

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4956206号
(P4956206)

(45) 発行日 平成24年6月20日(2012.6.20)

(24) 登録日 平成24年3月23日(2012.3.23)

(51) Int.Cl. F I
A 6 1 M 37/00 (2006.01) A 6 1 M 37/00
A 6 1 B 8/00 (2006.01) A 6 1 B 8/00

請求項の数 39 (全 17 頁)

(21) 出願番号	特願2007-15197(P2007-15197)	(73) 特許権者	000003078 株式会社東芝
(22) 出願日	平成19年1月25日(2007.1.25)		東京都港区芝浦一丁目1番1号
(65) 公開番号	特開2008-178590(P2008-178590A)	(73) 特許権者	594164542 東芝メディカルシステムズ株式会社
(43) 公開日	平成20年8月7日(2008.8.7)		栃木県大田原市下石上1385番地
審査請求日	平成22年1月25日(2010.1.25)	(74) 代理人	100091351 弁理士 河野 哲
		(74) 代理人	100088683 弁理士 中村 誠
		(74) 代理人	100108855 弁理士 蔵田 昌俊
		(74) 代理人	100075672 弁理士 峰 隆司

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 超音波診断装置、超音波治療用物質導入装置及び超音波走査制御プログラム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

印加される駆動信号にตอบสนองして、被検体の治療対象領域における複数の超音波走査方向の各々に対して超音波画像取得のための第1の超音波送信又はソノレーションを発生させるための第2の超音波送信を行い、当該超音波走査方向の各々から前記第1の超音波送信に基づく第1のエコー信号又は前記第2の超音波送信に基づく第2のエコー信号を受信する複数の超音波振動子を備えた超音波プローブと、

前記各超音波振動子に前記駆動信号を供給する駆動手段と、

受信した前記第1のエコー信号に基づいて、超音波画像を生成する画像生成手段と、

生成された超音波画像を表示する表示手段と、

前記第2のエコー信号に基づいて前記治療対象領域におけるソノレーションの誘発可能性を評価する評価手段と、

前記誘発可能性の評価結果にตอบสนองして、前記被検体内の治療対象領域にソノレーションを発生させるための前記第2の超音波送信を実行するように、前記駆動手段を制御する制御手段と、

を具備することを特徴とする超音波診断装置又は超音波治療用物質導入装置。

【請求項2】

前記制御手段は、前記ソノレーションを発生させるために、前記治療対象領域における送信超音波の空間的エネルギー密度又は時間的エネルギー密度を調整するように、前記駆動手段を制御することを特徴とする請求項1記載の超音波診断装置又は超音波治療用物

質導入装置。

【請求項 3】

前記制御手段は、送信超音波の空間的エネルギー密度が前記治療対象領域で均等となるように又は前記治療対象領域の少なくとも一部に集中するように、前記駆動手段を制御することを特徴とする請求項 2 記載の超音波診断装置又は超音波治療用物質導入装置。

【請求項 4】

前記制御手段は、前記超音波送信における走査線位置をフレーム単位でずらすように、前記駆動手段を制御することを特徴とする請求項 2 又は 3 記載の超音波診断装置又は超音波治療用物質導入装置。

【請求項 5】

前記制御手段は、前記超音波送信における走査線密度又はパルス繰り返し周波数の少なくとも一方が変化するように、前記駆動手段を制御することを特徴とする請求項 2 又は 3 記載の超音波診断装置又は超音波治療用物質導入装置。

【請求項 6】

前記制御手段は、送信超音波のエネルギー密度が前記治療対象領域において時間的に均等となるように又は特定の時間帯に集中するように、前記駆動手段を制御することを特徴とする請求項 2 記載の超音波診断装置又は超音波治療用物質導入装置。

【請求項 7】

前記制御手段は、前記送信超音波の周波数が経時的に変化するように、前記駆動手段を制御することを特徴とする請求項 6 記載の超音波診断装置又は超音波治療用物質導入装置。

【請求項 8】

前記制御手段は、スライス方向 / スキャン方向のビーム幅が広い送信超音波を形成するように、前記駆動手段を制御することを特徴とする請求項 1 乃至 7 のうちいずれか一項記載の超音波診断装置又は超音波治療用物質導入装置。

【請求項 9】

前記制御手段は、前記治療対象領域の深さ及び前記被検体毎の減衰特性の少なくとも一方に基づいて超音波送信時間、送信超音波周波数、送信超音波音圧の少なくとも一つを調整するように、前記駆動手段を制御することを特徴とする請求項 1 乃至 8 のうちいずれか一項記載の超音波診断装置又は超音波治療用物質導入装置。

【請求項 10】

前記評価手段は、前記治療対象領域からのエコー信号に基づいて計算された造影剤崩壊に相関する指標を用いて、前記被検体内のソノレーションの誘発可能性を評価することを特徴とする請求項 1 乃至 9 のうちいずれか一項記載の超音波診断装置又は超音波治療用物質導入装置。

【請求項 11】

前記評価手段は、前記治療対象領域からのエコー信号の強度の経時的変化に基づいて、前記被検体内における導入治療用物質の到達度又は充満度を評価することを特徴とする請求項 1 乃至 10 のうちいずれか一項記載の超音波診断装置又は超音波治療用物質導入装置。

【請求項 12】

前記評価手段は、前記治療対象領域からのエコー信号の強度の経時的変化に基づいて、前記被検体内への導入治療用物質の導入度を評価することを特徴とする請求項 1 乃至 11 のうちいずれか一項記載の超音波診断装置又は超音波治療用物質導入装置。

【請求項 13】

前記治療用物質は、遺伝子、タンパク質、生体内物質、薬剤の少なくともいずれかであることを特徴とする請求項 1 乃至 12 のうちいずれか一項記載の超音波診断装置又は超音波治療用物質導入装置。

【請求項 14】

前記超音波プローブは、

10

20

30

40

50

高音圧用特殊プローブ、シングルプローブ、大面積プローブ、カテーテルを備えたプローブ、腹腔鏡を備えた体腔内プローブのいずれかであることを特徴とする請求項 1 乃至 13 のうちいずれか一項記載の超音波診断装置又は超音波治療用物質導入装置。

【請求項 15】

前記被検体内にソノレーションを発生させるための超音波送信における送信条件及び送信プロトコルの少なくとも一方を編集及び登録するための管理手段をさらに具備し、

前記制御手段は、前記管理手段によって登録された送信条件に従って、前記被検体内にソノレーションを発生させるための超音波送信のための制御を実行すること、

を特徴とする請求項 1 乃至 14 のうちいずれか一項記載の超音波診断装置又は超音波治療用物質導入装置。

10

【請求項 16】

前記管理手段は、送信条件及び送信プロトコルの少なくとも一方を、導入治療用物質毎あるいは導入目的毎に登録することを特徴とする請求項 15 記載の超音波診断装置又は超音波治療用物質導入装置。

【請求項 17】

前記治療用物質は、遺伝子、タンパク質、生体内物質、薬剤と生体内を灌流できるマイクロバブルとの混合物質であることを特徴とする特徴とする請求項 1 乃至 12 のうちいずれか一項記載の超音波診断装置又は超音波治療用物質導入装置。

【請求項 18】

前記超音波プローブは、3次元空間を走査可能な2次元アレイプローブあるいは、1次元アレイプローブを機械的に回転あるいは揺動可能なメカニカルプローブのいずれかであることを特徴とする請求項 1 乃至 13 のうちいずれか一項記載の超音波診断装置又は超音波治療用物質導入装置。

20

【請求項 19】

被検体を3次元走査し、3次元空間上に治療対象領域を設定できる制御手段をさらに具備することを特徴とする請求項 18 記載の超音波診断装置又は超音波治療用物質導入装置。

【請求項 20】

3次元空間上の治療対象領域のマイクロバブルからの信号を治療中に観察できる観察用の3次元表示手段をさらに具備することを特徴とする請求項 19 記載の超音波診断装置又は超音波治療用物質導入装置。

30

【請求項 21】

前記被検体は、体外に取り出された移植用臓器又は血管であることを特徴とする請求項 1 乃至 13 のうちいずれか一項記載の超音波診断装置又は超音波治療用物質導入装置。

【請求項 22】

前記評価手段は、前記治療対象領域を観察するための造影剤のバブルの崩壊に related した指標に基づいて、前記ソノレーションの誘発可能性を評価することを特徴とする請求項 1 乃至 21 のうちいずれか一項記載の超音波診断装置又は超音波治療用物質導入装置。

【請求項 23】

前記評価手段は、前記治療対象領域を映像化するための造影剤バブルの崩壊に related した指標が、所定の閾値を超えた場合に前記ソノレーションの誘発可能性有と評価し、

40

前記制御手段は、前記誘発可能性の評価結果に response して、前記被検体内の治療対象領域にソノレーションを発生させるための造影剤バブルと治療用物質を投与した後、前記第2の超音波送信を実行するように、前記駆動手段を制御すること、

を特徴とする請求項 22 記載の超音波診断装置又は超音波治療用物質導入装置。

【請求項 24】

前記制御手段は、前記ソノレーションに用いる造影剤を壊さない程度の超音波送信における第1の送信周波数と、前記ソノレーションを発生させるための超音波送信における第2の送信周波数と、が異なるように、前記駆動手段を制御し、

前記画像生成手段は、前記受信した前記エコー信号のうち前記第1の送信周波数に基づいて弁別されたエコー信号に基づいて、モニタリング画像としての前記超音波画像を生成

50

すること、

を特徴とする請求項 1 乃至 2 3 のうちいずれか一項記載の超音波診断装置又は超音波治療用物質導入装置。

【請求項 2 5】

コンピュータに、

印加される駆動信号にตอบสนองして、被検体の治療対象領域における複数の超音波走査方向の各々に対して超音波画像取得のための第 1 の超音波送信又はソノレーションを発生させるための第 2 の超音波送信を行い、当該超音波走査方向の各々から前記第 1 の超音波送信に基づく第 1 のエコー信号又は前記第 2 の超音波送信に基づく第 2 のエコー信号を受信する複数の超音波振動子に前記駆動信号を供給させる信号供給機能と、

10

前記各超音波振動子に前記駆動信号を供給する駆動手段と、

受信した前記第 1 のエコー信号に基づいて、超音波画像を生成する画像生成手段と、生成された超音波画像を表示する表示手段と、

前記造影剤を構成するパブルの崩壊に 관련된 指標に基づいて、ソノレーションの誘発可能性を評価させる評価機能と、

前記誘発可能性の評価結果にตอบสนองして、前記被検体内の治療対象領域にソノレーションを発生させるための前記第 2 の超音波送信を実行するように、前記駆動手段を制御する制御手段と、

を具備することを特徴とする超音波診断装置又は超音波治療用物質導入装置。

【請求項 2 6】

20

前記制御機能は、前記ソノレーションを発生させるために、前記治療対象領域における送信超音波の空間的エネルギー密度又は時間的エネルギー密度を調整するように、前記駆動信号の供給を制御することを特徴とする請求項 2 5 記載の超音波走査制御プログラム。

【請求項 2 7】

前記制御機能は、送信超音波の空間的エネルギー密度が前記治療対象領域で均等となるように又は前記治療対象領域の少なくとも一部に集中するように、前記駆動信号の供給を制御することを特徴とする請求項 2 6 記載の超音波走査制御プログラム。

【請求項 2 8】

前記制御機能は、前記超音波送信における走査線位置をフレーム単位でずらすように、前記駆動信号の供給を制御することを特徴とする請求項 2 6 又は 2 7 記載の超音波走査制御プログラム。

30

【請求項 2 9】

前記制御機能は、前記超音波送信における走査線密度又はパルス繰り返し周波数の少なくとも一方が変化するように、前記駆動信号の供給を制御することを特徴とする請求項 2 6 又は 2 7 記載の超音波走査制御プログラム。

【請求項 3 0】

前記制御機能は、送信超音波のエネルギー密度が前記治療対象領域において時間的に均等となるように又は特定の時間帯に集中するように、前記駆動信号の供給を制御することを特徴とする請求項 2 6 記載の超音波走査制御プログラム。

40

【請求項 3 1】

前記制御機能は、前記送信超音波の周波数が経時的に変化するように、前記駆動信号の供給を制御することを特徴とする請求項 3 0 記載の超音波走査制御プログラム。

【請求項 3 2】

前記制御機能は、スライス方向 / スキャン方向のビーム幅が広い送信超音波を形成するように、前記駆動信号の供給を制御することを特徴とする請求項 2 5 乃至 3 1 のうちいずれか一項記載の超音波走査制御プログラム。

【請求項 3 3】

前記制御機能は、前記治療対象領域の深さ及び前記被検体毎の減衰特性の少なくとも一方に基づいて超音波送信時間、送信超音波周波数、送信超音波音圧の少なくとも一つを調

50

整するように、前記駆動信号の供給を制御することを特徴とする請求項 2 5 乃至 3 2 のうちいずれか一項記載の超音波走査制御プログラム。

【請求項 3 4】

コンピュータに、

前記治療対象領域からのエコー信号に基づいて計算された造影剤崩壊に相関する指標を用いて、前記被検体内のソノレーションの誘発可能性を評価する評価機能をさらに実現させることを特徴とする請求項 2 5 乃至 3 3 のうちいずれか一項記載の超音波走査制御プログラム。

【請求項 3 5】

コンピュータに、

前記治療対象領域からのエコー信号の強度の経時的变化に基づいて、前記被検体内における導入治療用物質の到達度又は充満度を評価する評価機能をさらに実現させることを特徴とする請求項 2 5 乃至 3 4 のうちいずれか一項記載の超音波走査制御プログラム。

【請求項 3 6】

コンピュータに、

前記治療対象領域からのエコー信号の強度の経時的变化に基づいて、前記被検体内への導入治療用物質の導入度を評価する評価機能をさらに実現させることを特徴とする請求項 2 5 乃至 3 5 のうちいずれか一項記載の超音波走査制御プログラム。

【請求項 3 7】

前記治療用物質は、物質は、遺伝子、タンパク質、生体内物質、薬剤の少なくともいずれかであることを特徴とする評価機能をさらに実現させることを特徴とする請求項 2 5 乃至 3 6 のうちいずれか一項記載の超音波走査制御プログラム。

【請求項 3 8】

コンピュータに、

前記被検体内にソノレーションを発生させるための超音波送信における送信条件及び送信プロトコルの少なくとも一方を編集及び登録するための管理機能をさらに実現させ、

前記制御機能は、前記管理手段によって登録された送信条件に従って、前記被検体内にソノレーションを発生させるための超音波送信のための制御を実行すること、

を特徴とする請求項 2 5 乃至 3 7 のうちいずれか一項記載の超音波走査制御プログラム。

【請求項 3 9】

前記管理機能は、送信条件及び送信プロトコルの少なくとも一方を、導入治療用物質每あるいは導入目的毎に登録することを特徴とする請求項 3 8 記載の超音波走査制御プログラム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、超音波を利用して細胞内に治療用物質を導入する方法に関し、特に、微小気泡存在下で超音波を送信しソノレーション現象で細胞内に治療用物質、例えば遺伝子を導入し再生医療や遺伝子治療を効果的に行う、或いは、タンパク質等のを細胞内に導入し、局所治療を行うものである。

【背景技術】

【0002】

遺伝子を細胞内に導入する方法（遺伝子導入法）の研究は、バクテリアの形質転換の機構解明から検討が始まり、その後、酵母や植物細胞への遺伝子導入が行われ、さらに動物・植物の個体へ直接遺伝子を導入することが可能になりつつある。図 1 4 に示す様々な導入法は、上記のいろいろな目的に合わせて開発されたものであり、その中には、臨床適用の目的には利用できない方式も含まれている。

【0003】

一方、臨床適用としては、遺伝子導入効率の面からウイルスベクターの使用が主流であ

10

20

30

40

50

る。図 1 4 に示すとおり、ウイルスベクター法にも利用するウイルスの種類により、特徴に差がある。現在は、レトロウイルスベクターを用いて行われる場合が最も多い。ウイルスベクター法は、導入効率の点で現在知られている導入法の中では圧倒的に優れている。しかし、ウイルスを扱うため、厳密な管理・取り扱いが必要である。特に、近年ウイルスベクターは、細胞内導入効率の大幅な向上が報告されているが、臨床適用については安全性に関して未知の部分もあり、より慎重に検討を重ねる必要がある。

【 0 0 0 4 】

図 1 4 に示すとおりウイルスベクターは数種類存在する。代表的な例としては、レトロウイルスベクターとアデノウイルスベクターが挙げられる。レトロウイルスベクターは、代表的な RNA ウイルスベクターで最も広く利用され、導入効率が高く、細胞毒性も低い特徴があるが、増殖細胞以外に感染しない制約がある。従って、神経細胞・肝細胞・筋細胞・造血細胞のような通常ほとんど分裂しない細胞への導入は利用できない。また、安全性の点では、挿入による変異原性が問題である。アデノウイルスベクターは、遺伝子治療に利用されるベクターの中で最も高い導入・発現効率を示す。動物個体でも直接発現が可能で、基礎研究の広い分野で利用されている。しかし、発現持続が十分でない。ウイルスベクターにより発現されるタンパクが外来のものの場合、そのタンパクを抗原として細胞性免疫が強く惹起され、目的遺伝子を発現した標的細胞は、1～2週間で炎症像を呈し、除去されてしまう。また、感染域が広く感染特異性がない。臨床適用の場合、特定臓器での遺伝子発現効率は高いとは言えず、正常あるいは過剰量のタンパク質発現を要する場合は、ウイルスベクターの大量使用が必要になり、重篤な副作用が発生する場合がある。

【 0 0 0 5 】

なお、本願に関連する公知文献としては、例えば次のようなものがある。

【非特許文献 1】日本 M E 学会誌 BME vol.12, No.2, 1998

【非特許文献 2】日本臨床 第 5 6 巻 第 3 号、1998

【非特許文献 3】遺伝子治療の新展開 羊土社 2001

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 0 6 】

しかしながら、遺伝子の細胞内導入に関して臨床応用可能な技術は未だ完成されていない。

【 0 0 0 7 】

例えば、ウイルスベクター法には、ウイルスの毒性の除去に関する安全性が確立されていない、目的部位以外の臓器での遺伝子導入あり部位特異性がない、ヒトでは抗体が生じ、同一ウイルスベクターを頻回使用できない、といった問題があり、未だ臨床に応用することはできない。

【 0 0 0 8 】

また、より安全性の高い遺伝子導入法として、非ウイルスベクターの研究もなされている。例えば、naked DNA を動物個体に直接投与する方法があり、臨床研究が行われている。naked DNA は培養細胞では全く導入できないが、生体組織では導入が起こり発現する。しかし、導入効率が小さいため、大量の遺伝子を注入する必要がある。大量投与時の毒性は未知の部分があり、投与量を低減する導入効率改善が求められている。

【 0 0 0 9 】

本発明は、上記事情を鑑みてなされたもので、超音波送信によりソノポレーションを発生させることで、細胞内に治療用物質をより安全に導入することができる超音波診断装置、超音波治療用物質導入装置、超音波走査制御プログラムを提供することを目的としている。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 0 】

本発明は、上記目的を達成するため、次のような手段を講じている。

【 0 0 1 1 】

10

20

30

40

50

請求項 1 に記載の発明は、印加される駆動信号に 応答して、被検体の治療対象領域 における複数の超音波走査方向の各々に対して超音波画像取得のための第 1 の超音波送信又はソノレーションを発生させるための第 2 の超音波送信 を行い、当該超音波走査方向の各々から前記第 1 の超音波送信に基づく第 1 のエコー信号又は前記第 2 の超音波送信に基づく第 2 のエコー信号 を受信する複数の超音波振動子を備えた超音波プローブと、前記各超音波振動子に前記駆動信号を供給する駆動手段と、受信した前記第 1 のエコー信号に基づいて、超音波画像を生成する画像生成手段と、生成された超音波画像を表示する表示手段と、前記第 2 のエコー信号に基づいて前記治療対象領域におけるソノレーションの誘発可能性を評価する評価手段と、前記誘発可能性の評価結果に 応答して、前記被検体内の治療対象領域にソノレーションを発生させるための前記第 2 の超音波送信 を実行するよう

10

に、前記駆動手段を制御する制御手段と、を具備することを特徴とする超音波診断装置又は超音波治療用物質導入装置である。

請求項 2 5 に記載の発明は、コンピュータに、印加される駆動信号に 応答して、被検体の治療対象領域 における複数の超音波走査方向の各々に対して超音波画像取得のための第 1 の超音波送信又はソノレーションを発生させるための第 2 の超音波送信 を行い、当該超音波走査方向の各々から前記第 1 の超音波送信に基づく第 1 のエコー信号又は前記第 2 の超音波送信に基づく第 2 のエコー信号 を受信する複数の超音波振動子に前記駆動信号を供給させる信号供給機能と、前記各超音波振動子に前記駆動信号を供給する駆動手段と、受信した前記第 1 のエコー信号に基づいて、超音波画像を生成する画像生成手段と、生成された超音波画像を表示する表示手段と、前記造影剤を構成するバブルの崩壊に 関連した

20

【発明の効果】

【0013】

以上本発明によれば、超音波送信によりソノレーションを発生させることで、細胞内に治療用物質をより安全に導入することができる超音波診断装置、超音波治療用物質導入装置、超音波走査制御プログラムを実現することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

30

【0014】

以下、本発明の実施形態を図面に従って説明する。以下の説明において、略同一の機能及び構成を有する構成要素については、同一符号を付し、重複説明は必要な場合にのみ行う。

【0015】

なお、以下の実施形態においては、本発明の技術的思想を超音波診断装置に適用する場合を例として説明する。しかしながら、これに拘泥されることなく、本発明の技術的思想は、例えば、超音波を用いた治療用物質（遺伝子、薬剤、タンパク質等の生理活性物質、その他の治療を目的として生体に導入される物質）の被検体内への導入そのものを主目的とする装置（超音波治療用物質導入装置）としても実現することが可能である。

40

【0016】

また、本実施形態に係る各構成要素、特に後述する治療用物質の被検体内への導入のための超音波送受信シーケンスを実現するための制御については、当該各構成要素と同様の処理を実行するソフトウェアプログラムをワークステーション等のコンピュータ、コンピュータ機能を有する超音波診断装置等にインストールし、これらをメモリ上で展開することによっても実現することができる。このとき、コンピュータに当該手法を実行させることのできるプログラムは、磁気ディスク（フロッピー（登録商標）ディスク、ハードディスクなど）、光ディスク（CD-ROM、DVDなど）、半導体メモリなどの記録媒体に格納して頒布することも可能である。

【0017】

50

図1は、本発明の実施形態に係る超音波診断装置10の構成図である。本超音波診断装置10は、超音波プローブ11、送受信ユニット12、エコー信号プロセッサ14、ドブラプロセッサ15、アプリケーションプロセッサ16、制御ユニット(CPU)17、表示制御ユニット18、評価ユニット19、記憶ユニット20、送受信I/F21、操作ユニット22、モニター23を具備している。

【0018】

超音波プローブ11は、送信ユニット12からの駆動信号に基づき超音波を発生し、被検体からの反射波を電気信号に変換する複数の圧電振動子、当該圧電振動子に設けられる整合層、当該圧電振動子から後方への超音波の伝播を防止するバック材等を有している。当該超音波プローブ11から被検体に超音波が送信されると、生体組織の非線形性により、超音波の伝播に伴って種々のハーモニック成分が発生する。送信超音波を構成する基本波とハーモニック成分は、体内組織の音響インピーダンスの境界、微小散乱等により後方散乱され、反射波(エコー)として超音波プローブ11に受信される。

10

【0019】

なお、必要に応じて、超音波プローブ11は、治療用物質導入のための超音波送受信機能(後述)に対応する専用プローブ、例えば、高音圧用特殊プローブ、シングルプローブ、大面積プローブ、カテーテル先用プローブ、体腔内プローブ/腹腔鏡等であってもよい。さらに、本超音波プローブ11は、3次元空間を走査可能な2次元アレイプローブあるいは、1次元アレイプローブを機械的に回転あるいは揺動可能なメカニカルプローブのいずれであってもよい。

20

【0020】

送受信ユニット12は、T/Rスイッチ120、送信ユニット121、受信ユニット122を有している。

【0021】

T/Rスイッチ120は、送信時と受信時において、プローブと送信ユニット121及び受信ユニット122との間の接続を切り替える。

【0022】

送信ユニット121は、図示しない遅延回路およびパルサ回路等を有している。パルサ回路では、所定のレート周波数 f_r Hz(周期; $1/f_r$ 秒)で、送信超音波を形成するためのレートパルスが繰り返し発生される。また、遅延回路では、チャンネル毎に超音波をビーム状に集束し且つ送信指向性を決定するのに必要な遅延時間が、各レートパルスに与えられる。送信ユニット121は、このレートパルスに基づくタイミングで、所定のスキャンラインに向けて超音波ビームが形成されるように振動子毎に駆動パルスを印加する。

30

【0023】

受信ユニット122は、図示していないアンプ回路、A/D変換器、加算器等を有している。アンプ回路では、プローブ11を介して取り込まれたエコー信号をチャンネル毎に増幅する。A/D変換器では、増幅されたエコー信号に対し受信指向性を決定するのに必要な遅延時間を与え、その後加算器において加算処理を行う。この加算により、所定のスキャンラインに対応した超音波エコー信号を生成する。

40

【0024】

エコー信号プロセッサ14は、受信ユニット122から受け取った超音波エコー信号に対して包絡線検波処理を施すことにより、超音波エコーの振幅強度に対応したBモード信号等を生成する。

【0025】

ドブラプロセッサ15は、受信ユニット122から受け取ったエコー信号に対して直交検波処理、自己相関処理等を行い、遅延加算処理された超音波エコー信号のドブラ偏移成分に基づいて、被検体内で移動している組織の速度、分散、パワーに対応した組織ドブラ信号を求める。

【0026】

50

アプリケーションプロセッサ16は、制御ユニット17の制御のもと、所定のプログラムをメモリ上に展開することで、後述する治療用物質導入のための超音波送受信機能、送信条件・送信プロトコルの編集等機能を実行する。

【0027】

制御ユニット17は、情報処理装置(計算機)としての機能を持ち、本超音波診断装置本体の動作を静的又は動的に制御する。

【0028】

表示制御ユニット18は、Bモード信号の所定断層に係る2次元分布を表したBモード超音波像を生成する。また、表示制御ユニット18は、組織ドプラ信号に基づいて、速度、分散、パワー値の所定断層にかかる2次元分布を表した組織ドプラ超音波像を生成する。さらに、表示制御ユニット18は、後述する治療用物質導入のための超音波送受信機能を用いた処理において、治療対象領域をモニタリング等するための画像を表示する。

10

【0029】

評価ユニット19は、後述する治療用物質導入のための超音波送受信機能において、ソノレーションの誘発可能性評価、治療用物質の充満度評価、バブルの消滅度の評価等を行う。ここで、ソノレーションとは、マイクロバブル(造影剤)を破壊することでキャビテーション現象を発生させ、当該被検体の細胞膜に一過性の穿孔を形成することにより、当該被検体の細胞内に治療用物質を導入させる手法を意味する。

【0030】

記憶ユニット20は、治療用物質導入のための超音波送受信を実行するための専用プログラム、各時相に対応する超音波画像データ(例えば、組織ドプラモード、Bモード等によって撮影された組織画像データ)等を記憶する。なお、記憶部22が記憶する超音波画像データは、スキャンコンパート前の所謂Raw画像データであってもよい。

20

【0031】

送受信I/F21は、ネットワークを介して他の装置と画像データ、患者情報データ等の各種データの送受信を行う。

【0032】

操作ユニット22は、装置本体に接続され、オペレータからの各種指示、関心領域(ROI)の設定指示、種々の画質条件設定指示等を装置本体にとりこむためのマウスやトラックボール、モード切替スイッチ、キーボード等を有している。

30

【0033】

モニター23は、表示制御ユニット18からのビデオ信号に基づいて、生体内の形態学的情報や、血流情報を画像として表示する。また、造影剤を用いた場合には、造影剤の空間的分布、すなわち血流或いは血液の存在している領域を求めた定量的な情報量に基づいて、輝度画像やカラー画像として表示する。

【0034】

(治療用物質の被検体内への導入のための超音波送受信機能)

次に、本超音波診断装置1が有する、治療用物質の被検体内への導入のための超音波送受信機能について説明する。この機能は、超音波を用いて被検体内にソノレーションを発生させ治療用物質を細胞内に導入する場合、当該導入がより効率的に導入されるように、特有の条件・プロトコルに従う超音波送信、所定の指標評価、モニタリング等を実行するものである。以下、当該超音波送受信機能に従う動作モードを、治療用物質導入モードと呼ぶ。

40

【0035】

図2は、治療用物質導入モードにおける本超音波診断装置の処理の流れを示したフローチャートである。同図に示すように、本例では、ステップS1からステップS10までの各処理が実行される。以下、各処理(ステップ)の内容について説明する。なお、図2に示す例に拘泥されず、例えば所定の指標評価を省略する等、その治療用物質導入の際の事情に応じて、任意の変形が可能である。

【0036】

50

[ステップS 1、S 2：治療対象部位の映像化及びROIの指定]

まず、CHIモード、Bモード、ドプラモード、又はこれらの組み合わせからなる複合モードにより、治療対象部位（例えば、腫瘍部位や新生血管領域）を映像化する。このとき、治療対象部位に応じた特異的造影剤が利用される。術者は、映像化された治療対象部位を観察しながら、操作ユニット22からの操作により、図3に示すように、治療対象領域をROIで設定する。

【0037】

[ステップS 3：ソノレーションの誘発可能性評価]

次に、送受信ユニット12は、治療用（すなわち、治療用物質の導入用）の超音波を治療対象領域に送信し、当該領域からのエコー信号を受信する。評価ユニット19は、上記エコー信号に基づいて、治療対象領域におけるソノレーションの誘発可能性を評価する。

10

【0038】

図4は、治療対象領域におけるソノレーションの誘発可能性評価の一例を説明するための図である。同図に示すように、ソノレーションの誘発可能性は、治療対象領域を観察するための造影剤を投与し、治療用超音波送信によって得られる治療対象領域からのエコー信号（輝度値）に基づいてバブル崩壊に 관련된指標を時系列にプロットし、これを観察することで評価できる。

【0039】

[ステップS 4：造影剤、遺伝子等の治療用物質を投与]

ステップS 3において、評価ユニット19が例えばバブル崩壊に 관련된指標が所定の閾値を越えたと評価した場合には、制御ユニット17の制御に基づいて自動的に又は手動により、造影剤と遺伝子等の治療用物質が投与される。

20

【0040】

[ステップS 5、S 6：治療用物質の充満度評価及び判定]

次に、評価ユニット19は、投与後の造影剤を投与後から、図5に示すように治療対象領域をモニタリングモードでリアルタイムに観察し、治療対象領域におけるエコー信号（輝度値）の時間的変化を取得してプロットし、治療用物質及びバブルの充満度として評価する。ここで、モニタリングモードとは、造影剤を壊さない程度の低MI値（Mechanical Index値）により超音波送受信を連続的に実行し、観察するモードである。

30

【0041】

また、評価ユニット19は、プロットされたエコー信号の時間変化に基づいて、治療用物質及びバブルの充満が最も期待されるタイミングを判定する。

【0042】

[ステップS 7：治療用超音波の送信/モニタリング]

治療用物質及びバブルの充満が最も期待されるタイミングが判定されると、そのタイミングで、アプリケーションプロセッサ16は、図6に示すように設定されたROI内に治療用超音波を送信する。本治療用物質導入モードにおいて実行される超音波送信は、効率的にソノレーションを発生させるためのものであり、通常の画像形成のためのものではない。従って、送信条件・送信プロトコルを例えば次のように積極的に制御することができる。

40

【0043】

まず、本治療用物質導入モードでは、超音波ビームの形状、送信タイミングを、ソノレーションを効率的に発生させるために固有の形態にて制御する。例えば、同一方向での繰り返し送信数、ビーム毎での音圧・周波数・波形・繰り返し送信数、ビーム毎の口径、Weighting、焦点位置、送信遅延パターン・各素子の波形等を制御する。また、広範囲においてソノレーションを発生させるため、スライス厚の薄いビームを形成する画像診断モードに比して、スライス方向/スキャン方向（すなわち、三次元的に）のビーム幅が広い走査を行う。これは、例えば素子毎の位相をずらしビームを拡散させることで実現する

50

ことができる。さらに、深さや被検体毎の減衰特性で、送信時間・周波数・音圧を変えることで、エネルギー量の領域間補正も可能である。

【 0 0 4 4 】

なお、図 7 に送信口径（ビーム口径）を治療対象領域内の特定部位で収束させる超音波送信の例、図 8 に治療対象領域内においてビームの焦点位置を同一方向にずらす超音波送信の例、図 9 に素子毎の位相をずらしビームを拡散させる超音波送信の例をそれぞれ示した。

【 0 0 4 5 】

また、本治療用物質導入モードでは、少なくとも治療対象領域内における超音波のエネルギー密度の空間的分布又は時間的分布の制御が可能である。

10

【 0 0 4 6 】

超音波のエネルギー密度の空間的分布は、例えば、超音波走査の走査線密度及びパルス繰り返し周波数（PRF）の少なくとも一方を制御する、超音波走査の走査線の位置をフレーム毎にずらす等の手法により、二次元的又は三次元的に、或いは均等に又は特定部位に集中するように制御される。特に、治療用物質導入モードでは、通常の画像診断モードとは異なり受信時間帯を考慮せず PRF の選択できる。そのため、画像診断モードに比してより自由度の高い超音波エネルギー密度の制御が可能である。

【 0 0 4 7 】

また、超音波のエネルギー密度の時間的分布は、例えば、パルス繰り返し周波数、送信超音波の周波数、音圧、音場型、焦点、走査線位置、パルス送信のうちの少なくとも一つを経時的に変化（スイープ）させる等の手法により、二次元的又は三次元的に制御することができる。この様な手法により、図 10、図 11 に示すようなパルス繰り返し周波数の違いにより超音波エネルギー密度の時間的分布が異なる超音波送信を、図 12 に示すような超音波エネルギー密度が時間的に均一な超音波送信、図 13 に示すような周波数スイープが発生する超音波送信を実行することができる。特に、図 12 に示す超音波送信では連続的なソノレーションの誘発を実現でき、図 13 に示す超音波送信では、段階的なマイクロバブル破壊によるソノレーションの誘発を実現できる。治療用物質導入モードでは画像形成を必要としない。そのため、連続波から所望の波連長 / PRF でのパルス波送信までの所望の時間的調整を行うことが可能であり、例えば Chirp 送信など、一定周波数ではなく、物質導入に効果的な任意波形を対象や導入物質により選択することができる。

20

30

【 0 0 4 8 】

治療用物質導入モードでは、治療対象領域の送信状況をモニターするための画像を、マニュアル操作による設定・ECG 等トリガー連動・内部クロック等を用いて、所望のタイミングにより所望期間取得する。この画像取得するための超音波送信条件・送信プロトコルは、治療用物質導入のための超音波送信条件・送信プロトコルとは独立に設定可能である。送信ユニット 121 は、それぞれ設定された条件等に従って超音波送信を行い、受信ユニット 122 は、受信したエコー信号の周波数等でモニタリング画像取得のためのエコー信号であるかを弁別する。弁別されたエコー信号は、エコー信号プロセッサ 14 等において所定の処理を受け、モニタリング画像としてモニター 23 にリアルタイム表示される。

40

【 0 0 4 9 】

[ステップ S8 : バブルの消滅度評価]

次に、治療対象領域への遺伝子導入と関連するパラメータを観察することにより、当該治療対象領域におけるバブル消滅度（治療用物質導入度）を評価する。例えば、モニタリングモードによって治療対象領域の輝度変化を観察することで、造影剤が ROI 内でのバブル消滅度を評価することができる。また、治療用物質導入時に細胞が死亡した場合には、CHI（Contrast Harmonic Imaging）の欠損像として評価する。

【 0 0 5 0 】

なお、必要に応じて、磁気共鳴イメージング装置等の他のモダリティを用いて評価する

50

ことも可能である。

【 0 0 5 1 】

[ステップ S 9 : 評価結果の表示]

制御ユニット 1 7 は、ステップ S 8 において計算されたバブル消滅度の評価結果を、所定の形態にてモニター 2 3 に表示する。術者は、このバブル消滅度を観察することで、治療対象領域への治療用物質の導入具合を把握することができる。

【 0 0 5 2 】

(送信条件・送信プロトコルの編集等機能)

次に、本超音波診断装置が有する送信条件・送信プロトコルの編集等機能について説明する。この機能は、送信条件・送信プロトコルの編集、登録、読み出し等を可能とするものである。

【 0 0 5 3 】

治療用物質導入モードにおいて設定・使用された超音波送信条件、超音波送信プロトコルは、導入治療用物質（遺伝子・タンパク質・生体内物質・薬剤など）毎あるいは導入目的毎に登録することが可能である。登録された超音波送信条件は、記憶ユニット 2 0 等に記憶され、データベースとして活用される。また、DVD・CD-R・MO・FDなどの記録媒体やインターネット等の通信経路から取得された、超音波送信条件、超音波送信プロトコルをさらに登録しデータベースとして活用するようにしてもよい。

【 0 0 5 4 】

以上述べた構成によれば、以下の効果を得ることができる。

【 0 0 5 5 】

本超音波診断装置によれば、超音波を利用したソノポレーションにより、治療用物質を被検体内に導入する。従って、例えばウイルスベクターを用いる場合に比してより安全に治療用物質を導入することができる。また、本超音波診断装置を用いた治療用物質の導入では、対象臓器／領域に局限して遺伝子導入が可能であり、抗体反応なく繰り返し試行可能である。さらに、導入物質は、遺伝子のみならずタンパク質・薬剤など生理活性物質を採用することもできる。従って、ウイルスベクターと異なり、物質導入をより実用的且つ簡便に実行することができ、物質導入治療の普及に寄与することができる。

【 0 0 5 6 】

また、本超音波診断装置によれば、超音波を用いて治療用物質を被検体内に導入する場合、当該導入がより効率的に導入されるように、特有の条件・プロトコルに従う超音波送信、所定の指標評価、モニタリング等を実行する。従って、術者は、特別な設定を別途行うことなく好適な条件で物質導入治療を実現することができる。その結果、治療時における術者の作業負担を軽減させることができる。

【 0 0 5 7 】

なお、本発明は上記実施形態そのままに限定されるものではなく、実施段階ではその要旨を逸脱しない範囲で構成要素を変形して具体化できる。

【 0 0 5 8 】

(1) 例えば、上記ソノポレーションを実現する本超音波診断装置等を使用する場合において、エレクトロポレーション等の物理的手法やリポソームやベクターなど生化学的手法との組み合わせるようにしてもよい。

【 0 0 5 9 】

(2) 上記実施形態において用いるソノポレーションは、主にマイクロバブル投与下での超音波送信でのキャビテーションにより発生させた。しかしながら、これに拘泥されず、超音波単独の他、マイクロバブル以外のキャビテーション誘発物質を投与し、本実施形態と同様の手法によってキャビテーションを発生させるようにしてもよい。

【 0 0 6 0 】

また、上記実施形態に開示されている複数の構成要素の適宜な組み合わせにより、種々の発明を形成できる。例えば、実施形態に示される全構成要素から幾つかの構成要素を削除してもよい。さらに、異なる実施形態にわたる構成要素を適宜組み合わせてもよい。

10

20

30

40

50

【産業上の利用可能性】

【0061】

以上本発明によれば、ウイルスベクターでの問題点を解決し、臨床で適用可能な遺伝子導入技術を提供する。さらに、細胞内の導入物質として遺伝子に限らず、タンパク質・薬剤などの導入も可能とする超音波診断装置及び超音波治療用物質導入装置を実現することができる。

【図面の簡単な説明】

【0062】

【図1】図1は、本発明の実施形態に係る超音波診断装置10の構成図である。

【図2】図2は、本超音波診断装置の送受信機能を用いて治療用物質の被検体内への導入を行う場合の処理の流れを示したフローチャートである。

10

【図3】図3は、映像化された治療対象部位において設定される治療対象領域（ROI）の一例を示した図である。

【図4】図4は、治療対象領域におけるソノレーションの誘発可能性評価の一例を説明するための図である。

【図5】図5は、治療対象領域における導入治療用物質の充満度評価の概念を説明するための図である。

【図6】図6は、ソノレーションを効率的に発生させるための超音波送信の一例を説明するための図である。

【図7】図7は、送信口径（ビーム口径）を治療対象領域内の特定部位で収束させる超音波送信の例を示している。

20

【図8】図8は、治療対象領域内においてビームの焦点位置を同一方向にずらす超音波送信の例を示している。

【図9】図9は、素子毎の位相をずらしビームを拡散させる超音波送信の例を示している。

【図10】図10は、パルス繰り返し周波数の制御によりソノレーションを効率的に発生させるための超音波送信の例を説明するための図である。

【図11】図11は、パルス繰り返し周波数の制御によりソノレーションを効率的に発生させるための超音波送信の他の例を説明するための図である。

【図12】図13は、超音波エネルギー密度を時間的に均一とすることで、ソノレーションを効率的に発生させるための超音波送信の例を説明するための図である。

30

【図13】図14は、周波数をスイープさせることで超音波エネルギー密度を時間的に変化させる超音波送信の例を説明するための図である。

【図14】図14は、ウイルスベクターによる生体への遺伝子導入法の比較を説明するための図である。

【符号の説明】

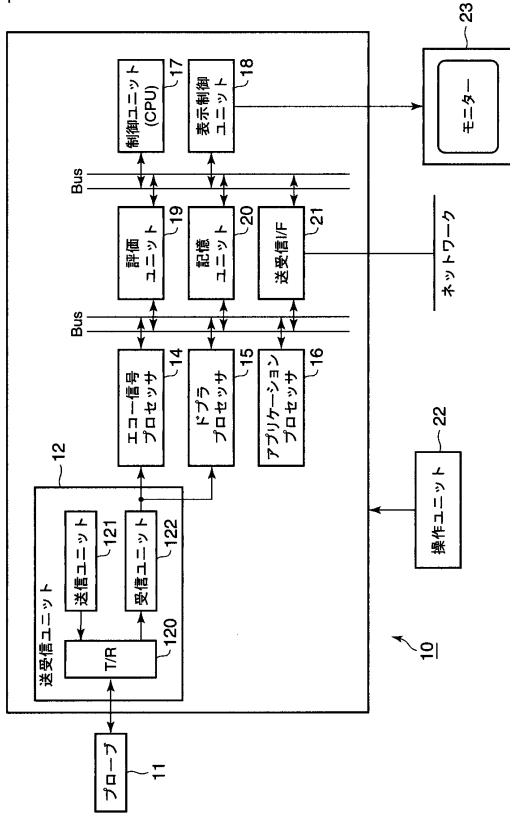
【0063】

10...超音波診断装置、11...超音波プローブ、12...送信ユニット、13...受信ユニット、14...Bモード処理ユニット、15...組織ドプラ処理ユニット、17...表示制御ユニット、18...表示ユニット、20...TSI処理ユニット、21...ポリウムデータ生成ユニット、22...記憶部、23...制御ユニット（CPU）、24...マッピング処理ユニット、25...入力ユニット25

40

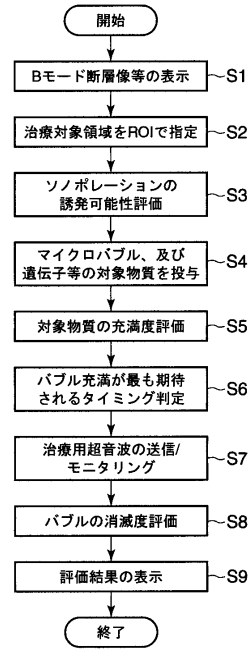
【図1】

図1



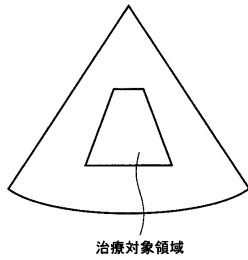
【図2】

図2



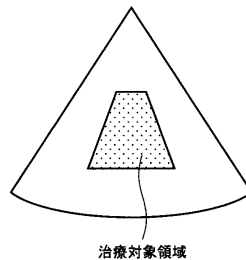
【図3】

図3



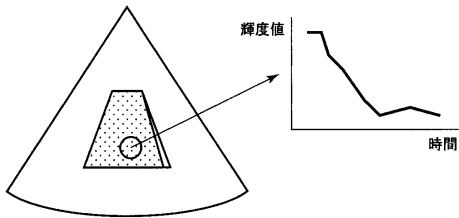
【図5】

図5



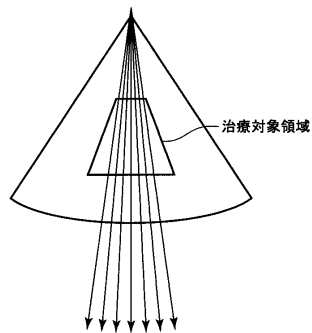
【図4】

図4



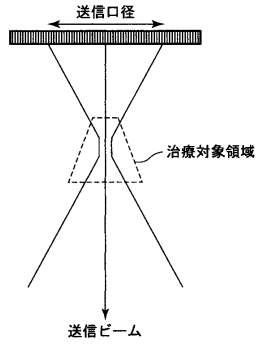
【図6】

図6



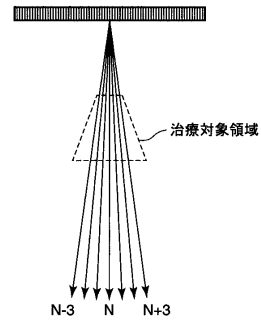
【図 7】

図 7



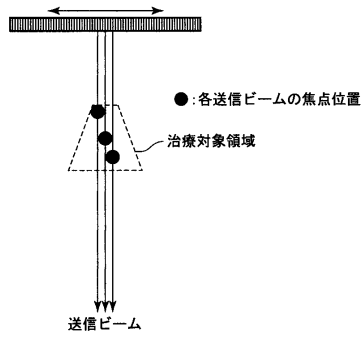
【図 9】

図 9



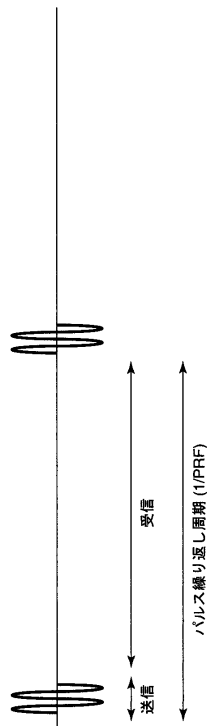
【図 8】

図 8



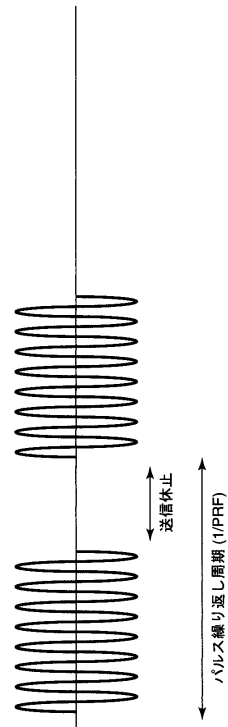
【図 10】

図 10



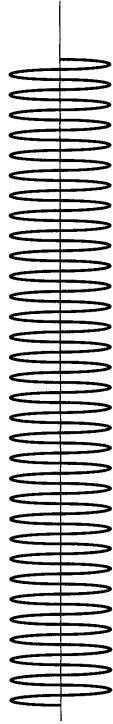
【図 11】

図 11



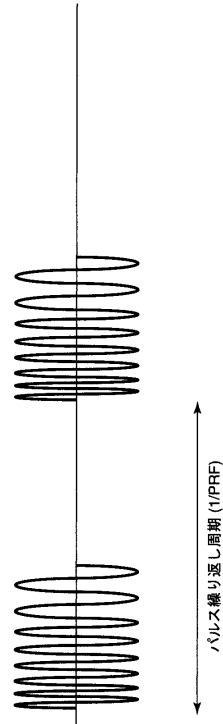
【 1 2 】

図 12



【 1 3 】

図 13



【 1 4 】

図 14

項目	取所	短所
ウイルスベクター アデノウイルス ベクター	二本鎖DNAウイルス 遺伝子導入効率・発現効率が高い ・遺伝子治療・基礎研究で利用	感染域が広く感染特異性がない 発現は一過性 安全にリスク
レトロウイルス ベクター	RNAウイルスベクター 安定に長期的に発現 ・宿主染色体に組み込まれる ・遺伝子治療に最も広く利用	分裂している細胞にしか導入 できない ・神経細胞・肝細胞・筋細胞 ・造血幹細胞には導入できない 安全性にリスク
レンチウイルス ベクター	レトロウイルス科の ウイルス AIDSの病原ウイルスの HIV-1は、代表的レンチ ウイルス	安全性にリスク ・癌遺伝子の削除で安全性 向上の工夫 開発の途上
アデノ随伴ウイルス ベクター	非分裂細胞にも効率よく遺伝子 導入可 ・脳の神経細胞、筋細胞、 気道上皮細胞に導入可 安定に長期的に発現 ・宿主染色体に組み込まれる	ベクターの調整が煩雑 組み込み外来遺伝子のサイズが 小さい 安全性にリスク ・非病原性ウイルスで安全性 向上の工夫

フロントページの続き

(74)代理人 100109830

弁理士 福原 淑弘

(74)代理人 100084618

弁理士 村松 貞男

(74)代理人 100092196

弁理士 橋本 良郎

(72)発明者 嶺 喜隆

栃木県大田原市下石上1385番地 東芝メディカルシステムズ株式会社社内

(72)発明者 藤本 克彦

栃木県大田原市下石上1385番地 東芝メディカルシステムズ株式会社社内

審査官 毛利 大輔

(56)参考文献 特開2006-149872(JP,A)

特開2000-189521(JP,A)

特開2004-290548(JP,A)

特開2004-202142(JP,A)

特開2003-153900(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61M 37/00

A61B 8/00

专利名称(译)	超声波诊断装置，超声波治疗物质导入装置和超声波扫描控制程序		
公开(公告)号	JP4956206B2	公开(公告)日	2012-06-20
申请号	JP2007015197	申请日	2007-01-25
[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)	东芝公司 东芝医疗系统有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	东芝公司 东芝医疗系统有限公司		
[标]发明人	嶺喜隆 藤本克彦		
发明人	嶺喜隆 藤本克彦		
IPC分类号	A61M37/00 A61B8/00		
FI分类号	A61M37/00 A61B8/00 A61B8/14 A61M5/168.500 A61M5/172		
F-TERM分类号	4C066/BB01 4C066/CC03 4C066/QQ72 4C066/QQ78 4C066/QQ92 4C167/AA02 4C167/AA05 4C167/AA71 4C167/AA80 4C167/BB02 4C167/BB45 4C167/CC08 4C167/CC30 4C167/DD07 4C167/EE01 4C167/EE07 4C167/HH08 4C167/HH22 4C267/AA02 4C267/AA05 4C267/AA71 4C267/AA80 4C267/BB02 4C267/BB45 4C267/CC08 4C267/CC30 4C267/DD07 4C267/EE01 4C267/EE07 4C267/HH08 4C267/HH22 4C601/DE07 4C601/DE11 4C601/EE11 4C601/EE22 4C601/FF08 4C601/FF15 4C601/FF16 4C601/HH05 4C601/HH06 4C601/HH08 4C601/HH10 4C601/HH12 4C601/HH15 4C601/HH17 4C601/HH35 4C601/JC07 4C601/JC16 4C601/JC37 4C601/KK12		
代理人(译)	河野 哲 中村 诚		
审查员(译)	毛利 大輔		
其他公开文献	JP2008178590A		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

要解决的问题：提供一种解决病毒载体问题的基因导入技术，适用于临床实践，并提供一种超声诊断设备或类似物，它不仅引入基因，还可以引入蛋白质和药物等。作为细胞内部的介绍性物质。
 ZSOLUTION：当使用超声波产生声波穿孔并将介入治疗物质引入物体时，通过在引入治疗物质时进行规定的指数评估和特殊的超声波发射/接收等来估计合适的时间以便有效地进行引入，根据固有的传输条件进行超声波传输。 Z

【 図 1 】

