

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

エネルギーに基づく治療を、血管のステント内再狭窄及び他の狭窄に送達するための方法であって、前記方法は、

近位端部及び遠位端部を有するとともにその間に軸を有する細長い可撓性カテーテル本体の径方向に拡張可能な構造体を、前記血管のある位置に位置決めする位置決め工程であって、前記径方向に拡張可能な構造体が、前記カテーテル本体の前記遠位端部付近にある、前記位置決め工程と、

前記径方向に拡張可能な構造体に配置されている複数の電極を組織と係合させ、かつ、電気回路であって、電源、前記電極の 1 つ、及び治療領域内の前記係合された組織を含む電気回路を規定するように、前記径方向に拡張可能な構造体を拡張させる工程と、

前記電源、前記電極の 1 つ、及び治療領域内の前記係合された組織を使用して、少なくとも 1 つの回路を励起させる工程と、

前記電源と接続されているプロセッサを使用して、前記エネルギーの送達を制御する制御工程であって、前記電気回路の存在の確認し、電極を選択的に励起させ、前記電気回路からのフィードバックのモニタリングに基づいて前記電気回路の 1 つ又は複数のパラメータを調節して、前記治療領域に送達されるエネルギーが、その中の組織を約 55 ~ 約 75 の温度に加熱するが、前記治療領域に付随する組織を約 45 未満に加熱し、それにより、狭窄をリモデリングし、熱損傷により引き起こされるその後の組織閉塞応答を回避する組織応答を誘導する、前記制御工程と、を含む方法。

【請求項 2】

前記複数の電極が、電極アレイを形成するように、拡張する構造体の周縁に分布されており、前記電極が、前記拡張可能な構造体の拡張時に前記カテーテルの軸と実質的に平行に配向される細長い形状を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記拡張可能な構造体がバルーンを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記バルーンに配置されている前記電極が、1 つ又は複数のフレックス回路に含まれており、各フレックス回路が、単極電極又は双極電極対を含む、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記電極が、放射線不透過性物質を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記 1 つ又は複数のフレックス回路が、前記電極の少なくとも 1 つに近接する温度感知構造を更に含み、前記温度感知構造が、フィードバックを提供するように、前記プロセッサと電氣的に接続されている、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 7】

周波数範囲、インピーダンス振幅、インピーダンス位相角、温度、電力、電圧、及び電流の少なくとも 1 つの変化に応じて、前記電極へのエネルギー送達をモニタリング及び変更する工程を更に含み、前記変化が、組織及び移植構造体の近傍の加熱の少なくとも 1 つに関連している、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

前記プロセッサは、前記電極の 1 つへのエネルギー送達を停止させるが、別の電極へのエネルギー送達の励起及び制御を継続させる、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記バルーンが、約 10 気圧 (1013 kPa) 以下の膨張圧力で膨張される、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 10】

前記拡張可能な構造体の拡張された直径が、約 2 mm ~ 約 10 mm である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 11】

10

20

30

40

50

前記プロセッサは、前記少なくとも1つの回路のインピーダンス振幅及び位相角の、周波数範囲内の組織特徴プロファイル曲線を使用して、前記治療領域の組織を特徴付ける、請求項1に記載の方法。

【請求項12】

前記プロセッサは、移植構造体を特定するために前記回路を特徴付ける、請求項11に記載の方法。

【請求項13】

前記プロセッサは、前記血管周囲の複数の物質を位置付け及び特徴付け、かつ、異なるリモデリングエネルギー治療を選択された電極に適用することにより異なる特徴付けられた物質を選択的に治療する、請求項11に記載の方法。

10

【請求項14】

前記プロセッサは、前記組織特徴プロファイルの相対的な傾き及び前記組織特徴プロファイル間のオフセットの少なくとも1つを使用して、電極を選択的に励起させ、かつ前記治療しようとする組織を特徴付ける、請求項11に記載の方法。

【請求項15】

前記プロセッサは、前記電気回路のモニターされたパラメータに基づき、電力、負荷サイクル、電流、及び電圧の1つ又は複数を調節することにより、電極を選択的に励起させる、請求項1に記載の方法。

【請求項16】

前記電極が、順次励起される、請求項1に記載の方法。

20

【請求項17】

第1のパターンの治療領域と第2のパターンの治療領域との間隙を最小限に抑えるために、第1の群の電極が、前記第1のパターンの治療領域を規定するために順次励起され、第2の群の電極が、前記第2のパターンの治療領域を規定するために順次励起される、請求項16に記載の方法。

【請求項18】

電極は、0.5ワット～20ワットの電力で0.5秒～180秒間励起される、請求項1に記載の方法。

【請求項19】

前記拡張可能な構造体を縮径させ、前記カテーテルを次の位置に移動させることにより、前記カテーテルを前記血管の部分に沿って再配置する工程を更に含む、請求項1に記載の方法。

30

【請求項20】

エネルギー送達は、前記回路のインピーダンスに応じた前記移植構造体の組成の決定に基づき、前記プロセッサにより選択される、請求項12に記載の方法。

【請求項21】

前記電源は、高周波発生器を含む、請求項1に記載の方法。

【請求項22】

エネルギーに基づく治療を、血管のステント内再狭窄及び他の狭窄に送達するためのシステムであって、前記システムは、

40

近位端部及び遠位端部を有するとともにその間に軸を有する細長い可撓性カテーテル本体と、

前記カテーテル本体の前記遠位端部付近にある径方向に拡張可能な構造体と、

前記径方向に拡張可能な構造体の拡張時に組織と係合するように、前記径方向に拡張可能な構造体に配置された複数の電極と、

前記電極と接続されている電源であって、電極が組織と係合すると、前記電源、前記電極、及び前記係合された組織を含む電気回路が規定される電源と、

前記電源と接続されているプロセッサであって、前記電気回路の存在の確認し、前記係合された電極を選択的に励起させ、前記電気回路からのフィードバックのモニタリングに基づいて前記電気回路の1つ又は複数のパラメータを調節することにより前記エネルギー

50

の送達を制御するように構成されており、組織治療領域に送達されるエネルギーが、その中の組織を約 55 ~ 約 75 の温度に加熱するが、前記治療領域に付随する組織を約 45 未満に加熱し、それにより、狭窄をリモデリングし、熱損傷により引き起こされるその後の組織閉塞応答を回避する組織応答を誘導する、プロセッサと、を含むシステム。

【請求項 23】

前記複数の電極が、電極アレイを形成するように、前記拡張する構造体の周縁に分布されており、前記電極が、前記拡張可能な構造体の拡張時に前記カテーテルの軸と実質的に平行に配向される細長い形状を有する、請求項 22 に記載のシステム。

【請求項 24】

前記拡張可能な構造体がバルーンを含む、請求項 22 に記載のシステム。

10

【請求項 25】

前記バルーンに配置されている前記電極が、1つ又は複数のフレックス回路に含まれており、各フレックス回路が、単極電極又は双極電極対を含む、請求項 24 に記載のシステム。

【請求項 26】

前記電極が、放射線不透性物質を含む、請求項 22 に記載のシステム。

【請求項 27】

前記1つ又は複数のフレックス回路が、前記電極の少なくとも1つに近接してそれに取り付けられている温度感知構造を更に含み、前記温度感知構造が、前記電源を制御するためのフィードバックを提供するように、前記プロセッサと電気的に接続されている、請求項 25 に記載のシステム。

20

【請求項 28】

前記プロセッサは、周波数範囲、インピーダンス振幅、インピーダンス位相角、温度、電力、電圧、及び電流の少なくとも1つの変化に応じて、前記電源による電極へのエネルギー送達をモニタリング及び変更するように構成されており、前記変化が、組織及び移植構造体の近傍の加熱の少なくとも1つに関連している、請求項 22 に記載のシステム。

【請求項 29】

前記プロセッサは、ある電極へのエネルギー送達を停止させるが、選択的に別の電極へのエネルギー送達の励起及び制御を継続させる、請求項 28 に記載のシステム。

【請求項 30】

前記バルーンの膨張圧力が、約 10 気圧 (1013 kPa) 以下である、請求項 24 に記載のシステム。

30

【請求項 31】

前記拡張可能な構造体の拡張された直径が、約 2 mm ~ 約 10 mm である、請求項 22 に記載のシステム。

【請求項 32】

前記プロセッサは、前記回路のインピーダンス振幅及び位相角の、周波数範囲内の組織特徴プロファイル曲線を使用して、治療領域の組織を特徴付けるように構成されている、請求項 22 に記載のシステム。

【請求項 33】

前記プロセッサは、治療しようとする組織及び移植構造体の少なくとも1つを特定するために、前記組織特徴プロファイル曲線を少なくとも1つの他の組織特徴プロファイル曲線と比較することにより、電極を選択的に励起することにより、組織を特徴付けるように構成されている、請求項 32 に記載のシステム。

40

【請求項 34】

前記プロセッサは、前記血管周囲の複数の物質を位置付け及び特徴付け、かつ、異なるリモデリングエネルギー治療を選択された電極に適用することにより異なる特徴付けられた物質を選択的に治療するように構成されている、請求項 32 に記載のシステム。

【請求項 35】

前記プロセッサは、前記組織特徴プロファイルの相対的な傾き及び前記組織特徴プロフ

50

ファイル間のオフセットの少なくとも1つを使用することにより、電極を選択的に励起させ、かつ前記治療しようとする組織を特徴付けるように構成されている、請求項32に記載のシステム。

【請求項36】

前記プロセッサは、前記電気回路のモニターされたパラメータに基づき、電力、負荷サイクル、電流、及び電圧の1つ又は複数を調節することにより、電極を選択的に励起させる、請求項22に記載のシステム。

【請求項37】

前記電極が、順次励起される、請求項22に記載のシステム。

【請求項38】

第1の 패턴の治療領域と第2の patternの治療領域との間隙を最小限に抑えるために、第1の群の電極が、前記第1の patternの治療領域を規定するために順次励起され、第2の群の電極が、前記第2の patternの治療領域を規定するために順次励起される、請求項37に記載のシステム。

【請求項39】

電極は、0.5ワット～20ワットの電力で0.5秒～180秒間励起される、請求項22に記載のシステム。

【請求項40】

前記拡張可能な構造体が、前記血管の部分に沿って前記カテーテルを再配置することを可能にするように、膨張及び縮径される、請求項22に記載のシステム。

【請求項41】

エネルギー送達が、インピーダンス測定による前記移植構造体の組成の決定に基づき、前記プロセッサにより選択される、請求項33に記載のシステム。

【請求項42】

前記電源が、高周波発生器を含むように構成されている、請求項22に記載のシステム。

【請求項43】

ステント内再狭窄を治療するための方法であって、前記方法は、
 その上に複数の電極を有する、拡張可能な構造体を含むように構成されている遠位端部を有するエネルギー送達カテーテルを、ステント内狭窄病変に近接して配置する工程と、
 電極を組織と係合させて、前記電極及び組織を含む電気回路が形成されるように、前記拡張可能な構造体を拡張させる工程と、
 狭窄組織を約55～約75の温度に加熱するが、前記狭窄に付随する組織を約45未満に加熱するのに十分なりモデリングエネルギーを適用するために、選択された電極を、前記電極に電氣的に接続されている電源を用いて励起して、それにより、狭窄をリモデリングし、熱損傷により引き起こされるその後の組織閉塞応答を回避する組織応答を誘導する工程と、
 を含む方法。

【請求項44】

ステント内再狭窄を治療するための方法であって、前記方法は、
 その上に複数のエネルギー送達表面を有する、拡張可能な構造体を含むように構成されている遠位端部を有するエネルギー送達カテーテルを、ステント内狭窄病変に近接して配置する工程と、
 エネルギー送達表面を狭窄組織に十分に近接して配置して、エネルギーが前記エネルギー送達表面から前記組織に伝達されることを可能にするように、前記拡張可能な構造体を拡張させる工程と、
 狭窄組織を約55～約75の温度に加熱するが、前記狭窄に付随する組織を約45未満に加熱するのに十分なりモデリングエネルギーを適用するために、選択されたエネルギー送達表面を、前記エネルギー送達表面に電氣的に接続されている電源を用いて励起して、それにより、狭窄をリモデリングし、熱損傷により引き起こされるその後の組織閉

10

20

30

40

50

塞応答を回避する組織応答を誘導する工程と、
を含む方法。

【請求項 4 5】

エネルギーに基づく治療を、血管のステント内再狭窄及び他の狭窄に送達するためのカテーテルであって、前記カテーテルは、

近位端部及び遠位端部を有するとともにその間に軸を有する細長い可撓性カテーテル本体と、

前記カテーテル本体の前記遠位端部付近にある径方向に拡張可能な構造体と、

前記径方向に拡張可能な構造体に配置された複数の電極であって、前記径方向に拡張可能な構造体の拡張時に電極位置の組織と係合する、複数の電極と、を含み、

前記係合された電極に近接する組織が組織治療領域を規定する、カテーテル。

10

【請求項 4 6】

前記複数の電極が、電極アレイを形成するように、前記拡張する構造体の周縁に分布されており、前記電極が、前記拡張可能な構造体の拡張時に前記カテーテルの軸と実質的に平行に配向される細長い形状を有する、請求項 4 5 に記載のカテーテル。

【請求項 4 7】

前記拡張可能な構造体がバルーンを含む、請求項 4 5 に記載のカテーテル。

【請求項 4 8】

前記バルーンに配置されている前記電極が、フレックス回路で構成されており、前記回路が、単極電極又は双極電極対を含むように構成されている、請求項 4 7 に記載のカテーテル。

20

【請求項 4 9】

前記電極が、放射線不透性物質で構成されている、請求項 4 5 に記載のカテーテル。

【請求項 5 0】

1 つ又は複数のフレックス回路が、少なくとも 1 つの電極に近接してそれに取り付けられている温度感知構造を含み、前記温度感知構造が、少なくとも 1 つの電極近傍の温度を感知することにより前記電源を制御するためのフィードバックの手段を含むように、前記プロセッサと電気的に接続されている、請求項 4 5 に記載のカテーテル。

【請求項 5 1】

前記バルーンの膨張圧力が、約 10 気圧 (1013 kPa) 以下である、請求項 4 7 に記載のカテーテル。

30

【請求項 5 2】

前記拡張可能な構造体の拡張された直径が、約 2 mm ~ 約 10 mm である、請求項 4 5 に記載のカテーテル。

【請求項 5 3】

前記拡張可能な構造体が、前記血管の部分に沿って前記カテーテルを再配置することを可能にするように、膨張及び縮径され得る、請求項 4 5 に記載のカテーテル。

【請求項 5 4】

エネルギーに基づく治療を、血管のステント内再狭窄及び他の狭窄に送達するための方法であって、前記方法は、

40

近位端部及び遠位端部と、その間に伸長する長手方向軸と、前記遠位端部付近に配置されている径方向に拡張可能な構造体と、を有し、かつ前記拡張可能な構造体が同構造体に設けられた複数の電極を有する細長い可撓性カテーテル本体を準備する工程と、

前記径方向に拡張可能な構造体を前記血管のある位置に位置決めする工程と、

前記複数の電極が組織と係合して組織治療領域を規定するように、前記径方向に拡張可能な構造体を拡張させる工程と、

前記電極と接続されている電源を使用して回路を励起させる工程であって、電極が組織と係合すると、前記電源と前記電極と前記係合された組織とを含む電気回路が規定される、前記励起させる工程と、

前記電源と接続されているプロセッサを使用して前記エネルギーの送達を制御する工程

50

であって、前記組織と係合している前記電極を選択的に励起させ、前記電気回路からのフィードバックのモニタリングに基づいて前記電気回路の1つ又は複数のパラメータを調節して、組織治療領域に送達されるエネルギーが、治療される組織の治療温度への加熱をもたらすが、熱損傷により引き起こされる付随組織のその後の組織閉塞応答を回避することにより、制御する工程と、を含む方法。

【請求項55】

エネルギーに基づく治療を、血管のステント内再狭窄及び他の狭窄に送達するためのシステムであって、前記システムは、

近位端部と、遠位端部と、その間に伸長する長手方向軸と、を有する細長い可撓性カテーテル本体と、

前記カテーテル本体の前記遠位端部付近で同カテーテル本体に配置されている径方向に拡張可能な構造体と、

前記径方向に拡張可能な構造体に配置された複数の電極であって、前記径方向に拡張可能な構造体の拡張時に組織と係合し、前記係合された電極に近接する組織が組織治療領域を規定する、複数の電極と、

前記電極と接続されている電源であって、前記複数の電極の1つの電極が前記組織と係合すると、前記電源と前記係合された電極と前記電極により係合された組織とを含む電気回路が規定され得る電源と、

前記電源に接続され、かつ前記電気回路から得たフィードバックのモニタリングに基づいて前記電気回路の1つ又は複数のパラメータを制御することにより、前記エネルギーの送達を制御するように構成されたプロセッサであって、前記エネルギーの制御された送達が、前記治療しようとする組織を第1の治療温度に加熱するが、前記治療領域に隣接する付随組織を、前記第1の治療よりも低い第2の温度に加熱し、かつ前記第2の温度が、前記第1の治療温度よりも少なくとも約10 低くなるように構成されている、プロセッサと、を含むシステム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一般的に、医療用デバイス、システム、及び方法に関する。例示的な実施形態では、本発明は、カテーテルに基づく体内組織の治療を提供し、それは、管腔組織、特に血管狭窄、及び/又は管腔壁近隣へのエネルギー送達の治療を更に含んでもよい。本発明の方法、システム及び構造は、多くの場合、電氣的診断及び/又は制御シグナル並びに電気外科的エネルギーを両方とも使用して、組織治療エネルギーの制御された送達、組織リモデリング及び/又は除去を可能にする。

【背景技術】

【0002】

医師は、カテーテルを使用して、身体の内部組織、特に血管等の体内の管腔内に接近し、修復を行う。標的位置周囲の区域に局所的な治療効果を提供するための様々な方法が、当技術分野で知られている。例えば、バルーン血管形成、アテレクトミー (atherectomy)、レーザー、極低温切除、ステント、及び同様の他のカテーテルに基づく治療が、疾患により狭くなった動脈を広げるために使用されることが多い。

【0003】

バルーン血管形成は、狭窄した血管を広げるのに効果的であることが多いが、バルーン拡張に伴う外傷は、深刻な傷害を起こす場合があり、その結果、バルーン拡張の有益性は、時間的に制限される場合がある。ステントは、一般的に、血管拡張の有益性を増加させるために使用される。

【0004】

バルーン拡張を併用したステント留置は、アテローム性動脈硬化等の狭窄疾患の好ましい治療であることが多い。ステント留置では、縮径された金属フレームワークが、体内に導入されるバルーン付きカテーテルに取り付けられている。ステントは、狭窄部位へと挿

10

20

30

40

50

入され、下部にあるバルーンを拡張させることにより適所に拡張される。ステント留置は、広く受け入れられており、一般的に許容され得る結果をもたらす場合が多い。血管（特に冠動脈）の治療に加えて、ステントは、再発性閉塞、胃腸閉塞、及び肺閉塞の治療等、体内の多くの他の管閉塞を治療するのに使用することもできる。

【0005】

治療された血管が、その初期介入治療後に再び阻止される場合、再狭窄が生じる。再狭窄は、通常、初期術後の6か月以内に生じる。バルーン血管形成後の再狭窄の機序は、反跳、動脈血管リモデリング、及び新生内膜過形成の組み合わせである。ステント留置区間の晩期内腔損失（Late lumen loss）は、内膜過形成の結果である。バルーン血管形成単独の場合、再狭窄の確率が、例えば約40%であると推測することができるのと比較して、ステントは、幾つかの場合では、再狭窄の確率を約25%に低減させることが示されている。したがって、今日では、血管形成術を受ける大多数の患者は、ステントで治療される。ステント使用後に再狭窄が生じる場合があり、医師はそれをステント内再狭窄（in-stent restenosis）と呼び、典型的にはステント留置術の3～6か月後に見られる。切除、アテレクトミー、及び薬物溶出ステントを含む幾つかの手法が、再狭窄を治療するために開発されている。加えて、手術成功率を向上させる可能性もある全身性薬物送達（静脈内又は経口）を用いる研究も開始されている。ステント内再狭窄を治療するための既存の利用可能な選択肢は、手術の複雑さ、既に存在している移植片により引き起こされる制約、長期有効性の制限、非常に高い製品開発コスト及び長期にわたる許認可過程、高価な薬物治療計画、及び脚部等の場所の血管生体力学的な困難性等の制限を受ける場合がある。

10

20

【0006】

ステント内再狭窄は、動脈壁内に新しい組織が増殖することであり、血小板、多形核白血球、マクロファージ集合の生物学的なカスケード機序により引き起こされる場合があり、脈管内膜層での平滑筋細胞増殖に伴う媒体から内膜への平滑筋細胞の遊走に結び付く。

【0007】

ステント内再狭窄の急性発症は、フィブリン及び血小板沈着を促進する内皮傷害に対する急性炎症反応と共に、プラークの移動及び血栓の再構築から始まる場合がある。白血球は、バルーン拡張及びステント移植により引き起こされた傷害部分及びその周辺に集合する。生物学的カスケードが継続するので、白血球動員が更に維持される。

30

【0008】

ステント内再狭窄のプロセスが継続すると共に、内側層の平滑筋細胞は、新生内膜組織として更に増殖する前に、修飾され、内側層から内膜層に移動する。狭窄新生内膜組織の体積は、主にプロテオグリカン及びコラーゲンで構成される細胞外マトリックスの平滑筋細胞合成により増加する。

【0009】

利用可能な介入療法はいずれも、最適な急性結果をもたらさず、長期的結果は不良である場合がある。これは、特に一般的に起こるステント内びまん性再狭窄病変に当てはまる。例えば、オーバーラップベアメタルステント（overlapping bare metal stent）による、びまん性の長い冠状動脈病変の治療には、高い再狭窄率が伴うことが知られている。例としては、オーバーラッピングステントを必要とするびまん性の長い冠状動脈病変の場合、薬物溶出ステントが、著しくかつ持続的に新生内膜増殖を抑制するための画期的な方法であると考えられていた。しかしながら、過敏性反応又は細胞毒性が、抗増殖薬でコーティングされているステントの深刻な問題であることが示されている。Nebekerらは、最近、薬物溶出ステントに伴う血栓リスクの期間が、ベアメタルステントで見られるものをはるかに越えて長期化することを示唆するデータを発表しており、したがって、薬物溶出ステント患者には、手術後の抗血小板療法が不可欠である場合がある（非特許文献1）。この文献の内容は全て参照により本明細書に組み込まれる。更に、米国食品医薬品局の報告及び剖検調査結果は、薬物溶出ステントが、ある場合には晩期血栓症及び死亡に関連する全身性ステント内過敏性反応の原因である可能性が

40

50

あることを示唆している。薬物担体を含むコーティングにより誘導される可能性が高いこの過敏性又は細胞毒性は、治癒の遅延及び不良な内皮化に関連する（非特許文献2）。この文献の内容は全て参照により本明細書に組み込まれる。

【0010】

組織へのエネルギー適用は、体内管腔の組織又はそれに近接する組織の治療を含む、有益な治療応答を促進することが示されている。例えば、制御された投与量の熱エネルギーは、ヒートショックタンパク質（HSP）の活性化により、熱療法後の組織減量（debulking）に役割を果たす場合がある。HSPは、ほとんどの生細胞（つまり、哺乳動物、植物、及び酵母）に存在するタンパク質である。HSPは、細胞の正常な機能性タンパク質が、適切な時に適切な場所に存在することを保証する「シャペロン」のように作用することが多い。HSPの濃度は、熱、寒さ、又は酸素欠乏等のストレスに応答して増加する場合がある。HSPの存在の増加は、疾患又は壊死細胞に対する免疫系へのシグナルであり、したがって熱治療後の組織減量に役割を果たすことができる。有益な熱誘導性組織効果は、米国特許出願第11/975,474号に開示されており、その開示全体は、参照により本明細書に組み込まれる。

10

【0011】

エネルギー源に近接する組織へのエネルギー適用は、組織減量の誘導に限定されない。例えば、電気生理学及び神経調節の分野では、高周波エネルギーを使用して、神経組織のエネルギー誘導に影響を及ぼすことができ、一般的な例には、心拍動を調節するための心臓アブレーション；脳、消化器系、排泄プロセス、腎臓、及び他の臓器機能、及び感覚機能等の生理学的プロセスにおける多種多様な異なる遠心性及び求心性の神経活性に影響を及ぼす神経調節が含まれる。

20

【0012】

神経組織の熱治療の例では、そのような治療は、アブレーションであってもよく、又は非アブレーションであってもよい。アブレーションは、長期的な組織損傷を引き起こすが、非アブレーションエネルギーは、神経伝導の刺激又は妨害の形態であってもよい。神経伝導の妨害は、神経シグナル伝達を阻止又は妨害する手段により達成することができ、例えば、神経組織特性の性質を変更する手段により達成することができる。妨害の期間及び範囲は、特定の生物学的プロセスに適合させることができ、標的部位に適用されるエネルギー投与量の関数である場合がある。

30

【0013】

ステント内再狭窄の例では、高周波エネルギーの制御された適用を使用して、抵抗加熱を引き起こすことができ、その結果、組織に含まれているコラーゲンの水素結合を破壊することができる。この結合破壊により、狭窄は、より柔軟になり、通常のパルーン血管形成に典型的な比較的高い圧力（約10～15気圧（1013～1519kPa））とは対照的に、低い圧力（6気圧（608kPa）以下）を血管壁に加えながら、パルーン付きカテーテル付近で形状を変化させることができる。そのため、これにより、パルーンによる再狭窄組織圧縮を促進させることができ、より大きな血管管腔をもたらすことができる。加えて、Brasseletらは、適度な加熱が、平滑筋細胞増殖減少を伴う機序により新生内膜過形成を低減させる有望な手法であると報告している（非特許文献3）。この文献の内容は全て、参照により本明細書に組み込まれる。

40

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0014】

【非特許文献1】J Am Coll Cardiol (2006), 47:175-181

【非特許文献2】Virmani, et al., Coron Artery Dis (2004), 15:313-318

【非特許文献3】Eur Heart J. (2008) 29(3):402-12

【発明の概要】

50

【発明が解決しようとする課題】

【0015】

上記に照らして、体内の管腔、特に血管の狭窄を更に含む場合がある組織を診断し、特徴付けし、リモデリングし、及び/又は治療用エネルギーを送達するための新しいデバイス、システム、及び方法を提供することは有利であろう。具体的には、ステント内再狭窄を治療するための、又は管腔に近接する他の組織にエネルギーを送達するためのデバイス、システム、及び方法を提供し、制御された投与量の形態でのエネルギー送達、生物活性を妨害するための手段を提供することが望ましいだろう。多大なコスト又は複雑さを回避しつつ、プラーク又は他の狭窄性物質、神経組織、又は管腔に近接して見出される組織等の他の組織等の標的組織の特徴付け及びリモデリングが両方とも可能であるか、又は標的組織を除去することができる構造を提供することが更に望ましいだろう。慢性炎症応答に結びつく場合がある、膨張及び組織への熱エネルギーの過剰投与等に伴うことが知られている外傷に頼らなければならないことを回避することが、更に有利である。また、診断及び治療システムが、治療の進行中に、あるフィードバックを提供することができれば有益だろう。

10

【課題を解決するための手段】

【0016】

本発明は、一般的に、体内管腔の疾患を含む、体内管腔に近接する組織を治療するための改良されたデバイス、システム、及び方法を提供する。本発明の実施形態は、これら体内管腔に沿った物質の治療及び/又は分析を可能にし、場合によっては、神経組織、プラーク、ステント内再狭窄、又は他の病変等の標的組織を、可変周波数電気出力又はシグナル発生源を使用して特徴付けることを可能にすることができる。組織は、電極アレイ支持構造を（例えば）血管内に径方向に拡張することにより、局所的に治療することができる。更に、上記アレイの選択された電極を使用して形成された回路は、付随組織の著しい熱変更を回避しつつ、標的組織領域に所望の治療を送達するために、血管に沿っている又は隣接している組織の温度及び/又は電気的特徴（特性周波数、インピーダンス位相角、及びインピーダンス振幅等）をモニタリングするために使用することができる。場合によっては、同じ電極を使用して、選択的に（及び多くの場合は偏心的に）標的組織を治療してもよい。

20

【0017】

本発明の実施形態では、標的組織及び/又は他の身体構造を選択的に加熱するために、電気エネルギーを使用することができる。例えば、電力エネルギー波形、適用サイクル、電位、及び送達システム等は、付随組織構造体に対する傷害を抑制しつつ、血管の標的組織への直接的治療エネルギー適用を支援するように調整することができる。調整することにより、管腔療法効力を向上させることができ、付随組織損傷を減少させることができ、ステント内再狭窄の場合には、移植ステントと直接接触することにより引き起こされる電気的アースを回避しつつ、狭窄性物質にエネルギーを送達するための手段を提供することができる。

30

【0018】

ステント内再狭窄を治療する場合、電極アレイの地点に近接する温度及び/又は電気的特徴に基づき、特徴の変化をモニタリングすると共に選択的に電極を励起させる能力は、エネルギーの制御された送達を可能にし得る。更に、電気的特徴の変化をモニタリングすることにより、狭窄が依然として存在している可能性がある他の周囲位置には、実質的に均一な血流再開が生じるまでエネルギー送達が継続されることを可能にしつつ、電極が、以前に移植されているステントに接近又は直接接触した際にエネルギー送達を停止させる能力が提供される。物理的標的化（例えば、血管内から閉塞組織を軸方向及び/又は半径方向に標的化すること）及び/又は周波数標的化の例示的な治療システム及び方法は、標的組織又は疾患の位置情報（例えば、血管内画像化又はインピーダンス測定からの情報）を使用することができ、場合によっては、冷却を使用して、管腔壁に沿って少なくとも幾つかの組織を保護することができる。

40

50

【0019】

第1の態様では、本発明は、患者の体内管腔の又はそれに近接する物質をリモデリング及び/又は減少させるためにエネルギーを送達するためのエネルギー送達カテーテルシステムを提供する。このシステムは、近位端部及び遠位端部を有し、その間に軸を有する細長い可撓性カテーテル本体を含む。好ましくは電極を含むように構成されている少なくとも1つのエネルギー送達表面が、遠位端部付近に配置されている。電源が、1つ又は複数のエネルギー送達表面に電氣的に接続されている。電源は、付随組織損傷を抑制しつつ、エネルギーによる標的物質の加熱を支援する電気エネルギー形態で、1つ又は複数のエネルギー送達表面を励起させる。

【0020】

別の態様では、本発明は、血管の血管壁を分析する方法及びシステムを提供する。上記方法は、血管壁を、プローブの電極（最も好ましくは、拡張する構造体で構成されている）に係合させ、可変周波数電源を用いて電極を励起することを含む。電源の周波数は可変であり、血管壁の標的位置は、電気回路の周波数依存性特徴をモニタリングすることにより特徴付けられる。電気回路は、電源、電極、及び係合された血管壁を含む。上記システムは、近位端部、遠位端部、及び血管壁と係合するための遠位端部付近に配置された少なくとも1つの電極を有する血管プローブを含む。可変周波数電源は、電極が血管壁と係合した際に、電気回路（電源、電極、及び係合された血管壁を含む）が確立され得るように、電極に接続されていてもよい。プロセッサが、可変周波数電源に接続されていてもよく、上記プロセッサは、電気回路の周波数依存性特徴をモニタリングすることにより、血管壁の1つ又は複数の標的治療領域へのエネルギー送達を制御するように構成されている。

【0021】

場合によっては、上記プローブは、複数の電極を血管壁に係合させるように血管内に径方向に拡張する。拡張されたプローブの電極は、一般的に、円周方向に分布する電極アレイを規定することができ、上記アレイの電極は、上記プローブの関連する拡張可能な構造体に支持されていてもよい。拡張可能な構造体は、バルーン、又はその代わりに非円形管腔内の血管壁に上記アレイを接続するように、血管内で弾力的に及び独立して拡張させることができる、支柱（strut）を有する拡張可能なバスケットを含んでいてもよい。上記アレイの偏心的サブセット、場合によっては、標的組織に近接する単一の電極又は1対の電極を励起して、組織の局所的な特徴付け、及び/又はリモデリング電位を使用して、特徴付けられた標的組織を偏心的に治療することができる。リモデリングのフィードバックは、リモデリング中に、又は少なくとも一時的なリモデリング停止、のいずれかで可変周波数シグナルを適用しつつ、温度及び/又は電気回路の1つ又は複数の特徴をモニタリングすることにより得ることができる。

【0022】

例示的な実施形態では、特徴付けられた標的組織は、血管の狭窄部分を含んでいてもよく、リモデリングは、温度及び/又は回路の電氣的特徴に応じて停止させることができる。例えば、リモデリングは、組織温度、ステント等の金属体との実際の又はさし迫った電氣的接触等に関連している場合がある、選択された周波数又は周波数範囲でのインピーダンス位相角及び振幅等の組織特徴的シグナルの変化に応じて停止させることができる。標的組織は、組織特徴及び/又は組織特徴プロファイルを使用して特徴付けることができ、組織特徴プロファイルは、周波数範囲の全体にわたる様々な周波数での複数の組織特徴測定値を表わす曲線又はデータセットを含む。標的組織は、測定された組織特徴プロファイルを、少なくとも1つの他の組織特徴プロファイルと比較することにより特徴付けることができ、管腔周縁の電極を偏心的に選択することが可能になる場合がある。幾つかの実施形態では、場合によっては、特徴プロファイルの組織特徴測定値のサブセットの変化を調べることにより、移植片又は他の無機物体、標的組織、及び治療されていない他の組織を区別することが可能である場合がある。組織特徴プロファイルは、患者の既知組織（血管内超音波法又は他の公知の技術を使用して特定された健常組織等）に対して正規化及び/又はベンチマーク試験されてもよい。標的組織は、組織特徴プロファイルの相対的傾き又

10

20

30

40

50

は組織特徴プロファイル間のオフセット（及び好ましくは両方）を使用して特徴付けることができる。上記プロファイルの周波数範囲は、50 kHz未満、典型的には約50 kHz未満から1 MHz超、及び幾つかの実施形態では、約4 Hz以上約2 MHz以下の範囲であることが多いだろう。

【0023】

多くの実施形態が、5 mm以上もの深部にある血管に、又は血管壁面に近接して分布している複数の局在化物質を治療又は特徴付けるために、場合によっては、電極を使用した異なるリモデリング治療で特徴付けられた物質を選択的に治療するために好適であるだろう。

【0024】

多くの実施形態では、血管を拡張する前、拡張中、及び/又は拡張後に加えられた穏やかな熱エネルギーは、合併症を低下させつつ拡張有効性を増加させることができる。加熱の有益性は、外膜層の加熱を有害応答閾値未満に制限することにより、増強（及び/又は合併症を抑制）させることができる。多くの場合、内膜及び/又は媒体のそのような加熱は、約180秒未満、多くの場合は60秒未満、及び時には10秒以下の加熱時間を使用して提供することができる。電力は、0.5ワット未満から20ワット以上の範囲であってもよい。幾つかの場合では、より高い電力がより短期間に使用される場合があり、他の場合では、非常に低い電力がより長期間使用される場合がある。回路の駆動電位を標的組織位相角に一致させることによる標的組織に対するエネルギーの効率的なカップリングは、望ましい加熱効率を増強させ、電力曲線下の面積を効果的に最大化させることができる。位相角の一致は、絶対に必要ということではなく、特徴付けられた標的組織との完全相一致は有益性を有する場合があるが、代替的システムでは、典型的な標的組織と実質的に一致するように適切な電位を事前に設定してもよい。実際の位相角は正確には一致しない場合があるが、標的組織内の局所加熱は、標準的電力形態を使用するよりも著しく良好である場合がある。

【0025】

多くの実施形態では、電極は、閉ループ制御を使用して励起することができる。最も典型的には、電力発生装置を制御して、制御された出力が実質的に一定に保持されるように電圧又は電極励起時間を変化させることができる。或いは、電流を変化させてもよい。更に、制御ループパラメータは、電力、インピーダンス、インピーダンス位相角、及び温度の1つ又は複数から選択してもよい。本明細書に記載の実施形態と組み合わせて使用することができる発電及び制御は、「Power Generating and Control Apparatus for the Treatment of Tissue」という名称の米国特許出願第61/342,191号に記載されている。この文献の開示は全て、参照により本明細書に組み込まれる。

【0026】

電力が制御パラメータとして使用される実施形態では、電圧及び電流を測定し、電圧を調節して、事前に設定した又は規定の電力設定値に従って許容範囲内にある比較的一定の出力を達成することができる。場合によっては、位相角差に基づく電力率補正を行うために、電圧と電流との位相角差が、電力計算に含まれていてもよい。

【0027】

インピーダンスが制御パラメータとして使用される実施形態では、組織温度及び/又は組織状態の変化に基づくインピーダンス又はインピーダンス位相角の実測変化を使用して、規定のインピーダンス又は位相角を、ある期間許容範囲内に維持するために電力を調節する場合に、電力を停止させるか又は継続させることができるかについての閾値を規定することができる。

【0028】

温度が制御パラメータとして使用される実施形態では、熱電対、サーミスタ、又は赤外線センサ等で構成される温度センサを使用して温度を測定することができ、規定の温度又は温度範囲を、電力調節と共に使用して、センサ近隣の温度をある温度範囲内に維持する

10

20

30

40

50

ことができる。幾つかの実施形態では、励起された電極に近接する領域の比較的均一な温度は、電極を励起させて、ある温度に到達させ、その後各電極に対する電力の負荷サイクルを制御することによって温度を保持するために、基準電圧を確定し、1つ又は複数の電極の励起時間を変化させることにより達成することができる。電力制御スキームでは、最も大きなドロウ（draw）を示す電極の所要電力を計算し、次に、所与の時間間隔（多くの場合、数分の1秒）にわたって、より少ない電力ドロウを示す電極の励起時間を調節することができる。

【0029】

幾つかの実施形態では、電圧、電流、インピーダンス、及び温度の2つ以上を、閉ループ制御パラメータとして使用することができる。例えば、電力が金属ステント等の高電導性材料の近隣に送達される場合、電流が、閉ループ制御パラメータであってもよい。この場合、インピーダンスが所与のレベル以下である場合、電力送達を停止させる等により、電流を制限することが賢明である場合がある。又は、電力制限制御アルゴリズム（インピーダンス低下時に、電流を増加させることになる）の場合、所定のインピーダンスレベル以下で送達される最大電流を更に制限してもよい。この方法は、インピーダンスが所与の閾値未満に低下すると、電力を低下させる効果を有する。場合によっては、幾つかの実施形態では、制御手段として、エネルギーのパルス幅調節及びエネルギーの振幅調節の1つ又は両方を使用してもよい。

【0030】

エネルギーが同時に複数の電極に送達される実施形態では、電極は、それら自体が制御ループを有する個別の独立した回路又はそれら電極への逐次励起のいずれかにより、励起及び制御することができる。電極は、同時に励起してもよく、亜群で順に、組み合わせて、又は任意の順序で個別に励起してもよい。例えば、電極の組み合わせは、治療領域間の空間を最小限に抑えるように選択することができ、治療領域は、電極対間の組織体積により規定することができる。例えば、ステント内再狭窄は、管腔の周縁全体へのエネルギー送達を必要とする場合があるが、管腔の開口部分は、健常血管の自然な状態における中心と同心性でない場合がある。この状況では、個々の対の双極性電極は、所望の温度に到達するか、又は移植ステント近隣に到達するまで、励起及び制御することができる。場合によっては、第1の組織治療領域間の間隙を満たすために、電極対を再度選択することができ、本質的に管腔の周縁全体が治療を受けるように、エネルギーの制御された送達を繰り返してもよい。ステント内再狭窄を治療するための好ましい実施形態では、電極対を順次励起して、第1のパターンの治療領域を生成する。その後、第1の治療領域と少なくともある程度重複する第2のパターンの治療領域を生成するために、次に励起される電極対を指標付けし、その後順次励起して、使用されるエネルギー治療投与量を完了させる。

【0031】

組織治療は、典型的には、高周波、マイクロ波、及び/又は超音波エネルギーの形態のエネルギーを電極に適用することを含む。このエネルギーは、標的組織及び/又は管腔壁に近接する付随組織の温度を制限するように、例えば、動脈構造の内層のステント内再狭窄の加熱に限定するように、制御されることになる。幾つかの実施形態では、表面温度範囲は、約50以上約90以下である。穏やかな加熱の場合、表面温度は、約50以上約75以下の範囲であってもよく、より侵襲的な加熱の場合は、表面温度は、約75以上約90以下の範囲であってもよい。バルク組織温度がほとんど50～55未満に留まるように、標的組織の加熱を約50以上75以下の範囲の表面温度未満に制限することにより、そうでなければ狭窄に結び付く場合がある免疫応答を抑制することができる。例えば、約50～約75の、最も好ましくは約50～約65の比較的穏やかな表面温度が、治療中、治療直後、及び/又は治療の1時間後以降、1日後以降、1週間後以降、又は1か月後以降でさえ、組織の治療応答によりタンパク質結合を変性及び破壊し、より大きな血管管腔及び血流の向上を提供するのに十分である場合がある。

【図面の簡単な説明】

【0032】

10

20

30

40

50

【図 1 A】複数の血管のかなりの長さにわたって有効直径が制限されているびまん性アテローム性動脈硬化疾患を示す図である。

【図 1 B】血管内の不安定プラークを示す図である。

【図 1 C】幾つかの血管の急な屈曲又はねじれを示す図である。

【図 1 D】分岐点でのアテローム性動脈硬化疾患を示す図である。

【図 1 E】四肢のアテローム性動脈硬化疾患に関連する病変を示す図である。

【図 1 F】ステント破壊又は腐食の実例を示す図である。

【図 1 G】血管内の解離を示す図である。

【図 1 H】健常動脈周囲の動脈壁の円周方向測定を示す図である。

【図 1 I】再狭窄動脈周囲のアテロームの円周方向分布を示す図である。

10

【図 2】本発明によるエネルギー送達カテーテルシステムを模式的に示す図である。

【図 3】アテローム性動脈硬化物質をリモデリングするための、図 2 のカテーテルを含むカテーテルシステムを模式的に示す図である。

【図 4】図 2 のカテーテルシステムの拡張可能なバスケット及び関連する電極アレイを示す図である。

【図 5】円周方向アレイに軸方向に交互にオフセットされている電極を有する例示的なバスケット構造体を示す図である。

【図 6】円周方向アレイに軸方向に交互にオフセットされている電極を有する例示的なバスケット構造体を示す図である。

【図 7 A】図 2 のカテーテルシステムを使用して、アテローム性動脈硬化物質をリモデリング及び / 又は除去するための例示的な方法を示す図である。

20

【図 7 B】図 2 のカテーテルシステムを使用して、アテローム性動脈硬化物質をリモデリング及び / 又は除去するための例示的な方法を示す図である。

【図 7 C】図 2 のカテーテルシステムを使用して、アテローム性動脈硬化物質をリモデリング及び / 又は除去するための例示的な方法を示す図である。

【図 7 D】図 2 のカテーテルシステムを使用して、アテローム性動脈硬化物質をリモデリング及び / 又は除去するための例示的な方法を示す図である。

【図 7 E】図 2 のカテーテルシステムを使用して、アテローム性動脈硬化物質をリモデリング及び / 又は除去するための例示的な方法を示す図である。

【図 8】図 2 のシステムの電極を選択的に励起するためのコントローラを模式的に示す図である。

30

【図 9】図 2 のシステムの電極を選択的に励起するためのコントローラを模式的に示す図である。

【図 10】図 2 のシステムの電極を選択的に励起するためのコントローラを模式的に示す図である。

【図 11】図 2 のシステムの電極を選択的に励起するための代替的なコントローラを示す図である。

【図 12 A】電極表面として使用するために局所的に広げられた幅を有する独立した支柱を、その部品と共に用いて形成された代替的バスケット構造体を示す図である。

【図 12 B】電極表面として使用するために局所的に広げられた幅を有する独立した支柱を、その部品と共に用いて形成された代替的バスケット構造体を示す図である。

40

【図 12 C】電極表面として使用するために局所的に広げられた幅を有する独立した支柱を、その部品と共に用いて形成された代替的バスケット構造体を示す図である。

【図 12 D】電極表面として使用するために局所的に広げられた幅を有する独立した支柱を、その部品と共に用いて形成された代替的バスケット構造体を示す図である。

【図 12 E】電極表面として使用するために局所的に広げられた幅を有する独立した支柱を、その部品と共に用いて形成された代替的バスケット構造体を示す図である。

【図 12 F】電極表面として使用するために局所的に広げられた幅を有する独立した支柱を、その部品と共に用いて形成された代替的バスケット構造体を示す図である。

【図 12 G】電極表面として使用するために局所的に広げられた幅を有する独立した支柱

50

を、その部品と共に用いて形成された代替的バスケット構造体を示す図である。

【図 1 2 H】電極表面として使用するために局所的に広げられた幅を有する独立した支柱を、その部品と共に用いて形成された代替的バスケット構造体を示す図である。

【図 1 3】アテローム性動脈硬化物質を偏心的にリモデリングするために、異なる電極による異なる電力レベルでの適用を示す模式的な断面図である。

【図 1 4 A】本明細書に記載の治療方法及びデバイスの更なる態様を示す、体内管腔からの断面側面図である。

【図 1 4 B】本明細書に記載の治療方法及びデバイスの更なる態様を示す、体内管腔からの断面側面図である。

【図 1 4 C】本明細書に記載の治療方法及びデバイスの更なる態様を示す、体内管腔からの断面側面図である。

【図 1 4 D】本明細書に記載の治療方法及びデバイスの更なる態様を示す、体内管腔からの断面側面図である。

【図 1 4 E】本明細書に記載の治療方法及びデバイスの更なる態様を示す、体内管腔からの断面側面図である。

【図 1 4 F】偏心的治療方法及びデバイスの更なる態様を示すために、体内管腔及び治療デバイスを断面で切り取った断面図である。

【図 1 4 G】偏心的治療方法及びデバイスの更なる態様を示すために、体内管腔及び治療デバイスを断面で切り取った断面図である。

【図 1 4 H】偏心的治療方法及びデバイスの更なる態様を示すために、体内管腔及び治療デバイスを断面で切り取った断面図である。

【図 1 5 A】ゼラチン動脈モデルにおける偏心的治療デバイス及び方法を示す図である。

【図 1 5 B】ゼラチン動脈モデルにおける偏心的治療デバイス及び方法を示す図である。

【図 1 6】例示的なカテーテルアセンブリの透視図である。

【図 1 7 A】長手軸方向運動による血管内の物理的標的化を示す図である。

【図 1 7 B】径方向での電極活性化による血管内の物理的標的化を示す図である。

【図 1 7 C】径方向及び長手軸方向の電極活性化の組み合わせによる物理的標的化を示す図である。

【図 1 8】疾患及び非疾患組織の電気インピーダンス対周波数特性を示す図である。

【図 1 9】周囲の低インピーダンス組織により、高インピーダンス組織を電流から遮蔽することを示す図である。

【図 2 0】複数の径方向に離間されている電極を利用する電気インピーダンス測定を示す図である。

【図 2 1】多周波数療法のバリエーションを示す図である。

【図 2 2】所望の又は最適なエネルギー設定を決定するために、電気インピーダンス測定と組み合わせて、外部供給源からの物理的組織特徴を使用することを示す図である。

【図 2 3】接触及び組織インピーダンスを測定するための、複数電極にわたって分布されている 4 電極測定システムを示す図である。

【図 2 4】血管壁及び周囲組織にエネルギーを導く非イオン性流体で血管を充水して、天然流体の喪失を低減させることを示す図である。

【図 2 5】IVUS等の外部供給源からの組織情報を使用して血管内の病変を自動的に診断及び治療するための閉ループ制御系の 1 つの実施形態を示す図である。

【図 2 6 A】外部制御ボックスのスイッチング機構を示す図である。

【図 2 6 B】カテーテルの遠位端部にあるスイッチング機構を示す図である。

【図 2 6 C】カテーテルの近位端部にあるスイッチング機構を示す図である。

【図 2 7】プラークの選択的治療を示す図である。

【図 2 7 A】プラークを分析又は特徴付けるために使用することができる、組織のスペクトル相関性を示す図である。

【図 2 7 B】プラークを分析又は特徴付けるために使用することができる、組織のスペクトル相関性を示す図である。

10

20

30

40

50

【図 2 7 C】ブランクを分析又は特徴付けるために使用することができる、組織のスペクトル相関性を示す図である。

【図 2 8 A】カテーテルシステムの例示的な実施形態で治療された動物脂モデルを使用する組織のベンチトップリモデリングを示す図である。

【図 2 8 B】カテーテルシステムの例示的な実施形態で治療された動物脂モデルを使用する組織のベンチトップリモデリングを示す図である。

【図 2 8 C】カテーテルシステムの例示的な実施形態で治療された動物脂モデルを使用する組織のベンチトップリモデリングを示す図である。

【図 2 8 D】カテーテルシステムの例示的な実施形態で治療された動物脂モデルを使用する組織のベンチトップリモデリングを示す図である。

10

【図 2 9 A】カテーテルシステムの例示的な実施形態による血管内画像化及び偏心的リモデリングを示す図である。

【図 2 9 B】カテーテルシステムの例示的な実施形態による血管内画像化及び偏心的リモデリングを示す図である。

【図 3 0】腔内組織及び他の物質分析及び特徴付けに使用することができる、図 2 のシステムの部品を示す単純化された模式図である。

【図 3 1 A】図 2 のシステムの電極間に係合及び配置されている物質を電氣的に分析及び特徴付けるために使用することができる、ある周波数範囲における位相角とインピーダンスとの関係性をグラフで示す図である。

【図 3 1 B】図 2 のシステムの電極間に係合及び配置されている物質を電氣的に分析及び特徴付けるために使用することができる、ある周波数範囲における位相角とインピーダンスとの関係性をグラフで示す図である。

20

【図 3 1 C】図 2 のシステムの電極間に係合及び配置されている物質を電氣的に分析及び特徴付けるために使用することができる、ある周波数範囲における位相角とインピーダンスとの関係性をグラフで示す図である。

【図 3 1 D】図 2 のシステムの電極間に係合及び配置されている物質を電氣的に分析及び特徴付けるために使用することができる、ある周波数範囲における位相角とインピーダンスとの関係性をグラフで示す図である。

【図 3 1 E】図 2 のシステムの電極間に係合及び配置されている物質を電氣的に分析及び特徴付けるために使用することができる、ある周波数範囲における位相角とインピーダンスとの関係性をグラフで示す図である。

30

【図 3 1 F】図 2 のシステムの電極間に係合及び配置されている物質を電氣的に分析及び特徴付けるために使用することができる、ある周波数範囲における位相角とインピーダンスとの関係性をグラフで示す図である。

【図 3 1 G】図 2 のシステムの電極間に係合及び配置されている物質を電氣的に分析及び特徴付けるために使用することができる、ある周波数範囲における位相角とインピーダンスとの関係性をグラフで示す図である。

【図 3 1 H】図 2 のシステムの電極間に係合及び配置されている物質を電氣的に分析及び特徴付けるために使用することができる、ある周波数範囲における位相角とインピーダンスとの関係性をグラフで示す図である。

40

【図 3 1 I】図 2 のシステムの電極間に係合及び配置されている物質を電氣的に分析及び特徴付けるために使用することができる、ある周波数範囲における位相角とインピーダンスとの関係性をグラフで示す図である。

【図 3 1 J】図 2 のシステムの電極間に係合及び配置されている物質を電氣的に分析及び特徴付けるために使用することができる、ある周波数範囲における位相角とインピーダンスとの関係性をグラフで示す図である。

【図 3 2】図 2 のシステムにより特徴付け及び選択的に治療するための様々な組織を示す図である。

【図 3 2 A】治療前後の組織の組織学的画像と共に、組織の治療に関連する周波数範囲における位相角とインピーダンスとの関係性の変化を示す図である。

50

【図 3 2 B】治療前後の組織の組織学的画像と共に、組織の治療に関連する周波数範囲における位相角とインピーダンスとの関係性の変化を示す図である。

【図 3 2 C】治療前後の組織の組織学的画像と共に、組織の治療に関連する周波数範囲における位相角とインピーダンスとの関係性の変化を示す図である。

【図 3 3】拡張する構造体がバルーンを含む、図 2 のシステムの代替的实施形態を模式的に示す図である。

【図 3 3 A】体内管腔に近接する組織にエネルギーを送達するために配置される、図 3 3 のシステムを模式的に示す図である。

【図 3 4】図 3 3 のバルーンの断面図である。

【図 3 5 A】閉塞を有する体内管腔の断面図である。

【図 3 5 B】拡張手順及びステント移植後の、図 3 5 A の体内管腔の断面図である。

【図 3 5 C】ステント内再狭窄をその後に発症した、図 3 5 A ~ 3 5 B の体内管腔の断面図である。

【図 3 5 D】図 3 5 C の体内管腔での使用及び治療のために配置されている、図 3 3 のシステムの模式的な断面図である。

【図 3 5 E】図 3 5 C の体内管腔での使用及び治療のために配置されている、図 3 3 のシステムの模式的な断面図である。

【図 3 5 F】図 3 5 C の体内管腔での使用及び治療のために配置されている、図 3 3 のシステムの模式的な断面図である。

【図 3 6】図 2 及び 3 3 のシステムのエネルギー送達と電極間隔との関係性を示す図である。

【図 3 7】7 日目に 1 ワットを 8 秒間適用した場合の組織学的結果を示す図である。

【図 3 8】8 日目に 2 ワットを 2 秒間適用した場合の組織学的結果を示す図である。

【図 3 9 A】7 日目に 4 ワットを 1 秒間適用した場合の組織学的結果を示す図である。

【図 3 9 B】7 日目に 4 ワットを 1 秒間適用した場合の組織学的結果を示す図である。

【図 3 9 C】30 日目に 4 ワットを 1 秒間適用した場合の組織学的結果を示す図である。

【図 4 0 A】7 日目に 2 ワットを 4 秒間適用した場合の組織学的結果を示す図である。

【図 4 0 B】7 日目に 2 ワットを 4 秒間適用した場合の組織学的結果を示す図である。

【図 4 0 C】30 日目に 2 ワットを 4 秒間適用した場合の組織学的結果を示す図である。

【図 4 1 A】7 日目に 3 ワットを 2 秒間適用した場合の組織学的結果を示す図である。

【図 4 1 B】30 日目に 3 ワットを 2 秒間適用した場合の組織学的結果を示す図である。

【図 4 2】温度感知手段を有する電極構成の模式的な図である。

【図 4 3 A】それぞれ、移植ステントがある場合及びない場合の、4 ワットで 2 秒間、円周方向全体にエネルギー送達した温度プロットである。

【図 4 3 B】それぞれ、移植ステントがある場合及びない場合の、4 ワットで 2 秒間、円周方向全体にエネルギー送達した温度プロットである。

【図 4 4 A】それぞれ、移植ステントがある場合及びない場合の、4 ワットで 1 秒間、円周方向全体にエネルギー送達した温度プロットである。

【図 4 4 B】それぞれ、移植ステントがある場合及びない場合の、4 ワットで 1 秒間、円周方向全体にエネルギー送達した温度プロットである。

【図 4 5 A】それぞれ、移植ステントがある場合及びない場合の、4 ワットで 2 . 5 秒間、その後 4 ワットで 1 . 5 秒間エネルギー送達した時間 - 温度プロットである。

【図 4 5 B】それぞれ、移植ステントがある場合及びない場合の、4 ワットで 2 . 5 秒間、その後 4 ワットで 1 . 5 秒間エネルギー送達した時間 - 温度プロットである。

【図 4 6】移植ステントがある場合の、4 ワットで 2 . 5 秒間、その後 4 ワットで 1 秒間、エネルギー送達した時間 - 温度プロットである。

【図 4 7】移植ステントがある場合の、4 ワットで 2 . 5 秒間、その後 4 ワットで 1 . 5 秒間、エネルギー送達した時間 - 温度プロットである。

【図 4 8】移植ステントがある場合の、4 ワットで 2 秒間、その後 4 ワットで 1 秒間、エネルギー送達した時間 - 温度プロットである。

10

20

30

40

50

【図 4 9 A】それぞれ、手術前、急性手術後、及び手術後 90 日目の患者番号 0 0 1 のステント内再狭窄を示す図である。

【図 4 9 B】それぞれ、手術前、急性手術後、及び手術後 90 日目の患者番号 0 0 1 のステント内再狭窄を示す図である。

【図 4 9 C】それぞれ、手術前、急性手術後、及び手術後 90 日目の患者番号 0 0 1 のステント内再狭窄を示す図である。

【図 5 0 A】それぞれ、手術前、急性手術後、及び手術後 90 日目の患者番号 0 0 2 のステント内再狭窄を示す図である。

【図 5 0 B】それぞれ、手術前、急性手術後、及び手術後 90 日目の患者番号 0 0 2 のステント内再狭窄を示す図である。

【図 5 0 C】それぞれ、手術前、急性手術後、及び手術後 90 日目の患者番号 0 0 2 のステント内再狭窄を示す図である。

【図 5 1 A】それぞれ、手術前、急性手術後、及び手術後 90 日目の患者番号 0 0 5 のステント内再狭窄を示す図である。

【図 5 1 B】それぞれ、手術前、急性手術後、及び手術後 90 日目の患者番号 0 0 5 のステント内再狭窄を示す図である。

【図 5 1 C】それぞれ、手術前、急性手術後、及び手術後 90 日目の患者番号 0 0 5 のステント内再狭窄を示す図である。

【図 5 2 A】ブタ左大腿動脈を 4 W × 2 秒 × 1 秒でエネルギー治療した場合の 27 日目の組織学的結果を示す図である。

【図 5 2 B】ブタ左腸骨動脈を 4 W × 2 秒 × 1 秒でエネルギー治療した場合の 27 日目の組織学的結果を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0033】

本発明は、管腔組織及又は管腔に近接する組織を治療及び/又は分析するためのデバイス、システム、及び方法を提供する。カテーテルを配置する解剖学的構造は、以下のものであってもよい：例えば、食道、口腔、鼻咽頭腔、耳管及び鼓室、脳腔、動脈系、静脈系、心臓、喉頭、気管、気管支、胃、十二指腸、回腸、結腸、直腸、膀胱、腎臓、肝臓、尿管、射精管、輸精管、尿道、子宮腔、膣管、及び頸管。本発明は、以前のステント移植の結果として発生した狭窄を更に含む、動脈管腔を広げ、血流を増加させる等の、動脈に沿った物質の特徴付け及び治療に特に有用であろう。リモデリング (Remodeling) は、典型的には、高周波、レーザ、マイクロ波、又は超音波エネルギー電位の形態の電気外科的エネルギーを、電極、アンテナ、及び他のそのようなエネルギー送達構造等のエネルギー送達表面に適用することを含んでいてもよい。このエネルギーは、好ましくは、標的組織及び/又は付随組織の温度を制限するように、例えば、標的組織に付随する健全組織の加熱を制限するように制御されることになる。多くの実施形態では、エネルギーは、血管の外層又は外膜の最高温度を、約 65 以下に制限するように制御されることになる。非標的組織 (ステント内再狭窄に隣接する内膜層等) の加熱を抑制することにより、そうでなければ更なる再狭窄に結びつく場合がある免疫応答を抑制することができる。多くの実施形態では、加熱エネルギーを選択的に適用することにより付随的損傷を抑制しつつ、約 85 以上といった加熱を引き起こすのに十分なエネルギーを標的組織に適用することができる。比較的穏やかな加熱エネルギーが、治療中、治療直後、及び/又は治療の 1 時間後以降若しくは 1 か月後以降でさえ、治療に対する治療応答により狭窄物質を変性及び収縮させ、より大きな血管管腔及び血流の向上を提供するのに十分な場合がある。

【0034】

平滑筋収縮は、実際にそれを死滅又は除去せずに、平滑筋を 47 ~ 48 に加熱することにより回避することができる。アクチン及びミオシンタンパク質は変性するが、重要な酸化代謝性酵素は依然として無傷である。これは、管腔拡張を促進することができるか、又は最低でも、収縮 (つまり、急性狭心症発作の要因として関連付けられることが多い血管形成バルーン拡張血管反跳又は血管けいれん) を防止する。また、熱エネルギーを十分

10

20

30

40

50

に低くして「熱固定」を防止しなければならない。組織が「固定される」とは、所望の免疫系活性化組織減量を防止するホルマリン固定と同様である。組織温度効果の一般的な指針として、下記は、所与の温度において2～10秒間の期間範囲内での組織温度相関性のリストである：

- 4 2 = タンパク質変性
- 4 1 ~ 4 4 = DNA感受性
- 4 3 = 自発的脱分極
- 4 5 = ミトコンドリア分解
- 4 7 . 5 = 収縮性タンパク質分解
- 4 8 = 脱分極不能
- 5 0 = 血液細胞が無構造になる。

10

【0035】

- 5 0 = 細胞内毒性
- 5 0 = 不可逆的細胞死
- > 5 0 = 腫瘍症

たとえ1秒間でも高周波エネルギーを用いて治療温度を誘導すると、周囲組織への熱拡散を継続させる蓄積熱により高温期間がより長期化する場合がある。不可逆細胞死温度が、上記で示唆されているが、現実には、そのような効果は幅広い温度で起こり得る。こうした温度は、 $y = 0.011x + 55.01$ の「線形フィッティング」アルゴリズムにより数学的に記述することができる。式中、Y軸は温度()であり、X軸は時間(秒)である。これにより、55で1秒間から45で1000秒間までの上述されている傾きを有する温度対時間の関係性として、不可逆細胞死が示される。55より高い温度では、細胞死までの時間は短すぎるため有効に測定することができず、45未満では、必要とされる時間は長すぎるので有用ではない。60を超える組織温度の過剰な又は制御されていない適用は、直ちに組織減量を可能にするが、健常血管組織を狭窄、炭化、穿孔、蒸発させる場合がある。こうした組織温度効果の例は、以下の通りである：

20

- 7 2 ~ 8 6 = 1型コラーゲンの分解
- 8 5 = 血液凝固/クランプ
- 8 2 ~ 9 6 = 3型コラーゲンの分解
- 1 0 0 = 細胞内/間質性液相転移 - 「ポッピング」
- > 1 0 0 = 組織乾燥
- 1 0 0 ~ 2 0 0 = 組織グルコースが電極に付着する。

30

【0036】

- > 2 0 0 = 急速な蒸発/細胞爆発(切断)、炭化

熱療法は、組織減量を支援するヒートショックタンパク質の活性化を引き起こすことができる。ヒートショックタンパク質は、ほとんどの生細胞に存在しており、細胞の正常機能性タンパク質が、適切な時に適切な場所に存在することを保証している。それらの濃度は、熱、寒さ、又は酸素欠乏等のストレスに反応して増加する場合がある。ヒートショックタンパク質の存在の増加は、疾患又は除去が必要な壊死細胞の存在に対する免疫系へのシグナルであり、したがって熱治療後の組織減量に役割を果たすことができる。ヒートショックタンパク質を活性化するが、望ましくない組織損傷を引き起こすのに十分なエネルギー適用を回避するエネルギーの制御された送達は、管腔壁に近接する組織に治療効果を送達するための有効な手段を提供することができる。この生物学的反応は、熱エネルギーに対する急性反応を使用して、更なる再狭窄をもたらす場合がある熱損傷を回避しつつ、それ自体がステントの拡張又は存在に対する慢性炎症反応の産物であった過形成狭窄組織増殖を減量することができるステント内再狭窄の治療に特に有利であり得る。したがって、管腔に近接した組織のエネルギー治療は、標的組織の、穏やかな加熱、除去、変性、収縮、及び溶解等を含んでいてもよい。場合によっては、動脈の層内の標的物質は、その後組織損傷による閉塞を引き起こす場合がある残屑又は病変の発生を回避しつつ、血流を向上させるか又は生物学的機能を妨害するように変性させることができる。双極性電極構成

40

50

は、管腔壁に近接する組織を選択的に治療するエネルギーの流れをより良好に制御するための、実施に最も好ましい方法である。

【0037】

本発明の実施形態は、多くの場合、狭窄、アテローム、及び/又は血管壁の測定に好適な電気外科的能力、感知、及び画像化を提供することになる。狭窄は、50%を超える確率で、恐らくは75%もの(又は更にそれを越える)確率で、血管の軸に対して偏心的であり得る。本発明のデバイス及び方法は、多くの場合、管腔に近接する物質の円周方向検知又は画像化に応じて、治療を偏心的に導くために特によく好適であることが多いだろう。本明細書に記載の方法及びデバイスは、そのような偏心的治療を可能にするが、上記デバイスは、径方向に対称的なパターンで選択的にエネルギーを導くことにより、径方向に対称的な管腔又は組織の治療にも使用することができる。

10

【0038】

本発明は、ステント留置及び/又はバルーン拡張と組み合わせて使用することができるが、ステント内再狭窄、及び狭窄が1つの区域に局在化しておらず、むしろ動脈のかなり長さに沿って広がっているびまん性疾患の治療等の、ステント留置及びバルーン血管形成が制限を受けることが知られている、血管の開口直径を増加させるのに特によく好適である。また、本発明は、管腔壁に近接しているが、その表面に位置してはいる組織、例えば、5mm以上もの深部にある組織の治療に利点を提供することができる。また、本発明は、ステントをそのような血管の急な屈曲に進入又は拡張させる必要がないため、ねじれて急に屈曲した血管の治療に有利な使用を見出すことができる。これは、以前のステント留置が、移植片破壊、持続的びまん性疾患、又は血管のねじれにより悪化した脚部の動脈を更に含んでいてもよい。また更なる有利な応用には、二分岐に沿った治療(この場合、側鎖閉塞が問題となる場合がある)、及びサイズの限界又はステントの使用が妨げられる他の要因により移植片が到達できない脚、足、及び腕等の末梢四肢の治療が含まれる。

20

【0039】

本発明の実施形態では、回路、及び特に管腔壁又は他の組織と結合された電極を含む回路のインピーダンスを測定してもよい。交流(AC)回路のそのようなインピーダンス測定は、多くの場合、インピーダンスの実数部分すなわち振幅、及びインピーダンスの虚数部分すなわち位相角の両方を測定することを含んでいてもよい。電極に結合された組織が適切な周波数にて発生させるインピーダンスの振幅及び位相角は、組織特徴を提供することができる。組織特徴測定の正確さを増強するために、複数の個々の測定値(3つ以上であることが多い)を得て、それを平均してもよい。ある周波数範囲内の複数の異なる周波数にて組織特徴を測定することにより、組織の特徴プロファイルを生成することができる。この特徴プロファイルは、場合によっては、周波数範囲の全体にわたる位相角及び振幅の曲線又は曲線フィッティングを含む。例えば、測定は、1つの周波数、又はわずか2つの異なる周波数、又は100以上もの異なる周波数で行われてもよい。幾つかの実施形態では、組織特徴測定値を比較してもよく、及び/又はより少数のそのような測定値(2~10個又は5~50個)が、組織特徴プロファイルに含まれてもよい。組織特徴測定は、特に測定が、径方向に拡張可能な支持構造により支持されている2つの電極間に双極性組織感知電流を伝達することにより実施される場合、測定条件(電極/組織結合の構成を含む)に依存する場合がある。にもかかわらず、異なる患者の異なる組織の相対的組織特徴及び/又は特徴プロファイル、特に相対的オフセット及び/又は相対的傾きは、十分に一貫していることが多く、組織特徴及び特徴プロファイルが、移植片表面、標的組織、電極に近接する組織の1つ又は複数を区別するために使用されることを可能にするだろう。

30

40

【0040】

本発明は、組織特性の違いを更に利用することができる。ある組織が、別のタイプの組織よりも良好な熱伝導度(k)を有する場合、その組織は、より迅速に熱を放出するだろう。ある組織が、別のタイプの組織よりも低い比熱容量(c_p)を有する場合、その温度は、同じ質量(及び体積;組織密度が比較的同様であれば)に適用されたエネルギー量が同じだとすると、より上昇することになる。あるタイプの組織が、より高密度の血管構造

50

を有するか、又は十分にかん流された区域により接近していることが確実である場合、その組織は、熱をより迅速に放出するだろう。

【0041】

場合によっては、組織特徴及び/又は特徴プロファイルは人によって異なるため、血管内超音波法、光干渉断層撮影法等により特徴付けることができる組織の基線測定を実施して、隣接した組織の区別を支援することができる。加えて、組織特徴及び/又は特徴プロファイル曲線を正規化して、異なる組織間で、関連する傾き、オフセット等の特定を容易にすることができる。十分な周波数及びプロファイル相関性が、幾つかの異なる患者及び測定条件で、異なる組織の組織特徴及びプロファイル間で確立されれば、少なくとも幾人かの患者の組織特徴付けは、他の基線組織特徴付け手法に頼る必要なく提供することができる。相関性には、それらの相対的傾き及び/又はオフセットを含む、インピーダンス振幅、位相角のいずれが含まれていてもよい。

10

【0042】

びまん性疾患及び不安定プラークが、図1A及び1Bに示されている。図1Cには、四肢のアテローム性動脈硬化疾患に起因する場合がある血管が示されている。図1Fには、最終的に動脈の再狭窄をもたらす場合があるステント構造部材破壊が示されている。

【0043】

動脈解離及び再狭窄は、図1G~1I図を参照すると理解することができる。動脈は、3つの層、即ち、内皮層、内側層、及び外膜層を含む。血管形成中に、内部層は、壁面から部分的に離層又は剥離し、図1Gに示されるように解離を形成する場合がある。そのような解離は、血流を迂回させ、血流を妨害する場合がある。図1H及び1Iを比較すると理解することができるように、血管形成は、血管組織に傷害を与える場合がある比較的侵襲性の術式である。この傷害、ステントの存在に応答して、及び/又は元のアテローム性動脈硬化疾患の持続的進行に応答して、広げられた動脈は、図1Iに示されるように、再狭窄するか又はその後直径が減少する場合がある。

20

【0044】

一般的に、本発明は、医師が比較的迅速に使用し易いカテーテルを提供する。本発明のカテーテルシステムは、公称の又は自然な状態の動脈直径のかなりの割合にまで動脈を広げることが可能にすることができる。幾つかの実施形態では、動脈は、約85%に広げることができるが、急速に広げる場合は、85%未満である場合がある。穏やかな加熱を使用して約50 以上約65 以下の範囲の温度に組織を局所的に加熱するのに十分な電力を使用して、急速な狭窄低減を達成することができる。

30

【0045】

或いは、より穏やかな治療を実施してもよい。例えば、治療完了時に自然な状態の直径の約50%の管腔がもたらされるが、更に、その後の加熱プロセスの完了後には自然な血管の開口直径の80%以上をもたらすことができる(表3を参照)。治療された管腔組織の再吸収は、標的組織治療区域による好ましい生物学的応答である。幾つかの実施形態では、少なくともある狭窄組織を、約55 以上約80 以下の範囲の温度に加熱してもよい。最大約100 のより高い温度を、組織治療の目的に使用することができる。

【0046】

他の実施形態では、加熱は、約50 ~ 約65 の範囲の組織温度を提供するように制御され、幾つかの実施形態では、約63 の最大組織温度から利益を得ることができる。本発明のシステム及び方法は、バルーン血管形成に典型的に伴うバルーン拡張圧力未満(10気圧(1013kPa)以上とは対照的に、6気圧(608kPa)以下)で使用することができるが、それにより慢性的に再狭窄をもたらすことが知られている解離及び拡張による組織傷害を回避することができるという利点がある。場合によっては、組織の治療は、管腔の所望の開口を提供又は維持するために、単一の外科処置中に又はその1か月後に降に(その1年後以降でさえ)繰り返すことができる。

40

【0047】

組織の表面温度を約50 以上約65 以下の範囲に維持するために、所望の組織応答

50

を導き出すために選択される電力及び時間の組み合わせを使用して、治療領域（電極対間にある組織）に電力を適用する。表1には、種々の電極エネルギー設定、及び達成された表面温度対時間を使用して、屍体大動脈で行われた実験的試験のサンプル結果が示されている。平均電力を1～5ワットで0.5～10秒間変化させることにより到達された表面温度は、50～65であった。試験投与量は、下記の表1に示されている。

【0048】

【表1】

| 電力近似値 | 平均時間 | 表面温度 |
|-------|------|------|
| 1ワット | 8秒 | 50℃ |
| 2ワット | 2秒 | 50℃ |
| 3ワット | 1.3秒 | 50℃ |
| 4ワット | 1秒 | 50℃ |
| 5ワット | 0.5秒 | 50℃ |
| 2ワット | 4秒 | 60℃ |
| 3ワット | 2秒 | 60℃ |
| 4ワット | 1.5秒 | 60℃ |
| 5ワット | 1秒 | 60℃ |
| 3ワット | 3秒 | 65℃ |
| 4ワット | 2秒 | 65℃ |

特定の対にある電極の長さ及び間隔の場合、これら要因は、電力及びインピーダンスと相互に関連する。電極の長さが減少すると共に、発電装置から見たインピーダンスは上昇することになるが、組織の体積は低下することになり、そのため発電装置の電力設定は減少する場合がある。電極間の間隔が広がると共に、発電装置から見たインピーダンスは上昇することになるが、組織の体積も同様に増加することになり、そのため発電装置の電力設定は増大するはずである。したがって、電極の長さを減少させ、電極間隔を増加させる場合、負荷インピーダンスに対する効果はおおよそ反対である。

【0049】

所望の電力、エネルギー、及び治療時間は、同様に相互に関連しており、少なくとも電極の幾何学的配置とも関連する場合もある。非常に一般的に言えば、長期間加えられた低電力治療は、比較的より高い総エネルギーによる治療になる傾向があり、より短期間の高電力治療は、より低エネルギー治療になる傾向がある。電極間隔が2倍になると、電力は4倍増加する場合がある。組織に伝達される電力は、多くの場合電力及びエネルギー密度を望ましい範囲に維持するために、特定の電極配置に対して較正及び基準化することができる。

【0050】

電力設定は、電極配置を変えることにより、基準化してもよい。例えば、電極の内部端部間距離が2倍になると、組織の体積がおおよそ4倍になるため、おおよそ4倍の電力が加えられる場合がある。そのため、本明細書に記載の例示的な実施形態とは多少異なる電極配置を、おおよそ4～20ワットの電力範囲内で使用することができる。電極を短くし、したがってリモデリング領域の体積を短縮及び低減すると、組織体積に加えることができる電力の大きさも影響を受けるだろう。

【0051】

図36を参照すると、この複雑な一連の関係性を定量化し、例示的な治療デバイスが作動する好ましい間隔に結びつけるために、これらパラメータの幾つかの安全値間の経験的な関連性が生成され、グラフ的に、表の形態で、又は数学的關係性により提供されてもよ

い。特に有利な関連性を記述する例示的な数式は、以下の通りである：電力 = $b * x^2 * L * (t^{-0.59})$ 、式中、 b は、 $0.2 \sim 0.6$ の範囲のパラメータであり、 x は、ミリメートルで表された電極の内部端部間距離であり、 L は、ミリメートルで表された電極の長さであり（リモデリング領域の近似的な長さでもある）、電力はワットで表されており、 t は秒で表された時間であり、 b の単位は、 $ワット / (mm^3) * (秒^{-0.59})$ である。この数式により記述される範囲での例示的な治療には、本明細書に記載の例示的な電極の幾何学的配置を使用した、4ワットで2秒間、3ワットで3秒間、2ワットで4秒間、及び1ワットで12秒間等の治療が含まれる。加えて、0.25ワットで180秒間等の非常に低い電力での長期間の治療が、この関連性に含まれている。代替的な好適治療範囲は、電極の寸法による最大電力及び時間の概数を示す、図36に示されている一連の曲線内又はその付近に入る。また更なる代替的治療パラメータ値は、少数の異なる電極対の幾何学的配置の電力及び時間の異なる組み合わせの場合の総エネルギーを示す表2を参照すると理解することができる。

10

20

30

40

50

【0052】

【表2】

| 例示的的四肢治療 カテーテル | | | 代替I四肢治療 カテーテル | | | 代替II四肢治療 カテーテル | | | 例示的冠状動脈治療 カテーテル | | |
|-------------------|-----------|-------------------|------------------|-----------|-------------------|-------------------|-----------|-------------------|--------------------|-----------|-------------------|
| X=1mm, L=16mm | | 総エネ ルギー (J) | X=2mm, L=16mm | | 総エネ ルギー (J) | X=2mm, L=8mm | | 総エネ ルギー (J) | X=0.5mm, L=8mm | | 総エネ ルギー (J) |
| 時間 (秒) | 電力 (W) | | 時間 (秒) | 電力 (W) | | 時間 (秒) | 電力 (W) | | 時間 (秒) | 電力 (W) | |
| 1 | 5 | 5 | 1 | 20 | 20 | 1 | 10 | 10 | 1 | 0.625 | 0.625 |
| 2 | 4 | 8 | 2 | 16 | 32 | 2 | 8 | 16 | 2 | 0.5 | 1 |
| 3 | 3 | 9 | 3 | 12 | 36 | 3 | 6 | 18 | 3 | 0.375 | 1.125 |
| 4 | 2 | 8 | 4 | 8 | 32 | 4 | 4 | 16 | 4 | 0.25 | 1 |
| 12 | 1 | 12 | 12 | 4 | 48 | 12 | 2 | 24 | 12 | 0.125 | 1.5 |
| 30 | 0.5 | 15 | 30 | 2 | 60 | 30 | 1 | 30 | 30 | 0.0625 | 1.875 |
| 180 | 0.25 | 45 | 180 | 1 | 180 | 180 | 0.5 | 90 | 180 | 0.03125 | 5.625 |

例示的なカテーテルシステム10が、図2及び3に模式的に示されている。エネルギー送達カテーテル12は、近位端部16及び遠位端部18を有するカテーテル本体14を含む。カテーテル本体14は、可撓性であり、カテーテル軸20を規定し、吸引管腔22及び洗浄管腔24を含む（図を3参照）。以下に述べるように、また更なる管腔が、ガイドワイヤ又は画像システム等のために設けられてもよい。管腔22は、吸引だけでなく、感知及び/又は画像化用に使用してもよい。

【0053】

カテーテル12は、遠位端部18に隣接した径方向に拡張可能な構造体26及び近位端部16に隣接した筐体28を含む。遠位先端30は、吸引管腔22を密閉し、ガイドワイヤ及び画像化装置等の通過を可能にするための一体型先端バルブを含んでいてもよい。

【0054】

近位筐体28は、吸引管腔22と流体連通している第1のコネクタ32を含む。吸引管腔22は、吸引すなわち拡張可能な構造体内からの残屑及びガスの吸引を可能にするように、拡張可能な構造体26内に吸引ポートを有していてもよい。また、吸引管腔22は、ガイドワイヤの、血管内画像化カテーテルの、及び/又は血管内放射線治療用カテーテル若しくは狭窄阻害薬を遠位に進出させるための接近管腔として使用してもよい。したがって、コネクタ32は、遠位端部18に隣接及び/又はそれを越えてカテーテル本体14内に進出可能なアテローム性動脈硬化物質検出器36を有する画像化カテーテル34を選択

的に収納することができ、上記検出器は、血管内超音波振動子、光干渉断層撮影センサ、又はMRIアンテナ等を含むことが多い。画像化カテーテル34の画像化コネクタ38は、ディスプレイ39の軸20周囲のアテローム性動脈硬化厚の円周方向測定を可能にする画像化シグナルを送信する。

【0055】

場合によっては、コネクタ32は、再狭窄阻害治療カテーテル40も収納する。この場合は、上記治療カテーテルは、血管内放射線カテーテルを含む。そのような放射線カテーテルは、この場合も拡張可能な構造体26に又はそれを越えてカテーテル本体14内を遠位に進入させることができる放射線源42を含んでいてもよい。

【0056】

近位筐体28の第2のコネクタ44は、洗浄管腔24と流体連通している(図4を参照)。第2のコネクタ44は、導電性又は非導電性の液体等を導入するための、理想的にはヘパリン処理生理食塩水を導入するための洗浄流体供給源に接続されていてもよい。第1及び第2のコネクタ32、44は両方とも、場合によっては、Luer-Loc(商標)コネクタ等の標準的コネクタを含んでいてもよい。図3には、吸引真空源/輸液供給源45に接続されているコネクタ44が、模式的に示されている。

【0057】

次に、図16を参照すると、例示的なカテーテルシステム280が示されている。この実施形態では、カテーテル本体282は、画像化カテーテルをそこに収納し、洗浄流体を洗浄ポート284に流すための洗浄管腔としても使用するのに十分な程度に大きな単一管腔のみを含む。管腔は、直径が洗浄ポート284の遠位で減少してもよく、直径が減少した部分286は、複数の洗浄ポートからの洗浄液体を径方向外向きに導くように、その管腔内で画像化カテーテルを適宜受容する。この実施形態は、穏やかな加熱が、場合によっては吸引を必要とせず血管サイズを改善する図14A~14Hに示されている方法を使用して、アテローム性動脈硬化物質をリモデリングする際に特に有用であり得る。

【0058】

カテーテル本体282は、導電性ワイヤ(例えば、銅線又はベリリウム-銅ワイヤ)が、例えばポリイミド層などの高温及び/又は高強度断熱材で覆われている編組シャフトを含んでいてもよい。編組ワイヤは、カテーテル本体282のシャフトを形成する物質の層の間に挟まれていてもよい。例えば、シャフトは、ポリエチレンの層、内側Teflon(商標)PTFE層、及び外側ナイロン層等を含んでいてもよい。

【0059】

シャフト282のワイヤは、電流がそれらを流れる際にワイヤ間の容量性喪失を抑制するために編組されていてもよい。エネルギー源からカテーテルシステムの電極に電流を流すワイヤと、電極からエネルギー源に電流を戻すワイヤとが平行でなく、角度があり、理想的には垂直であると、容量性喪失を減少させることができる。これは、1インチ(2.54cm)当たりの適切なピッチで又は幾つかのピークで、ワイヤを編組することにより達成することができる。カテーテルシステム280のバスケット構造体170が含まれていてもよく、バスケット構造体は、図12A~12Hを参照してより詳細に記述されている。ガイド286は、バスケット170を貫通して伸張していてもよく、場合によっては、HDPE又はPET等を含む、画像化カテーテルに対して透明な材料を含んでいてもよい。

【0060】

次に、図2、3及び4を参照すると、近位筐体28は、電気コネクタ46も収納する。コネクタ46は、複数の電氣的接続部を含んでおり、各々が専用導体52を介して電極50に電氣的に接続している。これにより、電極50のサブセットを容易に励起させることが可能になり、電極は、双極性又は単極性の高周波エネルギーで励起されることが多い。したがって、電気コネクタ46は、コントローラ47を介して高周波発生器に接続されていることが多く、コントローラは、係合された管腔壁の偏心部分にエネルギーを選択的に導くことを可能にする。単極性高周波エネルギーが使用される場合、患者アースは、(例

10

20

30

40

50

えば)外部電極又はカテーテル本体14の電極により提供される場合がある。プロセッサ49は、画像化カテーテル34からの信号を操作してディスプレイ39に画像を生成することができ、吸引、洗浄、及び/又は治療を協調させることができ、治療を画像に自動的に登録することができる。

【0061】

プロセッサ49は、典型的には、コンピュータハードウェア及び/又はソフトウェアを含むことになり、本明細書に記載の方法の1つ又は複数の幾つか又は全てを実施するための機械可読プログラム指示又はコードを実行する1つ又は複数のプログラム可能なプロセッサユニットを含んでいることが多い。コードは、メモリ(場合によっては、読み出し専用メモリ、ランダムアクセスメモリー、不揮発性メモリ等)及び/又は記録媒体(フロッピー(登録商標)ディスク、ハードドライブ、CD、DVD、メモリスティック等)等の有形媒体に具現化されていることが多いだろう。また、コード並びに/又は関連データ及びシグナルは、ネットワーク接続(ワイヤレスネットワーク、イーサネット(登録商標)、インターネット、イントラネット等)を介してプロセッサに又はプロセッサから送信することができ、コードの幾つか又は全てを、1つ又は複数のバスを介してカテーテルシステム10の部品間に及びプロセッサ49内に送信することもでき、適切な標準的又は専用の通信カード、コネクタ、及びケーブルが、プロセッサに含まれていることが多いだろう。プロセッサ49は、プロセッサをソフトウェアコードでプログラムすることにより、本明細書に記載の計算及びシグナル送信ステップを少なくとも部分的に実施するように構成されることが多いだろう。ソフトウェアコードは、単一のプログラム、一連の個別のサブルーチン、又は関連プログラムとして書かれていてもよい。プロセッサは、標準的な又は専用のデジタル及び/又はアナログ信号処理ハードウェア、ソフトウェア、及び/又はファームウェアを含んでいてもよく、典型的には、患者の治療中に本明細書に記載の計算を実施するのに十分な処理能力を有しているだろう。場合によっては、プロセッサは、パソコン、ノート型コンピュータ、タブレットコンピュータ、専用処理ユニット、又はそれらの組み合わせを含む。また、現代的なコンピュータシステムに備わっている標準的な又は専用の入力デバイス(マウス、キーボード、タッチスクリーン、ジョイスティック等)及び出力デバイス(プリンタ、スピーカ、ディスプレイ等)が含まれていてもよく、複数の処理ユニット(又は別々のコンピュータであってもよい)を有するプロセッサを、広範な集中データ処理構造又は分散データ処理構造に使用することができる。

10

20

30

【0062】

一般的に、本発明では、高度に弾性の拡張可能な、特にバルーンの構造体又はバスケットを規定するように穿孔により隔てられている構造部材から形成される拡張可能な構造体を使用することができる。そのような構造体は、アテローム性動脈硬化物質を除去する前、除去中、及び/又は除去した後に、動脈直径と一致させることができる。この拡張性により、電極を標的領域に直接接触させることが可能になるが、本発明のシステムは、高周波エネルギー経路を完成するために導電性流体環境を使用してもよく、又は逆に、非導電性流体を使用して、組織を介して導かれるエネルギーを増強してもよい。複数の電極を、拡張可能な構造体の中間部分周囲に円周方向に分布させることができ、偏心的な組織治療を可能にするように、これら電極のサブセットを活性化させることができる。

40

【0063】

拡張可能な構造体26は、図4に、より詳細に示されている。拡張可能な構造体26は、拘束シース内部から開放された際に弾性的に拡張してもよく、又は先端30を、場合によっては引張りワイヤ又は内部カテーテル本体58等を使用して、遠位端部18に向かって引張ることにより拡張させてもよい(図2を参照)。拡張可能な構造体26は、この場合、その間に開口又は穿孔56を有する一連の構造支柱又はエレメント54を有する穿孔構造又はバスケットを含む。穿孔56は、例えば、可撓性チューブ材料に細長いスリットを切ることにより形成されていてもよく、又はバスケットは、編組した細長いワイヤ若しくはリボン又は他の好適な材料により形成されていてもよい。

【0064】

50

拡張可能な構造体 26 は、一般的に、近位部分 60、遠位部分 62、及びその間の中間部分 64 を含む。各電極 50 は、中間部分 64 に沿って、関連するバスケットエレメント 54 に取り付けられており、関連する導体 52 は、電極から近位に伸長している。電極 50 は、アレイの軸 20 の周りに円周方向に分布されており、隣接する電極は、好ましくは軸方向にオフセットされており、理想的には、近位軸位置と遠位軸位置との間で互い違いに又は交互に配置されている。これにより、双極性エネルギーを、隣接する円周方向電極間（軸方向にオフセットされている場合がある）、隣接する遠位電極間、及び隣接する近位電極間等に導くことが可能になる。

【0065】

幾つかの実施形態では、近位及び遠位バリア 66、68 は、拡張可能な構造体 26 の近位及び遠位部分 60、62 で径方向に拡張する。バリア 66、68 は、隣接する電極 50 で発生したあらゆる残屑及びガスが、カテーテル 12 を越えて体内管腔内に移動するのを抑制する。また、バリア 66、68 は、例えば、血管内の血液をより有利な電極用の流体環境に置換することにより、少なくとも部分的に隔離された環境が、体内管腔内に確立されることを可能にする。代替的なバリアが、バリア 66、68 の代わりに（又はそれらと組み合わせて）設けられていてもよい。それらには、拡張可能な部材 26、弾性リップ、又は他のそのようなバリア構造から軸方向にオフセットされている 1 つ又は複数のバルーンが含まれる。他の実施形態では、リモデリングは、著しい残屑を発生させずに達成することができ、所望の治療環境は、幾つかのシステムがバリアの使用を回避できるように局所的な洗浄及び / 又は吸引流動を提供することができる。

【0066】

例示的な拡張可能な構造体 26 は、ニッケルチタン合金又は Nitinol（商標）チューブ等の超弾性合金チューブにスロットを切ることにより形成される。図 6 を参照すると理解することができるように、拡張可能な構造体 54 は、電極及び / 又は電極取付位置 82 に隣接して増強された円周方向幅 80 を有していてもよい。図 5 に示されているように、電極取付用パッド 82 に隣接する幅 80 の局所的な増強は、上述のように、軸方向にオフセットされていてもよい。拡張可能な部材 54 を形成するスロット、したがって拡張可能な部材それ自体は、例えば、長さが約 0.8 インチ（2.03 cm）であってもよく、上記拡張可能な部材は、約 0.25 インチ（0.64 cm）の円周方向幅を有する。

【0067】

次に、図 7A 及び 7B を参照すると、縮径可能な円錐の形態である拡張可能バリアの側面図及び端面図が示されている。バリア 66 は、この場合、例えば、Nitinol（商標）編組等の超弾性合金の編組を、液体シリコンに浸漬して、それを硬化させることにより、シリコンでコーティングされた編組 Nitinol（商標）ワイヤ 84 を含む。その後、そのような円錐を、拡張可能な構造体の近位及び遠位部分を覆うように取り付けてもよい。上記で述べたように、様々な代替的バリア膜を使用することができる。図 7C には、バスケットに直接コーティングされている一体型バリア 77 を有するバスケット 75 が示されている。バリア 77 は、非常に断裂耐性であり得るポリウレタンを含む。代替的バリア膜は、PT1-E 等の他の物質を含んでいてもよい。

【0068】

次に、図 8 及び 9 を参照すると、ポリイミド合金の拡張可能な部材 54 により支持されている例示的な電極 50 は、高温ポリマーでコーティングされていてもよい。導体 52 は、上述のように電極 50 から近位に伸長する。金、白金、又は白金 / イリジウム合金等の高コントラスト放射線不透過性マーカが、これら支柱に又は同支柱の付近に取り付けられていてもよい。マーカは、電極として使用することもできる。

【0069】

次に、図 33、33A、34、35A ~ 35F を参照すると、本発明は、組織を穏やかにリモデリングして、動脈を広げることができるように、穏やかな熱を使用して約 50 ~ 約 65 の範囲の組織表面温度を提供するカテーテルシステムを使用して、動脈組織をリモデリングするための方法を開示する。上記方法は、バルーンを動脈組織に接触させる

10

20

30

40

50

第1の圧力を用いて、カテーテルバルーンを動脈管腔内で拡張することを含む。複数の電極634は、バルーン620が動脈組織650と接触すると、動脈組織650と結合し、動脈組織650の複数のリモデリング領域を規定する。その後、複数の電極対634A~634Fを、関連する所望量の双極性組織リモデリングエネルギーで励起して、複数のリモデリング領域の各々を、関連する所望の組織リモデリングエネルギーで加熱する。リモデリングエネルギーは、筋収縮並びに管腔の急性及び長期閉塞を両方とも抑制するように構成される。幾つかの場合、治療しようとする組織の基線測定を得ることが望ましい場合がある（血管内超音波法、光干渉断層撮影法等の手段により特徴付けることができる）。組織特徴及び/又は特徴プロファイルは人によって異なる場合があるため、隣接する組織の区別を支援するために基線測定を行う場合がある。加えて、組織特徴及び/又は特徴プロファイル曲線を正規化して、異なる組織間で、関連する傾き、オフセット等の特定を容易にすることができる。

10

【0070】

図33に示されているように、本発明で使用されるカテーテルシステムの1つの実施形態は、血管形成バルーン620の外部に取り付けられた複数の電極634を有する血管形成カテーテルを含む。高周波コントローラ49、発電装置又は電源642、及び接続ケーブル46は、カテーテルにエネルギーを供給する。カテーテルは、長さがおよそ135cmであってもよく、一般的な動脈サイズに収容されるように約2mm~約10mmの範囲の直径のバルーンが設けられていてもよい。上記カテーテルでは、ステント内再狭窄等の管腔660に近接する組織又は他の疾患組織を改変して、より大きな動脈管腔をもたらすために、機械的エネルギー及び放射エネルギーが使用される。発生される温度は低く、合計適用時間は、今日実施されているほとんどの血管形成術よりも短い。上記カテーテルデバイスは、標準的血管形成装置と互換性があり、それにより、従来の血管形成技術を使用して、対側性又は同側性の一般的な大腿部からの血管接近が可能になる。カテーテルシステム10は、近位端部16及び遠位端部18を有するカテーテル本体14を有するバルーンカテーテル12を含む。カテーテル本体14は可撓性であり、カテーテル軸20を規定しており、ガイドワイヤ管腔及び膨張管腔等の1つ又は複数の管腔を含んでいてもよい。灌流、流体送達、又は画像化等の他の治療又は応用が所望の場合、また更なる管腔が設けられていてもよい。カテーテル12は、膨張可能なバルーン620を含む。筐体629は、ガイドワイヤ管腔622と流体連通している第1のコネクタ626及び膨張管腔624と流体連通している第2のコネクタ628を含む。膨張管腔624は、バルーン620と第2のコネクタ28との間に伸長する。第1及び第2のコネクタ626、628は両方とも、場合によっては、Luer-Loc（商標）コネクタ等の標準的コネクタを含んでいてもよい。また、筐体629は、導体636を介して電極634に電氣的に接続されている電気コネクタ638を収容する。これにより、電極634の容易な励起が可能になり、上記電極は、コントローラ49、及び双極性又は単極性高周波エネルギー、マイクロ波エネルギー、超音波エネルギー、又は他の好適なエネルギー源等の電源642により励起されることが多い。1つの実施形態では、電気コネクタ46は、コントローラ49を介して高周波発生器に接続されており、コントローラ49は、電極634にエネルギーを選択的に導くことを可能にする。電極634がバルーン620の表面に取り付けられており、関連する導体636が、電極から近位に伸長している。電極634は、多くの異なるパターン又はアレイでバルーン620に配置されていてもよい。システム10は、単極性又は双極性のエネルギー適用に使用することができる。単極性エネルギーの送達の場合、外部電極パッド等の、カテーテルシャフト14又は患者皮膚のいずれかでアースされている電極が使用される。双極性エネルギーの送達の場合、隣接する電極は、双極性エネルギーを隣接する円周方向の（軸方向にオフセットされている）電極634間に導くこと可能にするように、軸方向にオフセットされている。

20

30

40

【0071】

図33、33A、34、及び35Dを参照すると、選択されたアレイ又はサブアレイの電極間の多重化は、634A~634Fに示されているもの等、複数の電極対を選択的に

50

励起することにより達成することができる。サブアレイの治療領域は、エネルギーがそこを通過するように、対をなす電極間に配置される。例えば、バルーン620周囲に分布されている電極634A、634B、634C、634D、634E、634Fから選択される1対の電極(場合によっては、選択された電極は、互いに相対向する側に配置されている)を励起し、その後遮断し、次いで別の対を励起し、としてもよい。励起順序の一例は、634A及び634D、その後634B及び634E、次に634C及び634Fであってもよい。対をなす電極間の双極性電位は、同じ一般組織領域にエネルギー経路653を誘導することができ、組織に消散する電力は、実質的に一定である。電極の組み合わせ634A~634Fは、エネルギー経路653により示されているような治療領域間の空間を最小限にするように選択することができ、治療領域は、電極対間の組織体積により規定することができる。例えば、ステント内再狭窄は、管腔の周縁全体へのエネルギー送達を必要とする場合があるが、管腔の開口部分は、健常血管の自然な状態での中心と同心性でない場合がある(例えば、図35Aに示されているように)。この状況では、電極634A~634Fの個々の対は、所望の温度に到達するか、又は移植ステント652近隣に到達するまで、励起及び制御することができる(図35E)。場合によっては、第1の組織治療領域653間の間隙を満たすために、電極対を再度選択することができ、本質的に管腔の周縁全体が治療を受け、図35Fに示されているように回復するように、エネルギーの制御された送達を繰り返してもよい。最も好ましくは、ステント内再狭窄を治療する場合、634A~634Fから選択される第1の複数の電極対を順次励起して、第1のパターンの治療領域を生成する。その後、第1の治療領域と少なくともある程度重複している第2のパターンの治療領域を生成するために、634A~634Fから選択される指標付けされた複数の電極対を選択し、その後順次励起して、使用されるエネルギー治療投与量を完了させる。ステント内再狭窄のための例示的なエネルギー投与量は、第1の複数の電極の場合、4ワットの電力で2秒間供給され、第2の複数の電極には4ワットの電力で1秒間供給されてもよい。

10

20

30

40

50

【0072】

次に、図13を参照すると、本明細書に記載のカテーテルシステムのコントローラは、様々な対の電極に対する様々な電力レベルの分布を可能にすることができる。例えば、図13に示されているもの等のアテローム性動脈硬化物質AMの円周方向分布に応じて、コントローラは、50ワットのエネルギーを第1の電極230に、30ワットのエネルギーを1対の第2の電極232に、わずか10ワットのエネルギーを1対の第3の電極234に導くことができる。他の電極には、エネルギーが導かれていなくともよい。幾つかの実施形態では、様々な電極に導かれる様々な電力は、負荷サイクルを制御することにより供給される。例えば、50ワットが、50%の時間で1つ又は複数の電極を励起することにより供給され、30ワットが、30%の時間で電極を励起することにより供給される等である。上記サイクルの電力及び継続期間は、所望の治療を達成するための任意の値であってもよく、例えば、温度制御閉ループ制御アルゴリズム内で算出される電力及び時間が含まれていてもよい。

【0073】

次に、図34を参照すると、バルーン620は、一般的には、膨張管腔624に接続されている近位部分630、及びガイドワイヤ管腔622に接続されている遠位部分632を含む。バルーン620は、流体又はガスで膨張すると、径方向に拡張する。幾つかの実施形態では、流体又はガスは、非導電性及び/冷却されていてもよい。幾つかの実施形態では、バルーン620は、動脈組織と接触するように6気圧(608kPa)以下に加圧される低圧バルーンであってもよい。他の実施形態では、バルーン620は、標準的な血管形成バルーンである。バルーン620は、特に使用後に再配置するか又は取り出すために、径方向に拡張した膨張構成から小型構成へのバルーン再構成を容易にするように折り畳まれている、柔軟性又は非柔軟性バルーンを含んでいてもよい。好ましい実施形態では、バルーン620は、柔軟な材料で構成されており、6気圧(608kPa)以下の圧力に膨張する。

【0074】

高周波エネルギーを試料に直接送達するには、単極性又は双極性の経路が必要とされる。単極構成には、エネルギーが発散する単極又は電極、及びエネルギーを吸収し、回路を完成させるアース板又はパッドが存在する。この構成では、アース用パッドよりも高いエネルギー密度が電極で生成され、電極の幾何学的配置及び電極に適用される電力と直接的に関連する、電極での単一患部区域又は治療領域がもたらされる。単極性電極の表面積が増加すると共に、治療領域のサイズも増加する。双極性構成では、2つの極又は電極を使用して、電極間に電界が確立され、したがって電流が流れるための導電経路が生成される。表面積のみで治療領域が確定される単極電極構成とは異なり、双極性電極構成には、3つの決定要因、即ち、電極間隔、平行の長さ、及び幅があり、それらの各々は、治療領域に対して別々の異なる効果を有する。

10

【0075】

各決定的要因が患部治療領域に及ぼす効果及び発電装置から見た全体的インピーダンスを考慮に入れると、電極間隔又は距離は、最も大きな影響を及ぼし、その次が平行の長さであり、最後が電極幅である。電極間隔は、クーロンの法則に従う。つまり、非常に近距離では、発電装置から見たインピーダンスは非常に小さく、電極の間隔が増加すると共に、インピーダンスは、それらの間隔の2乗に比例する割合で増加する。この間隔が増加すると共に、インピーダンスの増加のため、より高い電位エネルギーが生成され、より深い治療深度をもたらすより大きな線束密度が生成される。2つの電極が共有する平行の長さを増加させると、平行な電極の長さが増加する分だけ治療領域を増加させる効果がある。更なる深度効果はなく、追加された長さによる増加があるのみである。この追加の長さは、電流が流れる可能性のある平行な経路が増加するため、発電装置から見たインピーダンスの低下を引き起こす。電極幅は、治療領域に及ぼす影響が最も少なく、電極間隔と同じ法則に従う。電極の幅が漸増的に増加しても、既存の電極エレメントの外縁に配置されている各漸増エレメントは逆二乗則に従うため、追加効果は小さい。この効果は小さい場合があるが、電極対の内縁の電流密度を低減することにより、発生する表面熱を低減する手助けとなる。この効果は、最小抵抗の経路が電極自体ではなく組織になるため、電極材料のコンダクタンスが、治療中の組織のコンダクタンスに接近するにつれて、増幅される。

20

【0076】

図33及び33Aを参照すると、遠位端部18及びバルーン620を有する、カテーテルシステム10のカテーテル本体14は、電極634が、管腔壁650の組織及び管腔壁660に近接する組織等の、電極634に近接する組織にエネルギーを送達することができるように、体内管腔内に配置されている。組織650及び660のタイプ及び位置は、体内管腔の最大約1cm以上の距離の近隣に見出されるあらゆるタイプであってもよく、最も好ましい距離は、およそ約5mm以内又は以下である。

30

【0077】

次に、図35A~35Fを参照すると、アテローム性動脈硬化(図35A)は、動脈管腔壁650に影響を及ぼす組織疾患の一般的な形態であり、大きく低減された管腔直径651又は完全に閉塞した管腔(非表示)をもたらす。当業者であれば、治療エネルギーの送達により治療されることが望ましい特定の解剖学的位置及び/又は生物学的プロセスに関連している場合があるため、管腔壁650が、内膜層、内側層、及び外膜層で構成されており、多数の細胞及び/又は組織状態及びタイプで更に構成されている場合があることを理解するだろう。

40

【0078】

図35Bに示されているように、血管形成及びステント構造体652の移植により、術後管腔651Aの増大を直ちに確立することにより、血流の回復がもたらされる。血管形成及びステント移植は、動脈狭窄を治療するための十分に確立されている手段である。しかしながら、血管形成術に応答して発生する場合がある生物学的カスケードの副産物として、治療された管腔の再狭窄が生じることが多い。

50

【 0 0 7 9 】

再狭窄は、動脈壁内に新しい組織が増殖することであり、血小板、多形核白血球、マクロファージ集合の生物学的なカスケード機序により引き起こされ、内膜層での平滑筋細胞増殖に伴う、媒体から内膜への平滑筋細胞の遊走に結び付く。ステント内再狭窄の急性発症は、フィブリン及び血小板沈着を促進する内皮傷害に対する急性炎症反応と共に、プラークの移動及び血栓の再構築から始まる。白血球は、バルーン拡張及びステント移植により引き起こされる傷害に及びその周辺に集合する。生物学的カスケードが継続すると共に、白血球動員は更に維持される。ステント内再狭窄のプロセスが継続すると共に、内側層の平滑筋細胞は、新生内膜組織として更に増殖する前に、改変され、内側層から内膜層に移動する。狭窄新生内膜組織の体積は、主にプロテオグリカン及びコラーゲンで構成される細胞外マトリックスの平滑筋細胞合成により増加する。

10

【 0 0 8 0 】

図 3 5 C、4 9 A、5 0 A、及び 5 1 A には、ステント内再狭窄が、後に治療管腔の低減をもたらす様子が示されている。上述の生物学的プロセスの結果として、術後管腔直径 6 5 1 A は、管腔直径 6 5 1 B に低減される。ステント構造体 6 5 2 は、依然として完全であるが、管腔壁 6 5 0 の細胞増殖は、ステント構造体 6 5 2 を完全に囲み、管腔開存性の維持を無効にしている。再狭窄及び移植ステント存在の組み合わせは、有効な治療に対する幾つかの困難をもたらす。血管形成の再実施は、再狭窄が元の血管形成術により引き起こされた局所的外傷の結果であり得るため、効果的ではない可能性が高い。更に、移植ステント構造体 6 5 2 が、第 2 のステント内血管形成術中に破損する可能性があるというリスクがある。機械的切除術は、ステント内再狭窄を治療するための血管形成の代替治療であるが、機械的切除は、更なる組織外傷をもたらすことが多く、また、ステント構造体 6 5 2 を損傷する可能性を示す場合がある。加熱切除は、血管形成の更なる代替治療であるが、組織の切除除去に伴う高温も、切除部位に隣接する組織の熱傷の結果として、組織損傷及び管腔の最終的な再狭窄をもたらす場合がある。したがって、管腔壁 6 5 0 の隣接組織に対する外傷的熱損傷を回避し、ステント構造体 6 5 2 に対する損傷を回避する、ステント内再狭窄を熱的に減量するための手段及び術式は、現在利用可能な治療手段に対して有利性を示す。

20

【 0 0 8 1 】

次に、図 3 5 D を参照すると、図 3 3 のカテーテルシステム 1 0 のバルーン 6 2 0 は、再狭窄直径 6 5 1 B に近似する直径の管腔壁 6 5 0 と膨張接触した状態で示されている（図 3 5 C）。バルーン圧力は、電極 6 3 4 A ~ 6 3 4 F と管腔壁 6 5 0 との電氣的接触をもたらし、エネルギー経路 6 5 3 を、必要に応じて種々の電極 6 3 4 A ~ 6 3 4 F 間で確立させ得るのに十分である。組織の第 1 の分析は、一連の周波数のエネルギーバーストを使用して、エネルギー経路 6 5 3 からエネルギーを適用して、インピーダンスを測定することにより、本明細書に記載の IVUS 等の他の画像化様式を使用することにより、又はインピーダンス分析及び画像化を組み合わせる使用することにより行うことができる。説明のために、バルーン 6 2 0 は、複数の電極 6 3 4 A ~ 6 3 4 F と共に示されているが、任意の数の電極を、バルーン 6 2 0 の周縁に分布させることができる。加えて、エネルギー経路 6 5 3 は、説明のために特定の電極間に示されているが、単極構成、双極構成、及び電極多重化の双極構成を使用して、対を形成する任意の電極間で形成されていてもよい。この配置は、特に、特定深度の電極対間の体積を有する電極対 6 3 4 A ~ 6 3 4 F（「リモデリング領域」又は「治療領域」）間の組織の治療領域又は区間に、エネルギー又は熱（「組織リモデリングエネルギー」）を送達する、組織を通るエネルギー経路 6 5 3 を生成する。異なる組み合わせの電極対を使用すると、重複する対を使用することによりリモデリング領域間の間隔を低減又は排除することができる。

30

40

【 0 0 8 2 】

双極システムにおいて電極 6 3 4 A ~ 6 3 4 F の対を使用することにより、組織リモデリングエネルギーは、リモデリング領域の電極対間にある非標的組織、標的組織、又は非標的組織と標的組織との組み合わせの 1 つ又は複数を通過することになる。任意の数の電

50

極対を、異なるパターン又はアレイで使用して、幾つかのリモデリング領域を生成することができる。コントローラ 49 (図 2 及び 33) は、定電力、定電流、又は定電圧のいずれかを加えてもよく、又は一定温度に調節してもよく、最も有利なものを選べばよい。本明細書に記載の加熱及び制御方法を使用して、治療投与量のエネルギーを管腔壁 650 に適用し、ステント内再狭窄の収縮及びリモデリングを引き起こし、組織外傷及び更なるその後の管腔狭窄を生ずるかもしれない程度に非標的組織が加熱されることを回避しつつ、エネルギーの適用により標的組織を減量することができる。

【0083】

次に、図 35E を参照すると、進行中のステント内再狭窄の熱治療が示されている。バルーン 620 の直径は、管腔壁 650 との組織接触を維持するように更に増加される場合があるが、バルーン 620 の圧力は、管腔拡張の手段としては使用されない。バルーン 620 の電極 634 が、経路 653 に沿った治療エネルギーの送達を継続すると共に、管腔壁 650 の以前の閉塞性組織は収縮し、管腔開存性の回復をもたらされる。開存性が回復されると共に、ステント構造体 652 は、露出し始める場合がある。電極 634 A ~ 634 F は、選択的に励起させることができるため、電極 634 とステント構造体 652 との接近又は実際の接触の程度に応じて、ある特定の電極を励起させるか又は励起させないことを選択するかのいずれかであり得る。図に示されているように、電極対 634 F 及び 634 A は、電極 634 A とステント構造体 652 との「接触」地点があるため、励起が中止される。代替的な例として、電極 634 E 及び 634 F を選択して、電極 634 F とステント構造体 652 とが実際に接触するまで励起させてもよく、又は電極 634 F がステント構造体 652 に十分に近接しているため励起を中止してもよい。電極対 634 D 及び 634 E 並びに電極対 634 B 及び 634 C は、ステント構造体 652 への実際の接触又は十分な接近が達成されるまで、励起を継続させてもよい。エネルギー経路 653 に沿って電極対により形成される電気回路のインピーダンスの変化を使用して、電極 634 へのステント構造体 652 の接近度を決定することができ、治療前及び / 又は治療中の組織特徴付けに基づいて、電極 634 A ~ 634 F を選択的に励起させることができる。

【0084】

次に、図 35F を参照すると、管腔壁 650 による以前のステント内再狭窄を熱治療した後の、その結果生じた管腔直径 651 C は、以前の直径 651 B より増加している (図 35C)。説明のために、管腔 651 C は、ステント構造体 652 の内径とほぼ同じであるように示されている。管腔の最終直径は、エネルギー送達、組織温度制御、医師が選択した要件等に基づき、任意の好ましい直径であってもよい。

【0085】

ステント内再狭窄を治療するための方法は、本明細書に記載の同じエネルギー送達及び組織治療デバイス並びに方法を使用して、血管のステント留置部分の外にある病変又はステント留置部分の間にある病変の治療を含むように更に構成されていてもよい。これは、ステント内狭窄、ステント間の狭窄、及び / 又は動脈の長さのかなりの部分に沿った狭窄を有する動脈の区間を有することが一般的であるびまん性動脈疾患の場合に特に有利であり得る。

【0086】

本発明の物理的实施形態を使用したステント内再狭窄の熱治療の 1 つの好ましい例では、バルーンを、管腔組織と電極との電氣的接触を引き起こすのに十分な圧力に膨張させる。バルーン圧力は、約 20 気圧 (2026 kPa) 以下、より好ましくは約 10 気圧 (1013 kPa) 以下、最も好ましくは約 6 気圧 (608 kPa) 以下であってもよい。図 35D の例示的な電極配置を使用して、電極対 634 F 及び 634 A、634 B 及び 634 C、634 D 及び 634 E を、約 4 ワットの電力で約 2 秒間励起させる。その後、634 A 及び 634 B、634 C 及び 634 D、634 E 及び 634 F の交互の電極対を選択して、約 4 ワットの電力で約 1 秒間励起させる。標的組織には、約 65 以下の治療リモデリングエネルギーが提供される。

【0087】

コントローラ 49 (図 2 及び 33) は、電極を約 0.25 ~ 5 ワットの平均電力で 1 ~ 180 秒間励起させることができる。より高エネルギー治療は、0.5 ワットで 90 秒間又は 0.25 ワットで 180 秒間等のより低電力及びより長継続期間で実施することができる。治療の電力及び継続期間を大規模化するには、より広い電極間隔を使用することが適切だろう。その場合には、平均電力は 5 ワットを超えていてもよく、総エネルギーは 45 ジュールを超えていてもよい。同様に、より短いか又はより小さな電極対を使用する場合、平均電力の規模を低下させることが必要となるだろう。総エネルギーは 4 ジュール未満であってもよい。電力と継続期間は、深刻な損傷を引き起こさない程度に少なく、特に血管内の疾患組織 48 を切除しない程度に少なく較正される。また、本システムでの応用及び / 又は使用に好適な方法及びデバイスは、中でも以下の文献に記載されており、これらの文献の各々の開示は全て、参照により本明細書に組み込まれる：米国特許第 5,098,431 号明細書；米国特許第 5,749,914 号明細書；米国特許第 5,454,809 号明細書；米国特許第 4,682,596 号明細書；米国特許第 6,582,423 号明細書。

10

20

30

40

50

【0088】

異なる組織タイプは、ある周波数又は周波数範囲のエネルギーを他の周波数よりも容易に組織に吸収させる異なる特徴的電気インピーダンスを有する。組織がより伝導性である特定の周波数又は周波数範囲のエネルギーを適用することにより、エネルギーはより容易にその組織に浸透する。周波数標的化とは、標的組織のインピーダンスが、非標的組織のインピーダンス以上である周波数又は周波数範囲を決定することにより、閾値周波数以下の手術等により、より多くのエネルギーを標的組織に送達しようとするものである。例えば、特定の周波数又は周波数範囲で送達されるエネルギーは、それら特定の周波数以外で送達されるエネルギーよりも付随組織でより多くの熱を消散させる場合がある。

【0089】

閉ループ制御は、図 25 を参照すると理解することができる。周波数範囲にわたる及び複数の電極にわたるインピーダンス測定を使用して、場合によっては、治療前及び治療中に IVUS 等の併用腔内測定デバイスと相関させることにより、組織目標に対する電極位置を確認することができる。コントローラは、場合によっては、温度変化、電極対組織境界インピーダンス、組織インピーダンス、電極対組織又は血液接触、及び超音波源又は他の供給源からの腔内幾何学的配置及び組織タイプを含む、組織状態に関するデータを、閉ループ制御系 366 への入力として使用することができる。

【0090】

図 33 ~ 35 F を参照すると、エネルギー送達は、電極 634 の励起を制御するために使用されるコントローラ 49 (図 3、33) による閉ループ制御を使用して制御することができる。最も典型的には、電力発生装置 642 を制御して、一定の出力が達成されるように電圧を変化させることができる。或いは、電流を変化させてもよい。更に、制御ループ変数は、電力、インピーダンス、インピーダンス位相角、及び温度の 1 つ又は複数から選択してもよい。

【0091】

電力が制御パラメータとして使用される場合、電圧及び電流を測定し、電圧を調節して、事前に設定した又は規定の電力設定値に従って許容範囲内にある比較的一定の出力を達成することができる。場合によっては、位相角差に基づく電力率補正を行うために、電圧と電流との位相角差が、電力計算に含まれていてもよい。インピーダンスが制御パラメータとして使用される場合、組織温度及び / 又は組織状態の変化に基づくインピーダンス実測変化を使用して、規定のインピーダンスをある期間許容範囲内に維持するために電力を調節する場合に、電力を停止させるか又は継続させるかの閾値を規定することができる。

【0092】

温度が制御パラメータとして使用される場合、熱電対、サーミスタ、又は赤外線センサ等で構成されている随意の温度センサ 670 又は 703 (それぞれ、図 33 A 及び図 42 に示されている) を使用して温度を測定することができ、規定の温度又は温度範囲を電力

調節と共に使用して、センサ 670 又は 703 近隣の温度をある温度範囲内に維持することができる。図 42 に示されている本発明の 1 つの電極実施形態では、バルーン 620 (図 33A) の電極等の、電極 700 の 1 つ又は複数が、バルーンに取り付けられていてもよく、電極 700 は、電極導体 701、複数のエネルギー送達表面 702 及び導体 704 を有する温度感知手段 703 を含むように更に構成されているフレックス回路で構成されている。温度感知手段 703 は、サーミスタ、熱電対、又は赤外線センサ等で構成されていてもよく、導体 704 を介して電力制御ループに測定情報を送信することができる。電極 700 は、放射線不透過性材料を含むように構成されていてもよく、1 つの好ましい手法では、複数のエネルギー送達表面 702 の 1 つ又は複数が、金又は白金等の導電性放射線不透過性材料を使用して構成されている。バルーン 620 周囲の電極 700 の数及び分布パターンは、付随組織に対する相当な熱損傷を回避しつつ、組織治療領域にエネルギーを送達するための十分に均一な手段を提供する任意のパターンであってもよい。回路の可撓性を支援し、未拡張バルーンの存在感を最小限にするのを支援するために、導体 701 及び 704 は、1 平方フィート (0.093 m²) 当たり 0.5 オンス (14.18 g) の薄い導電性層を有する約 0.0005 インチ (0.013 mm) の薄さの厚さを有する基材で構成されていてもよい。電極 700 の 1 つ又は複数の表面は、バルーン 620 への接着のために、及び / 又は導体 701、704 と組織との間にバリアを提供するためにポリマーで構成されていてもよい。

10

【0093】

電圧、電流、インピーダンス、及び温度の 1 つ又は複数、閉ループ制御パラメータとして使用することができる。例えば、電力が金属ステント等の高導電性材料の近隣に送達される場合は、電流が、閉ループ制御パラメータであってもよい。この場合、インピーダンスが、ある / 所定の / 規定のレベル以下である場合、電力送達を停止させる等により、電流を制限することが賢明である場合がある。又は、電力制限制御アルゴリズムの場合 (インピーダンス低下時に、電流を増加させることになる)、ある / 事前設定のインピーダンスレベル以下で送達される最大電流を更に制限してもよい。この方法は、インピーダンスが、ある / 事前設定の閾値未満に低下すると共に、電力を低下させる効果を有する。場合によっては、エネルギーのパルス幅調節及びエネルギーの振幅調節の 1 つ又は両方が、制御手段内に含まれていてもよい。幾つかの場合、その組成 (例えば、コバルトクロム対ニッケルチタン、ポリマー、ポリマーコーティング等) の性質に十分な程度に、ステントのインピーダンスを大きく変動させて、ステントと又はその近隣との接触を示す場合があるインピーダンスの範囲を提供することができる。幾つかの実施形態では、インピーダンスを使用して、非ステント新生内臓狭窄組織の既知の基線電気的特徴を比較することにより、及びそれら特徴をステント内狭窄組織の特徴と比較することにより、移植ステントの性質を特定及び / 又はそれに従ってエネルギー送達を調整することができる。測定された違いは、移植ステントの性質に起因する場合があり、したがって、プロセッサ及び発電装置は、ステントの存在を考慮に入れることにより、それに従って制御パラメータを適用することができる。幾つかの実施形態では、既知のステントタイプの既知の電気的特徴の表が、エネルギー送達制御アルゴリズムに組み込まれていてもよく、エネルギー送達プロファイルは、組織分析により自動的に選択されるか又は作業員により選択されるかのいずれ

20

30

40

【0094】

図 25 を参照すると、システムプロセッサのハードウェア及び / 又はソフトウェアを利用する閉ループ治療コントローラ 366 を使用するインピーダンス測定は、治療制御を容易にすることができる。周波数範囲にわたる及び複数の電極にわたるそのような制御を使用して、適用区域の組織の組織収縮又は変性等の物理変化をモニター及び確認することができる。このデータを使用して、超音波法等の他の腔内観察技術により観察される物理変化を確認することができる。超音波等の腔内測定デバイスからの入力 370 と組み合わせ

50

たインピーダンス測定からのデータ368を使用して、コントローラ又はプロセッサモジュール372の一連の所定の規則から電極選択を決定することができる。また、このタイプの制御系を自動モードで使用して、疾患腔内組織、ステント内再狭窄、又は他のそのような標的組織を診断及び治療することができるか、又は管腔に近接する標的組織を特定し、エネルギーを導くことができる。

【0095】

電極スイッチングの実施には、多種多様な選択的励起電極回路、スイッチタイプ、及びスイッチ位置等のいずれを使用してもよく、それらの幾つかは、図26A~26Cに模式的に示されている。電極スイッチは、1つの外部コネクタ点376が、カテーテル378の各電極に設けられ、1つの電極380当たり1つのワイヤが、カテーテルの本体に対して、本体に、及び/又は本体に沿って伸張するように、外部機器又は外部制御ボックス374に配置することができる。或いは、電極スイッチ機構386、388は、外部スイッチング用にはカテーテルの近位端部付近、又は内部スイッチング用にはカテーテルの遠位端部付近のいずれかで、それぞれカテーテル382、384に埋め込まれていてもよい。限られた数(例えば、4つの)ワイヤ390が、スイッチング機構の近位に伸長していてもよく、1つの電極当たり1つのワイヤが、スイッチング機構の遠位に伸長していてもよい。個々の電極と高周波発生器又はインピーダンス測定デバイスとの接続は、電気機械的手段又はソリッドステート手段のいずれかにより達成することができる。

10

【0096】

カテーテルの遠位端部に配置されたスイッチング機構が有利である場合がある。カテーテルに配置されている場合、スイッチング機構は、カテーテル本体のワイヤの数を減少させるために遠位端部に配置されていてよく、又は近位端部に配置されていてよい。スイッチング機構がカテーテルの遠位端部に配置されている実施形態では、外部制御回路は、場合によっては、インピーダンス測定に使用されるのと同じワイヤを介してスイッチング機構と通信する。カテーテルの近位端部又は他の位置にあるスイッチング機構を使用することもできる。スイッチング機構は、実施又はコストの点で有利である場合、カテーテルの近位端部又は任意の他の位置に配置してもよい。

20

【0097】

エネルギーが複数の電極634(図34、35D)に同時に送達される場合、電極634は、それら自体が制御ループを有する別々の独立した回路によるか、又は1つ若しくは複数の電極634を、同じ回路を使用して時間的に順次励起するかのいずれかにより、励起又は制御することができる。その場合には、制御ループも順次閉じられる。

30

【0098】

図13~17Bには、動物研究で実施された試験の組織学的結果が示されている。図13は、手術後7日目における1ワットで8秒間の適用を示し、ベンチトップ試験での最大表面温度は50であった。挿入されている矢印の部位で平滑筋の中程度に短縮されたことが示されている。図14は、手術後8日目における2ワットで2秒間の適用を示し、この場合もベンチトップ試験での最大表面温度は50であった。図15A、15Bは、7日目での、及び図15Cは、手術後30日目での4ワットで1秒間の適用を示す。各電極(黒い矢印)に対応した明白な熱適用が存在する。また、血管壁の膠原性区域の幾つかに対する熱変更(alteration)が存在すると考えられる。これは、60をほんのわずかに超えるバルク組織温度を示唆する。図16A、16Bは、手術後7日目での、及び図16Cは、30日目での2ワットで4秒間の適用を示す。この図は、各電極-組織境界での熱療法を示す(黒色矢印は、治療領域の端部を示す)。また、膠原性区域深部への対応する熱効果及び組織収縮の全体的観察が存在する。また、この図は、治療領域間の組織へのある程度の熱拡散を示す。これにより、コラーゲン変性ももたらされた。これは、電極下の熱蓄積の局所区域が、70以上に達した可能性があることを示す。無論、電極間で傾斜し、電極から径方向に遠ざかり、血管及び周囲組織の深部に達する温度勾配が存在する。図17Aは、手術後7日目での、及び図17Bは、30日目での3ワットで2秒間の適用を示す。

40

50

【 0 0 9 9 】

本発明の1つの態様では、図7A～7Eを参照することにより理解することができるように、カテーテルシステム10を使用して、ステント内再狭窄に追加して又はそれと異なる管腔標的組織を治療することができる。説明のため、以下の考察における標的組織は、体内管腔のステント留置部分に位置していないアテローム性動脈硬化になるだろう。しかしながら、治療の方法は、管腔壁に近接する任意の標的組織に治療投与量のエネルギーを送達するための方法であることを理解することができる。幾つかの場合では、ステント留置位置に同在化しないびまん性動脈疾患の場合に一般的であるように、ある部分がステント内にあり、他の部分はそのステントに外部にある、管腔に沿った狭窄位置を治療することが望ましい場合がある。加えて、図7A～7Eには、説明のためにバスケットが示されている。しかしながら、拡張可能な構造体は、本発明により包含されるものであればどれでもよい。図7Aに示されているように、治療部位への接近は、アテローム性動脈硬化物質AMの標的部位にある、及びそれを越えて遠位にあることが多い血管V内にガイドワイヤGWを進行させることを含むことが多いだろう。多種多様なガイドワイヤを使用することができる。完全な閉塞を有する血管に接近する場合、ガイドワイヤGWは、前向きの光干渉反射率計(optical coherence reflectometry)及び高周波アブレーションを有するSafe-Cross(商標)高周波システムガイドワイヤを含む、そのような完全閉塞を越えるのに好適な任意の市販のガイドワイヤを含んでいてもよい。アテローム性動脈硬化物質AMが、管腔の完全閉塞をもたらさない場合、そのような能力がガイドワイヤGWに提供されている必要はないが、他の有利な特徴が提供されていてもよい。例えば、ガイドワイヤGWは、ガイドワイヤを適所に保持し、切除残屑等の移動を更に抑制するための遠位バルーンを含んでいてもよい。ガイドワイヤGWは、蛍光透視(又は他の)画像法の下に配置されていてもよい。

10

20

【 0 1 0 0 】

カテーテル12は、図7A及び7Bを参照すると理解することができるように、ガイドワイヤGWを越えて遠位に前進し、アテローム性動脈硬化物質AMに隣接して、多くの場合は閉塞の遠位部分に向かって配置される。拡張可能な構造体26は、電極50がアテローム性動脈硬化物質AMと径方向に係合するように、血管の管腔内に径方向に拡張する。拡張可能な構造体26は、例えば、拡張可能な本体26の遠位部分62に接続されている(直接的に又は間接的に)カテーテル本体14から伸長する引張りワイヤを引くことにより、拡張されてもよい(図4を参照)。或いは、内部カテーテル本体58を、外部カテーテル本体14に対して近位に移動させることができ、内部カテーテルは、この場合も拡張可能な本体の遠位部分に接続されている。また更なる代替が可能であり、それらには、拡張可能な本体付近からシースを引き出すこと、拡張可能な本体、バスケット26(図2)を径方向外向きに曲げること、又はバルーン620(図33)を膨張させることが含まれる。少なくとも幾つかの実施形態では、カテーテル12の近位端部から作動させるか、又は単に拡張可能な本体を放出することにより作動させるかに関わらず、拡張可能な本体を規定する構造部材は、超弾性Nitinol(商標)金属又はポリイミド等を熱硬化させること等により、径方向外向きに拡張するように処理された弾性又は超弾性材料を含んでいてもよい。幾つかの実施形態では、ガイドワイヤGWは、切除カテーテルが配置された後、及び/又は拡張可能な本体が拡張された後で、取り外すことができる。アテローム性動脈硬化物質AMは、カテーテル12の周りに偏心的に分布されているため、電極50の幾つかは、図7B及び7Cを参照すると理解することができるように、管腔壁Wと直接的に係合する。

30

40

【 0 1 0 1 】

画像化カテーテル34は、検出器42が、隣接するアテローム性動脈硬化物質AMに伸長するように、カテーテル12の管腔内に配置される。画像化カテーテルは、図7Cに示されているように、カテーテル12に同心的なアテローム性動脈硬化物質の厚さを測定するために、カテーテル12内で及び/又はカテーテル12から操作される。測定は、血管内のアテローム性動脈硬化物質AMの軸方向変化を測定するために複数の軸位置で行われ

50

ることが多く、そのような測定は、近位へと進むことが多い。多くの場合、アテローム性動脈硬化物質 A M は、図 7 C に示されているように、血管壁内に偏心的に分布しているだろう。留意すべきことは、血管の 1 つの部分又は側面に沿ったアテロームの比較的薄い層は、血管 V の反対側のアテローム性動脈硬化物質の非常に厚い層よりも、厚さが大きく異なる場合があるため、閉塞が偏心性であることを示すために、血管壁の部分が、測定分布のためのアテローム性動脈硬化物質により完全に露出される必要はない。幾つかの方法では、1 つの側面に沿った全てのアテロームのリモデリング及び / 又は切除は、治療開始後にのみ電極 / 血管壁係合をもたらすことができる。

【 0 1 0 2 】

幾つかの場合、画像化カテーテル 3 4 は、ステント内再狭窄、アテローム性動脈硬化物質、プラーク、組織、及び病変の、血管内からの特定及び / 又は特徴付けを可能にすることができる。例えば、画像化カテーテル 3 4 は、治療しようとする狭窄の軸方向及び / 又は円周方向の局在性を決定することができる。管腔の血流を増強するために、管腔の完全な又は部分的な狭窄を治療しようとする場合、治療を調整して、管腔直径及び血流の短期的及び / 又は長期的増加を提供することができる。カテーテル 3 4 を使用して、標的組織の組成を示すために（例えば、ステント、平滑筋細胞、脂質貯留、石灰化等の特定及び位置により）、組織学的検査から入手可能な情報に類似する情報を提供することができる血管内超音波法、光干渉断層撮影法、血管内 M R I アンテナ、及び他のカテーテルに基づく画像化システム、又は M R I システム等の非侵襲性画像化法を使用することができる。

【 0 1 0 3 】

本カテーテルシステムで使用するための好適な画像化カテーテルは、様々な製造業者から市販されている。好適な技術及び / 又はカテーテルは、例えば、Sci Med Life Systems 社及び Joined - Volcano Therapeutics 社（血管内超音波カテーテルの供給業者）、Light Lab（商標）Imaging 社（開発及び実用化中の血管内画像化用光干渉断層撮影カテーテル）、及び Medtronic Cardio Rhythm 社等から市販されている場合がある。超高速磁気共鳴画像法（M R I）及び電気インピーダンスアテローム深部測定法、光干渉反射率測定法を含む、また更なる代替的技術を使用してもよい。

【 0 1 0 4 】

本明細書に記載のシステム、デバイス、及び方法は、場合によっては、少なくとも部分的に（場合によっては完全に）体内管腔の外部に配置されている、場合によっては患者体内の外部に配置されている画像化技術及び / 又は組織検出デバイスを使用することができる。使用することができる非侵襲性画像化法には、X 線又は蛍光透視システム、M R I システム、及び外部超音波振動子等が含まれる。また、場合によっては、外部及び / 又は血管内組織検出器を使用して、温度情報を提供することができる。例えば、M R I アンテナを有するシステムは、組織温度を検出することができ、治療透過のグラフ表示を、システムディスプレイに表示させることができる。また、組織温度情報は、超音波及び / 又は光干渉断層撮影システムから入手可能な場合があり、温度情報を、進行中の治療に指図を与えるための、治療する組織を選択するためのフィードバックとして使用されてもよい（例えば、高温又は不安定プラークを特定することにより）。加えて、図 3 3 A 及び図 4 2 に示されているように、1 つ又は複数の温度センサ 6 7 0 又は 7 0 3 が、管腔に近接する標的組織区域に治療エネルギー投与量を送達中に組織温度の感知を提供するように、エネルギー送達表面 6 3 4 又は 7 0 2 に近接する拡張可能な構造体 6 2 0 に取り付けられていてもよい。

【 0 1 0 5 】

ガイドワイヤ G W の位置決め及びカテーテル 1 2 の前進と同様に、画像化カテーテル 3 4 のセンサ 3 0 の位置決めは、蛍光透視法又は他の画像化法により容易になる場合がある。拡張可能な構造体 2 6 に対するセンサ 3 6 の位置は、センサ 3 6 に隣接するカテーテル 3 4 の放射線不透過性マーカにより、放射線不透過性構造（又は、それに若しくはその付近に設置された対応する放射線不透過性マーカ）拡張可能な構造体 2 6 により、及び / 又

は放射線不透過性材料を含むように構成されている電極の使用により容易になる場合がある。例としては、金及び白金は、導電性でもあるため、望ましい選択であり得る2つの一般的な放射線不透過性材料である。しかしながら、あらゆる生体適合性放射線不透過性材料を使用することができる。

【0106】

血管V内で拡張可能な構造体26を拡張させることにより、随意の近位及び遠位バリヤ66、68(図4を参照)は、血管内に少なくとも部分的に、好ましくは実質的に隔離された環境を形成することができる。その環境は、近位及び遠位バリヤ66、68間に配置されている吸引管腔22のポートから血液を吸引することにより、及び上述のように所望の流体で隔離環境を洗浄することにより、その後のリモデリング及び/又は切除を向上させるのに適している場合がある。それらが設けられている場合、吸引及び/又は洗浄は、あらゆる揮発ガス及び切除残屑等を除去するための流動を制御環境内に生成するために、場合によっては同時に実施することができる。

10

【0107】

次に、図7C及び7Dを参照すると、円周方向の画像化は、治療エネルギーが血管壁Wの偏心部分又は領域Rに標的化されるべきであることを示すことが多い。電極を円周方向標的組織分布と位置合わせすること(registering)を支援するために、拡張可能な構造体26の1つの支柱は、識別可能な画像を示し、支柱が回転アライメントキーの役割を果たすことを可能にする。或いは、放射線不透過性マーカを、バルーンを含む拡張可能な構造体にもよい。電極の位置合わせは、血管内超音波法(IVUS)、光干渉断層撮影法(「OCT」)、又は血管内MRI等の血管内画像化法を使用し、場合によっては蛍光透視法及び磁気共鳴画像法(「MRI」)等の外部画像化法を使用して達成することができる。また、電子的な位置合わせ(registration)を使用してもよい。この情報に応じて、高周波エネルギーが、領域R内の電極に導かれる。これら能動的に励起された電極は、電極の全アレイのサブセットを規定し、電極のこのサブセットの選択は、本明細書に記載のようにコントローラを使用して実施することができる。

20

【0108】

次に、図7Eを参照すると、上述されているように、狭窄物質を全て完全に血管内から除去することが必要ではない場合がある。公称の自然な状態での管腔直径の80%以上の有効径を有する開口管腔の提供で十分である場合がある。リモデリング治療は、約30%以上約50%以下の範囲の急性有効開口直径を提供することができる。幾つかの実施形態では、表3のデータが示すように、励起された電極又は他の表面に指向するエネルギーを用いて標的組織に引き起こされる熱治療は、治療プロセスにより治療終了後に血管の開口を更に提供するように、標的組織のその後の再吸収をもたらすことができる。

30

【0109】

幾つかの実施形態では、拡張可能な構造体は、カテーテル12が管腔(例えば、血管)を移動する間、管腔壁面Wに対して膨張を維持することができ、カテーテルは、エネルギー治療中に又は治療と治療の間に近位に引かれることが多い。或いは、拡張可能な構造体を繰り返し収縮させ、カテーテル12の軸方向移動を使用して拡張可能な構造体を再配置し、管腔壁に近接する標的領域に沿った複数の治療位置の各々にて、その後上記構造体を膨張させることができる。カテーテル12の円周方向の血管内画像化又は他の測定を繰り返して使用することができる。エネルギーは、画像が手術中に断続的に得られることを可能にするように、しばしば、一時的に停止される。最終的な画像を撮影して、エネルギー治療が成功したことを確認することができる。

40

【0110】

次に、図8及び9を参照すると、代替コントローラ92a、92bは、高周波発生器94から供給される高周波電力を用いてカテーテル12の電極を選択的に励起させる。500KHzのバースト及び様々なタイプの波形等を含む、広範な高周波エネルギータイプを使用することができる。コントローラ92aでは、単純なダイヤル96を、励起させようとする所望の電極対の箇所に回す。場合によっては、「キー」電極を、血管内画像化シス

50

テムで、電子的に、又は電極、電極支持部材、若しくは血管内画像ディスプレイに別個の画像を示す付属マーカを設けることのいずれかにより位置合わせすることができる。これにより、標的領域に沿った1つ又は複数の偏心的電極対の選択が単純化される。管腔壁の周縁に近接する組織に対して偏心的に治療エネルギーを正確に送達するために、カテーテル12を適切な方向に回転させる必要がないことは有利である。コントローラ92bは、同様の能力を含むが、双極性高周波エネルギーをその間に駆動するために、作業者による複数電極の選択を可能にし、複数の電極を同時に励起させることを可能にするより高い柔軟性を提供する。図10を参照すると理解することができるように、図8及び9のものと同様の単極制御配置を使用することもできる。患者アースは、患者アース板、又はバスケット26に2~5cm近接する環状電極等により達成することができる。この場合もまた、電極選択コントローラにより種々の偏心的配向性を選択することができるため、標識組織に隣接するカテーテルの活動側面を配向させるためにカテーテルを回転させる必要はない。

10

20

30

40

50

【0111】

例示的な自己拡張可能バスケットが、図12A~12Hに示されている。これらの図面から理解することができるように、電極は、例えば、図12B及び12Eに示されているように、支柱の軸方向中央部分に配置されている各支柱の局所的拡張部174の径方向外向きに配向されている表面を使用して、バスケットがそこから形成されている支柱172の一部として製作することができる。各アームは、場合によってはNitinol(商標)ニッケル-チタン形状記憶合金を含む一片の材料から形成することができ、支柱は、場合によってはNitinol(商標)チューブからレーザーで切断される。電極/バスケットは、例えば、ポリイミド等の高温ポリマーでコーティングされていてもよい。電極174は、電極表面が組織との接触のために露出するように、関連する支柱172の所望の部分のコーティングを抑制するか又はそこからコーティングを除去することにより形成することができる(図12Eに示されているように)。少なくとも活性電極表面は、金、銀、又は銅合金等の高導電性金属でコーティングされていてもよく、コーティングは、好ましくはバスケット構造体の可撓性を維持及び耐容することになり、コーティング材料は場合によっては圧延等がなされている。導電性電極を、適切に構成された(径方向外向きに配向された)ものに限定することにより、電極と管腔内の血液又は他の導電性流体との電気的接続を限定することができる。支柱は、互いに隔てられており、バスケット170を形成するための、紫外線(「UV」)硬化又は熱収縮スリーブ、ポリエチレン、Nylon(商標)等の絶縁材料で、構造的に支持されている。多くの画像化法(血管内超音波法、光干渉断層撮影法、及び血管内MRI等を含む)は、Nitinol(商標)で形成されたバスケット等の金属構造体内に画像検出構造体を配置することにより、少なくとも部分的に阻止されるか又は劣化する場合がある。したがって、プラスチック又はポリマーを含むバスケット等の代替的な拡張可能な構造体を形成することが有利な場合がある。更に、本明細書に記載のシステムの電極により生じる熱の場合、ポリイミド等の高温ポリマーを含むそのようなポリマーバスケット構造体が有利な場合がある。代替的バスケット構造体は、HDPE、PET、Nylon(商標)、及びPEBAx(商標)等を含んでいてもよく、バスケットは、ポリマー材料のチューブから支柱を切断することにより形成することができる。

【0112】

例示的な治療方法は、図14A~14Hに示されている。図14Aでは、カテーテルシステム260は、上述のようなアテローム性動脈硬化物質検出及び治療カテーテル264を覆うバスケットカバーシース262を含む。この実施形態では、外部バスケットシース262は、バスケット266を径方向に拘束し、バスケット266は、図14Bに示されているように、外部シースから開放されると径方向に拡張する。幾つかの実施形態では、バスケットは、引張りワイヤを引くことにより、又はカテーテルの一方の部分對他方に対して回転等させること等により、外部スリーブを後退させた後で、膨張させてもよい。いずれにしても、バスケットが血管V内で拡張すると、バスケットの電極50が、周囲の血

管壁と係合する。治療カテーテルの管腔に配置されている画像化カテーテルのバスケット 266 付近の画像変換器により血管 V を評価し、検出 / 治療カテーテルシステム 264 を、動脈又は血管 V に沿って近位に引張る。

【0113】

各支柱 172 を使用して、電極表面 174 と、支柱からコントローラに向かって近位に伸長する電気導体との間にエネルギーを伝導させることができる。そのような導体を接続するための近位パッドは図 12C に示されており、遠位構造パッド 178 は、図 12D に示されている。隣接する電極 174 は、図 12F に示されているように、軸方向にオフセットされていてもよく、又は互い違いになっていてもよい。各支柱 172 に沿った絶縁コーティングは、関連する導電性ワイヤの接続を容易にするように、点溶接又は他の結合手段等により、近位パッド 176 の内部表面から抑制又は除去することができる。また、パリレンコーティングを含む代替的ポリマー又は非ポリマー絶縁材料を使用してもよく、絶縁 UV 硬化を使用した接着結合、パッド構造をポリエチレン又は他のポリマーに埋め込むことを含む、支柱 172 をカテーテル本体に結合させるための代替方法を使用してもよい。バスケット 170 の支柱 172 をカテーテル本体 180 に固定するための例示的な構造は、図 12G に示されている。

10

【0114】

次に、図 12F 及び 12H を参照すると、バスケット 170 の選択された電極 174 を回転的に位置合わせするための識別可能な画像を、画像又は他の組織物質測定に提供する代替的な印 (*indicia*) を理解することができる。この実施形態では、電極 1 として参照される電極 174 *i* は、関連する支柱 172 *i* に配置された放射線不透過性マーカ 182 を有していてもよい。関連する第 2 の電極 174 *ii* を支持する支柱 172 *ii* は、円周方向に非対称的なカウントインジケータを提供し、全ての電極が一義的に参照されることを可能にする 2 つの放射線不透過性マーカ 182 を有していてもよい。電極 50 の形状は様々であってもよく、例えば、電極 174 は、図 12A ~ G に示されているように、支柱 172 の他の部分より幅広であってもよい。

20

【0115】

幾つかの実施形態では、リモデリングは、洗浄及び / 又は吸引流動を使用して実施することができる。多くのそのような実施形態では、洗浄ポートにより、生理食塩水等の流体が洗浄管腔からバスケット内部に導かれる。吸引ポートは、吸引管腔とバスケット内部との流体連通を提供することができる。これら流体流動の 1 つ又は両方は、連続的に駆動されてもよく、又はその代わりに治療前、治療中、及び / 又は治療後に脈動させてもよい。幾つかの実施形態では、吸引及び / 又は洗浄流動は、洗浄ポートと吸引ポートとの間を循環するように、急速に又は同時に生じてもよい。場合によっては、流動は、残屑を吸引ポートへと運搬することができ、残屑は、吸引管腔から排除することができる。洗浄系と吸引系とは協働させることができ、洗浄流体は、バスケットが血管内で拡張される際、残屑の塞栓形成を抑制するために、バスケットに密接に隣接する区域に依然として封じ込められる。そのような協調は、例えば、残屑の遠位移動を抑制することができ、並びに / 又は遠位及び / 若しくは近位パリヤ若しくは膜の必要性を一切排除することができる。幾つかの実施形態では、洗浄ポートと呼吸ポートとの間の流体循環は、電極近傍に無血環境を効果的に生成し、治療、組織の画像化、又は療法他の態様を容易にすることができる。

30

40

【0116】

画像化カテーテルが、図 14C に示されているようにアテローム性動脈硬化物質 AM を検出すると、適切なサブセット (単一の電極 50 のみを含む場合もある) が活性化され、図 14D に示されているようにアテローム性動脈硬化物質 AM をリモデリングし、開口血管管腔サイズは、治療中に適度に増加する。カテーテルを、次のアテロームの近位に引張り、再び検出及び治療する。図 14F には、治療前の制限されている開口管腔の断面図が模式的に示されており、この図には、カテーテル 264 の生理食塩水フラッシュ又は洗浄管腔 268 も示されている。治療エネルギー、及び血管 V の開口管腔直径の適度な増加が、図 14G の断面図に模式的に示されている。治療応答が開口管腔直径を徐々に増加させ

50

た後、図 1 4 H に模式的に示されている長期的開口管腔結果がもたらされる場合がある。

【 0 1 1 7 】

次に、図 1 5 A 及び B を参照すると、ゼラチン動脈モデル 2 7 0 での偏心的な物質除去が示されている。試験前では、動脈モデルは、図 1 5 A に示されているように一貫した管腔 2 7 2 を含む。円周方向アレイの電極を支持する拡張可能なバスケットを有する試験的偏心性治療カテーテル 2 7 4 が、管腔 2 7 2 に導入されており、拡張可能なバスケットは、管腔壁と係合している電極を支持している。試験カテーテル 2 7 4 の選択された電極を、ゼラチン動脈モデル 2 7 4 を偏心的に治療するように励起させ、それにより、この場合は偏心的な体積 2 7 6 を管腔 2 7 2 の 1 つの側面に沿って除去することにより、ゼラチンモデルの偏心的リモデリングを達成した。除去された物質の配向性及び量は、試験カテーテル 2 7 4 の電極を選択的に励起することにより制御した。

10

【 0 1 1 8 】

また更なる代案形態が利用可能である。例えば、管腔に近接する組織に対して高周波エネルギーを使用する別の方法は、隣接電極を位相アレイとして使用するために、様々な高周波シグナルを用いて隣接電極の複数を励起することであってもよい。位相アレイは、アレイの隣接エレメントのシグナル間の建設的干渉及び相殺的干渉を使用して、電磁気シグナルを所望の方向に指向又は誘導することができる。隣接シグナルの位相を制御することにより、電極の位相アレイは、集束した及び / 又は誘導可能な高周波シグナルを提供することができる。

【 0 1 1 9 】

誘導性及び指向性の制御に加えて、隣接する高周波電極の位相を調節することにより、シグナル間の建設的干渉及び相殺的干渉を使用して、電極表面及び深さ D 間の高周波エネルギー送達を抑制しつつ、治療領域内部の所望の深さ D に高周波エネルギーの一部又はほとんどを集束させることが可能になる場合がある。例えば、そのようなシステムを使用して、再狭窄を低減するためにブランクのキャップを保存することができる。ブランクの内部部分に向かってエネルギーを集束させつつ、キャップの加熱を抑制することにより、そうでなければ再狭窄に結び付く場合がある、熱に対する免疫応答を低下させることができる。したがって、キャップの加熱抑制は、再狭窄を低減させることができる。或いは、有効量のエネルギーを、管腔壁から離れている標的化されている深さ D の組織に導くことができる。

20

【 0 1 2 0 】

図 1 7 A ~ 1 7 C を参照すると理解することができるように、組織の物理的標的化は、標的組織の近傍に位置決めされるまで、血管を長手軸方向に移動することによって電極を位置決めすることにより達成することができる。図 1 7 A に模式的に示されているように、体内管腔 3 0 4 内でカテーテル 3 0 2 の形態のプロープの遠位端部を軸方向に移動させることにより、管腔壁の異なる軸方向部分を分析及び治療のために標的とすることが可能になる。偏心的疾患を放射状様式で物理的に標的化する更なる方法は、図 1 7 B を参照すると理解することができるように、標的組織にエネルギーを導くために特定の電極 3 0 6 に双極性エネルギーを選択的に適用することである。幾つかの実施形態では、径方向かつ軸方向の物理的標的化は、図 1 7 C に示されているように、拡張可能な本体 3 1 0 に径方向又は軸方向に分布している電極の選択的な活性化により達成することができる。

30

40

【 0 1 2 1 】

組織の周波数標的化が、図 1 8 及び 1 9 に示されている。図 1 8 にグラフで示されているように、異なる組織タイプは、ある周波数又は周波数範囲のエネルギーを他の周波数よりも容易に組織に吸収させる異なる特徴的電気インピーダンスを有する。組織がより伝導性である特定の周波数又は周波数範囲にてエネルギーを適用することにより、エネルギーはより容易にその組織に浸透する。一般的に、疾患組織の試料は、健常組織の試料よりも高いインピーダンス特徴を示すことが示されている。図 1 9 に示されているように、組織 3 1 2 の疾患区域が、比較的健常な組織 3 1 4 に囲まれている場合、健常組織は、健常組織のインピーダンスがより低いため、電流の流れから疾患組織を遮蔽する可能性が高い。

50

したがって、双極性電流が電極 3 1 6 間で伝達される場合、最小限の（又は所望未満の）電流の流れ 3 1 8 が、疾患組織 3 1 2 を通過する場合があります、より重い電流の流れ 3 2 0 が、低インピーダンスの健常組織 3 1 4 で検出される場合がある。典型的には、組織インピーダンスが有用な程度に異なる周波数範囲は、100キロヘルツ～10メガヘルツで生じる。

【0122】

周波数標的化とは、図 1 8 に示されているように、疾患組織のインピーダンスが、健常組織のインピーダンス以下である周波数又は周波数範囲を決定することにより、閾値周波数 3 2 2 以上での手術等により、より多くのエネルギーを疾患組織に送達しようとするものである。特定の周波数又は周波数範囲で送達されるエネルギーは、それら特定の周波数以外で送達されるエネルギーよりも疾患組織でより多くの熱を消散させることができる。

10

【0123】

組織の位置及び/又は状態を決定するためのインピーダンス測定値の使用は、図 2 0 を参照すると一般的に理解することができる。まず、管腔 3 3 2 内の径方向に離間されている電極 3 3 0 のアレイを使用したインピーダンス測定値を使用して、疾患組織 3 3 4 を分析することができる。アレイの電極間のインピーダンス測定値及び特に隣接する対の電極間のインピーダンス測定値（及び/又は隔てられている対の電極間の）は、電流経路が疾患組織 3 3 4 を通過する場合と、管腔壁の健常組織を通過する場合で異なる場合がある。したがって、疾患組織 3 3 4 のいずれかの側面の電極間のインピーダンス測定値は病変を示す場合があり、他の隣接する対の電極間の測定値は、健常組織を示す場合がある。

20

【0124】

組織の状態は、温度により影響を受ける/変化する場合がある。例えば、脂質は、85 で変性が始まり、新しい状態、つまり脂肪酸へと変化する。脂肪酸は、元の脂質よりも体積が90%圧縮されている場合がある。或いは、インピーダンスを使用して、疾患を有する又は有していない組織タイプを特定及び標識化することができる。例えば、標的組織を、隣接組織とは異なる特徴に基づいて特定及び治療することができる。組織の状態が変化する温度、及び組織の状態が異なるインピーダンスが判明している場合、組織インピーダンスを測定することにより、状態の変化を検出すること及び/又は温度を推定することが可能であり、それにより、療法の進行をモニターすることが可能になる。例えば、脂質のインピーダンスが100オームであり、脂肪酸のインピーダンスが90オームであった場合（この場合、仮定の数値が使用されている）、及び約85 で脂質が脂肪酸に変化することが知られている場合、100オーム以上90オーム以下のインピーダンスの変化が検出されれば、それは、脂質が脂肪酸に変化したことを示しており、したがって、温度は約85 であるはずである。管腔に近接する組織の分析では、電気インピーダンス測定に基づき組織のタイプ及び状態を確認するために、特定の周波数を使用することができる。通常の使用は、腔内超音波法又は他の方法を使用して、疾患組織の発見及び特徴付けを含むだろう。径方向に離間されている電極にわたって組織電気インピーダンスを測定することにより、組織状態又はタイプの存在を確認することが可能になり、特定の組織に対する電極の位置に関する情報を提供することができる。更なる代替形態として、図 3 5 D、3 5 E には、電極 6 3 4 ~ 6 3 4 F に関連する移植片構造体 6 5 2 の位置及び相対的近接性を、いかにして感知し、送達 6 5 3 の制御を支援するために使用することができるかが示されている。図 3 5 E の「接触」地点に又は「接触」付近に示されているように、システム 1 0（図 3 3）を使用してステント内再狭窄を治療する場合、エネルギー 6 5 3 は、電極 6 3 4 F 及び 6 3 4 A が移植片構造体 6 5 2 と接触するか接触しそうになった際に、送達が中止される場合がある。

30

40

【0125】

多周波数療法及びシグナルが、図 2 1 に模式的に示されている。療法は、単一の周波数又は複数の周波数の電氣的エネルギーの適用を含んでもよい。標的組織及び周囲組織の組成に応じて、最適な治療は、単一の組織タイプを標的とする単一の周波数、複数の組織タイプを標的とする複数の周波数、又は単一の組織タイプに適用される複数の周波数を

50

含んでいてもよい。同じ周波数の複数のバースト 3 3 6、様々な周波数の連続的バースト 3 3 8 等の様々な周波数、複数の周波数のバースト 3 4 0、及び重ね合わされた複数の周波数（場合によってはバースト 3 4 2）を使用することができる。

【 0 1 2 6 】

複数の周波数は、標的組織又は周囲組織に接触する電極の任意の組み合わせから任意の順序で適用することができる。複数の周波数は、個別の周波数として適用してもよく、又は線形、対数、若しくは他の様式でのある範囲にわたる周波数掃引として適用してもよい。

【 0 1 2 7 】

エネルギー制御配置は、図 2 2 に模式的に示されている。一般的には、インピーダンス及び物理的組織特徴を使用して、出力又は治療パラメータを設定することができる。幾何学的配置及び組織タイプは、I V U S 又は他の類似の検出技術を使用して、本明細書に記載のように決定することができる。複数の電極から電極インピーダンス測定値を得ることができる。システムプロセッサのアルゴリズムは、適切な初期投与量並びに初期設定及び/又は出力範囲を選択することができる。

10

【 0 1 2 8 】

適切な初期投与量の設定に関して、治療しようとする標的組織の位置及びタイプは、超音波感知デバイス、光学的感知デバイス、又は他のタイプの腔内感知デバイスにより、一般的に診断及び特徴付けることもできる。多電極手法を使用すると、電気インピーダンス測定値を使用して、以前に診断された様々な幾何学的配置及びタイプの標的組織の電気的特徴を理解することができる。そのデータを使用すると、初期療法投与量設定を最適化することができる。

20

【 0 1 2 9 】

療法中の適切な投与量の決定に関して、エネルギー送達のパターンは、様々な継続期間の休止期間により隔てられている様々な継続期間の単一パルス又は複数のパルスであってもよい。エネルギー送達中の組織の電気インピーダンス及び電極対組織境界の電気インピーダンス、及びエネルギーパルス間の電気インピーダンスの測定を使用して、エネルギー送達及び休止期間の至適期間を決定することができる。高周波エネルギーの治療前バーストを適用して、標的組織を馴化してもよい。馴化は、そのような組織のより良好な保護を得るために治療に先立って、健常組織又は非標的組織での H S P 活性化に使用される場合がある。高周波エネルギーの治療後バーストを適用して、組織の冷却時間を制御してもよい。高周波エネルギーの治療中バーストを適用して、複数の療法バースト間の標的及び周囲組織の温度を制御してもよい。エネルギーは、任意の組み合わせの電極から、任意の組み合わせの振幅及び周波数で送達することができる。エネルギーバースト及びパルス調節の幾つかの例が、図 2 1 に示されている。

30

【 0 1 3 0 】

また、複数電極のインピーダンス及び/又はインピーダンス位相角測定を使用することができる。複数電極デザインが使用される場合、電極の幾つかが管腔壁に接触し、他の電極が、血液又は他の既存の流体又は血栓又は既存のステント又は同種の外来物質に浮遊することになることもあり得る。種々の径方向の位置でインピーダンスを測定することにより、どの電極が管腔壁に接触しているか、及びどの電極が血液等の流体に接触しているかを決定することが可能になる。血液は、組織よりも小さいキャパシタンス及び大きなコンダクタンスを有する場合があり、より大きなインピーダンス位相角は、コンダクタンスに対するキャパシタンスの増加の指標であり得るため、位相角は、電極が組織と十分に接触した際のキャパシタンス増加及びコンダクタンス減少の指標であり得る。例としては、この情報を、発電装置のスクリーン又はユーザインタフェース等でユーザに表示して、組織治療を可能にするのに十分な接触が存在している否かを通知することができる。この接触決定を、更に超音波等の腔内観察デバイスと組み合わせて使用して、電極の物理的な配向性を決定することができる。

40

【 0 1 3 1 】

50

複数電極間のインピーダンス測定を使用すると、各電極と組織又は血液との接触状態を決定することにより、電極搬送機構（カテーテル）が療法に適切な位置にあるか否かを決定することができる。複数電極間のインピーダンス測定を使用して、組織に対する電極の接触品質を決定することができる。不良な接触品質は、過度な又は望ましくない局所的加熱を引き起こす場合があるか、又はそうでなければ至適な治療を妨げる場合がある。接触品質の決定を使用して、この種の問題を最小限に抑えることができる。

【0132】

幾つかの場合では、電極の選択は、接触の位置及び品質を組み合わせることにより決定することができる。複数電極間のインピーダンス測定を使用して、どの電極がより良好に接触しているか又は特定の区域又は病変を治療するのにより良好な位置にあるかをより良好に理解することができる。標的に適用されるエネルギーレベル及び周波数の決定は、接触品質に基づいていてもよい。複数電極間のインピーダンス測定を使用して、最適なエネルギーレベル及び周波数を決定することができる。エネルギーは、単一の電極対に、複数の電極対間に、又は単一の電極から複数の電極に、又はそれらの任意の組み合わせで適用することができる。複数電極間のインピーダンス測定を使用して、最適なパターンを決定することができる。

10

【0133】

異なる実施形態では、図23を参照すると理解することができるように、2対4の電極を使用したインピーダンス測定を使用することができる。4電極系は、多数の応用で電気インピーダンスの測定に使用されている。接触区域で生成される過剰な接触インピーダンス及び電気分極反応により2電極系で生成される不正確さのため、4電極系は2電極系よりも本質的に正確である。しかしながら、任意の好適な数の電極アレイを、特定の感知及びエネルギー送達適用に使用することができる。4電極系344では、エネルギーは、2つのエネルギー送達電極346により標的に送達され、インピーダンス測定は、エネルギー経路にある組織350と接触しているように模式的に示されている他の2つの高インピーダンス電極348間で行われる。この複数電極応用では、任意の2つの電極を使用してエネルギーを送達することができ、任意の他の2つの電極をインピーダンス測定に使用することができ、したがって4電極測定系を形成することができる。プローブ又はカテーテル35は、組織との接触に使用することができる円周方向及び/又は長手軸方向に分布されている電極のアレイを含んでいてもよく、カテーテルの任意の4つの電極が、エネルギーを送達又はインピーダンスを測定するように構成されていてもよい。したがって、電極アレイは、2電極系又は4電極系として使用することができる。

20

30

【0134】

多くの応用では、標的組織に送達されているエネルギーの量、及び電極と組織との境界で消散しているエネルギーの量、を知ることは有用である。2電極系としてその後4電極系として測定を行うことにより、電極対組織境界を特徴付けてもよく、そのデータを使用して、電極対組織境界で消散しているエネルギーの量、及び標的組織に実際に送達されている量、を決定することができる。2電極構成又は4電極構成を含む、複数の電極構成での電気インピーダンスの測定は、小さな励磁シグナルを利用して静的に実施してもよく、又は通常の療法レベルのエネルギーを適用中に動的に測定してもよい。この技術を使用すると、組織電気インピーダンスを、エネルギー適用中に動的に測定して、治療組織及び周囲組織の状態を決定することができる。エネルギー送達投与量を制御するための組織電気インピーダンス特徴は、組織の温度変化及び分子状態により様々である。エネルギー適用中の組織の電気インピーダンスの動的測定は、組織の変化及び療法の進行をモニターするために使用することができる。電極系の4電極実装は、電極対組織境界の電気インピーダンスの測定、したがって接触表面における組織の温度変化及び接触組織の温度変化の測定を可能にするだろう。

40

【0135】

インピーダンス測定は、場合によっては、単極構成で実施されてもよい。対極電極が、患者の外側表面等に当てられている電気導電性パッドである場合、単極構成の複数電極系

50

を使用することが可能である。この構成では、インピーダンス測定は、2電極モードでは、内部適用電極のいずれか1つと外部対極パッドとの間で実施してもよく、又は内部適用電極のいずれか1つが、外部対極パッドに流れるエネルギーを適用し、任意の他の2つの内部適用電極を使用してインピーダンスを測定してもよい。

【0136】

温度測定に関して、場合によっては、療法前に行われるインピーダンス測定を使用して、その初期値から温度変化を決定するための更なる計算に使用される正規化された値を算出してもよい。療法中の標的及び周囲組織の電気インピーダンスの動的モニターを使用して、組織の温度変化を計算することができる。幾つかの実施形態では、動的モニタリング又は電極と組織との境界の電気インピーダンスを使用して、例えば、境界での組織炭化又は血液凝固を防止することができる。

10

【0137】

療法中の温度変化を使用して、エネルギー送達設定の有効性を決定し、治療されている組織の状態を決定することができる。センサを使用することによる直接的温度測定に加えて、測定は、腔内超音波法又は他の機序により実施され、インピーダンス測定に由来するデータで確認することができる。

【0138】

イオン性及び非イオン性流体を用いる本明細書に記載のシステムの使用は、図24を参照すると理解することができる。電流が、管腔356を満たしている血液等のイオン性流体を流れる場合、電極358が励起されると、電流の少なくとも一部が血液を通過する場合がある。標的組織360のいずれかの側面にある電極を用いる場合でさえ、標的組織の加熱は、電流が血液内を流れることにより低減される場合がある。動脈等の流体で満たされている管腔で使用する場合、カテーテルデバイスは、電極周囲の環境の導電率を変更するために天然流体を置換又は部分的に置換するための区域362を充水する非イオン性流体と組み合わせて使用することができる。この作用は、電流364の形態のエネルギーを、天然流体を介さずに管腔壁に導き、それにより、管腔を満たす流体へ消散を最小限に抑えて、周囲壁の組織にエネルギーを送達するために望ましい場合がある。非イオン性流体又はイオン性流体の第2の目的は、電極に、及び管腔壁の表面の組織に、及び管腔壁の表面の直下の組織に冷却を提供することである。

20

【0139】

電極での電気インピーダンス測定を使用して、周囲流体の電気伝導度を決定し、したがって天然流体中の非イオン性流体の濃度を測定することができる。このデータを制御系に送り、イオン性流体濃度を調整して、標的組織へのエネルギー送達を最適化し、周囲組織に対する望ましくない効果を最小限に抑えることが可能である。また、場合によっては、血液を接触境界として使用してもよい。血液は、良好な電極-組織接触及び低接触インピーダンスを保証する、電極と組織との境界として使用することができる電導性イオン性流体である。

30

【0140】

次に、図27を参照すると、本明細書に記載のカテーテルデバイス418、システム、及び方法は、繊維組織420を有するプラークを治療するために使用されることが多いだろう。繊維組織420は、標的組織を約90以上約95C以下の範囲の温度に加熱することができる、それにより最大約50%の収縮を提供することができる。脂質424は、約80~85Cの範囲の目標温度に加熱して、最大約90%の収縮を提供することができる。加熱を約62未滿に制限することにより、外膜層426への損傷を抑制又は上記層を保護することができる。これら及び他の温度及び収縮評価は、実験的試験等により、未発表の研究及び/又は発表されている研究から、又は数値的方法等の他の出所から更に決定される。図27A~27Cを参照すると、疾患組織とのスペクトル相関性は、以下の論文に記載のもの等の技術を使用して組織特徴付けを可能にすることができる：Tjeerd J. Romerら、表題「Histopathology of Human Coronary Atherosclerosis by Quantifying Its

40

50

Chemical Composition with Raman Spectroscopy」Circulation 97巻：878～885頁（1998年）。この文献の内容全体は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0141】

次に、図28A～28Dを参照すると、組織収縮の実現可能性は、本明細書に記載されているもののようなカテーテルシステムを使用して、ベンチトップ実験（bench top experiment）で検討することができる。動物脂組織モデル430（図28Aでは治療前が示されている）は、組織リモデリング電気外科的エネルギーを用いて、治療中に組織の表面と接触するカテーテルの拡張可能な構造体及び関連する電極を手動で保持することにより治療することができる（図28Bを参照）。治療後に、図28C及び図28Dの拡大図に示されているように、組織収縮を、目視で確認することができる。本明細書に記載の方法及びシステムによる血管内画像化の使用の実現可能性は、図29Aに示されているカテーテルの拡張可能な構造体の6つの個々の電極支持支柱428の画像により、並びに図29Bに示されているように、より良好な血流をもたらすように有効動脈直径を増加させるために標的化された温和な誘導性の再形成エネルギー送達を使用して生成される偏心的空隙430を観察することにより確認することができる。

10

【0142】

次に、図30及び31Aを参照すると、有利な実施形態では、Hoeyらの米国特許第6,760,616号、発明の名称「Tissue Discrimination and Applications in Medical Procedures」に記載の電氣的組織識別技術及びデバイスの態様を使用してもよい。この文献の開示は全て、参照により本明細書に組み込まれる。この文献により詳しく説明されているように、組織特定システム510は、ユーザ読取り可能な出力デバイス512、ユーザ入力デバイス516、プロセッサ520、及びプローブ522を含む。プロセッサ520は、中央処理装置（「CPU」）514、デジタル-アナログ変換器（「D/A」）、及びアナログ-デジタル変換器（「A/D」）518を含む。プロセッサ520は、組織特定システム510がシステム10にて実現され得るように、プロセッサ49（図2及び3を参照）に含まれていてもよく、プローブ522は、本明細書に記載のカテーテル構造体のいずれかを含んでいてもよい。

20

【0143】

組織特定システム510は、可変周波数電源524を用いて電極を励起することにより、走査又は可変周波数電気シグナルを適用することができる。したがって、電源524、プローブ522の電極、及び患者Pの係合組織は、一般的に回路に含まれており、回路の電氣的特徴は、様々な周波数で測定することができる。例示的な実施形態では、回路のインピーダンス（位相角及び振幅の両方）は、約4kHz～約2kHzの周波数範囲内の複数の周波数で測定される。各周波数/振幅/位相角のデータ点は、組織特徴測定値を表わすことができ、一連の個々のデータ点を同様の条件で得て（例えば、所与の周波数で、電極を移動させずに）、精度を向上させるために平均化されることが多い。組織特徴データ点は、回路の組織を特徴付けるために使用することができる組織特徴プロファイル又は関連性530、532、又は534を表す周波数/位相角/位相振幅曲線を生成するために、一連の周波数の全体にわたって複数の周波数で測定することができる。

30

40

【0144】

組織特徴プロファイル530、532、543を導き出すために使用されるシグナルは、本明細書に記載のカテーテルの電極間で駆動されることが多いだろう。好都合なことに、回路に含まれている組織は、電極の位置を変えて又は変えずに、試験用に異なる電極対を選択することにより制御することができる。個々の組織特徴測定値には、著しい患者間差（又は更に患者内の領域間差）がある場合があり、こうした差は、少なくとも部分的には、試験中の電極の構成が異なること、電極間距離が異なること等により引き起こされる場合がある。それにもかかわらず、関連性、特にプロファイル相関性の相対的な傾き、及び相関性間のオフセット等は、特に、患者又は組織領域の基線組織特徴プロファイルがI

50

VUS又はOCT等を使用して得られる組織特徴付けを可能にするのに十分な程度に一貫しているだろう。健常組織（例えば）の領域が、IVUSを使用して特定することができる、患者の基線組織特徴プロファイルを生成するために使用することができる場合、その後、他の近くの組織特徴測定値又はプロファイルを、その基線に対して正規化し、基線と比較すること等ができる。オフセット及び傾きの差等から、組織を分析することができる。

【0145】

次に、図31A～31Jを参照すると、組織特徴プロファイル曲線間の関連性又は相関性を使用して、プローブの電極により係合されている組織を分析及び特徴付けることができる。例えば、線維性プラークに関連する相関性530（図31Aのグラフの左側を参照）は、石灰化プラーク534の相関性（プロットされたデータの右側を参照）及び血栓に
10
関連する相関性532（一般的には、530と534との間）とは著しく異なる傾き及び振幅を両方とも示している。この場合の相関性間のオフセットは、所与のインピーダンスの位相の差、又は所与の位相のインピーダンスの差等を包含する。グラフプロットを参照すると理解することができるように、相関性間の関連性は、データを曲線フィティングすることにより、統計分析により、又は表を参照すること等により決定することができる。例示的な実施形態では、組織特徴測定値は、（例えば）Hewlett-Packard社製4193A型等の市販されているベクトルインピーダンス計により得ることができ、相関性は、LabView（商標）ソフトウェアを使用して捕捉することができ、マイクロソフト社製のExcel（商標）表計算ソフト等を使用して、プロット又は操作すること
20
ができる。十分にベンチマーク試験されたデータが得られ、様々なプローブ構成での再現性が確立されれば、各患者のベンチマーク試験をしない電気回路測定値組織特徴付けは、IVUS測定の費用を回避することができる。

【0146】

図31Bに示されているように、関連性は、様々な組織の特徴付けと共に、管腔壁に近接する組織の治療のフィードバックとしても利用することもできる。例えば、治療前の線維性プラーク相関性又はプロファイル（プロットの右側）は、治療中に、治療後相関性又はプロファイル（左側）へと振幅が変化する。この場合の治療は、2秒間の2W電気外科的エネルギーを含んでおり、適度なりモデリング又は部分的な治療を、組織特定システム510の回路の電気的特徴を使用して、モニター、確認、及び/又は制御することが
30
できることが示されている。

【0147】

適切な周波数又は周波数範囲が決定されれば、オフセットを容易に特定することができるため、進行中の組織治療の分析及び/又は組織特徴付けのために組織特徴プロファイル全体を生成する必要はないことは有利である。例えば、特に温度が組織特徴のオフセットを変更する治療温度である場合、そのような測定により、組織温度の決定を可能にすることができる。組織分析に使用される電氣的シグナルのエネルギーは、典型的には、リモデリング治療未満であってもよい。同様のプロットは、図31C及び31Dに示されており、この場合の治療後相関性は、それぞれ2Wで9秒間及び1Wで9秒間による治療後である。
40

【0148】

次に、図31Eを参照すると、健常組織（右側）と線維性プラーク（左側）との関連性は、傾き及び振幅が両方とも著しく異なる、それらの関連する組織特徴プロファイル又は相関性から特定することができる。図31Fには、治療前の線維組織（左）、治療後の線維組織（右）、及び健常組織（中央）の相関性又はプロファイル間の関連性が示されている。図31G～31Jには、線維組織及び治療された線維組織に関連するプロファイル又は相関性間の関連性の更なるプロットが示されている。
40

【0149】

図32を参照すると、以下の3つの基本的な分類のプラークを有する重篤な疾患血管が示されている：脂質豊富（脂肪性）プラーク、線維性プラーク、及び石灰化プラーク又は組織。全てが1つの試料内に存在する場合があります、1つの病変の（又は隣接する）疾患組
50

織に存在する場合もあり、そのため、従来技術を使用して病変を治療するのは困難である。本明細書に記載の組織分析技術により、エネルギーの正確な処方及び投与量を標的化及び送達して、各病変を構成する構成成分の適切な位置にて様々な組織分類又はタイプの安全で適切な（多くの場合異なる）リモデリングを達成することができる。

【0150】

次に、図32Aを参照すると、このグラフには、ヒト大動脈標本から得られた組織特徴測定値及び組織特徴プロファイル結果が示されている。これらの結果は、治療前後の係合されている線維性プラークのものである。図32B及び32Cは、組織の組織病理学的画像を示す。各画像に見られるクラックは、取り付け過程でのアーチファクトの可能性がある。しかしながら、図32Cに現われている核生成又は空隙は、組織のリモデリング自体を示していると考えられる。

10

【0151】

実験

管腔に近接する組織に対するエネルギー送達試験は、ステント内再狭窄の治療を含み、治験は、臨床前データ及びヒトでのデータをもたらした。

【0152】

1. 臨床前データ

実験は、4つの深度レベルでの様々なエネルギー投与中の温度測定の比較を確立するために、低圧（6気圧（608kPa）未満）でバルーンを膨張させて実施した：1）0mm、血管壁の内皮層に相当するバルーンの表面；2）1mm、ステント位置における新内膜と媒体との境界に相当する；3）2mm、外膜内0.5mmに相当する；及び4）3mm、外膜内1.5mmに相当する。温度の比較は、2つの集団群間で行った。1つの群は、移植ステントを有する組織であり、第2の群は、移植ステントを有していない組織であった。この研究の目的は、ステントの外（1mm以上の深さ）の温度上昇を最小限に抑えつつ、約55以上の温度を提供することになるエネルギー投与量を決定することである。

20

【0153】

3対の電極（7-8、8-9、及び9-10）の表面、並びに1、2、及び3mmの深さの温度を測定して、双極性高周波エネルギー送達を2回のラウンドで実施した。第1のラウンドでは、電極の半分のみを活性化し（電極1-2、3-4、5-6、7-8、9-10の各対を順次励起させる）、第2のラウンドでは、電極の残り半分を活性化する（電極2-3、4-5、6-7、8-9、10-1の対を、ここでも順次励起させる）。試験媒体を、公称のヒト体温である37の基線温度に加熱する。電極が活性化された1~2秒前に開始し、最後の電極（10-1）を活性化した後約10秒間継続して、6つの熱電対の各々から温度を捕捉した。全ての治療で、電極を全て活性化させた。これは第1及び第2の両ラウンドを活性化させ、「完全な円周方向」（FC）治療を実施したことを意味する。

30

【0154】

図43A~48を参照すると、個々の線は、3対の電極705（7-8；青色の線）、706（8-9；赤色の線）、707（9-10；緑色の線）の表面の温度測定、及び3つの深度708（深さ1mm；紫色の線）、709（深さ2mm；水色の線）、及び710（深さ3mm；オレンジ色の線）の測定を示している。図43A~44Bに示されているように、エネルギー投与量ごとの温度測定値は、ステントを有する場合対ステントを有していない場合で比較可能である。各ラウンドのピーク温度は、ステントを有していない場合と比べて、ステントを有している場合でわずかにより高い。加えて、1mm深度で測定された温度は、ステントを有していない場合と比べて、ステントを有している場合でわずかにより高い。ステント内組織の推奨エネルギー投与量は、図45A~48に示されている。試験したエネルギー投与量の中では、図48に示されているように、第1ラウンドでは、4ワットで2秒間、その後第2ラウンドでは、4ワットで1秒間の投与量（「4x2x1」）が、1mmの深度で好ましい温度を維持しつつ、最も高い好ましいピーク表面

40

50

温度（約 60）を示した。約 55 ~ 約 65 のピーク温度は、新内膜組織のコラーゲン変性、乾燥、及び体積低減を可能にする場合があり、細胞死は、新内膜組織に限定されることが予想される。外膜への熱浸透を防止することにより、傷害、炎症、線維症、及び再狭窄をより良好に回避することができ、バルーン膨張中の新内膜体積低減は、ステント内部の流量制限解離を防止することができ、それにより、より良好な急性かつ長期的な結果をもたらすことができる。

【 0 1 5 5 】

ブタ動物対象体を、4 x 2 x 1 エネルギー治療で治療し、27日目に屠殺した。左大腿動脈及び左腸骨動脈の代表的な組織学的試料が、図 5 2 A 及び図 5 2 B にそれぞれ示されている。管腔閉存性が、対象体血管のエネルギー治療後に維持されており、血管が、再内皮化及び無血栓形成を示していることが示されている。4 x 2 x 1 エネルギー治療に回答した、最も大きな観察された処理後管腔狭窄は、およそ 10.6%であった。これは、そのような治療が、標的組織又は付随組織のいずれにおけるその後の狭窄応答を回避しつつ、組織治療領域を加熱するための好ましい方法であり得るという結論を支援する。

10

【 0 1 5 6 】

2. ヒトでのデータ

臨床前試験から判明した好ましいエネルギー送達に関する理解を当てはめて、4 W x 2 秒 x 1 秒のエネルギー投与量（電極は周縁全体に順次励起される）を、適切な術式及びプロトコールに基づく第 1 のヒト治療に適用した。患者群を選択した。各患者は、著しく再狭窄した 6 mm x 150 mm のステントが表層大腿動脈に留置されていた。各患者の術前評価を実施して、ステント内再狭窄の程度、及び任意の関連する更なる病変情報（例えば、石灰化の存在）を確認した。各患者は、バルーンを取り付けた電極の作動期間に対する狭窄病変の長さに基づき、数回のエネルギー治療を受けた。この場合、直径 6 mm のバルーンを各患者に使用した。表 3 に示されているように、狭窄割合は、組織内部増殖により低減される自然な状態の動脈直径のパーセントとして報告されている。したがって、95% の治療前狭窄は、自然な状態の管腔直径の 5% のみが依然として開口していることに相当することになる。報告された狭窄パーセントが小さいほど、動脈を通る正常な血流を回復するという点で結果はより好ましい。しかしながら、狭窄の低減パーセント及び狭窄の残存パーセントは両方とも、全体的結果を決定する要因と見なされる場合がある。表 3 のデータは、急性の結果を超えて継続するステント内再狭窄の大幅な低減を示す。図 4 9 A ~ 5 1 C に示されているように、術後及び術後 90 日目の血管造影と比較した各患者の術前血管造影は、血流の実質的な回復、及び以前に存在したステント内再狭窄の観察可能な除去を示す。当業者であれば理解するように、脚部のびまん性動脈疾患は、執拗であり、多くの場合疾患動脈のかなり部分に沿って存在することが知られている。

20

30

【 0 1 5 7 】

【表 3】

| 患者番号 | 治療前狭窄% | 治療後狭窄% | 90日目の狭窄% |
|------|---------|---------|----------|
| 001 | 90-95 % | 23-26 % | 32 % |
| 002 | 66 % | 21 % | 12 % |
| 005 | 55 % | 24 % | 19 % |

40

脚部動脈の生体力学には、初期狭窄の治療及びより多くの場合再狭窄治療の両方のための治療選択を更に複雑にする拍動、屈曲、ねじれ、及び伸長 / 短縮運動が含まれることが知られている。次に、図 4 9 A を参照すると、患者番号 0 0 1 の術前状態は、150 mm のステントの長さ全体に沿ったステント内再狭窄（矢印マーカで示されている）により、動脈が、重大かつ容易に観察可能な狭細を示しており、最も高度に狭窄した位置では、自然な状態の動脈直径から 90% ~ 95% 低減している（円で囲まれた部分の内側に示されている）。図 4 9 B 及び 4 9 C は、それぞれ、患者番号 0 0 1 の急性術後及び術後 90 日目の管腔直径が、150 mm のステントの長さによって目に見えて改善されていること

50

を示す。

【0158】

図50Aに示されているように、患者番号002の最も狭窄した区画は、患者番号001の病変よりも集中している（円で囲まれた部分の内側に示されている）。しかしながら、脚部のステント内再狭窄に一般的に見られるように、150mmのステントの全長に沿って、びまん性の狭窄を観察することができる（矢印マーカにより示されている）。それぞれ図50B及び50Cに示されているように、患者番号002の急性術後及び術後90日目の管腔直径は、明白に改善されている。

【0159】

図51Aを参照すると、患者番号005は、術前には2つの局所的狭窄区画を有しているが（円で囲まれた区域の内側に示されている）、患者番号001及び002と同様に、150mmのステントの長さのほとんどにわたってびまん性狭窄を有している（矢印マーカにより示されている）。図51B及び51Cにそれぞれ示されている急性術後及び術後90日目の管腔直径は、術前状態と比較して、管腔開存性の容易に観察可能な改善を示している。表3には、図49A～51Cに対応する、急性術後及び90日目の狭窄の測定された変化が報告されている。

【0160】

例示的な実施形態が、例として及び明確に理解するために、ある程度詳細に説明されているが、当業者であれば、様々な改変、調節、及び変更を使用することができることを認識するだろう。

10

20

【図1a】

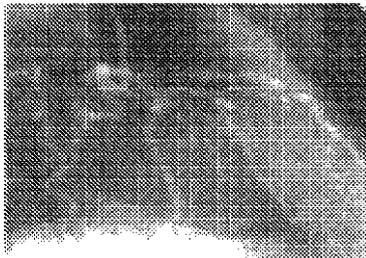


FIG. 1a

【図1b】

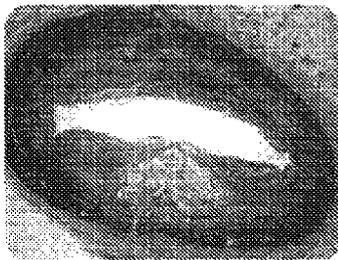


FIG. 1b

【図1c】

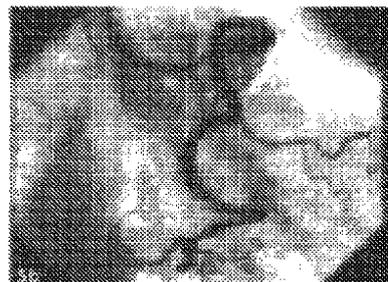


FIG. 1c

【図1d】

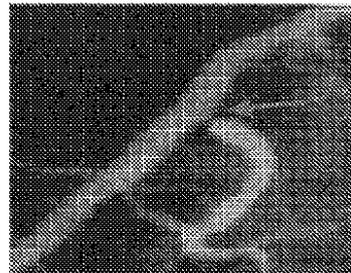


FIG. 1d

【 図 1 e 】

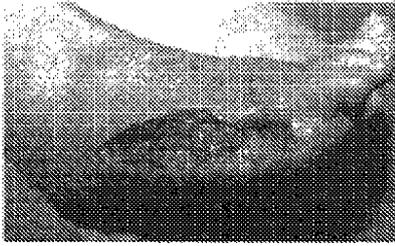


FIG. 1e

【 図 1 G 】

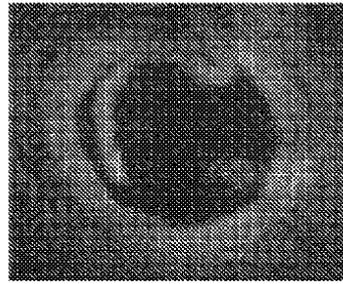


FIG. 1G

【 図 1 f 】

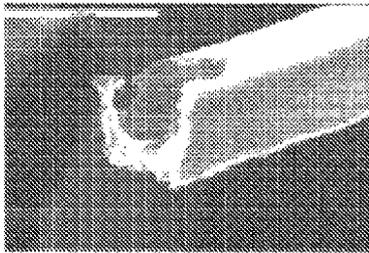


FIG. 1f

【 図 1 H 】

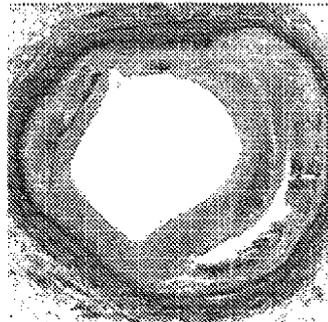


FIG. 1H

【 図 1 I 】

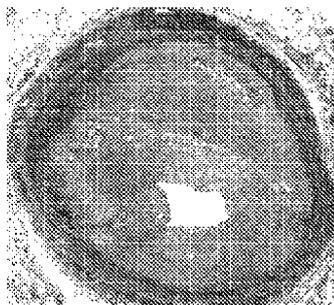


FIG. 1I

【 図 3 】

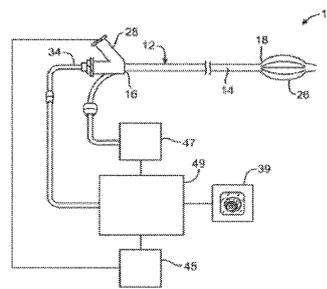


FIG. 3

【 図 2 】

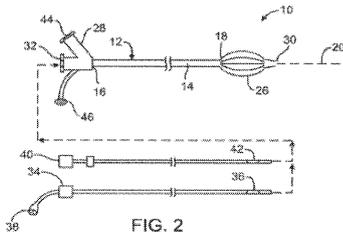


FIG. 2

【 図 4 】

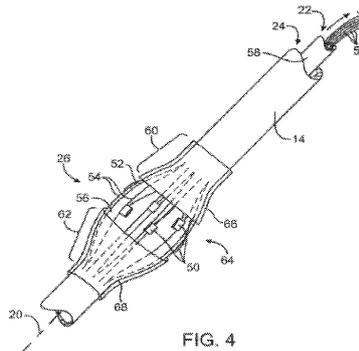
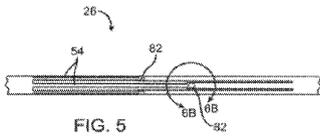
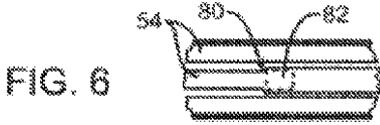


FIG. 4

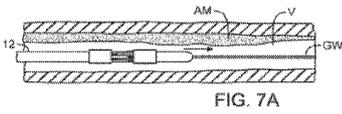
【 図 5 】



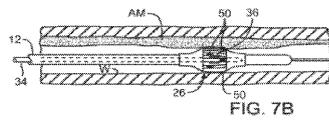
【 図 6 】



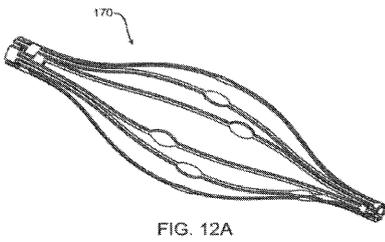
【 図 7 A 】



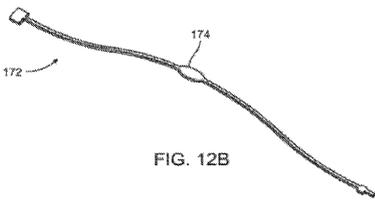
【 図 7 B 】



【 図 1 2 A 】



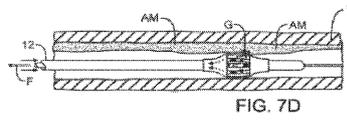
【 図 1 2 B 】



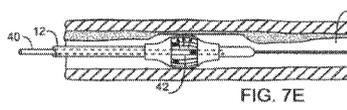
【 図 7 C 】



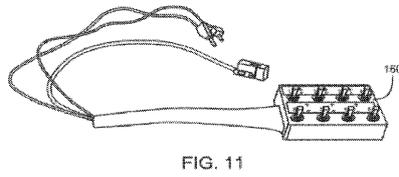
【 図 7 D 】



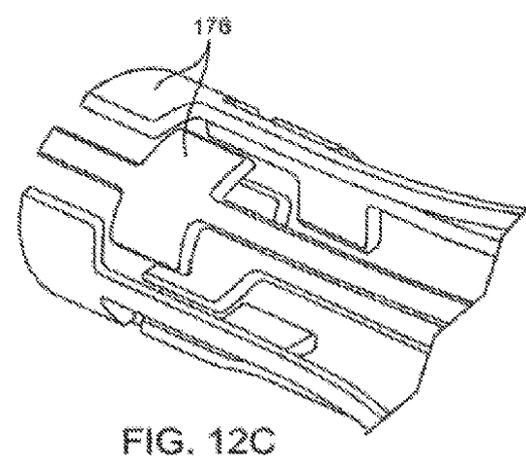
【 図 7 E 】



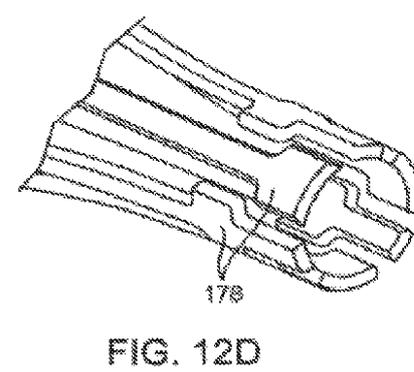
【 図 1 1 】



【 図 1 2 C 】



【 図 1 2 D 】



【 図 1 2 E 】

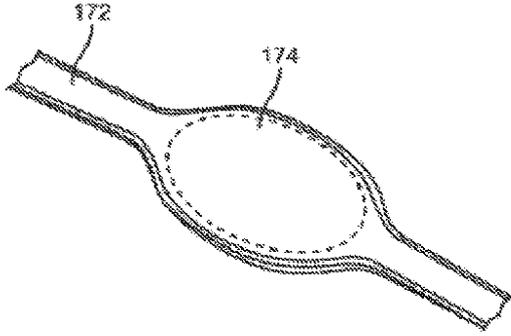


FIG. 12E

【 図 1 2 F 】

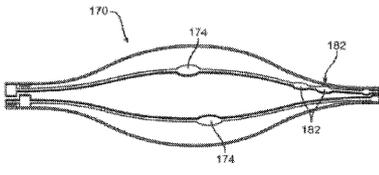


FIG. 12F

【 図 1 2 G 】

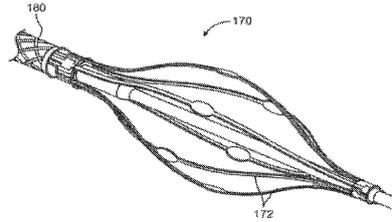


FIG. 12G

【 図 1 2 H 】

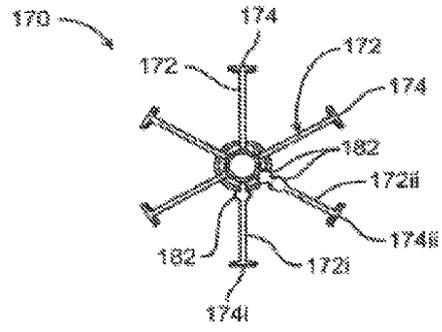


FIG. 12H

【 図 1 3 】

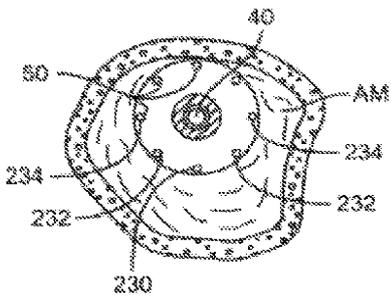


FIG. 13

【 図 1 4 A 】

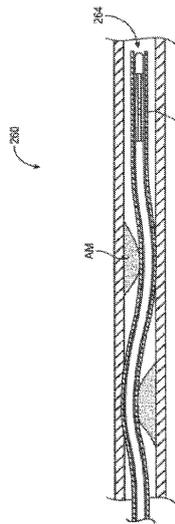


FIG. 14A

【 14 B 】

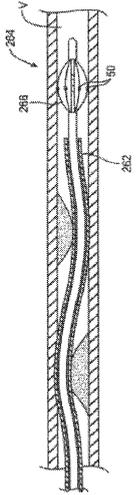


FIG. 14B

【 14 C 】

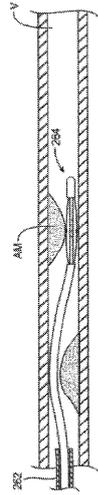


FIG. 14C

【 14 D 】

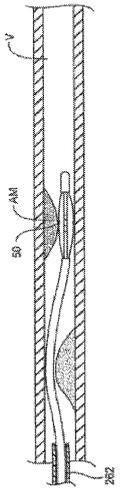


FIG. 14D

【 14 E 】

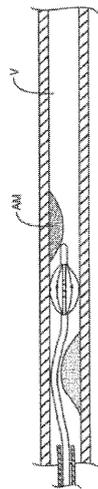


FIG. 14E

【 14 F 】

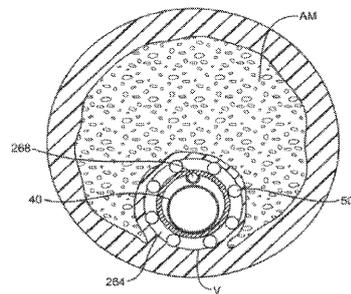


FIG. 14F

【 図 1 4 G 】

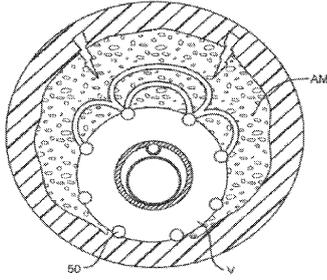


FIG. 14G

【 図 1 4 H 】

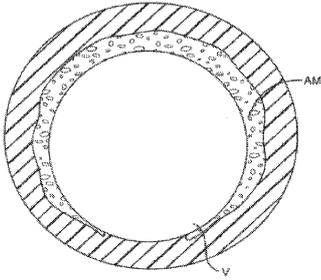


FIG. 14H

【 図 1 5 A 】

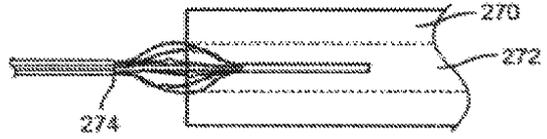


FIG. 15A

【 図 1 5 B 】

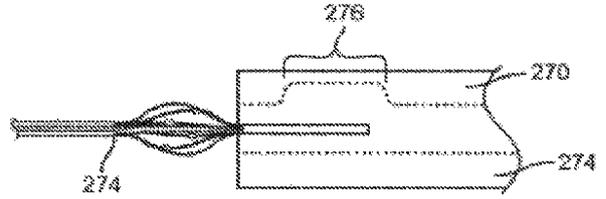


FIG. 15B

【 図 1 6 】

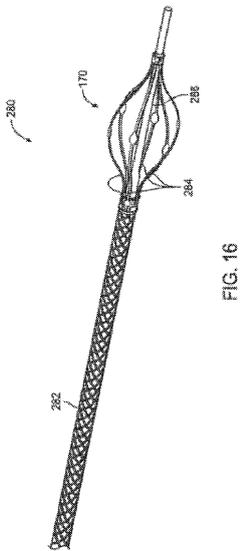


FIG. 16

【 図 1 7 B 】

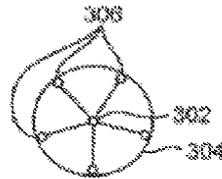


FIG. 17B

【 図 1 7 C 】

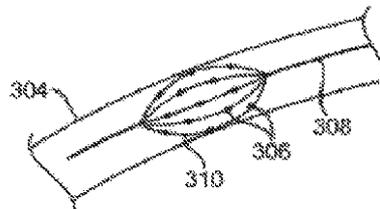


FIG. 17C

【 図 1 7 A 】

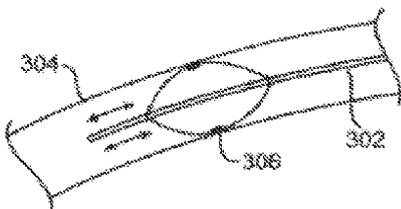


FIG. 17A

【 図 19 】

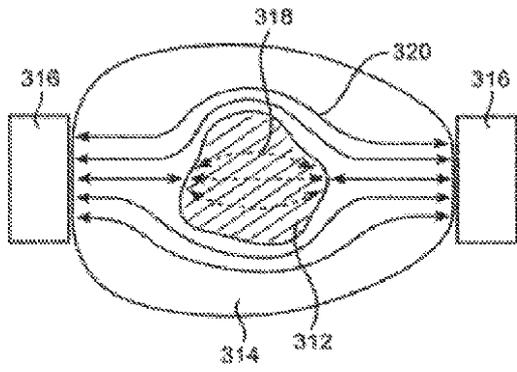


FIG. 19

【 図 20 】

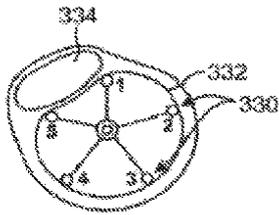


FIG. 20

【 図 27 B 】



FIG. 27B

【 図 27 C 】



FIG. 27C

【 図 24 】

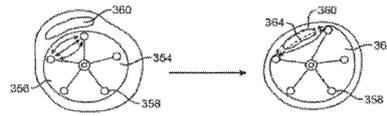


FIG. 24

【 図 27 】

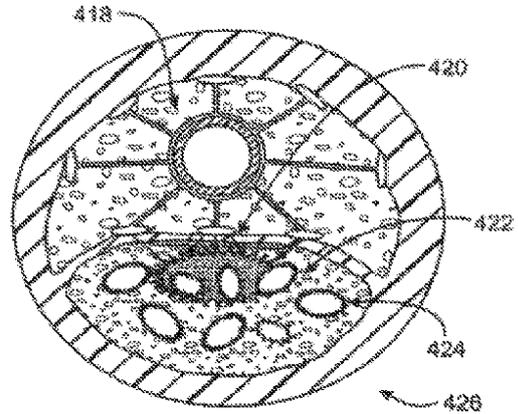


FIG. 27

【 図 28 A 】



FIG. 28A

【 図 28 B 】

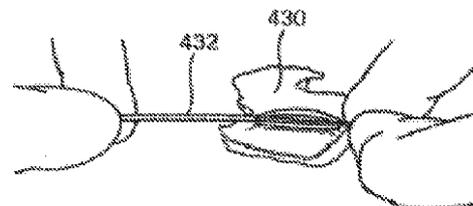


FIG. 28B

【 図 28 C 】

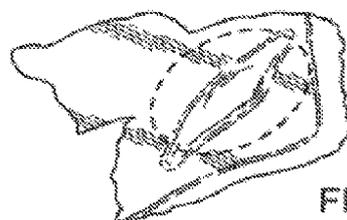


FIG. 28C

【 図 2 8 D 】

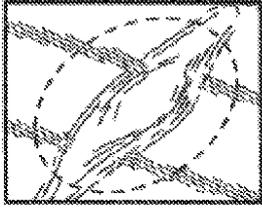


FIG. 28D

【 図 2 9 B 】

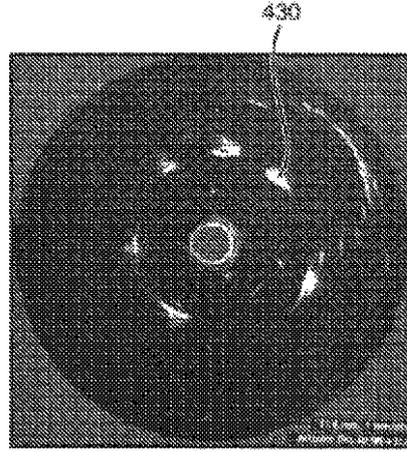


FIG. 29B

【 図 2 9 A 】

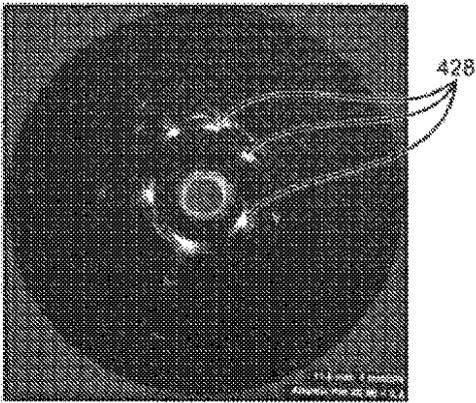


FIG. 29A

【 図 3 1 A 】

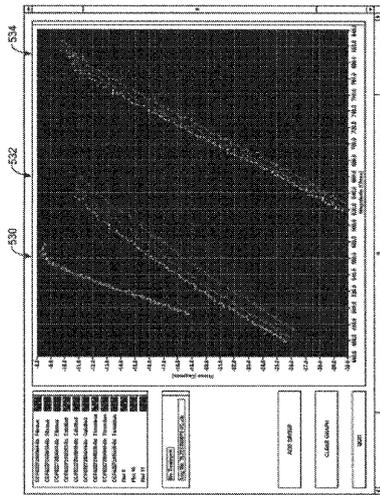


FIG. 31A

【 図 3 1 B 】

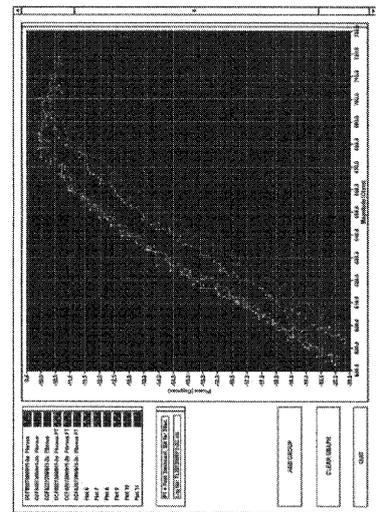


FIG. 31B

【 3 1 C 】

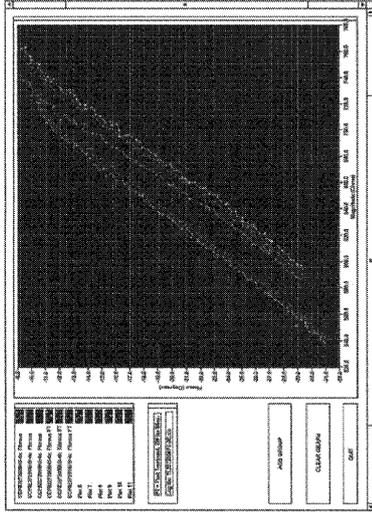


FIG. 31C

【 3 1 D 】

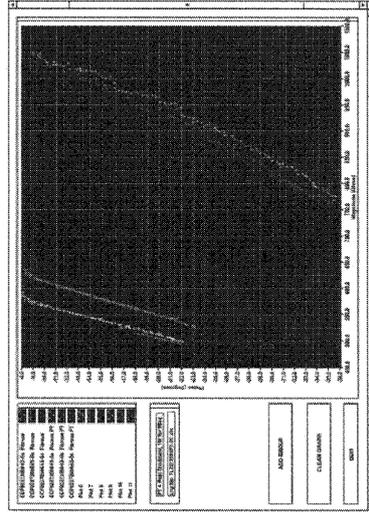


FIG. 31D

【 3 1 E 】

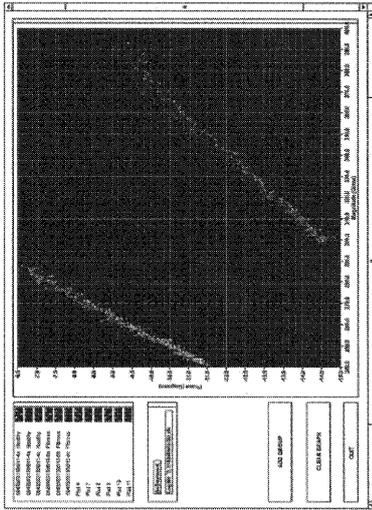


FIG. 31E

【 3 1 F 】

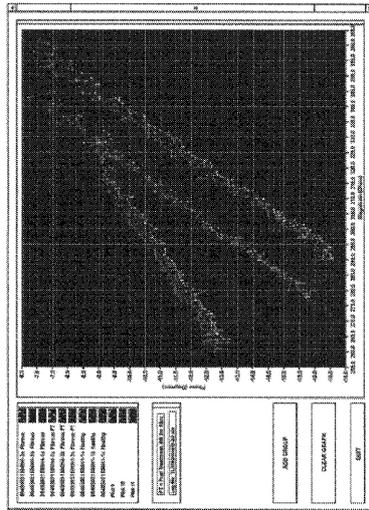
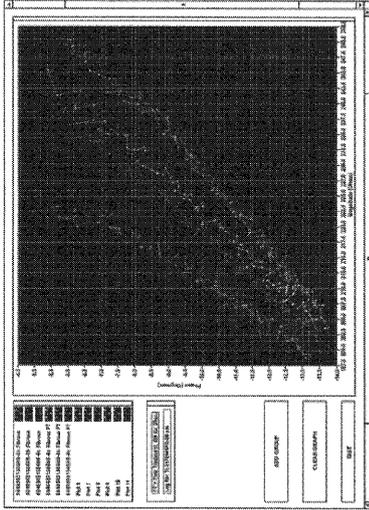
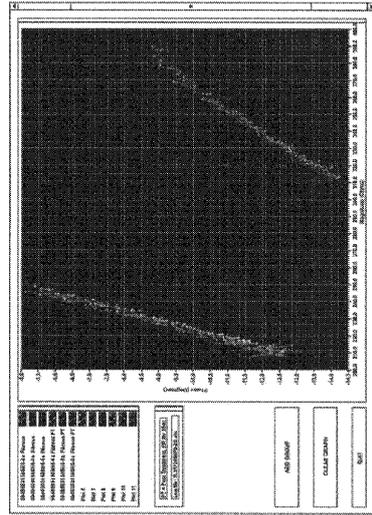


FIG. 31F

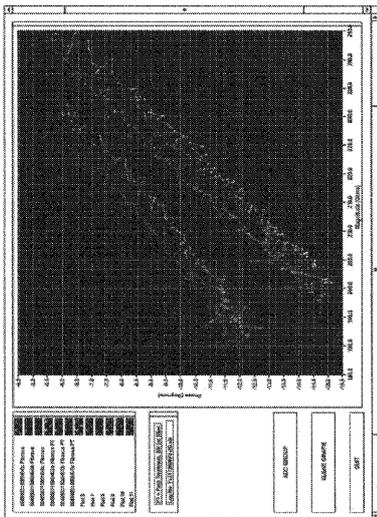
【 3 1 G 】



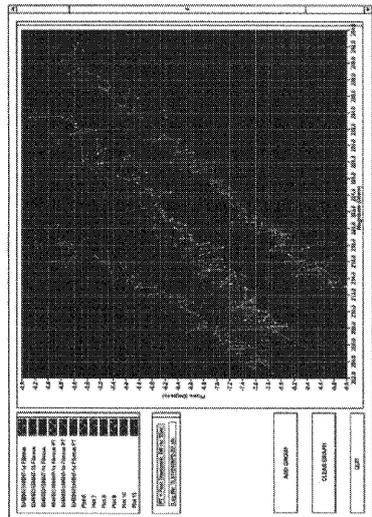
【 3 1 H 】



【 3 1 I 】



【 3 1 J 】



【 図 3 5 A 】

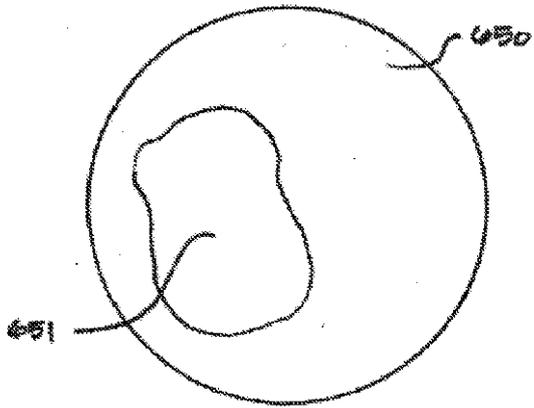


FIG. 35A

【 図 3 5 B 】

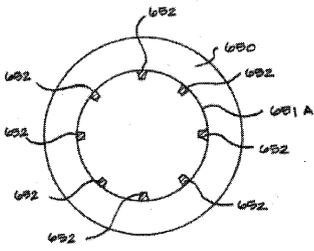


FIG. 35B

【 図 3 5 F 】

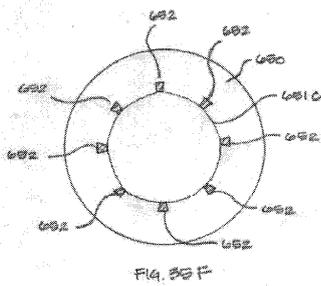


FIG. 35F

【 図 3 9 B 】

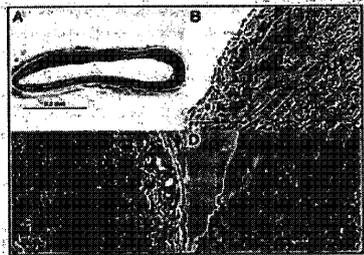


FIG 39B

【 図 3 5 C 】

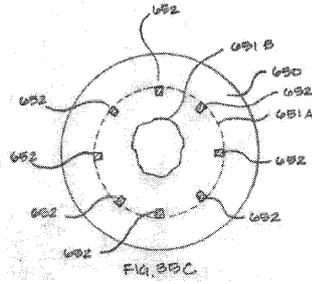


FIG. 35C

【 図 3 5 D 】

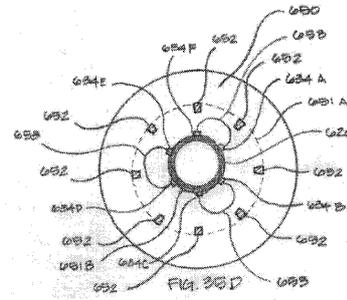


FIG. 35D

【 図 4 0 B 】

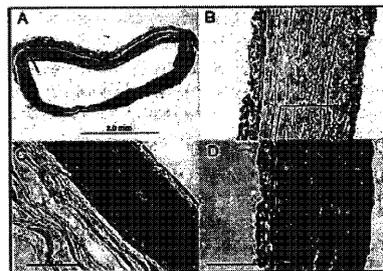


FIG 40B

【 図 4 2 】

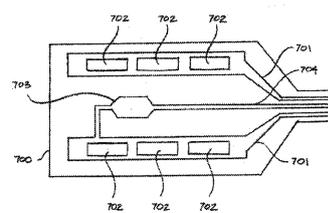


FIG. 42

【 図 4 9 A 】

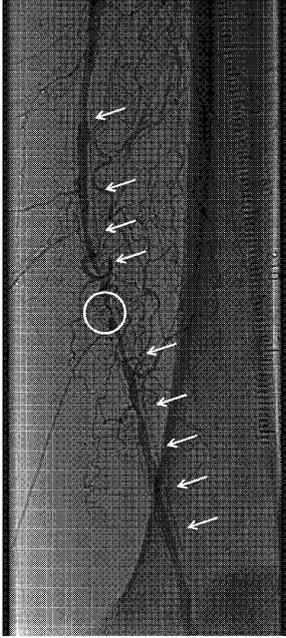


FIG. 49A

【 図 4 9 B 】

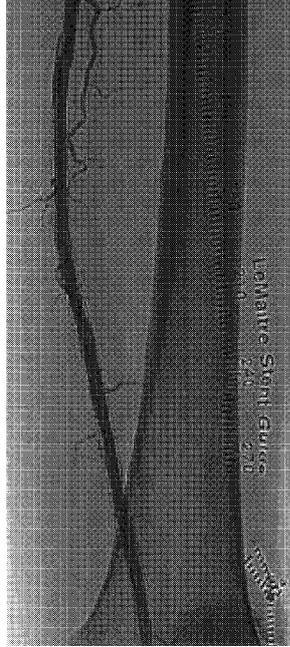


FIG. 49B

【 図 4 9 C 】



FIG. 49C

【 図 5 0 A 】

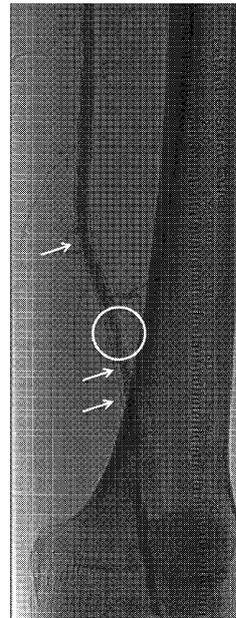


FIG. 50A

【 図 5 0 B 】

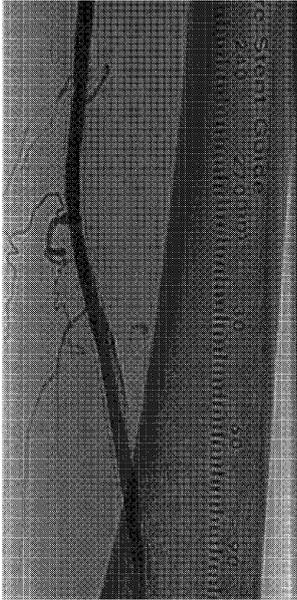


FIG. 50B

【 図 5 0 C 】



FIG. 50C

【 図 5 1 A 】

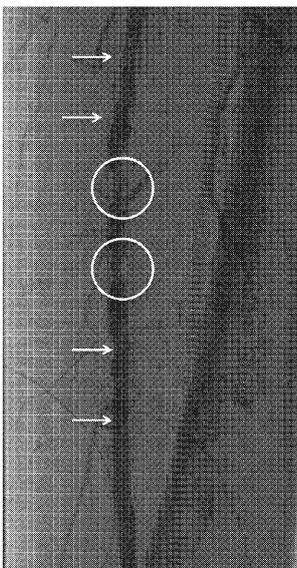


FIG. 51A

【 図 5 1 B 】



FIG. 51B

【 図 5 1 C 】

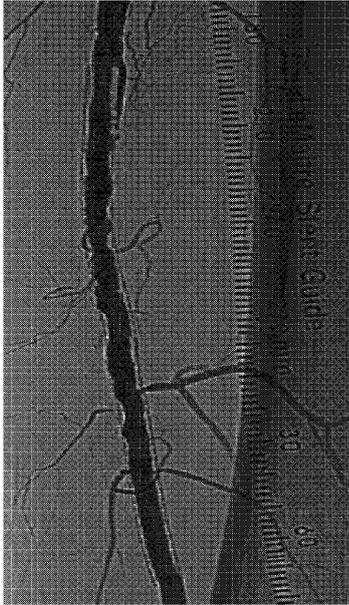


FIG. 51C

【 図 5 2 A 】

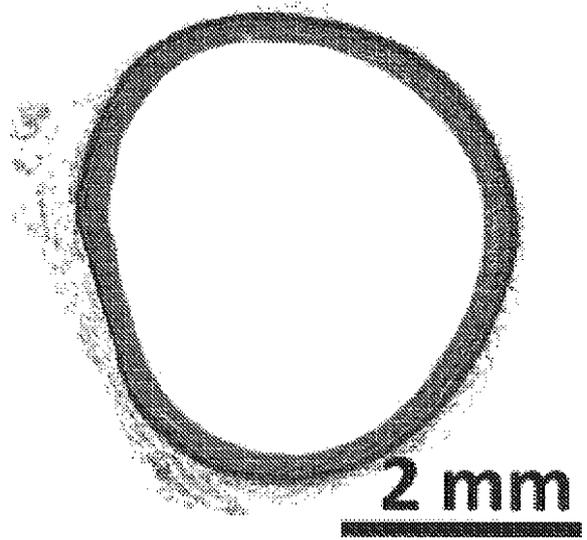


FIG. 52A

【 図 5 2 B 】

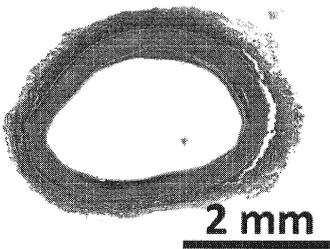
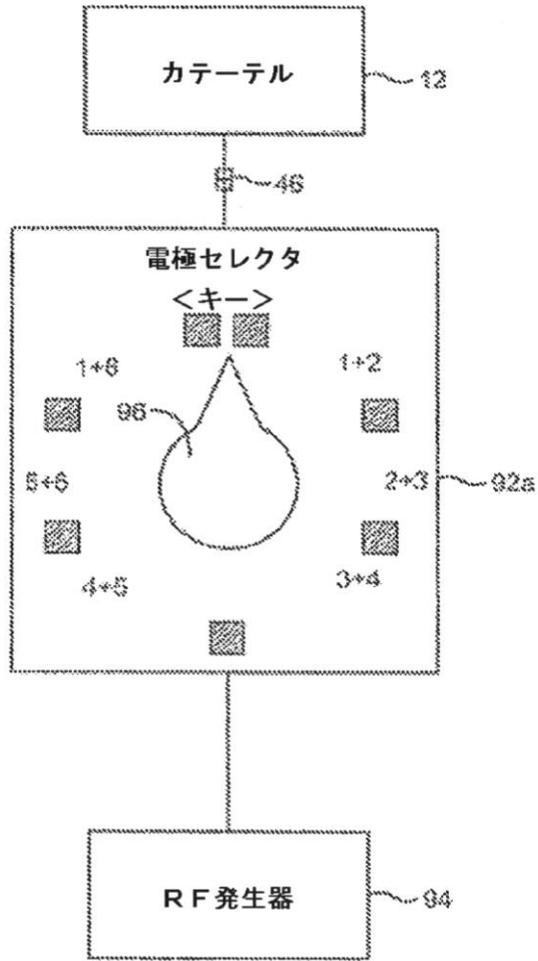
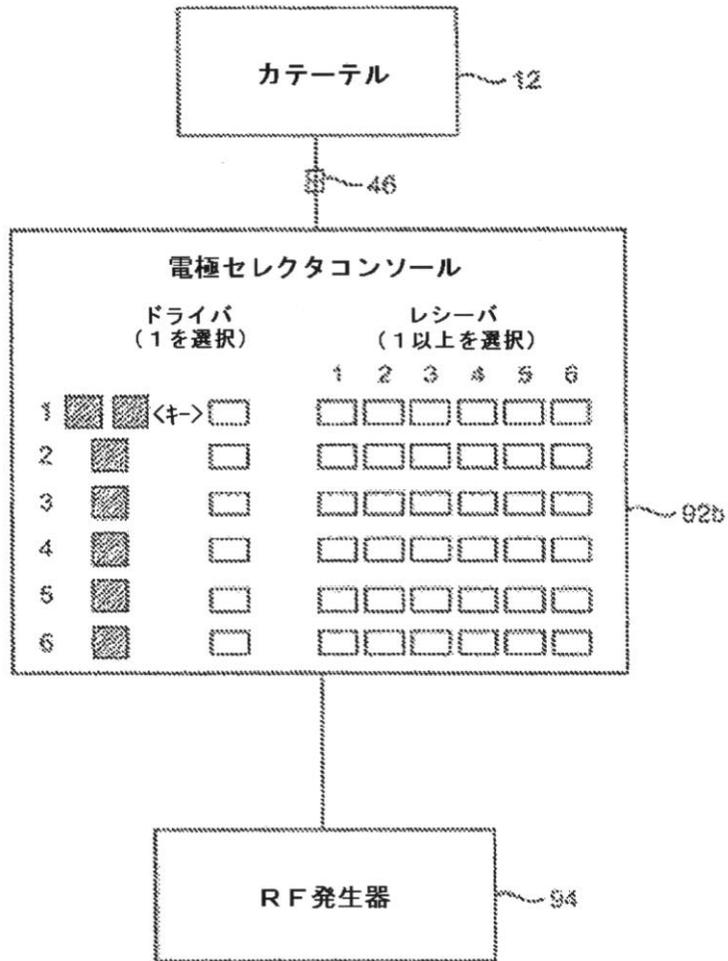


FIG. 52B

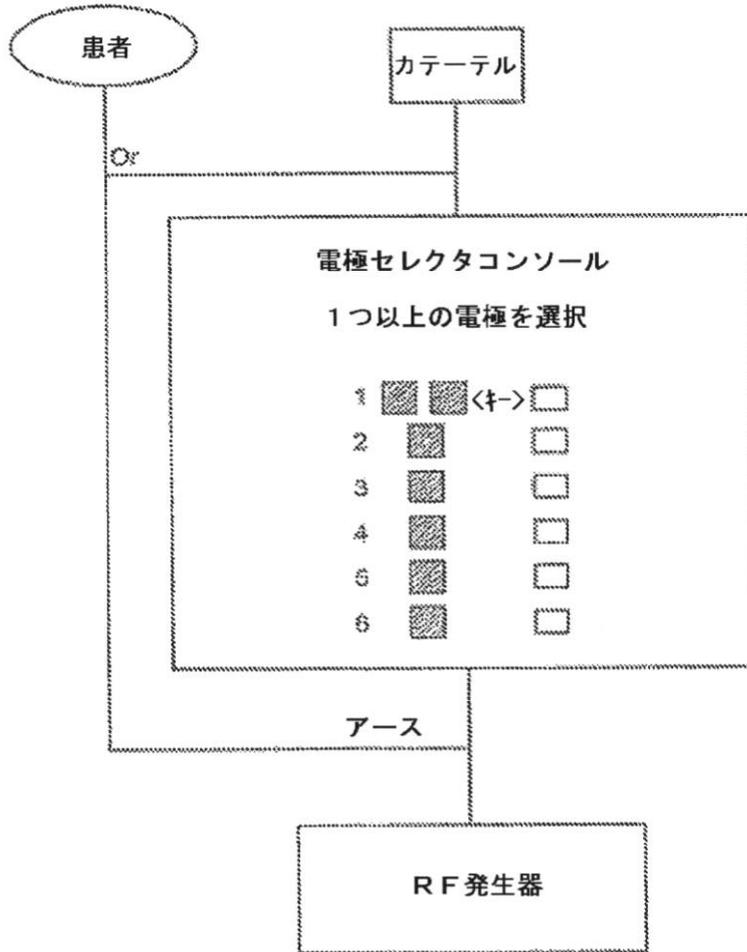
【 図 8 】



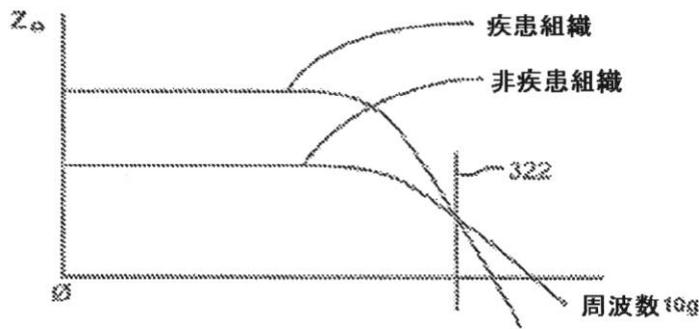
【図9】



【図10】

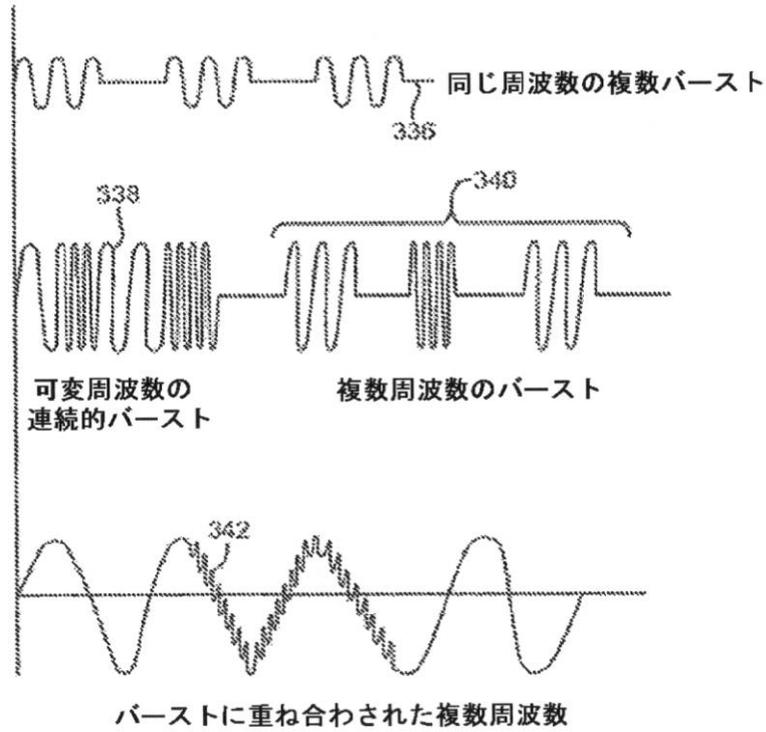


【図18】

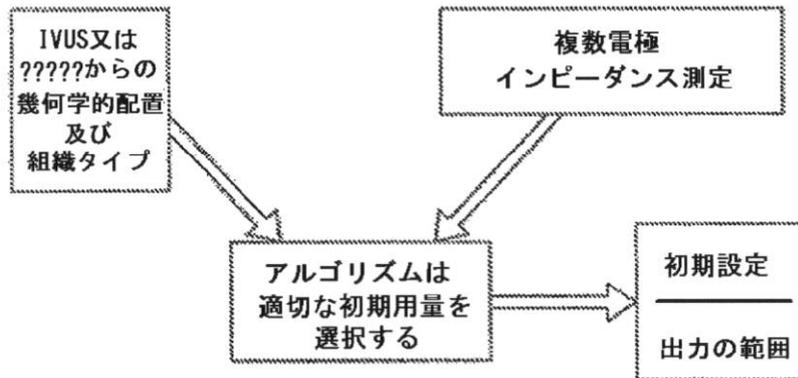


疾患及び非疾患組織のインピーダンス

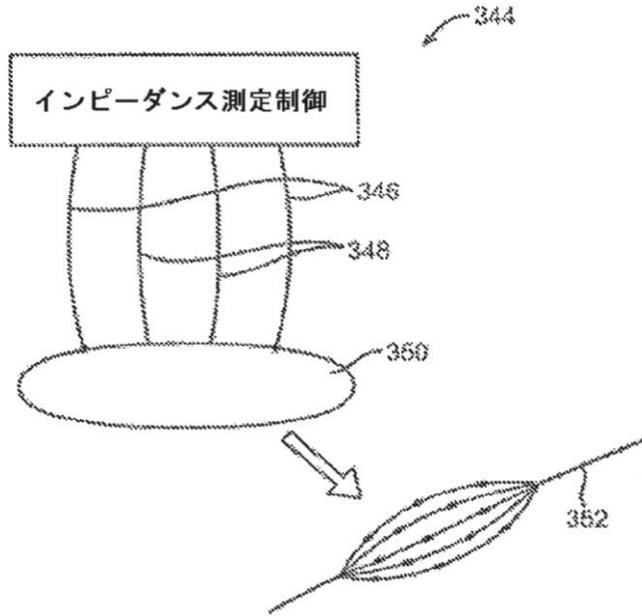
【 図 2 1 】



【 図 2 2 】

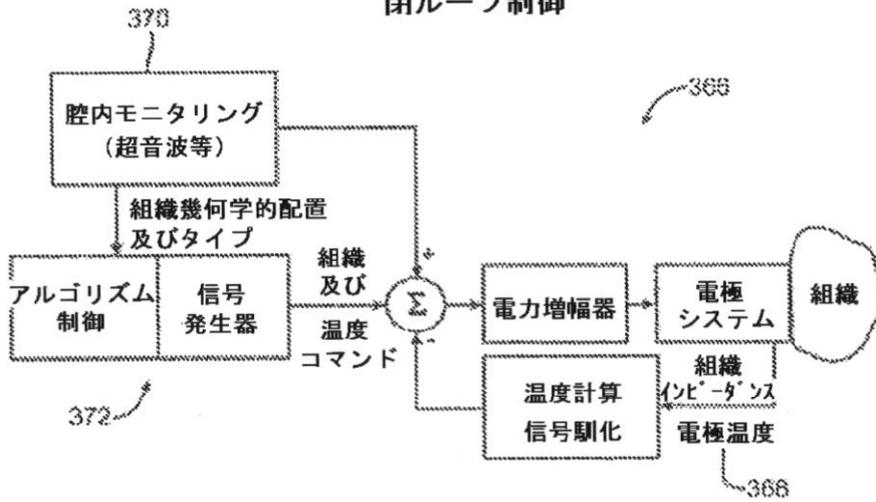


【図23】

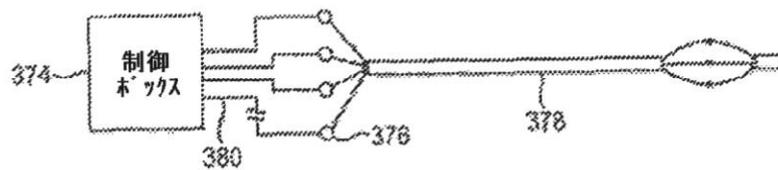


【図25】

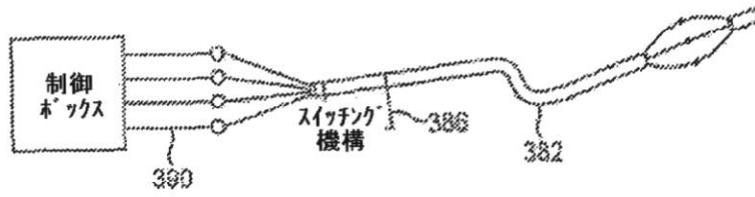
病変を自動診断及び治療するための
閉ループ制御



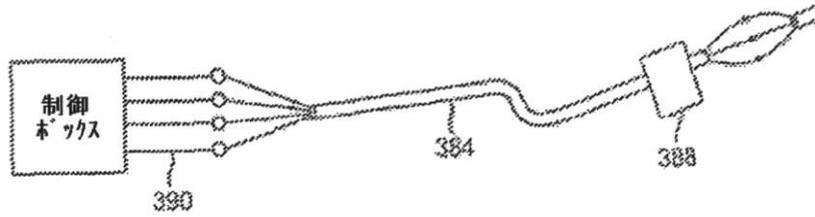
【図26A】



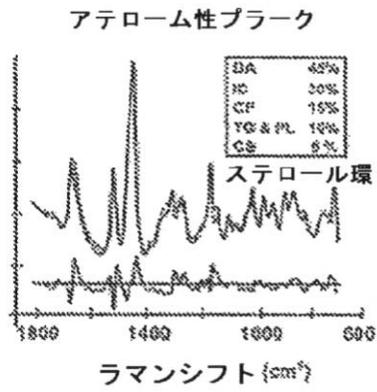
【図26B】



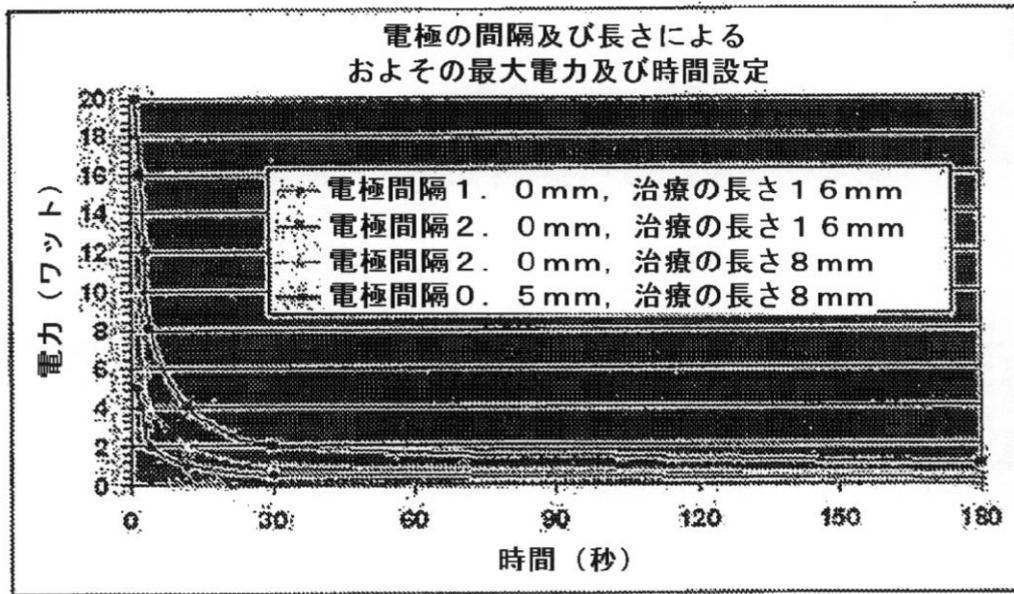
【図26C】



【図27A】



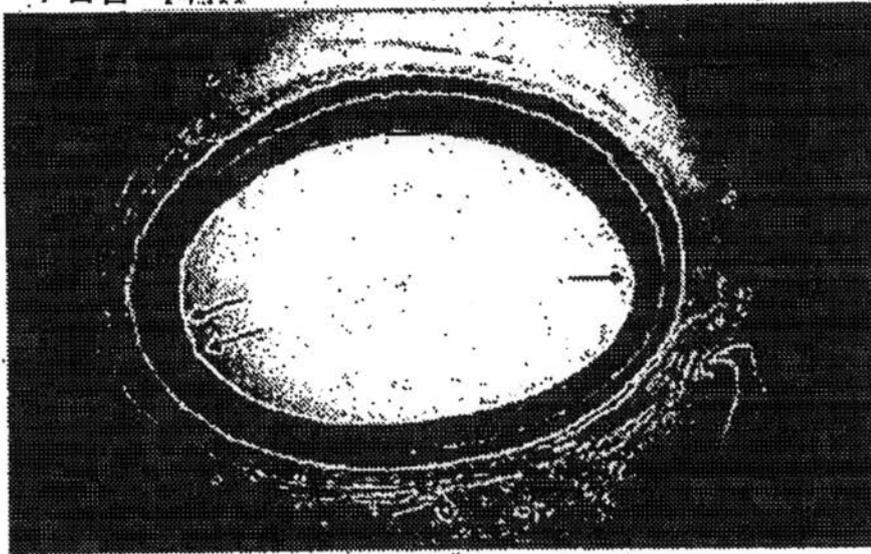
【図 3 6】



【図 3 7】

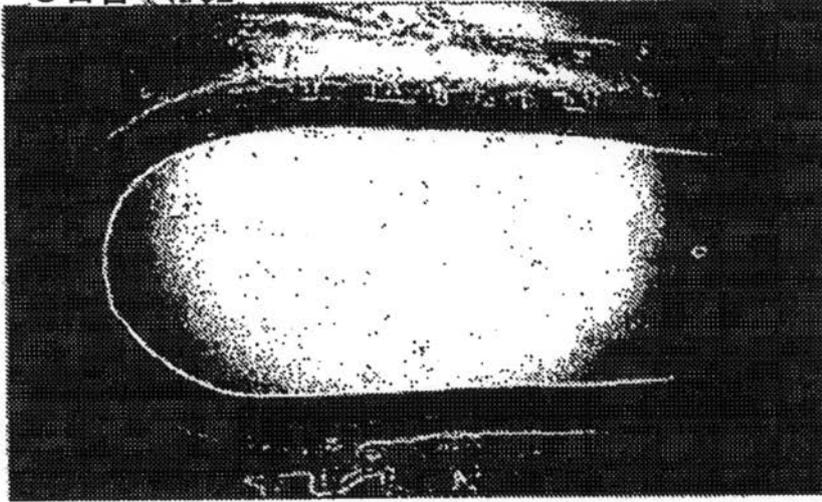
投与量# 1 : (1ワット / 8秒)

7日目 144H



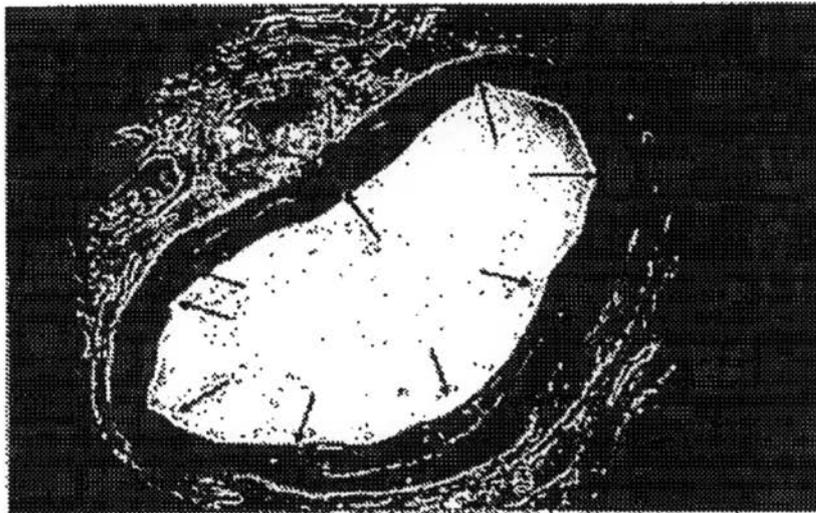
【図38】

投与量#2 : (2ワット/2秒)
8日目 145c2



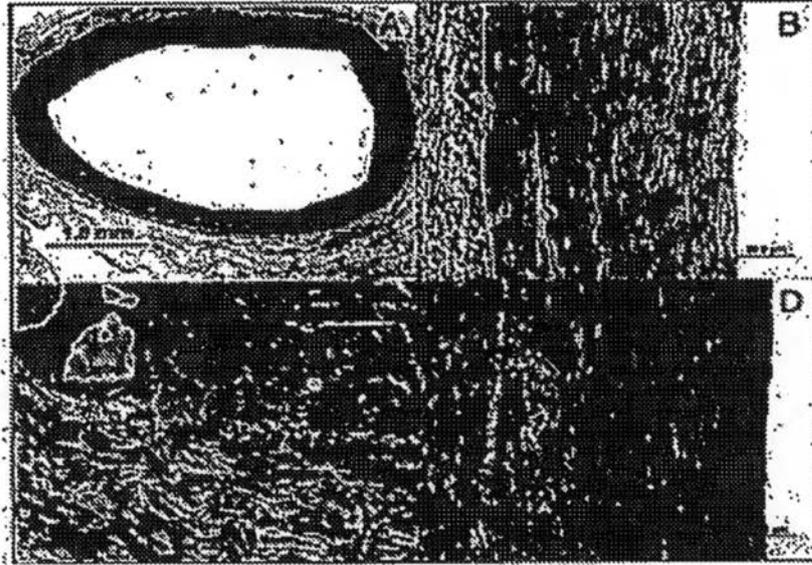
【図39A】

投与量#3 : (4ワット/1秒)
7日目 146f



【図39C】

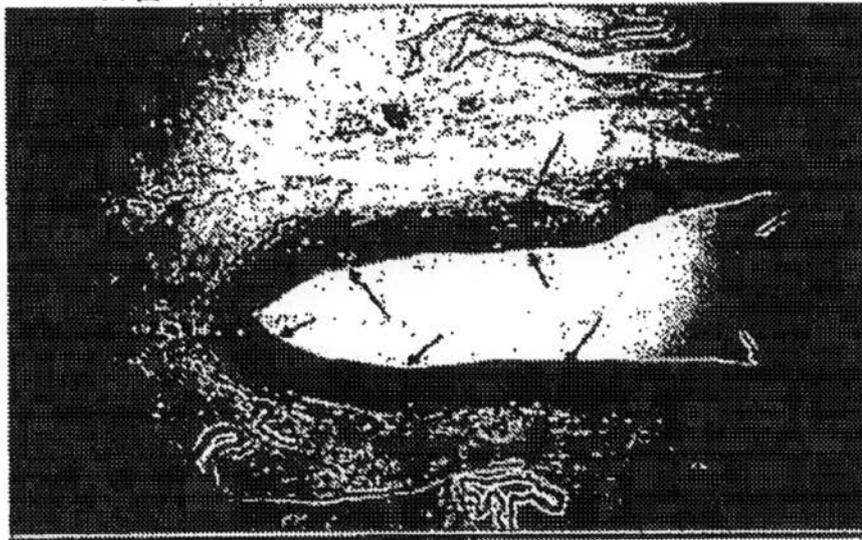
(4ワット/1秒) 30日目



【図40A】

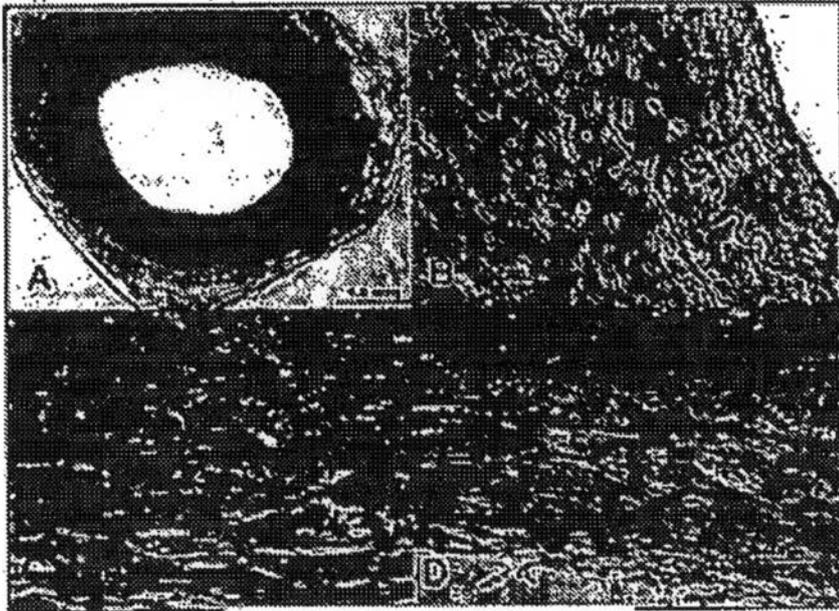
投与量#4 : (2ワット/4秒)

7日目 145B



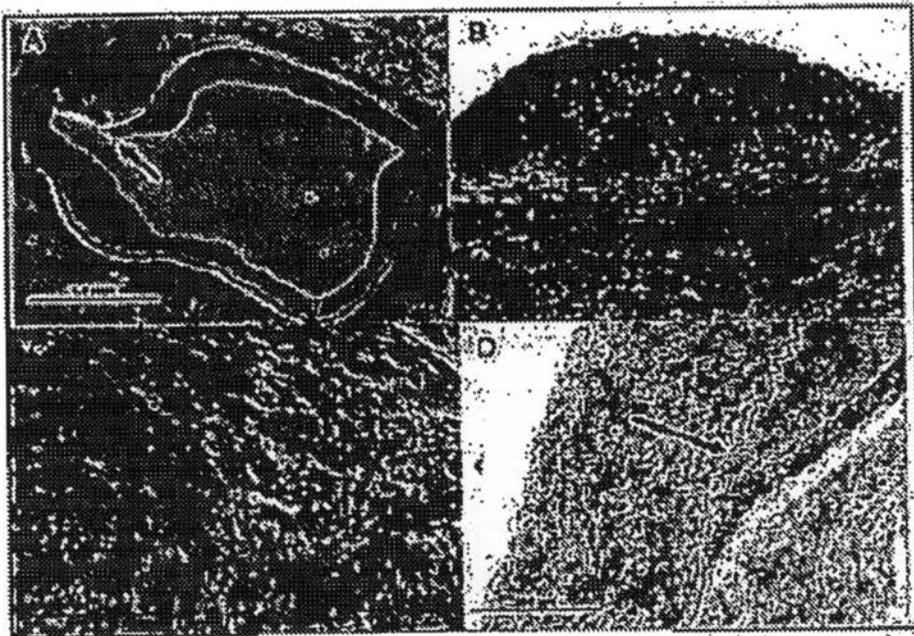
【図40C】

(2ワット/4秒) 30日目 145b



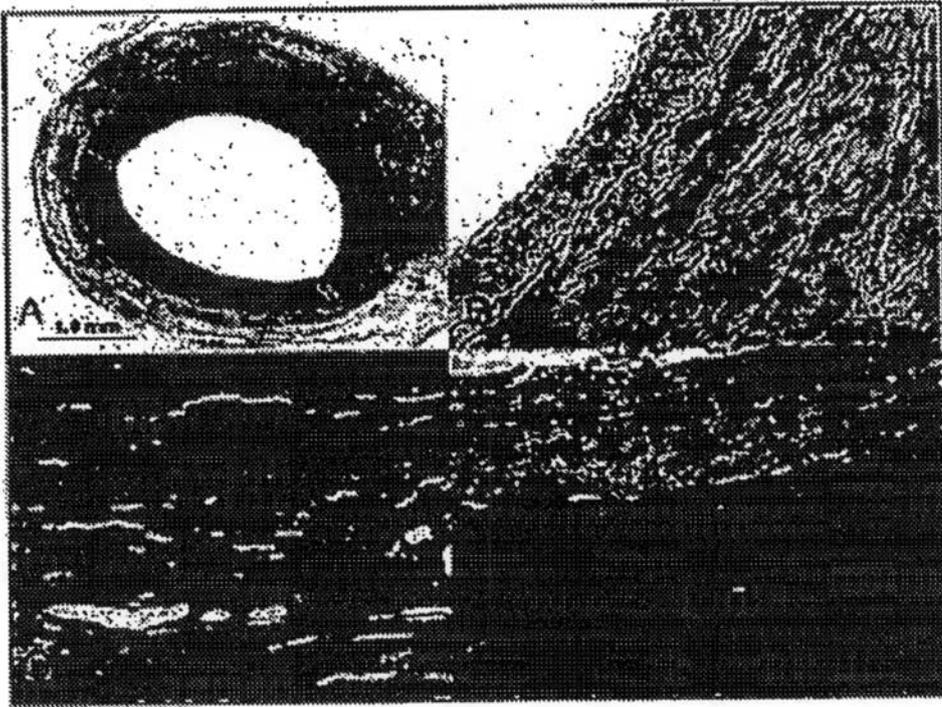
【図41A】

投与量#5 : (3ワット/2秒)
7日目

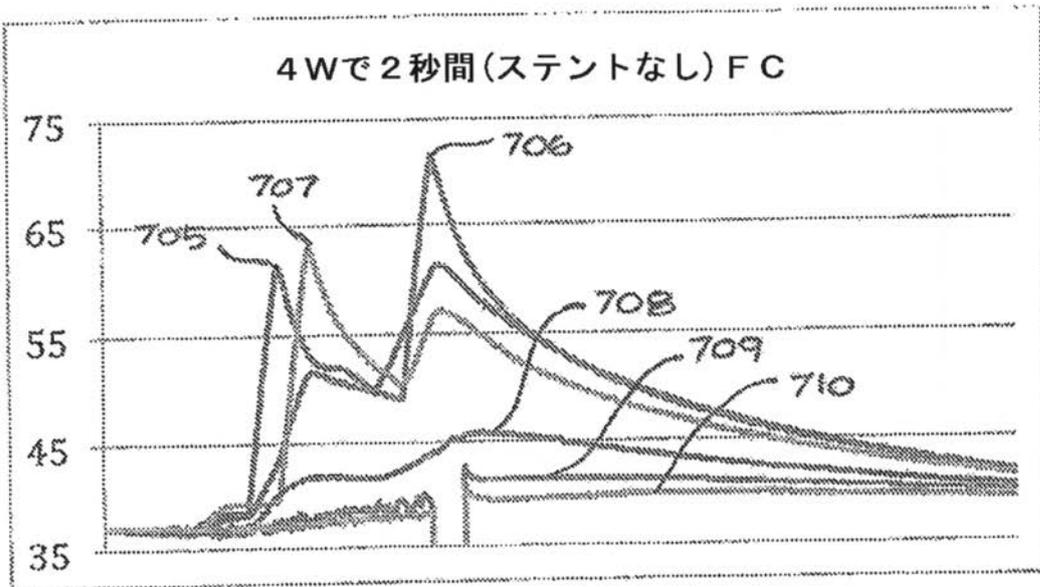


【図41B】

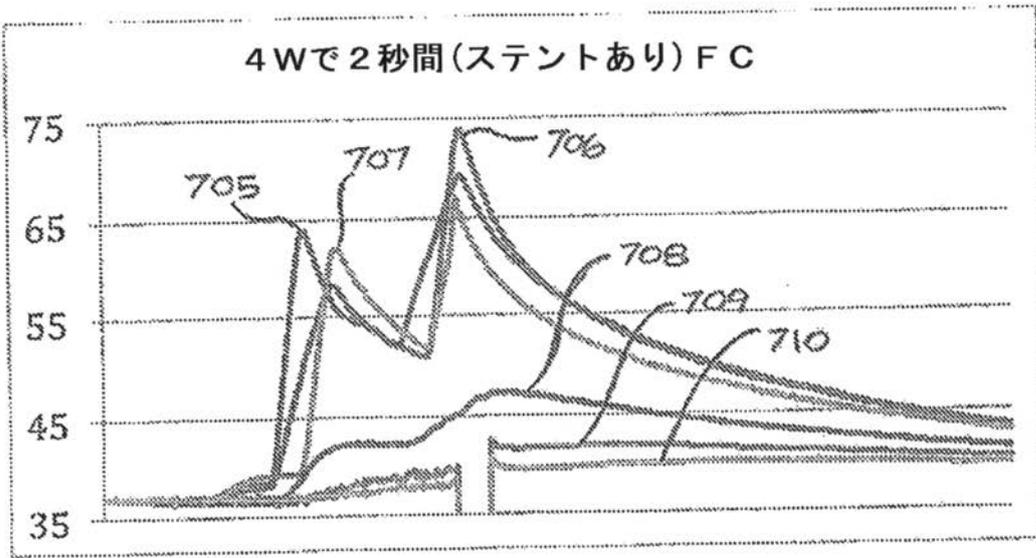
(3ワット/2秒)30日目



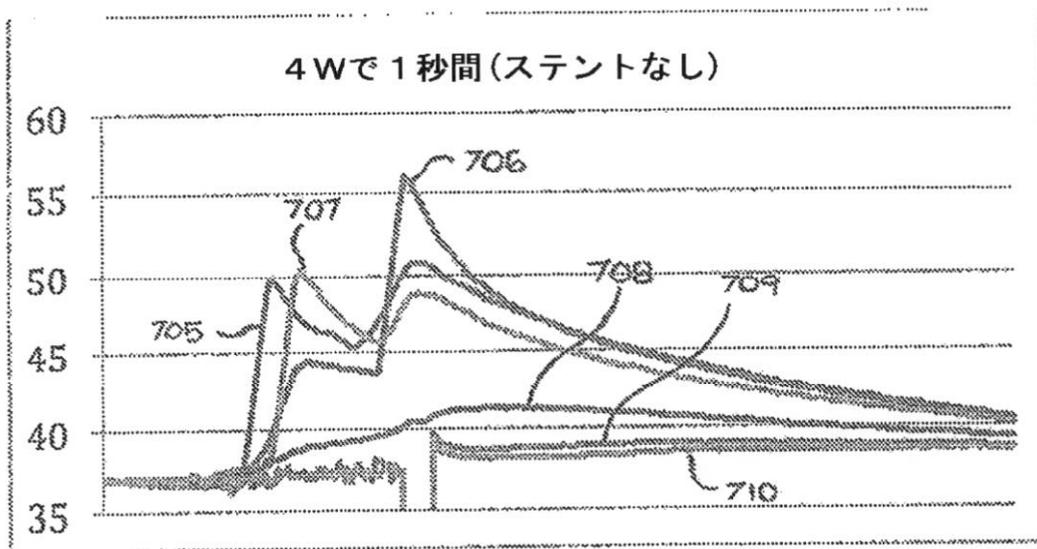
【図43A】



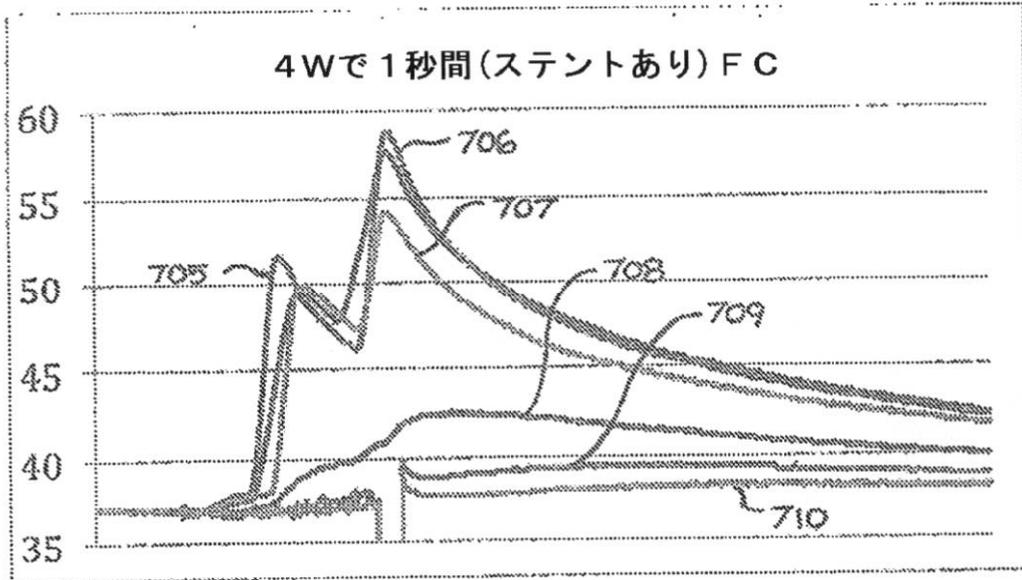
【図43B】



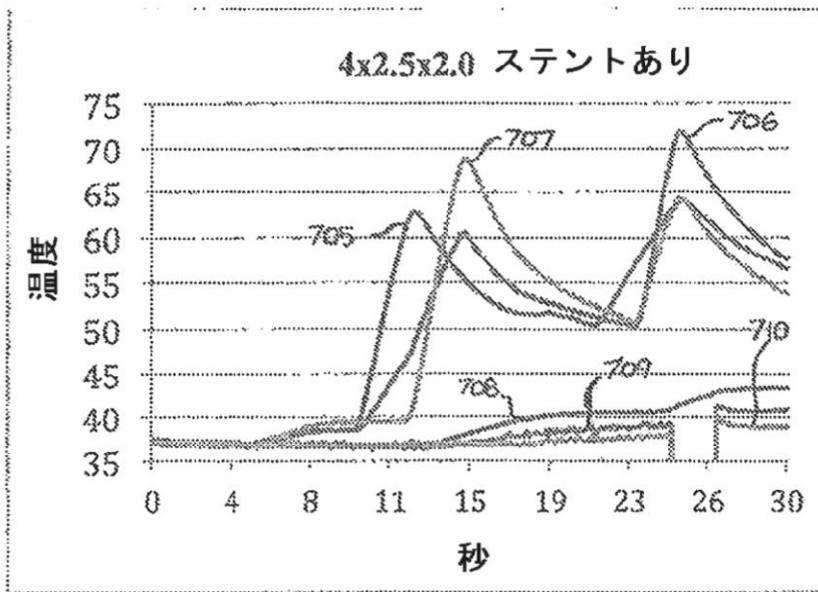
【図44A】



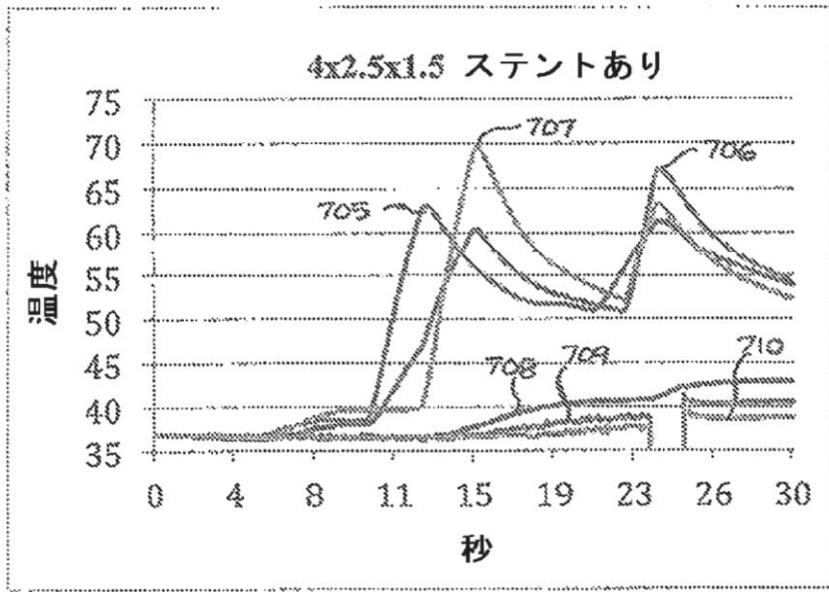
【図44B】



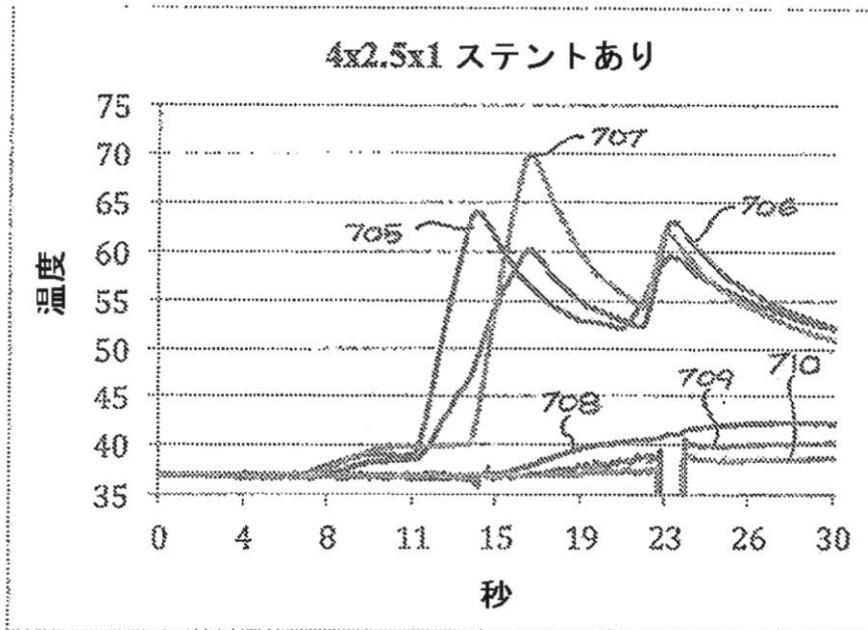
【図45A】



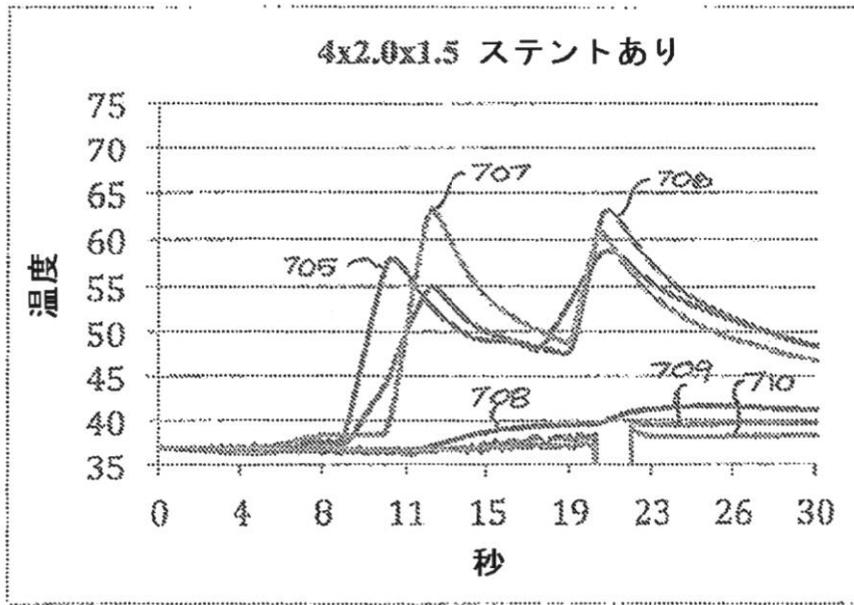
【 図 4 5 B 】



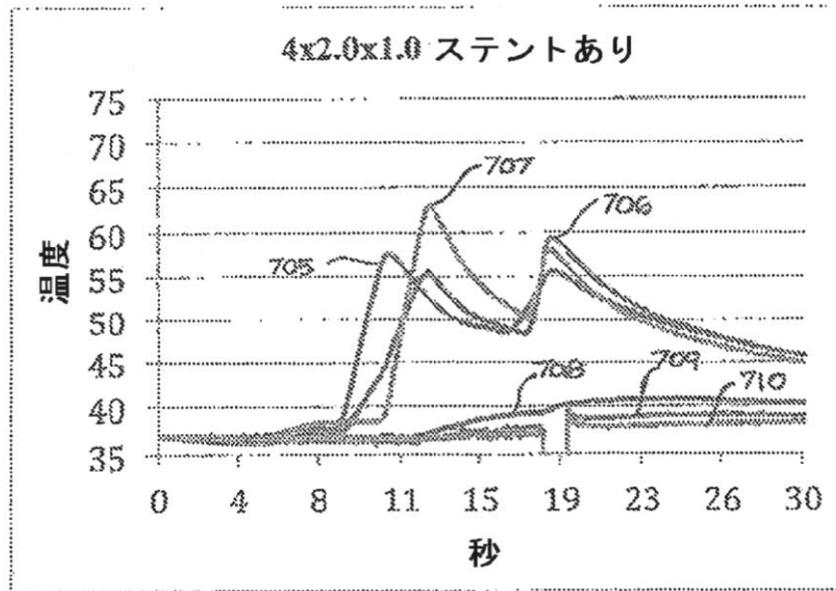
【 図 4 6 】



【 図 4 7 】



【 図 4 8 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2012/058632

| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61F 2/06 (2012.01) USPC - 623/1.12 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) IPC(8) - A61B 17/32, 18/12, 18/18, 18/20, 18/24; A61F 2/06; A61N 1/36, 1/378 (2012.01) USPC - 600/411; 606/14, 15, 33, 41, 45, 168; 607/59, 62; 623/1.12 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatBase, Google Patents, Google Scholar | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X — Y | US 2002/0016624 A1 (PATTERSON et al) 07 February 2002 (07.02.2002) entire document | 1-5, 7-10, 22-26, 28-31, 43-49, 51, 52, 54 |
| Y | US 2005/0096647 A1 (STEINKE et al) 05 May 2005 (05.05.2005) entire document | 15-19, 21, 39, 40, 42, 53 |
| Y | US 2005/0096647 A1 (STEINKE et al) 05 May 2005 (05.05.2005) entire document | 15-19, 21, 39, 40, 42, 53 |
| A | US 2010/0076299 A1 (GUSTUS et al) 25 March 2010 (25.03.2010) entire document | 1-55 |
| A, P | US 2012/0095481 A1 (HERSCHER et al) 19 April 2012 (19.04.2012) entire document | 1-55 |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> | | |
| * 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 07 December 2012 | | Date of mailing of the international search report 18 JAN 2013 |
| Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201 | | 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 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, 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, 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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC

(72)発明者 マートゥル、プラボード

アメリカ合衆国 9 2 6 7 7 カリフォルニア州 ラグーナ ニゲル マナー ヒル ロード 2
7 6 6 5

(72)発明者 メイザー、メیتال

アメリカ合衆国 9 2 1 2 2 カリフォルニア州 サンディエゴ リージェンツ ロード 8 3 0
8 ナンバー 1 シー

(72)発明者 ペレス、ドロレス

アメリカ合衆国 9 2 0 2 5 カリフォルニア州 エスコンディード イー・ワシントン アベニ
ュー 1 0 5 0 ナンバー 5 8

Fターム(参考) 4C053 CC03

| | | | | | | | | | | |
|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 4C160 | EE30 | KK02 | KK24 | KK36 | KK39 | KK47 | KK62 | KL03 | MM33 | MM34 |
| | MM36 | NN01 | NN08 | NN11 | | | | | | |
| 4C167 | AA07 | BB02 | BB06 | BB11 | BB12 | BB14 | BB19 | BB26 | BB28 | BB39 |
| | BB40 | BB42 | CC08 | CC09 | GG01 | GG21 | GG23 | GG36 | | |