

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

基端及び先端を有し、基端と先端との間に延びる管腔を形成し、先端がアブレーション器具に連結する外側部材と、

少なくとも一部が外側部材の管腔内に位置するとともに、アブレーション器具に連通する冷却材送達用の管腔を有する第 1 の内管と、

第 2 の内管から放出される液状の冷却材が気化することにより形成された気体状の冷却材が外側部材の管腔内を流動して第 1 の内管により搬送される液状の冷却材を冷却すべく、外側部材の管腔内で終結する開口した先端部を有する第 2 の内管とを備える、冷凍アブレーション器具に送達される冷却材を冷却する装置。

10

【請求項 2】

第 1 の内管及び第 2 の内管が、第 1 の内管内を流動する液状の冷却材が第 1 の方向に流動し、外側部材の管腔内を流動する気体状の冷却材が第 1 の方向とは異なる第 2 の方向に流動するように構成される請求項 1 に記載の装置。

【請求項 3】

第 1 の方向と第 2 の方向とが互いに対向する方向である請求項 2 に記載の装置。

【請求項 4】

第 1 の方向が外側部材の先端に向かう方向であり、第 2 の方向が外側部材の基端に向かう方向である請求項 2 に記載の装置。

【請求項 5】

外側部材が出口を形成し、気体状の冷却材が出口を介して外側部材の管腔から排出される請求項 1 乃至 4 のいずれか 1 項に記載の装置。

20

【請求項 6】

出口が外側部材の基端を通過して形成される請求項 5 に記載の装置。

【請求項 7】

第 2 の内管が外側部材の管腔の大部分を通過して延び、第 2 の内管の先端が外側部材の先端に近接し、第 1 の内管が外側部材を完全に貫通して延びる請求項 1 乃至 6 のいずれか 1 項に記載の装置。

【請求項 8】

外側部材の管腔を通過して延びる第 3 の内管を備え、使用済みの冷却材が第 3 の内管を介して冷凍アブレーション器具から排出されるべく第 3 の管が冷凍アブレーション器具に連結されている請求項 1 乃至 7 のいずれか 1 項に記載の装置。

30

【請求項 9】

極低温で組織を除去する冷凍アブレーション器具と、

冷凍アブレーション器具に連通し、冷凍アブレーション器具に冷却された液状の冷却材を提供するとともに請求項 1 に記載の装置を有するコンジットとを備える冷凍アブレーションシステム。

【請求項 10】

冷凍アブレーション器具が極低温バルーンカテテルを有する請求項 9 に記載のシステム。

40

【請求項 11】

外側部材内に配置された温度センサを備える請求項 9 又は 10 に記載のシステム。

【請求項 12】

外側部材の管腔を通過して延びる第 3 の内管を備え、使用済みの冷却材が第 3 の管を介して冷凍アブレーション器具から排出されるべく第 3 の管が冷凍アブレーション器具に連結される請求項 9 乃至 11 のいずれか 1 項に記載のシステム。

【請求項 13】

第 1 の内管及び第 2 の内管が、第 1 の内管内を流動する液状の冷却材が第 1 の方向に流動し、外側部材の管腔内を流動する気体状の冷却材が第 1 の方向とは異なる第 2 の方向に流動すべく構成及び配置される請求項 9 乃至 12 のいずれか 1 項に記載のシステム。

50

【請求項 14】

外側部材が出口を形成し、気体状の冷却材が出口を介して外側部材から排出される請求項 9 乃至 13 のいずれか 1 項に記載のシステム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、冷凍アブレーション装置及びシステムに関する。

【背景技術】

【0002】

心不整脈は健康上深刻な問題であり、心不整脈としては心房細動がよくみられる。心房細動は、心室性不整脈ほど致命的でないことが多いが、塞栓症等、他の症状のリスクを高める。さらに心房細動は、心室性不整脈を引き起こす可能性もある。

10

【0003】

心臓の電気刺激は、通常、洞房結節 (S A node) で始まり、心房に広がり、房室結節 (A V node) を介して心室に進み、心拍となる。心房細動は、心臓上部に位置する 2 つの房である心房内の異常細胞で生じる不規則な心拍である。妨害をもたらす回帰電気刺激は、例えば肺静脈の筋肉繊維を発生源とする。

【0004】

心房細動の治療法のひとつとして、正常な洞調律の維持及び / 又は心室応答の低下をもたらす薬物を用いる方法が知られている。また、心房ペースメーカー等の植え込み器具を用いる方法もある。さらに、心臓切開手術や低侵襲手術により心筋繊維に治療的外傷を施し、心房細動を引き起こすとされる期外電気刺激の発生源をブロックする方法や器具も知られている。ここでいうアブレーションは、繊維の除去ではなく、機能の停止又は除去を意味する。望ましくない活性源を心臓内の他の興奮性組織から孤立させるために施す「遮断」外傷は、貫壁性である場合や、心臓壁全体にわたる場合もあるが、この外傷の形成には様々なエネルギー源を用いることができる。

20

【0005】

外傷の形成には、心内膜用の器具又は手法、及び心外膜用の器具又は手法の両方が使用可能である。心内膜手法は心臓内部から行われる。心筋の機能は、主に心内膜によりコントロールされるため、心内膜の表面にエネルギーを加えて外傷を形成することが効果的である。エネルギーを加える方法としては、高周波 (R F) カテーテルにより組織を 50 度に熱して切除する方法が知られている。また、冷凍アブレーションを用いる器具や手法もある。冷凍アブレーション器具は、組織を凍結させてその機能を永久的に破壊する。極低温バルーンカテーテル等の、心内膜アブレーションのための外傷形成器具の例及び使用は、特許文献 1 ~ 6 及び非特許文献 1 に記載されている。

30

【0006】

極低温バルーンカテーテルの有効性は、様々な要因により左右される。例えば、ポンプ、蓄圧器、又は他の冷却材源から治療対象部位又は組織に対して、高品質の極低温冷却材又は冷媒 (冷却材と総称する) を送達する効率性により左右される。周知の極低温バルーンカテーテルのいくつかは、閉じたループ状の流体システムとして機能する。冷却材が高圧でカテーテルに供給され、カテーテルの先端に位置するバルーンの内部に極低温流体が噴霧される際の圧力低下により冷却材が気化する。これにより極低温冷却がもたらされる。冷却材の特性、例えば液状の冷却材の相対的比率は、冷却材の気相飽和線に相関する、局所圧力及び冷却材の温度により決まる。例えば、100% 飽和が好ましい。

40

【0007】

冷却材は、低温度と高圧力の組み合わせが冷却材の気相飽和線を越えるような低温度及び高圧力でカテーテルの先端に送達されることが理想である。しかし、使用中に液状冷却材の圧力は低下し、冷却材の温度は、液体が冷却材供給ライン又はホース及びカテーテルを通して流れるうちに上昇する。この圧力低下及び温度上昇が極低温カテーテルの先端に送達される極低温冷却材の品質に悪影響を与え、流体抵抗が増加する。その結果、液状冷

50

却材がカテーテルの先端に供給される速度が遅くなる。そのため、冷却材の極低温効果が減少し、形成される外傷の質が落ちる。例えば、液状亜酸化窒素の温度がある程度上昇すると、亜酸化窒素冷却材に気泡が生じる。この気泡は、冷却材が小径の供給管を通る際の流体抵抗を増加させるため、冷凍アブレーションのためにカテーテルの先端に供給される液状亜酸化窒素の供給速度が遅くなる。

【0008】

この問題に対処する方法のひとつには、局所圧力の増加及び局所温度の低下のいずれか一方又は両方を行うことにより供給経路内の液状冷却材が飽和線を越えるよう適切に維持する方法がある。この方法には、極低温供給コンソールを用いることが知られている。極低温供給コンソールは、臨床医の近くに置かれ、カテーテルに供給される冷却材を冷却する。このような極低温供給コンソールは、一般的に大型の装置であり、冷却材を所望する圧力及び温度に保つべくコンプレッサ又は熱交換器／冷却器を備えている。例えば、ある供給コンソールは、大型の機械コンプレッサを備え、これを用いて高圧で気体冷却材を液化する。別の供給コンソールは、熱交換器／冷却器を備え、冷却材蒸気を液化して低温で送達する。このような大型のコンソールは望ましい特性を有する冷却材を提供することができるが、大型でかさばるため、手術環境に設置するのは好ましくない。このような大型のコンソールを手術環境から離れた場所に設置すると、液状冷却材の昇温、流体抵抗の増加、及びカテーテル先端への冷却材の流れの減少といった問題が生じる。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0009】

【特許文献1】米国特許出願公開第2006/0084962号明細書

【特許文献2】米国特許第6,027,499号明細書

【特許文献3】米国特許第6,468,297号明細書

【特許文献4】米国特許第7,025,762号明細書

【特許文献5】米国特許第7,081,112号明細書

【特許文献6】米国特許第7,150,745号明細書

【非特許文献】

【0010】

【非特許文献1】Williams他、「Alternative Energy Sources for Surgical Atrial Ablation」、Journal of cardiac surgery、2004年、第19巻、p.201-206

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

本発明の目的は、冷凍アブレーションの冷却材を冷却する装置を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0012】

本発明の一実施形態は、基端及び先端を有し基端と先端との間に延びる管腔を形成する外側部材、第1の内管、及び第2の内管を備える、冷凍アブレーション器具に送達される冷却材を冷却する装置に関する。第1の内管は管腔内に配置され、冷凍アブレーション器具に冷却材を提供する。第2の内管は管腔内に配置され、液状の冷却材を搬送する。第2の内管内を流れる冷却材が気化することにより形成又は由来する気体状の冷却材が管腔内を流動して第1の内管及び第1の内管に搬送される液状の冷却材を冷却すべく、第2の内管の先端は外側部材内で終端する。

【0013】

本発明の他の実施形態は、極低温で組織を除去する冷凍アブレーション器具と、冷凍アブレーション器具に連通するとともに組織を除去するために冷凍アブレーション器具に提供される液状冷却材等の冷却材を冷却するホース又はコンジットとを備える。このホース

又はコンジットは、基端及び先端を有し管腔を形成する外側部材、第 1 の内管、及び第 2 の内管を有する。第 1 の内管は管腔内に配置され、冷凍アブレーション器具に冷却材を搬送する。第 2 の内管は管腔内に配置され、液状の冷却材を搬送する。第 2 の内管内を流れる冷却材が気化することにより形成又は由来する気体状の冷却材が管腔内を流動して第 1 の内管及び第 1 の内管に搬送される液状の冷却材を冷却すべく、第 2 の内管の先端は外側部材内で終端する。

【 0 0 1 4 】

1 つ又は複数の実施形態においては、液状冷却材の流動と気体状冷却材の流動は、異なる方向、例えば対向する方向に流動する。1 つ又は複数の実施形態においては、外側部材は、熱交換シースである。さらに、管を収容している外側部材は、互いに平行する第 1 及び第 2 の内管を含み、第 1 及び第 2 の内管内を流動する液状冷却材はほぼ同一の方向に流動し、気体状冷却材は異なる方向である第 2 の方向に外側部材内を流動して第 1 の内管及び第 1 の内管に搬送される液状冷却材を冷却するよう構成してもよい。また、1 つ又は複数の実施形態においては、ホースの外側部材が出口又はポートを有し、液状冷却材に由来する気体状冷却材が、この出口又はポートを介して外側管から流れ出るようにしてもよい。

10

【 0 0 1 5 】

1 つ又は複数の実施形態においては、冷凍アブレーション器具に液状冷却材を送達しない第 2 の内管等の内管が外側部材の大部分を通して延びる。例えば、第 2 の内管の先端は、外側管内で終端し、外側部材の先端に近接している。そして、冷凍アブレーション器具に液状冷却剤を送達する第 1 の内管等の内管は、外側部材を完全に貫通して延びる。1 つ又は複数の実施形態においては、ホースが、バルーン内圧力源に連結する内管や、冷凍アブレーションから使用済み冷却材を排出する内管等の 1 つ又は複数の内管をさらに有しているもよい。

20

【 0 0 1 6 】

1 つ又は複数の実施形態においては、ホース、コンジット、又は外側部材が、外側部材内に配置された温度センサ、及び内管に関連付けられて冷凍アブレーション器具内の液状冷却材の蓄積を検知するセンサを含んでもよいし、又はこれらのセンサに関連付けされてもよい。

30

【 0 0 1 7 】

1 つ又は複数の実施形態においては、冷凍アブレーション器具に液状冷却材を送達する内管を冷却する気体状冷却材は、冷凍アブレーション器具に液状冷却材を送達しない別の内管を流れる液状冷却材に由来する。1 つ又は複数の実施形態においては、液状冷却材は液状の亜酸化窒素であり、気体状の冷却材は、気体状の亜酸化窒素、及び気体状の二酸化炭素、アルゴン、窒素等の他の好適な冷却材である。1 つ又は複数の実施形態においては、冷凍アブレーション器具は、極低温バルーンカテーテル等の極低温カテーテルである。

40

【図面の簡単な説明】

【 0 0 1 8 】

【図 1】本発明の一実施形態による冷凍アブレーションシステムを示す図。

【図 2 A】内部において生成した気体状冷却材及び対向流冷却を利用する、一実施形態による供給又は拡張ホース又はコンジット装置を示す図。

【図 2 B】別の実施形態による供給又は拡張ホース又はコンジット装置を示す図。

【図 3】極低温バルーンカテーテルを有する一実施形態による冷凍アブレーションシステムを示す図。

【図 4】カテーテル排出管又は管腔が図 2 A に示す供給又は拡張ホースを通して延設される一実施形態による冷凍アブレーションシステムを示す図。

【図 5】カテーテル排出管又は管腔が図 2 A に示す供給又は拡張ホースを通して延設されない別の実施形態による冷凍アブレーションシステムを示す図。

【図 6 A】別の実施形態による冷凍アブレーションシステムを示す図。

【図 6 B】図 6 A における B - B 線断面図。

50

【図 6 C】図 6 A における C - C 線断面図。

【図 6 D】図 6 A における D - D 線断面図。

【図 7 A】さらに別の実施形態による冷凍アブレーションシステムの概略図。

【図 7 B】図 7 A における B - B 線断面図。

【図 7 C】図 7 に示す分散マニフォールドの拡大図。

【発明を実施するための形態】

【0019】

極低温バルーンカテーテル等の冷凍アブレーション器具に提供される冷却材を冷却する装置の実施形態を以下に説明する。これらの実施形態は、従来の冷却システムで使用される大型でかさばるコンソールを必要としない。そして、大型のコンソールを用いた従来のシステムでみられる、冷却材の昇温、流体抵抗、冷却材流動の減少等の問題が解決又は抑制されている。本発明の実施形態においては、冷凍アブレーション器具に提供される冷却材を、作用部位に近い位置において冷却することが可能であるため、所望の位置で効率良く冷却を行うことができる。

10

【0020】

いくつかの実施形態においては、冷凍アブレーション器具に送達される冷却材を冷却するための供給又は拡張ホース又はコンジットは、外側の管、部材、又はシース、及び2本の内側のコンジット又は管を備える。外側部材内の少なくとも1本の内管は、冷凍アブレーション器具に送達される液状の冷却材を搬送する。外側部材内の別の内管の長さ及び配置は、外側部材の管腔内で終端し、この内管内を流れる液状冷却剤が気体状の冷却材に気化すべく構成される。この気体状冷却材は、外管内を流動して、少なくとも1本の内管及びその内管に運搬されて冷凍アブレーション器具に提供される液状冷却剤を冷却する。つまり、本発明の実施形態は、「自己冷却式」供給又は拡張ホースを提供するものである。

20

【0021】

さらに、いくつかの実施形態においては、内管、及び冷凍アブレーション器具に送達される液状冷却剤を冷却する気体状冷却材は、液状冷却材とは異なる方向に流動する。つまり、自己冷却式供給又は拡張ホースは、液状冷却材とは異なる方向に流れる気体状冷却材を用いた対向流冷却又は対向流熱交換により冷却を行う。液状冷却材は、一方向、例えば冷却材の送達先であるアブレーション器具に向かう方向に流動し、液状冷却材を冷やす気体状冷却材は、管腔内において反対方向に流れ、供給ホースのアブレーション器具に連結しない側の端から排出されるように構成することができる。このような構成により、アブレーション器具に向かって内管内を流れている液状冷却材を冷やすと同時に、気体状冷却材を供給ホースの別の端から排出することができる。数々の実施形態に関しては、図1～7Cを参照して以下に説明する。複数の図における同じ符号は、同じ構成要素を表す。図1に示されるように、本発明の一実施形態による冷凍アブレーションシステム100は、自己冷却式の供給具又は拡張ホース又はコンジット110（供給ホース110と呼ぶ）を備える。供給ホース110の基端111はインターフェイス又は小型の極低温コンソール120（コンソール120と呼ぶ）に対応して、動作可能に連結、即ち接続される。供給ホース110の先端112は、冷凍アブレーション器具130の基端131に対応して、動作可能に連結、即ち接続される。アブレーション器具130の先端132は、タンク又は他の貯蔵槽140から供給される極低温流体142を用いて、例えば、心内膜組織等の心臓組織を含む組織を極低温で除去する。バルーン内圧力源、ポンプ、管、管腔、又はライン150がアブレーション器具130の排出圧を制御する。使用済みの極低温流体又は極低温物質は、カテーテル排出ポート、管、管腔、又はライン160を介してアブレーション器具130から排出される。

30

40

【0022】

一実施形態においては、極低温流体142は亜酸化窒素（ N_2O ）等の常温で流動可能な液状冷却材であり、システム100は心房細動を治療するために心内膜に極低温アブレーションを施す。しかし、別の実施形態においては、他の極低温冷却材又は流体142を用いてもよいし、他の症状や疾病を治療するために他の種類の組織に極低温アブレーション

50

ンを施すために用いてもよい。説明の便宜上、ここでは心房細動を治療するために心内膜に極低温アブレーションを施す亜酸化窒素等の極低温流体又は液状冷却材 142 に関して述べる。

【0023】

図 2 A に示されるように、一実施形態による自己冷却式の供給又は拡張ホース 110 は外側部材又は管 200 を有する。管 200 は、シース 202 を含むか、又はシース 202 により形成される。シース 202 は、例えば断熱シースや熱交換シースであってよく、内部スペース又は管腔 204 (管腔 204 と呼ぶ) を形成する。外側部材 200 は、適宜な可撓性材料から形成可能であり、熱交換シース 202 は例えば高圧強化極低温管で形成可能である。ホース 110 の長さは、約 1 ~ 10 フィート (約 30.5 cm ~ 3.5 m) であり、例えば約 6 フィート (約 1 m 82.9 cm) である。ホースの幅は、約 0.125 ~ 2 インチ (約 0.3 ~ 5.1 cm) であり、例えば 0.5 インチ (約 1.3 cm) である。ホース 110 は、冷凍アブレーション器具 130 の基端 131 に連結される。冷凍アブレーション器具 130 の長さは約 1 ~ 6 フィート (約 30.5 cm ~ 1 m 82.9 cm) であり、例えば約 3 フィート (約 91.4 cm) であり、直径は、約 0.05 ~ 0.5 インチ (約 0.1 ~ 1.3 cm) であり、例えば約 0.1 インチ (約 0.3 cm) である。

10

【0024】

図 2 A に示す実施形態においては、外側部材 200 は、管腔 204 内に配置される複数の内管を有する。供給ホース 200 は、第 1 の内管 220 a 及び第 2 の内管 220 b を有する。これらの内管 220 a 及び 220 b はそれぞれ液状の冷却材 142 が流れる管腔 223 a 及び 223 b を形成し、例えば、適宜の熱伝達特性を有する高圧極低温管であってよい。内管 220 a 及び 220 b に液状冷却材 142 を供給する供給源即ちタンク 140 は同一のものであってもよいし、それぞれ別のものであってもよい。他の実施形態においては、内管 220 a を流れる液状冷却材 142 と内管 220 b を流れる液状冷却材 142 は異なるものである。説明の便宜上、1 つの供給タンク 140 から両方の内管 220 a 及び 220 b に液状冷却材 142 が供給され、内管 220 a 及び 220 b の管腔 223 a 及び 223 b に同種の液状冷却材 142 が流れる場合に関して述べるが、本発明の実施形態はこれに限定されるものではない。

20

【0025】

カテーテル供給管と称する第 1 の内管 220 a は、液状冷却材 142 の供給源 140 と冷凍アブレーション器具 130 の間に連結、即ち連通される。一実施形態においては、第 1 の内管 220 a の長さは約 1 ~ 10 フィート (約 30.5 cm ~ 3.5 m) であり、例えば約 6 フィート (約 1 m 82.9 cm) である。幅は、約 0.01 ~ 0.25 インチ (約 0.25 ~ 6.35 mm) であり、例えば約 0.05 インチ (約 1.27 mm) である。第 1 の内管 220 a を流れる液状冷却材 142 は心内膜の極低温アブレーションを行うために冷凍アブレーション器具 130 に提供される。例えば、第 1 の内管 220 a の基端 221 a は、小型コンソール 120 を介して極低温流体供給源 140 に連結され、第 1 の内管 220 a の先端 222 a は、冷凍アブレーション器具 130 の基端 131 に連結又は係合される。第 1 の内管 220 a の外面は、外側部材 200 の基端 111 及び先端 112 に水密性を有するようシールされる。

30

40

【0026】

図 2 A の実施形態においては、第 1 の内管 220 a は供給ホース 110 の全長 (供給ホース 110 の基端 111 から先端 112 まで) を貫通して延びるため、基端 221 a と先端 222 a のどちらも供給ホース 110 の内部で終端しないが、本発明の実施形態はこれに限定されない。

【0027】

図 2 A に示す実施形態においては、冷却用冷却材供給管とも呼ばれる第 2 の内管 220 b は、第 1 の内管 220 a のように冷凍アブレーション器具 130 に液状冷却材 142 を供給しない。一実施形態においては、第 2 の内管 220 b の長さは約 1 ~ 10 フィート (

50

約 30.5 cm ~ 3.5 m) であり、例えば約 6 フィート (約 1 m 82.9 cm) である。幅は、約 0.01 ~ 0.25 インチ (約 0.25 ~ 6.35 mm) であり、例えば約 0.05 インチ (約 1.27 mm) である。図 2 A の実施形態においては、第 2 の内管 220 b は供給ホース 110 の全長にわたって延設されない。第 2 の内管 220 b の基端 221 b は供給ホース 110 の外側に延び外側部材 200 の基端 111 に流体気密性を有するようシールされて、流体供給源 140 及びコンソール 120 に対して連通されるが (前述の第 1 の内管 220 a と同様)、第 2 の内管 220 b の先端 222 b は、外側部材 200 の管腔 204 内で終端している。図 2 B に示すように、別の実施形態においては、第 2 の内管 220 b を外側部材 200 の外に配置し、第 2 の内管 220 b の先端 222 b が外側部材 200 の管腔 204 内で終端するよう配置又は連結してもよい。

10

【0028】

つまり、図 2 A 及び図 2 B に示すように、第 2 の内管 220 b は、外側部材 200 の大部分を通るよう延設してもよいし (図 2 A)、外側部材 200 の小部分のみを通るよう延設してもよい (図 2 B)。さらに、図 2 A 及び図 2 B に示すように、第 2 の内管 220 b から放出された冷却材 230 は、外側部材 200 内で異なる方向に流動してもよいし (図 2 A)、一方向又はほぼ同一方向に流動してもよい (図 2 B)。

【0029】

このような構成と内管 220 a 及び 220 b の配置とにより、第 2 の内管 220 b の管腔 223 b を流れる液状冷却材 142 は、第 2 の内管 220 b の先端開口部 224 b から外側部材 200 の管腔 204 内に放出される。放出された冷却材 142 は、外側部材 200 内を流動する気体 230 に気化する。この気体 230 が、第 1 の内管 220 a 及び第 1 の内管 220 a に搬送される液状冷却材 142 を冷やす。例えば、高圧液状冷却材の温度は、大気温度での飽和温度に近くなる程度に冷却される。亜酸化窒素では、この温度は約 -80 度である。他の実施形態も同様に実施可能であるが、ここでは説明の便宜上、図 2 A に示す装置構成に関して述べる。

20

【0030】

図 2 A の実施形態においては、気体状の冷却材 230 が、第 1 の内管 220 a の一側のみ、ここでは第 1 の内管 220 a の上側に沿ってのみ流動している。しかし、使用時には、気体状の冷却材 230 は第 1 の内管 220 a の他の側又は面に沿って、又はこれらの側又は面上を流動してよく、例えば、第 1 の内管 220 a の全周囲において流動してもよい。つまり、図 2 A は、気体状冷却材 230 の第 1 の内管 220 a に沿った流動を例示的に示すものである。第 2 の内管 221 a はらせん状に巻かれたフィラメント、管、又は他の好適な構造 (図 2 A 及び 2 B には図示しない) を備えることができ、これにより、気体状冷却材 230 が第 1 の内管 220 a の近くを通過又は流動することができるとともに、第 1 の内管 220 a の外側部材 200 の内面への接触が防止可能となる。その結果、冷却効果及び保冷が強化される。

30

【0031】

このような対向流の冷却又は熱交換構成においては、内部で生成された気体状冷却材 230 を用いて供給ホース 110 内で液状冷却材 142 を冷やすことができ、よって、自己冷却式の供給ホース 110 が提供可能となる。第 1 の内管 220 a を流れる冷却された液状冷却材 142 は、内部で生成された気体状冷却材 230 に冷却されることにより、所望の温度及び圧力で冷凍アブレーション器具 130 に送達される。ここでは、ある種のコンソール 120 が必要であると思われるが、従来のシステムのコンソールのような大型で扱いにくいものでなくてもよい。さらに、いくつかの実施形態においては、コンソール 120 が、従来の大型のコンソールのように独立冷却機、圧縮機、又は加圧機を備えていなくてもよい。つまり、追加の液状冷却材 142 を用いて自己冷却を行うことにより、コンソール 120 の占有面積及び部品を減らすことができる。そして、冷却機を有しない携帯型や使い捨て型のコンソール 120 等の非常に小型のコンソールを代わりに用いることができる。同時に、より低温の冷却材 142 を冷凍アブレーション器具 130 に提供することができ、組織の冷凍アブレーションを効率的に実施可能となる。

40

50

【 0 0 3 2 】

図 2 A に示す実施形態においては、内管 2 2 0 a 及び内管 2 2 0 a に搬送される冷却材 1 4 2 の自己冷却は、対向流によりもたらされている。つまり、第 1 の内管 2 2 0 a と第 2 の内管 2 2 0 b 内を流れる液状冷却材 1 4 2 はほぼ同一方向に流れるが、外側部材 2 0 0 内を流れる気体状冷却材 2 3 0 は別の方向に流れて、第 1 の内管 2 2 0 a、及び冷凍アブレーション器具 1 3 0 に提供される液状冷却材 1 4 2 を冷却する。図 2 A の実施形態においては、第 1 の内管 2 2 0 a と第 2 の内管 2 2 0 b は互いにほぼ平行しており（構成が異なる場合があるが）、液状冷却材 1 4 2 は、供給管 1 1 0 の先端 1 1 2 及び冷凍アブレーション器具 1 3 0 に向かう第 1 の方向で流動する。一方、気体状冷却材 2 3 0 は反対方向、即ち供給管 1 1 0 の基端 1 1 1 に向かう方向に流動し、排出ポート又は管 2 4 0 から排出される。他の実施形態においては、液状冷却材 1 4 2 と気体状冷却材 2 3 0 は別の方向に流れるが、反対方向に流れていなくともよい。また、図 2 A の実施形態においては、排出ポート又は管 2 4 0 が外側部材 2 0 0 の基端 1 1 1 を通って形成又は延設されるが、他の実施形態においては、例えば外側部材 1 1 0 内における内管 2 2 0 の数量や配向に応じて、外側部材 2 0 0 の別のセクションを通して形成されてもよい。

10

【 0 0 3 3 】

また、対向流の熱交換又は冷却による自己冷却の度合いは、内管 2 2 0 a 及び 2 2 0 b を、例えば図 2 A 及び 2 B に示すように、異なる位置又は構成に配置することにより調整できる。さらに、図 2 A においては、第 2 の内管 2 2 0 b の先端 2 2 2 b が外側部材 2 0 0 a の先端又は先端側の壁 1 1 2 の近く即ち隣に配置されるため、第 2 の内管 2 2 0 b から放出される気体状冷却材 2 3 0 は外側の管腔 2 0 4 内の大部分を通して流動し、第 1 の内管 2 2 0 の外面の大部分に接触する。さらに冷却の度合いを高めたい場合は、第 2 の内管 2 2 0 b を、外側管 1 1 0 の先端 1 1 2 及び第 1 の内管 2 2 0 a のさらに近くに配置するとよい。また、第 2 の内管 2 2 0 b を流れる液状冷却材 1 4 2 の量を増やすことにより、生成される気体状冷却材 2 3 0 の量を増やして冷却を強くしてもよい。さらに、気体状冷却材 2 3 0 にさらされる、もしくは熱接触する部分の第 1 の内管 2 2 0 a の表面積を増やしてもよい。さらにまた、第 1 の内管 2 2 0 a が気体状冷却材 2 3 0 にさらされる、もしくは熱接触する頻度を上げてよい。つまり、本発明の実施形態は、様々な自己冷却又は内部冷却要件を満たすべく、様々なシステムやアブレーション器具 1 3 0 の構成に応じて適宜に調整可能である。

20

30

【 0 0 3 4 】

図 3 に示すように、他の実施形態によるシステム 3 0 0 は、自己冷却式供給ホース 1 1 0（図 1、2 A 及び 2 B で示したもの等）、及びインターフェイス 3 1 0 を介して供給ホース 1 1 0 に連結又は連通する極低温バルーンカテーテル 3 0 0 である冷凍アブレーション器具 1 3 0 を備える。図 3 の実施形態においては、極低温バルーンカテーテル 3 0 0 は、バルーン部材 3 3 0 を含む膨張型の極低温バルーン端部を有する。さらに、インターフェイス 3 1 0 は、Y 字型アダプタである。Y 字アダプタの第 1 の部分 3 1 5 は、供給ホース 1 1 0 の先端 1 1 2 に連結し、Y 字アダプタの第 2 の部分 3 1 6 は冷凍アブレーション器具 1 3 0 の基端 1 3 1 に連結する。Y 字アダプタの第 3 の部分 3 1 7 においては、ガイドワイヤ管腔 3 2 0 が、極低温バルーンカテーテル 3 0 0 の患者への挿入及び配置を容易にする可動又は偏向可能な先端を有するガイドワイヤ 3 2 2 を収容している。

40

【 0 0 3 5 】

図 4（説明の便宜上ガイド管腔 3 2 0 及びワイヤ 3 2 2 が省略されている）に示すように、コンソール 1 2 0 は 1 つ又は複数のバルブ 4 0 1 a、4 0 1 b（4 0 1 と総称する）を含み、このバルブ 4 0 1 a、4 0 2 b により、供給タンク 1 4 0 から供給管 1 1 0 の内管 2 2 0 a、2 2 0 b への液状冷却材 1 4 2 の送達が可能である。図 4 の実施形態においては、バルブ 4 0 1 b が開放されることにより液状冷却材 1 4 2 が第 2 の内管 2 2 0 b の管腔 2 2 3 b 内を流れ、気体状冷却材 2 3 0 により第 1 の内管 2 2 0 a が冷却される。そして、バルブ 4 0 1 a が開放されると、気体状冷却材 2 3 0 に冷やされた液状冷却材 1 4 2 が第 1 の内管 2 2 0 a の管腔 2 2 3 a 内を流れて極低温バルーンカテーテル 3 0 0 に送

50

達される。図 4 に示す実施形態は、2つのバルブ 401a、401b、及び第 1 の内管 220a と第 2 の内管 220b とに分かれる供給ライン 141 により構成されるが、別の構成のバルブ及び供給ラインを用いて供給ホース 110 に液状冷却材 142 を提供してもよい。

【0036】

再び図 3 に戻って説明するが、一実施形態においては、使用した冷却材を極低温バルーンカテーテルから排出させる排出管又は管腔 160 は、供給管 110 及びコンソール 120 を通って延びる。別の実施形態においては、図 4 に示すように、排出管又は管腔 160 が、供給管 110 は通るが、コンソール 120 は通らない。さらに別の実施形態においては、図 5 (ガイドワイヤ管腔 320 及びガイドワイヤ 322 は分かり易くするために省略されている) に示すように、排出管又は管腔 160 はインターフェイス 310 から延び、供給管 110 及びコンソール 120 のどちらも通らない。つまり、図 3 ~ 5 に示すように、使用済み冷却材を極低温アブレーションカテーテル 300 から排出する方法は、様々であってよいし、システムの様々な構成要素を通るよう延設されてもよい。図 6A ~ 7C は、自己冷却式供給管 110 を備えたシステムの実施形態を示す。これら自己冷却式供給管 110 は内部生成された気体状冷却材 230 を用いて極低温アブレーションカテーテル 300 に提供される前の液状冷却材 142 を冷やすが、この気体状冷却材 230 は、液状冷却材とは異なる方向に流動する。

【0037】

図 6A ~ 6D に示すように、本発明の他の実施形態によるシステム 600 は、自己冷却式の供給又は拡張ホース 110、及びより大きい外側シース 620 内に配置される内側シース 610 を備える。この実施形態においては、バルーン内圧力管又はライン 150 及びカテーテル排出管又はライン 160 は、外側シース 620 を通って延びるシース 610 内に配置される。外側シース 620 は、シース 610 及び供給管 110 を収容する。第 1 の内管 220a (カテーテル供給管) 及び第 2 の内管 220b (冷却用冷却材供給管)、気体状冷却材 230 を排出する排出ポート又は管 240、バルーン内圧力管 150、及びカテーテル排出管 160 は基端側コネクタ 631 に連結されて、コンソール 120 又は他のシステムコンポーネントとの連結又は関係が容易になっている。使用に適した基端コネクタ 631 の例としては、ラッチコネクタが挙げられる。同様に、先端側ホースコネクタ 632 を用いて、第 1 の内管 220a (カテーテル供給管)、バルーン内圧力管 150、及びカテーテル排出管 160 がインターフェイス 310 に連結されている。これにより、これらの管が極低温バルーンカテーテル 300 に連通される。ここでもラッチコネクタを用いることができる。基端側ホースコネクタ 631 及び先端側ホースコネクタ 632 は、誤って引っ張られた際の分離によるダメージからコネクタ 631、632 を守るべく、張力緩和ワイヤ 633 により連結されていてもよい。使用時には、第 2 の内管 220b 内を流れる液状冷却材 142 に由来する気体状液状冷却材 230 が第 1 の内管 220a を冷やし、冷えた液状冷却材 142 が第 1 の内管 220a から極低温バルーンカテーテルに提供される。そして、バルーン部材 330 が膨張し、バルーン部材 330 に近接する心臓組織に冷凍アブレーションが施される。使用済み冷却材は、排出ポート又は管 240 を介して極低温バルーンカテーテル 300 から排出される。

【0038】

図 7A ~ 7C は、自己冷却式の供給又は拡張ホース 110 を含む別のシステム 700 を示し、冷凍アブレーションを行うために他のシステムコンポーネントをどのように動作可能に連結するかを示す。この実施形態においては、第 1 の内管 220a は、カテーテル 300 内に進入するよう延びるか、極低温バルーンカテーテル 300 の本体 302 を通って延びる独立したカテーテル供給管又は管腔 720 に連結即ち連通される。これにより、第 1 の内管 220a 及び内部カテーテル供給管又は管腔 720 の少なくともいずれかにより、冷却された液状冷却材 142 が提供される。

【0039】

図 7A ~ 7C に示す実施形態において、長尺状の部材 302 又は押出成形品の先端部は

、冷却材を分散させるために使用される分散部材即ちマニフォールド 710 を含む。分散部材 710 は長尺状本体 302 から延び、カテーテル供給管 720 の先端又は出口に連通する内部管腔又はスペース 712 を形成する。この実施形態においては、分散部材 710 は、長尺状本体 301 に密閉状態となるよう溶着 713 等により係合、即ち連結された分散要素 712 を含み、これにより、ノズル又は開口部 714 が形成される。冷却材は、このノズル又は開口部 714 を介して分散される。管状要素 781 の出口 782 は、閉塞即ち密閉されている。例えば、マニフォールド 710 の組み立て時に、シールが溶着 713 され、管状要素 781 に気体を流すことにより粒子が除去される。その後、管状要素 781 がシール 782 される。これにより、粒子によるノズル 714 の閉塞が防止即ち抑制される。

10

【0040】

図 7A ~ 7C に示す実施形態においては、バルーン 330 は内壁 742 を囲む外壁 741 を備え、これにより、バルーンの内壁 742 と外壁 741 の間の中間スペース 743 が形成される。バルーン 330 は、内壁 742 の内面により区画される内部チャンバ 730 を有する。冷却前の液状冷却材 142 が流れる供給管即ち管腔 720 の出口は、分散部材 710 の内部スペース 712 及び内部チャンバ 730 と連通している。カテーテル排出管即ち管腔 160、より詳細に述べると長尺状本体 302 内に延設された他の管即ち管腔 722 は、内部チャンバ 730 と連通している。バルーン内圧力管即ち管腔 150、又は本体 302 内に延設された管即ち管腔 724 は、バルーン 370 の壁 741、742 の間に形成された中間スペース 743 に連通している。

20

【0041】

使用時には、1つ又は複数のバルブ 750a ~ 750c が開放することにより供給タンク 140 から供給ホース 110 に液状冷却材 142 が流れる。液状冷却材 142 は供給ライン 141 を流れ、供給ライン 141 は、2つの異なる内側ライン即ち管 220a、220b (図 4 と同様) に分割即ち分岐される。図示する実施形態においては、第 1 の内管 220a を流れる液状冷却材 142 は、逆方向に流れる気体状冷却材 230 により冷却される。1つ又は複数の温度センサ即ち熱電対 760a、760b (温度センサー 760 と総称する) を使用して、供給ホース 110 内の液状冷却材 142 の冷却効果を監視する。これは、コントローラ、マイクロプロセッサ、他の適切なハードウェア及びソフトウェア等、図 7 において 770 と付された機器を用いて行われる。冷却された液状の冷却材 142 は、第 1 の内管 220a 内及びカテーテルへの供給管即ち管腔 720a 内を流れ、分散部材 710 の内部スペース 712 内に放出される。

30

【0042】

冷却された液状冷却材 142 がスペース 712 に放出されることにより圧力が低下し、冷却された液状冷却材 142 が非常に低温の液体及び気体の噴霧に冷却される。液状冷却材 142 の圧力及び供給ライン 720 の寸法は、非常に低温の液状冷却材 142 がバルーン内壁 742 の内面に対して噴霧され、熱を吸収し急速に気化することにより、拡張式バルーンが膨張されるように設定される。アブレーション時には、バルーンの壁 741、742 は共に押されて、アブレーションが施される組織を押す。バルーン外壁 741 が、アブレーションが施される心臓組織に押し付けられた状態、又は組織内に位置した状態でバルーン壁 741、742 が急速に冷却されることにより、冷凍アブレーションが行われる。

40

【0043】

使用済みの気体状冷却材は、管又は管腔 722 及び出口ポート又は管 150 から排出される。カテーテル 300 から排出される使用済み気体状冷却材の流動及び圧量は、冷却材流動センサ 764、圧量センサ 766、又は他の適切なデバイスにより監視可能である。さらに、1つ又は複数の流動センサ 762a、762b をカテーテル排出管腔 160 及び/又はバルーン内圧力管腔 150 に配置して、カテーテル 300 内における導電性液 (血液等) の有無を監視することもできる。これにより、コントローラ 770 や他の適切なコンポーネント等を用いたバルーン内圧力レベルの調整や、冷却材流動の停止が必要か否か

50

を判断できる。

【 0 0 4 4 】

例えば、異なる症状や疾病の治療を目的として多種の組織にアブレーションを行うよう実施形態を構成してもよい。一例としては、前述した、心房性細動の治療のために心臓内アブレーションを行う実施形態が挙げられる。別の実施形態においては、オープンループ型、又はクローズループ型の流体供給カテーテルシステムのコンポーネントである冷凍アブレーション器具の液状冷却材が冷却される。

【 0 0 4 5 】

さらに、本明細書に記載する実施形態は、内部で生成された気体状の亜酸化窒素を用いて液状の亜酸化窒素を冷却する自己冷却式の供給ホースに関するものであるが、他の実施形態においては、気体状亜酸化窒素を用いて異なる種類の液状冷却材又は冷媒が冷却され、気体状冷却材としては、気体状亜酸化窒素以外の気体状冷却材が使用される。また、使用する冷却材に応じて、冷却材は、気体及び液体の流動可能な混合物であってもよい。従って、冷却材が「液状」又は液体のような特性を有していたとしても、冷却材は、液体及び少量のガスの流動可能な混合物又は混合流体であってもよい。また、第1の内管内を流動して冷凍アブレーション器具に提供される冷却材を冷やすために用いられる第2の内管内を流動する冷却材は、同種の冷却材でもよいし、種類の異なる冷却材であってもよい。または同一の相（液体等）でもよいし、相が異なってもよい。

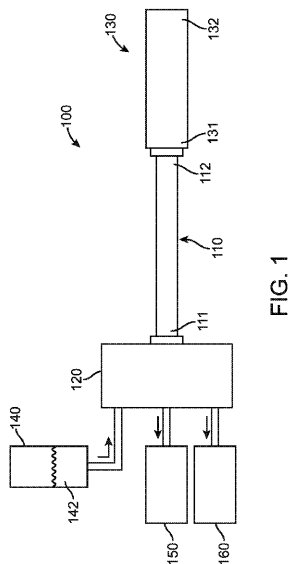
【 0 0 4 6 】

また、いくつかの実施形態においては、供給ホースを単独で用いてもよいし（供給ホースは使い捨て型であってもよい）、供給ホースとカテーテルの組み合わせであってもよい（この組み合わせも使い捨て型であってもよい）。さらには、上記のシステムコンポーネントの組み合わせであってもよい。

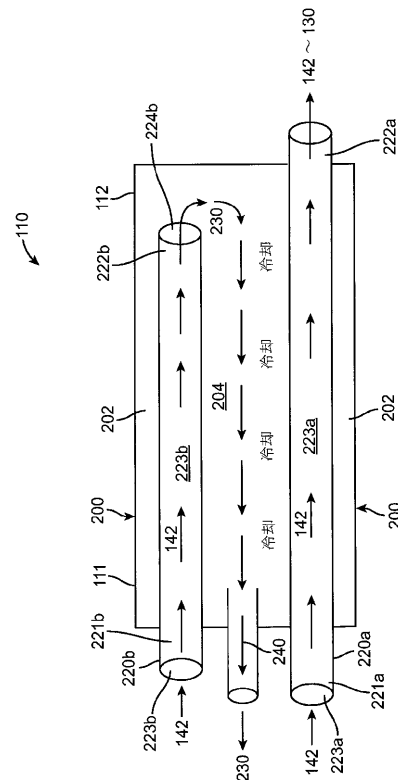
10

20

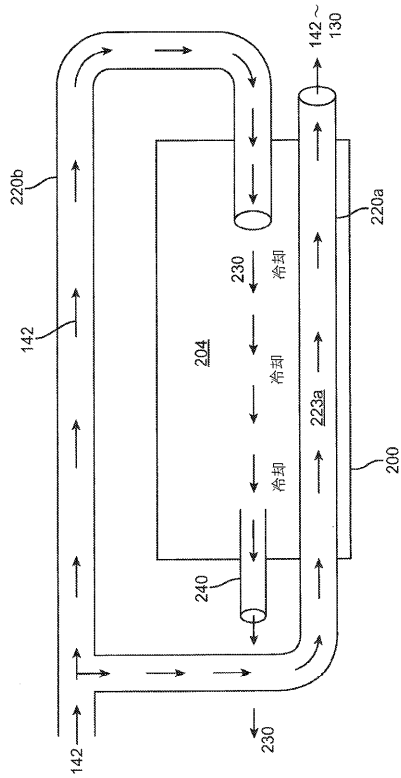
【 図 1 】



【 図 2 A 】



【図 2 B】



【図 3】

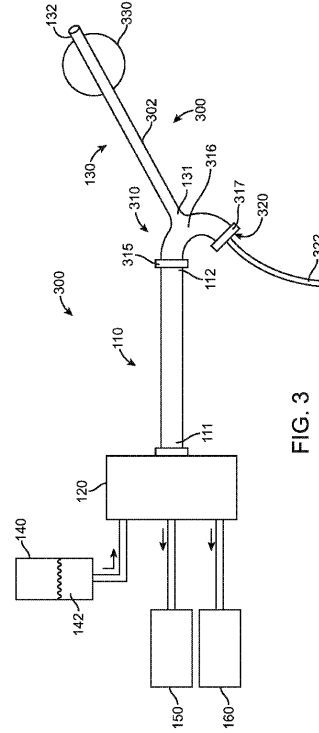


FIG. 3

【図 4】

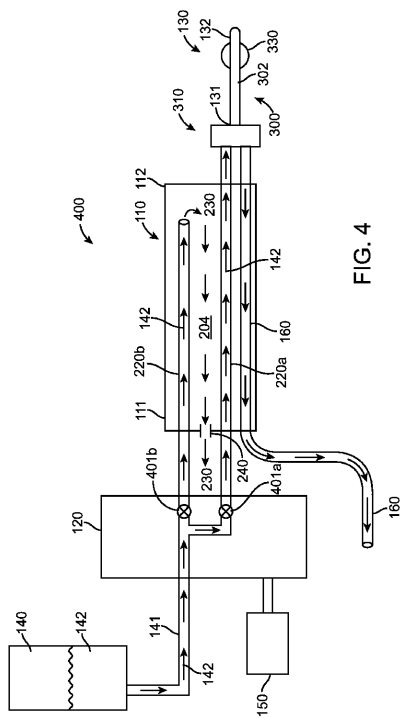


FIG. 4

【図 5】

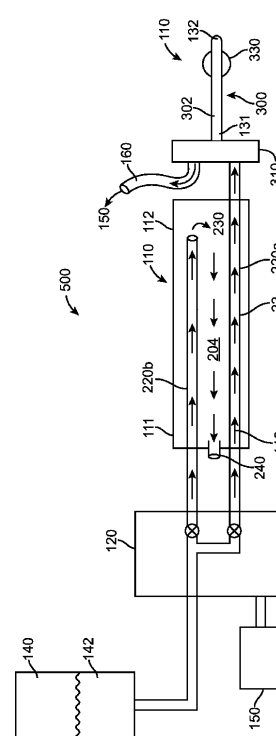


FIG. 5

【 図 6 A 】

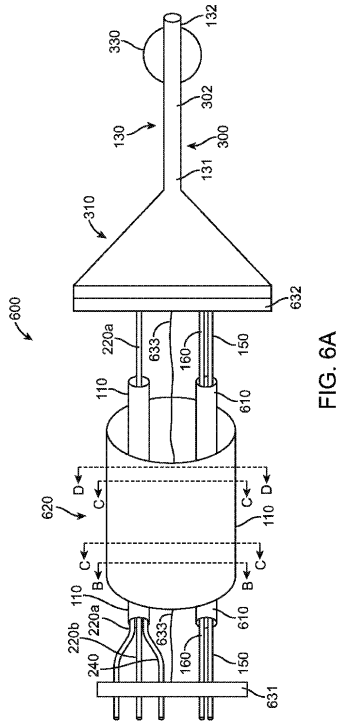
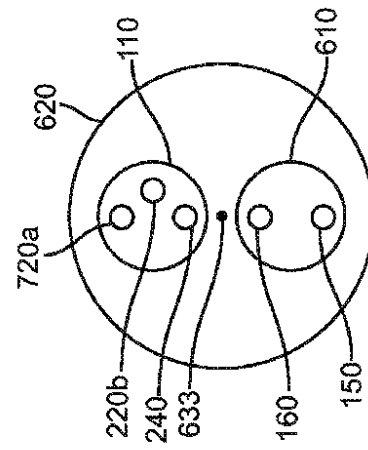


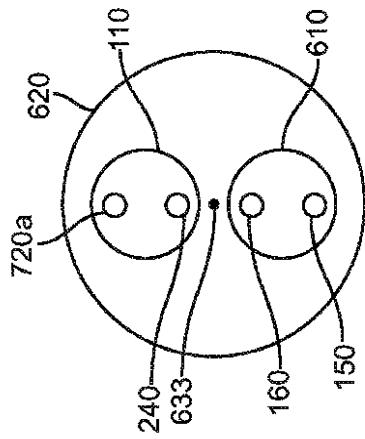
FIG. 6A

【 図 6 B 】



மேல்

【 図 6 C 】



செ. எ.

【 図 6 D 】

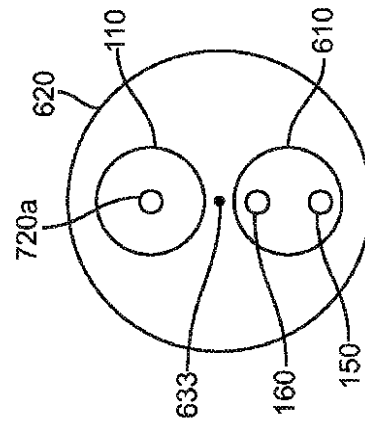


FIG. 6D

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/042162

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61B18/02

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)
A61B

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 practical, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 129 670 A (BIOSENSE WEBSTER INC [US]) 5 September 2001 (2001-09-05) paragraph [0022] - paragraph [0026]; figure 3	1-6,8,9, 11-14
X	US 5 807 391 A (WIJKAMP ARNOLDUS CORNELIUS JOH [NL]) 15 September 1998 (1998-09-15) figure 1	1,5,9,14
X	US 2003/060762 A1 (ZVULONI RONI [IL] ET AL) 27 March 2003 (2003-03-27) figures 3b,10-14 paragraph [0156] - paragraph [0159]	1-10, 12-14
X	WO 01/01049 A (CRYOGEN INC [US]) 4 January 2001 (2001-01-04) figure 2	1-9, 12-14
	----- -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document 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.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 September 2009

Date of mailing of the international search report

17/09/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Cornelissen, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/042162

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/11638 A (CRYOGEN INC [US]) 14 February 2002 (2002-02-14) figures 1-3 page 5, line 14 - page 6, line 5 -----	1-9, 12-14
X	WO 02/01123 A (MMR TECHNOLOGIES INC [US]) 3 January 2002 (2002-01-03) figure 3b -----	1-7,9, 12-14
A	US 2007/167938 A1 (ZVULONI RONI [IL] ET AL) 19 July 2007 (2007-07-19) figure 4 -----	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2009/042162

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1129670	A	05-09-2001	US 6497703 B1	24-12-2002
US 5807391	A	15-09-1998	NONE	
US 2003060762	A1	27-03-2003	AU 2002337596 A1	07-04-2003
			CA 2461217 A1	03-04-2003
			EP 1429820 A2	23-06-2004
			WO 03026719 A2	03-04-2003
			JP 2005503241 T	03-02-2005
			US 2005245943 A1	03-11-2005
			US 2004260328 A1	23-12-2004
WO 0101049	A	04-01-2001	AT 297535 T	15-06-2005
			AU 754357 B2	14-11-2002
			AU 5886200 A	31-01-2001
			CA 2378054 A1	04-01-2001
			DE 60020705 D1	14-07-2005
			DE 60020705 T2	24-05-2006
			EP 1192396 A1	03-04-2002
			ES 2242623 T3	16-11-2005
			JP 4195560 B2	10-12-2008
			JP 2003503123 T	28-01-2003
			US 6237355 B1	29-05-2001
			US RE40049 E1	12-02-2008
WO 0211638	A	14-02-2002	AU 8291801 A	18-02-2002
			AU 2001282918 B2	15-09-2005
			CA 2418893 A1	14-02-2002
			EP 1307155 A1	07-05-2003
			JP 2004505664 T	26-02-2004
			US 2007277550 A1	06-12-2007
			US 2003220634 A1	27-11-2003
			US 6471694 B1	29-10-2002
WO 0201123	A	03-01-2002	AU 6702801 A	08-01-2002
US 2007167938	A1	19-07-2007	NONE	

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(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, SE, SI, SK, 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, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 インゲル、フランク

アメリカ合衆国 9 4 3 0 3 カリフォルニア州 パロ アルト リチャードソン コート 8 1
4

(72)発明者 ジョージ、レオナルド

アメリカ合衆国 9 5 0 6 6 カリフォルニア州 スコッツ バレー オーク クリーク ブール
バード 1 5 4

(72)発明者 ホン、ラファエル

アメリカ合衆国 9 2 6 1 4 カリフォルニア州 アーバイン クラレット 6 2

(72)発明者 ヘベラー、ジョアン

アメリカ合衆国 9 4 0 2 8 カリフォルニア州 ポートラ バレー ポートラ グリーン サー
クル 6

Fターム(参考) 4C160 JJ03 JJ50 MM38