

(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2019-534767

(P2019-534767A)

(43) 公表日 令和1年12月5日(2019.12.5)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 F 2/28 (2006.01)	A 6 1 F 2/28	4 C 0 1 7
A 6 1 B 5/03 (2006.01)	A 6 1 B 5/03	4 C 0 9 6
A 6 1 B 5/01 (2006.01)	A 6 1 B 5/01 2 5 0	4 C 0 9 7
A 6 1 B 8/08 (2006.01)	A 6 1 B 8/08	4 C 1 1 7
A 6 1 B 5/055 (2006.01)	A 6 1 B 5/055 3 9 0	4 C 6 0 1

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 53 頁)

(21) 出願番号 特願2019-538101 (P2019-538101)
 (86) (22) 出願日 平成29年9月27日 (2017. 9. 27)
 (85) 翻訳文提出日 令和1年5月24日 (2019. 5. 24)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2017/053847
 (87) 国際公開番号 W02018/064239
 (87) 国際公開日 平成30年4月5日 (2018. 4. 5)
 (31) 優先権主張番号 62/400, 607
 (32) 優先日 平成28年9月27日 (2016. 9. 27)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)

(71) 出願人 519106851
 サンパス ブラカシュ
 アメリカ合衆国 ロードアイランド州 O
 2 9 0 5 プロヴィデンス ダッドリー
 ストリート 1 1 8
 (71) 出願人 519106873
 ディメコ フランチェスコ
 イタリア国 2 0 1 3 3 ミラノ ヴィア
 チェロリア 1 1 フォンダツィオーネ
 アイ. アール. シー. シー. エス. イ
 ンスティテュート ニューロロジコ ” シ
 ー. ベスタ”
 (74) 代理人 100120891
 弁理士 林 一好

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 モジュール化された超音波対応人工頭蓋プロテーゼ

(57) 【要約】

施術する医療専門家が患者の脳を画像化するために超音波監視デバイスを使用しながら患者のあるパラメータを監視し、または患者に治療剤を送達できるように、内部超音波対応窓と、複数の診断機器および/または頭蓋内送達システムを係合することができる外側部分の周りの手段とを有する平坦な本体を含む頭蓋内プロテーゼ。本プロテーゼは、患者のベッドサイドでの患者の脳のいくつかのパラメータの連続的な不断の同時監視を可能にするように設計される。

【選択図】 図 1 A

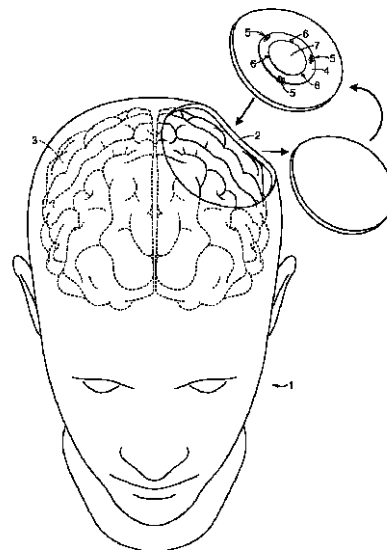


FIG. 1A

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

外側本体と、前記外側本体によって少なくとも部分的に囲まれた内部窓と、1つ以上の診断機器および/または頭蓋内送達システムを係合するための手段とを含む、頭蓋プロテーゼ。

【請求項 2】

前記頭蓋プロテーゼは、人工頭蓋インプラントである、請求項 1 に記載の頭蓋プロテーゼ。

【請求項 3】

前記頭蓋プロテーゼは、開頭術の直後に移植される、請求項 1 に記載の頭蓋プロテーゼ。

10

【請求項 4】

前記頭蓋プロテーゼは、生体適合性および殺菌可能である、請求項 1 に記載の頭蓋プロテーゼ。

【請求項 5】

前記頭蓋プロテーゼは、患者の既存の骨片に取り付けられるかもしくは組み込まれるか、または前記骨片に完全に置き換わる、請求項 3 に記載の頭蓋プロテーゼ。

【請求項 6】

前記頭蓋プロテーゼは、穴をさらに含み、さらに前記穴は、固締手段を用いて前記プロテーゼを患者の頭蓋骨に留めるために使用される、請求項 3 に記載の頭蓋プロテーゼ。

20

【請求項 7】

前記固締手段は、縫合糸、ブレース、スクリュ、プレート、骨アンカー、縫合材およびワイヤからなる群より選択される、請求項 6 に記載の頭蓋プロテーゼ。

【請求項 8】

前記窓は、前記プロテーゼが移植される患者に対する超音波診断デバイスの使用を可能にする、請求項 1 に記載の頭蓋プロテーゼ。

【請求項 9】

前記プロテーゼは、前記プロテーゼが移植される患者に対する核磁気共鳴診断デバイスの使用を可能にする、請求項 1 に記載の頭蓋プロテーゼ。

【請求項 10】

前記頭蓋プロテーゼの前記内部窓は、予め製作される、請求項 1 に記載の頭蓋プロテーゼ。

30

【請求項 11】

前記プロテーゼは、予め組み立てられ、様々なサイズである、請求項 10 に記載の頭蓋プロテーゼ。

【請求項 12】

前記プロテーゼは、小型、中型および大型サイズのバージョンに予め組み立てられる、請求項 11 に記載の頭蓋プロテーゼ。

【請求項 13】

前記頭蓋プロテーゼは、モールディング、真空成形および熱成形からなる群より選択されるプロセスを用いて製造される、請求項 10 に記載の頭蓋プロテーゼ。

40

【請求項 14】

前記頭蓋プロテーゼは、カスタムメイドである、請求項 1 に記載の頭蓋プロテーゼ。

【請求項 15】

前記頭蓋プロテーゼは、付加製造プロセスを用いてカスタムメイドされる、請求項 12 に記載の頭蓋プロテーゼ。

【請求項 16】

前記頭蓋プロテーゼは、モールドを用いてその場で処方される、請求項 1 に記載の頭蓋プロテーゼ。

【請求項 17】

50

前記頭蓋プロテーゼは、プラスチック樹脂状材料またはアルギン酸塩を用いてその場で処方される、請求項 17 に記載の頭蓋プロテーゼ。

【請求項 18】

前記頭蓋プロテーゼは、放射線透過性材料から製造される、請求項 1 に記載の頭蓋プロテーゼ。

【請求項 19】

前記放射線透過性材料は、超音波対応である、請求項 18 に記載の頭蓋プロテーゼ。

【請求項 20】

前記窓は、単一の材料片から形成される、請求項 1 に記載の頭蓋プロテーゼ。

【請求項 21】

前記窓は、平面状または湾曲状である、請求項 20 に記載の頭蓋プロテーゼ。

【請求項 22】

前記外側本体は、前記プロテーゼが患者に移植された後に診断機器および頭蓋内送達システムからなる群より選択される 1 つ以上のモジュレータ構成要素を係合するための 1 つ以上の手段をさらに含み、前記係合されたモジュレータ構成要素は正常に機能する、請求項 1 に記載の頭蓋プロテーゼ。

【請求項 23】

前記外側本体は、生体適合性材料から作製される、請求項 4 に記載の頭蓋プロテーゼ。

【請求項 24】

前記生体適合性材料は、米国食品医薬品局 (U.S. Food and Drug Agency) または同様の世界中の審査機関によってヒトへの移植が承認されている、請求項 23 に記載の頭蓋プロテーゼ。

【請求項 25】

前記生体適合性材料は、ステンレス鋼、チタン、チタン合金、コバルトクロムまたはこれらの任意の組み合わせからなる群より選択される、請求項 24 に記載の頭蓋プロテーゼ。

【請求項 26】

前記生体適合性材料は、チタンまたはチタン合金である、請求項 25 に記載の頭蓋プロテーゼ。

【請求項 27】

患者の医療専門家は、超音波診断機器を前記患者に対して使用するために前記プロテーゼの前記窓を同時に使用しながら前記 1 つ以上のモジュレータ構成要素を使用することができる、請求項 22 に記載の頭蓋プロテーゼ。

【請求項 28】

前記モジュレータ構成要素を係合するための前記手段は、アクセスポート、穿頭穴、予め製作されたオリフィス、埋め込まれたチューブ、アダプタおよびプラグソケットからなる群より選択される、請求項 22 に記載の頭蓋プロテーゼ。

【請求項 29】

前記モジュレータ構成要素を係合するための前記手段は、アクセスポートである、請求項 25 に記載の頭蓋プロテーゼ。

【請求項 30】

前記アクセスポートは、特定のモジュレータ構成要素を保持するようにサイズが定められる、請求項 26 に記載の頭蓋プロテーゼ。

【請求項 31】

前記モジュレータ構成要素を係合するための前記手段は、前記モジュレータ構成要素を保持するための手段をさらに含む、請求項 25 に記載の頭蓋プロテーゼ。

【請求項 32】

モジュレータ構成要素を保持するための前記手段は、前記係合手段の壁を覆い、生体適合性であり殺菌可能な弾性材料および他の適応デバイスから作製される、請求項 26 に記載の頭蓋プロテーゼ。

10

20

30

40

50

【請求項 33】

前記 1 つ以上の診断機器は、不確定期限にわたり前記外側本体に取り外し可能に付けられる、請求項 23 に記載の頭蓋プロテゼ。

【請求項 34】

前記放射線透過性材料は、超音波対応である、請求項 18 に記載の頭蓋プロテゼ。

【請求項 35】

前記頭蓋プロテゼの前記内部窓は、ポリエチレン、ポリスチレン、アクリル、ポリメチルペンテンおよびポリメチルメタクリレートからなる群より選択される生物学的適合性ポリマー材料から製造される、請求項 1 に記載の頭蓋プロテゼ。

【請求項 36】

前記頭蓋プロテゼの前記内部窓は、セラミックから製造される、請求項 1 に記載の頭蓋プロテゼ。

【請求項 37】

前記 1 つ以上のモジュラータ構成要素は、経頭蓋ドブラシステム、頭蓋内圧モニタ、マイクロセンサ IC プトランスデューサ、実質プローブ、温度プローブ、頭蓋内血流モニタならびに高密度焦点式超音波および磁気画像化デバイスからなる群より選択される診断デバイスである、請求項 33 に記載の頭蓋プロテゼ。

【請求項 38】

前記 1 つ以上のモジュラータ構成要素は、Cleveland Multiport Catheter (商標)、Versago Vascular Access (商標) ポートシステム、および Ommaya リザーバからなる群より選択される頭蓋内送達 / アクセスデバイスである、請求項 33 に記載の頭蓋プロテゼ。

【請求項 39】

前記 1 つ以上のモジュラータ構成要素は、血液脳関門の破壊、血栓の液化または高密度焦点式超音波に使用される治療用超音波アプリケーションである、請求項 33 に記載の頭蓋プロテゼ。

【請求項 40】

前記プロテゼは、頭蓋内の病状を診断および治療するように設計される、請求項 37 に記載の頭蓋プロテゼ。

【請求項 41】

前記頭蓋内の病状は、脳腫瘍、脳内血腫、硬膜下血腫、硬膜外血腫、先天性または後天性水頭症、脳感染、脳膿瘍、血管攣縮、脳の先天異常および脳嚢胞からなる群より選択される、請求項 37 に記載の頭蓋プロテゼ。

【請求項 42】

前記モジュラータキャパシティを有する前記プロテゼは、頭蓋内圧、脳組織酸素分圧、硬膜下圧、実質圧、脳室内圧、実質内圧、脳の温度、脳の血流、組織灌流、脳室液圧を監視することができる、請求項 37 に記載の頭蓋プロテゼ。

【請求項 43】

前記プロテゼは、細胞学的および化学的分析のための脳組織サンプルの回収、脳室液の排出、および化学療法剤または放射性同位体の注射を可能にするように設計される、請求項 32 に記載の頭蓋プロテゼ。

【請求項 44】

内部円形窓と、1 つ以上の診断機器および / または頭蓋内送達システムおよび / または治療用超音波デバイスを係合するための手段を有する外側円形リングとを含む、頭蓋プロテゼであって、前記外側リングは回転されうる、頭蓋プロテゼ。

【請求項 45】

前記外側リングの最外側部分を取り囲むための内部空間を有する外側ケーシングをさらに含み、前記外側リングは前記外側ケーシング内で移動することができる、請求項 44 に記載の頭蓋プロテゼ。

【請求項 46】

10

20

30

40

50

2重リングシステムをさらに含み、第1のリングはレール構成部を備えて形成され、第2のリングは対向する釘および頭の構成部を備えて形成され、前記釘および頭の構成部が前記第2のリングの前記レール形成部を係合したときに、1つ以上の診断機器および/または頭蓋内送達システムおよび/または治療用超音波デバイスを係合するための前記手段が妨げられないという条件で、前記第2のリングの前記レール形成部が前記第1のリングを前記デバイスに留め、前記リングの自由回転を可能にする、請求項44に記載の頭蓋プロテーゼ。

【請求項47】

前記外側ケーシングは、上部円形壁と、前記上部壁に付けられた底部円形壁とを有し、前記壁の間の空間は、前記外側リングと前記外側リングを保持するための手段とを受ける、請求項45に記載の頭蓋プロテーゼ。

10

【請求項48】

前記外側ケーシングは、内方に向けられたリッジまたはフランジをさらに含み、前記外側リングは、外方に延びるリッジまたはフランジを有し、前記リッジまたはフランジは、前記外側リングを前記外側ケーシング内に保持する、請求項47に記載の頭蓋プロテーゼ。

【請求項49】

前記頭蓋プロテーゼは、開頭術の直後に移植される、請求項40に記載の頭蓋プロテーゼ。

【請求項50】

前記頭蓋プロテーゼは、移植された後に代謝しない、請求項44に記載の頭蓋プロテーゼ。

20

【請求項51】

前記頭蓋プロテーゼは、生体適合性および殺菌可能である、請求項40に記載の頭蓋プロテーゼ。

【請求項52】

前記頭蓋プロテーゼは、患者の既存の骨片に取り付けられるかまたは前記骨片に完全に置き換わる、請求項44に記載の頭蓋プロテーゼ。

【請求項53】

前記頭蓋プロテーゼは、穴をさらに含み、前記穴は、固締手段を用いて前記プロテーゼを患者の頭蓋骨に留めるために使用される、請求項49に記載の頭蓋プロテーゼ。

30

【請求項54】

前記固締手段は、縫合糸、ブレース、スクリュ、プレート、骨アンカー、縫合材およびワイヤからなる群より選択される、請求項53に記載の頭蓋プロテーゼ。

【請求項55】

前記窓は、前記プロテーゼが移植される患者に対する超音波診断デバイスの使用を可能にする、請求項40に記載の頭蓋プロテーゼ。

【請求項56】

前記プロテーゼは、前記プロテーゼが移植される患者に対する核磁気共鳴診断デバイスの使用を可能にする、請求項40に記載の頭蓋プロテーゼ。

40

【請求項57】

前記頭蓋プロテーゼの前記内部窓は、予め製作される、請求項40に記載の頭蓋プロテーゼ。

【請求項58】

前記頭蓋プロテーゼは、モールドイング、真空成形および熱成形からなる群より選択されるプロセスを用いて製造される、請求項57に記載の頭蓋プロテーゼ。

【請求項59】

前記頭蓋プロテーゼは、カスタムメイドである、請求項40に記載の頭蓋プロテーゼ。

【請求項60】

前記頭蓋プロテーゼは、付加製造プロセスを用いてカスタムメイドされる、請求項59

50

に記載の頭蓋プロテーゼ。

【請求項 6 1】

前記頭蓋プロテーゼは、モールドを用いてその場で処方される、請求項 4 0 に記載の頭蓋プロテーゼ。

【請求項 6 2】

前記頭蓋プロテーゼは、プラスチック樹脂状材料またはアルギン酸塩を用いてその場で処方される、請求項 6 1 に記載の頭蓋プロテーゼ。

【請求項 6 3】

前記頭蓋プロテーゼは、放射線透過性材料から製造される、請求項 4 0 に記載の頭蓋プロテーゼ。

【請求項 6 4】

前記放射線透過性材料は、超音波対応である、請求項 6 2 に記載の頭蓋プロテーゼ。

【請求項 6 5】

前記窓は、単一の材料片から形成される、請求項 4 0 に記載の頭蓋プロテーゼ。

【請求項 6 6】

前記外側本体は、前記プロテーゼが患者に移植された後に 1 つ以上の診断機器を係合するための 1 つ以上の手段をさらに含み、前記係合された診断機器および / または頭蓋内送達システムは正常に機能する、請求項 4 0 に記載の頭蓋プロテーゼ。

【請求項 6 7】

前記外側本体は、チタン、チタン合金、コバルトクロムまたはこれらの任意の組み合わせから作製される、請求項 6 6 に記載の頭蓋プロテーゼ。

【請求項 6 8】

患者の医療専門家は、超音波診断機器を前記患者に対して使用するために前記プロテーゼの前記窓を同時に使用しながら前記 1 つ以上の診断機器を使用することができる、請求項 6 6 に記載の頭蓋プロテーゼ。

【請求項 6 9】

前記診断機器および / または頭蓋内送達システムを係合するための前記手段は、アクセスポート、穿頭穴、予め製作されたオリフィス、埋め込まれたチューブおよび雌プラグソケットからなる群より選択される、請求項 6 6 に記載の頭蓋プロテーゼ。

【請求項 7 0】

診断機器および / または頭蓋内送達システムを係合するための前記手段は、前記診断機器および / または頭蓋内送達システムが設置された後に前記診断機器および / または頭蓋内送達システムを前記頭蓋プロテーゼに対して保持するための手段をさらに含む、請求項 6 9 に記載の頭蓋プロテーゼ。

【請求項 7 1】

前記診断機器および / または頭蓋内送達システムを保持するための前記手段は、前記係合手段の壁を覆い、設置後に前記機器または送達を前記プロテーゼに対してしっかりと保持する圧力を前記機器または送達システムに及ぼす、生体適合性であり殺菌可能な弾性材料から作製される、請求項 6 9 に記載の頭蓋プロテーゼ。

【請求項 7 2】

前記 1 つ以上の診断機器は、不確定期限にわたり前記外側本体に取り外し可能に付けられる、請求項 6 6 に記載の頭蓋プロテーゼ。

【請求項 7 3】

前記頭蓋プロテーゼの前記内部窓は、ポリエチレン、ポリスチレン、アクリル、ポリメチルペンテンおよびポリメチルメタクリレートからなる群より選択される材料から製造される、請求項 4 0 に記載の頭蓋プロテーゼ。

【請求項 7 4】

前記 1 つ以上の診断機器は、経頭蓋ドブラシステム、頭蓋内圧モニタ、マイクロセンサ I C P トランスデューサ、実質プローブ、温度プローブ、頭蓋内血流モニタ、ポートアクセスを備えたりザーバデバイスならびに高密度焦点式超音波および磁気画像化デバイスか

10

20

30

40

50

らなる群より選択される、請求項 6 8 に記載の頭蓋プロテーゼ。

【請求項 7 5】

前記プロテーゼは、脳腫瘍、神経膠芽腫、外傷性脳損傷、実質内血腫、硬膜下血腫、硬膜外血腫、不整脈後の血管攣縮を伴うクモ膜下出血、先天性または後天性水頭症、脳室ドレナージを伴う脳外傷、脳の炎症、脳の感染、視床下部の損傷、またはシャントの移植により引き起こされる脳の損傷を診断および治療するように設計される、請求項 7 4 に記載の頭蓋プロテーゼ。

【請求項 7 6】

前記プロテーゼは、患者のクモ膜下腔の頭蓋内圧、脳組織酸素分圧、硬膜下圧、実質圧、脳室内圧、実質内圧、脳の温度、脳の血流、組織灌流、脳室液圧を監視するように設計される、請求項 7 4 に記載の頭蓋プロテーゼ。

10

【請求項 7 7】

前記プロテーゼは、細胞学および化学的分析のための脳組織サンプルの回収、脳室液の排出、および化学療法剤または放射性同位体の注射を可能にするように設計される、請求項 6 8 に記載の頭蓋プロテーゼ。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、全体として参照により本明細書に組み込まれる 2016 年 9 月 27 日に出願された米国特許仮出願第 62 / 400, 607 号の優先権を主張する。

20

【0002】

本発明は、頭蓋天蓋部内への「窓」として使用される、モジュラー性能を有する超音波対応頭蓋プロテーゼに関する。

【背景技術】

【0003】

頭蓋欠損を修復するための外科的試みは一般的に生じる。例えば、ヒトの脳に対する様々な種類の外科手技には、頭蓋骨の一部の除去が必要である。これらには、単なる例として、頭蓋骨の損傷部分を再建するために必要な手術だけでなく、脳腫瘍を除去する手術、脳腫脹を軽減する手術、脳動脈瘤を修復する手術、血腫を摘出する手術、外傷に伴う榴散弾の破片および弾丸を除去する手術、膿瘍および他の頭蓋内感染を排出する手術、脳の先天性欠損を処理する手術が含まれる。手術中画像化方法、すなわち診断情報を提供する画像を得るための技術の使用は、脳神経外科手技の実施において現在重要な役割を果たしており、これにより手技を最適に計画することが可能になり、問題の脳の領域の解剖学および機能的定義ができる。さらに、画像化方法は、手技中の脳神経外科医の位置合わせを助けうる。例えば、超音波プローブを脳表面上に直接置くことによる脳神経外科手術における超音波の手術中の使用は、脳の解剖学的構造の優れた定義を可能にし、正常な脳を病理学的病変から区別するのを助けうる。

30

【0004】

脳の画像化の使用は、脳の解剖学的構造および潜在的に周術期の治療の有効性を評価するために手術直後の段階において継続する。これらの治療には、コルチコステロイド、マンニトール、抗生物質、抗凝固薬、放射線または化学療法が含まれる。しかし、そのような療法は顕著な副作用を有することがあり、実時間で現在の画像化技術（例えばコンピュータ断層撮影または磁気共鳴画像化）を用いてそれらの効力を判断することは困難であることが多い。さらに、一部の患者はある手技および/または補助療法に適時に応答しないため、そのような症例を継続的に監視および特定し、異なる治療を施す必要性を余儀なくされる。これらの患者の早期特定により、これらの患者の治療を改善することに加えて、大きな経済的節約および潜在的に優れた患者の転帰がもたらされると考えられる。

40

【0005】

超音波は一般的な放射線診断の分野において広く使用されるツールであるが、脳の診断

50

では非常に数少ないエリアに限定される。実際に、手術後（フォローアップ）の期間においては、頭蓋冠の非常に高エコー源性の性質によって、目および側頭の音響窓を例外として、超音波が頭蓋腔内に浸透するのが妨げられる。脳神経外科手技の後に除去された骨片の再配置または置き換えは実際に超音波浸透に対する障壁となり、超音波を用いた患者のフォローアップ画像化をすることができない。

【0006】

従来技術の解決法によるプロテーゼを使用して開頭術の部位が再建される場合も同じことが起こる。例えば、特許文献1（University of South Florida）は、高密度ポリエチレン中のポリオレフィンのような展性の生体適合性材料の中に入れられた平面状シートまたは湾曲シートの形態で提供される外科用グレードの金属を含む複合構造体を使用する頭蓋顔面欠損の再建のためのインプラントを開示する。特許文献2（Prada）は、骨片の置き換えを必要とする超音波対応人工頭蓋弁蓋を開示する。

10

【0007】

利用可能な場合もあるものの、頭蓋冠/頭蓋骨および/またはプロテーゼを通過するために使用される超音波方法は、なお脳実質および脳室を含む頭蓋内内容物の正確かつ明確な評価ができない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【特許文献1】米国特許出願公開第2006/224242号

【特許文献2】国際公開第2015/032858号

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明の目的は、実時間で頭蓋内内容物の完全な手術後画像化を行うことを可能にするために、脳の診断における超音波の効果的な使用を可能にし、特許請求されたデバイス、他の診断、送達および/または治療デバイスを導入しうるプラットフォームとしてさらに使用することである。加えて、本デバイスは、頭蓋内の病状の進行を監視できだけでなく、必要に応じて治療を投与および送達するためにデバイスを利用することができるモジュレーションを有する。最後に、本デバイスは、血液脳関門の破壊、血栓の液化、および脳病変のための高密度焦点式超音波治療を含む治療用超音波使用を促進すると考えられる。

30

【0010】

本発明によれば、このような目的は、骨窓に置き換わるかまたは開頭術もしくは骨切除開頭術を含む脳神経外科手技の間に頭蓋から除去された骨片に組み込まれる頭蓋プロテーゼによって達成され、前記頭蓋プロテーゼは、剛性、生体適合性、殺菌可能ならびに超音波および核磁気共鳴対応の材料で作製され、さらにモジュラーキャパシティのために使用される様々な診断ツール、送達媒体および機器を前記頭蓋プロテーゼ内に収容することができることを特徴とする。

40

【0011】

本発明の外側リムは、前記デバイスのモジュラー構成要素を収納し、所与のモジュレーションが外科医によって所望される最適なポジションにあることができるように回転するキャパシティを有する。

【0012】

本発明の特徴は、添付の図面に非限定的な例として示される本発明の実施形態の以下の詳細な説明によって明らかになるであろう。

【0013】

本開示は、以下の図を参照してよりよく理解されうる。一致する参照番号は図の全体を通して対応する部分を示し、図は必ずしも縮尺通りには描かれていない。

50

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図1A】頭蓋内片の特許請求されたプロテーゼデバイスとの置き換えを示す図である。

【図1B】後で患者に再び取り付けられる除去された骨片への頭蓋デバイスの組み込みを示す図である。

【図1C】頭蓋固締のための3つの内側アクセスポートと3対のボアとを有する実施形態を示す本プロテーゼの部分側面図である。

【図1D】内側超音波対応ディスクと外側モジュレーションリングとの配置を示すプロテーゼの上からの図である。点線1Dは、図1Dに描かれた断面図においてプロテーゼデバイスのどの部分が描かれているかを示す。

【図1E】内側放射線透過性ディスクと外側モジュレーションリングとの間の相互作用を示すプロテーゼの断面図である。

【図2A】第2実施形態の固定された頭蓋プロテーゼのダイアグラムであり、内側放射線透過性ディスクがプレス嵌めによりモジュレーションリング内に留められる。点線2Bは、図2Bに描かれた断面図においてプロテーゼデバイスのどの部分が描かれているかを示す。

【図2B】固定された頭蓋プロテーゼの断面側面図であり、内側放射線透過性ディスクがプレス嵌めにより外側モジュレーションリングに留められる。プレス嵌め放射線透過性ディスクが内側皮質骨の覆いより下に押し下げられて硬膜を圧迫するのを防ぐために、外側リングからわずかな内側突出リッジまたは溝があり、その中にプレス嵌め放射線透過性ディスクが留められる。

【図2C】頭蓋プロテーゼの底から見た分解図であり、内側超音波対応ディスクの外側縁部に形成された溝と、前述の溝にプレス嵌めされたときに内側放射線透過性ディスクを外側モジュレーションディスクに留める内部円形フランジを有する外側モジュレーションリングとを示す。

【図3】特許請求された頭蓋プロテーゼの分解図であり、外側モジュレーションリングへのプレス嵌めによる設置の前の内側超音波対応ディスクを描く。

【図4A】回転頭蓋プロテーゼの完全にモジュール化された実施形態の上面図である。

【図4B】図4Aの側面図であり、ICPモニタ、専用送達媒体および頭蓋アクセスデバイスがすべて外側モジュレーションリングに組み込まれている回転式頭蓋プロテーゼの実施形態を示す。

【図4C】図4Bの一部の側面断面図であり、設置されたICPモニタを備えた回転式頭蓋プロテーゼを示し、頭蓋アクセスデバイスのカテーテルが患者の脳に挿入されている。この図の円Bに含まれる断面が、図4Dの断面図である。

【図4D】図4Cの断面図の拡大図であり、頭蓋アクセスデバイスのカテーテルが外側モジュレーションリングのアクセスポートによって維持される手段を示す。

【図5A】ICPモニタ、強化送達媒体および頭蓋アクセスデバイスがすべて外側モジュレーションリングに組み込まれた後の回転式頭蓋プロテーゼの図である。プロテーゼの回転性能、および様々なモジュール化されたデバイスを患者からデバイスを除去せずに移転させるその能力を示す。

【図5B】ICPモニタ、強化送達媒体および頭蓋アクセスデバイスがすべて外側モジュレーションリングに組み込まれた後の回転式頭蓋プロテーゼの図である。プロテーゼの回転性能、および様々なモジュール化されたデバイスを患者からデバイスを除去せずに移転させるその能力を示す。

【図5C】ICPモニタ、強化送達媒体および頭蓋アクセスデバイスがすべて外側モジュレーションリングに組み込まれた後の回転式頭蓋プロテーゼの図である。プロテーゼの回転性能、および様々なモジュール化されたデバイスを患者からデバイスを除去せずに移転させるその能力を示す。

【図5D】ICPモニタ、強化送達媒体および頭蓋アクセスデバイスがすべて外側モジュレーションリングに組み込まれた後の回転式頭蓋プロテーゼの側面図である。

10

20

30

40

50

【図 6 A】上側リングと下側リングとを含むモジュレーションリングを有する第 4 実施形態の分解図である。

【図 6 B】釘および頭の構成部を有する上側リングの側面図である。

【図 6 C】走行軌道を備えた下側リングの側面図である。

【図 6 D】下側リング（または上側リング）の走行軌道と相互作用する上側リング（または下側リング）の釘および頭の構成部の断面図である。

【図 6 E】患者の頭蓋に留められた後の頭蓋内プロテーゼの上面図である。この図では、チタンプレートが下側リングの下部リングを患者の頭蓋に留める。

【発明を実施するための形態】

【0015】

当然のことながら、固締穴、アクセスポートおよびモジュール化されたデバイスは縮尺通りには描かれておらず、それぞれの様々なサイズが特許請求された頭蓋プロテーゼの範囲に包含される。また、当然のことながら、図 4 A ~ 図 4 D および図 5 A ~ 図 5 D に描かれたモジュール化されたデバイスは単に例示の目的で提供されるにすぎず、本頭蓋プロテーゼはこれらのデバイスの使用のみに限定するものではない。モジュール化されたデバイスは、患者の脳の中にさらに挿入され、その後前述の図に描かれるように挿入されうる。加えて、モジュール化されたデバイスは、前述の図に描かれるように頭蓋内天蓋部のどこでも挿入されうる。

【0016】

本発明による頭蓋プロテーゼの図 1 C ~ 図 1 E は、外側剛性リング 4 によって囲まれた内側超音波対応ディスク 7 を含み、前記外側リング 4 は前記内側超音波対応ディスク 7 の周りを回転することができる。外側剛性リング 4 は、治療外科医が超音波技術を使用して内側ディスク 7 から脳を画像化する間に脳の様々な状態を監視するための様々な診断ツール 10 ~ 12 およびデバイスを受け入れる、すなわち「モジュール化する」ように構成される。第 2 実施形態の図 2 A ~ 図 2 C および図 3 では、内側ディスク 7 は、外側リング 4 および内側ディスク 7 C の回転を提供する外側リング 4 の内周の円形フランジ 4 A を受け入れるための円周溝 7 A を備えて形成される。さらに別の実施形態の図 4 A ~ 図 4 D および図 5 A ~ 図 5 D では、本デバイスは、外側リング 4 の回転を可能にする外側ケーシング 8 をさらに含む。外側リング 4 の回転は、超音波対応内側ディスク 7 を通した超音波画像化を用いて補助された、前記リング 4 にみられるアクセスポート 6 の、治療が必要な所望の部位への配置または（再手技の場合の）再配置を可能にする。さらに別の実施形態の図 6 A ~ 図 6 E では、外側モジュレーションリング 4 は、2 つのリング 4 A および 4 B を含み、上部リング 4 A は、その底側に形成された釘および頭の構成部 13 A を有し、下側リング 4 B は、その上側に対向する走行軌道構成部 13 B を有し、前記釘および頭の構成部 13 A が前記走行軌道構成部 13 B を係合すると（図 6 D）、上部リング 4 A が下部リング 4 B によってデバイスに回転可能に留められる。

【0017】

頭蓋プロテーゼは、患者 1 の脳 3 またはその周囲部に手技を行うために、頭蓋内腔にアクセスするための開頭術を行うために除去された骨片に代用するため（図 1 B）または骨片に組み込まれるため（図 1 A）に使用されることとなる剛性材料で作製される。人工頭蓋プロテーゼが不活性であり、患者 1 に有害な影響がないためには、生体適合性であり、施用前に殺菌も可能な材料で作製されることが必要である。

【0018】

頭蓋プロテーゼは、開頭術の後に既存の骨片に組み込まれてもよいし、または骨片の代わりに組み込まれてもよい。プロテーゼは、縫合糸、図 4 A のブレース 9、スクリュ、図 4 D のプレート 9、骨アンカー、縫合材、ワイヤ、またはプロテーゼを患者に留めることができる米国食品医薬品局（FDA：U.S. Food and Drug Administration）が承認したその他のハードウェアによってプロテーゼを周囲の頭蓋骨 2 に留めるために適合された穴 5 を有しうる。好ましい実施形態では、2 組のスクリュ穴を有する図 4 A のブレース 9 は、使用者が標準のチタンミニプレートを用いてデバイス

10

20

30

40

50

を患者の残りの頭蓋に留めることを可能にする。

【0019】

特許請求された頭蓋プロテーゼは、除去された骨頭蓋弁蓋に代用することまたは骨片に組み込まれることが意図されたものであり、超音波技術を実時間画像化によりベッドサイドで利用できるように、超音波対応の材料、すなわち超音波の通過に対して抵抗を与えない材料で作製される。さらに、頭蓋プロテーゼは、MRI画像化を可能にするためにNMR（核磁気共鳴：nuclear magnetic resonance）対応でもある。

【0020】

本出願の頭蓋プロテーゼは、いくつかのサイズ、すなわち小型、中型および大型に予め製作されてもよいし、または付加製造プロセス（「3D印刷」）を用いてカスタムメイドされてもよいし、モールドイング、真空成形、型押、機械加工もしくは熱成形プロセス、または既知のもしくはまだ発見されていない任意の他の製造プロセスを用いて構築されてもよい。本出願の頭蓋プロテーゼの超音波内側ディスクは、短時間モールドイングが可能であり、その後硬化するプラスチック樹脂状材料、例えばCranioPlastic（登録商標）（L.D.Caulk Co.、ドイツ、ミルフォード）またはアルギン酸塩（COE Laboratories, Inc.、イリノイ州シカゴ）と調節可能なモールドとを用いてその場で作製されてもよい。どのような材料が使用されるにしてもFDA（または世界中のFDAと同等の類似の規制機関）に準拠し、前述のように生体適合性であり、プロテーゼを損傷せずに殺菌できることが重要である。

【0021】

本発明の第1実施形態の図1C～図1Eでは、頭蓋プロテーゼは、超音波診断機器の使用を可能にする単一の材料片から一体的に形成された平面状本体または湾曲本体を有する内側放射線透過性ディスク7を含む。放射線透過性セクション7は、アーチファクトの生成および/または視覚的障害を引き起こすことを防ぐように構築されなければならない。放射線透過性セクションを囲むのは、1つ以上の診断機器または送達媒体10～12、すなわち「モジュール」を患者の脳内に導入することができる複数のアクセスポート5を有する外側モジュレーションリング4である。前記診断機器10～12は、前記モジュールが頭蓋プロテーゼと係合される間に動作可能であるように、永久的にまたは必要に応じて頭蓋プロテーゼの前記外側モジュレーションリング4内に一体化されうる。本デバイスは、モジュール化された診断機器が機能している間に患者の脳の超音波画像化を可能にするように設計される。外側モジュレーションリングを構築するために使用される好ましい材料は、シリコン、ポリオキシメチレン（POM：polyoxymethylene）、ポリテトラフルオロエチレン（PTFE：polytetrafluoroethylene）、ポリエチレン、または生体適合性のFDAが承認した金属、例えばステンレス鋼、特にチタンである。

【0022】

本発明の第2実施形態の図2A～図2Cおよび図3では、内側超音波対応ディスク7の側部に円周溝7Aまたは陥凹部が形成される。外側モジュレーションリング4は内側円周フランジ4Aを備えて形成され、前記内側ディスクがプレス嵌めによって外側モジュレーションリングに留められる（図3）。特に、内側円周フランジ4Aは、内側超音波対応ディスク7の円周溝7Aに係合する。本実施形態では、施術者は、アクセスポート6が所望のポジションになるように回転によって外側リング4を配置することができる。施術者は、固締手段（図示せず）を使用して外側リング4を患者1の頭蓋2に留め、その後、内側超音波対応内側ディスク7を外側リング4に留めうる。

【0023】

特許請求された本発明の第3実施形態の図4A～図4Dおよび図5A～図5Dでは、内側超音波対応ディスク7は、外側モジュレーションリング4に永久的に留められる。外側モジュレーションリング4は内側超音波対応ディスク7とともに、外側モジュレーションリング4/内側ディスク7を受ける内側空間（図4D）を有する外側ケーシング8内に嵌

10

20

30

40

50

合する。外側ケーシング 8 は、デバイスを患者 1 の残りの頭蓋 2 に留めるための手段 9 を含む。患者 1 の脳 3 の上に移植されると、外側ケーシング 8 がモジュレーションリング 4 / 内側ディスク 7 を患者 1 に留める。外側モジュレーションリング 7 は、外側ケーシング 8 の空間 (図 4 D) 内で自由に回転することができ、施術者が超音波画像化によって補助されながら所望の位置の上にアクセスポート (図示せず) を配置する能力を提供する。外側ケーシング 8 は、縫合糸、ブレース 9、スクリュ、プレート、骨アンカー、縫合材、ワイヤ、または FDA が承認したその他のハードウェアを使用してデバイスを患者 1 の頭蓋 2 に留める手段 9 を有する。設置後、外科医は、デバイスの除去を必要とせず患者の脳の様々なエリアに対して監視および / または治療薬を投与するために、モジュラーリング 4 を回転させるために固締デバイス 9 を緩めることができる。これは頭蓋内の病状による再手術の場合に特に重要であると考えられる。図 5 A ~ 図 5 D は、頭蓋アクセスデバイス 10、ICP モニタ 11、および対流強化送達媒体 12 を用いてモジュール化された (本バージョンの) 完全にモジュール化されたプロテーゼを描く。

10

【 0024 】

第 4 実施形態の図 6 A ~ 図 6 E では、特許請求された頭蓋プロテーゼは、上述のように超音波診断機器および頭蓋内送達システムの使用を可能にする単一の材料片から一体的に形成された略平面状本体または湾曲本体を有する内側放射線透過性ディスク 7 を含む。内側ディスク 7 を囲むのは、上側リング 4 A と下側リング 4 B とを含む外側リング構造体 4 である。下側リング 4 B に、円形走行軌道 13 B が形成される。上側リング 4 A は、下側リング 4 B の走行軌道 13 B 内に嵌合する釘および頭 13 A の構成部を備えて形成される。釘および頭の構成部 13 A は、下側リング 4 B の走行軌道 13 B 内に留められると、前記走行軌道 13 B に沿って摺動し、上側リング 4 A が施術者によって回転されたときに上側リング 4 A を固定ポジションに維持する。使用時に上側リング 4 A の配置を維持する下側リング 4 B は、リングアセンブリ 4 を患者 1 の頭蓋 2 に留めるための手段を有する。当然のことながら、上側リング 4 A が走行軌道 13 B を備えて形成され、下側リング 4 B が釘および頭の構成部 13 A を備えて形成されてもよい。内側ディスク 7 は下側リング 4 B に付けられるのが好ましく、上側リング 4 A が使用時にそれを中心に回転する。内側ディスク 7 は、その縁部 7 A に形成された溝、または FDA が承認した材料から作製された円周無摩擦リボン (図示せず) など、上側リング 4 A を支障なく回転させる手段を含みうる。走行軌道 13 B または釘および頭 13 A の構成部を囲む下側リング 4 B の部分は平坦であるのに対し、上側リング 4 A は上向きのアーチを有しうるのが好ましい。上側リング 4 A は、施術者がアクセスポート 6 の所望の位置を決定した後に上側リング 4 A を適所に保持するためのロック手段 (図示せず) を含みうる。所望の診断デバイス 11 および / または頭蓋内送達媒体 12 および / または頭蓋内アクセス手段 10 を挿入するために脳 3 への完全なアクセスを提供するために、上側リング 4 A にみられるアクセスポート 6 が下側リング 4 B によってブロックされないように、下側リング 4 B は上側リング 4 A の幅より狭い幅を有しなければならない。

20

30

【 0025 】

外側モジュレーションリング 4 は、チタン、チタン合金、またはコバルトクロムなどの FDA が承認した金属を含む。好ましい実施形態では、外側モジュレーションリング 4 はチタンから作製される。チタンは、その表面上にバイオフィルムの形成を許さないという点で、歴史的に生体適合性であると考えられており (Lemons ら、(1976 年) , J Biomed Mater Res、10 (4) : 549 - 53)、主に免疫応答誘導の原因とならない。第 3 実施形態の図 5 A ~ 図 5 D では、外側ケーシング 8 もチタンから作製される。

40

【 0026 】

頭蓋プロテーゼの内側ディスク 7 は、微小気泡が抽出された、すなわち気孔率が低いまたはゼロの超音波画像化とともに使用されることができる FDA に準拠した材料から製造されうる。特に、内側ディスク 7 は、ポリエチレン、ポリスチレン、アクリル、ポリメチルペンテン (TPX : poly methyl pentene)、ポリメチルメタクリレ

50

ート (PMMA: polymethyl methacrylate) など、人体への移植のために FDA が承認した生物学的適合性ポリマー材料、有機織物と同様のその低インピーダンスのために多種多様な医療用途に使用される材料、またはこれらの任意の組み合わせを含みうる。加えて、内側ディスクは超音波対応セラミックを含みうる。

【0027】

外科手術中の頭蓋プロテーゼの実施および応用は、以下のように行われる。

【0028】

頭蓋内手技の過程では、手技を行うために頭蓋内腔へのアクセスを得るために開頭術または骨切除開頭術が行われる。骨片のサイズおよび位置は、患者の病状に基づいて外科医によって判断される。

10

【0029】

ある場合には、神経ナビゲーションを用いて開頭術の外科的計画が行われうる。このような計画に基づいて、開頭術の領域および形状が決定され、所望の頭蓋プロテーゼが選択される。

【0030】

外科医はプロテーゼのサイズを判断するためにテンプレートを使用すると考えられる。外科医は、小型、中型または大型の直径サイズ、例えば直径 3 ~ 4 cm、直径 5 ~ 6 cm または直径 7 ~ 8 cm であり、好ましくは厚さが 5 ~ 14 mm の間である、予め製作されたプロテーゼを選択しうる。この予め製作されたプロテーゼは、除去後の骨片の代わりに使用されるかまたは骨片に組み込まれることができる。あるいは、プロテーゼはカスタムメイドであってもよい。この状況では、手術前画像が、天然骨の「ミラーリング」によって 3D CAD パッケージに転送される。このようにして、3D モデルが作成され、それに基づいて頭蓋プロテーゼが生産される。

20

【0031】

カスタマイズされた頭蓋プロテーゼの場合には、デバイスは、3D モデルに基づいてポリエチレンまたは他の材料で作製された超音波対応内側コアと、外側チタンリムとで作製され、これが殺菌される。

【0032】

手技の完了後に、適切なサイズの本頭蓋プロテーゼが配置され、縫合糸、ブレース、スクリュー、プレート、骨アンカー、縫合材、ワイヤまたは患者の頭蓋骨の骨内に通過できる FDA が承認したその他のハードウェアを使用することによって固定される。プロテーゼは、外科医の選好および患者の病状に応じて、骨片の代わりに置かれるかまたはより大きな骨片の中に組み込まれることができる。

30

【0033】

超音波技術は本頭蓋プロテーゼを通過することができるため、手術後に頭蓋内内容物を視覚化することが可能になる。

【0034】

手術を受けた患者の骨頭蓋プロテーゼに代わる超音波対応頭蓋プロテーゼの作製により、担当医療施術者が頻繁な MRI または CT スキャンを必要とせずにベッドサイドで頭蓋内腔の超音波検査を行うことが直接可能になる。さらに、本デバイスのモジュール性により、頭蓋内疾患プロセスの進行を監視するとともに局所領域的療法を脳または脳室内に直接施し、それによって血液脳関門を迂回することができる。本デバイスは、血液脳関門の破壊、血栓の液化、高密度焦点式超音波 (HIFU: high intensity focused ultrasound) または他のここに予期されない用途のためのアダプタを用いた治療用超音波の使用も促進する。

40

【0035】

特に、本発明による頭蓋プロテーゼの使用は、最近導入されたコントラスト増強超音波 (CEUS: Contrast Enhanced Ultrasound) 法と組み合わせられた超音波技術の使用を可能にし、これによりタンパク質層またはポリマーの層に封入された空気または不活性ガスの微小気泡からなる超音波コントラスト手段を用いて頭蓋

50

内病変を識別することが可能になる。微小気泡は通常、赤血球の直径と同様の平均直径を有し、毛細血管中および肺を通して運ばれうる。微小気泡は、ガス/血液界面によって生成される十分な音響インピーダンスのために本来的に強い超音波信号を生成し、この信号は、微小気泡自体が超音波に衝突されてそれらの直径の関数として特定の周波数で反響して超音波信号を反射するだけでなく生成するため、さらにブーストされる。このような方法論は、技術的および構造的に単純であり、脳の特徴をより効果的に評価し、正常な脳を病理学的状態と区別することを可能にする。

【0036】

本出願のデバイスは、いくつかの病気または状態を監視するために有用である。本デバイスは、悪性神経腫または転移性脳腫瘍などの脳腫瘍の実時間の画像化を可能にするであらう。現在、脳腫瘍は、患者の脳の「スナップショット」を撮影する磁気共鳴画像化(MRI:magnetic resonance imaging)、X線コンピュータ断層撮影(X線CT)、またはコンピュータ体軸断層撮影スキャン(CTスキャン)によって視覚化される。脳の実時間の観察は手術中にのみ可能である。本デバイスは、本デバイスの超音波画像化性能を用いて脳腫瘍治療術を監視するために、手術室外の患者のベッドサイドで回復中の脳を視覚化することができる。脳腫瘍に加えて、特許請求されたデバイスは、実質内、硬膜下、脳室内、または硬膜外血腫を含むがこれらに限定されない外傷性傷害のすべての態様を監視することができる。動脈瘤後クモ膜下出血とその結果生じる血管攣縮は、特許請求されたデバイスの超音波性能と組み合わせて経頭蓋ドブラシステム(TCD)(Rimed USA, Inc.、ニューヨーク州ニューヨーク)を使用したときにより正確に監視されうる。診断ツールのこの組み合わせは、脳血管攣縮の患者の命を救う実時間の監視を提供する。本発明は、ベッドサイドで先天性または後天性水頭症を画像化および監視するためにも使用されることができ、特に、脳室外ドレナージを伴う心的外傷後脳損傷、脳室腹腔シャントの留置後、および動脈瘤性クモ膜下出血後を含むがこれらに限定されないいくつかの状況において治療医が脳脊髄液転換(CSF転換)を評価する能力を可能にする。機能的脳神経外科手術後の頭蓋内内容物、定位生検、放射線手術後状態、血管奇形、先天異常および他の類似の病状の実時間の手術後評価も行われうる。

【0037】

特許請求された頭蓋プロテーゼの進歩性は、超音波機器を用いて患者の脳を同時に監視する能力をなお維持しながら、いくつかの治療および診断機器、すなわち「モジュール」を組み込み係合する能力である。特に、既存の頭蓋内監視デバイス、または本プロテーゼとともに使用するために特に開発された頭蓋内監視デバイスが使用されうる。

【0038】

外傷性脳損傷(TBI:traumatic brain injury)、頭蓋内腫瘍状病変、脳脊髄液(CSF:cerebrospinal fluid)循環障害、およびよりびまん性の頭蓋内病理過程の結果として、頭蓋内圧亢進(ICP:intracranial pressure)が生じうる(Dunn LT、(2002年)、J Neurol Neurosurg Psychiatr、73(Suppl 1):i23-i27)。臨床的に重要な場合に実質、脳室またはクモ膜下腔内の頭蓋内圧を直接測定する頭蓋内圧(ICP)モニタが、特許請求された頭蓋内プロテーゼ内にモジュール化されうる。特許請求された頭蓋プロテーゼは、カプセル化クモ膜下ボルト(リッチモンドボルトまたはスクリュとも呼称される)、すなわち頭蓋骨に穿孔された穴を通して挿入される、頭蓋内圧を監視するために使用される中空スクリュを含みうる。これは脳および脊髄を保護する膜(硬膜)を通して置かれ、硬膜下腔の内側から記録することができる。あるいは、特許請求されたデバイスは、単一のチャンネルを通して頭蓋内圧および脳組織酸素分圧(pbtO₂:brain tissue oxygen partial pressure)を監視するIntegra(登録商標)Camino(登録商標)頭蓋内圧監視キット(Integra LifeSciences Corp.、ニュージャージー州プレインズボロ)に対応するように作製される。このキットはカテーテルの管腔に収まり、カテーテルがさらに頭蓋プロテーゼの予め形成された口の1つに挿入されるかま

10

20

30

40

50

たは製造時にプロテーゼに埋め込まれる。本出願の頭蓋プロテーゼは、マイクロセンサICP (DePuy Synthes Co.、マサチューセッツ州レイナム) を係合するように製造されてもよい。例えば、Codman Microsensor ICP (登録商標) トランスデューサは、小型の100cmの可撓性ナイロンチューブの先端のチタンケース内に搭載されたミニチュア圧力歪ゲージからなり、可撓性により破損または監視障害を伴わずにナイロンカテーテルのロープロファイルのトンネリングおよびキンキングが可能になる。Codman (登録商標) Microsensor (登録商標) トランスデューサは、硬膜下、実質または脳室内のソースで直接頭蓋内圧を監視し、情報を静圧カラムまたは光ファイバを通してではなく電子的に中継する。本出願の頭蓋プロテーゼは、ナイロンチューブを係合し、監視されるべき脳のエリアに直接送達するための手段を含むように製作されうる。本頭蓋プロテーゼは、Spielbergによる3PN (登録商標) (Spielberg GmbH & Co. Kg、ドイツ、ハンブルク) などの実質プローブを含むように設計されてもよい。Probe 3PN (登録商標) は、穿頭穴を通して実質内に置かれたときに実質内圧力を測定する。Probe 3PN (登録商標) は、伝統的に縫合フラップにより患者の皮膚に付けられるが、トロカールも含むことができるため、穿頭穴から押し出すことができる。Probe 3PN (登録商標) は、製造時に特許請求された頭蓋プロテーゼに既に取り付けられてもよいし、またはプロテーゼがProbe 3PN (登録商標) を係合することができる予め存在するポアを備えて処方されてもよい。いずれの実施形態においても、移植後に本発明と同時にProbe 3PN (登録商標) を使用する性能を有することにより、設置のために患者に対して後で手術を行う必要性が低減される。

【0039】

上述のICPモニタのいずれかが脳内の望ましくない頭蓋内圧を検出した場合には、脳室EVDカテーテルも外側モジュレーションリングにみられるあいているアクセスポートのうちの1つに挿入されうる。外部脳室ドレナージカテーテルは、頭蓋内圧を軽減するために患者の脳室から脳脊髄液を排出するための経路として働く。EVDカテーテルは外部ドレナージおよび監視システムに接続される。EVDカテーテルは、放射線不透過性(バリウム含浸)シリコンチュービング、半透明シリコンチュービング、または半透明シリコンチュービングとバリウムストリップとの組み合わせで製作されうる。特に、脳の脳室からの脳脊髄液(CSF)の外部アクセスおよびドレナージを可能にするVentricular (商標) II外部脳室ドレナージ(EVD: External Ventricular Drainage)カテーテルセット(Medtronic、ミネソタ州ミネアポリス)が、本実施形態のために好ましいデバイスである。本発明の固有の特徴は、脳室EVDカテーテルが利用される間の脳内におけるICPモニタの保持を可能にする。超音波対応内側ディスクは、施術者がICPモニタを用いて頭蓋内圧を監視する能力と組み合わせて、脳脊髄液のドレナージ中に脳を画像化する能力をさらに提供する。

【0040】

本出願の頭蓋プロテーゼは、温度プローブを用いてモジュール化されてもよい。ヒトの脳の恒温性は、神経代謝熱産生、脳血流および入って来る動脈血の温度の間の相互作用を伴う。療養中の脳の温度の変動は、炎症および感染に应答した視床下部の「セットポイント」の調節された再調整によるものであるか、または視床下部および/またはその経路への損傷の結果として起こりうる。温度上昇の機序、発熱対神経性高熱症(調節された温度上昇対調節されない温度上昇)の診断を臨床的に行うことは困難である。原因が何であれ、脳温または体温の1~2の上昇は、特にそれが傷害の後早期に生じたときには、有害であると広く考えられている(Childs C、(2008年)、Br J Neurosurg、22(4):486-96)。頭蓋プロテーゼは、それ自体として温度プローブを含むように製作されうる。例示のみを目的として、Integra (登録商標) Licox (登録商標) Single Lumen Bolt Brain Tissue Oxygen and Temperature Bolt Kit (登録商標) (Integra LifeSciences Corp.、ニュージャージー州ブレインズ

ボロ)が特許請求されたプロテーゼに組み込まれうる。Integra Licox Brain Oxygen Monitoring System(登録商標)は、頭蓋内酸素および温度を測定し、これらのパラメータの傾向の補助的モニタとして意図され、センサ配置に局所的な脳組織の灌流状態を示す。このシステムは、監視されるべき脳の部分にプローブを導入するために頭蓋のボアを利用する。本発明は、Licox(登録商標)Kitを受け入れることができるボアを備えて予め製作されることができ、または製造時にキットがプロテーゼ内に製作されることができ、いずれの実施形態においても、プロテーゼを患者に移植する時点で温度プローブを導入することにより、前述のように、その後の侵襲的手技の必要性がなくなり、したがって患者の脳に対する付随的感染または意図しない物理的損傷などのリスクが最小限になる。

10

【0041】

特許請求された頭蓋プロテーゼを用いてモジュール化されうる別のデバイスは、頭蓋内血流モニタである。脳への血流の欠如は脳虚血をもたらし、それがさらに脳代謝の変化、代謝率の低下、およびエネルギー危機につながり(Vespa Pら、(2005年)、J Cerebral Blood Flow Metab、25(6):263-74)、脳損傷をもたらす。頭蓋プロテーゼは、例えば、熱拡散(TD:thermal diffusion)技術を用いて実時間でml/100g-minの絶対生理学的単位で組織灌流を連続的に定量化するQFlow 500(商標)灌流プローブ(Hemedex, Inc.、マサチューセッツ州ケンブリッジ)を含みうる。神経学的応用例において、このプローブは脳血流(CBF:cerebral blood flow)の絶対レベルの計算を可能にする。このプローブは、標的組織に挿入され、そこで灌流を測定する、10日間その場に留まることがFDAに許可された、可撓性の放射線不透過性カテーテルである。特許請求された頭蓋プロテーゼは、灌流プローブのカテーテルを係合できるボアを備えて予め製作されてもよく、または製造時にカテーテルがプロテーゼに埋め込まれてもよい。プロテーゼにモジュール化されると、プローブは導管コードに接続し、導管コードがさらにモニタに接続する。脳プロテーゼにモジュール化されうる別の考えられる頭蓋内血流モニタは、センサを用いて血流の相対的变化を測定し、組織内の領域的微小循環血流を監視するc-FLOW(商標)モニタ(Ornim, Inc.、マサチューセッツ州フォックスボロ)である。組織灌流の変化を示唆する血流の実時間の変化を反映する情報が、ベッドサイドモニタのスクリーン上に数値および図表で表示される。特許請求された頭蓋プロテーゼは、デバイスに埋め込まれたc-FLOW(商標)センサを備えて製作されてもよい。

20

30

【0042】

新規な頭蓋プロテーゼは、頭蓋アクセスポートに脳へのアクセスを提供するリザーバデバイスを含みうる。Integra(商標)リザーバは閉鎖型脳室アクセスシステムとして設計され、CSFの回収ならびに放射性同位体および化学療法剤の送達を促進する。Integra(商標)CSFリザーバは、皮下穿刺を介して側脳室へのアクセスを提供する。Integra(商標)CSFリザーバは、細胞学的および化学的研究のため、脳室液圧を監視するため、および脳室ドレナージのためにCSFサンプルを得る上で有用である。このリザーバは、化学療法剤および/または放射性同位体の注射のために側脳室および嚢胞性腫瘍への容易なアクセスを提供する。コンバーチブルIntegra CSFリザーバが水頭症患者において利用されうる。いくつかのモデルが提供されており、多様な治療プロトコルに適応する柔軟性を提供する。特許請求されたプロテーゼは、カテーテルを受け入れて患者の脳に導くことができるボアまたは埋め込まれたチューブを備えて予め製作されてもよい。Integra(商標)リザーバは、標準、側部入口、コンバーチブル(穿頭穴およびフラットボトムの両方)およびミニ、ならびに様々なサイズを含め、様々な構成で利用可能である。

40

【0043】

特許請求された頭蓋プロテーゼは、Cleveland Multiport Catheter(商標)(Infuseon Therapeutics、オハイオ州コロン

50

バス)にも対応する。Cleveland Multiport Catheter (商標)は、神経膠腫腫瘍および腫瘍が浸潤した脳組織により多量の薬物分布を伴って治療薬を脳組織内に直接投与するために対流強化薬物送達を用いる。治療薬の直接脳内への実質内対流強化送達 (CED: convection-enhanced delivery) は、血液脳関門を迂回して有意な濃度の薬物が患者に投与されうる媒体として長年支持されている。治療薬のより長期の反復間欠投与が有益であろういくつかの適応症がある (パーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、多形性膠芽腫 (GBM: Glioblastoma Multiforme) およびびまん性内在性橋神経膠腫 (DIPG: Diffuse intrinsic Pontine Glioma) などの脳腫瘍など)。

10

【0044】

頭蓋プロテーゼは、同様の強化送達媒体、特に内容が参照により本明細書に組み込まれる米国特許第9,764,124号 (Tallaridaら) および米国特許第9,480,831号 (Tallaridaら) に記載されるような逆皮下針アクセスポート (Versago Vascular Access, Inc.、マサチューセッツ州ウェストブリッジウォーター) を備えてもよい。Versago Vascular Access (商標) ポートシステムは、典型的なポート隔膜を、移植されたポート本体から外部的にトリガされる除去可能な拡張針先端がついた大きなポアの導管に置き換える。針はデバイスの上に横たわる頭皮を中から外に貫通し、その後臨床医が薬物、細胞療法、ナノスフェアまたは他の療法を頭蓋腔内に直接送達しうる。Versago デバイスを使用して流体抽出も達成されうる。このデバイスは本プロテーゼに完全に組み込まれうる。終了すると、臨床医は針先端を交換し、針をそのハウジング内に押し戻し、針は再び展開されるまでそこにとどまる。

20

【0045】

内容が参照により本明細書に組み込まれる米国特許第5,385,582号 (Ommaya) および米国特許第5,222,982号 (Ommaya) に記載されるような Ommaya リザーバ (Medtronic、ミネソタ州ミネアポリス) も、本頭蓋プロテーゼにモジュール化されうる。Ommaya リザーバは脳からの流体の導入または抽出を可能にする。Ommaya リザーバは、小型のプラスチックのドーム状容器からなり、小型のチューブまたはカテーテルがドームから外に延びる。頭蓋プロテーゼに組み込まれる際には、ドームリザーバがプロテーゼの上に配置され、カテーテルがアクセスポートのうちの1つの中へ、そして患者の脳の脳室の中へと導かれる。Ommaya リザーバは、設置されると、試験のために脳脊髄液 (CSF) を抽出するため、または例えば腫瘍の部位に化学療法を直接導入するため、あるいは髄腔内化学療法のために脳室内に導入するために使用されうる。CSF をサンプリングするためまたは脳の様々なエリアに薬物を注射するためにリザーバおよびそれに関連するカテーテルを最適に配置するために、外側モジュレーションリングが回転されうる。特許請求されたプロテーゼの超音波画像化性能により、治療外科医は、リザーバが適切に置かれたか否かおよび/または治療が有効であるか否かを判断するために患者の多数の CT s o t MRI を撮影する必要性を回避して、治療のための脳の領域をより良く位置特定することができる。

30

40

【0046】

特許請求された頭蓋プロテーゼにモジュール化されることができ別の考えられるポートデバイスは、特にヒトの癌治療において静脈内薬物療法に使用される、内部リザーバを有する改造型皮下静脈アクセスポートにしっかりと取り付けられるねじ付き2重針システムを教示する米国特許第5,637,088号 (Wennerら) に記載される。中空の外側針が、除去可能な雄ねじ付き中実内側突端と対をなし、患者の組織を通して、ポートの保護用自己密封シリコン隔膜を通して挿入され、その後中実内側針が除去される一方で、外側針が適所に残される。中空内側針が、ポートの流体リザーバのベースの雌ねじ付きポートレセプタクルと噛み合うのに十分な深さまで外側針を通してねじ込まれ、設置のために回転される。任意の追加のねじ切り加工によって、外側針を2つの内側針に留めるこ

50

とが可能になりうる。切断システムが、流路の意図的でない引っ張りによる移動を防ぐ。本システムはこのように、静脈アクセスポートからの針の移動、その結果生じる漏れ、およびそれによって引き起こされる問題に対する追加の保護を提供する。このデバイスは、本プロテーゼに組み込まれるかまたはアダプタを使用して置かれる。

【0047】

本プロテーゼに組み込まれるさらに別の応用例は、高密度焦点式超音波および磁気画像化デバイスである。そのようなデバイスの例は、MRgFUS技術 (Insightec Ltd.、イリノイ州ティラトカルメル) である。超音波は、ヒトに聞こえるものよりも高い周波数の音波である。診断医療画像化に使用される周波数は、一般的に1~18 MHzの範囲内である。超音波は治療用に使用される。高密度焦点式超音波 (HOFU: High intensity focused ultrasound) エネルギーは、標的組織を切除するために焦点で最高85 の熱を生成する。治療用超音波に使用される周波数は220~680 MHzの範囲内である。磁気共鳴画像化 (MRI) は、身体の画像を形成するために磁場および電波を使用する医療画像化技術である。この技術は、電離放射線への曝露を伴わない医療診断、病期分類、フォローアップのために病院で広く使用されている。MRIの利点は、スキャンされた臓器の温度測定 (検温) も提供できることである。MRgFUSは、MRの画像および温度の誘導下で標的組織を切除するために焦点式超音波を使用する。これにより医師は、周囲の組織にほとんどまたは全く害を及ぼさず、最小限の副作用で、安全かつ効果的な非侵襲的治療を行うことができる。MRgFUSは焦点に電子的に調節する多素子フェーズドアレイトランスデューサを使用する。治療医が治療領域を定義し、それに応じてシステムが治療計画を作成する。治療の間には、最大1000の線数の超音波が焦点に放射される。超音波線はエネルギーを熱に変換しながら標的組織を切除する。MRIによって誘導されて、治療組織の明瞭な視野が取得される。さらに、組織への累積熱効果を判断するために熱データが分析される。必要に応じて、安全かつ効果的な応答を確保するためにパラメータが調節される。本プロテーゼの移植によって超音波線の数が大幅に低減されると考えられる。さらに、HIFUを使用して損傷されるエリアが同時に監視および画像化されるため、標的計画、超音波ビームの精度、およびHIFUの安全性が大幅に低減される。これは、より良好な患者の転帰につながり、費用および治療時間を劇的に減少させると考えられる。

10

20

30

【0048】

特許請求されたデバイスは、慢性または亜急性の硬膜下血腫および水腫を除去するために使用されるSEPS (商標) 硬膜下排出ポートシステム (Medtronic、ミネソタ州ミネアポリス) にも対応する。SEPSデバイスによってゆっくりと排出される際の硬膜下血腫も、監視および画像化される。

【0049】

本明細書で使用される「および/または」という用語は、一方もしくは他方または両方を有する可能性として定義される。例えば、「Aおよび/またはB」は、AのみもしくはBのみ、またはAおよびBの組み合わせを有するシナリオを提供する。請求項がAおよび/またはBおよび/またはCとなっている場合、この構成物はAのみ、Bのみ、Cのみ、Cを除くAおよびB、Aを除くBおよびC、Bを除くAおよびC、またはA、BおよびCの3つのすべてを構成要素として含む。

40

【0050】

このように考えられる本発明は、多数の修正および変形が可能であり、それらはすべて添付の特許請求の範囲内である。さらに、すべての詳細は他の技術的に等価な要素によって置き換えられる。

【0051】

実際には、採用される材料は、それらが特定の用途ならびに考えられる寸法および形状に適合するという条件で、要件および最新技術にしたがって任意のものとすることができる。

【0052】

50

任意の請求項に記載される技術的特徴の後に参照符号が付されている場合には、そのような参照符号は、請求項の分かり易さを高める目的のためだけに挿入されたものであり、したがってそのような参照符号は、そのような参照符号によって例として識別される各要素の解釈に対していかなる限定的な影響も有しない。

【 図 1 A 】

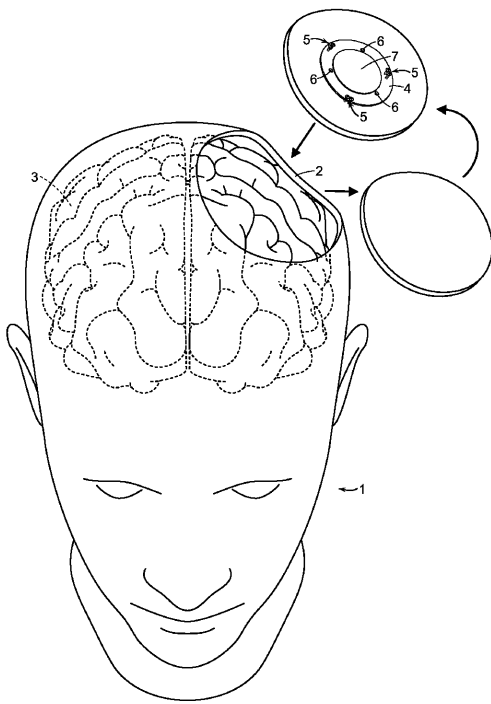


FIG. 1A

【 図 1 B 】

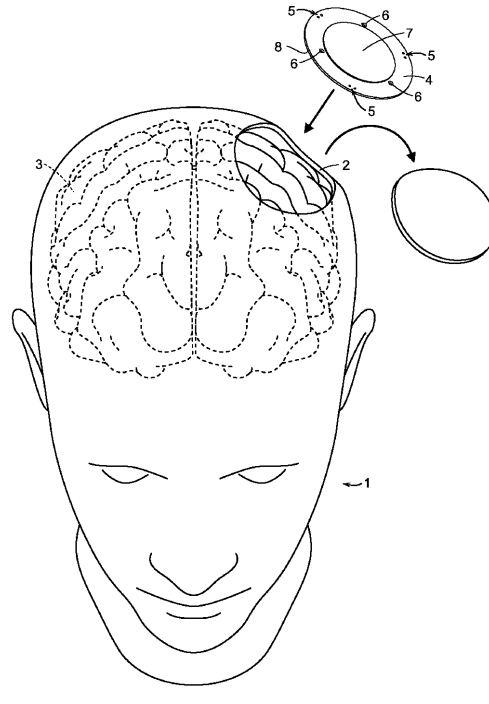
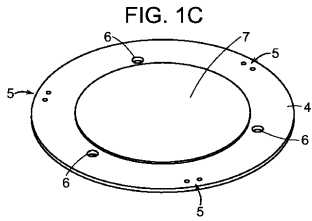


FIG. 1B

【 図 1 C 】



【 図 1 D 】

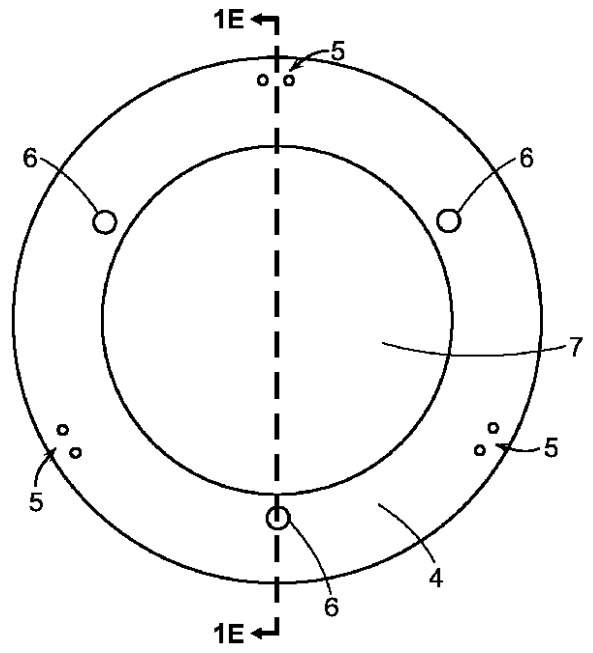


FIG. 1D

【 図 1 E 】

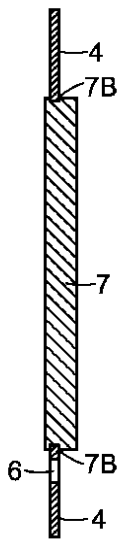
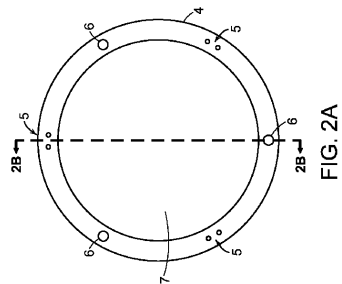


FIG. 1E

【 図 2 A 】



【 図 2 B 】

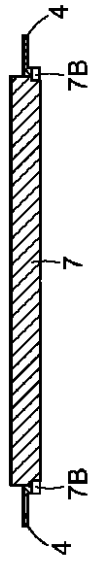


FIG. 2B

【 図 2 C 】

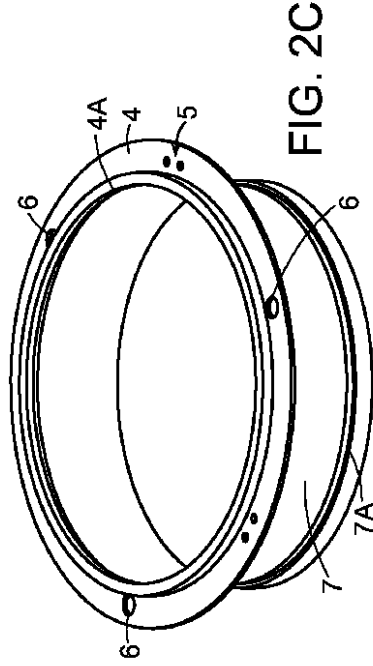


FIG. 2C

【 図 3 】

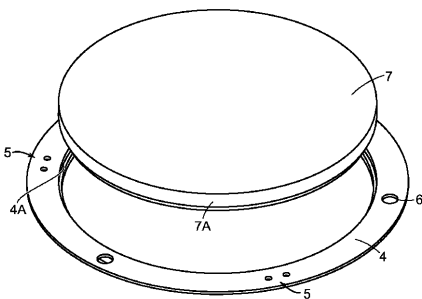


FIG. 3

【 図 4 B 】

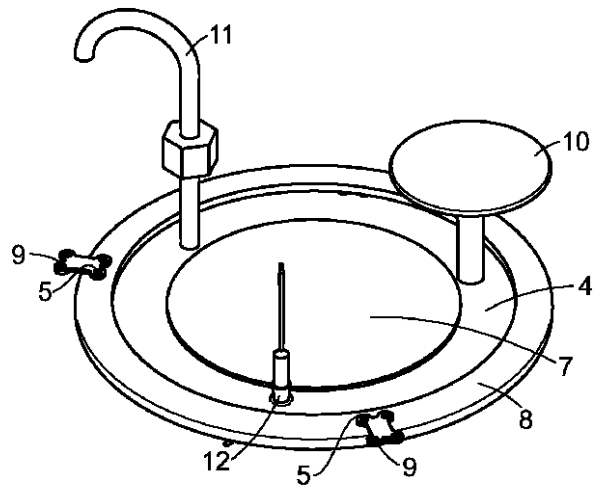


FIG. 4B

【 図 4 A 】

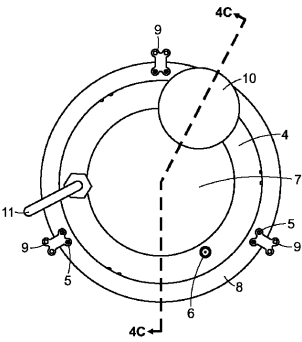


FIG. 4A

【 図 4 C 】

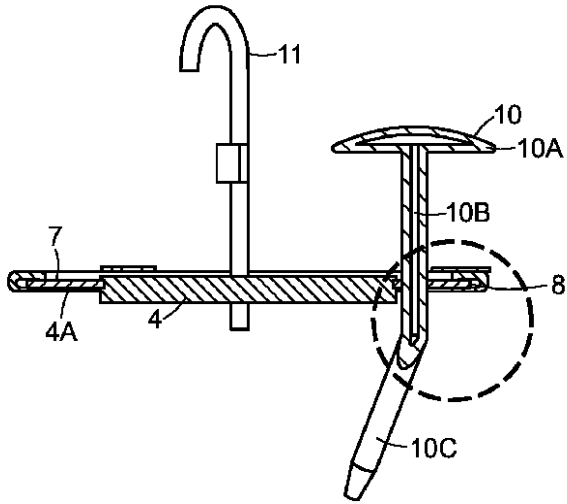


FIG. 4C

【 図 4 D 】

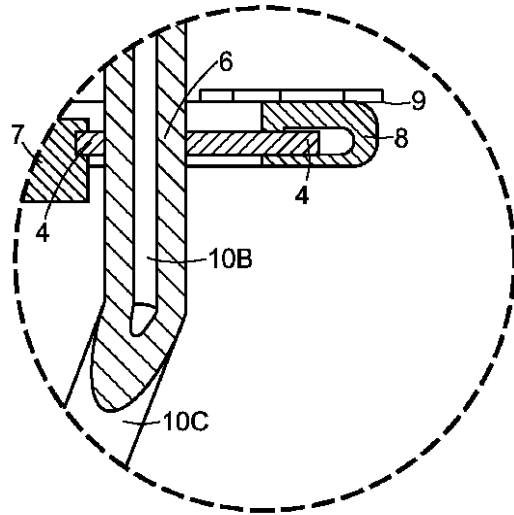


FIG. 4D

【 図 5 A 】

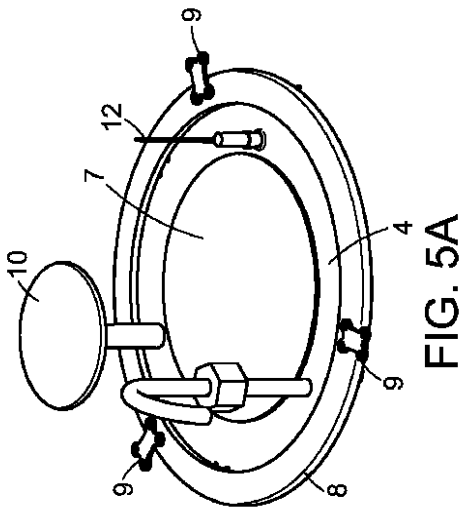


FIG. 5A

【 図 5 B 】

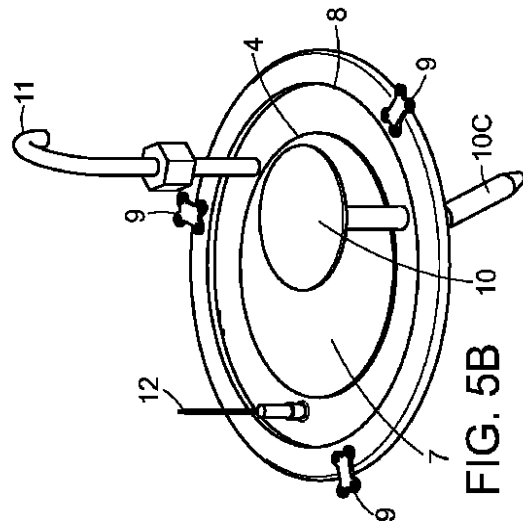
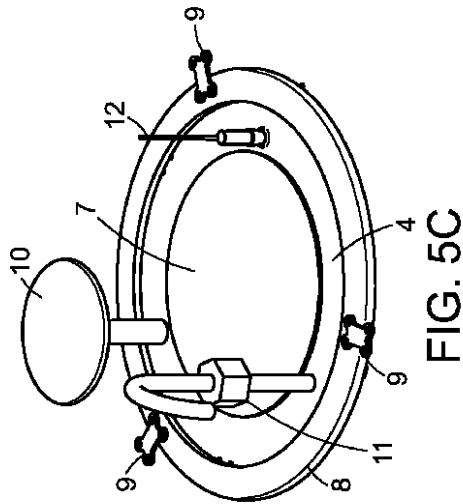
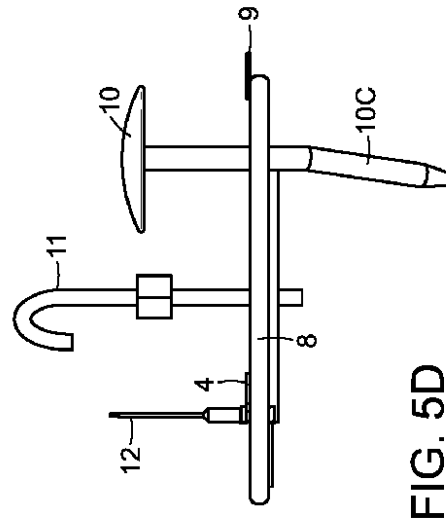


FIG. 5B

【図 5 C】



【図 5 D】



【手続補正書】

【提出日】令和1年6月7日(2019.6.7)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

外側本体と、

前記外側本体によって少なくとも部分的に囲まれた超音波対応内部窓と、

1つ以上の診断機器および/または頭蓋内送達システムを係合するための手段と、
を含む、頭蓋プロテーゼであって、

前記プロテーゼは、生体適合性および殺菌可能であり、

前記内部窓は、前記プロテーゼが移植される患者に対する超音波診断デバイスの使用を
可能にする、頭蓋プロテーゼ。

【請求項 2】

前記頭蓋プロテーゼは、患者の既存の骨片に取り付けられるかもしくは組み込まれるか、
または前記骨片に完全に置き換わる、請求項 1 に記載の頭蓋プロテーゼ。

【請求項 3】

前記頭蓋プロテーゼは、固締手段を用いて前記プロテーゼを患者の頭蓋骨に留めるため
に使用される穴をさらに含む、請求項 2 に記載の頭蓋プロテーゼ。

【請求項 4】

前記外側本体は、前記プロテーゼが患者に移植された後に診断機器および頭蓋内送達シ
ステムからなる群より選択される1つ以上のモジュレータ構成要素を係合するための1つ

以上の手段をさらに含み、前記係合されたモジュレータ構成要素は正常に機能する、請求項 1 に記載の頭蓋プロテーゼ。

【請求項 5】

患者の医療専門家は、超音波診断機器を前記患者に対して使用するために前記プロテーゼの前記窓を同時に使用しながら前記 1 つ以上のモジュレータ構成要素を使用することができる、請求項 4 に記載の頭蓋プロテーゼ。

【請求項 6】

前記モジュレータ構成要素を係合するための前記手段は、前記モジュレータ構成要素を保持するための手段をさらに含む、請求項 1 に記載の頭蓋プロテーゼ。

【請求項 7】

前記 1 つ以上のモジュレータ構成要素は、頭蓋内圧モニタ、マイクロセンサ IC プトランスデューサ、脳室ドレナージモニタ、温度プローブ、頭蓋内血流モニタおよび他の実質プローブモニタからなる群より選択される監視デバイスを含む診断デバイスであり、

前記プロテーゼは、経頭蓋ドプラシステム、高密度焦点式超音波デバイス、および/または、マルチポートカテーテル、脈管アクセスポートシステムおよび Ommaya リザーバからなる群より選択される頭蓋内送達/アクセスデバイス、および/または、血液脳関門の破壊、血栓の液化または高密度焦点式超音波に使用される治療用超音波アプリケーションとともに使用することができ、

前記プロテーゼが移植される患者に対する核磁気共鳴画像診断デバイスの使用を可能にする、請求項 5 に記載の頭蓋プロテーゼ。

【請求項 8】

前記モジュラーキャパシティを有する前記プロテーゼは、頭蓋内圧、脳組織酸素分圧、硬膜下圧、実質圧、脳室内圧、実質内圧、脳の温度、脳の血流、組織灌流、脳室液圧を監視することができる、および/または、細胞学および化学的分析のための脳組織サンプルの回収を可能にし、脳室液を排出し、および化学療法剤または放射性同位体を注射し、および/または細胞療法に係合するように設計される、請求項 7 に記載の頭蓋プロテーゼ。

【請求項 9】

内部円形容と、1 つ以上の診断機器および/または頭蓋内送達システムおよび/または治療用超音波デバイスを係合するための手段を有する外側円形リングとを含む、生体適合性および殺菌可能な頭蓋プロテーゼであって、前記外側リングは回転してよく、

前記窓は、前記プロテーゼが移植される患者に対する超音波診断デバイスの使用を可能にし、

前記プロテーゼは、前記プロテーゼが移植される患者に対する核磁気共鳴診断デバイスの使用を可能にし、

前記頭蓋プロテーゼは超音波対応である、頭蓋プロテーゼ。

【請求項 10】

前記頭蓋プロテーゼは、患者の既存の骨片に取り付けられるかまたは前記骨片に完全に置き換わる、請求項 9 に記載の頭蓋プロテーゼ。

【請求項 11】

前記頭蓋プロテーゼは、穴をさらに含み、前記穴は、固締手段を用いて前記プロテーゼを患者の頭蓋骨に留めるために使用される、請求項 10 に記載の頭蓋プロテーゼ。

【請求項 12】

前記外側本体は、前記プロテーゼが患者に移植された後に 1 つ以上の診断機器を係合するための 1 つ以上の手段をさらに含み、前記係合された診断機器および/または頭蓋内送達システムは正常に機能し、前記 1 つ以上の診断機器は、不確定期限にわたり前記外側本体に取り外し可能に付けられる、請求項 9 に記載の頭蓋プロテーゼ。

【請求項 13】

患者の医療専門家は、超音波診断機器を前記患者に対して使用するために前記プロテーゼの前記窓を同時に使用しながら前記 1 つ以上の診断機器を使用することができる、請求

項 1 2 に記載の頭蓋プロテーゼ。

【請求項 1 4】

診断機器および/または頭蓋内送達システムを係合するための前記手段は、前記診断機器および/または頭蓋内送達システムが設置された後に前記診断機器および/または頭蓋内送達システムを前記頭蓋プロテーゼに対して保持するための手段をさらに含む、請求項 1 2 に記載の頭蓋プロテーゼ。

【請求項 1 5】

前記 1 つ以上の診断機器は、経頭蓋ドブラシステム、頭蓋内圧モニタ、マイクロセンサ I C P トランスデューサ、実質プローブ、温度プローブ、頭蓋内血流モニタ、ポートアクセスを備えたりザーパデバイスならびに高密度焦点式超音波および磁気画像化デバイスからなる群より選択される、および/または、前記プロテーゼは、脳腫瘍、神経膠芽腫、外傷性脳損傷、実質内血腫、硬膜下血腫、硬膜外血腫、不整脈後の血管攣縮を伴うクモ膜下出血、先天性または後天性水頭症、脳室ドレナージを伴う脳外傷、脳の炎症、脳の感染、視床下部の損傷、またはシャントの移植により引き起こされる脳の損傷を診断および治療するように設計される、および/または、前記プロテーゼは、患者のクモ膜下腔の頭蓋内圧、脳組織酸素分圧、硬膜下圧、実質圧、脳室内圧、実質内圧、脳の温度、脳の血流、組織灌流、脳室液圧を監視するように設計される、および/または、前記プロテーゼは、細胞学および化学的分析のための脳組織サンプルの回収、脳室液の排出、および化学療法剤または放射性同位体の注射を可能にするように設計される、請求項 1 3 に記載の頭蓋プロテーゼ。

【請求項 1 6】

前記固締手段は、縫合糸、ブレース、スクリュ、プレート、骨アンカー、縫合材およびワイヤからなる群より選択される、請求項 3 または 1 1 に記載の頭蓋プロテーゼ。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 0 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

本出願は、全体として参照により本明細書に組み込まれる 2 0 1 6 年 9 月 2 7 日に出願された米国特許仮出願第 6 2 / 4 0 0 , 6 0 7 号の優先権を主張する、2 0 1 7 年 9 月 2 7 日に出願された国際出願第 P C T / U S 2 0 1 7 / 0 5 3 8 4 7 号の 3 5 U . S . C . 3 7 1 の継続である。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 1 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 1 4】

【図 1 A】後で患者に再び取り付けられる除去された骨片への特許請求されたプロテーゼデバイスの組み込みを示す図である。

【図 1 B】頭蓋内片の特許請求されたプロテーゼデバイスとの置き換えを示す図である。

【図 1 C】頭蓋固締のための 3 つの内側アクセスポートと 3 対のボアとを有する実施形態を示す本プロテーゼの部分側面図である。

【図 1 D】内側超音波対応ディスクと外側モジュレーションリングとの配置を示すプロテーゼの上からの図である。点線 1 E は、図 1 E に描かれた断面図においてプロテーゼデバイスのどの部分が描かれているかを示す。

【図 1 E】内側放射線透過性ディスクと外側モジュレーションリングとの間の相互作用を示すプロテーゼの断面図である。

【図 2 A】第 2 実施形態の固定された頭蓋プロテーゼのダイヤグラムであり、内側放射線透過性ディスクがプレス嵌めによりモジュレーションリング内に留められる。点線 2 B は、図 2 B に描かれた断面図においてプロテーゼデバイスのどの部分が描かれているかを示す。

【図 2 B】固定された頭蓋プロテーゼの断面側面図であり、内側放射線透過性ディスクがプレス嵌めにより外側モジュレーションリングに留められる。プレス嵌め放射線透過性ディスクが内側皮質骨の覆いより下に押し下げられて硬膜を圧迫するのを防ぐために、外側リングからわずかな内側突出リッジまたは溝 7 B があり、その中にプレス嵌め放射線透過性ディスクが留められる。

【図 2 C】頭蓋プロテーゼの底から見た分解図であり、内側超音波対応ディスクの外側縁部に形成された溝と、前述の溝にプレス嵌めされたときに内側放射線透過性ディスクを外側モジュレーションディスクに留める内部円形フランジを有する外側モジュレーションリングとを示す。

【図 3】特許請求された頭蓋プロテーゼの分解図であり、外側モジュレーションリングへのプレス嵌めによる設置の前の内側超音波対応ディスクを描く。

【図 4 A】回転頭蓋プロテーゼの完全にモジュール化された実施形態の上面図である。

【図 4 B】図 4 A の側面図であり、ICP モニタ、専用送達媒体および頭蓋アクセスデバイスがすべて外側モジュレーションリングに組み込まれている回転式頭蓋プロテーゼの実施形態を示す。

【図 4 C】図 4 B の一部の側面断面図であり、内部に設置された ICP モニタを備えた回転式頭蓋プロテーゼを示し、頭蓋アクセスデバイスのカテーテルが患者の脳に挿入されている。この図の点線円に含まれる断面が、図 4 D の断面図である。

【図 4 D】図 4 C の断面図の拡大図であり、頭蓋アクセスデバイスのカテーテルが外側モジュレーションリングのアクセスポートによって維持される手段を示す。

【図 5 A】ICP モニタ、強化送達媒体および頭蓋アクセスデバイスがすべて外側モジュレーションリングに組み込まれた後の回転式頭蓋プロテーゼの図である。プロテーゼの回転性能、および様々なモジュール化されたデバイスを患者からデバイスを除去せずに移転させるその能力を示す。

【図 5 B】ICP モニタ、強化送達媒体および頭蓋アクセスデバイスがすべて外側モジュレーションリングに組み込まれた後の回転式頭蓋プロテーゼの図である。プロテーゼの回転性能、および様々なモジュール化されたデバイスを患者からデバイスを除去せずに移転させるその能力を示す。

【図 5 C】ICP モニタ、強化送達媒体および頭蓋アクセスデバイスがすべて外側モジュレーションリングに組み込まれた後の回転式頭蓋プロテーゼの図である。プロテーゼの回転性能、および様々なモジュール化されたデバイスを患者からデバイスを除去せずに移転させるその能力を示す。

【図 5 D】ICP モニタ、強化送達媒体および頭蓋アクセスデバイスがすべて外側モジュレーションリングに組み込まれた後の回転式頭蓋プロテーゼの側面図である。

【図 6 A】上側リングと下側リングとを含むモジュレーションリングを有する第 4 実施形態（内側放射線透過性ディスクを図示せず）のリング構造の分解図である。

【図 6 B】釘および頭の構成部を有する上側リングの側面図である。

【図 6 C】走行軌道を備えた下側リングの側面図である。

【図 6 D】下側リング（または上側リング）の走行軌道と相互作用する上側リング（または下側リング）の釘および頭の構成部の断面図である。

【図 6 E】患者の頭蓋に留められた後の頭蓋内プロテーゼの上面図である。この図では、チタンプレートが下側リングの下部リングを患者の頭蓋に留める。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0015

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0015】

当然のことながら、固締穴、アクセスポートおよびモジュール化されたデバイスは縮尺通りには描かれておらず、それぞれの様々なサイズが特許請求された頭蓋プロテーゼの範囲に包含される。また、当然のことながら、図4A～図4Dおよび図5A～図5Dに描かれたモジュール化されたデバイスは単に例示の目的で提供されるにすぎず、本頭蓋プロテーゼはこれらのデバイスの使用のみに限定するものではない。モジュール化されたデバイスは、前述の図に描かれるよりもさらに患者の脳の中に挿入されうる。加えて、モジュール化されたデバイスは、前述の図に描かれるように頭蓋内天蓋部のどこでも挿入されうる。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0016

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0016】

本発明による頭蓋プロテーゼの図1C～図1Eは、外側剛性リング4によって囲まれた内側超音波対応ディスク7を含む。外側剛性リング4は、治療外科医が超音波技術を使用して内側ディスク7から脳を画像化する間に脳の様々な状態を監視するための様々な診断ツール10～12およびデバイスを受け入れる、すなわち「モジュール化する」ように構成される。第2実施形態の図2A～図2Cおよび図3では、内側ディスク7は、「圧力ばめ」により内側ディスク7を外側リング4に固定する外側リング4の内周の円形フランジ4Aを受け入れるための円周溝7Aを備えて形成される。さらに別の実施形態の図4A～図4Dおよび図5A～図5Dでは、本デバイスは、外側リング4の回転を可能にする外側ケーシング8をさらに含む。外側リング4の回転は、超音波対応内側ディスク7を通した超音波画像化を用いて補助された、前記リング4にみられるアクセスポート6の、治療が必要な所望の部位への配置または（再手技の場合の）再配置を可能にする。さらに別の実施形態の図6A～図6Eでは、外側モジュレーションリング4は、2つのリング4Aおよび4Bを含み、上部リング4Aは、その底側に形成された釘および頭の構成部13Aを有し、下側リング4Bは、その上側に対向する走行軌道構成部13Bを有し、前記釘および頭の構成部13Aが前記走行軌道構成部13Bに係合すると（図6D）、上部リング4Aが下部リング4Bによってデバイスに回転可能に留められる。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0018

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0018】

頭蓋プロテーゼは、開頭術の後に既存の骨片に組み込まれてもよいし、または骨片の代わりに組み込まれてもよい。プロテーゼは、縫合糸、ブレース、スクリュ、プレート9、骨アンカー、縫合材、ワイヤ、またはプロテーゼを患者に留めることができる米国食品医薬品局（FDA：U.S. Food and Drug Administration）が承認したその他のハードウェアによってプロテーゼを周囲の頭蓋骨2に留めるために適合された穴5を有しうる。好ましい実施形態では、2組のスクリュ穴を有するブレース9は、使用者が標準のチタンミニプレートを用いてデバイスを患者の残りの頭蓋に留めることを可能にする。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0021

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0021】

本発明の第1実施形態の図1C～図1Eでは、頭蓋プロテゼは、超音波診断機器の使用を可能にする単一の材料片から一体的に形成された平面状本体または湾曲本体を有する内側放射線透過性ディスク7を含む。放射線透過性セクション7は、アーチファクトの生成および/または視覚的障害を引き起こすことを防ぐように構築されなければならない。放射線透過性セクションを囲むのは、1つ以上の診断機器または送達媒体10～12、すなわち「モジュール」を患者の脳内に導入することができる複数のアクセスポート6を有する外側モジュレーションリング4である。前記診断機器10～12は、前記モジュールが頭蓋プロテゼと係合される間に動作可能であるように、永久的にまたは必要に応じて頭蓋プロテゼの前記外側モジュレーションリング4内に一体化されうる。本デバイスは、モジュール化された診断機器が機能している間に患者の脳の超音波画像化を可能にするように設計される。外側モジュレーションリングを構築するために使用される好ましい材料は、シリコン、ポリオキシメチレン(POM: polyoxymethylene)、ポリテトラフルオロエチレン(PTFE: polytetrafluoroethylene)、ポリエチレン、または生体適合性のFDAが承認した金属、例えばステンレス鋼、特にチタンである。当然のことながら、内側放射線透過性ディスク7および外側モジュレーションリング4の両方が同じ材料から作られてもよい。

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0022

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0022】

本発明の第2実施形態の図2A～図2Cおよび図3では、内側超音波対応ディスク7の側部に円周溝7Aまたは陥凹部が形成される。外側モジュレーションリング4は内側円周フランジ4Aを備えて形成され、前記内側ディスクがプレス嵌めによって外側モジュレーションリングに留められる(図3)。特に、内側円周フランジ4Aは、内側超音波対応ディスク7の円周溝7Aを係合する。本実施形態では、施術者は、アクセスポート6が所望のポジションになるように回転によって外側リング4を配置することができる。施術者は、固締手段(図示せず)を使用して外側リング4を患者1の頭蓋2に留め、その後、内側超音波対応内側ディスク7を外側リング4に留めうる。図2Bの代替例では、内側超音波対応ディスク7は、ディスク7を外側リング4に固定する圧力ばめによって外側モジュレーションリング4の内側溝(図示せず)を係合可能な外側に延びるフランジ7Bを有して形成されてもよい。

【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0023

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0023】

特許請求された本発明の第3実施形態の図4A～図4Dおよび図5A～図5Dでは、内側超音波対応ディスク7は、外側モジュレーションリング4に永久的に留められる。外側モジュレーションリング4は内側超音波対応ディスク7とともに、外側モジュレーションリング4/内側ディスク7を受ける内側空間8Aを有する外側ケーシング8内に嵌合する。外側ケーシング8は、デバイスを患者1の残りの頭蓋2に留めるための手段9を含む。患者1の脳3の上に移植されると、外側ケーシング8がモジュレーションリング4/内側ディスク7を患者1に留める。外側モジュレーションリング7は、外側ケーシング8の空間8A内で自由に回転することができ、施術者が超音波画像化によって補助されながら所望の位置の上にアクセスポート(図示せず)を配置する能力を提供する。外側ケーシング

8は、縫合糸、ブレース、スクリュ、プレート9、骨アンカー、縫合材、ワイヤ、またはFDAが承認したその他のハードウェアを使用してデバイスを患者1の頭蓋2に留める手段9を有する。設置後、外科医は、デバイスの除去を必要とせずに患者の脳の様々なエリアに対して監視および/または治療薬を投与するために、モジュラーリング4を回転させるために固締デバイス9を緩めることができる。これは頭蓋内の病状による再手術の場合に特に重要であると考えられる。図5A～図5Dは、頭蓋アクセスデバイス10、ICPモニタ11、および対流強化送達媒体12を用いてモジュール化された(本バージョンの)完全にモジュール化されたプロテーゼを描く。

【**手続補正10**】

【**補正対象書類名**】明細書

【**補正対象項目名**】0024

【**補正方法**】変更

【**補正の内容**】

【**0024**】

第4実施形態の図6A～図6Fでは、特許請求された頭蓋プロテーゼは、上述のように超音波診断機器および頭蓋内送達システムの使用を可能にする単一の材料片から一体的に形成された略平面状本体または湾曲本体を有する内側放射線透過性ディスク7を含む。内側ディスク7を囲むのは、上側リング4Aと下側リング4Bとを含む外側リング構造体4である。下側リング4Bに、円形走行軌道13Bが形成される。上側リング4Aは、下側リング4Bの走行軌道13B内に嵌合する釘および頭13Aの構成部を備えて形成される。釘および頭の構成部13Aは、下側リング4Bの走行軌道13B内に留められると、前記走行軌道13Bに沿って摺動し、上側リング4Aが施術者によって回転されたときに上側リング4Aを固定ポジションに維持する。使用時に上側リング4Aの配置を維持する下側リング4Bは、リングアセンブリ4を患者1の頭蓋2に留めるための手段を有する。当然のことながら、上側リング4Aが走行軌道13Bを備えて形成され、下側リング4Bが釘および頭の構成部13Aを備えて形成されてもよい。内側ディスク7は下側リング4Bに付けられるのが好ましく、上側リング4Aが使用時にそれを中心に回転する。内側ディスク7は、その縁部7Aに形成された溝、またはFDAが承認した材料から作製された円周無摩擦リボン(図示せず)など、上側リング4Aを支障なく回転させる手段を含みうる。走行軌道13Bまたは釘および頭13Aの構成部を囲む下側リング4Bの部分は平坦であるのに対し、上側リング4Aは上向きのアーチを有しうるのが好ましい。上側リング4Aは、施術者がアクセスポート6の所望の位置を決定した後に上側リング4Aを適所に保持するためのロック手段(図示せず)を含みうる。所望の診断デバイス11および/または頭蓋内送達媒体12および/または頭蓋内アクセス手段10を挿入するために脳3への完全なアクセスを提供するために、上側リング4Aにみられるアクセスポート6が下側リング4Bによってブロックされないように、下側リング4Bは上側リング4Aの幅より狭い幅を有しなければならない。

【**手続補正11**】

【**補正対象書類名**】明細書

【**補正対象項目名**】0025

【**補正方法**】変更

【**補正の内容**】

【**0025**】

外側モジュレーションリング4は、シリコーン、ポリオキシメチレン(POM: polyoxymethylene)、ポリテトラフルオロエチレン(PTFE: polytetrafluoroethylene)、ポリエチレンなどのFDAが承認した材料、または、チタン、チタン合金、またはコバルトクロムなどのFDAが承認した生体適合性の金属を含む。好ましい実施形態では、外側モジュレーションリング4はチタンから作製される。チタンは、その表面上にバイオフィルムの形成を許さなくて、主に免疫応答誘導の原因とならないという点で、歴史的に生体適合性であると考えられている(Lemons

ら、(1976年), J Biomed Mater Res、10(4):549-553)。第3実施形態の図5A~図5Dでは、外側ケーシング8もチタンから作製される。

【手続補正12】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0026

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0026】

頭蓋プロテーゼの内側ディスク7は、微小気泡が抽出された、すなわち気孔率が低いかまたはゼロの超音波画像化とともに使用されることができF D Aに準拠した材料から製造されうる。特に、内側ディスク7は、ポリエチレン、ポリスチレン、アクリル、ポリメチルペンテン(T P X : p o l y m e t h y l p e n t e n e)、ポリメチルメタクリレート(P M M A : p o l y m e t h y l m e t h a c r y l a t e)など、人体への移植のためにF D Aが承認した生物学的適合性ポリマー材料、有機織物と同様のその低インピーダンスのために多種多様な医療用途に使用される材料、またはこれらの任意の組み合わせを含みうる。加えて、内側ディスクは超音波対応セラミックを含みうる。当然のことながら、内側放射線透過性ディスク7および外側モジュレーションリング4の両方が同じ材料から作られてもよい。

【手続補正13】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0030

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0030】

外科医はプロテーゼのサイズを判断するためにテンプレートを使用すると考えられる。外科医は、小型、中型または大型の直径サイズ、例えば直径3~4cm、直径5~6cmまたは直径7~8cmであり、好ましくは厚さが5~14mmの間である、予め製作されたプロテーゼを選択しうる。この予め製作されたプロテーゼは、除去後の骨片の代わりに使用されるかまたは骨片に組み込まれることができる。あるいは、プロテーゼはカスタムメイドであってもよい。この状況では、手術前画像が、天然骨の「ミラーリング」によって3D C A Dパッケージに転送される。このようにして、3Dモデルが作成され、それに基づいて頭蓋プロテーゼが生産される。

【手続補正14】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0038

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0038】

外傷性脳損傷(T B I : t r a u m a t i c b r a i n i n j u r y)、頭蓋内腫瘍状病変、脳脊髄液(C S F : c e r e b r o s p i n a l f l u i d)循環障害、およびよりびまん性の頭蓋内病理過程の結果として、頭蓋内圧亢進(I C P : i n t r a c r a n i a l p r e s s u r e)が生じうる(D u n n L T、(2002年)、J N e u r o l N e u r o s u r g P s y c h i a t r、73(Suppl I):i23-i27)。臨床的に重要な場合に実質、脳室またはクモ膜下腔内の頭蓋内圧を直接測定する頭蓋内圧(I C P)モニタが、特許請求された頭蓋内プロテーゼ内にモジュール化されうる。特許請求された頭蓋プロテーゼは、カプセル化クモ膜下ボルト(リッチモンドボルトまたはスクリュとも呼称される)、すなわち頭蓋骨に穿孔された穴を通して挿入される、頭蓋内圧を監視するために使用される中空スクリュを含みうる。これは脳および脊髄を保護する膜(硬膜)を通して置かれ、硬膜下腔の内側から記録することができる。あるいは、特許請求されたデバイスは、単一のチャンネルを通して頭蓋内圧および脳組織酸

素分圧 (pbtO₂: brain tissue oxygen partial pressure) を監視する Integra (登録商標) Camino (登録商標) 頭蓋内圧監視キット (Integra LifeSciences Corp., ニュージャージー州プレインズボロ) に対応するように作製される。このキットはカテーテルの管腔に収まり、カテーテルがさらに頭蓋プロテーゼの予め形成された口の1つに挿入されるかまたは製造時にプロテーゼに埋め込まれる。本出願の頭蓋プロテーゼは、マイクロセンサ ICP (DePuy Synthes Co., マサチューセッツ州レイナム) を係合するように製造されてもよい。例えば、Codman Microsensor ICP (登録商標) トランスデューサは、小型の100cmの可撓性ナイロンチューブの先端のチタンケース内に搭載されたミニチュア圧力歪ゲージからなり、可撓性により破損または監視障害を伴わずにナイロンカテーテルのロープロファイルのトンネリングおよびキンキングが可能になる。Codman (登録商標) Microsensor (登録商標) トランスデューサは、硬膜下、実質または脳室内のソースで直接頭蓋内圧を監視し、情報を静圧カラムまたは光ファイバを通してではなく電子的に中継する。本出願の頭蓋プロテーゼは、ナイロンチューブを係合し、監視されるべき脳のエリアに直接送達するための手段を含むように製作される。本頭蓋プロテーゼは、Spielbergによる3PN (登録商標) (Spielberg GmbH & Co. Kg, ドイツ、ハンブルク) などの実質プローブを含むように設計されてもよい。Probe 3PN (登録商標) は、穿頭穴を通して実質内に置かれたときに実質内圧力を測定する。Probe 3PN (登録商標) は、伝統的に縫合フラップにより患者の皮膚に付けられるが、トロカールも含むことができるため、穿頭穴から押し出すことができる。Probe 3PN (登録商標) は、製造時に特許請求された頭蓋プロテーゼに既に取り付けられてもよいし、またはプロテーゼが Probe 3PN (登録商標) を係合することができる予め存在するポアを備えて処方されてもよい。いずれの実施形態においても、移植後に、特許請求された 発明と同時に Probe 3PN (登録商標) を使用する性能を有することにより、Probe 3PN (登録商標) などの実質プローブを設置 するために患者に対して後で手術を行う必要性が低減される。

【手続補正15】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0041

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0041】

特許請求された頭蓋プロテーゼを用いてモジュール化される別のデバイスは、頭蓋内血流モニタである。脳への血流の欠如は脳虚血をもたらし、それがさらに脳代謝の変化、代謝率の低下、およびエネルギー危機の創成につながり (Vespa Pら、(2005年)、J Cerebral Blood Flow Metab、25(6):26374)、脳損傷をもたらす。頭蓋プロテーゼは、例えば、熱拡散 (TD: thermal diffusion) 技術を用いて実時間で ml / 100g - min の絶対生理学的単位で組織灌流を連続的に定量化する QFlow 500 (商標) 灌流プローブ (Hemedex, Inc., マサチューセッツ州ケンブリッジ) を含む。神経学的応用例において、このプローブは脳血流 (CBF: cerebral blood flow) の絶対レベルの計算を可能にする。このプローブは、標的組織に挿入され、そこで灌流を測定する、10日間その場に留まることがFDAに許可された、可撓性の放射線不透過性カテーテルである。特許請求された頭蓋プロテーゼは、灌流プローブのカテーテルを係合できるポアを備えて予め製作されてもよく、または製造時にカテーテルがプロテーゼに埋め込まれてもよい。プロテーゼにモジュール化されると、プローブは導管コードに接続し、導管コードがさらにモニタに接続する。脳プロテーゼにモジュール化される別の考えられる頭蓋内血流モニタは、センサを用いて血流の相対的变化を測定し、組織内の領域的微小循環血流を監視する c-FLOW (商標) モニタ (Ornim, Inc., マサチュー

セツ州フォックスボロ)である。組織灌流の変化を示唆する血流の実時間の変化を反映する情報が、ベッドサイドモニタのスクリーン上に数値および図表で表示される。特許請求された頭蓋プロテーゼは、デバイスに埋め込まれたc - F L O W (商標) センサを備えて製作されてもよい。

【手続補正16】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0042

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0042】

新規な頭蓋プロテーゼは、頭蓋アクセスポートに脳へのアクセスを提供するリザーバデバイスを含みうる。Integra (登録商標) リザーバは閉鎖型脳室アクセスシステムとして設計され、CSFの回収ならびに放射性同位体および化学療法剤の送達を促進する。Integra (登録商標) CSFリザーバは、皮下穿刺を介して側脳室へのアクセスを提供する。Integra (登録商標) CSFリザーバは、細胞学的および化学的研究のため、脳室液圧を監視するため、および脳室ドレナージを容易にするためにCSFサンプルを得る上で有用である。このリザーバは、化学療法剤および/または放射性同位体の注射のために側脳室および嚢胞性腫瘍への容易なアクセスを提供する。コンパチブルIntegra CSFリザーバが水頭症患者において利用されうる。いくつかのモデルが提供されており、多様な治療プロトコルに適應する柔軟性を提供する。特許請求されたプロテーゼは、カテーテルを受け入れて患者の脳に導くことができるポアまたは埋め込まれたチューブを備えて予め製作されてもよい。Integra (登録商標) リザーバは、標準、側部入口、コンパチブル(穿頭穴およびフラットボトムの両方)およびミニ、ならびに様々なサイズを含め、様々な構成で利用可能である。

【手続補正17】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0045

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0045】

内容が参照により本明細書に組み込まれる米国特許第5,385,582号(Ommaya)および米国特許第5,222,982号(Ommaya)に記載されるようなOmmayaリザーバ(Medtronic、ミネソタ州ミネアポリス)も、本頭蓋プロテーゼにモジュール化されうる。Ommayaリザーバは脳からの流体の導入または抽出を可能にする。Ommayaリザーバは、小型のプラスチックのドーム状容器からなり、小型のチューブまたはカテーテルがドームから外に延びる。頭蓋プロテーゼに組み込まれる際には、ドームリザーバがプロテーゼの上に配置され、カテーテルがアクセスポートのうちの1つの中へ、そして患者の脳の脳室の中へと導かれる。Ommayaリザーバは、設置されると、脳脊髄液(CSF)を抽出するため、かかる流体または腫瘍/脳組織を試験するため、または例えば腫瘍の部位に化学療法を直接導入するため、あるいは髄腔内化学療法のために脳室内に導入するために使用されうる。CSFをサンプリングするためまたは脳の様々なエリアに薬物を注射するためにリザーバおよびそれに関連するカテーテルを最適に配置するために、外側モジュレーションリングが回転されうる。特許請求されたプロテーゼの超音波画像化性能により、治療外科医は、リザーバが適切に置かれたか否かおよび/または治療が有効であるか否かを判断するために患者の多数のコンピュータ体軸断層撮影スキャン(CT)または磁気共鳴画像化(MRI)を撮影する必要性を回避して、治療のための脳の領域をより良く位置特定することができる。

【手続補正18】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0047

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0047】

本プロテゼに組み込まれうるさらに別の応用例は、高密度焦点式超音波および磁気画像化デバイスである。そのようなデバイスの例は、MRgFUS技術（Insightec Ltd.、イリノイ州ティラトカルメル）である。超音波は、ヒトに聞こえるものよりも高い周波数の音波である。診断医療画像化に使用される周波数は、一般的に1～18MHzの範囲内である。超音波は治療用に使用されうる。高密度焦点式超音波（HIFU：High intensity focused ultrasound）エネルギーは、標的組織を切除するために焦点で最高85の熱を生成する。治療用超音波に使用される周波数は220～680MHzの範囲内である。磁気共鳴画像化（MRI）は、身体の画像を形成するために磁場および電波を使用する医療画像化技術である。この技術は、電離放射線への曝露を伴わない医療診断、病期分類、フォローアップのために病院で広く使用されている。MRIの利点は、スキャンされた臓器の温度測定（検温）も提供できることである。MRgFUSは、MRIの画像および温度の誘導下で標的組織を切除するために焦点式超音波を使用する。これにより医師は、周囲の組織にほとんどまたは全く害を及ぼさずに、最小限の副作用で、安全かつ効果的な非侵襲的治療を行うことができる。MRgFUSは焦点に電子的に調節する多素子フェーズドアレイトランスデューサを使用する。治療医が治療領域を定義し、それに応じてシステムが治療計画を作成する。治療の間には、最大1000の線数の超音波が焦点に放射される。超音波線はエネルギーを熱に変換しながら標的組織を切除する。MRIによって誘導されて、治療組織の明瞭な視野が取得される。さらに、組織への累積熱効果を判断するために熱データが分析される。必要に応じて、安全かつ効果的な応答を確保するためにパラメータが調節される。本プロテゼの移植によって超音波線の数が大幅に低減されると考えられる。さらに、HIFUを使用して損傷されるエリアが同時に監視および画像化されうるため、標的計画、超音波ビームの精度、およびHIFUの安全性が大幅に低減される。これは、より良好な患者の転帰につながり、費用および治療時間を劇的に減少させると考えられる。

【手続補正19】

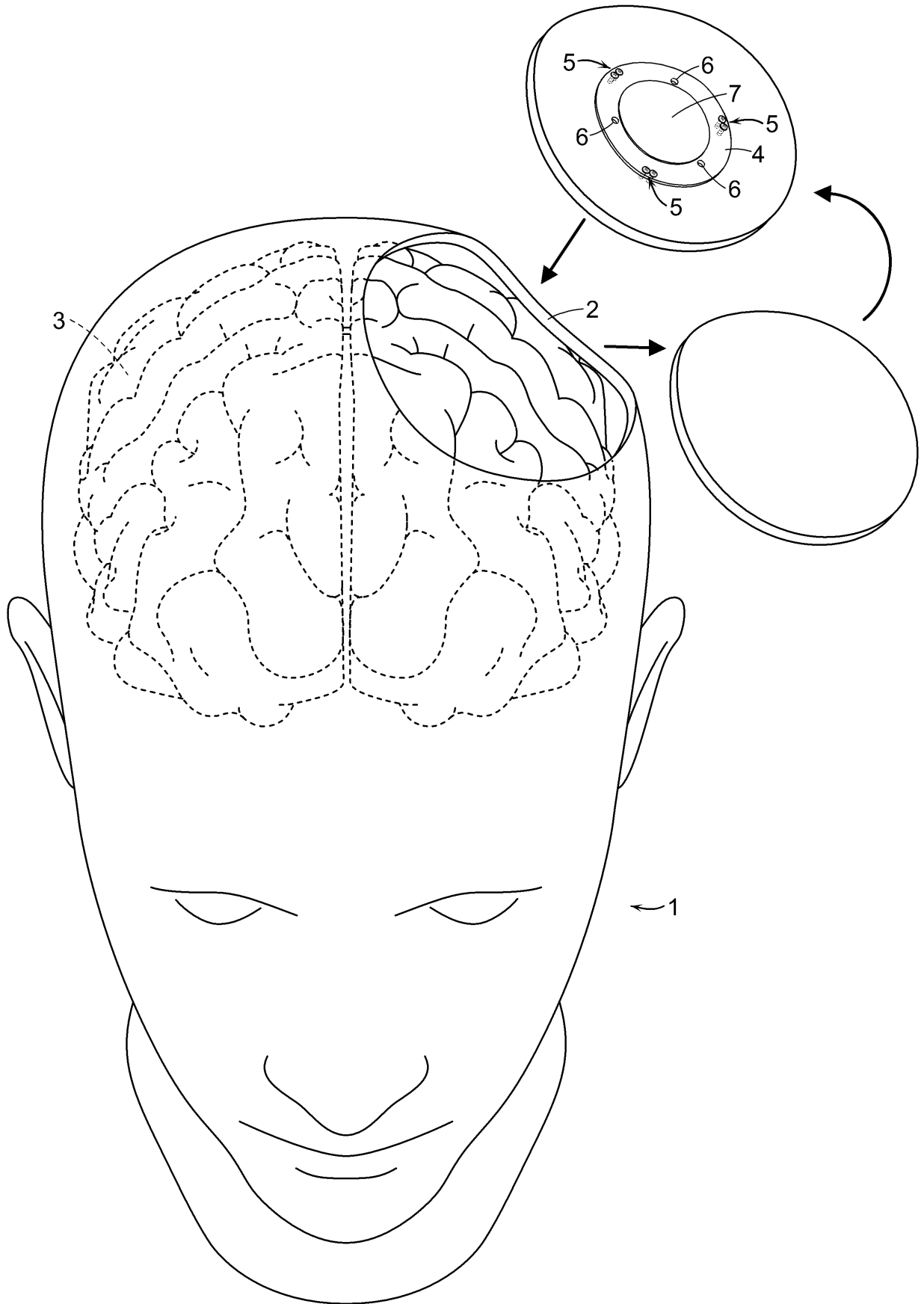
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図1A

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図 1 A】



【手續補正 2 0】

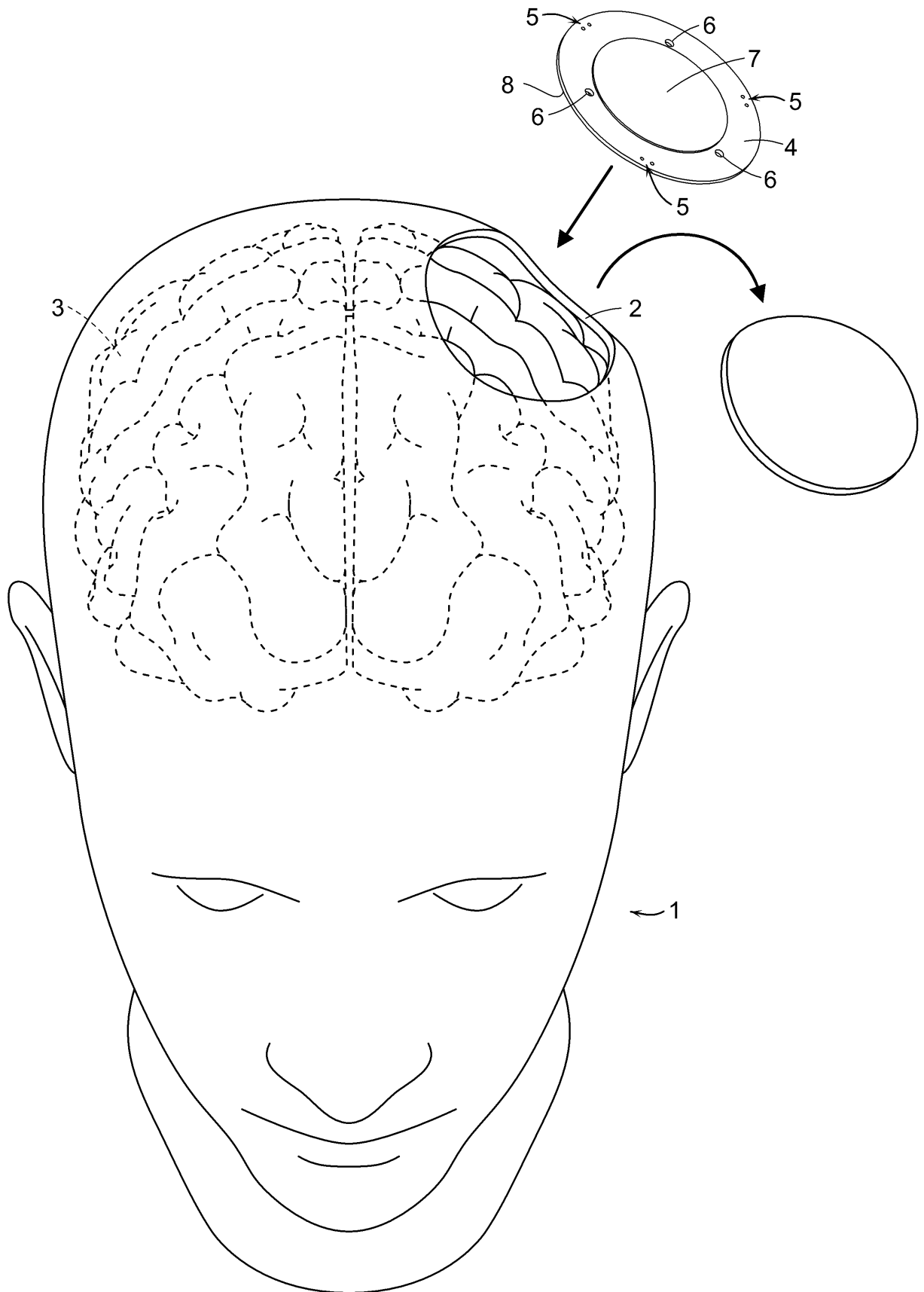
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図 1 B

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図 1 B】



【手続補正 2 1】

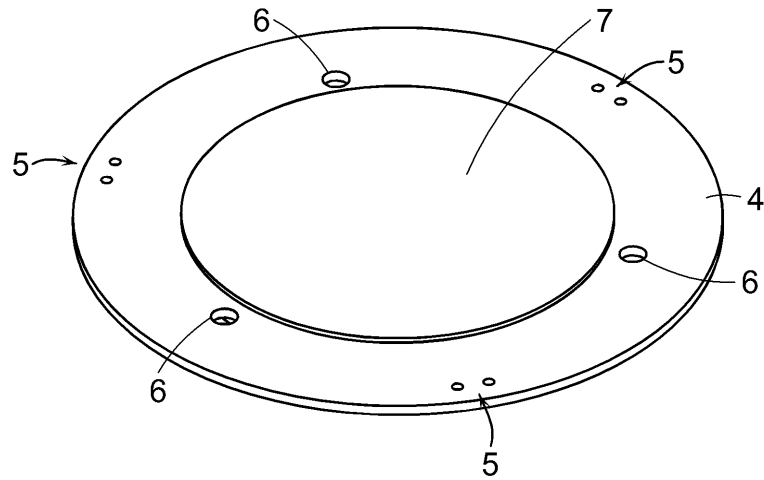
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図 1 C

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図 1 C】



【手続補正 2 2】

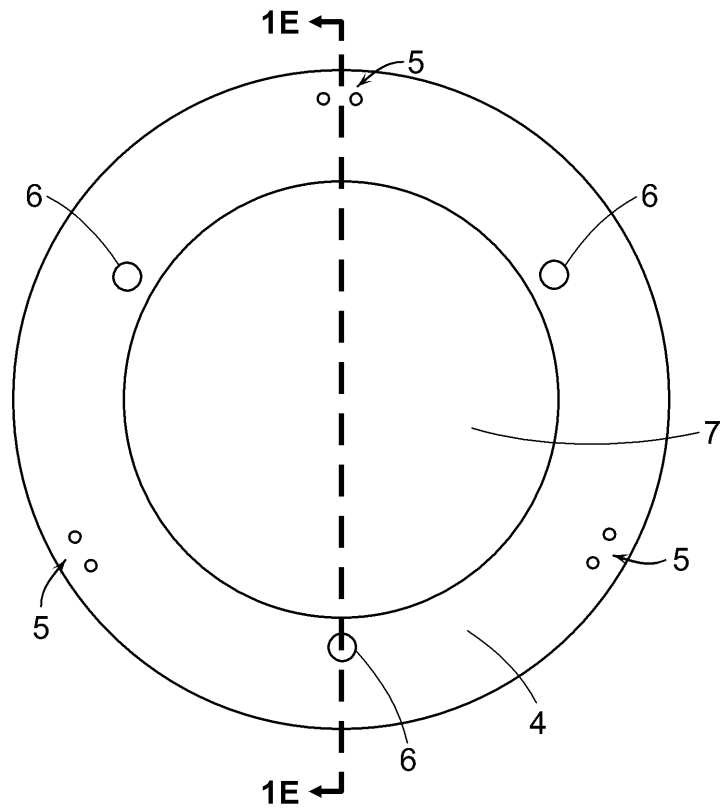
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図 1 D

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図 1 D】



【手続補正 2 3】

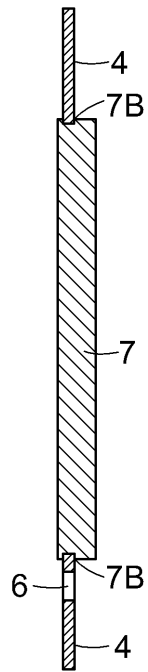
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図 1 E

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図 1 E】



【手続補正 2 4】

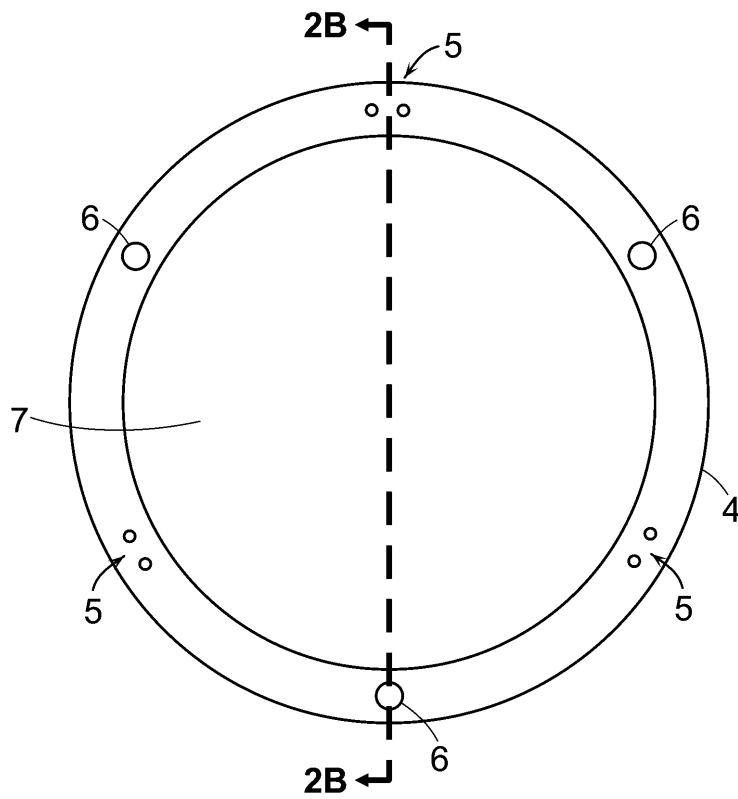
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図 2 A

【補正方法】変更

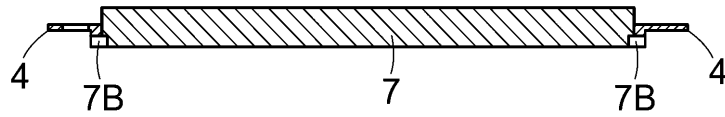
【補正の内容】

【図 2 A】

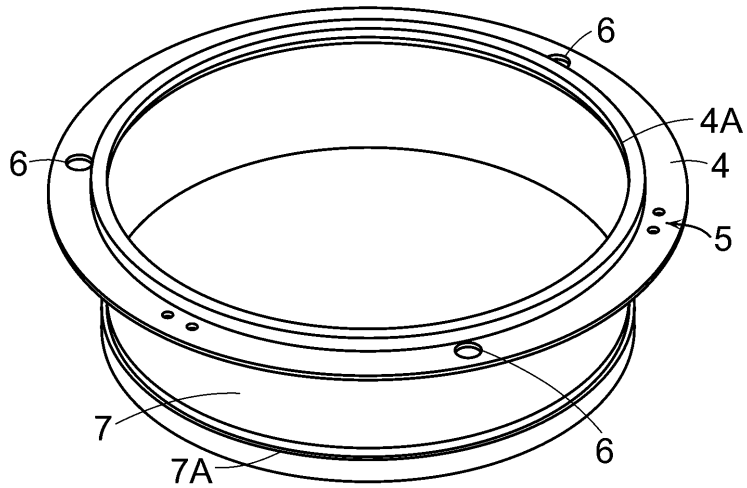


【手続補正 2 5】

- 【補正対象書類名】図面
- 【補正対象項目名】図 2 B
- 【補正方法】変更
- 【補正の内容】
- 【図 2 B】

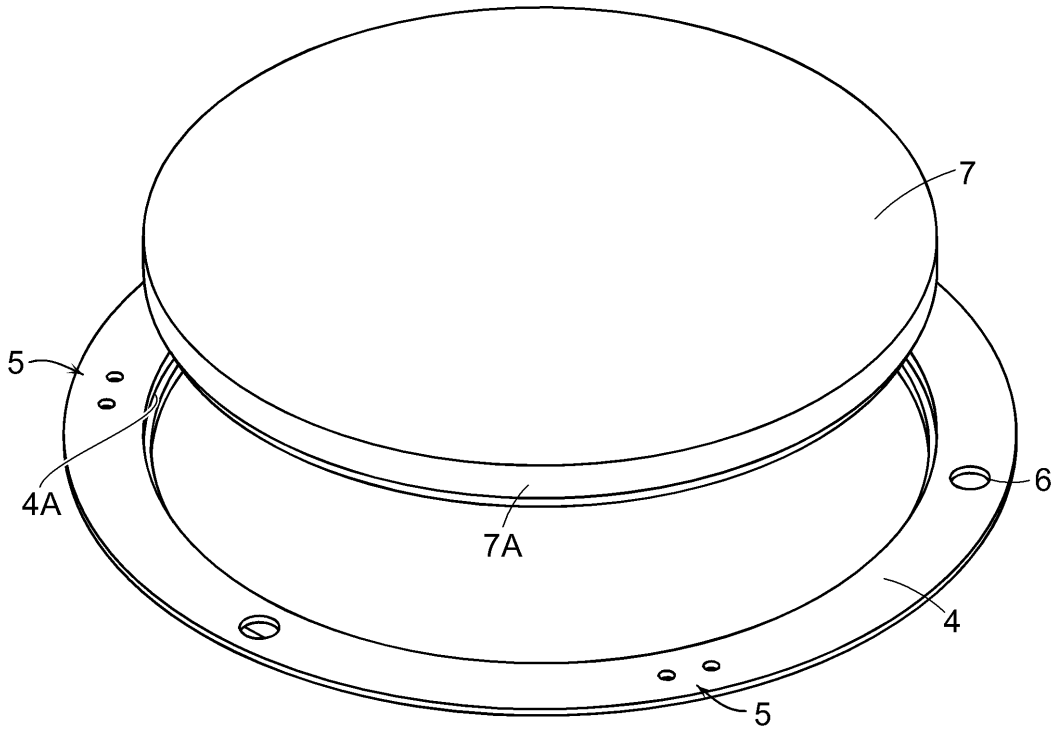


- 【手続補正 2 6】
- 【補正対象書類名】図面
- 【補正対象項目名】図 2 C
- 【補正方法】変更
- 【補正の内容】
- 【図 2 C】



- 【手続補正 2 7】
- 【補正対象書類名】図面
- 【補正対象項目名】図 3
- 【補正方法】変更
- 【補正の内容】

【図 3】



【手続補正 2 8】

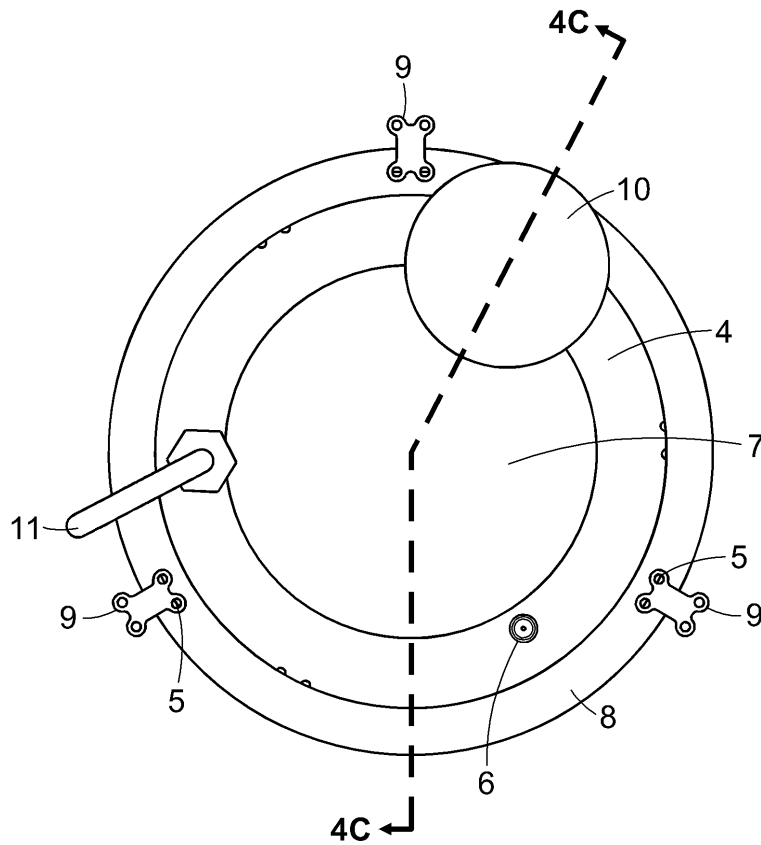
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図 4 A

【補正方法】変更

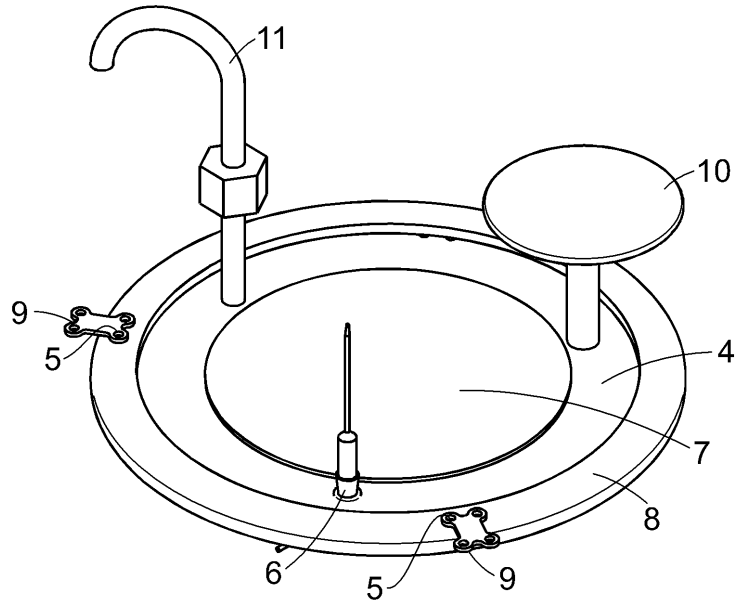
【補正の内容】

【図 4 A】

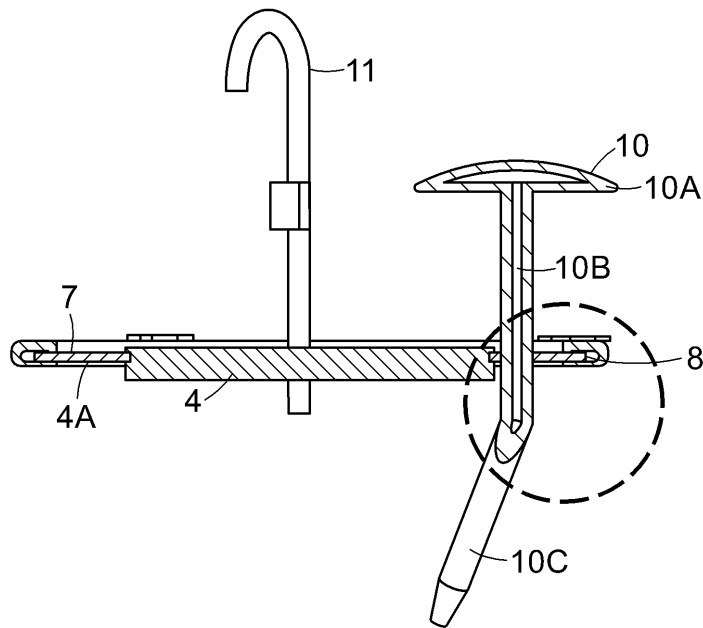


【手続補正 2 9】

【補正対象書類名】図面
【補正対象項目名】図 4 B
【補正方法】変更
【補正の内容】
【図 4 B】

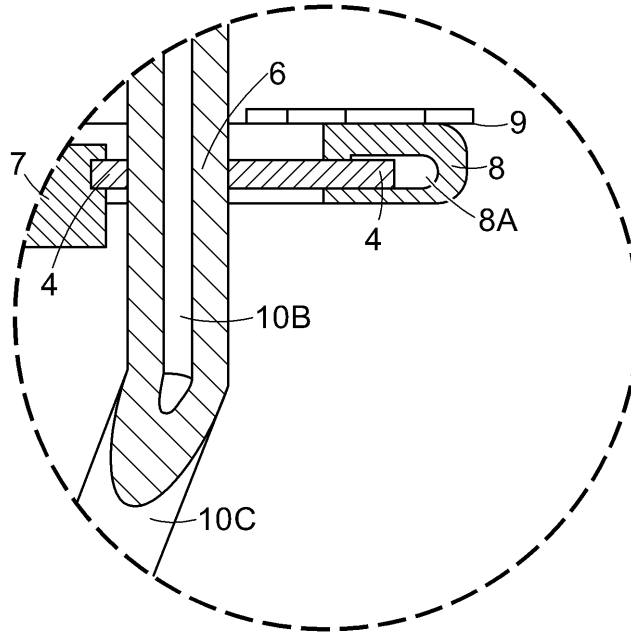


【手続補正 30】
【補正対象書類名】図面
【補正対象項目名】図 4 C
【補正方法】変更
【補正の内容】
【図 4 C】



【手続補正 31】
【補正対象書類名】図面
【補正対象項目名】図 4 D
【補正方法】変更
【補正の内容】

【図 4 D】



【手続補正 3 2】

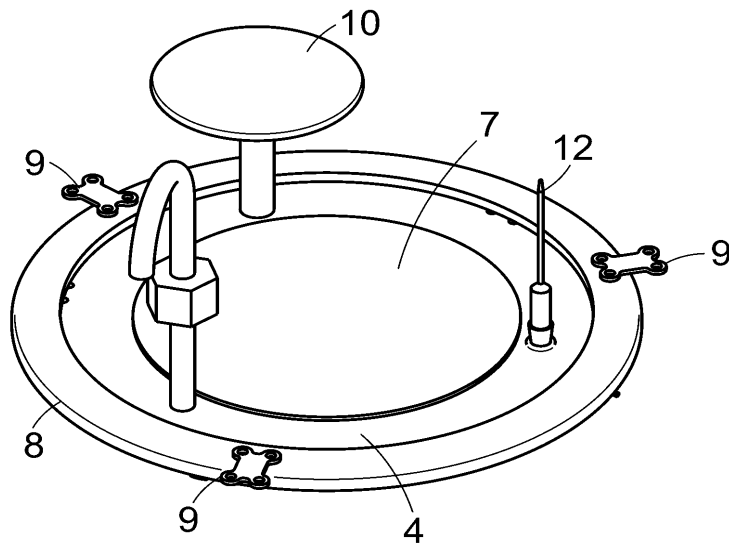
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図 5 A

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図 5 A】



【手続補正 3 3】

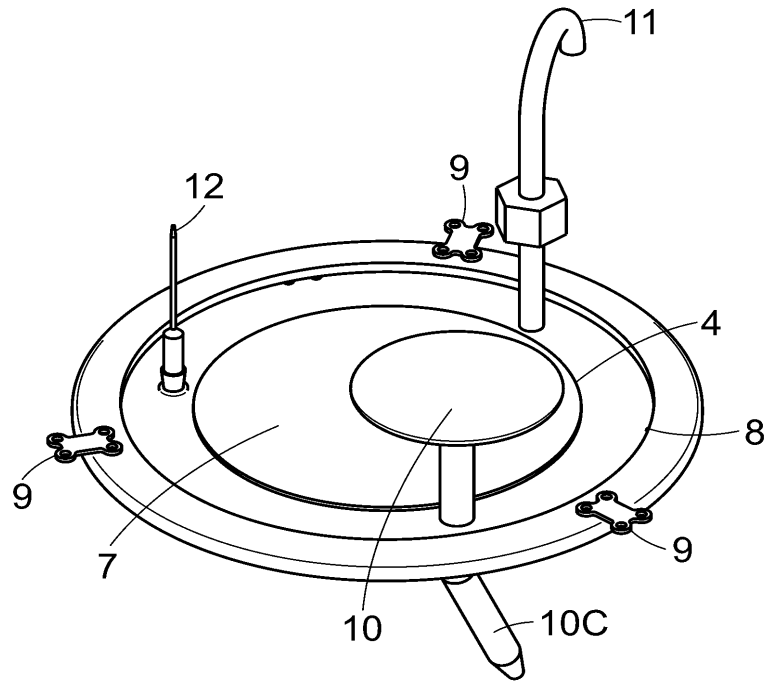
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図 5 B

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図 5 B】



【手続補正 3 4】

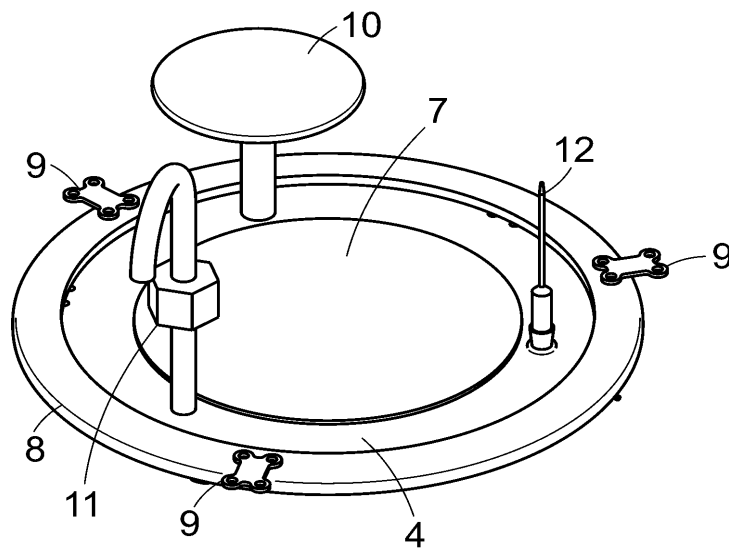
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図 5 C

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図 5 C】



【手続補正 3 5】

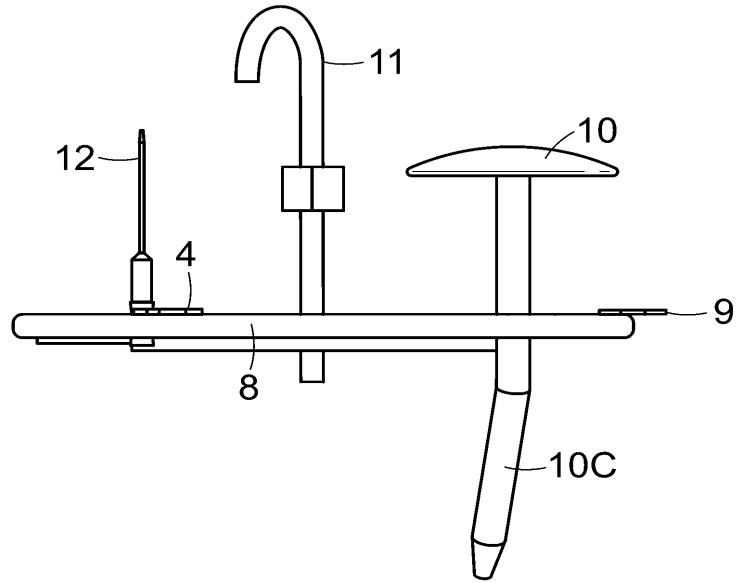
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図 5 D

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図 5 D】



【手続補正 3 6】

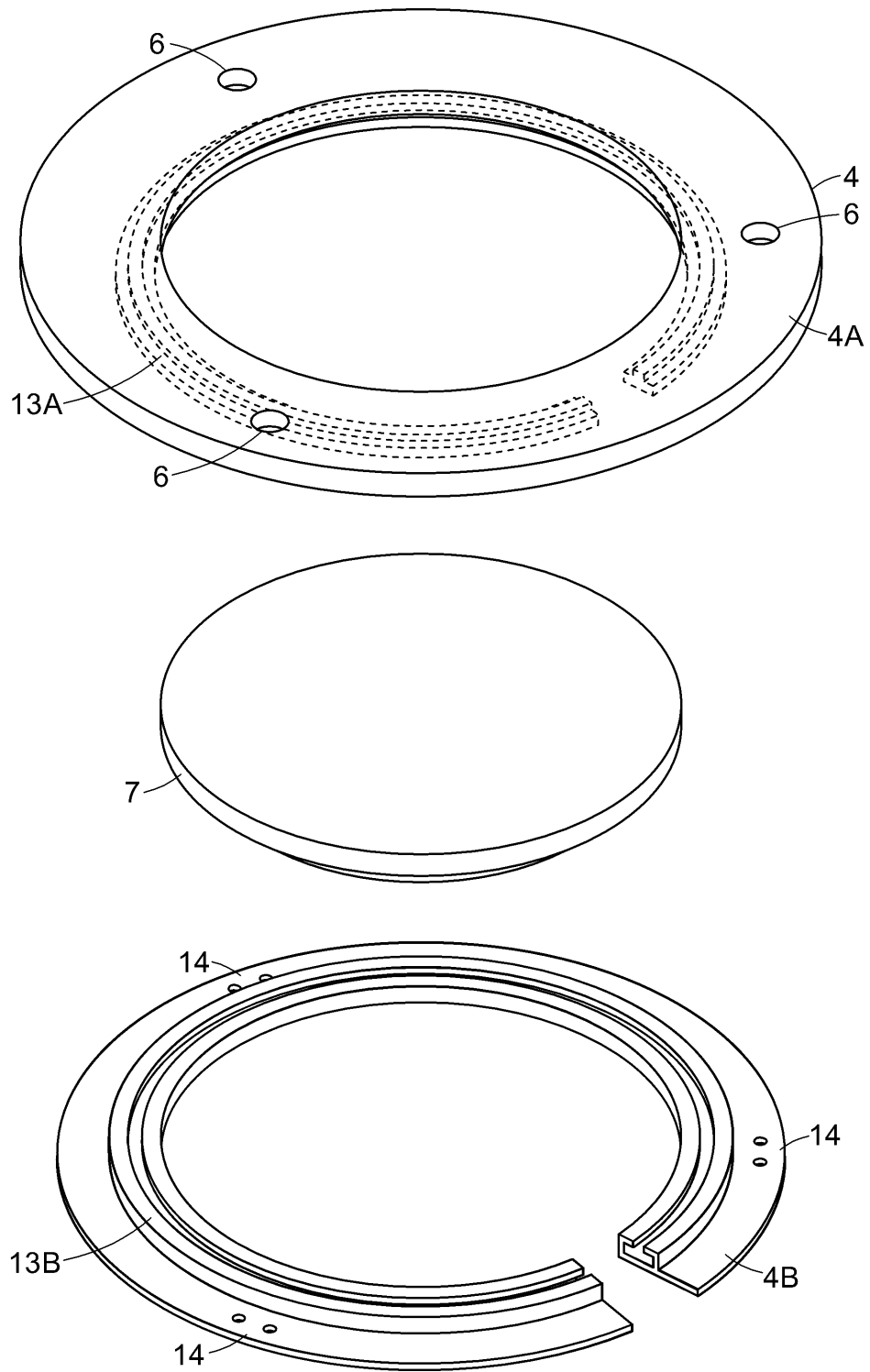
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図 6 A

【補正方法】変更

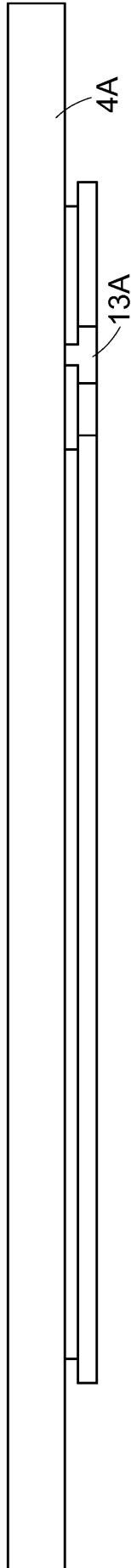
【補正の内容】

【図 6 A】



【手続補正 3 7】
【補正対象書類名】図面
【補正対象項目名】図 6 B
【補正方法】変更
【補正の内容】

【 図 6 B 】



【手続補正 38】

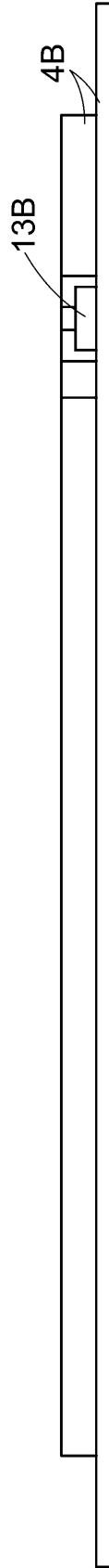
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図 6 C

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 図 6 C 】



【 手続補正 3 9 】

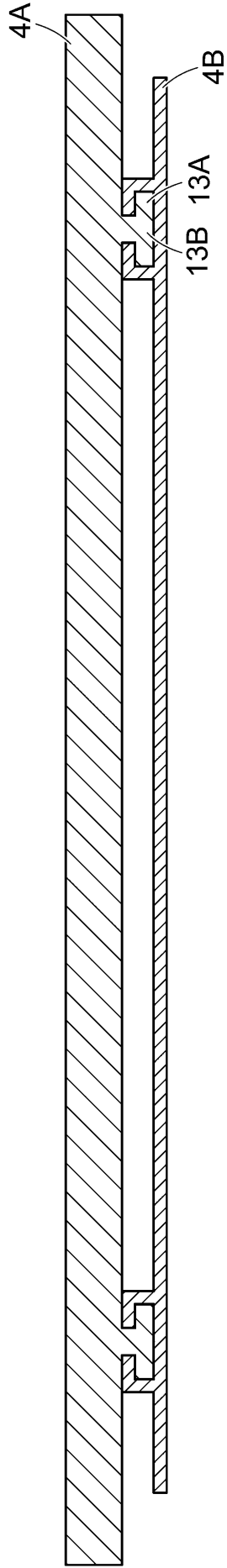
【 補正対象書類名 】 図面

【 補正対象項目名 】 図 6 D

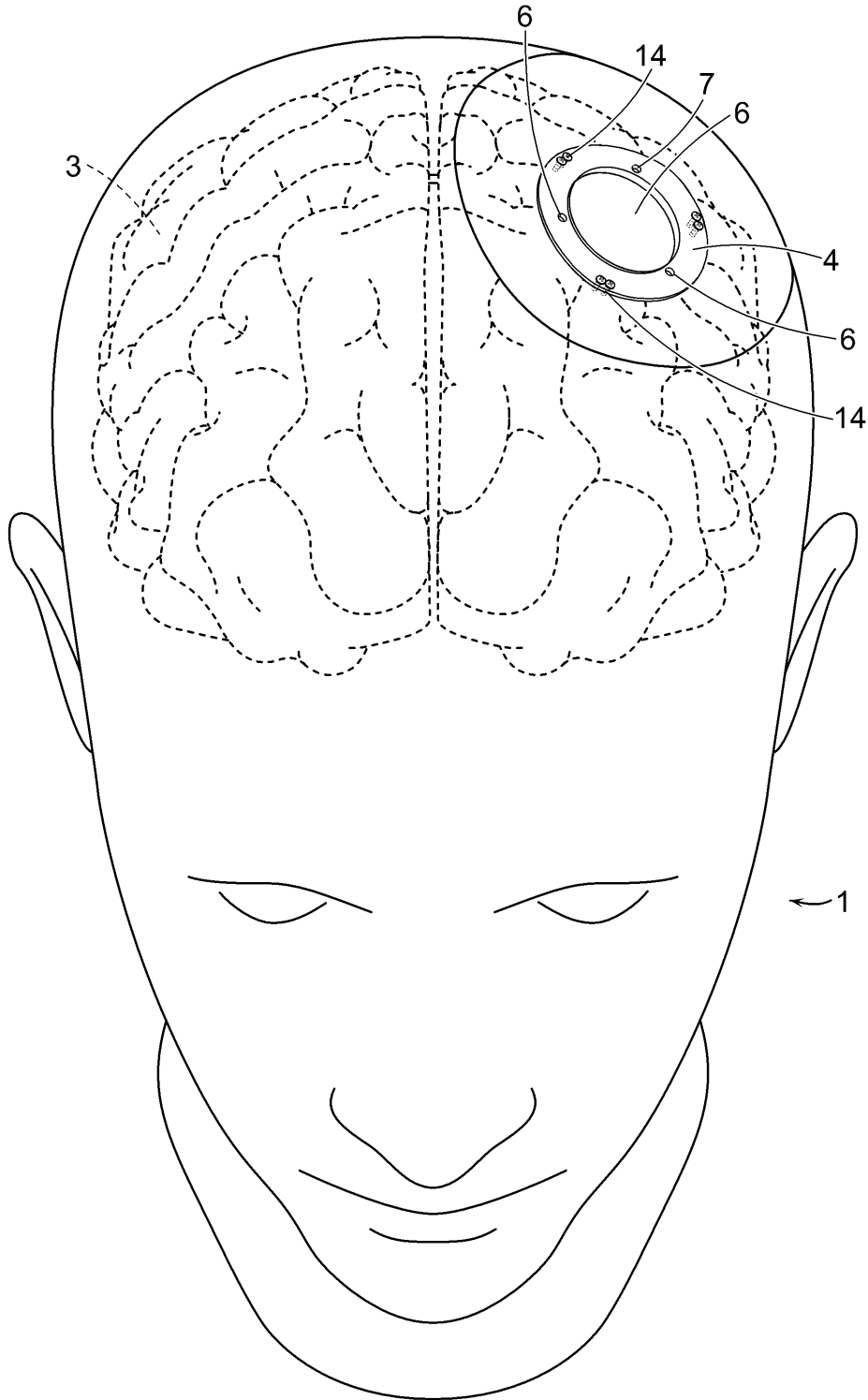
【 補正方法 】 変更

【補正の内容】

【図 6 D】

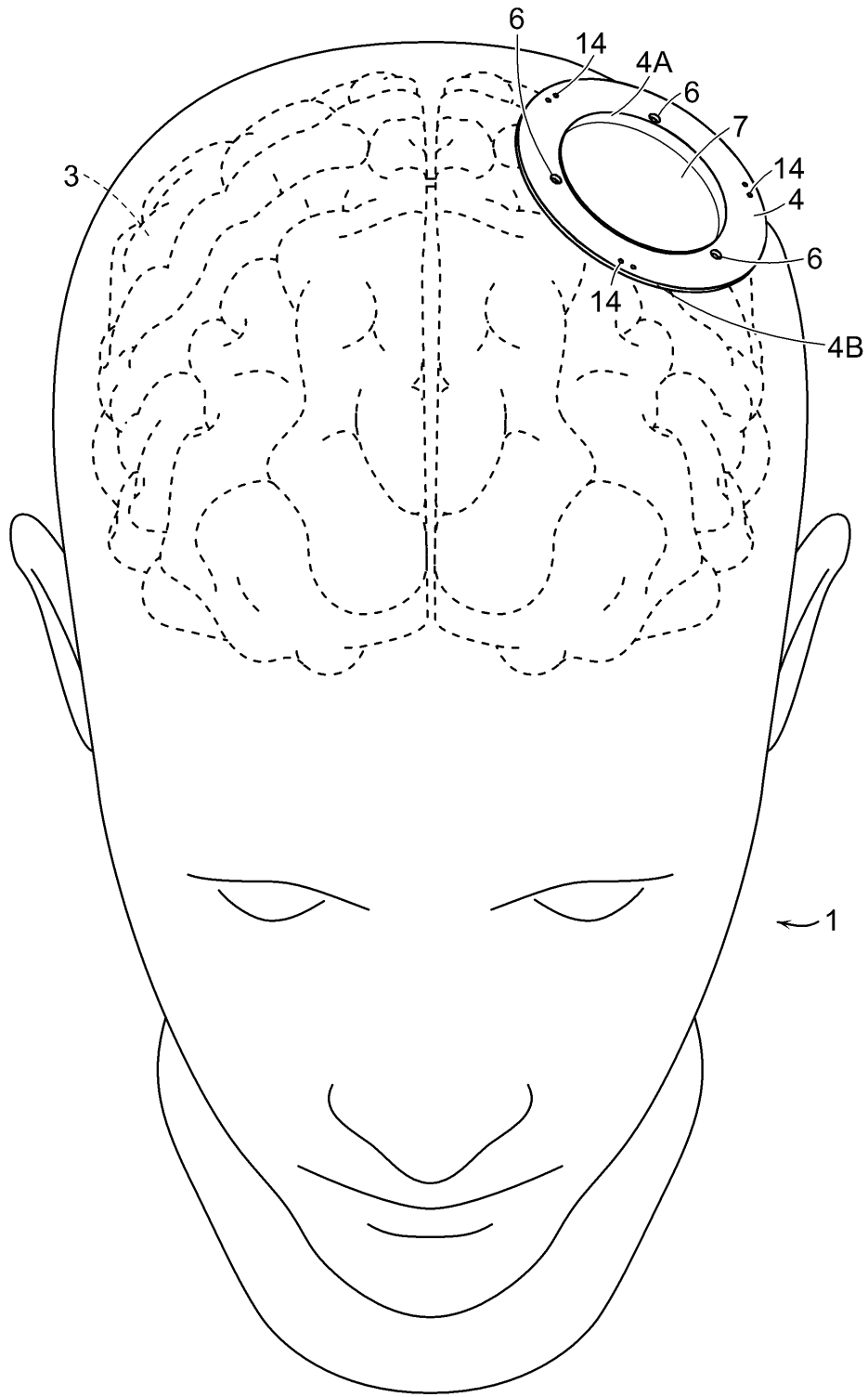


【手続補正 4 0】
【補正対象書類名】図面
【補正対象項目名】図 6 E
【補正方法】変更
【補正の内容】
【図 6 E】



【手続補正 4 1】
【補正対象書類名】図面
【補正対象項目名】図 6 F
【補正方法】変更

【補正の内容】
【図6F】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2017/053847

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61B 5/00; A61B 46/20; A61D 7/00; A61F 2/00 (2017.01) CPC - A61F 2/00; A61B 5/00; A61B 5/0042; A61B 5/6814; A61B 46/20; A61D 7/00; A61F 13/12 (2017.08)		
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) See Search History document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC - 606/127; 606/128; 606/129; 606/130; 606/131; 623/16.11; 623/17.11; 623/17.14; 623/17.19 (keyword delimited)		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 7,717,853 B2 (NITA) 18 May 2010 (18.05.2010) entire document	1-16, 20-30, 33, 35-37, 40-42, 49, 51, 53-61, 65-69, 72-76
A	US 2004/0243145 A1 (BOBO SR et al) 02 December 2004 (02.12.2004) entire document	1-77
P,A	US 9,592,124 B2 (JOGANIC) 14 March 2017 (14.03.2017) entire document	1-77
A	US 2011/0009739 A1 (PHILLIPS et al) 13 January 2011 (13.01.2011) entire document	1-77
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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 application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 10 November 2017		Date of mailing of the international search report 30 NOV 2017
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-9300		Authorized officer Blaine R. Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

フロントページの続き

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, 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, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(74)代理人 100165157
弁理士 芝 哲央

(74)代理人 100205659
弁理士 齋藤 拓也

(74)代理人 100126000
弁理士 岩池 満

(74)代理人 100185269
弁理士 小菅 一弘

(72)発明者 サンパス プラカシュ
アメリカ合衆国 ロードアイランド州 02905 プロヴィデンス ダッドリー ストリート
118

(72)発明者 ディメコ フランチェスコ
イタリア国 20133 ミラノ ヴィア チェロリア 11 フォンダツィオーネ アイ . アー
ル . シー . シー . エス . インスティテュート ニューロロジコ "シー . ベスタ"

Fターム(参考) 4C017 AA11 AA16 AA20 AB06 AC01 AC11
4C096 AA18 AC01 AD19 BA41 FC20
4C097 AA01 BB01 CC01 CC05 EE02 EE03 EE13
4C117 XA01 XB01 XC21 XD03 XE16 XE23 XE27 XE46 XR08 XR09
XR10
4C601 DD11 DE01 DE06 EE10 EE16 FF13 FF16

专利名称(译)	模块化超声兼容的人工颅骨假体		
公开(公告)号	JP2019534767A	公开(公告)日	2019-12-05
申请号	JP2019538101	申请日	2017-09-27
发明人	サンパス プラカシユ デイレコ フランチェスコ		
IPC分类号	A61F2/28 A61B5/03 A61B5/01 A61B8/08 A61B5/055		
CPC分类号	A61B5/026 A61B5/031 A61B5/055 A61B5/4064 A61B5/6864 A61B8/0808 A61B17/688 A61B50/20 A61B50/24 A61B2018/00577 A61B2090/103 A61D7/00 A61F2/2875 A61M2039/025 A61N7/02 A61B8 /4272 A61B5/01 A61B5/14553 A61B5/4839 A61B5/686 A61B8/4416 A61B10/02 A61B2560/0443 A61F2220/0008 A61F2250/0093		
FI分类号	A61F2/28 A61B5/03 A61B5/01.250 A61B8/08 A61B5/055.390		
F-TERM分类号	4C017/AA11 4C017/AA16 4C017/AA20 4C017/AB06 4C017/AC01 4C017/AC11 4C096/AA18 4C096 /AC01 4C096/AD19 4C096/BA41 4C096/FC20 4C097/AA01 4C097/BB01 4C097/CC01 4C097/CC05 4C097/EE02 4C097/EE03 4C097/EE13 4C117/XA01 4C117/XB01 4C117/XC21 4C117/XD03 4C117 /XE16 4C117/XE23 4C117/XE27 4C117/XE46 4C117/XR08 4C117/XR09 4C117/XR10 4C601/DD11 4C601/DE01 4C601/DE06 4C601/EE10 4C601/EE16 4C601/FF13 4C601/FF16		
代理人(译)	和义林 斋藤卓也 小菅一弘		
优先权	62/400607 2016-09-27 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

一种颅内假体，包括具有内部超声兼容窗口和围绕外部的装置的扁平主体，该装置能够接合多个诊断仪器和/或颅内输送系统，从而使执业的医学专业人员可以监视患者的某些参数或进行输送 使用超声监测设备对患者的大脑成像的治疗剂。假体的设计允许在患者床边连续，不间断地同时监视患者大脑的许多参数。

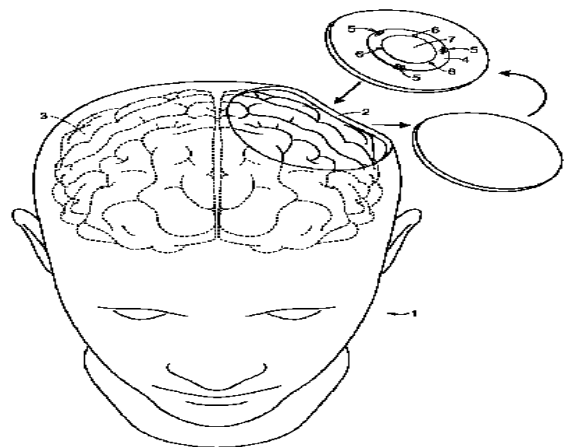


FIG. 1A