

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4871719号
(P4871719)

(45) 発行日 平成24年2月8日(2012.2.8)

(24) 登録日 平成23年11月25日(2011.11.25)

(51) Int.Cl.	F I
A 6 1 B 18/02 (2006.01)	A 6 1 B 17/36 3 1 0
A 6 1 M 25/00 (2006.01)	A 6 1 M 25/00 4 1 0 Z
A 6 1 B 5/01 (2006.01)	A 6 1 B 5/00 1 0 1 H

請求項の数 16 (全 24 頁)

(21) 出願番号	特願2006-509175 (P2006-509175)	(73) 特許権者	501357728
(86) (22) 出願日	平成16年3月5日(2004.3.5)		クリオヴァスキュラー・システムズ・インコーポレイテッド
(65) 公表番号	特表2006-521878 (P2006-521878A)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 95032 ロス・ガトス ノウルズ・ドライブ 160
(43) 公表日	平成18年9月28日(2006.9.28)		160 KNOWLES DRIVE, LOS GATOS, CALIFORNIA 95032, UNITED STATES OF AMERICA
(86) 国際出願番号	PCT/US2004/006785		
(87) 国際公開番号	W02004/080280	(74) 代理人	100078282
(87) 国際公開日	平成16年9月23日(2004.9.23)		弁理士 山本 秀策
審査請求日	平成19年3月1日(2007.3.1)	(74) 代理人	100062409
(31) 優先権主張番号	10/387, 347		弁理士 安村 高明
(32) 優先日	平成15年3月11日(2003.3.11)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】脆弱性プラークを検出し治療するための寒冷療法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

血管の脆弱性プラークを検出し、治療するシステムであって、前記システムは、

前記血管の管腔に導入されるように構成されたカテーテルであって、近端部と、遠端部と、それらの間に延出する供給管および排出管を備えるカテーテル、

カテーテル本体の遠端部に配設されたバルーンであって、前記バルーンは、前記供給管および前記排出管と流体連通しており、前記バルーンは、前記脆弱性プラークの近傍の前記血管内に位置決めされるように構成されている、バルーン、

前記血管の表面に熱的に連結するように構成された前記バルーンに付着された複数の温度センサー、

カテーテル本体の近端部で前記供給管と流体連通状態である膨張供給部であって、前記膨張供給部は、前記脆弱性プラークを検出するときに、前記バルーンをガスによって膨張させるように構成されており、ここで、前記バルーンをガスによって膨張させることは、前記バルーンに付着された前記複数の温度センサーを前記血管の表面に熱的に連結し、前記バルーン内のガスの温度は、30 以上である、膨張供給部、そして、

前記脆弱性プラークを、保持流体の前記血管への放出を抑制するのに十分な $10 \sim 10$ の温度にまで選択的に冷却する手段、を有するシステム。

【請求項 2】

10

20

前記温度センサーが、熱電対、赤外線検出器に接続された光ファイバーケーブル、抵抗温度検出器、及びサーミスターの少なくとも1つを含む請求項1に記載のシステム。

【請求項3】

前記複数の温度センサーが、前記バルーンの周囲に付着されている請求項1に記載のシステム。

【請求項4】

前記複数の温度センサーが、約0.1より大きい温度差を検出する請求項1に記載のシステム。

【請求項5】

前記温度センサーが、約1以上の温度差を検出する請求項4に記載のシステム。

10

【請求項6】

管腔表面を有する血管の脆弱性プラークを検出するためのカテーテルであって、前記カテーテルは、近端部と、遠端部と、それらの間に延出する供給管および排出管とを備えるカテーテル本体、

前記カテーテル本体の前記遠端部に配設されたバルーンであって、ここで、前記バルーンは前記供給管および排出管と流体連通している、バルーン、

前記カテーテル本体の前記近端部で前記供給管と流体連通状態である膨張供給部であって、ここで、前記膨張供給部は、前記脆弱性プラークを検出するときに、前記バルーンをガスによって膨張させるように構成されている、膨張供給部、そして、

20

前記管腔表面の温度測定を提供するべく前記バルーンに付着させた複数の温度センサー

を有し、

前記バルーン内の前記ガスが、前記温度測定中に30以上の温度を有し、

前記膨張供給部が、更に、前記バルーンの外部の温度が10～10になるような治療様式において前記バルーンに冷却流体を向けるようにも構成されている、カテーテル。

【請求項7】

前記複数の温度センサーが、前記第2バルーンの外表面に付着されている請求項6に記載のカテーテル。

30

【請求項8】

前記複数の温度センサーは、前記管腔表面の温度を直接測定する請求項7に記載のカテーテル。

【請求項9】

前記バルーンは、第1バルーンと、更に、前記第1バルーン上に配設された第2バルーンとを含み、ここで、前記複数の温度センサーは前記第1バルーンと前記第2バルーンとの間に配設されている請求項6に記載のカテーテル。

【請求項10】

前記複数の温度センサーが、熱電対又はサーミスターを含む請求項6に記載のカテーテル。

40

【請求項11】

前記複数の温度センサーが、前記バルーンの周囲に分布されている請求項6に記載のカテーテル。

【請求項12】

更に、前記カテーテルの前記近端部の温度読み取り装置へのコネクタを有する請求項6に記載のカテーテル。

【請求項13】

更に、前記コネクタに取り付けられて温度差を測定する回路を有し、当該回路は、前記温度差が約1以上であるときに脆弱性プラークシグナルを発生する請求項12に記載のカテーテル。

50

【請求項 14】

更に、前記コネクタ上に設けられたインジケータを有する請求項 13 に記載のカテーテル。

【請求項 15】

管腔表面を有する血管の脆弱性プラークを検出し、治療するためのキットであって、前記キットは、

カテーテルであって、

近端部と、遠端部と、それらの間に延出する供給管および排出管とを備えるカテーテル本体、

前記カテーテル本体の前記遠端部に配設されたバルーンであって、前記バルーンは前記供給管および排出管と流体連通している、バルーン、

前記カテーテル本体の前記近端部で前記供給管と流体連通状態である膨張供給部であって、前記膨張供給部は、前記脆弱性プラークを検出するときに、前記バルーンをガスによって膨張させるように構成されている、膨張供給部、そして、

前記管腔表面の温度測定を提供するべく前記バルーンに付着させた複数の温度センサー

を有し、

前記バルーン内の前記ガスが、前記温度測定中に 30 以上の温度を有し、

前記膨張供給部が、更に、前記バルーンの外部の温度が 10 ~ - 10 になるような治療様式において前記バルーンに冷却流体を向けるようにも構成されている、カテーテル

、そして、

前記カテーテルの使用取扱説明書であって、ここで前記取扱説明書は、30 以上の温度のガスを用いて脆弱性プラークを同定する工程、そして保持流体が血管に放出されることを防止するために 10 ~ - 10 の温度の冷却流体によって脆弱性プラークの近傍の血管を冷却する工程を含む、使用取扱説明書、

を有するキット。

【請求項 16】

管腔表面を有する血管の脆弱性プラークを検出するためのキットであって、

前記キットは、

カテーテルであって、

近端部と、遠端部と、それらの間に延出する供給管および排出管とを備えるカテーテル本体、

前記カテーテル本体の前記遠端部に配設されたバルーンであって、前記バルーンは前記供給管および排出管と流体連通している、バルーン、

前記カテーテル本体の前記近端部で前記供給管と流体連通状態である膨張供給部であって、前記膨張供給部は、前記脆弱性プラークを検出するときに、前記バルーンをガスによって膨張させるように構成されている、膨張供給部、そして、

前記管腔表面の温度測定を提供するべく前記バルーンに付着させた複数の温度センサー

を有し、

前記バルーン内の前記ガスが、前記温度測定中に 30 以上の温度を有し、

前記膨張供給部が、更に、前記バルーンの外部の温度が 10 ~ - 10 になるような治療様式において前記バルーンに冷却流体を向けるようにも構成されている、カテーテル

、そして、

30 以上の温度のガスを用いて前記バルーン部材を膨張させることにより、前記脆弱性プラークを検出する工程を含む、カテーテルの使用取扱説明書、

を有するキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

20

30

40

50

関連出願の相互参照

これは、ここにその開示全体を参考文献として合体させる2000年8月18日出願の米国特許出願第09/641,462号からの優先権を主張する一部係属出願である。

【0002】

発明の分野

本発明は、一般に、血管を治療するための方法、装置およびキットに関する。より詳細には、本発明は、病巣を同定および/又は治療するための方法、装置及びキットを提供する。一実施例において、本発明は、脳卒中や不安定狭心症の急性冠症候群、心筋硬塞、および突然心臓死の原因となり得るもの等の血管内の有害な放出を抑制するために、患者の脈管構造内、脆弱性(vulnerable)アテローム硬化性プラークを同定および治療するため特に有用な方法、装置およびキットを提供するものである。

10

【背景技術】

【0003】

アテローム硬化性プラークは、大半の成人においてある程度存在する。プラークは、開放血管管腔を狭めることによって、血管を通る血流を大幅に制限させ得る。この狭め作用、すなわち狭窄は、多くの場合、虚血性心疾患の原因となる。幸運なことに、患者の脈管構造のアテローム硬化性プラークを治療するために、多くの経皮血管内処置が開発されている。これらの治療法のうちで最も成功しているものは、経皮経管的血管形成術(PTA)である。PTAは、狭窄部位を越えて適切な血流を回復するように脈管構造の狭窄領域を拡張させるために、通常は膨張可能バルーンとして構成される拡張可能な遠端部を備えるカテーテルを使用する。狭窄領域を開放するための他の処置としては、方向性アテレクトミー(directional atherectomy)、レーザ血管形成術、ステント等がある。単体または組み合わせで使用されることにより、これらの経皮血管内処置は、プラークによって引き起こされる狭窄の治療に大きく役立ってきた。

20

【0004】

狭窄の治療は、ここ数十年の間に大きく進歩してきたが、血管プラークに関連する罹患率と死亡率は相変わらず高い。最近の研究は、プラークは、標準的な狭窄プラークと脆弱性プラークとの二つの一般的タイプのいずれかに大きく分類され得ることを示している。時に、血栓症耐性プラークと称される狭窄プラークは、一般に、上述した血管内管腔の開放技術によって効果的に処置可能である。それらによって誘発される狭窄は治療が必要であるかもしれないが、これらのアテローム硬化性プラーク自身は多くの場合良性であって、効果的に治療可能な疾患である。

30

【0005】

残念ながら、プラークが成熟するにつれて、平滑筋細胞の増殖、細胞間質の合成、および脂質蓄積によって血管が狭まる結果、標準的な狭窄プラークと極めて異なるプラークが形成され得る。このようなアテローム硬化性プラークは、血栓症を引き起こしやすく、極めて危険であり得る。この血栓症易発性または脆弱性プラークは、急性冠症候群の頻繁な原因となり得る。

【0006】

これらの脆弱性(そして潜在的に生命を脅かす)プラークの特徴付けが現在研究されている。脆弱性プラークを検出するために多くのストラテジーが提案されている。これらの提案されているストラテジーには、血管造影法、血管内超音波法、血管顕微鏡法、磁気共鳴撮像法、磁気共鳴拡散撮像法、分光法、赤外線分光法、シンチグラフィ、光干渉断層撮像法、電子ビームコンピューター断層撮影スキャン法、およびサーモグラフィがあるが、これらはすべてその有効性に限界があった。特に、提案されているサーモグラフィ法は、脆弱性プラークは通常炎症を起こしており、従って標準的な狭窄性プラークよりも多くの熱を発生することから、温度変化を検出するものである。現在のサーモグラフィ法は、非常にその効果が期待されるものではあるが、それらもまだ温度感度が限定されているという欠点があり、それによって多くの場合、脆弱性プラークの検出の精度が低くなる。

40

50

【 0 0 0 7 】

公知のプラーク治療処置法は広く受け入れられており、標準的な狭窄性プラークの治療に良好な有効性を示しているが、それらは血栓状態がアテローム硬化性プラークに重なっている場合は有効でない（そして危険でもあり得る）。具体的には、P T A やステント処置などの一次処置によって引き起こされる機械的応力によって、脆弱性プラークから血流への流体および/または固体の放出が実際に誘因され、それによって心臓血栓閉塞を引き起こす可能性がある。

【 0 0 0 8 】

これらの理由により、血管の脆弱性プラークの検出および治療のための方法、装置およびキットを提供することが望まれている。これらの方法および装置は、好ましくは経皮的方法により、血管内および管内導入用に適したものであるべきである。その新規な方法および装置が、脆弱性プラークを精度良く検出することが可能で、および/または隣接する組織に対する悪影響を最小限にしながらその治療を非常に良好に制御されかつ安全な方法で行うことができることが特に望ましい。さらに、それらの治療法、装置およびキットは、最小限の副作用で脆弱性プラークの放出を抑制するのに有効であるべきである。これらの課題の少なくとも一部が本明細書中に記載される本発明によって達成される。

【 0 0 0 9 】

背景技術の説明

寒冷形成術（cryoplasty）装置および方法が P C T 公報 W O 9 8 / 3 8 9 3 4 号に記載されている。患者の血管内を冷却または加熱するためのバルーンカテーテルが米国特許第 5, 4 8 6, 2 0 8 号と W O 9 1 / 0 5 5 2 8 とに記載されている。子宮内摘出を行うための膨張可能ブラダーを備えた冷凍外科用プローブが米国特許第 5, 5 0 1, 6 8 1 号に記載されている。ジュール・トムソン冷却に基づく冷凍外科用プローブが、米国特許第 5, 2 7 5, 5 9 5 号、同第 5, 1 9 0, 5 3 9 号、同第 5, 1 4 7, 3 5 5 号、同第 5, 0 7 8, 1 7 3 号、および同第 3, 9 0 1, 2 4 1 号に記載されている。血管形成術後およびその他の治療用の加熱バルーンを備えたカテーテルが、米国特許第 5, 1 9 6, 0 2 4 号、同第 5, 1 9 1, 8 8 3 号、同第 5, 1 5 1, 1 0 0 号、同第 5, 1 0 6, 3 6 0 号、同第 5, 0 9 2, 8 4 1 号、同第 5, 0 4 1, 0 8 9 号、同第 5, 0 1 9, 0 7 5 号、および同第 4, 7 5 4, 7 5 2 号に記載されている。低温流体源が米国特許第 5, 6 4 4, 5 0 2 号、同第 5, 6 1 7, 7 3 9 号、および同第 4, 3 3 6, 6 9 1 号に記載されている。次の米国特許も本発明に関連し得る（米国特許第 5, 4 5 8, 6 1 2 号、同第 5, 5 4 5, 1 9 5 号、および同第 5, 7 3 3, 2 8 0 号）。

【 0 0 1 0 】

サーモグラフィーは、ワード・キャッセルズ（Ward Casscells）らのザブルネラブルアテロスクレロチックプラーク：アンダースタンディング、アイデンティフィケーション、アンドモディフィケーション（The Vulnerable Atherosclerotic Plaque : Understanding , Identification , and Modification）, 第 1 3 章、第 2 3 1 ~ 2 4 2 頁（1 9 9 9 年）、および L . ディアマントポラス（L.Diamantopoulos）らの <http://www.eurekalert.org/releases/aha-at1041499.html> に記載されている。脂質膜に対する低温の影響は、ジャック・クルーブ（Jack Kruuv）のアドバンスインモレキュラーアンドセルバイオロジー（Advances in Molecular and Cell biology）, 第 1 9 巻、第 1 4 3 ~ 1 9 2 頁（1 9 9 7 年）、ピー・ジェイ・クイン（P.J. Quinn）のクライオバイオロジー（Cryobiology）, 第 2 2 巻、p p . 1 2 8 - 1 4 6 （1 9 8 5）；およびマイケル・ジェイ・テイラー博士（Michael J. Taylor, Ph.D.）のバイオロジーオブセルサバイバルインザコールド（Harwood Academic Publishers, In Press））に記載されている。

【 0 0 1 1 】

上記参考文献それぞれの全開示内容は、本明細書中で参考として援用される。

【 発明の開示 】

【 発明が解決しようとする課題 】

10

20

30

40

50

【 0 0 1 2 】

血管の脆弱性プラークの検出および治療のための方法、装置およびキットを提供することが望まれている。これらの方法および装置は、好ましくは経皮的な方法により、血管内および管内導入用に適したものであるべきである。その新規な方法および装置が、脆弱性プラークを精度良く検出することが可能で、および/または隣接する組織に対する悪影響を最小限にしながらその治療を非常に良好に制御されかつ安全な方法で行うことができることが特に望ましい。さらに、それらの治療法、装置およびキットは、最小限の副作用で脆弱性プラークの放出を抑制するのに有効であるべきである。これらの課題の少なくとも一部が本明細書中に記載される本発明によって達成される。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 3 】

発明の要旨

本発明は、患者の血管内の脆弱性プラークの検出と治療とを提供する。血管は、静脈、動脈（特に、冠状動脈）を含む患者の脈管構造における、いかなる血管であってもよい。血管は通常、脆弱性プラークから少なくとも部分的に一部狭窄されている。特に本発明は、急性冠症候群を抑制し、体管腔の開存性の維持を補助するために、脆弱性プラーク内の保持流体の放出を抑制することができる。本発明はまた、脳卒中予防のための頸動脈の脆弱性プラークの治療も提供する。患者の脈管構造が、脆弱性プラークと標準の狭窄性プラークとの両方を有する場合、本明細書に記載の治療技術は、必要に応じて、標準の狭窄性プラークを実質的に冷却することなく、脆弱性プラークに選択的に向けることができる。別実施形態において、両方のタイプのプラークが治療可能である。

【 発明を実施するための最良の形態 】

【 0 0 1 4 】

第1の態様において、本発明は、血管の脆弱性プラークを治療するための方法を提供する。この方法は、脆弱性プラークを、この脆弱性プラーク内の保持流体の血流への放出を抑制するのに十分な温度にまで冷却する工程を包含する。冷却治療は、多くの場合、血管の管腔の周表面の全部または一部に対して向けられ、好ましくは脆弱性プラークによって放出可能に保持された脂質豊富な液体が放出されることを抑制する。

【 0 0 1 5 】

必要に応じて、保持流体の放出が抑制されるべき脈管構造の部分を同定することができる。例えば、一部の心臓の動脈における脆弱性プラークからの保持流体の放出は、急性心臓死をもたらすかもしれない。心臓の動脈における脆弱性プラークからの保持流体の放出は、脳卒中をもたらすかもしれない。従って、脈管構造のそのような部分にプラークが存在することが判明した場合、この同定されたプラーク部位において前記冷却工程を行うことができる。必要に応じて、そのような冷却は、プラークを脆弱性プラークとして特異的に同定することなく行うことができる。別実施例では、脆弱性プラークは、多くの場合、冷却の開始の前に、標準の狭窄性プラークから分別することができる。従って、冷却を、プラーク一般に適用するのではなく、脆弱性プラークに対して選択的に向けることができる。好適には、脆弱性プラークを分別しかつ治療するために、単一のバルーンカテーテルを使用することができる。

【 0 0 1 6 】

脆弱性プラークの標準の狭窄性プラークからの識別は、ガスによって膨張させたバルーンカテーテルの使用によって増強することができる。この識別は、バルーンの近傍の組織の温度を感知する温度センサーを使用することによって行うことができる。驚くべきことに、前記バルーン内のガス温度を約20以上、好ましくは30以上、とすることがプラーク識別に有利である。したがって、バルーンは、バルーン内のガスの初期温度が約30となると膨張することができる。そのような暖かいガスで膨張させることにより、バルーンの壁に沿って分布し、脆弱性プラーク（第1センサーにおいて）と標準の狭窄性プラーク又は健全な管腔壁（第2センサーにおいて）と熱係合する温度センサーによって感知される測定温度差（例えば）を増幅することができる。

10

20

30

40

50

【0017】

血管の冷却は、血管腔にカテーテルを導入することによって行うことができる。脆弱性プラークの近傍の血管腔に第1バルーンが配置される。この第1バルーンに低温冷却流体が導入され、そして排出される。前記第1バルーン上に配置された第2バルーンを膨張させて、血管腔に放射状に密着させる。一般に、前記第1バルーンの内表面の温度は、約-55 ~ -75 の範囲であり、前記第1バルーンの外表面は、約-25 ~ -45 の範囲である。前記第2バルーンの外表面の温度は、約10 ~ -40 の範囲であり、好ましくは、約10 ~ -20、より好ましくは、約5 ~ -10 の範囲である。別実施例において、前記第1バルーンの内表面の温度は、約-30 ~ -50 の範囲であり、前記第1バルーンの外表面の温度は、約-20 ~ -40 の範囲である。

10

【0018】

通常、前記血管腔の細胞表面の温度は、約10 ~ -40、好ましくは、約10 ~ -20、より好ましくは、約5 ~ -10 の範囲である。組織は、通常、その所望の温度に、約15秒 ~ 120秒、好ましくは、30秒 ~ 60秒、必要に応じて、約20秒 ~ 約60秒の範囲、の時間維持される。冷却を通常は約1 ~ 3サイクル、それらのサイクルを120秒毎に約1サイクルの速度で繰り返すことによって、脆弱性プラークの安定性を高めることができる。

【0019】

驚くべきことに、0より高い冷却温度によって脆弱性プラークの脂質コア部を、無整合な結晶状態の流体から整合のある結晶状態の固体またはゲルへと転移することができる。従って、脂質豊富な液体を通常約10 ~ -10 の範囲の転移温度で、その脂質豊富な液体の状態から高度に整合のある六方晶系状態に通常変化させるのに十分な冷却をすることによって、脆弱性プラークを安定化することができる。この安定化は、少なくとも部分的に、その後組織が通常の体内温度に戻った後にも有効状態に留まることができる。前記安定化は、少なくとも部分的に、その安定化作用が、冷却後に減少および/又は消滅する、一時的なものとするすることができる。脆弱性プラークは、それが少なくとも部分的に安定化状態に維持されている間に治療することができる。

20

【0020】

好適には、前記冷却処理は、所望の組織反応に適合するように正確に制御することができる。冷却は脆弱性プラークを含む、又は、近傍の組織おけるアポトーシス及び/又は壊死を引き起こす可能性がある、また、冷却をアポトーシス及び/又は壊死を引き起こすことを避ける形式で行うこともできる。冷却によって、前記脂質豊富な液体の近傍の組織、特に脂質豊富な液体と血管管腔との間の細胞のキャップ部(cap)を形成している組織の壊死および/またはアポトーシスを抑制しながら、脆弱性プラークを安定化することができる。冷却処理はまた、脆弱性プラークの炎症および悪化を抑制することができる。冷却処置はさらに、脆弱性プラークの細胞のキャップ部の破綻も抑制することができる。

30

【0021】

その他の態様において、本発明の脂質豊富な液体の放出を抑制するべく脆弱性プラークを冷却する方法は、追加の治療法と組み合わせることができる。例えば、1つの補助的方法は、冷却された脆弱性プラークを一次処置によって治療する方法を包含し得る。適切な一次処置としては、バルーン血管形成術、アテレクトミー、回転式アテレクトミー、レーザ血管形成術等があり、ここで治療される血管腔は、狭窄状態を少なくとも部分的に軽減するために拡張される。前記一次処置は、さらに、ステント配置等の再狭窄を制御するための処置を含んでいてもよい。動脈の場合、一次処置は前記冷却治療の少し前、冷却治療中、好ましくは冷却治療の少し後、好ましくは冷却治療の60秒以内、さらに好ましくは、脂質豊富な液体を所望の温度へ冷却した直後に行われる。あるいは、冷却方法は、さらに、脂質豊富な液体の大きさを縮小し、その脂質豊富な液体の細胞密度または組成を変化させ、前記キャップ部の構造的統合性(structural integrity)を促進し(例えば、前記キャップ部の厚みを増加させる)、脆弱性プラークの化学的性質またはライフサイクルを変化させることによって前記キャップ部の細胞組成または構造特性等を改変することによ

40

50

って脆弱性プラークを不動態化 (passivate) する工程を包含することができる。

【 0 0 2 2 】

別の態様において、本発明は、流体を放出可能に保持している血管の脆弱性プラークを治療する方法を提供する。この方法は、バルーンカテーテルによって脆弱性プラークを検出する工程と、前記バルーンカテーテルによって脆弱性プラークを前記保持流体が血管中に放出されることを抑制するのに十分な温度にまで冷却する工程とを包含する。

【 0 0 2 3 】

好ましくは、前記検出工程は、前記バルーンカテーテルのバルーンを、このバルーン内のガスが 30 以上の温度となるように膨張させる工程を含む。前記冷却工程は、前記バルーンの外表面を約 10 以下の温度に冷却する工程を含むことができる。

【 0 0 2 4 】

別の態様において、本発明は、血管の脆弱性プラークを検出する方法を提供する。この方法は、プラーク近傍の血管腔内にバルーンを配置する工程を包含する。前記バルーンは、このバルーンに付着させた複数の温度センサーが血管腔の表面に接続されるように膨張される。管腔表面に沿った温度差を前記センサーによって感知する。

【 0 0 2 5 】

前記膨張工程は、前記バルーン内のガスが約 20 の温度を有し、ここで、バルーンは前記ガスが 30 以上の初期温度を前記バルーン内において有するように膨張されるべく、行うことができる。驚くべきことに、バルーンに沿った温度センサーによって、脆弱性プラークと、管腔壁のそのようなシステムに隣接する部分との間の約 1 以上の温度差を検出することができる。更に、前記バルーンが前記ガスによって膨張されると、管壁に沿って位置する「高温 (hot)」領域の大きさが増大する。従って、バルーンカテーテル内に暖かいガスを使用することは、システムの脆弱性プラークの検出の感度を増大させるように作用することができる。

【 0 0 2 6 】

別の態様において、本発明は、管腔表面を有する血管の脆弱性プラークを検出し治療するための寒冷療法用カテーテルを提供する。このカテーテルは一般に、近端部と、遠端部と、それらの間に延出する冷却流体供給管 (lumen) および排出管 (lumen) とを備えるカテーテル本体を有する。前記カテーテル本体の前記遠端部の近傍に、前記供給管および排出管と流体連通して第 1 バルーンが配設されている。前記第 1 バルーン上には、それらの間に熱障壁を形成した状態で第 2 バルーンが配置されている。前記管腔表面の温度測定を提供するべく前記第 2 バルーンには複数の温度センサーを付着させている。

【 0 0 2 7 】

別の態様において、本発明は、管腔表面を有する血管の脆弱性プラークを検出するためのカテーテルを提供する。このカテーテルは一般に、近端部と、遠端部と、それらの間に延出する供給管および排出管とを備えるカテーテル本体を有する。前記カテーテル本体の前記遠端部に、前記供給管および排出管と流体連通してバルーンが配設されている。前記管腔表面の温度測定を提供するべく前記バルーンには複数の温度センサーが支持されている。

【 0 0 2 8 】

必要に応じて、前記カテーテル本体の前記近端部で前記供給管と流体連通状態に膨張供給部を設けることができる。この膨張供給部は、脆弱性プラークを検出する際に、前記バルーンをガスで膨張させるように構成することができる。前記バルーン内の前記ガスは、温度測定中において、約 20 以上の温度を有するものとしてすることができる。いくつかの実施例において、前記膨張供給部は、更に、前記バルーンの外側温度が約 10 以下となるように、ある治療様式においてはバルーンに対して冷却流体を向けるようにも構成することができる。

【 0 0 2 9 】

別の態様において、本発明はさらに、血管の脆弱性プラークを治療するためのキットを提供する。このキットは、近端部と、遠端部と、その遠端部の近傍の冷却部材とを備える

10

20

30

40

50

カテーテルを有する。前記キットには、前記カテーテルの使用取扱説明が含まれている。これらの取扱説明は、保持流体が血管に放出されることを防止するために脆弱性プラークの近傍の血管を冷却するステップを含む。このようなキットは、本明細書中に記載される任意の方法のための取扱説明を含み得る。

【0030】

さらに別の態様では、本発明は、血管の脆弱性プラークを検出するためのキットを提供する。このキットは、近端部と、遠端部と、その遠端部の近傍の複数の温度センサーを有するバルーン部材とを有するカテーテルを備える。取扱説明は、このカテーテルを使用するためのキットに含まれる。これらの取扱説明は、プラークの近傍の前記血管腔内にバルーンを配置するステップと、前記バルーンに付着させた複数の温度センサーが前記血管腔の表面に接続されるように前記バルーンを膨張させるステップと、前記管腔表面に沿って温度差を前記センサーによって感知するステップとを有する。このようなキットは、本明細書中に記載したいずれの方法のための取扱説明を含んでもよい。

10

【実施例】

【0031】

図面の簡単な説明

図1A及び1Bは、成熟した脆弱性プラークを含む血管の断面図である。

図2は、血管内の脆弱性プラークの破綻とプラークの出血の断面図を示している。

図3は、血管内の血栓性の閉塞部の断面図を示している。

図4は、図1Aの4-4線に沿った分解断面図を示している。

20

図5は、脆弱性プラークの検出と治療のための寒冷療法カテーテルの一例を図示している。

図6は、図5の6-6線に沿った前記カテーテルの断面図である。

図7は、図5のカテーテルの自動流体遮断機構の作動を図示する作用フロー図である。

図8A及び8Bは、図5の寒冷療法カテーテルに使用されるハンドルと取り外し可能エネルギーバックを図示している。

図9は、管腔表面の温度差を測定する回路のブロック図を示している。

図10Aは、脆弱性プラークを検出するための別のカテーテルを図示している。

図10Bは、図10Aの10B-10B線に沿った前記カテーテルの断面図である。

図11A~11Cは、脆弱性プラークの治療用の図5のカテーテルの使用法を図示している。

30

図12Aは、脆弱性プラークの脂質コア転移を行う転移温度を図示するグラフである。

図12Bは、液体の無整合状態から、固体の整合状態への脂質コアの転移を図示している。

図13A及び13Bは、前記脆弱性プラークの冷却に関連する追加の治療法を図示している。

図14は、図5の装置と、その使用取扱説明とを含む脆弱性プラーク治療キットを図示している。

図15A及び15Bは、それぞれ、高温プラーク熱モデルの斜視図と断面図である。

図16A~16Cは、それぞれ、図15A及び15Bの高温プラーク熱モデルの定常状態初期温度分布、35の水が充填されたバルーンとの係合の30秒後の高温プラークの温度分布、及び、35のガスが充填されたバルーンとの係合の30秒後の高温プラークの温度分布、である。

40

図17A~17Dは、互いに異なる温度のガス及び液体膨張用流体を有するバルーンでの過渡測定温度を示すグラフである。

【0032】

具体的実施例の説明

本明細書中での使用において、「脆弱性プラーク」および「ホットプラーク」という用語は、血栓症易発性であるアテローム硬化性プラークを指す。図1Aおよび1Bは、その血管の管腔104内に成熟した脆弱性プラーク102を含む血管100の断面を図示して

50

いる。前記脆弱性プラーク102は一般に軟質で、脂質豊富なアテローム性粥状物質(graue)からなる壊死性コア部106と、このコア部106を被覆する平滑筋細胞のコラーゲンマトリックスからなる繊維状の硬化性キャップ部108とを含む。前記粥状物質は一般に、前記脆弱性プラーク102によって放出可能な状態で保持されているエステル化コレステロールおよび低密度リポ蛋白質の液体を含む。前記キャップ部108の破綻または断裂によって、図2に見られるように、プラーク出血110(破綻したプラークを介した高度に血栓形成性の脂質豊富な液体106の放出)が起こり得る。プラーク出血110により、前記高度に血栓形成性の脂質豊富な液体106が、血管腔104の血流に晒される。図3に図示されているように、前記血栓形成性の液体の放出によって、血管腔全体の血栓性閉塞112(血塊)が発生し、これによって脳卒中や急性心臓死等の生命を脅かす状態が発生し得る。

10

【0033】

脆弱性の三つの決定因子が、図1Bの4-4線に沿った分解断面図である図4に図示されている。脆弱性プラークの破綻に対する感受性は、主として、前記アテローム性(athe-rmanous)コア部の大きさ114と密度(例えば、コア部が大きくなれば破断の可能性が増加する)、前記硬化性キャップ部の厚み116と構造的統合性(例えば、キャップ部が薄いと破断の可能性が増大する)、およびキャップ部の炎症(例えば、マクロファージ泡沫細胞118の浸潤によってキャップ部細胞120が弱体化して破綻の可能性が増大する)から決定され得る。さらに、脆弱性プラークの破断は、プラークに対してかかる種々の外的な応力によっても誘因され得る。例えば、管内血圧の変動、脈圧、心臓収縮、血管痙攣等によって脆弱性プラークの破綻が促進され得る。あるいは、PTAまたはステント処理などの一次処置によって引き起こされる機械的応力によっても破綻が誘因され得る。

20

【0034】

次に、図5および図6を参照して、管腔表面105(図1Aを参照)を有する血管100の脆弱性プラーク102を検出し治療するための寒冷療法カテーテル10の一例(これは、2000年7月19日出願の同時係属出願09/619,583(代理人整理番号018468-000610US)により詳細に記載されており、この開示内容が本明細書において参考として開示される)について説明する。このカテーテル10は、近端部14と、遠端部16と、これらの間に延出する冷却流体供給管(lumen)18および排出管(lumen)とを備えたカテーテル本体12を含む。前記カテーテル本体12の前記遠端部の近傍には前記供給および排出管と流体連通して、第1バルーン22が配設されている。そしてこの第1バルーン22上に、その間に熱障壁26を形成した状態で第2バルーン24が配設されている。

30

【0035】

前記両バルーン22,24は、カテーテル本体12の一体的延出部分として構成することも可能であるが、そのような構造は本発明において必須ではない。これら両バルーン22,24は、カテーテル本体12と同じ材料または異なる材料から形成することができ、後者の場合、適切な接着、熱溶接等によってカテーテル本体12の前記遠端部16に付着される。カテーテル本体12は、ポリエチレン、ペバックス(pebax)、ポリイミド、ならびにそれらのコポリマーおよび誘導物質等の従来材料から形成することができる。前記両バルーン22,24も、血管形成術用の従来材料、好ましくは、ポリエチレンテレフタレート(PET)、ポリエチレン、ペバックス、などの非弾性材料、または強力な非膨張性バルーンを構成するのに適した他の医療用グレードの材料から形成することができる。さらに、これら両バルーン22,24は、より良好な保護を提供するために、互いに異なる材料から形成することも可能である。例えば、第1バルーン22は強度を提供するべくPETから形成し、第2バルーン24は耐久性を提供するべくポリエチレンから形成することができる。これらバルーン22,24の長さは、それぞれ少なくとも1cm、より好ましくは、それぞれ2cm~5cmの範囲である。これらバルーン22,24は、冠状動脈内ではそれぞれ2mm~5mm、そして末梢動脈内ではそれぞれ2mm~10mmの範囲の直径を有する。

40

50

【 0 0 3 6 】

前記熱障壁 2 6 は、フィラメントによって両バルーン 2 2 , 2 4 間に維持される間隙として構成することができる。前記フィラメントは、通常は螺旋巻きされた、編んだ (braided)、織った (woven)、または結節モノフィラメントを含む。前記モノフィラメントは、PET またはポリエチレンナフタレート (PEN) から形成して、接着剤結合、熱溶接、留め金具等によって前記第 1 バルーン 2 2 に固定することができる。前記熱障壁 2 6 は、また、前記第 1 バルーン 2 2 の外表面および / または前記第 2 バルーン 2 4 の内表面上に形成された複数のこぶによって両バルーン 2 2 , 2 4 間に維持される間隙を含み得る。前記複数のこぶは、様々な状態で形成することができる。例えば、これらのこぶは、バルーンに本来備えられたものとして形成したり (バルーンの吹出し中に形成される)、またはこれらのこぶを接着結合、熱溶接、留め金具等を使用してバルーンに対して物理的な「ドット」を固定することによって、バルーンの壁の材料を変形することによっても形成することができる。あるいは、前記熱障壁 2 6 は、スリーブによって両バルーン 2 2 , 2 4 間に維持される間隙を含み得る。前記スリーブは、窄孔処理し、PET またはシリコンやポリウレタンなどのゴムから形成することができる。バルーン間に間隙を維持するために、液体を含む、更にその他の構造も使用可能であるかもしれない。

10

【 0 0 3 7 】

前記カテーテル本体 1 2 の近端部 1 4 にはハブ 3 4 , 3 6 が固定されている。ハブ 3 4 は、前記流体供給管 (lumen) 1 8 に低温流体源を接続するためのポート 3 8 を提供し、この流体供給管 1 8 は、前記第 1 バルーン 2 2 の内表面と流体連通している。ハブ 3 4 はさらに、前記バルーン 2 2 から移動する前記低温流体を前記排出管 (lumen) 2 0 を通って近位方向に排出するためのポート 4 0 を提供する。ハブ 3 6 は、カテーテル本体 1 2 内のガイドワイヤ管 (lumen) 4 4 を通って延出するガイドワイヤのためのポート 4 2 を提供する。通常、前記ガイドワイヤ管 4 4 は、図 6 に図示されているように、前記排出管 2 0 を通って延出することになる。前記ガイドワイヤ管 4 4 はまた、このガイドワイヤ管 4 4 を介して低温冷却流体が血流に流れ込むことを最小限にするために、前記排出管 2 0 の外側に軸方向に延出してもよい。必要に応じて、前記ガイドワイヤ管 4 4 は、第 1 バルーン 2 2 の内表面の外側に延出したり、このガイドワイヤ管 4 4 が、ガイドワイヤが両バルーン 2 2 , 2 4 の外側に延出することを許容するように構成することもできる。さらに、前記第 1 バルーン 2 2 の近傍でカテーテル本体 1 2 に沿って補強コイル 4 6 を延出させることができる。この補強コイル 4 6 は、カテーテル 1 0 が血管内で捻れることを防止するべく、通常 6 c m ~ 1 0 c m の範囲の長さを有する単純なバネを含み得る。

20

30

【 0 0 3 8 】

図 5 の寒冷療法カテーテル 1 0 はさらに、前記第 1 および第 2 バルーン 2 2 , 2 4 の格納をモニターするための安全機構を示している。前記第 1 バルーン 2 2 は、前記供給および排出管と流体連通する容量を規定している。前記供給管 1 8 との低温冷却流体供給部には流体遮断装置が接続されている。前記第 2 バルーン 2 4 は、その間に減圧空間 5 2 を形成した状態で前記第 1 バルーン 2 2 上に配設されている。前記減圧空間 5 2 は、この減圧空間 5 2 における変化にตอบสนองして、前記第 1 バルーン 2 2 への低温冷却流体の流入を阻止するべく前記流体遮断装置に接続されている。

40

【 0 0 3 9 】

図 7 は、前記自動流体遮断機構 5 4 の作用フロー図を示している。この流体遮断機構 5 4 は通常、バッテリー 6 0 によって駆動される回路によって、遮断バルブ 5 8 に接続された減圧スイッチ 5 6 を含む。前記スイッチ 5 6 は、所定レベルの減圧空間 5 2 が第 2 バルーン 2 4 内に検出される時にのみ閉鎖状態に留まることができる。この閉鎖されたスイッチ 5 6 によって、前記低温流体供給部 6 2 と流体連通状態で前記遮断バルブ 5 8 は開放することが許容される。あるいは、前記回路は、前記スイッチが開放されている時に前記遮断バルブ 5 8 が開放される状態で、前記所定の減圧空間 5 2 が存在している時にのみ前記スイッチ 5 6 が開放されるように構成することも可能である。前記減圧空間 5 2 は、前記第 1 バルーン 2 2 が穿孔されて、低温流体が減圧空間 5 2 に流入することが許容される場

50

合、または前記第2バルーン24が穿孔されて血液が減圧空間52に流入することが許容される場合に縮小される。両バルーン22, 24の格納のモニタリングに加えて、故障発生時に前記減圧スイッチ56は誘因されて、追加の低温流体が前記流体供給部62から供給管18へと供給されることを防止する。前記第2バルーン24も、第1バルーン22から流出し得る任意の低温流体を含むように作用する。

【0040】

前記減圧空間52は、減圧ポート68(図5を参照)を介して、前記本体12の減圧管(lumen)66で前記減圧空間52に接続される単純な固定減圧チャンバー64によって提供することができる。図8Aに示されているように、当該実施形態において、ハンドル74内には正容積式ポンプ(理想的にはシリンジに類似)が配設され、アクチュエーター75によって操作可能である。前記減圧空間52は、この減圧空間52が小さいことで少量の流体の漏出が発生した時における減圧量の変化の検出が容易になることから、1mL~100mLの範囲、好ましくは10mL以下の小容量を含むべきである。前記凍結療法流体供給部62と前記回路を駆動するためのバッテリー60とは、図8Bに示されているように、1つのエネルギーパック70内に共にパッケージ化することができる。このエネルギーパック70は、カテーテル本体の近位側ハンドル74から取り外し可能であり、使い捨て式である。複数の別々の交換可能なエネルギーパック70によって、複数回の低温冷却サイクルを可能にする。本出願の被譲渡人に譲渡され、その開示内容全体をここに参考文献として合体させる、2001年9月14日出願の米国特許出願第09/953464号に記載されているものを含む、その他の流体供給及びバッテリー構造も利用可能であるかもしれない。

【0041】

前記ハンドル74に音声警報またはブザー76を設けて、このブザーによって前記ハンドルが流体供給部62からの流れを許容するべく十分に垂直に維持されていない場合に、音声警告を提供するように構成することができる。前記凍結療法カテーテルはさらに、前記第1バルーン22内の流体の圧力および/または温度を測定するために、前記第1バルーン22またはハンドルに配置されたサーミスター、熱電対等によって前記容量に関連させた側高計(hypsometer)72を備えることができる。この側高計は、寒冷療法の有効性と安全性とに影響する変数(圧力、温度)の正確なリアルタイム測定を可能にする。

【0042】

図5の前記デュアルバルーン寒冷療法カテーテル10はさらに、脆弱性ブランクのサーモグラフ式検出を提供する温度感知機構も示している。管腔表面105の直接温度測定を提供するべく、前記第2バルーン24には複数の温度センサー78が付着されている(図1Aを参照)。これら温度センサー78は、複数の20個以下の熱電対またはサーミスターから構成することができ、0.1より大きい温度差を検出可能に構成することができる。赤外線検出器、抵抗温度検出器、等に接続された光ファイバーケーブルを含む、その他の温度センサーも利用可能であるかもしれない。前記温度センサー78は、一連の軸心および周方向の位置において第2バルーン24に固定することができる。これら複数の温度センサー78は、図5に図示されているように、接着結合、熱溶接、留め金具等によって、第2バルーン24の外表面に固定することができ、あるいは第2バルーン24の内表面に固定することも可能である。バルーン間に配設された絶縁層又はその他の材料に、前記センサーを取り付けたり、それらにセンサーを組み込んだり、および/又は、それらの上にセンサーを形成する等、更にその他の構成も可能である。カテーテル軸12の長さに沿って、PETまたはシリコンやポリウレタンなどのゴムから形成される薄いスリーブ82内に、温度センサーワイヤ80を固定することができ、後者の場合、これらワイヤ80は、前記減圧管66を通してネジ込むことが可能である。前記温度センサーワイヤ80を、管腔表面に沿った温度マップ作成のための温度読み取り装置へ接続するために、カテーテル10の前記近端部14にコネクタ84を設けることも可能である。さらに、図9のブロック図に図示されているように、前記温度センサー78によって感知される温度測定値T1およびT2から前記管腔表面に沿った温度差Tを測定するために、前記コネク

ター 8 4 に回路 7 7 を取り付けても良い。さらに、閾値温度差より上で誘因されるインジケータを前記コネクタに設けてもよい。必要に応じて、医師からの入力で、又は、入力無しで、脆弱性プラークの治療を開始するための誘因として、閾値温度差を越える温度を示すインジケータシグナルを使用することができる。従って、前記システムは、先ず、必要に応じて前記バルーンを暖かいガスで膨張させることによって、プラークを高温プラークとして診断し、次に、その高温プラークを冷却（通常は寒冷的に）するべく前記バルーンを膨張させることによって、高温プラークを自動的に治療することができる。

【 0 0 4 3 】

脆弱性プラークの検出は、前記寒冷療法カテーテル 1 0 をガイドワイヤを介して血管 1 0 0 の管腔 1 0 4 に導入することによって行うことができる。前記第 1 バルーン 2 2 は、プラークの近傍の血管腔 1 0 4 内に配置される。この第 1 バルーン 2 2 を膨張させると、第 2 バルーン 2 4（膨張時に拡張）に付着させた複数の温度センサー 7 8 が管腔の表面に熱的に連関される。前記管腔表面 1 0 5 に沿った温度差を前記センサーによって感知する。バルーン 2 2 の膨張は、約 5 p s i ~ 5 0 p s i の範囲の圧力の二酸化炭素、酸化二窒素等のガスによって行うことができる。ここで、“ p s i ” は、大気圧以上の 1 平方インチ当たりポンド、時として、“ p s i g ” と称されるものを含む。前記バルーン 2 2 は通常、1 0 秒 ~ 1 2 0 秒の範囲の時間で膨張される。バルーンカテーテルは、静止位置において、またはそれが管腔表面に沿って移動しながら温度差を感知することができる。好適には、管腔表面に沿った特定の位置における直接温度測定を可能にするために、温度センサー 7 8 は管腔表面と熱的に連関する。この温度感度の増加によって温度マップ作成性が改善され、脆弱性プラーク検出の精度が高まる。次に、図 1 1 A - 1 1 C を参照してさらに詳述するように、検出された脆弱性プラークを治療のために寒冷療法カテーテル 1 0 を使用することができる。

【 0 0 4 4 】

図 1 0 A および 1 0 B には、管腔表面を有する血管の脆弱性プラークを検出するための別のカテーテル 1 0 ' が図示されている。この検出カテーテル 1 0 ' は、近端部 1 4 と、遠端部 1 6 と、これらの間に延出する供給管 8 8 および排出管 8 8 とを備えたカテーテル本体 1 2 を含む。前記カテーテル本体 1 2 の前記遠端部にはバルーン 8 6 が配設されている。このバルーン 8 6 は、前記供給管および排出管に流体連通する内表面を有する。前記管腔表面 1 0 5 の直接温度測定を提供するべく、前記バルーン 8 6 の外表面には複数の温度センサー 7 8 が付着されている（図 1 A を参照）。

【 0 0 4 5 】

脆弱性プラークの検出は、前記検出カテーテル 1 0 ' をガイドワイヤを介して血管 1 0 0 の管腔 1 0 4 に導入することによって行うことができる。前記バルーン 8 6 は、プラークの近傍の血管腔 1 0 4 内に配置される。このバルーン 8 6 を膨張させると、このバルーンに付着させた複数の温度センサー 7 8 が管腔の表面に熱的に連関される。前記管腔表面に沿った温度差を前記センサーによって感知する。バルーン 8 6 は通常、コントラスト、生理食塩水等の標準的な膨張媒体によって膨張させることが可能である。膨張媒体供給および/または排出ポート 9 0 が前記供給および/または排出管 8 8 に接続され、この管腔が前記バルーン 8 6 の内表面と流体連通している。前記バルーン 8 6 は通常、1 0 秒 ~ 1 2 0 秒の範囲の時間で膨張される。バルーンカテーテルは静止位置において、またはそれが管腔表面に沿って移動しながら温度差を感知することができる。

【 0 0 4 6 】

次に、図 1 1 A ~ 図 1 1 C を参照して、脆弱性プラーク 1 0 2 の治療用の図 5 の寒冷療法カテーテル 1 0 の使用方法について説明する。図 1 1 A および 1 1 B に図示されているように、カテーテル 1 0 はガイドワイヤ G W を介して血管 1 0 0 の管腔 1 0 4 に挿入される。第 1 バルーン 2 2 を脆弱性プラーク 1 0 2 近傍の血管腔 1 0 4 内に配置する。低温冷却流体を第 1 バルーン 2 2 に導入し（そこで、それは多くの場合気化する）、排出する。図 1 1 C に図示されているように、第 2 バルーン 2 4 を膨張させて管壁に放射状方向から密着させる。気化した流体は、バルーン 2 2 を膨張させる（そしてバルーン 2 4 を拡張させ

る)作用と、これら両バルーン22, 24の外表面を冷却する作用との二つの作用を奏する。前記脆弱性プラーク102の近傍の血管100は、脆弱性プラーク102内から保持流体106が血管100へと放出されることを防止するのに十分な温度にまで冷却される。この冷却処置は、血管腔の周表面の全部または一部を対象として行われる。好ましくは、冷却によって脂質豊富な液体106を脂質豊富な固体またはゲル106' (これについては後の図12A - 12Bを参照して後に詳述する)へと安定化することによって、この脆弱性プラークによって放出可能な状態で保持されている脂質豊富な液体が放出されることを抑制する。脆弱性プラークの冷却を所望の温度プロファイルに限定するべく、前記熱障壁26によって第1バルーン22と第2バルーン24との間の熱伝達も抑制される。さらに、冷却中、前記流体遮断機構によって第1バルーン22および第2バルーン24の格納がモニタリングされる(図7を参照)。

10

【0047】

適切な低温流体は、好ましくは非毒性のものであって、液体酸化二窒素、液体二酸化炭素、冷却生理食塩水等が挙げられ得る。低温流体は、昇圧状態で液体として供給管18を通過して流れ、第1バルーン22内の低圧状態で気化する。酸化二窒素の場合、前記供給管18内での送出圧力は通常、その沸点より低い温度において600psi~1000psiの範囲である。気化後、第1バルーン22内のその中心近くの酸化二窒素ガスは通常、15psi~100psiの範囲、必要に応じて、50~150psiの範囲の圧力を有する。前記酸化二窒素ガスは末梢動脈内では50psi~100psiの範囲の圧力を有し、好ましくは、末梢動脈内では100~150の範囲の圧力を有し、冠状動脈内では約15psi~45psiの範囲の圧力、好ましくは、冠状動脈内では約100psi~150psiの範囲の圧力を有することができる。

20

【0048】

前記第1バルーンの内表面の温度は、約-55~-75 (好ましくは、約-30~-50)の範囲とすることができ、前記1バルーンの外表面の温度は、約-25~-45 (好ましくは、約-20~-40)の範囲とすることができ、第2バルーンの外表面の温度は約10~-40、好ましくは、約10~-20、より好ましくは、約5~-10の範囲である。これによって、約10~-40、好ましくは、約10~-20、より好ましくは、約5~-10の範囲の所望の治療温度が提供される。組織は通常、この所望の温度に約15秒~120秒、必要に応じて、30秒~60秒、好ましくは、20~60秒、の時間維持される。脆弱性プラークの安定化は、冷却を通常は約1~3サイクル、それらのサイクルを120秒毎に約1サイクルの速度で繰り返すことによって高めることができる。

30

【0049】

いくつかの場合において、管の冷却は、前記脂質豊富な液体の近傍の組織、特に脂質豊富な液体106と血管104の管腔との間の細胞のキャップ部108を規定している組織の壊死および/またはアポトーシスの抑制に限定することができる(図1Aを参照)。アポトーシスまたは細胞壊死は、もしもそれによって細胞のキャップ部が弱体化され、そのキャップ部弱体化によって脆弱性プラークの破綻と前記脂質豊富な液体の放出が引き起こされるならば望ましくないかもしれない。従って、本発明は、体内の管腔を覆っている(line)キャップ部細胞108とその他の細胞の生存能力に影響を与えることなく、血管内への保持流体の放出を抑制することを可能にするものである。

40

【0050】

他の適用例において、脆弱性プラーク102の炎症細胞(例えば、マクロファージ118、図4を参照)のアポトーシスおよび/またはプログラム細胞死を提供、若しくは、誘導するために、より低い温度で管を冷却することが望ましいかもしれない。このような炎症細胞の存在によって、キャップ部の弱体化または侵食が誘因され、それによって前記脂質豊富な液体の脆弱性プラーク放出が発生するかもしれないのでアポトーシスは望ましいかもしれない。約0~-15の範囲の温度での冷却によって、脆弱性プラーク、特に細胞キャップ部108を形成している組織の炎症および悪化を抑制することができる。ある

50

いは、約 - 20 より低い冷却温度でのキャップ部細胞 108 の壊死を提供、又は誘導することが有用であるかもしれない。キャップ部壊死によってキャップ部の細胞増殖と厚み増加を刺激し、それによってキャップ部の破綻を抑制することができる。

【0051】

次に図 12A および 12B を参照して、脆弱性プラークの脂質豊富な液体コア部 106 の転移について説明する。図 12A は、脂質コア部の転移に影響を与える転移温度を明示している。主転移点 122 は、10 ~ 10 の転移温度範囲内のある時点で起こる。この転移点 122 において、脂質コア部は図 12B に図示されているように、無整合な結晶状態流体 106 から整合的な結晶状態固体またはゲル 106' への相変化を受け得る。従って、脆弱性プラークは、前記脂質豊富な液体コア部 106 を、その状態を通常無整合な脂質から高度に整合的な六方格子状態に変化させるのに十分冷却することによって安定化することができる。好適には、-5 より高い転移温度はさらに、前記脂質豊富な液体 106 の近傍の組織、特に前記キャップ部 108 の壊死および/またはアポトーシスを抑制する。

10

【0052】

次に図 13A および 13B を参照して、前記脆弱性プラークの冷却に関連する追加的治療について説明する。図 13A は、脆弱性プラークが脂質豊富な固体/ゲル 106' 状態にまで安定化される冷却された血管 100 の断面を明示している。脂質豊富な流体 106 の長期間の保持を提供し、さらに可能であれば、組織の内部成長を介した健全な内皮細胞のための構造的足場 (scaffolding) を提供するべく、プラークを安定化しながら血管腔内にステント 124 が配置されている。前記ステントはさらに、プラーク誘導狭窄を軽減し、管腔の開存性を改善することもできる。安定化されたプラークのその他の適切な一次処置としては、バルーン血管形成術、アテレクトミー、回転式アテレクトミー、レーザ血管形成術等が挙げられ、ここで処理された血管の管腔は、狭窄状態を少なくとも部分的に軽減するべく拡張される。動脈の場合、一次処置は、前記冷却治療の少し前、冷却治療中、好ましくは冷却治療の少し後、好ましくは冷却治療の 60 秒以内、さらに好ましくは脂質豊富な液体を所望の温度へ冷却した直後に行われる。場合によっては、冷却は図 13B に図示されているように、脂質豊富な液体 106' の大きさをおそらく縮小し、またはその脂質豊富な液体の細胞密度もしくは組成を変化させ、および/または脆弱性プラークの化学的性質もしくはライフサイクルを変化させることによって脆弱性プラークの不動態化を行うことができる。不動態化はさらに、キャップ部 108 の構造的統合性の促進 (例えば、キャップ部の厚み、強度、弾性、または硬度の増大)、瘢痕の形成または脆弱性プラークの化学特性の変化を介したキャップ部の細胞組成または特性の改変および/または等も含むことができる。

20

30

【0053】

カテーテル 10 とその使用取扱説明 128 とが含まれているキット 126 が図 14 に図示されている。カテーテル 10 は、図 14 に図示されているように、図 5 のデュアルバルーンカテーテルであってもよいし、あるいは近端部と遠端部とその遠端部近傍の冷却部材とを備えたカテーテルであってもよい。使用取扱説明 128 は、脆弱性プラークの検出および/または治療のための上述した関連方法の工程のセットのいずれかを記載したものとすることができる。使用取扱説明 128 は、多くの場合印刷され、必要に応じて少なくとも部分的にバルーンカテーテル 10 用の殺菌済パッケージ 130 上に示される。別実施形態において、使用取扱説明 128 は、脆弱性プラークの検出および/または治療のためのバルーンカテーテル 10 の使用法を図示または例示した機械読み取り可能コード、デジタルまたはアナログデータを含み得る。使用取扱説明を、キット 126 のパッケージ 132 上に印刷する等のその他の構成も可能である。

40

【0054】

次に、図 15A 及び 15B を参照すると、ある量の高温プラーク 202 からの熱伝達を研究するために熱モデル 200 を開発した。高温プラーク 202 は、2 mm の直径と 2 mm の長さとを有する筒状であると仮定された。高温プラーク 202 の周表面 204 と第

50

1 端面 206 とが、37 の正常組織に熱的に連関した。高温プラーク 202 の第 2 端部 208 は、管腔壁の一部を形成し、血管の管腔内の血流に対して直接に熱露出されるか、又は、管腔壁を介してバルーン内の流体に対して間接的に熱露出されている（図 15B を参照）。熱プラーク 202 は円筒形状であると仮定しているため、この高温プラーク（とその熱特性）は、中心線 CL の周りで径方向に対称である。従って、図 15B（そして、その後の高温プラーク 202 内の温度分布のグラフ）の図は、中心線 CL から始まり周表面 204 で終わる径方向断面として図示されている。

【0055】

高温プラーク 202 とその周辺の組織との間の熱流動の熱伝達係数を、組織の既知の熱特性を使用して、および / 又は、適当なヒト、動物又はモデル組織の特性を測定すること
10
によってモデル化することができる。同様に、高温プラーク 202 の管腔の表面端部 208 を通る熱流動は、既知又は測定された熱伝達特性に基づかせることができる。下記の熱モデルの結果は、高温プラーク表面 208 と 0.000594 W/mm^2 の管腔内での血流 210 との間の直接の熱伝達係数を利用している。

【0056】

次に、図 15A 及び 16A を参照すると、38 の平均高温プラーク管腔表面温度を達成するための内部代謝性加温速度を、熱モデル 200 に基づいて決定することができる。前記 38 の平均高温プラーク管腔表面温度は、公開されている高温プラーク特性に基づくものである。図 16A に図示されているように、定常状態内部温度分布は、周表面 204、組織係合端部 206 及び管腔表面 208 から熱が除去されるため、高温プラーク 202
20
のコア部で最も高い。高温プラーク管腔表面温度は、熱電対、赤外線検出器、抵抗温度検出器に接続された光ファイバーケーブル、等を使用して測定することができる。

【0057】

次に、図 15B 及び 16B 及び C を参照すると、熱モデル 200 を使用して高温プラーク 202 の代謝性加温速度が同定されると、この熱モデルを、管腔の表面 208 とバルーン膨張流体 210 との間に配設された単数又は複数のバルーン壁を含むように改造することができる。この熱モデル例において、前記管腔の高温プラーク表面 208 は、PET の第 1 及び第 2 層 212, 214 によって被覆されているものとされた。各層は、 0.0075 mm の厚みを有するものとしてモデル化された。勿論、前記高温プラークとバルーン膨張流体 210 との間に配設される層の熱特性、厚み又は材料を変えることによって、
30
別の単数又は複数層のバルーン構造をモデル化することも可能である。

【0058】

バルーン内の前記熱モデル 200 の前記流体 210 は、水又は酸化二窒素ガスであると仮定された。温度は、前記バルーン層 212, 214 の間に配設された温度センサー 216 で測定されるものと仮定され、この温度センサーの位置の例は、約 38 の開始表面温度となるように、高温プラークの中心から 0.583 mm の半径に位置するものである。時間に対する前記温度センサーの温度を測定し（図 17A ~ D を参照）、内部及び表面温度分布を、熱露出の 30 秒後に算出した。

【0059】

次に図 16A ~ C を参照すると、図 16A は、バルーン壁への係合の前であって、それ
40
に関する初期温度プロファイルを提供する、高温プラーク内の定常状態の温度分布を図示している。図 16B は、35 の水が充填されたバルーンでの熱的な係合の 30 秒後での高温プラーク温度分布を図示している。図 16C は、35 のガスが充填されたバルーンの暴露の 30 秒後での高温プラーク内部温度分布を図示している。定性的には、水充填バルーンと比較して、ガス充填バルーンは、管腔の組織表面 208 に沿って温度差増幅を提供するものであることがわかる。測定可能なより高い温度を有する管腔壁の領域も、水充填バルーンよりもガス充填バルーンの場合の方が大きく、これによって高温プラークの同定と位置決めが容易となる。

【0060】

次に図 17A ~ D を参照すると、図 16A に図示した初期温度分布を使用して過渡温度
50

分析を行った。その全体を通じて37の均一な温度を有するものと推定される正常プラークの組織表面についても類似の熱分析を行った。バルーン層212, 214間に配設された熱電対216によって測定された過渡組織温度が、図17Aにおいて、37のガス又は水で充填されたバルーンの、正常組織部位と高温組織(高温プラーク又は脆弱性プラークともいう)部位とでの間の範囲の係合後の測定部位温度を示すグラフと比較されている。

【0061】

予想されるように、正常組織部位(37の初期温度を有する)が37の水又は酸化二窒素ガスで充填されたバルーンによって係合される時、温度センサーは、一定の37を示す。高温プラークが水充填バルーンと係合される時、温度センサーは上昇する温度を示す。高温プラークの初期表面は、38であったのに対して、図17Aの水充填バルーンからの読み取り値は、バルーン壁の層を介した水へ出入りする熱伝達により、38よりも大幅に低いままである。バルーン壁と内部ガスとの間の熱伝達は、水充填バルーンのそれよりも遥かに少ないのに対して、ガス充填バルーンによって測定された高温組織部位は、高温組織部位と正常組織部位との間で1度以上の温度差を示している。前記ガス充填バルーンは、高温組織表面上で断熱材として作用し、これによって測定温度が初期高温組織温度を超えて上昇することを可能にする。この驚くべき結果は、代謝性加温(及び、管腔の血流によるそれに関連する冷却)を考慮するならば、図16Aと、高温プラークの熱モデルに関する上記記載とを参照することによって理解することができる。このように、一旦、ガス充填バルーンが高温プラーク表面に係合すると、高温プラーク内の代謝性加温と、ガス充填バルーンの断熱特性とによって、温度差を示す高温プラークのシグナル増幅が生じる。

【0062】

次に、図17B, C及びDを参照すると、35、30及び25の温度のガス及び液体で膨張させたバルーンの過渡温度反応が提供されている。これらの図は、バルーン壁に沿って測定される、高温プラークと正常管腔組織との間の表面温度差が、液体充填バルーンのそれらに対してガス充填バルーンの場合の約2倍であることを示している。加えて、最高高温プラーク温度は、一般に、液体充填バルーンの場合よりもガス充填バルーンの場合のほうが大きく、ガス充填バルーンを使用することによって、初期ガス温度が30以上である時、高温プラーク表面温度差を実際に増幅する。ここでも、このシグナル増幅は、高温プラークから、ガス充填バルーンへの熱伝達が、管腔の血流および/又は液体充填バルーンへの熱伝達と比較して少ないことから生じる。この増幅作用は、液体充填バルーンでは提供されない。

【0063】

一般に、熱モデル200は、バルーンの膨張後、高温プラークの管腔の表面温度と、正常プラーク又は健全な管腔の表面組織温度との間のより大きな差を示す。これらの温度のより大きな差によって、検出感度を高めることができる。より高い表面温度はより高い検出感度を提供するので、バルーン膨張後の表面温度の絶対値も評価された。これら双方の評価基準により、ガス充填バルーンのパフォーマンスは、特に、比較的温かいガスがバルーン内に使用された時、液体充填バルーンのパフォーマンスを超えるものであった。特に、前記熱モデル分析において、ガス充填バルーンによって、測定された高温プラーク表面温度と測定された正常プラーク表面温度との間に、より大きな差が得られ、この温度差は、ガス充填バルーンを使用した場合、液体充填バルーンの場合の約2倍であった。加えて、絶対測定高温プラーク表面温度は、ガス充填バルーンがモデル化された場合、水充填バルーンの場合よりも、均一的に高かった。

【0064】

以上は本発明の好適実施例の完全な説明であるが、当業者には、様々な代替、改変および均等物が自明であろう。従って、上の説明は、特許請求の範囲によって規定される本発明の範囲を限定するものと解釈されてはならない。

【図面の簡単な説明】

10

20

30

40

50

【 0 0 6 5 】

【図 1 A】成熟した脆弱性プラークを含む血管の断面図

【図 1 B】成熟した脆弱性プラークを含む血管の断面図

【図 2】血管内の脆弱性プラークの破綻とプラークの出血の断面図

【図 3】血管内の血栓性の閉塞部の断面図

【図 4】図 1 A の 4 - 4 線に沿った分解断面図

【図 5】脆弱性プラークの検出と治療のための寒冷療法カテーテルの一例を図示する図

【図 6】図 5 の 6 - 6 線に沿った前記カテーテルの断面図

【図 7】図 5 のカテーテルの自動流体遮断機構の作動を図示する作用フロー図

【図 8 A】図 5 の寒冷療法カテーテルに使用されるハンドルと取り外し可能エネルギーパックを図示する図 10

【図 8 B】図 5 の寒冷療法カテーテルに使用されるハンドルと取り外し可能エネルギーパックを図示する図

【図 9】管腔表面の温度差を測定する回路のブロック図

【図 1 0 A】脆弱性プラークを検出するための別のカテーテルを図示する図

【図 1 0 B】図 1 0 A の 1 0 B - 1 0 B 線に沿った前記カテーテルの断面図

【図 1 1 A】脆弱性プラークの治療用の図 5 のカテーテルの使用法を図示する図

【図 1 1 B】脆弱性プラークの治療用の図 5 のカテーテルの使用法を図示する図

【図 1 1 C】脆弱性プラークの治療用の図 5 のカテーテルの使用法を図示する図

【図 1 2 A】脆弱性プラークの脂質コア転移を行う転移温度を図示するグラフ 20

【図 1 2 B】液体の無整合状態から、固体の整合状態への脂質コアの転移を図示する図

【図 1 3 A】前記脆弱性プラークの冷却に関連する追加の治療法を図示する図

【図 1 3 B】前記脆弱性プラークの冷却に関連する追加の治療法を図示する図

【図 1 4】図 5 の装置と、その使用取扱説明とを含む脆弱性プラーク治療キットを図示する図

【図 1 5 A】高温プラーク熱モデルの斜視図

【図 1 5 B】高温プラーク熱モデルの断面図

【図 1 6 A】図 1 5 A 及び 1 5 B の高温プラーク熱モデルの定常状態初期温度分布を示す図

【図 1 6 B】3 5 の水が充填されたバルーンとの係合の 3 0 秒後の高温プラークの温度分布を示す図 30

【図 1 6 C】3 5 のガスが充填されたバルーンとの係合の 3 0 秒後の高温プラークの温度分布を示す図

【図 1 7 A】互いに異なる温度のガス及び液体膨張用流体を有するバルーンでの過渡測定温度を示すグラフ

【図 1 7 B】互いに異なる温度のガス及び液体膨張用流体を有するバルーンでの過渡測定温度を示すグラフ

【図 1 7 C】互いに異なる温度のガス及び液体膨張用流体を有するバルーンでの過渡測定温度を示すグラフ

【図 1 7 D】互いに異なる温度のガス及び液体膨張用流体を有するバルーンでの過渡測定温度を示すグラフ 40

【 図 1 A 】

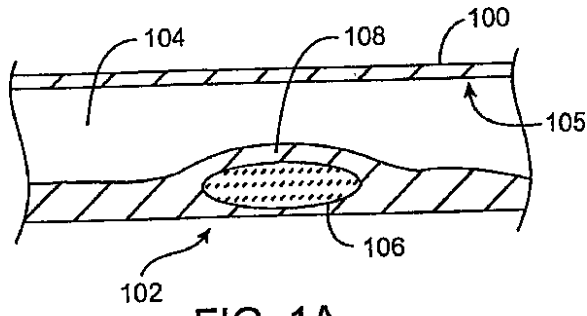


FIG. 1A

【 図 1 B 】

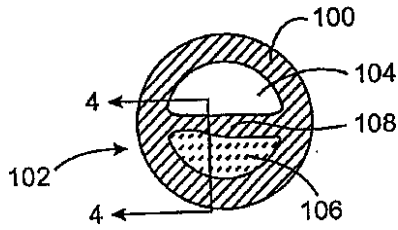


FIG. 1B

【 図 2 】

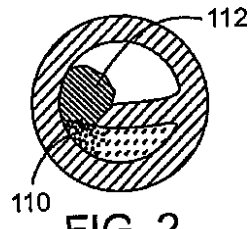


FIG. 2

【 図 3 】

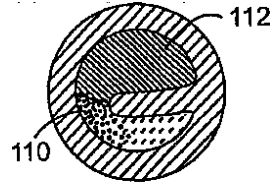


FIG. 3

【 図 4 】

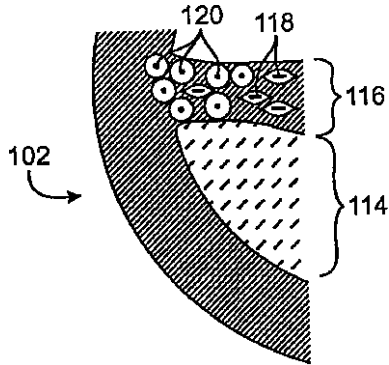


FIG. 4

【 図 5 】

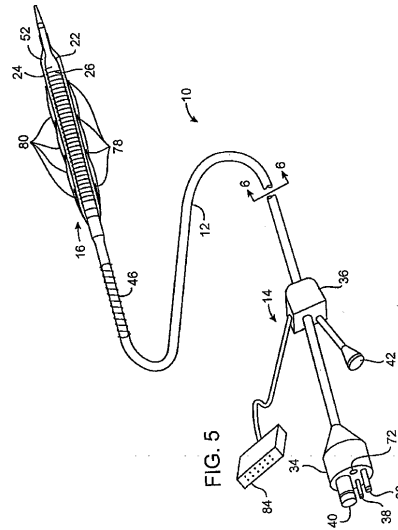


FIG. 5

【図6】

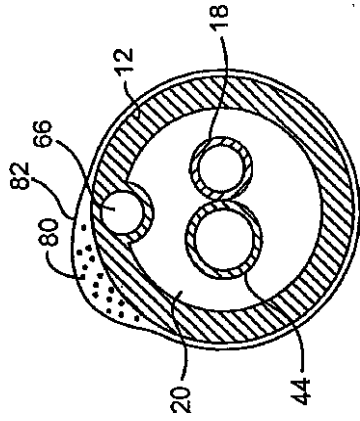
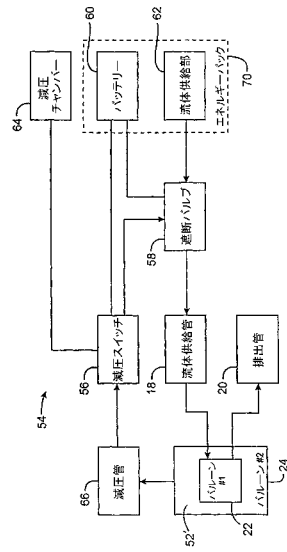


FIG. 6

【図7】



【図8A】

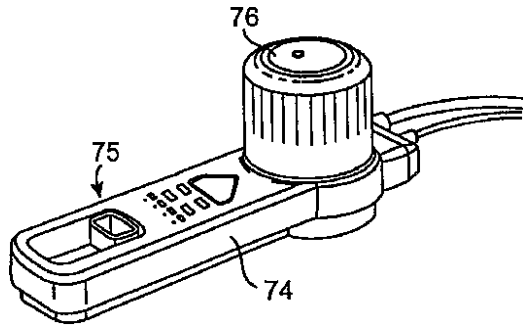
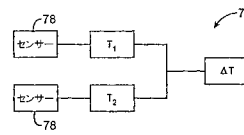


FIG. 8A

【図9】



【図8B】

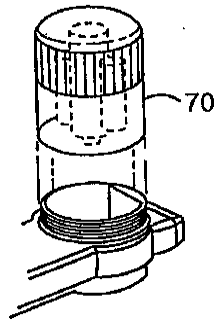


FIG. 8B

【図10A】

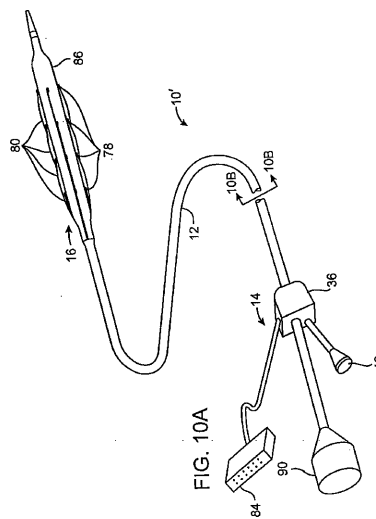
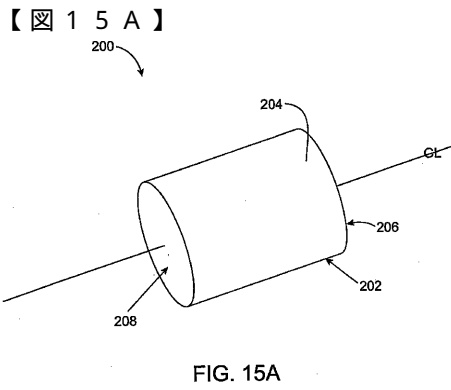
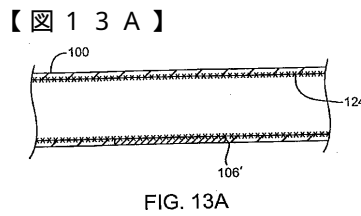
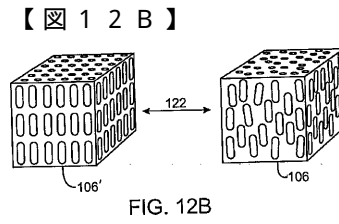
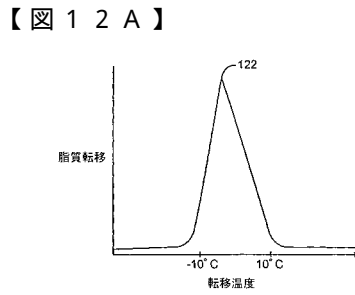
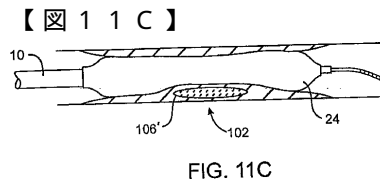
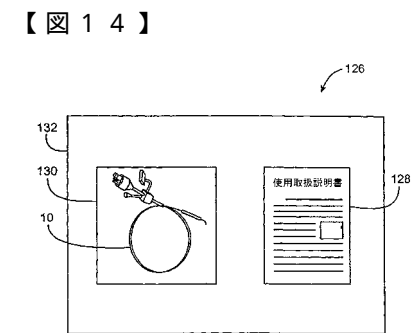
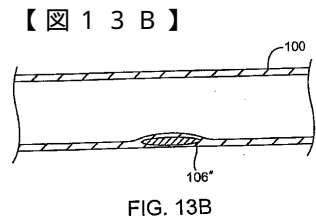
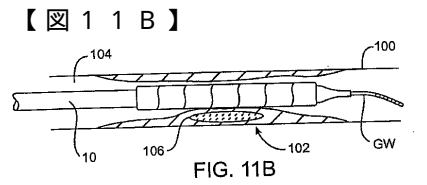
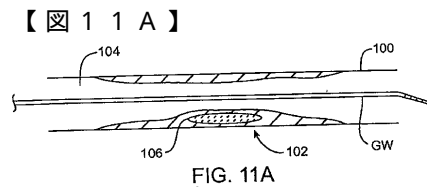
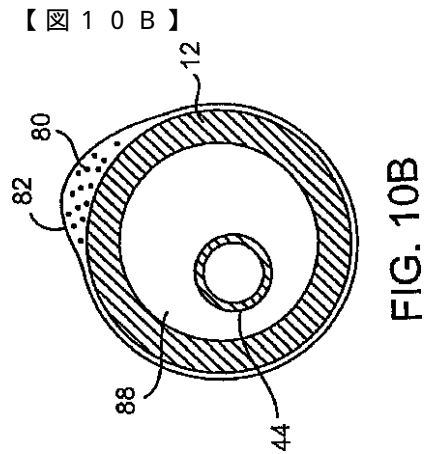
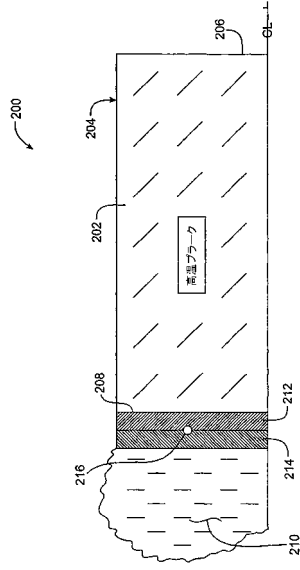


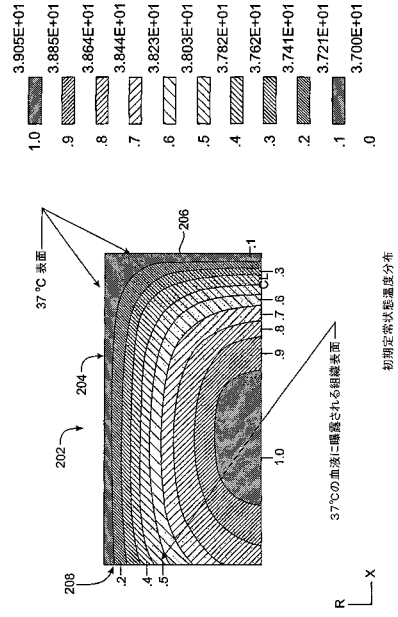
FIG. 10A



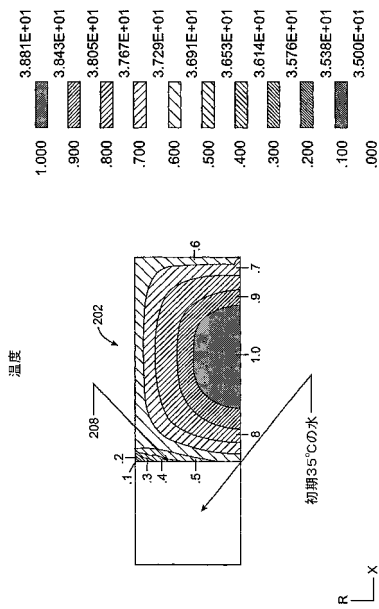
【図15B】



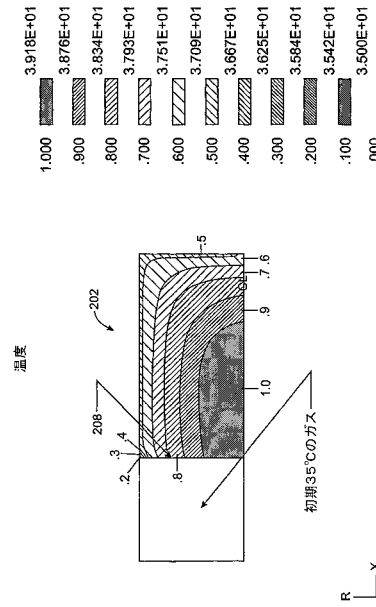
【図16A】



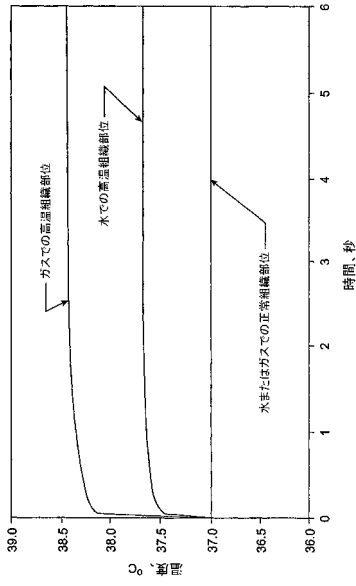
【図16B】



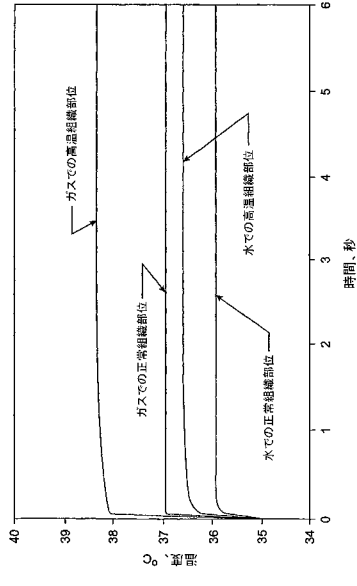
【図16C】



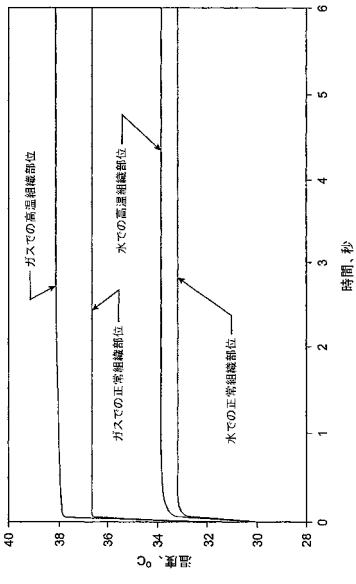
【図 17 A】



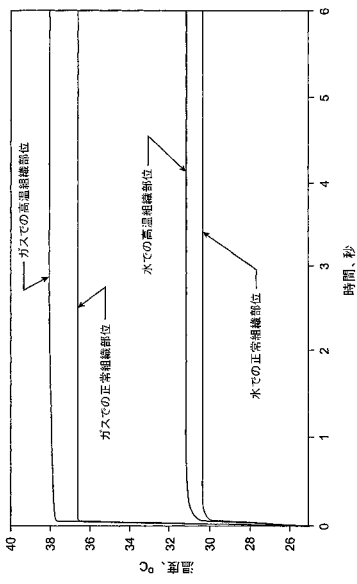
【図 17 B】



【図 17 C】



【図 17 D】



フロントページの続き

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 ジョイ, ジェイムズ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 95070 サラトガ カーネリアン・グレン・コート 14
672

(72)発明者 タツタニ, クリスティン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 95014 キューパーティーン スティーヴンス・クリーク・
ブルヴァード 5636, 380

(72)発明者 ウィリアムズ, ジョゼフ, ジェイ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 95864 サクラメント アードラー・サークル 39

審査官 村上 聡

(56)参考文献 国際公開第02/015807(WO, A1)

国際公開第02/028276(WO, A1)

特開平08-173559(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61B 18/02

A61B 5/01

A61M 25/00

专利名称(译)	冷冻疗法检测和治疗易损斑块		
公开(公告)号	JP4871719B2	公开(公告)日	2012-02-08
申请号	JP2006509175	申请日	2004-03-05
[标]申请(专利权)人(译)	克里欧科尔多瓦青蟹在系统公司		
申请(专利权)人(译)	克里欧科尔多瓦青蟹在系统公司		
当前申请(专利权)人(译)	克里欧科尔多瓦青蟹在系统公司		
[标]发明人	ジョイジェイムズ タツタニクリスティン ウィリアムズジョゼフジェイ		
发明人	ジョイ,ジェイムズ タツタニ,クリスティン ウィリアムズ,ジョゼフ,ジェイ		
IPC分类号	A61B18/02 A61M25/00 A61B5/01 A61B A61B1/12 A61B5/00 A61B17/00 A61B17/22 A61B18/18		
CPC分类号	A61B1/128 A61B1/00082 A61B1/12 A61B1/3137 A61B5/01 A61B5/015 A61B5/6853 A61B18/02 A61B2017/00084 A61B2017/00101 A61B2017/22001 A61B2017/22002 A61B2017/22051 A61B2018/0022 A61B2018/0212 A61B2018/0262		
FI分类号	A61B17/36.310 A61M25/00.410.Z A61B5/00.101.H		
代理人(译)	夏木森下		
审查员(译)	村上聡		
优先权	10/387347 2003-03-11 US		
其他公开文献	JP2006521878A		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

方法，装置和试剂盒检测和/或治疗血管的易损斑块。温暖的充气气球上的温度传感器感测沿着腔表面的温差。治疗控制了易损斑块，抑制易损斑块内保留的液体释放，帮助控制急性冠状动脉综合征，维持体腔通畅在这种情况下安全低温冷却。

【 図 4 】

