

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-511286

(P2019-511286A)

(43) 公表日 平成31年4月25日(2019.4.25)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 B 17/00 (2006.01)</b>	A 6 1 B 17/00 7 0 0	4 C 1 6 0
<b>A 6 1 B 8/14 (2006.01)</b>	A 6 1 B 8/14	4 C 6 0 1

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 31 頁)

(21) 出願番号 特願2018-547987 (P2018-547987)  
 (86) (22) 出願日 平成28年3月11日 (2016. 3. 11)  
 (85) 翻訳文提出日 平成30年11月9日 (2018. 11. 9)  
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2016/000431  
 (87) 国際公開番号 W02017/153799  
 (87) 国際公開日 平成29年9月14日 (2017. 9. 14)

(71) 出願人 518059934  
 ソルボンヌ・ユニヴェルシテ  
 SORBONNE UNIVERSITE  
 フランス国、75006 パリ、リュ・ド  
 ウ・レコール・ドゥ・メドゥシーヌ 2 1  
 (71) 出願人 502329452  
 アシスタンス ピュブリク - オプター  
 ド パリ  
 ASSISTANCE PUBLIQUE  
 - HOPITAUX DE PARI  
 S  
 フランス国 75100 パリ アヴェニ  
 ュ ヴィクトリア 3  
 (74) 代理人 100107641  
 弁理士 鎌田 耕一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 脊髄の治療および脊髄神経の治療のための体外式超音波発生治療デバイス、該デバイスを備える装置、および該装置を用いる方法

(57) 【要約】

本発明は、脊髄の治療および/または脊髄神経の治療を誘発するための体外式超音波発生治療デバイス(12)に関し、前記体外式超音波発生治療デバイス(12)は、治療用超音波発生トランスデューサで構成された少なくとも2つのサブアレイであって、中央長手軸(Ai)の横方向左側に位置する左側サブアレイ(20iL)と、前記中央長手軸(Ai)の横方向右側に位置する右側サブアレイ(20iR)とを含む少なくとも2つのサブアレイを備え、前記デバイスは、少なくとも1つのモジュール(34i)を有する支持構造(32)を備え、前記少なくとも1つのモジュール(34i)は、横方向左側セクション(34iL)と横方向右側セクション(34iR)とを備え、前記支持構造(32)は、デバイスの使用時、第1の左側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群(20iL)と第1の右側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群(20iR)の間隔と中央長手軸(Ai)周りの相対的な角度位置とを一定に維持することを特徴とする。本発明はさらに、上記デバイスを備える装置および方法を提

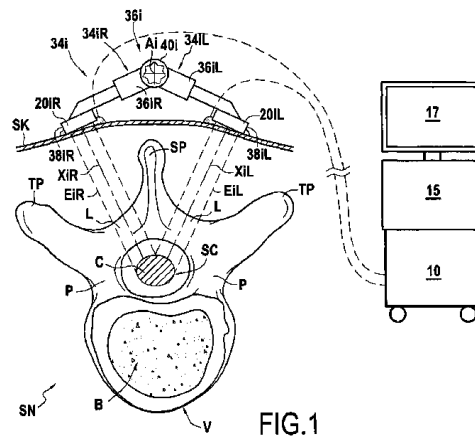


FIG.1

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

超音波の射出によって脊髄の治療および/または脊髄神経の治療を誘発する体外式超音波発生治療デバイス(12)であって、前記超音波発生治療デバイス(12)は患者の背に体外配置するのに適しており、前記デバイスは、長手方向および横方向に沿って配置された複数の治療用超音波発生トランスデューサ(20iL, 20iR)で構成されたアレイを備え、前記体外式超音波発生デバイスは、治療用超音波発生トランスデューサで構成された少なくとも2つのサブアレイであって、中央長手軸(Ai)の横方向左側に位置する左側サブアレイ(20iL)と、前記横方向において前記左側の反対側である前記中央長手軸(Ai)の横方向右側に位置する右側サブアレイ(20iR)とを含む少なくとも2つのサブアレイを備え、

10

前記デバイスは、少なくとも1つのモジュール(34i)を有する支持構造(32)を備え、前記少なくとも1つのモジュール(34i)は、少なくとも前記左側サブアレイの第1の左側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群を保持する横方向左側セクション(34iL)と、少なくとも前記右側サブアレイの第1の右側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群を保持する横方向右側セクション(34iR)とを備え、前記支持構造(32)は、前記デバイスの使用時、前記第1の左側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群(20iL)と前記第1の右側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群(20iR)の間隔と長手軸(Ai)周りの相対的な角度位置とを一定に維持することを特徴とする、体外式超音波発生治療デバイス(12)。

20

## 【請求項 2】

前記支持構造は、長手軸(Ai)周りに関して、前記支持構造の前記横方向左側セクション(34iL)と前記横方向右側セクション(34iR)の相対的な角度位置を調整して、前記第1の左側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群(20iL)と前記第1の右側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群(20iR)の前記長手軸周りの相対的な角度位置を調整するための調整機構(36i)を備えることを特徴とする、請求項1に記載の体外式デバイス。

## 【請求項 3】

前記調整機構(36i)は、関節部を備えることを特徴とする、請求項2に記載の体外式デバイス。

30

## 【請求項 4】

前記支持構造は、前記支持構造の前記横方向左側セクション(34iL)と前記横方向右側セクション(34iR)の間隔を調整して、前記第1の左側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群(20iL)と前記第1の右側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群(20iR)の間隔を調整するための調整機構(36i)を備えることを特徴とする、請求項1~3のいずれか一項に記載の体外式デバイス。

## 【請求項 5】

前記調整機構は、前記デバイスの使用時、前記第1の左側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群(20iL)と前記第1の右側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群(20iR)の間隔と前記中央長手軸周りの相対的な角度位置とを一定に維持するためのロック部(40i)を備えることを特徴とする、請求項4に記載の体外式デバイス。

40

## 【請求項 6】

前記横方向左側セクション(34iL)および前記横方向右側セクション(34iR)はそれぞれ、前記セクション(34iL, 34iR)に保持されている前記治療用トランスデューサおよび治療用トランスデューサ群(20iL, 20iR)の射出領域の左側画像または右側画像を形成するためのイメージング用超音波トランスデューサ(42iL, 42iR)を有することを特徴とする、先行するいずれかの請求項に記載の体外式デバイス。

50

**【請求項 7】**

前記体外式超音波発生治療デバイスは、モニタリング用超音波トランスデューサ（44 i L, 44 i R）を備えることを特徴とする、先行するいずれかの請求項に記載の体外式デバイス。

**【請求項 8】**

前記支持構造（32）は、前記長手方向に沿って隣接して配置された複数のモジュール（34 i）を備え、前記複数のモジュールはそれぞれ、少なくとも前記左側サブアレイの左側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群（20 i L）を保持する横方向左側セクション（34 i L）と、少なくとも前記右側サブアレイの右側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群（20 i R）を保持する横方向右側セクション（34 i R）とを備え、前記支持構造（32）は、前記デバイスの使用時、前記左側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群（20 i L）と前記右側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群（20 i R）の間隔と長手軸周りの相対的な角度位置とを一定に維持することを特徴とする、先行するいずれかの請求項に記載の体外式デバイス。

10

**【請求項 9】**

複数のモジュール（34 i）はそれぞれ、長手軸周りに関して、前記支持構造の前記横方向左側セクション（34 i L）と前記横方向右側セクション（34 i R）の相対的な角度位置を調整して、前記第1の左側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群（20 i L）と前記第1の右側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群（20 i R）の長手軸周りの角度位置を調整するための調整機構（36 i）を備えることを特徴とする、請求項8に記載の体外式デバイス。

20

**【請求項 10】**

複数のモジュール（34 i）の前記調整機構（36 i）同士は、同時調整のために機械的に接続されていることを特徴とする、請求項9に記載の体外式デバイス。

**【請求項 11】**

前記支持構造（32）の少なくとも2つのモジュール（34 i）が関節接合（46）されて、前記横方向に沿って延びる軸の周りの前記2つのモジュール（34 i）同士の相対的な角運動が可能であることを特徴とする、請求項8～10のいずれか一項に記載の体外式デバイス。

30

**【請求項 12】**

前記支持構造の前記少なくとも2つのモジュール（34 i）は、柔軟なモジュールコネクタ（46）を介して関節接合されていることを特徴とする、請求項11に記載の体外式デバイス。

**【請求項 13】**

超音波の射出によって脊髄の治療および/または脊髄神経の治療を誘発するための装置であって、

先行するいずれかの請求項に記載の体外式超音波発生治療デバイス（12）と、  
前記体外式超音波発生治療デバイスに電気を供給する発生器（10）と、  
制御器（15）と、

40

を備えることを特徴とする、装置。

**【請求項 14】**

前記体外式超音波発生治療デバイス（12）の前記横方向左側セクション（34 i L）および前記横方向右側セクション（34 i R）はそれぞれ、前記セクション（34 i L, 34 i R）に保持されている前記治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群（20 i L, 20 i R）の射出領域の左側画像および右側画像を形成するためのイメージング用超音波トランスデューサ（42 i L, 42 i R）を有し、前記制御器（15）は、前記イメージング用トランスデューサに接続されたイメージングモジュール（15 B）を備えることを特徴とする、請求項6と組み合わせた請求項13に記載の装置。

**【請求項 15】**

50

患者の脊髄および／または脊髄神経の少なくとも1つの治療部位において血液脊髄関門および／または血液脊髄神経関門を一時的に開放するための方法であって、

前記患者の背に治療用超音波発生トランスデューサを体外配置することとして、

・左側出射領域を有する少なくとも1つの左側治療用超音波発生トランスデューサまたは治療用超音波発生トランスデューサ群(20iL)を前記患者の脊椎に対して前記患者の前記背の横方向左側に配置することと、

・右側出射領域を有する少なくとも1つの右側治療用超音波発生トランスデューサまたは治療用超音波発生トランスデューサ群(20iR)を前記患者の前記脊椎に対して前記患者の前記背の横方向右側に配置することと、を含み、

前記左側出射領域に対して所定の向きを有する左側イメージング軸に沿って少なくとも1つの左側画像を形成し、前記右側出射領域に対して所定の向きを有する右側イメージング軸に沿って少なくとも1つの右側画像を形成することと、

前記左側超音波出射領域と前記右側超音波出射領域とが前記脊髄の前記治療部位または前記脊髄神経において少なくとも部分的に重畳するように、前記左側出射領域および前記右側出射領域を前記左側画像および前記右側画像に従って方向づけることと、

を含む、方法。

【請求項16】

前記左側出射領域および前記右側出射領域を方向づけることは、前記左側超音波出射領域と前記右側超音波出射領域とが前記脊髄の前記治療部位または前記脊髄神経において少なくとも部分的に重畳するように、前記治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群(20iL, 20iR)を前記左側画像および前記右側画像に従って方向づけることを含む、請求項15に記載の方法。

【請求項17】

前記左側出射領域および前記右側出射領域を方向づけることは、前記治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群(20iL, 20iR)を制御して、前記左側出射領域および前記右側出射領域を電子的に操作することを含む、請求項15に記載の方法。

【請求項18】

前記治療部位は、前記患者の複数の椎骨の延びる範囲にわたっている、請求項15～17のいずれか一項に記載の方法。

【請求項19】

前記方法は、少なくとも1つの治療用超音波ビームの発生前および／または発生中に、前記患者の血液循環系に超音波造影剤を静脈注射することを含む、請求項15～18のいずれか一項に記載の方法。

【請求項20】

前記治療用超音波ビームは、0.5～4MHzの範囲の共鳴周波数を有する、請求項15～19のいずれか一項に記載の方法。

【請求項21】

前記超音波ビームの圧力レベルは、脊髄組織および／または脊髄神経組織内で0.8MPa～3.0MPaの圧力レベルが得られるように計算される、請求項15～20のいずれか一項に記載の方法。

【請求項22】

照射される前記治療用ビームは、脊髄組織および／または脊髄神経組織内で0.3～3.0のメカニカルインデックス(MI)が得られるように決定される、請求項15～21に記載の方法。

【請求項23】

前記方法は、請求項1～12のいずれか一項に記載の体外式超音波発生治療デバイス(12)を用いて実施される、請求項15～22のいずれか一項に記載の方法。

【請求項24】

前記方法は、

10

20

30

40

50

筋萎縮性側索硬化症（ALS）などの脊髄変性病変、  
脊髄星状細胞腫などの脊髄腫瘍性疾患、および  
多発性硬化症などの脊髄炎症性病変

のうちの少なくとも1つを治療するために用いられるか、または、  
細胞移植および/または幹細胞再生による治療を含む、脊髄および/または1つまたは  
複数の脊髄神経の修復治療および/またはリハビリテーション治療の改善のために用いら  
れる、請求項15～23のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、脊髄の障害および/または脊髄神経の障害の治療のためのデバイス、装置、  
および方法に関し、特に、ヒトの血液脊髄関門および/または血液脊髄神経関門を一時的  
に破壊するためのデバイス、装置、および方法に関する。

【背景技術】

【0002】

脊髄および/または1つまたは複数の脊髄神経は、種々の形態の病変を誘発する様々な  
生理的障害にかかる可能性がある。この領域における治療を改善することが明確に求めら  
れている。また、細胞移植および/または幹細胞再生による治療を含む、例えば半身不随  
や対麻痺に対する脊髄および/または1つまたは複数の脊髄神経の修復治療および/また  
はリハビリテーション治療の改善も求められている。

【0003】

適用可能な治療の中には、脊髄組織および/または脊髄神経組織に薬剤を作用させるも  
のがある。しかし、血液脊髄関門（以下、“BSCB”）により、治療薬の脊髄組織また  
は脊髄神経組織への透過が制限あるいは防止される。同様に、血液脊髄神経関門（以下  
“BSNB”）によっても、治療薬の脊髄組織または脊髄神経組織への透過が防止される。

【0004】

脊柱管に挿入された脊髄用薬剤供給カテーテルを使用することが知られているが、この  
場合、流体を注入しても、該流体の脊髄組織または脊髄神経組織への透過の程度が限られ  
、不十分である。

【0005】

いくつかの文献では、脊髄の電気刺激を利用すること、場合によっては薬剤の供給と合  
わせて利用することが示唆されている。US6319241には、治療用供給素子を脊髄  
内または脳内に配置して、特定の標的に対して電気刺激および/または薬剤注入を行うた  
めの技術が記載されている。US6862479には、雄の生殖器官の神経支配に関与し  
ている脊髄部位に1つまたは複数の刺激薬剤および/または電気パルスを与えるための埋  
め込み型のシステム制御ユニット（SCU）が記載されている。これらの方法では、血液  
脊髄関門の顕著な開放は生じない。

【0006】

WO96/39079には、患者のある領域を超音波イメージングしながら同時に治療  
のための超音波を該領域に照射することで該領域に投与されたベシクルを破裂させ、キャ  
ピテーションを促進したり、または該ベシクルに含まれている生物活性剤を該領域に所望  
の仕方で放出させるための方法および装置が記載されている。

【0007】

標的組織に所期の損傷を与えるために高エネルギーの超音波を利用するシステムおよび  
方法が多く開示されている。US2005/0240170には、血流遮断、組織閉塞、  
または血管閉塞を生じさせるための方法およびシステムであって、熱供給プローブを通路  
に挿入し該プローブから熱エネルギーを照射することで血流遮断や組織閉塞を生じさせる  
方法およびシステムが記載されている。この熱供給プローブは、細長のシャフト内に配置  
された1つまたは複数の超音波トランスデューサを有し得る。GR2007010034  
9には、脊髄に適用可能な超音波ジアテルミーシステムが開示されている。このシステム

10

20

30

40

50

は、組織に切り込みを入れて血流遮断を生じさせ、比較的横断面が小さい血管を破裂させることなく閉鎖する。

【0008】

US2008/0287837には、患者の組織の間質に挿入可能な間質エンドエフェクタであって、少なくとも1つの医療用超音波トランスデューサを備え、かつ、少なくとも1つのエンドエフェクタ 組織トラッキングアブレーションデバイスを備えるエンドエフェクタが開示されている。US2007/073135には、一体型超音波イメージング/アブレーションプローブが記載されている。EP1774989には、組織の癌の塊上に、または組織の癌の塊に近接して、または組織の癌の塊の内部に配置可能な1つまたは複数のトランスデューサを備える超音波プローブが開示されている。これら1つまたは複数のトランスデューサは、(a)組織のトランスデューサを囲んでいる領域の凝固壊死を誘発し、かつ(b)腫瘍内および組織の該壊死領域に隣接する組織境界内の癌細胞への化学療法薬剤のソノレーション(Sonoporation)を誘発するのに十分なレベルの音響エネルギーを供給可能である。EP0643982には、前立腺組織の治療のための超音波温熱治療プローブおよび方法が記載されている。WO2007/124458には、筋変性の治療および子宮の良性腫瘍の破壊のための熱的治療の方法が記載されている。JP2007-289715には、高密度超音波エネルギーを凝縮させて、治療すべき箇所の所望の位置に正確に照射できる超音波診断治療システムが記載されている。

10

【0009】

WO03/059437には、脊柱関節などの骨格関節に方向性の超音波治療を施すためのシステムおよび方法が記載されている。WO03061756には、脊柱関節などの身体関節内の組織の局所領域に方向性の集束超音波をあてる長期埋め込み型超音波治療システムおよび方法が記載されている。US2016/0016012には、低強度集束超音波を用いる体外式刺激装置であって、低強度超音波ビームを出力するための複数のトランスデューサを有する低強度超音波集束アレイと、該低強度超音波集束アレイが取り付けられた固定具とを有し、該固定具は、低強度超音波集束アレイを使用者の上半身に固定するよう構成されている、体外式刺激装置が開示されている。

20

【0010】

US2015/0224345には、神経損傷、脊髄損傷、または脊髄病変を有する患者を治療する方法であって、音響衝撃波発生器または音響衝撃波源を駆動して衝撃波ヘッドから音響衝撃波を出射することと、有効照射量の複数の衝撃波を、1つの衝撃波当たりのエネルギー密度が $1.0\text{ mJ/mm}^2$ 未満である低エネルギー密度のパルスパターンまたは波形パターンで、脳幹下部の延髄から脊髄の下端に及ぶ領域内の治療部位に直接照射することと、を含む方法が開示されている。

30

【0011】

US2005/0020945には、患者の脳または脊椎内の領域であって、疾患に関連する化学種、生物種、反応物質、分裂片または副生成物を保持可能な、または保持している脳脊髄液(CSF)または血液を含んでいる領域あるいは該脳脊髄液または血液に輸送可能に接続されている領域内において、または該領域の内部に、または該領域の内部から、音響エネルギー、超音波エネルギー、または振動エネルギーを供給するための照射手段を備える装置が開示されている。

40

【0012】

US8942781には、MRIに適合する材料でできた経皮プローブであって、1回の医学的処置の間に分析され、治療され、およびモニタリングされる領域を有する患者の身体器官の組織に経皮的に挿入される本体部と、少なくとも1つの情報収集検出器と、 $360^\circ$ にわたって配置された、治療用集束超音波または非集束超音波を出射する複数の治療用照射トランスデューサと、を有する経皮プローブが記載されている。

【0013】

US8977361には、脳損傷の治療のための装置であって、筐体を備える非強磁性材料でできた少なくとも1つの埋め込み型発生器と、該筐体の内部に配置され、超音波の

50

出射によって脳損傷の治療を誘発する超音波発生治療デバイスと、を備える装置が記載されている。

【0014】

US2015/0231417には、脊椎を治療するための方法であって、磁気共鳴イメージング(MRI)デバイスを提供する工程と、脊椎障害の治療のための手術部位であって、脊椎の一部を含む手術部位を該MRI装置を用いて特定する工程と、超音波エネルギーを出射するためのトランスデューサを備える高強度集束超音波(HIFU)デバイスを配置する工程と、上記手術部位に関する治療パラメータを決定する工程と、上記HIFUデバイスを用いて上記手術部位に一定量の超音波エネルギーを照射して障害を治療する工程と、を含む方法が開示されている。

10

【0015】

US2013/0178765、US2013/0281890、およびUS2016/0001096には、脊髄の非侵襲的なニューロモデュレーションのための方法およびシステムであって、トランスデューサを使用してパルス超音波エネルギーを供給することで、標的神経をアップレギュレートまたはダウンレギュレートして疼痛およびその他の病状を治療する方法およびシステムが記載されている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0016】

脊椎動物である治療対象者の血液脊髄関門および/または血液脊髄神経関門の一時的な破壊を生じさせることの可能なシステムおよび方法が依然として求められている。これら組織の特異性、これら組織の脊椎骨内、特に脊柱管内の位置、さらには標的組織に損傷を与えることなく該標的組織の血液脊髄関門および/または血液脊髄神経関門の一時的な破壊のみを生じさせる必要から、従来技術からは得られない特殊なシステムおよび特殊な方法が要求される。

20

【課題を解決するための手段】

【0017】

本発明は、超音波の出射によって脊髄の治療および/または脊髄神経の治療を誘発する体外式超音波発生治療デバイスであって、前記超音波発生治療デバイスは患者の背に体外配置するのに適しており、前記デバイスは、長手方向および横方向に沿って配置された複数の治療用超音波発生トランスデューサで構成されたアレイを備え、前記体外式超音波発生デバイスは、治療用超音波発生トランスデューサで構成された少なくとも2つのサブアレイであって、中央長手軸の横方向左側に位置する左側サブアレイと、前記横方向において前記左側の反対側である前記中央長手軸の横方向右側に位置する右側サブアレイを含む少なくとも2つのサブアレイを備える、体外式超音波発生治療デバイスに関する。

30

【0018】

前記体外式デバイスは、少なくとも1つのモジュールを有する支持構造を備え、前記少なくとも1つのモジュールは、少なくとも前記左側サブアレイの第1の左側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群を保持する横方向左側セクションと、少なくとも前記右側サブアレイの第1の右側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群を保持する横方向右側セクションとを備え、前記支持構造は、前記デバイスの使用時、前記第1の左側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群と前記第1の右側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群の間隔と長手軸周りの相対的な角度位置とを一定に維持することを特徴とする。

40

【0019】

このような埋め込み型デバイスのその他の選択的な特徴を単独でまたは組み合わせて採用すると、以下ようになる。

前記支持構造は、長手軸周りに関して、前記支持構造の前記横方向左側セクションと前記横方向右側セクションの相対的な角度位置を調整して、前記第1の左側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群と前記第1の右側治療用トランスデューサま

50

たは治療用トランスデューサ群の前記長手軸周りの相対的な角度位置を調整するための調整機構を備え得る。

前記調整機構は、関節部を備え得る。

前記支持構造は、前記支持構造の前記横方向左側セクションと前記横方向右側セクションの間隔を調整して、前記第1の左側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群と前記第1の右側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群の間隔を調整するための調整機構を備え得る。

前記調整機構は、前記デバイスの使用時、前記第1の左側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群と前記第1の右側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群の間隔と前記中央長手軸周りの相対的な角度位置とを一定に維持するためのロック部を備え得る。

前記横方向左側セクションおよび前記横方向右側セクションはそれぞれ、前記セクションに保持されている前記治療用トランスデューサおよび治療用トランスデューサ群の出射領域の左側画像または右側画像を形成するためのイメージング用超音波トランスデューサを有し得る。

前記体外式超音波発生治療デバイスは、モニタリング用超音波トランスデューサを備える。

前記支持構造は、前記長手方向に沿って隣接して配置された複数のモジュールを備え、前記複数のモジュールはそれぞれ、少なくとも前記左側サブアレイの左側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群を保持する横方向左側セクションと、少なくとも前記右側サブアレイの右側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群を保持する横方向右側セクションとを備え、前記支持構造は、前記デバイスの使用時、前記左側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群と前記右側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群の間隔と長手軸周りの相対的な角度位置とを一定に維持し得る。

複数のモジュールはそれぞれ、長手軸周りに関して、前記支持構造の前記横方向左側セクションと前記横方向右側セクションの相対的な角度位置を調整して、前記第1の左側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群と前記第1の右側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群の長手軸周りの角度位置を調整するための調整機構を備え得る。

複数のモジュールの前記調整機構同士は、同時調整のために機械的に接続され得る。

前記支持構造の少なくとも2つのモジュールが関節接合されて、前記横方向に沿って延びる軸の周りの前記2つのモジュール同士の相対的な角運動が可能であり得る。

前記支持構造の少なくとも2つのモジュールは、柔軟なモジュールコネクタを介して関節接合されている。

#### 【0020】

本発明は、さらに、超音波の出射によって脊髄の治療および/または脊髄神経の治療を誘発するための装置であって、

上述の特徴のいずれかを有する体外式超音波発生治療デバイスと、

前記体外式超音波発生治療デバイスに電気を供給する発生器と、  
制御器と、

を備えることを特徴とする、装置に関する。

#### 【0021】

このような装置において、体外式超音波発生治療デバイスは、横方向左側セクションと横方向右側セクションとを備えてもよく、前記横方向左側セクションおよび前記横方向右側セクションはそれぞれ、該セクションに保持されている治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群の出射領域の左側画像または右側画像を形成するためのイメージング用超音波トランスデューサを有し、制御器は、イメージング用トランスデューサに接続されたイメージングモジュールを備え得る。

#### 【0022】

10

20

30

40

50

本発明は、さらに、患者の脊髄および/または脊髄神経の少なくとも1つの治療部位において血液脊髄関門および/または血液脊髄神経関門を一時的に開放するための方法であって、

前記患者の背に治療用超音波発生トランスデューサを体外配置することとして、

・左側出射領域を有する少なくとも1つの左側治療用超音波発生トランスデューサまたは治療用超音波発生トランスデューサ群を前記患者の脊椎に対して前記患者の前記背の横方向左側に配置することと、

・右側出射領域を有する少なくとも1つの右側治療用超音波発生トランスデューサまたは治療用超音波発生トランスデューサ群を前記患者の前記脊椎に対して前記患者の前記背の横方向右側に配置することと、を含み、

前記左側出射領域に対して所定の向きを有する左側イメージング軸に沿って少なくとも1つの左側画像を形成し、前記右側出射領域に対して所定の向きを有する右側イメージング軸に沿って少なくとも1つの右側画像を形成することと、

前記左側超音波出射領域と前記右側超音波出射領域とが前記脊髄前の記治療部位または前記脊髄神経において少なくとも部分的に重畳するように、前記左側出射領域および前記右側出射領域を前記左側画像および前記右側画像に従って方向づけることと、

を含む、方法に関する。

#### 【0023】

このような方法のその他の選択的な特徴を単独でまたは組み合わせて採用すると、以下のようになる。

前記左側出射領域および前記右側出射領域を方向づけることは、前記左側超音波出射領域と前記右側超音波出射領域とが前記脊髄の前記治療部位または前記脊髄神経において少なくとも部分的に重畳するように、前記治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群を前記左側画像および前記右側画像に従って方向づけることを含み得る。

前記左側出射領域および前記右側出射領域を方向づけることは、前記左側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群および右側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群を制御して、前記左側出射領域および前記右側出射領域を電子的に操作することを含み得る。

前記治療部位は、前記患者の複数の椎骨の延びる範囲にわたり得る。

前記方法は、少なくとも1つの治療用超音波ビームの発生前および/または発生中に、前記患者の血液循環系に超音波造影剤を静脈注射することを含み得る。

前記治療用超音波ビームは、0.5 ~ 4 MHzの範囲、好ましくは0.75 ~ 2 MHzの範囲の共鳴周波数を有する。

前記治療用ビームの圧力レベルは、脊髄組織および/または脊髄神経組織内で0.8 MPa ~ 3.0 MPaの圧力レベルが得られるように決定され得る。

照射される前記治療用ビームは、脊髄組織および/または脊髄神経組織内で0.3 ~ 3.0のメカニカルインデックス(MI)を有し得る。

#### 【0024】

以下、本発明のデバイス、装置、および方法について、本発明の装置の好適な実施形態を示す添付の図面を参照してさらに詳細に説明する。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0025】

【図1】図1は、本発明に係るデバイスの患者の背への配置の例を概略的に示す、上方から見た患者の横断面に沿った断面図である。

【図2】図2は、本発明に係るデバイスのモジュールの一実施形態を概略的に示す図である。

【図3】図3は、複数のモジュールを備える本発明に係るデバイスの患者の背への配置の例を概略的に示す背面図である。

【図4】図4は、複数のモジュールを備える本発明に係るデバイスの患者の背への配置の例を概略的に示す側面図である。

10

20

30

40

50

【図 5】図 5 は、図 3 のデバイスの一部を概略的に示す拡大図である。

【発明を実施するための形態】

【0026】

図 1 に、超音波の出射によって脊髄の治療または脊髄神経の治療を誘発する装置であって、本発明に係る体外式超音波発生治療デバイス 12 の例示的な実施形態を備える装置の主要な構成要素を示している。

【0027】

この装置は、

体外式超音波発生治療デバイス 12 と、

該体外式超音波発生治療デバイスのトランスデューサに供給される電気信号を発生させる電気発生器 10 であって、装置の使用中に患者の体の外部に位置したままであり得る電気発生器 10 と、

該発生器の動作パラメータを設定し制御する制御器 15 であって、発生器と同じく体の外部にあり、例えばコンピュータの形態である制御器 15 と、

を備える。

【0028】

本発明の一態様によれば、体外式超音波発生治療デバイス 12 は、医療的ケアを受けるのを待っている患者、医療的ケアを現在受けている患者、過去に医療的処置の対象であった患者、現在医療的処置の対象である患者、今後医療的処置の対象となる患者、または疾患の診断または疾患の進行の確認のためにモニタリングされる患者の背に体外配置するのに適している。患者は、任意の脊椎動物であり得るが、特に哺乳類、特にヒト、すなわちホモ・サピエンス種の個体であり得る。

【0029】

図 3 ~ 図 5 は、ヒト患者の場合の上記配置を概略的に示している。それらの図には、患者の背の皮膚 SK の内側の患者の脊椎 SN が示されている。脊椎 SN は、複数の椎骨 V を含んでいる。典型的なヒトの複数の椎骨では、図 1 に脊椎の延びる方向に垂直な横断面にて示すように、各椎骨が脊柱管 SC 部分を含んでおり、該脊柱管 SC 部分は、

椎体 B によって前方を囲まれ、

椎体 B を 2 つの横突起 TP に接合している 2 つの椎弓根 P によって両側を囲まれ、

棘突起 SP と、該脊椎突起 SP を 2 つの横突起 TP の一方にそれぞれ接合している 2 つの椎弓板 L とによって後方を囲まれている。

【0030】

脊髄 C は、脊柱管内に位置し、複数の脊髄神経（図示せず）が該脊髄から出て、2 つの椎骨の間を脊柱管の外に向かって横方向に延びている。

【0031】

より詳細には、体外式超音波発生治療デバイス 12 は、脊椎の少なくとも一部の延びる範囲に沿って、好ましくは直接皮膚に接するように、背に配置するのに適している。ゲルなどの結合剤が必要となる場合もある。

【0032】

動作時、発生器 10 と体外式超音波発生治療デバイス 12 とが電氣的に接続されることになる。このような電氣的接続は常時接続であってもよい。しかし、電氣的接続は、互いに接続と切断が可能な発生器システム 10 の接続器と体外式デバイス 12 の接続レシーバ 16 とによって確立されるケーブル接続であることが好ましく、例えばプラグ ソケット接続の形態である。

【0033】

体外式超音波発生治療デバイス 12 は、長手方向および横方向に沿って配置された複数の治療用超音波発生トランスデューサで構成されたアレイを備える。

【0034】

治療用トランスデューサは、集束超音波または非集束超音波を発生させる。

【0035】

10

20

30

40

50

治療用超音波発生トランスデューサ20は、好ましくは、圧電複合材料素子、圧電セラミック素子、CMUT素子（容量性微細加工超音波トランスデューサ）、またはPVDフ素子（ポリビニリデンフルオライド素子）によって構成されるグループにまとめられる。圧電複合材料素子または圧電セラミック素子は、通常、直径にして1～50mmの範囲の寸法を有する。CMUT素子は、通常、直径にして10～50μmの範囲の寸法を有する。圧電部品は、医療分野において超音波トランスデューサとして一般的に用いられている。任意のトランスデューサは、1つの素子を備えてもよく、同時に駆動される複数の個別素子を備えてもよい。

#### 【0036】

治療用超音波トランスデューサは、脊髄および/または1つまたは複数の脊髄神経の標的部分的血液脊髄関門および/または血液脊髄神経関門の一時的な破壊を達成するために、好ましくは0.5～4MHzの超音波発生共鳴周波数、より好ましくは0.75～2MHzの超音波発生共鳴周波数を有する。

10

#### 【0037】

最も一般的に用いられる超音波発生トランスデューサでは、圧電効果または容量変動により、交流電圧によってトランスデューサのコア内で振動が生じることで超音波エネルギーが発生する。トランスデューサには、所定の周波数を有し得る電圧、または、好ましくは限られた数の主周波数に分解され得る周波数スペクトルを有し得る電圧が供給される。したがって、トランスデューサのコアは、少なくとも1つの固有共鳴周波数を示すように構成され得る。

20

#### 【0038】

トランスデューサの共鳴周波数は、駆動信号の周波数であって、音響パワー出力の消費電力に対する比が最大（少なくとも近傍の周波数の中で）となる駆動信号の周波数として定義できる。典型的な圧電セラミックトランスデューサでは、この比が、ある共鳴周波数において、通常50%～90%である。トランスデューサに供給された電流がそのような周波数を有する場合、この電流によってトランスデューサ内で共鳴振動が起こり、この共鳴振動によって超音波が発生する。トランスデューサに供給された電流の有する1つまたは複数の周波数が上記共鳴周波数周辺の共鳴領域外の周波数のみである場合、音響パワー出力は、共鳴周波数の所定の電圧で駆動した際に供給されるパワーの25%未満となる。

30

#### 【0039】

「共鳴周波数」という用語は、本明細書において用いられる場合、トランスデューサ20が所定の駆動用電気信号のパワーに対してピーク超音波音場パワー/強度を発揮する個別のピーク共鳴周波数、または、該ピーク共鳴周波数の周辺の共鳴周波数領域であって、トランスデューサ20が、ピーク超音波音場パワー/強度に対するパーセンテージで表し得る最小音場パワー/強度よりも高い超音波音場パワー/強度を発揮する共鳴周波数領域を包含することに留意されたい。

#### 【0040】

トランスデューサは、例えば超音波が出射される所定の方向における共鳴厚さを選択することによって、所定の動作周波数を有し得る。例えば、PZ26材料の1MHzトランスデューサの場合の厚さは、所望の出射方向において2mmである必要がある。

40

#### 【0041】

駆動用電気信号の周波数成分は、純正弦波信号などの周波数が1つである単純な交流電圧の場合、直接得ることができる。また、駆動用電気信号の周波数成分は、信号処理分野の当業者には周知のように、高速フーリエ変換（FFT）によっても得ることができる。

#### 【0042】

なお、任意のトランスデューサが発生させた超音波音場の強度/パワーは、発生器10によって動作周波数で供給された駆動用電気信号の振幅に依存する。

#### 【0043】

体外式超音波発生治療デバイス12は、使用時、その長手方向が脊椎の伸長線に平行な

50

状態、すなわち長手方向が患者の矢状面にある状態であって、かつ長手方向に垂直に延びる横方向が患者の軸面および冠状面に平行な状態で患者の背に配置されるよう意図されている。

【0044】

治療用超音波発生トランスデューサのアレイは、より正確には、治療用超音波発生トランスデューサで構成された少なくとも2つのサブアレイ、すなわち、中央長手軸の横方向左側に位置する左側サブアレイと、横方向において左側の反対側となる中央長手軸の横方向右側に位置する右側サブアレイとを備えている。

【0045】

体外式超音波発生治療デバイス12は、少なくとも1つのモジュール34iを有する支持構造32を備え、モジュール34iのうちの1つを任意に「第1のモジュール」と称し得るが、各モジュールは、少なくとも左側サブアレイの第1の左側治療用トランスデューサ20iLまたは治療用トランスデューサ群を保持する横方向左側セクション34iLと、少なくとも右側サブアレイの第1の右側治療用トランスデューサ20iRまたは治療用トランスデューサ群を保持する横方向右側セクション34iRとを備える。支持構造32は、複数のモジュール、好ましくは同じ特徴を有する複数のモジュール34iを備えることが好ましいことが理解されるであろう。

10

【0046】

支持構造32のモジュール34iの横方向左側セクション34iLおよび横方向右側セクション34iRはそれぞれ、第1の左側治療用トランスデューサ20iLまたは治療用トランスデューサ群および第1の右側治療用トランスデューサ20iRまたは治療用トランスデューサ群を保持する支持部材を備えることが好ましい。任意のモジュールセクション34iL, 34iRの支持部材および該支持部材上の治療用トランスデューサの配置は、デバイスの使用時、すなわち、通常の使用に伴う通常のを受けた場合に、トランスデューサが支持部材に対して相対的に移動せず、さらに、該当する場合には、任意のモジュールセクション34iL, 34iRの治療用トランスデューサ群をなす複数のトランスデューサが互いに相対的に移動しない程度に十分強固であることが好ましい。

20

【0047】

支持構造32は、デバイスの使用時、第1の左側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群20iLと第1の右側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群20iRの間隔と長手軸（例えばモジュール34の中央長手軸Ai）周りの相対的な角度位置とを一定に維持する。すなわち、支持構造は、使用時、第1の左側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群20iLと第1の右側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群20iRとの間に一定の間隔と一定の相対的な角度位置とを維持する程度に、左側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群20iLおよび右側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群20iRを十分強固に保持する。

30

【0048】

当然ながら、支持構造32の任意のモジュール34iは、その中央長手軸Aiが体外式超音波発生治療デバイス12の長手方向に沿ってまたは平行に延びるように、体外式超音波発生治療デバイス12に配置され得る。

40

【0049】

使用時、すなわち、少なくとも後述するように治療用超音波ビームを患者に照射している間、第1の左側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群20iLと第1の右側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群20iRは、互いに相対的に移動せず、一定の相対的な空間配置を維持する。この一定の相対的な空間配置は、治療用超音波ビームの照射中、患者の呼吸に伴う動きを含む患者の小さな動きがあるにも関わらず維持される。

【0050】

上記一定の間隔は、第1の左側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ

50

群 20 i L および第 1 の右側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群 20 i R の任意の 2 点間で維持されることが好ましい。

【0051】

治療用超音波発生トランスデューサ 20 i L , 20 i R は、典型的には超音波音場の強度が高い略円柱形状または円錐形状である所定の超音波出射領域を有するとみなすことができる。したがって、任意のモジュールセクション 34 i L , 34 i R の治療用トランスデューサ群では、複数の治療用トランスデューサが組み合わさってセクション全体の複合出射領域を形成するが、該複合出射領域は、本発明の目的に即して、複合トランスデューサの出射領域とみなすことができる。例えば、図 1 には、左側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群 20 i L および右側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群 20 i R を有する体外式超音波発生デバイス 12 の音場の場合が示されている。左側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群 20 i L および右側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群 20 i R はそれぞれ、その動作周波数で適切に駆動された場合、ここでは中央軸 X i L , X i R を有する円柱または円錐として示されている境界出射包絡線 E i L , E i R によって特徴づけることのできる超音波音場を供給する。出射領域の境界出射包絡線 E i L , E i R は、該当する左側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群 20 i L および右側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群 20 i R が発生させた超音波音場の音圧が、最大音圧の方向におけるトランスデューサからの距離が同じである地点での音圧に対して少なくとも一定のパーセンテージ、例えば 25 % に相当する全ての箇所を含む包絡線として定義できる。実際の例では、境界包絡線は正確には円柱または円錐ではないが、医療用超音波の分野で用いられるトランスデューサの種類に関しては、円錐にかなり近似しているとみなすことができるか、あるいは、少なくとも該円錐に含まれ得る。すなわち、治療用トランスデューサは、中央出射軸 X i L , X i R を対称軸とする円錐に含まれる超音波出射領域を有し得る。このような円錐は、好ましくは、30 度未満の開き角を有する。

【0052】

図 1 に示すように、複数の治療用トランスデューサは、体外式デバイス 12 を患者の脊椎に沿って該患者の背に配置したときに、左側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群 20 i L および右側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群 20 i R の出射領域が脊柱管に向けられるように、それぞれ対応するモジュールセクションに配置されている。したがって、該当する左側出射領域および右側出射領域の中央出射軸 X i L , X i R は、長手方向に垂直であることが好ましい。長手方向に垂直な平面において、左側出射領域および右側出射領域は、体外式デバイス 12 を患者の脊椎に沿って該患者の背に配置したときに、脊柱管に収束するよう方向づけられることが好ましい。

【0053】

第 1 の左側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群 20 i L と第 1 の右側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群 20 i R との間で一定の間隔と一定の相対的な角度位置が維持されるため、体外式デバイス 12 を患者の脊椎に沿って該患者の背に配置したときに、第 1 の左側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群 20 i L および第 1 の右側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群 20 i R の出射領域（該当する場合には複合出射領域）が同一の相対的な空間配置を維持する。すなわち、デバイスの使用時、支持構造は、デバイスの通常の使用時に生じる通常の力を受けた場合に変形しない程度に、任意のモジュールの左側セクションと右側セクションとの間で十分剛性がある。

【0054】

例えば、図示した実施形態のように、モジュールの各セクションが、横方向に延びる 2 つの剛体アーム 36 i L , 36 i R であって、それぞれの近位端で接続されている 2 つの剛体アーム 36 i L , 36 i R と、該 2 つのアームの遠位端でそれぞれ強固に接続されているトランスデューサブラケット 38 i L , 38 i R とを有する支持部材を備え得る。ブラケットは、剛体プレート状の部材であり得る。このようなブラケットは、横方向におい

10

20

30

40

50

て、例えば5 cm未満、好ましくは3 cm未満の限られた幅にわたって延びていることが好ましい。このようなブラケットは、長手方向において、好ましくは1 cm~15 cm、好ましくは3 cm~10 cmの長さにわたって延びていることが好ましい。アーム36 i L, 36 i Rは、トランスデューサブラケット38 i L, 38 i R同士の間を横方向に延びるアーチを形成してもよい。両ブラケットは、互いに向き合っている縁部同士が横方向に少なくとも1 cm、好ましくは少なくとも3 cm離れるように離間していることが好ましい。

【0055】

いくつかの実施形態では、支持構造32の任意のモジュール34 iにおいて、相対セクション34 i L, 34 i Rが、一定の間隔および一定の相対的な角度位置を含む非可調整の相対的な空間配置をとる。相対セクション34 i L, 34 i Rのこのような非可調整の相対的な空間配置34 i L, 34 i Rは、例えば体外式デバイス12の製造時に、1度限り設定されてもよい。このような場合、モジュール34 iのそれぞれのセクションに対応する2つのアーム36 i L, 36 i Rをそれらの近位端で接合させて、例えば剛体アーチの形態である単一の非可調整の剛体部を形成してもよい。

10

【0056】

そこで、このような非可調整のモジュールは、体外式デバイス12を患者の脊椎に沿って該患者の背に配置したときに、左側出射領域および右側出射領域が好ましくは脊柱管に収束するよう方向づけられるように、予想される患者の骨格の所定の構造を考慮して設計される。

20

【0057】

ただし、本発明のいくつかの実施形態では、任意のモジュール34 iの支持構造が、モジュール34 iの左側セクション34 i Lおよび右側セクション34 i Rの相対的な空間配置を調整するための調整機構36 iを備え得る。この場合、治療用超音波ビームを脊髄および/または脊髄神経に対してより正確に向けることが可能になる。

【0058】

上記調整には、支持構造32の横方向左側セクション34 i Lと横方向右側セクション34 i Rの長手軸（例えばモジュール34 iの中央長手軸A i）周りの相対的な角度位置を調整して、第1の左側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群20 i Lと第1の右側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群20 i Rの中央長手軸A i周りの角度位置を調整することが含まれ得る。

30

【0059】

上記調整機構は、調整関節部36 iを備え得る。

【0060】

いくつかの実施形態では、任意のモジュール34 iの2つのセクション34 i L, 34 i R同士の間で単一の調整関節部36 iを設け得る。本例の場合のように、このような単一の調整関節部36 iを、アーム36 i L, 36 i Rの近位端で該アーム同士の間で中央に配置し得る。

【0061】

いくつかの実施形態では、調整関節部36 iは、任意のモジュール34 iの2つのセクション34 i L, 34 i Rのそれぞれに設けてもよく、例えばブラケット38 i L, 38 i Rと対応するアーム36 i L, 36 i Rの遠位端との間に設けてもよい。

40

【0062】

調整関節部36 iは、例えばピボットジョイント接続またはボールジョイント接続などの、それぞれの摺動面に沿って相対運動する2つの剛体部品を含む機械的な関節部を含んでいてもよい。

【0063】

調整関節部36 iは、2つまたは3つの回転自由度を有する種類のものであってもよく、例えば、モジュール34 iの中央長手軸A iまたはそれに平行な別の長手軸を含む2つまたは3つの互いに垂直な軸の周りに回転自由度を有する種類のものであってもよい。

50

## 【0064】

ただし、図示した実施形態に示されるように、調整関節部は、例えば1つの長手軸（例えば中央長手軸A<sub>i</sub>）の周りの1つの回転自由度のみを有し、モジュール34<sub>i</sub>の2つのセクション34<sub>i</sub>L、34<sub>i</sub>R同士の間で別の回転運動は起こり得ない種類のものであってもよい。

## 【0065】

同様に、支持構造32は、例えばモジュール34<sub>i</sub>の横方向において、モジュール34<sub>i</sub>の支持構造の横方向左側セクション34<sub>i</sub>Lと横方向右側セクション34<sub>i</sub>Rの間隔を調整して、該モジュールの第1の左側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群20<sub>i</sub>Lと第1の右側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群20<sub>i</sub>Rとの間隔を調整するための調整機構を備え得る。例えば、図示した例では、各セクションの支持部材のアームが伸縮自在であり、長さを調整可能であってもよい。あるいは、ブラケットが、アームの延びる範囲に沿って調整可能なようにアームに取り付けられてもよい。

10

## 【0066】

好ましくは、調整機構36<sub>i</sub>は、デバイスの使用時、第1の左側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群と第1の右側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群の間隔と中央長手軸周りの相対的な角度位置とを一定に維持するためのロック部40<sub>i</sub>を備える。ロック部は、調整機構を所望の位置に固定するための締め付けねじを備え得る。したがって、ロック部は、ある複数の位置のなかの任意の位置に調整機構をロックすることを可能にし、モジュール34<sub>i</sub>の2つのセクション同士の相対的な空間配置をある複数の空間配置の間で連続的に調整することを可能にし得る。ロック部は、複数の所定の空間配置のみでのロックを可能にする複数のくぼみを備えていてもよい。

20

## 【0067】

任意のモジュールの左側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群と第1の右側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサの最適な相対的な空間配置は、予想される患者の骨格に依存する。

## 【0068】

成人用の体外式超音波発生治療デバイス12の場合、第1の左側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群20<sub>i</sub>Lと第1の右側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群20<sub>i</sub>Rの中央長手軸A<sub>i</sub>周りの角度位置の調整の範囲は、好ましくは少なくとも30度であり、好ましくは少なくとも60度である。

30

## 【0069】

成人用の体外式超音波発生治療デバイス12の場合、モジュールの横方向における第1の左側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群20<sub>i</sub>Lと第1の右側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群20<sub>i</sub>Rの間隔の調整の範囲は、好ましくは少なくとも50ミリメートルであり、好ましくは少なくとも100mmである。

## 【0070】

左側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群および右側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群が最適な空間配置をとり、かつ、この最適な空間配置が維持されることは重要な特徴である。例えば、左側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群の左側出射領域と右側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群の右側出射領域とが、患者の脊髄の治療部位または脊髄神経において少なくとも部分的に重畳する場合に、最適な空間配置が達成されているものとする。より好適なのは、トランスデューサの左側出射領域および右側出射領域が、患者の脊髄または脊髄神経にぶつかる前に椎骨の椎弓板の最も薄い部分と交わることである。

40

## 【0071】

非可調整のモジュールの場合、適切な設計によりデバイスを平均的な患者の骨格に適応させることができ、それにより、多くの場合、左側出射領域および右側出射領域の大部分

50

が少なくとも椎骨の棘突起および横突起には当たらないように予め構成できる。

【0072】

トランスデューサを左側と右側の両方に有し、患者の脊髄または脊髄神経の同一の治療部位に向けて、回折効果に対してより良好に対処できる。

【0073】

ただし、調整機構を有するモジュールであれば、体外式デバイスを患者の実際の骨格に完璧に適応させることができ、それにより、最も好適な超音波治療条件を実現できる。最適な調整が一旦決定され設定されれば、例えば調整機構をロック部でロックすることによって、この最適な調整がデバイスの使用中維持される。

【0074】

いくつかの実施形態では、体外式超音波発生治療デバイス12の任意のモジュール34iの横方向左側セクション34iLおよび横方向右側セクション34iRはそれぞれ、該セクションに保持されている治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群20iL, 20iRの出射領域の左側画像または右側画像を形成するためのイメージング用超音波トランスデューサ42iL, 42iRを有し得る。これら画像は、典型的には、イメージング用超音波トランスデューサ42iL, 42iRによって収集された超音波情報から得られるデジタル画像である。イメージング用トランスデューサは、当業者に周知の任意の好適な従来タイプのものであり得る。イメージング用トランスデューサは、200kHz~20GHz、好ましくは2GHz超~20GHzの動作周波数を有し得る。各イメージング用トランスデューサ42iL, 42iRは、1つのトランスデューサまたは複数の個別のトランスデューサで構成されていてもよい。イメージング用トランスデューサは、治療用トランスデューサと同じ支持部材、例えばブラケット38iL, 38iRによって保持されていてもよい。イメージング用トランスデューサ42iL, 42iRと同じセクションに保持されている治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群20iL, 20iRに対するイメージング用トランスデューサ42iL, 42iRの相対的な配置は固定されていることが好ましいが、図2に示す概略図のものとは異なってもよい。

【0075】

体外式超音波発生治療デバイス12は、例えば広帯域超音波トランスデューサなどのモニタリング用超音波トランスデューサ44iL, 44iRを備え得る。モニタリング用トランスデューサは、柔軟膜トランスデューサであり得る。モニタリング用トランスデューサは、広い周波数領域、理想的には50kHz~50MHzの領域にわたって超音波信号を感知できることが好ましい。このようなモニタリング用トランスデューサは、超音波治療に伴うキャピテーションをモニタリングするために調整され使用されてもよい。

【0076】

モジュール34iの長手方向における範囲は限られたものであってよく、例えば患者の1つの椎骨の長さに相当し、同等の範囲の治療部位を治療するよう構成される。モジュール34iは、該方向においてより長くてもよく、例えば患者の複数の椎骨の長さに相当し、同等の範囲の治療部位を治療するよう構成される。

【0077】

体外式超音波発生治療デバイス12は、上述したように、単一のモジュールを備えていてもよい。

【0078】

好ましくは、図2~図5に示すように、支持構造32が長手方向に隣接して配置された複数のモジュール34iを備え、各モジュール34iが上述の特徴の1つまたは複数をも有する。各モジュール34iは、少なくとも左側サブアレイの左側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群を保持する横方向左側セクションと、少なくとも右側サブアレイの右側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群を保持する横方向右側セクションと、を備える。上述したように、デバイスの使用時、支持構造は、各モジュール34iにおいて、該モジュール34iの左側治療用トランスデューサまたは治療

10

20

30

40

50

用トランスデューサ群と第1の治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群の間隔と該モジュールの中央長手軸周りの相対的な角度位置とを一定に維持する。

【0079】

全てのモジュール34iが同じ寸法を有し得る。しかし、それぞれのモジュール34iが、体外式デバイス12の長手方向における位置に応じて異なる寸法であってもよい。

【0080】

全てのモジュール34iが同じ特徴を有し得る。しかし、それぞれのモジュール34iが、上述した特徴を異なる組み合わせで有していてもよい。

【0081】

好ましくは、複数のモジュール34iがそれぞれ、中央長手軸周りに関して、支持構造の横方向左側セクションと横方向右側セクションの相対的な角度位置を調整して、該モジュール34iの第1の左側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群と第1の右側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群の相対的な角度位置を中央長手軸周りに関して調整するための調整機構34iを有する。

10

【0082】

このような場合、複数のモジュール34iの調整機構36i同士は、同時調整のために機械的に接続されていると有利である。複数のモジュール34iの同時調整は、所定の相対的な変化に従ってなされ得る。

【0083】

長手方向に隣接して配置された複数のモジュール34iを備える支持構造32を有する体外式超音波発生治療デバイス12では、支持構造32の少なくとも2つのモジュール34iが関節接合されて、横方向に沿って延びる軸の周りの該2つのモジュール同士の相対的な角運動が可能であり得る。このような例を図3～図5に示す。この場合、体外式デバイスを患者の背に配置した際、デバイスは、特に図4に見られるように、変形して脊椎の形状に適合できる。

20

【0084】

2つの隣接するモジュール34iは、1つのモジュール間関節部46、あるいは並列または直列に配置された複数のモジュール間関節部46を介して関節接合されていてもよい。

【0085】

2つの隣接するモジュール34iは、例えば横方向に延びる軸Bi周りのみの1つの回転自由度のみで関節接合され、該2つのモジュール34iの間で別の回転運動は起こらないのでであってもよい。しかし、2つの隣接するモジュール34iは、複数の回転自由度で関節接合されることが好ましい。好ましくは、モジュール同士は、横軸周りの関節運動に加えて、長手軸周りにもある程度捻転できるように関節接合される。さらに、2つのモジュール同士の接続は、該2つの隣接するモジュールの互いに向かい合っている横方向に延びる縁部の横方向および長手方向に垂直な方向における相対移動も可能なようになされていることが好ましい。

30

【0086】

関節部は、例えばピボットジョイント接続またはボールジョイント接続などの、それぞれの摺動面に沿って相対運動する2つの剛体部品を含む機械的な関節部を含んでいてもよい。

40

【0087】

ただし、図示した実施形態に示されるように、支持構造32の少なくとも2つのモジュール34iは、1つまたは複数の柔軟なモジュールコネクタ46を介して関節接合される。柔軟なモジュールコネクタ46は、好ましくは長手方向および横方向に延びる平面内を延びる柔軟な材料のシートであってもよく、好ましくは長手方向に沿って延びるケーブルであってもよい。柔軟なモジュールコネクタ46は、長手方向において弾性であってもよく、また、それとは反対に非弾性であっても、長手方向において2つの隣接するモジュール34i同士の間で所定の最大間隔を設けるのでもよい。

50

## 【 0 0 8 8 】

図示した実施形態では、体外式デバイスの支持構造は、長手方向に延び横方向に垂直な対称面に関して対称である。使用時、この対称面は患者の脊椎と揃っていることが好ましい。

## 【 0 0 8 9 】

モジュールの左側セクションおよび右側セクションはそれぞれ、長手方向において隣接しているモジュールの左側セクションおよび右側セクションに、対応する柔軟なモジュールコネクタ 4 6 によって接続されており、該モジュールコネクタ 4 6 は、ここでは、好ましくは長手方向および横方向に延びる平面内を延びる柔軟な材料のシートの形態である。2つの隣接するモジュール間の2つの柔軟なモジュールコネクタ 4 6 は、ここでは並列に配置されており、長手軸の両側で横方向において離間している。

10

## 【 0 0 9 0 】

2つの隣接するモジュール間で十分な柔軟性と相対運動を確保するために、柔軟なモジュールコネクタ 4 6 はそれぞれ、長手方向の長さが好ましくは少なくとも 1 0 m m、より好ましくは少なくとも 2 0 m m である。

## 【 0 0 9 1 】

体外式超音波発生治療デバイス 1 2 は、さらに、駆動用電気信号を供給する発生器 1 0 に超音波発生トランスデューサ 2 0 を接続するための電気接続ネットワークを備える。電気接続ネットワークは、1つまたは複数の電氣的に独立した電気接続回路を含んでもよく、その場合、任意の電気接続回路が、通常、駆動用電気信号が流れる回路であることが理解されるであろう。1つの独立電気接続回路が1つの治療用トランスデューサを駆動するために用いられてもよいし、治療用トランスデューサのグループを駆動するために用いられてもよい。各独立電気接続回路はそれぞれが発生器 1 0 と独立して電氣的接続を行うことになり、発生器は、各独立電気接続回路に別々の異なる駆動用電気信号を供給し得る。例えば、各モジュールがそれ自体の独立電気接続回路を有し、該独立電気接続回路がモジュールの左側セクションと右側セクションとの間で共有され得るように構成することができる。独立電気接続回路は、トランスデューサ同士の間で生じる可能性のあるインピーダンスのばらつきに対処するのに有用であり得る。

20

## 【 0 0 9 2 】

イメージング用トランスデューサおよび/またはモニタリング用トランスデューサが存在するならば、いずれの場合にも、イメージング用トランスデューサおよび/またはモニタリング用トランスデューサモニタリング用トランスデューサがそれら自体の別個の電気接続回路を有することが好ましい。

30

## 【 0 0 9 3 】

好ましくは、体外式超音波発生治療デバイス 1 2 は、非強磁性材料、好ましくは M R I 適合性材料でできている。

## 【 0 0 9 4 】

発生器 1 0 は、接続された超音波発生治療デバイス 1 2 の治療用超音波発生トランスデューサ 2 0 に供給される駆動用電気信号を供給するよう構成されている。発生器は、典型的には、例えば正弦波電圧信号などの電気信号を発生できる交流電圧発生器を備える。本発明のデバイスと併用できる発生器システムの一例としては、信号の発生、増幅、および制御を単一のユニットに組み込んだシステムが挙げられる。しかし、発生器システムは、これらの機能の1つまたは複数を実行する1つまたは複数の個別の構成部品を備えてもよい。例えば、発生器は、H P / A g i l e n t 3 3 1 2 0 関数発生器を備え得る。必要に応じて、発生器は、例えば、E N I 2 4 0 L プロードバンド R F 増幅器、ローデ・シュワルツ ( R h o d e a n d S c h w a r z ) R F パワーメータ、および/または G P I B / シリアル / U S B インターフェースを介した外部コンピュータ制御装置のうちの1つまたは複数を実行する。

40

## 【 0 0 9 5 】

したがって、制御器 1 5 は、コンピュータを備え得る。例えばキーボード、および/ま

50

たはマウス、および/またはディスプレイ、および/またはタッチスクリーンインターフェースであるヒューマン/マシンコンピュータインターフェース17を設けてシステムを制御し、ユーザーにフィードバックを与えることができる。RF信号を発生させて該信号を増幅する無線周波数基板を設け、さらに、供給されたRFパワーを測定するカップラと、発生器の出力を超音波素子のインピーダンスに合わせるためのマッチングコンポーネントとを設けてもよい。好ましくは、発生器10は、25~100WのピークRFパワーを供給でき、1マイクロ秒以上の期間または連続モードでバースト長を伝送でき、かつ、200kHz~2MHzの周波数領域でバーストを伝送できるタイプであり得る。このようなシステムは、約2~5分の期間にわたって可変周波数および可変デューティサイクルでパルスを送送するよう制御できる。発生器は、クラスA/BのRFシステムであってもよく、この場合、発生器は近似正弦波信号を発生できるが、システムがかなり大型になる可能性がある。いくつかの実施形態では、発生器は、出力側で方形波となる信号を発生させやすいクラスDのシステムであり得る。

10

## 【0096】

体外式超音波治療デバイス12の治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群20iL, 20iRに適切な駆動用電気信号を供給する観点から、制御器15は、図2に示すように、発生器を制御するための治療用制御モジュール15Aを備え得る。

## 【0097】

体外式超音波治療デバイス12にイメージング用トランスデューサ42iL, 42iRが設けられている場合、制御器15は、さらに、これらイメージング用トランスデューサに接続されたイメージングモジュール15Bを備え得る。イメージングモジュール15Bは、1つまたは複数の画像をディスプレイ17に表示し、かつ/あるいは、画像に対する制御器によって行われる解析から抽出されたデータを提供するように構成され得る。

20

## 【0098】

体外式超音波治療デバイス12にモニタリング用トランスデューサ44iL, 44iRが設けられている場合、制御器15は、さらに、これらモニタリング用トランスデューサに接続されたモニタリングモジュール15Cを備え得る。モニタリングモジュール15Cは、1つまたは複数の画像をディスプレイ17に表示し、かつ/あるいは、イメージング用トランスデューサが収集した超音波信号に対する制御器によって行われる解析から抽出されたデータを提供するように構成され得る。

30

## 【0099】

本発明の別の態様によれば、患者の脊髄または脊髄神経の少なくとも1つの治療部位において血液脊髄関門および/または血液脊髄神経関門を一時的に開放するための方法が提供される。

## 【0100】

本発明において、BSCBまたはBSNBの「破壊」、「開放」、および「透過性の向上」という用語は、脊髄組織または脊髄神経組織に検出可能な損傷を起こすことなく分子がBSCBまたはBSNBを通過しやすくなることを意味するために互いに区別なく使用される。

## 【0101】

本発明において、「一時的な」開放とは、好ましくは1時間よりも長い時間にわたって起こり、その後BSCBまたはBSNBが元の状態(すなわち、最初の治療用超音波ビームが照射される前のBSCBまたはBSNBの状態)に戻るという可逆的な開放を意味する。

40

## 【0102】

いくつかの実施形態では、BSCBまたはBSNBの開放が、1~48時間、好ましくは5~24時間、より好ましくは6~10時間にわたって起こる。いくつかの実施形態では、BSCBまたはBSNBの開放が約8時間にわたって起こる。

## 【0103】

いくつかの実施形態では、BSCBまたはBSNBの破壊の範囲が限定される。すなわ

50

ち、B S C BまたはB S N Bの破壊がB S C BまたはB S N Bの標的領域でのみ起こる。例えば、B S C BまたはB S N Bのうち、腫瘍などの損傷した脊髄組織または脊髄神経組織を囲む領域のみが標的とされる。別の実施形態では、B S C BまたはB S N Bの破壊が全体的に行われる。

【0104】

上記破壊は、核磁気共鳴イメージング(MRI)によって容易に確認および/または評価され得る。例えば、通常はB S C BまたはB S N Bを通過しないDotaremR(ガドレル酸メグルミン、Guerbet USA)などのガドリニウム系核磁気共鳴(MR)造影剤を用いてB S C BまたはB S N Bの破壊が起きた領域を可視化できる。造影剤を患者に投与する場合、MRシークエンスT1wを用いてハイパーシグナルの領域を可視化し、それによって超音波によるB S C BまたはB S N Bの破壊の効果を可視化できる。B S C BまたはB S N Bの破壊により、一般的には、造影剤投与後のMR信号の増大に5~10%の変化が生じる。本発明によれば、造影剤投与後のMR信号の増大に、25%を超える変化、より好ましくは50%を超える変化が起こると考えられる。さらに、動的造影(DCE)MRイメージング技術を用いて、B S C BまたはB S N Bの透過性を算出して、超音波治療後の透過性の向上の程度を定量化することもできる。

10

【0105】

本方法は、治療対象者の標的脊髄組織または標的脊髄神経組織に物質を供給するため、および/または脊髄疾患または脊髄神経疾患を治療するために用いることができる。

20

【0106】

本方法を用いて、種々の形態の病変を誘発する様々な生理的障害を治療することができ、該病変としては以下が挙げられる。

筋萎縮性側索硬化症(ALS)などの脊髄変性病変、  
脊髄星状細胞腫などの脊髄腫瘍性疾患、および  
多発性硬化症などの脊髄炎症性病変など。

【0107】

本方法は、細胞移植および/または幹細胞再生による治療を含む、例えば半身不随や対麻痺に対する脊髄および/または1つまたは複数の脊髄神経の修復治療および/またはリハビリテーション治療を改善するためにも用いることができる。

30

【0108】

本方法は、好ましくは、患者の背の皮膚に対して治療用超音波発生トランスデューサを体外配置することを含み、

左側出射領域を有する少なくとも1つの左側治療用超音波発生トランスデューサまたは治療用超音波発生トランスデューサ群を、患者の脊椎に対して患者の背の横方向左側に配置することと、

右側出射領域を有する少なくとも1つの右側治療用超音波発生トランスデューサを、患者の脊椎に対して患者の背の横方向右側に配置することと、  
を含む。

【0109】

したがって、このような方法は、上述した体外式超音波発生治療デバイス12を用いて実施できる。

40

【0110】

上述したように、各治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群は、中央出射軸を対称軸とする円錐内に含まれる超音波出射領域を有すると考えられる。

【0111】

本方法は、さらに、左側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群の左側出射領域に対して所定の向きを有する左側イメージング軸に沿って少なくとも1つの左側画像を形成し、右側治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群の右側出射領域に対して所定の向きを有する右側イメージング軸に沿って少なくとも1つの右側画像を形成することを含む。イメージング軸は、イメージング用トランスデューサまたはイ

50

メージング用トランスデューサ群の中心と、イメージング用トランスデューサまたはイメージング用トランスデューサ群によってイメージングされる対象の中心とを結ぶ軸であり得る。このような所定の向きは、左側イメージング軸および右側イメージング軸をそれぞれ左側出射領域の左側中央出射軸および右側出射領域の右側中央出射軸に対応させることによって定められ得る。

#### 【0112】

有利には、本方法は、左側超音波出射領域と右側超音波出射領域とが脊髄の治療部位または脊髄神経において少なくとも部分的に重畳するように、左側出射領域および右側出射領域を左側画像および右側画像に従って方向づけることを含む。当然ながら、このような方法は、任意のモジュール34iの支持構造が、該モジュール34iの左側セクション34iLと右側セクション34iRの相対的な空間配置を調整するための調整機構36iを備える上記体外式デバイスを用いて実施するのが最も好都合である。実際、モジュール34iの左側セクション34iLおよび右側セクション34iRの調整は、治療前または治療開始時に、調整機構のおかげで簡便かつ正確に行われ、調整された相対的な配置が治療中確実に維持される。

10

#### 【0113】

しかし、このような調整機構を有さずに左側治療用トランスデューサ群と右側治療用トランスデューサ群とを有する1つまたは複数のモジュールを有する体外式デバイスの場合であっても、左側出射領域および右側出射領域を方向づけることは可能である。このような場合、左側治療用トランスデューサ群および右側治療用トランスデューサ群を制御して左側出射領域および右側出射領域を電子的に操作することによって、左側出射領域および右側出射領域を方向づけることができる。このような技術は従来「電子ビーム操作 (electronic beam steering)」と呼ばれている。このような技術は、左側治療用トランスデューサ群および右側治療用トランスデューサ群それぞれの1つ1つの治療用トランスデューサに送られる駆動用電気信号同士の間時間遅延を導入することを含み得る。時間遅延は、ビームをいずれかの方向に操作するために計算され得る。いずれの場合にも、電子ビーム操作は、調整機構を有する本発明に係る体外式デバイスによっても実施でき、その場合、支持構造の横方向左側セクションと横方向右側セクションの相対的な角度位置の調整に加えて電子ビーム操作を実施できる。

20

#### 【0114】

さらに好ましくは、上記方法は、任意のモジュール34iの支持構造が該モジュール34iの左側セクション34iLと右側セクション34iRの相対的な空間配置を調整するための調整機構36iを備える上記体外式デバイスであって、該体外式超音波発生治療デバイス12の任意のモジュール34iの横方向左側セクション34iLおよび横方向右側セクション34iRがそれぞれ、該セクションに保持されている治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群20iL, 20iRの出射領域の左側画像または右側画像を形成するためのイメージング用超音波トランスデューサ42iL, 42iRを有する体外式デバイスを用いて実施するのが最も好都合である。このようなデバイスの場合、同一のセクションにおける出射領域の向きとイメージング軸の向きとの間に直接的かつ一定の相関関係がある。したがって、左側出射領域と右側出射領域の重畳は、モジュール34iの左側セクション34iLと右側セクション34iRの相対的な空間配置を調整し、かつ、左側画像と右側画像との間に所定の相関関係が確立されるまで該2つの画像を比較することによって簡易に達成できるが、このことは、デバイスの構造から、出射領域同士を所望の標的箇所 (例えば脊柱管) で重畳させることに相当することが知られるであろう。

30

40

#### 【0115】

例えば、左側画像および右側画像それぞれの中央に脊柱管が現れた場合に、左側出射領域と右側出射領域とが脊髄または脊髄神経の治療部位において少なくとも部分的に重畳していると施術者が判断できるように装置を構成することが可能である。

#### 【0116】

上記のような方法では、治療部位は、患者の複数の椎骨の延びる範囲にわたり得る。こ

50

の場合、支持構造 3 2 が長手方向に沿って隣接して配置された複数のモジュール 3 4 i を備える上記体外式デバイスを用いて実施することが最も好都合であり、該体外式デバイスは、その長手方向が患者の脊椎の延びる方向に平行となるように配置される。

【 0 1 1 7 】

本方法は、患者の脊髄および/または脊髄神経の治療部位に少なくとも 1 つの治療用超音波ビームを照射することを含む。このことは、上述した体外式デバイス 1 2 の治療用トランスデューサまたは治療用トランスデューサ群 2 0 i L , 2 0 i R を適切に駆動することによって達成できる。このようなデバイスを用いることで、標的脊髄組織および標的脊髄神経組織に供給される超音波エネルギーおよび超音波パワーを非常に正確に制御することが可能になる。さらに、このようなデバイスを用いることで、治療部位を正確に狙うことが可能になり、加えて、治療用超音波ビームが効果的に照射される治療部位の範囲を正確に制御可能となる。

10

【 0 1 1 8 】

「超音波ビーム」、「超音波」、および「超音」という用語は、周波数が 2 0 k H z を超える音波を意味するために互いに区別なく使用される。ただし、治療用超音波ビームは、好ましくは 0 . 5 ~ 4 M H z の範囲、より好ましくは 0 . 7 5 ~ 2 M H z の範囲の超音波周波数を有する。

【 0 1 1 9 】

本方法は、好ましくは、上記少なくとも 1 つの治療用超音波ビームの発生前および/または発生中に、超音波造影剤を患者の血液循環系に注入することを含む。

20

【 0 1 2 0 】

「超音波造影剤」という用語は、本明細書において、超音波画像中の該造影剤を含む領域とその周辺の組織との間のコントラストを高めることのできる物質（固体、液体、または気体）を意味するために用いられる。有利には、超音波造影剤は、「マイクロバブル」と呼ばれる平均径が 1  $\mu$  m ~ 1 0  $\mu$  m の微小な気泡に相当する。上記マイクロバブルは、治療用超音波ビームを照射すると、揺動・振動し、場合によっては超音波を反射し得る。超音波造影剤は、通常、患者の血液循環系の血流中に静脈内投与され、該血液循環系に限られた時間残留する。

【 0 1 2 1 】

超音波造影剤は、注射によって、好ましくは全身注射によって、投与され得る。全身注射の例としては、静脈注射、皮下注射、筋肉注射、皮内注射、硝子体内注射、腹腔内注射、および灌流が挙げられる。

30

【 0 1 2 2 】

好ましくは、超音波造影剤は、治療用超音波ビームの照射直前にボラス投与される。より好ましくは、超音波造影剤は、治療用超音波ビームの照射の 0 ~ 6 0 秒前および/または治療用超音波ビームの照射中に投与される。連続する複数の治療用超音波ビームを照射する場合、超音波造影剤は、各超音波ビームの放射ごとに供給されてもよく、あるいは連続する治療用超音波ビームの放射中を通じて連続的に注入されてもよいが、サイクルの最初の治療用超音波ビームの照射の直前に一度だけ投与されることが好ましい。

【 0 1 2 3 】

本発明によれば、超音波造影剤は、気泡、高濃度の気体、超音波に反応して気化するよう構成された固体粒子、超音波に反応して気化するよう構成された液体、キャピテーション部位として作用するよう構成されたマイクロ粒子、所望の領域内の組織と比べて音響インピーダンスが高い固体粒子、および/または吸音係数が高い液体を含有し得る。

40

【 0 1 2 4 】

いくつかの実施形態では、超音波造影剤は、マイクロバブル造影剤であり、好ましくは、六フッ化硫黄マイクロバブル (SonoVueR)、アルブミンのシェル部とオクタフルオロプロパンガスのコア部とでできたマイクロバブル (OptisonR)、脂質の外側シェル部に封入されたペルフレキサンマイクロバブル (ImagentR)、オクタフルオロプロパンガスのコア部が脂質の外側シェル部に封入されてなるマイクロバブル (DefinityR)、および脂質のシ

50

エル部に封入されたペルフルオロブタン/窒素ガス (BR38、Schneider等、2011) からなる群より選択される。好ましくは、超音波造影剤は、六フッ化硫黄マイクロバブルからなる。マイクロバブルは、該マイクロバブルが治療用超音波ビームに曝されたときに、その場で供給され得る薬剤および/またはナノ粒子を含有していてもよい。

【0125】

マイクロバブルは、 $1\ \mu\text{m} \sim 10\ \mu\text{m}$ の範囲の平均径を有し得る。いくつかの実施形態では、マイクロバブルは、 $4\ \mu\text{m} \sim 5\ \mu\text{m}$ の範囲の平均径を有する。別の実施形態では、マイクロバブルは、 $2 \sim 6\ \mu\text{m}$ の範囲の平均径を有する。いくつかの実施形態では、マイクロバブルは、約 $7\ \mu\text{m}$ 、 $6\ \mu\text{m}$ 、 $5\ \mu\text{m}$ 、 $4\ \mu\text{m}$ 、 $3\ \mu\text{m}$ 、または $2\ \mu\text{m}$ の平均径を有する。特定の実施形態では、マイクロバブルは、約 $2.5\ \mu\text{m}$ の平均径を有する。

10

【0126】

いくつかの実施形態では、超音波造影剤の投与量は、治療対象者の全体重に対して $0.05 \sim 0.15\ \text{ml} / \text{kg}$ の範囲である。好ましくは、超音波造影剤の投与量は、約 $0.1\ \text{ml} / \text{kg}$ である。特定の実施形態では、超音波造影剤の最大投与量は、 $10\ \text{ml}$ までである。

【0127】

好ましくは、脊髄組織または脊髄神経組織に照射される治療用超音波ビームの圧力レベルは、 $0.8\ \text{MPa} \sim 3.0\ \text{MPa}$ である。有利には、複数の治療用超音波ビームが、 $0.8\ \text{MPa} \sim 2.5\ \text{MPa}$ の圧力範囲、より好ましくは $0.8\ \text{MPa} \sim 2.00\ \text{MPa}$ の圧力範囲、さらに好ましくは $0.8\ \text{MPa} \sim 1.9\ \text{MPa}$ の圧力範囲、例えば $0.8\ \text{MPa} \sim 1.5\ \text{MPa}$ の圧力範囲、または $1.1\ \text{MPa} \sim 1.5\ \text{MPa}$ の圧力範囲内で照射される。特定の実施形態では、複数の治療用超音波ビームが、 $1.25\ \text{MPa}$ の圧力レベルで照射される。別の実施形態では、複数の治療用超音波ビームが、 $1.5\ \text{MPa}$ の圧力レベルで照射される。さらに別の実施形態では、複数の治療用超音波ビームが、 $1.9\ \text{MPa}$ の圧力レベルで照射される。本発明において、「圧力レベル」とは、水中で測定されたデバイスの音場における最大音圧を意味する。上記のような圧力レベルであれば、ヒトの脊髄および/または脊髄神経に対して安全に照射できると考えられる。すなわち、脊髄組織および/または脊髄神経組織に検出可能な損傷が観察されることはないと考えられる。

20

【0128】

本発明において、圧力レベルの値は、脊髄組織および/または脊髄神経組織に対する値に相当する。介在する組織による減衰の可能性および/または椎骨による反響を考慮すると、デバイスによって出射される圧力が異なる可能性がある。当業者であれば、脊髄および/または脊髄神経に対して必要な圧力レベルが得られるように、エミッタから出射される圧力レベルの値を調整できるであろう。治療中に圧力レベルの有効値をその場でチェックするために、モニタリング用超音波トランスデューサによる治療部位のモニタリングを採用できる。

30

【0129】

好ましくは、脊髄組織または脊髄神経組織に照射される治療用超音波ビームのメカニカルインデックス (MI) は、 $1\ \text{MHz}$ の治療用超音波ビームの場合、約 $1 \sim 3.00$ であり、好ましくは $1.05 \sim 1.8$ の範囲にある。本発明において、MIは、その場 (in-situ) のピーク負圧 (MPa) を周波数 (MHz) の平方根で除した値を意味する。

40

【0130】

好ましくは、治療用超音波ビームは、パルスビームである。本発明において、「パルス」とは、複数のサイクルを含み得る、途切れることのない正弦波の連続的なバーストを意味する。

【0131】

いくつかの実施形態では、本方法は、 $100 \sim 100,000$ の連続サイクル、好ましくは $1,000 \sim 75,000$ の連続サイクル、より好ましくは $10,000 \sim 50,000$ の連続サイクル、さらに好ましくは $20,000 \sim 30,000$ の連続サイクルを含む、1つまたは複数のパルスまたはバーストを照射することを含む。特定の実施形態では

50

、本方法は、25,000の連続サイクルのパルスを照射することを含む。いくつかの実施形態では、治療のための超音波出射の平均バースト時間（すなわち、パルスの開始から該パルスの終了までの平均時間）が、10 msec ~ 100 msec、好ましくは15 msec ~ 50 msec、より好ましくは20 msec ~ 30 msec、さらに好ましくは約25 msecである。

【0132】

2つの連続するパルス間の遅延時間は、好ましくは30 msec ~ 1000 msecである。特定の実施形態では、2つの連続するパルス間の遅延時間が約975 msecである。

【0133】

有利には、複数の連続するパルスを合計時間1 ~ 20分で照射する。特定の実施形態では、複数の連続するパルスを、10分を超えない合計時間、好ましくは5分を超えない合計時間で照射する。特定の実施形態では、複数の連続するパルスを150秒以内の合計時間で照射する。

【0134】

特定の実施形態では、25,000サイクルのパルスを、1 Hzのパルス繰り返し周波数（PRF）で、1000 msecごとに、圧力レベル1.1 MPa、バースト時間約23 msec、合計時間150秒で、治療対象者に照射する。

【図1】

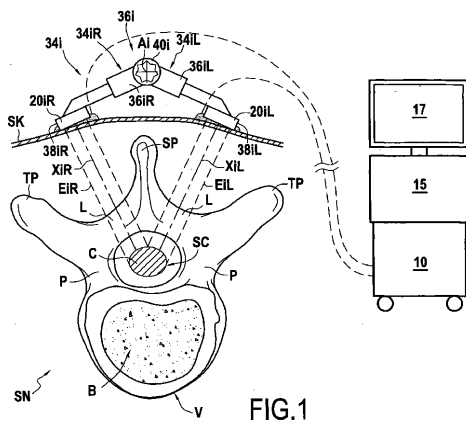


FIG.1

【図3】

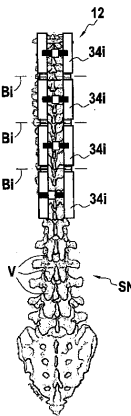


FIG.3

【図2】

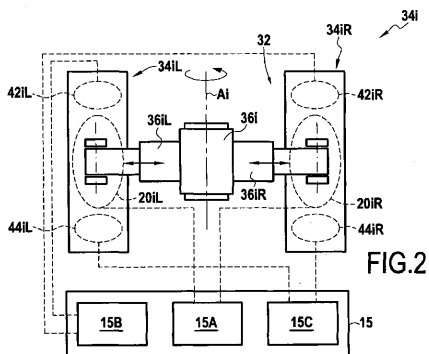


FIG.2

【 図 4 】

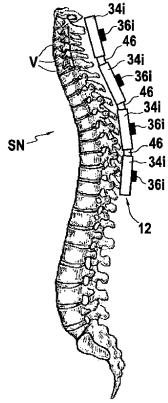


FIG.4

【 図 5 】

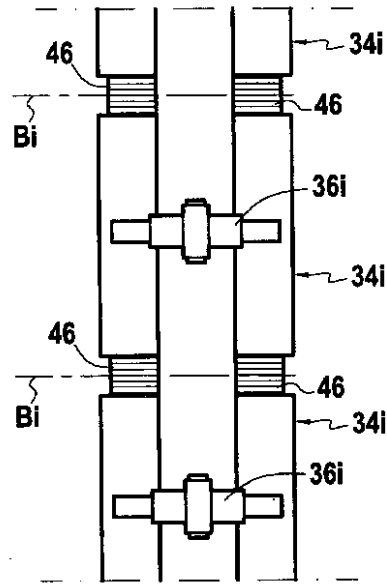


FIG.5

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/IB2016/000431		
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61B8/00 A61N7/00 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61N A61M A61B  Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched  Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2016/016012 A1 (YOUN INCHAN [KR] ET AL) 21 January 2016 (2016-01-21) cited in the application	1,7,13
Y	paragraphs [0019], [0037], [0039] - [0045], [0077] figures 1-4	6,8,11, 12,14
X	----- US 4 836 191 A (NOSKE ERICH [DE] ET AL) 6 June 1989 (1989-06-06)	1-5,7,13
Y	the whole document	6,8-12, 14
Y	----- WO 02/43805 A1 (INSIGHTEC TXSONICS LTD [IL]) 6 June 2002 (2002-06-06) page 11, lines 1-7 page 9, line 23 - page 10, line 11 figures 1a-c, 2 ----- -/-	8-12
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" 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  27 October 2016		Date of mailing of the international search report  03/11/2016
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Rosander, Frida

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/IB2016/000431
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2007/026299 A2 (KONINKL PHILIPS ELECTRONICS NV [NL]; POWERS JEFFRY E [US]; FRASER JOHN) 8 March 2007 (2007-03-08) paragraphs [0019] - [0022], [0031] figures 1-2	6,14
X	DE 31 50 513 A1 (BATTELLE INSTITUT E V [DE]) 30 June 1983 (1983-06-30) the whole document	1,13
X	EP 0 872 262 A2 (SCANDIMED INTERNATIONAL AB [SE]) 21 October 1998 (1998-10-21) sentence 12, paragraph 3 - sentence 14, paragraph 6 figure 1	1,13
X	EP 0 111 386 A2 (UNIV ABERDEEN [GB]; CARLTON MED PROD [GB]) 20 June 1984 (1984-06-20) page 10, line 19 - page 12, line 8 page 17, line 1 - page 19, line 12 figures 1-2, 7	1,13
X	US 5 501 655 A (ROLT KENNETH D [US] ET AL) 26 March 1996 (1996-03-26) column 5, line 12 - column 6, line 34 figure 3	1,13
X	US 2008/221490 A1 (ZAHOS PETER A [US]) 11 September 2008 (2008-09-11) the whole document	1,13
A	WO 00/78232 A1 (TRANSURGICAL INC [US]) 28 December 2000 (2000-12-28) page 2, line 25 - page 3, line 20 page 7, lines 6-14 page 9, line 29 - page 10, line 19 page 20, line 29 - page 21, line 7 figures 1-2, 4, 10	1-14

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/IB2016/000431**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 15-24  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ IB2016/ 000431

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

Continuation of Box II.1

Claims Nos.: 15-24

Claims 15-24 refer to a method for treatment of the human or animal body by therapy, since they relate to a method for opening the blood-spinal cord barrier and/or the blood spinal nerves barrier in order to i.a. allow therapeutic substances to be delivered into the spinal cord or spinal nerve tissue, as disclosed by the description e.g. pages 1 and 25-27. Furthermore, claims 15-24 additionally refers to a method for treatment of the human or animal body by surgery, as both the opening of the blood-spinal cord barrier and/or the blood spinal nerves barrier and the intravenous injection of an ultrasound contrast agent, see claim 19, are considered to involve substantial health risks even when carried out with required medical professional skills. According to Rule 39.1(iv) PCT, a search is not required to be carried out for these claims.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2016/000431

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
US 2016016012	A1	21-01-2016	KR 20160010831 A US 2016016012 A1	28-01-2016 21-01-2016
US 4836191	A	06-06-1989	DE 8701218 U1 EP 0277489 A2 JP S63127609 U US 4836191 A	26-05-1988 10-08-1988 22-08-1988 06-06-1989
WO 0243805	A1	06-06-2002	AU 1846302 A US 6613005 B1 WO 0243805 A1	11-06-2002 02-09-2003 06-06-2002
WO 2007026299	A2	08-03-2007	CN 102307620 A EP 1933944 A2 JP 5094723 B2 JP 5451819 B2 JP 2009506818 A JP 2012213646 A US 2008249409 A1 WO 2007026299 A2	04-01-2012 25-06-2008 12-12-2012 26-03-2014 19-02-2009 08-11-2012 09-10-2008 08-03-2007
DE 3150513	A1	30-06-1983	NONE	
EP 0872262	A2	21-10-1998	AT 277673 T DE 69826550 D1 DE 69826550 T2 EP 0872262 A2 ES 2229408 T3 JP 4078492 B2 JP H10295718 A US 6254553 B1	15-10-2004 04-11-2004 17-11-2005 21-10-1998 16-04-2005 23-04-2008 10-11-1998 03-07-2001
EP 0111386	A2	20-06-1984	DE 3374522 D1 EP 0111386 A2 US 4646756 A	23-12-1987 20-06-1984 03-03-1987
US 5501655	A	26-03-1996	US 5501655 A WO 9319705 A1	26-03-1996 14-10-1993
US 2008221490	A1	11-09-2008	NONE	
WO 0078232	A1	28-12-2000	AU 5496700 A WO 0078232 A1	09-01-2001 28-12-2000

## フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(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), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), 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

(74)代理人 100202201

弁理士 児島 淳一郎

(72)発明者 カルバンティエール, アレクサンドル

フランス、エフ - 7 5 1 1 6 パリ、リュ コルタンペール、3 7

Fターム(参考) 4C160 JJ33 JJ35 JJ36 LL24 MM32

4C601 DD03 DE06 EE16 FF11 FF16 JC20 KK24

## 【要約の続き】

供する。

【選択図】 図1

专利名称(译)	体外超声产生用于治疗脊髓和脊神经的治疗装置，包括所述装置的装置和使用所述装置的方法		
公开(公告)号	<a href="#">JP2019511286A</a>	公开(公告)日	2019-04-25
申请号	JP2018547987	申请日	2016-03-11
申请(专利权)人(译)	援助Pyuburiku - Oputo巴黎		
[标]发明人	カルパンティエールアレクサンドル		
发明人	カルパンティエール,アレクサンドル		
IPC分类号	A61B17/00 A61B8/14		
CPC分类号	A61N7/00 A61B8/0875 A61B8/4477 A61B8/481 A61N2007/0026 A61N2007/0078 A61N2007/0091		
FI分类号	A61B17/00.700 A61B8/14		
F-TERM分类号	4C160/JJ33 4C160/JJ35 4C160/JJ36 4C160/LL24 4C160/MM32 4C601/DD03 4C601/DE06 4C601/EE16 4C601/FF11 4C601/FF16 4C601/JC20 4C601/KK24		
代理人(译)	蒲田浩一		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

摘要(译)

本发明涉及一种用于诱导脊髓治疗和/或治疗脊髓神经的体外超声波产生治疗装置(12)，其中，所述体外超声波产生治疗装置(12)是治疗用超声波产生换能器。在横向上位于中央纵轴(Ai)的左侧的左子阵列(20iL)和在横向上位于中央纵轴(Ai)的右侧的右子阵列(20iR)。并且该装置包括具有至少一个模块(34i)的支撑结构(32)，该至少一个模块(34i)包括侧向左侧部分(34iL)和侧面右侧部分(34iR)，当使用该装置时，所述支撑结构(32)包括第一左侧治疗换能器或一组治疗换能器(20iL)和第一右侧治疗换能器。并维持游佐或治疗换能器组和距离和中心纵向轴线(Ai)周围(20ir)恒定的相对角位置。本发明进一步提供了一种包括上述设备的装置和方法。[选型图]图1

