

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4182191号
(P4182191)

(45) 発行日 平成20年11月19日 (2008.11.19)

(24) 登録日 平成20年9月12日 (2008.9.12)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 B 8/06 (2006.01)	A 6 1 B 8/06
A 6 1 K 49/00 (2006.01)	A 6 1 K 49/00 C

請求項の数 13 (全 9 頁)

(21) 出願番号	特願平10-545309	(73) 特許権者	ジーイー・ヘルスケア・アクスイエ・セル スカブ
(86) (22) 出願日	平成10年4月24日 (1998.4.24)		ノルウェー国, エン—0401 オスロ、 ニイダレン、ポストボックス 4220 ニ イコペイエ 2
(65) 公表番号	特表2001-523997 (P2001-523997A)		
(43) 公表日	平成13年11月27日 (2001.11.27)	(74) 代理人	弁理士 高木 千嘉
(86) 国際出願番号	PCT/GB1998/001217		
(87) 国際公開番号	W01998/047533	(74) 代理人	弁理士 西村 公佑
(87) 国際公開日	平成10年10月29日 (1998.10.29)	(72) 発明者	ホーフ, ラース
審査請求日	平成17年4月14日 (2005.4.14)		ノールウエー国エン—0480 オスロ、 アセングト 29
(31) 優先権主張番号	9708246.5		
(32) 優先日	平成9年4月24日 (1997.4.24)		
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 造影剤のパルスエネルギー妨害による組織灌流の超音波画像形成

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ヒト又はヒト以外の動物対象体における組織灌流の測定方法に使用するための超音波造影剤であって、該測定方法は、該超音波造影剤の有効量を該対象体に投与し、標的領域の組織に、該標的領域内の認識可能な量の造影剤のエコー源性を破壊又は見分け可能に変更するのに十分なエネルギーを有する超音波の少なくとも一つのパルスを照射し、そして該標的領域に入る追加の造影剤又は該標的領域から出る変更された造影剤の流れについてのシグナルを超音波で検出し、そして該流れの速度の定量を可能にするため、線状スケール上に時間に対する検出されたシグナルの標準化強度をプロットすることを含む、上記の超音波造影剤。

【請求項 2】

上記造影剤が生物適合性ガスを含む、請求項 1 に記載の超音波造影剤。

【請求項 3】

上記ガスがイオウハロゲン化物又はペルフルオロカーボンを含む、請求項 2 に記載の超音波造影剤。

【請求項 4】

上記ペルフルオロカーボンがペルフルオロブタンからなる、請求項 3 に記載の超音波造影剤。

【請求項 5】

上記ガスが両親媒性脂質材料により安定化される、請求項 2 ないし 4 のいずれか一項に記

載の超音波造影剤。

【請求項 6】

上記両親媒性脂質材料が膜形成性脂質を含む、請求項 5 に記載の超音波造影剤。

【請求項 7】

上記膜形成性脂質がリン脂質からなる、請求項 6 に記載の超音波造影剤。

【請求項 8】

上記膜形成性脂質の少なくとも 75% が負に荷電したリン脂質を含む、請求項 7 に記載の超音波造影剤。

【請求項 9】

上記負に荷電したリン脂質が少なくとも一つのホスファチジルセリンを含む、請求項 8 に記載の超音波造影剤。

10

【請求項 10】

標的領域に入る追加の造影剤の流速の超音波検出および定量が、B - モード又はドップラーに基づく画像形成を用いて行われる、請求項 1 ないし 9 のいずれか一項に記載の超音波造影剤。

【請求項 11】

非線形画像形成技術を使用する、請求項 10 に記載の超音波造影剤。

【請求項 12】

標的領域に入る追加の造影剤の流速がカラーマップとして表示される、請求項 1 ないし 11 のいずれか一項に記載の超音波造影剤。

20

【請求項 13】

上記カラーマップが標的領域の慣用の B - モード画像に重ねられる、請求項 12 に記載の超音波造影剤。

【発明の詳細な説明】

発明の技術分野

本発明は超音波画像形成に関し、更に詳しくは組織灌流の測定への超音波画像形成の使用に関する。

従来の技術

ガス微小気泡の分散体を含む造影剤は、微小気泡が低密度で且つ圧縮が容易であるために、超音波の特に効率的な後方散乱物であることがよく知られている。かかる微小気泡分散体は適当に安定化されると、例えば血管系および組織の微細血管系を、しばしば有利には低い用量で、非常に効率的に超音波視覚化を可能にし得る。

30

発明が解決しようとする課題

組織灌流の測定は、例えば腫瘍検出、典型的には健康な組織と違った血管を有する腫瘍組織の検出と、心筋層、例えばそこへの血液供給を評価するための心筋層の研究に重要である。現在の超音波画像形成技術を使用した造影剤検出法は、特定の器官又はその領域が灌流されたか否かについて情報を与えるかもしれないが、灌流の定量を容易にしない。かかる情報は、患者が低灌流のために危険状態にあるか否かを評価するのに有用であり、従って予防法および/又は治療に有益であるかもしれないが、現在はシンチグラフィー、陽電子放出トモグラフィー又は単一光子放出計算トモグラフィーのような放射性同位体画像形成技術を用いて得なければならない。かかる技術は全て放射性活性物質の注入を含み、患者および医療部員の両者に安全性の危険を潜在的に伴い、そして高価な画像形成設備を使用する。このことは、それらの普及を妨げる。

40

本発明は造影剤の超音波誘導破壊又は変更を含む超音波画像形成が組織灌流の尺度を与えるために使用し得ること、従って超音波画像形成に感受性のあらゆる組織における組織灌流の相対速度を容易に且つ安価に測定させることの知見に基づく。

現在のところ、造影剤破壊を含む超音波画像形成に係る従来技術には限界がある。US-A-5425366 には、ある種の微粒子超音波造影剤、例えばガス含有ポリマーミクロカプセルは、カラードップラー技法により、例えば細網内皮組織系による摂取の結果として本質的に動きが少ないにかかわらず、視覚化され得ることが述べられている。カラードップラー

50

検査に伴う比較的高い照射エネルギー量は微粒子を破裂させ、“音響的に刺激された音響放出”と記載されるドップラー-感受性シグナルを発生することが提案される。しかし実際には、検査者は後方散乱されたシグナルの不連続性を動きの結果と解釈しそうであり、そして適当な表示を発生する。この技法はもっぱら本質的に動きがない造影剤微粒子の検出に関するもので、灌流の速度の測定に本来適用できないことが理解されるであろう。

US-A-5456257は、患者の体内の被覆された微小気泡造影剤を、被覆された微小気泡を破壊するのに十分なエネルギー量の超音波パルス照射を適用しそして微小気泡破壊事象を相非反応性検出法（例えば封入検出法）および引き続き超音波伝送から受信したエコーの分別を用いて確認することにより検出することを記載する。最初の伝送の後に、微小気泡破壊部位から出る音響エネルギーを超音波変換器で受信し、生じたシグナル波形を増幅検出に付す。引き続き伝送から受信したエコーを同様の方法で検出し、そして二つの受信期間からのシグナルを空間基準で区別する。典型的には、2番目の受信期間から誘導されたシグナルを1番目の受信期間から誘導されたシグナルから引いて、微小気泡破壊事象から出るシグナルを他のシグナルを除外して発生させる。組織の移動および流れる流体から生じる変動を除くために、閾値を適用し得る。シグナルを、持続系を用いそして/又は体内の所定の領域内の事象をある時間にわたって数えることにより処理し、これにより造影剤-含有血液の例えば心室内へのバルク（正味）流れの指示を与えることができるが、この技法は組織内の毛細血管血液流の定量、灌流の測定に使用し得ることは示唆されていない。

課題を解決するための手段

本発明は同様に、1番目の検出系列から差し引く背景シグナルを検出するために引き続きパルスを用いるのではなく、標的領域内の認識可能な量の造影剤を破壊又は見分けられるほど変更するために1番目の高エネルギー超音波のパルス又は一連のパルスを使用し、本発明は標的領域への“新たな”又は未変更の造影剤の流れ（従って血液の流れ）を検出するために、引き続きパルスを使用する。これは、標的領域内の局部血管状態に関する血管血液容量フラクション、平均通過時間および組織灌流のようなパラメータの決定を可能にする。初めの高エネルギーパルスを例えば、検出可能な造影剤の綿密に規定された標的領域を明らかにするために使用し得るので、超音波画像形成により容易に検出可能で且つ定量可能である追加の造影剤の鋭い（シャープな）フロントは、次にこの領域に流入する。興味の対象である標的領域内の移動する造影剤の鋭いフロントを生成する能力により、該方法は造影剤の注入直後に造影剤が組織に流入する速度を見積もる以前の試みよりも実質的に有利な方法となる。何故なら、注入した造影剤のフロントは、肺および心臓を通過することにより不可避免的に滑らかにされるか又は不鮮明にされるからである。或いは、初めのパルスを使用して、造影剤のエコー源性（echogenicity）を、例えば前駆体の形態で活性化して標的領域にエコー源性の上昇を生じさせることにより変更し得る。超音波暴露中およびその後のエコー源性変更の時間経過は、局部的血管状態、例えば局部の血液容量および灌流、についての情報を与えるであろう。例えば、超音波暴露により活性化された造影剤の流出速度を決定し得、従って灌流マップ（地図）の作成に使用し得る。

従って、本発明の一つの側面によると、ヒト又はヒト以外の動物対象体における組織灌流の測定方法が提供され、該方法は超音波造影剤の有効量を該対象体に投与し、標的領域の組織に、該標的領域内の認識可能量の造影剤のエコー源性を破壊又は見分け可能に変更するのに十分なエネルギーを有する超音波の少なくとも一つのパルスを照射し、そして該標的領域に入る追加の造影剤又は該標的領域から出る変更された造影剤の流速を超音波で検出しそして定量することを含む。

別の側面から見ると、本発明はヒト又はヒト以外の動物対象体における組織灌流の測定方法に使用するための診断材料の製造における超音波造影剤の使用を提供し、該方法は超音波造影剤の有効量を該対象体に投与し、標的領域の組織に、該標的領域内の認識可能量の造影剤のエコー源性を破壊又は見分け可能に変更するのに十分なエネルギーを有する超音波の少なくとも一つのパルスを照射し、そして該標的領域に入る追加の造影剤又は該標的領域から出る変更された造影剤の流速を超音波で検出しそして定量することを含む。

本発明によると、広範囲の超音波造影剤が使用でき、最も普通に使用される造影剤はガス

10

20

30

40

50

含有性又はガス発生性であろう。かかる造影剤の代表的例には、耐凝集性表面膜（例えばWO-A-8002365に記載されたようなゼラチン）、フィルムゲン性（filmogenic）タンパク質（例えばUS-A-4718433、US-A-4774958、US-A-4844882、EP-A-0359246、WO-A-9112823、WO-A-9205806、WO-A-9217213、WO-A-9406477又はWO-A-9501187に記載されたような、例えばヒト血清アルブミンのようなアルブミン）、ポリマー材料（例えばEP-A-0398935に記載された合成生物分解性ポリマー、EP-A-0458745に記載された弾性界面合成ポリマー膜、EP-A-0441468に記載された微粒子状生物分解性ポリアルデヒド、EP-A-0458079に記載されたポリアミノ酸 - 多環式イミドの微粒子状N - ジカルボン酸誘導体、又はWO-A-9317718又はWO-A-9607434に記載された生物分解性ポリマー）、非ポリマーおよび非重合性壁形成性材料（例えばWO-A-9521631に記載されたもの）、又は表面活性剤（例えば、Pluronicのような

10

ポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマー表面活性剤、WO-A-9506518に記載されたポリマー表面活性剤、例えばWO-A-9211873、WO-A-9217212、WO-A-9222247、WO-A-9428780、WO-A-9503835、WO-A-9640275又はWO-A-9729783に記載されたリン脂質のようなフィルム形成性表面活性剤）によって安定化された（例えば、少なくとも部分的に封入された）ガスの微小気泡が含まれる。

他の有用なガス含有造影剤には、ガス含有固体系、例えば内部にガスを含有した又はガスと結合した（例えばEP-A-0122624、EP-A-123235、EP-A-0365467、WO-A-9221382、WO-A-9300930、WO-A-9313802、WO-A-9313808又はWO-A-9313809に記載された、例えば表面にガスを吸着したおよび/又はガスを空隙、空洞又は孔の内部に含む）微粒子（特に微粒子の集合体）が含まれる。

20

例えば分散気相 - 含有組成物およびインピボで例えば拡散により該分散気相に移動可能な揮発性成分を含む組成物を含む多成分造影剤配合物もまた有用であろう。かかる造影剤は、本出願人の未公開の国際特許出願No. PCT / GB97 / 02898の明細書に記載されている。それらは、所望により前駆体の形態で製造でき、造影剤は高エネルギー超音波処理により活性化した後のみ、著しいエコー源性を示す。

ガス含有造影剤に関する上記の文献の全ての開示を、参照用に本願に含める。

リン脂質含有組成物は本発明に従って、例えばリン脂質安定化ガス微小気泡の形態で使用されるが、有用なリン脂質の代表的例には、レシチン（即ち、ホスファチジルコリン）、例えば卵黄レシチン又は大豆レシチンのような天然レシチン、およびジミリスチルホスファチジルコリン、ジパルミトイルホスファチジルコリン又はジステアロイルホスファチ

30

ジルコリンのような合成又は半合成レシチン；ホスファチジン酸；ホスファチジルエタノールアミン；ホスファチジルセリン；ホスファチジルグリセロール；ホスファチジリンシトール；カルジオリピン；スフィンゴミエリン（sphingomyelins）；前記のいずれかのフッ素化類似体；前記のいずれかとコレステロールのような他の脂質との混合物が含まれる。各々が正味の全体電荷、例えば負の電荷、を帯びた分子を優勢的に（例えば少なくとも75%）含むリン脂質、例えば天然の（例えば大豆又は卵黄誘導の）、半合成の（例えば部分的に又は完全に水素添加された）および合成のホスファチジルセリン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジリンシトール、ホスファチジン酸および/又はカルジオリピン、の使用は特に有利であろう。

あらゆる生物両立性ガスが本発明による微小気泡に存在してもよい。本願で使用される“ガス”の用語は、37 の通常のヒトの体温で実質的に又は完全に気体（蒸気を含む）の形態にあるあらゆる物質（混合物を含む）を含む。該ガスは従って、例えば空気；窒素；酸素；二酸化炭素；水素；ヘリウム、アルゴン、キセノン又はクリプトンのような不活性ガス；サルファヘキサフルオリド、ジサルファデカフルオリド又はトリフルオロメチルサルファペンタフルオリドのようなイオウフッ素化物；セレンヘキサフルオリド；メチルシラン又はジメチルシランのような任意に水素添加されたシラン；低分子量炭化水素（例えば7個までの炭素原子を含む）、例えばメタン、エタン、プロパン、ブタン又はペンタンのようなアルカン、シクロプロパン、シクロブタン又はシクロペンタンのようなシクロアルカン、エチレン、プロペン、プロパジエン又はブテンのようなアルケン、アセチレン又はプロピンのようなアルキン；ジメチルエーテルのようなエーテル；ケトン；エステル；ハ

40

50

ロゲン化低分子量炭化水素（例えば7個までの炭素原子を含む）；又は前記のいずれかの混合物が含まれる。ハロゲン化ガス内の少なくとも幾つかのハロゲン原子はフッ素原子であるのが有利である；従って生物両立性ハロゲン化炭化水素ガスは、例えばブロモクロロジフルオロメタン、クロロジフルオロメタン、ジクロロジフルオロメタン、プロモトリフルオロメタン、クロロトリフルオロメタン、クロロペンタフルオロエタン、ジクロロテトラフルオロエタン、クロロトリフルオロエチレン、フルオロエチレン、エチルフルオリド、1,1-ジフルオロエタンおよびペルフルオロカーボン、例えばペルフルオロメタン、ペルフルオロエタン、ペルフルオロプロパン、ペルフルオロブタン（例えば任意にペルフルオロ-イソ-ブタンのような異性体と混合したペルフルオロ-n-ブタン）、ペルフルオロペンタン、ペルフルオロヘキサンおよびペルフルオロヘプタンのようなペルフルオロアルカン；例えばペルフルオロプロペン、ペルフルオロブテン（例えばペルフルオロブト-2-エン）およびペルフルオロブタジエンのようなペルフルオロアルケン；ペルフルオロブト-2-インのようなペルフルオロアルキン；およびペルフルオロシクロブタン、ペルフルオロメチルシクロブタン、ペルフルオロジメチルシクロブタン、ペルフルオロトリメチルシクロブタン、ペルフルオロシクロペンタン、ペルフルオロメチルシクロペンタン、ペルフルオロジメチルシクロペンタン、ペルフルオロシクロヘキサン、ペルフルオロメチルシクロヘキサンおよびペルフルオロシクロヘプタンのようなペルフルオロシクロアルカンから選ぶことができる。その他のハロゲン化ガスには、メチルクロリド、ペルフルオロアセトンのようなフッ素化（例えばペルフルオロ化）ケトン、およびペルフルオロジエチルエーテルのようなフッ素化（例えばペルフルオロ化）エーテルが含まれる。ペルフルオロ化ガス、例えばサルファヘキサフルオリドおよびペルフルオロプロパン、ペルフルオロブタンおよびペルフルオロペンタンのようなペルフルオロカーボン、の使用は、かかるガスを含む微小気泡の血液流における高い安定性が認められたことから、特に有利であろう。

初期の高エネルギー超音波パルスは、例えばガス含有造影剤の破壊を、例えばタンパク質、ポリマー又はフィルム形成性表面活性剤のような安定化表面膜を破壊することにより、および/又はガス含有物の周囲の組織流体への溶解を促進することにより引き起こし得る。しかしながら、標的領域内の造影剤のエコー源性を完全に破壊する必要はない。その“音響サイン”を、続いて流入する“新たな”造影剤から超音波的に区別できるように変更すれば充分である。従って、例えばカプセル封入用殻材料の部分的又は完全な超音波誘導崩壊は、造影剤カプセル封入ガスよりも更に自由に振動するガス微小気泡を発生し、そして見分けられるように変更された音響的性質を示し得る。或いは、初めの超音波照射は、造影剤部分の組成、寸法および/又は機械的性質のようなパラメータにその他のエコー源性を変更する変化を引き起こし得る。これは、例えば前駆体の形態の造影剤の活性化を導くために使用し得る。

所望により、造影剤は、初めの超音波パルスによる崩壊に特に敏感になるように設計し得、これにより、初めの超音波照射に必要な強度を制限する。これは例えば、単層の安定化用両親媒性脂質材料を使用することにより達成し得る；荷電両親媒性脂質材料、例えば負に荷電したリン脂質は、荷電した脂質膜の間の電子的反発の結果、単層の形成を奨励し得る。

多様な超音波画像形成技術を、初めの超音波照射の後に流入する別の造影剤を検出しそして定量するために使用して、例えば標的領域内に流入する造影剤の時間に関連する分量を表示する灌流関連画像を発生させ、それにより異なる灌流領域間の区別を可能にする。望ましい画像は、個々の走査線の分析から又はフレーム基準でフレームの分析から得られる；前者は、異なる灌流を有する領域を区別するために十分な数のサンプルを得るために、高い灌流速度の領域に有利であり、後者は灌流速度が低い領域に好ましいであろう。

使用し得る画像形成モードには、B-モードおよびドップラーに基づく画像形成、例えば電力ドップラー画像形成のようなパルス波ドップラー技術が含まれる。例えばUS-A-5410516に記載されたような（例えば画像形成周波数の2、3、4...倍の）高調波、（例えば画像形成周波数の1/2、1/3、2/3、3/4...の）分周波、（例えば画像形成周波数の3/2、5/

10

20

30

40

50

4...倍の)超調波(ultraharmonics)、および(例えばかかる調波および画像形成周波数から誘導する)周波数の和又は差の効果に基づく非線形画像形成技術を、所望により例えば公開された米国特許出願第08/440,266に記載された、異なる周波数の二つの入射超音波シグナルにより生成した周波数の和又は差の検出に基づく技術のように使用し得る。二番目の調波画像形成は特に有利であろう。例えば二番目の調波電力ドップラー画像形成における上記の技術の組み合わせもまた有用であろう。一般に、得られる画像は、例えば灌流速度を表すカラーマップとして表示し得、そして所望により、標的領域の慣用のB-モード画像上に重ねてもよい。

本発明の方法は、初めの超音波パルスのエネルギーレベル(従って破壊された又は変更された造影剤を含む調査された領域のサイズ)および引き続く超音波画像形成パラメータ、特にフレーム速度又は個々のパルスの間の時間、を適当に選ぶことにより、希望する灌流速度に仕立てることができ、適当な場合はECG-トリガー法を使用できる。所望により、個々の結果を、例えばそれ自体公知の方法で空間的に平均してもよい。

本方法は、従来のドップラー技術の検出限界以下の低い灌流速度の測定を可能にし、組織の動きが従来のドップラー画像形成を有効でなくする心筋層における相対的灌流速度を見積もるのにも使用し得る。心筋層の画像形成は、造影剤をそのピーク濃度で左心室を通過するように注入してから充分時間が経過した後に行うのが有利であり、それにより、望ましくない造影剤含有左心室の血液により弱められるのを最小にし、造影剤の心筋層組織への流入速度が適当な定常状態に達するようにする。毛細管レベルでの血液および造影剤により示される本質的にランダムな流れパターンは、本発明の方法をこのレベルで使用した場合、優勢な流れパターンが走査系に実質的に垂直であり従って相対的に検出不可能になり得る、変則的な結果となる可能性を回避する。該方法はまた、その結果が心筋層自体からの後方散乱と実質的に独立しているという利点を有する。かかる後方散乱のレベルが、心筋層のいろいろな領域のエコー源性が相違しそして、かかる領域と超音波変換器との間の隣接する組織、流体等の減衰性が相違する結果、心筋層のいろいろな領域でかなり変動し得るので、このことは有益である。更に、該方法により得られる結果は、初めの超音波照射が造影剤のエコー源性効果を見分けられるほどに変更するか破壊するのに充分であれば、投与した造影剤の用量には影響されない。

下記の非限定的実施例により本発明を説明する。

【図面の簡単な説明】

添付の図面において、図1-3は、それぞれ実施例1-3の手順に従って得られた標準化時間-強度曲線である。強度は線状単位(LU)で表されている。

実施例 1

麻酔した犬に、WO-A-9317718に記載されたガス含有微粒子状造影剤の水性懸濁液2mlを含む静脈内注射をする。注射の1分後に、3.7MHzおよび高音響電力で伝送するピングメドサウンドシステム(Vingmed Sound System)5スキャナーを用いて心臓を約10秒走査し、画像形成した断片内の全ての造影剤を破壊する。次に出力を急速に12dBだけ減少させて12dBの補償利得増加を得、引き続く数回の心臓鼓動についてのB-モードフレームを走査-変換しそしてデジタル貯蔵する。線状スケール上の時間に対する標準化シグナル強度のプロットを図1に示すように作成する。各時間点は5×5画素領域の平均を表す。このプロットは5秒で始まる高電力超音波照射を示す。流入曲線は出力電力が減少する15秒の時点で始まり、そして約0.7秒のハーフピーク時間(ハーフタイム)を示し、画像形成領域が正常に灌流されたことを示す。ハーフタイム画像は、流入ハーフタイムを単調指数曲線に合わせることで生成される。灌流画像を表すこの画像を、偽着色しそしてB-モード画像に重ねる。灌流画像は心筋層の全ての領域について正常な灌流を表示する。

実施例 2

麻酔した犬の左冠動脈を部分的に閉鎖して心筋層の一つの領域への冠状血液流を減少させ、これにより冠動脈狭窄症の症状を惹起した。次に犬に、WO-A-9317718に記載されたガス含有微粒子状造影剤の水性懸濁液2mlを含む静脈内注射をした。注射の1分後に、2.7MHzおよび中音響電力で伝送するP5-3変換器付HDI 3000スキャナーを用いて心臓を約10秒走査

10

20

30

40

50

し、画像形成した断片内の造影剤のかなりのフラクシオンを破壊した。スキャナーを急速に45.4MHzで受信するECG - トリガーモードに設定し（即ち、第2の調波）、そして数回の心臓鼓動についての終点 - 心収縮期フレーム（end-systolic frame）をデジタルで貯蔵した。全体的超音波暴露の減少の結果として、ECG - トリガーモードでの操作中に最小の造影剤破壊が起きたので、新たな造影剤の流入を示す流入曲線は、第2の調波シグナル強度から容易に導かれた。図2は、得られた線状スケール上の時間に対する標準化シグナル強度のプロットを示し、各点は5 × 5画素領域の平均を表す。白丸は低灌流領域からの結果を示し、黒丸は正常に灌流された領域からとった。時間軸上のゼロはECG - トリガーが開始した時点に対応する。引いた線は、これらの二つのデータセットについての最小平均平方適合（fit）を示す。実線は、正常に灌流された領域についての曲線を表し、そして約0.7秒のハーフピーク時間を示す。破線は、低灌流領域についての曲線を表し、そして約6秒のハーフピーク時間、即ち正常の約8倍の時間、を示す。流入ハーフタイムを表す偽着色された画像を作成しそしてB - モード画像に重ねた。

10

実施例3

（a） 純水（20ml）中のプロピレングリコール2%溶液の中の水素添加ホスファチジルセリン（100mg）を80℃に5分間加熱し、得られた分散体を室温に一晩放冷する。1ml部分を2mlの小壺に移し、各部分の上のヘッドスペースをペルフルオロブタンガスでフラッシュし、そして小壺を歯科材料用のEspe CapMix（商標）ミキサーを用いて45秒間振盪して、乳状白色微小気泡分散体を得る。

（b） 上記（a）で調製した乳状白色分散体のサンプルを遠心分離により3回洗浄し、下澄液を除去し、その後同量の10%蔗糖溶液を加える。得られた分散体を凍結乾燥しそして次に蒸留水中に再分散させ、クールター（Coulter）カウンターを用いて測定して中間直径3.5μmの容積の乳状白色微小気泡分散体を得る。

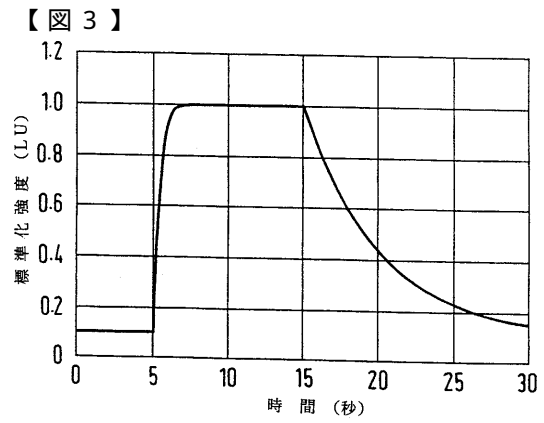
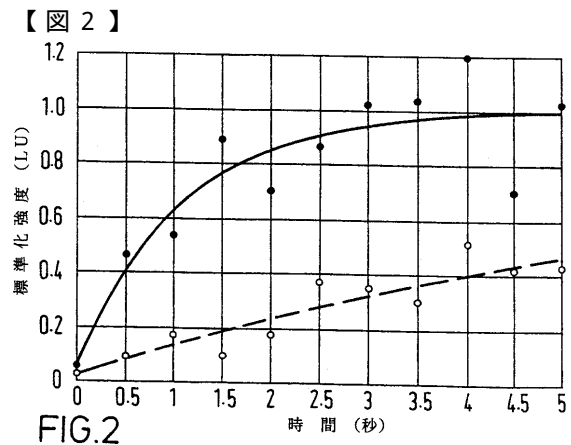
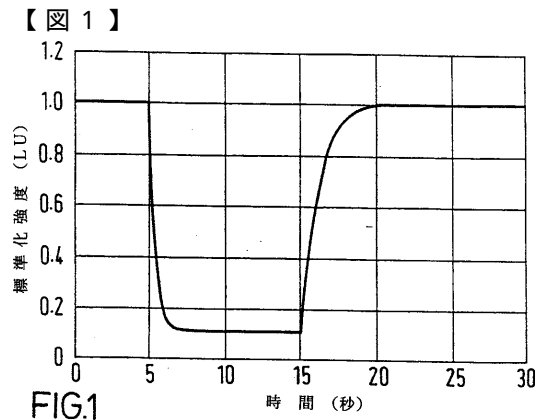
20

（c） 純水（20ml）中の水素添加ホスファチジルセリン（100mg）を80℃に5分間加熱し、得られた分散体を0℃に一晩冷却する。該分散体1mlを2mlの小壺に移し、それに200μlの2 - メチルブタン（沸点28℃）を加える。該小壺をCapMix（商標）を用いて45秒間振盪して、拡散性成分のエマルションを得、それを使用しない場合は0℃で貯蔵する。上記（b）で調製したペルフルオロブタンガス分散体のガス含有量2μlに相当する量を含む注射器を、上記（c）で調製した2 - メチルブタンエマルションのガス含有量2μlに相当する量を含む注射器と共に調製し、そして内容物を同時にY - 型連結器および上足

30

静脈に挿入したカテーテルを使用して犬に注射する。注射の1分後に、2.7MHzおよび高音響電力で伝送しそして5.4MHzで受信するATL HDI 3000スキャナーを用いて心臓を約10秒走査する。この高エネルギー超音波照射は不安定の遊離ガス微小気泡を発生し、心筋層からの後方散乱の強度を著しく高めることになる。次に出力電力を急速に12dBだけ減少させて12dBの補償利得増加を得、引き続く数回の心臓鼓動についての第2の調波フレームをデジタル貯蔵する。線状スケール上の時間に対する標準化シグナル強度のプロットを図3に示すように作成する。各時間点は5 × 5画素領域の平均を表す。このプロットは、5秒で始まりそして後方散乱の急速な立ち上がりを生じる高電力超音波照射を示す。流入曲線は出力電力が減少する15秒の時点で始まり、そして約3.5秒の半減期を示し、画像形成領域が不全灌流されたことを示す。流出ハーフタイムの偽着色画像を作成し、第2の調波B - モード画像に重ねる。低灌流の領域は容易に確認されそして不十分な灌流として等級分けされる。

40



フロントページの続き

- (72)発明者 エーステンセン, ヨニー
ノールウエー国エン 0401 オスロ・ピー・オー・ボックス4220トルシヨヴ・ニユコヴェ
イエン2・ニユコメド・イメージング・アクシエセルカペト
- (72)発明者 フリグスタード, シーグムンド
ノールウエー国エン 0401 オスロ・ピー・オー・ボックス4220トルシヨヴ・ニユコヴェ
イエン2・ニユコメド・イメージング・アクシエセルカペト
- (72)発明者 エーリクセン, モーテン
ノールウエー国エン 0401 オスロ・ピー・オー・ボックス4220トルシヨヴ・ニユコヴェ
イエン2・ニユコメド・イメージング・アクシエセルカペト

審査官 宮川 哲伸

- (56)参考文献 国際公開第97/012551(WO, A1)
特開平08-229032(JP, A)
特開平09-164138(JP, A)
特開平11-089839(JP, A)
特表平07-506010(JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61B 8/06
A61K 49/00