

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2005年12月29日 (29.12.2005)

PCT

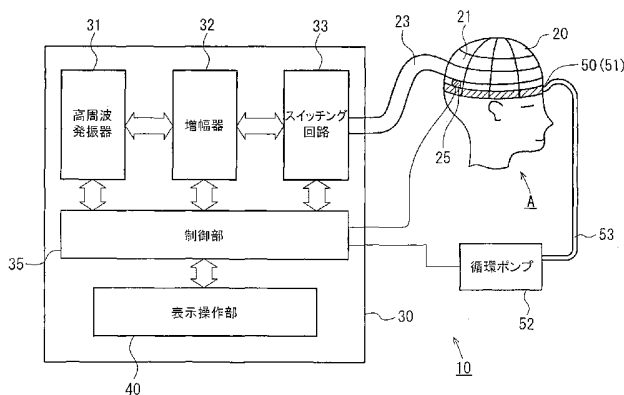
(10) 国際公開番号
WO 2005/122933 A1

- (51) 国際特許分類: A61B 18/00 (71) 出願人 および
(72) 発明者: 古幡 博 (FURUHATA,Hiroshi) [JP/JP]; 〒344-0046 埼玉県 春日部市 上蛭田 1 4-3-5 0 1 Saitama (JP). 阿部 俊昭 (ABE,Toshiaki) [JP/JP]; 〒112-0006 東京都 文京区 小日向 3-1 6-1 Tokyo (JP). 村山 雄一 (MURAYAMA,Yuichi) [JP/JP]; 〒158-0082 東京都 世田谷区 等々力 3-2 8-1 7-2 0 7 Tokyo (JP). 佐口 隆之 (SAGUCHI,Takayuki) [JP/JP]; 〒105-0002 東京都 港区 愛宕 2-3-1 愛宕グリーンヒルズフォレストタワー 4 0 3 Tokyo (JP). 石橋 敏寛 (ISHIBASHI,Toshihiro) [JP/JP]; 〒247-0056 神奈川県 鎌倉市 大船 1 8 6 8-2-4 0 5 Kanagawa (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/005595
- (22) 国際出願日: 2005年3月18日 (18.03.2005)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2004-182323 2004年6月21日 (21.06.2004) JP (74) 代理人: 貞重 和生 (SADASHIGE,Kazuo); 〒107-0052 東京都 港区 赤坂 1 丁目 6 番 7 号 第 9 興和ビル別館 5 階 Tokyo (JP).

[続葉有]

(54) Title: ULTRASONIC BRAIN INFARCTION TREATING DEVICE

(54) 発明の名称: 超音波脳梗塞治療装置



31...HIGH FREQUENCY OSCILLATOR 35...CONTROL SECTION
32...AMPLIFIER 40...DISPLAY OPERATING SECTION
33...SWITCHING CIRCUIT 52...CIRCULATION PUMP

(57) Abstract: Ultrasonic brain infarction treating device in which formation of a standing wave due to interference of between an ultrasonic beam projected into the skull and a reflected beam is avoided and side effects, e.g. destruction of brain cells, occurrence of intracerebral hemorrhage, destruction of nerve tissue, and the like are prevented. An ultrasonic probe cap (20A) is constituted by arranging a plurality of multilayer small transducers (21) composed of a PVDF film, PZT ceramic, and the like on the inner surface of the cap in a mosaic or another pattern. As a high frequency for driving the transducers a continuous sine wave, a burst wave or a pulse wave is used. In order to prevent generation of a standing wave in the skull, the frequency modulation rate is set at 1 ms or less and the repetition period is set at 1 ms or less for the continuous sine wave, and one excitation period is set at 1 ms or less and the repetition period is set at 1 ms or less for the burst wave and the pulse wave. The plurality of multilayer small transducers (21) are driven selectively depending on the location of a thrombus. A cooling jacket is disposed between the cap and the head in order to suppress temperature rise in the skull and to cool the transducer.

(57) 要約: 頭蓋内に照射した超音波の照射ビームと反射ビームとの干渉による定在波の形成を回避し、脳細胞の破壊、脳内出血の発生、神経組織の破壊などの副作用が生じない超音波脳梗塞治療装置である。超音波プローブキャップ20AはPVDFフィルム、PZTセラミックス等で構成した複数の積層小型振動子21をキャップ内面にモザイク状その他の形状に配列して構成。振動子駆動用高周波は連続正弦波、バースト波或いはパルス波を使用し、頭蓋内に定在波

[続葉有]

WO 2005/122933 A1



(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU,

IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

規則4.17に規定する申立て:

— USのための発明者である旨の申立て (規則4.17(iv))

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

が発生しないよう連続正弦波では周波数変調速度1ms以下、繰り返し周期1ms以下、パースト波、パルス波では1つの励起期間1ms以下、繰り返し周期1ms以下とする。複数個の積層小型振動子21は血栓位置に応じて選択駆動する。キャップと頭部との間に冷却ジャケットを配置、頭蓋内の温度上昇を抑え振動子を冷却する。

明 細 書

超音波脳梗塞治療装置

技術分野

この発明は超音波脳梗塞治療装置に関し、特に脳梗塞患者の塞栓部に向けて超音波を照射して血栓を溶解させる超音波脳梗塞治療装置に関する。

背景技術

脳梗塞（虚血性脳卒中）の治療は、発症後、可能な限り早期に脳梗塞の原因である血栓を溶解するのが、最も有効な第1の選択肢とされている。血栓を溶解して血流の再開が早ければ早い程治療効果が高く、その後の後遺症（言語障害や麻痺等）も軽減されるとされている。

血栓溶解剤には、ウロキナーゼ（UK）やストレプトキナーゼ（SK）、血栓親和性の高いティッシュ・プラスミノージェン・アクチベータ（TPA）などの血栓溶解剤が使用されているが、発症後3時間以内の適用が有効とされており、患者に対する治療成績は3ヶ月後の神経学的評価で30～40%の改善が認められている。

現在、次の2つの方向で血栓溶解による治療技術の改善研究が行なわれている。第1の治療技術の改善研究は、治療効果が期待できる時期を意味する治療時相（therapeutic time window）での血栓溶解効果の向上、即ち、血栓溶解時間を短縮し、ペナブラ（penumbra）（脳神経細胞が虚血下にある状態）の回復であり、第2の治療技術の改善研究は、脳神経細胞を保護し、治療時相の時間を更に延長しようとするものである。

血栓溶解剤による血栓溶解効果を高め、血栓溶解時間を短縮して、発症から血流再開通までの時間を短縮し、さらには点滴により静脈注入される血栓溶解剤の投与量を軽減する方法として、塞栓部（血栓が生じた部分）へ超音波照射し、超音波エネルギーを活用して血栓溶解を促進する方法が提案されている。

超音波を併用した血栓溶解方法には、先端部に超音波振動子を設けたカテーテルを血管内に挿入し、塞栓部近傍に或いは塞栓部を貫通させて超音波を照射するカテーテル式超音波照射法と、体の表面から塞栓部に向けて超音波を照射する経頭蓋超音波照射法とが提案されており、後者は本出願人により出願され、特開 2004-024668 号公報として公開されているものがある。

前記したカテーテル式超音波照射法は、実際の治療に適用するには、以下のようないかなる不都合を生じることが判明した。

第 1 点は、カテーテルを塞栓部近くまで経皮経管的に挿入するには、X 線造影法やデジタル・サブトラクション血管造影法（DSA）による血管造影を行い、カテーテルの挿入状況を確認することが必要になるが、このような大型の画像装置は広く普及しているものではないから患者への適用に限界があること。

第 2 点は、カテーテル先端部に設けた超音波振動子は、電気音響変換効率が低く、発熱し易いため、血液の凝固を促進する危険性が高いこと。

第 3 点は、血栓が主幹動脈系よりも末梢血管系で生じた場合には、カテーテル先端部に設けた超音波振動子が目標とする塞栓まで到達できないこと。

第 4 点は、目標とする血栓を溶解できたときに、その破片が末梢血管系に流れて末梢血管系に再血栓が生じた場合には、対処の手段がないこと。

第 5 点は、塞栓部から先の末梢血管系の虚血領域（梗塞領域）に何等治療効果のない診断及び監視用の超音波ビームを同時に照射するため、その副作用が予測されること。

一方、後者の経頭蓋超音波照射法では、前記したカテーテル式超音波照射法の欠点とされる前記第1点乃至第3点の不都合は生じることがなく、このような欠点は解決されている。

しかしながら、経頭蓋超音波照射法では、以下のような第6及び第7点のような不都合を生じることが判明した。

第6点は、低周波超音波は頭蓋骨を通過し易いが、頭蓋骨外部の一方から頭蓋骨内に照射された超音波ビームが反対側の頭蓋骨内面で反射し、照射されたビームと反射したビームとが干渉して頭蓋内部で音響共鳴状態となり、脳内組織の温度上昇を招くこと。

第7点は、頭蓋骨内に照射された超音波ビームと反対側の頭蓋骨内面で反射したビームとが干渉して定在波を生じ、頭蓋内部の局所に音響強度が異常に上昇する領域、所謂ホットスポットが生じる可能性があり、脳細胞の破壊、脳内出血の発生、神経組織の破壊などの危険性があること。

特に前記した第7点は致命的な副作用で、脳内出血の発生は、頭蓋内に照射された超音波の定在波に起因するものと考えられる。

発明の開示

この発明は、頭蓋を透過して頭蓋内脳血管の塞栓部に向けて超音波を照射して血栓を溶解させる超音波脳梗塞治療装置であって、治療対象者の頭部の一部又は全体を覆うように構成された1又は複数の超音波振動子から超音波振動子を選択して高周波信号により駆動し、治療対象の塞栓部に向けて超音波を照射することにより血栓を溶解させるものである。

治療対象者の頭部の塞栓部に超音波を照射するに適した超音波振動子のみを選択して駆動し、超音波振動子を駆動する高周波信号の周波数と継続時間を適切に

選択する。

これにより、頭蓋内に照射された超音波ビームと反射したビームとが干渉して頭蓋骨内部で音響共鳴状態となることがなく、また、照射された超音波ビームと反射したビームとが干渉して定在波を生じることがないので、脳細胞の破壊、脳内出血の発生、神経組織の破壊などの危険性がない。

また、適切に頭部及び超音波振動子を外部から冷却する構成を備えたので、脳内組織の温度上昇を招くおそれもない。

図面の簡単な説明

第1図は、超音波脳梗塞治療装置の基本概念を説明する図である。

第2図は、複数個の小型振動子をキャップ内面にモザイク状に配列した超音波プローブキャップの一例を示す図である。

第3図は、複数個の小型振動子をキャップ内面にモザイク状に配列した超音波プローブキャップのその他の一例を示す図である。

第4図は、制御装置の構成を説明するブロック図である。

第5図は、制御装置の表示操作部の一例を説明する図である。

第6図は、超音波プローブキャップと冷却ジャケットの装着状態を説明する図である。

第7図は、高周波発振器30から出力される高周波電流の波形を説明する図である。

第8図は、周波数変調された連続正弦波の状態の一例を説明する図である。

第9図は、超音波の強度、周波数、メカニカルインデックスMI及びサーマルインデックスTIの関係を示す図である。

第10図は、第2の実施の形態の超音波プローブパッドの構成と冷却ジャケッ

トの装着状態を説明する図である。

発明を実施するための最良の形態

以下、この発明の実施の形態を説明する。第1図は超音波脳梗塞治療装置の基本概念を説明する図である。超音波脳梗塞治療装置10は、治療対象者Aの頭部に超音波を照射する複数の超音波振動子を備えた超音波照射装置20、制御装置30、及び治療対象者Aの頭部及び超音波振動子を冷却する冷却装置50から構成される。

制御装置30は、超音波振動子を駆動する高周波電流を出力する高周波発振器31、増幅器32、励起する超音波振動子を選択して高周波電流を供給するスイッチング回路33、及び超音波振動子の駆動周波数、強度、駆動時間などを設定する制御部35、及び表示操作部40を備え、装置全体の制御を行なう。

なお、第1図に示す構成では、冷却装置50は冷却ジャケット51から構成され、循環ポンプ52から冷却水が供給される。また、超音波照射装置20には温度センサ25が取り付けられている。

まず、超音波照射装置20について説明する。この発明では、治療対象者Aの頭部の一部又は全体に超音波振動子を密着させることができる超音波照射装置を意図しており、その第1の実施の形態として超音波プローブキャップ20Aが提案され、第2の実施の形態として超音波プローブパッド20Bが提案される。

まず第1の実施の形態の超音波プローブキャップ20Aについて説明する。超音波プローブキャップ20Aは、ポリフッ化ビニルデン(PVDF)のフィルムを素材として構成された頭部に密着する形状の柔軟性を備えたキャップである。PVDFは電気機械変換特性(圧電特性)を有する材料であるが、フィルムの厚さにより効率のよい駆動周波数が決定されるので、この実施の形態において使用

される比較的low周波の周波数に適合させるために、複数枚数のフィルムを積層したものが望まれる。

しかし、フィルムを積層すると、柔軟性が失われて頭部に密着させることが困難であること、血栓が生じた塞栓部にのみ超音波を照射し、その他の部位には超音波を照射しないようにする必要があるため、超音波プローブキャップ20Aの全体を1つのフィルム積層体で構成すると、キャップ全体が超音波振動子となり、キャップの特定の部位のみを超音波振動子として選択駆動できないので適当でない。

第1の実施の形態では、駆動周波数に応じて所要枚数を積層したPVDFフィルムで構成した1又は複数個の超音波振動子21を、キャップ内面に配列して超音波プローブキャップ20Aを構成した。なお、超音波振動子21は、PVDFフィルムの両面に正負の電極を蒸着等の手段で形成し、これを駆動周波数に応じて所要枚数積層して構成したものである。

第2図及び第3図は、PVDFフィルムを積層した複数個の超音波振動子21をキャップ内面に配列して構成した超音波プローブキャップ20Aの一例を示す図である。

第2図は超音波プローブキャップ20Aの第1実施例を示すもので、超音波プローブキャップ20Aは、人の頭蓋骨の骨厚が頭頂付近で厚く、側頭部で薄いことを考慮して、骨厚が厚い頭頂付近には、例えば、中心周波数200kHzの帯状振動子21aを配置し、骨厚が薄い側頭部には前者よりも高めの周波数、例えば、中心周波数500kHzの帯状振動子21bを配置した例である。なお、ここでは超音波振動子21は帯状振動子21aと21bの2個であるが、1個でもよく、また3個以上であってもよい。

また、第3図は超音波プローブキャップ20Aの第2実施例を示すもので、第

2 図に示すものよりも更に小さな複数個の超音波振動子 2 1 c をモザイク状に配置した例である。各振動子 2 1 c の固有振動数は互いに異なるようにし、且つ各超音波振動子 2 1 c は、共振を避けるため固有振動波長 λ の $1/4\lambda$ の整数倍にならないようにサイズを選択決定するものとする。

なお、上記第 1 及び第 2 実施例では、超音波振動子を P V D F フィルムで構成したが、これに代えて、超音波振動子を P Z T セラミックスで構成し、キャップ状保持体の内面に配置してもよい。P Z T セラミックスは硬質材料であるが、帯状振動子では長さや幅を小さくすることで頭部に密着させることが可能となる。また、モザイク状に配置された振動子では、各振動子のサイズを小さくすることで頭部に密着させることが可能となる。

また、上記した超音波プローブキャップ 2 0 A は、治療対象者 A の頭部の一部又は全体を覆うように構成される。

前記した頭頂部付近に配置された帯状振動子 2 1 a や側頭部に配置された帯状振動子 2 1 b、またモザイク状に配置された複数個の振動子 2 1 c は、後述する制御装置 3 0 の表示操作部 4 0 の操作により、スイッチング回路 3 3 を経て塞栓部付近に位置する超音波振動子のみが選択され駆動される。以下、帯状振動子 2 1 a、2 1 b、モザイク状に配置された複数個の振動子 2 1 c をまとめて超音波振動子 2 1 a ~ 2 1 n として説明する場合がある。

超音波プローブキャップ 2 0 A に配置された超音波振動子 2 1 a ~ 2 1 n は、高周波電流が供給されて振動すると発熱する。また、超音波プローブキャップ 2 0 A から超音波が照射された治療対象者 A の頭蓋骨は超音波振動の吸収により発熱する。このような超音波振動子の発熱や、頭蓋骨の発熱は脳内組織へ悪影響を及ぼすので冷却する必要がある。そこで、冷却装置 5 0 を超音波プローブキャップ 2 0 A の超音波振動子と治療対象者の頭部の皮膚面との間に配置し、超音波プ

ローブキャップ 20A に設けた温度センサ 25 の検出信号により冷却装置 50 が制御される。これについては後で詳細に説明する。

第 4 図は、制御装置 30 の構成を説明するブロック図である。制御装置 30 は、超音波振動子を駆動する高周波電流を出力する高周波発振器 31、増幅器 32、励起する超音波振動子を選択して高周波電流を供給するスイッチング回路 33、タイマ 34、制御部 35 から構成されており、制御部 35 には表示操作部 40 が付設されている。

制御部 35 は CPU から構成されており、超音波振動子の駆動周波数設定部 35a、出力強度設定部 35b、超音波振動子選択部 35c、温度制御部 35d、タイマ設定部 35e を備え、装置全体の制御を行なう。駆動周波数設定部 35a、出力強度設定部 35b、超音波振動子選択部 35c、タイマ設定部 35e は、表示操作部 40 のダイヤルやスイッチから入力された信号に基づいて、駆動周波数の設定、出力強度の設定、超音波振動子の選択、照射時間のタイマ設定などが行われる。

タイマ 34 は、設定された時間が経過したときは、増幅器 32（又は高周波発振器 31）に、遮断信号を出力し、超音波の照射を停止する。

第 5 図は、制御装置 30 の表示操作部 40 の一例を示す図で、超音波プローブキャップ 20A に配置された超音波振動子 21a ~ 21n に対応して、供給する高周波電流の周波数又は電圧を設定する複数のダイヤル 41a ~ 41n、供給する高周波電流の出力強度（増幅度）を設定する複数のダイヤル 42a ~ 42n、励起する超音波振動子を選択するスイッチ 43a ~ 43n、照射される超音波の強度 W/cm^2 を表示する表示部 44a ~ 44n、後述するサーマルインデックス TI 値及びメカニカルインデックス MI 値を表示する表示部 45a ~ 45n、警報ランプ 46a ~ 46n、並びに超音波の照射開始及び停止のための ON/O

F F スイッチ 4 7、照射時間を計時するタイマ 3 4 に時間を設定するタイマ設定ダイヤル 4 8 a、タイマ表示部 4 8 b、電源ランプ 4 9 などが配置されている。

この他、表示操作部 4 0 には、超音波プローブキャップ 2 0 A の内面に配置された超音波振動子 2 1 a ~ 2 1 n の概略位置を表示する表示部 4 0 a などを設けてもよい。

冷却装置 5 0 としては、この実施の形態では冷却ジャケット 5 1 を使用する。第 6 図は超音波プローブキャップ 2 0 A と冷却ジャケット 5 1 の装着状態を説明する図で、超音波プローブキャップ 2 0 はモザイク状に配置された複数の振動子 2 1 c を示してあるが、帯状振動子 2 1 a、2 1 b でも同様である。また、超音波プローブキャップ 2 0 と冷却ジャケット 5 1 とはその断面を示している。なお、符合 2 3 は超音波振動子へ給電するための配線、5 3 は給水パイプを示す。

冷却ジャケット 5 1 は、超音波振動子 2 1 a ~ 2 1 n と治療対象者 A の頭部の皮膚面との間に配置され、超音波振動子 2 1 a ~ 2 1 n と治療対象者 A の頭部の皮膚面とに密着させる。このため、冷却ジャケット 5 1 は、柔軟で強靱な合成樹脂フィルムで作成する。冷却ジャケット 5 1 に、循環ポンプ 5 2 から給水パイプ 5 3 (第 1 図参照) を経て冷却水を循環させ、超音波振動子 2 1 a ~ 2 1 n を冷却すると共に、治療対象者 A の頭部を皮膚面から冷却するように構成する。その構成自体は公知の手段によるものとする。

また、超音波プローブキャップ 2 0 A の治療対象者 A の頭部接触部側には、超音波振動子 2 1 a ~ 2 1 n 毎に或いは所定の領域毎に温度センサ 2 5 を設け、超音波照射開始前の温度から 1.5℃以上上昇したとき、又は 38℃を越えた時は、警告表示するように構成するものとする。その構成自体は公知の手段によるものとする。

この他、冷却手段としては、超音波プローブキャップ 2 0 A の内面に配置され

た超音波振動子 2 1 a ~ 2 1 n の表面（治療対象者 A の頭部の皮膚面に対向する面）に、ペルチェ効果により温度を下げるができる金属薄膜から構成されるペルチェ素子を張り付け、冷却するようにしてもよい。このような金属薄膜は、超音波振動子から照射される超音波の伝播に格別の障害を与えることはない。この構成によっても、超音波振動子と、治療対象者の頭部を皮膚面から冷却することができる。

冷却手段としては、上記のほか、冷却ジェルを柔軟で強靱な合成樹脂フィルムで作成した冷却ジャケットに充填したのもでもよく、この場合は冷却ジャケットを予め所定の低温度に冷却しておき、超音波照射治療の際に、超音波プローブキャップ 2 0 A の超音波振動子 2 1 a ~ 2 1 c と治療対象者の頭部の皮膚面との間に配置する。この構成によれば、循環ポンプや給水パイプ、或いはペルチェ素子への給電装置等を必要としない。

超音波振動子 2 1 a ~ 2 1 n を駆動する高周波発振器 3 1 について説明する。第 7 図は高周波発振器 3 1 から出力される高周波信号の波形を説明する図で、第 7 図の（a 1）に示す連続正弦波、第 7 図の（b 1）に示すバースト波（所定時間繰り返し断続する正弦波）、或いは第 7 図の（c 1）に示すパルス波が使用される。

連続正弦波では、第 7 図の（a 1）に示すように、その周波数を周期的に変化させるように周波数変調をおこなう。これは同一周波数で連続的に頭蓋骨の外側から超音波を照射すると、頭蓋骨外部の一方から頭蓋骨内に照射された超音波ビームが反対側の頭蓋骨内面で反射し、照射ビームと反射ビームとが干渉して頭蓋内に定在波が形成され、局所的に音圧が上昇して出血したり、神経細胞が損傷するおそれがあるからである。連続正弦波では周波数変調を行なうことで、照射ビームと反射ビームとの干渉による定在波の形成を回避することができる。

連続正弦波の基本周波数は2 MHz以下とし、適切な周波数偏移幅を決定するが、周波数変調速度は1 Hz / 1 ミリ秒 (1 ms)、即ち1 kHz / s以上の速さとする。これは超音波照射により頭蓋内に定在波が発生してもキャビテーションが発生しない限界時間から決定される。

第7図の(a1)に示す連続正弦波で超音波振動子が駆動されると、第7図の(a2)に示すような波形の超音波振動が発生し、超音波が照射される。

第8図は、周波数変調された連続正弦波の状態の一例を説明する図で、1 msを単位時間として、即ち繰り返し周期を1 ms以下とし、この単位時間の中に周波数が f_1 から f_2 まで変化し、再び周波数が f_1 に戻り、次の単位時間の中で周波数が f_1 から f_2 まで変化する。

バースト波の場合は、第7図の(b1)に示すように、基本周波数は2 MHz以下とし、継続時間を1 ミリ秒 (1 ms) 以下にすることで、頭蓋内に定在波が形成されることを回避できる。第7図の(b1)に示すバースト波で超音波振動子が駆動されると、第7図の(b2)に示すような波形の超音波振動が発生し、超音波が照射される。

パルス波の場合は、第7図の(c1)に示すように、基本周波数は2 MHz以下とし、継続時間を1 ミリ秒 (1 ms) 以下にすることで、頭蓋内に定在波が形成されることを回避できる。第7図の(c1)に示すパルス波で超音波振動子が駆動されると、第7図の(c2)に示すような波形の超音波振動が発生し、超音波が照射される。

なお、高周波発振器31から出力される高周波信号の平均出力強度は、連続正弦波、バースト波、パルス波の場合、 $1 \text{ W} / \text{cm}^2$ 以下とする。

スイッチング回路33について説明する。スイッチング回路33は、前記した超音波プローブキャップ20Aの内面に配置された超音波振動子21a～21c

のうち、目標とする塞栓部に対して超音波を照射するに適した超音波振動子（励起する超音波振動子）を選択して高周波信号を供給するON/OFF回路で、制御部35の制御の下に動作する。スイッチング回路自体は公知の半導体などのスイッチング素子で構成される。

ここで、高周波発振器の発振周波数、即ち超音波振動の周波数と強度との関係、及び超音波振動の強度と生体組織の温度上昇との関係について説明する。

実験によれば血栓溶解効果は、超音波振動の強度が同一であれば周波数が低い程効果が高い。しかしながら、超音波振動の強度が高くなると生体組織内にキャビテーション（空洞）が発生して細胞組織を破壊してしまう。キャビテーションが発生する超音波振動の限界強度をメカニカルインデックス $MI = 1.0$ とし、超音波振動の強度をメカニカルインデックス MI の値で表示することにする。

$MI = 1.0$ では細胞組織が破壊してしまうから、適当な安全係数、ここでは $1/4$ を乗算して、超音波振動の許容安全強度を $MI = 0.25$ 以下に設定するものとする。

生体組織への安全性を考慮したアメリカ食品医薬管理局（FDA）の超音波診断装置の出力に対する安全基準値 0.72 W/cm^2 を最大照射パワーとし、前記式（2）から、 $MI = 0.25$ となる超音波振動の利用可能な限界周波数（下限値）を算出すると、周波数 $f = 270\text{ kHz}$ となる。

照射する超音波振動の強度を高めると限界周波数は高くなり、強度を低めると限界周波数はより低い周波数まで拡大することができる。

また、生体組織の温度上昇は、超音波振動の強度と周波数に関係し、超音波振動の強度と周波数が高くなる程温度が上昇する。温度上昇に伴う生体組織への影響は生体組織の正常な温度からの差で表わすことができるから、生体組織の正常な温度差を 0°C とした温度差を示す指数をサーマルインデックス TI と定義し、

温度差を指数 T I 値で表示する。

第 9 図は、超音波の強度、周波数、メカニカルインデックス M I 及びサーマルインデックス T I の関係を実験により確かめた結果を示す図である。横軸に超音波振動の周波数 (M H z) をとり、縦軸にメカニカルインデックス M I、サーマルインデックス T I (°C) をとり、超音波出力 0.72 W/cm^2 (安全基準値)、及びこれよりも出力が低い 0.5 W/cm^2 の場合を示してある。

第 9 図の「安全限界」は、超音波振動の許容安全強度 $M I = 0.25$ 、及び生体組織の温度上昇許容限界値 $T I = 2.0$ を示している。

この図から明らかなように、超音波の出力が一定 (0.72 W/cm^2 、或いは 0.5 W/cm^2) であれば、超音波振動の強度指数であるメカニカルインデックス M I は周波数が高くなるほど低くなり、生体組織への温度の影響を示す温度差指数であるサーマルインデックス T I は周波数が高くなるほど高くなることが分る。

「安全限界」を考慮した利用可能な周波数範囲は、超音波出力 0.72 W/cm^2 の場合は $390 \text{ kHz} \sim 580 \text{ kHz}$ の範囲となり、超音波出力 0.5 W/cm^2 の場合は $270 \text{ kHz} \sim 840 \text{ kHz}$ の範囲となることが分る。従って超音波出力の変動幅等を考慮すると、利用可能な周波数範囲は $250 \text{ kHz} \sim 850 \text{ kHz}$ の範囲となる。

次に、超音波脳梗塞治療装置の使用の態様について説明する。まず、準備段階として治療対象者の脳梗塞の部位、即ち目標とする塞栓部の位置を、X線造影法やデジタルサブトラクション消去血管造影法 (D S A) により特定し、最適な血栓溶解剤を準備する。

次に、装置のオペレータは、特定された塞栓部の位置に超音波を照射するに適した超音波プローブキャップ 20 A を選択し、治療対象者の頭部に被せるが、そ

のとき、超音波プローブキャップ20Aの内面の超音波振動子21a～21nと頭皮との間に冷却ジャケット51を配置して循環ポンプ52に接続し、超音波振動子21a～21nへ給電する配線23を制御装置30に接続する。

表示操作部40のスイッチ43a～43nを操作して、目標とする塞栓部の位置に超音波を照射するに適した超音波振動子を選択し、ダイヤル41a～41nを操作して超音波振動子に供給する高周波電流の周波数又は電圧を設定し、ダイヤル42a～42nを操作して供給する高周波電流の出力強度（増幅度）を設定する。

制御装置30の内部のCPUは、励起する超音波振動子の選択情報、供給する高周波電流の周波数又は電圧に関する情報、高周波電流の増幅度に関する情報に基づいて、照射される超音波の強度（ W/cm^2 ）を演算し、表示部44a～44nに表示する。また上記選択された情報に基づいてサーマルインデックス値（TI値）及びメカニカルインデックス値（MI値）を演算し、表示部45a～45nに表示する。そして、演算されたTI値及びMI値が予め設定されている許容限界値の範囲内か否かを判定し、範囲外の場合は警報ランプ46a～46nを点灯して警告する。警告表示がされた場合は、装置のオペレータは、高周波電流の周波数又は電圧、高周波電流の増幅度を変更して照射される超音波の強度が許容限界値の範囲内に納まるようにする。最後にタイマ設定ダイヤル48aを操作してタイマ34に超音波照射時間を設定する。

このようにして、励起する超音波振動子が選択され、供給する高周波電流の周波数又は電圧、及び増幅度が適切に設定され、超音波照射時間がタイマに設定し、準備完了を確認する。

最適な血栓溶解剤を点滴による静脈注入を開始、表示操作部40のスイッチ47をONとする。目標とする塞栓部への超音波の照射が開始されると共に、循環

ポンプ 5 2 のスイッチが投入されて循環ポンプの作動により冷却ジャケット 5 1 に冷水の供給が開始され、タイマ 3 4 は超音波照射時間の計時を開始する。

タイマ表示部 4 8 b に表示される超音波照射時間を確認し、所定の照射時間が経過したときはスイッチ 4 7 を OFF として超音波照射を終了する。なお、タイマ 3 4 は、予め所定の照射時間を設定してスイッチ 4 7 の ON により計時を開始するものとするが、所定の照射時間を経過したとき、自動的にスイッチ 4 7 を OFF にするようにしてもよい。

また、超音波の照射を開始した後、何等かの支障が生じて、T I 値又は M I 値が許容限界値を越えたり、温度センサ 2 5 で検出している超音波プローブキャップ 2 0 の内部の温度や、冷却ジャケット 5 1 を循環する水温が異常に上昇するような事態が発生したときは、自動的に警報を発し、超音波の照射を停止するように構成するとよい。

次に、超音波照射装置 2 0 の第 2 の実施の形態である超音波プローブパッド 2 0 B について説明する。

超音波プローブパッド 2 0 B は、治療対象者 A の頭部の一部又は全体に超音波振動子を張り付け、密着させることができるよう、ポリフッ化ビニルデン (P V D F) のフィルムを素材として構成された柔軟性を備えた超音波振動子のパッドである。

P V D F は電気機械変換特性 (圧電特性) を有する材料であるが、フィルムの厚さにより効率のよい駆動周波数が決定される。そこで、超音波プローブパッド 2 0 B は、使用される比較的 low 周波の周波数に適合させるために、P V D F フィルムの両面に正負の電極を蒸着等の手段で形成し、これを駆動周波数に応じて所要枚数積層して超音波振動子のパッドを構成している。

第 1 0 図は、第 2 の実施の形態の超音波プローブパッド 2 0 B の構成と冷却ジ

ジャケットの装着状態を説明する図である。P V D F フィルムの両面に正負の電極を蒸着等の手段で形成し、これを駆動周波数に応じて所要枚数積層して、1又は複数の超音波振動子 2 5 が形成された P V D F フィルム 2 4 が得られる。P V D F フィルム 2 4 の超音波振動子 2 5 の電極部分を除いた周縁には接着剤を塗布した接着面 2 6 を設け、超音波プローブパッド 2 0 B が完成する。接着面 2 6 は、治療対象者 A の頭部に超音波プローブパッド 2 0 B を直接張り付けるためのもので、第 1 0 図では治療対象者 A の側頭部に張り付けた状態を示している。

なお、第 2 の実施の形態の超音波プローブパッド 2 0 B では、超音波振動子 2 5 を P V D F フィルムで構成したが、これに代えて、超音波振動子 2 5 を P Z T セラミックスで構成し、柔軟性素材の周縁に接着剤を塗布した接着面 2 6 を設け、接着面 2 6 以外の部分に P Z T セラミックスの超音波振動子 2 5 を張り付けて、超音波プローブパッド 2 0 B としてもよい。P Z T セラミックスは硬質材料であるが、各振動子のサイズを小さくすることで頭部に密着させることが可能となる。

また、上記した超音波プローブパッド 2 0 B は、治療対象者 A の頭部の一部又は全体を覆うように構成される。

超音波プローブパッド 2 0 B を治療対象者 A の頭部に装着するときは、まず、目標とする塞栓部の位置を特定し、適切な大きさの超音波プローブパッド 2 0 B を選択し、装着する部位を決定する。次に、冷却ゼリーが充填された冷却ジャケット 5 5 を超音波プローブパッド 2 0 B の下側に配置し、その上から超音波プローブパッド 2 0 B を置き、超音波プローブパッド 2 0 B の周縁に設けられた接着面 2 6 を治療対象者 A の頭部の皮膚面に直接張り付け、超音波プローブパッド 2 0 B を固定する。

ここでは冷却装置として冷却ゼリーが充填された冷却ジャケット 5 5 を使用しているが、これに限られるものではなく、第 1 の実施の形態で説明したその他の

冷却装置を使用できることはいうまでもない。また、超音波プローブパッド 20 B の駆動については、第 1 の実施の形態で説明したものと変わらないので、ここでは説明を省略する。

産業上の利用可能性

この発明の超音波脳梗塞治療装置は、治療対象者の脳梗塞の原因となった塞栓部に超音波を照射して血栓を溶解させる装置である。

請求の範囲

1. 頭蓋を透過して頭蓋内脳血管の塞栓部に向けて超音波を照射して血栓を溶解させる超音波脳梗塞治療装置であって、

治療対象者の頭部の一部又は全体を覆うように構成された1又は複数の超音波振動子を備えた超音波照射装置と、

前記超音波振動子を駆動する高周波信号を供給する高周波発振器と、

前記1又は複数の超音波振動子から塞栓部に向けて超音波を照射するに適した

1又は複数の超音波振動子を選択するスイッチング装置と、

前記スイッチング装置により選択された1又は複数の超音波振動子に高周波発振器から出力された高周波信号を供給する制御装置と

を備えることを特徴とする超音波脳梗塞治療装置。

2. 前記超音波照射装置は、ポリフッ化ビニルデン（P V D F）フィルムを積層して構成された1又は複数の超音波振動子を、柔軟性素材から構成されるキャップ状保持体の内面に配置して治療対象者の頭部の一部又は全体を覆うように構成されたキャップ状の超音波照射装置であることを特徴とする請求項1に記載の超音波脳梗塞治療装置。

3. 前記超音波照射装置は、1又は複数の超音波振動子が形成され、周縁に接着剤が塗布された接着面を設けた柔軟性素材から構成されるポリフッ化ビニルデン（P V D F）フィルム積層体からなる、治療対象者の頭部の一部又は全体に接着されるように構成されたパッド状の超音波照射装置であることを特徴とする請求項1に記載の超音波脳梗塞治療装置。

4. 前記超音波照射装置は、P Z T系セラミックスを積層して構成された1又は複数の超音波振動子を、柔軟性素材から構成されるキャップ状保持体の内面に配置して治療対象者の頭部の一部又は全体を覆うように構成されたキャップ状の超音波照射装置であることを特徴とする請求項1に記載の超音波脳梗塞治療装置。

5. 前記超音波照射装置は、周縁に接着剤が塗布された接着面を設けた柔軟性素材の内面にP Z T系セラミックスで構成された1又は複数の超音波振動子を配置した、治療対象者の頭部の一部又は全体に接着されるように構成されたパッド状の超音波照射装置であることを特徴とする請求項1に記載の超音波脳梗塞治療装置。

6. 前記高周波発振器から供給される高周波信号は、周波数変調された連続正弦波であって、その周波数は1 m sより長い時間同一周波数を持続せず、繰り返し周期が1 m s以下であり、且つ複数の超音波振動子に供給されるそれぞれの連続正弦波は互いに位相が異なることを特徴とする請求項1に記載の超音波脳梗塞治療装置。

7. 前記高周波発振器から供給される高周波信号は、バースト波であって、その1つの励起期間は1 m sより短く、繰り返し周期が1 m s以下であることを特徴とする請求項1に記載の超音波脳梗塞治療装置。

8. 前記高周波発振器から供給される高周波信号は、パルス波であって、その1つの励起期間は1 m sより短く、繰り返し周期が1 m s以下であることを特徴と

する請求項 1 に記載の超音波脳梗塞治療装置。

9. 前記高周波発振器から供給される高周波信号の平均出力強度は、 $1\text{ W}/\text{cm}^2$ 以下であることを特徴とする請求項 1 に記載の超音波脳梗塞治療装置。

10. 前記制御装置は、前記スイッチング装置により選択された 1 又は複数の超音波振動子に供給する高周波信号の周波数又は電圧及び増幅度を調整し、照射される超音波の強度及び照射時間を計時して表示する表示操作部を備えることを特徴とする請求項 1 に記載の超音波脳梗塞治療装置。

11. 前記超音波脳梗塞治療装置は、さらに前記超音波照射装置と治療対象者の頭部皮膚との間に冷却装置が配置され、冷却装置は超音波照射装置と頭部皮膚とに密着することを特徴とする請求項 1 に記載の超音波脳梗塞治療装置。

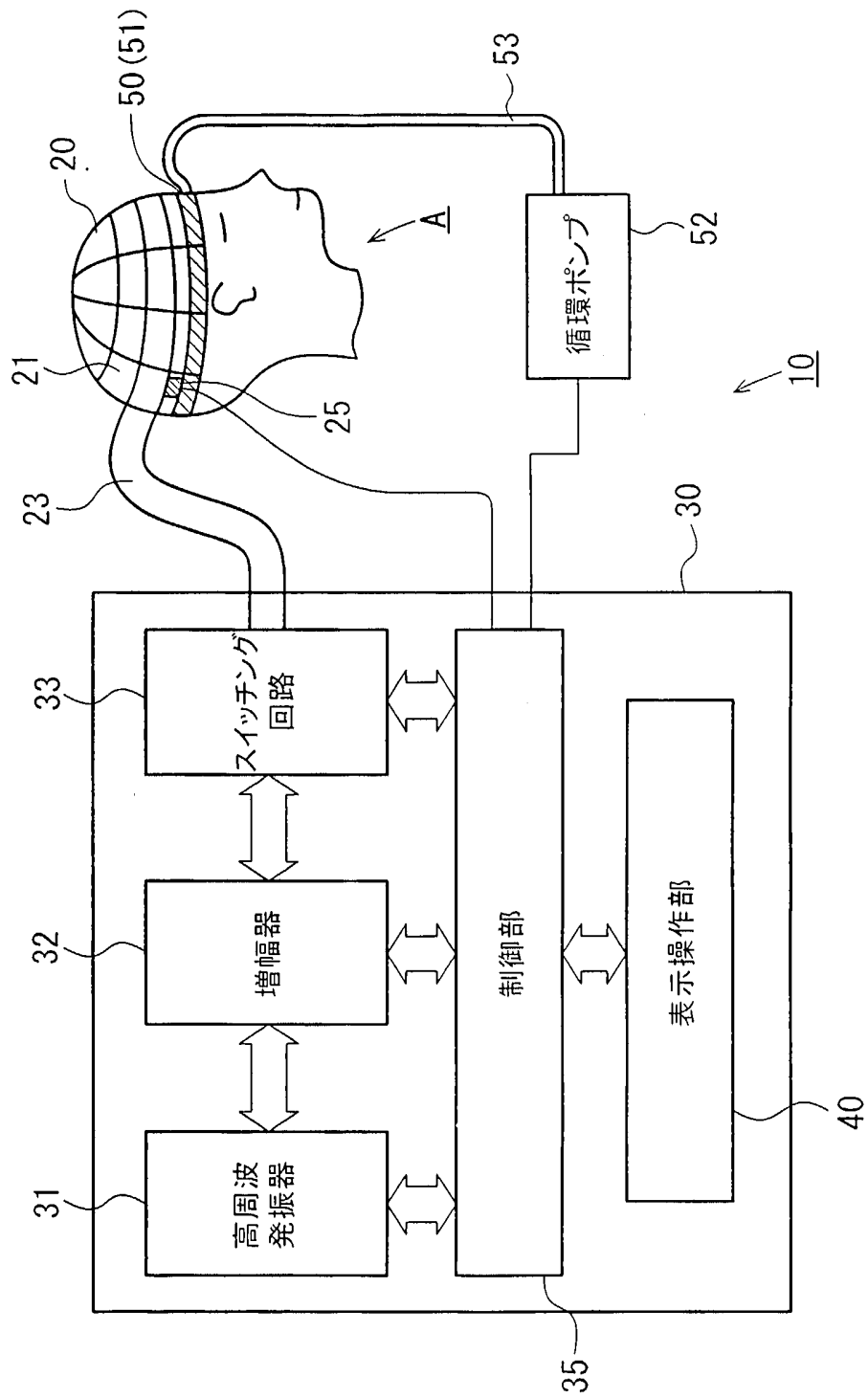
12. 前記冷却装置は、冷水が循環する柔軟な冷却ジャケットであることを特徴とする請求項 11 に記載の超音波脳梗塞治療装置。

13. 前記冷却装置は、前記超音波振動子の表面に、ペルチェ効果を有する金属薄膜からなるペルチェ素子を張り付けて構成された冷却装置であることを特徴とする請求項 11 に記載の超音波脳梗塞治療装置。

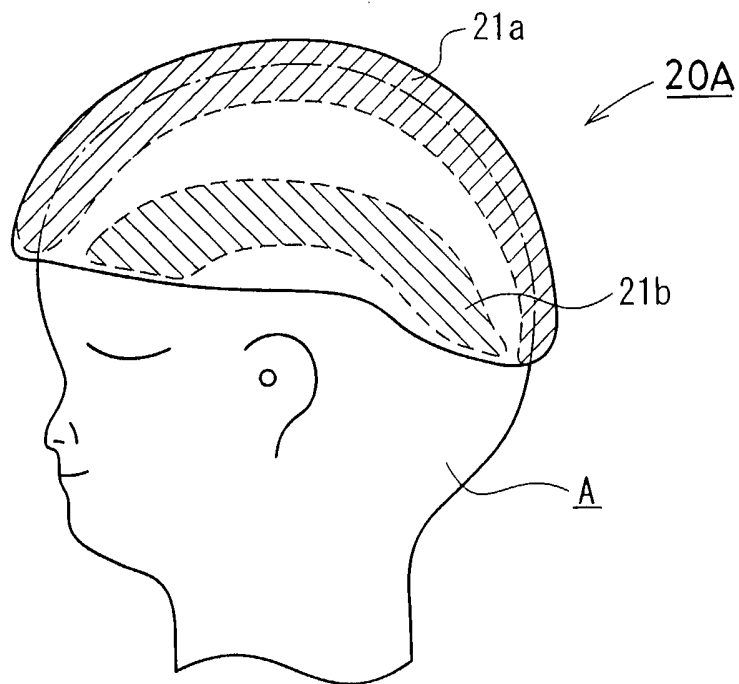
14. 前記冷却装置は、冷却ジェリーが充填された柔軟な冷却ジャケットであることを特徴とする請求項 11 に記載の超音波脳梗塞治療装置。

15. 前記超音波照射装置には、治療対象者の頭部温度及び超音波振動子の温度を検出する温度センサを設け、前記制御装置により温度の監視を行うことを特徴とする請求項1に記載の超音波脳梗塞治療装置。

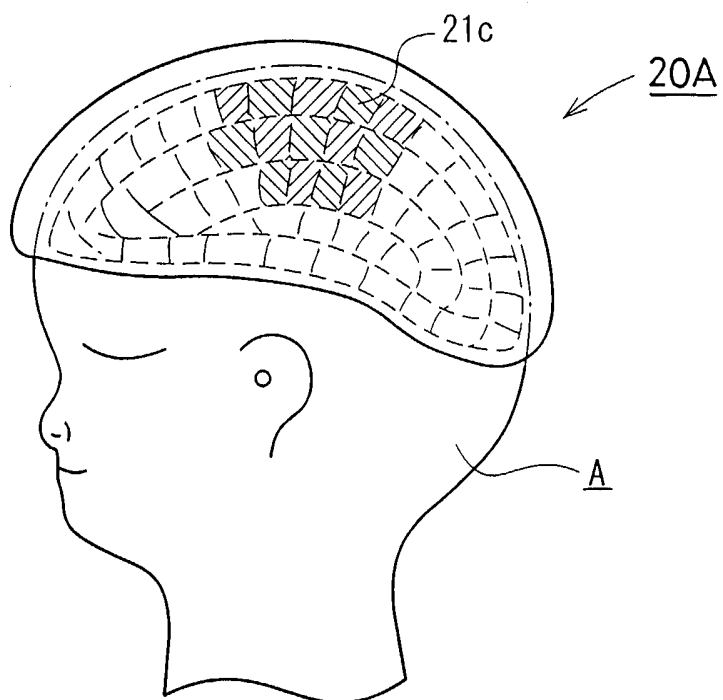
第1図



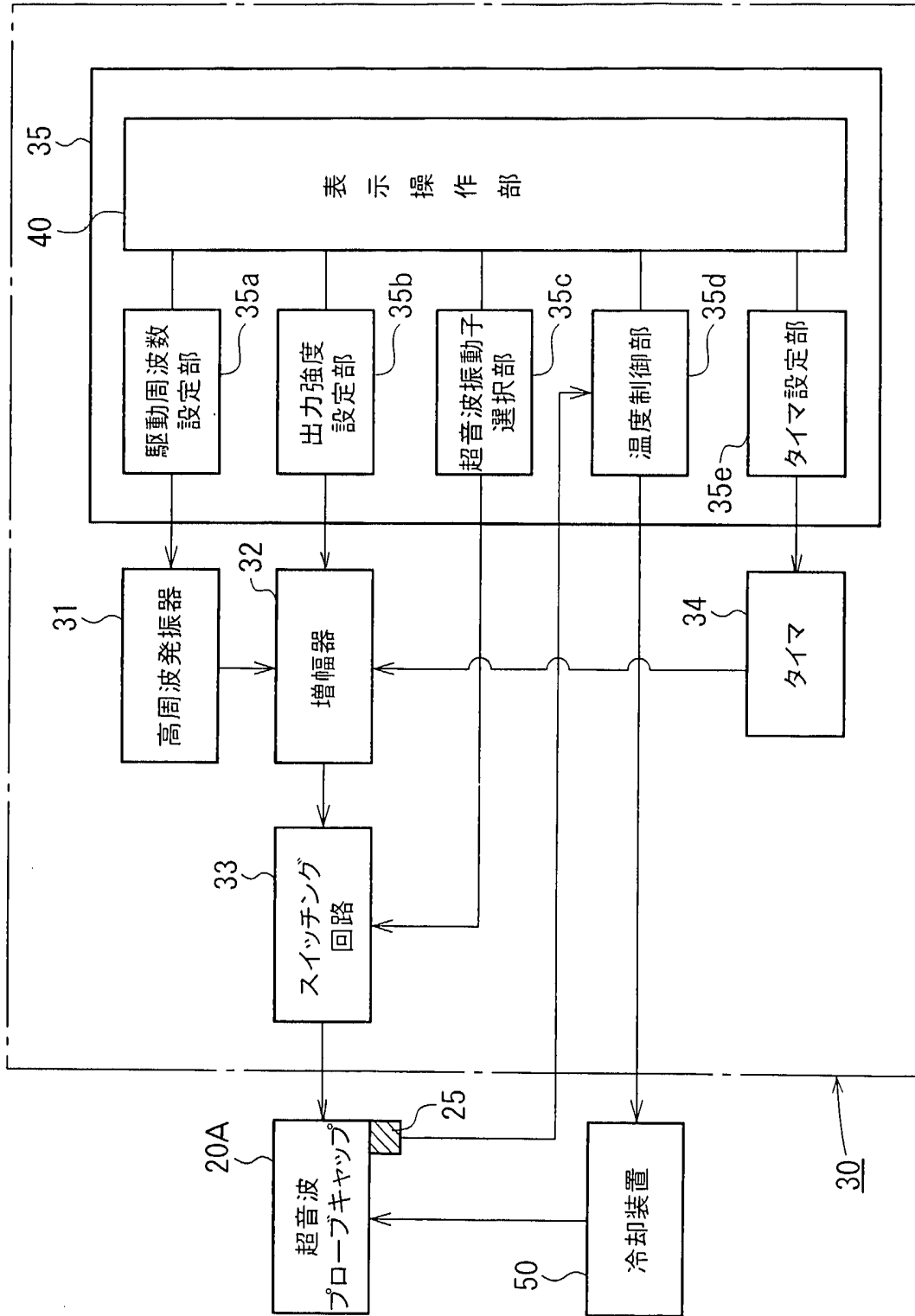
第 2 図



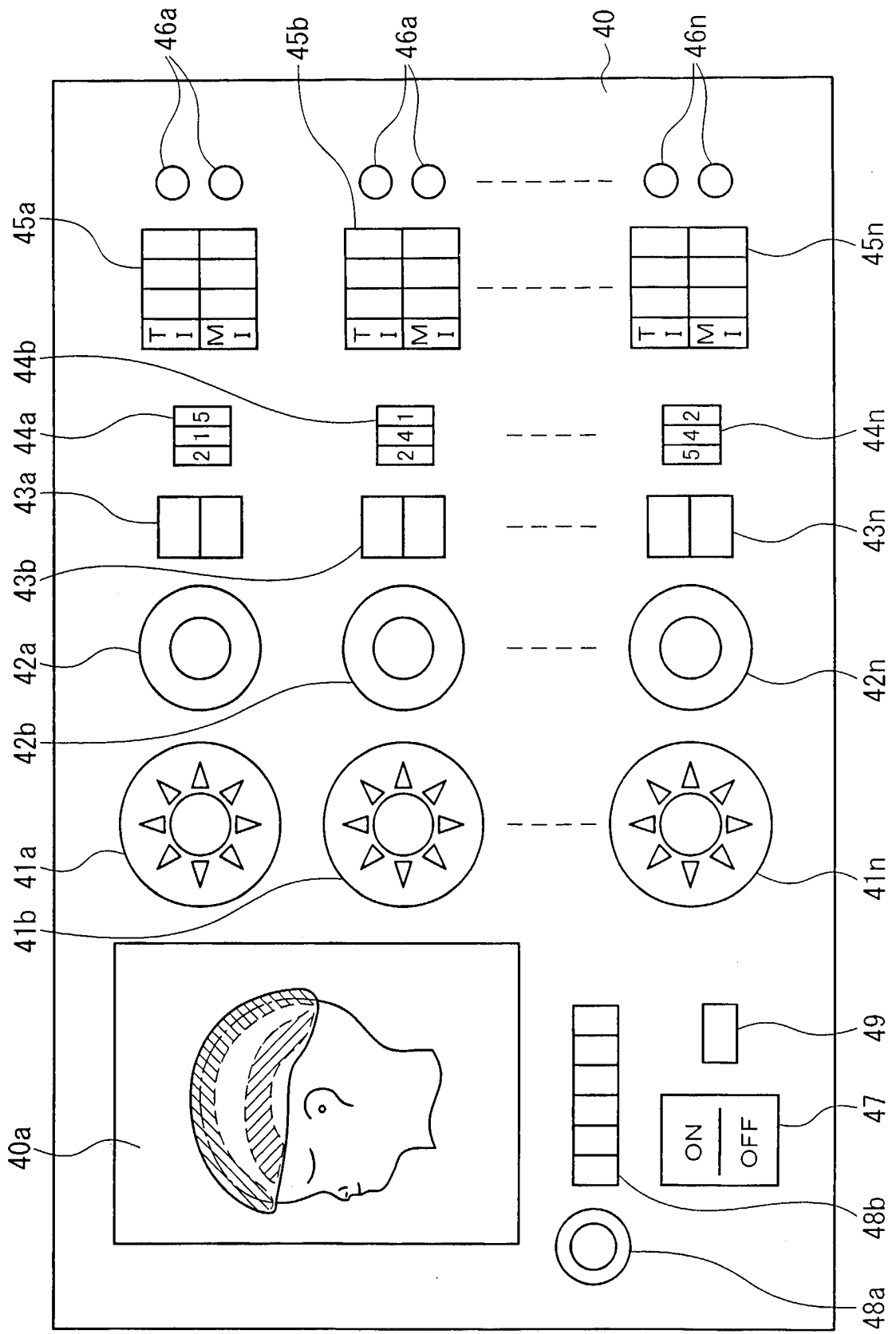
第 3 図



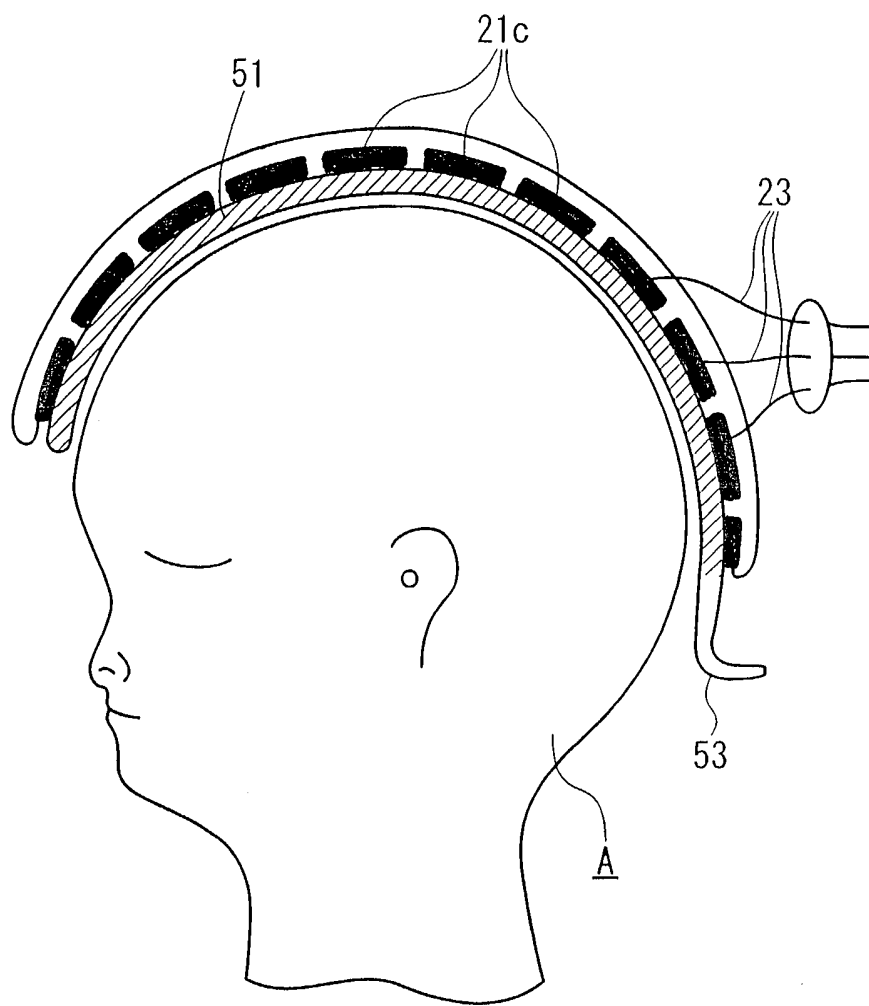
第4図



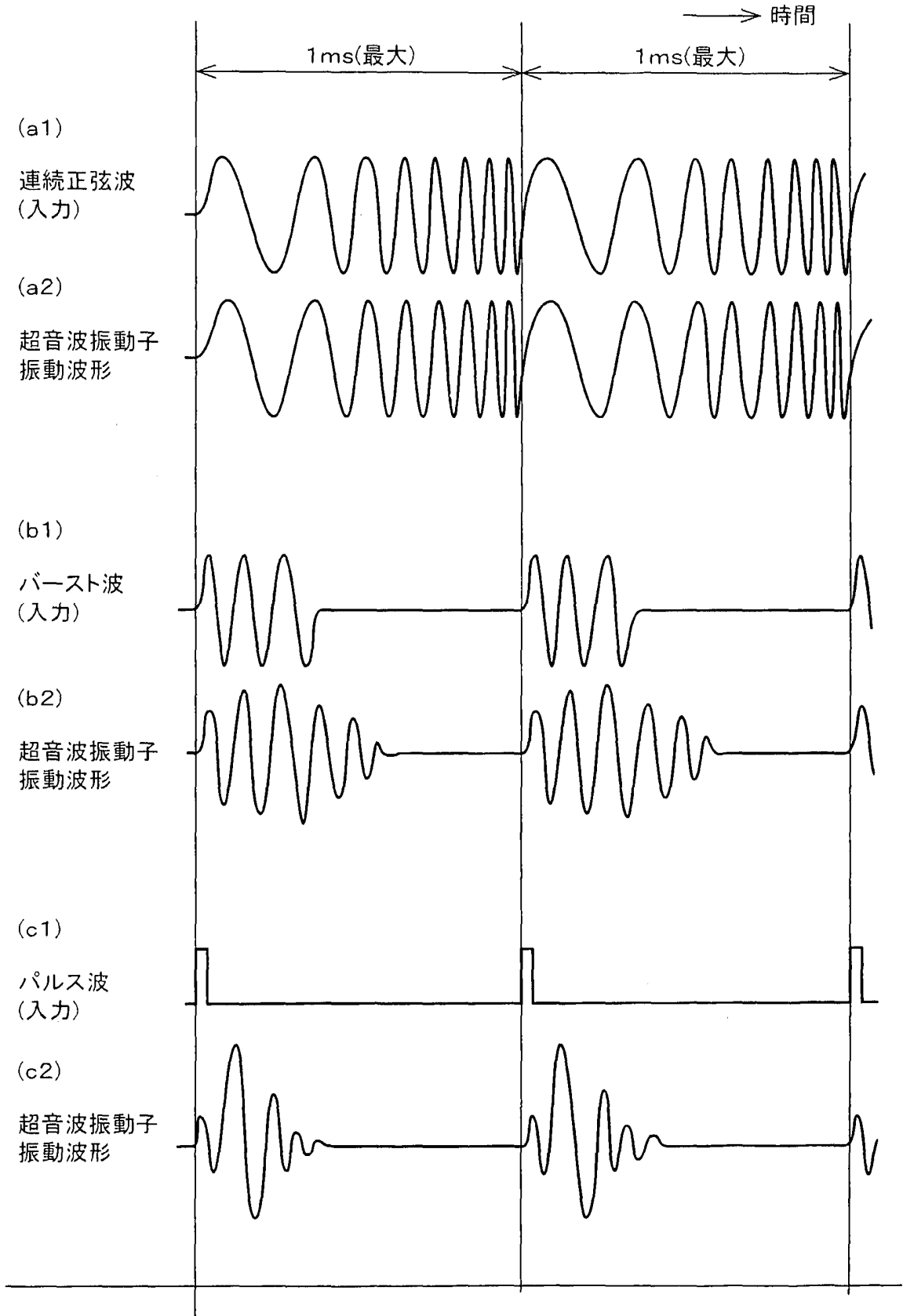
第5図



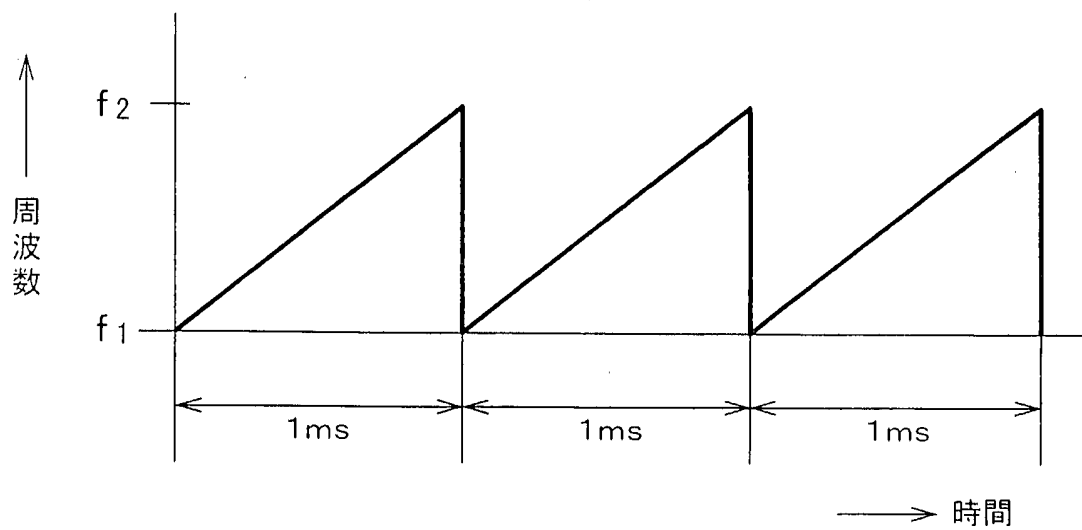
第 6 図



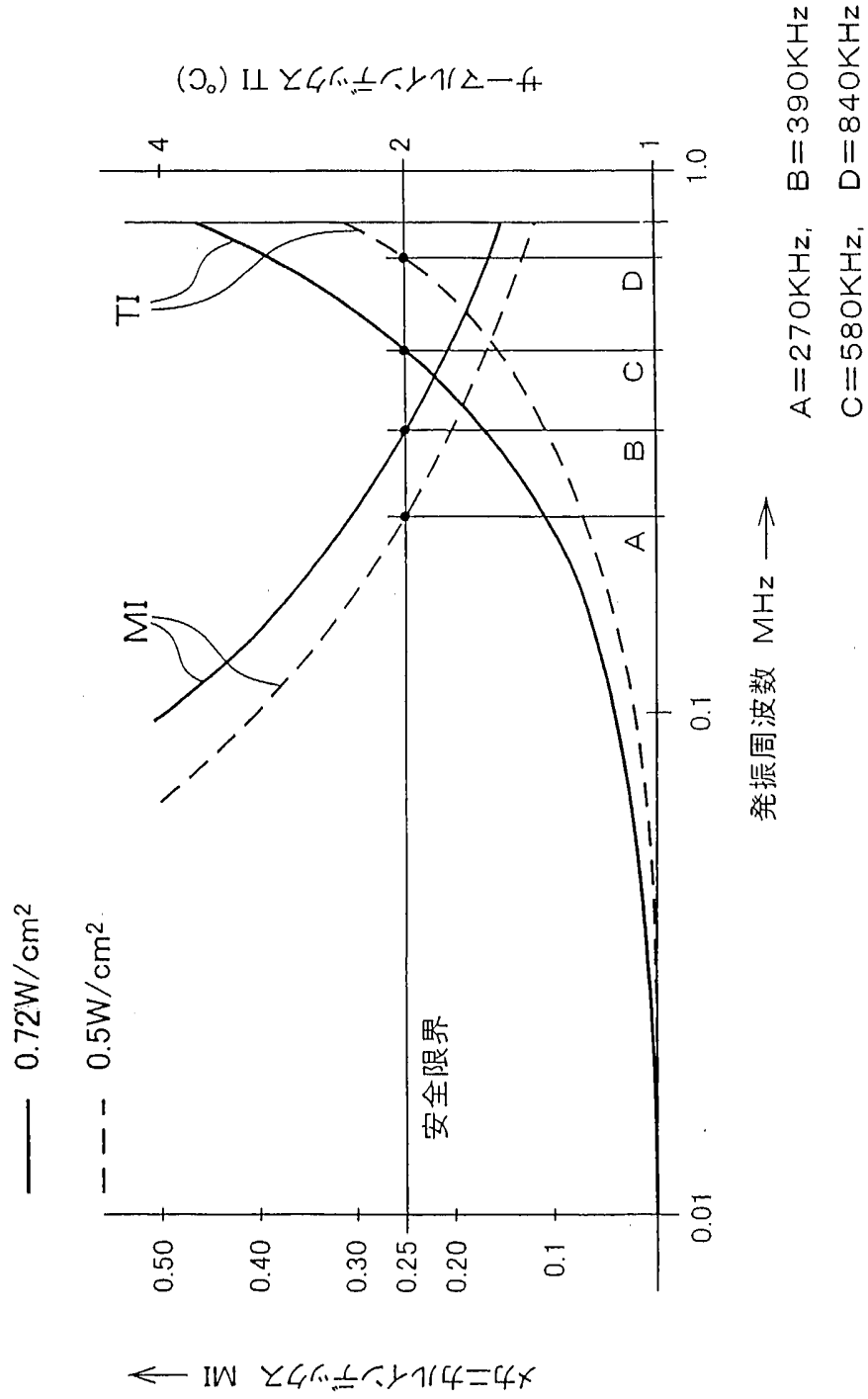
第7図



第 8 図

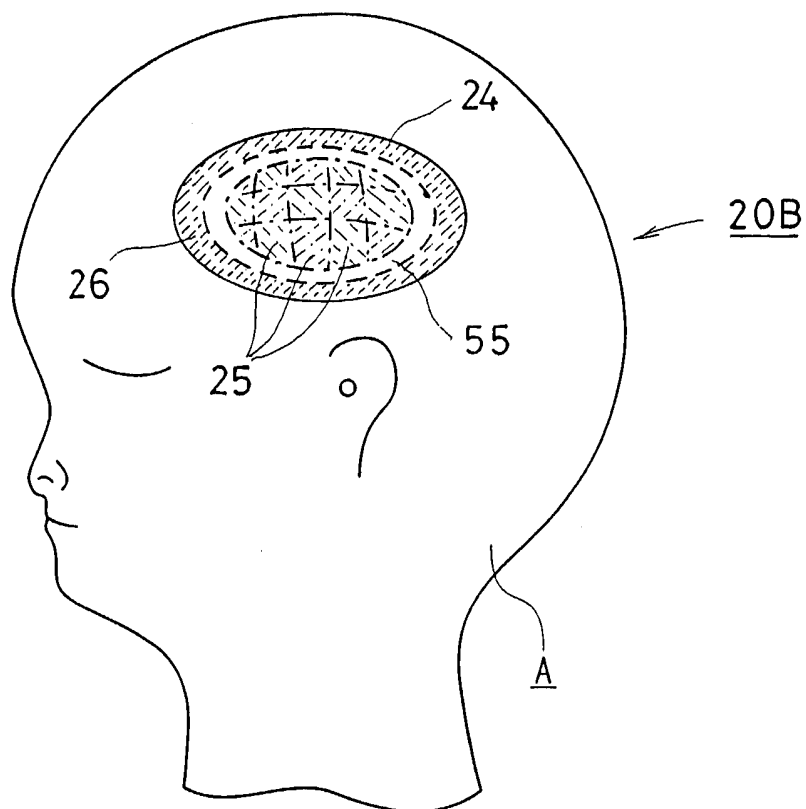


第9図



サーマルインデックス TI (°C)

第 10 図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/005595

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl. ⁷ A61B18/00		
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) Int.Cl. ⁷ A61B18/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 2001/058337 A2 (SPENCER TECHNOLOGIES, INC.), 16 August, 2001 (16.08.01), Page 9, line 15 to page 10, line 25; page 17, line 18 to page 20, line 3; page 23, Claim 18; Figs. 1, 9, 10 & JP 2003-534032 A	1, 9 2-5, 10-15
Y	US 2004/0054282 A1 (Jean-Francois Aubry), 18 March, 2004 (18.03.04), Page 5, left column, lines 14 to 19 & WO 2002/032316 A1 & JP 2004-511291 A	2, 4
Y	JP 57-193199 A (Kureha Chemical Industry Co., Ltd.), 27 November, 1982 (27.11.82), Page 2, lower right column, lines 2 to 9; Fig. 2 (Family: none)	2-3
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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 12 April, 2005 (12.04.05)		Date of mailing of the international search report 26 April, 2005 (26.04.05)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/005595

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2004-120320 A (Fuji Photo Film Co., Ltd.), 15 April, 2004 (15.04.04), Page 4, lines 13 to 24 (Family: none)	4-5
Y	JP 2003-325516 A (Hitachi Medical Corp.), 18 November, 2003 (18.11.03), Page 6, right column, lines 39 to 47; Fig. 9 (Family: none)	10
Y	JP 2004-24668 A (Hiroshi FURUHATA), 29 January, 2004 (29.01.04), Page 5, line 48 to page 6, line 35; Figs. 1 to 2 (Family: none)	10-15
A	WO 2001/032258 A2 (UNIVERSITY OF CINCINNATI), 10 May, 2001 (10.05.01), Full text; all drawings & JP 2003-523794 A	1
A	US 5313944 A (Biomagnetic Technologies, Inc.), 24 May, 1994 (24.05.94), Full text; all drawings (Family: none)	1
A	JP 2004-154205 A (Hitachi, Ltd.), 03 June, 2004 (03.06.04), Full text; all drawings (Family: none)	6-8
A	WO 1999/016360 A1 (ANGIOSONICS INC.), 08 April, 1999 (08.04.99), Full text; all drawings & JP 2001-517525 A	6-8
A	US 5295487 A (Kabushiki Kaisha Toshiba), 22 March, 1994 (22.03.94), Full text; all drawings & JP 6-38963 A	6-8

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ A61B18/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ A61B18/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 2001/058337 A2 (SPENCER TECHNOLOGIES, INC.) 2001.08.16, 第9頁第15行-第10頁第25行、第17頁第18行-第20頁第3行、第23頁請求の範囲18、第1, 9, 10 図 & JP 2003-534032 A	1, 9
Y		2-5, 10-15
Y		2, 4
	US 2004/0054282 A1 (Jean-Francois Aubry) 2004.03.18, 第5頁左欄第14-19行 & WO 2002/032316 A1 & JP 2004-511291 A	

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日
12.04.2005

国際調査報告の発送日
26.04.2005

国際調査機関の名称及びあて先
 日本国特許庁 (ISA/JP)
 郵便番号100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)
 石川 太郎
 電話番号 03-3581-1101 内線 3346

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 57-193199 A (呉羽化学工業株式会社) 1982. 11. 27, 第2頁右下 欄第2-9行、第2図 (ファミリーなし)	2-3
Y	JP 2004-120320 A (富士写真フィルム株式会社) 2004. 04. 15, 第4 頁第13-24行 (ファミリーなし)	4-5
Y	JP 2003-325516 A (株式会社日立メディコ) 2003. 11. 18, 第6頁右 欄39-47行、第9図 (ファミリーなし)	10
Y	JP 2004-24668 A (古幡 博) 2004. 01. 29, 第5頁第48行-第6頁 第35行、第1-2図 (ファミリーなし)	10-15
A	WO 2001/032258 A2 (UNIVERSITY OF CINCINNATI) 2001. 05. 10, 全文、 全図 & JP 2003-523794 A	1
A	US 5313944 A (Biomagnetic Technologies, Inc.) 1994. 05. 24, 全 文、全図 (ファミリーなし)	1
A	JP 2004-154205 A (株式会社日立製作所) 2004. 06. 03, 全文、全図 (フ ファミリーなし)	6-8
A	WO 1999/016360 A1 (ANGIOSONICS INC.) 1999. 04. 08, 全文、全図 & JP 2001-517525 A	6-8
A	US 5295487 A (Kabushiki Kaisha Toshiba) 1994. 03. 22, 全文、全 図 & JP 6-38963 A	6-8