

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-516477

(P2019-516477A)

(43) 公表日 令和1年6月20日(2019.6.20)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 B 5/02 (2006.01)	A 6 1 B 5/02 3 1 0 V	4 C 0 1 7
A 6 1 B 5/0215 (2006.01)	A 6 1 B 5/0215 B	4 C 1 6 1
A 6 1 B 8/12 (2006.01)	A 6 1 B 8/12	4 C 6 0 1
A 6 1 B 1/00 (2006.01)	A 6 1 B 1/00 5 2 6	
A 6 1 B 1/313 (2006.01)	A 6 1 B 1/313 5 1 0	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 31 頁)		

(21) 出願番号 特願2018-560155 (P2018-560155)
 (86) (22) 出願日 平成29年5月19日 (2017.5.19)
 (85) 翻訳文提出日 平成30年11月15日 (2018.11.15)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2017/062057
 (87) 国際公開番号 W02017/198800
 (87) 国際公開日 平成29年11月23日 (2017.11.23)
 (31) 優先権主張番号 16170653.6
 (32) 優先日 平成28年5月20日 (2016.5.20)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)
 (31) 優先権主張番号 16176903.9
 (32) 優先日 平成28年6月29日 (2016.6.29)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(71) 出願人 590000248
 コーニンクレッカ フィリップス エヌ
 ヴェ
 KONINKLIJKE PHILIPS
 N. V.
 オランダ国 5656 アーエー アイン
 ドーフェン ハイテック キャンパス 5
 High Tech Campus 5,
 NL-5656 AE Eindhoven
 (74) 代理人 110001690
 特許業務法人M&Sパートナーズ

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 血管内圧及び断面内腔測定に基づく腎デナビーションのための患者層別化デバイス及び方法

(57) 【要約】

脈波伝播速度を決定するデバイス、システム及び方法が開示される。装置は、腎動脈内に配置可能である血管内デバイスを含む。血管内デバイスは、近位部及び遠位部を有するフレキシブル細長部材を含む。圧力センサが、フレキシブル細長部材の遠位部に結合される。圧力センサは、腎動脈内の圧力をモニタリングする。少なくとも1つの撮像要素が、フレキシブル細長部材の遠位部に結合される。撮像要素は、腎動脈の断面積をモニタリングする。血管内デバイスと通信する処理システムが、腎動脈内の圧力及び腎動脈の断面積のモニタリングを制御する。プロセッサは、圧力データ及び断面積データを受信し、腎動脈内の流体の脈波伝播速度を決定する。

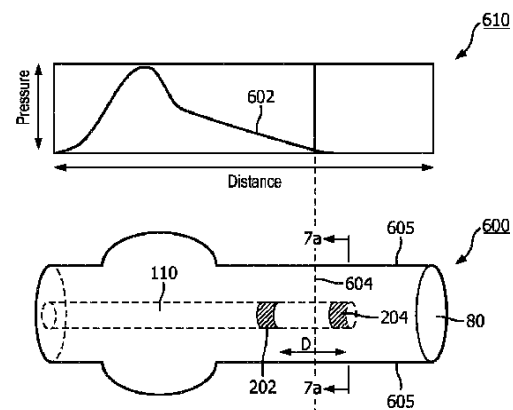


FIG. 6a

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

血管内の脈波伝播速度を決定する装置であって、前記装置は、
近位部及び遠位部を有するフレキシブル細長部材を含む血管内デバイスであって、少なくとも前記血管内デバイスの前記遠位部が、前記血管内に配置され、圧力センサが、前記フレキシブル細長部材の前記遠位部に結合され、前記血管内の圧力をモニタリングする、血管内デバイスと、

前記血管内に配置され、前記血管の断面積をモニタリングする少なくとも 1 つの撮像要素と、

前記圧力センサ及び前記少なくとも 1 つの撮像要素と通信する処理システムと、を含み、

前記処理システムは、

前記圧力センサによって前記血管内の圧力のモニタリングに関連付けられる圧力データを受信し、

前記少なくとも 1 つの撮像要素によって前記血管の断面積のモニタリングに関連付けられる断面積データを受信し、

受信した前記圧力データ及び受信した前記断面積データに基づいて、前記血管内の流体の脈波伝播速度を決定し、

前記血管は、腎動脈であり、前記少なくとも 1 つの撮像要素は、10 MHz 以上、好適には 20 MHz 以上、最も好適には 25 MHz 以上の超音波周波数を有する超音波トランスデューサ、又は、光学干渉断層撮影撮像要素を含む、装置。

【請求項 2】

前記脈波伝播速度は、

【数 1 2】

$$\sqrt{\frac{dPA}{\rho dA}}$$

であって、

ここで、P は、前記血管内の圧力であり、A は、前記血管の断面積であり、dA は、ある時間間隔における前記血管の断面積の変化であり、dP は、前記時間間隔における前記血管内の圧力の変化であり、 ρ は、前記血管内の流体の密度であるか、
又は、

【数 1 3】

$$\frac{D}{\Delta t}$$

であって、

ここで、D は、前記少なくとも 1 つの撮像要素と前記圧力センサとの間の距離であり、
t は、脈波が前記少なくとも 1 つの撮像要素から前記圧力センサに到達する時間量であるか

の少なくとも一方として決定される、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 3】

前記処理システムは更に、前記脈波伝播速度に基づいて、腎デナベーション治療推奨を決定する、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 4】

前記処理システムは更に、前記脈波伝播速度を使用して、腎デナベーションの予測治療効果に基づいて、患者を分類する、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 5】

30

40

50

前記少なくとも１つの撮像要素は、前記血管内デバイスの前記フレキシブル細長部材の前記遠位部に結合される、請求項１に記載の装置。

【請求項６】

前記少なくとも１つの撮像要素は、前記血管内デバイスとは別個の血管内プローブに結合される、請求項１に記載の装置。

【請求項７】

前記血管内デバイスは、ガイドワイヤを含み、前記血管内プローブは、カテーテルを含む、請求項６に記載の装置。

【請求項８】

血管内の脈波伝播速度を決定する方法であって、

10

前記血管内に配置される圧力センサを用いて、前記血管内の圧力をモニタリングするステップと、

前記血管内に配置される少なくとも１つの撮像要素によって、前記血管の断面積をモニタリングするステップと、

前記圧力センサによって前記血管内の圧力のモニタリングに関連付けられる圧力データを受信するステップと、

前記血管の断面積のモニタリングに関連付けられる断面積データを受信するステップと

、受信した前記圧力データ及び受信した前記断面積データに基づいて、前記血管内の流体の前記脈波伝播速度を決定するステップと、

20

を含み、

前記血管は、腎動脈であり、前記断面積のモニタリングは、１０ＭＨｚ以上、好適には２０ＭＨｚ以上、最も好適には２５ＭＨｚ以上の超音波周波数を用いる超音波撮像、又は、光学干渉断層撮影撮像に基づいている、方法。

【請求項９】

前記圧力センサ及び前記少なくとも１つの撮像要素は共に、前記血管内に配置される血管内デバイスに結合される、請求項８に記載の方法。

【請求項１０】

前記圧力センサは、前記血管内に配置される第１の血管内デバイスに結合され、前記少なくとも１つの撮像要素は、前記血管内に配置される第２の血管内デバイスに結合される、請求項８に記載の方法。

30

【請求項１１】

前記第１の血管内デバイスは、ガイドワイヤを含み、前記第２の血管内デバイスは、カテーテルを含む、請求項１０に記載の方法。

【請求項１２】

前記脈波伝播速度は、

【数１４】

$$\sqrt{\frac{dPA}{\rho dA}}$$

40

であって、

ここで、 P は、前記血管内の圧力であり、 A は、前記血管の断面積であり、 dA は、ある時間間隔における前記血管の断面積の変化であり、 dP は、前記時間間隔における前記血管内の圧力の変化であり、 ρ は、前記血管内の流体の密度であるか、又は、

【数１５】

$$\frac{D}{\Delta t}$$

であって、

50

ここで、D は、前記少なくとも 1 つの撮像要素と前記圧力センサとの間の距離であり、
t は、脈波が前記少なくとも 1 つの撮像要素から前記圧力センサに到達する時間量であるか

の少なくとも一方として決定される、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 13】

前記脈波伝播速度に基づいて、腎デナベーション治療推奨を決定するステップを更に含む、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 14】

前記脈波伝播速度を使用して、腎デナベーションの予測治療効果に基づいて、患者を分類するステップを更に含む、請求項 8 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示の実施形態は、概して、医療デバイスの分野に関し、より具体的には、腎デナベーションのための患者層別化デバイス、システム及び方法に関する。

【背景技術】

【0002】

高血圧及びその関連の疾患、慢性心不全（CHF）並びに慢性腎不全（CRF）は、全世界的に重要で且つ大きな健康問題となっている。これらの疾患の現在の治療は、非薬理学的アプローチ、薬理学的アプローチ、外科的アプローチ及び埋め込みデバイスベースのアプローチを含むあらゆる範囲に及ぶ。数多くの治療オプションがあるにも関わらず、血圧コントロール、並びに、心不全及び慢性腎疾患の進行を阻止する努力は依然として十分ではない。

【0003】

血圧は、体内の電氣的、機械的及びホルモ的な力の複雑な相互作用によってコントロールされる。血圧コントロールの主な電氣的なコンポーネントは、意識的なコントロールなく動作する身体の自律神経系の一部である交感神経系（SNS）である。交感神経系は、脳、心臓、腎臓及び末梢血管を接続する。これらはそれぞれ、身体の血圧調節に重要な役割を果たしている。脳は、主に電氣的な役割を果たし、入力を処理して、SNSの残りの部分に信号を送る。心臓は、主に機械的な役割を果たし、より速く及びより強く鼓動することによって血圧を上げ、よりゆっくりと且つより弱く鼓動することによって血圧を下げる。血管も機械的な役割を果たし、（血圧を下げるために）拡張するか又は（血圧を上げるために）収縮することによって血圧に影響を及ぼす。

【0004】

腎臓は、血圧コントロールにおいて、中心的な電氣的、機械的且つホルモ的な役割を果たす。腎臓は、SNSを介して血圧の増加又は減少の必要を信号伝達し（電氣的）、血液を濾過し、体内の流体量をコントロールし（機械的）、心臓血管の恒常性を維持するように、心臓及び血管内の活動に影響を及ぼす重要なホルモンを放出する（ホルモ的な）ことによって、血圧に影響を及ぼす。腎臓は、SNSからの電気信号を送受信し、これにより、血圧コントロールに関連する他の臓器に影響を及ぼす。腎臓は、腎臓の機械的機能及びホルモン機能を部分的にコントロールする脳からSNS信号を主に受信する。同時に、腎臓は、SNSの残りの部分にも信号を送信し、当該信号は、系内のすべての他の臓器の交感神経活性のレベルを増加させることができ、系内の電気信号及び対応する血圧効果を効果的に増幅させる。機械的な観点から、腎臓は、血中の水分及びナトリウム量のコントロールを担い、これは、循環系内の体液量に直接影響を及ぼす。腎臓によって体内に過度の体液が保持される場合、追加の体液量は血圧を上げる。最後に、腎臓は、レニン-アンジオテンシン-アンドステロン系（RAAS）を介する一連の事象を活性化する酵素であるレニンを含む血圧調節ホルモンを生産する。血管収縮、心拍数の上昇及び体液貯留を含むこの一連の事象は、交感神経刺激によってトリガされる。RAASは、非高血圧患者には正常に作用するが、高血圧患者では過度に活動的になる。腎臓は、他の組織、特に血管

10

20

30

40

50

、心臓及び腎臓に有害である交感神経活性の上昇に反応して、サイトカイン及び他の神経ホルモンも生産する。したがって、腎臓の過剰な交感神経刺激は、慢性高血圧によって引き起こされる臓器障害の大きな原因である。

【0005】

したがって、腎臓の過剰な交感神経刺激は、高血圧、CHF、CRF及び他の心腎疾患の進行に重要な役割を果たす。心不全及び高血圧疾患は、しばしば、腎臓の異常に高い交感神経活性をもたらし、心臓血管障害の悪循環を作り出す。腎臓の交感神経活動の増加は、体内からの水分及びナトリウムの除去の低減だけでなく、腎臓に供給する血管の収縮につながるレニン分泌の増加につながる。腎血管系の収縮は、腎血流量を減少させ、これにより、腎臓は脳に求心性SNS信号を送り、末梢血管収縮がトリガされ、患者の高血圧が増加される。例えば腎臓ニューロモデュレーション又は腎神経叢のデナベーションを介して交感神経腎神経活動を低減すると、これらの一連の作用が逆にされる。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

腎交感神経活動がもたらす影響をコントロールする努力には、中枢作用性の交感神経遮断薬、アンジオテンシン変換酵素阻害剤及び(RAASを遮断することを目的とする)受容体遮断薬、(ナトリウム及び水分の腎交感神経伸介滞留に対抗することを目的とする)利尿薬、及び、(レニン放出を低減することを目的とする)ベータ遮断薬といった薬剤の投与が含まれる。現在の薬理学的戦略は、限られた有効性、コンプライアンスの問題及び副作用を含む著しい制限がある。上述のとおり、腎デナベーションは、抵抗性高血圧の治療オプションである。しかし、腎デナベーションの有効性は、患者によって非常に異なる。最近の研究によって、主腎動脈内の血圧/血流の脈の速度(脈波伝播速度、即ち、PWV)が、腎デナベーションのアウトカムを示すことができることが示されている。抵抗性高血圧の患者内のPWVは非常に高く(例えば20m/s以上)、これは、比較的短い腎動脈(例えば長さ5~8cm)内でPWVを求めることが困難になる。

20

【0007】

既存の治療は、概して、その意図する目的には適してはいるが、あらゆる面において完全に満足のものではない。本開示の医療デバイス、システム及び関連の方法は、従来技術の欠点のうちの1つ以上を解決する。

30

【0008】

国際特許公開WO99/34724A2は、臨床診断及び治療の向上のために、管状壁特性を決定するデバイス及び方法に関する。有利には、管状壁の膨張性及び伸展性に対応する管状壁特徴が記録される。より具体的には、当該文書は、血管の脈波伝播速度(PWV)の定量的決定を提供し、これにより、(特に)血管の動脈瘤、障害部及び非障害部のヤング係数、膨張性、伸展性及び反発係数が特徴付けられる。

【0009】

米国特許出願公開第2014/0012133A1号は、デナベーション治療の有効性を決定する方法を開示し、当該方法は、腎動脈における1つ以上の選択された位置における動脈壁の動き、動脈血流量、動脈血流速、血圧及び動脈直径のうちの少なくとも1つを経時的に追跡するステップと、追跡によって得られる結果に応じて、腎デナベーション治療の有効性を評価するステップとを含む。

40

【0010】

P. Lurz他による「Aortic pulse wave velocity as a marker for arterial stiffness predicts outcome of renal sympathetic denervation and remains unaffected by the intervention」(European Heart Journal、第36巻、付録1、2015年8月1日)は、抵抗性動脈性高血圧の腎交感神経デナベーション(RSD)後の大動脈脈波伝播速度(PWV)によって評価されるベースライン動脈壁硬化の血圧(BP)変化への影響だけでなく、大動脈硬化の増大を少なくとも部分的に食い止めるRSDの可能性も評価している。

50

【課題を解決するための手段】

【0011】

本開示は、脈波伝播速度（PWV）と知られている生理量の計算について説明する。PWVは、心臓のポンプ輸送の結果、患者の血管内に伝搬する圧力及び流れの波の速度を表す。最近の研究によって、腎臓に血液を供給する動脈である腎動脈内のPWVが、腎デナベーションとして知られている治療が患者において成功するかどうかを示唆することが示されている。腎デナベーションは、高血圧を治療するために使用される。本明細書により詳細に説明されるように、PWVは、撮像要素を使用した断面積のモニタリング及び圧力センサを使用した圧力の測定に基づいて計算される。撮像要素及び圧力センサは、血管内に配置される血管内デバイスに取り付けられてよい。血管内の流体の脈波伝播速度は、圧力と断面積との数学的関係を使用して計算される。患者について計算されたPWVを使用して、当該患者が治療に適した候補者であるかどうか判断される。例えばPWV測定結果を使用して、PWVに基づいて腎デナベーションの有効性を予測することによって、治療を行う前に、腎デナベーションのための患者層別化を行うことができる。

【0012】

1つの例示的な実施形態では、本開示は、血管内に配置可能である血管内デバイスを含む、血管内の脈波伝播速度（PWV）を決定する装置について説明する。血管内デバイスは、近位部及び遠位部を有するフレキシブル細長部材を含む。圧力センサが、フレキシブル細長部材の遠位部に結合される。圧力センサは、血管内の圧力をモニタリングする。少なくとも1つの撮像要素が、フレキシブル細長部材の遠位部に結合されてもよい。少なくとも1つの撮像要素は、血管の断面積をモニタリングする。上記装置は、血管内デバイスと通信する処理システムを含む。処理システムは、血管内の圧力のモニタリングを制御する。処理システムは更に、少なくとも1つの撮像要素による血管の断面積のモニタリングも制御する。処理システムは、血管内の圧力のモニタリングに関連付けられる圧力データと、血管の断面積のモニタリングに関連付けられる断面積データとを受信する。処理システムは、圧力データ及び断面積データに基づいて、流体の脈波伝播速度を決定する。血管は、腎動脈であり、少なくとも1つの撮像要素は、10MHz以上、好適には20MHz以上、最も好適には25MHz以上の超音波周波数を有する超音波トランスデューサか、又は、光学干渉断層撮影撮像要素を含む。

【0013】

場合によっては、脈波伝播速度は、次式：

【数1】

$$\sqrt{\frac{dPA}{\rho dA}}$$

（以下に式（4）とも示される）によって決定される。式中、Pは、血管内の圧力であり、Aは、血管の断面積である。更に、dAは、ある時間間隔における血管の断面積の変化であり、dPは、同じ時間間隔における血管内の圧力の変化である。更に、 ρ は、血管内の流体密度である。

【0014】

場合によっては、脈波伝播速度は、次式

【数2】

$$\frac{D}{\Delta t}$$

として決定される。式中、Dは、撮像要素と圧力センサとの間の距離であり、 t は、脈波が撮像要素と圧力センサとの間を進む時間量である。幾つかの他の例では、脈波伝播速度は、

【数 3】

$$\frac{D}{\Delta t}$$

方法を使用して求めた脈波伝播速度と、

【数 4】

$$\sqrt{\frac{dPA}{\rho dA}}$$

10

方法を使用して求めた脈波伝播速度との平均和として決定される。場合によっては、両方法を使用した平均和は、何れかの方法自体よりも正確に P W V を決定することができる。

【0015】

更に、式中、A 及び d A は共に、超音波トランスデューサといった撮像要素を用いて決定され、d P は、圧力センサを用いて決定される。容易な製造可能性及び血管内デバイスへの組み込みを可能とするために、圧力センサ及び撮像要素は共に、容量式 M E M S センサであってよい。これは、局所的測定を可能にするので、腎動脈デナベーションのための患者層別化のための腎動脈内の P W V 決定に非常に適しているが、他の血管における使用にも適している。

20

【0016】

本開示は更に、近位部及び遠位部を有するフレキシブル細長部材を含む血管内デバイスを含む、血管内の脈波伝播速度 (P W V) を決定する装置について説明する。圧力センサが、フレキシブル細長部材の遠位部に結合され、血管内の圧力をモニタリングする。上記装置は、血管の断面積をモニタリングする少なくとも 1 つの撮像要素を含む。少なくとも 1 つの撮像要素は、血管の外側から血管の断面積をモニタリングしてもよい。或いは、撮像要素は、圧力センサを有する血管内デバイスとは別箇の血管内プローブに結合されてもよい。上記装置は更に、圧力センサ及び少なくとも 1 つの撮像要素と通信するプロセッサを含む。プロセッサは、血管内の圧力モニタリングと、少なくとも 1 つの撮像要素による血管の断面積のモニタリングとを制御する。プロセッサは、圧力センサによる血管内の圧力のモニタリングと、少なくとも 1 つの撮像要素による血管の断面積のモニタリングとを同期させる。プロセッサは、血管内の圧力のモニタリングに関連付けられる圧力データと、血管の断面積のモニタリングに関連付けられる断面積データとを受信する。プロセッサは、圧力データ及び断面積データに基づいて、流体の脈波伝播速度を決定する。

30

【0017】

別の例示的な実施形態において、本開示は、血管内の脈波伝播速度 (P W V) を決定する方法について説明する。当該方法は、血管内に配置される圧力センサを用いて、血管内の圧力をモニタリングするステップと、血管の断面積をモニタリングするステップとを含む。上記方法は更に、血管内の圧力のモニタリングに関連付けられる圧力データと、血管の断面積のモニタリングに関連付けられる断面積データとを受信するステップを含む。上記方法は更に、血管内の圧力データ及び血管の断面積データに基づいて、血管内の流体の脈波伝播速度を決定するステップを含む。血管は、腎動脈であり、断面積のモニタリングは、10 MHz 以上、好適には 20 MHz 以上、最も好適には 25 MHz 以上の超音波周波数を用いる超音波撮像、又は、光学干渉断層撮影撮像に基づいている。

40

【0018】

当然ながら、上記の一般的な説明及び下記の詳細な説明は共に、本質的に例示であり、本開示の範囲を限定することなく、本開示の理解を提供することを意図している。この関係で、本開示の追加的な態様、特徴及び利点は、以下の詳細な説明から、当業者には明らかであろう。

【図面の簡単な説明】

【0019】

50

添付図面は、本明細書に開示されるデバイス及び方法の実施形態を例示し、以下の説明と共に、本開示の原理を説明するのに役立つ。なお、図 6 a 乃至図 7 c は、集合的に、脈波が血管内を進む際の血管の態様を示す。

【 0 0 2 0 】

【図 1 a】図 1 a は、圧力センサ及び撮像要素を有する血管内デバイスを含む血管内システムの概略図である。

【図 1 b】図 1 b は、圧力センサを有する血管内デバイスと、撮像要素を有する別の血管内デバイスとを含む血管内システムの概略図である。

【図 2】図 2 は、腎臓組織内に配置された血管内デバイスを示す概略図である。

【図 3】図 3 は、腎動脈のセグメントの断面図を示す概略図である。

10

【図 4 a】図 4 a は、腎動脈のセグメントを覆う腎神経叢の一部の斜視図を示す概略図である。

【図 4 b】図 4 b は、腎動脈のセグメントを覆う腎神経叢の一部の斜視図を示す概略図である。

【図 5 a】図 5 a は、血管内を進む脈波に関連付けられる圧力測定値のグラフである。

【図 5 b】図 5 b は、血管内の 2 つの異なる位置における、血管内を進む脈波に関連付けられる圧力測定値のグラフを示す。

【図 6 a】図 6 a は、脈波の第 1 の段階における血管内の血管内デバイスを示す概略図である。

【図 6 b】図 6 b は、図 6 a と同様に血管内の血管内デバイスを示すが、脈波の第 2 の段階にある概略図である。

20

【図 6 c】図 6 c は、図 6 a 及び図 6 b と同様に血管内の血管内デバイスを示すが、脈波の第 3 の段階にある概略図である。

【図 7 a】図 7 a は、図 6 a に示される脈波の第 1 の段階に関連付けられる血管の断面図を示す概略図である。

【図 7 b】図 7 b は、図 6 b に示される脈波の第 2 の段階に関連付けられる血管の断面図を示す概略図である。

【図 7 c】図 7 c は、図 6 c に示される脈波の第 3 の段階に関連付けられる血管の断面図を示す概略図である。

【図 8】図 8 は、血管内の脈波伝播速度を決定する方法を説明する略フロー図である。

30

【発明を実施するための形態】

【 0 0 2 1 】

本開示の原理の理解を深めることを目的として、図示される実施形態を参照し、特定の用語を使用して当該実施形態を説明する。しかし、本開示の範囲の限定を意図していないことは理解されよう。説明されるデバイス、器具、方法に対する任意の変更及び更なる改良、並びに、本開示の原理の任意の更なる応用は、本開示が関連する分野の当業者が普通に想到可能であるように十分に考えられている。具体的には、1 つの実施形態に関して説明される特徴、コンポーネント及び / 又はステップは、本開示の別の実施形態に関して説明される特徴、コンポーネント及び / 又はステップと組み合わせられてもよいことが十分に考えられている。更に、本明細書に提供される寸法は、具体例のためであり、様々なサイズ、寸法及び / 又は比率を使用して、本開示の概念を実現することが考えられている。しかし、簡潔にするために、これらの組み合わせの非常に多くの繰り返しは個別に説明しない。単純化するために、場合によっては、図面全体を通して同じ参照符号を使用して、同じ又は同様の部品を指す。

40

【 0 0 2 2 】

本開示は、概して、腎デナビーション治療に先立って、主腎動脈内の脈波伝播速度を決定 / 測定するデバイス、システム及び方法に関する。上述のとおり、最近の研究によって、主腎動脈内の血圧 / 血流の脈波の速度（脈波伝播速度、即ち、PWV）が、腎デナビーションのアウトカムを予測できることが示されている。抵抗性高血圧患者内の PWV は、非常に高くなることがあり、これは、比較的短い腎動脈における PWV の正確な測定を行う

50

ことを非常に困難にする。血管内に配置された複数の圧力検知デバイスを用いて、血管内のPWVが決定される。しかし、この方法を腎動脈といった短い血管内のPWVを決定するために使用すると、圧力センサのサンプリング周波数が制限因子となることがある。PWVを決定する別のやり方は、無反射期間（例えば収縮早期）中に血管内の同時血圧及び流速測定からPWVを計算するために「ウォーターハンマー」式を利用するやり方である。

【数5】

$$PWV = \frac{1}{\rho} \frac{dP}{dU} \quad (1)$$

10

【0023】

又は、或いは、この無反射期間を使用できない場合、心周期全体にわたる合計によってPWVを決定する次の関係を使用することができる。

【数6】

$$PWV = \frac{1}{\rho} \sqrt{\frac{\sum dP^2}{\sum dU^2}} \quad (2)$$

20

ここで、 ρ は血液密度であり、P及びUはそれぞれ圧力及び速度である。当該方法の欠点は、血管内流速測定を必要とする点であり、これは、センサの向き/位置依存によって、行うことが難しい。更に、圧力センサ及び速度センサは、ガイドワイヤ上にあるが、ガイドワイヤ上の全く同じ位置にあるわけではない。これは、PWV決定の精度を低下させる。PWVを決定する別のやり方は、圧力の測定と、脈波による動脈壁の拡張の視覚化とを同時に行うやり方である。この場合、PWVは、ブラムウェル・ヒル（Bramwell-Hill）式によって決定される。

【数7】

$$PWV = \sqrt{\frac{dPV}{\rho dV}} \quad (3)$$

30

ここで、Vは内腔ボリュームである。血管は軸方向に伸びないとすると、式(3)におけるボリュームVは、断面積Aによって置き換えられてもよい。

【数8】

$$\frac{D}{\Delta t} V = \sqrt{\frac{dPA}{\rho dA}} \quad (4)$$

【0024】

40

上述のとおり、腎デナビーションは、抵抗性高血圧の治療オプションである。上述のとおり、最近の研究によって、治療前の主腎動脈内の血圧/血流の脈波の速度（脈波伝播速度、即ち、PWV）が、腎デナビーション治療のアウトカムを予測できることが示されている。場合によっては、本開示の実施形態は、腎動脈デナビーションのための患者層別化のために、腎動脈の脈波伝播速度測定を行う。腎交感神経活動は、高血圧、心不全及び/又は慢性腎不全の症状を悪化させる場合がある。特に高血圧は、4つのメカニズム、即ち、（1）血管抵抗の増加、（2）心拍数、1回拍出量及び1回心拍出量の増加、（3）血管筋異常、及び/又は、（4）腎臓によるナトリウム貯留及びレニン放出の何れかを通じて刺激される交感神経系活動の増加に関連している。特にこの第4のメカニズムに関して、腎交感神経系の刺激は、腎機能及び恒常性の維持に影響を及ぼす。例えば遠心性腎交感神

50

経活動の増加は、腎血管抵抗の増加、レニン放出及びナトリウム貯留を引き起こし、これらはすべて、高血圧を悪化させる。

【0025】

一例として、腎デナベーションによって、血管内加熱又は冷却によるサーマルニューロモデュレーションが、腎動脈を取り囲み、腎神経を支配する遠心性及び/又は求心性交感神経線維を無能力化することによって、腎交感神経活動を減少させる。腎デナベーションは、交感神経系(SNS)内の腎神経を選択的に無能力化し、SNS内に少なくとも部分的な伝導ブロックを作り出すことを伴う。

【0026】

幾つかの形態の腎障害又はストレスが、(例えば腎臓から脳又はもう1つの腎臓への)腎臓の求心性信号の活性化を誘発する。例えば1回拍出量又は腎血流量における減少である腎虚血が、腎臓の求心性神経活動の活性化をトリガする。腎臓の求心性神経活動の増加は、全身の交感神経活性化及び血管の末梢血管収縮(狭窄)の増加をもたらす。血管収縮の増加は、血管の抵抗の増加をもたらす、これは高血圧をもたらす。(例えば脳から腎臓への)腎臓の遠心性神経活動の増加は、求心性腎神経活動の更なる増加及びRAASカスケードの活性化をもたらす、血管収縮を介して、レニン分泌の増加、ナトリウム貯留、体液貯留、及び、腎血流量の減少を誘発する。RAASカスケードは更に、血管の全身的な血管収縮に寄与し、これにより、高血圧が悪化する。更に、高血圧は、しばしば、血管収縮及び腎臓に供給する血管のアテローム性動脈硬化狭窄につながり、これは、腎血流量の低下を引き起こし、腎臓の求心性神経活動の増加をトリガする。これらの因子の連鎖は、相まって、体液貯留、及び、心臓の仕事量の増加をもたらす、患者の更なる心臓血管及び心腎の悪化に寄与する。

10

20

【0027】

腎臓に向かう電気信号(遠心性交感神経活動)と、腎臓から生じる電気信号(求心性交感神経活動)との両方に作用する腎デナベーションは、腎臓自体の機械的活動及びホルモン活動だけでなく、SNSの残りの部分の電気的活性化にも影響を与える。腎臓への遠心性交感神経活動の遮断は、体液及び塩類貯留を逆戻りさせる(ナトリウム利尿及び多尿を増加させる)ことによって、高血圧及び関連の心臓血管疾病を軽減することができ、これにより、体液ボリューム及び心臓への機械的負荷を減らし、不適当なレニン放出を低減し、有害なホルモンRAASカスケードを停止させる。

30

【0028】

腎デナベーションは、腎臓から脳への求心性交感神経活動を遮断することによって、SNS全体の活性化レベルを下げる。したがって、腎デナベーションは、心臓及び血管といった交感神経系の他の器官の電気刺激も減少させる。これにより、追加の降圧作用がもたらされる。更に、腎神経を遮断することは、サイトカインや、血管、腎臓及び心臓に有害であるホルモンのレベルを下げるので、慢性的な交感神経の過活動で損傷された臓器に有益な効果を有する。

【0029】

更に、腎デナベーションは、過剰SNS活動を低減するので、高血圧に関連する幾つか他の病状の治療に役立つ可能性がある。SNS活動の増加を特徴とするこれらの病状には、左心室肥大、慢性腎疾患、慢性心不全、インスリン耐性(糖尿病及びメタボリック症候群)、心腎症候群、骨粗しょう症及び突然心臓死が含まれる。例えば腎デナベーションの他のメリットには、理論上は、インスリン耐性の低下、中枢性睡眠時無呼吸症の減少、心不全時の運動筋へのかん流の改善、左心室肥大の減少、心房細動患者における心拍数の減少、致死的不整脈の阻害、及び、慢性腎疾患における腎機能低下の緩徐化が含まれる。更に、高血圧を伴って又は高血圧を伴わないで存在する様々な病態における腎交感神経系の緊張の慢性的な上昇が、顕性腎不全及び末期腎疾患の進行の一因となる。求心性腎交感神経信号の減少が、全身的な交感神経刺激の減少に寄与するので、腎デナベーションは、交感神経によって刺激される他の臓器にも恩恵をもたらす。したがって、腎デナベーションは、様々な病状を、それが高血圧と直接的に関連付けられていなくても軽減する。

40

50

【0030】

幾つかの実施形態では、PWVは、抵抗性高血圧治療における腎デナビーションのアウトカムを予測する。本明細書に説明されるように、コンピュータデバイスが、計算されたPWVをディスプレイに出力する。臨床医は、PWVを考慮して、患者に腎デナビーション治療を勧めるかどうかといった治療決定及び/又は診断決定をする。場合によっては、コンピュータシステムは、PWV及び/又は他の患者データに基づいて、治療推奨又は成功可能性予測を決定しディスプレイに出力する。つまり、コンピュータシステムは、PWVを使用して、どの患者が、腎デナビーションからより恩恵を受ける可能性があるか、及び/又は、あまり恩恵を受ける可能性がないかを特定する。

【0031】

図1aは、本開示の幾つかの実施形態による例示的な血管内システム100の概略図である。層別化システムとも呼ぶ血管内システム100は、治療のために患者を層別化するために血管80（例えば動脈、静脈等）内の脈波伝播速度（PWV）決定を行う。例えば腎動脈内のPWV決定を使用して、患者が腎動脈デナビーションから恩恵を受ける可能性があるかどうかを決定する。血管内システム100は、PWV決定に基づいて、1人以上の患者を腎デナビーションの予測される治療効果の様々な程度にそれぞれ関連付けられるグループに分類するために使用される。任意の適切な数のグループ又はカテゴリが考えられる。例えばこれらのグループには、PWVに基づき、腎デナビーションの治療効果の可能性が低い患者、当該可能性が中程度の患者、及び/又は、当該可能性が高い患者それぞれに対するグループが含まれる。血管内システム100は、層別化又は分類に基づいて、1人以上の患者が腎デナビーションに適した候補者である程度を推奨する。血管内システム100は、血管80内に配置可能な血管内デバイス110と、インターフェースモジュール120と、少なくとも1つのプロセッサ及び少なくとも1つのメモリ150を含む処理システム130と、ディスプレイ160とを含む。

【0032】

幾つかの実施形態では、システム100は、身体の一部における血管80内で、脈波伝播速度（PWV）決定を行う。血管内システム100は、PWVが治療目的の患者層別化に使用される点で、層別化システムとも呼ぶ。例えば腎動脈内でのPWV決定を使用して、患者が腎動脈デナビーションに適しているかどうか判断される。

【0033】

血管80は、液体が充填した又は液体によって囲まれる自然及び人工の構造体を表す。血管80は患者の体内にある。血管80は、患者の血管系の動脈又は静脈のように血管であって、心臓血管系、末梢血管系、神経血管系、腎血管系、及び/又は、体内の任意の他の適切な内腔を含む。例えば血管内デバイス110は、（肝臓、心臓、腎臓、胆嚢、膵臓、肺を含む）臓器、導管、腸、（脳、硬膜嚢、脊髄及び末梢神経を含む）神経系構造、尿路だけでなく、心臓内の弁、心臓の心腔若しくは他の部分、並びに/又は、身体の他の系を含むがこれらに限定されない任意の数の解剖学的部位及び組織種類を検査するために使用される。自然構造物に加えて、血管内デバイス110は、次に限定されないが、心臓弁、ステント、シャント、フィルタ及び他のデバイスをといった人工構造物を検査するためにも使用される。血管80の壁は、その中を流体が流れる内腔82を画定する。

【0034】

血管80は身体の一部内にある。血管80が腎動脈である場合、患者の身体の一部には、腹部、腰部及び/又は胸部が含まれる。幾つかの例では、血管80は、頭部、頸部、胸部、腹部、腕部、鼠径部、脚部等を含む患者の身体の任意の部分内にある。

【0035】

幾つかの実施形態では、血管内デバイス110は、患者の血管80内に挿入されてよいカテーテル、ガイドワイヤ、ガイドカテーテル、又は、他の長くて細い柔軟性のある構造といったフレキシブル細長部材170を含む。幾つかの実施形態では、血管80は、図2に示される腎動脈81と一致する。本開示の血管内デバイス110の例示される実施形態は、血管内デバイス110の外径を規定する円形断面プロファイルを有する円筒プロファ

イルを有するが、場合によっては、血管内デバイスの全部又は一部は、他の幾何学的断面プロファイル（例えば長円形、長方形、四角形、楕円形等）又は非幾何学的断面プロファイルを有してもよい。幾つかの実施形態では、血管内デバイス 110 は、他の器具を受容及び／又は導くために、その長さの全部又は一部に沿って延在する内腔を含んでも含まなくてもよい。血管内デバイス 110 が内腔を含む場合、当該内腔は、血管内デバイス 110 の断面プロファイルに対して中心に置かれても又はオフセットであってもよい。

【0036】

血管内デバイス 110 又はその様々なコンポーネントは、非限定的な例として、プラスチック、ポリテトラフルオロエチレン（PTFE）、ポリエーテルブロックアミド（PEBA）、熱可塑性物質、ポリイミド、シリコン、エラストマー、金属（ステンレスチール、チタン）、ニチノールといった形状記憶合金、及び／又は、他の生体適合材料を含む様々な材料から作られる。更に、血管内デバイスは、様々な長さ、直径、寸法及び形状で作られてよく、カテーテル、ガイドワイヤ、カテーテルとガイドワイヤとの組み合わせ等を含む。例えば幾つかの実施形態では、フレキシブル細長部材 170 は、約 115 cm 乃至 155 cm の長さを有するように作られる。1 つの具体的な実施形態では、フレキシブル細長部材 170 は、約 135 cm の長さを有するように作られる。幾つかの実施形態では、フレキシブル細長部材 170 は、約 0.35 mm 乃至 2.67 mm（1 Fr 乃至 8 Fr）の外側横断寸法、即ち直径を有するように作られる。一実施形態では、フレキシブル細長部材 170 は、2 mm（6 Fr）以下の横断寸法を有するように作られ、これにより、血管内デバイス 110 は、患者の腎血管系への挿入用に構成される。これらの例は、例示目的に提供されているに過ぎず、限定を意図していない。幾つかの例では、血管内デバイス 110 は、血管の圧力及び断面積を血管内からモニタリングできるように、患者の血管構造（又は他の内腔）内で移動可能であるようなサイズ及び形状にされる。

【0037】

幾つかの実施形態では、血管内デバイス 110 は、フレキシブル細長部材 170 の長さに沿って配置されるセンサ 202 及びセンサ 204 を含む。センサ 202、204 は、血管 80 内の状態に関するデータを収集する。具体的には、血管 80 の（例えば直径を介して）断面積及び局所血圧の変化を特定する。

【0038】

幾つかの実施形態では、センサ 202 は、CMUT、PMUT、PZT、単結晶超音波トランスデューサ、又は、他の適切な超音波トランスデューサといった超音波トランスデューサである。この関連で、センサ 202 は、回転式血管内超音波撮像装置の一部、又は、フェーズドアレイ血管内超音波装置の一部であってもよい。

【0039】

上述のとおり、撮像要素は、回転式血管内超音波（IVUS）装置であってもよい。具体的には、センサ 202 は、フレキシブル細長部材 170 に対して血管内デバイス 110 の長手軸の周りを回転する超音波トランスデューサである。この関連で、回転式駆動ケーブル又はシャフトが、フレキシブル細長部材 170 の中をセンサ 202 が取り付けられている遠位部まで延在していてもよい。

【0040】

幾つかの実施形態では、センサ 202 は、フレキシブル細長部材 170 上に配置される単一アレイの超音波トランスデューサ（例えば 32、64、128 個又は他の数のトランスデューサ）の一部である。これにより、伝搬する壁の拡張を測定可能にする（A モード及び B モードといった）2 つ以上の撮像モードが生成される。場合によっては、超高速撮像を使用するアレイが、最大サンプリングレートにおいて PWV を決定する。アレイ 202 のセンサは、フレキシブル細長部材 170 の遠位部の周りに円周方向に配置される。幾つかの実施形態では、センサ及び撮像要素も、フレキシブル細長部材 170 の軸に沿って配置される。幾つかの実施形態では、センサは、フレキシブル細長部材 170 の遠位部の外周部に亘って断続的に配置される。

【0041】

場合によっては、センサ202は、Eagle Eye(R) Gold Catheter、Visions(R) PV8.2F Catheter、Visions(R) PV018 Catheter、及び/若しくは、Revolution(R) 45 Mhz Catheterといったボルケーノ社からのIVUS製品、並びに/又は、他の製造業者から入手可能であるIVUS製品に含まれるコンポーネントと同様又は同一のコンポーネントを含む。更に、場合によっては、血管内システム100及び/又は血管内デバイス110は、米国特許第4,917,097号、第5,368,037号、第5,453,575号、第5,603,327号、第5,779,644号、第5,857,974号、第5,876,344号、第5,921,931号、第5,938,615号、第6,049,958号、第6,080,109号、第6,123,673号、第6,165,128号、第6,283,920号、第6,309,339号、第6,033,357号、第6,457,365号、第6,712,767号、第6,725,081号、第6,767,327号、第6,776,763号、第6,779,257号、第6,780,157号、第6,899,682号、第6,962,567号、第6,976,965号、第7,097,620号、第7,226,417号、第7,641,480号、第7,676,910号、第7,711,413号、及び、第7,736,317号に開示されるコンポーネント若しくは特徴と同様又は同一のコンポーネント若しくは特徴を含む。これらの特許それぞれは、参照することによりその全体が本明細書に組み込まれる。血管内システム100は、グレイスケールIVUS、フォワードルッキングIVUS、回転式IVUS、フェーズドアレイIVUS、ソリッドステートIVUS、及び/又は、バーチャルヒストロロジーIVUSを含むIVUS撮像を行うために、トランスデューサ、マルチプレクサ、電氣的接続部等といった回転式及び/又はフェーズドアレイIVUS装置に関連付けられるコンポーネントを内蔵してもよい。

【0042】

更に別の例では、センサ202は、血管の断面積を決定するために光干渉断層撮影(OCCT)が使用できるように、コヒーレント光源(例えばレーザ源)及び光検出器と通信する光学結像要素(例えばミラー、レンズ、プリズム等及び/又はそれらの組み合わせ)を含む。幾つかの実施態様では、センサ202は、光学音響トランスデューサである。

【0043】

OCCTシステムは、時間領域又は周波数(高解像度)領域のどちらかで動作する。時間領域OCCTでは、参照ミラーといった走査光学部品を長手方向に動かして参照経路を変更し、また、サンプル内の光の反射に起因する複数の光路を一致させることによって、干渉スペクトルが得られる。反射性を与える信号が経時的にサンプリングされ、特定の距離において進む光が、検出器内に干渉を作り出す。走査機構を、サンプルを横断するように(又は回転して)動かすことによって、サンプルの反射率分布(即ち、撮像データセット)が生成され、そこから2次元及び3次元画像が生成される。周波数領域OCCTでは、広範な光周波数を放出可能である光源が、干渉計を通過する。干渉計は、サンプルから戻ってきた光を、同じ光源からの参照光ビームと組み合わせる。組み合わせられた光の強度は、干渉スペクトルを形成するように、光周波数の関数として記録される。干渉スペクトルをフーリエ変換することによって、サンプルの奥行きに沿った反射率分布が提供される。或いは、スウェプトソースOCCTでは、干渉スペクトルは、調節可能な光周波数を有する光源を使用し、スウィープ中に、干渉された光強度を時間の関数として記録することによって記録される。光源の光周波数は、広範の光周波数をスウィープされる。時間及び周波数領域システムは、システムの光学配置、即ち、共通ビームパスシステム及び差動ビームパスシステムに基づいて更に異なってもよい。共通ビームパスシステムは、すべての生成された光を、単一の光ファイバを通して送り、参照信号及びサンプル信号を生成する。差動ビームパスシステムは、光の一部がサンプルに向けられ、他の一部が参照表面に送られるように、生成された光を分割する。OCCTシステム及び方法は、Castlella他による米国特許第8,108,030号、Milner他による米国特許出願公開第2011/0152771号、Condit他による米国特許出願公開第2010/0220334号

、C a s t e l l a 他による米国特許出願公開第 2 0 0 9 / 0 0 4 3 1 9 1 号、M i l n e r による米国特許出願公開第 2 0 0 8 / 0 2 9 1 4 6 3 号、及び、K e m p , N による米国特許出願公開第 2 0 0 8 / 0 1 8 0 6 8 3 号、米国特許第 5 , 3 2 1 , 5 0 1 号、米国特許第 7 , 9 9 9 , 9 3 8 号、米国特許第 7 , 9 9 5 , 2 1 0 号、米国特許第 7 , 7 8 7 , 1 2 7 号、米国特許第 7 , 7 8 3 , 3 3 7 号、米国特許第 6 , 1 3 4 , 0 0 3 号、及び、米国特許第 6 , 4 2 1 , 1 6 4 号に広く説明されている。これらの特許文書の内容それぞれは、参照することによりその全体が本明細書に組み込まれる。

【 0 0 4 4 】

一般に、センサ 2 0 2 (及び / 又は他の同様のセンサ) は、血管から撮像データを取得するために使用される。処理システム 1 3 0 は、当該データから、血管内画像を生成する。処理システム 1 3 0 は、血管内画像から、断面積、半径、直径、壁厚、及び / 又は、センサから血管壁までの距離といった血管に関連付けられる 1 つ以上の測定値を求める。

【 0 0 4 5 】

血管内デバイス 1 1 0 は、フレキシブル細長部材 1 7 0 の遠位部に結合される圧力センサ 2 0 4 も含む。センサ 2 0 4 は、血管 8 0 内の状態に関するデータを収集し、具体的には、血管 8 0 内の圧力をモニタリングする。更に、センサ 2 0 4 は、血管 8 0 内のセンサ 2 0 4 の位置における流体 (例えば血液) の圧力を定期的に測定する。一例では、センサ 2 0 4 は、容量式圧力センサであり、具体的には、容量式 M E M S 圧力センサである。別の例では、センサ 2 0 4 は、圧電抵抗型圧力センサである。更に別の例では、センサ 2 0 4 は、光学式圧力センサである。場合によっては、センサ 2 0 4 は、それぞれボルケーノ社から入手可能である P r i m e W i r e P R E S T I G E (登録商標) 圧力ガイドワイヤ、P r i m e W i r e (登録商標) 圧力ガイドワイヤ、C o m b o W i r e (登録商標) X T 圧力及びフローガイドワイヤといった市販の圧力モニタリング要素に含まれるコンポーネントと同様又は同一のコンポーネントを含む。幾つかの実施形態では、血圧測定を使用して、血管内を通過する脈波が特定される。

【 0 0 4 6 】

図 6 a に示されるように、センサ 2 0 2 、 2 0 4 は、第 1 の距離 D だけ離れて配置されてよい。幾つかの実施形態では、距離 D は 0 . 5 乃至 1 0 c m の固定距離である。幾つかの実施形態では、固定距離は 0 . 5 c m よりも短い。幾つかの例では、2 つのセンサは一体にされ、距離がゼロである。幾つかの実施形態では、距離 D は 0 . 5 乃至 2 c m 以内である。距離 D 1 が脈波伝播速度 (P W V) の計算に使用される。

【 0 0 4 7 】

センサ 2 0 2 、 2 0 4 は、血管内デバイス 1 1 0 の本体内に含まれてよい。センサ 2 0 2 、 2 0 4 は、血管内デバイス 1 1 0 の遠位部の周りに円周方向に配置されてよい。他の実施形態では、センサ 2 0 2 、 2 0 4 は、血管内デバイス 1 1 0 に沿って直線的に配置される。センサ 2 0 2 、 2 0 4 は、1 つ以上のトランスデューサ要素を含んでよい。センサ 2 0 2 及び / 又はセンサ 2 0 4 は、血管内デバイス 1 1 0 の長さに沿って移動可能であっても、及び / 又は、血管内デバイス 1 1 0 の長さに沿った静止位置に固定されてもよい。センサ 2 0 2 、 2 0 4 は、血管内デバイス 1 1 0 のセンサの平面アレイ又は適切な形状のアレイの一部であってよい。幾つかの実施形態では、フレキシブル細長部材 1 7 0 の外径は、センサ 2 0 2 、 2 0 4 の外径以上である。幾つかの実施形態では、フレキシブル細長部材 1 7 0 及びセンサ 2 0 2 、 2 0 4 の外径は、約 1 m m 以下であり、これは、血管内デバイス 1 1 0 の血管 8 0 内の圧力波測定への影響を最小限に抑えるのに役立つ。幾つかの例では、図 1 a 、図 1 b 、図 3 a 及び図 3 b における血管 8 0 は、図 2 の血管 8 1 と一致する腎血管である。血管 8 0 、 2 1 は、約 5 m m の等価円形直径を有する断面を有するので、血管内デバイス 1 1 0 の 1 m m の外径は、血管の 4 % 未満しか塞がない。

【 0 0 4 8 】

処理システム 1 3 0 は、血管内デバイス 1 1 0 と通信する。例えば処理システム 1 3 0 は、センサ 2 0 2 及び / 又はセンサ 2 0 4 を含む血管内デバイス 1 1 0 と、インターフェースモジュール 1 2 0 を介して通信する。処理エンジン 1 4 0 は、任意の数のプロセッサ

を含み、コマンドを送信し、血管内デバイス 110 から応答を受信する。幾つかの実施態様では、処理エンジン 140 は、圧力センサ 204 による血管 80 内の圧力のモニタリングを制御し、及び / 又は、撮像要素 202 による血管 80 の断面積のモニタリングを制御する。具体的には、処理エンジン 140 は、センサ 202、204 の作動をトリガして、特定の時間にデータを取得する。センサ 202、204 からのデータは、処理システム 130 のプロセッサによって受信される。別の実施形態では、処理エンジン 140 は、血管内デバイス 110 から物理的に離れているが、血管内デバイス 110 と（例えばワイヤレス通信を介して）通信する。幾つかの実施態様では、プロセッサは、センサ 202、204 を制御する。

【0049】

処理システム 130 は更に、血管 80 内の圧力のモニタリングに関連付けられる圧力データを受信し、また、血管 80 の断面積のモニタリングに関連付けられる撮像データを受信する。幾つかの実施態様では、インターフェースモジュール 120 は、圧力センサ 204 からの圧力モニタリングに対応する圧力信号と、撮像要素 202 からの断面積モニタリングに対応する撮像信号との両方を受信する。場合によっては、圧力データ及び撮像データに対して、別々のインターフェースが設けられてもよい。インターフェースモジュール 120 は、受信した圧力センサ信号及び / 又は撮像要素信号を、処理、前処理及び / 又はサンプリングする。インターフェースモジュール 120 は、圧力データ及び断面積データを処理システム 130 に転送する。幾つかの実施形態では、受信データは、処理システム 130 のメモリ 150 に記憶される。

【0050】

処理エンジン 140 は、センサにコマンドを出す、並びに、データを受信及び処理するといった論理機能を実行可能である電力ピン、入力ピン及び出力ピンを有する集積回路を含む。処理エンジン 140 は、マイクロプロセッサ、コントローラ、デジタル信号プロセッサ (DSP)、特定用途向け集積回路 (ASIC)、フィールドプログラマブルゲートアレイ (FPGA)、又は、同等のディスクリート若しくは集積論理回路のうちの任意の 1 つ以上を含む。幾つかの例では、処理エンジン 140 は、1 つ以上のマイクロプロセッサ、1 つ以上のコントローラ、1 つ以上の DSP、1 つ以上の ASIC、又は、1 つ以上の FPGA だけでなく、他のディスクリート若しくは集積論理回路の任意の組み合わせとといった複数のコンポーネントを含む。処理エンジン 140 による機能は、本明細書では、ソフトウェア、ファームウェア、ハードウェア又はこれらの任意の組み合わせとして具体化される。

【0051】

処理システム 130 は、幾つかある機能の中で特に、本明細書に説明される脈波伝播速度決定方法を実施するためのプログラマブルコード命令を実行する 1 つ以上のプロセッサ又はプログラマブルプロセッサユニットを含んでよい。処理システム 130 は、コンピュータ及び / 又は他のタイプのプロセッサベースのデバイス内に組み込まれてよい。例えば処理システム 130 は、コンソールデバイス、タブレットデバイス、ラップトップデバイス、ハンドヘルドデバイス、又は、血管内デバイス 110 の動作を制御又は管理する制御信号を生成するように使用される他のコントローラの一部であってよい。幾つかの実施態様では、ユーザが、血管内デバイス 110 の動作をプログラミングする又は管理する、及び / 又は、ディスプレイ 160 の態様を制御する。幾つかの実施態様では、処理システム 130 は、（例えばインターフェースモジュール 120 を介することなく）血管内デバイス 110 と直接通信してよく、有線及び / 又は無線通信技術を含む。

【0052】

更に、幾つかの実施態様では、インターフェースモジュール 120 及び処理システム 130 は、共同設置されるか、及び / 又は、同じシステム、ユニット、シャーシ若しくはモジュールの一部であってよい。インターフェースモジュール 120 及び処理システム 130 は協働して、ディスプレイ 160 上に画像として表示するために、センサデータをアセンブル、処理及びレンダリングする。例えば様々な実施形態では、インターフェースモジ

ジュール 120 及び / 又は処理システム 130 は、センサ 202、204 を設定する制御信号を生成し、センサ 202、204 を作動させる信号を生成し、センサデータの計算を行い、センサデータの増幅、フィルタリング及び / 又は統合を行い、センサデータをディスプレイ用の画像としてフォーマット化する。これらのタスク等の配分は、インターフェースモジュール 120 と処理システム 130 との間で様々なやり方で分配される。具体的には、処理システム 130 は、受信センサデータを使用して、血管 80 内の流体（例えば血液）の脈波伝播速度を計算する。インターフェースモジュール 120 は、処理システム 130 から血管内デバイス 110 への制御信号の送信だけでなく、血管内デバイス 110 から処理システム 130 への圧力データの送信も容易にする回路を含む。幾つかの実施形態では、インターフェースモジュール 120 は、センサ 202、204 に給電する。幾つかの実施形態では、インターフェースモジュールは、処理システム 130 への送信の前に、信号調節、及び / 又は、圧力データの前処理を行う。

10

20

30

40

50

【0053】

処理システム 130 は、患者に置かれた電極から ECG データを取得する心電計（ECG）コンソールと通信する。ECG 信号は、心臓の電気活動を表し、患者の心周期及び / 又はその一部を特定するために使用される。場合によっては、処理システム 130 は、血管内デバイス 110 によって取得された圧力データが、心周期全体に亘って取得されたか、及び / 又は、その一部に亘って取得されたかに応じて、PWV の計算に異なる式を使用する。ECG データは、心周期の幾つかある部分のうちで特に、前の、現在の及び次の心周期の始まり及び終わりと、心収縮期の始まり及び終わりと、心拡張期の始まり及び終わりとを特定するために使用される。幾つかの例では、ECG 信号の 1 つ以上の特定可能な特徴（次に限定されないが、P 波の開始、P 波のピーク、P 波の終わり、PR 間隔、PR セグメント、QRS 群の始まり、R 波の開始、R 波のピーク、R 波の終わり、QRS 群の終わり（J 点）、ST セグメント、T 波の開始、T 波のピーク及び T 波の終わりを含む）を使用して、心周期の関連のある部分が選択される。ECG コンソールは、コーニンクレッカフィリップスエヌヴィから市販されている Page Writer 心電計システムといった市販の ECG 要素に含まれる特徴と同様又は同一の特徴を含む。

【0054】

様々な周辺デバイスによって、処理システム 130 の入出力機能が可能にされる又は向上される。このような周辺デバイスには、次に必ずしも限定されないが、（マウス、ジョイスティック、キーボード等といった）標準的な入力デバイス、（プリンタ、スピーカ、プロジェクタ、グラフィカル表示スクリーン等といった）標準的な出力デバイス、CD-ROM ドライブ、フラッシュドライブ、ネットワーク接続部、及び、処理システム 130 とシステム 100 の他のコンポーネントとの電氣的接続部が含まれる。非限定的な例として、処理システム 130 は、血管内デバイス 110 からの信号を操作して、取得した圧力データ、撮像データ、PWV 計算、及び / 又は、これらの組み合わせを表す画像を、ディスプレイ 160 上に生成する。このような周辺デバイスは更に、血管内デバイス 110 及び / 又は処理システム 130 の全般的な動作を可能にするプロセッサ命令を含むソフトウェアをダウンロードするために、また、例えば血管内デバイス 110 に結合される任意の補助デバイスの動作を制御するための動作を行うソフトウェア実施プログラムをダウンロードするために使用されてもよい。幾つかの実施形態では、処理システム 130 は、様々な集中型又は遠隔分散型のデータ処理スキームで使用される複数の処理ユニットを含んでもよい。

【0055】

メモリ 150 は、例えば読み出し専用メモリ、ランダムアクセスメモリ、FRAM（登録商標）又は NAND フラッシュメモリといった半導体メモリであってよい。メモリ 150 は、処理エンジン 140 が、メモリ 150 に書き込み及びメモリ 150 から読み出しするように、処理エンジン 140 及び関連のプロセッサと連動する。例えば処理エンジン 140 は、血管内デバイス 110 及び / 又はインターフェースモジュール 120 からデータを受信し、当該データをメモリ 150 に書き込む。このように、一連の測定データがメモ

リ 1 5 0 に記憶される。処理エンジン 1 4 0 は、メモリ 1 5 0 の消去又は上書き、メモリ 1 5 0 がいっぱいであることを検出すること、及び、半導体メモリ管理に関連付けられる他の一般的な機能といった他の基本的なメモリ機能を行う。

【 0 0 5 6 】

処理システム 1 3 0 は、受信した圧力データ及び断面積データを使用して、血管内の流体（例えば血液）の脈波伝播速度を決定（例えば計算）する。幾つかの実施形態では、血管は動脈である。一例では、血管は腎動脈である。幾つかの実施形態では、処理システム 1 3 0 は、式（ 4 ）を使用して、脈波伝播速度を計算する。一例では、プロセッサ 1 4 0 は、受信した圧力データ及び断面積データを同期させ、同期データを使用して、式（ 4 ）の脈波伝播速度を計算する。式（ 4 ）は、血管の断面積 A だけでなく、血管の断面積の変化 dA も使用する。血管の断面データは、脈波が血管内を移動するにつれて変化する。一例では、血管の断面積データの変化 dA は、第 1 の時間 T_1 と第 2 の時間 T_2 との間で、血管内の固定位置において計算される。同様に、式（ 4 ）は、第 1 の時間 T_1 と第 2 の時間 T_2 との間で計算可能である血管の圧力データ dP の変化を使用する。

10

【 0 0 5 7 】

場合によっては、処理システム 1 3 0 は、脈波伝播速度を、

【 数 9 】

$$\frac{D}{\Delta t}$$

20

として計算する。ここで、 D は、撮像要素と圧力センサとの間の距離であり、 t は、撮像要素と圧力センサとの間を脈波が進む時間量である。幾つかの他の例では、脈波伝播速度は、

【 数 1 0 】

$$\frac{D}{\Delta t}$$

方法を使用して決定された脈波伝播速度と、

【 数 1 1 】

$$\sqrt{\frac{dPA}{\rho dA}}$$

30

方法を使用して決定された脈波伝播速度との平均和といった関数として決定される。場合によっては、両方法を使用した平均和が、何れかの方法自体よりも正確に PWV を決定することができる。

【 0 0 5 8 】

一例では、圧力センサ及び撮像要素の信号は、プロセッサ 1 4 0 によって同期される。インターフェースモジュール 1 2 0 がタイマを含む。プロセッサ 1 4 0 は、インターフェースモジュール 1 2 0 と通信することによって、インターフェースモジュール 1 2 0 のタイマをプロセッサのタイマと同期させる。更に、インターフェースモジュール 1 2 0 は、撮像要素 2 0 2 及び圧力センサ 2 0 4 から受信した信号のサンプリングを行い、サンプリングされたデータにタイムスタンプを含め、次に、プロセッサ 1 4 0 によって受信される血管内の圧力のモニタリングに関連付けられる圧力データ及び血管の断面のモニタリングに関連付けられる断面データがタイムスタンプされ、プロセッサ 1 4 0 が、受信したタイムスタンプに基づいて、データを同期させるように、タイムスタンプされたサンプリングされたデータをプロセッサ 1 4 0 に送信する。

40

【 0 0 5 9 】

或いは、インターフェースモジュール 1 2 0 ではなく、撮像要素 2 0 2 及び圧力センサ 2 0 4 が、サンプリングを行い、サンプリングしたデータをインターフェースモジュール

50

120に送信する。撮像要素202及び圧力センサ204がタイマを含み、プロセッサ140は、撮像要素202及び圧力センサ204と通信することによって、それらのタイマをプロセッサのタイマと同期させる。したがって、撮像要素202及び圧力センサ204から受信されるデータは、タイムスタンプを含み、インターフェースモジュール120は、タイムスタンプを使用して、受信データを同期させ、当該データをプロセッサ140に送信する。別の例では、インターフェースモジュール120は、撮像要素202及び圧力センサ204から受信したタイムスタンプ付きデータをプロセッサ140に送信し、プロセッサ140が、受信したタイムスタンプに基づいて、データを同期させる。

【0060】

幾つかの実施形態では、本明細書に説明されるように、ECG信号の1つ以上の特徴を使用して、センサ202、204による同期データ収集がトリガされる。

10

【0061】

幾つかの実施形態では、撮像要素202が、血管内デバイス110の一部ではない場合がある。例えば撮像要素202は、別個の血管内デバイス110に結合されていても、又は、外部撮像デバイスの一部であってもよい。

【0062】

図1bを参照するに、圧力センサを有する血管内デバイスと、撮像要素を有する別個の血管内デバイスとを含む血管内システムの概略図が示される。血管内システム101は、血管80内に第1の血管内デバイス195及び第2の血管内デバイス196を含む。第1の血管内デバイス195は、圧力センサ204を含み、第2の血管内デバイス196は、撮像要素202を含む。層別化システムとも呼ばれるシステム101は、治療のための患者層別化のために血管（例えば動脈、静脈等）内の脈波伝播速度（PWV）決定を行う。システム101は、インターフェースモジュール120を介して、図1aに示されるプロセッサ140及びメモリ150を有する処理システム130に結合し、PWV決定を行う。例えば腎動脈内のPWV決定は、患者が腎動脈デナビーションに適しているかどうかを判断するために使用される。一実施形態では、上記2つの血管内デバイス（例えばカテーテル及びガイドワイヤ）は、同軸であり、撮像センサがカテーテル上に置かれ、圧力センサがガイドワイヤ上に置かれてもよく、又は、その反対も可能である。通常、圧力センサ204が、ガイドワイヤ又はカテーテルの一方に結合され、撮像要素202が、ガイドワイヤ又はカテーテルの他方に結合される。場合によっては、第1の血管内デバイス195は、ガイドワイヤであり、第2の血管内デバイス196が、カテーテルであってよい。幾つかの実施形態では、第1の血管内デバイス195及び第2の血管内デバイス196は、血管80内に隣り合わせで配置されてよい。幾つかの実施形態では、カテーテル及びガイドワイヤが同軸であるように、ガイドワイヤが、カテーテルの内腔の中を少なくとも部分的に通るように延在し、当該内腔内に配置されてもよい。

20

30

【0063】

図2は、ヒトの腎臓組織内に配置された血管内デバイス110を示す。ヒトの腎臓組織は、左右の腎動脈81によって酸素を含んだ血液が供給される腎臓10を含む。左右の腎動脈81は、腎臓口92において、腹部大動脈90から分岐して、腎臓10の門95に入る。腹部大動脈90は、腎動脈81を心臓につなげる。脱酸素化された血液は、腎静脈201及び下大静脈211を介して、腎臓10から心臓に流れる。具体的には、腹部大動脈を通り、左腎動脈81内へと延在する血管内デバイス110が示されている。別の実施形態では、カテーテルは、下腎血管115の中にも進むようなサイズにされてよい。

40

【0064】

左右の腎神経叢又は神経221がそれぞれ左右の腎動脈81を取り囲む。解剖学的に、腎神経221は、腎動脈81を囲む外膜組織内に1つ以上の網状組織を形成する。本開示の目的のために、腎神経は、任意の個別の神経又は神経の網状組織、並びに、腎臓10に及び/又は腎臓10から神経信号を伝導する神経節として規定され、腎動脈81の表面、腎動脈81が腹部大動脈90から分岐する腹部大動脈90の一部、及び/又は、腎動脈81の下枝上に解剖学上はある。腎神経叢221に寄与する神経線維は、腹腔神経節、最下

50

内臓神経、皮質腎神経節及び大動脈神経叢から生じる。腎神経 2 2 1 は、対応する腎動脈と密に関連して、対応する腎臓 1 0 の実質内へと延在する。神経は、腎動脈の枝から腎臓 1 0 への血管、糸球体及び尿細管と共に分布する。各腎神経 2 2 1 は、通常、腎臓の門 9 5 の領域において、対応する腎臓 1 0 に入るが、腎動脈 8 1 又は腎動脈 8 1 の枝が腎臓 1 0 に入る位置を含むどの位置でも腎臓 1 0 に入ってもよい。

【 0 0 6 5 】

高血圧状態を回避するための心血管の恒常性維持には、正常な腎機能が不可欠である。適当な細胞外液量及び血液量を維持し、最終的に、これらの量の動脈圧への影響を制御するためには、ナトリウム排出が重要である。定常状態条件下では、動脈圧は、尿量と水分及びナトリウム摂取量とのバランスをもたらす圧力レベルにまで上昇する。腎臓の異常機能によって、腎神経 2 2 1 を介した腎臓の交感神経過剰刺激によって生じる腎臓における過度のナトリウム及び水分貯留が引き起こされると、動脈圧は、摂取量と同じナトリウム量を維持するレベルまで上昇する。高血圧患者では、ナトリウム摂取量とナトリウム排出量とのバランスは、腎神経 2 2 1 を介した腎臓の交感神経刺激の結果として部分的に動脈圧の上昇を犠牲にして達成される。腎デナベーションは、腎臓 1 0 の遠心性及び求心性交感神経活動を遮断又は抑制することによって、高血圧の症状及び続発症を軽減するのに役立つ可能性がある。

【 0 0 6 6 】

幾つかの実施形態では、図 1 a 及び図 1 b における血管 8 0 は、図 2 の血管 8 1 と一致する腎血管である。処理システム 1 3 0 は、腎動脈内の脈波伝播速度 (P W V) を決定する。処理システム 1 3 0 は、腎動脈内の脈波伝播速度に基づいて、腎デナベーション治療推奨を判断する。例えば腎デナベーションから治療的な恩恵を受ける可能性が高い又はあまり可能性がない患者が、 P W V に基づいて選択される。この関連で、処理システム 1 3 0 は、少なくとも腎血管内の血液の P W V に基づいて、腎デナベーション用の患者層別化を行う。

【 0 0 6 7 】

図 3 は、腎動脈 8 1 のセグメントを詳細に示す図であって、単一の血管内に存在しうる様々な管腔内特徴及び管腔の内側から外側までの距離 (intra-to-extraluminal distance) を示す。具体的には、腎動脈 8 1 は、長手軸 L A に沿って腎動脈内を長さ方向に延在する内腔 3 3 5 を含む。内腔 3 3 5 は、腹部大動脈から腎臓への酸素を含む血液の流れを可能にする管状通路である。交感神経腎神経 2 2 1 は、腎動脈 8 1 を囲む外膜内に延在し、(中枢神経系から離れるように伝導する) 遠心性及び (中枢神経系に向かって伝導する) 求心性腎神経の両方を含む。

【 0 0 6 8 】

腎動脈 8 1 は、本質的に健康な内腔径 D 1 及び管腔の内側から外側までの距離 D 2 を有する第 1 の部分 3 4 1 と、ブランク 3 6 0、3 7 0 の形のアテローム硬化性変化によって細くなりでこばこした内腔及び増大した管腔の内側から外側までの距離 D 3 を有する第 2 の部分 3 4 2 と、厚くなった動脈壁によって細くなった内腔及び増大した管腔の内側から外側までの距離 D 2 ' を有する第 3 の部分 3 4 3 とを含む。したがって、血管、例えば腎動脈 8 1 の腔内輪郭は、血管の長さに沿って大きく変動する。

【 0 0 6 9 】

図 4 a 及び図 4 b は、腎動脈 8 1 の第 1 の部分 3 4 1 及び第 3 の部分 3 4 3 の斜視図をそれぞれ示し、腎動脈 8 1 上に線状に描かれる交感神経腎神経 2 2 1 が示される。図 4 a は、腎動脈 8 1 の外面に取り付けられた分岐網として概略的に示される腎神経 2 2 1 を含む腎動脈 8 1 の第 1 の部分 3 4 1 を示す。腎神経 2 2 1 は、腎動脈 8 1 の長手軸 L A に沿って長さ方向に延在する。高血圧症の場合、脊髄から腎臓 1 0 に走る交感神経は、副腎髄質ホルモンを生産するように身体に信号を送る。これは、最終的に血圧上昇を引き起こす一連の信号につながる。腎神経 2 2 1 の腎デナベーションは、この反応を除去又は減少させ、正常血圧に戻すことを容易にする。

【 0 0 7 0 】

腎動脈 8 1 は、動脈の外周を取り囲み、動脈の角度軸 の周りでらせん状になる平滑筋細胞 3 3 0 を有する。腎動脈 8 1 の平滑筋細胞 3 3 0 は、腎動脈 8 1 の長手軸 L A を横断して（即ち、非平行に）延在するより長い寸法を有する。腎神経 2 2 1 と平滑筋細胞 3 3 0 との長さ方向の寸法の不整合は、「細胞不整合」と規定される。腎動脈 8 1 と平滑筋細胞 3 3 0 とのこの細胞不整合を利用して、平滑筋細胞への作用は少なくして、腎神経細胞に選択的に作用する。

【 0 0 7 1 】

図 4 a では、腎動脈 8 1 の第 1 の部分 3 4 1 は、長手軸 L A に沿って腎動脈の中を長さ方向に延在する内腔 3 4 0 を含む。幾つかの例では、内腔 3 4 0 は、腹部大動脈から腎臓への酸素を含んだ血液の流れを可能にする円筒状通路である。内腔 3 4 0 は、腎動脈 8 1 の血液接触面を形成する内腔壁 3 5 0 を含む。距離 D 1 が、内腔 3 4 0 の内腔径に相当し、血流内腔の直径、又は、外周を規定する。壁厚に相当する距離 D 2 が、内腔壁 3 5 0 と腎神経 2 2 1 との間に存在する。比較的健康な腎動脈 8 1 は、内腔 3 4 0 に関してほぼ均一な距離 D 2、即ち、壁厚を有する。比較的健康な腎動脈 8 1 は、大動脈の近くの近位部から腎臓の近くの遠位部まで、単位長さ当たりの断面積及び体積が実質的に規則的に減少する。

10

【 0 0 7 2 】

図 4 b は、長手軸 L A に沿って腎動脈の中を長さ方向に延在する内腔 3 4 0 ' を含む腎動脈 8 1 の第 3 の部分 3 4 3 を示す。内腔 3 4 0 ' は、腎動脈 8 1 の血液接触面を形成する内腔壁 3 5 0 ' を含む。一部の患者は、腎動脈の平滑筋壁が、他の患者よりも厚く、したがって、図 3 に示されるように、腎動脈 8 1 の第 3 の部分 3 4 3 の内腔は、他の患者の腎動脈に比べて直径が小さい。幾つかの例では、図 4 a に示される内腔 3 4 0 よりも直径及び断面積が小さい内腔 3 4 0 ' は、腹部大動脈から腎臓までの酸素を含む血液の流れを可能にする円筒状通路である。図 4 a に示される距離 D 2 よりも大きい距離 D 2 ' が、内腔壁 3 5 0 ' と腎神経 2 2 1 との間に存在する。

20

【 0 0 7 3 】

図 5 a は、血管内を進む脈波に関連付けられる圧力測定値のグラフ 5 0 0 である。グラフ 5 0 0 は、血管内を進む、例えば血液である流体の圧力曲線 5 0 2 を示す。水平軸 5 0 4 は、時間を表し、垂直軸 5 0 6 は、水銀柱ミリメートルで流体圧を表す。例えばグラフ 5 0 0 は 2 つの完全な脈を示す。各脈は 1 秒ほどかかる（1 分当たり約 6 0 拍の心拍数に相当する）。一例として、図 5 a の曲線 5 0 2 は、例えば血管 8 0 内の圧力センサ 2 0 4 の位置である特定点における時間の関数として圧力波を表す。

30

【 0 0 7 4 】

図 5 b は、血管内の 2 つの異なる位置における血管内を進む脈波に関連付けられる圧力測定値のグラフを示す。グラフ 5 1 0 は、血管内の第 1 の位置における血管内を進む例えば血液である流体の圧力曲線 5 1 2 を示し、グラフ 5 2 0 は、血管内の第 2 の位置における流体の圧力曲線 5 2 2 を示す。一部の例では、第 2 の位置は、第 1 の位置から遠位にあるか、又は、第 1 の位置からの流体の流れの下流にある。グラフ 5 1 0 及び 5 2 0 の水平軸 5 0 4 は、時間を表し、垂直軸 5 0 6 は、水銀柱ミリメートルで流体圧を表す。図示されるように、グラフ 5 1 0 の圧力曲線 5 1 2 は、時間 T 1 から開始し、グラフ 5 2 0 の曲線 5 2 2 は、時間 T 2 から開始し、 $T = T_2 - T_1$ は、圧力波が、グラフ 5 1 0 に関連付けられる第 1 の位置からグラフ 5 2 0 に関連付けられる第 2 の位置までに進むのにかかる時間量を表す。このように、図 5 b のグラフ 5 1 0 及び 5 2 0 は、圧力波が第 1 のモニタリング位置から第 2 のモニタリング位置まで進むのに T 秒かかる血管に沿って進む圧力波を示す。圧力曲線 5 1 2 及び 5 2 2 は、任意の所与の時間における 2 つの位置間の著しい圧力の変化を示す。したがって、圧力センサ 2 0 4 及び撮像要素 2 0 2 が血管内の同じ位置をモニタリングするように、それらを互いのごく近接に維持するか、及び / 又は、結果として得られる圧力データ及び断面データが同期可能であるように、圧力センサ信号及び撮像要素信号の高分解能サンプリングを行うことが重要となりうる。幾つかの例では、柔軟性のある血管内では、圧力の増加 / 減少は、血管 8 0 の断面積における関連付けら

40

50

れる増加／減少によってモニタリング可能である血管の対応する拡張／収縮を引き起こす。

【0075】

幾つかの実施形態では、圧力は、血管の断面積のモニタリングの1cm以内でモニタリングされる。図1aを再び参照するに、圧力センサ204は、血管内デバイス110のフレキシブル細長部材170の長さに沿って撮像要素202の1cm以内に配置されてよい。一例では、この制限は、血管内デバイス110のデザイン仕様に盛り込まれてよい。更に、図1bを再び参照するに、圧力センサ204は、血管内デバイス195及び血管内デバイス196が血管80内に挿入される場合に、撮像要素202の1cm以内に配置されてよい。一例では、圧力センサ204及び撮像要素202は、血管内デバイス195及び血管内デバイス196の挿入長さを調整するガイドワイヤを使用して、当該1cm以内に機械的に整列される。更に、撮像要素202は、撮像要素202と圧力センサ204との間の距離を見つけるために使用され、ガイドワイヤは、距離を当該1cm以内となるように調整／合わせるために、また、撮像要素202及び圧力センサ204が整列された状態に維持するために使用される。更に、図1aのプロセッサ140上で実行する制御モジュールといった別個のシステムが、血管内デバイス110に結合されたガイドワイヤ及び撮像要素の位置を制御し、それらが整列した状態に維持される。或いは、図1bを再び参照するに、撮像要素202とは別箇の撮像システムが、圧力センサ及び／又は撮像要素202の位置をモニタリングし、プロセッサ140を介して、撮像要素202と圧力センサ204とが整列した状態に維持される。

【0076】

一例として、血管内の波速度が10m/sであり、動脈直径が5mmであり、脈圧が40mmHgであるとする、式(4)における dA は、 $dA \sim 0.99 \text{ mm}^2$ と求めることができる。これは、断面積の半径における0.062mmの半径の差(dr)に相当する。したがって、0.062mmの軸方向分解能(1サイクルの脈及び1540m/sの速度と仮定する)について、25MHzほどの最小超音波周波数が必要となる。例えば超音波周波数は、10MHz以上、好適には20MHz以上、最も好適には25MHz以上である。有利には、空間分解能は、IVUSに代えて、光干渉断層撮影(OCCT)を使用することによって向上される。この関連で、撮像要素202は、幾つかの実施形態では、OCCT撮像要素であってよい。

【0077】

図6a乃至図6cは、脈波が血管内を進む際の血管の態様を示す。図6a乃至図6cは、本開示の一実施形態に従って、脈波が血管内を進む際の血管内デバイス110を含む血管の概略例である。上述のとおり、図6a乃至図6cの血管は柔軟であるので、圧力が血管内を移動すると、その断面積が変化する。グラフ610は、血管80内の様々な時間インスタンスにおける位置の関数として圧力波を示す。図示されるように、血管80の境界605は、圧脈波が増加すると、拡張し、その断面積が増加する。具体的には、破線604が、様々な時間インスタンスにおいて測定される特定の横断面を示す。図6aは、脈波の第1の段階における血管80内の血管内デバイス110を示す概略図である。この段階では、圧力波はその最小値にあり、血管境界は拡張していない(例えば伸長していない)。図6bは、図6aの概略図と同様であるが、圧力波が最小値と脈波のピークとの中間であり、血管境界が幾分拡張している第2の段階にある血管80内の血管内デバイス110を示す概略図である。図6cは、図6a及び図6bの概略図と同様であるが、脈波が実質的にピークにあり、血管境界が実質的にその最大拡張にある脈波の第3の段階にある血管80内の血管内デバイス110を示す概略図である。

【0078】

図7a乃至図7cは、血管80内の血管内デバイス110を有する血管の断面図の概略例を示す。図7a乃至図7cは、3つの異なる時間における図6a乃至図6cに対応する特定位置における血管80の断面境界605を示す。図形700、720及び740は、それぞれ、図6a乃至図6cの圧力波602が最小値にあるとき、最小値とピークとの中

間にあるとき、及び、実質的にピークにあるときの破線 604 によって指定される特定位置における断面積を示す。これらの図形は、血管 80 内の血管内デバイス 110 も示す。図示されるように、血管 80 の境界は、グラフ間で、圧力波によって拡張（例えば伸長）し、血管の断面積は、図形 700 と図形 740 との間で増加する。具体的には、図 7a は、図 6a に示される脈波の第 1 の段階に関連付けられる血管の断面図を示す概略図である。図 7b は、図 6b に示される脈波の第 2 の段階に関連付けられる血管の断面図を示す概略図である。図 7c は、図 6c に示される脈波の第 3 の段階に関連付けられる血管の断面図を示す概略図である。

【0079】

図 8 は、血管内の脈波伝播速度を決定する方法 800 を説明するフロー図を提供する。方法 800 は、図 1a、図 1b、図 2、図 6a、図 6b 及び図 6c を参照して行われる。ステップ 802 において、圧力が血管（例えば血管 80）内でモニタリングされる。圧力は、図 1a、図 1b、図 2、図 6a、図 6b 及び図 6c に示される圧力センサ 204 を用いてモニタリングされる。圧力センサは、血管 80 内に配置される血管内デバイス 110 又は 195 の一部であってよい。図 1a に示されるように、圧力センサ 204 は、プロセッサ 140 が圧力センサ 204 による圧力モニタリングを制御できるように、インターフェースモジュール 120 を介してプロセッサ 140 と通信する。一例では、プロセッサは、圧力センサ 204 による圧力のモニタリングに関連付けられる圧力データを受信する。一例では、インターフェースモジュール 120 が、圧力センサからの圧力モニタリングに対応する信号を受信し、圧力信号をサンプリングして、圧力データが提供される。

【0080】

方法 800 のステップ 804 において、血管 80 の断面積がモニタリングされる。断面積は、図 1a、図 1b、図 2、図 6a、図 6b 及び図 6c に示される撮像要素 202 を用いてモニタリングされる。一例では、撮像要素は、血管 80 内に配置される血管内デバイス 110 又は 195 の一部であってよい。図 1a に示されるように、撮像要素 202 は、プロセッサ 140 が撮像要素 202 による断面モニタリングを制御できるように、インターフェースモジュール 120 を介してプロセッサ 140 と通信する。一例では、プロセッサは、撮像要素 202 による血管 80 の断面積モニタリングに関連付けられる断面データを受信する。一例では、インターフェースモジュール 120 が、撮像要素 202 から断面積モニタリングに対応する信号を受信し、断面積信号をサンプリングして、断面データが提供される。

【0081】

図 2 を再び参照するに、血管内デバイス 110 は、腎臓組織内に配置される。カテーテル 210 の挿入の前に、標準的な経皮術を使用して、ガイドワイヤが患者の動脈血管構造内に導入される。ガイドワイヤが、図 2 の実施形態では左腎動脈 81 であるターゲット血管内に配置されると、カテーテル 210 が、患者の動脈血管構造内に、ガイドワイヤ上に導入され、関心領域まで前進させられる。代替案では、カテーテル 210 は、患者の外側のガイドワイヤに結合され、ガイドワイヤ及びカテーテル 210 が共に同時に患者内に導入され、関心領域まで前進させられる。更に、ユーザは、非限定的な例として、患者の血管構造内のカテーテル 210 の誘導及び位置決めを補助するために、蛍光透視法、超音波、CT 又は MRI といった外部撮像を利用してもよい。

【0082】

方法 800 のステップ 806 において、血管 80 内の圧力のモニタリングに関連付けられる圧力データが受信される。更に、血管 80 の断面積のモニタリングに関連付けられる断面積データが受信される。上述のとおり、インターフェースモジュール 120 は、圧力センサ 204 からの圧力モニタリングに対応する信号と、撮像要素 202 からの断面積モニタリングに対応する信号との両方を受信する。一例では、インターフェースモジュール 120 は、受信した信号をサンプリングして、断面データ及び圧力データをプロセッサ 140 に提供する。

【0083】

10

20

30

40

50

方法 800 のステップ 808 において、血管 80 内の圧力データ及び血管 80 の断面積データに基づいて、血管 80 内の流体の脈波伝播速度が決定される。一例では、撮像要素 202 は、特定の位置において、血管の断面積を測定し、圧力センサ 204 は、実質的に同じ位置において、血管内の圧力を測定する。上述のとおり、また、図 1 a、図 6 a、図 6 b 及び図 6 c に示されるように、圧力センサ 204 及び撮像要素 202 は、同じ血管内デバイス上にはあるが、距離間隔 D を有してよい。したがって、各時間インスタンスにおいて、圧力センサ 204 及び撮像要素 202 は、血管 80 の全く同じ位置における圧力信号及び断面積信号を生成するわけではない。前述のとおり、圧力センサ 204 及び撮像要素 202 から受信される信号は、インターフェースモジュール 120 によってサンプリング可能である。一例では、インターフェースモジュール 120 は、サンプリングされた断面データ及び圧力データを同期させ、同じ時間インスタンスに対応する断面データ及び圧力データを生成する。或いは、プロセッサは、断面データ及び圧力データに補間を使用して、実質的に同じ位置における同じ時間に対応する断面データ及び圧力データを見つけることができる。一実施形態では、圧力における変化、断面積及び断面積における変化を使用する式 4 による PWV の計算は、2 つのセンサによる脈波の到着検出の時間差と、分離距離 D とを使用する PWV の計算と組み合わせられる。このようにすると、PWV は、同じ装置を使用して、同時に 2 つの異なる方法によって決定されるので、有利なことに、より正確な PWV が、例えば 2 つの値の平均値を取ることによって又は最確値を選択することによって計算される。

10

20

30

40

50

【0084】

一例として、プロセッサ 140 は、式 (4) を使用して、脈波伝播速度を決定する。上述のとおり、式 (4) において、P は、血管内の圧力であり、A は、血管の断面積であり、dA は、ある時間間隔における血管の断面積の変化であり、dP は、当該時間間隔における血管内の圧力の変化であり、 ρ は、血管内の流体密度である。図 5 b に関して説明されたように、プロセッサは、時間 T1 と時間 T2 との間の断面積データの変化及び圧力データの変化を決定し、当該変化を式 (4) に使用する。式 (4) は、血管の断面積 A だけでなく、血管の断面積の変化 dA も使用する。一例では、プロセッサは、時間 T1 における断面積を、式 (4) の断面積 A に使用する。別の例では、プロセッサは、時間 T2 における断面積を、式 (4) に使用する。更に別の例では、プロセッサは、時間 T1 と時間 T2 との間の平均断面積を、式 (4) に使用する。

【0085】

幾つかの実施形態では、ユーザ及び / 又はプロセッサ 140 は、方法 800 のアプリケーションを初期化する前に、血管内デバイス 110 又は血管内デバイス 195 及び 196 を使用して、非限定的な例として、血管内腔体積を含むの様々な心臓血管特徴の基本測定を行う。例えば血管内デバイス 110、195 及び 196、並びに、それらの圧力センサ 204 及び撮像要素 202 を、血管内で移動させ、少なくとも 1 つの脈の継続時間の間、1 つ以上の位置において、血管の圧力及び断面積をサンプリングすることによって、時間的及び空間的相関データを作成し、当該データを使用して、実質的に同じ位置における同じ時間に対応する断面データ及び圧力データを見つける。或いは、血管 80 内の第 1 の脈波伝播速度測定と、更に、圧力センサ 204 と撮像要素 202 との距離とに基づいて、圧力波が圧力センサ 204 と撮像要素 202 との間を進む時間差が推定される。サンプリングされた圧力及び断面積は、この推定された時間差を使用して、血管 80 内の実質的に同じ位置について、時間的に追加的に同期され、新しい (例えばより正確である) 脈波伝播速度が計算される。一例では、上記手順は、圧力及び断面データのサンプリングレートに基づいて繰り返される。或いは、撮像デバイスが、例えば専用ビーム形成、音響レンズ、又は、アレイ撮像デバイスからの撮像データの局所部分の選択を使用して、その中に圧力センサがある血管壁の断面に向けて集束されてもよい。

【0086】

幾つかの実施形態では、方法 800 は、任意選択的に、PWV に基づいて治療推奨を決定するステップを含む。場合によっては、臨床医が、計算された PWV 及び / 又は他の患

者データに基づいて、治療推奨を決定する。幾つかの実施形態では、処理システムが、PWV及び/又は他の患者データを評価して、治療推奨が決定される。このような場合、方法800は、治療推奨の視覚的表現を出力するステップを含む。例えば処理システムは、グラフィカル表現に関連付けられる表示データをディスプレイデバイスに出力する。視覚表現は、「不可」、「可」、「良」といったテキスト表示であってよく、及び/又は、他の適切な用語が、特定患者向けの治療に関連付けられる予測効果を知らせてもよい。他の例では、治療推奨を表す数値スコア、カラーコーディング及び/又は他のグラフィクスがディスプレイに出力されてよい。場合によっては、治療は、腎デナベーションであってよい。方法800は、PWVに基づいて、1人以上の患者を、腎デナベーションの結果、予測される治療効果の各度合いに対応するグループに分類するステップを追加的に含んでもよい。方法800は更に、処理システムが、分類ステップのグラフィカル表現をディスプレイデバイスに出力するステップを含んでもよい。

10

【0087】

幾つかの実施形態では、方法800は、治療手順を行う前に、例えば腎デナベーションを行う前に行われてよい。方法800は、患者層別化及び腎デナベーション治療推奨の決定に使用可能である腎血管の脈波伝播速度を決定する。当該方法は、抵抗性高血圧の患者に有益である。

【0088】

当然ながら、本明細書における例示的な実施形態のうちの幾つかは、超音波デバイス、より具体的には、導管物体の画像をレンダリングするためのIVUSデータ(又はその変換)の使用に関して説明されたが、本開示はそれに限定されない。したがって、超音波、更には電磁放射線(例えば光学干渉断層撮影、X線CT等といった非可視範囲における光波)に基づいて、後方散乱データ(又はその変換)を使用して、任意の組織の種類又は組成(血管構造に限定されず、他のヒト構造だけでなく非ヒト構造も含む)の画像をレンダリングする撮像デバイスは、本開示の精神及び範囲内である。

20

【0089】

当業者であれば、本開示によって包含される実施形態は、上記特定の実施形態に限定されないことは理解できよう。この関連で、例示的な実施形態が図示及び説明されたが、様々な修正、変更及び置換が上記開示に含まれると考えられる。例えば血管内デバイスは、サーマルニューロモデュレーションの兆候を有する動脈であっても静脈であってもよい患者の血管構造を有するどこにでも用いられてよい。当然ながら、このような変更を、本開示の範囲から逸脱することなく、上記内容に行ってよい。したがって、添付の請求項を、広義に且つ本開示と一貫するように解釈することが適切である。

30

【図 1 a】

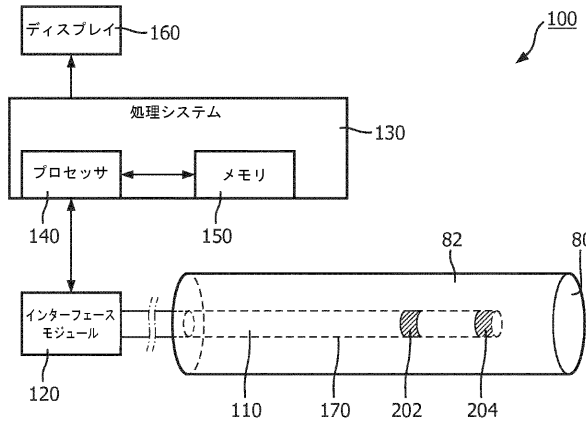


図 1 a

【図 1 b】

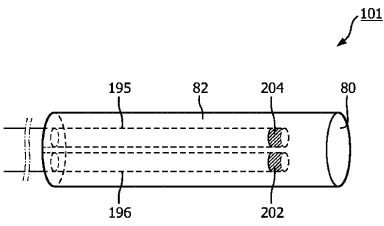


FIG. 1b

【図 4 a】

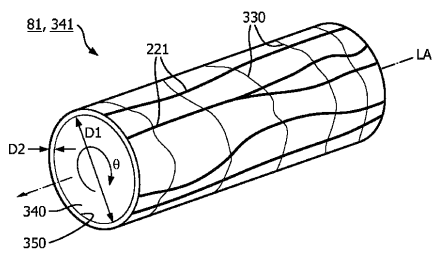


FIG. 4a

【図 4 b】

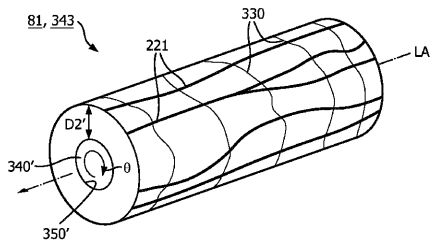


FIG. 4b

【図 2】

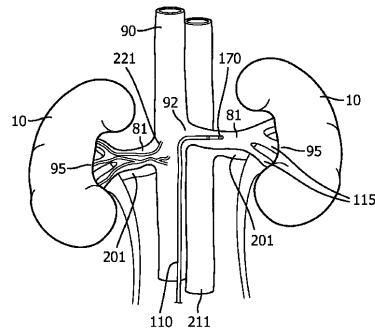


FIG. 2

【図 3】

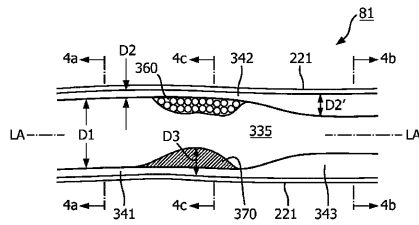


FIG. 3

【図 5 a】

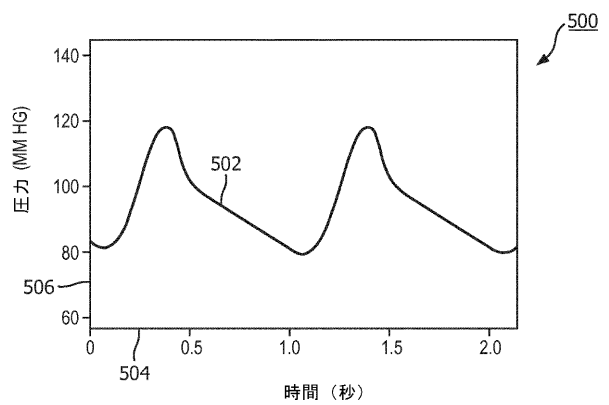


図 5 a

【図 5 b】

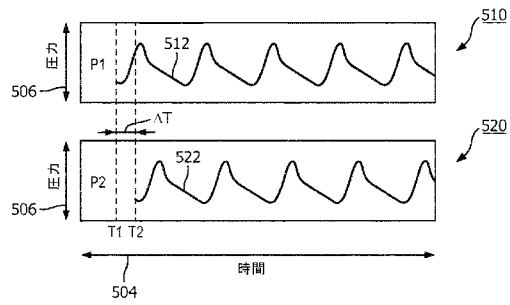


図 5 b

【図 6 a】

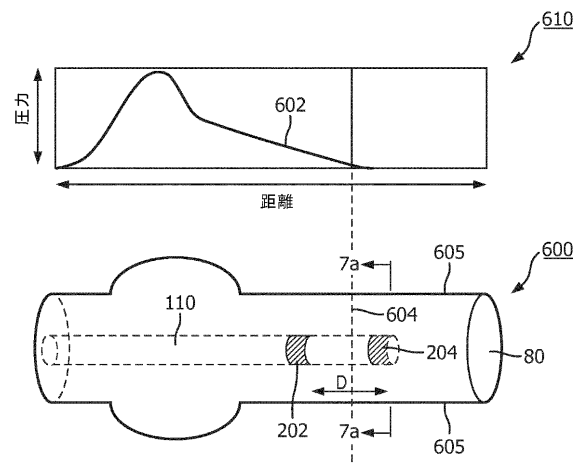


図 6 a

【図 6 b】

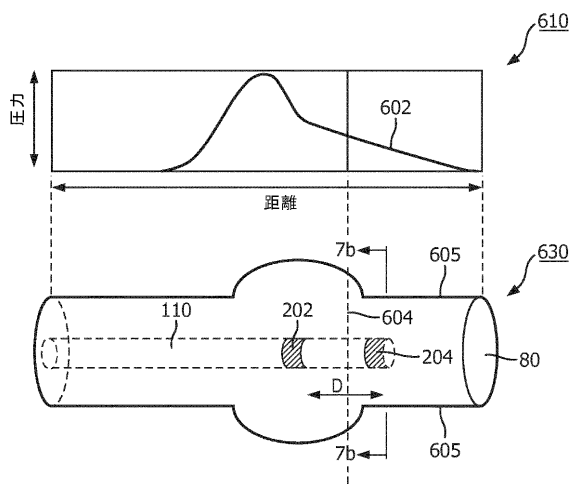


図 6 b

【図 6 c】

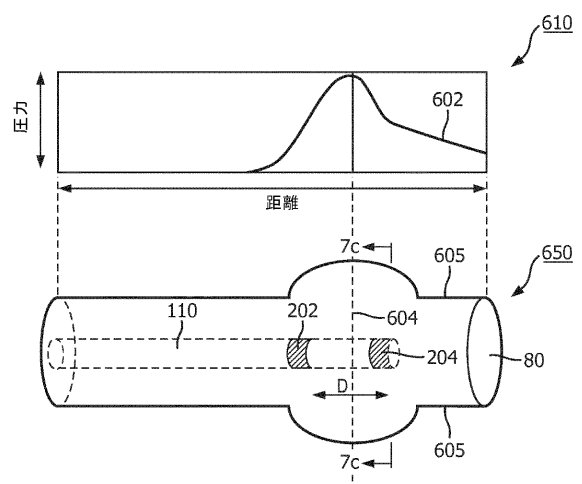


図 6 c

【図 7 a】

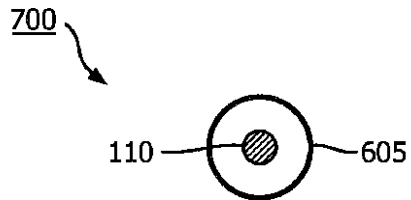


FIG. 7a

【図 7 c】

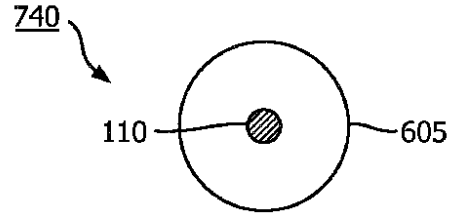


FIG. 7c

【図 7 b】

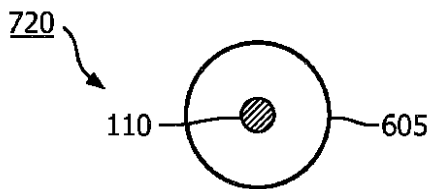


FIG. 7b

【図 8】

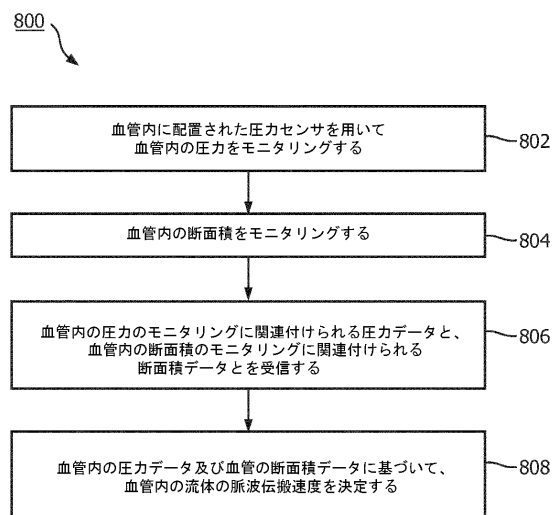


図 8

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2017/062057

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61B5/02 A61B8/12 A61B5/021 A61B5/0215
ADD. A61B5/00

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 G06T

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)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, COMPENDEX, EMBASE, INSPEC

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99/34724 A2 (FLORENCE MEDICAL LTD [IL]; DGANY ELHANAN [IL]; NOSKOWICZ SIMON HENRI []) 15 July 1999 (1999-07-15)	1,2,5-12
Y	page 20, line 7 - line 13 page 24, line 15 - page 26, line 22 page 28, line 9 - line 17 page 31, line 5 - line 11 figures 1-3A,7,8	3,4,13, 14
A	US 2014/012133 A1 (SVERDLIK ARIEL [IL] ET AL) 9 January 2014 (2014-01-09) paragraph [0160] - paragraph [0172] paragraph [0060] ----- -/--	1-14

☒ 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 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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 August 2017

Date of mailing of the international search report

10/08/2017

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

Görlach, Tobias

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2017/062057

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	P LURZ ET AL: "Aortic pulse wave velocity as a marker for arterial stiffness predicts outcome of renal sympathetic denervation and remains unaffected by the intervention", EUROPEAN HEART JOURNAL, vol. 36, no. Suppl. 1, 1 August 2015 (2015-08-01), page 387, XP055329401, GB ISSN: 0195-668X, DOI: 10.1093/eurheartj/ehv399 abstract	3,4,13, 14
A	----- US 2015/289749 A1 (STIGALL JEREMY [US] ET AL) 15 October 2015 (2015-10-15) paragraph [0015] paragraph [0030] - paragraph [0034] paragraph [0038] - paragraph [0039] figures	1-14
A	----- Anne-Katrin Weber: "Die Rolle des IVUS in der interventionellen Therapieentscheidung am Beispiel der IVBT", 1 January 2011 (2011-01-01), XP055395974, Retrieved from the Internet: URL:http://www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS_derivate_00000009116/110220_Dissertation_Anne-Katrin_Weber_v048-elektronisch.pdf [retrieved on 2017-08-03] page 29 table 3.1 -----	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2017/062057

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9934724	A2	15-07-1999	AU 1781699 A WO 9934724 A2	26-07-1999 15-07-1999
US 2014012133	A1	09-01-2014	NONE	
US 2015289749	A1	15-10-2015	CN 106163417 A EP 3142564 A1 JP 2017512585 A US 2015289749 A1 WO 2015156945 A1	23-11-2016 22-03-2017 25-05-2017 15-10-2015 15-10-2015

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

(72)発明者 ファン デル ホルスト アーエン

オランダ国 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン ハイ テック キャンパス 5

(72)発明者 シオ チャールズ フレデリク

オランダ国 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン ハイ テック キャンパス 5

(72)発明者 キューネン マールテン ペトルス ヨセフ

オランダ国 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン ハイ テック キャンパス 5

Fターム(参考) 4C017 AA08 AA20 AC01 AC40 BC11 EE15 FF30

4C161 AA22 BB08 CC04

4C601 BB14 DD01 DD14 EE09 FE04 FF08 GD04