

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4921795号
(P4921795)

(45) 発行日 平成24年4月25日 (2012. 4. 25)

(24) 登録日 平成24年2月10日 (2012. 2. 10)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 M 37/00 (2006. 01)

A 6 1 M 37/00

A 6 1 B 8/00 (2006. 01)

A 6 1 B 8/00

A 6 1 K 51/00 (2006. 01)

A 6 1 K 49/02

A

A 6 1 K 49/00 (2006. 01)

A 6 1 K 49/00

C

A 6 1 K 49/04 (2006. 01)

A 6 1 K 49/04

A

請求項の数 16 (全 12 頁)

(21) 出願番号 特願2006-1822 (P2006-1822)
 (22) 出願日 平成18年1月6日 (2006. 1. 6)
 (65) 公開番号 特開2007-181568 (P2007-181568A)
 (43) 公開日 平成19年7月19日 (2007. 7. 19)
 審査請求日 平成20年12月26日 (2008. 12. 26)

(73) 特許権者 000003078
 株式会社東芝
 東京都港区芝浦一丁目1番1号
 (73) 特許権者 594164542
 東芝メディカルシステムズ株式会社
 栃木県大田原市下石上1385番地
 (74) 代理人 100091351
 弁理士 河野 哲
 (74) 代理人 100088683
 弁理士 中村 誠
 (74) 代理人 100108855
 弁理士 蔵田 昌俊
 (74) 代理人 100075672
 弁理士 峰 隆司

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 超音波薬剤導入装置及び医用画像診断装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

被検体に低周波の超音波を付加する低周波加圧部と、

前記被検体のターゲット領域に高周波の超音波を付加する高周波加圧部と、

前記被検体への前記低周波の超音波の付加タイミングと前記被検体への前記高周波の超音波の付加タイミングとを調整し、前記高周波の超音波の付加を前記低周波の超音波による圧力が正圧のときに行うタイミング調整部と、

を具備し、

前記ターゲット領域に対する前記低周波の超音波と前記高周波の超音波との付加により前記ターゲット領域に薬剤を導入することを特徴とする超音波薬剤導入装置。

【請求項 2】

広帯域又は複数の周波数の超音波を被検体に付加することを可能とする超音波加圧部と、

前記被検体への前記低周波の超音波の付加タイミングと前記被検体への前記高周波の超音波の付加タイミングとを調整し、前記高周波の超音波の付加を前記低周波の超音波による圧力が正圧のときに行うタイミング調整部と、

を具備し、

前記ターゲット領域に対する前記低周波の超音波と前記高周波の超音波との付加により前記ターゲット領域に薬剤を導入することを特徴とする超音波薬剤導入装置。

【請求項 3】

10

20

前記タイミング調整部は、前記低周波の超音波による圧力が所定の正圧値以上になったときに前記高周波の超音波を付加することを特徴とする請求項 1 又は 2 記載の超音波薬剤導入装置。

【請求項 4】

前記タイミング調整部は、前記低周波の超音波による圧力が 1 . 0 5 気圧以上の正圧になったときに前記高周波の超音波を付加することを特徴とする請求項 3 記載の超音波薬剤導入装置。

【請求項 5】

前記低周波の超音波は、数 k H z を有することを特徴とする請求項 1 又は 2 記載の超音波薬剤導入装置。

【請求項 6】

前記低周波加圧部は、前記低周波の超音波を前記被検体の広領域に付加する非集束タイプの低周波振動子を有することを特徴とする請求項 1 記載の超音波薬剤導入装置。

【請求項 7】

前記高周波の超音波は、数百 k H z 乃至数 M H z を有することを特徴とする請求項 1 又は 2 記載の超音波薬剤導入装置。

【請求項 8】

前記高周波加圧部は、前記高周波の超音波を集束して前記被検体に付加する集束タイプの高周波振動子を有することを特徴とする請求項 1 記載の超音波薬剤導入装置。

【請求項 9】

前記高周波振動子は、球面片の形状を有することを特徴とする請求項 8 記載の超音波薬剤導入装置。

【請求項 10】

前記超音波加圧部は、被検体に低周波の超音波を付加すると共に、前記被検体のターゲット領域に高周波の超音波を付加することを特徴とする請求項 2 記載の超音波薬剤導入装置。

【請求項 11】

前記超音波加圧部は、前記被検体に前記低周波の超音波を非集束で付加すると共に、前記被検体のターゲット領域に前記高周波の超音波を集束して付加することを特徴とする請求項 2 記載の超音波薬剤導入装置。

【請求項 12】

前記超音波加圧部は、多周波で振動可能な複合振動子を有することを特徴とする請求項 1 1 記載の超音波薬剤導入装置。

【請求項 13】

前記超音波加圧部は、前記低周波の駆動信号の波形の正サイクル期間に前記高周波の駆動信号の波形を重畳し、当該重畳された前記駆動信号を前記複合振動子に供給することを特徴とする請求項 1 2 記載の超音波薬剤導入装置。

【請求項 14】

請求項 1 乃至 1 3 のうちいずれか 1 項記載の超音波薬剤導入装置を備えたことを特徴とする医用画像診断装置。

【請求項 15】

P E T、M R I 又は X 線 C T を有することを特徴とする請求項 1 4 記載の医用画像診断装置。

【請求項 16】

少なくとも前記ターゲット領域に対する前記低周波の超音波の付加の位置決めと、前記ターゲット領域に対する前記高周波の超音波の付加の位置決めと、前記ターゲット領域への前記薬剤の導入状況とを確認するための前記被検体の医用画像を表示することを特徴とする請求項 1 4 記載の医用画像診断装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

20

30

40

50

【 0 0 0 1 】

本発明は、患者等の被検体に超音波を照射して遺伝子やタンパク質等の薬剤類を細胞内／核内に導入する超音波薬剤導入装置及び超音波薬剤導入装置を用いた医用画像診断装置に関する。

【 背景技術 】

【 0 0 0 2 】

近年、治療の分野において、MIT (Minimally Invasive Treatment: 最少侵襲治療) や、遺伝子治療・再生医療といった超早期での根本的な治療を可能にする治療法が医療の各分野で注目を浴びている。例えば、虚血性脳・心疾患といった動脈硬化症や血栓に起因する疾患は、再発率の高さが大きな問題となっている。さらには日本でも近年の食生活の欧米化から高脂血症患者が増加している。このため、局所再発を抑制したり、完全に梗塞を起こした組織に新たに血管を新生させることで虚血症状を改善する遺伝子導入療法が注目されている。

10

【 0 0 0 3 】

この血管新生因子は、例えば糖尿病性の四肢虚血・壊死疾患に対して血管の新生を促して治療を行う遺伝子治療が実際に欧米において実施されており、効果を上げている。又、その相反する機能を有する血管新生抑制因子は、代謝の活発な腫瘍細胞が血管新生を要求するシグナルを出し、増殖していくことが知られている。このような血管新生抑制因子は、血管新生因子の導入により栄養血管の新生を抑制し、腫瘍の増殖を抑制することが可能である。

20

【 0 0 0 4 】

遺伝子治療は、その導入効率の高さから毒性を抑制したレトロウイルスに標的遺伝子を組み込み、感染により目的細胞の遺伝子に導入を行う方法などのウィルスベクタを利用した方法が主流である。ところが、近年、欧米において遺伝子治療時にウィルス自体の毒性による死者が出たため、これらウィルスの遺伝子導入への利用に対して国内外とも慎重論が出てきている。このような現状を鑑みて他の遺伝子導入法も検討が進んできている。

【 0 0 0 5 】

非ウィルスベクタ法としては、例えばリポソーム等を用いた化学的手法、マイクロインジェクション・遺伝子銃・エレクトロポレーション・レーザ等を用いた導入手法がある。又、新しい導入手法の一つとして超音波によるsonoporation現象を応用した超音波遺伝子導入技術が近年注目を浴びている。

30

【 0 0 0 6 】

この超音波遺伝子導入技術による方法は、画像診断に使用される超音波造影剤（気泡）が超音波の照射により崩壊する際にマイクロジェットを発生し、細胞膜に一過性の孔を生成する現象（sonoporation現象）を利用したもので、この孔から直接遺伝子やタンパク質等を細胞内／核内に導入する。

本来、超音波の連続照射によりキャビテーションとよばれる微小気泡が発生し、これによっても同様の現象が起こる。超音波遺伝子導入技術による方法は、より効率を高めるために人為的に気泡（造影剤）を注入し、その併用により導入効率を高める手法が一般的に知られるようになってきている。この超音波遺伝子導入技術による方法は、例えば特許文献1乃至特許文献4、非特許文献1乃至非特許文献3に開示されている。

40

【 0 0 0 7 】

超音波遺伝子導入技術は、組織の血流動態やperfusion等を超音波診断画像上で観察する際に用いられる既に診断用造影剤として治験認可を受けたLevovistや未だ国内未承認であるがOptison等の超音波造影剤との併用により、薬剤導入効果をエンハンスするもので、薬剤の安全な導入の可能性を秘めており、注目されている。

【 0 0 0 8 】

現在、超音波診断において超音波造影剤（マイクロバブル）を併用した造影エコー法が盛んに臨床に利用されている。この超音波診断と前述の超音波治療との融合は非常に相性がよく容易である。これにより、集束超音波を用いた加熱治療（HIFU: High Inten

50

sity Focused Ultrasound) や、超音波結石破碎装置等の超音波治療のモニタ手法として非常に有用である。例えば特許文献 5、特許文献 6 及び非特許文献 3 に開示されている。

【 0 0 0 9 】

遺伝子解析の進展などに伴い、これまで形態を中心に飛躍的な進歩を遂げてきた医用画像診断に分子イメージング (Molecular Imaging) の考えが急速に普及してきている。分子イメージングは、光や X 線を利用してナノ・オーダの分子自体を画像化する文字通りの分子画像化と、分子内への薬剤等の取り込みや代謝を画像化し、間接的に分子の挙動を画像化する機能画像化とに大きく分けられる。前者の例としては蛍光顕微鏡や X 線顕微鏡などが挙げられ、後者の例としては核医学装置 (PET、SPECT) や MRS が挙げら

10

【 0 0 1 0 】

前者は、画像化のためのエネルギーの組織深達度や放射線被曝の問題から実験室での利用が中心である。これに対して後者は、標的分子を標識した放射線核種や造影剤との組み合わせにより、分解能は低い代謝機能等をエンハンスして画像化できることから、近年、臨床へ広く応用されるようになってきている。特に最近では、PET-CT の様に、PET の分解能の低さを形態分解能の高い X 線 CT と組み合わせることで補い、3 次元の形態画像に代謝情報を重畳して表示する新たなアプリケーションが大きな注目を浴びている。

【 0 0 1 1 】

20

これら分子画像は、正常組織に対して代謝の活発な腫瘍細胞を画像化したり、将来的には特定の遺伝子の発現やタンパク質の生成を画像化することが可能である。従って、分子画像は、直接、治療の計画や超早期診断、遺伝子治療等のモニタリングに結びつく有用な情報を提供してくれる。

【 0 0 1 2 】

前述のごとく、超音波とマイクロバブルとの併用によるドラッグデリバリー手法が注目を浴びている。しかしながら、これまでの超音波による遺伝子導入技術では、未だ導入効率がウィルスベクターを利用した手法に比べて低い。また、導入がマイクロバブル崩壊時のマイクロジェットによる sonoporation 現象を利用しているため、薬剤と十分に接することができる臓器・組織表面への薬剤導入には効果的であったが、深部局所への導入は非常に困難であった。

30

【特許文献 1】特表平 9 - 5 0 2 1 9 1 号公報

【特許文献 2】特表 2 0 0 1 - 5 0 7 2 0 7 号公報

【特許文献 3】特表 2 0 0 1 - 5 1 2 3 2 9 号公報

【特許文献 4】特開 2 0 0 4 - 2 6 1 2 5 3 号公報

【特許文献 5】特開平 6 - 7 8 9 3 0 号公報

【特許文献 6】特開平 1 1 - 2 2 6 0 4 6 号公報

【非特許文献 1】古幡博著、馬目佳信著、「超音波遺伝子導入の展開」、BME、日本 M E 学会、平成 1 4 年 7 月 1 0 日、vol.16, No, 7, pp 3 - 7

【非特許文献 2】田淵圭章著、近藤隆著、「超音波誘導遺伝子治療」、別冊・医学のあゆみ「超音波医学最前線」、医歯薬出版、pp 2 0 3 - 2 0 8, 2 0 0 4 .

40

【非特許文献 3】藤本克彦著、浅野武秀著、「集束超音波による治療法と問題点」、別冊・医学のあゆみ「超音波医学最前線」、医歯薬出版、pp 1 9 8 - 2 0 2, 2 0 0 4 .

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 1 3 】

本発明の目的は、生体に超音波を照射して遺伝子やタンパク質、薬剤等の導入治療を行なう際に、加圧状態での超音波照射によって組織深部への導入効果が上昇することを利用して、より局所に効果的な薬剤導入を促進可能な超音波薬剤導入装置及び医用画像診断装置を提供することにある。

50

【課題を解決するための手段】

【0014】

本発明の第1局面における超音波薬剤導入装置は、被検体に低周波の超音波を付加する低周波加圧部と、被検体のターゲット領域に高周波の超音波を付加する高周波加圧部と、被検体への低周波の超音波の付加タイミングと被検体への高周波の超音波の付加タイミングとを調整し、高周波の超音波の付加を低周波の超音波による圧力が正圧のときに行うタイミング調整部とを具備し、ターゲット領域に対する低周波の超音波と高周波の超音波との付加によりターゲット領域に薬剤を導入する。

【0015】

本発明の第2局面における超音波薬剤導入装置は、広帯域又は複数の周波数の超音波を被検体に付加することを可能とする超音波加圧部と、被検体への低周波の超音波の付加タイミングと被検体への高周波の超音波の付加タイミングとを調整し、高周波の超音波の付加を低周波の超音波による圧力が正圧のときに行うタイミング調整部とを具備し、ターゲット領域に対する低周波の超音波と高周波の超音波との付加によりターゲット領域に薬剤を導入する。

【0016】

本発明の第3局面における医用画像診断装置は、上記第1局面又は第2局面における超音波薬剤導入装置を備えている。

【発明の効果】

【0017】

本発明によれば、生体に超音波を照射して遺伝子やタンパク質、薬剤等の導入治療を行なう際に、加圧状態での超音波照射によって組織深部への導入効果が上昇することを利用して、より局所に効果的な薬剤導入を促進可能な超音波薬剤導入装置及び医用画像診断装置を提供できる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0018】

以下、本発明の第1の実施の形態について図面を参照して説明する。

図1は超音波薬剤導入装置を備えた医用画像診断装置の全体構成図を示す。気密加圧容器1内には、寝台2が移動可能に設けられている。この寝台2上には、患者等の被検体3が載置される。気密加圧容器1には、医用画像診断装置4が接続されている。この医用画像診断装置4は、例えばPET、MRI又はX線CTを有する。この医用画像診断装置4は、被検体3の例えばPET画像、MRI画像又はX線CT画像を取得すると共に、被検体3の画像診断情報、被検体3内部における特定部位、例えば遺伝子やタンパク質、薬剤等の導入を行うターゲット領域5の情報等を得る。この医用画像診断装置4は、ネットワーク6を介してシステムコントローラ7に接続されている。

【0019】

気密加圧容器1は、核医学装置、X線、光、MRI等の分子イメージングを可能とする診断モダリティにてイメージングを可能とするために放射線、X線等に対して例えば透過性を有する素材を使用し、光により蛍光イメージングを可能とするために例えばガラス、透明アクリル等の素材を使用し、MRIにより撮像可能とするために例えば非磁性材料の素材を使用する。すなわち、気密加圧容器1は、医用画像診断装置4に有する分子イメージング診断機器に合わせた素材を選択し、例えば遺伝子やタンパク質、薬剤等の導入効率を確実に把握しながら当該遺伝子やタンパク質、薬剤等の導入を実現することを可能とする。

【0020】

気密加圧容器1内には、アプリケーション8が設けられている。このアプリケーション8内には、低周波振動子9と高周波振動子10とが設けられ、かつ図示しない水袋当のカップリング媒体を有する。このアプリケーション8は、医用画像診断装置4として例えばPET、MRI又はX線CT等の画像診断モダリティでの使用を考慮して例えばPETであれば放射線透過性の素材、MRIであれば非磁性素材、X線CTであればX線透過素材等を使用する

。すなわち、アプリケーション 8 は、画像診断に使用するエネルギーを遮断せず、かつ医用画像に影響を与えない素材により形成する。

【 0 0 2 1 】

低周波振動子 9 には、低周波駆動回路 1 1 が接続されて、これら低周波振動子 9 と低周波駆動回路 1 1 とにより被検体 3 に低周波の超音波（以下、低周波超音波と省略する）を付加する低周波加圧部が形成されている。低周波振動子 9 は、被検体 3 に対して低周波超音波を非集束で照射するもので、いわゆる非集束タイプの音源である。これにより、低周波振動子 9 から発せられた低周波超音波は、被検体 3 に対して広領域、例えば被検体 3 の全体をカバーするように照射される。低周波振動子 9 から発せられた低周波超音波は、例えば数 $kH z$ 程度を有する。低周波駆動回路 1 1 は、低周波振動子 9 から例えば数 $kH z$ 程度の低周波超音波を発せさせるための低周波駆動信号を低周波振動子 9 に供給する。

高周波振動子 1 0 には、高周波駆動回路 1 2 が接続され、これら高周波振動子 1 0 と高周波駆動回路 1 2 とにより被検体 3 のターゲット領域 5 に高周波の超音波を付加する高周波加圧部が形成されている。高周波振動子 1 0 は、被検体 3 のターゲット領域 5 に対して高周波の超音波（以下、高周波超音波と省略する）を集束して照射するもので、いわゆる集束タイプの音源である。この高周波振動子 1 0 は、例えば球面片の形状、換言すれば球殻状に形成されている。高周波振動子 1 0 は、高周波超音波の導入焦点 P に当該高周波超音波のエネルギーを集束させ、局所への遺伝子やタンパク質、薬剤等の導入を促進する薬剤導入用の振動子として使用される。この高周波振動子 1 0 から発せられる高周波超音波は、例えば数百 $kH z$ 乃至数 $MH z$ を有する。高周波駆動回路 1 2 は、高周波振動子 1 0 から例えば数百 $kH z$ 乃至数 $MH z$ の高周波超音波を発せさせるための高周波駆動信号を高周波振動子 1 0 に供給する。

駆動タイミング調整回路 1 3 は、低周波駆動回路 1 1 と高周波駆動回路 1 2 とにそれぞれ各タイミング調整信号を送出し、被検体 3 への低周波超音波の付加タイミングと被検体 3 への高周波超音波の付加タイミングとを調整する。具体的に駆動タイミング調整回路 1 3 は、被検体 3 に付加される低周波超音波による圧力が所定の正圧値以上、例えば 1 . 0 5 気圧以上の正圧になったときに高周波超音波を被検体 3 に付加するタイミングの各タイミング調整信号を低周波駆動回路 1 1 と高周波駆動回路 1 2 とに送出する。

【 0 0 2 2 】

システムコントローラ 7 には、ネットワーク 6 を介して医用画像診断装置 4 が接続されると共に、移動機構 1 4 と、CRT ディスプレイ 1 5 と、端末としての入力デバイス 1 6 が接続されている。入力デバイス 1 6 は、例えばマウス、キーボードを有する。

このシステムコントローラ 7 は、ネットワーク 6 を介して医用画像診断装置 4 から転送される被検体 3 の例えば PET 画像、MRI 画像又は X 線 CT 画像を受信して CRT ディスプレイ 1 5 に表示し、かつ被検体 3 の画像診断情報や、被検体 3 内部における特定部位、例えば遺伝子やタンパク質、薬剤等の導入を行うターゲット領域 5 の情報等を受信して CRT ディスプレイ 1 5 に表示する。

【 0 0 2 3 】

システムコントローラ 7 は、入力デバイス 1 6 からの操作指示を受けて、アプリケーション 8 の移動制御と寝台 2 の移動制御とを行うための各制御指示を移動機構 1 4 に発する。この移動機構 1 4 は、アプリケーション 8 の位置を移動制御すると共に、寝台 2 の位置を移動制御する。又、システムコントローラ 7 は、入力デバイス 1 6 からの操作指示を受けて、低周波及び高周波の各超音波の照射し、停止等の指令を駆動タイミング調整回路 1 3 に発する。

次に、上記の如く構成された装置における薬剤等の導入の促進の動作について説明する。

医用画像診断装置 4 は、被検体 3 の医用画像として例えば PET 画像、MRI 画像又は X 線 CT 画像を取得すると共に、被検体 3 の画像診断情報、被検体 3 内部における特定部位、例えば遺伝子やタンパク質、薬剤等の導入を行うターゲット領域 5 の情報等を取得し、これら情報をネットワーク 6 を介してシステムコントローラ 7 に送信する。

このシステムコントローラ 7 は、医用画像診断装置 4 から送信されてきた例えば P E T 画像、M R I 画像又は X 線 C T 画像等の医用画像や被検体 3 の画像診断情報等を C R T ディスプレイ 1 5 に表示する。

【 0 0 2 4 】

術者は、C R T ディスプレイ 1 5 を観察しながら入力デバイス 1 6 を操作し、アプリケーション 8 と寝台 2 との各位置を操作する。システムコントローラ 7 は、入力デバイス 1 6 からの操作指示を受け、各制御指示を移動機構 1 4 に発する。これにより、アプリケーション 8 と寝台 2 とがそれぞれ移動し、被検体 3 と高周波振動子 1 0 から発せられる高周波超音波の導入焦点 P との各位置が決定される。

C R T ディスプレイ 1 5 の表示画面上には、システムコントローラ 7 によって例えば P E T 画像、M R I 画像又は X 線 C T 画像と共に、高周波の超音波の導入焦点 P を示すマーカが重ねて表示されている。従って、術者は、被検体 3 のターゲット領域 5 にマーカが位置するようにアプリケーション 8 と寝台 2 とをそれぞれ位置制御する操作指示を行う。これにより、アプリケーション 8 は、例えば被検体 3 に対して接触し、高周波超音波の導入焦点 P と被検体 3 のターゲット領域 5 との正確な位置決めが行われる。

次に、術者は、C R T ディスプレイ 1 5 の表示画面上に表示されている例えば P E T 画像、M R I 画像又は X 線 C T 画像を観察し、入力デバイス 1 6 を操作する。これにより、システムコントローラ 7 は、駆動タイミング調整回路 1 3 を介して低周波駆動回路 1 1 と高周波駆動回路 1 2 とを動作させ、低周波振動子 9 から低周波超音波を発生させ、被検体 3 のターゲット領域 5 にマイクロバブルや薬剤等が十分に到達していることを確認の上、高周波振動子 1 0 から導入用の高周波超音波の照射を実施する。

【 0 0 2 5 】

すなわち、低周波振動子 9 は、被検体 3 に対して例えば数 k H z 程度を有する低周波超音波を非集束で例えば被検体 3 の全体をカバーするように照射する。このときの低周波超音波は、図 2 に示すように例えば数 k H z 程度の正弦波の波形を有し、被検体 3 の周囲外気圧 (= 1 気圧) を中心に正負の気圧に周期的に変化する。しかるに、被検体 3 のターゲット領域 5 、すなわち例えば遺伝子やタンパク質、薬剤等を導入したい部位にも周囲外気圧 (= 1 気圧) を中心に正負の気圧に周期的に変化する低周波超音波が加わる。

このように被検体 3 のターゲット領域 5 に低周波超音波が加わっている状態で、かつ低周波超音波の正気圧が例えば 1 . 0 5 気圧に達している期間中に、高周波振動子 1 0 は、被検体 3 のターゲット領域 5 に対して例えば数百 k H z 乃至数 M H z を有する薬剤導入用の高周波超音波を集束して照射する。これにより、正気圧となっている期間中の低周波超音波上に薬剤導入用の高周波超音波が重畳され、当該超音波が被検体 3 のターゲット領域 5 に照射される。

【 0 0 2 6 】

この結果、マイクロバブルとの相互作用を促進することが可能となり、マイクロバブルの崩壊時に発生するマイクロジェットの発生 (sonoporation 現象) によりターゲット領域 (患部) 5 への例えば遺伝子やタンパク質、薬剤等の導入が促進される。なお、駆動タイミング調整回路 1 3 は、被検体 3 である患者等の生体中における超音波の伝播時間を考慮し、低周波振動子 9 から発生した低周波超音波による圧力波が被検体 3 のターゲット領域 5 の位置で正圧、例えば 1 . 0 5 気圧以上の正圧になっている状態に、高周波振動子 1 0 から発生した高周波超音波による圧力波が被検体 3 のターゲット領域 5 の位置に到達するようにタイミング調整する。

【 0 0 2 7 】

このように上記第 1 の実施の形態によれば、低周波振動子 9 から被検体 3 に付加される低周波超音波による圧力が所定の正圧値以上、例えば 1 . 0 5 気圧以上の正圧になったときに高周波振動子 1 0 から高周波超音波を被検体 3 に付加するので、生体に超音波を照射して例えば遺伝子やタンパク質、薬剤等を導入して治療を行なう際に、低周波での正圧加圧フェーズに薬剤導入用の高周波超音波を被検体 3 のターゲット領域 5 を照射するものとなり、加圧状態での超音波照射によって組織深部への導入効果が上昇し、より局所に効

果的な薬剤等の導入が促進し、患者等の被検体3の生体局所へのより確実な例えば遺伝子やタンパク質、薬剤等の導入が達成できる。これにより、遺伝子治療やドラッグデリバリー治療等に寄与する新しい超音波薬剤局所導入のシステムとして実現できる。

【0028】

アプリケーション8は、光、核医学、MRI、X線、X線CT等の各診断モダリティ撮像時に影響を与えない素材を採用するので、被検体3のターゲット領域5を分子画像や詳細な形態画像により確認しながら確実な薬剤等の導入が達成できる。

【0029】

なお、本発明は、上記第1の実施の形態は、次のように変形してもよい。

高周波振動子10は、球殻状の集音タイプの音源を用いたが、これに限らず、例えば2次元アレイ状に複数の振動子を配列したフェーズドアレイ音源を用いてもよい。このフェーズドアレイ音源を用いれば、複数の振動子を位相差駆動することにより、高周波超音波の集束や焦点位置の電子的な走査を行うことが可能である。この場合、例えばシステムコントローラ7によって複数の振動子の各駆動位相に基づいて高周波超音波の集束の変更や電子的に走査された高周波超音波の焦点位置を算出し、当該高周波超音波の焦点位置等のマークをCRTディスプレイ15に表示される被検体3の例えばPET画像、MRI画像又はX線CT画像の上に重ねて表示する。

【0030】

低周波振動子9と高周波振動子10とを別々に設けているが、これに限らず、同一の振動子を多周波駆動可能な構成とし、低周波駆動回路11から送出される低周波駆動信号と高周波駆動回路12から送出される高周波駆動信号との各波形を電氣的に重畳し、当該重畳された駆動信号を振動子を駆動するようにしてもよい。

低周波振動子9と高周波振動子10とを同一の音源中に配置した構成にしてもよい。

【0031】

次に、本発明の第2の実施の形態について図面を参照して説明する。なお、図1と同一部分には同一符号を付してその詳しい説明は省略する。

図3は超音波薬剤導入装置を備えた医用画像診断装置の全体構成図を示す。アプリケーション8には、広帯域又は複数の周波数で振動可能な高周波・低周波複合振動子（以下、複合振動子と省略する）20が設けられている。この複合振動子20は、例えば数kHz程度の低周波超音波と例えば数百kHz乃至数MHzの高周波超音波との多周波で振動し、これら低周波超音波と高周波超音波とを重畳して発生する。この複合振動子20は、被検体3に対して低周波超音波を非集束で照射し、かつ被検体3のターゲット領域5に対して高周波超音波を集束して照射する。

【0032】

駆動タイミング調整回路21は、複合振動子20から例えば数kHz程度の低周波超音波を発生させ、かつ複合振動子20から例えば数百kHz乃至数MHzの高周波超音波を発生させるための駆動信号を複合振動子20に供給する。なお、複合振動子20及び駆動タイミング調整回路21は、広帯域又は複数の周波数の超音波を被検体3に付加することを可能とする超音波加圧部を形成する。具体的に駆動タイミング調整回路21は、予め複合振動子20の拡大フェーズすなわち圧縮波発生フェーズに高周波信号を重畳させるような波形によって電氣的に複合振動子20を駆動する。これにより、複合振動子20から被検体3に付加される低周波超音波による圧力が所定の正圧値以上、例えば1.05気圧以上の正圧になったときに複合振動子20からの高周波超音波を被検体3に付加される。

【0033】

このような構成であれば、複合振動子20は、被検体3に対して例えば数kHz程度を有する低周波超音波を非集束で例えば被検体3の全体をカバーするように照射する。このときの低周波超音波は、図2に示すように例えば数kHz程度の正弦波の波形を有し、被検体3の周囲外気圧（＝1気圧）を中心に正負の気圧に周期的に変化する。

【0034】

このように被検体3のターゲット領域5に低周波超音波が加わっている状態で、かつ低

10

20

30

40

50

周波超音波の正気圧が例えば 1 . 0 5 気圧に達している期間中に、複合振動子 2 0 は、被検体 3 のターゲット領域 5 に対して例えば数百 k H z 乃至数 M H z を有する薬剤導入用の高周波超音波を集束して照射する。これにより、正気圧となっている期間中の低周波超音波上に薬剤導入用の高周波超音波が重畳され、当該超音波が被検体 3 のターゲット領域 5 に照射される。

この結果、マイクロバブルとの相互作用を促進することが可能となり、マイクロバブルの崩壊時に発生するマイクロジェットの発生 (sonoporation現象) によりターゲット領域 (患部) 5 への例えば遺伝子やタンパク質、薬剤等の導入が促進される。

【 0 0 3 5 】

このように上記第 2 の実施の形態によれば、広帯域又は複数の周波数で振動可能な複合振動子 2 0 を設けたので、低周波振動子 9 から被検体 3 に付加される低周波超音波による圧力が所定の正圧値以上、例えば 1 . 0 5 気圧以上の正圧になったときに高周波振動子 1 0 から高周波超音波を被検体 3 に付加するものとなり、上記第 1 の実施の形態と同様の効果を奏することができる。

【 0 0 3 6 】

なお、本発明は、上記各実施の形態に限定されるものではなく、次のように変形してもよい。

超音波での薬剤導入において使用するマイクロバブルは、超音波診断装置において非常に検出感度が高い物質である。高周波振動子 1 0 や低周波振動子 9 を設けたアプリケーション 8 内に超音波診断用プローブを予め設けておくと、被検体 3 のターゲット領域 5 でのマイクロバブルの濃度や到達度を確認した上で、例えば遺伝子やタンパク質、薬剤等の導入用の高周波超音波の照射を行い、さらに当該薬剤等の導入効果を超音波診断装置により確認する等の使い方をすることが可能である。

【 0 0 3 7 】

すなわち、超音波の気泡に対する非常なセンシティブティを利用して、超音波画像で確認しながら高周波超音波の照射を行う。これにより、例えば被検体 3 のターゲット領域 5 における腫瘍組織に造影剤が集積する時点を狙ってより効果的な薬剤導入が可能になる。この結果、治療効果を大きく改善できると共に使用する薬剤の量を低減することが可能となる。

【 0 0 3 8 】

更に、超音波による薬剤導入効果は、パルス波よりも連続波の方が効果が高く、又、周波数変化等により薬剤導入効果が更に増強されることを我々は既に確認している。従って、画像化時は、気泡を崩壊させない低 M I 照射により気泡分布を画像化し、高 M I 連続照射に切り替えて治療用超音波を照射することで、パルス波のままの照射よりも、より効果的な導入治療を実現できる。

【 0 0 3 9 】

診断用超音波振動子を高周波振動子 1 0 として利用し、診断用高周波パルスを導入用パルスとして駆動タイミングを調整して照射を行なうように制御することも可能である。この場合、マイクロバブルを破壊しない低 M I スキャンにて被検体 3 の患部の画像取得を実施し、その診断結果に基づいて高 M I スキャンにより設定した被検体 3 の患部に導入用高周波パルスを照射してマイクロバブルを破壊し、例えば遺伝子やタンパク質、薬剤等の導入を促進するということが可能である。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 4 0 】

【 図 1 】 本発明に係る超音波薬剤導入装置の第 1 の実施の形態を備えた医用画像診断装置を示す全体構成図。

【 図 2 】 同装置による低周波超音波と高周波超音波との重畳の圧力波形のタイムシーケンスを示す図。

【 図 3 】 本発明に係る超音波薬剤導入装置の第 2 の実施の形態を備えた医用画像診断装置を示す全体構成図。

10

20

30

40

50

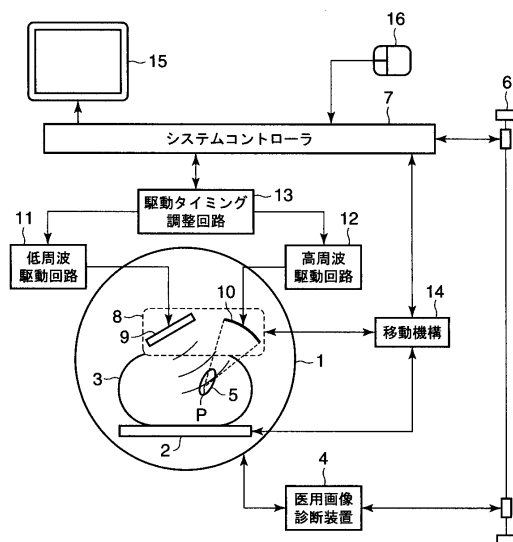
【符号の説明】

【 0 0 4 1 】

1：気密加圧容器、2：寝台、3：被検体、4：医用画像診断装置、5：ターゲット領域、6：ネットワーク、7：システムコントローラ、8：アプリケーション、9：低周波振動子、10：高周波振動子、11：低周波駆動回路、12：高周波駆動回路、13：駆動タイミング調整回路、14：移動機構、15：CRTディスプレイ、16：入力デバイス、20：高周波・低周波複合振動子、21：駆動タイミング調整回路。

【図1】

図1



【図2】

図2

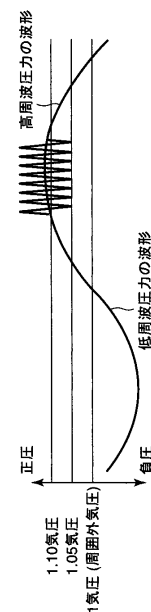
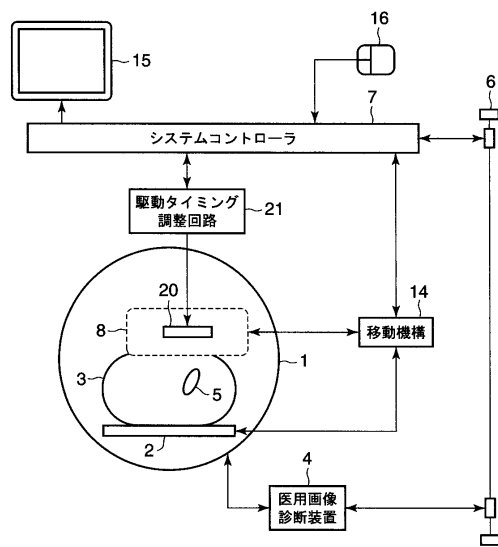


图 3



フロントページの続き

(74)代理人 100109830

弁理士 福原 淑弘

(74)代理人 100084618

弁理士 村松 貞男

(74)代理人 100092196

弁理士 橋本 良郎

(72)発明者 藤本 克彦

栃木県大田原市下石上 1 3 8 5 番地 東芝メディカルシステムズ株式会社本社内

(72)発明者 橋本 敬介

栃木県大田原市下石上 1 3 8 5 番地 東芝メディカルシステムズ株式会社本社内

(72)発明者 大湯 重治

栃木県大田原市下石上 1 3 8 5 番地 東芝メディカルシステムズ株式会社本社内

審査官 岩田 洋一

(56)参考文献 特表 2 0 0 1 - 5 0 6 8 8 0 (J P , A)

特開 2 0 0 4 - 2 6 1 2 5 3 (J P , A)

米国特許第 0 5 6 1 8 2 7 5 (U S , A)

特開 2 0 0 0 - 1 8 9 5 2 1 (J P , A)

特開 2 0 0 3 - 3 3 9 7 0 0 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 M 3 7 / 0 0

A 6 1 B 8 / 0 0

A 6 1 K 4 9 / 0 0

A 6 1 K 4 9 / 0 4

A 6 1 K 5 1 / 0 0