

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-532097  
(P2005-532097A)

(43) 公表日 平成17年10月27日(2005.10.27)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

A 61 B 8/08

F 1

A 61 B 8/08

テーマコード(参考)

4 C 6 O 1

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 38 頁)

(21) 出願番号 特願2004-518187 (P2004-518187)  
 (86) (22) 出願日 平成15年7月1日 (2003.7.1)  
 (85) 翻訳文提出日 平成17年2月28日 (2005.2.28)  
 (86) 國際出願番号 PCT/US2003/020764  
 (87) 國際公開番号 WO2004/002305  
 (87) 國際公開日 平成16年1月8日 (2004.1.8)  
 (31) 優先権主張番号 60/393,293  
 (32) 優先日 平成14年7月1日 (2002.7.1)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)  
 (31) 優先権主張番号 60/475,803  
 (32) 優先日 平成15年6月3日 (2003.6.3)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)

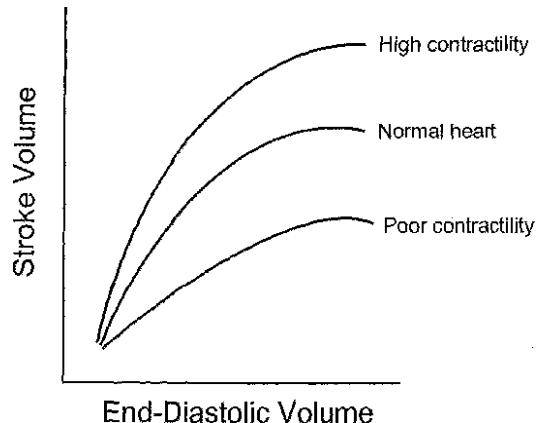
(71) 出願人 503194277  
 アレス フィジオニックス リミテッド  
 カナダ国 ヴィー8エス 3ヴィー3 ブ  
 リティッシュ コロンビア ヴィクトリア  
 テラス アヴェニュー 950  
 (71) 出願人 397079591  
 ユニバーシティ オブ ワシントン  
 アメリカ合衆国 ワシントン州 シアトル  
 スイート 500 イレブンス アベニ  
 ュー エヌイー 4311 オフィス オ  
 ブ インテレクチュアル プロパティー  
 アンド テクノロジー トランسفア

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】心組織およびパラメータの非侵襲的評価システムおよび方法

## (57) 【要約】

超音波手法を用いて心組織の特性および心パラメータを非侵襲的に評価するシステムおよび方法が開示される。心筋の組織剛性、緊張、歪み、歪み率等の測定値が、心筋の収縮能、心筋の虚血および梗塞、心室の充填および心房圧、並びに拡張期の機能を評価するために用いられる場合がある。超音波のような音響技術が固有組織変位に関するデータを収集するために用いられる、非侵襲的システムが開示される。心組織を音響的に刺激または打診し、または心組織の特性および/または心パラメータに関する応答を心組織部位において誘発するために超音波手法が用いられる、非侵襲的システムも開示される。



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

標的心筋組織の生理的性質を検出する方法であって、超音波パルスを印加することにより標的心筋組織部位に組織変位を非侵襲的に誘発するステップと、

前記組織変位の誘発前、および／または誘発中、および／または誘発後に、前記標的心筋組織部位の音響特性に関するデータを非侵襲的に取得するステップと、

前記取得データを前記標的心筋組織の生理的性質または心臓パラメータと関連付けるステップとを含む、標的心筋組織の生理的性質を検出する方法。

**【請求項 2】**

前記標的心筋組織部位の音響特性に関する前記取得データは、複数の呼びかけ音響パルスを前記標的組織部位に投与し、前記標的組織部位から音響データを収集することにより取得される、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 3】**

前記データは、音響散乱の大きさ、振幅、および位相のうち少なくとも 1 つに関する、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 4】**

透過モード、反射モード、散乱モード、後方散乱モード、放射モード、エコー・モード、ドップラー・モード、カラー・ドップラー・モード、ハーモニックまたはサブハーモニック・イメージング・モード、a モード、b モードまたは m モードの少なくとも 1 つで動作する超音波プローブを用いて、前記標的心筋組織部位から音響データを収集するステップと、

前記誘発された組織変位に関する音響データを前記標的組織の生理的性質と関連付けるステップとを含む、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 5】**

前記標的心筋組織部位は血管を含むか、またはその血管に近接しており、検出される生理的性質は動脈圧である、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 6】**

経験的に求められた基準と比較するステップを含む、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 7】**

各々音響放射力の適用について異なる時点に関するデータ・セットを複数取得するステップを含む、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 8】**

第 2 の超音波パルスを印加することにより、第 1 の標的組織部位と異なる第 2 の標的組織部位において組織変位を誘発するステップと、

前記第 2 の標的組織部位の音響特性に関するデータを取得するステップとを含む、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 9】**

前記標的心筋組織部位で変位した組織に関する取得データを、第 2 の標的組織部位の音響特性に関する取得データと比較するステップを含む、請求項 8 に記載の方法。

**【請求項 10】**

複数の異なる超音波パルスを前記標的心筋組織部位に印加するステップと、

前記異なる超音波パルスによって誘発された音響特性に関するデータを取得するステップとを含む、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 11】**

複数の標的組織部位に複数の超音波パルスを印加するステップと、

前記複数の標的組織部位において誘発された組織変位に関するデータを取得するステップとを含む、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 12】**

集束超音波を印加して前記標的心筋組織に振動を誘発するステップと、

10

20

30

40

50

前記標的心筋組織から放射される音響信号の周波数を測定するステップと、  
前記放射された音響信号の前記周波数と組織の生理学性質とを関連付けるステップとを  
含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

標的心筋組織の生理的性質を評価する方法であって、  
少なくとも 1 回の心周期の複数の時点にて標的心筋組織部位における固有組織変位に関  
連する音響データを取得するステップと、  
前記音響データを前記標的心筋組織の生理的性質と関連付けるステップとを含み、  
前記音響データは超音波プローブを用いて収集される、標的心筋組織の生理的性質を評  
価する方法。

10

【請求項 1 4】

前記超音波プローブは、少なくとも透過モード、反射モード、散乱モード、後方散乱モ  
ード、放射モード、エコー・モード、ドップラー・モード、カラー・ドップラー・モード  
、ハーモニックまたはサブハーモニック・イメージング・モード、a モード、b モードまたは  
m モードのうち少なくとも 1 つで動作して、固有組織変位に関する前記取得音響デ  
ータを前記標的組織の生理的性質と関連付ける、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 5】

少なくとも 1 回の心周期の複数の時点で複数の標的心筋組織部位における固有組織変位  
に関する音響データを取得するステップを含む、請求項 1 3 に記載の方法。

20

【請求項 1 6】

前記標的心筋組織部位における固有組織変位に関して取得された音響データは前記標的  
心筋組織の音響特性に関する、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記標的心筋組織の前記音響特性は、音響信号の振幅変化と、音響信号の位相変化と、  
音響信号の周波数変化と、音響放射信号の変化と、呼びかけ信号に対する散乱信号の長さ  
の変化と、1 回の心周期における音響信号の最大および / または最小振幅の変化と、1 回  
の心周期における後続振動の平均または分散に対する最大および / または最小振幅の比と  
、同じ場所で異なる時点、および / または、異なる場所で同じ時点における散乱信号の時  
間的または空間的分散の変化と、組織変位または緩和の変化率とからなる群から選ばれる  
、請求項 1 3 に記載の方法。

30

【請求項 1 8】

前記標的心筋組織部位における固有組織変位に関する前記音響データは、呼びかけ音響  
パルスを前記標的心筋組織部位に投与し、音響散乱データを収集することにより取得され  
る、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記固有組織変位データおよび圧力、心周期および / または呼吸周期に関する追加データ  
を前記標的心筋組織の生理的性質に関連付けるステップを含む、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記音響データは超音波トランスジューサアレイを用いて収集される、請求項 1 3 に記  
載の方法。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、心臓組織および心臓パラメータを超音波的な手法を用いて非侵襲的に評価す  
るシステムおよび方法に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

本出願は、2002年7月1日出願の米国仮出願第 60 / 393,293 号および 20

50

03年6月3日出願の米国仮出願第60/475,803号を基礎とする優先権を主張する。

#### 【0003】

さまざまな系や組織の特性を決定したり特徴付けを行う方法およびシステムが知られている。非侵襲的かつ非外傷的な手法を用いた体内組織の特徴付けは、多くの面でやりがいがある。さまざまな癌の非侵襲的な検出にはまだ問題点があり、信頼性も低い。同様に、非侵襲的な頭蓋内圧および心拍出量等の重要な内部臨床パラメータの評価および監視は、かかる技術を開発することに努力が注がれているものの、実用的な挑戦である。

#### 【0004】

超音波イメージングは、組織の特性に関する情報を提供可能な、非侵襲的な診断様式である。医療イメージングの分野では、患者の体内の対象物または構造物の画像を作成するため、超音波がさまざまなモードで用いられる場合がある。透過モードでは、対象物の一方の側に超音波送信器が配され、音波は前記対象物を透過して超音波受信器に送信される。各画素の明度は受信器に到達する前記超音波の振幅の関数である画像が作成される場合（減衰モード）があるか、または、各画素の明度は前記音波が受信器に到達するための所要時間の関数である場合（飛行時間モード）がある。代替的には、前記受信器が前記対象物に対して前記送信機と同じ側に配されている場合は、画素の明度が反射された超音波の振幅の関数である場合（反射または後方散乱またはエコー・モード）の画像が生成される。ドップラー・モードでは、前記組織（または対象物）は、該組織（または対象物）から受信器に反射して戻る超音波の位相シフトを測定することによって画像化される。

#### 【0005】

医療用超音波プローブは、電極により起動される1個または2個以上のピエゾ素子から構成される。かかるピエゾ素子は、例えば、チタン酸ジルコン酸鉛（PZT）、ニフッ化ポリビニリデン（PVDF）、PZTセラミック／ポリマー複合材料等から構成される。前記電極は電圧源に接続され、電圧波形が印加され、前記ピエゾ素子は印加された電圧に対応する周波数でそのサイズを変化させる。電圧波形が印加されるとき、ピエゾ素子は該素子が結合されている媒体内に、励起波形に含まれる周波数の超音波を発振する。逆に、超音波がピエゾ素子に入射する時は、前記ピエゾ素子は前記電極間に応する電圧を発生させる。これまでに、多数の構成の超音波プローブが本発明の技術分野で知られている。

#### 【0006】

イメージング用に使用する場合、超音波プローブは、アレイ状に配列され、異なる電圧で駆動される複数のピエゾ素子が設けられる。印加電圧の位相および振幅を制御することによって、複数の超音波が組み合わされて、所望のビーム方向に伝搬され、前記ビームに沿って選択された点に合焦される、合成の超音波を発生させる。印加電圧の位相および振幅を制御することによって、前記ビームの焦点は、対象物をスキャンするために1つの面の中で移動させることができる。かかる超音波画像システムの多くが当業者に周知である。

#### 【0007】

音響放射力は、音波によりその伝搬路内の対象物に加えられる。超音波プローブによって発生される音響放射力の利用が、組織硬度の測定に関して提案されている。非特許文献1を参照せよ。非特許文献1は、集束超音波放射のパルスが、プローブの焦点位置にある対象物を変形するために加えられる実験が説明される。前記変形は、別のパルス・エコー超音波システムで測定される。組織硬度の測定は、音響力が連続的に加えられるときの対象物の変形の量または速度に基づいて、あるいは前記音圧が除去された後の変形の緩和速度にもとづいて測定される。

【非特許文献1】スギモトら、“Tissue Hardness Measure Using the Radiation Force of Focused Ultrasound”, IEEE Ultrasonics Symposium, 1377-80頁、1990年

#### 【0008】

10

20

30

40

50

別のシステムが非特許文献2に開示される。このシステムでは、低周波(350 kHz)が打診力として使用され、超音波(5MHz)が対象物の画像を作成するためにパルス・エコー・モードで使用される。前記打診力は、組織における2次非線形相互作用を変動させ、これが従来の超音波パルス・エコー・システムより多くの構造に関する情報を明らかにする場合がある。

【非特許文献2】Sato, T.ら、“Imaging of Acoustical Nonlinear Parameters and Its Medical and Industrial Applications: A Viewpoint as Generalized Percussion”, Acoustical Imaging, 20巻、9-18頁、Plenum Press, 1993年

10

#### 【0009】

FatemiおよびGreenleafは、干渉超音波ビームによって生成される局所周期放射力に対する対象物の機械的応答をマッピングするために音響放射を用いるイメージ技術を報告した。対象物は、波長の異なる2本の集束連続超音波ビームの交点を前記対象物上の選択された1点に配置することによってプローピングされる。2本の前記ビームの交点領域における干渉は、超音波エネルギー密度の変調を生じさせ、これが選択された前記領域で前記対象物に振動を生じさせる。前記振動は、測定可能な音場を生成する。上述の著者らは、超音波刺激による振動音響スペクトル法が、材料の非破壊的評価と、石灰化した動脈のイメージング、胸部微小石灰化の検出、硬腫瘍の可視化および異物の検出のような、硬質の組織内在物の医療イメージングおよび非侵襲的検出に潜在的な用途を有すると予測する。

20

#### 【0010】

特許文献1および2(Greenleafら)は、複数の高周波音波ビームを向け、所望の場所で交差させることで、標的位置で音響放射力を発生させる方法およびシステムを開示する。可変振幅放射力は、可変高周波音波ビームを用いるか、あるいは、高周波音波ビームを低ベースバンド周波数で振幅変調するかによって、生成できる場合がある。対象物の機械的特性、または対象物の存在は、加えられた音響放射力によって前記対象物から発生する音波を分析することにより検出できる場合がある。対象物の画像は、前記対象物を高周波音波ビームで走査し、各走査地点で発生する音波を分析することにより生成できる場合がある。対象物の機械的特性もまた、高周波音波ビームの交点で発生する動きを検出し、この動きをドップラー超音波および核磁気共鳴イメージング法を用いて解析することにより評価できる場合がある。流体温度、密度および化学組成のような流体(例えば血液)の特性の変化は、ビート周波数信号の振幅の変化を評価することにより検出できる。動脈硬化の検出、流体中の気泡の検出、血流中の造影剤濃度の測定、対象物の位置測定、対象物の動きおよび速度の測定等を含むさまざまな用途が引用されている。画像システムも開示されている。

30

【特許文献1】米国特許第5,903,516号明細書

【特許文献2】米国特許第5,921,928号明細書

#### 【0011】

特許文献3(Walkerら)は、粘稠またはゼラチン質の生体流体の物理的変位を誘発する超音波パルスを発生する超音波プローブを用いて軟組織を検査する方法および装置、ならびに前記変位の大きさを決定する分析技術が開示する。前記プローブは、超音波エコー・パルスを受信し、組織変位を表すデータ信号を発生する。この装置および方法は、硝子体牽引のような眼の疾患の評価および/または診断との関連で被験者の硝子体の性質を検査するうえで特に有用である。

40

【特許文献3】米国特許第6,039,691号明細書

#### 【0012】

特許文献4米国特許第5,086,775号(Parkerら)は、低周波振動源が対象物に振動を発生させるのに用いられ、コヒーレントまたはパルス式の超音波画像システムが前記対象物の振動の振幅または速度の空間的分布をリアルタイムに検出するのに用い

50

られるシステムを記載する。特に、発生した反射ドップラー・シフト波形が、前記対象物の振動振幅および周波数を周波数領域推定量ベースで、あるいは時間領域推定量ベースで計算するのに用いられる。本システムの用途は、航空機、船舶、橋梁トラス等の受動構造物の検査と、胸部イメージングのような軟組織イメージングとが含まれる。

【特許文献4】米国特許第5,086,775号明細書

【0013】

Sarvazyanに付与された数件の米国特許は、組織弾性を非侵襲的に同定する、超音波弾性イメージングの方法および装置に関する。異なる弾性を有する組織が、例えば、超音波画像システムを感圧素子アレイと併用して、組織の歪みパターンと応力パターンとを同時に測定することにより、同定できる場合がある。感圧素子アレイを装着した超音波スキャナープローブは、圧力を加えて組織を変形させ、該組織内に応力と歪みを発生させる場合がある。このシステムは、例えば、前立腺の機械的パラメータの測定に用いられる場合がある。Sarvazyanに付与された米国特許はまた、組織内に伝搬剪断波を遠隔的に誘発する集束超音波プローブを用いる、剪断波弾性イメージングを説明する。特定部位における剪断係数と動的剪断粘性は、その部位での伝搬剪断波の速度および減衰の測定値から決定される場合がある。

【0014】

#### 心臓の能力

心拍出量は、2つの意味で生体にとって重要である。栄養素の体組織への運搬の主な制約は、酸素の運搬である。代謝基質（食物）の送達と老廃物の排出は、組織内での代謝に必要な酸素の適切な運搬ほど多くの血流を必要としない。心拍出量が不適切であることは、一部の組織が受け取る酸素量が過少となり、影響を受ける臓器の機能不全、あるいは組織の損傷または不足した組織の細胞死に至る。

【0015】

心拍出量測定の「定番」は肺動脈カテーテルである。これは、熱希釈法により心拍出量を測定する。これは有効で使い方も難しくはないが、カテーテルを静脈内に挿入し、心臓を通って肺に挿通する必要がある。肺動脈カテーテルの使用に伴う患者のリスクを考えると、ルーティンに使用することはできない。エコー心電図は、経胸腔的にか、あるいは食道エコーを併用するかのいずれかで用いることができる。この方法は患者にとってより安全であるが、技術的に困難であり、精度がより低く、また1回につき数分より長時間の使用は現実的ではない。他にもいくつか方法はあるが、いずれも広く一般に受け容れられてはいない。心拍出量を測定するか、あるいは、心拍出量の構成要素の良い推定値を提供する低リスクで行う方法は、重篤なケアの場面で貴重である。かかる方法は、現在肺動脈カテーテルを施される患者数よりもはるかに多くの患者に適用される可能性がある。

【0016】

心拍出量は、心拍数と拍出量（1回の拍動で体内に押し出される血液量）との積である。心拍数は簡単に求められる。拍出量は直接求めることは難しいので、通常は心拍出量を測定するか見積もり、 $\text{拍出量} = \text{心拍出量} \div \text{心拍数}$ を導くことによって計算されるのが一般的である。したがって、心拍出量の非侵襲的な測定を提供する目的は、如何にして非侵襲的に拍出量を測定するか、という問題に帰結する。心拍数は、通常は取り扱いが容易である。したがって、心拍出量の臨床的取扱いの難しさは、拍出量をどのように取り扱うかという問題に一般に還元される。

【0017】

拍出量は、容積状態（volume status）および収縮能、という心臓の2つの基本的性質の関数である。これらパラメータの各々は、血圧にとって血管抵抗および心拍数と同程度に重要である。患者の容積状態は体内血液量の増減によって調節されるが、真に重要なのは左右の心室の容積状態である。心室は、以下に述べる2つの理由で、収縮前に「充填」される必要がある。一番目には、心室は、収縮開始時に心室内に入っていないものを肺または全身（それぞれ右心室と左心室）に送り出すことはできない。心室内の血液量が多いほど、より多くの血液が送り出される可能性がある。二番目に、心室内に入

10

20

30

40

50

る血液量が多いほど、心筋細胞が引き伸ばされる。引き伸ばされ方が大きいほど、次回の心拍時の心筋の収縮が強くなる。この現象は、長さ・緊張相関として知られており、図1に示される。収縮が強くなるほど、心臓はより高い血圧に対抗して血液を送り出し、および／または、心室中の血液のより多くの割合を送り出す。数学的にいえば、拍出量(SV)は拡張終期容積(EDV:収縮開始直前的心室内の血液量)と拍出分率(EF:心収縮中に心室から押し出されるEDVの割合)との積に等しい。すなわち、

$$SV = EDV \times EF$$

である。

#### 【0018】

拍出量が低いと考えられる患者を治療するとき、液体を投与するのが普通の臨床的処置である。拍出量が改善された結果として血圧が上昇したとしても、正常な心臓であればEFは低下しない。しかし、筋力の弱い心臓ではベースラインにおけるEFが低く、EDVが増大しても収縮に大きな改善はみられない(図1参照)。実際に、容積に応じた心臓の能力改善がみられない場合、容積の増大は患者の病状を悪化させる。能力に改善がみられない場合、心臓は拡張し、機能を損なうことがある。さらに、過剰な拡張が生じない場合でも、容積の増大は充填圧力の増大につながり、今度はこれが心房および血管の圧力上昇に見合っていなければならぬ。右心室の場合、静脈圧が高いと腹部臓器および脚に鬱血を生じ、これが肝臓および腸の機能障害と末梢の浮腫につながる可能性がある。左心室の場合、血管圧が高いと肺血管の圧力が上昇する。これらの圧力が高すぎる場合、肺の内部に流体が漏出し、心不全の徴候(息切れ、横臥不能)を生じ、あるいは肺浮腫、すなわち、肺の気嚢に流体が充満して血中への酸素取り込みが制限され、命を脅かす事態に生じる。

#### 【0019】

したがって、患者に与える際は、多くの液体はこれらの望ましくない副作用を発生する場合があることを知っておくことが重要である。この決定を行うための技術は、現状では肺動脈カテーテルの挿入に大きく依存する。カテーテルは動脈中の圧力を測定することができ、したがって、心筋が弛緩する拡張期の心室内圧を推定することができる。これらの圧力が既に高い場合には、より多くの液体を、細心の注意を払って投与する必要がある。肺動脈カテーテルで得られる圧力の解釈は残念ながら困難な場合があり、最適な液量管理を不確かなものにする。この難しさは、充填圧力(拡張終期圧)と容積(拡張終期容積)との関係が線形でないことに一部起因する。図2は、剛性のある心臓組織とコンプライアントな心臓組織についての拡張終期圧と容積との関係を示す。心臓組織の特徴に応じて、数mmHgの圧力変化で心室容積に大なり小なりの変化が現れる。さらに、心臓の状態が変化すると、曲線がシフトし、圧力測定を拡張終期容積の目安として解釈することが難しくなる可能性がある。

#### 【0020】

臨床医は、拡張終期容積を直接測定することが理想である。エコー心電図は容積の測定を提供できる場合があるが、この測定は、容積が大きすぎるのか、小さすぎるのか、あるいは適切なのかを臨床医に教えない。心室壁の剛性の測定が可能な場合には、壁の剛性は心室の圧力に直接影響を受けるため、有益である。実際、剛性は心室のサイズによつても影響を受けるので、壁剛性パラメータに関する知見は、圧力パラメータに関する知見よりも有用な場合がある。心室壁の剛性パラメータの測定は、液体投与が患者にとって無効であるか、あるいは有害であるかを決定するうえで、圧力パラメータの測定よりも有効である可能性がある。

#### 【0021】

近年、ドップラー組織イメージング・モードのような超音波的手法が、心臓組織および機能の診断用に提案されている。一般にこれらの手法は、組織の動きまたは速度の追跡を伴う。組織の速度は歪み率の算出に利用され、この歪み率から組織歪みの見積値が得られる場合がある。これらの方法は、小さな空間領域内で組織が異なる方向に動くとき、正確な動きの見積値に依存する。

10

20

30

40

50

## 【0022】

特許文献5は、動きの見積値がプローブの動きについて補正される、組織の動きの分析システムおよび方法を開示する。組織の動きは歪み率または歪みを決定するために用いられる場合があり、動きの見積値は心臓内プローブアレイによって取得されたデータを用いて生成される場合がある。

## 【特許文献5】米国特許第6,527,717号明細書

## 【0023】

特許文献6は、組織の速度から歪み速度を決定する超音波技術を開示する。組織の速度は、超音波ビームに沿った位置におけるパルス間(pulse-to-pulse)ドップラー・シフトの測定にもとづいて決定される。

## 【特許文献6】米国特許第6,099,471号明細書

## 【0024】

特許文献7は、組織ドップラーおよび歪み率イメージングのような、組織変形のパラメータの計算および表示のための超音波システムおよび方法を開示する。特許文献8は、組織の動きの方向に沿った速度の空間的勾配が計算される超音波画像の歪み率解析に関する。特許文献9は、関心のある領域内の心臓壁組織のような、動く構造をカラー表示する超音波ディスプレイを開示する。

## 【特許文献7】米国特許第6,517,485号明細書

## 【特許文献8】米国特許第6,537,221号明細書

## 【特許文献9】米国特許第6,579,240号明細書

10

20

30

40

## 【0025】

しかし、ドップラー組織速度からの歪み率の推定にもとづく組織歪みの予測の精度および臨床的有用性には問題がある。血管内ラインまたはエコー心電図を用いて心室の充填および心臓収縮を測定する既存の方法は、患者に対するリスクと、高い費用と、得られる情報の解釈の困難さとのため、用途が限られる。心室の充填および心臓収縮を直接的、非侵襲的かつ安価に測定する方法が存在しないことは、拍出量の最適管理が行われれば恩恵を受けられるはずの多くの患者から、その恩恵を奪っていることを意味する。

## 【0026】

動脈圧

動脈圧(ABP)は、個人の健康状態の基本的な客観的目安である。実際、これは「生命徵候(vital sign)」であり、医療および保健の全領域で極めて重要である。ABPの正確な尺度は、心臓血管系および血液動態学上の健康状態について、患者の健康状態を最上にするための適切な介入を示しながら、安定、切迫、緊急、手術中の状態を決定する上で助けとなる。

## 【0027】

現在ABPは、空気圧プレチスマグラフまたはKorotkoff法としてしばしば説明される、空気圧カフを用いて非侵襲的に測定されることが最も一般的である。この測定様式は、簡単かつ安価に実施できるが、ABPの最も正確な測定値を提供するものではなく、また、血管壁の状態、患者の体格、患者の血液動態学的状態および血管平滑筋の自律神経性緊張に起因するアーチファクトの影響を受けやすい。さらに、ABPのカフ測定を繰り返すと、動脈壁の収縮によりABPの読値が実際よりも高く出る。これらの問題を解決し、また、ABPの連続測定を提供するために、侵襲的動脈カテーテルが使用される。かかるカテーテルは非常に信頼性が高く、最も正確なABPの測定値を提供するが、熟練した医療従事者、通常は医師によって配設される必要があり、また、大型で、複雑で、壊れやすく、滅菌した器具を要する。さらに、カテーテルを挿入する際に、虚血性事象を招く永続的な血管損傷の危険がある。この結果、これらの侵襲的な監視手法は、病院施設内で、重篤な患者または術中の患者に対してのみ用いられる。

## 【0028】

Penazに付与された特許文献10は、血管容積のプレチスマグラフ・ゲージを装着した圧力カフを用いてセット・ポイントを最初に決め、それから、測定対象の動脈の容積

50

を一定に維持して動脈圧を推定することにより、体表面から圧迫可能な動脈内の連続的な動脈圧を自動的、非侵襲的に測定する方法を開示する。発生器で発生させた圧力振動が基本血圧波に重畠され、前記血圧波の振動変化が、血管容積を一定に維持するようにカフ圧を連続的に調整するアクティブ・サーボ・システムにより監視され、血圧波の最大高調波成分よりも高い血圧波の振動周波数が動脈圧を決定するために用いられる。

【特許文献10】米国特許第4,869,261号明細書

【0029】

Wesselingに付与された特許文献11は、身体の一部の血圧を間接的、非侵襲的かつ連続的に測定する際のカフ圧を、まず、肢部( an extremity)に巻き付けた液体封入型カフ内のプレチスマグラフを用いてセット・ポイントを決め、次に、開放系、閉鎖系の両方で調整したカフ圧の偏差の大きさに影響される、プレチスマグラフ信号波形の関数としてのサーボ基準レベルを調整することによって、補正する方法を開示する。  
10

【特許文献11】米国特許第4,510,940号明細書

【0030】

McQuilkinに付与された特許文献12は、主要な動脈に沿って配置された1個または2個以上のドップラー・センサーを用いて経時変化する動脈共鳴周波数、ひいては血圧を決定する、動脈圧の連続測定用の非侵襲的かつ非閉塞的な装置および方法を開示する。、近接と遠隔センサとの併用、インピーダンス・プレチスマグラフ法、赤外線打診センサ、部分的または完全に膨張したカフ内での連続発振、動脈壁に適用される圧力プロープまたは歪みゲージ素子、動脈径の経時変化その他の壁内圧に比例して変化する動脈の幾何学的特性を提供する超音波イメージング法、高周波センサまたは磁場センサを含む代替的な方法も説明される。  
20

【特許文献12】米国特許第5,241,964号明細書

【0031】

Caroらに付与された特許文献13は、問題の血管に良く知られた動搖(エクサイター波形)を誘発し、別の部位でエクサイター波形成分を含む血液パラメータを測定することにより、ヒト動脈系の物理状態を決定する方法を開示する。前記エクサイターは、測定対象の血管に圧力を加えることが可能な膨張バッグからなり、プロセッサで制御される。心臓血管系疾患、動脈の弾性、動脈の厚さ、動脈壁のコンプライアンスのような物理的特性と、血圧、血管壁コンプライアンス、心室収縮、血管抵抗、流体容積、心拍出量、心筋収縮等のような生理的パラメータとが説明される。  
30

【特許文献13】米国特許第5,830,131号

【0032】

Sealeに付与された特許文献14は、血管、肺血管および眼球を含む人体の選択された構成要素に非侵襲的に振動を誘発し、前記構成要素の機械特性を決定するためにその応答の性質を検出する方法を開示する。振動の誘起方法はメカニカル・ドライバを含み、応答を測定する方法は、超音波手段、光学手段、目視による変化観察を含む。機械特性は、動脈圧、臓器インピーダンス、眼内圧および肺血圧を含む。

【特許文献14】米国特許第4,646,754号

【0033】

Jacksonらに付与された特許文献15は、まず最初にシステムを較正し、続いて動脈中の血流によって生ずる動脈壁の動きを測定する、従来の圧力カフのような分離可能な診断上正確な血圧測定器具を用いる、非侵襲的で連続的な動脈圧測定方法および装置を開示する。ピエゾ電気素子が、壁の動きの信号を、解析により血圧を求めることが可能な電気信号に変換するリストバンド型装置で用いられる。  
40

【特許文献15】米国特許第5,485,848号明細書

【0034】

Sliwa、Jr.らに付与された特許文献16は、血液のような体液中の微気泡の音響的挙動の変化を利用して圧力に関する情報を提供する、圧力および組織特性の決定方法  
50

および装置を開示する。この発明は、体液圧の情報を少なくとも2次元的にマッピングして提供する方法と、癌の増感検出方法とを目的とする。

【特許文献16】米国特許第5,749,364号

【0035】

Yangらの特許文献17は、指プレチスマグラフおよび電気インピーダンス・フォトプレチスマグラフを用いて動脈血流の動的挙動を監視する、非侵襲的で連続的な動脈圧の監視方法および装置を開示する。動脈セグメント上のこれらのセンサからの測定信号は積分されて、この血管内の上流および下流の簡略化された動脈血流を考慮に入れた血液動態モデルにもとづいて、このセグメントにおける血圧が推定される。

【特許文献17】国際公開第WO00/72750号公報

10

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0036】

非侵襲性の連続ABP監視は、戦場、救急搬送、診察室およびトリアージ診断所を含むあらゆる状況で、患者の血液動態的状態および心臓血管系の状態に関する貴重な情報が医療従事者に提供されるであろう。さらに、侵襲カテーテルのリスクが保証できず容認できない状況（例えば、外来患者向けの処置、救急車搬送等）で、医療従事者に患者のABPを連続的に監視する能力を提供するであろう。したがって本発明は、非侵襲的、超音波技術を用いる、ABPの連続評価方法およびシステムを目的とする。

【課題を解決するための手段】

20

【0037】

発明の概要

本発明は、心臓の特性およびパラメータの非侵襲的な評価、位置確認および監視と、さまざまな状態、応答および病状の診断、位置確認、監視に超音波を応用する方法およびシステムを提供する。心臓組織を含む組織の音響特性と、組織変位とは、ここに説明する方法およびシステムと、引用によりその全体がここに取り込まれる国際公開第WO02/43564号公報に記載の方法とを用いて評価される場合がある。

【0038】

心臓組織の音響特性は、例えば、心臓組織に照準を合わせた、あるいは心臓組織の表面または内部に合焦させた超音波プローブまたはプローブアレイを用いて音響散乱データを収集することにより、決定される場合がある。「受動」モードの実施態様では、組織の剛性、緊張、歪み等のような心臓組織の「固有」の特性のin situでの測定が超音波的な手法を用いて行われる。別の実施態様では、局所的に心臓組織を変形させるために（単数または複数の）集束超音波ビームが心臓組織に適用され、前記変形の1つまたは2つ以上の側面、あるいは前記変形によって生じる生物学的応答が、評価され、心臓組織の特性およびパラメータに関連付けられる。標的組織部位の（固有または誘発）変位のような、心臓組織の（固有または誘発）音響的特性は、心拍出量のような臨床上重要な心臓のパラメータおよび特性に関連する、組織の剛性、弛緩、緊張、歪み、歪み率、弾性、コンプライアンス等のような組織の物理的および/または構造的特徴に関連付けられる。

30

【0039】

別の実施態様では振動放射力が、局所的な組織振動を誘起させるために局所的な心臓組織に適用される。振動する心臓組織および/または振動する組織の他の性質によって生成する音響放射は、前記心臓組織の特性に関連付けられ、本発明によると、特定の心臓パラメータおよび性質に関連付けられる場合がある。さらに別の実施態様では、（単数または複数の）集束超音波ビームが、心臓組織の特性を評価するために局所音弹性測定に用いられる。一部の用途については、特定の時点における標的心臓組織特性の測定絶対値よりも、標的心臓組織特性の経時的な変化および傾向の観察のほうが望ましい。

40

【0040】

本発明の方法およびシステムは、心室壁の剛性のような心臓組織の健康と病状に関する重要な情報を提供する。Laplaceの法則によると、壁の剛性は、心室容積、心室壁

50

の厚さおよび心室内圧の関数である。心筋が収縮する場合、他の何らかの要因で心室の内圧が上昇しない限り、心室壁の剛性が増大する。こうした基本原理により、心室壁の剛性のような心筋組織の特性の測定から、さまざまな有用な情報を、心周期中のさまざまな時点得ることができる。

#### 【0041】

心周期は、収縮期と拡張期とに分けられる。収縮期には、心筋が収縮し、血液が押し出される。拡張期には心筋が弛緩し、心房から流入した血液が心室を満たす。図3は、心周期中の左右心室における圧力と血液量の関係を示す。拍出の開始直前の心室中の血液量は拡張終期容積（A点、図3）と称され、拡張終期圧（B点、図3）と関連しする。心室の拡張終期容積は、壁の厚さ（心臓内に血液が満たされるにつれて薄くなる）と、拡張終期圧（圧力は血液量の増加に伴って上昇するが、その様子は非直線的である）との両方に影響を与える。拡張終期には、心室の筋肉は最大限に弛緩するはずであり、したがって心臓壁の剛性は、心筋の固有剛性、心室容積、心臓壁の厚さおよび拡張終期圧によって決定される。その結果、拡張終期における心室壁の剛性は、拡張終期容積によって大きく影響される。したがって、心室壁の剛性は、拡張終期容積と圧力を求めるための良いパラメーターであり、本発明の方法およびシステムを用いて測定可能である。

#### 【0042】

心臓壁の剛性パラメータの決定は、拡張終期においてのみならず、心周期全体を通して有益な情報を提供する。図3に示すとおり、心周期中の圧力と容積との関係の検討から、心室圧は連続的に変化することがわかる。特に興味深いのは、心室が充填され始めるとき（C点、心房圧が心室圧を上回る時点）と、心室が急速に弛緩するとき（期間D）と、心室に急激に圧力が発生するとき（期間E）とである。期間Dにおける壁剛性の変化は、B点における壁剛性の変化とともに、心室の弛緩の評価、および拡張期の機能不全の診断に有用である。期間Eの壁剛性の変化は、心室の収縮（収縮能）の評価、および収縮期の機能不全の診断に有用である。

#### 【0043】

心室の収縮の最後には心室そのものは絞り切られており、今にも反発開放する状態の圧縮されたバネに似ていることを理解することが重要である。「反発」開放は、筋肉の収縮が十分に素早く弛緩する場合に心室が行う動作そのものである。反発開放される場合、心室は文字通り、心房から自らの内部へと血液を吸引する。この現象は、残りの拡張期ににおけるよりも急速な心室への血液の輸送を生ずる。図4Aは、正常な心臓内への血液の流入の様子を示す。E波は、心室が血液を吸引する際の初期の急激な充填を表す。その後、拡張期の中間部では穏やかな充填があり、さらに、心房が収縮し（A波）、心室内により多くの血液を押し込むとき、充填のもう一度の増加がみられる。図4Bは、異常な状況下における充填パターンを示す。心室の筋肉が速やかに弛緩しないとき（拡張期の機能不全）、充填の初期において残存する筋肉活動は、心室が反発開放できないようにして、拡張期初期に心室に流入する血液量を制限する。拡張期の残りの期間は、拡張期の初期に制限された充填を補填しなければならない。この状況では、A波がE波よりも大きくなる。この補填的充填を達成するために、心房はその圧力を増大させなければならず、この圧力上昇は、心室と心房の上流の臓器（例えば肺）の両方に伝達される。前記圧力が高くなり過ぎると、肺充血のような心不全の徴候が現れる。

#### 【0044】

かつては、心不全は、専ら収縮能の弱さに起因するものと考えられていた。現在では、拡張期の機能不全だけが心不全の原因となりうることが理解されている。問題は、拡張期の機能不全が単に説明されるほどに容易には診断できないことである。例えば、加齢は、図4Bに示される異常充填パターンを生ずる原因である。また、心房圧が上昇するにしたがってE波が大きくなり、拡張期の機能不全を診断するためE波の減退を見えにくくする。

#### 【0045】

拡張期の機能不全の臨床診断は、肺動脈カテーテルが配設される場合には比較的容易で

10

20

30

40

50

ある。患者の左心室の機能は正常であるが、肺動脈カテーテルは高い左心房圧を示す場合には、診断が確認される。しかし、ほとんどの医師は肺動脈カテーテルの配設したがらないので、エコー心電図を用いる左心房圧の推定に多大な努力が注がれてきた。現状では、提案されてきた全ての方法は極めて限られた成功しか収めていない。実際、エコー心電図単独で拡張期の機能不全をどのように診断するについては、コンセンサスがない。しかし、心臓組織の剛性および収縮能のような心臓の特性およびパラメータを非侵襲的に決定することができれば、拡張期後期の壁剛性が、左心房圧を反映するため、拡張期の機能不全の診断が極めて容易（かつ非侵襲的）になる。

#### 【0046】

収縮期後期における壁剛性の検討によって、さらに多くの情報が得られる場合がある。  
10 拡張期の機能不全における固有の欠陥は、収縮後期において心室の筋肉弛緩が異常に遅いことにある。心周期の中で拍出終了から僧帽弁の開放までの区間は、等容的弛緩として知られている。この区間では、壁剛性は筋肉の収縮の程度に直接比例する。これは、心室圧が筋肉活動により生み出されており、心室は空になっているのでも充填するのでもないため、心室のサイズは変わらないからである。したがって、壁剛性が減少する速度は、心筋が弛緩する速度に直接比例する。よって緩やかな弛緩の存在は、拡張期の機能不全の直接的な証拠を提供する。等容的弛緩中と、拡張終期とにおける壁剛性の検討は、この手順が、簡単で、非侵襲的で、曖昧さのない結果を与えるため、拡張期の機能不全の診断に革命をもたらすはずである。

#### 【0047】

本発明の方法およびシステムは、心周期を通じて心筋の緊張（歪み）に関して時間分解能の高い情報を提供する。歪み測定はさらに、歪み率、すなわち、歪みの経時変化率を得るように操作される場合もある。このアプローチは、心筋組織の速度を用いて歪み率および歪みを予測する技術と根本的に異なる。本発明は、組織の歪みを直接決定を提供するので、歪み率から歪みを決定するために積分を利用する結果、歪みは任意のゼロを基準にしなくてもよい。具体的には、本発明の方法およびシステムは、心筋の収縮能、心筋の歪みおよび歪み率の決定と、心筋の虚血および梗塞の検出と、心室充填の決定と、拡張期の機能不全の検出とを提供する。これら具体的な応用が以下に論じられる。

#### 【0048】

##### 心筋収縮能

古典的には、心筋収縮能は、 $dP/dt$ 、すなわち、心室内圧の変化率か、あるいは、収縮期中の心室内圧 - 心室容積比の最大値によって決まるピーク・エラスタンスかとして定義してきた。 $dP/dt$ は等容性収縮中にピークに達するので、完全にではなく、比較的、負荷条件の影響を受けにくい。主な欠点は、心室内圧の測定は、心室内にカテーテルを侵襲的に設置することを要することである。ピーク・エラスタンスは心室圧の測定だけでなく、心室容積の測定也要する。精度は低いが臨上有用なピーク・エラスタンスの見積りは、非侵襲的な上腕血圧測定と、エコー心電図による心室容積または表面積の見積りで達成してきた。

#### 【0049】

収縮能を定量化する試みでは、研究室において複数の方法が適用してきた。1つの方法は、カテーテルを左心室に挿入し、心室の収縮中にどのくらい速やかに圧力が発生するかを測定することを伴う。図5は、心室内圧のトレース例（下図）と、圧力変化のトレース例（ $dP/dT$ 、上図）とを示す。前記心室内のトレースの勾配は、どの時点における圧力の変化率とも等しい。通常、収縮能は、収縮中に観測される圧力の最大変化率（ $dP/dT$ トレースのピーク値）に比例すると考えられる。収縮能の大きい心室はよりすばやく収縮し、より高い $dP/dT$ 値を示す。圧力発現のピーク速度は、心室が血液を押し出し始める前に現れる。これは、心室の容積が変化せず、壁の緊張が心室圧に厳密に比例することを意味する。壁剛性は、壁の緊張と心室圧の両方を直接に反映する。したがって、収縮能は、収縮開始時の壁剛性の最大変化率として見積もることができる。

#### 【0050】

10

20

30

40

50

ピーク収縮期の歪み率は、ピーク  $dP/dt$  およびピーク・エラスタンスに相関する。例えば、Pislaru C.、Abraham T. P.、Belohlavek M. : Strain and strain rate echocardiography、Curr. Opin. Cardiol 2002; 17: 443-454 と、Weidemann F.、Jamal F.、Sutherland G. R. ら: Myocardial function defined by strain arte and strain during alterations in 筋変力作用の states and heart rate、Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2002; 283: H792-H799 を参照せよ。心臓が陽性または陰性の変力作用剤で処理されるとき、組織の最大加速度（速度の増加率）は、  
 $dP/dt$  およびエラスタンスにも相関する。例えば、Vogel M.、Cheung M. M. H.、Li J. ら、Noninvasive assessment of left ventricular force-frequency relationships using tissue doppler-derived isovolumic acceleration、Circulation 2003; 107: 1647-1652 を参照せよ。

10

20

## 【0051】

したがって、ピーク歪み率は、特に歪み率を完全に非侵襲的な様式で測定することができる場合には、心筋の収縮能に関して最良の臨床的見積りを提供できる場合がある。現在、歪みおよび歪み率の測定は高品質のエコー心電図装置を必要とし、あるいは組織速度の測定にもとづく推定に依存する。組織速度の測定にもとづく歪みの予測は、非侵襲的な超音波手法を用いて行うことができるが、常に正確とは限らない。しかも、心筋の速度測定は従来は、正味、すなわちバルクの組織の動きに関連付けられている。特に同時に多数の患者を監視することが望ましい場合がある、集中治療室や手術室においては、エコー心電図の手法を用いて長時間に亘り収縮能の連続測定を行うことは現実的でなく、あるいは対費用効果がない。

20

30

## 【0052】

本発明の方法およびシステムは、経時的に非侵襲的超音波手法を用いて直接測定された、歪みの変化率として歪み率の決定を提供する。歪み率は心筋組織のバルクの動きではなく、心筋組織内の選択された標的部位の相対的な動きとして測定される。そして、ピーク歪み率が現れる時間は一瞬なので、本発明の方法およびシステムを用いるピーク歪み測定の精度の改善は、信号の平均化の所要時間を短縮し、測定のサイクル率を改善する。受動モードおよび能動モードの両方の本発明は、心筋組織の歪み決定に用いられる場合がある。さらに、本発明の方法およびシステムの改善された精度、非侵襲性および対費用効果は、心筋の収縮能および組織の特性の監視用、および心筋の機能不全の診断用に、歪みおよび歪み率の測定を利用することを可能にする。

30

40

50

## 【0053】

心筋の虚血および梗塞

組織ドッپラー超音波手法は、主に重症の虚血およびこれに起因する収縮期の機能減退を伴う実験的状況において、心筋の虚血の検出に用いられてきた。歪み率パターンは虚血の発症により劇的に変化し、(収縮)歪み率の発生の遅れ、ピーク収縮期の歪み率および歪みの減少、収縮期後の短縮および心室充填初期のピーク歪み率の減少によって特徴付けられる。例えば、Pislaru C.、Anagnostopoulos P. D.、Seward J. B. ら、Higher myocardial strain rates during isovolumic relaxation phase than during ejection characterize acutely ischemic myocardium、J. Am. Coll. Cardiol. 2002; 40: 1487-1494 を参照せよ。梗塞の度合いは、心筋がドブタミンに暴露されるときにも決定できる。経壁的梗塞(全梗塞)は、歪み率または積分歪みが心周期を通じてほとんど観察されないことによって同定され、一方、不完全梗塞梗塞は、残余

期における歪みおよび歪み率の減少と、収縮期後におけるドブタミン応答性の歪み（収縮期後の短縮）の漸増を示す。例えば、Weidemann F.、Dommke C.、Bijnens B.ら、Defining the transmurality of a chronic myocardial infarction by ultrasonic strain-rate imaging、Circulation 2003; 107: 883-888 を参照せよ。歪み率解析と組合せたドブタミン・ストレスの利用は、心筋梗塞後にどのくらいの量の心筋が生き残っているかを評価する最良の方法のようにみえる。例えば、Hoffmann R.、Altiock E.、Nowak B.、et al: Strain rate measurement by doppler echocardiography allows improved assessment of myocardial viability in patients with depressed left ventricular function.、J. Am. Coll. Cardiol. 2002; 39: 443-449 を参照せよ。梗塞を生じた心筋の部位における生存組織の割合を決定するために PETスキャニングを用いると、生存組織はドブタミンに対して歪み率の上昇を示したが、非生存組織はこれを示さなかった。歪み率にもとづく生存可能性の予測は、壁の動きの標準的な2次元エコー解析よりも優れており、また、組織速度単独の検討よりも優れていた。

#### 【0054】

歪み率は、現行の組織 Doppler 法で適切に決定できる場合があるが、心筋虚血の臨床的検出は今のところ最適とはいえない。緊急治療室および集中治療室では、患者が胸の痛みを訴えない限り、あるいはECGの変化がたまたま検知されない限り、虚血は検出されないことが多い。手術室では、患者のほとんどは眠っているので、心筋虚血のECGによる検出が唯一のオプションである。不幸なことに、ECGの変化は多くの場合、虚血の後期の事象である。2次元エコー心電図は、部分的な収縮期の壁の動きの減少を通じて虚血を検出することができるが、（装置とオペレータにかかる）費用は、この方法が臨床現場で日常的に用いられ得る範囲を狭めている。

#### 【0055】

剛性、緊張、歪み等の組織の特性を非侵襲的な超音波的手法を用いて直接測定できる本発明の方法およびシステムは、心筋虚血および梗塞の早期検出に適する。音響技術を用いて決定された心筋組織の特性は、例えば、心虚血の臨床的初期症状である拡張期の弛緩の監視に利用できる場合がある。

#### 【0056】

##### 心室の充填および心房圧

心室の充填の度合いは、集中治療室および手術室を含む重症治療の状況のほぼ全てにおいて、心臓および心機能の管理の重要な要素である。心室内の血液量（拡張終期容積）と左心房圧という2つの取扱われなければならない臨床上の問題がある。究極的には心房圧が心室に血液を押し出す役割を担うため、これら2つは互いに関連する。しかし、この関係は曲線的であり、組織の損傷および拡張期の機能を含むさまざまな要因によって影響を受ける心筋の剛性に依存して、（同じ心室の血液容積について）高充填圧側または低充填圧側へシフトする場合がある。

#### 【0057】

心臓は心臓内にないものを押し出すことができないから、心室の血液容積は重要である。心室に流入する血液がないと、心拍出量も血圧も存在しない。さらに、心室の収縮の強さは、収縮開始時の筋細胞の引き伸ばしに一部依存する。より多くの血液容積によって生じる引き伸ばしが大きいほど、一般に収縮の強さは増大する。容積は2次元エコー心電図により非侵襲的に推定することができるが、装置の費用のため、1日に何回も測定を行うことは難しく、まして、血液量を連続的に監視することは難しい。現状では、中心静脈圧または肺動脈楔入圧が心室の拡張終期圧の推定に用いられることが多いが、圧力と容積との間の関係が曲線的であることから、数値の解釈に問題がある。この問題は、心室容積の大きい変化が拡張終期の心室圧と心房圧とには小さな影響しか及ぼさない場合がある、曲

10

20

30

40

50

線の初期に特に顕著となる。

#### 【0058】

剛性、緊張等のような心筋組織の固有および／または誘発された音響特性の観察を伴う本発明の方法およびシステムを用いて、心室の充填および／または容積が、決定するため10に測定される。心室が充填されるにつれて半径が増大し、壁の厚さが減少する。したがって、拡張終期圧の変化が最小限であっても、容積の増大が緊張の増大につながる。実際、心室の拡大に伴って心筋の緊張は圧力以上に変化するので、緊張は圧力単独よりも容積の良い尺度である。速度決定にもとづいて組織歪み率および／または歪みを予測する技術は、拡張期開始時における緊張ゼロの時点を直接的に決定しないため、心室の充填および／または容積の予測には一般に適していない。本発明の方法およびシステムを用いて心筋の歪みの絶対値を測定することは、心筋の歪みを心筋容積の指標として用いることを可能にする。

#### 【0059】

心房圧が心室容積の目安として用いられない場合でも、心房圧が重要な臨床パラメータであることには変わりない。心房圧にかかわらず、心房に血液を送り込む血管圧の方がこれを上回っていなければならない。背圧が高くなり過ぎる場合には、流体が上流の静脈および毛細血管から漏出し、致命的になりなねない、全身水腫、肝不全および肺充血肺充血または浮腫のような臨床上の問題につながる可能性がある。したがって、臨床医が心臓の充填を最適化しようと試みると、前記臨床医は高い心房圧が人体に及ぼす影響について認識しなければならない。中心静脈圧または肺動脈楔入圧の直接測定には侵襲的なカテーテルが必要であるため、非侵襲的なエコー心電図法を用いて楔入圧を推定することが試みられてきた。組織ドップラーを利用するこの手法では、E / E a比を算出する。ここで、Eは拡張期初期における僧帽弁を通過する血液のピーク流入速度を表し、E aは僧帽輪にて測定される拡張期初期のピーク組織速度（Senguptaら、2002）を表す。壁緊張の測定値およびその変化率は、E a、さらにはE / E a比と同程度に有用であると考えられている。20

#### 【0060】

##### 拡張期の機能不全

拡張期の機能不全は、拡張期における緩慢な心室の弛緩、さらには不完全な弛緩を伴う。その機能的な意味は、特に心房からの急速な血液流入が起こると考えられる拡張期の初期に心室が剛性を保ったままである場合に、心室に流入する血液量が過少となるか、あるいは血液を心室に向かって押し出すために心房の圧力が増加せざるを得なくなることである。心房圧が許容範囲を超えて高まる場合には、流体の過剰負荷（overload）の徵候および症状が現れる。拡張期の機能不全を有するが収縮期の機能が正常である患者では、拡張期の組織速度に変化が現れる。僧帽弁を通過する血流のE / A比が拡張期の機能不全の検出に用いられてきたのとほぼ同じやり方で、拡張期初期における弁輪での心筋の速度（Em）の拡張期後期の心筋の速度（Am）に対する比が用いられてきた（Isaa2002）。Emそのものは拡張期の弛緩を反映しており、心房圧には影響されることの証拠があるので、E / A比よりも一層有用である。拡張期においてピーク歪み率が測定されるとき、そのピーク歪みは拡張期初期には減少する（Stoylen、2001）。30

#### 【0061】

これらの速度測定方法は有望ではあるが、心周期の等容性弛緩相および拡張期初期の充填において心室がどの程度の速さで弛緩するかについては、依然として比較的間接的な測定である。拡張期の弛緩の評価の「定番」は、等容性弛緩期の心室圧の下降速度（心室圧の弛緩の時定数で表される）である（Mandinov、2000）。もちろん、この測定は心室へのカテーテル挿入を伴うので、非常に侵襲的である。等容性弛緩期の心筋の壁緊張の減少速度は、心室圧の下降に類似するはずである。拡張期初期の充填における心筋の速度（Em）は、と相関があり、と同様、負荷条件（心房圧、大動脈圧）にはほとんど左右されないようにみえる（Waggoner、2001）。したがって、拡張期初4050

期の充填における歪み率は、負荷条件には左右されない場合があり、拡張期の弛緩の良い尺度ともなることが判る。さらに、緊張の最低点付近の緊張の絶対値の時間変化は、心筋がどの位素早く弛緩するかを反映する場合がある。

#### 【0062】

緊張波が、特に等容性弛緩期および拡張期初期において、正確に経時的に決定できるという概念は、さまざまな疾患を一意的に特徴付ける可能性を有する。収縮性および拘束性の心外膜炎および心筋症は、特徴的な心室圧パターンを示す。緊張が圧力と同じパターンにしたがっている場合には、緊張の測定は、現状で侵襲的測定を要するレベルに容易に達することができるであろう。冠動脈血流の急激な全閉塞と逆の概念である段階的な心筋の虚血は、最初は、拡張期の機能不全として現れ、続いて E C G 变化さらには収縮期の機能変化へと進行する。したがって、あるシステムが拡張期および収縮期の両方の機能を監視することができる場合には、そのシステムは虚血を早期に検出する機会に最も恵まれ、病状が悪化する前に介入する機会をより多く提供することができる。あらゆる用途についていえることだが、拡張期の機能の評価は、本発明の受動または能動的な超音波モードのいずれかを用いて、あるいは両モードを同時にあるいは交互に用いて達成できる場合がある。

#### 【0063】

音響的呼びかけ信号を標的組織部位に送り、音響散乱データを取得することを伴う音響的検出法が好ましいが、近赤外線スペクトル（N I R S）、光学コヒーレンス・トモグラフィー（O C T）、磁気共鳴法、ポジトロン放射トモグラフィー（P E T）、音響水中聴音器等を含む、代替的な検出法を用いる場合がある。携帯型の比較的安価な磁気共鳴スキヤナが、例えば California Institute of Technology Engineering and Science publication、Vol. L X I V、No. 2、2001 に説明される。組織変形のさまざまな空間的・時間的側面、およびこれらに付随する生物学的応答を測定するためにこれらの技術を用いることは、一般に知られている。

#### 【0064】

超音波源と検出器は、透過モードか、圧力波から剪断波への変換、またはその逆の変換を検討するモードを含む、さまざまな反射モード、打診モードまたは散乱モードかで用いられる場合がある。超音波的検出法は、音波照射を受けた組織からの音響放射を監視するためにも用いられる場合がある。音響散乱、特に後方散乱の変化、または音響放射の変化の測定を伴う検出法が、受動モードまたは能動モードのいずれかで、あるいは両モード同時または交互で運用される本発明の方法およびシステムで使用するために特に好ましい。組織の特性に関連する音響散乱または放射データの代表例は、音響信号の振幅変化、音響信号の位相変化、音響信号の周波数変化、呼びかけ信号に対する散乱信号または放射信号の長さの変化、1心周期および／または1呼吸周期中の音響信号の主要なおび／または他の最大および／または最小振幅の変化を含む、散乱または音響放射の変化と、1心周期中における後続振動の平均、分散または分布に対する最大および／または最小振幅の比と、異なる時点で同じ場所における、および／または、同じ時点で異なる場所における散乱信号または放射信号の時間的または空間的分散の変化と、速度または変位の加速度を含む考え得るあらゆる種類の内因性の組織変位または弛緩の変化率等を含む。複数の音響呼びかけ信号が、同じまたは異なる周波数、パルス長、パルス繰返し頻度、強度で用いられる場合があり、また、複数の呼びかけ信号が同じ場所または複数の場所から同時におよび／または逐次的に送信される場合がある。単数または複数の呼びかけ信号から得られる散乱または放射は、単数または複数の周波数にて、単数または複数の時刻に、単数または複数の場所で検出される場合がある。

#### 【0065】

選択された単数または複数の標的組織部位からの散乱および／または放射データの音響特性、またはこれらに基づく組織変位、組織剛性等の決定は、経験的な方程式および／または数学モデルを用いて、組織の特性および／または臨床パラメータと関連付けられる。

音響特性の関係は、血圧のような他のパラメータと併用して、組織の特性および／または臨床パラメータの評価に用いられる場合がある。1つの例では、手術中の血圧降下は、流体容積の減少または増大のいずれかを表する場合がある。血圧降下が流体容積の減少または増大のどちらに起因するかを決定するため、血圧が標的心臓組織の音響特性と同時に監視される場合がある。一般に、心臓壁剛性の増大は流体容積の増大を表し、一方、心臓組織剛性の低下は流体容積の減少を表す。

#### 【0066】

異なる場所から、および／または異なる時刻に発信された単数または複数の呼びかけ信号は、単数または複数の標的組織部位を超音波照射する場合がある。超音波照射された標的組織の固有および／または誘発された音響特性は、散乱または放射データを同時におよび／または逐次的に取得することにより評価される場合がある。本発明の方法およびシステムの利点の1つは、局所的な組織部位から高い空間分解能でデータを提供するために、標的組織部位の容積が小さく、空間的に分離していてもかまわない点である。このようにして、組織特性の局部的相違が同定され、呼びかけ信号が照射された組織内の空間的位置と関連付けられる場合がある。1の実施態様によれば、さまざまなサイズおよび／または場所の組織部位が、同時または逐次的に評価される。たいていの用途では、容積 $1\text{ mm}^3$ から $100\text{ cm}^3$ までの標的組織部位に対する呼びかけおよび検出を行うことができる単数または複数の音響源および／または単数または複数のプローブの使用が適当である。

#### 【0067】

組織の音響特性にもとづく心臓の組織特性の評価および／または監視を行うため、標的組織部位は、心組織の内部または表面の選択された部位にあることが好ましい。多くの用途では、心室壁または心房壁が標的部位となるが、一部の用途では、例えば右心室壁が標的部位となる。心組織の特性の固有および／または誘発された音響特性にもとづく評価は、平均および／または連続動脈圧、心周期情報、心拍数等に関するデータで補完される場合がある。

#### 【0068】

平均および／または連続動脈圧の決定は、心組織の特性およびパラメータの決定と並行して、本発明の方法およびシステムにしたがって超音波を用いて行われる場合がある。血圧の決定は、例えば、血管の内部、表面または近傍で、好ましくは心組織の近傍において、標的組織部位を選択することによって行われる。こうして、單一の一体型音響システムが、心組織の特性およびパラメータの決定と並行した、平均および／または連続動脈圧の決定に用いられる場合がある。

#### 【0069】

更に他の側面では、非侵襲性の本発明のシステムおよび方法は、動脈または静脈の断面その他の幾何学的または材料的な特性の交互に繰り返される圧縮および膨張を測定する音響技術を利用し、経験的に確立された関係式および／または数学的モデルを用いて、動脈圧または静脈圧の測定値を提供する。さらに別の側面においては、心周期とともに血管が圧縮・膨張する際に変位する前記血管の周囲組織の交互の圧縮・膨張を測定する音響技術を用いて、血圧が決定される。音響検出法を用いて決定される場合がある幾何学的特性は、直徑、断面積、アスペクト比、直徑の変化率、速度の各変化等を含む。音響検出法を用いて決定される場合がある材料特性は、血管壁または血管壁に近接した組織の剛性を含む。血圧は、例えば、1つまたは2つ以上の血管またはその近傍の標的組織部位から、能動および／または受動モードにより音響データを取得することにより、評価される場合がある。前記音響データは、血管壁のまたはこれを支持する組織の剛性と関連付けることができる、更に血圧に関連付けることができる。動脈圧または静脈圧を決定する上で好適な標的組織部位は、あらゆる血管または周囲組織を含む場合がある。例えば、超音波散乱データが、同じ血管内の同期ドップラー血流測定値に関連付けられる場合がある。

#### 【0070】

前記血圧の決定には、従来の血圧測定装置で採用されている血圧値を用いた較正ステップが採り入れられる場合がある。例えば血管壁の振動回数のような、血管の拍動の音響的

10

20

30

40

50

な代用指標が、それらの直接的な測定に代えて用いられる場合がある。この方法では、監視中の血管の直径（または他の幾何学的性質）の自発的变化を超音波を用いて評価し、その情報を同じ血管内の同期ドップラー血流測定値に関連付ける（例えば、相関的手法を用いる）。血管の直径（または他の幾何学的特性）はその血管壁に血液が及ぼす圧力の関数であって、血流速度はその血液が流れる血管の直径（または半径）に依存するから、血圧はドップラー測定で得られる流速から計算することができる。着目する血管の拍動と、その部位の近傍および遠隔部位のドップラー流速とを同時に測定することにより、連続血圧を決定することができる。

#### 【0071】

以下で詳しく述べる1つの実施態様では、超音波プローブのような音響検出器が、透過、反射、散乱、放射、後方散乱、ドップラー、エコー、カラー・ドップラー、ハーモニックサブハーモニックまたはスーパーハーモニック・イメージング、aモード、bモードまたはmモードの各動作モードの1つまたは2つ以上のモードにおいて、組織変位またはそれに付随する生物学的応答を示す超音波信号を検出する。周波数、強度およびパルス反復速度が既知の超音波呼びかけパルスが、所望の標的組織部位に照射される。前記超音波呼びかけパルスの強度、周波数およびパルス反復速度は、前記呼びかけパルスが望まない副作用を発生させず、例えば血流および呼吸に起因する固有組織変位を実質的に妨害しないように選択される。透過信号、信号の反射、音響放射、後方散乱のような散乱、および/または呼びかけパルスのエコーが検出され、標的組織部位における固有組織変位および/または組織の特性を評価するために利用される。受動評価モードの好ましい実施態様においては、照射された呼びかけ信号の後方散乱を検出するために音響検出器が装備される。音響検出器は付加的に、あるいは代替的にドップラー・モードで運用され、前記検出器に向けて反射される超音波の位相シフトを測定する場合がある。

#### 【0072】

さまざまな手法が、固有および/または誘発された心組織変位またはこれに付随する生物学的応答に関して取得された音響データの解析に用いられる場合がある。例えば、交差相関、自己相関、ウェーブレット解析、フーリエ解析、C Wドップラー、差分絶対和のような、超音波イメージングに関して開発・採用される解析手法が、組織変形のさまざまな性質を決定し、組織変形を組織の特性に関連付けるために採用される場合がある。人工神経ネットワーク（A N N s）、（無限インパルス応答（I I R）および有限インパルス応答（F I R）の両方を有するフィルタを含む）線形フィルタ、隠れマルコフ・モデル（H M M s）、ヒューリスティックスおよびあいまい論理システムのような他の経験的手法およびシステムが、組織変形、変位、A B P等のような変数の1つまたは2つ以上を所望の心組織の特性および心パラメータに関連付けるために用いる場合がある。偽ピーク補正法が評価の精度向上に用いられる場合がある。更に、1心周期内の心組織の大小の内因性の振動の特性か、1心周期内若しくは複数の呼吸周期にわたる心組織の大小の内因性の振動の相互関係が、心組織の特性や状態と経験的に関連付けられる場合がある。これらの決定は、A B Pおよび/または呼吸および/または外因性の組織変位に関する追加の情報を用いて、あるいは用いずに行われる場合がある。1つの実施態様においては、A B Pのようなパラメータが別の手法を用いて測定され、1つまたは2つ以上の外部で測定されたパラメータが本発明のシステムで下された決定を較正するために用いられる。

#### 【0073】

本発明の方法およびシステムは、他のタイプの診断および監視のシステムに制御およびデータ記憶および取り扱い機能が備えられているのと同様に、制御およびデータ記憶および取り扱い機能が一体装備されていることが好ましい。さまざまなタイプの制御機能、データ記憶機能、データ処理機能、データ出力機能等が当該技術分野において周知であり、本発明と併用するために適合される場合がある。

#### 【0074】

本発明の方法およびシステムのさまざまな運用モードは、以下および好ましい実施態様で説明する。

10

20

30

40

40

50

## 【0075】

第1の「能動」音波プロービングまたは打診モード

第1の「能動」モードでは、本発明の方法およびシステムは、集束超音波の照射により、標的の心組織を刺激または探触し、あるいは標的心組織部位に応答を誘発させる。集束超音波の照射に対する標的組織の応答は、変形または変位（相対位置の変化）、温度変化、血流変化、または別の検出可能な応答である場合がある。例えば、標的心組織部位を「打診」するための音響放射力の適用は、1つまたは2つ以上の音響信号を照射することにより達成される場合がある。超音波のような非侵襲的な技術と、近赤外分光法および光学コヒーレンス・トモグラフィーのような光学的技術と、磁気共鳴的技術、電気生理的な外部刺激、患者の応答等を含むその他の技術とが、集束超音波の照射に対する少なくとも1つの応答を評価するために用いられる。超音波イメージングまたは磁気共鳴イメージングのような可視化または画像化法が、集束超音波パルスの照準合わせおよび応答組織の差次的な位置確認を行うために用いられる場合がある。10

## 【0076】

超音波のような音響技術が、組織に生物学的応答を誘発し、生体材料をゆがめまたは変形させる目的で用いられる場合がある。生体材料は、超音波がその内部を通過する際に、該超音波の一部を吸収する。例えば、Rudenkoら(1996)、“Acoustic radiation force and streaming induced by focused nonlinear ultrasound in a dissipative medium,” J. Acoust. Soc. Am., 99(5), 2791-2798を参照せよ。また、異なるタイプの組織の境界では、超音波が界面で押すことを可能にする、「インピーダンス不整合」（即ち、密度と音速との積の組織間での差違）が存在する。例えば、ChuおよびApfel(1982)“Acoustic radiation pressure produced by a beam of sound,” J. Acoust. Soc. Am., 72(6), 1673-1687を参照せよ。20

## 【0077】

心組織の評価および心パラメータの評価を行う際には、例えば、1つまたは2つ以上の音響プローブを被験者の胸部に接触させるか、若しくはその近傍に設置する。後述の超音波手法を用いることが好ましい初期環境評価が、所望の場合には、標的組織へ及ぼされる音響放射力の大きさが決定されるように、音波源と標的組織部位との間に存在する環境特性を評価するために、行われる場合がある。音響プローブと種々の構造上の目印点との間の距離のような環境因子が決定される場合がある。1つの初期環境評価が、さまざまな方法やシステム・パラメータを決定する場合がある。環境評価は、診断または監視の手順の間を通じて、間隔を置いて更新される場合がある。30

## 【0078】

(オプションの)環境評価を終了後、音響放射力が、標的位置にある標的の心組織の変位を生じさせるために、音響プローブを通じて所定周波数で適用される。この変形は、音響放射力を発生させる超音波プローブの(単数または複数の)焦点位置に応じ、心組織内のかなる所望の場所で発生する場合がある。一部のシステムでは、可変焦点式の超音波プローブが用意され、複数の標的組織部位を用いて診断行為が実行される。心拍出量の評価を行う1つの実施態様においては、超音波プローブの焦点が、心組織と流体との間のインピーダンス不整合に起因する放射圧により誘発される組織変位を最大化するため、心室壁の表面付近、または表面の少し下側に設定されることが好ましい。40

## 【0079】

適用された音響放射力は、検出可能な心組織の変位を誘発させるのに十分であり、または照射された超音波ビームは検出可能な生物学的応答を発生させるのに十分であるが、検査対象の組織に医学上好ましくない変化をもたらすことはない。例えば、適用された音響放射力は、標的組織の近傍の組織に対してこれを破壊または損傷する程の剪断力を与えてはならない。更に、適用された超音波は、許容できない損傷が生ずる程に検査対象の組織50

の温度を上昇させてはならず、また、検査対象の組織に広範囲または損傷の大きいキャビテーションを誘発したり、その他の有害な機械的効果を発生してはならない。超音波の適切な照射量は、周知の手法を用いて決定できる場合がある。例えば、Fryらは、ほ乳類の脳組織に構造変化を来す超音波照射量の閾値を検討し、下記の文献の図1に、音響強度と、ほ乳類(ネコ)脳白質に闘的な病変を生ずる単一パルス照射時間との間の関係を示す。Fryら、Threshold Ultrasonic Dosages for Structural Changes in the Mammalian Brain、The Journal of the Acoustical Society of America、Vol. 48、No. 6 (Part 2)、p. 1413-1417 (1970)。当業者は、心組織に適用するための安全な超音波照射量をルーチン的に決定できる。

10

#### 【0080】

更に、音響周波数は、皮膚表面と心組織との間の組織に侵入できる程度に低く、かつ、関心のある場所の標的組織に測定可能な変形を生じさせるに十分な程度に高くなければならない。先に概要を述べたパラメータの範囲内では、音波の周波数が高くなるほど集束させ易くなるので、好みしい。強度は、組織を変形させ得る程度には強くなければならないが、検査対象の組織に望ましくない変化をもたらす程に強くてはいけない。パルス長は、比較的短いが、必要に応じ、標的組織に測定可能な変形または振動を惹起させ得るのに十分長い方が好みしい一方、パルス反復頻度は、医学的に許容されない変化を組織内に誘発されることなく、組織内の医学的に関心のある時間的特徴を分離するのに十分大きくなければならない。

20

#### 【0081】

一般に、組織変位またはそれに付随する生物学的応答に関する少なくとも1つの音響特性が、決定され、組織の特性に関連付け、究極的には臨床上重要なパラメータに関連付けられる。例えば、既知の音圧によって誘発された変位の大きさまたは振幅は、心組織の弾性(または剛性またはコンプライアンス、例えばヤング率)に直接関連付けられ、心拍出量のような臨床関連のパラメータに経験的に関連付けることができる。決定され、組織の特性に関連付けられる場合がある標的の組織変位のさらなる性質は、音圧の方向における最大振幅、または音圧の方向と垂直な方向における最大振幅のような振幅のさまざまな成分と、変位または弛緩の速度または変化率のような変位またはそれに続く組織の弛緩の考え得るあらゆる変化率と、変位の形状のさまざまな要素の振幅または変化率と、変位に伴う音響散乱信号のフーリエ表現またはウェーブレット表現の変化と、音響放射力によって発生した剪断波の特性と、誘発された第2高調波変形の特性等とを含む。また、標的組織から戻って来るパルス・エコーの時間変位も変位の振幅を示し、決定される場合がある。これらの特性は、すべて「変位」の尺度とよばれる。

30

#### 【0082】

##### 第2の「能動」音響プロービングまたは打診モード

第2の「能動」モードでは、集束超音波の適用が標的組織の振動を発生させ、前記標的組織から放射される音響信号に関するデータが収集される。これらの信号は、ここでは音響放射という。一般に、集束超音波の適用に関する本発明の方法およびシステムは、標的組織に振動を起こすために用いられる場合があり、放射された音響信号は組織特性および生理状態に関連付けられる。

40

#### 【0083】

1つの実施態様において、本発明の方法およびシステムは、異なる周波数で駆動される少なくとも2個の音響プローブを含む共焦点音響システムか、あるパルス反復周波数(PRF)で動作する单一の音響プローブを含む単焦点音響システムかを用いて、心組織のような標的組織に振動放射を誘発させる。発生する振動は、2本の共焦点音響ビームの重なりによってマークされる標的位置における照射周波数の差の周波数か、プローブが単一の場合は、PRFかである。集束超音波の照射中および照射後には、前記標的組織はその固有の性質に関連する音響信号を放射する。したがって、この第2の能動モード動作は、組

50

織の特徴付けに用いられる場合がある。診断用超音波技術は、放射された音響信号の周波数その他の性質の測定に利用される場合があり、この信号は組織の特性と経験的に関連付けられる。

#### 【 0 0 8 4 】

##### 「受動」音響モード

「受動」音響モードでは、本発明の方法およびシステムが超音波等の音響手法を用い、固有（内因性）組織変位に関連したデータを取得する。例えば、超音波後方散乱および／または放射データが固有組織変位に関連付けられ、これがさまざまな組織の特性に関連付けられる。これらの決定に、更に平均および／または連続動脈圧、血流等のような追加データが用いられる場合がある。

10

#### 【 0 0 8 5 】

例えば、心周期の期間中に固有変位を起こす標的的心組織部位の音響散乱の規模または振幅または位相が、心組織の剛性、例えばヤング率に直接関連付けられる。代替的または追加的に、1心周期内、若しくは1つまたは2つ以上の呼吸周期で変調された1心周期内の、心組織の大小の固有振動の相互関係が、組織の特性と経験的に関連付けられる。評価および組織の特性への関連付けが可能な固有組織変位の性質は、1心周期内の最大振幅のような振幅のさまざまな成分と、1心周期内の後続振動の平均または分散の最大振幅に対する最大振幅の比と、変位の速度または加速度等のような固有心組織変位または弛緩の考え得るあらゆる変化率とを含む。A B P測定値および／または呼吸データのような追加のデータが、音響データとともに収集され、さまざまな評価や臨床上の決定を下すために利用される場合がある。

20

#### 【 0 0 8 6 】

心臓または心臓の関連部分（例えば、心室壁および／または心房壁）またはその近傍における、剛性、収縮能、緊張、歪み等のような標的的心組織の特性の相対的な傾向の決定は、心周期のある部分の間に行われ、E K G測定と同期して行われる場合がある。一般に、右心室は超音波による画像化が比較的容易である。本発明者らは、一例として右心室壁の物理的性質（例えば、緊張）を用いた心パラメータの評価について説明するが、心臓の他の標的部位を用いてもよい。実施態様によっては、データを多数の心周期にわたって収集できる場合があり、また実施態様によっては、これを患者の心室壁の緊張が正常と判断された時、例えば手術前または手術の初期段階に開始し、患者が安定するまで継続する。1つの実施態様では、本発明のシステムは、標準的な心臓診断用超音波スキャン・ヘッドに装着することができ、また標準的な診断用超音波機器とインターフェースがとれるように設計された、自己給電型の安価なプローブ、コントローラおよび表示装置を含む。別の実施態様においては、音響データの呼びかけと取得に、1つまたは2つ以上のプローブのアレイが用いられる。

30

#### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【 0 0 8 7 】

##### 発明の詳細な説明

本発明の方法およびシステムは種々の異なる態様で実施される場合があるが、本明細書において図面に示しここに説明する具体的な実施態様は、この開示は本発明の原理の代表例とみなされるべきであり、本発明をここに示す図面および説明に限定することを意図するものではないという理解をもって提供される。特に、本発明の方法およびシステムの好みい実施態様が、心心組織の特性と、拍出量のような心パラメータとの評価に関して説明される。本発明の方法およびシステムが心組織の他の標的部位にも適用可能であり、より広義には、他のタイプの心組織パラメータにも適用可能であることは、当業者に認識されるであろう。

40

#### 【 0 0 8 8 】

固有および／または誘発された組織変位を示すデータを取得するための本発明のシステムの数個の実施例が以下に説明される。かかるシステムには市販の部品を用いる場合があるが、取得データの処理、および医学的に関連のある生理的性質への前記取得データの関

50

連付けにより、種々の生理的パラメータを非侵襲的に評価するための新しいモダリティーが提供される。取得した音響散乱データを用い、該音響散乱データまたはここから導出された変位を心拍出量のような臨床上重要なパラメータに関連付ける、固有および/または誘発された組織変位を検出すためのデータ処理手法の実施例も、以下に開示される。これらの技術は実施例であって、本発明の方法およびシステムは、これらの実施例の技術の使用に限定されることを意図しない。

#### 【0089】

単純なシステム（図示せず）では、単一の音響プローブが受動モードにおいて組織評価に必要な単数または複数の呼びかけ信号を、また能動モードでは組織変位に必要な音圧を発生する場合があり、固有（受動モード）または誘発された（能動モード）組織変位を示す単数または複数の散乱呼びかけ信号を検出することができる。例えば、市販の超音波プローブは十分な帯域幅を有するので、1本のプローブが、第1の周波数、第1のパルス反復速度および第1の強度で動作させるときには固有組織変位を測定するための単数または複数の呼びかけ信号を発生させ、第2の周波数、第2のパルス反復速度および第2の強度で動作させるときには、組織の（外因性の）変位または振動を誘発させ、また例えば第3の周波数または追加の周波数で動作させるときには、固有または誘発された組織変位または音響放出を評価し、または前記固有または誘発された組織変位に対する生物学的応答を評価するために、前記組織から反射または後方散乱またはエコー反射または放射される信号を検出する場合がある。複数の音響プローブが用いられる場合もある。別の実施態様では、1本または2本以上の診断用超音波プローブ、および1本または2本以上の診断用変位超音波プローブを、単一の音響素子で具現化できる場合がある。

10

20

30

40

50

#### 【0090】

一般に、呼びかけ音響パルスはピーク陽圧が大きく、周波数が高く、音響打診パルスが短い。例えば、呼びかけ音響パルスは典型的には周波数0.5～15MHz、1～50サイクル/パルス、3～10,000パルス/秒、時間平均強度0.5W/cm<sup>2</sup>未満の場合がある。また、音響打診信号は、例えば周波数0.5～10MHz、ロングトーン・バースト0.1～100ms、1～100パルス/秒、および時間平均強度100～1000W/cm<sup>2</sup>未満の場合があり、例えばパルス長が長くなるほど強度は低下する。打診または振動を受けた組織の音響放出は、500Hz～10KHzの範囲で生ずると予測される。

#### 【0091】

図6は、固有または誘発された組織変位の少なくとも一側面を誘発および/または検出する、心組織評価用の本発明のシステムの模式図である。図6に示すように、本発明のシステムは音波発生源/受信器一体装置10を含み、該音波発生源/受信器一体装置から離れた場所で組織変位または音響放射を非侵襲的に評価することができる。固有組織変位の受動モードによる評価に適した1つの実施態様では、音波発生源/受信器一体装置10は、呼びかけ信号を生成するための1つまたは2つ以上の音波発生源12を含む。また、誘発された組織変位または音響放射の能動モードによる評価に適した別の実施態様では、音波発生源/受信器一体装置10は、音響放射力を発生するか、または振動放射力を発生するか、または音響放射を誘発する1つまたは2つ以上の音波発生源22を含む。音波発生源12は増幅器または電源14と駆動されるとともに作動可能に接続され、増幅器または電源14は1つまたは2つ以上の機能生成器16と作動可能に接続され、機能生成器16はコントローラ20と作動可能に接続される。コントローラ20はデータ取得、保存および解析能力を有することが好ましい。

#### 【0092】

コントローラ20、機能生成器16および増幅器14は、呼びかけ（受動）モードまたは音響放射力（能動）モードで音波発生源12を駆動する。受動モードでは、コントローラ30、機能生成器28および増幅器26が分波器24を介し、所望の周波数、強度およびパルス反復速度にて単数または複数の音波発生源22を駆動し、望ましくない副作用や大きな（外因性の）変位を何ら発生させることなく、心組織等の標的組織32のための呼

びかけ信号を生成する。発生した散乱信号は分波器 24 を介してコントローラ 30 で受信される。能動モードでは、コントローラ 20 、機能生成器 16 および増幅器 14 が所望の周波数、強度およびパルス反復速度にて単数または複数の音波発生源 12 を駆動し、望ましくない副作用を何ら生ずることなく、心組織等の標的組織 32 に変位を発生させる。一部の実施態様では、例えばコントローラ 20 および 30 が互いに連動し、互いの信号を正しいタイミングでインターリープする。プローブ 22 を用いるこのシステムでは、プローブ 12 によって誘発された変位および / または音響放射を監視することができる。

#### 【 0 0 9 3 】

動作音響パラメータは互いに関連しており、またルーティン化した実験で決定される場合がある。音波発生源またはプローブの焦点は、該プローブの機械的構成の結果、固定され、調整不可能とされる場合がある。代替的には、複数のプローブが設けられ、焦点の変動および調整を行えるように配置される場合がある。音波発生源またはプローブは、好ましくは環状に構成され、好ましい実施態様では、音波発生源 12 は同心円状に配された複数の環状プローブを含む。音波発生源とプローブとは、互いに同軸的に、または軸を外して配される場合がある。

#### 【 0 0 9 4 】

また、図 6 に示すように、第 2 の音波発生源 13 が分波器 15 に駆動されるとともに作動可能に接続され、分波器 15 は増幅器または電源 17 と作動可能に接続され、電源 17 は機能生成器 19 と作動可能に接続され、更に機能生成器 19 はコントローラ 20 および / またはコントローラ 30 と連絡する場合がある。音波発生源 13 は、該音波発生源と標的組織との間に存在する環境の特性を評価するために用いられる場合があり、また標的組織の評価に用いられるプローブ 12 および関連ドライバおよびコントローラ構成部分とは独立に動作し、あるいはプローブ 12 と協働的に動作する場合がある。

#### 【 0 0 9 5 】

図 7 は、本発明の組織評価を能動モードで行う場合に特に好適に用いられる音波発生源 / プローブ一体装置 40 の 1 つの実施態様を示す図である。音波発生源 / プローブ一体装置 40 は、共焦点環状音波発生源 42 および 44 、および診断用超音波プローブ 46 とを含む。音波発生源 42 と 44 の周波数を僅かにずらして調整することにより、心室壁の表面近傍のような心組織内に、模式的に場所 48 で示されるそれぞれの焦点だけで大きな音響放射力が発生し、組織を変形させる。音波発生源が 1 つだけ、または、 2 つの音波発生源が周波数に差がないように用いられるとき、焦点の重なり位置に合致する標的組織には一方向の変位が生じ、各音響パルスの継続時間における振動成分は無視できる。これらの状況下では、單一周波数のパルスを繰り返し照射すると、 P R F の周波数で組織に周期的なパルス運動が生ずる。どちらの実施態様でも、音響放射は過渡的に変形する組織から発生される場合があり、前記音響放射はプローブ 46 で監視され、組織の特性または生理的状況に関連付けられる。

#### 【 0 0 9 6 】

図 7 に示す音波発生源 / プローブ一体装置 40 は画像システムと併用され、標的部位において組織を音響的に打診し、集束超音波に対する組織の応答を位置決めする場合がある。前記画像システムは、超音波組織イメージング・モダリティー、または、磁気共鳴イメージング、コンピュータ・トモグラフィー、蛍光透視検査等のような他の組織イメージング・モダリティーを利用する場合がある。超音波イメージング機能を持つ音波発生源 / プローブ一体装置を用いることにより、例えば標的部位の可視化を提供し、音響放射力の照準合わせおよび応答の位置決定を補助する。

#### 【 0 0 9 7 】

図 8 は、同心的な環状素子として配置された複数の超音波プローブ 51 、 52 、 53 、 54 を含む他の音波発生源 / プローブ一体装置 50 を示す図である。環状音波発生源の各々は單一周波数の超音波源であり、他の音波発生源と協働して選択場所の組織へ呼びかけ、および / またはこれを変位させる。これらの環状プローブの焦点は呼びかけ信号の焦点または音響放射力であり、かつ、固有組織変位および / または誘発された組織変位および

10

20

30

40

50

/または音響放射の評価位置である。より少数またはより多数の超音波プローブが用いられる場合がある。一般に、より多数の環状プローブを用いると、呼びかけ信号または放射力の合焦位置の制御性と精度が向上する。この環状プローブの配置は、標的組織に振動放射力を発生させるために可変周波数モードで用いられる場合がある。複数の音波発生源を用いる場合、各音波発生源はコントローラ、増幅器および機能生成器によって駆動されるが、別々の音波発生源を単一の集中制御システムを用いて制御可能である。この音響システムは、更に多くの超音波ビームを形成し、電子的にステアリングすることを可能にするために、非環状または非同軸的なプローブの配置を用いることによって、一般化されあるいは特定用途向けに変形される場合がある。

## 【0098】

10

音響一体装置50には検出素子56を設け、固有および/または誘発された組織変位の少なくとも一側面を検出する。1つの実施態様において、検出素子56は組織変位部位に向けて超音波パルスを放射してそのエコーを検出し、組織変位の規模その他の側面を追跡する、診断用超音波プローブを含む。また別の実施態様では、検出素子56は、組織変異により生ずるドップラー・シフトを検出するための超音波プローブ、例えば経頭蓋ドップラーを含む。更に他の実施態様では、検出素子56は、音響放射力を発生した組織から放射される音波を検出するハイドロフォンを含む。

## 【0099】

20

本発明のシステムには、市販の構成部分を用いる場合がある。具体的な構成部分に関する以下の説明は例示的なものであって、本発明のシステムはこれらの構成部分に何ら限定されるものではない。高強度集束超音波プローブは、Sonic Concepts、Woodinville、WAより入手できる。複数素子型プローブは、研究者らによって既に使用されており、文献に説明されている。高強度集束超音波外科手術用の多焦点プローブについては、例えば、Chauhan S.ら、Ultrasound 2001 Jan、39(1) : 33 - 44に説明されている。複数の環状素子が例えば同軸的に配された多素子型プローブが好適である。かかるシステムは、商業的に入手可能な技術を用いて、Sonic Concepts、Woodinville、WAのような商業的な供給元によって製作される場合がある。ENI Model A-150のような増幅器が好適であり、市販されている。Ritec社のModel REX-6のような分波器が好適であり、市販されている。HP社のModel 33120Aのような機能生成器が好適であり、市販されている。多くのタイプのコントローラが好適であり、市販されている。1つの構成例では、Del1社のDimension XPS PCが、データ取得用のGage model CS8500 A/Dコンバータを搭載し、データ取得および機器制御用にNational Standards社のLabViewソフトウェアを利用する。一部の実施態様では、ATL経頭蓋ドップラープローブModel D2TCが検出用に用いられる。

30

## 【0100】

40

本発明の一側面は、本発明の方法およびシステムに用いられる音波発生源/検出器システムに関する。動作中のTCDプローブ/検出器等の音波発生源/検出器一体装置は、音波発生源が心筋組織の表面またはその近傍に音波を合焦させるように、音響窓近傍の表面近傍に、安定に搭載または保持される。この音波発生源/検出器一体装置は、一体の構成部分として提供されることが好ましいが、セパレート型の構成部分を用いる場合がある。音波発生源/検出器一体装置はスタビライザーの上に取り付けられるか、ある構造物内で胸部の上に取り付けられる場合がある。ジェルのような音波を伝搬する材料を含むアプリケータが、音波発生源/検出器一体装置の表面と胸部との間に配置される場合がある。音波発生源/プローブ一体装置は、通常位(general situs)でのさまざまな標的組織部位の探触を容易とするように操作可能なホルダに収容される場合がある。この音響装置の操作は、手動、または電子ステアリング機構等の自動化機構によって行われる場合がある。かかる機構は、当該技術分野において周知である。

## 【0101】

50

1つの実施態様では、1つまたは2つ以上のプローブアレイが音響データの取得に用いられ、データが付属の処理、記憶、制御の各機能により処理される。かかるプローブアレイは、該アレイ内の個々の音響素子が互いに同調されるため、一般に「フェーズド・アレイ」と呼ばれる場合がある。プローブアレイは受動、能動のいずれの動作モードでも用いることができ、更に、心組織の特性および心パラメータに関連するデータを表示するイメージング・モードで用いられる場合がある。さまざまなイメージングおよび表示の手法が当業者に知られており、取得データのさまざまなタイプおよび側面を強調表示するため用いられる場合がある。

#### 【0102】

1つの実施態様では、1つまたは2つ以上のプローブアレイが同時に、能動および受動動作モードで駆動される場合がある。例えばプログラム式の音響プローブアレイを用いることにより、能動または受動モードにて複数の組織部位に対して同時に、または予め選択された時間間隔により間欠的に、音波による呼びかけを行う場合がある。同様に、音響散乱データが同時に、または間欠的に複数の標的的心組織部位から収集される場合もある。1つの実施態様では、例えば標的的心筋組織の特性が取得音響データに基づいて決定される場合がある一方で、平均および／または連続A B Pが血管の近傍から取得された音響データに基づいて同時に決定される。

#### 【0103】

1つの実施態様では、本発明の音響アレイは容量マイクロマシン型超音波プローブ(c M U T)を含む。本発明のc M U Tプローブアレイは、能動、受動のいずれの動作モードでも用いられる場合がある。c M U T超音波プローブは半導体プロセスを応用して製造され、診断用超音波のエネルギー・レベルで送受信を行うに十分な出力および感度を有し、本発明の目的に照らして必要かつ十分である。前記プローブは、シリコン基板内に非常に小さい容量の振動板構造を加工することによって作られる。図9は、単一c M U Tアレイプローブのセル構造を示す。これら振動板構造が、音響振動を変調キャパシタンス信号に変換し、またはその逆を行う。直流バイアス電圧が印加され、送信時には交流信号が直流信号に重畠され、受信時には測定される。c M U Tアレイは、行および／または列をなす複数の個々のセル構造で構成される。

#### 【0104】

1つの実施態様では、2個のc M U T音響アレイがまばらに2次元(2D)的に配列されたいわゆる「ミルズ・クロス(M i l l s C r o s s)」構成をとり、一方のアレイで送受信モードにて垂直方向の掃引を行い、他方のアレイで受送信モードにて水平方向の掃引を行う。この方法によれば、送信ビームおよび受信(l i s t e n i n g)ビームを電子的にステアリングしながら、2つの直交線形c M U Tアレイで交互に超音波を送受信し、例えば、後述のレンジ依存型ドップラー測定法を用いて、最大ドップラー・シフトを有する音響信号の同定や合焦を行う。代替的な実施態様では、音響アレイの送受信モードが逆転してもよく、または単一のアレイを音響信号の送受信の両方に用いてもよい。どのような2次元構成で配置された音響素子を有する全2Dプローブアレイでも用いられる場合がある。3次元プローブアレイも、適切な制御および処理システムの下で用いられる場合がある。更に別の実施態様では、1個のc M U Tアレイが1個のP Z Tトランスジューサと併用される場合があり、前記P Z Tトランスジューサは、音波発生源として機能してc M U Tアレイの周りで送信し、前記c M U Tアレイは音響検出器として機能する。

#### 【0105】

c M U Tトランスジューサアレイは非常に安価に製造できる可能性があり、同一チップ上に補助電子回路が集積される場合がある。1つの実施態様では、本発明の音響アレイは、データ処理／記憶／表示装置と連結される1つまたは2つ以上のトランスジューサアレイを含むI C P監視装置の使い捨て型の構成部分として提供される。1つまたは2つ以上の前記プローブアレイは、1本または2本以上のケーブルによって、または高周波その他の無線技術により、データ処理／記憶／表示装置と連結される場合がある。前記プローブアレイは手元でステアリングすることができ(st e e r a b l e)、走査、1つまたは

10

20

30

40

50

2つ以上の所望の標的部位の同定、およびその標的部位への合焦の維持が自動的に行われるようプロограмされる場合がある。本発明のトランスジューサアレイはまた、複数の標的部位から同時に、または異なる時に音響データを収集するようプロogramされる場合がある。1つの実施態様では、単一のトランスジューサアレイまたは複数のアレイが交互に音波発生源および検出器として動作するようプロogramされる場合がある。1つの実施態様では、複数の患者の監視に用いられる複数のプローブアレイが、単一のデータ処理/記憶/表示装置に対してデータの提供および通信を行う。

## 【0106】

別の実施態様では、PVDF(フッ化ポリビニリデン)フィルムトランスジューサを含む音響アレイが、音波発生源として用いられるcMUTアレイまたは単一素子型PZTトランスジューサとの組み合わせで、音響検出器アレイとして用いられる。この実施態様では、音波発生源であるトランスジューサまたはアレイが單一方向、通常はPVDFアレイの配列に垂直な方向に音波を掃引しながら、前記PVDFアレイを通じて音波を伝搬させる。前記PVDFアレイは音響検出器として機能し、音響信号の受信および処理を行う。本発明の音響アレイは、PVDFアレイとcMUTアレイとの組合せを含む場合がある。アレイの合成深度(c combined depth)は1cmのオーダーの場合がある。cMUTアレイはPVDFアレイの下側に配され、前記PVDFアレイを通って音波を伝搬させる。前記PVDFアレイは、音響信号を図示したような1方向ではなく2方向で検出できるように2次元的に作られる場合がある。

## 【0107】

代替的には、本発明の音響アレイは、単一のPVDFアレイと1つまたは2つ以上のPZTトランスジューサとの組合せを含む場合がある。PVTプローブはPVDFアレイの下側に配され、単一の幅広ビームで前記PVDFアレイを通って送信する。前記PVDFアレイは1次元アレイまたは2次元アレイとして構成される場合がある。2次元PVDFアレイとその下層のPZTプローブとを有する音響アレイは、音響信号を2次元で受信する能力を有する。代替的には、本システムは、PZTトランスジューサの代わりにcMUTアレイを用いる場合がある。

## 【0108】

本発明のシステムは、非使い捨て型と、使い捨て型または再利用型との構成要素の両方が含まれる場合がある。本音響システムの高価な素子は非使い捨て品として提供され、それほど高価でないが患者に密接な相互作用を要し、多くの場合滅菌を要する構成部分は使い捨て品として提供される場合がある。

## 【0109】

1つの実施態様において、音響アレイは、患者インターフェースの構成部分との組合せで、使い捨て型のシステム素子の一部として提供される。前記音響アレイは、標的領域に出入りする忠実度の高い音波の伝搬を提供する、音響ジェルのような音波を伝搬する材料と接触することが好ましい。前記音波伝搬材料は、患者の皮膚への使い捨て型のシステム素子の一時的な装着を簡単に行えるように、接着剤のような接触材料を介在させることが好ましい。患者と接触する材料は、使用時に取り外すことができる着脱式のカバーで保護される場合がある。音響アレイを含む、使い捨て型のシステム素子は、1回使用分ごとに滅菌包装された一体型素子として提供される場合がある。

## 【0110】

更に別の使い捨て型システムおよび素子が用いられる場合もある。かかる代替的なシステムの1つでは、前記音波伝搬材料が、音響アレイを含む非使い捨て型構成部分とのインターフェースになるように設計された、個別滅菌包装された構成部分として提供される場合がある。かかる層は、患者の皮膚と接触する側の片面に接着剤層が設けられる場合がある。あるいは、音波伝搬材料を手作業で装着するための凹部が設けられる場合がある。使い捨て型および非使い捨て型の素子の多くの異なる実施態様および配列が用いられる場合があることは明かであろう。

## 【0111】

10

20

30

40

50

このコンパクトで使い捨て可能なアレイ素子は、音響窓で患者の皮膚に接触して配置される場合があり、通電されると、音波発生源および検出器を標的心筋組織部位のような測定すべき標的部位に電子的に合焦する。音響アレイは、測定すべき標的部位を監視し、作動中合焦し続ける。この実施態様では、音響アレイは、音響ジェルを含む使い捨て組立体の一部を形成するか、作動中に患者の皮膚とのインターフェース部位での音響信号の伝搬を促進するための別の音響材料を形成する。患者の所望の体表面への一時的な装着を容易に行い、かつ確かな接触を図るために、音響ジェルの露出面は1つまたは2つ以上の接着素子とインターフェースされることが好ましい。着脱式のカバーが音響アレイその他の構成要素を保護するために前記音響ジェルの上に設けられる場合がある。これらの素子はシステムの非使い捨て素子に装着される使い捨てユニットとして提供される場合がある。システムの非使い捨て素子は、監視用ハードウェアと、1本または2本以上のケーブルまたは無線送信インターフェースと、データ処理／保存／表示装置とを含む場合がある。

10

#### 【0112】

心筋組織（血液および血管を含む）の音響特性を評価するための被験者への音波発生源および検出器の装着は、既知の「音響窓」で行われる場合がある。検出器に対する音波発生源の配置は、所望の音響データに依存する。例えば、後方散乱音響データを収集する場合は、音波発生源と検出器とは互いに近接して配置されるのに対し、前方散乱音響データを収集する場合は、音波発生源と検出器とは通常、互いに反対の位置に配置される。音波発生源と検出器とを患者のさまざまな部位に配置することにより、音響散乱または反射データをさまざまな角度で収集できる場合がある。

20

#### 【0113】

代表的な標的組織がサンプリングされることを確かにするために、前記標的組織の場所は代表的なサンプルを提供するのに十分大きい容積がなければならない。サンプリング体積についての要求は、組織のタイプや場所によりもちろん異なる。一般に、標的部位が $1\text{ mm}^3$ ～約 $100\text{ cm}^3$ の組織体積を有することが適切で、約 $5\text{ cm}^3$ 未満であることが好ましい。本発明の音響データ取得手法は、標的組織部位の可視化を提供するために、既知の超音波イメージング法との組み合わせで用いられる場合がある。

20

#### 【0114】

固有および／または誘発された組織変位に関連するデータ、例えば音響散乱データは、本発明の方法およびシステムによって処理され、医学的に関連のある生理的性質、例えば心拍出量その他の心パラメータに関連付けられる。さまざまなタイプの取得データにもとづいてさまざまな相関を見出す代表的なデータ処理手法は周知である。これらのデータ処理法は音響散乱データの取得に基づくものであるが、前記データ処理法は、近赤外分光（NIRS）モダリティーおよび磁気共鳴モダリティーのような他のモダリティーで当業者に周知であろう変更を伴って適用される場合もある。

30

#### 【0115】

一部の用途では、上述したように、経時的な、あるいは単数または複数の心周期の異なる時点における心組織の特性の相対的傾向を決定することが有用である。また、他の用途では、心組織の特性の測定値または決定値を例えば経験的データに基づいて標準値と比較することが有用である。このようにして「正常」即ち「機能する」組織の値と比較することにより、異常または機能不全の組織を同定できる場合がある。

40

#### 【0116】

1つの実施態様においては、小型の特殊超音波打診装置が患者の胸部上に配設し、肋骨の間を通じて、右心室壁またはその近傍の標的組織部位に照準を合わせる。これは、前記打診装置と共に焦点的に配置された診断用超音波走査ヘッドを用いて可能となる場合があり、前記打診装置の焦点が画面上に登録され、この手順を実施する者に見える。別の実施態様では、単純Aモードトランスジューサ／ハイドロフォンが、照準を合わせ、打診し、データを表示するのに用いられ、独立型装置を提供する。右心室は代表的であるが、実際には、この技術は心組織またはその近傍の標的部位に超音波ビームを合焦させるために用いられる場合がある。この打診および照準走査組合せ型ヘッドは、医療行為の間胸部の外

50

側に固定され、評価は患者の血液量と心臓容積とが正常なときに開始されることが好ましい。

#### 【0117】

この特殊打診装置の照準を適切に合わせると、1つの実施態様において、右心室壁に一定振幅の振動放射力を与えることができ、これによって組織の焦点位置および隣接組織の辺縁部が振動する。これは、各環が互いに僅かにずれた周波数で動作する2重環状アレイを用いて集束超音波を照射することで実現される場合がある。前記振動放射力の周波数は、2つの環の周波数の差分である。ある緊張が右心室壁に与えられると、すなわち、心周期のある特定の部分においてある一定の振幅の力が加わると、振動放射力が適用された地点からの音響放射が最大となる放射力で、差分の周波数、すなわち振動速度が現れる。この周波数は、心室壁の共鳴周波数とも呼ばれる場合がある。壁の緊張はさまざまな理由で変化するため、この共鳴周波数も変化する。緊張が大きくなるほど共鳴周波数は上昇し、緊張が小さくなるほど共鳴周波数は低下する。

#### 【0118】

商業的に入手可能なハイドロフォンは、標的心組織から放射される音響信号を追跡する超音波打診装置に簡単に組み込まれる場合がある。患者が覚醒している間、手術前または新規に麻酔を掛けたが血液量の変化の前に決定されたベースラインで始まり、この共鳴周波数を追跡することにより、また血圧測定も同時にを行うことにより、その患者がスターリング曲線のどの位置にあるかを分析することができる。例えば、共鳴周波数がその患者に固有の通常平均値より大きく落ち込んだ場合は、心室壁がより弛緩的になっていることを示す。この現象が血圧低下中に現れたとすると、これらの所見は血液量減少の確かな証拠となろう。また、共鳴周波数がその患者に固有の通常平均値をかなり上回った場合は、心室壁がよりこわばっていることを示す。この現象が血圧低下中に現れたとすると、これらの所見は血液量過多の確かな証拠となろう。患者が安全に沈静化されるまで、然るべき医療行為の期間中を通じてこのように心臓壁の剛性を連続的に追跡することが可能となろう。

#### 【0119】

その他の点では上述したのと類似の代替的な実施態様では、アレイ中で3本または4本以上の環を使用することも可能であろう。また前の段落で説明されたのと類似の代替的な実施例では、連続波(CW)モードで作動する単一素子型または多素子型アレイを用い、組織に所望の振動を誘発させ得る周波数で適用された信号の振幅を変化させることができるとなる。また上述したと同様の更に別の代替的な実施態様では、パルスモードで動作する単一素子型または多素子型アレイを用い、時間的に連続する一連のパルスが組織に所望の振動を誘発させるまで、適用される信号のパルス反復周波数を変化させることができるとなる。打診装置のそれぞれの選択に伴う費用および利益がある。

#### 【0120】

別の実施態様では、上述の複数の方法の中の1つを用いて、定振幅振動放射力が適用される。しかし、共鳴周波数を探索するのではなく、心臓の右心室壁の共鳴周波数よりも高いか、または低いことが経験上わかっているある特定の周波数を取り扱う。それから、1心周期内、および複数心周期内の両方において、その患者の心臓容積が正常な状態からスタートし、打診により誘発された心臓からの音響放射の振幅を追跡し、患者が安全に沈静化されるまで、関心のある医療行為の間を通じてこれを継続する。例えば、心組織の一部を常にその共鳴周波数よりも低い周波数で振動させる場合を考える。超音波で誘発された音響放射の平均振幅に経時的な増大が観察された場合には、音響放射力の駆動周波数に上から近づくように、心組織の共鳴周波数が低下するであろう。これは、心室壁が平均よりも弛緩性に傾いていることを示唆するであろう。この所見が血圧の低下と同時に観察された場合には、血液量減少の確かな証拠となろう。同様な仮定により、超音波で誘発された音響放射の平均振幅に経時的な減少が観察された場合には、音響放射力の駆動周波数から上方向に遠ざかるように、心組織の共鳴周波数が上昇するのである。これは、心室壁が平均よりもこわばっていることを示唆するものと思われる。この所見が血圧の低下と同時

に観察された場合には、血液量減少の確かな証拠となろう。

【0121】

他の実施態様では、超音波によって心臓の右心室壁に誘発された変形の幾つかの側面の1つを、例えば超音波打診装置と共に焦点的に配置されたAモードプローブを用いて測定する。上述したように、この打診装置は複数の特徴の中の1つを有する場合がある。また、変形の絶対値は不要と思われる場合には、患者の心臓容積の正常時からスタートして前記患者が安全に沈静化されるまで、血圧測定と並行して変形の経時的傾向を測定する。

【0122】

さらに別の実施態様では、心組織は全く「打診」されない。その代わり、例えば、任意に標準の診断用超音波画像と組み合わせて、Aモード超音波システムを用いて心室壁組織の小さな一部分の局所歪みを追跡する。局所歪みは、得られる後方散乱信号の音弾性解析により測定することができる。音弾性解析は、この15年間に開発された周知技術であり、乳ガンの有無の検査にしばしば適用されている。音弾性解析は、組織の固有変形の規模の尺度を与え、これは本質的には組織内の近接した2地点の間隔の変化の平均値(数ミリメートル以下)を、例えば収縮期または拡張期における平均距離で割った値である。心室内または同じ場所の近傍でかかる固有変形を追跡することにより、心拍出量と関係のある心室壁の剛性を上述のように監視する。例えば、心組織の剛性の低下とともに血圧および心拍出量が低下すると、心室壁の各部の固有変位が増大すると考えられ、血液量減少が示唆される。また、心室壁の剛性が増大すると、心室壁の各部の固有変位が減少すると考えられ、血液量過多が示唆される。代替的な実施態様、または上述の音弾性測定方法の補完として利用することを想定する実施態様では、心臓の1ヶ所の組織における巨視的変位をセンチメートル程度のスケールで経時的に追跡することにより、有用な情報が得られる可能性がある。心臓のある決まった部位における大きな巨視的変位が血圧の低下を伴っている場合、血液量減少による心拍出量の低下が示唆されると考えられ、一方、心臓の重心から離れプローブに向かう大きな正味の変位が生じた後のよう、小さな巨視的変位が血圧の低下を伴っている場合、血液量減少による心拍出量の低下を表すると考えられる。

【0123】

「受動」または「能動」モードを用いた動脈圧の測定

本発明の方法およびシステムの他の側面においては、血管の直径その他の幾何学的特性の固有および/または誘発された変化、または、血管を取り囲む組織における固有または誘発された変位の変化が、超音波を用いて監視および評価され、この情報が同じ血管内での同期ドップラー血流測定の結果と関連付けられる。能動モードでは、上述のように、音響放射力の適用によって血管内または組織内または血管を取り囲む組織内に組織変位が誘発される場合がある。受動モードでも同様に、さまざまな手法により、好ましくは超音波手法により、血管およびその近傍における固有組織変位が検出される場合がある。実施態様によっては、ドップラー血流測定または超音波検出手法を用いて、目的の血管の位置確認を行い、血管またはその近傍の固有および/または誘発された変異を同定するための焦点を定める最初の評価が行われる。

【0124】

血管の直径(または他の幾何学的特性)は、血液によって血管壁に及ぼされる圧力の関数であり、血流速度は血液が流れる血管の直径(または半径)に依存するので、血圧はドップラー法で測定される流速から計算できる。本発明の方法およびシステムで評価される場合がある血管の幾何学的特性は、直径、断面積、アスペクト比、直径の変化率、速度、および関連パラメータの各変化を含む。着目する血管の脈動性と、この部位の近傍および遠位のドップラー血流速とを同時に測定することにより、連続的な血圧が決定される。具体的なA B Pの評価方法について、以下に述べる。

【0125】

血圧は、血管またはその近傍において、標的組織部位の音響特性を能動モードまたは受動モードで評価することによっても調べられる場合がある。血管またはその近傍における標的組織の音響特性は、血圧と関係のある組織剛性またはコンプライアンスと関連付ける

10

20

30

40

50

ことができる。

【0126】

ここで、受動モードまたは能動モードにて行われる血圧測定は、既存の侵襲的または非侵襲的な血圧監視装置の較正にも利用できる場合がある。したがって、特に能動音響モードによる血圧決定に関して以下に述べる方法は、例えばMedwave Corporation社(ミネソタ州セントポール)から入手可能な既存の血圧監視装置と組み合わせて用いられる場合がある。

【0127】

非侵襲的に測定された血管壁の自発変位と、ドップラー流速およびABPとの関連付け  
この方法は、血管壁の自発変位(血圧および平滑筋の血液動態的状態に対する音的応答に起因)と、着目する血管内の同期血流速度と、侵襲的に測定されたABPとの間に導かれた関係を利用して、非侵襲的に測定した血管壁の変位とドップラー流速とからABPを算出する。超音波プローブを用い、特定の周波数および振幅を有する波形で標的血管が超音波振動を与えられ、特定の反射または後方散乱またはエコー信号の時間または位相シフトが、自発的組織変位の算出に用いられる。

【0128】

時間または位相シフトを組織変位に関連付ける式は、 $d = t * 1500 \text{ m / 秒}$ である。  
ここで、d = 組織変位、t = 反射信号の時間または位相シフト、1500 m / 秒は組織内における音の伝搬速度の推定値である。次に、血管壁の自発変位、血流速、およびABPを同時に測定し、式  $ABP = F(d, i)$  を解くことにより、dと、着目する血管内における同期的に測定されたドップラー流速(i)と、侵襲的に測定されたABPとの相互関係を決定する。上式で、Fは指數関数、ベクトル、行列、積分等のような何らかの関数であるか、単純に経験的な関係式かの場合がある。(さまざまな状況下でさまざまな患者から得られた複数の経験値によって) Fが決まると、非侵襲的に決定された血管壁変位と流速とがABPを算出するのに用いられる。非侵襲的なABPの連続測定を行う前に、例えばABF測定用のカフ式プレチスマグラフを用いた較正ステップが実行される場合がある。

【0129】

ABPと血管壁信号およびドップラー流速との関連付け

この方法は、血管壁の反射信号の振幅と、ドップラー流速と、侵襲的に監視されたABPとの間に導かれた関係を利用して、非侵襲的に測定された血管壁信号とドップラー流速とからABPを算出する。超音波プローブを用い、特定の周波数および振幅を有する波形にて標的血管に超音波振動を与え、後方散乱の振幅を利用して血管壁反射/吸収の波形を生成する。この新たな波形は、後方散乱の振幅を有限な期間内(例えば、ECG追跡で測定された心周期)で積分し、これをその期間内の時点で規格化することにより生成される。次に、後方散乱信号、ドップラー流速、およびABPを同時に測定し、式  $ICP = F(\cdot, i)$  を解くことにより、この新たに導出された波形と侵襲的に測定されたABPとの間の関係を決定する。上式で、Fは何らかの数学的関数、または単純に経験的な関係式の場合がある。(さまざまな状況下でさまざまな患者から得られた複数の経験値によって) Fが決まると、非侵襲的に決定されたがABPの算出に利用できる。非侵襲的なABPの連続測定を行う前に、例えばABF測定用のカフ式プレチスマグラフを用いた較正ステップを実行する場合がある。

【0130】

ピーク後方散乱振幅とABPとの関連付け

上述したのと類似するやり方で、ある期間(例えば、心周期)にわたる後方散乱信号のピーク振幅が、同じ期間内の後方散乱信号のベースライン値で規格化され、これが、ドップラー流速とともに、侵襲的に同時測定されるABPに関連付けられる。非侵襲的なABPの連続測定を行う前に、例えばABF測定用のカフ式プレチスマグラフを用いた較正ステップが実行される場合がある。

【0131】

10

20

30

40

50

本発明の方法およびシステムは、例えば救急車、緊急治療室、集中治療室等の緊急医療現場、手術室、入院患者および外来患者用の治療現場、住居、航空機、列車、船舶、公共施設等、さまざまな場面で用いられる場合がある。ここで用いられる技術は非侵襲的であり、標的組織に非可逆的な損傷を与えない。したがって、これらの手法は望ましくない副作用を生ずることなく、いくらでも必要な頻度で利用してもかまわない。本発明の方法およびシステムは、患者の関与を必要とせず、麻酔下にある患者もその利益を享受できる場合がある。心組織を評価するための本発明の方法およびシステムは、連続的または間欠的に用いられる場合がある。

### 【実施例 1】

#### 【0132】

実験システムのモデルとして脳組織が用いられた。in vitro(図10A)およびin vivo(図10B-10D)で、脳組織の固有変異(例えば圧縮および弛緩)、およびそのさまざまな音響散乱特性が、標準的な経頭蓋ドップラートランスジューサ(ATCD)と、ごく一般的なデータ取得システムと、脳からの音響後方散乱信号の新規な分析法とを用いて、直接測定できることを以下に詳しく説明する。心筋の組織変位は、心組織およびパラメータを非侵襲的に評価するために、同じやり方で測定され、上述のとおり組織歪み、緊張等に関連付けられる場合がある。

#### 【0133】

脳に加わる圧力を変えるためのハンドポンプに装着され、水密で、視覚的にも音響的にも透明なボトル中に液浸された、新鮮なウシ脳を用いて、音響技術を用いるICPの変化を検討するためのin vitroモデルが構築された。音響トランスジューサ(ATL/Philips Medical Systems, Bothell, WA)とこのボトルとが、呼びかけトランスジューサの焦点が脳の辺縁部付近、但し脳内になるように水中に設置された。200mVで駆動される增幅器を備えたトランスジューサと、LeCroy社のWaverunnerオシロスコープとを用いて、呼びかけ装置により発生した脳の後方散乱波形を取得し、該波形は、到達時間の変化にもとづいて測定したところ、前記ハンドポンプの圧力計によって決定されたin vitroのウシ脳に加わる圧力上昇の関数としてのウシ脳変位の増大が直線関係にあることを示した(図10A参照)。これが予想された結果であった。閉空間内における液体(CSF)の容積が増加して脳に加わる圧力(ICP)が上昇すると、脳が容器から遠ざかる方向に移動すると予測されたからである。

#### 【0134】

図10B-Dに示す変位(圧縮および弛緩)波形は、ヒト脳組織の固有変位に伴う音響散乱信号を超音波手法を用いてin situに測定することにより得られた。標的CNS組織に超音波振動を与えるには音響トランスジューサ(ATL/Philips Medical System, Bothell, WA)を用い、音響呼びかけ信号は $10 - 10^3$ パルス/秒、周波数2.25MHz、サイクル数3-15、ピーク陰圧2MPaまたは20bar未満とした。LeCroy社Waverunnerオシロスコープを用い、呼びかけ装置により発生した脳の後方散乱の波形を測定し、組織変位を計算した。

#### 【0135】

この計算は、一対の受信信号の規格化された関係を利用して行われた。脳内の音波伝搬速度が決まり、経時的な変位が算出されると、ある瞬間ににおける空間的変位が算出できる場合がある。この空間的変位を経時に追跡すると、診断用超音波で非侵襲的に呼びかけられている脳組織の変位に関する直接の尺度が得られる。呼びかけ信号が送信され、後方散乱信号が受信されている限り、この計算は後方散乱信号を呼びかけ信号に関連付けることによっても行うことができる。着目する部位からの後方散乱の振幅の変化を監視してICP波形を決定できる場合もある。例えば、本発明者らは、着目する部位からの音響後方散乱信号を約5ないし10msの短い時間範囲で積分し、得られた積分値をその時間範囲の長さで規格化することにより、典型的なICP波形の顕著な特徴を示す時系列を開発できた。特に、測定された脳変位が小さい場合には、後続の変位、または後方散乱の規格化

10

20

30

40

50

積分値に由来する信号は、被験者の中大脳動脈における平均血流速度の時系列に等しいようである。

【0136】

図10B-Dは、上述の本発明の超音波技術を用いてin situで測定されたヒト脳の特性の経時変化を示す。息を止める、くしゃみをする等のようなある種の生理的挙動は過渡的にICPを増加または減少させることが知られている。

【0137】

図10Bは、男性被験者が息を止めている時の音響後方散乱の規格化振幅の変化を示す。図10Cは、男性被験者が息を止めている間に15サイクルの超音波を照射し、関連付け法により得られたヒト脳変位を示す。図10Cは特に、心臓によって誘発された脳変位信号とともに、脳内の血液蓄積により脳に加わる圧力が増加した場合のトランスジューサ側へ向かう脳変位の正味の増加量を示す。

【0138】

図10Bは、図10Cと同じ受信信号の特徴を示しており、5回の周期のパルスを用いたが、データ解析は上述のように音響後方散乱信号を積分して行った。図10Cから判るように、どちらの波形も男性被験者が息を止めている10秒間にわたって変化し、被験者が息を止めている間に測定されたICPの既知の過渡的变化と一致していた。図10Cには、脈管拍動と自己調節の波形が違った形で現れている。図10Bと図10Cの時系列は、患者の中大脳動脈にみられる速度パターンと類似するように見受けられる（データは図示せず）。したがって今回の測定は、残りの脈管構造の寄与にも補完された、主要な脳動脈に応答する脳実質の圧縮および弛緩を正確に表す。

【0139】

図10Dは、男性被験者が最初2-3秒間息を止め、続いて息を吸い込んだ場合の脳表面近傍の変位の変化例を示す。呼吸と呼吸周期とが変化すると、ICPが過渡的に変化することが知られている。まず、トランスジューサ側に向かう脳表面の正味の変位が増大する。息を吸い込むと、心周期数回にわたり脳組織がプローブから離間するように動く。ここで観察された変位は、被験者が息を止め（過渡的な血液量とICPの増加）、続いて息を吸い込んだ（過渡的な血液量とICPの減少）時に期待されるICPの過渡的な変化と一致する。

【0140】

本発明者らの測定は、小容積（1.0 cm<sup>3</sup>のオーダー）の脳組織を対象として行った。したがって、比較的大容積の脳組織（10 cm<sup>3</sup>のオーダー）について脳組織変位（圧縮および弛緩等）を測定すれば、典型的なICP追跡結果とほぼ同じ信号が得られるものと期待される。上述のようにこの信号は、ICPおよび/または自己調節状態の評価に、直接、またはABPデータと併用する形で用いられる。大容積の脳組織にわたる音響後方散乱信号への寄与は、複数の脳血管によって引き起こされる脳組織の平均変位（弛緩および圧縮）の結果として現れ、この場合の脳血管の個々の固有振動は、大きなもの（重複切痕等）を除いて相殺され、侵襲的な観測結果を互いに補強する。

【実施例2】

【0141】

本発明者らは、上述したものと類似のウシ脳モデルを用いたin vitro実験により、ある音波強度範囲にわたる超音波打診パルスが組織に大きな損傷を与えることなく脳変位を増大させ得ることを示した。超音波パルスを用いる心筋組織の打診も、同様に行われる場合がある。

【0142】

新鮮なウシ脳が、該脳に加える圧力を変えるためのハンドポンプに装着された、視覚的にも音響的にも透明な水密のボトル中に液浸された。ATL音響トランスジューサ(ATL/Philips Medical Systems, Bothell, WA)とこのボトルとを、音波打診および呼びかけプローブの焦点が脳の辺縁部付近、但し脳内に来るよう水中に設置した。LeCroy社のWaverunnerオシロスコープを用い

10

20

30

40

50

、脳から後方散乱された音響呼びかけ波形を測定した。ウシ脳の *in vivo* 音波打診および呼びかけには、呼びかけパルスを図 10A に示したとおり照射される一方、打診パルスはパルス反復周波数 1 Hz、サイクル数 30,000 - 50,000、時間平均強度 500 W/cm<sup>2</sup> 未満であった。

#### 【0143】

図 11 に示すように、常圧 (0 mmHg) で、超音波の音圧が増大するに伴い (駆動電圧 (単位: mV) に比例)、測定されるウシ脳の変位 (単位: μm) も増大する。本発明者らは、上述したウシ脳の *in vitro* 実験モデルにおいて、脳に加える圧力を 0 から 55 mmHg に上昇させると、同じ超音波打診パルスに起因する脳変位が 300 μm から 210 μm へと減少することを示した。したがって、超音波で同じ音圧を与えた場合、*in vitro* の脳組織変位は ICP に反比例することが予想される。非侵襲的な脳組織の超音波打診は、ヒト ICP の直接測定に安全に用いることができる。この際、脳には既知の (超音波) 力が働くので、血圧測定は不要である。代替的には、安全性が一目瞭然な値よりもさらに強度が低い集束超音波ビームを用い、脳組織に対して既知の力でプローピングまたは打診を行った場合にも、既知の圧縮力を受けた脳組織が生じた変位量を較正することにより、ICP の受動モード測定を補強するようなデータが得られる。

#### 【0144】

特許文献および非特許文献を含む、本明細書で説明された全ての文献は、引用によりここにそれらの全てが取り込まれる。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0145】

【図 1】正常心組織と、収縮能の高い心組織と、収縮能の弱い心組織の拍動容積と拡張終期容積との関係を示すグラフ。

【図 2】剛性の高い心組織とコンプライアンスの高い心組織について、拡張終期圧と拡張終期容積との関係を示すグラフ。

#### 【図 3】心周期内における前記圧力と容積との関係を示すグラフ。

#### 【図 4 A】1回の心周期における正常な心室の充填を容積の経時変化を示すグラフ。

#### 【図 4 B】1回の心周期における異常な心室の充填を容積の経時変化を示すグラフ。

【図 5】心室内圧のトレース結果のサンプル (下) と、圧力トレースにおける変化率 (上) を示すグラフ。

【図 6】心組織の特性を評価するために組織変形を誘発および検出する、本発明のシステムのブロック図。

【図 7】心組織の特性を評価するために組織変形を誘発および検出する、本発明の別のシステムの模式図。

【図 8】組織変位を起こす共焦点音波発生源と、変位の振幅を測定する診断用超音波プローブとの使用状態を示す断面模式図。

#### 【図 9】单一 cMUT アレイ型プローブのセル構造を示す模式図。

【図 10 A】脳 CSF 容積が増大した結果、ICP の增加ミュレーション関数として表された、ウシ脳変位の *in vitro* 測定結果をプロットしたグラフ。

【図 10 B】息を止めた状態におけるヒト脳の *in vivo* 後方散乱トレースを示すグラフ。

#### 【図 10 C】息を止めた状態におけるヒト脳の *in vivo* 変位を示すグラフ。

【図 10 D】まず息を止め、続いて息を吸い込んだ場合の、ヒト脳の *in vivo* 変位を示すグラフ。

【図 11】*in vivo* 測定された脳の変位が適用された音響放射力に比例することを示す実験結果を、音響駆動電圧に対して表したグラフ。

#### 【符号の説明】

#### 【0146】

10 音波発生源 / 受信器一体装置

12、22 音波発生源

10

20

30

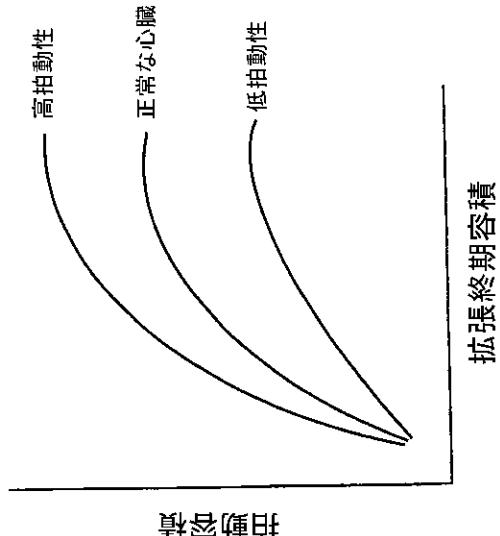
40

50

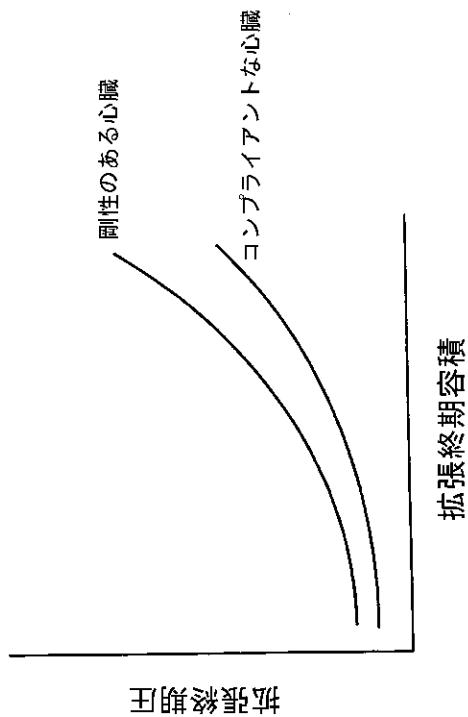
- 1 3 第 2 の音波発生源  
 1 4、1 7、2 6 増幅器  
 1 5、2 4 分波器  
 1 6、1 9、2 8 機能生成器  
 2 0、3 0、コントローラ  
 3 2 標的組織  
 4 0、5 0 音波発生源 / 探触子一体装置  
 4 2、4 4 共焦点環状音波発生源  
 4 6 診断用超音波探触子  
 4 8 焦点の場所  
 5 1、5 2、5 3、5 4 超音波探触子  
 5 6 検出素子

10

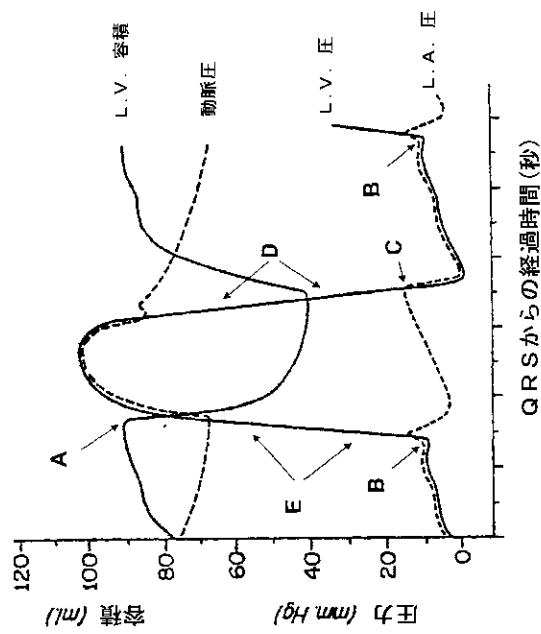
【図1】



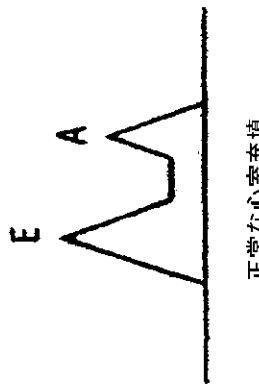
【図2】



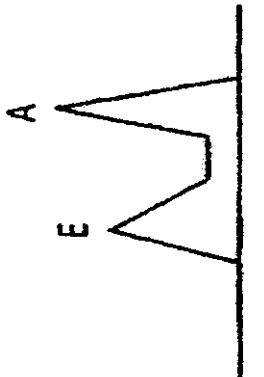
【図3】



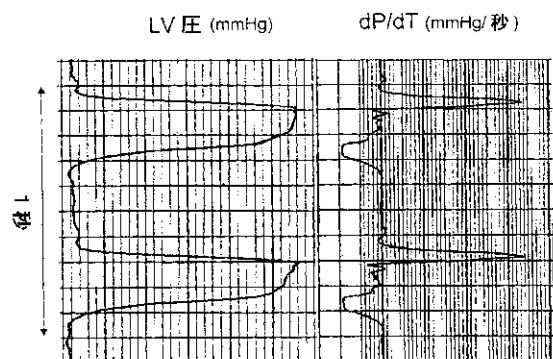
【図4 A】



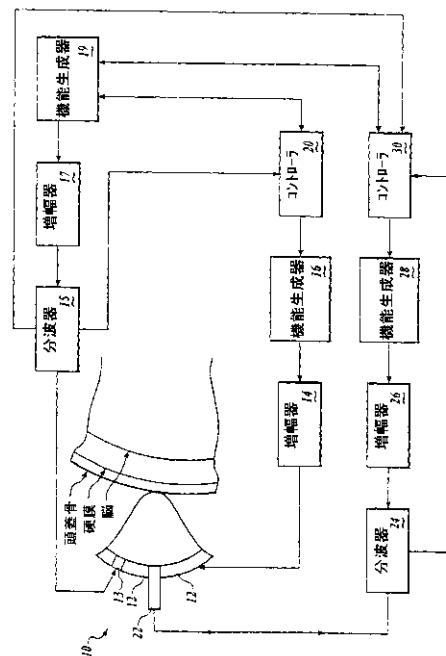
【図4 B】



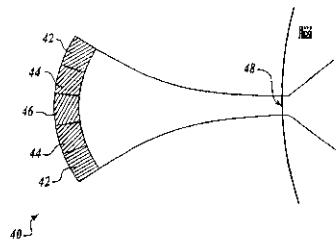
【図5】



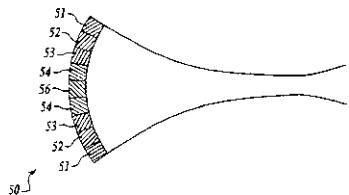
【図6】



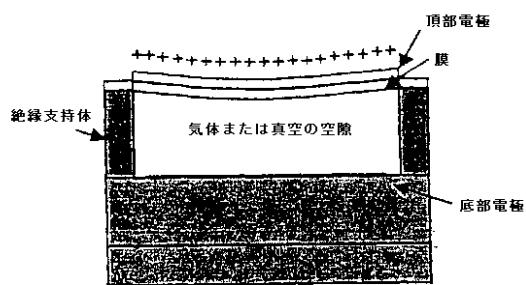
【図7】



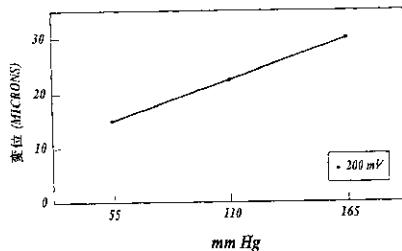
【図8】



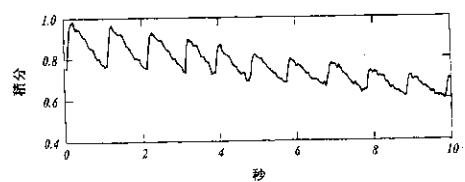
【図9】



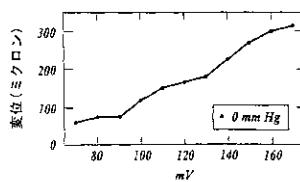
【図10A】



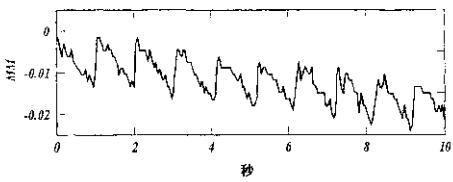
【図10B】



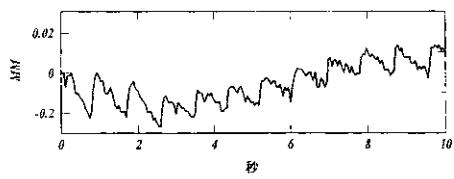
【図11】



【図10C】



【図10D】



## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US03/20764
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
IPC(7) : A61B 5/05, 6/00, 5/00, 8/00, 8/12, 8/14; G01N 24/00; A61M 16/00 US CL : 600/407-471; 73/625; 128/916		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 600/407-471; 73/625; 128/916; 367/7, 11, 30		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, P	US 6,527,717 B1 (Jackson et al) 4 March 2003 (04.03.2003), entire document.	I-20
T	US6,517,485 B2 (Torp et al) 11 February 2003 (11.02.2003), abstract.	1, 13
X	US 6,328,694 B1 (Michaeli) 11 December 2001 (11.12.2001), column 12, lines 32-54..	1-20
Y	US 6,039,691 A (Walker et al) 21 March 2000 (21.03.2003), abstract.	1, 13
X	US 5,533,510 A (Koch, III et al) 9 July 1996 (09.07.1996), entire document.	1-20
Y	US 5,524,636 A (Sarvazyan et al) 11 June 1996 (11.06.1996), abstract.	1-20
Y	US 5,474,070 A (Ophir et al) 12 December 1995 (12.12.1995), abstract.	1, 13
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		See patent family annex.
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>		
Date of the actual completion of the international search 07 November 2003 (07.11.2003)	Date of mailing of the international search report 03 DEC 2003	
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703)305-3230	Authorized officer  Dennis Ruhl Telephone No. (703) 308-0858	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

---

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(71)出願人 305029966

ムラド、 ピエール  
アメリカ合衆国 98107 ワシントン州 シアトル エヌダブリュ 6008-4ス アヴェ  
ニュー

(71)出願人 305029977

クリオット、 マイケル  
アメリカ合衆国 98004 ワシントン州 ベルビュー ハンツ ポイント ロード 3257

(71)出願人 305029988

パターソン、 レックス  
アメリカ合衆国 98034 ワシントン州 カークランド エヌ イー 10946-84ス  
プレイス

(74)代理人 100070024

弁理士 松永 宣行

(74)代理人 100125081

弁理士 小合 宗一

(74)代理人 100125092

弁理士 佐藤 玲太郎

(72)発明者 ムラド、 ピエール

アメリカ合衆国 98107 ワシントン州 シアトル エヌ ダブリュ 6008-4ス アヴ  
ェニュー

(72)発明者 クリオット、 マイケル

アメリカ合衆国 98004 ワシントン州 ベルビュー ハンツ ポイント ロード 3257

(72)発明者 パターソン、 レックス

アメリカ合衆国 98034 ワシントン州 カークランド エヌ イー 10946-84ス  
プレイス

(72)発明者 ルーク、 アレック

アメリカ合衆国 98177 ワシントン州 ショアライン 165ス プレイス エヌダブリュ  
826

F ターム(参考) 4C601 DD06 DD14 DD15 DD19 DD23 DE01 DE08 DE17 FF08 GB03

JB40 KK12 KK13 KK14 KK19 LL04

专利名称(译)	心脏组织和参数的无创评估系统和方法		
公开(公告)号	<a href="#">JP2005532097A</a>	公开(公告)日	2005-10-27
申请号	JP2004518187	申请日	2003-07-01
[标]申请(专利权)人(译)	阿莱的队医尼克斯有限公司 华盛顿大学 Muradopieru 板栗的丈夫迈克尔· 帕特森雷克斯		
申请(专利权)人(译)	Arezu队医尼克斯有限公司 华盛顿大学 穆拉德，皮埃尔· Kuriotto，迈克尔· 帕特森，雷克斯		
[标]发明人	ムラドピエール クリオットマイケル パターソンレックス ルークアレック		
发明人	ムラド、ピエール クリオット、マイケル パターソン、レックス ルーク、アレック		
IPC分类号	A61B8/06 A61B8/08		
CPC分类号	A61B8/485 A61B5/4519 A61B6/503 A61B6/504 A61B8/04 A61B8/065 A61B8/08 A61B8/0808 A61B8/0883 A61B8/0891 A61B8/4236		
FI分类号	A61B8/08		
F-TERM分类号	4C601/DD06 4C601/DD14 4C601/DD15 4C601/DD19 4C601/DD23 4C601/DE01 4C601/DE08 4C601/DE17 4C601/FF08 4C601/GB03 4C601/JB40 4C601/KK12 4C601/KK13 4C601/KK14 4C601/KK19 4C601/LL04		
代理人(译)	松永信行 佐藤 玲太郎		
优先权	60/393293 2002-07-01 US 60/475803 2003-06-03 US		
其他公开文献	JP2005532097A5		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

## 摘要(译)

公开了使用超声技术非侵入性评估心脏组织特性和心脏参数的系统和方法。心肌组织硬度，张力，应变，应变率等的确定可用于评估心肌收缩性，心肌缺血和梗塞，心室充盈和心房压力以及舒张功能。公开了其中采用声学技术（例如超声）来获取与内在组织位移有关的数据的非侵入式系统。还公开了非侵入式系统，其中超声技术用于在声学上刺激或触诊目标心脏组织，或在心脏组织部位诱导与心脏组织特性和/或心脏参数相关的响应。

