

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4658656号
(P4658656)

(45) 発行日 平成23年3月23日(2011.3.23)

(24) 登録日 平成23年1月7日(2011.1.7)

(51) Int.Cl.

F 1

A 6 1 B 8/12 (2006.01)

A 6 1 B 8/12

A 6 1 M 25/00 (2006.01)

A 6 1 M 25/00 4 0 0

請求項の数 4 (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願2005-88015 (P2005-88015)
 (22) 出願日 平成17年3月25日(2005.3.25)
 (65) 公開番号 特開2006-263290 (P2006-263290A)
 (43) 公開日 平成18年10月5日(2006.10.5)
 審査請求日 平成20年1月22日(2008.1.22)

(73) 特許権者 505109451
 北野 雅之
 大阪府大阪狭山市大野台1-26-13
 (74) 代理人 100113930
 弁理士 鮫島 正洋
 (72) 発明者 北野 雅之
 大阪府大阪狭山市大野台1-26-13
 審査官 富永 昌彦

(56) 参考文献 特開平08-033620(JP, A)
 国際公開第2004/033000(W
 O, A1)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 検査プローブ及び検査方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

被検組織に挿入し、超音波発信源によって発生した超音波を照射しつつ被検組織において透析膜を通過した低分子物質を回収するための検査プローブであって、
 先端が針状をした中空の外装体と、
 前記外装体に移動可能に挿入され、少なくとも一部に透析膜を備えた中空の内筒と、
 前記内筒内に低分子量物質を搬送するための検出液を流入させる流入手段と、
 前記透析膜を介して前記検出液に移送される前記低分子量物質を、前記検出液とともに回収する回収手段と、
 を含む、超音波プローブ。

【請求項2】

前記外装体に設けられた窓を有することを特徴とする、請求項1の検査プローブ。

【請求項3】

前記外装体または前記内筒の一部に設けられ、前記超音波によりその位置を確認するためのチップを具備する、請求項1または2の検査プローブ。

【請求項4】

前記内筒を前記外装体の中で移動可能とするための移動手段を具備する、請求項1ないし3の検査プローブ。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【 0 0 0 1 】

本発明は透析膜を用いた超音波プローブを用いて人体の細胞間質中の低分子量物質を診断するためのプローブに関するものであって、特に、プローブを生体組織内に植え込み、プローブ内に検査液灌流することによって、その検査液を通じて細胞間質中の低分子量物質を回収し、消化器系超音波内視鏡検査および活性薬剤の濃度を含む情報を取得することによって行う薬物動態評価に関する検査装置もしくは検査プローブにかかるものである。

【 背景技術 】

【 0 0 0 2 】

従来、生体組織における投与薬物の分布などの薬物動態評価において、生体内に分布する非結合型薬物濃度の測定は、透析膜を備えたプラスチック製プローブを皮下組織に植え込みデータ収集する方法によっていた。しかし、目的臓器に直接植え込む方法は臓器を肉眼的に観察しうる手術時に限られていた。また、プローブを植え込む際には一度穿刺針によって穴を開けた上で植え込んでいた。

10

【 0 0 0 3 】

すなわち、一般に、抗癌剤などの薬物が投与後どのくらい全身に分布しているかを知るための方法として末梢血中濃度を測定し、それを薬物動態評価に用いて効果予測している。ところが、投与された薬物の一部は血液あるいはそれぞれの臓器に存在するある蛋白質に結合し、不活性化されてしまう。実際の効果発現と最も関係しているのは、それぞれの目的臓器における非結合型薬物濃度と考えられている。

【 0 0 0 4 】

20

そこでより効果的なデータ検出方法として、マイクロダイアリシス法(Microdialysis method)がそれぞれの組織における非結合型の薬物濃度測定に有用であることが報告され、注目されている(Muller M. Microdialysis in clinical drug delivery studies. Advanced Drug Delivery Reviews 45、文献1)。

【 0 0 0 5 】

図1を参照すると、マイクロダイアリシス法は、透析膜にて構成されているプローブ1を組織中に植えこみ、そのプローブ内に検査液を灌流させることにより、細胞間質中の低分子量物質(非結合型薬物濃度)を安定した状態で回収する方法である。プローブ1は長さ約10cm、外径0.6mmのプラスチック製のチューブより構成されており、その先端部近傍に長さ8mm、外径0.22mm、cut off 50kDaの透析膜17が取り付けられている。プローブ1内に流入管2が挿入されており、流入ポンプにより流入管2に流入した検査液はプローブ1の先端部でプローブ外筒と流入管2との間のスペースへ流入し、透析膜部17を通過した後流出管3より回収される。

30

【 0 0 0 6 】

図2はマイクロダイアリシス法の基本的な原理にかかる説明図である。プローブ1の植込まれた周辺組織中の低分子量物質(図中、小さな円で表す)の一部は大型の蛋白質4と結合している。大型のタンパク質4と結合していない低分子量物質5のみ透析膜を通過する。蛋白質4はそれぞれの低分子量物質5を分解あるいは不活性化するので、かかる低分子量物質5は何ら薬効を持たない。分離している低分子量物質5をマイクロダイアリシス法により安定した状態で回収することによって、薬効を有する薬物濃度が測定可能となる。

40

【 0 0 0 7 】

このような方法は、1972年にサルにおける刺激伝達系を観察する方法として開発され(Delgado JM, DeFeudis FV, Roth RH, Ryogo DK, Miruka BM. Dialytrode for long term intracerebral perfusion in awake monkeys. Arch Int Pharmacodyn Ther 198,9-21,1972、文献2)、1996年に皮下の抗癌剤濃度を測定する方法として初めて臨床使用されている(Bloch1-Daum B, Muller M, Meisinger V, Eichler HG, Fassolt A, Pehamberger H. Measurement of extracellular fluid carboplatin kinetics in melanoma metastases with microdialysis. Br J Cancer 73,920-924,1996、文献3)。さらにこの方法は、2001年脳外科手術時の脳虚血状態のモニタリング法として使用されている(Stahl N, Ungerstedt U, Nordstrom CH. Brain energy metabolism during controlled reduction of cere

50

bral perfusion pressure in severe head injuries. Intensive Care Med 27,1215-1223, 2001、文献 4)。

【 0 0 0 8 】

ただ、マイクロダイアリシス法は、体表の皮下組織あるいは手術時の各臓器を直接肉眼的に観察して刺入する方法であるため、脾臓など皮下組織以外の臓器においては手術時以外では行えなかった。

【 0 0 0 9 】

一方、超音波内視鏡は消化器系臓器を観察する検査の中で最も高分解能な検査法であるが、その観察下で目的臓器の組織を穿刺吸引採取することが知られている。(Wegener M, Adamek RJ, Wedmann B, Pfaffenbach B. Endosonographically guided fine-needle aspiration puncture of paraesophagogastric mass lesions: preliminary results. Endoscopy 26,586-591,1994、文献 5)。

10

【 0 0 1 0 】

この文献には、超音波内視鏡下の穿刺術は超音波により視認できる穿刺針を用いて目的の臓器あるいは病変を穿刺し、その組織を採取する方法が開示されている。この超音波内視鏡を用いて、透析膜を備えたプローブを目的臓器に植え込むことができれば、消化器系臓器のマイクロダイアリシス法が手術時以外で行える可能性がある。

【 0 0 1 1 】

従来、超音波観察が可能で、超音波内視鏡を用いて挿入可能なマイクロダイアリシス法のための プローブは存在していなかった。特に従来の方法では、穿刺針にてトンネルを作成した後に、一旦穿刺針を抜去し、そのトンネル内にマイクロダイアリシス法のために プローブが挿入されていたが、手技がマルチステップで複雑であるため、超音波イメージング下での操作には適さなかった。

20

【 0 0 1 2 】

そこで超音波内視鏡観察用に使用されている穿刺針を改良し、マイクロダイアリシス機能を備えた穿刺針を開発することにより、超音波内視鏡観察下で目的臓器(特に脾臓)における薬物濃度の測定が可能となり、さらに抗癌剤の治療効果予測の応用されることが期待される。

【 0 0 1 3 】

【非特許文献 1】Muller M. Microdialysis in clinical drug delivery studies. Advanced Drug Delivery Reviews 45

30

【非特許文献 2】Delgado JM, DeFeudis FV, Roth RH, Ryogo DK, Miruka BM. Dialytrone for long term intracerebral perfusion in awake monkeys. Arch Int Pharmacodyn Ther 198,9-21,1972

【非特許文献 3】Blochl-Daum B, Muller M, Meisinger V, Eichler HG, Fassolt A, Pehamberger H. Measurement of extracellular fluid carboplatin kinetics in melanoma metastases with microdialysis. Br J Cancer 73,920-924,1996

【非特許文献 4】Stahl N, Ungerstedt U, Nordstrom CH. Brain energy metabolism during controlled reduction of cerebral perfusion pressure in severe head injuries. Intensive Care Med 27,1215-1223,2001

40

【非特許文献 5】Wegener M, Adamek RJ, Wedmann B, Pfaffenbach B. Endosonographically guided fine-needle aspiration puncture of paraesophagogastric mass lesions: preliminary results. Endoscopy 26,586-591,1994)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 1 4 】

本発明の目的は、従来になかった、手術時以外でも皮下組織以外の臓器に直接透析プローブを植え込む手段を提供することにある。

【 0 0 1 5 】

本発明の目的は、超音波穿刺針を外筒とし、透析膜を備えたプローブを内筒として、一

50

度の穿刺にて透析膜を備えたプローブを生体組織に植え込むワンステップ方法による手段を提供することにある。

【0016】

本発明の目的は、体内に挿入される超音波内視鏡観察用穿刺針を改良し、透析膜を備えたプローブを内筒として内蔵する形式のものを提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0017】

本発明によれば、超音波内視鏡穿刺針を外筒とし、透析膜を備えたプローブを内筒とし、好ましくはその先端に超音波の伝達受信体となるチップを植え込み、超音波内視鏡ガイド下における視認によって、生体組織に一度の手技にて透析のためのプローブを直接植え込むことができることを利用して、従来になかった、手術時以外でも皮下組織以外の臓器に直接透析プローブを植え込む手段を提供する。

10

【0018】

本発明によれば、超音波内視鏡ガイド下において用いられる超音波内視鏡用穿刺針を改良し、穿刺針を外筒とし、透析膜を備えたプローブを内筒とし、好ましくはその先端に超音波の伝達受信体となるチップを植え込み、これによって、超音波内視鏡ガイド下における視認を行いながら、手術時以外でも、皮下組織以外の目的臓器などの生体組織に一度の手技にて透析のためのプローブを直接植え込むことができる。

【0019】

より具体的には、本願発明は、被検組織に挿入し、超音波発信源によって発生した超音波を照射しつつ被検組織において透析膜を通過した低分子量物質を回収するための検査プローブであって、先端が針状をした中空の外装体と、外装体に移動可能に挿入されて少なくとも一部に透析膜を備えた中空の内筒と、内筒内に低分子量物質を搬送するための検出液を流入させる流入手段と、透析膜を介して検出液に移送される低分子量物質を前記検出液とともに回収する回収手段とを含む、検査プローブにかかる。

20

【0020】

また、本願発明は、被検組織またはその近傍にこのような検査プローブを挿入して、超音波を照射しつつ低分子量物質を回収検査する検査方法であって、検査プローブを被検組織に挿入するステップと、被検組織に対して超音波を照射するステップと、内筒と外装体の位置を操作して内筒に位置する透析膜を被検組織に露出させるステップと、内筒内に、検出液を還流させるステップと、透析膜を介して検出液に含まれた低分子量物質を、検出液とともに回収するステップとを含む検査方法にかかる。

30

【0021】

本願発明による検査プローブは、その外装体に窓を有してもよい。本願発明による検査方法を実施する際には、内筒に設けられた透析膜とこの窓を整合した位置にすることにより実施可能である。

【0022】

また、本願発明による検査プローブは、外装体または内筒の一部に設けられ、照射される超音波によりその位置を確認するためのチップを具備してもよい。これによって、被検組織に穿刺された検査プローブの位置をより正確に維持することが可能となる。

40

【0023】

さらに、本願発明による検査プローブは、内筒を外装体の中で移動可能とするための移動手段を具備してもよい。かかる移動手段によって、上述のとおり、内筒に設けられた透析膜とこの窓を整合した位置に調整することが可能である。

【0024】

【0025】

本願発明による検査プローブの内筒の外径は、0.6mm以下であることが望ましい。

【発明の効果】

【0026】

50

本発明の穿刺針式マイクロダイアリシス装置は体表から、目的の検査部位、通常は一般的な超音波診断装置で目的臓器などの特定を行い、観察しながら穿刺針を体表から挿入する。本発明によって、マイクロダイアリシス法を超音波内視鏡検査に応用することにより、消化器系臓器の組織中薬物濃度を測定することが可能となる。

【0027】

また、本願発明によれば、超音波内視鏡用穿刺針を改良したOne step法を用いることにより、超音波内視鏡観察下でもマイクロダイアリシス法が行えるメリットが生じる。との効果が得られる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0028】

本発明をより詳細に開示する。図3に示すとおり、腹腔内臓器のマイクロダイアリシス法を行うために、超音波内視鏡装置7用のマイクロダイアリシス穿刺針8、9を用意する。図4にマイクロダイアリシス針の構造を示す。マイクロダイアリシス針は外筒14および内筒16で構成されている。内筒16には、透析膜17が組み込まれている。これにより、単一のステップでマイクロダイアリシス法が行える。外筒14には、内筒の透析膜17に対応した位置に透析用口15が設けられている。図5に示すように、生体組織内に外筒14を穿刺する際には内筒16の透析膜17を外筒14の透析用口15に対応した位置には配置せず、本発明の方法を適用する際には、図6に示すように、透析用口15に整合させて透析膜17を位置させることができる。このために、内筒14と外筒16との位置関係を調整する位置調整手段（図示せず）を具備することができる。

【0029】

穿刺針による臓器の損傷あるいは出血を防ぐ目的で、好ましくは、内筒16の先端部は半球形となっている。図7を参照すると、内筒の先端部には好ましくは、メタルチップ18が植え込まれており、超音波にて透析部が確認できる。

【0030】

図8は外筒に関する他の実施形態である。図8に示すとおり、この実施形態においては穿刺針の外筒19には側口が存在しない。この場合、本発明による方法を実施するためには、針先よりも先進部に内筒20の透析膜21を位置させた状態で検査液を灌流させて行うことができる。

【0031】

本発明による方法の実施ステップについて説明する。本発明による超音波内視鏡ガイド下のマイクロダイアリシス法の全体図を図3に示す。また、図6において内筒灌流時の内筒と外筒の位置関係、図7において内筒の内部構造を示す。

【0032】

最初に、超音波内視鏡観察下に目的の臓器30に穿刺針8を穿刺する。穿刺針8を穿刺する際は、外筒14と内筒16との位置関係は図5に示すとおりとなっていることが好ましい。つまり、内筒16の透析膜17は、外筒14の透析用口15とは位置的に整合していないことが好ましい。次に、内筒16を残しつつ穿刺針8となっている外筒14を1cm～数cm程度手前に戻すことによって、図6に示すように、内筒16の透析膜17と、外筒14の透析用口15とを位置的に整合させる。なお、穿刺の際に、図8のような位置関係で行うことも可能である。

【0033】

この状態で、流入ポンプ10にて流入管11より1μl/minの速度で検査液をプローブ1内に還流させる。なお、この流量は適宜設定可能である。

【0034】

プローブ1内に検査液を還流させると、内筒16に取り付けられた透析膜17を通じて細胞間質液中の低分子量物質がプローブ1内に流入する。この検査液は、流出管12から排出されるが、その際に、測定対象となっている分離した低分子量物質がプラスチック製のチューブ13にて回収される。なお、この回収手段は適宜選択することが可能である。よって、回収した低分子量物質の濃度を測定することによって所期の目的を達成可能である。

【0035】

この際に、プローブ1の穿刺位置を確認するため、プローブ1の先端には超音波によって検出可能なチップ（好ましくはメタルチップ）18を配備することが好ましい。このチップ18を設けることによって、穿刺針の位置が病変部や臓器との関係でわかるので、正確な位置で分離した低分子量物質の濃度を測定可能である。

【0036】

発明者の検討によれば、一般に用いられる超音波内視鏡用穿刺針の内腔（内径約0.9mm）を、約2mのプローブ（外径約0.6mm）にて、内腔を通過可能であることがわかっている。

【0037】

なお、本明細書においては、タンパク質から分離している低分子量物質の例を用いて説明したが、本願発明はこれに限定されるものではない。透析膜を介して検査液に移送される物質であれば適用可能である。

10

【図面の簡単な説明】

【0038】

【図1】本発明にかかる従来技術の模式図を示す。

【図2】本発明にかかる従来技術の原理の模式図を示す。

【図3】本発明にかかる超音波内視鏡ガイド下の検査方法の概要図を示す。

【図4】本発明にかかる穿刺針の外筒および内筒の構造を示す。

【図5】本発明にかかる穿刺時の内筒および外筒の位置関係を示す。

【図6】本発明にかかる内筒灌流時の内筒および外筒の位置関係を示す。

20

【図7】本発明にかかる内筒の内部構造を示す。

【図8】本発明にかかる他の実施形態を示す。

【符号の説明】

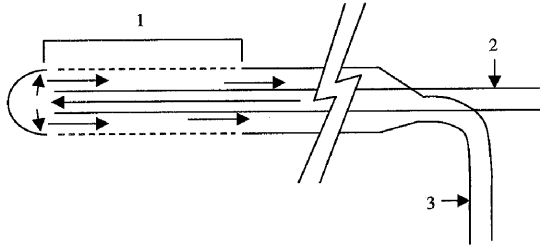
【0039】

- 1 透析膜
- 2 流入管
- 3 流出管
- 4 高分子量蛋白質
- 5 低分子量物質
- 6 超音波内視鏡探触子
- 7 超音波内視鏡スコープ
- 8 穿刺針
- 9 チューブ
- 10 流入ポンプ
- 11 流入管
- 12 流出管
- 13 検体回収用チューブ
- 14 外筒
- 15 透析用口
- 16 内筒
- 17 透析膜
- 18 メタルチップ
- 19 外筒
- 20 内筒
- 21 透析膜

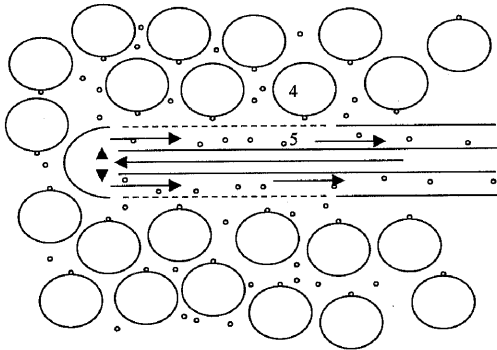
30

40

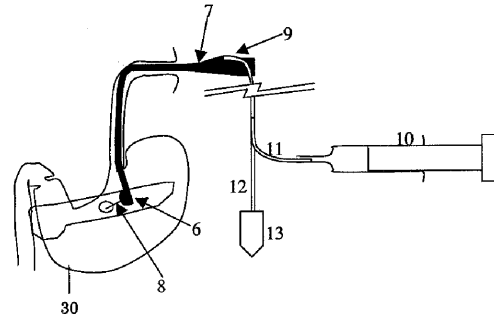
【図 1】



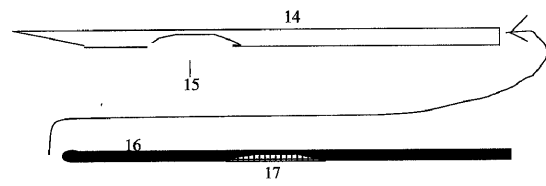
【図 2】



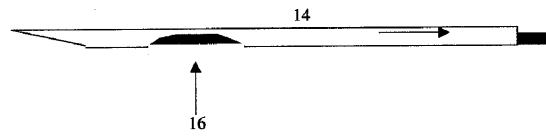
【図 3】



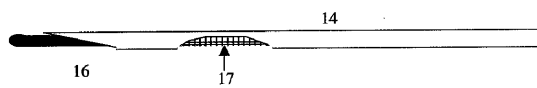
【図 4】



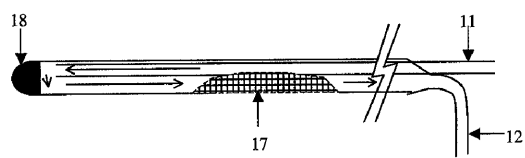
【図 5】



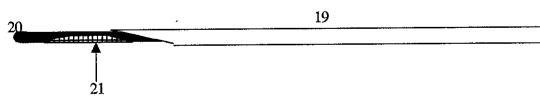
【図 6】



【図 7】



【図 8】



フロントページの続き

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B名)

A 6 1 B 8 / 1 2

A 6 1 M 2 5 / 0 0

专利名称(译)	测试探针和检查方法		
公开(公告)号	JP4658656B2	公开(公告)日	2011-03-23
申请号	JP2005088015	申请日	2005-03-25
[标]申请(专利权)人(译)	北野正幸		
申请(专利权)人(译)	北野正幸		
当前申请(专利权)人(译)	北野正幸		
[标]发明人	北野雅之		
发明人	北野 雅之		
IPC分类号	A61B8/12 A61M25/00		
FI分类号	A61B8/12 A61M25/00.400 A61M25/14.512		
F-TERM分类号	4C167/AA01 4C167/AA21 4C167/BB02 4C167/BB45 4C167/CC08 4C267/AA01 4C267/AA21 4C267/BB02 4C267/BB45 4C267/CC08 4C601/EE11 4C601/EE20 4C601/FE02 4C601/FF02 4C601/FF05 4C601/FF06 4C601/FF16		
代理人(译)	正弘Sameshima		
其他公开文献	JP2006263290A		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

要解决的问题：改进用于插入体内的超声波内窥镜观察的穿刺针，并提供一种具有内置作为内筒的透气膜的探针的类型。ŽSOLUTION：超声波内窥镜穿刺针用作外筒，装有透气膜的探头用作内筒，在尖端种植用作超声波发射和接收体的芯片，除了操作时间之外，通过在超声波内窥镜检查指南下通过视觉确认在透析的一次性技术中将探针直接植入身体组织的能力，在皮下组织以外的器官中植入透析探针的新方法。Ž

【图 2】

