

(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2010-518942

(P2010-518942A)

(43) 公表日 平成22年6月3日(2010.6.3)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 B 18/00 (2006.01)	A 6 1 B 17/36 3 3 0	4 C 1 6 0
A 6 1 F 2/84 (2006.01)	A 6 1 M 29/00	4 C 1 6 7

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 29 頁)

<p>(21) 出願番号 特願2009-550369 (P2009-550369)</p> <p>(86) (22) 出願日 平成20年2月21日 (2008.2.21)</p> <p>(85) 翻訳文提出日 平成21年9月30日 (2009.9.30)</p> <p>(86) 国際出願番号 PCT/IL2008/000234</p> <p>(87) 国際公開番号 W02008/102363</p> <p>(87) 国際公開日 平成20年8月28日 (2008.8.28)</p> <p>(31) 優先権主張番号 60/902,495</p> <p>(32) 優先日 平成19年2月22日 (2007.2.22)</p> <p>(33) 優先権主張国 米国 (US)</p>	<p>(71) 出願人 501177609 ラモット・アット・テル・アビブ・ユニバーシテイ・リミテッド RAMOT AT TEL AVIV UNIVERSITY LTD. イスラエル61392テル・アビブ、ピー・オー・ボックス39296</p> <p>(74) 代理人 100103816 弁理士 風早 信昭</p> <p>(74) 代理人 100120927 弁理士 浅野 典子</p> <p>(72) 発明者 スヴァードリク、 アリエル イスラエル、 69275 テル・アヴィヴ、 カム ストリート 20</p>
---	--

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 不安定プラークまたは動脈瘤のような脆弱化した血管壁の治療

(57) 【要約】

血管壁異常を安定化させる方法であって、(a)異常を有する血管壁の少なくとも一部分を超音波加熱するステップと、(b)血管壁の被加熱部の少なくとも一部分の特性に関連するパラメータを監視するステップと、(c)前記パラメータが所定の倍率まで変化したときに、または前記パラメータが加熱中に観察される最大速度変化の所定の割合である遅い速度で変化するようになった後、加熱を停止するステップと、を含む方法。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

血管壁異常を安定化させる方法であって、

(a) 異常を有する血管壁の少なくとも一部分を超音波加熱するステップと、

(b) 血管壁の被加熱部の少なくとも一部分の特性に関連するパラメータを監視するステップと、

(c) 前記パラメータが所定の倍率まで変化したときに、または前記パラメータが加熱中に観察される最大速度変化の所定の割合である遅い速度で変化ようになった後、加熱を停止するステップと、

を含む方法。

10

【請求項 2】

超音波加熱は、異常の少なくとも一部分を加熱することを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記加熱は、被加熱血管壁内のコラーゲンの少なくとも一部分を 100% 架橋させるように構成される、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記加熱は 60 ~ 80 の温度まで行われる、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の方法。

【請求項 5】

前記パラメータは血管の一部分の硬さに関する、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の方法。

20

【請求項 6】

前記パラメータは超音波反射である、請求項 1 又は 3 に記載の方法。

【請求項 7】

前記パラメータは超音波後方散乱である、請求項 1 又は 3 に記載の方法。

【請求項 8】

監視はエラストグラフィを含む、請求項 1 又は 3 に記載の方法。

【請求項 9】

前記エラストグラフィは、超音波エラストグラフィを含む、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

安定化は力学的安定化を含む、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の方法。

30

【請求項 11】

安定化は生物学的安定化を含む、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の方法。

【請求項 12】

前記パラメータは、被加熱異常の少なくとも一部分におけるコラーゲンの架橋度に関する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 13】

前記特性の監視は磁気共鳴撮像を含む、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

前記血管は動脈である、請求項 1 ~ 13 のいずれかに記載の方法。

40

【請求項 15】

前記血管異常は不安定プラークである、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

前記血管異常は動脈瘤である、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 17】

前記加熱は被加熱血管壁の少なくとも一部分におけるコラーゲンの完全架橋を引き起こす、請求項 1 ~ 16 のいずれかに記載の方法。

【請求項 18】

前記加熱は、血管異常のコラーゲンの少なくとも 50% を、加熱前のその長さの少なくとも 50% に収縮させる、請求項 1 ~ 17 のいずれかに記載の方法。

50

- 【請求項 19】
前記加熱は、血管異常のコラーゲンの少なくとも50%を最大限収縮させる、請求項1～18のいずれかに記載の方法。
- 【請求項 20】
前記超音波加熱は、プラークの破裂し易さを低減すべく不安定プラーク組織を硬化させることを含む、請求項15に記載の方法。
- 【請求項 21】
前記超音波加熱は、動脈瘤の破裂傾向を低減すべく動脈瘤組織を硬化させることを含む、請求項16に記載の方法。
- 【請求項 22】
前記超音波加熱は動脈瘤の直径を縮小させることを含む、請求項16に記載の方法。 10
- 【請求項 23】
超音波加熱は、血管に超音波を非侵襲的に適用することを含む、請求項1～22のいずれかに記載の方法。
- 【請求項 24】
血管への超音波の非侵襲的適用は、前記血管の一部に超音波照射を集束させることを含む、請求項23に記載の方法。
- 【請求項 25】
超音波加熱は、前記血管の一部に超音波照射を非侵襲的に適用することを含む、請求項1～24のいずれかに記載の方法。 20
- 【請求項 26】
前記超音波は、異常を有する血管内から適用される、請求項25に記載の方法。
- 【請求項 27】
血管内でステントを展開することを含む、請求項1～26のいずれかに記載の方法。
- 【請求項 28】
前記展開は前記加熱の前に行われる、請求項27に記載の方法。
- 【請求項 29】
加熱は0.1秒から1000秒の間の期間行われる、請求項1～28のいずれかに記載の方法。
- 【請求項 30】
加熱は0.2秒から600秒の間の期間行われる、請求項29に記載の方法。 30
- 【請求項 31】
加熱は0.5秒から300秒の間の期間行われる、請求項29に記載の方法。
- 【請求項 32】
加熱は少なくとも20秒間行われる、請求項29に記載の方法。
- 【請求項 33】
加熱は20秒から60秒の間の期間行われる、請求項29に記載の方法。
- 【請求項 34】
血管壁を治療するための装置であって、
カテーテルと、
カテーテルに装着され、血管壁異常の一部に対して超音波を放射するようになされた超音波エミッタと、
カテーテルに装着され、超音波を受信するようになされたレシーバと、
レシーバが所定のパラメータの超音波信号を受信すると、エミッタによる超音波の放射を停止するように構成されたコントローラと、
を備えた装置。 40
- 【請求項 35】
前記レシーバは超音波レシーバである、請求項34に記載の装置。
- 【請求項 36】
所定のパラメータは、現在受信中の信号の強度と治療前に受信した超音波の強度との間 50

の比率である、請求項 3 4 又は 3 5 に記載の装置。

【請求項 3 7】

所定のパラメータは、受信した信号の最後の変化速度と受信した信号の治療早期の変化速度との比率である、請求項 3 4 又は 3 5 に記載の装置。

【請求項 3 8】

超音波エミッタおよびレシーバは同一である、請求項 3 5 ~ 3 7 のいずれかに記載の装置。

【請求項 3 9】

単一の超音波トランスデューサが超音波を周期的に受信しかつ放射するように構成される、請求項 3 8 に記載の装置。

10

【請求項 4 0】

超音波エミッタは、1 ~ 5 0 M H z の周波数で超音波を放射するように構成される、請求項 3 4 ~ 3 9 のいずれかに記載の装置。

【請求項 4 1】

ユーザが超音波放射パラメータおよび/または超音波検出パラメータを制御することを可能にするように構成された、手動コントロールを含む、請求項 3 4 ~ 4 0 のいずれかに記載の装置。

【請求項 4 2】

手動コントロールは、ユーザが超音波放射を停止することを可能にするように構成される、請求項 4 1 に記載の装置。

20

【請求項 4 3】

血管の壁を硬化させるために所定の出力/時間設定で治療を行うように構成される、請求項 3 4 に記載の装置。

【請求項 4 4】

栄養血管を遮断するために所定の出力/時間設定で治療を行うように構成される、請求項 3 4 に記載の装置。

【請求項 4 5】

(a) 対象者の血管内で脂質プールおよび被膜を備えた不安定プラークを同定するステップと、

(b) 脂質プールを凝固することなく、前記不安定プラークを超音波加熱するステップと

30

を含む、対象者を治療する方法。

【請求項 4 6】

不安定プラークはコラーゲンを含み、前記加熱は前記コラーゲンの少なくとも一部分を完全に架橋する、請求項 4 5 に記載の方法。

【請求項 4 7】

(a) 対象者の血管内の血管異常を同定するステップと、

(b) 請求項 3 4 ~ 4 2 のいずれかに記載の装置を使用して、前記異常を安定化するステップと、

を含む、対象者を治療する方法。

40

【請求項 4 8】

(a) 対象者の血管における血管異常を同定するステップと、

(b) 請求項 1 ~ 3 3 のいずれかに記載の方法を用いて前記異常を安定化するステップと、

を含む、対象者を治療する方法。

【請求項 4 9】

前記異常は不安定プラークを含む、請求項 4 7 又は 4 8 に記載の方法。

【請求項 5 0】

前記異常は動脈瘤を含む、請求項 4 7 又は 4 8 に記載の方法。

【請求項 5 1】

50

治療は動脈狭窄の危険性を軽減することを含む、請求項 45 ~ 50 のいずれかに記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、例えば不安定プラークまたは動脈瘤を治療するために、血管壁の力学的および/または生物学的特性を改質することに関する。

【背景技術】

【0002】

不安定プラークは、ほとんどの場合に動脈の軽度から中程度の狭小化を引き起こすアテローム性動脈硬化プラークであり、軟らかい脂質コアおよび内部コアと管腔との間を隔てる非常に薄い線維性被膜から構成される。用語「不安定」とは、これらの軟らかいプラークが爆発または破裂する傾向が高いことを指す。機械的外傷、炎症、感染症を含め、幾つかの要因がプラークの安定性およびその破裂傾向に影響を及ぼすことがある。プラーク破裂に続いて進行性血栓症および血管痙攣が発生することがある。

10

【0003】

薄い被膜に作用する力学的応力は、軟らかい内部コアからの不十分な支持と相まって、プラーク破綻に重要な役割を果たす。ひとたび薄い被膜が破裂すると、内部コアの血管形成成分は血流に暴露され、動脈流を閉塞させる血栓形成カスケードを惹起する。

【0004】

20

繰り返される不安定プラークの破裂および治癒は、動脈狭窄を発生させるメカニズムの1つ、おそらく有力な1つである。さらに、プラークの破裂は血管のかなりの狭小化以前に直接動脈閉塞を引き起こしかねない。

【0005】

不安定プラークは、これらに限定されないが、冠動脈、頸動脈、および末梢動脈を含む多くの血管に見つかる。

【0006】

不安定プラークの大部分は内向きには膨出しない。それどころか、プラークは成長するにつれて、血液が流れるチャンネル管腔内ではなくむしろ、往々にして外向きに、動脈の壁内に突出する。以下では、不安定プラークを、血管の内側に面する前面（被覆または被膜ともいう）と血管の一部を形成しかつ血管をその周囲から隔てる後面との間に閉じ込められた、プラーク塊として論じる。

30

【0007】

用語「不安定プラーク」とは、本明細書では、冠動脈の薄被膜で脂質豊富なプラークを含めるが、それに限らず、あらゆる種類の破裂しやすいプラークを指す。

【0008】

その内容を参照によって本明細書に援用する Naghavi M. らの論文「From Vulnerable Plaque to Vulnerable Patient. A Call for New Definitions and Risk Assessment Strategies: Part I」、Circulation 2003; 108: 1664-1672 で論じられているように、血栓性合併症の見込みが高く進行が急速なあらゆる種類のアテローム性動脈硬化プラークは、不安定プラークとみなされる。

40

【0009】

その開示内容を参照によって本明細書に援用する米国特許第 6475210 号（以下、US '210 という）は、超音波エネルギーとすることのできるエネルギーを不安定プラークに加えることによってそれを治療することを記載している。この参考文献は、不安定プラークが脂質プールを被覆するタンパク質の被膜から作られると言及し、脂質プールを凝固することを教示している。その内容を参照によって本明細書に援用する Jayaraman S. らの論文「Structural Basis for Thermal

50

Stability of Human Low Density Lipoprotein」、Biochemistry 2005、44、pp3965 3971によると、そのような凝固は明らかに、脂質を少なくとも85 に加熱する必要がある。

【0010】

その開示内容を参照によって本明細書に援用する米国特許出願公開第2005 240 249号(以下、US '249という)は、組織のコラーゲンに少なくとも数秒間約45 から75 以上の温度範囲まで熱を加えて、コラーゲンをその元の長さの一部分を収縮させることを追求している。

【0011】

その開示内容を参照によって本明細書に援用する米国特許出願公開第2003 006 9525号(以下、US '525という)は、血管の外側から適用される47 以下の超音波加熱によって、アテローム性動脈硬化プラークを安定化することを教示している。

10

【0012】

動脈瘤は、局所的な、血液充満による血管の膨張である。動脈瘤空洞は多くの場合、動脈瘤空洞内の比較的遅い循環血流のため発生する血栓(血餅)で充満される。動脈瘤は通常、血管壁の菲薄化を伴う。

【0013】

動脈瘤は最も一般的には、脳の基部の動脈にまたは大動脈に発生する。血管の膨張はいつか爆発して死につながるおそれがある。動脈瘤が大きくなればなるほど、爆発する可能性が高くなる。現在の治療法には、開放手術および血管内ステントグラフトがある。動脈瘤を熱で処理することが、例えば米国特許第6048333号、同第6375668号、同第5921954号、およびPCT国際公開第WO99/53854号で提案されている。

20

【0014】

一般的に、超音波エネルギーの吸収は、血栓(血餅)より動脈血管壁の方がずっと大きく、さらに血管よりも大きい。

【発明の概要】

【0015】

以下で、用語「血管壁異常」は、血管壁に特に破裂または狭窄の危険性があり、かつ生物学的または力学的安定性により改善する傾向のある状態を集合的に指すために使用される。そのような状態の例として、例えば不安定プラークおよび動脈瘤が挙げられる。用語「動脈瘤」は、例えば大動脈瘤、胸部大動脈瘤、腹部大動脈瘤、脳動脈瘤、および末梢動脈瘤を包含する。

30

【0016】

本発明の一部の実施形態の様態は、異常に関連付けられる危険性を軽減する程度に異常の安定化を達成するように、異常を有する血管を加熱することによって血管壁異常を安定させることに関する。例えばプラーク破裂の危険性を軽減し、あるいは動脈瘤爆発の危険性を軽減する。一部の実施形態では、異常自体またはその一部分が加熱される。安定化の程度は、異常が加熱される温度、および異常がこの温度に維持される期間によって異なる。通常、温度が高ければ高いほど、所要加熱時間は短くなる。

40

【0017】

不安定プラークの幾つかの部分の力学的特性の変化が加熱または他の方法によって引き起こされた場合、本明細書ではそれを集合的に、プラークの力学的安定化と呼ぶ。同様に、動脈瘤の血管壁の幾つかの部分の力学的特性の変化が加熱または他の方法によって引き起こされた場合、本明細書ではそれを集合的に、動脈瘤の力学的安定化と呼ぶ。

【0018】

不安定プラークの幾つかの部分の内部における化学的プロセスの変化が加熱または他の方法によって引き起こされた場合、本明細書では時々それを集合的に生物学的安定化と呼ぶ。同様に、動脈瘤の血管壁の幾つかの部分の内部における化学的プロセスの変化が加熱または他の方法によって引き起こされた場合、本明細書では時々それを集合的に動脈瘤の

50

生物学的安定化と呼ぶ。

【0019】

本発明の一部の実施形態では、治療中に監視されるパラメータが変化を停止したとき、またはより緩慢に変化し始めたときに、安定化が十分であるとみなされ、治療は停止される。監視されるパラメータは任意選択的に、安定化に関連する。

【0020】

より緩慢な変化とは、例えば治療中に観測された最速の変化から所定の分だけ遅くなった変化である。所定分の例として、例えば50%、75%、90%、99%、および99.9%が挙げられる。任意選択的に、所定分は少なくとも50%、または少なくとも他の上述の所定分の例のいずれかである。任意選択的に、監視されるパラメータが変化を停止したときに、治療は停止される。

10

【0021】

任意選択的に、変化のペースは、ゆらぎを平滑化するために時間平均として測定される。

【0022】

本発明の実施形態は、不安定プラークを同定するステップと、任意選択的に近傍の組織を損傷することなく、例えばプラーク塊の脂質を凝固することなく、その破裂し易さを低減する程度にプラークの硬化を達成するように、同定された不安定プラークを加熱するステップとを含む、不安定プラークを治療するための方法を提供する。

20

【0023】

本発明の実施形態は、動脈瘤を同定するステップと、近傍の組織を損傷することなく動脈瘤が爆発する可能性を低減する程度に動脈瘤における血管壁の硬化を達成するように、同定された動脈瘤を加熱するステップとを含む、動脈瘤を治療するための方法を提供する。

【0024】

不安定プラークは、動脈壁の形態形成分および組織構造分に関して詳細なデータを提供することができる、グレイスケール血管内超音波法（IVUS）、スペクトル解析血管内超音波法、光干渉断層撮影（OCT）、MRI、CT等のような撮像法を用いて同定することができる。

30

【0025】

一例として、不安定プラークは、US '210に記載されたものに類似した光線治療カテーテルによって検出することができる。

【0026】

代替的に、不安定プラークは血管の外側から検出することができる。例えば不安定プラークを検出するための装置は、患者の切開を通して配置することができる。次いで装置は、カテーテル留置の必要なく不安定プラークを検出することができる。そのような処置中に、検出は開放手術中に、または最小侵襲的に達成することができる。別の例として、不安定プラークは、撮像装置（例えば磁気共鳴、超音波、赤外線、蛍光、可視光、電波、X線等を利用する装置）などにより、患者の外側から検出することができる。不安定プラークを検出するための戦略は記載する方法とは異なるかもしれないことを、当業者は理解されよう。不安定プラークの検出のための多数の方法および装置を、本発明と共に使用するように適応することができる。

40

【0027】

動脈瘤は検出および同定がずっと容易であり、患者を他の理由で撮像したときに何度も偶発的に検出されている。動脈瘤は、例えばX線、超音波、またはコンピュータ断層撮影（CT）スキャンによって検出することができる。

【0028】

理論に縛られることなく、十分な程度に加熱するとは、コラーゲンの実質的架橋のため、プラークまたは血管壁の硬化を引き起こすように加熱することであると示唆される。実質的架橋とは、プラークまたは血管壁におけるコラーゲンを、処置前のコラーゲンのサイ

50

ズのせいぜい70%まで、任意選択的にせいぜい50%まで収縮させる架橋である。プラークの幾何学的変化は、その撮像および同定に使用される撮像技術の幾つかによって測定することができ、プラークの境界ならびにその総合的面積および体積に関する形態計測データを臨床医に供給する。

【0029】

血管壁異常が十分に硬化するまで治療されたと決定する1つの方法は、異常からの超音波後方散乱係数の値が治療前の値と比較して、少なくとも所定の倍率に増加したことである。所定の倍率は5以上の任意の数、例えば5、7、10、50、100、1000とすることができる。後方散乱係数については、例えばGertner M. R.らの「Ultrasound properties of liver tissue during heating」、Ultrasound in Med. & Biol. Vol. 23、No. 9、pp. 1395-1403、1997に定義され説明されている。

10

【0030】

血管壁の硬さの変化を決定する別の方法は、例えばUltrasonic Imaging vol. 13、p. 111-134 1991に発表されたOphir Jらの「Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues」に記載されている撮像モダリティである、超音波エラストグラフィによる。

【0031】

本発明の例示的实施形態では、加熱は、例えばUS '210に記載されているように血管の内側から、または例えばUS '525に記載されているように血管の外側から、プラークに加えることのできる超音波を用いて適用される。公報US '210およびUS '525は、当業者が超音波をプラークに加えることを可能にするが、それでもなお、隣接組織にさらなる損傷をもたらすことなく、例えばプラーク塊の脂質を凝固することなく、プラーク組織内のコラーゲンを実質的に架橋するのに十分であるように超音波を使用することを教示してはいない。

20

【0032】

Gayen T. K.らの論文「Aorta and Skin Tissues Welded by Near Infrared Cr⁴⁺:YAG Laser」、Journal of Clinical Laser Medicine & Surgery、Vol 21、Number 5、2003は、血管組織を60~80に加熱したときに、それが硬くなることを教示している。

30

【0033】

Ultrasound in Med. & Biol.、Vol. 28、No. 10、pp. 1311-1318、2002に発表されたWorthington, A. E.らによる論文「Ultrasound properties of human prostate tissue during heating」は、組織の60~80の加熱が、治療領域の組織の超音波の吸収およびそこから散乱の増加によって達成されることを示している。

40

【0034】

出願人は、不安定プラークまたは血管壁の超音波加熱が自己完結しており、標的治療領域で起きる超音波の吸収および後方散乱の変化が標的の近傍の他の部分の過熱を防ぎ、隣接する正常な組織の熱損傷を防止するかもしれないことを見出した。例えば、非集束超音波エネルギーの超音波が血管管腔の内側から(カテーテルのような装置によって)加えられる場合、最も多く加熱される領域はプラークの被膜付近である。プラーク組織内のコラーゲンが架橋されるときに、超音波エネルギーのほとんどはプラーク組織によって反射されるかまたはそれによって吸収され、ずっと少ないエネルギーが隣接組織に伝達される。例えば、治療される異常が冠動脈における不安定プラークである場合、被膜内の架橋されたコラーゲンからの超音波反射率は、心筋または心膜の過熱を軽減または防止する。同

50

様に、治療される異常が腹部大動脈瘤である場合、動脈瘤壁内のコラーゲンの架橋は、隣接する食道または動脈瘤領域の大動脈外壁に隣接する他の器官の過熱を制限または防止する。

【0035】

したがって、本発明の一部の実施形態では、プラークのタンパク質を約60 から約80 の間に約1～3分間加熱するために、超音波加熱が不安定プラークに適用される。同様に、本発明の一部の実施形態では、血管壁のタンパク質を約60 から約80 の間に約1～3分間加熱するために、超音波加熱が動脈瘤に適用される。

【0036】

本発明の例示的实施形態では、動脈壁異常が超音波で加熱され、プラークからの超音波の後方散乱および/または反射が検出される。検出される後方散乱が硬化を示唆するように変化したときに、例えば後方散乱が治療前のその値に対して5倍以上に増加したときに、超音波処理(超音波エネルギー伝達)は停止される。任意選択的に、超音波処理は、反射を監視しかつ検出される後方散乱の所定の変化が検出されると加熱を停止する閉ループメカニズムにより、自動的に停止する。所定の変化は任意選択的に、強度、周波数、または任意の他の超音波特性の1つ以上の変化である。

10

【0037】

場合によっては、コラーゲンの架橋は血管の形状変化を伴うことがある。形状変化は血管の部分的または全閉塞を含むかもしれない。本発明の実施形態では、血管の閉塞を防止し、硬化した血管に所望の最終形状を持たせ、血餅の放出を防止し、あるいは薬剤溶出ステントのような訓練された専門家には公知のステントの任意の用途に使用するために、ステントが血管内で展開される。

20

【0038】

本発明の実施形態では、ステントは少なくとも部分的に超音波透過性であるので、ステントは超音波処理の前に展開することができる。一部の実施形態では、ステントは熱伝導性であり、かつ超音波による加熱の影響を受け易いので、実際には超音波はステントを加熱し、ステントはその背後の組織を加熱する。

【0039】

加えて、または代替的に、ステントは網状構造に開口を有し、組織の超音波処理はこれらの開口を通して直接的に行われる。

30

【0040】

本発明の他の例示的实施形態では、組織は、一般的にUS ' 2 1 0の実施形態に記載されるように、かつUS ' 2 1 0の図2～図7に関連して、ただし本明細書に記載する治療パラメータを用いて、超音波エネルギーによって治療される。

【0041】

本発明の他の実施形態では、超音波処理は、破裂傾向があるとはみなされないが、進展して破裂傾向のあるプラークになることが疑われる、プラーク部位に適用される。

【0042】

したがって、本発明の実施形態では、血管壁異常を安定化させる方法であって、
(a) 異常を有する血管壁の少なくとも一部分を超音波加熱するステップと、
(b) 血管壁の被加熱部の少なくとも一部分の特性に関連するパラメータを監視するステップと、
(c) 前記パラメータが所定の倍率まで変化したときに、または前記パラメータが加熱中に観察される最大速度変化の所定の割合である遅い速度で変化するようになった後、加熱を停止するステップと、
を含む方法を提供する。

40

【0043】

任意選択的に、超音波加熱は、異常の少なくとも一部分を加熱することを含む。

【0044】

本発明の例示的实施形態では、加熱は、被加熱血管壁内のコラーゲンの少なくとも一部

50

分を100%架橋させるように構成される。

【0045】

任意選択的に、加熱は60~80の温度まで行われる。

【0046】

本発明の例示的实施形態では、パラメータは血管の一部分の硬さに関する。

【0047】

任意選択的に、パラメータは超音波反射である。

【0048】

任意選択的に、パラメータは超音波後方散乱である。

【0049】

本発明の実施形態では、パラメータは、被加熱異常の少なくとも一部分におけるコラーゲンの架橋度に関する。

【0050】

一実施形態では、監視はエラストグラフィ、例えば超音波エラストグラフィを含む。

【0051】

任意選択的に、安定化は力学的安定化を含む。代替的に、または追加的に、安定化は生物学的安定化を含む。

【0052】

任意選択的に、特性の監視は磁気共鳴撮像を含む。

【0053】

任意選択的に、治療される血管は動脈である。

【0054】

任意選択的に、異常は不安定プラークである。

【0055】

任意選択的に、異常は動脈瘤である。

【0056】

本発明の実施形態では、加熱は被加熱血管壁の少なくとも一部分におけるコラーゲンの完全架橋を引き起こす。

【0057】

一実施形態では、加熱は、血管異常のコラーゲンの少なくとも50%を、加熱前のその長さの少なくとも50%に収縮させる。

【0058】

任意選択的に、加熱は、血管異常のコラーゲンの少なくとも50%を最大限収縮させる。

【0059】

本発明の例示的实施形態では、超音波加熱は、プラークの破裂し易さを低減すべく不安定プラーク組織を硬化させることを含む。

【0060】

本発明の実施形態では、超音波加熱は、動脈瘤の破裂傾向を低減すべく動脈瘤組織を硬化させることを含む。

【0061】

任意選択的に、超音波加熱は動脈瘤の直径を縮小させることを含む。

【0062】

例示的实施形態では、超音波加熱は、血管異常に超音波を非侵襲的に適用することを含む。

【0063】

任意選択的に、血管への超音波の非侵襲的適用は、前記血管の一部分に超音波照射を集束させることを含む。

【0064】

任意選択的に、血管への超音波の非侵襲的適用は、任意選択的に異常を有する血管内か

10

20

30

40

50

ら、前記血管の一部に超音波照射を非侵襲的に適用することを含む。

【0065】

本発明の実施形態では、該方法は血管内でステントを展開することを含む。

【0066】

任意選択的に、前記展開は前記加熱の前に行われる。

【0067】

任意選択的に、加熱は0.1秒から1000秒の間の期間行われる。

【0068】

任意選択的に、加熱は15秒から600秒の間の期間行われる。

【0069】

任意選択的に、加熱は30秒から300秒の間の期間行われる。

【0070】

任意選択的に、加熱は少なくとも20秒間行われる。

【0071】

任意選択的に、加熱は20秒から60秒の間の期間行われる。

【0072】

また、本発明の実施形態では、血管壁を治療するための装置であって、

カテーテルと、

カテーテルに装着され、血管壁の一部に対して超音波を放射するようになされた超音波エミッタと、

カテーテルに装着され、超音波を受信するようになされたレシーバと、

レシーバが所定のパラメータの超音波信号を受信すると、エミッタによる超音波の放射を停止するように構成されたコントローラと、

を備えた装置をも提供する。

【0073】

本発明の実施形態では、レシーバは超音波レシーバである。

【0074】

一実施形態では、所定のパラメータは、現在受信中の信号の強度と治療前に受信した超音波の強度との間の比率である。

【0075】

本発明の実施形態では、所定のパラメータは、受信した信号の最後の变化速度と受信した信号の治療早期の变化速度との比率である。

【0076】

任意選択的に、超音波エミッタおよびレシーバは同一である。

【0077】

任意選択的に、単一の超音波トランスデューサが超音波を周期的に受信しかつ放射するように構成される。

【0078】

任意選択的に、超音波エミッタは、1~50MHzの周波数で超音波を放射するように構成される。

【0079】

任意選択的に、装置は、ユーザが超音波放射パラメータおよび/または超音波検出パラメータを制御することを可能にするように構成された、手動コントロールを含む。

【0080】

任意選択的に、手動コントロールは、ユーザが超音波放射を停止することを可能にするように構成される。

【0081】

一実施形態では、装置は、血管の壁を硬化させるために所定の出力/時間設定で治療を行うように構成される。

【0082】

10

20

30

40

50

任意選択的に、装置は、栄養血管を遮断するために所定の出力/時間設定で治療を行うように構成される。

【0083】

また、本発明の実施形態では、

(a) 対象者の血管内で脂質プールおよび被膜を備えた不安定プラークを同定するステップと、

(b) 脂質プールを凝固することなく、前記不安定プラークを超音波加熱するステップと、

を含む、対象者を治療する方法をも提供する。

【0084】

例示の実施形態では、不安定プラークはコラーゲンを含み、前記加熱は前記コラーゲンの少なくとも一部分を完全に架橋する。

【0085】

本発明の実施形態では、さらに、

(a) 対象者の血管内の血管異常を同定するステップと、

(b) 上述の通り装置を使用して、前記異常を安定化するステップと、

を含む、対象者を治療する方法を提供する。

【0086】

さらに、本発明の実施形態では、

(a) 対象者の血管における血管異常を同定するステップと、

(b) 上述した方法のいずれかに係る方法を用いて前記異常を安定化するステップと、

を含む、対象者を治療する方法を提供する。

【0087】

任意選択的に、異常は不安定プラークを含む。

【0088】

任意選択的に、異常は動脈瘤を含む。

【0089】

任意選択的に、治療は動脈狭窄の危険性を軽減することを含む。

【0090】

本発明の実施形態の非限定的な実施例を以下で、本明細書に添付しかつ図面の簡単な説明に列挙する図面に関連して説明する。図において、2つ以上の図に現れる同一の構造、要素、または部分は、それらが現れる全ての図で、一般的に同一符号を付す。図に示す構成要素および特徴の大きさは、提示を簡便かつ分かり易くするために選択されたものであって、必ずしも縮尺通りに示されていない。

【図面の簡単な説明】

【0091】

【図1】本発明の実施形態に係る治療中の不安定プラークを持つ血管の略図である。

【図2】本発明の実施形態に係る治療後の図1の血管を概略的に示す。

【図3】本発明の実施形態に係る治療中に血管を支持するステント60を持つ血管を概略的に示す。

【図4】本発明の実施形態に係る、バルーンを利用する不安定プラークの治療を概略的に示す。

【図5】本発明の実施形態に係るステント補助治療後の図1の血管を概略的に示す。

【図6】本発明の実施形態に係る治療中の動脈瘤を持つ血管の略図である。

【図7】本発明の実施形態に係る治療後の図6の血管を概略的に示す。

【図8】本発明の実施形態に係る、バルーンを利用する動脈瘤の治療を概略的に示す。

【図9】本発明の実施形態に係るステント補助治療後の図6の血管を概略的に示す。

【図10】本発明の実施形態に係る、不安定プラークを治療するための方法を実行する際に起こす行動のフローチャートである。

【図11】本発明の実施形態に係る、不安定プラークを治療するための装置のブロック図

10

20

30

40

50

である。

【図 1 2】図 1 2 A は、本発明の実施形態に係る超音波エミッタおよびレシーバのレイの略図である。図 1 2 B は、本発明の別の実施形態に係る超音波エミッタおよびレシーバのレイの略図である。

【図 1 3】本発明の実施形態に従って治療される動脈部分の写真である。

【図 1 4】本発明の実施形態に従って治療される別の動脈部分の写真である。

【発明を実施するための形態】

【0092】

例示的实施形態の詳細な説明

治療方法の概要

本発明の例示的实施形態では、治療方法は不安定プラークを同定することを含む。不安定プラークは、動脈壁の形態形成分および組織構造分に関する詳細データを提供することのできるグレイスケール血管内超音波法（IVUS）、スペクトル解析血管内超音波法、光干渉断層撮影法（OCT）、MRI、CT等のような撮像方法を用いて同定することができる。

【0093】

例として、不安定プラークは、US ' 2 1 0 に記載された種類の光線治療カテーテルによって検出することができる。

【0094】

代替的に、不安定プラークは血管の外側から検出することができる。例えば、患者の切開を通して、不安定プラークを検出するための装置を配置することができる。次いで装置は、カテーテル留置を必要とせずに、不安定プラークを検出することができる。そのような処置中に、検出は開放手術中または最小侵襲的に達成することができる。別の例として、不安定プラークは、撮像装置（例えば磁気共鳴、超音波、赤外線、蛍光、可視光、電波、X線等を利用する装置）などにより、患者の外側から検出することができる。不安定プラークを検出するための戦略は記載する方法とは異なるかもしれないことを、当業者は理解されよう。不安定プラークの検出のための多数の方法および装置を、本発明と共に使用するよう適応することができる。

【0095】

図 1 ~ 図 5 は、不安定プラークの治療の文脈で本発明の実施形態を示し、図 6 ~ 図 1 0 は、動脈瘤の治療の文脈で本発明の実施形態を示す。

【0096】

図面はこれら 2 つの異常を治療する場合のみを提示するが、本発明の種々の実施形態は、破綻し易い他の血管壁異常を治療するのに有用である。

【0097】

図 1 は、内面（12）および外膜としても知られる外面（14）を有する血管（10）の略図である。血管の管腔は内面 12 によって画定される。血管 10 の外周の一部分に沿って、不安定プラーク（16）が示されている。不安定プラークは通常、血管の前面より後面の方にずっと大きく突出する。不安定プラーク 16 は被膜 18 および塊 20 を含むことが示されている。被膜はプラークの軟らかい血栓形成コア 20 と血管管腔との間の境界にあり、それは主にコラーゲンを含有する。被膜は線維性組織から作られる。プラークの塊（20）は均質ではなく、線維脂質性、線維性、石灰化、および壊死性領域（22）のような様々な組織のパッチから作られる。

【0098】

図 1 にはまた、超音波素子 54 のアレイ（52）を担持するカテーテル（50）も示される。不安定プラーク 16 を安定化するために、超音波が少なくともプラークに面する素子から放射される。

【0099】

本発明の実施形態では、超音波加熱の標的は、プラーク塊の内部および血管 10 の外膜 14 に位置するプラークの栄養血管である。

10

20

30

40

50

【0100】

発明者らは、不安定プラークを破裂し易くする生物学的プロセスの一部は外膜で起きるので、外膜を標的にすることが不安定プラークを安定化するのに特に有用であることを見出した。

【0101】

特に、不安定プラークの発達は、プラーク内への栄養血管の血管形成によって促進される。栄養血管は、プラーク組織内部の細胞に栄養を供給しかつプラーク内部に出血を引き起こす、微小血管網を形成する。これらの出血はプラークの容易損性を増大させる。したがって本発明の例示的实施形態では、加熱はプラーク組織の体積内部の栄養血管を遮断するように構成される。

10

【0102】

標的化は任意選択的に超音波エネルギーの集束を含む。超音波エネルギーの集束は、例えば米国特許第5906580号ならびに特許出願公開第2006/058678号および同第2007/016039号(体外から非侵襲的に適用される超音波の集束)および米国特許出願公開第2006/0224090号(超音波カテーテルによる集束)に記載されている。

【0103】

代替的にまたは追加的に、標的化は、血流により非標的組織を効率的に冷却することができるように加熱することを含む。

20

【0104】

任意選択的に、素子54の1つ以上がレーザーとして使用され、プラーク16の被膜18から反射(および/または散乱)される超音波エネルギーを受け取り、安定化プロセスの監視および制御を可能とする。任意選択的に、治療および監視は別々の時間に行われる。例えば毎回1秒の治療後に50ミリ秒の監視が続き、監視中には治療は休止される。受け取った超音波エネルギーがプラークの十分な硬化を示すときに、超音波放射を停止することができ、任意選択的に他の不安定プラークを同定しかつ/またはそれらを安定化させるために、カテーテル50は血管に沿って移動される。図には超音波素子のアレイが示されているが、本発明は単一のエミッタおよび単一のレーザーにより実施することができる。

【0105】

図2は、図1の血管の治療後を示す。プラーク16は、よく画定された境界を有する血管壁内部の別個の実体として維持された状態で示される。超音波トランスデューサに最も近い組織30が最大の収縮を受け、この収縮はプラークをトランスデューサ近傍からトランスデューサから離れるように圧搾するので、プラークはその向きが変化することがある。この収縮はまた、治療部分に対面する非治療血管部分(32)を治療済み組織(30)に接近させ、このようにして血管の直径は治療済みプラークの近傍で縮小される。

30

【0106】

場合によっては、血管径の縮小は、そこで正常な血流ができなくなるほど血管を狭くしすぎる危険性があるかもしれない。場合によっては、プラーク内のコラーゲンの収縮による血管の完全な閉塞の危険性があるかもしれない。これらの場合、およびおそらく他の場合にも、プラークを安定化させる間、血管を例えばステントにより支持することが賢明であるかもしれない。

40

【0107】

図3は、治療中に血管を支持するステント60付きの血管10を示す。任意選択的に、ステントは、ステントによりプラークが破裂する可能性を回避するためにプラークの被膜(18)に接触することなく、プラークの無い領域(12')で血管を支持するように展開される。

【0108】

任意選択的に、ステント60の展開は、3つの部分(A、B、およびC)を有するバルーン70を概略的に示す図4に表わすように実行される。部分Bは部分AおよびCより小

50

さい径であり、したがってステント60はより小さく拡張する。任意選択的に、この段階で、バルーン70は収縮されて血管から引き抜かれ、図3に示すようにプラークを安定させるためにカテーテル50が挿入される。代替的に、超音波トランスミッタはバルーン70の内部にあり、バルーン表面を介してプラークを加熱する。

【0109】

図5は、図2と同様に、ステント60を利用する治療後の血管を示す。図2の場合と同様に、プラーク16は、よく画定された境界および治療前とは異なる向きを有する血管壁内部の別個の実体として維持された状態で示される。超音波トランスデューサに最も近い組織30が最大の収縮を受け、この収縮はプラークをトランスデューサ近傍からトランスデューサから離れるように圧搾するので、向きが変化することがある。ステント60は、血管の直径が治療したプラークの近傍で縮小するのを防止する。一部の実施形態では、ステントは血管の直径の縮小を防止するのではなく、血管内の血流を危険なほど遮断せずにそれが十分小さくなるように制御する。

10

【0110】

図6は、内面(12)および外面(14)を有する血管(110)の略図である。血管の管腔は内面12によって画定される。血管110の外周の一部に沿って、動脈瘤(116)が示されている。動脈瘤116は血餅120を保持するように示されている。血餅の超音波吸収係数は血管壁のそれより小さく、したがって血餅は超音波によって血管壁より熱くならない。

20

【0111】

図6にはまた、超音波素子54のアレイ(52)を担持するカテーテル(50)も示される。動脈瘤116を安定化するために、超音波が少なくとも動脈瘤に対面する素子から放射される。任意選択的に、素子54の1つ以上がレーザとして使用され、動脈瘤116から反射(かつ/または散乱)した超音波エネルギーを受け取り、安定化プロセスを監視しかつ制御することを可能にする。

30

【0112】

任意選択的に、超音波は治療病巣122に集束される。代替的に、集束は適用されない。そのような集束に適した手段はそれ自体、技術的に公知であり、当業者は利用可能である。

【0113】

図7は図6の血管の治療後を示す。血餅120は、よく画定された境界を有する、血管壁に付着した別個の実体として維持された状態で示される。超音波を集束させた組織30はコラーゲンの架橋のため収縮し硬化するので、組織30は血餅120を血管管腔内に押し込む。収縮はまた、治療部分に対面する非治療血管部分(32)を治療済み組織(30)に接近させ、このようにして血管の直径は治療済みプラークの近傍で縮小される。

40

【0114】

場合によっては、血管径の縮小は、そこで正常な血流ができなくなるほど血管を狭くしすぎる危険性があるかもしれない。場合によっては、血管壁のコラーゲンの収縮のため、血管が完全に閉塞する危険性があるかもしれない。場合によっては、血餅が血流内に漏出する危険性があるかもしれない。これは、血流を下流で途絶または遮断させることがあるので、患者によって危険であるかもしれない。血餅の漏出を防止するために、かつおそらく他の理由のため、動脈瘤の安定化中および/または後に、血管を例えばステントで支持することが賢明であるかもしれない。任意選択的に、治療後に、血餅120を溶解する血栓溶解剤が患者に投与される。

【0115】

図8は、治療中に血管を支持するステント160付きの血管110を示す。任意選択的に、ステントは、血餅の幾何学的変化の余地を残しながら血管の閉塞を防止するために、動脈瘤の無い領域(112')で血管を支持するように展開される。任意選択的に、ステントは血管110の管腔内への血餅120の漏出を防止するように展開される。

50

【0116】

任意選択的に、ステント 160 は、3つの部分（A、B、およびC）を有するバルーン 170 を概略的に示す図 8 に表わすように展開される。部分 B は部分 A および C より小さい径であり、したがってステント 160 は、血餅 120 のための余地を残すように、より小さく拡張する。任意選択的に、この段階で、バルーン 170 は収縮されて血管から引き抜かれ、図 7 に示すように動脈瘤を安定させるためにカテーテル 150 が挿入される。代替的に、超音波トランスミッタはバルーン 170 の内部にあり、バルーン表面を介して動脈瘤を加熱する。

【0117】

図 9 はステント補助治療後の血管を示す。ステント 160 は、血餅 120 が血管 110 の管腔内に漏出することを防止する。一部の実施形態では、治療された組織 130 は治療に反応して形状が変化し、ステント 160 は血管管腔内への収縮を制限する。

10

【0118】

安定化方法

図 10 は、本発明の実施形態に係る、血管壁異常、例えば不安定プラークおよび/または動脈瘤を治療する方法 610 のフローチャートである。方法 610 は、異常に超音波照射を適用するステップ（612）と、治療経過を監視するステップ（614）と、監視結果に基づき十分な硬さが達成されたか否かを決定するステップ（616）と、達成された場合、放射を停止するステップ（618）とを含む。

【0119】

任意選択的に、治療経過の監視は硬さ関連パラメータの監視を含む。任意選択的に、硬さ関連パラメータの監視は、超音波エラストグラフィを用いて硬さを監視することを含む。

20

【0120】

加えて、または代替的に、治療経過の監視は、不安定プラークまたは動脈瘤から反射するかさもなければ後方散乱する、超音波照射を検出することを含む。例えば後方散乱が変化しなくなったときに、完全架橋が示唆され、さらなる加熱は、治療価値があったとしてもごくわずかになる。

【0121】

任意選択的に、超音波加熱は体外から非侵襲的に適用される。

【0122】

任意選択的に、超音波加熱は、治療される血管内から侵襲的に適用される。

30

【0123】

任意選択的に、超音波加熱は、治療される血管の外側から、例えば周囲組織を介して、侵襲的に適用される。

【0124】

任意選択的に、超音波の後方散乱は非侵襲的に監視される。本発明の実施形態に従って非侵襲的に適用される超音波の後方散乱の検出は、前掲の G e r t n e r の論文に記載されている。代替的にまたは追加的に、超音波の後方散乱の検出は超音波カテーテルを用いて行われる。

【0125】

任意選択的に、後方散乱の検出および超音波加熱は、同一超音波装置により実行される。代替的に、2つの異なる装置が使用される。

40

【0126】

任意選択的に、加熱および検出はどちらも非侵襲的である。

【0127】

任意選択的に、加熱および検出はどちらも侵襲的である。

【0128】

任意選択的に、加熱は侵襲的であり、検出は非侵襲的である。

【0129】

任意選択的に、加熱は非侵襲的であり、検出は侵襲的である。

50

【0130】

任意選択的に、治療経過の監視は、特定の標的組織の硬さの変化を検出することを含む。任意選択的に、標的組織は治療される組織の一部だけである。

【0131】

本発明の実施形態では、組織経過の監視は、外膜で起きる変化を監視すること、例えば外膜からの超音波の後方散乱を監視することを含む。

【0132】

本発明の実施形態では、治療経過の監視は、栄養血管で起きる変化を監視すること、例えば栄養血管からの超音波の後方散乱を監視することを含む。

【0133】

本発明の実施形態では、組織経過の監視は、プラークの被膜で起きる変化を監視すること、例えば被膜からの超音波の後方散乱を監視することを含む。

【0134】

任意選択的に、治療経過の監視は、動脈壁の形態形成分および組織構造分に関する詳細なデータを提供することのできる、グレイスケール血管内超音波法（IVUS）、スペクトル解析血管内超音波法、光干渉断層撮影法（OCT）、MRI、CT等のようなモダリティを用いて組織の特性の変化を検出することを含む。

【0135】

本発明の実施形態では、血管の少なくとも一部分が力学的または生物学的変化を受けると、加熱は停止される。力学的変化の種類例として、硬化、短縮、および肥厚化が挙げられる。上記の例の幾つかは、組織のタンパク質の架橋および/または変性、例えばコラーゲンの架橋の結果生じることがある。生物学的変化の例として、プラーク内栄養血管の遮断、およびプラーク間マクロファージの死滅が挙げられる。

【0136】

任意選択的に、加熱は所望の変化が完全になったときにだけ停止される。変化は、さらなる加熱の結果さらなる変化が生じなくなったときに完全とみなされる。任意選択的に、変化に関連するパラメータが監視され、パラメータが変化しなくなったときに、加熱は停止される。

【0137】

組織の硬さに応答するパラメータは、例えば超音波反射、超音波後方散乱を用いて、超音波エラストグラフィ、または他の種類のエラストグラフィによって得ることができる。

【0138】

架橋度に応答するパラメータは、例えば磁気撮像を用いて得ることができる。

【0139】

本発明の実施形態では、標的組織のコラーゲン量の少なくとも特定部分が100%架橋したときに、加熱は停止される。本発明の実施形態では、架橋は、さらなる加熱により架橋度が変化しなくなったときに完全（すなわち100%架橋）とみなされる。任意選択的に、架橋に応答するパラメータが変化しなくなったときに、架橋は完全とみなされる。任意選択的に、そのようなパラメータがかなり、例えば5倍以上変化したときに、架橋は完全とみなされる。任意選択的に、完全な架橋を受ける特定部分は、約50%から約100%の間の任意の部分、例えば50%、60%、70%、80%、90%、または100%である。架橋部分が大きければ大きいほど、不安定プラークの安定は向上する。しかし、臨床状況によっては、コラーゲンの100%未満の架橋が好ましい場合もある。

【0140】

任意選択的に、架橋度が最初に例えば生体外で実験的に評価され、得られた結果に従って所望の効果をもたらす超音波プロトコルがコンパイルされる。任意選択的に、編集されたプロトコルの1つ以上に従って治療を適用するために、超音波アプリケーションが構成される。本発明の実施形態では、編集されたプロトコルは、組織に吸収される超音波の量によってスケールされ、アプリケーションは治療組織の超音波吸収に関して受け取るデータに応答してプロトコルを適用するように構成される。少なくとも不安定プラークおよび動脈

10

20

30

40

50

瘤のような血管壁異常により、超音波は主として吸収のため減衰することに注目されたい。したがって本発明の実施形態では、超音波アプリケーションは、何倍も容易に測定される超音波の減衰に関して受け取るデータに応答して、プロトコルを適用するように構成される。

【0141】

任意選択的に、血管壁異常を超音波で加熱するために使用されるのと同じプローブが、反射した超音波を監視するためにも使用される。本発明の実施形態では、超音波は治療および監視を循環して送られる。例えば、各周期は、プラークを硬化するように設計された第1組のパラメータで超音波が適用される第1期間、および次いでプラークの硬化を監視するように設計された第2組のパラメータによる第2期間を含む。任意選択的に、第1期間と第2期間との間に所定の遅延が存在する。任意選択的に、遅延中は超音波が異常に対して適用されない。治療パラメータおよび監視パラメータについては後述する。

10

【0142】

コラーゲンの実質的な架橋のために要求される超音波加熱は、超音波周波数および強度により変化する。例えば周波数20MHzおよび強度2W/cm²の連続(CW)超音波処理の場合、2分間の加熱が要求される場合がある。

【0143】

血管壁異常の安定化のための超音波治療パラメータ

以下の記載で使用される治療パラメータの定義は次の通りである。

周波数は、振動(超音波)エネルギーの周波数である。

強度は、振動エネルギー印加電力をこの電力が測定/印加される表面で除算したものである。

治療の持続時間は、振動エネルギーが動脈壁に適用されている間の実際の時間と定義される。

経過治療時間は、治療の開始と終了との間の時間差であり、経過治療時間は本明細書では加熱期間とも呼ばれ、温度が治療値に達するまでに要する時間および温度がそのような値に維持されている時間を含む。

パースト長は、振動エネルギーの単一パーストの時間の長さである。

パルス繰返し周波数(PRF)は、単位時間当たりに加えられるパルス数であり、通常Hz単位で表わされる。

20

30

【0144】

任意選択的に、振動エネルギーは、下述する他のパラメータに応じて1~100秒の期間、連続(CW)モードで適用される。

【0145】

代替的に、振動エネルギーは、エネルギーを出力しない比較的長い期間を挟んで数パーストのエネルギーずつ適用される。

【0146】

これらのパラメータの各々に対する広範囲の値、好適値、および例示値を下の表に記載する。

好適および例示的治療条件			
	広範囲の値	好適値	例示値
強度 (SPT, W/cm ²)	1 - 10000	1 - 5000	1 - 1000
周波数 (MHz)	1 - 100	1 - 50	10 - 40
経過時間(秒)	0.1 - 1000	0.2 - 600	0.5 - 300
デューティサイクル(%)	0.01-100	0.1 - 100	0.1-100
パルス繰返し周波数 (PRF)(Hz)	0, 1 - 10000	0, 1 - 1000	0, 1 - 100

10

硬化を監視するための超音波パラメータ

好適および例示的治療経過監視			
	広範囲の値	好適値	例示値
強度 (SPT, W/cm ²)	0.001 - 10	0.01 - 5	0.1 - 0.750
周波数 (MHz)	1 - 100	1 - 50	10 - 40
経過時間(秒)	0.00001 - 1	0.0001 - 0.01	0.0001 - 0.002
デューティサイクル(%)	0.01 - 100	0.01 - 80	00.1 - 50

20

【 0 1 4 7 】

治療結果に対する治療パラメータの期待される効果

(1) 周波数： 生体組織は、示した全ての範囲内で一般的に単調の高い周波数の超音波を低い周波数の超音波よりよく吸収する。より高いエネルギー吸収はより効率的な加熱に関連付けられる。すなわち、より多くの超音波エネルギーが組織に吸収され、組織の加熱を生じる。加えて、より高いエネルギー吸収（ひいてはより高い超音波周波数）は、エネルギーの大部分が外側の層で吸収されるので、深部組織層への超音波エネルギーのより少ない浸透に関連付けられる。したがって、より高い周波数は、外側の組織層の速い硬化、および加熱プロセスのより顕著な自己充足性にも関連付けられる。

30

(2) 強度： より高い強度はより多くの熱の沈積を生じ、それは結果的により速い温度の上昇をもたらす。

(3) 経過時間： 同等のバースト長およびパルス周波数でより長い経過時間は、組織の加熱の増大に関連付けられる。

40

【 0 1 4 8 】

治療制御

図 1 1 は、不安定プラークまたは動脈瘤を治療するための装置 7 0 0 の略図である。装置 7 0 0 は超音波エミッタ 7 0 2 と、超音波レシーバ 7 0 4 と、コントローラ 7 0 6 とを含む。任意選択的に、コントローラ 7 0 6 は、所定のパラメータを持つ超音波信号を超音波レシーバ 7 0 4 から受信すると、エミッタ 7 0 2 による超音波放射を停止するように構成される。

【 0 1 4 9 】

本発明の実施形態では、所定のパラメータは、組織からの反射の後方散乱係数である。この係数は治療中に測定され、それが増加を停止したときに最大架橋が推定される。

50

【 0 1 5 0 】

本発明の実施形態では、所定のパラメータは、治療前にレシーバ704が受信した超音波放射の強度と、制御時に同じレシーバが受信した超音波放射の強度との間の比率である。例えば本発明の実施形態では、コントローラは、受信する超音波の強度が治療前の強度より少なくとも5倍になったときに、放射を停止するように構成される。

【 0 1 5 1 】

任意選択的に、装置700には多くの異なる超音波レシーバおよび/または多くの超音波エミッタが存在する。任意選択的に、レシーバは外側を向いた筒状のアレイとして配列され、カテーテルに装着される。

【 0 1 5 2 】

図12Aに示す本発明の実施形態では、エミッタの別個のアレイ(802)およびレシーバの別個のアレイ(804)が存在する。図12Bに示す本発明の実施形態では、環状アレイ800がレシーバ(704)およびエミッタ(702)を含む。

【 0 1 5 3 】

同じ超音波素子が、コントローラ706から受け取るコマンドに応じて、エミッタまたはレシーバとして機能することが好ましい。任意選択的に、コントローラ706は、全ての素子が特定の期間だけ治療用超音波を放射し、次いで特定の期間だけ1つ以上の素子が監視用超音波を放出し、かつ1つ以上の素子が監視用超音波を受信するように制御することができる。監視段階で、1つの超音波装置が超音波を放射し、他の全ての超音波装置が組織からの反射を受け取ることが好ましい。監視期間は、治療期間と同一でも異なってもよい。治療期間と監視期間との間かつ/または治療期間と受信期間との間に、休止期間が存在する場合がある。各期間は、任意の所望の長さ、例えば10ms、50ms、500msとなるように制御することができる。任意選択的に、放射期間、受取り期間、および遅延期間の長さは、相互に独立して制御可能である。

【 0 1 5 4 】

任意選択的に、コントローラ706は、超音波装置の幾つかをエミッタとして機能しかつ幾つかをレシーバとして機能するように指定し、治療および検出中にこれらの指定を変更する。

【 0 1 5 5 】

任意選択的に、装置700はまた手動コントロール708をも含む。手動コントロールは、ユーザ、例えば装置を操作する医師が装置を制御することを可能にするように構成することができる。手動コントロールにより可能になる制御機能の幾つかの例として、治療開始、治療停止、超音波検出パラメータの設定、超音波治療パラメータの設定等がある。この文脈で、治療パラメータは、強度、周波数、およびパルス繰返しのよう治療超音波の特性であり、超音波検出パラメータは、硬さを監視するために使用される超音波の同様の特性のみならず、レシーバの特性、例えば利得、周波数等とすることもできる。

【 0 1 5 6 】

任意選択的に、例えばUS'210に提示されるように、エミッタ素子(702)または(802)の各々に対し、総エネルギー出力を組織の1つまたは幾つかの集束点に集束することができるように、電気エネルギーを異なる時間に加えることができる。任意選択的に、装置700は、近傍の組織を損傷することなく、血管壁の硬化に役立つように所定の出力/時間設定で治療を行なうように構成される。任意選択的に、超音波吸収は受け取った後方散乱に基づいてその場で評価され、設定は検出されるエネルギー減衰に対応して正規化される。

【 0 1 5 7 】

手術時に、装置700は血管内に挿入するように構成されたカテーテルに装着される。全ての検出器がオンとなるように装置700が検出モードのときに、カテーテルは血管内を前進する。任意選択的に、検出された信号は解析されて、ディスプレイユニット710に血管のエコー画像を提示する。血管壁異常が(例えば、ユニット710に表示される画像を観察するオペレータ、コントローラ706と通信する自動画像解析器(図示せず)等

10

20

30

40

50

によって)同定されると、カテーテル位置が機械的に設定され、治療モードに切り替わる。

【0158】

治療モードでは、同定されたプラークまたは動脈瘤に対面する超音波エミッタが、上述した治療パラメータを有する超音波を照射することによって異常を治療すべく、作動し始める。血管の他の部分に対面する超音波エミッタは遮断されるか、あるいは近傍の組織の治療によって意図せずに生じるかもしれない組織構造の変化をすぐに同定できるように検出モードで作業し続ける。

【0159】

治療用超音波の適用期間後に、エミッタは、上述の通り監視パラメータの超音波を放射し、組織から受けた超音波信号を受信するように切り替わる。これらは、組織から反射または散乱する超音波信号とすることができる。受信した信号は、任意選択的にコントローラ706の内部にあるかまたはそれと通信しているプロセッサによって解析され、受信した信号をプロセッサが解析した結果、組織の十分な硬さが示された場合、コントローラ706は治療の停止を制御する。

10

【0160】

任意選択的に、次いで治療領域のエコーデータが得られ、ディスプレイ710に提示され、任意選択的に他の停止パラメータを用いて治療を続けるか、手術を終了するか、同一プラークまたは動脈瘤の他の部分を治療するか、それとも他の異常の探索を続けるかどうかをオペレータが決定することが可能になる。

20

【0161】

本発明は、例示として提供されるその実施形態の限定されない詳細な説明を使用して説明されており、本発明の範囲を限定しようとするものではない。1つの実施形態に関して記載された特徴および/または工程は、他の実施形態で使用されることができ、および本発明の全ての実施形態が、特定の図面において示されたか、または実施形態のうちの1つに関して記載された特徴および/または工程の全てを有するわけではないことが理解されるべきである。記載された実施形態の変形は、当業者が思いつくであろう。さらに、用語「備える/含む(comprise)」、「含む(include)」、「有する(have)」およびそれらの活用形は、明細書および特許請求の範囲において使用されるとき、「含むが必ずしも限定されない」ということを意味するだろう。

30

【0162】

記載された実施形態のうちいくつかは、発明者によって企図される最良の形態を記載し、それゆえ本発明に必須ではない、実施例として記載される構造、行為、または構造および行為の詳細を含むことができるということに注意されたい。本明細書中に記載される構造および行為は、構造または行為が異なっても同じ機能を実行する、当該分野において公知の均等物によって置き換えられる。したがって、本発明の範囲は、特許請求の範囲において使用される要素および限定によってのみ制限される。

【実施例】

【0163】

ブタ大動脈のコラーゲン変性までの超音波加熱
全般的実験の説明

40

ブタ大動脈の小片を超音波照射により、照射領域にコラーゲン変性が生じるレベルまで加熱した。

【0164】

組織サンプルの再処理

長さ25mmの心臓出口の新鮮な大動脈試料

オス家畜ブタ、月齢6ヶ月、90Kg。Lahav Research Institute (Lahav, Israel)。

採取した新鮮な大動脈を密閉袋に入れて実験まで(最大30日間)(-20)で冷凍保存した。

50

実験の約 6 ~ 8 時間前に、ターゲット大動脈を室温で解凍した。

各大動脈を管腔の長手軸に沿って薄切りにし、50 × 30 mm の細片に細断した。

【0165】

実験のセットアップ：

大動脈組織サンプルを室温で PBS を充填した大きい槽 (150 × 100 × 100) に立てた状態で配置した。

使用する超音波トランスデューサ：10 MHz、平板ピエゾ素子、3 mm 径、非集束型

超音波トランスデューサは、組織から 10 mm 離して (作業中のトランスデューサの加熱による加熱効果を回避するため)、組織サンプルの中心に対面して内膜面に向かって配置した。

10

【0166】

実験プロトコル：

各サンプルに対し、超音波トランスデューサに 5 分間連続励起を適用した。各超音波処理後に、トランスデューサを約 10 分間冷却させた。

強度 (SPT, W/cm ²)	1
周波数 (MHz)	10
経過時間 (秒)	300
デューティサイクル (%)	100 (連続)
パルス繰返し周波数 (PRF)(Hz)	該当せず

20

【0167】

サンプル処理

超音波処理の直後に、各大動脈セグメントを 5% ホルマリンで 24 時間固定し、パラフィンに埋め込んだ。

全てのセグメントから各々 5 μm 厚の幾つかの切片を切り出し、ヘマトキシリン & エオシンで染色した。

30

【0168】

結果

図 1.3 および 1.4 は、上述の通り治療した動脈の模範的 5 μm 厚の切片を示す。加熱病巣をマクロで観察した。

内膜付近に中膜の内側 3 分の 1 に向かって弾性線維の凝集塊が存在する。

加熱病巣は、外膜における境界がよく画定された壊死 (明らかなタンパク質凝固を伴う典型的な熱損傷) の領域から成る。

この領域の上 (内膜の中間部) に、弾性線維が分離かつ細分化した病巣部が存在する。

【0169】

模範的サンプルの線維凝集塊および空胞化の領域の寸法

40

一般的に、熱損傷と解釈される凝集塊および空胞化の病巣は、中膜の内側 3 分の 1 に存在した、(例えば内膜から中膜にかけて)。切片毎に観察された線維凝集塊領域のおおよその平均寸法は、長さが 2.7 ± 0.3 mm、内膜からの深さが 1.8 ± 0.2 mm であった。

【0170】

サンプルは、弾性線維全体の屈折性または色の変化を示さない。この結果は、弾性線維がエラスチンで作られていることから説明することができる。理論に縛られることなく、弾性線維の凝集塊は、厚いエラスチン線維を取り囲む薄いコラーゲン線維網の架橋および収縮によって生じると推定される。外膜領域には明らかな変性が明瞭に観察される。

【 図 1 】

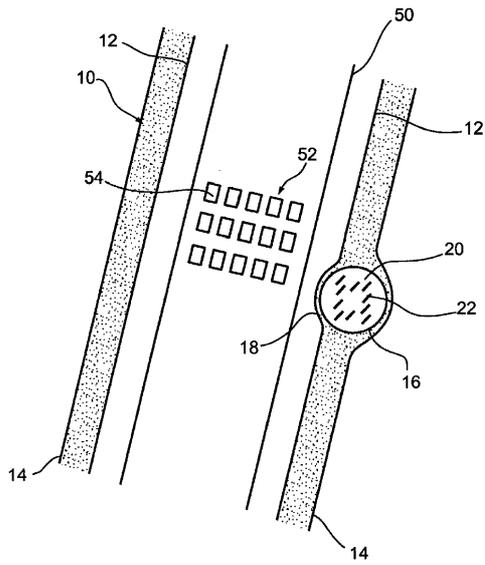


Fig. 1

【 図 2 】

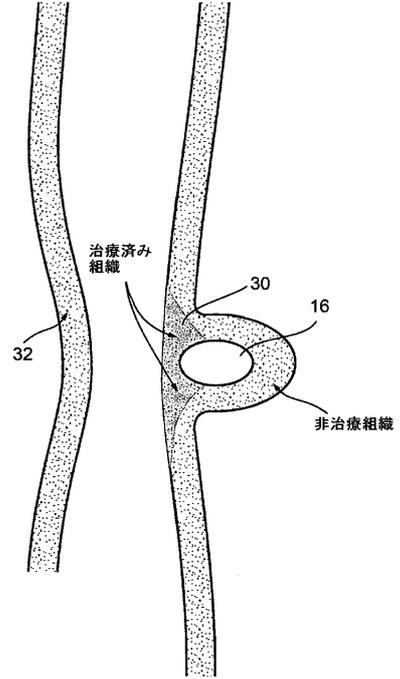


Fig. 2

【 図 3 】

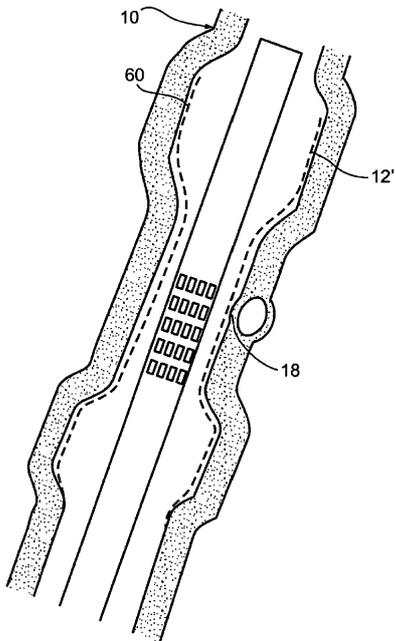


Fig. 3

【 図 4 】

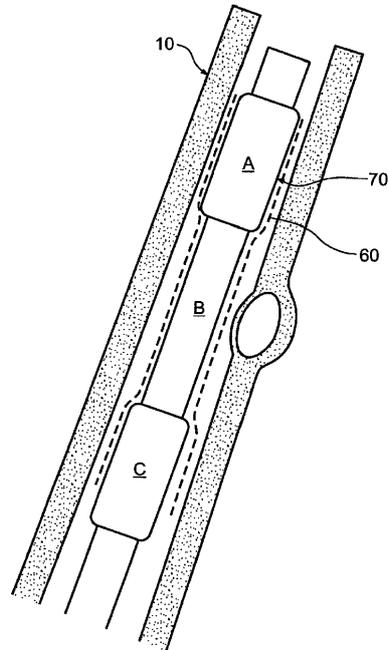


Fig. 4

【 図 5 】

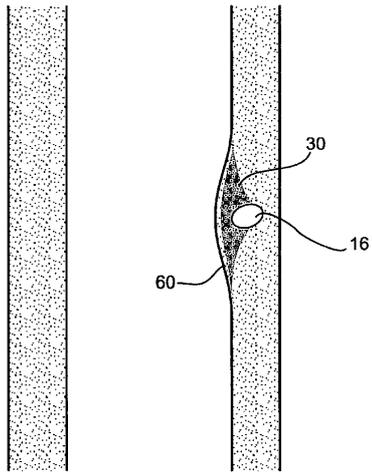


Fig. 5

【 図 6 】

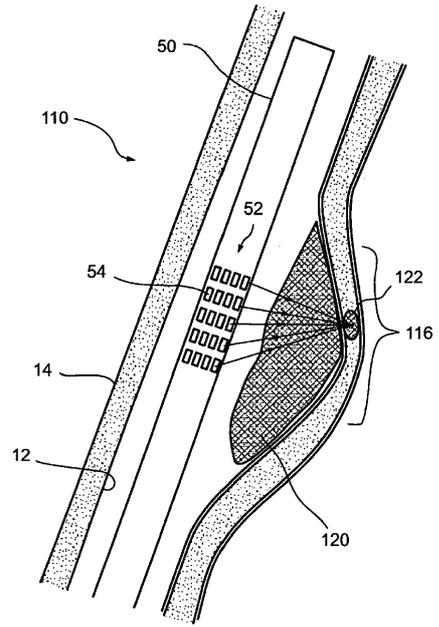


Fig. 6

【 図 7 】

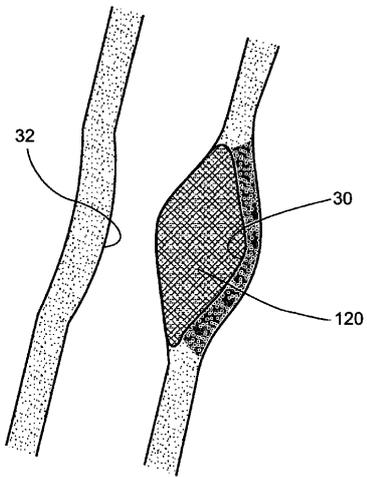


Fig. 7

【 図 8 】

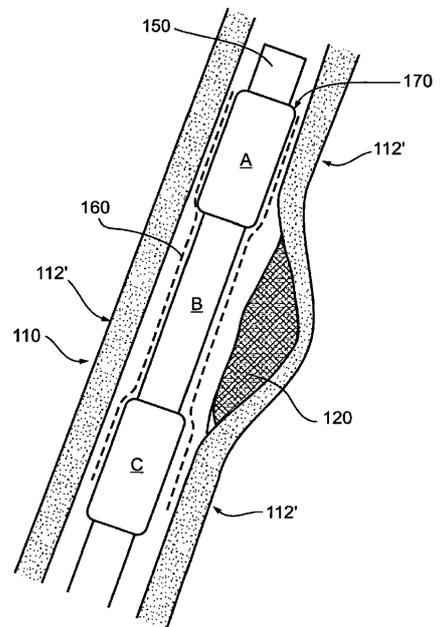


Fig. 8

【 図 9 】

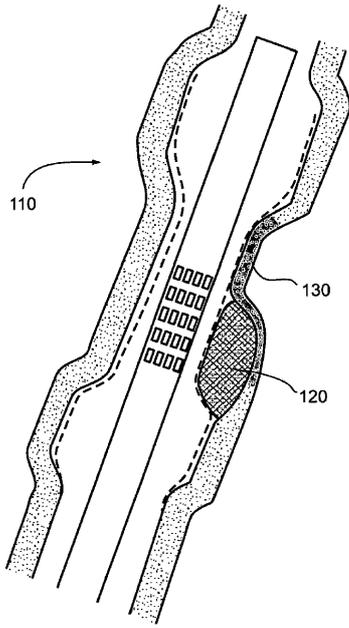


Fig. 9

【 図 1 0 】

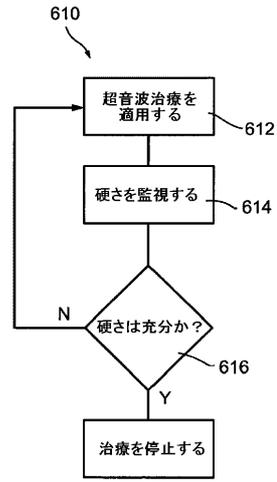


Fig. 10

【 図 1 1 】

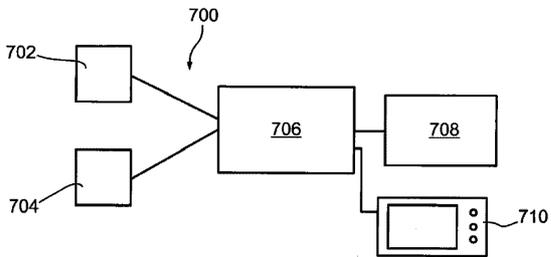


Fig. 11

【 図 1 2 】

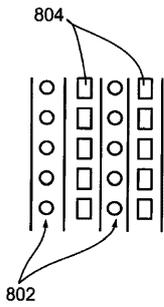


Fig. 12a

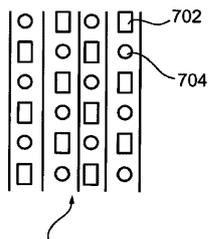


Fig. 12b

【 図 1 3 】

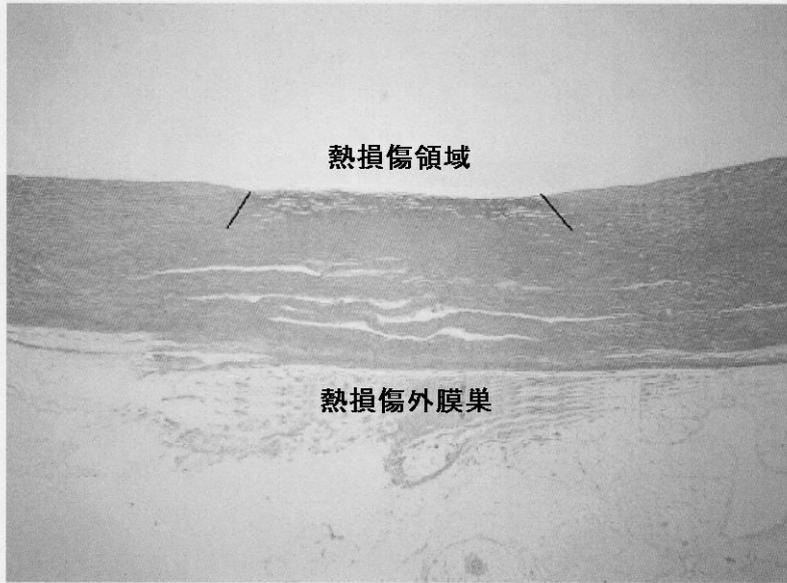


Fig. 13

【 図 1 4 】

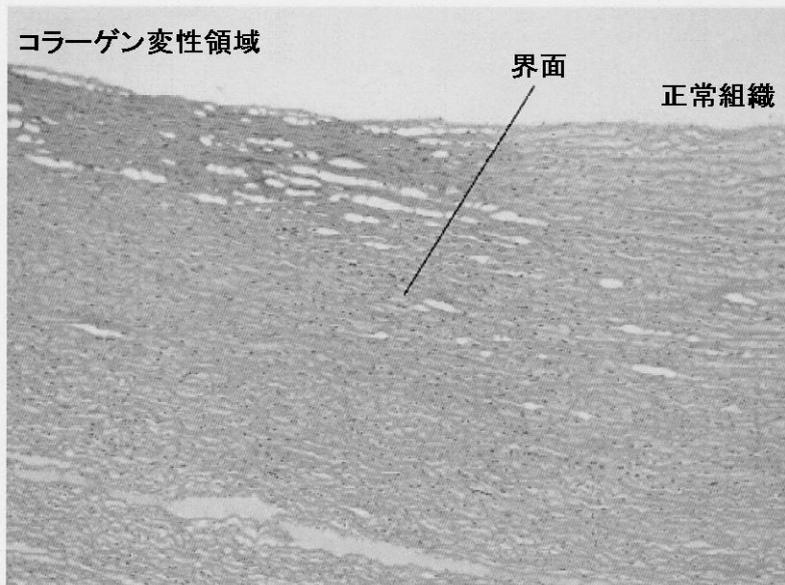


Fig. 14

【 国際調査報告 】

60900670019



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

08/000277-22.01.2009

PCT/IL2008/000234

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(B) - A61B 18/04 (2008.04) USPC - 601/2 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(B) - A61B 6/00, 17/00, 17/12, 17/22, 18/04, 18/08, 18/14, 18/20, 18/24, 18/00 (2008.04) USPC - 600/432; 601/2; 604/508; 606/7, 15-15, 28, 194 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) MicroPatent		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6,476,210 B1 (PHELPS et al) 05 November 2002 (05.11.2002) entire document	1-2, 34-36, 46
Y		3, 12-13, 37, 43-44, 48
Y	US 5,921,864 A (MOHR JR et al) 13 July 1999 (13.07.1999) entire document	3, 12-13, 43, 48
Y	WO 03/020132 A1 (ZELEZNIK et al) 13 March 2003 (13.03.2003) entire document	37
Y	US 5,053,008 A (WATSON) 01 October 1991 (01.10.1991) entire document	44
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		
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 *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 02 January 2009		Date of mailing of the international search report 22 JAN 2009
Name and mailing address of the ISA/AJS Mail Stop PCT, Atrc ISA/AJS, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Blaine R. Copenheaver PCT Helpdesk: 871-872-4300 PCT ORF: 871-872-7774

28.12.2009

21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

068/000234-02/01.2009

PCT/IL2008/00234

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. <input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. <input type="checkbox"/>	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. <input checked="" type="checkbox"/>	Claims Nos.: 4-11, 14-33, 38-42, 47-51 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(b).
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. <input type="checkbox"/>	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. <input type="checkbox"/>	As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. <input type="checkbox"/>	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. <input type="checkbox"/>	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	<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee. <input type="checkbox"/> 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. <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, 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, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 エイナフ, シュムエル
イスラエル, 46750 ハーツリア, エッツェル ストリート 78

(72) 発明者 アロニス, ジーフ
イスラエル, 77462 アシュドッド, カカル ストリート 3/9

(72) 発明者 コーノウスキ, ラン
イスラエル, 46314 ラマト - ハシャロン, ナチャル キドロソ ストリート 2

(72) 発明者 ラヴィ, イファト
イスラエル, 60190 ニーヴ モノソン, エトログ ストリート 30

Fターム(参考) 4C160 JJ34 JJ36 MM36

4C167 AA05 AA45 AA49 AA56 BB26 BB44 BB45 BB62 CC09 CC10
DD01 EE01 HH07 HH08 HH09 HH11 HH19 HH22

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	JP2010518942A5	公开(公告)日	2011-04-07
申请号	JP2009550369	申请日	2008-02-21
[标]申请(专利权)人(译)	拉莫特在特拉维夫大学DF有限公司 特拉维夫大学拉莫特有限公司		
申请(专利权)人(译)	拉莫特在特拉维夫, 普遍的DF有限公司		
[标]发明人	スヴァードリクアリエル エイナフシウムエル アロニスジーフ コーノウスキラン ラヴィイファト		
发明人	スヴァードリク, アリエル エイナフ, シウムエル アロニス, ジーフ コーノウスキ, ラン ラヴィ, イファト		
IPC分类号	A61B18/00 A61F2/84		
CPC分类号	A61B5/0048 A61B8/485 A61B2017/00106 A61B2017/22001 A61B2017/22081 A61N7/00 A61N2007/0078		
FI分类号	A61B17/36.330 A61M29/00		
F-TERM分类号	4C160/JJ34 4C160/JJ36 4C160/MM36 4C167/AA05 4C167/AA45 4C167/AA49 4C167/AA56 4C167/BB26 4C167/BB44 4C167/BB45 4C167/BB62 4C167/CC09 4C167/CC10 4C167/DD01 4C167/EE01 4C167/HH07 4C167/HH08 4C167/HH09 4C167/HH11 4C167/HH19 4C167/HH22		
代理人(译)	Kazehaya信明 浅野纪子		
优先权	60/902495 2007-02-22 US		
其他公开文献	JP2010518942A		

摘要(译)

本发明涉及一种用于治疗血管壁的管腔内装置, 包括: 导管;至少一个超声发射器安装在导管上并适于在血管壁的一部分处发射非聚焦超声;安装在导管上并适于接收超声波的接收器;控制器, 其中控制器配置成监测由所述接收器接收的来自所述血管壁的组织反射, 并控制超声的发射。