

(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2020-532364
(P2020-532364A)

(43) 公表日 令和2年11月12日(2020.11.12)

(51) Int.Cl.

A 61 N 5/10 (2006.01)

F 1

A 61 N 5/10
A 61 N 5/10
A 61 N 5/10H
N
A

テーマコード(参考)

4 C 0 8 2

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 37 頁)

(21) 出願番号 特願2020-512368 (P2020-512368)
 (86) (22) 出願日 平成30年8月31日 (2018.8.31)
 (85) 翻訳文提出日 令和2年4月24日 (2020.4.24)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2018/049114
 (87) 國際公開番号 WO2019/046732
 (87) 國際公開日 平成31年3月7日 (2019.3.7)
 (31) 優先権主張番号 62/552,614
 (32) 優先日 平成29年8月31日 (2017.8.31)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(71) 出願人 500480919
メイヨ フォンデーション フォー メデ
イカル エジユケーション アンド リサ
ーチ
アメリカ合衆国 55905 ミネソタ州
, ローチエスター, フアースト スト
リート サウスウェスト 200
(74) 代理人 100134832
弁理士 瀧野 文雄
(74) 代理人 100165308
弁理士 津田 俊明
(74) 代理人 100115048
弁理士 福田 康弘

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】心不整脈およびその他の疾患の治療のための炭素粒子療法のシステムおよび方法

(57) 【要約】

粒子またはハドロン療法は、線形加速器に通した後に体内の標的に向けられる炭素原子、陽子またはヘリウム原子を使用して、異常組織に対して用いられる。これにはたとえば心房細動、心室頻拍、高血圧、発作、胃腸疾患などを治療するために用いられる。等高線化およびゲーティングを用いて心運動および呼吸運動を説明し、副次的損傷を減らすために役立てることができる。

【選択図】図1



FIG. 1

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

加速した原子粒子を対象の標的組織に送達する方法であって、前記方法が、前記加速した原子粒子の送達中に前記標的組織の動きを補償するために前記標的組織をマッピングすることを含み、前記動きは前記対象の呼吸運動および心運動に起因する、方法。

【請求項 2】

前記方法は、前記動きを補償するためにゲーティングを使用することを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

後続の治療周期を通して前記標的組織の重要な標的を追跡して前記重要な標的を囲む非標的組織をよりよく避けるために、等高線化を用いる、請求項 2 に記載の方法。 10

【請求項 4】

前記標的組織のマッピングが位相等高線化を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記位相等高線化は、治療周期全体にわたって連続画像を得るために処置前に撮像することと、前記治療周期における動きの間に構造の特性に基づいて構造にタグ付けすることとを含む、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記位相等高線化が、テンプレートの周期を用いて治療周期を分析することをさらに含む、請求項 5 に記載の方法。 20

【請求項 7】

前記位相等高線化は、前記加速した原子粒子の送達が前記位相等高線化の変化に基づいて変更され得るように、フィードバック情報を提供する、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 8】

ブラックピーク効果を高めるために、複数のエネルギービームを使用して前記加速した原子粒子を送達することをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

前記複数のエネルギービームの第 1 のビームは、適用部位で前記標的組織の等高線に運動を誘発するために低線量送達を提供し、その後、前記複数のエネルギービームの第 2 のビームが、適用部位の試験を行うために使用される、請求項 8 に記載の方法。 30

【請求項 10】

前記複数のエネルギービームの第 1 のビームは、前記組織を刺激するために使用され、一方で前記複数のエネルギービームの第 2 のビームは、前記標的組織を焼灼するために使用され、ここで前記第 1 のビームは、前記第 2 のビームからのエネルギー送達のエンドポイントとして使用される、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 11】

前記複数のエネルギービームのうち 1 本の刺激ビームが、エネルギー送達の滴定に使用される、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 12】

副次的損傷を検出するために挿入されたセンサを使用することをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。 40

【請求項 13】

前記標的組織は、心周期または呼吸周期のうちの連続する少なくとも 1 つを通じてマッピングされる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 14】

前記標的組織は、前記加速した原子粒子の送達中にリアルタイムでマッピングされる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 15】

前記標的組織は、エネルギー送達をよりよく集束させるために、前記加速した原子粒子の送達と同時に並行してマッピングされる、請求項 1 に記載の方法。 50

【請求項 1 6】

標的組織のマッピングおよび加速した原子粒子の送達が前記標的組織の感知および刺激と同時に起こるように、電極の経皮的、心膜、硬膜下、静脈毎および皮下毎の配置を使用することをさらに含む、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記加速した原子粒子は、原子または陽子のうちの少なくとも 1 つである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記加速した原子粒子が炭素原子である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記標的組織は、前記加速した原子粒子を使用して体外から非侵襲的に治療される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記標的組織は前記対象の心臓の一部であり、前記加速した原子粒子を使用して体外から非侵襲的に治療される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記標的組織は、挿入可能な装置または注入可能な粒子の少なくとも 1 つと共に前記加速した原子粒子で治療される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記挿入可能な装置が補助カテーテルである、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記補助カテーテルは、心臓レジストレーションを向上させるための回路および電磁ナビゲーションを含む、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記標的組織が前記対象の脳の一部であり、前記一部が敏感な血管系または伝導組織に近接している、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 5】

標的ではない敏感な構造を機械的に刺激するかまたは移動させるために補助、隣接、または統合された超音波ビーム送達装置を使用することをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 2 6】

前記超音波ビーム送達装置を使用した超音波ビームの送達が、前記加速した原子粒子の送達と同期する、請求項 2 5 に記載の方法。

【請求項 2 7】

加速した原子粒子を対象の標的組織に送達するためのシステムであって、前記システムが、前記加速した原子粒子の送達中に前記標的組織の動きを補償するために標的組織をマッピングするように構成されているコンピューティングデバイスによって制御される粒子送達デバイスを備え、前記動きは前記対象の呼吸運動および心運動に起因する、システム。

【請求項 2 8】

前記コンピューティングデバイスは、前記動きを補償するために前記粒子送達デバイスを使用して前記加速した原子粒子の送達をゲーティングするように構成されている、請求項 2 7 に記載のシステム。

【請求項 2 9】

後続の治療周期を通して前記標的組織の重要な標的を追跡して前記重要な標的を囲む非標的組織をよりよく避けるために、等高線化を用いる、請求項 2 8 に記載のシステム。

【請求項 3 0】

前記標的組織のマッピングが位相等高線化を含む、請求項 2 7 に記載のシステム。

【請求項 3 1】

前記位相等高線化は、処置前に治療周期全体にわたって得た連続画像を使用することと

10

20

30

40

50

、治療周期の中で動きの間に構造の特性に基づいて構造にタグ付けすることとを含む、請求項 30 に記載のシステム。

【請求項 32】

前記位相等高線化が、テンプレートの周期を用いて治療周期を分析することをさらに含む、請求項 31 に記載のシステム。

【請求項 33】

前記位相等高線化は、前記加速した原子粒子の送達が前記位相等高線化の変化に基づいてコンピューティングデバイスによって変更され得るように、フィードバック情報を提供する、請求項 30 に記載のシステム。

【請求項 34】

前記粒子送達デバイスは、複数のエネルギービームを提供するように構成され、前記コンピューティングデバイスは、前記複数のエネルギービームを使用してプラググピーク効果を高めるように構成されている、請求項 27 に記載のシステム。

【請求項 35】

前記コンピューティングデバイスは、適用部位で前記標的組織の等高線に撮動を誘発するために前記複数のエネルギービームの第 1 のビームを低線量の送達として供給し、かつ前記適用部位の試験を行うために次に使用される前記複数のエネルギービームの第 2 のビームを送達するように構成されている、請求項 34 に記載のシステム。

【請求項 36】

前記コンピューティングデバイスは、前記組織を刺激するために前記複数のエネルギービームの第 1 のビームを使用し、また前記標的組織を焼灼するために前記複数のエネルギービームの第 2 のビームを使用するように構成され、ここで前記第 1 のビームは、前記第 2 のビームからのエネルギー送達のエンドポイントとして使用される、請求項 34 に記載のシステム。

【請求項 37】

前記コンピューティングデバイスは、エネルギー送達の滴定のために、前記複数のエネルギービームのうち 1 本の刺激ビームを使用するように構成されている、請求項 34 に記載のシステム。

【請求項 38】

前記コンピューティングデバイスは、副次的損傷を検出するように構成された挿入されたセンサからデータを受信するようにさらに構成されている、請求項 37 に記載のシステム。

【請求項 39】

前記標的組織は、心周期または呼吸周期のうちの連続する少なくとも 1 つを通してマッピングされる、請求項 27 に記載のシステム。

【請求項 40】

前記標的組織は、前記加速した原子粒子の送達中にリアルタイムでマッピングされる、請求項 27 に記載のシステム。

【請求項 41】

前記標的組織は、エネルギー送達をよりよく集束するために前記加速した原子粒子の送達と同時に並行してマッピングされる、請求項 27 に記載のシステム。

【請求項 42】

前記コンピューティングデバイスは、標的組織のマッピングおよび前記加速した原子粒子の送達が前記標的組織の感知および刺激と同時に起こるように、経皮、心膜、硬膜下、静脈毎、および皮下毎の電極を制御するようにさらに構成されている、請求項 41 に記載のシステム。

【請求項 43】

前記加速した原子粒子は、原子または陽子のうちの少なくとも 1 つである、請求項 27 に記載のシステム。

【請求項 44】

10

20

30

40

50

前記加速した原子粒子は炭素原子である、請求項 2 7 に記載のシステム。

【請求項 4 5】

前記システムは、前記標的組織を体外から非侵襲的に治療するために、前記加速した原子粒子を使用するように構成されている、請求項 2 7 に記載のシステム。

【請求項 4 6】

前記システムは、前記対象の心臓の一部を体外から非侵襲的に治療するために、前記加速した原子粒子を使用するように構成されている、請求項 2 7 に記載のシステム。

【請求項 4 7】

前記コンピューティングデバイスは、挿入可能な装置または注入可能な粒子のうちの少なくとも 1 つと共に、前記加速した原子粒子で標的組織を治療するように構成されている、請求項 2 7 に記載のシステム。

【請求項 4 8】

前記挿入可能な装置が補助カテーテルである、請求項 4 7 に記載のシステム。

【請求項 4 9】

前記補助カテーテルは、心臓レジストレーションを向上させるための回路および電磁ナビゲーションを含む、請求項 4 8 に記載のシステム。

【請求項 5 0】

前記標的組織が前記対象の脳の一部であり、前記一部が敏感な血管系または伝導組織に近接している、請求項 4 9 に記載のシステム。

【請求項 5 1】

前記コンピューティングデバイスは、標的ではない敏感な構造を機械的に刺激するかまたは移動させるために補助、隣接、または統合された超音波ビーム送達装置を使用するようにさらに構成されている、請求項 2 7 に記載のシステム。

【請求項 5 2】

前記コンピューティングデバイスは、前記超音波ビーム送達装置を使用する超音波ビーム送達を、前記粒子送達デバイスを使用する粒子線送達と同期させるように構成されている、請求項 5 1 に記載のシステム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

本出願は、2017年8月31日に出願され「心不整脈およびその他の疾患の治療のための炭素粒子療法のシステムおよび方法」と題された米国仮特許出願第 6 2 / 5 5 2 , 6 1 4 号の利益を主張する。

【0 0 0 2】

連邦政府による資金提供を受けた研究に関する声明

なし。

【0 0 0 3】

本明細書は一般に、特定の組織を標的化するための粒子またはハドロン療法の使用、より具体的には、加速した原子および陽子をたとえば心臓に送達して組織をより深く貫通させ、組織の動きにかかわらず異常な心調律の特定の源に到達させることに関する発明に関する。

【背景技術】

【0 0 0 4】

心不整脈は、心臓が不規則に拍動する状態であり、脳卒中、梗塞、突然の心停止につながる可能性がある。心不整脈は調和した心調律の乱れであり、心臓の上部（心房）および下部（心室）に起因する可能性がある。心房から発生する最も一般的な持続性不整脈は、心房細動（A F）である。米国では、500万人近くの患者が心房細動に罹患しており、心房細動は心室上部に非常に混沌とした異常な心調律が生じることである。年間 2 0 0 , 0 0 0 人の新たな患者がこの異常な調律を呈する。別の深刻な不整脈は、心室性頻拍であ

10

20

30

40

50

る。心室性頻拍は下部のポンプ室で発生し、通常は心不全または以前の心臓発作に関連する。様々な種類の心室性不整脈によって毎年約300,000人の患者が突然死する。

【0005】

これらの患者の多くは抗不整脈薬による治療を受けている。薬が効かない場合は、従来のアブレーションに切り替えられる。アブレーションでは、心臓にカテーテルを挿入して、混沌とした調律の原因となる領域を熱的に治療する。臨床的に利用可能なアブレーション法は、標的化した催不整脈性基質への局所的な熱傷に依拠し、基質はA V結節、心房組織または心室心筋組織などの結節組織であり得る。これを達成するために、組織の加熱または冷却は、心臓に配置した電極付きカテーテルを介して行う。組織と電極の間の界面で最大の熱効果が発生するため、このようなアブレーションの前提条件は、心臓の内面または心外膜面におけるカテーテルと心組織との接触である。

10

【0006】

治療戦略にアブレーションが加わったことは重要であるが、現在利用できるカテーテルベースの方法は、心房細動および心室性頻拍の両方で限られた成功しか収めていない。アブレーションを用いて心房細動を治療する場合の成功率は1年経過後に70%であり、5年では成功率は50%を下回る。患者が以前の心臓発作や心不全などの基礎疾患有する場合、成功率はさらに低くなる。カテーテルベースの手段で心室性頻拍のアブレーションを試みる場合の成功率は20~70%であり、患者の大半は追加のアブレーションを必要とする。さらに、これらの患者の大半は、植込み型除細動器（ICD）ペースメーカー装置も必要とする。これらは非常に高価であり、そのような除細動器を使用している患者の最大70%は不整脈のエピソードを繰り返し、生命にかかわるか、もう一度アブレーションが必要になることがある。

20

【0007】

熱傷を発生させるためにアンテナまたは同等物を必要とする、マイクロ波などの体外ビーム源を使用したカテーテルなしの心臓アブレーションが試みられているが、限られた成功しか得られていない。呼吸や患者の動きなどからの並進運動に、収縮性の心運動が加わっているため、時間的および空間的に高い解像度を備えた非カテーテルの標的化アブレーションは不可能である。これは心臓につながる血管の損傷、脳卒中、心臓発作、開心術を必要とする量の出血を引き起こす心筋の穿孔、ならびに食道、呼吸筋のそのセットを活性化する神経を含む横隔膜、および心臓弁を損傷する他の可能性など周囲臓器の損傷を含む重大な合併症を引き起こしている。そのため、体外ビーム源には、副次的損傷を減らすために内部カテーテルまたは電極状要素も必要であり、内部カテーテルは心臓の動きを模倣し、したがって補償する、リアルタイムの目印として機能することができる。このように、従来のシステムでは、カテーテルがなく付随する欠点もない標的化アブレーションは提供されていない。

30

【0008】

体外ビーム療法の安全性と有効性の問題の一部または全てに対処し、たとえば生命にかかわる不整脈を有する患者の治療の成功率を上げるための革新的な技術が必要である。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

40

【0009】

例示的な実施形態では、粒子またはハドロン療法を使用して、異常な心調律を焼灼する。たとえば、炭素原子、陽子またはヘリウム原子などの原子粒子を線形加速器に通して、光の速度に加速させてもよい。心臓に向けると、原子は異常な心調律の源に到達するために使用できる。このアプローチは、たとえば心房細動や心室性頻拍の治療に使用でき、心室性頻拍は心臓発作の瘢痕周囲でしばしば発生し、瘢痕を貫通して頻脈を除去するのに十分なエネルギーの送達を難しくする。加速した原子粒子を胸部へ送達すると、より深く組織に浸透し、より高レベルのエネルギーを送達することができる。加速した原子粒子は、異常な心調律を排除するのに十分な組織リージョンを作成する高い効果を有することができるだけでなく、患者にとってより安全もあり得、以前にカテーテルベースのアブレー

50

ションを受けた患者に発生する臓器損傷が回避される。特定の実施態様では、等高線化を用いて心運動と呼吸運動を説明し、副次的損傷の軽減に役立てることができる。本開示の技術は、心臓以外の用途、たとえば高血圧、発作、胃腸疾患などの治療にも適用可能である。本開示の前述および他の態様および利点は、以下の説明から明らかになるであろう。説明では本明細書の一部を形成する添付図面を参照し、図面には1つ以上の例示的なバージョンが例示として示されている。これらのバージョンは、必ずしも本発明の全範囲を表すものではない。

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図1】1つ以上の非限定的な例示的実施形態による、心位相平均化コンピュータ断層撮影(CT)スキャンの(A)アキシャルビュー、(B)サジタルビューおよび(C)コロナリビューの3つの平面における房室接合部アブレーションの等高線化の結果を示す図である。アブレーション標的の等高線(臨床標的体積[CTV])は緑色で描かれており、これは10の心位相における医師2人による等高線化の平均であった。心運動の振幅をカバーする拡張された標的等高線は、水色(内的標的体積[ITV])で示されている。最後に、最終的な標的体積(計画標的体積[PTV])は、マゼンタで示されている。黄色は肺、オレンジ色は気管、青色は肺動脈、赤色は左冠動脈、緑色は右冠動脈、黄緑色は皮膚、紺色は脊柱管を示す。なお、リスクのある体積への保護[PRV]を形成するために、冠動脈は5mmのマージンで拡張されている。オプティマイザでPRVへの線量を制限することにより、冠動脈への線量は位置の不確実性に対して堅牢である。

【図2】1つ以上の非限定的な例示的実施形態による、房室接合部照射用の3つの異なる線量に関する治療計画の結果を示す図である。なお、オプティマイザで冠動脈への線量制限に高い優先度が与えられているため、低線量は標的体積に適合しない。この選択により、心室中隔に比較的高い線量がもたらされた。55Gyの照射における(A)アキシャルビュー、(B)サジタルビュー、および(C)コロナリビューを示す。以下の画像は、同じ順序のビューで40Gyと25Gyを表している。LAは左心房、LAAは左心耳、LLは左肺、LVは左心室、RAは右心房、RLは右肺、RSPVは右上肺静脈、そしてRVは右心室を示す。

【図3】1つ以上の非限定的な例示的実施形態による図であり、Aの上は照射前のベースラインにおける体表ECGで洞調律を示している。下は50Gy照射から3か月後であり、心房と心室の活動の解離を伴う完全な房室ブロックの形成を示す。Bは、電気解剖学的リージョンの特性評価用に、55、50、40および25Gy照射から3か月後の心内膜電圧マップの中隔部位の右側面図を示す。全ての動物には、マッピング時に完全な房室ブロックが存在していた。冠状静脈洞に印が付いている。電圧閾値は右側のカラーバーに示されている。

【図4】1つ以上の非限定的な例示的実施形態に従って、標的体積に照射した線量に対して右心房の電気解剖学的マッピングからのリージョン面積(赤色マーカ)を剖検後に計算した巨視的リージョン体積(青色マーカ)と共にプロットした図であり、1つのマーカシンボルは動物1匹のデータをそれぞれ表す。縦座標と横座標はラベルのとおりである。

【図5】1つ以上の非限定的な例示的実施形態による、50Gy照射後の右心房(A)および左心房(B)の房室接合部(AVJ)アブレーションの代表的なリージョン面積を示す図である。右心房は大静脈を通して切開され、左心房は僧帽弁輪の上で切開されている。リージョンは矢印で示されている。コッホの三角形における焼灼リージョンの組織学的断面が(C)ヘマトキシリンおよびエオシン染色、(D)マッソントリクローム染色で示されている。CSは冠状静脈洞口、FOは卵円窓、MVAは僧帽弁輪、RSPVは右上肺静脈を示す(*放射線不透過性マーカ)。

【図6】1つ以上の非限定的な例示的実施形態による、データ取得および4D再構成のワークフローを示す図である。ECG信号およびビーム送達イベントBOS、EOS、NXPおよびEOPは、データ収集システム(EtherCAT DAQ)でリアルタイムに取得される。次に、各ラスタポイントの測定位置x、yおよび粒子番号Nを、カスタム開

10

20

30

40

50

発したG U Iを用いてN X Pシーケンスに従って処理し、T R i P 4 Dを使用した4 D線量計算用の入力およびコマンドファイルを生成する。

【図7】1つ以上の非限定的な例示的実施形態に従って、E C G信号処理がR波の位置をもたらし（赤色矢印）、時間内に10の運動状態（灰色の四角、緑色のマーカ）を均等に分配するのに役立つことを示す図である。下のパネルは、時間的に相関のあるビームのオン/オフとラスタポイント時間を示す。

【図8】1つ以上の非限定的な例示的実施形態による、各動物についてT VおよびP T VでD 9 5として報告される計画および再構成4 D線量を示す図である。値は、各動物の異なる目標線量に関連している（表3も参照）。

【図9】1つ以上の非限定的な例示的実施形態による、左から右へA V（#1）、L V（#12）およびP V（#15）の3つの異なる標的群の動物に関する計画（上段）および再構成（下）4 D線量の断面図である。線量は、解剖学的構造の視認性を高めるためにC E 4 D - C T基準位相に重ねているが、ネイティブ4 D C Tで計算した。

【図10】1つ以上の非限定的な例示的実施形態による、治療計画からの4 D公称線量を4 D再構成線量と比較するブランドアルトマンプロットを示す図である。負の値は、計画と比較して再構成の線量が高いことを示す。破線は中央値、一点鎖線は95%信頼区間を示す。動物2匹には、再構成時に上行大動脈にかなり低い線量を照射した。公称線量は、治療計画中に動物毎に考慮した全96の運動シナリオの平均である。全ての線量は計画上の制約に関連して報告されている。

【図11A】1つ以上の実施形態による、関連する組織領域の手動記述（すなわち、ラベリング）の指標となる拍動の例を提供する図である。ラベルのとおりR Vは右心室、L A Dは左前下行冠動脈、L Vは左心室、L C xは左回旋冠動脈、W A C Aは広域周方向アブレーション、L P Vは左肺静脈、L I P Vは左下肺静脈、L Lは左肺、A o Dは上行大動脈、A o Rは大動脈、L Aは左心房、E s oは食道、R I P Vは右下肺静脈、R Lは右肺、R P Vは右肺静脈、R Aは右心房、そしてR C Aは右冠動脈を示す。

【図11B】1つ以上の実施形態による、関連する組織領域の手動記述（すなわち、ラベリング）の指標となる拍動の例を提供する図である。ラベルは図11Aのラベルに対応している。たとえばアブレーションを必要とする構造L Vに近接するL A Dなど、敏感で損傷が壊滅的になり得る構造が近接する場合、標的化等高線化、運動感度および特定のエネルギー送達を可能にする本開示の実施態様の特定の必要性が強調される。

【図12A】1つ以上の例示的実施形態による、変形可能な画像レジストレーションを実行して基準位相および運動位相間のボクセル毎のマップを作成することを示す図である。呼吸と心臓の収縮および弛緩（心拍）に関連する運動を伴うエネルギー送達の適切な追跡が例示されている。L P Vは左肺静脈に対応している。

【図12B】1つ以上の例示的実施形態による、変形可能な画像レジストレーションを実行して基準位相および運動位相間のボクセル単位のマップを作成することを示す図である。呼吸と心臓の収縮および弛緩（心拍）に関連する運動を伴うエネルギー送達の適切な追跡が例示されている。L P Vは左肺静脈に対応している。

【図13A】1つ以上の実施形態による、光子の集束プラグビークの例を提供する図である。ラベルのとおり、W A C Aは広域周方向アブレーションに対応し、R P Vは右肺静脈に対応し、L P Vは左肺静脈に対応している。特定の標的部位、この例では肺静脈周囲の左心房壁（W A C A）に、強化されたエネルギー送達を容易に集束させる方法が例示されている。

【図13B】1つ以上の実施形態による、炭素12（¹²C）の集束プラグビークの例を提供する図である。ラベルのとおり、W A C Aは広域周方向アブレーションに対応し、R P Vは右肺静脈に対応し、L P Vは左肺静脈に対応している。特定の標的部位、この例では肺静脈周囲の左心房壁（W A C A）に、強化されたエネルギー送達を容易に集束させる方法が例示されている。

【図14A】1つ以上の実施形態による、組織を刺激する例示的な第1の刺激ビームを示す図である。「ペースマップ」による受け入れは、ビームが同じポイントに位置合わせさ

10

20

30

40

50

れていることを示し、「ペースマップ」の違いによる拒否は、ビームが位置合わせされていないことを示す。空間的に別個のビームが例示されており、図示のようにビームはパルス状であるが必ずしも平行ではない可能性がある。心臓の直接電気刺激に似た方法で刺激ビームを使用して診断試験を実施し、心不整脈を誘発し、心不整脈の起源を模倣することができる（ペースマッピング）。

【図14B】1つ以上の実施形態による、組織を治療する例示的な第2の治療ビームを示す図である。「ペースマップ」による受け入れは、ビームが同じポイントに位置合わせされていることを示し、「ペースマップ」の違いによる拒否は、ビームが位置合わせされていないことを示す。空間的に別個のビームが例示されており、図示のようにビームはパルス状であるが必ずしも平行ではない可能性がある。空間的に別個のビームが例示されており、図示のようにビームはパルス状であるが必ずしも平行ではない可能性がある。治療ビームを効果的に使用して催不整脈性病巣を治療／焼灼することができ、繰り返し刺激を加えることは、必要な病理学的基質のアブレーションを確実に成功させるのに役立ち得る。

【図15】1つ以上の実施形態による、刺激ビームからの捕捉が失われるまでエネルギーが送達される例示的な刺激ビームおよび例示的な治療ビームを示す図である。

【図16】1つ以上の実施形態による、心周期にゲーティングされたフェーズドMR造影撮像を用いた運動度の事前評価に続く、関心部位を標的とする心周期のポイントへのビームのゲーティングを示す図である。エネルギー送達の成功には、3次元空間における移動器官の動きのゲーティングとモデリングが関与し、これには高いデジタル解像度／フレームレートで記録された安定かつ識別可能なトリガが必要である。QRS群の開始時にサンオフされた心電図の使用が例示されている。このトリガは、心臓などの複雑な収縮性器官にとって特に重要であるが血管や血管周囲の神経を含む心臓外器官に使用されてもよく、隣接する血管から伝達された固有の脈動を有することがある。電気トリガは、脳電図またはカテーテルベースの脳波測定図を使用して、てんかん、うつ病または強迫性神経症の治療をトリガ、シミュレートおよびガイドし、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病などの障害を治療するために低いエネルギー送達で再生を促進するなど、器官特異的であり得る。

【図17A】非運動性／静的モデリングと比較した場合に、心運動が生じたときに大きな変化のないエネルギー送達位置の追跡を例示する図である。ラベルのとおり、Rは右に対応し、Lは左に対応し、Aは前部に対応し、Pは後部に対応する。

【図17B】非運動性／静的モデリングと比較した場合に、心運動が生じたときに大きな変化のないエネルギー送達位置の追跡を例示する図である。ラベルのとおり、Rは右に対応し、Lは左に対応し、Aは前部に対応し、Pは後部に対応する。

【図17C】心周期の異なる時点および心周期の異なる部分で再スキャンした場合に図17Aおよび図17Bに例示した概念を拡張し、3次元で示す図である。

【図17D】心周期の異なる時点および心周期の異なる部分で再スキャンした場合に図17Aおよび図17Bに例示した概念を拡張し、3次元で示す図である。

【図18】この例では食道（「Eso」）である非病理学的かつ敏感な構造への副次的損傷のない、標的化されたエネルギー送達を示す図である。

【図19】本開示の1つ以上の実施形態による標的化されたエネルギー送達のための例示的なプロセスを描写するフローチャートを提供する図である。

【図20】1つの構成において放射線療法を行うときに心運動を補償するために使用され得る解剖学的位置が特定された心臓の画像を示す図である。

【図21A】図20による解剖学的位置の3D軌道マップを示す図である。

【図21B】図20による解剖学的位置の3D軌道マップを示す図である。

【図21C】図20による解剖学的位置の3D軌道マップを示す図である。

【図22A】図21A、図21Bおよび図21Cから選択された解剖学的位置の拡大図であり、心臓位置間の変動を示す。

【図22B】図21A、図21Bおよび図21Cから選択された解剖学的位置の拡大図であり、心臓位置間の変動を示す。

10

20

30

40

50

【図22C】図21A、図21Bおよび図21Cから選択された解剖学的位置の拡大図であり、心臓位置間の変動を示す。

【図22D】図21A、図21Bおよび図21Cから選択された解剖学的位置の拡大図であり、心臓位置間の変動を示す。

【発明を実施するための形態】

【0011】

心組織のアブレーションに体外照射源を使用する心不整脈やその他の疾患の治療では、放射線が適切な時間および適切な量で解剖学的に適切な場所に確実に送達されるように、(たとえば心臓や肺などの動的組織の)運動を考慮する必要があり得る。いくつかの実施形態では、カテーテルを使用して、治療手順中に電気情報、画像、または心臓の位置情報を提供してもよい。様々な実施形態において、焦束光子治療はカテーテルを使用せずに達成することができ、この場合、体外照射療法システムに指針を提供して非常に集束した予測可能な方法で所望の場所に正確に治療を送達するために、画像は放射線療法治療の前に取得され得るか、画像は治療中に取得され得る。心臓の呼吸の動きおよび並進の動きに対する適切なリアルタイムの調整は、エネルギー源に対する画像内の心運動の位相等高線化およびゲーティングを伴う撮像を通して達成され得る。体外アブレーションおよびアブレーションに相關するための体外マッピングは、マップとアブレーションの有効性を相互に関連付けることを可能にして、以下で論じるような副次的損傷を最小限に抑えることができる。

10

【0012】

「ゲーティング(gating)」は、トリガリング(triggering)と呼ばれることがあり、放射線治療または撮像システムが特定のイベントまたは信号に対応する特定の時間枠でのみ治療を送達するか、内側の画像を取得するプロセスである。心ゲーティング式放射線療法の場合、放射線ビームは、治療中の領域が各治療線量または画分に対して同じ場所にあることを保証するために、心臓が心周期の特定の位相にあるときにのみオンになって対象を治療することができる。

20

【0013】

「等高線を描く」とは、画像内の領域または特定の解剖学的構造を識別および選択するプロセスである。基本的なレベルでは、等高線化は、臓器の迅速な識別を可能にするために1枚の画像または一連の画像内で臓器の輪郭を描くことであり得る。放射線療法システムでは、等高線化を用いて治療周期または画分を通して重要な標的を追跡し、ビーム送達における運動の影響を最小限に抑えるか、あるいは減らすことができる。

30

【0014】

一部の臨床用途では、心内膜または心外膜の体内カテーテルの使用は、全ての症例で満足のいく結果をもたらすのに十分ではない。本明細書では、心内膜と心外膜の両方の空間で同時にまたは順番に複数のカテーテルの使用を試み、中間心筋組織のアブレーションに次善の成功を収めている。本開示の実施態様は、拍動する心臓の空間分解能で心組織および非心組織の標的化を可能にするだけでなく、さらに心外膜面および心内膜面の位相等高線化を別個に描くことにより、これまでアクセスできなかった心組織領域を含む特定の領域の標的化を可能にする。

40

【0015】

例示的な実施態様では、体内電極、挿入電極、カテーテル様要素、あるいはカテーテルまたは電極様粒子の挿入源(標的部位における磁性のおよびイオン化可能なマイクロ粒子およびナノ粒子を含む)を任意選択的に使用して、体外照射の効果を最大化することができる。挿入可能な電極を使用して、粒子線がたとえば骨格筋または皮下パッチなどの挿入領域をより確実に刺激し、さらに熱傷を非挿入部位よりも優先的に所望の構造に集束させることができるようとしてもよい。イオン化可能で磁性でもあり得る小粒子/ナノ粒子の注射液を同様の目的で、たとえば動脈循環の中に使用して、凝固が起こり得る周囲の構造や血液プールではなく心筋にエネルギー送達を集束させることができる。

【0016】

50

すなわち、本開示のアプローチは、たとえば標的組織の心臓内非カテーテルアブレーションのために用いることができるが、本開示のいくつかの実施態様では、たとえばエネルギー送達源に結び付けられた回路および電磁ナビゲーションを備えた補助カテーテルを使用して、敏感な脈管構造または伝導組織に近接している可能性のある神経組織のリモデリングなど、一部の用途向けの心臓レジストレーションおよび局所療法を最大に強化することができる。

【0017】

現在、経皮カテーテルは心臓マッピングおよびアブレーションの標準的なスタンダロンの方法である (Asirvatham SJ「Advances in catheter ablation: a burning trail!」Indian Heart Journal. 2011, 63 (4): 379 - 385. Suleiman M, Brady PA, Asirvatham SJ, Friedman PA, Munger TM「The noncoronary cusp as a site for successful ablation of accessory pathways: Electrogram characteristics in three cases.」J Cardiovasc Electrophysiol. 2010, 22: 203 - 209. を参照)。例示的な実施態様では、エネルギー送達を感知、刺激および集束するために経皮、心膜、硬膜下、静脈毎および皮下毎の電極の配置を組み合わせて使用することは、刺激時およびマッピング時に体外ビーム放射を同時に並行して使用することである。したがって、送達される総エネルギーは、不整脈の終わりに関する正確な知識と詳細な3次元電気解剖学的マップによって最適化することができ、それをこれら2つのシステム間で同期する電気トリガによってリアルタイムでタグ付し、エネルギーを正確な部位に送達し、病理学的基質を治療するために最適な時間持続させる。(背景は、Del Carpio Munoz F; Buescher TL; Asirvatham SJ「Three-dimensional mapping of cardiac arrhythmias: what do the colors really mean?」Circ Arrhythm Electrophysiol. 2010 Dec; 3 (6): e6 - e11. に見出され得る)。

【0018】

ここでさらに説明するように、標的(心臓など)が動いている場合、等高線化を用いて、治療周期を通して重要な標的を追跡し、ビーム送達に対する動きの影響を最小限に抑えるか、あるいは減らすことができる。運動の周期的パターンを使用して、焼灼されるべき心組織を標的化すること、および未処置で残すべき重要な周囲組織を避けることに役立てることができる。また、ブレーキピーカーク立ち上りのエントランス効果の特定と最小化、パーセル送達から臓器へのリスクの最小化、位相分析用の位相ツールの使用、ハドロン療法送達の急性(acute)エンドポイントの確立、粒子療法の非心臓標的の脱室についても考察されるべきである(これらに限定されないが、発作、左心耳(LAA)閉塞、高血圧を引き起こす腎動脈神経の治療、および粒子線を使用して活性化することができ、効果を高めて単に組織を破壊するだけでなく組織を活性化するための抗体やその他の分子標的の作成を含む)。

【0019】

図20を参照すると、正確な標的化を確実にするために心運動を補償するための1つの構成では、撮像中に解剖学的目印を使用する形態がある。一例では、左心房に5個、左心室に5個を含む10個の目印を心臓について追跡してもよい。Analyze 12.0ソフトウェアなどの3D体積区分化ツールを使用して左心室、左心房および左心耳を心周期の各位相で区分化し、時間体積曲線を計算してもよい。左心室と左心房に分布する10個の解剖学的目印は、心周期の位相全体で識別され得る。図20に示すように、左心室では前乳頭筋(APM)2000、後乳頭筋(PPM)2010、左心室尖(LVA)2020、左側僧帽弁(LVMV)2030、および左大動脈弁(LVAV)2040付近の心内膜の位置が識別され得、左心房では、僧帽弁(LAMV)2050、左心

耳 (L A A) 2 0 6 0 、左上肺静脈 (L S P V) 2 0 7 0 、右上肺静脈 (R S P V) 2 0 8 0 、および下肺静脈 (I P V) 2 0 9 0 付近の心内膜の位置が識別され得る。目印は、心室全体に分布し、心周期の全ての相で確実に識別できるように選択され得る。運動の軌跡は、曲線の平滑化とそれに続く 3 D 曲線スプラインフィッティングアルゴリズムを用いて計算してもよい。さらに、各目印について x 、 y および z 方向の各々の最大変位を計算してもよい。

【 0 0 2 0 】

図 2 1 A 、図 2 1 B および図 2 1 C を参照すると、左心室の目印 2 0 1 0 および左心房の目印 2 0 2 0 を付けた 3 例の心臓について、図 2 0 に示す 1 0 個の追跡された解剖学的目印の 3 D 曲線軌跡のプロットが示されている。

10

【 0 0 2 1 】

図 2 2 A 、図 2 2 B 、図 2 2 C および図 2 2 D を参照すると、図 2 1 A 、図 2 1 B および図 2 1 C からの 3 D 軌跡の拡大図が、4 つの個々の目印について示されている。図 2 2 A は A P M 、図 2 2 B は P P M 、図 2 2 C は L A A 、そして図 2 2 D は I P V を示す。これらの図は、様々な解剖学的目印の間で運動軌跡の大きな変動が存在することを示す。いくつかの構成では、左心室の目印は、左心房の目印よりも大きな運動を示す。

【 0 0 2 2 】

いくつかの構成では、多相コンピュータ断層撮影データセットを用いて、心臓の左心房と左心室を横切る 3 D の心運動を定量化してもよい。異なる解剖学的位置間で 3 D 運動軌跡が大きく変動する可能性があるため、体外ビームアブレーション療法で心構造を正確に標的化するには詳細な運動モデルが必要である。左心房の一例では x 、 y 、 z の各次元で合計変位が 5 ~ 6 mm 程度であった。左心房の厚さは 1.9 ~ 3.1 mm の範囲であり得る。体外ビームアブレーションのアプローチで左心房を正確に標的化するために、心運動を少なくとも部分的に補償する必要がある。左心室はより厚く、収縮末期と拡張末期との間で 0.9 ~ 1.5 cm の範囲であるが、その運動変位もより大きく、たとえば x 方向および z 方向の約 7 mm から y 方向のほぼ 10 mm までの範囲である。周囲組織への副次的損傷を避けるために、左心室の運動の補償も必要になり得る。運動解析は、心運動の定量化に役立つだけでなく、計算運動モデルの検証のためのグラウンドトゥルースデータセットとしても役立ち得る。

20

【 0 0 2 3 】

様々な実施形態において、位相差構造的等高線化は粒子線による最適な標的化を提供し、副次的損傷を最小限に抑え、エネルギー送達のフィードバックとして機能する。

30

【 0 0 2 4 】

特定の実施形態では、位相等高線化自体を 2 つのステップで行うことができる。第 1 のステップでは、治療前の画像 (C T 、 M R I 、 P E T など) および超音波を使用し、特定の組織または構造に、その動きに加えて画像、抗療性、回折および散乱特性に基づいてタグ付けする。これにより、組織の識別とラベリングが可能になる。したがって、臓器自体を撮像するのではなく、画像と運動特性とを備えた特定の構造を識別する。このような特徴化された構造を組織時間領域 (T T D) と呼ぶ場合、これらの T T D は特定の臓器、臓器全体、または特定の臓器の一部にあり得る。

40

【 0 0 2 5 】

特定の反復により、上記で列挙したものを含む複数の撮像源を用いて位相等高線化をうまく作成することができる。最初に、心周期全体を通して一連の画像を取得し、存在する場合には p 波、複数リードのピーク Q R S 群、複数リードの Q R S および t 波などの心電図の位相にタグ付けすることができる。

【 0 0 2 6 】

次に、心周期に伴う独特で差別化された動きを有する特定の心構造を運動検知アルゴリズムによって追跡することができる。これを行うには、大動脈、肺、僧帽弁および三尖弁の先端部と心内膜底部、心内膜頂部、心外膜冠動脈および静脈、心外膜底部、心外膜頂部、肺静脈、心耳の先端部および基部、大静脈の側部および中央部領域、ならびに冠状静脈

50

洞口にラベル付けし、心周期を通して動きを追跡してもよい。次に、複数の心周期を入力することにより、アルゴリズムによって機械学習を促進してもよく、心電図を基準として使用し、ある心周期から別の心周期への変化を用いて特定の心周期を拒否するか、またはラベル付けした可動部分を補正して、ノイズまたはアーティファクトから区別する。この完全な心内、心外および弁組織の等高線化は、フォトニックビームおよび他の体外ビーム源の正確な入力とリアルタイムの追跡を提供し、標的組織への効果的なエネルギー送達を可能にする。

【0027】

このプロセスの一部として、手動の組織ラベリングと自動の組織ラベリングが使用され得る（図11A、図11Bを参照）。臨床医は、組織の外観、動き（心筋に対する弁）、および組織の特性（たとえば超音波の反射率、MRIまたはCTスキャンの吸収特性など）に基づいて、手動で組織にラベリングしてもよい。したがって、様々な場合において、第1のステップは、撮像とラベリングを含む組織識別とを含む。

10

【0028】

第2のステップは、指標となる拍動をテンプレートとして使用し、アウトライア（指標となる拍動からの等高線または動きに適合しない）を補正して、拍動から拍動への心周期を通じた分析を行うことを含み得る。

【0029】

本開示のアプローチは、ECGまたは臓器全体の動きなどの電気的事象のみで単純にタグ付けするよりも優れた方法で、粒子線送達ツールの同様の動きをタグ付けすることを可能にする。これは少なくとも部分的には、器官全体がねじれ、並進運動、伝達運動を含む複雑な動きに加えて、索の断裂などのランダムな動きを有し得るという事実による。

20

【0030】

このようなTTDの等高線化は、たとえば肺、上行大動脈または食道で劇的に異なる等高線化が見られるため、副次的損傷も最小限に抑えることができる。TTDの等高線化は、同様の電気的活性にもかかわらず特定の心室心筋内の等高線の差を評価し、逆に、ECGベクター分析によって証明されるように多様な電気的活性パターンを有する同様の等高線を評価することにより、異常な催不整脈性組織の識別にも役立つ。

【0031】

様々な実施形態において、等高線化は、滴定エネルギー送達のための重要なフィードバック情報を提供することができる。言い換えれば、ベースラインで識別され、催不整脈性と見なされた等高線は、エネルギー送達の成功の結果として、登録された時間と空間点の差に基づいて変化する。そのような差が事前設定されたパラメータ（50%など）を超えると、エネルギー送達は自動的に停止してもよい。等高線の追跡は、心電図ベクトル、特定の構造から体表面までの超音波ベースの距離、コンピュータ断層撮影、エネルギー送達対象となる器官の周りに特定の間隔をあけて配置された周方向電極のベストを用いた集積回路によるインピーダンスの変化を含む、記録された観察可能なパラメータのいずれかまたは組み合わせによって行われ得る。これらの信号はデジタルであり、適切なフィルタリングに続いて、加速器および加速器自体の焦点機構（方向と深さ）でのエネルギー送達を可能にする回路に供給される。たとえば、3次元空間の1方向の動きにおける等高線の変化に注目すると、エネルギービームの焦点と深さの自動シフトが達成される。心臓および他の臓器の等高線のリアルタイムの位置と比較して、エネルギー送達/焦点の模擬地点に誤差が検出された場合、自己学習アルゴリズムによる実際の治療の前に、いくつかの心周期にわたる模擬エネルギー送達を伴う学習期間があつてもよい。

30

【0032】

様々な実施形態において、位相等高線化の有無にかかわらず、同時単一または多粒子エネルギー送達を使用して、それぞれのプラグピーク効果を最大化および最適化あるいは強化し、望ましくない侵入効果およびリージョンの分散を最小限に抑えるあるいは低減することができる。これらの効果と位相差は、造影剤のマイクロバブル、塩化カルシウム注入、塩化ナトリウム注入の様々な注入速度と塩分、皮膚および表皮軟化剤、ならびにゲ

40

50

ルまたは心膜軟化剤であってもよい埋め込み型デバイスなど追加の投与剤で強調することができる。このような追加により、視覚化、TTDの差が改善され、一次粒子線の活性化の結果として組織を焼灼することができる二次電気効果が生じ得る。これらの薬剤は、吸入して肺の等高線をより明確にし、心臓を標的とする場合には副次的損傷を回避し、肺組織を標的とする場合には腫瘍と正常組織との差を最大化することもできる。

【0033】

プラッギピーク効果の強化と不要なエントランス効果の低減に関して、プラッギピークの特異性、ならびに補正および確定された心臓の等高線の正確さにより、段階的な単一および複数部位のエネルギー送達が可能になる。低線量の送達を用いて、たとえば異所性(余分な)拍動を誘発することにより、心臓の等高線に摂動を誘発することができる。これらの誘発された拍動の等高線は、複数の拍動にわたって取得されたテンプレートに関して異なり、刺激の領域に固有である。たとえば、心電図リードII、III、およびaVFは、試験の単一粒子が心臓流出路などに送達されると陽性になる。次に、第2のエネルギーービームまたは多粒子エネルギーービームを利用して、適用部位について再度試験することができる。等高線と心電図の結果として生じる変化はテンプレートに対して一致し、たとえば記述された面積と体積が5%未満または同様の値で異なる場合には、両方のビームは同様の場所に誘導されたと考えられ、射入効果と副次的損傷をさらに最小限に抑えるために追加の粒子送達を低線量で用いることができる。さらに、一方のビームを使用して組織を刺激し、もう一方のビームで、第1のビームからの刺激不能を第2のビームからのエネルギー送達のエンドポイントとして使用して焼灼してもよい。

10

20

30

【0034】

場合によっては、本明細書で説明するタグ付き等高線と組み合わせたエネルギー送達部位のプラッギピークベースの特異性にもかかわらず、特定の実施態様では、敏感な構造との極端な近接が安全なエネルギー送達を妨げる場合がある。そのような場合、エネルギー送達の滴定を可能にし、かつ標的組織が焼灼されたときのエンドポイントを知るために、刺激ビームを最初に使用してもよい。同様に、挿入または移植された温度/インピーダンスまたは温度マップ検出センサは、食道や冠動脈など敏感な構造の可視化可能な視点内、その近く、またはその中に配置される。予想される深さなどを備えた特定の角度で1本のビームが周辺部リージョンを作成すると、多粒子の複数のビームが対象の構造に集束し、ここで上記センサの1つが刺激センサのビームになおも基づいて潜在的な副次的損傷を検出した場合、アブレーションをする部位はまだ完全に改善されていない。次に、その構造に集束した2本以上のビームで低エネルギーを使用し、熱傷の周辺部体積が最小になりアブレーションが成功するまで、プロセスを徐々に低いエネルギーおよび徐々に多い粒子線源で繰り返す。例示的なプロセスを図19に示す。

30

【0035】

特に、上記試験ならびに最終的な送達および等高線化には呼吸運動中の胸部構造、蠕動中の食道、収縮期および拡張期の主要血管の等高線化を含むことができ、また、クロス、サジタル、コロナリおよび長軸撮像ビュー(CT、MIBG、MRIなど)を相互に対し心肺周期を通じて継続的に検証することができ、最初に確立したテンプレートに対して、手動で変更可能な許容誤差(腎臓自律神経などの非重要部位では5~10%、心外膜動脈の近くでは0.1~1%など)を超える任意の変化を用いて合成する。

40

【0036】

効率を最大化あるいは強化するために、特定の実施態様では、テーブル、アームレスト、ペローズ、および血管内または内臓鏡反射ツールもしくは焦点ツールを含む新しいツールセットを使用してもよい。外科的または介入的に治療するときに患者を収容する既存のツールは、本開示の治療技術における特定の実施態様には適さない場合がある。様々なプログラム可能な位置で自由運動を可能にするピボットポイント、動きの角度、および頭部や身体に対して腕が固定されている場合などの相対位置は、静的な患者治療の送達モダリティに人間工学的に理想的であるだけでなく、特定組織の位相等高線化の時間依存的な影響を無視し、したがって標的病理組織の比較的静的な断片を作成する、プログラムされた

50

身体位相を可能にし得る。

【0037】

上記の手法とアプローチは、「静的」臓器にも適用できる。たとえば、発作を治療する場合、脳自体の脈動性は最小限であるが、脳の血管、特に動脈の脈動性の急激な位相変化は、脳腫瘍または発作基質／病巣の治療時にこれらの構造への損傷を防ぐために定義することが重要である。同様に、腎除神経や他の除神経では、神経の位置を把握し、エネルギー送達を脈動等高線のパラフレーズに保ち管腔内損傷を防ぐために、動脈と静脈が局所的な位相等高線として機能する。

【0038】

なお、静的器官は完全に静的ではなく、たとえば内部の脳構造は、外部の硬膜下構造ではなく脳脊髄液（CSF）の流れにより、異なるベクトルループで脈動する。体外電気信号およびセファロ信号、頸動脈脈波、心電図、またはこれらの組み合わせのいずれかを使用した位相等高線化を用いて様々な脳部分のマルチサイクルの等高線を作成することができ、これは所与の空間分解能の時間分解能を向上させ、かつ所与の時点の空間分解能を向上させるビーム源をリアルタイムで動かす電子トリガとして機能する。

10

【0039】

他の実施形態では、粒子送達パターンに基づく独自の診断および刺激システムが実装され得る。上述した反復および実施形態に固有の病理学的基質のアブレーションおよび破壊の機序は、粒子衝撃の局所効果および熱エネルギーを含むエネルギーの移動の結果として生じる。特定のパルスシーケンスで行われる場合、破壊ではなく刺激が発生し、血管内電気生理学研究または頭蓋内てんかん誘導に類似した診断ツールとして機能し、2つの異なる粒子送達パターンが分岐しているが焦点のある源からであり得る同時の送達を備える。破壊は、組織生存能力の停止、したがって破壊的粒子治療の継続不要のエンドポイントとして機能する特定の出力または周波数における刺激の失敗を含めて計画されているため、刺激の発生は続いてもよい。

20

【0040】

特定の実施態様では、特定の患者および臨床用途について特定のパターンが必要になる場合がある。入力は、拍動する心臓または同等の等高線、催不整脈性基質の特定の位置、ならびに副次的損傷のために避ける必要がある、周期全体にわたって撮像およびタグ付けされた重要な構造からの入力であり得る。

30

【0041】

さらに、様々な実施形態において、粒子線療法パターンおよびアルゴリズム送達を使用して、組織の血管再生、薬物を含む化学薬剤のイオン導入のような組織への取り込み、およびベクターベースの生物学的薬剤などの生物学的療法の送達を促進することができる。生物学的因子の組織への取り込みを促進および維持するために、体外ビーム療法を伴う体内療法であってもよい組み合わされた生物学的および細胞療法送達ツールも想定される。

【実施例1】

【0042】

房室アブレーション

非限定的な一例では、開示のシステムおよび方法で提供される優れた結果を実証する研究を実施し、これは従来の慣行では達成できなかった。この研究では、無傷のブタモデルに光子線の単一画分、画像誘導アプリケーションを使用して、房室接合部を完全に非侵襲的に焼灼しようと試みた。この研究は、強度変調放射線療法で房室接合部に比較的正確に焦点を合わせると、心運動および呼吸運動にもかかわらず完全な房室ブロックを非侵襲的に達成できることを示した。完全な房室ブロックは比較的小さなX線線量で達成でき、線量を増やすとリージョンサイズは拡大した。

40

【0043】

方法 / 研究設計：雌雄いずれかの飼い慣らされた健康なブタ（sus scrofa domestica）10匹を10週齢で組み入れ、25、40、50、55Gyの線量による房室接合部の照射に無作為化した。

50

【0044】

外科処置中の麻酔とモニタリング：麻酔はテラゾール（4.4 mg / kg）、ケタミン（2.2 mg / kg）およびキシラジン（2.2 mg / kg）のIM投与を用いて誘導した。挿管後、動物を1%～3%のイソフルランで換気し、4誘導体表ECG電極、侵襲的血圧、体温およびSpO₂を用いてモニタリングした。

【0045】

コンピュータ断層撮影および光子照射中の鎮静および位置決め：心臓の撮像および光子線照射中、動物はプロポフォールの連続IV点滴（10 mg / mL；0.25～0.30 mg · kg⁻¹ · 分⁻¹）を用いて鎮静し、追加の麻痺性使用（paralytic use）はなかった。真空クッショング（Body FIX BlueBAG；Elektaab、ストックホルム、スウェーデン）を使用して動物を固定し、コンピュータ断層撮影（CT）撮像および放射線療法送達のための安定かつ再現可能な位置を確保した。CT基準点（CTレーザシステム）を皮膚およびクッショングにマーキングした。

10

【0046】

具体的方法：電気生理学的研究および治療計画CT収集を含む具体的方法は、炭素イオン（¹²C）ビームを使用して実施した（Lehmann Hら「Feasibility study on cardiac arrhythmia ablation using high-energy heavy ion beam」Sci Rep. 2016；6：38895. doi: 10.1038/srep38895. 15で最近記述されたとおり）。

20

【0047】

ベースライン研究と電気生理学的評価：手術野を剃毛し、ポビドンヨード溶液で消毒した。切開に統いて血管の処置を行い、左／右外頸静脈ならびに右／左大腿動脈および静脈に導入器シースを配置した。心臓内心エコー検査では、10F 5.5～10MHzプローブを使用した（Acuson；Cypress、マウンテンビュー、カリフォルニア州）。7Fデカポーラカテーテルを冠状静脈洞に設置した。カテーテル法は複層透視下で実施した。電気解剖学的マッピングを実施した（Carto XP、Biosense Webster、Inc、ダイアモンドバー、カリフォルニア州）。NavistarまたはNavistar-Thermocoolマッピングカテーテルを使用した（Biosense Webster）。各心室について約200ポイントをサンプリングし、高密度マップを反映するのに15mm未満のfill-thresholdが適切であると見なした。遠位電極ペア間でバイポーラ信号を記録した。デジタル増幅および記録システム（CardioLab Electrophysiology Recording System、GE Healthcare）を使用して、信号を表示および記録した。左心室の心室造影と心内心エコー検査を用いて、左心室機能を評価した。照射前のバイブレーンX線およびコーンビームCT位置決め用に、冠状静脈洞口、右心耳および左心耳に心臓内基準を移植した（クイッククリップ2、8×2 mm、オリンパス、新宿、日本）。

30

【0048】

ペースメーカー移植：ベースラインの電気生理学的評価の最後に全動物にペースメーカー移植を行った。外頸静脈からシースを除去した後、血管壁の小さな切開部2カ所から2つの7F能動固定ペーシングリードを導入した。心房リード線は右心耳に配置し、右心室リード線は右心室尖部に配置した。リード線はトンネルを通し、皮下の耳介後部ポケット（Medtronic、Inc、Minneapolis, MN）に配置されたペースメーカーユニットに接続した。

40

【0049】

治療計画CTの取得：64行のSiemens Somatom Definition Flashスキャナ（Siemens Healthcare、フォルヒハイム、ドイツ）での光子線治療計画用に、心ゲーティング式ネイティブおよび造影剤CTスキャンを取得した。造影剤スキャンは、造影剤50 mL（4 mL / 秒、8～10秒の遅延、Omnipaque 350 mg I/mL、GE Healthcare）を尾耳介静脈分

50

岐部でカニューレを通して注入した後に取得した。全てのスキャンは、人工呼吸器の一時停止を使用して呼気時に取得した。1 mmのボクセルおよびスライス間隔の10の心位相を、放射線治療計画に使用する皮膚から皮膚の画像用に400 mmの拡張された視野で再構成した。

【0050】

等高線化およびIMRT治療計画：直径5 mmの球体を、10的心位相全てにおける房室接合部焼灼リージョンとして等高線化した。その後、平均等高線位置を、後続の全ての治療計画段階で使用する位相平均CTスキャンに転送した。ビーム送達にリスクのある臓器は、平均CTでも等高線化した。全ての治療計画は、Eclipse (Varian Medical、パロアルト、カリフォルニア州)治療計画ソフトウェアを使用して実施した。心運動は、標的の異方性膨張(±1 mm左右、±4 mm上下、±4 mm前後)によって組み込んだ。さらに、位置的不確実性および残留呼吸運動のために、±4 mmのマージンを追加した。全ての治療計画は、2つまたは3つのアークを用いて計算した。治療計画の計算には、単一画分のX線送達による線量制限を使用し、冠動脈に対する制限は線量最適化プロセスに含まれていた。

10

【0051】

動物の再配置と房室接合部の光子照射：治療時に、動物を最初に室内レーザシステムと皮膚マーキングを使用してBody FIXバッグ内で位置合わせした。その後、CTスキャンから得たデジタル再構成したX線写真2枚における骨の解剖学的構造を直交する室内X線画像2枚と比較したマッチングを使用して、等角点位置を改善した。呼気中に行い心周期中に本質的に平均化した室内(コーンビーム)CT上のCS口基準クリップの位置を用いて、一致を確定した。6 MVの光子線送達を呼気にゲーティングし、線形加速器(True Beam; Varian Medical)を使用して実行した。

20

【0052】

照射後の追跡調査：照射後16週以内で動物を追跡した。4、8および12週後ならびに追跡調査終了時に装置問合せを実行し、動物にも上記のベースラインで行った手順と同一の手順を行った。動物を心室細動の誘導により安楽死させ、直後に放血させた。

【0053】

病理検査：心臓、肺、気管、横隔神経および食道を、心膜を傷つけずに一括で取り出した。トリフェニルテトラゾリウム塩化物(Sigma Aldrich、セントルイス、ミズーリ州)を使用して、アブレーションのリージョンを標示した。全般的な病理学的所見を評価し、肉眼で見えるリージョン寸法を非固定組織の心内膜面で測定した。リージョン体積は梗塞組織で説明されるように計算した。

30

【0054】

組織学的検査：組織学的分析のために、サンプルを10%ホルムアルデヒドで固定し処理した。固定後、サンプルをワックスで包埋し、ミクロトームで切断した。切片(5 μm)をヘマトキシリンとエオシンで染色し、マッソントリクローム染色し、光学顕微鏡を使用して評価した。

【0055】

統計分析：全ての統計分析はSPSS 18を使用して実施した。表1のベースライン特性は、平均値±標準偏差で表示されている。表2の治療計画データは、個々の例毎に表示されている。照射線量、電気解剖学的マッピングのリージョン面積、および計算したリージョン体積の間の二変量相関にスピアマン相関を使用した。等線量線は、電気解剖学的リージョンの所見ならびに巨視的および顕微鏡的リージョンの結果と相關していた。房室プロックを完了するまでの時間の中央値は、カプラン・マイヤー推定モデルを使用して推定し、時期尚早に死亡した動物は打ち切り観察として扱った。P値<0.05をカットオフ値として使用して、統計的有意性を示した。

40

【0056】

【表1】

表1：分析に含まれる動物全10匹のベースラインおよび追跡調査特性

	全てのゾウ (n=10)	偽コントロール (n=3)	AVJ (n=2)	GY (n=2)	AVJ (n=2)	GY (n=1)	AVJ (n=2)	GY (n=1)	AVJ (n=2)	GY (n=1)
撮像時の平均体重kg	3.2. 0.2±3.6	3.2. 5±4.6	3.1±3	3.4±2	2.8	3.0. 4±0.4	3.1. 4±0.4	3.0. 4±0.4	3.1. 4±0.4	3.8±1.3
照射時の平均体重kg	3.2. 5±3.8	...	3.2±4	3.3±2	2.9	3.1. 4±0.4	3.2	3.2	3.2	3.8±1.3
追跡調査の平均期間、日	1.24. 8±3.0. 8	1.8. 7±5.6	1.11	1.25±0	1.25±0	1.38±1.3	1.38±1.3	1.38±1.3	1.38±1.3	1.38±1.3
CTから照射までの平均時間、日	4. 3±1.6	...	6±1	5±0	5±0	3	2. 5±0.5	2. 5±0.5	2. 5±0.5	2. 5±0.5
標的等高線直径(CTV) cm	0. 5	...	0. 5	0. 5	0. 5	0. 5	0. 5	0. 5	0. 5	0. 5
目標線量を受ける体積cm ³	2. 5±0.5	...	2. 8±0.2	2. 0±0.4	1. 9	2. 8±0.1	2. 8±0.1	2. 8±0.1	2. 8±0.1	2. 8±0.1
セットアップ時間(最初の 画像からビームまでの)分	3.3. 0±1.1. 7	...	3.6. 0±1.5. 8	2.4. 3±0.9	4.9. 4	3.0. 6±1.8	3.0. 6±1.8	3.0. 6±1.8	3.0. 6±1.8	3.0. 6±1.8
照射時間(ビームオンから ビームオフまでの)	1.7. 2±6.3	...	9. 9±0.5	1.4. 7±2.0	1.9. 9	2.5. 7±0.3	2.5. 7±0.3	2.5. 7±0.3	2.5. 7±0.3	2.5. 7±0.3
総処置時間	5.0. 2±1.3. 5	...	4.5. 9±1.6. 2	3.9. 0±2.9	6.9. 3	5.6. 3±2.1	5.6. 3±2.1	5.6. 3±2.1	5.6. 3±2.1	5.6. 3±2.1

【表2】

表2：房室接合部アブレーションの治療計画からのリスクのある臓器への平均線量：線量はリスクのある全ての臓器について示されている。冠動脈のみはビームおよび線量の最適化プロセスに含める必要があった。治療群のみが含まれ、偽動物 (sham-animals) は含まれていない。50 Gy の場合、冠動脈を線量から保護するために厳しくない閾値を適用した。LCAは左前下行冠動脈と回旋冠動脈とを含む等高線、RCAは右冠動脈を示す。

表2

例番号	線量、Gy	標的における最大線量	LCA、Gy	RCA、Gy	気管、Gy	皮膚、Gy	食道、Gy
1	55	60.7	6.8	6.0	14.1	13.4	12.6
2	55	60.4	7.1	6.5	15.3	12.7	11.4
3	50	53.5	9.5	9.0	9.2	9.7	7.7
4	40	45.7	4.7	4.3	11.1	10.3	9.6
5	40	44.8	4.6	4.0	13.0	8.3	9.8
6	25	28.9	2.7	2.3	7.0	4.8	5.2
7	25	29.2	2.7	2.3	7.9	5.8	6.3

【0058】

結果 / 一般的特性：動物10匹中、2匹を55 Gy の処方線量で治療し、1匹を50 Gy で治療し、2匹を40 Gy で治療し、2匹を25 Gy で治療した。全動物の一般的特性は表1に示されている。ベースライン時の動物の平均体重は31.7 ± 2.7 kg であった。平均追跡調査期間は120.7 ± 7日であった。追跡調査中の平均体重増加は61.1 ± 5.2 kg であった。ベースラインでの平均左心室駆出率は70 ± 5 % であった。

10

【0059】

等高線化および治療計画の結果：図1は、次の治療計画の計算に使用する等高線化の結果を示し、標的、ならびに心臓および周囲のリスクのある構造を含む。房室接合部アブレーションのリージョンをコップホの三角形の上部で等高線化した。房室接合部アブレーションの処方線量を受ける平均体積は、標的の運動および組織の変形を含めて2.5 ± 0.5 mL (血液を含む、表1) であった。冠動脈、食道、気管および皮膚に対する個々の例毎の最大点線量を表2に示す。図2は、55、40および25 Gy を房室接合部に送達するための3つの実際の治療計画の結果を3平面で示す。冠状動脈への最大許容点線量の制限により、標的体積に完全には適合しない線量分布が生じ、標的体積の前方に比較的高い線量が生じた。

20

30

【0060】

光子線送達：全群の平均照射時間は14.3 ± 2.8分であった(表1)。全動物のビーム照射は、平均デューティサイクル60 %で呼吸周期の呼気相にゲーティングした。

【0061】

照射後の電気生理学と転帰：完全な房室ブロックの発生までの時間中央値は、照射後11.2週 (SE: 0.490) であり、7匹中6匹で形成された (86 % ; 動物1匹 [25 Gy] はデバイス関連の感染症で早死し、同様の方法で評価できなかった)。房室ブロックにつながるリージョンサイズの生体内特性評価のために、電気解剖学的マッピングを実施した。電気解剖学的マッピングの結果を図3に示す。心電図のない心内膜面積のサイズは、照射線量と正の相関があった ($r_s = 0.971$ 、 $P = 0.001$ 、図3および図4)。完全な房室ブロックは全動物で持続的であり、25 Gy で治療した動物の場合、この動物の追跡調査中、房室接合部のマッピング中にブロックが発生した。

40

【0062】

巨視的リージョンの転帰および線量に対する相関：マッピングした面積および照射した目標線量と巨視的リージョンの転帰との正の相関を図4に示す。二変量解析により、計算した巨視的リージョン体積および照射線量について $r_s = 0.971$ 、 $P = 0.001$ の

50

正の相関が明らかになった。右心房標的領域の肉眼で見える線維症で構成される例示的な巨視的リージョンを図5Aに示す。さらに、等線量線の延長により、中隔左心房にリージョンが形成された(図5B)。全ての線量群に対する病理学的分析における右心房リージョン平均体積は3.8±1.1mLであった。55Gy群の右心房リージョン平均体積は5.1±2.9mLであった。40Gy群の右心房リージョン平均体積は3.0±1.0mLであり、25Gy群の右心房リージョン平均体積は2.6mLであった。55および40Gy群の動物の場合、治療計画の結果と一致して、リージョンは右心室および心室中隔へと前方に伸展した。右心室心筋へのリージョン伸展の平均最大幅は17.2±9.1mmであった。

【0063】

10

リージョンの組織構造／標的の組織構造：3か月の追跡調査後に標的組織を分析すると、全動物の全ての線量群で標的組織に存在する密な線維症が明らかになった(図5Cおよび図5D)。巨視的病理と同様および一致して、線維症は、3つの線量群全てにおいて、等高線化領域の前方に伸展し心室中隔に達していた。

【0064】

短期毒性：食道、気管またはリスクのある他の臓器に副次的損傷は観察されなかった。冠状静脈洞の心筋も全ての事例で免れていた。冠動脈は、追跡調査の3か月以内に反応を示さなかった。追跡調査の4か月間に放射線誘発性の副作用は観察されなかった。左心室の駆出率は、偽動物と照射動物との間で追跡調査中変わらなかった(表2)。

【0065】

20

考察／主な調査結果：この研究では、6MVの光子線を使用して、カテーテルなしで房室接合部を焼灼した。25～55Gyの線量でリージョンが生じ、その後完全な房室伝導ブロックに至った。冠状動脈への点線量は10Gy未満に留まるように最適化したため、アブレーションのリージョンは標的に対して完全に共形ではなかった。各線量群で同じ標的化のマージンを使用しているにもかかわらず、リージョン体積は、標的体積の周囲に広がる等線量線と正の相関があり、照射した目標線量と共に増加した。標的組織には高密度の線維化が認められた。線維化はビーム進入チャネルの心筋には存在しなかったが、組織構造にはこれらの領域での心筋細胞アポトーシスの証拠が認められた。

【0066】

30

非カテーテルアブレーションのための体外光子線照射：本明細書に示す慢性無傷動物研究では、房室結節アブレーションのために光子線を適切に集束させることができた。炭素イオン(^{1,2}C)を使用したデータと同様に、40Gyで信頼性の高いアブレーションが達成された。この研究は光子線の生物物理学を例示しており、最終的なリージョンサイズは、照射された標的体積、すなわち、線量分布を形作る目標線量と最適化の制限に依存するであろう。サイバーナイフ光子加速器を使用した以前の研究では、25Gyの低い光子線量で電気生理学的效果が生じ得ることが示された。本明細書に提示されるデータは、本発明で照射した体積についてこの所見を支持し、本発明では25Gyでリージョンが生じた。本研究における房室ブロック形成の時間枠は、サイバーナイフ研究と類似しており、^{1,2}Cビームで観察したものよりも高速であった。

【0067】

40

体外光子線による動く標的への照射：光子線は標的の運動の存在下で堅牢であるが、標的の収縮運動の存在下での線量送達を保証するために、この研究で用いられるアプローチは収縮運動の全振幅をカバーするために標的体積を拡張することであり、放射線腫瘍学において可動性腫瘍の治療に使用される方法であった。この保守的なアプローチは、処方線量で標的を完全にカバーするように選択され、したがって、必要な線量を調査してそれぞれの標的体積で所望のアブレーション効果を達成することを可能にする。他の実施態様の文脈で以下に論じる他の技術は、たとえば必要な照射マージンサイズを減少させるためにECGへの光子線のゲーティングを可能にする。呼吸運動は、呼吸周期の呼気相へのビームのゲーティングを使用することにより、許容可能な効率ですでに十分に軽減できる。

【0068】

50

光子線対粒子線源：この研究は、光子線を使用してリスクのある構造（例：冠状動脈）を避けることを可能にする方法を示し、これが別の場所でのより高い線量にもつながる方法も示し、前部リージョンが心室中隔に伸展する観察を説明する。この研究では、高線量および低線量の光子で照射される体積は、 ^{1-2}C 粒子線を使用する本発明者らの研究よりも大きい。これは、リージョンサイズがより大きいだけでなく、ビーム入射チャネルにある心筋の関与も大きいことを意味する。この理由は、これら2つのエネルギー源の物理的性質が異なることと、選択されたビーム配置である。光子線照射療法では、複数のビーム角度を使用して、ビームが重なる標的領域に線量を集中させ、ビームの入射線量と出射線量を分配することにより、大きな心筋体積が低線量の照射を受ける。この研究の計画では、各アークは178の異なる光子線で構成されていた。照射後の長期の追跡調査時間により、粒子治療の様々な形態（ H^+ 、 ^{1-2}C 、 ^{4+}He ）と比較して、リージョンの作成およびこれらより大きな心筋体積の曝露に対する長期的な影響が明らかになるであろう。

【0069】

臨床的意義：ヒトと比較した場合のブタ心臓の解剖学的構造の差およびリスクのある構造の位置を調整し、最終的に照射される心筋体積および照射される心筋位置に依存する線量を調整すると、本研究に用いられた実施態様は、たとえばヒトの心不整脈アブレーションに適用可能である。カテーテルを使用しない不整脈アブレーションは、臨床的に妥当な意味を有する。これらの最初の房室結節アブレーション研究を実施した後、本発明者らは非不整脈動物モデルで肺静脈隔離および心室心筋照射の送達を実施し成功した。両疾患におけるカテーテルアブレーションの成功率はまだ限られているため、光子および粒子線療法による調査が推進される。光子線の物理的性質により、これらのビームは、極端に鋭いエネルギー減衰を必要とせず、かつ心内膜面からも心外膜面からも到達できない、大きく深く位置する心筋体積を治療する場合には常にアブレーションの魅力的なエネルギー源になり得る。

【0070】

これは、無傷の動物の房室結節アブレーションに複数の線量の体外光子線療法を使用した最初の体系的研究である。このそれぞれの標的体積を使用すると、25 Gyという低い線量で電気生理学的および構造的心筋アブレーション効果が生じた。40 Gy以上の線量は、心悸動伝播の中止を伴う信頼性の高いアブレーションを生み出した。上述のように、本研究は特定の実施形態における特定の実施態様を示し、これらおよび他の実施形態他の実施態様を限定するものではない。

【実施例2】

【0071】

心不整脈の治療

別の非限定的な例では、動物モデルにおける心不整脈のイオンビームアブレーションについて、心運動に対する4D治療線量再構成の拡張を実証する別の研究を実施した。

【0072】

材料および方法 / 動物コホート：動物のナンバリングは実施例1と同じである。動物コホートの概要を表3に示す（標的を含む動物コホート（AV：房室結節、LV：左心室、PV：肺静脈隔離）およびGSIでのイオンビームアブレーション研究に使用した線量群。線量再構成分析に含まれるブタは太字でマーキングする）。動物に3つの異なる標的領域で炭素イオンビーム治療を行った（（1）房室接合部（AV）、（2）左心室自由壁（LV）、ならびに（3）左心房および肺静脈の接合部（PV））。AVでは、異なる目標線量を使用して線量と効果との関係を研究した。この研究の目的上、標的は主にサイズと位置において異なり、それによって近くのOARが異なり、運動はわずかに異なる。

【0073】

10

20

30

40

【表3】

表3：標的を含む動物コホート（AV：房室結節、LV：左心室、PV：肺静脈隔離）およびGSIでのイオンビームアブレーション研究に使用した線量群。線量再構成分析に含まれるブタは太字でマーキングする。

表3

動物	標的	線量 [Gy]	TV [cm ³]	PTV [cm ³]
1	AV	5.5	0.1	1.8
2	AV	5.5	0.1	1.7
3	AV	5.5	0.1	1.7
4	AV	4.0	0.1	1.7
5	AV	4.0	0.1	1.8
6	AV	4.0	0.1	1.8
7	AV	2.5	0.1	1.7
8	AV	2.5	0.1	1.7
12	PV	4.0	1.3	16.1
13	PV	4.0	0.9	11.1
14	PV	3.0	1.0	12.6
15	LV	4.0	2.1	
16	LV	4.0	2.3	
17	LV	4.0	2.4	

10

20

【0074】

治療計画および送達：簡単に述べると、撮像と照射の両方は特注の固定装置を使用して実施し、呼吸運動を抑制するために最大60秒まで強制的に息を止めた。治療計画のためのCTデータは、Siemens Biograph mCT (Siemens Health care、エアランゲン、ドイツ)を使用して全ての動物について取得した。各動物について、体表ECGでトリガした造影剤あり(CE)および造影剤なしの4D-CTを取得した。体内の心運動はCE 4D-CTでのみ可視であり、ネイティブCTを使用してイオン阻止能を計算した。各スキャンについて、10の均等に分散された心周期の4D-CT位相を再構成し、治療計画の基礎として使用した。

【0075】

30

Plastimatch (Shackelfordら、2010)でCE 4D-CTの変形可能画像レジストレーション(DIR)を使用して心運動を評価し、変形ベクトル場を取得した(詳細は表3を参照)。ベクトル場をネイティブCTと組み合わせて使用し、運動とビーム範囲の両方について正しい推定値を使用して4D線量を計算した。標的とOARを描き、全ての4D-CT位相に伝えた。標的にマージンを追加した後、範囲を考慮するITV(Graeff Cら、2012「Motion Mitigation in Intensity Modulated Particle Therapy by Internal Target Volumes Covering Range Changes」Med. Phys. 39 6004-13を参照)を計算して計画標的体積(PTV)を形成した。全ての標的に対して、横方向に対向する2つの照射野を使用した。計画の最適化は結果の計画標的体積(PTV)およびネイティブ4D-CT 0%位相において実施したが、線量評価にはいくつかの模擬運動シナリオでの4D線量計算を使用した。

40

【0076】

50

治療はGSI、Darmstadtの固定水平ビームラインで行った。ビームは、最大60秒まで強制的に息止めした間を除き、ゲーティングした。息止めの間、照射は心周期全体にわたって行った。相互作用を軽減するために全ての計画で再スキャンを行い、最高エネルギーのスライスで15回の再スキャン、最低エネルギーで1回の再スキャンによる不均一なスライス毎のスキームに従った。このスキームの理論的根拠は、照射期間を約60%短縮しつつ、治療計画において十分な4D標的カバレッジを達成することであった。

【0077】

ECG信号およびビーム送達シーケンスイベント：データ取得システムと取得した信号のスキームを図6に示す。リアルタイムのデータ収集システム（DAQ）を実装し、制御システムから提供される一連の信号を使用して、動物の体表ECG信号および同期したビーム送達シーケンス（BDS）を同時に収集した。BDSは、ビーム送達の時間的構造、すなわち、ビームがオンまたはオフに切り替わる時点、あるいは個々のラスタポイントの照射が完了する時点を構成する（図7を参照）。全ての信号のデータ収集は、Beckhoff EtherCATシステム（Beckhoff Automation, Ver1.、ドイツ）を使用して1kHzのサンプリングレートで実行した。

10

【0078】

送達治療計画：GSI-TCSは、ペンシルビーム毎に適用される実際に送達されるビームパラメータの取得を提供する。詳細には、（i）ビーム監視システムの位置フィードバックによって制御される2次元（x、y）の実際の横方向のペンシルビーム位置、（ii）毎日の較正係数を含む、ビーム監視システムの電離箱で測定された実際に送達された粒子数（N）である。GSI治療記録からのこれらの測定データを、名目上の治療計画ではなく本発明の4D計算に入力する実際の送達治療計画に組み込んだ（図6も参照）。送達中のインターロックからの復帰後の治療記録が不完全であるため、14匹の照射動物のうち3匹について4D線量再構成を実施できなかった（表3を参照）。

20

【0079】

4D線量再構成インターフェイス：カスタム開発したグラフィカルユーザインターフェイス（GUI）を、Pythonおよび PyQt フレームワークを使用して実装し、4D線量再構成段階を通してユーザをガイドする直感的なプラットフォームを設けた（図1を参照）。GUIは、取得したECGおよびBDSデータならびに動物固有の治療計画データを管理するデータベースとして機能した。外部プログラムをトリガし結果を追跡するさらなる信号処理ステップを実行した。さらに、TRIP4Dを用いる4D線量計算に必要な入力ファイルおよびステアリングファイルを生成し整理するためにGUIを使用した。結果の4D線量分布はGUIのデータベースにフィードバックされ、さらに分析するためには外部の視覚化ソフトウェアと通信され得る。以下のセクションでは、ECG信号処理および4D線量計算ステップについて詳しく説明する。

30

【0080】

R波検出アルゴリズム：照射中に記録されたECG信号を運動のサロゲートとして使用して、ECG周期の位相を対応する4D-CT位相にマッピングする。この目的のために、PanおよびTompkinsによって説明された方法に基づく非リアルタイム信号処理アルゴリズムを用いて、体表ECGのR波（図1を参照）を検出した（Pan and Tompkins W J 1985 A real-time QRS detection algorithm IEEE Trans Biomed Eng 32 2230-6を参照）。このアルゴリズムを社内のCプログラムで以下のように実装した。

30

【0081】

1. 周波数範囲8～55Hzの通過帯域をフィルタリングした。このフィルタは高速フーリエ変換を使用して実装した。

40

【0082】

2. R波を強調し信号対雑音比を増加させるために5点微分（PanおよびTompkins、1985）および点毎の二乗を用いて信号を差別化した。

【0083】

3. 1kHzのサンプリングレートで120msに相当する120個のサンプルにわたる微分および二乗信号の時間平均を行った。

【0084】

4. 時間平均信号の平均値にその二乗平均平方根の0.5倍を加えたものとして定義した固定閾値に対して、時間平均信号を区別することによって定義した時間枠内でフィルタ

50

リングされた E C G 信号の最大値検索を行った。各ウィンドウ内の最大の極大値を R 波の候補として識別した。

【 0 0 8 5 】

【 数 1 】

5. T 波および P 波の潜在的な誤検出／過検出を回避するために、次に R 波選択ステップを実行し、検出された最後の 8 つの R 波の R - R 距離の移動平均 (\overline{RR}) を、現候補 (C N D)、その前の候補 (P R E) および後の候補 (S U C) 間の R - R 距離 (R R) に対してそれぞれ比較した。距離 $S U C - P R E < 1.5 \overline{RR}$ の場合、どちらの R R が \overline{RR} とよく一致しているかに応じて、S U C または C N D のいずれかが拒否された。 10

【 0 0 8 6 】

次に、収集中に C T スキャナで使用されたアルゴリズムと一致して、図 7 に示すように運動状態を 10 の等距離段階で R - R 距離に分散させ、対応する 4 D - C T 位相で識別した。

【 0 0 8 7 】

4 D 線量計算：4 D 線量計算は、T R i P 4 D の 4 D 治療シミュレーション機能を使用して実行した。詳細は他の場所で公開されている。この研究で独自に適用された手順のいくつかをここで簡単に紹介する。 20

【 0 0 8 8 】

1. 図 2 に示すように、前処理した E C G 信号および時間的に相關した B D S に基づき、各ラスタポイントをそれぞれの 4 D - C T 位相にマッピングする。マッピングの結果、治療計画の 4 D セットが作成され、各計画には、それぞれの 4 D - C T 位相で送達されるラスタポイントが含まれている。

【 0 0 8 9 】

2. 4 D 治療計画に基づいて 4 D 物理線量を計算する。各線量ボクセルへの寄与は、D I R ベクトル場を使用して線量グリッドを変換し、かつ 4 D - C T の密度の変化を考慮することにより、基準 4 D - C T 位相に蓄積される。 30

【 0 0 9 0 】

線量再構成は、各照射野に対して個別に実行した。その後、両方の照射野の物理的線量を直接合計することにより、総治療線量分布を形成した。

【 0 0 9 1 】

データ分析：各総線量分布について、T V に送達される平均線量 (D⁻)、計画線量の少なくとも 95 % を受ける体積 (V 95)、および均質性指数 H I = D 5 - D 95 を評価した。D 5 と D 95 は、それぞれ体積の 5 % と 95 % が受ける線量を示す。また、線量力バレッジの質を決定するために D 95 を独立して分析した。各 O A R について、平均線量 (D⁻) および最大点線量 (D max) を報告する。

【 0 0 9 2 】

結果：効率的な信号処理とデータの準備を可能にするカスタム開発の G U I によって T R i P 4 D で 4 D 線量の再構成を実行した。最初の計算は、一部の動物の治療後約 30 分以内に単一の照射野に対して行い、予備的な線量の品質保証を可能とした。本明細書ではオフラインで行った最終計算から得られた結果を示す。 40

【 0 0 9 3 】

4 D - C T での変形可能画像レジストレーションから観察された心運動は、全ての動物および標的について 5 mm 未満であり、ヒトで説明される運動と一致していた。A V、P V、L V 標的群の平均振幅は、それぞれ 3.8 (範囲: 2.2 ~ 4.8) mm、2.9 (1.8 ~ 3.9) mm、2.8 (1.8 ~ 4.4) mm であった。呼吸ゲーティングを含む照射野あたりの合計照射時間は 9 ~ 21 分であった。 50

【0094】

【数2】

標的カバレッジ：図8は、TVとPTVの再構成されたD95値の結果をそれぞれ示す。図9は、全ての標的群からの動物の再構成された4D線量および計画された4D線量の断面図を示す。TV D95値は、1匹を除く全ての動物で95%を超えていた。動物#8の値が低いのは、技術的な問題が原因であり、TVの一部のラスタポイントが誤って送達されている。LVおよびPV標的では、計画および再構成されたTV D95は同等であったが、AV標的ではより大きな変動が観察された。PTV D95の偏差は、特にAVで照射された動物#2、#6および#8のTV D95よりも大きかった。計画された4D線量は、これらの動物についてはPTVで低下したD95がすでに示されていることに注意する必要がある（データは示されていない）。

表4は、全ての動物のTVおよびPTV体積について再構成されたV95、HIおよび \bar{D} を示す。ブタ#8を除き、全ての動物は約100%のTV V95を示した。PTVカバレッジはほとんどの動物でわずかに減少し、AV群の数匹の動物では大きく減少した。PTVのHI値は大きな変動性を示し、特にAV標的の場合、TVと比較して線量の不均一性が増加していることを示す。TVとPTVの両方の体積は、計画線量の約100%での静的線量再構成に対して、 \bar{D} で約5%の体系的な増加を示す。

【0095】

【表4】

表4：4D線量再構成の結果。TVおよびPTVの体積において計画線量の少なくとも95%（V95）を受ける体積、均質性指数（HI）、および平均線量（ \bar{D} ）がそれぞれ列挙されている。LV標的に追加のPTVマージンを追加しなかったため、PTVとTVの結果の同一値にアスタリスクが付いている。

表4

動物	標的	TV		HI [%]	PTV		HI [%]	\bar{D} [%]
		V95	[%]		V95	[%]		
1	AV	100.0	4.7	109.0	100.0	7.0	107.0	
2	AV	100.0	14.8	111.0	81.2	23.1	106.0	
3	AV	100.0	9.6	104.0	94.8	17.6	103.0	
5	AV	100.0	5.6	107.0	99.9	9.7	105.0	
6	AV	98.0	5.6	97.8	64.1	16.0	95.6	
8	AV	68.2	14.0	97.0	63.1	28.5	95.8	
12	PV	100.0	9.8	104.0	95.0	12.9	102.0	
14	PV	100.0	7.6	105.0	98.3	10.4	103.0	
15	LV	100.0	8.4	105.0	100.0*	8.4*	105.0*	
16	LV	100.0	8.0	104.0	100.0*	8.0*	104.0*	
17	LV	100.0	11.5	105.0	100.0*	11.5*	105.0*	

【0096】

リスクのある臓器：計画線量制限に対して、計画線量と比較したOAR曝露が図10に報告されている。差の中央値は0.1%、標準偏差は4.5%であった。低線量で照射した2つの外れ値は上行大動脈であり、動物#3および#8の標的に近接していた。過量照射された単一のOARは#12のLCAであり、30Gyの最大点線量制限に治療計画ですでに違反していた。

【0097】

考察 / 概要：この研究では、測定されたビーム送達シーケンスに基づき、体表ECGサ

10

20

30

40

50

ロゲートによって検出された心運動に対して初めて 4 D 線量再構成技術を開発し、適用に成功した。4 D 線量再構成の従来の適用とは対照的に、照射後すぐに予備データを評価できるようにワークフローを改善した。これにより、後続の動物の照射に関して追加の Q A が可能になった。再構成された 4 D 線量分布は、特に L V のない壁および P V 標的の場合、ほとんどの治療動物で許容可能な標的カバレッジ (D 95) を示した。A V 標的体積がかなり小さいことは、一部の動物で P T V のカバレッジが減少していることを示しており、レトロスペクティブデータ分析では、T V および P T V 体積全体の線量不均一性も増加している。これは、適用された再スキャンアプローチが非常に小さな体積の相互作用効果を完全に緩和できず、たとえば再スキャンの回数を増やして堅牢性を高めることによって修正する必要があることを示す。より小さな程度で、IMPT で照射した P V 標的も相互作用の影響が残ることを示した（表 4 を参照）。

10

【0098】

呼吸運動抑制の重要性：呼吸と心運動の計画 / 補償は、副作用を減らすために重要である。内部と外部の相関の不一致とベースラインのずれが大きな不確実性の原因となる呼吸運動とは対照的に、再構成された 4 D 線量に対する E C G 変動の影響ははるかに小さいと予想することができる。その生理学的起源により、E C G と心運動は正常な洞調律中に高度に相関する。したがって、R ピークの検出で心拍数の変化をカバーすると、E C G は心運動の適切なサロゲートを形成することができる。心拍数と位相を検出する連続波レーダの使用など、心運動のサロゲートを得る他の方法も使用でき、このアプローチの利点は、器具を患者の皮膚に接触させる必要がないこと、および絶対的な運動振幅が得られることである。このアプローチは、照射中に心臓の振幅を利用可能にするため、心臓の照射を改善できる。別のアプローチでは、心臓および / または呼吸運動信号は、C T 再構成段階で生データ情報から本質的に導き出すことができる。この方法を照射中に利用可能なサロゲートと組み合わせて、オンラインで運動段階を識別することができる。

20

【0099】

4 D 線量再構成：G U I を実装して 4 D のワークフローを最適化することにより、オンライン 4 D 線量計算が改善される。この G U I を使用すると、4 D 線量再構成のワークフローを大幅に加速し、数日ではなく数分または数時間以内に線量再構成結果を得ることができた。手動のデータ転送などの現行の制限を軽減し、データ処理と線量計算をさらに加速することにより、治療後すぐに 4 D 線量再構成を実行して、数分以内に結果を得ることができる。本方法の改善は、心臓の治療に限定されるものではなく、たとえば癌疾患患者の治療や、計画検証などの 4 D ファントム測定に容易に適用できる。

30

【0100】

この研究の実施態様では、再構成のワークフローは、呼吸トレースとは対照的な体表 E C G 信号の取得と処理である。R 波検出により、心臓の 4 D - C T 相と相関し得るそれぞれの E C G 相を取得することが可能になった（図 7 を参照）。本発明の 4 D T P S は信号位相を使用して 4 D 治療計画を生成できるため、T P S 側からの調整は不要であった。ただし、呼吸運動と心運動の両方が存在する場合には、より一般的なアプローチを使用してもよい。呼吸位相 M の各々に対して心位相 N の全てを提供するように 4 D - C T が取得される場合、すなわち $K = N \times M$ 位相がある場合、現行の 4 D - C T 位相は、呼吸と E C G サロゲートの組み合わせを用い、2 次元の位相指標 (n, m) を 1 次元の位相指標にマッピングして決定することができる：(n, m) $k = 1 \dots K$ 。

40

【0101】

このようにして、混合臓器運動の 4 D 線量再構成は、本発明の T P S の 4 D 線量計算アルゴリズムを変更することなく、K 相 4 D C T に対して実行できる。ただし、特定の実施態様では、全ての K 相を単一の基準相にマッピングするために画像レジストレーションが必要であることに注意すべきである。このようなアプローチは、適切な画像が利用可能であれば、自由呼吸の患者を治療するため、あるいはシミュレーション研究または線量再構成に息止めの変動を含めるために使用できる。

50

【0102】

より正確な線量再構成のための画像ガイダンスの改善：特定の構成では、コーンビームCT（C B C T）またはオンラインM R Iを適用すると、軟部組織のコントラストが改善するために位置決めの不確実性を大幅に低減できる。他の構成では、M R 画像の形成が十分な速度、画質および解像度で達成できる場合には、オンラインM R Iは優れた軟部組織識別と、場合によっては時間分解標的化オプションの両方を提供できる。

【 0 1 0 3 】

したがって、本研究は、臨床患者の治療と同様の設定で、拍動する心臓の電気生理学的部位に走査イオンビーム治療を行うための、体表E C Gベースの4 D線量再構成を実証している。4 Dで送達される線量の推定は、心臓構造の安全な治療を確実にするために役立つことができ、線量検証に有用なツールである。これらの改善は、心不整脈の治療以外に、癌疾患の放射線治療における移動標的のイオンビーム治療にも役立つ。

10

【 0 1 0 4 】

提案されているように、焦束光子治療は、ランゲンドルフ標本およびその場でカテーテルを使用せずにA V結節を焼灼するために使用できる。これはさらに、無傷のブタのA V結節、心房組織および心室心筋に及び、ハドロン療法がペンシルビーム形式で送達されてカテーテルを使用せずに催不整脈性組織を破壊する。ただし、線形加速器ベースのシステムは、上記用途にも制限されない。このアプローチは、高血圧を治療するための腎動脈の標的化、発作の治療、閉塞した心臓の穴の治療、胃腸疾患の非侵襲的治療、神経線維の調節など、様々な用途に使用できる。心臓以外の用途では、等高線化は部位固有であり得るため、たとえば腎周囲神経では、収縮運動の等高線化は必要ないが腹腔内呼吸ゲーティング、下行大動脈の脈動、他の動脈の脈動、尿管および腎孟蠕動運動で必要になる場合がある。

20

【 0 1 0 5 】

複数の独立した運動器官および構造が近接して存在する場合がある。心室および大動脈、下行大動脈、腸骨動脈、頸動脈などの全身性動脈系の場合、心室からの距離に応じて増加する可変時間オフセット（上行大動脈に比べて腸骨動脈への遅延時間が長いなど）を伴うトリガとして使用される心電図は、これらの構造の動きを識別および追跡するために使用され得る。半球状のバルサルバ大動脈洞に対する円筒状の大動脈の既知の幾何形状などの等高線化とモデル化は、そのサロゲートがQ R S群の開始点である収縮期の開始に関する知識から、確実に近似することができる。一方、静脈、平滑筋および口蓋筋の動きは、心電図に基づいて確実に予測されない。これらの場合、効果的な治療のために、動きを追跡する方法と線形加速器の両方の修正が必要になる場合がある。たとえば腎臓、および心周期に基づいて他の動脈として追跡され得る腎動脈以外の関連血管の動きは最小限であるため、腎動脈周囲の自律神経叢や神経などの構造には、高度な追跡や等高線化を備えていないより単純で小型の線形加速器を使用できる。ただし、場合によっては、尿管や胃腸管内を含む平滑筋に見られる蠕動運動だけでなく、ランダムな骨格筋運動の十分な知識が、これらの構造の周囲で病変の治療を成功させるために不可欠である場合がある。ここで、改変には、3次元のインピーダンスおよび機械的動作におけるこれらの全体的な変化から差し引かれたE C Gからの大きな血管の等高線化および追跡を用いてインピーダンスおよび機械的動作をリアルタイムで追跡するために患者に装着されるベストやガードルが含まれる。これに基づいて、しなやかな蠕動運動は区別することができ、そのような運動性を生み出すことが知られている投影領域の構造に深さで関連することができる。同様に、刺激ビームを使用して脳の筋肉および/または平滑筋を刺激し、その結果、運動の変化が特定の構造からのものであると診断され、インピーダンス変化の独自のパターンとして特定される。線形加速器をさらに改変して、敏感な構造を機械的に刺激または移動させるために補助、隣接または統合された超音波ビーム送達デバイスを含め、ここでビームが粒子線送達に同期することは、本開示のいくつかの用途の重要な部分であり、たとえば、裂孔ヘルニアがそれ自体およびボホダレク孔またはモルガニー孔を通る胃/腸内容物と近接している場合、これは蠕動運動が可能なこれらの構造から心臓を分離する隔膜において珍しい隙間ではなく、移動性を認識および区別できないと、腸の構造を意図していない催不整脈性

30

40

50

心臓基質用のエネルギーが送達された場合に深刻な合併症を引き起こす可能性がある。

【 0 1 0 6 】

本発明を 1 つ以上の好ましい実施形態に関して説明してきたが、明示的に述べたものを除き、また前述の実施形態の異なる特徴を様々な方法で組み合わせる以外に、多くの同等物、代替物、変形、追加および改変を行うことができ、それらは本発明の範囲内であることを理解すべきである。上記説明では、本開示のより良い理解を提供するために、多くの特定の詳細、例およびシナリオが示されている。これらの例とシナリオは例示のために提供されるものであり、本開示のいかなる限定も意図するものではない。本発明の真の範囲は、本明細書に含まれる特許請求の範囲および同ファミリーで後に提出される任意の特許出願によって定義される。

10

【 0 1 0 7 】

本明細書に含まれる説明を用いて、当業者は過度の実験なしに適切な機能を実装することができるであろう。本明細書における「実施形態 (embodiment)」、「例」、「バージョン」、「実施態様 (implementation)」、「構成」、「場合」、「反復」などへの言及は、記載された実施形態、例、バージョンなどは 1 つ以上の特定の特徴、構造または特性を含み得るが、全ての実施形態、例、バージョンなどに特定の特徴、構造または特性が必ずしも組み込まれるわけではないことを示す。さらに、特定の特徴、構造または特性がある実施形態に関連して説明される場合、そのような特徴、構造または特性を、明示的に示されているかどうかにかかわらず他の実施形態に関連して実行することは当業者の知識の範囲内であると考えられる。

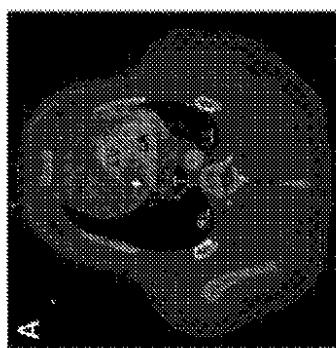
20

【 0 1 0 8 】

上記のコンピュータ化された機能は、ハードウェア、ファームウェア、ソフトウェア、单一の統合デバイス、有線または無線通信の複数のデバイス、またはそれらの任意の組み合わせで実装され得る。コンピュータ化された機能は、1 つ以上のプロセッサによって読み取られ実行され得る 1 つ以上の機械可読媒体を使用して格納された命令として実装され得る。機械可読媒体は、機械によって読み取り可能な形式で情報を格納または送信するための任意の機構を含み得る。たとえば、機械可読媒体は、揮発性または不揮発性メモリの任意の適切な形態を含み得る。図面では、説明を簡単にするために、概略要素の特定の配置または順序を示している場合がある。しかし、そのような要素の特定の順序または配置は、全ての実施形態で特定の順序または処理の順序、またはプロセスの分離が必要であることを意味するものではない。さらに、本開示を不明瞭にしないために、要素間のいくつかの接続または関係は簡略化されているか、図面に示されていない場合がある。本開示は例示的であり、特徴を限定するものではないと見なされるべきであり、本開示の精神内にある全ての変更および改変は保護されることが望ましい。

30

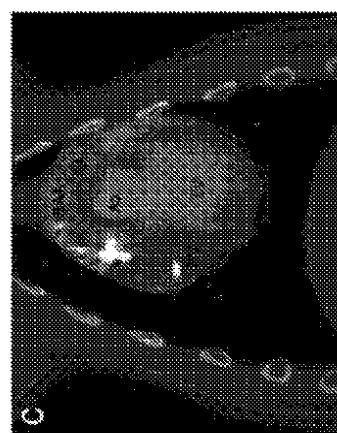
【図 1 A】



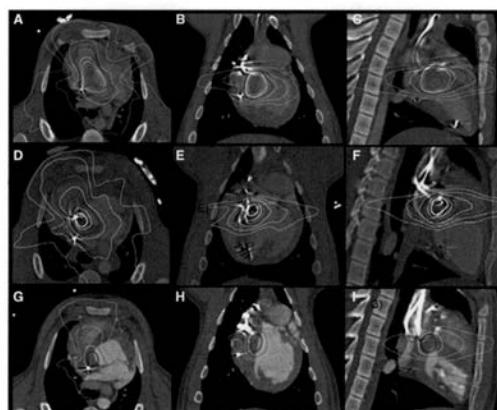
【図 1 B】



【図 1 C】

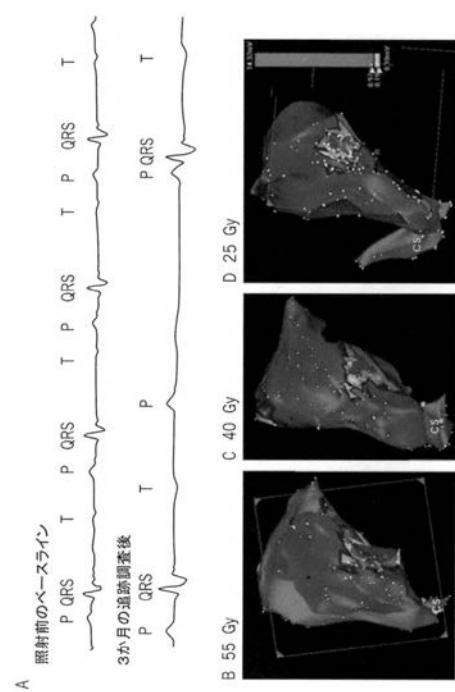


【図 2】

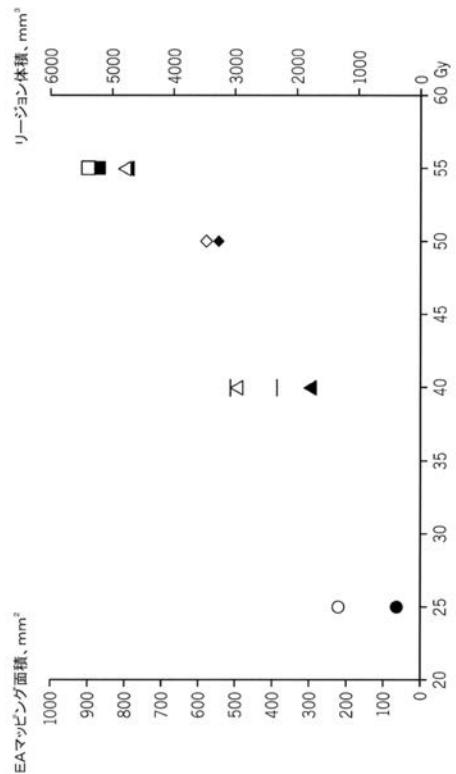


等線量 (cGy)
5500
5000
4500
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500

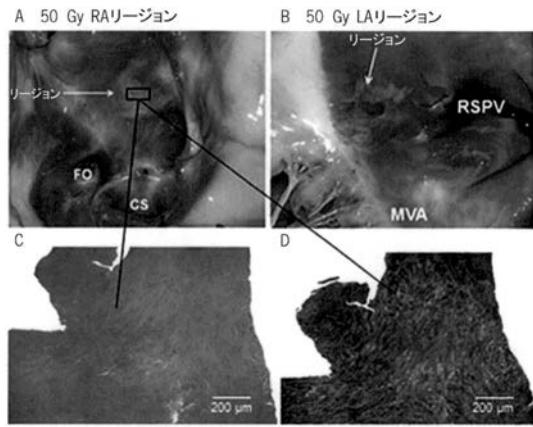
【図 3】



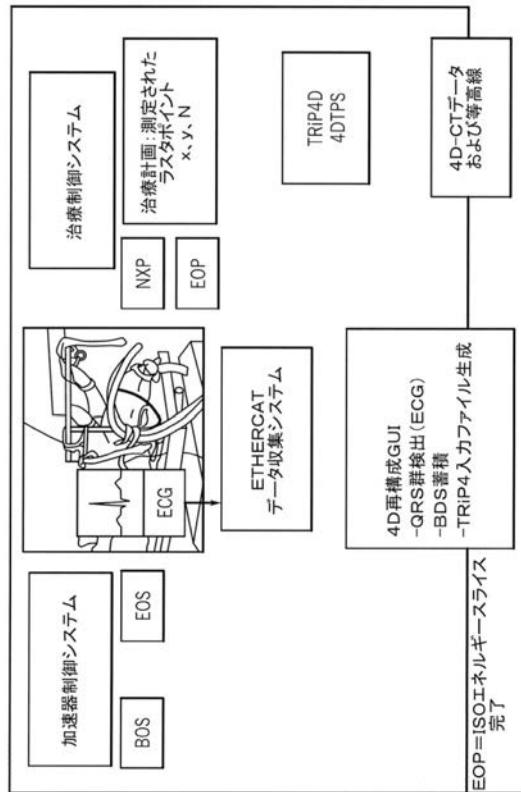
【図4】



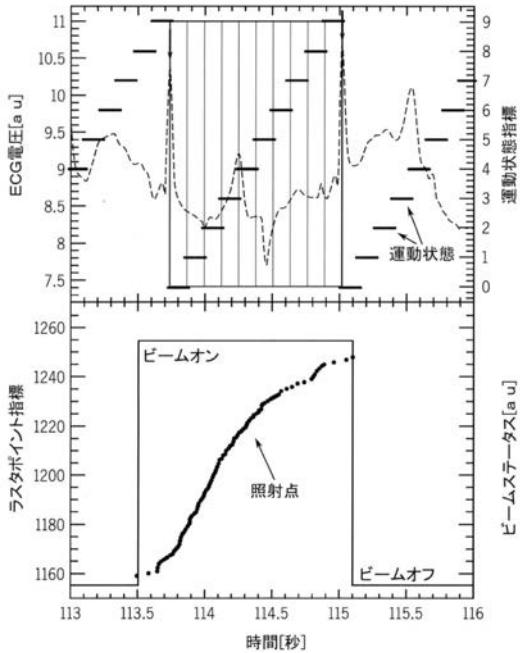
【図5】



【図6】



【図7】



【図 8】

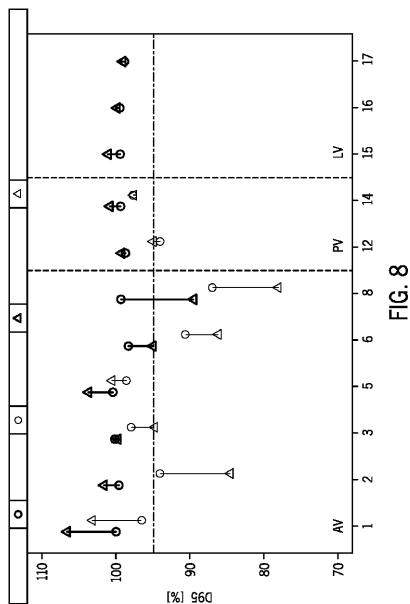
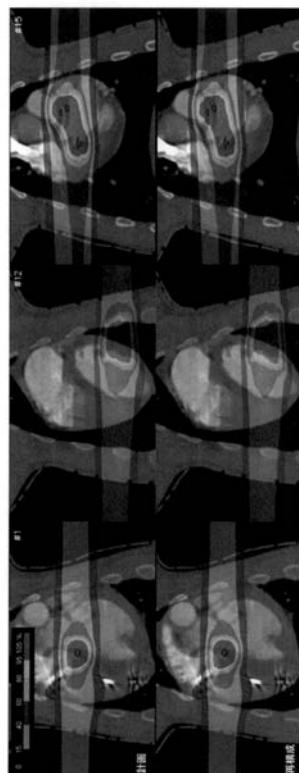
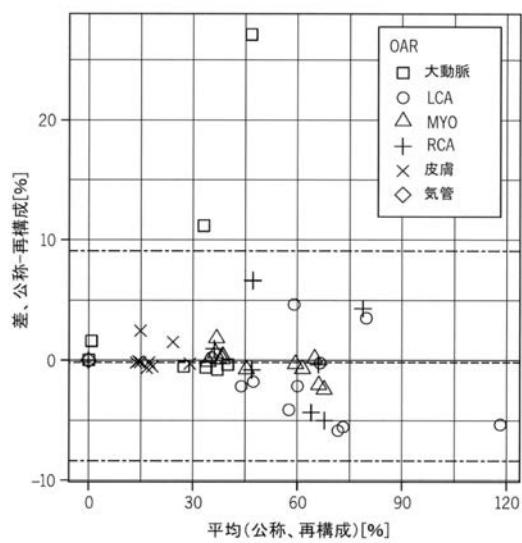


FIG. 8

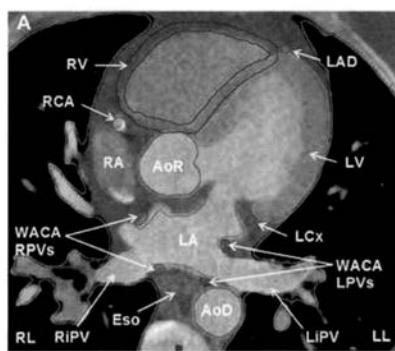
【図 9】



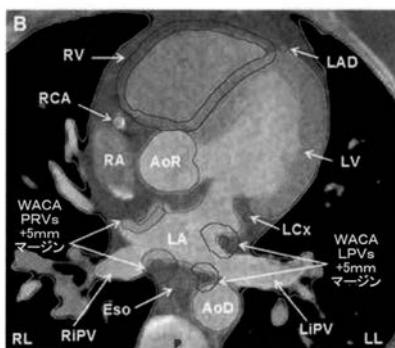
【図 10】



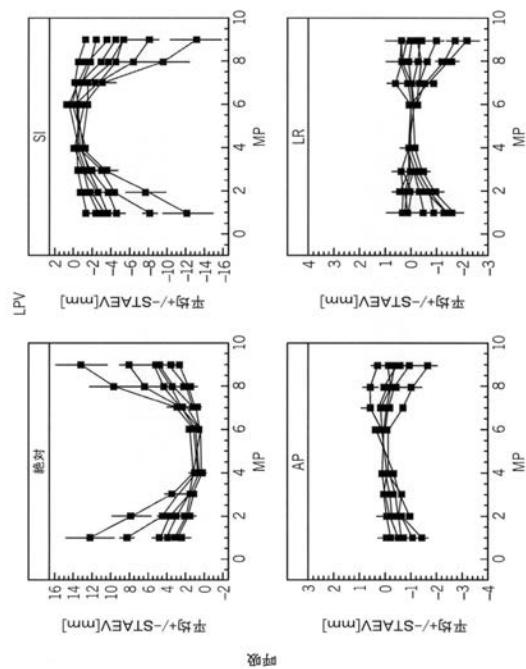
【図 11 A】



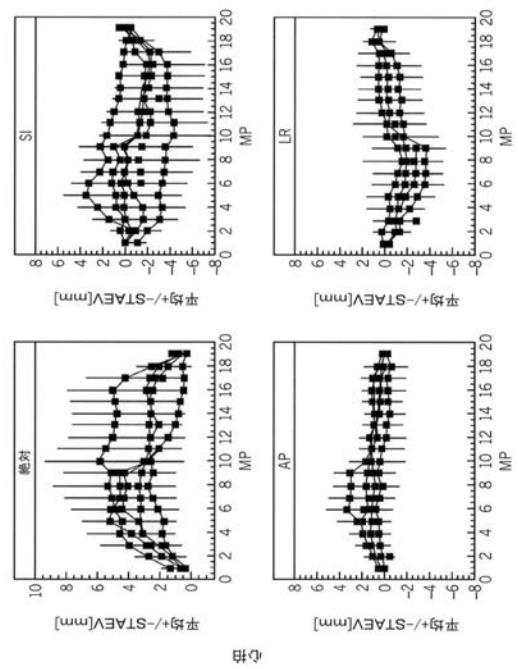
【図 11 B】



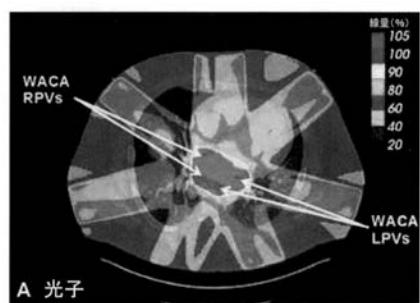
【図 1 2 A】



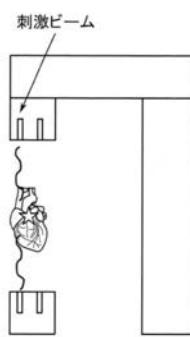
【図 1 2 B】



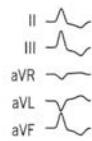
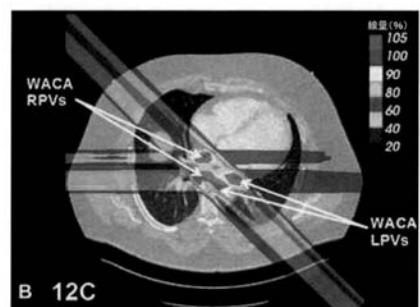
【図 1 3 A】



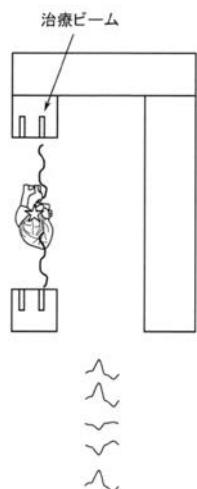
【図 1 4 A】



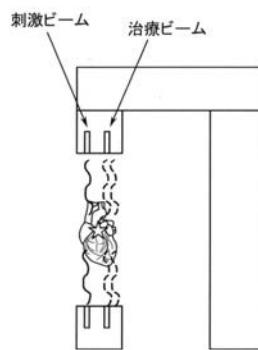
【図 1 3 B】



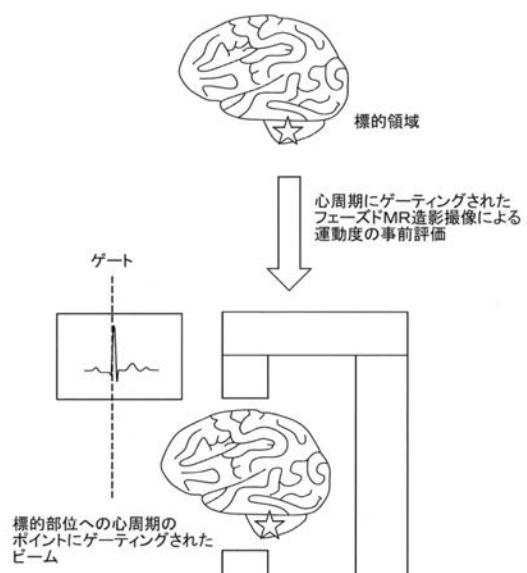
【図 1 4 B】



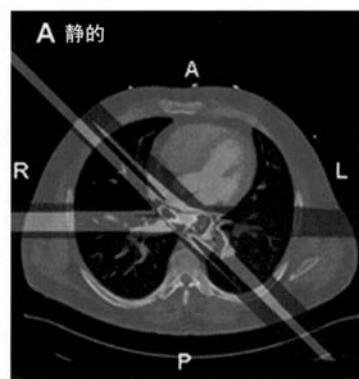
【図 1 5】



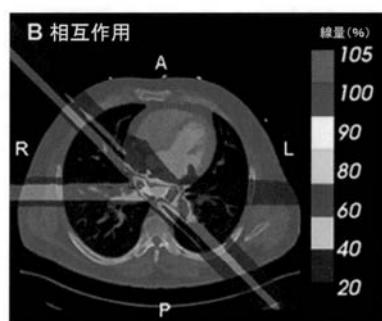
【図 1 6】



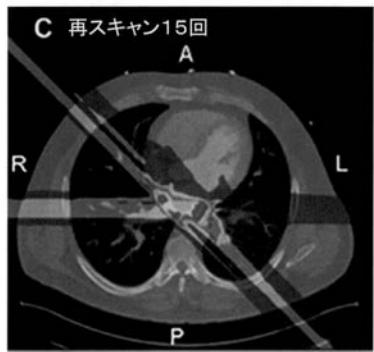
【図 1 7 A】



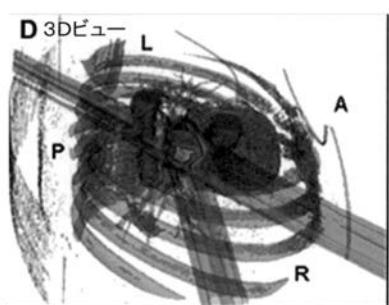
【図 1 7 B】



【図 17 C】



【図 17 D】



【図 18】

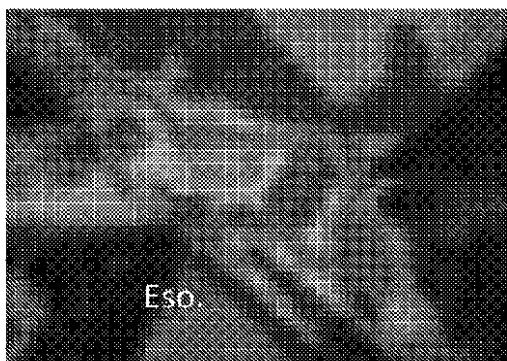
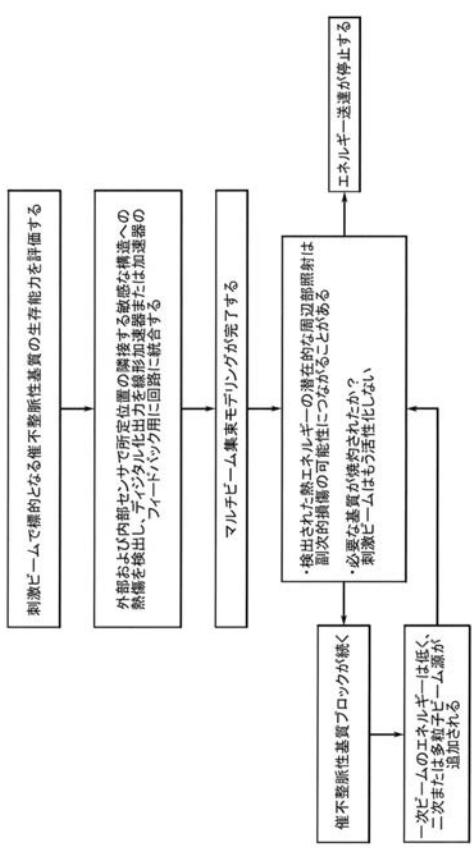


FIG. 18

【図 19】



【図 20】

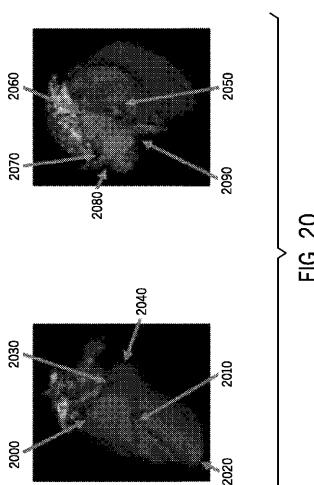
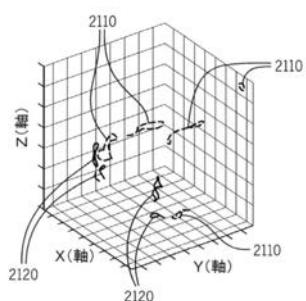
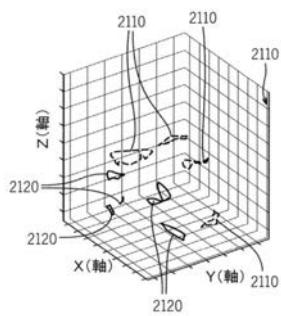


FIG. 20

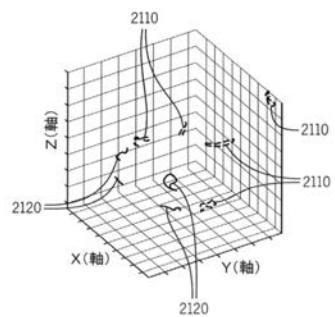
【図 21 A】



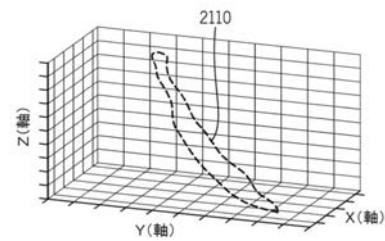
【図 2 1 B】



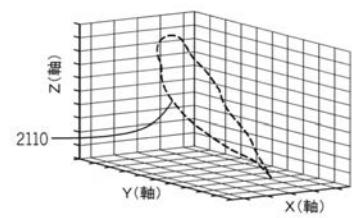
【図 2 1 C】



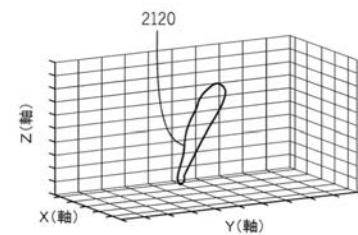
【図 2 2 A】



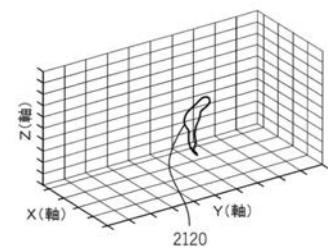
【図 2 2 B】



【図 2 2 C】



【図 2 2 D】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 18/49114
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61N 5/01 (2018.01) CPC - A61B 5/1135, A61N 5/1037, A61N 5/1049, A61N 5/1067, A61N 7/02, A61N 2005/1055, A61N 2005/1058, A61N 2005/1061, A61N 2007/0086, A61N 5/01, A61B 2090/064 20160201, A61B 2090/374 20160201, A61B 2090/3762 20160201, A61B 2090/378		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History Document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History Document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History Document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X - Y	US 2013/0211482 A1 (Pipponen), 15 August 2013 (16.08.2013), entire document, especially Abstract; para [0026], [0031], [0078], [0088]	1-2, 13-15, 17, 19, 27-28, 39-41, 43 and 45
Y	US 2011/0107270 A1 (Wang et al.), 05 May 2011 (05.05.2011), entire document, especially Abstract; para [0062]-[0063], [0224]-[0227]	3-12, 16, 18, 20-26, 29-38, 42, 44, 46-52
Y	US 2008/0023844 A1 (Padroni), 31 January 2008 (31.01.2008), entire document, especially Abstract; para [0053]-[0056], [0087]-[0091], [0096]	3-7, 29-33
Y	Zei et al. "Ablative Radiotherapy as a Noninvasive Alternative to Catheter Ablation for Cardiac Arrhythmias." In: Curr Cardiol Rep. 27 July 2017, [online] [retrieved on 01 November 2018 (01.11.2018)] Retrieved from the Internet <URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5532420/>, entire document, especially Abstract; pages 7-10	8-12, 34-38
Y	US 2004/0162596 A1 (Altshuler et al.), 19 August 2004 (18.08.2004), entire document, especially Abstract; para [0015]-[0016], [0020]-[0025], [0112]	16, 18, 20-24, 42, 44, 46-50
Y	WO 2016/193929 A2 (NAVIX INTERNATIONAL LIMITED), 08 December 2016 (08.12.2016), entire document, especially Abstract; page 15, In 8 to page 16, In 10	25-26 and 51-52
A	US 2017/0014642 A1 (An et al.), 19 January 2017 (19.01.2017), entire document	12 and 38
1-52		
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 02 November 2018		Date of mailing of the international search report 21 NOV 2018
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer: Lee W. Young <small>PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774</small>

フロントページの続き

(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT

(72)発明者 パッカー ダグラス エル.

アメリカ合衆国 55902 ミネソタ州 ロチェスター カイト レーン サウスウエスト 9
01

(72)発明者 アッシャーバタム サミュエル ジェイ.

アメリカ合衆国 55906 ミネソタ州 ロチェスター ハイウェイ 63 ノース 6550

(72)発明者 カバ スーラジ

アメリカ合衆国 55902 ミネソタ州 ロチェスター ファースト アヴェニュー サウスウエスト 515 アパート 219

F ターム(参考) 4C082 AA01 AA05 AC05 AE01 AE05 AG03 AG08 AG32 AJ04 AJ11
AP06 AP08