

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5993741号  
(P5993741)

(45) 発行日 平成28年9月14日(2016.9.14)

(24) 登録日 平成28年8月26日(2016.8.26)

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

請求項の数 14 (全 16 頁)

(21) 出願番号	特願2012-533726 (P2012-533726)	(73) 特許権者	590000248
(86) (22) 出願日	平成22年10月11日(2010.10.11)		コーニンクレッカ フィリップス エヌ ヴェ
(65) 公表番号	特表2013-508005 (P2013-508005A)		KONINKLIJKE PHILIPS N. V.
(43) 公表日	平成25年3月7日(2013.3.7)		オランダ国 5656 アーエー アイン ドーフエン ハイテック キャンパス 5 High Tech Campus 5, NL-5656 AE Eindhoven
(86) 国際出願番号	PCT/IB2010/054595		
(87) 国際公開番号	W02011/045734		
(87) 国際公開日	平成23年4月21日(2011.4.21)		
審査請求日	平成25年10月8日(2013.10.8)	(74) 代理人	100107766
審査番号	不服2015-8241 (P2015-8241/J1)		弁理士 伊東 忠重
審査請求日	平成27年5月1日(2015.5.1)	(74) 代理人	100070150
(31) 優先権主張番号	61/252, 214		弁理士 伊東 忠彦
(32) 優先日	平成21年10月16日(2009.10.16)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 光音響造影剤に基づくアクティブな超音波イメージング

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

イメージ処理モジュール、電磁気エネルギー照射手段および超音波トランスデューサーを具備し、光音響造影剤に基づくアクティブな超音波イメージングに基づく超音波診断装置の作動方法であって：

前記電磁気エネルギー照射手段が、ある領域内に位置づけられたナノ粒子を含むナノ粒子ベースの光音響造影媒体に適用されると、それに応答する前記ナノ粒子の吸収成分の断続的なオン及びオフのエネルギー吸収により、振動しているバブルを作り出す、パルス化された電磁気エネルギーを発生する第1ステップであって、前記断続的なエネルギー吸収の結果として、

(i) 前記ナノ粒子の蒸発成分に相転移を引き起こし、バブルをもたらし、

(ii) 更に、インタロゲーションする超音波によって検出可能な周波数で前記バブルは共鳴し、

前記ナノ粒子ベースの光音響造影媒体のパラメータは、超音波トランスデューサーの受信スペクトル感度曲線と、前記バブルの振動により出力されるパワースペクトルとが、それぞれが形成する領域に関して半分以上で重なり合うような態様で、調整される、第1ステップ；及び、

前記領域のアクティブな超音波イメージングを提供するために、前記超音波トランスデューサーにより、振動している前記バブルに高周波の超音波を当てることにより作り出されたエコーを、前記イメージ処理モジュールにより受信及び解析する、第2ステップ；

10

20

を含む作動方法。

【請求項 2】

前記ナノ粒子は、弾性被覆材を含む、請求項 1 に記載の作動方法。

【請求項 3】

前記造影媒体は更に、超音波造影媒体を含み、  
前記ナノ粒子は、十分小さく毛細血管壁を通ることができ、  
前記バブルは、前記ナノ粒子の各々の 1 つの中に作り出される、  
請求項 1 に記載の作動方法。

【請求項 4】

前記第 2 ステップは、低いメカニカル・インデックスで実行される、  
請求項 1 に記載の作動方法。

10

【請求項 5】

前記バブルの、前記領域の血管系への流入の一部が、前記血管系の外側に透過した時点で、前記第 1 ステップが開始され、前記超音波イメージングの提供が開始される、  
請求項 4 に記載の作動方法。

【請求項 6】

前記時点での前記超音波イメージングは、永続的処理で実行される、請求項 5 に記載の作動方法。

【請求項 7】

前記第 2 ステップは、パルス・インバージョン・イメージングに従い実行される、請求項 1 に記載の作動方法。

20

【請求項 8】

前記第 2 ステップは、パワー・モジュレーション・イメージングに従い実行される、請求項 1 に記載の作動方法。

【請求項 9】

前記第 2 ステップは、コントラスト・パルス・シーケンスイメージングに従い実行される、請求項 1 に記載の作動方法。

【請求項 10】

マイクロバブルベースの超音波造影剤のマイクロバブルが前記領域の血管系へ流入したことを検出するステップを更に含み、  
前記第 1 ステップは、前記流入したことの検出にตอบสนองして開始される、  
請求項 1 に記載の作動方法。

30

【請求項 11】

前記エコーを受信するステップ；及び  
前記アクティブな超音波イメージングを提供するために、受信した前記エコーを解析するステップ；  
を更に含む、請求項 1 に記載の作動方法。

【請求項 12】

前記第 2 ステップは、共通の方向で複数の超音波パルスを発するステップを含み、  
前記解析するステップは、前記複数のパルスから反響したコヒーレントに結合しているデータを含み、  
請求項 11 に記載の作動方法。

40

【請求項 13】

前記第 2 ステップは、  
複数の超音波パルスにตอบสนองして受信される複数のエコーを作り出し、  
前記解析するステップは、前記複数のエコーに基づく信号を結合させるステップ及び結合された前記信号を解析するステップ、  
を含む、請求項 11 に記載の作動方法。

【請求項 14】

トランスミッション・アクティベータとイメージ処理モジュールを具備する超音波装置

50

であって、前記トランスミッション・アクティベータは：

ナノ粒子ベースの光音響造影物質の超音波造影剤としての利便性を高めるために、ある領域に位置づけられたナノ粒子を含む前記物質を励起させるためのパルス化された電磁気エネルギーを供給し、パルス化された前記電磁気エネルギーにตอบสนองする前記ナノ粒子の吸収成分の断続的なオン及びオフのエネルギー吸収により、振動しているバブルを作り出すよう構成され、前記断続的なエネルギー吸収の結果として、

( i ) 前記ナノ粒子の蒸発成分に相転移を引き起こし、バブルをもたらし、

( i i ) インタロゲーションする超音波によって検出可能な周波数で前記バブルは共鳴し、

かつ、前記領域のイメージングを提供するために、励起された前記物質に、超音波を供給することによって振動している前記バブルに高周波の超音波を当て、前記超音波のエコーを作り出すようにさらに構成され、

前記イメージ処理モジュールは、前記領域のアクティブな超音波イメージングを提供するために、前記超音波のエコーを受信及び解析し、

前記造影剤のパラメータは、前記超音波を発生させる超音波トランスデューサーの受信スペクトル感度曲線と、前記バブルの振動により出力されるパワースペクトルとが、それぞれが形成する領域に関して半分以上で重なり合うことを可能とするように調整される、ことを特徴とする超音波装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、イメージングのために電磁気エネルギーを適用すること、より具体的には、超音波造影剤として役割を果たす物質を活性化すること、に方向付けられる。

【背景技術】

【0002】

光音響 ( P A ) イメージングは、例えば、とりわけ、血管疾患、皮膚の異常及び複数の種類の癌を検出するために、医療的環境で使用され得る、非侵襲性のイメージング技術である。 P A イメージングは、通常、標的領域又は標的部位上に近赤外波長を有する低エネルギーでのレーザーを放つことを伴う。赤外光は、比較的深く、体内に入り込む。これは、より詳細な像のための、大きい放射領域を作り出す。レーザーエネルギーの迅速な吸収は、一時的な熱弾性膨張を経て、( 微小な吸収体 ( m i c r o s c o p i c a b s o r b e r s ) を含む ) 組織を拡大する。パルス拡張は、適切な感度の超音波検出器、例えば、超音波トランスデューサー、によって検出することができる、超音波の音響波を生成する。トランスデューサー測定値は、微小な吸収体の空間分布又は吸収体を運ぶ血流の流れを介する組織構造を示す、標的領域の 2 次元イメージ又は 3 次元にメー人を生成するために、種々の数学的方程式 / アルゴリズムを使用して、処理及び解釈することができる。

【0003】

P A イメージングは、その固有の造影機構に基づいて、解剖学的適用に効果的である。通常、各々の組織又は標的部位は、 P A イメージングの標準点から潜在的に固有の、各々異なる標的部位又は組織を形作る、異なる量のレーザーエネルギーを吸収する。血管に関連するイメージングに関して、ヘモグロビンは、一般的に、近赤外波長が適用されるとき、高い光学的コントラストを示す。これが、 P A 技術を有する血管イメージングの感度に寄与し、医師 / 健康管理供与者は、その後直接治療され得る、皮膚、血管の疾患及び癌における異常なものを見ることができる。 P A イメージは、相補性コントラストを有する、標的領域の高度に詳細な描写を生成するために、他のモダリティ ( 例えば、超音波 ) からのイメージと結合することができる。例えば、生成されたイメージは、例えば、他の技術 / テクノロジーを使用して取得することが困難かもしれない、小さい病変を、臨床医が同定することを許す、重要な診断法を促進し得る。

【0004】

最近、構成成分粒子がナノメートルレベルまで小さくされ、超音波イメージングで使用さ

10

20

30

40

50

れたマイクロバブルよりもかなり小さい、PA造影剤が開発されている。

【0005】

血管を通じて拡散することができる、ナノメートル比率の粒子に基づいたPA造影剤は、血管系の外側の細胞を取り込むために使用されている。Oraevskyらの米国特許公報番号2008/0160090、タイトル“Laser-Activated Nanothermolysis of Cells”（今後、“090公報”として参照される）を参照し、その開示は、その全内容が、参照することによって、本明細書中に組み込まれる。

【0006】

しかしながら、現在利用可能である及び開発中であるナノメートル寸法の粒子に基づいた、このPA造影剤及び他のPA造影剤は、その小さい粒子サイズのせいで、その低いアコースティックエミッションによる、低感度に悩まされる。

10

【0007】

さらに、付随的な光学的パルスは、通常、超音波器具の受信帯域幅の外側であり、したがって、光学的エネルギーは、超音波信号に効率良く変換されない。

【0008】

十分に大きい又は十分に大きいクラスター（cluster）に結合された“090公報”粒子の十分なエネルギーのレーザー照射は、アコースティックエミッションを増大するであろう、周囲のマイクロバブルを作り出すことができるが、マイクロバブルの発生は、その技術の腫瘍アブレーション機能に従って、局所組織を熱機械的に破壊するレベルにエネルギー化することを必要とする。

20

【0009】

マイクロバブルに基づいた超音波造影剤は、超音波受信通過帯域内で、均一な後方散乱信号を高め、区別できる後方散乱信号を発生させる（例えば、入射超音波の高調波及び低調波）という、いくつかの認識された利点を提供する。（例えば、Shi WT, Forsberg F, Liu JB, Merritt CRB, Goldberg BB: “New US media boosts imaging quality,” Diagnostic Imaging Global: Special Supplement, Nov. 2000, pp8-12参照）。

30

【0010】

しかしながら、即ち、マイクロバブルの比較的大きいサイズは、従来のマイクロバブルに基づいた造影剤を、透過性といった、血管のパラメータを測定には利用できなくさせる。

【0011】

従来のマイクロバブルに基づいた剤に関連した制限を潜在的に克服するであろう、名のバブルの、超音波後方散乱イメージングは、いくつかの理由に関して実現されていない。例えば、ナノバブルの存続期間は、主として、このサイズ領域でのシェル材料に対する強大な表面張力により、静脈注射及びその後の人間の循環には短すぎである。さらに、そのようなナノバブルの後方散乱断面積は非常に小さい。後方散乱断面積は、散乱サイズに対して10の係数で6乗によって決定されるので、バブル直径の低下は、収穫逓減である、後方散乱出力の $10^6$ 倍（60dB）の低下につながり得る。

40

【発明の概要】

【0012】

第1の、従来のPA剤は、主に、光学的な目的で開発され、効率的で操作可能であるだけの増大された光学的な吸収を頼りにするというに、本発明者らは気付いている。今まで、不十分な注目が、吸収された光学エネルギーの、帯域内超音波信号への変換を改善する、PA剤に方向付けられてきた。効率的な変換機能性のこの欠如は、全体の効率性並びにPA剤及びPAイメージング技術の適用性に対する障害である。

【0013】

従来技術の上述された関心事及び欠点の1つ以上は、本発明者らにおける、同一出願人

50

による国際特許公報番号2009/057021、タイトル“Photoacoustic Imaging Contrast Agent and System for Converting Optical Energy to In-Band Acoustic Emission”(以後、“’021公報”)で対処され、その開示は、その全内容が、参照することにより本明細書に組み込まれる。“’021公報”は、より効率的なイメージングシステムを供するために、PAトランスデューサーの超音波受信通過帯域に関して、光学的に調整されるPA造影剤を公開する。さらに、そこで開示された造影剤構成成分は、毛細血管壁及び同様の解剖学的構造に透過するに十分に小さい。これにより、例えば、透過性といった血管に関するパラメータへの、PAイメージング/測定適用の拡張が許される。これらの造影剤は、例えば、静脈注射及び所望の位置/領域への循環移動による有益な臨床用途に関して、十分に安定である。

10

## 【0014】

ここで提案されていることは、“’021公報”内で開示されたPA造影剤を利用し、システム及び方法に関して改善を説明する。

## 【0015】

本発明者らは、超音波のパッシブな受信にとらわれないこと(going beyond)が、さらに良好な感度、それ故、より正確なイメージングを提供することができることに気が付いた。例えば、毛細血管壁といった周囲組織に関連するものからの血流情報をより良好に区別するために、超音波送信からのエコーを利用することができる。心拍又は呼吸が原因の臓器によるといった、動きを、より信頼性良く同定するために、使用することもできる。ここで提案された超音波パルス法は、すぐの(instant)開示に従って作り出されたナノバブル及びマイクロバブルによる、比較的小さい音響応答に有利に応じる。

20

## 【0016】

本発明の様態において、電磁気エネルギーは、ある領域内のバブルを、それによって振動させるために適用される。振動したバブルは、受信及びその領域のイメージングを提供する解析に関するエコーを作り出すために、高周波の音波が当てられる(insonified)。

## 【0017】

一つの他の様態において、前記の適用することは、粒子内で相転移を引き起こし、それによって、その粒子からバブルを作り出す。

30

## 【0018】

他の様態において、粒子は、弾性被覆材を含む。

## 【0019】

更なる様態において、相転移は、粒子によるエネルギーの吸収に応答して起こる。

## 【0020】

更に他の様態において、前記の適用することは、毛細血管壁を通るに十分小さいナノ粒子に基づく超音波造影媒体にエネルギーを適用し、それによって、ナノ粒子の各々の1つ中にバブルを作り出すことを含む。

## 【0021】

関連したバージョンにおいて、前記の適用することは、前記のバブルを含む複数のバブルを振動させるために、エネルギーを適用することを伴う。前記の高周波の音波を当てることは、低いメカニカルインデックス(mechanical index)で実行される。

40

## 【0022】

更に他の様態において、前記の適用することが開始され、バブルの血管系への流入の一部が、血管系の外側に透過する時の、イメージングが実行される。

## 【0023】

あるサブバージョンにおいて、前記の時でのイメージングは、永続的処理(persistence processing)で実行される。

50

## 【 0 0 2 4 】

あるサブバージョンにおいて、前記の高周波の音波を当てることは、パルスインバージョンイメージングに従って実行される。

## 【 0 0 2 5 】

あるサブバージョンにおいて、前記の高周波の音波を当てることは、パワーモジュレーションイメージングに従って実行される。

## 【 0 0 2 6 】

あるサブバージョンにおいて、前記の高周波の音波を当てることは、コントラストパルスシーケンスイメージングに従って実行される。

## 【 0 0 2 7 】

特定の様態において、造影剤のパラメータは、バブル振動のパワースペクトルの、超音波トランスデューサー受信スペクトル感度曲線への一致を許すように調整される。

## 【 0 0 2 8 】

他の関連する様態において、マイクロバブルの血管系への流入が検出され、前記の適用することは、前記の検出することに応答して開始される。

## 【 0 0 2 9 】

特定の実施形態において、前記の方法は更に、エコーを受信すること及び受信された前記エコーを、イメージングを提供するために解析することを含む。

## 【 0 0 3 0 】

ある実施形態において、前記の高調波の音波を当てることは、共通の方向で、複数の超音波パルスを送ることを含み、前記の解析することは、前記のパルスから反響したコヒーレントに結合しているデータを伴う。

## 【 0 0 3 1 】

ある実施形態において、前記の高周波の音波を当てることは、受信される複数のエコーを作り出し、前記の解析することは、前記エコーに基づいて信号を結合すること及び結合された前記信号を解析することを含む。

## 【 0 0 3 2 】

他の別の様態において、超音波デバイスは、超音波造影剤としての物質の実用性を高めるために、あるよう域内にある前記物質を励起するための電磁気エネルギーを供給するよう、かつ、励起された前記物質に、前記領域のイメージングを提供するための超音波を供給するよう構成された、トランスミッションアクチベータを特徴付ける。

## 【 0 0 3 3 】

関連する他の様態において、電磁気エネルギーを伝えることは、前記領域に伝播し、前記物質の調整可能なパラメータに従って、前記物質による結果のエネルギー吸収の周波数を、エネルギーによる前記領域内のバブル振動の目標振動数に、適合させる、単発のバースト ( s e p a r a t e b u r s t s ) の電磁気パルスを放つことを含む。

## 【 0 0 3 4 】

他の更なる様態において、前記物質は、ナノ粒子を含むナノ粒子に基づいた造影媒体を含む。電磁気エネルギーを提供することは、ナノ粒子を、エネルギーによって振動したバブルを含む粒子へと展開することを含み、バルブは、イメージングのための調査ターゲット ( i n t e r r o g a t i o n t a r g e t ) としての役割を果たす。

## 【 0 0 3 5 】

他の種々の様態によると、超音波デバイスは更に、スペクトル感度曲線を有する超音波トランスデューサーを含み、前記の励起することは例えば、領域ずつ ( a r e a - w i s e )、その出力スペクトルが、その曲線によって半分以下で ( b y t h e c u r v e b y m o r e t h a n h a l f ) 重なり合う、音響信号の放出を、供給された超音波なしで、それだけで、引き起こすであろうことである。

## 【 0 0 3 6 】

ある更に他のバージョンにおいて、医学分析のためのコンピュータソフトウェアは：電磁気エネルギーを印加し、それによって、ある領域でバブルを振動させること；及び反響

10

20

30

40

50

と、前記領域のイメージングを提供するための解析と、のためのエコーを作り出すために、振動しているバブルに、高周波の音波を当てること；の少なくとも作動を実行するように、処理装置によって実効可能な命令を含む、コンピュータプログラムを具体化するコンピュータ可読の記憶媒体を包含する。

【0037】

また更に別のバージョンにおいて、製造品は、電磁気エネルギーを印加し、それによって、ある領域でバブルを振動させること；及び反響と、前記領域のイメージングを提供するための解析と、のためのエコーを作り出すために、振動しているバブルに、高周波の音波を当てること；を含む作動を実行することにより、処理装置が医学分析を実行することができるように、その上にエンコードされた、命令を有する機械がアクセス可能な記憶媒体を含む。

10

【0038】

ある更に追加の様態において、本開示は、ナノ粒子に基づいた造影剤及びマイクロバブルに基づいた超音波造影剤の混合物を特徴付ける。

【0039】

新規な、光音響造影剤に基づくアクティブな超音波イメージングの詳細は、縮尺通りに描かれない、以下の図面の助けで、更に下記に説明される。

【図面の簡単な説明】

【0040】

【図1】図1は、光音響造影剤に基づくアクティブな超音波イメージングシステムに関する、例となる設計を説明する概略図である。

20

【図2】図2は、混合造影剤の血管系への流入の検出にตอบสนองするレーザー照射及び照射と同時に実行可能な超音波インタロゲーションの例を構造的にかつ概略的に描く概略図である。

【図3】図3は、本開示に係る例となる造影剤液滴を説明する。

【図4】図4は、本開示のPAイメージングシステムでの使用のための、例となるレーザーパルス列を説明し、パルスレインは、10の個々のレーザーパルスで構成される50nsレーザー照射を含む。

【図5】図5は、50nsに関する連続的なレーザー照射を説明する本開示のPAイメージングでの使用のための、例となるレーザー照射波形を説明する。

30

【図6】図6は、造影剤応答を、PAトランスデューサーの帯域幅（又は“通過帯域形状”）と有利に適合させるレーザー照射波形の例となる実施形態を説明する。

【図7】図7は、一例として、超音波を供給せずに、レーザー照射により、その照射によって引き起こされる音響信号である励起された放射を示すものであり、その励起された放射のパワースペクトルが、超音波トランスデューサースペクトル感度曲線と半分以上で重なり合うものである。

【図8】図8は、吸収物質及び蒸発材料のコアと、弾性被覆材料の外殻シェルと、を有する、或いは、コアが蒸発材料だけであるのだが、弾性シェルが光学的吸収材料であっても良い、2層ナノ粒子を含む、本開示に係る一例となる造影剤を説明する。

【図9】図9は、より小さい蒸発液滴が、より大きい液滴の内側に組み込まれている、ナノ液滴の二液体のエマルジョンから構成された例となる造影剤を説明する。

40

【図10a】図10a及び図10bは、各々、本開示に係る蒸発物質のコーティング（図10a）又は液滴（図10b）で覆われた光学的吸収粒子で構成された、一例となる造影剤を説明する。

【図10b】図10a及び図10bは、各々、本開示に係る蒸発物質のコーティング（図10a）又は液滴（図10b）で覆われた光学的吸収粒子で構成された、一例となる造影剤を説明する。

【図11a】図11a及び図11bは、蒸発液滴及び光学的吸収粒子の複合体を構成する、一例となる造影剤を説明し、図11aにおいて、蒸発液滴は、吸収粒子によって覆われ、図11bにおいて、複数の吸収粒子が、各々の液滴内に組み込まれる。

50

【図 1 1 b】図 1 1 a 及び図 1 1 b は、蒸発液滴及び光学的吸収粒子の複合体を構成する、一例となる造影剤を説明し、図 1 1 a において、蒸発液滴は、吸収粒子によって覆われ、図 1 1 b において、複数の吸収粒子が、各々の液滴内に組み込まれる。

【図 1 2】図 1 2 は、新規な光音響造影剤に基づくアクティブな超音波イメージングの一例となるプロセスを説明するフローチャートである。

【発明を実施するための形態】

【0041】

図 1 は、説明的かつ非制限的な例の目的で、光音響 ( P A ) 造影剤に基づくアクティブな超音波イメージングシステム 1 0 0 に関する設計を提供する。イメージングシステム 1 0 0 は、処理モジュール 1 0 4、造影媒体導入器 1 0 8、Q - スイッチレーザー 1 1 2、レーザーダイオード型レーザー 1 1 6、トランスデューサー 1 2 0 及びディスプレイ 1 2 4 を特徴付け、構成要素は、有線又は無線で通信的に接続されている。1 つ以上の集積回路及び / 又は例えばコンピュータソフトウェアを実装可能な、処理モジュール 1 0 4 は、トランスミッションアクチベータ 1 2 8 ; 制限されないが、逆パルス ( P I ) 処理装置 1 3 2、パワーモジュレーション ( P W ) 処理装置 1 3 6 及びコントラストパルスシーケンス ( C P S ) 処理装置 1 4 0 の 1 つ以上を含む、多重パルス処理装置 1 3 0 ; 永続的 ( p e r s i s t e n c e ) 処理装置 1 4 4 ; 及び作業用ストレージ及び制御記憶装置を含む記憶装置 1 4 8 を含む。

10

【0042】

レーザー 1 1 2、1 1 6 による照射は、元の位置でナノ粒子に基づいた造影剤を活性化するために、適切な時間で、トランスミッションアクチベータ 1 2 8 によって開始される。このとき、アクチベータ 1 2 8 は更に、振動バルブをインタロゲーションするために、トランスデューサー 1 2 0 を起動することができ、その発生及び振動は、パルス化されたレーザー照射の結果として起こる。あるいは、超音波インタロゲーション ( i n t e r r o g a t i o n ) 2 2 0 は、レーザー照射の開始時に既に進行していることもできる。

20

【0043】

図 2 は、混合造影剤 2 1 2 の血管系 2 1 6 への流入 2 0 8 の検出に応答する、Q - スイッチレーザー 1 1 2 による、赤外 ( I R ) 又は近赤外レーザー照射 2 0 4 の例を構造的にかつ概略的に描く。照射と同時に起こる、トランスデューサー 1 2 0 に用いた超音波インタロゲーション 2 2 0 が更に描かれる。

30

【0044】

最初に、例えば人間又は動物である、対象者へと、インビボ、エクスピボ又はインビトロで、導入されるような、混合造影剤 2 1 2 は、“ ’ 0 2 1 公報 ” で述べられるような、ナノ粒子に基づく P A 造影剤 2 2 4 と、如何なる、即ち通常のマイクロバブルに基づく超音波造影剤 2 2 8 と、の食塩水中での混合物である。ナノ粒子 2 3 2 を活性化するための照射 2 0 4 は、ナノ粒子が毛細血管壁 2 3 6 に透過する機会を得るまで遅れるのでマイクロバブルに基づく超音波造影剤 2 2 8 との混合は、流入 2 0 8 の検出をより容易にさせる。一度流入 2 0 8 が検出可能となると、透過は既に起こっているか又は進行中である。“ ’ 0 2 1 公報 ” で述べられたように、選択されたナノ粒子に基づく P A 造影剤 2 2 4 は、造影剤 2 2 4、2 2 8 の両方の恩恵を実現するために、従来のマイクロバブル発生媒体 2 2 8 と組み合わせて使用され得る。混合 2 1 2 は、造影媒体導入器 1 0 8 を用いて導入され得る。ナノ粒子に基づく剤 2 2 4 の活性化は、例えば、血管系への透過性を定量化する目的で、組織及び血管壁 2 3 6 を通る透過を提供するために遅れる。透過は、また、ナノ粒子 2 3 2 と共役した標的分子を運搬する、分子イメージング / 診断目的を果たし得る。

40

【0045】

超音波インタロゲーション 2 2 0 無しで、背景及び “ ’ 0 2 1 公報 ” 内で議論されたものに関して、ナノ粒子の近赤外照射 2 0 4 の結果として作り出されたナノバブル ( 及び / 又はマイクロバブル ) 2 4 0 の共鳴は、効率的な音響放射体、即ち、P A イメージングシステムのための、超音波源、として機能するよう有利に適合される。(そのナノ粒子は、図 2 で示されないが、振動バブル 2 4 0 は、即ち、ナノ粒子のエネルギー吸収の、断続的

50

なオン、オフによる、振動を表すために、隣接する曲線を有して示される。それ自身の吸収部分を有さない、マイクロバブルに基づく媒体 2 2 8 のマイクロバブル 2 4 4 は、振動しないということが言及される。 )。

【 0 0 4 6 】

“ 0 2 1 公報 ” の新規なシステム、デバイス及び技術は、本提案 ( i n s t a n t p r o p o s a l ) によって高められ、共鳴しているバブル 2 4 0 は、そのエコーが、処理モジュール 1 0 4 によって提供された、両立可能な超音波パルス化 / イメージング技術を使用して、確実に処理される、散乱体として良好に役目を果たす。

【 0 0 4 7 】

さらに、図 2 で見受けられるように、血管系 2 1 6 の外側に拡散した流入 2 0 8 の部分 2 4 8 は、インタロゲーション超音波 2 2 0 を用いて検出可能である振動バルブを作り出すために、赤外照射 2 0 4 の影響下で、活性化される。

【 0 0 4 8 】

“ 0 2 1 公報 ” で述べられたように、レーザー照射 2 0 4 は、ナノ粒子 2 3 2 の吸収部分によって吸収され、それによって、通常数 だけ加熱され、ナノ粒子の一部に、相転移、即ち蒸発、を経させる。これが、バブル 2 4 0 及び、結果として、そのナノ粒子の空間的拡大をもたらす。レーザー 1 1 2、1 1 6 のパルス化の適用と、結果としてのエネルギー吸収とが、生じるバブル 2 4 0 を振動させる。

【 0 0 4 9 】

ナノ粒子に基づく造影剤 / 造影媒体 2 2 4 は、カプセル化される及び / 又は被覆材料によって被覆される、例えば、金のナノ球体、ナノロッド又はそれと同種のものである、ナノ粒子 2 3 2 によって定義され得る。被覆材料は、低沸点を有する、ペルフルオロカーボン材料 / 組成物であっても良く、通常光学的に透明であり、しかし一方、力学的に弾性を示し、それによって、液滴は、相転移の間、有利に広がることができる。

【 0 0 5 0 】

供給の目的で、ナノ粒子に基づく造影剤 / 造影媒体 2 2 4 は、標的組織領域 2 5 2 に関する導入のために、単独で又はマイクロバブルに基づく造影媒体 2 2 8 と混合されて、キャリア溶液中に懸濁される。キャリア溶液は、リン酸緩衝生理食塩水 ( P B S ) といった、生理食塩水に基づく溶液であり得る。例えば、粒子直径で約 5 0 n m 及び 5 0 0 n m の間の、比較的小さいサイズにより、媒体 2 2 4 は、毛細血管壁 2 3 6 及びそれと同種のものに自由に透過する。

【 0 0 5 1 】

バブル振動により発生した音響信号は、例えば、液滴サイズ、製造の材料、被覆 / カプセル化材料 / 厚さ、多層構造の液滴の特性、及びそれと同種のものといった、造影剤と関連するパラメータを変化させることによって、調整することができる周波数によって特徴付けられる。発生した音響信号は、通常、目標周波数又は周波数範囲によって特徴付けられる。バブル (例えば、ナノバブル及び / 又はマイクロバブル) 2 3 2 は、受信超音波トランスデューサー 1 2 0 のスペクトル感度曲線に有利に適合する (又は実質的に適合する) 周波数で、共鳴する。より具体的には、ナノバブル及び / 又はマイクロバブル形成は、造影媒体 2 2 4 の液滴サイズに対応する、特徴的な ( s i g n a t u r e ) P A 信号の発生に繋がる。

【 0 0 5 2 】

本提案に関連して上述されたように、共鳴しているバルブは、小さい振幅の振動を検出し、確実に処理するよう設計された超音波パルス技術によって、アクティブに ( a c t i v e l y ) インタロゲートされる。

【 0 0 5 3 】

図 3 を参照して、“ 0 2 1 公報 ” で開示されるように、ナノ粒子に基づく造影剤 2 2 4 の第 1 の一例となる実施形態が描かれる。造影剤 2 2 4 は、光学的な吸収材料のナノリュウシに基づく液滴 3 1 0 の形を成す。ナノ粒子に基づく液滴 3 1 0 は更に、必要な光学エネルギー、例えば、レーザー 1 1 2、1 1 6 と関連するレーザーエネルギーの吸収時に、

10

20

30

40

50

相転移、即ち蒸発、を経るよう構成される。液滴サイズは、50 nm及び500 nmの間の範囲又はこの範囲を含む分布が通常であるが、同じ造影剤224内で又は異なる造影剤間で、変わっても良い。

【0054】

図3の一例の液滴310を(全部で又は一部で)定義するナノ粒子232は、ナノ球体、ナノロッド及びそれと同種のもの形態を取り得る。ナノ粒子232は、通常、レーザーエネルギーによって光学的に刺激され、それによって、今度は、液滴310に相転移を誘導する、即ち、造影媒体224を液体から気体へと変質させる、局所的な熱を発生させる。そのような相転移変質が、ナノバブル及び/又はマイクロバブルを作り出す。したがって、図3を更に参照して、蒸発は、十分な光が吸収されると、球体の液滴310の内側で起こる。したがって、第1の実施形態の液滴310は、吸収及び蒸発材料320を含む。

10

【0055】

一例において、金のナノ粒子232の吸収断面積(例えば、直径で40 nmであるナノ球体又は、直径25 nmで、長さ100 nmであるナノロッド)は、 $10^{-11} \text{ cm}^2$ から $10^{-9} \text{ cm}^2$ までの範囲内である。金のナノ球体232は、 $10^{-16} \text{ cc}$ から $10^{-17} \text{ cc}$ までの範囲内の体積、 $19.3 \text{ g/cc}$ の密度及び $0.128 \text{ J/g}$ の熱容量を有する。

【0056】

図4は、10の個々のレーザーパルス420を含む、50 nsのレーザー照射を含む、一例となるレーザーパルス列410を示す。各々のレーザーパルス420は、3 nsの一時的な持続時間を有する(例えば、Philips<sup>TM</sup> Nd:YAGレーザー源が、この仕様を定義する)。プロセスは、結果として得られるガス入りのバブルが、ここでは10 MHzの目標周波数で共鳴し得るように、制御され得る。Q-スイッチレーザー112は、PA造影媒体224の1つ以上の調整可能なパラメータ(例えば、液滴サイズ、製造の材料、被覆/カプセル化材料/厚さ、多層構造の液滴の特性)に従って、媒体による結果のエネルギー吸収の、例えば10 MHzの、周波数を、バブル振動の目標周波数に、適合させる、電磁気パルスの単発のバースト410を放つ。

20

【0057】

選択された材料の光学的及び熱的拡散性に依存して、造影剤224上での実際の熱的拡大駆動(drive)は、図5で示されるように、一例となるレーザー照射波形の役目も果たすことができる、長期の(約50 ns)効果を象徴しても良い。一例となる実施形態において、変換効率は、約50%にまで増大し得る。図5は、持続性照射の、単一の50 nsのパルス510を表す、実行できるレーザー照射波形を説明する。励起のこの形態は、遠隔通信用とで通常しようされるタイプのレーザーダイオード型レーザー116で、より容易に達成され得る。50 nsのパルス510は、図6で示されるように、100 nsの間隔で繰り返すことができる。

30

【0058】

図6は、造影剤応答を、受信トランスデューサー120の通過帯域形状で更に適合させる、更なるレーザー照射波形を示す。図6の照射波形は、最初の50 nsレーザー波形610と、スペクトルの、トランスデューサー120の受信スペクトル感度曲線への、アップワード(upward)調整を達成する、100 ns毎の1回以上の得り返しと、を含む。超音波検出器の受信スペクトル感度曲線は、通常、方形窓よりも、ガウス形又はローレンツ形(種々の周波数での種々の受信感度で)により類似する。図6と関連する波形励起は、スペクトル中心を、直流(DC)から上方に、離れてシフトさせ、それによって、形状での改善された結合を達成する。

40

【0059】

図7は、一例として、図7は、一例として、超音波220を供給せずに、レーザー照射204により、その照射によって引き起こされる音響信号256である励起された放射を示すものであり、その励起された放射のパワースペクトル710と、超音波トランスデュー

50

ーサー 120 の受信通過帯域のスペクトル感度曲線 720 とが、それぞれが形成する領域に関して、半分以上で重なり合うものである。ここでは、図 7 において、重なりが、実質的に半分以上であることが見て取れる。

【 0 0 6 0 】

図 8 は、吸収及び蒸発材料のコア 820 と、弾性被覆材料の外殻シェル 830 を有する、2 層構造のナノ粒子 810 を含む、一例の造影剤を説明する。或いは、コアが、蒸発材料だけであっても良く、一方で、弾性シェルは光学的な吸収材料であっても良い。外殻シェル 830 は、レーザー照射 204 の結果として破裂しているナノバブル又はマイクロバブル 240 の可能性を避ける。図 8 の多層構造 / 2 層構造ナノ粒子 810 によって、中に  
10

【 0 0 6 1 】

他の一例となる実施形態は、図 9 で概略的に描かれる。(例えば図 3 でのような) 光学的吸収機能及び蒸発機能の両方を有する 1 つの液体の代わりに、図 9 の一例となる剤 224 は、2 つの液体を有するエマルションである。エマルションは、大きい吸収性の液滴 920 の内側に、少なくとも 1 つの、より小さい蒸発ナノ液滴 910 を含む。2 つの液体のエマルション液滴は、例えば、機械的な攪拌、超音波処理などの、種々の技術によって、作り出すことができる。

【 0 0 6 2 】

図 10 a、図 10 b で概略的に描かれるように、更なる一例となる実施は、ペルフルオロカーボン薬品といった、薄い、揮発性の、被覆材料 1042 でカプセル化又は被覆された、光学的に吸収するコア 1032 (例えば、ナノ球体、ナノロッドなど) を含む。液体被覆 1042 は、図 10 b で見受けられるように、コア 1032 の、いくつかの表面くぼみ (例えば、へこみ、凹欠陥及びそれと同種のもの) 上の小さい液滴 1052 へと小さくなり得る。  
20

【 0 0 6 3 】

図 11 a、図 11 b で描かれるような、更なる一例となる実施形態において、ペルフルオロカーボン薬品といった、蒸発材料のナノ粒子コア 1132 は、ナノ球体、ナノロッドなどといった、光学的吸収材料 1142 によって被覆され得る。あるいは、光学的吸収材料 1142 は、図 11 b で見受けられるように、蒸発材料のコア 1142 の内側に組み込まれていても良い。  
30

【 0 0 6 4 】

蒸発液滴に対する吸収粒子の取り付けは、種々の化学的及び / 又は物理的相互作用に基づいて、例えば、化学親和力、分子的又は生態学的結合などに基づいて、達成され得るということが言及される。例えば、粒子は、液滴の表面上に組み込まれるリガンドによって結合することができる。この種の結合に関して、アビジン - ビオチン接着に基づく、特別技術が使用され得る。この結合は、 $\text{pH } 5$  で  $10^{-15} \text{ M}^{-1}$  の親和力を有する、タンパク質とリガンドとの間の非常に強い非共有相互作用を供する。Journal of Controlled Release, 2007 を参照のこと。  
40

【 0 0 6 5 】

多層構造 / 2 層構造の造影剤の実施形態を参照して、相転移 / 蒸発が達成される後、光学的に透明な材料のシェルを有する、ガス入りのナノバブル又はマイクロバブルが、通常、作り出される。バブル含有液滴のサイズは、500 nm から 5000 nm のオーダーとなり得る。本開示は、これらの値に制限されないが、一例となる実施形態において、ナノバブル又はマイクロバブルは、約 5 MHz から 15 MHz までの共鳴周波数を有し得る。本開示は、これらのデータに制限されないが。

【 0 0 6 6 】

図 12 は、新規な、光音響造影剤に基づくアクティブな超音波イメージングに関する、一例となるプロセス 1200 を示す。PA 造影剤 224 のパラメータは、バブル振動の出  
50

カスペクトル 710 の、超音波トランスデューサー受信スペクトル感度曲線 720 への一致を許すように調整される (ステップ S1210)。PA 造影剤 224 は、標的血管系 216 への流入 208 の検出を促進するために、例えば食塩水中で、マイクロバブルに基づく超音波造影剤 228 と混合される。この事象は、血管系の外側に、PA 剤 224 の透過が発生することを示す (ステップ S1220)。超音波プローブ 120 及びレーザー 112, 116 は、標的領域 252 をイメージ化するために配置される (ステップ S1230)。混合された造影媒体 212 は、診察対象者へと導入される (ステップ S1240)。混合造影媒体 212 の流入 208 が検出されると (ステップ S1250)、電磁気、即ち近赤外レーザー、エネルギーの適用が開始される。(PA 造影媒体 224 のレーザー活性化は、血管透過性を定量化するために、単に興味のある領域 252 でより寧ろ、腕又は脚といった、対象者の体の四肢で実行され得る。レーザーは外部からである必要はなく、血管内アプリケーターを用いて、体内に導入されても良く、血管系の外側から導入されても良い。) レーザー照射 204 と同時に、標的領域 216 の超音波インタロゲーション 220 が開始し、例えば、血管透過性を定量化する。低いメカニカルインデックス (MI) イメージングは、低い出力であり、バブル破壊が避けられ、ナノバブル及びマイクロバブル振動からの低い音響応答に特に感度がある、非線形イメージング技術が使用され得る。本提案に係る、超音波インタロゲーション 204 に使用可能な、低 MI、多重パルス処理技術の中で、パルスインバージョン (PI) イメージングがある。この方法は、今後、“ ’ 819 公報 ” として参照される、Hwang らの、同一出願人による、米国特許番号 5, 706, 816、タイトル “Ultrasonic Diagnostic Imaging with Harmonic Contrast Agents” で述べられる。PI イメージングは、基本要素と調波が重なる時、バブルエコー 260 の基本要素を、調波から分割するという問題を避ける。それはまた、帯域幅制限されたフィルタへの要求を緩和する。Burns らの、US 特許番号 6, 095, 980、タイトル “Pulse Inversion Doppler Ultrasonic Diagnostic Imaging” は、PI イメージングでの組織の動きを捕らえることに焦点を当て、更に、パワーモジュレーション (PM) イメージング及びコントラストパルスシーケンス (CPS) イメージングの、代替りの非線形方法を更に議論する。後者の方法は、Thomas らの、米国特許番号 6, 595, 841、タイトル “Medical Diagnostic Ultrasound System Using Contrast Pulse Sequence Imaging” で、より十分に述べられる。人為的な影響を低減し、感度を改善する、PI イメージングに対するアプローチは、Burns らの、共同所有された米国特許番号 6, 508, 767、タイトル “Ultrasonic Harmonic Image Segmentation” で理解される。これらの非線形技術の全てが、超音波インタロゲーションパルス 264 を、共通の方向で発し、エコーバック (echoed back) データ 260 をコヒーレント結合する。図 2 で見受けられるように、インタロゲーションパルス 264 は、一致する、又は、隣接しかつ平行である、のいずれかである経路上にある。種々の放出パルス 264 からのエコーバックデータ 220 の線形結合を加えること又は差し引くことは、コヒーレント結合の一例である。非線形イメージング方法は、永続的処理で補完され、それはリアルタイムのイメージでの変化を遅らせる効果を有する。速い開始 (attack)、遅い減衰 (decay) の永続的処理技術は、“ ’ 819 特許 ” で議論される (ステップ S1260)。超音波インタロゲーション 220 及び非線形の、低い MI イメージング技術で処理された応答 260 の結果として、毛細血管壁透過性を定量化することができる (ステップ S1270)。この時点で、又はステップ S1240 の後の如何なる時間で、分子イメージング又は診断が、小さいサイズのプレ-活性化されたナノ粒子 232 及び結果である、毛細血管壁及び組織を通して拡散する能力のおかげで、かつ、標的分子をナノ粒子に共役させる能力のおかげで、提供される。標的分子イメージング及び診断は、例えば、乳癌での Her II 選択的ターゲッティング、“ ’ 090 公報 ” 参照、循環器疾患及び関節リウマチと関連する、内皮炎症の  $\nu_3$  選択的ターゲッティング、Lanza らの、米国特許番号 6, 548

10

20

30

40

50

、046、タイトル“Site Specific Binding System, Imaging Compositions and Method”参照、及び、内皮細胞形質導入(endothelium transduction)の熱ショックタンパク質ターゲティング、Syudらの、米国特許番号7,575,738、タイトル“Heat Shock Protein as a Targeting Agent for Endothelium-Specific In Vivo Transduction”参照、で利用可能である。この段落において、上で引用された特許の全ては、その内容が、参照することによって、本明細書に組み込まれる。

【0067】

電磁気エネルギーが適用され、それによって、バブルを振動させ、その後、バブルの領域のイメージングを提供するために、受信及び解析のためのエコーを作り出すために、高周波の音波が当てられる。バブルを作り出すために、エネルギーは、新規なパルス化技術、より良好な感度で、結果として生じる内部のナノバブル又はマイクロバブルが提供し、エネルギーが与えられるに先立って、血管系の外側に透過することができる、造影剤の粒子に、適用され得、それによって、血管系透過性の定量化及び標的分子の供給を提供する。粒子は、吸収部分及び蒸発部分を含み得、近赤外レーザーによるような照射は、バブルを引き起こす相転移を引き起こす。エコーは、活性化された造影剤の超音波インタロゲーションに応答して起こり得、それは、永続性プロセスで、パルスインバージョン、パワーモジュレーション又はコントラストパルスシーケンスイメージングを伴い得る。造影剤は、バブル活性化のタイミングを容易にするために、超音波造影剤に基づくマイクロバブルと混合されても良い。

【0068】

上述された実施形態は、本発明を制限するよりも寧ろ、説明し、当業者は、添付の特許請求の範囲の範囲から逸脱することなく、多くの他の実施形態を設計することができるであろうということが言及されるべきである。例えば、新規なPA造影剤を、血管系への流入の検出を助けるために、超音波造影剤に基づくマイクロバブルと混合することの代わりとして、流入タイミングは、実験データに基づいて判断されても良い。特許請求の範囲において、丸括弧間に配置された如何なる参照符号は、特許請求の範囲を制限するよう解釈されるべきでない。“含む”の動詞及びその活用の使用は、特許請求の範囲で言及されるのとは別の要素又はステップの存在を除外しない。要素の前の冠詞“a”又は“an”は、そのような要素の複数の存在を除外しない。本発明は、いくつかの個別要素を含むハードウェアを用いて、コンピュータ可読記憶媒体を有する適切にプログラム化されたコンピュータを用いて、及び/又は、機械がアクセス可能な記憶媒体を有する集積回路を用いて、実行され得る。幾つかの手段が、互いに異なる独立請求項で引用されるという単なる事実は、これらの手段の組み合わせを有利に使用することができないということを示さない。

10

20

30

【 図 1 】

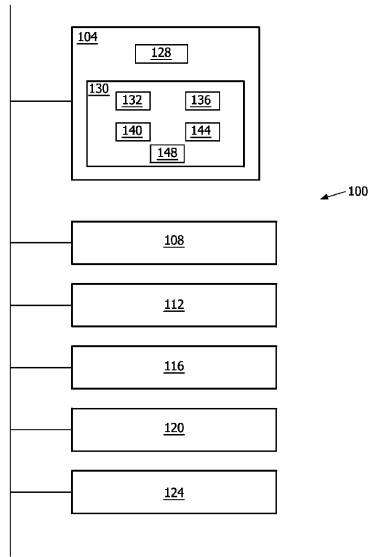


FIG. 1

【 図 2 】

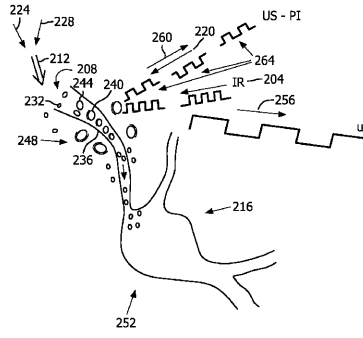


FIG. 2

【 図 3 】

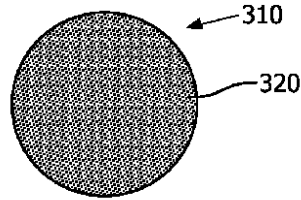


FIG. 3

【 図 4 】

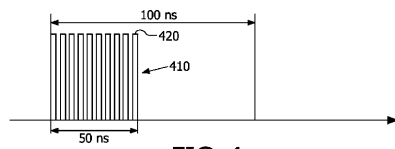
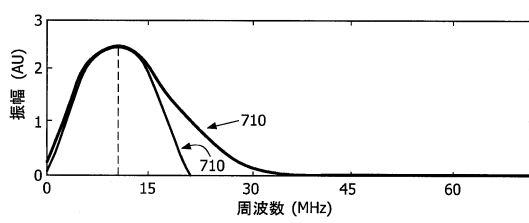


FIG. 4

【 図 7 】



【 図 5 】

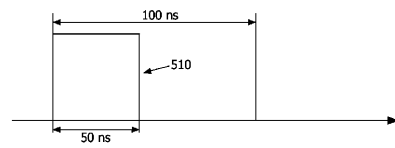


FIG. 5

【 図 8 】

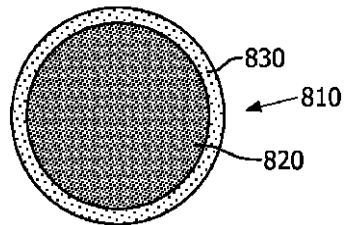


FIG. 8

【 図 6 】

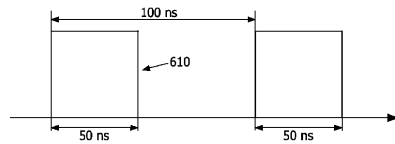


FIG. 6

【図 9】

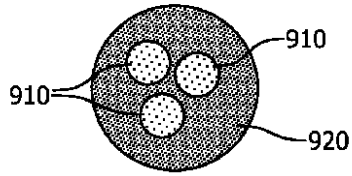


FIG. 9

【図 10 b】

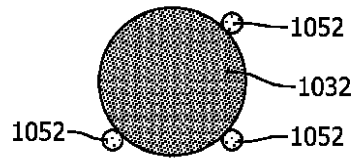


FIG. 10b

【図 10 a】

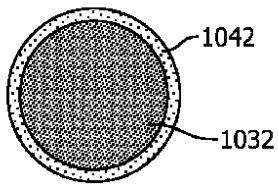


FIG. 10a

【図 11 a】

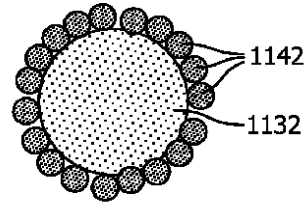


FIG. 11a

【図 11 b】

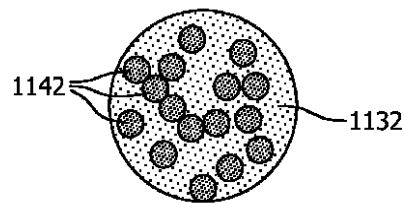


FIG. 11b

【図 12】

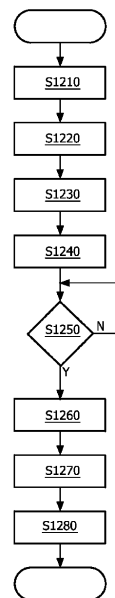


FIG. 12

## フロントページの続き

(74)代理人 100091214

弁理士 大貫 進介

(72)発明者 ワン, ヤオ

アメリカ合衆国 ニューヨーク州 10510-8001 ブライアクリフ・マナー スカーボロ  
・ロード 345 ピー・オー・ボックス 3001

(72)発明者 シ, ウィリアム タオ

アメリカ合衆国 ニューヨーク州 10510-8001 ブライアクリフ・マナー スカーボロ  
・ロード 345 ピー・オー・ボックス 3001

## 合議体

審判長 尾崎 淳史

審判官 小川 亮

審判官 信田 昌男

(56)参考文献 特表2008-519642(JP, A)

国際公開第2009/057021(WO, A1)

特表2009-515577(JP, A)

特表2004-512857(JP, A)

特表2005-529672(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

IPC A61B 8/00

专利名称(译)	基于光声造影剂的主动超声成像		
公开(公告)号	<a href="#">JP5993741B2</a>	公开(公告)日	2016-09-14
申请号	JP2012533726	申请日	2010-10-11
[标]申请(专利权)人(译)	皇家飞利浦电子股份有限公司		
申请(专利权)人(译)	皇家飞利浦电子股份有限公司的Vie		
当前申请(专利权)人(译)	皇家飞利浦NV哥德堡		
[标]发明人	ワンヤオ シウィリアムタオ		
发明人	ワン,ヤオ シ,ウィリアム タオ		
IPC分类号	A61B8/00		
CPC分类号	A61B5/0095 A61B8/481		
FI分类号	A61B8/00		
代理人(译)	伊藤忠彦		
优先权	61/252214 2009-10-16 US		
其他公开文献	JP2013508005A5 JP2013508005A		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

摘要(译)

施加电磁能从而振荡气泡，然后气泡被声波化以产生用于接收和分析的回波 (260)，以提供气泡区域的成像。为了产生气泡，可以将能量施加到造影剂的纳米颗粒 (232) 上，所述造影剂随后产生内部纳米或微气泡，具有新颖的脉冲技术，更高的灵敏度，并且可以在之前渗透到脉管系统外部 (216)。通电，从而提供血管通透性的定量和靶向分子的递送。颗粒可以包括吸收和蒸发部分，照射 (204)，如通过近红外激光，引起产生气泡的相变。回波可以响应于激活的造影剂的超声询问 (220) 而发生，其可能需要脉冲反转，功率调制或对比脉冲序列成像，具有持久性处理。造影剂可以与基于微泡的超声造影剂混合以促进气泡活化的时间。

【 图 2 】

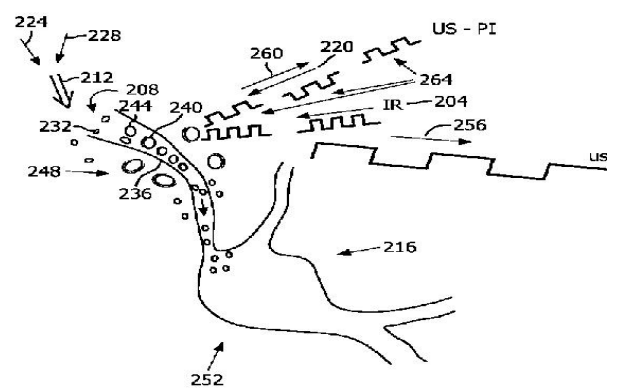


FIG. 2