

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61B 17/22 (2006.01)

A61B 8/08 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200610099774. X

[45] 授权公告日 2010 年 2 月 10 日

[11] 授权公告号 CN 100588373C

[22] 申请日 2006.6.30

[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 许海兰

[21] 申请号 200610099774. X

[30] 优先权

[32] 2005.7.1 [33] JP [31] 2005-194238

[73] 专利权人 株式会社日立制作所

地址 日本东京

[72] 发明人 杉田奈巳 川畠健一 东 隆
梅村晋一郎

[56] 参考文献

WO98/01131A1 1998.1.15

JP2000-229098A 2000.8.22

CN1443083A 2003.9.17

CN1186420A 1998.7.1

US5694936A 1997.12.9

审查员 王水迎

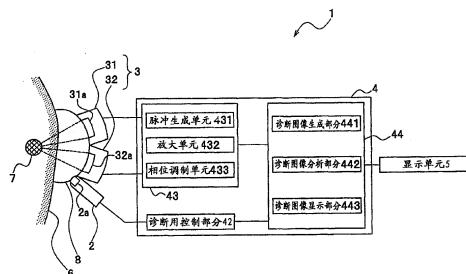
权利要求书 3 页 说明书 17 页 附图 11 页

[54] 发明名称

声波化学治疗装置

[57] 摘要

本发明提供一种可一边确认通过空化实现的气泡生成一边进行肿瘤等的治疗的装置等，该空化对进行声波化学治疗有效。声波化学治疗装置(1)具有诊断用超声波照射单元(2)、治疗用超声波照射单元(3)、检测超声波回波的回波检测单元(2)、诊断用控制单元(42)、根据检测出的超声波回波生成诊断图像的诊断图像生成单元(441)、及通过治疗用超声波照射单元(3)照射治疗用超声波的治疗用控制单元(43)；其特征在于：治疗用控制单元(43)包含脉冲控制单元(431)，该脉冲控制单元(431)进行按预定脉冲数和停止期间照射治疗用超声波的控制；诊断图像生成单元(441)根据治疗用超声波的停止期间的超声波回波，生成诊断图像。



1. 一种声波化学治疗装置，包括：

第1超声波照射单元，用于照射诊断用超声波；

第2超声波照射单元，用于照射治疗用超声波；

回波检测单元，用于检测超声波回波；

诊断用控制单元，该诊断用控制单元经由上述第1超声波照射单元照射上述诊断用超声波，经由上述回波检测单元检测对应于上述诊断用超声波的超声波回波；

诊断图像生成单元，该诊断图像生成单元基于所检测的上述超声波回波而生成诊断图像；以及

治疗用控制单元，该治疗用控制单元经由上述第2超声波照射单元照射上述治疗用超声波，该声波化学治疗装置的特征在于，

上述治疗用控制单元包括脉冲控制单元，该脉冲控制单元进行控制，使得按预定的脉冲数以及停止期间照射经由上述第2超声波照射单元的上述治疗用超声波，

上述诊断图像生成单元基于在上述治疗用超声波的上述停止期间内的超声波回波而生成诊断图像。

2. 根据权利要求1所述的声波化学治疗装置，其特征在于，

上述治疗用控制单元在气泡可继续成长的范围内控制上述脉冲数以及上述停止期间。

3. 根据权利要求2所述的声波化学治疗装置，其特征在于，

上述治疗用控制单元进行控制，使得以上述脉冲数大于等于3、上述停止期间小于等于500ms来照射超声波。

4. 根据权利要求2所述的声波化学治疗装置，其特征在于，

上述治疗用控制单元对应于上述诊断图像的亮度变化而控制上述脉冲数以及上述停止期间。

5. 根据权利要求2所述的声波化学治疗装置，其特征在于，

上述治疗用控制单元进行控制，使得作为上述治疗用超声波，照

射由可产生上述气泡的声波强度所形成的第一超声波之后，照射比上述第一超声波的声波强度低、并且由上述气泡可继续成长的声波强度所形成的第二超声波。

6. 根据权利要求 5 所述的声波化学治疗装置，其特征在于，上述第一超声波的声波强度随时间增加直到检测到气泡为止。
7. 根据权利要求 1 所述的声波化学治疗装置，其特征在于，上述第 2 超声波照射单元进行照射，使得在对象部位重叠基本波和频率是该基本波的两倍的波。
8. 根据权利要求 1 所述的声波化学治疗装置，其特征在于，上述第 2 超声波照射单元具有使基本波和频率是该基本波的两倍的波的相位错开、使其周期的间隔大于等于 10ms 的机构。
9. 根据权利要求 1 所述的声波化学治疗装置，其特征在于，上述第 2 超声波照射单元照射收敛超声波。
10. 根据权利要求 9 所述的声波化学治疗装置，其特征在于，上述第 2 超声波照射单元具有可改变上述收敛超声波的焦点位置的机构。
11. 根据权利要求 1 所述的声波化学治疗装置，其特征在于，上述诊断用控制单元进行控制，使得在照射上述治疗用超声波的期间内，停止上述诊断用超声波。
12. 根据权利要求 1 所述的声波化学治疗装置，其特征在于，上述诊断图像生成单元基于包含在上述回波检测单元所接收的超声波内的非线性成分而生成诊断图像。
13. 根据权利要求 12 所述的声波化学治疗装置，其特征在于，上述非线性成分包含由基本波频率的 n 倍的频率所形成的高次谐波、以及由基本波的 n/m 倍的频率所形成的分谐波，其中 n, m 为任意自然数。
14. 根据权利要求 1 所述的声波化学治疗装置，其特征在于，具有当在上述诊断图像中不能检测亮度变化时将从上述第 2 超声波照射单元照射的上述治疗用超声波的频率提升至 4.5MHz 的机构。

15. 根据权利要求 1 所述的声波化学治疗装置，其特征在于，
从上述第 2 超声波照射单元照射的上述治疗用超声波的脉冲数大
于从上述第 1 超声波照射单元照射的上述诊断用超声波的脉冲数。

声波化学治疗装置

技术领域

本发明涉及利用超声波的治疗装置等，特别是涉及声波化学治疗装置等，该声波化学治疗装置由超声波照射产生空化作用，与通过该空化作用活化了的声波化学治疗用药剂组合进行治疗。

背景技术

作为将超声波用于医疗领域的装置，超声波诊断装置广泛地得到普及。超声波诊断装置与目前医院使用的其它各种图像诊断设备相比，具有许多优点，例如实时性优良，廉价，而且由于体积小，所以还容易使用。另外，超声波诊断装置本来用于诊断内脏器官等的形状，但近年来通过与预定的超声波造影剂组合，从而对内脏器官等的功能也可进行诊断。如实现功能诊断，则可更早地发现癌等疾病，有利于提高患者的生活质量（Quality Of Life）。

另外，超声波不仅用于诊断，而且也用于癌症等的治疗。作为使用超声波的治疗方法，公开了加热凝固治疗，该加热凝固治疗利用吸收到生物组织转换成热的超声波能量而使组织凝固坏死（例如参照非专利文献 1）。这样的加热凝固治疗实际上已开始对前列腺肥大、前列腺癌、乳腺癌等疾病实施。

这样，超声波由于可用于诊断和治疗，所以，可提供对串者的治疗效率高而且有效的综合系统（例如参照专利文献 1）。

然而，在加热凝固治疗中，将大于等于 1kW/cm^2 的高声波强度的收敛超声波照射到患部，所以，当瞄准产生偏移时，可能使患者的负担增加。另外，加热凝固治疗被认为不适合含有正常组织和癌变组织的那样的浸润性或播种植性癌的治疗。

另一方面，公开有声波化学治疗，该声波化学治疗通过组合超声

波与药剂，可使用数 W/cm^2 ~ 数 $10\text{W}/\text{cm}^2$ 程度的较低声波强度的超声波进行治疗（例如参照非专利文献 2）。声波化学治疗为这样的方法，即，利用通过超声波照射产生的被称为空化的现象，使预先注入到患者的声波化学治疗用药剂活化，进行患者的治疗。

空化为这样的一连串的现象，即，通过超声波产生气泡，产生的气泡长大，长大的气泡产生压缩破坏。当在空化的最后的过程中气泡被压缩破坏时，产生极高压力（数百个大气压）和温度（数千度），在气泡近旁形成特异的反应场。

作为声波化学治疗用的药剂，例如公开了这样的药剂（例如参照专利文献 2），该药剂如孟加拉玫红衍生物那样聚集于肿瘤，降低空化所需要的超声波的阈值，当置于通过空化产生的反应场中时，例如生成活性氧，从而体现出抗肿瘤效果。

这样，声波化学治疗可由药剂和超声波双重地瞄准患部，所以，可期待成为选择性非常高的治疗法。

另外，在声波化学治疗中，公开了用于由比已有技术较低的声波强度的超声波引起空化现象的超声波照射方法。例如，在专利文献 3 中公开了一边切换声场一边照射超声波的方法，在专利文献 4 中公开了在基波重叠具有其二倍频率的二次谐波的方法，另外，在非专利文献 3 中公开了错开基波与二次谐波的相位进行重叠的方法。

这些方法都为这样的方法，即，在通过超声波照射生成的气泡达到以照射超声波频率共振的大小之前，促进其生长，从而按良好地效率产生空化。

另外，公开了这样的内容（例如参照非专利文献 4、5），即，为了使产生的气泡生长，需要按大于等于 3 的脉冲数继续照射超声波。

另外，公开了在超声波结石破坏、超声波加热凝固治疗中对治疗部位进行观察的多个方法。例如在专利文献 5 公开的方法中，在治疗前用微弱的超声波确认结石位置；在专利文献 6 公开的方法中，通过从多个不同方位进行超声波摄像，从而检测偶数倍谐波发生位置，确认结石破坏或空穴的压溃位置；在专利文献 7 公开的方法中，检测偶

数倍谐波，确认气泡的生成，从而确认达到可使组织确实地产生热变性的温度。

另外，特别是为了防止在照射加热凝固治疗用超声波的过程中由于与诊断用超声波干涉而使得超声波诊断变得困难，公开了这样的手法，即，使超声波诊断装置与加热凝固治疗装置同步，仅在诊断用超声波用于治疗部位附近的可视化时，停止治疗用超声波，使得可在治疗过程中观察治疗部位（例如参照非专利文献 6）。

另外，公开了这样的发明，即，在加热凝固治疗中，仅在治疗用超声波的照射停止期间进行用于获得超声波诊断像的超声波操作（例如参照专利文献 8、9）。

[专利文献 1]日本特表平 11-506636 号公报

[专利文献 2]国际公开第 98/01131 号小册子

[专利文献 3]日本特开平 2-126848 号公报

[专利文献 4]日本特愿平 4-246179 号公报

[专利文献 5]日本专利第 2644217 号公报

[专利文献 6]日本专利 3225526 号公报

[专利文献 7]日本特开 2003-33365 号公报

[专利文献 8]美国专利第 6095980 号公报

[专利文献 9]日本特开 2000-229098 号公报

[非专利文献 1]P. P. Lele 著“Ultrasound; medical applications, biological effects and hazard potential” Plenum Press New York 1987 年

[非专利文献 2]Yumita 等(1989) Jpn. J. Cancer Res., 80:219-222

[非专利文献 3]Kawabata 等(2003) Jpn. J. Appl. Phys., 42:3246-3250

[非专利文献 4]Xu 等(2003) IEEE Ultrasonics Symposium Proc., 1086-1089

[非专利文献 5] Xu 等(2003) IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Contr., 51:726-736

[非专利文献 6] Vaezy 等(2000) *Ultraso. Med. Biol.*, 27:33-42

这样，声波化学治疗有希望成为患者负担少、效果好的肿瘤治疗方法。另外，公开了一种超声波照射方法，即，在声波化学治疗中，即使是低声波强度的超声波，该方法也可高效率地引起成为治疗源的空化现象。

然而，在使用这样的照射方法的场合，如使用已有技术，则也存在难以按良好的再现性引起空化现象的问题。

另外，在照射治疗用超声波期间不能生成适当的诊断图像，所以，超声波照射后经过数日，在实际确认肿瘤的变性之前，不能判定治疗效果。

发明内容

因此，本发明的目的在于提供一种可一边确认通过空化实现的气泡生成一边进行肿瘤等的治疗的装置等，该空化对进行声波化学治疗有效。

为了达到上述目的，本发明的声波化学治疗装置具有照射诊断用超声波的第1超声波照射单元，照射治疗用超声波的第2超声波照射单元，检测超声波回波的回波检测单元，通过上述第1超声波照射单元照射上述诊断用超声波、通过上述回波检测单元检测与上述诊断用超声波对应的超声波回波的诊断控制用单元，根据检测出的上述超声波回波生成诊断图像的诊断图像生成单元，及通过上述第2超声波照射单元照射上述治疗用超声波的治疗用控制单元；其特征在于：上述治疗用控制单元包含脉冲控制单元，该脉冲控制单元进行按预定脉冲数和停止期间通过上述第2超声波照射单元照射上述治疗用超声波的控制；上述诊断图像生成单元根据上述治疗用超声波的上述停止期间的超声波回波，生成诊断图像。

其它发明在本说明书中说明。

按照本发明，可一边确认通过空化实现的气泡生成一边进行肿瘤等的治疗，该空化对进行声波化学治疗有效。

附图说明

图 1 为示出本实施形式的声波化学治疗装置的构成的框图。

图 2 为用于说明进行被检查体治疗的场合的声波化学治疗装置控制方法的流程图。

图 3 为用于说明与治疗用换能器相关的变形例的框图。

图 4 为用于说明实施例 1 的实验系统的概略构成图。

图 5 为在本实施例中使用的作为声波化学药剂的肿瘤聚集性孟加拉玫瑰红衍生物的构造式。

图 6 为示出在实施例 1 中从治疗用换能器照射的治疗用超声波形状的图。

图 7 为在实施例 1 中显示于显示单元 5 的诊断图像。

图 8 为示出老鼠肿瘤切片的图，(a) 为未处理的肿瘤切片，(b) 为进行了 HE 染色处理的肿瘤切片。

图 9 为示出在实施例 1 中进行治疗时确认到诊断图像上的亮度变化的群与通过肿瘤切片观察确认具有治疗效果的群的相关性的图。

图 10 为示出在实施例 2 中从治疗用换能器照射的治疗用超声波的形状的图。

图 11 为示出在实施例 2 中进行治疗时确认到诊断图像上的亮度变化的群与通过肿瘤切片观察确认具有治疗效果的群的相关性的图。

具体实施方式

下面，适当地参照附图详细说明用于实施本发明的最佳形式（以下称“实施形式”）。

图 1 为示出本实施形式的声波化学治疗装置的构成的框图。如图 1 所示那样，声波化学治疗装置 1 包含诊断用探头 2、治疗用换能器 3、装置主体 4、及显示单元 5。

在包含对象部位 7 的被检查体 6 注入预定的声波化学治疗用药剂（以下称“声波化学药剂”）。该声波化学药剂如由通过对对象部位 7

照射治疗用超声波而产生的空化作用活化，则其组成不特别限定，但最好具有容易局部存在于期望治疗的对象部位7的性质、降低空化所需要的超声波的阈值的性质。

“被检查体”意味着由本实施形式的声波化学治疗装置1进行治疗的对象，但如在其内部具有可发生空化的构成，则什么样的治疗对象都可。例如被检查体6为动植物（包含人）、动植物的生物组织、保持于容器内的悬浊液等。

<诊断用探头>

诊断用探头2（第1超声波照射单元、回波检测单元）为了诊断被检查体6，对被检查体6的对象部位7照射诊断用超声波脉冲，接收与该诊断用超声波脉冲对应的超声波回波。

诊断用探头2包含将电信号转换成振动、将振动转换成电信号的振子2a。该振子2a可利用磁致伸缩共振子或压电共振子等。另外，为了对被检查体6的预定范围进行诊断，最好使振子2a排列多个，从而可在显示单元5显示与各振子2a对应的多个扫描线。振子2a为了诊断宽范围，最好按平面、凸面排列。

诊断用探头2连接于装置主体4。

<治疗用换能器>

治疗用换能器3（第2超声波照射单元）为了治疗被检查体6，对被检查体6的对象部位7照射治疗用超声波脉冲，包含照射基波的治疗用基波发送换能器31和照射基波的2倍频率的二次谐波的治疗用二次谐波发送换能器32。

治疗用基波发送换能器31和治疗用二次谐波发送换能器32的构成可形成为与上述诊断用探头2同样的构成。振子31a和32a为了使超声波收敛，最好按平面、凹面排列（在振子为1个的场合，形成为平面、凹面）。例如，振子31a和32a配置在直径6cm、F数1的球面上，可使几何焦点相同地设计。

通过这样构成治疗用换能器3，从而可在对象部位7容易地重叠基波与二次谐波，效率更高地生成气泡。

治疗用基波发送换能器 31 和治疗用二次谐波发送换能器 32 分别连接于装置主体 4。

另外，上述诊断用探头 2、治疗用基波发送换能器 31、及治疗用二次谐波发送换能器 32 为了以良好的灵敏度进行超声波脉冲的收发，例如隔着除气水那样包含超声波衰减率低的物质的匹配层 8 设置于被检查体 6。

另外，诊断用探头 2、治疗用基波发送换能器 31、及治疗用二次谐波发送换能器 32 也可由图中未示出的固定件相互连接，该固定件包含可测定超声波照射面的方向位置检测装置和回转机构。通过形成为这样的构成，可容易地进行治疗用换能器 3 的定位。

<装置主体>

装置主体 4 对与从被检查体 6 收集到的超声波回波对应的电信号（以下称“回波信号”）进行处理，进行与超声波收发相关的控制、与诊断图像的生成·显示·分析等相关的控制。

在这里，装置主体 4 包含诊断用控制部分 42、治疗用控制部分 43、及诊断图像处理部分 44。

装置主体 4 的各部分 42~44 包含由 CPU（中央处理器）、ROM（只读存储器）、RAM（随机存取存储器）等构成的存储器和硬盘装置等。装置主体 4 的各部分 42~44 与存储于存储器或硬盘装置的程序或数据相当。CPU 将程序读出到存储器中进行运算处理，从而实现各处理。

另外，各部分 42、43 还适当地具有用于对收发的超声波进行控制的电路。

<诊断用控制部分>

诊断用控制部分 42 与诊断用探头 2 电连接，用于进行与诊断用超声波的收发相关的控制。

诊断用控制部分 42 可通过诊断用探头 2 收发在通常的超声波诊断装置中使用的大概 3~10MHz 程度的频率和小于等于大概 1W/cm² 的声波强度的超声波地构成。

特别是诊断用控制部分 42 为了有选择地检测与空化相关的气泡生成，最好根据这样的摄像方法构成，即，可比较由多个不同超声波的照射方法获得的信号，抽出非线性成分，强调非线性成分。

下面说明在诊断用控制部分 42 根据上述摄像方法构成的场合进行与诊断用超声波的收发相关的控制的程序。

诊断用控制部分 42 生成由与诊断用超声波脉冲对应的预定基波构成的电信号（适当地称为“基波信号”），发送到诊断用探头 2，同时，由图中未示出的放大电路将来自诊断用探头 2 的回波信号放大，输出到诊断图像生成部分 441。

同时，诊断用控制部分 42 相对各扫描线生成与基波信号相反相位的脉冲信号（适当地称为“反相信号”），输出到诊断图像生成部分 441。

<诊断图像处理部分>

诊断图像处理部分 44 根据与从诊断用控制部分 42 输入的回波信号反相的信号生成强调非线性成分那样的诊断图像，进行分析处理。

诊断图像处理部分 44 包含生成诊断图像的诊断图像生成部分 441、对生成的诊断图像进行分析的诊断图像分析部分 442、及在显示单元 5 显示诊断图像的诊断图像显示部分 443。

在这里，说明诊断图像生成部分 441 根据接收到的回波信号和反相的信号而生成诊断图像的程序的一例。

首先，诊断图像生成部分 441 由图中未示出的 A/D 转换电路按适于信号处理的取样频率对接收到的信号和反相的信号进行取样，转换成数字信号。

诊断图像生成部分 441 进行数字信号的重叠处理，该数字信号分别对应于回波信号和反相的信号。包含于回波信号的基波与非线性成分中的基波由反相信号抵消，从而可作为差分抽出非线性成分。该非线性成分在被检查体 6 包含体积变化大的成分时容易发生。因此，强调非线性成分的那样的摄像方法与一般用于超声波诊断的 B 模式相比，更适合用来检测被检查体 6 内部的气泡。

通常非线性成分包含由基波频率的 n 倍的频率构成的谐波和由基波的 n/m 倍的频率构成的分谐波(其中, n 和 m 为任意的自然数)。在本实施形式中, 如可使用非线性成分检测与空化相关的气泡, 则不限定频率, 但在根据基波的 $1/3$ 、 $1/2$ 、 1 的 n 倍 ($1 \leq n \leq 3$) 的频率生成诊断图像的场合, 可检测更鲜明的气泡。

然后, 诊断图像生成部分 441 进行根据该非线性成分生成诊断图像的处理。该诊断图像生成处理可由在超声波图像诊断领域过去公知的装置构成实现。

诊断图像生成部分 441 也可相对重叠前的回波信号、重叠后抽出的非线性成分, 进行例如高速付里叶变换等频率解析、任意地改变多个信号的大小·符号等进行合成从而进行进一步强调非线性成分的处理。

然后, 诊断图像生成部分 441 将生成的诊断图像输出到诊断图像显示部分 443, 显示于显示单元 5, 同时, 输出到诊断图像分析部分 442。

诊断图像分析部分 442 根据由诊断图像生成部分 441 生成的诊断图像检测与空化相关的气泡。

例如, 诊断图像分析部分 442 进行这样的处理, 即, 比较经治疗用换能器 3 进行的治疗用超声波照射前与照射后的诊断图像, 在诊断图像上的亮度超过预先设定的比例的场合, 判定该区域为发生了气泡的区域。

然后, 由诊断图像分析部分 442 检测出的气泡的信息输出到治疗用控制部分 43。

诊断图像分析部分 442 也可形成为进行这样的作业的构成, 即, 使气泡发生·消失时的超声波的信息与声波化学药剂的种类、被检查体的数据相关联, 存储到图中未示出的数据库。

<治疗用控制部分>

治疗用控制部分 43 与治疗用基波发送换能器 31 和治疗用二次谐波发送换能器 32 电连接, 进行与治疗用超声波的发送相关的控制。

治疗用控制部分 43 可通过治疗用基波发送换能器 31 和治疗用二次谐波发送换能器 32 发送在通常的超声波治疗装置中使用的大概 $0.5 \sim 4.5\text{MHz}$ 程度的频率和小于等于 300W/cm^2 的声波强度的超声波地构成。通过这样构成，从而可照射在被检查体 6 内的空化生成所需要的频率和声波强度的超声波。

在这里，治疗用控制部分 43 包含脉冲生成单元 431、放大单元 432、及相位调制单元 433。

脉冲生成单元（脉冲控制单元）431 生成用于规定治疗用超声波照射时间、停止期间、及超声波照射结束时刻的脉冲信号。在这里，超声波照射时间为 1 脉冲时间与脉冲数相乘获得的时间。例如，脉冲生成单元 431 可由任意波形生成装置实现。

脉冲生成单元 431 按新气泡发生和一旦发生的气泡长大所需要的脉冲数、及生成的气泡不消灭的时间或以内的停止期间的范围生成脉冲信号。

该气泡生成所需要的脉冲数最好比在通常的超声波诊断装置中使用的诊断用超声波的脉冲数大。

另外，在非专利文献 4、5 中，公开了这样的内容，即，为了使发生了的气泡长大，需要继续照射大于等于脉冲数 3 的超声波，所以，最好脉冲数大于等于 3。

另外，本发明者的实验表明，即使停止期间长到 500ms，气泡也可继续长大。关于停止期间的下限值，只要能够确保可生成适当的诊断图像的时间，则不特别限定。

另外，脉冲生成单元 431 根据从诊断图像分析部分 442 输入的气泡的信息决定超声波照射的结束时刻。具体地说，脉冲生成单元 431 从诊断图像分析部分 442 输入表示已检测到气泡的信息时，由图中未示出的计时单元开始计时，从输入表示已检测到气泡的信息的时刻经过预定时间后，进行停止脉冲信号的生成的处理。例如，从检测出气泡起，1 分钟后停止，通过这样的处理，不将过剩的治疗用超声波照射到被检查体即可获得充分的治疗效果。

在这里，由脉冲生成单元 431 生成的脉冲信号输出到放大单元 432。

放大单元 432 按任意的放大比放大脉冲信号的电压。例如，放大单元 432 可由放大器实现。

放大单元 432 不仅可按一律的放大比放大脉冲信号，而且可按随时间变化的放大比进行放大。即，从治疗用换能器 3 照射的超声波的声波强度可由放大单元 432 自由控制。

本发明者已查明，为了使生成的气泡长大，不需要新产生气泡时那样的能量。另外，先生成的气泡压缩破坏时的微小气泡残渣作为新气泡的核，从而使空化的步骤减少 1 个阶段，可降低继续的气泡发生～长大所需要的超声波声波强度的阈值。

这样，可减小与空化相关的气泡生成所需要的能量，所以，可相对被检查体 6 减少超声波照射量，减轻被检查体 6 的负担。

因此，在本实施形式中，放大单元 432 从诊断图像分析部分 442 输入表示已检测到气泡的信息时，进行将治疗用超声波的声波强度降低为预定值的控制。

气泡生成后的预定声波强度按比气泡生成确认前照射的治疗用超声波声波强度低的声波强度照射，从而可维持生成的气泡的长大和新气泡的发生，同时可减轻被检查体的负担。为了进一步减轻被检查体的负担，最好将声波强度降低为大于等于 $1/20$ 、小于等于 $1/10$ 。而且，在降低到比其更低的场合，有时不能维持气泡的长大，所以，最好一边适当地确认诊断图像的亮度变化，一边决定适当的声波强度。

在这里，由放大单元 432 放大后的脉冲信号输出到上述的治疗用换能器 3。

相位调制单元 433 可任意地设定通过治疗用基波发送换能器 31 和治疗用二次谐波发送换能器 32 发送的基波和二次谐波的相位差。另外，也可随时间改变相位差。通过这样构成，可使从治疗用换能器 3 照射的超声波在被检查体 6 的对象部位 7 适当地重叠。例如，由本发明者的实验得知，通过使基波与二次谐波的相位错开，使周期的间隔

大于等于 10ms，从而可按更好的效率引起空化。

《声波化学治疗装置的控制方法》

下面，参照图 2 所示流程图说明被检查体的治疗的场合的声波化学治疗装置的控制方法。

操作者预先由诊断用探头 2 获得对象部位 7 的诊断图像，一边参照诊断图像，一边使从治疗用基波发送换能器 31 和治疗用二次谐波发送换能器 32 照射的治疗用超声波的焦点位置与对象部位 7 的治疗部位对准。

首先，声波化学治疗装置 1 的治疗用控制部分 43 通过治疗用换能器 3 按预定脉冲数和停止期间照射治疗用超声波（步骤 S01）。

而且，如上述那样，该脉冲数和停止期间为气泡继续长大的范围。

另外，最好通过治疗用基波发送换能器 31 和治疗用二次谐波发送换能器 32 照射由预定频率的基波和上述基波的 2 倍频率的二次谐波构成的治疗用超声波，在对象部位 7 上重叠。

然后，声波化学治疗装置 1 的诊断用控制部分 42 通过诊断用探头 2 将诊断用超声波照射到被检查体 6 的对象部位 7，将通过诊断用探头 2 接收到的回波信号发送到诊断图像处理部分 44（步骤 S02）。

然后，声波化学治疗装置 1 的诊断图像处理部分 44 由诊断图像生成部分 441 根据治疗用超声波的停止期间的回波信号生成诊断图像（步骤 S03）。

然后，声波化学治疗装置 1 的诊断图像分析部分 442 判定是否检测到气泡（步骤 S04）。声波化学治疗装置 1 的诊断图像分析部分 442 在检测到气泡的场合（在步骤 S04 中为“是”），将表示已检测到气泡的这一信息发送到治疗用控制部分 43。

然后，声波化学治疗装置 1 的治疗用控制部分 43 接收到气泡的检测时，开始计时，进行使治疗用超声波下降到预定声波强度的控制（步骤 S05）。

声波化学治疗装置 1 的治疗用控制部分 43 在从接收到表示已检测到气泡的信息经过预定时间后，进行停止治疗用超声波照射的控制

(步骤 S06)。

在步骤 S04 中，在声波化学治疗装置 1 的诊断图像分析部分 442 未检测到气泡的场合（在步骤 S04 中为“否”），将表示未检测到气泡的信息发送到治疗用控制部分 43。

然后，声波化学治疗装置 1 的治疗用控制部分 43 进行使治疗用超声波的声波强度增加的控制（步骤 S07）。

然后，声波化学治疗装置 1 的治疗用控制部分 43 判定增加了的声波强度是否超过预定的上限值（步骤 S08），在不超过预定上限值的场合（在步骤 S08 中为是），返回到步骤 S01 的处理。

另一方面，在步骤 S08 中，当增加了的声波强度超过预定上限值的场合（在步骤 S08 中为否），视为不能生成气泡，结束处理。

如以上示出的那样，按照本实施形式的声波化学治疗装置 1，将在声波化学治疗中照射的治疗用超声波的声波强度抑制到必要最低限，可进行减轻被检查体 6 的负担的超声波照射。

本发明不限于上述实施形式。

本实施形式的诊断用控制部分 42 如可检测到气泡，则不限于上述摄像方法。例如，也可根据公知的脉冲反相模式或二次谐波法构成诊断用控制单元 42。

另外，也可使来自治疗用换能器 3 的超声波照射与由诊断用探头 2 进行的超声波收发同步进行地构成。在该场合，例如可形成从诊断用探头 2 和治疗用换能器 3 交替地照射超声波那样的脉冲顺序。然后，诊断图像生成部分 441 根据与从诊断用探头 2 照射的诊断用超声波对应的超声波回波生成诊断图像。

另外，在本实施形式中，用于抽出非线性成分的使回波信号与反相信号重叠的处理在将其分别转换成数字信号后重叠，但也可在超声波的阶段、电信号的阶段进行重叠处理。

另外，在本实施形式中，为了观察诊断图像上的亮度变化，增加治疗用超声波的声波强度，在即使将声波强度增加到预定上限值也未检测到亮度变化的场合，视为未生成气泡，结束处理，但也可为进一

步增加治疗用超声波的频率从而检测出亮度变化的构成。例如，在本实施形式的声波化学治疗装置中，可使频率增加到 4.5MHz。

在频率超过 2MHz 的場合，也可使治疗用超声波提高到预定声波强度、进行极短时间的照射地控制。这样的控制例如适用于在使用本实施形式的声波化学治疗装置 1 进行声波化学治疗的途中切换到加热凝固治疗的場合。

<关于治疗用换能器的变形例>

另外，在本实施形式中，示出作为治疗用换能器收敛的形状的振子，但也可使用按平面型配置的换能器的振子。

下面，参照图 3 说明关于治疗用换能器的变形例。对于与本实施形式相同的部件和构件，采用相同符号，省略说明。如图 3 所示那样，在本变形例中，治疗用换能器 3A 的治疗用基波发送换能器 31A 和治疗用二次谐波发送换能器 32A 的振子 31a、32a 形成为平面状。通过这样构成，可在宽区域照射治疗用超声波，所以，可扩大一次能够治疗的范围。

[实施例]

下面，说明使用本实施形式的声波化学治疗装置 1 进行声波化学治疗的实施例。

<实施例 1>

在实施例 1 的場合，照射治疗用超声波，在诊断图像上确认到与空化相关的气泡后，按相同声波强度继续治疗用超声波的照射。

图 4 为用于说明实施例 1 的实验系统的概略构成图。如图 4 所示那样，声波化学治疗装置 1 由诊断用探头 2、治疗用基波发送换能器 31、治疗用二次谐波发送换能器 32、装置主体 4、显示单元 5 构成。

装置主体 4 的内部构成与本实施形式相同，所以，省略说明。

作为被检查体，使用雄 CDF₁老鼠（以下称“老鼠”）10。老鼠实验肿瘤“colon26”26 的 1mm 方形的微小切片在 5 周龄的老鼠 10 的左大腿进行皮下移植，移植后的肿瘤 26 长大到直径 1cm 左右时用于实验。

图 5 为在本实施例中使用的作为声波化学药剂的肿瘤聚集性孟加拉玫红衍生物的构造式。从老鼠 10 的尾静脉注入该药剂的 10mg/ml PBS 溶液。注入量为 30mg/kg。

注入药剂 24 小时后，使用戊巴比妥钠将老鼠 10 麻醉，将肿瘤 26 近旁的毛剃去，以使肿瘤 26 处于带孔的丙烯酸树脂板的孔部分的方式固定手足。将丙烯酸树脂板固定到 3 轴台，如图 4 所示那样，按各丙烯酸树脂板将老鼠 10 沉入到水槽 11 中的除气水 12。除气水 12 连续地除气，温度保持在 30℃。然后，将治疗用换能器 3 和诊断用探头 2 固定于水槽 11 中。使老鼠 10 的肿瘤 26 处于作为治疗用换能器 3 的焦点的 6cm 的位置地由 3 轴台移动老鼠 10。

图 6 为示出在实施例 1 中从治疗用换能器照射的治疗用超声波形状的图。如图 6 所示那样，按 2s700ms 的脉冲宽度照射治疗用超声波，按中断 300ms 的脉冲顺序从治疗用换能器 3 照射超声波。照射的治疗用超声波的频率为 0.5MHz(脉冲数: 1350) 和 1.0MHz(脉冲数: 2700)，同时设定 $200\text{W}/\text{cm}^2$ 的声波强度。从治疗用换能器 3 的治疗用超声波的照射与从诊断用探头 2 照射的诊断用超声波同步。作为治疗用超声波照射 1 分钟，由显示单元 5 观察在该脉冲的停止期间生成的诊断图像上的亮度变化。在本实施例 1 中，按 0.5+0.5 的声波强度（即 1: 1）的比例重叠 0.5MHz 与 1.0MHz 的频率的超声波，但也可为 0.1+0.9 ~ 0.9+0.1（即 1: 9 ~ 9: 1）的比例。

图 7 为在实施例 1 中显示于显示单元 5 的诊断图像。图 7 所示最左侧的诊断图像为了与强调非线性成分的摄像方式对比而按在一般的超声波诊断装置中使用的 B 模式描绘，可识别肿瘤 26。右侧 3 个诊断图像为按强调非线性成分的摄像方式描绘的图像，包含许多线性成分的来自肿瘤 26 的信号基本上被抵消，不能可视化。在按在图 7 所示强调非线性成分的摄像方式描绘的诊断图像中，从左分别示出治疗用超声波脉冲的照射前（左 2）、照射中（左 3）、照射后（左 4）。在照射中（左 3）的图中，描绘出照射中的治疗的超声波脉冲，不能观察与气泡对应的亮度变化，但在超声波脉冲照射后（左 4）的诊断图像

中，可在治疗用超声波的焦点 27 中观察到亮度变化。在照射超声波 2 天后，使老鼠 10 安乐死，取出肿瘤 26，用福尔马林固定后，制作老鼠肿瘤切片，实际观察肿瘤 26，判定治疗效果。

图 8 为示出老鼠肿瘤切片的图，(a) 为未处理的肿瘤切片，(b) 为进行了 HE (Hematoxylin-Eosin) 染色处理的肿瘤切片。如图 8 (a) 所示那样，在未处理的老鼠肿瘤切片中，可明确地观察到坏死区域 28。另外，如图 8 (b) 所示那样，在老鼠肿瘤 HE 染色切片中，上述坏死区域 28 的 Hematoxylin 特有的染色与其它部分相比较薄，产生核的消失、浓缩等某种损伤。

图 9 为示出在治疗中确认到诊断图像上的亮度变化的群与通过肿瘤切片的观察确认到具有治疗效果的群的相关性的图。如图 9 所示那样，对于在诊断图像上观察到亮度变化（观察结果为○）的场合，3 例中的 3 例都在肿瘤切片观察到坏死区域，看到治疗效果。另一方面，对于在诊断图像上未观察到亮度变化（观察结果为×）的场合，3 例中的 2 例未在肿瘤切片观察到坏死区域。但是，1 例观察到坏死区域，看到治疗效果。虽然在未观察到亮度变化的场合有时也可获得治疗效果，但在产生了亮度变化的场合，可确实地获得治疗效果。

换言之，可以看出，在使用本发明声波化学治疗装置进行治疗过程中可观察亮度变化的群与数日后的实际观察肿瘤切片确认到治疗效果的群明显存在相关。

在与实施例 1 同样的实验系中，当使 0.5MHz 与 1.0MHz 的频率的超声波重叠、同时按 $60W/cm^2$ 左右的低声波强度照射 2 分钟的场合，不能观察到治疗中的亮度变化。

<实施例 2>

在实施例 2 的场合，照射治疗用超声波脉冲，在诊断图像检测到气泡后，使治疗用超声波脉冲的声波强度下降。

图 10 为示出在实施例 2 中从治疗用换能器照射的治疗用超声波的形状的图。如图 10 所示那样，按 2s700ms 的脉冲宽度照射治疗用超声波，按中断 300ms 的脉冲顺序从治疗用换能器 3 照射超声波。照

射的治疗用超声波的频率为 0.5MHz（脉冲数：1350）和 1.0MHz（脉冲数：2700）。在实施例 2 中，如图 10 所示那样，首先，作为第一超声波（在图 10 中，High），按 $200\text{W}/\text{cm}^2$ 的高声波强度共计照射 3 脉冲，此后，作为第二超声波（在图 10 中，Low），按 $60\text{W}/\text{cm}^2$ 的低声波强度共计照射 1 分钟。在本实施例 2 中，按 $0.5+0.5$ 的声波强度（即 1: 1）的比例重叠 0.5MHz 与 1.0MHz 的频率的超声波，但也可为 $0.1+0.9 \sim 0.9+0.1$ （即 1: 9 ~ 9: 1）的比例。

然后，由显示单元 5 观察在超声波脉冲停止期间生成的诊断图像上的亮度变化。在照射超声波 2 天后，使老鼠 10 安乐死，取出肿瘤 26，用福尔马林固定后，制作老鼠肿瘤切片，实际观察肿瘤 26，判定治疗效果。

图 11 为示出在治疗中确认到诊断图像上的亮度变化的群与通过肿瘤切片的观察确认具有治疗效果的群的相关性的图。

对于在照射第一和第二超声波的过程中连续地在诊断图像上观察到亮度变化的场合（观察结果为○），5 例中的 5 例都在肿瘤切片观察到坏死区域，看到治疗效果。

另一方面，对于在照射第一和第二超声波的过程中在诊断图像上未观察到或在途中未观察到亮度变化的场合（观察结果为×），3 例中的 2 例未在肿瘤切片观察到治疗效果。但是，1 例观察到坏死区域，看到治疗效果。可以看出，虽然在未观察到亮度变化的场合有时也可获得治疗效果，但在产生了亮度变化的场合，可确实地获得治疗效果。

根据实施例 1 和实施例 2 的结果可以看出，在按 $200\text{W}/\text{cm}^2$ 的声波强度在诊断图像上观察到亮度变化的场合，在所有例中获得治疗效果。另外，一旦检测到气泡，即使降低治疗用超声波的声波强度，只要在诊断图像上适当地观察到亮度变化，也通过观察肿瘤切片确认到治疗效果。

按照以上的实施例，通过以使用本发明声波化学治疗装置进行治疗过程中的诊断图像上的亮度变化为指标，从而可确认声波化学治疗能够确实地进行。

图 1

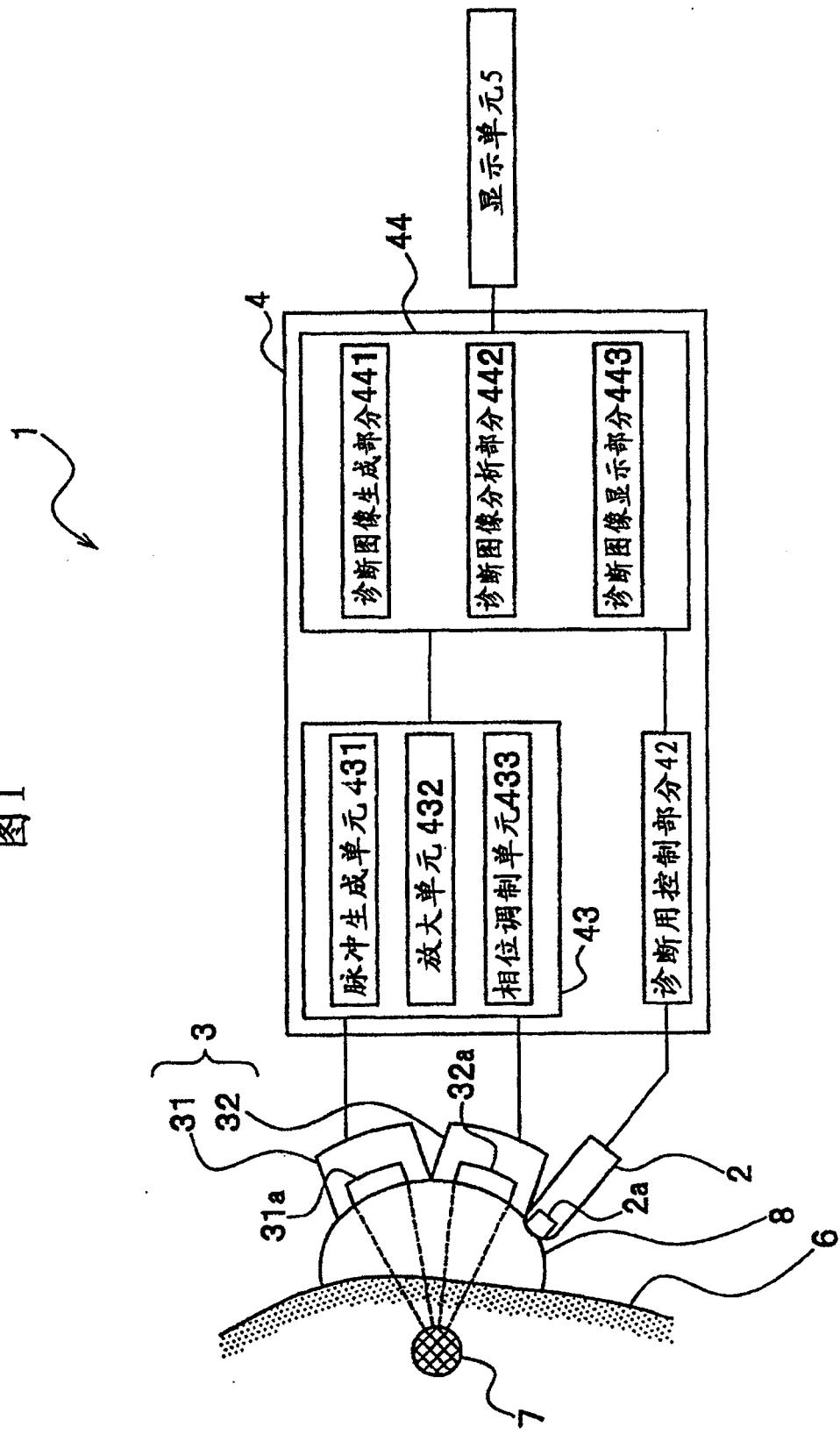


图2

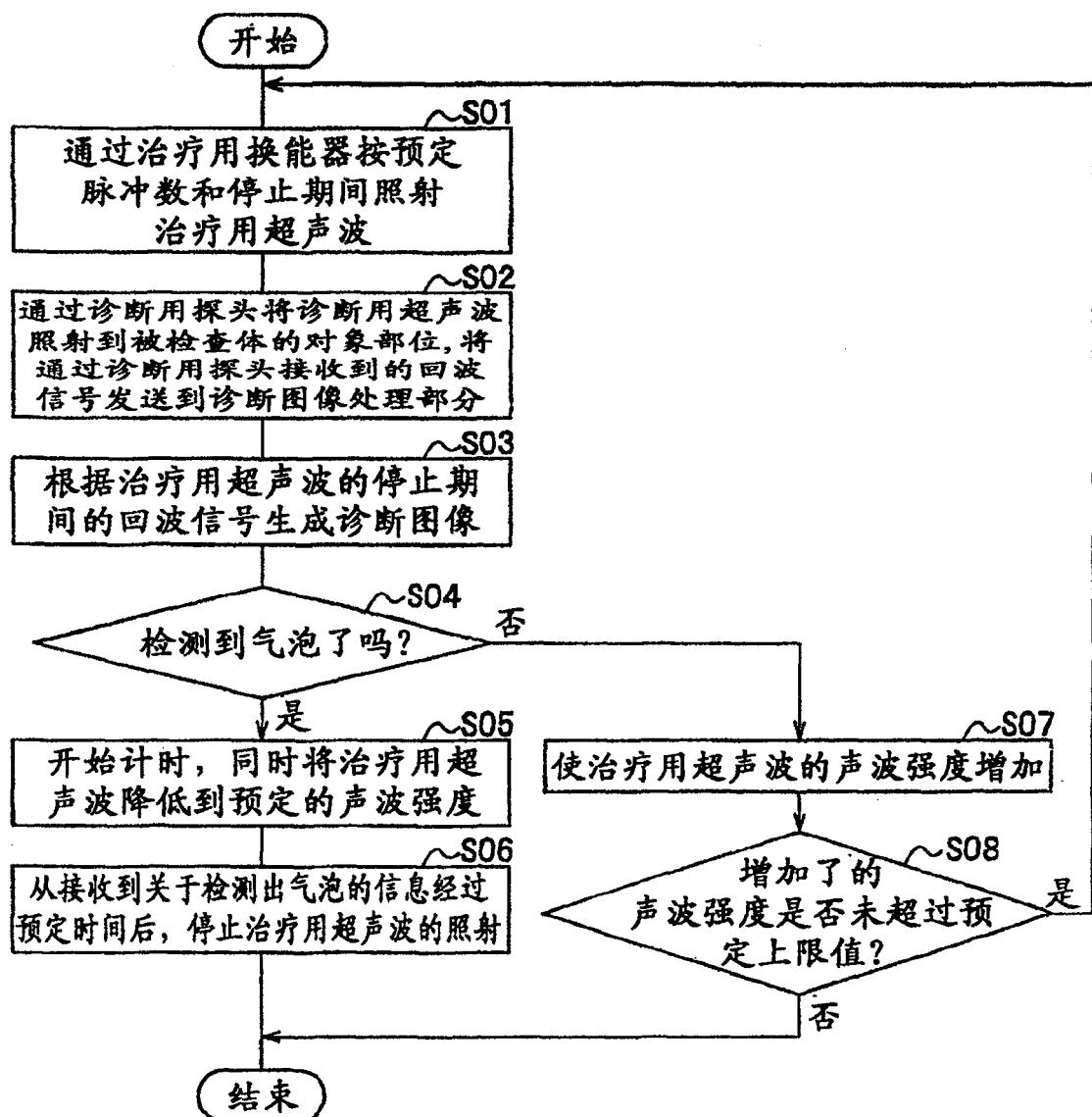


图 3

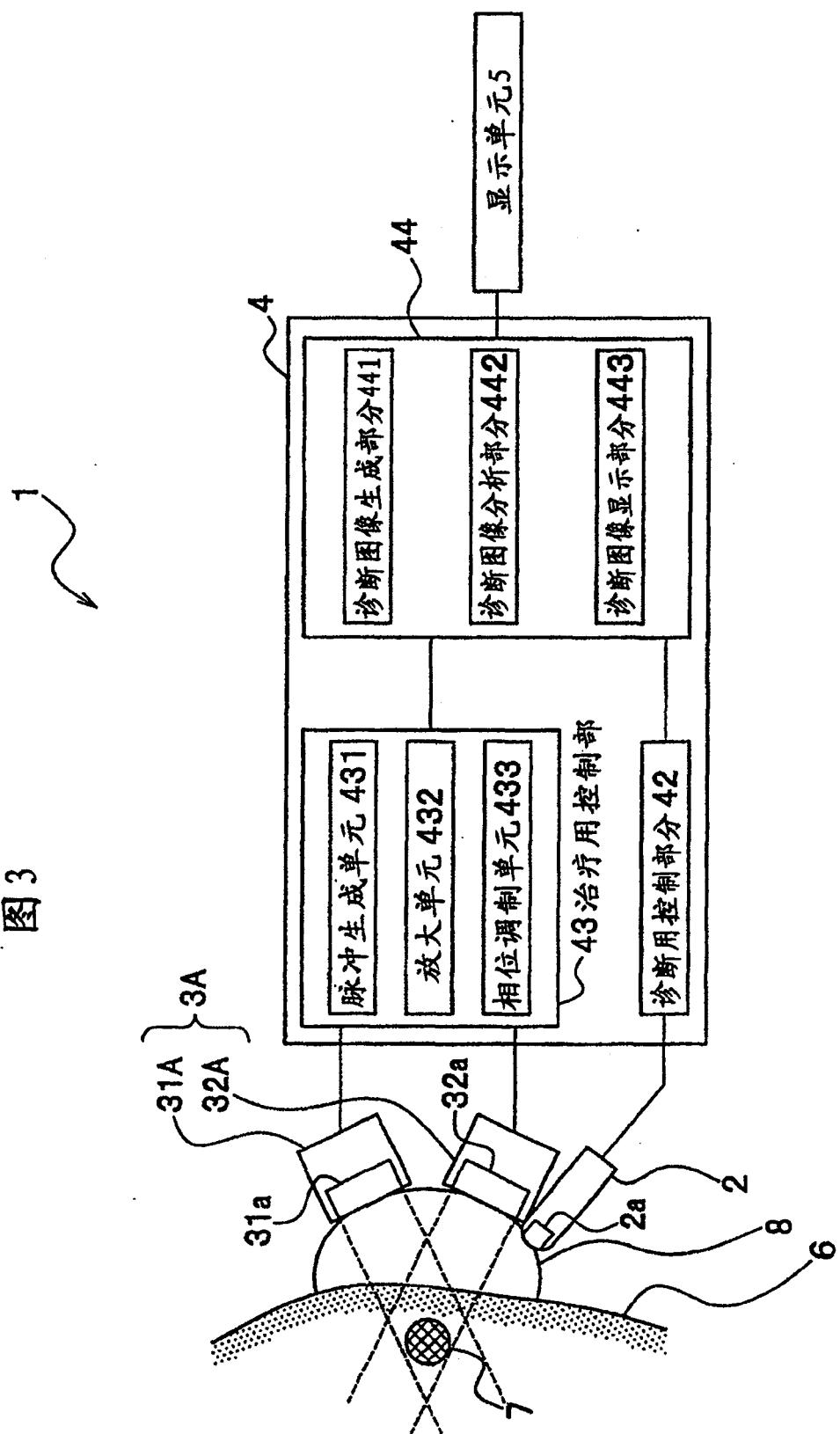


图 4

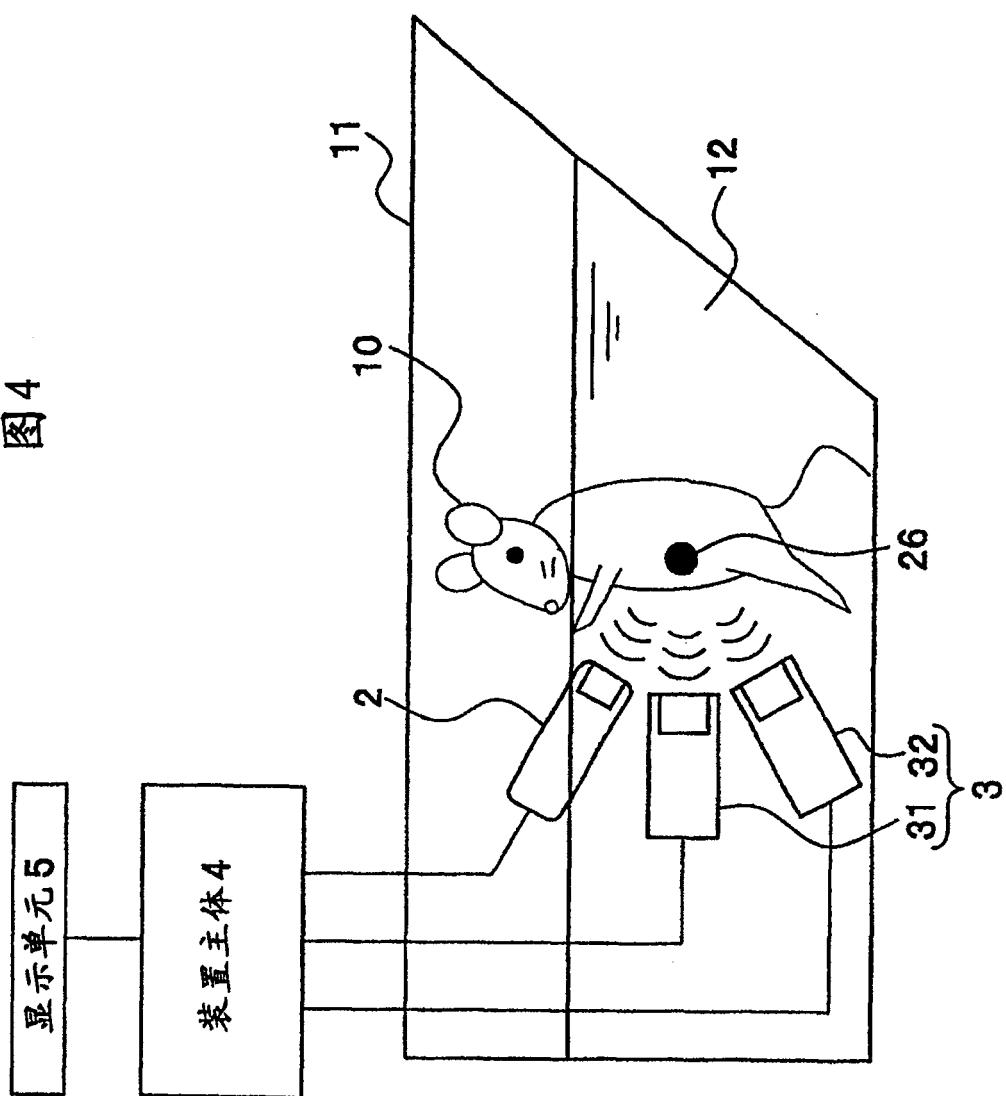


图 5

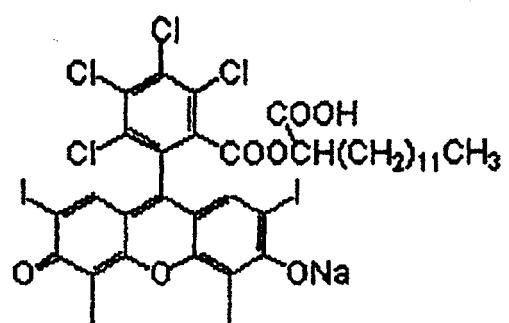


图 6

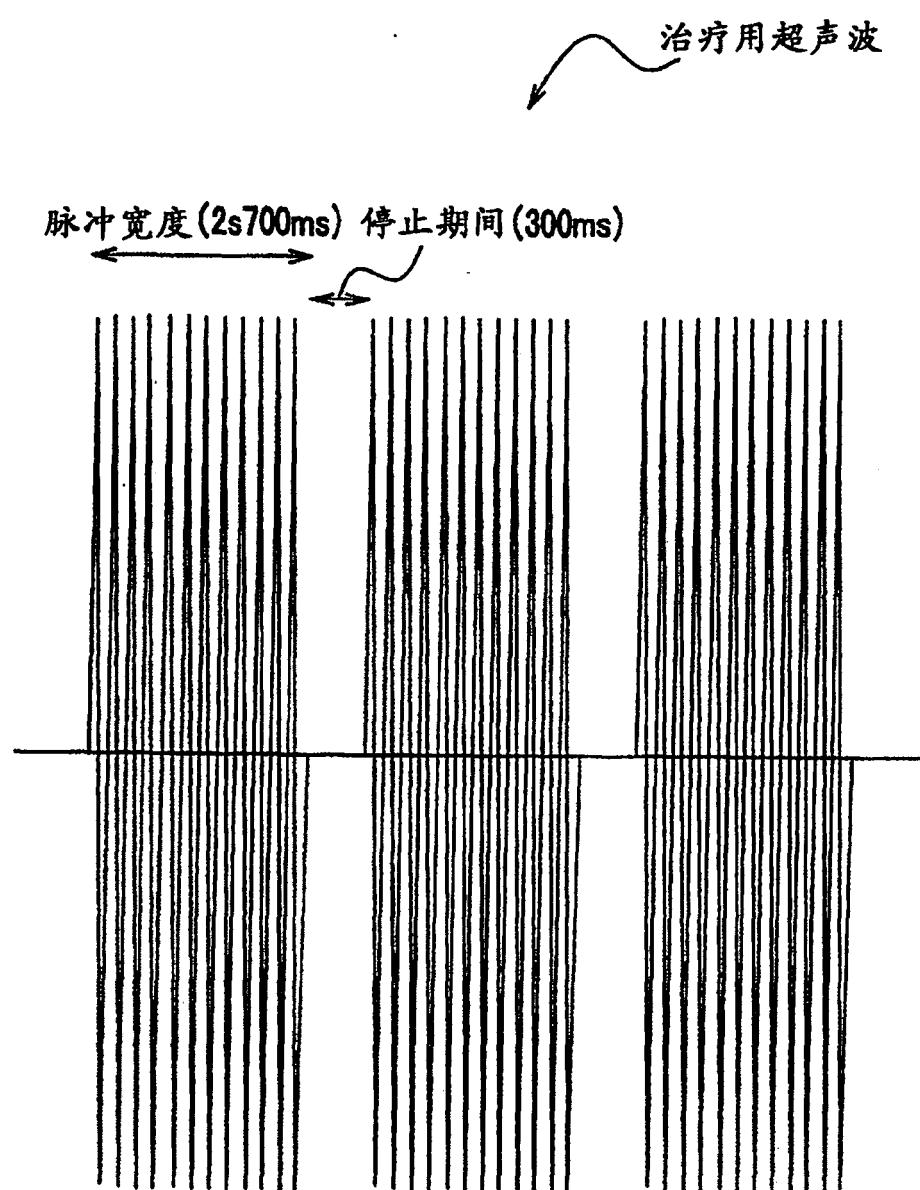


图 7

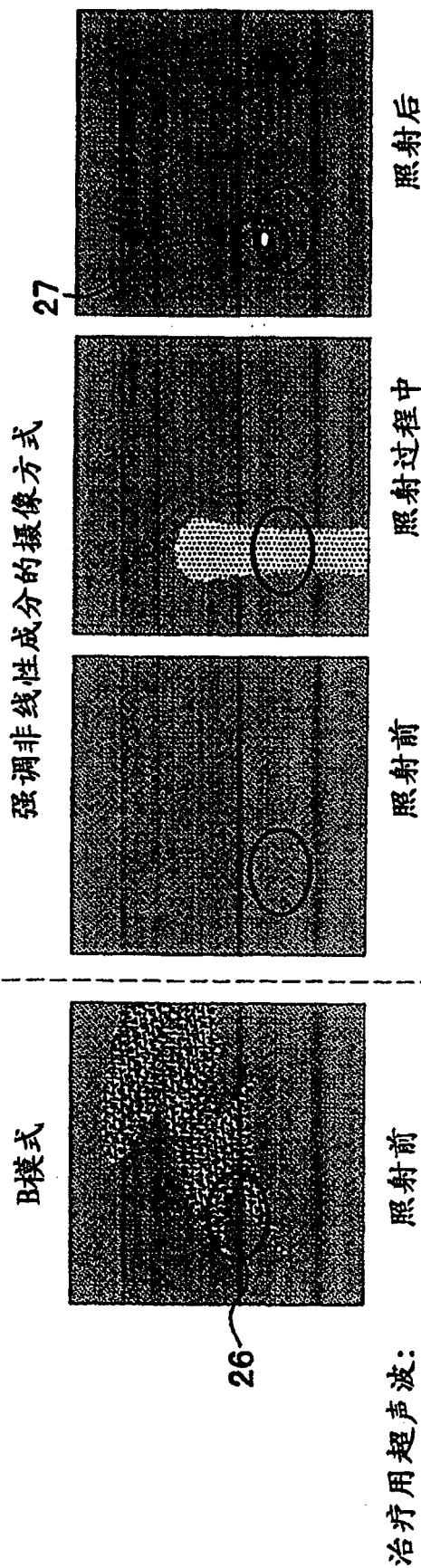


图 8

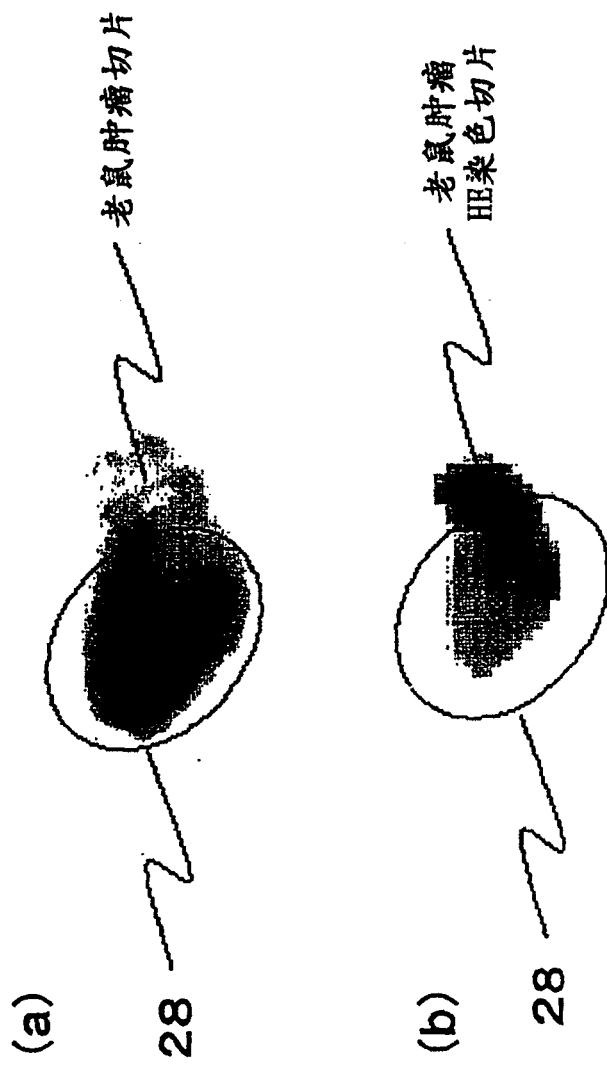


图9

观察结果	治疗效果 ○	治疗效果 ×
○	3例	0例
×	1例	2例

图 10

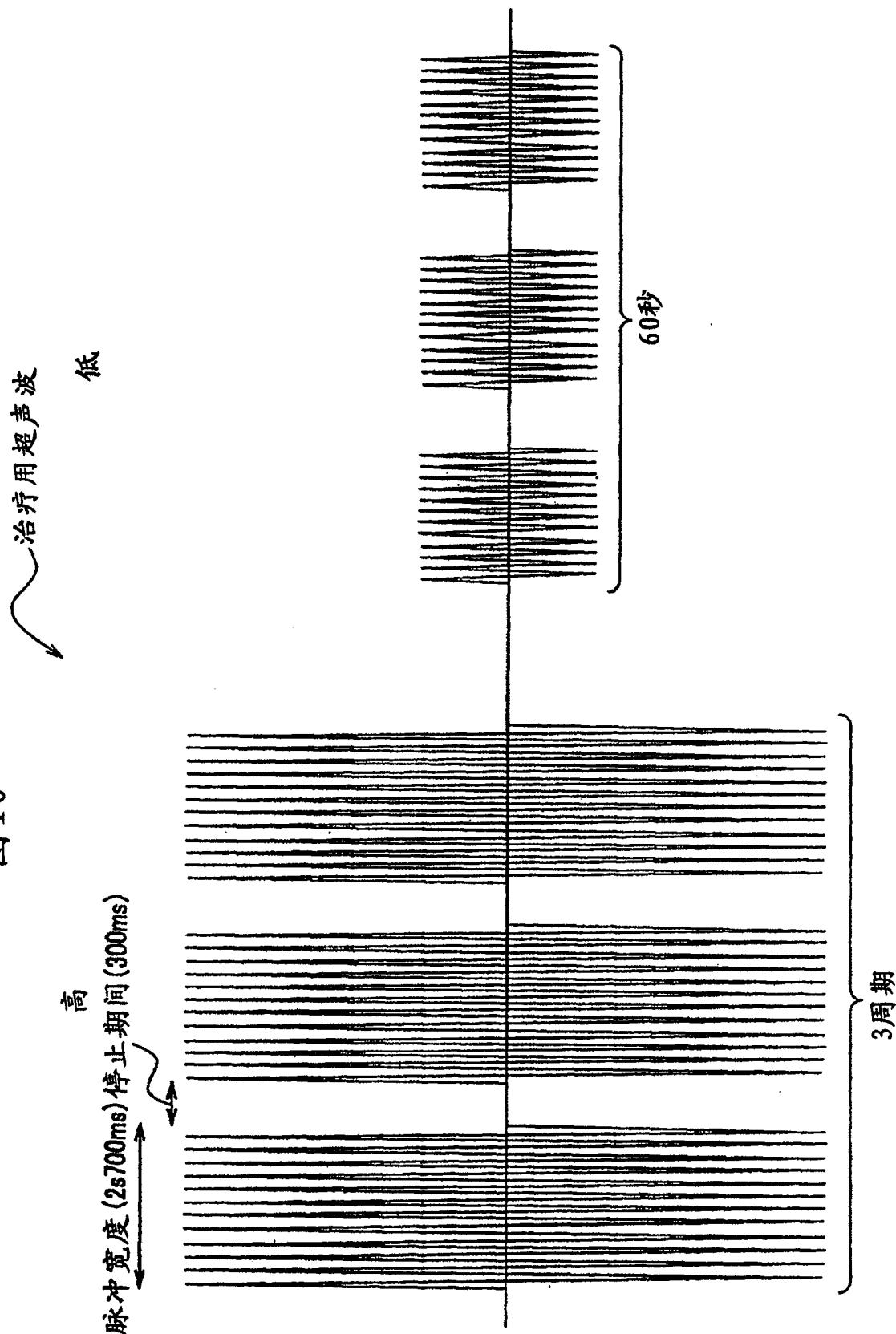


图 11

观察结果	治疗效果 ○	治疗效果 ×
○	5例	0例
×	1例	2例

专利名称(译)	声波化学治疗装置		
公开(公告)号	CN100588373C	公开(公告)日	2010-02-10
申请号	CN200610099774.X	申请日	2006-06-30
[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	杉田奈巳 川畠健一 东隆 梅村晋一郎		
发明人	杉田奈巳 川畠健一 东隆 梅村晋一郎		
IPC分类号	A61B17/22 A61B8/08		
CPC分类号	A61B8/00 A61N7/00 A61M37/0092		
代理人(译)	许海兰		
优先权	2005194238 2005-07-01 JP		
其他公开文献	CN1891167A		
外部链接	Espacenet Sipo		

摘要(译)

本发明提供一种可一边确认通过空化实现的气泡生成一边进行肿瘤等的治疗的装置等，该空化对进行声波化学治疗有效。声波化学治疗装置(1)具有诊断用超声波照射单元(2)、治疗用超声波照射单元(3)、检测超声波回波的回波检测单元(2)、诊断用控制单元(42)、根据检测出的超声波回波生成诊断图像的诊断图像生成单元(441)、及通过治疗用超声波照射单元(3)照射治疗用超声波的治疗用控制单元(43)；其特征在于：治疗用控制单元(43)包含脉冲控制单元(431)，该脉冲控制单元(431)进行按预定脉冲数和停止期间照射治疗用超声波的控制；诊断图像生成单元(441)根据治疗用超声波的停止期间的超声波回波，生成诊断图像。

