

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5805176号
(P5805176)

(45) 発行日 平成27年11月4日(2015.11.4)

(24) 登録日 平成27年9月11日(2015.9.11)

(51) Int.Cl. F I
A 6 1 B 18/00 (2006.01) A 6 1 B 17/36 3 3 0

請求項の数 17 (全 32 頁)

(21) 出願番号	特願2013-502919 (P2013-502919)	(73) 特許権者	511217407 ミラピリス メディカ インク
(86) (22) 出願日	平成23年4月4日(2011.4.4)		アメリカ合衆国 ワシントン ボセル ノ
(65) 公表番号	特表2013-523287 (P2013-523287A)		ース クリーク パークウェイ 1870
(43) 公表日	平成25年6月17日(2013.6.17)		6 スイート 110
(86) 国際出願番号	PCT/US2011/031129	(74) 代理人	110001210 特許業務法人 Y K I 国際特許事務所
(87) 国際公開番号	W02011/123862	(72) 発明者	ダーリントン グレゴリー ピー
(87) 国際公開日	平成23年10月6日(2011.10.6)		アメリカ合衆国 ワシントン スノホミッ
審査請求日	平成26年4月4日(2014.4.4)		シュ インターアーバン ブールヴァード
(31) 優先権主張番号	12/753,813		7713
(32) 優先日	平成22年4月2日(2010.4.2)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 高密度焦点式超音波 (H I F U) を用いて組織体積を治療するためのシステム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

高密度焦点式超音波 (H I F U) を用いて組織体積を治療するためのシステムであって、

組織体積内の治療部位に H I F U 治療信号を送達するように構成された移動可能な変換器焦点域を有するハンドヘルドまたはハンドガイド H I F U アプリケータと、

組織体積の周縁の周囲に H I F U 治療信号を印加するため、および H I F U 変換器の前記焦点域の位置を制御するためのパターンを決定して、前記パターンで H I F U エネルギーを印加するようにプログラムされたプロセッサと

を含み、

H I F U エネルギーが印加される前記パターンは、組織体積の周縁の周囲に創出されたいくつかの基本的な治療体積からなり、

各基本的な治療体積は、H I F U エネルギーを基本的な治療体積の周囲に印加することで創出され、

治療される組織体積の内部は、基本的な治療体積の周囲の外側に位置することを特徴とするシステム。

【請求項 2】

請求項 1 に記載のシステムであって、各基本的な治療体積は、治療エネルギーが、該基本的な治療体積の周縁に繰り返し印加されるときに、基本的な治療体積の内部領域が、間接加熱によって処理されるように選択されたサイズを有することを特徴とするシステム。

10

20

【請求項 3】

請求項 1 に記載のシステムであって、前記プロセッサは、組織体積の内部にいくつかの基本的な治療体積を創出するようなパターンに、H I F U 変換器の焦点域の位置を制御するようにプログラムされることを特徴とするシステム。

【請求項 4】

請求項 1 に記載のシステムであって、前記 H I F U 治療信号は、前記 H I F U 治療信号の基本周波数での出力のかなりの部分を前記治療部位での基本周波数の高調波での出力に変換するのに十分な出力で送信されることを特徴とするシステム。

【請求項 5】

請求項 4 に記載のシステムであって、前記プロセッサは、異なる出力レベルで送信されたいくつかの試験信号に基づいて、前記 H I F U 治療信号の基本周波数での出力のかなりの部分が前記治療部位での基本周波数の高調波での出力に変換されるように、前記 H I F U 治療信号に関する出力レベルを決定するようにプログラムされることを特徴とするシステム。

10

【請求項 6】

請求項 1 に記載のシステムであって、前記基本的な治療体積は、円筒形であり、前記焦点域の長さに略等しい直径を有することを特徴とするシステム。

【請求項 7】

請求項 1 に記載のシステムであって、前記プロセッサは、前記焦点域を移動させるために、前記 H I F U 変換器の位置を調節する、機械的連結を制御するようにプログラムされることを特徴とするシステム。

20

【請求項 8】

請求項 1 に記載のシステムであって、前記プロセッサは、前記焦点域を移動させるために、電子ビーム操縦器を制御するようにプログラムされることを特徴とするシステム。

【請求項 9】

請求項 1 に記載のシステムであって、前記プロセッサは、治療すべき組織体積の境界を自動的に検出するようにプログラムされることを特徴とするシステム。

【請求項 10】

請求項 1 に記載のシステムであって、前記プロセッサは、治療すべき組織体積の境界を示唆するユーザからの入力を受信するようにプログラムされることを特徴とするシステム。

30

【請求項 11】

高密度焦点式超音波 (H I F U) を用いて組織体積を熱的に壊死させるためのシステムであって、

基本周波数を有する H I F U 治療信号 を組織体積内の治療部位に送達するように構成された移動可能な変換器焦点域を有するハンドヘルドまたはハンドガイド H I F U アプリケータと、

前記 H I F U 治療信号 の基本周波数での出力のかなりの部分を前記治療部位での基本周波数の高調波での出力に変換するのに十分な出力で 前記 H I F U 治療信号 を生成するように、H I F U 変換器に駆動信号を供給するように構成された送信制御装置と、

40

温度フィードバックを用いずに、1 つ以上の基本的な治療体積を創出するために、組織体積内に前記 H I F U 変換器の焦点域を位置決めするように構成された位置制御装置とを備え、

H I F U 変換器の焦点域の位置決めは基本的な治療体積を創出し、これは H I F U エネルギーを基本的な治療体積の周囲に印加することによりなされ、

基本的な治療体積は治療部位の周縁の周囲に創出され、治療部位の内部は基本的な治療体積の外側に位置する

ことを特徴とするシステム。

【請求項 12】

請求項 11 に記載のシステムであって、各基本的な治療体積は、前記焦点域の長さに実

50

質的に等しい直径を有する円筒形であることを特徴とするシステム。

【請求項 13】

請求項 11 に記載のシステムであって、前記 H I F U 治療信号の前記出力は、前記 H I F U 治療信号が前記治療部位で衝撃の開始に達する、または超えるように選択されることを特徴とするシステム。

【請求項 14】

高密度焦点式超音波 (H I F U) を用いて治療部位で組織を熱的に壊死させるためのシステムであって、

基本周波数を有する H I F U 治療信号を前記治療部位での組織に送達するように構成された移動可能な変換器焦点域を有する H I F U 変換器と、

前記変換器が、前記 H I F U 治療信号の基本周波数での出力のかなりの部分を前記治療部位での基本周波数の高調波での出力に変換するのに十分な出力で前記 H I F U 治療信号を生成するように、前記 H I F U 変換器に駆動信号を供給するように構成された送信制御装置と、

気泡の存在時に、基本的な治療体積を創出するために、前記組織内に前記 H I F U 変換器の焦点域を位置決めするように構成された位置制御装置と

を備え、

H I F U 変換器の焦点域の位置決めは基本的な治療体積を創出し、これは H I F U エネルギーを基本的な治療体積の周囲に印加することによりなされ、

基本的な治療体積は治療部位の周縁の周囲に創出され、治療部位の内部は基本的な治療体積の外側に位置する

ことを特徴とするシステム。

【請求項 15】

組織体積を治療するためのシステムであって、

組織体積内の治療部位に H I F U 治療信号を送達するように構成された移動可能な変換器焦点域を有するハンドヘルドまたはハンドガイド H I F U アプリケータと、

組織体積に H I F U を印加するパターンを決定するようにプログラムされたプロセッサと、

直径 5 c m までの組織体積を 10 分以内に効果的に治療し、治療部位の組織を壊死させることができるように、前記決定されたパターンで H I F U エネルギーを印加するために、H I F U 変換器の前記焦点域の位置を選択的に制御する位置制御装置と

を備え、

位置制御装置は H I F U 変換器の前記焦点域を組織体積内に位置決めして治療部位の周縁の周囲に基本的な治療体積を創出し、治療部位の内部は基本的な治療体積の外側に位置し、

H I F U 変換器の前記焦点域の位置決めは基本的な治療体積を創出し、これは基本的な治療体積の周囲に H I F U エネルギーを印加することによりなされる

ことを特徴とするシステム。

【請求項 16】

請求項 1 に記載のシステムであって、

前記プロセッサは、前記 H I F U 治療信号の印加出力レベルと、前記焦点域における基本周波数又は前記基本周波数の 1 つ以上の高調波の出力レベルとの対応を示し、メモリに記憶された既定データに基づいて、前記 H I F U 治療信号の出力レベルを決定するようにプログラムされ、

前記プロセッサは、前記既定データに基づいて、前記 H I F U 治療信号の基本周波数での出力の一部が、前記治療部位における基本周波数の高調波での出力に変換されるように、前記 H I F U 治療信号の出力レベルを選択する、

ことを特徴とするシステム。

【請求項 17】

請求項 16 に記載のシステムであって、前記既定データは、異なる出力レベルで送信さ

10

20

30

40

50

れる複数の試験信号に基づいて決定されることを特徴とするシステム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本明細書に開示される技術は、体内組織の治療のための方法および装置に関し、特に、高密度焦点式超音波（HIFU）による体内組織の治療に関する。

【背景技術】

【0002】

本願は、米国特許法第119条（e）の下で2008年10月3日出願の米国仮特許第61/102,804号の利益を主張する2009年10月5日出願の米国特許出願第12/573,840号の一部継続出願である、2010年4月2日出願の米国特許出願第12/753,813号に対する優先権を主張するものである。上記の出願は、それらの全体を本願に引用して援用する。

10

【0003】

体内組織の治療のために現在使用されている、多数の技術が存在する。例えば、内部癌および非癌性腫瘍は、外科手術、放射線、および化学療法等、種々の技術によって治療可能である。これらの技術はそれぞれ、利点および不利点をもたらす。体内組織を治療するための有望な非侵襲的技術の1つは、高密度焦点式超音波（HIFU）である。HIFUの場合、高密度超音波エネルギーが、所望の治療体積に集束される。エネルギーは、熱的および機械的機構の両方を介して、組織破壊をもたらす。

20

【0004】

HIFUを使用して、体内組織を治療する欠点の1つは、所与の組織の体積を治療するために必要とされる時間である。現在提案されているHIFU手技は、単一腫瘍を治療するために、最大3時間かかる場合があり、これは、医師および患者の両方による、これらの手技の容認の低さにつながっている。加えて、大量の組織を完全に切除するために必要とされるエネルギー量は、切除体積から相当の熱伝導をもたらし、周囲の健康な組織への熱損傷の危険性を高める可能性がある。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】米国特許第7470241号明細書

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

これらの問題を考慮して、治療時間を短縮する一方、安全性、有効性および使いやすさを改善し、必要とされる総エネルギー付与を低減させるように、体内組織を治療する方法の必要性が存在する。

【課題を解決するための手段】

【0007】

上述の問題に対処するために、本明細書に開示される技術は、医師の診療所で使用するのに十分に小型の、子宮筋腫または他の組織を治療するためのシステムに関する。このシステムは、高密度焦点式超音波（HIFU）を含み得るエネルギー源からのエネルギーによって組織を治療する。また、そのようなエネルギー源は、高周波、放射線、マイクロ波、凍結療法、レーザー等を含み得る。しかしながら、好ましい実施形態は、穿刺または切開の必要なく、身体組織内部深くに非侵襲的に集束されるその独特な能力のため、HIFUである。

40

【0008】

一実施形態では、所望の標的組織の体積は、いくつかの隣接する基本的な治療体積を切除し、全標的組織の体積を治療するために使用される、「構築ブロック」を形成することによって、HIFUによって治療される。各基本的な治療体積は、焦点域自体より大きい

50

が、所望の治療体積全体より小さい副体積を切除するように、HIFU変換器の焦点域を方向付けることによって、創出される。各基本的な治療体積は、治療エネルギーが印加されるのに伴って、基本的な治療体積の周縁にわたって、HIFU変換器の焦点域を繰り返し方向付けることによって、創出される。HIFU変換器からの治療信号は、気泡が存在する場合でさえ、温度データまたはフィードバック制御を使用せずに組織に印加することができ、したがって治療時間が大幅に短縮される。

【0009】

一実施形態では、機械的または電子的操縦装置は、周縁によって包含される組織が、切除されるまで、基本的な治療体積の周縁の周囲に、HIFUビームの焦点域を方向付ける。一実施形態では、基本的な治療体積の中心領域は、周縁が切除されるのに伴って、直接切除されないが、熱伝導によって治療される。

10

【0010】

一実施形態では、開示される技術は、治療エネルギーを焦点域に送達するように構成される、HIFU変換器と、治療エネルギーが印加されるのに伴って、基本的な治療体積の周縁にわたって、焦点域を繰り返し配置するためのコンピュータ制御ビーム操縦器と、を含む。

【0011】

一実施形態では、基本的な治療体積のパターンは、治療体積を囲繞する、切除される組織のシェル（卵を囲繞する卵の殻の幾何学形状に類似）を形成するように創出される。本種類のシェル切除を使用して、所望の組織体積を治療することは、HIFU療法において、2つの有用性を有する。（1）一実施形態では、切除用シェルは、治療内部の体積への血液の供給を遮断し、シェル内に位置する他の未治療組織を原位置で虚血的に壊死させる。このように、外側境界のみ、HIFUによって直接治療されるが、体積の中心への虚血性損傷は、経時的に体積全体の破壊をもたらす。（2）別の実施形態では、シェルパターンを備える基本的な治療体積は、外側境界のみ、HIFUエネルギーによって直接切除されるが、内部の体積に向かう熱伝導が、内側組織の即時熱破壊をもたらすように置かれる。シェル切除によって提供されるこれらの有用性は両方とも、HIFUエネルギーによって直接切除される体積より大きい、有効組織治療体積をもたらすため、HIFU療法の効率性を大幅に改善する役割を果たす。これらのシェル切除利点の一方または両方を利用することは、所与のHIFU手技によって達成される処理量を増加させる。

20

30

【0012】

別の実施形態では、いくつかの基本的な治療体積は、標的治療体積を充填する、または部分的に充填するように創出される。本技術の場合、外側境界のみが切除される場合よりも大きな割合の治療体積内の組織が、切除エネルギーに曝露されることによって、直接壊死される。

【0013】

別の実施形態では、HIFU治療デバイスは、組織体積を囲繞または被包する進路を移動するように、HIFU変換器の焦点域を方向付ける。HIFU変換器の焦点域が移動されるパターンは、組織体積を囲繞または被包するように積層される、可変直径の一連の切除される組織環状体の創出をもたらす。さらに別の実施形態では、焦点域は、切除される組織の螺旋シェルを創出し、治療体積を被包するように移動される。

40

【0014】

治療時間および必要とされるユーザ技能を最小限にするために、一実施形態は、コンピュータ制御機構を採用し、ユーザが、単に、アプリケーションを定常状態に保持する間、所望の基本的な治療体積および/または幾何学的シェルを創出するように、自動的に、HIFU焦点域を移動させ、HIFUエネルギーを印加する。

【0015】

本発明の開示は、発明を実施するための形態にさらに後述される簡素形態として、一連の概念を紹介するように提供される。本発明の開示は、請求される主題の重要となる特徴を識別することを意図する、または請求される主題の範囲を決定する補助として使用され

50

ることを意図するものではない。

【図面の簡単な説明】

【0016】

本技術の上述の態様および付帯利点の多くは、付随の図面に関連してなされる場合、以下の発明を実施するための形態を参照することによって、より容易に理解されるであろう。

【図1A】図1Aは、開示される技術の一実施形態に従う、切除用シェルによって囲繞される内部組織体積を示す。

【図1B】図1Bは、切除用シェルの内側および外側の組織の詳細図である。

【図2】図2は、治療される子宮筋腫腫瘍の超音波画像を例示する。

【図3A】図3Aは、開示される技術のある実施形態に従って創出される、円筒形基本的な治療体積を例示する。

【図3B】図3Bは、開示される技術のある実施形態に従って創出される、円筒形基本的な治療体積を例示する。

【図3C】図3Cは、安全および治療範囲と印加されるHIFU信号の出力との間の関係を例示する。

【図3D】図3Dは、開示される技術の一実施形態に従って創出される、基本的な治療体積の側面および上面図、ならびに本実施形態によって生成される、完全充填切除体積を例示する。

【図3E】図3Eは、開示される技術の別の実施形態に従って創出される、より小さい基本的な治療体積の側面および上面図、ならびに本実施形態によって生成される、完全充填切除体積を例示する。

【図3F】図3Fは、開示される技術の別の実施形態に従って創出される、より大きい基本的な治療体積の側面および上面図、ならびに本実施形態によって生成される、部分充填切除体積を例示する。

【図3G】図3Gは、組織体積に沿ったHIFU焦点の単回通過において、エネルギーの印加によって創出される、治療される組織の不均一断面を例示する。

【図3H】図3Hは、組織体積に沿ったHIFU焦点の複数回通過において、エネルギーの印加によって創出される、治療される組織のより均一な断面を例示する。

【図3I】図3Iは、所望の総治療体積の周縁の一部にわたって、焦点域を前後に方向付けることによって、弧または区画基本的な治療体積を創出するステップを例示する。

【図3J】図3Jは、開示される技術のある実施形態に従って、いくつかの基本的な治療体積から、組織体積の周囲に切除用シェルを創出するための技術を例示する。

【図3K】図3Kは、開示される技術のある実施形態に従って、いくつかの基本的な治療体積から、組織体積の周囲に切除用シェルを創出するための技術を例示する。

【図4A】図4Aは、開示される技術の別の実施形態に従って、組織体積の周囲に切除用シェルを創出するための第2の技術を例示する。

【図4B】図4Bは、開示される技術の別の実施形態に従って、組織体積の周囲に切除用シェルを創出するための第2の技術を例示する。

【図4C】図4Cは、開示される技術の別の実施形態に従って、組織体積の周囲に切除用シェルを創出するための第3の技術を例示する。

【図4D】図4Dは、月経過多をさらに軽減するように、隣接する子宮内膜の少なくとも一部に重複する、子宮筋腫の周囲に切除用シェルを創出するための技術を例示する。

【図5】図5は、開示される技術の一実施形態に従う、HIFU治療デバイスを例示する。

【図6】図6は、開示される技術の一実施形態に従う、HIFU変換器の焦点域の位置および配向を変更するための一機構を例示する。

【図6A】図6Aは、焦点域の角度配向が、図6に示される機構に伴って、どのように変化されるかを例示する。

【図6B】図6Bは、焦点域の角度配向が、図6に示される機構に伴って、どのように変

10

20

30

40

50

化されるかを例示する。

【図6C】図6Cは、焦点域の深度および位置を変化させるための別の機構を例示する。

【図6D】図6Dは、焦点域の深度および位置を変化させるための別の機構を例示する。

【図7】図7は、開示される技術のある実施形態に従う、HIFUによって、組織を治療するためのシステムを例示する。

【図8A】図8Aは、2つの異なるHIFU信号波形を例示する。

【図8B】図8Bは、2つの異なるHIFU信号波形を例示する。

【図9】図9は、治療波形でのいくつかの調節可能なパラメータを例示する。

【図10】図10は、開示される技術の別の態様に従って計算された、維持されている基本調波エネルギー(FER)の曲線を例示する。

10

【図11】図11は、開示される技術の別の態様に従って計算された、印加される出力の変化に対する、HIFU変換器の焦点域の周囲の組織におけるHIFU信号の推定される減衰の曲線を例示する。

【図12】図12は、開示される技術の別の態様に従って計算された、焦点域に送達される総出力、HIFU治療信号の基本周波数で維持されている出力、および高調波に変換された出力を示す1組の曲線を例示する。

【図13】図13は、開示される技術の一実施形態に従って、治療信号の基本周波数での出力のどれほどが基本周波数の高調波での出力に変換されるかを計算する方法の流れ図である。

【図14】図14は、入射出力の変化に対する、HIFU送信機の焦点域でのHIFU信号の減衰を推定する方法の流れ図である。

20

【発明を実施するための形態】

【0017】

上述のように、本明細書に開示される技術は、子宮筋腫、良性または悪性腫瘍等の体内組織を治療する方法に関する。以下の説明は、子宮筋腫を治療する技術の使用を対象とするが、本技術を使用して、ある体積の任意の体内組織を治療可能であることは、当業者によって理解されるであろう。一実施形態では、所望の治療体積は、組織内の1つ以上の基本的な治療体積のパターンを創出することによって、治療される。本明細書に開示される技術は、これらの基本的な治療体積のためのいくつかの可能性として考えられる幾何学形状を説明するが、各種類の基礎体積は、処方されるように、基礎体積の周囲またはそれに沿った焦点域の制御運動によって、HIFU焦点域の体積より大きい、切除される組織の体積から成るといふ共通特徴を共有する。本明細書に参照される音響焦点域は、一般に、その空間最大値から測定されるような、-6dBの音響波形の音圧分布によって包含される体積として画定される。当業者は、この-6dBの音圧分布の寸法がまた、半値全幅またはFWHM寸法とも称されることを認識するであろう。本明細書に説明される実施形態に実装されるような典型的焦点域は、ビーム軸に沿って、長さ約10mmと、ビーム軸に垂直に幅2mmのFWHM寸法を有する卵形形状である。

30

【0018】

開示される技術のある実施形態に従う治療される所望の組織の体積は、外側境界のみを直接切除する間、完全または部分的に、組織体積を囲繞するシェル状パターンに、組織を切除するエネルギーに曝露される。次いで、シェルによって包含される組織は、体内に残留し、直接切除以外の影響によって、原位置で壊死する。原位置での壊死をもたらすこれらの他の影響は、以下のいくつかの組合せを含んでもよい。

40

1. 囲繞血液供給からの封入された領域の部分的または完全隔離から生じる、虚血性壊死、

2. 切除用シェルの創出の際に発生する内部熱伝導から生じる、間接的熱壊死、および/または、

3. 正常治療プロセスによる、二次的損傷(炎症、アポトーシス等)。

続いて、治療体積の切除用シェル内に位置する壊死組織は、正常身体機構によって、再吸収および/または治癒される。

50

【 0 0 1 9 】

図 1 A は、子宮筋腫 2 0 等の治療される組織体積を例示する。子宮筋腫は、不規則形状であり得るが、多くの場合、概して、球形または楕円形状である。子宮筋腫 2 0 は、子宮筋腫 2 0 に血液を供給する、1 つ以上の血管 2 2 を含む。子宮筋腫 2 0 を治療するために、3 次元の切除用シェル 3 0 が、血液を供給する血管 2 2 からシェル内の子宮筋腫組織を隔離し、血液を子宮筋腫 2 0 から抜くように、子宮筋腫 2 0 の周縁内に形成される。切除用シェル 3 0 による、内部組織のその血液供給からの遮断によって、本内部組織は、体内に残され、虚血的に壊死され、最終的に、数日 / 数週間にわたって、正常身体治癒機構を介して、吸収または治癒され得る。

【 0 0 2 0 】

一実施形態では、切除用シェル 3 0 は、直接組織壊死をもたらすように、十分な時間の間、または十分な出力において、シェル内に位置する組織を H I F U エネルギーに曝露することによって、創出される。本説明を通じて、印加される H I F U 出力およびエネルギーという概念は、組織に送信される H I F U 信号の振幅または「強度」を一般に述べるために使用されることに留意すべきである。この意味合いで、用語「H I F U 出力」と「H I F U エネルギー」は、使用される文脈によってこれらの特定の量の一方または他方が示唆されている場合を除いて、一般に交換可能に使用することができる。これは、その血液供給からの遮断の結果、または上述の他の影響の結果、シェル内の組織に生じる、二次的虚血性壊死と区別されるべきである。シェルを創出するために切除される組織の体積は、治療される組織の体積全体より小さいため、組織の結合質量（すなわち、シェルと封入される体積）を治療するために必要とされる時間は、体積全体が、直接切除されるべき場合に必要とされるであろう時間未満に短縮される。本明細書で使用されるように、用語「切除」とは、エネルギー源への組織の曝露によって発生する、即時熱および / または機械的影響から生じる、組織の直接壊死を指す。また、本明細書で使用されるように、用語「シェル」とは、表面を横断する血流を減少または排除する、その切除される表面を指す。本表面の幾何学形状は、全体的に体積を封入するようなもの（例えば、球形）、または部分的にのみ体積を封入するような非閉鎖（例えば、凹面円盤）であってもよい。用語「封入」とは、そのような表面の創出を指す。

【 0 0 2 1 】

図 1 A では、シェル 3 0 は、子宮筋腫 2 0 の体積内に全体的に嵌入するように示される。しかしながら、シェルのサイズは、その内側非切除領域が、子宮筋腫 2 0 全体を封入するように、変更されてもよい。代替として、子宮筋腫 2 0 は、その中に創出される複数のシェルを有してもよい。

【 0 0 2 2 】

別の実施形態では、1 つ以上の部分的シェルが、創出され、全体的に組織部位を封入しないが、それらの部分的シェルを横断するその内部へ、またはそこからの血流を減少あるいは排除する。これは、組織体積の少なくとも一部の壊死につながる。

【 0 0 2 3 】

図 1 B は、子宮筋腫 2 0 の内部と、それを囲繞する切除用シェル 3 0 の拡大図を例示する。上述のように、子宮筋腫 2 0 は、外部血液供給から遮断された組織によって、虚血的に壊死するであろう、切除用シェル 3 0 内の内部領域 2 5 を含む（例えば、炎症、アポトーシス等、治癒と関連付けられた他の二次的損傷経路機構を介したいくつかの寄与を有する）。切除用シェル 3 0 を形成する組織は、H I F U ビームの焦点域への曝露の熱および / または機械的影響を介して、直接壊死される。また、切除用シェル 3 0 外部のいくつかの子宮筋腫組織 3 5 は、部分的または完全に、熱壊死（切除用シェル 3 0 から伝導される熱による）および / または二次的損傷経路機構（虚血、炎症、アポトーシス等）を介して、破壊され得る。

【 0 0 2 4 】

図 2 は、超音波撮像変換器および他の超音波撮像構成要素によって生成される、子宮筋腫 2 0 の 2 次元画像を例示する。以下にさらに詳述されるように、一実施形態では、撮像

10

20

30

40

50

変換器およびHIFU変換器は、単一ユニットとして組み合わされる。一実施形態では、超音波撮像変換器、超音波画像プロセッサ、およびディスプレイ（すべて図示せず）を使用して、医師のために、子宮筋腫20の画像を生成する。ディスプレイは、子宮筋腫20の画像上に、ユーザが、組織体積にHIFU変換器の照準を合わせることが可能なように、HIFU変換器の焦点域に対する参照点を示す、照準線または他のマーカ38を含んでもよい。医師は、例えば、所望の治療体積の境界または創出される切除用シェルの境界（同一であってもよい）を指定するために、照準線38の周囲の中心に置かれる、円形マーカリング40の半径を調節することによって、ディスプレイと相互作用可能である。マーカリング40のサイズによって画定される境界から、汎用または特殊用途コンピュータ（図示せず）等の処理システムは、子宮筋腫20を封入するように創出されるべき、切除用シェルのサイズを算出する。いくつかの実施形態では、マーカリング40は、医師が、3次元切除用シェルの形状を画定可能なようにするために、例えば、マーカリング40の辺を伸縮することによって、楕円または円錐等、円形以外の形状を形成するように調節可能であってもよい。一実施形態では、マーカリング40のサイズは、医師によって、手動で調節される。別の実施形態では、画像処理技術を使用して、治療される組織の境界の予測に基づいて、マーカリングを自動的に定寸してもよい。境界は、所望に応じて、医師によって、さらに調節されてもよい。いくつかの実施形態では、境界は、組織の3次元画像上で調節されてもよい。別の実施形態では、画像処理アルゴリズムが、治療するための構造の縁部を自動的に検出（例えば境界検出）することができる。この場合、医師は、構造の内部に1点または多数の点（照準線）を配置することによって、治療するための構造を位置特定することができる。次に、画像処理アルゴリズムは、(i)超音波画像内でのコントラスト（例えばスペckル輝度）の局所変化を識別する、または(ii)スペckル標的からの後方散乱に対して、鏡面反射性の後方散乱の領域を識別することによって、構造の境界を探し出す。当業者には理解されるように、境界を識別するための他の技法も可能である。境界が手動で、半自動で、または自動で識別されると、自動治療計画アルゴリズムを使用して、完全に切除されたシェルを生成するのに必要とされる基本的な治療体積の数および位置を決定することができる。医師は、HIFUの送達前に、超音波画像上で治療の手順をたどり、必要な調節を行うことができる。創出されるシェルのサイズが決定および/または手順決定されると、HIFU治療システムを有する、コンピュータは、組織を切除し、シェルを創出するように、HIFU変換器の焦点域の位置の制御を開始する。

【0025】

別の実施形態では、標的体積が、利用可能な超音波画像よりも大きいことがある。起こり得る別の可能性は、療法ビームの移動範囲が、標的全体を治療するのを可能にしないことである。最初の場合には、アプリケーションを手動で移動させることによって、複数の超音波2D画像または3D画像を継ぎ合わせて、標的の全範囲を視覚化することができる。この画像データは、将来の参照のために記憶することができる。次に、アルゴリズムは、継ぎ合わされた画像上で、自動的に治療を計画し、治療を始めるべき場所を推奨することができる。また、継ぎ合わされた画像データから、医師が治療を計画することもできる。治療が計画された後、医師は、変換器を一領域に移動させることができ、これにより、療法変換器が、標的内に初期の基本的な治療体積を創出することができるようにする。空間画像相関技法を使用して、医師が標的に対してアプリケーションを適切に配置するのを補助することができる。この場合、現在の超音波画像が、治療前の調査中に既に獲得されて記憶されている画像と比較される。また、デバイス位置センサ（例えば磁気センサ）を使用して、アプリケーションの配置を補助することもできる。また、精度をさらに良くするために、デバイス位置センサを画像相関技法と組み合わせることもできる。デバイスが、現在のアプリケーション位置で基本的な治療体積を生成することができるその能力をすべて使い切った後、アプリケーションを手動で移動させることができ、それにより、画像相関技法および/または位置センサを使用して医師が次の治療部位に対してアプリケーションを配置するのを補助する。このプロセスを続けることにより、標的の全範囲を治療することができる。上記の第

10

20

30

40

50

2 の場合には、標的全体を視覚化するために画像を獲得するためにアプリケーションを手動で移動させる必要はない。標的全体を見るためのデータセットを、1つのアプリケーション位置で獲得することができる。しかしながら、アプリケーションは、アプリケーション内部の療法デバイスの移動制限により、前述したように移動させなければならない。

【 0 0 2 6 】

図 3 A および 3 B は、全所望治療体積を構築するために使用される、円筒形基本的な治療体積 8 0 の一例示的構成を例示する。基本的な治療体積 8 0 は、基本的な治療体積の周縁の周囲に、H I F U ビーム 8 3 の焦点域 8 1 を方向付けることによって、創出される。焦点域 8 1 は、基本的な治療体積 8 0 の周縁が、十分に切除されるまで、H I F U 送信機が、H I F U パルスを継続的に送信する間、1 回以上、基本的な治療体積の周縁の周囲を継続的に移動可能である。代替として、焦点域 8 1 は、周縁の離散位置へと移動し、H I F U ビーム 8 3 が、基本的な治療体積の周縁の周囲の異なる位置を完全に切除するように、断続的にパルス送信可能である。

10

【 0 0 2 7 】

図 3 B に示されるように、基本的な治療体積 8 0 は、H I F U ビーム 8 3 の焦点域 8 1 に、直接曝露されない、または最小限に曝露される、中心面積 7 9 を有する。本中心面積 7 9 は、基本的な治療体積の周縁が切除されるのに伴って創出される熱伝導によって、間接的に壊死される。一特定の好ましい実施形態では、基本的な治療体積 8 0 は、約 1 1 m m の直径および約 1 0 m m の高さを有し、それによって、約 1 c c の体積を生成する。したがって、本特定の好ましい実施形態では、基本的な治療体積の体積は、焦点域の体積の約 4 0 倍大きい。基本的な治療体積の周縁の切除による熱は、中心面積 7 9 を治療するために、矢印 6 7 によって示されるように、内側に伝導される。基本的な治療体積の外部では、熱は、矢印 6 9 によって示されるように、外側に消散される。

20

【 0 0 2 8 】

図 3 A および 3 B に示される基本的な治療体積 8 0 は円筒形状であるが、H I F U ビーム 8 3 の操縦能力に応じて、球形や立方体等、他の形状の基本的な治療体積を創出することもできることを理解されたい。

【 0 0 2 9 】

図 3 C は、H I F U 治療計画の得られた治療範囲および安全域上に印加される H I F U 出力レベルの影響を概念化する。本明細書に開示される技術の影響を組み合わせない従来の技術の場合、治療計画が有効かつ安全である、音響出力レベルの範囲は、範囲「a」によって示されるように、比較的狭くなり得る。すなわち、狭小領域「a」外となる H I F U 出力へのわずかな変化は、治療を非有効または可能性として非安全にする。しかしながら、(1) 基本的な治療体積を生成するための焦点走査、(2) 基礎体積内の内部熱伝導、および(3) 中程度に低い基本周波数による高度に非線形な音響エネルギーの印加から生じる空間的特異性のうちの 1 つ以上を含む、組み合わせられた影響集合を使用して、標的組織を治療することによって、安全かつ有効 H I F U 出力レベルの範囲は、範囲「b」によって示されるように、治療方法が、送達される H I F U 出力の変化に影響を受けにくくなるように、増大可能であると考えられる。H I F U 治療の効率および付随的組織安全を改善するために相乗的に作用する、これらの種々の影響は、以下に詳述される。

30

40

【 0 0 3 0 】

基本的な治療体積のサイズは、治療エネルギーを印加するであろう、デバイスの幾何学形状を含む、種々の要因に応じて、変更可能である。図 3 D に示される実施形態では、基本的な治療体積 8 0 は、上面および側面図として示される。本基本的な治療体積は、概して、両方とも、H I F U 変換器の焦点域の長さに略等しい、幅 W および長さ L を有する、円筒形である。焦点域が、速度 V で、基本的な治療体積の周縁の周囲を移動するのに伴って、基本的な治療体積の横断面 8 0 a 全体が、H I F U ビームへの直接曝露、または治療される周縁からの熱の内部伝導によって生じる間接的熱壊死のいずれかによって、治療される。

【 0 0 3 1 】

50

図3 Eは、焦点域の直径の約2倍の直径を有する、より小さい基本的な治療体積85の上面および側面図を示す。本実施形態の場合、基本的な治療体積は、依然として、創出されるのに伴って、基本的な治療体積の周縁の周囲の焦点域の運動によって、明確に画定された境界を有する。基本的な治療体積は、概して、内部の体積全体を通して、不均一に治療される、横断面85cを有する。本基本的な治療体積85の不利点は、図3 Dに示される基本的な治療体積と比較して小さく、したがって、所望の組織部位を治療するために、より多くの基本的な治療体積が、必要とされ得ることである。

【0032】

図3 Fは、HIFU変換器の焦点域の直径より大幅に大きい直径を有する、さらに別の基本的な治療体積89の上面および側面図を示す。この場合、基本的な治療体積の内部の運動加熱は発生せず基本的な治療体積の周縁89cのみ切除される。その結果、内部は、切除されるリング内の開放中心によって描写されるように、治療されなくてもよい。基本的な治療体積89の幾何学形状は、現時点では、組織の体積を治療するために使用される、構築ブロックを創出するために好ましくないが、以下に詳述されるように、幾何学形状は、組織治療部位の周囲に切除用シェルを創出際に有用であり得る。さらに別の実施形態では、構築ブロック（基本的な治療体積）は、その長さに沿って、数回、ビームを通過させることによって創出される、線形区分から形成されてもよい。

【0033】

図3 Gは、全用量の治療エネルギーが、基礎体積に沿って、またはその周囲における、HIFU焦点域の単回通過（したがって、焦点域は各特定の位置の上を1回だけ通り、再訪することはない）において、組織に印加されるシナリオを例示する。このタイプの単回通過の焦点運動は、エネルギーの高速の付与および過剰な熱の発生を引き起こすことがあり、これは、組織内で、大きな集束または集束前気泡を生成させることがあり、これらの気泡が、治療エネルギーを反射し、治療体積の遠位領域を遮蔽する。したがって、これらの気泡の存在は、基礎体積に沿って、またはその周囲の全深度において、均等切除を妨げる可能性がある。その結果、不均等または「凸凹」治療パターン91aが創出され、損傷の遠位側で、異なる点で、治療される組織の大きさが異なる。対照的に、焦点域が各特定の点に複数回方向付けられる複数回通過手法を使用して、基礎体積に沿って、またはその周囲において、一連の通過にわたって、治療エネルギーの用量を分散することによって、大きな気泡の誤った生成を避けることができ、図3 Hに示されるように、より均等かつ均一な治療パターン91bが創出される。通過毎に、基本的な治療体積の一部が切除され、基本的な治療体積は、すべての点で一斉に、徐々に「構築」を開始する。複数回通過技術は、後述されるように、基本的な治療体積の創出において使用される。

【0034】

図3 Iは、弧または区画型幾何学形状を有する基本的な治療体積の別の実施形態を創出するために技術を例示する。本基本的な治療体積を使用して、均一治療深度を有する、リングまたは他の形状を創出し、一方法では、所望の治療体積の周囲にシェルを形成可能である。本実施形態では、HIFU変換器の焦点域は、周縁の一部（例えば、弧）にわたって、前後に移動される。HIFU焦点の前後の運動は、治療の際、より広範囲の領域にわたって、音響エネルギーを分散するため、均一深度での組織切除をもたらし、したがって、エネルギーを反射し、不均等または「凸凹」治療パターンをもたらし得る、大型の集束気泡または集束前気泡の形成を防止する。したがって、複数の治療弧が、並列に創出され、所望の治療体積の治療周縁を完成可能である。

【0035】

図3 A - 3 B、3 D - 3 Iに示される実施例それぞれでは、基本的な治療体積は、HIFU変換器の焦点域の長さと同様の高さまたは長さを有する。いくつかの実施形態では、基本的な治療体積の高さは、治療エネルギーの印加の際、焦点域の深度を変更することによって増加されてもよい。

【0036】

以下にさらに詳述される一実施形態では、HIFUビーム83の焦点域81は、基本的

10

20

30

40

50

な治療体積が創出されるのに伴って、治療体積の中心79内に熱の大部分を閉じ込めるように作用する速度で、機械的揺動装置によって、円筒形基本的な治療体積80の周縁にわたって、操縦される。HIFU信号の焦点域は、治療体積の内部が、内部熱伝導によって切除されるが、その外側境界を越えて付与されるエネルギーは、熱または機械的損傷を誘発するために必要とされる閾値を下回ったままであるように、基本的な治療体積の周縁の周囲に方向付けられる。あるいは、HIFUビーム83の焦点域81は、電子ビーム操縦によって、基本的な治療体積の周縁の周囲に操縦可能であり、これは、一実施形態では、焦点域の連続的な掃引によるのではなく、周縁の周囲での1組の離散点にエネルギーを付与することによって行われることがある。

【0037】

本明細書に説明される基本的な治療体積を創出するために、図8Bに示される波形230等のHIFUエネルギーの実質的に非線形のパルス波形が、基本的な治療体積の周縁に印加される。本基礎単位体積技術の現在好ましい実施形態は、本質において、実質的に非線形（元々は、正弦波である入射波形の特性が、HIFU焦点に到達するまでに大きく歪曲され、本質において、もはや正弦波ではないことを意味する）である、HIFU治療波形に依存する。集束音響波形における非線形性の存在は、基本音響周波数から、より高い高調波へのエネルギーの変換を示し、順に、焦点域内に常駐し、直接隣接する組織によって、より容易に吸収される。本影響は、集束領域に密集して局在されたまま、劇的に増加した加熱率をもたらし、治療効率の増加につながる一方、付随的組織の安全を維持する。この好ましい実施形態に関して有利な集束波形の非線形性度は、最低限、集束圧力波形での衝撃の開始を保証するものである。衝撃の開始は、集束波形に沿ったある点に、局所的な圧力の不連続性が存在する（すなわち、圧力波形が、無限値の傾きを有する）ことを示す。また、この好ましい実施形態で有用な集束の非線形性度は、治療中の組織体積内部のいくつかの条件下では、かなり高くすることもでき、HIFU焦点において組織内部で十分に発達した衝撃波面の生成を含むように、初期衝撃開始の点を超える。一実施形態では、基本調波でのエネルギーのかなりの部分（例えば20%以上）が、治療信号の基本周波数の高調波での出力に変換される。集束HIFU波形でのこの非線形性レベルは、典型的には、音響的または熱的な原因（例えば、慣性キャピテーション、安定なキャピテーション、または組織沸騰）からの気泡の生成をもたらすことがある圧力の振幅に関連して生じる。複数回通過での集束走査手法を使用して、治療中に単位体積の周縁でのすべての点にわたって、またはすべての点に沿ってHIFUエネルギーを分散させて印加する限り、上記の発生源のいずれからの組織内の気泡の存在も、基本的な治療体積の技法の効果または安全性に悪影響を及ぼさない。実際、そのような気泡の存在は、所望に応じて様々なフィードバック技法を可能にするために非常に有利であることがある。これは、気泡の散乱断面積がそれらの幾何的なサイズよりもはるかに大きいことがあり、したがって、それらを、治療開始および進行の容易に検出可能な指標とすることができるからである。

【0038】

1つの特定の実験的構図では、HIFU焦点域内の非線形性の所望のレベルを達成するために使用される、最も好ましいピーク音響出力は、身体表面に対する特定の基礎組織体積の深度、HIFU変換器の設計、およびその出力操作能力に応じて、600~3100ワットに及ぶ。これらの音響出力は、パルス方式で基礎体積に送達され、そこでの最も好ましいパルスは、1MHzの公称動作周波数で15~45のサイクルから構成され、2~8kHzのパルス繰り返し周波数（PRF）で送達される。次いで、これらのパルスは、一連の連続するバーストで送達され、その総数が、全体の治療時間を決定する。図9は、HIFU治療信号の音響タイミング構造を示す。各治療信号は、HIFU信号のP個のバーストからなり、ここで、各バーストは、HIFU変換器の基本周波数（ f_0 ）でのK回のサイクルのN個のパルスを有する。次いで、HIFUパルスのこれらのバーストは、M個のパルスのバースト繰り返し期間で繰り返される。以下の表は、直径125mmの球形シェルおよびF値1を有するHIFU変換器を用いて組織を治療するときを使用すべき音響タイミングパラメータと音響出力パラメータの両方に関する現在好ましい範囲を例示する。

10

20

30

40

50

列挙されるパラメータは、治療すべき組織の深度および使用すべきHIFU変換器の仕様の変化に伴って変えることができることを理解されたい。

【 0 0 3 9 】

【表 1】

表 1：選択される音響タイミングパラメータに関する好ましい動作範囲

パラメータ	最小	公称	最大	単位
音響サイクル長 (=1/f₀)				
最も好ましい範囲	0.8	1.0	1.2	μs
あまり好ましくない範囲	0.65	1.0	1.35	μs
最も好ましくない範囲	0.5	1.0	1.5	μs
パルス長(サイクルの数)				
最も好ましい範囲	15	30	45	サイクル
あまり好ましくない範囲	10	30	50	サイクル
最も好ましくない範囲	5	30	55	サイクル
パルス繰返し周波数 (PRF)				
最も好ましい範囲	2.0	4.0	8.0	kHz
あまり好ましくない範囲	1.0	4.0	12.0	kHz
最も好ましくない範囲	0.5	4.0	18.0	kHz
バースト長(パルスの数)				
最も好ましい範囲	400	500	600	パルス
あまり好ましくない範囲	250	500	750	パルス
最も好ましくない範囲	100	500	900	パルス
バーストデューティファクタ				
最も好ましい範囲	40	50	60	%
あまり好ましくない範囲	25	50	75	%
最も好ましくない範囲	10	50	90	%
単位体積当たりの治療期間				
最も好ましい範囲	10	25	50	s
あまり好ましくない範囲	8	25	75	s
最も好ましくない範囲	5	25	100	s

10

20

30

【 0 0 4 0 】

【表 2】

表 2:組織深度の関数として音響出力に関する好ましい動作範囲

(変換器:125mm 球形シェル、F 値=1.0)

パラメータ	最小	公称	最大	単位
パルス平均音響出力、20～30mm の治療深度				
最も好ましい範囲	600	750	900	W
あまり好ましくない範囲	475	750	1025	W
最も好ましくない範囲	375	750	1125	W
パルス平均音響出力、30～40mm の治療深度				
最も好ましい範囲	725	900	1075	W
あまり好ましくない範囲	575	900	1225	W
最も好ましくない範囲	450	900	1350	W
パルス平均音響出力、40～50mm の治療深度				
最も好ましい範囲	850	1050	1250	W
あまり好ましくない範囲	675	1050	1425	W
最も好ましくない範囲	525	1050	1575	W
パルス平均音響出力、50～60mm の治療深度				
最も好ましい範囲	1025	1275	1525	W
あまり好ましくない範囲	825	1275	1725	W
最も好ましくない範囲	650	1275	1925	W
パルス平均音響出力、60～70mm の治療深度				
最も好ましい範囲	1370	1525	1670	W
あまり好ましくない範囲	1220	1525	1820	W
最も好ましくない範囲	1060	1525	1980	W
パルス平均音響出力、70～80mm の治療深度				
最も好ましい範囲	1450	1800	2150	W
あまり好ましくない範囲	1175	1800	2425	W
最も好ましくない範囲	900	1800	2700	W
パルス平均音響出力、80～90mm の治療深度				
最も好ましい範囲	1725	2150	2575	W
あまり好ましくない範囲	1400	2150	2900	W
最も好ましくない範囲	1075	2150	3225	W
パルス平均音響出力、90～100mm の治療深度				
最も好ましい範囲	2050	2575	3100	W
あまり好ましくない範囲	1675	2575	3475	W
最も好ましくない範囲	1300	2575	3875	W

10

20

30

【 0 0 4 1 】

H I F U 送信機がこれらの仕様のエネルギーを印加すると同時に、一実施形態では、F W H M 寸法での長さが約 1 0 m m であり、幅が 2 m m である H I F U 焦点を、公称で 2 H z の速度で、8 ~ 1 2 m m の最も好ましい直径を有する軌道の周りで機械的に揺動させることによって、円筒形の基本的な治療体積が生成される。この場合、H I F U 焦点が回転する直径は、H I F U 焦点域の長さにはほぼ等しく、H I F U 焦点域の幅の約 5 倍である。最も好ましい実施形態では、機械的な揺動および H I F U 治療は、この様式で、基礎体積毎に、1 0 ~ 5 0 秒の総治療期間にわたって続く。単位体積当たりの治療期間は、特定の基礎体積が創出される組織深度、および所望の全体の治療体積に依存する。例えば、より大きな全体の治療体積は、典型的には、多くの隣接する単位体積が一緒に加熱されるという利点により、単位体積当たりの治療時間をあまり必要としない。同様に、事前に治療されたより深い層に当接する浅い層に創出される単位体積は、より深い層が治療されている間に生じる浅い層の適度な「事前加熱」により、典型的には、切除する時間をあまり必要としない。次いで、いくつかのこれらの基本的な治療体積から構成される層の連続的な

40

50

「積層」によって、任意の大きさの治療体積を実現することができ、ここで、隣接する層の間での最も好ましい軸方向離間距離は8～12mmである。以下の表は、上述した音響波形および出力に関連付けて使用するための焦点運動パラメータの好ましい範囲の概要を示す。

【0042】

【表3】

表3:好ましい動作範囲

選択された焦点運動パラメータに関して	最小	公称	最大	単位
焦点揺動直径				
最も好ましい範囲	8	10	12	mm
あまり好ましくない範囲	6	10	15	mm
最も好ましくない範囲	4	10	20	mm
焦点揺動回転速度				
最も好ましい範囲	1.8	2	2.2	Hz
あまり好ましくない範囲	1	2	4	Hz
最も好ましくない範囲	0.25	2	8	Hz
隣接する層間の軸方向離間距離				
最も好ましい範囲	8	10	12	mm
あまり好ましくない範囲	6	10	15	mm
最も好ましくない範囲	4	10	20	mm

10

20

【0043】

現在好ましい実施形態は、焦点域で非線形であるパルス波形を使用するが、連続波(CW)または図8Aに示される波形232等の線形HIFU信号もまた、使用される出力レベルおよび焦点域が移動する速度に応じて、使用されてもよいことを理解されるであろう。

【0044】

本上述の実施例は、基礎体積の周縁の周囲において、2Hzの機械的回転速度の使用を指定するが、より低速およびより高速の両方を使用しても、これらの種類の基礎体積を切除可能である。しかしながら、低すぎる速度が使用される場合、基本的な治療体積の周縁を切除するために生成される熱は、基礎体積の内部内に十分に含有され得ず、付随的組織内に悪影響を及ぼし得る。より高速の回転速度は、機械的回転の代わりに、電子ビーム形成器の使用を必要とし得、また、必要HIFU治療出力に影響を及ぼし得る。電子的に操縦される場合、ビームは、一実施形態では、連続的に掃引されるのではなく、周縁の周囲の1組の離散点に集束されることがある。上の表に示されるように、一実施形態では、単位体積直径を中心とするHIFU焦点の機械的回転速度は、少なくとも0.25Hzである。別のより好ましい実施形態では、本回転速度は、少なくとも1Hzである一方、最も好ましい実施形態では、本速度は、公称で2Hzである。使用される回転速度にかかわらず、切除される基礎体積の対称幾何学形状を達成するために、複数回通過手法を使用して、基本的な治療体積全体を一体として切除可能にする速度および出力レベルにおいて、周縁の周囲の数回の通過(例えば、2回以上)にわたって、エネルギーを印加することが好ましい。そうではなく、特定の点に再訪する必要なくアブレーションを実現するために焦点域が比較的ゆっくりと走査される単回通過手法では、図3G～図3Hに例示されるように、また前述したように、生成される余剰の加熱が、遮蔽および歪を引き起こすことがある大きな集束または集束前気泡を生じさせることがあり、均等に切除された組織部位の生成を妨げる。ここでも、単回通過手法が使用されるときには、大きな集束または集束前気泡が治療の均等性を減ずる可能性があるが、複数回通過を使用して、単位体積に沿って、または単位体積の周囲でHIFU焦点が走査されて、体積中の任意の1点に方向付けられる治療エネルギーを時間的に分散する限り、音響的または熱的な原因からの組織内の気泡の存在は、治療効果に悪影響を与えないことに留意すべきである。

30

40

50

【 0 0 4 5 】

理解されるように、基本的な治療体積のサイズは、好ましくは、中心領域 7 9 が、間接的に治療可能である一方、所望の組織の体積を治療するために必要とされる治療時間を過度に増加させないように選択される。基本的な治療体積のサイズが大きすぎる場合、中心領域 7 9 は、内部の体積中への効果的熱の伝導によって切除されないであろう。反対に、基本的な治療体積のサイズが小さすぎる場合、所望の治療体積を治療するために必要とされる時間は、基礎体積への過度の投与および付随的組織への潜在的損傷を回避するように調節されなければならない。加えて、各基本的な治療体積を創出するための時間は、より遠位の基礎体積の切除からの治療体積内に残存する残留熱のため、焦点域が、身体表面に向かって近位に移動されるのに伴って、短縮させてもよい。

10

【 0 0 4 6 】

現在好ましい実施形態では、基本的な治療体積を創出する方法は、高度に非線形な音響波形と、単位体積の周縁を中心とした H I F U 焦点の機械的または電子的運動との相乗効果から生じる、H I F U 療法のいくつかの特徴を利用する。これらの組み合わせられた効果は、本治療方法を使用する際に認められる安全および有効性の向上をもたらす、動作点集合を備える。本動作点集合は、以下の組合せを含む。(1) 基本的な治療体積は、内部領域が、主として、熱の内部伝導を通して破壊され、H I F U によって直接切除されないように、切除される。本特徴は、そのために組織に送達される必要がある H I F U 用量を増加させずに、基礎体積のサイズを拡大する。(2) 基本的な治療体積周縁を中心とする H I F U 焦点域の運動は、切除を達成するために、単位体積の外周の周囲を単回通過させるのとは対照的に、指定された回転速度を使用して、周縁の周囲を複数回通過させることによって達成される。本特徴は、周縁の周囲の実質的に全地点において、均一な平滑境界および等長を伴って、基本的な治療体積内の組織を切除可能にする。(3) 基本的な治療体積は、焦点域内の加熱率を劇的に向上させる、高度に非線形な音響波形の使用によって、H I F U ビームの集束領域内においてのみ、高濃度音響エネルギーに曝露される。(4) H I F U アプリケータの基本音響周波数は、非標的の付随的組織を通して、安全な伝搬を保証するために、十分に低く維持される。本システムは、組織特性の変化または焦点域内の気泡の存在にもかかわらず、実質的に均一な基本的な治療体積を創出することができるため、本治療システムは、温度フィードバック監視に依拠することなく動作することができる。それにより、より高速の治療、ならびにシステムの複雑性およびコストの減少をもたらす。すべてのこれらの付随する利益の組合せが、治療の適切な効果を保証し、熱的壊死に必要とされる温度レベルに達しているか検証するために、治療体積内部の温度を決定するために、温度測定技法の必要性をなくす。さらに、上述した 1 組の特徴の組合せは、各単位体積を、正確な境界で、かつ治療体積外の付随的組織に対して最小の熱侵襲性で切除できるようにする相乗効果を利用する。基本的な治療体積の「構成ブロック」を集めて完全な治療体積を形成することによって、各構成単位体積に同じ固有の空間精度および熱の閉じ込めを与えて、任意のサイズの体積を切除することができる。図 3 J および 3 K は、基本的な治療体積 8 0 を使用し、所望の組織の体積を治療するための一技術を例示する。本実施形態では、隣接する基本的な治療体積の 3 次元パターンが、ともに、所望の組織治療体積の全部または一部を囲繞する切除用シェルを形成するように創出される。図 3 J および 3 K に示される実施形態では、切除用シェル 8 7 は、いくつかのより小さい切除される基本的な治療体積 8 0、8 2、8 4、8 6、8 8 等から形成される。基本的な治療体積はそれぞれ、ともに十分に近接して創出され、封入される組織とその血液供給との間に、切除される組織の壊死シェルまたは障壁を形成する。示されるように、基本的な治療体積 8 0、8 2、8 4、8 6、8 8 等は、治療体積の直径が最大である、所望の組織治療体積の遠位端から組織体積の略中央まで延在する、拡内径の環状パターンに、相互に隣接して創出される。次いで、環状パターンの直径は、治療される組織体積の近位端に向かって徐々に減少する。環状パターンはともに、治療される所望の組織体積の一部を封入する、「中空」内部空間 9 0 を有する、シェルを創出する。相互に十分に近接するように配置される基本的な治療体積によって、組織が、体内に残留されると、虚血的に壊死するように

20

30

40

50

、子宮筋腫または治療される他の組織への血液供給が遮断または実質的に低減される。加えて、シェルの中心内の組織の一部または全部が、シェルが創出される際の熱伝導によって、壊死し得る。治療体積全体が切除されないため、非標的組織を損傷し得る過剰な熱が、体内に創出される可能性がほとんどなく、治療時間が、体積全体が直接切除される場合に必要とされる時間よりも大幅に短縮される。本明細書で述べられる技術を使用する一実験では、生体内 (in vivo) での豚の腿部での直径 5 cm の治療体積が、約 320 秒で、球の表面の周囲に 20 個の基本的な治療体積のシェルを形成することによって治療され、ここで、各基本的な治療体積は、約 1 立方センチメートルの体積を有する。一実施形態では、シェルの各層内にある個々の基本的な治療体積は、隣接する基本的な治療体積が順次に生成されないようなパターンで創出される。すなわち、シェルの各層での基本的な治療体積のパターンは、2 つの順次に創出される基本的な治療体積の間の距離を最大にするように創出される。

10

【0047】

図 3 J および 3 K に例示されるシェル 87 は、中空として示されるが、いくつかの状況では、シェルの内部内に 1 つ以上の基本的な治療体積を創出し、シェル 87 内の組織の一部または全部を能動的に壊死させることが望ましい場合があることを理解されるであろう。基本的な治療体積の数および空間は、経験、治療のために利用可能な時間、治療される組織の種類、または他の要因に基づいて、医師によって決定可能である。代替として、プロセッサが、シェルを空にする、または 1 つ以上の基本的な治療体積によって充填されるべきかどうかを決定するようにプログラム可能である。

20

【0048】

シェル 87 は、図 3 J では、その外側表面を中心として、実質的に密封されるように示される。しかしながら、シェル 87 は、個々の基本的な治療体積間に空隙がある場合であっても、依然として、創出可能であることを理解されるであろう。シェルを創出するために配置される基本的な治療体積の近接度は、治療される組織の種類、組織の熱伝導性、その吸収特性、または他の要因に基づいてもよい。

【0049】

理解されるように、基本的な治療体積のシェル以外の他のパターンを使用しても、所望の組織体積を治療可能である。例えば、水平に離間された隣接する基本的な治療体積の層が、所望の組織体積内に創出可能である。層内の基本的な治療体積間の距離は、近接して離間される、またはより離れて拡散可能である。

30

【0050】

図 4 A - 4 B は、開示される技術に従って、組織体積の周囲に切除用シェル 92 を創出するための代替技術を示す。本実施形態では、切除用シェルは、それぞれ、可変内径を有する、積層された一連の環状体を備える。最小内径の環状体 94 (または、中実円盤) が、HIFU 変換器に対して、治療される組織の遠位端に配置される。環状体が最大内径を有する、環状体 100 までの拡径の環状体 95、96、98 を含む、付加的環状体が、遠位環状体 94 の近位に創出される。次いで、治療体積内の最近位位置で最小内径の環状体 108 (または、中実円盤) によってシェル 92 を閉鎖する前に、HIFU 焦点域が、より近位に移動するのに伴って、環状体の内径は、環状体 102、104、106 とともに、徐々により小さくなる。図 4 B から分かるように、環状体 94 - 108 のそれぞれの内部は、積層されると、治療される組織の体積を封入し、その血液供給から隔離する、「中空」(すなわち、非切除) 領域 110 によって、シェルを画定する。一実施形態では、環状体 94 - 108 の外径は、HIFU によって直接切除される組織の体積を最小限にするために、子宮筋腫の外側寸法に対応するように選択される。別の実施形態では、切除用シェル 92 外側の子宮筋腫組織を、熱壊死 (切除用シェル 92 から伝導される熱による) および/または二次的損傷経路機構 (虚血、炎症、アポトーシス等) を介して、部分的あるいは完全に破壊させるために、環状体 92 - 106 の外径は、子宮筋腫の外側境界内部の設定距離内になるように選択される。さらに別の実施形態では、環状体 94 - 108 の内径は、創出される切除用シェル 92 の内部 110 が、組織体積より若干大きく、可能性と

40

50

して、少量の周囲の健康な子宮筋層の破壊を犠牲にして、腫瘍組織のより完全な破壊を可能にするように、組織体積の外径に対応する。そのような実施形態の別の利点は、子宮内膜に重複し、したがって、近傍子宮内膜の少なくとも一部を壊死させ、月経過多を軽減させ得るように、切除用シェル 92 を創出する能力である。

【 0 0 5 1 】

図 4 C は、組織体積を封入し、外部血液供給から隔離するための切除用シェルを創出する、切除パターン 120 のさらに別の実施形態を示す。示される実施形態では、切除用シェルは、螺旋パターン 120 から創出される。螺旋は、治療される組織体積の遠位端 122 に最小直径を有し、組織体積の略中点で、最大直径に拡張し、次いで、組織体積の近位端 124 に向かって、徐々に直径が減少する。螺旋パターン 120 の各ループは、シェル内の組織をその血液供給から遮断する、組織体積の周囲に切除用シェルを創出するために、組織が能動的に壊死する隣接するループに十分に近接する。また、理解されるように、螺旋パターン 120 を使用して、HIFU 変換器の焦点域のサイズおよび基本的な治療体積の所望のサイズに応じて、上述ならびに図 3 A および 3 B に示されるより小さい基本的な治療体積を創出可能である。

10

【 0 0 5 2 】

図 4 D は、壁内子宮筋腫 130、漿膜下子宮筋腫 132、および粘膜下子宮筋腫 134 を含む、3つの異なる種類の子宮筋腫を有する子宮を例示する。示される実施例では、切除用シェル 135 が創出され、子宮壁の片側で、粘膜下子宮筋腫 134 全体を、ならびに子宮壁の反対側で、近傍子宮内膜組織 136 の一部を封入する。切除用シェル 135 を創出し、子宮筋腫 134 だけではなく、隣接する子宮内膜 136 の一部も封入することによって、月経過多が、軽減され得る。

20

【 0 0 5 3 】

切除用シェルの形状は、図 3 J - 3 K、4 A - 4 B、および 4 C では、概して、球形として示されるが、円錐または二重円錐、卵形（例えば、卵形状）、あるいは矩形等の他の形状も使用可能であることを理解されるであろう。創出されるシェルの特定の形状は、治療される組織体積の形状および所望のパターンで HIFU 変換器の焦点域を操縦するために使用される機器の能力に依存してもよい。シェル内部の組織とその外部血液供給との間に障壁を形成する、切除される組織の任意のシェル形状は、体内に残留されると、封入される組織を虚血的に壊死させるように機能するであろう。また、過度に大型または不規則形状シェルの代替として、相互に隣接する 2 つ以上の規則形状シェルを切除し、所望の体積の大部分または全部を治療可能であることを理解されるであろう（例えば、1 つの楕円シェルを切除するのではなく、2 つの球形シェルが、楕円腫瘍内に隣接して切除可能である）。多数のシェルが、組織体積内に創出される場合、また、続いて、原位置で虚血的に壊死する、非切除組織の散在領域によって、切除される基礎組織体積のマトリクス（または「蜂巢」）を形成可能である。そのようなマトリクスは、切除される基本的な治療体積の規則的または無作為間隔を伴い、同一効果を達成可能であって、マトリクスは、多数の閉鎖シェル（例えば、球形シェル）または積層 / 重複基本的な治療体積の層から成り得る。

30

【 0 0 5 4 】

当業者は、シェル切除アプローチの他の利点が、(1) エネルギーが、組織の副体積のみに印加され、最終的に治療されるためによる、治療速度の加速、(2) 治療時間の所与の割当に対して、より大きい治療サイズ、(3) その内部を含む、体積全体が、直接切除される場合に使用されるであろうエネルギーと比較した場合の必要とされるエネルギーの少なさであることを容易に理解するであろう。対称（例えば、球形）シェルを切除するように、HIFU システムを自動化することは、撮像、標的化、およびプローブ操作に関して、ユーザへの要求を軽減するであろう。シェルが対称である場合、ユーザは、超音波撮像器、MRI、X線等の撮像機構によって視覚化されるように、腫瘍境界に対して投影されたその関係を容易に視覚化可能にする。ユーザは、標的組織の画像内に投影されたシェルのオーバーレイを中心に置くように、HIFU システムを操作し、シェルの直径を所望

40

50

の寸法（例えば、腫瘍のすぐ内側の周縁）まで拡大し、次いで、システムが、指定されたシェルパターンを自動的に切除する間、システムを標的組織に対して静止状態に保持するのみを必要とする。

【 0 0 5 5 】

図5は、上述のように組織を治療するために使用可能なHIFU治療デバイスの一実施形態を示す。HIFU治療デバイス150は、撮像変換器152と、HIFU変換器154と、を含む、手持ち式またはハンドグリップ付きアプリケーションデバイスである。撮像変換器152は、HIFU変換器154の焦点域を含む、体内の組織の画像を捕捉する位置に固定される。さらに以下に詳述されるように、HIFU変換器154の焦点域は、隣接して配置され、所望の組織体積を囲繞または封入するシェルを創出する、あるいは別のパターンを創出する、いくつかの基本的な治療体積を切除するように、機械的におよび/または電氣的に操縦可能である。治療デバイス150を所望の場所に安定させて保持している間、撮像変換器152から得られた信号から生成される画像から決定されるように、HIFU変換器154の焦点域は、治療体積の周囲にシェルを創出する、または別の基本的な治療体積のパターンを創出するために、基本的な治療体積のパターンを切除するように移動される。

10

【 0 0 5 6 】

治療デバイス150は、撮像変換器152を操作し、組織体積の画像を生成するために必要とされる、画像プロセッサおよびディスプレイを含む、治療システムの他の構成要素に連結可能である。また、HIFU変換器およびコンピュータを駆動させ、組織体積の周囲のシェル等の所望のパターン内に基本的な治療体積を創出するためのパターンに、HIFU変換器の焦点域を配向するために費用とされる信号源も、含まれる。

20

【 0 0 5 7 】

図6は、シェルまたは他のパターン内に一連の基本的な治療体積を創出するために、HIFU信号によって、体内組織を治療するためのより詳細な機構の一実施形態を例示する。治療デバイス150は、HIFU変換器154を含む。示される実施形態では、HIFU変換器154は、変換器ヘッドを備える、圧電要素の湾曲によって画定されるように、固定焦点域を有する。HIFU信号を大幅に反射させない可撓性膜が、HIFU変換器の正面に配置され、液体が導入、格納、および/または循環され得る、チャンバを形成する。次いで、水または脱気水等の液体が、液体チャンバを充填し、変換器154を囲繞し、組織に対して、音響カプラントとしての役割を果たす。ポート156は、治療デバイスをポンプに接続し、一定体積の液体をHIFU変換器の周囲に流動させる。

30

【 0 0 5 8 】

HIFU信号が患者に送達される、焦点域の深度を調節するために、線形アクチュエータ160またはモータは、ねじ棒または他の機構を介して、治療デバイス150の筐体内のHIFU変換器154を昇降させる。筐体内の変換器154の高さを調節することによって、HIFU信号が体内で送達される深度を制御可能である。

【 0 0 5 9 】

加えて、治療デバイス150は、モータ168によって回転されると、偏移軸受170の中心の周囲において、シャフト172の一端を揺動させる、偏移軸受170を含む。HIFU変換器154は、摺動可能軸受を通して、シャフト172の他端に連結される。線形アクチュエータ164またはモータは、シャフト172を囲繞する球形軸受174を、偏移軸受170に向かって、またはそこから離れるように配置する。シャフト172上の球形軸受174の位置は、HIFU変換器154の焦点域の角度配向を制御する。

40

【 0 0 6 0 】

図6Aおよび6Bに示されるように、モータ168のシャフトを転向し、シャフト172の長さに沿って、球形軸受174の位置を調節することによって、HIFU変換器の焦点域の角度配向を変化させることによって、切除される組織の環状体リングまたは切除される円筒形/球形から成る環状パターンが、種々の深度において、体内に創出可能である。

50

【 0 0 6 1 】

モータ164および168が、約90度位相がずれて、信号によって、所望の角度を通して前後に同時に回転される場合、HIFU変換器の焦点域は、治療デバイス150の中心軸からずれて、実質的に円形パターンをたどり、それによって、図6Bに示されるように、体内の所望の場所に、基本的な治療体積の創出を可能にする。球形軸受174が、モータ168から最も遠くにある間、モータ168を継続的に回転させることによって、基本的な治療体積が、焦点域の深度に応じて、シェルの上下に創出可能である。

【 0 0 6 2 】

一実施形態では、所望の組織体積を治療するために、医師は、撮像変換器152によって、組織体積の画像を取得し、画像上のマーキングの半径を調節する、あるいはいくつかの他のグラフィカルユーザインターフェースまたはキーボードと相互作用し、所望のシェルの境界を画定する。マーキングの半径に基づいて、コンピュータは、体内に創出される切除用シェルの体積または形状を計算する。次いで、治療デバイス150内のHIFU変換器およびモータが、基本的な治療体積のパターンが切除され、組織体積を囲繞または封入するシェルあるいはいくつかの他の所望の基本的な治療体積のパターンを形成するように、起動される。基本的な治療体積を創出する際、HIFU変換器の焦点域は、治療体積が切除されるまで、継続的に移動されてもよい、または焦点域は、基本的な治療体積の周縁の周囲の離散位置に移動され、HIFU信号が印加され、基本的な治療体積を創出してもよい。

【 0 0 6 3 】

別の実施形態では、焦点域深度を調節する線形アクチュエータ160、HIFU変換器の角度を調節する線形アクチュエータ164、およびシャフト172を回転させるモータ168が、同時に動作され、図4Cに示される種類の螺旋シェル切除パターンを創出する。

【 0 0 6 4 】

治療後、患者に造影剤が注入され、医師は、血液灌流が、標的組織体積内で適切に低減または排除されていることを確認可能となってもよい。無灌流は、治療される組織体積が、虚血性壊死を被るであろう（または、被っている）ことの濃厚な可能性を提供するであろう。そのような造影剤は、超音波、MRI、X線、CT等を含む、種々の異なる撮像モダリティとの併用のために、当技術分野において周知である。

【 0 0 6 5 】

理解されるように、HIFU変換器の焦点域を選択的に配置し、基本的な治療体積を創出し、所望の組織体積を治療するための他の機構も可能である。図6Cおよび6Dは、変換器180が、一対の線形アクチュエータ182、184によって、2つの直交方向（x、y）に移動される、別の代替実施形態を例示する。ウォームギアまたは他の機構を駆動するモータであり得る、線形アクチュエータは、HIFU変換器180の焦点域の位置が、所望に応じて移動されるように、コンピュータ制御される。第3のモータまたはアクチュエータ（図示せず）は、変換器180の高さを変更し、焦点域の深度を変化させるように、コンピュータ制御可能である。

【 0 0 6 6 】

図7は、開示される技術の一実施形態に従う、HIFU超音波治療システムの基礎ブロック図を例示する。本実施形態では、患者治療デバイスは、HIFU変換器154および超音波撮像変換器152の両方を含む。変換器は、図6に示されるように、別個のデバイスであってもよく、または同一変換器ヘッド上に位置するHIFUおよび撮像超音波要素を有する、統合デバイスであってもよい。撮像およびHIFU変換器の動作の制御は、本明細書に説明される機能を行うようにプログラムされる、1つ以上の汎用または特殊用途にプログラムされたプロセッサを含み得る、システムコントローラ200による。システムコントローラ200は、HIFU変換器154によって提供されるHIFU信号の出力を選択する、HIFU制御ユニット202に制御信号を供給する。

【 0 0 6 7 】

一実施形態では、動作出力レベルは、異なる出力レベルでいくつかの試験信号を送信し、送信された試験信号に反応して生成されるエコー信号を分析することによって、選択される。HIFU治療のための動作出力レベルは、エコー信号の所望の特性が観察されるとき、例えば、異なる基本調波および高調波周波数成分での出力の何らかの分散がエコー信号内で検出されるときに選択される。スペクトル出力分散の治療前の音響的評価に基づく動作出力レベルを選択するためのこの特定の実施形態を、以下により詳細に説明する。HIFU出力を選択および制御する可能な方法のさらなる詳細は、2009年8月6日出願の米国特許出願第12/537,217号(米国特許出願公開第2010/0036292号)に見出すことが可能であり、これを本願に引用して援用する。

【0068】

撮像変換器152は、送/受信スイッチ、ビーム形成器、RF増幅器、および信号プロセッサ等の従来の超音波構成要素を含む、撮像超音波コントローラ204によって制御される。超音波コントローラ204の出力は、ビデオモニタ212または他のディスプレイ上に表示するための超音波撮像信号を生成するように動作する、超音波信号プロセッサ210に送出される。また、画像信号は、コンピュータ可読媒体(DVD、ビデオテープ等)に記憶される、プリンタによって印刷される、または別様に、後の診断または分析のために記憶可能である。

【0069】

コンピュータ制御操縦器205(または位置制御)は、システムコントローラ200によって制御され、所望の組織の体積を治療するためのいくつかの基本的な治療体積を創出する。一実施形態では、コンピュータ制御操縦器205は、HIFU変換器154の角度配向またはx、y位置、およびHIFUエネルギーを所望の場所に方向付けるための焦点域の深度を機械的に調節する。別の実施形態では、コンピュータ制御操縦器205は、HIFU変換器154の焦点域の角度配向またはx、y位置、および基本的な治療体積を創出するためのHIFU変換器154の焦点域の深度を電子的に調節する。

【0070】

フットスイッチ214によって、医師またはそのアシスタントは、組織部位を治療するために、HIFUエネルギーを患者に選択的に送達可能となる。加えて、医師は、制御パネル216上の1つ以上の制御を使用して、治療体積のサイズおよび形状ならびにシステムの他の機能を手動で変更可能である。

【0071】

いくつかの実施形態では、システムは、医師が、治療される所望の標的組織体積を異なる角度または異なる平面から視認可能なように、撮像変換器152の配向を変化させる、画像位置制御220を含んでもよい。画像位置制御は、機械的または電子的であって、システムコントローラ200によって制御される。

【0072】

図7に示されるシステムは、組織を治療するために温度データまたは他のフィードバック制御を使用する必要がない。温度データまたはフィードバック制御が必要とされないので、MRI機械等、データを検出するためのシステムは必要ない。これにより、本明細書に開示されるシステムは、医師の診療所で使用することができるほど十分に小さくすることができるようになる。

【0073】

上述したように、組織内で治療信号が非線形になるような出力レベルでHIFU治療信号が送達される場合、損傷を創出するのに必要とされる時間の短縮に関しても、それらの均一性に関しても、大きな利点を得ることができていることが確認されている。上述した一実施形態では、組織を治療するために使用される出力レベルは、基本周波数の1つ以上の高調波での、検出されたエネルギーに基づいて選択される。同じ効果を検出する別の方法は、印加される出力の変化に伴う、治療信号の基本周波数から基本調波の高調波へのエネルギーの変換を測定し、この測定された変換を、治療信号に関する出力レベルを選択する一法として使用することである。

10

20

30

40

50

【 0 0 7 4 】

図 1 0 は、H I F U 変換器に送達される電氣的出力の変化に対して、H I F U 治療信号の基本周波数で維持されている、焦点域から後方散乱されたエネルギーの量をプロットする曲線 3 0 0 を示す。この例では、曲線は、約 2 0 0 ワットで、正規化最大値 1 . 0 に達し、ここでは、検出された後方散乱信号の実質的にすべてのエネルギー（1 0 0 %）が基本周波数に含まれている。しかし、送達される電氣的出力が増加されるにつれて、エネルギーは、基本周波数から、基本周波数の高調波に変換され、維持されている基本調波エネルギー（F E R）は減少する。例えば、図 1 0 において、1 5 0 0 W の印加される出力で、約 0 . 7 5 の F E R 値は、集束信号の 7 5 % が基本周波数のままであり、残りの 2 5 % は高調波周波数に変換されていることを示す。以下にさらに詳述するように、F E R 曲線 3 0 0 を使用して、患者を治療するために使用される H I F U 信号の送信出力を選択することができる。組織の変動レベルによっては、F E R 曲線は、効果的な治療を決定するために必要とされる唯一の情報である可能性がある。

10

【 0 0 7 5 】

一実施形態では、F E R 曲線 3 0 0 は、治療部位に異なる出力レベルでいくつかの試験信号を印加し、受信された後方散乱信号を検出し、後方散乱信号のエネルギーの周波数分布と、組織が線形系のように動作している場合に見られるであろう分布とがどのように異なるかを決定することによって計算される。例えば、線形系モデルに関して、5 0 0 W の電氣的出力の試験信号が、受信された後方散乱信号において基本周波数で X のエネルギーを生成する場合、1 0 0 0 ワットの印加された電氣的出力は、基本周波数で 2 X のエネルギーを生成すべきである。2 X からの変動があれば、それは線形系からのずれであり、したがって、どれだけのエネルギーが高調波周波数でのエネルギーに変換されているかに関係付けられる。

20

【 0 0 7 6 】

F E R 曲線 3 0 0 では、領域 3 0 2 内の曲線上の点は、それらのデータを信頼できないものにすることがある信号対雑音（S / N）比に関連付けられる。同様に、領域 3 0 6 内の曲線上の点は、組織内でキャビテーションが生じ得る出力レベルで生成される。キャビテーションによって組織が状態を変えているので、この出力レベルで受信される後方散乱信号も、どれほどの出力が治療信号の基本調波の高調波に変換されているかを決定するには信頼できないことがある。

30

【 0 0 7 7 】

組織部位を治療するために患者に印加すべき出力の量を決定するために、どれほどの印加された出力が実際に焦点域に送達されるかを決定する必要があることがある。しかし、いくつかの場合には、適切な印加される出力を決定するために、必要とされる F E R 値に関連付けられる出力レベルを識別すれば十分であることがある。追加の情報が必要とされる場合、H I F U 変換器と焦点域の間での治療信号の減衰を測定することによって、焦点域に実際に送達される出力の推定値を得ることができる。図 1 1 は、印加される送信出力の変化に対して、H I F U 変換器と H I F U 変換器の焦点域との間での推定される減衰をプロットする曲線 3 5 0 を示す。以下にさらに詳述する一実施形態では、図 1 0 に示される F E R 曲線 3 0 0 と、図 1 1 に示される減衰曲線 3 5 0 を使用して、治療出力レベルを選択する。

40

【 0 0 7 8 】

図 1 2 は、印加される電氣的出力の変化に対して、焦点域の周囲で基本周波数で含まれているエネルギーをプロットする曲線 3 6 0 を示す。曲線 3 7 0 は、焦点域の周囲での、印加される電氣的出力の変化に伴う、基本周波数の高調波に含まれるエネルギーの変化をプロットし、曲線 3 8 0 は、印加される出力の変化に対する、焦点域の周囲の組織に印加される総出力（すなわち基本調波での出力と高調波での出力）をプロットする。

【 0 0 7 9 】

一実施形態では、H I F U 信号の治療出力を選択するために曲線 3 7 0 が使用される。例えば、動物実験から、または他のデータ源から得られた経験的に決定されたデータを使

50

用して、基本周波数の高調波で組織に送達すべき所望の出力を選択することができる。生体内での豚の腿部に対する実験では、本明細書で述べる音響波形タイミングおよび運動プロファイルパラメータに関連付けて使用されるとき、焦点域での100~200ワットのレベルの高調波出力が、付随的組織の損傷をほとんど伴わずに様に壊死された基本的な治療体積を生成することが分かっている。100~200ワットの高調波出力を生成するために、治療信号の電氣的な入射出力をどれほどにすべきかを決定するために曲線370が使用される。図示される例示的な曲線では、1000~1700ワットの間の入射出力レベルが、100~200ワットの間の高調波出力を生成する。したがって、治療すべき組織に関するFERおよび減衰曲線、ならびに組織に送達すべき望ましい高調波出力レベルを知ることによって、どれほどの治療出力を印加すべきかを決定することができる。

10

【0080】

次に、FERおよび減衰曲線を決定するためのいくつかの方法を述べる。図13は、開示される技術の一実施形態に従ってFER曲線を計算するために使用されるステップを示す信号処理流れ図である。ステップ400で、HIFU出力が測定される基準(典型的には送信出力レベル)が決定される。例えば、送信出力レベルは、デジタル化された送信信号の電流および電圧の波形から計算することができ、あるいは、HIFU変換器のインピーダンスに関連する送信信号の電流または電圧の波形から計算することができる。システムの状態が分かっており、安定している場合、FIR曲線を計算するとき初期状態を再使用することができる。

【0081】

20

ステップ410で、様々な出力レベルで送信されたいくつかの試験信号からのRF後方散乱信号が検出され、デジタル化され、メモリまたは他のコンピュータ可読媒体に記憶される。ステップ412で、探測する深度範囲が選択され、この深度範囲は、HIFU変換器の焦点域の周囲の領域を含む。ステップ414で、送信信号の基本周波数でのエネルギーを決定するために、RF後方散乱信号がフィルタされる。

【0082】

ステップ416で、基本周波数での良好な信号対雑音(S/N)比を有する後方散乱信号を得るために必要とされる最小送信出力が決定される。そのような決定は、最近傍相関によって、または窓内で検出される出力が励起出力の変化と線形に現れる場所を決定することによって行うことができる。ステップ418で、組織内でのキャピテーションが始まる送信出力レベルを決定するための計算が行われる。そのような出力レベルは、例えば、テンプレート法、最近傍相関、またはノイズフロア計算を使用して決定することができる。これらの技法はそれぞれ、超音波信号処理の当業者には知られているものとみなす。

30

【0083】

ステップ420で、移動する窓内における基本周波数でのエネルギーが、様々な送信出力に関して決定される。典型的には送信パルス属性によって決定される窓サイズは、ユーザ入力に応答して選択する、メモリから呼び出す、または動的に計算することができる。窓内における基本周波数でのエネルギーが決定され、次いで、窓が、次のデータ点の組に移動される。その結果、送信出力の変化に対する組織内の様々な深度における基本周波数でのエネルギーの表面プロット424が得られる。

40

【0084】

ステップ426で、深度範囲内での各深度に関する後方散乱信号での、維持されている基本調波エネルギー(FER)の量が決定される。一実施形態では、特定の深度に関する後方散乱信号に含まれる基本調波でのエネルギーが、組織が線形系として動作している場合に予想されるエネルギーと比較される。予想されるエネルギー E_{exp} は、良好な信号対雑音比を有する信号を生成するのに十分な下限出力 P_L で検出された基本調波でのエネルギー E_0 に、対象の送信出力 P_H を P_L で割った商を乗算することによって決定することができる。基本調波で実際に検出されたエネルギーと、予想されるエネルギー E_{exp} との差を使用して、深度および印加された出力に対する局所FER値の表面プロット428を生成する。

50

【 0 0 8 5 】

ステップ 4 3 0 で、焦点域の周囲での様々な探測角度または位置に関して、上述したプロセスを繰り返すことができる。

【 0 0 8 6 】

ステップ 4 3 2 で、局所 F E R 値に関して得られた結果が、（もしあれば）探測された各角度に関して、（例えば値を平均化することによって）合成される。合成された結果は、多項式（線等、一次であってもよい）または他の数学的に定義された関数に適合される。一実施形態では、F E R 曲線は、1 に正規化され、それにより、エネルギーが基本調波から基本調波の高調波に変換される深度および出力レベルに関して、F E R 曲線でのすべての値が 1 よりも小さい。

10

【 0 0 8 7 】

理解されるように、F E R 曲線を生成するための他の技法も存在する。例えば、ステップ 4 1 4 でのフィルタリングは、デジタル F I R（有限インパルス応答）フィルタを用いて行うことができ、ステップ 4 2 0 では、受信された後方散乱信号における基本周波数でのエネルギーの量を決定するために、F F T（高速フーリエ変換）を行うことができる。同様に、信号処理は、後方散乱信号に搬送波信号を多重化し、ローパスフィルタを適用することによってベースバンドで行うことができ、残りの信号の振幅が、基本調波で含まれるエネルギーを示唆する。

【 0 0 8 8 】

この実施形態に従って治療出力を選択するために、組織表面に印加される出力のどれほどが実際に焦点域に送達されるかを知る必要もある。これを決定するために、システム制御装置 2 0 0 等のコンピュータが、変換器から治療すべき組織部位への組織経路内でどれほどの減衰があるか推定するようにプログラムされる。減衰値は、以前の実験に基づく値を記憶するメモリから、または周知の組織タイプに関する文献での研究から呼び出すことができる。しかし、各患者の生理機能が異なるので、1 つ以上の試験信号に対する組織の応答に基づいて減衰を推定することもできる。

20

【 0 0 8 9 】

図 1 4 に示される実施形態では、H I F U 変換器と標的治療部位との間での H I F U 信号の減衰は、異なる出力レベルでいくつかの試験信号を印加することによって決定される。ステップ 5 0 2 で、H I F U 変換器によって印加される信号の実際の出力が、以前に求められた測定値から、または変換器に印加されたデジタル化された電流および電圧の波形から決定される。あるいは、変換器のインピーダンスが分かっている場合、電流または電圧の波形を使用して出力を計算することができる。

30

【 0 0 9 0 】

ステップ 5 0 4 で、異なる出力レベルで送信されるいくつかの試験信号にตอบสนองして、いくつかの R F 後方散乱信号が検出される。一実施形態では、そのような信号は、広帯域幅受信機（例えば撮像変換器 1 5 2）を用いて検出され、この広帯域幅受信機は、送信信号の例えば 2 次～4 次の高調波での信号を検出することができる（利用可能な場合には他の高調波を使用することもできる）。

【 0 0 9 1 】

ステップ 5 1 2 で、深度範囲が選択され、その深度範囲に関して減衰を測定することができる。深度範囲は、典型的には、変換器の焦点域を含む。ステップ 5 1 4 で、後方散乱信号それぞれにおけるデータの窓が選択され、この窓は、選択された深度範囲を含む。ステップ 5 1 6 で、システム制御装置 2 0 0 または他のコンピュータが、F F T または何らかの他の周波数解析を行って、後方散乱信号において、2 次～4 次またはそれよりも高次の各高調波でどれほどのエネルギーが存在しているかを決定する。次いで、高調波でのエネルギーが、例えば前置増幅器でのロールオフまたは検出用変換器の周波数応答により、検出システムの応答に関して補正される。ステップ 5 2 0 で、R F 後方散乱信号が高調波で良好な信号対雑音（S / N）比を有するような、送達される出力が決定される。この出力は、基本周波数で良好な S / N 比を有する信号を生成するのに必要な出力よりも大きい

40

50

可能性が高い。ステップ518で、上述したように、キャピテーションが始まる出力レベルも決定される。ステップ524で、印加される電氣的出力の変化に対する異なる周波数でのエネルギーの表面プロットが計算される。ステップ526で、印加される電氣的出力に対する各高調波でのエネルギーが計算される。ステップ528で、異なる探測点に関してステップ510～526を繰り返すことができる。一実施形態では、測定は、所望の治療部位を圍繞する10点で行われる。

【0092】

各探測点に関して、印加される電氣的出力の変化に対する高調波のエネルギーが決定されると、ステップ530で、例えば平均化によって結果が合成される。

【0093】

開示される技術の一実施形態では、高調波が、HIFU変換器の焦点域の近傍から発し、主に、印加されるHIFU信号の非線形伝播により生成されるという仮定が成される。したがって、高調波周波数での信号は、焦点域から検出変換器に戻る一方向経路でのみ減衰されるとも仮定される。一般に、組織内で生成される高調波に関する信号振幅は、ロールオフを受けるべきであることが知られている。例えば、高調波の量が飽和している場合、ロールオフは $1/n$ 挙動に従う(ここで、 n は、 n 次の高調波を示す)。このロールオフは、補正すべきであり、FER値によって決定することができる。検出された高調波のエネルギーは、受信用電子回路および検出用変換器の周波数応答に関しては既に補正されているので、存在するロールオフに関して高調波レベルが補正された後、高調波ピーク間の振幅の差があれば、それは減衰に起因することがある。ステップ532で、特定の入射出力レベルでの各高調波のエネルギーレベルが決定され、多項式(または線)に適合される。信号が測定された点での組織経路の全長で割った多項式の傾きが、 $dB/MHz \cdot cm$ の単位でのHIFU信号の減衰を与える。この計算が、良好な信号対雑音比のために必要とされる最小値と、キャピテーションが始まる出力レベルとの間での、他の印加される入射出力に関して行われる。その結果、印加される入射出力に対する減衰をプロットする減衰曲線が得られる。

【0094】

いくつかの状況では、子宮筋腫自体等、局所の減衰値を決定することが望ましいことがある。ステップ544で示されるように、HIFU変換器は、変更された組織またはその焦点域に対して移動させることができ、上述した様式で、新規の減衰曲線が決定される。したがって、任意の所定の入射出力での局所の減衰は、各深度での減衰値の差に、それぞれ深度を掛け、深度の差で割った値に等しい。

【0095】

組織のFER曲線および減衰曲線が分かると、治療のための適切な入射出力が、良好なS/N比のために必要とされる最小値とキャピテーションが始まる出力レベルとの間のいくつかの出力レベルで、入射出力に減衰曲線350を掛け合わせることで決定される。図12に示されるように、減衰曲線350(図11)による入射出力のスケーリングにより、図12に示される曲線380が得られる。曲線380をFER曲線300によってスケーリングすることによって、曲線380から曲線360が計算される。最後に、曲線380から曲線360を差し引くことによって高調波曲線370での出力を計算することができる。曲線370から、上述したように、組織内で所望の高調波出力を実現するのに必要な適切な入射出力を決定することができる。

【0096】

また、理解されるように、組織を治療するために使用される治療信号の出力は、対象の組織の測定された特性に基づいて、予め決定し、記憶されたメモリから呼び出すこともできる。組織の局所減衰が分かっている場合、以前に行われた研究に基づくFER曲線を使用して、治療部位での所望の高調波出力を実現するためにどれほど多くのエネルギーを印加すべきかを予測することができる。あるいは、対象の組織に関してFER曲線が決定される場合、以前に行われた研究に基づいて治療出力を選択することができる。所定の経験的な治療の設定値に依拠する別のオプションは、効果的に非減衰性である組織経路の任意

10

20

30

40

50

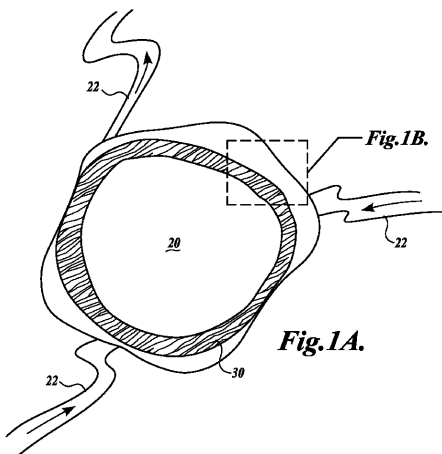
の部分（例えば膀胱内に含まれる尿）の高さを測定し、その組織深度に関して知られている経験的に決定されている出力値を、非減衰性の部分を見込んで適した量だけ減少させることである。例えば、10cmの治療深度に関する組織経路が、膀胱内の尿から構成される2cmの区画を含む場合、適切なHIFU出力レベルの一次近似として、8cmの治療深度に関する経験的に決定された出力値を印加することができる。

【0097】

例示的实施形態が、例示および説明されたが、本発明の範囲から逸脱することなく、種々の変更が成され得ることを理解されるであろう。例えば、切除用シェルを創出するために使用されるエネルギー源は、開示される実施形態では、HIFUであるが、放射線、レーザー、高周波、マイクロ波、冷凍切除等、他のエネルギー源も使用され得る。これらのエネルギー源のうちいくつかは、カテーテル、内視鏡等によって、組織体積に送達されなければならないように、低侵襲性である。これらのエネルギー源からのエネルギーの印加は、組織体積の周縁を切除し、切除用シェルを創出する。別の実施形態では、HIFU変換器は、経腔的または経直腸的に等、身体に挿入可能であってもよい。治療される組織体積が、HIFU変換器の位置から見える場合、組織の画像は、超音波画像センサ以外の画像センサによって、取得可能である。いくつかの実施形態では、所望の治療体積の撮像は、医師が、HIFUが所望の標的組織体積の面積に送達されていることを確認可能なように、MRI、X線、赤外線等の別の種類の撮像モダリティによって行われてもよい。したがって、発明の範囲は、以下の請求項およびその均等物から決定されるべきである。

10

【図1A】



【図2】

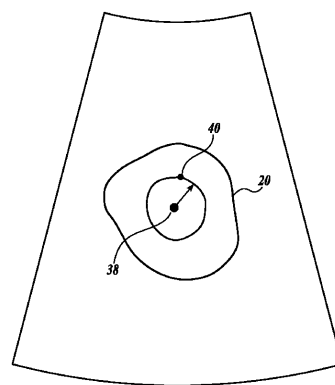


Fig. 2.

【図1B】

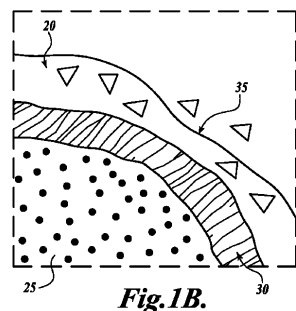


Fig. 1B.

【図3A】

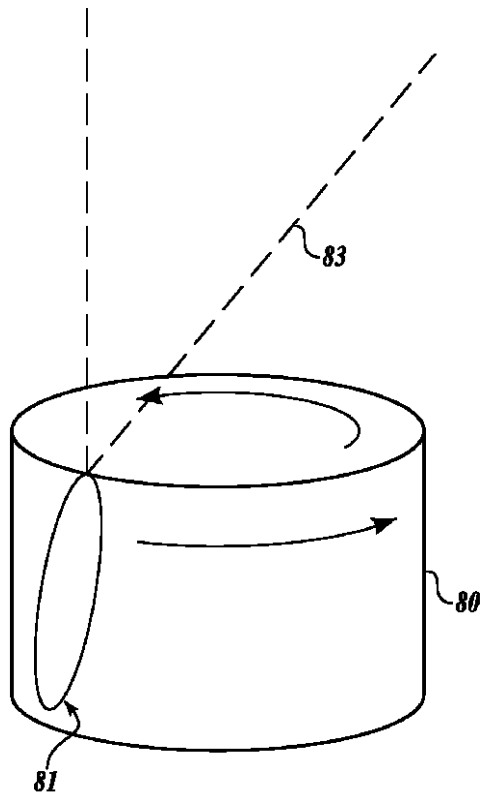


Fig.3A.

【図3B】

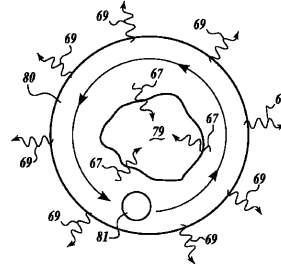
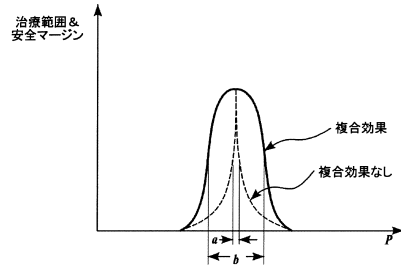
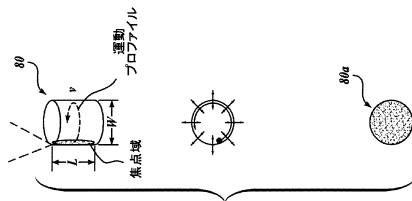


Fig.3B.

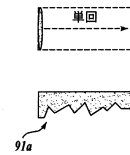
【図3C】



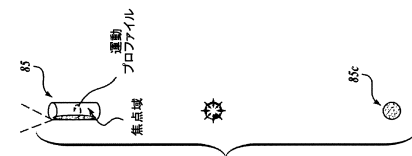
【図3D】



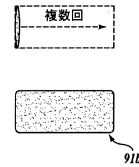
【図3G】



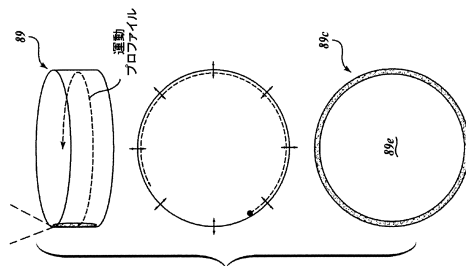
【図3E】



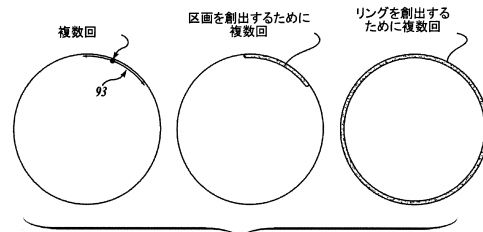
【図3H】



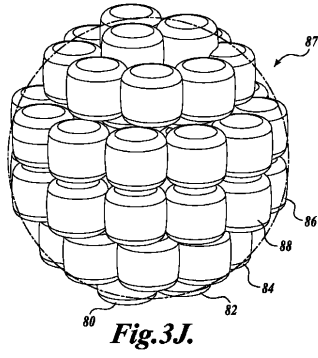
【図3F】



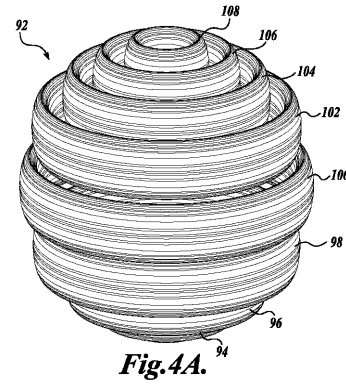
【図3I】



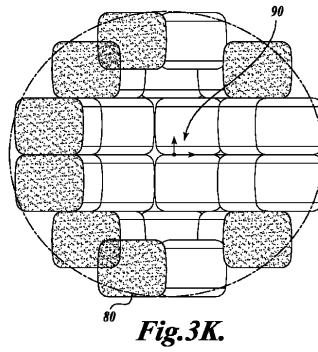
【 図 3 J 】



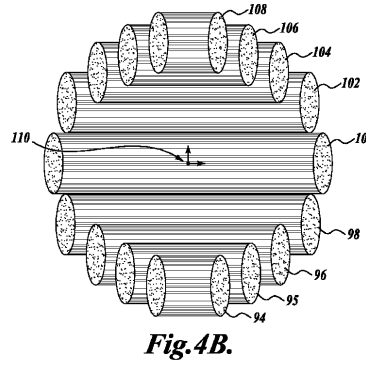
【 図 4 A 】



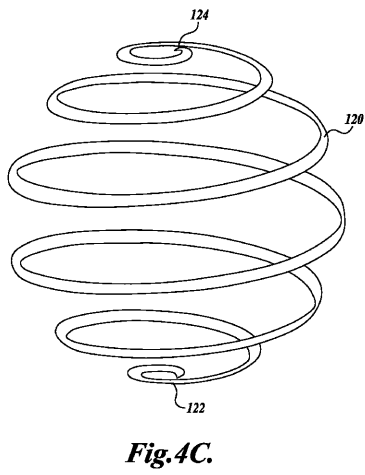
【 図 3 K 】



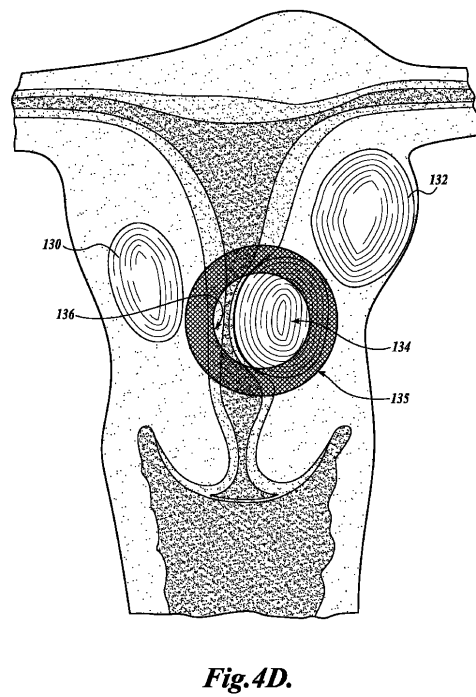
【 図 4 B 】



【 図 4 C 】



【 図 4 D 】



【図5】

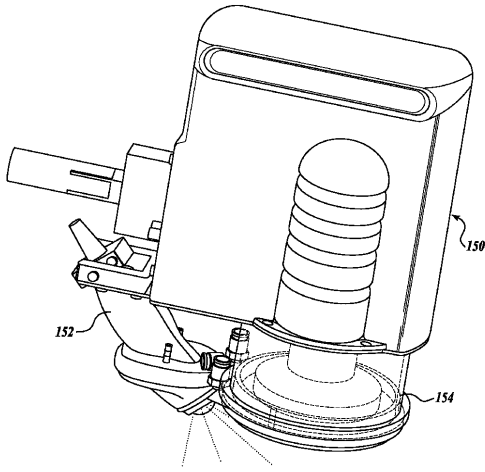


Fig.5.

【図6】

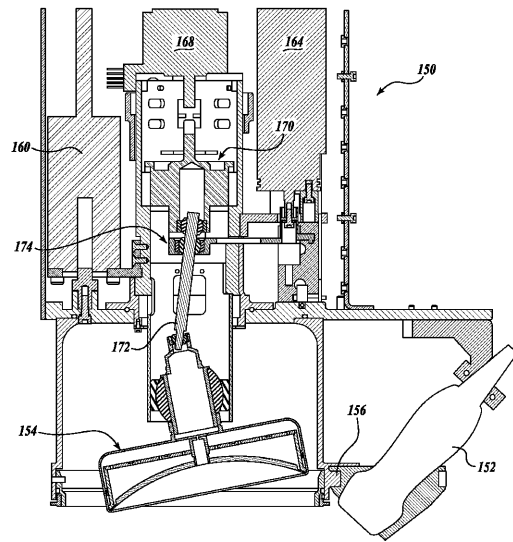
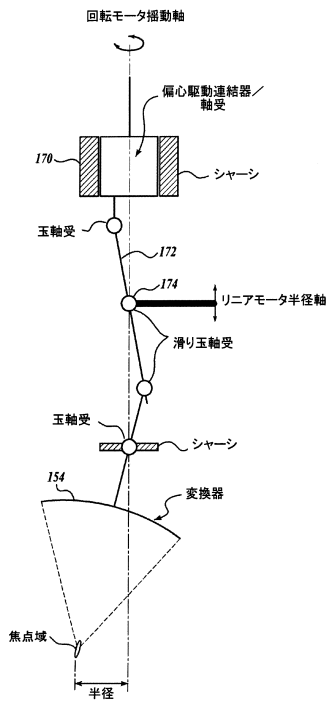
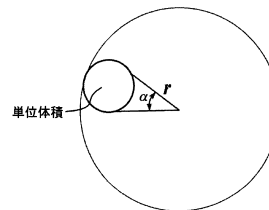


Fig.6.

【図6A】

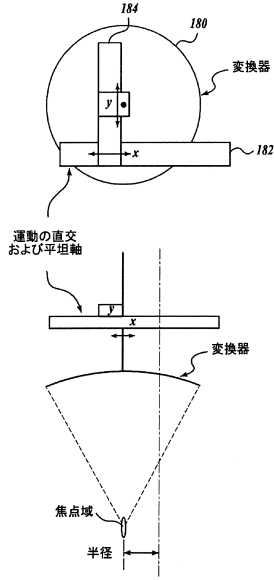


【図6B】

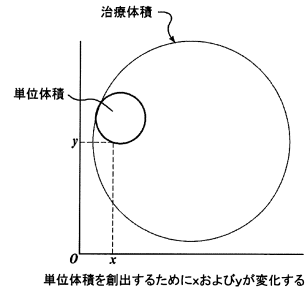


単位体積を創出するために、
揺動軸が「 α 」の範囲にわたって変化し、
半径軸が「 r 」の範囲にわたって変化する

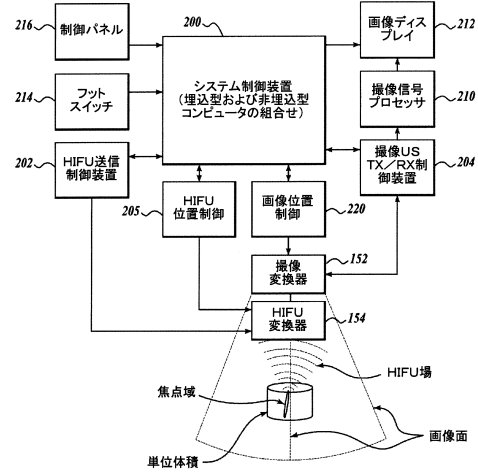
【図 6 C】



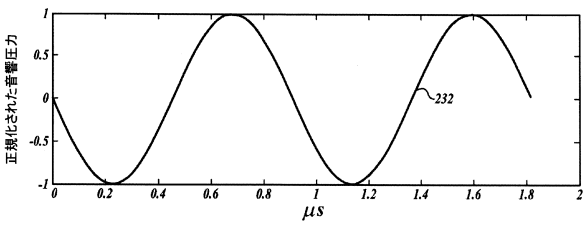
【図 6 D】



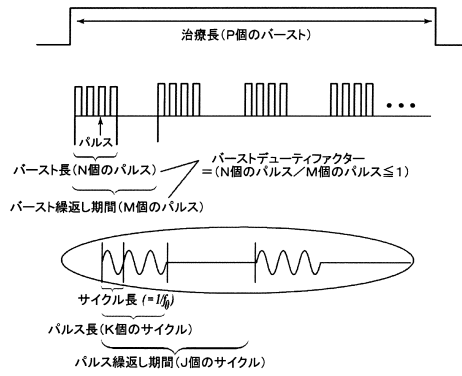
【図 7】



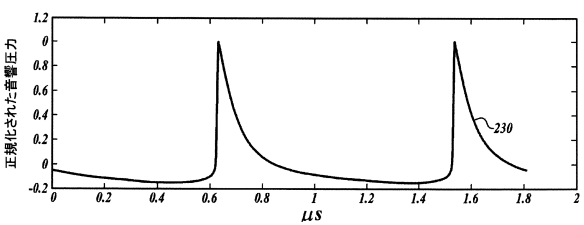
【図 8 A】



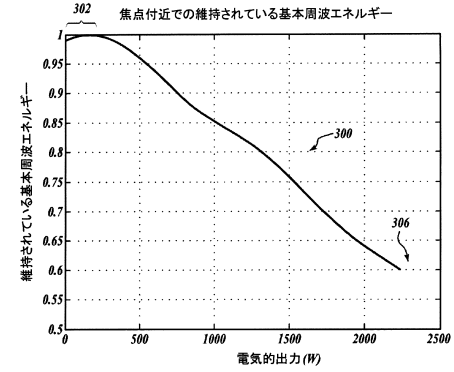
【図 9】



【図 8 B】



【図 10】



フロントページの続き

- (72)発明者 コノリー マイケル ジェイ
アメリカ合衆国 ワシントン ボセル トゥーハンドレッドサーティーエイス プレイス サウス
イースト 4003 #60シー
- (72)発明者 リード ジャスティン エイ
アメリカ合衆国 ワシントン シアトル ファースト アヴェニュー 1107 アpartment
702
- (72)発明者 パーソンス ジェシカ イー
アメリカ合衆国 ワシントン カークランド ワンハンドレッドサーティーンズ コート ノース
イースト 10825 アpartment ケイ-308
- (72)発明者 ホース ローランド
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ニューベリーポート ネプチューン ストリート 2
- (72)発明者 マーカウスキー ジョン
アメリカ合衆国 ワシントン シアトル ノース フォーティーセブンス ストリート 1814
- (72)発明者 エメリー チャールズ ディー
アメリカ合衆国 ワシントン サマミッシュ トゥーハンドレッドサーティース レーン サウス
イースト 3010 アpartment ダブリュ105

審査官 井上 哲男

- (56)参考文献 特表2012-504476(JP,A)
特表2011-530343(JP,A)
特表2009-541000(JP,A)
特開2000-237205(JP,A)
米国特許出願公開第2010/0036292(US,A1)
米国特許出願公開第2007/0255267(US,A1)
米国特許第07470241(US,B1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61B 18/00