

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7287888号

(P7287888)

(45)発行日 令和5年6月6日(2023.6.6)

(24)登録日 令和5年5月29日(2023.5.29)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 B	18/12	(2006.01)	A 6 1 B	18/12
A 6 1 B	17/24	(2006.01)	A 6 1 B	17/24
A 6 1 B	18/14	(2006.01)	A 6 1 B	18/14

請求項の数 10 (全86頁)

(21)出願番号	特願2019-519623(P2019-519623)
(86)(22)出願日	平成29年6月27日(2017.6.27)
(65)公表番号	特表2019-524396(P2019-524396 A)
(43)公表日	令和1年9月5日(2019.9.5)
(86)国際出願番号	PCT/US2017/039527
(87)国際公開番号	WO2018/005511
(87)国際公開日	平成30年1月4日(2018.1.4)
審査請求日	令和2年6月23日(2020.6.23)
審判番号	不服2022-5908(P2022-5908/J1)
審判請求日	令和4年4月20日(2022.4.20)
(31)優先権主張番号	62/355,164
(32)優先日	平成28年6月27日(2016.6.27)
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)

最終頁に続く

(73)特許権者	520208421 ギャラリー，インコーポレイテッド アメリカ合衆国，カリフォルニア州 9 4 0 7 0 サンカルロス インダストリア ル ロード 1 5 3 1
(74)代理人	100079108 弁理士 稲葉 良幸
(74)代理人	100109346 弁理士 大貫 敏史
(74)代理人	100117189 弁理士 江口 昭彦
(74)代理人	100134120 弁理士 内藤 和彦
(72)発明者	ウォルドシュトライヒャー，ジョナサン ルーベン

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ジェネレータ、電極付きのカテーテル、及び肺通路の治療方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

体の内部の肺通路を治療するシステムであって、

遠位端の近くに配置される少なくとも1つの電極を含むカテーテルであって、前記少なくとも1つの電極がエネルギーを前記肺通路の壁に伝達できるように前記遠位端が前記肺通路内に位置決めされるように構成された、カテーテルと、

前記少なくとも1つの電極と電気通信を行うジェネレータであって、前記肺通路の前記壁の少なくとも表面上の細胞を治療するための閾値より大きくかつ前記肺通路の前記壁内の軟骨層を治療するための閾値より小さいエネルギーを前記肺通路の前記壁に伝達するために前記エネルギーの電気信号を前記少なくとも1つの電極に供給するように構成された少なくとも1つのエネルギー送達アルゴリズムを有する、ジェネレータと、を備え、

細胞を治療することは、前記肺通路の前記壁内のコラーゲンマトリックス構造を維持して前記肺通路の前記壁の再生を許容しながら、前記肺通路の前記壁から前記細胞を除去することを含み、

前記電気信号は、少なくとも1つのエネルギーパケットを含む波形を有し、

各エネルギーパケットは、二相性のパルスを含むとともに、約500～800KHzの範囲の周波数を有し、

各エネルギーパケットの電圧は、1000V～2500Vの間であり、

各エネルギーパケット間には、0.001秒～10秒の休止期間が設けられており、

前記少なくとも1つのエネルギーパケットの数は、最大20である、システム。

【請求項 2】

前記細胞は、粘液過剰分泌に関連し、

前記肺通路の前記壁の再生は、前記肺通路の前記壁による粘液過剰分泌を低減させるための前記肺通路の前記壁の逆リモデリングを含む、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 3】

前記細胞は、上皮細胞、杯細胞又は粘膜下線を含む、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 4】

前記少なくとも 1 つのエネルギー伝達アルゴリズムは、熱灼熱を引き起こす閾値より小さい期間だけ前記肺通路の前記壁にエネルギーを伝達するように構成されている、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 5】

治療することは、細胞修飾を引き起こすことを含む、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 6】

細胞修飾は、前記細胞による粘液生産を変化させるか、又は、前記細胞を再プログラミングするか、又は、改善薬剤の取り込みのために前記細胞を調整する、請求項 5 に記載のシステム。

【請求項 7】

各エネルギーパケットの期間は、50～100 マイクロ秒である、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 8】

前記少なくとも 1 つの電極は、前記体の外部に配置された対極板とともに単極方式の単一電極として機能する、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 9】

前記少なくとも 1 つの電極は、ともに双極方式で機能する少なくとも 2 つの電極を含む、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 10】

前記少なくとも 1 つの電極の少なくとも 1 つは、前記肺通路内で拡張するように構成された拡張型籠を形成する複数のワイヤを有する、請求項 1 に記載のシステム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

[0001] 本願は、2016 年 6 月 27 日に出願された米国特許出願第 62 / 355, 164 号の「Methods, Apparatuses, and Systems for the Treatment of Pulmonary Disorders」、並びに 2017 年 4 月 25 日に出願された米国特許出願第 62 / 489, 753 号の「Methods, Apparatuses, and Systems for the Treatment of Pulmonary Disorders」に対する優先権を主張する。上記出願の両方の開示は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

I. 解剖学的見地

[0002] 図 1 は、肺の解剖学的構造の説明図である。空気は気管 T を下って肺 L に入り、そこで気管 T は肺 L 全体に延びる複数の気道に分岐する。気管 T は最初に頸部 CA で左右の主気管支 MB に最初に分岐する。これらの主気管支 MB は、さらに、葉状気管支 LB、分節気管支 SB、副分節気管支 SSB に分割され、肺泡 A で終わる。気道の直径は、それらが分岐するにつれて減少する。気管 T は、約 15 mm～22 mm 範囲の内腔直径を、主気管支 MB は、約 12 mm～16 mm 範囲の内腔直径を有することができ、小葉気管支 LB は、約 9 mm～12 mm 範囲の腔径を有することができる。それ以降の気管支のサイズは減少し続ける。気道の長さも各分節ごとに異なる。一部の患者では、気管 T の長さは約 12 cm、主気管支 MB の長さは約 4.8 cm、葉の気管支 LB の長さは約 1.9 cm で

10

20

30

40

50

あり、以降の気管支の長さはさらに短くなり続ける。なお、気道壁は、肺組織内に向かって遠位方向に移動するにつれ、より薄くなり、支持構造が少なくなる。

【0003】

[0003] 肺Lの気道は様々な層を備え、各層は1つ又は複数の種類の細胞を有する。図2は、様々な層及び構造を有する気道壁Wを表す断面図である。気道壁Wの最も内側の細胞層は、多列円柱上皮細胞PCEC、杯細胞GC、基底細胞BCを含む上皮、又は上皮層Eである。杯細胞GCは、気道の内壁を覆って粘液層(mucus blanket)を形成する粘液Mの分泌を担う。多列円柱上皮細胞PCECは粘液層内に延在する繊毛Cを含む。上皮Eに付着している繊毛Cは、鼻と口に向かって脈打ち、粘液Mを気道に押し上げて外側へ排出する。

10

【0004】

[0004] 基底細胞BCは基底膜BMに付着しており、基底膜BMの下には粘膜下層又は粘膜固有層LPが存在する。粘膜固有層LPは、様々な種類の細胞や組織、例えば平滑筋SMを含む。平滑筋は、気管支収縮及び気管支拡張を担う。粘膜固有層LPは、粘膜下腺SGも含む。粘膜下腺SGは、病原体や異物に対する炎症反応のほとんどに関わっている。同様に、神経Nが存在する。迷走神経の神経枝は、気道壁の外側に存在し、あるいは気道壁内に走り、粘液腺、気道平滑筋、結合組織、並びに、線維芽細胞、リンパ球、肥満細胞、その他諸々の細胞型に神経を分布させている。最後に、粘膜固有層LPの下に軟骨層CLが存在する。

20

【0005】

[0005] 図3は、気道内の細胞連結の種類を示す、気道壁Wの上皮Eの断面図である。多列円柱上皮細胞PCECと杯細胞GCは、密着結合TJ及び接着結合AJにより、互いに連結している。多列円柱上皮細胞PCECと杯細胞GCは、接着斑Dにより基底細胞BCに連結している。なお、基底細胞BCは、半接着斑Hにより基底膜BMに連結している。

【0006】

II. 肺疾患

[0006] 図4A～4Bは、それぞれ、健康状態及び罹患状態における気管支気道Bを図示する。図4Aは、正常量の粘液Mがあり、炎症がなく、健康状態の気管支気道Bを示す。図4Bは、慢性閉塞性肺疾患、特に慢性気管支炎などの罹患状態にある気管支気道Bを示す。慢性気管支炎は、持続的な気流閉塞、慢性的な咳嗽、痰を含む症状を、1年に少なくとも3ヶ月以上、2年連続して表すという特徴を有する。図4Bは、過剰な粘液M及び気道閉塞をもたらす炎症Iの両方を図示している。気道炎症Iは、上皮層Eの肥厚とも一致する。

30

【0007】

[0007] 様々な肺障害や肺疾患が気道閉塞の原因となる。本明細書ではその一部を簡単に説明する。

【0008】

A. 慢性閉塞性肺疾患(COPD)

[0008] 慢性閉塞性肺疾患(COPD)は、タバコの煙やその他の汚染物質など、有害な環境刺激を原因とする、慢性の不可逆的な気流閉塞、並びに持続性炎症を特徴とする、一般的な疾患である。COPDには、主に気道に影響を及ぼす慢性気管支炎を伴う一連の疾患が含まれる。一方、肺気腫は肺胞、つまりガス交換に関与する気嚢に影響を及ぼす。一部の患者は、両方の特徴備えることになる。

40

【0009】

[0009] 慢性気管支炎では、気道の構造や機能が変わる。慢性気管支炎の場合、気道から吸入されたタバコの煙や汚染物質などの有害刺激が異物として認識されると、炎症カスケードを引き起こすきっかけとなる。好中球、リンパ球、マクロファージ、サイトカイン、及びその他の炎症マーカーは長期被爆した人の気道からみられ、慢性炎症や気道リモデリングを引き起こす。杯細胞は、細胞数が増加する過形成又は杯細胞のサイズが増加する肥大を被る可能性がある。言うなれば、杯細胞は炎症性刺激に対する応答として、さらには吸

50

入毒素の除去のため、より多くの粘液を生成する。過剰な粘液は気道内腔狭窄をさらに進め、より多くの閉塞を誘発する。繊毛は有害刺激により損傷を受けるので、過剰な粘液が気道内腔に残り、吸気中は近位から遠位へ、呼気相中は遠位から近位への気流を妨げる。平滑筋は肥大して肥厚し、気管支収縮の原因となる。粘膜下腺もまた、過形成性や肥厚性となり、気道壁の全体の厚さを増加させ、さらに内腔の直径を狭める。

【0010】

[0010] 気道内腔径の縮小に加えて、粘液の過剰分泌も、増悪、あるいは健康の全般的悪化を招くことがある。粘液の過剰分泌と繊毛損傷の結果、細菌（例えばインフルエンザ菌、肺炎レンサ球菌、モラクセラ・カタラーリス、黄色ブドウ球菌、緑膿菌、バークホルデリア・セパシア、日和見性グラム陰性桿菌、肺炎マイコプラズマ、肺炎クラミジア）、ウイルス（ライノウイルス、インフルエンザ／パラインフルエンザウイルス、呼吸器合胞体ウイルス、コロナウイルス、単純ヘルペスウイルス、アデノウイルス）及びその他の生物（例えば真菌）が繁殖し、増悪を引き起こし一連の症状をもたらすことになる。これらには、咳嗽の悪化、鬱血、痰量の増加、痰の激化、及び／又は息切れが含まれる。急性増悪の治療としては、ステロイドの経口摂取や静脈内投入、抗生物質、酸素、気管内挿管、人工呼吸器の補助が挙げられる。

10

【0011】

B．喘息

[0011] 喘息は、気道過敏性を特徴とする気道の疾患である。喘息の場合、上皮が肥厚となり、杯細胞や粘膜下腺からの過剰生産のため粘液が過剰分泌し、平滑筋も肥厚となる。本明細書で考察しているように、粘液の過剰分泌、又は過剰な粘液は、病原体の繁殖を助長し、感染症を引き起こしてしまう。

20

【0012】

C．間質性肺線維症

[0012] 間質性肺線維症は、慢性かつ異常な炎症を誘発する肺組織の急性損傷が原因と考えられている。線維芽細胞は炎症に反応して活性化し、肺線維症、癒痕化、及び肺機能の悪化を触発する。診断後5年目における患者の生存率は僅か20～30%に過ぎない。

【0013】

D．囊胞性線維症（CF）

[0013] 囊胞性線維症（CF）は、遺伝的欠陥によって定義される、肺症状を伴う全身性疾患である。囊胞性線維症膜通過伝導制御（CFTR）遺伝子の突然変異により、排出できない分泌物が著しく粘稠となる。慢性炎症は、杯細胞や粘膜下腺を介した気道リモデリングと過剰分泌をもたらし、さらには、難治性の気道狭窄や感染症を触発する。

30

【0014】

D．気管支拡張症

[0014] 気管支拡張症は、気道が拡張及び肥厚し、さらには癒痕化するようになる状態を指す。通常、気道壁の損傷、気道における粘液一掃の妨害、あるいは両方を妨げる感染、あるいは他の症状が原因で患うことになる。この状態を呈すると、気道は粘液除去能力を失うので、反復感染に繋がる可能性がある。各感染症はさらなる損傷を与え、最終的には中程度の気流閉塞を引き起こす。気管支拡張症は、原発性線毛機能不全症候群などの遺伝性疾患を原因とするが、特発性起源である場合もある。

40

【0015】

III．肺疾患の治療

[0015] 一部の場合、肺疾患に対する最も効果的な治療法は、生活習慣の変化、特に禁煙である。これは特にCOPDの場合である。しかしながら、多くの患者はタバコをやめることができないか、あるいはそれを望まない。現在、肺疾患の症状を緩和する様々な治療法が利用可能である。

【0016】

A．薬剤

[0016] COPDは、短時間作用型 β 作動薬（SABA）、長時間作用型 β 作動薬（LABA）

50

BA)、長期作用型抗コリン薬(LAMA)、ステロイド、慢性抗生物質療法、あるいはロフルミラストなどのPDE4阻害剤などの1つ又は複数の薬物療法で管理することができる。SABA及びLABAは、気道平滑筋の β 受容体に作用して気管支を拡張する。LAMAは抗コリン作用経路を介して作用し、アセチルコリンの放出を阻害して気管支を拡張する。LABA及びLAMAは、息切れや増悪の頻度を減らし、生活の質を改善できることが実証されているが、死亡率の減少効果については示されていない。LAMAのチオトロピウムは、肺機能の低下速度を遅らせ、増悪までの時間を長引かせる。吸入コルチコステロイドは炎症を直接目標とする。吸入コルチコステロイドは増悪を減少効果については実証されているが、肺機能や死亡率にはほとんど影響を及ぼさない。LABA、LAMA、吸入コルチコステロイド薬の組み合わせは既に試されている。吸入酸素は、息切れを減らし、死亡率を改善することが知られているが、これらの結果は厳格な基準で表される進行性疾患にのみ関わるため、経鼻カニューレ、又は代替装置による慢性投与を必要とする。

【0017】

[0017] COPDは、PDE4阻害剤、ステロイド、抗生物質など、1つ又は複数の経口薬で管理することもできる。ロフルミラストは、PDE4酵素の選択的長時間作用型阻害剤に当たる経口薬である。抗炎症作用は非常に強力であるが、下痢、体重減少、悪心、食欲減退、腹痛などの有害作用を伴い、忍容性が低い。増悪中の急性炎症の治療につき、プレドニゾンなどの経口ステロイドを患者に処方することができる。服用中止が別の悪化をもたらす場合、患者は長期間に渡って経口ステロイドを継続しなければならないことが知られている。経口ステロイドにも様々な副作用があるが、とりわけ、体重増加、不眠症、甲状腺機能障害、骨粗鬆症などが挙げられる。アジスロマイシン又は抗生物質の長期投与は、COPD増悪の頻度を減らすことが示されている。抗生物質は、増悪の原因となる病原体の除去による、あるいは、マクロライド系抗生物質が示しているように、粘液分泌の減少を含む他の機構による、抗微生物作用によってこれを達成することができる。抗生物質を長期投与した場合の副作用には、難聴や抗生物質耐性が含まれる。

【0018】

[0018] 多くの場合、患者は処方された呼吸薬剤を順守しない。吸入療法は、吸気との同期だけでなく深い呼吸を必要とし、患者のほとんど、特に高齢者は実行することができない。服用すべき用量を守らなければ、コストや副作用の問題又はその両方で苦しむことになる。まとめると、すべての要因が不適切且つ一貫性に欠ける投与に繋がる。

【0019】

[0019] 喘息は、成人患者の場合、軽度のものから持続性のものに至るまで、重症度の範囲が幅広い疾患である。軽度の喘息であれば、原因となる要素の回避や短時間作用型 β 作動薬(SABA)の服用のみで適切に管理できる。一方、持続性喘息に対する主流の治療法は、グルココルチコイドの吸入である。臨床試験の結果、吸入グルココルチコイドを定期的に服用することで、吸入器を携帯する必要性の低減、肺機能の改善、症状の軽減、悪化の防止を効果が得られることが確認された。一部の患者は、ロイコトリエン修飾剤やLABAを追加に服用し、さらなる効果を得ている。チオトロピウムは、吸入グルココルチコイド単独よりも、肺機能を改善するための別の選択肢となり得る。特に深刻な症例では、経口コルチコステロイドを用いる一時的又は長期の治療を必要とする場合がある。

【0020】

[0020] 間質性肺線維症(IPF)の治療法は知られていない。主流の治療法は、必要に応じた酸素補給、そして予防接種などの予防策である。ピルフェニドンは、線維芽細胞の病巣、コラーゲン沈着、及び炎症細胞の炎症浸潤の遅延を試みる、IPFについて承認を受けた抗線維化剤である。臨床試験では、ピルフェニドンは肺活量の減少(肺機能の尺度)を低下させることが確認されており、全死因死亡率の低下が論証されている。ニネタニブは、IPFについて承認を受けている別の薬剤であり、線維形成増殖因子(例えば、血小板由来増殖因子、血管内皮増殖因子、線維芽細胞増殖因子)の合成を媒介する複数のチロシンキナーゼに対する受容体遮断剤を介して作用する。これにより、IPFは疾患の進

10

20

30

40

50

行速度を遅らせる。I P F に対する機器療法は未だ承認されていない。

【0021】

[0021] 嚢胞性線維症の治療法は、胸部理学療法と酸素補給療法から、C F T R 遺伝子の根本的な欠陥を目標とする治療法へと急速に進化してきた。I v a c a f t o r は C F T R 増強剤であり、イオンチャネルを介した塩化物の輸送を改善し、一部の C F T R 遺伝子変異について F D A から承認を受けている。臨床試験では、F E V 1 を改善し、増悪の頻度を減らすことが確認されている。それはまた、粘膜纖毛及び咳嗽のクリアランスを改善する。しかしながら、最も一般的なデルタ F 5 0 8 欠失を有する患者に対して単独で用いた場合には、転帰の改善をあまり期待できない。その他の目標療法は臨床試験中である。慢性抗生物質は、抗炎症効果があるとされるアジスロマイシン、緑膿菌の治療に用いられる吸入トブラマイシンを含み、一般的に C F に対して処方される。他の閉塞性疾患と同様に、C F 患者には、L A B A 及び L A M A を含む気管支拡張剤がよく効く。気道分泌クリアランスを促進する薬剤には、粘液の粘性を低下させる吸入 D N a s e、粘液内の気道から水分を引き出す吸入高張食塩水、粘液糖タンパク質内のジスルフィド結合を切断する吸入 N - アセチルシステインが含まれる。増悪の場合には経口ステロイドが用いられるが、ガイドラインは吸入コルチコステロイドの長期使用を推奨する。

10

【0022】

[0022] 気管支拡張症は、気道内腔の過拡張をもたらす宿主損傷応答の解剖学的兆候である。従って治療は、しばしば原発性疾患の原因に向けられる。これらはとりわけ、非結核性マイコバクテリア感染症、一次免疫不全症、アレルギー性気管支肺、アスペルギルス症であり得る。急性増悪の治療は、有害な細菌性病原体を抗生物質で治療することに重点を置いている。マクロライド系及び非マクロライド系抗生物質は、増悪の頻度を低減することが確認されている。C F 不在下での吸収抗生物質の使用は、粘液溶解剤の効能同様に不明である。気管支拡張剤は、肺活量測定で気道閉塞の徴候を示す患者に投与してもよい。

20

【0023】

[0023] 原発性線毛機能不全症候群 (P C D) に対する処置は、毎日の胸部理学療法と呼吸器感染症の迅速な治療により、分泌物のクリアランスを改善し、呼吸器感染症を軽減することを目的としている。噴霧状の D N a s e 及び他の粘液溶解剤の役割はあまり明白ではない。

【0024】

[0024] 気道内の病原体を原因とする気道感染症は、種類を問わず、上記の疾患に伴って発生する可能性があり、通常は抗生物質で治療可能である。残念ながら、本分野の薬物開発は衰退しており、現在可能な治療法は限られている。一つの問題は、患者に見られる多種多様な病原体を治療できる唯一の薬剤が存在しないことである。唾液検査を行って常在性病原体を定めることができるが、この場合、他の方法や採取様式に影響を及ぼすサンプル汚染を避けるため、特別な技術を用いた気管支鏡検査により標本を得る必要がある。もう一つの問題は、病原体がこれらの治療法に耐性を発達させているので、現在利用可能な薬剤が必ずしも効果的ではないということである。

30

【0025】

B. 介入手順

[0025] ごく最近、いくつかのグループが C O P D 用の介入手順を開発した。外科的肺用量減少術 (L V R) の治療法としての有用性は既に立証されているが、患者のほとんどが脆弱であるため、罹患率と死亡率が非常に高くなってしまふ。気管支鏡下肺用量減少術 (B L V R) には、一方向弁、コイル、蒸気焼灼術の活用、あるいは生体組織接合剤又は高分子系組織接着剤を目標葉に送達することによって達成され得る。L V R / B L V R の生理学的目標は肺気腫であり、患者の症状のうち、特に過膨張の解消を目的とする。一部の研究によると、B L V R は肺機能や生活の質を改善できることが実証されている。減容療法は、肺胞疾患ではなく気道疾患である慢性気管支炎の患者には効果を持たない。

40

【0026】

[0026] 別の新規の療法は肺神経支配除去であり、言わば、気道を巡る副交感神経を除去

50

し、理論的には反応性気道平滑筋を無力化して慢性気管支拡張を触発する方法である。L A B A や L A M A のような気管支拡張剤と類似の効果をもたらすが、投薬に通常伴うばらつきのない長期的な効果を提供することができる。この様式を用いた近位治療のみであるため、効果は上気道に限られるが、呼吸器において抵抗が高いほど、気道の位置は低くなる。

【0027】

[0027] 気道疾患の治療法として、様々な熱焼灼術も記載されているが、これらはすべて、焼灼の制御及び／又は特定の細胞型の目標化に関わる問題や課題を有する。スプレー凍結療法は、表在性気道細胞を切除して気管支壁に再生効果を生じさせるために、液体窒素を気管支壁に直接噴霧する療法である。オペレータ（例えば、医師）は、通常、壁に「スプレー塗装」を施すので、適用範囲、線量及び／又は治療の深度は、適切なコントローラがない限り、オペレータに左右される傾向にある。また、窒素が直接噴霧されていないスキップ領域では、治療が不完全になる可能性が高い。さらに、正確な深度制御に欠けているため、特に気道壁の壁厚が変化する可能性があり、粘膜固有層や軟骨などの治療目標ではない組織に意図せず損傷を与える可能性がある。高周波及びマイクロ波焼灼技術についても記載されているが、この場合、エネルギーは気道壁の様々な場所に送達され、罹患組織を切除する。制御されていない熱伝導、エネルギー送達を制御する実際の組織温度を測定できないこと、重複治療のリスク及び気管支の変壁厚のために、治療目標ではない組織に意図せず損傷を与える可能性がある。加えて、エネルギーを多様に応用するため、カテーテルの再位置決めが必要となり、治療が不完全になってしまう可能性さえある。これらの熱焼灼術はすべて、気道壁の様々な層を非選択的に焼灼するため、上皮ではなく、非目標組織に対して望ましくない焼灼を施すことが多い。上皮の治療目標ではない組織が損傷を受けると、炎症カスケードが生じて炎症を誘発し、増悪やリモデリングをもたらす得る。その結果、気道内腔はさらに縮小される。従って、炎症反応やリモデリングの程度を制限しながら、生理学的疾患に適合する特定の深度及び構造を対象とする介入処置とその制御に対する継続的な改善が必要とされている。

【0028】

[0028] A s t h m a t x は以前、気管支熱形成術を行うラジオ波焼灼療法システムを開発している。オペレータは、気道にカテーテルを入れて電極を作動させ、気道組織を加熱して平滑筋に熱焼灼を施す。処置中に発生する熱による急性炎症のために、多くの患者は急性増悪に苦しむことになる。A I R 2 臨床試験において、「喘息 Q O L 質問票」を適用した結果、偽群と比べ、患者は 12 ヶ月目に臨床的に有意な改善を示さなかった。しかしながら、治療群は増悪が少なく、救急救命室を訪れる頻度も減少した。この手順は F D A の承認を受けているが、副作用もあり、保険会社に「治験中の処置」として指定されているので、まだ一般的に使用されていない。

【0029】

[0029] それ故、制御が容易であり、病態生理学的異常に適合し、広い表面積を適切な深度で治療することができ、炎症反応やリモデリングの程度を限定できる介入処置に対するニーズは、まだ充足されていない。本発明はこれらの目的の少なくとも一部を満たすためのものである。

【発明の概要】

【0030】

[0030] 本明細書に記載されているのは、肺組織の治療又は操作、及び／又は C O P D （例えば、慢性気管支炎、肺気腫）、喘息、間質性肺線維症、嚢胞性線維症、気管支拡張症、原発性線毛機能不全症候群（P C D）、急性気管支炎などに関わる肺疾患又は肺障害、及び／又はその他の肺疾患又は肺障害の治療に用いられる装置、システム及び方法である。これらの実施形態のいずれかの特徴の 1 つ以上を、1 つ以上の他の実施形態における特徴の 1 つ以上と組み合わせ、請求の範囲の属する新規の実施形態を構成してもよい。肺細胞の例としては、特に限定はないが、上皮（杯細胞、多列線毛円柱上皮細胞、基底細胞）、粘膜固有層、粘膜下組織、粘膜下腺、基底膜、平滑筋、軟骨、神経、組織の近く又は内

部に存在する病原体、あるいはこれらの組み合わせが挙げられる。

【0031】

[0031] 本明細書に開示される方法、装置、及びシステムは、肺組織改変システム（例えば、エネルギー送達カテーテルシステム）を用いて、一般に高電圧パルスにより特徴付けられるエネルギーを目標組織に送達し、肺組織を治療するものである。いくつかの実施形態において、エネルギー送達が、臨床的に有意な炎症性治療反応を一切起こさず目標組織を除去し、他の実施形態において、ある程度の炎症性治療反応は許容の範疇である。さらに、処置から数日以内に、新規の健康な目標組織が再生されることになる。他の実施形態において、エネルギー送達により、他の気道構造に実質的な影響や損傷を与えず、気道に存在する病原体を破壊などにより除去する。

10

【0032】

[0032] 第1の態様において、患者の肺通路における粘液の過剰分泌を低減させるシステムを提供し、システムは、a) 遠位端の近くに位置する少なくとも1つの電極を含み、遠位端は患者の肺通路内に位置決めされ、少なくとも1つの電極が非熱エネルギーを肺通路の気道壁に伝達できるように構成された、カテーテルと、b) 少なくとも1つの電極と電気通信を行い、気道壁の粘液の過剰分泌に関連する特定の細胞に選択的な治療を施して気道壁の粘液の過剰分泌を低減させる、気道壁に伝達可能な非熱エネルギーの電気信号を供給するように構成された、少なくとも1つのエネルギー送達アルゴリズムを有するジェネレータを含む。

【0033】

[0033] いくつかの実施形態において、選択的な治療は、気道壁から特定の細胞を選択的に除去することを含む。いくつかの実施形態において、除去は、細胞剥離を含む。例えば、細胞剥離は、誘電泳動により行われてもよい。いくつかの実施形態において、除去は、細胞死を含む。例えば、細胞死は、電気穿孔法により行われてもよい。あるいは、他のメカニズムにより行われてもよい。同様に、除去は、誘電泳動と電気穿孔法、あるいは他のメカニズムとの組み合わせを含んでもよい。

20

【0034】

[0034] いくつかの実施形態において、特定の細胞は、基底細胞ではなく上皮細胞を含む。例えば、上皮細胞は、異常又は過形成杯細胞を含んでもよい。あるいは、上皮細胞は、異常多列線毛円柱上皮細胞を含んでもよい。

30

【0035】

[0035] いくつかの実施形態において、特定の細胞は基底膜の細胞を含み、選択的な治療は、基底膜の細胞を修飾し、基底膜の透過性を改変することを含む。いくつかの実施形態において、特定の細胞は、粘膜下腺を含み、選択的な治療は、粘膜下腺の細胞死を引き起こすことを含む。いくつかの実施形態において、特定の細胞は、病原体を含み、選択的な治療は、病原体の細胞死を引き起こすことを含む。いくつかの実施形態において、選択的な治療は、特定の細胞を選択的に修飾して粘液生産を変化させることを含む。

【0036】

[0036] いくつかの実施形態において、電気信号は少なくとも1つのエネルギーパケットを含む波形を有し、各エネルギーパケットは一連のパルスを含む。一例では、各パルスは約500V～10kVである。別の例では、各パルスは約500～4000Vである。

40

【0037】

[0037] いくつかの実施形態において、少なくとも1つのエネルギーパケットは、約500～800kHzの範囲の周波数を有する。またいくつかの実施形態において、各パルスは二相性である。

【0038】

[0038] いくつかの実施形態において、システムは、カテーテルに沿って配置され、気道壁と接触して気道壁内外の温度を監視する温度センサをさらに含む。いくつかの実施形態において、ジェネレータは、温度センサと通信を行うプロセッサを含み、プロセッサは、温度が熱組織効果の温度閾値以上に上昇した場合、少なくとも1つのエネルギー送達アルゴ

50

リズムを修正する。

【0039】

[0039] いくつかの実施形態において、システムは、カテーテルに沿って配置され、気道壁と接触して気道壁におけるインピーダンスを監視するインピーダンスセンサをさらに含み、インピーダンスセンサは、インピーダンスに基づいて気道壁の状態を示すインジケータと通信を行う。一例では、気道壁の状態は、特定の細胞に対する治療の完了を含む。一例では、気道壁の状態は、特定の細胞に対する治療の効果の欠如を含む。

【0040】

[0040] いくつかの実施形態において、ジェネレータは、患者の心臓信号を取得する機構と、心臓信号に基づいて肺通路の気道壁に非熱エネルギーを伝達できる安全期間を特定するように構成されたプロセッサと、をさらに含む。いくつかの実施形態において、安全期間は、心臓信号のST部分で生じる。他の実施形態において、安全期間は、心臓信号のQT間隔中に生じる。

【0041】

[0041] いくつかの実施形態において、システムは、気道壁のパラメータを感知するように構成された少なくとも1つのセンサをさらに含み、ジェネレータは、少なくとも1つのセンサから得たデータに基づいて少なくとも1つのエネルギー送達アルゴリズムを修正し、フィードバックループを作成するように構成されたプロセッサをさらに含む。

【0042】

[0042] いくつかの実施形態において、カテーテルは、肺通路の気道壁に接触する拡張型突起を少なくとも2つ有する。いくつかの実施形態において、少なくとも2つの突起は、拡張型籠を形成する複数のワイヤを有し、ワイヤの少なくとも1つは、少なくとも1つの電極として機能する。いくつかの実施形態において、カテーテルはシャフトを含み、シャフトは、拡張型籠を通過しない。いくつかの実施形態において、複数のワイヤのうちの1つの少なくとも一部が、複数のワイヤにおける隣接のワイヤから絶縁されている。いくつかの実施形態において、複数のワイヤのうちの1つの少なくとも一部が、ワイヤの露出部を残して絶縁され、肺通路の気道壁に沿う特定の位置にエネルギーを集中させる活性領域を作り出す。いくつかの実施形態において、複数のワイヤは、同時に通電可能である。他の実施形態において、複数のワイヤの少なくとも一部は、個別に通電可能である。

【0043】

[0043] いくつかの実施形態において、少なくとも1つの電極は、少なくとも2つの突起の少なくとも1つに取り付けられている別途の電極を含む。本実施形態において、別途の電極はコイル形状であってもよい。

【0044】

[0044] いくつかの実施形態において、カテーテルはシャフトを含み、少なくとも2つの突起はシャフトに取り付けられた端部と、自由端とを有する複数のワイヤを備え、半拡張型籠を形成する。

【0045】

[0045] いくつかの実施形態において、システムは、少なくとも2つの突起を折り畳むようにカテーテル上を前進可能なシースをさらに含む。

【0046】

[0046] 本発明の第2の態様において、異常に機能している患者の肺通路において正常な健康組織を再生するシステムを提供し、システムは、a) 遠位端の近くに配置される少なくとも1つの電極を含み、遠位端は患者の肺通路内に位置決めされ、少なくとも1つの電極が非熱エネルギーを肺通路の気道壁に伝達できるように構成された、カテーテルと、b) 少なくとも1つの電極と電気通信を行い、気道壁内のコラーゲンマトリックス構造を維持しながら、気道壁から異常機能細胞を除去して正常な健康組織で気道壁を再生させる、気道壁に伝達可能な非熱エネルギーの電気信号を供給するように構成された少なくとも1つのエネルギー送達アルゴリズムを有するジェネレータとを含む。

【0047】

[0047] いくつかの実施形態において、除去は、細胞剥離を含む。例えば、細胞剥離は、誘電泳動により行われてもよい。いくつかの実施形態において、除去は、細胞死を含む。例えば、細胞死は、電気穿孔法により行われてもよい。あるいは、他のメカニズムにより行われてもよい。同様に、除去は、誘電泳動と電気穿孔法、あるいは他のメカニズムとの組み合わせを含んでもよい。

【0048】

[0048] いくつかの実施形態において、異常機能細胞は、基底細胞ではなく上皮細胞を含む。一例では、上皮細胞は、異常又は過形成杯細胞を含む。一例では、上皮細胞は、異常多列線毛円柱上皮細胞を含む。いくつかの実施形態において、異常機能細胞は粘膜下腺を含み、除去は粘膜下腺の細胞死を引き起こすことを含む。

【0049】

[0049] いくつかの実施形態において、電気信号は、少なくとも1つのエネルギーパケットを含む波形を有し、各エネルギーパケットは一連のパルスを含む。一例では、各パルスは、約500V~10kVである。別の例では、各パルスは、約500~4000Vである。いくつかの実施形態において、少なくとも1つのエネルギーパケットは、約500~800kHzの範囲の周波数を有する。いくつかの実施形態において、各パルスは二相性である。

【0050】

[0050] いくつかの実施形態において、システムは、カテーテルに沿って配置され、気道壁と接触して気道壁内外の温度を監視する温度センサをさらに含む。いくつかの実施形態において、ジェネレータは、温度センサと通信を行うプロセッサを含み、プロセッサは、温度が熱組織効果の温度閾値以上に上昇した場合、少なくとも1つのエネルギー送達アルゴリズムを修正する。

【0051】

[0051] いくつかの実施形態において、システム、カテーテルに沿って配置され、気道壁と接触して気道壁におけるインピーダンスを監視するインピーダンスセンサをさらに含み、インピーダンスセンサは、インピーダンスに基づいて気道壁の状態を示すインジケータと通信を行う。

【0052】

[0052] いくつかの実施形態において、気道壁の状態は、異常機能細胞の除去の効果の欠如を含む。

【0053】

[0053] いくつかの実施形態において、ジェネレータは、患者の心臓信号を取得する機構と、心臓信号に基づいて肺通路の気道壁に非熱エネルギーを伝達できる安全期間を特定するように構成されたプロセッサと、をさらに含む。いくつかの実施形態において、安全期間は、心臓信号のST部分で生じる。他の実施形態において、安全期間は、心臓信号のQT間隔中に生じる。

【0054】

[0054] いくつかの実施形態において、システムは、気道壁のパラメータを感知するように構成された少なくとも1つのセンサをさらに含み、ジェネレータは、少なくとも1つのセンサから得たデータに基づいて少なくとも1つのエネルギー送達アルゴリズムを修正し、フィードバックループを作成するように構成されたプロセッサをさらに含む。

【0055】

[0055] いくつかの実施形態において、カテーテルは、肺通路の気道壁に接触する拡張型突起を少なくとも2つ有する。一例では、少なくとも2つの突起は、拡張型籠を形成する複数のワイヤを有し、ワイヤの少なくとも1つは、少なくとも1つの電極として機能する。

【0056】

[0056] いくつかの実施形態において、カテーテルはシャフトを含み、シャフトは、拡張型籠を通過しない。

【0057】

[0057] いくつかの実施形態において、複数のワイヤのうちの1つの少なくとも一部が、

10

20

30

40

50

複数のワイヤにおける隣接のワイヤから絶縁されている。いくつかの実施形態において、複数のワイヤのうちの1つの少なくとも一部が、ワイヤの露出部を残して絶縁され、肺通路の気道壁に沿う特定の位置にエネルギーを集中させる活性領域を作り出す。いくつかの実施形態において、複数のワイヤは、同時に通電可能である。他の実施形態において、複数のワイヤの少なくとも一部は、個別に通電可能である。

【0058】

[0058] いくつかの実施形態において、少なくとも1つの電極は、少なくとも2つの突起の少なくとも1つに取り付けられている別途の電極を含む。この例では、別途の電極はコイル形状であってもよい。

【0059】

[0059] いくつかの実施形態において、カテーテルはシャフトを含み、少なくとも2つの突起はシャフトに取り付けられた端部と、自由端とを有する複数のワイヤを備え、半拡張型籠を形成する。

【0060】

[0060] いくつかの実施形態において、システムは、少なくとも2つの突起を折り畳むようにカテーテル上を前進可能なシースをさらに含む。

【0061】

[0061] 本発明の第3の態様において、異常に機能している患者の肺通路において正常な健康組織を再生するシステムを提供し、システムは、a) 遠位端の近くに配置される少なくとも1つの電極を含み、遠位端は患者の肺通路内に位置決めされ、エネルギー送達体が非熱エネルギーを肺通路の気道壁に伝達できるように構成された、カテーテルと、b) 少なくとも1つの電極と電気通信を行い、気道壁内のコラーゲンマトリックス構造を維持しながら、気道壁から肺通路の異常機能に関わる細胞を除去して正常な健康組織で気道壁を再生させる、気道壁に伝達可能な非熱エネルギーの電気信号を供給するように構成された少なくとも1つのエネルギー送達アルゴリズムを有するジェネレータとを含む。

【0062】

[0062] いくつかの実施形態において、除去は、細胞剥離を含む。例えば、電気信号は、誘電泳動により細胞剥離を引き起こしてもよい。いくつかの実施形態において、除去は、細胞死を含む。

【0063】

[0063] いくつかの実施形態において、細胞は、基底細胞ではなく上皮細胞を含む。例えば、上皮細胞は、異常又は過形成杯細胞を含んでもよい。あるいは、上皮細胞は、異常多列線毛円柱上皮細胞を含んでもよい。

【0064】

[0064] いくつかの実施形態において、細胞は、リンパ球、マクロファージ、好酸球、線維芽細胞、形質細胞、肥満細胞、白血球、あるいはこれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態において、細胞は粘膜下腺を含み、除去は粘膜下腺の細胞死を引き起こすことを含む。他の実施形態において、細胞は、病原体を含む。

【0065】

[0065] いくつかの実施形態において、電気信号は、少なくとも1つのエネルギーパケットを含む波形を有し、各エネルギーパケットは一連のパルスを含む。例えば各パルスは、約500V～10kVであってもよい。あるいは、各パルスは、約500～4000Vであってもよい。いくつかの実施形態において、少なくとも1つのエネルギーパケットは、約500～800kHzの範囲の周波数を有する。いくつかの実施形態において、各パルスは二相性である。

【0066】

[0066] いくつかの実施形態において、システムは、カテーテルに沿って配置され、気道壁と接触して気道壁内外の温度を監視する温度センサをさらに含む。

【0067】

[0067] いくつかの実施形態において、ジェネレータは、温度センサと通信を行うプロセ

10

20

30

40

50

ッサを含み、プロセッサは、温度が熱組織効果の温度閾値以上に上昇した場合、少なくとも1つのエネルギー送達アルゴリズムを修正する。

【0068】

[0068] いくつかの実施形態において、システムは、カテーテルに沿って配置され、気道壁と接触して気道壁におけるインピーダンスを監視するインピーダンスセンサをさらに含み、インピーダンスセンサは、インピーダンスに基づいて気道壁の状態を示すインジケータと通信を行う。

【0069】

[0069] いくつかの実施形態において、気道壁の状態は、細胞の除去の効果の欠如を含む。

【0070】

[0070] いくつかの実施形態において、ジェネレータは、患者の心臓信号を取得する機構と、心臓信号に基づいて肺通路の気道壁に非熱エネルギーを伝達できる安全期間を特定するように構成されたプロセッサと、をさらに含む。いくつかの実施形態において、安全期間は、心臓信号のST部分で生じる。いくつかの実施形態において、安全期間は、心臓信号のQT間隔中に生じる。

【0071】

[0071] いくつかの実施形態において、システムは、気道壁のパラメータを感知するように構成された少なくとも1つのセンサをさらに含み、ジェネレータは、少なくとも1つのセンサから得たデータに基づいて少なくとも1つのエネルギー送達アルゴリズムを修正し、フィードバックループを作成するように構成されたプロセッサをさらに含む。

【0072】

[0072] いくつかの実施形態において、カテーテルは、肺通路の気道壁に接触する拡張型突起を少なくとも2つ有する。いくつかの実施形態において、少なくとも2つの突起は、拡張型籠を形成する複数のワイヤを有し、ワイヤの少なくとも1つは、少なくとも1つの電極として機能する。

【0073】

[0073] いくつかの実施形態において、カテーテルはシャフトを含み、シャフトは、拡張型籠を通過しない。

【0074】

[0074] いくつかの実施形態において、複数のワイヤのうちの1つの少なくとも一部が、複数のワイヤにおける隣接のワイヤから絶縁されている。いくつかの実施形態において、複数のワイヤのうちの1つの少なくとも一部が、ワイヤの露出部を残して絶縁され、肺通路の気道壁に沿う特定の位置にエネルギーを集中させる活性領域を作り出す。

【0075】

[0075] いくつかの実施形態において、複数のワイヤは、同時に通電可能である。他の実施形態において、複数のワイヤの少なくとも一部は、個別に通電可能である。

【0076】

[0076] いくつかの実施形態において、少なくとも1つの電極は、少なくとも2つの突起の少なくとも1つに取り付けられている別途の電極を含む。本実施形態において、別途の電極はコイル形状であってもよい。

【0077】

[0077] いくつかの実施形態において、カテーテルはシャフトを含み、少なくとも2つの突起はシャフトに取り付けられた端部と、自由端とを有する複数のワイヤを備え、半拡張型籠を形成する。

【0078】

[0078] いくつかの実施形態において、システムは、少なくとも2つの突起を折り畳むようにカテーテル上を前進可能なシースをさらに含む。

【0079】

[0079] 本発明の第4の態様において、身体通路から上皮細胞を除去するシステムを提供し、システムは、a) 遠位端の近くに配置される少なくとも1つの電極を含み、遠位端は

10

20

30

40

50

身体通路内に位置決めされ、少なくとも1つの電極が非熱エネルギーを身体通路の壁に伝達できるように構成された、カテーテルと、b) 少なくとも1つの電極と電気通信を行い、誘電泳動によって壁から上皮細胞を剥離して正常な健康組織で壁を再生させる、気道壁に伝達可能な非熱エネルギーの電気信号を供給するように構成された少なくとも1つのエネルギー送達アルゴリズムを有するジェネレータとを含む。

【0080】

[0080] いくつかの実施形態において、上皮細胞は、杯細胞を含む。他の実施形態において、上皮細胞は、多列線毛円柱上皮細胞を含む。また他の実施形態において、上皮細胞は、基底細胞ではなく、杯細胞と多列線毛円柱上皮細胞とを含む。

【0081】

[0081] いくつかの実施形態において、身体通路は、肺通路を含む。例えば、身体通路は、血管、リンパ管、腎臓細管、食道、胃、小腸、大腸、虫垂、直腸、膀胱、尿管、咽頭、口腔、膣、尿道、又は腺管であってもよい。

【0082】

[0082] いくつかの実施形態において、電気信号は、少なくとも1つのエネルギーパケットを含む波形を有し、各エネルギーパケットは一連のパルスを含む。いくつかの実施形態において、各パルスは、約500V～10kVである。他の実施形態において、各パルスは、約500～4000Vである。いくつかの実施形態において、少なくとも1つのエネルギーパケットは、約500～800kHzの範囲の周波数を有する。いくつかの実施形態において、各パルスは二相性である。

【0083】

[0083] いくつかの実施形態において、システムは、カテーテルに沿って配置され、気道壁と接触して気道壁内外の温度を監視する温度センサをさらに含む。いくつかの実施形態において、ジェネレータは、温度センサと通信を行うプロセッサを含み、プロセッサは、温度が熱組織効果の温度閾値以上に上昇した場合、少なくとも1つのエネルギー送達アルゴリズムを修正する。

【0084】

[0084] いくつかの実施形態において、システムは、カテーテルに沿って配置され、気道壁と接触して気道壁におけるインピーダンスを監視するインピーダンスセンサをさらに含み、インピーダンスセンサは、インピーダンスに基づいて気道壁の状態を示すインジケータと通信を行う。いくつかの実施形態において、気道壁の状態は、細胞剥離の効果の欠如を含む。

【0085】

[0085] いくつかの実施形態において、ジェネレータは、患者の心臓信号を取得する機構と、心臓信号に基づいて肺通路の気道壁に非熱エネルギーを伝達できる安全期間を特定するように構成されたプロセッサと、をさらに含む。いくつかの実施形態において、安全期間は、心臓信号のST部分で生じる。いくつかの実施形態において、安全期間は、心臓信号のQT間隔中に生じる。

【0086】

[0086] いくつかの実施形態において、システムは、気道壁のパラメータを感知するように構成された少なくとも1つのセンサをさらに含み、ジェネレータは、少なくとも1つのセンサから得たデータに基づいて少なくとも1つのエネルギー送達アルゴリズムを修正し、フィードバックループを作成するように構成されたプロセッサをさらに含む。

【0087】

[0087] いくつかの実施形態において、カテーテルは、肺通路の気道壁に接触する拡張型突起を少なくとも2つ有する。いくつかの実施形態において、少なくとも2つの突起は、拡張型籠を形成する複数のワイヤを有し、ワイヤの少なくとも1つは、少なくとも1つの電極として機能する。いくつかの実施形態において、カテーテルはシャフトを含み、シャフトは、拡張型籠を通過しない。いくつかの実施形態において、複数のワイヤのうちの1つの少なくとも一部が、複数のワイヤにおける隣接のワイヤから絶縁されている。いくつ

10

20

30

40

50

かの実施形態において、複数のワイヤのうちの1つの少なくとも一部が、ワイヤの露出部を残して絶縁され、肺通路の気道壁に沿う特定の位置にエネルギーを集中させる活性領域を作り出す。

【0088】

[0088] いくつかの実施形態において、複数のワイヤは、同時に通電可能である。いくつかの実施形態において、複数のワイヤの少なくとも一部は、個別に通電可能である。

【0089】

[0089] いくつかの実施形態において、少なくとも1つの電極は、少なくとも2つの突起の少なくとも1つに取り付けられている別途の電極を含む。この例では、別途の電極はコイル形状であってもよい。

【0090】

[0090] いくつかの実施形態において、カテーテルはシャフトを含み、少なくとも2つの突起はシャフトに取り付けられた端部と、自由端とを有する複数のワイヤを備え、半拡張型籠を形成する。

【0091】

[0091] いくつかの実施形態において、システムは、少なくとも2つの突起を折り畳むようにカテーテル上を前進可能なシースをさらに含む。

【0092】

[0092] 本発明の第5の態様において、患者の肺通路を治療するシステムを提供し、システムは、a) 肺通路内に位置決めされるように構成されたカテーテルにエネルギーを供給して、エネルギーが肺通路に伝達できるように構成されたジェネレータを含み、ジェネレータは、少なくとも1つのエネルギー送達アルゴリズムとプロセッサとを有し、プロセッサは、少なくとも1つのエネルギー送達アルゴリズムに応じてエネルギーの電気信号を供給し、各電気信号は、少なくとも1つのエネルギーパケットを含む波形を有し、各エネルギーパケットは一連のパルスを含み、エネルギーは、肺通路における粘液の過剰分泌に関連する特定の細胞に選択的な治療を施して粘液の過剰分泌を低減させる。

【0093】

[0093] いくつかの実施形態において、各パルスは、約500～4000Vである。

【0094】

[0094] いくつかの実施形態において、エネルギーは単極式で送達され、各パルスは約2000～3500ボルトである。他の実施形態において、エネルギーは双極式で送達され、各パルスは約500～1900ボルトである。

【0095】

[0095] いくつかの実施形態において、特定の細胞は、基底細胞ではなく上皮細胞を含む。

【0096】

[0096] いくつかの実施形態において、パルスの電圧が上昇すると、エネルギーが肺通路の壁内のより深くに位置する特定の細胞に選択的に治療を施すようになる。

【0097】

[0097] いくつかの実施形態において、少なくとも1つのエネルギーパケットは、約500～800kHzの範囲の周波数を有する。

【0098】

[0098] いくつかの実施形態において、エネルギーは、肺通路内の軟骨層を治療するための閾値未満である。いくつかの実施形態において、エネルギーは、熱焼灼を引き起こす閾値未満である。

【0099】

[0099] いくつかの実施形態において、システムは、肺通路の壁と接触し、壁内外の温度を監視するように構成された温度センサをさらに含む、

【0100】

[0100] いくつかの実施形態において、プロセッサは、温度センサと通信を行い、さらにプロセッサは、温度が熱組織効果の温度閾値以上に上昇した場合、少なくとも1つのエ

10

20

30

40

50

エネルギー送達アルゴリズムを修正する。いくつかの実施形態において、各パルスは二相性である。

【0101】

[00101] いくつかの実施形態において、治療は、特定の細胞を除去することを含む。

【0102】

[00102] いくつかの実施形態において、特定の細胞は基底膜の細胞を含み、選択的な治療は、基底膜の細胞を修飾し、基底膜の透過性を改変することを含む。

【0103】

[00103] いくつかの実施形態において、特定の細胞は、粘膜下腺を含み、選択的な治療は、粘膜下腺の細胞死を引き起こすことを含む。いくつかの実施形態において、特定の細胞は、病原体を含み、選択的な治療は、病原体の細胞死を引き起こすことを含む。

【0104】

[00104] いくつかの実施形態において、システムは、患者の心臓信号を取得するように構成された心臓モニタをさらに含み、プロセッサは、心臓信号と同期してエネルギーの電気信号を供給する。

【0105】

[00105] いくつかの実施形態において、プロセッサは、心臓信号のST部分でエネルギーの電気信号を供給する。他の実施形態において、プロセッサは、心臓信号のQT間隔中にエネルギーの電気信号を供給する。

【0106】

[00106] いくつかの実施形態において、システムは、肺通路の壁と接触し、壁におけるインピーダンスを監視するように構成されたインピーダンスセンサをさらに含み、インピーダンスセンサは、インピーダンスに基づいて壁の状態を示すインジケータと通信を行う。いくつかの実施形態において、気道壁の状態は、特定の細胞に対する治療の完了を含む。いくつかの実施形態において、気道壁の状態は、特定の細胞に対する治療の効果の欠如を含む。

【0107】

[00107] いくつかの実施形態において、システムは、肺通路の壁のパラメータを感知するように構成された少なくとも1つのセンサをさらに含み、プロセッサは、少なくとも1つのセンサから得たデータに基づいて少なくとも1つのエネルギー送達アルゴリズムを修正し、フィードバックループを作成する。

【0108】

[00108] 本発明の第6の様態において、患者の肺通路を治療するシステムを提供し、システムは、a) 肺通路内に位置決めされるように構成されたカテーテルにエネルギーを供給して、エネルギーを肺通路に伝達できるように構成された一方、少なくとも1つのエネルギー送達アルゴリズムとプロセッサとを有し、プロセッサは、少なくとも1つのエネルギー送達アルゴリズムに応じてエネルギーの電気信号を供給し、エネルギーは、肺通路における粘液の過剰分泌に関連する特定の細胞に選択的な治療を施して粘液の過剰分泌を低減させる、ジェネレータと、b) プロセッサと通信を行う少なくとも1つのセンサとを有し、センサは、肺通路の状態を感知し、プロセッサは、状態に基づいて少なくとも1つのエネルギー送達アルゴリズムの少なくとも1つのパラメータを修正する。

【0109】

[00109] いくつかの実施形態において、少なくとも1つのパラメータは、電圧、周波数、パケット期間、サイクル数、エネルギーパケット数、休止期間、又は無駄時間を含む。

【0110】

[00110] いくつかの実施形態において、少なくとも1つのセンサは、温度センサを含み、状態は、肺通路の壁の一部における温度を含む。

【0111】

[00111] いくつかの実施形態において、少なくとも1つのパラメータは電圧を含み、プロセッサは、温度が温度閾値に達すると電圧を下げる。

10

20

30

40

50

【0112】

[00112] いくつかの実施形態において、プロセッサは、温度が温度閾値に達すると、エネルギーの電気信号の供給を中止する。

【0113】

[00113] いくつかの実施形態において、システムは、カテーテルをさらに含み、カテーテルは、肺通路の壁の近くに、あるいは壁に対して位置決め可能な少なくとも1つの電極を有して、エネルギーを肺通路に伝達し、少なくとも1つのセンサは、温度センサを含み、状態は、少なくとも1つの電極の温度を含む。

【0114】

[00114] いくつかの実施形態において、少なくとも1つのセンサがインピーダンスセンサを含み、状態は、肺通路の壁の一部のインピーダンスを含む。いくつかの実施形態において、プロセッサは、インピーダンスをインピーダンス閾値と比較し、インピーダンスがインピーダンス閾値を超えている場合、ジェネレータにより警報を出す。

10

【0115】

[00115] いくつかの実施形態において、システムは、カテーテルをさらに含み、カテーテルは、肺通路の壁の近くに、あるいは壁に対して位置決め可能な少なくとも1つの電極を有して、エネルギーを肺通路に伝達し、警報は、少なくとも1つの電極の少なくとも1つが適切に位置決めされていないことを示す指示事項を含む。

【0116】

[00116] いくつかの実施形態において、少なくとも1つのパラメータは電圧を含み、プロセッサは、インピーダンスがインピーダンス閾値に達すると、電圧を下げる。

20

【0117】

[00117] いくつかの実施形態において、プロセッサは、インピーダンスがインピーダンス閾値に達すると、エネルギーの電気信号の供給を中止する。いくつかの実施形態において、少なくとも1つのセンサは、温度センサ、インピーダンスセンサ、表面電導センサ、膜電位センサ、静電容量センサ、力センサ、又は圧力センサを含む。

【0118】

[00118] いくつかの実施形態において、システムは、患者の心臓信号を取得するように構成された心臓モニタをさらに含み、プロセッサは、心臓信号と同期してエネルギーの電気信号を供給する。いくつかの実施形態において、肺通路の状態は、特定の細胞に対する治療の完了を含む。

30

いくつかの実施形態において、肺通路の状態は、特定の細胞に対する治療の効果の欠如を含む。

【0119】

[00119] 本発明の第7の態様において、患者の肺通路を治療するシステムを提供し、システムは、a) 肺通路内に位置決めされるように構成されたカテーテルにエネルギーを供給して、エネルギーを肺通路に伝達できるように構成された一方、少なくとも2つのエネルギー送達アルゴリズムとプロセッサとを有し、プロセッサは、少なくとも2つのエネルギー送達アルゴリズムの一方を選択し、少なくとも2つのエネルギー送達アルゴリズムの一方に応じてエネルギーの電気信号を供給し、エネルギーは、肺通路における粘液の過剰分泌に関連する特定の細胞に選択的な治療を施して粘液の過剰分泌を低減させる、ジェネレータと、b) プロセッサと通信を行う少なくとも1つのセンサとを有し、センサは、肺通路の状態を感知し、プロセッサは、少なくとも2つのエネルギー送達アルゴリズムの他方を選択し、少なくとも2つのエネルギー送達アルゴリズムの他方に応じてエネルギーの電気信号を供給する。

40

【0120】

[00120] いくつかの実施形態において、少なくとも1つのセンサは、温度センサを含み、状態は、肺通路の壁の一部における温度を含む。

【0121】

[00121] いくつかの実施形態において、システムは、カテーテルをさらに含み、カテーテルは、肺通路の壁の近くに、あるいは壁に対して位置決め可能な少なくとも1つの電極

50

を有して、エネルギーを肺通路に伝達し、少なくとも1つのセンサは、温度センサを含み、状態は、少なくとも1つの電極の温度を含む。

【0122】

【00122】 いくつかの実施形態において、少なくとも1つのセンサがインピーダンスセンサを含み、状態は、肺通路の壁の一部のインピーダンスを含む。いくつかの実施形態において、プロセッサは、インピーダンスをインピーダンス閾値と比較し、インピーダンスがインピーダンス閾値を超えている場合、ジェネレータにより警報を出す。いくつかの実施形態において、少なくとも1つのパラメータは電圧を含み、プロセッサは、インピーダンスがインピーダンス閾値に達すると、電圧を下げる。

【0123】

【00123】 いくつかの実施形態において、少なくとも1つのセンサは、温度センサ、インピーダンスセンサ、表面電導センサ、膜電位センサ、静電容量センサ、力センサ、又は圧力センサを含む。

【0124】

【00124】 いくつかの実施形態において、システムは、患者の心臓信号を取得するように構成された心臓モニタをさらに含み、プロセッサは、心臓信号と同期してエネルギーの電気信号を供給する。いくつかの実施形態において、肺通路の状態は、特定の細胞に対する治療の完了を含む。いくつかの実施形態において、肺通路の状態は、特定の細胞に対する治療の効果の欠如を含む。

【0125】

【00125】 本発明の第8の態様において、患者の肺通路を治療するシステムを提供し、システムは、a) 肺通路内に位置決めされるように構成されたカテーテルにエネルギーを供給して、エネルギーを肺通路に伝達できるように構成された一方、少なくとも1つのエネルギー送達アルゴリズムとプロセッサとを有し、プロセッサは、少なくとも1つのエネルギー送達アルゴリズムに応じてエネルギーの電気信号を供給し、エネルギーは、気道壁から異常機能細胞を除去する、ジェネレータと、b) プロセッサと通信を行う少なくとも1つのセンサとを有し、センサは、肺通路の状態を感知し、プロセッサは、状態に基づいて少なくとも1つのエネルギー送達アルゴリズムの少なくとも1つのパラメータを修正する。

【0126】

【00126】 本発明の第9の態様において、患者の肺通路を治療するシステムを提供し、システムは、a) 肺通路内に位置決めされるように構成されたカテーテルにエネルギーを供給して、エネルギーを肺通路に伝達できるように構成された一方、少なくとも1つのエネルギー送達アルゴリズムとプロセッサとを有し、プロセッサは、少なくとも1つのエネルギー送達アルゴリズムに応じてエネルギーの電気信号を供給し、エネルギーは、気道壁内のコラーゲンマトリックス構造を維持しながら、気道壁から肺通路の異常機能に関わる細胞を除去して正常な健康組織で気道壁を再生させる、ジェネレータと、b) プロセッサと通信を行う少なくとも1つのセンサとを有し、センサは、肺通路の状態を感知し、プロセッサは、状態に基づいて少なくとも1つのエネルギー送達アルゴリズムの少なくとも1つのパラメータを修正する。

【0127】

【00127】 本発明の第10の態様において、患者の肺通路を治療するシステムを提供し、システムは、a) 肺通路内に位置決めされるように構成されたカテーテルにエネルギーを供給して、エネルギーを肺通路に伝達できるように構成された一方、少なくとも1つのエネルギー送達アルゴリズムとプロセッサとを有し、プロセッサは、少なくとも1つのエネルギー送達アルゴリズムに応じてエネルギーの電気信号を供給し、エネルギーは、誘電泳動によって壁から上皮細胞を剥離して正常な健康組織で壁を再生させる、ジェネレータと、b) プロセッサと通信を行う少なくとも1つのセンサとを有し、センサは、肺通路の状態を感知し、プロセッサは、状態に基づいて少なくとも1つのエネルギー送達アルゴリズムの少なくとも1つのパラメータを修正する。

【0128】

10

20

30

40

50

[00128] 本発明の第11の態様において、患者の肺通路を治療するシステムを提供し、システムは、a) 肺通路内に位置決めされるように構成されたカテーテルにエネルギーを供給して、エネルギーを肺通路に伝達できるように構成された一方、少なくとも2つのエネルギー送達アルゴリズムとプロセッサとを有し、プロセッサは、少なくとも2つのエネルギー送達アルゴリズムの一方を選択し、少なくとも2つのエネルギー送達アルゴリズムの一方に応じてエネルギーの電気信号を供給し、エネルギーは、気道壁から異常機能細胞を除去する、ジェネレータと、b) プロセッサと通信を行う少なくとも1つのセンサとを有し、センサは、肺通路の状態を感知し、プロセッサは、少なくとも2つのエネルギー送達アルゴリズムの他方を選択し、少なくとも2つのエネルギー送達アルゴリズムの他方に応じてエネルギーの電気信号を供給する。

10

【0129】

[00129] 本発明の第12の態様において、患者の肺通路を治療するシステムを提供し、システムは、a) 肺通路内に位置決めされるように構成されたカテーテルにエネルギーを供給して、エネルギーを肺通路に伝達できるように構成された一方、少なくとも2つのエネルギー送達アルゴリズムとプロセッサとを有し、プロセッサは、少なくとも2つのエネルギー送達アルゴリズムの一方を選択し、少なくとも2つのエネルギー送達アルゴリズムの一方に応じてエネルギーの電気信号を供給し、エネルギーは、気道壁内のコラーゲンマトリックス構造を維持しながら、気道壁から肺通路の異常機能に関わる細胞を除去して正常な健康組織で気道壁を再生させる、ジェネレータと、b) プロセッサと通信を行う少なくとも1つのセンサとを有し、センサは、肺通路の状態を感知し、プロセッサは、少なくとも2つのエネルギー送達アルゴリズムの他方を選択し、少なくとも2つのエネルギー送達アルゴリズムの他方に応じてエネルギーの電気信号を供給する。

20

【0130】

[00130] 本発明の第13の態様において、患者の肺通路を治療するシステムを提供し、システムは、a) 肺通路内に位置決めされるように構成されたカテーテルにエネルギーを供給して、エネルギーを肺通路に伝達できるように構成された一方、少なくとも2つのエネルギー送達アルゴリズムとプロセッサとを有し、プロセッサは、少なくとも2つのエネルギー送達アルゴリズムの一方を選択し、少なくとも2つのエネルギー送達アルゴリズムの一方に応じてエネルギーの電気信号を供給し、エネルギーは、誘電泳動によって壁から上皮細胞を剥離して正常な健康組織で壁を再生させる、ジェネレータと、b) プロセッサと通信を行う少なくとも1つのセンサとを有し、センサは、肺通路の状態を感知し、プロセッサは、少なくとも2つのエネルギー送達アルゴリズムの他方を選択し、少なくとも2つのエネルギー送達アルゴリズムの他方に応じてエネルギーの電気信号を供給する。

30

【0131】

[00131] 本発明の第14の態様において、患者の肺通路を治療するシステムを提供し、システムは、a) 肺通路の壁の近くに、あるいは壁に対して位置決め可能な少なくとも1つの電極を有して、エネルギーを肺通路に伝達する、カテーテルと、b) カテーテルに沿って配置され、肺通路の状態を感知して状態値を生成する少なくとも1つのセンサと、c) センサの値が閾値を超える場合に警報を出すように構成されたプロセッサを有するジェネレータとを含む。

40

【0132】

[00132] いくつかの実施形態において、少なくとも1つのセンサはインピーダンスセンサを含み、状態値は、肺通路の壁の一部のインピーダンスを含む。

【0133】

[00133] いくつかの実施形態において、警報は、少なくとも1つの電極の少なくとも1つが適切に位置決めされていないことを示す指示事項を含む。他の実施形態において、警報は、少なくとも1つの電極の少なくとも1つが不良であることを示す指示事項を含む。

【0134】

[00134] 本発明の第15の態様において、患者の肺通路を治療するシステムを提供し、システムは、a) 患者の心臓信号を取得するように構成された心臓モニタと、b) 肺通路

50

内に位置決め可能な少なくとも1つの電極に、肺通路に伝達可能なエネルギーの電気信号を供給するジェネレータとを有し、ジェネレータは、心臓信号と同期して電気信号を供給する、

【0135】

[00135] いくつかの実施形態において、心臓モニタは、心臓信号における所定の点で心臓同期パルスを送信するように構成され、ジェネレータは、心臓同期パルスの受信から所定の遅延後にエネルギーの電気信号を供給する。いくつかの実施形態において、所定の点は、心臓信号のR波のピークである。いくつかの実施形態において、所定の遅延は、50〜100ミリ秒の範囲内である。

【0136】

[00136] いくつかの実施形態において、ジェネレータはプロセッサを含み、プロセッサは、複数の心臓同期パルスを監視し、連続心臓同期パルス間の時間間隔を算出し、時間間隔が心臓同期パルスの所定数に対して一定ではない場合は、ジェネレータによる電気信号の供給を防ぐ。いくつかの実施形態において、心臓同期パルスの所定数は5である。他の実施形態において、心臓同期パルスの所定数は3である。いくつかの実施形態において、プロセッサは、ジェネレータによる電気信号の供給が既に防がれている場合、心臓同期パルスの所定数を減らす。いくつかの実施形態において、ジェネレータは、心臓信号のST部分で電気信号を送信するように構成される。いくつかの実施形態において、ジェネレータは、心臓信号のQT間隔中に電気信号を送信するように構成される。いくつかの実施形態において、ジェネレータは、心臓信号のT波の間には電気信号を送信しないように構成される。いくつかの実施形態において、ジェネレータは、帰線期間中に電気信号を送信しないように構成される。いくつかの実施形態において、帰線期間は、心臓信号のR波ピークの後の100〜200ミリ秒である。

【0137】

[00137] いくつかの実施形態において、システムは、少なくとも1つの電極が取り付けられているカテーテルをさらに含む。

【0138】

[00138] いくつかの実施形態において、システムは、肺通路を撮像するように構成された画像診断器をさらに含む。いくつかの実施形態において、画像診断器は、気管支鏡を含む。

【0139】

[00139] 本発明の第16の態様において、患者の肺通路における粘液の過剰分泌を低減させるシステムを提供し、システムは、a) 遠位端の近くに配置されるエネルギー送達体を含み、エネルギー送達体は肺通路の壁と接触する拡張型突起を少なくとも2つ有し、各突起は少なくとも1つの電極を含む、カテーテルと、b) 任意のエネルギー量の非熱エネルギーを壁に向かって伝達する少なくとも1つの電極に電気信号を供給するジェネレータとを有し、エネルギー量は、気道壁の粘液の過剰分泌に関連する特定の細胞に選択的な治療を施して気道壁による粘液の過剰分泌を低減させる。

【0140】

[00140] いくつかの実施形態において、少なくとも2つの突起は、拡張型籠を形成する複数のワイヤを有し、ワイヤの少なくとも1つは、少なくとも1つの電極として機能する。

【0141】

[00141] いくつかの実施形態において、カテーテルはシャフトを含み、シャフトは、拡張型籠を通過しない。

【0142】

[00142] いくつかの実施形態において、複数のワイヤのうちの1つの少なくとも一部が、複数のワイヤにおける隣接のワイヤから絶縁されている。いくつかの実施形態において、複数のワイヤのうちの1つの少なくとも一部が、ワイヤの露出部を残して絶縁され、肺通路の気道壁に沿う特定の位置にエネルギー量を集中させる活性領域を作り出す。

【0143】

[00143] いくつかの実施形態において、複数のワイヤは、同時に通電可能である。他の実施形態において、複数のワイヤの少なくとも一部は、個別に通電可能である。

【0144】

[00144] いくつかの実施形態において、少なくとも1つの電極は、少なくとも2つの突起に取り付けられている別途の電極を含む。本実施形態において、別途の電極はコイル形状であってもよい。

【0145】

[00145] いくつかの実施形態において、カテーテルはシャフトを含み、少なくとも2つの突起はシャフトに取り付けられた端部と、自由端とを有する複数のワイヤを備え、半拡張型籠を形成する。

【0146】

[00146] いくつかの実施形態において、システムは、少なくとも2つの突起を折り畳むようにカテーテル上を前進可能なシースをさらに含む。

【0147】

[00147] いくつかの実施形態において、選択的な治療は、気道壁から特定の細胞を選択的に除去することを含む。特定の細胞は、基底細胞ではなく上皮細胞を含んでもよい。一例では、上皮細胞は、異常又は過形成杯細胞を含む。別の例では、上皮細胞は、異常多列線毛円柱上皮細胞を含む。

【0148】

[00148] いくつかの実施形態において、除去は、細胞剥離を含む。他の実施形態において、除去は、細胞死を含む。

【0149】

[00149] いくつかの実施形態において、特定の細胞は基底膜の細胞を含み、選択的な治療は、基底膜の細胞を修飾し、基底膜の透過性を改変することを含む。

【0150】

[00150] いくつかの実施形態において、特定の細胞は、粘膜下腺を含み、選択的な治療は、粘膜下腺の細胞死を引き起こすことを含む。

【0151】

[00151] いくつかの実施形態において、特定の細胞は、病原体を含み、選択的な治療は、病原体の細胞死を引き起こすことを含む。

【0152】

[00152] いくつかの実施形態において、選択的な治療は、特定の細胞を選択的に修飾して粘液生産を変化させることを含む。

【0153】

[00153] いくつかの実施形態において、電気信号は、少なくとも1つのエネルギーパケットを含む波形を有し、各エネルギーパケットは一連のパルスを含む。一例では、各パルスは、約500V～10kVである。

【0154】

[00154] いくつかの実施形態において、システムは、エネルギー送達体に沿って配置され、気道壁と接触して気道壁内外の温度を監視する温度センサをさらに含む。

【0155】

[00155] いくつかの実施形態において、ジェネレータは、温度センサと通信を行うプロセッサを含み、プロセッサは、温度が熱組織効果の温度閾値以上に上昇した場合、少なくとも1つのエネルギー送達アルゴリズムを修正する。

【0156】

[00156] いくつかの実施形態において、システムは、エネルギー送達体に沿って配置され、気道壁と接触して気道壁におけるインピーダンスを監視するインピーダンスセンサをさらに含み、インピーダンスセンサは、インピーダンスに基づいて気道壁の状態を示すインジケータと通信を行う。

【0157】

10

20

30

40

50

[00157] いくつかの実施形態において、ジェネレータは、患者の心臓信号を取得する機構と、心臓信号を分析して肺通路の気道壁に非熱エネルギーを伝達できる安全期間を特定するように構成されたプロセッサと、をさらに含む。

【0158】

[00158] いくつかの実施形態において、システムは、気道壁のパラメータを感知するように構成された少なくとも1つのセンサをさらに含み、ジェネレータは、少なくとも1つのセンサから得たデータに基づいて電気信号を修正し、フィードバックループを作成するように構成されたプロセッサをさらに含む。

【0159】

[00159] 本発明の第17の態様において、患者の肺通路における粘液の過剰分泌を低減させる方法を提供し、方法は、a) 少なくとも1つの電極を肺通路内に位置決めし、少なくとも1つの電極が肺通路の気道壁の一部に近く、あるいは一部に対して配置されるようにすることと、b) 少なくとも1つの電極に通電して、非熱エネルギーを気道壁の一部に送達することとを含み、非熱エネルギーは、気道壁の粘液の過剰分泌に関連する特定の細胞に選択的な治療を施して気道壁による粘液の過剰分泌を低減させる。

【0160】

[00160] いくつかの実施形態において、選択的な治療は、気道壁から特定の細胞を選択的に除去することを含む。一例では、特定の細胞は、基底細胞ではなく上皮細胞を含む。一例では、上皮細胞は、異常又は過形成杯細胞を含む。別の例では、上皮細胞は、異常多列線毛円柱上皮細胞を含む。

【0161】

[00161] いくつかの実施形態において、除去は、細胞剥離を含む。例えば、除去は、誘電泳動による細胞剥離を含んでもよい。いくつかの実施形態において、除去は、細胞死を含む。

【0162】

[00162] いくつかの実施形態において、特定の細胞は基底膜の細胞を含み、選択的な治療は、基底膜の細胞を修飾し、基底膜の透過性を改変することを含む。

【0163】

[00163] 他の実施形態において、特定の細胞は、粘膜下腺を含み、選択的な治療は、粘膜下腺の細胞死を引き起こすことを含む。

【0164】

[00164] また他の実施形態において、特定の細胞は、病原体を含み、選択的な治療は、病原体の細胞死を引き起こすことを含む。

【0165】

[00165] いくつかの実施形態において、選択的な治療は、特定の細胞を選択的に修飾して粘液生産を変化させることを含む。

【0166】

[00166] いくつかの実施形態において、少なくとも1つの電極は拡張型籠を形成する複数のワイヤを有し、少なくとも1つの電極の肺通路における位置決めは、拡張型籠を拡張することを含み、複数のワイヤの少なくとも1つが肺通路の気道壁と接触することになる。いくつかの実施形態において、複数のワイヤが単極電極として機能し、方法は、患者の近くに対極板を位置決めすることをさらに含む。いくつかの実施形態において、複数のワイヤは双極電極として機能する。

【0167】

[00167] いくつかの実施形態において、少なくとも1つの電極は少なくとも2つの電極を含み、通電は、双極対として機能する少なくとも2つの電極に通電することを含む。

【0168】

[00168] いくつかの実施形態において、非熱エネルギーは任意のエネルギー量を有し、方法は、少なくとも1つの電極に対して再通電を行い、異なるエネルギー量を有する非熱エネルギーを送達することをさらに含む。

【0169】

[00169] いくつかの実施形態において、再通電ステップは、気道壁の一部から感知した状態に応じて行われる。いくつかの実施形態において、感知した状態は、温度を含む。他の実施形態において、感知した状態は、インピーダンスを含む。

【0170】

[00170] いくつかの実施形態において、方法は、少なくとも1つの電極に対して再通電を行い、気道壁の一部における異なる細胞に対して選択的な治療を施すことをさらに含む。いくつかの実施形態において、特定の細胞に対する通電は、上皮細胞と、並びに粘膜下細胞を含む異なる細胞を含む。

【0171】

[00171] いくつかの実施形態において、少なくとも1つの電極に対する通電は、患者の心周期と同期して少なくとも1つの電極に対して通電を行うことを含む。いくつかの実施形態において、同期化は、心周期のT波の外側を含む。

【0172】

[00172] いくつかの実施形態において、方法は、肺通路内に少なくとも1つの電極を再位置決めし、少なくとも1つの電極が肺通路の気道壁の異なる一部の近くに、あるいは一部に対して配置されるようにすることと、少なくとも1つの電極を通電し、気道壁の異なる一部にエネルギーを送達すること、とをさらに含む。いくつかの実施形態において、一部と、異なる一部は、互いに隣接している。

【0173】

[00173] いくつかの実施形態において、方法は、少なくとも1つの電極を患者の異なる肺通路内に配置させ、少なくとも1つの電極が異なる肺通路の気道壁の一部の近くに、あるいは一部に対して位置するようにすることと、少なくとも1つの電極を通電し、異なる肺通路の気道壁の一部にエネルギーを送達することをさらに含む。

【0174】

[00174] いくつかの実施形態において、非熱エネルギーは、少なくとも1つのエネルギーパケットを含む波形を有する電気信号により供給され、各エネルギーパケットは一連のパルスを含む。いくつかの実施形態において、各パルスは、約500～4000Vである。いくつかの実施形態において、各エネルギーパケットは、約500～800kHzの範囲の周波数を有する。

【0175】

[00175] これらの実施形態並びに他の実施形態は、添付の図面に関連する下記の説明においてさらに詳細に説明される。

【0176】

参照による組み込み

[00176] 本明細書で言及されるすべての刊行物、特許及び特許出願は、それぞれの個々の刊行物、特許、又は特許出願が具体的かつ個別に参照により組み込まれることが示されるのと同程度に参照により本明細書に組み込まれる。

【図面の簡単な説明】

【0177】

[00177] 本発明の新しい特徴は、添付の特許請求の範囲に詳細に記載されている。本発明の特徴及び利点のよりよい理解は、本発明の原理が利用される例示的な実施形態を説明する下記の詳細な説明、並びに添付の図面を参照することによって得られるであろう。

【0178】

【図1】[00178] 肺の解剖学的構造の説明図である。

【図2】[00179] 様々な層と構造を有する気道壁を表す断面図である。

【図3】[00180] 気道内の様々な細胞連結を示す、気道壁の上皮の断面図である。

【図4A】[00181] 健康状態における気管支気道を示す。

【図4B】[00181] 罹患状態における気管支気道を示す。

【図5】[00182] 患者の治療に用いられる肺組織修正システムの一実施形態を示す。

10

20

30

40

50

- 【図 6】[00183] 図 5 に示す治療用エネルギー送達カテーテルの実施形態の詳細図である。
- 【図 7】[00184] 肺組織改編システムの一実施例の概略図である。
- 【図 8 A】[00185] 患者の口／口腔に挿入した気管支鏡を示す。
- 【図 8 B】[00185] 患者の鼻／鼻腔に挿入した気管支鏡を示す。
- 【図 9】[00186] 気道治療を目的とする、カテーテルの遠位端の主気管支内の位置決めを示す。
- 【図 10】[00186] 気道治療を目的とする、カテーテルの遠位端の主気管支内の位置決めを示す。
- 【図 11】[00186] 気道治療を目的とする、カテーテルの遠位端の主気管支内の位置決めを示す。
- 【図 12】[00187] 患者を治療する段階的アプローチにおける、本明細書に記載の方法を示すフローチャートである。
- 【図 13】[00188] エネルギー送達アルゴリズムにより供給される信号の波形の一実施形態を示す。
- 【図 14】[00189] 別のエネルギー送達アルゴリズムの波形例を示す。
- 【図 15】[00190] 別のエネルギー送達アルゴリズムの波形例を示す。
- 【図 16】[00191] 別のエネルギー送達アルゴリズムの波形例を示す。
- 【図 17】[00192] 送達エネルギーが細胞を気道壁から分離して細胞を除去させる実施形態を示す。
- 【図 18】[00193] 送達エネルギーが細胞を死滅させ、最終的に細胞を気道壁から除去する実施形態を示す。
- 【図 19】[00194] 誘電泳動効果による上皮細胞の除去を概略的に示す。
- 【図 20】[00195] エネルギー送達体を介したエネルギーパルスの肺通路への送達に当たり望ましい期間を強調している、ヒト心臓のサンプル心電図（ECG）トレースの一部を例示するグラフである。
- 【図 21】[00196] エネルギーの供給を心周期と同期させる方法の一実施形態を示すフローチャートである。
- 【図 22】[00197] 鼻、又は口を介した、実質組織などの肺組織へのアクセスのやり方を示す。
- 【図 23 A】[00198] 共焦点レーザ内視鏡検査法（CLE）を用いて得られる肺通路の例示的な画像を示す。
- 【図 23 B】[00198] 光干渉断層撮影法（OCT）を用いて得られる肺通路の例示的な画像を示す。
- 【図 24】[00199] 螺旋形の籠を形成する複数のリボン又はワイヤにより形成された電極を有する単一エネルギー送達本体を備える、エネルギー送達カテーテルの一実施形態を示す。
- 【図 25】[00200] エネルギー送達カテーテルが2つのエネルギー送達体を含む実施形態を示す。
- 【図 26】[00201] 単一エネルギー送達体を含むエネルギー送達カテーテルの一実施形態を示し、エネルギー送達体は、エネルギー送達体を通して延在するシャフト上に取り付けられている。
- 【図 27】[00202] 両方のエネルギー送達体が単一シャフト上に担持されている実施形態を示す。
- 【図 28 A】[00203] 拡張時に1つのエネルギー送達体のエネルギーが一方の端部で拘束されず、半籠形を形成する実施形態を示す。
- 【図 28 B】[00204] 両方のエネルギー送達体が、拡張時に半籠形を形成するように構成された編組金属ワイヤを有する実施形態を示す。
- 【図 29】[00205] 活性化領域を画定する絶縁体の一部を除去した状態で一部のワイヤが絶縁されている、通電可能なワイヤを備える編組ワイヤ籠型エネルギー送達体を示す。
- 【図 30】[00206] チューブがレーザで切断され、両端がチューブ自体を介して拘束されている、折り畳み籠を形成する、他の実施形態を示す。

10

20

30

40

50

【図 3 1】[00207] 絶縁されたワイヤと、1つ以上の別途の追加電極（コイル状）とが、絶縁籠ワイヤに連結されて活性領域を形成する、エネルギー伝達体の実施形態を示す。

【図 3 2】[00208] 複数のタインを含むエネルギー送達体の一実施形態を示す。

【図 3 3】[00209] 1つ以上の突起を含むエネルギー送達体の一実施形態を示す。

【図 3 4】[00210] 各突起が非導電性材料から形成され、別々の電極を担持・支持するか、及び／又は別の方法で結合される、1つ以上の突起を含むエネルギー送達体の実施形態を示す。

【図 3 5】[00211] 2つのエネルギー送達体を有し、各エネルギー送達体が拡張型コイルの形状を有するカテーテルの一実施形態を示す。

【図 3 6】[00212] 幅と長さを有するコイルを含むエネルギー送達体の実施形態を示し、コイルの長さは略円形のパターンを予形成している。

10

【図 3 7】[00213] 電極を有するロッドを含むエネルギー送達体の一実施形態を示し、ロッドの長さは略円形のパターンを予形成している。

【図 3 8】[00214] 近位に後退して1つ以上のプロングを露出させるシースを有するカテーテルの実施形態を示す。

【図 3 8 A】[00215] 図 3 8 の A - A に沿った断面図である。

【図 3 9】[00216] 電極間の距離を維持する手段として、絶縁基板に取り付けられた2つの電極をその間に有するプロングの実施形態を示す。

【図 4 0】[00217] 図 3 6 の図示より狭い絶縁基板を有するプロングの実施形態を示す。

【図 4 1】[00218] さらに狭い絶縁基板と2つ以上の電極とを有するプロングの実施形態を示す。

20

【図 4 2】[00219] 絶縁基板上に取り付けられた複数の電極を示す。

【図 4 3】[00220] 図 3 6 ~ 3 7 に図示の、螺旋形電極を有する絶縁基板を示す。

【図 4 4】[00221] 図 3 8 に図示の、螺旋形電極を有する絶縁基板を示す。

【図 4 5 A】[00222] プロングと気管支壁との間に所望の界面が形成されるまで拡張型部材を拡張することを示す。

【図 4 5 B】[00222] プロングと気管支壁との間に所望の界面が形成されるまで拡張型部材を拡張することを示す。

【図 4 6】[00223] 双極性／多重化様式で作動可能な4つのエネルギー送達体を有するエネルギー送達カテーテルの実施形態を示す。

30

【図 4 7】[00224] エネルギー送達体と、患者の皮膚に外部から適用される分散（対）電極との間にエネルギーを供給する、単極エネルギー送達を示す。

【図 4 8】[00225] 気管支鏡に取り外し可能に連結されたカテーテルの例を示す。

【図 4 9 A】[00226] 2つのエネルギー送達体を有するカテーテルの気管支鏡を通した導入を示す。

【図 4 9 B】[00226] 2つのエネルギー送達体を有するカテーテルの気管支鏡を通した導入を示す。

【図 4 9 C】[00226] 2つのエネルギー送達体を有するカテーテルの気管支鏡を通した導入を示す。

【図 5 0】[00227] 肺の主気管支内の単一目標分節の概略図である。

40

【図 5 1】[00228] 全体の目標、又は治療領域が概して隣接するように互いに隣接して位置決めされた2つの目標分節の概略図である。

【図 5 2】[00229] 患者における2つの目標領域の概略図である。

【図 5 3】[00230] 編組籠を有するエネルギー送達体の一部の概略側面図である。

【図 5 4】[00231] 気道壁を有する肺通路内に位置決めされた図 5 0 のエネルギー送達体の概略断面図である。

【図 5 5】[00232] エネルギー伝達体の長さに沿った気道の連続全周治療の効果の概略図である。

【図 5 6】[00233] 肺通路における不連続組織効果の概略図である。

【図 5 7 A】[00234] 組織学的例示を示す（実験室 6、動物 1 - 1 0 0 8 5）、未治療

50

の気道からの断面図である。

【図 5 7 B】[00234] 組織学的例示を示す（実験室 6、動物 1－1 0 0 8 5）、治療済みの気道からの断面図である。

【図 5 8 A】[00235] 別の組織学的例示を示す（実験室 6、動物 1－1 0 0 8 5）、未治療の気道からの断面図である。

【図 5 8 B】[00235] 別の組織学的例示を示す（実験室 6、動物 1－1 0 0 8 5）、治療済みの気道からの断面図である。

【発明を実施するための形態】

【0 1 7 9】

[00236] 下記に、装置、送達システム、方法の具体的な実施形態を、図面を参照しながら説明する。ただし詳細な説明は、任意の構成要素、特徴、工程が本発明に必須不可欠であることを意味する訳ではない。

【0 1 8 0】

I. 概要

[00237] 気管支気道における粘液の分泌は、内膜を保護し、感染症の撲滅を助けるため、肺の防御に重要な役割を果たしている。粘液の分泌量は、バクテリア、粒子、化学的刺激物などの刺激の種類によって異なる。通常分泌レベルは、環境の一時的な状態に応じて増減する。気管支気道の上皮層における粘液は粒子を捕捉し、繊毛細胞は粘液が下気道から出ていくことができるようにする。その結果、粘液は、最終的に咳嗽や嚥下により取り除かれる。粘液はまた、防御機能を補助する抗菌剤を含む。病原体や無害な吸入タンパク質は、このように気道から排除され、他の免疫成分との接触が制限される。気管支気道において、粘液は杯細胞により生成される。杯細胞は、分泌顆粒中の水と複合体を形成して気道内腔に放出されるムチンを生成する。大きな気道では、粘液は粘液腺からも生成される。感染や中毒の危険にさらされるとき、気道上皮は粘液分泌能力を上方制御して咳嗽や痰の放出を引き起こす。その後、気道上皮は回復して正常な状態に戻り、杯細胞は消え、咳嗽が軽減する。

【0 1 8 1】

[00238] しかしながら、多くの肺障害や肺疾患の発症のいくつかの例では、体は回復せず、慢性的に過剰な粘液を生成し、それを肺に蓄積することになる。これは、慢性の咳嗽、呼吸困難、疲労、胸痛、不快感などの症状を引き起こす。粘液の過剰分泌は多くの病状に伴うものであり、嚢胞性線維症（CF）に関わる気管支拡張症、非 CF 性気管支拡張症、慢性閉塞性肺疾患、喘息における主要な臨床的及び病理的特徴に当たる。

【0 1 8 2】

[00239] 上記の疾患はすべて、先天性肺防御の障害や宿主の炎症反応の活性化に関わっている。トル様受容体（TLR）の信号伝達に加えて、異常レベルの抗菌ペプチド、界面活性剤、唾液リゾチーム、痰分泌白血球プロテアーゼ阻害剤、マクロファージは、ムチン転写及び NF- κ B（活性 B 細胞の核因子 κ B 軽鎖増強剤）の経路を引き起こす。粘液生産の増加とクリアランスの減少は、増悪と気道上皮損傷の増加を誘発する。繊毛活動は中断され、ムチン生産は上方制御される。杯細胞集団は拡大する。杯細胞への分化を伴う上皮細胞増殖が増加する。同様に、炎症は増悪に際して上昇し、プロテアーゼが活性化し、空気及び CO₂ の肺胞への出入りを可能にする弾性繊維を破壊する。傷害に反応して、気道上皮は炎症細胞の気道を一掃するためにさらに多くの粘液を生成する。これは疾患を進行させる。病原体は粘液に侵入するが、排除することはできない。それ故に、気道ではもう一つの悪化サイクルが進むようになる。悪化サイクルが進むにつれて、粘液の過生産は、感染、入院、罹患の危険性を高める病理学的状態をもたらす。

【0 1 8 3】

[00240] 疾患進行サイクルを中断又は防止するために、気道壁構造が罹患／リモデリング状態からアーキテクチャ、機能、及び／又は活動が比較的正常な状態に回復するように、気道壁内の 1 つ以上の細胞構造に影響を及ぼすのに有用な肺組織改変システムで気道を治療する。肺組織改変システムは、一般に高電圧パルスの特徴とするエネルギーの送達を介

10

20

30

40

50

して肺組織を治療する。いくつかの実施形態において、エネルギー送達は、臨床的に有意な炎症反応を起こさず目標組織の改変又は除去を可能とする。一方、他の実施形態において、ある程度の炎症性治療反応は許容の範疇である。これにより、処置から数日以内に健康な新しい組織が再生可能となる。

【0184】

[00241] 1つの方法では、肺組織改変システムからのエネルギー出力により上皮層Eにおいて分離を起こす。異常機能不全繊毛状偽層状上皮細胞PCEC及び過形成異常杯細胞GCは基底細胞BCから分離され、気道内腔に引き込まれ、排出される。結果として、基底細胞BCは基底膜BMに残されて、正常杯細胞GCと正常多列線毛円柱上皮細胞PCECが再生される。それによって、疾患の逆リモデリングが触発され、粘液の過剰分泌が低減する。新規再生杯細胞GCは粘液の生産性が非常に低い。新規再生多列線毛円柱上皮細胞PCECは正常に機能する繊毛Cを再生し、粘液Mをより容易に排出する。患者は粘液容量の減少をすぐ感じ取り、咳嗽や気道閉塞も軽減される。以降、数週間で増悪の減少と生活の質の向上が期待できる。

【0185】

[00242] いくつかの実施形態において、細胞－細胞結合の相対強度のため、エネルギーは、基底細胞BCとより表面に近い杯状GC及び多列線毛円柱上皮細胞PCECとの間の上皮分離を誘導する。基底細胞BCは、半接着斑H（図3を参照）により基底膜BMに連結している。さらに基底細胞BCは、接着斑D（図3を参照）を介して杯細胞GC及び多列線毛円柱上皮細胞PCECに連結している。肺組織改変システムのエネルギーパラメータ及び電極構成で、接着斑Dによる連結は分離するが半接着斑Hは無傷のままに残すように設計してもよい。これによって表面細胞を取り除き、基底細胞BCはほぼ無傷に残り、そして上皮再生の準備を整える。再生プロセスは、基底膜BMを破壊して壊死が起こる、外傷又は熱焼灼処置で通常期待できるものより速い。例えば熱焼灼処置におけるような基底膜破壊及び壊死は、とりわけT細胞、マクロファージ、IL-13、IL-4、単球、プロテアーゼ、サイトカイン、ケモカインを含む炎症経路の活性化の原因となる。本明細書に開示された方法では、基底膜BMはほぼ破壊されず、急性炎症もほとんど全く生じない。これにより、処置後数日以内に健康な新しい目標組織の再生が可能となる。他の実施形態において、肺組織改変システムからのエネルギー出力により、気道壁Wに他の変化又はさらなる変化を誘発し、健康な目標組織を再生できることが理解される。

【0186】

[00243] 図5は、患者Pの治療に用いられる肺組織改変システム100の一実施形態を示す。本実施形態において、システム100は、ジェネレータ104に連結可能な治療用エネルギー送達カテーテル102を含む。カテーテル102は、遠位端付近に少なくとも1つのエネルギー送達本体108を有し、近位端にハンドル110を有する細長いシャフト106を備える。ジェネレータ104はカテーテル102に連結し、エネルギー送達本体108に電気エネルギーを提供する。図5に図示されているように、カテーテル102は、例えば気管支鏡112の内腔を通すなど、様々な方法により患者Pの気管支通路に挿入することができる。

【0187】

[00244] 図6は、図5に示す治療用エネルギー送達カテーテル102の実施形態の詳細図である。本実施形態において、エネルギー送達本体108は単一の単極送達電極を含むが、種類、数、配列を変更してもよく、本明細書は、下記にて変更例についても説明する。本実施形態において、エネルギー送達本体108は、電極として機能する螺旋形の籠を形成する近位端拘束部122及び遠位端拘束部124により拘束された複数のワイヤ、あるいはリボン120を含む。他の実施形態において、ワイヤ又はリボンは、螺旋形ではなく直線形である（つまり、直線形の籠を形成するように構成される）。さらに他の実施形態において、エネルギー送達本体108はチューブをレーザーで切断して形成する。いくつかの実施形態において、エネルギー送達本体108は自己拡張型であり、折畳状態で目標領域に送達される。例えば、エネルギー供給体108の上にシース126を載置すると、折畳状態に構成

することができる。図 6 において、（シース 126 内の）カテーテルシャフト 106 は、近位端拘束部 122 で終端し、遠位端拘束部 124 をほぼ拘束せずカテーテル 102 のシャフト 106 に対して自由に移動する。エネルギー送達本体 108 を覆ってシース 126 を前進させると、遠位端拘束部 124 が前方に移動し、それによって、エネルギー送達本体 108 を引き伸ばし／折り畳み、続いて拘束する。

【0188】

[00245] カテーテル 102 は、近位端にハンドル 110 を含む。いくつかの実施形態において、ハンドル 110 は、例えばハンドル取り外しボタン 130 を押して、取り外すことができる。本実施形態において、ハンドル 110 は、エネルギー送達体操作ノブ 132 を含み、ノブ 132 の動きにより籠型電極は、拡張し、あるいは収縮／折畳する。この例では、ハンドル 110 はさらに、気管支鏡 112 と連結するの気管支鏡作業ポートスナップ 134 と、ジェネレータ 104 と連結するケーブルプラグインポート 136 とを含む。

10

【0189】

[00246] 図 5 に戻って参照すると、本実施形態において、治療用エネルギー送達カテーテル 102 は、患者 P の皮膚に外部から適用される分散（対）電極 140 と共にジェネレータ 104 と連結することができる。従って、本実施形態において、カテーテル 102 の遠位端付近に配置されるエネルギー送達体 108 と対極板 140 との間にエネルギーを供給し、単極エネルギー送達を成し遂げる。本明細書でさらに説明されるように、双極性エネルギー送達及び他の位置決めが代わりに用いられてもよいことが理解される。本実施形態において、ジェネレータ 104 は、ユーザインタフェース 150、1 つ以上のエネルギー伝達アルゴリズム 152、プロセッサ 154、データ記憶／検索部 156（メモリ及び／又はデータベースなど）、エネルギー記憶サブシステム 158 を含む。サブシステム 158 は、送達すべきエネルギーを生成し貯蔵する役割を果たす。いくつかの実施形態において、エネルギー貯蔵／送達に 1 つ以上のコンデンサを用いているが、最新技術の開発につれて、任意の適切な素子を使用してもよい。さらに、1 つ以上の通信ポートが含まれる。

20

【0190】

[00247] いくつかの実施形態において、ジェネレータ 104 は 3 つのサブシステムを備えることを理解されたい。つまり、1) 高エネルギー貯蔵システム、2) 高電圧・中周波数スイッチング増幅器、3) システム制御、ファームウェア、ユーザインタフェースである。システムコントローラは、パルスエネルギー出力を患者の心調律に同期させることを可能にする心臓同期トリガモニタを備える。ジェネレータは AC（交流）主電源を取り入れ、複数の DC（直流）電源に電力を供給する。ジェネレータのコントローラは、エネルギー供給の前に、高エネルギーコンデンサ蓄電池を充電するように DC 電源に指示する。治療用エネルギー送達を開始する際に、ジェネレータのコントローラ、高エネルギー貯蔵バンク、二相性パルス増幅器が同時に動作し、高電圧、中周波数の出力を生成する。

30

【0191】

[00248] プロセッサ 154 は、例えば、汎用プロセッサ、フィールドプログラマブルゲートアレイ（FPGA）、特定用途向け集積回路（ASIC）、デジタル信号プロセッサ（DSP）などであってもよい。プロセッサ 154 は、アプリケーションプロセス及び／又は他のモジュール、システム 100 に関するプロセス及び／又は機能、及び／又はシステム 100 に関するネットワークを実行するように構成されてもよい。

40

【0192】

[00249] 本明細書において、「モジュール」という用語は、例えば、メモリ、プロセッサ、電気トレース、光コネクタ、ソフトウェア（ハードウェアで実行される）などを含む任意のアセンブリ及び／又は操作可能に接続している電気素子のセットを意味する。例えば、プロセッサで実行されるモジュールは、ハードウェアベースのモジュール（例えば FPGA、ASIC、DSP）及び／又はソフトウェアベースのモジュール（例えばメモリに記憶されたコンピュータコードのモジュール）の任意の組み合わせであってもよい。

【0193】

[00250] データ記憶／検索部 156 は、例えば、ランダムアクセスメモリ（RAM）、

50

メモリバッファ、ハードドライブ、データベース、消去型プログラマブル読出専用メモリ（EPROM）、電気式消去型読出専用メモリ（EEPROM）、読出専用メモリ（ROM）、フラッシュメモリなどであってもよい。データ記憶／検索部156は、プロセッサ154にシステム100に関わるモジュール、プロセス及び／又は機能を実行させる命令を格納することができる。

【0194】

[00251] いくつかの実施形態において、データ記憶／検索部156は、様々なコンピュータ実装運転に対応する命令やコンピュータコードを格納する持続性コンピュータ可読媒体（持続性プロセッサ可読媒体ともいう）を有するコンピュータ記憶製品を含む。コンピュータ可読媒体（又はプロセッサ可読媒体）は、一時的な伝搬信号（例えば、空間又はケーブルなどの伝送媒体に情報を搬送する伝搬電磁波）を含まないので、持続性とみなされる。媒体及びコンピュータコード（コードともいう）は、特定の目的のために設計及び構築されたものであってもよい。持続性コンピュータ可読媒体の例として、ハードディスク、フロッピーディスク、磁気テープなどの磁気記憶媒体、コンパクトディスク／デジタルビデオディスク（CD／DVD）、コンパクトディスク読み取り専用メモリ（CD-ROM）、ホログラフィック装置などの光記憶媒体、光ディスク等の光磁気記録媒体、搬送波信号処理モジュール、ASIC、プログラマブルロジックデバイス（PLD）、読出専用メモリ（ROM）、ランダムアクセスメモリ（RAM）デバイスなどの、プログラムコードの記憶・実行を行うように構成された特別構成ハードウェアデバイスが挙げられるが、これらに限定される訳ではない。本明細書に記載の他の実施形態は、例えば本明細書に記載の命令及び／又はコンピュータコードを格納できるコンピュータプログラム製品に関する。

【0195】

[00252] コンピュータコードの例としては、マイクロコード又はマイクロ命令、例えばコンパイラにより生成される機械命令、ウェブサービスを生成するコード、インタープリタを用いてコンピュータで実行される高レベル命令を含むファイルが挙げられるが、これらに限定される訳ではない。例えば、命令型プログラミング言語（例えば、C、Fortranなど）、関数型プログラミング言語（Haskell、Erlangなど）、論理プログラミング言語（例えば、Prolog）、オブジェクト指向プログラミング言語（例えば、Java、C++など）、他の適切なプログラミング言語、及び／又は開発ツールを用いて実施形態を実装してもよい。コンピュータコードの例示には、制御信号、暗号化コード、圧縮コードも含まれるが、これらに限定される訳ではない。

【0196】

[00253] いくつかの実施形態において、システム100は、例えばローカルエリアネットワーク（LAN）、ワイドエリアネットワーク（WAN）、仮想ネットワーク、電気通信ネットワーク、データネットワーク、及び／又はインターネットなど、有線ネットワーク及び／又は無線ネットワークとして実装される任意の様々なネットワークに通信可能に接続してもよい。いくつかの実施形態において、通信は、適切な種類及び／又は方法のセキュア通信（例えば、セキュアソケットレイヤ（SSL））、及び／又は暗号化を適用して保護してもよい。他の実施形態において、任意の又はすべての通信が保護されていなくてもよい。

【0197】

[00254] ユーザインタフェース150は、患者データの入力、治療アルゴリズム（つまり、エネルギー送達アルゴリズム152）の選択、エネルギー送達の開始、記憶／検索部156が格納する記録の閲覧、そうでなければジェネレータ104とのその他の通信をオペレータが実行できる、タッチスクリーン及び／又は物理的ボタンを含んでもよい。

【0198】

[00255] 本明細書に開示されるシステムのいずれも、オペレータ定義の入力を許容するように構成されたユーザインタフェース150を備えてもよい。オペレータ定義の入力は、エネルギー送達中、又は他の時点における、エネルギー送達パルス、電力、目標温度、動作モード、あるいはこれらの組み合わせを含むことができる。例えば、様々な動作モードは

、システム始動及び自己テスト、オペレータ入力、アルゴリズム選択、治療前システム状態及びフィードバック、エネルギー送達、エネルギー送達後の表示・フィードバック、治療データ管理及び／又はダウンロード、ソフトウェア更新、あるいはこれらの組み合わせを含むことができる。

【0199】

[00256] いくつかの実施形態において、システム100は、外部心臓モニタ170などの心電図（ECG）取得用の機構も備える。心臓モニタの例は、例えばAccuSync Medical Research社から入手可能である。いくつかの実施形態において、外部心臓モニタ170はジェネレータ104に操作可能に接続している。ここで、心臓モニタ170を用いて、ECGを連続的に取得する。外部電極172を患者Pに付けてECGを取得してもよい。ジェネレータ104は、1つ以上の心周期を分析し、エネルギーを患者Pに印加しても安全である期間の始点を識別し、それによってエネルギー送達を心周期と同期させる。いくつかの実施形態において、この期間は、エネルギーパルスがT波で送達される場合に生じ得る不整脈のリスクを回避するために、R波のミリ秒以内である。そのような心臓同期は、通常、単極エネルギー送達を適用するとき用いるが、他の場合に用いられ得ることを理解されよう。

【0200】

[00257] いくつかの実施形態において、プロセッサ154は、エネルギー送達アルゴリズムの修正及び／又は切り替え、エネルギー供給や任意のセンサデータの監視、フィードバックループを介する監視データへの応答を行う。いくつかの実施形態において、プロセッサ154は、1つ以上の測定システムパラメータ（例えば、電流）、1つ以上の測定組織パラメータ（例えば、インピーダンス）及び／又はこれらの組み合わせに基づき、フィードバック制御ループを実行する1つ以上のアルゴリズムを実行するように構成される。

【0201】

[00258] データ記憶／検索部156は、送達された治療に関連するデータを格納する。任意選択でデバイス（例えば、ラップトップやサムドライブ）を通信ポートに接続してこのデータをダウンロードすることができる。いくつかの実施形態において、デバイスは、例えばデータ記憶／検索部156に格納され、プロセッサ154により実行可能な命令など、情報のダウンロードを指示するローカルソフトウェアを有する。いくつかの実施形態において、オペレータは、ユーザインタフェース150を介して、コンピュータデバイス、タブレット、モバイルデバイス、サーバ、ワークステーション、クラウドコンピューティングデバイス／システムなど（ただしこれらに限定される訳ではない）のデバイス及び／又はシステムを対象とするデータダウンロードを選択することができる。有線及び／又は無線接続が可能な通信ポートを通じて、上述の通りデータダウンロードが可能となるが、カスタムアルゴリズムのアップロードやソフトウェア更新などのデータアップロードも可能である。

【0202】

[00259] 上述の通り、様々なエネルギー送達アルゴリズム152は、ジェネレータ104にプログラミング可能であり、あるいは、メモリやデータ記憶／検索部156に格納するなど、事前のプログラミングも可能である。あるいは、エネルギー送達アルゴリズムをデータ記憶／検索部に追加し、プロセッサ154により実行してもよい。これらのアルゴリズム152はそれぞれ、プロセッサ154により実行可能である。アルゴリズムの例示につき、下記により詳しく説明する。いくつかの実施形態において、カテーテル102は、例えば、温度、インピーダンス、抵抗、静電容量、導電率、誘電率、及び／又は伝導率の判定に用いられる1つ又は複数のセンサ160を含む。センサデータは、治療計画の立案、治療の監視、及び／又はプロセッサ154を介する直接フィードバックに用いられ、エネルギー送達アルゴリズム152を修正することができる。例えば、インピーダンス測定は、適用すべき初期用量を決めるのは勿論、さらなる治療の必要性を決定するためにも用いられる。

【0203】

[00260] 本明細書に開示されるシステムのいずれも、温度、インピーダンス、治療期間又はエネルギー送達パルスの時間的側面、治療能及び／又はシステム状態などの入力に応じ、治療計画の調整及び／又は中止を動的に判断できる自動治療提供アルゴリズムを備えてもよい。

【0204】

[00261] いくつかの実施形態において、図5に図示されているように、撮像は、別途の撮像スクリーン180と接続している気管支鏡112など、市販のシステムを使用して行うことができる。画像診断器をカテーテル102に組み込んでもよく、カテーテル102と共に使用してもよい。画像診断器を、適切な機構を用いて、カテーテル102に、機械的に、操作可能に、及び／又は通信可能に連結してもよい。

10

【0205】

[00262] 図7は、肺組織改変システム100の一実施形態の概略図である。本実施形態において、カテーテル102は単極エネルギー送達用として構成されている。図示されているように、分散（中性）電極又は対極板140は、患者の皮膚に固定されている間、ジェネレータ104に操作可能に接続し、カテーテル102を介して送達されるエネルギーの戻り経路となる。エネルギー送達カテーテル102は、1つ以上のエネルギー送達体108（電極を含む）、1つ以上のセンサ160、1つ以上の画像診断器162、1つ以上のボタン164、及び／又は位置決め機構166（例えば、プルワイヤ付きハンドルのレバー及び／又はダイヤル、入れ子式チューブ、シースなどが挙げられるが、これらに限定される訳ではない）を含む。1つ以上のエネルギー送達体108は組織と接触する。いくつかの実施形態において、フットスイッチ168はジェネレータ104に操作可能に接続し、エネルギー送達の開始に用いられる。

20

【0206】

[00263] 前述のように、ユーザインタフェース150は、患者データの入力、エネルギー送達アルゴリズム152の選択、エネルギー送達の開始、記憶／検索部156が格納する記録の閲覧、あるいはジェネレータ104とのその他の通信をオペレータが実行できる、タッチスクリーン及び／又は物理的ボタンを含んでもよい。プロセッサ154は、エネルギー送達アルゴリズムの管理・実行、エネルギー供給やセンサデータの監視、フィードバックループを介する監視データへの応答を行う。データ記憶／検索部156は、治療関連データを格納する。デバイス（例えば、ラップトップやサムドライブ）を通信ポート167に接続すると、データ記憶／検索部156からデータをダウンロードすることができる。

30

【0207】

[00264] カテーテル102は、ジェネレータ104及び／又は別途の撮像スクリーン180に操作可能に接続されている。画像診断器162は、カテーテル102に組み込んでもよく、カテーテル102と共に使用してもよい。その代わりに、あるいはそれに加えて、別途の画像診断器、又は撮像装置169、例えば市販のシステム（つまり、気管支鏡など）を使用してもよい。別途の撮像装置169を、適切な機構を用いて、カテーテル102に、機械的に、操作可能に、及び／又は通信可能に連結してもよい。

【0208】

[00265] 図8Aによると、気管支鏡112は患者Pの口腔OCに挿入される。気道にアクセスする方法には、鼻、又は鼻腔NC（図8B）など、その他の開口部の使用も含まれる。あるいは、適切な人工開口部を使用してもよい（図示せず。例えば、ストーマ、気管切開術など）。気管支鏡112の使用により、目標組織の直接的な視覚化が可能となる。気管支鏡112の作業チャネルを用いて、本明細書が開示する装置及びシステムに従ってカテーテル102を送り込み、カテーテルの留置を肉眼で確認できる。図8A～図8Bは、遠位端の気管T及び主気管支MB内にカテーテル102を導入する様を図示しているが、カテーテル102は、必要に応じて、大腿部気管支LB、遠位分節気管支SBや副分節気管支SSBに挿入しても構わない。

40

【0209】

[00266] 図9～11は、気道治療を目的として、カテーテル102の遠位端を主気管支

50

MB内に位置決めした場合を示す。いくつかの実施形態において、カテーテル102は、気道壁Wに損傷を与えず気道を通して前進できるように、非外傷性先端部125又を有する。図9は、シース126がエネルギー送達本体108を覆っている間、主幹気管支MB内を前進するカテーテル102を図示する。カテーテル102の位置決めを、様々な撮像技術により補助してもよい。例えば、気管支鏡112を用いて目標部位までリアルタイムに直接視覚ガイドを提供してもよく、治療を前後して、更には治療中に、カテーテル102の正確な位置決めを観察してもよい。図10は、シース126を引き抜いて、エネルギー送達体108を露出させる場合を図示している。当然のことながら、いくつかの実施形態において、エネルギー送達体108は自己拡張型であるため、シース126はエネルギー送達体108を折畳状態で保持する。本実施形態において、シース126を引き抜いてエネルギー送達体108を放すと、エネルギー送達体の自己拡張が可能となる。他の実施形態において、エネルギー送達体108は、例えばシース126を引き抜いた後、ノブ132の移動など、他の機構により拡張される。図11は、拡張型籠形エネルギー送達体108を図示しており、エネルギー送達体108は気道壁Wに接触する。さらなる撮像により、位置決めを検証してもよく、及び／又は、追加の測定（例えば深度）を行ってもよい。

【0210】

[00267] エネルギー送達体108が望ましい位置に位置決めされると、治療エネルギーがエネルギー送達体108により気道壁Wに供給される。治療エネルギーは、少なくとも1つのエネルギー送達アルゴリズムに従って印加される。

【0211】

[00268] いくつかの実施形態において、ジェネレータ104のユーザインタフェース150により、所望の治療アルゴリズム152を選択することができる。他の実施形態において、アルゴリズム152は、カテーテル102に取り付けられている1つ以上のセンサにより取得された情報に基づき、ジェネレータ104により自動的に選択される。詳細は下記に説明する。ここでは、多様なエネルギー送達アルゴリズムを使用してもよい。いくつかの実施形態において、アルゴリズム152は、各パケット間に休止期間を置く一連のエネルギーパケットを含む波形を有する信号を生成し、各エネルギーパケットは一連の高電圧パルスを含む。いくつかの実施形態において、各高電圧パルスは、約500V～10kV、あるいは約500V～約5000Vであり、この範囲に属する数値をすべて適用できる。いくつかの実施形態において、供給エネルギーの周波数は、約10kHz～約10MHz、あるいは約100kHz～約1MHzの範囲内であり、この範囲に属する数値をすべて適用できる。アルゴリズム152は、気道壁にエネルギーを送達し、最小限の組織加熱で、あるいは組織加熱を一切行わず所望の治療を施す。いくつかの実施形態において、温度センサは、治療中に電極及び／又は組織温度を測定し、組織の蓄積エネルギーが臨床的に有意な組織加熱を誘発できるほどではないことを確認する。例えば、温度センサは、組織及び／又は電極の温度を監視する。所定の閾値温度を超えた場合（例えば65℃）、ジェネレータはアルゴリズムを変更してエネルギー供給を自動的に停止するか、あるいは設定した閾値以下に温度を下げる。さらに、温度が所定の閾値（縦おば65℃）を超えた場合、ジェネレータはパルス幅を縮めるか、パルス間及び／又はパケット間の時間を延長する。以上は、パラメータの百分率を考慮する所定の段階的なアプローチ、あるいは他の方法により実現できるプロセスの一例である。

【0212】

[00269] 従来の高周波アブレーション（RFA）は、350～550kHzの高周波交流を印加して細胞を死滅させ、組織を発熱させて細胞の熱壊死をもたらす。心臓不整脈、固形腫瘍、腎臓神経などの治療を目的として、多くのRFA装置が開発されてきた。マイクロ波焼灼は、300MHz～300GHzの交流を用いる熱焼灼様式の一つであり、これもまた細胞を熱壊死させる。エネルギー源は、焼灼帯の大きさや均一な加熱のため、固形腫瘍の治療に用いられる。一般に、熱焼灼は組織内のタンパク質を変性させて著しい炎症反応を引き起こす上に、制御が困難であり、非目標組織に損傷を与えることがよくある。特定の治療（例えば、腫瘍治療）の場合、炎症は許容の範疇であるが、肺気道内に重点を

10

20

30

40

50

置くと、炎症により重篤な合併症（例えば、増悪）に繋がる可能性がある。タンパク質の変性が臨床罹患率にどう影響を及ぼすかは定かではないが、無傷、無変性のタンパク質は、病原体や腫瘍などに及ぼす影響に関わらず、免疫系への様々な攻撃に対する宿主の応答を高める可能性が高い。このような限界があるからこそ、特に気道に対する熱焼灼は、それほど望ましくない。

【0213】

[00270] 逆に、アルゴリズム152は、気道壁Wに非熱エネルギーを送達し、炎症を軽減、あるいは回避することができる。いくつかの実施形態において、アルゴリズム152は、組織に所定の深度まで影響を及ぼし、及び／又は気道壁内の特定の細胞を目標にするように調整を受ける。いくつかの実施形態において、ジェネレータは、固有のアルゴリズム設定を有しており、それによって目標セル深度が各設定に反映される。例えば、ある設定／アルゴリズムは、主として粘液層に存在する病原体に影響を及ぼし、別の設定／アルゴリズムは上皮を目標とし、また別の設定／アルゴリズムは主に上皮、基底膜、粘膜下組織及び／又は平滑筋を目標とする。さらに別の設定／アルゴリズムは、主に上皮、基底膜、粘膜下組織、平滑筋、粘膜下腺及び／又は神経を目標とする。いくつかの実施形態において、治療は同じ場所で行われるが、他の実施形態において、オペレータは、異なる場所で特定の細胞型に治療するように選択してもよい。オペレータが利用する設定は、患者の状態の生理学的性質に依存し得る。

【0214】

[00271] エネルギーが細胞を除去する生物学的メカニズム及び細胞プロセスは、後のセクションでさらに詳細に説明する。エネルギーは、目標位置で気道壁Wを治療し、健康組織を再生する。例えば、正常杯細胞GCや正常多列線毛円柱上皮細胞PCECを再生し、疾患の逆リモデリングを誘導して粘液の過剰分泌を低減させる。新規再生杯細胞GCは粘液の生産性が非常に低い。新規再生多列線毛円柱上皮細胞PCECは正常に機能する纖毛Cを再生し、粘液Mをより容易に排出する。したがって正常な健康組織は処置から数日以内に再生される。これにより患者の咳嗽や粘液の過剰分泌などの症状が劇的に減少し、その結果、増悪が減少し生活の質が向上する。

【0215】

[00272] 図12は、本明細書に記載の方法を、患者を治療する段階的アプローチにより例示するフローチャートである。この方法は、必要に応じて、施術者、治療用エネルギー送達カテーテル、又はジェネレータによって実行できる。いくつかの実施形態において、本明細書に開示されている1つ以上のステップは、任意選択であり得る。第1の一連のステップは、患者の解剖学的構造及び／又は処置の是非を判定する手順に対する適合性の評価に用いられてもよい。いくつかの実施形態において、評価は任意であり、下記のステップのうちの1つ以上を含んでもよい。まず（必要ならば）気道にアクセスする（300）（必要な場合に限る）。次に、必要及び／又は所望の任意の適切な処置前撮像、痰サンプリング及び／又は生検を行う（301）。処置前撮像は、非侵襲的CTスキャン、気管支鏡検査、共焦点レーザ内視鏡検査法（CLE）、光干渉断層撮影法（OCT）、又は任意の適切な技術、並びに任意の測定（例えば深度）が含まれる。喀痰サンプリングは、鼻粘膜ブラッシング、鼻洗浄、気管支ブラッシング、気管支洗浄、及び／又は気管支肺泡洗浄を含む。その後、患者に対する治療の必要性を判定する。判定が、「No」の場合（302）、終了（322）に進む。判定が「Yes」の場合（303）、必要であれば、アクセスを取得する（304）。いくつかの実施形態において、処置は、処置前評価から1日以上後に行う。本実施形態において、アクセス取得が求められる（304）。

【0216】

[00273] いくつかの実施形態において、治療は処置前評価の直後に実施する。本実施形態において、再度のアクセスは必要でない。本実施形態において、処置の次のステップ305は、カテーテルを導入することである。上述の通り、様々な方法でカテーテルを導入してもよいが、例示として、カテーテルを気管支鏡の作業チャネルを介して搬送する。次のステップ306において、カテーテルを目標部位に位置決めする。また、一例として、

気管支鏡は、目標部位までリアルタイムに直接視覚ガイドを提供し、そして、カテーテルの正確な位置決めを観察する用途としても用いられる。これは、気道壁と接触するように1つ以上のエネルギー送達体を位置決めすることを含む。次に、追加撮像（307）により、位置決めを検証し、及び／又は追加の測定値（例えば深度）を作成することができる。次のステップ308において、オペレータはまた、所望のエネルギー送達アルゴリズム152を選択することができる。上記で詳しく説明したように、これは目標治療深度に基づく例に含まれる。あるいは、ジェネレータは、ほとんどの患者に適する事前に定義したアルゴリズムを適用するように構成される。本実施形態において、次のステップ309では、エネルギー送達アルゴリズムを実行又は適用する。ここでは、フットペダル又は本明細書に記載の他の機構を介して用いる。エネルギー印加の後、オペレータはエネルギー印加（310）を評価することができる。測定の有無に関わらない追加撮像の実行、及び／又はジェネレータが送信するメッセージ（例えば、不完全な治療をもたらし得る、エネルギー送達に関するエラー）に対する応答も含まれてもよい。治療が許容されない場合（311）、オペレータは目標部位の位置決めステップ306に戻る。治療が許容対象である場合（312）、オペレータは次のステップへ進む。手順の次のステップは、より多くの治療部位を治療する必要があるか否かを判断することである。「No」の場合（313）、オペレータは、次に、最終撮像（315）に進み、残りのステップを終了（322）まで進める。「Yes」の場合（314）、オペレータは次の目標部位に再位置決めし（316）、治療ステップを繰り返す。すべての治療が完了すると、オペレータは、任意の最終撮像（315）に進み、ここでオペレータは、撮像を確認してすべての目標領域が満足に治療されたことを確認することができる。「No」の場合（317）、オペレータは、「次の目標部位に再位置決め」（316）に戻って追加の治療を行う。「Yes」の場合（318）、オペレータは、取得された任意の処置前生検及び／又は痰サンプル（301）と比較できるように、1つ以上の直後生検及び／又は痰サンプルを採取するかを決める（319）。後日に、追跡画像及び／又は生検、及び／又は痰サンプルを得て（320）、他の画像、生検、及び／又は痰サンプルと比較し、治療結果に関する評価及び／又は文書化を補助してもよい。次にオペレータは、規範的な治療プロセスを支援するために物質や活性剤を投与し（321）、それにより治療上の問題又は合併症の可能性をさらに低減してもよい。また、これは、特に短期的に、増悪の程度や頻度をさらに減らすことができる。これらの薬剤のいくつかの例として、等張食塩水ゲル、薬用フィルム、抗菌剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤、抗炎症剤などが挙げられる。組織を高エネルギー場に曝露した結果、治療された組織は、薬剤の取り込みが改善するために調整することができる。その後、手順は終了する（322）。患者は引き続き医師の指示に従い、疾患又は障害が再発及び／又は継続する場合、この処置全体を再び受けることができる。

【0217】

【00274】 従って、所望の臨床効果を得られなかった又は得られたが治療後に症状が再発した特定の実施形態において、手順を繰り返すことが望ましいと考えられる。これらの実施形態において、特定の領域に再度治療を施すに留まらず、肺の解剖学的構造の異なる部分を目標にすることも好ましい可能性がある。よって、システム100を使用して、元の治療部位と同じ組織部分、あるいは、最初の介入とは明白に異なる組織部分に再度治療を施してもよい。

【0218】

【00275】 様々な実施形態を上記で説明してきたが、それらは限定ではなく例として提示されていることを理解されたい。上記の方法を、特定のイベントを特定の順序で遂行するものと見なす場合、特定のイベントの順序を変更してもよい。さらに、特定のイベントは可能であれば並列プロセスで同時に実行してもよく、また、上述のように順次に実行してもよい。

【0219】

II. エネルギー送達アルゴリズム

【00276】 前述したように、1つ以上のエネルギー送達アルゴリズム152は、ジェネレー

10

20

30

40

50

タ104にプログラミングして患者Pにエネルギーを送達してもよく、事前にプログラミングしてもよい。1つ以上のエネルギー送達アルゴリズム152は、炎症の軽減又は回避を目的として気道壁Wに送達される非熱エネルギーを供給する電気信号を指定する。一般に、アルゴリズム152は、所定の深度まで組織に影響を及ぼすように、及び／又は気道壁内の特定の細胞を目標にするように調整される。深度及び／又は目標指定は、1つ以上のエネルギー送達アルゴリズム152により規定されるエネルギー信号のパラメータ、カテーテル102の設計（特に1つ以上のエネルギー送達体108）、及び／又は単極性又は双極性エネルギー送達の選択に左右される。一例では、双極性エネルギー送達は、単極性エネルギー送達に比べ、低電圧で治療効果を達成することができる。双極構成では、正極と負極は、互いに十分に接近しており、極や極間の両方に治療効果をもたらす。単極と比較すると、治療効果をより大きな表面積に広げることができ、低電圧でも治療効果を出すことができる。同様に、低電圧により浸透深さを減らし、粘膜下細胞ではなく上皮細胞に影響を及ぼすこともできる。加えて、供給電圧が心筋細胞の刺激を回避できるほど低い場合は、心臓同期は不要となる。

【0220】

【00277】 当然のことながら、様々なエネルギー送達アルゴリズム152を使用してもよい。いくつかの実施形態において、アルゴリズム152は、一連のエネルギーパケットを含む波形を有する信号を規定し、各エネルギーパケットは一連の高電圧パルスを含む。そのような実施形態において、アルゴリズム152は、例えばパケット数、パケット内のパルス数、各パルスの周波数を含む、印加エネルギーの持続時間やエネルギー振幅（例えば、電圧）などの信号パラメータを指定する。パケット間には一定の休止期間を置いてもよく、パケットを心周期にゲートし、患者の心拍数によって変動してもよい。センサ情報及び自動遮断仕様などに基づくフィードバックループなどが含まれてもよい。

【0221】

【00278】 図13は、エネルギー送達アルゴリズム152が規定する信号の波形400の一実施形態を示す。ここでは、2つのパケット、つまり第1のパケット402と第2のパケット404が図示されており、パケット402、404は休止期間406によって分離されている。本実施形態において、各パケット402、404は、第1の二相パルス（第1の正ピーク408及び第1の負ピーク410を含む）と、第2の二相パルス（第2の正ピーク408'及び第2の負ピーク410'を含む）を有する。第1及び第2の二相パルスは、各パルス間で不感時間412（つまり、休止）によって分離されている。本実施形態において、二相パルスは対称であるので、設定電圧416は正ピーク及び負ピークに対して同じである。ここで、二相對称波も方形波であり、正の電圧波の大きさと時間は負の電圧波の大きさにほぼ等しい。正の電圧波は細胞の脱分極を引き起こし、通常負に荷電する細胞が一時的に正に変わる。負の電圧波は、細胞電位が負である細胞過分極を引き起こす。

【0222】

【00279】 いくつかの実施形態において、各高電圧パルス又は設定電圧416は、その間のすべての値及びサブ範囲を含む約500V～10kVの間、特に約500V～4000Vである。いくつかの実施形態において、各高電圧パルスは、一般に気道壁Wを貫通する約1000V～2500Vであり、上皮細胞などの特定の細胞に対してやや浅く治療を行う又は作用する。いくつかの実施形態において、各高電圧パルスは、一般に気道Wを貫通する約2600V～4000Vであり、粘膜下細胞又は平滑筋細胞など、やや深く位置する特定の細胞に対して治療を行う又は作用する。設定電圧416は、エネルギーの供給方式が単極方式と双極方式のいずれなのかに応じて変化する。いくつかの実施形態において、エネルギーは単極方式で送達され、各高電圧パルスは約2000V～3500V、より具体的には2500Vである。双極方式の送達の場合、小さい有向電界のため低電圧が使用される。いくつかの実施形態において、エネルギーは双極方式で送達され、各パルスは、約100V～1900V、具体的には100V～999V、より具体的には約500V～800Vであり、例えば500V、550V、600V、650V、700V、750V、800Vである。

【0223】

[00280] いくつかの実施形態において、設定電圧416は、その間のすべての値及びサブ範囲を含む約50V～約4kV、あるいは約500V～約4kVである。他の実施形態において、設定電圧416は、その間のすべての値及びサブ範囲を含む約500V～約5kVである。

【0224】

[00281] 単位時間当たりのパルス数を周波数という。いくつかの実施形態において、信号は100kHz～1MHzの周波数を有する。いくつかの実施形態において、信号は、通常気道Wを貫通する約100～500kHzの周波数を有し、粘膜下細胞又は平滑筋細胞など、やや深く位置する特定の細胞に対して治療を行う又は作用する。いくつかの実施形態において、通常気道壁Wを貫通する約600kHz～1MHzの周波数を有し、上皮細胞などの特定の細胞に対してやや浅く治療を行う又は作用する。300kHz以下の周波数では、望ましくない筋肉刺激が生じる可能性がある。従って、いくつかの実施形態において、信号は、500～800kHzの周波数、例えば500kHz、550kHz、600kHz、650kHz、700kHz、750kHz、800kHzの周波数を有する。特に、いくつかの実施形態において、信号は600kHzの周波数を有する。加えて、心臓同期化は通常、望ましくない心筋刺激を低減又は回避することを目的とする。いくつかの実施形態において、二相パルスは、望ましくない筋肉刺激、特に心筋刺激を減少させることを目的とする。信号アーチファクトを最小限に抑える構成要素があれば、さらに高い周波数を用いてもよい。

【0225】

[00282] いくつかの実施形態において、パケット間の時間、つまり休止期間406は、その間のすべての値及びサブ範囲を含む約0.1秒～約5秒に設定され。他の実施形態において、休止期間406は、その間のすべての値及びサブ範囲を含む約0.001秒～約10秒である。いくつかの実施形態において、休止期間406は約1秒である。具体的には、いくつかの実施形態において、信号を心調律に同期させ、心拍の間に各パケットを送達するので、休止期間が心拍と一致する。心臓同期を利用する他の実施形態において、パケット間の休止期間は、後ろのセクションで説明されるように心臓同期に影響を受けるため、休止期間406も変わる。

【0226】

[00283] サイクルカウント420は、各パケット内のパルス数である。図13を参照すると、第1のパケット402は、サイクルカウント420が2である（つまり、2つの二相性パルスを有する）いくつかの実施形態において、サイクルカウント420は、その間のすべての値及びサブ範囲を含むパケットごとに1～100に設定される。いくつかの実施形態において、サイクル数420は、その間のすべての値及びサブ範囲を含む最大5パルス、最大10パルス、最大25パルス、最大40パルス、最大60パルス、最大80パルス、最大100パルス、最大1000パルス、又は最大2000パルスである。

【0227】

[00284] パケット期間はサイクル数によって決まる。サイクル数が多いほど、パケット期間が長くなり、供給エネルギー量も多くなる。いくつかの実施形態において、パケット期間は、約50～100マイクロ秒、例えば50マイクロ秒、60マイクロ秒、70マイクロ秒、80マイクロ秒、90マイクロ秒、又は100マイクロ秒である。

【0228】

[00285] 治療中の送達パケット数又はパケットカウントは、その間のすべての値及びサブ範囲を含む1パケット、2パケット、3パケット、4パケット、5パケット、10パケット、15パケット、20パケット、最大5パケット、最大10パケット、最大15パケット、最大20パケット、最大100パケット、あるいは最大1000パケットである。いくつかの実施形態において、送達パケット数は5であり、各パケットは100マイクロ秒のパケット持続時間と、2500Vの設定電圧とを有する。いくつかの実施形態において、送達パケット数は5～10であり、各パケットは100マイクロ秒のパケット持続時

間と、2500Vの設定電圧とを有する。これによって、治療効果の均一性が向上される。いくつかの実施形態において、送達パケット数は20未満であり、各パケットは100マイクロ秒のパケット持続時間と、2500Vの設定電圧とを有する。これによって、軟骨層CLへの影響を回避する。いくつかの実施形態においては、設定電圧は2500V、総エネルギー送達期間は0.5～100ミリ秒であり、治療効果に最適である。

【0229】

[00286] いくつかの実施形態において、不感時間412は、その間のすべての値及びサブ範囲を含む約0～約500ナノ秒で設定される。他の実施形態において、不感時間412は、その間のすべての値及びサブ範囲を含む約0～10マイクロ秒、約0～約100マイクロ秒、約0～約100ミリ秒である。いくつかの実施形態において、不感時間412は0.2～0.3マイクロ秒である。

10

【0230】

[00287] 目標組織の望ましい変更を目的とする特定の設定は、互いに及び電極設計に左右される。従って、本明細書に記載の実施形態は特定の波形例を示しており所望の組織効果を得るために任意の組み合わせで複数の波形及び／又は特性を使用することは、本発明の範囲内である。エネルギー信号に対するパラメータの第1の例示的な組み合わせは、周波数600kHz、電圧3000V、パケット数10である。エネルギー信号に対するパラメータの第2の例示的な組み合わせは、周波数600kHz、電圧2500V、パケット数5である。エネルギー信号に対する例示パラメータの第3の組み合わせは、周波数600kHz、電圧2300V、パケット数20である。第1の例では、高電圧のため、上皮及び粘膜下組織の治療効果が強化された。第2の例では、電圧が低く、パケット数が少ないため、上皮及び粘膜下組織の治療効果が少なかった。第3の例では、パケット数が多く電圧が低いため、上皮の治療効果は増強し、粘膜下組織の治療効果は低減した。これは、低電圧が、高電圧に比べ、粘膜下腺に対して同様の治療効果を有するほど深く浸透できないことを裏付ける。

20

【0231】

[00288] 図14は、他のエネルギー送達アルゴリズム152が規定する信号の波形例400を示す。ここでは、2つのパケット、つまり第1のパケット402と第2のパケット404が図示されており、パケット402、404は休止期間406によって分離されている。本実施形態において、各パケット402、404は、第1の二相パルス（第1の正ピーク408及び第1の負ピーク410を含む）と、第2の二相パルス（第2の正ピーク408'及び第2の負ピーク410'を含む）を有する。第1及び第2の二相パルスは、各パルス間の不感時間412によって分離されている。本実施形態において、波形400は非対称であるので、設定電圧は正ピーク及び負ピークに対して異なる。優勢な正振幅又は負振幅が同じ電荷セル膜電位をより長い期間保持するので、非対称波形は、より一貫した治療効果をもたらす。本実施形態において、第1の正ピーク408は、第1の負ピーク410の設定電圧416'よりも大きい設定電圧416を有する。いくつかの実施形態において、非対称はさらに、パルス幅の異なるパルスを含む。いくつかの実施形態において、二相波形は非対称であるため、一方向（つまり、正方向又は負方向）の電圧が他方向の電圧より大きくなる一方、パルス長さを算出すると、偏光解消曲線下面積が小さくなる。過分極の曲線下面積に等しい。あるいは、脱分極及び過分極の曲線下面積は等しくなくてもよい。

30

40

【0232】

[00289] 図15は、他のエネルギー送達アルゴリズム152が規定する信号の波形例400を示す。同じく2つのパケット、つまり第1のパケット402と第2のパケット404が図示されており、パケット402、404は休止期間406によって分離されている。本実施形態において、各パケット402、404は、第1の単相パルス430及び第2の単相パルス432を有する。第1及び第2の単相パルス430、432は、各パルス間で不感時間412によって分離されている。単相波形は、同じ電荷セル膜電位がより長い期間保持されるので、より望ましい治療効果が得られる。しかしながら、隣接する筋肉群は

50

、二相波形に比べ、単相波形によってより強く刺激を受ける。

【0233】

[00290] 図16は、他のエネルギー送達アルゴリズム152が規定する信号の波形例400を示す。同じく2つのパケット、つまり第1のパケット402と第2のパケット404が図示されており、パケット402、404は休止期間406によって分離されている。本実施形態において、各パケット402、404は、3つの二相パルス440、442、444を含む。さらに、パルス440、442、444は、方形波ではなく正弦波形状である。正弦波は対称波という利点を有する。対称性は不要な筋肉刺激の低減に役立つ。

【0234】

[00291] カテーテル102のボタン164、又はジェネレータ104に操作可能に接続されたフットスイッチ168など、様々な機構の作動によってエネルギー送達を行うことができる。そのような作動は、典型的に、同量のエネルギーを提供する。エネルギー量は、送達パケット数とパケット電圧によって定められる。気道壁Wに供給される各エネルギー量は、壁W内外の温度を、熱焼灼の閾値、特に基底膜BMの熱焼灼に対する閾値未満に保持する。さらに、エネルギー量は、治療処置中の熱蓄積をさらに低減又は排除できるように、経時的に漸増又は漸減してもよい。エネルギー量は、熱的效果を誘発する代わりに、最終的には健康組織の再生をもたらす、生物学的メカニズム及び細胞効果を誘発するレベルで提供する。

10

【0235】

III. 生物学的メカニズム及び細胞効果

20

[00292] 前述のように、アルゴリズムは、炎症を軽減又は回避しながら生物学的メカニズムや細胞効果を誘発するレベルで気道壁Wにエネルギーを提供する。例示的に生物学的メカニズム及び細胞プロセスを本明細書に記載しているが、本例示に限定される訳ではない。

【0236】

[00293] 気道壁Wに供給されるエネルギーは、最終的には健康な肺気道組織の再生をもたらす様々な細胞効果を引き起こす。細胞効果の例としては、気道壁Wからの細胞分離（分離された細胞を自然に又は意図された方法により運び去ってもよい）や細胞死（例えば、溶解及びアポトーシス）などによる、特定の細胞型の除去が挙げられる。その他の細胞効果としては、細胞の再プログラミング又は改善薬剤の取り込みを目的とする細胞の調整など、特定の細胞型を除去せず改変することが考えられる。

30

【0237】

[00294] いくつかの実施形態においては、特定の細胞は、気道壁Wからの細胞分離によって除去される。図17は、エネルギー（矢印200）が1つ以上のエネルギー送達体によって気道壁Wに供給される実施形態を示す。本実施形態において、エネルギー200は、基底膜BMを超えて広がることなく上皮層Eに影響を及ぼすように設定された目標セル深度を有する。エネルギー200は、特定の上皮細胞、ここでは多列線毛円柱上皮細胞PCEC及び杯状細胞GCを、残りの上皮層（例えば、基底細胞BC）及び／又は基底膜BMから分離するように構成される。分離された細胞は、肺通路内で自由に移動し、自然の排除プロセスによって、あるいは吸引などの介入方法によって、除去される。

【0238】

40

[00295] 他の実施形態において、特定の細胞は細胞死によって除去され、影響を受けた細胞は溶解又はアポトーシスによって死滅し、最終的に気道壁Wから細胞が除去される。図18は、エネルギー202が1つ以上のエネルギー送達体によって気道壁Wに供給され、エネルギー202が、基底膜BMを超えて広がることなく上皮層Eに影響を及ぼすように設定された目標セル深度を有する実施形態を示す。しかし、本実施形態において、エネルギー202は、特定の上皮細胞、ここでは多列線毛円柱上皮細胞PCEC及び杯状細胞GCを死滅させ（破線を参照）、他の細胞（例えば基底細胞BC）を保持するように構成される。細胞死をもたらすメカニズムは多様である。例えば、いくつかの実施形態において、細胞死は細胞膜の破壊によって起こる。本実施形態において、送達エネルギーは、細胞膜が細胞のバリア機能を維持することができないように細胞膜の脂質二重層を破壊する。原形質膜

50

がなければ、細胞は、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アデノシン三リン酸（ATP）の細胞内濃度を適切に維持することができない。その結果、細胞は恒常性を失い死滅する。いくつかの実施形態において、細胞死は細胞小器官の破壊によって起こる。本実施形態において、送達エネルギーは、細胞小器官の機能を永久的に妨げる。本細胞小器官には、小胞体、ゴルジ体、ミトコンドリア、核、核小体などが含まれる。これらの細胞小器官が正常に機能できなければ、細胞は死滅する。一例では、細胞膜と細胞小器官の両方が送達エネルギーの目標となることが理解され得る。従って、送達エネルギーが細胞膜又は細胞小器官に対して部分的な影響しか及ぼさない場合、両方の目標に対する累積的な影響が最終的に細胞死をもたらすであろう。

【0239】

[00296] 細胞死後、炎症カスケードが起こる。細胞断片及び細胞内の内容物は、白血球及びマクロファージに、気道壁Wの患部に入るように信号を送る。数時間から数日にわたって、死滅細胞は食作用によってその領域から除去される。細胞外マトリックスを損傷する熱焼灼とは異なり、食作用は細胞の残骸に限定され、細胞外マトリックスのコラーゲンやマトリックス成分には限定されない。

【0240】

[00297] いくつかの実施形態において、特定の細胞は除去されず、むしろ目標細胞は、再プログラミングなど修飾又は作用を受ける。例えば、いくつかの実施形態において、杯状細胞GCにおいて、蓄積粘液の分泌能、又は粘液生成能が変化する。あるいは、修飾により多列線毛円柱上皮細胞PCECの繊毛Cが機能を回復し、より良好に気道へ粘液を排出できるようになる。他の実施形態において、多列線毛円柱上皮細胞PCEC及び杯細胞GCは変化しないが、深度のより高い構造が主に影響を受け、平滑筋肥大の低減、慢性炎症細胞及び好酸球の中和などの効果をもたらす。

【0241】

[00298] 細胞除去又は細胞修飾のいずれが行われるかに関わらず、気道壁Wは再生し、正常な機能を回復する。一例では、上皮細胞は処置前状態に再生されるが、平滑筋SM、好酸球、粘膜下腺SG、慢性炎症細胞を含む、高深度の細胞は永久的に減少する。

【0242】

[00299] 前述のように、組織の所定の深度まで影響を及ぼすように、及び／又は気道壁内の特定の細胞型を目標とするように、アルゴリズムを調整することができる。例えば、様々なアルゴリズムが、粘液層M、上皮層E、基底膜BM、固有層LP、平滑筋細胞SM、粘膜下組織、粘膜下腺SG、神経N、あるいはこれらの組み合わせを特に対象とする。一実施形態において、アルゴリズムは、気道壁Wの上皮層Eから基底膜BMまで貫通するエネルギーを生成するように構成される。本実施形態において、様々な細胞型が目標となる。例えば、エネルギーは、基底細胞BCを残し、多列線毛円柱上皮細胞PCEC及び杯状細胞GCを目標として、これらの細胞を除去させるように構成されてもよい。本実施形態において、気道壁Wは、粘液の過剰分泌を引き起こす、機能不全異常状態の多列線毛円柱上皮細胞PCEC及び過形成異常杯細胞GCを有する。送達エネルギーは、異常多列線毛円柱上皮細胞PCEC及び杯細胞GCを、細胞死や剥離などによって除去し、基底細胞BCは、基底膜BMに沿って無傷のまま残す。多列線毛円柱上皮細胞PCECと杯状細胞GCは、密着結合TJと接着結合AJにより連結されていることを思い出されたい。さらに、多列線毛円柱上皮細胞PCEC及び杯状細胞GCは、接着斑Dによって基底細胞BCに連結されている。いくつかの実施形態において、エネルギーは、密着結合TJ及び接着結合AJ、さらに接着斑Dを打ち抜き、多列線毛円柱上皮細胞PCEC及び杯細胞GCを除去する。同様に、エネルギーは、基底細胞BCを基底膜126に連結する半接着斑Hを保持するように構成されてもよい。従って、基底細胞BCは無傷のまま残る。

【0243】

[00300] 多列線毛円柱上皮細胞PCEC及び杯細胞GCの除去は、様々なメカニズムによって粘液生産及び粘液分泌の減少することができる。例えば、この除去は、ムチンにみられるタンパク質の発現をもたらす信号伝達機構を弱め、それによって粘液生産が減少す

10

20

30

40

50

る。特に、Muc5acは、気道杯細胞GCのムチンにみられるタンパク質であり、MUC5AC遺伝子によってコード化される。Muc5ac発現に關与する様々な配位子や転写因子が挙げられる。インターロイキン-13は、インターロイキン-4R α サブユニットを含む受容体に結合し、Janusキナー1(Jak1)を活性化し、Stat6のリン酸化を引き起こす。MUC5AC及びMuc5acプロモータは共通Stat6結合部位を持たないが、Stat6活性化はSPDEF(SAM尖頭ドメイン含有Ets転写因子)の発現増加をもたらし、粘膜化生に關与する複数の遺伝子を上方制御し、Foxa2の発現を阻害する。その結果、Muc5acが負の調節を受ける。上皮成長因子、トランスフォーミング増殖因子 α 、アンフィレグリン、ニューレグリンを含む配位子が、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ(MAPK)を活性化するErbb受容体に結合する。酸素誘導因子1(HIF-1)もまた、Erbb受容体の下流で活性化する。近位のMUC5AC及びMuc5acプロモータには、HIF-1結合部位が保存されている。補体C3及び β 2-アドレナリン受容体の信号伝達もMuc5ac生産を増幅する。Sox2、Notch、E2f4、及びMathなどの転写因子は、主に発現を調節する。

【0244】

[00301] 多列線毛円柱上皮細胞PCEC及び杯細胞GCを細胞死又は剥離により除去する場合、Muc5ac発現をもたらし信号伝達機構は弱められる。そのため、粘液は生成されず、気道の粘液が減少する。これは、COPD(慢性気管支炎、肺気腫)、喘息、間質性肺線維症、嚢胞性線維症、気管支拡張症、急性気管支炎、他の肺疾患又は肺障害を有する患者には有益な効果といえよう。

【0245】

[00302] 上皮細胞の除去はまた、様々なメカニズムによって粘液分泌を減少させる。特に、粘液生産杯細胞GCが除去されると、粘液を気道に分泌する細胞を残さない。粘液の分泌は、ムチンエキソサイトーシスの分子メカニズムによって引き起こされる。ムチン含有分泌顆粒は、原形質膜に固定されたシンタキシンの閉鎖立体配座を結合するMunc18へのテザーとして作用するエフェクタタンパク質と、顆粒結合Rabタンパク質との相互作用によって、原形質膜にドッキングする。ATPがGqに結合したP2Y2プリン作動性受容体(P2Y2R)に結合してホスホリパーゼC(PLC)を活性化すると分泌が引き起こされ、その結果、二次メッセンジャのジアシルグリセロール(DAG)及びイノシトール三リン酸(IP3)を生成する。DAGはMunc1314を活性化してシンタキシンを開き、顆粒及び原形質膜と一緒に引き込む、SNAP-23(シナプトソーム関連タンパク質23)とVAMP(小胞関連膜タンパク質)との4ヘリックスSNARE(可溶性N-エチルマレイミド感受性因子結合タンパク質受容体)複合体を形成することができる。IP3は小胞体(ER)においてIP3受容体(IP3R)からのカルシウムの放出を誘導し、シナプトタグミンを活性化してSNARE複合体の最終的なコイル形成を誘導し、その結果、膜の融合及びムチンの放出をもたらし。

【0246】

[00303] 上皮細胞を除去すると、ムチンエキソサイトーシスを引き起こす信号伝達機構は弱められる。そのため、分泌される粘液は少なくなり、気道の粘液が減少する。これはCOPD(慢性気管支炎、肺気腫)、喘息、間質性肺線維症、嚢胞性線維症、気管支拡張症、急性気管支炎、他の肺疾患又は肺障害を患う患者には有益な効果といえよう。

【0247】

[00304] いくつかの実施形態において、基底膜BM上に残された基底細胞BCは、正常杯細胞GC及び正常多列線毛円柱上皮細胞PCECを再生することができ、それによって、疾患の逆リモデリングが触発され、粘液の過剰分泌が低減する。いくつかの実施形態において、多列線毛円柱上皮細胞PCECは、気道壁Wの周囲領域からの移動によりさらに増殖して、目標領域における健康組織の再生を補助する。杯細胞GCは通常、エネルギー印加前に存在する軽度、中程度、重度の杯細胞過形成と比べると、低いレベルで再生する。新規再生杯細胞GCは粘液の生産性が非常に低い。新規再生多列線毛円柱上皮細胞PCECは正常に機能する纖毛Cを再生し、粘液Mをより容易に排出する。これにより、正常な

10

20

30

40

50

健康組織は処置から数日以内に再生され、患者の咳嗽や粘液の過剰分泌などの症状が劇的に減少し、その結果、増悪が減少し生活の質が向上する。

【0248】

【00305】 他の実施形態において、エネルギーは、細胞死又は剥離などによって除去される異常杯状細胞CGを目標とし、多列線毛円柱上皮細胞PCEC及び基底細胞BCは残すように構成されてもよい。異常杯細胞CGの除去は、上記のメカニズムによって、粘液生産及び／又は粘液分泌の減少をもたらす。同様に、エネルギーが、細胞死又は剥離などによって除去される異常多列線毛円柱上皮細胞PCECを目標とし、杯細胞CG及び基底細胞BCは残すように構成されてもよい。同様に、エネルギーが、細胞死又は剥離などによって除去される異常基底細胞BCを目標とし、多列線毛円柱上皮細胞PCEC及び杯細胞CGは残すように構成されてもよい。上記の細胞除去を如何に組み合わせようが、残りの細胞は、送達エネルギーによって、又はその後の送達エネルギーによって、さらに修飾や作用の対象となる。例えば、残された異常杯細胞CGは、無傷のまま修飾され、粘液生産及び／又は粘液分泌の減少をもたらすようになる。細胞集団は部分的に除去されてもよく、特定の細胞型の細胞一部は送達エネルギーによって除去され、残りは必要によって修飾される。

10

【0249】

【00306】 他の実施形態において、アルゴリズムは、基底膜BMまで気道壁Wの上皮層Eを貫通するエネルギーを生成するように構成される。本実施形態において、上皮層Eの変化は上記のように起こる。さらに、基底膜BMは、気道壁Wを健康状態にリモデリングすることを補助するために送達エネルギーによって影響を受ける。いくつかの実施形態において、基底膜BMに変化が生じ、基底膜BMの膜厚が安定化するか、あるいは減少する。基底膜BMの肥厚は、慢性気管支炎及び喘息を含む多くの肺疾患の特徴の一つである。従って、送達エネルギーは、そのような肥厚の停止又は逆転を目的に基底膜BMを目標としてもよい。いくつかの実施形態において、基底膜BMのこのような変化は、好中球などの細胞やサイトカインなどの炎症性分子の、基底膜BMに対する通過能に影響を及ぼし、したがって健康気道壁Wの再生を補助する。

20

【0250】

【00307】 いくつかの実施形態において、アルゴリズムは、気道壁Wの上皮層Eを貫通し、基底膜BMを超えるエネルギーを生成するように構成される。基底膜BMの後ろにある気道壁Wの構成層は、肺通路に沿った解剖学的構造の変動に応じて位置を変える。例えば、平滑筋層SMの位置は、肺通路の長さに沿って変わるが、基底膜BMとの隣接位置から固有層LPの下方までの範囲である。従って、特定の肺通路分節に対して、気道壁Wから選ばれた層を目標とし、送達エネルギーを滴定する。例えば、平滑筋層SMの特定位置に影響を及ぼすように、アルゴリズムを選択又は調整することができる。平滑筋肥大は、慢性気管支炎、喘息、及び気道過敏性をもたらす他のいくつかの気道疾患を含む、多くの肺疾患の特徴である。いくつかの実施形態において、送達エネルギーは、平滑筋細胞の細胞死を誘導する。これによって、気道過敏症が低減され、望ましい気管支拡張効果が得られる。

30

【0251】

【00308】 いくつかの実施形態において、粘膜下腺SGに影響を及ぼすようにアルゴリズムを選択又は調整する。粘膜下腺は、罹患気道において粘液を過生産及び過剰分泌する。いくつかの実施形態において、送達エネルギーは粘膜下腺SGの細胞死を誘導する。粘膜下腺SGが減少すると、気道の粘液が減少し、患者の転帰が改善する。

40

【0252】

【00309】 いくつかの実施形態において、送達エネルギーが固有層LPに影響を与えるようにアルゴリズムを選択又は調整する。固有層LPは緩い結合組織を有する。粘膜固有層LPの結合組織及びマトリックス構造は非常に高い圧縮性と弾性を持ち合わせており、それによって肺通路の拡張が可能になる。さらに、緩い構造は多くの細胞型の存在を可能にする。固有層LPの細胞集団は多種多様であり、例えば、線維芽細胞、リンパ球、形質細胞、マクロファージ、好酸球性白血球及び肥満細胞が含まれる。気道疾患を患う患者はよく慢性炎症、具体的にはリンパ球やマクロファージの集団が増加する。いくつかの実施形態

50

において、送達エネルギーは、炎症性細胞、特にリンパ球、マクロファージ及び／又は好酸球の量を減少させ、それによって炎症を低減させる。そのようなエネルギーは、細胞外マトリックスを維持しながら、細胞死などによって、固有層LPから細胞を除去する。マトリックス構造を維持することで、幹細胞及び／又は他の細胞はマトリックスを再増殖させて健康組織を形成することができる。これは、細胞外マトリックスを含む気道壁Wの層が、例えば層の融解や崩壊によって恒久的に変化する、線維症又は他の瘢痕形成メカニズムとは対照的である。加えて、軟骨層CLは損傷を受けないので、気道の構造的完全性を維持し、崩壊を防止することができる。

【0253】

[00310] 従って、1つ以上のアルゴリズムを使用してエネルギーを供給し、気道壁Wの1つ以上の層に影響を与えてもよい。エネルギーは気道壁Wの特定の深度まで貫通し、壁Wの表面から特定の深度まで延在する様々な層に作用する。あるいは、エネルギーは、周囲の層に影響を及ぼすことなく特定の深度にて細胞に作用するように構成されてもよい。細胞に及ぼす影響としては、細胞死又は細胞剥離による細胞除去、あるいは、細胞の特定機能を変化させる細胞修飾が挙げられる。一例では、同じ種類、又は同じ層内の細胞の一部だけが、送達エネルギーによって影響を受ける。任意選択で、同じ又は異なるアルゴリズムのいずれかを利用して、追加エネルギーを送達し、同じ種類、又は同じ層内の細胞のうち大きい部分又は全体に作用してもよい。あるいは、同じ又は異なるアルゴリズムのいずれかを利用し、追加のエネルギーを供給して影響を増大させることができる。例えば、追加エネルギーは、修飾細胞から細胞を除去する。またさらに、同じ又は異なるアルゴリズムを適用し、追加エネルギーを送達して、気道壁の異なる部分又は異なる深度に影響を及ぼす。

【0254】

[00311] 細胞の除去又は修正を行う実際のメカニズムは、例えば、アルゴリズム152、エネルギー送達体108、患者の解剖学的構造などに左右される。いくつかの実施形態において、細胞は、誘電泳動によって除去される（例えば分離される）。

【0255】

[00312] 誘電泳動は、不均一の印加電界の影響下における粒子の移動を表す。誘電泳動運動は、印加電界によって粒子内に誘導された電荷の大きさや極性によって決まる。粒子内に誘起される双極モーメントは、粒子境界における等しい、且つ反対の電荷の発生によって表すことができる。誘導運動は、粒子表面全体に均一に分布していないので、巨視的双極子を形成する。印加電界は不均一であるため、局所電界及び粒子の両側に発生する力は異なる。従って、周囲の媒体に対する粒子の相対分極率に応じて、内側電極及び高電界領域（正の誘電泳動）に向かって、あるいは、外側電極及び低電界領域（負の誘電泳動）に向かって移動するように誘導される。誘電泳動力は、細胞体積及び分極、周囲の媒体の導電率及び誘電率、並びに発生電界の大きさの頻度、空間勾配の関数である。

【0256】

[00313] いくつかの実施形態において、多列線毛円柱上皮細胞PCEC及び杯細胞GCなどの異常上皮細胞の除去は、エネルギー送達体108によって送達される1つ以上のエネルギーパルスによって誘導された誘電泳動の結果である。特に、いくつかの実施形態において、上皮層Eを誘電泳動の作用によって分離し、異常多列線毛円柱上皮細胞PCEC及び杯細胞GCを固定基底細胞BCから引き離し、気道壁Wから除去する。基底細胞BCは半接着斑Hによって基底膜BMに連結され、基底細胞BCは接着斑Dを介して杯細胞GC及び繊毛上皮細胞ECに連結されることに注目されたい。エネルギーパラメータと電極構成につき、接着斑Dによる連結を分離する代わりに半接着斑Hはそのまま残る。それによって、表面細胞は除去され、基底細胞BCはほぼ損傷を受けずそのまま残り、上皮を再生する準備に入る。

【0257】

[00314] 図19は、誘電泳動効果による上皮細胞の除去を概略的に図示する。ここで、エネルギー送達本体108を有するカテーテル102の実施形態の遠位部分は、肺通路内に位置する。破線で図示した電界線からも分かるように、エネルギー204がエネルギー送達体

108から送達される。エネルギー送達体108の形状、及び患者Pの皮膚に外部から適用される対極板140の位置決めにより、電場は不均一となる。本実施形態において、エネルギー送達体108は正に帯電している。これは電界の最も強く／最も集中している極である。対極板140は負に帯電しており、電界の最も弱い極である。その結果、不均一な電界は、気道壁Wからの上皮細胞（例えば、多列線毛円柱上皮細胞PCEC及び杯状細胞GC）の分離や変位を誘導する（下向きの矢印を参照されたい）。上皮細胞はその後、自然に又は意図されたメカニズムによって除去される。

【0258】

10
20
[00315] いくつかの実施形態において、細胞に対して、電気穿孔法などや他のメカニズムにより、除去又は修飾を行う。可逆的電気穿孔法は、短い高電圧パルスが細胞膜電圧を増加させる強電界を発生させ、細胞膜（例えば、原形質膜）に孔を形成する非熱的技術である。これらの孔により、化学物質、DNA、及び／又は他の薬剤を細胞に導入することができる。従って、いくつかの実施形態において、可逆的電気穿孔法を用いて、例えば気道壁W内の細胞を修飾し、また例えば薬物や薬剤の取り込みを増やす。不可逆的電気穿孔法（IRE）は、短い高電圧パルスが細胞膜電圧を増加させる強い電界を発生させ、実質的なタンパク質変性なしに、細胞膜（例えば、原形質膜）に孔を形成させ、細胞の壊死を誘発する非熱焼灼術である。従っていくつかの実施形態において、細胞死によって細胞を除去するために、不可逆的電気穿孔法を使用することができる。いくつかの実施形態において、誘電泳動と電気穿孔法の組み合わせなどのメカニズムの組み合わせによって、細胞を除去、又は修飾する。

【0259】

[00316] 気道壁Wの組織細胞の影響を及ぼす代わりに又はそれに加えて、送達エネルギーは気道壁Wの内部又は付近に存在する病原体に作用してもよい。病原体の種類に特に限定はなく、例えば、細菌（例えばインフルエンザ菌、肺炎レンサ球菌、モラクセラ・カタラーリス、黄色ブドウ球菌、緑膿菌、バークホルデリア・セパシア、日和見性グラム陰性桿菌、肺炎マイコプラズマ）、ウイルス（ライノウイルス、インフルエンザ／パラインフルエンザウイルス、呼吸器合胞体ウイルス、コロナウイルス、単純ヘルペスウイルス、アデノウイルス）、その他の生物（例えば真菌）が挙げられる。

【0260】

30
[00317] いくつかの実施形態において、肺組織改変システム100は、追加的又は代替的に患者の気道の内腔内（例えば、粘液層M内）又は気道壁Wの組織層内に見られる病原体に影響を及ぼし、感染を管理、削減、及び／又は排除する。いくつかの実施形態において、システム100からのエネルギー出力は、粘液層M及び気道内又は気道近くに存在する可能性がある、あらゆる病原体に影響を及ぼす。粘液層Mは、粘性が低くなり、したがって患者が咳嗽を介して排出することを容易にする。病原体は死滅する（例えばアポトーシス）ように死滅又はプログラムされてもよく、それによって感染を減少又は排除する。

【0261】

40
[00318] いくつかの実施形態において、ステム100は、目標病原体に対する抗体又は他の共生及び支持免疫応答を開発し、将来の免疫及び将来のその病原体に対する耐性を向上させることにおいて患者を支援する。システム100は実質的に非熱的に病原体に影響を及ぼし、細胞死をもたらすので、細胞断片は依然としてタンパク質を含む。無傷のタンパク質が局所環境及び循環中に放出されるにつれて、免疫系はこれらの課題に対する監視、認識及び脅威反応の新しい方法を開発し、将来的にそれらの課題又は病原体からの宿主防御を増強する。

【0262】

50
[00319] 前述のように、エネルギー信号パラメータは、異なる侵入深度などの異なる効果を引き起こすように操作される。一例では、システム100は、粘液層M及び任意の常在病原体のみが罹患するように構成することができる。一例では、上皮層Eの分離が起こる。一例では、システム100は、単一のエネルギー送達アルゴリズムを介して上皮層Eの分離が起こり、病原体が影響を受け、及び／又はより深い構造が影響を受けるように構成す

ることができる。一例では、ジェネレータは、格納された様々なエネルギー送達アルゴリズムを有することができ、ユーザは、個々の患者に施す治療の調整にこれらのアルゴリズムのうち2つ以上を適用することができる。これは、個々の患者のニーズに対処するために、単一の治療セッション又は複数の治療セッションで行われる。

【0263】

[00320] 一例では、平滑筋細胞SM粘膜下腺SG及び／又は神経Nを含むより深い細胞に影響を及ぼすことが望ましい。患者の病理は、上皮Eによって引き起こされる粘液過剰分泌よりも複雑であり、従って処置はより深い構造に影響を及ぼすことを意図してのものである。気道平滑筋細胞SMは気管支過敏性に寄与することが知られており、粘膜下腺SGは重度の粘液過剰分泌に寄与し得、そして神経Nは粘膜下腺SG及び気道平滑筋SMの両方を神経支配する。あるいは、喘息と慢性閉塞性肺疾患（COPD）（例：喘息-COPD重複症候群）などの複合病態の患者は、何らかのメカニズム（例：粘液過剰分泌、平滑筋肥大、繊毛機能障害、及び／又は）を目標とする手技から恩恵を受けることができる、など）及び／又は目標組織。エネルギー線量は、上皮Eの深部の構造に影響を及ぼすように滴定することができる（例えば、センサ及び／又は他のフィードバックに基づいて繰り返し修正することができる）。一例では、エネルギー線量が増加すると、粘膜下腺SGは軽度の部分膜溶解を受ける。又は構造上の整合性が大幅に失われる。独特かつ熱エネルギーとは異なり、上皮Eと粘膜下腺SGとの間に位置する細胞層である固有層LPは変化しないままである。熱エネルギー源は細胞外マトリックスの構造に有意な変化を引き起こし、そして線維症を引き起こす。

【0264】

[00321] 粘膜下腺SGに加えて、平滑筋SMは、投与量に応じて、焦点の変化から消滅までの範囲であり、数日から数週間にわたって上皮Eの除去を引き起こす。気道壁内の最も深い構造である軟骨層CLは、エネルギーによる影響を受けず、炎症又は壊死の兆候を示さず、絶縁性の障壁として作用する。

【0265】

IV. センサ

[00322] いくつかの実施形態において、1つ以上のシステム又は組織パラメータを測定するために、1つ以上のセンサ160がシステム100に含まれる。例示的なセンサ160は、温度センサ、インピーダンスセンサ、抵抗センサ、表面コンダクタンスセンサ、膜電位センサ、静電容量センサ、及び／又は力／圧力センサ、あるいはそれらの組み合わせを含む。従って、センサ160によって測定されるパラメータは、数例を挙げると、インピーダンス、膜電位又は静電容量、及び／又は温度を含むことができる。センサ160は、とりわけ、（a）基準測定値を得ること、（b）エネルギーの送達中にパラメータを測定すること、及び／又は（c）エネルギー送達後のパラメータを測定することのために使用される。

【0266】

[00323] センサ160は、エネルギー送達体108上の、エネルギー送達体108に隣接して、又はカテーテル102の遠位部分に沿った任意の適切な位置に位置決めすることができる。温度センサは、電極及び／又は電極／組織界面の温度を監視することができる。インピーダンスセンサは、2つの電極にわたる組織のインピーダンスを監視することができる。コンダクタンスセンサは、任意の2つの電極を横切る電気エネルギーの伝達を監視することができる。力／圧力センサは、電極が組織にかける力又は圧力の量を監視することができる。

【0267】

[00324] このセンサ情報は、非限定的な例として、エネルギー供給体108の適切な展開を決定し、治療アルゴリズム152を駆動し、及び／又は安全上の理由でエネルギー供給を停止するためにシステムへのフィードバックとして使用できる。センサ160は、適切な治療が達成されたときに感知するためにも使用される。ジェネレータ104内のアルゴリズム152はまた、検出されたデータを使用して、目標組織治療が達成されるように治療

用アルゴリズム 152 を自動的に滴定することができる。言い換えれば、治療アルゴリズムの 1 つ以上のパラメータ及び／又は態様は、センサデータに基づいて反復的に修正することができる。例えば、いくつかの実施形態において、電力及び／又はエネルギー持続時間は、センサデータに基づいて増減することができる。

【0268】

A. インピーダンスセンサ

1. エネルギー送達体の適切な位置の確保

[00325] いくつかの実施形態において、エネルギー送達体 108 が肺の気道に適切に挿入され展開されているか否かを判断するために、1 つ以上のインピーダンスセンサが使用される。いくつかの実施形態において、短時間の低電圧信号が、それらの位置決め及び気道の目標領域内での展開／拡張中にエネルギー送達体 108 に送達される。1 つ以上のインピーダンスセンサからジェネレータ 104 によって受信された測定された電流フィードバックに基づいて、ジェネレータのプロセッサ 154 は、インピーダンスを計算するために設定電圧及び実際の電流を使用して計算を実行する。次いで、計算されたインピーダンスは、適切に挿入され配備されたエネルギー送達体 108 にとって許容可能と考えられるインピーダンス値と比較される。計算されたインピーダンスが許容可能なインピーダンスの範囲外である場合、ジェネレータ 104 は特定のメッセージを表示し及び／又はオペレータに警告する特定の音を発する。例えば、エネルギー送達体 108 が依然として気管支鏡 112 内にある場合、ジェネレータ 104 は許容範囲外の非常に高いインピーダンスを測定することがある。そのような場合、ジェネレータは、オペレータがエネルギー伝達体 108 をインピーダンスが著しく低く許容範囲内にある気道内に再位置決めするまでメッセージ（例えば、電極位置の確認）を表示することができる。この時点で、メッセージは変化し得る（例えば、準備完了）。

【0269】

[00326] 温度、力又は圧力センサなどの他の種類のセンサを、治療の開始前に電極と組織との接触を確認するために追加的又は代替的に使用することができる。電極と気道の壁との間の十分な接触が効果的な治療のための重要な要素である。電極から組織へのエネルギーを十分に結合し、そして所望の組織効果を達成するために、強固で一貫した接触が望ましい。

【0270】

2. カテーテルの機能確保

[00327] いくつかの実施形態において、カテーテル 102 が機能的であるか潜在的に欠陥があるか否かを判定するために 1 つ以上のインピーダンスセンサが利用される。本実施形態において、短時間の低電圧信号（例えば、1 ～ 5 パケットの持続時間、及び約 500 V の電圧を有する信号）が、それらの位置決め及び目標領域内での展開／拡張中にエネルギー送達体に送達される。ジェネレータ 104 によって受信された測定された電流フィードバックに基づいて、ジェネレータのプロセッサ 154 は、インピーダンスを計算するために設定電圧及び実際の電流を使用して計算を実行する。計算されたインピーダンスは、適切に機能しているカテーテルにとって許容可能と考えられるインピーダンス値と比較される。計算されたインピーダンスが許容可能なインピーダンスの範囲外である場合、ジェネレータ 104 は任意選択的に特定のメッセージを表示し、及び／又はオペレータに警告する特定の音を発する。例えば、カテーテルに欠陥があると、インピーダンスは非常に高くなる。本実施形態において、ジェネレータ 104 はメッセージ（例えば「カテーテル交換」）を表示する。一旦交換されると、ジェネレータ 104 は、許容範囲内のはるかに低いインピーダンスを検出し、別のメッセージ（例えば、「位置カテーテル」）を表示することができる。従って、インピーダンス測定は、機能不全のカテーテルを検出することによって安全上の問題を回避するために使用することができる。

【0271】

3. エネルギーアルゴリズムの修正

[00328] いくつかの実施形態において、どのエネルギー送達アルゴリズム 152 を適用す

るか、及び／又は目標位置に追加のエネルギーを適用する必要性を定義するために、エネルギーを適用する前後にインピーダンス測定を行うことができる。いくつかの実施形態において、治療前インピーダンス測定値を使用して、様々な信号パラメータの設定を決定することができる。他の実施形態において、エネルギー送達アルゴリズムを調整すべきか否かを判定するためにセンサを使用することができる。

【0272】

[00329] いくつかの実施形態において、インピーダンス測定は以下のように行われる。肺通路内の目標領域に位置決めされると、短期間の低電圧信号がジェネレータ（例えばジェネレータ104）を介してエネルギー送達体108に送達される。ジェネレータ104によって受信された測定された電流フィードバックに基づいて、ジェネレータ104は、インピーダンスを計算するために設定電圧及び実際の電流を使用して計算を実行する。計算されたインピーダンスは、測定されたインピーダンスに対して許容可能であると考えられるインピーダンス値と比較される。次いで、エネルギー送達アルゴリズム152は、測定されたインピーダンスに基づいて修正又は調整される。調整することができるパラメータは、電圧、周波数、休止期間、サイクル数、不感時間、パケット数又はパケット数、あるいはそれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。従って、フィードバック制御ループは、測定された1つ以上のシステム又は組織パラメータに基づいてエネルギー送達のパラメータを修正するように構成することができる。

【0273】

[00330] いくつかの実施形態において、組織の電気的特性を監視するために1つ以上のインピーダンスセンサが使用される。インピーダンス値は組織状態の指標と見なすことができる。いくつかの実施形態において、インピーダンススペクトルを提供するために、インピーダンスは異なる周波数で測定される。このスペクトルは、インピーダンスの周波数に依存する、又は無効な成分を特徴付ける。組織には抵抗成分と反応成分の両方がある。これらは複素インピーダンスの成分である。リアクタンスは組織の静電容量とインダクタンスを含むインピーダンスの周波数依存成分である。組織の状態が変化すると、全体的なインピーダンスが変化するだけでなく、複素インピーダンスの抵抗成分又は反応成分が変化する。複素インピーダンスの測定は、2つの電極間の低電圧検知信号の伝導を含む。信号は、正弦波を含み得るがこれに限定されない。抵抗又はリアクタンスの変化を含む複素インピーダンスの変化は、治療された組織の状態を反映する可能性があるため、治療が組織に影響を及ぼし、組織には影響を及ぼさないこと、又は治療が完了することを示す。インピーダンス値はまた、センサと気道組織との間の接触状態に応じて変化する。このようにして、電極と組織との間の接触状態を決定するためにセンサを使用することもできる。

【0274】

[00331] 一例は、ジェネレータ104は、目標位置でのさらなるエネルギー送達が必要とされないことをユーザに指示する。任意選択で、ジェネレータ104は、特定のメッセージを表示し、及び／又はどのエネルギー送達アルゴリズム154が選択されたか、又はその目標位置で治療が完了したことに関してオペレータに警告する特定の音を発する。従って、ジェネレータ104は、特定の測定インピーダンスに対して適切なアルゴリズムを自動的に選択するか、又は治療が完了したと判定された場合にエネルギー信号の伝達を遮断するように構成することができる。さらに、インピーダンス又は他のセンサを使用して、安全上の懸念から治療を自動的に中止すべきであると判断することができる。

【0275】

B. 温度センサ

[00332] いくつかの実施形態において、1つ以上の温度センサを使用して、治療中に電極及び／又は組織の温度を測定し、組織に蓄積されたエネルギーが臨床的に有意な組織加熱を引き起こさないようにする。いくつかの実施形態において、電極又はその付近で測定された温度はまた、治療前に電極と組織との間の接触状態を決定するためにも使用される。これは、熱を発生させるのに十分であるが実質的な熱的損傷を引き起こすには不十分なレベルでエネルギーを加えることによって達成することができる。電極が気道壁に押し付けら

れているか、気道内腔内を移動しているか、又は浮遊しているかに応じて、温度はその定常状態値又はその変動性において異なる。

【0276】

【00333】 いくつかの実施形態において、組織と接触し、組織が所定の安全閾値を超えて加熱されないようにするために、1つ以上のエネルギー送達体108の表面に沿って1つ以上の温度センサが配置される。従って、治療中に組織の温度を監視するために1つ以上の温度センサを使用することができる。一実施形態において、温度が閾値（例えば、40℃、45℃、50℃、60℃、65℃）値を超えて上昇するなど、所定の基準を満たす温度変化は、測定された温度を下げる、又は予め設定された閾値より下に温度を下げるためのエネルギー供給パラメータ（例えば、アルゴリズムの修正）。調整には、休止期間又は不感時間の増加、又はパケット数の減少が含まれるが、これらに限定される訳ではない。調整は、パラメータの百分率を考慮する所定の段階的なアプローチ、あるいは他の方法により実現できるプロセスの一例である。

10

【0277】

【00334】 他の実施形態において、1つ以上の温度センサが組織及び／又は電極の温度を監視し、所定の閾値温度を超えると（例えば65℃）、ジェネレータ104はアルゴリズムを変更してエネルギー供給を自動的に停止する。例えば、安全閾値が65℃に設定され、ジェネレータ104が温度安全閾値を超えているという1つ以上の温度センサからのフィードバックを受信する場合、治療は自動的に停止される。

【0278】

20

C. 電極接触を監視するセンサ

【00335】 いくつかの実施形態において、複数のセンサ（例えば、温度、インピーダンス、力、圧力など）が、1つ以上のエネルギー送達体108の表面上の円周方向などの様々な場所に載置される。そのような構成では、センサを使用して、1つ以上のエネルギー送達体108の表面と気管支気道壁表面との間の接触が十分であるか否か、例えば適切に円周及び／又は安定などを示すことができる。周方向ではない（例えば、不均一な温度、インピーダンス、力など）及び／又は安定している（例えば、連続的に変化する温度、インピーダンス、力など）など、接触が十分ではないことをセンサが示す。1つ以上のエネルギー送達体の拡張のレベルを調整するか、又は治療されている気管支の内径によりよく一致する異なるサイズのエネルギー送達体108を有するカテーテル102を選択する。いくつかの実施形態において、ジェネレータ104は、接触の程度、質、及び／又は安定性を解釈し、エネルギー送達体の適切な位置決めを助けるためにオペレータにフィードバックを提供するように構成される。例えば、オペレータが、円周方向に接触していない1つ以上のエネルギー送達体を位置決めする過程にあるとき、ジェネレータ104のユーザインタフェース150は、「接触不良」などのメッセージを表示することができる。

30

【0279】

【00336】 いくつかの実施形態において、力又は圧力センサを使用して、エネルギー送達体と気道の壁との間の接触力を検出及び測定し、それによってエネルギー送達体と組織との間の接触状態を決定することができる。

【0280】

40

【00337】 本明細書に開示されるシステム100の実施形態のいずれも、治療の適用を監視するために1つ以上のセンサを組み込むことができる。

【0281】

V. 心臓同期

【00338】 いくつかの実施形態において、エネルギー信号は、患者の心周期と同期して心不整脈の誘発を防ぐ。従って、患者の心周期は通常、心電図（ECG）を使用して監視される。図20を参照すると、通常的なECGトレース600は、心房脱分極を表すP波602、心室脱分極及び心房再分極を表すQRS群604、並びに心室再分極を表すT波606の繰り返し周期を含む。心臓に非常に近接して気道内にエネルギーを安全に送達するために、エネルギー送達と患者の心臓周期との間の同期化が採用されて、心不整脈の危険性が低

50

減される。供給されたエネルギーが心筋細胞膜透過性を増加させてイオン輸送を可能にし、それが心臓不整脈、特に心室細動を誘発する可能性があるため、高電圧エネルギーが心筋内に時期尚早の活動電位を誘発する可能性がある。心臓の不整脈を避けるために、電気エネルギーは、心筋の「脆弱な期間」の外側にある方法で気道に送達される。1心周期（心拍）内では、心室筋の脆弱な期間は、全T波606によってECG上に示される。通常、心室心筋については、脆弱期間はT波606の中期及び終期と一致する。しかしながら、高エネルギーパルスが心室に近接して送達されるとき、脆弱な期間は心拍の数ミリ秒早く発生する可能性がある。従って、T波全体は心室の脆弱な期間内にあると見なすことができる。

【0282】

[00339] 心周期の残りの部分はP波602及びQRS群604であり、これらは両方とも心房又は心室の筋肉が高電圧エネルギー刺激に対して不応性である期間を含む。高電圧エネルギーパルスが筋肉の不応期中に供給されれば、不整脈発生の可能性を最小限に抑えることができる。第1の心周期のST分節608（心室脱分極と再分極との間の間隔）及びTQ間隔610（第1の心周期の終わり及び第2の心周期の midpoint を含む間隔）は、高電圧エネルギーが生じる期間である。心筋の脱分極状態（不応期）に起因する心不整脈の誘発なしに送達することができる。図20は、その間にエネルギーが安全に印加され得る心周期の例示的な部分を示す陰影付きボックスを含む。

【0283】

[00340] 図21は、いくつかの実施形態による、エネルギーの送達を心周期と同期させるための方法の一実施形態を表すフローチャートである。本実施形態において、心電図（ECG）は、エネルギー生成ジェネレータ104上の通信ポート167に操作可能に接続された外部心臓モニタ170（AccuSync Medical Research Corporationから入手可能な心臓モニタなど）によって取得される。適切なモニタを使用することができる。ここで、心臓モニタ170は、ECGを連続的に取得し、1つ以上の心臓周期を分析し、エネルギーを印加するのが安全である期間の始まりを識別するために使用される。いくつかの実施形態において、心臓モニタ170がこの事象／開始（例えば、ECGトレースのR波）を検出すると、低電圧トランジスタートランジスタ論理（TTL）パルス（例えば、 $\leq 5V$ ）を通信ポート167に送信する。開始ステップ650において、エネルギー発生ジェネレータ104のプロセッサ154は、通信ポート167を監視し（ステップ652において）、心臓同期パルスが検出されたか否かを判定する。TTLパルスがジェネレータ104によって検出されない（ステップ654）場合、ユーザインタフェース150を使用してユーザに知らせる（ステップ656）。例えば、ユーザインタフェース150は、真っ赤なハート及び／又は任意の他の適切な視覚的インジケータを表示する。心臓同期パルスがジェネレータ104によって検出される（ステップ658）と、ユーザインタフェース150を使用してユーザに知らせる（ステップ660）。例えば、赤く点灯しているハートが黄色に点滅しているハートに変わり、心臓の同期パルスが検出された時点で点灯する。

【0284】

[00341] 外部心臓モニタ170は誤ったTTLパルスを送信することもあるため、並びに、患者の心拍数が正常な予想範囲ではなく、不安定であるか、及び／又は患者の心拍数が、患者の基本心拍リズムとはかけ離れるか異なる拡張したQRS群を有する場合、ジェネレータが治療を継続してはいけないため、次のステップは、心拍数をチェックしてTTLパルス（すなわち、心臓同期パルス）の信頼性を確立することを含む（ステップ662）。一実施形態において、ジェネレータ104のプロセッサ154を使用してTTLパルスを監視し、 Δt_1 、 Δt_2 、 Δt_3 、 Δt_4 、 Δt_5 と呼ばれる各ビート間の時間を計算する。これらの値は、最後の5つの Δt 計算を有するローリングバッファとしてジェネレータ104のデータ記憶モジュール156内に記憶することができる。次に、これら5つの値の平均を計算することができ、これを Δt_{ave} と呼ぶ。検出された次の1つ以上のTTLパルスを使用して次の Δt （例えば Δt_6 、 Δt_7 など）を計算することができ、これもデータ記憶モジュール156に記憶することができる。例えば、2つのTTL

パルスを利用することができる。

【0285】

【00342】 次に、ジェネレータ104のアルゴリズムモジュール152を使用してこれらの値を一組の基準と比較し、それが満たされた場合、患者の心臓の律動が正常／一貫していること及びTTLパルスが信頼できることの確信を提供する。例えば、心拍数を計算して確認し、1分あたり40～150拍（bpm）であることを確認できる。この例では、 Δt_6 及び Δt_7 を Δt_{ave} と比較して心拍数が不安定ではないことを検証することもできる。一実施形態において、続けるために、 Δt_6 及び／又は Δt_7 は Δt_{ave} の±15%以内である。この例では、信頼性を確認するために両方の基準が満たされなければならない（ステップ664で）。しかしながら、他の実施形態において、両方の基準は必要とされないかもしれない。信頼性が確認されると、ユーザインタフェース150を使用して続行しても安全であることをユーザに通知することができる（ステップ666）。例えば、ユーザインタフェース150上の黄色の点滅ハートは、緑色の点滅ハートに変わる。次に、ユーザインタフェース150を使用して、ジェネレータ104の高エネルギー貯蔵ユニット（例えば、1つ以上のコンデンサ）を充電するようにユーザに指示する。一例では、ユーザインタフェース150は、「充電」とラベル付けされたソフトキーを表示し、これをユーザが押して高エネルギー貯蔵ユニットを充電することができる。充電ボタンが押されていない場合（ステップ668）、プロセッサ154は心拍数及びTTL信号の信頼度をチェックし続ける。

【0286】

【00343】 プロセッサ154が充電ボタンが押されたことを認識すると（ステップ670）、プロセッサ154は心拍数及びTTL信号の信頼性をチェックし続ける（ステップ672）。その間に、事前定義された/所定の時間量（例えば、約30、40、50、60、又は最大120秒、その間のすべての値及び部分的な範囲を含む）が経過した場合、心拍数及びTTLの信頼性は検証が確立されると（ステップ674）、システムは充電モードを中止し、心拍数をチェックして心臓同期パルスの信頼性を確立しているシステム状態に戻る（ステップ662）。タイムアウトに達していない場合（ステップ676）、信頼性が確立されるまで（ステップ680で）ユーザインタフェース150はユーザに通知する（ステップ678）。ユーザインタフェース150は、ソフトキーが「準備完了」とラベル付けされるように変更することができる。システム100は、フットスイッチ168が押されるのを待っている。

【0287】

【00344】 システム100がフットスイッチ168が押されるのを待つ間（ステップ348）、それは心拍数を監視しそして自信をチェックし続ける（672）。ユーザがその時間内にフットスイッチ168を押さない場合（例えば、約30、40、50、60、又はその間のすべての値及びサブ範囲を含む最大120秒まで）に別のタイムアウトを事前定義することができる。図示のようにタイムアウトに達すると（ステップ674）、システムはエネルギーを供給する準備ができていることを中止し、心拍数をチェックしてTTLパルスの信頼を確立しているシステム状態に戻る（ステップ662）。ユーザがフットスイッチを押すと（ステップ684）、エネルギー供給を開始することができる（ステップ686）。しかしながら、ジェネレータ104は、次の心臓パルスが検出されるまで待機して、R波が検出された後にエネルギー送達が行われるように構成することができる。一実施形態において、エネルギーは、TTLパルスの前縁が検出されてから約50ミリ秒後まで送達されない。しかしながら、この値は約0～300ミリ秒の範囲である。次いで、第1のエネルギーパケットを送達することができる（ステップ686）。次に、プロセッサ104は、すべてのパケットが送達されたか否かを判断するためにチェックする（ステップ688）。そうでない場合、プロセッサ154は心拍数を監視し（ステップ690）TTLパルスの信頼性をチェックし続け、心臓同期パルスの信頼性が再確立されるとエネルギー供給を続けることができる（ステップ662）。

【0288】

[00345] 一例では、エネルギー供給の直後のTTLパルスは、供給される高電圧エネルギーによって引き起こされる誤ったトリガであるので、無視する方がいい。例えば、プロセッサ154は、エネルギーが供給された後の約400msの間、又は最後のTTLパルスの前縁の後の約450msの間、TTLパルスは無視することができる。他の状況では、TTLパルスは、その間のすべての値とサブ範囲を含めて、約50ms～約1秒間無視できる。プロセッサが次のTTLパルスを検出すると、次の Δt を計算し、以前に定義された基準と比較することができる（ステップ690）（つまり、ローリング平均に基づいて）。エネルギー送達後の心拍における一過性の遅延の可能性のために、次の Δt が基準から外れる場合、それは単に無視される。次いで、次の Δt を計算し、以前に定義された基準と比較することができる。基準が満たされると（ステップ700）、次のパケットが送達される（ステップ686）。すべてのパケットが送達されていない場合、システムは心拍数を監視し、前述のように心同期パルスの信頼性をチェックし続ける（ステップ690）。信頼性が確立された場合（ステップ700）、サイクルは継続する。信頼性が確立されていない場合（ステップ702）、例えば心臓が黄色に変わって点滅又は赤く点灯することによって、ユーザに通知される（ステップ704）。

【0289】

[00346] システム100が許容可能な信頼性を決定できないか、又は一定時間内（例えば、約10、20、30、40、50、又は60秒）にTTLパルスをもはや検出しない場合、タイムアウトに達する（ステップ706）。ユーザインタフェース150を使用してユーザに通知することができる（ステップ708）。この時点で、サイクルは終了し、残りのパケットは送達されない。次にプロセスは開始に戻る（ステップ650）。システムが設定された制限時間内に許容可能な信頼性を判定することができる場合（ステップ700）、タイムアウトせず（ステップ688）、前述の通り、心拍数の継続的監視を続けて信頼性をチェックする（ステップ690）。信頼性が得られた場合（ステップ700）、次のエネルギーパケットが送達される（ステップ686）。すべてのパケットが送達されると、治療は完了したとみなされ（ステップ710）、ユーザは治療の完了を知らされる（ステップ708）。高エネルギーパケットのいずれかの送達に関連する電流が設定値（例えば、約45アンペア）を超える場合（ステップ686）、サイクルも終了することができる（ステップ708）。

【0290】

[00347] いくつかの実施形態において、心電図170を取得するための構成要素はジェネレータ104と一体的に形成される。心臓モニタが5誘導心電図までの取得に限定されている場合、追加の誘導をシステムに組み込むことが有益な場合がある。結果として、心臓同期パルスを受信するために通信ポート167を使用する必要性を排除することになる。むしろ、プロセッサ154は、R波を直接検出し、そしてQRS群全体の完全性を評価するように構成することができる。

【0291】

[00348] いくつかの実施形態において、プロセッサ154は、 Δt_{ave} を計算するために5つ以上、あるいは5つ以下の $\Delta t'$ を使用するように構成されてもよい。いくつかの実施形態において、プロセッサ154は、3～10個の $\Delta t'$ を用いて Δt_{ave} を計算するように構成されてもよい。さらに、プロセッサ154は、信頼性を確認するために Δt_6 及び Δt_7 以外の Δt を使用するように構成されてもよい。例えば、プロセッサ154は、後続の Δt を使用するように構成されてもよい。プロセッサ154はまた、上述の40～150bpmを超える心拍数を可能にするように構成されてもよい。例えば、プロセッサ154は、すべての値及びその間の部分的な範囲を含む、30～160bpmの範囲の心拍数を可能にするように構成されてもよい。プロセッサ154はまた、 Δt_6 又は Δt_7 が $\pm 10\%$ より大きく又は小さくなることを可能にするように構成されてもよい。例えば、プロセッサ154は、 Δt_6 又はローリング平均を含む他のデータ点を $\pm 3\%$ から $\pm 50\%$ 以内にすることを可能にするように構成されてもよい。本明細書で提供されるユーザインタフェース150の例は単なる例であり、本発明を限定する訳ではない。

10

20

30

40

50

【0292】

[00349] 従って、ジェネレータは、患者の心拍数を連続的に監視するように構成することができ、心不整脈が誘発された場合には、治療は自動的に停止され、警報が鳴る。

【0293】

V. 撮像

[00350] 撮像は、下記のように活用することができる。(a) 罹患目標組織を検出する、(b) 治療すべき領域を特定する、(c) エネルギー送達の有効性を判定する治療領域の評価を行う、(d) 領域の見逃しや、不十分の治療の有無を評価する、(e) 治療前後の撮像により目標治療深度を測定し、その深度を使用して特定のエネルギー送達アルゴリズムを選択し、その深度まで組織効果を達成する、(f) 目標細胞型又は細胞界面を同定する処置中撮像、及びその位置又は深さを用いて特定のエネルギー送達アルゴリズムを選択し、目標細胞型又は細胞界面への組織効果を得る、及び／又は、(g) 炎症組織の存在の有無にかかわらず、処置後撮像により病原体の存在を同定する。

【0294】

[00351] いくつかの実施形態において、共焦点レーザ内視鏡検査法(CLE)、光干渉断層撮影法(OCT)、超音波、静的又は動的CT撮影、X線、磁気共鳴撮影(MRI)、及び／又は他の画像診断器を使用することができる。エネルギー送達カテーテル102又は別の装置に組み込むことによって、別途の装置／システム、又は肺組織改変システム100に(機能的に及び／又は構造的に)組み込まれる／統合される。画像診断器(単数又は複数)は、システムが胸に展開される場所に対して、上皮の厚い領域、杯細胞過形成、粘膜下腺、平滑筋、及び／又は他の異常部位などを含む、組織の様々な切片の位置特定及び／又はアクセスに使用できる。いくつかの実施形態において、目標治療深度を測定し、目標治療深度まで治療するのに十分な治療アルゴリズム152を選択するために使用することができる。次いで、少なくとも1つのエネルギー送達体を異常気道壁組織の部位に位置決めし、エネルギーを送達して目標組織に影響を及ぼすことができる。画像診断器(単数又は複数)は、治療の前、最中、間、及び／又は後に、治療がどこで行われたか行われなかったか、又はエネルギーが気道壁に適切に影響したか否かを判断するために使用できる。ある領域を見逃した、又はある領域が十分に影響を受けていないと判断された場合、適切な治療が達成されるまで、エネルギー送達を繰り返し、続いて画像診断法(単数又は複数)を繰り返すことができる。さらに、撮像情報を利用して、特定の細胞型及び／又は所望の治療深度が適用されたか否かを判定することができる。これは、多種多様な患者の解剖学的構造を治療するためのエネルギー送達アルゴリズムのカスタマイズを可能にする。

【0295】

[00352] いくつかの実施形態において、蛍光剤(例えば、フルオレセイン)の使用と組み合わせた撮像は、気道に存在し得る病原体の認識を高めるために行われる。蛍光剤は、特定の病原体(例えば、細菌)に直接タグ付けするか、又は様々な感染状態に関連する細胞(例えば、好中球)に間接的にタグ付けするように選択することができる。いくつかの実施形態において、そのような撮像方法／アプローチは、気道へのアクセスを得ること、気道内に蛍光剤を送達すること、気道に励起信号を送達することによって蛍光剤を励起すること、励起信号に応答した蛍光の有無を評価することを含む。

【0296】

A. アクセス用の撮像

[00353] 一般に、本明細書に開示されている方法、装置、及びシステムは、本来の開口経路(例えば、口又は鼻)、人工的に作成された開口部(例えば、気管切開術、外科的に生成したストーマ、及び／又は適切な術中及び／又は術後の開口部)、及び／又は気道を通して肺及び／又は組織の他の領域に人工的に製作した開口部、を介して肺組織又は目標領域(例えば、気管、主気管支、葉気管支、分節気管支、副気管支、実質組織)にアクセスすることができる。利用できる手法の種類は、患者の年齢、併存症、他の併用処置の必要性、及び／又は過去の手術歴などの要因に左右される。

【0297】

[00354] 気道及び／又は他の肺組織（例えば、実質）にアクセスするための方法は、鼻又は口を介して気管及び／又はより遠位の気管支に送達される気管支鏡の作業チャンネルを使用することを含む。図8A～8Bを参照すると、気管支鏡112は、患者Pの口もしくは口腔OC、又は鼻もしくは鼻腔NCのような他の自然の開口部に挿入される。同様に、実質などの他の肺組織LTは、図22に示すように鼻又は口を介してアクセスすることができる。示されるように、カテーテル102の遠位端は、気管T、主気管支MB、及び気道から周囲の肺組織LTへと横切る肺葉気管支LBへと進められる。これは、肺通路の外側への誘導を可能にする誘導システムを有する器具又はカテーテルを用いて達成される。

【0298】

[00355] 一例では、直接的な視覚化は必要ではない、及び／又は望まれない場合があり、治療用カテーテルは鼻又は口を介して気道に直接送達することができる。

【0299】

[00356] 他の実施形態において、気道及び／又は肺組織（例えば、実質組織）へのアクセスは、胸部に挿入された他の器具を介して達成される。同様に、いくつかの実施形態において、直接可視化とともに、又は直接可視化の代わりに、1つ以上の様々な撮像様式（例えば、CLE、OCT）が使用される。一例として、気管支鏡112は、カテーテル102の直接的な視覚化及び送達を可能にするために口を介して送達され得、一方、代替の撮像様式は、気管支鏡112の別の作業チャンネルを介して、鼻を介して、又は口を介して気管支に隣接した状態で送達される。いくつかの実施形態において、画像診断器（例えば、直接視覚化、CLE、及び／又はOCT）は、画像診断器をシステムジェネレータ104又は市販のコンソールのいずれかに接続するための適切な機構と共にカテーテル102に組み込まれる。図23A及び図23Bは、それぞれ、CLE及びOCTを使用して取得可能な例示的画像を示す。これらの画像は、気道壁厚（AWT）測定を使用してCTスキャン上で以前に識別された所定の場所への送達を誘導するため、細胞構造の視覚化に基づいて治療を目標にするため、及び／又は治療の有効性を評価するために使用できる。

【0300】

B. 治療計画用の撮像

[00357] 撮像に関する方法は、処置を計画するために撮像前処理を使用することを含む。撮像は、罹患した目標組織を検出するため、治療されるべき領域を特定するため、及び／又は所望の治療深度を達成するために適切なエネルギー送達アルゴリズムを決定するために使用される。例えば、CTスキャンは処置前又は術中に得ることができ、そこからAWT又はPi10（内周10mmの気道の理論的気道壁厚）測定値が得られる。目標領域はこれらのメトリックを使用して識別できる。図23A～23Bに示すように、CLE又はOCTを用いて目標治療深度を測定することができる。所望の治療深度は、気道内腔LMNから基底膜BMまでを測定したときの上皮Eの厚さtに基づくことができる。杯細胞GC又は平滑筋（図示せず）などの目標細胞型までの距離d、及び／又は医師が医学的に適切であると判断した任意の他の構造。図23Bは、罹患気道の例示的なOCT画像を提供する。気道の厚さt'は、気道内腔LMNから気道の外縁部EDGまでの距離を測定することによって決定することができる。次に、それらの測定値を使用して特定のエネルギー送達アルゴリズム152を選択してその深さまでの組織効果を達成することができる。例えば、ジェネレータ104は、所望の治療深度の選択を可能にするユーザインタフェース150（例えばタッチスクリーン）を有することができる。オペレータが所望の深さを選択すると、システム100は、その深さを達成するために適切なエネルギー送達アルゴリズム152を自動的に選択するように構成することができる。目標治療部位の選択を助けるために他の解剖学的評価も行うことができる。例えば、CLEを使用して、気道内腔LMNから杯細胞GCまでの距離dと共に杯細胞GCのサイズ及び／又は密度を評価して、治療位置及び目標深さの両方を目標にすることができる。これらの方法は、治療を各患者に合わせてカスタマイズすることを可能にする。

【0301】

[00358] いくつかの実施形態において、気管支鏡112の使用は、痰サンプルが分析の

ために取得される前処置計画を可能にする。1つ以上の病原体が発見された場合、この情報は、初期データの結果として所望の治療深度を達成するために適切なエネルギー送達アルゴリズム152を決定するために使用される。一部の場において、改善された組織撮像と組み合わせた病原体同定の組み合わせのように、病原体が繁殖する粘液層Mのみに治療の深さを制限することが望ましい。一方、他の場合では、より深い気道構造に影響を与えることが望ましい。治療を計画するために、気管気管支樹の感染症が存在するか否かを決定するために痰試料を採取及び評価することができる。感染が存在すると考えられる場合、ジェネレータは、感染を引き起こす病原体又は他の肺組織を含む他の層に実質的に影響を与えることなく気道の粘液層に影響を及ぼすようにプログラムすることができる。痰検査を実施する方法はまた、治療の効果を評価するために使用される。治療の効果を評価するために、追加の痰サンプル、並びに生検材料を、エネルギー送達手順の後又は後で採取することができる。これらのサンプル及び生検を計画サンプル及び互いに比較することによって、手順の有効性を判断することができる。患者の臨床検査と組み合わせたこれらのデータは、治療をさらに最適化するために使用することができる。

10

【0302】

【00359】 1つ以上の組織生検を実施する方法は、治療計画及び／又は治療効果の評価に使用することができる。治療を計画するために、生検を実施し、顕微鏡で患者の適合性（例えば、過剰な粘液産生、杯細胞密度、杯細胞肥大、上皮厚、炎症、基底膜肥厚、粘膜下炎症、粘膜下好酸球増加、粘膜下腺肥厚）を決定する例えば、平滑筋肥大、又は他のパラメータ）及び／又は気道閉塞の程度（例えば、上皮及び／又は他の層の厚さ）。これらのパラメータの1つ以上を測定することによって、ジェネレータは、特定の深さの組織に影響を及ぼすようにプログラムされ得、各患者に対するエネルギー送達アルゴリズムのカスタマイズを可能にする。例えば、より厚い上皮層を有する患者に対して電圧を増加させることができる。治療の効果を評価するために、追加の生検をエネルギー送達手順の直後又は後に実施することができる。これらの生検を計画用の生検及び互いに比較することによって、処置の有効性を判断することができる。例えば、治療後の生検が計画的な生検から変化を示さなかった場合、その場所は治療されなかったか、又は組織に影響を与えるために十分なエネルギーが適用された。しかし、治療後の生検で上皮の厚さ及び／又は構造の減少（つまり、健康上皮の再生）が示された場合、エネルギー送達の有効性を検証することができる。気道に沿って複数の生検を実施することによって、全表面積の十分な割合が治療されたか否かをさらに評価することができる。患者の臨床検査と組み合わせたこれらのデータは、治療をさらに最適化するために使用することができる。

20

30

【0303】

C. 治療中の撮像

【00360】 気管支鏡112の使用は、目標組織の直接的な視覚化、並びにカテーテル102の位置決め及び位置決めの視覚的確認を可能にする。いくつかの実施形態において、直接的な視覚化は必要ではない場合があり、カテーテル102は気道に直接送達される。あるいは、直接視覚化と共に、又は直接視覚化の代わりに、様々な画像診断法（例えば、CLE、OCT）を使用することができる。一例として、気管支鏡112は、カテーテル102の直接的な視覚化及び送達を可能にするために口を介して送り込まれる。一方、代案の画像診断器は、気管支鏡112の別の作業チャネルを介して、鼻を介して、又は口を介して気管支鏡に隣接したまま送り込まれる。いくつかの実施形態において、撮像技術（例えば、直接視覚化、CLE、及び／又はOCT）は、撮像技術をシステムジェネレータ又は市販のコンソールのいずれかに接続するための適切な機構と共にカテーテルに組み込まれる。

40

【0304】

D. 治療後の撮像

【00361】 いくつかの実施形態において、撮像に関する方法は、術中及び／又は術後の手順の有効性を評価するために撮像を使用すること（例えば、画像診断器169を使用すること）を含むことができる。いくつかの実施形態において、処置中に、オペレータは撮像

50

を使用して目標治療領域を評価し、その領域が見逃されたか、あるいは治療が不十分であったか否かを判断することができる。例えば、領域が不十分に処理された場合、オペレータは目標深度が達成されなかったことを観察することができる。その後、オペレータは深さを再測定し、適切な治療アルゴリズム152を選択し、そして同じ場所で再度治療することができる。いくつかの実施形態において、ジェネレータ104が所望の深さに基づく様々な事前設定アルゴリズムを持たない場合、同じエネルギー送達アルゴリズムを使用することができる。撮像はまた、治療プロセスを監視しそして組織変化を臨床転帰と関連させるために処置後に使用される。治療プロセスは、組織の変化を視覚化し、そして処置の有効性を評価することをより容易にすることができる。これらのデータはさらに、追加の組織に影響を与えるために追加の手順を実行することを医師が決定することにつながる可能性がある。

10

【0305】

VII. カテーテルの実施形態

[00362] 様々なエネルギー送達カテーテル102の実施形態が想定される。本明細書に記載の特徴及び特徴は、所望の組織効果を達成するために任意の組み合わせでを使用することができる。通常、そのようなカテーテル102は、約3〜20mmの内腔直径を有する肺通路を治療するように寸法決めされ、構成される。通常、エネルギー送達体108は、管腔の壁Wの近くに、壁Wに対して、壁Wと接触して、又は壁Wに対して圧力や力を及ぼすように、肺通路管腔内で拡張する。いくつかの実施形態において、エネルギー送達本体108は、最大22mm、特に3〜20mm又は3〜22mmの直径に拡張する。

20

【0306】

[00363] 図24は、少なくとも2つの突起からなる単一のエネルギー送達本体108を有するエネルギー送達カテーテル102の実施形態を示し、各突起は、肺通路の内腔壁に接触するように半径方向外向きに延びている。単一の突出部が存在してもよいが、肺通路の壁に実質的に反対の力を加えてそれらの間にカテーテルを支持するために、通常、2つの突出部が存在する。本実施形態において、少なくとも2つの突起は、螺旋形の籠を形成する近位端拘束部122及び遠位端拘束部124によって拘束される複数のリボン又はワイヤ120を含む。本実施形態において、近位端拘束部122はシャフト106に取り付けられ、シャフト106はエネルギー送達本体108を貫通しない。これにより、シャフト106の寸法を追加することなく、エネルギー伝達体108を折り畳むことが可能になる。エネルギー送達体108は、折り畳まれた構成で目標領域に送達される。この折り畳み構成は、例えば、エネルギー供給体108の上にシース126を位置決めすることによって達成することができる。図24では、カテーテルシャフト106は、近位端拘束部122で終端し、遠位端拘束部124をほぼ拘束せずカテーテル102のシャフト106に対して自由に移動する。エネルギー送達本体108を覆ってシース126を前進させると、遠位端拘束部124が前方に移動し、それによって、エネルギー送達本体108を引き伸ばし／折り畳み、続いて拘束する。シース126の後退により、エネルギー送達本体108は自己拡張などによって拡張する。他の実施形態において、ワイヤ又はリボン120は、螺旋形ではなく直線形である（つまり、直線形の籠を形成するように構成される）。さらに他の実施形態において、エネルギー送達体108はチューブをレーザーで切断して形成する。

30

40

【0307】

[00364] いくつかの実施形態において、エネルギー送達本体108は複数の電極107を含み、各ワイヤ120は別々の電極107として作用し、対極板としてその隣のワイヤを使用して、又は、対極板として患者に取り付けられた分散電極を使用して別々に発射することができる。一例では、エネルギー送達体108の各ワイヤ120は、互いのワイヤ120から電氣的に絶縁することができ、別個の導体ワイヤは、エネルギーをジェネレータ104からエネルギー送達体108のワイヤ120に伝達することができる。別の例では、2つ以上のワイヤ120を互いに電氣的に接続して1つ以上のワイヤセットを形成することができる。ジェネレータ104のアルゴリズム152は、1つのワイヤ（又は1組のワイヤ）から別のワイヤへの適切な切り替え、並びに活性状態と戻り（接地）状態との間のワイ

50

ヤの機能の入れ替えを実行することができる。

【0308】

[00365] 図25は、エネルギー送達カテーテル102が2つのエネルギー送達体、つまり第1のエネルギー送達体108及び第2のエネルギー送達体108'を含み、各体108、108'が図24の実施形態と同様に機能する実施形態を示す。本実施形態において、第1のエネルギー送達体108は第1のシャフト106の遠位端に沿って配置され、そして第2のエネルギー送達体108'は第2のシャフト106'の遠位端に沿って配置される。示されるように、シャフト106、106'は、それらが一緒にシース126を通過可能であるように平行に整列される。いくつかの実施形態において、シャフト106、106'は、一体に動くように互いに固定されている。本実施形態において、シャフト106、106'は、通常、図25に図示されているように、第1のエネルギー送達体108より遠位に第2のエネルギー送達体108'を配置するなど、エネルギー送達体108、108'が互い違いになるように配列される。そのような構成では、エネルギー送達体108、108'は任意の適切な距離で分離することができる。同様に、エネルギー体108、108'はシャフト106、106'に対して配列されているので、エネルギー体108、108'の膨張は決して影響を受けない。例えば、本実施形態において、エネルギー伝達体108、108'は、第2のシャフト106'が第1のエネルギー伝達体108の拡張を妨げないように配列されている。それどころか、第2のシャフト106'は、ワイヤ120の間で籠形状のエネルギー送達本体108を通過する。いくつかの実施形態において、シャフト106、106'は、互いに固定されず、互いに対して動くことができ、特に、シャフト106、106'は、互いに平行に長手方向にスライドすることができる。本実施形態において、シャフト106、106'は、エネルギー送達体108、108'間の距離を増減するために互いに対して動かされてもよい。所望の距離が達成されると、シャフト106、106'は、エネルギー送達体108、108'の間の所望の距離を維持するために適所に固定される。

【0309】

[00366] 図25に示す実施形態において、各エネルギー送達本体108、108'は、ワイヤ120の形態の電極107からなる螺旋形の籠からなる。エネルギー送達体108、108'は、双極式及び／又は単極式に作動させることができる。他の実施形態において、ワイヤ又はリボン120は、螺旋形ではなく直線形である（つまり、直線形の籠を形成するように構成される）。いくつかの実施形態において、エネルギー送達体108、108'はチューブをレーザーで切断して形成する。本実施形態において、第1のシャフト106は、第1の電極本体108の第1の近位端拘束部122で終端し、第1の遠位端拘束部124を本質的に拘束されないままにする。第2のシャフト106'は、第2の電極本体108'の第2の近位端拘束部122'で終端し、第2の遠位端拘束部124'を本質的に拘束されないままにする。エネルギー送達体108、108'上にシース126を前進させることは、遠位端拘束部124、124'が前方に移動することを可能にし、それによってエネルギー送達体108、108'を折り畳み、引き延ばし、そして拘束する。シース126の後退は、エネルギーの膨張及び送達のためにエネルギー送達体108、108'を露出させる。

【0310】

[00367] 図26は、複数のリボン又はワイヤ120によって形成された単極電極107からなる単一のエネルギー送達本体108を有するエネルギー送達カテーテル102の実施形態を示しており、エネルギー送達本体108は、エネルギー送達体108を貫通して延在するシャフト106に取り付けられている。また、エネルギー送達本体108は、近位端拘束部122及び遠位端拘束部124によって拘束された籠形となる。この構成では、エネルギー送達本体108が折り畳まれるように、近位端拘束部122又は遠位端拘束部124のいずれかがシャフト106上を自由に摺動し、他方端部はシャフト106に固定的に取り付けられる。エネルギー送達体108を目標治療領域に送達すると、シース126は、例えば、シース126に操作可能に接続されている、カテーテルのハンドル110のレバー、スライダ又はプランジャを介してオペレータによって引き抜かれる。シース126の引き抜きは、エネルギー送達体108を潰したままにしている拘束を取り除き、その結果、エネル

ギ送達体 108 のワイヤ 120 が気管支壁に接触するのを可能にする。

【0311】

[00368] いくつかの実施形態において、エネルギー送達本体 108 の折畳構成は、シース 126 を使用せずにその膨張を制限する機構によって達成することができる。例えば、いくつかの実施形態において、プルワイヤは、エネルギー送達本体 108 の近位端拘束部 122 に取り付けられ、カテーテルのハンドル 110 のレバー、スライダ、又はプランジャに操作可能に接続されているシャフト 126 に沿って内腔に沿って延びる。本実施形態において、遠位端拘束部 124 はシャフト 106 に固定的に取り付けられ、近位端拘束部 122 はシャフト 106 上を自由に摺動するように構成される。引っ張りワイヤが引っ張り力を受けている間、近位端拘束部 122 は、エネルギー送達本体 108 が折り畳まれるように位置決めされる。プルワイヤは、ハンドル 110 内に拘束することによってこの位置に維持することができる。ハンドル 110 内の拘束の減少又は除去などによる引っ張り力の解放は、引っ張りワイヤが動くことを可能にする。従って、エネルギー送達体 108 の自己拡張性質により拡張するにつれ、近位端拘束部 122 は自由となり、遠位端拘束部 124 の近くまで移動する。

10

【0312】

[00369] 他の実施形態において、近位端拘束部 122 はシャフト 106 に固定され、遠位端拘束部 124 はシャフト 106 上を自由に摺動することができる。さらに、プッシュロッド（又はより高いコラム強度を達成するためのチューブ）は、遠位端拘束部 124 に取り付けられ、内軸 106 に沿って内腔に沿って延在し、カテーテルのハンドル 110 のレバー、スライダ、又はプランジャなどの機構に操作可能に接続される。プッシュロッドが押され、続いてカテーテル 102 のハンドル 110 内に拘束されると、遠位拘束部 124 が近位端拘束部 122 から離れるように移動し、それによってエネルギー送達本体 108 が潰れる。エネルギー送達体 108 が自己拡張するとき、プッシュロッドの解放はエネルギー送達体 108 が拡張することを可能にする。あるいは、プッシュロッドを引っ込めて、遠位端拘束部 124 を近位端拘束部 122 に向かって引っ張り、それによってエネルギー送達本体 108 を拡張させることができる。

20

【0313】

[00370] 図 26 に示される実施形態において、エネルギー送達本体 108 は、近位端拘束部 122 及び遠位端拘束部 124 の両方で拘束され、籠を形成するように構成された編組金属管によって形成される。エネルギー送達体 108 は、上記のように制御（つまり、折り畳み、展開）することができる。エネルギー送達本体 108 が編組金属チューブを含むとき、編組チューブ内の各ワイヤは、それに隣接する複数のワイヤによって、並びに編組自体の織り合わせの性質によって支持される。この支持及び織り合わせ構成は、別の方法で編組の孔又は開口サイズとして知られている、ワイヤ間の空間の最小の変動を保証することができる。さらに、この支持及び織り合わせ構成は、非常に小さいワイヤから編組チューブを構成することを可能にし、さらに籠の著しい半径方向安定性を有することができる。これにより、エネルギー送達本体 108 の比較的小さい外形を折り畳み／拘束状態に維持し、電極が展開／拡張したときの編組チューブの開口部のサイズを最適化しながら、多数のワイヤ（例えば、12、16、18、20、22、24 など）を使用することが可能になる。本実施形態において、ワイヤ間の空間はかなり狭く、肺通路の内腔の 360 度にわたって本質的に連続的な治療をもたらす。

30

40

【0314】

[00371] 図 27 は、両方のエネルギー伝達体 108、108' が単一のシャフト 106 上に支持されている実施形態を示す。エネルギー送達体 108、108' を潰すために、第 1 のエネルギー送達体 108 の第 1 の近位端拘束部 122 はカテーテルシャフト 106 にしっかりと取り付けられている。他の端部拘束部 122'、124、124' は、カテーテルシャフト 106 上を自由に摺動することができる。カテーテルは、エネルギー送達体 108、108' を拘束するシース 126 と共に送達される。エネルギー送達体 108、108' を目標領域に送達すると、シース 126 は、例えば、レバーもしくはスライダもしくはカテーテル

50

のハンドル１１０のプランジャーなどの機構を介して、オペレータによって引き出すことができる。シース１２６の引き抜きは、エネルギー送達体１０８、１０８'を潰したままにしている拘束を取り除き、それにより、エネルギー送達体１０８、１０８'の表面が気管支壁に接触するのをもたらす。さらに、いくつかの実施形態において、第１の遠位端拘束部１２４及び第２の近位端拘束部１２２'は、カブラ８００を介して互いに接続されている。カブラ８００は、電気絶縁材料（例えば、ポリエーテルブロックアミド（Pebax（登録商標））管、ポリイミド管など）を使用して構成され、エネルギー送達体１０８、１０８'間に絶縁ギャップ８０２を設けてそれらの間の電气的不連続性を達成する。いくつかの実施形態において、この間隙８０２は、１から２０mmの間である。これにより、カテーテルシャフト１０６内のアーク放電が防止される。

10

【０３１５】

[00372] いくつかの実施形態において、エネルギー送達体１０８、１０８'の折り畳み構成は、シース１２６を使用せずにそれらの膨張を制限することによって達成することができる。例えば、一実施形態において、プルワイヤ（図示せず）の遠位端は第２の遠位端拘束部１２４'に取り付けられ、プルワイヤの近位端はハンドル１１０の機構（例えばレバー、プランジャ、スライダ）に取り付けられる。第１の近位端拘束部１２２はカテーテルシャフト１０６に固定的に取り付けられ、他の端部拘束部１２４、１２２'、１２４'はカテーテルシャフト１０６上を自由に摺動する。そのような構成は、エネルギー送達体１０８、１０８'が気管支鏡を介して位置決めを開始する前に折り畳まれた構成にあり、それらを展開／拡張することをオペレータに要求すると仮定する。この展開／拡張は、第２の遠位端拘束部１２４'を第１の近位端拘束部１２２に向かって引っ張るハンドル１１０の機構（例えばレバー、プランジャ又はスライダ）をオペレータが作動させることによって達成され、効率的にエネルギー送達体１０８、１０８'を展開／拡張することができる。別の構成では、それぞれが各エネルギー送達本体１０８、１０８'に別々に取り付けられている２本の引っ張りワイヤを使用することによって拡張を達成することができる。本実施形態において、オペレータは、エネルギー送達体１０８、１０８'の拡張レベルを別々に制御することができる。

20

【０３１６】

[00373] いくつかの実施形態において、１つ以上のエネルギー送達体１０８、１０８'は両端で拘束されておらず、むしろ一方の端は拘束されていないので半籠形状を作り出している。図２８Ａは、拡張時に一方のエネルギー送達本体エネルギー１０８'が一方の端部で拘束されずに半かご形を形成する実施形態を示す。本実施形態において、両方のエネルギー伝達体１０８、１０８'は編組金属ワイヤからなる。最遠位エネルギー送達本体１０８'は、第２の近位端拘束部１２２'及び第２の遠位端拘束部１２４'の両方で拘束され、そして閉じた編組籠形状を形成するように構成される。最も遠位のエネルギー送達本体１０８'は、通常、少なくとも最も広い拡張直径が肺通路の壁Wと接触するように拡張可能である。最も近位側又は第１のエネルギー送達本体１０８は、第１の近位端拘束部１２２で拘束され、そして示されるように、拡張されると、ほぼ半開籠又は半籠を形成するように構成される。近位エネルギー送達本体１０８は、通常、少なくとも最も広い拡張直径が肺通路の壁Wと接触するように拡張可能である。シャフト１０６は、第１及び第２の近位端拘束部１２２、１２２'にしっかりと取り付けられている。近位エネルギー送達体１０８の半籠形状は、その最も広い拡張直径が、近位エネルギー送達体１０８が全体形状である場合にそうでない場合よりも最遠位エネルギー送達体１０８'のそれに近づくことを可能にする。エネルギー伝達体１０８、１０８'間のこの距離を減少させることは、エネルギー体１０８、１０８'におけるのに加えて、エネルギー伝達体１０８、１０８'間の治療効果を可能にする。本体１０８、１０８'間の効果を考えると、これは最終的により大きな表面処理効果を生み出す。さらに、半籠形状はアーク放電を回避するのに役立つ。

30

40

【０３１７】

[00374] 図２８Ａに示す構成は、上で詳細に説明したようにシース（図示せず）を使用して送達され、両方のエネルギー送達体１０８、１０８'は自己拡張可能である。他の実施形

50

態において、第2のエネルギー送達本体108'は、気管支鏡内に送達される前に折り畳まれた状態に置かれ、一旦所望の目標領域に位置決めされ、その第2の遠位端拘束に接続された引っ張りワイヤ（図示せず）を介して展開／拡張される124'）及びハンドル110内の機構へ。全籠（エネルギー供給体108'）及び半籠（エネルギー供給体108）のこの組み合わせは、双極性又は単極性のエネルギー供給に使用することができる。電極が編組金属ワイヤで作られている場合、各ワイヤはそれに隣接する複数のワイヤによって、並びに編組自体の織り合わせの性質によって支持されている。この支持及び織り合わせ構成は、別の方法で編組の孔又は開口サイズとして知られているワイヤ間の間隔の最小の変動を保証することができる。さらに、この支持及び織り合わせ構成は、非常に小さいワイヤから編組を構成することを可能にし、それでも籠の著しい半径方向安定性を有する。これにより、エネルギー送達体108、108'が展開又は拡張されたときの編組の開口サイズを最適化しながら、エネルギー送達本体108、108'の小さな輪郭を折り畳み又は拘束状態に維持しながら、多くのワイヤ（例えば、12、16、18、20、22、24など）を使用することが可能になる。本実施形態において、ワイヤ間の間隔はかなり狭く、肺通路内で360度の治療をもたらす。

【0318】

[00375] 図28Bは、エネルギー送達体108、108'の両方が、近位端拘束部122、122'がシャフト106に固定された編組金属ワイヤからなる実施形態を示す。本実施形態において、両方のエネルギー供給体108、108'は、半籠を形成するように構成されている。この構成のシース（図示せず）は、上述のようにシースを使用して送達することができ、エネルギー送達体108、108'は自己拡張型である。半籠エネルギー送達体108、108'のこの構成は、双極性及び／又は単極性のエネルギー送達に使用することができる。

【0319】

[00376] いくつかの実施形態において、1つ以上のエネルギー送達体108の表面全体は、目標組織への送達のためにエネルギー信号によってエネルギーを与えられる。しかしながら、他の実施形態において、エネルギー送達本体108の活性表面積が提供され、残りの部分は活性ではない。いくつかの実施形態において、これは、1つ以上の活性領域を残してエネルギー送達本体108の1つ以上の部分を部分的に絶縁することによって達成される。例えば、図29は、活性化領域820を画定するために絶縁体の一部が除去された状態でワイヤ120の一部が絶縁されている、（1つ以上の電極として作用する）通電ワイヤ120からなる編組ワイヤ籠エネルギー送達体108を示す。いくつかの実施形態において、絶縁体はワイヤ120の外側（組織接触）表面から取り除かれる。この手法は、例えば、電極ワイヤ120を介した測定インピーダンスが露出金属の量によって影響を受ける場合、及び測定インピーダンスが電極と組織との間の界面を表すことが望ましい場合に有用である。他の実施形態において、電極ワイヤ120の外側表面と内側表面の両方で絶縁材を除去することができる。この構成を有するエネルギー送達体108を製造するための1つの方法は、絶縁ワイヤを使用して編組を作成し、次に適切な手段（例えば、レーザ、機械）を使用して絶縁を除去して1つ以上の活性領域820を作成することを含む。この例は単一の活性領域820を示しているが、任意の治療パターンを生成するために複数の活性領域もまた想定される。本明細書に記載されている編組されていないエネルギー送達体108についても同様の技術を使用することができる。これらの実施形態において、製造プロセスの一部として絶縁を適用又は除去して、様々な処理パターンを達成するのに望ましい任意の活性領域（単数又は複数）820構成を画定することができる。

【0320】

[00377] 図30は、金属（例えばニチノール）チューブ830がレーザカットされて両端がチューブ830自体を介して拘束された折り畳み籠832を形成する、他の実施形態を示す。次いで、籠832は、エネルギー送達体108として機能するように、使用中に自己拡張することができるように拡張及び形状設定することができる。あるいは、プッシュ／プル機構を使用して、送達及び治療のために籠832を拡張／折り畳むことができる。いくつかの実施形態において、図31に示すように、籠832の一端834を取り外して

自由端 836 を形成する。次いで、断熱材（例えば、ポリマーチューブ）を自由端部 836 を越えて前進させ、籠 832 の一部に適用することができる。いくつかの実施形態において、断熱材は籠の近位部分及び遠位部分に適用され、それらの間に 1 つ以上の導電性／活性領域 820 を残す。他の実施形態において、図 31 に示されるように、籠 832 のワイヤ 120 は絶縁され、（コイルとして示される）1 つ以上の別個の追加の電極 840 が絶縁籠ワイヤに接続されて活性領域 820 を形成する。次いで、このアセンブリをカテーテル 102 に固定して、エネルギー送達本体 108 を複数の所定の活性領域 832 を有する単極電極として作動させることができる。

【0321】

[00378] 図 32 は、エネルギー送達体 108 の他の実施形態を示す。本実施形態において、本体 108 は、図 31 の自由端 836 と同様に、複数の歯 840 を備える。タイン 840 は、肺通路壁に接触するように外向きに拡張することができる。いくつかの実施形態において、1 つ以上の歯 840 が絶縁材料 842 で絶縁されている。各タイン 840 の遠位端付近など、各タイン 840 に沿って配置された電極 107 は、絶縁材料 842 を除去して下にある活性化可能要素又はワイヤを露出させることによって作成することができる。あるいは、図 32 に示されるように、別個の電極 107 を絶縁材料 842 上に取り付けることができる。いくつかの実施形態において、タイン 840 はポリマー被覆ワイヤで形成され、ワイヤはタイン 840 を自己拡張させるための構造的支持として作用することができる。治療エネルギーを供給するために付勢可能であり、及び／又は温度を感知するために使用できるインピーダンス。いくつかの実施形態において、歯 840 は、送達のためにシース 126 を介して折り畳み可能であり、シース 126 の後退時に拡張して組織と接触することが可能になる。電極はすべて単極方式で同時に発射することができ、単極方式で独立して発射することができ、及び／又は所望の治療効果を生み出すのに必要な任意のパターンで互いに間で発射することができる。電極の長さは、3 mm、5 mm、1 cm、2 cm、3 cm、4 cm 又は 5 cm など、約 3 mm ～ 約 5 cm の範囲である。図 32 ではすべて同じサイズとして描かれているが、サイズ（例えば、長さ、幅）は変わる。

【0322】

[00379] 図 33 は、エネルギー送達体 108 の他の実施形態を示す。本実施形態において、エネルギー送達本体 108 は、籠ウィーブではなく 1 つ以上の突起 850 を含む。各突起 850 は、電極として作用し、カテーテル 102 の長手方向軸又はシャフト 106 から半径方向外向きに曲がるワイヤ又はリボン 120 によって形成される。本実施形態において、各突起 850 は他の各突起から電氣的に絶縁されている。突起 850 は、ステンレス鋼、ばね鋼、又は他の合金などの電極として作用するように様々な適切な材料から構成されてもよく、例えば丸線又はリボンであってもよい。各突出部 850 は、エネルギー送達本体 108 の近位端及び遠位端の少なくとも一部にわたって、ポリマー（例えば、PET、ポリエーテルブロックアミド、ポリイミド）などの絶縁分節 852 で絶縁されている。ワイヤ又はリボンの露出部分 854 は、次に各突起 850 上の電極として作用することができる。一実施形態において、突出部 850 の露出部分 854 は絶縁体 852 を完全に含まない。他の実施形態において、絶縁体 852 は、完全に絶縁されている組織と接触しない突出部 850 の側面（例えば、カテーテル 102 のシャフト 106 に面する内面）を残して、突出部 850 の外面からのみ除去される。一実施形態において、各突起 850 は独立して付勢され、2 つの突起 850 は中性電極（対）として作用し、2 つの突起 850 は活性電極として作用する。中性電極と活性電極を互いに隣接して位置決めすることができる。互いに 180 度に位置決めされた中性電極（対向電極）は互いに電氣的に接続することができ、従って活性電極とすることもできる。本実施形態において、2 対の突起 850 をジェネレータ 104 に接続するのに必要な導線（電力線）は 2 本だけである。さらに、バイポーラ方式で利用される一対の突起 850 をさらに多重化して、活性電極対中性電極の任意の組み合わせ又は回転を可能にすることができる。ジェネレータ 104 は、これらの手法のいずれかをサポートするのに十分なチャンネル（つまり、1 ～ 4 チャンネル）を有するように構成することができる。エネルギー送達本体 108 のこの実施形態は、必要に応じて、

10

20

30

40

50

折り畳み構成で送達され得、そしてハンドル内の引き戻しワイヤ及び機構を介して組織接触に拡張される。

【0323】

[00380] 図34は、1つ以上の突起850を含むエネルギー送達本体108の他の実施形態を示しており、各突起850はカテーテル102の長手方向軸又はシャフト106から半径方向外側に曲がっている。しかしながら、本実施形態において、各突起部850は、非導電性材料から形成され、別個の電極107を担持する、支持する、及び／又は別の方法でそれに結合される。各電極107は、電極107をジェネレータ104に接続する導線860を有する。突起850は、ハンドル内の引っ張りワイヤ及び機構を介するなどして、拡張時に前記電極107を組織に対して位置決めする。本実施形態において、各電極107は各突起部850の上又はそれに隣接して位置決めされている。突起850が金属からなる場合、電極107を突起850自体から電氣的に絶縁するために絶縁体が設けられる。突起850がポリマー又は他の非導電性材料からなる場合、追加の絶縁は必要ではない。いくつかの実施形態において、突出部850は、円形ワイヤ又はリボンからなり、図示のようにまっすぐな籠を形成するように構成されている。他の実施形態（図示せず）では、突起部850は螺旋形に構成されている。図34に示されるような別個の電極107は、籠が編組材料からなるなどの他の実施形態にも同様に適用される。図33の実施形態と同様に、各電極107は様々な組み合わせでエネルギーを与えられてもよい。さらに、各突出部850は、互いに電氣的に接続されるか、又は互いに電氣的に絶縁される電極107を担持する。電極107の表面積を増大させるために、各々は、例えば金属コイルから、又はスロット付き（例えば、レーザカット）チューブの形態で構成することができる。これらの構成は、より大きな空間的範囲を可能にし、さらに籠の突出部850が自由に曲がりそして真っ直ぐになることを可能にするために電極107の柔軟性を維持する。図33のように、突出部850の表面は、組織と接触しない領域にわたって完全に露出又は絶縁することができる。

【0324】

[00381] 図35は、少なくとも1つのエネルギー送達体を有するカテーテル102の他の実施形態を示している。本実施形態において、各エネルギー送達体は、電極自体として作用することができるか、又はその上に装着された別々の電極のためのキャリアとして作用することができるかのいずれかである拡張可能コイルを備える。本実施形態において、カテーテル102は、2つのエネルギー伝達体、つまり第2のエネルギー伝達体108'に近接して配置された第1のエネルギー伝達体108を備える。各エネルギー送達体108、108'は、拡張可能コイルの形状を有する。第2のエネルギー送達本体108'の遠位端870は、内側部材872と連結されるか又はそれに形成され、そして第1のエネルギー送達本体108の近位端874は、外側部材876と連結される。外側部材876は内側部材872に対して回転可能であり、エネルギー送達体108、108'を折り畳む及び／又は拡張させる。結合器878は、エネルギー送達体108、108'を一緒に取り付け、そして所望ならばそれらの間を絶縁する。エネルギー送達体108、108'は、単極式及び／又は双極式に作動させることができる。エネルギー送達体108、108'のサイズは、本明細書に記載されるように、同じでも異なってもよい。各拡張コイルの長さは、約5mm～約20mmの範囲である。

【0325】

[00382] 図36は、肺通路壁に沿った狭い領域、又は肺通路の部分的内周に沿ったような、治療エネルギーのより限定された適用のために構成されたエネルギー送達本体108を描写する。本実施形態において、エネルギー送達体108は活性領域の長さを制限するコイルを含む。非常に局所的な組織効果が望まれる場合、又は組織効果が組織と接触している活性領域を超えて広がる場合、そのような実施形態を使用することができる。本実施形態において、エネルギー送達本体108は、幅及び長さを有するコイル880を含み、コイル880の長さは、図示のように、半円形又は円形パターンに予め成形することができる。治療長さL1は、コイル880が肺通路壁Wに接触するときのコイル880の幅によって提

供される。この構成は、図示のように単極構成で作動させることができる。しかしながら、2つ以上のコイル880を使用して、双極性及び／又は多重化エネルギー送達を可能にすることがさらに想定される。同様に、図37は、幅及び長さを有するロッド882（シャフト106など）を含むエネルギー送達本体108の実施形態を示し、ロッド882の長さは半円形又は円形のパターンに予め成形されている。ロッド882はその長さに沿って配置された1つ以上の電極107を含む。1つ以上の電極107は、ロッド882内に埋め込まれてもよく、そうでなければ固定されてもよい。治療長さL1は、肺通路壁Wに接触する1つ以上の電極107の幅によって提供される。この実施形態は、すべての電極と分散（中性）電極との間の単極活性化、個々の電極間の双極活性化、及び／又は電極の任意の組み合わせ間の多重活性化。それらの間のエネルギー送達を可能にするためにこれらの装置の2つ以上を使用することができ、それがさらに想定される。エネルギー送達体108が半円形又は円形の形状に予備成形されるとき、シース126を使用してエネルギー送達体108を折り畳んで自己拡張のために拘束することができ、及び／又は引っ張り／プッシュワイヤを使用してエネルギー伝達体108を拡張することができる。エネルギー送達体108を拡張及び／又は折り畳むためのこれらの方法は、提供される他の例の中で詳細に説明される。

【0326】

[00383] エネルギー送達本体108は、気管支壁に及ぼされる力がより高度に制御されることが望まれる状況に対して最適化される。本実施形態において、エネルギー送達体108は、3段階プロセスを介して気管支内腔に送達される。まず、図38に示されるように、シース126が近位に引き込まれ、それによって、突起として作用する1つ以上のプロング900を露出させる。この実施形態は、図38Aの断面図に示すように、中央内腔902の周りに対称的に配列された4つのプロング900を含む。1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ又はそれ以上を含む任意の数のプロング900が存在してもよい。各突起900は少なくとも1つの電極107を含む。図39は、電極107間の距離を維持するための手段として、ポリマー基板（例えばリボン、ストリップ）のような絶縁基板904に取り付けられた細長い形状（ワイヤのような）を有する2つの電極107を有するプロング900の実施形態を示す。電極107は、円形又は正方形／長方形の断面を有してもよく、通常、電極107が互いに実質的に平行になるように絶縁基板904に固定される。電極107を絶縁基板904に取り付ける製造方法は、共押出し、堆積、接着剤ベースの接合、及び熱接合を使用することができ、これらに限定される訳ではない。絶縁基板904の幅は変えることができる。

【0327】

[00384] 図40は、図39に示すよりも狭い絶縁基板904を有するプロング900の一実施形態を示す。同様に、図41は、さらに狭い絶縁基板904と2つより多い電極107とを有するプロング900の実施形態を示す。特に、図41は5つの電極107を示しているが、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、又はそれ以上など、任意の数の電極107が存在する。図42は、ポリマー基板（例えばリボン、ストリップ）上に取り付けられた複数の電極107を示し、電極107は細長い形状（ワイヤなど）を有し、各ワイヤ間にギャップを残して互いにほぼ平行に位置決めされる。

【0328】

[00385] いくつかの実施形態において、電極107を有する絶縁基板904はストリップとして構成されている（図39～42）。従って、電極107は、気道の長さに沿って位置決めされた線形ストリップとして展開される。他の実施形態において、電極107を有する絶縁基板904は螺旋として構成され、電極は螺旋状に展開される。図43は、図39～40に図示されているように螺旋として構成された電極107を有する絶縁基板904を示す。図44は、螺旋として構成された図41に示すような電極107を有する絶縁基板904を示す。

【0329】

[00386] いくつかの実施形態において、他の実施形態に関して前述したようなプッシュ

プル機構を用いてストリップ又はリボンを展開することができる。螺旋の場合には、回転機構を使用することもできる。電極107は、ジェネレータによって制御されるエネルギー印加アルゴリズムに応じて、互いに電氣的に接続することができ、互いに絶縁することができ、又は電極間の異なる相互接続パターンの電氣的相互接続とすることができる。

【0330】

[00387] 1つ以上のプロング900が露出されると、3段階プロセスの第2段階は、拡張されていない状態にある間にルーメン902から拡張可能部材910を前進させることによって、バルーンなどの拡張可能部材910を導入することを含む。第3のステップは、図45A～図45Bに図示されるように、バルーンを膨張させるなど、拡張可能部材901を拡張することを含む。プロング900（従って電極107）と気管支壁Wとの間の所望の界面が達成されるまで挿入される。他の実施形態において、プロング900は、拡張可能部材910がプロング900の下に既に配置されている間に位置決めされているので、それらの相対的な長手方向位置は変化しない。この構成では、シース126の引き抜きは、拡張可能部材910とプロング900の両方を同時に露出させ、従って、拡張可能部材910を管腔902から前進させるステップを排除する。上記のように、拡張可能部材910は、その後、プロング900と気管支壁Sとの間の所望の界面が達成されるまで拡張（例えば、膨張）される。プロング900のサイズ（例えば長さ、幅）は、同じでも異なってもよい。プロング900の数は、1（単極構成）と100（単極及び／又は双極）構成との間で変わる。電極107へのエネルギー印加は、エネルギー送達装置（例えば、ジェネレータ）のアルゴリズムに応じて幅広く変わる。

【0331】

[00388] 図46は、双極／多重方式で作動可能な2つより多いエネルギー送達体108（4つのエネルギー送達体108が示されている）を有するエネルギー送達カテーテル102の実施形態を示す。本実施形態において、エネルギー送達体108は編組金属ワイヤからなり、ワイヤは電極として機能する。エネルギー伝達体108は、その一方が中性である2つのエネルギー伝達体108の任意の対の間で外部ジェネレータ104によって供給される電力を循環させることによって双極式に作動させることができる。活性エネルギー送達体108と中性エネルギー送達体108との間の組み合わせもまた変化する。例えば、一実施形態において、1つのエネルギー伝達体108が中性電極として機能している間に、エネルギーを2つ以上のエネルギー伝達体108に印加することができる。活性エネルギー送達体108と中性エネルギー送達体108との組み合わせ、活性エネルギー送達体108と中性エネルギー送達体108との間のエネルギーの切り替え／循環、活性化エネルギー送達体108と非活性化エネルギー送達体108との選択は、ジェネレータ104のエネルギー送達アルゴリズム152によって達成される。アルゴリズム152は、所定の手法、画像データ、及び所望の領域及び治療の深さを決定する他の要因に基づいて、エネルギー送達体108間でエネルギーを適用及び分配することができる。

【0332】

[00389] 図47は、マルチエネルギー送達本体設計を有するエネルギー送達カテーテル102の他の実施形態を図示する。本実施形態において、エネルギー送達体108は、単極及び／又は双極多重方式で作動する。単極エネルギー送達は、カテーテル102の遠位端920の近くに位置決めされた1つ以上のエネルギー送達体108と患者Pの皮膚に外部から適用される分散（対）電極922との間にエネルギーを供給することによって達成される。送達体108、活性エネルギー送達体108と分散電極922との間のエネルギーの切り替え／循環、並びに活性化エネルギー送達体108と非活性化エネルギー送達体108との間の選択は、ジェネレータ102のエネルギー送達アルゴリズム152を介して達成される。アルゴリズム152は、所定の手法、画像データ、及び所望の領域及び治療の深さを決定する他の要因に基づいて、エネルギー送達体108間でエネルギーを適用及び分配することができる。

【0333】

[00390] 本明細書中の図面は、例示を目的として略同じサイズ（例えば、長さ、直径）と形状のエネルギー送達体108を描いているが、構成がこれに限定される訳ではない。い

いくつかの実施形態において、エネルギー送達体は、気道内腔の先細りを考慮し、エネルギー場をよりよく局在化させ、そして／又は組織の治療を強化するために、サイズを変えることができる。例えば、所望のカテーテル位置決めが、遠位エネルギー送達体が大葉気管支内（直径約9 mm～12 mm）にあり、近位エネルギー送達体が主気管支内（直径約12 mm～16 mm）にあることを必要とする場合、遠位エネルギー送達体は、約12 mmに拡張するように設計され得、近位エネルギー送達体は、約16 mmに拡張するように設計される。エネルギー送達体はまた、エネルギー場をよりよく局在化するために異なるサイズである。例えば、単極エネルギー送達体が望まれる場合、位置決めするために、分散（中性）電極を（図47に図示されるように患者の外側に位置決めされるのではなく）カテーテル又は別の装置に組み込むことが有益である。それは、エネルギーをより良く局在化させるために治療エネルギー送達体により近い。同じ電場を生成するためにより低い電圧を印加することができるので、これは筋肉収縮又は不整脈を引き起こす危険性を減らすことができる。エネルギー送達体はまた、組織を分離する能力を高めるために異なるサイズである。いくつかの実施形態において、エネルギー送達体の活性部分は、気道と接触しているその領域である。従って、例えば、2つの同じ大きさのエネルギー送達体が同じ大きさの気道に位置決めされ、ほぼ同じように拡張される場合、2つの異なるエネルギー送達体の接触面積はほぼ同じである可能性がある。しかしながら、2つの同じ大きさのエネルギー送達体異なる大きさの気道に位置決めされ、及び／又は同じように拡張されていない場合、各エネルギー送達体の活性部分は著しく異なる。一方の電極が他方よりも大きな接触面積を有するように構成されている場合、不均一な電場が細胞を分極させ、その結果、組織を分離するための努力においてより大きな力が生成される。エネルギー送達体はまた、上皮に対して垂直なエネルギー場を偏らせるか、又は上皮に沿って剪断力を生じさせるように構成される。

【0334】

[00391] 図48は、気管支鏡112に取り外し可能に接続するように構成された例示のカテーテル102を示す。本実施形態において、カテーテル102のハンドル110は、気管支鏡112の作業チャンネルの外部ポート952に取り外し可能に接続可能（例えば、スナップ留め）であるドッキング機構950を含む。そのようなドッキング機構950は、処置中にオペレータが気管支鏡112とカテーテル102の両方を制御することをより容易にすることができる。他の実施形態において、ハンドル110は、気管支鏡112の作業チャンネルの外部ポート952上に設置可能である様々な気管支鏡アタッチメント及び／又は付属品（例えば、弁、図示せず）に接続可能である。さらに他の実施形態において、ハンドル110は、気管支鏡112の作業チャンネルの外部ポート又は弁に接続するいかなる機構も持たない。このような場合、カテーテル102の安定性は、カテーテル102のシャフトと気管支鏡112の作業チャンネルの外部ポート952上に設置されている付属品（例えば弁）との間の摩擦によって達成される。

【0335】

[00392] いくつかの実施形態において、カテーテルハンドル110の遠位端954と最も近位のエネルギー送達本体108の近位端956との間の長さは、ワーキングチャンネルの近位端とワーキングチャンネルの遠位端との間の距離に基づいて、気管支鏡112の作業チャンネルの長さに実質的に等しくなるように調整される。カテーテルハンドル110が気管支鏡112の作業チャンネルの外部ポート952に接続（例えばスナップ留め）されると、エネルギー伝達体（単数又は複数）108が肺通路内に導入される。肺通路の目標領域内に1つ以上のエネルギー送達体108を位置決めするステップは、気管支鏡112を動かし、それによってカテーテル102をそこに動かすことによって達成することができる。1つ以上のエネルギー送達体108が目標領域内に首尾よく位置決めされ、そしてこの位置がオペレータによって視覚的に評価・確認されると（例えば、視覚気管支鏡検査を使用）、1つ以上のエネルギー送達体は、1つ以上のエネルギー送達体108に操作可能に接続されているカテーテルハンドル110内の機構（例えば、1つ以上のエネルギー送達体108に操作可能に接続されているレバー、スライダ、プランジャ、ボタン）により（あるいは、プルワイヤ又は他の機構により）、展開／拡張し、若しくは組織と接触できるように位置決

めされ、エネルギー送達の準備が整える。

【0336】

[00393] いくつかの実施形態において、カテーテルハンドル110の遠位端954と1つ以上のエネルギー送達体108の最遠位端958との間の長さは、作業チャンネル954の近位端と作業チャンネル960の遠位端との間の距離に基づいて、気管支鏡112の作業チャンネルの長さを実質的に等しくなるように調整される。カテーテルハンドル110が気管支鏡作業チャンネルの外部ポート952に接続（例えばスナップ留め）されると、1つ以上のエネルギー送達体108はまだ気管支内腔に導入されず（図49A）、気管支鏡112のチャンネル内に位置決めされる。1つ以上のエネルギー送達体108を気管支内腔に導入する工程（図49B）は、ハンドル112の主要機構（例えば、レバー、スライダ、プランジャ、ボタン）を介して達成することができる。1つ以上のエネルギー送達体108が目標領域内に首尾よく位置決めされ、この位置がオペレータによって視覚的に評価及び確認されると（例えば、視覚気管支鏡検査を使用して）。ハンドル112の二次機構（例えば、レバー、スライダ、プランジャ、ボタン）を介して、電極は、拡張又は展開し、あるいは組織と接触できる位置につき（図49C）、エネルギー供給の準備が整える。一構成では、二次ハンドル機構（例えば、レバー、スライダ、プランジャ、ボタン）がカテーテルシースの近位端に操作可能に接続されている（例えば、接着又は溶接されている）。1つ以上のエネルギー送達体108を展開／拡張するために、オペレータは二次機構を近位に動かし、それによりカテーテルシースを近位に動かし、それにより1つ以上のエネルギー送達体108の拘束を取り除き、それらを拡張させる。別の構成では、二次ハンドル機構（例えば、レバー、スライダ、プランジャ、ボタン）が、引っ張り又はプッシュワイヤ／チューブの近位端に操作可能に接続（例えば、接着又は溶接）されている。1つ以上のエネルギー送達体108を展開又は拡張するために、オペレータは、二次機構を近位に動かして引っ張りワイヤ又はチューブを引っ張るか、又は遠位に引っ張ってプッシュワイヤ／チューブを押す。両方の実施形態において、カテーテルの特定の構成及びその展開機構に応じて、二次ハンドル機構を使用してオペレータによって行われる動作は、1つ以上のエネルギー送達体108の展開又は拡張をもたらす。さらに別の構成では、1つ以上の引っ張りワイヤ又はプッシュワイヤ又はチューブに接続された1つ以上の二次ハンドル機構がある。このシナリオでは、1つ以上のエネルギー送達体108の拡張は、異なる時間及び異なる大きさのレベルで異なる二次ハンドル機構を作動させることによって独立して制御することができる。

【0337】

[00394] いくつかの実施形態において、カテーテルハンドルの遠位端と1つ以上のエネルギー送達体108の近位端との間の長さは、作業チャンネルの長さより実質的に長くなるように調整される。1つ以上のエネルギー送達体108が肺通路に導入されるとき、ハンドルは気管支鏡の作業チャンネルの外部ポートと接触していない。目標領域内に1つ以上のエネルギー送達体108を位置決めする工程は、気管支鏡を動かすことによって、あるいはカテーテル自体を動かすことによって達成される。この場合、カテーテルは、オペレータが気管支鏡を保持することを可能にするために、カテーテルハンドルがオペレータによって保持されるか、又は患者の上もしくは近くに置かれることができるほど十分に長い。1つ以上のエネルギー送達体108が目標領域内に首尾よく位置決めされ、そしてこの位置がオペレータによって視覚的に評価・確認されると（例えば、視覚気管支鏡検査を使用）、1つ以上のエネルギー送達体108は、1つ以上のエネルギー送達体108に操作可能に接続されているカテーテルハンドル内の機構（例えば、レバー、スライダ、プランジャ、ボタン）により、展開し、あるいは組織と接触できる位置につき、エネルギー送達の準備が整える。

【0338】

[00395] 部分的に又は全体として他の実施形態と組み合わせることができる本明細書に記載の実施形態によれば、カテーテルのハンドルは、気管支鏡作業チャンネルの外部ポートに取り外し可能に接続（例えばスナップ留め）できるドッキング機構を含む。他の実施形態において、ハンドルは、気管支鏡作業チャンネルの外部ポートに取り付けられている様々

な付属品及び／又は付属品（例えば弁）に接続することができる。さらに他の実施形態において、ハンドルは気管支鏡作業チャンネルの外部ポートにスナップ嵌合するいかなる機構も有し得ず、装置の安定性はカテーテルのシャフトと付属品（例えば弁）との間の摩擦によって達成される。気管支鏡の作業チャンネルの外部ポートに取り付ける。

【0339】

VIII. 治療パターン

[00396] 患者Pは、治療のための単一の目標領域又は複数の目標領域を持つ。目標領域は、治療の目標とされている肺通路の隣接領域である。単一の肺通路は複数の目標領域を含む。同様に、目標領域は別々の肺通路に沿って位置決めされてもよい。各目標領域は、1つ以上の目標分節を含む。目標分節は、カテーテル102の一回の位置決め（つまり、一回の治療）によって治療可能な肺通路の一部である。従って、目標分節は、カテーテル102の1つ以上の電極108によって壁組織が治療されている肺気道壁Wに沿った外側領域境界によって画定される。カテーテル102の異なる実施形態は、肺通路の異なるサイズの領域を覆ってもよい。従って、目標分節のサイズは、カテーテル102／システム100の設計に基づいて変わる。加えて、カテーテル102を肺通路に沿って連続的に移動させて、複数の隣接する目標分節を作り出すことができ、隣接する目標分節は目標領域を覆う。

【0340】

[00397] 従って、患者の気道を治療するための方法は、（a）目標分節で単一の治療を行うこと、（b）全体の治療領域が概して連続的になるように隣接する目標分節で2つ以上の治療を行うこと、及び／又は（c）互いに間隔をあけて2回以上の処理を行うこと。図50は、肺の主気管支MB内の単一の目標分節1000の概略図である。本実施形態において、目標分節1000は、カテーテル102の1つ以上のエネルギー送達体108を位置決めし、そこに治療エネルギーを送達することによって治療される。図51は、全体の目標又は治療領域1002が概して隣接するように互いに隣接して位置決めされた2つの目標分節1000a、1000bの概略図である。通常、2つの目標分節1000a、1000bは、最初に第1の目標分節1000aを治療するようにカテーテル102を位置決めし、次に第2の目標分節1000bを治療するようにカテーテル102を再位置決めすることによって治療される。当然のことながら、様々な目標分節を異なるカテーテル102で治療することができる。目標分節1000a、1000bは任意の順序で処理されてもよいことも理解されよう。同様に、いくつかの実施形態において、目標分節は重複する。従って、両方の図は、図50～52は、肺通路内の単一の目標領域を示す。図52は、患者内の2つの目標領域1004、1006の概略図である。本実施形態において、第1の目標領域1004は主気管支MB内に位置決めされ、第2の目標領域1006は肺の小葉気管支LB内に位置決めされる。ここで、第1の目標領域1004は目標分節1008によって覆われ、第2の目標領域1006は目標分節1010によって覆われ、ここで目標分節1008、1010は互いに空間的に離れている。また、2つの目標分節1008、1010は、最初に第1の目標分節1008を治療するようにカテーテル102を位置決めし、次に第2の目標分節1010を治療するようにカテーテル102を再位置決めすることによって治療することができる。当然のことながら、様々な目標分節を異なるカテーテル102で治療することができる。目標分節1008、1010は任意の順序で処理される。これらの図は、所望の結果を得るために単独で又は互いに組み合わせて使用することができる例示的な治療パターンを提供することが理解される。

【0341】

[00398] 目標分節内では、肺通路組織は任意の所与の断面で様々な治療パターンを受けることができることも理解されよう。例えば、いくつかの実施形態は、目標分節の所与の長さによって気道の全周を治療することを含み、他の実施形態は、目標分節の所与の長さによって気道の円周の1つ以上の離散部分を治療することを含む。

【0342】

[00399] 図53は、編組籠からなるエネルギー送達本体108の一部の概略側面図である

。編組は、エネルギーを送達する個々のワイヤ120からなる。ワイヤ間には孔1050がある。膨張の程度（直径1052によって示される）に応じて、孔径は変わる。図54は、気道壁Wを有する肺通路内に位置決めされた図53のエネルギー伝達体108の概略断面図である。従って、エネルギー伝達体108はワイヤの複数の断面として示されている。120は、肺通路の内腔に対して（つまり、気道壁Wの内面に沿って）位置決めされている。いくつかの実施形態において、気道Wの連続全周の治療（シェーディング、1054）が達成される。同様に、いくつかの実施形態において、エネルギー送達本体108の長さ1056に沿った連続全周治療もまた達成される。この効果は図55に示されている。

【0343】

[00400]

いくつかの実施形態において、所与の長さにわたって実質的に連続的な全周治療を達成するために、少なくとも印加電界（V/cm）及び電極設計が考慮される。一例では、電場は単極方式で印加され、電場は実質的にエネルギー送達本体108に印加され、分散（中性）電極は患者の体外又は体内の他の場所に位置決めされる。場の大きさの変化及び／又は分布は、印加電圧及びワイヤ120の幾何学的関係に依存する。図53～55の例を参照すると、治療される組織の周囲及び長さで接触するエネルギー送達本体108は、ワイヤ120の金属編組から構成される。多数のワイヤ120を互いに接近させることによって、各ワイヤ120間の電場は、接触部1054の全円周領域の周りに連続的に所望の組織効果を引き起こすのに十分である。この例では、直径1052は、配送のために完全に折り畳まれたときの直径約2～3mmから完全に拡張されたときの直径約10mm、12mm、15mm、18mm、20mm、又は22mmまで拡大するように設計されている。この範囲に属する数値をすべて適用できる。拡張の程度に応じて、孔径1050の大きさは変化するが、一般的に少なくとも10mmまでの孔径を有する連続的な組織効果を生じさせるのに有効である。孔サイズが著しく大きくなると、図56に示すように、適用された同じ場が不連続な組織効果（陰影1056で示される）をもたらす可能性がある。本実施形態において、エネルギー送達体は4本のワイヤ120からなり、各ワイヤ120は全体的に不連続な組織効果に寄与する組織効果を提供する。これは、臨床的利益を提供するのに十分な量の組織に依然として影響を与えながら、治療速度を速めることができる。不連続病変はまた、印加電場を減少させることによって達成することができる。

【0344】

[00401] いくつかの実施形態は、すべての値を含む、約25から約50%、約50%から約75%、又は約75%～約100%の範囲の周囲の治療部分を含むエネルギー送達体を有する。この範囲に属する数値をすべて適用できる。いくつかの実施形態は、実行される個々の治療の数を最小限に抑えながら、広範囲の患者の解剖学的構造を治療するのに十分な柔軟性を可能にする、その間のすべての値及び部分範囲を含む約5mm～約20mmの範囲の治療長を含む。

【0345】

IX. 一般的な実施形態

[00402] 部分的に又は全体として他の実施形態と組み合わせることができる、本明細書に記載のいくつかの実施形態において、肺手技を実施するための肺組織改変システムは、エネルギー生成ジェネレータ、エネルギー送達カテーテル、付属品、及び1つ以上の画像診断器を含む。

【0346】

[00403] いくつかの実施形態において、遠位端の近くに取り付けられた2つのエネルギー送達体を有する双極カテーテルは、体外のエネルギー生成ジェネレータに接続されている。カテーテルの遠位端は、気管支鏡又は他の直接視覚化システムを使用して口又は鼻を通して気管支樹の中に通される。エネルギー送達体は、それらが気道壁に接触するように展開、拡張及び／又は他の方法で位置決めされる。その後、オペレータは、フットスイッチ、ジェネレータのボタン、カテーテルのボタン、又はリモコンなどの任意の適切なインターフェースを介してジェネレータを作動させて、電極に隣接して、及び／又は電極間で気道組

10

20

30

40

50

織にエネルギーを送達することができる。いくつかの実施形態において、オペレータは、エネルギー送達体を罹患気道の別の部分に移動させて別の治療を送達するか、又は気道の一部の表面全体又は気道の複数の部分を治療することを選択することができる。いくつかの実施形態において、所望の侵入深さに応じて、気道の同じ部分に複数の治療を施すことができる。いくつかの実施形態において、侵入深さに影響を及ぼすために、2つ以上の異なるエネルギー送達アルゴリズムを採用することができる。

【0347】

[00404] いくつかの実施形態において、遠位端の近くに取り付けられた単一のエネルギー送達本体を有する単極カテーテルが、身体の外側でエネルギー生成ジェネレータに接続されている。カテーテルの遠位端は、気管支鏡又は他の直接視覚化システムを使用して口又は鼻を通して気管支樹の中に通される。電極は、それが気道壁に接触するように展開、拡張及び／又は他の方法で位置決めされる。分散（中性）電極又は対極板が患者の他の表面（例えば、患者の皮膚などの外部の場所）に固定され、またジェネレータに接続されている。その後、オペレータは、電極を介して気道組織にエネルギーを送達するために、例えばフットスイッチ、ジェネレータのボタン、カテーテルのボタン、又は遠隔制御を介してジェネレータを作動させることができる。オペレータは、エネルギー送達体を罹患気道の別の部分に移動させて治療を送達することができ、又は気道の一部の表面全体、又は気道の複数の部分を治療することを選択することができる。いくつかの実施形態において、2つ以上の単極エネルギー送達体を1つ以上のカテーテルに組み込んで、カテーテルを再位置決めすることなく複数の場所の治療を可能にすることができる。所望の侵入深さに応じて、気道の同じ部分に複数の治療を施すことができる。いくつかの実施形態において、侵入深さに影響を及ぼすために、2つ以上の異なるエネルギー送達アルゴリズムを採用することができる。いくつかの実施形態において、ジェネレータ上のユーザインタフェースを使用して所望の治療アルゴリズムを選択することができ、他の実施形態において、アルゴリズムは1つ以上のセンサによって得られる情報に基づいてジェネレータによって自動的に選択することができる。

【0348】

[00405] いくつかの実施形態において、遠位端の近くに取り付けられた複数のエネルギー送達体を有するカテーテルは、体外のエネルギー生成ジェネレータに接続されている。カテーテルの遠位端は、気管支鏡又は他の直接視覚化システムを使用して口又は鼻を通して気管支樹の中に通される。エネルギー送達体は、それらが気道壁に接触するように展開、拡張、又は他の方法で位置決めされる。次いで、オペレータは、例えばフットスイッチ、ジェネレータのボタン、カテーテルのボタン、又はエネルギー送達体を介して気道組織にエネルギーを送達するためのリモコンを介してジェネレータを作動させることができる。いくつかの実施形態において、エネルギー送達は、所望の目標組織に影響を及ぼすために任意の適切なパターンで任意の1つ以上のエネルギー送達体にわたって多重化することができる。いくつかの実施形態において、分散（中性）電極を患者の皮膚などの患者の別の表面に取り付け、さらにジェネレータに接続して、任意のエネルギー送達体への単極エネルギー送達を可能にすることができる。所望の侵入深さに応じて、気道の同じ部分に複数の治療を施すことができる。いくつかの実施形態において、侵入深さに影響を及ぼすために、2つ以上の異なるエネルギー送達アルゴリズムを採用することができる。ジェネレータ上のユーザインタフェースは、所望の治療アルゴリズムを選択するために使用されるか、又はアルゴリズムは、情報に基づいてジェネレータによって自動的に選択される。

【0349】

[00406] いくつかの実施形態において、目標治療領域は、病原性細胞及び／又はより深い組織に影響を及ぼすのに十分な治療アルゴリズムを選択するために識別され使用される。次いで、電極システムを病原性細胞及び／又は異常気道壁組織の部位に配備し、エネルギーを目標組織に影響を及ぼすように送達することができる。画像診断器（単数又は複数）を治療の前、最中、最中、及び／又は後に使用して、治療がどこで行われたか又は行われなかったか、及び／又はエネルギーが気道壁に適切に影響したか否かを判断できる。目標治

10

20

30

40

50

療領域が見逃された、又は目標治療領域が適切に影響されなかったと決定される場合、適切な治療が達成されるまで、エネルギー送達を繰り返し、続いて本明細書に記載のように撮像することができる。さらに、撮像情報を利用して、特定の細胞型及び／又は所望の治療深度が適用されたか否かを判定することができる。これは、多種多様な患者の解剖学的構造を治療するためのエネルギー送達アルゴリズムのカスタマイズを可能にする。

【0350】

[00407] いくつかの実施形態において、本明細書に記載の任意の装置及び／又はシステムは、一般に気道へのアクセス、並びに、任意選択による治療の計画、案内及び／又は検証を目的とする処置前、処置中及び／又は処置後の撮像を含む罹患気道及び／又は他の肺組織（例えば、実質組織）を治療する方法に使用できる。いくつかの実施形態において、方法は、各エネルギー印加で十分な治療領域を治療すること、十分な全体治療領域を治療すること、十分な深さまで治療すること、所定の細胞型を治療すること、に基づいて治療をカスタマイズすることの1つ以上をさらに含む。撮像及び／又はセンサ情報、及びそれらの組み合わせ。

10

【0351】

X. 実施例

[00408] 以下の実施例は、本明細書に開示されるシステム及び方法の実施形態をさらに説明するものであり、決してそれらの範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。

【0352】

[00409] 実施例1：双極システムによる周方向治療と組織効果

20

【0353】

[00410] 双極拡張型エネルギー送達体を有する非熱エネルギー送達装置が開発された。装置は、両方のエネルギー送達体を拡張及び収縮させる機構を有するカテーテルシャフト上に同心円状に取り付けられたニチノール、編組、拡張電極をそれぞれ含む2つのエネルギー送達体を含んだ（例えば、図27参照）。拡張されたエネルギー送達体の直径は、約5mmから約20mmの範囲であった。エネルギー送達体は、それぞれ約3cmで実質的に長さが等しく、端から端まで約2.5cm離れてカテーテルシャフトの長手方向軸に沿って間隔を置いていた。気道内の上皮及び粘膜下組織層に対するパルス状の高電圧エネルギーの効果の評価するために、装置を生きた麻酔ブタの左及び／又は右の気管支に導入し、エネルギーを双極性形波で送達した。パルス周波数は約300kHz、パルス振幅は約4000V、総エネルギー供給持続時間は約415マイクロ秒（1パケット当たり83マイクロ秒、5パケット）であった。

30

【0354】

[00411] 処置後、動物を回収し、約24時間後に安楽死させた。次に気道を切開し、約48時間ホルマリンで固定した。次いで気道を約5mmの増分で切片にし、通常の方法で組織学のために処理した。処理区域と未処理区域の両方の区画を比較の目的で処理した。スライドは、ヘマトキシリン-エオシン（H&E）染色を用いて調製した。

【0355】

[00412] 図57Aは、健康且つ未治療の気道の通常部分を示し、図57Bは、エネルギー送達の24時間後の治療済みの気道の通常部分を示す。未処置の気道（図57A）では、偽層状柱状上皮細胞PEC及び杯細胞GC並びに粘膜下腺SG、結合組織CT、平滑筋SM、及び軟骨CLを含む無傷の粘膜下構造を有する繊毛上皮Eを観察することができる。処置気道（図57B）では、偽層状柱状上皮細胞PEC及び杯状細胞GCを有する上皮Eが実質的に除去又は破壊されており、細胞残余物及び基底膜のみが残っていた。さらに、粘膜下組織が影響を受けている。最も注目すべきことに、粘膜下腺細胞SGはほとんど存在せず、細胞外腺構造は破壊されている。平滑筋SM及び結合組織層CTもまた、軟骨CLが影響を受けないままである間に細胞損傷及び破壊の徴候を示す。

40

【0356】

[00413] 実施例2：単極システムによる周方向治療と組織効果

【0357】

50

[00414] 単極性の膨張可能なエネルギー送達体を有する非熱エネルギー送達装置が開発された。装置は、エネルギー送達体を拡張及び収縮させるための機構を有する、カテーテルシャフト上に同心円状に取り付けられたニチノール、編組、拡張電極を含む単一のエネルギー送達体を含んでいた（例えば、図26参照）。拡張されたエネルギー送達直径は、約5mmから約20mmの範囲であった。気道内の上皮及び粘膜下組織層に対するパルス状の高電圧エネルギーの効果を評価するために、装置を生きた麻酔ブタの左及び／又は右の気管支に導入し、エネルギーを双極性形波で送達した。パルス周波数は約300kHz、パルス振幅は約4000V、総エネルギー供給持続時間は約415マイクロ秒（1パケット当たり83マイクロ秒、5パケット）であった。

【0358】

[00415] 処置後、動物を回収し、約24時間後に安楽死させた。次に気道を切開し、約48時間ホルマリンで固定した。次いで気道を約5mmの増分で切片にし、通常の方法で組織学のために処理した。処理区域と未処理区域の両方の区画を比較の目的で処理した。スライドは、ヘマトキシリン－エオシン（H&E）染色を用いて調製した。

【0359】

[00416] 図58Aは、健康且つ未治療の気道の通常部分を示し、図58Bは、エネルギー送達の24時間後の治療された気道の通常部分を示す。未処置の気道（図58A）では、偽層状柱状上皮細胞PCEC及び杯細胞GC並びに粘膜下腺SG、結合組織CT、軟骨CL及び平滑筋SMを含む無傷の粘膜下構造を有する繊毛上皮Eを観察することができる。治療された気道（図58B）では、上皮E及び杯状細胞GCは実質的に除去又は破壊されており、細胞残余物及び基底膜BMのみが残っていた。さらに、粘膜下組織が影響を受けている。最も注目に値するのは、粘膜下腺細胞SGが一部の場所に存在しないことである。この例では、平滑筋SM及び結合組織層CTを含む細胞外腺構造は、ほとんど影響を受けないままであった。軟骨CLは影響を受けなかった。治療効果は、電極が気道と接触しているところで組織変化が認められる、双極又は単極システムのいずれを用いても同様である。

【0360】

[00417] 本明細書で使用されるとき、用語「約」及び／又は「およそ」は、数値及び／又は範囲と共に使用されるとき、一般に、それらの数値及び／又は列挙された数値及び／又は範囲に近い範囲を指す。一例では、用語「約」及び「およそ」は、列挙された値の±10%以内を意味する。例えば、一例では、「約100[単位]」は、100の±10%以内（例えば、90～110）を意味することができる。「約」及び「およそ」という用語は互換的に使用することができる。

【0361】

[00418] 本明細書では本発明の好ましい実施形態を示し説明してきたが、そのような実施形態が例としてのみ提供されていることは当業者には明らかである。当業者であれば、本発明から逸脱することなく、数多くの変形、変更、及び置換に想到するはずである。本明細書に記載された本発明の実施形態に対する様々な代替物を、本発明を実施する際に使用することができる。下記に添付の特許請求の範囲は本発明の範囲を規定し、そしてこれらの特許請求の範囲に属する方法及び構造並びにそれらの均等物は、すべて本発明として見なされる。

10

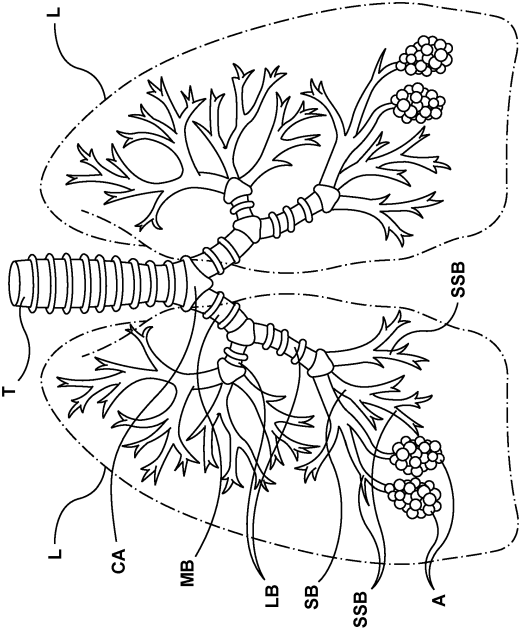
20

30

40

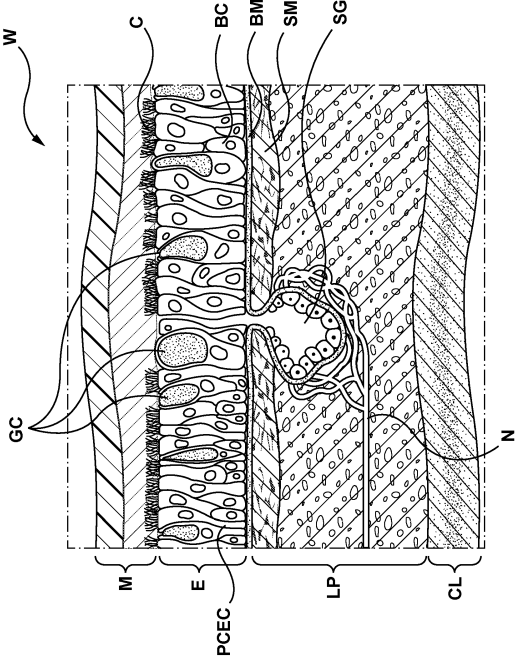
50

【図面】
【図 1】



(従来技術)

【図 2】

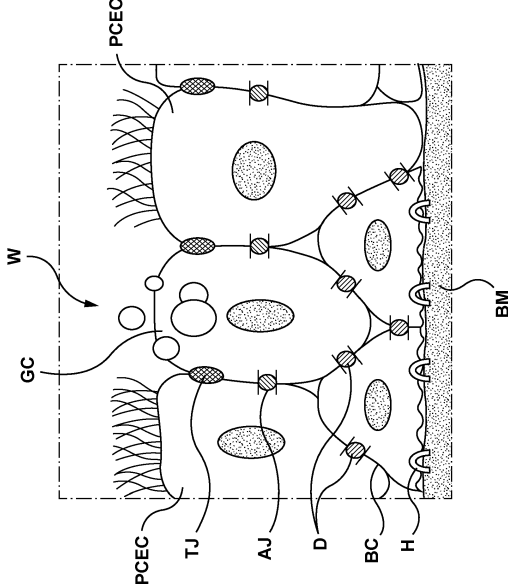


(従来技術)

10

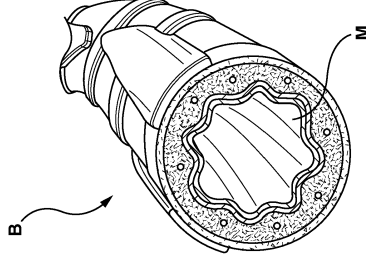
20

【図 3】



(従来技術)

【図 4 A】



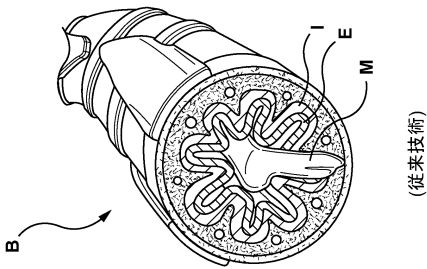
(従来技術)

30

40

50

【図 4 B】



【図 5】

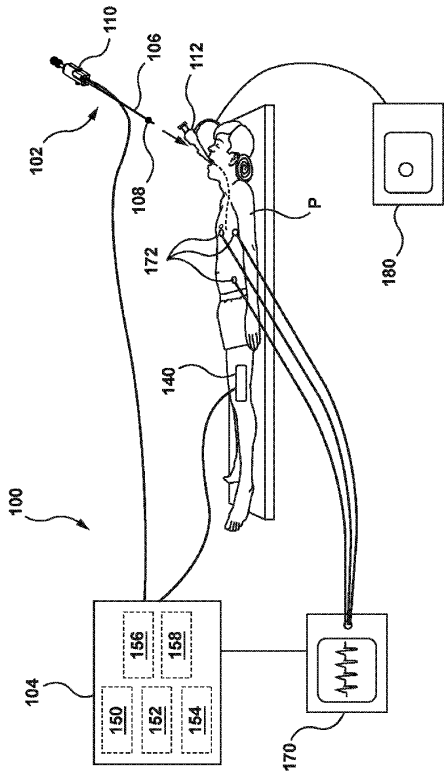


FIG. 5

【図 6】

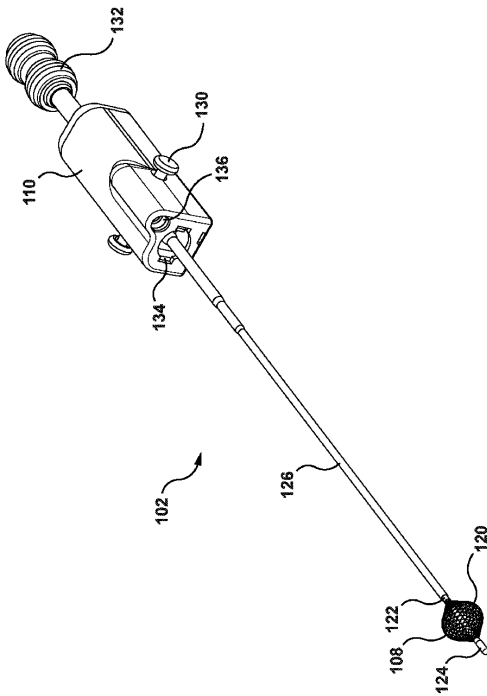
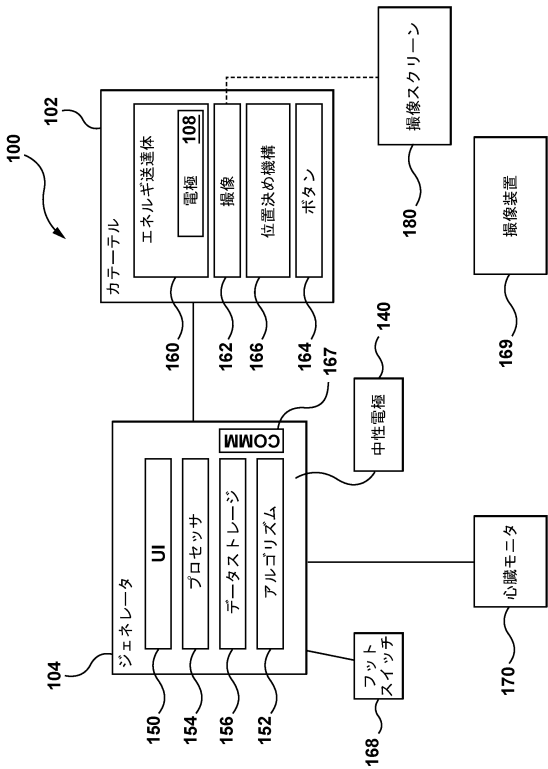


FIG. 6

【図 7】



10

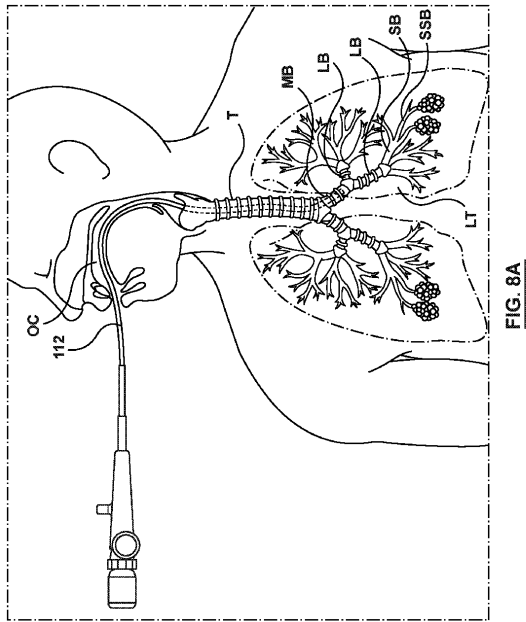
20

30

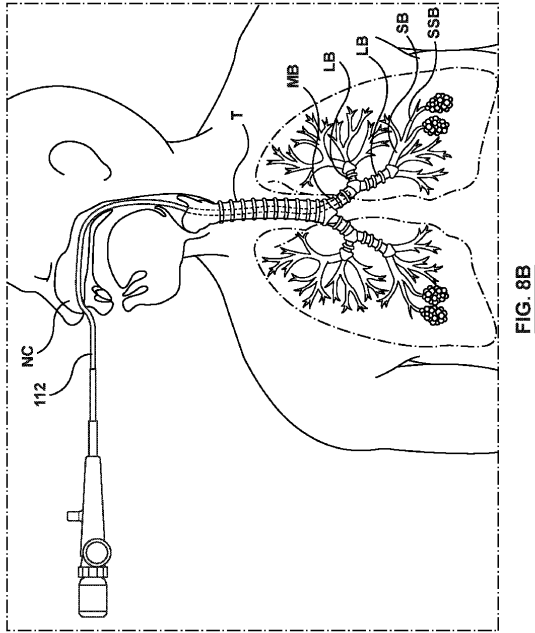
40

50

【図 8 A】



【図 8 B】



【図 9】

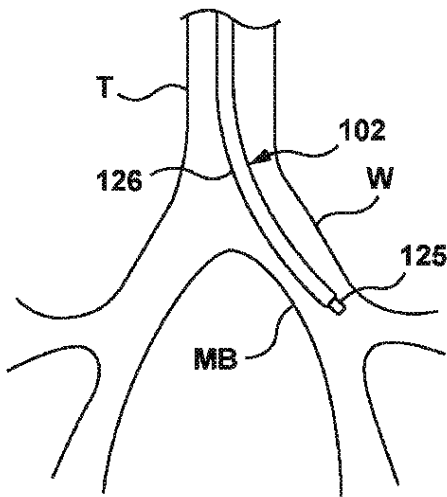


FIG. 9

【図 10】

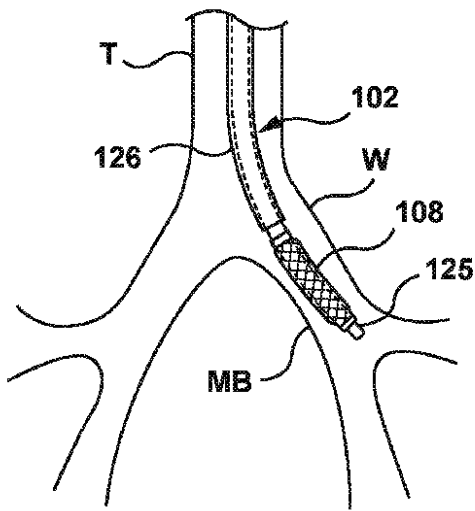


FIG. 10

10

20

30

40

50

【図 1 1】

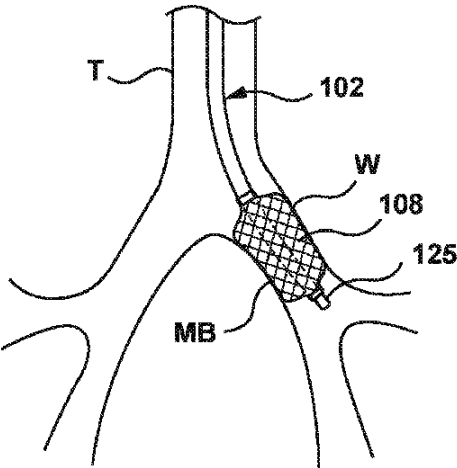
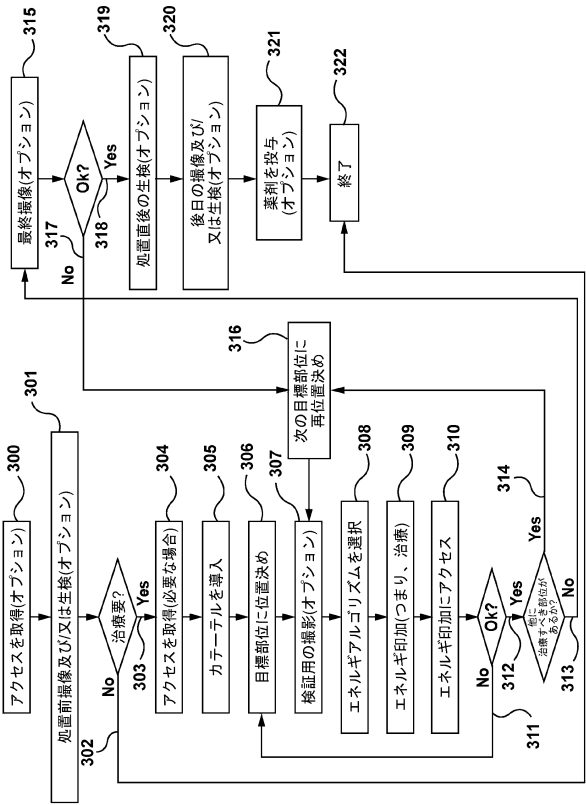
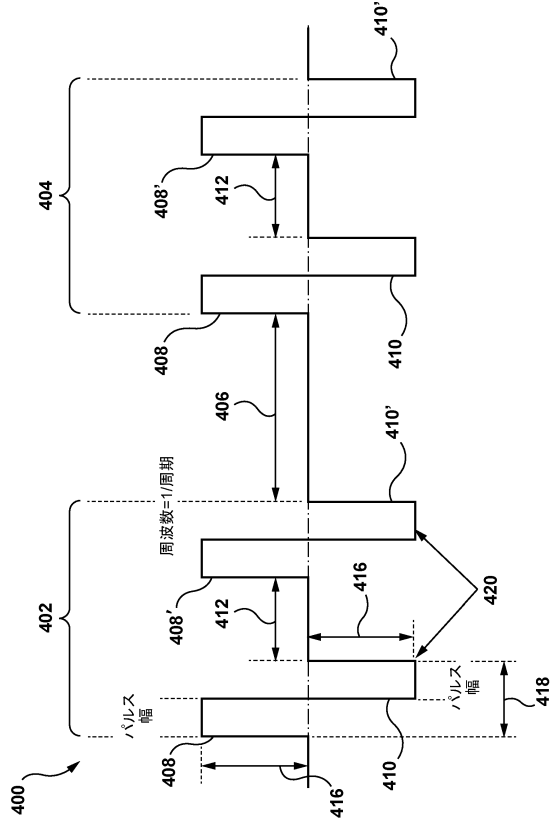


FIG. 11

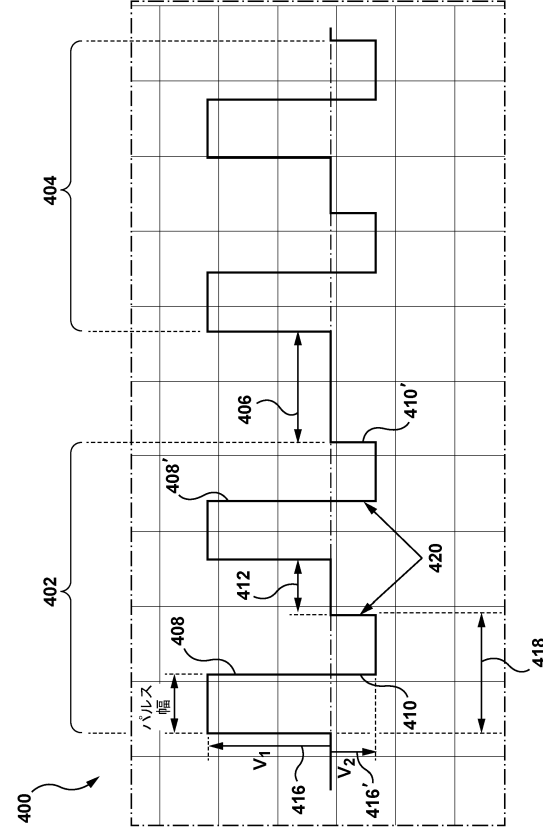
【図 1 2】



【図 1 3】



【図 1 4】



10

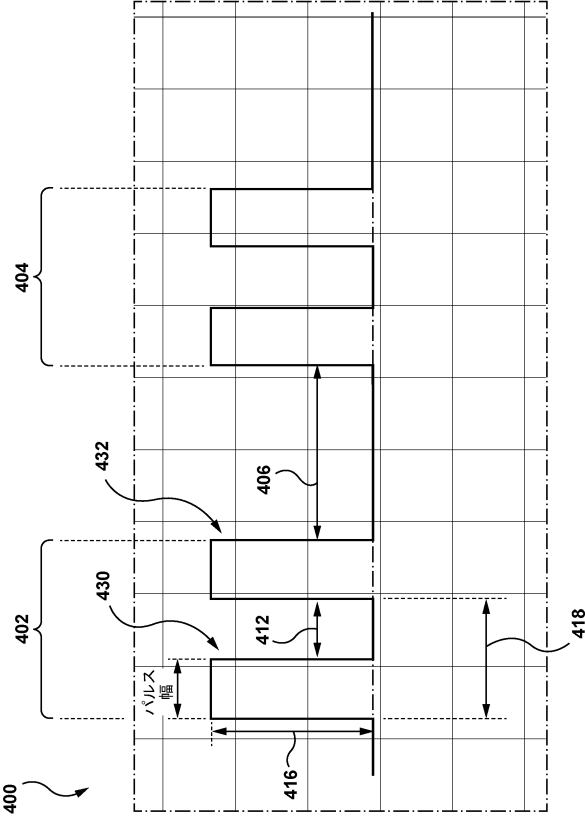
20

30

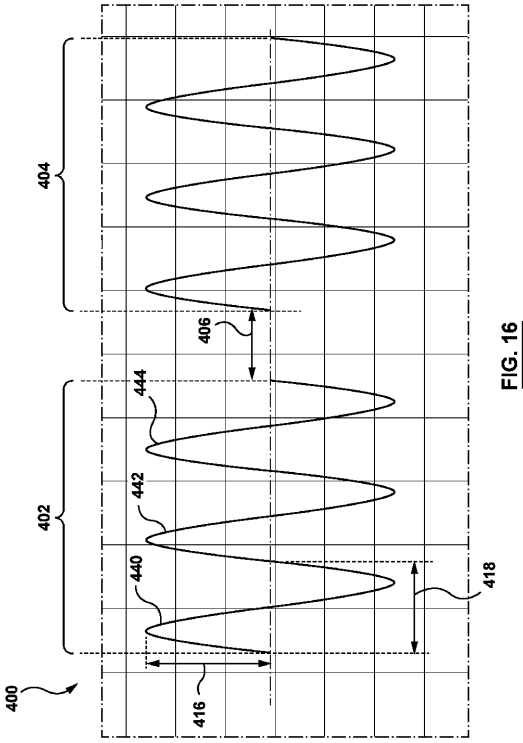
40

50

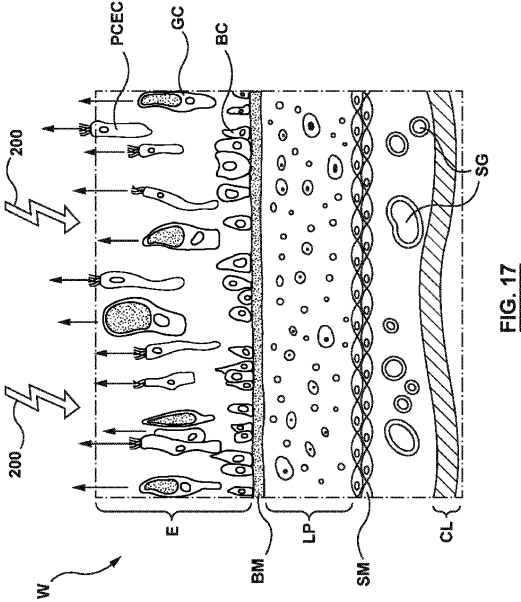
【図 15】



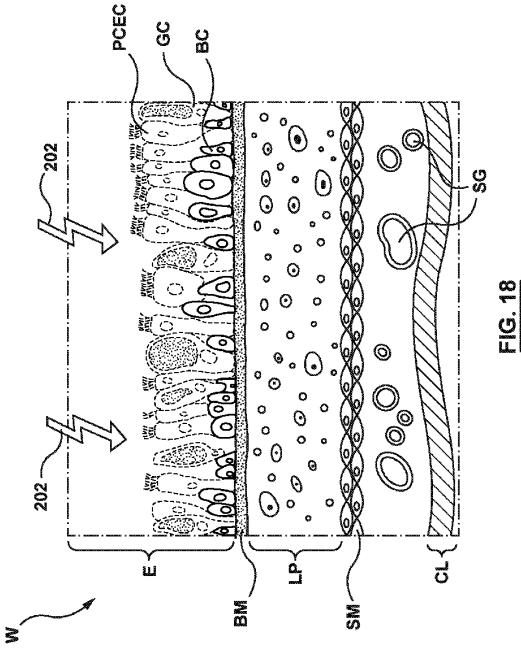
【図 16】



【図 17】



【図 18】



10

20

30

40

50

【図 2 3 A】

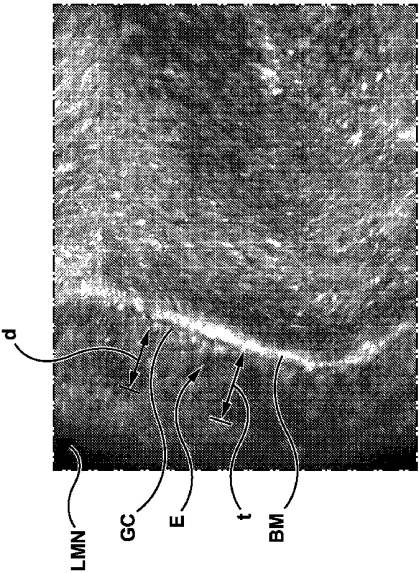


FIG. 23A

【図 2 3 B】

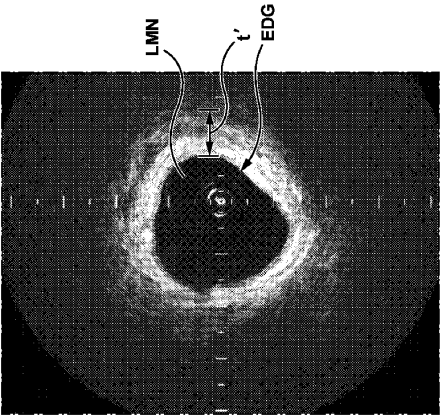


FIG. 23B

【図 2 4】

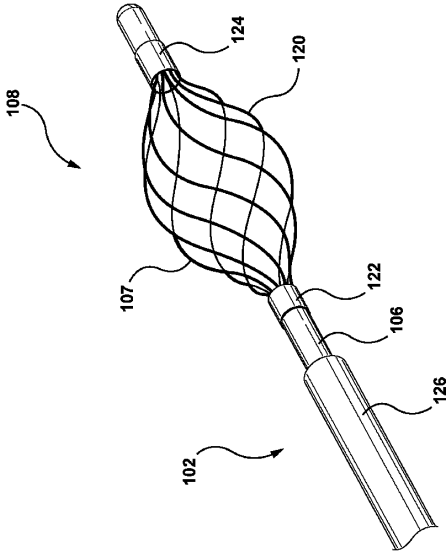


FIG. 24

【図 2 5】

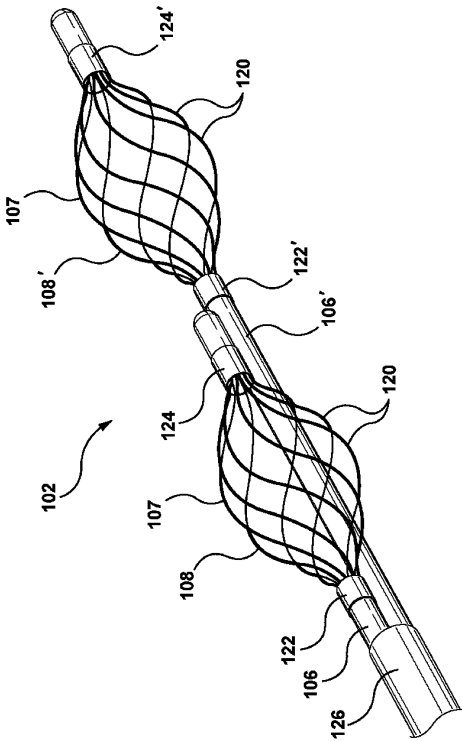


FIG. 25

10

20

30

40

50

【図 2 6】

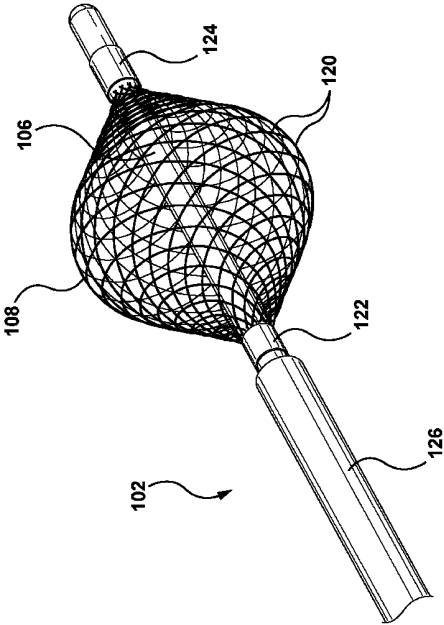


FIG. 26

【図 2 7】

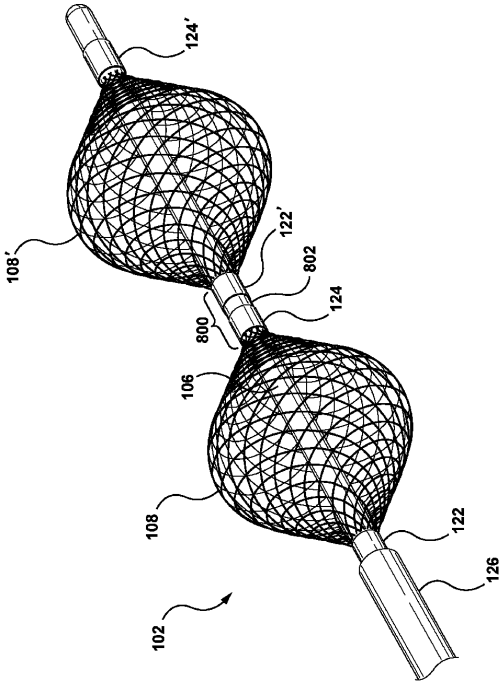


FIG. 27

【図 2 8 A】

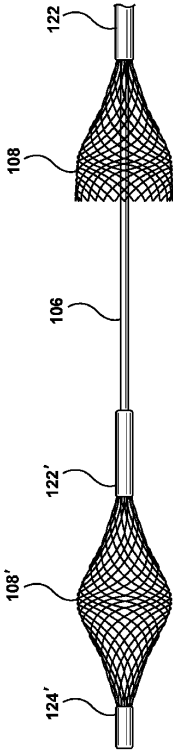


FIG. 28A

【図 2 8 B】

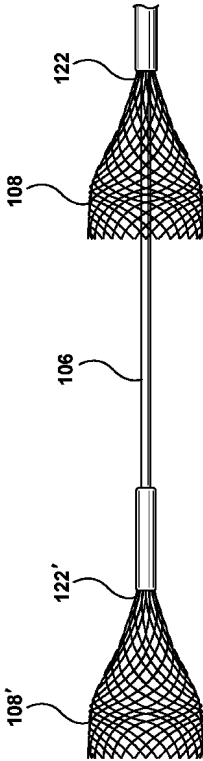


FIG. 28B

10

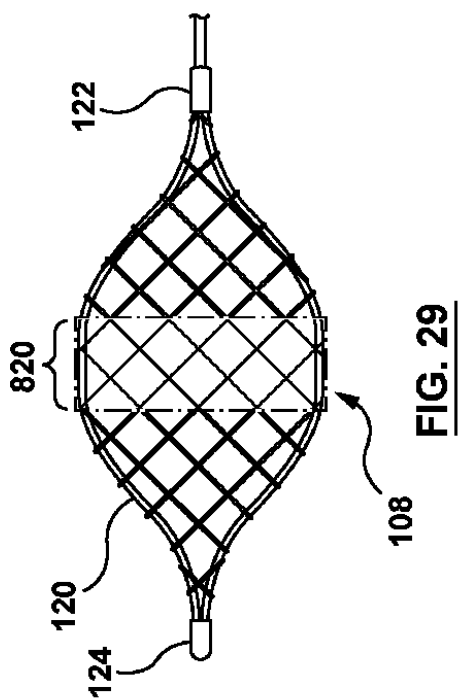
20

30

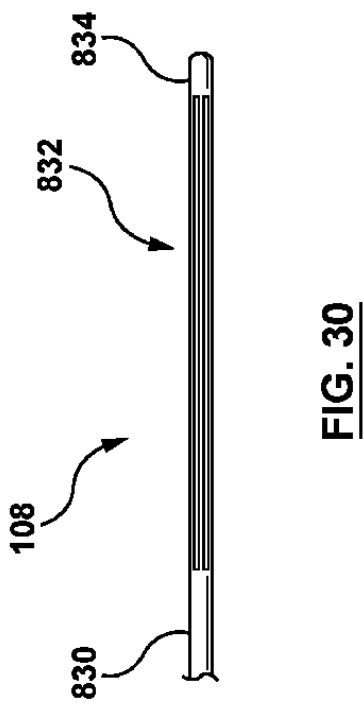
40

50

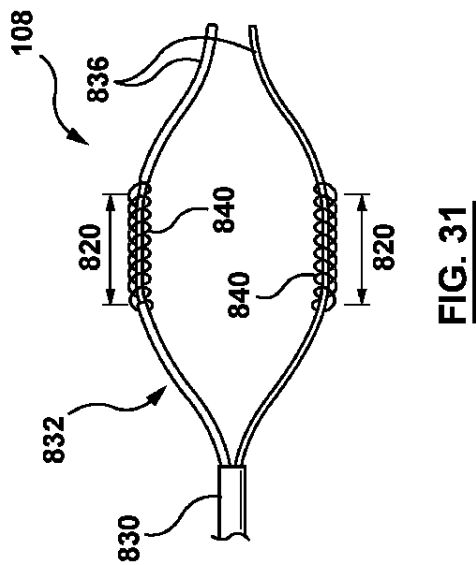
【図 29】



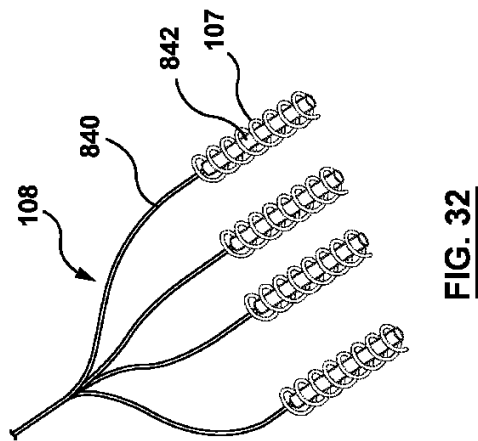
【図 30】



【図 31】



【図 32】



10

20

30

40

50

【図 3 3】

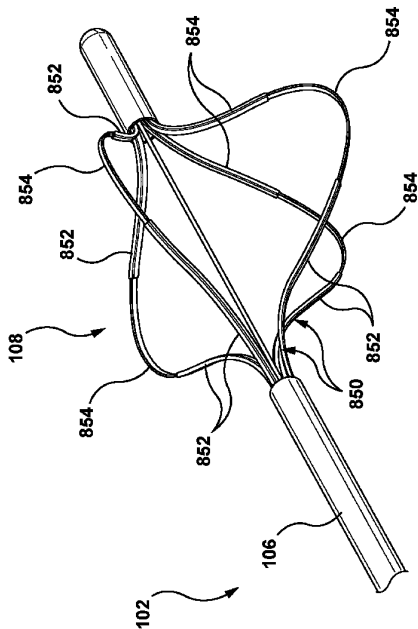


FIG. 33

【図 3 4】

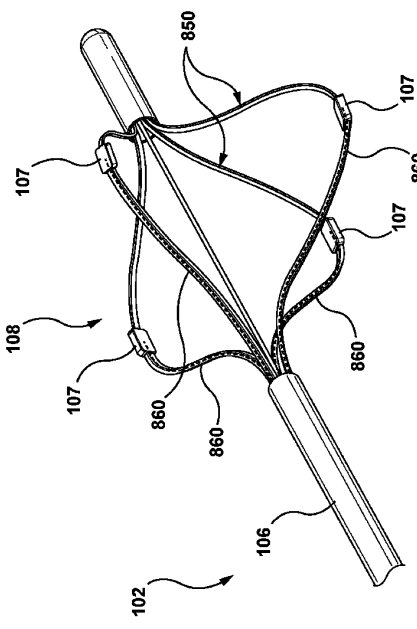


FIG. 34

【図 3 5】

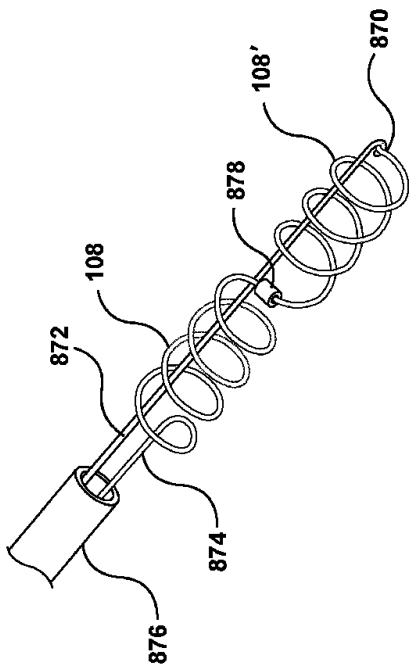


FIG. 35

【図 3 6】

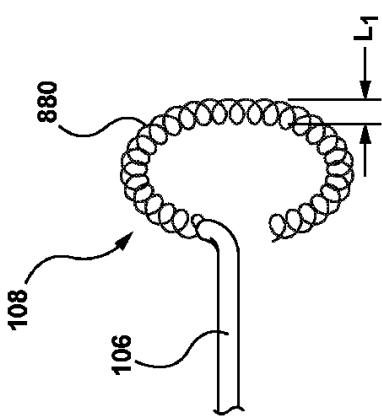


FIG. 36

10

20

30

40

50

【図 3 7】

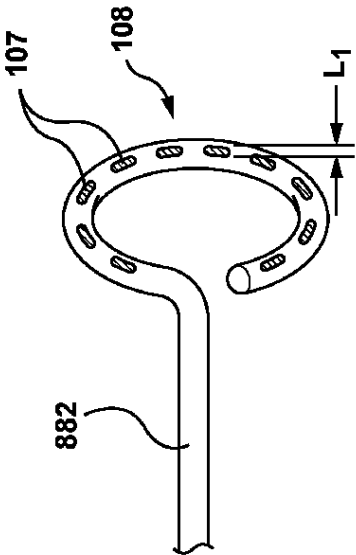


FIG. 37

【図 3 8】

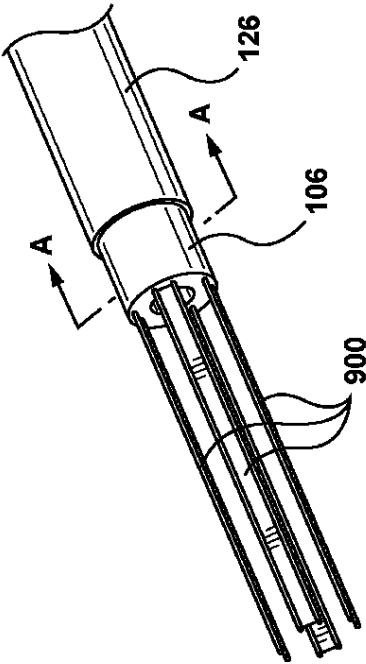


FIG. 38

【図 3 8 A】

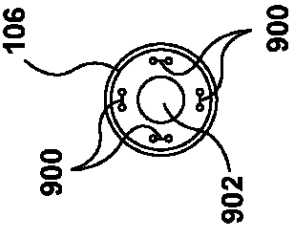


FIG. 38A

【図 3 9】

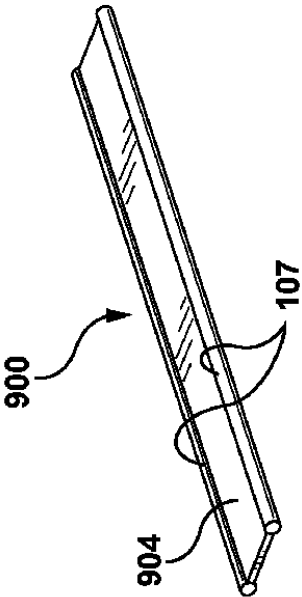


FIG. 39

10

20

30

40

50

【図 4 0】

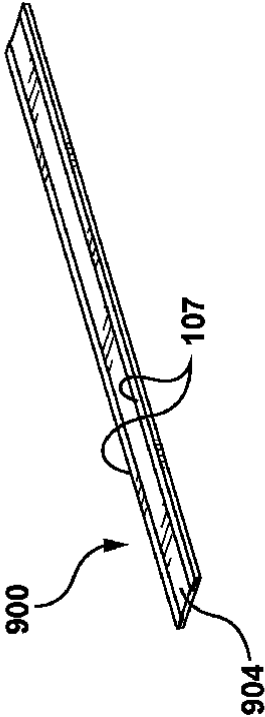


FIG. 40

【図 4 1】

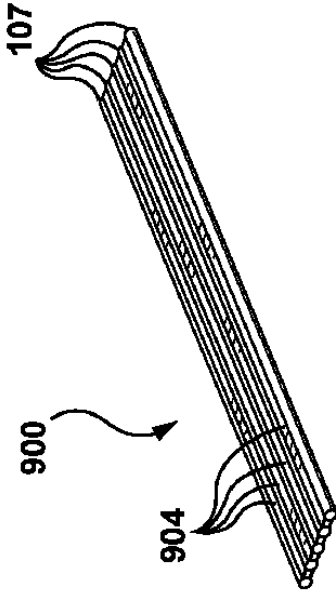


FIG. 41

【図 4 2】

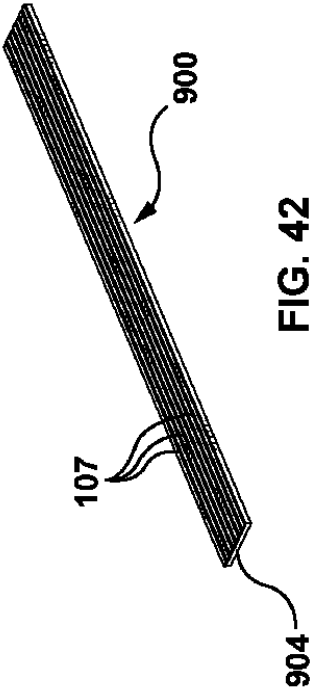


FIG. 42

【図 4 3】

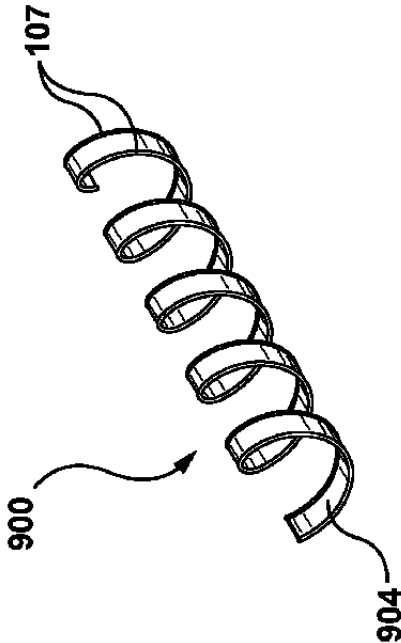


FIG. 43

10

20

30

40

50

【図 4 4】

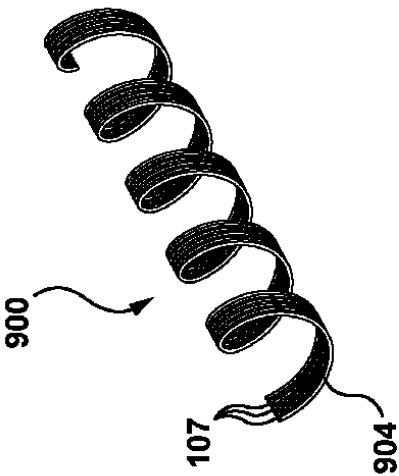


FIG. 44

【図 4 5 A】

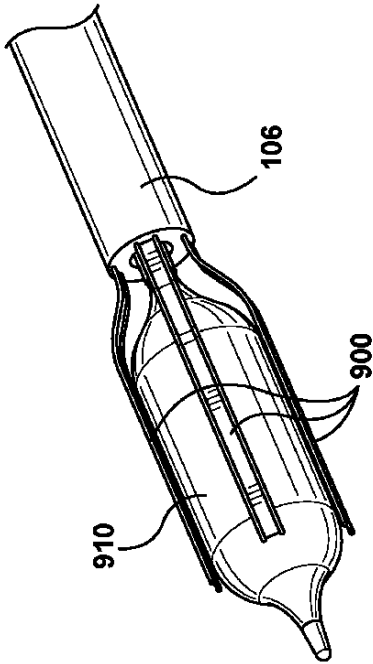


FIG. 45A

【図 4 5 B】

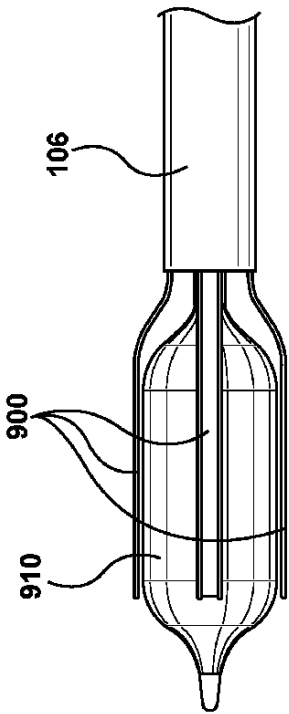


FIG. 45B

【図 4 6】

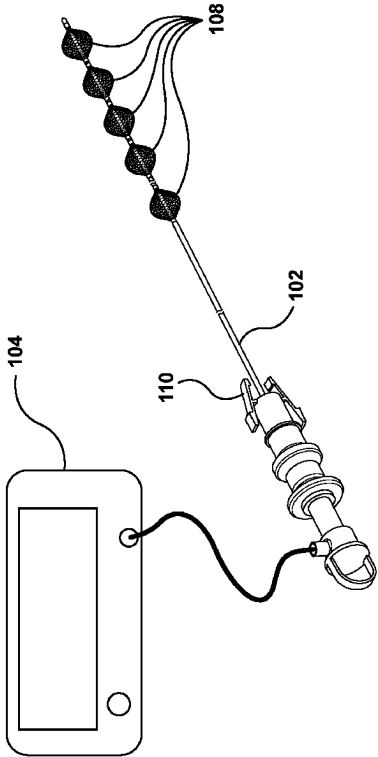


FIG. 46

10

20

30

40

50

【図 4 7】

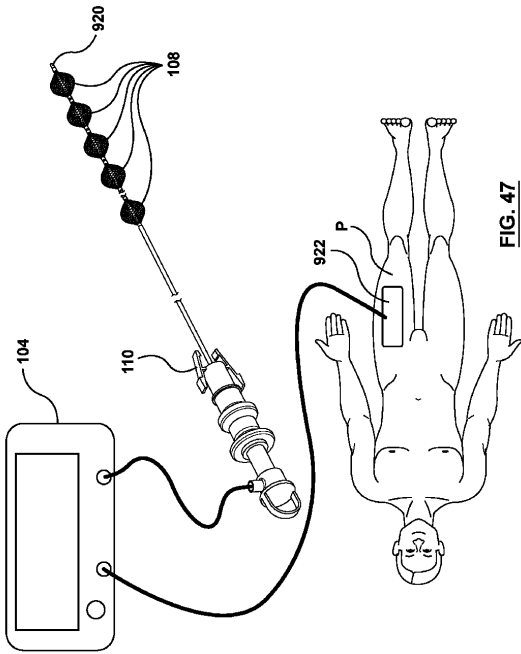


FIG. 47

【図 4 8】

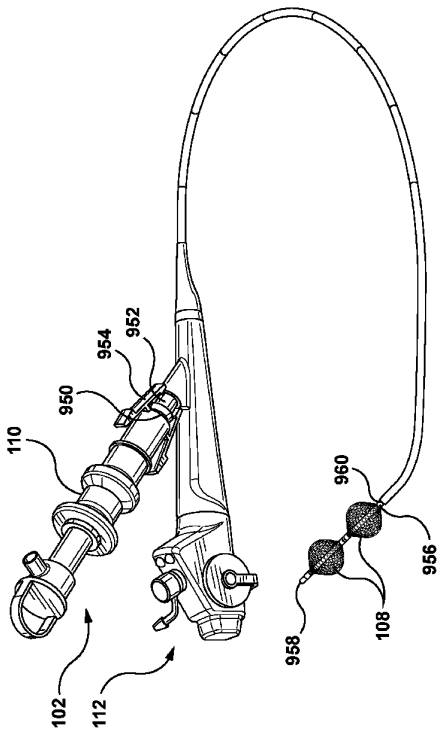


FIG. 48

【図 4 9 A - 4 9 C】

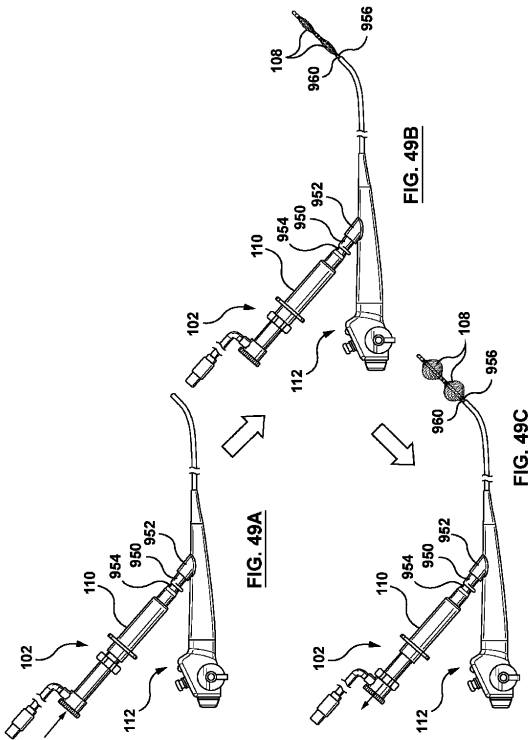


FIG. 49B

FIG. 49C

【図 5 0】

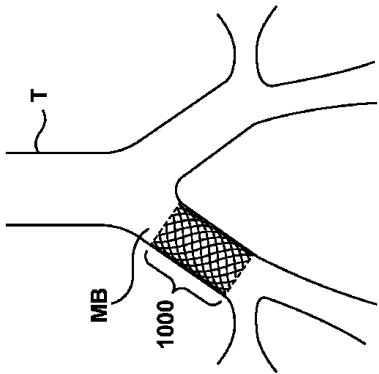


FIG. 50

10

20

30

40

50

【図 5 1】

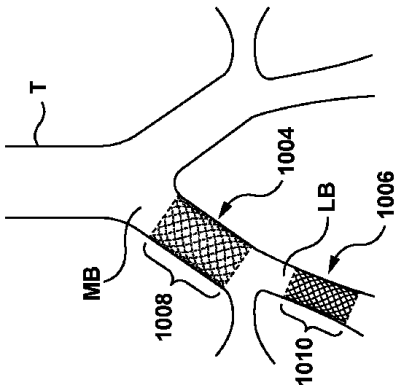


FIG. 51

【図 5 2】

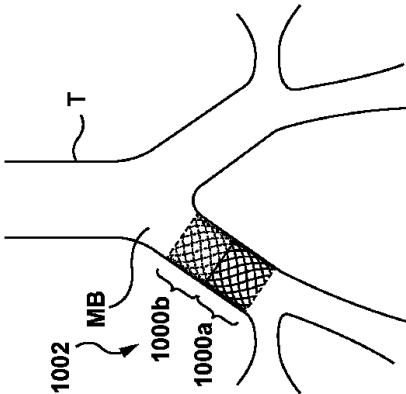


FIG. 52

【図 5 3】

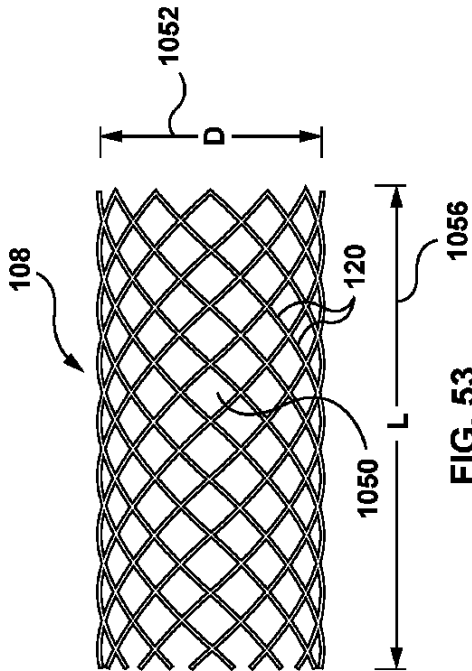


FIG. 53

【図 5 4】

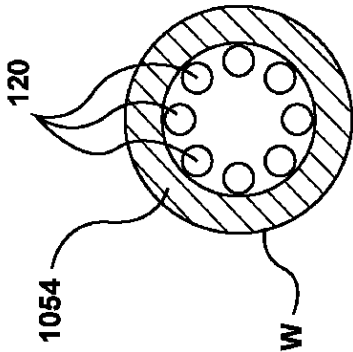


FIG. 54

10

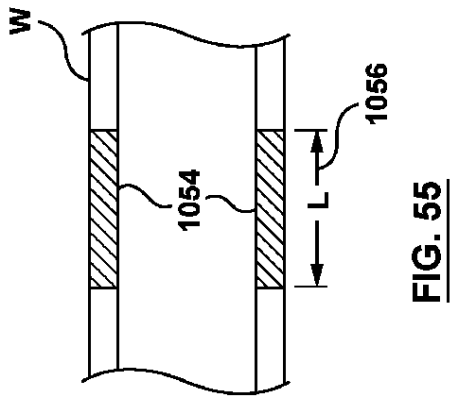
20

30

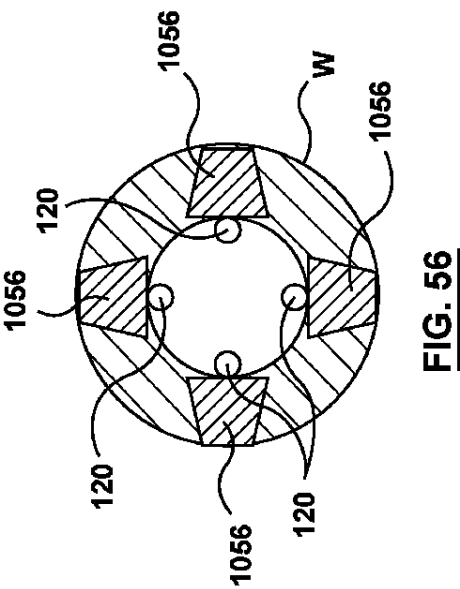
40

50

【図 5 5】



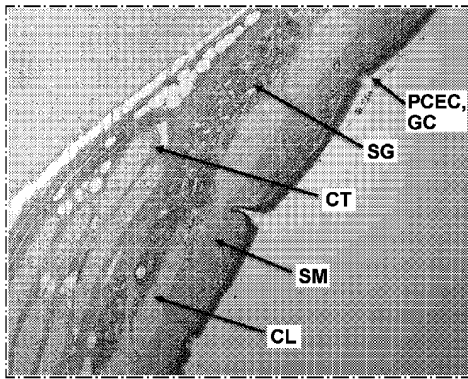
【図 5 6】



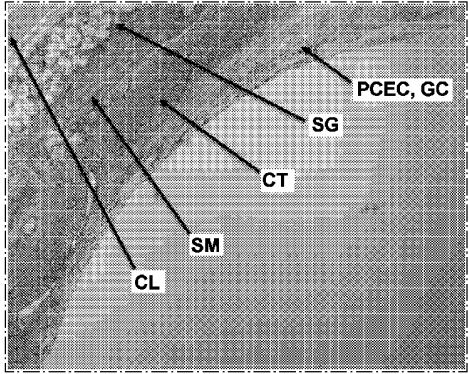
10

20

【図 5 7 A】



【図 5 7 B】



30

40

50

【 図 5 8 A 】

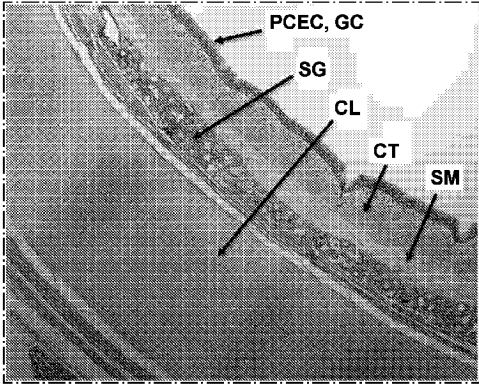


FIG. 58A

【 図 5 8 B 】

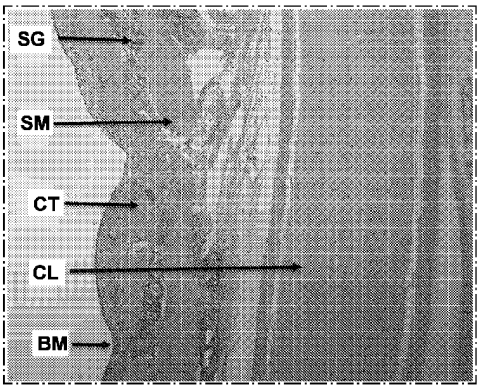


FIG. 58B

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(31)優先権主張番号 62/489,753

(32)優先日 平成29年4月25日(2017.4.25)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

アメリカ合衆国, ニュージャージー州 07052, ウェスト オレンジ, カーテレット ストリート 91

(72)発明者 クリムスキー, ウィリアム サンフォード

アメリカ合衆国, メリーランド州 21050, フォレスト ヒル, ボッグス ロード 1615

(72)発明者 ザリンズ, デニス マリエ

アメリカ合衆国, カリフォルニア州 95070, サラトガ, ヴェルデ ビスタ レーン 20746

(72)発明者 ビーテル, ロバート ジェー., サード

アメリカ合衆国, カリフォルニア州 94087, サニーベール, ビュート コート 1090

(72)発明者 フリードリクス, ポール ブライアン

アメリカ合衆国, カリフォルニア州 94002, ベルモント, エスコンディード ウェイ 1518

(72)発明者 テイラー, ケビン ジェームズ

アメリカ合衆国, カリフォルニア州 94403, サンマテオ, 23番 アベニュー 238

(72)発明者 タロフスキー, ローマン

アメリカ合衆国, カリフォルニア州 94132, サンフランシスコ, エヌ. レイク マーセッド
ヒル 240

(72)発明者 ロング, ゲリー エル.

アメリカ合衆国, オハイオ州 45227, シンシナティ, ハイアワサ アベニュー 7022

合議体

審判長 内藤 真徳

審判官 井上 哲男

審判官 宮部 愛子

(56)参考文献 特表2002-541905 (JP, A)

特表2015-524732 (JP, A)

特表2004-516867 (JP, A)

米国特許出願公開第2015/0342669 (US, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A61B 18/00-18/16