

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7083833号

(P7083833)

(45)発行日 令和4年6月13日(2022.6.13)

(24)登録日 令和4年6月3日(2022.6.3)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 B	1/045(2006.01)	A 6 1 B	1/045	6 1 5
A 6 1 B	18/12 (2006.01)	A 6 1 B	18/12	
A 6 1 B	1/313(2006.01)	A 6 1 B	1/313	5 1 0
A 6 1 B	1/00 (2006.01)	A 6 1 B	1/00	6 2 2
A 6 1 B	1/12 (2006.01)	A 6 1 B	1/00	5 5 2

請求項の数 19 (全25頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-541707(P2019-541707)

(86)(22)出願日 平成30年1月31日(2018.1.31)

(65)公表番号 特表2020-505992(P2020-505992
A)

(43)公表日 令和2年2月27日(2020.2.27)

(86)国際出願番号 PCT/US2018/016314

(87)国際公開番号 WO2018/144648

(87)国際公開日 平成30年8月9日(2018.8.9)

審査請求日 令和2年12月25日(2020.12.25)

(31)優先権主張番号 62/453,025

(32)優先日 平成29年2月1日(2017.2.1)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 399047002

ユニバーシティ オブ ユタ リサーチ フ
アウンデーションアメリカ合衆国ユタ州84108, ソル
ト レイク シティ, アラピーン ドライブ
615, スイート 310

(74)代理人 100140109

弁理士 小野 新次郎

(74)代理人 100118902

弁理士 山本 修

(74)代理人 100106208

弁理士 宮前 徹

(74)代理人 100120112

中西 基晴

(74)代理人 100117640

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 心臓組織マッピングのための装置および方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

患者の体内部の組織の、微細構造レベルでのインサイチュ撮像用に構成された血管内装置であって、

近位端と遠位端とを有する細長い部材と、

前記細長い部材の遠位端にまたは遠位端の近傍に配置され、患者の体内部の標的組織への送達のために構成された遠位先端と、

標的組織内部の深さでの、且つ細胞以下の分解能および／またはマイクロメータ未満の分解能での微細構造の撮像を提供するように構成された撮像アセンブリであって、前記遠位先端に配置され、前記遠位先端でまたは前記遠位先端の近傍で組織の撮像を可能にするために、1つまたは複数の撮像構成要素を収容するように構成された光学筐体を含む、撮像アセンブリと、

3次元の解剖学的作業空間内の前記遠位先端の位置情報を提供するように構成された、位置測定アセンブリであって、前記遠位先端にまたは前記遠位先端の近傍に配置された1つまたは複数の位置測定構成要素を含む、位置測定アセンブリと

を備える、装置。

【請求項2】

請求項1に記載の装置において、前記位置測定アセンブリが、前記遠位先端に配置された1つまたは複数の位置測定電極を含み、前記1つまたは複数の位置測定電極は、参照電極に対する位置データを提供するように構成された、装置。

【請求項 3】

請求項 1 に記載の装置において、標的組織治療用に前記遠位先端に配置された 1 つまたは複数の治療構成要素を有する治療アセンブリをさらに備える、装置。

【請求項 4】

請求項 3 に記載の装置において、前記治療アセンブリが、前記細長い部材を通して延在し、前記遠位先端に動作可能に結合されたエネルギー送達部材を含み、前記エネルギー送達部材は、前記遠位先端でまたは前記遠位先端の近傍で標的組織の焼灼を可能にするために前記遠位先端にエネルギーを送達可能である、装置。

【請求項 5】

請求項 4 に記載の装置において、前記エネルギー送達部材が、RF エネルギーを前記遠位先端に送達するように構成され、前記遠位先端の少なくとも一部分は、前記 RF エネルギーが前記遠位先端を通り標的組織に向かって進むことを可能にするために、RF エネルギーを導く焼灼電極として構成される、装置。

10

【請求項 6】

請求項 4 に記載の装置において、前記遠位先端での温度測定を可能にするために、前記遠位先端に動作可能に連結された温度センサをさらに備える、装置。

【請求項 7】

請求項 3 に記載の装置において、前記治療アセンブリが、治療薬物、凍結療法剤、または薬剤のうちの 1 つまたは複数を送達するように構成された、装置。

【請求項 8】

請求項 1 に記載の装置において、前記撮像アセンブリが、少なくとも約 5 μm の深さで、前記標的組織の撮像を提供するように構成された、装置。

20

【請求項 9】

請求項 1 に記載の装置において、標的組織において 1 つまたは複数の電気的信号を測定するように構成された電気的アセンブリをさらに備え、前記電気的アセンブリは、前記遠位先端に配置された 1 つまたは複数の電気的センサを含む、装置。

【請求項 10】

請求項 9 に記載の装置において、前記遠位先端の少なくとも一部分は、前記遠位先端が電気的信号を測定することを可能にするために、導電性部材に動作可能に結合された電極として構成され、前記導電性部材は、前記細長い部材を通して前記遠位先端へ延在する、装置。

30

【請求項 11】

請求項 1 に記載の装置において、

前記遠位先端の第 1 の部分に動作可能に結合された治療アセンブリと、

前記遠位先端の第 2 の部分に動作可能に結合された電気的アセンブリと

をさらに備え、

前記遠位先端の前記第 1 の部分は、標的組織にエネルギーを導くことが可能な焼灼電極として構成され、

前記遠位先端の前記第 2 の部分は、標的組織における電圧の測定が可能である電気的電極として構成された、装置。

40

【請求項 12】

組織微細構造の 3 次元マップを生成するように構成されたシステムであって、

細長い部材、遠位先端、および前記遠位先端にまたは前記遠位先端の近傍に配置された 1 つまたは複数の位置測定構成要素を含む血管内装置であって、

前記遠位先端のまたは前記遠位先端の近傍の標的組織の微細構造撮像を提供し、

前記 1 つまたは複数の位置測定構成要素を用いて、3 次元の解剖学的作業空間内の前記遠位先端の位置を決定するように構成された

血管内装置と、

1 つまたは複数のプロセッサ、およびコンピュータ実行可能な命令を格納した 1 つまたは複数のハードウェア記憶装置を有するコンピュータシステムであって、前記コンピュータ

50

実行可能な命令は、前記コンピュータシステムに、
前記血管内装置によって取得された複数の組織微細構造画像を受信させ、
前記組織微細構造画像の各々の前記３次元の解剖学的作業空間内の位置を決定させて複数の
の画像位置を取得し、
線維症の示されたレベルを決定することにより、組織微細構造属性の示されたレベルに従
って、組織微細構造画像の各々を特徴づけさせ、
前記特徴づけられた画像に基づいて、かつ、前記対応する画像位置に基づいて、前記解剖
学的作業空間の３次元組織微細構造属性マップを生成させる
ように、前記１つまたは複数のプロセッサによって実行可能であるコンピュータシステムと
を備える、システム。

10

【請求項１３】

請求項１２に記載のシステムにおいて、各組織微細構造画像が、画像の空間的規則性、平
均的画素輝度、および明領域が明度しきい値に従って決定される明領域の面積率のうちの
１つまたは複数の決定することによって、組織微細構造属性の示されたレベルに従って特
徴づけられる、システム。

【請求項１４】

請求項１２に記載のシステムにおいて、前記コンピュータシステムが、ユーザインタフェ
ース装置をさらに備え、前記コンピュータ実行可能命令は、前記コンピュータシステムに
、前記ユーザインタフェース装置上で３次元属性マップをレンダリングさせるようにさら
に構成された、システム。

20

【請求項１５】

請求項１２に記載のシステムにおいて、前記血管内装置は、前記遠位先端が標的組織にお
ける電氣的測定値を測定することを可能にする電氣的アセンブリをさらに備え、前記コン
ピュータ実行可能命令は、前記コンピュータシステムに、
前記血管内装置によって取得された複数の組織の電氣的測定値を受信させ、
複数の電氣的測定値位置を取得するために、前記組織の電氣的測定値毎の前記３次元の解
剖学的作業空間内の位置を決定させ、
前記電氣的測定値およびそれらの対応する位置に基づいて、前記複数の組織の電氣的測定
値を、前記解剖学的作業空間内のそれらの対応する位置に関連付ける、前記解剖学的作業
空間の３次元電氣的マップを生成させる
ようにさらに構成された、システム。

30

【請求項１６】

請求項１５に記載のシステムにおいて、前記コンピュータ実行可能命令が、前記コンピ
ュータシステムに、前記組織微細構造属性マップと前記電氣的マップとを合成マップに結合
させるようにさらに構成された、システム。

【請求項１７】

請求項１６に記載のシステムにおいて、前記コンピュータシステムが、ユーザインタフェ
ースをさらに備え、前記コンピュータ実行可能命令は、前記コンピュータシステムに、前
記ユーザインタフェース上で前記合成マップをレンダリングするようにさらに構成された
、システム。

40

【請求項１８】

心臓またはその一部分の３次元線維症マップを生成するように構成されたシステムの制御
方法であって、
前記システムを提供するステップであり、前記システムは、細長い部材、遠位先端、およ
び前記遠位先端に配置された１つまたは複数の位置測定構成要素を含む血管内装置と、１
つまたは複数のプロセッサ、およびコンピュータ実行可能な命令を格納した１つまたは複
数のハードウェア記憶装置を有するコンピュータシステムとを備え、前記血管内装置が、
前記遠位先端にまたは前記遠位先端の近傍に配置された標的組織の微細構造撮像を提供し
、前記１つまたは複数の位置測定構成要素を用いて、３次元の解剖学的作業空間内の前記
遠位先端の位置を決定するように構成された、前記システムを提供するステップと、

50

前記コンピュータシステムが、前記血管内装置によって取得された複数の組織微細構造画像を受信するステップと、

前記コンピュータシステムが、前記組織微細構造画像の各々の前記3次元の解剖学的作業空間内の位置を決定し、複数の画像位置を取得するステップと、

前記コンピュータシステムが、各組織微細構造画像を、示された線維症のレベルに従って特徴づけるステップと、

前記コンピュータシステムが、前記特徴づけられた画像およびそれらの対応する位置に基づいて、前記解剖学的作業空間の3次元線維症マップを生成するステップとを含む、制御方法。

【請求項19】

請求項18に記載の制御方法において、前記血管内装置が、前記遠位先端に配置された1つまたは複数の電氣的センサをさらに備え、前記制御方法は、

前記コンピュータシステムが、前記血管内装置によって取得された複数の組織の電氣的測定値を受信するステップと、

前記コンピュータシステムが、各電氣的測定値を、前記解剖学的作業空間内の、その対応する決定された位置に関連付けるステップと、

前記コンピュータシステムが、前記取得された電氣的測定値およびそれらの対応する位置に基づいて、前記解剖学的作業空間の3次元電氣的マップを生成するステップと、

前記コンピュータシステムが、前記電氣的マップと前記線維症マップとを結合して合成マップを生成するステップと

をさらに含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

[0001]本出願は、2017年2月1日に提出され、「Methods for Catheterized Microscopic Imaging and Electrical Mapping of Cardiac Tissue」と題された米国仮特許出願第62/453,025号の利益および優先権を主張するものであり、その全体が本引用により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

[0002]心房細動（「AF」：atrial fibrillation）は、最も一般的な種類の持続性の心臓不整脈であり、我々の社会において大きな疾病負担の原因となる。通常のAF治療には、β遮断剤などの薬剤を用いた速度制御、および血栓塞栓症を防止する抗凝血がある。しかしながら、症状が残る患者にとっては、抗不整脈投薬による律動コントロールおよび／または経カテーテル焼灼術が、一般的に選択される治療の選択肢である。カテーテル焼灼術には、組織領域の選択的破壊、すなわち、組織を加熱するために高周波（「RF」：radio frequency）エネルギーを印加することによって通常達成される処置がある。いくつかの試行は、カテーテル焼灼術がAF患者に持続的な長期洞律動をもたらし得ることを示唆してきた。それにもかかわらず、焼灼術後のAFの再発率は、50%にもなる。さらに、AF患者の20～40%は、複数回の焼灼処置を受けることになる。

【0003】

[0003]ある程度、これらの併発症は、焼灼処置の複雑性によって説明され、焼灼処置は従来、遠隔で、かつ、治療される組織を直接視覚化することなしに実行される。処置の複雑さの減少と、処置結果の評価を進展させた1つの改善は、心内膜電圧マッピングに基づく。電圧マッピングは、組織内のセンチメートル単位での電気伝導への急変を評価することにおいて有効であるが、特定の焼灼が持続可能な傷痕をつくり、一貫して電気伝導を遮断するか否かに関する信頼できる情報を提供することができない。先行する技術的進歩にも

10

20

30

40

50

かかわらず、焼灼後の A F 患者における洞律動の長期的維持は、確認しにくいままである。

【0004】

[0004]増大する A F のリスクは、代謝の、血行力学的、虚血性ストレスへの非順応性の反応として発生する、線維症の形態での心房組織のリモデリングに関連付けられる。線維症は、結合組織、具体的には、細胞外基質、繊維芽細胞、および筋線維芽細胞を含む、結合組織の過剰形成として定義される。A F の症状の発現中、コラーゲン-1 およびフィブロネクチン-1 を含む細胞外基質タンパク質が、過剰に生成され、心房組織内に放出される。線維症は、心臓組織の機械的特性を著しく変化させる。1 つの効果は、線維症が心房の、たとえば、心房ひずみによって定量化される機械的機能を、低下させることである。

【0005】

[0005]心房線維症の巨視的領域は、磁気共鳴画像法 (MRI)、たとえば、遅延ガドリニウム造影 MRI を用いて、視覚化され得る。しかしながら、診療所が全て、必要かつ比較的高価な MRI 機器を所有しているわけではなく、そのような処置は、高コストを伴う。また、MRI 撮像が、線維症を巨視的な大きさで検知し得る一方で、線維症の微視的分布や構成への識見は提供しない。

【0006】

[0006]心室組織の微細構造および線維症の評価用の、1 つの確立された臨床ツールは、組織抽出の侵略的処置を必要とする、心内膜心筋生検である。また、この処置は、その高い併発症の発生率により、心房内で極稀に実行される。

【0007】

[0007]したがって、心臓組織の撮像を微細構造スケールで可能にする装置および方法への、長年にわたる現在も続く必要性が存在する。標的となる心臓組織の焼灼を提供し、焼灼処置中の焼灼効果を評価する装置および方法も必要とされている。そのような前進は、結果を有益に向上させ、疾病負担を低減することになる。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0008】

[0008]本開示は、患者の体内組織の微小構造レベルにおける、インサイチュ撮像用の装置、システム、および方法に関する。ある実施形態では、血管内装置は、近位端と遠位端とを有する細長い部材を含む。遠位先端は、遠位端にまたは遠位端の近傍に配置される。血管内装置は、遠位先端が患者の体内の標的組織（たとえば、心臓組織）に送達され得るように構成される。血管内装置は、撮像アセンブリを含む。撮像アセンブリは、遠位先端でまたは遠位先端の近傍で組織の撮像を可能にするために、1 つまたは複数の撮像構成要素を収容するように構成された、遠位先端に配置された光学筐体を含む。血管内装置は、位置測定アセンブリをさらに含む。位置測定アセンブリは、遠位先端にまたは遠位先端の近傍に配置された 1 つまたは複数の位置測定構成要素を含み、位置測定アセンブリは、3 次元の解剖学的作業空間内の遠位先端の位置情報を提供するように構成される。

【0009】

[0009]いくつかの実施形態では、位置測定アセンブリは、遠位先端に配置された 1 つまたは複数の位置測定電極を含む。1 つまたは複数の位置測定電極は、参照電極に対する位置測定データの生成を可能にするために、参照電極に通信可能に結合され得る。

【0010】

[0010]いくつかの実施形態では、血管内装置は、標的組織治療用に遠位先端に配置された 1 つまたは複数の治療構成要素を有する治療アセンブリをさらに含む。治療アセンブリは、たとえば、遠位先端へエネルギーの送達を可能にする 1 つまたは複数のエネルギー送達構成要素を含み得る。遠位先端へ送達されるエネルギーは、遠位先端でまたは遠位先端の近傍で標的組織を焼灼するために使用され得る。いくつかの実施形態は、細長い部材を通して延在し、遠位先端に動作可能に結合された、エネルギー送達部材を含む。エネルギー送達部材は、たとえば、RF エネルギーを遠位先端に送達するように構成され得る。他の治療アセンブリは、追加的にまたは代替的に、治療薬物（たとえば、アルコール）、凍結

10

20

30

40

50

療法剤、または薬剤のうちの1つまたは複数を送達するように構成され得る。

【0011】

【0011】好ましい実施形態では、撮像アセンブリは、細胞以下の分解能および／またはマイクロメータ未満の分解能で、標的組織の撮像を提供するように構成される。いくつかの実施形態では、撮像アセンブリは、光ファイバ共焦点顕微鏡（FCM）システム（たとえば、少なくとも約5 μmの深さで標的組織の撮像を提供することが可能である）として配設される。

【0012】

【0012】ある実施形態では、血管内装置は、標的組織における1つまたは複数の電氣的測定値（たとえば、電圧）を測定するように構成された、電氣的アセンブリをさらに含む。電氣的アセンブリは、遠位先端に配置された1つまたは複数の電氣的センサを含み得る。たとえば、遠位先端の少なくとも一部分は、電極として構成され得、電極は、細長い部材を

10

【0013】

【0013】いくつかの実施形態では、遠位先端は、互いに電氣的に絶縁された分離部分を含む。たとえば、第1の部分は、治療アセンブリに動作可能に結合され、標的組織へエネルギーを送達可能な焼灼電極として動作するように構成され得、第2の部分は、電氣的アセンブリに動作可能に結合され、標的組織における電圧の測定が可能な電氣的電極として動作するように構成され得る。

【0014】

【0014】本明細書で説明される血管内装置は、1つまたは複数の組織微細構造属性の3次元マップを生成するように構成されたシステムの構成要素としてさらに含まれ得る。ある実施形態では、そのようなシステムは、本明細書で説明されるような血管内装置、および血管内装置によって取得された複数の組織微細構造画像を受信し、複数の画像位置を取得するために、組織微細構造画像の各々の3次元の解剖学的作業空間内の位置を決定し、組織微細構造属性の示されたレベルに従って、組織微細構造画像の各々を特徴づけ、特徴づけられた画像に基づいて、かつ、対応する画像位置に基づいて、解剖学的作業空間の3次元組織微細構造属性マップを生成するように構成された、コンピュータシステムを含む。

20

【0015】

【0015】各組織微細構造画像は、画像の空間的規則性、平均的画素輝度、および明領域が明度しきい値に従って決定される明領域の面積率のうちの1つまたは複数を決

30

定することに

よって、組織微細構造属性（たとえば、線維症）の示されたレベルに従って特徴づけられ得る。

【0016】

【0016】いくつかの実施形態では、コンピュータシステムは、血管内装置によって取得された複数の組織の電氣的測定値を受信し、複数の電氣的測定値位置を取得するために、組織の電氣的測定値毎の3次元の解剖学的作業空間内の位置を決定し、電氣的測定値およびそれらの対応する位置に基づいて、複数の組織の電氣的測定値を、解剖学的作業空間内のそれらの対応する位置に関連付ける、解剖学的作業空間の3次元の電氣的マップを生成するように、さらに構成される。組織微細構造属性マップと電氣的マップとは、合成マップに結合され得る。

40

【0017】

【0017】いくつかの実施形態では、システムは、ユーザインタフェース装置をさらに含み、コンピュータシステムは、ユーザインタフェース装置上で、3次元属性マップおよび／または合成マップをレンダリングするように構成される。

【0018】

【0018】ある実施形態では、3次元組織属性マップを生成する方法は、本明細書で説明されるような血管内装置を提供するステップと、血管内装置の遠位先端を複数の組織位置（たとえば、心臓内部の複数の位置）に誘導するステップと、各位置で、血管内装置を操作して、1つまたは複数の組織微細構造画像を取得するステップと、各位置で、血管内装置を

50

操作して、3次元の解剖学的作業空間内での遠位先端の位置を決定するステップと、各組織微細構造画像を、解剖学的作業空間内の、その対応する決定された位置に関連付けるステップと、各組織微細構造画像を、示された属性（たとえば、線維症）のレベルに従って特徴づけるステップと、特徴づけられた画像およびそれらの対応する位置に基づいて、解剖学的作業空間の3次元マップ（たとえば、線維症マップ）を生成するステップとを含む。ある実施態様では、方法は、血液が満たされた鼓動する心臓内で、インサイチュで実行され得る。

【0019】

[0019]方法は、各位置で、上記血管内装置を操作して、1つまたは複数の電氣的測定値を取得するステップと、各電氣的測定値を、解剖学的作業空間内の、その対応する決定された位置に関連付けるステップと、取得された電氣的測定値およびそれらの対応する位置に基づいて、解剖学的作業空間の3次元電氣的マップを生成するステップと、電氣的マップと微細構造属性マップ（たとえば、線維症マップ）とを結合して合成マップを生成するステップとをさらに含み得る。

10

【0020】

[0020]本発明の上述した利点および特徴ならびに他の利点および特徴が獲得され得る様式を説明するために、上で簡潔に説明された本発明のさらに個別の説明が、添付の図面で説明されるその特定の実施形態を参照することによって示される。これらの図面は、本発明の典型的な実施形態を示すにすぎず、それゆえ、その範囲を限定するものとみなされるべきではないことを理解することにより、本発明は、添付の図面の使用による付加的な特異性および詳細とともに示され説明されることになる。

20

【図面の簡単な説明】

【0021】

【図1】[0021]組織微細構造画像および対応する位置を取得し、撮像組織の3次元マップを生成する例示的システムの概要図である。

【図2】[0022]図1で示した細長い部材の遠位部分の詳細図である。

【図3】[0023]撮像アセンブリの一部として装置の遠位部分に含まれ得る例示的なレンズ配置を示す図である。

【図4】[0024]多様な遠位先端構成を示す図である。

【図5】多様な遠位先端構成を示す図である。

30

【図6】多様な遠位先端構成を示す図である。

【図7】多様な遠位先端構成を示す図である。

【図8】多様な遠位先端構成を示す図である。

【図9】多様な遠位先端構成を示す図である。

【図10】[0025]装置の遠位先端を標的の心臓領域に送達する例示的な経カテーテル手法を示す図である。

【図11A】[0026]必ずしも撮像のトリガの実行または心臓のサイクルに基づいた測定値に依存することなく、血液が満たされた鼓動する心臓内での施術を有利に可能にするために、装置の遠位先端を標的の接点に対して固定することを示す図である。

【図11B】必ずしも撮像のトリガの実行または心臓のサイクルに基づいた測定値に依存することなく、血液が満たされた鼓動する心臓内での施術を有利に可能にするために、装置の遠位先端を標的の接点に対して固定することを示す図である。

40

【図11C】必ずしも撮像のトリガの実行または心臓のサイクルに基づいた測定値に依存することなく、血液が満たされた鼓動する心臓内での施術を有利に可能にするために、装置の遠位先端を標的の接点に対して固定することを示す図である。

【図12】[0027]3次元組織マップを生成する例示的方法を示す図である。

【図13】[0028]図13Aは、3次元線維症マップの例示的なレンダリングを示す図である。図13Bは、3次元線維症マップの例示的なレンダリングを示す図である。

【図14】[0029]図14Aは、点マップレンダリングから「熱マップ」型のレンダリングを生成する補間プロセスを示す図である。図14Bは、点マップレンダリングから「熱マ

50

ップ」型のレンダリングを生成する補間プロセスを示す図である。

【図15】[0030]図15Aは、線維症マップおよび電圧マップの両方を結合した多様な合成マップを示す図である。図15Bは、線維症マップおよび電圧マップの両方を結合した多様な合成マップを示す図である。図15Cは、線維症マップおよび電圧マップの両方を結合した多様な合成マップを示す図である。

【図16】図16Aは、線維症マップおよび電圧マップの両方を結合した多様な合成マップを示す図である。図16Bは、線維症マップおよび電圧マップの両方を結合した多様な合成マップを示す図である。図16Cは、線維症マップおよび電圧マップの両方を結合した多様な合成マップを示す図である。

【図17】[0031]図17Aは、統合された撮像／焼灼カテーテルを用いた焦点RF焼灼による例示的なリアルタイムFCMプロセスからの画像および関連データを示す図である。図17Bは、統合された撮像／焼灼カテーテルを用いた焦点RF焼灼による例示的なリアルタイムFCMプロセスからの画像および関連データを示す図である。図17Cは、統合された撮像／焼灼カテーテルを用いた焦点RF焼灼による例示的なリアルタイムFCMプロセスからの画像および関連データを示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0022】

導入

[0032]本開示は、心臓組織を微細構造レベルで視覚化する装置および方法に関する。ある実施形態は、標的の心臓組織微細構造のリアルタイム撮像を提供するように構成される。本明細書で説明される実施形態は、撮像および位置測定データを提供するように構成された血管内装置（たとえば、カテーテル）を含む。たとえば、そのような血管内装置は、撮像アセンブリおよび位置測定アセンブリを含み得る。撮像アセンブリは、装置が心臓組織微細構造の画像を取得することを可能にする特徴を有し、位置測定アセンブリは、標的の組織内の対応する位置を決定する特徴を有する。

【0023】

[0033]使用中、収集された画像および位置データは、標的の心腔の3次元線維症マップを生成するために結合され得る。たとえば、装置の遠位先端は、複数の画像が複数の位置（位置測定アセンブリを用いて決定される）で取得される（撮像アセンブリを用いて）、標的の心腔へと送られ得る。各画像は、示される線維症の程度に従って特徴づけられ得る。心腔の3次元線維症マップは、その時、特徴づけられた画像およびそれらの対応する画像位置に基づいて生成され得る。線維症マップは、線維症を診断し、治療する線維症に目標設定し、治療選択肢を提供し、治療を観察する最中の実務者を大いに支援し得る。

【0024】

[0034]本明細書で説明するある実施形態は、標的組織を微小構造レベルで視覚化するように構成される。本開示で使用されるように、撮像のこのレベルは、組織および細胞レベルの詳細（たとえば、サブマイクロメートルの分解能）を示すことを可能にする細胞以下の分解能などでの、細胞および組織微小構造レベルでの標的組織の視覚化を含む。たとえば、本明細書で説明されるある装置は、微小構造異常および／または細胞レベル治療応答を視覚化することが可能である。好ましい実施形態は、そのような高レベル分解能用に構成されるが、他の実施形態は、そのような詳細な分解能を提供することを必ずしも必要としない。たとえば、いくつかの実施形態は、サブミリメートルの分解能および／または通常のMRI処置の分解能よりは高いが、好ましい細胞以下の分解能よりは低い分解能に限定され得る。

【0025】

[0035]本開示を通して、特定の例が、左心房内の心臓組織を撮像する、治療する、および／またはマッピングするという状況で提供されるが、説明される構成要素および形体は、他の標的心腔または他の心臓の外の解剖学的位置でまでも、さらに利用され得ることが理解されよう。たとえば、本明細書で説明される実施形態を用いて標的にされ得る他の内部組織は、肺の、胃腸の、泌尿婦人科の、内分泌の、神経の、および血管の組織を含む。

標的組織が位置決めされる解剖学的領域は、本明細書では「解剖学的作業空間」と称される。ある実施形態は、血液が満たされた鼓動する心臓内での撮像、治療、および／またはマッピングすることが有益に可能であるが、実施形態が、心臓がこの状態にある実施態様に必ずしも全て限定されない。たとえば、本明細書で説明される特徴および実施形態は、心臓がバイパス状態で、またはそうでなければ抑えられた状態で活用され得る。

【0026】

[0036]撮像に関する特徴を説明する場合、下記の例の多くは、共焦点顕微鏡検査を活用する。しかしながら、他の撮像方法が、追加でまたは別法として活用され得ることが、理解されよう。たとえば、いくつかの実施形態は、共焦点顕微鏡検査に加えてまたは代替として、蛍光顕微鏡検査、多光子画像法、光干渉断層計、ハイパースペクトル撮像、他の細胞以下の分解能の光学撮像システム、およびそれらの組合せに向けて構成される。撮像アセンブリの構成要素は、したがって、所望の撮像様式を可能にするために必要に応じて置換され、または調整され得る。

【0027】

[0037]その上、本明細書で説明されるある実施形態は、標的の心臓組織を治療するように構成された治療アセンブリを含む。多くの例では、治療アセンブリは、焼灼アセンブリとして示され説明される。典型的には、焼灼構成要素は、標的の細胞および組織を死滅させるために十分な熱を発生するためにRFエネルギーを利用する。しかしながら、他の治療方法が、追加でまたは別法として活用され得ることが、理解されよう。たとえば、いくつかの実施形態では、治療アセンブリは、直接熱または他の形態のエネルギー、凍結療法剤、アルコール、他の細胞を死滅させる作用物質、またはそれらの組合せを適用するように構成され得る。いくつかの実施形態は、付加的にまたは別法として、細胞毒素、抗線維化薬剤、抗炎症薬剤、イオンチャンネル遮断剤および活性剤、サイトカイン、他の薬剤、またはそれらの組合せなどの、1つまたは複数の有益な治療作用物質または薬剤を送達するように構成され得る。

【0028】

[0038]本明細書で用いられる、用語「略」、「約」、および「実質的に」は、やはり所望の機能を実行するまたは所望の結果を達成する、所定の量または状態に近い量または状態を表す。たとえば、用語「略」、「約」、および「実質的に」は、所定の量または状態から10%未満、または5%未満、または1%未満、または0.1%未満、または0.01%未満で偏移する量または状態を参照し得る。

【0029】

[0039]また、用語「において」は、位置的関係の文脈で使用される場合、直接的に同じ場所を占めるまたは2つ以上の構成要素が互いに「近い」関係を表す。たとえば、そうでないことに明示しない限り、構成要素が遠位先端「において」存在すると説明される場合、構成要素は、先端の正に遠位端と正確に同じ場所を占める必要はないが、遠位先端近くにあり得る（たとえば、約1から3cm以内またはそうでなければその意図された機能を提供するために十分近い）。

【0030】

システムの概要

[0040]図1は、心腔を、視覚化された心臓組織微細構造に従ってマッピングするように構成された、例示的な血管内システム100を示す。血管内システム100のある実施形態は、標的の心臓組織を治療し、および／または組織の電気的な活性（たとえば、電圧レベル）を決定し、マッピングするようにさらに構成され得る。図示されている実施形態は、制御ハンドル104および遠位先端106に連結された近位端を有する細長い部材102（たとえば、カテーテル）を含む。細長い部材102は、1つまたは複数の制御導ワイヤの張力を調整することによって、または当技術分野で知られている他のステアリング可能なカテーテルの構成要素を用いることによって、操作されるステアリング可能なシースを含み得る。

【0031】

[0041]図示されているシステム100は、撮像モジュール110と、遠位先端106に配置された1つまたは複数の撮像構成要素（以下により詳細に説明する）と、遠位先端106に延伸し、1つまたは複数の撮像構成要素に動作可能に結合された光伝送部材108とを備える、撮像アセンブリを含む。撮像モジュール110は、1つまたは複数の光源構成要素および1つまたは複数の光検出器構成要素を含む。たとえば、撮像モジュール110は、光伝送部材108を通して遠位先端106へと伝送する所望の波長の光を選択的に生成するように構成され得る。光伝送部材108は、細長い部材102を通り遠位先端106へと延在する。いくつかの実施形態では、光伝送部材108は、撮像モジュール110から遠位先端106へと光を伝送すること、および／または遠位先端106から撮像モジュール110へ光を伝送することが可能な、光ファイバの束である。いくつかの実施形態では、撮像アセンブリは、光ファイバ共焦点顕微鏡（FCM）システムとして構成される。

10

【0032】

[0042]図示されているシステム100は、治療アセンブリをさらに含む。この具体的な実施形態では、治療アセンブリは、焼灼治療モジュール114と、遠位先端106に配置された1つまたは複数の治療構成要素と、遠位先端106へと延伸し、1つまたは複数の治療構成要素に動作可能に結合されたエネルギー送達部材112とを備える。図示されている実施形態では、焼灼治療モジュール114は、RFエネルギーを生成可能であり、RFエネルギーをエネルギー送達部材112に送達可能である。エネルギー送達部材112は、RFエネルギーを遠位先端106に送達することを可能にするために、細長い部材に通信可能に結合される。使用中、遠位先端106は、標的組織にまたはその近傍に位置決めされ、送達されたRFエネルギーが標的組織を十分に加熱し、細胞の死滅をもたらす。アクチュエータ113（たとえば、足踏み制御）が、焼灼治療モジュール114の選択的活性を提供するために、含まれ得る。

20

【0033】

[0043]上述のように、他の実施形態は、付加的にまたは別法として、他の治療様式を含み得る。たとえば、いくつかの実施形態は、冷凍療法、化学療法（たとえば、アルコール）、薬剤送達、またはそれらの組合せを提供するように構成された1つまたは複数の治療構成要素を含み得る。治療アセンブリは、1つまたは複数の作用物質が遠位先端106に送達されることを可能にするために、細長い部材を通して延伸する管腔を含み得る。送達され得る薬剤作用物質は、たとえば、細胞毒素、抗線維化薬剤、抗炎症薬剤、イオンチャンネル遮断剤および活性剤、およびサイトカインを含む。

30

【0034】

[0044]図示されているシステム100は、電気的モジュール120と、遠位先端106に配置された1つまたは複数の電気的センサと、遠位先端106に延伸し、1つまたは複数の電気的センサに動作可能に結合された導電性部材116とを備える、電気的アセンブリをさらに含む。この具体的な実施形態では、遠位先端106の1つまたは複数の電極が、以下により詳細に説明するように、標的組織の電気的測定値を可能にする。電気的アセンブリは、標的組織からの電気的信号を記録するように構成される。心臓組織内の電気的信号は、伝導経路および／または細胞機能障害の領域に相関させられ得る。電気的信号測定値は、電位（すなわち、電圧）、インピーダンス、コンダクタンス、抵抗、などを含み得る。図示されている実施形態では、電気的測定値は、導電性部材116を通して送達され得る。1つまたは複数の信号送信機（たとえば、アンテナおよび／または他の送達手段）および対応する受信機などの、他の通信の無線手段が、付加的にまたは別法として用いられ得る。

40

【0035】

[0045]センサ部材118が、細長い部材102を通り、遠位先端106へと延伸することがさらに示されている。センサ部材118は、本図では電気的モジュール120に結合されているように示されているが、他のセンサ部材が、付加的にまたは別法としてシステム100の他のモジュールに結合されていてもよい。センサ部材は、温度、気圧、酸素レベル、pH、または他の所望の測定値などの、遠位先端106の環境に関する測定値を提供

50

し得る。いくつかの実施形態では、センサ部材は、サーミスタ、熱電対、または他の当技術分野で知られている好適な温度センサである。

【0036】

[0046]システム100は、位置測定モジュール140と、位置測定接続部材142と、遠位先端106に配置された1つまたは複数の位置測定構成要素とを備える、位置測定アセンブリをさらに含む。この実施形態では、位置測定構成要素は、位置測定電極である（以下にさらに詳細に説明する）。位置測定アセンブリは、3次元作業空間内の遠位先端106の位置を決定するように構成される。いくつかの実施形態では、位置測定モジュール140は、遠位先端106の位置測定電極が移動するのに対して、固定された基準位置に留まることが意図される、参照電極を含む。位置測定モジュール140の参照電極と、遠位先端106の位置測定電極との間の位置的關係は、それにより、遠位先端106の3次元位置の決定を可能にする。他の位置測定アセンブリの実施形態は、電極位置測定構成要素に加えてまたは別法として、磁氣的構成要素、光ファイバ構成要素、および／または遠位先端106の位置測定を提供可能な他の構成要素を含み得る。

10

【0037】

[0047]光伝送部材108、エネルギー送達部材112、導電性部材116、センサ部材118、および位置測定接続部材142が、ハンドル104内を通過し、細長い部材102を通り、遠位先端106へと通るように示されているが、それらは、1つの一体化された部品として構成される必要はなく、1つまたは複数の前述の部材は、複数の部分を含み得ることが、理解されよう。たとえば、1つの部分は、ハンドル104で、および／またはシステム100内の他の位置で、ピン、プラグ、または他の接続子で別の部分に接続され得る。また、図示されている実施形態は、多様なモジュール110、114、120、122、140、および遠位先端106間の「有線の」接続を示す。しかしながら、他の実施形態では、モジュール110、114、120、122、および140のうちの1つまたは複数のは、アンテナまたは他の無線通信構成要素などを介する遠隔操作または「無線の」接続を用いて、遠位先端106に動作可能に結合され得る。たとえば、いくつかの実施形態では、撮像アセンブリは、遠位先端106にカメラを備え、カメラは、撮像モジュール110に、有線および／または無線接続を介して通信可能に結合され得る。別の例では、電圧または他の電氣的信号は、遠位先端から1つまたは複数のアンテナを介して患者の体の外に配置された受信機に中継され得る。

20

30

【0038】

[0048]図示されているシステム100は、1つまたは複数の撮像モジュール110と、治療モジュール114と、電氣的モジュール120と、位置測定モジュール140とに、通信可能に結合されたコンピュータシステム122をさらに含む。モジュールは、本図では、物理的に分離されたユニットとして示されているが、1つまたは複数の図示されているモジュールは、互いにおよび／またはコンピュータシステム122と結合されおよび／または一体化され得ることが理解されよう。その上、いくつかの実施形態は、1つまたは複数の図示されているモジュールを除外し得、全ての実施形態は、システム100の図示されている構成要素の全てを必ずしも含まない。たとえば、いくつかの実施形態は、治療アセンブリおよび／または電氣的アセンブリを除外し得る。

40

【0039】

遠位先端実施形態

[0049]図2は、図1の細長い部材102の遠位部分の詳細図を示す。外側シース124が、内側の光伝送部材108が視認し得るように、部分的切断図で示されている。光伝送部材108は、この特定の実施形態では、光ファイバ束として構成されている。説明する実施形態で用いられる通常の光ファイバ束は、10,000から100,000のファイバからなり、約1.2から2.4mmの束全体の直径を有するが、代替実施形態は、個別の用途ニーズまたは嗜好に基づいて異なる光ファイバ構成を利用し得る。たとえば、いくつかの実施形態は、約0.2から5mmの束全体の直径を有し得る。

【0040】

50

[0050]図示されている装置は、3次元作業空間内の相対位置情報を提供するように構成された、1つまたは複数の位置測定電極126を含む。目下の好ましい実施形態では、位置測定電極126は、細長い部材102の周りの円周に配置されたリング状電極として構成される。他の実施形態は、付加的にまたは別法として、線状（非円形状）電極などの異なる電極形状を含み得る。

【0041】

[0051]光学筐体128は、遠位先端106の近傍にさらに配置される。光学筐体128は、撮像アセンブリの動作を可能にするまたは拡張する、1つまたは複数の構成要素を含み得る。たとえば、図3に示すように、図示されている光学筐体128は、1つまたは複数のレンズ130を含む。光学筐体128は、付加的にまたは別法として、アパーチャ、画像センサ、光検出器、他のレンズ構成などの、その他の撮像構成要素を含み得る。いくつかの実施形態は、光学筐体128内部に完全なカメラシステムを含み得る（たとえば、光伝送部材108を除外し得る）。そのようなカメラシステムは、捕獲画像データを、アンテナおよび／または近接して延在する配線を介して、送信するように構成され得る。しかしながら、目下の好ましい実施形態は、光伝送部材108を利用する。

【0042】

[0052]図示されているレンズ130は、光伝送部材108を介して送達される光を、標的組織内部の所望の領域または深さに集束させることを可能にする。たとえば、レンズ130および撮像アセンブリの他の構成要素は、標的組織の表面下約25から200 μm の範囲内の共焦点深度と共に、少なくとも約5 μm の焦点深度を提供するように構成され得る（たとえば、通常の蛍光共焦点撮像）。多光子またはハイパースペクトル撮像などの他の撮像様式は、より大きな深さでの撮像を可能にし得る。心臓内部での実施態様では、撮像アセンブリは、心内膜下心筋層を視覚化するように構成され得る。示したように、レンズ130は、光学筐体128の長手方向軸に平行な共通長手方向軸に方向を合わせられ得る。

【0043】

[0053]遠位先端106、光学筐体128、および位置測定電極126は、本明細書ではまとめて「先端構造」と称され得る。代替実施形態は、これらの構成要素を図2に示すのと異なる仕方で配置し得る。たとえば、いくつかの実施形態は、光学筐体128を位置測定電極126の遠位でなく位置測定電極126の近位に配置し得る。いくつかの実施形態は、光学筐体128を除外し得る。たとえば、利用される個別の撮像様式により、いくつかの実施形態は、レンズ130を必要としないこともあり、それにより光学筐体128を除外し得る。

【0044】

[0054]図4は、遠位先端106の詳細図を示し、組織近傍の撮像を可能にするために光が通過し得るアパーチャ136を示す。遠位先端106は、任意の好適な医療用の材料から形成され得る。焼灼および／または電気的信号測定値を提供するように構成される実施形態では、しかしながら、遠位先端106は、金属または他の好適な導電性の材料からなる、またはそれらで形成される（たとえば、金、白金、ステンレス鋼、銀-塩化銀、それらの組合せなど）。示したように、エネルギー送達部材112または導電性部材116は、それぞれ焼灼機能または電気的信号機能を提供するために、遠位先端106に動作可能に結合され得る。遠位先端106が1つの一体化された部品として形成される場合、それが同時に、焼灼電極および電気的信号測定電極の両方として機能させることは、各電極を絶縁分離することなしに、通常不可能である。図5から9を用いて以下に示した他の遠位先端の実施形態は、撮像および位置測定を治療（たとえば、焼灼）および電気的マッピングと結合されることを可能にする特徴を含む。以下の遠位先端の実施形態の任意のものは、図1から3で示した他のシステム構成要素と共に利用され得る。

【0045】

[0055]図5は、第1の部分232と第2の部分234とを含む遠位先端206の詳細図を示す。第1の部分232および第2の部分234は、互いに好適に絶縁され、異なる材料から形成され、および／またはそうでなければ分離機能を可能にするように構成され得る

。たとえば、第１の部分２３２は、焼灼するように構成され得、一方、第２の部分２３４は、電気的信号を読み出すように構成され、またはその逆もあり得る。示したように、第２の部分２３４は、第１の部分２３２の内部に円周状に配置される。アパーチャ２３６は、先端２０６を通した光の通過を可能として、撮像を可能にする。

【００４６】

[0056]図６は、第１の部分３３２と、第１の部分３３２の外周内部に円周状に配設された、複数の第２の部分３３４とを含む、遠位先端３０６の詳細図を示す。図５で示した実施形態と同様に、第１の部分３３２は、第１の種類の電極として機能し、一方、第２の部分３３４は、別の種類として機能する。たとえば、第１の部分３３２は、焼灼するように構成され得、一方、第２の部分３３４は、電気的信号を読み出すように構成され、またはその逆もあり得る。アパーチャ３３６は、先端３０６を通した光の通過を可能として、撮像を可能にする。

10

【００４７】

[0057]図７は、第１の部分４３２と、第１の部分４３２の外周外側に配設された、複数の第２の部分４３４とを含む、遠位先端４０６の詳細図を示す。図５および６の実施形態と同様に、第１の部分４３２および第２の部分４３４は、分離機能を提供するように構成され得る。たとえば、第１の部分４３２は、焼灼するように構成され得、一方、第２の部分４３４は、電気的信号を読み出すように構成され、またはその逆もあり得る。アパーチャ４３６は、光を、先端４０６を通過させ、撮像を可能にする。

20

【００４８】

[0058]図８は、第１の部分５３２と、実質的に長手方向軸に沿って延伸する境界５３３によって分離される、第２の部分５３４とを含む、遠位先端５０６の詳細図を示す。いくつかの実施形態では、境界５３３は、電気的絶縁性材料から形成され、第１の部分５３２を第２の部分５３４から好適に絶縁する。図５から７の実施形態と同様に、第１の部分５３２および第２の部分５３４は、異なる機能を有し得る。たとえば、片方は、焼灼するように構成され得るが、もう一方は、電気的信号を読み出すように構成される。アパーチャ５３６は、光を通過させ、撮像を可能にする。

【００４９】

[0059]図９は、図８の実施形態に類似した、遠位先端６０６の実施形態の正面図を示す。２つの部分でなく、図示されている実施形態は、境界６３３によって分離されている、第１の部分６３２、第２の部分６３４、および第３の部分６３８を含む。３つの部分の各々は、異なる機能を提供するように構成され得る。たとえば、１つが焼灼用に、もう１つが電気的信号読み出し用に、もう１つが位置測定提供用に、構成され得る。他の実施形態と同様に、アパーチャ６３６は、光を通過させ、撮像を可能にする。他の実施形態は、所望されるようなまたは個別の用途ニーズに従った、他の遠位先端の機能を提供するために、３つより多い異なる種類の遠位先端を含み得る。

30

【００５０】

経カテーテル手法

[0060]図１０は、標的の内部組織が心臓組織である実施態様における、細長い部材の遠位先端を標的の内部組織に送達するための、１つの例示の方法である、遠位先端１０６を標的の心臓組織に送達するための、例示的な経カテーテル手法を示す。図示した実施例は、心臓２０の左心房５０に至るための、経大腿、経中隔の手法を示す。他の実施態様は、他の好適な経カテーテル手法を利用し得る、および／または心臓の他の部分を標的とし得る。たとえば、細長い部材１０２は、経肺尖、経橈骨動脈、または経頸静脈の手法により挿入され得る、および／または遠位先端１０６は、任意の他の心腔または心臓組織近傍に導かれ得る。

40

【００５１】

[0061]図示されている手法では、遠位先端１０６は、下大静脈を通り右心房４０内に送られている。遠位先端１０６は、次に、隔壁３０を通過し、標的組織１０にまたはその近傍に位置づけられ得る、左心房５０内に進む。デバイス１００は、血液が満たされた鼓動す

50

る心臓内で、インサイチュで有益に利用され得る。

【0052】

[0062]遠位先端106が標的組織10にまたはその近傍に位置決めされたあと、装置は、心筋の画像を取得するために、解剖学的環境（たとえば、温度、pH、など）に関する電気的信号および／もしくは他の測定値を測定するために、遠位先端106の3次元位置を決定するために、ならびに／または標的組織10を治療する（たとえば、焼灼する）ために、操作され得る。遠位先端106は、次に、撮像し、治療し、電気的信号および／もしくは他の環境測定値を測定し、ならびに／または位置を決定するために、心臓内部の別の位置に移動され得る。これは、装置が所望の数の位置で操作されるまで、繰り返され得る。もたらされる線維症のおよび／または電気的マップは、測定位置の数が増加するので、より高い分解能および／またはより大きな広がりをも有することになる。約50から100の範囲の異なる位置で採取された測定値または画像は、通常十分となるが、個別の用途ニーズにより、より少ないまたはより多くのものが用いられ得る。

10

【0053】

[0063]図11A～11Cは、標的組織との効果的な接触を提供する、細長い部材102の有益な特徴を示す。図11Aは、左心房50内の接触点70に対して位置決めされた細長い部材102の遠位先端106を示す。心臓20は、心房40、50が収縮させられ、心室60が膨張させられる、心室拡張期にある。図11Bおよび11Cは、心房40、50が膨張させられ、心室60が収縮させられる、心室収縮期にある心臓20を示す。鼓動する心臓は、心室拡張期と心室収縮期との間を移動するので、意図された接点70に対して適切な位置で、遠位先端106を維持することが困難になり得る。たとえば、図11Aでは、遠位先端106が接点70と接触した状態で示されたが、図11Bでは、心臓20が心室収縮期に移行し、接点70は、遠位先端106から離れるように拡張するときに示されている。

20

【0054】

[0064]有利なことに、細長い部材102の遠位部分（すなわち、遠位端から少なくとも2cm延びる部分）が、適切な可撓性プロフィールを備えて構成される場合、かつ、適度の遠位方向の軸方向力および／または手動による反り（たとえば、制御ハンドル104を用いた）が細長い部材102に適用された場合、遠位先端106は、心臓のサイクルの間中接点70との接触を維持可能であることが分かっていた。それゆえ、図11Bに示すように、組織動作の間、接点70との接触を失わずに、遠位先端106は、図11Cに示すように、接点70との接触を維持可能である。細長い部材の遠位部分が約1.2から1.4mmの直径（シースを含まず）および約2から6N/m（またはより好ましくは約2.5から5N/mまたは約3.0から4.5N/m）の剛性を有する典型的な実施形態では、この利益が提供されるために必要な軸方向力は、約0.13重量グラム（gram force）より大きく、しかし決して接触組織への外傷の原因にならない程度の大きさである。

30

【0055】

組織マップの生成方法

[0065]図12は、組織マップを生成する例示的な方法700を示す。図12で示した具体的な例では、組織マップは、標的の心腔の3次元マップである。図1から11Cについて上述したシステムまたは装置の実施形態の任意のもの、またはそれらの組合せは、方法700を実行するために利用され得る。

40

【0056】

[0066]方法700は、心腔内部でカテーテル先端を位置決めするステップ702を含む。カテーテル先端が、第1の組織位置に位置決めされたあと、装置は、第1の場所で組織微細構造の1つまたは複数の画像を取得し（ステップ704）、3次元作業空間内の遠位先端の位置を決定する（ステップ706）ために用いられ得る。

【0057】

[0067]図示されている方法700は、決定された位置（ステップ706からの）を第1の

50

組織位置で取得された1つまたは複数の画像と関連付けるステップをさらに含み、それにより決定された画像位置を提供する（ステップ708）。カテーテル先端を位置決めするステップ（ステップ702）と、組織微細構造の1つまたは複数の画像を取得するステップ（ステップ704）と、3次元空間内の先端位置を決定するステップ（ステップ706）と、決定された位置と取得された画像を関連付けるステップ（ステップ708）とが、次に、別の決定された組織位置で追加の画像を取得するために繰り返され得る。

【0058】

[0068]方法700は、取得された組織微細構造画像を線維症レベルに従って特徴づけるステップをさらに含む（ステップ710）。このステップは、撮像プロセスの間中断的に（たとえば、各画像が取得されたあとおよび／または各画像位置が決定されたあと）またはバッチで（たとえば、いくつかのまたはいっそう全ての画像が取得されたあと）実行され得る。他の実施形態は、付加的にまたは別法として、取得された画像を、1つまたは複数の他の組織微細構造の属性に従って、特徴づけ得る。たとえば、画像は、細胞サイズ、細胞の規則性、組織の規則性、染料の取り込み（たとえば、示される蛍光または輝度によって示されるような）、他の組織微細構造の属性、およびそれらの組合せに従って、特徴づけられ得る。

【0059】

[0069]線維症の特徴づけは、1つまたは複数のコンピュータ実行画像処理技術を用いて実現され得る。いくつかの実施形態では、画像によって示される線維症のレベルは、所定の領域または視野の平均画素輝度を測定することによって、決定される。FCMでは、線維化心臓組織は、正常で健全な心臓組織に対してより明るく現れることになる。したがって、より高い画像内の明領域の面積率は、より高い線維症レベルに対応する。付加的にまたは別法として、画像内の線維症レベルは、画像の空間的規則性を測定することによって、決定され得る。健全な心筋は、筋肉の細胞および毛細血管の規則的な横紋のある配置を示すが、一方、線維化した、負傷した、または焼灼された心筋は、より少ない横紋および規則性を有することになる。このことは、撮像プロセス中に利用される蛍光染料が、線維化組織および損傷細胞内により容易に拡散し、蛍光信号をより均一に分布させるために発生すると考えられている。このプロセスは、下記の実施例の項でより詳細に説明する。

【0060】

[0070]方法700は、選択された組織位置毎に、1つまたは複数の電気的信号を決定するステップ（ステップ714）と、対応する電気的信号の位置を決定するために、決定された先端位置を1つまたは複数の電気的信号に関連付けるステップ（ステップ716）との並行したステップを任意選択でさらに含む。これは、たとえば、心腔内の複数の組織位置に沿ったマッピング電圧を含み得る。

【0061】

[0071]方法700は、心腔の3次元マップを、特徴づけられた画像および対応する画像位置に基づいて、および／または決定された電気的信号および対応する電気的信号の位置に基づいて、生成するステップをさらに含む（ステップ712）。多様なレンダリング方式が、3次元マップをレンダリングするために用いられ得る。方法700は、生成されたマップに基づいて、心腔内部の標的組織を診断しおよび／または治療するステップをさらに含み得る（ステップ718）。たとえば、候補組織は、取得された画像および／または電気的信号データに基づいて、インサイチュでかつリアルタイムで、焼灼され、または他の方法で治療され得る。いくつかの実施形態では、組織は、治療効果を評価するために、治療に続いて撮像されおよび／または電気的に測定され得る。

【0062】

組織マップレンダリング

[0072]図13Aおよび13Bは、3次元線維症マップの一例を示す。図13Aに示すように、撮像された位置は、3次元空間内部の異なる点としてレンダリングされる。図13Bに示すように、決定された位置に応じた取得された組織微細構造画像は、線維症レベルに従って特徴づけられる。この具体的な例では、画像は、「正常組織」（白色点で示した）

10

20

30

40

50

、「線維化組織」（黒色点で示した）、または中位のもしくは中間の組織（斜線点で示した）として、離散的に特徴づけられる。撮像された位置は、それゆえ、各点が、正常組織、線維化組織、または中間組織の点に相当するように、3次元マップ上でレンダリングされる。

【0063】

[0073]当然、代替実施形態は、3つのカテゴリより多い粒度を用いて特徴づけることによる、または各画像をスペクトルに沿った線維症「スコア」に割り当てるなどの、非離散的方法での特徴づけによって、簡潔な2進特徴づけ方式を用いて、撮像された位置を特徴づけ得る。差分レンダリングは、色差、質感差、陰影差、明度差、グリフ、または他の好適な差分レンダリング技術に基づき得る。

10

【0064】

[0074]図14Aおよび14Bは、撮像された位置間の領域が撮像された位置間を補間することによってレンダリングされる、代替のレンダリング方式を示す。図14Aで示した離散的点レンダリングは、好適な補間アルゴリズムを用いて、図14Bで示した「熱マップ」様式のレンダリングに転換され得る。当技術分野で知られている他の好適なデータレンダリング方式も、3次元マップをレンダリングするために利用され得る。

【0065】

[0075]図15Aから15Cは、マッピングされた電圧測定点（図15Aで示した）を線維症マップ（図15Bで示した）と組み合わせることによる、例示的な合成マップ（図15Cで示した）の生成を示す。この例では、線維症マップは、熱マップとしてレンダリングされ、一方で、電圧測定値が、点の色差が異なる電圧測定値を反映するマップ上の点として上載せられる。図16Aから16Cは、線維症測定点（図16Aで示した）を電圧マップ（図16Bで示した）と組み合わせることによる、合成マップ（図16Cで示した）の生成を同様に示す。この例では、電圧マップは、熱マップとしてレンダリングされ、一方で、線維症測定値が、マップ上の点として上載せられる。他の合成マップが、異なるデータ種類毎に、異なる透明性レベル、異なる色方式、および／または異なる強調表示効果を利用することなどによって、当技術分野で知られている別の上載せおよび／またはレンダリング方式を利用し得る。

20

【0066】

実施例

30

[0076]本発明者らは、統合された撮像かつ焼灼カテーテルを用いた焦点RF焼灼の間、リアルタイムFCMを実行した。統合カテーテルは、イヌの鼓動する心臓の左心房内部の、多様な領域の心内膜表面上に位置決めされた。フルオレセインナトリウムの静脈注射に続いて、組織温度60～80℃を発生させるために、RFエネルギーが30Wの最高出力で8秒間印加されたとき、心内膜下心筋層の連続した画像配列を取得した。

【0067】

[0077]統合カテーテルを用いた焼灼の間に取得された、左心房の心内膜下心筋層の代表的な結果を、図17Aに示した。焼灼の前に、働いている心筋の規則的な横紋のある配列が、画像内で明白であった（0秒、パネルA）。加えて、画像領域での筋細胞短縮が視認された。対照的に、特徴的な横紋および細胞短縮は、焼灼の間に徐々に少なくなった（それぞれ3および6秒でパネルBおよびC）。

40

【0068】

[0078]本発明者らは、横紋の減少を、細胞膜の熱による孔／穿孔の結果として、蛍光染料の細胞間の空間から細胞内部への拡散によって説明する。膜損傷の結果が、細胞死滅である。本発明者らのデータは、蛍光信号が横紋状からより均一な分布へと移行するとき、我々が細胞死滅を識別可能であることを示唆する。

【0069】

[0079]画像処理技術が、細胞および組織の損傷を、これらの画像配列から定量的に特徴づけるために使用された。図17Bは、図17Aの画像のフーリエ解析からの比輝度分布 v s 配向角を示す。焼灼の前に取得された画像（0秒、図17AのパネルA）は、より均一

50

な分布を示す、焼灼の間に取得されたそれらの画像（それぞれ、3および6秒で図17AのパネルBおよびC）と比較して、その輝度分布内でより顕著なピークを示す。本発明者らは、配列の全ての画像のピーク性を、横紋の空間的規則性の測定値として定量化した（図17C、水平の「焼灼」線は焼灼時間帯を表す）。本発明者らは、焼灼に関連付けられる空間的規則性の減衰を観察した。

【0070】

[0080]示したように、少なくとも約40%または少なくとも約50%の空間的規則性は、概して健全な組織と相関関係にあって、一方、約30%未満のまたは約20%未満の空間的規則性は、死滅しつつある損傷した組織と相関関係にあった。他のしきい値レベル（たとえば、他のヒストグラムで導出されたしきい値）は、適切な所与の別個の組織の特徴および／または適用要件として用いられ得る。

10

<付記>

〔形態1〕

患者の体内部の組織の、微細構造レベルでのインサイチュ撮像用に構成された血管内装置であって、

近位端と遠位端とを有する細長い部材と、

前記細長い部材の遠位端にまたは遠位端の近傍に配置され、患者の体内部の標的組織への送達のために構成された遠位先端と、

標的組織の微細構造の撮像を提供するように構成された撮像アセンブリであって、前記遠位先端に配置され、前記遠位先端でまたは前記遠位先端の近傍で組織の撮像を可能にするために、1つまたは複数の撮像構成要素を収容するように構成された光学筐体を含む、撮像アセンブリと、

20

3次元の解剖学的作業空間内の前記遠位先端の位置情報を提供するように構成された、位置測定アセンブリであって、前記遠位先端にまたは前記遠位先端の近傍に配置された1つまたは複数の位置測定構成要素を含む、位置測定アセンブリとを備える、装置。

〔形態2〕

形態1に記載の装置において、前記位置測定アセンブリが、前記遠位先端に配置された1つまたは複数の位置測定電極を含み、前記1つまたは複数の位置測定電極は、参照電極に対する位置データを提供するように構成された、装置。

30

〔形態3〕

形態1に記載の装置において、標的組織治療用に前記遠位先端に配置された1つまたは複数の治療構成要素を有する治療アセンブリをさらに備える、装置。

〔形態4〕

形態3に記載の装置において、前記治療アセンブリが、前記細長い部材を通して延在し、前記遠位先端に動作可能に結合されたエネルギー送達部材を含み、前記エネルギー送達部材は、前記遠位先端でまたは前記遠位先端の近傍で標的組織の焼灼を可能にするために前記遠位先端にエネルギーを送達可能である、装置。

〔形態5〕

形態4に記載の装置において、前記エネルギー送達部材が、RFエネルギーを前記遠位先端に送達するように構成され、前記遠位先端の少なくとも一部分は、前記RFエネルギーが前記遠位先端を通り標的組織に向かって進むことを可能にするために、RFエネルギーを導く焼灼電極として構成される、装置。

40

〔形態6〕

形態4に記載の装置において、前記遠位先端での温度測定を可能にするために、前記遠位先端に動作可能に連結された温度センサをさらに備える、装置。

〔形態7〕

形態3に記載の装置において、前記治療アセンブリが、治療薬物、凍結療法剤、または薬剤のうちの1つまたは複数を送達するように構成された、装置。

〔形態8〕

50

形態 1 に記載の装置において、前記撮像アセンブリが、少なくとも約 5 μm の深さで、前記標的組織の撮像を提供するように構成された、装置。

〔形態 9〕

形態 1 に記載の装置において、前記撮像アセンブリが、細胞以下の分解能および／またはマイクロメータ未満の分解能の撮像を提供するように構成された、装置。

〔形態 10〕

形態 1 に記載の装置において、標的組織において 1 つまたは複数の電気的信号を測定するように構成された電気的アセンブリをさらに備え、前記電気的アセンブリは、前記遠位先端に配置された 1 つまたは複数の電気的センサを含む、装置。

〔形態 11〕

形態 10 に記載の装置において、前記遠位先端の少なくとも一部分は、前記遠位先端が電気的信号を測定することを可能にするために、導電性部材に動作可能に結合された電極として構成され、前記導電性部材は、前記細長い部材を通して前記遠位先端へ延在する、装置。

〔形態 12〕

形態 1 に記載の装置において、

前記遠位先端の第 1 の部分に動作可能に結合された治療アセンブリと、

前記遠位先端の第 2 の部分に動作可能に結合された電気的アセンブリと

をさらに備え、

前記遠位先端の前記第 1 の部分は、標的組織にエネルギーを導くことが可能な焼灼電極として構成され、

前記遠位先端の前記第 2 の部分は、標的組織における電圧の測定が可能である電気的電極として構成された、装置。

〔形態 13〕

組織微細構造の 3 次元マップを生成するように構成されたシステムであって、

細長い部材、遠位先端、および前記遠位先端にまたは前記遠位先端の近傍に配置された 1 つまたは複数の位置測定構成要素を含む血管内装置であって、

前記遠位先端のまたは前記遠位先端の近傍の標的組織の微細構造撮像を提供し、

前記 1 つまたは複数の位置測定構成要素を用いて、3 次元の解剖学的作業空間内の前記遠位先端の位置を決定するように構成された

血管内装置と、

1 つまたは複数のプロセッサ、およびコンピュータ実行可能な命令を格納した 1 つまたは複数のハードウェア記憶装置を有するコンピュータシステムであって、前記コンピュータ実行可能な命令は、前記コンピュータシステムに、

前記血管内装置によって取得された複数の組織微細構造画像を受信させ、

前記組織微細構造画像の各々の前記 3 次元の解剖学的作業空間内の位置を決定させて複数の画像位置を取得し、

組織微細構造属性の示されたレベルに従って、組織微細構造画像の各々を特徴づけさせ、

前記特徴づけられた画像に基づいて、かつ、前記対応する画像位置に基づいて、前記解剖学的作業空間の 3 次元組織微細構造属性マップを生成させる

ように、前記 1 つまたは複数のプロセッサによって実行可能であるコンピュータシステムとを備える、システム。

〔形態 14〕

形態 13 に記載のシステムにおいて、各組織微細構造画像が、画像の空間的規則性、平均的画素輝度、および明領域が明度しきい値に従って決定される明領域の面積率のうちの 1 つまたは複数を決することによって、組織微細構造属性の示されたレベルに従って特徴づけられる、システム。

〔形態 15〕

形態 13 に記載のシステムにおいて、前記コンピュータシステムが、ユーザインタフェース装置をさらに備え、前記コンピュータ実行可能命令は、前記コンピュータシステムに、

前記ユーザインタフェース装置上で３次元属性マップをレンダリングさせるようにさらに構成された、システム。

〔形態１６〕

形態１３に記載のシステムにおいて、前記血管内装置は、前記遠位先端が標的組織における電氣的測定値を測定することを可能にする電氣的アセンブリをさらに備え、前記コンピュータ実行可能命令は、前記コンピュータシステムに、
前記血管内装置によって取得された複数の組織の電氣的測定値を受信させ、
複数の電氣的測定値位置を取得するために、前記組織の電氣的測定値毎の前記３次元の解剖学的作業空間内の位置を決定させ、
前記電氣的測定値およびそれらの対応する位置に基づいて、前記複数の組織の電氣的測定値を、前記解剖学的作業空間内のそれらの対応する位置に関連付ける、前記解剖学的作業空間の３次元電氣的マップを生成させる
ようにさらに構成された、システム。

10

〔形態１７〕

形態１６に記載のシステムにおいて、前記コンピュータ実行可能命令が、前記コンピュータシステムに、前記組織微細構造属性マップと前記電氣的マップとを合成マップに結合させるようにさらに構成された、システム。

〔形態１８〕

形態１７に記載のシステムにおいて、前記コンピュータシステムが、ユーザインタフェースをさらに備え、前記コンピュータ実行可能命令は、前記コンピュータシステムに、前記ユーザインタフェース上で前記合成マップをレンダリングするようにさらに構成された、システム。

20

〔形態１９〕

心臓またはその一部分の３次元線維症マップを生成する方法であって、
細長い部材、遠位先端、および前記遠位先端に配置された１つまたは複数の位置測定構成要素を含む血管内装置を提供するステップであって、前記血管内装置が、
前記遠位先端にまたは前記遠位先端の近傍に配置された標的組織の微細構造撮像を提供し、
前記１つまたは複数の位置測定構成要素を用いて、３次元の解剖学的作業空間内の前記遠位先端の位置を決定する
ように構成された、ステップと、
前記血管内装置の前記遠位先端を前記心臓内部の複数の位置に誘導するステップと、
各位置で、前記血管内装置を操作して、１つまたは複数の組織微細構造画像を取得するステップと、
各位置で、前記血管内装置を操作して、前記３次元の解剖学的作業空間内で前記遠位先端の前記位置を決定するステップと、
各組織微細構造画像を、前記解剖学的作業空間内の、その対応する決定された位置に関連付けるステップと、
各組織微細構造画像を、示された線維症のレベルに従って特徴づけるステップと、
前記特徴づけられた画像およびそれらの対応する位置に基づいて、前記解剖学的作業空間の３次元線維症マップを生成するステップと
を含む、方法。

30

40

〔形態２０〕

形態１９に記載の方法において、前記心臓が、インサイチュで血液が満たされた鼓動する心臓である、方法。

〔形態２１〕

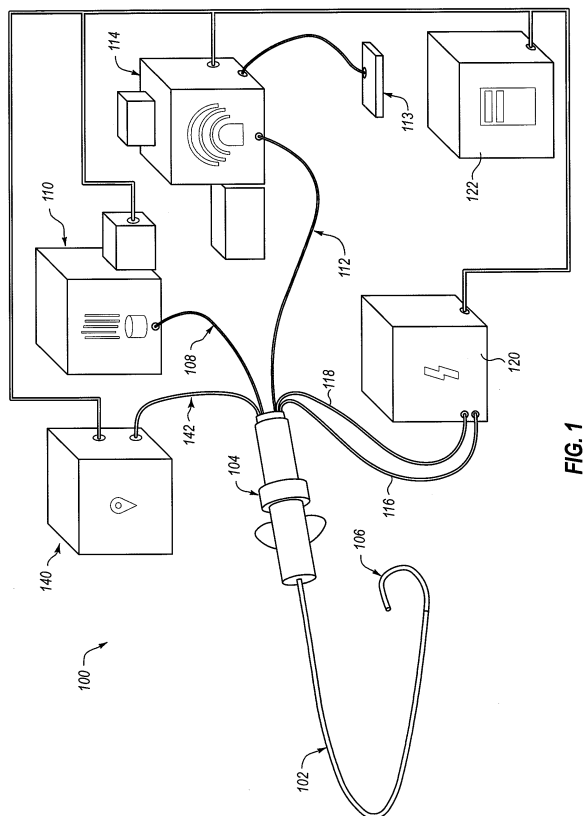
形態１９に記載の方法において、前記血管内装置が、前記遠位先端に配置された１つまたは複数の電氣的センサをさらに備え、前記方法が、
各位置で、前記血管内装置を操作して、１つまたは複数の電氣的測定値を取得するステップと、
各電氣的測定値を、前記解剖学的作業空間内の、その対応する決定された位置に関連付け

50

るステップと、
前記取得された電氣的測定値およびそれらの対応する位置に基づいて、前記解剖学的作業空間の３次元電氣的マップを生成するステップと、
前記電氣的マップと前記線維症マップとを結合して合成マップを生成するステップとをさらに含む、方法。

【図面】

【図 1】



【図 2】

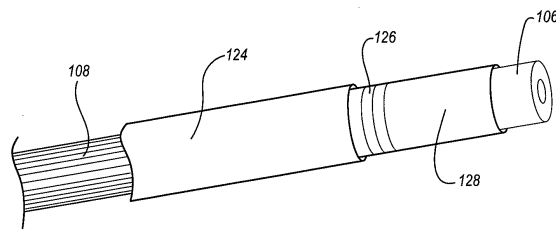


FIG. 2

【図 3】

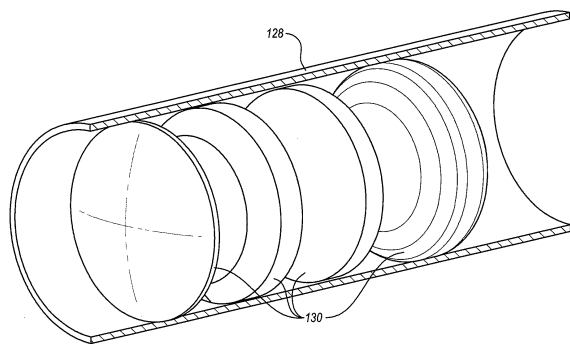


FIG. 3

【図 4】

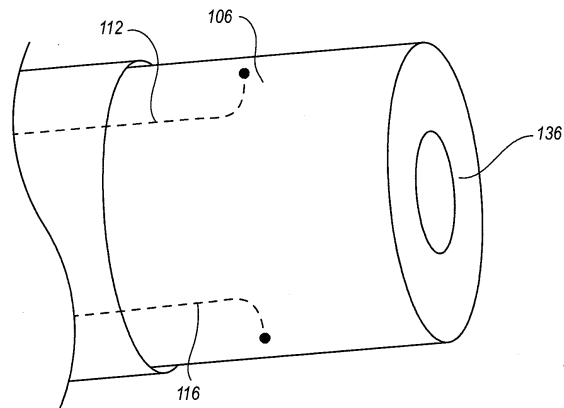


FIG. 4

10

20

30

40

50

【図 5】

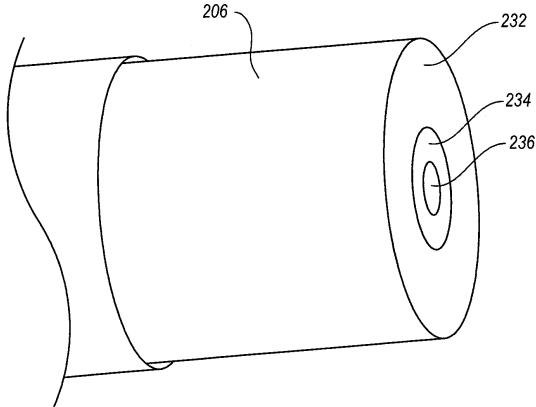


FIG. 5

【図 6】

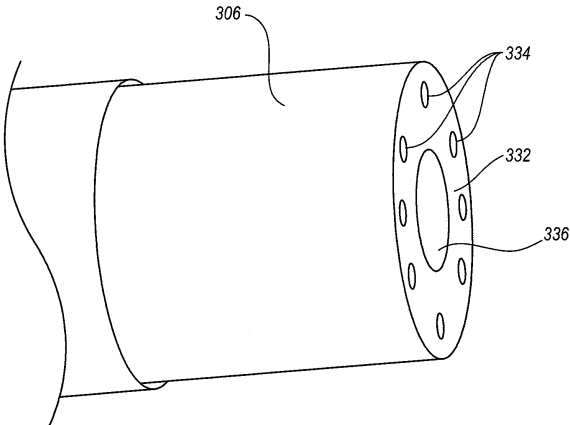


FIG. 6

【図 7】

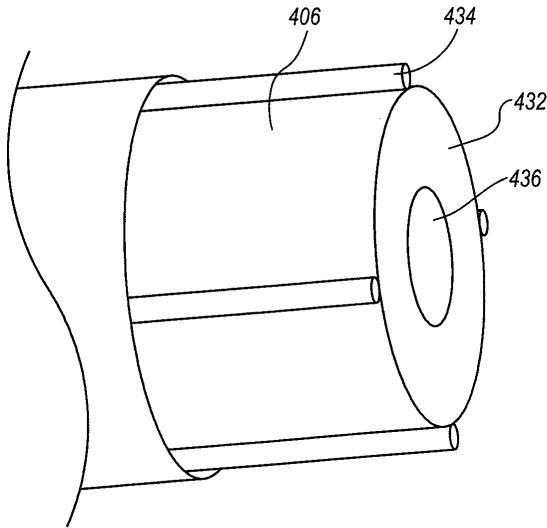


FIG. 7

【図 8】

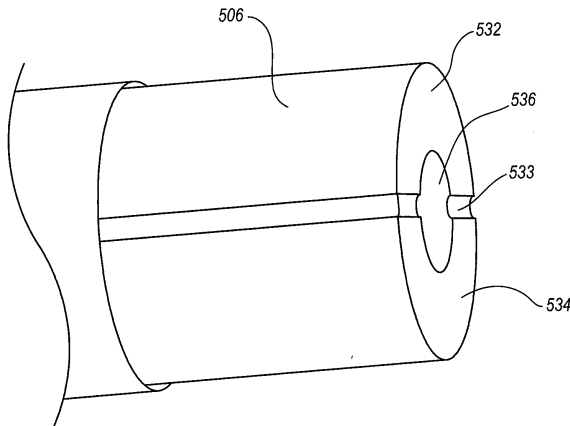


FIG. 8

10

20

30

40

50

【図 9】

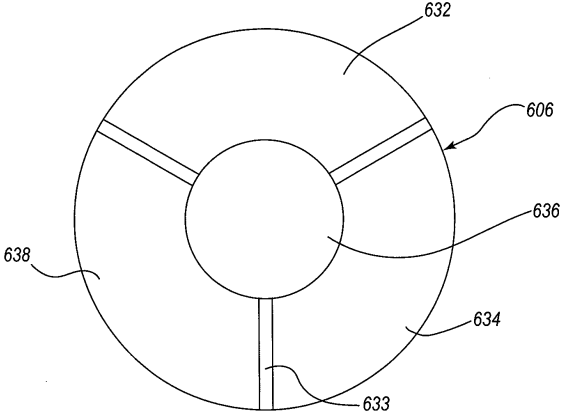


FIG. 9

【図 10】

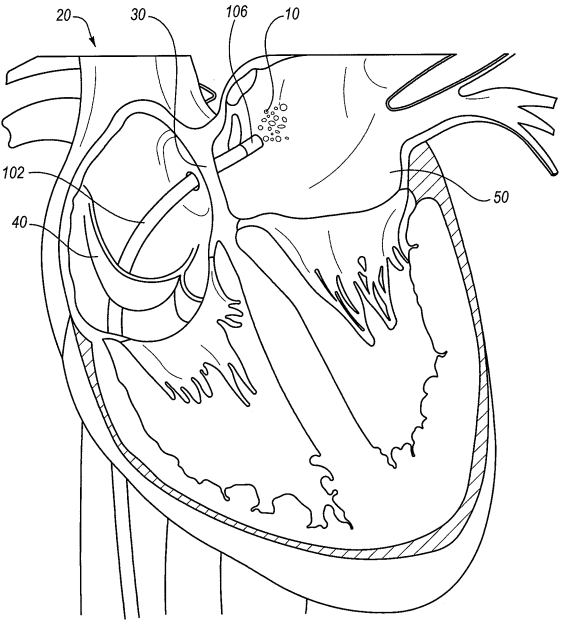


FIG. 10

【図 11 A】

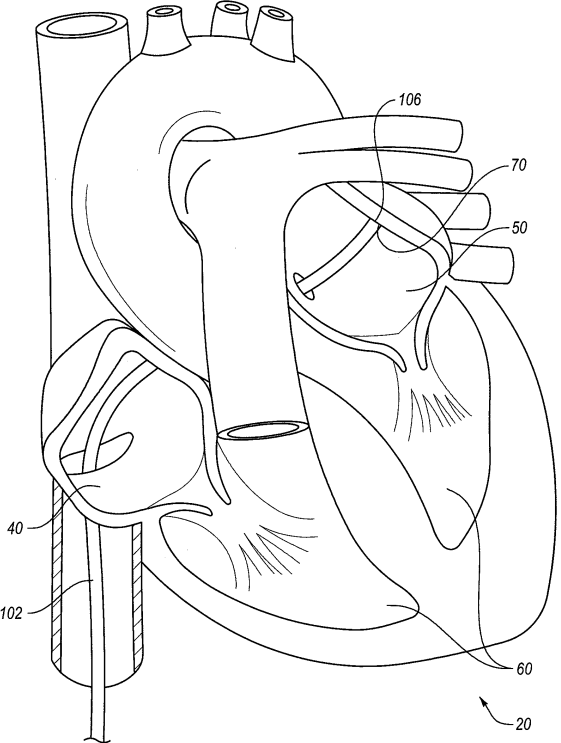


FIG. 11A

【図 11 B】

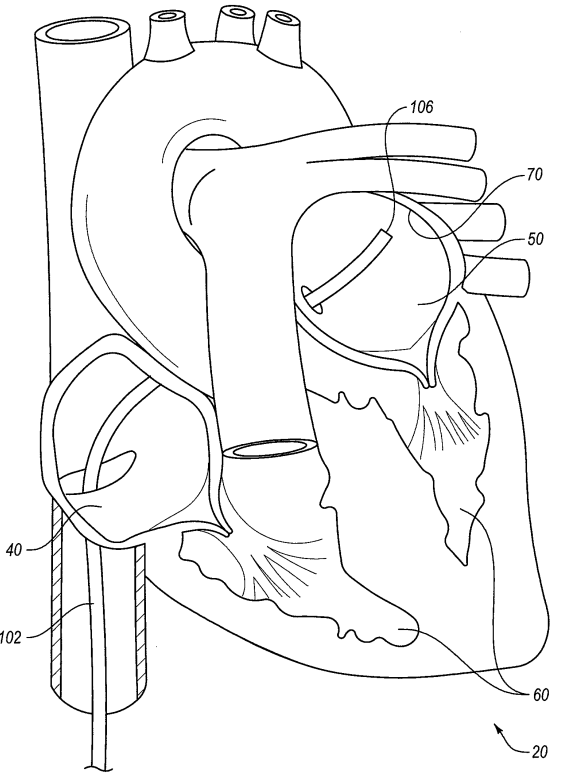


FIG. 11B

10

20

30

40

50

【図 1 1 C】

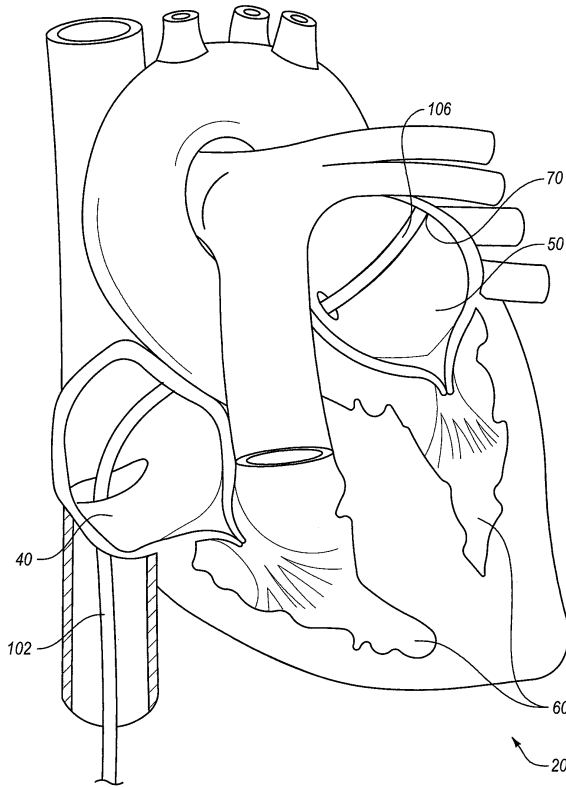


FIG. 11C

【図 1 2】

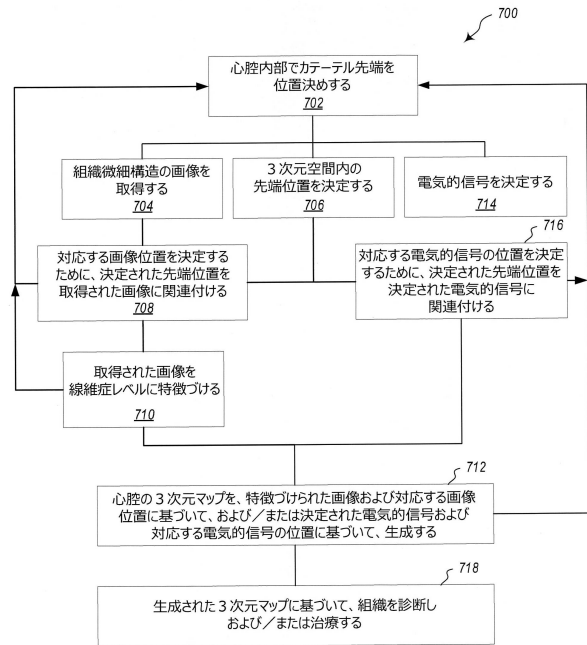


Fig. 12

【図 1 3】

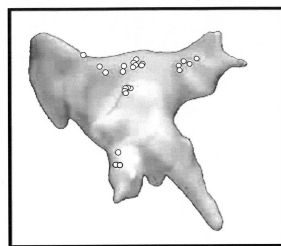


FIG. 13A

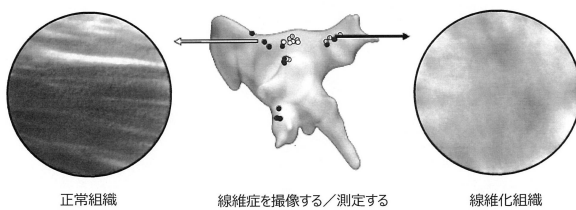


FIG. 13B

【図 1 4】

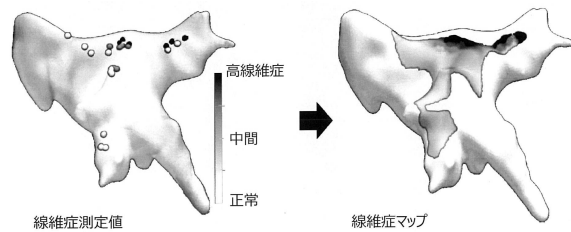


FIG. 14A

FIG. 14B

10

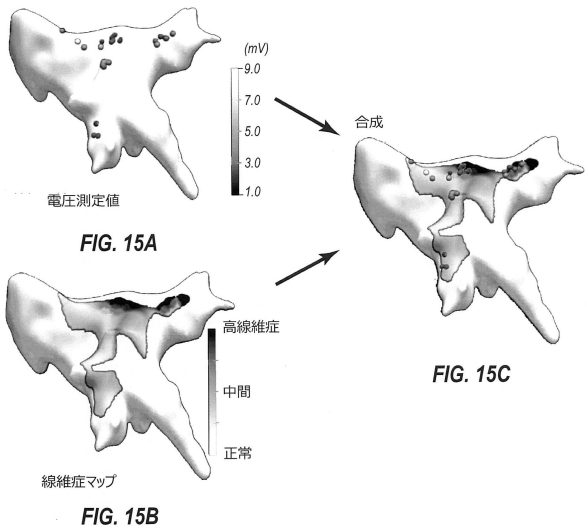
20

30

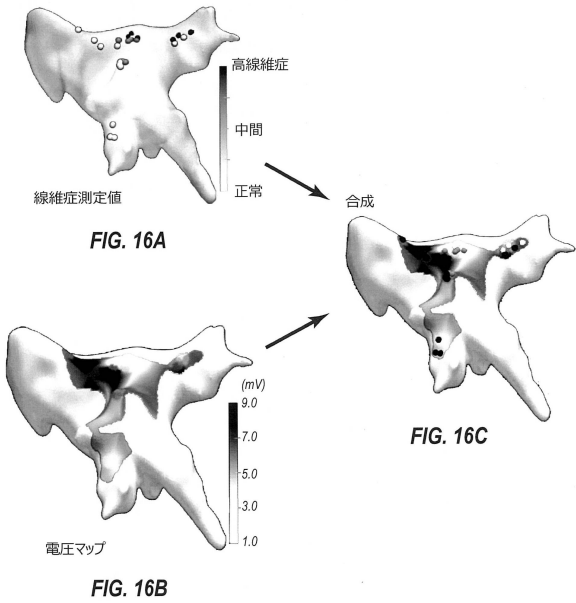
40

50

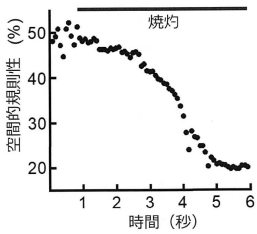
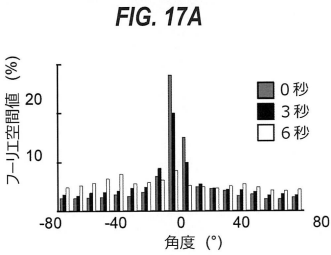
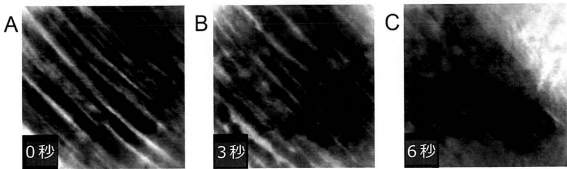
【図 15】



【図 16】



【図 17】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 B	5/287(2021.01)	A 6 1 B	1/12	5 2 3	
A 6 1 B	5/33 (2021.01)	A 6 1 B	5/287	1 0 0	
A 6 1 B	5/367(2021.01)	A 6 1 B	5/33		
		A 6 1 B	5/367	1 0 0	
		A 6 1 B	1/00		Z D M

弁理士 小野 達己

(72)発明者 サックス, フランク・ビー

アメリカ合衆国ユタ州 8 4 1 0 8, ソルト・レイク・シティ, キアースティン・プレース 1 6 6 7

(72)発明者 ヒッチコック, ロバート・ダブリュー

アメリカ合衆国ユタ州 8 4 1 0 3, ソルト・レイク・シティ, イースト・ナインス・アベニュー
5 6 5

(72)発明者 マールーシェ, ナッシャー・エフ

アメリカ合衆国ユタ州 8 4 0 9 8, パーク・シティ, ニブリック・ドライブ 3 2 9 3

(72)発明者 ナイトン, ネイサン・ジェイ

アメリカ合衆国ユタ州 8 4 1 0 8, ソルト・レイク・シティ, ユニバーシティ・ビルッジ 1 3 0 1

(72)発明者 ホワーン, チャオ

アメリカ合衆国ユタ州 8 4 1 0 5, ソルト・レイク・シティ, サウス・リンカーン・ストリート
9 3 6, アpartment 1

審査官 高松 大

(56)参考文献

特開 2 0 0 5 - 1 5 2 6 5 4 (J P , A)
 特表 2 0 1 6 - 5 3 6 0 6 5 (J P , A)
 特表 2 0 0 8 - 5 0 4 5 5 7 (J P , A)
 特開 2 0 1 2 - 1 9 6 4 3 7 (J P , A)
 国際公開第 2 0 1 6 / 2 0 5 7 3 1 (W O , A 1)
 特表 2 0 0 9 - 5 3 9 5 6 6 (J P , A)
 国際公開第 2 0 1 6 / 1 8 1 3 1 8 (W O , A 1)
 国際公開第 2 0 1 5 / 1 6 5 9 7 8 (W O , A 1)
 特開 2 0 0 4 - 1 6 0 2 1 2 (J P , A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

A 6 1 B 1 / 0 4 5
A 6 1 B 1 8 / 1 2
A 6 1 B 1 / 3 1 3
A 6 1 B 1 / 0 0
A 6 1 B 1 / 1 2
A 6 1 B 5 / 2 5
A 6 1 B 5 / 3 3
A 6 1 B 5 / 3 4 3