

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局

(43) 国際公開日  
2016年3月17日(17.03.2016)



(10) 国際公開番号  
WO 2016/038696 A1

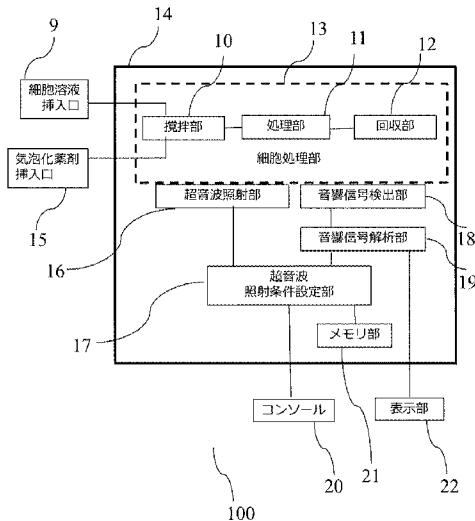
- (51) 国際特許分類:  
A61B 18/00 (2006.01) A61B 8/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2014/073851
- (22) 国際出願日: 2014年9月10日(10.09.2014)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (71) 出願人: 株式会社日立製作所 (HITACHI, LTD.)  
[JP/JP]; 〒1008280 東京都千代田区丸の内一丁目  
6番6号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 浅見 玲衣 (ASAMI Rei); 〒1008280 東京  
都千代田区丸の内一丁目6番6号 株式会社日  
立製作所内 Tokyo (JP). 川畑 健一 (KAWABATA  
Kenichi); 〒1008280 東京都千代田区丸の内一丁目  
6番6号 株式会社日立製作所内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 井上 学, 外 (INOUE Manabu et al.); 〒  
1008220 東京都千代田区丸の内一丁目6番1号  
株式会社日立製作所内 Tokyo (JP).
- (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, AO, AT, AU, AZ, BA,  
BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN,  
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES,  
FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN,  
IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR,  
LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX,  
MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH,  
PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK,  
SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,  
UG, US, UZ, VC, VN, 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, LR, LS, MW,  
MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユー  
ラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨー  
ロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,  
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,  
MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR),  
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[続葉有]

(54) Title: ULTRASOUND IRRADIATION DEVICE

(54) 発明の名称: 超音波照射装置

【図3】



- 9 Cell solution insertion port
- 10 Stirring unit
- 11 Processing unit
- 12 Collection unit
- 13 Cell processing unit
- 15 Bubble-forming medicine insertion port
- 16 Ultrasound irradiation unit
- 17 Ultrasound irradiation condition setting unit
- 18 Sound signal detecting unit
- 19 Sound signal analyzing unit
- 20 Console
- 21 Memory unit
- 22 Display unit

(57) Abstract: An ultrasound irradiation device according to one embodiment of the present invention is configured to comprise: an ultrasound irradiation unit; and a control unit that determines, on the basis of a sound signal received from an irradiation target, whether formation of a bubble and/or cavitation has occurred in a medicine in the irradiation target which has been subjected to ultrasound irradiation, and that controls ultrasound irradiation conditions in the ultrasound irradiation unit on the basis of the results of the determination. Due to this configuration, when the irradiation target will be damaged by the ultrasound irradiation, the severity and extent of the damage to the irradiation target can be precisely controlled in accordance with the objective.

(57) 要約: 本発明の一態様として、超音波照射部と、超音波照射を行った照射対象から受信する音響信号に基づいて、照射対象における薬剤の気泡化及びキャビテーションの少なくとも何れか一方の発生有無を判定し、判定結果に基づいて超音波照射部における超音波の照射条件を制御する制御部と、を備える超音波照射装置として構成される。これにより、超音波照射により対象物にダメージを与える際に、目的に応じて、当該対象物に与えるダメージの強度、範囲を精度よく制御することが可能となる。

WO 2016/038696 A1

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

## 明 細 書

**発明の名称 : 超音波照射装置**

### 技術分野

[0001] 本発明は、超音波を対象物に照射する超音波照射装置に関する。特に、生体細胞・菌・生体組織等を超音波の照射対象とし、照射対象に与えるダメージをモニタリングしながら照射を行う技術に関する。

### 背景技術

[0002] 近年、テーラーメイド医療の拡大に伴い、診断・治療における遺伝情報の重要性が高まっている。このような中で、診断においてDNA、RNA等の簡便・迅速な抽出技術が求められている。また、治療の分野においても遺伝子治療の普及に伴い、遺伝子を任意の細胞に効果的に挿入する手法へのニーズが高まっている。

[0003] このような細胞での遺伝子、核酸等の出し入れを行う為には、細胞膜や細胞壁といった細胞を取り囲む膜を破ることが必要となる。その手法として、ビーズなどで物理的に破砕する手法、レーザーなどのエネルギーの熱作用を用いて遠隔的に破砕する手法、界面活性剤などにより科学的に融解させる手法、酵素やウィルスベクターなどを用いて生物的にアプローチをかける手法など、多岐にわたる。そして、その一つとして超音波の利用が検討されている。

[0004] 超音波照射により細胞を取り囲む膜を破砕する手法として、非特許文献1に開示されるようなキャビテーションを用いる手法が提案されている。当該手法では、超音波の負圧によって生成した気泡が圧壊して、著しい高圧、温度上昇と強い衝撃波が生じることで、細胞を取り囲む膜にダメージを加える。非特許文献1には、気体を界面活性剤で安定化させた数ミクロンサイズの気泡（マイクロバブル造影剤）を用い、キャビテーションの効果によって細胞膜に穴をあける手法が開示されている。

### 先行技術文献

## 非特許文献

[0005] 非特許文献1 : Yu, H. and Zu, Liang., J. Controlled Release, 174 (2014) 151-160.

## 発明の概要

### 発明が解決しようとする課題

[0006] 超音波によるキャビテーションの発生条件は、対象物の状態や、媒質中の酸素・二酸化炭素等の溶存酸素量や微粒子等に大きく左右される。更に、キャビテーションは、いったん発生するとラジカル生成反応等が連続的に進行するため、規模の制御が困難である。

[0007] そのため、非特許文献1に開示されるような従来の手法では、キャビテーションによる対象物へのダメージを目的に応じた大きさに制御できず、細胞を取り囲む膜だけでなく核酸等の抽出目的の物質までも傷つけてしまったり、遺伝子治療において生かしておきたい細胞を死滅させてしまったりするという問題があった。

[0008] 本発明では、上述の問題点に鑑み、超音波照射により照射対象にダメージを与える際に、目的に応じて、当該照射対象に与えるダメージの強度、範囲を精度よく制御することを目的とする。

### 課題を解決するための手段

[0009] 上述した課題の少なくとも一の課題を解決するための本発明の一態様として、超音波照射部と、超音波照射を行った照射対象から受信する音響信号に基づいて、照射対象における薬剤の気泡化及びキャビテーションの少なくとも何れか一方の発生有無を判定し、判定結果に基づいて超音波照射部における超音波の照射条件を制御する制御部と、を備える超音波照射装置として構成される。

### 発明の効果

[0010] 本発明によって、超音波照射により対象物にダメージを与える際に、目的に応じて、当該対象物に与えるダメージの強度、範囲を精度よく制御するこ

とが可能となる。

### 図面の簡単な説明

[0011] [図1]本発明の超音波照射装置で生成する気泡化薬剤の気泡化による細胞刺激のメカニズムの一例を表した模式図。

[図2]本発明の超音波照射装置で生成する気泡化薬剤のキャビテーションによる細胞刺激のメカニズムの一例を表した模式図。

[図3]本発明の実施例1における超音波照射装置の構成例を示すブロック構成図。

[図4A]本発明の超音波照射装置の動作フローの一例を示すフロー図。

[図4B]本発明の超音波照射装置の動作フローの一例を示すフロー図。

[図5]本発明の超音波照射装置で得られる気泡化信号およびキャビテーションによって生じる音響信号の一例および周波数解析結果の一例を表したグラフ。

[図6]本発明の超音波照射装置で得られる核酸サンプルの電気泳動実験結果の一例を示す図。

[図7]本発明の超音波照射装置で繰り返し超音波照射を行った際の気泡生成状態を示す超音波撮像画像の一例。

[図8]本発明の超音波照射装置に格納される超音波照射条件の一例を示すテーブル。

[図9]本発明の実施例2における超音波照射装置の構成例を示すブロック構成図。

### 発明を実施するための形態

[0012] 以下、本発明の実施形態について、図面を用いた説明により例示する。ただし、本実施形態は本発明を実現するための一例に過ぎず、本発明を限定するものではない。

#### 実施例 1

[0013] 本発明の実施形態の一例として、培養細胞や菌体、血液・し尿などの生体サンプルなどを対象とした体外検査用の前処理の為のサンプル処理装置とし

て利用可能な超音波照射装置について説明する。以下、本実施例においては上記の処理対象となる物を試料と称す。なお、組織片や食物など固形の試料の場合、液中に均質に分散される程度に処理を予め行っていることが望ましい。

[0014] まず、図3を用いて、本実施例における超音波照射装置の構成例について説明する。超音波照射装置100は、本体14中に、攪拌部10、処理部11、回収部12からなる細胞処理部13と、超音波照射部16、音響信号検出部18、音響信号解析部19、超音波照射条件設定部17、メモリ部21と、を備え、その外部に細胞溶液口9、気泡化薬剤挿入口15、コンソール20、表示部22を備えている。

[0015] 細胞溶液挿入口9は、組織片、培養細胞、菌体、血液、し尿、食物、等の様々な試料を操作者が挿入する機構である。本実施例では試験ごとに試料を挿入する形態を有するが、本機構は、例えば、複数試料を格納し、一つずつ装置に挿入する形態を持つオートサンプラであってもよい。

[0016] 気泡化薬剤挿入口15は、操作者が任意に気泡化薬剤を挿入するための機構である。ここで、気泡化薬剤は、予め低沸点の難水溶性液体を過熱状態でカプセル化し、目的部位において過熱を超音波エネルギーにより解消させ該液体本来の沸点を回復させることで気化させ、気泡化するタイプの薬剤である。ここで気泡化とは、液相もしくは固相の物体が気相に変化する相変化現象を意味する。気泡化薬剤は、それ自身が顕著な細胞毒性を及ぼすものでなければ、いかなる薬剤でもよい。代表的な例として、フッ化炭素化合物であるパーフルオロペンタン、パーフルオロブタン、パーフルオロヘキサンなどをフッ素系界面活性剤、リン脂質、タンパク質などで安定化させた薬剤が挙げられる。気泡化薬剤挿入口15は、例えば、使用する気泡化薬剤を格納する格納部を備え、試験ごとに任意の量を攪拌部10に送液するような構成を有している。

[0017] 細胞溶液挿入口9、気泡化薬剤挿入口15、および細胞処理部13は送液系で繋がっており、図示はされていないが送液機構により各機構を試料は移

動する。また試料間では図示されていない洗浄機構によって洗浄することに依り、試料間の混合を避ける。

[0018] 攪拌部 10 は、試料と気泡化薬剤を攪拌する機構である。攪拌の方式については特に限定せず、いずれの攪拌方式であっても構わない。

[0019] 処理部 11 は超音波照射部 16 による超音波音場に試料が暴露される容器や液槽等である。超音波照射部からの超音波を伝える構成となっており、好適には超音波照射部 16 と音響信号検出部 18 の超音波発生・検知を行う機構が処理部 11 の中、もしくは壁面に存在することが望ましい。

[0020] 回収部 12 は、処理部 11 での処理が完了した試料を回収する機構である。回収部 12 での回収方法は、試料を操作者が回収しうる機構あればよいが、好適には所望する物質を選別して回収する構成となっている。

[0021] 超音波照射部 16 は、処理部 11 内の試料に超音波の照射を行う機構である。超音波照射部 16 は、気泡化薬剤の気泡化に必要となる超音波強度・周波数・波連長が照射できる圧電素子などの音源を備えており、超音波照射条件設定部 17 が設定した超音波の照射条件に基づいて超音波の照射を行う。

[0022] 音響信号検出部 18 は、超音波照射部 16 からの超音波照射に伴い、処理部 11 内で生成する気泡化信号、キャビテーション信号等の音響信号を受信する機構である。ここで、音響信号とは、気泡化信号、キャビテーション信号、等の、超音波照射に伴って生じた気泡化現象・キャビテーション現象によって生じた圧力波を意味する。圧電素子などのセンサを備えており、好適には、超音波照射部 16 で照射する周波数の少なくとも半分の周波数から 3 倍の周波数までを 6 dB 程度の感度で検出できる受信帯域を持つことが望ましい。

[0023] 音響信号解析部 19 は、音響信号検出部 18 によって得られた音響信号を演算によって処理し、気泡化信号、キャビテーション信号を検出する演算機構である。ここで、キャビテーションとは、超音波照射による圧力変化により短時間に泡の発生と消失が起きる物理現象を意味する。音響信号解析部 19 は、検出結果を超音波照射条件設定部 17 及び表示部 22 へと送信する。音

響信号解析部で行われる演算処理は、フィルタ処理、フーリエ変換、などであり、本演算を行う演算能力を持つCPUを備えている。

- [0024] コンソール20は、術者が処理開始・停止を指示したり、初期設定条件、改変条件などを入力するためのユーザインターフェイス機構である。
- [0025] 表示部22は、処理内容および装置処理状況を術者に提示する機能を備えている。具体的な例として、音響信号解析部19から受信した信号に基づいて検出結果に関する情報を表示するディスプレイ等である。
- [0026] 超音波照射条件設定部17は、予め設定された初期設定条件、もしくは音響信号解析部19からのフィードバックによる改変条件、もしくはコンソール20から入力される改変条件、に基づいて、超音波照射部16が照射する超音波の強度、波連長、パルス繰り返し周波数等の超音波照射条件の設定を行う機構である。
- [0027] メモリ部21は、超音波照射条件設定部17が設定する超音波照射条件の格納を行う記憶部である。超音波照射部16が超音波の照射を行う際に、超音波照射条件設定部17はメモリ部21に格納された条件を読み出して超音波照射部16における超音波の照射条件を設定する。
- [0028] ここで、図8を用いて、超音波照射条件設定部17が設定する超音波照射条件について説明する。図8に示すテーブルは、メモリ部21に格納される超音波照射条件の一例である。超音波条件設定部17は本条件に基づき照射条件を決定する。周波数801は照射する気泡化用超音波の基本超音波数を規定する。繰り返し周波数802は気泡化パルスを照射する周期を規定する。パルス強度803は気泡化パルスの最大強度を規定する。パルスサイクル数804は気泡化パルスの波長を規定する。照射時間805は処理時間を規定する。連続波強度806は、キャビテーションを優位に生成させたい場合に、気泡化用超音波照射の合間に照射する連続波超音波の強度を規定し、通常気泡化のみを生成させる場合は0である。
- [0029] 次に、図4A、図4Bを用いて、超音波照射装置100が行う超音波照射の動作フローについて説明する。



- [0030] 超音波照射装置 100 は、コンソール 20 から入力される動作開始信号を受信すると装置動作をスタートさせる (401)。この際、気泡化薬剤挿入口 15 に気泡化薬剤が予めセットされ、細胞溶液挿入口 9 から細胞溶液などの試料が挿入された状態である。装置動作がスタートすると、攪拌部 10 は自動的に試料を攪拌する (402)。攪拌が完了すると、攪拌部 10 は試料を処理部 11 へ送液する (403)。
- [0031] 超音波照射部 16 は、処理部 11 への試料の送液が完了すると、処理部 11 に対する超音波処理を開始する (404)。ここで、超音波照射部 16 は、コンソール 20 から入力される超音波処理の開始信号に基づいて超音波処理を開始してもよいし、超音波照射条件として装置動作のスタート (401) から所定時間後に超音波処理を開始するように予め設定されていてもよい。また、例えば、処理部 11 が試料の送液完了を検出する構成を備えており、当該検出信号に基づいて超音波処理を開始してもよい。
- [0032] 超音波照射部 16 は、超音波処理を開始すると処理部 11 に対して気泡化パルスの送信を行う (405)。また、気泡化パルスの送信と並行して、音響信号検出部 18 は、気泡化パルスによって生成する音響信号の検出 (検出パルス受信) を行う (406)。音響信号解析部 19 は、音響信号検出部 18 が検出した音響信号に基づいて、処理部 11 における気泡化、キャビテーションの発生の有無の判定を行う (407)。
- [0033] ここで、図 4B を用いて、ステップ 407 における、音響信号解析部 19 が行う気泡化、キャビテーションの生成有無の判定処理の一例について説明する。
- [0034] まず、音響信号解析部 19 は、気泡化によって生じる気泡化信号を検出するか否かに基づいて気泡化の発生有無を判定する (4071)。気泡化信号を検出した場合、気泡化が発生しているとして超音波条件を変更せずに設定内容を維持して判定処理を終了する (4072)。
- [0035] 一方、もし気泡化パルスが検出されない場合、次にキャビテーション信号に基づくキャビテーション発生の有無の判定を行う (4073)。キャビテ

ーション信号を検出した場合、キャビテーションが発生していると判定し、気泡化パルスが生成するように、超音波照射条件設定部17に超音波照射条件設定の改変信号を送信して、超音波照射部16が送信する気泡化パルスの改変を行う(4074)。これにより、キャビテーション後に生じた気泡化薬剤の液滴の気泡化を行う。ステップ4074におけるフィードバックによる超音波照射条件の改変後、音響信号解析部19は再度ステップ4071に戻り気泡化の発生有無を判定する。

[0036] 一方、音響信号解析部19はキャビテーション信号も検出できない場合、誤処理通知信号を表示部22に送信して表示部22に誤処理を示すアラームを表示するとともに、超音波照射条件設定部17に超音波照射条件設定の改変信号を送付して超音波照射を途中停止して判定処理を終了する(4075)。

[0037] なお、ステップ407の判定処理は、超音波処理の中で複数回行ってよく、例えば、超音波処理開始(404)から所定の周期で行う構成であってもよいし、コンソール20を介してユーザが適宜開始処理を行う構成であってもよい。

[0038] また、気泡化の確認のみを行いたい場合は、ステップ4073のキャビテーション発生の確認を行わずに、設定維持4072か気泡化パルスの改変4074の判定を行う制御としてもよい。

[0039] さらに、操作者の判断においてキャビテーションを優位に生成したい場合には、気泡化の発生有無の判定(4071)を行わずに、ステップ4073においてキャビテーション信号を受信するまで超音波設定条件の設定を改変することも可能である。例えば、図8で述べた設定Bのように連続波強度806における強度を高くする等の設定改変が可能である。

[0040] 超音波処理は操作者の任意の設定時間もしくは超音波照射条件設定部17に設定された時間に渡り繰り返し行われ、超音波処理を終了する(408)。図7に示すのは、このように繰り返し超音波照射を行った際の気泡生成を撮像した超音波撮像画像である。超音波照射前には存在しなかった気泡が超

音波パルスの照射によって生成し、13ms後に消失している様子がわかる。2回目にパルスを照射すると同様に気泡が生成することから、気泡化の現象が繰り返し生成することがわかる。

[0041] 超音波処理（404乃至408）の終了後、処理部11は、回収部12に試料を送液し（409）、処理終了通知を表示部22に送信して表示部22に処理終了を示す表示を行う（410）。

[0042] 以下では、図5を用いて、気泡化信号およびキャビテーション信号の特性、およびこれらの特性に基づく音響信号解析部19による気泡化信号およびキャビテーション信号の検出処理について述べる。

[0043] 図5は気泡化によって生じる音響信号（気泡化信号）とキャビテーションによって生じる音響信号（キャビテーション信号）の検出結果（気泡化に関する検出結果501、キャビテーションに関する検出結果503）および周波数解析結果（気泡化に関する解析結果502、キャビテーションに関する解析結果504）の一例を表したものである。気泡化によって生成する気泡化信号505はおおむね0.5 - 100  $\mu$ sの速さで生じる衝撃波のインパルス信号である特徴をもつ。周波数解析結果502によれば、照射した超音波の基本周波数506に対し、非常に広帯域な周波数特性507を有する。これに対して、キャビテーション信号508の周波数特性504は、照射している基本周波数510に対して $n/2$ （ $n$ は1以上の整数）の分調波509、高調波成分511を多く有することを特徴とする。

[0044] これらの特徴に基づく、図4Bで述べたステップ4071における音響信号解析部19による気泡化信号の一つの好適な検出処理は、以下のとおりである。音響信号解析部19は、音響信号にフィルタ処理を行い量子化ノイズ、他の高周波ノイズを取り除いたのち、超音波照射条件設定部17で設定した気泡化パルスの波長に対して $n$ 倍時間（ $n$ は2以上の任意に設定される最適な整数）の時間、音響信号の傾きの符号が反転しない場合、信号は気泡化信号であると判定する。これは気泡化が起きていないときは照射超音波の周波数帯域が支配的な信号が検出されるのに対し、気泡化が生成したときは基本周

波数以上の波長を有する気泡化信号が支配的に検出されるためである。音響信号解析部 19 では上述のフィルタ処理後、微分処理を行いゼロの交点の検出される時間をもとに符号の傾きを算出する。

[0045] また、図 4B で述べたステップ 4071 における音響信号解析部 19 による気泡化信号のもう一つの好適な検出処理は強度閾値を用いた処理である。気泡が生成しない場合、音響信号検出部 18 で検出する処理部 18 からの信号の原理的な最大強度は超音波照射部から照射される気泡化用超音波の強度が既存の気泡や反射体に反射され、水中を伝搬し減衰した値である。しかし気泡が生成した場合、気泡化に伴う体積変動それ自体が音源となり、超音波照射部から照射される超音波の信号強度よりも強度が高い信号が得られる。そのため、音響信号検出部 18 において、音響信号の最大信号幅が、超音波照射部から照射される超音波の最大信号強度の値を超えていた場合、気泡化信号が検出されたと判定する。

[0046] 一方、図 4B で述べたステップ 4073 における音響信号解析部 19 によるキャビテーション信号の一つの好適な検出方法は以下のとおりである。キャビテーション信号は前述のように分調波および高調波を含むことを特徴とするため、信号の周波数成分における、基本周波数 ( $f_1$ ) 510 信号強度に対する分調波成分 ( $f_{1/2}$ ) 509、高次分調波成分 ( $f_{3/2}$ ,  $f_{5/2}$ ) 511 の信号強度の高さによって定義を行い、例えば数 1 のように定義を行う。

[0047] [数 1]

### 【数 1】

$$\frac{I(f_{1/2}) + I(f_{3/2}) + I(f_{5/2})}{I(f_1)} > 0.5$$

音響信号解析部 19 で、音響信号検出部 18 によって得られた音響信号をフーリエ変換などの手法を用いて周波数空間に変換して算出する。基本波周波数は気泡化パルスの周波数の値を用い、分調波・高次分調波も気泡化パルスの周波数から算出して求め、それぞれの周波数における信号強度を数 1 に

あてはめ算出を行う。超音波照射部 16 から照射した基本周波数に対する分調波成分と高調波成分を検出した場合にキャビテーション信号が検出されたと判定する。

[0048] 以下では、図 1、図 2 を用いて、超音波照射装置 100 の超音波照射によって気泡化薬剤が起こす試料への作用について、細胞試料を例としてより詳細に説明する。

[0049] 液滴状の気泡化薬剤 1 は、超音波照射部 16 から照射される、それ自身は細胞 2 に作用しない短い超音波パルスである気泡化パルス 3 により気泡化する。気泡化による体積変動は内包する液体の種類にもよるが千倍程度であり、体積変動によって衝撃波を生成し周囲に大きな圧変化をもたらす。本作用により、周囲に存在する細胞膜や組織等の対象物に局所的なダメージを生成する。そして、それに伴い音響信号である気泡化信号 5 を生成する。図 7 で上述したように、本気泡化は瞬時に生成するので、図 1 に示すように、気泡化した薬剤 1 は時間が経つと液滴の状態に戻る。そのため、繰り返しパルス超音波を照射すれば何回でも対象物にダメージを与えることができる。

[0050] 一方、図 8 の連続波強度 806 について述べたような連続超音波 7 をいったん生成した気泡に超音波照射装置 100 から照射すれば、図 2 に示すようにマイクロバブルによるキャビテーションが発生する。気泡化に際して生成するダメージはキャビテーションによって生成するダメージと異なり局所的であるのに対し、キャビテーションでのダメージは強く、より広範囲に影響を与える。

[0051] なお、キャビテーションへの移行は、連続超音波 7 を気泡に照射した場合に比較し頻度は非常に低いものの、気泡化パルス 3 の照射によっても一部生じる可能性がある。しかしながら、気泡化の核となる液滴状の気泡化造影剤 1 が液中に十分存在し、気泡化が優位に生成している状態であれば、キャビテーションによる影響は十分に低い。

[0052] そこで、本実施例における超音波照射装置 100 では、上述のように、気泡化に際し発する音響信号である気泡化信号 5 を検出し、細胞が受けるダメ

ージをモニタリングし、不適切な場合（気泡化が起こっていない、もしくは気泡化のみではなくキャビテーションが優位に生成している）は超音波照射の出力にフィードバックし、適切な値に戻すことで、常に一定の刺激を細胞膜に与えることを可能とする。一方、核酸のダメージ制御より強力な細胞破碎の優先順位が高い場合、キャビテーション信号8が優位に生成する条件の超音波照射状態を維持することも可能である。

- [0053] 図6に超音波照射装置100の細胞処理部13における処理を加えた細胞からの抽出核酸の電気泳動結果の一例について説明する。すべてのレーンの結果は、同じ細胞を、異なる超音波照射条件で処理したのち、溶液中に存在した核酸を電気泳動を用いて処理したものである。レーン1から4は気泡化信号5のみを受信した状態で照射を続けた結果であり、レーン5は気泡化信号とキャビテーション信号8が検出された状態で照射を続けた結果である。レーン1から4では抽出核酸の大きさがそれぞれ統一されているのに対し、レーン5では抽出された核酸の大きさが多岐にわたっている。図4Aで述べて超音波処理により気泡化パルス3のみを照射した場合、細胞膜のみに選択的にダメージを与えているのに対し、キャビテーションが生成するとダメージが制御できていないことが確認できる。

## 実施例 2

- [0054] 本発明の超音波照射装置の実施形態の他の一例として、気泡化薬剤を投与した患者を対象とした超音波治療に用いる治療用超音波照射装置について説明する。
- [0055] 本実施例における治療用超音波照射装置では、気泡化薬剤を投与した患者の患部に超音波パルスを照射し、パルスが照射された患部において気泡化薬剤が気泡化し、患部に存在する細胞に対して一時的なダメージを加えるものである。
- [0056] なお、本実施例では、実施例1で説明したサンプル処理装置である超音波照射装置100と共通する構成については説明を割愛し、実施例1の超音波照射装置100とは異なる構成についてのみ説明するものとする。よって、

特段の説明が無い場合は、本実施例における治療用超音波照射装置が備える構成の特徴は実施例1の超音波照射装置100と共通するものである。

[0057] 図9を用いて、本実施例における超音波照射装置である治療用超音波照射装置200の構成例について説明する。治療用超音波照射装置200は、超音波探触子24、本体装置25、コンソール20、表示部22を備える。

[0058] 超音波探触子24は、被検体との間で超音波信号の送受信を担うデバイスであり、超音波照射部16、音響信号検出部18を備えている。また、音響信号検出部18および超音波照射部16は単一の超音波探触子に双方が含まれていることは必須ではなく、場合によっては複数の探触子をそれぞれの目的に応じて組み合わせてもよい。また、必須ではないが、通常の組織断層画像を得られる送受部があればよい。また、本体装置25は、超音響信号解析部19、超音波照射条件設定部17、メモリ部21を備える。

[0059] 超音波照射条件設定部17は初期設定条件、もしくは音響信号解析部19からのフィードバックによる改変条件やコンソール20からの改変条件にもとづいて超音波の強度、波連長、パルス繰り返し周波数について設定し、超音波照射部16に指示を行う機構である。

[0060] メモリ部21では初期条件として設定可能なこれらの独立パラメータの格納、および改変設定の格納を行い、次回使用時に同様の条件を呼び出せる機構を備える。

[0061] 患者23には処理前にあらかじめ気泡化薬剤を投与されており、超音波照射部16は当該投与がされている患部に超音波の照射を行う。

[0062] 気泡化薬剤の投与の一例としては、気泡化造影剤が患部に集積する特性有しており、静脈投与後一定時間が経過したのちに患部への超音波照射を開始する。患部に集積する特性の一例として、気泡化薬剤の表面に抗体、ペプチド、糖鎖やポリマーなどの標的分子を結合した形態がある。また、投与の形態の他の例として、気泡化薬剤を患部付近に直接局所投与する例がある。

[0063] さらに、投与の形態の他の例として、気泡化薬剤を静脈投与し、全身に分布させる例がある。超音波の照射領域を特定の組織に絞ることで、特定の部

位でのみ気泡化を生成し、限局的に効果を生成する。

[0064] 本実施例によれば、治療用超音波照射装置 200 によって、気泡化薬剤の気泡化、キャビテーションの発生状況をモニタリングしてパルス照射条件にフィードバックすることで、患者の体内に存在する特定の細胞に、ダメージの大きさをコントロールしつつ衝撃を加えることが可能になる。これにより、例えば疾患部位の遺伝子操作を行うなどの治療において、高精度に細胞膜に穴をあけることが可能となり、治療精度の向上を実現できる。

### 符号の説明

[0065] 1…気泡化薬剤、2…細胞、4…気泡、5…気泡化信号、8…キャビテーション信号、11…処理部、14…本体、16…超音波照射部、17…超音波照射条件設定部、18…音響信号検出部、19…音響信号解析部、21…メモリ部、22…表示部、24…探触子、25…本体、100…超音波照射装置、200…治療用超音波照射装置



## 請求の範囲

- [請求項1] 超音波を照射する超音波照射部と、  
前記照射を行った照射対象から音響信号を受信する音響信号検出部と、  
前記音響信号に基づいて、前記照射対象における薬剤の気泡化及びキャビテーションの少なくとも何れか一方の発生有無を判定する音響信号解析部と、  
前記音響信号解析部による判定結果に基づいて、前記超音波の照射条件を制御する照射条件設定部と、を備える、  
ことを特徴とする超音波照射装置。
- [請求項2] 請求項1に記載の超音波照射装置であって、  
前記超音波照射部は、  
前記超音波として、超音波パルスを、前記照射条件に基づく所定の照射間隔で繰り返し照射する、  
ことを特徴とする超音波照射装置。
- [請求項3] 請求項1に記載の超音波照射装置であって、  
前記音響信号解析部は、  
前記気泡化の発生有無を判定し、前記気泡化の発生が無いと判定した場合に、前記照射条件の改変信号を前記照射条件設定部に送信し、  
前記照射条件設定部は、  
前記改変信号に基づいて前記照射条件を前記気泡化を発生させる照射条件に改変する、  
ことを特徴とする超音波照射装置。
- [請求項4] 請求項1に記載の超音波照射装置であって、  
前記音響信号解析部は、  
前記キャビテーションの発生有無を判定し、前記キャビテーションの発生があると判定した場合に、前記照射条件の改変信号を前記照射条件設定部に送信し、

前記照射条件設定部は、  
前記改変信号に基づいて前記照射条件を前記気泡化を発生させる条件に改変する、

ことを特徴とする超音波照射装置。

[請求項5]

請求項1に記載の超音波照射装置であって、

前記音響信号解析部は、

前記音響信号の傾きの符号が所定時間内に反転しない場合に、前記気泡化の発生が有ると判定する、

ことを特徴とする超音波照射装置。

[請求項6]

請求項1に記載の超音波照射装置であって、

前記音響信号解析部は、

前記音響信号の最大信号強度が、前記超音波照射部から照射した超音波の最大信号強度より高い場合に、前記気泡化の発生が有ると判定する、

ことを特徴とする超音波照射装置。

[請求項7]

請求項1に記載の超音波照射装置であって、

前記音響信号解析部は、

前記音響信号から、前記超音波照射部から照射した基本周波数に対する分調波成分と高調波成分を検出した場合に、前記キャビテーションの発生が有ると判定する、

ことを特徴とする超音波照射装置。

[請求項8]

請求項1に記載の超音波照射装置であって、

生体由来の物質を含む液体試料を前記照射対象として保持し、前記超音波照射部が照射する超音波及び前記照射対象からの前記音響信号を伝導可能な試料保持部を更に備える、

ことを特徴とする超音波照射装置。

[請求項9]

請求項1に記載の超音波照射装置であって、

前記超音波照射部と前記音響信号検出部は、

薬剤があらかじめ投与された患部に対して前記超音波を送受信する超音波探触子内に設けられる、ことを特徴とする超音波照射装置。

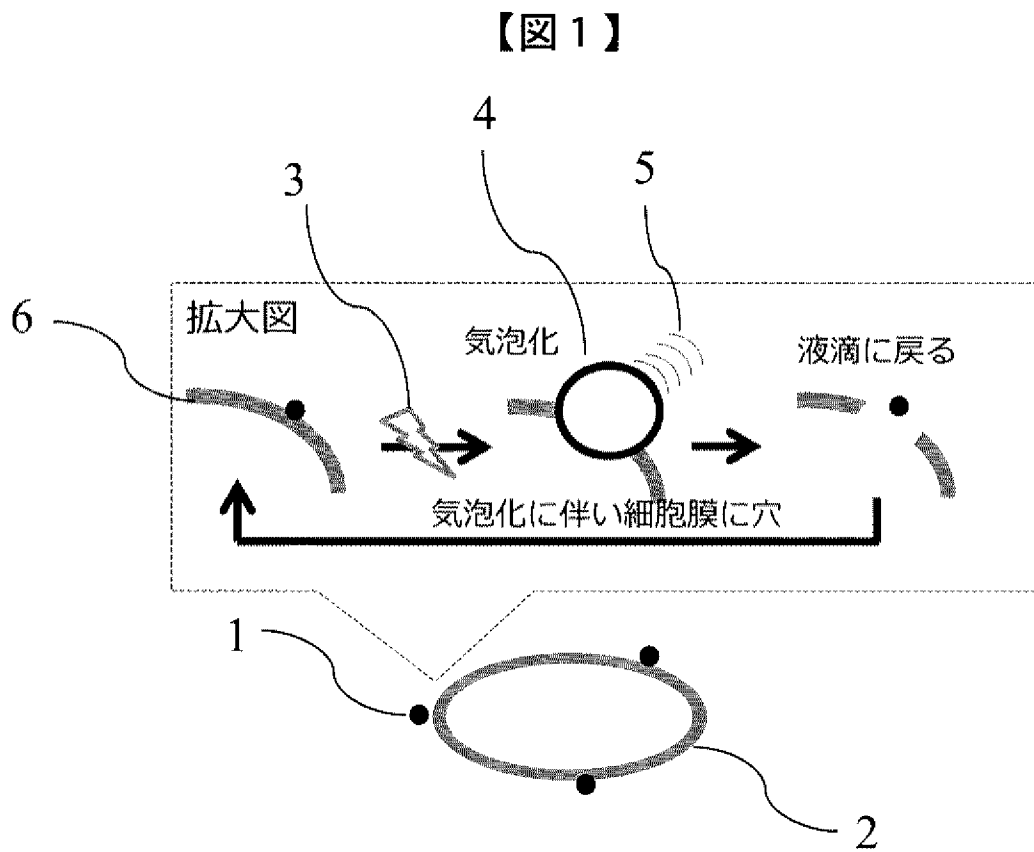
[請求項10]

気泡化薬剤が注入された患部に向けて超音波の照射を行い、前記患部から音響信号を受信する超音波探触子と、

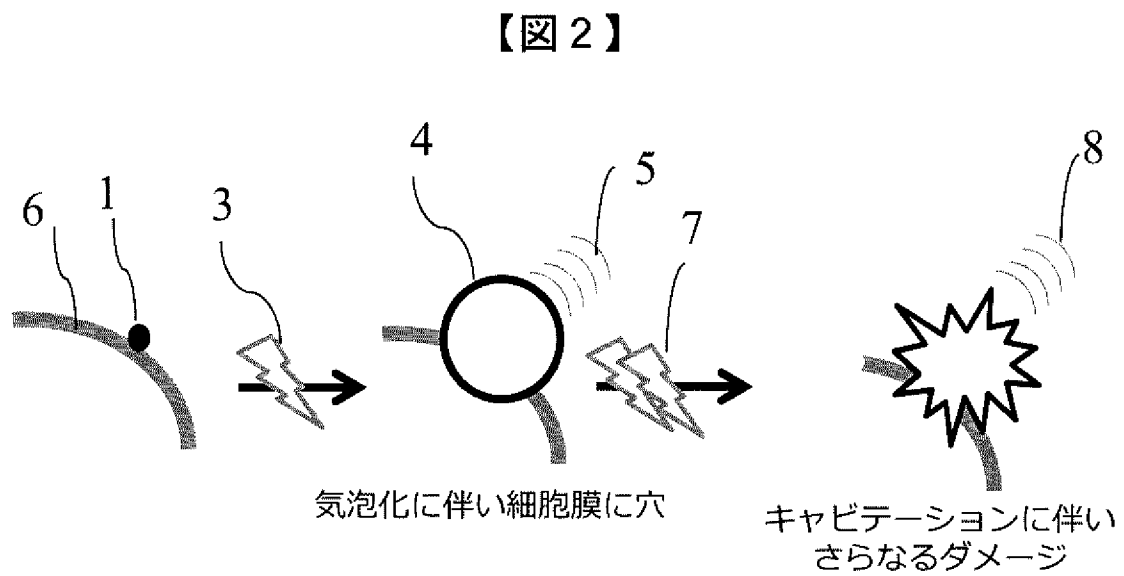
前記音響信号に基づいて前記照射対象における薬剤の気泡化及びキャビテーションの少なくとも何れか一方の発生有無を判定し、前記判定の結果に基づいて前記超音波の照射条件を制御する本体装置と、を備える、

ことを特徴とする超音波照射装置。

[図1]

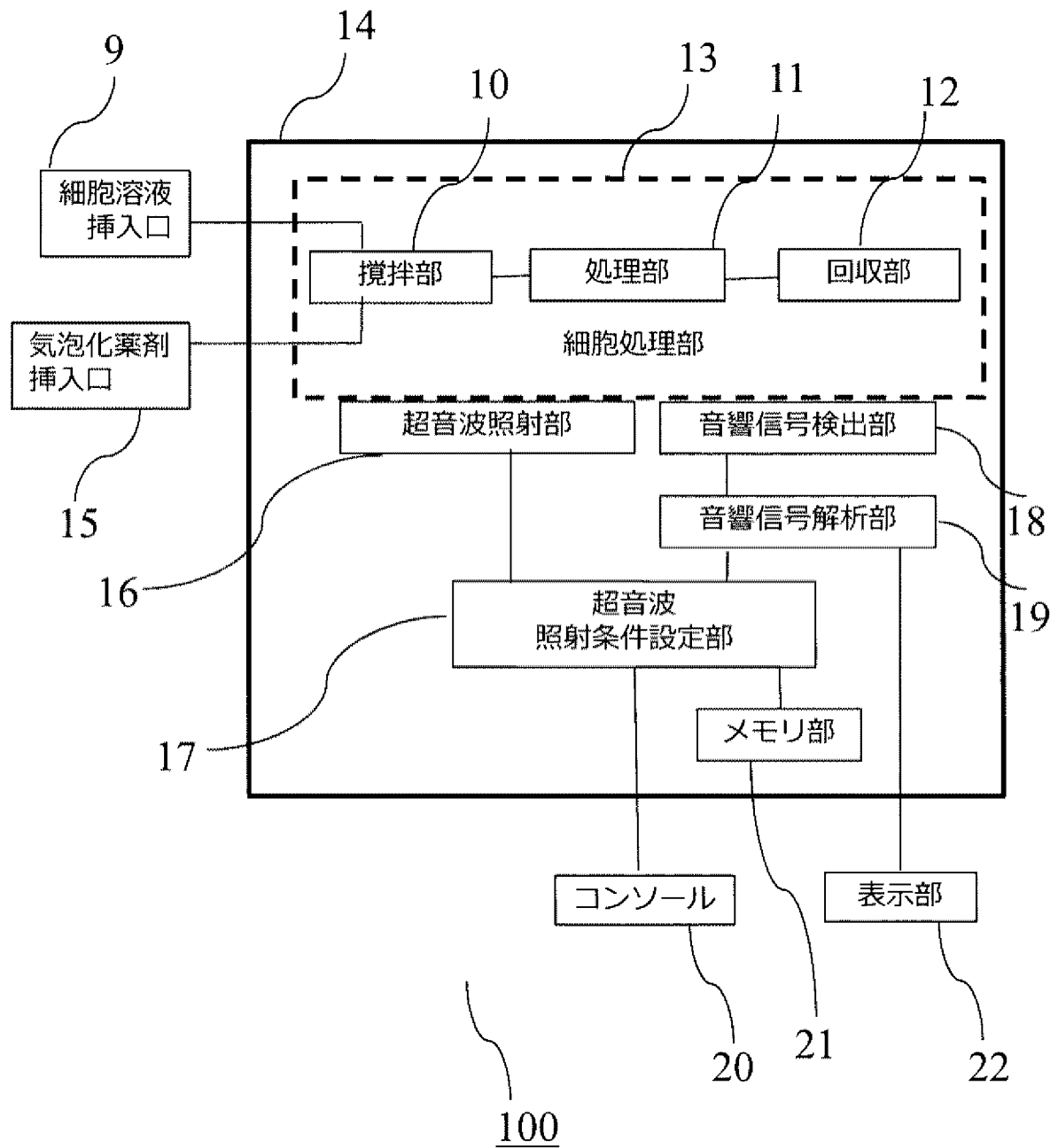


[図2]



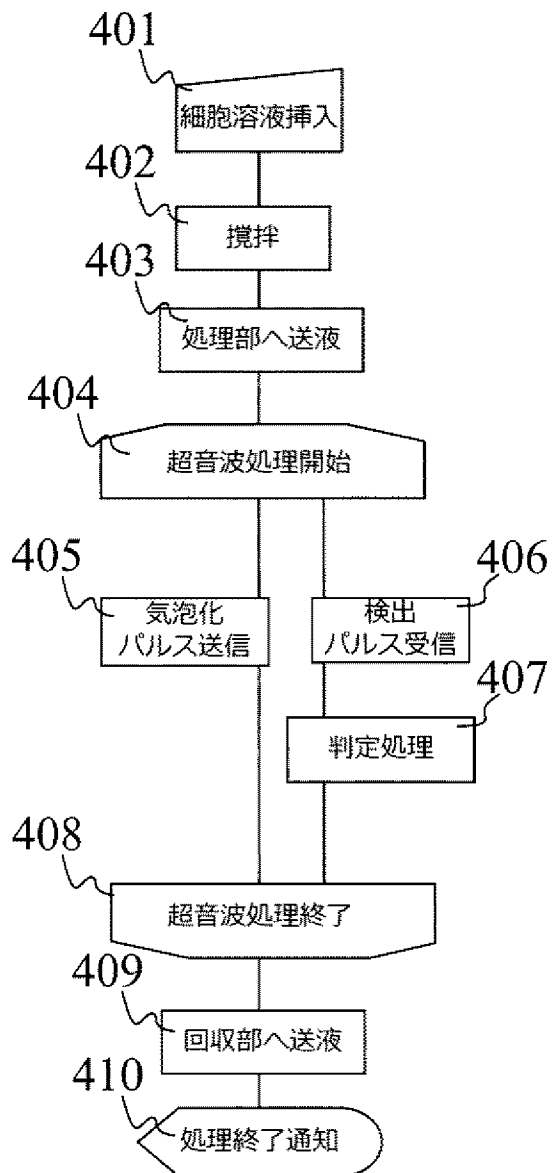
[図3]

【図3】



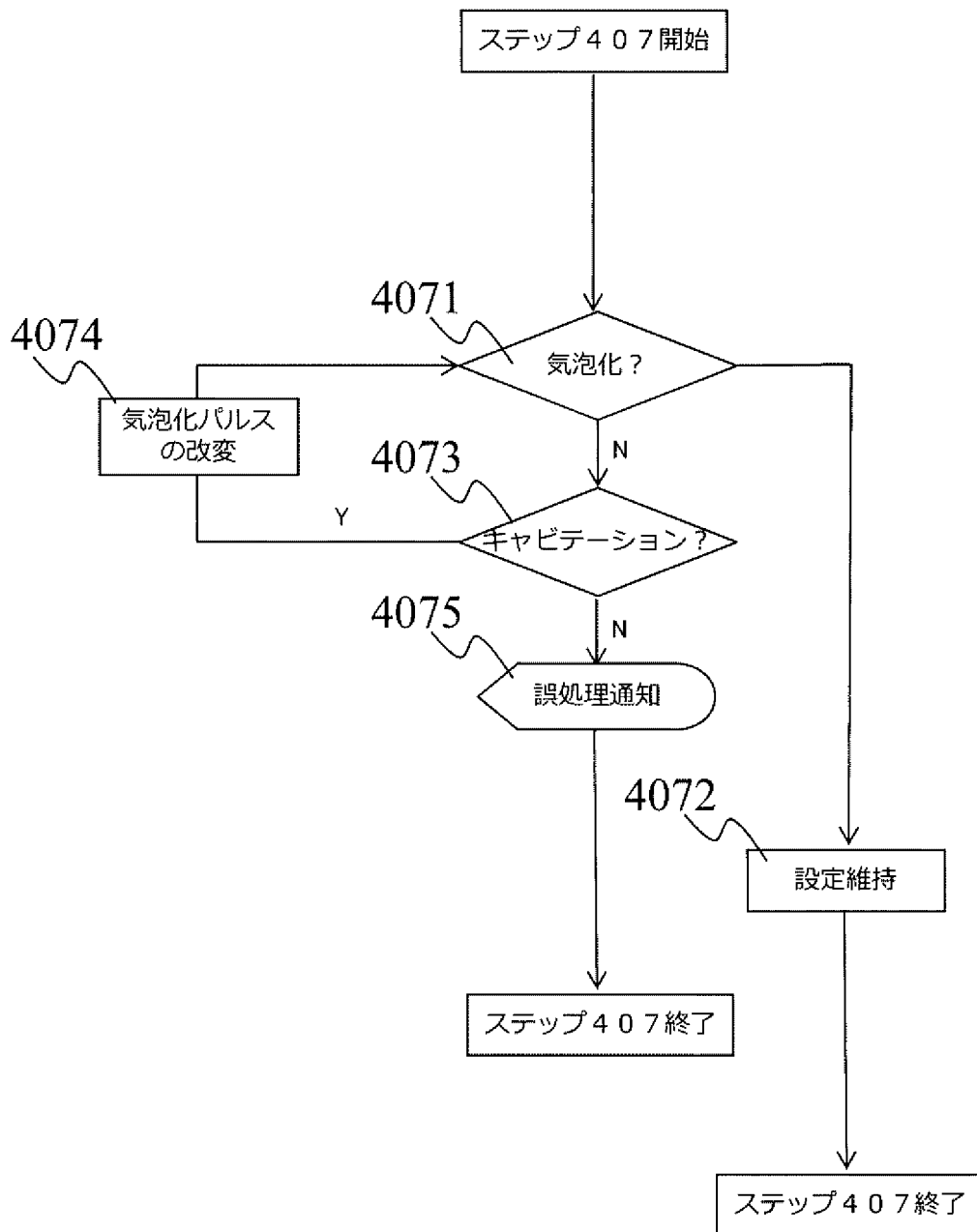
[図4A]

【図4A】



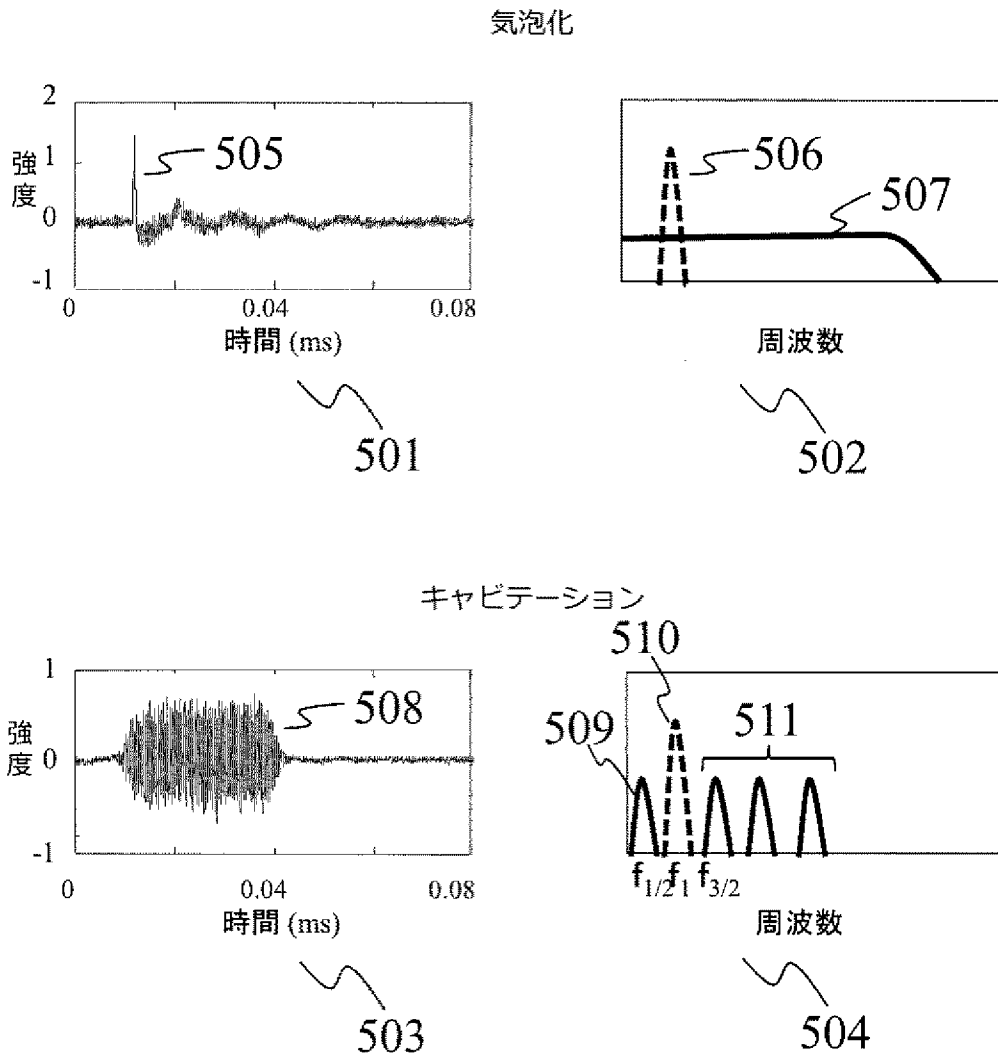
[図4B]

【図 4 B】



[図5]

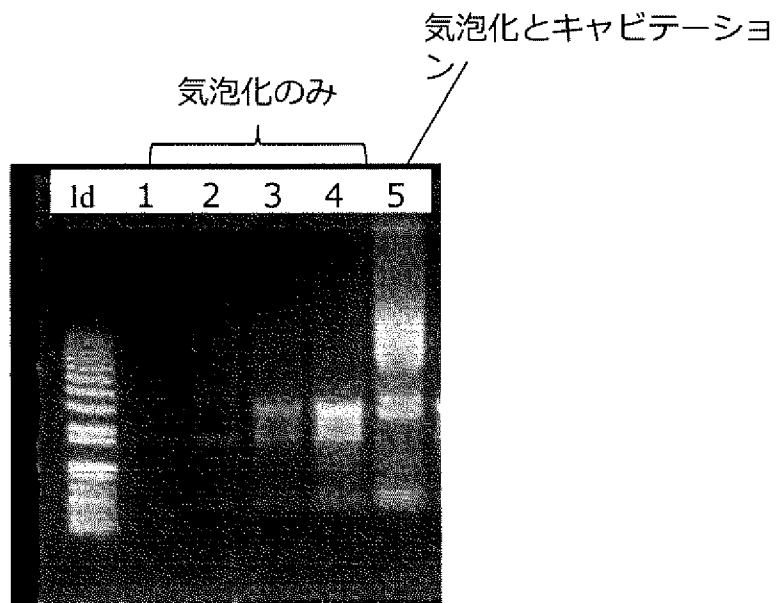
【図5】





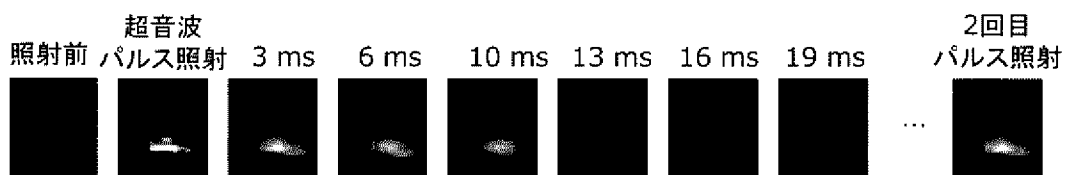
【図6】

【図 6】



【図7】

【図 7】



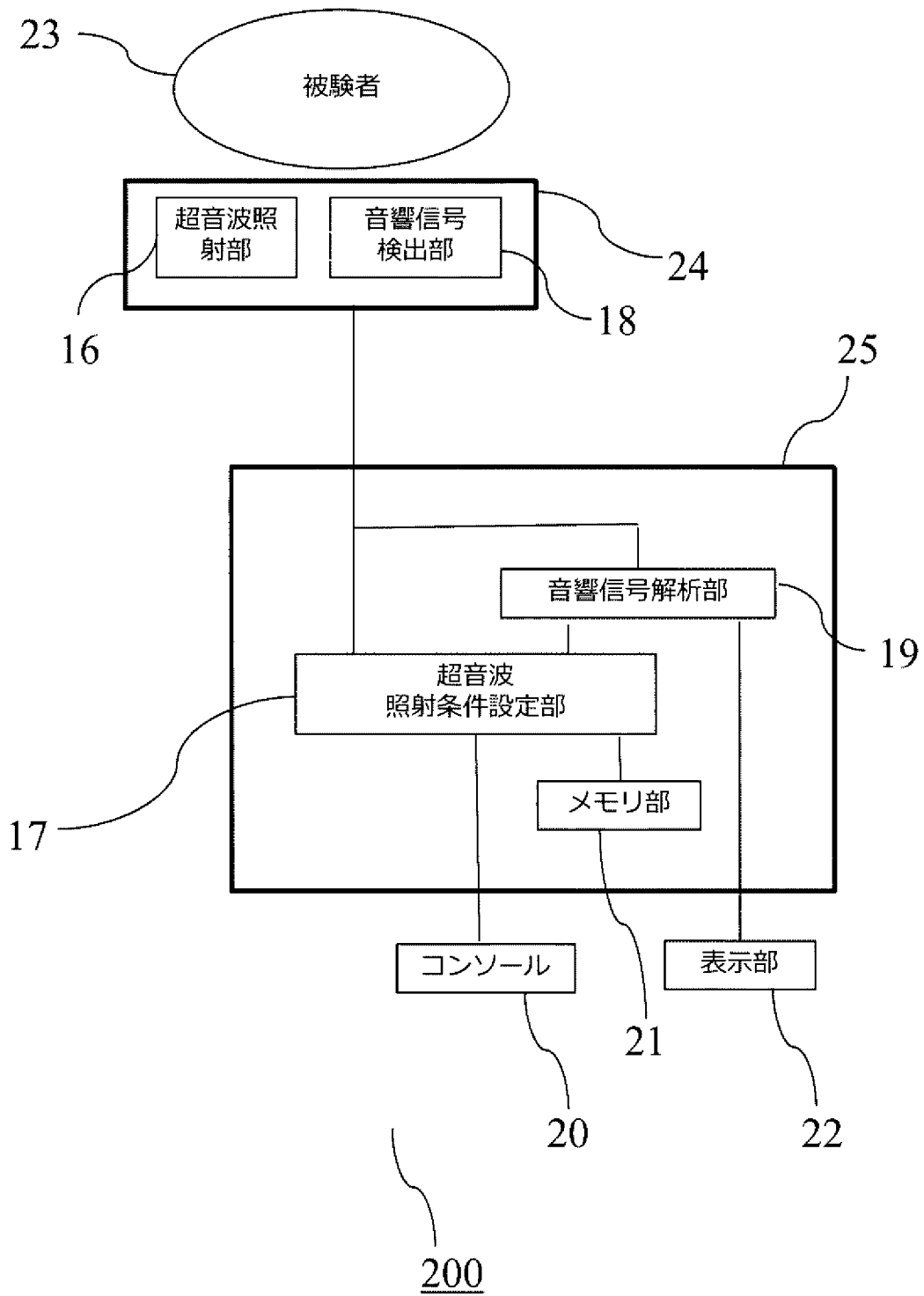
【図8】

【図 8】

設定	801 周波数 (MHz)	802 繰り返し周 波数 (Hz)	803 パルス強度 (kW/cm <sup>2</sup> )	804 パルスサイ クル数	805 照射時間 (秒)	806 連続波強度 (kW/cm <sup>2</sup> )
A	0.5	50	2	10	60	0
B	1	250	2	100	120	0.1
C	3	50	2	100	60	0

[図9]

【図9】



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
PCT/JP2014/073851

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
A61B18/00(2006.01)i, A61B8/00(2006.01)i

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)  
A61B18/00, A61B8/00

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	1996-2014
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2014	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2014

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 A	JP 2009-508649 A (The Regents of the University of Michigan), 05 March 2009 (05.03.2009), claim 2; paragraphs [0037] to [0041], [0049], [0062]; fig. 1 & US 2007/0083120 A1 & WO 2007/038160 A2	1-4, 9-10 5-7 8
Y A	WO 2005/094701 A1 (Toudai TLO, Ltd.), 13 October 2005 (13.10.2005), paragraphs [0053] to [0056] (Family: none)	5-7 1-4, 8-10
A	JP 11-506636 A (Imarex Pharmaceutical Corp.), 15 June 1999 (15.06.1999), entire text; all drawings & US 5558092 A & WO 1996/039079 A1	1-10

Further documents are listed in the continuation of Box C.  See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search 20 November, 2014 (20.11.14)	Date of mailing of the international search report 02 December, 2014 (02.12.14)
-------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2014/073851

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2012-507320 A (ISIS Innovation Ltd.), 29 March 2012 (29.03.2012), entire text; all drawings & US 2012/0041309 A1 & WO 2010/052494 A1	1-10

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） Int.Cl. A61B18/00(2006.01)i, A61B8/00(2006.01)i				
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. A61B18/00, A61B8/00				
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 1971-2014年 日本国実用新案登録公報 1996-2014年 日本国登録実用新案公報 1994-2014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 請求項の番号		
X Y A	JP 2009-508649 A (ザ リージェンツ オブ ザ ユニバーシティー オブ ミシガン) 2009.03.05, 【請求項 2】, 【0037】-【0041】, 【0049】, 【0062】, 第 1 図 & US 2007/0083120 A1 & WO 2007/038160 A2	1-4, 9-10 5-7 8		
Y A	WO 2005/094701 A1 (株式会社東京大学 T L O) 2005.10.13, [0053]-[0056] (ファミリーなし)	5-7 1-4, 8-10		
<input checked="" type="checkbox"/> C 欄の続きにも文献が列挙されている。 <span style="margin-left: 100px;"><input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</span>				
* 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 20.11.2014	国際調査報告の発送日 02.12.2014			
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ISA/J P） 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） 佐藤 智弥 電話番号 03-3581-1101 内線 3386	<table style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width:50%; border: 1px solid black; text-align: center;">3 I</td> <td style="width:50%; border: 1px solid black; text-align: center;">3 7 3 5</td> </tr> </table>	3 I	3 7 3 5
3 I	3 7 3 5			

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 請求項の番号
A	JP 11-506636 A (イマアーレクス・フアマシユーチカル・コーポレーション) 1999.06.15, 全文, 全図 & US 5558092 A & WO 1996/039079 A1	1-10
A	JP 2012-507320 A (アイシス イノベーション リミテッド) 2012.03.29, 全文, 全図 & US 2012/0041309 A1 & WO 2010/052494 A1	1-10