

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200710001842.9

A61H 23/00 (2006.01)

A61N 7/00 (2006.01)

A61M 37/00 (2006.01)

A61B 8/00 (2006.01)

A61B 18/00 (2006.01)

[43] 公开日 2007年7月11日

[11] 公开号 CN 1994256A

[22] 申请日 2007.1.5

[21] 申请号 200710001842.9

[30] 优先权

[32] 2006. 1. 6 [33] JP [31] 2006 - 001822

[71] 申请人 株式会社东芝

地址 日本东京都

共同申请人 东芝医疗系统株式会社

[72] 发明人 藤本克彦 桥本敬介 大汤重治

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所
代理人 曲 瑞

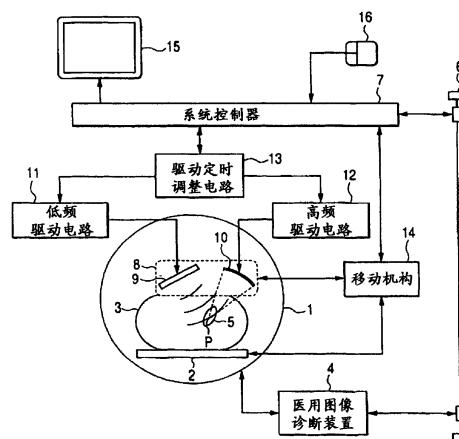
权利要求书 3 页 说明书 13 页 附图 5 页

[54] 发明名称

超声波药剂导入方法及其装置

[57] 摘要

本发明提供一种超声波药剂导入方法及其装置，当由从低频振子施加到被检查体上的低频超声波产生的压力达到大于等于预定的正压值的正压时，在被检查体(3)上施加来自高频振子的高频超声波。



1.一种超声波药剂导入方法，其特征在于，包括：

向被检查体施加低频声波，向上述被检查体的目标区域施加高频超声波，并向上述目标区域导入药剂。

2.根据权利要求1所述的超声波药剂导入方法，其特征在于，

当由上述低频声波产生的压力为正压时进行上述高频超声波的施加。

3.根据权利要求1所述的超声波药剂导入方法，其特征在于，

当由上述低频声波产生的压力达到大于等于预定的正压值时进行上述高频超声波的施加。

4.根据权利要求1所述的超声波药剂导入方法，其特征在于，

当由上述低频声波产生的压力达到大于等于 1.05 气压的正压时进行上述高频超声波的施加。

5.根据权利要求1所述的超声波药剂导入方法，其特征在于，

上述低频声波具有数 kHz，

上述高频超声波具有数百 kHz 至数 MHz。

6.一种超声波药剂导入装置，其特征在于，具备：

向被检查体施加低频声波的低频加压单元；

向上述被检查体的目标区域施加高频超声波的高频加压单元；和

调整向上述被检查体施加上述低频声波的定时和向上述被检查体施加上述高频超声波的定时的定时调整单元，

其中，通过针对上述目标区域的、上述低频声波和上述高频超声波的施加，向上述目标区域导入药剂。

7.根据权利要求6所述的超声波药剂导入装置，其特征在于，

当由上述低频声波产生的压力为正压时，上述定时调整单元施加上述高频超声波。

8.根据权利要求6所述的超声波药剂导入装置，其特征在于，

当由上述低频声波产生的压力达到大于等于预定的正压值时，上

述定时调整单元施加上述高频超声波。

9.根据权利要求6所述的超声波药剂导入装置,其特征在于,当由上述低频声波产生的压力达到大于等于1.05气压的正压时,上述定时调整单元施加上述高频超声波。

10.一种超声波药剂导入装置,其特征在于,具备:

至少可以向被检查体施加宽带或者多个频率的声波的超声波加压单元;和

调整向上述被检查体施加上述低频声波的定时和向上述被检查体施加上述高频超声波的定时的定时调整单元,

其中,通过针对上述目标区域的、上述低频声波和上述高频超声波的施加,向上述目标区域导入药剂。

11.根据权利要求10所述的超声波药剂导入装置,其特征在于,当由上述低频声波产生的压力为正压时,上述定时调整单元施加上述高频超声波。

12.根据权利要求10所述的超声波药剂导入装置,其特征在于,当由上述低频声波产生的压力达到大于等于预定的正压值时,上述定时调整单元施加上述高频超声波。

13.根据权利要求10所述的超声波药剂导入装置,其特征在于,当由上述低频声波产生的压力达到大于等于1.05气压的正压时,上述定时调整单元施加上述高频超声波。

14.根据权利要求6~13中任意一项所述的超声波药剂导入装置,其特征在于,

该超声波药剂导入装置包含在至少取得上述目标区域的信息的医用图像诊断装置中。

15.根据权利要求14所述的超声波药剂导入装置,其特征在于,上述医用图像诊断装置包括具有超声波诊断装置、MRI装置、PET装置的核医学装置、X射线CT装置或者这些装置的复合装置。

16.根据权利要求14所述的超声波药剂导入装置,其特征在于,上述医用图像诊断装置显示上述被检查体的医用图像,该医用图

像至少用于确认上述低频超声波对上述目标区域的施加的定位、上述高频超声波对上述目标区域的施加的定位、上述药剂向上述目标区域的导入状况。

17.根据权利要求6所述的超声波药剂导入装置,其特征在于,上述低频加压单元具有用于向上述被检查体的大范围施加上述低频超声波的非聚焦型的低频振子。

18.根据权利要求6所述的超声波药剂导入装置,其特征在于,上述高频加压单元具有用于聚焦上述高频超声波并施加到上述被检查体上的聚焦型的高频振子,上述高频振子具有球面片的形状。

19.根据权利要求6所述的超声波药剂导入装置,其特征在于,上述低频加压单元具有用于向上述被检查体的大范围施加上述低频声波的非聚焦型的低频振子,

上述高频加压单元至少具有2个成二维阵列形地排列了多个振子的相控阵声源,

上述各相控阵声源分别设置在上述低频振子的两个端部。

20.根据权利要求10所述的超声波药剂导入装置,其特征在于,上述超声波加压单元具有可在多个频率下振动的复合振子。

超声波药剂导入方法及其装置

相关申请的交叉引用

本申请基于并要求 2006 年 1 月 6 日提交的在先日本专利申请 No. 2006-001822 的优先权，该申请的全部内容通过引用结合在本申请中。

技术领域

本发明涉及向患者等被检查体照射超声波，并将基因或蛋白质等药剂类导入细胞内或核内的超声波药剂导入方法及其装置。

背景技术

近年来，在治疗领域中，MIT (Minimally Invasive Treatment, 微创治疗) 或基因治疗·再生治疗这样可以进行超早期的根本治疗的治疗方法正在引人注目。例如，缺血性心脑血管疾病这样由动脉硬化或血栓引起的疾病的再发病率高是一个很大的问题。日本近年来由于饮食生活的欧美化，高脂血症患者增加。因此，通过抑制局部再次发生、或者在完全梗塞的组织中使血管新生来改善缺血症状的基因导入疗法受到注目。

血管新生因子例如针对糖尿病性的四肢缺血、坏死疾病促进血管的新生。向由于该缺血性四肢疾病而使血流减少或者停止的患部导入血管因子、促进血管的新生来进行治疗的基因治疗已经在欧美进入临床研究，并且效果正在提高。血管新生抑制因子具有与血管新生因子相反的功能。血管新生抑制因子从代谢活跃的肿瘤细胞发出请求血管新生的信号，并不断繁殖。血管新生抑制因子通过导入血管新生因子来抑制肿瘤细胞的营养血管的新生，从而可以抑制肿瘤的繁殖。

基因治疗的主流是由于血管新生因子的导入效率高而利用了病

毒载体 (viral vector) 的方法。利用了病毒载体的方法在抑制了毒性的逆转录酶病毒或腺病毒中引入标的基因, 并通过感染把该逆转录酶病毒导入到目的细胞的基因中。然而, 近年来, 欧美在进行基因治疗时出现了由于病毒自身的毒性引起死亡的患者。因此, 对于病毒基因导入的利用, 在国内外都出现谨慎的言论。鉴于这样的现状, 正在研究其它的基因导入法。

作为非病毒载体法, 例如有使用脂质体等的化学方法和使用显微注射、基因枪 (gene gun)、电穿孔 (electroporation)、激光等的导入方法。作为新的导入方法之一, 应用了超声波的声致穿孔 (sonoporation) 现象的超声波基因导入技术近年来正在受到注目。

基于超声波基因导入技术的方法利用的是如下的现象 (sonoporation 现象): 在超声波造影图像诊断中使用的超声波造影剂 (气泡) 由于超声波的照射而崩溃时发生微喷射 (microjet), 并在细胞膜中生成暂时的孔。基于超声波基因导入技术的方法从由于 sonoporation 现象生成的孔直接向细胞内或核内导入基因或蛋白质等。

本来, 通过超声波的连续照射, 产生被称为空穴的微小气泡。由此也产生与 sonoporation 现象同样的现象。基于超声波基因导入技术的方法为了进一步提高效率而人为地注入气泡 (造影剂), 并通过这种并用来提高导入效率, 这种方法已被公众所知。该基于超声波基因导入技术的方法例如公开在以下的各文献中。即, 特表平 9-502191 号公报、特表 2001-507207 号公报、特表 2001-512329 号公报、特开 2004-261253 号公报、特开平 6-78930 号公报、特开平 11-226046 号公报、古幡博和马目佳信合著的“超声波基因导入的展开” (BME, 日本 ME 学会, 平成 14 年 7 月 10 日, vol.16, No.7, pp3-7), 田渊圭章和近藤隆合著的“超声波诱导基因治疗” (另册, 医学的进展, “超声波医学最前线”, 医齿药出版, pp203-208, 2004), 藤本克彦和浅野武秀合著的“基于聚焦超声波的治疗方法和问题点” (另册, 医学的进展, “超声波医学最前线”, 医齿药出版, pp198-202, 2004)。

超声波基因导入技术通过作为诊断用造影剂已经受到治疗认可的 Levovist 或者在国内尚未承认的 Optison 等超声波造影剂的并用来增强药剂导入效果。Levovist 是在超声波诊断图像上观察组织的血流动态或 perfusion (灌注) 等时使用。超声波基因导入技术具有药剂安全导入的可能性,正在受到关注。

当前,在超声波诊断中,并用了超声波造影剂(微气泡)的造影回声(echo)法正在广泛用于临床。超声波诊断与上述超声波治疗的融合非常容易进行。造影回声法作为使用了聚焦超声波的加热治疗(HIFU: High Intensity Focused Ultrasound, 高强度聚焦超声)或超声波碎石装置等超声波治疗的监视方法是非常有用的。这样的技术例如公开在特开平 6-78930 号公报,特开平 11-226046 号公报,藤本克彦著、浅野武秀著“基于聚焦超声波的治疗方法和问题点”(另册,医学的进展,“超声波医学最前线”,医齿药出版,pp198-202,2004)中。

伴随着基因分析的进展,在以形态为中心迄今已经取得了飞跃性进步的医用图像诊断中,正在迅速地普及分子成像(Molecular Imaging)的思想。分子成像大致分为两种。一种是利用光或 X 射线使毫微级的分子自身成像的文字那样的单分子成像。另一种是使药剂等向分子内的导入或代谢成像、间接地使分子的举动成像的功能成像。作为前者的例子可以举出荧光显微镜或 X 射线显微镜等。作为后者的例子,可以举出核医学装置(PET、SPECT)或 MRS 等。

前者由于用于成像的能量的组织深入度或被放射线照射的问题,以在实验室中的利用为中心。而后者通过与标识了标的分子的放射线核种或造影剂的组合,分辨率虽然低但代谢功能等增强,从而可以成像。由此,后者近年来被广泛应用于临床。特别是最近,例如把 PET 与 X 射线 CT 组合起来的 PET-CT 等新的应用正在极大地受到关注。PET 的分辨率低, X 射线 CT 的形态分辨率高, PET-CT 利用形态分辨率高的 X 射线 CT 补偿 PET 的低分辨率,在三维形态图像上叠加显示代谢信息。

基于分子成像的分子图像使相对于正常组织代谢活跃的肿瘤细胞成像。将来，利用基于 Reporter 基因（报告基因）的基因导入技术引入的基因正常地转移到核内，利用分子成像技术检测出所显现的现象，从而也可以早期预测基因治疗的效果。从而，分子图像直接提供与治疗计划或超早期诊断、基因治疗等的监视相结合的有用信息。

如上所述，基于超声波与微气泡的并用的给药（drug delivery）方法受到关注。然而，目前的基于超声波的基因导入技术的导入效率与利用病毒载体的方法相比还很低。由于导入利用的是微气泡崩溃时的微喷射产生的 sonoporation 现象，因此在可以与药剂充分接触的脏器·组织表面的药剂导入方面是 very effective 的。然而，向深处局部的导入非常困难。

本发明的目的在于提供一种在通过向生物体照射超声波来进行基因或蛋白质、药剂等的导入治疗时，利用通过加压状态下的超声波照射来提高向组织深部的导入效果这一点，可以促进药剂向局部的更有效导入的超声波药剂导入方法及其装置。

发明内容

本发明第1方面的超声波药剂导入方法是向被检查体施加低频声波，向被检查体的目标区域施加高频超声波，并向目标区域导入药剂。

本发明第2方案的超声波药剂导入装置具备向被检查体施加低频声波的低频加压单元；向被检查体的目标区域施加高频超声波的高频加压单元；和调整向被检查体施加低频声波的定时和向被检查体施加高频超声波的定时的定时调整单元，其中，通过针对目标区域的、低频声波和高频超声波的施加，向目标区域导入药剂。

本发明第3方面的超声波药剂导入装置具备：至少可以向被检查体施加宽带或者多个频率的声波的超声波加压单元；和调整向被检查体施加低频声波的定时和向被检查体施加高频超声波的定时的定时调整单元，其中，通过针对目标区域的、低频声波和高频超声波的施加，向目标区域导入药剂。

附图说明

图 1 是表示具备本发明的超声波药剂导入装置的第 1 实施方式的医用图像诊断装置的整体结构图。

图 2 是表示该装置中的施加器内部的结构图。

图 3 是表示该装置的低频超声波和高频超声波的叠加压力波形的时序的图。

图 4A 是表示其它声波源的侧面的结构图。

图 4B 是表示该声波源的上面的结构图。

图 5A 是表示其它声波源的侧面的结构图。

图 5B 是表示该声波源的上面的结构图。

图 5C 是表示在作为该声波源的相控阵声源中形成的声透镜的结构图。

图 6 是表示具备本发明的超声波药剂导入装置的第 2 实施方式的医用图像诊断装置的整体结构图。

图 7 是表示该装置中的复合振子的频率特性的图。

具体实施方式

以下，参照附图说明本发明的第 1 实施方式。

图 1 表示具备超声波药剂导入装置的医用图像诊断装置的整体结构图。在成像装置传感器（扫描仪）1 内，可移动地设置床 2。在床 2 上载置患者等被检查体 3。在成像装置传感器 1 上连接医用图像诊断装置 4。医用图像诊断装置 4 例如包括具有超声波诊断装置、MRI 装置、PET 装置的核医学装置、X 射线 CT 装置或这些装置的复合装置。医用图像诊断装置 4 取得被检查体 3 的例如超声波图像、MRI 图像、PET 图像或 X 射线 CT 图像。并且，医用图像诊断装置 4 取得被检查体 3 的图像诊断信息和被检查体 3 内部的特定部位、例如进行基因或蛋白质、药剂等的导入的目标区域 5 的信息等。医用图像诊断装置 4 经由网络 6 与系统控制器 7 连接。成像装置传感器 1 与医用图像诊断装置 4 成对地进行形态诊断或分子成像等功能诊断。

在成像装置传感器 1 内设置施加器 (applicator) 8。施加器 8 内设置低频振子 9 和 高频振子 10。低频振子 9 和 高频振子 10 如图 2 所示, 经由水袋等耦合媒介 K 与被检查体 3 相对。用考虑到医用图像诊断装置 4 例如在 PET、MRI 或 X 射线 CT 等图像诊断疗法下的使用的材料来形成施加器 8。如果医用图像诊断装置 4 是 PET, 则施加器 8 用放射线透过性的材料形成。如果医用图像诊断装置 4 是 MRI, 则施加器 8 用非磁性材料形成。如果医用图像诊断装置 4 是 X 射线 CT, 则施加器 8 用 X 射线透过材料等形成。即, 施加器 8 用不遮挡在图像诊断中使用的能量而且不对医用图像产生影响的材料形成。

低频振子 9 上连接低频驱动电路 11。由低频振子 9 和 低频驱动电路 11 形成低频加压单元。低频加压单元向被检查体 3 施加低频的超声波 (以下, 省略为低频超声波)。低频振子 9 向被检查体 3 非聚焦地照射低频超声波。低频振子 9 是所谓的非聚焦型声源。从低频振子 9 发出的低频超声波向被检查体 3 大范围地、例如覆盖被检查体 3 整体地照射。从低频振子 9 发出的低频超声波具有例如数 kHz 左右。低频驱动电路 11 向低频振子 9 提供用于从低频振子 9 发出例如数 kHz 左右的低频超声波的低频驱动信号。

高频振子 10 上连接高频驱动电路 12。由高频振子 10 和 高频驱动电路 12 形成高频加压单元。高频加压单元向被检查体 3 的目标区域 5 施加高频的超声波。高频振子 10 向被检查体 3 的目标区域 5 聚焦照射高频的超声波 (以下, 省略成高频超声波)。高频振子 10 是所谓的聚焦型声源。高频振子 10 例如形成球面片的形状, 换言之形成球壳状。高频振子 10 使该高频超声波的能量聚焦到高频超声波的导入焦点 P 上。高频振子 10 用作促进基因或蛋白质、药剂等向局部的导入的药剂导入用振子。从高频振子 10 发出的高频超声波具有例如数百 kHz 至数 MHz。高频驱动电路 12 向高频振子 10 提供用于从高频振子 10 发出例如数百 kHz 至数 MHz 的高频超声波的高频驱动信号。

驱动定时调整电路 13 分别向低频驱动电路 11 和 高频驱动电路 12 发送各定时调整信号。驱动定时调整电路 13 通过发送出各定时调整信

号来调整向被检查体 3 施加低频超声波的定时和向被检查体 3 施加高频超声波的定时。具体地讲，驱动定时调整电路 13 分别向低频驱动电路 11 和 高频驱动电路 12 发送出各定时调整信号，当由施加到被检查体 3 上的低频超声波产生的压力达到大于等于预定的正压值，例如大于等于 1.05 气压的正压时，向被检查体 3 施加高频超声波。

系统控制器 7 上经由网络 6 连接有医用图像诊断装置 4。在系统控制器 7 上，连接有移动机构 14、CRT 显示器 15、作为终端的输入设备 16。输入设备 16 例如具有鼠标、键盘。

驱动控制器 7 接收经由网络 6 从医用图像诊断装置 4 传送来的被检查体 3 的例如 PET 图像、MRI 图像或 X 射线 CT 图像，并在 CRT 显示器 15 上显示。系统控制器 7 接收经由网络 6 从医用图像诊断装置 4 传送来的被检查体 3 的图像诊断信息或被检查体 3 内部的特定部位、例如进行基因或蛋白质、药剂等的导入的目标区域 5 的信息等，并在 CRT 显示器 15 上显示。

系统控制器 7 接受来自输入设备 16 的操作指示，向移动机构 14 发出用于进行施加器 8 的移动控制和床 2 的移动控制的各控制指示。移动机构 14 对施加器 8 的位置进行移动控制，并对床 2 的位置进行移动控制。系统控制器 7 接受来自输入设备 16 的操作指示，向驱动定时调整电路 13 发出低频以及高频的各超声波的照射、停止等的指令。

其次，说明如上构成的装置中的药剂等的导入的促进动作。

医用图像诊断装置 4 取得例如 PET 图像、MRI 图像或 X 射线 CT 图像作为被检查体 3 的医用图像。并且，医用图像诊断装置 4 取得被检查体 3 的图像诊断信息和被检查体 3 内部的特定部位、例如进行基因或蛋白质、药剂等的导入的目标区域 5 的信息等。医用图像诊断装置 4 通过网络 6 向系统控制器 7 发送被检查体 3 的医用图像、被检查体 3 的图像诊断信息、被检查体 3 内部的例如进行基因或蛋白质、药剂等的导入的目标区域 5 的信息等。

系统控制器 7 将从医用图像诊断装置 4 发送来的例如 PET 图像、MRI 图像或 X 射线 CT 图像等医用图像或被检查体 3 的图像诊断信息

等显示在 CRT 显示器 15 上。

做手术的人一边观察 CRT 显示器 15 一边操作输入设备 16，调整施加器 8 和床 2 的各位置。系统控制器 7 接受来自输入设备 16 的操作指示，向移动机构 14 发出各控制指示。由此，分别移动施加器 8 和床 2，决定被检查体 3 的位置和从高频振子 10 发出的高频超声波的导入焦点 P 的位置。

在 CRT 显示器 15 的显示画面上，由系统控制器 7 与例如 PET 图像、MRI 图像或 X 射线 CT 图像一起，叠加显示表示高频超声波的导入焦点 P 的标记。从而，做手术的人进行分别对施加器 8 和床 2 进行位置控制的操作指示，使得标记位于被检查体 3 的目标区域 5 上。由此，施加器 8 例如接触被检查体 3，进行高频超声波的导入焦点 P 与被检查体 3 的目标区域 5 的正确定位。

接着，做手术的人观察在 CRT 显示器 15 的显示画面上显示的例如 PET 图像、MRI 图像或 X 射线 CT 图像，操作输入设备 16。由此，系统控制器 7 经由驱动定时调整电路 13 使低频驱动电路 11 和高频驱动电路 12 动作。由此，低频振子 9 产生低频超声波。在该状态下，如果确认微气泡或药剂等充分到达被检查体 3 的目标区域 5，则从高频振子 10 实施导入用高频超声波的照射。

具体地说明为，低频振子 9 向被检查体 3 非聚焦地照射具有例如数 kHz 左右的低频超声波。低频振子 9 例如覆盖被检查体 3 整体地进行照射。低频超声波如图 3 所示，具有例如数 kHz 左右的正弦波波形 W_1 。低频超声波以被检查体 3 的周围外气压（=1 个气压）为中心，周期性地变化成正负气压。而且，在被检查体 3 的目标区域 5、即希望导入例如基因或蛋白质、药剂等的部位也施加以周围外气压（=1 个气压）为中心周期性变化成正负气压的低频超声波。

在被检查体 3 的目标区域 5 上施加了低频超声波的状态下，并且在低频超声波的正气压达到例如 1.05 气压的期间中，高频振子 10 向被检查体 3 的目标区域 5 聚焦地照射具有例如数百 kHz 至数 MHz 的药剂导入用高频超声波。由此，如图 3 所示，在正气压期间中的低频

超声波上叠加药剂导入用高频超声波的波形 W_2 。而且，在被检查体 3 的目标区域 5 上照射在低频超声波上叠加了高频超声波的超声波。

其结果，可以促进与微气泡的相互作用。利用微气泡崩溃时产生的微喷射的发生（sonoporation 现象），来促进例如基因或蛋白质、药剂等向目标区域（患部）5 的导入。另外，驱动定时调整电路 13 考虑作为被检查体 3 的患者等生物体中的超声波的传播时间来进行定时调整，使得在由从低频振子 9 产生的低频超声波产生的压力波在被检查体 3 的目标区域 5 的位置为正压、例如为大于等于 1.05 气压的正压的状态下，由从高频振子 10 产生的高频超声波产生的压力波到达被检查体 3 的目标区域 5 的位置。

这样，依据上述第 1 实施方式，由从低频振子 9 施加到被检查体 3 上的低频超声波产生的压力达到大于等于预定的正压值、例如达到大于等于 1.05 气压的正压时，在被检查体 3 上施加来自高频振子 10 的高频超声波。由此，在通过向生物体上照射超声波、导入例如基因或蛋白质、药剂等来进行治疗时，药剂导入用高频超声波以低频下的正压加压相位照射到被检查体 3 的目标区域 5 上。这样，通过加压状态下的超声波照射，提高了向组织深部的导入效果。从而促进了药剂等向局部的更有效导入。可以实现例如基因或蛋白质、药剂等向患者等被检查体 3 的生物体局部的更可靠的导入。可以实现对基因治疗或给药治疗等有贡献的新的超声波药剂局部导入的系统。

施加器 8 例如采用在具有超声波诊断装置、MRI 装置、PET 装置的核医学装置、X 射线 CT 装置或者这些装置的组合装置等的各诊断疗法摄像时不产生影响的材料。由此，可以在根据分子图像或者详细的形态图像来确认被检查体 3 的目标区域 5 的同时，实现药剂等的可靠导入。

另外，本发明的上述第 1 实施方式还可以如下变形。

高频振子 10 例如可以使用二维阵列形地排列了多个振子的相控阵（phased array）声源。相控阵声源可以对多个振子进行相位差驱动。由此，相控阵声源可以进行高频超声波的聚焦或者焦点位置的电

子扫描。这种情况下,例如系统控制器7根据多个振子的各驱动相位,计算高频超声波的聚焦的变更或者进行了电子扫描的高频超声波的焦点位置。系统控制器7在CRT显示器15上显示被检查体3的例如PET图像、MRI图像或者X射线CT图像,并且在所显示的图像上叠加显示计算出的高频超声波的焦点位置。

低频振子9和高频振子10也可以不分别设置、而是采用可以对一个振子进行多频驱动的结构。这种情况下,向一个振子提供把从低频驱动电路11送出的低频驱动信号和从高频驱动电路12送出的高频驱动信号各波形进行了电气叠加的驱动信号。

低频振子9和高频振子10也可以采用配置在同一个声源中的结构。

图4A以及图4B表示其它声波源的结构,图4A表示侧面的结构,图4B表示上面的结构。低频振子9是非聚焦型,在被检查体3的大范围上施加低频的声波。在低频振子9的两个端部分别设置相控阵声源17a、17b。各相控阵声源17a、17b分别成二维阵列形地排列多个振子。各相控阵声源17a、17b相对低频振子9倾斜设置。各相控阵声源17a、17b的倾斜方向是经由低频振子9相互相对的方向、即内侧的方向。由此,各相控阵声源17a、17b使高频超声波的能量聚焦在该高频超声波的导入焦点P上。从各相控阵声源17a、17b发出的高频超声波具有例如数百kHz至数MHz。

如果采用这样的结构,则当由从低频振子9施加到被检查体3上的低频超声波产生的压力达到大于等于预定的正压值、例如达到大于等于1.05气压的正压时,各相控阵声源17a、17b在被检查体3上施加高频超声波。

图5A以及图5B表示其它声波源的结构,图5A表示侧面的结构,图5B表示上面的结构。在低频振子9的两个端部分别设置相控阵声源18a、18b。各相控阵声源18a、18b分别成二维阵列形地排列多个振子而形成。各相控阵声源18a、18b相对于低频振子9设置在同一个平面上。各相控阵声源18a、18b可以根据多个振子的各驱动相位来变

更高频超声波的聚焦位置。各相控阵声源 18a、18b 分别如图 5C 所示形成凹形的声透镜。由此，各相控阵声源 18a、18b 将高频超声波的能量聚焦在该高频超声波的导入焦点 P 上。从各相控阵声源 18a、18b 发出的高频超声波具有例如数百 kHz 至数 MHz。低频振子 9 以及各相控阵声源 18a、18b 经由凝胶状的耦合部件 19 与被检查体 3 接触。

如果采用这样的结构，则当由从低频振子 9 施加到被检查体 3 上的低频超声波产生的压力达到大于等于预定的正压值、例如达到大于等于 1.05 气压的正压时，各相控阵声源 18a、18b 在被检查体 3 上施加高频超声波。

以下，参照附图说明本发明的第 2 实施方式。在与图 1 相同的部分上标注相同的符号，并省略其详细的说明。

图 6 表示具备超声波药剂导入装置的医用图像诊断装置的整体结构图。施加器 8 上设置有可以在宽带或者多个频率下振动的高频、低频复合振子(以下省略为复合振子)20。复合振子 20 例如如图 7 所示，在数 kHz 左右的低频超声波和例如数百 kHz 至数 MHz 的高频超声波的多频率下振动，叠加产生这些低频超声波和高频超声波。复合振子 20 向被检查体 3 非聚焦地照射低频超声波，并且向被检查体 3 的目标区域 5 聚焦地照射高频超声波。

驱动定时调整电路 21 向复合振子 20 提供用于使得从复合振子 20 振荡产生例如数 kHz 左右的低频超声波、并且使得从复合振子 20 振荡产生例如数百 kHz 至数 MHz 的高频超声波的驱动信号。另外，复合振子 20 以及驱动定时调整电路 21 形成可以在被检查体 3 上施加宽带或者多个频率的超声波的超声波加压单元。具体地讲，驱动定时调整电路 21 按照预先在复合振子 20 的扩大相位、即压缩波产生相位上叠加了高频信号的波形来电气地驱动复合振子 20。由此，当由从复合振子 20 施加到被检查体 3 上的低频超声波产生的压力达到大于等于预定的正压值、例如大于等于 1.05 气压的正压时，在被检查体 3 上施加来自复合振子 20 的高频超声波。

如果采用这样的结构，则复合振子 20 向被检查体 3 非聚焦地、

例如覆盖被检查体 3 整体地照射具有例如数 kHz 左右的低频超声波。低频超声波如图 3 所示具有例如数 kHz 左右的正弦波波形 W_1 ，以被检查体 3 的周围外气压（= 1 个气压）为中心，周期性地变化成正负气压。

在被检查体 3 的目标区域 5 上施加了低频超声波的状态下，并且在低频超声波的正气压达到例如 1.05 气压的期间中，复合振子 20 向被检查体 3 的目标区域 5 聚焦地照射具有例如数百 kHz 至数 MHz 的药剂导入用高频超声波。由此，在正气压期间中的低频超声波的波形 W_1 上叠加了药剂导入用高频超声波的波形 W_2 。在被检查体 3 的目标区域 5 上照射在低频超声波上叠加了高频超声波的超声波。

其结果，可以促进与微气泡的相互作用。利用微气泡崩溃时产生的微喷射的发生（sonoporation 现象），来促进例如基因或蛋白质、药剂等向目标区域（患部）5 的导入。

如上所述，依据上述第 2 实施方式，设置了可以在宽带或者多个频率下振动的复合振子 20。由此，当由从复合振子 20 施加到被检查体 3 上的低频超声波产生的压力达到大于等于预定的正压值、例如大于等于 1.05 气压的正压时，在被检查体 3 上施加来自复合振子 20 的高频超声波，从而可以起到与上述第 1 实施方式相同的效果。

另外，本发明不限于上述各实施方式，还可以如下变形。

在利用超声波的药剂导入中使用的微气泡是在超声波诊断装置中检测灵敏度非常高的物质。从而，超声波诊断用探头预先设置在设置了高频振子 10 或低频振子 9 的施加器 8 内。利用超声波诊断用探头的检测，可以确认被检查体 3 的目标区域 5 中的微气泡的浓度或者到达程度。从而，在确认了被检查体 3 的目标区域 5 中的微气泡的浓度或者到达程度的基础上，进行例如基因或蛋白质、药剂等的导入用的高频超声波的照射，进而可以利用超声波诊断装置确认该药剂等的导入效果。

即，利用超声波对气泡的非常的灵敏度，一边利用超声波图像确认一边进行高频超声波的照射。由此，例如可以瞄准造影剂在被检查

体 3 的目标区域 5 中的肿瘤组织中集积的时刻，进行更有效的药剂导入。其结果，可以极大地改善治疗效果，同时可以降低所使用的药剂剂量。

而且，连续波的超声波的药剂导入效果比脉冲波高。我们已经确认通过频率变化等可以进一步增强药剂导入效果。从而，在成像时，通过不使气泡崩溃的低 MI 照射使气泡分布成像，然后切换成高 MI 连续照射，照射治疗用超声波。由此，可以实现比照射脉冲波更有效的导入治疗。

可以利用超声波诊断装置中的诊断用超声波振子作为高频振子 10。将诊断用高频脉冲作为导入用脉冲提供给诊断用超声波振子。诊断用高频脉冲向诊断用超声波振子的供给定时例如由驱动定时调整电路 21 调整。这种情况下，超声波诊断装置利用不破坏微气泡的低 MI 扫描仪来实施被检查体 3 的患部的图像取得。根据被检查体 3 的患部的图像进行患部的诊断。向由高 MI 扫描仪根据诊断结果设定的被检查体 3 的患部照射导入用高频脉冲，破坏微气泡，从而可以促进例如基因或蛋白质、药剂等的导入。

从低频振子 9 发出的低频超声波例如不限于数 kHz 左右，例如也可以是数 10Hz。

大与等于预定的正压值、例如大于等于 1.05 气压的正压通过低频超声波的照射施加到被检查体 3 上，但也可以利用在生物体中或水中传输的声波来施加。

本领域技术人员很容易想到其它的优点和变更。因此，在广义上本发明并不限于在这里示出和描述的特定细节和代表性的实施方式。从而，在不脱离由所附的权利要求及其等同技术方案所限定的一般发明概念的精神或范围内，可以进行各种变更。

图1

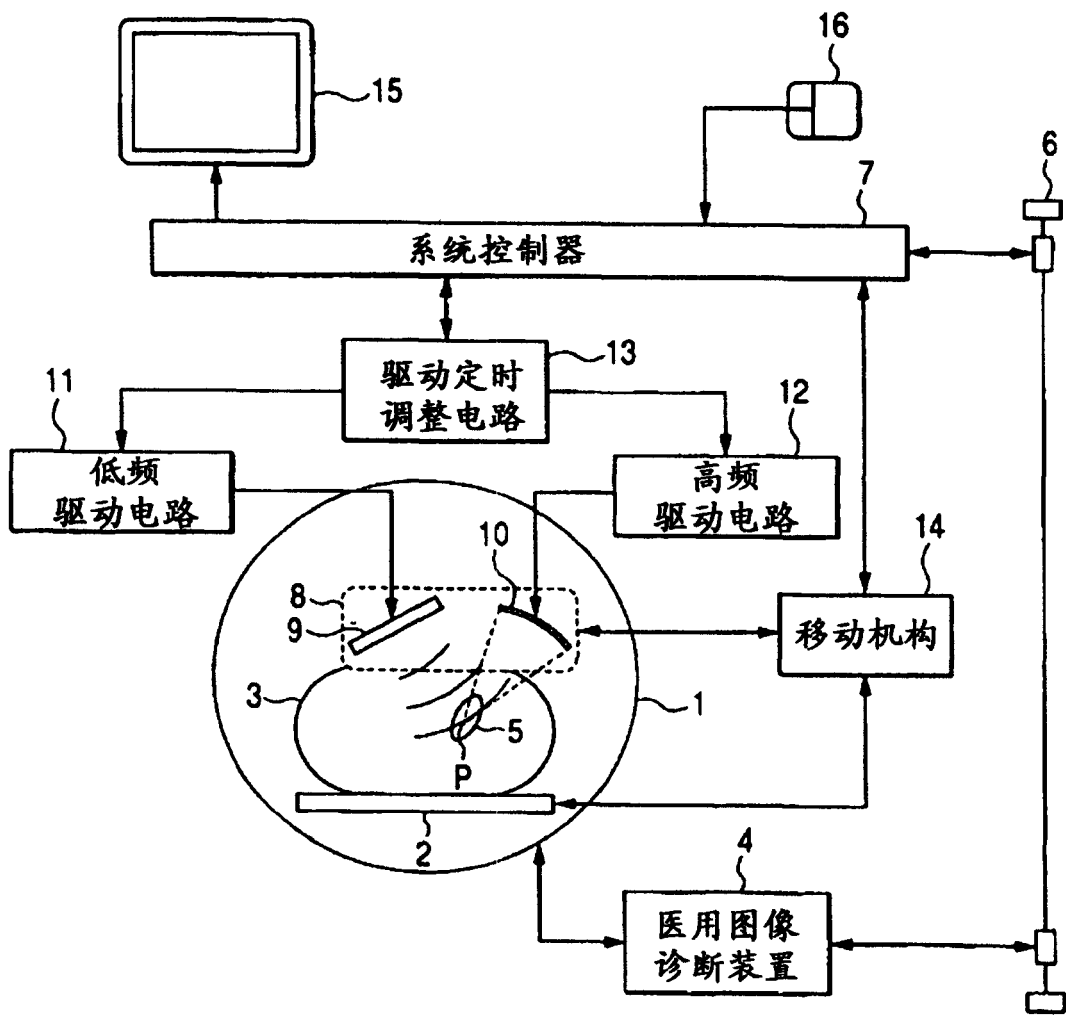


图2

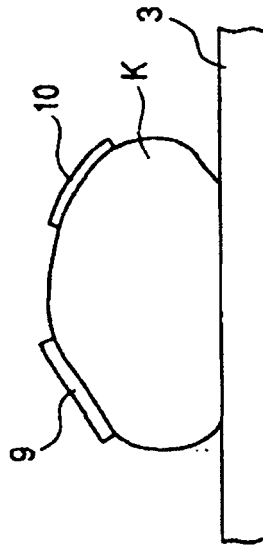


图3

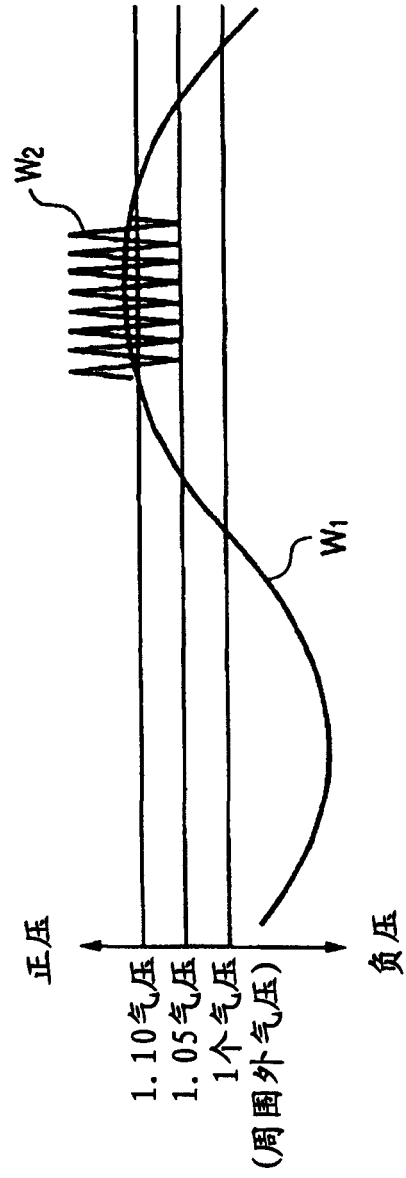


图 4A

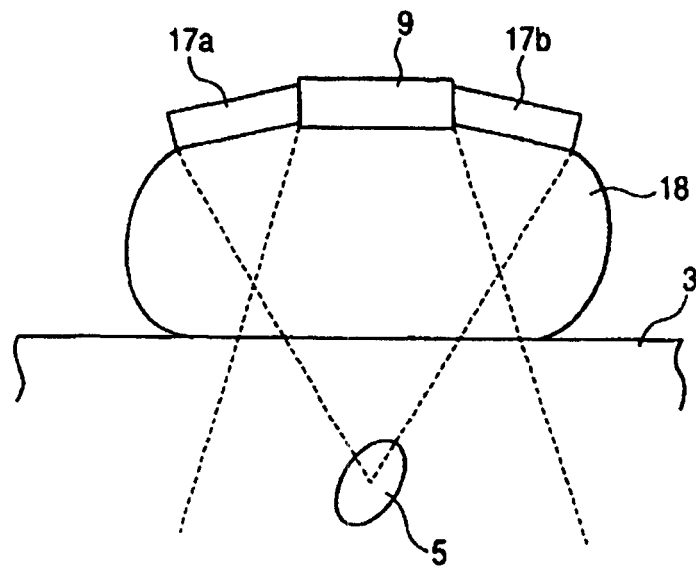


图 4B

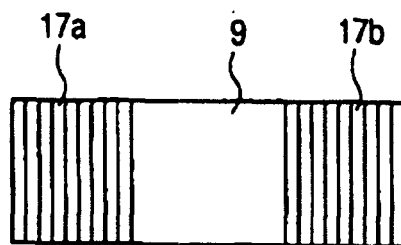


图5A

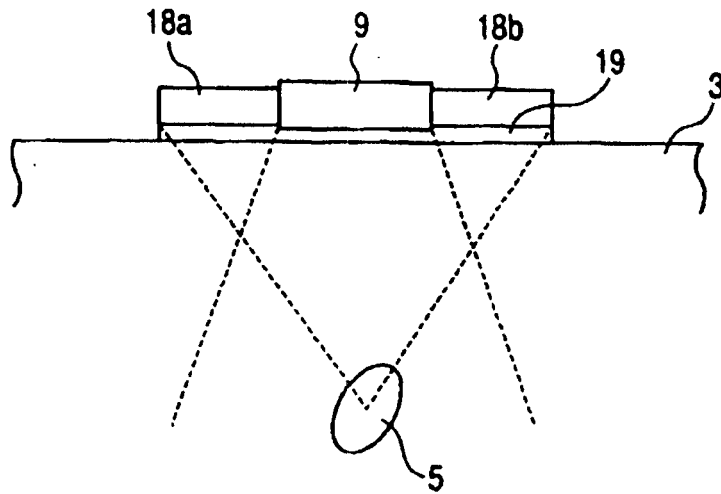


图5B

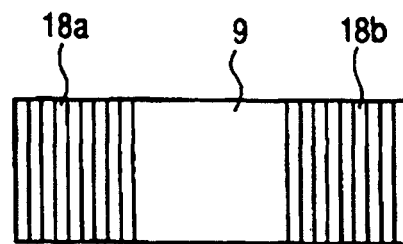


图5C



图6

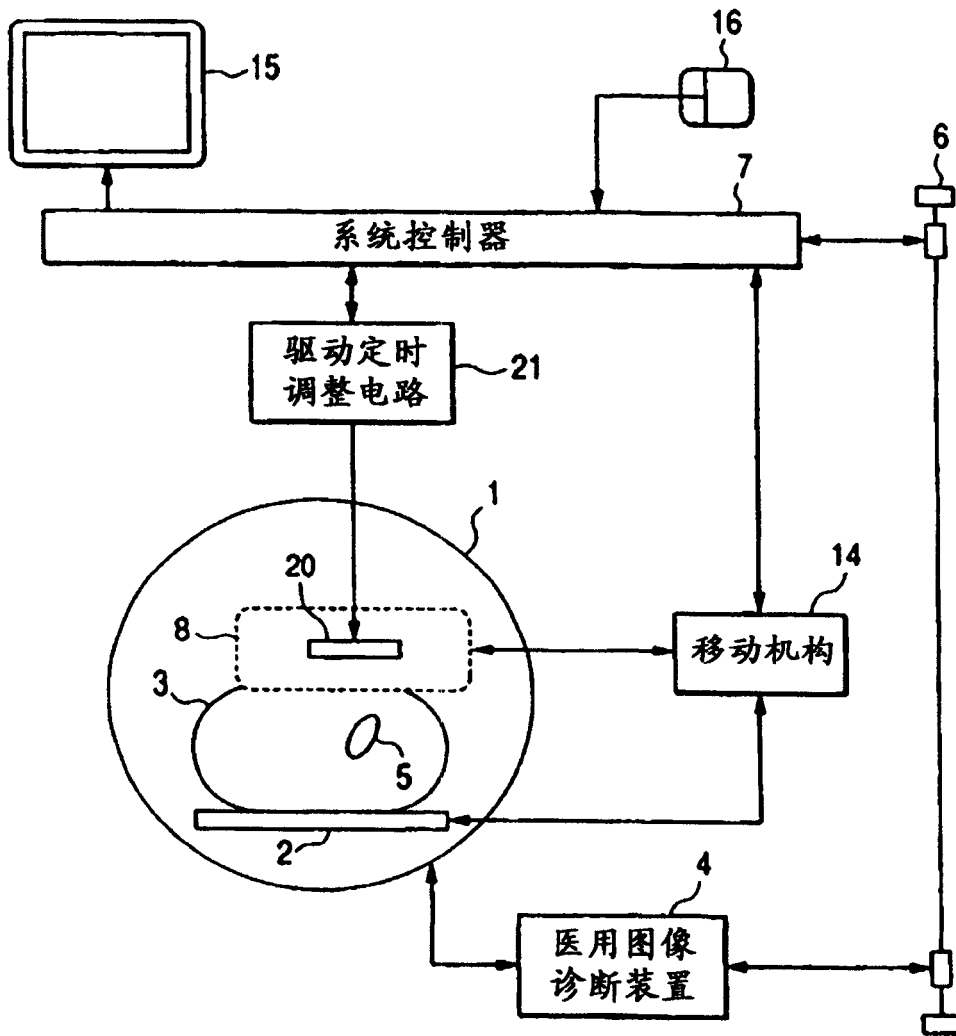
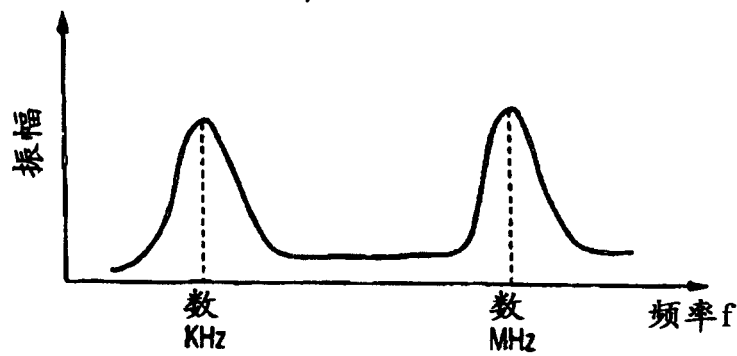


图7



专利名称(译)	超声波药剂导入方法及其装置		
公开(公告)号	CN1994256A	公开(公告)日	2007-07-11
申请号	CN200710001842.9	申请日	2007-01-05
[标]申请(专利权)人(译)	株式会社东芝 东芝医疗系统株式会社		
申请(专利权)人(译)	株式会社东芝 东芝医疗系统株式会社		
当前申请(专利权)人(译)	株式会社东芝 东芝医疗系统株式会社		
[标]发明人	藤本克彦 桥本敬介 大汤重治		
发明人	藤本克彦 桥本敬介 大汤重治		
IPC分类号	A61H23/00 A61N7/00 A61M37/00 A61B8/00 A61B18/00		
CPC分类号	A61M37/0092 A61M2037/0007		
代理人(译)	曲瑞		
优先权	2006001822 2006-01-06 JP		
其他公开文献	CN1994256B		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明提供一种超声波药剂导入方法及其装置，当由从低频振子施加到被检查体上的低频超声波产生的压力达到大于等于预定的正压值的正压时，在被检查体(3)上施加来自高频振子的高频超声波。

