(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2003－505131

(P2003－505131A)

(43)公表日 平成15年2月12日(2003.2.12)

(51)Int.Cl[7]	識別記号	ＦＩ			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｂ 5/00	101	Ａ６１Ｂ 5/00	101	Ｈ	４Ｃ０９９
Ａ６１Ｆ 7/00	320	Ａ６１Ｆ 7/00	320	Ｚ	
Ｇ０１Ｄ 7/00	302	Ｇ０１Ｄ 7/00	302	Ｐ	
Ｇ０１Ｋ 1/02		Ｇ０１Ｋ 1/02		Ｌ	

審査請求　未請求　予備審査請求（全 22数）

(21)出願番号	特願2001－511815(P2001－511815)
(86)(22)出願日	平成12年7月21日(2000.7.21)
(85)翻訳文提出日	平成14年1月22日(2002.1.22)
(86)国際出願番号	PCT/US00/19936
(87)国際公開番号	WO01/006919
(87)国際公開日	平成13年2月1日(2001.2.1)
(31)優先権主張番号	09/358,947
(32)優先日	平成11年7月22日(1999.7.22)
(33)優先権主張国	米国(US)

(71)出願人　シー・アール・バード・インク
アメリカ合衆国・ニュージャージー・07974・マレイ・ヒル・セントラル・アベニュ・730

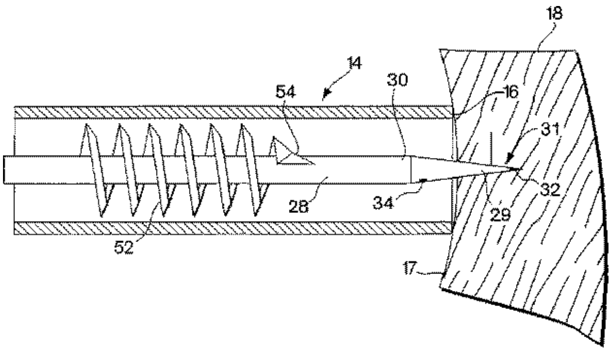
(72)発明者　リチャード・エイ・ガンベール
アメリカ合衆国　マサチューセッツ州　01879　ティングスボロ　ダンスタブル　ロード　382

(74)代理人　弁理士　生田　哲郎　（外１名）

最終頁に続く

(54)【発明の名称】　虚血検出システム

(57)【要約】
本発明は組織温度を一時的に変化させ組織が正常な温度に戻るまでの温度プロフィールをモニタすることにより生体組織の虚血を検出する方法及び装置を提供する。応答時間が緩徐な組織領域は血流減少領域（虚血）に相当する。幾つかの実施態様を開示する。一つの実施態様では、光ファイバー装置（２２）を用いて、冷却液の導入により組織を冷却した後の組織の熱画像を記録する。別の実施態様では熱センサー（３２及び３４）を使用し温度変化後の組織の温度プロフィールをモニタすることで検出を行なう。



【特許請求の範囲】

【請求項１】　基端と先端を有し、少なくとも１本の内腔を有し、組織の有限領域の温度を変化させるように構成された温度変更機構を備えるカテーテルと、

前記カテーテルの前記先端に配置されて前記組織の熱応答をモニタするように構成された温度検出器と、

前記温度検出器によって収集されたデータを表示するように構成された温度ディスプレイと

を含むことを特徴とする組織用虚血検出装置。

【請求項２】　前記温度検出器は熱プロフィール表示を作成するために使用することのできる温度データであって前記組織に関する温度データを送信するように構成された光ファイバを含むことを特徴とする請求項１に記載の装置。

【請求項３】　前記温度ディスプレイは色の変化で示された温度変化を伴う前記組織の前記熱プロフィールの表示を含むことを特徴とする請求項２に記載の装置。

【請求項４】　前記温度変更機構は体温とは違う温度の液体を前記カテーテルの前記基端から前記先端へ送出するように構成された前記カテーテルの内腔と前記内腔に結合された前記流体の加圧された源泉とを含むことを特徴とする請求項１に記載の装置。

【請求項５】　前記カテーテルの前記温度変更機構は電気抵抗エネルギーを使用して前記組織を加熱することを特徴とする請求項１に記載の装置。

【請求項６】　前記カテーテル内に配置された栓塞子をさらに含み、前記栓塞子は基端と先端とを有し前記組織に進入するように構成されていることを特徴とする請求項１に記載の装置。

【請求項７】　前記温度検出器は前記栓塞子の前記先端の付近に配置された少なくとも１個の熱センサーを含むことを特徴とする請求項１に記載の装置。

【請求項８】　前記カテーテルは前記組織の表面に当接するように構成されたフィンガであって前記カテーテルの前記先端から半径方向に突出する少なくとも一つのフィンガを備えることを特徴とする請求項１に記載の装置。

【請求項９】　前記温度検出器は少なくとも一つの半径方向に突出するフィンガの先端に少なくとも１個の熱センサーを含むことを特徴とする請求項７に記載の装置。

【請求項１０】　少なくとも１本の内腔と基端と先端とを有するカテーテルであって心筋に温度を変化させる流体を供給するように構成されているカテーテルと、

基端と先端とを備え前記カテーテル内に配置される光ファイバーと、

前記光ファイバーの前記基端に接続されて前記光ファイバーから送信されるデータを受信して前記組織の温度のプロフィールとしてこれを表示するための赤外線検出器と

を含むことを特徴とする心筋の虚血を検出するための装置。

【請求項１１】　少なくとも１本の内腔と基端と先端とを有し心筋に温度を変化させる流体を供給するように構成されたカテーテルと、

前記カテーテル内に配置されて一端に栓塞子を有する内軸であって、前記栓塞子は基端と先端とを有しまた前記先端の近傍の組織の有限領域の温度に関するデータを送信することができる少なくとも１個の熱センサーを備えるようにした内軸と、

前記カテーテル内に放出可能に装着されて心筋に移植されるような形状に構成された血管形成インプラントと、

前記熱センサーにより収集されたデータを表示するように構成された温度ディスプレイと

を含むことを特徴とする心筋の虚血を検出治療するための装置。

【請求項１２】　前記栓塞子の前記先端は心筋に進入するように構成されていることを特徴とする請求項１１に記載の装置。

【請求項１３】　前記温度ディスプレイは一定の時間にわたる有限の組織領域の温度を表示することを特徴とする請求項１１に記載の装置。

【請求項１４】　カテーテルを提供するステップと、

前記カテーテルを使用して組織の有限領域の温度を変化させるステップと、

温度変化の後の前記組織領域の熱応答をモニタするステップと、

別の有限組織領域に対して同じプロセスを反復して虚血及び非虚血組織領域の間の熱応答差を観察するステップと

を含む心筋組織の虚血検出方法。

【請求項１５】　光ファイバーと少なくとも１本の内腔を有するカテーテルを提供するステップと、

患者の血管系の中を通してカテーテルを誘導するステップと、

組織の有限領域を加熱または冷却できる流体を供給するステップと、

前記カテーテル内に装置された前記光ファイバーを用いて前記組織領域の温度プロフィールの熱画像を作成するステップと、

を含むことを特徴とする組織の虚血検出方法。

【請求項１６】　光ファイバーと少なくとも１本の内腔を有するカテーテルを提供するステップと、

患者の血管系の中を所定の経路を通してカテーテルを誘導するステップと、

前記カテーテルを通して温度変更手段を供給するステップと、

前記ガイドカテーテルの内腔に配置された温度検出手段を使って組織の熱応答を示す一連の温度読み値を取得するステップと、

温度報告手段を使って前記温度検出手段によって収集されたデータを表示するステップと、

を含むことを特徴とする組織の虚血検出方法。

【請求項１７】　少なくとも１個の熱センサーを備える栓塞子を前記ガイド・カテーテルの中に挿入し前記栓塞子の前記先端を患者心筋と接触させ前記栓塞子の前記熱センサーが前記温度検出手段として機能するようにする更なるステップも含むことを特徴とする請求項１１に記載の方法。

【請求項１８】　前記カテーテルの前記内腔から前記患者心筋の目標部位へ血管形成インプラントを供給する更なるステップも含むことを特徴とする請求項１１に記載の方法。

【請求項１９】　少なくとも１本の内腔と基端と先端とを有するカテーテルを患者の血管系の中を通して心筋へ誘導し、前記カテーテルは前記心筋の有限領域の温度を変化させることのできる一定量の液体を供給するのに適しているステ

ップと、

前記ガイド・カテーテルの前記内腔に配置された温度検出器を使って前記液体の供給後に前記心筋の有限領域の熱応答を示す一連の温度読み値を取得するステップと、

温度報知器を使用して前記温度検出器で回収されたデータを使用することにより前記心筋の前記有限領域の前記熱応答を表示するステップと

からなることを特徴とする血管新生の経過をモニタする方法。

【請求項２０】　前記温度検出器は赤外線光ファイバから構成され、前記温度報知器は色の変化を用いることで温度変化のある前記心筋の領域を示す熱画像を作成することを特徴とする請求項１４に記載の方法。

【請求項２１】　前記温度検出器は前記カテーテル内に留置される栓塞子の先端近くに配置された少なくとも１個の熱センサーからなり、前記温度報知器は一連の時間間隔毎にわたって採取された前記心筋の有限領域での温度読み値のプロットを表示して熱応答差を観察することにより正常組織と虚血組織とを区別できるようにすることを特徴とする請求項１４に記載の方法。

【請求項２２】　組織の有限領域の温度を変化させるステップと、

時間の関数として前記組織の有限領域の温度変化をモニタするステップと、

正常組織と虚血組織での応答差を観察できるように時間の経過と共に変化する前記組織の温度を表示するステップと、

を含むことを特徴とする組織の虚血検出の方法。

【請求項２３】　組織の有限領域の温度を変化させるステップと、

時間の関数として前記組織の有限領域の温度変化を記録するステップと、

正常組織と虚血組織での応答差を観察できるように結果を表示するステップと、

前記虚血組織に血管形成インプラントを移植するステップと、

を含む組織の虚血検出および治療の方法。

【請求項２４】　組織領域に関する熱情報を取得し評価することにより虚血組織を特定するステップと、

特定された虚血組織を前記組織の血管再建を開始する手段で治療するステップ

と、

組織領域に関する熱情報を取得し評価することにより治療後の前記組織をモニタするステップと、

を含むことを特徴とする虚血の治療方法。

【請求項２５】　前記虚血組織の前記部位を特定することが可能な熱情報を収集する手段と、

前記虚血組織を治療する手段と

を含む虚血検出装置。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

発明の分野

本発明は虚血組織の検出及び治療のための装置ならびにその方法に関する。

【０００２】

発明の背景

虚血は生体組織に影響を与えるような乏血状態であり、典型的には対象組織に血液を供給する血管の塞栓または狭窄が原因である。心筋虚血は血小板の集積がもとで血管の狭窄が起こることによる冠動脈疾患共通の合併症である。適切な治療を行なわない場合、虚血組織は梗塞（壊死）を起すようになる。心筋梗塞は重篤な状態であり死を招くことがある。虚血領域の適切な治療は医科学の課題であり続けている。

【０００３】

最近、心筋での血管再建の概念が多くの研究の対象となってきた。組織がそれまでの乏血状態にもかかわらず生存していた場合、休眠または冬眠状態にある組織への血管再建または血流の回復により筋肉の正常な機能を復元できる。組織に通路を作成しこれを通して血液を潅流することにより心筋の血流回復を行なう技術は経心筋血流再建術（Ｔｒａｎｓｍｙｏｃａｒｄｉａｌ　Ｒｅｖａｓｃｕｌａｒｉｚａｔｉｏｎ：　TMR）として公知である。心筋の厚さの一部まで届く流路を作成することで左心室からの血液が筋肉内の類洞に到達できると考えられる。初期の研究者は心筋を穿孔して血流を通す多数の流路（以下、チャンネル）を作成することで有望な結果を報告している。

Ｓｅｎ，　Ｐ．Ｋ．　ｅｔ　ａｌ．，
”Ｔｒａｎｓｍｙｏｃａｒｄｉａｌ　Ａｃｕｐｕｎｃｔｕｒｅ　－
Ａ　Ｎｅｗ　Ａｐｐｒｏａｃｈ　ｔｏ　Ｍｙｏｃａｒｄｉａｌ
Ｒｅｖａｓｃｕｌａｒｉｚａｔｉｏｎ”，
Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｔｈｏｒａｃｉｃ　ａｎｄ　Ｃａｒｄｉｏｖａｓｃｕｌａｒ
Ｓｕｒｇｅｒｙ，　Ｖｏｌ．　５０，　Ｎｏ．　２，

Ａｕｇｕｓｔ　１９６５，　ｐｐ．　１８１～１８９．

これに代わる方法としては、レーザにより熱エネルギーを使ってチャンネルを形成する方法がある。

Ｍｉｒｈｏｓｅｉｎｉ，　Ｍ．　ｅｔ　ａｌ．，

”Ｒｅｖａｓｃｕｌａｒｉｚａｔｉｏｎ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ｈｅａｒｔ　ｂｙ　Ｌａｓｅｒ”，

Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｍｉｃｒｏｓｕｒｇｅｒｙ，　Ｖｏｌ．　２，　Ｎｏ．　４，

Ｊｕｎｅ　１９８１，　ｐｐ．　２５３～２６０．

ＴＭＲ用にレーザでチャンネルを作成するためのカテーテル方式の装置は米国特許第５，７６９，８４３号（Ａｂｅｌａ）（以下、’８４３特許）に開示がある。Ａｂｅｌａの’８４３特許はまた心筋内の希望する位置までカテーテルを誘導する磁気誘導システムの使用も開示している。米国特許第５，３８０，３１６号と第５，３８９，０９６号（Ａｉｔａ）はＴＭＲにカテーテルを用いるシステムの別のアプローチを開示している。

【０００４】

レーザを使わないカテーテル手術でＴＭＲを施行するのが望ましいことはある程度広く認識されているが、このような手術が実際に行なわれたと言う証拠は見当たらない。米国特許第５，４２９，１４４号（Ｗｉｌｋ）は左心室から組織へ血流を作る目的で心筋内であって予め形成されたチャンネル内に拡張性インプラントを装入することを開示している。心筋内へのステント挿入によりＴＭＲを施行することも米国特許第５，８１０，８３６号（Ｈｕｓｓｅｉｎ　ｅｔ　ａｌ．）で開示されている。Ｈｕｓｓｅｉｎ特許は心臓の心外膜側から心筋内へ供給され左心室へ開口するように配置される幾つかのステント実施例を開示している。

【０００５】

最近、治療用物質または細胞療法で罹患心筋組織を治療して組織を再生する可能性を研究者が調べた。たとえば幹細胞や細胞分画たとえばＤＮＡやタンパクなどは罹患した組織領域の有望な治療方法としての可能性を持っていると考えられている。幹細胞は、その置かれた相手先の任意の臓器で高分化細胞にまで分化で

きることが報告されている。

Ｊ．　Ｈｅｓｃｈｅｌｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，
Ｅｍｂｒｙｏｔｉｃ　Ｓｔｅｍ　Ｃｅｌｌｓ：
Ａ　Ｍｏｄｅｌ　Ｔｏ　Ｓｔｕｄｙ　Ｓｔｒｕｃｔｕｒａｌ　Ａｎｄ
Ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ　Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ　Ｉｎ
Ｃａｒｄｉｏｍｙｏｇｅｎｅｓｉｓ，
Ｃａｒｄｉｏｖａｓｃｕｌａｒ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　３６　（１９９７）
１４９～１６２

このような細胞を臓器の組織に付与するとその臓器の組織の成長を開始させることができる。また、血管の成長を促進して酸素を含む血液の新規供給を組織領域へ提供することでも、多様な組織及び筋肉疾患とくに虚血に有効な治療法として報告されている。研究は主として遺伝子工学技術で製造したヒト成長因子などの血管新生因子の完成に注力している。このような成長因子を心筋組織に注入すると当該部位における血管新生を開始させ、これが組織内の新しい高密度の毛細血管網で実証されることが報告されている。

Ｓｃｈｕｍａｃｈｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，
”Ｉｎｄｕｃｔｉｏｎ　ｏｆ　Ｎｅｏ－Ａｎｇｉｏｇｅｎｅｓｉｓ　ｉｎ
Ｉｓｃｈｅｍｉｃ　Ｍｙｏｃａｒｄｉｕｍ　ｂｙ　Ｈｕｍａｎ　Ｇｒｏｗｔｈ
Ｆａｃｔｏｒｓ”，
Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ，　１９９８；　９７：６４５～６５０

【０００６】

虚血部位の正確な診断と特定は正しい治療に必須であるから、心筋の虚血部位をピンポイント式に特定できる医療技術が必要である。虚血組織を特定する従前の方法はほとんど虚血領域の視覚的同定に頼る各種技術によっていた。心臓の心筋組織の虚血部位の特定においては、心筋の動きは異常運動として観察される。このような視認法は大規模なＸ線造影を必要とすることがある。ＰＥＴスキャン、タリウム２０１、磁気共鳴イメージングは虚血部位の特定を行なう現行の視覚による方法例である。最近、ガンマカメラ・イメージングが虚血心筋組織の特定に有用なツールであると考えられることが報告された。

Ｏｋａｄａ　ｅｔ　ａｌ．，
”Ｔｃ－ＨＬ９１　”Ｈｏｔ　Ｓｐｏｔ”　Ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ　ｏｆ　Ｉｓｃｈｅｍｉｃ　Ｍｙｏｃａｒｄｉｕｍ　Ｉｎ　Ｖｉｖｏ　ｂｙ　Ｇａｍｍａ　Ｃａｍｅｒａ　Ｉｍａｇｉｎｇ”
Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ，　１９９８；　９７：２５５７～２５６６．

正確かつ簡単で安価に虚血の検出及び特定ができ、特定した虚血部位の治療法と容易に組み合わせることができる方法を提供することが望まれる。本発明の目的はこのようなシステムを提供することである。

【０００７】

発明の要約

本発明は、生体組織において温度変化させた後にその組織の熱応答を使用して正常組織と虚血組織との間の差を検出する虚血検出のための装置を提供する。虚血は組織内の血液流量減少を惹起するので、これが初期温度を変化させた後で正常な温度に復帰するまでの組織の復元時間に直接影響する。血液は循環する組織の温度を正常な体温に調節している。虚血組織は血液流量の減少が見られるので、温度変化後に正常な体温へ復帰するのには充分な血流のある健康な組織より時間がかかる。温度復元時間の変化は組織が正常体温より加温されたかまたは冷却されたかを観察できる。

【０００８】

本発明の方法では、モニタリング・カテーテルを患者血管系の中を所定の経路を通って、通常は患者の大腿動脈の中を通って、誘導して罹患組織たとえば心臓の心筋に到達させる。虚血を特定する方法は、組織の一部の温度を正常温度より加温または冷却のいずれかに一時的に変化させ正常体温に戻るまでの時間に対する熱プロフィールを記録表示する。温度データはカテーテル先端で記録し、カテーテル基端へと送り、患者体外で医師が観察できるように表示する。虚血組織は正常体温に復帰するのが緩徐であるから、部位の測定を行なうと、あらかじめ測定しておいた隣接領域より緩徐にまたは何らか想定されるよりも緩徐に応答する領域として特定される。

【０００９】

本発明の一つの実施態様においては、温度変更の方法はモニタリング・カテーテルの内腔を通して冷たい液体を供給することで行なう。液体を供給して組織部位を冷却した後、組織の熱プロフィールを光ファイバーで記録し、患者体外のモニターに温度の違う領域を別の色で表示する熱画像として表示する。これ以外に、正常な体温より暖かい液体を供給して組織部位を加温し冷却応答時間を観察することもできる。

【００１０】

別の実施態様においては、温度変更はカテーテルを通して冷たい液体または暖かい液体を供給することで行なう。しかし、温度変更の後で、組織温度を組織と接触させた熱伝導センサーによって測定する。たとえば、心筋に穿孔するのに適し先端に少なくとも１個の熱センサーたとえば熱電対を備えた栓塞子を、モニタリング・カテーテル経由で導入し、組織に密着させる。栓塞子上の熱センサーは組織の温度データを検出してカテーテル内腔に延在する電線を通してカテーテル基端へ送信する。電線の基端は温度ディスプレイに接続して時間に対する組織部位の温度が観察できるようにまたプロフィールを作成できるようにする。本実施態様の変化は組織に対してセンサーを直接誘導加熱することで組織の温度変化を実現する。熱は電線を通して栓塞子上のセンサーへ伝送される電流の抵抗で作られる。

【００１１】

本発明の別の実施態様においては、モニタリング・カテーテルは、半径方向に突出する格納可能なフィンガを備え、フィンガにはカテーテル先端から延出し、組織と接触する温度センサーを備えるようにする。温度の変更はセンサーによる誘導加熱か、またはカテーテル内腔を通して供給される冷却液で組織を潅流するかのいずれかによって行なうことができる。

【００１２】

全ての実施態様においては、組織の虚血領域の検出のあと治療を行なうが、これには血管形成インプラント単独または治療用剤たとえば血管形成を促進する成長因子、または対象組織の再生を開始するための細胞または遺伝子治療物質との組み合わせでの移植を含む。このような場合、栓塞子は組織に進入できるように

構成されており組織内へ血管形成インプラントを配置し易くするが、別の方法では、治療には機械的またはレーザ・エネルギーによる虚血部位でのチャンネルの形成を含むことがある。虚血組織の回復の程度は、本明細書に記載のモニタリング・カテーテルを用いて治療後の組織の熱応答を観察することにより、時間経過とともにモニタすることもできる。

【００１３】

本発明の目的は組織温度を一時的に変化させてから組織の温度をモニタして正常体温までの復元時間が正常組織または虚血組織を示すかどうかを調べることで心筋内の虚血を検出する方法を提供することである。

【００１４】

本発明の別の目的は組織内の虚血を検出できる装置を提供し又使用することにより血管形成インプラントの位置を定める方法を提供することである。

【００１５】

本発明の別の目的は、正常体温より暖かい液体または冷たい液体で潅流した後に組織温度をモニタすることにより患者の心筋の虚血を検出する装置を提供することである。

【００１６】

本発明の別の目的は、光ファイバーと赤外線検出器を使用して組織部位間の温度差を描出できる組織熱画像を作成する患者心筋の虚血検出用装置を提供することである。

【００１７】

本発明の別の目的は先端の近傍の隣接して少なくとも１個の熱センサーを備える栓塞子を使用して液体による潅流または組織の直接加熱のいずれかを行った後で心筋組織の熱応答をモニタする患者心筋の虚血検出装置を提供することである。

【００１８】

本発明の別の目的は、上記装置を用いて組織温度を変化させた後で組織の熱応答をモニタすることのできるカテーテル装置を使用することに係る虚血の検出方法を提供することである。

【００１９】

本発明のさらに別の目的はすでに虚血を治療した組織部位の回復程度をモニタする方法を提供することである。

【００２０】

好適的実施態様の説明

本発明は、組織の温度を一時的に変化させた後でその組織が正常体温に戻る際のその組織の温度応答をモニタすることにより、組織内の虚血を検出する装置を提供する。虚血組織領域は血液の循環が減少しているため、虚血組織が健康な組織に比べて正常な体温に戻るのが緩徐であると考えられる。

【００２１】

本発明の好適実施態様は血管系を通して誘導し、虚血を診断しようとする組織に到達するように構成したモニタリング・カテーテルを使用する。本発明の装置ならびに方法は人体の各部で虚血を検出するのに使用可能だが、心臓の心筋組織の虚血部を検出するのにとくに有用であると考えられる。本発明の幾つかの実施態様ではまた、配置した後で、血管形成インプラントを移植するか治療用物質又は治療用細胞又は遺伝子による治療用剤を供給するか又は装置と物質の双方を供給することにより、虚血領域の治療を行なうようにも構成される。血管形成装置の例としては、出願中の１９９９年7月９日付け米国特許出願第０９／３２３，８０８号、１９９９年4月２６日付け第０９／２９９，７９５号、１９９８年9月２９日付け第０９／１６２，５４７号、１９９８年9月３０日付け第０９／１６４，１６３号に記載があり、参照によりこれら全てが本明細書に含まれる。

【００２２】

図１は内部にモニタリング・カテーテル１４を挿入したヒトの心臓１２の左心室１０の断面模式図である。カテーテル先端部１６は以下に詳述するように組織部位の熱応答を観察できるように構成される。図１において、カテーテルの先端１６は診断しようとする心筋１８の組織の近傍に配置されている。

【００２３】

図２は本発明の好適実施態様を示したもので、モニタリング・カテーテル１４は光ファイバー２０と赤外線検出器（図示していない）を使用して組織部位の熱

応答をモニタし、組織の有限部分の熱画像を作成するように構成されている。モニタリング・カテーテル１４は診断しようとする心筋１８の一部の近傍に配置されるように図示してある。カテーテルは最初に、周知の技術により、ガイド・カテーテルを介して、かつ、先端が屈曲可能になっている操作可能なガイド・ワイヤ（図示していない）を介して組織部位まで導入する。ガイド・ワイヤをモニタリング・カテーテル１４の内腔１３から抜去し、赤外線光ファイバ・カテーテル２２と交換する。赤外線光ファイバ・カテーテル２２は内腔２４を備え、ここに光ファイバー２０を挿入する（破線で図示してある）。光ファイバー２０の先端部２６は心筋１８の心内膜表面１７の一部から発せられる熱エネルギーを離れた位置からモニタすることができる。

【００２４】

本発明を実施するときには、モニタリング・カテーテル１４の内腔１３経由で供給され、正常な体温よりも高い温度又はそれよりも低い温度の液体で心室１０を潅流することにより、心内膜１７の一部の温度を変化させることができる。心内膜の温度を変化させた後、組織のある部分は他の部分より迅速に正常な体温に戻る。この組織が正常な温度に戻る際に、この組織の多数の点で光ファイバー２０の先端部２６により一定時間にわたってモニタリングする。この組織の温度プロフィールを反映する熱エネルギー情報が光ファイバー２０で受信され、患者体外にある赤外線検出器（図示していない）までその全長にわたって送信される。赤外線検出器はデータを使って組織部位の熱画像を作成し、これを電子ビデオ画面上に表示できるので医師が観察して虚血領域を特定できる。哺乳動物の組織の熱プロフィールの画像を表示する赤外線技術については、

Ｇａｕｇｈａｎ　”Ｔｈｅｒｍａｌ　Ｉｍａｇｉｎｇ　Ｉｓ　Ｇａｉｎｉｎｇ　Ａｃｃｅｐｔａｎｃｅ　ａｓ　ａ　Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃ　Ｔｏｏｌ”　Ｂｉｏｐｈｏｔｏｎｉｃｓ　Ｉｎｔ’ｌ，　Ｎｏｖ．／Ｄｅｃ．　１９９８，　４８～５３

に記載されており、参照によりその全てが本明細書に含まれる。

【００２５】

正常な心筋組織の熱応答のプロフィールは熟練した医師により特定できる。正

常な組織の熱プロフィールについての知識があれば休眠（ｈｙｂｅｒｎａｔｉｎｇ）状態にある虚血組織と梗塞を起した組織を両方とも識別することが可能である。梗塞を起した組織の特徴は正常組織が示すよりも体温に戻るのが遅いことを表わした熱プロフィールを示すことである。休眠している虚血組織は正常組織と梗塞組織の中間の応答を示すはずである。モニタリングの対象となる組織が正常に見えるように表示された場合、カテーテルを配置し直して別の領域をモニタする。この次の位置で上記で説明した分析を繰り返す。熱プロフィールが虚血組織であることを示した場合、赤外線光ファイバ・カテーテル２２をモニタリング・カテーテル１４の内腔１３から抜去して、治療装置、たとえばレーザ・カテーテルや血管形成インプラント又は薬剤供給カテーテルなどと交換、挿入して、検出された虚血領域を治療することができる。心臓の左心室などの領域で処置を行なうように構成された操縦可能な血管形成インプラント供給カテーテルは、出願中の１９９８年5月５日付け米国特許出願第０９／０７３，１１８号、１９９８年9月３０日付け第０９／１６４，１７３号、１９９８年9月３０日付け第０９／１６４，８８４号に記載されており、参照によりこれら全てが本明細書に含まれる。

【００２６】

図３は、本発明を用いた温度の変更とモニタリングの後で、一方が正常で一方が虚血している２箇所の組織の熱応答プロフィールをグラフで表現したものを示す。正常組織の点と梗塞組織の点での温度（Ｔ）は時間（ｔ）の関数として図示される。点線の曲線は梗塞組織の部分の応答を示し、実線の曲線は正常な組織部分の応答を示す。温度を変化させる前（ｔ＝０）には、梗塞組織と正常組織両方の温度は点５６で同一である。温度変化（この例では冷却する）は顕著な温度減少で表現され、谷部５８で表わされる。谷部５８を過ぎると、正常組織と梗塞組織の間の応答差が点６０（$ｔ＝ｔ_1$）で明確になり、温度上昇で示される通り正常組織の部分は温度低下から回復を始めているが虚血組織は冷えたままである。$ｔ_1$と$ｔ_2$の間では正常な組織部分の温度は梗塞組織の温度より高く保たれている。正常な組織部分の曲線より下にある曲線で温度プロフィールが表わされることとなる組織部分は虚血していると考えることができる。

【００２７】

図４は本発明の第２の実施態様を示したもので、赤外線技術ではなく伝導型温度センサーを使用して組織温度をモニタする。伝導型温度センサーの使用は、赤外線技術に代わる一層経済的な方法を提供する。センサー３２と３４は、中空又は中実の細長い軸２８に固定してあり、この細長い軸２８は、すでに想定した組織部位たとえば心臓の心筋１８付近まで誘導されたモニタリング・カテーテル１４の内腔１３へ挿入したり、又はその他の適当なガイド・カテーテルへ挿入する。軸２８の先端３０はモニタリング・カテーテルの先端１６から延出し心内膜表面１７と直接接触してまたおそらくは心筋１８内に配置される。伝導センサー３２と３４は、熱電対、サーミスタ、又は抵抗温度計を含むことができる。センサーは組織と接触した状態に置かれ伝導により組織からの熱を受け取る。

【００２８】

図５に示したように、配線を含むリード線３６と３８がセンサーに接続され軸に沿って又は軸内部をとおって延出し、温度データを患者体外の軸基端まで送信する。リード線の基端部は温度ディスプレイに接続され、情報をユーザが明確にモニタリングすることができるようにする。好適実施態様においては、温度センサーを保持する軸先端は栓塞子２９として構成されている。栓塞子はモニタリングの対象となる組織を穿孔して、虚血が検出された場合には血管形成装置を移植するまたは薬剤を組織に挿入する。栓塞子２９の先端３１は組織表面でまたは栓塞子先端が組織に穿孔すれば組織の任意の深さで組織温度を測定できる温度センサー３２を備える。使用するときは、前述したようにモニタリング・カテーテルを通して供給される液体で組織温度を変化させる。別の方法では、リード線を通して流される電流でセンサーに発生する熱を使って心筋１８の一部の温度を上昇させる。電流は主リード線３６と副リード線３８に沿って流され、主温度センサー３２と副センサー３４を各々過渡的な状態で発熱させることにより心筋１８の局所温度を上昇させる。短時間の加熱の後、主リード線３６と副リード線３８の電流を遮断する。主センサー３２と副センサー３４は組織温度を測定しリード線を伝わって温度ディスプレイへデータを送りセンサーに接触する二つの組織部分で測定された応答のプロフィールを作成する。別の実施態様において、軸２８の

金属製外套４０が導電軸又は基部に延出するリード線へ接続してあればこれをリード線として使用できる。

【００２９】

図６は虚血検出システムの別の実施態様を示す。図面はカテーテル４２に沿って延びる副腔４６内部に摺動可能に受け入れられる熱検知用ラジアルフィンガ４４を持ったラッチ式モニタリング・カテーテル４２の先端部分の断面図である。使用するときは、モニタリングの対象となる組織表面たとえば心内膜表面１７と接触するようにラッチ（ｌａｔｃｈ）式カテーテルの先端を導入してから、フィンガ（ｆｉｎｇｅｒ）４４を先端側に前進させることで副腔４６の先端に設けたアンビルポート（ａｎｖｉｌ　ｐｏｒｔ）６１から出てくると半径方向に突出する。アンビルポートの形状が湾曲しているので可撓性フィンガは湾曲し半径方向に沿って外向きに突出し、カテーテルの先端で押された後にラッチ式カテーテルの側壁周囲に集まってくる組織に穿孔する。フィンガ４４の先端部４５は熱電対接合部４８を備え、これが心内膜表面１７と接触して穿孔する。電流をフィンガ４４から先端部４５へ流して心筋の一部を一過性に加熱する。別の方法では、カテーテル４２の内腔４３に液体を流して心筋１８の一部を潅流しても良い。このようにして温度変化を与えてから、ラジアル型検知用フィンガ４４が心筋１８との接点で収集した温度データを送信することで温度プロフィールを作成して虚血領域を特定することができる。

【００３０】

組織の虚血部分の検出を行なってから、虚血検出装置を使って特定された虚血領域の治療を行なうことができる。心内膜表面１７に進入し易くした先端５４を備える血管形成インプラント５２を、図４と図６に図示したように内腔１３内部を摺動する栓塞子軸２８に被せる。虚血の検出後、血管形成インプラント５２たとえば血管形成を促進するように構成した可撓性螺旋コイルなどを組織に移植して虚血を治療する。別の方法では、又はこのインプラントに加えて、治療用エージェントを虚血組織の部分に供給する、望ましくは貫通した供給腔と先端供給ポートを備えるように変更した穿孔栓塞子ヘッド２９によって、またはモニタリング・カテーテルを通して局所へ続いて導入される皮下針式の装置によってのどち

らかによる。治療薬剤は液体又はゲルなどの流動性の形状とするか、またはペレット状の生分解性の固体を含んでも良い。血管形成を促進する上で有用な成長因子を薬剤として使用できる。また、たとえば幹細胞、前駆細胞、又は骨格筋の筋原細胞などの細胞を虚血部位へ供給して組織の再生を開始させるようにすることもできる。

【００３１】

レーザーエネルギーも虚血の治療に使用できる。虚血心筋組織の場合、赤外線検出の実施態様に見られる光ファイバを使って制御自在に組織内にチャンネルを作成するのに適したレーザーエネルギーを送信することができる。チャンネルは虚血に随伴する疼痛の除痛を提供でき、また左心室からのチャンネルへの血流で少なくとも当該領域の少なくとも一時的な血管再生を提供する。非赤外検出装置の実施態様は、虚血が特定された後モニタリング・カテーテル１４の内腔１３を進入させる独立したレーザによる治療装置を使用することができる。

【００３２】

組織の虚血領域の検出及び治療の後、本発明により回復過程をモニタすることができる。さらに詳しく説明すると、前述した虚血検出装置のいずれかのものを再度患者の体内に挿入して注目している部位まで誘導し熱回復時間をモニタする。虚血が最初に特定された領域で記録された回復時間に比較して、熱回復時間が減少していれば、当該領域への血流量が増加したことを示しており、治療は成功していると言える。術後のモニタリングの頻度は医師が判定できる。

【００３３】

本発明の前述の説明は本発明を単に図示することを目的としたものであることは理解されるべきであり、本発明の趣旨から逸脱することなくその他の変更、実施態様、等価物が当業者には明らかであろう。上記で説明した本発明で請求を希望し特許法による保護を主張するのは以下の通りである。

【図面の簡単な説明】

【図１】

図１は、冠動脈から患者心臓の左心室へ進入する本発明の検出カテーテルの略図である。

【図２】

図２は、患者心筋の一部の熱プロフィールを画像化するための光ファイバを有する本発明の虚血検出カテーテルの略図である。

【図３】

図３は、正常な体温より低い液体との接触後に時間の関数として正常及び虚血組織の温度応答サイクルを示すグラフである。

【図４】

図４は、先端に熱センサーを備えた栓塞子を使用する本発明の虚血検出カテーテルの略図である。

【図５】

図５は、図４に図示した栓塞子の先端の詳細図である。

【図６】

図６は、図４に図示したカテーテルの先端の断面図である。

【図１】

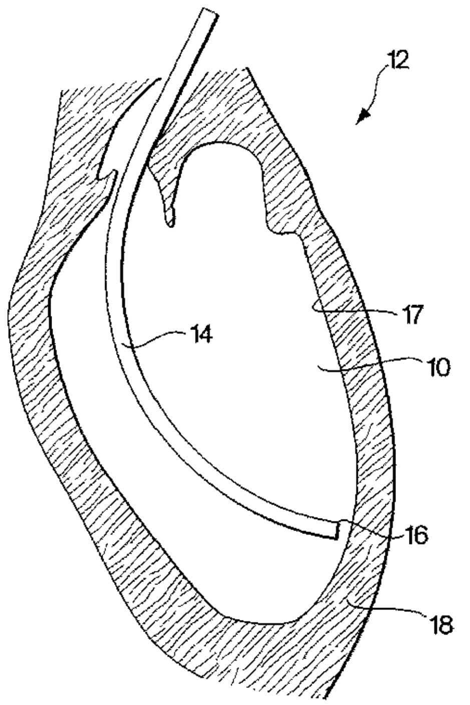


Fig. 1

【図２】

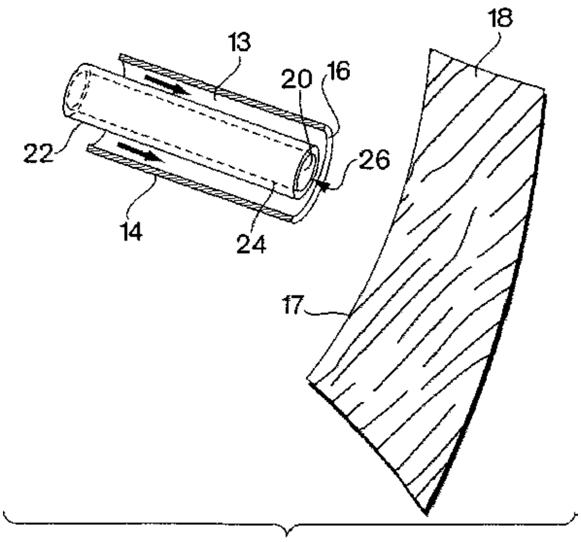


Fig. 2

【図３】

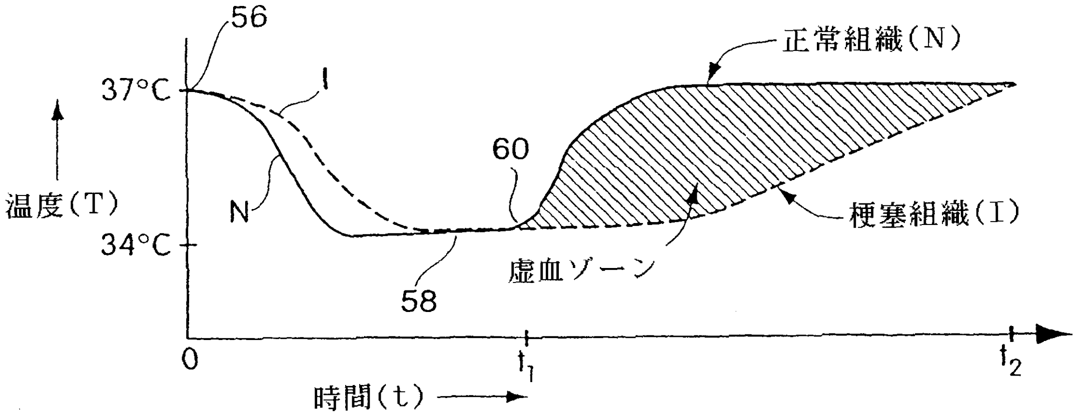


Fig. 3

【図４】

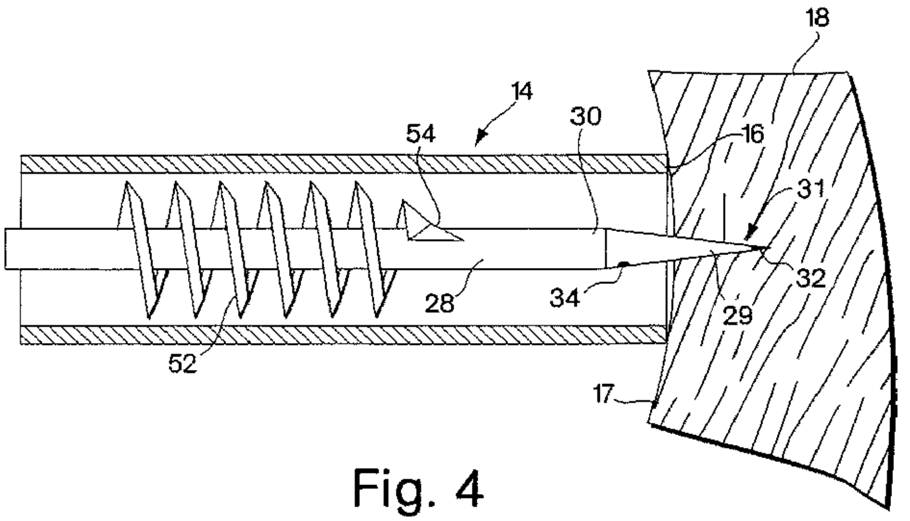


Fig. 4

【図５】

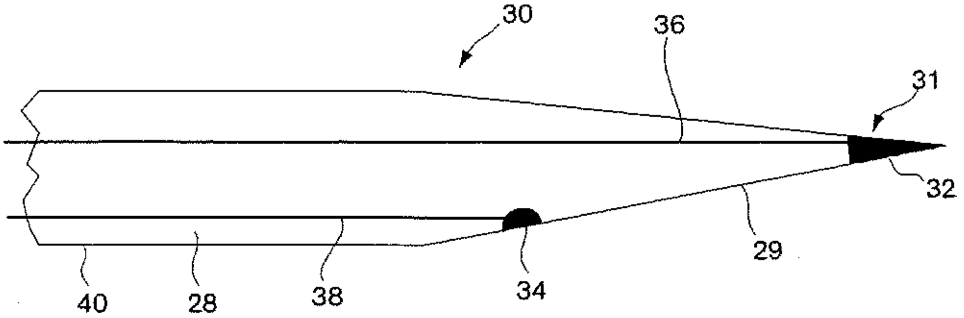


Fig. 5

【図６】

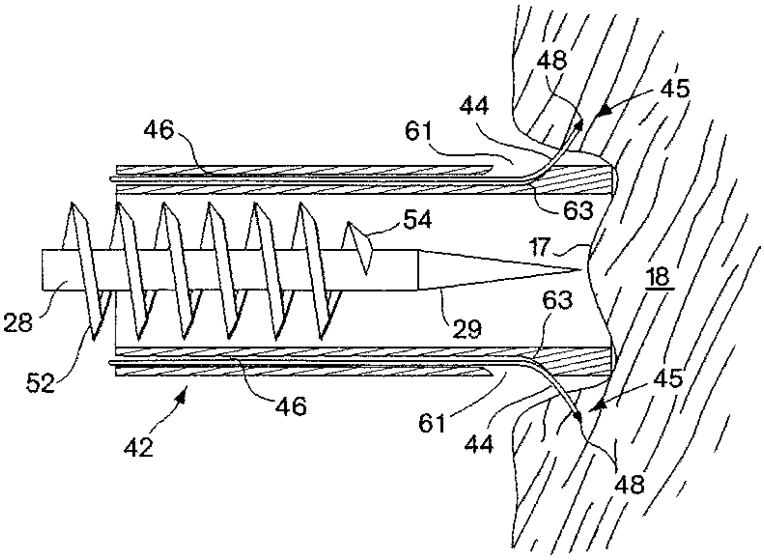


Fig. 6

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US00/19936

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(7) :A61B 5/00
US CL :600/549
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)
U.S. : 600/549, 117, 300, 555

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)
WEST: fiber optic catheter, optical fiber catheter, thermal detection, ischemia, temperature, sensor, implant

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y, P	US 6,010,449 A (SELMON et al) 04 January 2000, see whole document.	15, 16
Y	US 5,779,365 A (TAKAKI) 14 July 1998, see whole document.	2, 3, 10-13, 15-20
X ---- Y	US 5,853,409 A (SWANSON et al) 29 December 1998, see whole document.	1, 5-9, 14, 21-25 ------------ 2-4, 11-13, 16-18, 20
Y	US 5,797,398 A (BOWMAN) 25 August 1998, see whole document.	4, 10, 15, 19

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

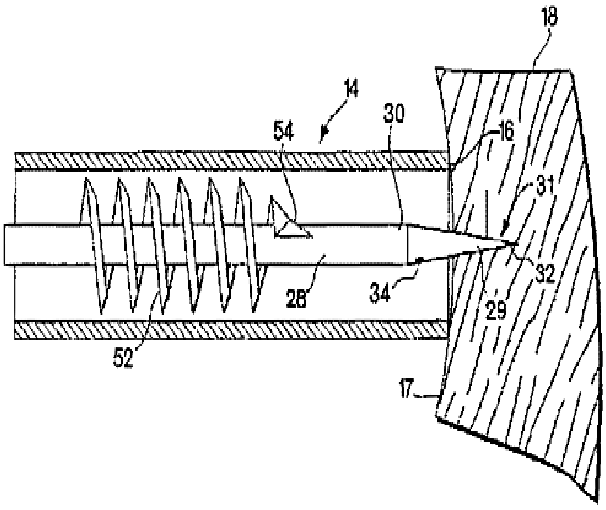
* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish 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
31 AUGUST 2000	03 OCT 2000

Name and mailing address of the ISA/US	Authorized officer
Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231	BRIAN SZMAL
Facsimile No. (703) 305-3230	Telephone No. (703) 308-0858

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998) ★

专利名称(译)	缺血检测系统		
公开(公告)号	JP2003505131A	公开(公告)日	2003-02-12
申请号	JP2001511815	申请日	2000-07-21
申请(专利权)人(译)	海伯爵鸟公司		
[标]发明人	リチャードエイガンベール		
发明人	リチャード·エイ·ガンベール		
IPC分类号	G01D7/00 A61B5/00 A61B5/01 A61B5/026 A61F2/02 A61F7/00 G01K1/02		
CPC分类号	A61B5/0261 A61B5/015 A61B5/6848 A61B5/6859 A61B5/6882 A61F2/2493		
FI分类号	A61B5/00.101.H A61F7/00.320.Z G01D7/00.302.P G01K1/02.L		
F-TERM分类号	4C099/AA05 4C099/CA20 4C099/EA05 4C099/JA20 4C099/NA20		
优先权	09/358947 1999-07-22 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明提供了一种通过暂时改变组织温度并监测温度曲线直到组织恢复到正常温度来检测生物组织中局部缺血的方法和设备。 具有慢响应时间的组织区域对应于血流减少区域（局部缺血）。 公开了几个实施例。 在一个实施例中，在通过引入冷却流体来冷却组织之后，使用光纤装置（22）来记录组织的热图像。 在另一个实施例中，热传感器（32和34）用于通过监视温度变化后的组织的温度分布来进行检测。