

(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2012-509126

(P2012-509126A)

(43) 公表日 平成24年4月19日(2012.4.19)

(51) Int.Cl.

A61B 18/00 (2006.01)
A61B 17/22 (2006.01)

F 1

A 6 1 B 17/36 3 3 0
A 6 1 B 17/22

テーマコード(参考)

4 C 1 6 0

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 18 頁)

(21) 出願番号 特願2011-536968 (P2011-536968)
 (86) (22) 出願日 平成21年11月19日 (2009.11.19)
 (85) 翻訳文提出日 平成23年6月28日 (2011.6.28)
 (86) 國際出願番号 PCT/IB2009/007674
 (87) 國際公開番号 WO2010/058292
 (87) 國際公開日 平成22年5月27日 (2010.5.27)
 (31) 優先権主張番号 61/116,111
 (32) 優先日 平成20年11月19日 (2008.11.19)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 508154863
 インサイテック・リミテッド
 イスラエル国 39120 ティラット・カ
 メル, ピー・オー・ボックス・2059
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100062409
 弁理士 安村 高明
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (72) 発明者 ザディカリオ, エーヤル
 イスラエル国 テル アビブ-ヤフオ,
 ケヒラット ハガ 20エー

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】閉ループ血塊溶解

(57) 【要約】

本発明は、種々の治療パラメータへの自動および/または手動調整を可能にするために、血流および/または血塊組織の液化を監視する一方で、超音波エネルギーを血塊に方向付けるための閉ループアプローチを使用する手技およびシステムを提供する。例えば、一部の実施形態において、血塊の周囲の範囲の画像が撮影され、影響を受けた血管の中および/もしくは周囲の血流、または出血の含有量(例えば、固体対液体)のリアルタイム表示を提供するために操作者に示される。

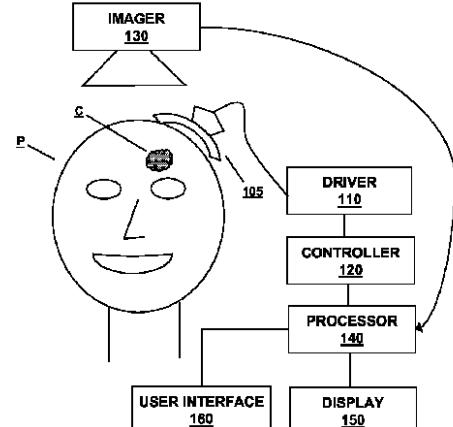


FIG. 1

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

血管内の血塊に音響エネルギーを送達するシステムであって、該システムは、
a. 集束超音波位相配列トランデューサと、
b. 超音波エネルギーが該血管に方向付けられる際に、該血管の近傍の血流を監視する手段と、
c. 該トランデューサを操作し、該監視された血流に基づいてトランデューサ操作を調整する制御装置と
を備える、システム。

【請求項 2】

前記血流を監視する手段は、視覚的表示を備える、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 3】

前記監視された血流に基づいて、前記トランデューサ要素を駆動するビーム形成装置をさらに備える、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 4】

前記監視された血流に基づいて補正係数を生成するプロセッサをさらに備え、前記制御装置は、該プロセッサに応答し、それにより該補正係数を実装し、前記血塊への音響エネルギーの印加に影響を与える、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 5】

前記制御装置は、前記血流を監視するために使用される画像の焦点品質をさらに評価して、焦点を調整 / 変更するための位相補正係数を適用する、請求項 2 に記載のシステム。

【請求項 6】

前記治療効果は、前記血管の血液の近傍の酸素レベルに基づいて監視される、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 7】

前記制御装置は、ユーザが前記補正係数のうちの 1 つ以上を無効にすることを可能にする、請求項 4 に記載のシステム。

【請求項 8】

前記位相配列トランデューサは、複数のトランデューサ要素を備え、各要素は、他とは無関係に超音波エネルギーを送達するように構成される、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 9】

前記画像は、磁気共鳴画像、コンピュータ断層画像、および超音波画像のうちの 1 つ以上を含む、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 10】

前記画像は、前記血管に関する血流の表示を提供する、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 11】

前記監視された血流は、前記血塊を含有する前記血管を通る血流を含む、請求項 10 に記載のシステム。

【請求項 12】

前記制御装置は、それぞれのトランデューサ要素に対する位相補正係数に基づいて、トランデューサ要素に提供される励起信号の位相を調整する位相調整器を備える、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 13】

前記制御装置は、振幅補正係数に基づいて、前記それぞれのトランデューサ要素に提供される前記励起信号を増幅するための、前記位相調整器に連結される 1 つ以上の増幅器を備える、請求項 12 に記載のシステム。

【請求項 14】

前記振幅調整は、患者の頭蓋骨の周囲の均一な体温分布をもたらす、請求項 13 に記載のシステム。

【請求項 15】

10

20

30

40

50

前記振幅調整は、少なくとも部分的に所定の温度マップにおいて決定される、請求項 13 に記載のシステム。

【請求項 16】

前記プロセッサは、血塊溶解を実施するために最適化される複数の治療パラメータを含む音響伝達法を構築し、前記補正係数は、該治療パラメータのうちの 1 つ以上に影響を与える、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 17】

血管内の血塊に音響エネルギーを送達するシステムであって、該システムは、

a . 集束超音波位相配列トランデューサと、

b . 超音波エネルギーが該血塊に方向付けられる際に、該血塊の液体含有量を監視する手段と、

c . 該トランデューサを操作し、該監視された液体含有量に基づいてトランデューサ操作を調整する制御装置と

を備える、システム。

【請求項 18】

液化を監視する前記手段は、視覚的表示を備える、請求項 17 に記載のシステム。

【請求項 19】

液化情報に基づいて補正係数を生成するプロセッサをさらに備え、前記制御装置は、該プロセッサに応答し、それにより該補正係数を実装し、前記血塊への音響エネルギーの印加に影響を与える、請求項 17 に記載のシステム。

【請求項 20】

血管内の血塊を治療する方法であって、該方法は、

a . 集束超音波位相配列トランデューサを使用して、該血管に集束超音波エネルギーを印加するステップと、

b . 超音波エネルギーが該血管に方向付けられる際に、該血管の近傍の血流を監視するステップと、

c . 該監視された血流に基づいてトランデューサ操作を調整することを含む、該トランデューサを操作するステップと

を含む、方法。

【請求項 21】

前記超音波エネルギーの印加中に、頭蓋血管の後続の画像を取得するステップをさらに含む、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

(d) 生体中の焦点品質を評価するステップと、該焦点を調整 / 変更するために位相補正係数を適用するステップとをさらに含む、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 23】

(e) 前記画像に基づいて、前記トランデューサ配列の 1 つ以上のトランデューサ要素に対するそれぞれの補正係数を生成するステップをさらに含む、請求項 22 に記載の方法。

。

【請求項 24】

前記画像は、磁気共鳴画像、コンピュータ断層画像、および超音波画像のうちの少なくとも 1 つを備える、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 25】

血流の表示は、前記血塊が位置する前記血管を通る血流を示す、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 26】

前記補正係数は、それぞれのトランデューサ要素に関連する位相補正係数を含み、該位相補正係数に基づいて、該トランデューサに提供される励起信号の位相を調整するステップをさらに含む、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 27】

10

20

30

40

50

前記トランデューサ要素からの音響エネルギーを前記血塊に集束するために、前記補正係数に基づく励起信号によって前記位相配列トランデューサを駆動するステップをさらに含む、請求項23に記載の方法。

【請求項28】

前記励起係数は、それぞれのトランデューサ要素に関連する振幅補正係数を含み、該振幅補正係数に基づいて、該それぞれのトランデューサ要素に提供される前記励起信号を増幅するステップをさらに含む、請求項26に記載の方法。

【請求項29】

血塊溶解を実行するために最適化される複数の治療パラメータを備える音響伝達法を構築するステップをさらに含み、前記補正係数は、該治療パラメータのうちの1つ以上に影響を与える、請求項23に記載の方法。

10

【請求項30】

前記血塊が実質的に除去されるまで、ステップ(b)～(e)を繰り返すステップをさらに含む、請求項23に記載の方法。

【請求項31】

血管内の血塊を治療する方法であって、該方法は、

a. 集束超音波位相配列トランデューサを使用して、該血塊に集束超音波エネルギーを印加するステップと、

b. 超音波エネルギーが該血管に方向付けられる際に、該血塊の液体含有量を監視するステップと、

c. 該監視された液体含有量に基づいてトランデューサ操作を調整するステップを含む、該トランデューサを操作するステップと

を含む、方法。

20

【請求項32】

前記超音波エネルギーの印加中に、前記血塊の後続の画像を取得するステップをさらに含む、請求項31に記載の方法。

【請求項33】

前記画像に基づいて、前記トランデューサ配列の各トランデューサ要素に対するそれぞれの補正係数を生成するステップをさらに含む、請求項32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)

本願は、米国仮特許出願第61/116,111号(2008年11月19日出願)の優先権および利益を主張し、この出願の開示全体は、本明細書に参考として援用される。

【0002】

(発明の分野)

本発明は、概して、音響エネルギーを使用して非侵襲的手技を実行するシステムおよび方法に関し、より具体的には、血栓症を治療するために超音波エネルギーを集束させるシステムおよび方法に関する。

40

【背景技術】

【0003】

頭蓋骨または患者の身体の他の領域内の良性もしくは悪性腫瘍または血塊等の組織は、組織を外科的に除去することによって侵襲的に、または集束された超音波の効果を使用することによって非侵襲的に治療され得る。両方のアプローチは、脳内のある特定の局所状態を効果的に治療し得るが、他の健常組織を破壊または損傷することを回避することが望ましい繊細な手技を伴う。これらの治療は、健常組織の破壊が神経機能に有意な影響を及ぼす可能性が低い場合を除いて、罹患組織が健常組織に組み込まれている状態には適切ではない場合がある。

【0004】

50

超音波エネルギーの印加は、血栓症のための考えられる一次的および補助的治療として研究されてきた。高密度焦点式超音波（HIFU）は、生体内および生体外において組織プラスミノゲン活性化因子（tPA）によって誘発される血塊溶解を増進させることが示されている。

【0005】

集束された超音波は、概して、介在するか、または周囲の健常組織を阻害しないので、脳内の組織の治療に対して特に魅力がある。また、音響エネルギーが概して、軟部組織を通して十分に浸透するので、および特に超音波エネルギーが、比較的短い波長であることに起因してほんの数ミリメートルの（例えば、1メガヘルツ（1MHz）で1.5ミリメートル（mm）ほど小さい）断面を有する焦点領域に向かって集束され得るので、集束超音波は魅力的であり得る。したがって、超音波エネルギーは、周囲の健常組織を有意に損傷することなく、組織を除去するために小さい標的に集束され得る。

10

【0006】

超音波エネルギーを所望の標的に集束させるために、多数のトランデューサ要素を有する圧電トランデューサに駆動信号が送信されることにより、建設的干渉が「焦点領域」において生じる。焦点領域において、壊死が生じるまで組織を加熱するために、あるいは、組織が破壊されるまでその構造を機械的に崩壊させるために、十分な音響エネルギーが送達されてもよい。好ましくは、焦点領域の外側の音響エネルギーが通過する経路に沿った組織（「通過領域」）は、仮にあったとしても、低侵襲的にのみ加熱され、それにより、焦点領域の外側の組織の損傷を最小限に抑える。

20

【0007】

脳卒中は、米国における死亡原因の第3位であり、成人障害の主要原因である。概して、脳卒中は、虚血性または出血性のいずれかに分類され得る。虚血性脳卒中では、血流の閉塞が脳内血管における血塊に起因する一方で、出血性脳卒中は、破裂血管によって引き起こされる。脳卒中患者を治療するための超音波支援によるtPAアプローチの安全性および有効性を評価するために、いくつかの臨床試験が開始された。しかしながら、これらの試験は、標的範囲の外側で引き起こされた出血に関連する有害事象に起因して、概して、不成功に終わった。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

30

【0008】

したがって、周囲組織に悪影響を及ぼさず、時宜に即して付与され得る態様で血塊を治療するために、音響エネルギーを効果的に集束させるシステムおよび方法の必要性がある。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明は、非侵襲的な集束血塊溶解を促進する手技およびシステムを提供する。概して、この技術は、即時フィードバックが操作者または自動制御システムに提供されるような閉ループアプローチを使用する。適用が隣接する組織に害を及ぼすことなく、血塊が（一般的には、液化を介して）より小さくなるように、超音波エネルギーを血塊に方向付ける。超音波の印加中、閉塞血管の近傍の血流が監視されるか、または出血性脳卒中の場合、血塊の液化が監視される。例えば、一部の実施形態において、血塊の周囲の範囲の画像が撮影され、影響を受けた血管の中および／もしくは周囲の血流、または出血の含有量（すなわち、固体対液体）のリアルタイム表示を提供するために操作者に示される。監視に基づいて、全体の圧力、エネルギーを増加または減少させ、音響ビームの時間または空間特性（すなわち、オン／オフタイミング、位置）を変化させることによって治療レジメンの変更が管理され得る。例えば、血塊に伝達されるエネルギーは、増加もしくは減少され得、および／または超音波トランデューサの焦点は、個々のトランデューサ要素の種々の操作パラメータを修正することによって調整され得る。他の実施形態では、制御は自動化される。すなわち、制御装置が測定された血流（およびその変化）、ならびに／または

40

50

出血の含有量に応答し、それに応じて、超音波エネルギーの強度、圧力、および／または方向を変更する。結果として、脳卒中および他の血塊関連疾患の患者は、非侵襲的な時宜を得た方法で治療され得る。

【0010】

第1の側面では、血管内の血塊または出血に音響エネルギーを送達するシステムは、高密度焦点式超音波位相配列トランデューサと、超音波エネルギーが血管に方向付けられる際に、血管の近傍の血流を監視するための手段（磁気共鳴画像、コンピュータ断層画像、および／または超音波画像を提供する視覚的表示等）と、トランデューサを操作し、監視された血流に基づいてトランデューサ動作を調整する制御装置とを含む。

【0011】

いくつかの実施形態では、該システムはまた、監視された血流に基づいて、補正係数を生成するためのプロセッサを含み、制御装置は、補正係数を実装することによってプロセッサに応答する（また、それに基づいて音響エネルギーの印加を調整する）。また、補正係数に応じてトランデューサ要素を駆動するために、ビーム形成装置が使用されてもよい。ある特定の場合において、制御装置はまた、操作者が補正係数を手動で無効にすることも可能にする。位相配列トランデューサは、多数のトランデューサ要素を含んでもよく、それらのそれぞれは、他とは無関係に超音波エネルギーを送達することができる。画像は、一部の場合において、血塊の周囲の血管におけるある特定の場合に、血塊を含有する特定の血管内の血流および／または酸素レベルの表示を提供してもよい。他の場合においては、血流を監視するために使用される画像の焦点品質は、1つ以上の調整を決定するために使用されてもよい。

10

【0012】

補正係数は、各トランデューサ要素（またはトランデューサ要素の群）に対する位相補正係数を含んでもよい。そのような場合、制御装置はまた、補正係数に基づいて、トランデューサ要素に提供される励起信号を調整するための位相調整器を含んでもよい。制御装置は、振幅および／または位相の補正係数に基づいて、それぞれのトランデューサ要素に提供される励起信号を增幅するための、位相調整器に連結される増幅器を含んでもよい。いくつかの実施形態では、プロセッサは、血塊溶解を実施するために最適化される一連の治療パラメータを含む音響伝達法を構築する。そのような場合、補正係数は、治療パラメータに影響を与え、それによって血塊への超音波エネルギーの送達を調整する。

20

【0013】

本発明の別の側面では、血管内の血塊を治療するためのシステムは、集束超音波エネルギートランデューサと、エネルギーが血塊に送達される際に血管の液体含有量を監視する手段（例えば、視覚的表示を使用して、操作者によって）と、監視された液体含有量に基づいてトランデューサ動作を調整するための制御装置とを含む。

30

【0014】

場合によっては、該システムはまた、液化情報に基づいて補正係数を生成するためのプロセッサを含む。そのような場合、制御装置は、プロセッサに応答し、補正係数を実装し、それによって血塊への音響エネルギーの印加に影響を与える。

40

【0015】

本発明の別の側面では、血管内の血塊を治療するための方法は、集束超音波位相配列トランデューサを使用して、血管に集束超音波エネルギーを印加するステップと、血管に近接した血流を監視するステップと、監視された血流に基づいて、トランデューサ動作を調整するステップを含む、トランデューサを操作するステップとを含む。

【0016】

いくつかの実施形態では、該方法はまた、超音波エネルギーの印加中に、血管の後続の画像（例えば、磁気共鳴画像、コンピュータ断層画像、および／または超音波画像）を取得するステップと、トランデューサ配列を備えるトランデューサ要素に対して、画像に基づいて、補正係数を生成するステップとを含む。場合によっては、血流を監視するために使用される画像の焦点品質はまた、補正係数を決定するか、または補正係数に影響を与える

50

るために使用されてもよい。

【0017】

次いで、補正係数は、トランデューサ要素からの音響エネルギーを血塊に集束させるように、補正係数に基づいて励起信号を作成するために使用される。いくつかの実装例において、上記の技術は、血塊が実質的に液化されるまで繰り返されてもよい。補正係数は、各トランデューサ要素（またはトランデューサ要素の群）に対する位相補正係数を含んでもよい。そのような場合、励起信号は、補正係数に基づいて調整されてもよく、振幅補正係数に基づいて、それぞれのトランデューサ要素に提供される前に、さらに増幅されてもよい。いくつかの実施形態では、血塊溶解を実施するために最適化される一連の治療パラメータを含む音響伝達法が提供されてもよい。そのような場合、補正係数は、治療パラメータに影響を与え、それにより、血塊への超音波エネルギーの送達を調整する。

10

【0018】

別の側面では、血管内の血塊を治療するための方法は、集束超音波位相配列トランデューサを使用して、血管に集束超音波エネルギーを印加するステップと、血管の近傍の血塊の液体含有量を監視するステップと、監視された液体含有量に基づいてトランデューサ操作を調整するステップを含む、トランデューサを操作するステップとを含む。

【0019】

場合によっては、血塊の液体含有量を監視するために、画像が使用されてもよく、画像内に提供されるような液化情報に基づいて補正係数が決定されてもよい。

【0020】

本明細書に開示される本発明の上記および他の目的、特徴、および利点、ならびに本発明自体は、添付の図面と併せて読まれる場合、以下の発明を実施するための形態および特許請求の範囲から、さらに十分に理解されるであろう。

20

【図面の簡単な説明】

【0021】

図面において、同様の参照文字は、概して、異なる図にわたって同一の部分を指す。また、図面は、必ずしも縮尺通りではなく、むしろ、概して、本発明の原理を例示することに重点が置かれる。

【図1】図1は、本発明の種々の実施形態に従う超音波治療の生理学的効果を監視するためのシステムを概略的に示す。

30

【図2】図2は、本発明の種々の実施形態に従う超音波療法を実行するための方法を示すフローチャートである。

【発明を実施するための形態】

【0022】

本発明に従い、図1を参照すると、脳卒中および／または頭蓋内血塊Cを患っている患者Pを迅速に治療するシステムは、高密度焦点式超音波位相配列トランデューサ105（1つ以上のドライバ110により駆動される）と、制御装置120と、血塊Cに関連した臨床的パラメータを監視する1つ以上の撮像装置130とを含む。パラメータは、撮像装置130を介して検出可能であり、血塊Cの好結果の液化を監視するために使用され得る。そのようなパラメータの例としては、治療される血管の近傍の血流および／または液化血塊Cの液化が挙げられる。種々の実装において、システムはまた、プロセッサ140とディスプレイ150とを含んでもよい。選択的に、システムはまた、タッチスクリーン、キーボード、および／またはマウス等のユーザインターフェース160を含んでもよい。好ましくは、システムは、頭蓋骨または他の解剖学的領域内の組織に、10キロヘルツ（0.01MHz）～10メガヘルツ（10MHz）の間の超音波エネルギーを送達するように構成される。そのようなシステムは、血塊に音響エネルギーを送達することによって、患者の血管内に詰まった血塊または血管の外側の血塊（破裂血管により生成される）を治療するために使用され得る。場合によっては、血塊は、患者の頭蓋の中の血管を部分的もしくは完全に閉塞させるか、または出血性血塊の場合、頭蓋内圧をかけて脳卒中等の命にかかわる状態を引き起こし得る。超音波エネルギーの送達中、影響を受けた血管の中お

40

50

および/または周囲の血流(ならびに他の臨床的パラメータ)は、監視され、それに基づいて1つ以上の治療パラメータに調整が行われる。調整は、自動または手動であってもよい。血塊周囲の患者の生体構造の種々の画像がディスプレイ上で視認されてもよく、画像の自動分析またはヒトによる分析に基づいて、調整が行われる。

【0023】

トランデューサ105は、「n」個(ここで、 $n > 1$)のトランデューサ要素を含んでもよく、それにより、多要素トランデューサ配列を提供する。トランデューサ105は、頭蓋血塊を治療するために使用される場合、頭蓋骨等の患者の生体構造の形状に適合する可撓性または半剛性の基部またはパネルを含んでもよい。トランデューサ105は、トランデューサが頭蓋骨の一部の上または近傍に配置され得るように、予め湾曲していてよい(例えば、球状または他の凹形状に付勢される)。あるいは、トランデューサ105は、平面、放物線状、または例えば、円形、橢円形等の任意の他の好適な形状であってよい。

10

【0024】

好適なHIFU位相配列トランデューサは、当該技術分野において公知である。例えば、「Tissue Aberration Corrections in Ultrasound Therapy」と題する同時係属、共同所有の米国特許出願第10/328,584号を参照されたい。

【0025】

該システムは、血塊Cの周囲の範囲を含む、患者Pの内部構造の画像を取得、処理、および提示してもよい。例えば、画像は、磁気共鳴映像(MRI)デバイス、コンピュータ断層撮影(CT)デバイス、または超音波画像デバイスを使用して撮影されてもよい。プロセッサ140によって処理され、ディスプレイ150上に提示される画像は、血塊が詰まった特定の血管内、もしくは、場合によっては、血塊の周囲の血管の中のいずれかの、血塊Cの周囲の組織の血流および/または液化の状態、または血塊Cの周囲もしくは出血性血塊内の灌流の一般的測定値を示す。超音波エネルギーが血塊に印加される際に、操作者は、リアルタイムまたは疑似リアルタイム(例えば、5秒未満の遅延)で画像を視認し、そのため、血塊に対する超音波の効果および結果として得られる血流または灌流の改善を見ることが可能となる。リフローまたは液化の効果もまた、直接的に、または他の生体撮像パラメータによって評価されてもよい。

20

【0026】

観察および/または検出された出血の血流または液体含有量に基づいて、プロセッサ140は、トランデューサ105を駆動する信号に適用される補正係数を生成してもよい。プロセッサ140は、例えば、画像を自動的に分析し、画像から血流または液体含有量を評価すること(および、いくつかの実施形態では、対象となる組織特徴を識別すること)により、補正係数を決定してもよい。補正係数の決定を容易にするために、十分な情報が画像(または他の監視様式)によって提供される。あるいは、ユーザは、画像を手動で解析し、血流または液体含有量を観察し、組織特徴を識別してもよく、または自動解析および手動解析の組み合わせが使用されてもよい。場合によっては、補正係数に影響を与えるために、画像自体の焦点品質が決定および使用されてもよい。例えば、特定の画像が品質不良であることが既知である場合、補正係数へのその寄与は、軽く重み付けされてもよい。

30

【0027】

プロセッサ140は、例えば、操作者による入力として命令を受信してもよく、または、場合によっては、例えば、画像に基づいて、血流、灌流(もしくはその不足)、および/または液体含有量の増加を自動的に認識してもよい。補正係数は、HIFUエネルギーの印加を管理する治療パラメータに適用され得、それにより、後続の超音波印加に影響を与える。いくつかの実装において、プロセッサ140は、それぞれのセットにおいて連結される多くの増幅器および/または移相器を含む。増幅器は、例えば、個々に増幅器およびそれぞれのトランデューサ要素を接続してもよい、同軸ケーブルまたは他の接続部を介

40

50

して、トランデューサ要素 105 に増幅された励起信号を提供する。

【0028】

その他の効果の中で、補正係数は、「焦点領域」（音響エネルギーが集束される空間の領域）が z 軸（すなわち、トランデューサの伝達面から頭蓋骨の中へと直角に延在する軸）および x または y 軸に沿って移動させられ得るように、トランデューサ要素により伝達される音響エネルギーが、操作されることを可能にする。操作に関連する各位相シフト係数の構成要素は、既知の技術を使用して、例えば、体内の平均音速（場合によっては、異なる組織型に対して調整される）および各トランデューサ要素から対象となる標的部位（組織領域内の目的とする焦点領域）までの距離を使用して、計算されてもよい。

【0029】

さらに、頭蓋の用途において、補正係数はまた、音響エネルギーが頭蓋骨を通過する際に生じる、各トランデューサ要素によって伝達される超音波エネルギーの位相歪みを補償してもよい。位相歪みに関連する各補正係数の成分は、頭蓋骨、皮膚 / 頭蓋骨の接触面、硬膜 / 頭蓋骨の接触面によって、頭蓋骨の厚さもしくは密度の変動によって、および / または頭蓋骨の中の空気で満たされた、もしくは液体で満たされた囊等の構造的考慮によって導入される摂動および歪みを補償してもよい。位相シフト係数を構成する 2 つの成分、すなわち、操作成分および位相歪み成分は、超音波エネルギーを所望の位置に集束するために、それぞれのチャネルに対する複合位相シフト係数を決定するために合計される。

【0030】

場合によっては、プロセッサ 140 または操作者はまた、超音波エネルギーのシャープな焦点（例えば、5 mm 未満）を作成する種々の治療パラメータ（例えば、圧力、時間的構造、周波数、エネルギー等）を記載する初期治療法を構築し、それによって、標的化された態様において血塊溶解を促進してもよい。そのような場合、治療中に決定される補正係数がリアルタイムで治療法に適用されてもよい。

【0031】

位相シフト係数は、場合によっては、制御装置 120 および撮像装置 130 に連結され得るプロセッサ 140 ならびに / またはシステムイメージおよびディスプレイコンピュータによって決定されてもよい。あるいは、制御装置 120 自体が、別個のコンピュータを必要とする代わりに、補正係数を決定するための全ての必要なハードウェアコンポーネントおよび / またはソフトウェアモジュールを含んでもよい。システムは、1 つ以上のソフトウェアモジュール、ハードウェアコンポーネント、ファームウェア、ハードウェアリンク、またはこれらの任意の組み合わせを含んでもよい。例えば、プロセッサは、位相シフト係数を生成するためのソフトウェアによってプログラムされる汎用または専用のデジタルデータプロセッサであってもよく、位相シフト係数は、ディスプレイ上に示される画像に基づいて、移相器への後続の転送のための制御装置に、または直接的に移相器に転送されてもよい。

【0032】

経頭蓋血塊を治療するために高密度超音波を使用するシステムを提供することに加えて、本発明の種々の実施形態が以下に記載され、図 2 に示されるようなシステムを使用して脳卒中患者を治療する方法を提供する。

【0033】

初回検査時に、患者の脳内の血塊範囲の 1 つ以上の画像を取得する（ステップ 205）ために、撮像装置が使用される。上記に説明されるように、撮像装置は、MRI デバイス、CT デバイス、もしくは超音波デバイス、または画像の組み合わせ / 融合等の種々の撮像デバイスのいずれかであってもよい。

【0034】

画像を表すデータが、プロセッサに転送され（ステップ 210）、ディスプレイ上に示される（ステップ 215）。患者が脳卒中の治療を受けている実行例において、画像データの転送は、迅速に治療を提供するために患者から画像を取得した直後に生じてもよい。転送は、自動的に完了してもよく、または医師もしくは他の操作者からの命令に従っての

10

20

30

40

50

み生じてもよい。

【0035】

画像データに基づいて、血塊の治療に対して、補正係数および他の考えられる調整が決定されてもよい(ステップ220)。上記のように、補正係数は、音響エネルギーがそれぞれの分割された組織領域における異なる組織型を通過する際に引き起こされる異なる音速を考慮してもよい。さらに、またはあるいは、補正係数は、以下にさらに説明するように、頭蓋骨によって、または分割された組織領域の境界において生成される異常を考慮してもよい。

【0036】

結果として得られる補正係数、例えば、位相シフト係数および/または振幅係数は、特定の治療過程を補助するために、好ましくは、音響エネルギーを血塊に集束させるために使用されてもよい。いったん決定されると、補正係数は、制御装置に提供され得、制御装置は、励起信号(ステップ225)をトランデューサ配列に提供する。集束超音波システムは、超音波治療の適用(ステップ230)のために、励起または駆動信号をトランデューサに送達するビーム形成装置または信号調整装置を補正係数に基づいて制御するために、補正係数を使用する。例えば、1つ以上の基本信号が、信号調整装置に供給され、複数のチャネルに、好ましくは、それぞれのトランデューサ要素またはトランデューサ配列のトランデューサ要素分類に対応する、個々のチャネルに分割されてもよい。それぞれのチャネルに対する信号位相は、制御装置によって受信される位相補正係数に応じて、信号調整装置によって調整されてもよい。例えば、位相は、異なる組織型を通過する、および/または1つ以上の組織の境界に遭遇する、それぞれのトランデューサ要素からの音響エネルギーを補償するように調整されてもよい。1つの特定の場合において、振幅調整は、既知の、もしくは計算された頭蓋温度を補うように、または所望の頭蓋温度を生成するように行われてもよい。そのようなアプローチは、例えば、音響生体熱シミュレーションに基づいて、または実際の頭蓋温度測定に基づいて、推測的に実行されてもよい。場合によっては、該システムは、頭蓋骨上の均等な温度分布を推測してもよい。

【0037】

これは、当業者に公知のように、音響エネルギーを特定の位置に、もしくは特定の形状で集束させるか、またはトランデューサ要素変動を補償するために、他の位相調整に加えられてもよい。位相調整された信号は、例えば、励起信号を増幅し得る増幅器によって、振幅補正係数に基づいて増幅されてもよい。あるいは、それぞれのチャネルに対する信号は、それらが位相調整される前に増幅されてもよい。

【0038】

増幅および位相調整された励起信号は、それぞれのトランデューサ要素を駆動するために、トランデューサに送達されてもよい。トランデューサ要素は、励起信号を、トランデューサのそれぞれのトランデューサ要素から頭蓋骨等の任意の介在組織および/または骨を通して脳(またはその全体領域)の内側の血塊または出血を含有する血管に送信される音響エネルギーに変換する。

【0039】

治療中、治療の進行状況を監視するために、基準画像データを取得するために使用される撮像装置と同一または異なる撮像装置を使用して、追加の画像が取得されてもよい(ステップ235)。例えば、画像は、プロセッサに転送される、および/またはリアルタイムもしくはほぼリアルタイムの監視のためにディスプレイ上に表示されてもよい。いくつかの実装において、治療中に取得される画像は、例えば、血管内の血流が改善されているか、または出血が液化されているかを決定するために、すでに取得されている基準画像と比較され得る。この比較は、操作者によって、または血塊を通る流量もしくは血塊の液体含有量を認識するように構成される画像解析ソフトウェアを使用して自動的に行われてもよい。必要に応じて、治療パラメータは、組織領域に送達されるエネルギーを修正し、例えば、監視された血流または液体含有量を増加させるために配備する際の事象を反映するように、例えば、さらなる振幅および/または位相補正係数を提供することによって調整

10

20

30

30

40

50

されてもよい。それにより、治療は、治療がどのように血塊および／または血塊の周囲の治療領域の生理学的特性に影響を与えるのかを考慮する制御された閉ループ方法で提供される。

【0040】

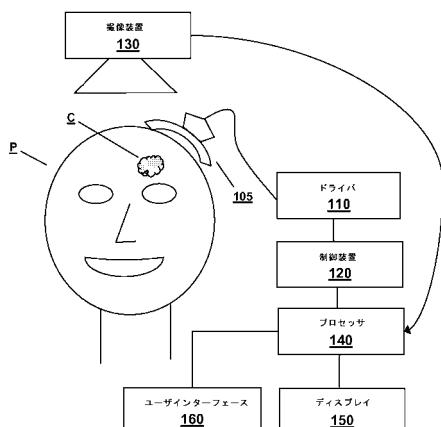
別的方式の実装例において、位相設定は、焦点の品質に基づいて調整される。焦点品質は、通常のイメージング、または、場合によっては、音響放射力イメージング等の焦点品質を評価するために適合される独特的なイメージング方式を使用して、感知されてもよい。これらの実装例において、位相は、位相設定を定義する最適焦点を識別するために振動する。

【0041】

本発明が、特定の実施形態を参照して具体的に示され、記載されてきたが、添付の特許請求の範囲によって定義されるような本発明の精神および範囲から逸脱することなく、形態および詳細において種々の変更がなされ得ることは、当業者に理解されるべきである。したがって、本発明の範囲は、添付の特許請求の範囲によって示され、故に、特許請求の範囲の同等物の意味および範囲内に入る全ての変化が包含されるように意図される。

10

【図1】



【図2】

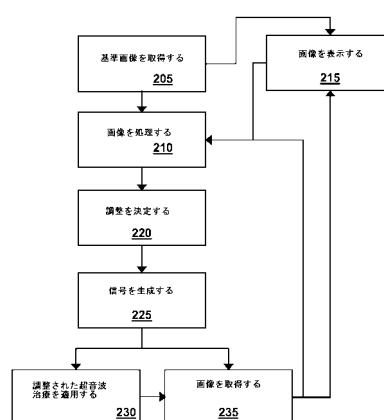


FIG. 2

FIG. 1

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2009/007674

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61N7/02 A61B19/00 A61B5/026 A61B8/06 A61B17/22
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)
A61N 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 practical, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/093686 A1 (BRIGHAM & WOMENS HOSPITAL [US]; HYNNEN KULLERVO [US]; CLEMENT GREGORY) 4 November 2004 (2004-11-04) the whole document	1
X	EP 1 591 073 A1 (HITACHI MEDICAL CORP [JP]; JIKEI UNIVERSITY [JP]) 2 November 2005 (2005-11-02) paragraph [0038] - paragraph [0054] paragraph [0070] - paragraph [0072] figures 1,2,6,12	1-4, 7-13,16
X	WO 2006/119572 A1 (COMPUMEDICS MEDICAL INNOVATION [AU]; BURTON DAVID [AU]) 16 November 2006 (2006-11-16) paragraph [0026] - paragraph [0027] paragraph [0056] - paragraph [0086]	1-4, 7-13,16
		-/-

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

7 September 2010

13/09/2010

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

Cornelissen, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2009/007674

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/039449 A1 (SIEMENS MEDICAL SOLUTIONS [US]; CHOMAS JAMES E [US]; CAI ANMING HE [US]) 3 April 2008 (2008-04-03) paragraph [0012] -----	1
X	WO 01/58337 A2 (SPENCER TECHNOLOGIES INC [US]) 16 August 2001 (2001-08-16)	1
A	* abstract -----	2-16
X	EP 1 790 384 A1 (SIEMENS MEDICAL SOLUTIONS [US]) 30 May 2007 (2007-05-30) figure 1 paragraph [0042] - paragraph [0043] -----	17-19
X,P	WO 2009/094554 A2 (UNIV MICHIGAN [US]; MAXWELL ADAM [US]; XU ZHEN [US]; GURM HITINDER S []) 30 July 2009 (2009-07-30) figures 1,3,5,7 * abstract paragraph [0084] paragraph [0094] - paragraph [0095]; claims 1-4 -----	17-19
X	US 5 307 816 A (HASHIMOTO SHINICHI [JP] ET AL) 3 May 1994 (1994-05-03) column 2, line 21 - column 4, line 23; figures 1,5,7,8,10,11-13 -----	17-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2009/007674

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: 20-33 because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/IB2009/007674

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 20-33

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.2), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

International Application No. PCT/IB2009/007674

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-16

An therapeutic ultrasound system with means for monitoring blood flow

2. claims: 17-19

A therapeutic ultrasound system with means for monitoring liquid content of a clot

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2009/007674

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2004093686	A1 04-11-2004	AT 407625	T 15-09-2008	
		AU 2004231566	A1 04-11-2004	
		CA 2522302	A1 04-11-2004	
		EP 1617765	A1 25-01-2006	
		ES 2314422	T3 16-03-2009	
		HK 1086467	A1 05-06-2009	
		JP 2006523508	T 19-10-2006	
		MX PA05011126	A 25-05-2006	
		US 2004210135	A1 21-10-2004	
EP 1591073	A1 02-11-2005	WO 2004066856	A1 12-08-2004	
		US 2006173321	A1 03-08-2006	
WO 2006119572	A1 16-11-2006	CA 2605531	A1 16-11-2006	
		CN 101175443	A 07-05-2008	
		EP 1885248	A1 13-02-2008	
		JP 2008539908	T 20-11-2008	
		KR 20080007624	A 22-01-2008	
		NZ 560529	A 29-01-2010	
		US 2008132790	A1 05-06-2008	
WO 2008039449	A1 03-04-2008	DE 112007000859	T5 23-04-2009	
		US 2008125657	A1 29-05-2008	
WO 0158337	A2 16-08-2001	AU 3329501	A 20-08-2001	
		AU 2001233295	B2 07-07-2005	
		CA 2399410	A1 16-08-2001	
		EP 1255488	A2 13-11-2002	
		JP 2003534032	T 18-11-2003	
		US 6635017	B1 21-10-2003	
		US 2004138563	A1 15-07-2004	
EP 1790384	A1 30-05-2007	BR PI0604739	A 28-08-2007	
		CN 1981708	A 20-06-2007	
		JP 2007144183	A 14-06-2007	
		KR 20070054563	A 29-05-2007	
		US 2007167798	A1 19-07-2007	
WO 2009094554	A2 30-07-2009	NONE		
US 5307816	A 03-05-1994	DE 4227800	A1 04-03-1993	

フロントページの続き

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

(72)発明者 ハナネル, アリク
イスラエル国 テル アビブ-ヤフォ, キング デイビッド ストリート 57

(72)発明者 シフ, ギラット
イスラエル国 ラーアナナ, ハシャロン 4

(72)発明者 グリンフェルド, ハビエル
イスラエル国 テル アビブ-ヤフォ, バブリ 16

F ターム(参考) 4C160 EE21 JJ33 JJ35 JJ36 MM36