

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6440682号
(P6440682)

(45) 発行日 平成30年12月19日(2018.12.19)

(24) 登録日 平成30年11月30日(2018.11.30)

(51) Int.Cl.

F 1

A 6 1 B 17/00 (2006.01)
A 6 1 B 8/13 (2006.01)A 6 1 B 17/00 700
A 6 1 B 8/13

請求項の数 14 (全 22 頁)

(21) 出願番号	特願2016-505604 (P2016-505604)
(86) (22) 出願日	平成26年3月28日 (2014.3.28)
(65) 公表番号	特表2016-515901 (P2016-515901A)
(43) 公表日	平成28年6月2日 (2016.6.2)
(86) 國際出願番号	PCT/US2014/032219
(87) 國際公開番号	W02014/160964
(87) 國際公開日	平成26年10月2日 (2014.10.2)
審査請求日	平成29年3月22日 (2017.3.22)
(31) 優先権主張番号	61/806,295
(32) 優先日	平成25年3月28日 (2013.3.28)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	512205245 ユニバーシティ オブ ワシントン スル ー イッツ センター フォー コマーシ ャリゼーション アメリカ合衆国 ワシントン 98105 , シアトル, 11番 アヴェニュー ノースイースト 4311, スイート 500
-----------	--

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】集束超音波機器および使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

処置面を有し、複数の電気的に絶縁された区画を備え、かつ各区画は平坦な圧電素材を備える、治療トランスデューサと、

前記治療トランスデューサの前記処置面内に治療開口部を画成する、1つの凹面音響レンズと、

前記治療トランスデューサの前記処置面、または前記1つの凹面音響レンズのどちらかにより画成された画像化開口部と、

前記治療開口部の中央軸と軸方向に整列した超音波画像化プローブと、を備える、超音波機器であって、ここで

前記1つの凹面音響レンズは、単一の凹面音響レンズであって、前記単一の凹面音響レンズは、前記画像化開口部を画成し、前記単一の凹面音響レンズは、曲率半径を各々有する複数の扇形域を備え、かつ前記治療トランスデューサの前記複数の電気的に絶縁された区画は、前記単一の凹面音響レンズの複数の扇形域のうちの1つと連結しており、

各々の前記曲率半径は、長径が前記治療トランスデューサの焦点の方向に整列するよう凹面橢円形の輪郭によって画成される、超音波機器。

【請求項 2】

前記音響レンズの前記複数の扇形域が、4個の扇形域から100個の扇形域の間である、請求項1に記載の超音波機器。

10

20

【請求項 3】

前記治療トランステューサの前記複数の電気的に絶縁された区画が、4個の区画から1000個の区画の間である、請求項1または請求項2に記載の超音波機器。

【請求項 4】

前記音響レンズの前記複数の扇形域のそれぞれの曲率半径が、前記音響レンズの曲率半径より小さい、請求項1または請求項3に記載の超音波機器。

【請求項 5】

前記治療トランステューサの前記処置面に連結し、前記処置面から伸びる連結ヘッドをさらに有する、請求項1から請求項4のうちのいずれか1つに記載の超音波機器。

【請求項 6】

前記連結ヘッドが前記治療開口部の前記中央軸の方へ内側に曲げられた、請求項5に記載の超音波機器。

【請求項 7】

前記連結ヘッドが前記1つの凹面音響レンズに外接する、請求項5または請求項6に記載の超音波機器。

【請求項 8】

前記連結ヘッドが膜を有し、液体が前記1つの凹面音響レンズと前記連結ヘッドの前記膜の間に封入された、請求項5から請求項7のうちのいずれか1つに記載の超音波機器。

【請求項 9】

前記連結ヘッドが固体の平面の円盤を備える、請求項5に記載の超音波機器。

【請求項 10】

前記連結ヘッドが可撓性を有する、請求項5から請求項9のうちのいずれか1つに記載の超音波機器。

【請求項 11】

前記治療トランステューサの前記複数の電気的に絶縁された区画、および前記画像化プローブを少なくとも部分的に取り囲む筐体をさらに備える、請求項1から請求項10のうちのいずれか1つに記載の超音波機器。

【請求項 12】

前記治療トランステューサに接続された增幅器をさらに備える、請求項1から請求項1のうちのいずれか1つに記載の超音波機器。

【請求項 13】

前記増幅器を制御するよう構成されたコントロールシステムをさらに備える、請求項1に記載の超音波機器。

【請求項 14】

前記複数の扇形域のそれぞれが超音波を焦点に向けるよう構成され、前記焦点は前記治療開口部の前記中央軸にあり、前記焦点は前記治療開口部の中心から1cmから18cmにある、請求項1から請求項13のうちのいずれか1つに記載の超音波機器。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本出願は2013年3月28日出願の米国仮特許出願第61/806,295号の出願日の受益を主張し、これは全ての内容が参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本発明は、国立衛生研究所により認められた2T32DK007779-11A1号および2R01EB007643-05号による政府の補助によりなされた。米国政府は、本発明におけるいくぶんかの権利を有する。

【背景技術】**【0003】**

本明細書で別に示す場合を除いて、この節で記載される題材は、本出願の請求項に対する先行技術ではなく、この節で包含することによる先行技術であるとは認められない。

10

20

30

40

50

【0004】

尿管瘤は、熱性尿路感染症、尿閉、および腎臓閉塞または損傷に関連する、尿管膀胱接合部の向こう側の膀胱への尿管開口部の薄い囊胞状の膨出である。尿管瘤は、胎児の発育中にしばしば発見され、出産後治療される。尿管瘤は、出生前または生後の超音波検査中に発見されて、偶然または水腎症のような症状に関する検査中のどちらかに発見されうる。尿管瘤の診断は、尿路感染症（“UTI”）、膀胱出口の閉塞、または腹痛の精密検査後に、小児集団で最も一般的に生じる。治療は、尿管瘤の形状および症状の重症度によって変わる。現在の尿管瘤を治療する方法は、開腹手術による再建、内視鏡による尿管瘤壁の穿刺、および観察を含む。治療が必要な場合、内視鏡による穿刺は、その最小侵襲的アプローチのため開腹手術による再建よりも好まれる。特に内視鏡による穿刺は、尿道を通して膀胱への器具の挿入を含み、電極またはレーザを使用して1つまたは複数の小切開を生成して尿管瘤を減圧し、尿流の障害を緩和する。この技術は開腹の修復より侵襲性が少ないが、器具の使用は尿内に細菌をばらまき、UTIにつながりかねない。さらに、小児、特に新生児の全身麻酔の使用に関して懸念がある。また、この処置は通常出産後に行われるが、この時点で慢性尿閉塞により引き起こされる腎臓の損傷がすでに明らかであるかもしれない。胎内での治療の個々のケースが報告されてきたが、まれである。

10

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0005】

実施形態例は、集束超音波が生成したキャビテーションまたは沸騰気泡を用いて尿管瘤の穿刺を実行し、組織を通る穴を制御可能に侵食する集束超音波機器および使用方法を提供する。超音波エネルギーを、目標に集束して経皮的に伝達し、局在する組織の細胞レベル下の断片への破壊を起こしうる。そのように、結果として生じる穴は単に尿管瘤の壁内の切開または裂傷ではなく、組織の実質的に円形の区画の除去の結果である。これは、将来の再閉塞の発生を減少する利点を有する。患者の皮膚を通した本発明の精巧に集束したエネルギーは、取り囲む組織を劣化させることなく有益に組織内への穿孔を起こす。1つの実施形態では、超音波画像化は、治療の正確な位置および穿刺の検出について操作者にフィードバックを提供しうる。本発明により提供される非侵襲的アプローチは、胎内または出産後に尿管瘤を治療し、知覚麻痺および感染症のリスクを最小化するよう実行される可能性がありうる。集束超音波機器および方法もまた、先天性心異常、後部尿道弁または閉塞性尿路疾患を有する新生児の治療、または心異常、卵巣または腎嚢胞、他の器官または軟組織の囊胞、穿刺を必要とする静脈の弁（すなわち静脈剥離）、多囊胞性腎疾患、後部尿道弁、閉塞性尿路疾患、後天性または先天性囊胞性腎疾患、腎杯憩室、後天性または先天性尿道狭窄症または尿管狭窄症、先天性囊胞性腺腫様形成異常または肺内の他の囊胞症病変、脳内のシャントの必要または脳内の脳脊髄液または血液のバイパスの必要、耳のエウスタキオ管内の閉塞、幽門狭窄のような食道、気管、腸または胃の先天性形成異常、顔の洞閉塞、または子宮または腔の先天性または後天性閉塞、または穿刺を必要とするあらゆる他の薄い膜組織構造を有するあらゆる患者を治療するのに有益に使用してもよい。

20

【0006】

よって、1つの態様では、(a) 処置面を有し、複数の電気的に絶縁された区画を備える治療トランスデューサと、(b) 治療トランスデューサの処置面内に治療開口部を画成する、少なくとも1つの凹面音響レンズと、(c) 治療トランスデューサの処置面、または少なくとも1つの凹面音響レンズのどちらかにより画成された画像化開口部と、(d) 治療開口部の中央軸と軸方向に整列した超音波画像化プローブを備える超音波機器が提供される。

30

【0007】

別の態様では、(a) 超音波機器の連結ヘッドを患者の皮膚に接触して取り付け、患者または患者の胎内の胎児は穿刺の必要がある異常組織膜を有し、超音波機器は処置面を有する治療トランスデューサを備えるステップと、(b) 超音波画像化プローブにより組織の画像フィードバックを取得するステップと、(c) 少なくとも画像フィードバックに基

40

50

づき、治療トランステューサの焦点と組織を整列するステップと、(d)効果的な量の集束超音波を治療トランステューサにより組織へ向けるステップと、(e)集束超音波により組織内に穴を穿刺するステップを含む、異常組織膜の治療方法が提供される。

【0008】

さらなる態様で、(a)超音波機器の連結ヘッドを患者の皮膚に接觸して取り付け、超音波機器は、(i)処置面を有し、複数の電気的に絶縁された区画を備える治療トランステューサと、(ii)治療トランステューサの処置面内に治療開口部を画成する、少なくとも1つの凹面音響レンズと、(iii)治療トランステューサの処置面、または少なくとも1つの凹面音響レンズのどちらかにより画成された画像化開口部と、(iv)治療開口部の中央軸と軸方向に整列した超音波画像化プローブを備えるステップと、(b)超音波画像化プローブにより組織の画像フィードバックを取得するステップと、(c)患者または患者の胎内の胎児が穿刺の必要がある異常組織膜を有するかどうかを判断するステップを含む、異常組織膜の診断方法が提供される。

10

【0009】

これらならびに他の態様、利点、および代替手段は、適切な箇所で添付の図を参照して後述の詳細な記載を読むことにより、当業者に明らかになる。

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図1】実施形態の例による超音波機器の斜視図である。

20

【図2】図1の実施形態の例による超音波機器の側面図である。

【図3】図1の実施形態の例による超音波機器の横断側面図である。

【図4】図1の実施形態の例による超音波機器の正面図である。

【図5】実施形態の1つの例による、曲率半径を有する音響レンズの扇形域に接続された治療トランステューサの電気的に絶縁された区画の側面断面図である。

【図6A】実施形態の1つの例による、単一の凹面音響レンズの背面斜視図である。

【図6B】実施形態の1つの例による、それぞれが前面に接続された電線を有する、治療トランステューサの複数の電気的に絶縁された区画の背面斜視図である。

【図6C】実施形態の1つの例による、接着剤により(図6Bに示された)単一の凹面音響レンズの背面の上半分に連結された、(図6Aに示された)治療トランステューサの複数の電気的に絶縁された区画の背面斜視図である。

30

【図6D】実施形態の1つの例による、接着剤により(図6Bに示された)単一の凹面音響レンズの背面の全体に連結された、(図6Aに示された)治療トランステューサの複数の電気的に絶縁された区画の背面斜視図である。

【図6E】実施形態の1つの例による、接着剤により单一の凹面音響レンズの背面の全体に連結された、治療トランステューサの複数の電気的に絶縁された区画の背面斜視図であり、電線が治療トランステューサのそれぞれの電気的に絶縁された区画の背面側に取り付けられている。

【図6F】実施形態の1つの例による、接着剤により单一の凹面音響レンズの背面の全体に連結された、治療トランステューサの複数の電気的に絶縁された区画の背面斜視図であり、治療トランステューサのそれぞれの電気的に絶縁された区画の前面側および背面側に取り付けられた電線が、増幅器および/またはコントロールシステムへの接続のため分かれて束ねられている。

40

【図6G】図6Dの実施形態の例による、接着剤により(図6Bに示された)単一の凹面音響レンズの背面の全体に連結された、(図6Aに示された)治療トランステューサの複数の電気的に絶縁された区画の正面図である。

【図6H】図6A～図6Gの実施形態の例による超音波装置の正面斜視図である。

【図7】実施形態の1つの例による、複数の凹面音響レンズを有する超音波機器の正面斜視図である。

【図8】後述の例1による、プレブ壁上に集束した180秒の高い強度の超音波の暴露(白の放射線で示される)後、膀胱プレブ内に生成された穿刺を示す。

50

【図9】後述の例2による、暴露中のサンプルと治療および画像化トランスデューサの実験的整列を示す。サンプルは、染色生理食塩水のチャンバにわたって密閉され、それを治療トランスデューサの焦点と整列するため、3軸モータ位置決め装置に取り付けられて示されている。穿刺前および穿刺後のサンプルのキャビテーション活動を観察するよう、画像化プローブが焦面で斜めの角度に位置決めされた。

【図10A】後述の例2による、短いパルス持続時間(2μs)の超音波の暴露によりサンプル膀胱壁膜に作られた6つの穿刺を示す。スケールバーは5mmである。

【図10B】後述の例2による、1μsのパルスの後に5000μsのパルスの順次暴露により生成されたより大きい穿刺を示す。スケールバーは5mmである。

【図11】後述の例2による、暴露のパルス持続時間に対する穿刺の直径の平均値のグラフ図示を示す。エラーバーは観察された穿刺サイズの範囲を示し、PD=パルス持続時間およびPRF=パルス繰り返し周波数である。

【図12A】後述の例2による、治療超音波の方向および集束を示す。治療前のBモード超音波画像誘導による膀胱粘膜の視覚化が示されている。スケールバーは1cmである。

【図12B】後述の例2による、穿刺前の暴露中のBモード超音波画像誘導による膀胱粘膜の視覚化を示す。キャビテーションが、穿刺前に膜面外部に局在的に示されている。

【図12C】後述の例2による、穿刺後の暴露中のBモード超音波画像誘導による膀胱粘膜の視覚化を示す。通路が生成されると、膜を通って流れる気泡を見ることができる。

【図13】実施形態の1つの例による、異常組織膜の治疗方法のフローチャートである。

【図14】実施形態の1つの例による、異常組織膜の診断方法のフローチャートである。

【発明を実施するための形態】

【0011】

超音波機器、治疗方法および診断方法の例を、本明細書に記載する。本明細書に記載されたあらゆる実施形態の例または特徴は、他の実施形態または特徴にまさって望ましいまたは好都合であると必ずしも解釈されるべきではない。本明細書に記載された実施形態の例は、限定することを意味しない。開示された機器および方法のある態様は、広範囲の異なる構成に配置および組み合わせが可能であり、その全てが本明細書内で予想されることが容易に理解される。

【0012】

さらに、図内に示された特定の配置を、限定と見るべきではない。他の実施形態が、多かれ少なかれ与えられた図に示されたそれぞれの構成要素を有するかもしれないことを理解するべきである。さらに、示された構成要素のいくつかを、組み合わせまたは省略してもよい。なお、さらに実施形態の例は、図内に示されない構成要素を有してもよい。

【0013】

本明細書で使用される「約」は、±5%を意味する。

【0014】

本明細書で使用される「組織膜」は、組織または器官を覆い、分離しあおよび/または並べる、または器官内の液体を含む、細胞、細胞組織または結合組織の薄層を意味する。組織膜は、尿管、尿道、心臓組織、膀胱、前立腺、囊胞、腎臓、肝臓、神経、動脈、帆、鞘、陰茎、子宮、腔、肺、脳、鼓膜、弁、および静脈を含むが、それらに限定されないあらゆる組織または器官を覆い、分離または並べるものでありうる。

【0015】

本明細書で使用する「穿刺」は、細胞レベル下の断片内への組織膜または局在組織の破壊の機械的侵食を意味する。穿刺は、単一の穴、一連のより小さい離間した穴または直線状の切開の形態を取ってもよい。穿刺された穴または切開のサイズおよび形状は、焦点または高圧域における超音波の幅に基づき変わりうる。

【0016】

本実施形態は、異常組織膜の診断方法、ならびに組織を通る穴を制御可能に侵食するよう、集束超音波が生成するキャビテーションまたは沸騰気泡を用いて組織膜の穿刺を非侵襲的に実行する集束超音波機器および治療方法を、有益に提供する。1つの態様で、本發

10

20

30

40

50

明は、処置面を有し、複数の電気的に絶縁された区画を備える治療トランステューサと、治療トランステューサの処置面内に治療開口部を画成する、少なくとも1つの凹面音響レンズと、治療トランステューサの処置面、または少なくとも1つの凹面音響レンズのどちらかにより画成された画像化開口部と、治療開口部の中央軸と軸方向に整列した超音波画像化プローブを備える超音波機器を提供する。

【0017】

ここで図1～7を参照すると、超音波機器100が、処置面110を有する治療トランステューサ105を含んで示されている。治療トランステューサ105は、複数の電気的に絶縁された区画115を有してもよい。治療トランステューサ105の電気的に絶縁された区画115は、それへの電流の印加に応えて超音波放射を発生させるよう構成される。例えば1つの実施形態では、電気的に絶縁された区画は圧電セラミック素材であってもよく、図6C～図6Fに示されたように、電気的に絶縁された区画115のそれぞれの前面および背面に接続された電線116を介して電流を供給してもよい。種々の他の実施形態では、電気的に絶縁された区画115に使用される有効なトランステューサ素材は、他の実現性の中でも圧電セラミック、圧電セラミック合成物、および／または水晶を含んでもよい。

10

【0018】

超音波機器100はまた、治療トランステューサ105の処置面110内に治療開口部121を画成する、少なくとも1つの凹面音響レンズ120を有してもよい。図1～図6Hに示された1つの実施形態では、単一の凹面音響レンズ120を設けてもよい。単一の音響レンズ120は、望ましくは、治療トランステューサ105の処置面110と同一の広がりを持つサイズである。この配置は、治療トランステューサ105の電気的に絶縁された区画115の作動領域全体を有益に使用し、従って非常に効率的である。この配置はまた、好都合なことに超音波機器100が胎児または乳児の治療を補助しうるより小さい治療ウィンドウと超音波の焦点125を保持することを可能にする。この実施形態では、単一の音響レンズ120は、複数の扇形域122を有してもよく、それぞれの扇形域122は曲率半径を有してもよい。例えば、長径がトランステューサ105の焦点125の方向に整列されるように、音響レンズ120のそれぞれの扇形域122の湾曲を、凹面楕円形の輪郭により画成してもよい。楕円形の輪郭の長径および短径のそれぞれの長さを、与えられた電気的に絶縁された区画115により生成された超音波をトランステューサ105の焦点125に集束しうるよう計算してもよい。音響レンズ120の扇形域122の曲率半径は、治療トランステューサ105の電気的に絶縁された区画115により生成された超音波の集束の補助をしうる。1つの実施形態では、音響レンズ120の複数の扇形域122のそれぞれの曲率半径は、音響レンズ120自身の曲率半径より小さくてもよい。さらなる実施形態で、音響レンズ120の複数の扇形域122のそれぞれの曲率半径は、同一であってもよい。動作中、音響レンズ120のそれぞれの扇形域122の曲率半径は、焦点125に超音波を向け、そこに超音波を集束してもよい。

20

【0019】

1つの実施形態では、音響レンズ120の扇形域122に対する電気的に絶縁された区画115の1：1の比があるように、治療トランステューサ105の複数の電気的に絶縁された区画115のそれぞれを、単一の音響レンズ120の複数の扇形域122のうちの1つに連結してもよい。電気的に絶縁された区画115を、例えば他の可能性の中でも接着剤126により、音響レンズ120の扇形域122に連結してもよい。1つの実施形態では、治療トランステューサ105のそれぞれの電気的に絶縁された区画115は、音響レンズ120のそれぞれの扇形域122の占有面積と実質的に合致する形状の平坦な圧電セラミック素材であってもよい。種々の実施形態では、音響レンズ120の複数の扇形域122は、4個の扇形域から100個の扇形域の間であってもよい。種々の他の実施形態では、それぞれの電気的に絶縁された区画115が音響レンズ120の与えられた扇形域に対して同一の占有面積を保持するように、それぞれの区画115を複数の電気的に絶縁された小区画にさらに分割してもよい。この形態で、電気的に絶縁された区画115は、

30

40

50

焦点 125 を調整するさらなるコントロールを操作者に提供するフェーズドアレイを備えてもよい。音響レンズ 120 の扇形域 122 の数が増加するにつれ、焦点 125 をより対称的にする能力もまた増加する。望ましい実施形態は、10 から 12 の扇形域 122 を持つ音響レンズ 120 を有し、この配置は、電気的に絶縁された区画 115 のそれぞれに電力を効率的に配達することを可能にする一方で、同時に必要な振幅の超音波をそれぞれの電気的に絶縁された区画 115 に提供する。1 つの実施形態では、音響レンズ 120 の複数の扇形域 122 のそれぞれは、超音波を焦点 125 に向けるよう構成される。例えば動作時には、電気的に絶縁された区画 115 内で生成された超音波は、接着剤層 126 を通り、音響レンズ 120 を通って治療トランステューサ 105 外へ、焦点 125 へ移動してもよい。1 つの実施形態では、焦点 125 は治療開口部 121 の中央軸 127 にあってもよく、焦点 125 は治療開口部 121 の中心から約 1 cm から約 18 cm の範囲であってもよい。

【 0020 】

別の実施形態では、図 7 に示されたように、超音波機器 100 は複数の凹面音響レンズ 122 であってもよく、治療トランステューサ 105 の複数の電気的に絶縁された区画 115 のそれぞれを複数の音響レンズ 122 のうちの 1 つに連結してもよい。1 つの実施形態では、複数の凹面音響レンズ 122 は、4 個の音響レンズから 100 個の音響レンズの間であってもよい。この配置は、処置面 110 の部分 111 が超音波を焦点 125 に向けるように付けられていないので、治療トランステューサ 105 の処置面 110 と実質的に同一の広がりを持つ単一の音響レンズ 122 の配置ほどは効率的でないかもしれない。1 つの実施形態では、治療トランステューサ 105 のそれぞれの電気的に絶縁された区画 115 は、それぞれの凹面音響レンズ 120 の占有面積と実質的に合致する円形の平坦な圧電セラミック素材であってもよい。

【 0021 】

さらに他の実施形態では、治療トランステューサ 105 の複数の電気的に絶縁された区画 115 は、それぞれ曲率半径を有し、ともに单一の音響レンズ 120 を画成してもよい。言い換えれば、セラミック圧電素材は平坦である代わりに湾曲し、それによって音響レンズ 120 を画成してもよい。1 つの実施形態では、治療トランステューサ 105 の複数の電気的に絶縁された区画 115 のそれぞれの曲率半径は、単一の音響レンズ 120 の曲率半径よりも小さくてもよい。1 つの実施形態では、治療トランステューサ 105 の複数の電気的に絶縁された区画 115 は、4 個の区画から 100 個の区画の間であってもよい。種々の他の実施形態では、それぞれの電気的に絶縁された区画 115 を、複数の電気的に絶縁された小区画にさらに分割してもよい。この形態で、電気的に絶縁された区画 115 は、焦点 125 を調整するさらなるコントロールを操作者に提供するフェーズドアレイを備えてもよい。

【 0022 】

超音波機器 100 はまた、治療トランステューサ 105 の処置面 110 または治療開口部 121 と中央軸 127 を共有する凹面音響レンズ 120 のどちらかにより画成された画像化開口部 130 を有してもよい。望ましい実施形態では、画像化開口部 130 を、治療開口部 121 の中央軸 127 と整列してもよい。超音波機器 100 は、治療開口部 121 および画像化プローブ 135 の中央軸 127 と軸方向に整列した超音波画像化プローブ 135 をさらに有してもよい。種々の実施形態では、画像化プローブを、B モード超音波またはカラードッpler を含むドッpler 超音波画像化について構成してもよい。動作時には、画像化プローブ 135 は、組織構造の欠陥の診断を可能にしうる。画像化プローブ 135 は、組織構造の欠陥と治療開口部 121 および超音波焦点 125 の整列、治療中の方向付けられた集束超音波の監視、および組織構造の欠陥を通じて侵食された穴を通る流路内の方向付けられた集束超音波からのキャビテーション気泡の検出をさらに可能にしうる。

【 0023 】

1 つの実施形態では、超音波機器 100 は、治療トランステューサ 105 の処置面 11

10

20

30

40

50

0に連結し、処置面110から伸びる連結ヘッド140をさらに有してもよい。図1～図3に示された1つの実施形態では、連結ヘッド140は治療開口部121の中央軸127の方へ内側に曲がってもよい。1つの実施形態では、連結ヘッド140は、単一の音響レンズ120(図1～図3)または複数の音響レンズ120(図7)に外接してもよい。1つの実施形態では、連結ヘッド140は膜141を有してもよく、液体を音響レンズ120または複数のレンズ120と連結ヘッド140の膜141の間に封入してもよい。別の実施形態では、連結ヘッド140は、固体の平面の円盤であってもよい。1つの実施形態では、平面の円盤の厚さは、約5cm以下であってもよい。1つの実施形態では、連結ヘッドは、可撓性があってもよい。種々の実施形態では、連結ヘッド140を、他の可能性の中でもゴム、ヒドロゲル、または他の固体ゲルのような可撓性のある素材で作成してもよい。使用中、超音波を治療トランスデューサ105の電気的に絶縁された区画115により生成してもよく、超音波は超音波が集束されるようになる音響レンズ120の扇形域122を通って移動し、連結ヘッド140を通り、患者の皮膚を通って組織の欠陥へ移動してもよい。10

【0024】

図1～図3に示されたように、1つの実施形態では、超音波機器100は、治療トランスデューサ105の複数の電気的に絶縁された区画115および画像化プローブ135を少なくとも部分的に取り囲む筐体145を有してもよい。別の実施形態では、トランスデューサ105の電気的に絶縁された区画115から伸びる電気接続部または電線116を、可撓性があるケーブル管路150内に配置してもよい。20

【0025】

別の実施形態では、超音波機器100は、治療トランスデューサ105に電気的に接続された増幅器を有してもよい。さらなる実施形態では、超音波機器100は、増幅器を制御し、異常組織膜の治疗方法に関して後述するように集束超音波に関連するパラメータを変更するよう構成されたコントロールシステムを有してもよい。

【0026】

さらなる実施形態で、超音波機器100は、手で持つて操作できるサイズおよび形状であってもよい。別の実施形態では、超音波機器100を関節アームに連結してもよく、関節アームを操作者により手動で操作してもよく、または関節アームは集束超音波の管理中所定の位置に超音波機器100を保持するコントロールシステムにより自動的に所定位置に移動されてもよい。さらに他の実施形態では、複数の超音波装置100をベルトに連結し、異なる超音波焦点からの複数の組織の穿刺を達成してもよい。30

【0027】

別の態様では、本発明は、超音波機器の連結ヘッドを患者の皮膚に接触して取り付け、患者または患者の胎内の胎児は穿刺の必要がある異常組織膜を有し、超音波機器は処置面を有する治療トランスデューサを備えるステップと、超音波画像化プローブにより組織の画像フィードバックを取得するステップと、少なくとも画像フィードバックに基づき、治療トランスデューサの焦点と組織を整列するステップと、効果的な量の集束超音波を治療トランスデューサにより組織へ向けるステップと、集束超音波により組織内に少なくとも1つの穴または少なくとも1つの直線状切開を穿刺するステップを含む異常組織膜の治疗方法を提供する。40

【0028】

本明細書中に開示されるように、発明者らは、本発明のこの態様の方法が、例えば組織を通る穴を制御可能に侵食するよう、集束超音波が生成するキャビテーションまたは沸騰気泡を用いて穿刺を必要とする患者に組織膜の穿刺を非侵襲的に実行するのに使用可能であることを発見した。超音波エネルギーを、目標に集束し、経皮的に目標に伝達し、局在組織の細胞レベル下の断片への破壊を起こすことが可能である。そのように、結果として生じる穴は単に組織膜の壁内の切開または裂傷ではなく、組織の実質的に円形の区画の除去の結果である。これは、将来の再閉塞の発生を減少する利点を有する。患者の皮膚を通る本発明の精巧に集束したエネルギーは、取り囲む組織を劣化させることなく有益に組織50

内への穿孔を起こすことが可能である。

【0029】

本発明の方法を、欠陥がある組織を通る穴を制御可能に侵食することから利点を得ることが可能な、異常組織膜がある人間の患者のような任意の適切な患者を治療するのに使用可能である。種々の非限定の実施形態では、異常組織膜は、尿管、尿道、心臓組織、膀胱、前立腺、囊胞、腎臓、肝臓、神経、動脈、帆、鞘、陰茎、子宮、腔、肺、脳、鼓膜、食道、気管、腸、胃、洞、弁、および静脈を含むが、それらに限定されない組織内にあってもよい。患者または患者の胎内の胎児は、尿管瘤、先天性心異常、卵巣囊胞、多囊胞性腎疾患、後部尿道弁、閉塞性尿路疾患、後天性または先天性囊胞性腎疾患、腎杯憩室、後天性または先天性尿道狭窄症または尿管狭窄症、先天性囊胞性腺腫様形成異常、または肺内の他の囊胞症病変、脳内のシャントの必要または脳内の脳脊髄液または血液のバイパスの必要、耳のエウスタキオ管内の閉塞、幽門狭窄のような食道、気管、腸または胃の先天性形成異常、顔の洞閉塞、または子宮または腔の先天性または後天性閉塞を含むが、それらに限定されない異常組織膜を伴う疾患有してもよい。10

【0030】

よって、1つの実施形態では、組織は尿管であるかも知れず、患者または患者の胎内の胎児は尿管瘤があるかも知れない。他の実施形態では、組織は心臓組織であるかも知れず、患者または患者の胎内の胎児は先天性心異常があるかも知れない。さらなる実施形態では、組織は卵巣囊胞であるかも知れない。さらに他の実施形態では、組織は後部尿道弁であるかも知れず、患者または患者の胎内の胎児は閉塞性尿路疾患があるかも知れない。なお、さらなる実施形態では、組織は腎囊胞であるかも知れず、患者は後天性または先天性囊胞性腎疾患または腎杯憩室があるかも知れない。追加の実施形態では、組織は尿管または尿道狭窄を有するかも知れず、患者は後天性または先天性尿道狭窄症または尿管狭窄症があるかも知れない。さらなる実施形態では、組織は肺を含むかも知れず、患者は先天性囊胞性腺腫様形成異常または肺の他の囊胞症病変があるかも知れない。別の実施形態では、組織は脳を含むかも知れず、患者はシャントまたは脳脊髄液または血液のバイパスの必要があるかも知れない。さらに他の実施形態では、組織は鼓膜を含むかも知れず、患者は耳のエウスタキオ管に閉塞があるかも知れない。さらなる実施形態では、組織は食道、気管、腸または胃を含むかも知れず、患者は先天性形成異常または幽門狭窄があるかも知れない。さらに他の実施形態では、組織は洞を含むかも知れず、患者は洞閉塞があるかも知れない。追加の実施形態では、組織は子宮または腔を含むかも知れず、患者は子宮または腔の先天性または後天性閉塞があるかも知れない。20

【0031】

本明細書で使用される「異常」組織膜は、後天性または先天性疾患または異常に関連、関与または引き起こされる閉塞、阻害または腫瘍を起こす組織膜構造を意味する。

【0032】

本明細書で使用される「治療する」または「治療」は、異常組織膜を患う個人において以下の1つまたは複数を遂行することを意味する。(a)異常組織膜の重症度の減少、(b)異常組織膜の悪化の抑制、(c)異常組織膜の再発の限定または防止、(d)異常組織膜の全てまたは一部の除去、(e)異常組織膜の全てまたは一部の切開、切断、穿刺、穿孔または貫通。40

【0033】

本明細書で使用される「効果的な量」の集束超音波は、異常組織膜の治療に効果的な超音波の量をいう。効果的な量は、年齢、患者のサイズおよび健康状態、治療する症状の性質および範囲、治療する内科医の推奨に応じて決まり、患者によって変わりうる。本開示の目的については、一般的に治療の集束超音波の量は約1Jから約100,000Jの範囲内であり、望ましくは約100Jから3,000Jの範囲内であり、これは約10秒から30秒の超音波療法に対応する。患者に、異常組織膜の治療または限定に必要とされるだけ多くの量の超音波治療を行うことが可能である。

【0034】

図13は、1つの例の実施形態による治療方法のフローチャートである。図13の方法1300のような例の方法を、操作者またはコントロールシステムにより、および／または超音波機器と通信するまたは超音波機器に配置された他の構成要素により実行してもよい。コントロールシステムは、非一過性のコンピュータ可読な媒体に格納されたプログラム命令、および命令を実行するプロセッサの形態をとってもよい。しかし、コントロールシステムは、ソフトウェア、ハードウェア、および／またはファームウェアを含む他の形態をとってもよい。

【0035】

例の方法を、異常組織膜の治療の一部として実行してもよい。ブロック1305で示されるように、方法1300は、超音波機器の連結ヘッドを患者の皮膚に接触して取り付けることを含む。連結ヘッドを身体のあらゆる位置に取り付けてもよく、そこで連結ヘッドと患者の皮膚の間で密閉を維持してもよく、それを通して超音波を向けてもよい。この身体上の位置は、外部、例えば患者の腹部、背部、四肢または頭蓋であってもよく、または内部、例えば直腸、腔または食道を介してもよい。患者または患者の胎内の胎児は、穿刺の必要がある異常組織膜を有するかもしれない。方法を、前述の超音波機器のあらゆる実施形態を用いて実行してもよい。代わりに治療方法を、治療開口部を画成する単一の一体型凹面トランスデューサ区画を有する治療集束超音波装置を用いて実行してもよく、凹面トランスデューサはそれに加えられた単一の電子信号を有するよう構成される。なお、さらに、治療方法を、超音波焦点の位置および焦点の幅の修正を可能にしうる2Dグリッドの形態のフェーズドアレイを有する超音波装置を用いて実行してもよい。ブロック1310で、操作者は、超音波画像化プローブにより組織の画像フィードバックを取得してもよい。画像フィードバックを、例えば他の可能性の中でもモニタ、コンピュータ、ラップトップ、LCDディスプレイ、またはデジタル画像または電子ファイルを表示可能なあらゆる他の装置を含むディスプレイ装置に表示してもよい。それからブロック1315で、操作者またはコントロールシステムは、少なくとも画像フィードバックに基づき、治療トランスデューサの焦点と組織を整列してもよい。例えば、治療トランスデューサの焦点を示す標識を、ディスプレイ装置上の超音波画像に重ね合わせてもよい。それから標識と組織の所望の領域を整列するため、操作者は、患者に対する治療トランスデューサの角度および／または配置を操作してもよい。代わりに操作者は、集束超音波の短い暴露を行い、画像フィードバックにより視認可能なキャビテーション気泡を少しの間生成し、気泡が組織に明らかに影響することなく正しい位置に位置することを確認してもよい。次にブロック1320で、集束超音波を治療トランスデューサにより組織へ向ける。最後にブロック1325で、集束超音波により、組織内に少なくとも1つの穴または少なくとも1つの直線状切開が穿刺される。集束超音波が生成するキャビテーションまたは沸騰泡によって、組織を通る穴または直線状切開を制御可能に侵食することで、穿刺を達成してもよい。

【0036】

1つの実施形態では、穿刺された穴は、約0.7mmから約3.4mmまでの範囲の直径を有してもよい。種々の実施形態では、穴は単一の侵食された穴であってもよい。別の実施形態では、一連のより小さい穿刺された穴があってもよく、それらは例えば超音波機器の焦点のわずかな再整列、または超音波機器により生成された高圧域によって得られる。なお、さらなる実施形態では、穿刺された穴は切開された直線状切開であってもよい。穴または切開の大きさを、超音波の焦点の幅を変更するための後述の超音波パラメータの変更により制御してもよい。

【0037】

さらなる実施形態で、Bモード超音波画像化またはドップラー超音波画像化のうちの1つまたは複数を用いて、向けられた集束超音波を画像化プローブにより監視してもよい。それから、少なくともBモードまたはドップラー超音波画像化に基づき、侵食された穴を通る流路内の向けられた集束超音波からのキャビテーション気泡を検出してもよい。キャビテーション気泡が検出されると、向けられた集束超音波を停止してもよい。

【0038】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、患者の皮膚と連結ヘッドの間に液体を提供してもよい。それから向けられた集束超音波は、少なくとも液体と患者の皮膚を通って組織、例えば尿管へ移動してもよい。液体は、超音波ゲルの形態をとってもよい。ゲルは患者の皮膚への超音波装置の連結を補助し、超音波に超音波機器の意図された焦点への連続した経路を可能にする。

【0039】

1つの実施形態では、集束超音波を約1秒から約1時間の持続時間で組織に向けてもよい。30分以上の持続時間については、疼痛管理のため患者を麻酔する必要があるかもしれない。

【0040】

別の実施形態では、増幅器に接続されたコントロールシステムを用いて、操作者は超音波パルスの持続時間、超音波パルス繰返し周波数、超音波パルスの時間遅延および治療トランスデューサの作動周波数のうちの1つまたは複数を設定してもよい。別の実施形態では、前述のパラメータを、治療トランスデューサの複数の電気的に絶縁された区画のそれぞれについて独立して設定してもよい。1つの実施形態では、治療トランスデューサの複数の区画間の超音波パルス遅延の変更が、超音波焦点または高圧域の幅を変更可能にしてよい。例えば、治療トランスデューサの電気的に絶縁された区画のそれぞれについての信号を、近接した区画についての信号よりも遅らせててもよい。特に、与えられた絶縁された区画についてのそれぞれの信号を、 $t = m \times n \times T \div N$ によって遅らせててもよく、ここで”T”は超音波周波数の1つのサイクルの期間、”N”は音響レンズ扇形域の総数、”n”は与えられた配置内の1つの絶縁された区画の特定の順序の数、および”m”は整数である。この方法で遅延を設定することにより、パルスは焦面においてより広い領域で建設的に干渉する。もし我々が”m”がより大きな数字であるよう選択すれば、絶縁された区画間の遅延はより大きく、焦点を広げるかもしれない。別の実施形態では、超音波パルスの持続時間を増やすと、穿刺または穴の直径を大きくするかもしれない。さらなる実施形態では、超音波パルス繰り返し周波数を調整して、電気的に絶縁された区画のそれぞれへの音響パワーの等しい供給の維持を補助してもよい。さらに他の実施形態では、全ての他のパラメータが同一のレベルで維持される場合、それからトランスデューサの作動周波数を上げると、より強く超音波を集束し、より小さい穴を生成しうる。種々の実施形態では、超音波パルスの持続時間は、約1μsから約100msの範囲であってもよく、超音波パルス繰り返し周波数は約1Hzから約10kHzの範囲であってもよく、トランスデューサの作動周波数は約0.2MHzから約10MHzの範囲であってもよく、望ましくは約1MHzから3MHzの範囲である。別の実施形態では、向けられる集束超音波は、持続波超音波であってもよい。

【0041】

さらなる実施形態では、向けられる集束超音波は、約30MPaから約120MPaの範囲でありうる正圧、および約4MPaから約20MPaの範囲でありうる負圧を生成してもよい。これらの圧力測定値は水中でなされた超音波測定値に基づき、組織を通したものではない。また、どのように超音波をかけるかによって、正圧および負圧はもっと大きくてよい。例えば、治療効果を得るために必要とされる圧力振幅は、前述したように設定しうる電気パラメータに応じて決まる。

【0042】

さらに他の実施形態では、例えば呼吸または咳嗽による患者の移動、および患者の胎内の胎児の移動を、超音波画像化プローブまたはセンサにより検出してもよい。検出された移動に応え、向けられた集束超音波を、再整列が確認されるまで一時的に停止してもよい。

【0043】

さらに他の態様では、本発明は、超音波機器の連結ヘッドを患者の皮膚に接触して取り付け、超音波機器は、(a)処置面を有し、複数の電気的に絶縁された区画を備える治療トランスデューサと、(b)治療トランスデューサの処置面内に治療開口部を画成する、

10

20

30

40

50

少なくとも 1 つの凹面音響レンズと、(c) 治療トランスデューサの処置面、または少なくとも 1 つの凹面音響レンズのどちらかにより画成された画像化開口部と、(d) 治療開口部の中央軸と軸方向に整列した超音波画像化プローブを備えるステップと、超音波画像化プローブにより組織の画像フィードバックを取得するステップと、患者または患者の胎内の胎児が穿刺の必要がある異常組織膜を有するかどうかを判断するステップを含む、異常組織膜の診断方法を提供する。

【0044】

本明細書中に開示されるように、発明者らは、例えば患者または患者の胎内の胎児が穿刺の必要がある異常組織膜を有するかどうかを判断するのに、本発明のこの態様の方法を使用可能であることを発見した。B モード超音波画像化またはドッパー画像化を画像化プローブにより使用して、患者が示した症状への寄与が疑われる組織の画像を取得してもよい。10

【0045】

本発明の方法を、欠陥がある組織を通る穴を制御可能に侵食することから利点を得るかもしれない、異常組織膜がある人間の患者のような任意の適切な患者を診断するのに使用可能である。種々の非限定の実施形態では、異常組織膜は、尿管、尿道、心臓組織、膀胱、前立腺、嚢胞、腎臓、肝臓、神経、動脈、帆、鞘、陰茎、子宮、腔、肺、脳、鼓膜、弁、および静脈を含むが、それらに限定されない組織内にあってもよい。患者または患者の胎内の胎児は、尿管瘤、先天性心異常、卵巣嚢胞、多嚢胞性腎疾患、後部尿道弁、閉塞性尿路疾患、後天性または先天性嚢胞性腎疾患、腎杯憩室、後天性または先天性尿道狭窄症または尿管狭窄症、先天性嚢胞性腺腫様形成異常、または肺内の他の嚢胞症病変、脳内のシャントの必要または脳内の脳脊髄液または血液のバイパスの必要、耳のエウスタキオ管内の閉塞、幽門狭窄のような食道、気管、腸または胃の先天性形成異常、顔の洞閉塞、または子宮または腔の先天性または後天性閉塞を含むが、それらに限定されない異常組織膜を伴う疾患を有してもよい。20

【0046】

よって 1 つの実施形態では、組織は尿管であるかもしれない、患者または患者の胎内の胎児は尿管瘤があるかもしれない。他の実施形態では、組織は心臓組織であるかもしれない、患者または患者の胎内の胎児は先天性心異常があるかもしれない。さらなる実施形態では、組織は卵巣嚢胞であるかもしれない。さらに他の実施形態では、組織は後部尿道弁であるかもしれない、患者または患者の胎内の胎児は閉塞性尿路疾患があるかもしれない。なお、さらなる実施形態では、組織は腎嚢胞であるかもしれない、患者は後天性または先天性嚢胞性腎疾患または腎杯憩室があるかもしれない。追加の実施形態では、組織は尿管または尿道狭窄を有するかもしれない、患者は後天性または先天性尿道狭窄症または尿管狭窄症があるかもしれない。さらなる実施形態で組織は肺を含むかもしれない、患者は先天性嚢胞性腺腫様形成異常または肺の他の嚢胞症病変があるかもしれない。別の実施形態では、組織は脳を含むかもしれない、患者はシャントまたは脳脊髄液または血液のバイパスの必要があるかもしれない。さらに他の実施形態では、組織は鼓膜を含むかもしれない、患者は耳のエウスタキオ管に閉塞があるかもしれない。さらなる実施形態で組織は食道、気管、腸または胃を含むかもしれない、患者は先天性形成異常または幽門狭窄があるかもしれない。さらに他の実施形態では、組織は洞を含むかもしれない、患者は洞閉塞があるかもしれない。追加の実施形態では、組織は子宮または腔を含むかもしれない、患者は子宮または腔の先天性または後天性障害があるかもしれない。3040

【0047】

例の方法を、異常組織膜の診断の一部として実行してもよい。ブロック 1405 で示されるように、方法 1400 は、超音波機器の連結ヘッドを患者の皮膚に接触して取り付けることを含む。1 つの実施形態では、超音波機器は、(a) 処置面を有し、複数の電気的に絶縁された区画を備える治療トランスデューサ、(b) 治療トランスデューサの処置面内に治療開口部を画成する、少なくとも 1 つの凹面音響レンズ、(c) 治療トランスデューサの処置面、または少なくとも 1 つの凹面音響レンズのどちらかにより画成された画像

化開口部、および(d)治療開口部の中央軸と軸方向に整列した超音波画像化プローブを有してもよい。連結ヘッドを身体のあらゆる位置に取り付けてもよく、そこで連結ヘッドと患者の皮膚の間で密閉を維持してもよく、診断のためそれを通して超音波を向けてもよい。この身体上の位置は、外部、例えば患者の腹部、背部、四肢または頭蓋であってもよく、または内部、例えば直腸、膀胱または食道を介してもよい。方法を、前述の超音波機器のあらゆる実施形態を用いて実行してもよい。ブロック1410で、操作者は、超音波画像化プローブにより組織の画像フィードバックを取得してもよい。画像フィードバックを、例えば他の可能性の中でもモニタ、コンピュータ、ラップトップ、LCDディスプレイ、またはデジタル画像または電子ファイルを表示可能なあらゆる他の装置に表示してもよい。それからブロック1415で、操作者またはコントロールシステムは、患者または患者の胎内の胎児が穿刺の必要がある異常組織膜を有するかどうかを判断してもよい。

10

【0048】

前述の詳細な記載は、添付の図を参照して開示された機器および方法の種々の特徴および機能を述べる。種々の態様および実施形態を本明細書中に開示したが、他の態様および実施形態が当業者には明らかである。本明細書中に開示された種々の態様および実施形態は例示の目的であり、限定を意図するものではなく、適正な範囲および趣旨は後述の請求項によって示される。

例1

【0049】

方法：新鮮なウシの膀胱を使用し、尿管瘤壁の2つのモデルを作成した。第1のものは、粘膜下層内に1～2mLの染色生理食塩水を注入することにより作成したブレブモデルであった。第2のものは、筋層から分離された裸出粘膜細胞膜であった。組織を脱気水槽内に置き、目標層は1MHzの超音波トランスデューサの焦点と整列された。パルス状の集束超音波を加え、壁内に視認可能な穴を作成した。採用したパルス振幅は体外衝撃波碎石で加えられるものと同様の、ピーク正圧 $p_+ = 100 \sim 120 \text{ MPa}$ およびピーク負圧 $17 \sim 20 \text{ MPa}$ であった。パルス持続時間およびパルス繰返し数を、異なった暴露間で変更した。穿刺時間および穿刺サイズを記録した。目標設定および治療フィードバックの方法としての超音波画像化の使用も、また調査した。

20

【0050】

結果：超音波パラメータ、焦点の整列および壁の厚さによって50～300秒の時間で集束超音波が産生した壁の侵食および穿刺（図8）。例えば図8は、ブレブ壁上に集束した180秒の高い強度の超音波の暴露（白の放射線で示される）後、膀胱ブレブ内に生成された穿刺を示す。治療後、染色が穿刺から流れるのが視認可能で、壁を通した特許の伝達の存在を示す。結果として生じる穴の直径は0.5から3mmの間であり、与えられた音響暴露（n=4～6）について高度に一貫していた。焦点ゾーンの外側で、明らかな壁の損傷はなかった。キャビテーションは、エコー輝度が高い領域としての焦点ゾーン内のBモード超音波画像化で視覚化され、侵食の範囲について正確な目標設定を提供する。

30

【0051】

結論：集束超音波が誘発したキャビテーションは、尿管瘤の治療のために内視鏡的に生成されたものと同様の正確な穿刺を、内側膀胱壁内に生成可能である。結果は、Bモード超音波画像化が処置の誘導に使用可能であることを示唆する。

40

例2

【0052】

本例で、超音波画像誘導下で組織破碎を用いて機械的穿刺を生成する実行可能性を、尿管瘤壁についての組織モデルを用いて評価した。

【0053】

素材および方法：新鮮な切除されたウシの膀胱組織を用いて、尿管瘤壁モデルを開発した。膀胱を採取し、使用（切除から12時間未満）まで脱気リン酸緩衝食塩水内で保持した。膀胱を、5×5cmの区分に分化した。下層の筋および外膜から粘膜層および粘膜下層を裸出し、厚さ0.5～1mmの膜を作成した。粘膜の膜を、染色生理食塩水を包含

50

するポリプロピレンチャンバの円形開口部を覆って取り付けた。膜がサンプル自身の重量を別として膜へ張力を加えることなくチャンバ内の液体を密閉するよう、膜を容器周辺にバンドで固定した。染色生理食塩水が細胞膜内の穿刺穴から流れるのが観察可能なとき、このモデルは穿刺の判断のエンドポイントをもたらした。

【 0 0 5 4 】

実験室内に構成された特注超音波治療システムを、集束超音波エネルギーをサンプルに伝達するのに使用した。治療トランスデューサは、1 M H z の 1 4 . 7 c m 直径の 7 個の要素のアレイであった。トランスデューサのそれぞれの構成要素にプラスチックレンズを通して集束し、全てのレンズは 1 4 c m の曲率半径で集束した。トランスデューサを、1 0 m s までの高振幅パルス持続時間で出力するよう変更された高周波クラス D 増幅器により電気的に駆動した。増幅器の出力を、超音波パルス持続時間（ “ P D ” ）、パルス繰返し数（ “ P R F ” ）、およびトランスデューサ作動周波数を規定した電子タイミングボードにより制御した。10

【 0 0 5 5 】

トランスデューサの 3 次元の圧力出力を、カプセルハイドロホン (H G L - 0 0 8 5 , O n d a C o r p o r a t i o n , S u n n y v a l e , C A) で、低圧振幅で非線形の音響シミュレーションで記録された音響ホログラフィにより、脱気水槽内の無音場の状態で得た。焦点圧力を、光ファイバプローブハイドロホン (F O P H 2 0 0 0 , R P A c o u s t i c s , S t u t t g a r t , G e r m a n y) での測定により確認した。直線状の - 6 d B の焦点圧力ビーム幅は、音響軸を横に 2 . 0 m m × 音響軸に沿って 1 3 . 6 m m であった。この実験で加えられた超音波パルスの焦点ピーク正圧は 1 0 0 ~ 1 2 0 M P a であり、ピーク負圧は 1 7 ~ 2 0 M P a であった。実験で 1 ~ 5 0 0 0 サイクル持続時間のパルスが使用され、それぞれのケースで負荷サイクルを 0 . 5 % から 0 . 6 % に固定するようパルス繰返し数が選択された。対応して、暴露の時間平均の空間ピーク強度は、1 4 5 ~ 1 9 0 W / c m ² であった。20

【 0 0 5 6 】

調査超音波画像化エンジン (V - 1 , V e r a s o n i c s I n c . , R e d m o n d , W A) と 5 M H z で作動された直線状アレイプローブ (L 7 - 4 , P h i l i p s H e a l t h c a r e , A n d o v e r , M A) を使用して、実験のサブセットの暴露前、暴露中および暴露後に治療領域を視覚化した。治療超音波パルスからの音響および電気の干渉を避けるために画像が同期されるよう、治療システムにより画像化を作動した。治療出力の低い負荷時間率 (1 %) のため、超音波撮像装置のフレームレートを、治療中 1 秒あたり 1 0 フレーム以上に維持可能であった。30

【 0 0 5 7 】

サンプルを、治療および画像化トランスデューサとともに脱気濾過水槽内に置いた (図 9)。例えば、図 9 は暴露中のサンプルと治療および画像化トランスデューサの実験的整列を示す。サンプルは、染色生理食塩水のチャンバを覆って密閉され、それを治療トランスデューサの焦点と整列するため、3 軸モータ位置決め装置 (V e l m e x I n c . , B l o o m f i e l d , N Y) に取り付けられて示されている。穿刺前および穿刺後のサンプルのキャビテーション活動を観察するよう、画像化プローブが焦面の斜めの角度に位置決めされた。水中の焦点の位置を確認するのに、整列レーザが使用された。次に膜が、組織を治療トランスデューサの焦点と整列する 3 軸モータ付位置決め装置により移動された。それから、膜上のキャビテーションの視覚化により整列を確認するため、短い 1 秒の暴露を使用した。治療領域の観察のため、画像化プローブを治療焦点の平面で水槽内の整列軸から外した。デジタルカメラ (S 8 0 0 0 , N i k o n U S A , M e l v i l l e , N Y) を使用して、それぞれの暴露のビデオを記録した。40

【 0 0 5 8 】

膜を、超音波治療パルスパラメータのセットのもとで、膜を通る穿刺が視覚的に観察されるまで曝露した。一部のケースで穿刺が誤って確認され、治療が終わったとき染色が膜を通って流れるのが視覚化されなかった。これらのケースで、膜は、肯定的な結果が得ら50

れる総治療時間が最高 300 秒まで、さらに治療された。治療後、穿刺を撮影および測定し、一方でなお水槽外の容器に付けておいた。

【0059】

結果：サンプル壁上の治療トランスデューサの焦点で、超音波暴露中に局在的なキャビテーション気泡群が観察された。3つの異なる音響パラメータセットを用いて、サンプル内で穿刺を達成した。治療が終了されると青色の染色が膜を通って流れるのが視認可能で、交通が形成されたことを示した。穿刺の直径は、サンプル ($n = 8 \sim 16$ の穿刺) の厚さが異なっても、暴露パラメータの与えられたセットについて一貫していた（図 10 A ~ 図 10 B、図 11）。例えば、図 10 A は短いパルス持続時間 ($2 \mu s$) の超音波の暴露によりサンプル膀胱壁膜に作られた 6 つの穿刺を示し（スケールバーは 5 mm）、一方で図 10 B は $1 \mu s$ のパルスの後に $5000 \mu s$ のパルスの順次暴露により生成されたより大きい穿刺を示す（スケールバーは 5 mm）。次に図 11 は、暴露のパルス持続時間に対する穿刺の直径の平均値のグラフ図示を示し、エラーバーは観察された穿刺サイズの範囲を示す（ $P D =$ パルス持続時間および $P RF =$ パルス繰り返し周波数）。穿刺の直径は、 $P RF = 3000 Hz$ で伝達された短い $2 \mu s$ の $P D$ で最小であった ($0.8 \pm 0.1 mm$, 平均値 - 標準偏差)。穿刺の直径は、 $P RF = 1000 Hz$ で伝達された $P D = 5 \mu s$ で明らかにより大きかった ($1.2 \pm 0.2 mm$, $P < 0.001$)。穿刺を達成するのに必要な暴露時間は、膜の厚さにより変化したが、これらの 2 つのパラメータセット間 (151 ± 63 秒、 $P D = 2 \mu s$ 対 131 ± 64 秒、 $P D = 5 \mu s$) で明らかに異なりはしなかった。

10

【0060】

低い $P RF$ で加えられたもっと長い $P D$ を用いた暴露は、300 秒の時間窓内で完全な穿刺を形成しなかった。しかし、小さい穿刺が形成されると、そのようなパルスは効果的に穿孔直径を拡張した。この結果は、まず高い $P RF$ ($5000 Hz$) で短い $P D$ ($1 \mu s$) を用い、それから同一の位置に $P RF = 1 Hz$ で $P D = 5000 \mu s$ のパルスを伝達することにより示され、これは穿刺を $2.8 \pm 0.4 mm$ の最終的な大きさに拡張した。

20

【0061】

超音波 B モード画像は、焦点におけるエコー源性領域としてキャビテーションの存在を示した（図 12 A ~ 図 12 C）。例えば、図 12 A は治療超音波の方向および集束を示し、治療前の B モード超音波画像誘導による膀胱粘膜の視覚化が示されている（スケールバーは 1 cm）。穿刺前、キャビテーションは膜面近位（トランスデューサ側）に限定された。それからキャビテーションは、穿刺前に膜面外部に局在的に示されている。特に図 12 B は、穿刺前の暴露中の B モード超音波画像誘導による膀胱粘膜の視覚化を示す。最後に、キャビテーションは視覚化されて膜内に侵入し、最終的に膜を通して表面の遠位の液腔内に細い噴出口を形成した。この現象は図 12 C に示され、これは穿刺後の暴露中の B モード超音波画像誘導による膀胱粘膜の視覚化を示す。組織破碎で治療されたバルク組織で明らかなように、治療後、穿刺は膜内の低エコーの領域として視認可能ではなかった。しかし、図 12 C に示されたように、通路が生成されると、膜を通して流れれる気泡を見ることができた。

30

【0062】

検討：尿管瘤治療の現在の方法は、最小侵襲的な内視鏡の穿刺および開腹手術を含む。この研究は、集束超音波を用いて超音波画像誘導下で尿管瘤内に穿刺を生成する可能性がある非侵襲的な方法を確認した。理想的には、診断超音波撮像装置のサイズの手で持って操作できるトランスデューサを用いたオフィスベースの処置として、全身麻酔なしに治療が提供されるであろう。しかし、現在の実験の暴露時間の 2 から 3 分は、麻酔を避けるために望ましい時間より長いかもしれない。穿刺の時間は、サンプル間で明らかに変化した。おそらく膜の厚さ、張力、および曲率のようなサンプルの特性のばらつきが、この研究で注意深くコントロールされていなかったからである。テストした範囲外の音響パラメータを用いて、もっと短い時間で穿刺を達成可能かもしれない。そのような処置間に経験した痛みのレベルはわかつておらず、注意深く評価し、適切な

40

50

レベルの鎮静を判断しなければならない。

【 0 0 6 3 】

見出された治療時間は、膀胱壁が、組織破碎で柔らかい実質の組織を切断するのに必要とされるよりも崩壊するのにはるかに多い音響量を必要とする事を示す。しかし、使用されたモデルがどれほどうまく本物の尿管瘤壁の機械的特性を模倣しているかは明らかでない。組織の弾性にかかわらず、制御可能なサイズおよび位置で穿孔は確実に達成された。穿刺サイズを変更する柔軟性が、臨床医が個人の治療について技術を最適化するのを可能にするかもしれない。

【 0 0 6 4 】

受け入れられた標準の他に、現在減圧に使用されるいくつかの技術がある。減圧は、3 F ぐらいの小さな単一の穿刺、または2から3 mmの横断した切開で達成される。遡及的分析は、結果で穿刺技術の間に相関を示すものを見出さなかった。しかし、最近の研究は、別の穿刺パターンが単純な単一の切開を上回って膀胱尿管逆流のリスクを減少しうることを示唆する。モデルおよび治療システムの両方の将来の改良が、臨床的パラメータのよりよい評価を助けるであろう。

10

【 0 0 6 5 】

結果はまた、超音波画像化が治療の正確な位置および穿刺の検出について操作者にフィードバックを提供しうることを示唆する。尿管瘤の両側でキャビテーションが観察される状態で治療が行われたとき、穿孔を検出することが可能であった。液体と組織の境界面でキャビテーション群が形成される傾向があり、これはおそらく音響放射線の力で膜内に優先的に押される泡から生じる。Bモード画像で観察されたように、穿刺でこの力は泡が穴を通って流れる状態を起こす。しかし、治療後のBモード超音波検査では穴は直接視認可能ではなかった。カラードップラー超音波が、治療後に生成された流路の情報の提供においてBモード画像化フィードバックを補完し、より正確なエンドポイントの判断を補助するかもしれない。新生児手術に加え、他の適用は胎内の尿管瘤の管理であるかもしれない。

20

【 0 0 6 6 】

結論：パルス集束超音波は、尿管瘤壁の組織モデルである裸出した膀胱粘膜内に機械的穿孔を生成可能である。穿刺直径は反復可能であり、超音波暴露パラメータにより制御可能であった。超音波画像化は、リアルタイムの目標設定および穿刺を確認するための視覚化を可能にした。これらの結果は、尿管瘤の穿刺の非侵襲的な方法として組織破碎が実行可能であることを示す。

30

【図1】

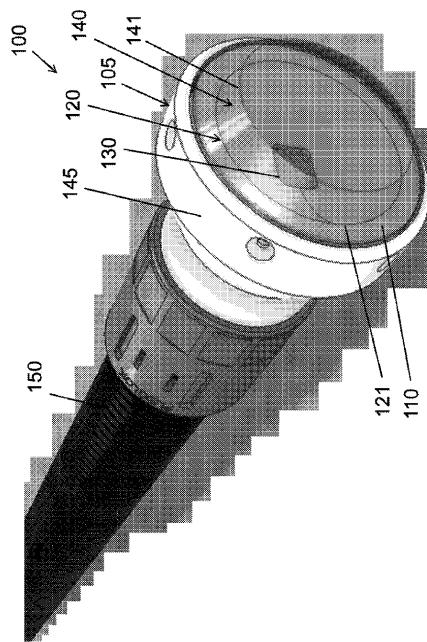


Figure 1

【図2】

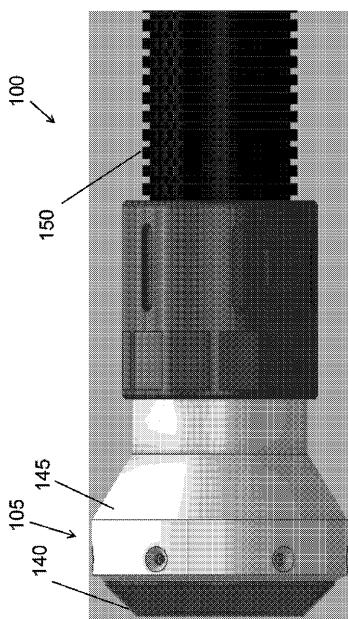


Figure 2

【図3】

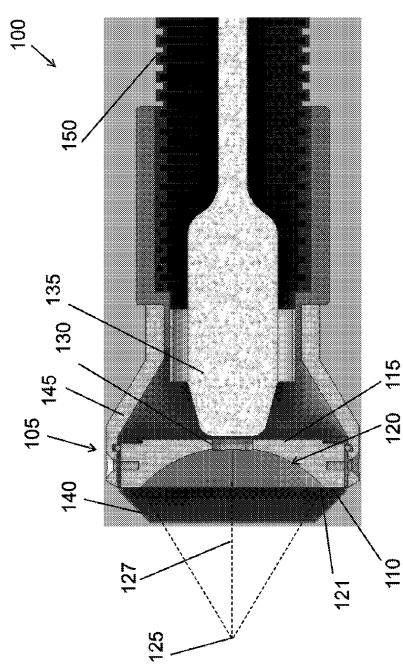


Figure 3

【図4】

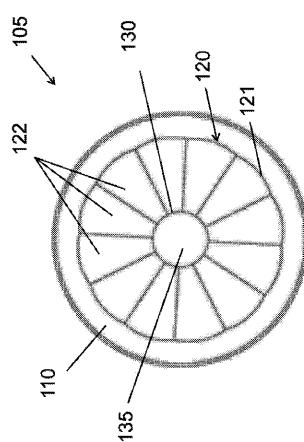
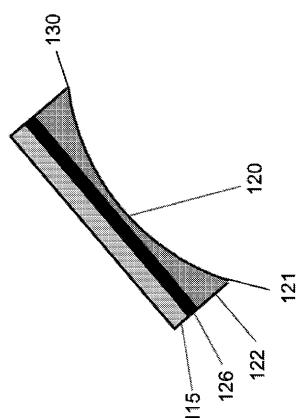
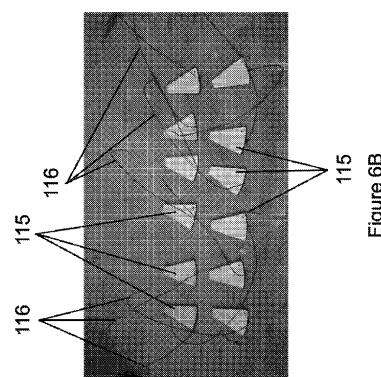


Figure 4

【 四 5 】



【図6B】



【図 6 A】

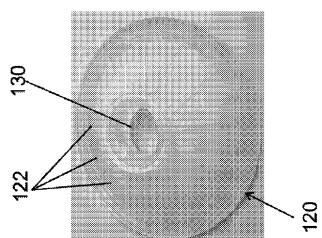


Figure 5

Figure 6A

【図6C】

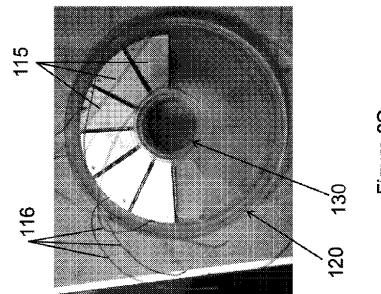


Figure 6C

【図 6 D】

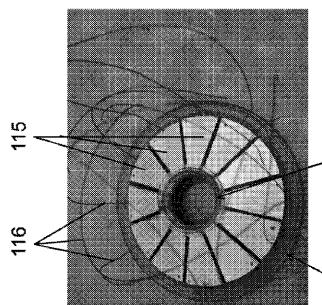


Figure 6D

【図 6 F】

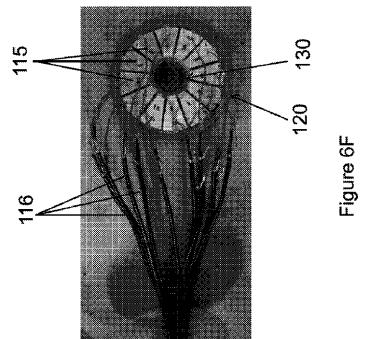


Figure 6F

【図 6 E】

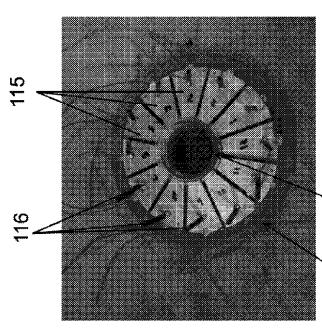


Figure 6E

【図 6 G】

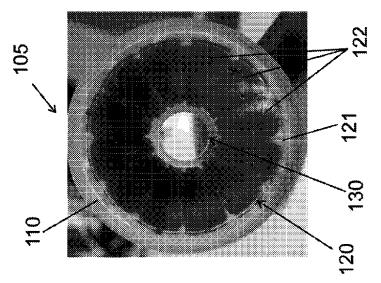


Figure 6G

【図 6 H】

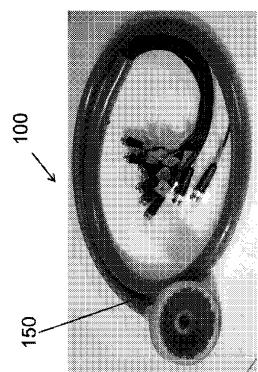


Figure 6H

【図 7】

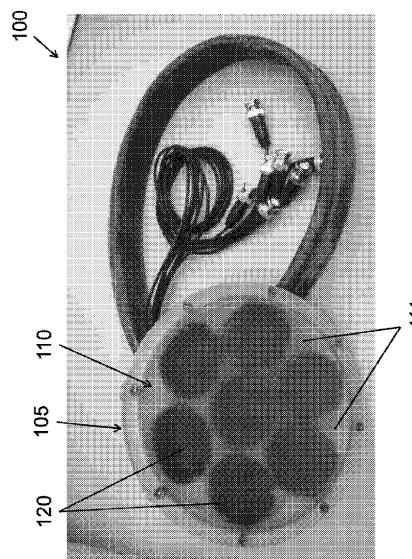
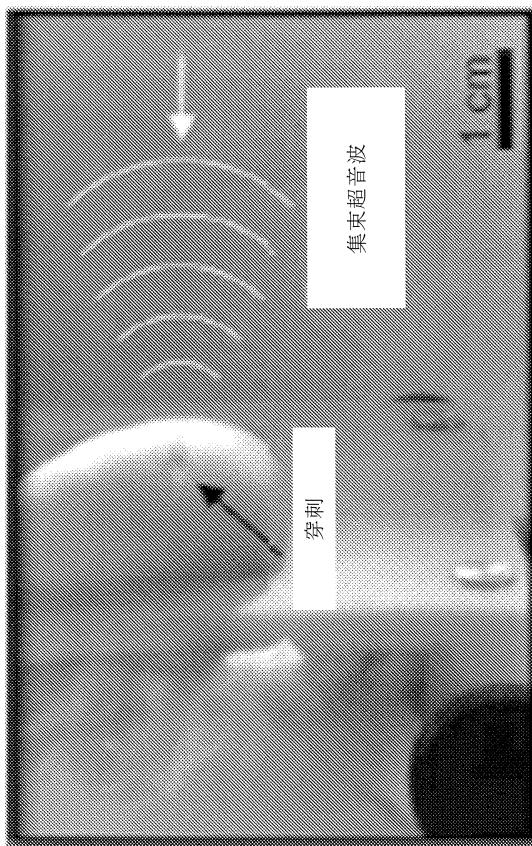
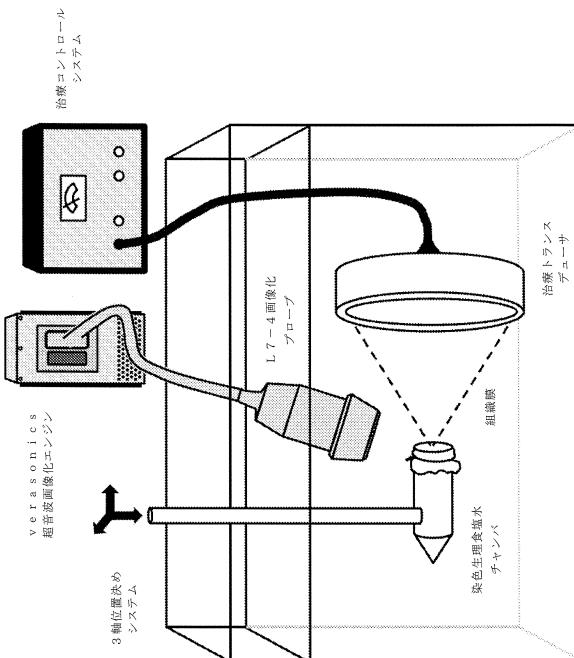


Figure 7

【図 8】



【図 9】



【図 10A - 10B】

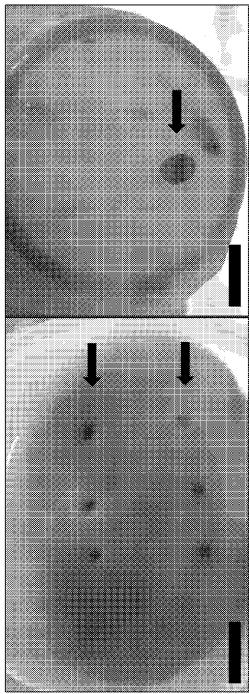
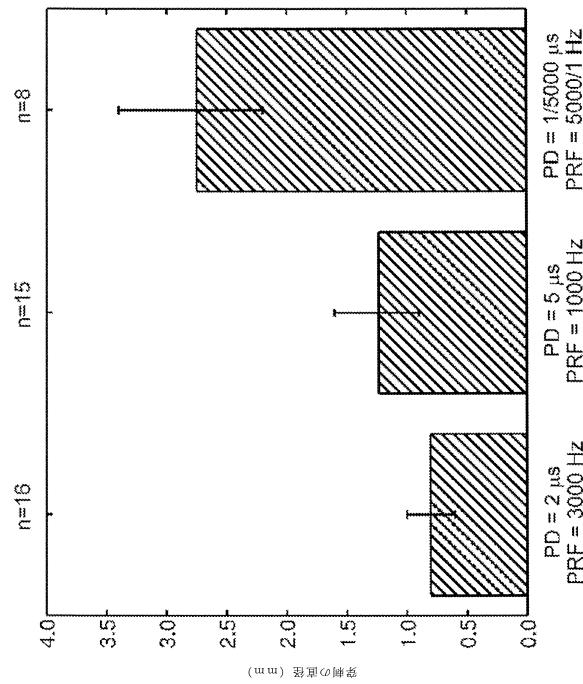


Figure 10A

Figure 10B

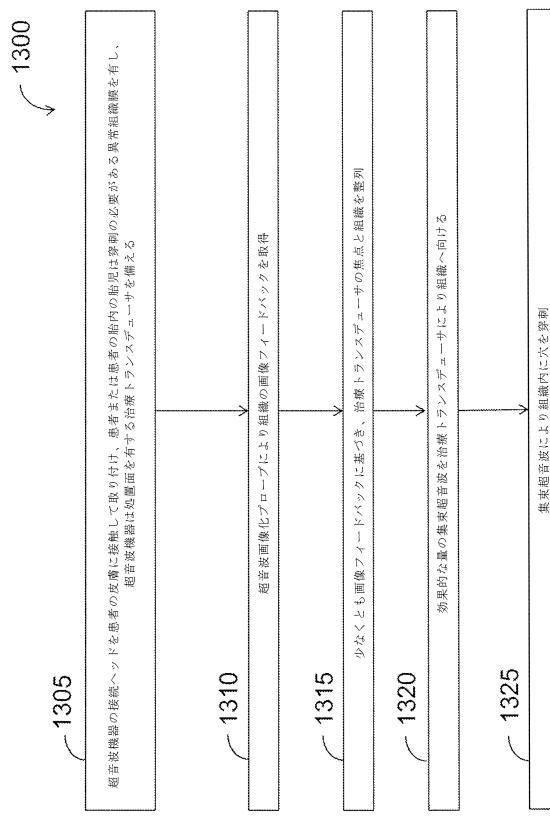
【図 11】



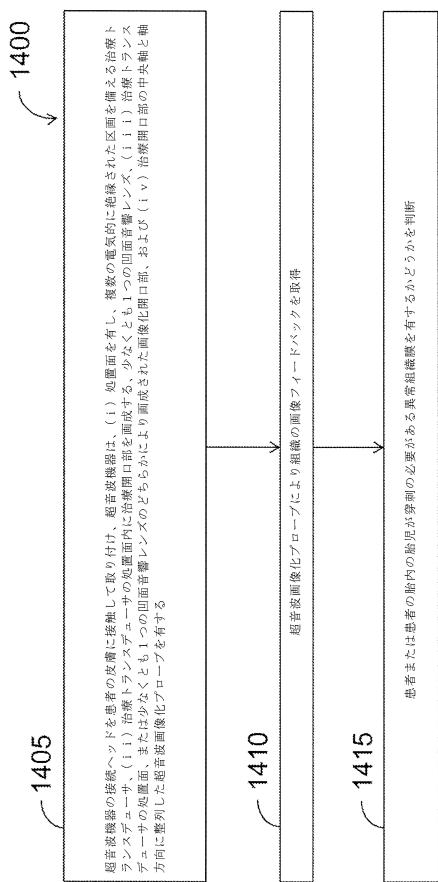
【図 12】



【図 13】



【図14】



フロントページの続き

(73)特許権者 306018457

ザ・トラスティーズ・オブ・コロンビア・ユニバーシティ・イン・ザ・シティ・オブ・ニューヨーク
アメリカ合衆国、ニューヨーク州 10027、ニューヨーク、ウェスト 116番 ストリート
535、ロー メモリアル ライブラリ 412

(74)代理人 100114775

弁理士 高岡 亮一

(74)代理人 100121511

弁理士 小田 直

(74)代理人 100202751

弁理士 岩堀 明代

(74)代理人 100191086

弁理士 高橋 香元

(72)発明者 マックスウェル, アダム

アメリカ合衆国、ワシントン州 98105, シアトル, スイート 500, 4311 11番
アベニュー エヌイー, フォー コマーシャリゼーション, ユニバーシティー オブ ワシントン
スルー イツ センター内

(72)発明者 ヘシ, ライアン

アメリカ合衆国、ワシントン州 98105, シアトル, スイート 500, 4311 11番
アベニュー エヌイー, フォー コマーシャリゼーション, ユニバーシティー オブ ワシントン
スルー イツ センター内

(72)発明者 レンドヴィー, トーマス

アメリカ合衆国、ワシントン州 98105, シアトル, スイート 500, 4311 11番
アベニュー エヌイー, フォー コマーシャリゼーション, ユニバーシティー オブ ワシントン
スルー イツ センター内

(72)発明者 カザーレ, パスクアーレ

アメリカ合衆国、ニューヨーク州 10027, ニューヨーク, 535 ウエスト 116番 ストリート, 412 ロー メモリアル ライブラリー, イン ザ シティ オブ ニューヨーク
ザ トラスティーズ オブ コロンビア ユニバーシティー内

(72)発明者 バイリー, ミシェル

アメリカ合衆国、ワシントン州 98105, シアトル, スイート 500, 4311 11番
アベニュー エヌイー, フォー コマーシャリゼーション, ユニバーシティー オブ ワシントン
スルー イツ センター内

審査官 木村 立人

(56)参考文献 特開昭62-258658(JP,A)

特開平6-319746(JP,A)

特開2001-137256(JP,A)

米国特許第3958559(US,A)

米国特許第5065761(US,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61B 8/00 8/15

A61B 17/00

A61N 7/00 7/02