放了超声波造影剂的照射对象的规定部位照射相变用超声波,其中该超声波造影剂通过超声波照射而产生相变成为气泡;气泡保持用超声波照射部,向规定部位照射用于保持所生成的上述气泡的气泡保持用超声波;治疗用超声波照射部,向规定部位照射治疗用超声波;控制部,对相变用超声波照射部、气泡保持用超声波照射部、治疗用超声波照射部的超声波照射进行控制,其中,控制部能够控制为检测来自规定部位的气泡回波信号,在规定部位生成、保持了气泡的状态下,向规定部位照射治疗用超声波。

[0026] 另外,为了达到上述目的,在本发明中,提供一种超声波诊断治疗装置,是一种用于向照射对象的治疗部位照射超声波而进行超声波诊断治疗的超声波诊断治疗装置,具备:相变用超声波照射部,向投放了超声波造影剂的治疗部位照射相变用超声波,其中该超声波造影剂通过超声波照射而产生相变成为气泡;气泡保持用超声波照射部,向治疗部位照射用于保持所生成的气泡的气泡保持用超声波;治疗用超声波照射部,向治疗部位照射治疗用超声波;控制部,对相变用超声波、气泡保持用超声波、治疗用超声波的照射进行控

制,取得来自治疗部位的气泡回波信号,在气泡回波信号的强度比规定值大的情况下,判断为气泡被保持在治疗部位。

[0027] 即,为了达到上述目的,本发明人对与相变纳米液滴组合起来的高速超声波治疗方法、以及用于实现该治疗方法的治疗装置进行了研究,其结果是新发现了以下的情况,即从相变纳米液滴生成的短寿命的微泡等气泡不会由于 $0.72\text{W}/\text{cm}^2$ 以下的微弱的超声波照射而消灭,是能够存在的,另外,并不一定需要连续地照射该微弱的超声波,进而,通过微弱的超声波保持的微泡通过治疗用超声波的照射而成为音响空泡的核,生成对肿瘤治疗有效的音响空泡。

[0028] 根据以上的见解,为了解决上述课题,预先设定要治疗部位而投放相变纳米液滴,通过在图像诊断中进行确认,同时照射相变用超声波和微泡保持用超声波,来在要治疗部位的全体生成因相变纳米液滴产生的微泡,并且保持所生成的微泡。可知以下这样的超声波诊断、治疗方法是有效的,即在确认了在图像所需要的全部位置生成、保持了微泡后,向全部的要治疗区域照射治疗用超声波,而产生了上述的本发明。

[0029] 即,在本发明的超声波诊断治疗装置的适合的形式中,包括:治疗用超声波生成部,生成微泡保持用超声波和治疗用超声波,该相变用超声波用于从相变纳米液滴生成微泡,该微泡保持用超声波用于抑制通过相变而生成的微泡的消灭,治疗用超声波对所保持的微泡存在的部位全体进行治疗;超声波诊断部,具备将预先决定的要治疗部位显示在图像上的机构、能够在显示在图像上的要治疗部位全体生成微泡的定位机构、检测通过相变纳米液滴生成的微泡的机构。另外,在超声波生成部中,既可以从相同的照射源照射相变用超声波、微泡保持用超声波、治疗用超声波的三种超声波,也可以分别从不同的照射源进行照射。

[0030] 通过以下说明的用于实施本发明的形式和附图,能够明了其他的本发明的特征。

[0031] 发明效果

[0032] 根据本发明,能够短时间并且确实地使用聚焦超声波进行治疗,通过这些效果能够提供被摄体的安全的诊断、治疗技术。

附图说明

[0033] 图 1 是表示本发明的第一实施例的超声波诊断治疗装置的概要结构的图。

[0034] 图 2 是表示第一实施例的超声波诊断治疗装置中的用于说明用户设定了治疗部位(位置)的情况下的处理的流程的图。

[0035] 图 3 是用于说明第一实施例的超声波诊断治疗装置中的用户设定治疗部位(位置)而严格地判断治疗结束的处理的流程图。

[0036] 图 4 是表示第一实施例的超声波诊断治疗装置中的用于说明用户设定了治疗范围的情况下的处理的流程的图。

[0037] 图 5 是用于说明第一实施例的超声波诊断治疗装置中的用户设定治疗范围而严格地判断治疗结束的处理的流程图。

[0038] 图 6 是表示第一实施例的用于调查通过水中的超声波照射而生成空泡的情况与回波信号强度之间的关系实验例 1 的实验系统的装置结构例子的图。

[0039] 图 7A 是表示图 6 的实验例 1 的结果(a)的图。

- [0040] 图 7B 是表示图 6 的实验例 1 的结果(b)的图。
- [0041] 图 7C 是表示图 6 的实验例 1 的结果(c)的图。
- [0042] 图 8 是表示第一实施例的使用了老鼠肿瘤的实验例 2 的装置结构例子的图。
- [0043] 图 9A 是表示作为图 8 的实验例 2 的结果的肿瘤的超声波诊断图像的图。
- [0044] 图 9B 是表示作为图 8 的实验例 2 的结果的肿瘤的超声波诊断图像的图。
- [0045] 图 9C 是表示作为图 8 的实验例 2 的结果的肿瘤的超声波诊断图像的图。
- [0046] 图 9D 是表示作为图 8 的实验例 2 的结果的肿瘤的超声波诊断图像的图。
- [0047] 图 10 是表示作为图 8 的实验例 2 的结果的回波信号的时间变化的图。
- [0048] 图 11 是表示第一实施例的作为实验例 3 的结果的肿瘤的增殖曲线的图。
- [0049] 图 12 是表示第一实施例的超声波诊断治疗装置中的超声波的照射时序的一个例子的图。
- [0050] 图 13 是表示第一实施例的超声波诊断治疗装置中的超声波的照射时序的另一个例子的图。
- [0051] 图 14A 是表示第二实施例的超声波照射装置的结构的一个例子的平面图。
- [0052] 图 14B 是表示第二实施例的超声波照射装置的结构的一个例子的截面图。
- [0053] 图 15A 是表示第二实施例的超声波的照射分类方法的一个例子的图。
- [0054] 图 15B 是表示第二实施例的超声波的照射分类方法的一个例子的图。
- [0055] 图 15C 是表示第二实施例的超声波的照射分类方法的一个例子的图。
- [0056] 图 16A 是表示第二实施例的超声波的照射分类方法的其他例子的图。
- [0057] 图 16B 是表示第二实施例的超声波的照射分类方法的其他例子的图。
- [0058] 图 16C 是表示第二实施例的超声波的照射分类方法的其他例子的图。
- [0059] 图 17A 是表示第一实施例的微泡保持用超声波的效果的图。
- [0060] 图 17B 是表示第一实施例的微泡保持用超声波的效果的图。
- [0061] 图 18 是表示第一实施例的微泡保持用超声波照射的效果的图。

具体实施方式

[0062] 本发明涉及一种超声波诊断治疗装置,在投放了相变型药剂(相变纳米液滴)的情况下,通过照射相变用超声波,而使得在目标部位产生因相变性药剂产生的微泡,进而通过照射微泡保持用超声波,来保持通过照射相变用超声波生成的微泡而防止消失,进而向目标部位全体照射治疗用超声波,来产生加热作用或空泡作用。

[0063] 以下,参照附图,说明本发明的各个实施例。另外,在超声波诊断治疗装置的实施例中,作为照射超声波的被摄体示例动物的生物体来进行说明。但是,应该注意本实施例只不过是用于实现本发明的一个例子,并不限定本发明的技术范围。另外,在各图中,对共通的结构附加相同的参照编号。

[0064] 实施例 1

[0065] 根据图 1~图 5、图 12、图 13,说明第一超声波诊断治疗装置的结构、动作。

[0066] < 超声波诊断治疗装置的结构 >

[0067] 图 1 是表示第一实施例的超声波诊断治疗装置的概要结构的一个例子的图。在该图中,超声波诊断治疗装置具备:相变用超声波发送部 18,相对于治疗对象(部位) 16,通过

音响耦合材料 17 配置、并照射超声波；微泡保持用超声波发送部 29, 其生成用于保持通过相变而生成的微泡的超声波；相变检测用超声波发送接收部 19, 向治疗对象 16 照射相变检测用超声波, 接收从治疗对象 16 反射的相变检测用超声波；治疗用超声波发送部 20, 用于向治疗对象 16 照射治疗用超声波。

[0068] 另外, 具备: 相变用超声波控制部 21, 分别与这些各种超声波发送接收部连接, 用于控制相变用超声波的照射；相变检测用超声波控制部 22, 用于控制相变检测用超声波的照射；微泡保持用超声波控制部 30, 用于控制微泡保持用超声波的照射；治疗用超声波控制部 23, 用于控制治疗用超声波的照射。

[0069] 进而, 具备: 相变定量用信号处理部 24, 与这些超声波控制部连接, 用于对伴随着相变的变化进行量化；治疗效果监视用信号处理部 25, 用于监视治疗的情况；综合控制部 26, 执行装置整体的控制；图像处理部 27, 用于执行将治疗的情况显示在显示部上所需要的规定的图像处理；输入 / 显示部 28, 是用于进行信息的输入和输出(显示)的输入输出部。在本说明书中, 有时将综合控制部 26 与各种超声波控制部 21、22、23、30 统称为控制部。在任意的情况下, 综合控制部 26、图像处理部 27 都能够通过作为通常的计算机的存储部的存储器、作为处理部的中央处理单元(Central Processing Unit: CPU)的程序处理来实现。对于相变定量用信号处理部 24 和治疗效果监视用信号处理部 25 也一样, 都能够作为一个 CPU 的处理程序来实现。

[0070] 接着, 说明从本实施例的超声波发送部向照射对象照射的各种超声波。首先, 相变用超声波发送部 18 构成为能够照射以下这样的超声波, (i) 从 0.5~2.5MHz 的范围中选择出的单一频率的超声波, 或(ii) 从 0.5~1.25MHz 的范围中选择出的基本频率以及该基本频率的倍频的、体内换算的音响强度为 $5\text{kW}/\text{cm}^2$ 以下的超声波。微泡保持用超声波发送部 29 构成为能够发送大致 0.5~2.0MHz 左右的频率和时间平均强度 $0.72\text{kW}/\text{cm}^2$ 以下的超声波。另外, 相变检测用超声波发送接收部 19 构成为发送能够在通常的超声波诊断装置中使用的、大致 2~10MHz 左右的频率和时间平均强度 $0.72\text{W}/\text{cm}^2$ 以下的超声波, 能够接收从治疗对象 16 反射的超声波。

[0071] 另一方面, 治疗用超声波发送部 20 构成为能够照射以下这样的超声波, (i) 从 0.5~2.5MHz 的范围中选择出的单一频率的超声波, 或(ii) 从 0.5~1.25MHz 的范围中选择出的基本频率以及该基本频率的倍频的超声波。另外, 其音响强度可以为从 $50\sim 1\text{kW}/\text{cm}^2$ 的范围中选择出的任意的值。

[0072] 相变用超声波发送部 18 和微泡保持用超声波发送部 29 进行以下控制, (1) 对装置进行控制, 使得相变检测用超声波发送接收部 19 检测通过来自相变用超声波发送部 18 的超声波照射所产生的在治疗部位 16 处的相变性超声波造影剂的相变, 相变定量用信号处理部 24 在通过图像处理确认了在治疗部位存在造影剂后, 能够从微泡保持用超声波发送部 29 照射超声波, 或者(2) 进行控制使得相变用超声波发送部 18 和微泡保持用超声波发送部 29 同步地开始照射。

[0073] 接收来自相变检测用超声波控制部 22 的接收信号, 相变定量用信号处理部 24 构成为能够进行以下的图像处理, 即该图像处理用于对伴随着造影剂的相变的超声波回波信号(包含相变检测用超声波的信号)的强度、频率成分等的变化进行量化。为了执行该量化, 也可以设置: 相变前信号记录部, 用于保存相变用超声波照射前的超声波回波信号;

相变后信号记录部,用于保存相变用超声波照射中或照射后的超声波回波信号;计算部,求出保存在各记录部中的信号之间的特定的频率成分的差分。这些记录部和计算部当然能够通过上述的存储器和 CPU 的程序处理来实现。

[0074] 另外,在求出该特定的频率成分的差分时,理想的是对相变用超声波照射前和照射中、或照射后的相变检测用超声波的中心频率的偶数高次谐波成分之间进行比较。特别为了在从微泡保持用超声波发送部 29 照射微泡保持用超声波的过程中检测出相变,能够通过微泡保持用超声波控制部 30 进行微泡保持用超声波的振幅调制,通过检测出与该调制同步的调制频率成分的大小,而作为相变信号。

[0075] 治疗效果监视用信号处理部 25 对在从治疗用超声波发送部 20 照射治疗用超声波的过程中来自相变检测用超声波发送接收部 19 的信号进行记录,并对产生了相变的部位的时间性信号的减少和产生了相变的部位的边缘部位的信号的增加进行记录。

[0076] < 超声波诊断治疗装置的处理内容 >

[0077] 根据本实施例的超声波诊断治疗装置,能够在将超声波照射时间抑制为必要最低限度的同时进行治疗部位的确认,而进行治疗。例如,能够执行图 2~ 图 5 所示的动作处理流程的处理。

[0078] (1) 用户设定治疗部位(位置)的情况下的处理

[0079] 图 2 是用于说明治疗区域小等用户使用输入/显示部 28 各别地指定焦点的位置而进行治疗的情况下的处理内容的流程图。将相当于该流程图的程序存储在上述存储器中由 CPU 执行。对于以下的流程图也一样。

[0080] 首先,输入/显示部 28 接收由用户在装置画面上设定的治疗部位(步骤 S201)。另外,综合控制部 26 根据装置画面上的设定部位,根据预先登记的参数、或由用户输入的参数,设定通过相变用超声波发送部 18 产生相变的部位、以及相变用的超声波强度、长度等音响条件(步骤 S202)。

[0081] 接着,综合控制部 26 经由相变检测用超声波控制部 22 对相变检测用超声波发送接收部 19 进行控制,向治疗部位照射相变检测用超声波,根据回波信号,取得相变前的回波强度 I_{pre} ,并保存在省略了装置内的图示的存储器中,使得能够通过相变定量用信号处理部 24 进行处理(步骤 S203)。另外,综合控制部 26 根据上述设定内容,经由相变用超声波控制部 21 对相变用超声波发送部 18 进行控制,向治疗部位照射相变用超声波(步骤 S204),使用相变检测用超声波发送接收部 19 取得相变后的回波强度 I_{Cpost} (步骤 S205)。

[0082] 另外,综合控制部 26 判断作为治疗部位的目标部位处的“ $I_{Cpost}-I_{pre}$ ”的值是否大于作为预先设定的规定值的相变阈值 $I_{ref}(\text{change})$ (步骤 S206)。在“ $I_{Cpost}-I_{pre}$ ”的值小于 $I_{ref}(\text{change})$ 的情况下,综合控制部 26 由于没有发生相变,所以向用户通知异常,暂停治疗(步骤 S207)。

[0083] 在“ $I_{Cpost}-I_{pre}$ ”的值大于 $I_{ref}(\text{change})$ 的情况下,综合控制部 26 经由治疗用超声波控制部 23 控制治疗用超声波发送部 20,开始向治疗部位 16 照射预先登记或由用户设定的强度和脉冲长度的治疗用超声波(步骤 S208)。另外,相变检测用超声波发送接收部 19 每隔预先设定的时间间隔,取得焦点区域,即发生了相变的部位的回波信号强度 I_{th} (步骤 S209)。另外,综合控制部 26 判断从照射相变用超声波后的回波强度(I_{Cpost})减去了回波信号强度 I_{th} 所得的值($I_{Cpost}-I_{th}$)是否大于预先登记或由用户设定的阈值(比例)

Iref (th) (步骤 S210)。

[0084] 在 $IC_{post-Ith} < Iref(th)$ 的情况下,综合控制部 26 经由治疗用超声波控制部 23 对治疗用超声波发送部 20 进行控制,停止治疗用超声波的照射(步骤 S211)。另外,综合控制部 26 将焦点部位记录为已治疗区域,与画面上其他的区域区别地显示(步骤 S212)。

[0085] 在 $IC_{post-Ith} > Iref(th)$ 的情况下,综合控制部 26 在治疗用超声波的照射时间比预先登记或由用户设定的最大治疗时间 $Time(th)$ 长的情况下,经由治疗用超声波控制部 23 对治疗用超声波发送部 20 进行控制,停止超声波照射(在步骤 S213 中 Yes \rightarrow S214),记录治疗不完全的情况,并向用户通知(步骤 S215)。在治疗用超声波的照射时间比预先登记或由用户设定的最大治疗时间 $Time(th)$ 短的情况下(步骤 S213 中 No),处理转移到步骤 S209。

[0086] (2) 在由用户设定治疗部位的情况下,特别需要严格地了解治疗结束的情况下的处理

[0087] 图 3 是用于说明由用户设定治疗部位的情况下特别需要严格地了解治疗结束的情况的处理内容的流程图。相当于该流程图的程序也被存储在图 1 没有图示的存储器中,由作为处理部的 CPU 执行。

[0088] 图 3 所示的处理基本上与图 2 所示的处理相同,但作为治疗用超声波结束条件,除了焦点处的 $IC_{post-Ith}$ 和 $Iref(th)$ 的大小判断处理(步骤 S310)以外,还追加了 $IC_{post-Ith}$ 和预先设定的治疗部位周围部分的阈值 $Iref(th_lim)$ 的大小判断处理(步骤 S311)。即,在满足 $IC_{post-Ith} < Iref(th)$ (步骤 S310 中 No),并且焦点近旁的 $IC_{post-Ith} > Iref(th_lim)$ (步骤 S311 中 Yes)的情况下,综合控制部 26 经由治疗用超声波控制部 23 控制治疗用超声波发送部 20,使治疗用超声波照射正常结束(步骤 S312),将满足上述条件的焦点部位记录为已治疗区域,与画面上其他区域区别地显示(步骤 S313)。

[0089] (3) 由用户设定治疗范围,在装置中计算焦点数和照射顺序的情况下的处理

[0090] 图 4 是用于说明用户设定治疗范围,在装置中计算焦点数和照射顺序的情况下的处理内容的流程图。相当于该流程图的程序也被存储在图 1 没有图示的存储器中,由作为处理部的 CPU 执行。

[0091] 图 4 所示的处理基本上与图 2 所示的处理相同,但不是由用户直接设定治疗用焦点,而是设定治疗区域、治疗范围,根据该设定、和在装置侧预先登记、或用户设定的参数,由综合控制部 26 设定最适合于完全覆盖区域的焦点的个数和焦点的移动顺序,在每个焦点处进行治疗。另外,综合控制部 26 在 $IC_{post-Ipre}$ 小于 $Iref(change)$ 的情况下,设立相变标志(步骤 S407),即使比 $Time(th)$ 长地照射治疗用超声波,也在 $IC_{Post-Ith}$ 大于 $Iref(th)$ 的情况下设立治疗不完全标志(步骤 S415),在治疗正常完成的情况下,设立治疗完成标志(步骤 S412)。另外,综合控制部 26 使用这些标志,进行显示使得用户能够明确地区别在治疗范围内治疗是否正常完成了(步骤 S416)。

[0092] (4) 在用户设定治疗范围,在装置中计算焦点数和照射顺序的情况下特别需要严格地了解治疗结束的情况的处理

[0093] 图 5 是用于说明在用户设定治疗范围,在装置中计算焦点数和照射顺序的情况下特别需要严格地了解治疗结束的情况的处理的流程图。相当于该流程图的程序也被存储在图 1 没有图示的存储器中。

[0094] 图 5 所示的处理基本上与图 4 所示的处理相同,但作为治疗用超声波结束条件,除了焦点处的 $IC_{post-Ith}$ 和 $I_{ref}(th)$ 的大小判断处理(步骤 S510)以外,还追加了 $IC_{post-Ith}$ 和预先设定的治疗部位周围部分的阈值 $I_{ref}(th_{lim})$ 的大小判断处理(步骤 S511)。即,在满足 $IC_{post-Ith} < I_{ref}(th)$ (步骤 S510 中 No),并且焦点近旁的 $IC_{post-Ith} > I_{ref}(th_{lim})$ (步骤 S511 中 Yes)的情况下,综合控制部 26 经由治疗用超声波控制部 23 控制治疗用超声波发送部 20,使治疗用超声波照射正常结束(步骤 S513)。

[0095] < 相变用超声波、相变确认用超声波、微泡保持用超声波的照射时序的例子 >

[0096] 以上,说明了在本实施例的超声波诊断治疗装置中,用于在将超声波照射时间抑制为必要最低限度的同时,一边确认治疗部位一边进行治疗的各个处理流程。接着,使用图 12、图 13,说明用于高效地进行上述处理的相变用超声波、相变确认用超声波、微泡保持用超声波的照射时序。

[0097] 在图 12 中的上段、中段、下段中,分别表示了相变用超声波、相变确认用超声波、微泡保持用超声波的照射时序的一个例子,横轴是时间,纵轴表示其强度。如该图所示那样,向相变部位 PH-1、PH-2、……PH-N 按顺序发送相变用超声波。在图 1 的超声波诊断治疗装置中,分别依照对应的控制部 21、22、30 的控制,通过相变用超声波发送部 18、相变检测用超声波发送接收部 19、微泡保持用超声波发送部 29,来发送这些超声波。

[0098] 首先,在图 2 中的 S201 和 S202 所示的步骤中,设定治疗区域中的照射相变用超声波的部位 PH-1~PH-N。对于 PH-1~PH-N 的各部位,首先按顺序照射相变用超声波 121,然后照射相变确认用超声波 122,确认有无因相位而生成微泡。在确认了生成了微泡的情况下,照射微泡保持用超声波 123。在预先设定的时间后,再次照射相变确认用超声波 124,确认微泡的保持。即,在照射相变用超声波 121 后,进行控制使得同步地照射相变确认用 122、124 等。另外,微泡保持用超声波 123 的照射可以使用连续照射、或后面具体示例的脉冲照射。

[0099] 从 PH-1 到 PH-N 连续地进行以上的时序。这时,相变用超声波和相变确认用超声波使其焦点与 PH-1~PH-N 的照射对象对应地移动,与此相对,微泡保持用超声波始终以 $0.72W/cm^2$ 以上的超声波强度对进行治疗的 PH-1~PH-N 的区域进行照射。在 PH-1~PH-1 的全部区域中产生了相变后,照射未图示的治疗用超声波,使得包含 PH-1~PH-1 的全部区域能够暴露在对治疗来说充分的超声波强度/时间中。另外,在肿瘤大小比较大等,微泡保持用超声波或治疗用超声波无法覆盖 PH-1~PH-N 的区域的条件下,分割治疗部位地进行治疗。

[0100] 另外,使用图 13 说明不同的照射时序的例子。在本例子中,首先,在图 2 中的 S201 和 S202 所示的步骤中,设定治疗区域中的照射相变用超声波 131 的部位 PH-1~PH-N。对该 PH-1~PH-N 的各部位,按顺序同时照射相变用超声波 131 和微泡保持用超声波 133,在预先设定的时间后,照射相变确认用超声波 132。在确认了生成了微泡的情况下,移动到下一个部位。从 PH-1 到 PH-N 连续地进行以上时序。即,进行控制使得相变用超声波发送部 18 和微泡保持用超声波发送部 29 同步地同时开始照射,进而进行控制使得相变确认用超声波 132 也与它们同步地照射。

[0101] 这时,与图 12 的照射时序相同,相变用超声波和相变确认用超声波使其焦点与 PH-1~PH-N 的照射对象对应地移动,与此相对,微泡保持用超声波 133 始终以 $0.72W/cm^2$ 以上的超声波强度对进行治疗的 PH-1~PH-N 的区域进行照射。在 PH-1~PH-N 的全部区域中产

生了相变后,照射未图示的治疗用超声波,使得包含 PH-1~PH-N 的全部区域能够暴露在对治疗来说充分的超声波强度 / 时间中。另外,与图 12 的照射时序相同,在肿瘤大小比较大等,微泡保持用超声波或治疗用超声波无法覆盖 PH-1~PH-N 的区域的情况下,分割治疗部位地进行治疗。

[0102] 实施例 2

[0103] < 使一个超声波照射装置兼具多个功能的例子 >

[0104] 在图 1 所图示的实施例 1 的超声波治疗装置的结构中,进行相变用、相变检测 / 确认用、微泡保持用、以及治疗用的 4 种超声波的发送接收。其中,考虑以下的情况,为了有利于装置的简化和确保安全性,对于相变确认用,专门使用具有与通常的超声波诊断装置用的探针相同的功能的超声波发送接收设备,但除此以外,使用同一超声波照射装置。以下,使用附图说明使一个超声波照射装置兼具多个功能的第二实施例。

[0105] 图 14A、图 14B 是这样的具有多个功能的转换器,即超声波照射装置的一个例子的模式图,分别表示了平面图、通过其中心的任意角度的截面图。本实施例的超声波照射装置 190 具有凹面形的碗状的形状,配置有外侧超声波振子(以下简称为外侧) 31-1~31-N 和内侧超声波振子(以下简称为内侧) 32-1~32-N 的二层的多个超声波振子。外侧超声波振子 31-1~31-N、内侧 32-1~32-N 的超声波振子分别构成能够独立地控制振幅和相位。另外,在图 14B 中,31-M、31-L、32-M、32-L 分别表示位于规定的角度的截面中的外侧、内侧的超声波振子。另外,本说明中的内侧和外侧是概念性的,也可以分别是更小地分割的振子的集合体。

[0106] 使用图 15A、图 15B、图 15C,说明使用图 14A、图 14B 所示的超声波照射装置 190 对相变用、微泡保持用、治疗用的各超声波的照射进行分类的方法。如前面说明的那样,在照射相变用超声波时,需要最高的音压,因此,如图 15 所示,进行照射使得将以外侧 31-1~31-N、内侧 32-1~32-N 的全部超声波振子为目标的部位与焦点连接起来。如图 15B 所示,在照射微泡保持用超声波时,只使用内侧 32-1~32-N 的超声波振子来扩大焦点区域。通过根据治疗部位 16 的大小只利用内侧 32-1~N 的一部分,或者控制向内侧 32-1~N 的各超声波振子施加的波形的相位,能够控制焦点区域的大小。如图 15C 所示那样,在照射治疗用超声波时,能够只使用外侧 31-1~N 的超声波振子来生成比微泡保持用超声波更高的超声波强度。通过根据治疗部位 16 的大小只利用外侧 31-1~N 的一部分,或者控制向外侧 31-1~N 的各超声波振子施加的波形的相位,能够控制治疗用超声波的焦点区域的大小。

[0107] 接着,使用图 16A、16B、16C 说明本实施例的超声波照射装置的不同使用例子。在本例子中,使用外侧 31-1~31-N、内侧 32-1~32-N 的全部超声波振子来照射相变用、微泡保持用、治疗用的各超声波的任意一个。但是,如图 16A 所示,在照射相变用超声波的情况下,进行照射使得全部元件聚集于焦点区域 191 中。另一方面,在微泡保持用、治疗用的各超声波照射中,进行照射使得外侧 31-1~31-N 的各元件聚集于几何学上不同的焦点 B194 或焦点 C195 上,进而,进行照射使得内侧 32-1~32-N 的各元件聚集于与焦点 B194 和 C195 在几何学上不同的焦点 A193 上。通过使用本实施例的一个超声波照射装置 190 进行以上那样的照射,能够形成一个假想的焦点区域 192,而分开使用需要高超声波强度的相变用超声波、需要大焦点区域的微泡保持用和治疗用的各超声波照射。

[0108] < 实验例子 >

[0109] 以下,具体说明基于上述实施例的实验例子。

[0110] (1) 实验例子 1:关于通过超声波照射生成音响空泡与回波信号强度变化之间的关系

[0111] 图 6 是表示调查在水中生成音响空泡的程度与通过超声波诊断装置观察的回波信号强度的变化之间的关系时使用的实验系统的图。图 6 的结构与实施例 1 相关的图 1 的装置结构不同,但作为超声波照射装置的转换器 7 相当于对相变检测用超声波发送接收部 19 和治疗用超声波发送部 20 的补足,相变观察用超声波诊断装置探头 8 相当于相变用超声波发送部 18。另外,对相变用波形和音响空泡用波形产生装置 10、放大器 11 进行补足相当于对相变检测用超声波控制部 22 和治疗用超声波控制部 23 进行补足。

[0112] 如图 6 所示那样,在树脂制水槽 1 中充满被设定为 37° C 的除气水 2 的状态下,对每个管使用管端固定夹 5-1、5-2、以及采样固定工具 6,将被封入采样封入管 3 中的采样 4 固定在水中。另外,采样相变用和空泡生成(治疗)用聚集超声波转换器 7 其直径为 40mm, F 数为 1,能够照射 1.1MHz 频率的治疗用超声波。

[0113] 采样 4 通过相变观察用超声波诊断装置探头 8 被保持在转换器 7 的焦点处。超声波诊断装置 9 在使用转换器 7 取得回波信号的同时,一边进而通过麦克风 12 取得来自采样 4 的音响信号,一边使用相变用波形和音响空泡用电信号产生装置 10 和放大器 11,从超声波转换器 7 照射相变用超声波约 1 微秒,接着,照射音响空泡用超声波 5 秒钟。另外,13 表示与水中麦克风 12 连接的示波器。

[0114] 相变用超声波的强度固定为 750W/cm²,使音响空泡用超声波(治疗用超声波)的强度 0~600W/cm²地变化而照射,计算从照射超声波之前的值减去了音响空泡用超声波照射中 5 秒钟的超声波焦点处的回波信号的平均值而得的值(相对回波信号变化)、音响空泡照射中 5 秒钟的频率 0.55MHz 的信号的平均值(相对分调波强度),分别作为超声波图像上的变化和生成空泡的程度的指标。该实验根据相变纳米液滴的有无来进行,对于有相变纳米液滴的情况,将通过以下的调制方法得到的分散液稀释为 1/100 而使用。

[0115] 接着,简单地说明纳米粒子的调制方法,同时添加以下的成分,一边缓慢地添加 20ml 的蒸馏水,一边在均化器 ULTRA-TURRAX T25 (Janke&Kunkel,Staufen Germany) 中以 9500rpm 在冰温下进行 1 分钟的均化。

[0116] 甘油……2.0g

[0117] α-生育酚……0.02g

[0118] 胆固醇……0.1g

[0119] 卵磷脂……1.0g

[0120] 全氟戊烷……0.1g

[0121] 全氟庚烷……0.1g

[0122] 在均化器 Emulsiflex-C5 (Avestin,Ottawa Canada) 中在 20MPa 下对通过均化得到的乳状液进行 2 分钟的高压乳化处理,通过 0.4 微米的薄膜过滤器进行滤过。通过以上的处理,得到大致透明的微乳状液。在动态光散射式颗粒直径分布测定装置 LB-550 (堀場制作所,东京) 中,确认了所得到的微乳状液的 98% 以上具有 200nm 以下的直径。

[0123] 图 7A、图 7B、图 7C 是表示该实验的结果的一个例子的图。在该图中,横轴表示音响空泡生成用超声波强度,纵轴左边表示相对回波信号强度,纵轴右边表示相对分调波强度。

[0124] 图 7A 表示没有添加相变纳米液滴的情况的结果,图 7B 表示添加了相变纳米液滴的情况的结果。另外,图 7C 表示添加了相变纳米液滴,并且在照射音响空泡生成用超声波时按照 $2\text{kW}/\text{cm}^2$ 的强度每 20ms 照射 30 微秒的作为 3 倍高次谐波成分的 3.3MHz 的情况的结果。可知在任意的情况下,其结果都是能够与生成分调波而与产生音响空泡大致同时地观察到回波信号的变化,通过测量回波信号的变化,能够确认生成了音响空泡。另外,在使治疗用超声波频率变化为 0.5MHz、1.5MHz、2.0MHz 的情况下,也能够确认同样的结果。另外,与图 7B 相比,在图 7C 中,在更低的超声波强度下能够观察到回波信号和分调波强度的上升,使 3 倍高次谐波的强度在 $1\sim 5\text{kW}/\text{cm}^2$ 的范围变化,使频度在每 $1\sim 100\text{ms}$ 的范围变化,使长度在 $10\sim 10000$ 微秒的范围变化,而进行实验,也能够得到同样的效果。

[0125] 接着,研究本实施例的微泡保持用超声波的效果。图 17A、图 17B 表示结果的一个例子。本结果是使用与图 7A~图 7C 所示的结果的检讨相同的实验系统,将相变纳米液滴作为相变用,在 3.3MHz、 $2\text{kW}/\text{cm}^2$ 、3 微秒的条件下照射超声波,接着 1 毫秒开、1 毫秒关地脉冲的照射 N (N 为 1 以上的自然数) 次 1.1MHz、 $0.72\text{kW}/\text{cm}^2$ 的保持用超声波,由此对微泡保持用超声波进行振幅调制,提取出照射了 0.12 秒时得到的频谱和该频谱中的微泡保持用超声波的频率成分(1.1MHz)的时间变化而进行表示。如图 17A、图 17B 所示,可知来自微泡的超声波回波信号的强度与振幅调制同步地变动,因此,通过照射微泡保持用超声波,能够观测来自微泡的气泡回波信号。

[0126] 图 18 表示根据该结果,进而对 x 毫秒开、y 毫秒关($x:1, 10, 30$; $y:x\times 1, x\times 5, x\times 10$) 进行同样的实验,对照射微泡保持用超声波时的 1.1MHz 下的最大信号值进行绘图的结果。可知在各开时间的任意一个中,设置开时间的最多 5 倍的关时间,都能够保持微泡。另外,使相变用超声波的频率在 0.75~5MHz 的范围变化,使强度在 $0.5\sim 5\text{kW}/\text{cm}^2$ 的范围变化,另外使微泡保持用超声波的频率在 0.5~2MHz 的范围变化,也能够得到同样的结果。

[0127] 如上所述,能够确认影响空泡的生成,另外能够验证微泡保持用超声波的效果,因此转移到实验例子 2 那样的实际的肿瘤治疗的实验。

[0128] (2) 实验例子 2:关于通过超声波照射而生成音响空泡与回波信号强度变化之间的关系(老鼠肿瘤)

[0129] 在该实验中,使用图 8 所示的实验系统,向对皮下移植了 Colon26 实验肿瘤的老鼠静脉注射相变纳米液滴,调查生成音响空泡时的相对回波信号强度的变化。基本上是将图 6 的采样改为麻醉下的老鼠 14 而进行了实验。

[0130] 在图 8 中,在树脂制水槽 1 中充满被设定为 37°C 的除气水 2 的状态下,使用老鼠固定工具 15,将静脉注射了 0.1ml 的按照与实验例子 1 相同的方法调制的相变纳米液滴的老鼠 14 (麻醉下)固定在水中。采样相变用和空泡生成用(治疗用)聚集超声波转换器 7 其直径为 40mm, F 数为 1,能够照射 1.1MHz 频率的治疗用超声波。通过相变观察用超声波诊断装置探头 8 将老鼠 14 保持在转换器 7 的焦点处。超声波诊断装置 9 一边使用转换器 7 取得回波信号(相变前),一边使用相变用电信号和音响空泡用波形产生装置 10 和放大器 11,通过超声波转换器 7 照射约 1 毫秒的相变用超声波,接着,照射 20 秒的音响空泡用(治疗用)超声波。相变用超声波的强度固定为 $750\text{W}/\text{cm}^2$,影响空泡用超声波的强度为 $500\text{W}/\text{cm}^2$ 。分别针对焦点、从该焦点离开 3 个像素的焦点外轮廓、从焦点离开 15 像素的非焦点,计算从照射超声波前的回波信号的平均值减去了照射超声波的回波信号的平均值的值(相对回波信

号变化),作为超声波图像上的变化的指标。

[0131] 图 9A~图 9D、图 10 是表示该实验的结果的一个例子的图。图 9A~图 9D 是本实验例子中的老鼠肿瘤的超声波图像,分别表示了照射相变用超声波和音响空泡生成用(治疗用)超声波前、照射相变用超声波后、照射 5 秒音响空泡生成用超声波后、照射 15 秒音响空泡生成用超声波后的图像。可知由于相变而在焦点区域中生成微泡,亮度变高,通过照射音响空泡用超声波,亮度持续变化,但如图 9D 所示,在 15 秒后亮度降低。

[0132] 图 10 是每隔一定时间描绘用于得到图 9 的结果的基础的回波信号所得的结果。如从图 10 也可知的那样,可知在照射音响空泡用超声波后 10 秒到 15 秒之间焦点区域的回波信号降低,并且焦点外轮廓的信号上升。通过观察照射超声波后的组织,可知在焦点部位产生组织破坏(溶解),另外在焦点外轮廓产生加热凝固。

[0133] 根据该结果,可知在通过相变纳米液滴和超声波的组合而生成音响空泡时,在焦点部位产生组织破坏(溶解),另外,在焦点外轮廓产生加热凝固,分别产生超声波回波信号的强度的降低以及强度的上升。

[0134] (3) 实验例子 3:关于图像监视下的音响空泡生成(老鼠肿瘤)

[0135] 在实验例子 3 中,使用图 8 的实验例子,调查在实验例子 2 中已知的相变纳米液滴共存下的音响空泡生成造成的回波信号上的变化是否与治疗效果有关。为此,一边针对直径 1cm 的肿瘤直径改变位置使得超声波的焦点对准大致全部区域,同时照射相变用和音响空泡用超声波,调查肿瘤直径的变化。

[0136] 在没有相变纳米液滴的情况下,对一个位置照射 30 秒超声波。在投放了相变纳米液滴的情况下,在各部位超声波回波信号降低到一半以下时,结束超声波照射。超声波回波信号降低到一半所需要的平均时间是音响空泡用超声波照射后约 13 分钟。

[0137] 图 11 是表示实验例子 3 的结果的一个例子的图。在图 11 中,横轴表示进行超声波照射后的经过日数,纵轴表示假设旋转椭圆体而通过游标卡尺测定肿瘤直径而计算出的相对肿瘤体积。相对于照射时间 30 秒长的超声波单独地几乎观察不到与对照实验的差,在 10 秒照射的相变纳米液滴投放群中,能够优先观察到肿瘤体积的抑制效果。根据该结果,可知在相变纳米液滴共存下,生成影响空泡,在照射时的回波信号降低的时刻结束治疗,由此能够进行充分必要的超声波照射。

[0138] 另外,在使治疗用超声波频率变化为 0.5、1.5、2.0MHz 的情况下,确认了同样的结果。根据这些研究结果,可知在相变纳米液滴共存下,产生音响空泡,通过超声波诊断装置监视该过程,由此能够照射对治疗充分必要的超声波。

[0139] < 总结 >

[0140] 以上说明的各种实施例首先向生物体投放超声波造影剂,该超声波造影剂在投放到生物体时是液体,通过超声波照射而产生相变成为气体。另外,向该生物体的治疗部位照射相变用超声波(并不一定是低频),使造影剂产生相变。然后,向该治疗部位照射治疗用超声波(0.5~2.5MHz 的低频超声波),使得生成空泡。另外,取得来自照射了治疗用超声波的治疗部位的回波信号(I_{th}),在其信号强度比治疗用阈值($I_{Cpost} - I_{ref}(th)$)大的情况下,判断为治疗结束了。

[0141] 具体地说,也可以在相变后的回波信号强度 I_{Cpost} 与来自治疗部位的回波信号强度 I_{th} 之间的相对信号强度不比规定的阈值 $I_{ref}(th)$ 小的情况下,判断为治疗结束。更

具体地说,在回波信号的强度成为开始照射治疗用超声波(开始治疗)时的回波信号强度的1/2以下的情况下,判断为治疗结束。这样,能够在得到充分必要的治疗效果的阶段,停止超声波照射。由此,不会产生超声波的照射不足、或照射过量,能够安全地进行治疗。

[0142] 进而,也可以将判断为治疗结束的位置作为已治疗位置显示在显示部上。由此,用户能够在视觉上了解治疗的结束。

[0143] 另外,不只是来自治疗部位(焦点区域)的回波信号(治疗回波信号),还可以取得治疗部位的外轮廓周围部分的回波信号(外轮廓回波信号)。另外,在治疗回波信号的强度比治疗用阈值大,并且外轮廓回波信号的强度比周围凝固判断用阈值(ICPost-Iref(th_lim))小的情况下,判断为治疗结束。更具体地说,在治疗部位的回波信号的强度变为开始照射治疗用超声波(开始治疗)时的回波信号强度的1/2以下的情况(即治疗部位的相对回波信号为1/2以下),并且外轮廓部分的回波信号的强度成为治疗开始时的回波信号强度的1.5倍以上(即外轮廓部分的相对回波信号为1.5倍以上)下,判断为治疗结束。

[0144] 这样,能够封入治疗部位,因此能够实现以下的超声波诊断治疗装置,即,即使假设残留了一部分的肿瘤等没有治疗,也能够避免其分散转移到生物体等的照射对象的其他部位的情况。

[0145] 产业上的利用可能性

[0146] 本发明对超声波诊断治疗装置有用,特别是对组合使用相变性超声波造影剂和超声波的超声波诊断治疗装置有用。

[0147] 符号说明

[0148] 1:树脂制水槽;2:设定为37°C的除气水;3:采样封入管;4:采样;5:管端固定夹;6:采样固定工具;7:采样相变用和空泡生成用聚集超声波转换器;8:相变观察用超声波诊断装置探头;9:超声波诊断装置;10:波形产生装置;11:放大器;12:水中麦克风;13:示波器;14:麻醉下的老鼠;15:老鼠固定工具;16:治疗对象部位;17:音响耦合剂;18:相变用超声波发送部;19:相变检测用超声波发送接收部;20:治疗用超声波发送部;21:相变用超声波控制部;22:相变定量超声波控制部;23:治疗用超声波控制部;24:相变定量用信号处理部;25:治疗效果监视用信号处理部;26:综合控制部;27:图像处理部;28:输入/显示部;29:微泡保持用超声波发送部;30:微泡保持用超声波控制部;31:超声波照射装置的外侧振子;32:超声波照射装置的内侧振子;190:超声波照射装置。

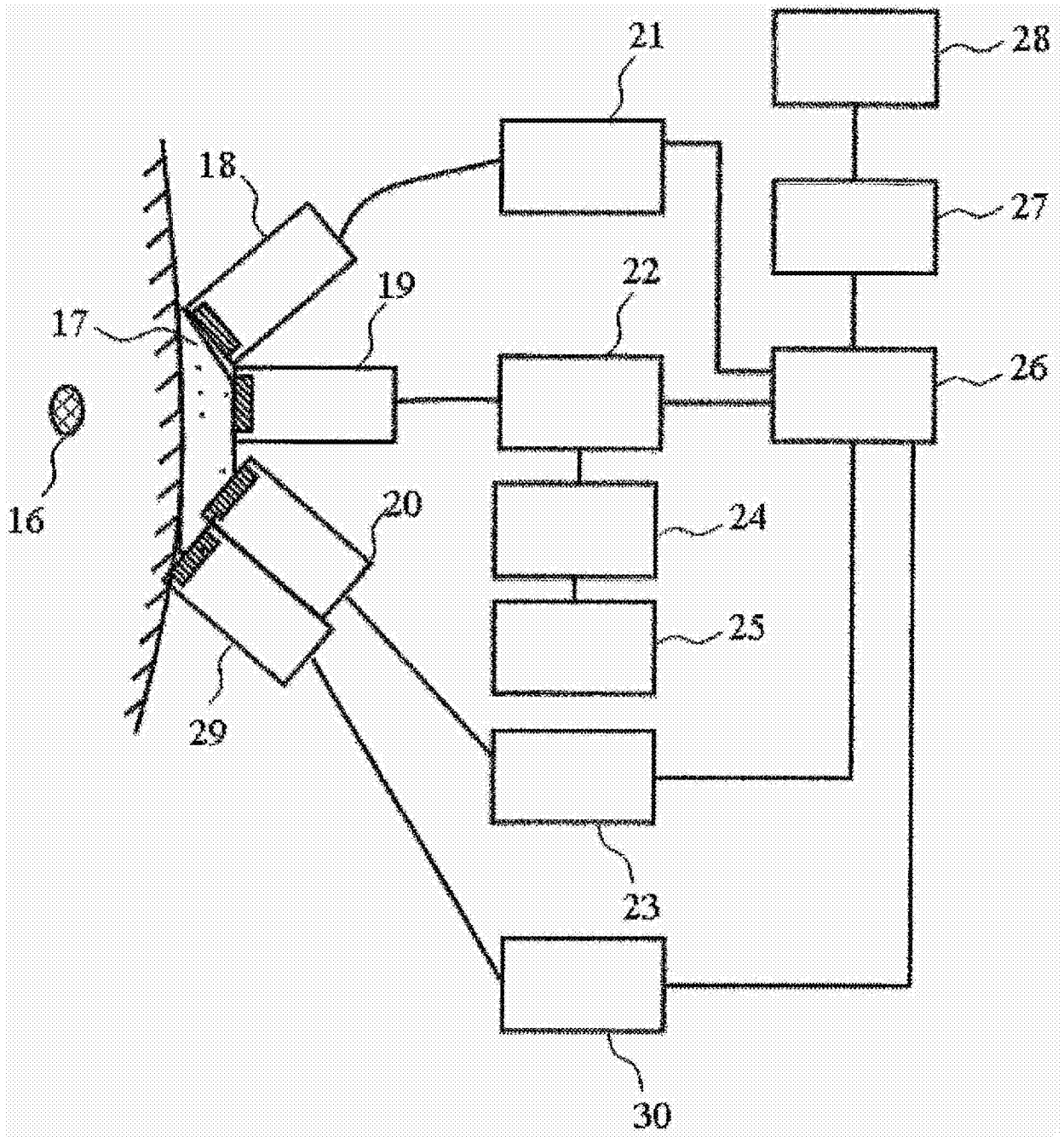


图 1

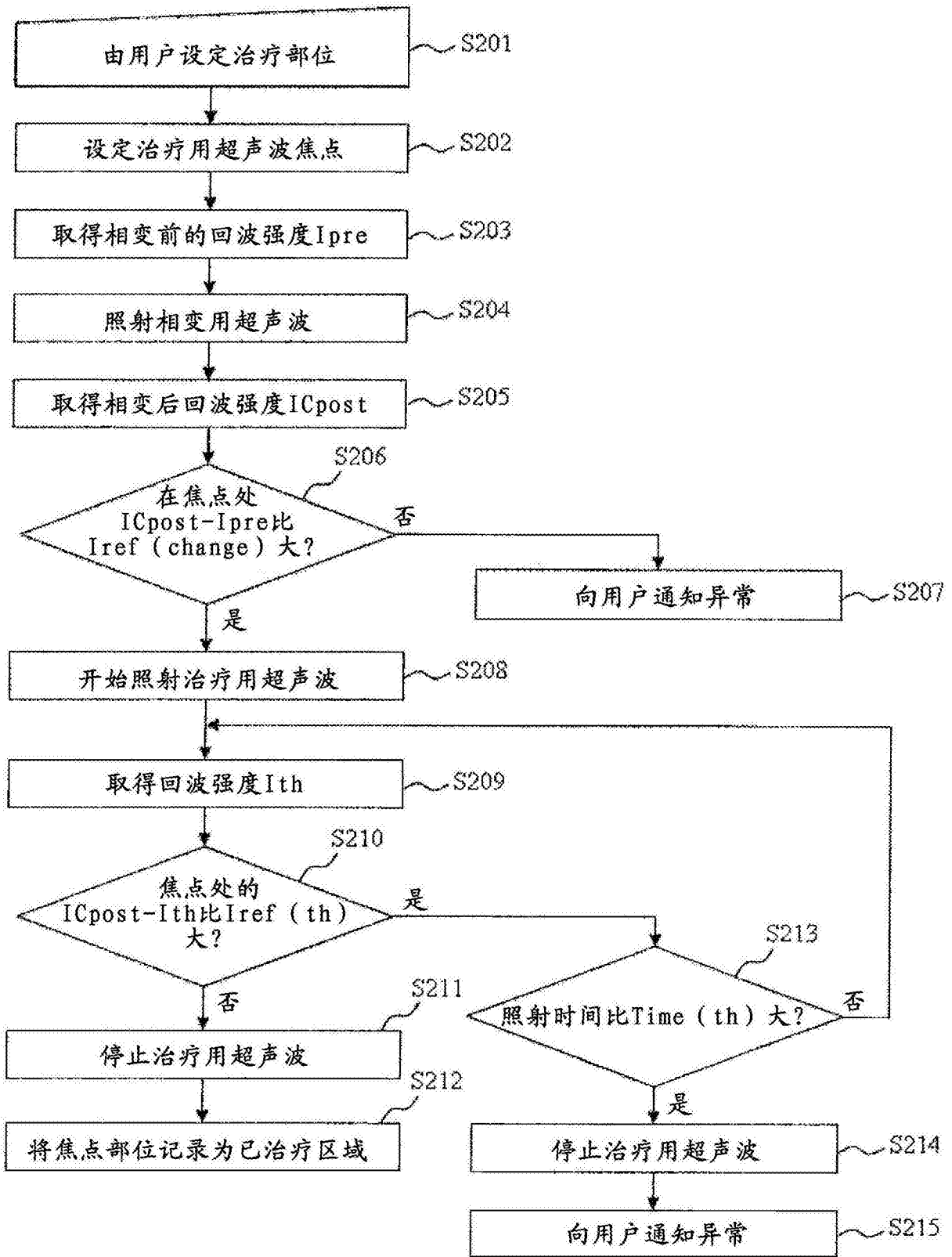


图 2

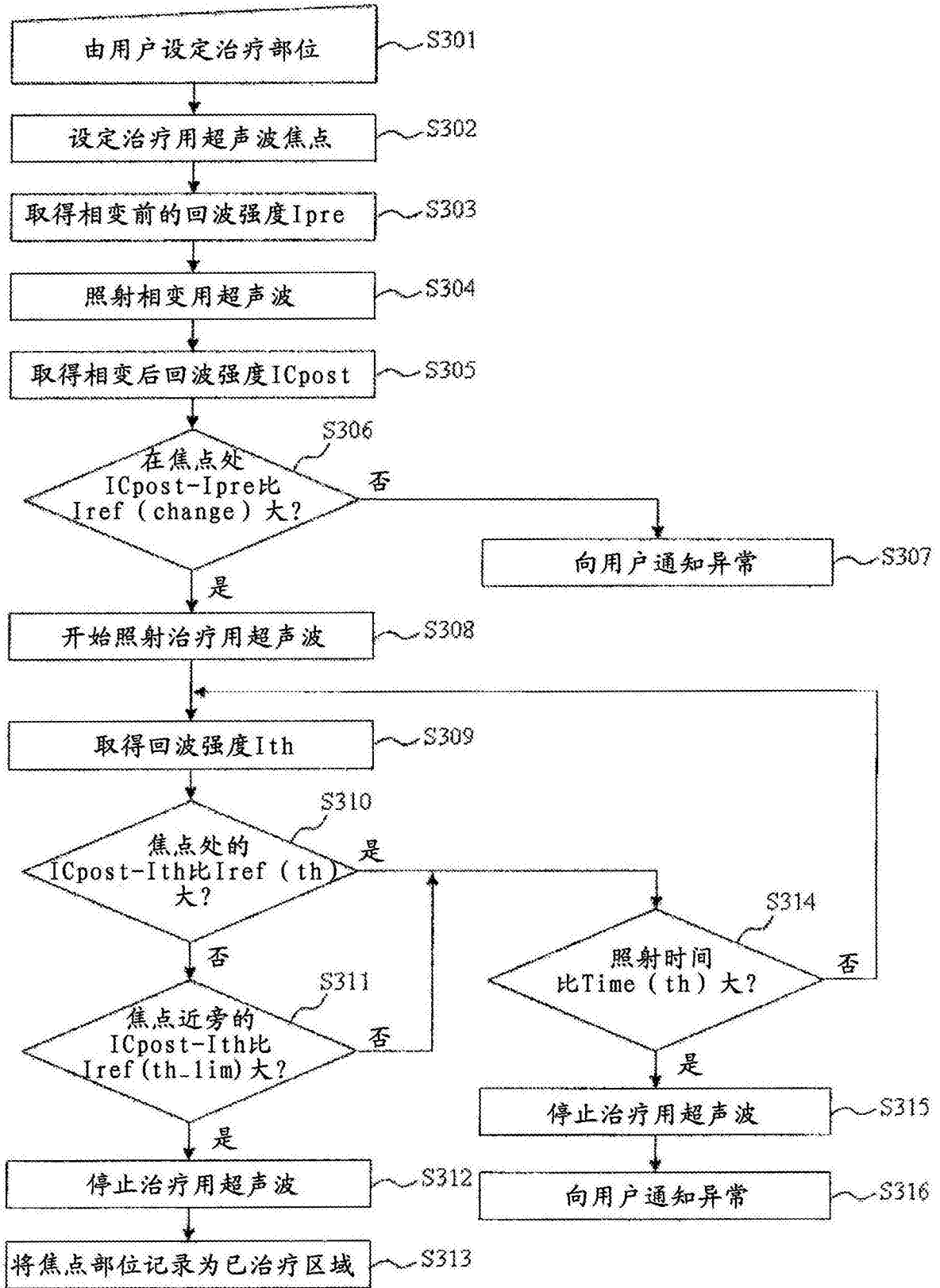


图 3

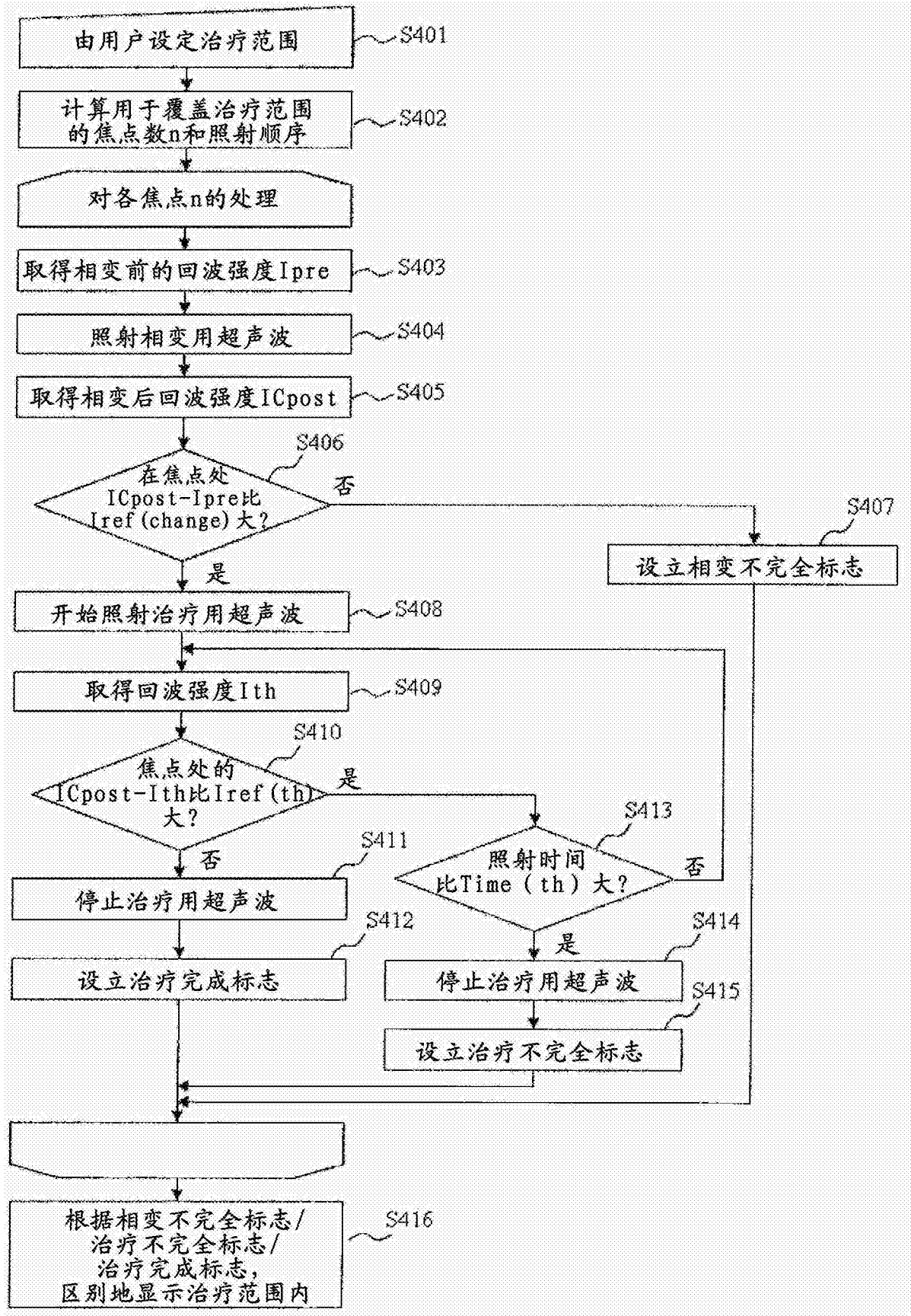


图 4

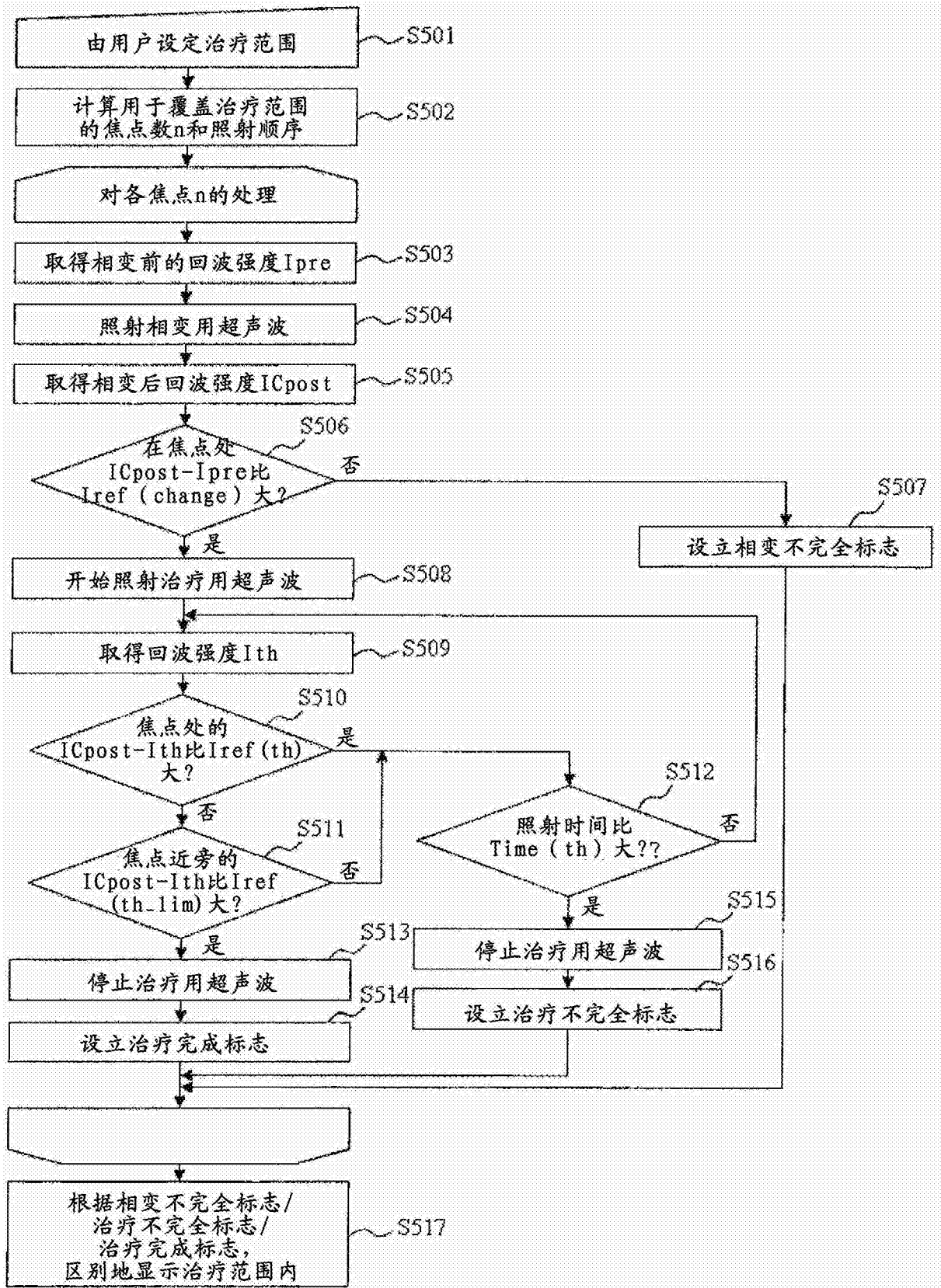


图 5

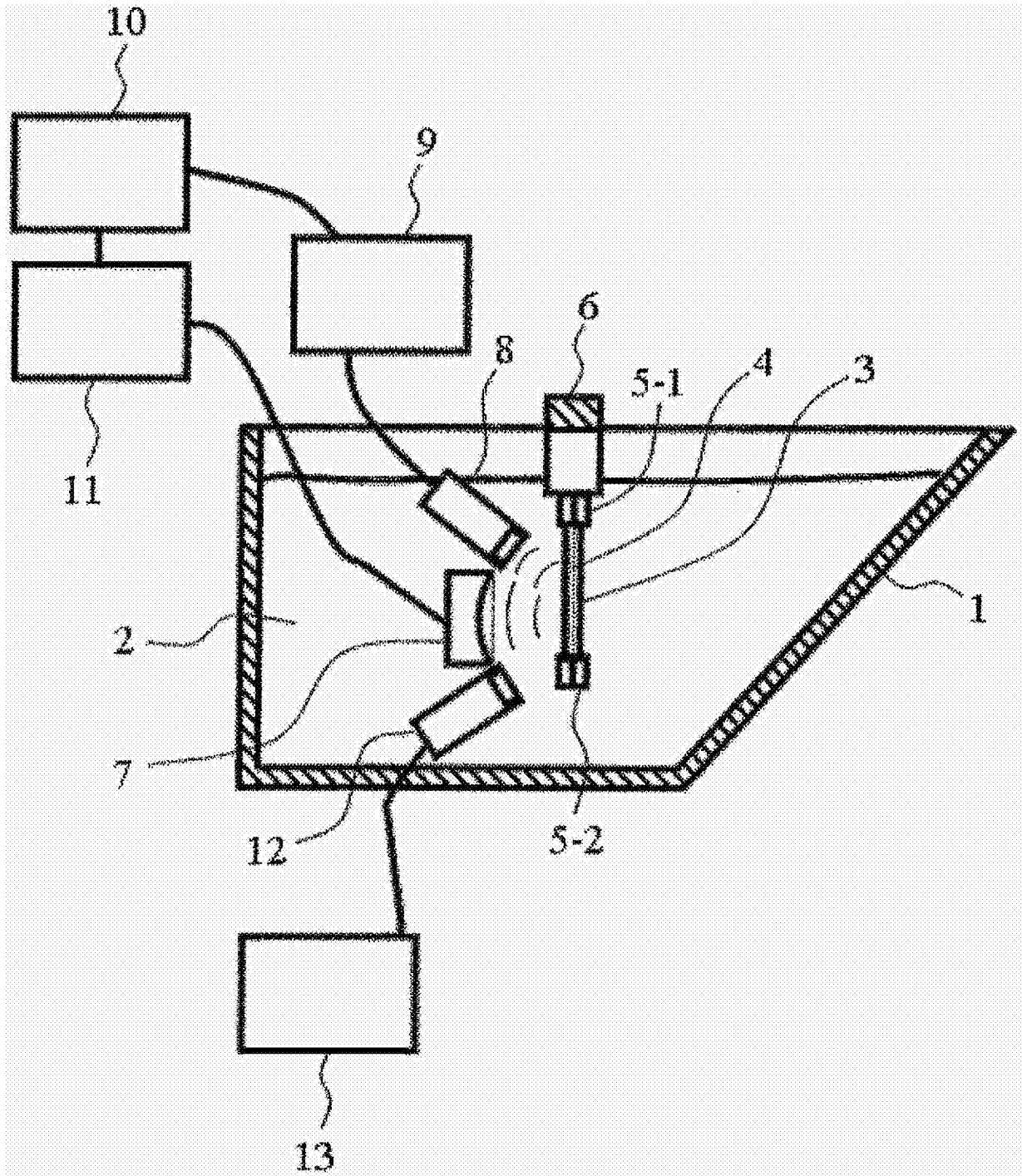


图 6

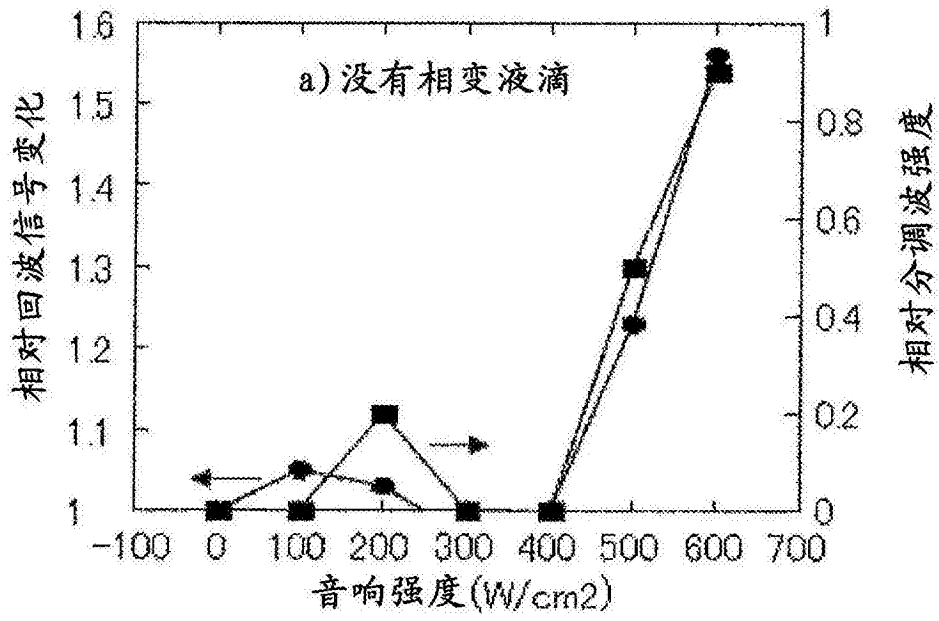


图 7A

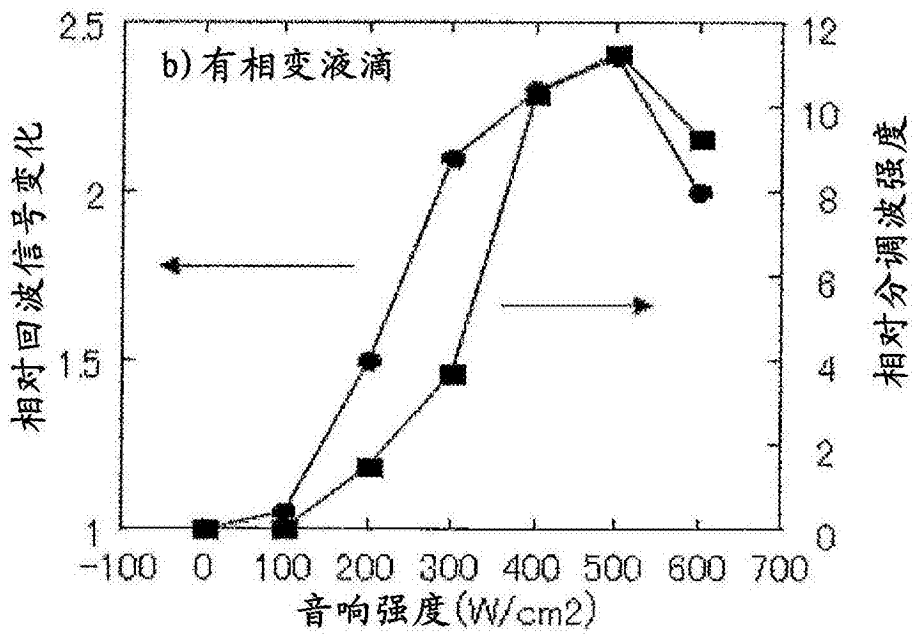


图 7B

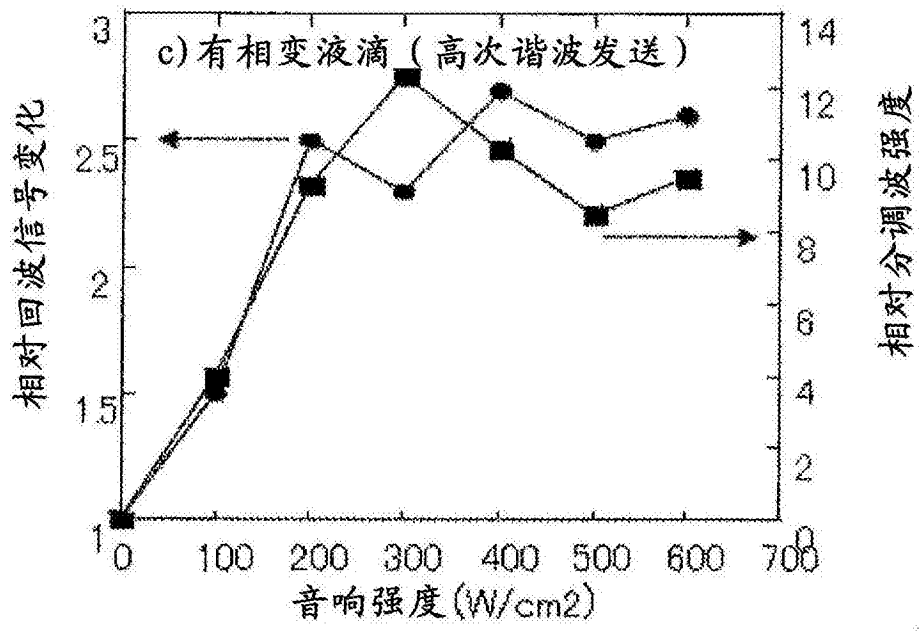


图 7C

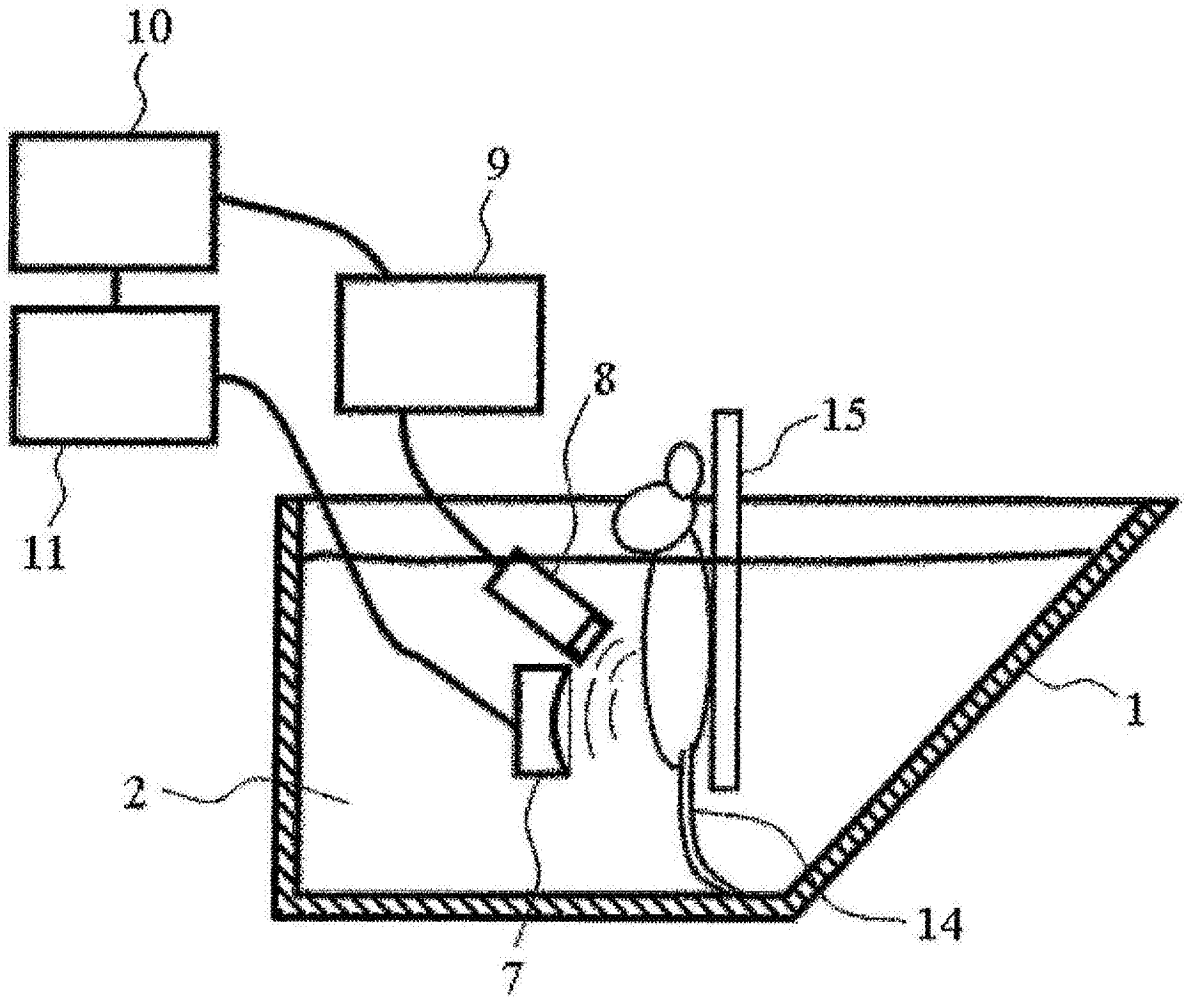


图 8

照射超声波前

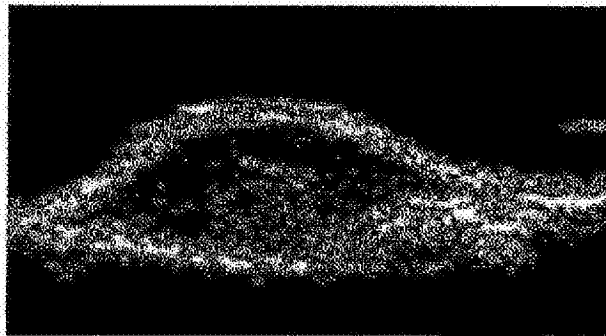


图 9A

照射相变用
超声波后

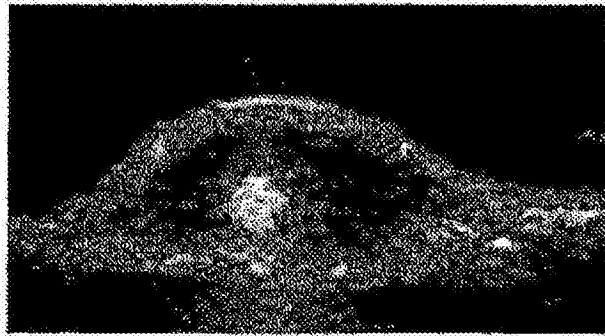


图 9B

照射5秒音响
空泡用超声波

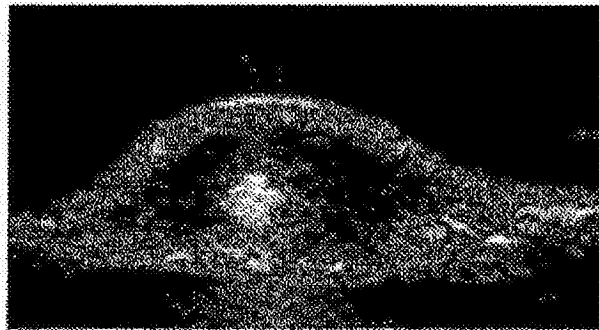
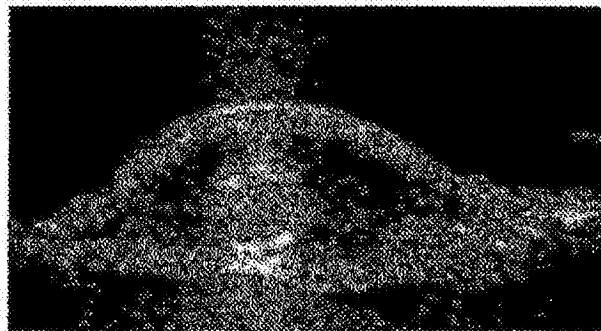


图 9C

照射15秒音响
空泡用超声波



1cm

图 9D

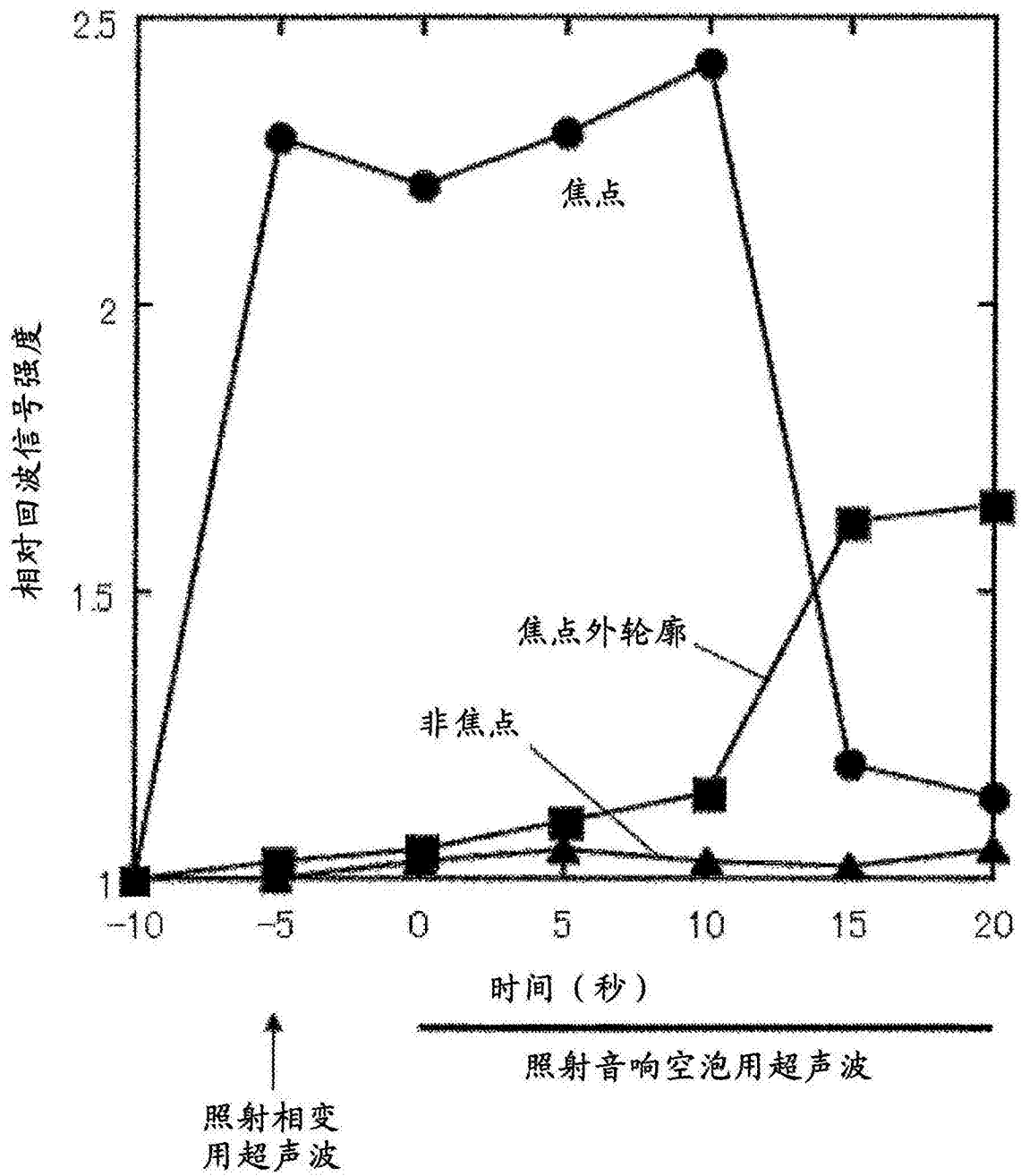


图 10

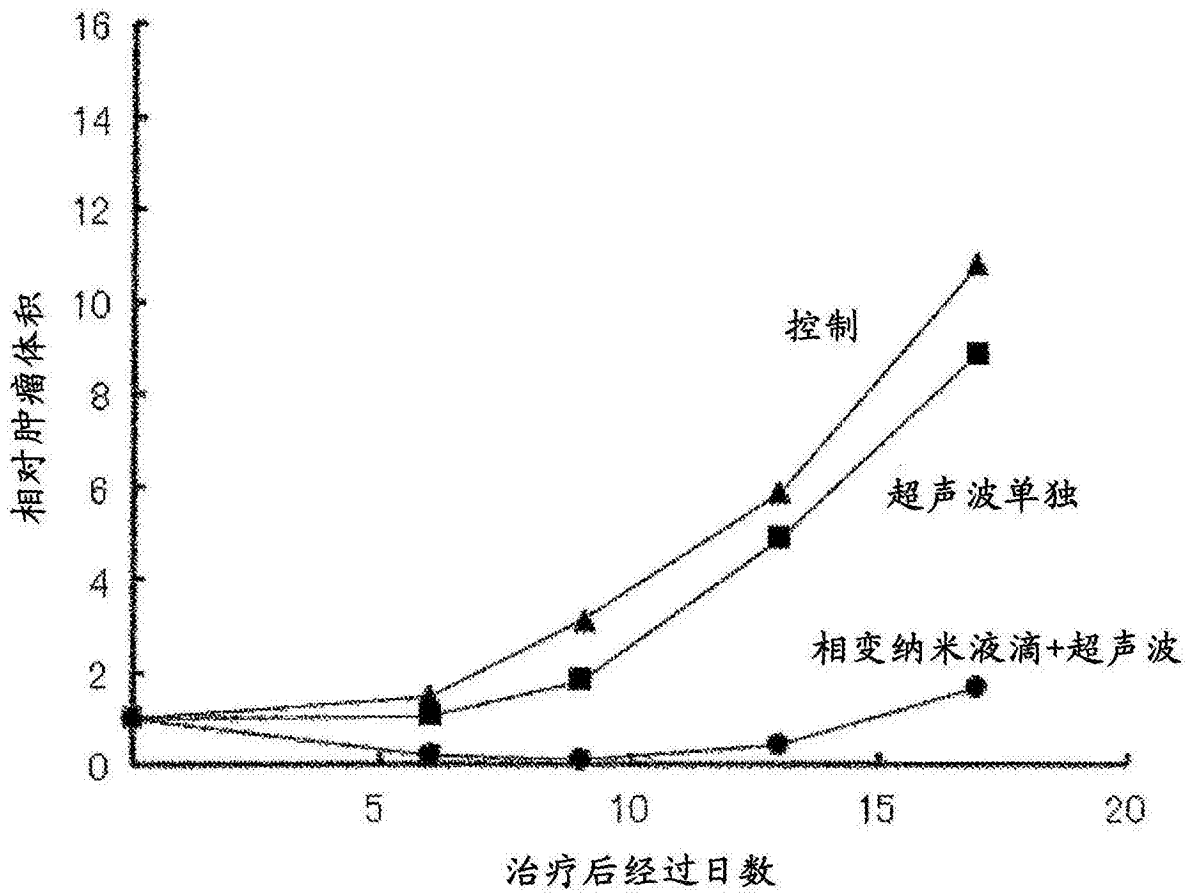


图 11

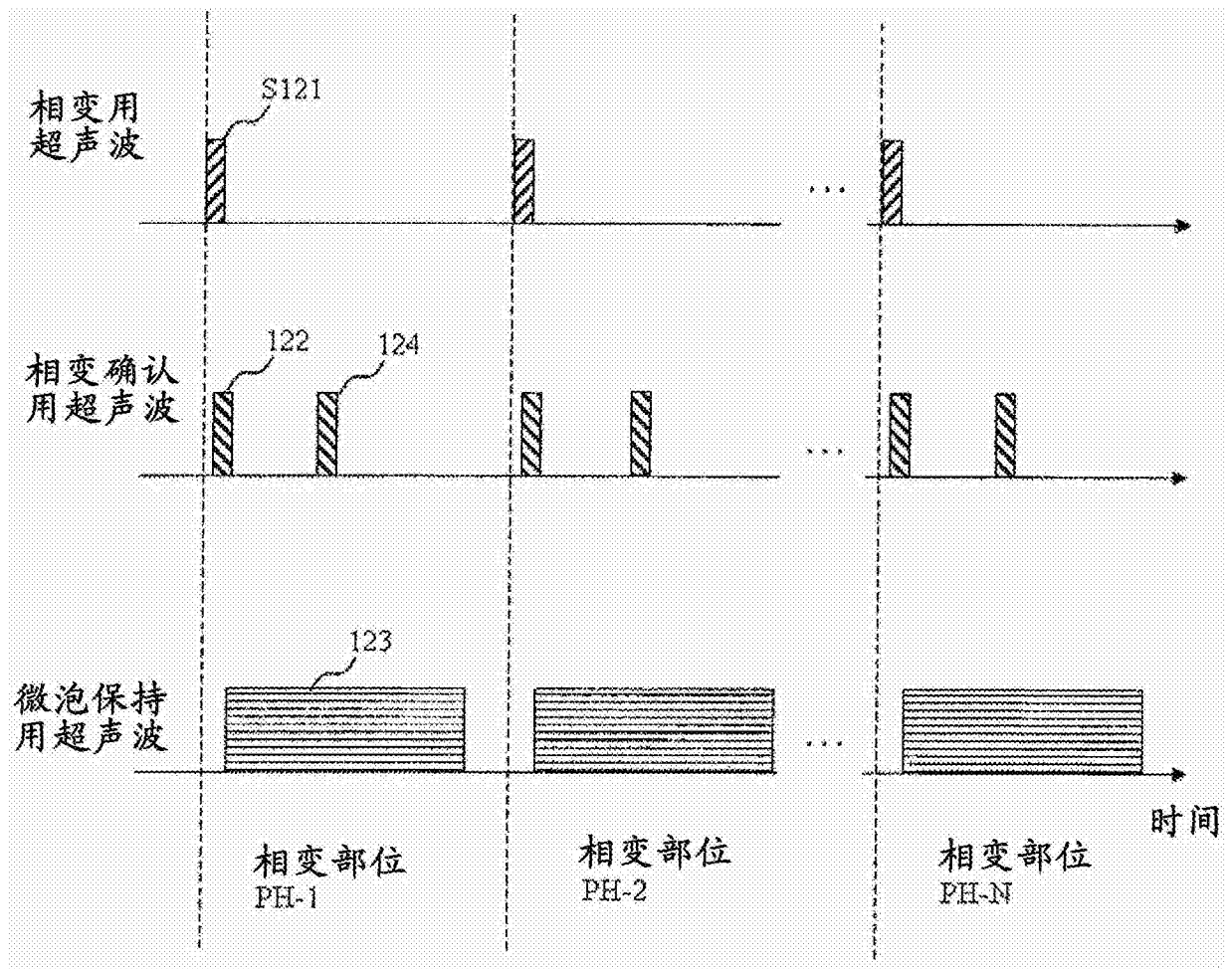


图 12

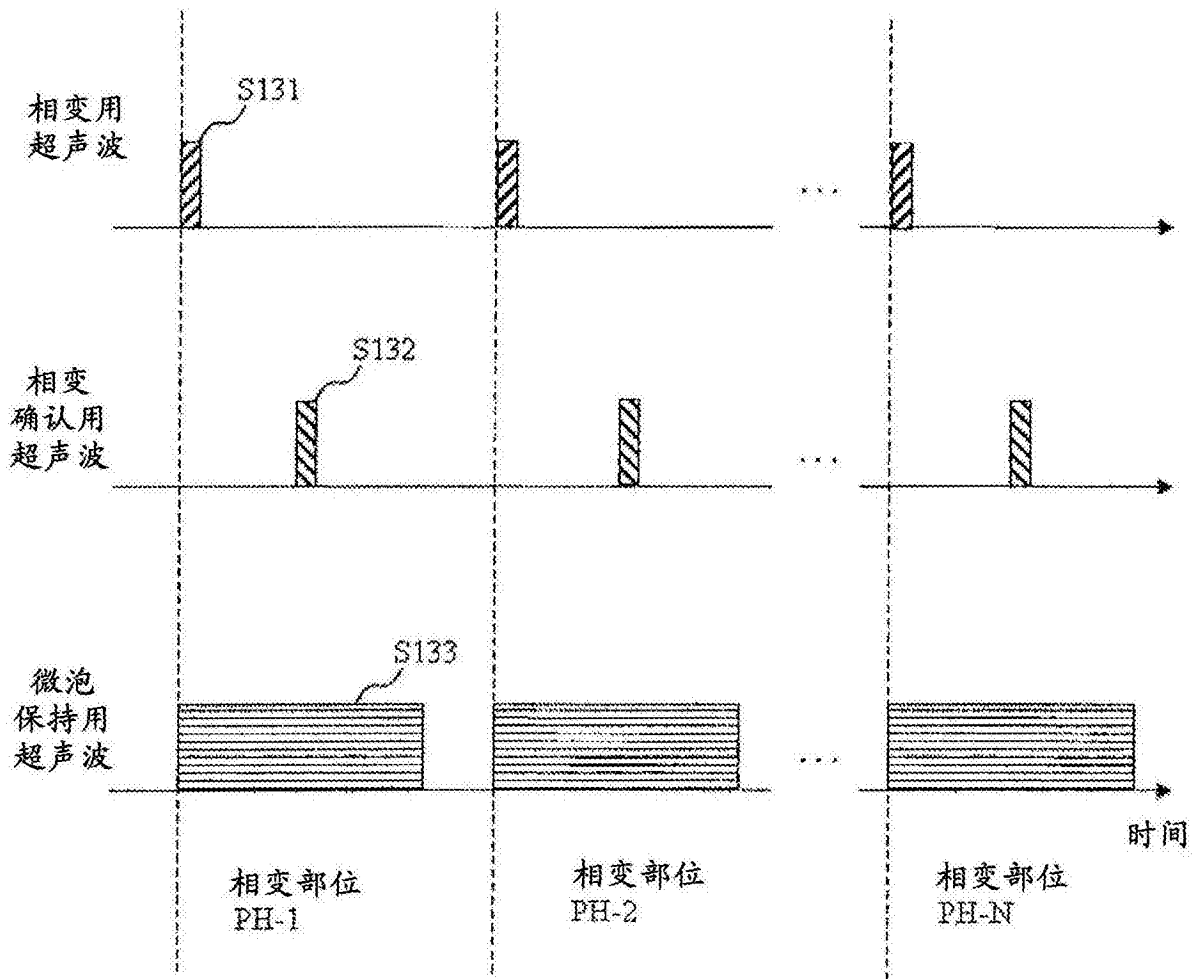


图 13

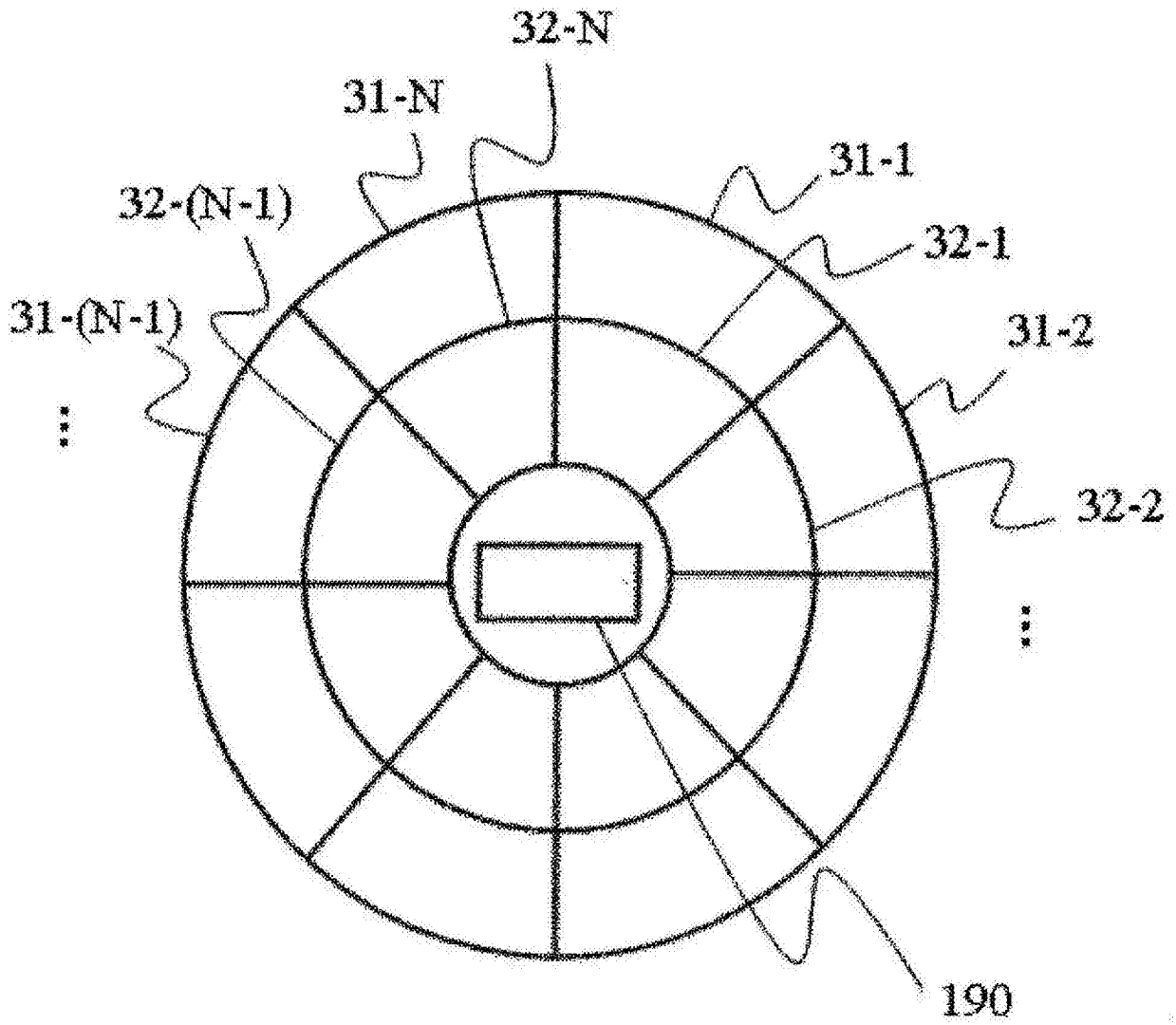


图 14A

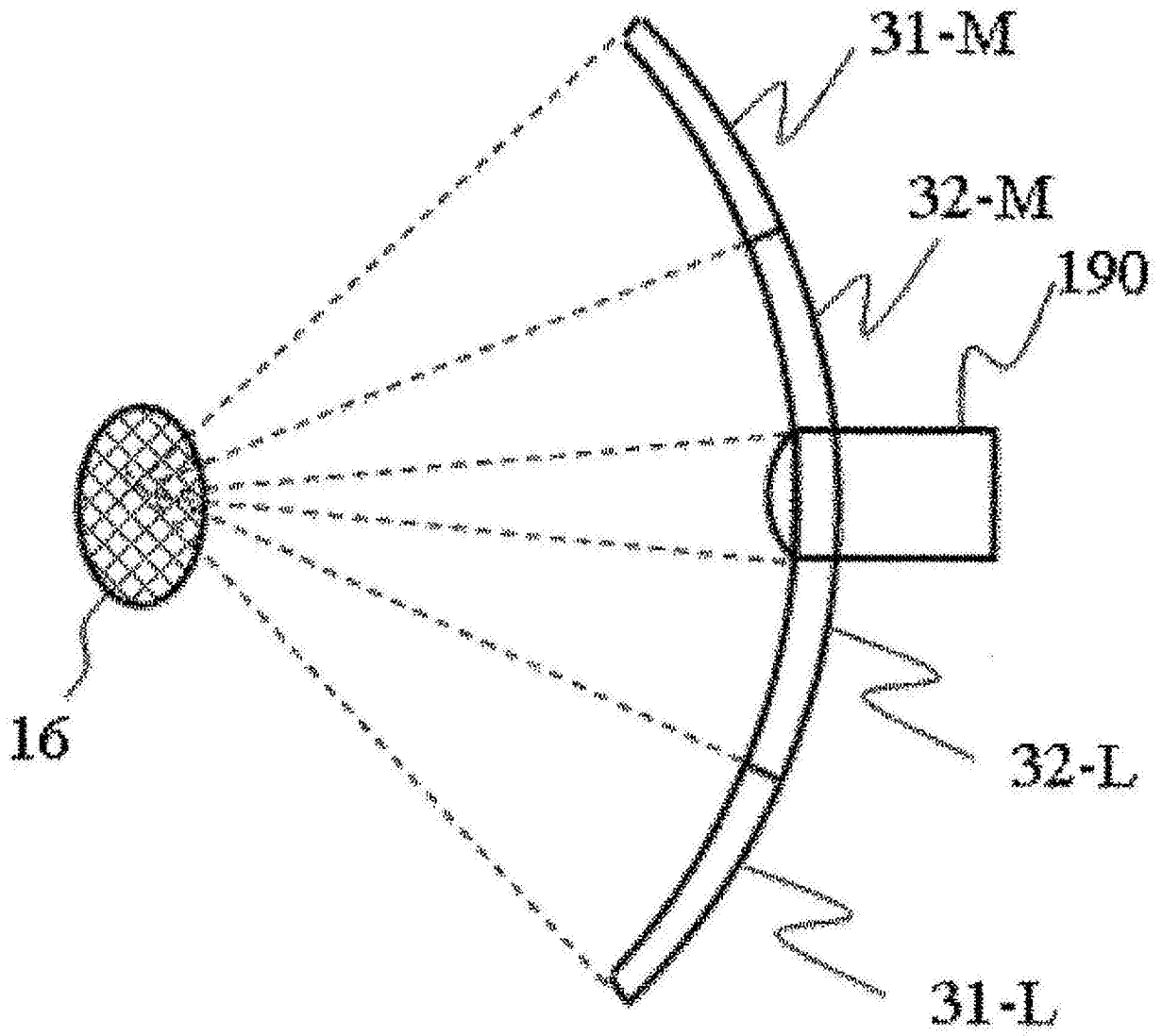


图 14B

相变用
超声波

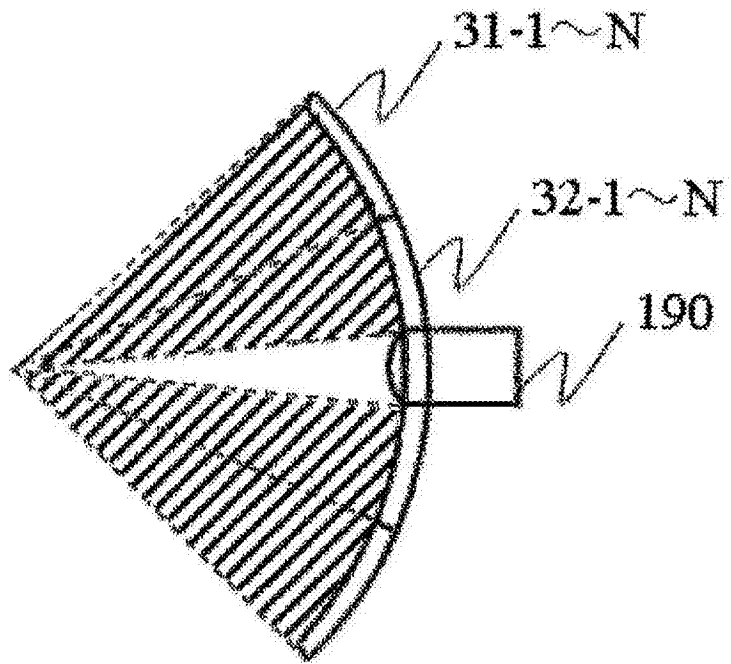


图 15A

微泡保持
用超声波

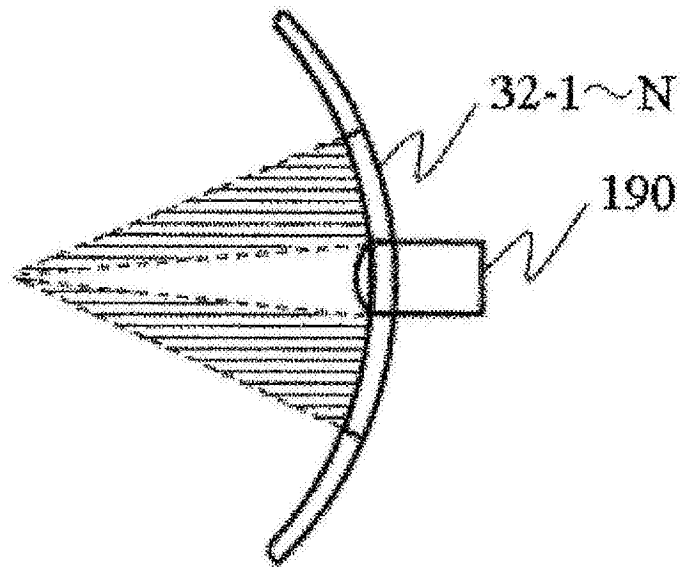


图 15B

治疗用
超声波

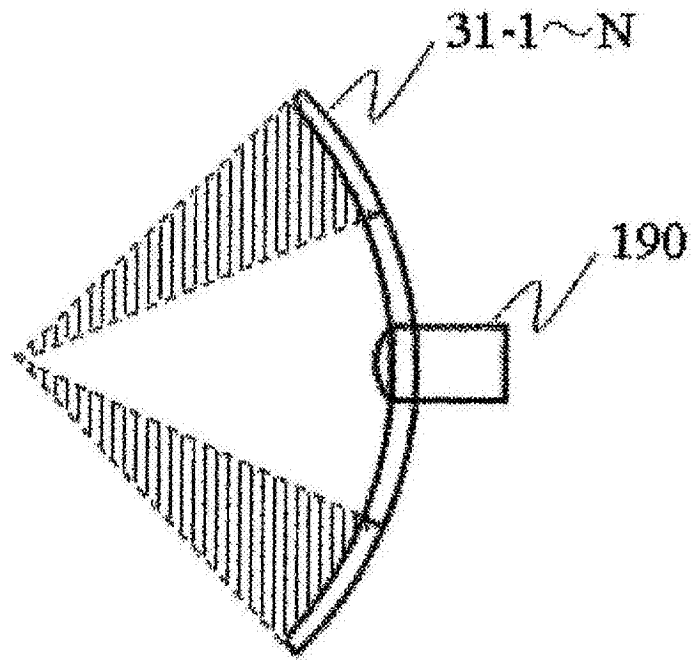


图 15C

相变用超声波

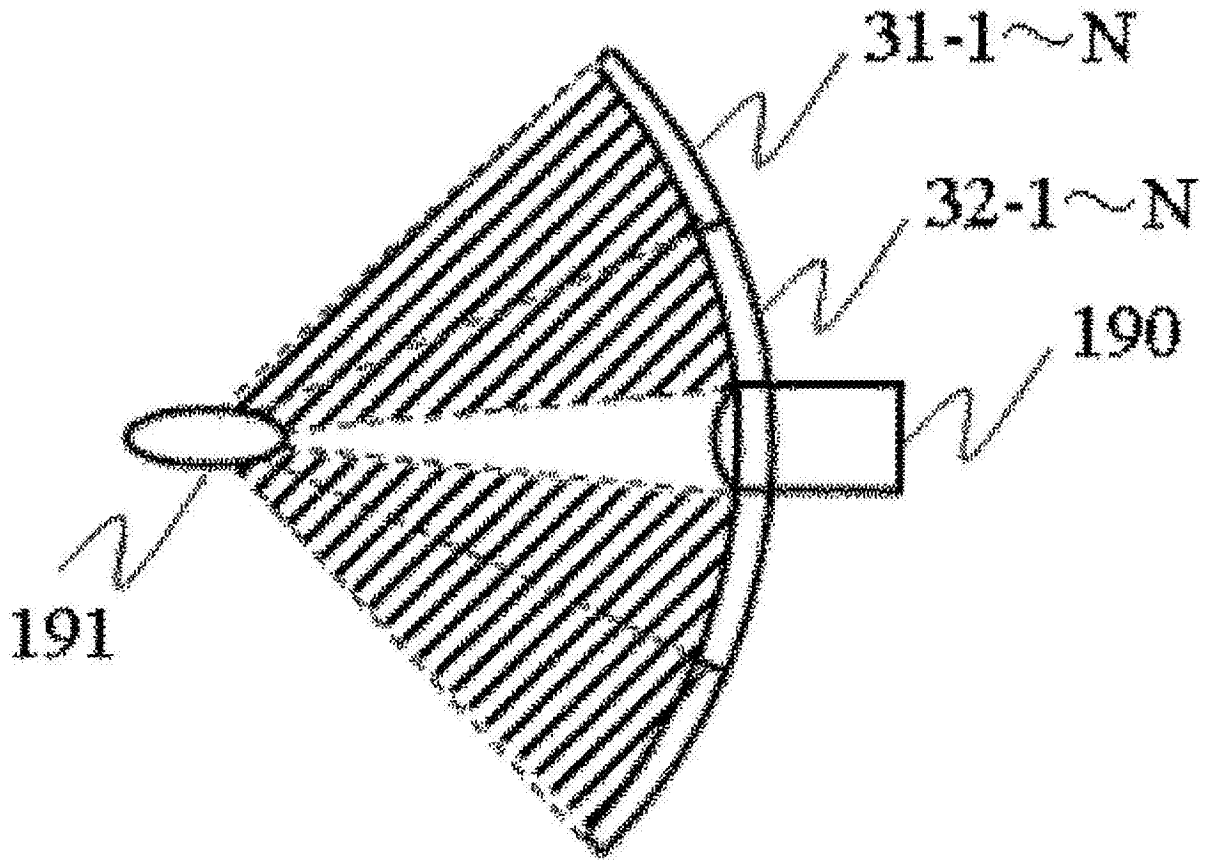


图 16A

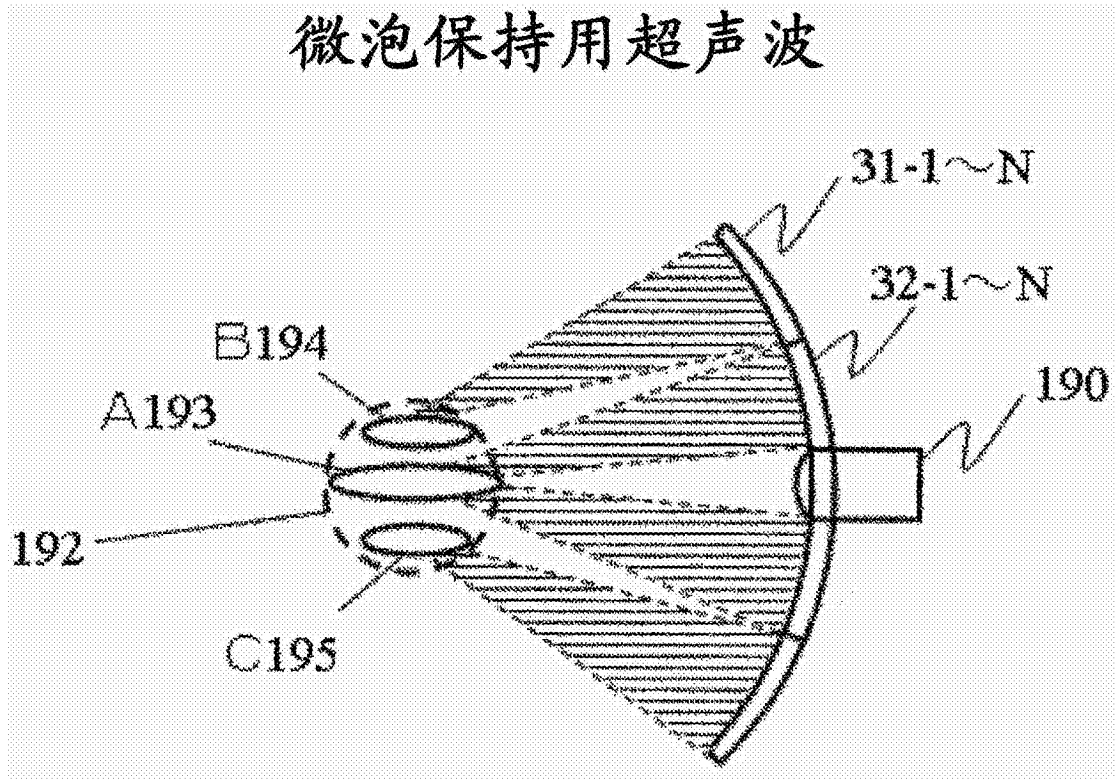


图 16B

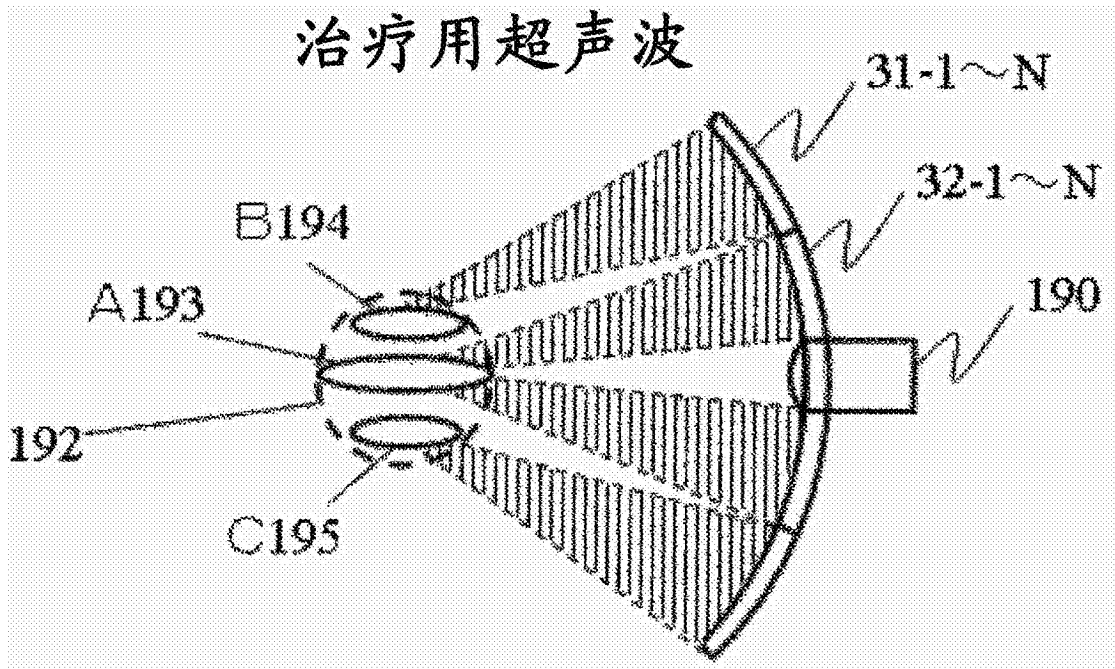


图 16C

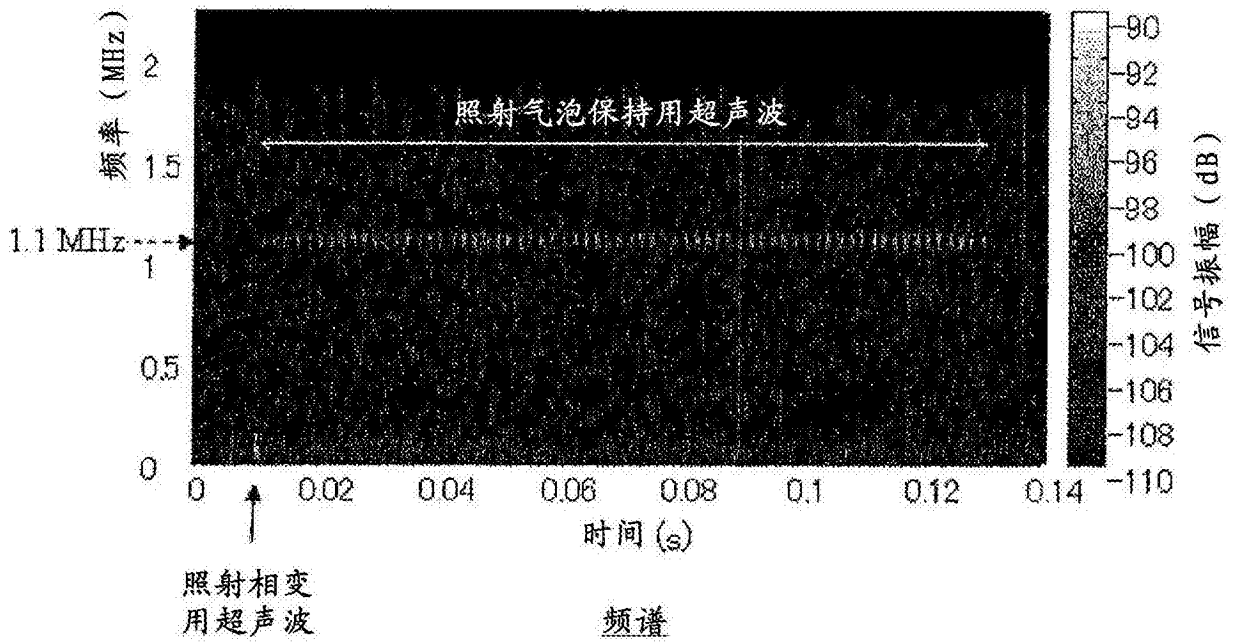


图 17A

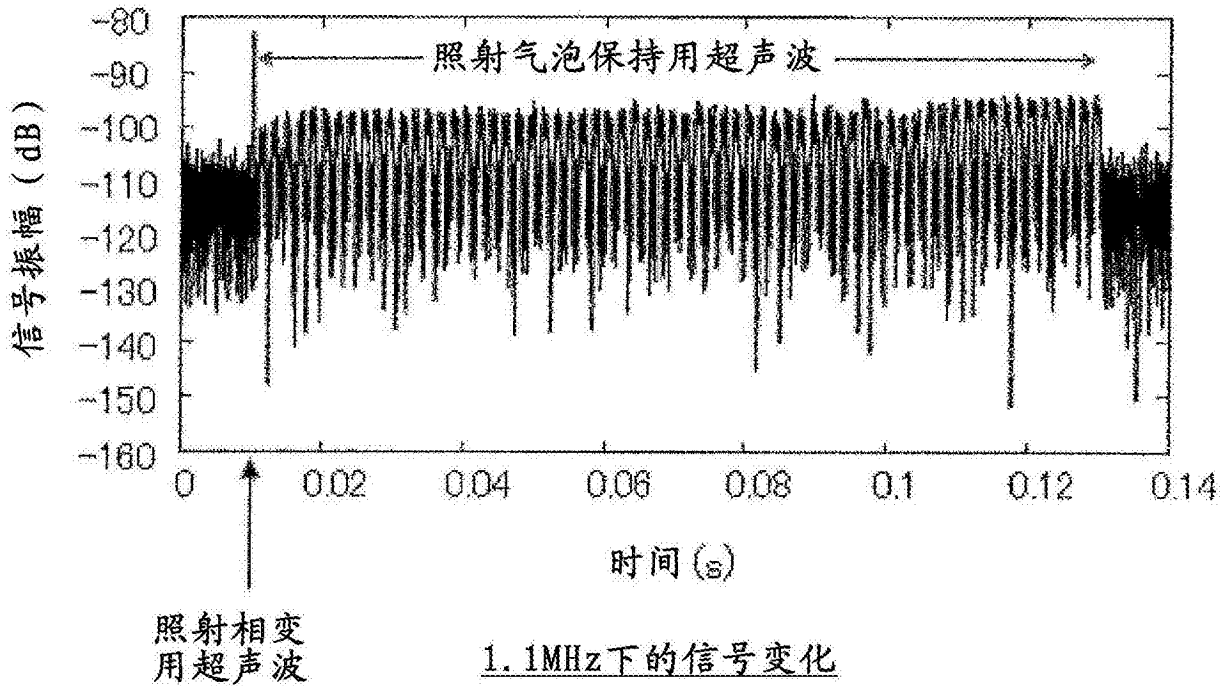


图 17B

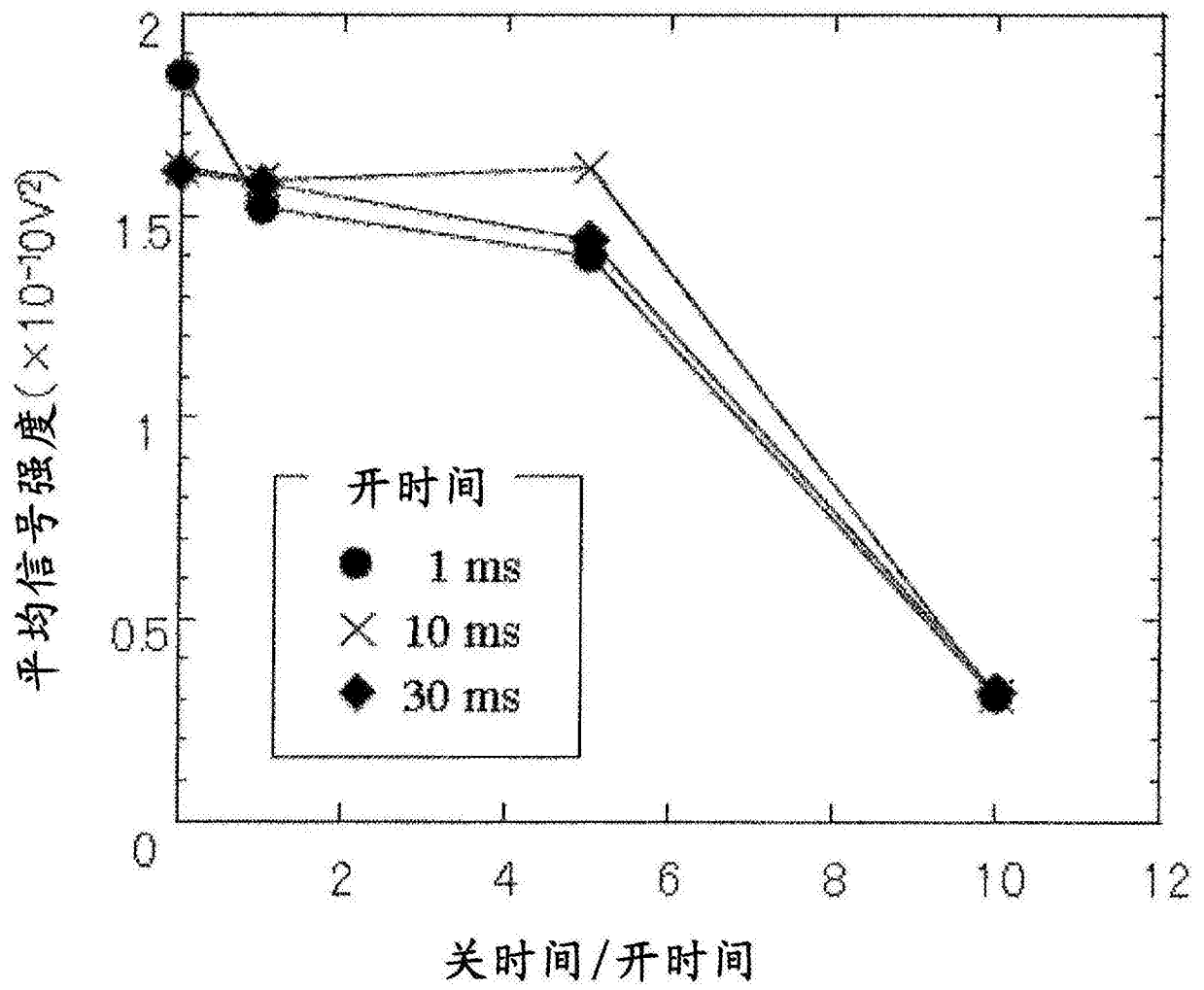


图 18

专利名称(译)	超声波诊断治疗装置		
公开(公告)号	CN102834068B	公开(公告)日	2015-11-25
申请号	CN201180018232.4	申请日	2011-04-05
[标]申请(专利权)人(译)	株式会社日立制作所		
申请(专利权)人(译)	株式会社日立制作所		
当前申请(专利权)人(译)	株式会社日立制作所		
[标]发明人	川畑健一 浅见玲衣		
发明人	川畑健一 浅见玲衣		
IPC分类号	A61B18/00 A61B8/00		
CPC分类号	A61B8/08 A61B8/13 A61B8/481 A61B2017/00106 A61B2019/5276 A61B2503/40 A61N7/02 A61N2007/0039 A61N2007/0052 A61N2007/0065 A61N2007/027 A61B2090/378		
审查员(译)	孙茜		
优先权	2010090261 2010-04-09 JP		
其他公开文献	CN102834068A		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明提供一种与相变型超声波造影剂组合使用的肿瘤的超声波诊断治疗装置。该超声波诊断治疗装置利用相变型超声波造影剂，从相变用超声波发送部(18)照射相变用超声波，从微泡保持用超声波发送部(29)照射微泡保持用超声波，使用相变检测用超声波发送接收部(19)观察相变，由此，预先使要治疗部位(16)全体生成/保持微泡，以该微泡为目标，从治疗用超声波发送部(20)向要治疗部位(16)全体照射1kW/cm²以下的中等程度的强度的治疗用超声波。

