

(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2018-518312

(P2018-518312A)

(43) 公表日 平成30年7月12日 (2018.7.12)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 B 1/273 (2006.01)	A 6 1 B 1/273	4 C 1 6 1
A 6 1 B 1/12 (2006.01)	A 6 1 B 1/12 5 2 1	
A 6 1 B 1/05 (2006.01)	A 6 1 B 1/05	
A 6 1 B 1/00 (2006.01)	A 6 1 B 1/00 7 1 5	
A 6 1 B 1/005 (2006.01)	A 6 1 B 1/005 5 1 2	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 22 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2017-566710 (P2017-566710)
 (86) (22) 出願日 平成28年6月24日 (2016.6.24)
 (85) 翻訳文提出日 平成30年2月20日 (2018.2.20)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2016/039352
 (87) 国際公開番号 W02016/210322
 (87) 国際公開日 平成28年12月29日 (2016.12.29)
 (31) 優先権主張番号 62/184,077
 (32) 優先日 平成27年6月24日 (2015.6.24)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 509001010
 ザ リージェンツ オブ ザ ユニヴァー
 シティ オブ コロラド, ア ボディ コ
 ーポレイト
 アメリカ合衆国 コロラド州 80203
 デンバー グラント・ストリート 18
 00, エイトス・フロア
 (74) 代理人 100108453
 弁理士 村山 靖彦
 (74) 代理人 100110364
 弁理士 実広 信哉
 (74) 代理人 100133400
 弁理士 阿部 達彦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 小児経鼻内視鏡、胃内視鏡および気道消化器内視鏡

(57) 【要約】

TNEは、E o Eおよび他の胃腸または気道消化器の病状を有する小児の治療をより安全に、より効率的に、かつより低コストにすると同時に、この病状の病態生理学および自然の経過の理解を促進する機会を提供する。小児内視鏡は、E o Eを有する小児においてTNEを容易にするように開発された。小児内視鏡（結合された胃内視鏡、気管支鏡、喉頭鏡）は、4方向チップ偏向を可能にする小児気管支鏡の頭部と、必要に応じて内視鏡可撓性を最小限にする内視鏡補剛装置と、送気/送水および画像/映像取込みを可能にするフットおよびハンド作動部と、光源と、2 mm生検チャンネルとを含む、HD TV表示を可能にする3 ~ 4 mm可撓性光ファイバ内視鏡を含む。

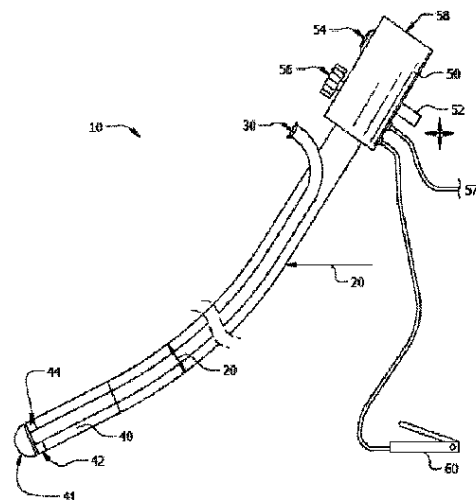


Figure 4

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

小児における食道粘膜の評価のための内視鏡であって、

第 1 端部、第 2 端部、約 1 . 0 メートル～約 1 . 1 メートルの長さ、約 3 . 0 mm～約 4 . 0 mm の外径を有し、かつ約 1 . 5 mm～約 2 . 5 mm の直径の内部チャンネル内腔を有する可撓性内視鏡シャフトであって、前記内腔が実質的に前記シャフトの前記長さにわたって延在し、前記シャフトが、前記シャフトの前記第 2 端部における洗浄および吸引を容易にするように構成されている、可撓性内視鏡シャフトと、

前記シャフトの第 1 端部に配置されたハンドルであって、前記シャフトの前記第 2 端部の配置を調整し、それにより 4 方向チップ偏向を可能にする単一または二重コントロール部を含むハンドルと、

前記内視鏡が対象の腔内に挿入されるときに前記内視鏡の遠位端における撮像を容易にする、前記シャフトの前記第 2 端部における画像センサと、

前記シャフトの前記遠位端を包囲する領域を照明する、前記シャフトの前記第 2 端部に配置された光源とを含む内視鏡。

10

【請求項 2】

前記内視鏡の吸引または洗浄を作動させるフットペダルまたはハンドコントロール部をさらに含む、請求項 1 に記載の内視鏡。

【請求項 3】

前記内視鏡の吸引または洗浄を作動させる、前記ハンドルと一体化されたコントロール部をさらに含む、請求項 1 に記載の内視鏡。

20

【請求項 4】

前記対象の前記腔内の視覚化を容易にするカメラをさらに含む、請求項 1 に記載の内視鏡。

【請求項 5】

前記画像センサが、電荷結合素子 (CCD) センサ、相補型金属酸化膜半導体 (CMOS) センサ、N 型金属酸化膜半導体 (NMOS) センサおよび高精細度ビデオチップからなる群から選択されるセンサである、請求項 1 に記載の内視鏡。

【請求項 6】

前記内視鏡シャフトの可撓性を選択的に低減させる内視鏡シャフト補剛構成要素をさらに含む、請求項 1 に記載の内視鏡。

30

【請求項 7】

前記内視鏡シャフト補剛構成要素が、気道消化器医術における前記内視鏡の使用を容易にするように適合される、請求項 6 に記載の内視鏡。

【請求項 8】

前記内腔が、前記シャフトの前記第 2 端部の最遠位端に開口部を有する、請求項 1 に記載の内視鏡。

【請求項 9】

小児における経鼻内視鏡検査のための内視鏡であって、

第 1 端部および第 2 端部を有し、かつ小児の鼻腔内に挿入されるような寸法の直径、約 0 . 8 メートル～1 . 2 メートルの長さを有し、かつ細長い外科用器具を受け入れるように構成された内部チャンネル内腔を有する可撓性内視鏡シャフトであって、前記内腔が実質的に前記シャフトの前記長さにわたって延在し、前記シャフトが、前記シャフトの前記第 2 端部における洗浄および吸引を容易にするように構成されている、可撓性内視鏡シャフトと、

40

前記シャフトの第 1 端部に配置されたハンドルであって、前記シャフトの前記第 2 端部の配置を調整し、それにより 4 方向チップ偏向を可能にする単一または二重コントロール部を含むハンドルと、

前記内視鏡が対象の鼻腔内に挿入されるときに前記内視鏡の遠位端における撮像を容易

50

にする、前記シャフトの前記第 2 端部における画像センサと、

前記シャフトの前記遠位端を包囲する領域を照明する、前記シャフトの前記第 2 端部に配置された光源と

を含む内視鏡。

【請求項 10】

前記内視鏡の吸引または洗浄を作動させるフットペダルまたはハンドコントロール部をさらに含む、請求項 9 に記載の内視鏡。

【請求項 11】

前記内視鏡の吸引または洗浄を作動させる、前記ハンドルと一体化されたコントロール部をさらに含む、請求項 9 に記載の内視鏡。

10

【請求項 12】

前記対象の前記鼻腔内の視覚化を容易にするカメラをさらに含む、請求項 9 に記載の内視鏡。

【請求項 13】

前記画像センサが、電荷結合素子 (CCD) チップ、相補型金属酸化膜半導体 (CMOS) または N 型金属酸化膜半導体 (NMOS) および高精細度ビデオチップからなる群から選択されるセンサである、請求項 9 に記載の内視鏡。

【請求項 14】

前記内視鏡の可撓性を選択的に低減させる内視鏡補剛構成要素をさらに含む、請求項 9 に記載の内視鏡。

20

【請求項 15】

前記内視鏡補剛構成要素が、気道消化器医術における前記内視鏡の使用を容易にするように適合される、請求項 14 に記載の内視鏡。

【請求項 16】

前記内腔が、前記シャフトの前記第 2 端部の最遠位端に開口部を有する、請求項 9 に記載の内視鏡。

【請求項 17】

小児における経鼻内視鏡検査のための内視鏡であって、

第 1 端部、第 2 端部、小児の鼻腔内に挿入されるような寸法のシャフト径、小児の食道粘膜への挿入を容易にするように適合されたシャフト長を有し、かつ細長い外科用器具を受け入れるように構成された内部チャンネル内腔を有する可撓性内視鏡シャフトであって、前記内腔が実質的に前記シャフトの長さにならびに延在し、前記シャフトが、前記シャフトの前記第 2 端部における洗浄および吸引を容易にするように構成されている、可撓性内視鏡シャフトと、

30

前記シャフトの第 1 端部に配置されたハンドルであって、前記シャフトの前記第 2 端部の配置を調整し、それにより 4 方向チップ偏向を可能にする単一または二重コントロール部を含むハンドルと、

前記内視鏡が対象の鼻腔内に挿入されるときに前記内視鏡の遠位端における撮像を容易にする、前記シャフトの前記第 2 端部における画像センサと、

前記シャフトの前記遠位端を包囲する領域を照明する、前記シャフトの前記第 2 端部に配置された光源と

40

を含む内視鏡。

【請求項 18】

前記内視鏡の吸引または洗浄を作動させるフットペダルまたはハンドコントロール部をさらに含む、請求項 17 に記載の内視鏡。

【請求項 19】

前記画像センサが、電荷結合素子 (CCD) チップ、相補型金属酸化膜半導体 (CMOS) または N 型金属酸化膜半導体 (NMOS) および高精細度ビデオチップからなる群から選択されるセンサである、請求項 17 に記載の内視鏡。

【請求項 20】

50

前記内視鏡の可撓性を選択的に低減させる内視鏡補剛構成要素をさらに含む、請求項 1
7に記載の内視鏡。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2015年6月24日に提出された米国仮特許出願第62/184,077
号明細書の利益を主張する。

【0002】

本発明は、小児における好酸球性食道炎、食道炎および気道消化器の病状の評価および
治療に関する。より詳細には、本発明は、小児経鼻内視鏡に関する。

10

【背景技術】

【0003】

好酸球性食道炎 (EoE) は、米国において 1 / 10,000 の推定発病率で小児およ
び成人が罹患する一般化しつつある慢性炎症性疾患である (Dellon ES, Gon
salves N, Hirano I, et al. ACG clinical gui
deline: Evidenced based approach to the d
iagnosis and management of esophageal eo
sinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). Am J Gastroenterol 2013; 108: 679 - 92;
quiz 693)。食道狭窄に進行する可能性があることと、症状が常に好酸球増多の
程度と相関するとは限らないという事実とにより、治療に続く食道粘膜治癒を確実にする
ために食道粘膜の繰り返しされる評価に注意が払われてきた。対照的に、従来の鎮静下上部
消化管内視鏡検査 (EGD) に関連するリスク、コストおよび時間的拘束は著しく、担当
者および親に対して同様に懸念を引き起こしてきた (Gleich SJ, Flick
R, Hu D, et al. Neurodevelopment of childre
n exposed to anesthesia: Design of the Ma
yo Anesthesia Safety in Kids (MASK) study.
Contemp Clin Trials 2014; 41C: 45 - 54)。これらの
ジレンマにより、胃腸科専門医は、EoEでのEGDの使用が、有効な治療、低コストの
ケア、および最適かつ安全な医療体験を提供するために、医療においてBerwickの
3つの目的の目標を満たしているか否かの熟考を迫られる (Berwick DM, No
lan TW, Whittington J. The triple aim: care
, health, and cost. Health Aff (Millwood) 200
8; 27: 759 - 69)。それは、総合的症状に関わらず各治療的变化後に生検を伴う
EGDを行うべきか、治療に対して臨床的に好反応を示していない患者に対してEGDを
控えるべきか、または患者の体調が良い場合にEGDを再度行うべきではないかというこ
とである。

20

30

【0004】

これらの問題に対処するために、食道炎を測定する代替方法が緊急に必要とされている
。生検を伴う食道鏡検査は、依然として、粘膜炎症を評価するための至適基準技法である
が、あり得る代替技法として、Cytosponge、食道ストリングテストおよび共焦
点係留式顕微内視鏡 (confocal tethered endomicroscopy) 等の他の技術が登場してきた (Furuta GT, Kagalwalla AF
, Lee JJ, et al. The oesophageal string tes
t: a novel, minimally invasive method meas
ures mucosal inflammation in eosinophili
c oesophagitis. Gut 2013; 62: 1395 - 405; Taba
tabaei N, Kang D, Wu T, et al. Tethered conf
ocal endomicroscopy capsule for diagnosi

40

50

s and monitoring of eosinophilic esophagitis. Biomed Opt Express 2013; 5: 197 - 207; Katzka DA, Geno DM, Ravi A, et al. Accuracy, safety, and tolerability of tissue collection by Cytosponge vs endoscopy for evaluation of eosinophilic esophagitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2015; 13: 77 - 83 e2)。今日まで、これらのツールは低侵襲性であるが、依然として研究の場でのみ利用可能である (Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, et al. Am J Gastroenterol 2013; 108: 679 - 92; quiz 693; Furuta GT, Kagalwalla AF, Lee JJ, et al., Gut 2013; 62: 1395 - 405)。近年の研究により、成人の食道粘膜を評価する経鼻内視鏡 / 食道鏡検査 (TNE) の開発に至った (Birkner B, Fritz N, Schatke W, et al. A prospective randomized comparison of unsedated ultrathin versus standard esophagogastroduodenoscopy in routine outpatient gastroenterology practice: does it work better through the nose? Endoscopy 2003; 35: 647 - 51; Dumortier J, Josso C, Roman S, et al. Prospective evaluation of a new ultrathin one-plane bending videoendoscope for transnasal EGD: a comparative study on performance and tolerance. Gastrointest Endosc 2007; 66: 13 - 9; Dumortier J, Ponchon T, Scoazec JY, et al. Prospective evaluation of transnasal esophagogastroduodenoscopy: feasibility and study on performance and tolerance. Gastrointest Endosc 1999; 49: 285 - 91; Hu CT. Gauge pledgetting versus endoscopic-guided aerosolized spray for nasal anesthesia before transnasal EGD: a prospective, randomized study. Gastrointest Endosc 2010; 71: 11 - 20; Mokhashi MS, Wildi SM, Glenn TF, et al. A prospective, blinded study of diagnostic esophagoscopy with a superthin, standard-alone, battery-powered esophagoscope. Am J Gastroenterol 2003; 98: 2383 - 9; Mulcahy HE, Riches A, Kiely M, et al. A prospective controlled trial of an ultrathin versus a conventional endoscope in unsedated upper gastrointestinal endoscopy. Endoscopy 2001; 33: 311 - 6; Yagi J, Adachi K, Arima N, et al. A prospective randomized comparative study on the safety and tolerability of transnasal esophagogastroduodenoscopy. Endoscopy 2005; 37: 1226 - 31)。従来のEGDと対照的に、TNEは、外来患者の診察室で行うことができ、麻酔または鎮静が不要であり、成人が忍容できる成人経鼻胃内視鏡を使用し、パレット食道の評価に適切な標本を取得することを含む利点を提供する (Shariff MK, Bird-Lieberman EL, O'

Donovan M, et al. Randomized crossover study comparing efficacy of transnasal endoscopy with that of standard endoscopy to detect Barrett's esophagus. Gastrointest Endosc 2012; 75: 954 - 61; Saeian K, Staff DM, Vasilopoulos S, et al. Unsedated transnasal endoscopy accurately detects Barrett's metaplasia and dysplasia. Gastrointest Endosc 2002; 56: 472 - 8)。しかしながら、成人の処置で使用される内視鏡は、小児の場合での使用に適していない。成人内視鏡は、大型でかさばる頭部を有し、多くの小児サイズの鼻道に適合せず、操作性の向上のための補剛能力を有しておらず、フットコントロール部を有しておらず、小児科で使用するができず、気管支鏡検査に使用することができない。したがって、必要なものは、小児において食道粘膜、胃粘膜、ならびに十二指腸粘膜、気管粘膜および気管支粘膜を評価するようにTNEを適合させるために使用することができる、デバイスおよび関連方法である。本発明は、この重要な必要を満たすツールおよび技法を提供する。

10

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0005】

長年にわたるがこれまで実現されていない必要性は、ここで、新しい有用なかつ自明ではない小児経鼻内視鏡によって満たされる。本発明は、鼻粘膜、咽頭および上部消化管の高解像度、高精細度かつ鮮明な光学系を可能にする、長さがおよそ1メートルの小型の3～4mm可撓性光ファイバ内視鏡であって、手のサイズが小さい人による使用を可能にするように4方向チップ（先端）偏向を可能にする小児気管支鏡の小型の頭部と、使用を容易にするために送気/送水を可能にするフットペダルと、明るい光源と、気道消化器医術（組み合わされたENT-喉頭鏡検査、肺（気管支鏡検査）および胃腸病学（EGD）処置）での利用を可能にする内視鏡補剛装置と、現在入手可能な内視鏡用具の利用を確実にする2mm生検チャンネルとを含む光ファイバ内視鏡を含む。

20

【0006】

小児患者では、小児耳鼻咽喉学および小児肺臓学における非鎮静下咽頭鏡検査が行われてきた（Wood RE. Evaluation of the upper airway in children. Curr Opin Pediatr 2008; 20: 266 - 71）。本発明者らは、EoEを有する小児の粘膜をモニタリングおよびサンプリングするための安全かつ有効なツールを提供するようにTNEを適合させ得ると仮定した。小児が忍容することができる一方、依然として適切な標本を取り出すのを可能にする器具を生成するために、極細径可撓性内視鏡が開発された。この内視鏡設計は、小児経鼻内視鏡検査、小児経鼻気管支鏡検査および小児喉頭鏡検査で使用することができるという点で独特である。この設計は、より細く、軽量であり、鮮明であり、フットコントロール部を有し、チップを制御するためにより小型のアクセス可能なハンドコントロール部を有し、操作がより容易であることを含む多数の態様に関して、現行の成人経鼻内視鏡と製造が異なる。この内視鏡は、気道消化器医術ならびに他の医療専門分野および外科専門分野において使用することができるように、補剛能力および細いチップも有する。本開示は、EoEを有する小児対象において食道粘膜、胃粘膜、十二指腸粘膜、気管粘膜および気管支粘膜を評価するために、これらの極細径可撓性内視鏡を用いる、生検を伴うTNEの性能について詳細に記載する。性能は、一部には、TNEに対する親および患者対象の反応の事後評価と、疾患をモニタリングするために適切である標本を取得することができる能力の評価と、有害事象のモニタリングと、処置時間および発生した料金の記録とを通して評価した。この評価により、本明細書に開示する小児経鼻内視鏡を用いる非鎮静下経鼻内視鏡検査が、鎮静下上部消化管内視鏡検査に対する優れた代替技法を提供することが示された。

30

40

50

【 0 0 0 7 】

成人における非鎮静下経鼻内視鏡検査（TNE）は、鎮静下上部消化管内視鏡検査（EGD）より安全かつ低コストである。適切なツールおよび技法により、好酸球性食道炎（EoE）または上部消化管の他の病状がある小児の食道粘膜、胃粘膜および十二指腸粘膜をモニタリングする有効なツールとして、生検を伴うTNEを適合させることができる。この技法により、劇的に安全性を向上させ、小児のケアにおけるコストを削減することができる。本開示は、小児EoEにおける生検を伴うTNEの性能の進展について詳細に記載する。

【 0 0 0 8 】

本研究において、8～17歳のEoEを有する対象およびその親を登録した。非鎮静下TNEを行った。2.8mm（1.2mmチャンネル）として気管支鏡検査のために設計された現在入手可能な小型の内視鏡、または4mm可撓性気管支鏡（2mmチャンネル）を使用し、食道生検を取得した。これらの内視鏡は、本発明者らのここで提案される小児経鼻内視鏡より短く、水路、吸引、空気、フットコントロール部、高精細度光学系または補助能力がなかった。TNEの生検分析、時間、有害事象および請求料金を評価した。TNEの直後および最短2週間後、mGHAA-9（modified Group Health Association of America）および選好質問票（preference questionnaire）をそれぞれ完了した。

【 0 0 0 9 】

22人の登録した対象のうちの21人がTNEを完了した。TNEは、著しい有害事象なしに忍容された。組織病理学的分析により、0eos/hpf（n=12）、<15eos/hpf（n=4）および>15eos/hpf（n=5）が明らかとなり、標準内視鏡鉗子によって取得されるものと比較して、いずれのTNE鉗子からの粘膜生検標本の総上皮表面積も統計的に異ならなかった。すべての親および対象の76.2%が再度TNEを受けることになった。TNEは、親の85.7%および対象の52.4%により、EGDより好ましいとされた。mGHAA-9により、高い満足度（平均43.19±2.6最大スコア-45）が明らかとなった。TNEに関連する料金は、以前のEGDより60.1%低かった。この研究の結果により、EoEを有する小児の食道粘膜をモニタリングするとき、非鎮静下TNEは、好ましく、効果的であり、かつより低コストの処置であることが示された。

【 0 0 1 0 】

第1態様では、本発明は、小児における食道粘膜の評価のための内視鏡を提供する。内視鏡は、第1端部、第2端部、約0.8メートル～約1.3メートルの長さ（好ましくは約0.9メートル～約1.2メートル、より好ましくは約1.0メートル～約1.1メートル、または約1.05メートル）、約3.0mm～約4.0mmの外径（好ましくは約3.0mm～約5.0mm、より好ましくは約3.25mm～約4.0mm、約3.5mm～約4.0mm、約3.5mm、または約4.0mm）を有し、かつ約1.5mm～約2.5mmの直径（好ましくは約1.75mm～約2.25mm、または約2.0mm）の内部チャンネル内腔を有する可撓性内視鏡シャフトを有することができる。内腔は、実質的にシャフトの長さにならって延在し、概して第2端部の最遠位部分に開口部を有し、それにより、対象組織に近接して用具を配置するために外科用器具が内腔から部分的に出るのを可能にする。シャフトは、洗浄液源および/または吸引源への接続と、液体およびその戻りのための内視鏡のシャフトを横切る通路とを含むこと等により、シャフトの第2端部における洗浄および吸引を容易にするように構成され得る。第1態様による内視鏡は、シャフトの第1端部に配置されたハンドルを有する。ハンドルは、シャフトの第2端部の配置を調整する単一または二重コントロール部を有することができる。コントロール部は、シャフトの第2端部の4方向チップ偏向を可能にする。これにより、ユーザは、遠位端または第2端部における所望の組織の視覚化およびサンプリングを容易にするようにシャフトの遠位端を向けることができる。第1態様による内視鏡は、シャフトの第2端部に画像センサを有する。画像センサは、内視鏡が対象の腔内に挿入されるときに内視鏡の遠位

10

20

30

40

50

端における組織の撮像を容易にする。第１態様による内視鏡は、シャフトの遠位端を包囲する領域を照明する、シャフトの第２端部に配置された光源を有する。

【００１１】

有利な実施形態では、第１態様による内視鏡は、内視鏡の吸引または洗浄を作動させるフットペダルまたはハンドコントロール部を有することができる。コントロール部は、内視鏡の吸引または洗浄を作動させるようにハンドルと一体型であり得る。さらなる実施形態では、第１態様による内視鏡は、対象の腔内の視覚化を容易にするカメラを有することができる。画像センサは、電荷結合素子（ＣＣＤ）センサ、相補型金属酸化膜半導体（ＣＭＯＳ）センサ、Ｎ型金属酸化膜半導体（ＮＭＯＳ）センサまたは高精細度ビデオチップであり得る。

10

【００１２】

有利な実施形態では、第１態様による内視鏡は、内視鏡シャフト補剛構成要素を有することができる。内視鏡シャフト補剛構成要素を用いて内視鏡シャフトの可撓性を選択的に低減させることができる。換言すれば、ユーザは、使用中にシャフトの剛性を選択的に変更して、処置を行うかまたはシャフトの配置を方向付けるために必要な特定の剛性を適合させることができる。内視鏡シャフト補剛構成要素は、気道消化器医術における内視鏡の使用を容易にするように適合され得る。さらに、内腔は、シャフトの第２端部の最遠位端に開口部を有することができる。これにより、シャフトの長さを通る器具の通過と、生物学的組織の洗浄および吸引と、器具がシャフトから部分的に出ることが可能になる。

20

【００１３】

第２態様では、本発明は、小児における経鼻内視鏡検査のための内視鏡を提供する。第２態様による内視鏡は、第１端部および第２端部を有する可撓性内視鏡シャフトを有し、かつ小児の鼻腔内に挿入されるような寸法の直径、約０．８メートル～１．２メートルの長さを有し、かつ細長い外科用器具を受け入れるように構成された内部チャネル内腔を有し、内腔は、実質的にシャフトの長さにならびて延在する。シャフトは、シャフトの第２端部における洗浄および吸引を容易にするように構成されている。第２態様による内視鏡は、シャフトの第１端部に配置されたハンドルを有し、ハンドルは、シャフトの第２端部の配置を調整し、それにより４方向チップ偏向を可能にする単一または二重コントロール部を含む。第２態様による内視鏡はまた、内視鏡が対象の鼻腔内に挿入されるときに内視鏡の遠位端における撮像を容易にする、シャフトの第２端部における画像センサも有する。最後に、第２態様による内視鏡は、シャフトの遠位端を包囲する領域を照明する、シャフトの第２端部に配置された光源を有する。

30

【００１４】

有利な実施形態では、第２態様による内視鏡は、内視鏡の吸引または洗浄を作動させるフットペダルまたはハンドコントロール部を有することができる。コントロール部は、内視鏡の吸引または洗浄を作動させるようにハンドルと一体型であり得る。さらなる実施形態では、第２態様による内視鏡は、対象の腔内の視覚化を容易にするカメラを有することができる。画像センサは、電荷結合素子（ＣＣＤ）センサ、相補型金属酸化膜半導体（ＣＭＯＳ）センサ、Ｎ型金属酸化膜半導体（ＮＭＯＳ）センサまたは高精細度ビデオチップであり得る。

40

【００１５】

有利な実施形態では、第２態様による内視鏡は、内視鏡シャフト補剛構成要素を有することができる。内視鏡シャフト補剛構成要素は、気道消化器医術における内視鏡の使用を容易にするように適合され得る。さらに、内腔は、シャフトの第２端部の最遠位端に開口部を有することができる。これにより、シャフトの長さを通る器具の通過と、器具がシャフトから部分的に出ることが可能になる。

【００１６】

第３態様では、本発明は、小児における経鼻内視鏡検査のための第２内視鏡を提供する。第３態様による内視鏡は、第１端部、第２端部、小児の鼻腔内に挿入されるような寸法のシャフト径、シャフトの鼻腔を通る小児の食道粘膜への挿入を容易にするように適合さ

50

れたシャフト長、および細長い外科用器具を受け入れるように構成された内部チャネル内腔を有する可撓性内視鏡シャフトを有する。内腔は、実質的にシャフトの長さにならって延在する。シャフトは、シャフトの第2端部における洗浄および吸引を容易にするようにさらに構成されている。第3態様による内視鏡は、シャフトの第1端部に配置されたハンドルを有する。ハンドルは、シャフトの第2端部の配置を調整し、それにより4方向チップ偏向を可能にする単一または二重コントロール部を有する。第3態様による内視鏡はまた、内視鏡が対象の腔内に挿入されるときに内視鏡の遠位端における撮像を容易にする、シャフトの第2端部における画像センサも有する。さらに、第3態様による内視鏡は、シャフトの遠位端を包囲する領域を照明する、シャフトの第2端部に配置された光源を有する。

10

【0017】

有利な実施形態では、第3態様による内視鏡は、内視鏡の吸引または洗浄を作動させるフットペダルまたはハンドコントロール部を有することができる。コントロール部は、内視鏡の吸引または洗浄を作動させるようにハンドルと一体型であり得る。さらなる実施形態では、第3態様による内視鏡は、対象の腔内の視覚化を容易にするカメラを有することができる。画像センサは、電荷結合素子(CCD)センサ、相補型金属酸化膜半導体(CMOS)センサ、N型金属酸化膜半導体(NMOS)センサまたは高精細度ビデオチップであり得る。

【0018】

有利な実施形態では、第3態様による内視鏡は、内視鏡シャフト補剛構成要素を有することができる。内視鏡シャフト補剛構成要素は、気道消化器医術における内視鏡の使用を容易にするように適合され得る。さらに、内腔は、シャフトの第2端部の最遠位端に開口部を有することができる。これにより、シャフトの長さを通る器具の通過と、器具がシャフトから部分的に出ることが可能になる。

20

【0019】

本発明をより詳細に理解するために、添付図面に関連して以下の詳細な説明が参照されるべきである。

【図面の簡単な説明】

【0020】

【図1】標準2.8mmEGD鉗子を用いる活動性EoEを有する生検を示す画像である。表面積は0.10mm²である。

30

【図2】TNE1.2mm鉗子を用いる活動性EoEを有する同じ患者からの生検を示す画像である。表面積は0.12mm²である。

【図3】活動性溝および好酸性滲出物(白斑)を含む対象から撮影された画像である。

【図4】本発明の態様による小児経鼻内視鏡を示す図である。

【図5】本発明の態様による小児経鼻内視鏡生検鉗子を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0021】

EoEの出現により、食道炎の発症機序を判断することと、粘膜治癒に対して評価するための食道粘膜のサンプリングとに対して新たに関心がもたれるようになった。診断基準、治療、およびEoE患者に対して著しく影響を与える可能性がある発症機序に関する新規の遺伝子の確立が急速に進歩したにも関わらず、EoEの自然な経過を文書化するために入手可能なデータは限られている。このように理解が不足していることにより、治療に続いて好酸球増多が消散したか否かを確かめるために、現在、食道粘膜の複数回の高コストのかつよりリスクの高い鎮静下評価の臨床診療が行われることになった。好酸球増多が消散すると、EoE関連の合併症に対する可能性が減少しているという述語判断がなされる。好酸球増多が持続している場合、総合的症状に関わらず炎症を消散させる努力がなされ、それは、その後、生活の質および治療費に影響を与える。これに関して、新規なデバイスおよびサンプリング方法が緊急に必要とされる。これに対処しかつEoEの評価において新たなツールを提供するために、本発明者らは、TNEが、忍容性がよくかつ適切な

40

50

方法で食道粘膜をサンプリングすることができるか否かを判断しようと努めてきた。E o Eにおける食道粘膜評価のより効率的な方法が緊急に必要であることを考慮して、本発明者らは、小児集団において生検を伴うTNEを行うように、多領域チーム(multidisciplinary team)内でこの研究を行った。本発明者らは、麻酔の回復リスクを最小限にし、E o E病因の理解を促進し、最終的に新しい治療標的を同定することが緊急に必要であるため、この集団を選択する。

【0022】

非鎮静下TNEは、複数の小児および成人下位専門分野において確立された技法であるが、小児胃腸科専門医によって使用されてこなかった(Birkner B, Fritz N, Schatke W, et al. Endoscopy 2003; 35: 647 - 51; Dumortier J, Josso C, Roman S, et al. Gastrointest Endosc 2007; 66: 13 - 9; Dumortier J, Ponchon T, Scoazec JY, et al. Gastrointest Endosc 1999; 49: 285 - 91; Hu CT. Gastrointest Endosc 2010; 71: 11 - 20; Mokhashi MS, Wildi SM, Glenn TF, et al. Am J Gastroenterol 2003; 98: 2383 - 9; Mulcahy HE, Riches A, Kiely M, et al. Endoscopy 2001; 33: 311 - 6; Yagi J, Adachi K, Arima N, et al. Endoscopy 2005; 37: 1226 - 31)。複数の研究がTNE使用の利点、限界および課題について記載しており、2010年、米国消化器内視鏡学会(American Society of Gastrointestinal Endoscopy)は、成人におけるTNEの使用に対するガイドラインを策定した(Committee AT, Rodriguez SA, Banerjee S, et al. Ultrathin endoscopes. Gastrointest Endosc 2010; 71: 893 - 8; Faulx AL, Catanzaro A, Zyzanski S, et al. Patient tolerance and acceptance of unsedated ultrathin esophagoscopy. Gastrointest Endosc 2002; 55: 620 - 3; Faulx AL, Vela S, Das A, et al. The changing landscape of practice patterns regarding unsedated endoscopy and propofol use: a national Web survey. Gastrointest Endosc 2005; 62: 9 - 15; Tatsumi Y, Harada A, Matsumoto T, et al. Current status and evaluation of transnasal esophagogastrroduodenoscopy. Dig Endosc 2009; 21: 141 - 6)。このガイドラインはコスト抑制に対する注目を高め、最近の食道疾患に対する関心の上昇により、この技法に対して新たに関心もたれてきた(Faulx AL, Catanzaro A, Zyzanski S, et al. Gastrointest Endosc 2002; 55: 620 - 3; Chak A, Alashkar BM, Isenberg GA, et al. Comparative acceptability of transnasal esophagoscopy and esophageal capsule esophagoscopy: a randomized, controlled trial in veterans. Gastrointest Endosc 2014; 80: 774 - 82; Lin LF, Shen HC. Unsedated transnasal percutaneous endoscopic gastrostomy carried out by a single physician. Dig Endosc 2013; 25: 130 - 5; Cho S, Arya N, Swan K, et al. Unsedated transnasal endoscopy: a Canadian experience in d

aily practice. Can J Gastroenterol 2008; 22: 243 - 6)。最新の研究は、バレット食道の成人におけるTNEの有用性についても論証した(Tatsumi Y, Harada A, Matsumoto T, et al. Current status and evaluation of transnasal esophagogastroduodenoscopy. Dig Endosc 2009; 21: 141 - 6; Chak A, Alashkar BM, Isenberg GA, et al. Comparative acceptability of transnasal esophagoscopy and esophageal capsule esophagoscopy: a randomized, controlled trial in veterans. Gastrointest Endosc 2014; 80: 774 - 82; Bush CM, Postma GN. Transnasal esophagoscopy. Otolaryngol Clin North Am 2013; 46: 41 - 52)。今日まで、1つの研究のみが小児における非鎮静下経口内視鏡を評価し、それが腹痛、消化不良および嚥下困難の評価に対して21人の小児を評価する際の時間および安全性を改善したと結論付けた(Bishop PR, Nowicki MJ, May WL, et al. Unsedated upper endoscopy in children. Gastrointest Endosc 2002; 55: 624 - 30)。

【0023】

E o Eの罹患率の急速な上昇、その病態生理学に関する知識が限られていること、および食道粘膜を評価することが新たに臨床的に必要となっていることにより、本発明者らは、小児E o EにおけるTNEが実現可能かつ効果的なツールであるか否かを判断しようとした。本発明者らの研究の結果により、鎮静下EGDを受けた患者および親はTNEをよく忍容し、患者および患者の親がEGDと比較してTNEを好むことが明らかとなった。副作用プロファイルが限られており、深刻な有害事象が完全になく、小児対象の52.4%(4人の対象がEGDもTNEも好まなかった)および親の85.7%(1人の親がTNEもEGDも好まなかった)が鎮静下EGDより非鎮静下TNEを好んだという所見の一因であった可能性がある。親は、小児における処置に関する判断を行うことが多く、小児の大部分がその処置を好むという点で、これらの割合は、EGDに対する非常に成功した代替技法であることを示す。患者に対するこの選好の即座の利益としては、麻酔をなくすことによる患者の満足度の上昇と安全性の上昇とが挙げられる。

【0024】

多くの点で、本発明者らの結果は成人調査において報告された結果と極めて類似している。たとえば、Choraによる大規模なカナダでの調査は、ルーチンTNEに対して平均年齢57歳の231人の患者を評価し、その調査により、TNEは忍容性がよく、安全でありかつ実現可能であることも分かった(Cho S, Arya N, Swan K, et al. Unsedated transnasal endoscopy: a Canadian experience in daily practice. Can J Gastroenterol 2008; 22: 243 - 6)。しかしながら、この調査は、患者が主に成人であり、使用した内視鏡が大型であり(5.3mm)、十二指腸挿管が行われたという点で異なっていた。本発明者らの調査は、2つのより小型の内視鏡の使用と、より小型の生検鉗子の使用と、小児におけるTNE性能とを評価した。本発明者らの所見と同様の成人の調査との相違のいくつかの範囲には、(1)本発明者らの調査では親および小児対象の両方が本技法を事後評価し、(2)E o Eにおける食道粘膜を評価するためのより小型の鉗子の妥当性が評価され、(3)以前に複数回EGDを受けた対象によって好ましいとされる、観念的ではなく実際のタイプの将来の内視鏡検査が検査されたことが挙げられる。これらの発見は、この研究の結果と、成人および小児の内視鏡検査の実施に対するその潜在的な応用とを補う。

【0025】

本発明者らは、特に、いくつかの理由で本発明者らの発見によって後押しされる。第1

10

20

30

40

50

に、患者および親間でこの処置に対して大きい関心があった。本発明者らは、ここで報告した21人の対象を登録するために、22人の対象を検査するのみでよかった。これは、EoE患者集団が、即座に代替方法を探し求めている非常に積極的に関心のある、経験のあるかつ熟練した集団を表すという事実によって説明される可能性がある。本発明者らは、これが技術的に実現可能な処置であることを強く確信しており、気道消化管疾患およびEoEを有する小児の治療を専門とする多領域小児チームによって容易にされたその全体的で迅速な成功によってさらに後押しされる。本発明者らの調査は、EoEの自然な経過に対する新規な洞察を提供し、EoEを有する小児の生活をより安全に、費用効率よくかつ有効に著しく改善するこの手法を検証するために、より大規模な研究に対する強力な支持を提供する。

10

【0026】

第2に、本発明者らの調査により、TNEを繰り返すことに対する高度な満足および熱意が分かった。患者および親の圧倒的多数が満足し、標準EGDと比較して非鎮静下TNEを好んだ。定性調査における対象反応は、麻酔がないこと、処置中の親の立会い、処置の時間が限られていること、および迅速な回復を含む重大な要素を明らかにした。後続する治療または評価を必要とする1つまたは複数の著しい有害事象がないという事実によって証明されるように、TNEは安全であった。対象および親は、TNEによるその生活の質の向上を認識し、それは、TNEにより、対象および親が直後に学校および仕事に戻り食事をすることが可能になったためである。実際に、いくつかの家族は、TNE後に患者が学校またはスポーツ活動に戻ったことを示した。CHCOにおける標準EGDに対する時間は、TNEに対する60分～90分（TNEのみでなく、研究プロトコル文書化も含む時間）と比較して3時間である。EGDに対するこの3時間処置センター時間には、通常、チェックイン、看護、胃腸病学および麻酔による術前評価、処置自体、回復ならびに退院指導が含まれる。病院におけるTNEに対する60分～90分の時間には、リサーチ文書化、処置前文書化、所持自体および退院指導が含まれていた。上述した時間の削減および満足度の上昇におけるこれらの改善の大部分は、TNEに対して麻酔または鎮静をなくすという効果に関する。この実施は患者および親の満足度を上昇させるようであるだけでなく、有害な薬物反応、吸込み、および成長中の小児の脳に対するあり得る影響のリスクを低減させるという著しい可能性もある（Gleich SJ, Flick R, Hudd, et al. Contemp Clin Trials 2014; 41C: 45 - 54）。これは、小児麻酔科医の間で新たな関心事である。鎮静または全身麻酔なしでの小児対象は、軽い咽頭痛および吐き気を示したが、これは非常にわずかであったため、大部分がその最初の調査処置後に自らのEoE評価に対して経過観察TNEを選択した。これは、想定問答を超えるものとして確認されており、調査が終了した後に本発明者らの対象の何人かは経過観察TNEを要求した。

20

30

【0027】

本発明者らの調査の第3のプラスの成果は、粘膜標本の完全性に関する。粘膜食道標本を評価する際の技法の有効性に関して、本発明者らは、好酸球数の評価に必要な上皮表面積が、TNEの2mmまたは1.2mm生検鉗子のいずれと比較しても標準EGD2.8mm生検鉗子と著しく異ならないことを発見した。この発見により、TNEの時点で取得された標本が、至適基準EGD生検鉗子で得られるものと比較して同じ表面積を有するという高度な確信が与えられる。2mm鉗子は、粘膜固有層を取得することでもできた。

40

【0028】

この調査に対する関心の最終範囲は、コストの削減および効率の上昇であった。TNEの金銭上の利益には、標準鎮静下小児EGDと比較した場合に、TNEは、かかった料金がより少なく、仕事および学校から離れる必要な時間がより短いという事実が含まれる。この研究計画は、料金の60.1%という著しい低下を論証した。このコストの削減の大部分は、TNE中に麻酔がない/麻酔科医がいないことに関する。これの重要性を控えめに述べることはできない。たとえば、本発明者らの機関が、EoEに対して年間100の鎮静下EGDを、全身麻酔が提供される内視鏡検査の受診毎に9,390ドルの仮想平均

50

非保険査定料金で行った場合、これは、E o E に対して年間 9 3 9 , 0 0 0 ドルの総額になる。これは、すべての施設使用料、医師、病理および麻酔の費用を含む。E o E に対してこれらの 1 0 0 の E G D が非鎮静下 T N E に変更された場合、これは、年間 5 6 4 , 0 0 0 ドルの医療制度料金の節約になる可能性がある。しかしながら、これらはあり得る料金であり、それぞれの保険料ではない。

【 0 0 2 9 】

将来の評価において、いくつかの範囲が対処される。第 1 に、実際的な理由で、本発明者らは、T N E に対して 2 つの異なるサイズの内視鏡を使用する必要があった。将来の研究では、患者の快適さおよび生検サイズに対してこれが標準化されるであろう。第 2 に、1 . 2 mm 鉗子は粘膜固有層を取得することができなかったが、この調査における 2 mm 鉗子は、粘膜固有層を取得することができた。組織のこの部分は、線維症を分類するために使用されてきたが、この測定基準は、標準化されておらず、かつ臨床的評価に対する至適基準とはならなかった。本発明者らの調査は、小児における実現可能性を論証するが、安全性および他の測定基準に対して著しい能力を達成するために、はるかに大きいコーホートを評価する必要がある。本発明者ら自身の機関の品質および安全性データに基づく能力分析は、単一の著しい有害事象を見つけるために 1 0 , 0 0 0 を超える内視鏡検査が必要である。これは、さらなるデータベースの発展により軽減することができ、なぜなら、この技法は、本発明者らの機関でまたは小児におけるその使用を評価する国家プログラムで一層使用されるためである。最後に、本発明者らは、本発明者らの小児肺疾患および耳鼻咽喉学の同僚と多領域共同でこの調査を行った。これは、調査設計に対して、小児における T N E 展開中の患者の快適さと、胃腸科専門医、耳鼻咽喉科医および呼吸器専門医による同様の気道消化器および好酸球疾患に対する強い関心と、異なる単一の専門医院で診察を受ける際の E o E を診断し管理することに対してより実際的な多領域手法に対する必要とを最大限にするように行われた。調査開始以来、胃腸科専門医、耳鼻咽喉科医および呼吸器専門医は、コストおよび効率、診断、ならびに E o E の管理に対する照会をさらに改善する、生検を伴う単一医師による T N E で経験を積んだ。

【 0 0 3 0 】

結論として、小児 E o E の評価に対して小児胃腸病学における T N E の実施は、安全であり、患者および親にとって同様に好まれ、コストを劇的に削減する可能性がある。したがって、T N E は、B e r w i c k の 3 つの目的の記載、すなわち、改善された治療体験の遂行、全住民の健康を向上させるべきであること、1 人当たりの医療のコストを削減するべきであることにより、小児 E o E 管理において非常に有効な実施として評価されると思われる (B e r w i c k D M , N o l a n T W , W h i t t i n g t o n J . H e a l t h A f f (M i l l w o o d) 2 0 0 8 ; 2 7 : 7 5 9 - 6 9) 。これは、T N E の使用が、小児 E o E の経過観察評価に対して標準鎮静下 E G D または食道鏡検査に対する代替技法として高評価にみなされるべきであることを示唆する。本技法は、高度化および改善され続け、治療に対する反応をモニタリングし、経過観察評価を取得し、E o E におけるリサーチを行うためにそれを用いるより多くの機会を提供する。

【 0 0 3 1 】

図 4 を参照すると、小児経鼻内視鏡 1 0 が小児において T N E を行うために開発された。小児経鼻内視鏡 1 0 は、約 1 . 0 5 メートルの長さおよび約 3 . 5 mm の幅を有する、滑らかなコーティングが施された医療グレードの滑り易い (疎水性等の) 材料から構成された可撓性内視鏡シャフト 2 0 を含む。可撓性内視鏡シャフト 2 0 は、内視鏡シャフトの長さにわたって伸びる生検チャンネル 3 0 を有し、チャンネルの内腔内に小児経鼻内視鏡生検鉗子 7 0 (図 3 参照) を摺動式に受け入れるか、または吸引もしくは洗浄を可能にするように適合される。3 0。可撓性内視鏡シャフト 2 0 の遠位端 4 0 は、丸く平坦であり得るか、またはエンドユーザが希望する場合、任意選択的な取外し可能な軟質シリコンチップ 4 1 で終端するように設計され得る。可撓性内視鏡シャフト 2 0 の遠位端 4 0 はまた、チップにおいて光を提供する高ルーメン L E D 4 2 と、可撓性内視鏡シャフト 2 0 の遠位端 4 0 の領域で画像または映像を取り込む高解像度映像取込みデバイスとを含む。可撓性

内視鏡シャフト20の近位端50は、内視鏡のチップの変位を制御する単一の4方向チップ偏向制御レバー52と、内視鏡の写真または映像機能を作動させるボタン54と、空気および/または水の吸引を動作させるハンドコントロール部56と、コンピュータモニタ等の撮像システムへのライン出力端子57と、気道消化器医術での使用を可能にする任意選択的な内視鏡補助デバイス58とを含む。水流および空気吸引を作動させかつ制御するために、内視鏡にフットペダル60を結合することも可能である。

【0032】

上述したように、可撓性内視鏡シャフト20は、内視鏡の長さにならって伸びる生検チャンネル30を有し、チャンネル30の内腔内に小児経鼻内視鏡生検鉗子70(図5)を摺動式に受け入れるように適合される。図5を参照すると、例示的な小児経鼻内視鏡生検鉗子70が示されている。小児経鼻内視鏡生検鉗子70は、生検チャンネル30の長さよりわずかに長い約1.2メートルの長さ、約2mmの幅と、遠位端71および近位端72を形成する両端部とを有する。遠位端71は、約2.8mmから完全に開いたときの5mmまでの開口部を備えたカップ状の尖頭チップを含む。近位端72は、鉗子70の遠位端71におけるチップを開閉させるアクチュエータを含む。後述する実施例1および実施例2は、小児経鼻内視鏡を用いて小児における食道粘膜を評価するための経鼻内視鏡検査/食道鏡検査(TNE)の発展形態を詳細に記載する。

【実施例】

【0033】

実施例1 - 材料および方法

コロラド小児病院(Children's Hospital Colorado)(CHCO)において、外来診察室からEOEと明確に診断されかつ少なくとも1回麻酔下で先行するEGDを受けた、2014年3月~2015年1月で年齢が8歳~17歳の対象を採用した。予定された臨床的に指示された再診予約時、対象のプライマリGI担当者が、治療に対するその臨床反応を評価するために経過観察食道鏡検査が必要であると感じた場合、対象にアプローチした。対象に対して、鎮静下EGDの代わりに映画による気晴らしを伴う非鎮静下TNEが行われることに興味があるか否かを質問した。興味があった場合、インフォームドコンセントを取得し、人口統計データを収集した。

【0034】

対象に対して、TNE前の2時間は飲食しないように指示した。標準診療室において、対象に対し、外来患者喉頭鏡処置用に設計された椅子に座るように求めた。局所麻酔を達成するために、鼻孔に4%エーロゾル化リドカインの2~6回の噴霧を適用した。対象の選択する没入型映画またはテレビ番組の鑑賞を容易にする顔面サイズに応じて、HMZ-T3W 3Dムービーゴーグル(Sony Corporation, Tokyo, Japan)またはCinemizer Goggle(Carl Zeiss AG, Oberkochen, Germany)のいずれかを用いて、対象の気晴らしを達成した。調査中、親は室内に残った。調査設計の目的および患者の快適さのために、2人の指定された呼吸器専門医(ED、RD)のうちの1人または1人の耳鼻咽喉科医(JP)が、近位食道内において内視鏡で終端するOlympus BFXP160F2.8mm気管支鏡(1.2mm生検チャンネル)を11/21人の対象に用い、4mmBPMP160F(2mm生検チャンネル)を10/21人の対象に用いて、経鼻喉頭鏡検査を行った。胃腸科専門医(JF)が食道鏡検査および生検収集(近位食道から3つ、遠位食道から3つ)を行った。内視鏡を引き抜く前に生検試料の妥当性の視覚的確認を行った。有害事象、対象の症状、最大15分間の5分間隔でのTNEの時間を収集した。処置後、家族に対し、mGHAA-9(modified Group Health Association of America)内視鏡満足質問票に回答するように依頼し、帰宅させた。

【0035】

処置の晩および>72時間後に対象に電話をして、任意の有害事象に対して評価した。TNEの最短2週間後、ただし10週を超えずに、対象および親に対して、そのTNEの体験に関する電子定性調査に回答するように依頼した。

【0036】

1人の小児病理医(KC)が生検試料を評価して、標本のサイズ、および好酸球数値を含む炎症所見を評価した。適切な高倍率視野(hpf)分析を確実にするために、グラフィカルソフトウェアおよび分析(cellSens Standard, 2013, Olympus America, USA)を用いて、好酸球を計数するために用いる総上皮表面積を分析した。これは、TNE中に収集された1.2mmまたは2mm生検鉗子試料に対して、標準2.8mm生検鉗子を用いる対象の入手可能な以前の食道生検を比較することにより達成した。

【0037】

TNEと対象の以前の単発的な鎮静下EGDとからの料金を収集し、2つの処置のコストを比較した。pHプローブ、pHインピーダンスプローブ、結腸鏡検査、または対象の以前の内視鏡検査における軟性S状結腸鏡検査等、長期の鎮静を有する可能性がある組み合わせられた処置を受けた対象は、この計算から排除した(n=12)。University of Colorado Institutional Review Board(COMIRB-13-2721)は、すべての調査手順を承認した。

10

【0038】

Red-Cap Secure Database内にデータを記録した。それは、平均(average)、平均(mean)および標準偏差(SD)で示されるように定性的基準として報告される。スチューデントの対応のあるノンパラメトリックt-検定を用いて、適切な試料サイズを確実にするための表面積分析を行った。対応のないt-検定を用いて料金分析を行った。

20

【0039】

実施例2 - 小児経鼻内視鏡の評価

内視鏡検査を受けるように紹介された22人の対象のうちの22人と連絡をとり、21人の対象(95.5%)がこの調査に登録した。1人の女性の対象は、「感覚上の問題」のために参加を選択しなかった。これらの21人の対象の臨床的特徴を表1に示す。平均年齢は13.04歳(±2.7歳SD、8歳~17歳の範囲)であった。対象番号1および13~21は、4mm内視鏡を用いるTNEを受け、8歳~16歳の範囲の年齢であった。対象番号2~12は、2.8mm内視鏡を用いるTNEを受け、10歳~17歳の範囲の年齢であった。対象コホートに対して以前に行われた内視鏡検査の平均回数は2.19(SD±1.12)であった。すべての対象が著しい有害事象なしにTNEを忍容した。内視鏡医(JF、ED、JP、RD)がTNEの経験を積むに従って、TNE処置の時間は短縮された(表2)。最も若い小児は8歳であり、4mm内視鏡を問題なく忍容することができた。TNEに関連する症状としては、吐き気および咽頭痛が含まれた(表3)。いかなる有害事象も、いかなる救急診療部評価または意図されない評価もしくは治療と関連しなかった。1人の対象は、処置前にパニック発作があったが、依然としていかなる追加の投薬もなしにTNEを完了することができた。その対象は不安障害の既往歴があった。

30

【0040】

処置後評価により、直後および後の調査においてTNEによる高度の満足および快適さが明らかとなった。mGHAA-9満足度調査票平均スコアは、43.19±2.6n=21、最大45であった。対象の高い割合、すなわち、小児対象(81%)および親(90.5%)がTNEの満足を報告した。これは、TNE調査時に質問したときの、その以前の鎮静下EGDで満足した親/子対象の合計である81%に匹敵する。対象は、定性尺度(instrument)においてTNEよりEGDに対してより大きい関心を表した(それぞれ61.9%対28.6%)。小児の大部分(76.2%)がTNEを繰り返すことになり、親対象の100%が自らの子に処置を再度受けさせるのをいとわなかった。小児対象の半分以上を越える52.4%がTNEを好み、4人の対象がTNEおよび鎮静下EGDのいずれも好まず、親対象の85.7%が自らの子に対してTNEを好んだ(表4)。親がTNEを好ましいとする理由には、麻酔がない(61.9%)、処置および回復が

40

50

早い（５２．３％）、処置中の親の立会い（２８．５％）、およびコストが低い（１９％）ことが挙げられた。

【００４１】

視覚的なＴＮＥ所見により、１１人の対象が正常の食道鏡検査結果であり、９人に溝があり、１人に溝および白斑があることが明らかとなった。視覚的所見は、対象の８５．７％における適切な組織学的所見に相関した。視覚的所見および組織学的所見が相関しなかった対象では、視覚的溝のある２人の対象は正常な生検を有し、正常に見える粘膜を有する１人は、＜１５好酸球／ｈｐｆの好酸球増多の組織学的エビデンスを示した（画像１、表５）。

【００４２】

生検試料は、１２の正常生検、１５好酸球／ｈｐｆ未満の４つの生検、および１５好酸球／ｈｐｆを超える５つの生検を明らかにした（表５、画像１）。ＴＮＥ生検の総上皮表面積を一致した対象の以前のＥＧＤの生検表面積と比較すると、著しい差は識別されなかった（表５）。外部の機関で最初に評価された１人の対象は、分析に利用可能な以前の生検を有していなかった。標準内視鏡鉗子で取得されたものと比較したＴＮＥ鉗子からの粘膜生検標本の総上皮表面積は、統計的に異なっていなかった（ $0.33\text{ mm}^2 \pm 0.09$ 対 $0.38\text{ mm}^2 \pm 0.14\text{ mm}$ 、 $p = 0.308$ 、 $n = 11$ 、ＴＮＥ１．２ｍｍ鉗子対ＥＧＤ２．８ｍｍ鉗子±ＳＤ $0.50\text{ mm}^2 \pm 0.15$ 対 $0.52\text{ mm}^2 \pm 0.19$ 、 $p = 0.496$ 、 $n = 9$ 、ＴＮＥ２ｍｍ鉗子対ＥＧＤ２．８ｍｍ鉗子±ＳＤ）。２つの２．８ｍｍ対照群間の表面積の差があるように見える（ 0.38 mm^2 および 0.52 mm^2 ）が、サブ分析により、対応のないノンパラメトリックｔ-検定を用いて著しい差がないことが明らかとなった（ $p > 0.05$ ）。

【００４３】

ＴＮＥを受けた２１人の対象のうちの１１人は、比較できかつ分析に対して利用可能な料金データを有していた。ＴＮＥに対する料金は、麻酔、病理、施設使用料および医師の診察料を含む、生検を伴う鎮静下ＥＧＤより６０．１％少ないことが計算された。

【００４４】

本明細書で引用したすべての参考文献は、本明細書と矛盾しない程度まで参照により全体として本明細書に組み込まれる。

【００４５】

上述した利点および上述した記載から明らかとなった利点は、効率的に達成されることが分かり、本発明の範囲から逸脱することなく上記構造に対していくつかの変更形態がなされ得るため、上述した記載に含まれるかまたは添付図面に示されるすべての事項は、限定する意味ではなく例示するものとして解釈されるものとすることが意図されている。

【００４６】

以下の特許請求の範囲は、本明細書に記載した本発明の包括的な特徴および具体的な特徴のすべて、ならびに本発明の範囲の、文言上その範囲にあると言われ得るすべての記載を包含するように意図されていることも理解されるべきである。以上に本発明が記載された。

【００４７】

【表 1】

表 1-人工統計学

性別(n)	民族	年齢 (歳)	以前の内視鏡の平均回数 (n)
男性 = 13	白色人種 = 19 (1 人 登録せず)	13.04 (SD +/-2.7)	2.26 (SD +/-1.15)
女性= 9 (1 人 登録せず)	ネイティブアメリカン = 1		
	ヒスパニック = 2		

10

【 0 0 4 8 】

【表 2】

表 2-TNE の時間

性別 (n)	民族	年齢 (歳)	以前の内視鏡の平均回数 (n)
男性 = 13	白色人種 = 19 (1 人 登録せず)	13.04 (SD +/-2.7)	2.26 (SD +/-1.15)
女性 = 9 (1 人 登録せず)	ネイティブアメリカン = 1		
	ヒスパニック = 2		

20

【 0 0 4 9 】

【表 3】

表 3-有害事象

自己報告症状	症状を報告した対象者の総数
悪心	4
息詰まり/吐き気	12
咽頭痛	10
嘔吐	2
胸痛	2
腹痛	1
その他	4 (2 人は鼻の不快感を報告; 2 人はわずかな咽頭痛を報告)
重篤な症状なし	7

40

50

【 0 0 5 0 】

【 表 4 】

表 4-処置に対する満足

尺度/質問	尺度スコア
mGHAA-9 スコア (最大 45 ポイント)	43.19 (SD +/- 2.6)
定性的満足度尺度	合計 21 の総対象者 (n)
小児:TNE の満足度	17 (81%)
親:TNE の満足度	19 (90.5%)
鎮静 EGD に満足した親/小児	17 (81%)
鎮静 EGD に関心がある親/小児	13 (61.9%)
小児:TNE を繰り返すのをいとわない	16 (76.2%)
親:TNE を繰り返すのをいとわない	21 (100%)
小児:TNE を繰り返す方を好む	11 (52.4%) – 4 EGD も TNE も好まず
親:TNE を繰り返す方を好む	18 (85.7%) – 1 EGD も TNE も好まず
親:TNE の定性的利点	13/21 – 麻酔なし 11/21 – 処置および回復が早い 6/21 – 処置室での親の立ち会い 4/21 – コストが低い

10

20

30

【 0 0 5 1 】

【表 5】

表 5-TNE 所見

TNE 所見		総試料 (n)	
視覚的に正常		11	
わずかな溝		2	
溝		8 (1 白斑あり)	
正常生検異常		12	
好酸球 > 15 hpf		5	
好酸球 > 15 hpf		4	
生検鉗子	サンプルサイズ	平均上皮表面積 (mm ²)	P-値
EGD 2.8 mm* 生検鉗子	n = 11	0.38 (SD 0.14)	P = 0.308
TNE 1.2 mm 生検鉗子		0.33 (SD 0.09)	
EGD 2.8 mm* 生検鉗子	n = 9	0.52 (SD 0.19)	P = 0.496
TNE 2.0 mm 生検鉗子		0.50 (SD 0.15)	

【符号の説明】

【0052】

- 1 0 小児経鼻内視鏡
- 2 0 可撓性内視鏡シャフト
- 3 0 生検チャンネル (チャンネル)
- 4 0 遠位端
- 4 1 軟質シリコンチップ
- 5 0 近位端
- 5 2 4 方向チップ偏向制御レバー
- 5 4 ボタン
- 5 6 ハンドコントロール部
- 5 7 ライン出力端子
- 5 8 内視鏡補助デバイス
- 6 0 フットペダル
- 7 0 小児経鼻内視鏡生検鉗子 (鉗子)
- 7 1 遠位端
- 7 2 近位端

【図 1】

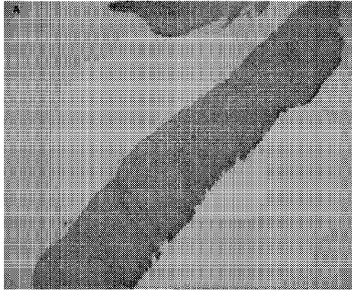


Figure 1

【図 2】

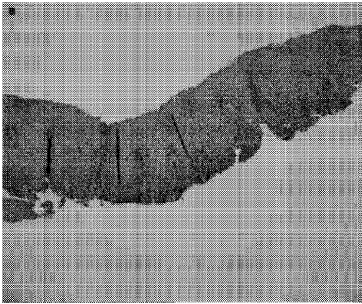


Figure 2

【図 3】

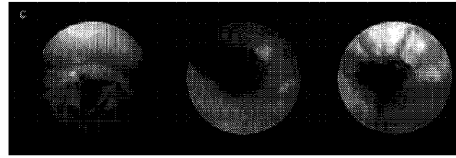


Figure 3

【図 4】

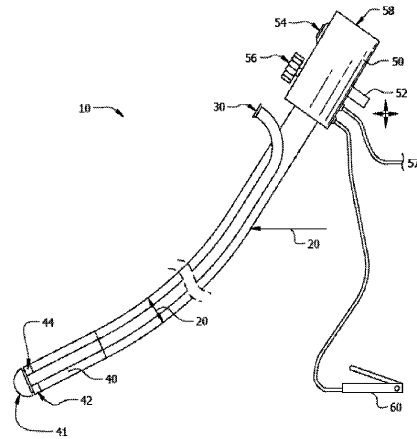


Figure 4

【図 5】

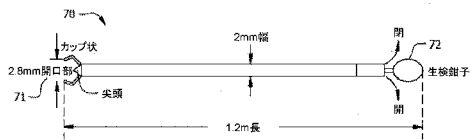


図 5

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US16/39352

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61B1/05, 1/06, 1/267, 17/24 (2016.01) CPC - A61B1/233, 17/24; A61M25/0023 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) IPC(8) Classifications: A61B1/018, 1/04, A61B1/05, 1/06, 1/267, 17/24 (2016.01) CPC Classifications: A61B1/06, 1/012, 1/233, 17/24; A61M25/0023 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) PatSeer (US, EP, WO, JP, DE, GB, CN, FR, KR, ES, AU, IN, CA, Other Countries (INPADOC), RU, AT, CH, TH, BR, PH); EBSCO; Google/Google Scholar; Pubmed/Medline: transnasal endoscope, gastroscope, aerodigestive, pediatric, baby, infant, child, shaft, deflect, four way tip, image, light, sensor, suction, irrigation, esophageal mucosa, sinuses, length, meter, feet, long.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2013/101912 A1 (COOK MEDICAL TECHNOLOGIES LLC) July 04, 2013; figure 2b; paragraphs [0053]-[0056], [0077], [0087]	1-20
Y	US 5624379 A (GANZ, RA et al.) April 29, 1997; figures 1-2; column 4, lines 25-30; column 5, lines 1-20	1-20
Y	US 2014/0296633 A1 (THE TRUSTEES OF COLUMBIA UNIVERSITY IN THE CITY OF NEW YORK) October 02, 2014; figure 3; paragraphs [0046]-[0048]	2-3, 10-11, 18
Y	US 2010/0137688 A1 (COUVILLON, JR, LA) June 03; 2010; paragraphs [0008], [0044], [0046]	7, 15
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ 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 23 August 2016 (23.08.2016)		Date of mailing of the international search report 14 SEP 2016
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Shane Thomas PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 B	1/06	(2006.01)	A 6 1 B	1/06	5 3 1
A 6 1 B	1/015	(2006.01)	A 6 1 B	1/015	5 1 1

(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

(72) 発明者 ジョエル・フリードランダー
 アメリカ合衆国・コロラド・80111・エングルウッド・サウス・エンポーリア・サークル・6062

(72) 発明者 ジェレミー・プラーガー
 アメリカ合衆国・コロラド・80111・エングルウッド・イースト・クレストライン・プレイス・10886

(72) 発明者 エミリー・デブール
 アメリカ合衆国・コロラド・80209・デンヴァー・サウス・オグデン・ストリート・116

(72) 発明者 ロビン・デターディング
 アメリカ合衆国・コロラド・80303・ボールダー・ブロックウェイ・ドライヴ・7471

F ターム(参考) 4C161 AA02 BB02 CC06 DD04 FF12 FF35 FF42 FF43 HH04 HH05
 HH08 LL02 NN01 QQ06

专利名称(译)	小儿鼻内窥镜，胃镜和气道消化器官内窥镜		
公开(公告)号	JP2018518312A	公开(公告)日	2018-07-12
申请号	JP2017566710	申请日	2016-06-24
[标]申请(专利权)人(译)	科罗拉多州立大学董事会		
申请(专利权)人(译)	盐湖城科罗拉多州的摄政，法人团体		
[标]发明人	ジョエルフリードランダー ジェレミープラーガー エミリーデブール ロビンデターディング		
发明人	ジョエル・フリードランダー ジェレミー・プラーガー エミリー・デブール ロビン・デターディング		
IPC分类号	A61B1/273 A61B1/12 A61B1/05 A61B1/00 A61B1/005 A61B1/06 A61B1/015		
CPC分类号	A61B1/2733 A61B1/0052 A61B1/015 A61B1/018 A61B1/05 A61B1/051 A61B1/06 A61B1/0661 A61B1/07 A61B1/12 A61B1/233 A61B1/267 A61B1/2676 A61B10/04 A61B2503/06		
FI分类号	A61B1/273 A61B1/12.521 A61B1/05 A61B1/00.715 A61B1/005.512 A61B1/06.531 A61B1/015.511		
F-TERM分类号	4C161/AA02 4C161/BB02 4C161/CC06 4C161/DD04 4C161/FF12 4C161/FF35 4C161/FF42 4C161/FF43 4C161/HH04 4C161/HH05 4C161/HH08 4C161/LL02 4C161/NN01 4C161/QQ06		
代理人(译)	村山彦 安倍晋三龙彦		
优先权	62/184077 2015-06-24 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

TNE使患有EoE和其他胃肠道或呼吸道消化道疾病的儿童的治疗更安全，更有效且成本更低，同时促进对这种疾病的病理生理学和自然过程的了解。提供做的机会。儿科内窥镜已经被开发出来，以促进EoE患儿的TNE。儿科内窥镜（组合式胃镜，支气管镜，喉镜）是一种儿科支气管镜头，可进行四向尖端偏转，并根据需要将内窥镜的灵活性降至最低。包括内窥镜加固装置，用于空气/水和图像/视频捕获的脚和手执行器，光源和2毫米的活检通道，可显示高清电视3 包括一个4mm柔性光纤内窥镜。

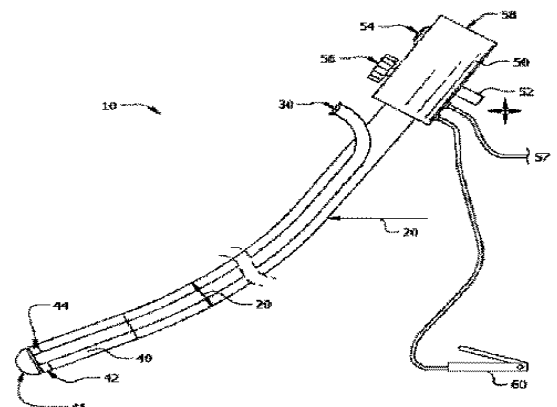


Figure 4