

(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2019-518544

(P2019-518544A)

(43) 公表日 令和1年7月4日(2019.7.4)

| | | |
|---------------|-----------|---------------|
| (51) Int.Cl. | F 1 | テーマコード (参考) |
| A 6 1 N 7/00 | (2006.01) | A 6 1 N 7/00 |
| A 6 1 B 8/14 | (2006.01) | A 6 1 B 8/14 |
| A 6 1 B 18/04 | (2006.01) | A 6 1 B 18/04 |

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 22 頁)

| | |
|---------------|------------------------------|
| (21) 出願番号 | 特願2018-563506 (P2018-563506) |
| (86) (22) 出願日 | 平成29年6月5日 (2017.6.5) |
| (85) 翻訳文提出日 | 平成31年1月23日 (2019.1.23) |
| (86) 国際出願番号 | PCT/US2017/035963 |
| (87) 国際公開番号 | W02017/210686 |
| (87) 国際公開日 | 平成29年12月7日 (2017.12.7) |
| (31) 優先権主張番号 | 62/345,377 |
| (32) 優先日 | 平成28年6月3日 (2016.6.3) |
| (33) 優先権主張国 | 米国(US) |

| | |
|----------|---|
| (71) 出願人 | 518015103 アリゾナ ボード オブ リーゲンツ オン ビーハーフ オブ ザ ユニバーシティ オブ アリゾナ ARIZONA BOARD OF REGENTS ON BEHALF OF THE UNIVERSITY OF ARIZONA アメリカ合衆国 85721 アリゾナ州 ツーソン, ピー. オー. ボックス 210300エー, 4ス フロア, ユニバーシティ サービス アネックス, テック ラウンチ アリゾナ, ザ ユニバーシティ オブ アリゾナ |
|----------|---|

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】電気音響画像誘導治療

(57) 【要約】

電気音響画像誘導治療システムと、電気音響画像誘導治療の適用方法とが開示されている。実施形態は、電気音響画像化を利用し、且つ、これをベースとする、治療のシステム及び方法に関する。電気音響画像化は、超音波、アブレーション、又はハイパーサーミアなどの集束治療と組み合わせられてよく、これは、例えば、急性又は慢性の伝導異常（例えば、神経病変、不整脈、てんかん等）の治療の為である。電気音響画像化技術により、電流密度マップが関心領域の近くで取得される。そして、電流密度マップに基づいて、関心領域を治療の標的とすることが確認される。そして、標的化された関心領域の治療が行われ、同時に、任意選択で、電気音響画像化からのリアルタイムフィードバックによる生体電気的特性のモニタリングが行われる。画像化と治療の相互の位置合わせが自動的に行われる。電気音響画像化に使用される電極と同じ電極で、標準的な電気生理学的処置（例えば、ENG、ECG、EEG等）が同時に実施されてよい。

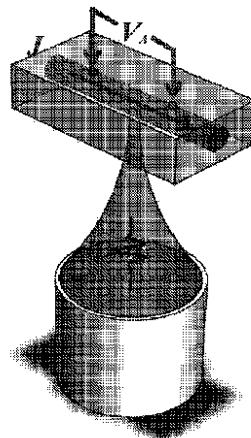


Fig. 1

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

関心領域のマップを生成する電気音響画像化システムと、
前記マップを使用して前記関心領域を標的化し、前記標的化された関心領域に治療を適用する治療システムと、
を含む電気音響画像誘導治療システム。

【請求項 2】

前記治療システムは超音波治療システムである、請求項 1 に記載の電気音響画像誘導治療システム。

【請求項 3】

前記治療システムはアブレーション治療システムである、請求項 1 に記載の電気音響画像誘導治療システム。

【請求項 4】

前記治療システムは、超音波アブレーション、高周波（R F）アブレーション、冷凍アブレーション、ハイパーサーミアアブレーション、及びこれらの組み合わせから成る群から選択される、請求項 1 に記載の電気音響画像誘導治療システム。

【請求項 5】

前記治療システムは、血液脳関門（B B B）の一時的開放、ソノポレーション、アブレーション、ハイパーサーミア、キャビテーション、壊死、血管凝固、超音波血栓溶解療法、ソノリシス、碎石術、ニューロモデュレーション、及びこれらの組み合わせから成る群から選択される、請求項 1 に記載の電気音響画像誘導治療システム。

【請求項 6】

前記電気音響画像化システムは、パルスエコー超音波、超音波電流源密度画像化（U C S D I）、及びこれらの組み合わせから成る群から選択される、請求項 1 に記載の電気音響画像誘導治療システム。

【請求項 7】

前記治療システムは、前記心領域を標的化しながら、前記電気音響画像化システムからの統合フィードバックを使用するように構成される、請求項 1 に記載の電気音響画像誘導治療システム。

【請求項 8】

前記統合フィードバックはリアルタイムである、請求項 1 に記載の電気音響画像誘導治療システム。

【請求項 9】

前記電気音響画像化システムは、前記マップの生成に使用されるトランスデューサを含み、前記治療システムは、前記トランスデューサを使用して前記関心領域を標的化するように構成される、請求項 1 に記載の電気音響画像誘導治療システム。

【請求項 10】

前記電気音響画像化システムは、パッシブ電気伝導を利用して前記マップを生成するように構成される、請求項 1 に記載の電気音響画像誘導治療システム。

【請求項 11】

前記電気音響画像化システムは、アクティブ電気伝導を利用して前記マップを生成するように構成される、請求項 1 に記載の電気音響画像誘導治療システム。

【請求項 12】

電気音響画像誘導治療の適用方法であって、
電気音響画像化システムにより関心領域のマップを生成するステップと、
前記マップを使用して前記関心領域を標的化することと、前記標的化された関心領域に治療を適用することと、を行う治療システムを提供するステップと、
を含む方法。

【請求項 13】

前記治療システムは超音波治療システムである、請求項 1 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 14】

前記治療システムはアプリケーション治療システムである、請求項12に記載の方法。

【請求項 15】

前記治療システムは、超音波アプリケーション、高周波（R F）アプリケーション、冷凍アプリケーション、ハイパーサーミアアプリケーション、及びこれらの組み合わせから成る群から選択される、請求項12に記載の方法。

【請求項 16】

前記治療システムは、血液脳関門（B B B）の一時的開放、ソノポレーション、アプリケーション、ハイパーサーミア、キャビテーション、壊死、血管凝固、超音波血栓溶解療法、ソノリシス、碎石術、ニューロモデュレーション、及びこれらの組み合わせから成る群から選択される、請求項12に記載の方法。
10

【請求項 17】

前記電気音響画像化システムは、パルスエコー超音波、超音波電流源密度画像化（U C S D I）、及びこれらの組み合わせから成る群から選択される、請求項12に記載の方法。
。

【請求項 18】

前記治療システムは、前記心領域を標的化しながら、前記電気音響画像化システムからの統合フィードバックを使用する、請求項12に記載の方法。

【請求項 19】

前記統合フィードバックはリアルタイムである、請求項18に記載の方法。
20

【請求項 20】

前記電気音響画像化システムは、前記マップの生成に使用されるトランスデューサを含み、前記治療システムは、前記トランスデューサを使用して前記関心領域を標的化する、請求項12に記載の方法。

【請求項 21】

前記電気音響画像化システムは、パッシブ電気伝導を利用して前記マップを生成する、請求項12に記載の方法。

【請求項 22】

前記電気音響画像化システムは、アクティブ電気伝導を利用して前記マップを生成する、請求項12に記載の方法。
30

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

関連出願の相互参照

本出願は、参照によってその全内容が本明細書に組み込まれている、2016年6月3日に出願された米国特許仮出願第62/345,377号の優先権を主張するものである
。

政府の資金援助

【0002】

本発明は、米国国立衛生研究所（N I H）から与えられた助成金番号第R01EB009353号による政府支援を受けて成された。
40

【0003】

実施形態は、治療システム、並びに治療の適用方法の分野である。より具体的には、本明細書に開示の実施形態は、電気音響画像化を利用し、これをベースとする治療システム及び方法に関する。

【背景技術】**【0004】**

2011年11月15日にウィッテ等（Witt et al.）に付与された米国特許第8,057,390号に記載されているような画像化技術が知られている。米国特許第8,057,390号に記載されているような電流源密度マッピングシステムは、生
50

体組織の一部位におけるマッピングフィールドに向けられた超音波ビームに沿って伝搬する超音波を発する超音波トランスデューサと、超音波トランスデューサに送信パルスを与える超音波パルス発生器と、を含む。このシステムは、送信パルスの制御された励起を引き起こすタイミング装置と、生体組織と接触して位置し、生体電流源において発生し、前記超音波ビームの焦点ゾーン内にある電気音響電圧信号を検出する複数の記録電極と、を含む。增幅器が、記録電極に作用的に接続されて、電気音響電圧信号を所定の利得で増幅し、デジタイザ、サンプリング装置、信号プロセッサ、及び表示装置を含む分析コンポーネントが、増幅器に作用的に接続されて、超音波とマッピングフィールド内の電流源の存在との間の相互作用に応じて、記録電極によって検出された電気音響電圧信号を分析することによって、生体電流源の位置を特定する。

10

【0005】

現行の治療技術は、有効性及び正確さがいささか不足しており、十分な空間分解能が得られない可能性がある。更に、治療の標的となる所望の場所のマッピングに必要な時間が余計にかかるために処置時間が長くなる。これは、治療マッピングが画像化マッピングと別個であり無関係である為である。マッピングが別個であり無関係であることの更なる不利点として、治療装置及び関連機器に更なる装置及び器具（例えば、更なる電極など）が必要になる。別個且つ無関係な画像化システム及び治療システムの為の更なる較正も必要である。

【0006】

従って、上述の不利点に悩まされることのない、（米国特許第8,057,390号に記載されているような）電気音響画像化技術を利用する治療システムの実施形態を提供することが望ましい。

20

【0007】

以下の本発明の詳細説明から、本発明のこれら及び他の利点がより完全に明らかになるであろう。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明は、上記従来技術の課題を解決するためのものである。

30

【課題を解決するための手段】

【0009】

実施形態は、電気音響画像誘導治療システムに関する。本システムは、関心領域のマップを生成する電気音響画像化システムと、そのマップを使用して関心領域を標的化し、標的化された関心領域に治療を適用する治療システムと、を含む。

【0010】

一実施形態では、治療システムは超音波治療システムである。

【0011】

一実施形態では、治療システムはアブレーション治療システムである。

【0012】

一実施形態では、治療システムは、超音波アブレーション、高周波（R F）アブレーション、冷凍アブレーション、ハイパーサーミアアブレーション、及びこれらの組み合わせから成る群から選択される。

40

【0013】

一実施形態では、治療システムは、血液脳関門（B B B）の一時的開放、ソノポレーション、アブレーション、ハイパーサーミア、キャビテーション、壊死、血管凝固、超音波血栓溶解療法、ソノリシス、碎石術、ニューロモデュレーション、及びこれらの組み合わせから成る群から選択される。

【0014】

一実施形態では、電気音響画像化システムは、パルスエコー超音波、超音波電流源密度画像化（U C S D I）、及びこれらの組み合わせから成る群から選択される。

50

【0015】

一実施形態では、治療システムは、関心領域を標的化しながら、電気音響画像化システムからの統合フィードバックを使用するように構成される。統合フィードバックはリアルタイムであってよい。

【0016】

一実施形態では、電気音響画像化システムは、マップの生成に使用されるトランスデューサ／プローブを含み、治療システムは、そのトランスデューサ／プローブを使用して関心領域を標的化するように構成される。

【0017】

一実施形態では、電気音響画像化システムは、パッシブ電気伝導を利用してマップを生成するように構成される。 10

【0018】

一実施形態では、電気音響画像化システムは、アクティブ電気伝導を利用してマップを生成するように構成される。

【0019】

以下では、電気音響画像誘導治療システム、及び電気音響画像誘導治療の適用方法の更なる実施形態、及び実施形態の更なる特徴を説明する。それらはその説明によってこのセクションに組み込まれる。

【0020】

上述の概要、並びに以下の詳細説明は、添付図面と併せて読むことでよりよく理解されるであろう。図面では、例示のみを目的として、特定の実施形態を示す。しかしながら、本明細書に開示の発明概念は、図面に示された構成や手段に厳密に限定されるものではないことを理解されたい。詳細説明では以下の図面を参照する。類似の参照符号が図面にあれば、それらは類似のアイテムを参照する。 20

【図面の簡単な説明】

【0021】

【図1】電気音響効果を示す図である。

【図2A】乃至

【図2B】UCSDI画像化及びHIFUアブレーションのセットアップの一実施形態を示す図である。 30

【図3A】乃至

【図3B】組織試料における超音波電流源密度画像化(UCSDI) + HIFUのデモンストレーションの一実施形態を示す図である。図3A及び3Bは、それぞれ、(3MHzトランスデューサ／プローブによる)HIFUの前後の、保存された豚の組織における組織アブレーションの画像を示している。図に示されるように、R1及びR2は、図5Bに示された記録電極である。

【図4】HIFUの前後の、保存された豚の組織における組織アブレーションのUCSDI画像を示す図である。

【図5A】乃至

【図5B】組織試料におけるUCSDI + HIFUのデモンストレーションの一実施形態を示す図である。図5A及び5Bは、それぞれ、(3MHzトランスデューサによる)HIFUの前後の、新鮮な豚の組織における組織アブレーションの画像を示している。 40

【図6】HIFUを使用する、新鮮な豚の組織における組織アブレーションのUCSDI画像を示す図である。

【図7】図6のUCSDIフレーム#1及び#6に対応し、これらと相互に自動的に位置合わせされた、アブレーション時の豚の組織の断面パルスエコー(PVE)画像を示す図である。

【図8】HIFUアブレーション中の電流(mA)及びAE信号(μV)の変化を示した図であり、2つの豚試料を比較した図である。

【図9A】乃至

10

20

30

40

50

【図9B】それぞれアブレーション前後の、保存された豚試料の3D U C S D I表現(ボリューム)を示す図である。

【図10】冷凍アブレーションの前、途中、及び後における電気音響心臓画像化の一実施形態を示す図である。

【図11】冷凍アブレーションの前後の、電極カテーテルが心外膜(右側に示されている部位)に当てられているウサギの心臓の画像を示す図である。各間隔において電気音響画像及びECGが取得されている。

【図12】図示された5チャネルでの冷凍アブレーションの前後の標準的なECGを示す図である。チャネル4(CH4)は、冷凍アブレーション後の劇的な変化を示している。

【図13】冷凍アブレーションの前(暗い線)と後(明るい線)でのUSビームの1つの位置における標準的なECG及び電気音響ECGのプロットを示す図である。
10

【図14】アブレーション前(左列)及びアブレーション後(右列)のAE画像(XYスライス、上の行)及びECG(下の行)を示す図である。

【図15】アブレーション前(左列)及びアブレーション後(右列)のAE画像(XYスライス、上の行)及びECG(下の行)を示す図である。

【図16】アブレーションの前後の、チャネル4のAE Bモードカラー画像(XZ)を示す図であり、右心室の断面のみを示す図である。

【図17】アブレーションの前後の、チャネル2のAE Bモードカラー画像(XZ)を示す図であり、右心室の断面のみを示す図である。

【図18】一実施形態による、電気音響画像誘導治療の適用方法の一実施形態を示すフローチャートである。
20

【発明を実施するための形態】

【0022】

当然のことながら、本発明の図面及び説明は、本発明の明確な理解に関連する要素を説明する為に簡潔化されており、明確さの為に、典型的な電気音響/超音波画像化システム(又は方法)又は典型的な治療システム(又は方法)において見られる他の要素を省略していると考えられてよい。当業者であれば理解されるように、本発明を実施する為には、他の要素もあることが望ましく、且つ/又は必要であろう。しかしながら、そのような要素は、当該技術分野において知られており、且つ、本発明のよりよい理解を促進するものではない為、そのような要素の説明は、本明細書では行わない。更に当然のことながら、本明細書に含まれる図面は、本発明の、本明細書において参照されている構造の図表示を与えるものに過ぎず、本発明の範囲に収まる構造は、図面に示された構造と異なる構造を含んでよい。参照する図面においては、類似の構造に類似の参照符号を付した。
30

【0023】

少なくとも1つの実施形態の詳細な説明の前に理解されたいこととして、本明細書に記載の発明概念は、その適用が、以下の記述において説明されているか、図面において示されている構造の詳細や構成要素の配置に限定されるものではない。これも当然のことながら、本明細書で使用する用語や術語は、説明を目的としているに過ぎず、限定と見なされるべきではない。

【0024】

更に当然のことながら、記載された特徴はいずれも、それぞれ単独で用いられてよく、他の特徴との組み合わせで用いられてもよい。当業者であれば、本明細書に記載の図面及び詳細説明を精査することにより、発明された他の装置、システム、方法、特徴、及び利点も明らかであろうし、明らかになるであろう。そのような全ての他の装置、システム、方法、特徴、及び利点も添付の特許請求項によって保護されるものとする。
40

【0025】

画像化に関しては、画像化は、超音波(即ち、送信される超音波ビーム)と少なくとも1つの記録電極との組み合わせを必要とする。送信されるビームは、超音波ビームの超音波焦点の場所においてほんの一時的に組織の電気的特性を変化させる、組織との電気音響相互作用を引き起こす。そして、その相互作用は、本質的には導電率の変化であると見な
50

されてよい。即ち、その相互作用は、組織の特定の場所の導電率を変化させる。電流が組織を流れている場合、これは、パッシブ（即ち、パッシブ電気伝導）である場合と、アクティブ（即ち、アクティブ電気伝導）である場合とがあり、パッシブ電気伝導の場合には外部から電流が注入されることになり、アクティブ電気伝導の場合には、自身で電流を発生させる心臓又は脳又は神経又は骨格筋に由来する自然電流が体内を流れることになる。このアクティブ電流が超音波ビームと相互作用すると、記録電極で捕捉可能な相互作用信号が発生する。そして、その信号に関しては興味深いことに、その信号は、電流が組織を流れている間の組織の局所電流源密度に関連付けられる電気的測定値であり、しかしながら、その信号は超音波焦点に限定されてもいる。従って、体内の電気的活動又は電流の流れを画像化する際の空間分解能を、幾つかの電極を組み合わせて再構築を試行する場合に比べて向上させることが可能である。この技術は、超音波ビームを使用して電気的測定値を空間的に限定することを効果的に改善する。

10

【0026】

画像化される領域は、治療（例えば、アブレーション）が適用される場所と相互に位置合わせさせてよい。ただし、画像化データは、異なる時刻において代替的に使用されてよい。例えば、（例えば）冷凍アブレーション時に同じ超音波ビームを使用する代わりに、液体窒素を有するステンレスを使用して心臓組織の一部のアブレーションを行い、その後、画像化技術を用いて、冷凍アブレーションの結果である電気的活動をモニタリングしてよい。従って、後者の場合には、治療を行う際に、画像化に使用された計測器と同じ計測器が実際には使用されない。異なる2つの装置が使用されても、それらの装置は一緒に使用され、場合によっては、同時に使用される場合には組み合わされてもよい。

20

【0027】

実施形態では、治療法／治療自体の為のフィードバックとして画像化マップが使用されてよく、これは、例えば、治療をいつ停止するか、或いは、おそらくは、正しい治療場所が治療されているかどうかを判定する為に使用されてよい。従って、治療時にリアルタイムのフィードバックが可能である。

20

【0028】

画像装置と治療装置とが別個である一実施形態では、それらの装置間のネガティブな相互作用を防ぐことが必要な場合がある。例えば、超音波トランスデューサを使用する場合には、パルスのインタウェーブィングが用いられてよい。その後、ダウントIME中に、治療パルス間で画像化が行われてよく、それによって、それら2つの間の何らかの顕著な干渉が必ずしも発生しなくなる。

30

【0029】

他の利点も幾つかあるが、それは、この技術の主たる興味深い様の1つである。従つて、電気音響画像化によって得られる情報は、治療の誘導に役立つ。治療のタイプに関しては、様々なタイプの治療の、多数の様々な可能な応用がありうる。電気音響画像化で得られるフィードバックは、心臓や神経のような組織自体に固有でありうる組織の電気的特性に関する情報を提供し、或いは、外部から電流を組織に注入して流すインピーダンス画像化測定のようでありうる。これを、組織のアブレーションが行われる際の組織の電気的特性をモニタリングすること、又は、（治療の一例がアブレーションとなる）他の治療を組織に適用することの為のフィードバックとして使用しうるシナリオがある。従つて、末梢神経の治療（例えば、神経障害性疼痛の治療）に利用されうる方法の1つが超音波であるシナリオがあることが想像されうるが、（例えば）神経の電気伝導が停止する時刻、又は他の何らかの、探求されているシグナルチャに関するフィードバックを取得する為には、アブレーションを実施しながら神経の電気伝導をモニタリングすることが望ましいであろう。

40

【0030】

実施形態は、電気音響型の超音波画像化と、超音波画像化から得られるマッピングに基づいて相互に位置合わせされる治療とを組み合わせた電気音響画像誘導治療システムに関する。いずれかの実施形態で利用されうる電気音響画像化として、電気音響インピーダン

50

ス画像化と電気音響電流源密度画像化（即ち、超音波電流源密度画像化（UCSDI））がある。しかしながら、他の電気音響画像化技術も企図されてよい。

【0031】

実施形態は、心臓、脳、末梢神経、又は他のタイプの組織のアブレーション治療時に組織の電気的特性（インピーダンス又は電流密度）の電気音響画像化を実施することが可能である。

【0032】

例えば、実施形態では、UCSDIを、急性又は慢性の伝導異常（例えば、神経病変、不整脈、てんかん等）の治療の為の集束療法（例えば、超音波、アブレーション、又はハイパーサーミア）と組み合わせてよい。電流密度マップが、関心領域の近くで、超音波焦点の分解能で取得される。そして、電流密度マップに基づいて、関心領域を治療（例えば、アブレーション、ハイパーサーミア等）の標的とすることが確認される。そして、標的化された関心領域の（例えば、高強度集束超音波（HIFU）パルスを使用する）治療が利用されて、任意選択で生体電気的特性をリアルタイムでモニタリングしながら、標的化された関心領域の治療が行われる。画像化（例えば、標準的なパルスエコー超音波、UCSDI等）と治療（例えば、超音波、アブレーション、ハイパーサーミア、キャビテーション、冷凍治療等）との相互の位置合わせが自動的に行われる。超音波画像化（例えば、UCSDI）に使用される電極と同じ電極で、標準的な電気生理学的処置（例えば、ENG、ECG、EEG等）が同時に実施されてよい。

10

【0033】

本明細書に記載の実施形態に対しては、様々なタイプの画像化が適用可能であってよい。利用可能な画像化応用では、組織（例えば、心臓、脳、筋肉、及び神経）を電気励起可能にすることになる。心臓の場合、心臓間マッピングをルーチンの処置として実施することが可能なアブレーション治療には広い応用分野があり、不整脈の治療としてのアブレーションの前に電気生理学的マッピングを実施することが可能である。これは、心臓内部で実際に画像化／マッピングを実施するカテゴリの1タイプであり、アブレーションは、（例えば、カテーテルの先端の電極による）高周波（RF）加熱により行われることが最も多い。その用途に集束超音波を使用する場合には、他の治療（例えば、冷凍アブレーション）も同様に企図されてよい。脳の場合は、集束超音波が利用されてよく、例えば、例えば、脳腫瘍、パーキンソン病、てんかん等の治療の為に、頭蓋骨を貫通して脳に入る集束超音波が利用されてよい。従って、脳の場合も心臓の場合も、超音波を使用してこれらの組織を治療することを含む多様な処置が行われている。本明細書に記載の実施形態は又、末梢神経及び骨格筋にも拡張可能である。これらの技術でそれらの標的場所が励起されてよく、それらの電気的活動が電気音響画像化技術により観測されてよい。しかしながら、他のシナリオも同様にあってよく、例えば、電流を実際に注入して（例えば）インピーダンス画像化を実施するシナリオもあってよい。このシナリオでは、組織自体が電気励起可能であることは必要ではない。その代わりに、電流が生成されていて、生成された電流が印加されている間の組織のインピーダンスの変化が観測される。その情報は、電気音響技術により、電流を組織断片に注入して流し、アブレーション（又は他のタイプの治療）が行われているときの画像を観察することによって取得されてもよく、アブレーション（又は他のタイプの治療）が行われているときの信号変化を観測することが可能になる。

20

30

40

【0034】

画像化は、体内の比較的深部で実施可能である。本技術は数センチメートル奥まで届くことが可能であり、状況によっては、使用される周波数に応じて、頭蓋骨を貫通することも可能であり、脳内又は体内の奥深くの信号を解像することが可能である。これは深さ情報に音速が利用される為である。従って、使用される電気音響画像化技術は、典型的な超音波画像化と同じ原理である。組織内でボリュームを時間に対して観測する4次元マッピングが実現可能であることが示されている。これを電気信号で行うことが可能なのはユニークである。治療の態様に関しては、印加の深さは個々の治療に応じて異なるが、集束超音波治療を利用する場合には、体内の焦点標的の位置を2～3ミリメートルまで正確に特

50

定することが可能である。

【0035】

本開示の実施形態は、本方法の採用、並びに使いやすさを促進するように構想され、様々なコンポーネントを統合した特定用途向け装置を利用する。本装置／システムは、電気音響画像化（即ち、UCSDI）のハードウェア及びソフトウェアと、任意選択で同じ超音波トランスデューサを使用するHIFU治療とを組み合わせることを必要とする。本システムは又、画像化+治療の為のカスタムチャンバを使用してよい。以下で各図面に関して言及されている処置の前後に、組織の画像が撮影されている。

【0036】

本開示の実施形態は、電気音響画像化が、（例えば、超音波、RF、又は冷凍アブレーションによる）アブレーション治療又は他のタイプのハイパーサーミアの間にフィードバックを提供することが可能であることを実証する。

【0037】

本開示に記載の実施形態はいずれも、以下のうちの少なくとも1つ以上についての当面及び／又は将来の応用に備えることが可能である。

1) 標準的な超音波画像化（全てが相互に位置合わせされている）とともに、末梢神経アブレーションの為の生体電気的フィードバックを提供する（末梢神経病変）。

2) 標準的な超音波画像化（全てが相互に位置合わせされている）とともに、心臓不整脈治療のHIFUの間に生体電気的フィードバックを提供する。

3) 標準的な超音波画像化（全てが相互に位置合わせされている）とともに、脳疾患（例えば、てんかん、がん、パーキンソン病）のHIFU治療の間に生体電気的フィードバックを提供する。

4) 標準的な超音波画像化（全てが相互に位置合わせされている）とともに、骨格筋疾患（例えば、重症筋無力症、萎縮症）のHIFU治療の間に生体電気的フィードバックを提供する。

5) 画像誘導HIFUアブレーションを用いることにより、心臓不整脈に関してRFアブレーション（及び冷凍アブレーション）治療と潜在的に競合する。

6)（現時点で既存のマッピング及びアブレーション方法では治療できない）心室頻拍のような非持続性不整脈の潜在的標的化。

7) 心臓、脳、末梢神経、骨格筋、及び他の電気励起可能な組織に対する超音波治療の間に生体電流を追跡することの可能性。

【0038】

本開示に記載の実施形態は、以下の利点のうちの少なくとも1つ以上をもたらす。

- ・画像化と治療が相互に位置合わせされる。

- ・アブレーションの有効性／正確さを向上させる（アブレーションは、アブレーションが行われる組織に関連する生体電流密度情報によって誘導される）。

- ・正確さの向上、空間分解能の向上、位置標定（アブレーションの誤り回数の低減）。

- ・電気解剖学的マッピング（EAM）と比較して、マッピングにかかる処置時間を低減する。EAM処置は、典型的には心臓のアブレーション治療に使用され、非常に長い時間がかかる。心臓カテーテルに沿って電極が配置され、その後、1～2時間にわたって、それらの電極が心臓を刺激し、心臓の収縮を観察し、この電極アレイが心臓内を動き回って電気解剖学的マップが生成される。このマップは、心臓の構造、及び電気伝導と重ね合わせられてよい。この技術は、この1～2時間の間に不整脈を検出して、心臓のアブレーションが必要な場所を特定することの為に使用される。この技術は非常に時間がかかる為、特にマッピングの終盤にかけては位置合わせが甘くなることが多い。その為、正しいスポットがヒットするまで、心臓のアブレーションを複数回行うことが必要になる。従って、この技術は非常に不正確である可能性がある。処置に時間がかかる為、この処置は、一般に、特定のタイプの不整脈に対してのみ実施可能であり、それはいわゆる持続性不整脈であり、これは、1～2時間にわたって何度も繰り返されうる不整脈を意味する。しかしながら、持続性ではないタイプの不整脈も存在する。それらは、1～2分しか発生しない場合

10

20

30

40

50

があり、消え失せる場合がある為、そのような不整脈も捕捉可能でなければならないリアルタイム技術が必要になる。そこで、本電気音響画像化技術は、心臓の電気伝導を（場合によっては3Dで）観察するリアルタイム技術であることが可能であり、しかも、エコー超音波が存在して、自動的に電気的マップと相互に位置合わせされる為に、解剖学的情報を取得することが可能である。

- ・この方法では、電流の流れをマッピングする為の電極は、最小限の個数があればよい。
- ・画像化コンポーネントは安全であり、イオン化放射を必要としない。
- ・画像化システムは、潜在的に可搬であり、リアルタイムである。

【0039】

最も効果が大きいのは、これらの技術の利用が完全に非侵襲的であることであろう。即ち、電極を胸の上に置いて超音波を胸郭経由で送達させ、信号を捕捉させることが可能である。ECT信号が利用されてもよいが、これは空間分解能が非常に低いと考えられる為、格段に良好な空間分解能を得る為には、或いは、可能な一応用である不整脈の診断を行う為の非侵襲的な方法を達成する為には、超音波ビームを使用することが望ましいであろう。もちろん、電極が搭載された心臓内カテーテルが既に存在して、これに超音波を重畠することによって、カテーテルが超音波画像化機能として構成される心臓内技術が代替として利用されてもよい。わずか2つの電極を使用して、最大で4次元型の画像化の多次元マッピングを企図することが可能である。電極を2つしか使用しないことは、感度の観点からは最適ではないであろうが、関連する小信号が十分に検出可能である限りは有用であろう。しかしながら、電極を戦略的に配置し、信号の検出に必須な数の電極を有することにより、本技術が実現可能であるように最適化されるであろう。理論上は、1つの電極とアースであっても企図されてよく、同様に実現可能である。

10

20

30

【0040】

心臓組織又は脳を扱う場合、観測される信号は、生理学的電流に関しては微小信号である。脳内又は心臓内には他の電気的活動が多数存在し、その為、測定される信号の振幅は、典型的には、その活動に比べて非常に小さい。ただし、実際に測定されるのはその活動であり、これが達成される様式は、この相互作用信号が別の時間スケール（即ち、超音波時間スケール）で発生している様式である。超音波は、数マイクロ秒以内に発生する。従って、数マイクロ秒にわたってメガヘルツパルスが生成され、脳内の電気的活動が数ミリ秒、数十ミリ秒の時間スケール上、又はキロヘルツ信号上で展開する。相互作用信号はメガヘルツスケールであり、脳から到来するその電気信号がまさに本願発明者らが測定しようとする信号であり、この信号がサンプリングされる様式は、超音波信号がパルス出力される様式である。超音波は、例えば、数百マイクロ秒ごとにパルス出力される。従って、超音波がパルス出力されるたびに、伝導に関する瞬時情報、即ち、その時点での脳内の電流の情報を取得される。従って、超音波トランスデューサが特定のレート（例えば、5キロヘルツ）でパルス駆動される場合、ボリュームが毎秒5千回サンプリングされ、これによつて、画像を作成する為に利用される超音波パルスより格段に小さく発生している神経電流を時間追跡することが可能である。

30

【0041】

本開示の実施形態に記載されているこれらのシステムは（AE信号を介してインピーダンス情報を与える）パッシブ（又は「人工」）電流を印加するが、同じ方法を使用して超音波治療中に生体電流を追跡することが代替として企図されてもよい。

40

【0042】

本開示の重要な特徴は、画像誘導統合フィードバックを使用することである。米国特許第8,057,390号で利用される画像化技術は、別個動作でアブレーションを支援することが可能な画像化マップを生成するが、治療と、画像化、又は生成されたマップとを、一緒に、又はリアルタイムで、直接統合することはしない。

【0043】

実施形態は電気音響画像誘導治療システムに関し、このシステムは、関心領域のマップを生成する電気音響画像化システムと、そのマップを使用して関心領域を標的化し、標的

50

化された関心領域に治療を適用する治療システムと、を含む。

【0044】

一実施形態では、治療システムは超音波治療システムである。

【0045】

一実施形態では、治療システムはアブレーション治療システムである。

【0046】

一実施形態では、治療システムは、超音波アブレーション、高周波（R F）アブレーション、冷凍アブレーション、ハイパーサーミアアブレーション、及びこれらの組み合わせから成る群から選択される。

【0047】

一実施形態では、治療システムは、血液脳関門（B B B）の一時的開放、ソノポレーション、アブレーション、ハイパーサーミア、キャビテーション、壊死、血管凝固、超音波血栓溶解療法、ソノリシス、碎石術、ニューロモデュレーション、及びこれらの組み合わせから成る群から選択される。

10

【0048】

一実施形態では、電気音響画像化システムは、パルスエコー超音波、U C S D I、及びこれらの組み合わせから成る群から選択される。

【0049】

一実施形態では、治療システムは、関心領域を標的化しながら、電気音響画像化システムからの統合フィードバックを使用するように構成される。統合フィードバックはリアルタイムであってよい。

20

【0050】

一実施形態では、電気音響画像化システムは、マップの生成に使用されるトランスデューサ／プローブを含み、治療システムは、そのトランスデューサ／プローブを使用して関心領域を標的化するように構成される。

【0051】

一実施形態では、電気音響画像化システムは、パッシブ電気伝導を利用してマップを生成するように構成される。

【0052】

一実施形態では、電気音響画像化システムは、アクティブ電気伝導を利用してマップを生成するように構成される。

30

【0053】

実施形態は又、電気音響画像誘導治療の適用方法に関する。図18は、一実施形態による、電気音響画像誘導治療の適用方法1800の一実施形態を示すフローチャートである。一実施形態では、この方法は、電気音響画像化システムにより関心領域のマップを生成するステップ（ロック1802）と、そのマップを使用して関心領域を標的化することと、標的化された関心領域に治療を適用することと、を行う治療システムを提供するステップ（ロック1804）と、を含む。

【0054】

一実施形態では、治療システムは超音波治療システムである。

40

【0055】

一実施形態では、治療システムはアブレーション治療システムである。

【0056】

一実施形態では、治療システムは、超音波アブレーション、高周波（R F）アブレーション、冷凍アブレーション、ハイパーサーミアアブレーション、及びこれらの組み合わせから成る群から選択される。

【0057】

一実施形態では、治療システムは、血液脳関門（B B B）の一時的開放、ソノポレーション、アブレーション、ハイパーサーミア、キャビテーション、壊死、血管凝固、超音波血栓溶解療法、ソノリシス、碎石術、ニューロモデュレーション、及びこれらの組み合わ

50

せから成る群から選択される。

【0058】

—実施形態では、電気音響画像化システムは、パルスエコー超音波、UCSDI、及びこれらの組み合わせから成る群から選択される。

【0059】

—実施形態では、治療システムは、関心領域を標的化しながら、電気音響画像化システムからの統合フィードバックを使用する。統合フィードバックはリアルタイムであってよい。

【0060】

—実施形態では、電気音響画像化システムは、マップの生成に使用されるトランスデューサを含み、治療システムは、そのトランスデューサを使用して関心領域を標的化する。

【0061】

—実施形態では、電気音響画像化システムは、パッシブ電気伝導を利用してマップを生成する。

【0062】

—実施形態では、電気音響画像化システムは、アクティブ電気伝導を利用してマップを生成する。

【0063】

UCSDIと超音波治療を組み合わせた技術の理論

組織を通り抜ける生体電流(J)が、関心領域の両端に電圧降下(V)を誘起する。組織に超音波パルスが印加されると、誘起される電圧に伴い組織の抵抗が変調される(図 1)。電圧降下の大きさは、局所圧力及び電流密度の大きさと、電気音響相互作用定数(0 . 1 % / MPa のオーダーの組織の材料特性)とに依存する。超音波トランスデューサ、又はトランスデューサのアレイを使用して試料をスキャンすることにより、試料の電気的特性(例えば、瞬時電流密度分布又は抵抗率)のマップが作成され、これは、組織の構造又は物理的特性(例えば、梗塞組織や瘢痕組織)に関連付けられてよい。この同じトランスデューサが、超音波画像を作成する為のパルスエコードデータを同時に収集してよく、これらの超音波画像は自動的に、電流密度のマップと相互に位置合わせされる(図 7)。その後、病的な組織、又は治療の標的とされた組織の(アブレーション、音響キャビテーション、又は若干の加熱による)治療が行われてよい(図 2A ~ 5B)。画像化とアブレーションを同じトランスデューサで行うことが可能である為、高い空間精度が達成される。しかしながら、治療用として設計された超音波プローブが、画像化用として設計されたものと同じタイプであるとは限らないことに注意されたい。この理由として考えられるのは、例えば、治療のタイプが様々であることももちろんあるが、更には、画像化と治療とで電力要件が異なることである。即ち、一例として、(例えば、アブレーション)治療用として設計された超音波トランスデューサは、典型的には、画像化用として最適化されていない。これは、画像化に使用できないという意味ではなく、単に、何かを画像化する場合に選択されるであろう理想的なパラメータでは必ずしもないということである。従って、このような状況では、画像化と治療と同じ装置を使用することに関して、何らかのトレードオフが存在しうる。ただし、冷凍アブレーション又は RF アブレーションの場合には、組織に対して何かを行う装置と、画像化に使用される装置は別々のものになるであろう。更にフィードバックも利用されてよいが、これは、画像化がどこで行われるかに対して、アブレーションがどこで行われるかを正確に制御することができない場合だけである。同じ場所に対して、相互の位置合わせが自動的に行われるのではなく、画像誘導がより多く必要になるであろう。

【0064】

図 1 は電気音響効果を示す図である。超音波(US)パルスからの圧力によって、試料の抵抗が US 周波数で変調される。これにより、所与の生体(又は印加)電流(J)に対して、電圧(VAE)の瞬時変調が行われる。この電圧変調は、圧力振幅、焦点付近のビームサイズ、局所電流密度、組織の電気音響相互作用定数、及び幾何学的形状の関数であ

10

20

30

40

50

る。関心領域全体にわたって U S トランスデューサをスキャンすることによって、電流密度（又はインピーダンス）のボリューム画像を取得することが可能である。

【 0 0 6 5 】

図 2 A 及び 2 B は、 U C S D I 画像化及び H I F U アブレーションのセットアップの一実施形態を示す図である。図 2 A は、一例示的チャンバの C A D 設計図を示しており、それぞれ X - Z 断面図（図の左側）及びイメージ（図の右側）を示している。真ん中の区画は、試料を配置するトンネルを含む。両側の区画は、電気的結合の為のアクセスを提供する。図 2 B は、電流注入、電圧変調、及び高強度集束超音波（ H I F U ）アブレーションの為の計装図を示す。 T / R は超音波パルス発生器 / 受信器を表し、これは関数発生器と同期してパルス駆動される。 H P F はハイパスフィルタを表し、 L P F はローパスフィルタを表し、 L F は低周波を表し、 H F は高周波を表し、 S 1 及び S 2 はソース電極を表し、 R 1 及び R 2 は記録電極を表す。関数発生器が低周波信号（例えば、 2 0 0 H z の正弦波又は方形波）を出力し、これが注入電流のソースになる。バックエンド電子回路によって、高周波及び低周波の電気信号（即ち、電気音響（ A E ）信号及びオリジナル信号）が分離され、増幅され、記録される。任意選択で、パッシブ印加電流が組織の固有生体電流に置き換えられる（例えば、 E C G 又は E N G ）。

10

【 0 0 6 6 】

図 3 A 及び 3 B は、組織試料における U C S D I + H I F U のデモンストレーションの一実施形態を示す図である。図 3 A 及び 3 B は、それぞれ、（ 3 M H z トランスデューサによる） H I F U の前後の、保存された豚の組織における組織アブレーションの画像を示している。図に示されるように、 R 1 及び R 2 は、図 5 B に示された記録電極である。

20

【 0 0 6 7 】

この実施形態でのこの例示的デモンストレーションは、以下の条件を含む。

トランスデューサ： 3 M H z の市販 H I F U 超音波トランスデューサ。

組織：保存された豚の組織。断面積が 3 × 3 m m 。

アブレーション：最大 3 分間隔で 1 0 ~ 2 0 秒間を 2 4 回。 3 M H z の連続波（ C W ）を使用。各シーケンスの強度は 2 . 0 5 k W / c m ² 。

超音波：パルスエコー超音波及び U C S D I （即ち、電気音響画像化）を伴う各アブレーション期間後に 3 M H z のトーンパーストを 1 0 サイクル。

電流源：試料の両端に 2 0 0 H z の方形波（ 1 0 V ピークツーピーク）を印加することにより、電流を組織に注入して流す。

30

【 0 0 6 8 】

図 4 は、 H I F U の前後の、保存された豚の組織における組織アブレーションの U C S D I 画像を示す図である。この図は、保存された豚の組織に対する連続するアブレーション期間（ - 1 5 秒、 3 M H z 、 2 . 9 k W / c m ² ）の後の断面 U C S D I 画像を示す。これらの画像は、図 3 B に示されたアブレーションスポットにおける断面である。なお、 U C S D I 信号は、最初にアブレーションとともに増加し、その後、組織が破壊されるにつれて減少する。このことは、インピーダンスが、最初は（温度上昇に伴って）減少し、その後（細胞破壊及び熱損傷に伴って）増加することを示している。

40

【 0 0 6 9 】

図 5 A 及び 5 B は、組織試料における U C S D I + H I F U のデモンストレーションの一実施形態を示す図である。図 5 A 及び 5 B は、それぞれ、（ 3 M H z トランスデューサによる） H I F U の前後の、新鮮な豚の組織における組織アブレーションの画像を示している。図 5 B の画像は、 3 M H z の H I F U トランスデューサを使用し（ - 1 5 秒、 0 . 7 3 k W / c m ² ）、 1 . 5 M H z で駆動された H I F U による、新鮮な豚の組織のアブレーション済み領域を示している。電極 R ₁ 及び R ₂ は、 A E 電圧変調を記録し、これにより、 U C S D I 画像が作成される。

【 0 0 7 0 】

この実施形態でのこの例示的デモンストレーションは、以下の条件を含む。

トランスデューサ： 3 M H z の H I F U 超音波トランスデューサ。

50

組織：豚の断片。断面積が $3 \times 3 \text{ mm}^2$ 。

HIFUアブレーション：様々な間隔で 10 ~ 20 秒間に 12 回。3 MHz の CW を使用。各回の強度は 0.51 kW/cm^2 。

UCSDI：各アブレーション期間後に 1.5 MHz のトーンバーストを 5 サイクル。

電流源：200 Hz の方形波 (10 V ピークツーピーク)。

【0071】

図 6 は、HIFU を使用する、新鮮な豚の組織における組織アブレーションの UCSDI 画像を示す図である。この図は、新鮮な豚の組織に対する連続するアブレーション期間の後の断面 UCSDI 画像を示す。トランスデューサは 1.5 MHz で駆動されており、図 4 の 3 MHz の画像に比べて空間分解能が低下している。図 6 のこれらの画像は、図 5 B に示されたアブレーションスポットの断面である。10

【0072】

図 7 は、図 6 の UCSDI フレーム #1 及び #6 に対応し、これらと相互に自動的に位置合わせされた、アブレーション時の豚の組織の断面パルスエコー (PE) 画像を示す図である。矢印は、トンネル内の組織を指す。PE 画像は、基準となる構造フレームを与えるが、図 6 で UCSDI によって明確に差別化されたアブレーション済み組織と未アブレーション組織とを区別することができない。従って、標準的な US と UCSDI は、コントラストのソースが異なる。

【0073】

図 8 は、HIFU アブレーション中の電流 (mA) 及び AE 信号 (μV) の変化を示した図であり、2つの豚試料を比較した図である。この図は、前の図で示された各豚試料についての、アブレーション期間中の電流及び AE 信号の変化を示すグラフを示している。UCSDI 画像において見られたように、AE 信号は、アブレーション中の最初は増加し、その後、組織が劣化するにつれて減少する。20

【0074】

図 9A 及び 9B は、それぞれアブレーション前後の、保存された豚試料の 3D UCSDI 表現 (ボリューム) を示す図である。アブレーションの前 (図 9A) 及び後 (図 9B) の、保存された豚試料のボリューム UCSDI 画像 (ダイナミックレンジ = 20 dB)。30 図 9A は、図 4 のフレーム #4 に対応する HIFU アブレーションスポットを示しており、図 9B は、フレーム #8 により、組織が完全に劣化していて、電流をほぼ通さないことを示している。最後の画像ではアブレーション済み領域が見えていないが、これは、AE 信号がほとんど生成されない為である。

【0075】

図 10 は、冷凍アブレーションの前、途中、及び後における電気音響心臓画像化の一実施形態を示す図である。この図は、冷凍アブレーションによる、ウサギの心臓における UCSDI (電気音響心臓画像化) のセットアップを示している。

【0076】

図 11 は、冷凍アブレーションの前後の、電極カテーテルが心外膜 (右側に示されている部位) に当てられているウサギの心臓の画像を示す図である。各間隔において電気音響画像及び ECG が取得されている。40

【0077】

図 12 は、図示された 5 チャンネルでの冷凍アブレーションの前後の標準的な ECG を示す図である。チャネル 4 (CH4) は、冷凍アブレーション後の劇的な変化を示している。

【0078】

図 13 は、冷凍アブレーションの前 (暗い線) と後 (明るい線) での US ビームの 1 つの位置における標準的な ECG 及び電気音響 ECG のプロットを示す図である。

【0079】

図 14 は、アブレーション前 (左列) 及びアブレーション後 (右列) の AE 画像 (XY スライス、上の行) 及び ECG (下の行) を示す図である。これらの画像及び ECG は、

10

20

30

40

50

図12に示された5チャネルの「平均」を表している。冷凍アブレーション後の画像において、強度、空間パターン、及び時間パターンの劇的な変化が観測されている。

【0080】

図15は、アブレーション前（左列）及びアブレーション後（右列）のA E画像（XYスライス、上の行）及びECG（下の行）を示す図である。これらの画像及びECGは、図12に示されたチャネル4のみのデータを表している。冷凍アブレーション後の画像において、強度、空間パターン、及び時間パターンの劇的な変化が観測されている。

【0081】

図16は、アブレーションの前後の、チャネル4のA E Bモードカラー画像（XZ）を示す図であり、右心室の断面のみを示している。色は、リードに対する電流場の方向を示しており、強度は、電極密度の振幅に関連付けられている。画像は、ECG波形上の（画像の右側のプロットの）赤い円で示された時点のスナップショットを表す。

10

【0082】

図17は、アブレーションの前後の、チャネル2のA E Bモードカラー画像（XZ）を示す図であり、右心室の断面のみを示している。色は、リードに対する電流場の方向を示しており、強度は、電極密度の振幅に関連付けられている。画像は、ECG波形上の（画像の右側のプロットの）赤い円で示された時点のスナップショットを表す。典型的には処置の期間にわたって全体遅延の増大が観測されるものの、このチャネルに関しては冷凍アブレーションの前後のパターンはよく似ている。

20

【0083】

本開示では超音波式の治療に関して実施形態を説明しているが、他の治療、例えば、アブレーション、ハイパーサーミア、冷凍治療、キャビテーション等も、代替又は追加として利用されてよく、それらは、本発明の趣旨及び範囲に包含されるものと見なされ、従って、本明細書に記載の構成及び実施形態の利点を利用することが可能である。本発明の実施形態によれば、フィードバック誘導を行う為に、例えば、以下に列挙する超音波誘導治療を電気音響画像化と組み合わせることが可能である。

- 1) 血液脳関門（ BBB ）の一時的開放（例えば、薬剤を脳に送達する為の）。
- 2) ソノボレーション（例えば、遺伝子送達用）。
- 3) アブレーション（高温）。HIFU又は集束超音波（FUS）とも呼ばれる。
- 4) ハイパーサーミア（局所的且つ領域性）。アブレーションは高温を用いる一タイプである。
- 5) キャビテーション（高圧）。組織破碎とも呼ばれる。
- 6) 壊死（例えば、キャビテーション又はアブレーションによる）。
- 7) 血管凝固。
- 8) 超音波血栓溶解療法（血餅を解体して脳卒中を防ぐ）。
- 9) ソノリシス。
- 10) 碎石術。
- 11) ニューロモデュレーション、（損傷を引き起こさない）電気回路の変調、神経可塑性。

30

【0084】

本明細書に記載の実施形態のいずれにおける方法ステップも、何らかの特定の順序で実施されるように制限されるものではない。更に、どの方法実施形態において言及された構造又はシステムも、どの装置 / システム実施形態において言及された構造又はシステムでも利用可能である。そのような構造又はシステムは、その装置 / システム実施形態についてのみ詳細に説明されている場合があるが、どの方法実施形態にも適用可能である。

40

【0085】

本開示に記載のどの実施形態における特徴も、本明細書に記載の別の実施形態における特徴と組み合わされて利用されてよく、そのような組み合わせは、本発明の趣旨及び範囲に包含されるものと見なされる。

【0086】

50

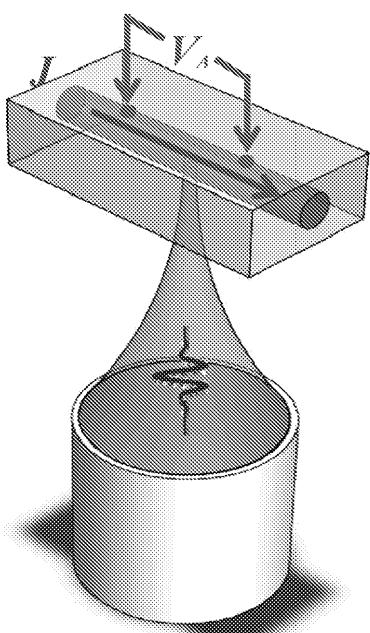
本開示において具体的に述べられた、企図される修正形態及び変形形態は、本発明の趣旨及び範囲に包含されるものと見なされる。

【0087】

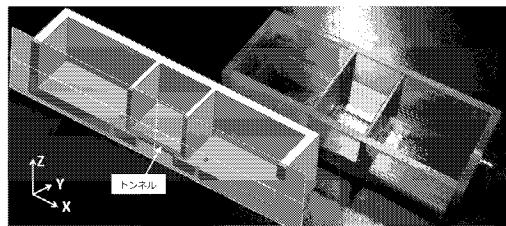
より一般的には、本開示及び例示的実施形態は添付図面による実施例に関して上記で説明されているが、当然のことながら、それらはその説明内容に限定されない。むしろ、当業者であれば明らかであるように、本開示の実施形態は、本明細書に記載の開示の範囲から逸脱しない限り、様々に修正されてよい。更に、本明細書で用いられた用語及び記述は、例示としてのみ示されており、限定を意図するものではない。当業者であれば理解されるように、特に断らない限り、全ての語句がそれらの可能な最も広い意味で理解されるべきである、以下の特許請求の範囲、並びにそれらの等価物において定義されている本開示の趣旨及び範囲に包含される様々な変形が可能である。

10

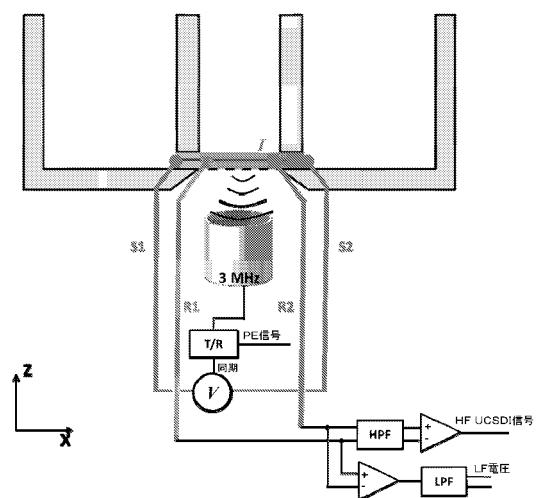
【図1】



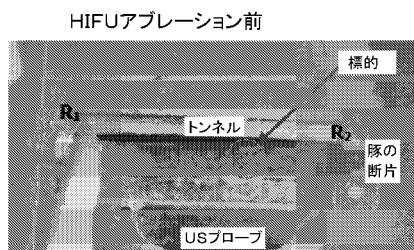
【図2A】



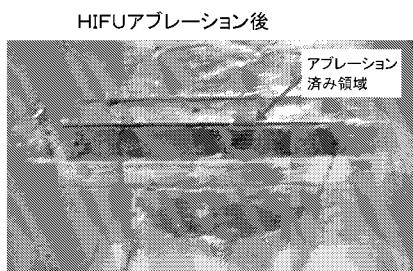
【図2B】



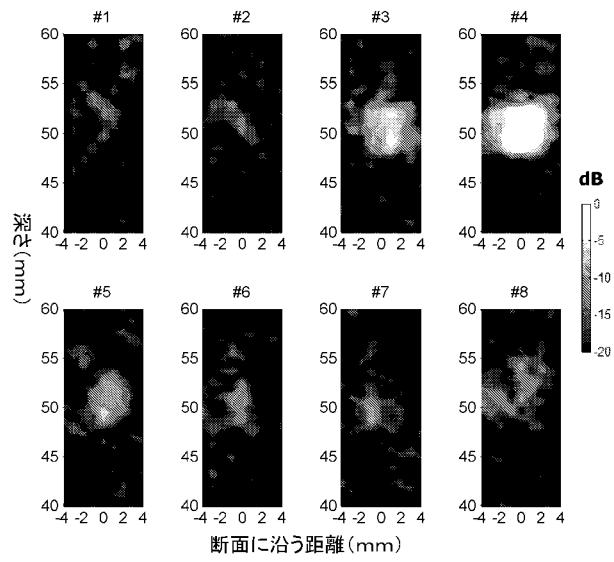
【図 3 A】



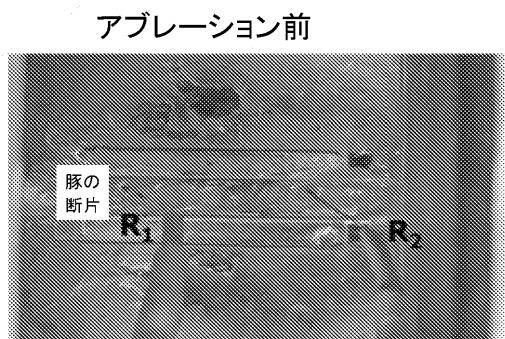
【図 3 B】



【図 4】



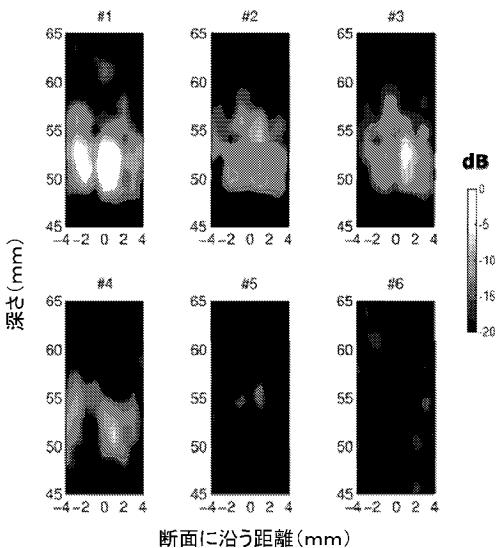
【図 5 A】



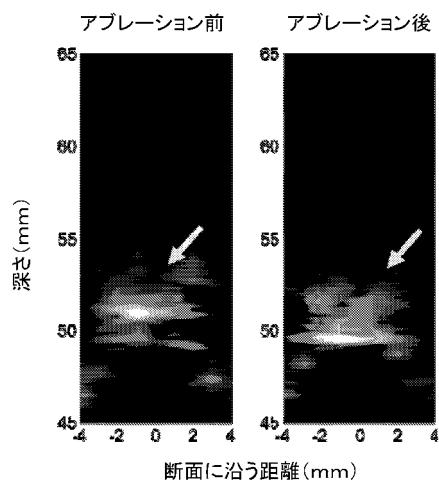
【図 5 B】



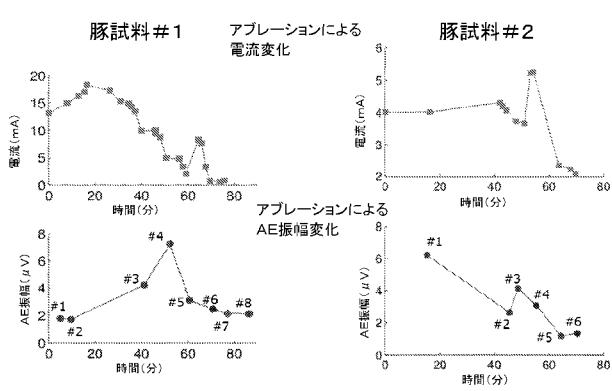
【図 6】



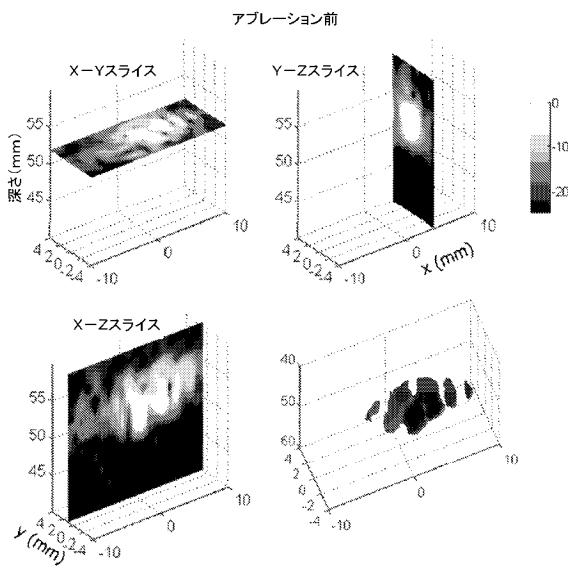
【図7】



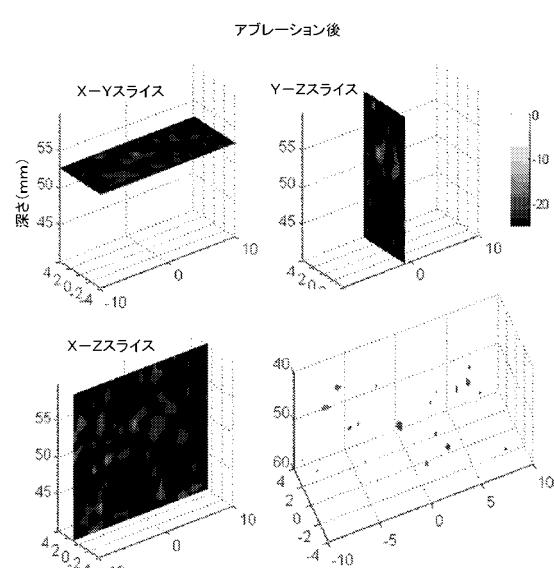
【図8】



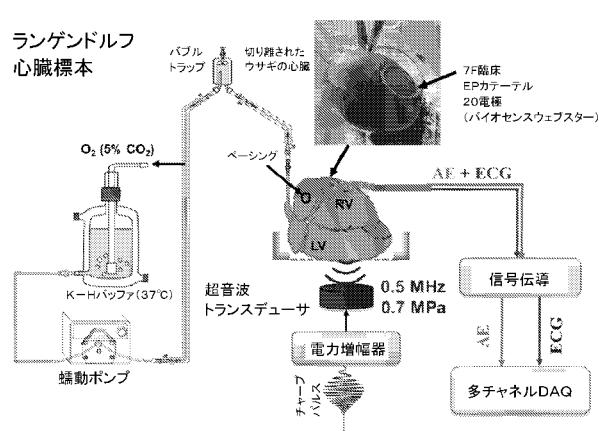
【図9 A】



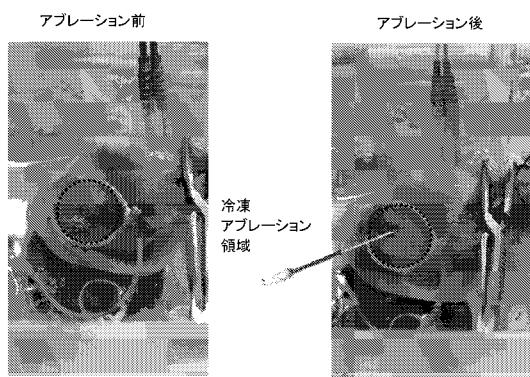
【図9 B】



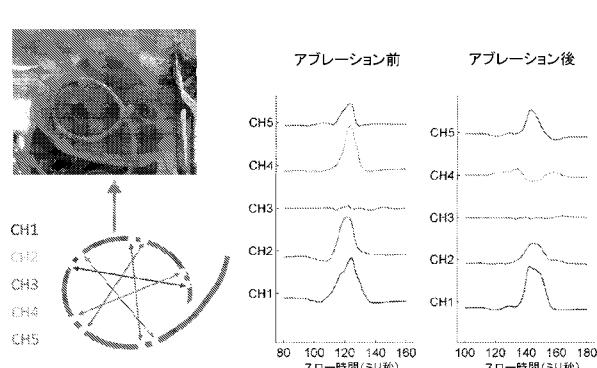
【 図 1 0 】



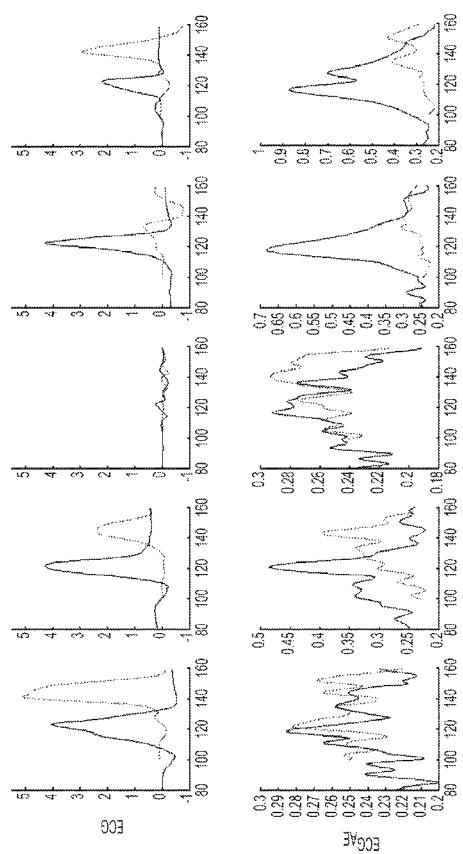
【 図 1 1 】



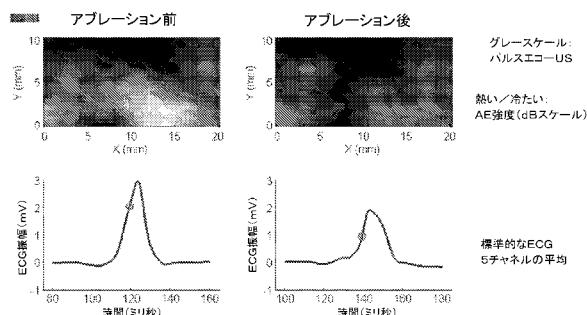
【 1 2 】



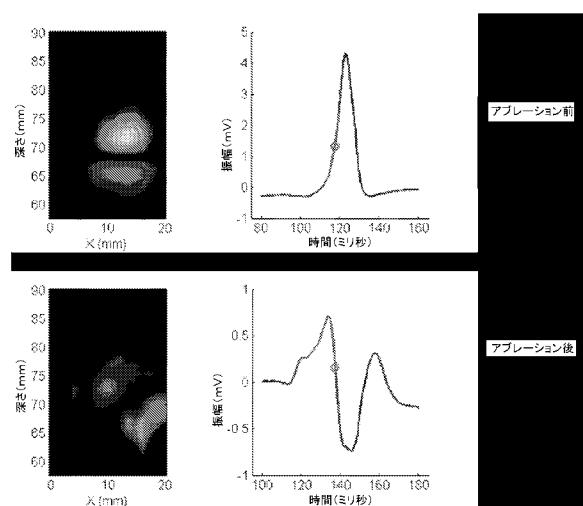
【 义 1 3 】



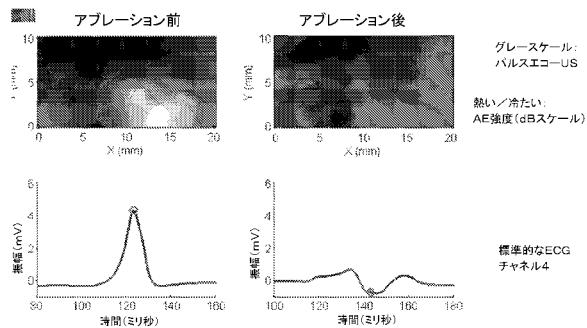
【図14】



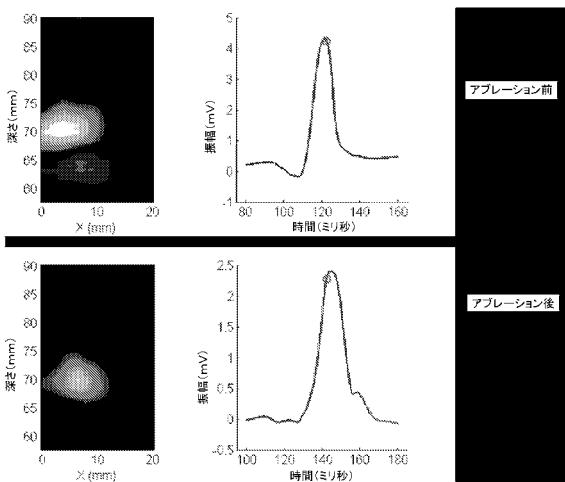
【図16】



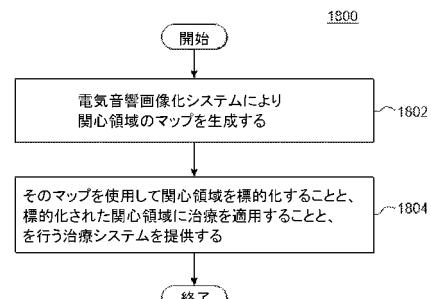
【図15】



【図17】



【図18】



【国際調査報告】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT | | International application No. PCT/US 17/35963 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|--|-----------|--|-----------------------|---|---|------------------------|---|--|-----------------------|---|--|-------|---|--|----------------|---|--|------|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61B 5/05, 5/06, 8/13 (2017.01) CPC - A61B 5/00, 5/0033, 5/0048, 5/0051, 5/0093, 5/05, 5/06, 8/00, 8/13, 8/15, 2576/00 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 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) See Search History Document Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History Document Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History Document | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">US 2015/0360059 A1 (GUIDED THERAPY SYSTEMS, LLC) 17 December 2015 (17.12.2015), para [0043], [0052], [0053], [0056], [0063], [0072], [0106], [0126]</td> <td style="padding: 2px;">1-5, 7-9, 12-16, 18-20</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">US 2008/0183076 A1 (WITTE et al.) 31 July 2008 (31.07.2008), para [0006], [0040]</td> <td style="padding: 2px;">6, 10, 11, 17, 21, 22</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">WANG, Zhaohui et al. "Design Considerations and Performance of MEMS Acoustoelectric Ultrasound Detectors." IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control, September 2013, pp 1, 12 [online] [retrieved on 2017-07-25] <URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4048741/pdf/nihms-484668.pdf></td> <td style="padding: 2px;">6, 17</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">A</td> <td style="padding: 2px;">US 2003/0036708 A1 (SLAYTON et al.) 20 February 2003 (20.02.2003), entire document</td> <td style="padding: 2px;">10, 11, 21, 22</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">A</td> <td style="padding: 2px;">OLAFSSON, Ragnar et al. "Cardiac Activation Mapping Using Ultrasound Current Source Density Imaging (UCSDI)." IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control, March 2009, pp 1-9 [online], [retrieved on 2017-07-25] <URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2823813/pdf/nihms175249.pdf></td> <td style="padding: 2px;">1-22</td> </tr> </tbody> </table> | | | Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. | X | US 2015/0360059 A1 (GUIDED THERAPY SYSTEMS, LLC) 17 December 2015 (17.12.2015), para [0043], [0052], [0053], [0056], [0063], [0072], [0106], [0126] | 1-5, 7-9, 12-16, 18-20 | Y | US 2008/0183076 A1 (WITTE et al.) 31 July 2008 (31.07.2008), para [0006], [0040] | 6, 10, 11, 17, 21, 22 | Y | WANG, Zhaohui et al. "Design Considerations and Performance of MEMS Acoustoelectric Ultrasound Detectors." IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control, September 2013, pp 1, 12 [online] [retrieved on 2017-07-25] <URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4048741/pdf/nihms-484668.pdf > | 6, 17 | A | US 2003/0036708 A1 (SLAYTON et al.) 20 February 2003 (20.02.2003), entire document | 10, 11, 21, 22 | A | OLAFSSON, Ragnar et al. "Cardiac Activation Mapping Using Ultrasound Current Source Density Imaging (UCSDI)." IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control, March 2009, pp 1-9 [online], [retrieved on 2017-07-25] <URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2823813/pdf/nihms175249.pdf > | 1-22 |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| X | US 2015/0360059 A1 (GUIDED THERAPY SYSTEMS, LLC) 17 December 2015 (17.12.2015), para [0043], [0052], [0053], [0056], [0063], [0072], [0106], [0126] | 1-5, 7-9, 12-16, 18-20 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Y | US 2008/0183076 A1 (WITTE et al.) 31 July 2008 (31.07.2008), para [0006], [0040] | 6, 10, 11, 17, 21, 22 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Y | WANG, Zhaohui et al. "Design Considerations and Performance of MEMS Acoustoelectric Ultrasound Detectors." IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control, September 2013, pp 1, 12 [online] [retrieved on 2017-07-25] <URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4048741/pdf/nihms-484668.pdf > | 6, 17 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| A | US 2003/0036708 A1 (SLAYTON et al.) 20 February 2003 (20.02.2003), entire document | 10, 11, 21, 22 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| A | OLAFSSON, Ragnar et al. "Cardiac Activation Mapping Using Ultrasound Current Source Density Imaging (UCSDI)." IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control, March 2009, pp 1-9 [online], [retrieved on 2017-07-25] <URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2823813/pdf/nihms175249.pdf > | 1-22 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| * Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered in 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 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Date of the actual completion of the international search 03 August 2017 | Date of mailing of the international search report 08 SEP 2017 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300 | Authorized officer: Lee W. Young <small>PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774</small> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

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,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ

(74)代理人 100107364

弁理士 斎藤 達也

(72)発明者 ウィッテ,ラッセル

アメリカ合衆国 85719 アリゾナ州 ツーソン,エヌ. ワレン アヴェニュー 1609
ビルディング 209,ルーム ジー-105

(72)発明者 イングラム,チャールズ エム.

アメリカ合衆国 85719 アリゾナ州 ツーソン,エヌ. ワレン アヴェニュー 1609
ビルディング 209,ルーム ジー-105

(72)発明者 リ,クイアン

アメリカ合衆国 85719 アリゾナ州 ツーソン,エヌ. ワレン アヴェニュー 1609
ビルディング 211,ルーム 124

(72)発明者 クイン,イエシャン

アメリカ合衆国 85719 アリゾナ州 ツーソン,エヌ. ワレン アヴェニュー 1609
ビルディング 211,ルーム 124

Fターム(参考) 4C160 JJ35

4C601 DD11 DD15 EE09 EE11 FF12 FF13 FF15 FF16 JC37

| | | | |
|----------------|---|---------|------------|
| 专利名称(译) | 电声成像引导治疗 | | |
| 公开(公告)号 | JP2019518544A | 公开(公告)日 | 2019-07-04 |
| 申请号 | JP2018563506 | 申请日 | 2017-06-05 |
| [标]申请(专利权)人(译) | 亚利桑那大学 | | |
| [标]发明人 | リクリアン | | |
| 发明人 | ウィッテ,ラッセル イングラム,チャールズ エム. リ,クリアン クイン,イエシャン | | |
| IPC分类号 | A61N7/00 A61B8/14 A61B18/04 | | |
| F1分类号 | A61N7/00 A61B8/14 A61B18/04 | | |
| F-Term分类号 | 4C160/JJ35 4C601/DD11 4C601/DD15 4C601/EE09 4C601/EE11 4C601/FF12 4C601/FF13 4C601/FF15 4C601/FF16 4C601/JC37 | | |
| 代理人(译) | 齐藤达也 | | |
| 优先权 | 62/345377 2016-06-03 US | | |
| 外部链接 | Espacenet | | |

摘要(译)

公开了一种电声图像引导治疗系统和一种应用电声图像引导治疗的方法。实施例涉及利用并基于电声成像的治疗系统和方法。电声成像可以与诸如超声，消融或热疗之类的聚焦治疗相结合，其用于例如治疗急性或慢性传导障碍（例如，神经损伤，心律不齐，癫痫等）。有。使用电声成像技术，可以在感兴趣区域附近获取电流密度图。然后，基于当前的密度图确认关注区域为治疗目标。然后进行目标区域的靶向治疗，视需要通过电声成像的实时反馈同时监控生物电特性。成像和治疗的相互对准是自动完成的。可以与用于电声成像的相同电极同时执行标准电生理程序（例如ENG，ECG，EEG等）。

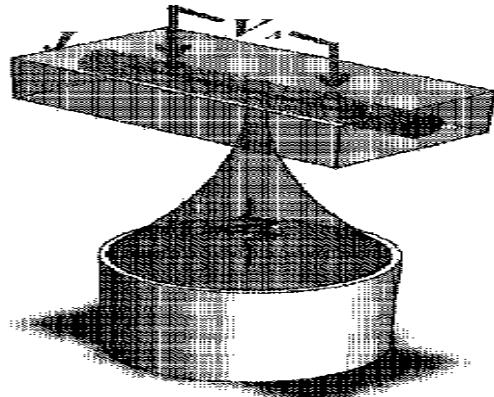


Fig. 1