

(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 - 145805

(P2002 - 145805A)

(43)公開日 平成14年5月22日(2002.5.22)

(51) Int.Cl ⁷	識別記号	F I	テ-マ-コ-ド* (参考)
A 6 1 K 49/00		A 6 1 K 49/00	C 4 C 0 7 6
9/50		9/50	4 C 0 8 5
// A 6 1 B 8/00		A 6 1 B 8/00	4 C 3 0 1
A 6 1 K 47/06		A 6 1 K 47/06	
47/24		47/24	

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 8 数) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2000 - 337652(P2000 - 337652)

(22)出願日 平成12年11月6日(2000.11.6)

(71)出願人 000005201

富士写真フイルム株式会社

神奈川県南足柄市中沼210番地

(72)発明者 都築 博彦

神奈川県南足柄市中沼210番地 富士写真フ

イルム株式会社内

(74)代理人 100095843

弁理士 釜田 淳爾 (外2名)

Fターム(参考) 4C076 AA62 BB12 DD35 DD63 EE41

FF27 FF54

4C085 HH09 JJ03 KA14 KB39 LL01

LL07

4C301 EE20 LL20

(54)【発明の名称】 超音波散乱体、並びにその選別および検出方法

(57)【要約】

【課題】 サブハーモニックエコー発生の確実性が高い超音波散乱体、特に超音波診断用造影剤を提供すること。

【解決手段】 音圧20kPa~2MPaかつ4波以上連続した複数の高圧超音波を照射した直後から4μsecの間に音圧0.5kPa~10kPaの連続する低圧超音波の透過量が減少して極小透過量(P_m)に達し、該極小透過量(P_m)の該高圧超音波照射直前の該低圧超音波透過量(P₀)に対する比(P_m/P₀)が0.01~0.6であることを特徴とする超音波散乱体。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 音圧20kPa～2MPaかつ4波以上連続した複数の高圧超音波を照射した直後から4μsecの間に音圧0.5kPa～10kPaの連続する低圧超音波の透過量が減少して極小透過量 (P_m) に達し、該極小透過量 (P_m) の該高圧超音波照射直前の該低圧超音波透過量 (P_0) に対する比 (P_m / P_0) が0.01～0.6であることを特徴とする超音波散乱体。

【請求項2】 請求項1の超音波錯乱体を含有することを特徴とする超音波診断用造影剤。

【請求項3】 超音波錯乱体に0.5kPa～10kPaの連続する低圧超音波を照射したときの透過量 (P_0) を求める工程；該超音波錯乱体に音圧20kPa～2Mpaかつ4波以上連続した複数の高圧超音波を照射する工程；該高圧超音波の照射終了から4μsecの間に該超音波錯乱体に音圧0.5kPa～10kPaの連続する低圧超音波を照射したときの極小透過量 (P_m) を求める工程； P_m / P_0 が0.01～0.6である超音波錯乱体を選択する工程を有することを特徴とするサブハーモニックエコーの強い超音波散乱体の選別方法。

【請求項4】 請求項1の超音波散乱体を適用した試料に超音波を照射し、該超音波に対するエコーを検出する工程を含むことを特徴とする超音波散乱体の検出方法。

【請求項5】 請求項1の超音波散乱体を適用した試料に超音波を照射し、該超音波に対するサブハーモニックエコーを検出する工程を含むことを特徴とする超音波散乱体の検出方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、超音波散乱体、超音波診断用造影剤、サブハーモニックエコーの強い超音波散乱体の選別方法、並びに超音波散乱体の検出方法に関し、特に、サブハーモニックエコー(subharmonic echo)発生の確実性が高い超音波錯乱体およびその応用に関する。

【0002】

【従来の技術】近年、胸部ならびに腹部領域の診断において、血流情報を得ることができる超音波診断法が著しく発展している。特に、造影剤を用いる超音波撮像が開発され、より正確な血流情報が得られるようになってきている。これら超音波造影では、直径が1～数μmの多数のマイクロバブルを液体に混入したマイクロバブル造影剤を用いる。マイクロバブルは生体に無害な気体を、生体に無害な物質からなる殻に封入したものとなっている。

【0003】また、超音波撮像装置ではドップラー信号、高調波信号の利用が進み、より多くの組織、血流情報の取得が可能になっている。特に、超音波造影との組み合わせにより血流動態の評価がより正確に行われるようになっている。しかしながら、ドップラー信号の中に

は心筋などの動きの大きい組織からの強い信号があり、高調波信号の中には組織そのものから発生する高調波信号もある。このため、血管内のマイクロバブルのみを検出することはできない。

【0004】そこで、連続する複数の波を有する超音波を照射することにより、血管内にあるマイクロバブルからのみ発生するサブハーモニックエコーに基づいて画像を形成する、いわゆるサブハーモニックイメージングが検討され始めている。また、サブハーモニックを診断装置で強める方法として、特開2000-5167号公報に記載されているように送波する超音波の波形を工夫する方法も提案されている。

【0005】一方、超音波診断用の造影剤としては多くのものが上市もしくは治験中にある。例としては、Echovist[®]、Levovist[®] (Shering AG)、Imagent[®] (Alliancs Pharmaceutical Corp.)、Optison[™] (Molecular Biosystems, Inc.)、EchoGen[™] (SONUS Pharmaceutical, Inc.)、Sonazoid[™] (Nucomed Amersham plc)、Definity[™] (DuPont Pharmaceutical Co.)、SonoVue[™] (Bracco Diagnostics Inc.)、Quantison[?] (Quadrant Healthcare plc)などが挙げられる。これらの造影剤は空気もしくはパーフルオロカーボンの気体を界面活性剤や高分子化合物を包むことにより、粒径数μmの気泡を安定化したマイクロバブルである。これらの造影剤は、薬品としての保管中もしくは注射後の血液中での安定性を保つことを主眼に開発されてきたものであり、サブハーモニックの強度を強める技術は使用されていない。

【0006】また、超音波造影剤に関しては多くの論文 (E.Leen, medicalmudi, 43(3), 17p(1999); Nico de Jong and Folkert J.Ten Cate, Ultrasonics, 34, 587p (1996); P.J.A.Frinking et al, J.Acoust.Soc, 105 (3), 1989p (1999), P.J.A.Frinking and Nico de Jong, J.Acoust.Soc, 105(3), 1989p (1999), P.A.Dayton et al, IEE Trans. Ultrason., 46(1), 220p (1999), A. Bouakaz and K.K.Shung, 1999IEEE Ultrasonics Symposium, 1963pなど)や特許(米国特許5,855,865号明細書、同6,080,386号明細書、同5,948,387号明細書、特表平10-505900号公報、特表2000-501745号公報、特表2000-502047号公報、特表2000-506122号公報など)が開示されているが、サブハーモニックを強める方法はわかっていない。

【0007】マイクロバブルの発生するサブハーモニックエコーの発生メカニズムについては多くの研究が始まっているが、十分な理論的説明がされている状況にはない。最近の研究では、照射された超音波により気泡がカオス的に振動することによるとされている(日超医基礎技術研究会資料 vol.100 No.2 29p; P.M.Shankar et al, J.Acoust.Soc.Am., 106(4), 2104 (1999); Zhen Ye, J.Acoust.Soc.Am., 100(4), 2011 (1996); Nico de Jong et al, 1st US Contrast abstracts, 29p (1999)な

ど)。また、マイクロバブル振動についての解析は希薄溶液系では進んでいるが、実際の超音波造影剤濃度に相当する高濃度領域ではマイクロバブルの集合体(気泡クラウド)としての振る舞いも現れるため希薄系の外掃とならないこともわかってきた(日超医基礎技術研究会資料 vol.100 No.2 1p)。つまり、マイクロバブルからのサブハーモニックエコーは理論的に最適領域が説明できないカオスを発生源としているうえに気泡クラウドとしてさらに複雑な挙動を持つことから、一義的にサブハーモニックエコーの強い超音波散乱体を定義することはできない。

【0008】サブハーモニック強度の検出方法としては受波した波形の高速フーリエ変換(FFT)する方法を用いるが、FFTでは演算時間が長くリアルタイムでの画像表示に適さない問題があった。また、回路的にフィルタリングし目的周波数のみを取得する方法では基本波や高調波に挟まれ複数周波数に発生するサブハーモニックのみを検出することは困難である。

【0009】

【発明が解決しようとする課題】これらの従来技術の問題点を考慮して、本発明は、サブハーモニックエコー発生の確実性が高い超音波散乱体、特に超音波診断用造影剤を提供することを課題とした。また本発明は、サブハーモニックエコーの強い超音波散乱体の選別方法を提供することも課題とした。さらに本発明は、超音波散乱体の検出方法、特に超音波錯乱体を用いた超音波診断方法を提供することも課題とした。

【0010】

【課題を解決するための手段】本発明者は鋭意検討を重ねた結果、高圧超音波照射後に低圧超音波の透過量が特定の範囲内に低下する性質を有する超音波散乱体がサブハーモニックエコー発生の確実性が高いことを見出し、本発明に到達した。

【0011】すなわち本発明は、音圧20kPa~2MPaかつ4波以上連続した複数の高圧超音波を照射した直後から4 μ secの間に音圧0.5kPa~10kPaの連続する低圧超音波の透過量が減少して極小透過量(P_m)に達し、該極小透過量(P_m)の該高圧超音波照射直前の該低圧超音波透過量(P_0)に対する比(P_m/P_0)が0.01~0.6であることを特徴とする超音波散乱体を提供する。本発明の超音波錯乱体は特に超音波診断用造影剤として有用である。

【0012】また本発明は、超音波錯乱体に0.5kPa~10kPaの連続する低圧超音波を照射したときの透過量(P_0)を求める工程；該超音波錯乱体に音圧20kPa~2MPaかつ4波以上連続した複数の高圧超音波を照射する工程；該高圧超音波の照射終了から4 μ secの間に該超音波錯乱体に音圧0.5kPa~10kPaの連続する低圧超音波を照射したときの極小透過量(P_m)を求める工程； P_m/P_0 が0.01~0.6である超音波錯乱体を選択する工程を有す

ることを特徴とするサブハーモニックエコーの強い超音波散乱体の選別方法も提供する。

【0013】さらに本発明は、上記超音波散乱体を適用した試料に超音波を照射し、該超音波に対するエコー(特にサブハーモニックエコー)を検出する工程を含むことを特徴とする超音波散乱体の検出方法も提供する。

【0014】

【発明の実施の形態】以下において、本発明の超音波散乱体、超音波診断用造影剤、サブハーモニックエコーの強い超音波散乱体の選別方法、および超音波散乱体の検出方法について詳細に説明する。なお、本明細書において「~」はその前後に記載される数値をそれぞれ最小値および最大値として含む範囲を示す。

【0015】まず、本発明の超音波散乱体について説明する。本発明の超音波散乱体は、高圧超音波を照射した直後から4 μ secの間に低圧超音波の透過量が減少して極小透過量(P_m)に達し、該極小透過量(P_m)の該高圧超音波照射直前の該低圧超音波透過量(P_0)に対する比(P_m/P_0)が0.01~0.6、好ましくは0.01~0.4であることを特徴とする。

【0016】本発明の超音波散乱体は、上記条件を満たすものであれば、その構成の詳細は特に制限されない。好ましい態様は以下に示すとおりである。本発明の超音波散乱体の粒子サイズは、円相当径平均値として0.01 μ m~100 μ mであることが好ましい。特に、本発明の超音波散乱体を超音波診断用造影剤として用いるときは、0.05 μ m~20 μ mであることが好ましく、0.05 μ m~10 μ mであることがさらに好ましい。

【0017】超音波診断用造影剤は静脈注射により、人体に注入され患部に到達するタイミングで診断するのが通例である。ここで、該造影剤である超音波散乱体が大きすぎると末梢血管の閉塞を起こす危険があり、小さすぎると血球などの生体内超音波散乱体との信号強度が近づき得られたエコー信号の解析が困難となる。したがって、超音波散乱体の粒子サイズは、適用する患者の年齢、疾患の種類、血圧、血液粘度などの条件を考慮して最適な範囲を決定することが望ましい。

【0018】本発明の超音波散乱体の材料は、分散媒や水や血液などの超音波散乱体を注入する液体と音響インピーダンスが異なるものであればいかようにもよいが、気体、気体含有粒子、超音波散乱体を注入する液体の温度で気化する粒子、ならびに超音波照射により気化する粒子が好ましい。本発明に用いる気体としては、例えば空気；窒素；酸素；二酸化炭素；水素；亜酸化窒素；不活性ガス(例えばヘリウム、アルゴン、キセノン又はクリプトン)；フッ化硫黄(例えば六フッ化硫黄、十フッ化二硫黄、トリフルオロメチル硫黄ペンタフルオリド)；六フッ化セレンウム；ハロゲン化されていてもよいシラン(例えばテトラメチルシラン)；アルカン(例えばメタン、エタン、プロパン、ブタン又はペンタ

ン)、シクロアルカン(例えばシクロブタン又はシクロペンタン)、アルケン(例えばプロペン又はブテン)、又はアルキン(例えばアセチレン)などの低分子炭化水素(炭素数7以下が好ましい);エーテル;ケトン;エステル;ハロゲン化低分子炭化水素(炭素数7以下が好ましい);又は上記化合物のいずれかの混合物を挙げることができる。

【0019】ハロゲン化ガスのハロゲン原子の少なくとも幾つかはフッ素原子であるのが好ましい。従って生体許容性のハロゲン化炭化水素ガスとしては、例えばプロモクロロジフルオロメタン、クロロジフルオロメタン、ジクロロジフルオロメタン、プロモトリフルオロメタン、クロロトリフルオロメタン、クロロペンタフルオロエタン、ジクロロテトラフルオロエタン及びパーフルオロカーボンを挙げることができる。パーフルオロカーボンとしては、例えばパーフルオロアルカン(例えばパーフルオロメタン、パーフルオロエタン、パーフルオロプロパン、パーフルオロブタン、パーフルオロペンタン、パーフルオロヘキサン及びパーフルオロヘプタンであり、例えばパーフルオロイソブタンとパーフルオロ-n-ブタンとの混合物のように2以上の異性体の混合物も含む);パーフルオロアルケン(例えばパーフルオロプロペン、パーフルオロブテン(例えばパーフルオロブタ-2-エン)及びパーフルオロブタジエン);パーフルオロアルキン(例えばパーフルオロブタ-2-イン);及びパーフルオロシクロアルカン(例えばパーフルオロシクロブタン、パーフルオロメチルシクロブタン、パーフルオロジメチルシクロブタン、パーフルオロトリメチルシクロブタン、パーフルオロシクロペンタン、パーフルオロメチルシクロペンタン、パーフルオロジメチルシクロペンタン、パーフルオロシクロヘキサン、パーフルオロメチルシクロヘキサン及びパーフルオロシクロヘプタン)を挙げることができる。その他のハロゲン化ガスとして、フッ素化(過フッ素化)されたケトン(例えばパーフルオロアセトン)や、フッ素化(過フッ素化)されたエーテル(例えばパーフルオロジエチルエーテル)を挙げることができる。

【0020】本発明の超音波錯乱体に用いる気体として好ましいのはパーフルオロアルカンであり、特にパーフルオロプロパン、パーフルオロブタン、パーフルオロペンタン又はパーフルオロヘキサンが好ましい。

【0021】本発明の超音波錯乱体に用いる気体はシェルによって安定化されていることが好ましい。シェル材としては、界面活性剤、天然あるいは合成高分子化合物、両親媒性物質などいかなるものであってもよいが、超音波診断用造影剤として使用するにはいわゆる生体適合性化合物が好ましく、接触により血液を凝固させないものがさらに好ましく、生分解性であることが特に好ましい。シェル材として用いる両親媒性物質としては、リン脂質(例えばレシチン、ジパルミトイルフォスファチジルコ

リン、ジパルミトイルフォスファチジル酸ナトリウム、ジパルミトイルフォスファチジルエタノールアミンポリエチレングリコールエーテルなど)、高級カルボン酸(例えばラウリン酸、ラウリン酸ナトリウム、パルミチン酸、パルミチン酸カリウム、ステアリン酸、アラキジン酸、ベヘン酸など)、高級アルコール(例えばステアリールアルコール、パルミトイルアルコールなど)、高級アミン(例えばステアリルアミンなど)などが挙げられる。高分子化合物としては天然高分子化合物(例えばゼラチン、コラーゲン、アルブミン、キトサン、寒天、絹フィブロイン、澱粉、セルロース、デキストランなど)、化学修飾天然高分子(例えばアセチル化ゼラチン、フタル化ゼラチン、酵素分解低分子ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースなど)、合成高分子化合物(例えばポリ乳酸、ポリ乳酸酪酸共重合体、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、ポリエチレングリコールプロピレングリコール共重合体、尿素樹脂、ナイロン、ポリアクリル酸ポリエチレングリコールエステルなど)、アニオン界面活性剤(例えばドデシルスルホン酸ナトリウム、スルホコハク酸ジイソブチルエステル、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウムなど)、ノニオン界面活性剤(例えば低分子量ポリエチレングリコール、ノニルフェノールポリエチレングリコール、低分子ポリエチレングリコールプロピレングリコール共重合体、アルキル修飾糖類など)、カチオン界面活性剤、フッ素系界面活性剤などが挙げられる。これらは単独で用いてもよいし、複数を併用してもよい。本発明で用いるシェル材は架橋、変性等により安定化されていることが好ましく、その方法は化学反応、熱、紫外線照射、放射線照射などいかなる手段でもよい。

【0022】本発明の超音波散乱体は、分散体として用いることが好ましい。分散する際に用いる分散媒は、超音波散乱体を経時で変性させないものであればいかなるものであってもよいが、超音波診断用の造影剤として用いる場合は生理食塩水を主成分とすることが好ましい。また、該分散媒には粘度調整の目的などのために多価アルコール(例えばグリセリン、プロピレングリコール、エチレングリコール)、糖類(例えばブドウ糖、果糖など)、多糖類(デキストランなど)、または水溶性高分子(例えばポリビニルアルコール、ゼラチン、アルブミンなど)を添加してもよい。

【0023】本発明の超音波散乱体は、サブハーモニックエコー発生の確実性が高い超音波散乱体である。したがって、本発明の条件を満たすか否かを確認することによって、サブハーモニックエコー発生の確実性が高い超音波散乱体を選別することが可能である。本発明のサブハーモニックエコーの強い超音波散乱体の選別方法はこのような観点から提供されたものであり、少なくとも以下の4工程を含む。

【0024】(第1工程)超音波錯乱体に0.5kPa~10kPaの連続する低圧超音波を照射したときの透過量(P_0)を求める工程;

(第2工程)該超音波錯乱体に音圧20kPa~2Mpaかつ4波以上連続した複数の高圧超音波を照射する工程;

(第3工程)該高圧超音波の照射終了から4 μ secの間に該超音波錯乱体に音圧0.5kPa~10kPaの連続する低圧超音波を照射したときの極小透過量(P_m)を求める工程;

(第4工程) P_m/P_0 が0.01~0.6である超音波錯乱体を選択する工程

【0025】本明細書でいう高圧超音波は、音圧20kPa~2Mpaかつ4波以上連続した複数の音波である。音圧の好ましい範囲は40kPa~1.5MPaであり、連続する波の数としては4波~100波が好ましく、さらに好ましくは10波~50波である。本発明でいう低圧超音波は、音圧0.5kPa~10kPaの連続した複数の音波である。音圧の好ましい範囲は0.5kPa~5kPaであり、連続する波の数としては10波~200波が好ましく、さらに好ましくは20波~100波である。高圧超音波と低圧超音波の周波数は、それぞれ0.5MHz~30MHzであることが好ましく、1MHz~10MHzであることがより好ましい。低圧超音波の周波数と高圧超音波の周波数は異なってもよいが、同一であることが好ましい。

【0026】超音波錯乱体に対する低圧超音波と高圧超音波の照射方法の具体例を図1を参照しながら説明する。ただし、本発明における低圧超音波と高圧超音波の照射方法は、図1に示す態様に限定されるものではない。水槽101中に純水102を張り、純水中にトランスデューサー121、ハイドロホン123、寒天製の器であるセル111を沈める。寒天セル111内部には超音波散乱体分散液113を注入する。超音波散乱体分散液は攪拌子112によって適宜攪拌可能となっている。トランスデューサー121には任意波形発生装置122より信号が送られ送信超音波が発振する。任意波形発生装置122はトランスデューサー121に信号を送信すると同時にオシロスコープ124にトリガー信号を送信する。オシロスコープ124は任意波形発生装置122から送信されたトリガー信号によりハイドロホン123が受波した信号を取り込む。コンピューター125はオシロスコープ124に接続されており、ハイドロホンの受信波形を解析する。

【0027】任意波形発生装置122よりトランスデューサー121に送信される信号の一例を図2に示すが、本発明で送信される信号は図2の態様に限定されるものではない。まず、低圧超音波用信号201が送られ、その後連続して高圧超音波用信号202が送られる。さらに連続して低圧超音波用信号203が送られる。ここで、低圧超音波用信号201ならびに203の電圧と周波数は同一であり、電圧値、周波数ならびに波数はトランスデューサー121が発生する超音波が、上記低圧超音波の要件を充たすよう

に設定される。また、高圧超音波用信号202の電圧値、周波数ならびに波数はトランスデューサー121が発生する超音波が、上記高圧超音波の要件を充たすように設定される。

【0028】本発明において、高圧超音波ならびに低圧超音波はそれぞれ別のトランスデューサーから送信してもよい。この場合、該高圧超音波と低圧超音波は音線が同一軸上から発生されてもよいが、超音波散乱体分散物中で軸が交差していれば音線が軸を異としていてもよい。

【0029】本発明の好ましい実施態様では、まず、図1で説明した方法によって超音波透過信号を測定する。図3に得られる信号の例を示す。超音波信号300において図2の低圧超音波用信号201に対応する低圧超音波が図1の超音波散乱体分散物113を透過したものが高圧超音波照射前の低圧超音波301として現れる。続いて、同様に図2の高圧超音波用信号202に対応する高圧超音波302、さらに低圧超音波用信号203に対応する低圧超音波303が現れる。こうして得た信号301について極大値の平均を時間に対して0次の直線で表したものが高圧超音波照射前の低圧超音波放落線311であり、信号303について極大値をつないだものが高圧超音波照射後の低圧超音波放落線312である。この高圧超音波照射後の低圧超音波放落線312から高圧超音波照射終了直後から4 μ secの範囲での高圧超音波照射後の低圧超音波極小点313を求め、その音圧(P_m)を高圧超音波照射前の低圧超音波放落線311の値(P_0)で除し該連続する低圧超音波の透過量の減少比(P_m/P_0)とする。

【0030】具体的に図3における値を求めると、低圧超音波は高圧超音波の照射前に0.63kPaであり、高圧超音波照射により高圧超音波照射終了後0.7 μ secで透過極小0.2kPaとなっている。このことから本発明の透過量極小値は該高圧超音波照射直前の該低圧超音波透過に対して0.32となっている。このような方法により測定対象した超音波錯乱体の P_m/P_0 を求め、その値が0.01~0.6である超音波錯乱体を選択することにより、サブハーモニックエコーの強い超音波散乱体の選別することができる。

【0031】 P_m/P_0 が0.01~0.6である本発明の超音波散乱体は、超音波エコーを用いた画像取得方法に有効に用いられる。すなわち、本発明の超音波散乱体を試料に適用し、その試料に対して超音波を照射してエコーを取得すれば、本発明の超音波散乱体の存在箇所や分散状態を容易に検出することができる。超音波エコー取得方法はいかような方法でもよいが、サブハーモニックエコー法において本発明の効果が顕著に現れる。特に、本発明の超音波錯乱体を血液などの液体部分に注入すれば、その流れの状態を効果的に確認することができる。このため、本発明の超音波錯乱体は特に超音波診断用造影剤として好適に用いられる。

【0032】

【実施例】以下に実施例と比較例を挙げて本発明の特徴をさらに具体的に説明する。以下の実施例に示す材料、使用量、割合、処理内容、処理手順等は、本発明の趣旨を逸脱しない限り適宜変更することができる。したがって、本発明の範囲は以下に示す具体例により限定的に解釈されるべきものではない。

【0033】実施例1(超音波散乱体の調製)

1) アルブミンシェルを有した C_3F_8 気泡の調製
ヒト血清アルブミン(ALB)5gを生理食塩水100mlに溶解し、 C_3F_8 ガスを口径20 μ mのノズルから線速度20m/secで注入した。こうして得たシェル付気泡をWhatman^R製サイクロポアメンブレン(親水性ポリカーボネートメンブレンタイプ、孔径10 μ m)で粗大粒子を除去しCA01を得た。CA01においてALB 5gとともにエアロゾールOT(アメリカンサイアナミド社製)50mgを添加したものをCA02、ドデシルスルホン酸ナトリウム(SDS)100mgを添加したものをCA03、ゼラチン(gel)1gを添加したものをCA04とした。また、CA01に対してグルタルアルデヒド(GA)0.1g添加したものをCA05、尿素(UR)5gを添加したものをCA06とした。さらに、CA01~06をWhatman^R製サイクロポアメンブレン(親水性ポリカーボネートメンブレンタイプ、孔径5 μ m)で濾別したものをCA11~16とした。表1に示した平均粒子サイズの粒子が得られた。

【0034】2) リン脂質を有した C_3F_8 気泡の調製

ジパルミトイルフォスファチジルコリン24.9mg、ジパルミトイルフォスファチジル酸ナトリウム2.8mg、ジパルミトイルフォスファチジエタノールアミン2.3mgを生理食塩水6mlに分散し、 C_3F_8 ガスを口径20 μ mのノズルから線速度20m/secで注入した。こうして得たシェル付気泡をWhatman^R製サイクロポアメンブレン(親水性ポリカーボネートメンブレンタイプ、孔径10 μ m)で粗大粒子を除去しCA21を得た。さらに、Whatman^R製サイクロポアメンブレン(親水性ポリカーボネートメンブレンタイプ、孔径5 μ m)で濾別したものをCA22とした。表1に示した平均粒子サイズの粒子が得られた。

【0035】実施例2(超音波透過量の測定)

図1において、トランスデューサー121を日本パナメトリックス社製A381S、任意波形発生装置122をテクトロニクス社製AWG2021、ハイドロホン123を東レテクノ社製大口

径PVDFハイドロホン、オシロスコープ124を岩通社製Bringoとして測定した。また、高圧超音波照射前の低圧超音波を周波数3.5MHz、音圧2.5kPa、42波バースト、高圧超音波を音圧周波数3.5MHz、50kPa、14波バースト、さらに高圧超音波照射後の低圧超音波を周波数3.5MHz、音圧2.5kPa、42波バーストとなるように、任意波形発生装置の信号を作製した。

【0036】実施例3(超音波散乱の測定)

超音波散乱体の超音波散乱信号を解析するために図4の装置を作製した。水槽401中に純水402を張り、純水中にトランスデューサー421、ハイドロホン423、寒天製の器であるセル411を沈めた。寒天セル411内部には超音波散乱体分散液413を純水で1/5000希釈して注入した。超音波散乱体分散液は攪拌子412によって適宜攪拌可能とした。トランスデューサー421には任意波形発生装置422より信号を送り、送信超音波を発振させた。任意波形発生装置422はトランスデューサー421に信号を送信すると同時にオシロスコープ424にトリガー信号を送信した。オシロスコープ424は任意波形発生装置422から送信されたトリガー信号によりハイドロホン423が受波した信号を取り込むようにした。コンピューター425はオシロスコープ424に接続されており、ハイドロホンの受信波形をFFT変化し周波数解析することで、送信波と同一周波数の基本波散乱(fundH)、1/2倍周波数のサブハーモニック散乱(subH)を計算し、fundHに対するsubH強度をdB単位で求めた。

【0037】図4において、トランスデューサー421を日本パナメトリックス社製A381S、任意波形発生装置422をテクトロニクス社製AWG2021、ハイドロホン423を東レテクノ社製大口径PVDFハイドロホン、オシロスコープ424を岩通社製Bringoとして測定した。また、送信超音波を周波数3.5MHz、音圧50kPa、42波バーストとなるように、任意波形発生装置の信号を作製した。

【0038】実施例1で調製した超音波散乱体を上記手法で測定した結果を表1に示す。なお、表中の極小時間は、高圧超音波照射終了から低圧超音波極小点に達するまでの時間を示す。表1から本発明の超音波散乱体のsubHが強いことがわかる。

【0039】

【表1】

超音波 散乱体	シェル 材質	濾過 孔径 (μm)	平均粒子 サイズ (μm)	極小時間 (μsec)	極小値	subH (dB)	備考
CA01	ALB	10	5.5	0.4	0.65	無	比較例
CA02	ALB+OT	10	3.5	0.6	0.50	-20	本発明
CA03	ALB+SDS	10	4.0	0.6	0.80	無	比較例
CA04	ALB+gel	10	5.5	0.7	0.28	5	本発明
CA05	ALB+GA	10	5.5	0.8	0.80	無	比較例
CA06	ALB+UR	10	6.0	0.7	0.32	0	本発明
CA11	ALB	5	3.0	0.3	0.75	無	比較例
CA12	ALB+OT	5	2.5	0.4	0.65	無	比較例
CA13	ALB+SDS	5	2.5	0.6	0.55	-30	本発明
CA14	ALB+gel	5	3.0	0.8	0.65	無	比較例
CA15	ALB+GA	5	3.0	0.8	0.80	無	比較例
CA16	ALB+UR	5	2.5	0.6	0.45	-5	本発明
CA21	リン脂質	10	7.5	1.5	0.80	無	比較例
CA22	リン脂質	5	2.0	0.6	0.55	-10	本発明

【0040】

【発明の効果】本発明の超音波錯乱体はサブハーモニックエコー発生の確実性が高いため、特に超音波診断用造影剤として有用である。また、本発明の超音波診断方法によれば、特に生体内の血流情報をよりの確に得ることができる。さらに、本発明の選別方法によれば、このような有用な超音波錯乱体を容易に選別することが可能である。

【図面の簡単な説明】

【図1】 本発明の実施形態における散乱体超音波透過測定の一例のブロック図である。

【図2】 本発明の実施形態における任意波形発生装置からトランスデューサーへ送信される信号の一例である。

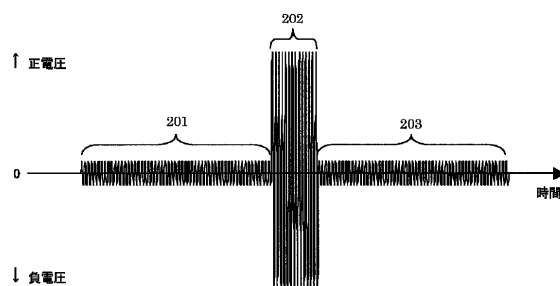
【図3】 本発明の実施形態における受信超音波の音圧波形およびそれに対応した信号処理の一例を示す波形図である。

【図4】 本発明の実施形態における散乱体超音波透過測定の一例のブロック図である。

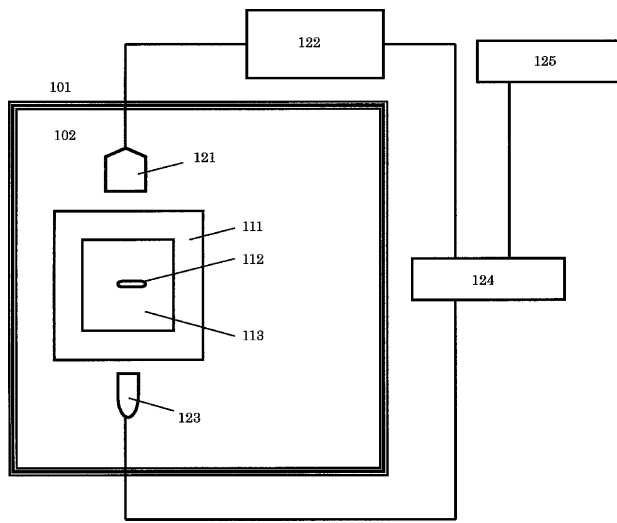
【符号の説明】

- 101、401 水槽
- 102、402 純水
- 111、411 寒天セル
- 112、412 攪拌子
- 113、413 超音波錯乱体分散液
- 121、421 トランスデューサー
- 122、422 任意波形発生装置
- 123、423 ハイドロホン
- 124、424 オシロスコープ
- 125、425 コンピューター
- 201 低圧超音波用信号
- 202 高圧超音波用信号
- 203 低圧超音波用信号
- 300 超音波信号
- 301 高圧超音波照射前の低圧超音波
- 302 高圧超音波
- 303 高圧超音波照射後の低圧超音波
- 311 高圧超音波照射前の低圧超音波音圧放落線
- 312 高圧超音波照射後の低圧超音波音圧放落線
- 20 313 高圧超音波照射後の低圧超音波極小点

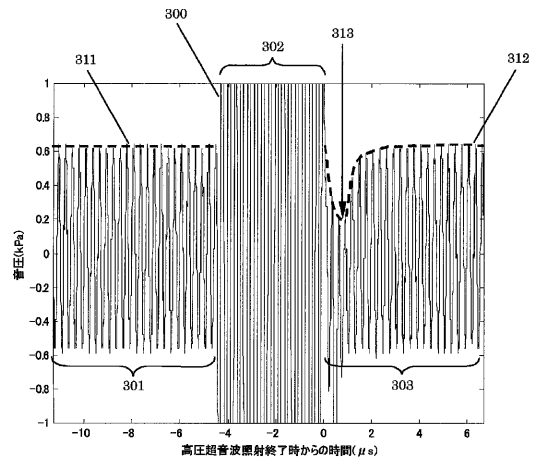
【図2】



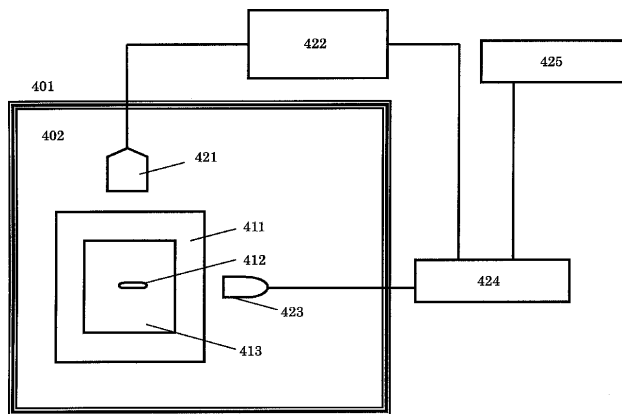
【図1】



【図3】



【図4】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷
A 6 1 K 47/42

識別記号

F I
A 6 1 K 47/42

テ-マコード(参考)

专利名称(译)	超声波散射体，其选择和检测方法		
公开(公告)号	JP2002145805A	公开(公告)日	2002-05-22
申请号	JP2000337652	申请日	2000-11-06
[标]申请(专利权)人(译)	富士胶片株式会社		
申请(专利权)人(译)	富士胶片有限公司		
[标]发明人	都築博彦		
发明人	都築 博彦		
IPC分类号	A61K9/50 A61B8/00 A61K47/06 A61K47/24 A61K47/42 A61K49/00		
FI分类号	A61K49/00.C A61K9/50 A61B8/00 A61K47/06 A61K47/24 A61K47/42 A61K49/00 A61K49/22		
F-TERM分类号	4C076/AA62 4C076/BB12 4C076/DD35 4C076/DD63 4C076/EE41 4C076/FF27 4C076/FF54 4C085/HH09 4C085/JJ03 4C085/KA14 4C085/KB39 4C085/LL01 4C085/LL07 4C301/EE20 4C301/LL20 4C601/DE06 4C601/DE08 4C601/EE30 4C601/LL40		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

解决的问题：提供一种高度确定产生次谐波回波的超声散射体，尤其是用于超声诊断的造影剂。解决方案：在连续辐射多个声压为20 kPa至2 MPa的高压超声波并依次照射四个或更多波之后，声压为0.5 kPa至10 kPa的连续低压超声波的数量减少4μsec，并实现了最小透射率。(P米)，最小透射量(P米)与高压超声辐照之前的低压超声透射量(P0)之比(P米/P0)是0.01到0.6的超声波散射体。

12

超音波 散乱体	シェル 材質	濾過 孔径 (μm)	平均粒子 サイズ (μm)	極小時間 (μsec)	種小値	subH (dB)	備考
CA01	ALB	10	5.5	0.4	0.65	無	比較例
CA02	ALB+OT	10	3.5	0.6	0.50	-20	本発明
CA03	ALB+SDS	10	4.0	0.6	0.80	無	比較例
CA04	ALB+gel	10	5.5	0.7	0.28	5	本発明
CA05	ALB+GA	10	5.5	0.8	0.80	無	比較例
CA06	ALB+UR	10	6.0	0.7	0.32	0	本発明
CA11	ALB	5	3.0	0.3	0.75	無	比較例
CA12	ALB+OT	5	2.5	0.4	0.65	無	比較例
CA13	ALB+SDS	5	2.5	0.6	0.55	-30	本発明
CA14	ALB+gel	5	3.0	0.8	0.65	無	比較例
CA15	ALB+GA	5	3.0	0.8	0.80	無	比較例
CA16	ALB+UR	5	2.5	0.6	0.45	-5	本発明
CA21	リン脂質	10	7.5	1.5	0.80	無	比較例
CA22	リン脂質	5	2.0	0.6	0.55	-10	本発明