

(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2013-515587

(P2013-515587A)

(43) 公表日 平成25年5月9日(2013.5.9)

(51) Int.Cl.

A 61 B 8/08 (2006.01)

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 未請求 (全 25 頁)

(21) 出願番号	特願2012-546549 (P2012-546549)
(86) (22) 出願日	平成22年12月29日 (2010.12.29)
(85) 翻訳文提出日	平成24年7月31日 (2012.7.31)
(86) 國際出願番号	PCT/IB2010/056117
(87) 國際公開番号	W02011/080713
(87) 國際公開日	平成23年7月7日 (2011.7.7)
(31) 優先権主張番号	12/648, 433
(32) 優先日	平成21年12月29日 (2009.12.29)
(33) 優先権主張国	米国(US)
(31) 優先権主張番号	12/648, 440
(32) 優先日	平成21年12月29日 (2009.12.29)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(71) 出願人	512171331 ペルセウスバイオメッド インコーポレイテッド アメリカ合衆国, ニューヨーク 10962, オレンジバーグ, スイート 10, ラムランド ロード サウス 40
(74) 代理人	100103816 弁理士 風早 信昭
(74) 代理人	100120927 弁理士 浅野 典子
(72) 発明者	ベハー, ボアズ イスラエル, 55900 ガネイ-ティクヴァ, ピー. オー. ボックス 4642, ギヴォン ストリート 36

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】組織画像化と解析のための方法及びシステム

## (57) 【要約】

健常組織の領域で異常組織を検出するための方法が開示される。この方法は、a) 領域から後方散乱した超音波の1回目の測定を行なうことと、b) 少なくとも1回目の測定後に領域を加熱することと、c) 加熱の一部または全部の後、領域から後方散乱した超音波の1回以上の追加測定を行なうことと、d) 加熱によって生じる異常組織と健常組織との間の温度の変化の差および熱膨張の差の一方または両方を見出すことによって、異常組織を検出するために測定を解析することとを含む。

【選択図】図2

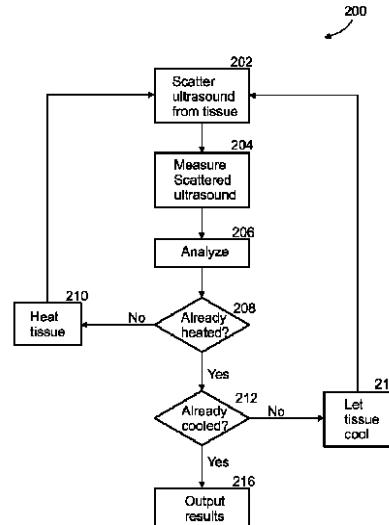


FIG. 2

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

健常組織の領域で異常組織を検出するための方法であって、  
 a ) 領域から後方散乱した超音波の1回目の測定を行なうことと、  
 b ) 少なくとも1回目の測定後に領域を加熱することと、  
 c ) 加熱の一部または全部の後、領域から後方散乱した超音波の1回以上の追加測定を行なうことと、  
 d ) 加熱によって生じる異常組織と健常組織との間の温度の変化の差および熱膨張の差の一方または両方を見出すことによって、異常組織を検出するために測定を解析することと、  
 を含む方法。

10

**【請求項 2】**

加熱することによって健常組織とは3倍異なる量だけ膨張する、最短寸法が直径1センチメートルの異常組織を検出するのに、測定および解析は充分に高感度であり、かつ加熱は充分に高い温度上昇を生じる、請求項1に記載の方法。

**【請求項 3】**

解析は、後方散乱超音波の振幅の分布の1つ以上の特性をそれが散乱した位置の関数として計算することを含む、請求項1に記載の方法。

20

**【請求項 4】**

解析は、後方散乱超音波の周波数偏移をそれが後方散乱した位置の関数として計算することを含む、請求項1に記載の方法。

20

**【請求項 5】**

加熱は超音波により加熱することを含む、請求項1に記載の方法。

20

**【請求項 6】**

超音波による加熱は、1回目および追加の測定で測定される後方散乱超音波を生成するために用いられたトランスデューサとは異なる超音波トランスデューサによって生成された超音波を使用することを含む、請求項5に記載の方法。

20

**【請求項 7】**

1回目および追加の測定を行なう間、加熱するために用いられる超音波を生成するために使用されるトランスデューサを作動させないことを含む、請求項6に記載の方法。

30

**【請求項 8】**

加熱は、 $720 \text{ mW/cm}^2$  の空間ピーク時間平均 (I<sub>sp</sub>t<sub>a</sub>) を越えない超音波パワーを使用することを含む、請求項5に記載の方法。

30

**【請求項 9】**

加熱は、領域の各点の温度を4℃以下だけ上昇させることを含む、請求項1に記載の方法。

30

**【請求項 10】**

測定の解析により、1センチメートル以下の空間分解能で、領域内の異なる位置における2℃未満の温度変化の差を見出すことができるよう、測定は充分に高感度である、請求項1に記載の方法。

40

**【請求項 11】**

測定の解析により、1センチメートル以下の空間分解能で、2℃以内の精度で領域内の位置の関数として温度変化を見出すことができるよう、測定は充分に高感度である、請求項10に記載の方法。

40

**【請求項 12】**

1回以上の追加測定を行なうことは、少なくとも2回の追加測定を行なうことを含み、解析は、超音波吸収率および熱平衡率を領域内の位置の関数として計算することを含む、請求項1に記載の方法。

40

**【請求項 13】**

加熱は、超音波パワーまたはR.F.パワーまたは両方により加熱することを含み、1領域

50

当たりの入射超音波パワー、または1領域当たりの入射R Fパワー、または両方とも、領域全体で2倍以内の精度で均一であり、ここで領域は、パワーの入射方向に対して垂直な少なくとも3 cm × 3 cmの断面積を有し、かつパワーの入射方向に少なくとも1 cmの距離にわたって延びる、請求項1に記載の方法。

#### 【請求項14】

健常組織の領域で少なくとも1つの型の異常組織を検出するためのシステムであって、

a) 診断用超音波トランスデューサおよび検出器と、

b) 診断用超音波トランスデューサと同一または異なる、組織を加熱するための組織加熱要素と、

c) i) 領域の組織を加熱するために組織加熱要素を制御するように、

i i) 領域からの後方散乱超音波を、組織加熱要素が領域内の組織を加熱する少なくとも1回の時間間隔のそれぞれ前および後に、少なくとも2回測定するために、診断用超音波トランスデューサおよび検出器を制御するように、

i i i) 領域内の異なる位置で、異常組織の型を健常組織から区別する時間間隔の前と後の温度の変化の差および熱膨張の差の一方または両方を見出すために、測定結果を解析するように、かつ

i v) 差を用いて領域のどの部分に異常組織が存在し、どの部分が健常組織であるかを識別するように、

プログラムされた制御装置と、  
を備えたシステム。

#### 【請求項15】

組織加熱要素は、診断用超音波トランスデューサと同一または異なる超音波トランスデューサを備える、請求項14に記載のシステム。

#### 【請求項16】

加熱用超音波トランスデューサは診断用超音波トランスデューサとは異なる、請求項15に記載のシステム。

#### 【請求項17】

制御装置は、時間間隔前後の温度変化の差を用いて、組織の加熱率および組織の温度平衡率の一方または両方の差を見出すようにプログラムされる、請求項15に記載のシステム。

#### 【請求項18】

制御装置は、温度変化の差を用いて、組織の加熱率および組織の温度平衡率の両方の差を見出すようにプログラムされる、請求項17に記載のシステム。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【技術分野】

##### 【0001】

##### 関連出願

本願は、2009年12月29日にともに出願された米国特許出願第12/648440号及び米国特許出願第12/648433号の一部継続出願(CIP)であり、その内容はその全体を参照として本明細書に組み込まれる。米国特許出願第12/648440号は、2008年12月29日に出願された米国仮特許出願第61/193829号の米国特許法第119条(e)項の利益を主張し、その内容は参照として本明細書に組み込まれる。米国特許出願第12/648433号は、2009年6月1日に出願された米国仮特許出願第61/182781号および2008年12月29日に出願された米国仮特許出願第61/193815号からの米国特許法第119条(e)項の利益を主張し、その内容は参照として本明細書に組み込まれる。

##### 【0002】

本願は、代理人管理番号50494を有する、同日に出願された別のPCT出願に関連し、その内容は、参照として本明細書に組み込まれる。

##### 【0003】

10

20

30

40

50

## 技術分野

本発明は、組織の超音波励起による経時的な後方散乱波形拳動を測定して組織型または物質組成を決定することに関し、さらに詳しくは、異なる組織または物質を励起させたときに異なる散乱拳動変化を発生させる組織物質差動励起のために超音波を使用し、励起期間前、同期間中、および／または同期間後に組織の1つ以上の部位で後方散乱波形拳動を測定し、この拳動の勾配を測定して検査領域を画像化しつゝまたは組織型もしくは物質組成の不規則性を決定する方法ならびに対応する装置およびシステムに関する。

### 【背景技術】

#### 【0004】

器官における組織の性質および物質を識別することが必要または望ましい状況は多く存在する。そのような状況の一例として、患者の体内的悪性領域を識別する場合が挙げられ、そこでは最初に試料採取のために癌が疑われる領域の正確な位置を見つけ、次いで疑われた位置が実際に癌であるか否か、癌であるならば何の悪性であるかを示す必要がある。他のそのような状況として、医用画像化を目的として、組織型または物質組成のマップを可視化する能力がある。さらに別の例として、血糖値のような体内的様々な物質レベルを読み取る必要性が挙げられる。

#### 【0005】

これらおよび他の事例において、疑わしい物質を突き止めるために組織の不規則性を決定し、組織を画像化し、あるいは組織の物質を解析することが望ましい。また、既知の特性から組織を識別し、あるいは組織の識別の確率を見出すことも望ましい。

#### 【0006】

組織型または物質を決定するための先行技術から公知の現在の技術としては、医用画像化、および血液試料のような組織の試料採取、または生検技術がある。組織型または物質および不規則性の画像化は、X線、MRI、PET、超音波、およびIR画像化のような技術を含む。X線に基づく断層撮影は、患者および医師の両方にとて有害である高エネルギー電磁放射を使用する。この有害な作用は、この技術が連続画像化を可能にする能力を実質的に低減させる。X線技術は主に検査領域における酸レベルを測定するので、酸レベルがかなり異なる望ましい組織の違いを識別することに制限される。MRIは強力な磁場を使用する。そういうものとして、MRIは非常に高い所有権コストを生み出す。MRI装置における高精度の磁場の必要性は、装置の形状を実質的に制限し、医師が患者の身体との望ましい相互作用を手ごろなコストで行なうことができない。PET技術は、望ましい物質組成の違いを識別する能力に限界があり、したがって主に他の画像化技術と併用される。

#### 【0007】

超音波診断装置は主に超音波の鏡面反射を解析し、音波エコーは組織物質を充分によく区別しないので、該装置はそういうものとして望ましい組織物質を識別する能力に限界がある。G.E.P.M.Van Venrooij、「Measurement of ultrasound velocity in human tissue」、Ultrasonics、1971年10月、p.240～242から援用した、異なる軟組織の超音波速度および音響インピーダンスの表である表1は、鏡面反射率が典型的に、軟組織間の音響インピーダンスの差のため、典型的に雑音レベルより低い数 $10^{-4}$ 以下にすぎないことを示す。

10

20

30

40

【表1】

物質	温度 [°C]	測定点の数 [N]	c [ms <sup>-1</sup> ]	エラー [%]	θ [kgm <sup>-3</sup> ]	Z [10 <sup>6</sup> Nsm <sup>-3</sup> ]	R [x10 <sup>5</sup> ]	出所	
水 (脱気せず)	23.5	20	1493.5	0.1	997.41	1.4896	—	θはhandbook of Chemistry and Physics 1968/69より	
血液	23.2	10	1549.6	0.7	1036	1.605	3	4名の患者の ヘパリン処置され た試料	10
血液	24.2	11	1556.4	0.3	1041	1.621	9		
血液	22.6	10	1570	1.5	1053	1.653	43		
血液	22.4	12	1565	8	1036	1.62	11		
CSF	24.4	9	1515	3	1006	1.524	47	3名の患者の 新鮮試料	20
CSF	25	11	1509.5	0.5	1006	1.519	54		
CSF	21.8	11	1499	2	1005	1.506	62		
髄膜腫	19	20	1524.2	0.4	—	—	—	ホルマリンに 3時間浸漬後	
髄膜腫	19.8	20	1524.5	0.5	1031	1.572	0.3	ホルマリンに 48時間浸漬後	
上衣腫	20	18	1501	3	1024	1.537	17	ホルマリン処置 された試料	30
星状腫	24.9	27	1517	8	1079	1.64	18		
神経膠腫	22.3	17	1500	3	1026	1.539	22		
神経膠腫	22.2	20	1529.1	0.6	1021	1.561	6		
星状腫	27.5	41	1545.4	0.4	—	—	—		
髄膜腫	19.7	20	1557	2	—	—	—	1つの腫瘍の 5つのスライド	40
髄膜腫	19.7	20	1546	1	—	—	—		
髄膜腫	19.7	21	1569	2	—	—	—		
髄膜腫	19.7	14	1548	2	—	—	—		
髄膜腫	19.7	14	1569	2.5	—	—	—		

表1. 幾つかの体液および脳腫瘍の正常脳組織の超音波速度、密度、特性インピーダンス、  
および反射率

## 【0008】

先進超音波技術は、弾性測定のための電力波の超音波後方散乱のような体内のエコー反射率の他の特性を使用するが、これらの技術も、検査対象の器官における異なる組織型または物質間の明確な区別のためには充分でない。

## 【0009】

Arthurらは、2007年5月16日に第32回UITC、Alexandria、VAで発表された講演「Change in Ultrasonic Backscattered Energy for Temperature Imaging: Factors Affecting Temperature Accuracy and Spatial Resolution in 3-D」において、温熱癌治療を監視するために超音波の後方散乱エネルギーの変化を使用して軟組織の3-D温度マップを作成する技術を開発するために行なった試験について説明した。著者らは、水溶性または脂肪性物質の多くの小さい内包物を持つ肝組織試料のあちこちの後方散乱エネルギーの標準偏差

が温度と共に単調に増大することを理論的に計算し、彼らの計算を確認するウシの肝臓、シチメンチョウの胸、およびブタの筋肉の試料によるインビトロ試験結果を提示している。彼らは、ある種の組織では、組織が較正された場合、1 cmの空間分解能で、この技術を使用して0.5以内の精度で温度を測定することが可能なはずであることを予測している。

#### 【0010】

SeippおよびEbbiniの「Noninvasive Estimation of Tissue Temperature Response to Heating Fields Using Diagnostic Ultrasound」, IEEE Transactions on Biomedical Engineering, vol 42, pp. 828~839 (1995) は、診断用超音波の後方散乱を利用して組織の温度変化を監視するための別の技術を記載している。該技術は、大部分の生体組織が半規則的散乱格子であるという観察結果に基づいている。例えば筋肉組織は、約1 mmの間隔を持つ個別筋線維のため、菱形格子構造を有することができる。これらの格子構造は、音速の温度依存性および格子構造の熱膨張を介して後方散乱超音波の高調波を発生させ、高調波の周波数偏移は温度に依存する。音速の温度依存性および熱膨張係数が検査対照組織の型に対して既知である場合には、周波数偏移の変化を使用して温度の変化を測定することができる。周波数偏移を推定するために自己回帰モデルベースの方法が使用される。著者らは、この技術を用いて1 mmの空間分解能で0.4以内の精度で温度を測定することができると述べている。この精度を達成するには、格子間隔、音速の温度依存性、および組織の熱膨張係数が全て先驗的に分かっていなければならない。しかし、たとえ音速の温度依存性および組織の熱膨張係数があまり正確に知られていない場合でも、該技術は依然として相対温度応答を測定するために使用することができる。

10

20

30

40

#### 【0011】

IR画像化は組織の自然熱を表面的にマッピングするために使用されるが、哺乳動物の自然熱調節機構のため、器管内で熱伝導および対流が発生するので、温度は生体内組織によって均等化され、したがってこの技術は、望ましい組織物質を識別する能力が非常に制限される。

#### 【0012】

組織の物質組成を識別する他の手段は、解析のために器管から組織を試料採取することを含む。これらは血液試料、生検等を含む。そのような技術の制限は、ときには試料が器管内部の正しい位置から採取されているかどうか分からずに、器管から組織を試料採取する必要があることである。他の制限は、要求される処理、および生体器官から、その特性の一部を喪失した後に、解析されることである。したがって、先行技術から現在利用可能なこれらの技術により、生体内組織の実時間画像化／識別または区別の望ましい機能が可能になることはない。特に、柔軟な機器形状により手ごろなコストで生体内組織を高解像度で画像化するための無害な方法が存在すると、X線の有害な作用は実質的に低減することができる。加えて、器管内の異なる組織を実質的に区別することができ、かつ悪性腫瘍または生体組織の他の不規則性の識別を可能にする組織の画像化のための方法およびシステムが存在すると、好ましい。

#### 【0013】

先行技術から公知の血液試料採取技術は、身体からの採血に基づいており、血糖値が許容レベルから非線形的に変化する時点を識別する能力が欠如している。特に、非浸入型手段により血糖値の継続監視を実行する能力が存在すると、変化時点の識別を著しく強化することができる。

#### 【0014】

Littlroupらの米国特許出願公開第2004/0030227号明細書は、医学的病理の少なくとも一部分を含む組織の体積によって散乱した第1組の音響放射を受信するステップと、その後、組織の体積の温度を変化させるステップとを含む、医学的病理を治療するための方法を記載している。該方法はまた、その後、組織の体積によって散乱した

50

第2組の音響放射を受信するステップと、第1および第2組の受信した音響放射から医学的病理の部分を位置特定するステップとをも含む。医学的病理の一部分を位置特定するステップは、温度変化の結果生じる第1および第2組の受信した音響放射の差異から医学的病理を識別することを含む。一部の実施形態では、温度の変化は超音波加熱によって発生する。該方法はまた、医学的病理の部分を損傷するのに充分なエネルギーを医学的病理の部分に照射することをも含む。Litttrupらはまた、乳房組織をRFパワーで加熱すること、および腫瘍の加熱応答が良性組織より大きいことを頼りに、熱音響コンピュータ断層撮影法を用いて腫瘍を検出することをも記載している。

## 【0015】

Litttrupらの優先権文書であったRatherらの米国特許第6728567号明細書は、超音波トランスデューサのアレイを使用し、超音波を様々な方向から体組織に透過させ、断層撮影法を用いて超音波吸収率、音速、および他のパラメータを体組織における三次元位置の関数として求めることを記載している。結果は、癌組織を健康な組織と区別するために使用される。

10

## 【0016】

Emelianovらの米国特許出願公開第2009/0105588号明細書は、レーザによる組織の加熱について記載しているが、超音波を利用して温度変化を測定し、脂肪および筋肉が異なる熱膨張係数および温度による異なる音速の変化率を有するという事実から、それが脂肪かそれとも筋肉かを決定する超音波加熱についても示している。

20

## 【0017】

Stecknerの米国特許出願公開第2008/0200795号明細書は、例えば0.3テスラでMR画像を作成しながら、MRI共鳴周波数の超音波を当てることを記載しており、そこでは共鳴周波数は利用可能な超音波周波数範囲に含まれる。超音波場における組織の動きは、MR画像のコントラストに影響する動きアーチファクトを生じる。超音波の吸収が大きいため、超音波が組織まで浸透しない位置では動きアーチファクトが低減されるので、異なる位置におけるMR画像のコントラストの差異は、異なる位置における超音波吸収率に関する情報を得るために使用することができる

20

## 【0018】

Sanghviらの米国特許出願公開第2010/0092424号明細書は、細胞物質を放出させるために高強度の集束超音波を腫瘍に当て、かつ放出された物質を検査して、それがどのような種類の腫瘍であるかを決定することを記載している。

30

## 【0019】

Lanzaらの米国特許第7179449号明細書は、標的に結合される超音波造影剤を使用することを記載している。造影剤は温度に依存する超音波反射率を有する。温度を変化させることによって、造影剤による超音波の反射を体内の他の構造からの超音波の反射と区別することができる。

## 【0020】

Von Behrenらの米国特許第6824518号明細書は、時折起きる高出力パルスを正常な撮像パルスの間にインタリーブして画像品質を改善する超音波撮像トランスデューサを記載している。このトランスデューサを使用する間、組織の損傷を回避するために温度を監視する。

40

## 【0021】

Casscellsらの米国特許第5935075号明細書は、破裂する可能性の高い動脈のプラークを、そのようなプラークが生じる余分の熱によって検出する、任意選択的に超音波画像システムと結合されたカテーテル内、IR光ファイバシステム内で赤外線センサを使用することを記載している。該方法は、周囲の組織より冷温の異常組織または異物をも検出することができる。Casscellsらは、血管内の血流を測定するための赤外線センサ付きカテーテルを記載するそれ以前の米国特許第4986671号明細書を引用している。米国特許第4621929号明細書では、赤外線放射は光ファイバに沿って赤外線センサを加熱するように向けられ、その後のその冷却速度を用いて血流を測定す

50

る。

【0022】

Kaczkowskiらの米国特許出願公開第2007/0106157号明細書は、超音波を使用してまたは任意の他の熱源を使用して加熱された組織の温度を、後方散乱超音波を利用して、時間の関数としてマッピングすることを記載している。高密度の脈管構造の領域では異方性となり得る熱拡散率K、および位置の関数としての熱源Qを計算し、温熱治療を計画するためにそれらを使用する。温熱治療中、比吸収量の変化または介入経路減衰の変化のためQが変化したかどうかを調べるために、監視が実時間で行なわれ、変化した場合、補償するように加熱力を実時間で変化させることができる。灌流も非侵襲的に測定して、温熱治療を監視するときに考慮に入れることができる。これらの方法は、温熱治療のモデル化および監視のために、「一般的組織特性化技術として利用することもできる」。

10

【0023】

Rosembergらの米国特許第7367944号明細書は、温熱治療中に熱に対する生体応答を示すパラメータを監視することを記載し、かつ温熱治療中の熱輸送における灌流の役割を論じている。

20

【0024】

Fitzsimmonsらの米国特許出願公開第2008/0004528号明細書は、超音波を利用して、標的領域を撮像することによってそれを診断または特徴付けて、それが良性であるか悪性であるかを決定し、かつその大きさ、形状、粘度、および／または密度を決定することを記載している。

20

【0025】

Baumgardnerら(CoolTouch, Inc.)の欧州特許出願公開第1030611号明細書は、超音波を含めてエネルギー送達装置と共に使用されるフランジおよび／または冷却を利用する診断および治療の方法および技術を記載している。彼らは、温度を検知し、かつ制御のためにフィードバックループを使用することも記載している。これは、しわを除去するために、表皮を冷却しながら真皮をレーザで加熱するときに行なわれる。

30

【0026】

Lizzziらの米国特許出願公開第2009/0287082号明細書は、超音波撮像を用いて、治療用超音波を当てる間、組織における加熱効果および永続的効果を監視することを記載している。

30

【発明の概要】

【0027】

したがって、組織型または物質組成のマッピングおよび／または識別のために、超音波励起組織の経時的超音波差動後方散乱解析を用いる方法ならびに対応する装置およびシステムが必要であり、かつそれらがあれば非常に有利であろう。さらに、高い分解能、確度、および精度を達成するそのような発明が必要である。

【0028】

加えて、医師および患者の両方にとて無害であり、医師が患者に直接アクセスすることを可能にする柔軟な形状要件を有し、かつ実時間画像化および組織画像化のための組織型または物質組成の解析を可能にする、そのような発明が必要である。

40

【0029】

加えて、構築かつ実現することが比較的安価であり、医用画像化に特に適する、そのような発明が必要である。

【0030】

加えて、構築かつ実現することが比較的安価であり、生体内組織の医用解析に特に適する、そのような発明が必要である。

【0031】

加えて、血糖値監視に一般的に適用可能である、そのような発明が必要である。

50

## 【0032】

超音波励起時の組織物質の挙動は、その特性の多くが大きく変動する。特に、特定の周波数で励起されたときに、異なる組織および組織関門は、それらの超音波速度、超音波インピーダンス、反射率、および他のそのようなパラメータが変動する。時間が経つとエネルギーは組織に吸収されるので、これらの変動の時間的变化率（勾配）および特に散乱係数の変化率もまた組織の間で実質的に異なり、励起中の超音波パラメータに依存する。異なる組織の反射率および速度のような超音波パラメータは、生体組織で大きく変動することが複数の実験で実証されてきた。また、連続的組織励起下で、これらは組織型、超音波持続時間、および組織を励起させる超音波パラメータの関数として変化することが実証されてきた。血液系および他の生体系は組織におけるこれらの変化を均等化かつ調整し、それらを元のレベルに戻すが、これらのメカニズムにもかかわらず、後方散乱挙動の差異は超音波励起が終了した後に初めて均等化される。過去の多くの例ええば上述した Arthur ら、および Seip と Ebbini の実験で、超音波の後方散乱は測定可能であり、かつ高い信号対雑音比で達成可能であることが実証されてきた。

10

## 【0033】

したがって、検査対象領域の励起のために超音波エネルギーを誘発し、かつ下記決定のために組織部位の組織後方散乱挙動および勾配を測定することによって、組織型または物質および／もしくは不規則性を決定することは有益かつ可能であることが上記から明瞭である。

20

## 【0034】

本発明の例示的実施形態では、超音波を検査対象領域に送波する。波のエネルギーの一部は組織物質によって連続的に吸収され、それを加熱する。加熱を行なう超音波、または加熱の結果を測定するために使用される他の超音波のどちらでも、超音波の後方散乱は、加熱の結果、変化する。後方散乱特性の変化は、組織の型、およびそれが正常な健常組織であるか、それとも癌組織のような異常組織であるかによって異なる。これは、異なる組織が超音波を異なるように吸収するか、あるいは異なる率で熱平衡化し、結果的に異なる組織の温度変化が異なるためであり、また、異なる組織の後方散乱特性が温度に対して異なる依存性を有するためもある。例えはある組織は異なる熱膨張係数を有する。温度の変化はまた、組織を励起する波の周波数または周波数の混合、および対応する振幅、エネルギーレベル、ならびに超音波曝露の持続時間にも依存し、これらの影響も異なる組織に対して異なる。各部位の組織の挙動は経時的に測定され、超音波後方散乱特性、例えはある組織の振幅および後方散乱における調波の周波数、ならびに励起プロセス中のそれらの勾配は、組織型もしくは物質、および／または組織の物質レベルの不規則性を決定するために使用可能である。本発明は一般的に、種々の器官の組織物質を決定するために適用可能であり、特に組織領域の画像化、悪性（または他の不規則な）物質の疑いがある部位の識別、または悪性物質自体の識別もしくは特定化の可能性、または組織内的一部の物質、例えはある組織の希釈率の識別または可能性に適用可能である。

30

## 【0035】

本発明は、超音波励起組織から後方散乱挙動およびその勾配の測定を用いて、器官の組織を画像化し、かつ／または組織の不規則性を決定し、かつ／または組織の物質組成もしくは既知の物質を含む可能性を決定し、かつ／または物質を識別する方法ならびにそれに応じる装置およびシステムに関する。既知の単数／複数の振幅で既知の単数／複数の周波数の超音波は身体領域に送波される。送波された超音波は、パラメータ（後方散乱周波数偏移、後方散乱エネルギー等）が組織物質および熱力学的環境、送波された超音波の単数／複数の周波数、それらの振幅、エネルギーレベル、および超音波の持続時間の関数となるように、徐々に反射率および他の超音波係数を変化させる。励起部位の後方散乱偏移およびエネルギー挙動は経時的に、すなわち励起期間前、同期間中、および同期間後で変化するので、それらの勾配が単独で、または他の測定値（例えはある組織の鏡面反射、ドップラ効果、または他の画像化装置による流体移動測定値）と相まって、画像化のための組織係数を決定するために、かつ組織の不規則性を決定するために使用可能である。後方散乱挙動

40

50

は、部位の組織が悪性病変分類のような既知の現象同様の特性を持つ可能性を決定するためにも使用可能である。

#### 【0036】

本発明は一般的に、検査対象領域を画像化するために、組織の不規則性を識別するためには、かつ／または検査対象部位における組織物質もしくは疑わしい物質型を識別するためには、適用可能である。本発明は正確かつ精密な組織検査手順を提供する。本発明は一般的に、生検部位を識別して生検試料が悪性病変／疾病領域の疑いがある部位から採取されることを検証し、かつ／または疾病型の疑いがある領域の組織の型を識別し、かつ／または試料採取された領域に1つ以上の特性／悪性病変／疾病が含まれる可能性を示すために適用可能である。本発明は、血糖値を決定するために、かつ／または血糖値が正常値より低いあるいは特定のレベルより高い可能性を決定するために、使用可能である。本発明は、構築かつ実現することが比較的安価であり、病院の機器、医療検査機器、医療ポイント・オブ・ケア、およびプライベート医療用途に使用するのに特に適している。10

#### 【0037】

したがって、本発明の例示的実施形態では、主要工程として、(a) 検査対象領域が励起され、その結果、検査対象領域のパラメータ（超音波後方散乱パターンおよびエネルギー）が物質材料組成の関数として変化するように、検査対象の組織領域を、各々が既知の特徴すなわち(i) 特定周波数、(ii) 特定振幅、(iii) 特定エネルギー、(iv) 特定持続時間を持つ超音波または複数の超音波にさらすことと、；(c) 超音波送波の(i) 前、(ii) 間、および(iii) 後に、1つ以上の後方散乱パラメータ、すなわち(i) 超音波後方散乱パターン、(v) 所要位置における超音波後方散乱エネルギーを記録することとを特徴とする、組織型および／または組織の不規則性もしくは物質レベル、またはそのようなレベルの可能性を決定するために超音波励起領域の超音波後方散乱波形解析を使用する方法を提供する。送波される超音波のパラメータおよび受信パラメータは、(i) 検査対象領域を画像化するため、(ii) 検査対象の生検部位が疑われる物質型または疾病である可能性を識別または評価するため、(iii) 特定部位の不規則な物質を識別して、生検の所要位置を識別するために使用可能である。20

#### 【0038】

本発明の別の態様では、1秒の1%超にわたって、かつ／または200ミリ秒超に対し検査対象領域の組織の散乱挙動に勾配が生じるように、身体の自然平衡系を克服するのに適したエネルギーレベルで診断領域を励起する、本書で超音波限定励起装置ともいう、組織の差動励起のための装置を提供する。該装置は、有害な作用または治療効果を生じないように、患者に対し送波するエネルギーが制限され、したがって、検査対象領域のどの部分もその元の温度から1°の設定値を越えて加熱しないという点で制限される。30

#### 【0039】

代替的に、本発明の別の態様では、検査対象領域のどの部分もその元の温度から2°の設定値を超えて加熱されないように事前設定された、そのような超音波限定励起装置を提供する。

#### 【0040】

代替的に、本発明の別の態様では、検査対象領域のどの部分もその元の温度から3-4°の設定値を超えて加熱されないように事前設定された、そのような超音波限定励起装置を提供する。40

#### 【0041】

代替的に、本発明の別の態様では、 $720 \text{ mW/cm}^2$  の空間ピーク時間平均 ( $I_{sp}$ )、および1.9の機械的指数、または $190 \text{ W/cm}^2$  の空間ピークパルス平均強度 ( $I_{sp,pa}$ ) の超音波エネルギー出力を越えないように事前設定された、そのような超音波限定励起装置を提供する。

#### 【0042】

代替的に、本発明の別の態様では、 $430 \text{ mW/cm}^2$  の空間ピーク時間平均 ( $I_{sp}$ )、および1.9の機械的指数、または $190 \text{ W/cm}^2$  の空間ピークパルス平均強50

度 (I<sub>sppa</sub>) の超音波エネルギー出力を越えないように事前設定された、そのような超音波限定励起装置を提供する。

【0043】

代替的に、本発明の別の態様では、94 mW / cm<sup>2</sup> の空間ピーク時間平均 (I<sub>spt</sub><sub>a</sub>)、および 1.9 の機械的指数、または 190 W / cm<sup>2</sup> の空間ピークパルス平均強度 (I<sub>sppa</sub>) の超音波エネルギー出力を越えないように事前設定された、そのような超音波限定励起装置を提供する。

【0044】

代替的に、本発明の別の態様では、17 mW / cm<sup>2</sup> の空間ピーク時間平均 (I<sub>spt</sub><sub>a</sub>)、および 1.23 の機械的指数、または 28 W / cm<sup>2</sup> の空間ピークパルス平均強度 (I<sub>sppa</sub>) の超音波エネルギー出力を越えないように事前設定された、そのような超音波限定励起装置を提供する。

10

【0045】

本発明の別の態様では、主要構成要素として、(a) 検査対象組織領域を差動加熱するための超音波加熱装置と、(b) 任意選択的に超音波加熱装置とは別個に、被加熱組織の温度が変化するときに、組織領域からの超音波の分光反射ならびに / または後方散乱パターンおよびエネルギーレベルを経時的に読み出すための超音波装置と、(c) 超音波の発生および送波を制御するために、単数 / 複数の超音波送波器に動作可能に接続され、かつ 2 つの超音波送波 (励起用超音波および診断用超音波) を同期させると共に、受波した超音波の波形およびパラメータを経時的に処理し、かつ励起の前、間、および後に生成されたデータおよび情報 (部位毎の後方散乱偏移、後方散乱エネルギー等) を解析して、任意選択的に検査対象領域の各位置にわたる係数レベルのグラフを生成し、検査対象領域の各検査対象部位の係数を前提として、検査対象領域の 2D、3D、または 4D 画像を生成するために、診断用超音波装置に動作可能に接続された、プロセス制御および処理ユニットまたは制御装置とを特徴とする、医用画像化のために、かつ / または組織型および / または組織の不規則性および / または物質レベル、またはそのようなレベルの可能性を決定するために、超音波加熱された領域の超音波後方散乱波形解析を使用する、本書で本発明の超音波励起後方散乱システムともいう、システムを提供する。プロセス制御および処理ユニットのプロセス制御およびデータ処理機能は、単一のユニットによって実行する必要はなく、2つ以上の物理的に別個のユニットに、例えば加熱用超音波トランスデューサおよび診断用超音波トランスデューサを制御し、かつ後方散乱診断超音波のデータを解析する別個のユニットに分散することができる。それでもなお、別個のユニットを本書では集合的に制御装置またはプロセス制御および処理ユニットという。

20

【0046】

以下でさらに詳述するように、本発明は、以下の利点の 1 つ以上を達成することを可能にする。

1. 超音波励起後方散乱システムの使用は、試料が器官内の不規則な物質から採取されるように、悪性組織の疑いがある位置に生検針を正確に位置決めすることを可能にする。

2. 超音波励起後方散乱システムは、試料採取時に疑わしい悪性組織の分類を可能にする。

30

3. 超音波励起後方散乱システムの使用は、放射性物質が疑わしい悪性組織に配置されるように、悪性組織の疑いがある位置に近接照射療法用針を正確に位置決めすることを可能にする。

4. 超音波励起後方散乱システムの使用は、任意の一般的放射線医学目的で軟組織の 2D / 3D / 4D 画像化を可能にする。

40

【0047】

したがって、本発明の例示的実施形態では、健常組織の領域で異常組織を検出するための方法であって、

a) 領域から後方散乱した超音波の 1 回目の測定を行なうことと、

b) 少なくとも 1 回目の測定後に領域を加熱することと、

50

c ) 加熱の一部または全部の後、領域から後方散乱した超音波の 1 回以上の追加測定を行なうことと、

d ) 加熱によって生じる異常組織と健常組織との間の温度の変化の差を見出すことによつて、異常組織を検出するために測定を解析することと、  
を含む方法を提供する。

【 0 0 4 8 】

任意選択的に、健常組織とは 3 倍異なる量を加熱する、最短寸法が直径 1 センチメートルの異常組織を検出するのに、測定および解析は充分に高感度であり、かつ加熱は充分に高い温度上昇を生じる。

【 0 0 4 9 】

任意選択的に、解析は、後方散乱超音波の振幅の分布の 1 つ以上の特性をそれが散乱した位置の関数として計算することを含む。

【 0 0 5 0 】

加えて、または代替的に、解析は、後方散乱超音波の周波数偏移をそれが後方散乱した位置の関数として計算することを含む。

【 0 0 5 1 】

任意選択的に、加熱は超音波により加熱することを含む。

【 0 0 5 2 】

任意選択的に、超音波による加熱は、1 回目および追加の測定で測定される後方散乱超音波を生成するために用いられたトランスデューサとは異なる超音波トランスデューサによって生成された超音波を使用することを含む。

【 0 0 5 3 】

任意選択的に、該方法は、1 回目および追加の測定を行なう間、加熱するために用いられる超音波を生成するために使用されるトランスデューサを作動させないことを含む。

【 0 0 5 4 】

任意選択的に、加熱は、 $720 \text{ mW/cm}^2$  の空間ピーク時間平均 ( I s p t a ) を越えない超音波パワーを使用することを含む。

【 0 0 5 5 】

任意選択的に、加熱は、領域の各点の温度を 4 以下だけ上昇させることを含む。

【 0 0 5 6 】

本発明の実施形態では、解析は、加熱の結果としての温度変化を、1 つ以上の超音波後方散乱特性の変化から、領域の位置の関数として計算することを含む。

【 0 0 5 7 】

任意選択的に、測定の解析により、1 センチメートル以下の空間分解能で、領域内の異なる位置における 2 未満の温度変化の差を見出すことができるよう、測定は充分に高感度である。

【 0 0 5 8 】

任意選択的に、測定の解析により、1 センチメートル以下の空間分解能で、2 以内の精度で領域内の位置の関数として温度変化を見出すことができるよう、測定は充分に高感度である。

【 0 0 5 9 】

任意選択的に、1 回以上の追加測定を行なうことは、少なくとも 2 回の追加測定を行なうことを含み、解析は、超音波吸収率および熱平衡率を領域内の位置の関数として計算することを含む。

【 0 0 6 0 】

任意選択的に、加熱は、超音波パワーまたは R F パワーまたは両方により加熱することを含み、1 領域当たりの入射超音波パワー、または 1 領域当たりの入射 R F パワー、または両方とも、領域全体で 2 倍以内の精度で均一であり、ここで領域は、パワーの入射方向に対して垂直な少なくとも  $3 \text{ cm} \times 3 \text{ cm}$  の断面積を有し、かつパワーの入射方向に少なくとも 1 cm の距離にわたって延びる。

10

20

30

40

50

**【0061】**

本発明の例示的実施形態では、さらに、健常組織の領域で少なくとも1つの型の異常組織を検出するためのシステムであって、

- a) 診断用超音波トランスデューサおよび検出器と、
  - b) 診断用超音波トランスデューサと同一または異なる、組織を加熱するための組織加熱要素と、
  - c) i) 領域の組織を加熱するために組織加熱要素を制御するように、
    - i i) 領域からの後方散乱超音波を、組織加熱要素が領域内の組織を加熱する少なくとも1回の時間間隔のそれぞれ前および後に、少なくとも2回測定するために、診断用超音波トランスデューサおよび検出器を制御するように、
    - i i i) 領域内の異なる位置で、異常組織の型を健常組織から区別する時間間隔の前と後の温度変化の差を見出すために、測定結果を解析するように、かつ
    - i v) 差を用いて領域のどの部分に異常組織が存在し、どの部分が健常組織であるかを識別するように、
- プログラムされた制御装置と、  
を備えたシステムを提供する。

**【0062】**

任意選択的に、組織加熱要素は、診断用超音波トランスデューサと同一または異なる超音波トランスデューサを備える。

**【0063】**

任意選択的に、加熱用超音波トランスデューサは診断用超音波トランスデューサとは異なる。

**【0064】**

任意選択的に、制御装置は、時間間隔前後の超音波後方散乱の1つ以上の特性の差を用いて、組織の加熱率および組織の温度平衡率の一方または両方の差を見出すようにプログラムされる。

**【0065】**

任意選択的に、制御装置は、超音波後方散乱の1つ以上の特性の差を用いて、組織の加熱率および組織の温度平衡率の両方の差を見出すようにプログラムされる。

**【0066】**

別途定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術的用語および／または科学的用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書に記載される方法および材料と類似または同等である方法および材料を本発明の実施または試験において使用することができるが、例示的な方法および／または材料が下記に記載される。矛盾する場合には、定義を含めて、本特許明細書が優先する。加えて、材料、方法および実施例は例示にすぎず、限定であることは意図されない。

**【0067】**

本発明の実施形態の方法および／またはシステムを実行することは、選択されたタスクを、手動操作で、自動的にまたはそれらを組み合わせて実行または完了することを含んでいる。さらに、本発明の装置、方法および／またはシステムの実施形態の実際の機器や装置によって、いくつもの選択されたステップを、ハードウェア、ソフトウェア、またはファームウェア、あるいはオペレーティングシステムを用いるそれらの組合せによって実行できる。

**【0068】**

例えば、本発明の実施形態による選択されたタスクを実行するためのハードウェアは、チップまたは回路として実施されることができる。ソフトウェアとして、本発明の実施形態により選択されたタスクは、コンピュータが適切なオペレーティングシステムを使って実行する複数のソフトウェアの命令のようなソフトウェアとして実施されることができる。本発明の例示的な実施形態において、本明細書に記載される方法および／またはシステムの例示的な実施形態による1つ以上のタスクは、データプロセッサ、例えば複数の命令

10

20

30

40

50

を実行する計算プラットフォームで実行される。任意選択的に、データプロセッサは、命令および／またはデータを格納するための揮発性メモリ、および／または、命令および／またはデータを格納するための不揮発性記憶装置（例えば、磁気ハードディスク、および／または取り外し可能な記録媒体）を含む。任意選択的に、ネットワーク接続もさらに提供される。ディスプレイおよび／またはユーザ入力装置（例えば、キーボードまたはマウス）も、任意選択的にさらに提供される。

【図面の簡単な説明】

【0069】

本明細書では本発明のいくつかの実施形態を単に例示し添付の図面を参照して説明する。特に詳細に図面を参照して、示されている詳細が例示として本発明の実施形態を例示考察することだけを目的としていることを強調するものである。この点について、図面について行う説明によって、本発明の実施形態を実施する方法は当業者には明らかになるであろう。

10

【0070】

【図1】図1は、本発明の例示的実施形態に係る、1形態の超音波励起後方散乱システムを持つ装置の略図である。

【0071】

【図2】図2は、本発明の例示的実施形態に係る、超音波後方散乱を用いて健常組織の領域で異常組織を検出する方法のフローチャートを示す。

20

【発明を実施するための形態】

【0072】

本発明の一部の実施形態の態様は、超音波加熱下の経時的な挙動に基づいて、組織型または物質および／もしくは不規則性を画像化または識別するための方法およびシステムに関する。システムは、異なる型の組織を差動加熱するための超音波共振器と、組織の加熱の結果としての超音波後方散乱の経時的な変化を測定する同一または別の超音波装置または機械とを含む。加えて、システムは、検査対象領域の経時的な加熱の結果として、超音波後方散乱パターンおよび勾配、ならびに検査対象領域における組織の内部部分領域を画像化する位置を解析するコンピュータアルゴリズムを含む。システムは、特定の単数または複数の周波数、特定の単数／複数の振幅、およびエネルギーレベルの超音波を送波する单一／複数の超音波周波数送波器から構成される。曝露される領域は加熱され、超音波エネルギーの一部を吸収し、その結果、その散乱挙動が物質組成の位置、領域が曝露される超音波混合、および曝露期間の関数として変化する。システムは、経時的に変化する超音波の後方散乱波形、それらのパラメータ、および勾配を測定する。コンピュータアルゴリズムは、送波された超音波パラメータ、後方散乱信号の測定、およびそれらの経時的勾配から各位置の係数を計算する。これらの係数は、画像化のために、他の位置に照らして比較して、不規則性を決定し、かつ／またはこれらの挙動を解析して検査対象部位の組織型または物質組成または物質レベルを決定するために、使用することができる。

30

【0073】

本発明の一部の実施形態では、加熱の結果としての組織の変化を検出するために超音波の後方散乱を使用する代わりに、または使用することに加えて、例えば差動加熱の結果生じる組織の音響インピーダンスの差の結果、組織からの超音波の鏡面反射が使用される。

40

【0074】

本発明の一部の実施形態の態様は、組織の加熱、および組織からの超音波の後方散乱の測定を使用して、健常組織の領域で異常組織を検出する方法に関する。任意選択的に、加熱は、後方散乱測定に使用される超音波と同一超音波または別個の加熱用超音波いずれかの超音波によって行なわれる。領域からの超音波の後方散乱は、少なくとも2回、加熱の前および後に測定される。また、1回目の測定前、および／または2回目の測定後、および／または測定中に、追加的加熱が行なわれることもある。加熱は異常および健常組織の温度を2回の測定の間に異なる量だけ変化させる。領域における健常および異常組織の温度の差動変化は、領域から後方散乱する超音波を解析することによって区別することができます。

50

きる。これは、温度または絶対温度変化を測定するために後方散乱超音波を使用しなくとも、あるいは使用できなくても、可能である。温度の異なる変化は、領域における異常組織の有無および位置を検出するために使用される。

#### 【0075】

本発明の一部の実施形態では、加熱の前および後の後方散乱超音波の特性の変化は、温度の変化を計算せずとも、異常組織の有無および位置を直接決定するために使用される。組織の加熱は、その温度が変化しなくとも、例えば組織の構成要素の位相変化を引き起こすことによって、組織の後方散乱特性を変化させることがあることに注目されたい。本書の記載は一般的に加熱によって生じる温度変化に言及しているが、異常組織を健常組織から区別する代わりに、加熱によって生じる超音波後方散乱特性の任意の変化を使用することができます。

10

#### 【0076】

健常組織から異常組織を区別するための本書に記載する方法または装置はいずれも、2つの異なる種類の異常組織、または2つの異なる種類の健常組織、または3種類以上の組織を含め、任意の異なる種類の組織を区別するために使用することもできる。

#### 【0077】

本書で使用する場合、領域の2つの異なる部位の温度変化の「差を見出す」とは、例えば、1つの温度変化をもう1つの温度変化から減算する結果を求めるなどを含むだけでなく、一方を他方から減算せずとも、かつたとえ測定された温度変化の一方または両方が不確実であって、一方を他方から減算することがあまり有意義または有用ではない場合であっても、特定の信頼度で2つの測定温度変化に差が存在することを決定することも含む。

20

#### 【0078】

異なる温度変化は、加熱への曝露に応答して、2つの型の組織が異なる率で加熱されるため、かつ／または2つの型の組織が身体の自然熱平衡化メカニズムにより異なる率で平衡化するため、健常組織および異常組織で生じる。例えば癌組織は、正常組織より多く血管が新生している場合、加熱後に正常組織より迅速に体温に平衡化することができる。任意選択的に、異なる時間に後方散乱超音波を3回以上測定することによって、加熱率の差は熱平衡率の差から分離される。例えば加熱前、加熱終了直後、および加熱終了から数分後に、多少の熱平衡化が発生したときに、測定が行なわれる。代替的に加熱前、加熱中、および熱平衡化時間に匹敵する加熱時間の終了時に測定を行なうことができる。測定はまた、加熱率を平衡化率と分離するために、異なる加熱時間または異なる加熱パワーで繰り返すこともできる。加熱率は、熱平衡化時間と比較して短い加熱時間全体にわたる温度変化を測定することによって、熱平衡化率とは無関係に計算することができる。代替的に、加熱率および熱平衡化率は両方とも、加熱率および熱平衡化率を自由パラメータとする加熱および熱平衡化の複合モデルを使用し、かつ3つの異なる時間にモデルを温度変化測定に当てはめることによって、計算することができる。

30

#### 【0079】

超音波による加熱が行なわれる場合、組織の加熱率は超音波吸収率に依存する。加熱はマイクロ波、高周波、体内に充分深く浸透することができるならば赤外線によって、あるいは加熱浴内の浸漬を含めて当業界で公知の任意の他の手段によって行なうこともできる。任意選択的に、加熱は、健常組織を異常組織から区別する手段によって、例えば健常組織および異常組織によって異なる率で吸収される周波数の超音波によって行なわれる。代替的に、たとえ加熱が健常組織を異常組織から区別しない手段によって行なわれる場合でも、健常組織は異なる熱平衡率を有することによって異常組織から区別することができる。

40

#### 【0080】

任意選択的に、加熱パワーは、それが超音波または別の源からのものであるかどうかにかかわらず、検査される組織領域の大部分で比較的均一に分布するので、加熱の差異は、ほとんどまたは略完全に不均一な加熱パワー分布に起因するのではなく、実質的に組織における吸収率の差異に起因する。例えば、超音波パワーまたはRFパワーで加熱する場合

50

には、入射超音波パワーまたはR Fパワーは組織領域全体で2倍未満だけ、または30%未満、または20%未満、または10%未満だけ変動する。任意選択的に、パワーの入射に対して垂直な面内で、組織領域は断面が少なくとも3 cm × 3 cm、または少なくとも5 cm × 5 cm、または少なくとも10 cm × 10 cmであり、かつパワーの入射方向に少なくとも1 cm、または少なくとも2 cm、または少なくとも5 cm、または少なくとも10 cmの距離にわたって延在する。

#### 【0081】

本発明の一部の実施形態では、組織を加熱する代わりに、任意選択的に後方散乱超音波の測定が行なわれる前に、それを冷却する。その結果生じる組織の熱平衡状態への加温は、位置の関数として、少なくとも2つの異なる時間に、後方散乱超音波の測定を解析することによって測定され、熱平衡化率の差を使用して異常組織から健常組織が区別される。解析は各時点で温度を計算する必要はなく、任意選択的に後方散乱超音波の変化特性を使用して、熱平衡化時間が直接求められる。

10

#### 【0082】

任意選択的に、超音波加熱を使用する場合、超音波が組織を横断するときの吸収および散乱による、超音波の伝搬方向に領域内を進む入射超音波パワーの低下を考慮に入れて、所与の加熱用超音波加熱パワーを領域に加える結果生じる温度の上昇から、超音波吸収率が計算される。同様の考慮事項は、加熱のために他の型の波、例えばマイクロ波を使用する場合にも適用される。

20

#### 【0083】

健常組織および異常組織は、健常組織および異常組織における吸収率の割合が相違する、異なった周波数の加熱用超音波を使用して測定を繰り返すことによって、さらに区別することができ、同様の方法はマイクロ波加熱または他の型の波による加熱に対しても使用することができる。後方散乱超音波が健常組織および異常組織における温度変化を区別するのにかろうじて適する場合でも、それらの間の差異が2つ以上の異なる超音波周波数で複数の異なるパラメータ、例えば平衡化率および吸収率を使用して検出されると、それらはより確実に区別することができる。

20

#### 【0084】

任意選択的に、超音波加熱が使用される場合に、後方散乱測定に使用される診断用超音波が加熱用超音波から分離されると、後方散乱測定中に加熱用超音波は使用されず、それは、後方散乱した診断用超音波からの一般的により弱い信号を測定する際に、加熱用超音波の反射または散乱による干渉が回避されるという潜在的利点を有する。代替的に、後方散乱の少なくとも1回の測定の前に超音波加熱が開始され、かつその測定後に継続される場合には、その測定のために加熱は中断されないが、任意選択的に測定中はそのパワーが低減される。

30

#### 【0085】

任意選択的に、後方散乱超音波の測定および解析は、例えば90%の信頼度でそれを包囲する正常組織とは3倍異なる量だけ温度を上昇させる、最短寸法の直径が1 cmの異常組織の体積を検出するのに充分高感度である。この感度は任意選択的に、例えば安全上の理由から、領域における局所的温度の最大限の上昇が4 未満、または3 未満、または2 未満、または1 未満に維持されるときに存在する。この感度はまた、任意選択的に例えば安全上の理由から、加熱用超音波のパワーが診断用超音波の規制限度未満、例えば上に列挙したパワー限度のいずれか未満に維持されるときに存在する。任意選択的に、後方散乱超音波の測定および解析は、健常組織と異常組織との間の2 未満、または1 未満、または0.5 未満の温度変化の差を検出するのに充分高感度である。任意選択的に、測定は、異常組織および/または健常組織における2 以内、または1 以内、または0.5 以内の絶対温度変化を測定するのに充分高感度である。

40

#### 【0086】

任意選択的に、加熱用超音波、または別の発生源からの加熱パワーは、典型的な熱平衡化時間に比べて短い時間、または組織の典型的な熱平衡化時間に匹敵するかそれより大き

50

い時間だけ使用される。例えば、加熱時間は1分未満、または1分から2分の間、または2分から3分の間、または3分から5分の間、または5分超である。

#### 【0087】

任意選択的に、後方散乱超音波の測定は、加熱領域における異なる近接位置からの後方散乱パワーの振幅の分布の1つ以上の特性、例えば標準偏差を測定することを含む。そのような測定は、上述したA r t h u r らによって記載された方法と同様の方法を使用して、温度変化を推定するために、または領域の異なる部分からの温度変化の質的差異を少なうとも検出するために、使用することができる。追加的に、または代替的に、後方散乱超音波の測定は、組織の菱形格子構造によって散乱する超音波の調波周波数の偏移の測定を含み、それは、上述したS e i p とE b b i n i によって記載された方法と同様の方法を用いて、温度を推定するため、または領域の異なる部分からの温度変化の質的差異を少なうとも検出するために使用することができる。任意選択的に、どちらの方法も、後方散乱超音波からの温度変化を推定するために使用される。

10

#### 【0088】

本発明の少なくとも1つの実施形態を詳細に説明する前に、本発明は、その適用において、下記の説明に示される細部、または、実施例によって例示される細部に必ずしも限定されないことを理解しなければならない。本発明は他の実施形態が可能であり、あるいは、様々な方法で実施、または、実行される。

20

#### 【0089】

ここで図面を参照すると、図1は軟組織の医用画像化のためのシステムを示す。該システムは、患者(1)の検査対象領域の組織を加熱するための超音波共振器(2)を含む。共振器(2)は、患者(1)の身体に取り付けられたトランスデューサ(3)に接続され、周波数、振幅、およびエネルギーレベルの定められた波混合の超音波パワーを誘発する。超音波が身体組織中を伝搬するときに、それらのエネルギーは組織型および物質組成の関数として組織に吸収される。各組織型は、加熱に対してその超音波拳動、特に散乱拳動が変化する。診断用超音波特性の第2超音波装置(5)は第2トランスデューサ(4)に接続され、検査対象領域からの超音波信号を診断する。検査対象組織がエネルギーを吸収すると、診断用超音波信号の後方散乱パターンおよびエネルギーは、検査対象器官の各位置における組織型および/または物質組成に応じて変化する。制御装置(6)、例えばコンピュータは、各位置および時間のパラメータをその位置に関連する後方散乱拳動から計算し、したがって任意選択的に、ディスプレイ(7)または別の出力装置に、診査対象領域の2Dまたは3Dまたは4D画像を表示する。ディスプレイは任意選択的に、例えば癌組織をはじめ、異常のように見える組織またはおそらく異常組織の位置を、それらの後方散乱拳動に基づいて識別する。制御装置(6)はまた任意選択的に、共振器(2)および/または装置(5)のタイミングおよび動作パラメータをも制御する。本発明の一部の実施形態では、制御装置の様々な機能の1つ以上が物理的に別個のユニットに配置されるが、ユニットは依然として集合的に「制御装置」と呼ばれる。

30

#### 【0090】

図2は、本発明の例示的実施形態に係る超音波後方散乱を用いて、健常組織の領域における異常組織を検出する方法のフローチャート200を示す。202で超音波は組織から散乱し、散乱した超音波は204で測定され、結果は206で解析かつ記録され、例えば組織における位置の関数として温度の標識が提供される。組織がまだ加熱されていなければ、あるいは加熱が終了していなければ、210で組織を加熱するかあるいは組織をさらに加熱する決定が208で下される。次いで202における組織からの超音波の散乱、204における散乱超音波の測定、ならびに206における結果の解析および記録が、加熱後にまたは追加加熱後に、温度が上昇したときに、繰り返される。任意選択的に、これらの動作は、例えば様々な程度の加熱後にまたは様々な時間間隔にわたって位置の関数としての温度変化の標識を提供するために、2回以上繰り返される。異常組織が健常組織とは異なる加熱率を有すると、例えば加熱が超音波によって行なわれる場合に異なる超音波吸収率を有すると、少なくとも加熱が熱平衡化時間と比較して短い時間間隔にわたって行な

40

50

われる場合、異常組織は、加熱の結果、健常組織とは異なる温度変化を一般的に受ける。

【0091】

加熱が終了すると、次に212で、組織がすでに冷却されているか、かつ冷却プロセスが終了したかについて決定が下される。否の場合、214で組織が冷却またはさらに冷却される。任意選択的に、組織は受動的に冷却される。代替的に、組織は能動的に冷却される。組織が冷却された後、202における組織からの超音波の散乱、204における散乱超音波の測定、および206における結果の解析および記録が繰り返される。任意選択的にこれらの動作は、例えば熱平衡化時間に対して様々な時間間隔で、温度を位置の関数として測定するために、2回以上繰り返される。異常組織が、例えば異なる程度の血管新生化を有するため、健常組織とは異なる熱平衡化率を有する場合、冷却中の温度変化は異常組織および健常組織に対して異なる。

10

【0092】

組織の冷却が終了すると、216で測定結果が outputされる。例えば結果は、加熱前、加熱後、および加熱中の2つ以上の時点のみならず、冷却前、冷却後、および冷却中の2つ以上の時点でも、位置の関数としての温度を示すことができる。情報は、例えば組織の超音波吸収率および熱平衡化時間を位置の関数として求めるために使用することができる。その情報は次に、異常組織を検出および/または特性化することを可能にする。例えば癌組織は、正常組織とは異なる細胞組成および正常組織より高い血管新生度のため、正常組織とは異なる超音波吸収率およびより短い熱平衡化時間を有する。

20

【0093】

本明細書中で使用される用語「約」は、±10%を示す。

【0094】

用語「含む/備える (comprises, comprising, includes, including)」、「有する (having)」、およびそれらの同根語は、「含むが、それらに限定されない (including but not limited to)」ことを意味する。この用語は、「からなる (consisting of)」および「から本質的になる (consisting essentially of)」を包含する。

【0095】

表現「から本質的になる」は、さらなる成分および/または工程が、特許請求される組成物または方法の基本的かつ新規な特徴を実質的に変化させない場合にだけ、組成物または方法がさらなる成分および/または工程を含み得ることを意味する。

30

【0096】

本明細書中で使用される場合、単数形態（「a」、「an」および「the」）は、文脈がそうでないことを明確に示さない限り、複数の参照物を包含する。例えば、用語「化合物 (a compound)」または用語「少なくとも1つの化合物」は、その混合物を含めて、複数の化合物を包含し得る。

【0097】

用語「例示的」は、本明細書では「例 (example, instance 又は illustration) として作用する」ことを意味するために使用される。「例示的」として記載されたいかなる実施形態も必ずしも他の実施形態に対して好ましいもしくは有利なものとして解釈されたりかつ/または他の実施形態からの特徴の組み入れを除外するものではない。

40

【0098】

用語「任意選択的」は、本明細書では、「一部の実施形態に与えられるが、他の実施形態には与えられない」ことを意味するために使用される。本発明のいかなる特定の実施形態も対立しない限り複数の「任意選択的」な特徴を含むことができる。

【0099】

本開示を通して、本発明の様々な態様が範囲形式で提示され得る。範囲形式での記載は単に便宜上および簡潔化のためであり、本発明の範囲に対する柔軟性のない限定として解

50

釈すべきでないことを理解しなければならない。従って、範囲の記載は、具体的に開示された可能なすべての部分範囲、ならびに、その範囲に含まれる個々の数値を有すると見なさなければならない。例えば、1～6などの範囲の記載は、具体的に開示された部分範囲（例えば、1～3、1～4、1～5、2～4、2～6、3～6など）、ならびに、その範囲に含まれる個々の数値（例えば、1、2、3、4、5および6）を有すると見なさなければならない。このことは、範囲の広さにかかわらず、適用される。

#### 【0100】

数値範囲が本明細書中で示される場合には常に、示された範囲に含まれる任意の言及された数字（分数または整数）を含むことが意味される。第1の示された数字および第2の示された数字「の範囲である／の間の範囲」という表現、および、第1の示された数字「から」第2の示された数「まで及ぶ／までの範囲」という表現は、交換可能に使用され、第1の示された数字と、第2の示された数字と、その間のすべての分数および整数とを含むことが意味される。10

#### 【0101】

明確にするため別個の実施形態の文脈で説明されている本発明の特定の特徴が、単一の実施形態に組み合わせて提供されることもできることは分かるであろう。逆に、簡潔にするため単一の実施形態で説明されている本発明の各種の特徴は別個にまたは適切なサブコンビネーションで、あるいは本発明の他の記載される実施形態において好適なように提供することもできる。種々の実施形態の文脈において記載される特定の特徴は、その実施形態がそれらの要素なしに動作不能である場合を除いては、それらの実施形態の不可欠な特徴であると見なされるべきではない。20

#### 【0102】

本発明はその特定の実施態様によって説明してきたが、多くの別法、変更および変形があることは当業者には明らかであることは明白である。従って、本発明は、本願の請求項の精神と広い範囲の中に入るこのような別法、変更および変形すべてを包含するものである。

#### 【0103】

本明細書で挙げた刊行物、特許および特許出願はすべて、個々の刊行物、特許および特許出願が各々あたかも具体的にかつ個々に引用提示されているのと同程度に、全体を本明細書に援用するものである。さらに、本願で引用または確認したことは本発明の先行技術として利用できるという自白とみなすべきではない。節の見出しが使用されている程度まで、それらは必ずしも限定であると解釈されるべきではない。30

【図1】

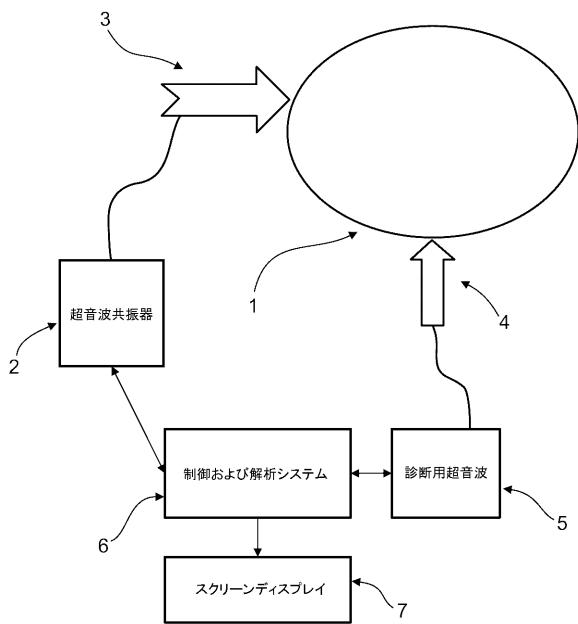


FIG. 1

【図2】

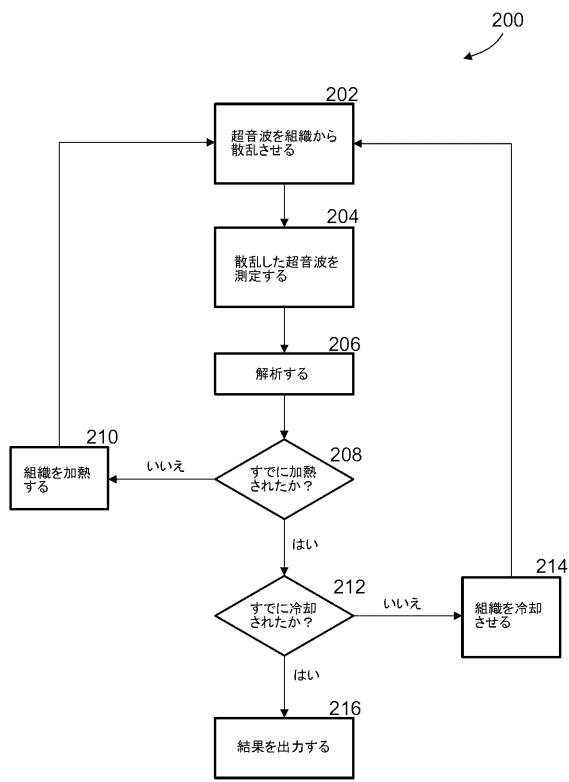


FIG. 2

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/IB2010/056117

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
INV. A61B8/00 A61B5/00 A61B10/02  
ADD.

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)  
A61B G01S G01N A61N

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 practical, search terms used)

EPO-Internal

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 059 010 A (SACHS THOMAS D) 22 November 1977 (1977-11-22) abstract column 3, line 21 - column 4, line 13; figures 1,2 column 4, line 31 - column 5, line 5 column 11, line 15 - column 14, line 60 column 15, line 45 - column 16, line 8 column 16, line 56 - column 16, line 68 column 17, line 17 - column 17, line 25 claim 1 ----- -/-/	14-18

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 document 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

16 May 2011

23/05/2011

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

Daoukou, Eleni

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/IB2010/056117
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/096883 A2 (KARMANOS B A CANCER INST [US]) 27 November 2003 (2003-11-27) paragraphs [0026], [0027], [0046], [0057], [0058], [0060], [0066], [0068], [0070], [0072] - [0074], [0084], [0096]; figures 1,3,8; table 1 abstract -----	14,17,18
X	US 2007/106157 A1 (KACZKOWSKI PETER J [US] ET AL) 10 May 2007 (2007-05-10) paragraphs [0126] - [0127], [0144], [0145], [0147] - [0149], [0151]; figures 10a,17 -----	14-16
X	US 2008/081995 A1 (KIM KANG [US] ET AL) 3 April 2008 (2008-04-03) abstract; claims 1-3 -----	14-16

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
PCT/IB2010/056117

**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.: **1-13**  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
**No examination is carried out on claims 1-13 "method for detecting abnormal tissue in the region of healthy tissue", because they relate to a method, which results into a medical diagnosis carried out on a human body (diagnostic method) and thus is covered by the provision of Rule 39.1 (iv) PCT.**
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**

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2010/056117

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
US 4059010	A	22-11-1977	NONE			
WO 03096883	A2	27-11-2003	AU EP US	2003261073 A1 1551303 A2 2004030227 A1	02-12-2003 13-07-2005 12-02-2004	
US 2007106157	A1	10-05-2007	NONE			
US 2008081995	A1	03-04-2008	WO	2008042424 A2	10-04-2008	

---

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,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,R,S,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,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

F ターミ(参考) 4C601 DD18 DD22 FF13 JC06 JC13 JC18

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	<a href="#">JP2013515587A5</a>	公开(公告)日	2014-02-20
申请号	JP2012546549	申请日	2010-12-29
[标]申请(专利权)人(译)	英仙座生物医学公司		
申请(专利权)人(译)	英仙座 - 生物医学公司		
[标]发明人	ベハーボアズ		
发明人	ベハーボアズ		
IPC分类号	A61B8/08		
CPC分类号	A61B8/00 A61B5/0059 A61B5/01 A61B8/0841 A61B8/085 A61B8/48 A61B8/5223 A61B10/0233 A61N7/00		
FI分类号	A61B8/08		
F-TERM分类号	4C601/DD18 4C601/DD22 4C601/FF13 4C601/JC06 4C601/JC13 4C601/JC18		
代理人(译)	Kazehaya信明 浅野纪子		
优先权	12/648433 2009-12-29 US 12/648440 2009-12-29 US		
其他公开文献	JP2013515587A		

**摘要(译)**

公开了一种用于检测健康组织区域中的异常组织的方法。该方法包括：  
 a ) 对从该区域反向散射的超声波执行第一测量，b ) 至少在第一次测量之后加热该区域，以及c ) 在部分或全部加热之后对该区域进行加热 通过对从后向散射的超声波进行一次或多次附加测量，分析测量结果以检测异常组织。[选择图]图2