

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-504635
(P2024-504635A)

(43)公表日 令和6年2月1日(2024.2.1)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 B 8/08 (2006.01)	A 6 1 B 8/08	4 C 0 3 8
A 6 1 B 5/20 (2006.01)	A 6 1 B 5/20	4 C 6 0 1

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全40頁)

(21)出願番号	特願2023-542881(P2023-542881)	(71)出願人	500480919
(86)(22)出願日	令和4年1月17日(2022.1.17)		メイヨ フォンデーション フォー メデ
(85)翻訳文提出日	令和5年9月11日(2023.9.11)		イカル エジュケーション アンド リサ
(86)国際出願番号	PCT/US2022/012675		ーチ
(87)国際公開番号	WO2022/155573		アメリカ合衆国 5 5 9 0 5 ミネソタ州
(87)国際公開日	令和4年7月21日(2022.7.21)		, ローチエスター, ファースト スト
(31)優先権主張番号	63/138,116		リート サウスウエスト 2 0 0
(32)優先日	令和3年1月15日(2021.1.15)	(74)代理人	100134832
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 瀧野 文雄
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA	(74)代理人	100165308
	,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(		弁理士 津田 俊明
	AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A	(74)代理人	100115048
	T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR		弁理士 福田 康弘
	,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,	(72)発明者	ファテミ モスタファ
	最終頁に続く		アメリカ合衆国 ミネソタ州 5 5 9 0 2
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 超音波振動測定を用いた膀胱過活動の非侵襲的決定のためのシステム及び方法

(57)【要約】

排尿筋過活動を決定するために、超音波膀胱振動測定（UBV）を用いて湾曲した組織壁の粘弾性を決定するためのシステム及び方法が提供される。UBVは、特定の場合には、湾曲した膀胱壁にラム波を励起する集束超音波放射力、及び、そのような湾曲した壁を通して伝播する組織変形を追跡するパルスエコー技術を利用する、非侵襲的な技術である。

【選択図】 図 1

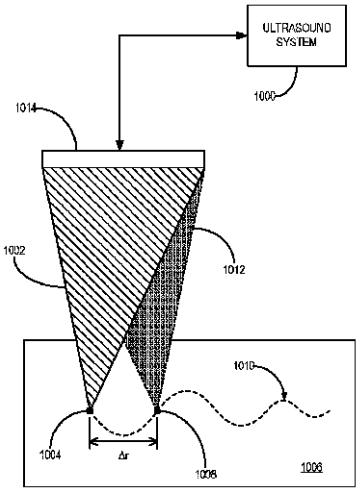


FIG. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

組織体積の特性を表すパラメータを特徴付けるための方法であって、

トランスデューサを用いて、超音波エコーデータを形成するために応力を受ける前記組織体積に沿った複数の位置によって反射された超音波エネルギーを検出することであって、前記組織体積は流体材料と剛体材料とを空間的に分離する組織壁によって形成される、検出すること、

前記超音波エコーデータから波速度時系列データを決定すること、

前記決定された波速度時系列データから過渡的ピークのアンサンブルを生成すること、及び

前記過渡的ピークのアンサンブルから前記組織体積の特性を表すパラメータを決定すること、

を備える方法。

【請求項 2】

前記組織体積の特性を表すパラメータは、群速度 (GV)、群速度の二乗 (GV^2)、群速度のべき乗、誘発ラム波の到着時間、前記組織体積の推定弾性特性、排尿筋圧 ($Pdet$)、又は前記組織体積の排尿筋過活動指数の少なくとも一つである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記過渡的ピークのアンサンブルを生成することは、下側包絡線データ系列を形成すること、及び前記波速度時系列データから前記下側包絡線データ系列を減算することを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記組織体積に沿って伝搬する機械的変形の位相速度を計算すること、及び前記組織体積の幾何学的境界によって引き起こされる前記組織体積における前記機械的変形の減衰を考慮するために、反対称ラム波又はせん断波関数を適合させることを更に備える、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記波速度時系列データから外れ値データ点を除去すること、及び前記除去された外れ値データ点上に前記波速度時系列データを補間することを更に備える、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記組織壁の表面に沿った前記組織壁の運動に対応する機械的変形を表す分散データを決定するためにスペクトル分析を行うことを更に備える、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記トランスデューサを用いて前記超音波エネルギーを検出することは、(i) 音響放射力、(ii) 電気機械入力、及び (iii) 機械入力の少なくとも一つを前記組織体積に印加することによって前記応力を生じさせることを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

分散データに基づくラム波計算又はせん断波計算の一つを用いて前記組織体積の粘弾性パラメータを推定することを更に備える、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

分散データに基づいて、前記組織壁によって生成される圧力に関連するパラメータを決定することを更に備え、前記パラメータは、(i) 前記組織体積に沿って伝搬する機械的変形に関連する波の位相速度、(ii) 前記機械的変形に関連する波の群速度、(iii) 前記機械的変形に関連する波ピーク速度、(iv) 前記組織壁の弾性、(v) 前記組織壁の粘性、(vi) 前記組織体積のコンプライアンス、及び (vii) 前記波速度の関数の一つ又は複数を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

前記組織体積は被験者の膀胱を含む、請求項 1 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 1 1】

前記組織体積の特性を表すパラメータは、データ系列 x_{ETP} 及び x_{LE} の数学関数として決定される排尿筋過活動（DO）指数 I であり、 $x_{ETP}(t)$ は、前記過渡的ピークのアンサンブル（ETP）データ系列の連続信号を表し、 $x_{LE}(t)$ は、前記下側包絡線（LE）データ系列の連続信号を表し、各々は時間の関数である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 2】

前記排尿筋過活動（DO）指数 I は、

【数 1】

$$I = \frac{RMS(x_{ETP})}{RMS(x_{LE})} \approx \frac{\sqrt{\frac{1}{T_2 - T_1} \int_{T_1}^{T_2} x_{ETP}(t)^2}}{\sqrt{\frac{1}{T_2 - T_1} \int_{T_1}^{T_2} x_{LE}(t)^2}} = \frac{\sqrt{E_{ETP}}}{\sqrt{E_{LE}}}$$

10

によって決定される、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

組織体積の特性を表すパラメータを特徴付けるためのシステムであって、

20

超音波エコーデータを形成するために応力を受ける前記組織体積に沿った複数の位置によって反射された超音波エネルギーを検出するために構成されたトランスデューサであって、前記組織体積は流体材料と剛体材料とを空間的に分離する組織壁によって形成される、トランスデューサ、及び

前記超音波エコーデータから波速度時系列データを決定し、

前記決定された波速度時系列データから過渡的ピークのアンサンブルを生成し、

前記過渡的ピークのアンサンブルから前記組織体積の特性を表すパラメータを決定する

ように構成されたプロセッサ、
を備えるシステム。

30

【請求項 1 4】

前記組織体積の特性を表すパラメータは、群速度（GV）、群速度の二乗（GV²）、群速度のべき乗、誘発ラム波の到着時間、前記組織体積の推定弾性特性、排尿筋圧（Det）、又は前記組織体積の排尿筋過活動指数の少なくとも一つである、請求項 1 3 に記載のシステム。

【請求項 1 5】

前記プロセッサは、下側包絡線データ系列を形成し、及び前記波速度時系列データから前記下側包絡線データ系列を減算することによって、前記過渡的ピークのアンサンブルを生成するように更に構成される、請求項 1 3 に記載のシステム。

【請求項 1 6】

前記プロセッサは、前記組織体積に沿って伝搬する機械的変形の位相速度を計算し、及び前記組織体積の幾何学的境界によって引き起こされる前記組織体積における前記機械的変形の減衰を考慮するために、反対称ラム波又はせん断波関数を適合させるように更に更に構成される、請求項 1 3 に記載のシステム。

40

【請求項 1 7】

前記プロセッサは、前記波速度時系列データから外れ値データ点を除去し、及び前記除去された外れ値データ点上に前記波速度時系列データを補間するように更に構成される、請求項 1 3 に記載のシステム。

【請求項 1 8】

前記プロセッサは、前記組織壁の表面に沿った前記組織壁の運動に対応する機械的変形

50

を表す分散データを決定するためにスペクトル分析を行うように更に構成される、請求項 13 に記載のシステム。

【請求項 19】

前記トランスデューサは、(i) 音響放射力、(ii) 電気機械入力、及び (iii) 機械入力の少なくとも一つを前記組織体積に印加することによって前記応力を生じさせることによって超音波エネルギーを検出するように構成される、請求項 13 に記載のシステム。

【請求項 20】

前記プロセッサは、分散データに基づくラム波計算又はせん断波計算の一つを用いて前記組織体積の粘弾性パラメータを推定するように更に構成される、請求項 13 に記載のシステム。

10

【請求項 21】

前記プロセッサは、分散データに基づいて、前記組織壁によって生成される圧力に関連するパラメータを決定するように更に構成され、前記パラメータは、(i) 機械的変形に関連する波の位相速度、(ii) 前記機械的変形に関連する波の群速度、(iii) 前記機械的変形に関連する波ピーク速度、(iv) 前記組織壁の弾性、(v) 前記組織壁の粘性、(vi) 前記組織体積のコンプライアンス、及び (vii) 前記波速度の関数の一つ又は複数を含む、請求項 13 に記載のシステム。

【請求項 22】

前記組織体積は被験者の膀胱を含む、請求項 13 に記載のシステム。

20

【請求項 23】

前記組織体積の特性を表すパラメータは、データ系列 x_{ETP} 及び x_{LE} の数学関数として決定される排尿筋過活動 (DO) 指数 I であり、 $x_{ETP}(t)$ は、前記過渡的ピークのアンサンブル (ETP) データ系列の連続信号を表し、 $x_{LE}(t)$ は、前記下側包絡線 (LE) データ系列の連続信号を表し、各々は時間の関数である、請求項 13 に記載のシステム。

【請求項 24】

前記排尿筋過活動 (DO) 指数 I は、

【数 2】

$$I = \frac{RMS(x_{ETP})}{RMS(x_{LE})} \approx \frac{\sqrt{\frac{1}{T_2 - T_1} \int_{T_1}^{T_2} x_{ETP}(t)^2}}{\sqrt{\frac{1}{T_2 - T_1} \int_{T_1}^{T_2} x_{LE}(t)^2}} = \frac{\sqrt{E_{ETP}}}{\sqrt{E_{LE}}}$$

30

によって決定される、請求項 23 に記載のシステム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

40

【0001】

この出願は、“System and Method for Non-Invasive Determination of Bladder Overactivity Using Ultrasound Vibrometry”と題された2021年1月15日に提出された米国仮特許出願第63/138,116号の利益を主張するものであり、当該仮出願は全ての目的のために参照によってその全体が記載されているのと同様に本明細書に組み込まれる。

連邦政府の支援を受けた研究に関する声明

【0002】

この発明は、米国国立衛生研究所から授与されたDK099231の下での政府支援を

50

受けて行われた。米国政府は、本発明における一定の権利を有する。

【背景技術】

【0003】

本開示は、膀胱過活動を分析するためのシステム及び方法に関する。より具体的には、本開示は、膀胱壁に機械波を励起し、超音波パルスエコー技術を用いてその運動を追跡する、超音波振動測定を用いて膀胱の活動を決定するための方法に関する。

【0004】

膀胱コンプライアンス（排尿筋圧の変化による膀胱容積の変化として定義される）の低下は、神経因性膀胱障害を有する患者の亜集団において特に重要であり、膀胱圧が正常なパラメータの範囲内に収まることを確実にするために1年ごとに尿流動態検査（UDS）で注意深く監視されるべきである。尿流動態検査は、現在、膀胱コンプライアンスを測定するための臨床評価における至適基準と考えられているが、不快感と感染のリスクを伴う。典型的な処置は約45分を要し、膀胱及び膣又は直腸にカテーテルを載置し、所定の速度で膀胱を満たし、膀胱が満たされる際の排尿筋圧として定義される排尿筋圧（Pdet）の変化を測定することが必要である。コンプライアンス（弾性）膀胱は、充填量に適応して拡張し、その結果、排尿筋圧が低くなるが、非コンプライアンス（非弾性）膀胱は、容易に拡張せず、膀胱充填中に排尿筋圧が上昇する。尿流動態検査は、処置中及び処置後に痛みを伴う場合が多く、尿道カテーテル処置による外傷及び感染症が男女ともに報告されている。不快感及び臨床的リスクに加えて、尿流動態検査は、これらの患者の治療及び経過観察を行う施設にとって労力及び資源を消耗するものである。

【0005】

排尿筋過活動（DO）とは、排尿の充填期における膀胱の排尿筋の不随意収縮の尿動態的所見である。これらの不随意収縮は、UDSによって測定されるPdetに変動をもたらす。DOは神経因性膀胱患者では一般的であり、上部尿路問題のリスクを伴うため、この集団において診断が重要である。神経因性膀胱患者集団及び非神経因性膀胱患者集団の両方において、DOは、頻尿及び夜間頻尿とともに尿意切迫感を特徴とする過活動膀胱症候群（OAB）も伴う場合が多い。OABは、この集団の10%に発生すると考えられており、生活の質の大幅な低下と関連する。

【0006】

下部尿路症状を有する患者におけるDOの評価は、臨床的な判断に有用な情報を提供するが、一般に、実質的な臨床上的の必要性がある場合にのみ評価される。たとえば、一般に、DOは、非神経因性OABの治療において保存療法が失敗した場合にのみ評価されることが推奨される。これは、膀胱圧の測定に従来必要とされる尿路へのカテーテル処置による、UDSに伴う不快感及び罹患の可能性が理由である。たとえば、963人の非神経因性患者について報告された結果を考慮したレビューでは、UDS後の尿路感染率は28%であることが示された。

【0007】

DOの評価に超音波を用いるアプローチは、主に、膀胱の幾何学的特性を測定することに焦点を当てている。たとえば、超音波は、膀胱壁の厚さを測定するために用いられており、膀胱壁の厚さは、排尿筋肥大に起因するDOと相関することが提案されている。同様に、収縮中の膀胱形状の変化が超音波撮像によって測定される。そのようなアプローチは、膀胱形状と膀胱力学との相関性に依拠する。これらの技術及び他の利用可能な技術も、非侵襲的で比較的痛みが少ないDOの定量的測定を提供しない。それよりも、臨床診療において、臨床医は、しばしば、上述したリスクや欠点にかかわらず、尿流動態検査に頼る。

【0008】

したがって、膀胱機能障害を患う患者において、膀胱の特性に関する有益な情報を非侵襲的かつ無痛で提供するシステム及び方法が必要とされている。

【発明の概要】

【0009】

本開示は、排尿筋過活動（DO）を決定するために超音波膀胱振動測定（UBV）を用いて比較的痛みが少なく非侵襲的に膀胱の粘弾性を決定するシステム及び方法を提供することによって、上述した欠点に対処するものである。本開示は、失禁を経験する患者の早期評価及び高頻度の経過観察のために用いられ得るシステム及び方法を提供することによって、上述した欠点を更に克服するものである。UBVは、壁にラム波を励起するために集束される超音波放射力と、組織変形を追跡するためのパルスエコー技術とを用いる非侵襲的技術である。この点に関して、“膀胱”という用語は、人体の“泌尿器の”膀胱を指すとは限らず、より一般に、ある程度の弾性を有し得る組織壁によって形成された組織体積を指し得る。したがって、泌尿器膀胱は膀胱の一例である。クロススペクトル分析は、膀胱壁の弾性特性に関連する波速度を計算するために用いられ得る。

10

【0010】

厳密に形状に基づく膀胱の評価とは異なり、UBVは、膀胱の弾性及び荷重を特徴付けるより直接的な手段を提供するエラストグラフィ技術である。エラストグラフィ技術は、大きな変形や活発な筋肉収縮によって生じるものを含む、組織荷重によって生じる組織弾性の変化に対する感度を有する。この感度は、心臓の心室、横隔膜筋及び肺、及び大きな血管を含む様々な生物学的導管において組織が維持する圧力を評価及び追跡することが可能な手段として活用され得る。膀胱に関して、UBVは、UBVで測定された群速度の二乗（GV²）、及び弾性と、UDSで決定されたPdetとの中度から強度の相関性を示している。

【0011】

20

UBVは、膀胱壁の弾性及び荷重状態に対し高感度であるため、排尿筋圧の時間的変動がUBV測定によって有用に検出され得る。いくつかの構成において、DOは、UBV測定値の時間分解系列における過渡的ピークの分析によって検出され得る。非限定的な例において、定期的なUDSを受ける神経因性膀胱患者の集団がDO測定に関して評価された。タイムスタンプ付きのGV²データ系列が、過渡的ピークデータ系列のアンサンブルと下側包絡線（LE）データ系列（ETP）とに分解された。DO指数Iは、これらのDO関連ピークの特徴付けに用いられた。同じ分析が、比較のために同時に測定されたPdetデータ系列に適用された。

【0012】

本開示で説明される一態様によると、超音波振動測定を用いてDOを非侵襲的に決定するためのシステム及び方法が開示される。このシステムは、超音波放射力を用いて膀胱壁を“タップ”し、ラム波を励起する。システムはパルスエコー超音波を用いて壁の運動を追跡することを更に含む。波速度分散（周波数の関数としての波速度の変化）を得るために、組織運動のフーリエ空間分析が用いられる。分析的ラム波モデルは、弾性組織体積の粘弾性を推定するために分散データに適合される。その後、被験者に関して、たとえば排尿筋過活動などの組織体積の特性を表すパラメータが決定され得る。

30

【0013】

一態様において、組織体積の特性を表すパラメータを特徴付けるための方法が提供される。この方法は、トランスデューサを用いて、超音波エコーデータを形成するために応力を受ける組織体積に沿った複数の位置によって反射された超音波エネルギーを検出することを含む。組織体積は、流体材料と剛体材料とを空間的に分離する組織壁によって形成される。この方法は、超音波エコーデータから過渡的ピークのアンサンブルを生成すること、及び過渡的ピークのアンサンブルから組織体積の特性を表すパラメータを決定することも含む。

40

【0014】

この方法のいくつかの態様において、組織体積の特性を表すパラメータは、群速度（GV）、群速度の二乗（GV²）、群速度のべき乗、誘発ラム波の到着時間、組織体積の推定弾性特性、排尿筋圧（Pdet）、又は組織体積の排尿筋過活動指数の少なくとも一つである。

【0015】

50

一態様において、組織体積の特性を表すパラメータを特徴付けるためのシステムが提供される。このシステムは、超音波エコーデータを形成するために応力を受ける組織体積に沿った複数の位置によって反射された超音波エネルギーを検出するために構成されたトランスデューサを含む。組織体積は、流体材料と剛体材料とを空間的に分離する組織壁によって形成される。当該システムは、超音波エコーデータから過渡的ピークのアンサンブルを生成し、及び過渡的ピークのアンサンブルから組織体積の特性を表すパラメータを決定するように構成されたプロセッサも含む。

【0016】

このシステムのいくつかの態様において、組織体積の特性を表すパラメータは、群速度 (GV)、群速度の二乗 (GV^2)、群速度のべき乗、誘発ラム波の到着時間、組織体積の推定弾性特性、排尿筋圧 ($Pdet$)、又は組織体積の排尿筋過活動指数の少なくとも一つである。

【0017】

本発明の上記及び他の態様及び利点は、以下の説明から明らかになる。本明細書において、本明細書の一部を成す添付図面が参照され、図面には、本発明の好適な実施形態が例示的に示される。そのような実施形態は、必ずしも本発明の全範囲を表すものではないので、本発明の範囲を解釈するために、本明細書及び特許請求の範囲が参照される。

【図面の簡単な説明】

【0018】

【図1】超音波放射力システムのブロック図である。

【図2】図1のシステムにおいて用いられる超音波撮像システムのブロック図である。

【図3】図2の超音波撮像システムの一部を形成する送信器のブロック図である。

【図4】図2の超音波撮像システムの一部を形成する受信器のブロック図である。

【図5A】図2の超音波撮像システムを用いて排尿筋過活動を測定するステップのフローチャートである。

【図5B】排尿筋過活動を決定するための非限定的な方法例の別のフローチャートである。

【図5C】排尿筋過活動を決定するための非限定的な方法例のまた別のフローチャートである。

【図5D】図2の超音波撮像システムを用いて一つ又は複数の組織特性を測定するステップのフローチャートである。

【図6A-B】図6Aは本開示で説明される超音波膀胱振動測定 (UBV) の基本原理の一例の図である。図6Bは UBV 励起ビームのスケッチによって膀胱の生体内ヒトBモードを示す。

【図7A-B】図7Aは同じ密度の流体に浸漬された平坦な粘弾性プレートの有限要素モデル (FEM) の図である。図7Bは同じ密度の流体に浸漬された湾曲した粘弾性プレートの FEM の図である。

【図8】本開示の一態様に係る、半無限弾性媒質上の薄層及び流体負荷の図である。

【図9】本開示の一態様に係る、組織弾性を推定するために得られた分散データに適合されたラム波分散方程式のプロットである。

【図10A-B】図10AはDO膀胱に関する $Pdet$ 及び GV^2 データ系列の非限定的な例の二軸グラフである。図10Bは非DO膀胱に関する $Pdet$ 及び GV^2 データ系列の非限定的な例の二軸グラフである。

【図11A-D】図11A DO膀胱に関する GV^2 データ系列の非限定的な例のグラフである。図11BはDO膀胱に関する GV^2 データ系列の非限定的な例の別のグラフである。図11Cは非DO膀胱に関する GV^2 データ系列の非限定的な例のグラフである。図11Dは非DO膀胱に関する GV^2 データ系列の非限定的な例の別のグラフである。

【図12A-D】図12AはDO膀胱に関する $Pdet$ データ系列の非限定的な例のグラフである。図12BはDO膀胱に関する $Pdet$ データ系列の非限定的な例の別のグラフである。図12Cは非DO膀胱に関する $Pdet$ データ系列の非限定的な例のグラフであ

10

20

30

40

50

る。図 1 2 D は非 D O 膀胱に関する P d e t データ系列の非限定的な例の別のグラフである。

【図 1 3 A - C】図 1 3 A は P d e t 信号指数に対する G V 2 信号指数の散布図の非限定的な例である。図 1 3 B は G V 2 データに適用される D O の分類子として信号指数 (I) を用いて生成された R O C 曲線の非限定的な例である。図 1 3 C は P d e t データに適用される D O の分類子として信号指数 (I) を用いて生成された R O C 曲線の非限定的な例である。

【図 1 4 A - C】図 1 4 A は膀胱例のサンプリング間隔統計値のヒストグラムの非限定的な例である。図 1 4 B は膀胱例のサンプリング間隔統計値のヒストグラムの別の非限定的な例である。図 1 4 C は非限定的な膀胱例の各々に関する実験期間のヒストグラムの非限

10

定的な例である。

【図 1 5】ハンベルフィルタリング前及びハンベルフィルタリング後のデータ系列のグラフの非限定的な例である。

【図 1 6 A】E T P データ系列を生成するための非限定的な方法例のフローチャートである。

【発明を実施するための形態】

【0 0 1 9】

排尿筋過活動を決定するために超音波膀胱振動測定 (U B V) を用いて膀胱の粘弾性を決定するためのシステム及び方法が提供される。U B V は、組織壁にラム波を励起するために集束される超音波放射力と、組織変形を追跡するためのパルスエコー技術とを用いる非侵襲的技術である。この点に関して、“膀胱”という用語は、人体の“泌尿器の”膀胱を指すとは限らず、より一般に、ある程度の弾性を有し得る組織壁によって形成された組織体積を指し得る。したがって、泌尿器膀胱は、膀胱の一例である。クロススペクトル分析は、膀胱壁の弾性特性に関連する波速度を計算するために用いられ得る。

20

【0 0 2 0】

飛行時間法は、壁に沿った組織運動から組織の群速度 (G V) を推定するために用いられてよく、この測定値は、保存及びタイムスタンプされ得る。この方法は、保存及びタイムスタンプされた G V 測定値の二乗 (G V 2) から過渡的ピークのアンサンブルを生成することも含む。

30

【0 0 2 1】

超音波エラストグラフィ法は、様々な軟組織の弾性を測定するために用いられてきた。過去 1 0 年間で、音響放射力 (A R F) に基づくいくつかの技術が、組織弾性を調査するために開発されてきた。超音速せん断撮像は、A R F を用いて組織内にせん断波を誘発し、組織のせん断弾性率のマップを生成する。最近では、組織の弾性及び粘性を測定するためのせん断波分散超音波振動計 (S D U V) が開発されている。

【0 0 2 2】

上記技術は一般に、たとえば乳房、肝臓、腎臓、筋肉、及び前立腺などの器官に適用するために、(理論的には境界がない) バルク組織内の波伝搬を仮定して設計されている。また上記技術は、検査される組織が無限の厚さであることも仮定している。しかしながら、この仮定は膀胱には適切でなく、予想される膀胱壁の厚さは最大でも数ミリメートルである。また、膀胱壁は(内部の)液体と(外部の)その他の体腔部分との境界面として機能するため、上述した方法における現行のモデルは、膀胱の独自の特性に適さない。

40

【0 0 2 3】

最近の研究により、たとえば心臓壁などのプレート状器官の粘弾性を非侵襲的に定量化するためにラム波分散超音波振動計 (L D U V) を用いることが調査されている。L D U V は、S D U V をベースとした技術であり、機械アクチュエータ又は集束される超音波放射力を用いて関心対象の媒質にラム波を励起し、パルスエコートランスデューサを用いて変形を追跡し、位相速度を推定する。媒質の弾性及び粘性を推定するために、測定されたラム波速度分散(周波数の関数としての位相速度の変化)にラム波分散方程式が適合され

50

る。しかしながら、LDUVにおいて用いられるラム波分散方程式は、平坦プレートモデルを仮定しており、プレートが両面において水状の流体（尿、血液、心膜液など）に包囲されていることを仮定している。一方、膀胱は、空間的に湾曲した壁（湾曲プレート）を有し、片側には尿を含むが、表層側では結合組織、脂肪、及び腹膜液に包囲されている。したがって、従来用いられているLDUV技術を膀胱に容易に適用することはできない。

【0024】

たとえば剛性などの膀胱の機械的特性を測定するための他の方法は、膀胱壁の特性を直接的に評価するバイオセンサを用いることを含む。バイオセンサを用いて行われた剛性測定は、膀胱壁の即時的な生体力学的特性を表すと考えられ得る。この測定値は、膀胱が空であるか、充填しているか、自発的に収縮しているかにかかわらず得られ得る。当然、測定は、バイオセンサが接触している膀胱領域のみで行われるので、その結果生じる剛性データは、その領域に特有であり、領域の不均質性を検査するために用いられ得る。バイオセンサは膀胱の剛性の直接的な測定を提供するが、バイオセンサは、剛性が測定される膀胱組織と接触するカテーテルに取り付けられるので、患者に対する侵襲的な処置となる。

10

【0025】

特に図1を参照すると、本開示において説明される方法を実施することができる超音波システム1000は、刺激点1004で組織1006に放射力を伝達する、又はラム波1010を付与するために用いられ得る集束ビーム1002を生成し、そして期間 Δt の後にたとえば受信点1008などからの受信器ビーム1012で組織変形を検出する複数の素子を有する超音波トランスデューサ1014を含む。それらの素子は、所望のビート周波数によって異なる超音波周波数で、それぞれの連続波シンセサイザによって駆動され得る。集束ビーム1002は、測定される標的組織1006を目標としてよく、それに応答して、標的組織は、決定された周波数のラム波1010で振動又は発振する。したがってこれらの素子は、所定のビート周波数で標的組織を発振させる力発生器として機能する。

20

【0026】

標的組織の振動は、超音波システム1000によって測定され得る。以下で更に詳しく説明するように、超音波システム1000は、超音波トランスデューサ1014を駆動して、標的組織1006に集束又は非集束超音波ビーム1002を印加し、標的組織1006によって反射された受信器ビーム1012を有するエコー信号を受信する。これらのエコー信号の位相及び振幅は、たとえば群速度（GV）、群速度の二乗（GV²）、群速度のべき乗、誘発されたラム波の到着時間、推定弾性特性、排尿筋圧（Pdet）、たとえば標的組織1006の排尿筋過活動指数などの排尿筋活動など、機械的特性や組織特性といった組織体積の特性を表すパラメータを測定するために、後述のように処理され得る。

30

【0027】

図2を参照すると、トランスデューサアレイ23は、送信器13によって生成されたパルスによって通電されると各々が超音波エネルギーのバーストを生成する、複数の個別に駆動される素子11を含む。被検体からトランスデューサアレイ23に戻り反射する超音波エネルギーは、各トランスデューサ素子11によって電気信号に変換され、スイッチ15のセットを介して個別に受信器9に印加される。送信器13、受信器9、及びスイッチ15は、人間のオペレータによって入力されたコマンドに応答するデジタルコントローラ19の制御下で動作する。スイッチ15がそれらの送信位置に設定され、送信器13が各トランスデューサ素子11を通電するために瞬間的にゲートオンされ、その後スイッチ15がそれらの受信位置に設定され、そして各トランスデューサ素子11によって生成されたエコー信号が受信器9に印加される一連のエコーを取得することによって、スキャンが完了する。各トランスデューサ素子11からの個別のエコー信号は、受信器9において結合され、表示システム17上の画像に直線を生成するために用いられる単一のエコー信号が生成される。

40

【0028】

送信器13は、生成された超音波エネルギーがビーム又はパルスとして方向付け又はステ

50

アリングされるようにトランスデューサアレイ 2 3 を駆動する。したがって、トランスデューサアレイ 2 3 を物理的に動かすのではなく、このビームを角度のセットを介して点から点へと動かすことによって B スキャンが行われ得る。これを達成するために、送信器 1 3 は、連続したトランスデューサ素子 1 1 に印加されるそれぞれのパルス 2 0 に時間遅延 (T_i) を付与する。時間遅延がゼロ ($T_i = 0$) である場合、トランスデューサ素子 1 1 は同時に通電され、その結果生じる超音波ビームは、トランスデューサアレイ 2 3 の中心を起点としてトランスデューサ面に垂直な軸 3 2 1 に沿って方向付けられる。時間遅延 (T_i) の増加とともに、超音波ビームは、中心軸 3 2 1 から角度 θ だけ下方に方向付けられる。

【0029】

セクタスキャンは、連続する励起において時間遅延 T_i を漸次変更することによって行われる。したがって、角度 θ は、送信ビームを一続きの方向にステアリングするために増分的に変更される。ビームの方向が中心軸 3 2 1 より上にある場合、パルス 7 のタイミングは逆になる。

【0030】

更に図 2 を参照すると、超音波エネルギーの各バーストによって生成されたエコー信号は、超音波ビームに沿って連続した位置 (R) に位置する反射物体から発出する。これらは、トランスデューサアレイ 2 3 の各トランスデューサ素子 1 1 によって個別に感知され、特定の時点におけるエコー信号の大きさのサンプルは、特定の範囲 (R) で発生する反射の量を表す。しかしながら、焦点 P と各トランスデューサ素子 1 1 との間の伝搬経路の違いにより、これらのエコー信号は同時に発生せず、それらの振幅は等しくない。受信器 9 の機能は、これらの個別のエコー信号を増幅及び復調し、各々に適切な時間遅延を付与し、それらを合計して、角度 θ に向けられた超音波ビームに沿って範囲 R に位置する各焦点 P から反射した合計超音波エネルギーを正確に示す単一のエコー信号を提供することである。

【0031】

各トランスデューサ素子 1 1 からのエコーによって生成された電気信号を同時に合計するために、受信器 9 の各個別のトランスデューサ素子チャンネルに時間遅延が導入される。リニアアレイ 2 3 の場合、各チャンネルに導入される遅延は 2 つの成分に分割することができ、一方の成分はビームステアリング時間遅延と称され、他方の成分はビーム集束時間遅延と称される。受信のためのビームステアリング及びビーム集束時間遅延は、上述した送信遅延と全く同じ遅延 (T_i) である。しかしながら、各受信器チャンネルに導入される集束時間遅延成分は、エコー信号が発出する範囲 R における受信ビームの動的集束を提供するために、エコーの受信中に連続的に変化する。

【0032】

デジタルコントローラ 1 9 の指示の下、受信器 9 は、受信器 9 のステアリングが送信器 1 3 によってステアリングされたビームの方向を追跡し、連続した範囲でエコー信号をサンプリングし、ビームに沿って点 P に動的に集束するための適切な遅延を提供するように、スキャン中に遅延を提供する。したがって、超音波パルスの各放出は、超音波ビームに沿って位置する対応する一連の点 P からの反射音の量を表す一連のデータ点の取得をもたらす。

【0033】

適切な時間遅延を選択することにより、組織のいくつかの点からの振動情報を測定するために複数の集束位置からのエコーが受信され得る。近接位置にある 2 つの点に関するトランスデューサの横方向分解能の限界は、異なる位置に異なる送信符号を割り当てることによって改善され得る。

【0034】

表示システム 1 7 は、受信器 9 によって生成された一連のデータ点を受信し、所望の画像を生成する形式にデータを変換する。たとえば、A スキャンが所望される場合、一連のデータ点の大きさは、時間の関数として単にグラフ化される。B スキャンが所望される場

10

20

30

40

50

合、系列内の各データ点は、画像内の画素の輝度を制御するために用いられ、そして画像の表示のために用いられ得るデータを提供するために、連続的なステアリング角度（ θ ）における一連の測定から成るスキャンが行われる。

【0035】

特に図3を参照すると、送信器13は、集合的に900で示されるチャネルパルス符号メモリのセットを含む。各パルス符号メモリ900は、生成される超音波パルス904の周波数を決定するビットパターン902を格納する。このビットパターンは、マスタクロックによって各パルス符号メモリ900から読み出され、信号をトランスデューサ23の駆動に適した電力レベルに増幅するドライバ906に印加される。図3に示す例において、ビットパターンは、5メガヘルツ（“MHz”）の超音波パルス904を生成するための104つの“1”ビットと4つの“0”ビットとが交互になったシーケンスである。これらの超音波パルス904が印加されるトランスデューサ素子23は、超音波エネルギーを生成することによって応答する。

【0036】

上述したように、所望の方法で超音波エネルギーの送信ビームをステアリングするために、N個のチャネルの各々に関してパルス904が生成され、そして適切な量だけ遅延される。これらの遅延は、デジタルコントローラ19からの制御信号を受信する送信制御装置908によって提供される。制御信号が受信されると、送信制御装置908は、クロック信号を第1の送信チャネルにゲートする。その後、連続した遅延時間間隔の各々において、クロック信号は、電通される全てのチャネルが超音波パルス904を生成するまで、次のチャネルパルス符号メモリ900にゲートされる。各送信チャネルは、その全ビットパターン902が送信された後、リセットされてよく、その後、送信器13は、デジタルコントローラ19からの次の制御信号を待機する。

【0037】

特に図4を参照すると、受信器9は、時間利得制御部100、ビーム形成部101、及び中間プロセッサ102の3つの部分で構成される。時間利得制御部100は、 $N=128$ 個の受信器チャネルごとの増幅器105と、時間利得制御回路106とを含む。各増幅器105の入力は、受信するエコー信号を受信及び増幅するためにトランスデューサ素子11のそれぞれ一つに接続される。増幅器105によって提供される増幅の量は、時間利得制御回路106によって駆動される制御ライン107を介して制御される。当該技術において周知であるように、エコー信号の範囲が増大すると、その振幅は減少する。その結果、より遠くの反射体から発出するエコー信号が近くの反射体からのエコー信号よりも多く増幅されない限り、画像の輝度は、範囲（R）の関数として急速に減少する。この増幅は、TGCリニアポテンショメータ108をセクタスキャンの全範囲にわたり比較的均一な輝度を提供するように手動で設定するオペレータによって制御される。エコー信号が取得される時間間隔により、エコー信号が発出する範囲が決定され、この時間間隔は、TGC制御回路106によって分割される。ポテンショメータの設定は、エコー信号が取得時間間隔にわたり増加し続ける量で増幅されるように、それぞれの時間間隔の間に増幅器105の利得を設定するために用いられる。

【0038】

受信器9のビーム形成部101は、 $N=128$ 個の個別の受信器チャネル110を含む。各受信器チャネル110は、入力111においてTGC増幅器105の一つからアナログエコー信号を受信し、そしてIバス112及びQバス113においてデジタル化出力値のストリームを生成する。これらのI値及びQ値の各々は、特定の範囲（R）におけるエコー信号エンベロープのサンプルを表す。これらのサンプルは、合計点114及び115において他の受信器チャネル110の各々からのI及びQサンプルと合計されると、ステアドビーム（ θ ）上の範囲Rに位置する点Pから反射したエコー信号の大きさ及び位相を示すように、上述した方法で遅延されている。

【0039】

図4を更に参照すると、中間プロセッサ部102は、合計点114及び115からのビ

10

20

30

40

50

ームサンプルを受信する。各ビームサンプルの I 値及び Q 値は、点 (R、θ) からの反射音の大きさの同相成分及び直交成分を表す 16 ビットのデジタル数値である。中間プロセッサ 102 は、これらのビームサンプルに様々な計算を行うことができ、再構成される画像の種類によって選択肢が決定される。

【0040】

たとえば、従来の超音波画像は、エコー信号の大きさをその I 成分及び Q 成分

【数 1】

$$M = \sqrt{I^2 + Q^2} \quad (1)$$

10

から計算する検出プロセッサ 120 によって生成され得る。

【0041】

その結果生じる大きさ値は 121 において表示システム 17 に出力され、それによって、各画素において反射したエコーの大きさが示された画像が生じる。

【0042】

本発明の方法は、中間プロセッサ 102 の一部を形成する組織量プロセッサ又は特性プロセッサ 122 の特性を表すパラメータによって実施され得る。以下で詳しく説明するように、このプロセッサ 102 は、対象組織の一連の測定中に取得された I 及び Q ビームサンプルを受信し、組織の機械的特性（すなわち厚さ、活動など）を計算する。

20

【0043】

本開示によると、UBV 測定における過渡的ピークの分析によって DO を検出するための方法が提供される。ピークは、これらの測定において、ピークと下側包絡線 (LE) との間で異なる信号エネルギーを特徴付ける DO 指数 (I) によって特徴付けられ得る。提供される非限定的な例において、DO 膀胱と非 DO 膀胱との間で統計的に有意な I の差が観察された。

【0044】

いくつかの構成において、GV2 データ系列は、たとえば神経因性膀胱症状を有する被験者などの被験者から収集され得る。取得されたデータは、データ系列を ETS 系列と LE 系列とに分解することによって DO 関連の過渡的ピークを識別するために処理され得る。分解された系列を単一の数値によって特徴付けるために、DO 指数 I が決定され得る。

30

【0045】

DO に関連する GV2 測定系列における変動を特徴付けるために、そのような変動は、膀胱充填に関連する任意のより大きな全体傾向から分離され得る。膀胱壁滑動の結果である可能性が低く、たとえば大きな外れ測定値のように特徴付けを左右し得る変動は除去され得る。後者を考慮する場合、統計的フィルタリングアプローチ（たとえばハンペルフィルタリング）が用いられ得る。系列の主な傾向から DO 関連の変動を分離するために、系列は、それぞれ LE 系列と ETP 系列とに分解され得る。

【0046】

ピーク識別の前に、膀胱の漏れが報告された GV2 の値は、所与のデータ系列から除去され得る。排尿の開始に伴う正常な排尿筋収縮が含まれることを避けるために、実験の最終量での測定値もピーク識別から除外され得る。そのような外れ値は、たとえば、測定中の患者の動きや異常に弱い UBV 信号に起因し得る。これらの外れ値を除去するために、たとえばハンペルフィルタなどの統計的外れ値フィルタが GV2 データ系列に適用され得る。このフィルタは、外れ値であると決定された点をサンプルウィンドウの中央値に置き換えることによって機能する。フィルタは、

40

【数 2】

$$|x_i - m_i| > n_\sigma \sigma_i \quad (1.1)$$

50

である場合、中央値 m_i を有するスライディングウィンドウの中心点であるデータ系列 x_i からの所与のサンプルなどの外れ値を識別してよい。

【0047】

ここで、 n_σ は、標準偏差の閾値数であり、 σ_i は、サンプリングウィンドウの推定標準偏差である。サンプリングウィンドウの標準偏差は、以下のように中央絶対偏差から推定され得る。

【数3】

$$\sigma_i = k \text{median}(|x_{i-w} - m_i|, \dots, |x_{i+w} - m_i|) \quad (1.2)$$

10

【0048】

ここで、 w は、ウィンドウの中心点の両側にある画素の数であり、パラメータ k は、中央絶対偏差を標準偏差にスケーリングする。

【0049】

外れ値フィルタリングの後、結果として生じるデータ系列は、ETP系列とLE系列とに分解され得る。膀胱充填に関連するデータ系列内の任意の傾向を捕捉するために、生データ系列 (x) に平滑化フィルタが適用され得る。平滑化は、たとえば2次Savitzky-Golayフィルタによって系列に適用され得る。Savitzky-Golayフィルタは、スライディングウィンドウ内のデータに(2次)多項式回帰を適用する。時間間隔は不規則な間隔を有し得るため、離散ウィンドウサイズではなく平滑化係数が用いられ得る。平滑化係数は、0～1の間の値をとるように選択されてよく、平滑化によって減衰する信号エネルギーの割合に対応する(たとえば、平滑化係数が0.5の場合、信号エネルギーの50%が減衰する)。平滑化係数は、データの主な傾向を除くデータ系列内の全体的な変動をフィルタリングするために、たとえば0.95などの強い値に設定され得る。

20

【0050】

平滑化の後、 x は、フィルタリングされたデータ系列 (x_s) と差分されてよく、そして差分系列の負の値に関連する時点(すなわち、 $(x - x_s) < 0$ である時点)が識別され得る。時間境界における増加が過渡的ピークとして扱われないように、開始時点及び終了時点も識別された時点に含まれ得る。

【0051】

その後、識別された時点における x からの値が収集され得る。識別されなかった時点に値を割り当てるために、線形補間が用いられ得る。その結果生じるLE系列 (x_{LE}) は、 x と同じ要素数を有してよい。その後、ETP系列 (x_{ETP}) は、 x から x_{LE} を差分することによって決定され得る。その後、ETP系列及びLE系列は、更なる分析のために用いられ得る。

30

【0052】

診断メトリック

【0053】

ピークに対するDO膀胱と非DO膀胱との比較を行うために、識別された過渡的ピークを特徴付ける単一のメトリックが用いられ得る。また、そのようなメトリックは、原理的に、上述したUBV測定の変数の実験期間及び範囲を考慮すると、実験ごとに比較可能でなくてはならない。排尿筋過活動(DO)指数と呼ばれるこのメトリックは、Iで示される。

40

【数4】

50

$$I = \frac{RMS(x_{ETP})}{RMS(x_{LE})} \approx \frac{\sqrt{\frac{1}{T_2 - T_1} \int_{T_1}^{T_2} x_{ETP}(t)^2}}{\sqrt{\frac{1}{T_2 - T_1} \int_{T_1}^{T_2} x_{LE}(t)^2}} = \frac{\sqrt{E_{ETP}}}{\sqrt{E_{LE}}} \quad (1.3)$$

【0054】

10

ここで、 $x_{ETP}(t)$ は、ETPデータ系列の連続信号を示し、 $x_{LE}(t)$ は、LEデータ系列の連続信号を示し、各々は、所与の実験に関する時間の関数である。基本的に、Iは、（それぞれ E_{ETP} 及び E_{LE} と示される）過渡的ピーク及び下側包絡線からの信号エネルギーの比の平方根である。よって、DOを有する膀胱からのデータ系列は、 $x_{LE}(t)$ に比べて $x_{ETP}(t)$ における信号エネルギーが大きいので、DOを有さない膀胱よりもIが大きいことが予想される。Iは単位がないため、 $RMS(x_{ETP})$ を $RMS(x_{LE})$ で正規化することによって、より長い実験期間、及び測定されるGV2又はPdetにおけるより広い範囲が考慮されるので、実験間の比較を行うことが合理的である。

【0055】

20

図5Aを参照すると、排尿筋過活動を決定するための非限定的な方法例400のフローチャートが示される。ステップ402において、システムは、たとえば指定された期間、次の測定値の取得を待機してよい。ステップ404において、音響放射力励起信号が形成されてよく、そしてステップ406において、関心対象の組織に振動パルスが印加され得る。ステップ408において、運動信号が決定されてよく、ここで、連続的なBモードによって組織運動を追跡するために、たとえば膀胱壁である伝搬線に沿ったいくつかの点で運動を測定するためにパルスエコー超音波（検出ビーム）が用いられる。

【0056】

30

ステップ410において、時間及び距離の関数としてインパルスの伝搬距離を測定することによって群速度が決定される。その直線の傾きが群速度である。群速度を測定するための方法の非限定的な例は、パルスのピークが既知の距離を移動するために要する時間を測定することを含む。これは、組織内のパルス伝搬を監視することによって行われ得る。監視は、関心対象領域のBモード超音波における連続的なAライン（無線周波数エコー信号）を相関させることによって行われ得る。パルスが、その原点（プッシュビームが作用した点）から、原点から既知の距離にある点まで移動するのに要する時間が測定される。別の非限定的な例において、パルスが物体内の一点から別の点まで通過するのに要する時間を測定することができる。より正確な測定値を得るために、複数の点でプロセスを繰り返すことができ、そして、群速度は、距離対時間のプロットにおける回帰直線の傾きとして推定され得る。ステップ412において、群速度はGV2データ系列を形成するために二乗され、タイムスタンプされ、更なる処理のために保存される。

40

【0057】

生GV2データ系列のタイムスタンプされたデータ系列は、ステップ414において最後の時点に到達した後、ステップ416において、印加された励起から収集又は集計され得る。ステップ418において、生データをフィルタリングすることによって、平滑化されたデータ系列が収集され得る。ステップ420において、選択時点が識別され、系列から除外され得る。ステップ422において、除外された時点において系列が補間され得る。ステップ424において、下側包絡線（LE）データ系列が形成され得る。ステップ426において、生データ系列からLE系列が減算され得る。その後、ステップ428において、ETPデータ系列からのエネルギーが生成され得る。

【0058】

50

図 5 B を参照すると、排尿筋過活動を決定するための非限定的な例示的方法 4 3 0 のフローチャートが示される。ステップ 4 3 2 において、システムは、たとえば指定された期間、次の測定値の取得を待機してよい。ステップ 4 3 4 において、音響放射力励起信号が形成されてよく、そして、ステップ 4 3 6 において、関心対象の組織に振動パルスが印加され得る。ステップ 4 3 8 において、運動信号が決定されてよく、ここで、連続的な B モードによって組織運動を追跡するために、たとえば膀胱壁である伝搬ラインに沿ったいくつかの点で運動を測定するためにパルスエコー超音波（検出ビーム）が用いられる。ステップ 4 4 0 において、群速度が決定される。ステップ 4 4 2 において、群速度は G V 2 データ系列を形成するために二乗され、タイムスタンプされ、そして、ステップ 4 4 4 において最後の時点に到達すると、更なる処理のために保存される。最後の時点に到達していない場合、方法はステップ 4 3 4 で再開し、音響放射力励起信号を再形成してよい。

10

【0 0 5 9】

図 5 C を参照すると、排尿筋過活動を決定するための非限定的な例示的方法 4 5 0 が示される。ステップ 4 5 2 において、システムは、たとえば指定された期間、次の U B V 測定値の取得を待機してよい。ステップ 4 5 4 において、音響放射力励起信号が形成されてよく、そして、ステップ 4 5 6 において、関心対象の組織に振動パルスが印加され得る。ステップ 4 5 8 において、運動信号が決定されてよく、ここで、たとえば連続的な B モードによって組織運動を追跡するために、たとえば膀胱壁である伝搬ラインに沿ったいくつかの点で運動を測定するためにパルスエコー超音波（検出ビーム）が用いられる。ステップ 4 6 0 において、群速度が決定される。ステップ 4 6 2 において、位相速度分散データが決定され得る、そして反対称ラム波モデルに適合されてよく、これは、ステップ 4 6 4 において最後の周波数に到達すると、更なる処理のために保存され得る。最後の周波数に到達していない場合、方法は、ステップ 4 7 0 において後続の振動周波数を決定すること、及びステップ 4 5 8 において新たな運動信号を決定するために再開することを含んでよい。ステップ 4 6 4 において最後の周波数に到達する場合、ステップ 4 6 6 において機械的特性が決定及び保存され得る。ステップ 4 6 8 において最後の時点に到達する場合、方法は終了してよく、そうでない場合、方法はステップ 4 5 2 において再開し、次の U B V 信号を待機及び取得してよい。

20

【0 0 6 0】

ここで図 5 D を参照すると、組織 2 1 の一つ又は複数の機械的特性を測定するための方法の例示的ステップ 5 0 0 を記載するフローチャートが提供される。プロセスはプロセスブロック 5 0 2 で音響放射力励起信号の形成から始まり、プロセスブロック 5 0 4 で、被験者に印加され、それによって対象の組織に振動パルスが印加される。図 6 を参照すると、超音波膀胱振動測定（U B V）の基本的原理の図が示される。ここでも、“膀胱”という用語は、人体における“泌尿器の”膀胱を指すのではなく、より一般に、ある程度の弾性を有し得る組織壁で形成された組織体積を指し得る。U B V は、放射力 6 0 4（プッシュビーム）を生成して、関心対象の媒質にインパルスラム波（長さ 2 0 0 ~ 6 0 0 μ s）を励起するために、集束超音波を用いる。放射力励起 6 0 4 は、たとえば 6 0 0 μ s のトーンバーストであってよい。

30

【0 0 6 1】

たとえば膀胱壁などの膜状媒質に印加される集束超音波放射力は、円筒波を励起する。尿で充填した膀胱は、たとえば非圧縮性で非粘性の流体に浸漬された非圧縮性で均質な等方性の固体としてモデル化され得る。そのような幾何学に関する反対称ラム波分散方程式（2）は以下の通りである。

40

【数 5】

$$4k_L^2 \eta \beta \cosh(\eta h) \sinh(\beta h) - (2k_L^2 - k_s^2)^2 \sinh(\eta h) \cosh(\beta h) = \frac{\rho_1 \eta k_s^4}{\rho_2 \eta_f} \cosh(\eta h) \cosh(\beta h) \quad (2)$$

50

【 0 0 6 2 】

ここで、

【数 6】

$$\beta = \sqrt{k_L^2 - k_s^2}, \eta = \sqrt{k_L^2 - k_p^2}, \eta_f = \sqrt{k_L^2 - k_f^2}, k_f$$

は流体中の圧縮波の波数であり、

【数 7】

$$k_p$$

10

は組織中の圧縮波の波数であり、

【数 8】

$$k_L = \omega / c_L$$

20

はラム波数であり、 ω は角周波数であり、

【数 9】

$$\omega$$

は各周波数であり、

【数 10】

$$c_L$$

30

は周波数依存性ラム波速度であり、

【数 11】

$$k_s = \omega \sqrt{\rho_m / \mu}$$

はせん断波数であり、

【数 12】

$$\rho_m$$

40

は密度であり、 h は膀胱壁の半分の厚さ ($H = 2h$) である。組織、尿、及び血液の場合、圧力波数 (k_p 及び k_f) が同様であり、せん断波及びラム波 (k_s) 及び (k_L) より大幅に小さいので、

【数 13】

$$\eta_f \approx \eta = \sqrt{k_L^2 - k_p^2} \approx k_L$$

50

である。組織、尿、及び血液の密度が類似していることにより、分散方程式（２）は、以下のように簡略化される。

【数 1 4】

$$4k_L^3 \beta \cosh(k_L h) \sinh(\beta h) - (k_s^2 - 2k_L^2)^2 \sinh(k_L h) \cosh(\beta h) \\ = k_s^4 \cosh(k_L h) \cosh(\beta h) \quad (3)$$

【0 0 6 3】

あるいは、膀胱内でせん断波を励起するために、外部機械振動器（不図示）が用いられ得る。外部機械振動器を用いると、超音波放射力は印加されず、これらの例では、超音波は、膀胱内にせん断波を発生させるためではなく膀胱壁における波を検出するために用いられる。機械振動器は、皮膚に機械エネルギーを伝達するプラスチックシャフトを有するスピーカのような機構を含んでよい。機械エネルギーは、腹部及び膀胱を振動させる。

【0 0 6 4】

再び図 5 D 及び図 6 を参照すると、プロセスブロック 5 0 6 において、連続的な B モードによって組織運動を追跡するために、たとえば膀胱壁である伝搬ライン 6 0 8 に沿ったいくつかの点で運動を測定するために検出ビーム 6 0 6（たとえばパルスエコー超音波）が用いられる。以下の説明は、膀胱壁に関して記載されるが、他の弾性組織体積も同様に考慮され得る。B モードスキャンは、膀胱壁に 4 0 0 ~ 6 0 0 μ s のインパルスを励起し、機械運動を追跡するために、たとえば図 6 A に示すような C 4 - 2 リニアアレイトランスデューサ 6 0 2 を備えた Verasonics（登録商標）超音波撮像プラットフォームによって行われ得る。Verasonics は、ワシントン州 Redmond 所在の Verasonics 社の登録商標である。検出ビーム 6 0 6 は、約 3 . 0 M H z（特定の例において 3 . 3 M H z）に周波数の中心を有する、たとえば約 2 . 0 k H z（別の例では 2 . 5 k H z）のパルス繰返し周波数（P R F）で送信され得る。図 6 B は、U B V 励起ビーム 6 3 0 のスケッチによってヒトの膀胱の生体内 B モードを示す。

【0 0 6 5】

次に、膀胱壁運動を時間の関数として計算するために、受信エコーのクロススペクトル分析が用いられ得る。インパルスは主にインパルスの時間長の逆数までの周波数成分を含むので、単一のインパルスプッシュから多数の位相速度が抽出され得る。プロセスブロック 5 0 8 に示すように、膀胱壁運動の 2 次元高速フーリエ変換（2 D - F F T）は、周波数の関数としてのラム波速度の変化、又はラム波分散を計算するために用いられ得る。言い換えると、運動のフーリエ空間分析は、座標が周波数 f 及び波数 k である k 空間が得られる時間の関数として用いられ得る。波速度は $c = k / f$ であるため、各周波数における位相速度は、プロセスブロック 5 1 0 において、所与の周波数におけるピークを探索し、所与のピークの周波数座標による波数座標で割ることによって計算され得る。プロセスブロック 5 1 8 に示すように膀胱粘弾性を推定するために、プロセスブロック 5 1 2 において、ラム波分散方程式が分散データに適合され得る。プロセスブロック 5 1 4 によって示すように、デジタルコントローラは、高調波励起アプローチが用いられる場合に最後の周波数が測定されたかを決定する。否である場合、プロセスブロック 5 1 6 において、別の周波数が選択され、各所望の所定周波数でプロセスブロック 5 0 6 ~ 5 1 2 が繰り返される。

【0 0 6 6】

上述したように、ラム波モデルは、膀胱が両側を流体で包囲されていることを仮定しており、状況によっては、膀胱の機械的特性を定量化するために十分ではない場合がある。本開示の別の態様によると、膀胱壁が片側を尿に、他方側を軟質結合組織及び筋肉に包囲されているという点を考慮するためのモデルが導出され得る。

【0 0 6 7】

10

20

30

40

50

図 8 を参照すると、片側が半無限流体 8 0 4 に、他方の側が半無限固体 8 0 6 に包囲されたプレート又は薄層 8 0 2 を含むラム波伝搬の分析モデルが作成され得る。このモデルは、膀胱壁の自然な環境を模倣しているために有利であり得る。このモデルは、図 8 に示すように、片側が剛性半空間と接触し、上面に流体が結合した、厚さ h の薄層 8 0 2 を含む。波運動のポテンシャル関数は、以下のように記述され得る。

【数 1 5】

$$\begin{aligned}\phi_1 &= (a_1 e^{-i\eta_1 x_2} + b_1 e^{i\eta_1 x_2}) e^{ikx_1} \\ \psi_1 &= (c_1 e^{-i\beta_1 x_2} + d_1 e^{i\beta_1 x_2}) e^{ikx_1} \\ \phi_2 &= b_2 e^{-\eta_2 x_2} e^{ikx_1} \\ \psi_2 &= d_2 e^{-\beta_2 x_2} e^{ikx_1} \\ \phi_f &= m e^{\eta_f x_2} e^{ikx_1}\end{aligned}\tag{4}$$

【0 0 6 8】

ここで、

【数 1 6】

$$\eta_1 = \sqrt{k_{p1}^2 - k^2}, \beta_1 = \sqrt{k_{s1}^2 - k^2}, \eta_2 = \sqrt{k^2 - k_{p2}^2}, \beta_2 = \sqrt{k^2 - k_{s1}^2}, \eta_f = \sqrt{k^2 - k_f^2},$$

及び k は波数であり、下付き文字 p は一次波又は圧縮波を示し、下付き文字 s はせん断波を示し、 f は流体を示す。以下の境界条件は、 $x_2 = h$ で適用され得る。

【数 1 7】

$$\begin{aligned}\sigma_{22}^1 &= \sigma_{22}^2 \\ \sigma_{12}^1 &= \sigma_{12}^2, \\ u_1^1 &= u_1^2 \\ u_2^1 &= u_2^2\end{aligned}\tag{5}$$

【0 0 6 9】

及び層と $x_2 = 0$ における剛性半空間との間の境界での以下の境界条件：

【数 1 8】

$$\begin{aligned}\sigma_{22}^1 &= \sigma_{22}^f \\ \sigma_{12}^1 &= 0 \\ u_2^1 &= u_2^f\end{aligned}\quad (6)$$

【 0 0 7 0 】

10

(4) のポテンシャル関数を用いて上記の境界条件を適用すると、 $x_2 = h$ における硬質基板での平面応力は、

【 数 1 9 】

$$E_1 = e^{i\eta_1 h}, B_1 = e^{i\beta_1 h}, E_2 = e^{-\eta_2 h}, B_2 = e^{-\beta_2 h}$$

とすると、次のように記述され得る。

【 数 2 0 】

20

$$\begin{aligned}\sigma_{22}^1 &= \sigma_{22}^2 \\ \sigma_{22}^1 &= -\mu_1 \left\{ k_{s1}^2 \phi_1 + 2(\psi_{1,12} + \phi_{1,11}) \right\} \\ \sigma_{22}^2 &= -\mu_2 \left\{ k_{s2}^2 \phi_2 + 2(\psi_{2,12} + \phi_{2,11}) \right\} \\ \sigma_{22}^1 &= -\mu_1 \left\{ \left[k_{s1}^2 - k^2 \right] (a_1 E_1^{-1} + b_1 E_1) + 2k\beta_1 (c_1 B_1^{-1} - d_1 B_1) \right\} e^{ikx_1} \\ \sigma_{22}^2 &= -\mu_2 \left\{ \left[k_{s2}^2 - k^2 \right] b_2 E_2 - 2k\beta_2 d_2 B_2 \right\} e^{ikx_1}\end{aligned}\quad (7)$$

30

【 0 0 7 1 】

$x_2 = 0$ におけるせん断応力は、

【 数 2 1 】

$$\begin{aligned}\sigma_{12}^1 &= 0 \\ \sigma_{12}^1 &= \mu_1 \{ 2\phi_{1,12} + \psi_{1,22} - \psi_{1,11} \} \\ \sigma_{12}^1 &= \mu_1 \{ 2k\eta_1 (a_1 - b_1) + (k^2 - \beta_1^2)(c_1 + d_1) \} e^{ikx_1} = 0\end{aligned}\quad (8)$$

40

である。

【 0 0 7 2 】

$x_2 = h$ におけるせん断応力は、

【 数 2 2 】

50

$$\begin{aligned}
\sigma_{12}^1 &= \sigma_{12}^2 \\
\sigma_{12}^1 &= \mu_1 \left\{ 2\phi_{1,12} + \psi_{1,22} - \psi_{1,11} \right\} \\
\sigma_{12}^2 &= \mu_2 \left\{ 2\phi_{2,12} + \psi_{2,22} - \psi_{2,11} \right\} \\
\sigma_{12}^1 &= \mu_1 \left\{ 2k\eta_1(a_1E_1^{-1} - b_1E_1) + (k^2 - \beta_1^2)(c_1B_1^{-1} + d_1B_1) \right\} e^{ikx_1} \\
\sigma_{12}^1 &= \mu_2 \left\{ -2ik\eta_2b_2E_2 + (k^2 + \beta_2^2)d_2B_2 \right\} e^{ikx_1}
\end{aligned} \tag{9}$$

10

である。

【 0 0 7 3 】

$x_2 = h$ における境界条件による x_1 方向に沿った変位：

【 数 2 3 】

20

$$\begin{aligned}
u_1^1 &= u_1^2 \\
u_1^1 &= \left\{ \phi_{1,1} + \psi_{1,2} \right\} \\
u_1^2 &= \left\{ \phi_{2,1} + \psi_{2,2} \right\} \\
u_1^1 &= \left\{ ik(a_1E_1^{-1} + b_1E_1) + i\beta_1(-c_1B_1^{-1} + d_1B_1) \right\} e^{ikx_1} \\
u_1^2 &= \left\{ ikb_2E_2 - \beta_2d_2B_2 \right\} e^{ikx_1}
\end{aligned} \tag{10}$$

30

【 0 0 7 4 】

$x_2 = 0$ における流体負荷による基板の平面応力は、

【 数 2 4 】

40

$$\begin{aligned}
\sigma_{22}^1 &= \sigma_{22}^f \\
\sigma_{22}^1 &= -\mu_1 \left\{ k_{s1}^2 \phi_1 + 2(\psi_{1,12} + \phi_{1,11}) \right\} \\
\sigma_{22}^f &= -\mu_f \left\{ \phi_{2,11} \right\}
\end{aligned} \tag{11}$$

$$\sigma_{22}^1 = -\mu_1 \left\{ \left[k_{s1}^2 - k^2 \right] (a_1 + b_1) + 2k\beta_1 (c_1 - d_1) \right\} e^{ikx_1}$$

$$\sigma_{22}^f = \rho_f \omega_{me}^2 n_f x_2 e^{ikx_1} = \frac{\mu_1 \rho_f k_{s1}^2}{\rho_1} me^{ikx_1}$$

である。

【 0 0 7 5 】

$x_2 = 0$ における流体負荷による x_2 方向への変位は、

【数 2 5】

$$\begin{aligned}
u_2^1 &= u_2^f \\
u_2^1 &= \left\{ \phi_{1,2} - \psi_{1,1} \right\} \\
u_2^f &= \phi_{2,2}
\end{aligned} \tag{12}$$

$$u_2^1 = \left\{ i\eta_1 (-a_1 + b_1) + ik(c_1 + d_1) \right\} e^{ikx_1}$$

$$u_2^f = n_f me^{ikx_1} = n_f me^{ikx_1}$$

である。

【 0 0 7 6 】

$x_2 = h$ における流体負荷による x_2 方向への変位は、

【数 2 6】

10

20

30

40

50

$$\begin{aligned}
u_2^1 &= u_2^2 \\
u_2^1 &= \left\{ \phi_{1,2} - \psi_{1,1} \right\} \\
u_2^2 &= \left\{ \phi_{2,2} + \psi_{2,1} \right\}
\end{aligned} \tag{13}$$

$$\begin{aligned}
u_2^1 &= \left\{ i\eta_1(-a_1 E_1^{-1} + b_1 E_1) + ik(c_1 B_1^{-1} + d_1 B_1) \right\} e^{ikx_1} \\
u_2^2 &= \left\{ -\eta_2 b_2 E_2 - ikd_2 B_2 \right\} e^{ikx_1}
\end{aligned}$$

10

である。

【0077】

これらの方程式を方程式系に組み立てると、下の行列Aとなる。非自明の結果を得るために、Aの行列式はゼロに設定される（det(A)=0）。これらの結果を用いて、特定の周波数範囲に関する分散曲線がプロット化され得る。

20

【数27】

$$A = \begin{bmatrix}
(k_{s1}^2 - k^2) & (k_{s1}^2 - k^2) & 2k\beta_1 & -2k\beta_1 & 0 & 0 & k_{s1}^2 \\
-i\eta_1 & i\eta_1 & -ik & -ik & 0 & 0 & n_f \\
2k\eta_1 & -2k\eta_1 & (2k^2 - k_{s1}^2) & (2k^2 - k_{s1}^2) & 0 & 0 & 0 \\
(2k^2 - k_{s1}^2)\mu_1 E_1^{-1} & (2k^2 - k_{s1}^2)\mu_1 E_1 & -2k\beta_1 B_1^{-1} & -2k\beta_1 B_1 & -(2k^2 - k_{s2}^2)\mu_2 B_2 & -2ik\beta_2 \mu_2 B_2 & 0 \\
2k\eta_1 \mu_1 E_1^{-1} & -2k\eta_1 \mu_1 E_1 & (2k^2 - k_{s1}^2)\mu_1 B_1^{-1} & (2k^2 - k_{s1}^2)\mu_1 B_1 & 2k\eta_2 \mu_2 E_2 & -(2k^2 - k_{s2}^2)\mu_2 B_2 & 0 \\
ikE_1^{-1} & ikE_1 & -i\beta_1 B_1^{-1} & i\beta_1 B_1 & -ikE_2 & \beta_2 B_2 & 0 \\
-i\eta_1 E_1^{-1} & i\eta_1 E_1 & -ikB_1^{-1} & -ikB_1 & \eta_2 E_2 & ikB_2 & 0
\end{bmatrix} \tag{14}$$

30

【0078】

分散方程式（14）は、方程式（2）に関して説明した上述のラム波分散と同様に、膀胱壁の機械的特性を定量化するために用いられ得る。行列Aの行列式は、ゼロに設定され、数値的に解くと、所望の分散曲線が得られる。UBVにおける分散行列Aの使用により、膀胱壁を包囲する媒質が考慮され、放射力に起因する膀胱壁での波伝搬に影響を及ぼす応力及び歪みをより完全に記述することができる。

40

【0079】

また、膀胱組織は、幾何学的減衰（この減衰は幾何学的形状の境界によって生じる）と、材料粘性による減衰（この減衰は媒質が無限であっても生じる）との両方を経験し得る。幾何学的減衰は、粘性がない場合にもプレートにおける大きな分散を示す反対称ラム波モデルを用いることによって考慮され得る。粘性による減衰は、組織の弾性及び粘性を二つの個別の因子として記述するVoigtモデルを用いることによって考慮される。膀胱壁の場合、減衰が大きく、励起点から数センチメートル以内に波が消滅し得るので、波の反射及び巻き返しの可能性を無視し、上述したように、膀胱を無限プレートとしてモデル化する。膀胱組織はVoigt材料として挙動すると仮定され得るので、せん断弾性率は

50

$\mu = \mu_1 + i \omega \mu_2$ であり、ここで μ_1 及び μ_2 は、それぞれ組織の弾性及び粘性である。Voigtモデルの代わりに、組織の機械的特性を特徴付けるための他のレオロジーモデル及びモデルのないアプローチが用いられてよい。組織は、弾性又は粘弾性のいずれかであると仮定され得る。

【0080】

ただし、上述したように、Voigtモデルの代わりに、たとえばマックスウェル、一般化マックスウェル、ツェナーなどの他のレオロジーモデルが用いられ得る。方程式3は、プロセスブロック510に示すラム波分散速度を得るために適合されてよく、この例では、入力は、ラム波速度対周波数と超音波システムのBモードスキャンから推定された壁厚さ(h)である。また、Bモード画像の限られた空間分解能により、ラム波分散方程式(2)で分散データを適合させるために用いられる壁厚さ(h)推定値には、ある程度の誤差がある。しかしながら、壁厚さ(h)測定値の誤差によるラム波分散速度の誤差は、 0.2 m/s 以下、又は約10%である。あるいは、壁厚さ(h)測定値の精度を高めるために、より高い周波数の超音波が用いられてよい。

10

【0081】

図5Dのプロセスブロック512を特に参照すると、図7A及び図7Bに示す平坦な粘弾性プレート700及び湾曲した粘弾性プレート702によってモデル化された膀胱壁におけるラム波伝搬の有限要素分析は、ラム波分散に対する曲率の影響を調査するために設計され得る。固体粘弾性プレート700、702の2次元軸対称有限要素モデル(FEM)は、ABAQUS 6.8-3 (SIMULIA、Providence、RI)を用いて設計され得る非圧縮性の尿及び血液を模倣した流体に浸漬され得る。プレート700、702を包囲する流体は、たとえば 2.2 GPa の体積弾性率及びたとえば 1 g/cm^3 の密度を有する音響要素(ACAX8)によって表され得る。小さな運動の影響下にある非粘性流体を左右する平衡方程式は、

20

【数28】

$$\frac{\partial p}{\partial x} + \gamma \dot{u} + \rho \ddot{u} = 0, \quad (15)$$

である。

30

【0082】

ここで、 p は動圧、 x は空間位置、

【数29】

$$\dot{u}$$

及び

【数30】

$$\ddot{u}$$

40

は、それぞれ流体粒子の速度及び加速度、 p は流体の密度である。 γ は、速度ごとの体積当たりの力単位での“体積抗力”と定義される。動圧 p 、体積弾性率 K 、及び体積ひずみ ϵ を結び付ける流体の構成的挙動は、以下のように公式化される。

【数31】

$$p = -K\epsilon. \quad (16)$$

【0083】

音響媒質及び固体部分は、“タイ”境界条件と結合され、たとえば $1.5 \times 10^6 \text{ N} \cdot \text{s}$

50

・ m^{-3} の音響インピーダンスが境界面に定められる。

【0084】

平坦プレート700及び湾曲プレート702の両者は粘弾性であり、たとえば $1.0 \text{ g} \cdot \text{cm}^3$ の密度、 0.499 のポアソン比、 $E = 25 \text{ kPa}$ のヤング率、及び、たとえば $g_1 = 0.9901$ 及び $\tau_1 = 2.4 \times 10^{-6} \text{ s}$ である2パラメータProny級数に関して定義される機械的特性を有してよい。Prony級数は、一般化マックスウェルモデルに容易に関連付けることができ、Voigtモデルに更に関連付けられるので、選択された機械的特性により、たとえば $\mu_1 = 8.33 \text{ kPa}$ 及び $\mu_2 = 2 \text{ Pa} \cdot \text{s}$ のVoigt材料が推定される。プレート700、702は、ABAQUSにおける8ノード四次軸対称要素(CAX8H)でメッシュ化され得る。

10

【0085】

平坦プレート700は、たとえば厚さ2mm、長さ60mmであってよい。湾曲プレート702は、たとえば厚さ2mm、4cmの内径r、及び曲率90度であってよい。図7A及び図7Bに示す両方のモデルにおいて、プレート700、702の遠位端704は、剛体運動を避けるために一定の境界条件を有してよく、プレート700、702は、反射が生じないように十分大きくてよい。両方のモデルにおいて、運動を励起するために、たとえばプレートの厚さHを通る線源から $500 \mu\text{s}$ にわたり $100 \mu\text{m}$ の振幅を有するステップ関数として実施されるインパルス変位が用いられ得る。励起706の位置は、図7A及び図7Bに示す。上述したように、モデルは、ABAQUSの動的陽解法ソルバで解くことができる。

20

【0086】

変位は、たとえば合計20msにわたり10kHzのサンプリングレートで、たとえば図7A及び図7Bに示すようにx軸に沿って0.5mmごとに測定され得る。平坦プレート700において、たとえばサンプルの11の等間隔の深さでz軸に沿って示される、励起706に平行な変異が記録され得る。湾曲プレート702において、変位は、たとえばz軸に沿って示すように励起706に平行、かつr軸に沿って示すようにサンプルの弧に垂直な11の等間隔の深さで記録され得る。中間深さ線708は、分析のために用いられ得る。両方のプレート700、702に関する変位対時間の、図5Dのプロセスブロック508に示すフーリエ空間分析が、ラム波分散曲線を得るために用いられ得る。FEMシミュレーションに機械的特性が挿入されたラム波分散方程式(2)が比較のためにプロット化され得る。UBV技術は、曲面における軸方向の運動を測定するので、励起706及びリニアトランスデューサ要素(不図示)に平行な運動成分が検出され得る。変位ベクトル($dx = r d\theta$)における曲率の補正がプレート702の曲率を考慮する上で十分であるかを決定するために、励起に平行な運動と弧に垂直な運動との比較が行われ得る。

30

【0087】

ここで、図5Dのプロセスブロック508及び510を特に参照すると、上述したように、インパルスは周波数成分を含む。短い有限長のトーンバーストは、トーンバーストの持続時間の逆数までの周波数成分を生成し、これにより、単一のプッシュから多数の位相速度を抽出することが容易になり得る。インパルスは、個々の周波數位相速度の速度とは異なる群速度で伝搬することができ、これについては後述される。分散ダイアグラムは位相速度に関連するので、いくつかの実装において、インパルス変位データから各周波数で位相速度が抽出され得る。よって(6)を用いて変位対時間データに2次元高速フーリエ変換(2DFFT)が行われ得る。

40

【数32】

$$U_z(k, f) = \sum_{m=-\infty}^{+\infty} \sum_{n=-\infty}^{+\infty} u_z(x, t) e^{-j2\pi(kmx + fnt)}, \quad (17)$$

【0088】

50

励起ビームからの距離（ x ）及び時間（ t ）の関数として、図 7 A 及び図 7 B に示すように、 $u_z(x, t)$ は、励起ビーム 706 に垂直な膀胱壁の運動である。ここで k は波数であり、 f は波の時間周波数である。 k 空間の座標は、波数（ $1/\lambda$ ）及び周波数（ f ）である。多くのエネルギーを運ぶ最も低次の伝搬モードは、ゼロ次反対称（ A_0 ）ラム波モードである。 A_0 モードのラム波位相速度分散は、各周波数に関して最大の大きさを有する画素を発見し、そして、波速度 $c = \lambda f$ であるため、 k 空間の波数座標（ $1/m$ ）で周波数座標（ Hz ）を割ることによって計算され得る。このように得られた分散データが図 9 に示される。その後、平坦プレート 700 に関するラム波分散方程式（2）は、膀胱の弾性及び粘性並びに B モードによる膀胱の推定厚さを測定するために、分散データに適合され得る。湾曲プレート 702 の場合、変位ベクトルは、弧の長さ $x = r\theta$ を認識することによって構成されてよく、 r は曲率半径であり、 θ は角度である。この関係により、湾曲プレート 702 の曲率が補正される。

10

【0089】

あるいは、群速度は、膀胱の特性を評価するために用いられてもよい。この方法は、位相速度を用いて膀胱の特性を評価するほど正確ではない場合があるが、上述したように、この方法の利点は、測定及び計算の単純さである。たとえば、膀胱の特性を評価するための群速度アプローチは、上述した調和励起及び放射力インパルスアプローチによって用いられるような、図 5 D のプロセスブロック 508 に示すフーリエドメイン分析を必要としない。群速度は、時間及び距離の関数としてインパルスの伝搬距離を測定することによって計算される。その直線の傾斜が群速度である。より具体的には、群速度を測定する方法の一つは、パルスのピークが既知の距離を移動するのに要する時間を測定することである。これは、組織におけるパルス伝搬を監視することによって行われ得る。監視は、関心領域の B モード超音波における連続的な A ライン（無線周波数エコー信号）を相関付けることによって行われ得る。パルスが、その原点（プッシュビームが作用した点）から、原点から既知の距離にある点まで移動するのに要する時間が測定される。あるいは、パルスが物体内の一つの点から別の点まで通過するのに要する時間を測定してもよい。より正確な測定値を得るために、プロセスは複数の点で繰り返されてよく、群速度は、距離対時間のプロットにおける回帰直線の傾斜として推定され得る。

20

【0090】

群速度は、帯域幅の中心周波数の位相速度に等しいので、膀胱壁の弾性に関連する。群速度（ c_g ）は、以下の式によって弾性（ μ ）に関連付けられ得る。

30

【数 33】

$$\mu = \rho * (1.2 * c_g)^2, \quad (18)$$

【0091】

ここで、 ρ は組織密度であり、たとえば水の密度であることが仮定される。せん断波速度とラム波速度との不一致を補正するために、1.2 の補正係数が足され得る。

【0092】

非限定的な例

40

【0093】

UBV 測定の分析によって DO を検出することの実現性を調査するために、本明細書で説明される方法が用いられる。GV2 及び P d e t データ系列は、神経因性膀胱患者が同時の UBV 及び UDS 測定を受けた実験から収集された。これらのデータ系列に処理が適用され、データ系列を ETS 系列と LE 系列とに分解することによって DO 関連の過渡的ピークが識別された。最後に、分解された系列を単一の数値で特徴付けるために、DO 指数 I が決定された。

【0094】

患者集団

【0095】

50

非限定的な例は、神経因性膀胱を有する 76 人の成人患者からのデータを含む。その結果である UDS チャートからの泌尿器科医の診断により、患者のうち 23 人が UDS 測定中に DO を示したことが決定された。

【0096】

UDS 及び UBV 測定

【0097】

UBV 測定値は、患者の定期的な膀胱内圧測定及び UDS 中に収集された。膀胱内圧測定中、圧力センサを備えたカテーテルを通して膀胱内に生理食塩水が注入された。膀胱の排尿筋によって維持される圧力（すなわち P_{det} ）は、膀胱内のカテーテルからの圧力測定値と、患者の膣又は直腸内に載置された腹圧を測定する追加の圧力センサからの圧力測定値とを差分することによって推定された。UDS の充填期において、各増分量に複数の測定値が得られた。UBV 測定の取得時、UBV 及び UDS 測定に関するタイムスタンプが記録され、UBV 測定に関連する及び P_{det} 測定がマークされた。

【0098】

膀胱内圧測定中、各充填体積で複数の UBV 測定値（2～3）が収集された。タイムスタンプされた UBV / UDS 測定間の時間間隔の各実験に関して、平均及び標準偏差のヒストグラムが計算された。同じ充填体積で行われた測定及び充填体積間で行われた測定に関して個別の平均及び標準偏差が収集された。

【0099】

UBV 測定値は、プログラマブル超音波システム（Verasonics、Redmond、WA）及び 2.5 MHz の中心周波数を有する曲線アレイトランスデューサ（C4-2、ATL / Philips、Bothell、WA）を用いて収集された。音響放射力のメカニズムによって組織に波を誘導するために 600～900 マイクロ秒のトーンバースト音響パルスが膀胱壁に印加され、そしてコヒーレントな配合のために三つのステアリング角度を有する超高速平面波撮像シーケンス（毎秒 2500 フレーム）が、結果として生じる膀胱壁に沿ったラム波の伝搬を捕捉した。その結果生じる同位相及び直交（IQ）データから、自己相関技術を用いて粒子運動速度が推定された。その後、膀胱壁に沿って伝搬するラム波の群速度（GV）が推定された。弾性は、バルク波の場合により厳密であるように、波速度の二乗に相関することが予想されるため、分析のために群速度が二乗された（GV²）。

【0100】

データ準備及びピーク識別

【0101】

DO に関連する GV² 及び P_{det} 測定系列の変動を特徴付けるために、そのような変動は、膀胱充填に関連する任意のより大きな全体傾向から分離された。たとえば大きな外れ測定値のように、膀胱壁活動の結果である可能性が低く、特徴を左右し得る変動は除去された。後者を考慮するために、統計的フィルタリングアプローチ（たとえばハンペルフィルタリング）が用いられた。系列の主な傾向から DO 関連の変動を分離するために、系列は、それぞれ LE 系列と ETP 系列とに分解された。

【0102】

ピーク識別の前に、膀胱の漏れが報告された GV² 及び P_{det} の値は、所与のデータ系列から除去された。この例では、排尿の開始に伴う正常な排尿筋収縮が含まれることを避けるために、実験の最終量での測定値もピーク識別から除外された。そのような外れ値は、たとえば、測定中の患者の動きや異常に弱い UBV 信号に起因し得る。これらの外れ値を除去するために、ハンペルフィルタと呼ばれる統計的外れ値フィルタが GV² 及び P_{det} データ系列に適用された。このフィルタは、外れ値であると決定された点をサンプルウィンドウの中央値に置き換えることによって機能する。フィルタは、外れ値を識別するために以下を用いる。中央値 m_i を有するスライディングウィンドウの中心点であるデータ系列 x_i からの所与のサンプルは、

【数 34】

$$|x_i - m_i| > n_\sigma \sigma_i \quad (1.4)$$

の場合、外れ値と見なされる。

【0103】

ここで、 n_σ は、標準偏差の閾値数であり、 σ_i は、サンプリングウィンドウの推定標準偏差である。サンプリングウィンドウの標準偏差は、

【数35】

$$\sigma_i = k \text{median}(|x_{i-w} - m_i|, \dots, |x_{i+w} - m_i|) \quad (1.5)$$

10

として中央絶対偏差から推定され得る。

【0104】

ここで、 w は、ウィンドウの中心点の両側にある画素の数であり、パラメータ k は、中央絶対偏差を標準偏差にスケーリングする。標準正規分布の場合、

【数36】

$$k \approx 1.48340,41$$

20

である。UBVデータ分析のために、以下の理由から、 n_σ は6に設定され、 w は5に設定された。フィルタは、不均一にサンプリングされたデータに関して固定された時間ウィンドウを許可しないが、外れ値が検出された場合を除き、信号を修正することはない。同様に、ウィンドウは、信号の長さに対して大きく設定された（中央値のサンプリング間隔及び中央値の持続時間に基づく～16点に対し、 $w=5$ のウィンドウ内に11点）。識別する可能性のある異常な外れ値の数に関して外れ値閾値を控えめに設定することにより、フィルタは、系列内の極端な外れ値点のみを変更し、それ以外の残りの点を変更せずに留めるように構成され得る。

【0105】

フィルタによって修正された点が少なく、サンプルウィンドウが大きいことにより、固定されていない時間ウィンドウの影響は最小限であることが予想された。 n_σ を6に設定することは、ガウス分布の場合、データの99.9997%が変更されずに残ることを意味する。ガウス分布を有するフィルタウィンドウは、データ系列内の異常な外れ値を識別するための信頼性が高く客観的な発見的教授法を提供し、人間の判断に依存しないと考えられる。

30

【0106】

外れ値フィルタリングの後、結果として生じるデータ系列は、ETP系列とLE系列とに分解された。膀胱充填に関連するデータ系列内の任意の傾向を捕捉するために、生データ系列(x)に平滑化フィルタが適用された。平滑化は、2次Savitzky-Golayフィルタを介して系列に適用された。Savitzky-Golayフィルタは、スライディングウィンドウ内のデータに(2次)多項式回帰を適用する。時間間隔は不規則な間隔を有したため、離散ウィンドウサイズではなく平滑化係数が用いられた。平滑化係数は、平滑化によって減衰する信号エネルギーの割合に対応する0と1との間の値をとる(たとえば、0.5の平滑化係数は、信号エネルギーの50%を減衰する)。平滑化係数は、データの主な傾向を除いてデータ系列内の全ての変動をフィルタするために、0.95に設定された。

40

【0107】

平滑化の後、 x は、フィルタリングされたデータ系列(x_s)と差分され、差分系列の負の値に関連する時点(すなわち、 $(x - x_s) < 0$ である時点)が識別された。時間境界における増加が過渡的ピークとして扱われないように、開始時点及び終了時点も識別さ

50

れた時点に含まれた。

【0108】

その後、識別された時点における x からの値が収集された。識別されなかった時点に値を割り当てるために、線形補間が用いられた。その結果生じる系列は、 x と同じ要素数を有した。その結果生じる系列を、 LE 系列 (x_{LE}) と称する。

【0109】

その後、 x から x_{LE} を差分することによって ETP 系列 (x_{ETP}) が決定された。 ETP 系列及び LE 系列は、更なる分析のために用いられ得る。

【0110】

診断メトリック

10

【0111】

前項で識別されたピークに対する DO 膀胱と非 DO 膀胱との比較を行うために、識別された過渡的ピークを特徴付ける単一のメトリックが用いられた。また、そのようなメトリックは、原理的に、上述した UBV 測定の変数の実験期間及び範囲を考慮すると、実験ごとに比較可能でなくてはならない。 DO 指数と呼ばれるこのメトリックは、 I で示される。

【数37】

$$I = \frac{RMS(x_{ETP})}{RMS(x_{LE})} \approx \frac{\sqrt{\frac{1}{T_2 - T_1} \int_{T_1}^{T_2} x_{ETP}(t)^2}}{\sqrt{\frac{1}{T_2 - T_1} \int_{T_1}^{T_2} x_{LE}(t)^2}} = \frac{\sqrt{E_{ETP}}}{\sqrt{E_{LE}}} \quad (1.6)$$

20

【0112】

ここで、 $x_{ETP}(t)$ は、 ETP データ系列の連続信号を示し、 $x_{LE}(t)$ は、 LE データ系列の連続信号を示し、各々は、所与の実験に関する時間の関数である。基本的に、 I は、過渡的ピーク及び下側包絡線からの（それぞれ E_{ETP} 及び E_{LE} と示される）信号エネルギーの比の平方根である。よって、 DO を有する膀胱からのデータ系列は、 $x_{LE}(t)$ に比べて $x_{ETP}(t)$ における信号エネルギーが大きいので、 DO を有さない膀胱よりも I が大きいことが予想される。 I は単位がないため、 $RMS(x_{ETP})$ を $RMS(x_{LE})$ で正規化することによって、より長い実験期間、及び測定される $GV2$ 又は $Pdet$ におけるより広い範囲が考慮されるので、実験間で比較を行うことが合理的である。

30

【0113】

ROC 分析によると、この分析は、 DO に関して 0.70 の感度及び 0.75 の特異度をもたらすことが示された。これは、 UDS から記録された同時 $Pdet$ 測定値に同じ分析を適用することによって生成された感度及び特異度（それぞれ 0.70 及び 0.83 ）に匹敵する。

40

【0114】

UBV 測定は、充填体積を増加して UDS 測定と同時に行われた。このアプローチの利点は、 UBV 及び同時 UDS 測定値が、泌尿器科医の DO 診断に用いられる UDS チャート（グランドトゥールス）と同時に収集された点である。このアプローチは、臨床検査と UBV 研究とが異なる時間に行われた場合に生じるばらつきを除去する。このアプローチの別の利点は、同時に取得された $GV2$ 及び $Pdet$ の両方に対するピーク分析を比較することが可能な点である。 UDS データからの $Pdet$ 及び UBV データからの $GV2$ にこの方法を適用することにより、同様の診断性能が提供される。 UBV 及び UDS は、提案された診断指標に対して同様の情報を提供した。したがって UBV は、 DO 診断のための UDS に代替する非侵襲的方法を提供する。

50

【0115】

図10A～Bを参照すると、膀胱活動を測定するための上述したUBV法の検証が示される。DO（図10A）及び非DO（図10B）に関するGV2及びPdetデータ系列の非限定的な例である。図10A～Bは、Pdet及びGV2の両データ系列の二軸プロットを示す。図10Aにおける矢印は、DOに関連するピークを示す。

【0116】

これらのピークは、系列をそれぞれ過渡的ピーク（ETP）からのエネルギーと下側包絡線（LE）信号からのエネルギーとに分解した場合、データ系列の大きな傾向から分離可能であり得る。非DO膀胱において過渡的な変動が観察可能であったが、これらの変動に関連する信号エネルギーは比較的低かった。このパターンは、信号ETP及びLEそれぞれの比の平方根であるDO指数Iで捕捉された。特に、この例では、DOを有さない膀胱に対し、DOを有する膀胱の例において、Pdet及びGV2の両方に関してより高い値のIが観察された。

【0117】

この特徴付けアプローチの統計及び診断分析は、非パラメトリック仮説試験（Wilcoxon試験）及び受信者動作特性曲線（ROC）分析を用いて適用された。その分析結果は、表1にまとめられる。例となる膀胱と一致して、GV2及びPdetに関する中央値DO指数は、DOを有さない膀胱（0.25及び0.31）よりもDOを有する膀胱（それぞれ0.43及び0.70）で大きかった。Wilcoxon試験により、GV2及びPdetの両方における統計的有意な確率差（ $p < 0.01$ ）が示され、統計的有意なROC曲線下面積（AUC）が示唆される。

【0118】

図11A～Dを参照すると、ETP系列及びLE系列への生系列の分解を示すために、生系列に下側包絡線（LE）が重ね合わせられたGV2値を示す、図10A～Bの非限定的な例が示される。分離されたETP系列及びLE系列は、信号指数（I）を計算するために用いられた。データ系列に関して識別されたピークのアンサンブルは、生系列と下側包絡線との差である。

【0119】

図12A～Dを参照すると、ETP系列及びLE系列への生系列の分解を示すために、生系列に下側包絡線（LE）が重ね合わせられたPdet値を示す、図10A～B及び図11A～Dの非限定的な例が示される。分離されたETP系列及びLE系列は、信号指数（I）を計算するために用いられた。データ系列に関して識別されたピークのアンサンブルは、生系列と下側包絡線との差である。

【0120】

図13A～Cを参照すると、GV2及びPdetそれぞれについて計算されたIの関連ROC曲線とともに、統計及び診断分析のグラフ結果の非限定的な例が示される。図13Aは、Pdet信号指数に対するGV2信号指数の散布図である。破線は、それぞれGV2及びPdetのカットオフを示す。図13B及び図13Cにおいて、GV2（図13B）及びPdet（図13C）に適用されたDOの分類子として信号指数（I）を用いて生成されたROC曲線が示される。円形マーカは、選択された最適カットオフを示す。最適カットオフは、基準最近接（0, 1）（すなわち、ROC曲線の左上角部に最も近い曲線上の点）を用いて推定された。対応するカットオフ値は、GV2について計算されたIに関して0.327、Pdetから計算されたIに関して0.567であった。これらに関連する感度及び特異度は、表1に報告される。図13Aは、76人全ての患者によるUBV/UDS実験に関して計算されたDO指数の散布図によってこれらの統計結果をグラフで示し、GV2及びPdetのROC曲線（図13B、図13C）を伴う。ピーク特徴付けの分類特性は、GV2とPdetとの間で同等（すなわち、同等の感度、特異度、及びAUC）であった。

10

20

30

40

50

【表 1】

表 1

	GV2	Pdet
中央値 I (D0)	0.43 (0.28, 0.51)	0.70 (0.47, 1.01)
中央値 I (非-D0)	0.25 (0.20, 0.32)	0.31 (0.17, 0.52)
AUC	0.76	0.81
p 値 (Wilcoxonテスト)	$p < 0.01$	$p < 0.01$
最適カットオフ	> 0.327	> 0.567
感度	0.70	0.70
特異度	0.75	0.83
精度	0.72	0.78

10

【0121】

図 1 4 A ~ C を参照すると、非限定的な膀胱実験の各々に関するサンプリング間隔統計値（図 1 4 A 及び図 1 4 B）及び実験期間（図 1 4 C）のヒストグラムの非限定的な例が示される。各実験のサンプリング間隔の標準偏差（SD）（図 1 4 A）及び平均（図 1 4 B）は、同じ充填体積の間の間隔及び充填体積間の間隔について計算された。テキストボックスで報告された統計は、四分位間（IQ）範囲を有するそれぞれのヒストグラムに関する。

20

【0122】

図 1 5 を参照すると、ハンベルフィルタリング前及びハンベルフィルタリング後のデータ系列の非限定的な例が示される。

【0123】

図 1 6 A を参照すると、ETP データ系列を生成するための非限定的な方法例 1 6 0 0 のフローチャートが示される。ステップ 1 6 0 2 において、一般に (x, t) のフォーマットであってよい生データ系列がアクセス又は取得され得る。データは、データアーカイブシステム又はデータベースからアクセスされてよく、あるいは、たとえば図 1 ~ 4 に示すようなシステムを用いて取得され得る。ステップ 1 6 0 4 において、データ系列が平滑化され得る。非限定的な例において、生データ系列は、2 次 Savitzky-Golay フィルタを用いて平滑化され得る。ステップ 1 6 0 6 において、平滑化されたデータ系列は、生データ系列から減算され得る。ステップ 1 6 0 8 において、負の値を有する時点、又は結果として生じる系列の開始又は終了の時点が識別され得る。ステップ 1 6 1 0 において、識別された時点における生データ系列 “x” からの対応する値が収集され得る。ステップ 1 6 1 2 において、除外された時点に生データ系列が補間され得る。ステップ 1 6 1 4 において、上述したように、下側包絡線（LE）データ系列が生成され得る。ステップ 1 6 1 6 において、LE データ系列が生データ系列から減算されてよく、ステップ 1 6 1 8 において、ETP データ系列が生成され得る。

30

40

【0124】

図 1 6 B を参照すると、生データ系列及び処理後のグラフの非限定的な例が示される。生データ系列は、2 次 Savitzky-Golay フィルタを用いて平滑化されて示される。生データは、平滑化データによって差分され、そして、値が平滑化曲線を下回る（すなわち負の値を有する）時点が識別された。識別された時点は、点の補間によって生データ系列から LE 系列を画定するために用いられた。LE 系列と生データ系列との差により、ETP 系列が決定された。

50

【0125】

組織体積の特性を表すパラメータを評価するための方法及びシステムは、有形非一時的メモリに格納された命令によって制御されるデータ処理電子回路（プロセッサ）の使用を必要とし得ることが理解される。メモリは、ランダムアクセスメモリ（RAM）、読取専用メモリ（ROM）、フラッシュメモリ、又は制御ソフトウェア又は他の命令及びデータを格納するために適した他の任意のメモリやそれらの組合せであってよい。当業者は、本開示において説明された方法の機能（たとえば実験データの収集及び／又は格納、求められるパラメータを定義するためのデータ処理など）を定義する命令又はプログラムが、非書入れ可能な記憶媒体（たとえばROMなどのコンピュータ内の読取専用メモリデバイス、又はCD-ROMやDVDディスクなどのコンピュータI/Oアタッチメントによって読取り可能なデバイス）に永久的に格納された情報、書入れ可能な媒体（たとえばフロッピーディスク、取外し可能フラッシュメモリ、及びハードドライブ）に変更可能に格納された情報、又は有線又は無線コンピュータネットワークを含む通信媒体を介してコンピュータに伝達される情報を含むがこれらに限定されない多数の形式でプロセッサに供給され得ることも容易に認識すべきである。また、本開示で説明される方法は、ソフトウェアにおいて具体化され得るが、方法を実施するために用いられる機能は、任意選択的又は代替的に、一部又は全体が、たとえば組合せ論理、特定用途向け集積回路（ASIC）、フィールドプログラマブルゲートアレイ（FPGA）、又は他のハードウェアや、ハードウェア、ソフトウェア、及び／又はファームウェア構成要素の何らかの組み合わせなどのファームウェア及び／又はハードウェア構成要素において具体化されてもよい。したがって、本開示において説明されるステップを実行するために特別にプログラムされたプロセッサを用いるシステム及び方法、及びそのようなステップを実行するようにプロセッサを統治する命令のセットを含むコンピュータプログラム製品は、本開示の範囲内である。

【0126】

本発明は、一つ又は複数の好適な実施形態に関して説明されており、明確に記載された実施形態以外にも多数の等価物、代替物、変形物、及び修正物が可能であり、本発明の範囲内であることを理解すべきである。たとえば、本開示で説明される方法は、超音波エコーデータのスペクトル分析に基づくが、代替として分散データを決定するために時間領域分析が用いられ得ることが理解される。一例において、群速度又は波ピークの速度が膀胱筋圧に相関付けされ得る。同様に、軟組織における機械波の複雑な伝搬は、（物体粒子の変位が波伝搬方向に垂直であり、定義上、そのような伝搬に影響を及ぼす媒質内の境界が存在しないという波の考えに基づく）せん断波モデル、又は（波がプレートに沿って、又は表面と平行に伝搬し、粒子がプレート表面に垂直に、したがって波伝搬方向に対し垂直に動く場合に定義される）ラム波に基づく波モデルによって近似され得る。ラム波ベースのモデルにおいて、（有限）プレートの2つの表面は、波を前方に導く境界である。膀胱壁を伝搬する波の場合、本開示で説明されるいくつかの実施形態において、ラム波モデルは、実用的かつ良好な近似を提供する。ただし、（たとえば上述したせん断波モデルなどの）他の波モデルも、膀胱での波動を近似するために一般的に用いられ得る。

10

20

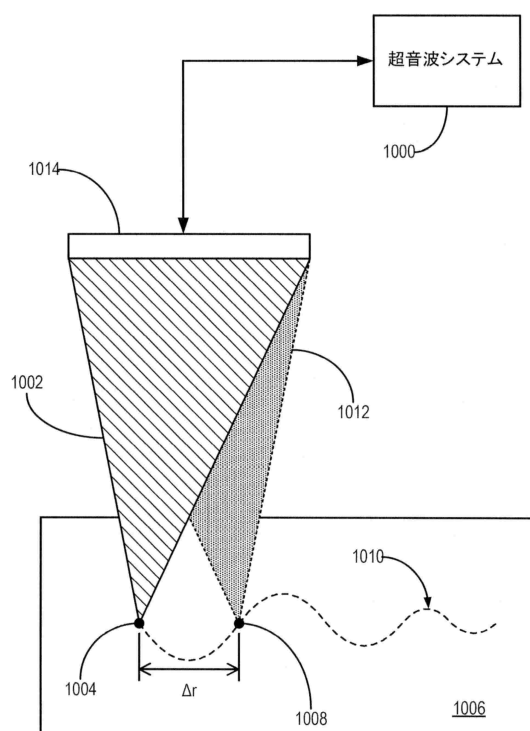
30

40

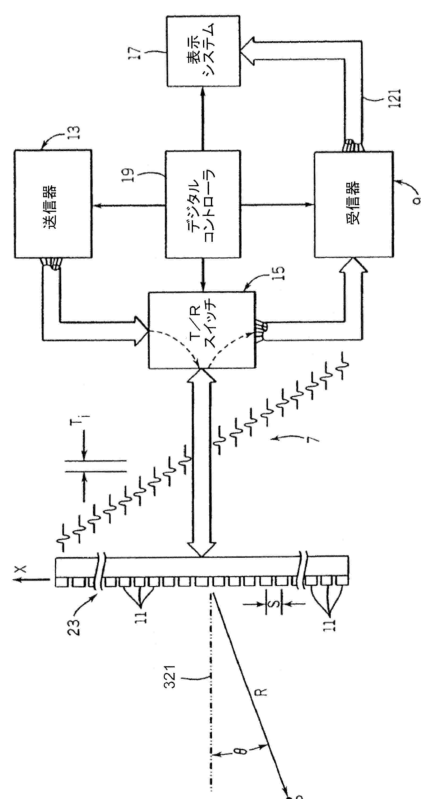
50

【図面】

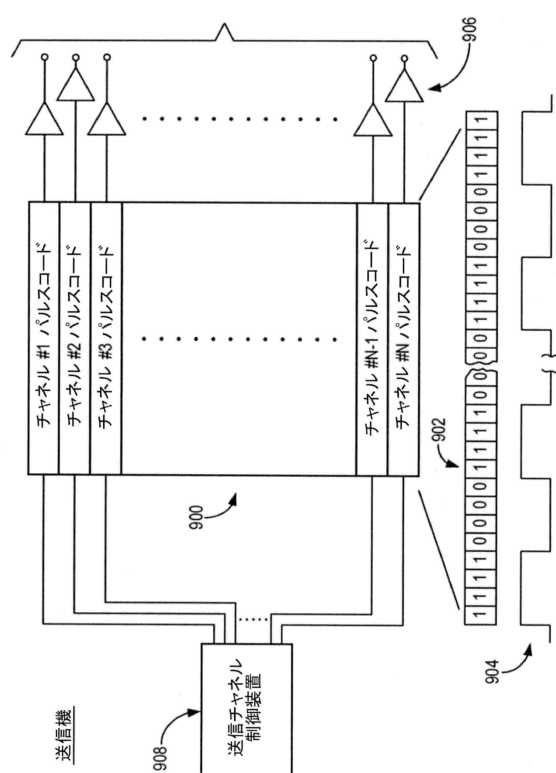
【図 1】



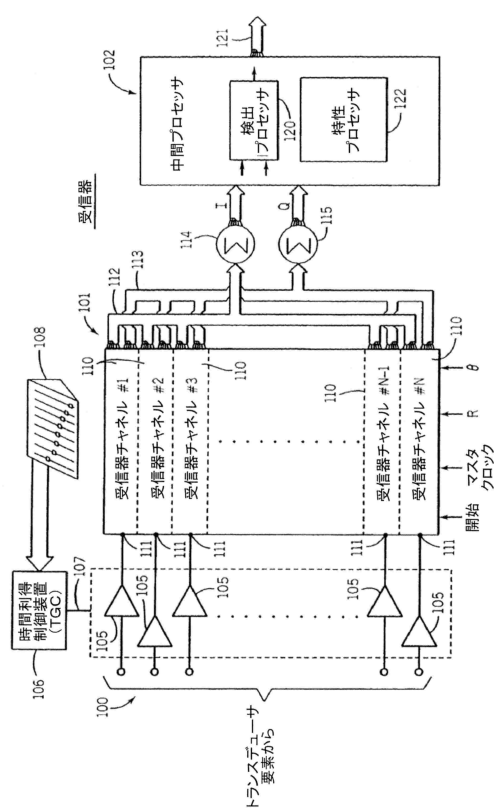
【圖 2】



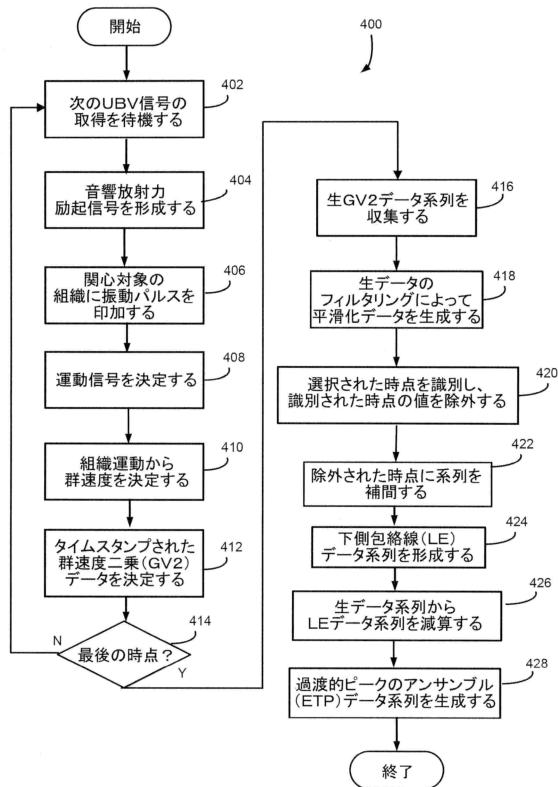
【図 3】



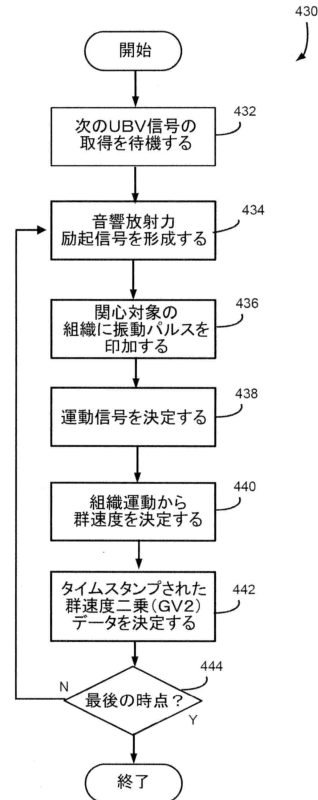
【圖 4】



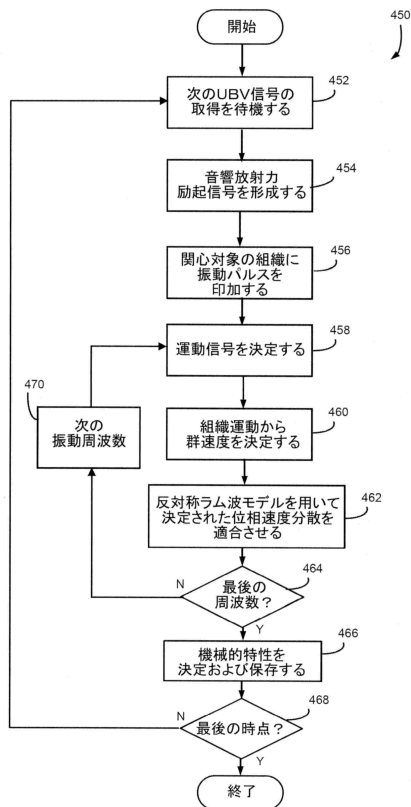
【図 5 A】



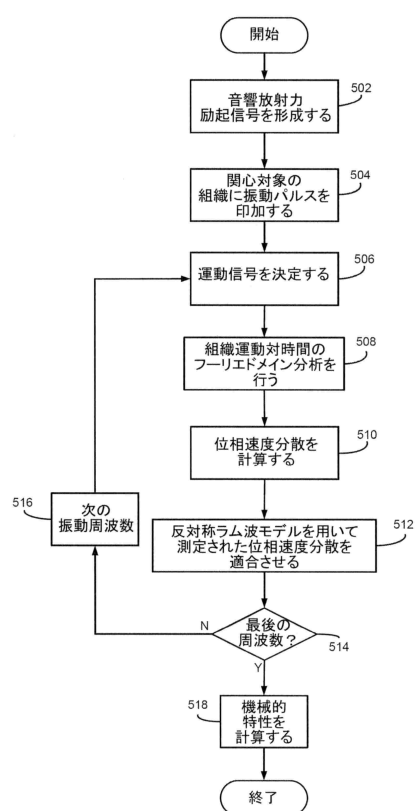
【図 5 B】



【図 5 C】



【図 5 D】



10

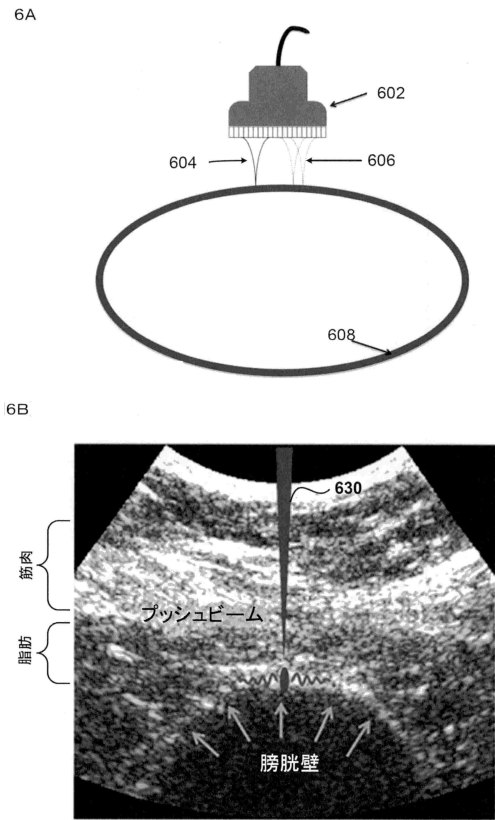
20

30

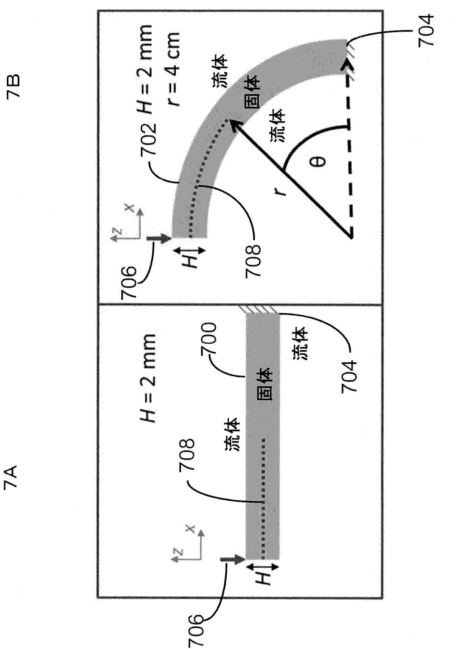
40

50

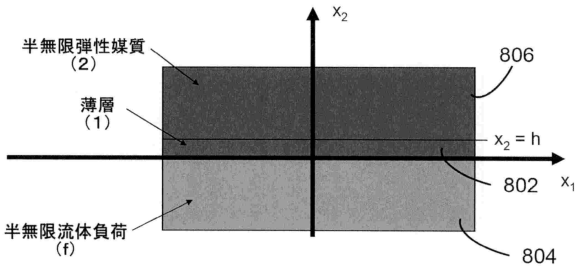
【図 6 A - B】



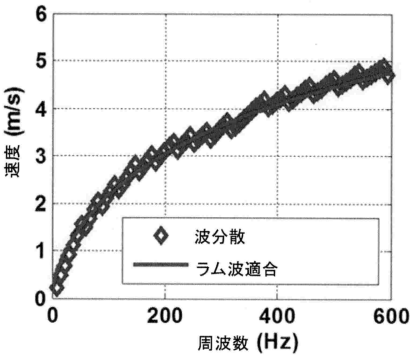
【図 7 A - B】



【図 8】



【図 9】



10

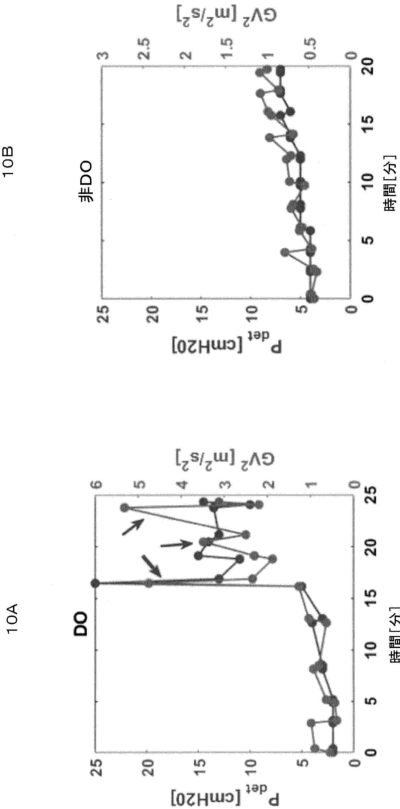
20

30

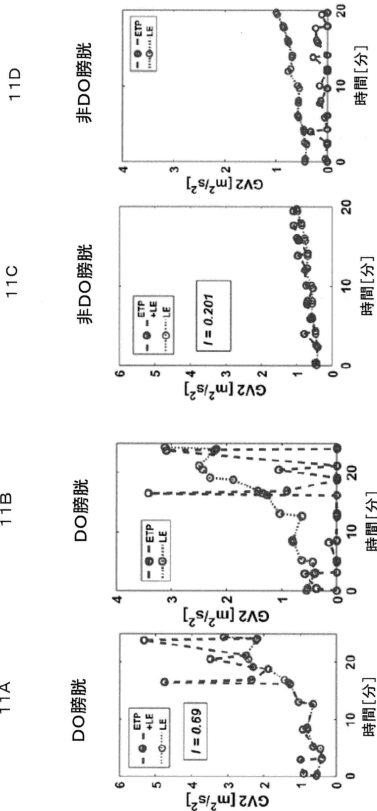
40

50

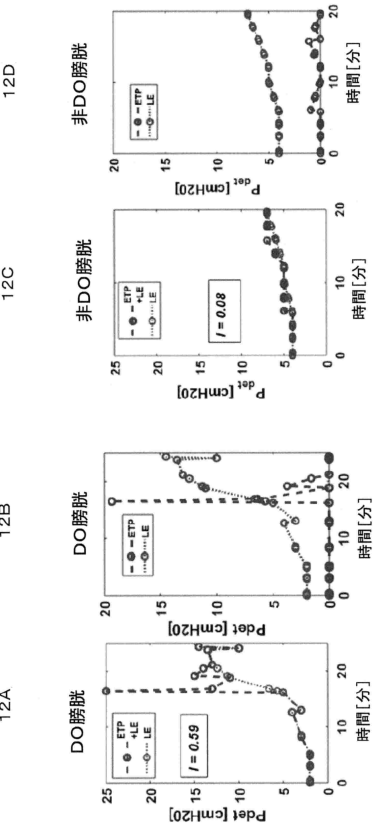
【図 10 A - B】



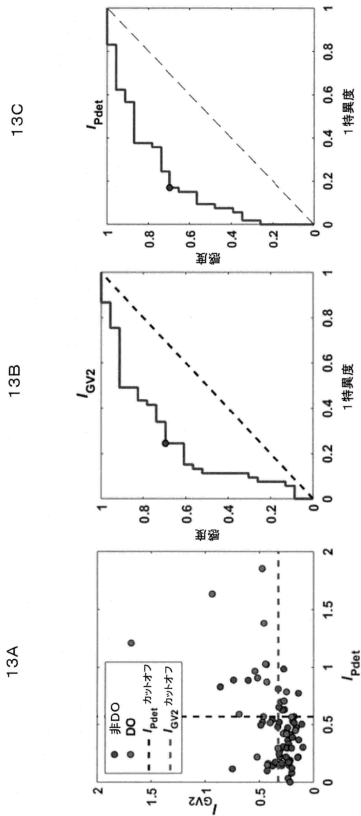
【図 11 A - D】



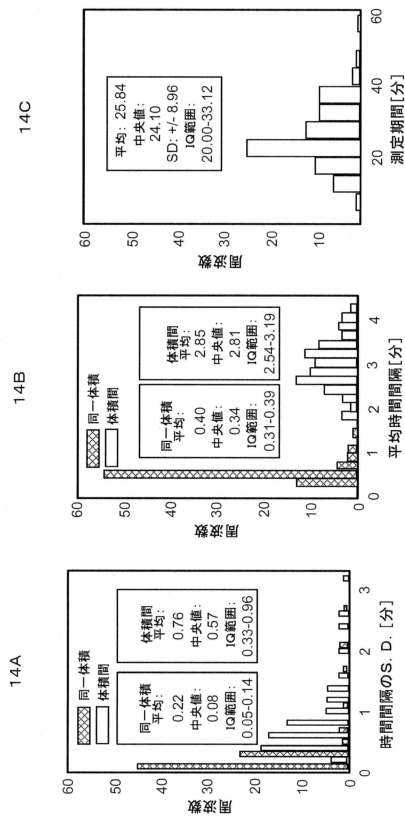
【図 12 A - D】



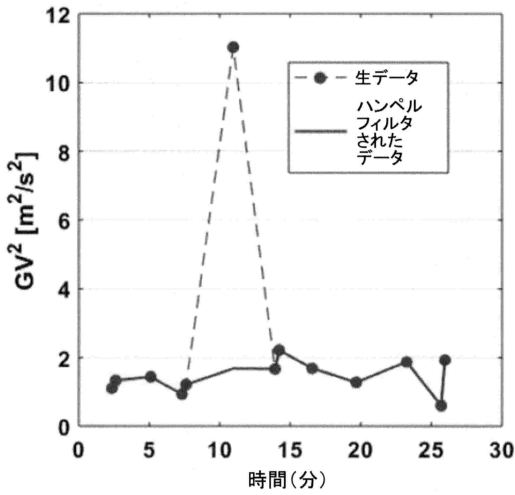
【図 13 A - C】



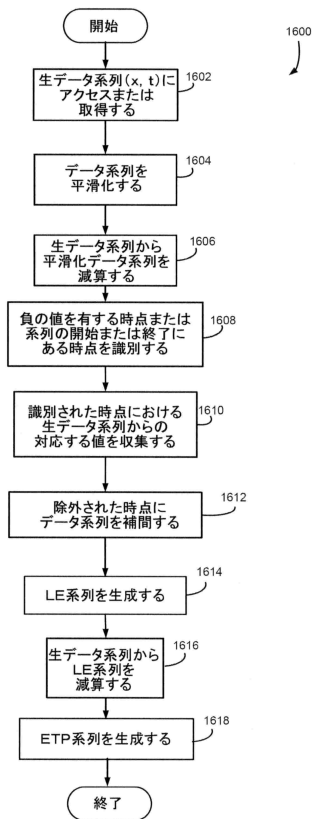
【図 1 4 A - C】



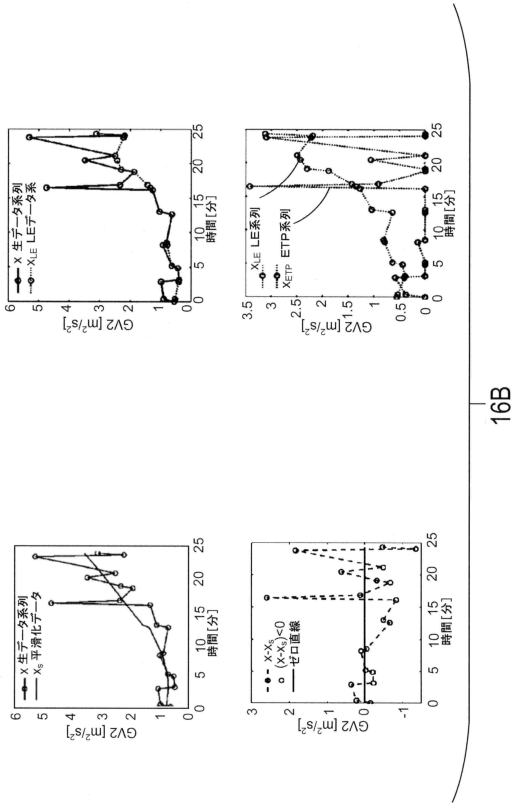
【図 1 5】



【図 1 6 A】



【図 1 6 B】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/012675

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61B8/08 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		
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 practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, COMPENDEX, INSPEC		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2014/296709 A1 (FATEMI MOSTAFA [US] ET AL) 2 October 2014 (2014-10-02) paragraph [0031] paragraph [0056] paragraph [0051] - paragraph [0077] paragraph [0080] - paragraph [0086] All figures ----- -/--	1-24
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
7 April 2022		20/04/2022
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 Ordavo, Ivan

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/012675

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	IVAN Z NENADIC ET AL: "Lamb wave dispersion ultrasound vibrometry (LDUV) method for quantifying mechanical properties of viscoelastic solids; LDUV method for quantifying mechanical properties of viscoelastic solids", PHYSICS IN MEDICINE AND BIOLOGY, INSTITUTE OF PHYSICS PUBLISHING, BRISTOL GB, vol. 56, no. 7, 14 March 2011 (2011-03-14), pages 2245-2264, XP020188434, ISSN: 0031-9155, DOI: 10.1088/0031-9155/56/7/021 abstract page 2254 - page 2261 -----	1-24
A	H. KANAI: "Propagation of spontaneously actuated pulsive vibration in human heart wall and in vivo viscoelasticity estimation", IEEE TRANSACTIONS ON ULTRASONICS, FERROELECTRICS AND FREQUENCY CONTROL, vol. 52, no. 11, 1 November 2005 (2005-11-01), pages 1931-1942, XP055006428, ISSN: 0885-3010, DOI: 10.1109/TUFFC.2005.1561662 abstract page 1931 - page 1938 -----	1-24

1

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT			
Information on patent family members			International application No PCT/US2022/012675
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2014296709 A1 02-10-2014 NONE			

10

20

30

40

50

フロントページの続き

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,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,IT,JO,JP,K
E,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,N
G,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,
TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

ー 4 5 0 7 ロチェスター メイヨ レイク ロード サウスウェスト 3 8 5 2

(72)発明者 アリザッド アズラ

アメリカ合衆国 ミネソタ州 5 5 9 0 2ー 4 5 0 7 ロチェスター メイヨ レイク ロード サウス
ウェスト 3 8 5 2

(72)発明者 ローゼン デイヴィッド ピー.

アメリカ合衆国 ミネソタ州 5 5 9 0 1 ロチェスター 8 ス レーン サウスウェスト 3 3 1 5

F ターム (参考) 4C038 DD06

4C601 DD18 DD19 DD23 DD30 EE11 EE20 JB34 JB50