

(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2016-526976

(P2016-526976A)

(43) 公表日 平成28年9月8日(2016.9.8)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 N 7/00 (2006.01)	A 6 1 N 7/00	4 C 1 6 0
A 6 1 B 8/14 (2006.01)	A 6 1 B 8/14	4 C 6 0 1

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 26 頁)

(21) 出願番号 特願2016-522596 (P2016-522596)
 (86) (22) 出願日 平成26年7月2日 (2014.7.2)
 (85) 翻訳文提出日 平成28年2月9日 (2016.2.9)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2014/064052
 (87) 国際公開番号 W02015/000953
 (87) 国際公開日 平成27年1月8日 (2015.1.8)
 (31) 優先権主張番号 61/842, 402
 (32) 優先日 平成25年7月3日 (2013.7.3)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/842, 404
 (32) 優先日 平成25年7月3日 (2013.7.3)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 13182062.3
 (32) 優先日 平成25年8月28日 (2013.8.28)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(71) 出願人 516000516
 ブラック スイス エス. アー.
 スイス連邦共和国 6928 マンノ ヴ
 ィア カントナーレ ガレリア 2
 (71) 出願人 590000248
 コーニンクレッカ フィリップス エヌ
 ヴェ
 KONINKLIJKE PHILIPS
 N. V.
 オランダ国 5656 アーエー アイン
 ドーフェン ハイテック キャンパス 5
 High Tech Campus 5,
 NL-5656 AE Eindhove
 n

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 虚血性発作の超音波治療のための装置及び方法

(57) 【要約】

超音波血栓溶解システムは、発作治療中に2つの音圧レベルの超音波照射、すなわち、マイクロバブル媒介血栓溶解を誘発するために、マイクロバブルが存在する血栓位置に向けられる中/高音圧超音波照射、及び、周辺組織の微小血管再灌流を促すために、マイクロバブルが存在する血栓位置の周辺領域に向けられる低音圧超音波照射を発生させる。システムは、閉塞位置における血栓溶解、及び閉塞の影響を受けた組織の再灌流の促進を同時に提供する。

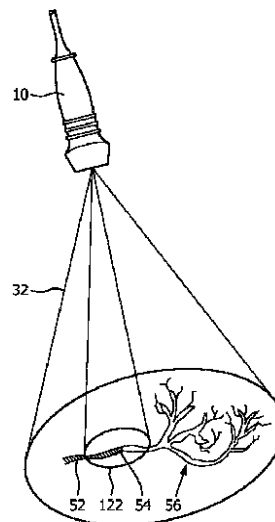


FIG. 2

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

中 / 高音圧レベルの超音波又は低音圧レベルの超音波による超音波照射を選択的に発生させるアレイトランスデューサと、

前記アレイトランスデューサによる超音波送信を制御する送信コントローラであって、第 1 の治療期間中、中 / 高音圧の超音波を閉塞位置に向け、第 2 の再灌流促進期間中、低音圧レベルの超音波を前記閉塞位置の周辺領域に向ける送信コントローラとを含み、

血管音響共振子 (VAR) の存在下で、前記中 / 高音圧レベルの超音波照射は血栓溶解を促し、前記低音圧レベルの超音波照射は前記閉塞位置の周辺組織の微小血管再灌流を促す、超音波発作治療システム。

10

【請求項 2】

前記送信コントローラは、低音圧レベルの超音波を前記閉塞位置の前記周辺領域の周囲に進める、請求項 1 に記載の超音波発作治療システム。

【請求項 3】

前記送信コントローラは、中 / 高音圧レベル又は低音圧レベルの超音波照射を時間インターリーブシーケンスで発生させる、請求項 1 に記載の超音波発作治療システム。

【請求項 4】

前記送信コントローラは、前記閉塞位置の前記周辺組織のフラッドライト超音波照射によって低音圧レベルの超音波照射を発生させる、請求項 3 に記載の超音波発作治療システム。

20

【請求項 5】

前記送信コントローラは、前記閉塞位置の前記周辺組織にわたって異なる方向に低音圧ビームを順次送信することによって低音圧レベルの超音波照射を発生させる、請求項 3 に記載の超音波発作治療システム。

【請求項 6】

前記送信コントローラは、前記閉塞位置の近傍の異なる方向に中 / 高音圧ビームを順次送信することによって中 / 高音圧の超音波照射を発生させる、請求項 5 に記載の超音波発作治療システム。

【請求項 7】

前記送信コントローラは、治療領域における VAR 補給を可能にするために、第 3 の期間中、中 / 高及び低音圧治療の超音波照射を中断する、請求項 1 に記載の超音波発作治療システム。

30

【請求項 8】

前記送信コントローラは、前記第 3 の期間中に診断イメージングを実行し、

前記診断イメージングのための超音波照射のレベルは、前記低音圧超音波照射のレベルを超えない、請求項 7 に記載の超音波発作治療システム。

【請求項 9】

前記送信コントローラは、1 MHz の周波数で動作して、生体内で少なくとも 140 kPa の中 / 高圧力の超音波照射を発生させ、生体内で 140 kPa 以下の低レベル圧力の超音波照射を発生させる、請求項 1 に記載の超音波発作治療システム。

40

【請求項 10】

血管閉塞位置において血栓溶解及び血管再疎通を促進するとともに、前記閉塞の周辺領域内の微小血管再灌流を促進することによって虚血性発作を治療する方法であって、

血管音響共振子 (VAR) を含む組成物を投与するステップと、

第 1 の治療期間中、血栓溶解を促すために、VAR が存在する閉塞位置に中 / 高音圧の超音波を向けるようアレイトランスデューサを制御するステップと、

第 2 の再灌流促進期間中、微小血管再灌流を促すために、前記閉塞位置の周辺領域に低音圧の超音波を向けるようアレイトランスデューサを制御するステップとを含み、

前記第 1 の治療期間中に送信されるピーク音圧は、前記第 2 の再灌流促進期間中に送信されるピーク音圧より高い、方法。

50

【請求項 1 1】

前記中 / 高音圧及び低音圧は時間インターリーブシーケンスで供給される、請求項 1 0 に記載の方法。

【請求項 1 2】

前記低音圧は、前記閉塞位置の前記周辺領域の周囲の異なる操舵をされた超音波ビームを順次進むことによって生成される、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

前記低音圧は、前記閉塞位置の前記周辺領域をフラッドライト超音波照射することによって生成される、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 4】

閉塞位置に中 / 高音圧超音波を向けるよう二次元アレイトランスデューサを制御するステップは、さらに、少なくとも 1 4 0 k P a の超音波圧力レベルを発生させるステップを含み、

前記閉塞位置の周辺領域に低音圧超音波を向けるよう前記アレイトランスデューサを制御するステップは、さらに、1 4 0 k P a 以下の超音波圧力レベルを発生させるステップを含む、請求項 1 0 に記載の方法。

【請求項 1 5】

血管音響共振子補給期間中、中 / 高音圧超音波の発生を中断するよう前記アレイトランスデューサを制御するステップをさらに含む、請求項 1 0 に記載の方法。

【請求項 1 6】

超音波血栓溶解治療期間の間の間隔中、前記閉塞位置の診断イメージングを実行するステップをさらに含む、請求項 1 0 に記載の方法。

【請求項 1 7】

中 / 高音圧レベルの超音波又は低音圧レベルの超音波による超音波照射を選択的に発生させるアレイトランスデューサと、

前記アレイトランスデューサによる超音波送信を制御する送信コントローラであって、第 1 の治療期間中、中 / 高音圧超音波を閉塞位置に向け、第 2 の再灌流促進期間中、低音圧レベルの超音波を前記閉塞位置の周辺領域に向ける送信コントローラと、

血管音響共振子とを含み、

前記第 1 の治療期間中に送信されるピーク音圧は、前記第 2 の再灌流促進期間中に送信されるピーク音圧より高く、

血管音響共振子 (V A R) の存在下で、前記中 / 高音圧レベルの超音波照射は血栓溶解を促し、前記低音圧レベルの超音波照射は前記閉塞位置の周辺組織の微小血管再灌流を促す、超音波発作治療システム。

【請求項 1 8】

前記 V A R は、ガス充填マイクロベシクルである、請求項 1 7 に記載のシステム。

【請求項 1 9】

前記システムは、前記アレイトランスデューサを含む同側アレイトランスデューサブローブを含み、前記アレイトランスデューサは、中 / 高圧レベルの超音波照射を発生させ、前記同側アレイトランスデューサは、患者の頭部の片側から閉塞位置に治療ビームを向け、前記システムは、さらに、低圧レベルの超音波照射を発生させるアレイトランスデューサを含む対側トランスデューサブローブを含み、前記対側トランスデューサは、前記患者の頭部の反対側から反対方向の音響放射力に向ける、請求項 1 7 に記載のシステム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、医療用超音波システム、特に、血管音響共振子とともに発作患者のための治療を実行する超音波システムに関する。

【背景技術】

10

20

30

40

50

【0002】

虚血性発作は、医学で知られる最たる消耗性疾患のうちの1つである。脳への血流の遮断は、急速に麻痺状態又は死をもたらす得る。組織プラスミノゲン活性化因子(tPA)による治療等、血栓溶解剤によって再疎通を試みることは、症候性脳出血を引き起こすことが複数の症例において報告されている。この深刻な疾患の診断及び治療における発達は、継続的な医療研究の対象である。

【0003】

超音波の利用は、新たな非侵襲性の発作治療法であり、血管閉塞を引き起こす血栓の溶解を補助するために適用される。いくつかの治療法では、ガスで充填されたマイクロベシクル又は他の血管音響共振子(vascular acoustic resonator; VAR)が血流に計画的に注入される。超音波場でのVARの振動は、心臓発作及び脳卒中を引き起こす血栓の攪乱を補助する。これらの超音波ベースの治療は、当該分野において超音波血栓溶解(sonothrombolysis)又は超音波溶解(sonolysis)とも知られている。しかしながら、最近の研究により、血栓の除去は必ずしも影響を受けた組織への栄養を与える血流を回復させない可能性があることが示されている。さらに、発明者は、血栓が細胞及び組織への血流の供給源である動脈を閉塞し続ける場合であっても、超音波が有益な効果を有し得ることを確認した。これらの結果の背後にある生理学的特性は完全には理解されていない。ある者は、血栓が溶解又は破壊されたとしても、おそらくは、血栓に先行し又は血栓から崩れ落ちたものであり得る小さい血塊、線維状物質の小さい粒子により、血栓位置から下流の血管構造の毛細血管が依然として閉塞されている可能性があるかと推測する。また、ある者は、微小血管は好中球によって閉塞されると推測し、すなわち、外傷に対する体の反応として、虚血状態によって刺激された白血球が微小血管に殺到する結果、微小血管が閉塞されると推測する。さらに、側副動脈からの経路によって微小血管構造に血液が供給され得るため、主要動脈管が閉塞されたままであったとしても、いくらかの酸素化された血液が代替的な供給源から虚血領域に到達し得ると推測する者もいる。現象の根底にある実際の原因及びそれらの相互作用によらず、望まれる再疎通をもたらすために主要動脈内の閉塞の治療を提供するとともに、影響を受けた閉塞周辺の微小血管への血流を促進し、毛細血管床の再灌流をもたらすことが望ましい。

【0004】

また、超音波血栓溶解は新しい非侵襲性の発作治療法であり、計画的に注入されるVARが超音波照射され、その結果生じるVARの振動又は破裂が、急性虚血性発作における閉塞の原因である血栓を溶解するために利用される。超音波血栓溶解は、心臓発作及び脳卒中を引き起こす血栓を攪乱するために、超音波場内で振動するVARを利用する。しかしながら、この治療処置は、血管が閉塞されている位置にVARの連続フローを供給するという本質的な問題を有する。血栓が血管内の流れを妨害しているため、血栓自体が閉塞位置及びその下流への新たなVARの送達を損なう。流れの妨害の程度が大きいほど、血栓に供給される新たなVAR含有血液は少ない。したがって、共振子と血栓との間の強化された相互作用を助長して血栓溶解を促すために、血液供給の妨害にも関わらず、血栓位置への新たなVARのフローを促進可能であることが望ましい。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明の一側面によれば、超音波発作治療システムは、血栓溶解及び血管再疎通を促進するために中又は高音圧レベルの超音波を印加し、及び、VARの存在下で周辺領域内の微小血管再灌流を促進するために、より広い閉塞の周辺領域にわたって低音圧レベルの超音波を印加することによって血管音響共振子(VAR)の存在下で閉塞に対処することが可能なトランスデューサを含む。低及び高超音波圧力の印加は、同時に作動されてもよく、又は時間インターリーブ形式で作動されてもよい。例えば、中/高音圧は、治療期間中に閉塞位置に向けられ、低音圧は、再灌流促進期間中に閉塞位置の周辺領域に向けられ得る。本発明の一実施形態では、送信コントローラは、閉塞位置の周辺領域の周囲に低音圧

10

20

30

40

50

レベルの超音波を（例えば、連続パルスによって）進めるよう構成され得る。トランスデューサは、電子的に操舵される二次元若しくは一次元アレイ、又はこの目的のために機械的に操舵される単一素子の超音波トランスデューサであり得る。好ましくは、治療位置に新たなVARを注入する時間を与えるために、高圧（及びオプションで低圧）治療モードは周期的に中断され、当該期間中、治療位置を視覚化して血栓の正確なターゲティングを維持するためにイメージングが実行され得る。VARは、超音波を照射されると振動体として動作し、これにより、血管又は微小血管構造内の再疎通又は再灌流を促進する、微視的レベルの微小変位（ひずみ）を引き起こす。

【0006】

本発明の他の側面によれば、血管閉塞の位置における血栓溶解及び血管再疎通を促進するとともに、当該閉塞の周辺領域における微小血管再灌流を促進する虚血性発作の治療方法が開示される。方法は、患者にVAR組成物を投与するステップと、血栓溶解を促すために、VARが存在する閉塞位置に中又は高音圧レベルの超音波を向けるようアレイトランスデューサを制御するステップと、微小血管再灌流を促すために、閉塞位置の周辺領域に低音圧レベルの超音波を向けるようアレイトランスデューサを制御するステップを含む。

10

【0007】

本発明の他の側面によれば、虚血性発作治療のための超音波血栓溶解システムは2つの超音波アレイトランスデューサを有し、一方は同側に又は血栓を含む頭部の側に音響結合され、他方は頭部の対側（反対側）に音響結合される。対側トランスデューサは、新たな音響共振子を血管閉塞の方向に押し出す音響放射力を生成する非常に低い乃至低い音圧を供給し、一方、同側トランスデューサは、妨害している血栓を破壊するために閉塞位置の共振子を振動させ又は破裂させる中又は高強度超音波エネルギーを供給する。対側トランスデューサからの音響放射によって閉塞への共振子の供給が改良され、一方、閉塞により近い同側トランスデューサは、閉塞を破壊するために治療エネルギーを供給する。

20

【図面の簡単な説明】

【0008】

【図1】図1は、本発明の原理に従って構築された超音波診断イメージングシステムをブロック図の形式で示す。

【図2】図2は、本発明の原理に係る、血栓への高圧超音波ビームの操舵、及び下流の微小血管の低圧超音波照射を示す。

30

【図3a - 3d】図3a - 図3dは、本発明に係る、高及び低圧超音波ビームの空間的操舵及びパルシングを示す。

【図4】図4は、本発明に係る、脳の中大脳動脈（MCA）内の閉塞の治療の解剖学的図である。

【図5a - 5b】図5a及び図5bは、本発明に係る2つの治療パルスシーケンスを示す。

【図6】図6は、本発明に係るデュアルトランスデューサヘッドセットによる発作治療を示す。

【図7】図7は、超音波振動を受けたとき、VARの直近において誘発されるひずみを示す。

40

【図8】図8は、本発明に係るデュアルトランスデューサヘッドセットによる発作治療を示す。

【図9】図9は、本発明の原理に係る、発作のための音響放射力の供給及び超音波血栓溶解治療の解剖学的図を示す。

【発明を実施するための形態】

【0009】

まず、図1を参照して、本発明の原理に従って構築された超音波システムが、ブロック図の形式で示されている。超音波を送信し、エコー情報を受信するための2つのトランスデューサアレイ10a及び10bが設けられている。この例では、図示のアレイは、3D

50

画像情報を提供可能なトランスデューサ素子の二次元アレイであるが、本発明の実施形態は、2D(平面)画像を生成し及び/又は関心領域に超音波エネルギーを供給するために使用可能なトランスデューサ素子の一次元アレイも使用し得る。他の選択肢は、一次元アレイを機械的に操舵し、電子的に操舵される1D又は2Dアレイの効果を生み出すことである。本実施形態のトランスデューサアレイは、アレイ素子による信号の送受信、特に、イメージング及び治療のための超音波ビームの操舵及び焦点合わせを制御するマイクロビームフォーマ12a及び12bに結合されている。マイクロビームフォーマは、米国特許第5,997,479号(Savord et al.)、第6,013,032号(Savord)、及び第6,623,432号(Powers et al.)に記載されるように、トランスデューサ素子のグループ又は「パッチ」によって受信される信号の少なくとも部分的なビームフォーミングを実行可能である。信号は、時間インターリーブ信号により、マルチプレクサ14によってマイクロビームフォーマにノードルーティングされる。他の実施形態は、マイクロビームフォーマによって生成されるものよりもパワーが高い送信信号を治療のために要求し、この場合、より高い出力パワーレベルを有するトランスデューサ駆動回路が採用され得る。マルチプレクサは、送受信間の切り替えを行い、メインビームフォーマ20の繊細な入力回路を高振幅送信信号から保護する送受信(T/R)スイッチ16に結合される。マイクロビームフォーマ12a及び12b又は他の駆動回路によって制御されるトランスデューサアレイ10a及び10bからの超音波ビームの送信は、ユーザーによるユーザーインターフェイス又はコントロールパネル38の操作から入力を受け取った、T/Rスイッチに結合された送信コントローラ18によって指示される。

10

20

【0010】

マイクロビームフォーマ12a、12bによって生成された部分的にビームフォーミングされたエコー信号は、メインビームフォーマ20に結合され、メインビームフォーマ20において、個々の素子パッチからの部分的にビームフォーミングされた信号が完全にビームフォーミングされた信号に結合される。例えば、メインビームフォーマ20は、12個のトランスデューサ素子のパッチから部分的にビームフォーミングされた信号をそれぞれ受信する128のチャンネルを有し得る。このようにすることで、一又は二次元アレイの1500以上のトランスデューサ素子によって受信された信号が、単一のビームフォーミングされた信号に効率的に寄与することができる。

【0011】

ビームフォーミングされた信号は、非線形エコープロセッサ(又は基本/高調波信号分離器)22に結合される。プロセッサ(又は分離器)22は、組織構造に起因する(線形な)エコー信号を、VARに起因する(非線形な)信号から分離する役割を果たし、よって、VARから返された高度に非線形なエコー信号の特定を可能にする。プロセッサ22は、例えば基本周波数及び高調波周波数バンド内の受信信号をバンドパスフィルタリングすることによって、又は、同様に基本バンドにおいてさえVARエコーを保存しつつ組織エコーをキャンセルすることが可能な、パルス反転(pulse inversion)高調波分離若しくはパワー変調(power-modulation)として知られるプロセスによって等、様々なやり方で動作し得る。信号分離器は、線形信号と非線形信号、又は基本信号と高調波信号とを区別するために使用され得る。適切な非線形/線形信号分離器が、国際公開第2005/074805号(Bruce et al.)に図示及び記載されている。分離された信号は、信号プロセッサ24に結合され、スペックル除去、信号合成、及びノイズ除去等の追加の改良を受け得る。

30

40

【0012】

処理された信号は、Bモードプロセッサ26及びドップラープロセッサ28に結合される。Bモードプロセッサ26は、筋肉、臓器、又は組織等の体内の構造のイメージングのために振幅検出を採用する。身体構造のBモード画像は、非線形モード又は線形モードで形成され得る。体内組織及びVARはどちらも両方の種類の信号を返し、ほとんどのアプリケーションにおいて、VARの比較的強い非線形リターンが、VARが画像内で明確に区分されることを可能にする。ドップラープロセッサは、VARを含む画像フィールド内

50

の物質の動きを検出するために組織及び血流からの時間的に異なる信号を処理する。これらのプロセッサによって生成された構造的信号及び動き信号は走査変換されてポリウムレンダラー 34 に結合され、組織構造、フローの画像データ、又は両方の特徴の結合画像が生成される。ポリウムレンダラー 34 は、米国特許第 6,530,885 号 (Entrek in et al.) に記載されるように、3D データセットを、所与の基準点から見た投影 3D 画像に変換する。本明細書に記載されるように、レンダリングの基準点が変更されると、3D 画像は、いわゆる動的視差 (kinetic parallax) で回転をしたように見え得る。ユーザーインターフェイス 38 とポリウムレンダラー 34 との間の表示制御ラインによって示されるように、この画像操作はユーザーによって制御される。さらに、Entrek in et al. は、多断面再構成 (multiplanar reformatting; MPR) として知られる技術である、異なる画像平面の平面画像による 3D ポリウムの表現を開示する。ポリウムレンダラー 34 は、米国特許第 6,723,050 号 (Dow et al.) に記載されるように、直線座標又は極座標で画像データを扱い得る。2D 又は 3D 画像は、画像ディスプレイ 40 上での静止又はライブ 2D MPR 又は 3D 画像の表示のためのさらなる改良、バッファリング、及び一時的保存のために、ポリウムレンダラーから画像プロセッサ 30 に結合される。

10

20

30

40

50

【0013】

超音波画像とともに表示されるグラフィックオーバーレイを生成するグラフィックスプロセッサ 36 が画像プロセッサ 30 に結合される。グラフィックオーバーレイは、患者名、画像の日時、及びイメージングパラメータ等の標準識別情報を含み、さらに、後述される、ユーザーによって操舵された治療ビームベクトルのグラフィックオーバーレイを生成し得る。この目的のために、グラフィックスプロセッサは、ユーザーインターフェイス 38 から入力を受け取る。ユーザーインターフェイスは、さらに、治療及びイメージングモードでトランスデューサアレイ 10a 及び 10b からの超音波信号の生成を制御し、よって、トランスデューサアレイが生成する画像及び適用する治療を制御するために、送信コントローラ 18 に結合される。ユーザー調節に応じて制御される送信パラメータは、送信波のピーク強度を制御する MI (メカニカルインデックス) を含み、これは、後述されるように、超音波の音圧及びキャピテーション効果、画像位置決定のための送信ビームの操舵、及び / 又は治療ビームの操舵に関連する。後述されるように、治療制御信号は、治療モード又は診断イメージングモードでトランスデューサアレイを操作するよう送信コントローラに指示する。

【0014】

トランスデューサアレイ 10a 及び 10b は、頭部の一方又は両方の側面から患者の頭蓋骨内に超音波を送信するが、前頭部、又は頭蓋骨の背面の後頭下音響窓等、他の場所が追加で又は代替的に使用されてもよい。ほとんどの患者の頭部の側面は、頭部の両耳の近くかつ前方の側頭骨において、経頭蓋超音波のための適切な音響窓を好適に提供する。これらの音響窓を通じてエコーを送受信するために、トランスデューサアレイは、これらの場所と良好な音響接触を有する必要があり、これは、ヘッドセットを使用し、トランスデューサアレイを頭部に押し当てて音響結合接触を保つことによって達成され得る。経頭蓋超音波トランスデューサに適したヘッドセットは、例えば、国際公開第 008/017997 号 (Browning et al.)、米国特許公開第 2012/0083718 号 (Alleman et al.)、及び米国特許公開第 2011/025148 号 (Zhang et al.) に記載されている。

【0015】

本発明の原理によれば、図 1 の超音波システムは、2 種類の VAR 媒介超音波治療、すなわち、血栓の溶解を促進するための閉塞を対象とする高音圧治療と、周辺微小血管に有益な効果を与える低音圧治療とを同時に適用するために使用され、後者は、微小血管の再灌流を対象とする。本発明の一実施形態は、閉塞された MCA 等の主要栄養動脈の再疎通、及び、閉塞周辺の微小血管の再灌流を達成するための手段を提供する。

【0016】

異なる音圧レベルは、V A R活動に異なる刺激を与える。典型的には、これらの圧力レベルの範囲は、V A Rの種類及びサイズ、所与の周波数、並びにこれらの音響刺激を与えられたときのV A Rからの音響応答の性質によって変更される。これらの範囲の決定において有用な異なる閾値が存在する。これらの閾値は、V A Rによって散乱されたエコースペクトル内の特定の周波数成分の出現によって決定される。その値未満ではV A Rは無視し得る振動しか経験しない、第1の非常に低い閾値が存在する。この閾値未満ではV A R振動は非常に小さく、発作治療のための治療効果を有さない。かかる非常に低い音圧では、V A Rは攪乱されず、V A Rのエコースペクトルは低調波又は高調波成分(すなわち、低調波周波数の奇数倍)を含まず、V A Rは超音波ビーム内で長時間持続することができる。その値以上では、V A Rからのエコー信号が周波数スペクトル内に低調波及び高調波成分を示し始める第2の低い閾値が特定され得る。第2の閾値以上では、治療は安定キャビテーション(stable cavitation)とも呼ばれ、ここでは中音圧と呼ばれる。かかるレベルでは、V A Rエンベロープからガスが徐々に抜けることにより、超音波照射下の領域からV A Rが徐々に消失し得る。上記非常に低い閾値と低い閾値との間の音圧では、V A R振動は比較的小さいが、再灌流を促進し、よっていくらかの治療利益を提供することが認められた。その値以上ではV A Rが慣性キャビテーション(inertial cavitation)を起こす、V A Rからのエコー信号の周波数スペクトル内のブロードバンドノイズの出現によって特徴付けられる、第3の閾値が存在する。基本及び低調波周波数の倍数外の周波数バンド内で計測され得るこれらの周波数成分は、V A Rのより急速な消失に関連付けられる。慣性キャビテーションの発生はV A Rエンベロープの破裂と関連付けられ、周辺媒体へのガスの溶解時間によって決定される期間の間、自由になったガスは超音波に応じて振動し続ける。本明細書では、かかるレベルは高音圧レベルと呼ばれる。生体内又は生体外のどちらにも適用可能な、安定及び慣性キャビテーションの閾値を決定するための方法が、例えば、それぞれが参照により本明細書に組み込まれる、Radhakrishnan, K. et al., "Relationship between cavitation and loss of echogenicity from ultrasound contrast agents," Phys.Med.Biol., Vol. 58, No. 18, 2013, pp. 6541-6563、Vignon et al. Microbubble Cavitation Imaging, IEEE Trans. Ultrason., Ferroelectr. and Freq. Controls, 60-4, 2013年4月, p 661-670、及び国際公開第2012/042423号、Monitoring and control of microbubble cavitation in therapeutic ultrasound, Powers JE et al. (2010)において開示されている。

10

20

30

【0017】

典型的には、リン脂質シェルによって安定化された、平均(数平均)直径約 $1.5\mu\text{m}$ のサイズ分布を有するV A Rの場合、約 1MHz の周波数において血漿中で測定されるとき、非常に低い音圧は約 80kPa 未満であり、低音圧は約 $80 - 140\text{kPa}$ であり、中音圧は約 $140 - 250\text{kPa}$ であり、高音圧は約 250kPa 以上である。

【0018】

一部の実施形態では、反応を誘発するために印加される音圧レベルは、半径 r の略球形の組織(例えば、病変)の体積に関連して決定され得る。例えば、再灌流を促進するために低音圧レベルが提供される梗塞巣について、特定の寸法が推定され得る。一部の実施形態では、梗塞体積は約 $10 - 200\text{cm}^3$ 、約 $20 - 100\text{cm}^3$ 、又は約 $40 - 60\text{cm}^3$ であり得る。一例では、梗塞体積は、それぞれ 10 、 50 、及び 200cm^3 の最小、基準、及び最大寸法を有し得る。治療領域の直径は、約 $2.5 - 7.5\text{cm}$ 、約 $3.5 - 6.5\text{cm}$ 、又は約 $4.5 - 5.5\text{cm}$ であり得る。一例では、直径は、それぞれ 2.7 、 4.6 、及び 7.3cm の最小、基準、及び最大寸法を有し得る。治療領域は、約 $5.5 - 42\text{cm}^2$ 、約 $10 - 30\text{cm}^2$ 、又は約 $15 - 20\text{cm}^2$ であり得る。一例では、面積は、それぞれ 5.6 、 16.4 、及び 41.3cm^2 の最小、基準、及び最大寸法を有し得る。中/高音圧で閉塞領域の再疎通を促進する場合、異なる寸法が使用され得る。例えば、閉塞領域の直径は、約 $0.2 - 2\text{cm}$ 、約 $0.5 - 1.5\text{cm}$ 、又は約 $0.7 - 1.1\text{cm}$ であり得る。一例では、直径は、それぞれ 0.2 、 0.8 、及び 2cm の最小、基準、及び最大寸法を有し得る。治療領域は、約 $0.03 - 3.1\text{cm}^2$ 、約 0.3

40

50

- 2 cm^2 、又は約 $0.7 - 1.2 \text{ cm}^2$ であり得る。一例では、面積はそれぞれ 0.03 、 0.5 、及び 3.1 cm^2 の最小、基準、及び最大寸法を有し得る。所与の治療用途に対して、治療時間の範囲も最適化され得る。例えば、上記シナリオに関して、治療時間は約 $15 - 120$ 分、約 $30 - 90$ 分、又は約 $45 - 75$ 分であり得る。一例では、治療時間はそれぞれ 15 、 60 、又は 120 分の最小、基準、又は最大時間を有し得る。中/高音圧のパルス幅は、それぞれ 0.01 、 20 、又は 500 ミリ秒の最小、基準、又は最大幅であり得る。低音圧のパルス幅は、約 $0.01 - 10000$ ミリ秒、約 $100 - 5000$ ミリ秒、又は約 $750 - 2500$ ミリ秒であり得る。一例では、パルス幅はそれぞれ 0.01 、 1000 、又は 10000 ミリ秒の最小、基準、又は最大幅を有し得る。最小で 0 秒より長く 20 秒以下、約 $2 - 15$ 秒、又は約 $4 - 10$ 秒の補給のためのオフタイムが存在してもよい。一例では、補給時間は最小で 0 秒より長く、基準として 5 秒であり、最大で 20 秒であり得る。好適な治療時間は、約 $30 - 90$ 分、約 $45 - 75$ 分、又は約 $55 - 65$ 分であり得る。一例では、治療時間はそれぞれ 30 、 60 、又は 90 分の最小、基準、又は最大時間を有し得る。中/高音圧のパルス幅は、約 $0.1 - 100$ ミリ秒、約 $5 - 50$ ミリ秒、又は約 $15 - 35$ ミリ秒であり得る。一例では、中/高音圧のパルス幅は、それぞれ 0.1 、 20 、又は 100 ミリ秒の最小、基準、又は最大時間を有し得る。低音圧のパルス幅は、約 $1 - 5000$ ミリ秒、約 $300 - 2500$ ミリ秒、又は約 $500 - 1500$ ミリ秒であり得る。一例では、低音圧のパルス幅は、それぞれ 1 、 1000 、又は 5000 ミリ秒の最小、基準、又は最大幅を有し得る。また、約 $1 - 10$ 秒、約 $2 - 8$ 秒、又は約 $3 - 6$ 秒の補給のためのオフタイムが存在してもよい。一例では、補給のためのオフタイムは最小で 1 秒より長く、基準として 5 秒であり、最大で 10 秒であり得る。さらに、最小値と最大値との間の任意の持続時間及び/又は寸法が所与の治療のために選択され得ることに留意されたい。

【0019】

本発明の一側面によれば、上記システムは、要求される音圧の印加超音波を受けたとき、システムのトランスデューサと協働する血管音響共振子を含む。血管音響共振子は、伝播媒体内の音圧をマイクロサイズの変位に変換可能であり、マイクロサイズの変形振幅で血栓又は血管壁にひずみを与えることが可能な任意の要素を含む。適切なVARの例は、ガス充填マイクロベシクル、すなわち、適切なガスを収容する安定化エンベロープを有するナノ又はマイクロサイズのベシクルを含む。VARの作製及び調製は当業者には良く知られており、例えば、国際公開第 $91/15244$ 号、米国特許第 $5,686,060$ 号 (Schneider et al.)、及び国際公開第 $2004/069284$ 号等に記載されるようなリン脂質を含むエンベロープを有するマイクロバブル、米国特許第 $5,711,933$ 号等に記載されるようなポリマーを含むエンベロープを有するマイクロバブル、又は米国特許第 $6,333,021$ 号等に記載されるような生分解性非水溶性脂質を含むエンベロープを有するマイクロカプセルの作製及び調製を含む。好ましくは、安定化エンベロープは両親媒性物質を含み、より好ましくはリン脂質を含む。好適なリン脂質は、1つ又は好ましくは2つの(等しい又は異なる)脂肪酸残基、及び親水基に結合されたリン酸を有するグリセロールエステルを含む。他の好適なリン脂質は、ホスファチジン酸、すなわち脂肪酸を有するグリセロール-リン酸ジエステルを含む。特に好ましいリン脂質は、ホスファチジルコリン、エチルホスファチジルコリン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジン酸、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、又はスフィンゴミエリンの脂肪酸ジエステルである。また、PEG化リン脂質を含むポリマー修飾リン脂質も、マイクロバブルの安定化エンベロープを形成するために好適に使用され得る。上記マイクロベシクルを充填するために、任意の生体適合性ガス、ガス前駆物質、又はこれらの混合が使用され得る。フッ素化されたガス、特に全フッ素置換ガスが好ましい。例えば米国特許第 $6,881,397$ 号又は米国特許第 $5,556,610$ 号に記載されるように、特に好ましいガスは、オプションで空気、酸素、窒素、二酸化炭素、又はこれらの混合ガスと混合された、 SF_6 、 C_3F_8 、 C_4F_{10} 、又はこれらの混合ガスである。

10

20

30

40

50

【 0 0 2 0 】

オプションで他の賦形剤とともにV A Rの安定化エンベロープを形成する構成要素は、乾燥残留物として所望のガスと接触して保存され得る。通常、マイクロベシクルは、ガスの存在下で緩やかな振動を与えられた水性担体（例えば、食塩水又はグルコース溶液）に乾燥残留物を接触させ、もってマイクロベシクルの水性懸濁液を取得することによって調製される。マイクロベシクル懸濁液は、通常、その後注射によって、好ましくは静脈注射によって投与される。

【 0 0 2 1 】

閉塞血栓を溶解するのに必要なレベルでの超音波印加を当該血栓の位置に制限し、周辺の脳（又は組織）をより低いレベルで超音波照射することが有益なことがわかった。V A Rの消失速度は、低い超音波照射レベルでは比較的低いいため、このようにして低及び中/高音圧条件を組み合わせることは、周辺組織内のV A Rの保存を可能にする。より低いレベルでは、実質的な破壊を生じることなく、微細構造を継続的に超音波照射することができ、これは微小血管の再灌流の可能性を最大化する。閉塞位置における超音波照射レベルと、周辺組織内の超音波照射レベルとの間のバランスは、血管の再疎通及び微小血管の再灌流の両方を促進することを可能にする。本発明の当該好適な方法は、さらに、中/高压超音波の照射時のV A Rの急速な消失後、閉塞位置における新たなV A Rの補給を可能にするためのインターバルを提供し、よって、超音波治療の効果を最適化し、治療位置の視覚化を更新することを可能にする。好適な実施形態では、閉塞位置へ及び周辺ボリューム領域にわたって治療及びイメージングビームを電子的に操舵し、二次元及び三次元の両方で治療領域をイメージングするために、2 Dアレイトランスデューサが使用される。

10

20

【 0 0 2 2 】

V A R媒介は、残存及び側副血行路を介して血流全体を循環し、治療領域に到達可能な、好ましくはガスが充填されたリン脂質ベースの安定化エンベロープを有するガス充填マイクロベシクル等のV A Rを計画的に注入することによって提供され得る。V A Rは連続的に注入され、又は1若しくは複数のポラス投与によって供給され、超音波照射前及び/又は超音波照射中に投与され得る。

【 0 0 2 3 】

注入された微小構造物が振動し、安定してキャピテーションを起こす超音波圧力閾値、及び慣性キャピテーションを起こす超音波圧力閾値を少なくとも含む微小構造物キャラクタリゼーションデータの先験的知識は、血流内でのV A Rの寿命を特徴付けるパラメータと合わせて、治療が効果的に開始及び制御されることを可能にする。適切な溶解及び微小血管再灌流のために必要な最小濃度が対象領域内に存在することを保証するために、ポラス注射及び投与中の計画的なV A R濃度（すなわち、血液1 m lあたりのV A Rの数）の知識も要求され得る。これらのパラメータは、異なるV A R及び/又は異なる超音波照射パラメータごとに生体内で経験的に求めることができる。

30

【 0 0 2 4 】

(i) 治療中のある期間、中/高压レベルの超音波ビームで主要閉塞を対象とし、(i i) 治療中のある期間、低圧レベルの超音波で周辺ボリュームを対象とし、(i i i) イメージング及びさらなる治療のための新たなV A Rの流入を可能にするために、ある期間、治療超音波の印加を完全に停止する治療方法が策定され得る。以下、例示的な治療プロセスの具体的詳細を説明する。

40

【 0 0 2 5 】

国際公開第2 0 1 2 / 0 4 2 4 9 4号 (Vignon et al.) が開示するキャピテーション検出器及びモニターを使用して、対象領域におけるV A R振動をモニタリングし、V A Rが主に要求されるモード（すなわち、安定キャピテーション、慣性キャピテーション等）で振動しているか否かを非侵襲的に決定し、要求されるモードで振動していない場合、これに応じて超音波照射を調整することができる。治療中断中のV A R再灌流をイメージングし、血栓溶解の過程を観察し、並びにV A Rの存在及び閉塞領域及び周辺微小血管へのV A Rのフローを観察するために、好ましくは超音波イメージング（V A R破壊を引き起

50

こさない非常に低い音圧で動作する)が採用される。高レベルの超音波照射中のV A R破壊後、十分な量のV A Rが対象領域を再灌流すると、治療超音波照射が再開される。

【0026】

図2は、本発明に係る、2つの治療超音波圧力レベルを出力する超音波プローブを示す。プローブ10から投射されているのは、ポリウム超音波照射の2つの領域32及び122の輪郭である。内側の円錐領域122は、血管52を閉塞している血栓の位置54においてキャビテーションを生じさせるために、中又は高レベル音圧の超音波が印加される領域である。血管52の斜線で覆われた供給部分によって示されるように、閉塞54によって血液供給が妨げられている。領域122内の音圧は、閉塞に隣接する血管内のV A Rの慣性キャビテーションを生じさせるのに十分高くてもよい。閉塞された血管52の下流には、通常の血流状態では血管52から又は他の側副血行路を介して血液を供給される微小血管56が存在する。閉塞された血管の周辺組織内の微小血管は、プローブ10により、領域32内の低音圧で照射され、これは、治療位置における微小血管内の無傷なV A Rを相当量維持することを可能にする。内側領域122のより高い音圧とV A Rとの組み合わせが血栓54の溶解を促進する一方、この低音圧印加とV A Rとの組み合わせは、微小血管の再灌流を促進することを意図する。一部の実施形態では、2つの治療レベル(例えば、中/高音圧及び低音圧)は異なる期間に供給され得る。例えば、アレイトランスデューサによる超音波送信を制御するよう結合された超音波システム内の送信コントローラは、(1)第1の治療期間中、中/高音圧の超音波を閉塞位置に向け、(2)第2の再灌流促進期間中、低音圧レベルの超音波を閉塞位置の周辺領域に向けるよう構成され得る。本発明の方法は、例えば、第1の治療期間中、血栓溶解を促進するためにV A Rが存在する閉塞位置に中/高音圧の超音波を向けるようアレイトランスデューサを制御するステップと、促進期間中、微小血管の再灌流を促進するために閉塞位置の周辺領域に低音圧の超音波を向けるようアレイトランスデューサを制御するステップとを含み得る。第1の治療期間中に送信されるピーク音圧は、第2の再灌流促進期間中に送信されるピーク音圧より高くてもよい。

10

20

【0027】

図4は、本発明のデュアル音圧治療技術の解剖学的図である。プローブ10は頭部のこめかみの音響窓に配置され、脳60を閉塞と同側又は反対側から超音波照射する。高圧の細長い砂時計状の輪郭122は、中大脳動脈(MCA)52内の血栓54の深度に焦点を合わせられている。より幅が広い破線の輪郭32は、脳の周辺微小血管に低圧超音波照射が提供される領域を示す。脳の反対側のMCA52'は、図中では小さい白色の点によって表される、血流内のV A Rの連続フローを含むよう描かれている。血栓54の周辺ポリウムにおける輪郭32内には低レベルの超音波圧力が照射されるため、可能であれば、各低圧超音波パルス列の超音波照射中のパブルの消失を防ぐのに十分低いレベルであるべきである。その後、血栓を溶解するために、輪郭122内の血栓54そのものの推定位置に中圧パルス列が向けられる。超音波ビームは、それを機械的に及び/又は電子的に動かすことによって、より幅広なビームにデフォーカスすることによって、又はこれら両方によって要求される関心領域をカバーし得る。さらに、イメージング又はドップラー処理のための送受信能力を両方組み込むことにより、診断用に同じプローブ10を使用することができる。イメージングによって血栓の位置を特定することができ、また、治療に使用される同じV A Rをイメージングすることによって血栓溶解及び灌流を評価することができる。

30

40

【0028】

発作治療に関して、トランスデューサアレイ10a、10bは好ましくは図2及び図4に示されるような従来の超音波プローブ内には採用されず、図6に示されるようにヘッドセットに組み込まれ、発作患者の側頭骨窓上に配置される。好ましくは、ヘッドセットが頭蓋骨100の両側で側頭骨音響窓に押し当てられるよう2つのトランスデューサアレイが使用される。このように配置される場合、アレイの音場は概して脳のMCA領域に向けられ、治療対象の閉塞の同側及び/又は反対側に位置するアレイを使用して、脳のいずれ

50

の側の血栓も治療することができる。図中、アレイの低圧領域は領域 102 及び 104 によって示され、矢印 110 及び 112 は、閉塞に向けられる中 / 高圧ビーム領域を示す。本発明の方法の実施にあたり、VAR は静脈投与され、MR、CT、又は超音波によって血栓の位置が決定される。同じトランスデューサアレイ 10a、10b が診断及び治療のために使用される場合、当該トランスデューサアレイは、既知の低 MI 超音波コントラストイメージング又はドップラー技術を使用して、血栓閉塞の位置より遠位の血流及び / 又は灌流が存在しないことに基づき、血栓そのものの位置を特定するために使用され得る。2D 行列アレイトランスデューサ (マイクロビームフォーマが取り付けられ又はハイパワー駆動回路によって駆動される二次元アレイトランスデューサ) によって生成される中 / 高圧ビームは、その後、一般的血栓位置に向けられ、リスクがある周辺ボリューム領域は低圧微小血管再灌流ビームで満たされる。典型的な貫通距離要求は、頭蓋骨の表面から約 3 - 10 cm である。典型的な 3D ビーム操舵角要求は、最大約 $\pm 27^\circ$ であり、焦点ゾーンサイズ要求は直径約 5 - 10 mm である。アレイトランスデューサの超音波出力は、ビームを約 75% 減衰する側頭骨減衰も考慮して、脳内に中圧及び低圧パルスの両方を生成するのに十分であるべきである。1 MHz で動作する本発明の一実施形態では、リン脂質ベースのガス充填マイクロバブルが脳内で安定キャビテーションを維持するには、140 kPa より高い生体内圧力が必要であり、慣性キャビテーションを達成するには 250 kPa より高い圧力が必要である。

【0029】

図 7 は、血栓 126 の表面にひずみを与えるための、圧縮フェーズ 125a から拡張フェーズ 125b に移行する、血管腔 124 内に位置する VAR 125a、125b に印加された超音波 123 からの音圧の変換を概略的に示す。この変形は VAR の直近に局所化されて他の場所では起こらず、血流回復の促進に関連付けられると考えられるマッサージ効果を生じさせる。

【0030】

高音圧レベルは、有害な生体効果を最小化しつつ、血栓溶解及び血管再疎通を促進する。かかる圧力は、超音波ビームを主要血栓又は閉塞に直接向けている間印加される。低音圧は、中 / 高音圧の場合と比較して、顕著に低いマイクロバブル消失速度で微小血管再灌流を誘発する。かかる低音圧は、微小血管再灌流を促進し、高圧パルスによる治療を継続する前に、血流が血栓近傍の様々な血管を追加マイクロバブルで再び満たすことを可能にするために、超音波ビームを主要閉塞周辺のボリューム内に焦点合わせし又は向けている間印加される。例えば、低音圧は、閉塞位置の周辺領域のまわりで異なる操舵をされた超音波ビームを順に進むことによって印加され得る。

【0031】

図 3 及び図 5 は、本発明に係る例示的な VAR 媒介超音波治療プロセスの空間的及び経時的特性を示す。図 3a、図 3b、図 3c、及び図 3d は、本発明の一実施形態に係る、治療領域内のパルス超音波治療ビームの空間的分布を示す。各画像ペアの左側の画像は、パルスシーケンスの所与の時間における瞬間的パルスを示し、右側の画像は、シーケンスの累積パルスエネルギーを示す。図示のシーケンスでは、トランスデューサアレイは、閉塞位置に向けられた複数の異なる操舵をされた高圧パルスを送信し、その後、閉塞位置の周辺の微小血管に向けられた、複数の異なる操舵をされた低圧パルスが続く。図 3a では、第 1 の高圧パルスが閉塞位置に向けて送信される。血栓上の対象領域超音波照射を最大化するために、このパルスの後、図 3b の右側の画像の中央の 4 つの暗いパルスによって示されるように、第 1 のパルスに隣接して操舵される 3 つのさらなる高圧パルスが続く。これらの 4 つの高圧パルスの後、図 3b に示されるように、高圧領域の周囲を (例えば、順次) 操舵される低圧パルスが続く。右側の画像において、高圧パルスが照射された領域のまわりに 4 つの低圧パルスが照射されたことが示されており、3 時の位置から開始し、図 3b の時点では 6 時の位置まで進んでいる。第 2 の低圧パルスリングが完成されようとしている図 3c に示されるように、この低圧パルスシーケンスは、先行するパルス位置のまわりを拡大し続ける円のように続く。他の円形でない超音波照射パターン (すなわち、

10

20

30

40

50

ラスターキャンパターン、ランダム、外から内等)も可能である。さらに、低圧ビームのビームパターンと中/高圧ビームのビームパターンとが異なってもよく、例えば、低圧ビームでは中/高圧ビームより空間的分布が広くてもよい。シーケンスは、図3dに示されるように、低圧パルスを受ける全領域が超音波照射されるまで続く。領域のフルフラッドライト超音波照射とは対照的に、比較的狭いパルスの空間的シーケンスは、プローブのビームフォーカス能力及び操舵能力を活用することにより、機械的スキャン又は特別に設計された治療/イメージングプローブを要することなく、多くのイメージングプローブのトランスデューサアレイを用いて本発明を実施することを可能にする。ほとんどの場合において、パルシングは、プローブ加熱及び体内での危険なエネルギーレベルへの蓄積を防ぎつつ、治療に必要な圧力を供給するのに十分素早く実行され得る。

10

【0032】

図5a及び図5bは、本発明に係る2つの他の超音波治療プロセスを示す。各図の高い暗いバーは、血栓溶解のための高レベル治療パルスを表し、低い明るいバーは、微小血管再灌流促進のための低レベル治療パルスを表す。図5aの治療プロセスは、血栓溶解を引き起こすために血栓に高圧パルスシーケンス70を当てることから開始する。その後、治療位置にマイクロバブルを補給することを可能にするために、治療超音波が印加されない期間72が続く。オプションで、この期間中、診断レベルでイメージングが実行され得る。非常に低いメカニカルインデックスレベルでのイメージングは、VAR補給に対して最小の影響を有し、臨床医が治療位置を視覚化して、血栓溶解の進行を評価することを可能にする。イメージングは、国際公開第2008/017997号(Browning et al.)に

20

【0033】

例えば、図5aの治療プロセスに関して、リン脂質ベースのガス充填マイクロバブルとともに、以下のパラメータが使用され得る：治療パルスの超音波周波数1MHz、中/高圧力レベル約200kPa及び低圧力レベル約100kPa(生体内)、高圧の超音波デュティサイクル20%及び低圧の超音波デュティサイクル80%、各治療パルスのパルス幅(duration)2ミリ秒(ms)、並びにマイクロバブル補給間隔1秒。

30

【0034】

図5bは、高圧治療パルスの直後に低圧パルスが続く他の治療プロセスを示す。時間80において、閉塞位置に1つ又は複数の高圧パルスが供給され、その後、後続する期間82の間、複数の異なる操舵をされた低圧パルスが供給される。図3に示されるように、各低圧パルスは周辺微小血管にわたって異なる方向に向けられ、これにより、複数の異なる操舵をされたビームによって低圧対象の全領域が超音波照射される。低圧期間82の後、オプションでイメージングが実行され得る、マイクロバブル補給のための治療パルス無しの期間84が続く。その後、シーケンスは、異なる操舵をされた高圧及び低圧パルスのさらなる期間86、後続するさらなるマイクロバブル補給/イメージング期間84'によって繰り返される。その後、好ましくは血栓の実質的に完全な除去とともに、血管の十分な再疎通が達成されるまで、シーケンスはこのようにして継続し、オプションで、継続的な微小血管再灌流の促進が後続し得る。図5bの治療プロセスに使用される典型的なパラメータは、治療パルスの超音波周波数1MHz、中/高圧力レベル200kPa以上及び低圧力レベル80kPa以下(生体内)、高圧パルスのパルス幅200ms及び各低圧治療パルスのパルス幅950ms、並びにマイクロバブル補給間隔6秒である。

40

【0035】

50

他の実施形態では、特に低圧パルスの超音波が治療処理位置におけるV A Rの大半が維持されることを可能にする場合、又は連続するパルスの中に十分な間隔がある場合、補給期間72又は84は全て省かれ、超音波の印加中に補給を行うことを可能にする。

【0036】

当業者は、他の実施形態を容易に理解するであろう。例えば、治療領域にわたって細く制限されたビームを照射する代わりに、アレイトランスデューサは、異なる超音波照射領域のフラッドライト超音波照射を生成するよう操作されてもよい。図2に示されるように、血栓を溶解するために、高圧ビームが形成されて閉塞に当てられ、単一の幅広いビームによって微小血管再灌流を促すために、周辺微小血管を超音波照射するより大きな低圧フラッドライトビームが形成されて送信され得る。

10

【0037】

好適な実施形態では、治療とイメージングとが交互に実行され、イメージングは、閉塞位置に新たなマイクロバブルを妨害されることなく流すために治療が中断されている間に実行される。図1を参照して、好適な実施形態によれば、トランスデューサアレイ10a及び10bは、頭部の両側面から患者の頭蓋骨内に超音波を送信するが、前頭部又は頭蓋骨の背面の後頭下音響窓等、他の場所が追加で又は代替的に使用されてもよい。ほとんどの患者の側頭部は、頭部の両耳の近くかつ上方の側頭骨において、経頭蓋超音波のための適切な音響窓を好適に提供する。頭部超音波トランスデューサに適したヘッドセットが、上述した国際公開第2008/017997号(Browning et al.)、米国特許公開第2012/0083718号(Alleman et al.)、及び米国特許公開第2011/0251489号(Zhang et al.)等に記載されている。

20

【0038】

上記Browning et al.の出願は、頭部の両側面に音響結合される2つのトランスデューサアレイを有するヘッドセットを示す。各トランスデューサアレイがアレイに最も近い脳の側面をイメージングして血栓を探し、その後、特定された血栓を処理するために音響エネルギーを供給することができる。脳卒中を引き起こす血栓塞栓性閉塞は、脳の正中線に非常に近い近位中大脳動脈(MCA)の領域において最も頻繁に起こる。頻度はより低いですが、かかる閉塞は同側側頭骨のはるかに近くで、遠位MCA内又は脳の正中線から離れた他の領域において発生し得る。V A Rは概して閉塞領域に向かって血流中を流れ、また、脳の幾何学的構造及び血管系のため、MCA内の血流は脳の正中線から同側側頭骨に向かう。したがって、新たなV A Rの閉塞位置へのフローは、概して、閉塞に最も近いヘッドセットトランスデューサが配置された側頭部に向かう。結果として、同側トランスデューサからの音波は、血栓に向かう新たなV A Rの所望のフローに対抗するという効果を有し得る。効果的な血栓溶解のためには、V A Rが治療領域に存在し、閉塞血栓の表面付近に移動し、又は閉塞血栓自体に貫入さえすることが望ましい。本発明の原理によれば、これは、V A Rを超音波伝播の方向に押し進めるようV A Rに作用する、音響放射力のメカニズムを利用することによって達成され又は少なくとも強化される。脳内の血管の幾何学的構造のため、音響放射力がV A Rを閉塞内に押し込むには、超音波「プッシュ」アレイが対側側頭骨に配置されなければならない。対側アレイは、対側から同側に伝播する超音波ビームを生成し、これによりV A Rを閉塞方向に押しやる。放射力は初期閉塞血栓の方に移動するようV A Rを押し進めるだけでなく、血栓のより近くに又は血栓の内部にさえ押し込むことができ、より効果的な溶解を可能にする。また、放射力は、初期閉塞位置及び任意の後続して閉塞された又は結果的な虚血性下流血管空間を含む閉塞領域全体にV A Rが進むことを助け得る(振動する前方蠕動運動であり得る脈圧との共働によって)。流れの妨害の程度が強い程、閉塞位置及びその下流の血管への新たな共振子を含む血液の供給は少ない。脈圧はV A Rを閉塞表面のより近くに、及び下流の血管系の空間に入るよう押し進め得る。したがって、閉塞血管空間付近の又は内部のV A Rの溶解効果を高めるために、初期閉塞位置及びその下流の血管空間への新たな共振子のフロー/動きを促進し得ることは望ましい。

30

40

【0039】

50

これは、図1の超音波システムが、超音波血栓溶解治療の提供と同時に、時間インターリーブ形式で新たなVARの治療位置へのフローを促すよう使用される図8に図示されている。脳卒中治療のために、トランスデューサアレイ100a、100bは、好ましくは従来の超音波プローブ内に採用されず、図8に示されるような、ヘッドセットに組み込まれた、脳卒中患者の側頭骨窓に配置されるカスタムプローブである。図8に示されるように、ヘッドセットの2つのトランスデューサアレイは、頭蓋骨1000の両側の側頭骨音響窓に押し当てられる。このように配置された場合、アレイの音場は概してMCA領域の方向、脳を中心の方向に方向付けられる。この例では、血栓1160が位置する同側は、トランスデューサアレイ100aの治療ビーム操舵領域1020に含まれる。図示されるように、治療ビーム1100は領域1020内を三次元で操舵され、治療のために血栓1160に向けられ得る。同様な領域1040が頭部の反対側の対側トランスデューサ100bの前方にも存在する。しかしながら、対側トランスデューサ100bによって生成される超音波エネルギーは治療レベルではなく、血栓1160に導く穏やかな音響放射力を血管1140内のVARに促すのに十分な超音波エネルギー波1120を生成するより低いレベルである。好ましくは、これは、より高いエネルギーの治療ビームのようにVARを破壊又は破裂させるには不十分であり、血栓1160に向かう血管1140内のVARの移動の促進にのみ十分な低音圧によって達成される。治療のために対側トランスデューサアレイ100bが使用されてもよい。しかし、同側側頭骨から閉塞までの距離より長い対側側頭骨から閉塞1016までの距離は、より長いビーム経路長に起因するより大きな信号減衰を考慮するために、対側からの治療には同側からの治療の場合よりも高い圧力振幅を有する超音波パルスを送信しなければならないことを意味する。より高い圧力振幅は、アレイからより遠方に到達する高密度焦点ビームを生成するために、より大きな口径を有する超音波アレイを使用することを示唆する。しかしながら、通常、アレイの有効口径は側頭音響窓のサイズによって制限される。また、血栓位置に依存しない動作の均一性のため、同一な口径を有する同一なトランスデューサアレイを使用することが望ましい。したがって、治療ビームが血栓1160の位置に到達するまでに横断する距離がより短い、同側トランスデューサアレイ100aから治療超音波パルスを供給することが有利である。したがって、本発明の一実施形態では、閉塞血栓に向けてVARを押し進めるのに必要な音響放射力を生成するために対側超音波ビームを使用し、実際に血栓を溶解する治療超音波パルスを供給するために同側ビームを使用することが好ましい。対向するトランスデューサアレイの作動には様々な電子構成が使用され得る。同じ電子部品を多重化することによって両アレイが交互に駆動されてもよく、又は、(イメージング及び放射力のために作動される)対側のアレイ及び(治療のために作動される)同側のアレイが2つの別々の信号生成器及びパワーアンプによって同時に駆動されてもよい。

10

20

30

40

50

【0040】

本発明の方法の実施において、後にVARを供給するためにIVが開始され、MR、CT、又は超音波イメージングによって血栓位置が特定され得る。VAR媒介は、残存及び側副血行路を介して血流全体を循環し、閉塞領域に到達可能なVAR造影剤を計画的に投与することによって提供され得る。VARは、低超音波圧力レベルでは実質的に無傷なままであり、中圧レベルではより高い血栓溶解能力を提供し、超音波血栓溶解治療プロセス全体にわたり、超音波照射が無い/低振幅超音波照射の期間中に治療領域の補給をする。

【0041】

診断及び治療のために同じトランスデューサアレイ100a、100bが使用される場合、トランスデューサアレイ100a、100bは、既に利用されている低MI超音波コントラストイメージング又はドップラー技術により、血栓閉塞位置から遠位の血流及び/又は灌流が無いことに基づき血栓そのものの位置を特定するために使用され得る。血管内の血栓の位置が特定されると、同側アレイトランスデューサにより、一般的血栓位置に向けられた中又は高圧ビームが生成される。典型的な貫通距離要求は、頭蓋骨の表面から約3 - 10cmである。典型的な3Dビーム操舵角要求は最大約±27°であり、治療のための焦点ゾーンサイズ要求は直径約5 - 10mmである。アレイトランスデューサの超音

波出力は、ビームを約75%減衰する側頭骨減衰も考慮して、脳内に中圧及び低圧パルスの両方を生成するのに十分であるべきである。

【0042】

1MHzで動作する本発明の実施形態では、リン脂質ベースのマイクロバブル剤が脳内で安定キャピテーションを起こすには、約140 - 250 kPaの生体内圧力が必要とされる。血栓への新たなマイクロバブルの供給を可能にするために、同側トランスデューサアレイによる治療ビームの送信は周期的に中断される。この時間中、例えば約80 - 140 kPaの低音圧レベルを治療位置に送信するよう対側トランスデューサアレイが作動され、新たなマイクロバブルを血栓の方向に及び血栓内に促す音響プッシュパルスが供給される。また、この低レベルの超音波刺激は、本明細書に記載されるように、微小血管再灌流を誘発するという有利な効果も奏し得る。マイクロバブルを血栓の方へ促すために使用される低レベルの超音波は、所望の場合、頭部の対側から血栓位置のイメージングをするためにも使用され得る。治療の中断中にマイクロバブル再灌流をイメージングするために、血栓溶解の過程を観察するために、並びに、マイクロバブルの存在と、閉塞及び周辺微小血管の位置へのマイクロバブルのフローとを観察するために、どちらかのトランスデューサアレイによって超音波イメージングが採用されることが好ましい。対側音響放射力の刺激により、マイクロバブルの破壊後に十分な量のマイクロバブルが対象領域を再灌流すると、治療超音波照射が再開される。

10

【0043】

図9は、マイクロバブル1140を頭蓋血栓1160の方へ促すための頭部の反対側からの音響放射力と交替する、頭部の左側の音響窓から提供される脳卒中超音波溶解治療の解剖学的図である。治療のために使用されるトランスデューサプローブ100aは、この例では頭部の左側のこめかみの音響窓に配置されており、血栓が位置する同側から脳1010に超音波照射する。中/高エネルギー超音波の細い砂時計状のエネルギーの輪郭1020は、中大脳動脈(MCA)の血栓1160の深度に焦点を合わせられている。頭部の右側のこめかみの音響窓、すなわち対側には、この例では別のトランスデューサプローブ100bが配置されている。トランスデューサプローブ100bによって生成されるより幅が広いエネルギー輪郭1040は、同側MCAの方向の低エネルギー音響放射力を供給し、VAR1140を血栓1160の方へ促す。2つのトランスデューサプローブからの圧力波は反対方向に向けられ、これらの放射力はさもなければ互いに対抗するため、好ましくは、高エネルギーの血栓破壊治療及び低エネルギーのVAR放射力促進は周期的に交替される。低エネルギー放射力によってVARを1160の方に押し出す期間中、プローブのうちの一つによって治療位置のイメージングが実行され、臨床医が治療を再開する前に治療の進行を評価し、及び血栓1160近傍の新たなVARの蓄積を観察することを可能にする。

20

30

【0044】

リン脂質ベースVARを用いて効果的な生体内圧力を達成するには、約140 - 250 kPaの音圧が必要であることが認められた。この高圧レベルは、有害な生体効果を最小化しつつ、血栓溶解及び血管再疎通を促進する。かかる圧力は、超音波ビームが主要血栓/閉塞に直接焦点合わせされている間に印加される。著しく低いマイクロバブル破壊速度での音響放射力プッシュパルス、及び微小血管再灌流の誘発のために、1MHzで約140 kPa(以下)の低圧が使用される。かかる低圧は、図9に示されるように超音波ビームがより幅広く焦点合わせされている間に印加される。かかるレベル以下の圧力、例えば50 kPa程度の圧力は、同様に微小血管再灌流を促進し得るが、1MHzでマイクロバブルを血栓の方に押し進めるのにはより効果的でない。一般的に、異なるサイズのマイクロバブルは様々な圧力に対して異なる反応をし、また、低圧は高圧よりも少ないマイクロバブルを破壊する。

40

【0045】

血栓溶解のためには比較的低い周波数の超音波の方が効果的であるが、より強い放射力を生成するために及びより少ないマイクロバブルの破壊を誘発するためには比較的高い周

50

波数の超音波の方が効果的である。したがって、対側トランスデューサからの非破壊的放射力の効果的な生成のためには、比較的高い周波数における低密度の長い超音波トーンバーストが好ましい。チャープ又は振幅変調トーンバースト等、異なるサイズのマイクロバブルを押し進めるのに効果的なパルス状放射力を生成するために他のパルスタイプが使用されてもよい。

【0046】

本明細書に記載される実施形態によれば、本発明は、それぞれが患者の頭部の両側の音響窓に音響結合された2つのアレイトランスデューサと、2つのアレイトランスデューサによる超音波送信を制御するよう結合され、同側のアレイトランスデューサに高エネルギー超音波を閉塞位置へ向けさせ、対側のアレイトランスデューサに低エネルギー超音波をマイクロバブルを閉塞位置に供給する血管へ向けさせる送信コントローラを含む超音波血栓溶解システムを提供する。対側アレイトランスデューサは、マイクロバブルを閉塞の方に促すための音響放射力を生成する。送信コントローラは、さらに、2つのアレイトランスデューサによる高エネルギー超音波送信及び低エネルギー超音波送信を時間インターリーブシーケンスで生成するよう構成され得る。送信コントローラは、さらに、閉塞に狭く焦点を合わせられた超音波を同側アレイトランスデューサに生成させ、閉塞位置及び周辺血管により広く焦点を合わせられた超音波を対側アレイトランスデューサに生成させ得る。一部の実施形態では、同側アレイトランスデューサは、頭部の片側から閉塞位置に治療ビームを向け、対側トランスデューサは、頭部の他方側から反対方向の音響放射力を向ける。音響窓は、さらに、頭部の両側のこめかみを含み得る。送信コントローラは、さらに、低エネルギー超音波送信期間中、閉塞位置の超音波イメージングをアレイトランスデューサのうちの1つに実行させ得る。一部の実施形態では、送信コントローラは、さらに、閉塞位置において慣性キャビテーションを引き起こすのに十分な高エネルギー超音波照射を同側アレイトランスデューサに発生させ、閉塞位置において安定キャビテーションを引き起こすのに十分な低エネルギー超音波照射を対側アレイトランスデューサに発生させるよう構成される。一部の実施形態では、送信コントローラは、少なくとも180 kPaの高圧力の超音波照射、及び140 kPa以下の低レベル圧力の超音波照射を生成するよう構成される。

【0047】

また、本発明は、血管閉塞位置に超音波血栓溶解を提供する方法を提供する。方法は、閉塞位置に高エネルギー超音波を向けるよう、頭部の片側に音響結合された同側アレイトランスデューサを制御するステップと、閉塞に向かうマイクロバブルのフローを促進するために閉塞位置に低エネルギー音響放射力超音波を向けるよう、頭部の反対側に音響結合された対側アレイトランスデューサを制御するステップとを含む。高エネルギー超音波及び低エネルギー超音波は時間インターリーブシーケンスで提供され得る。一部の実施形態では、閉塞位置に高エネルギー超音波を向けるよう同側アレイトランスデューサを制御するステップは、少なくとも安定キャビテーションを引き起こすことが可能な超音波圧力レベルを生成するステップを含み、閉塞位置に低エネルギー超音波を向けるよう対側アレイトランスデューサを制御するステップは、安定キャビテーションを引き起こすことが可能なレベル以下の超音波圧力レベルを生成するステップを含み得る。方法は、さらに、マイクロバブル補給期間中に高エネルギー超音波の生成を停止するよう同側アレイトランスデューサを制御するステップを含み、マイクロバブル補給期間中、対側アレイトランスデューサは音響プッシュパルスを生成し得る。一部の実施形態では、方法は、マイクロバブル補給期間中、閉塞位置の診断イメージングを実行するよう同側アレイトランスデューサを制御するステップを含み得る。一部の実施形態では、高エネルギー超音波は比較的低い周波数であり、低エネルギー超音波は比較的高い周波数である。

10

20

30

40

【 図 2 】

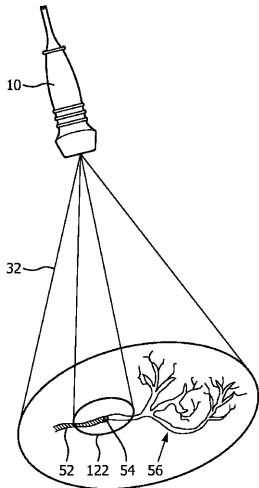


FIG. 2

【 図 3 b 】

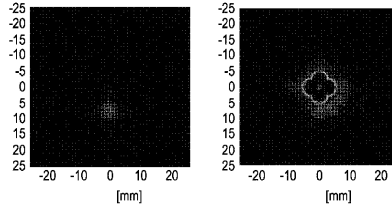


FIG. 3b

【 図 3 c 】

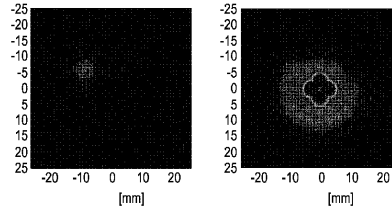


FIG. 3c

【 図 3 a 】

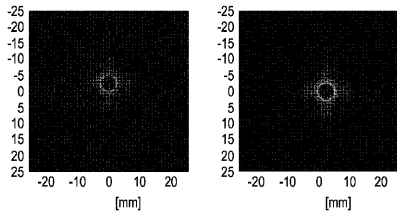


FIG. 3a

【 図 3 d 】

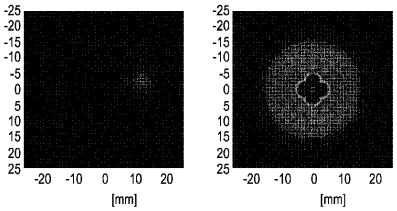


FIG. 3d

【 図 4 】

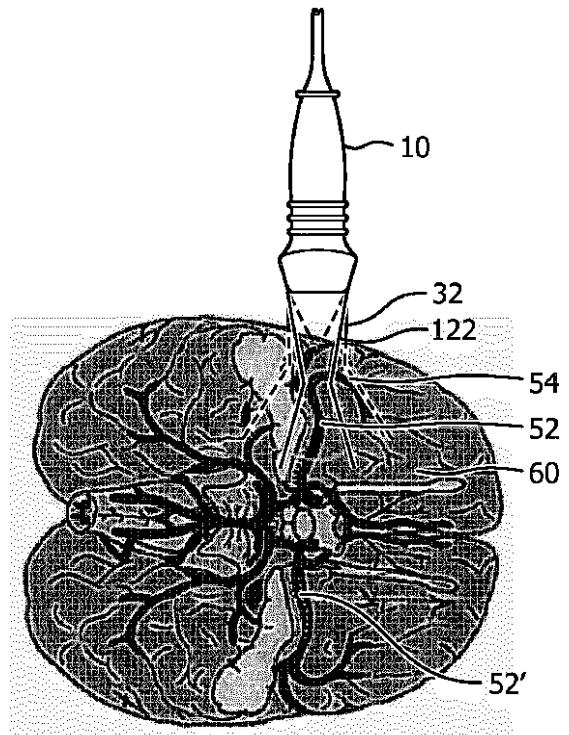


FIG. 4

【 図 6 】

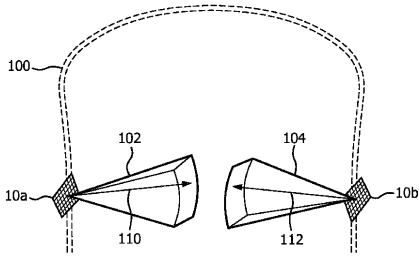


FIG. 6

【 図 8 】

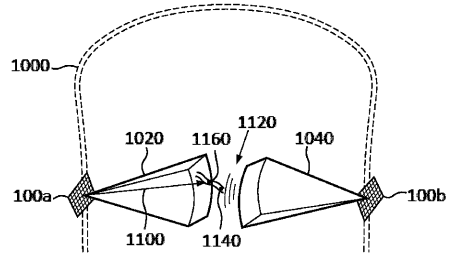


FIG. 8

【 図 7 】

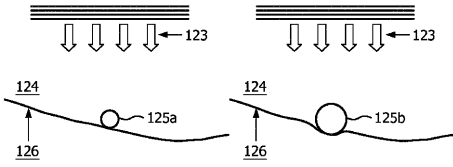


FIG. 7

【 図 9 】

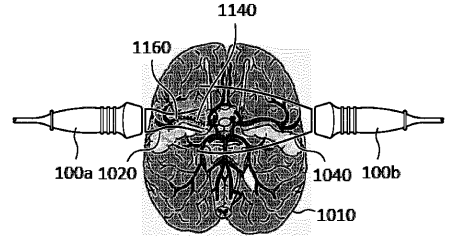


FIG. 9

【 図 1 】

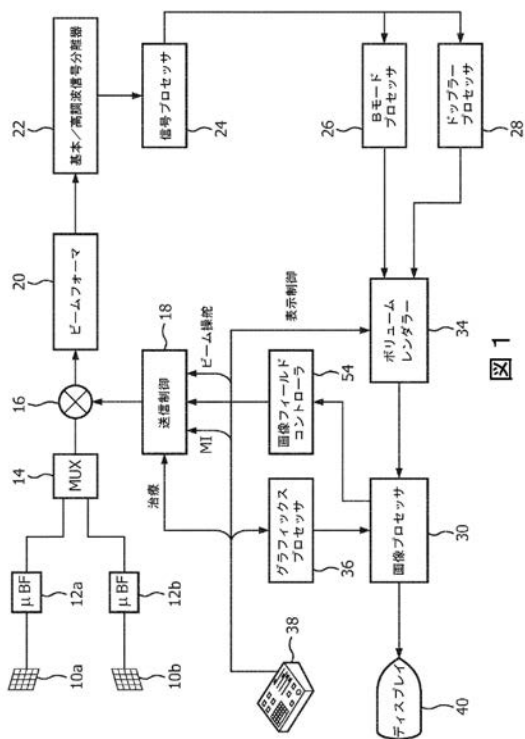


図 1

【 図 5 a 】

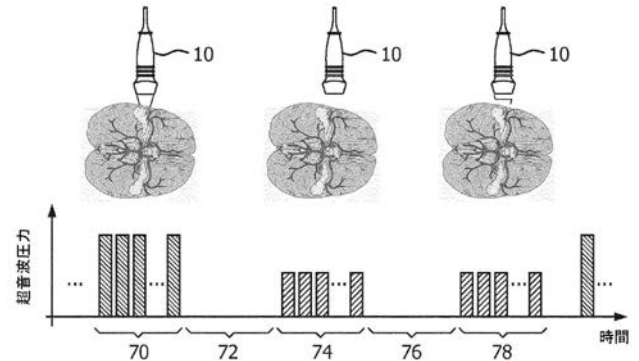


図 5 a

【 図 5 b 】

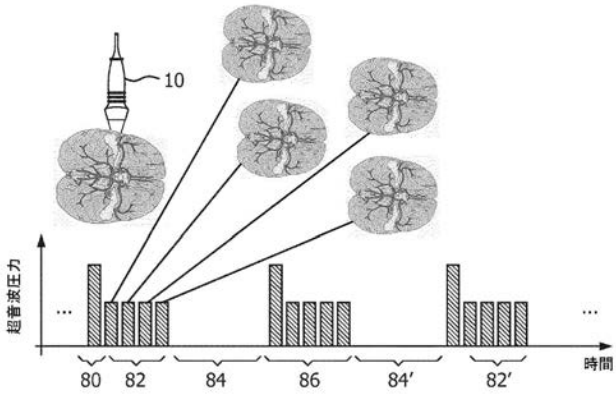


図 5 b

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2014/064052**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: **10-16**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2014/064052

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61N7/00 A61B8/08 ADD. A61B17/22		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61N A61B		
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) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2010/160780 A1 (SWAN WENDY [US] ET AL) 24 June 2010 (2010-06-24) paragraph [0001] paragraph [0014]; figure 1 paragraph [0024] paragraph 0021 - page 3 paragraph [0025] paragraph [0020]; figure 4 paragraph [0026] paragraph [0033] ----- -/--	1-9, 17-19
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier application or patent but published on or after the international filing date *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) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
7 October 2014		17/10/2014
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Ekstrand, Wilhelm

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2014/064052

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>WO 2007/058668 A1 (IMARX THERAPEUTICS INC [US]; UNGER EVAN C [US]) 24 May 2007 (2007-05-24) page 19, line 18 - line 28 paragraph [0106] page 2, line 27 - page 3, line 10 page 30, line 6 - line 13; figure 13 page 35, line 31 - page 36, line 27 page 23, line 26 - line 28 page 33, line 22 - line 31; figure 12</p>	1-9, 17-19
X	<p>CLOTILDE BALUCANI ET AL: "Ultrasound- and Microspheres-Enhanced Thrombolysis for Stroke Treatment: State of the Art", CURRENT CARDIOLOGY REPORTS, vol. 12, no. 1, 1 January 2010 (2010-01-01), pages 34-41, XP055095208, ISSN: 1523-3782, DOI: 10.1007/s11886-009-0082-0 column 3, paragraph 2 - paragraph 3 column 6, paragraph 4</p>	1,17
A	<p>DATABASE MEDLINE [Online] US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US; September 2005 (2005-09), BERTUGLIA SILVIA: "Increase in capillary perfusion following low-intensity ultrasound and microbubbles during postischemic reperfusion.", XP002718478, Database accession no. NLM16148481 abstract & CRITICAL CARE MEDICINE SEP 2005, vol. 33, no. 9, September 2005 (2005-09), pages 2061-2067, ISSN: 0090-3493</p>	1-9, 17-19
X	<p>US 2011/178444 A1 (SLAYTON MICHAEL H [US] ET AL) 21 July 2011 (2011-07-21) paragraph [0056]; figure 4 paragraph [0015] - paragraph [0016] paragraph [0006]</p>	1,3,4,9, 17,18
A	<p>US 2005/019744 A1 (BERTUGLIA SILVIA [IT]) 27 January 2005 (2005-01-27) paragraph [0024] paragraph [0001]</p>	1-9, 17-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/064052

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2010160780 A1	24-06-2010	CN 101500651 A EP 2051778 A2 EP 2255847 A1 JP 5336369 B2 JP 2010500085 A US 2010160780 A1 WO 2008017998 A2	05-08-2009 29-04-2009 01-12-2010 06-11-2013 07-01-2010 24-06-2010 14-02-2008
WO 2007058668 A1	24-05-2007	US 2007167765 A1 US 2008262350 A1 WO 2007058668 A1	19-07-2007 23-10-2008 24-05-2007
US 2011178444 A1	21-07-2011	US 2011178444 A1 US 2014243713 A1	21-07-2011 28-08-2014
US 2005019744 A1	27-01-2005	US 2005019744 A1 WO 2005013799 A2	27-01-2005 17-02-2005

International Application No. PCT/ EP2014/ 064052

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Claims Nos.: 10-16

Claim 10 refers to a method that includes the step "controlling an array transducer to direct an ultrasound wave at mid/high acoustic pressure to the site of an occlusion where VARs are present to stimulate clot lysis", which provides a substantial health risk when performed by a non-professional. Moreover, the claim explicitly claims a therapeutic end effect. Thus, according to Rule 39.1 (iv) PCT, no search is required to be carried out on claims 1-10 because they disclose a method for treatment of the human body by surgery and therapy. Further, according to Art 43bis.1 PCT and Rule 67.1 PCT, no international preliminary examination is required to be carried out on these claims.

フロントページの続き

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(74) 代理人 110001690

特許業務法人M & Sパートナーズ

(72) 発明者 パワーズ ジェフリー アール

アメリカ合衆国 10510 ニューヨーク州 ニューヨーク プリアクリフ マノアー ピーオー
ボックス 3001 フィリップス インテレクチュアル プロパティ アンド スタンダー
ズ

(72) 発明者 サイプ ラルフ

アメリカ合衆国 10510 ニューヨーク州 ニューヨーク プリアクリフ マノアー ピーオー
ボックス 3001 フィリップス インテレクチュアル プロパティ アンド スタンダー
ズ

(72) 発明者 シ ウィリアム タオ

アメリカ合衆国 10510 ニューヨーク州 ニューヨーク プリアクリフ マノアー ピーオー
ボックス 3001 フィリップス インテレクチュアル プロパティ アンド スタンダー
ズ

(72) 発明者 トランキュアート フランソワ

スイス連邦共和国 1228 シーエイチ-ブラン-レ-ズアット ルート ドゥ ラ ギャレーズ
31 ブラッコ スイス エス.アー.

(72) 発明者 ボーレン ヤニック

スイス連邦共和国 1228 ブラン-レ-ズアット ルート ドゥ ラ ギャレーズ 31 ブ
ラッコ スイス エス.アー.

(72) 発明者 ゴー エマヌエル ヤン マリエ

スイス連邦共和国 1228 ブラン-レ-ズアット ルート ドゥ ラ ギャレーズ 31 ブ
ラッコ スイス エス.アー.

(72) 発明者 ビエール エヴェリン

スイス連邦共和国 1228 ブラン-レ-ズアット ルート ドゥ ラ ギャレーズ 31 ブ
ラッコ スイス エス.アー.

(72) 発明者 イェン フェン

スイス連邦共和国 1228 ブラン-レ-ズアット ルート ドゥ ラ ギャレーズ ブラッコ
スイス エス.アー.

(72) 発明者 アルディーティ マルセル

スイス連邦共和国 1228 ブラン-レ-ズアット ルート ドゥ ラ ギャレーズ 31 ブ
ラッコ スイス エス.アー.

(72) 発明者 ヒヴェリン ヤン マーク ポール ロバート

スイス連邦共和国 1228 ブラン-レ-ズアット ルート ドゥ ラ ギャレーズ 31 ブ
ラッコ スイス エス.アー.

Fターム(参考) 4C160 JJ33 JJ36

4C601 DD03 DD11 DD15 FF16

专利名称(译)	用于超声治疗缺血性中风的装置和方法		
公开(公告)号	JP2016526976A	公开(公告)日	2016-09-08
申请号	JP2016522596	申请日	2014-07-02
[标]申请(专利权)人(译)	布拉科瑞士上课啊 皇家飞利浦电子股份有限公司		
申请(专利权)人(译)	布拉科瑞士上课啊. 皇家飞利浦NV哥德堡		
[标]发明人	パワーズジェフリーアール サイプラルフ シウィリアムタオ トランキュアートフランソワ ポーレンヤニック ゴーエマヌエルヤンマリエ ビエールエヴェリン イエンフェン アルディーティマルセル ヒヴェリンヤンマークポールロバート		
发明人	パワーズ ジェフリー アール サイプ ラルフ シ ウィリアム タオ トランキュアート フランソワ ポーレン ヤニック ゴー エマヌエル ヤン-マリエ ビエール エヴェリン イエン フェン アルディーティ マルセル ヒヴェリン ヤン-マーク ポール ロバート		
IPC分类号	A61N7/00 A61B8/14		
CPC分类号	A61B8/0833 A61B8/483 A61B8/5246 A61B17/22004 A61B2017/22008 A61N7/00 A61N2007/0039 A61N2007/0052 A61N2007/0078 A61N2007/0086 A61B2017/22007 A61N2007/0004		
FI分类号	A61N7/00 A61B8/14		
F-TERM分类号	4C160/JJ33 4C160/JJ36 4C601/DD03 4C601/DD11 4C601/DD15 4C601/FF16		
优先权	61/842402 2013-07-03 US 61/842404 2013-07-03 US 2013182062 2013-08-28 EP		
其他公开文献	JP6568057B2 JP2016526976A5		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

超声溶栓系统是中/高声压超声，其指向存在微泡的血栓位置，以在中风治疗过程中引起两个声压水平的超声处理，即微泡介导的溶栓。产生低声压超声辐射，该辐射指向血栓位置的外围区域，在该区域存在微泡，以促进周围组织的辐射和微血管再灌注。该系统同时在阻塞位置提供溶栓作用，并促进受阻塞影响的组织的再灌注。

