

(19) 日本国特許庁 (JP)

再 公 表 特 許 (A1)

(11) 国際公開番号

W02012/050086

発行日 平成26年2月24日 (2014. 2. 24)

(43) 国際公開日 平成24年4月19日 (2012. 4. 19)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 B 19/00 (2006.01)	A 6 1 B 19/00 5 0 2	4 C 1 6 0
A 6 1 B 18/00 (2006.01)	A 6 1 B 17/36 3 3 0	4 C 6 0 1
A 6 1 B 8/00 (2006.01)	A 6 1 B 8/00	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 20 頁)

出願番号	特願2012-538681 (P2012-538681)	(71) 出願人	000005108 株式会社日立製作所 東京都千代田区丸の内一丁目6番6号
(21) 国際出願番号	PCT/JP2011/073333	(74) 代理人	110000888 特許業務法人 山王坂特許事務所
(22) 国際出願日	平成23年10月11日 (2011.10.11)	(72) 発明者	川畑 健一 東京都国分寺市東恋ヶ窪一丁目280番地 株式会社日立製作所 中央研究所内
(31) 優先権主張番号	特願2010-229220 (P2010-229220)	(72) 発明者	浅見 玲衣 東京都国分寺市東恋ヶ窪一丁目280番地 株式会社日立製作所 中央研究所内
(32) 優先日	平成22年10月12日 (2010.10.12)	Fターム (参考)	4C160 JJ33 JJ36 JJ50 4C601 EE09 FF16 LL19
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		

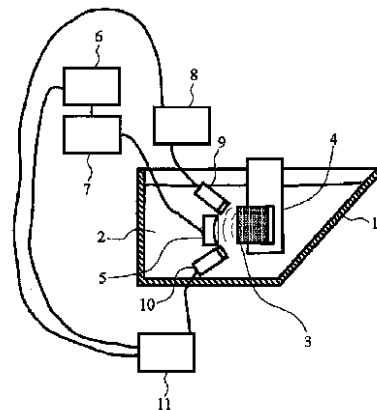
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生体模擬ファントムおよび校正装置

(57) 【要約】

集束超音波トランスデューサ (5) から照射される治療用超音波の強度を可視化するため、ハイドロゲルを母剤とし、タンパク変性指示薬 (3) および超音波照射時にタンパクの化学的変性を生じる化合物を含む、生体模擬ファントムを提供する。

【図1】



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

ハイドロゲルを母剤とし、タンパク変性指示薬および超音波照射時にタンパクの化学的変性を生じる化合物を含むことを特徴とする超音波治療用生体模擬ファントム。

【請求項 2】

前記超音波照射時にタンパクの化学的変性を生じる化合物が、同一の炭素原子に少なくとも二つ以上のハロゲン原子（塩素、臭素、ヨウ素のいずれか）が結合した構造を有し、かつ、タンパクに結合する官能基を含むことを特徴とする請求項 1 に記載の超音波治療用生体模擬ファントム。

【請求項 3】

前記タンパクに結合する官能基がアルコール性の水酸基あるいはイソチオシアネート、マレイミド、ヨードアセトアミド基の少なくとも一つであることを特徴とする請求項 2 に記載の超音波治療用生体模擬ファントム。

【請求項 4】

前記タンパク変性指示薬が、球状タンパクであることを特徴とする請求項 1 に記載の超音波治療用生体模擬ファントム。

【請求項 5】

乳化処理により安定化された気泡、難水溶性液体、固体の少なくとも一つをさらに含むことを特徴とする請求項 1 に記載の超音波治療用生体模擬ファントム。

【請求項 6】

ハイドロゲルを母剤とし、タンパク変性指示薬および超音波照射時にタンパクの化学的変性を生じる化合物を含むことを特徴とする超音波治療用生体模擬ファントムの変性領域を指標として用いる超音波治療用装置の強度校正装置。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、計測、診断、治療等に用いられる超音波装置から照射される超音波の治療域を表示するファントムおよび超音波装置の校正を行う装置に関する。

【背景技術】**【0002】**

近年、疾病の治療に関し、施術後の患者の生活の質(Quality Of Life)を重視する方向にあり、がんのような重篤な疾病においても従来よりも侵襲性の低い治療法への社会的ニーズが高まっている。現在、低侵襲治療として臨床で主に用いられているのは、内視鏡手術や腹腔鏡手術といった、管状のガイドを体内に挿入するもの、あるいはラジオ波焼灼治療といった針状の治療機器を体内に挿入するものであり、いずれも体内への機器の侵襲を伴うものである。これに対し、超音波は、波長と体内減衰の関係に基づき、体内への機器の挿入なしに体外から体内の1cm角ないしはそれ以下の領域に収束させることが可能である。この特性を利用し、侵襲性の低い超音波治療法の臨床応用が始まっている。現在最も臨床的に進んでいる超音波治療は、子宮筋腫および乳がんを対象とした、高強度収束超音波(HIFU)を照射して患部温度を数秒の間にタンパクの凝固温度以上に上昇させて患部組織を焼灼させるHIFU治療である。

【0003】

超音波を用いる治療においては、治療部位に超音波発生装置が接触していないため、画像診断装置等により治療が行われている部位をモニタリングする必要がある。また、より確実に選択的な治療を行うには、モニタリングに加え、事前に治療計画を立て、治療部位に適切な量の超音波が照射され、かつ治療部位以外へ不適切に多量の超音波が照射されないよう制御することも重要となる。

【0004】

超音波治療における治療計画の重要なステップとして、治療用セッティングを行った装置が、想定通りに動作するかどうかの確認がある。このような確認は、人体へ適用する前

10

20

30

40

50

に、生体を模擬でき、かつその内部に超音波照射により生じる生体効果の程度・範囲を表示できるよう構成された超音波ファントム（生体模擬体）へ超音波を照射し、結果を観察・解析することで目的が達せられる。

【 0 0 0 5 】

上述の超音波ファントムとしては、超音波のエネルギーそのものではなく、超音波により生じる二次的な作用を可視化するものが主に用いられている。例えば、非特許文献 1 に示されるような、可溶性のタンパクを指示剤として用い、超音波照射による温度上昇を検出するものが挙げられる。このファントムにおいては、タンパクが熱変性すると、凝固して分子同士が凝集するため、変性前に比べて散乱強度が大きくなり光学的な変化が生じること、特に白変が生じることを利用している。

10

【 先行技術文献 】

【 非特許文献 】

【 0 0 0 6 】

【 非特許文献 1 】 C Lafon et al. Proc. IEEE Ultrasonics Symposium pp.1295-1298 (2001)

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 7 】

従来用いられていた H I F U 治療用の生体模擬ファントムは、タンパクの変性に伴う白変を視認あるいは光学的手法により検出するものであるが、この白変に要する超音波強度が、実際に生体中で治療効果を得るのに必要な強度よりも高いことが問題であった。これは、ファントムの主成分が水であり生体組織よりも熱伝導度が高いことに起因している。この問題の解決のため、ファントムに超音波吸収性を高める物質を混合してファントムの感度を高める方法が試みられた。混合する物質としては、水に溶解、かつ、光学的に透明である必要があることから、もっぱら低分子アルコールが用いられてきた。しかしながら、このような低分子アルコールは沸点が水よりも低くかつタンパク変性作用があるため、保存性に難がある、あるいは光学的な透明度が低くなるという問題があった。

20

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 8 】

上記課題を解決するため、本発明によれば、ハイドロゲルを母剤とし、タンパク変性指示薬および超音波照射時にタンパクの化学的変性を生じる化合物を含むことを特徴とする超音波治療用生体模擬ファントムが提供される。

30

【 発明の効果 】

【 0 0 0 9 】

本発明のファントムは、波数の短いパルス超音波から連続波まで広い範囲に対応し、かつ異なる強度の超音波強度に感応して、照射された超音波の強度を可視化することができる。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 1 0 】

【 図 1 】 本発明の生体模擬ファントムの効果検証を行った実験系を示す図。

40

【 図 2 】 本発明の生体模擬ファントムに収束超音波を照射した後の光学像の一例を示す図。

【 図 3 】 本発明の生体模擬ファントムを 37℃ に保温した状態で強度を変化させて集束超音波を照射した際の変性領域の変化の一例を示す図。

【 図 4 】 本発明の生体模擬ファントムを 25℃ に保温した状態で強度を変化させて集束超音波を照射した際の変性領域の変化の一例を示す図。

【 図 5 】 アルブミン濃度を変化させて調製した本発明の生体模擬ファントムを 37℃ に保温した状態で強集束超音波を照射した際の変性領域の違いを示す一例の図。

【 図 6 】 気体成分、液体成分、あるいは固体成分を共存させて調製した本発明の生体模擬ファントムを 37℃ に保温した状態で強集束超音波を照射した際の、各成分の濃度が変性

50

領域に及ぼす影響を示す一例の図。

【図 7】本発明の超音波ファントムの一実施例の外枠を示す図。

【図 8】本発明の超音波ファントムの一実施例のファントム本体ゲルを示す図。

【図 9】本発明の超音波ファントムと組み合わせて用いる超音波治療装置の校正装置の一例を示す図。

【発明を実施するための形態】

【0011】

本発明では、ハイドロゲルを母剤とし、タンパク変性指示薬および超音波照射時にタンパクの化学的変性を生じる化合物を含むことを特徴とする超音波治療用生体模擬ファントムを提供する。

10

【0012】

上述の超音波照射時にタンパクの化学的変性を生じる化合物としては、例えば、同一の炭素原子に少なくとも二つ以上のハロゲン原子（塩素、臭素、ヨウ素のいずれか）が結合した構造を有し、かつ、タンパクに結合する官能基を含むものを用いる。

【0013】

上記タンパクに結合する官能基としては、例えば、アルコール性の水酸基あるいはイソチオシアネート、マレイミド、ヨードアセトアミド基の少なくとも一つを用いる。上記タンパク変性指示薬として、例えば、球状タンパクを用いる。

【0014】

また、上記超音波治療用生体模擬ファントムは、乳化処理により安定化された気泡、難水溶性液体、固体の少なくとも一つをさらに含んでもよい。

20

【0015】

また、本発明によれば、超音波治療用生体模擬ファントムの変性領域を指標として用いる超音波治療用装置の強度校正装置を提供できる。超音波治療用生体模擬ファントムとしては、ハイドロゲルを母剤とし、タンパク変性指示薬および超音波照射時にタンパクの化学的変性を生じる化合物を含むものを用いる。

【0016】

また、本発明では、タンパクに親和性を有する官能基、および、超音波照射時にタンパクの化学的変性を生じる分子構造をそれぞれ一つ以上有する感度向上物質を含んで構成される生体模擬ファントムを提供することができる。タンパクに親和性を有する官能基としては、アルコール性の水酸基あるいはタンパクのアミノ酸残基に親和性を有する官能基の少なくともひとつを含むことが好ましい。タンパクのアミノ酸残基に親和性を有する官能基としては、イソチオシアネート、マレイミド、ヨードアセトアミドが特に好ましいが、感度向上物質の水溶性を妨げなければ特に制限はない。また、上記感度向上物質の超音波照射時にタンパクの化学変性を生じる分子構造としては炭素 - ハロゲン結合を含むことが好ましい。特に、一つの炭素が 2 つ以上の炭素 - ハロゲン結合を含むことが好ましい。

30

【0017】

なお、本発明における生体模擬ファントムにおいては、生体内の模擬する部位に応じた付加的成分を含むことができる。例えば脂肪の多い部位を模擬する際には脂肪球、気泡の多い組織を模擬する場合には安定化された気泡、骨等の固体の多い部位を模擬するには金属および非金属粒子などを含むことが可能である。

40

【0018】

また、本発明によれば、前述の生体模擬ファントムを光学的なタンパク変性検出機構を備えた容器に保定し、治療用超音波の照射条件と同期してファントムの光学的変化を測定できるよう構成され、あらかじめ設定された校正値に基づき、超音波治療装置が治療に使用可能な状態であるかどうかを判断する機構を有する超音波治療装置校正装置を提供できる。また、本発明における超音波治療装置校正装置は、あらかじめ設定された校正値と超音波出力との相違の程度をユーザに示すあるいは超音波治療を阻止する機構を有することを特徴とする。

【0019】

50

本発明による超音波ファントムは、波数の短いパルス超音波から連続波まで広い範囲に対応し、かつ異なる強度の超音波強度に感応して照射された超音波の強度を可視化することができる。また、本発明による超音波治療装置校正装置によれば、従来のように温度を体温程度に高くすることなく、かつ安定に超音波治療装置の強度の校正を行うことができる。

【0020】

発明者らは、下記のように種々の検討を行った結果、上記発明に至った。すなわち、従来の超音波ファントムにおいて、超音波強度の条件などが生体と異なるのは、生体とハイドロゲルとで熱伝導が異なるためである。しかし、ハイドロゲル以外を基剤とすると、透明でありかつ音響特性を生体が近いという特性を実現することが実際上困難である。このため、従来は生体よりも感度の悪いファントムしか得ることができなかった。この問題の解決のため詳細に検討を行った結果、ファントムにおいては、超音波照射によるタンパク変性が可逆的であり、せっかく変性しても元に戻ってしまうために感度が低いことがわかった。このため、我々は、ファントム中で不可逆的にタンパク変性を生じる方法の探索を行い、これまでと変性を生じる方式を変更することとした。具体的には、これまで温度上昇により熱変性が生じた部位を可視化する方式であったものを、熱変性と化学的変性との総和を指示する方式とするものである。このような方式変更によれば、熱伝導度が生体よりも高いハイドロゲル中においても熱的変性により生じた可逆的な変性を化学的な変性により不可逆的な変性に変え、結果的に従来よりも低い超音波強度で生体と同等の変性を生じせしめることが可能となり、より生体模擬精度を高めることができる。このような効果により、化学的変性を用いることで、生体模擬ファントムに超音波照射を行う際の温度を従来よりも低く設定することも可能となる。このため、本発明における生体模擬ファントムを用いて超音波治療装置の校正を行う際には、ファントム加熱に要する時間が短いため、より迅速な計測が可能である。

10

20

30

【0021】

以上のような化学的変性を生じるには、ハイドロゲルを主剤とし、それに変性指示剤である可溶性タンパク、さらに化学的変性を生じる物質を混合した構成をとればよい。このような化学的変性を生じる物質に要求される特性は、1) 単体では化学的変性を生じる効果が低い、2) 超音波照射時のみに化学的変性を生じる物質を生成する、3) タンパク質と親和性が高い、という三つである。特にこの1)と2)とを同時に満たす構造に関してはこれまでに知見がほとんど得られていなかったため、今回探索を行い、必要な構造を明らかにした。様々な予備検討を行った結果、炭素—ハロゲン結合を有する化合物であれば、目的を達成できることが明らかになった。これは、炭素 - ハロゲン結合に超音波照射が行われた際に、結合がはずれてハロゲン原子ラジカルが生成することが原因である。このハロゲン原子ラジカルがタンパクのアミノ酸同士の結合と反応することにより、タンパクの三次元構造が変化し、変性を生じる。

【0022】

以下に本発明の試験例および実施例を具体的に説明するが、本発明はこれら実施例に限られるものではない。

【0023】

まず、炭素 - ハロゲン結合を有する化合物を含む生体模擬ファントムを調製し、特性評価を行った。その結果について説明する。

【0024】

(1) ファントムの調製

以下の作業は全て4 において行った。化学変性剤および牛血清アルブミン15%を含む溶液86 . 5 ml とアクリルアミド40%溶液(アクリルアミド：ビスアクリルアミド=39：1)25 ml とをよく混合し、脱気した後、直方体型容器に流し込む。スターラーにてゆるやかに攪拌しながら、過硫酸アンモニウム10%溶液7 . 5 ml およびN,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン10 ml をすばやく添加し、均一に混ざったら、攪拌を停止し、スターラーバーを除去して直方体容器にカバーをして20分間放置する。以上の操作

40

50

により、ほぼ透明なゲルを調製し、生体模擬ファントムとして使用した。

【0025】

また、上記組成から化学変性剤（抱水クロラル）を除いたゲルを調製し、対照ファントムとして使用した。

【0026】

（2）試験に用いた実験系

以降に示す試験例は、図1に示す実験系を用いて行ったものである。アクリル製の水槽1に脱気水2を満たし、図示されない水温調整器および温度計によって水温を37あるいは25に保つ。この水槽の中に、上述のファントム調製法（1）に従って調製した生体模擬ファントム3あるいは対照ファントムを厚さ0.03mmのポリエチレン袋に入れた状態でホルダー4により収束超音波トランスデューサ5の焦点位置に固定する。トランスデューサ5は波形発生器6および信号増幅器7と接続されている。また、ファントム3の位置を確認するために、超音波診断装置8および診断プローブ9が水中に配置されている。さらに、超音波照射によるファントムの光学的変化を観察するためのカメラ10がファントム3の映像を取得できる位置に配置されている。波形発生装置6、超音波診断装置8、およびカメラ10は制御用コンピュータ11と接続されており、波形発生装置6からの超音波照射に同期してカメラ10の映像が取り込まれるよう設定されてある。

【0027】

（3）ファントム中の変性領域の算出

以降に示す試験におけるファントム中の変性領域の算出は以下の手順により行った。

【0028】

（3-1）動画からの静止画の切り出し

AVI形式で記録された動画の中から超音波照射中の部分を選択し、さらにそれらをグレースケールに変換した後、BMP形式の静止画群に切り出す。

【0029】

（3-2）差分像作成および二値化

（3-1）にて得られた各静止画の各ピクセル輝度から、超音波照射の輝度を差し引いた差分像を作成し、さらに、予備検討により求めた閾値よりも高い輝度差分を有するピクセルを白、それ以外のピクセルを黒とする二値化処理を行う。

【0030】

（3-3）回転軸決定

二値化処理を行った各画像のピクセル値を超音波の照射方向に積算し、最も高い値を示す部位を変性が生じた中心軸とする。

【0031】

（3-4）積分処理

上記中心軸を中心に、回転対称を仮定して積分処理を行う。なお、あらかじめ求めておいた隣接ピクセル間の画像内での実際の距離（ミリメートル単位）を適用することで、積分処理結果が立法ミリメートル単位となるようにする。

【0032】

（4）共存用液体成分、ならびに、共存用固体成分の調製

温度を4に保った状態で以下の成分と一緒に混合し、そして20mlのリン酸バッファ（pH=7.4）をゆっくり添加しながら、ULTRA-TURRAX T25（Janke & Kunkel, Staufen Germany）中にて9500rpmで氷温にて1分間ホモジナイズし、エマルションを得た。

グリセロール	2.0 g
α-トコフェロール	0.02 g
コレステロール	0.1 g
レシチン	1.0 g
共存成分（シリコーン油、あるいは二酸化チタン微粒子）	2 g

【0033】

このエマルションを、Emulsiflex-C5 (Avestin, Ottawa Canada) 中で 20 MPa にて高圧乳化処理を 1 分間行い、5 ミクロンのメンブレンフィルターによりろ過した。

【0034】

上記共存成分として、難水溶性液体であるシリコン油を含むエマルションを共存用液体成分と呼び、上記共存成分として、固体である二酸化チタン微粒子を含むエマルションを共存用固体成分と呼ぶ。

【0035】

(5) 共存用気体成分の調製

10 ml 用バイアルに 3 % の triton-X 100 溶液を 5 ml 入れ、キャップをしてシールした状態で超音波洗浄機にて 15 分間処理を行い得られた懸濁液 2 ml を (4) の共存成分の代わりに用い、(4) と同様の処理を行うことで調製した。得られたエマルションを共存用気体成分と称する。

【0036】

< 試験例 1 > 音響強度を変えて超音波を照射した際の効果 (37 での検討)

化学変性剤として、抱水クロラル 0.2 M を用い、上述のファントム調製法 (1) に従ってファントムを調製した。

【0037】

図 1 に示す実験系を用い、37 に保温した状態で、直径 4.8 mm、F 数 1.0 の収束超音波トランスデューサ 5 をファントム 3 に密着させ、音響強度を 0 から 1400 W/cm² まで変化させて 1.1 MHz の超音波を 15 秒間照射した。

【0038】

超音波照射後ファントムの概観の一例を図 2 に示す。図 2 は、上記算出方法 (3-1) および (3-2) により二値化したものである。超音波の焦点部位が、フットボール状に白くなっていることが分かる。これが変性領域である。この変性領域を上記処理方法 (3-3)、(3-4) により立法ミリメートル単位で算出し、超音波強度に対する依存性を求めた結果の一例を図 3 に示す。図 3 中、化学変性剤である抱水クロラルを含む本発明のファントムの結果と、化学変性剤を含まない対照ファントムの結果とを併せて示してある。図 3 によれば、化学変性剤の効果は顕著である。化学変性剤が含まれない対照ファントムは、変性が生じない最大強度は 600 W/cm² であるのに対し、化学変性剤を含む本発明のファントムは、変性が生じない最大強度は 400 W/cm² まで低下している。

【0039】

変性に必要な強度以上の超音波照射を行った場合には、いずれの強度においても、化学変性剤が入っている本発明のファントムは、変性領域が対照ファントムよりも大きくなっている。例えば 1400 W/cm² の強度においては、本発明のファントムは、対照ファントムの約 2.5 倍の体積が変性している。変性している体積が大きいほど、目視による確認が容易であると共に、定量化を行う際の誤差が小さくなるため、化学変性剤を封入した本発明のファントムが、化学変性剤を含まない対照ファントムよりも効果が大きいことは、図 3 より明らかである。

【0040】

なお、超音波周波数を 1 ~ 6 MHz まで変化させて同様の実験を行ったところ、図 3 と同様に、化学変性剤を共存させている本発明のファントムの方が、対照ファントムよりも変性に必要な超音波強度を低下させることができ、また、超音波強度が高いほど変性領域が多くなる傾向が見られることがわかった。

【0041】

また、化学変性剤として、抱水クロラルに代えて、2,3-ジブロモプロピオン酸、N-トリクロロメチルチオマレイミド、トリクロロアセチルイソチオシアネートを用いた場合も上記結果と同様であった。

【0042】

< 試験例 2 > 音響強度を変えて超音波を照射した際の効果 (室温での検討)

化学変性剤として抱水クロラル 0.2 M を用い、上述のゲル調製法 (1) に従ってファントムを調製した。

【0043】

図 1 に示す実験系を用い、25 に保温した状態で、直径 48 mm、F 数 1.0 の収束超音波トランスデューサ 5 をファントム 3 に密着させ、音響強度を 0 から 1400 W/cm² まで変化させて 1.1 MHz の超音波を 15 秒間照射した。

【0044】

上記算出方法 (3) により変性領域を立法ミリメートル単位で算出し、超音波強度に対する依存性を求めた結果の一例を図 4 示す。図 4 中、化学変性剤である抱水クロラルを封入した本発明のファントムの結果と、化学変性剤を有しない対照ファントムの結果と、さらには、化学変性剤を有しない対照ファントムを 37 に加温して実験を行った場合の結果とを併せて示してある。図 4 によれば、室温 (25) においても化学変性剤の効果は顕著であり、まず、変性に必要な超音波強度が、800 W/cm² から 600 W/cm² に有意に低下していることがわかる。

【0045】

さらに、変性に必要な強度以上の超音波照射を行うと、いずれの強度においても化学変性剤が入っている本発明のファントムは、対照ファントムよりも変性領域が大きくなっている。例えば 1400 W/cm² の強度においては、本発明のファントムは、化学変性剤が入っていない対照ファントム (25) に比べ、約 2.5 倍大きい体積が変性している。変性している体積が大きいほど、目視による確認が容易であると共に、定量化を行う際の誤差が小さくなるため、化学変性剤を封入した本発明のファントムが、化学変性剤を含まない対照ファントムよりも効果が大きいことは図 4 より明らかである。特に、本試験例 2 は室温での検討であることから、実験系の水槽 1 を加温する必要がなく、実験系ならびに実験作業の簡便化を図ることができる。

【0046】

なお、超音波周波数を 1 ~ 6 MHz まで変化させて同様の実験を行ったところ、図 4 と同様に、化学変性剤を共存させている本発明のファントムの方が、対照ファントムよりも変性に必要な超音波強度を低下させることができ、また、超音波強度が高いほど変性領域が多くなる傾向が見られることがわかった。

【0047】

また、化学変性剤として、抱水クロラルに代えて、2,3-ジブロモプロピオン酸、N-トリクロロメチルチオマレイミド、トリクロロアセチルイソチオシアネートを用いた場合も上記結果と同様であった。

【0048】

< 試験例 3 > 指示剤濃度を変えて超音波を照射した際の効果

化学変性剤として抱水クロラル 0.2 M を用い、アルブミン濃度を変更して上述のファントム調製法 (1) に従ってファントムを調製した。図 1 に示す実験系を用い、このファントムを 37 あるいは 25 に保温した状態で、直径 48 mm、F 数 1.0 の収束超音波トランスデューサ 5 を本発明のファントム 3 に密着させ、音響強度を 1000 W/cm² まで固定し、1.1 MHz の超音波を 15 秒間照射した。

【0049】

本発明のファントムの変性領域を上記算出方法 (3) により、立法ミリメートル単位で算出し、ファントム中のアルブミン濃度に対する依存性を求めた。この結果の一例を図 5 に示す。

【0050】

図 5 によれば、化学変性剤の効果は、アルブミン濃度に依存して変化することがわかる。37 および 25 いずれの温度においても、アルブミン濃度が高いほど、変性領域は大きくなっている。この結果から、本発明におけるファントムは、模擬したい部位の特性に合わせて変性領域を変化させることが可能であることがわかる。

【0051】

なお、超音波周波数を1～6MHzまで変化させて同様の実験を行ったところ、図5と同様にアルブミン濃度を高くするほど変性領域の大きさが大きくなる効果が確認できた。

【0052】

また、化学変性剤として、抱水クロラルに代えて、2,3-ジブロモプロピオン酸、N-トリクロロメチルチオマレイミド、トリクロロアセチルイソチオシアネートを用いた場合にも上記傾向と同様であった。

【0053】

<試験例4> 気体、液体、固体成分を共存させた場合

化学変性剤として抱水クロラル0.2Mを用い、上記(4)ならびに(5)に従って調製した共存用液体成分、共存用固体成分、および、共存用気体成分のいずれかを最終濃度で25%あるいは50%含むように量を調整して添加し、上記(1)のファントム調製法に従ってファントムを調製した。

10

【0054】

図1に示す実験系を用い、ファントムを37℃に保温した状態で、直径48mm、F数1.0の収束超音波トランスデューサ5をファントム3に密着させ、音響強度を1000W/cm²で固定し、1.1MHzの超音波を15秒間照射した。

【0055】

上記処理方法(3)により、変性領域を立法ミリメートル単位で算出し、ファントム中の共存用気体成分、共存用液体成分、あるいは共存用固体成分の濃度に対する依存性を求めた。その結果の一例を図6に示す。図6によれば、気体、液体、固体各成分を加えた(共存させた)場合でも、変性体積は加えない場合とほぼ変わらず、化学変性剤の効果が、これら共存物質が存在しても損なわれないことがわかる。この結果から、本発明のファントムにおいては、模擬したい対象臓器に応じて気体、液体、あるいは固体を共存させても変性を可視化する機能が損なわれないことがわかる。

20

【0056】

また、超音波周波数を1～6MHzまで変化させて同様の実験を行ったところ、図6と同様に、気体、液体、固体各成分を加えた場合でも変性体積はほぼ変わらないことを確認できた。

【0057】

また、化学変性剤として、抱水クロラルに代えて、2,3-ジブロモプロピオン酸、N-トリクロロメチルチオマレイミド、トリクロロアセチルイソチオシアネートを用いた場合にも同様の結果が得られた。

30

【0058】

以上の試験1～4により、本発明における生体模擬ファントムの有効性が示された。以下、実際に用いる場合の実施例について説明する。

【0059】

<実施例1> 超音波生体作用評価用ファントムの実施例

以下、本発明の一実施例について、図7を用いて説明する。

【0060】

図7は、ファントムの外枠を示す図である。外枠本体14、超音波照射用音響窓15、超音波照射結果観察用窓16、超音波反射防止層17からなる。使用時には、この外枠の内部に、上記(1)に従って調製されたファントム本体、あるいは、上記(1)の調製方法に上記(4)ならびに(5)に従って調製した共存用液体成分、共存用固体成分、および、共存用気体成分のいずれかを添加して調製されたファントム本体を封入して、ファントムとして用いる。

40

【0061】

ファントムとしての使用時は、評価対象となる超音波照射源を超音波照射用音響窓15に密着させ超音波を照射し、超音波照射結果観察用窓16より結果を観察する。超音波照射源と超音波照射用音響窓15とを密着させられない場合、ファントムおよび超音波照射源を水槽に入れて超音波を照射することもできる。また、超音波照射用音響窓16と超音

50

波照射源との間を音響ゼリーなどの音響カップリング剤で満たして照射することもできる。

【 0 0 6 2 】

なお、ファントムの外枠に入れるファントム本体の特性は必ずしも均質である必要はなく、例えば図 8 に示されるように複数に分け、それぞれ気泡混合ファントム 1 8 - 1、液体混合ファントム 1 8 - 2、および固体混合ファントム 1 8 - 3 を用いるといった具合に、異なる模擬対象を有するファントム 1 8 を一つの外枠に入れて用いることもできる。ここで気泡混合ファントム 1 8 - 1 とは、共存用気体成分を含有するファントムであり、液体混合ファントム 1 8 - 2 とは、共存用液体成分を含有するファントムであり、固体混合ファントム 1 8 - 3 とは、共存用固体成分を含有するファントムである。

10

【 0 0 6 3 】

< 実施例 2 > 超音波治療装置の校正装置の実施例

以下、図 9 を用いて本発明の一実施例について説明する。

【 0 0 6 4 】

本実施例における超音波治療装置の校正装置は、ファントム保持部 1 9、温度調整部 2 0、温度調整制御部 2 1、ファントム撮影部 2 2、装置制御部 2 3、治療装置とのインターフェース部 2 4 とを備えて構成される。

【 0 0 6 5 】

ファントム保持部 1 9 は、図 7 に示されるような外枠に封入されたファントムを保持し、超音波の照射を受けることができるようにする。温度調整部 2 0 は、2 0 から 4 0 の範囲でファントム保持部 1 9 内に置かれたファントムの温度を制御できるよう構成されている。温度調整部 2 0 は、温度調整制御部 2 1 により制御される。ファントム撮影部 2 2 は、ファントム全体を撮影できるよう構成されており、撮影結果は装置制御部 2 3 に転送される。装置制御部 2 3 は、温度調整制御部 2 0 およびファントム撮影部 2 2 の制御を行い、かつファントム撮影部 2 2 により撮影されたファントム画像を保持し、2 値化、差分、重ね合わせなどの画像処理を行えるよう構成されている。治療装置とのインターフェース部 2 4 は、治療装置と接続され、照射する超音波の条件を治療装置から受け取り、装置制御部 2 3 に転送する機能と、超音波照射後のファントムの変性領域および変性中心位置などのファントムに関する情報を装置制御部 2 3 から受け取り、治療装置に転送する機能とを有する。さらに、あらかじめパラメータを入力しておくことにより、変性領域および変性中心位置が設定された範囲に入っているかどうかに関する情報を治療装置に転送できるよう設定する機能、および、得られた結果が設定された範囲外で合った場合に警告を発する機能、あるいは、治療装置の超音波照射を行えなくする機能を有するように構成することもできる。

20

30

【 0 0 6 6 】

本実施例における校正装置は、例えば、以下のような手順で用いられる。まず、治療する患部の診断画像などを元に立てられた治療計画において、治療用超音波の照射位置、各地点での照射時間などの条件が決定される。治療の実施に際して、患部への超音波照射を行う直前に、患部の形態および性状に合わせたファントムを、本発明における校正装置のファントム保持部 1 9 に保持し、治療と全く同じ条件で超音波照射を行う。変性領域が想定した範囲に入っている場合には治療を開始し、そうでない場合には、治療装置の異常についてメンテナンスを行う。

40

【 符号の説明 】

【 0 0 6 7 】

- | | |
|---|---------------|
| 1 | 水槽 |
| 2 | 脱気水 |
| 3 | 生体模擬ファントム |
| 4 | ホルダー |
| 5 | 収束超音波トランスデューサ |
| 6 | 波形発生器 |

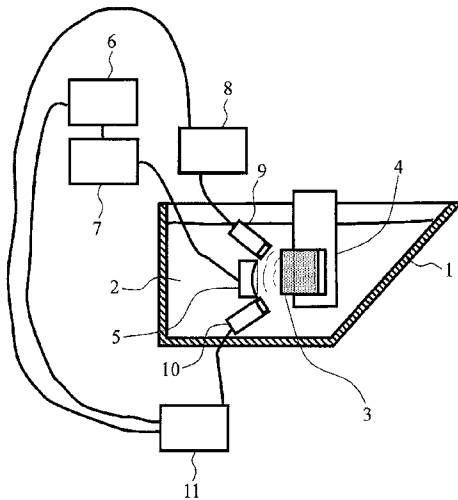
50

- 7 信号増幅器
- 8 超音波診断装置
- 9 診断プローブ
- 10 カメラ
- 11 制御用コンピュータ
- 14 ファントム外枠本体
- 15 音波照射用音響窓
- 16 超音波照射結果観察用窓
- 17 超音波反射防止層
- 18 外枠に封入される生体模擬ファントムの例
- 19 ファントム保持部
- 20 温度調整部
- 21 温度調整制御部
- 22 ファントム撮影部
- 23 装置制御部
- 24 治療装置とのインターフェース部

10

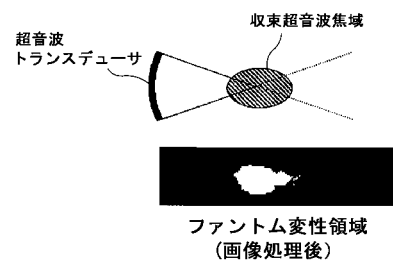
【図1】

図1

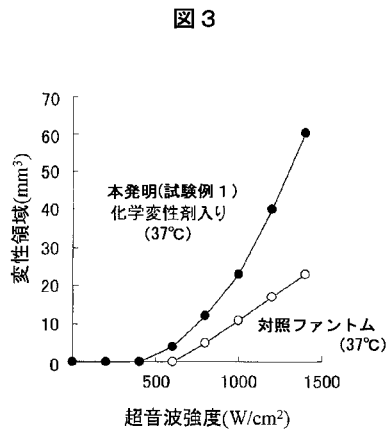


【図2】

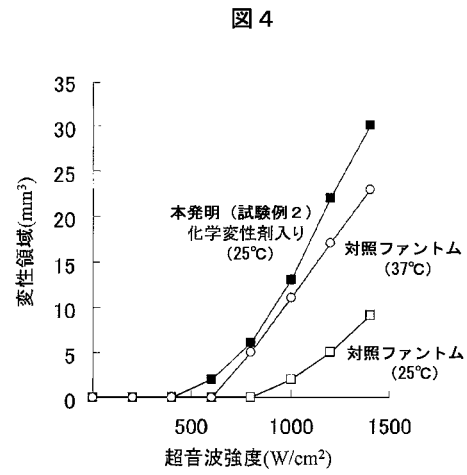
図2



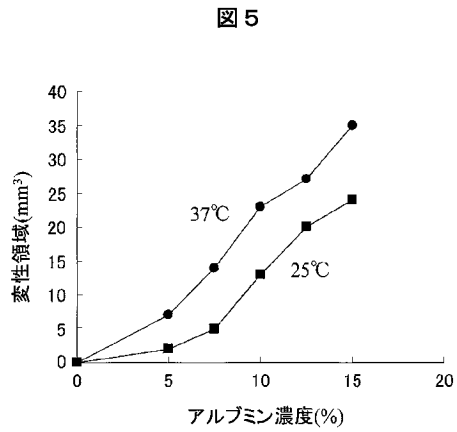
【 図 3 】



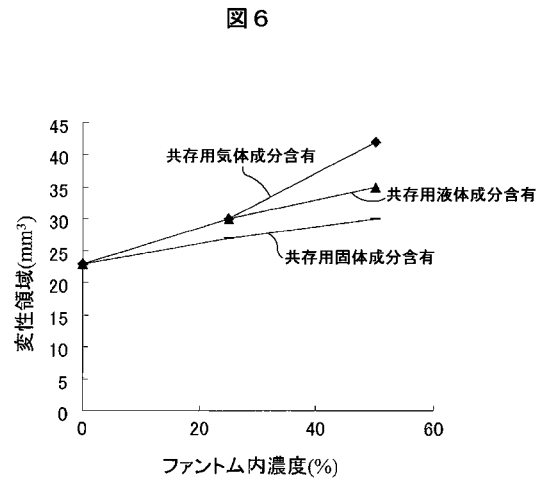
【 図 4 】



【 図 5 】

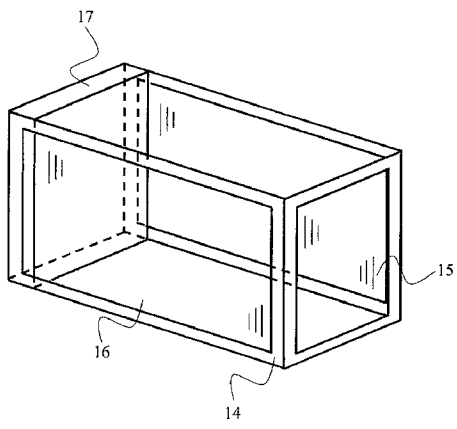


【 図 6 】



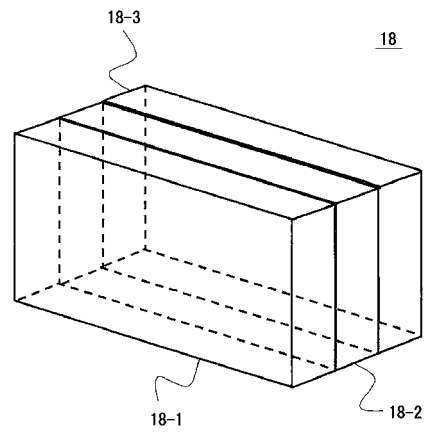
【 図 7 】

図 7



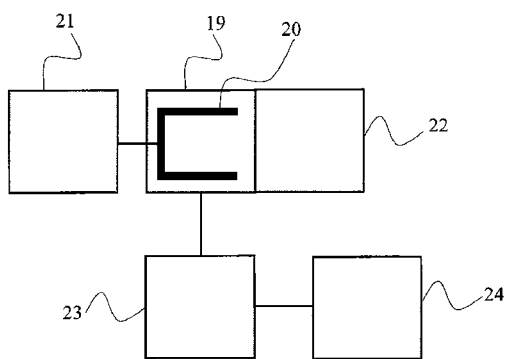
【 図 8 】

図 8



【 図 9 】

図 9



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/073333

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61B19/00 (2006.01) i

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)

A61B19/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2011
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2011	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2011

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 4-332541 A (Hitachi, Ltd.), 19 November 1992 (19.11.1992), paragraphs [0008] to [0011], [0027] (Family: none)	1-3, 5, 6

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ 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
28 November, 2011 (28.11.11)Date of mailing of the international search report
13 December, 2011 (13.12.11)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/073333

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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: 4
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:
(See extra sheet for details.)

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:

The invention of claim 1 is disclosed by document JP 4-332541 A (Hitachi, Ltd.) and, therefore, makes no contribution over the prior art. Thus, it cannot be considered as a special technical feature in the meaning within the second sentence of PCT Rule 13.2. It does not appear that there is any technical relationship, in the meaning within PCT Rule 13, to the inventions of claims 2-5 which depend on claim 1.

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 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/JP2011/073333

Continuation of Box No.II-2 of continuation of first sheet(2)

Although "the indicator of protein denaturation is a spherical protein" appears in claim 4, the description discloses no particular example of the spherical protein. Thus, claim 4 is neither disclosed in the meaning within PCT Article 5 nor supported by the disclosure of the description in the meaning within PCT Article 6. Even though the common technical knowledge at the point of the application is taken into consideration, moreover, it does not comply with the requirement of clearness under PCT Article 6.

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP2011/073333									
A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） Int.Cl. A61B19/00(2006.01)i											
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） Int.Cl. A61B19/00											
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2011年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2011年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2011年</td> </tr> </table>				日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2011年	日本国実用新案登録公報	1996-2011年	日本国登録実用新案公報	1994-2011年
日本国実用新案公報	1922-1996年										
日本国公開実用新案公報	1971-2011年										
日本国実用新案登録公報	1996-2011年										
日本国登録実用新案公報	1994-2011年										
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）											
C. 関連すると認められる文献											
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号									
X	JP 4-332541 A（株式会社日立製作所）1992.11.19, [0008]-[0011], [0027]（ファミリーなし）	1-3, 5, 6									
☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。											
<table border="0"> <tr> <td> * 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 </td> <td> の日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献 </td> </tr> </table>				* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	の日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献						
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	の日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献										
国際調査を完了した日 28.11.2011		国際調査報告の発送日 13.12.2011									
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ISA/JP） 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官（権限のある職員） 二階堂 恭弘 電話番号 03-3581-1101 内線 3346	31 3118								

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2011/073333

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求項 _____ は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
つまり、
2. ☒ 請求項 4 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
詳細については、特別ページを参照のこと。
3. ☐ 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるときの国際調査機関は認めた。

請求項1に係る発明は、文献JP 4-332541 A（株式会社日立製作所）に開示されており、先行技術に対する貢献がないことから、PCT規則13.2第2文の意味における特別な技術的特徴に該当せず、請求項1に従属する請求項2～5に係る発明の間に、PCT規則13の意味における技術的な関連を見いだすことはできない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

様式PCT/ISA/210（第1ページの続葉（2））（2009年7月）

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2011/073333

請求項4には、「タンパク変性指示薬が、球状タンパクである」と記載されているが、明細書には球状タンパクとして具体的なものが一切記載されていないから、PCT第5条の意味での開示を欠き、また、PCT第6条の意味での明細書の開示による裏付けを欠いている。さらに、出願時の技術常識を勘案してもPCT第6条における明確性の要件を欠いている。

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, MD, 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, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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, IS, JP, KE, KG, KM, 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, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN

(注) この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。

专利名称(译)	仿生体模和校准装置		
公开(公告)号	JPWO2012050086A1	公开(公告)日	2014-02-24
申请号	JP2012538681	申请日	2011-10-11
[标]申请(专利权)人(译)	株式会社日立制作所		
申请(专利权)人(译)	株式会社日立制作所		
[标]发明人	川畑健一 浅見玲衣		
发明人	川畑 健一 浅見 玲衣		
IPC分类号	A61B19/00 A61B18/00 A61B8/00		
CPC分类号	A61N7/02 A61B2017/00712		
FI分类号	A61B19/00.502 A61B17/36.330 A61B8/00		
F-TERM分类号	4C160/JJ33 4C160/JJ36 4C160/JJ50 4C601/EE09 4C601/FF16 4C601/LL19		
优先权	2010229220 2010-10-12 JP		
其他公开文献	JP5653447B2		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

为了可视化从聚焦超声换能器 (5) 发射的治疗性超声波的强度，水凝胶被用作基础材料，并包含蛋白质变性指示剂 (3) 和在超声波照射过程中引起蛋白质化学变性的化合物。 提供仿生幻影。

