

(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2013-523412

(P2013-523412A)

(43) 公表日 平成25年6月17日 (2013.6.17)

(51) Int.Cl. F 1 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

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 53 頁)

(21) 出願番号	特願2013-505141 (P2013-505141)	(71) 出願人	506192652
(86) (22) 出願日	平成23年4月14日 (2011.4.14)		ボストン サイエントフィック サイム
(85) 翻訳文提出日	平成24年10月31日 (2012.10.31)		ド, インコーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2011/032524		BOSTON SCIENTIFIC S
(87) 国際公開番号	W02011/130531		CIMED, INC.
(87) 国際公開日	平成23年10月20日 (2011.10.20)		アメリカ合衆国 55311-1566
(31) 優先権主張番号	13/086, 116		ミネソタ州 メープル グローブ ワン
(32) 優先日	平成23年4月13日 (2011.4.13)		シメッド プレイス (番地なし)
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100068755
(31) 優先権主張番号	61/324, 164		弁理士 恩田 博宣
(32) 優先日	平成22年4月14日 (2010.4.14)	(74) 代理人	100105957
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 恩田 誠
		(74) 代理人	100142907
			弁理士 本田 淳

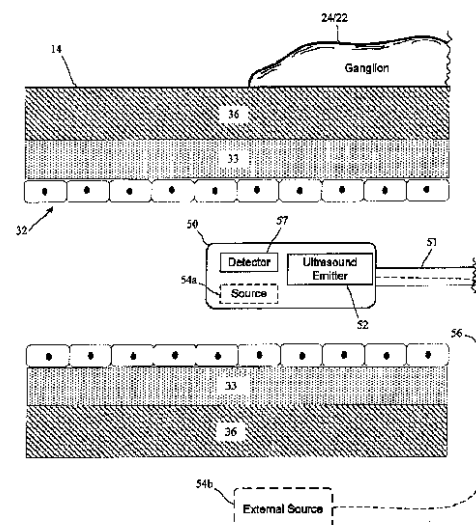
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 集束超音波腎除神経

(57) 【要約】

腎動脈および腹部大動脈の神経支配を受ける組織などの、腎交感神経活動に寄与する、神経支配を受ける血管に音響エネルギーが送達される。集束音響エネルギーは、神経支配を受ける腎臓または大動脈組織を切除するのに十分な出力の血管内デバイスにより送達される。標的とする神経支配を受ける腎臓または大動脈組織を画像化および位置特定するために集束音響エネルギーを血管内または体外デバイスにより送達してもよい。血管内、血管外または経血管集束超音波デバイスは、腎交感神経活動を停止させるために、神経支配を受ける血管の高精度の除神経を提供する。

Figure 5



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

腎交感神経活動に寄与するとともに神経支配を受ける組織に近接する血管内に配置されるカテーテルと、

前記カテーテルの遠位端に設けられ、かつ前記神経支配を受ける組織に近接する前記血管内に配置され得る寸法を有する音響トランスデューサと、

前記血管の内壁を越えて外側に向かって音響エネルギーを集束させ、前記血管の外壁に位置している、もしくは同外壁に近接している前記神経支配を受ける組織内に音響エネルギーを集束させる集束機構と、

組織の走査、および前記神経支配を受ける組織の切除の少なくともいずれかのために前記音響トランスデューサを制御する制御部と、を含む装置。

10

【請求項 2】

前記制御部が、組織の走査、および前記神経支配を受ける組織の切除を選択的に行うために前記音響トランスデューサを制御する請求項 1 に記載の装置。

【請求項 3】

前記音響トランスデューサが音響フェーズドアレイトランスデューサを含み、同音響フェーズドアレイトランスデューサが、

複数の音響素子と、

前記音響素子に結合されたドライバ電子機器と、を含み、

さらに、前記制御部が前記ドライバ電子機器に結合され、組織の走査、および前記神経支配を受ける組織の切除の少なくともいずれかのために、前記音響フェーズドアレイトランスデューサの前記音響素子のそれぞれの作動を制御する請求項 1 に記載の装置。

20

【請求項 4】

前記制御部が、組織の走査、および前記神経支配を受ける組織の切除を選択的に行うために前記音響フェーズドアレイトランスデューサの前記音響素子の作動を制御する請求項 3 に記載の装置。

【請求項 5】

前記音響トランスデューサが高密度焦点式超音波（HIFU）トランスデューサを含む請求項 1 に記載の装置。

【請求項 6】

前記音響トランスデューサがリニアフェーズドアレイトランスデューサを含む請求項 1 に記載の装置。

30

【請求項 7】

前記音響トランスデューサが曲線状または凸状のセクタ型フェーズドアレイトランスデューサを含む請求項 1 に記載の装置。

【請求項 8】

前記音響トランスデューサが音響フェーズドアレイトランスデューサを含み、前記制御部が、前記音響フェーズドアレイトランスデューサと前記神経支配を受ける組織との間の距離に一致する前記音響フェーズドアレイトランスデューサの焦点距離を電子的に調節するように構成されている請求項 1 に記載の装置。

40

【請求項 9】

前記音響トランスデューサと前記集束機構とが協働して、前記血管の内壁の組織にほとんど損傷を与えることなく前記神経支配を受ける組織を切除するのに十分な強さの音響エネルギーを、前記神経支配を受ける組織内の所望の深さの焦点に集束させる請求項 1 に記載の装置。

【請求項 10】

前記音響トランスデューサと前記集束機構とが協働して、第 1 のモードおよび第 2 のモードのそれぞれにおいて、前記神経支配を受ける組織内の所望の深さにおける球状または円筒状の焦点に音響エネルギーを集束させ、前記第 1 のモードが神経支配を受ける組織の走査用の強さの音響エネルギーと関連し、前記第 2 のモードが前記神経支配を受ける組織の切

50

除用の強さの音響エネルギーと関連する請求項 1 に記載の装置。

【請求項 1 1】

前記音響トランスデューサが、前記神経支配を受ける組織において約 2000 W/cm^2 以上の焦点ピーク強度に一致する音響出力レベルを発生する請求項 1 に記載の装置。

【請求項 1 2】

前記音響トランスデューサが、前記神経支配を受ける組織内に、破裂の際、前記神経支配を受ける組織内に含まれる神経線維および神経節を機械的に破壊するように機能する気泡を生成するキャビテーションアブレーションモードにおける高密度焦点式超音波動作に構成される請求項 1 に記載の装置。

【請求項 1 3】

少なくとも前記音響トランスデューサを包囲するバルーンを含む請求項 1 に記載の装置。

【請求項 1 4】

前記バルーンが、前記音響トランスデューサと前記バルーンの壁との間に良好な音響結合を設ける液体を受容する請求項 1 3 に記載の装置。

【請求項 1 5】

前記バルーンが、血液灌流機構、および熱伝達流体を受容するための機構のいずれかまたは両方によって前記血管の内壁の冷却を容易にする請求項 1 3 に記載の装置。

【請求項 1 6】

神経支配を受ける組織に近接する血管内に配置されるカテーテルと、
前記カテーテルの遠位端に設けられ、かつ前記血管内に配置され得る寸法を有する音響トランスデューサと、
前記血管の内壁を越えて外側に向かって音響エネルギーを集束させ、前記血管の外壁に位置している、もしくは同外壁に近接している前記神経支配を受ける組織内に音響エネルギーを集束させる集束機構と、
前記血管内に配置され得る寸法を有し、かつ前記神経支配を受ける組織を凍結させる冷凍バルーンと、を含み、
前記音響トランスデューサと前記集束機構とが協働して、凍結した神経支配を受ける組織に同組織の神経細胞を破壊するのに十分な強さの音響エネルギーを送達する装置。

【請求項 1 7】

少なくとも前記音響トランスデューサが前記冷凍バルーンにより包囲されている請求項 1 6 に記載の装置。

【請求項 1 8】

前記音響トランスデューサと、前記集束機構と、前記冷凍バルーンとが共通のシャフトによって支持されている請求項 1 6 に記載の装置。

【請求項 1 9】

少なくとも前記音響トランスデューサと前記冷凍バルーンとがそれぞれ各々の支持シャフトを含む請求項 1 6 に記載の装置。

【請求項 2 0】

前記音響トランスデューサが、前記神経支配を受ける組織内において、前記神経支配を受ける組織の神経鞘を破壊するキャビテーション気泡を生成するのに十分な焦点ピーク強度に一致する出力レベルで動作する請求項 1 6 に記載の装置。

【請求項 2 1】

前記トランスデューサが、前記神経支配を受ける組織の凝固壊死を生じさせるのに十分な焦点ピーク強度に一致する出力レベルで動作する請求項 1 6 に記載の装置。

【請求項 2 2】

神経支配された血管系が、腎交感神経活動に寄与する腎動脈の神経支配を受ける組織または腹部大動脈の神経節を含む請求項 1 6 に記載の装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

20

30

40

50

【 0 0 0 1 】

本発明は、心機能および／または腎機能を向上させるための、腎交感神経活動の破壊および停止を含む、腎血管系を除神経するためのシステムおよび方法に関する。

【 背景技術 】

【 0 0 0 2 】

腎臓は、血液濾過、体液平衡の調整、血圧制御、電解質バランスおよびホルモン産生を含む多くの身体プロセスに寄与する。腎臓の1つの主な機能は、毒素、ミネラル塩および水分を血液から除去して尿を形成することである。腎臓は、心拍出量の約20～25%を、腹部大動脈から左右に分岐し、腎臓の凹部面、腎門において各腎臓に入る腎動脈を通じて受け入れる。

10

【 0 0 0 3 】

血液は腎動脈および輸入細動脈を通り腎臓に流れ、腎臓の濾過部、腎小体に入る。腎小体は、毛細血管の塊である糸球体からなる。糸球体は、ボーマン嚢と呼ばれる、体液で充たされた杯状の嚢に取り囲まれている。血液の溶質は、毛細血管内の血液とボーマン嚢内の体液との間に存在する圧較差のため、非常に薄い糸球体の毛細血管壁を通して濾過される。圧較差は細動脈の収縮または拡張によって制御される。濾過が行われた後、濾過された血液は輸出細動脈および尿細管周囲毛細血管を通過して、小葉間静脈において収束し、最後に腎静脈を通過して腎臓を出る。

【 0 0 0 4 】

血液から濾過された異物および体液はボーマン嚢から移動し、いくつかの尿細管を通過して、集合尿細管に達する。尿は集合尿細管において生成され、その後、尿管および膀胱を通過して出る。尿細管は（濾過後の血液を含む）尿細管周囲毛細血管に囲まれる。濾液は尿細管を通過して集合尿細管に向かうため、栄養素、水分ならびにナトリウムおよび塩化物などの電解質が血液に再吸収される。

20

【 0 0 0 5 】

腎臓は、主として大動脈腎動脈神経節から発出する腎神経叢によって神経支配される。腎神経節は腎神経叢の神経によって形成されるが、それは、この神経が腎動脈の経路に沿って腎臓につながっているためである。腎神経は交感神経要素および副交感神経要素を含む自律神経系の一部である。交感神経系は体に「闘争・逃走」反応を提供する系として公知である一方で、副交感神経系は「休息・消化」反応を提供する。交感神経活動の刺激が交感神経反応の引金となり、腎臓が、血管収縮および体液貯留を増加するホルモンの生成を増加させる。このプロセスは、腎交感神経活動の増加に対するレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系（RAAS：Renin-Angiotensin-Aldosterone System）反応と呼ばれる。

30

【 0 0 0 6 】

血液量の減少に反応して、腎臓はレニンを分泌し、それがアンジオテンシンの生成を刺激する。アンジオテンシンは、血管を狭窄させ、結果として血圧が上昇する。また、副腎皮質からのホルモン、アルドステロンの分泌を刺激する。アルドステロンによって腎臓の尿細管がナトリウムと水の再吸収を増加させ、これにより体内の体液量と血圧が増加する。

40

【 0 0 0 7 】

うっ血性心不全（CHF：congestive heart failure）は腎機能に関連する状態である。CHFは、心臓が体全体に血液を有効に送出することができない場合に発生する。血流が低下すると、腎小体内における血液の不十分な灌流のために腎機能が低下する。腎臓への減少した血流が交感神経系活動（すなわち、RAASが活動的になりすぎる）の増加を引き起こし、腎臓が体液貯留および血管収縮（vasoconstriction）を増加させるホルモンを分泌する。体液貯留および血管拘束は、さらには循環系の末梢抵抗を増加させ、心臓にさらに大きな負荷をかける。これが血流をさらに減少させる。心臓および腎臓の機能低下が継続すると最終的に体が破綻を来し、心不全代償不全の症状が発現し、患者が入院する結果となることが多い。

50

【 0 0 0 8 】

高血圧は血圧が上昇した慢性的な病態である。持続的高血圧は、心臓発作、心不全、動脈瘤および卒中を含む種々の有害病態に係る主要危険因子である。持続的高血圧は慢性腎不全の主要原因である。腎臓の交感神経系の機能亢進は高血圧およびその進行に係る。腎除神経による腎臓の神経の非活性化によって血圧を低下させることができるため、従来の薬物が効かない多くの高血圧の患者にとって見込みのある治療選択肢となる可能性がある。

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 9 】

10

本発明は、腎血管系を除神経するための装置を提供することを目的とする。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 0 】

本発明のデバイス、システムおよび方法は、神経支配された血管系の画像化および切除のいずれかまたは両方のため、神経支配された血管系に集束音響エネルギーを送達することに関する。本発明の実施形態は、超音波除神経治療を使用して腎交感神経活動を変化させることに関する。本発明の実施形態は、腎交感神経活動に寄与する神経支配を受ける組織の超音波走査または画像化に関する。

【 0 0 1 1 】

種々の実施形態によれば、装置は、腎交感神経活動に寄与する神経支配を受ける組織に近接する血管内に配置されるカテーテルを含む。カテーテルの遠位端に音響トランスデューサを設け、神経支配を受ける組織に近接する血管内に配置され得る寸法に構成する。音響トランスデューサに対して集束機構を配置し、血管の内壁を越えて外側に向かって音響エネルギーを集束させ、血管の外壁に位置する、または血管の外壁に近接する神経支配を受ける組織内に音響エネルギーを集束するように構成する。制御部が、組織の走査、および神経支配を受ける組織の切除のうちの少なくともいずれかを行うために音響トランスデューサを制御するように構成されている。いくつかの実施形態では、制御部は、組織を走査するために、および神経支配を受ける組織を切除するために音響トランスデューサを選択的に制御するように構成されている。

20

【 0 0 1 2 】

30

他の実施形態では、装置が、神経支配を受ける組織に近接する血管内に配置するために構成されているカテーテルを含み、音響トランスデューサがカテーテルの遠位端に設けられ、かつ血管内に配置され得る寸法を有する。集束機構が音響トランスデューサに対して配置され、血管の内壁を越えて外側に向かって音響エネルギーを集束させ、血管の外壁に位置する、または血管の外壁に近接する神経支配を受ける組織内に音響エネルギーを集束するように構成されている。冷凍バルーンが、神経支配を受ける組織を血管内に配置するための寸法にされ、かつ凍結させるように構成されている。音響トランスデューサと集束機構とが協働して、凍結した神経支配を受ける組織に神経支配を受ける組織の神経細胞を破壊するのに十分な強さの音響エネルギーを伝達する。

【 0 0 1 3 】

40

本発明のいくつかの実施形態によれば、神経支配された血管系に対する音響エネルギーの送達を容易にするための装置は、血管内配置のために構成されたカテーテルと、カテーテルに結合された超音波ユニットとを含む。音響フェーズドアレイトランスデューサがカテーテルの遠位端に設けられ、超音波ユニットに結合されている。音響フェーズドアレイトランスデューサは複数の音響素子を含む。ドライバ電子機器が音響フェーズドアレイトランスデューサに結合されている。制御部がドライバ電子機器に結合され、神経支配された血管系の標的組織の走査および切除のいずれかまたは両方のためにフェーズドアレイトランスデューサの音響素子のそれぞれの作動を制御するように構成されている。超音波ユニットは外部ユニットまたは内部ユニットであってもよい。超音波ユニットは、少なくとも部分的にカテーテルの遠位端に内蔵してもよい。音響トランスデューサは、超音波ユニッ

50

トに内蔵しても結合してもよい。

【0014】

他の実施形態では、神経支配された血管系に対する音響エネルギーの送達を容易にするための装置は、血管内配置のために構成されたカテーテルと、カテーテルに結合された超音波ユニットとを含む。音響トランスデューサがカテーテルの遠位端に設けられ、超音波ユニットに結合されている。音響トランスデューサは、少なくともキャビテーションアブレーションモードにおける高密度焦点式超音波動作に構成される。キャビテーションアブレーションモードは、神経支配された血管系の標的組織内に気泡を形成し、内破または破裂の際、標的組織内に含まれる神経線維および神経節を機械的に破壊するものである。

【0015】

10

いくつかの実施形態によれば、神経支配された血管系に対する音響エネルギーの送達を容易にするための装置は、神経支配された血管系を走査するように、および神経支配された血管系の標的組織を位置特定するように構成された撮像デバイスを含む。カテーテルが血管内配置のために構成され、超音波ユニットに結合されている。音響トランスデューサがカテーテルの遠位端に設けられ、超音波ユニットに結合されている。音響トランスデューサは、撮像デバイスによって位置特定された標的組織を切除するのに十分な音響エネルギーを標的組織に送達するように構成されている。

【0016】

20

さらなる実施形態では、神経支配された血管系に対する音響エネルギーの送達を容易にするための装置は、血管内配置のために構成されたカテーテルを含み、カテーテルに結合された超音波ユニットを含む。装置は、カテーテルの遠位端に設けられ、超音波ユニットに結合された音響トランスデューサを含む。音響トランスデューサは、標的組織を切除するのに十分な音響エネルギーを神経支配された血管系の標的組織に送達するように構成されている。バルーン機構は少なくとも音響トランスデューサを包囲するように構成されている。バルーン機構は、バルーンに隣接する雰囲気気圧およびバルーンの外側の雰囲気気圧を超える、 2.54 平方センチメートル毎 (1 平方インチ毎 (PSI)) 約 453.59237 グラム (1 ポンド) ~ 907.18474 グラム (2 ポンド) またはそれを下回る非常に低圧下で膨張するバルーンを含む。

【0017】

30

他の実施形態によれば、神経支配された血管系に対する音響エネルギーの送達を容易にするための装置は、血管内に配置され得る寸法を有し、神経支配された血管系の標的組織を凍結させるように構成された冷凍バルーン機構を含む。カテーテルは血管内配置のために構成され、カテーテルの遠位端にある音響トランスデューサを含む。音響トランスデューサは超音波ユニットに結合されている。音響トランスデューサは、標的組織の神経細胞を破壊するのに十分な音響エネルギーを凍結された標的組織に送達するように構成されている。

【0018】

40

他の実施形態によれば、神経支配された血管系に対する音響エネルギーの送達を容易にするための装置は、血管内に配置され得る寸法を有し、腎動脈などの神経支配された血管系の冷却を行うように構成された冷凍バルーン機構を含む。カテーテルは血管内配置のために構成され、カテーテルの遠位端にある音響トランスデューサを含む。音響トランスデューサは超音波ユニットに結合されている。音響トランスデューサは、標的組織の神経細胞を破壊するのに十分な音響エネルギーを標的組織に送達するように構成されている。

【0019】

他の実施形態では、本発明の装置は、腎交感神経活動に寄与する神経節を含む神経支配された血管系に対する音響エネルギーの送達を容易にする。装置は、血管内配置のために構成され、超音波ユニットに結合されたカテーテルを含む。装置は、音響集束機構と、カテーテルの遠位端に設けられた音響トランスデューサとを含む。音響トランスデューサは集束機構に対して配置されている。音響トランスデューサおよび集束機構は、標的神経節内に含まれる神経細胞を破壊するのに十分な音響エネルギーを神経支配された血管系の標的神

50

経節に送達するように構成されている。

【 0 0 2 0 】

他の実施形態によれば、神経支配された血管系に対する音響エネルギーの送達を容易にするための装置は、神経支配された血管系を走査するように、および神経支配された血管系の標的組織を位置特定するように構成された撮像デバイスを含む。装置は、撮像デバイスによって位置特定された標的組織を除神経するのに十分な高エネルギーの音響衝撃波を標的組織に送達するように構成された碎石デバイスを含む。血管内に配置され得る寸法を有し、かつ標的組織を凍結させるように構成された凍結療法機構を含んでもよい。神経組織が損傷した場合、特に神経を包む鞘が破壊されていなければ再生する可能性がある。通常、存在する神経鞘全体に新規の神経の成長が生じる。神経鞘が破壊されるか切除されれば、終末器の神経再生はより困難となる。凍結機能と後に続く機械的音波機能との両方を併せ持つ装置は、神経鞘を破壊し、標的器官の神経再生を防止するという利点を有する。

10

【 0 0 2 1 】

さらなる実施形態では、神経支配された血管系に対するアブレーション剤の送達を容易にするための装置は、神経支配された血管系を走査し、腎交感神経活動に寄与する腎動脈または腹部大動脈の標的神経節を位置特定するように構成された撮像デバイスを含む。送達カテーテルは、腎動脈または腹部大動脈に近接する血管内に配置され得る寸法を有する。送達カテーテルは、アクセス穴を作成するために血管の壁を貫通するように、および標的神経節を貫通するように構成された組織貫通機能を含む。送達カテーテルを、アクセス穴を通じて、標的神経節に隣接する血管外位置に操向するためにステアリング機構が構成されている。送達カテーテルから標的神経節へのアブレーション剤の投与を容易にするために投薬機構が構成されている。アブレーション剤は腎交感神経活動を停止させるのに十分な程度まで標的神経節の神経細胞を死滅させる。投薬機構は、神経毒、毒物、極低温剤、放射性物質または放射性シードの投与を容易にするように構成してもよい。

20

【 0 0 2 2 】

本発明の上記の概要は、本発明の各実施形態または全ての実施を説明しようとするものではない。本発明のより完全な理解とともに、添付の図面と併せて解釈される以下の詳細な説明および特許請求の範囲を参照することによって、利点および到達が明らかになるとともに理解されるであろう。

30

【図面の簡単な説明】

【 0 0 2 3 】

【図 1】右腎および腹部大動脈から側方に分岐する腎動脈を含む腎血管系の図である。

【図 2 A】腎動脈の交感神経支配を示す。

【図 2 B】腎動脈の交感神経支配を示す。

【図 3 A】腎動脈の壁の種々の組織層を示す。

【図 3 B】腎神経の一部を示す。

【図 3 C】腎神経の一部を示す。

【図 4】本発明の一実施形態による、腎動脈内に配置された超音波ユニットと、任意選択的な外部画像化システムまたはデバイスとを示す。

【図 5】本発明の実施形態による、画像化機能および超音波除神経治療送達機能のうちの 1 つまたは両方を組み込む、腎動脈内に配置された超音波ユニットを示す。

40

【図 6】本発明の一実施形態による、安定化機構を使用して腎動脈内に配置された超音波ユニットを示す。

【図 7】本発明の実施形態による、腎動脈内に配置された超音波ユニットによって放出される音響エネルギーの種々の可能なビームプロファイルを示す。

【図 8】本発明の一実施形態による、腎動脈内に配置された超音波ユニットおよびバルーン機構を示す。

【図 9】本発明の一実施形態による、腎動脈内に配置された超音波ユニットおよびバルーン機構を示す。

【図 10】本発明の一実施形態による、腎動脈内に配置された超音波ユニットおよびバル

50

ーン機構を示す。

【図 1 1】本発明の一実施形態による、好ましくは、腎動脈内に配置された冷凍バルーン機構と連係して操作される砕石マシンを示す。

【図 1 2 A】本発明の実施形態による、単一の超音波素子および分散した超音波素子を有する超音波ユニットを示す。

【図 1 2 B】本発明の実施形態による、単一の超音波素子および分散した超音波素子を有する超音波ユニットを示す。

【図 1 2 C】本発明の一実施形態による、1つまたは複数の音響フェーズドアレイトランスデューサを含む超音波ユニットを示す。

【図 1 2 D】本発明の一実施形態による、1つまたは複数の音響フェーズドアレイトランスデューサを含む超音波ユニットを示す。

【図 1 3 A】本発明の一実施形態による、1つまたは複数の音響フェーズドアレイトランスデューサを含む超音波ユニットの断面図である。

【図 1 3 B】本発明の一実施形態による、1つまたは複数の音響フェーズドアレイトランスデューサを含む超音波ユニットの断面図である。

【図 1 4】本発明の一実施形態による、異なる構成を有する1つまたは複数の音響トランスデューサを含む超音波ユニットを示す。

【図 1 5】本発明の一実施形態による、異なる構成を有する1つまたは複数の音響トランスデューサを含む超音波ユニットを示す。

【図 1 6】本発明の実施形態による、腎動脈および腎動脈の内腔内に配置された超音波ユニットの集束機構から放出される音響エネルギービームの拡大断面図である。

【図 1 7】本発明の実施形態による、超音波源、集束機構、検出器、画像化電子機器ならびに超音波画像化データを処理および表示するためのコンピュータシステムを含む超音波送達装置を示す。

【図 1 8 A】本発明の一実施形態による、神経支配された血管系の経血管走査および除神経のうちの1つまたは両方において操作することができる集束超音波カテーテルの代表的な配置構成を示す。

【図 1 8 B】本発明の一実施形態による、神経支配された血管系の経血管走査および除神経のうちの1つまたは両方において操作することができる集束超音波カテーテルの代表的な配置構成を示す。

【図 1 9】本発明の一実施形態による、腎交感神経活動に寄与する神経節に対するアブレーション剤の誘導送達を容易にするための装置を示す。

【図 2 0】本発明の一実施形態による、腎動脈および他の血管系へのアクセスを向上するため、カテーテルまたは他の細長部材に組み込むことができるヒンジ機構を示す。

【発明を実施するための形態】

【0024】

本発明は様々な修正形態および代替形態が可能であるが、それらの特定の実施形態は、図において例として示されており、本明細書において詳細に説明される。しかしながら、本発明は、記載される特定の実施形態に限定されるものではないと理解されたい。逆に、添付の特許請求の範囲によって定義される本発明の範囲に包含される全ての修正形態、均等物、および改変形態を網羅するものである。

【0025】

以下の説明では、本発明の種々の実施形態を示す添付の図面について述べる。他の実施形態を使用してもよく、本発明の範囲から逸脱することなくこれら実施形態に構造および機能的な変更を施してもよいと理解されるべきである。

【0026】

本発明の実施形態は、神経支配を受ける腎血管系に超音波除神経治療を送達するためのシステム、デバイスおよび手順に関する。本発明の実施形態は、腎交感神経活動が永久的に停止されるように、標的組織を破壊するための超音波除神経治療を使用して腎血管系を除神経するためのシステム、デバイスおよび方法に関する。本発明の実施形態は、除神経

10

20

30

40

50

のために標的組織を位置特定するために、および標的組織に送達される超音波除神経治療の有効性を評価するために、神経支配を受ける腎血管系を走査するための、または画像化するためのシステム、デバイスおよび方法に関する。超音波除神経治療の有効性を評価するために、神経支配を受ける標的組織に対して離間した位置に配置された電極形状（例えば、電極アレイ）などの、神経支配を受ける標的組織の神経線維の（および神経節の）神経活動を検出できる他の手法を使用してもよい。

【0027】

開示される実施形態は、全般的に、腎機能、特に腎交感神経活動に寄与する、神経支配を受ける腎臓血管組織の画像化および／または神経支配除去に関する。標的とする腎動脈の神経支配された血管系は、例えば、好ましくは、腎神経、腎神経節、大動脈神経節なら

10

【0028】

本明細書中に記載される本発明の代表的な実施形態は、概して、超音波画像化装置および除神経装置ならびに約20Hz～20kHzの範囲の音に相当するヒトの可聴範囲を大幅に超える周波数の、連続的な、またはパルス状の超音波に関わる治療に関する。「超音波」という用語は、20kHz超の周波数を有する全音響エネルギー（例えば、縦または横方向の機械的な波）に適用されるものとする。本発明の実施形態による超音波装置は、通常、約1MHz～約80MHzの間の周波数で動作し、多くの装置は約2MHz～約5MHzの間の周波数で動作する。血管内超音波撮像デバイスおよび心臓内超音波撮像デバイスは、一般に、約5MHz～60MHzの間の周波数範囲において動作する。

20

【0029】

種々の実施形態によれば、本発明の超音波装置および方法は、例えば、腎組織の画像化および／または腎動脈または静脈内における超音波除神経デバイスの配置に関する。種々の実施形態は、神経支配を受ける腎血管系の標的組織の画像化およびその除神経治療の両方を行うように構成された血管内（例えば、血管内、血管内から血管外、経血管）超音波除神経デバイスを含む。

【0030】

他の実施形態は、画像化が別個のデバイスによって行われる、神経支配を受ける腎血管系の標的組織に除神経治療を施すように構成された血管内超音波除神経デバイスを含む。このデバイスは、血管内、血管内から血管外、経血管、血管外または体外撮像デバイスまたはシステムであってもよい。

30

【0031】

一般に、適切な走査、画像化および／または位置特定装置は、標的組織の位置特定と、種々のデバイスもしくは、数ある中で、出力パラメータ（例えば、振幅、周波数、連続的モード、パルスモード等）、焦点パラメータ（例えば、焦点距離、ビームの広がりおよび／または開き、フェーズドアレイパルス持続時間およびシーケンシング等）および動作モード（例えば、走査モード、神経除去モードおよび走査モードと神経除去モードの同時実施）などの、システムパラメータの調整とを容易にするためにシステムコンピュータが使用

40

【0032】

画像化および除神経処置に関連するデータは、超音波除神経デバイスの配置および超音波除神経処置の有効性の評価に有用な画像化データおよび視覚情報を生成する外部システムに伝達してもよい。外部システムは、例えば、ディスプレイを含むコンピュータを含んでもよい。走査および超音波除神経治療処置に関するデータおよび視覚情報は、好ましくは、ディスプレイ上に表示される。コンピュータは、ネットワークまたはサーバを含む、他のシステムおよびデバイスと通信するためのインターフェースを含んでもよい。

【0033】

本発明の種々の実施形態は、標的組織の神経構造を破壊し、熱傷に起因する標的組織内

50

の神経線維／神経節の慢性回復を妨げるレベルまで標的組織の温度を上昇させる集束音響エネルギーを標的組織に送達する装置に関する。他の実施形態は、標的組織の機械的な破壊を引き起こし、機械的な破壊（例えば、キャビテーション微細気泡）に起因する標的組織内の神経線維／神経節の慢性回復を妨げる集束エネルギーを標的組織に送達する装置に関する。好適な超音波装置は、標的組織の所望のレベルの破壊を行うことができ、隣接組織または介在組織を損傷させない、もしくは無視できる程度のわずかな損傷（例えば、永久的な悪影響を残すことなく治癒される損傷）しか与えないものを含む。

【0034】

本発明の超音波装置によって発生した音響エネルギーの周波数は、音響エネルギーが実質的に腎動脈の壁、好ましくは外壁領域に吸収されるように、好ましくは選択される。いくつかの実施形態では、超音波装置は、標的とする腎動脈壁組織内の標的動脈組織および神経／神経節を死滅させるため、標的とする腎動脈壁組織の温度を50℃超まで上昇させるのに十分な出力の音響エネルギーを放出するように構成されている。他の実施形態では、超音波装置は、標的動脈壁組織内のコラーゲンを再生し、組織の特性を機械的に変化させるために、標的とする腎動脈壁組織の温度を65℃超まで上昇させるのに十分な出力の音響エネルギーを放出するように構成されている。さらなる実施形態では、超音波装置は、標的組織から脂肪を溶解して、標的組織を完全に破壊し、熱傷による神経線維／神経節の慢性回復を妨げるために、標的とする腎動脈壁組織の温度を65℃～100℃の間まで上昇させるのに十分な出力の音響エネルギーを放出するように構成されている。

10

【0035】

本発明の実施形態は、高密度焦点式超音波（HIFU：High Intensity Focused Ultrasound）デバイスなどの集束超音波トランスデューサを含む血管内デバイスに関する。HIFUは、標的組織を急速に加熱および破壊するために高密度焦点式超音波を使用する高精度の医療技術である。HIFU法では、音響エネルギーを集束させ、超音波トランスデューサからかなりの距離にある標的組織内の深部に熱を発生させることができる。HIFUと高周波治療または放射線治療などの他の形態の集束エネルギーとの間の重大な違いは、超音波エネルギーが介在組織を通過しても、介在組織に明らかな蓄積効果がないことである。

20

【0036】

種々の実施形態によれば、HIFUトランスデューサは、腎動脈、腎静脈、腹部大動脈または腎臓近傍の他の血管内における配置用の寸法にされたカテーテルに組み込まれるか、そうでなければそれによって支持される。HIFUトランスデューサは、トランスデューサの近くに、またはトランスデューサから比較的離れて位置する標的組織に集束させることができる超音波ビームを発生させる。例えば、本発明の血管内HIFUトランスデューサの実施形態は、HIFUトランスデューサから約0.5mm～約90mm離れて位置する標的組織に音響エネルギーを照射するために使用してもよい。

30

【0037】

腎動脈内から行われる腎動脈除神経などの近距離用途では、HIFUトランスデューサから約1mm～約4mm離れて位置する腎動脈の標的組織に音響エネルギーを照射するために血管内HIFUデバイスを使用してもよい。腎静脈または腹部大動脈内から行われる腎動脈除神経などの長距離用途では、HIFUトランスデューサから約5mm～約80mm離れて位置する腎動脈の標的組織に音響エネルギーを照射するために血管内HIFUデバイスを使用してもよい。

40

【0038】

本発明のHIFUトランスデューサを使用すると、標的組織内の位置、領域または体積にある、または標的組織内の位置、領域または体積内にある1つまたは複数の焦点域を高強度超音波エネルギーにさらすことができる一方で、標的組織の周囲の組織はかなり低い強度の超音波エネルギーにさらされる。このようにして、所望の熱的效果（例えば、焼灼、凝固、変性、壊死）を生じさせるように標的組織を十分に高い温度まで加熱することができる一方で、標的領域の周囲の組織を損傷温度にさらさない。焦点域における顕著なエネルギー

50

ギ蓄積により、標的組織内の温度が65 ~ 85 まで上昇し、神経および / または神経節を含む標的組織を凝固壊死によって破壊する。

【0039】

HIFUトランスデューサによって放出される超音波ビームの音波処理はいずれも標的組織の精密に画定された部分を処置する。HIFU除神経を、手動で、自動的に、または半自動的に達成してもよい。例えば、腎動脈除神経を、HIFUトランスデューサが連結されたカテーテルのロボット制御により、腎動脈内の血管内HIFUトランスデューサ機構を移動させることによって達成してもよい。さらなる例では、腎動脈除神経を、電子モータ制御部を介し、HIFUトランスデューサが連結されたカテーテルに対して血管内HIFUトランスデューサ機構を移動（平行移動および / または回転）させることによって達成してもよい。

10

【0040】

音響エネルギーを使用する超音波除神経治療には、音響エネルギーが標的組織によって吸収される際の、音響エネルギーの熱への変換を伴う。神経および神経節を含む標的組織の音響エネルギーによる照明は、例えば、標的組織の熱損傷につながる。しかしながら、周囲組織への熱エネルギーの拡散は、標的領域の外部の組織または組織の体積を熱的に損傷するおそれがある。好ましくは、周囲組織の熱外傷を最小にするために冷却装置が使用される。本明細書では、数ある中で、冷凍バルーン、冷凍カテーテル、灌注機構、内腔冷却、ペルチエ冷却装置および血液分流装置を含む、この目的のための種々の冷却装置が企図される。

【0041】

20

HIFUなどの集束超音波を使用する実施形態では、標的組織の周囲の組織を加熱することなく超音波トランスデューサから（例えば、1 ~ 90 mm）離間した標的組織に集束音響エネルギーを照射することができるため、局所冷却装置を必要としなくても所望しくてもよい。

【0042】

ここで図を参照すると、図1は、右腎10および腹部大動脈20から側方に分岐する腎動脈12を含む腎血管系の図である。図1では、説明の簡略化のために右腎10のみを示すが、本明細書では、右腎と左腎の両方ならびに関連する腎血管系および神経系構造について述べ、そのすべてが本発明の実施形態の文脈内において考察される。本開示の種々の特徴および実施形態の説明を容易にするために、意図的に、腎動脈12が右腎10および腹部大動脈20に比べて過度に大きくなるように示される。

30

【0043】

右腎および左腎には、腹部大動脈20の右外側面および左外側面各々から分岐する右腎動脈および左腎動脈から血液が供給される。右腎動脈および左腎動脈のそれぞれは腹部大動脈20とほぼ直角を形成するように横隔膜脚を横切るように向いている。右腎動脈および左腎動脈は、一般に腹部大動脈20から腎臓の門17に近接する各々の腎洞まで延び、分節性動脈に分岐し、その後、腎臓10内の小葉間動脈に分岐する。小葉間動脈は外側に放射状に広がり、腎被膜を貫通して腎錐体間の腎柱内に延びる。通常、腎臓は総心拍出量の約20%を受け入れるが、これは、正常者であれば毎分約1200 mLの血流が腎臓に流れることを意味する。

40

【0044】

腎臓の主要機能は、尿の生産および濃度を制御することによって体の水・電解質バランスを維持することである。尿の生産において、腎臓は尿素およびアンモニウムなどの廃棄物を排泄する。腎臓は、また、ブドウ糖とアミノ酸の再吸収を制御するとともに、ビタミンD、レニンおよびエリスロポエチンを含むホルモンの産生において重要である。

【0045】

腎臓の重要な二次機能は体の代謝恒常性を制御することである。恒常性機能の制御には、電解質、酸塩基平衡および血圧の調整を含む。例えば、腎臓は、例えば、尿に失われる水の量を調整し、エリスロポエチンとレニンを放出することによって血液量および血圧の調整を担う。腎臓は、また、血漿イオン濃度（例えば、ナトリウムイオン、カリウムイオ

50

ン、塩化物イオンおよびカルシウムイオンレベル)を、尿に失われる量およびカルシトリロールの合成を制御することによって調整する。腎臓によって制御される他の恒常性機能には、尿中の水素イオンおよび重炭酸塩イオンの損失を制御することによって血液のpHを安定させること、重要な栄養素を、それらの排出を防ぐことによって保持すること、および肝臓の解毒をし易くすることを含む。

【0046】

同様に図1に示すのは、一般に右副腎と呼ばれる右腎上体11である。腎上体11は腎臓10の上にある星形の内分泌腺である。腎上体(左および右)の主要機能は、それぞれコルチゾルおよびアドレナリン(エピネフリン)を含むコルチコステロイドおよびカテコールアミンの合成を通じて体のストレス応答を調整することである。腎臓10、腎上体11、腎血管12および隣接する腎周囲の脂肪を取り囲むのは、腹膜外結合組織から出ている筋膜の袋である、腎筋膜、例えばジェロタ筋膜(図示せず)である。

10

【0047】

体の自律神経系は、血管、消化器系、心臓および腺内の平滑筋の不随意運動を制御する。自律神経系は交感神経系と副交感神経系とに分けられる。一般に、副交感神経系は、心拍数を低下させ、血圧を低下させ、消化を刺激することによって体を休息に備える。交感神経系は、心拍数を増加させ、血圧を増加させ、代謝を増加させることにより体の闘争逃走反応を働かせる。

【0048】

自律神経系では、中枢神経系から発生し、種々の神経節に延びる線維は神経節前線維と呼ばれ、神経節から効果器に延びる線維は神経節後線維と呼ばれる。交感神経系の活性化は、腎上体11からアドレナリン(エピネフリン)およびより少ない程度のノルエピネフリンを放出することにより行われる。このアドレナリンの放出は、神経節前交感神経から放出される神経伝達物質アセチルコリンによって誘発される。

20

【0049】

腎臓および尿管(図示せず)は腎神経14によって神経支配される。図1および図2A~2Bは、腎血管系の交感神経支配、主として腎動脈12および腎臓10のような末端構造の神経支配を示す。腎血管系の交感神経支配の主要機能は、腎血流の調節と、レニン放出の刺激と、水とナトリウムイオンの再吸収の直接刺激とを含む。

【0050】

腎血管系を神経支配している神経の大部分は、上腸間膜神経節26から生じる交感神経節後線維である。腎神経14は、腎動脈12に沿ってほぼ軸方向に延び、門17において腎臓10に入り、腎臓10内の腎動脈12の分岐を通り、個々のネフロンに延びる。腎神経節24、上腸間膜神経節26、左および右大動脈腎動脈神経節22および腹腔神経節28などの他の腎神経節も腎血管系を神経支配する。腹腔神経節28は大内臓神経(大TSN: greater thoracic splanchnic nerve)に含まれる。大動脈腎動脈神経節26は小内臓神経(小TSN: lesser thoracic splanchnic nerve)に含まれ、腎神経叢の大部分を神経支配する。

30

【0051】

主として脊髄分節T10~T12およびL1において生じる腎臓10への交感神経信号は神経支配を受ける腎血管系により伝達される。副交感神経系信号は主として脊髄分節S2~S4において、および脳底部の延髄から生じる。交感神経トラフィックは交感神経幹神経節内に伝わり、そこでいくらかがシナプスを形成してもよいが、その他は、(小内臓神経、すなわち小TSNを介して)大動脈腎動脈神経節22および(最下内臓神経、すなわち最下TSNを介して)腎神経節24においてシナプスを形成する。シナプス後の交感神経信号は、その後、腎動脈12から腎臓10への神経14に沿って伝わる。シナプス前の副交感神経系信号は、腎臓10においてまたはその近傍においてそれらがシナプスを形成する前に腎臓10近傍の場所に伝わる。

40

【0052】

特に図2Aを参照すると、腎動脈12は、大部分の動脈および細動脈と同様、腎動脈内

50

腔 1 3 の直径を制御する平滑筋 3 4 に裏打ちされている。一般に、平滑筋は、大動脈および小動脈ならびに大静脈および小静脈ならびに種々の臓器の中膜層内にある不随意の非横紋筋である。腎臓の系球体は、例えば、メサングウム細胞と呼ばれる平滑筋のような細胞を含有する。平滑筋は、構造、機能、興奮収縮連関および収縮の機構の点において骨格筋および心筋とは本質的に異なる。

【 0 0 5 3 】

平滑筋細胞は、収縮または緩和するよう自律神経系によって刺激されうるが、また、隣り合う細胞からの刺激ならびにホルモンおよび血液によって運ばれる電解質および薬剤（例えば、血管拡張薬または血管収縮薬）に対して反応しうる。腎臓 1 0 の系球体近接装置の輸入細動脈内の特殊平滑筋細胞は、例えば、アンジオテンシン I I 系を活性化するレニンを生成する。

10

【 0 0 5 4 】

腎神経 1 4 は、腎動脈壁 1 5 の平滑筋 3 4 を神経支配し、腎動脈壁 1 5 に沿ってほぼ軸方向または長手方向の状態では縦方向に延びる。図 2 B に示すように、平滑筋 3 4 は腎動脈を周方向に囲み、腎神経 1 4 の長手方向の向きをほぼ横切る方向に縦方向に延びる。

【 0 0 5 5 】

腎動脈 1 2 の平滑筋 3 4 は自律神経系の不随意制御下にある。例えば、交感神経作用の増加は平滑筋 3 4 を収縮する傾向にあり、これが腎動脈内腔 1 3 の直径を低減し、血液灌流を減少させる。交感神経作用の減少は平滑筋 3 4 を緩和させる傾向にあり、それが血管拡張ならびに腎動脈内腔直径および血液灌流の増加を生じさせる。腎動脈によって供給される腎細動脈の遠位床の拡張および収縮は、同様に、腎臓自律神経の末端分岐によって制御される。これら「抵抗血管」が腎動脈内の総血流量を決定する上で最も重要である。逆に、副交感神経系活動の増加は平滑筋 3 4 を緩和する傾向にあるが、副交感神経系活動の低下は平滑な筋収縮を生じさせる傾向にある。

20

【 0 0 5 6 】

図 3 A は、腎動脈を長手方向に切断した断面の一部を示し、腎動脈 1 2 の壁 1 5 の種々の組織層を示す。腎動脈 1 2 の最も内側の層は内皮 3 0 である。内皮 3 0 は内膜 3 2 の最も内側の層であり、内部弾性膜によって支持されている。内皮 3 0 は血管内腔 1 3 内を流れる血液に接触する細胞の単一層である。内皮細胞は、通常、多角形、楕円形または紡錘形であり、非常に特質的な円形または楕円形の核を有する。内皮 3 0 の細胞は、血管収縮および血管拡張による血圧の制御、血液凝固を含むいくつかの血管機能に関係し、中膜 3 4 および外膜 3 6 から内膜 3 2 を隔てる内膜 3 2 の膜のような、内腔 1 3 内の内容物と周囲組織との間のバリア層として機能する。内膜 3 2 の膜または浸軟部は、高弾性の微細で透明な無色の構造であり、一般に長手方向の波形パターンを有する。

30

【 0 0 5 7 】

内膜 3 2 に隣接するのは中膜 3 3 である。中膜 3 3 は腎動脈 1 2 の中間層である。中膜は平滑筋 3 4 と弾性組織とで形成される。中膜 3 3 は、その色によって、およびその線維の横断配置によって容易に同定することができる。より具体的には、中膜 3 3 は、主に、薄い板状またはラメラで配置され、かつ動脈壁 1 5 の周りに環状に配置された平滑筋線維 3 4 の束からなる。腎動脈壁 1 5 の最も外側の層は結合組織で形成された外膜 3 6 である。外膜 3 6 は、創傷治癒において重要な役割を果たす線維芽細胞 3 8 を含む。

40

【 0 0 5 8 】

外膜 3 6 に近接し、かつ腎動脈 1 2 に沿って長手方向に延びる腎神経 1 4 が示される。腎神経 1 4 の主幹部は、一般に、腎動脈 1 2 の外膜にあるかそれに隣接しており、特定の分岐が中膜に入り腎動脈平滑筋を神経支配する。例えば、腎神経は腎動脈の外壁に近接する外膜に（例えば、外膜）、または外性脈管の脈管（*vasa vasorum externa*）などの脈管の脈管内に位置してもよい。

【 0 0 5 9 】

図 4 ~ 6 は、本発明の実施形態による、腎交感神経活動に寄与する、神経支配を受ける腎臓および / または大動脈組織を処置するための超音波装置を示す。図 4 ~ 6 は、患者の

50

腎動脈 1 2 の一部の拡大断面図である。腎動脈 1 2 の組織層は、内皮を含む内膜 3 2 と、平滑筋を含む中膜 3 3 と、外膜 3 6 とを含む。例証的な目的のため、腎神経 1 4 および神経節（例えば、腎神経節 2 4 または大動脈腎動脈神経節 2 2）が、外膜 3 6 の外部領域に、またはその近傍に示される。

【0060】

図 4 ~ 6 による種々の実施形態では、超音波ユニット 5 0 は、神経支配を受ける腎血管系に、腎神経 1 4 および神経節 2 4 / 2 2 のうちの 1 つまたは両方を含む標的組織を破壊する音響エネルギーを伝送することができる超音波送達装置を含む。超音波ユニット 5 0 のエミッタ 5 2 によって伝送される音響エネルギーは、腎交感神経活動が永久的に停止されるように、標的組織を破壊するのに十分であることが好ましい。

10

【0061】

図 4 ~ 6 に示す実施形態および他の図では、超音波ユニット 5 0 は、完全にまたは部分的に植え込み可能な構成要素を含んでもよく、完全にまたは部分的に患者の外部にある構成要素を含んでもよいと理解される。例えば、超音波ユニット 5 0 は、植え込み可能なトランスデューサと外部超音波源とを含んでもよい。さらなる例では、超音波ユニット 5 0 は、植え込み可能なトランスデューサと植え込み可能な超音波源とを含んでもよい。植え込み可能な超音波源は植え込み可能な電源または外部電源によって駆動してもよい。別の例では、超音波ユニット 5 0 は、少なくとも部分的にカテーテルの遠位端に内蔵してもよい。音響トランスデューサは超音波ユニットに内蔵しても結合してもよい。本明細書では他の構成についても考察する。

20

【0062】

他の実施形態では、超音波ユニット 5 0 は、腎神経 1 4 および神経節 2 4 / 2 2 の位置特定を容易にするが、腎交感神経活動を著しく破壊するには不十分な（例えば、顕著または永久的な腎交感神経活動の停止を生じさせるには不十分な）音響エネルギーを、神経支配を受ける腎血管系に伝送することができる超音波送達装置を含む。そのような実施形態では、超音波ユニット 5 0 は、腎動脈および大動脈組織内または近傍の標的構造の画像化および位置特定を容易にするために検出器と組み合わせて使用してもよい。

【0063】

さらなる実施形態では、超音波ユニット 5 0 は、標的組織内の腎神経 1 4 および神経節 2 4 / 2 2 の位置特定を容易にする音響エネルギーを、神経支配を受ける腎血管系に伝送することができ、かつ腎交感神経活動を永久的に停止させること等によって腎交感神経活動を著しく破壊する音響エネルギーを標的組織に伝送することができる超音波送達装置を含む。他の実施形態では、標的組織内の腎神経 1 4 および神経節 2 4 / 2 2 の位置特定を容易にするために別個の内部または外部撮像デバイスを使用してもよく、血管内超音波ユニット 5 0 が、腎交感神経活動を著しくまたは永久的に破壊するのに十分な音響エネルギーを標的組織に伝送するように構成される。

30

【0064】

図 4 ~ 6 に示す実施形態によれば、超音波ユニット 5 0 は、カテーテル 5 1 の遠位端が連結されたハウジング内に配置された超音波エミッタ 5 2 を含む。エミッタ 5 2 は超音波源 5 4 に結合されている。エミッタ 5 2 は、通常、超音波源 5 4 から受信した音響エネルギーの集束を容易にし、かつ音響エネルギーを標的腎組織に誘導する機構を含むか、それに隣接する。いくつかの実施形態では、図 4 に示すように、超音波ユニット 5 0 は、超音波エミッタ 5 2 と、腎組織を画像化し、超音波ユニット 5 0 によって放出される音響エネルギーを標的腎組織に誘導するための別個の画像化システムまたはデバイス 5 3 とを含む。画像化システムまたはデバイス 5 3 は、腎動脈 1 2 へ、および腎動脈 1 2 内に超音波ユニット 5 0 を送達および配置し易くするために使用してもよい。

40

【0065】

画像化システムまたはデバイス 5 3 は、患者の外部（すなわち皮膚 4 7 の外側）にあっても、血管内撮像デバイス（例えば、IVUS（intravascular ultrasound）すなわち血管内超音波デバイス）のように少なくとも部分的に植え込み可

50

能であってもよい。適切な血管内、経血管、血管外および体外装置には、例えば、種々のMRI、レーザおよび超音波装置を含む。

【0066】

他の実施形態では、図5に示すように、超音波ユニット50は、超音波エミッタ52と、検出器57または腎組織を画像化し、音響エネルギーを腎血管系の標的組織に誘導するための他の局所撮像デバイスとを含む。超音波エミッタ52および検出器57は、腎動脈12へ、および腎動脈12内に超音波ユニット50を送達および配置し易くするために使用してもよい。例えば、検出器57には、標的組織から反射した音響エネルギー（例えば、エコー）を受信する超音波検出器を含んでもよい。

【0067】

種々の実施形態では、単一のトランスデューサはエミッタ52および検出器57として動作する。他の実施形態では、1つのトランスデューサはエミッタ52として動作し、別のトランスデューサは検出器57として動作する。さらなる実施形態では、除神経治療を送達するように構成されたトランスデューサは走査トランスデューサとしても機能する。いくつかの実施形態では、別個の除神経トランスデューサおよび走査トランスデューサが使用される。図に示すエミッタおよび/またはレシーバ構成要素は、単一のトランスデューサ素子またはトランスデューサ素子のアレイを構成してもよいと理解される。

【0068】

いくつかの実施形態では、例えば、超音波ユニット50は、走査モードおよび除神経モードにおいて選択的に動作するように構成され、超音波ユニット50が走査モードにおいて標的組織を位置特定し、その後、除神経モードにおいて標的組織内の腎神経線維および神経節を永久的に破壊することを可能にする。超音波ユニット50において、または超音波ユニット50による使用に適応させることができる構成要素および機能性の詳細は以下により具体的に記載されるとともに、米国特許第5,344,395号明細書および米国特許第5,601,526号明細書に開示され、それら内容は参照により本明細書中に組み込まれる。

【0069】

図6は、本発明による、腎交感神経活動に寄与する腎血管系を除神経するための超音波装置の別の実施形態を示す。超音波ユニット50が腎動脈12の内腔内において平行移動および/または回転される際、超音波ユニット50を動脈壁から比較的一定距離に維持し易くするために、支持または安定化機構55が設けられる。

【0070】

種々の構成では、超音波ユニット50によって放出された音響エネルギーの強さが、位置によって大幅に異なることのないように、腎動脈12内において超音波ユニット50の位置を安定させることが望ましい。そうでなければ、過剰処置の領域および処置不十分の領域が生じるおそれがある。超音波ユニット50を腎動脈の壁から一定距離に保持するための1つの手法は、動脈内腔を埋めるまで膨張することができるバルーン内に超音波ユニット50を組み込むことである。この実施形態は図8~11を参照して以下に説明する。ステントまたは拡張可能なケージまたはバスケット機構などの他の安定化機構55も考えられる。

【0071】

図4~6では、エミッタ52は結合部56を介して外部超音波源54bに結合してもよい。外部超音波源54bは体外部の位置などの腎動脈の外部に配置される。結合部56は、通常、カテーテル内に配置された電気結合部であり、カテーテルは、適切な血管のアクセス位置（例えば、上または下腹部大動脈もしくは下大静脈）において腎血管系に入る。他の実施形態では、超音波源54aは超音波ユニット50のハウジング内に配置することができ、超音波ユニット50の内部にある電源（バッテリー、コンデンサ、エネルギー収集デバイス）から、または患者の外部の電源から電力を引いてもよい。超音波源54aは、また、体内部にある別個のユニット内（例えば、他の位置もあるが、皮下ポケットまたは腹腔内）に収容してもよく、内部電源または外部電源から（例えば、患者の外部にある高周

10

20

30

40

50

波源を使用した電磁誘導により)電力を引いてもよい。

【0072】

標的組織の位置特定には、腎動脈または外性脈管の脈管の外壁に近接する外膜などの腎神経14を含む腎臓または大動脈の神経節および/または動脈組織の位置特定を含んでもよい。例えば、腎神経および/または腎臓/大動脈神経節を含む腎動脈12または隣接する組織を走査するために超音波ユニット50の1つまたは複数の位置特定構成要素を使用してもよい。超音波ユニット50(または他の、内部または外部位置特定装置)は、外膜および/または外側外膜(外膜)を貫通する外性脈管の脈管などの脈管の脈管の深層の標的組織を走査するために制御してもよい。位置特定されると、超音波ユニット50を使用して標的組織を処置してもよい。

10

【0073】

図4に示すような外部イメージャ53を利用する種々の実施形態によれば、標的組織(例えば、腎神経ならびに腎動脈、脈管の脈管および腹部大動脈の神経節)を位置特定し、(例えば、1次元、2次元または3次元画像化のため)標的組織の深さ、長さおよび/または幅を求め、超音波ユニット50によって放出される音響エネルギーを標的組織に誘導するために、MRIシステムを使用してもよい。MRIシステムは、腎神経ならびに腎動脈、脈管の脈管および腹部大動脈の神経節を、それらが超音波エミッタ52によって破壊される前に特定するために使用してもよい。高密度焦点式超音波を使用する実施形態に従い、神経支配を受ける標的組織を処置するためにMRガイド下集束超音波(MR g FUS: Resonance-guided Focused Ultrasound Surgery)装置および技術を使用してもよい。

20

【0074】

本発明のMRIシステムは、腎除神経処置中、超音波エミッタ52によって生成される標的組織の加熱を正確に定量化するために使用してもよい。例えば、MRIシステムは、好ましくは、超音波経路を特定し、標的組織の熱上昇を監視する。本発明のMRIシステムは、好ましくは、軟組織の高いコントラストと任意の方向における画像化を提供し、これにより、標的とする神経支配を受ける腎血管系へのHIFUアブレーションエネルギーの誘導が強化される。

【0075】

MRIシステムによって生じた加熱、位置および他の画像化情報は、好ましくは、特にHIFU機器を使用する際、標的組織の超音波アブレーションを制御し易くするために使用される。腎除神経処置のリアルタイム(またはほぼリアルタイム)の自動(例えば、ロボットによる)または半自動(例えば、部分的にロボットによる)制御をそれぞれMRIシステムコンピュータおよび/または医師により提供するためにこの情報を使用してもよい。

30

【0076】

種々の実施形態では、リアルタイム対話式のMRI(rtMRI: real-time magnetic resonance imaging)システムが、標的とする神経支配を受ける腎血管系のMRIシステムによる画像化と、超音波ユニット50による標的血管系のアブレーションとを同時に行うために使用される。対話式のリアルタイムMRIシステムの実施形態には、32チャンネルまで、またはそれを超えるチャンネルを有する高度並列MRIデバイスを含む。例えば、本発明のMRIシステムは、多地点同期スキュナレシーバ下位システムによって構成される32素子のフェーズドアレイを含んでもよい。MRIシステムのソフトウェアは、複数の下位システムにおける32チャンネル画像のリアルタイムの取得、再構成および表示を調整する。

40

【0077】

リアルタイムの、広視野(FOV: field of view)撮像は、インターリーブ式エコープラナおよびシングルショット高速スピンエコーパルスシーケンスを使用することによって得ることができる。1つの手法では、並列画像取得は、それらFOVを可变的に変更するために種々のアレイ素子の周波数を個々にずらすことによって強化される

50

。強化されると、並列画像化は従来の並列撮像技術と組み合わせられ、画像の加速係数の顕著な増加を達成することができる。コイルの数が増加すると、高速画像化時、撮像時間または空間分解能を全く劣化させることなく、またはごくわずかな劣化で2次元のF O Vを大幅に拡大することができる。

【0078】

超音波ユニット50と組み合わせた対話式のリアルタイムMRIによって、予期せぬ合併症を除神経処置の早期に特定することにより処置の安全性を向上することができる。本発明のリアルタイムMRIシステムは、好ましくは、全方向において組織の高コントラストを提供し、これが腎動脈、脈管の脈管および腹部大動脈の標的組織の正確な位置特定を容易にする。例えば、血管組織の境界を越えて超音波ユニットの放射を高精度で誘導するためにマルチスライスリアルタイムMRIシステムを使用してもよい。

10

【0079】

他の実施形態では、超音波検査画像化システム53は、標的組織を位置特定し、(例えば、1次元、2次元または3次元画像化のために)標的組織の深さ、長さおよび/または幅を求め、超音波ユニット50によって放出される音響エネルギーを腎動脈12、脈管の脈管および腹部大動脈内の標的組織に誘導するために使用される。高密度焦点式超音波を使用する種々の実施形態では、腎動脈の神経支配を受ける組織を処置するために、超音波ガイド下集束超音波(USgFUS: Ultrasound-guided Focused Ultrasound)装置および技術を使用してもよい。適切な超音波検査システムには、体外、血管内または経血管画像化要素を備えて構成されたものを含む。

20

【0080】

図5および図6(および他の図)に示すいくつかの実施形態では、検出器57は、神経支配を受ける腎組織の画像化を容易にするためのレーザトランスデューサまたは他の光学撮像デバイスを含む。その代表的な実施形態は本願の権利者が所有する、米国特許出願第13/086,121号明細書に開示される。一般に、適切な位置特定装置は、1つまたは複数の焦点および/またはエミッタ52の出力パラメータを調整するためにシステムコンピュータによって使用される少なくとも標的深度または標的領域データを提供する。

【0081】

他の実施形態では、神経支配を受ける腎血管系の画像化およびその除神経治療を協同的に提供するために超音波デバイスとレーザデバイスとの組み合わせが使用される。いくつかの実施形態によれば、超音波デバイスおよびレーザデバイスの一方が画像化するために使用される一方で、超音波デバイスおよびレーザデバイスのもう一方が腎除神経のために使用される。超音波デバイスまたはレーザデバイス(もしくは所望であればその両方)は、腎神経14および/または神経節24/22を含む標的組織を破壊するのに十分な音響および/または光学エネルギーを腎動脈壁に伝送することができる。音響および/または光学エネルギーは、好ましくは、腎交感神経活動が永久的に停止されるように、標的組織を破壊するのに十分である。腎血管系を画像化および除神経するために協同的に使用されうる超音波デバイスとレーザデバイスとの組み合わせには、上に引用した、本願の権利者が所有する、米国特許出願第13/086,121号明細書に開示される超音波デバイスとレーザデバイスとの組み合わせを含む。

30

40

【0082】

図7は、本発明による、腎交感神経活動に寄与する腎血管系を除神経するための超音波装置の一実施形態を示す。この実施形態によれば、患者の腎動脈12内に配置され、腎神経14および/または腎臓または大動脈神経節24/22を含む標的組織49に集束音響エネルギーを送達するように構成された超音波エミッタ52が装備された超音波ユニット50を示す。凹状、凸状および線状のビームパターンを含む種々の可能なビームパターン58を有する種々のエミッタ52a~52cを例証的な目的のために示す。

【0083】

超音波ユニット50は、数ある特性の中でも、所望の音響ビームパターンまたは形状、ビームの広がり、ビーム拡散および/または焦点距離を含む所望の音響エネルギー特性を得

50

るために１つまたは複数の同じまたは異なるエミッタ５２ａ～５２ｃを組み込んでもよい。所望の音響エネルギー特性を得るために種々の機械的および電子的なビーム成形またはビーム形成装置および技術を使用してもよい。超音波ユニット５０と標的組織との間の離隔距離（例えば、短距離標的対長距離標的、血管内標的対経血管標的）および超音波ユニットの動作モード（例えば、走査モード対アブレーションモード）を含むいくつかの要素に応じて、必要とされる、もしくは所望される音響エネルギー特性は異なる。

【００８４】

種々の実施形態では、超音波ユニット５０は、所望の焦点深度１に位置する略楕円の焦点領域３７において集束する、略円錐形状のビーム５８ａの音響エネルギーを放出する音響トランスデューサ機構５２ａを組み込む。超音波ユニット５０は、焦点領域３７が腎神経線維１４および／または神経節組織２４／２２を含む標的組織に関して一致するように配置される。超音波ユニット５０を適切に配置した後、焦点領域３７内の腎神経線維１４および／または神経節組織２４／２２を破壊するため、所望の深さ１にある焦点領域３７に集束超音波エネルギー（例えば、ＨＩＦＵ）が伝送される。超音波ユニット５０の音響トランスデューサ機構５２は、固定焦点距離を有してもよいが、好ましくは、可変焦点距離を有する。

10

【００８５】

非標的腎動脈および大動脈組織層の保護を確実にするため、ＨＩＦＵまたは他の形態の超音波腎除神経時、超音波ユニット５０またはその近傍における冷却を強化するため、種々の温度制御装置を使用してもよい。一般に、腎動脈の内壁の最高温度は、動脈壁内部において温度上昇を制限するのに十分な熱伝達を供給する一方で、動脈壁組織内において腎神経線維／神経節を永久的に破壊するのに十分な標的溫度を超える温度上昇を可能にすることによって、５０等の、ある標的溫度未満で維持してもよい。

20

【００８６】

図８は、本発明による、腎交感神経活動に寄与する腎血管系を除神経するための超音波装置の一実施形態を示す。この実施形態によれば、超音波ユニット５０はバルーン６４内に配置されるように構成される。カテーテル５１の遠位端に配置され、かつバルーン６４内の比較的中央位置に配置された超音波ユニット５０を示す。膨張すると、バルーン６４は腎動脈の内壁に接触し、超音波ユニット５０を、バルーン内の所望の位置および向き（例えば、バルーンの中心軸線に沿って軸方向に向く中心位置）に安定させる。

30

【００８７】

バルーン６４は、アブレーション処置中、動脈壁の冷却を実施するために腎動脈内に血液が流れることを可能にするように構成してもよい。超音波アブレーション中、血液の灌流可能にし、動脈壁を冷却するために、灌流バルーン（例えば、リブ付き（*f l u t e d*）または溝付き（*c h a n n e l e d*）バルーン）または流体分流機構（例えば、長手方向の流入口／流出口または溝）を使用してもよい。

【００８８】

他の実施形態では、超音波ユニット５０は、バルーンが血液の流れを遮断する、または部分的に遮断するように腎動脈の内径まで膨張することができるバルーン６４内に組み込んでもよい。バルーン６４には、食塩水、Ｄ５Ｗ（５％ブドウ糖液（５％ *d e x t r o s e i n w a t e r*））または適切な極低温液体などの、超音波ユニット５０とバルーンの壁との間に良好な音響結合を設ける液体を充填することができる。バルーン６４を充填するために使用される液体は、好ましくは、超音波エミッタ５２から放出される音響エネルギーが腎動脈組織にあたる前に液体媒体中およびバルーン中に効率的に伝播することを可能にする。バルーン６４内の液体は、好ましくは、超音波ユニット５０によって放出される音響エネルギーの周波数に対して音響的に「透過性がある」。

40

【００８９】

バルーン６４に供給される液体は毒性でないことが望ましく、また液体がバルーン６４から漏れた場合に起こりうる塞栓性損傷を最小にするために血液可溶性とすべきである。バルーン６４内の液体は、超音波アブレーション処置中、熱傷に対する反応による腎動脈

50

壁の狭窄を回避しつつ神経機能を破壊するために、腎動脈の内部組織および神経／神経節が50℃超に加熱される一方で、動脈の内壁が50℃超に加熱されることを避けるために、開放式または閉鎖式灌注によって循環させてもよい。液体は極低温液体などの冷却液であってもよい。

【0090】

図8に示す実施形態では、バルーン64は、バルーン64内における冷却または極低温液体の加圧、減圧および循環を容易にする入口マニホールド61と出口マニホールド63を含む。バルーン64は、処置装置のカテーテル51または他のカテーテルに設けられた、適切な内腔を備えた単一または複数のバルーン構造を含んでもよい。血管壁近辺または血管壁の温度を監視するために1つまたは複数の温度センサ（図示せず）がバルーン64に設けられている。

10

【0091】

図8に示すタイプのバルーン64を使用することの利点は、超音波ユニット50を腎動脈壁に接触することなく平行移動および回転させることができることである。いくつかの実施形態では、シャフト67は、超音波ユニット50（または少なくともエミッタ52）が腎動脈内腔中を前進および後退する際にらせん経路を移動させるらせん形状のレールを組み込むことができる。以下に詳細に説明する図9にそのような構成の図例を示す。他の実施形態では、超音波ユニット50のエミッタ52はシャフト67の長手方向の軸線に対して軸外しで配向される。例えば、エミッタ52は、シャフト67の長手方向の軸線に対して約45°～約135°の角度で配向してもよいが、約90°が好適な配向である。そのような構成の図例は以下に詳細に説明する図10に示す。

20

【0092】

種々の実施形態によれば、バルーン64または超音波ユニット50から独立したバルーンは、神経支配を受ける腎血管系に、超音波アブレーション治療と併せて極低温治療を送達するために実装してもよい。いくつかの実施形態では、所望の治療温度を得るためにより幅広い範囲の極低温流体（液体および気体）を使用することができるよう、超音波デバイス50から独立したバルーン機構が使用される。独立した冷凍バルーン機構を使用する実施形態では、超音波ユニット50が冷凍バルーン内に配置されないため、バルーンに充填される極低温流体が音響結合流体である必要はない。超音波ユニット50は独立したバルーン（例えばバルーン64）内に配置してもよく、かつ内部に超音波ユニット50が配置された独立した冷凍バルーンおよびバルーン64は、共通カテーテルまたは別個のカテーテルによって支持してもよいことに留意されたい。

30

【0093】

適切な冷凍バルーンには、約0℃～約-180℃の範囲の治療温度で腎組織凍結および／または除神経を実施させることができるものを含む。例えば、冷凍バルーンの実施形態は、腎神経の温度が最高約0℃から約-30℃までの範囲および最低-140℃～-180℃の範囲において腎組織凍結および／または除神経を行わせるように実施してもよい。これら治療温度範囲は、腎動脈および／または大動脈の神経支配を受ける標的組織に送達する極低温および超音波除神経治療エネルギーの治療効果の組み合わせに基づき変えてもよい。例えば、食塩水、食塩水とエタノールとの混合物、フロンまたは他のフルオロカーボン、亜酸化窒素、液体窒素、液体二酸化炭素を含む種々の有用な極低温流体を利用して

40

【0094】

別の実施形態によれば、図8に示すタイプの超音波ユニット50（バルーン64等のバルーンを有するまたは有しない）は、超音波ユニット50に隣接する内膜層の局所冷却（凍結ではない）を行うための熱伝達流体を輸送するための内腔構成を含むことができる。この実施形態では、カテーテルシャフト61は、動脈壁のさらに奥または深くにある腎神経を標的としたより強いエネルギーの印加を相殺するために隣接する内膜層と直接相互作用する1つまたは複数の冷却内腔を組み込んでもよい。他の実施形態では、腎動脈壁に直接局所冷却を実施するために独立した冷却カテーテル機構を用いてもよい。

50

【 0 0 9 5 】

図 8 および他の図に示すバルーン 6 4 は、好ましくは、非常に低圧のバルーンシステムである。敏感な動脈の内皮を損傷すること避けるため、バルーン 6 4 または他の安定化機構と腎動脈の内壁との間において最小限の接触を得ることが望ましい。非常に低圧のバルーンシステムは、腎動脈の内壁との最小限の接触と超音波ユニット 5 0 の安定化とを提供するように機能しうる。

【 0 0 9 6 】

バルーン 6 4 または他の安定化バルーンは、当技術分野において公知のような弾性バルーンとして構成することができる。例えば、バルーン 6 4 は、バルーン 6 4 の近傍および外部の雰囲気圧を超える、2.54 平方センチメートル毎 (1 平方インチ毎 (PSI)) 約 453.59237 グラム (1 ポンド) ~ 907.18474 グラム (2 ポンド) またはそれ未満 (例えば、2.54 平方センチメートル毎 226.796185 グラム (0.5 PSI) またはそれ未満) の非常に低圧下でバルーン 6 4 が膨張することを可能にするように構成された弾性材料を含んでもよい。バルーン 6 4 の弾性によって、血管壁に加えられる周方向の力はわずかもしくはごくわずかでありながらも、バルーンが大動脈 / 腎血管系の組織の形状の凹凸にぴったりと密着することが容易になる。これにより、標的組織の周囲の組織 (すなわち腎神経線維および腎神経節) に冷却または凍結療法がより効率的に送達されることとなる。

【 0 0 9 7 】

バルーン 6 4 の全体または一部を、加圧により弾性的に膨張する高弾性材料で作成してもよい。バルーン 6 4 は収縮した状態から膨張した状態に弾性的に膨張するため、バルーン 6 4 は、非弾性または半弾性バルーンと比較すると、収縮した状態において極めて薄い形状を有する。いくつかの実施形態によれば、カテーテル 5 1 に組み込まれるヒンジ機構 5 6 (例えば、図 20 に示すヒンジ 3 5 6 を参照) と併せて、バルーン 6 4 の構造に高弾性材料を使用すると、超音波ユニット 5 0 を支持しているカテーテル 5 1 および 1 つまたは複数のバルーンを、腹部大動脈 2 0 から腎動脈 1 2 口までのほぼ 90 度のカーブを通過させて移動させようとする際、有効性および安全性の向上が提供される。

【 0 0 9 8 】

バルーン 6 4 または他のバルーンの全体または一部の構成に適した材料には、熱可塑性プラスチックまたは熱可塑性エラストマ、ポリウレタン、天然ゴムまたは合成ゴムなどのゴム型材料を含む。生じるバルーンは架橋されても非架橋であってもよい。バルーン 6 4 の全体または一部の構成に適した他の材料には、シリコン、ウレタンポリマー、低硬度の Pebax (登録商標) または低硬度の水素化ポリイソブレンゴムなどの押出熱可塑性ポリイソブレンゴムを含む。バルーン 6 4 を構成するために、これらおよび他の適切な材料を単独でまたは組み合わせで使用してもよい。種々の実施形態による、バルーン 6 4、安定化バルーンまたは他のバルーン機構を構成するのに適した種々の材料および構成の詳細は、本願の権利者が所有する米国特許第 7,198,632 号明細書、米国仮特許出願第 12/980,952 号明細書および米国仮特許出願第 12/980,972 号明細書に開示され、それら内容は参照により本明細書中に組み込まれる。

【 0 0 9 9 】

本発明の実施形態は、以下の、本願の権利者が所有する米国特許および特許出願公開に開示される、選択したバルーン、カテーテル、内腔、制御部および他の特徴のデバイスを組み込んでもよい。米国特許出願公開第 2009/0299356 号明細書、米国特許出願公開第 2009/0299355 号明細書、米国特許出願公開第 2009/0287202 号明細書、米国特許出願公開第 2009/0281533 号明細書、米国特許出願公開第 2009/0209951 号明細書、米国特許出願公開第 2009/0209949 号明細書、米国特許出願公開第 2009/0171333 号明細書、米国特許出願公開第 2008/0312644 号明細書、米国特許出願公開第 2008/0208182 号明細書、および米国特許出願公開第 2008/0058791 号明細書、ならびに米国特許第 5,868,735 号明細書、米国特許第 6,290,696 号明細書、米国特許第 6

10

20

30

40

50

、 6 4 8 , 8 7 8 号明細書、米国特許第 6 , 6 6 6 , 8 5 8 号明細書、米国特許第 6 , 7 0 9 , 4 3 1 号明細書、米国特許第 6 , 9 2 9 , 6 3 9 号明細書、米国特許第 6 , 9 8 9 , 0 0 9 号明細書、米国特許第 7 , 0 2 2 , 1 2 0 号明細書、米国特許第 7 , 1 0 1 , 3 6 8 号明細書、米国特許第 7 , 1 7 2 , 5 8 9 号明細書、米国特許第 7 , 1 8 9 , 2 2 7 号明細書、米国特許第 7 , 1 9 8 , 6 3 2 号明細書、および米国特許第 7 , 2 2 0 , 2 5 7 号明細書。それら内容は参照により本明細書中に組み込まれる。本発明の実施形態は、米国特許第 6 , 3 5 5 , 0 2 9 号明細書、米国特許第 6 , 4 2 8 , 5 3 4 号明細書、米国特許第 6 , 4 3 2 , 1 0 2 号明細書、米国特許第 6 , 4 6 8 , 2 9 7 号明細書、米国特許第 6 , 5 1 4 , 2 4 5 号明細書、米国特許第 6 , 6 0 2 , 2 4 6 号明細書、米国特許第 6 , 6 4 8 , 8 7 9 号明細書、米国特許第 6 , 7 8 6 , 9 0 0 号明細書、米国特許第 6 , 7 8 6 , 9 0 1 号明細書、米国特許第 6 , 8 1 1 , 5 5 0 号明細書、米国特許第 6 , 9 0 8 , 4 6 2 号明細書、米国特許第 6 , 9 7 2 , 0 1 5 号明細書および米国特許第 7 , 0 8 1 , 1 1 2 号明細書に開示される、選択したバルーン、カテーテルおよび他の特徴のデバイスを組み込んでよい。それら内容は参照により本明細書中に組み込まれる。

【 0 1 0 0 】

種々の実施形態では、バルーン 6 4 は冷凍バルーン（または、上述したように別個の冷凍バルーンを使用してもよい）を含み、超音波ユニット 5 0 は 1 つまたは複数の超音波エミッタ 5 2 を含む。バルーン 6 4 と超音波ユニット 5 0 とは協働して音響エネルギーおよび熱エネルギーを標的組織 4 9 に送達する。いくつかの実施形態では、超音波ユニット 5 0 は、主として標的組織の破壊的な加熱により動脈壁に損傷を生成する超音波エミッタ 5 2 を含む。他の実施形態では、超音波ユニット 5 0 は、主として気泡の内破または破裂によって神経線維および神経節を機械的に破壊するように機能するキャビテーション気泡の生成によって動脈壁に損傷を生成する超音波エミッタ 5 2 を含む。

【 0 1 0 1 】

種々の実施形態によれば、図 8 に示す装置を使用する除神経治療処置には、腎神経 1 4 および / または神経節 2 4 / 2 2 を含む標的組織 4 9 の選択的な凍結および加熱（および任意選択で解凍）を含む。例えば、標的とする神経支配を受ける組織 4 9 は冷凍バルーン 6 4 を使用して凍結される。標的組織 4 9 が解凍される前、外膜または外性脈管の脈管にある腎神経線維および神経鞘を破損し、それによって、処置される腎神経構造の腎交感神経活動を永久的に停止させるために、音響エネルギーが超音波ユニット 5 0 によって標的組織 4 4 に伝送される。腎神経構造および本発明の実施形態を使用して達成されうる神経破壊の程度の詳細な説明は、上で引用した米国仮特許出願第 1 2 / 9 8 0 , 9 5 2 号明細書に提供される。

【 0 1 0 2 】

冷凍バルーン 6 4 および / またはカテーテル装置は、好ましくは、凍結療法を送達した後、外膜が凍結されたままでありながら、内皮および隣接する組織（例えば、内膜および中膜組織）の局所加熱を可能にするために、内部血管壁に、またはその近傍に血液が流れることを可能にするように構成されている。音響エネルギーは、好ましくは、凍結組織内に含まれる腎神経および神経節を永久的に破壊するために、なお凍結している外膜層に（少なくとも血管の外壁近くのより深い層に）伝送される。

【 0 1 0 3 】

腎動脈および大動脈組織を除神経するために極低温治療と超音波治療を組み合わせる使用することの利点は、高周波アブレーションに伴う血液凝固および血栓形成が回避されることである。別の利点は、腎神経鞘を永久的に破壊する、キャビテーション超音波除神経治療を使用した場合の機械的な破壊によりまたは熱超音波除神経治療を使用した場合の熱壊死凝固により生じる腎神経鞘の破壊のために、凍結療法のみを使用した場合に起こりうる経時的な神経再生が妨げられることである。

【 0 1 0 4 】

図 9 を参照すると、バルーン 6 4 内に組み込まれた超音波ユニット 5 0 を含む超音波アブレーション装置の一実施形態が示される。図 9 に示す超音波アブレーション装置は画像

10

20

30

40

50

化機能を含んでもよい。図 9 に示すタイプのバルーン 64 を使用することの利点は、超音波ユニット 50 の並進および回転を、バルーン 64 の中心シャフト 88 に取り付けられたらせん形状のレール 99 に沿って超音波ユニット 50 を引くことによって得られることである。らせん形状のレール 99 を受容し、かつ捕捉する、キーで締めた通路機構 96 を、例えば、超音波ユニット 50 を支持するカテーテル 92 の遠位端に配置してもよい。

【0105】

超音波ユニット 50 のエミッタ 52 は、シャフト 88 の長手方向の軸線に対して、またはレール 99 に対して所望の角度で配向してもよい。例えば、超音波ユニット 50 は、シャフト 88 の長手方向の軸線またはレール 99 に対して 0 度 ~ 90 度の範囲の角度で配向してもよい。バルーン 64 内部のレール 99 によって画定されるらせん形状の経路に沿って軸方向に移動する超音波ユニット 50 によって腎動脈壁 12 の擦過が生じない。カテーテル 92 は、好ましくは、レール 99 に沿って平行移動し、超音波ユニット 50 を回転させてらせん状の熱傷を生成する。これによって腎動脈の壁 12 内の長手方向に通過するあらゆる神経伝達物質を遮断する。上述したように、バルーン 64 に冷却液などの音響的に透過性のある液体を充填してもよい。

10

【0106】

図 10 は、本発明の種々の実施形態による、バルーン 64 内に組み込まれ、カテーテル 92 の遠位端に配置された超音波ユニット 50 を含む超音波アブレーション装置を示す。図 10 の超音波アブレーション装置は画像化能力を含んでもよい。図 10 に示す実施形態では、カテーテル 92 の遠位端にある超音波ユニット 50 は、シャフト 88 の長手方向の軸線に対して軸外しで配向される。図 10 では、超音波ユニット 50 のエミッタ 52 はシャフト 88 の長手方向の軸線に対して約 90° の向きで示される。他のエミッタの向きも望ましいであろうことは理解される。

20

【0107】

例えば、超音波ユニット 50 は、シャフト 88 の長手方向の軸線に対して約 45° ~ 約 135° の角度で配向してもよい。また、エミッタ 52 はバルーン 64 の外部表面に比べてよりシャフト 88 の方に傾けられてもよい。超音波ユニット 50 は、使用者またはロボットによる制御下においてシャフト 88 から延びるように、およびシャフト 88 内に引き込まれるように構成してもよい。この構成は、バルーン 64 を膨張および収縮させる場合、特に有利となりうる。シャフト 88 および超音波ユニット 50 は、バルーン 64 内において移動可能および / または回転可能であってもよい。

30

【0108】

図 11 は、本発明による、腎交感神経活動に寄与する腎血管系を除神経するための体外除神経機構の一実施形態を示す。この実施形態によれば、腎動脈 12 に近接する患者の皮膚 47 にまたはその上方に配置された碎石マシン 35 のエミッタ 52 が示される。碎石マシン 35 は、腎神経および神経節組織構造（例えば、外膜、脈管の脈管または神経節にある神経線維の鞘）を分断するために標的組織 49 に誘導される高エネルギー衝撃波を発生させる。碎石マシン 35 は、例えば、体外衝撃波碎石（ESWL: extracorporeal shock wave lithotripsy）マシンとして構成してもよい。

40

【0109】

碎石マシン 35 では、神経支配を受ける腎血管系を含む標的組織を位置特定するために X 線および超音波走査のうちの 1 つまたは両方を使用する。碎石マシン 35 はエミッタ 52 により体内に伝送される音響衝撃波を発生させる。腎臓および大動脈組織を除神経するための体外碎石システムの実施形態には、参照により本明細書中に組み込まれる米国特許第 6,123,679 号明細書に開示される構成要素および機能性を組み込んでもよい。

【0110】

他の実施形態によれば、腎交感神経活動に寄与する腎および大動脈血管系を除神経するために体内碎石システムを使用してもよい。体内碎石システムは、通常、腎動脈または腹部大動脈に近接する体内の位置に経皮的に前進する内視鏡を含む。神経支配を受ける標的組織を破壊するために、腎動脈または腹部大動脈に内視鏡のエミッタ 52 から音響衝撃波

50

が伝送される。腎臓および大動脈組織を除神経するための体内碎石システムの実施形態には、本願の権利者が所有する米国特許第 5, 9 0 6, 6 2 3 号明細書に開示される構成要素および機能性を組み込んでよい。その内容は参照により本明細書中に組み込まれる。

【0111】

他の実施形態では、腎交感神経活動に寄与する腎および大動脈血管系を除神経するために体内レーザー碎石術またはレーザー碎石システムを使用してもよい。本発明の体内レーザー碎石システムは、レーザー源と、剛性または可撓性内視鏡の長手方向の軸線に沿って延びる光ファイバを含む。適切な波長および出力のレーザー光が光ファイバから焦点または神経支配を受ける腎組織を含む領域に伝送される。例えば、パルス色素レーザー、アレキサンドライトレーザー、ネオジムレーザーおよびホルミウムレーザーを含むシステムを含む種々の種類のレーザー碎石システムおよびレーザー源を使用してもよい。腎臓および大動脈組織を除神経するための体内レーザー碎石除神経システムの実施形態には、本願の権利者が所有する米国仮特許出願第 6 1 / 3 2 4, 1 6 3 号明細書および本願の権利者が所有する米国特許第 7, 1 0 4, 9 8 3 号明細書に開示される構成要素および機能性を組み込んでよい。その両方が参照により本明細書中に組み込まれる。

【0112】

音響またはレーザー碎石術を使用する種々の実施形態によれば、およびさらに図 1 1 に示すように、血管内冷凍カテーテルまたは冷凍バルーン 6 4 は、碎石術治療を標的組織 4 9 に送達する前に標的組織 4 9 を凍結させるために腎動脈内に配置される。碎石術治療の送達前に標的組織 4 9 を凍結すると、凍結した標的組織 4 9 にあたる衝撃波による標的神経構造の破壊が強化される。図 1 1 に示す実施形態の文脈における標的組織 4 9 の凍結は本明細書中に記載される種々のデバイスおよび技術を使用して達成してもよい。

【0113】

図 1 2 A ~ 1 2 D は、本発明による、腎交感神経活動に寄与する腎血管系を除神経するように構成された超音波ユニット 5 0 の種々の実施形態を示す。図 1 2 A に示す実施形態では、超音波ユニット 5 0 のエミッタ 5 2 は、音響エネルギービーム 6 2 が通過する開口部 6 5 を含む。開口部 6 5 は、エミッタ 5 2 からの、および超音波ユニット 5 0 から出る音響エネルギービーム 6 2 の効率的な伝送を可能にする空隙、レンズ機構または音響結合材料であってもよい。開口部 6 5 およびエミッタ 5 2 は超音波ユニット 5 0 の所望の位置に配置され、超音波ユニット 5 0 が取り付けられたカテーテル 5 1 を回転および平行移動させることによって、または超音波ユニット 5 0 をカテーテル 5 1 に対して可動可能な実施形態では、超音波ユニット 5 0 をカテーテル 5 1 に対して手動またはロボットによるいずれかにより回転および平行移動させることによって標的組織に「照準を合わせる」ことができる。

【0114】

一手法に従って、カテーテル 5 1 をルール 9 9 に沿って平行移動および回転させ、超音波ユニット 5 0 にらせん状の熱傷を生成することができる。別の手法では、集束超音波エミッタ 5 2 を備えた超音波ユニット 5 0 を回転させ、腎動脈 1 2 の狭窄の過度のリスクを伴うことなく環状または円筒状の熱傷を生成することができる。

【0115】

環状または円筒状の損傷を腎動脈壁に生成する利点の 1 つは、損傷の長手方向の大きさが限定されることであり、これにより動脈狭窄の過度のリスクなく腎動脈の未処置領域において除神経処置を繰り返し実施することが可能となる。例えば、腎動脈組織の大半を未処置にしたまま、環状または円筒状の損傷を腎動脈口近辺に生成してもよい。さらなる腎除神経が必要であれば、次の環状または円筒状の損傷を腎動脈の中心または遠位端近傍に生成してもよい。次のアブレーション処置を実施する際に、以前処置した動脈の領域の回避を補助するために特定の患者用の腎動脈損傷位置の写像を保存してもよい。

【0116】

図 1 2 B は、多数の開口部 6 5 とエミッタ 5 2 とを含む超音波ユニット 5 0 を示す。開口部 6 5 およびエミッタ 5 2 は、好ましくは、それらビームパターン 6 2 がらせん状バ

ターンで、かつ腎動脈壁内の標的深度の腎動脈組織に集合的に入射するように配置されている。らせん形状の損傷は、連続的であるか、切除箇所の継続的かつ重なり合った線であるかのいずれかであってもよい。

【0117】

図12Bに示す超音波ユニット50は、有利には、本発明の実施形態による、腎動脈または他の血管の「単発の」除神経治療を容易にする。「単発の」処置という用語は、処置手順を完了するために処置用器具または機構を他の血管位置に移動させることなく血管の所望の部分の全体を処置することを意味する（段階的繰り返しの除神経治療アプローチの場合）。

【0118】

図12Bに示す実施形態による単発の処置アプローチは、有利には、除神経治療送達中に超音波ユニット50を再配置することなく、腎動脈などの標的血管に延びる各神経線維の少なくとも1つの位置を処置する除神経治療の送達を容易にする。図12Bに示す超音波ユニット50の実施形態は、医師が超音波ユニット50を所望の血管位置に配置し、超音波ユニット50を新しい血管位置に移動させることなく血管を完全に処置することを可能にする。

【0119】

いくつかの実施形態では、超音波ユニット50は、超音波ユニット50をカテーテル51に対して回転させることを可能にする結合機構を使用してカテーテル51に結合することができると留意されたい。カテーテル51に対して超音波ユニット50を回転させるために手動または電動式装置を制御してもよい。他の実施形態では、超音波ユニット50は、カテーテル51の回転によって超音波ユニット50が回転するようにカテーテル51に結合させてもよい。

【0120】

図12Cおよび図12Dは、本発明による、腎交感神経活動に寄与する腎血管系を除神経するように構成された超音波ユニット50の実施形態を示す。図12Cおよび図12Dに示す実施形態では、超音波ユニット50のエミッタ52は、多数の音響素子52bを含む音響フェーズドアレイトランスデューサ52aを含む。図12Cに示すフェーズドアレイトランスデューサ52aは、超音波ユニットの周囲の半径方向領域にわたって延在し、音響エネルギービーム62が開口部65（例えばレンズ機構）を通過し、標的組織に入射することを可能にする。他の実施形態の場合と同様、超音波ユニット50のエミッタ52は、手動またはロボットによるいずれかにより、カテーテル51を回転および平行移動させることによって、または超音波ユニット50をカテーテル51に対して動かすことによって標的組織に照準を合わせてもよい。

【0121】

図12Dに示す実施形態では、フェーズドアレイトランスデューサ52aは超音波ユニットの周囲の全体またはほぼ全体にわたって延在し、音響エネルギービーム62が環状の開口部65（例えばレンズ機構）を通過し、環状または円筒状の標的組織領域に入射することを可能にする。超音波ユニット50を腎動脈内に配置後、例えば、カテーテル51または超音波ユニット50を平行移動または回転させることなく腎除神経を実施することができる。

【0122】

図12A～図12Dの実施形態に、内部動脈または大動脈壁組織（例えば、内膜、中膜）の温度を確実に制限してこの組織の熱傷を防止するための冷却機構を組み込んでもよい。しかしながら、集束音響トランスデューサまたはトランスデューサアレイを含む実施形態では、そのような冷却機構を必要としなくても所望しなくてもよく、大きさおよび複雑さを軽減した血管内の除神経装置になる可能性がある。

【0123】

本発明の超音波ユニット50に組み込むことができるフェーズドアレイ音響エミッタ装置の種々の実施形態を図13および図14に示す。フェーズドアレイトランスデューサ5

10

20

30

40

50

2 a は、通常、従来の平坦または湾曲した圧電トランスデューサに比べてより効果的であり、神経支配を受ける腎血管系の高出力の超音波アブレーションに適している。フェーズドアレイトランスデューサ 5 2 a は、「画素」と呼ばれることの多いいくつかの個々の超音波素子 5 2 b を含む。各画素は電氣的ドライバへの各々の有線接続を有する。電氣的ドライバのそれぞれの位相を制御することによって、超音波ビームを標的組織位置において電子的に走査することができる。

【0124】

図 1 3 A および図 1 3 B は、本発明の実施形態による、略円筒形状を有する種々の構成のフェーズドアレイトランスデューサ 5 2 a を含む超音波エミッタ 5 2 の断面図である。図 1 3 A に示す超音波エミッタ 5 2 は、多数の個々の超音波素子 5 2 b を含むフェーズドアレイトランスデューサ 5 2 a を含む。多数の個々の超音波素子 5 2 b は、可撓性回路基板 7 7 によって支持され、かつ超音波エミッタ 5 2 の周囲のまわりに離間した関係において配置される（明確化のためいくつかの代表的な要素 5 2 b のみを図 1 3 A に示す）。図 1 3 B では、超音波エミッタ 5 2 は多数の個々の超音波素子 5 2 b を含むフェーズドアレイトランスデューサ 5 2 a を含む。多数の個々の超音波素子 5 2 b は、可撓性回路基板 7 7 によって支持され、かつ超音波エミッタ 5 2 の周囲の半径方向領域まわりに離間した関係において配置される。

【0125】

図 1 3 A に示す実施形態では、環状または円筒状のビームパターンで音響エネルギーが放出される。これによって腎動脈または腹部大動脈の環状または円筒状の標的領域の走査および / または切除を行う。図 1 3 A に示すフェーズドアレイトランスデューサ 5 2 a は、超音波エミッタの周囲全体に沿って延在している必要はないことに留意されたい。その理由は、逆側の端部において拡散する超音波ビームが側方に延びる向きを有するからである。図 1 3 B に示す実施形態では、部分的に環状または円筒状のビームパターン（例えば、 $20^{\circ} \sim 90^{\circ}$ 等の $< 360^{\circ}$ ）で音響エネルギーが放出され、これによって腎動脈または腹部大動脈標的組織の部分的に環状または円筒状の領域の走査および / または切除を行う。

【0126】

図 1 3 A および図 1 3 B に示すように、フェーズドアレイトランスデューサ 5 2 a の外周に隣接するのは音響レンズ 7 8 である。音響結合材料または液体をフェーズドアレイトランスデューサ 5 2 a と音響レンズ 7 8 との間に配置してもよい。フェーズドアレイトランスデューサ 5 2 a の内周に隣接するのは 1 つまたは複数の音響層 7 6 であり、この音響層 7 6 は支持用コア 7 2 を含む円筒状のバックング部材 7 2 に接触している。

【0127】

図 1 3 A および図 1 3 B に示すフェーズドアレイトランスデューサ 5 2 a は、1 つまたは複数のより大きな圧電ブロックを、可撓性回路基板 7 7 によって支持される 2 つ以上の個々の超音波素子 5 2 b に分割することによって形成してもよい。個々の超音波素子 5 2 b は超音波周波数領域において音響エネルギーを発生させるため適切な電気刺激に対して応答性がある。個々の超音波素子 5 2 b の数はトランスデューサ構成および要求事項によって大幅に異なってもよい。

【0128】

例えば、1 つまたは複数の超音波フェーズドアレイトランスデューサ 5 2 a を組み込む H I F U 超音波エミッタ 5 2 a は、10 個以下の超音波素子 5 2 b から 1,000 個ほどの素子 5 2 b またはそれを超える素子を含んでもよい（例えば、種々の実施形態によれば、超音波フェーズドアレイトランスデューサ 5 2 a に、24、64、256、512、768 または 1024 個の個別の素子 5 2 b を組み込んでもよい）。

【0129】

H I F U フェーズドアレイ駆動用電子機器は、適切な数の制御チャネルを使用して個々の超音波素子 5 2 b の位相および振幅を制御するように構成することができる。例えば、H I F U 超音波エミッタ 5 2 a は、1024 個までのディスクリット超音波素子 5 2 b を

10

20

30

40

50

含んでもよく、そのそれぞれは、2 n s の位相分解能、8 ビットの振幅分解能を有し、1 ~ 5 M H z の周波数範囲で動作し、8 W ~ 1 5 W の電力を各チャネルに送達する別々のチャネルによって制御される。

【0130】

多数の超音波素子および制御チャネルを使用すると、従来の単一素子およびアレイ H I F U システムの機械運動部品を排除することが可能になる。例えば、多数の超音波素子およびチャネルを組み込む H I F U フェーズドアレイトランスデューサ 5 2 a は種々の公知のサブアパーチャ集束技術を使用してアレイの動きをシミュレートすることができる。H I F U フェーズドアレイトランスデューサ 5 2 a は、球状または円筒状の形状の焦点で、かつ神経支配を受ける腎組織内の所望の深さで十分に高い H I F U 強度を得るために電子制御してもよい。

10

【0131】

リニア型フェーズドアレイ構成の代わりとして、またはリニア型フェーズドアレイ構成と組み合わせ、曲線または凸状のセクタ型フェーズドアレイを使用してもよいことに留意されたい。曲線フェーズドアレイは、走査線がトランスデューサ面に垂直に向くという点においてリニアアレイと同様の方式で動作する。曲線または凸状のセクタ型フェーズドアレイによって発生した音響ビームは、通常、方向制御されるのではなく、集束される。

【0132】

出力レベルおよび周波数範囲は、神経支配を受ける腎組織の走査（例えば、より低い出力）および切除（例えば、より高い出力）の両方を提供するように選択してもよい。音響出力およびトランスデューサ効率超音波トランスデューサの実装によって異なるが、出力レベルが、標的組織の凝固壊死の生成が可能な、約 2000 W/cm^2 に等しい、またはそれを超える標的組織が得られる焦点ピーク強度に一致していることが望ましい。

20

【0133】

図 1 4 を参照すると、超音波ユニット 5 0 は、走査モード、熱アブレーションモードまたはキャビテーションアブレーションモードにおいて動作可能な超音波トランスデューサ 5 2 を含む。図 1 4 に示すように、トランスデューサ 5 2 は、トランスデューサ素子 6 6（例えば圧電素子）と、集束レンズ 6 7 と、トランスデューサ 5 2 の音響バックングとして構成されうる音響材料 6 8 とを含む。

【0134】

30

トランスデューサ素子 6 6 の直径および周波数ならびにトランスデューサ素子 6 6 の前にある集束レンズ 6 7 の特性は、好ましくは、腎動脈の壁における音響出力の強さを最大化するように選択され、これによって利用可能出力の使用を効率的にし、付随的損傷を低減して、損傷が、トランスデューサ面から動脈壁までの空間のわずかな変化に比較的影響されないようにする。測温体 6 9 を設け、トランスデューサ素子 6 6 に接するように配置して、その温度を監視し、過熱を防いでもよい。トランスデューサ素子 6 6 の帯域幅を拡大するため、ならびに超音波ドライバ（図示せず）の駆動周波数を超音波ユニット 5 0 に合わせる必要を最低限にするため、トランスデューサ素子 6 6 上に音響バックング層 6 8 を設けてもよい。通常、これは使い捨ての要素である。

【0135】

40

上述したように、トランスデューサ素子 6 6 は、当業界において理解されるように、A 走査モードまたは B 走査モードなどの走査モードで操作してもよい。走査モードにおける動作は、システムコンピュータが動脈壁までの距離および場合によっては壁の厚さを診断的に検出することを可能にし、所望の深さの損傷を超音波出力駆動ユニット内のコンピュータにより実現することができるよう、超音波出力およびカテーテルの移動速度を適応させる。

【0136】

超音波ユニット 5 0 を走査モードにおいて動作すると、医師が、形成される損傷を確認し、その深さを断続的にまたは連続的に推定することが可能となる。例えば、トランスデューサ素子 6 6 は値域内の組織が加熱される間連続的に送信してもよい。トランスデュー

50

サ素子 6 6 は、その後、システムが A 走査超音波イメージャとして機能する際、比較的短パルス幅を送信し、エコーを「聞く」ことができる。トランスデューサ素子 6 6 は、その後、動脈壁、損傷深さ、および標的組織内において破裂するキャビテーションから生じる気泡を検知し、出力戦略を所望のように調整することができる。トランスデューサ素子 6 6 は、その後、一定時間、同じまたは変更した送信出力で連続的に送信し続けることができる。

【 0 1 3 7 】

超音波ユニット 5 0 に複数のトランスデューサ 5 2 を組み込んでもよいことに留意されたい。これら構成では、トランスデューサ 5 2 のいくつかを走査モードで連続的に動作させることができる一方で、他のトランスデューサ 5 2 をキャビテーションアブレーションモードで連続的に、断続的に、または順次動作させることができる。例えば、超音波ユニット 5 0 を腎動脈の内腔内に固定したままで、腎動脈の壁に所望の深さのらせん形状の損傷を生成するように配置された複数のトランスデューサ 5 2 を超音波ユニット 5 0 に組み込んでもよい。この構成によって、本発明の種々の実施形態による「単発の」除神経治療法が提供される。

【 0 1 3 8 】

さらに図 1 4 を参照すると、種々の実施形態によるトランスデューサ 5 2 は、平坦なディスクトランスデューサ素子 6 6 を含む。示されるように、ディスクトランスデューサ 5 2 は超音波ユニット 5 0 のハウジング内に支持される。このハウジングは円筒形状を有してもよい。この構成の超音波ユニット 5 0 は、超音波ユニット 5 0 が連結されたカテーテル 5 1 の適切な操作によって長手方向に平行移動させることができ、かつシャフト 5 3 に対して回転させることができる。超音波ユニット 5 0 を適切に平行移動および / または回転させることによって切除部の位置が移動するため、らせん状の切除部または一連の点状の切除部が腎臓壁の動脈に所望の深さで形成されてもよい。

【 0 1 3 9 】

平坦なディスクトランスデューサ 5 2 によって、超音波の強さはトランスデューサ 5 2 の近傍においてほぼ一定であり、その後、距離がディスクトランスデューサ素子 6 6 の直径を超えるとより急速に低下する。ディスクトランスデューサ素子 6 6 を、その面が腎動脈に平行するように安定させるために機構が好ましくは利用される。また、ディスクトランスデューサ 5 2 が平行移動および回転される際、ディスクトランスデューサ素子 6 6 と動脈壁との間の距離をほぼ一定に維持することが好ましい。

【 0 1 4 0 】

図 1 4 に示す平坦なディスクトランスデューサ 5 2 は、腎動脈壁内部の所望の深さにらせん状の熱傷を生成するためにディスクトランスデューサ 5 2 が平行移動され、かつずらされる際、比較的制御可能な熱傷の幅および深さを生成することができる非常に現実的な設計である。

【 0 1 4 1 】

超音波ディスクトランスデューサ 5 2 のビーム角度はディスクトランスデューサ素子 6 6 に対して直角であり、ディスクトランスデューサ素子 6 6 の軸線を中心に位置あわせされる。図 1 4 に示すビーム角度、 θ は、以下により特徴付けられる。

【 0 1 4 2 】

$$\sin \theta = 1.2 V / (D F)$$

ここで、 θ は遠距離における拡散ビーム (DB) の半角、V は材料における音速、D はトランスデューサ素子 6 6 の直径、F はトランスデューサ 5 2 の周波数である。

【 0 1 4 3 】

図 1 5 は、少なくともキャビテーションアブレーションモードにおいて動作するように構成された樽形円筒状の超音波トランスデューサ 5 2 を含む超音波ユニット 5 0 の別の実施形態を示す。樽形円筒状の超音波トランスデューサ 5 2 は、また、上述したような走査モードを含む他のモードにおいて動作してもよい。図 1 5 に示す構成では、中空円筒状の樽形トランスデューサ 5 2 が中心シャフト 5 3 上に乗り、腎動脈の所望の位置を処置する

。音響反射材で覆われていない場合、トランスデューサ 5 2 は組織の周囲全 3 6 0 ° を処置する。音響反射材で覆われている場合、処置は動脈壁の周囲の一部のみを対象とする。

【 0 1 4 4 】

樽形トランスデューサ 5 2 を回転させることによって、腎動脈のどの角度領域を処置するかを制御する。被覆された樽形トランスデューサ 5 2 を平行移動させることによって、連続的に出力する場合はらせん形状の損傷、または断続的に出力する場合は腎動脈壁内に点のらせん形状を生成する。樽形トランスデューサ 5 2 が腎動脈の内腔の中心に配置されることを確実にするためセンタリング機構を使用することが望ましい。その理由は、樽形トランスデューサ素子 6 6 が動脈の内径よりも長い場合、超音波出力の強さが中心からの距離の 2 乗で減少するからである。樽形トランスデューサ素子 6 6 の効率が通常約 4 0 % 以下であるため、樽形トランスデューサ素子 6 6 の冷却を行うことも望ましい。冷却は、トランスデューサ 5 2 を越えて血液を流すことによって、または閉鎖型または開放型灌流とすることができる食塩水または D 5 W などの冷却液を供給することによって行うことができる。

10

【 0 1 4 5 】

樽形円筒状のトランスデューサ 5 2 のビーム角度 B A は、トランスデューサ素子 6 6 を画定する円筒の軸線に対して直角であり、ビーム D B と共に拡散する。ビーム D B は、面内に円筒の軸線と交差する 1 つの角度と、第 1 の面に垂直な面内に第 2 の角度とを有する。第 1 の面の角度 (D B) は上で計算した角度に類似する。第 2 の面の角度はトランスデューサ素子 6 6 の樽部の直径に関係するが、超音波は直角を大きく外れて送信することができず、これがビーム拡散を約 2 倍大きくするため、有効径はわずかに約半分の大きさである。

20

【 0 1 4 6 】

図 1 4 および図 1 5 に示す超音波トランスデューサ 6 6 の両方において、トランスデューサの直径を、約 5 m m の腎動脈の直径と、トランスデューサ 6 6 と動脈壁との間の離隔距離とに基づいて選択することが望ましい。動脈壁位置におけるビーム拡散を最小化するのに最適な周波数を選択することが望ましい。

【 0 1 4 7 】

図 1 4 および図 1 5 に示す超音波ユニット 5 0 はバルーンを含む種々の安定化機構と共に使用してもよいことに留意されたい。いくつかの実施形態では、バルーンとシャフトとがトランスデューサ 5 2 を腎動脈内の中心に配置し、動脈壁を切除するため加熱するのに必要とされる総出力が低減されるようバルーンが血流を停止するように、トランスデューサアセンブリ 5 0 は食塩水が充填されたバルーン内に封入されている。他の実施形態では、図 1 4 および図 1 5 に示す超音波ユニット 5 0 は、図 9 に示されるように、シャフトによって支持されたらせん形状のレールに沿って移動するように適応させてもよく、さらに、図 1 0 を参照して示しかつ記載したように、充填されたバルーン内を移動してもよい。

30

【 0 1 4 8 】

図 1 6 は、腎動脈 1 2 および腎動脈 1 2 の内腔 1 3 内に配置された超音波ユニット 5 0 の超音波エミッタ 5 2 a から放出された超音波ビームの拡大断面図である。この例証的な実施形態では、超音波エミッタ 5 2 a は、腎神経 1 4 を含む腎動脈 1 2 の外壁に近接する外膜 3 6 の組織の体積に音響エネルギーを集束させるように構成されている。

40

【 0 1 4 9 】

上述したように、超音波ユニット 5 0 は、相対的に低出力の音響エネルギーを使用して外膜 3 6 および腎神経 1 4 の脈管の脈管および神経節 2 4 / 2 2 を走査するために動作してもよい。超音波ユニット 5 0 は、また、相対的に高出力の音響エネルギーを送達し、標的腎神経 1 4 を永久的に破壊する損傷を生じさせるために動作してもよい。H I F U エミッタ 5 2 a を含む超音波ユニット 5 0 を使用すると、有利には、内膜 3 2 および中膜 3 3 の組織が損傷することを防止する。

【 0 1 5 0 】

ヒトの成人の典型的な腎動脈は約 5 m m の直径を有することが一般に知られている。本

50

明細書中に記載される超音波エミッタおよびレンズ機構の実施形態は、神経節を含む腎動脈壁の標的組織および腎動脈の外壁に近接する脈管の脈管に到達するのに十分な、約1 mm ~ 約10 mmの範囲の焦点深度を有する焦点に音響エネルギーを照射するために実施してもよい。

【0151】

種々の実施形態では、腎動脈の外側の外膜層を含む標的領域内にある焦点深度を有する焦点に音響エネルギーを照射するために超音波エミッタ52aを実装してもよい。他の実施形態では、腎動脈の外側の外膜層と腎動脈の外壁に近接する脈管の脈管とを含む標的領域内にある焦点深度を有する焦点に音響エネルギーを照射するために超音波エミッタ52aを実装してもよい。超音波エミッタおよびレンズ機構は、腎動脈口の腎神経および腹部大動脈の神経節を含む標的領域内にある焦点深度を有する焦点に音響エネルギーを照射するように構成してもよいと理解される。

10

【0152】

種々の実施形態によれば、異なる焦点深度を有する複数の焦点に音響エネルギーを照射するために多種多様な異なる超音波エミッタおよび/またはレンズ機構を使用してもよい。多種多様な配置のうち特定のものを種々の組織深さにおいて走査および/または切除するために選択的に操作してもよい。例えば、腎動脈壁外部および隣接する脈管の脈管内における種々の深さの走査を、腎神経および神経節の1つまたは両方を含む標的組織の位置を特定するために実施することができる。標的組織の位置および深さを測定後、選択した1つまたは複数の超音波エミッタおよび/またはレンズ機構を使用して測定した深さにある標的組織を切除してもよい。標的組織の位置および深さの測定は、別法として、別個の内部または外部イメージャを使用して実現してもよい。

20

【0153】

図17は、本発明による、腎交感神経活動に寄与する神経支配された血管系を除神経するための、および任意選択で走査するための超音波システムの一実施形態を示す。図17に示す超音波システムは、超音波システムの構成要素および動作を制御するためのプログラム命令を実行するように構成されている制御部151を含む。超音波システムは、所望の周波数、強度、ビームパターンおよび侵入深さ特性などの所望の特性を有する音響エネルギーを発生させる超音波源150を含む。いくつかの実施形態では、超音波源150は、連続波(CW: continuous wave)音響ビームを発生するように構成されている。他の実施形態では、超音波源150は、高強度、低デューティサイクルの音響エネルギーのパルスを発生するように構成されている。

30

【0154】

図17に示す超音波送達装置は、走査または画像化モード、超音波除神経治療モード、またはその両方(順次または同時に)で操作することができる。いくつかの実施形態では、走査または画像化モードおよび超音波除神経治療モードのそれぞれについて別個の超音波送達装置を組み込むことが望ましい場合がある。

【0155】

種々の実施形態によれば、超音波源150によって生成される音響エネルギーは集束機構154に誘導される。集束機構154は、超音波源150から受信した音響エネルギーを形成し、腎神経14を含む腎動脈組織などの標的組織49に誘導するための1つまたは複数の音響レンズを含んでもよい。集束機構154を出て、標的組織49を貫通する音響エネルギーは、好ましくは、標的組織49に含まれる腎神経14を永久的に破壊するのに十分な強さの集束超音波ビーム62である。イメージャ53(外部または内部)は、好ましくは、超音波送達装置の超音波ユニットの配置を容易にするために使用され、また、例えば、音響エネルギー強さ、デューティサイクル、周波数、ビーム形状、ビーム方向、軸方向深さおよび長手方向分解能などの種々の動作パラメータを決定するために、または調整するために使用してもよい。

40

【0156】

いくつかの実施形態では、標的腎動脈組織49は集束音響エネルギー62を使用して加熱

50

することができ、動脈壁組織の温度が50を超えた場合、組織を死滅させることができる。しかしながら、標的組織49は、標的組織49の温度が、コラーゲンが再生する約65を超えるまでは物理的および永久的に破壊されない。集束音響エネルギービーム62によって、焦点領域もしくは腎神経または神経節を含む外膜層または脈管の脈管内の体積などの標的組織49の深部において小焦点を得ることができる。標的組織49内の温度が十分なレベル（例えば、>65）に達すると、標的組織49は熱的に凝固する（例えば、凝固壊死）。1つより多い組織位置に集束させることによって、または集束ビームを走査することによって、標的組織の体積を熱的に切除することができる。

【0157】

本発明の他の実施形態は、キャビテーションアブレーションモードにおける操作のために構成された超音波源150と集束機構154とに関する。例えば、超音波源150および集束機構154のキャビテーションアブレーションモードにおける操作は、好ましくは、高強度の、低デューティサイクルの音響エネルギーパルス列を標的組織49内に伝送することによって達成される。本発明の実施形態は、また、超音波ユニットが、1つのモードにおいて標的腎動脈組織を特定し、その後、第2のモードにおいて永久的に標的組織内の腎神経線維および神経節破壊することを可能にする、キャビテーションアブレーションモードおよび走査モードにおいて選択的に操作可能な超音波源150と集束機構154とに関する。

【0158】

他の実施形態によれば、超音波源150によって生成される音響エネルギーは腎血管系および大動脈血管系の組織を画像化するために使用してもよい。超音波画像化用途においては、音響エネルギーの強さは切除に必要な強さよりも弱く、好ましくは、走査される組織の熱傷を避けるために十分に低い。

【0159】

図17に示す実施形態では、標的組織49から後方反射された音響エネルギーは検出器160において受信される。検出器160は、超音波源150のトランスデューサに、または別個の検出器構成要素に組み込んでよい。検出器160は、通常、受信した音響エネルギーを電気信号に変換し、それを、通信回路161を通じて画像化電子機器162に送信する。画像化電子機器162は、好ましくは、種々の深さおよび横の長さまたは領域（例えば、焦点体積）において走査される組織49を後方反射された音響エネルギーを使用して画像化するための1つまたは複数の公知の技術を実施する。画像化電子機器162からの出力は、好ましくは、ディスプレイを含むコンピュータ164によって受信される。走査および超音波除神経処置に関するデータおよび視覚情報は、好ましくはディスプレイ上に表示される。コンピュータ164は、他のシステムおよびデバイスと通信するためのインターフェース（入出力）を含んでもよい。

【0160】

超音波システムの制御部151は、超音波ビーム62の掃引を制御することによって2次元画像を得るように構成してもよい。超音波源150は回転または旋回等によって機械的に掃引してもよい。別の手法においては、1次元フェーズドアレイ超音波源150は、超音波ビーム62を電子的に掃引するために使用してもよい。受信したデータはコンピュータ164によって加工され、画像を構成するために使用される。この画像は腎動脈または腹部大動脈をスライスした2次元表示である。3次元画像は、超音波ビーム62を掃引する1つまたは複数の2次元フェーズドアレイ超音波トランスデューサを使用する等によって一連の隣接する2次元画像を取得することによりリアルタイムに得ることができる。

【0161】

超音波システムは1つまたは複数の走査モードにおいて操作してもよい。A走査モードでは、例えば、単一の超音波トランスデューサが腎動脈組織内の線を走査するために使用され、エコーがディスプレイ上に深さの関数としてグラフ化される。B走査モードでは、腎動脈組織内の面を同時に走査するために超音波トランスデューサのリニアアレイが使用され、これはディスプレイ上に2次元画像として見ることもできる。

【 0 1 6 2 】

図 1 8 A および図 1 8 B は、本発明の実施形態による、神経支配された血管系の経血管走査および除神経のうちの 1 つまたは両方において動作することができる集束超音波カテーテルの代表的な配置構成を示す。図 1 8 A では、腎動脈 1 2 に近接する患者の腹部大動脈 2 0 内に配置された超音波ユニット 5 0 が示される。図 1 8 B では、腎動脈 1 2 に近接する患者の下大静脈 4 0 内に配置された超音波ユニット 5 0 が示される。図 1 8 B に示すこの位置では、超音波ユニット 5 0 は、大動脈腎動脈神経節 2 2 および / または腎神経節 2 4 を除神経するために使用することができる。

【 0 1 6 3 】

患者の腎静脈 4 2 内に配置される場合、同様に図 1 8 B に示すように、超音波ユニット 5 0 は大動脈腎動脈神経節および / または腎神経節を除神経するために使用することができる。1 つの処置によれば、超音波ユニット 5 0 は、腎動脈 1 2 の腎神経節 2 4 を除神経するために腎静脈位置に移動され、大動脈腎動脈神経節 2 2 などの腹部大動脈の神経節を除神経するために下大静脈位置に移動される。

【 0 1 6 4 】

超音波ユニット 5 0 は、除神経モードにおいて、および任意選択で、走査モードにおいて動作することができる超音波エミッタ 5 2 を含む。この代表的な説明では、超音波エミッタ 5 2 は、大動脈腎動脈神経節 2 2 および腎神経節 2 4 などの標的組織の位置を特定し易くするために走査モードにおいて動作する。

【 0 1 6 5 】

標的組織の位置特定後、標的組織までの距離を求めるために超音波エミッタ 5 2 または別の撮像デバイス（外部または内部）が使用される。超音波エミッタ 5 2 は、距離情報に基づき標的組織に（例えば、副開口部または電子的な焦点または操向手技により）電子的にまたは機械的に集束される。熱アブレーションモードまたはキャビテーションアブレーションモードの使用によって、標的組織を永久的に除神経するのに十分な音響エネルギーが伝送される。

【 0 1 6 6 】

本発明の種々の実施形態による超音波ユニット 5 0 は、標的組織を画像化および / または切除するために複数の超音波デバイスを組み込んでもよいことに留意されたい。超音波デバイスのいくつかを、例えば、走査モードで連続的に動作させることができる一方で、他の超音波デバイスを、アブレーションモードで連続的に、断続的に、または順次動作させることができる。

【 0 1 6 7 】

図 1 9 は、本発明の実施形態による、腎交感神経活動に寄与する神経節に対するアブレーション剤の誘導送達を容易にするための装置を示す。種々の実施形態によれば、標的神経節を位置特定し、アブレーション剤を標的神経節に送達するために、送達カテーテル 1 0 1 が画像化システムと協同的に使用される。図 1 9 では、送達カテーテル 1 0 1 は、血管内から血管外の配置用に構成され、画像化システムは、前述したタイプの血管内画像化カテーテル 1 0 5 または外部イメージャ 5 3 を含んでもよい。

【 0 1 6 8 】

いくつかの実施形態によれば、血管内画像化カテーテル 1 0 5 は、通常、下腹部大動脈 2 0 から入れられ患者の腎動脈 1 2 内の位置に送達される。血管内画像化カテーテル 1 0 5 は、好ましくは、IVUS デバイスまたは他の超音波撮像デバイス、もしくはレーザトランスデューサなどのレーザ撮像デバイス、もしくは他の光学撮像デバイスなどの撮像デバイス 1 0 7 を含む。腎動脈 1 2 内に、またはその近傍に適切に配置された撮像デバイス 1 0 7 によって、送達カテーテル 1 0 1 は、通常、下大静脈 4 0 から入り、腎静脈 4 2 内に前進する。送達カテーテル 1 0 1 は、好ましくは、ステアリング機構を含む。本発明の送達カテーテル 1 0 1 に組み込むことができる適切なステアリング機構は、公知の操向可能なガイドカテーテルに組み込まれる種々の機構を含む。

【 0 1 6 9 】

送達カテーテル 101 は、組織貫通先端部 103 などの、腎静脈 42 におけるアクセス穴 102 を形成し易くするための組織貫通機能をその遠位先端部に含む。その代わりに、腎静脈 42 の壁を穿刺し易くするために、カテーテルの先端部に、エネルギー源、例えば、ラジオ波またはレーザーを印加してもよい。画像化カテーテル 105 または外部イメージャ 53 の補助により、送達カテーテル 101 は、アクセス穴 102 を通り、腎動脈 12 の外側の周りを移動して、腎神経節 24 などの標的神経節に隣接する位置まで前進する。

【0170】

組織貫通先端部 103 を使用すると、送達カテーテル 101 は、送達カテーテル 101 の遠位先端部の一部が腎神経節 24 を貫通するように強制的に前進される。アブレーション剤が送達カテーテル 101 により神経節組織に送達される。腎神経節 24 に関連する全ての腎交感神経活動が永久的に停止されるように、アブレーション剤は、好ましくは、腎神経節 24 の神経線維を死滅させるのに効果的である。

10

【0171】

いくつかの実施形態では、送達カテーテル 101 は、送達カテーテル 101 の遠位ポートと近位ポートとに流体的に結合した内腔を含む。近位ポートはアブレーション薬剤源に結合され、遠位ポートは送達カテーテル 101 の遠位先端部からアブレーション剤を投与するように構成される。他の実施形態では、送達カテーテル 101 の遠位先端部の空洞はアブレーション剤を収容する。この薬剤は、流体、固体、可溶性混合物または基質であってもよい。アブレーション剤は、送達カテーテル 101 の遠位先端部の空洞から腎神経節 24 へ、溶出等により移動する。

20

【0172】

送達カテーテル 101 は、アブレーション投薬機構（例えば、内腔およびポートシステム、遠位先端部空洞）により種々のアブレーション剤を送達するように構成してもよい。アブレーション剤は、薬理的薬剤または薬剤（例えば、神経毒または毒物）の混合物、熱伝達流体（高温または低温）または放射性物質またはシード（例えば、低投与量の近接照射療法におけるヨウ素 125 またはパラジウム 103、高投与量の近接照射療法におけるイリジウム 192）の形態をとってもよい。アブレーション剤として、例えば、低温食塩水または低温食塩水とエタノールとの混合物、フロンまたは他のフルオロカーボン冷媒、亜酸化窒素、液体窒素、液体二酸化炭素を含む種々の凍結剤を使用してもよい。その代わりに、組織を加熱するため、またはアブレーション用に組織を十分に変質するため、内腔 102 を貫通する鉛を介して直流電流、交流電流または高周波電流を先端部 103 から投与してもよい。

30

【0173】

アブレーション剤を腎神経節 24 に送達した後、送達カテーテル 101 は、大動脈腎動脈神経節 22 などの別の神経節、上腸間膜神経節、もしくは腹腔神経節または叢に移動させることができる。画像化カテーテル 107 は、好ましくは、送達カテーテル 101 を移動および配置し易くするため、腹部大動脈 20 または腎静脈 40 内の位置などの適切な血管内位置に移動される。

【0174】

処置中、患者の腎交感神経活動に対するアブレーション剤の効果を判断するために 1 つまたは複数の生理的なパラメータを監視することができる。例えば、電極形状機構を、腎神経節 24 の両側近傍の腎動脈 12 の内壁または外壁に接触した状態で配置してもよい。電極形状は、腎神経節 24 に結合する、またはそれを通過する腎神経線維に沿って伝達される神経インパルスを測定するように構成してもよい。さらなる例では、腎交感神経活動の変化に敏感な 1 つまたは複数の生理的なパラメータを監視してもよい。また、腎神経節 24 におけるアブレーション剤の有効性を測定された生理的なパラメータの変化に基づき判断してもよい。これら目的に適した装置が本願の権利者が所有する米国特許出願公開第 2008/0234780 号明細書および米国特許第 6,978,174 号明細書に開示され、それら内容は参照により本明細書中に組み込まれる。

40

【0175】

50

送達、画像化および／または除神経処置時の可視化を可能にするために、カテーテル 105 および／または 101 の 1 つまたは複数の部分にマーカバンドを配置することができ、ことに留意されたい。マーカバンドは、例えば、白金または他の放射線不透過性金属の中実バンドまたは分割バンドであってもよい。

【0176】

ここで図 20 を参照すると、本発明の超音波ユニット 50 が連結されるカテーテル 51 は、超音波ユニット 50 に近接するカテーテル 51 に組み込まれたヒンジ機構 356 を組み込んでよい。ヒンジ機構 356 は、それぞれ図 8 ~ 11 に示したバルーン 64 のシャフト 67 およびシャフト 88 などの、本開示の他の細長い血管内デバイスの実施形態に組み込まれてもよい。ヒンジ機構 356 は、腹部大動脈から腎動脈へのほぼ 90 度のカーブを移動する際、使用者のカテーテル 51 の操作性を向上させるように構成される。1 つまたは複数のヒンジ機構 356 を、腹部大動脈からの腎動脈へのアクセスを容易にするために使用してもよい他のカテーテルおよびシースに組み込んでよいと理解される。例えば、本明細書中に記載されるタイプのカテーテル 51 の腎動脈へのアクセスを提供するために使用される送達シースまたはガイドカテーテルには 1 つまたは複数のヒンジ機構 356 を組み込んでよい。

【0177】

図 20 は、本発明の実施形態によるヒンジ機構 356 を組み込んだカテーテル 51 の一部を示す。ヒンジ機構 356 は、カテーテル 51 の、カテーテルのシャフトの近位領域 352 と遠位領域 354 との間の位置に設けられている。ヒンジ機構 356 は、好ましくは、超音波ユニット 50 の近位領域の近傍に取り付けられている。種々の実施形態によれば、ヒンジ機構 356 は、超音波ユニット 50 に近接するカテーテルのシャフトの可撓性のあるヒンジ点を提供するように構成される溝付き管機構を含む。

【0178】

カテーテルのシャフトは、細長コア部材 357 と、コア部材 357 の一部のまわりに配置された管状部材 353 とを含むように形成してもよい。管状部材 353 はその中に形成された複数のスロット 361 を有してもよい。カテーテルのシャフトの溝付きヒンジ領域 356 は優先的な曲げ方向を有するように構成してもよい。

【0179】

例えば、管状部材 352 は、管状部材 353 の両側から始まる一対の切り欠きを管状部材 361 の壁に作成することによって形成される複数のスロット 361 を有し、カテーテルのシャフトの近位領域 352 および遠位領域 354 と比較してより大きな可撓性を有する格子領域を生成してもよい。ヒンジ領域 356 におけるカテーテルの壁の厚さは、カテーテルの壁の一方の側が逆側よりも厚くなるように変えることができる。この壁厚の差のみ（例えば、スロットがないヒンジ領域）により、またはヒンジ領域 356 におけるスロット（間隙）密度の差と組み合わせ、カテーテル 51 の遠位部の優先的な曲げ方向を提供する。

【0180】

優先的な曲げ方向を提供するように組み立てられたヒンジ機構 356 によって、医師が、例えば、腹部大動脈から腎動脈内にほぼ 90 度の方向転換を行うように、超音波ユニット 50 をより容易にかつ安全に移動させることを可能にする。配置中、カテーテルのシャフトのこの領域を可視化するために、ヒンジ領域 356 に 1 つまたは複数のマーカバンドを組み込んでよい。本発明のカテーテル 51 の実施形態または腹部大動脈からの腎動脈／静脈へのアクセスを容易にする他の構成要素に組み込まれうる有用なヒンジ機構の詳細は米国特許出願公開第 2008 / 0021408 号明細書および米国特許出願公開第 2009 / 0043372 号明細書に開示されており、その内容は参照により本明細書中に組み込まれる。カテーテル 51 に、ヒンジ機構 356 に加えて、またはヒンジ機構 356 を除いて、ステアリング機構を組み込んでよいことに留意されたい。操向可能なガイドカテーテルに組み込まれた公知のステアリング機構を本発明のカテーテル 51 の種々の実施形態に組み込んでよい。

【 0 1 8 1 】

誘起された腎神経損傷、温度範囲、標的組織に送達されるエネルギーの量の程度および本開示に呈示した他の実施形態の詳細に関して本明細書中に提供された説明は、発明を限定しない、例証的な目的のために提供されたものである。除神経装置および手法に関連する実際の治療パラメータは、本明細書中に説明したものから幾分または大幅に変えてもよく、数ある中で、患者特有の要素（例えば、患者の特有の腎血管系および交感神経系特性）、腎機能に影響する薬剤への不応状態、治療デバイスの種類および技術、治療期間および頻度、単一の治療デバイスまたは多種多様な治療デバイスの使用（連続的または同時使用）、使用されるデバイスの構造特性ならびに他の実施および生理的な詳細を含む多くの要素の影響を受けてもよい。

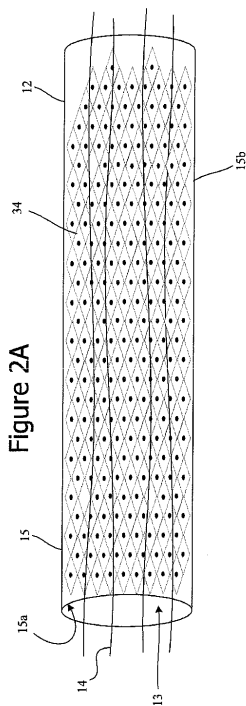
10

【 0 1 8 2 】

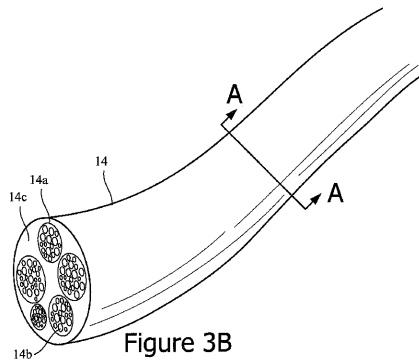
本発明の多様な実施形態についての以上の記述は、例証と説明の目的で述べてきた。包括的であることも、開示されたそのままの形態に本発明を限定することも意図するものではない。以上の教示を考慮すれば、多数の修正および変形が可能である。例えば、本明細書中に開示されるデバイスおよび技術を、冠状および末梢血管および構造などの腎血管系以外の体の血管系に使用してもよい。さらなる例では、超音波除神経ユニットの実施形態を慢性使用のために実施してもよい。また、腎動脈または他の血管内において超音波除神経ユニットの位置を維持するためにステントなどのカテーテル以外の構造を使用してもよい。本発明の範囲は、この詳細な説明によってではなく、添付の特許請求の範囲によって限定される。

20

【 図 2 A 】



【 図 3 B 】



【図 3 C】

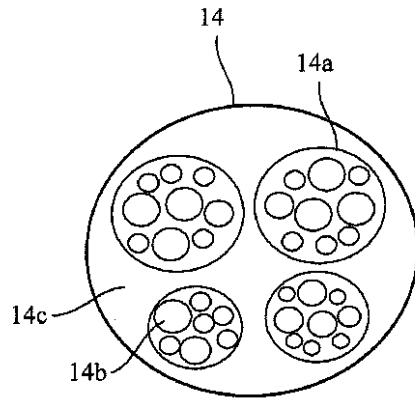


Figure 3C

【図 9】

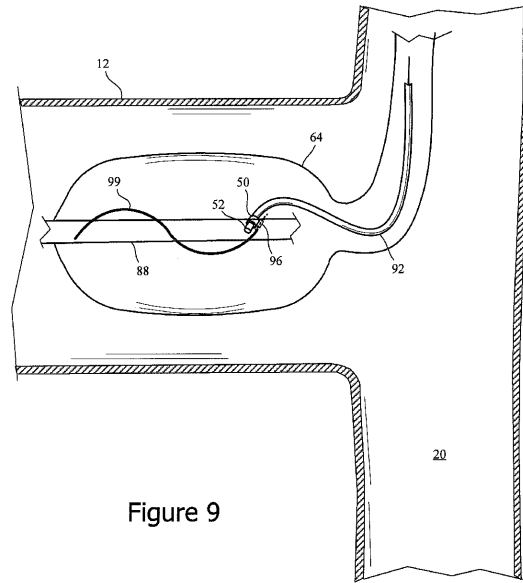


Figure 9

【図 10】

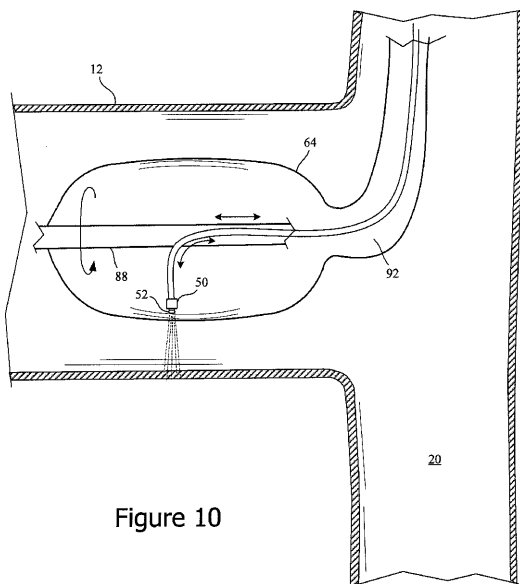


Figure 10

【図 13 A】

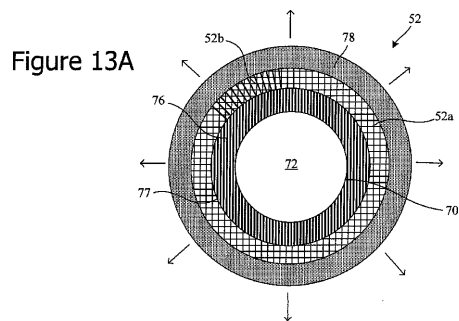


Figure 13A

【図 13 B】

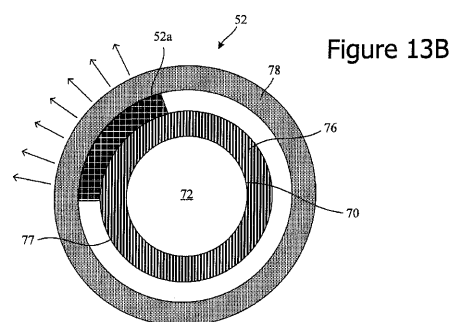


Figure 13B

【図 12 D】

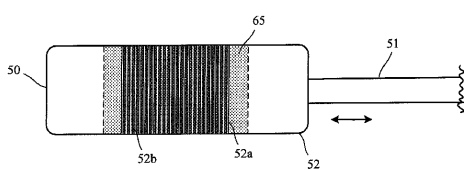
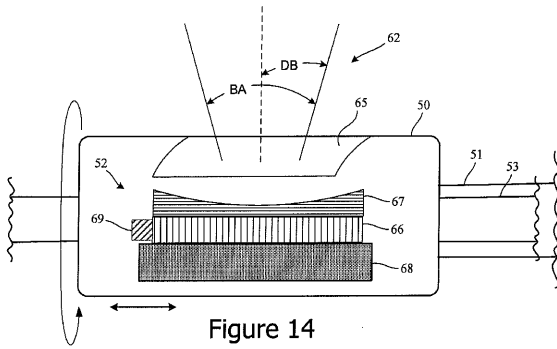
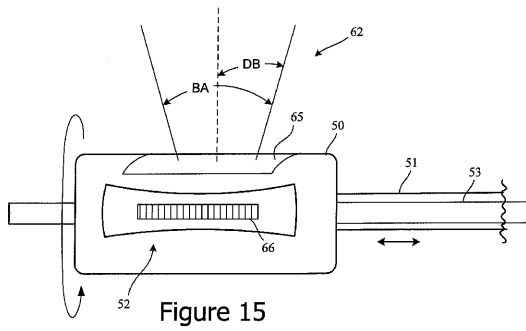


Figure 12D

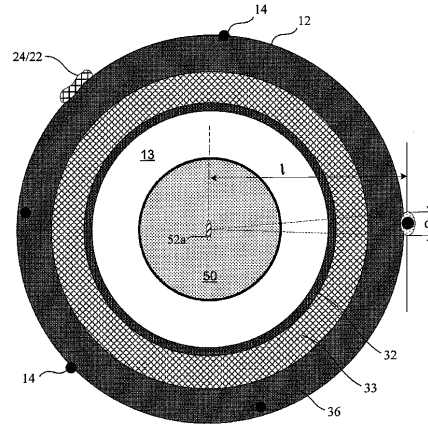
【図 14】



【図 15】

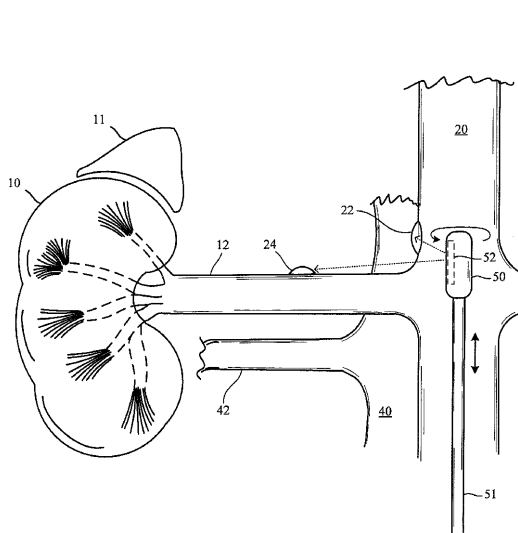


【図 16】



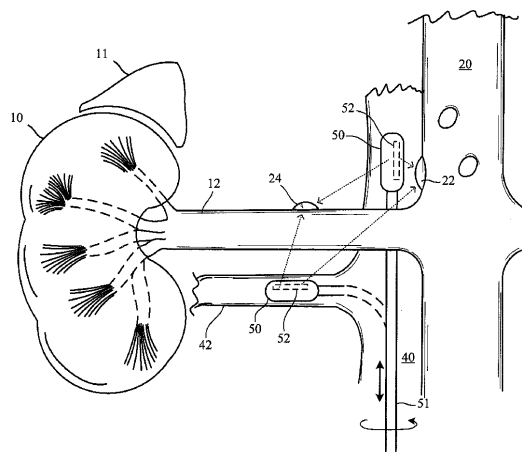
【図 18 A】

Figure 18A



【図 18 B】

Figure 18B



【図 20】

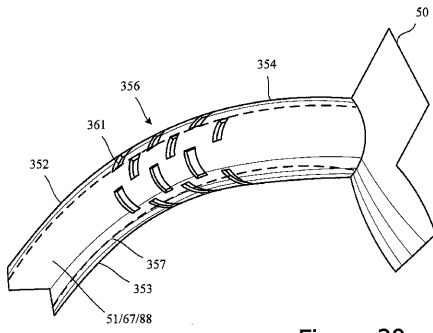
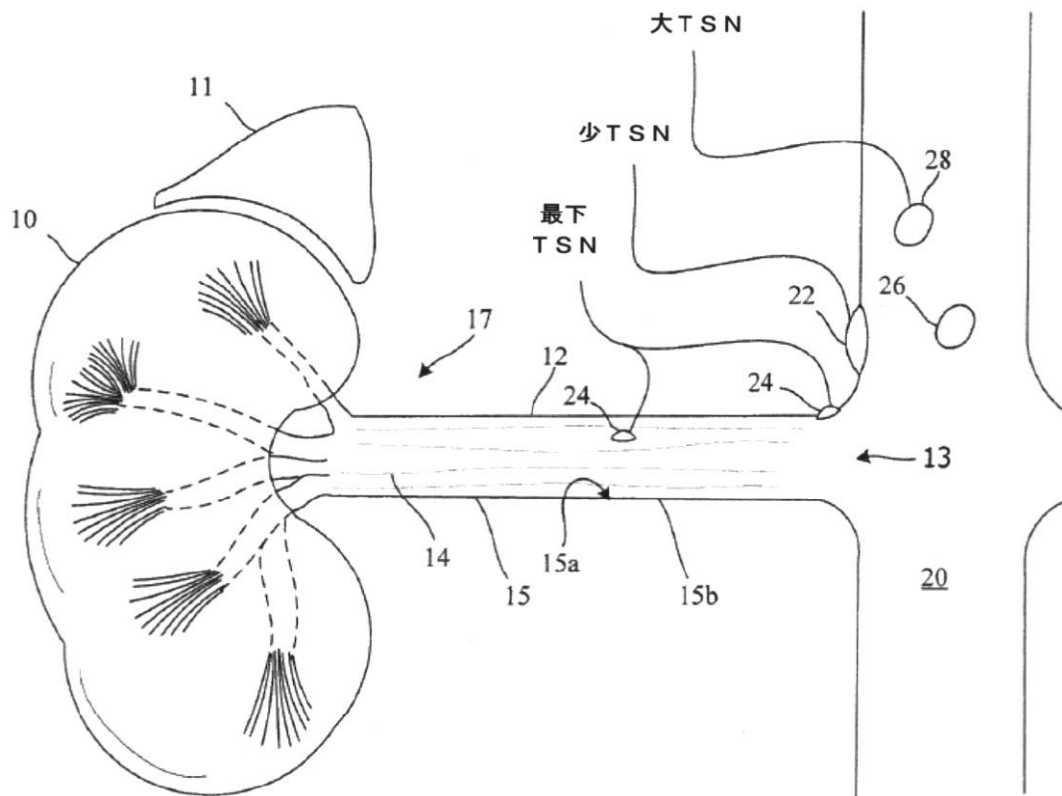
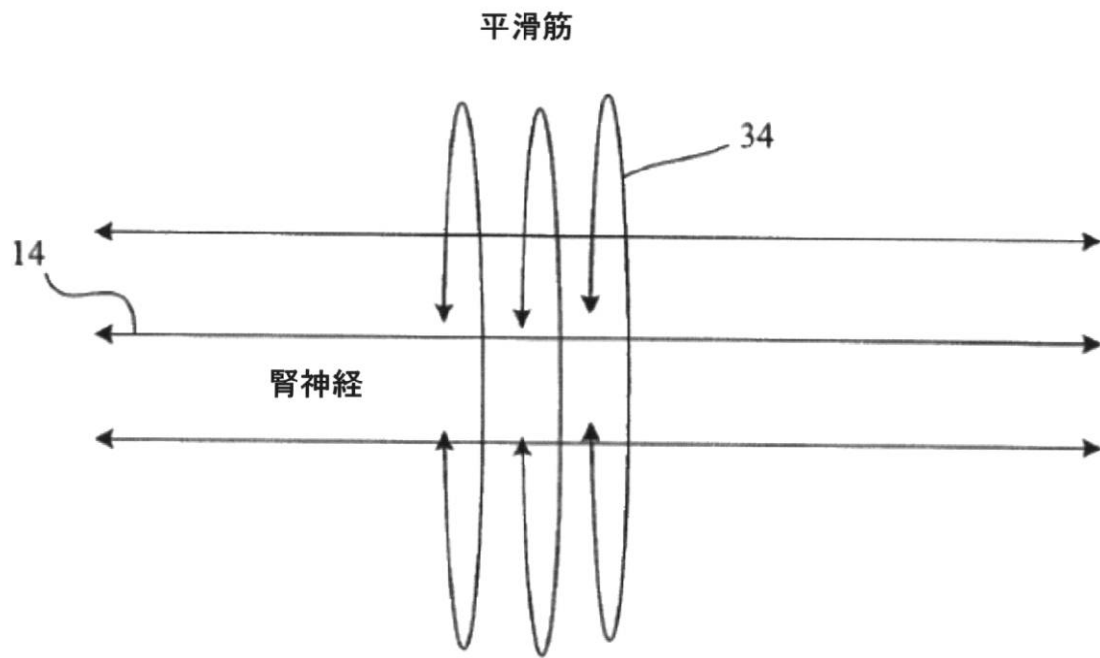


Figure 20

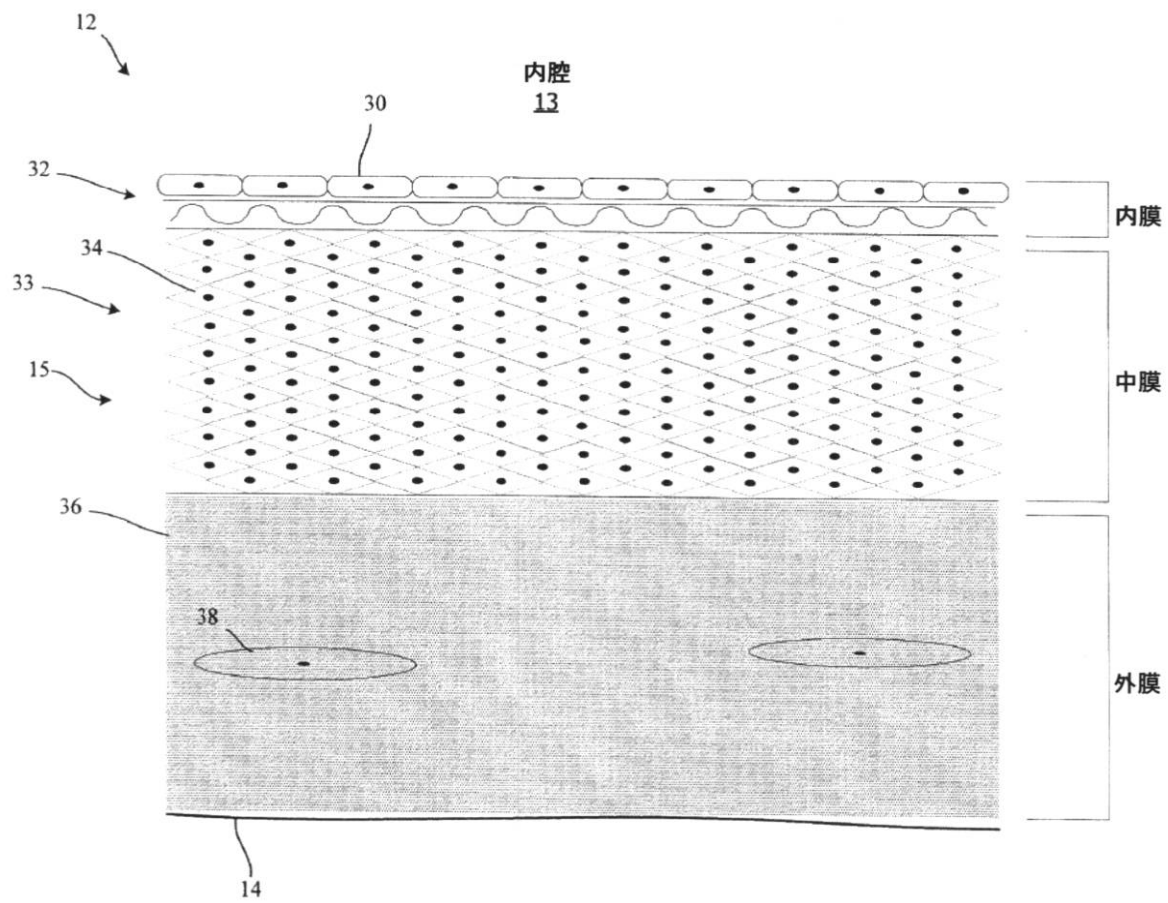
【図 1】



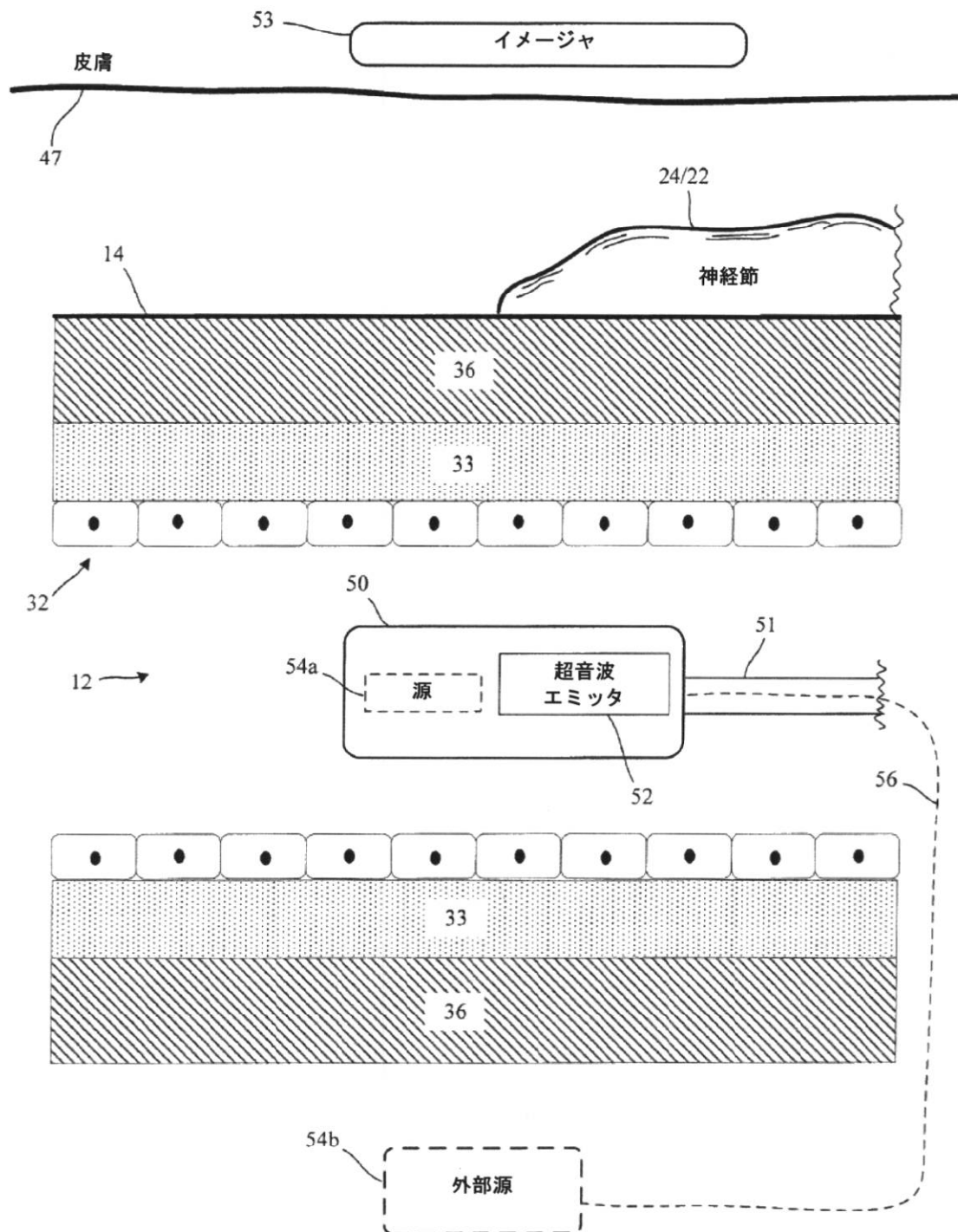
【図 2 B】



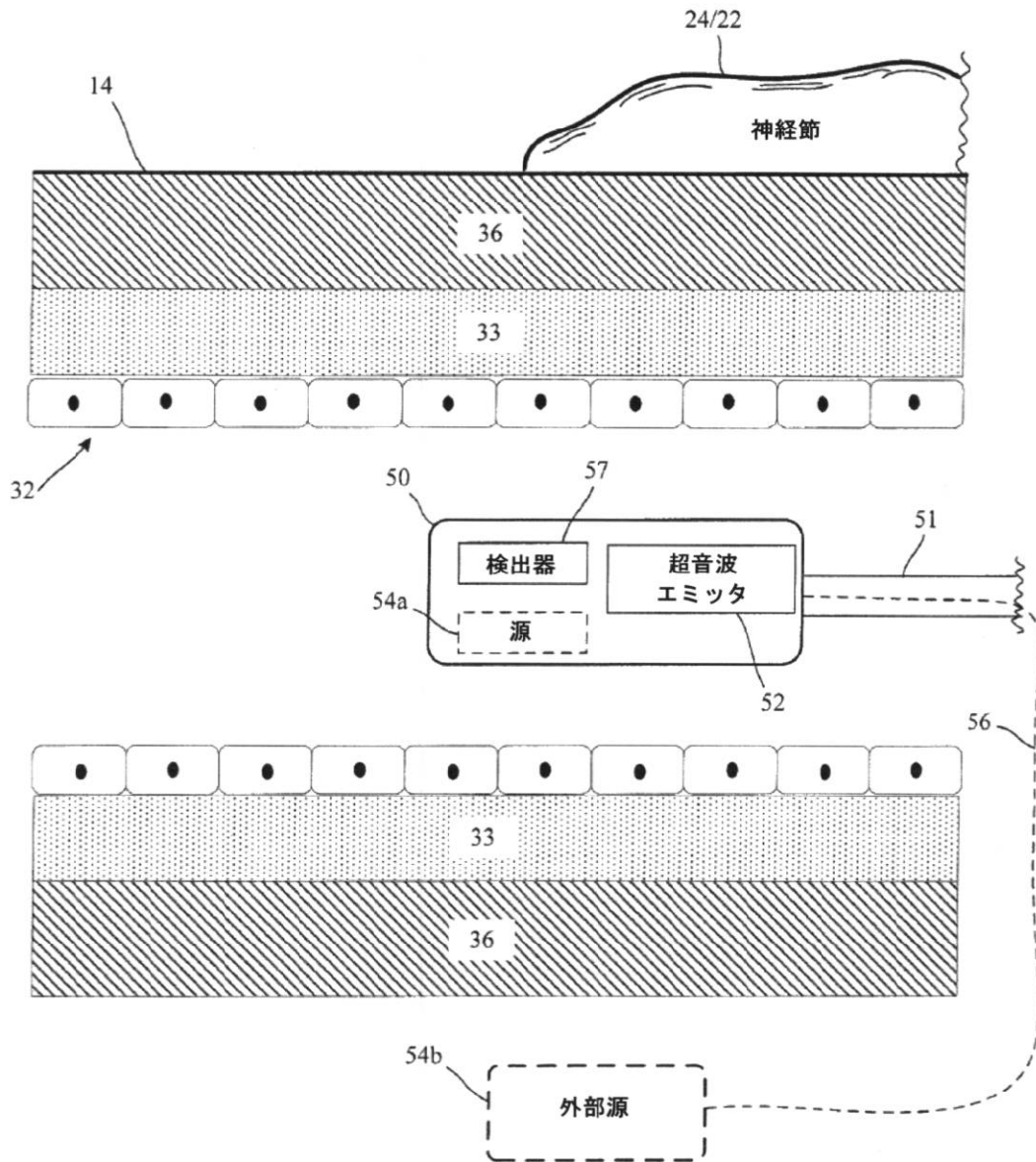
【図 3 A】



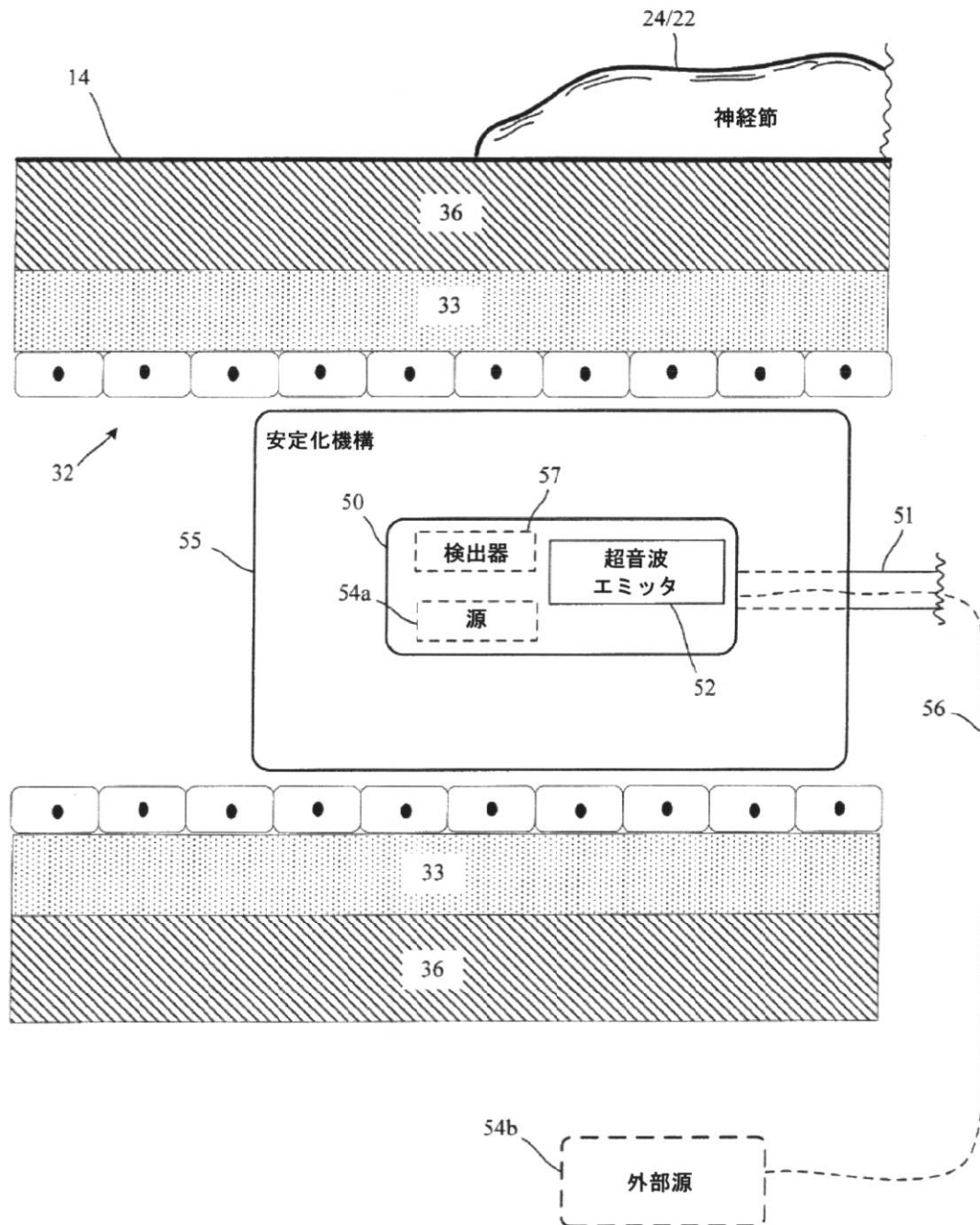
【図 4】

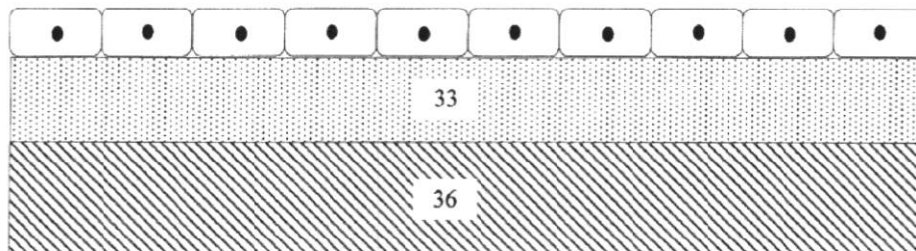


【図5】

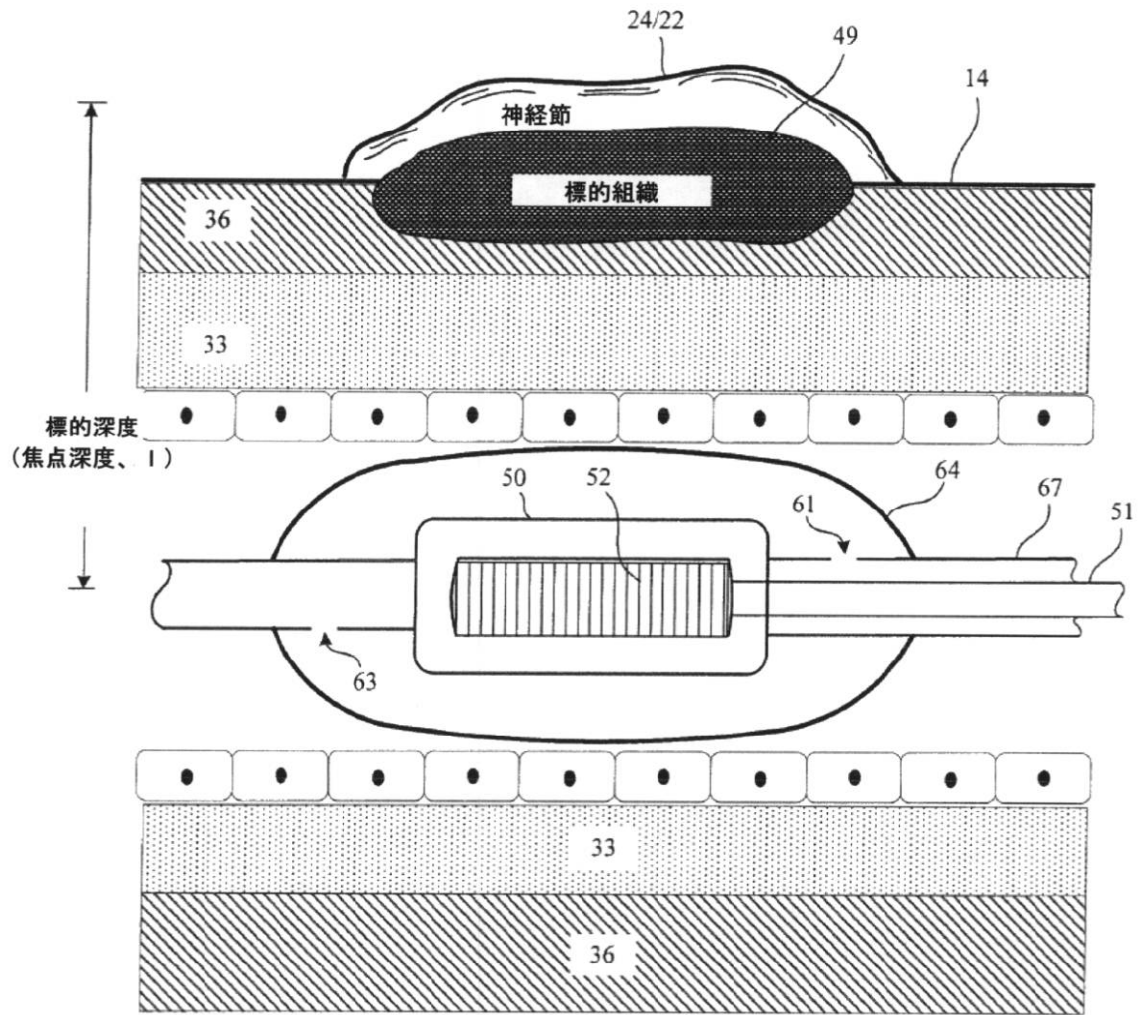


【図 6】

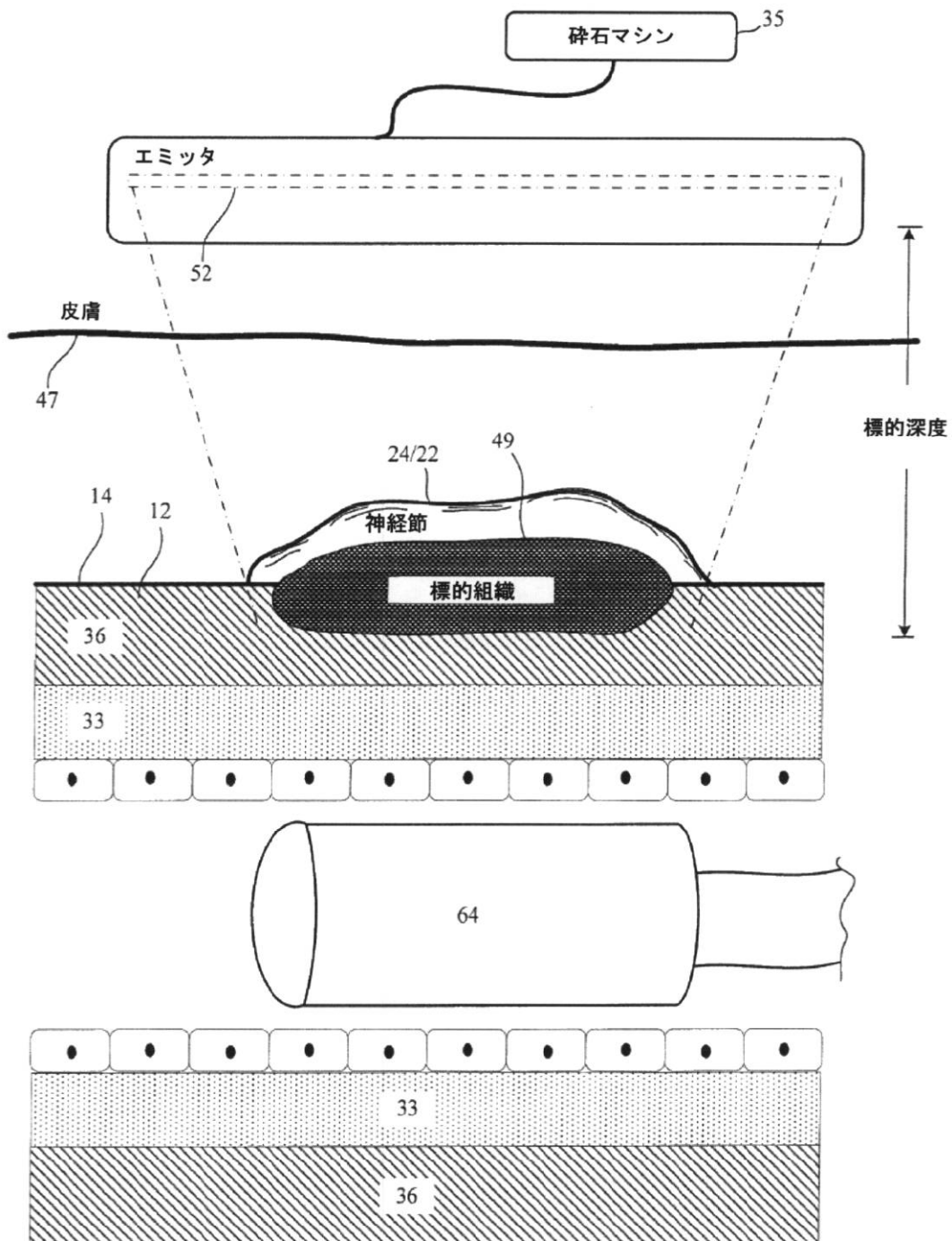




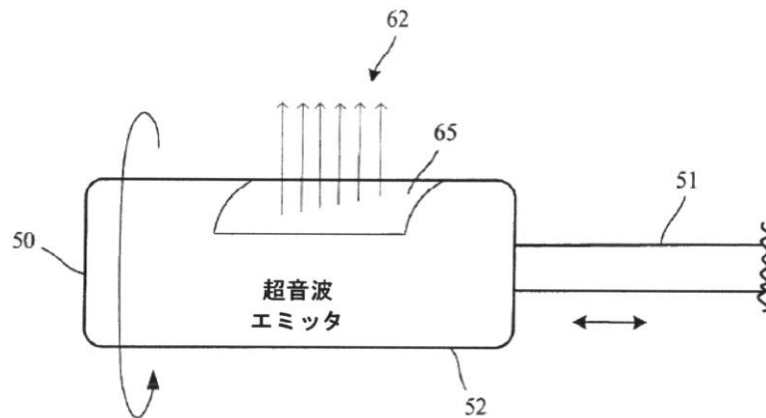
【 図 8 】



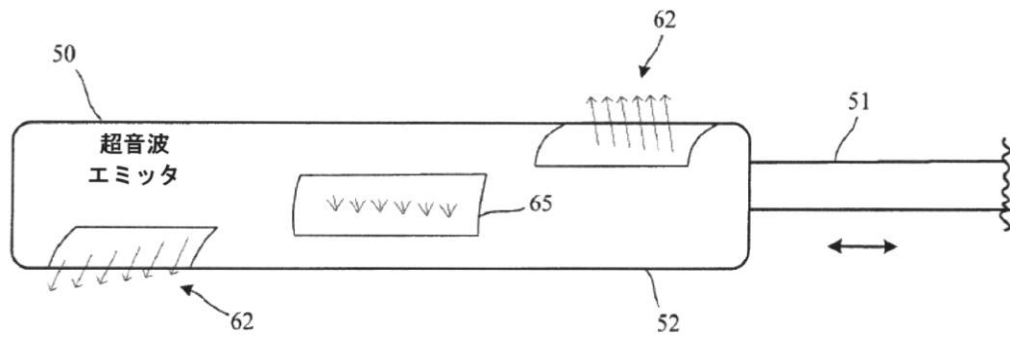
【図 1 1】



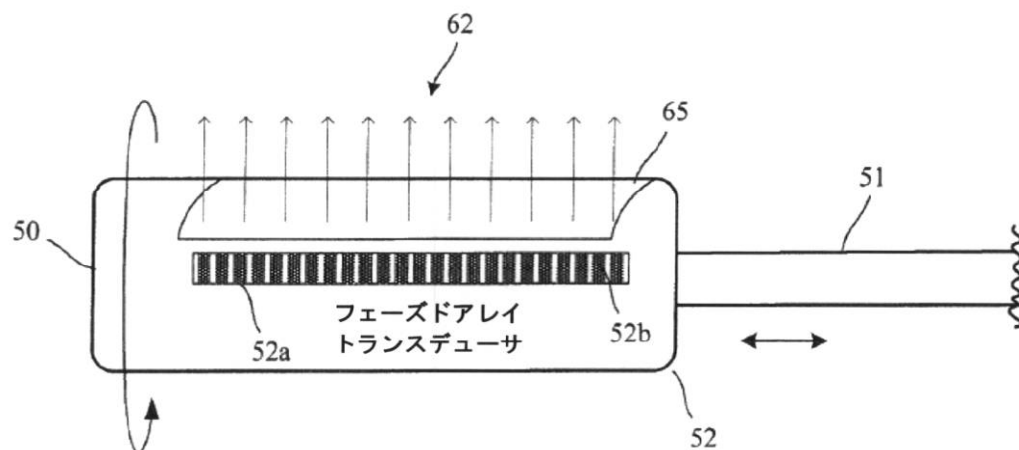
【図 1 2 A】



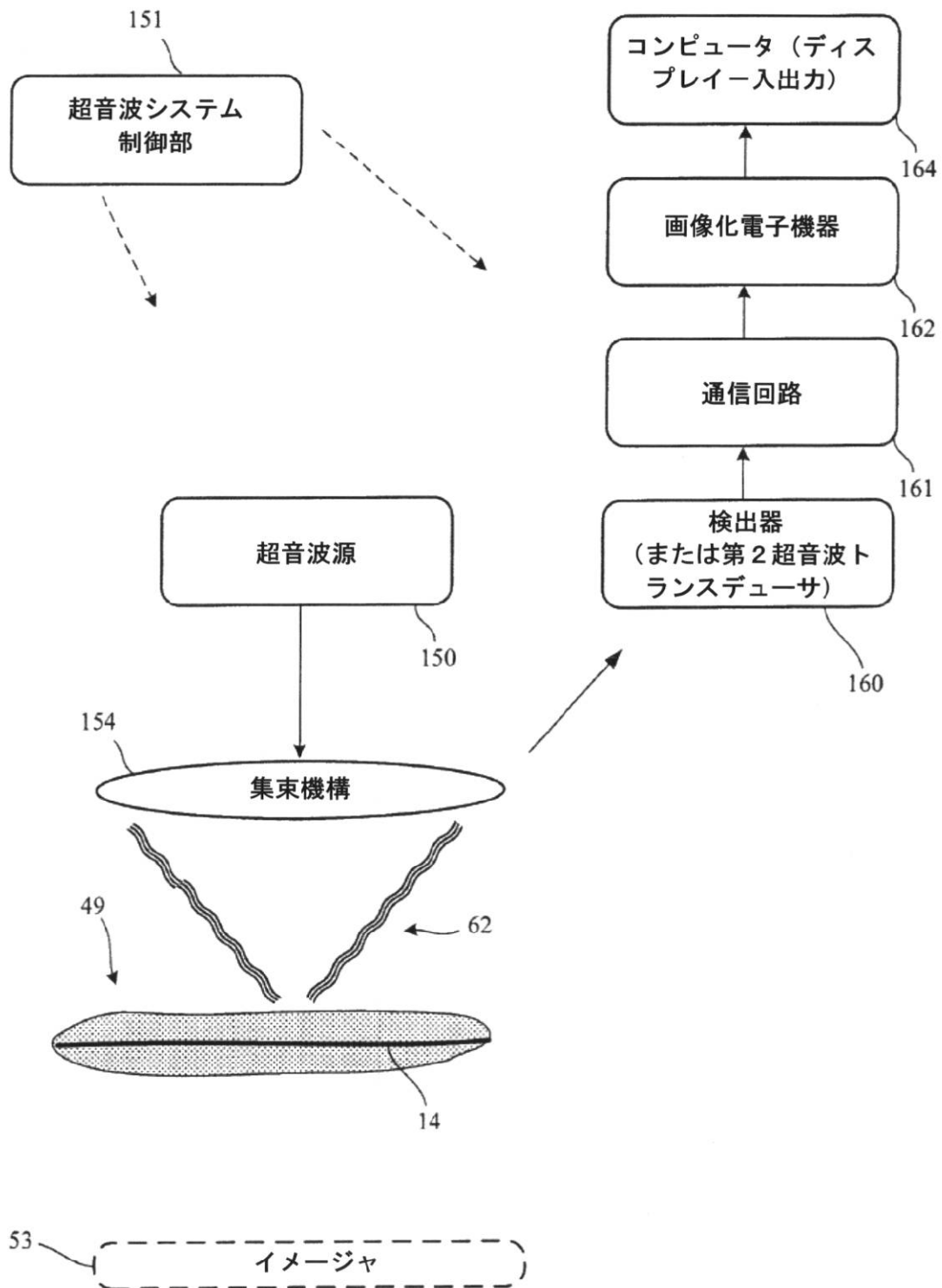
【図 1 2 B】



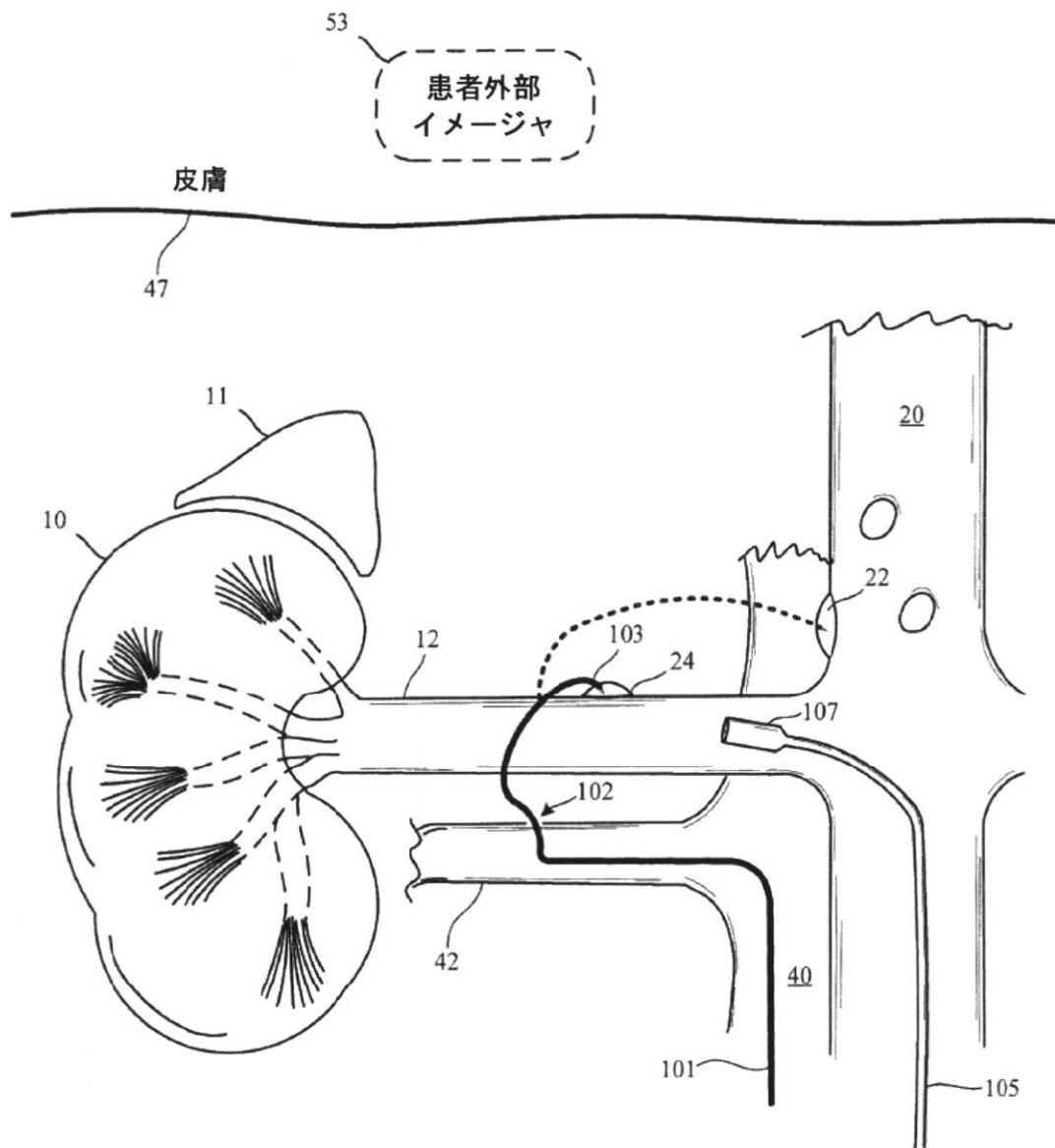
【図 1 2 C】



【図 17】



【図 19】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2011/032524

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61N7/02 A61B8/12 A61B18/02 ADD.		
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) A61N 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 practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/003058 A2 (ARDIAN INC [US]; DEMARAIS DENISE [US]; ZADNO NICOLAS [US]; CLARK BENJA) 3 January 2008 (2008-01-03)	1,5,7,9, 11-15
Y	abstract paragraph [0046] - paragraph [0061] paragraph [0126] - paragraph [0131] -----	2-4,6,8, 10
Y	EP 1 579 889 A1 (BIOSENSE WEBSTER INC [US]) 28 September 2005 (2005-09-28) abstract paragraph [0049] - paragraph [0055] -----	2-4,6
Y	US 2008/221448 A1 (KHURI-YAKUB BUTRUS T [US] ET AL) 11 September 2008 (2008-09-11)	8
A	abstract paragraph [0011] paragraph [0023] - paragraph [0030] ----- -/-	3
☒ 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 document 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		Date of mailing of the international search report
27 July 2011		26/10/2011
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
		Beck, Ewa

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2011/032524**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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

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:

see additional sheet

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.:

1-15

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 SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2011/032524

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2007/129633 A1 (LEE WARREN [US] ET AL) 7 June 2007 (2007-06-07)	10
A	abstract paragraph [0039] - paragraph [0050] paragraph [0070] - paragraph [0073] -----	2,4
E	WO 2011/053757 A1 (SOUND INTERVENTIONS INC [US]; WARNKING REINHARD J [US]) 5 May 2011 (2011-05-05) the whole document -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2011/032524

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008003058 A2	03-01-2008	AT 494040 T	15-01-2011
		EP 2037840 A2	25-03-2009
		EP 2092957 A1	26-08-2009
		EP 2218479 A2	18-08-2010
		US 2009062873 A1	05-03-2009
		US 2008255642 A1	16-10-2008
		US 2009076409 A1	19-03-2009

EP 1579889 A1	28-09-2005	AT 478706 T	15-09-2010
		AU 2005200671 A1	13-10-2005
		CA 2501084 A1	24-09-2005
		HK 1080407 A1	13-05-2011
		JP 2005270662 A	06-10-2005
		KR 20060044473 A	16-05-2006
		US 2005215990 A1	29-09-2005

US 2008221448 A1	11-09-2008	NONE	

US 2007129633 A1	07-06-2007	DE 102006055653 A1	24-05-2007
		JP 2007152094 A	21-06-2007
		NL 1032929 C2	28-05-2008
		NL 1032929 A1	24-05-2007
		US 2009076390 A1	19-03-2009

WO 2011053757 A1	05-05-2011	NONE	

International Application No. PCT/US2011/032524

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-15

An apparatus comprising a catheter, an acoustic transducer provided at a distal end of the catheter and a controller configured to control the acoustic transducer to selectively scan tissue and ablate tissue.

2. claims: 16-22

An apparatus comprising a catheter, an acoustic transducer provided at a distal end of the catheter and a cryoballoon configured to freeze the tissue.

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, 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, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ヘイスティングス、ロジャー

アメリカ合衆国 5 5 3 6 9 ミネソタ州 メーブル グローブ ケアリー レーン 7 0 1 3

(72)発明者 シュロス、アラン シー .

アメリカ合衆国 5 5 1 1 6 ミネソタ州 セント ポール コレット プレイス 1 1 2 1

(72)発明者 イングル、フランク

アメリカ合衆国 9 4 3 0 3 カリフォルニア州 パロ アルト リチャードソン コート 8 1
4

(72)発明者 ホリングスワース、マーク エイ .

アメリカ合衆国 5 5 4 3 8 ミネソタ州 ブルーミントン ウェスト エイティフォース ストリート 7 6 2 4

F ターム(参考) 4C160 JJ34 JJ35 JJ36 JJ44 NN03

专利名称(译)	聚焦超声肾神经		
公开(公告)号	JP2013523412A	公开(公告)日	2013-06-17
申请号	JP2013505141	申请日	2011-04-14
[标]申请(专利权)人(译)	波士顿科学西美德公司		
申请(专利权)人(译)	波士顿科学Saimudo公司		
[标]发明人	ヘイステロジャー シュロスアランシー イングルフランク ホリングスワースマークエイ		
发明人	ヘイスティングス、ロジャー シュロス、アラン シー、 イングル、フランク ホリングスワース、マーク エイ、		
IPC分类号	A61B18/00		
CPC分类号	A61B8/0891 A61B8/12 A61B8/4488 A61B18/0206 A61B2018/00404 A61B2018/00434 A61B2018/00511 A61B2090/3784 A61N7/022 A61N2007/003 A61N2007/0095		
FI分类号	A61B17/36.330		
F-TERM分类号	4C160/JJ34 4C160/JJ35 4C160/JJ36 4C160/JJ44 4C160/NN03		
代理人(译)	昂达诚 本田 淳		
优先权	13/086116 2011-04-13 US 61/324164 2010-04-14 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

声能被传递到神经支配的血管，其促成肾交感神经活动，例如肾动脉和腹主动脉的神经支配组织。通过具有足够功率的血管内装置递送聚焦声能以消融神经支配的肾或主动脉组织。可以通过血管内或体外装置递送聚焦声能以对目标神经支配的肾或主动脉组织进行成像和定位。血管内，血管外或经血管聚焦超声装置提供神经支配血管的高精度去神经支配以终止肾交感神经活动。

