

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

組織を処置するための冷凍アブレーション装置であって、
遠位エネルギー供給部分及び遠位先端を有する細長いシャフトと、
冷媒を前記遠位先端へ向けて移送するために前記遠位エネルギー供給部分を通して延びる少なくとも 1 つの能動ルーメンと、
前記冷媒を前記遠位先端から運び去るために前記遠位エネルギー供給部分を通して延びる少なくとも 1 つの帰還ルーメンと
を有する装置において、
前記遠位エネルギー供給部分が、第 1 の熱交換領域と、前記第 1 の熱交換領域とは異なる熱伝達効率を有する第 2 の熱交換領域とを有する装置。

10

【請求項 2】

前記第 1 の熱交換領域が、前記第 2 の熱交換領域とは異なる表面積を有する請求項 1 に記載の装置。

【請求項 3】

前記第 1 の熱交換領域が前記第 2 の熱交換領域より遠位にあり、前記第 1 の熱交換領域が、前記第 2 の熱交換領域の表面積より大きな表面積を有する請求項 2 に記載の装置。

【請求項 4】

前記第 1 の熱交換領域の外側表面が、隆起線、溝、襞、及びねじ山から構成されるグループから選択される外部フィーチャを有する請求項 3 に記載の装置。

20

【請求項 5】

前記第 1 の熱交換領域が第 1 の長さを有し、前記第 1 の長さが 1 ~ 6 c m の範囲にある請求項 4 に記載の装置。

【請求項 6】

前記第 1 の熱交換領域が第 1 の長さを有し、前記第 2 の熱交換領域が第 2 の長さを有し、前記第 1 の長さが前記第 2 の長さとは異なる請求項 1 に記載の装置。

【請求項 7】

前記細長いシャフトが剛体である請求項 1 に記載の装置。

【請求項 8】

前記第 1 の熱交換領域の内側表面が実質的に平滑で隆起線のない請求項 1 に記載の装置。

30

【請求項 9】

前記外部フィーチャが襞であり、2 ~ 5 m m の範囲の特有の高さを有する請求項 4 に記載の装置。

【請求項 10】

前記第 1 の熱交換領域が前記第 2 の熱交換領域より遠位にあり、それによって前記熱交換効率が前記細長いシャフトの前記遠位エネルギー供給部分に沿って長手方向に一様でない請求項 1 に記載の装置。

【請求項 11】

前記第 1 の熱交換領域が、前記細長いシャフトの前記エネルギー供給部分の第 1 の円弧部分に相当し、前記第 2 の熱交換領域が、前記細長いシャフトの前記エネルギー供給部分の第 2 の円弧部分に相当し、それによって前記熱交換効率が前記細長いシャフトの前記遠位エネルギー供給部分の円周の周りで一様でない請求項 1 に記載の装置。

40

【請求項 12】

前記第 1 の熱交換領域が、前記第 2 の熱交換領域の表面積より大きい表面積を有する請求項 11 に記載の装置。

【請求項 13】

前記第 1 の熱交換領域の外側表面が、隆起線、溝、襞、及びねじ山から構成されるグループから選択される外部フィーチャを有する請求項 12 に記載の装置。

50

【請求項 14】

前記第1の円弧部分が前記遠位エネルギー供給部分の円周の $1/4 \sim 3/4$ に及んでいる請求項12に記載の装置。

【請求項 15】

組織を処置するための閉ループ、単一相、液体冷媒冷凍アブレーション・システムであって、

前記液体冷媒を初期圧力及び初期温度で保持する容器と、

前記液体冷媒の圧力を所定の圧力まで上昇させ、それによって圧縮液体冷媒を形成するように作動可能な液体ポンプと、

前記圧縮液体冷媒を、前記初期温度より低い所定の極低温温度まで冷却するように作動可能な冷却機構と、

前記冷却機構に連結され、前記圧縮液体冷媒を受け入れるようになされた凍結探針であって、該凍結探針は、遠位エネルギー供給部分と遠位先端とを有する細長いシャフトを更に有し、前記エネルギー供給部分が、少なくとも1つの冷却ルーメン及び少なくとも1つの帰還ルーメンを有し、前記液体冷媒が前記冷却ルーメンを通して前記遠位先端へ向かって流れ、前記帰還ルーメンを通してそこから流れ去り、また前記少なくとも1つのルーメンが前記容器に流体連結され、それによって前記冷媒が前記ループに沿って移送されるときに前記液体冷媒が蒸発することなく前記液体冷媒の前記ループが完結する凍結探針とを有するシステムにおいて、

前記遠位エネルギー供給部分が、前記組織と前記遠位エネルギー供給部分との間の熱交換を向上させる第1の外部形状を有する第1の熱交換領域を有するシステム。

【請求項 16】

前記第1の外部形状が、隆起線及びねじ山から構成されるグループから選択される請求項15に記載のシステム。

【請求項 17】

前記遠位エネルギー供給部分が、前記第1の外部形状とは異なる形状を有する第2の熱交換領域を有する請求項15に記載のシステム。

【請求項 18】

前記少なくとも1つの冷却ルーメンが、軸方向に延びる複数の冷却マイクロチューブであって、前記遠位エネルギー供給部分の前記第1の熱交換領域の円周のあたりに配置された複数の冷却マイクロチューブを有する請求項15に記載のシステム。

【請求項 19】

前記所定の極低温温度が -140 以下である請求項15に記載のシステム。

【請求項 20】

前記初期圧力が $0.2 \sim 1.5$ MPaであり、前記所定の圧力が $0.6 \sim 2.0$ MPaである請求項15に記載のシステム。

【請求項 21】

組織にエネルギーを適用する冷凍アブレーション方法であって、

前記凍結探針の前記遠位部分を前記組織の近傍に配置するステップと、

前記遠位部分の第1の領域の周りに前記組織に接触させて第1の氷結構造を形成するステップであって、前記遠位部分の前記第1の領域を通して極低温エネルギーを適用することによって前記第1の氷結構造を形成するステップと、

前記遠位部分の第2の領域の周りに前記組織に接触させて第2の氷結構造を形成するステップであって、前記遠位部分の前記第2の領域を通して極低温エネルギーを適用することによって前記第2の氷結構造を形成するステップとを含む方法。

【請求項 22】

前記第1の氷結構造が前記第2の氷結構造とは異なる寸法を有する請求項21に記載の方法。

【請求項 23】

前記第1の氷結構造の形状が、円筒、球、及び卵形から構成されるグループから選択される1つの形状である請求項22に記載の方法。

【請求項 24】

組織に極低温エネルギーを適用するための冷凍アブレーション方法において、
冷媒容器の出口から始まって、エネルギー供給遠位部分を有する第1の凍結探針を通り、前記冷媒容器の入口へと戻る第1の流路に沿って液体冷媒を流すステップであって、前記液体冷媒は前記第1の流路に沿って液体だけの状態に留まっているステップと、

前記第1の凍結探針の前記遠位部分を前記組織の近傍に配置するステップと、

前記第1の凍結探針の前記遠位部分に沿って延びる第1の熱交換領域を通して前記組織へ極低温エネルギーを伝達するステップと、

前記第1の凍結探針の前記遠位部分に沿って延びる第2の熱交換領域を通して前記組織へ極低温エネルギーを伝達するステップと

を含む方法。

【請求項 25】

第1の熱交換領域を通して前記組織へ極低温エネルギーを伝達する前記ステップが、第1の表面積を通してエネルギーを供給するステップを含み、また前記第1の表面積が前記第2の熱交換領域の第2の表面積より大きい請求項24に記載の方法。

【請求項 26】

前記第1の表面積が隆起線を含む請求項24に記載の方法。

【請求項 27】

前記配置するステップが、内視鏡、可視化機構、及び操作機構から構成されるグループから選択される1つの機構を介して行われる請求項24に記載の方法。

【請求項 28】

前記第1の表面積が前記第2の表面積より少なくとも1.1～3.0倍大きい請求項25に記載の方法。

【請求項 29】

少なくとも第2の凍結探針を前記組織に挿入するステップを更に含む請求項24に記載の方法。

【請求項 30】

前記第1の凍結探針の前記第1の熱交換領域及び前記少なくとも第2の凍結探針の前記第1の熱交換領域のうちの少なくとも1つを操作するステップであって、それによって前記第1の凍結探針の前記第1の熱交換領域が前記少なくとも第2の凍結探針の前記第1の熱交換領域に対向するステップを更に含む請求項29に記載の方法。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本願は、2010年10月27日付けで出願された米国特許仮出願第61/407,168号、題名「Cryogenic Instrument with Enhanced Heat Exchange Area for Improved Cryoablation Treatment」の優先権を主張するものである。

【0002】

本発明は、米国国立保健研究所によって付与された認可番号第1R43CA141989-01-01号の下で政府の支援によって行われた。政府は本発明に一定の権利を有する。

【0003】

本発明は、生体組織を処置する冷凍アブレーション装置に関し、より詳細には、改良された熱交換遠位端部分を有する冷凍アブレーション装置に関する。

【背景技術】**【0004】**

10

20

30

40

50

冷凍手術療法は、処置する目標生体組織を適切に凍結させるために、極めて低い温度、及び複雑な冷却システムの適用を必要とする。これらシステムの多くは、隣接するいずれの健康な組織又は器官にも望ましくない影響を与えずに、組織の選択された部分に接触するように設計された特別な形状及び寸法を有する凍結探針又はカテーテルを使用する。極度の凍結が、凍結探針の遠位端部の中を通ずる種のタイプの冷却剤によって生成される。凍結探針の遠位面は、望ましくは、処置する目標生体組織と直接熱的接触を行う。

【 0 0 0 5 】

しかし、多くの状況において、生体装置の冷凍アブレーションは、凍結探針と直接熱的接触状態にない目標組織内に所望の目標温度を必要とする。そのような状況では、実際の凍結探針又は極低温カテーテルから目標組織が存在する距離が重要である。例えば、撮像（例えば、超音波、コンピュータ断層撮影、磁気共鳴）によって認識される深い癌性腫瘍は、一般に、 -40 の目標温度までの、介在受動融解サイクルを伴う2回の凍結サイクルによって死滅する。腫瘍全体に -40 の目標温度を達成するのが早いほど、腫瘍に対する各凍結の致死率又は細胞障害性が高くなる。腫瘍の直径の1センチメートル毎にほぼ1つの凍結探針を想定すると、現在の臨床極低温技術では、通常の凍結時間は、5分の間受動融解を伴い各最大10分、合計で最大25分である。それによって、全ての腫瘍縁を越えて目標温度 -40 を達成するには、0 の可視氷結縁が、一般に、腫瘍縁から1cm以上延出する必要がある。これら手法の速度を向上し、凍結探針からより深く離れた組織への目標温度の熱伝導を向上し、その上、目標腫瘍体積全体を扱うのに必要な凍結探針の数を限定することに大きな必要性がある。

10

20

【 0 0 0 6 】

例えば、液体窒素及び亜酸化窒素タイプのシステムを含む、様々な既知の冷凍手術システムがある。液体窒素は約 -200 の極めて望ましい低温を有するが、その液体窒素が、周囲の暖かい生体組織と熱的接触をしている凍結探針の遠位凍結領域に導入されると、その温度が沸騰温度（ -196 ）を超えて上昇し、液体窒素は、蒸発し、大気圧では体積で数百倍に膨張し、凍結探針の遠位端部から熱を急速に吸収する。この体積の膨大な増加は、微細針の内部空間が気体窒素によって「詰まらされる」と、「ペーパ・ロック」作用を生じる。更に、これらのシステムでは、気体窒素は、使用中、大気に単に直接廃棄され、手術室内の大気中の水分に曝されると結露の雲を発生し、液体窒素の貯蔵タンクを頻繁に再充填し、又は交換することを必要とさせる。

30

【 0 0 0 7 】

亜酸化窒素及びアルゴン・システムは、通常、凍結探針の先端に配設された小オリフィス、絞り、又は他のタイプの流れ狭窄部など、ジュール・トムソン（JT）膨張要素を通して加圧ガスを膨張させることによって、冷却を達成する。例えば、通常の亜酸化窒素システムは、約 0.1 MPa の圧力で最低約 $-85 \sim -65$ の温度に達するために、ガスを約 $5 \sim 5.5\text{ MPa}$ に加圧する。アルゴンでは、約 2.1 MPa の初期圧力により、同じ 0.1 MPa の圧力で約 -160 の温度が達成される。亜酸化窒素冷却システムは、液体窒素システムによって実現される温度及び冷却力を達成することはできないが、室温で高圧ガスを取り入れるので、いくつかの利点を有する。亜酸化窒素又はアルゴンが、探針先端のジュール・トムソン絞り要素又は他の膨張機構に達するとき、軸及び延長ホースに沿った冷却が限られ、それによって、それらシステム構成要素の重度の断熱の必要性が排除される。しかし、比較的高い初期圧力と共に、低さが不十分な作動温度のために、冷凍手術の適用は厳しく制約される。

40

【 0 0 0 8 】

更に、ジュール・トムソン・システムは、通常、圧縮ガスを膨張させることによって必要な温度降下を達成するために、出て行く膨張ガスを利用して入ってくる高圧ガスを冷却する熱交換器を使用する。これら熱交換システムは、直径で3mm未満である必要がある探針先端の所望の小寸法に適合しない。アルゴン・システムは、望ましい冷凍アブレーション温度を達成することができるが、アルゴン・システムは、十分な冷却力をもたらさず、極めて高いガス圧力及び大きい体積を必要とする。これら制約は、実際の臨床用途には

50

極めて望ましくない。

【0009】

別の冷凍アブレーション・システムは、臨界又は超臨界状態近傍の液体を使用する。そのような冷凍アブレーション・システムが、米国特許第7,083,612号及び第7,273,479号に記載されている。これらシステムは、以前のシステムに勝るいくつかの利点を有する。利点は、気体のような粘性を有する流体によって生じる。窒素の臨界点近傍の作動状態を有することにより、システムは、良好な熱容量を実現したままで、上記の望ましくないペーパー・ロックを回避することが可能になる。更に、そのような極低温システムは、小さなチャネルの探針を使用することができる。

【0010】

しかし、冷凍アブレーション・システムに近臨界冷寒剤を使用することからは課題が生じる。詳細には、窒素がその臨界点を一旦超えると窒素に著しい密度変化やほりあり（約8倍）、その結果、機器を長時間予冷却する必要を生じる。熱容量は臨界点の近傍でのみ高く、システムは、より高い温度では、長い予冷却時間を必要とし極めて非効率である。更に、システムは、凍結探針を効率的に暖めない（又は融解しない）。更に、近臨界冷寒剤システムは、創出し極低温で作動させるのがより難しい特化した極低温ポンプを必要とする。

【0011】

更に他のタイプの極低温システムが特許文献に記載されている。米国特許第5,957,963号、第6,161,543号、第6,241,722号、第6,767,346号、第6,936,045号、及び2008年11月19日出願の国際特許出願PCT/US2008/084004が、柔軟な可撓性の凍結探針を記載する。ジュール・トムソン効果を伴う液体窒素、亜酸化窒素、アルゴン、クリプトン、及び他の冷寒剤、又はそれらの様々な組合せを供給する冷凍手術システムを記載する特許の例には、米国特許第5,520,682号、第5,787,715号、第5,956,958号、第6,074,572号、第6,530,234号、及び第6,981,382号が含まれる。

【0012】

別のタイプの凍結探針が、Vanceletteに対する米国特許公開第20080119840号に記載されている。凍結探針先端は、その内側及び外側表面に襞状、波型、又は別様の尾根式形状を有することによって表面面積が増加している。但し、凍結探針は、製造が困難であり得る複雑な管状断面を有するものとして示されている。Vanceletteに示される管部分の複雑な断面は、冷媒の復路を複雑にし得、それによって、探針内側の熱交換をより非効率にする。

【0013】

上記の特許文献に拘らず、目標生体組織の選択的冷却を達成する小さな寸法及び形状を有する改良型冷凍アブレーション装置が更に望まれる。組織への接触点から数ミリメートルの距離で、目標組織を細胞傷害温度へより急速に冷却することが、極めて重要であるが、冷却容量又は低い探針表面温度によって達成はされない。液体窒素、近臨界、又は単一相液体冷却システムなど、高冷却容量を有する極低温システムは、より速くより高信頼度の冷凍アブレーション手法を必要とする。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0014】

【特許文献1】米国特許第7,083,612号

【特許文献2】米国特許第7,273,479号

【特許文献4】米国特許第5,957,963号

【特許文献5】米国特許第6,161,543号

【特許文献6】米国特許第6,241,722号

【特許文献7】米国特許第6,767,346号

【特許文献8】米国特許第6,936,045号

【特許文献 9】国際出願 P C T / U S 2 0 0 8 / 0 8 4 0 0 4

【特許文献 10】米国特許第 5 , 5 2 0 , 6 8 2 号

【特許文献 11】米国特許第 5 , 7 8 7 , 7 1 5 号

【特許文献 12】米国特許第 5 , 9 5 6 , 9 5 8 号

【特許文献 13】米国特許第 6 0 7 4 5 7 2 号

【特許文献 14】米国特許第 6 , 5 3 0 , 2 3 4 号

【特許文献 15】米国特許第 6 , 9 8 1 , 3 8 2 号

【特許文献 16】米国特許公開第 2 0 0 8 0 1 1 9 8 4 0 号

【特許文献 17】米国特許出願第 1 2 / 4 2 5 , 9 3 8 号

【発明の概要】

10

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 1 5 】

熱的に処置される目標生体組織に直接接触するように配置することができ、管理された時間の間目標組織に氷結球を形成することができ、冷凍手術処置の効果を増進する先端を有する改良型冷凍アブレーション装置がなおも望まれる。

【 0 0 1 6 】

単一相液体冷媒によって作動することができる冷凍アブレーション先端を有する改良型冷凍アブレーション装置がなおも望まれる。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 7 】

20

組織を処置する冷凍アブレーション装置が、遠位エネルギー供給部分及び遠位先端を有する細長いシャフトと、冷媒を遠位先端へ向けて移送するために遠位エネルギー供給部分を通して延在する少なくとも 1 つの能動ルーメンと、冷媒を遠位先端から運び去るために遠位エネルギー供給部分を通して延在する少なくとも 1 つの帰還ルーメンとを備える。遠位エネルギー供給部分が、第 1 の熱交換領域と、第 1 の熱交換領域とは異なる熱伝達効率を有する第 2 の熱交換領域とを備え、それによって、熱交換効率が、細長いシャフトの遠位エネルギー供給部分に沿って長手方向に変化する。

【 0 0 1 8 】

別の実施例では、第 1 の熱交換領域が、第 2 の熱交換領域とは異なる表面積を有し得る。第 1 の熱交換領域が第 2 の熱交換領域より遠位にあり得、第 1 の熱交換領域が、第 2 の熱交換領域の表面積より大きな表面積を有する。

30

【 0 0 1 9 】

別の実施例では、第 1 の熱交換領域が第 1 の長さを有し、第 1 の長さが 2 ~ 6 c m の範囲にある。

【 0 0 2 0 】

別の実施例では、第 1 の熱交換領域が第 1 の長さを有し、第 2 の熱交換領域が第 2 の長さを有し、第 1 の長さが第 2 の長さとは異なる。第 1 の熱交換領域の外側表面が、隆起線 (r i d g e s)、溝 (g r o o v e s)、及びねじ山 (t h r e a d s) から構成されるグループから選択される外部フィーチャ又は手段を有し得る。

【 0 0 2 1 】

40

別の実施例では、外部フィーチャが襞 (c o r r u g a t i o n s) であり、2 ~ 5 m m の範囲の特徴的高さを有する。細長いシャフトが剛又は可撓であり得、実質的に平滑で隆起線なしの内面を有し得る。内側表面は、外側表面と同じ、又は異なる表面構造を有し得る。

【 0 0 2 2 】

別の実施例では、組織を処置するための閉ループ、単一相、液体冷媒冷凍アブレーション・システムが、(a) 液体冷媒を初期圧力及び初期温度で保持する容器と、(b) 液体冷媒の圧力を所定の圧力まで上昇させ、それによって圧縮液体冷媒を形成するように作動可能な液体ポンプと、(c) 圧縮液体冷媒を所定の極低温温度まで冷却するように作動可能な冷却機構であって、所定の極低温温度が初期温度より低い、冷却機構と、(d) 冷却

50

機構に連結され、圧縮液体冷媒を受け入れるようになされた凍結探針とを備える。凍結探針が、遠位エネルギー供給部分及び遠位先端を有する細長いシャフトを更に備える。エネルギー供給部分が、少なくとも1つの冷却ルーメン及び少なくとも1つの帰還ルーメンを備え、液体冷媒が、冷却ルーメン及び帰還ルーメンそれぞれを通して遠位先端へ向かって流れ、そこから流れ去り、少なくとも1つのルーメンが容器に流体連結され、それによって、冷媒がループに沿って移送されるとき液体冷媒が蒸発することなしに、液体冷媒のループが完結する。遠位エネルギー供給部分が、組織と遠位エネルギー供給部分との間の熱交換を向上させる第1の外部形状を有する第1の熱交換領域を備える。第1の外部形状は、隆起線、襞、及びねじ山から構成されるグループから選択される。遠位エネルギー供給部分は、第1の外部形状とは異なる形状を有する第2の熱交換領域を備え得る。

10

【0023】

別の実施例では、少なくとも1つの冷却ルーメンが、軸方向に延在する複数の冷却マイクロチューブを備え、その複数のマイクロチューブが、遠位エネルギー供給部分の実効表面積を増加させる。マイクロチューブは撚り合わせた束の形態でもよい。別の実施例では、マイクロチューブは、遠位エネルギー供給部分の円周を巡って離隔配置されている。所定の極低温温度は、 -140 以下であり得る。初期圧力は、 $0.2 \sim 1.5$ MPaであり得、所定の圧力は $0.6 \sim 2.0$ MPaであり得る。

【0024】

別の実施例では、組織に極低温エネルギーを加える冷凍アブレーション方法が、冷媒容器の出口に始まり、エネルギー供給遠位部分を有する凍結探針を通り、冷媒容器の入口へ戻る第1の流路に沿って、液体冷媒を流すステップであって、液体冷媒が、第1の流路に沿って終始液体状態に留まるステップを含む。凍結探針の遠位部分が組織の近傍に配置される。極低温エネルギーが、凍結探針の遠位部分に沿って延在する第1の熱交換領域を通して組織へ伝達される。極低温エネルギーが、凍結探針の遠位部分に沿って延在する第2の熱交換領域を通して組織へ伝達される。第1の熱交換領域を通して組織へ極低温エネルギーを伝達するステップが、第1の表面積を通してエネルギーを供給するステップを含み得、第1の表面積は、第2の熱交換領域の第2の表面積より大きい。第1の表面積は、第2の領域の表面積より少なくとも $1.1 \sim 3.0$ 大きくなり得る。第1の表面積は、隆起線を含み得る。又、配置するステップが、内視鏡、可視化機構、及び操作機構から構成されるグループから選択される1つの機構を介して行われ得る。

20

30

【0025】

別の実施例では、複数の凍結探針が組織に挿入される。第1の凍結探針の第1の熱交換領域、及び少なくとも第2の凍結探針の第1の熱交換領域を、第1の凍結探針の第1の熱交換領域が、少なくとも第2の凍結探針の第1の熱交換領域に対向するように、回転することができる。

【0026】

別の実施例では、組織にエネルギーを加える冷凍アブレーション方法が、凍結探針の遠位部分を組織の近傍に配置するステップと、遠位部分の第1の領域の周りに組織に接触させて第1の氷結構造を形成するステップであって、遠位部分の第1の領域を通して極低温エネルギーを加えることによって、第1の氷結構造を形成するステップと、遠位部分の第2の領域の周りに組織に接触させて第2の氷結構造を形成するステップであって、遠位部分の第2の領域を通して極低温エネルギーを加えることによって、第2の氷結構造を形成するステップとを含む。第1の氷結構造は第2の氷結構造とは異なる寸法を有し得る。

40

【0027】

別の実施例では、第1の氷結構造の形状が、円筒、球、及び卵形から構成されるグループから選択される1つの形状である。

【0028】

本発明の説明、目的、及び利点が、添付図面と併せて、以下の詳細な記述から明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

50

【 0 0 2 9 】

【図 1】冷凍アブレーション・システムに使用される液体冷媒の冷却サイクルに対応する状態図である。

【図 2】圧力の関数としての液体窒素の蒸発温度の線図である。

【図 3】凍結探針内に複数のマイクロチューブを備える、冷凍アブレーション処置用の冷却システムの概略図である。

【図 4 A】本発明による凍結探針の遠位部分の断面図である。

【図 4 B】図 4 A に示された遠位先端の拡大図である。

【図 4 C】図 4 A に示された凍結探針の移行部分の拡大図である。

【図 4 D】図 4 A に示された凍結探針の端面図である。

10

【図 4 E】液体冷媒を凍結探針の遠位先端へ運び、そこから戻す複数のマイクロチューブを示す、線 4 E - 4 E に沿って取った断面図である。

【図 5】ある形状の氷結をその遠位部分に沿って生成するように働く凍結探針を備える閉ループ、単一相、液体冷媒冷凍アブレーション・システムの図である。

【図 6】ある形状の氷結をその遠位部分に沿って生成するように働く凍結探針を備える閉ループ、単一相、液体冷媒冷凍アブレーション・システムの図である。

【図 7】ある形状の氷結をその遠位部分に沿って生成するように働く凍結探針を備える閉ループ、単一相、液体冷媒冷凍アブレーション・システムの図である。

【図 8 A】生体組織に挿入された凍結探針の側面図である。

【図 8 B】線 8 B - 8 B に沿って取った図 8 A に示された凍結探針及び組織の断面図である。

20

【図 9 A】改良された熱交換領域及び標準的領域を有する冷凍アブレーション装置の細長いシャフトの部分側面図である。

【図 9 B】冷凍アブレーション装置の様々な遠位先端形状の図である。

【図 9 C】図 9 A に示された冷凍アブレーション装置の細長いシャフトの周りに形成された氷結構造の図である。

【図 9 D】冷凍アブレーション装置用の熱交換領域のタイプを示す図である。

【図 9 E】冷凍アブレーション装置用の熱交換領域のタイプを示す図である。

【図 9 F】冷凍アブレーション装置用の熱交換領域のタイプを示す図である。

【図 9 G】冷凍アブレーション装置用の熱交換領域のタイプを示す図である。

30

【図 10 A】改良された熱交換領域を有する冷凍アブレーション装置を使用して設定された実験の図である。

【図 10 B】図 10 A に示された実験設定に使用された冷凍アブレーション装置の側面図である。

【図 11】図 10 A に示された実験設定を使用した、時間経過による氷結構造の形成を示す第 1 のデータ・セットの図である。

【図 12】図 10 A に示された実験設定を使用した、時間経過による氷結構造の形成を示す第 2 のデータ・セットの図である。

【図 13 A】J T 冷却標準平滑凍結探針の 5 分での予想氷結球成長の図である。

【図 13 B】S P L C 冷却増強表面凍結探針の 5 分での予想氷結球成長の図である。

40

【図 13 C】J T 冷却標準平滑凍結探針の 10 分での予想氷結球成長の図である。

【図 13 D】S P L C 冷却増強表面凍結探針の 10 分での予想氷結球成長の図である。

【図 14 A】腫瘍内での本発明の一実施例による 2 つの凍結探針の部分上面図である。

【図 14 B】図 14 A に示された 2 つの凍結探針及び組織の端面図である。

【図 15 A】腫瘍内に配置された 2 つの標準的凍結探針の部分上面図である。

【図 15 B】図 15 A に示された 2 つの凍結探針及び組織の端面図である。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 3 0 】

本発明が詳細に説明される前に、本発明の主旨及び範囲を逸脱せずに、既述された本発明に様々な変更及び修正を加えることができ、同等品を置き換えることができるので、本

50

発明が、本明細書に述べられる特定の変形実施例に限定されることはないことを理解されたい。当業者にとってこの開示を読むと明らかになるように、本明細書に説明され例示された個々の実施例のそれぞれは、本発明の範囲及び主旨を逸脱することなく、他の複数のいずれの実施例の特徴からも容易に分離することができ、又はそれらと組み合わせることができる個々の構成要素及び特徴を有する。更に、特定の状況、物体、物の組成、プロセス、目的（複数可）に対するプロセス行為（複数可）又はステップ（複数可）、本発明の主旨又は範囲に適合するように、多数の修正を行うことができる。全てのそのような修正が、添付特許請求の範囲に包含されるものとする。

【0031】

本明細書に記載の方法は、記載された事項順序に加えて、記載事項を論理的に可能ないかなる順序で実行してもよい。更に、値の範囲が示されている場合、その範囲の上限と下限と間に入るあらゆる値、及びその言及範囲内の任意の他の言及値又は介在値が、本発明に包含されるものと理解されたい。又、記載された本発明の変形実施例のあらゆる任意選択の特徴が、独立に、又は本明細書に記載の任意の1つ又は複数の特徴と組み合わせて主張され特許請求され得るものとする。

10

【0032】

本明細書で言及される全ての既存の主題（例えば、公表物、特許、特許出願、及びハードウェア）は、その主題が本発明の主題と矛盾し得る場合（その場合は本明細書に示されたものが優先する）を除き、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

20

【0033】

単数のアイテムへの言及は、複数の同じアイテムが存在する可能性を含む。より具体的には、本明細書及び添付特許請求の範囲に使用されるとき、単数形「a」、「an」、「said」、及び「the」は、文脈が他の場合を明示しない限り、複数の指示対象物を含む。特許請求の範囲は、いかなる任意選択要素も排除するように書かれ得ることに留意されたい。即ち、この言及は、請求項の要素の詳述に関する「単に」、「のみ」などのような排他的用語の使用、又は「否定的」限定の使用に対する前提基準として働くことを意図している。最後に、別様に定義されない限り、本明細書に使用される全ての技術用語又は科学用語は、本発明が帰属する分野の技術者によって通常理解されるのと同じ意味を有することを理解されたい。

30

【0034】

本明細書に記載される極低温技術は、目標組織体積全体に細胞障害組織温度を発生するために、多数のパラメータ、特徴、及び/又はステップを必要とする。これらは、それらに限定されないが、1.) 全体冷却容量、又は適切な熱発生ワット量を除去する能力、2.) 組織に接触している凍結探針又は凍結カテーテルの表面で達成可能な最低温度、3.) 目標組織と接触している凍結探針又は凍結カテーテルの表面積を含む。とりわけ、この最後の特性が、冷却容量の増加及び低温度を達成するために、本明細書において説明される。

40

【0035】

冷凍アブレーション治療用の冷却システムは、液体冷媒を低圧及び極低温で使用して、凍結探針の遠位端及び除去すべき周囲の生体組織の高信頼性冷却を実現する。更に、冷却手段としての液体冷媒の使用と組み合わせて、探針の遠位部分での熱交換面積を増強することによって、冷凍アブレーションの効率を著しく高めることができる。これによって、標準的平滑表面探針技術によるよりも、1.) より早く、2.) 探針からより遠くで、探針から半径方向に離れて目標温度を達成することができる。

【0036】

冷却システムは、好ましくは、低圧及び極低温の冷媒を使用する。例示的冷媒はR218冷媒（オクタフルオロプロパン）である。その特性のいくつかを例示するために、R218冷媒の状態図が図1に示される。図1の線図の軸は、R218の圧力p及び温度Tに対応し、固体（SOLID）、液体（LIQUID）、及び気体（GAS）状態が共存する点（p、T）の軌跡を表す相線11及び12を含む。R218がこの実施例に関連し

50

て示されているが、本発明は、他の液体冷媒を使用することも含み得る。

【0037】

図1の点Aで、冷媒は、貯蔵タンク又は容器の中で「液体 - 蒸気」平衡状態にある。冷媒は、約0.4 MPaの初期圧力 p_0 において、環境の温度、又はそれより僅かに低い温度 T_0 を有する。閉ループ・サイクル又は冷媒流路が、液体冷媒が容器又は貯蔵タンクから出る点から始まる。冷却サイクル全体を通して冷媒は液体状態のままであり、冷媒が凍結探針又はカテーテルを通して流れるのに必要な圧力をもたすために、冷媒は、約0.7 ~ 0.8 MPa (又はこの実例では約0.75 MPa)の範囲の僅かに高い圧力で維持される。これは図1の点Bに対応する。点Bは、R218冷媒の液体領域内にある。更に、液体は、冷却機構(それに限定さないが冷凍装置など)によって、点Bから点Cへ温度 T_{min} まで冷却され、それが図1の経路13によって示される。この温度は、上昇圧力での冷媒の凝固温度よりいくぶん高い(暖かい)。

10

【0038】

点Cでの冷たい液体冷媒が、冷凍アブレーション処置に使用され、処置すべき生体組織と熱的接触状態にある凍結探針の遠位端部に導入される。この熱的接触が、液体冷媒の温度上昇に至り、凍結探針の微小チャネル遠位端部の流体抵抗(インピーダンス)によって生じる点Cから点Dへの圧力降下を同時に伴う。戻る液体の温度は、その環境により上昇する。詳細には、温度は、例えばチェック・バルブなどの機構によって維持される僅かに高い圧力の下に(点A*)、周囲環境との熱的連通によって上昇する。液体冷媒を貯蔵タンクに戻す返送ライン内で液相状態を維持するために、約6 kPaの小さな圧力降下が望ましい。最終的に、サイクル又は流路は、液体冷媒が貯蔵タンクに入る点で完結する。液体冷媒の再流入は、容器のポート又は入口孔を通り、再度図1の点Aに対応し得る。上記の冷却サイクルは、必要に応じて連続的に繰り返される。

20

【0039】

いくつかの実例では、冷却機構又は冷凍装置は、その液体室素の圧力に応じた所定の温度 T_{min} を有する加圧液体室素中に浸された熱交換器であり得る。圧力は、約1.0 ~ 3.0 MPaの範囲であり得る。液体室素は、液体アルゴン又はクリプトンによって置き換えることができる。これらの場合、所定の温度 T_{min} は、約0.1 ~ 0.7 MPaほどの低さの圧力で得られる。液体室素の「圧力 p - 温度 T 」線図の実例が、液体冷媒の必要な所定の温度 T_{min} 及び対応する圧力を定義する図2に示されている。

30

【0040】

本発明の一実施例は、作動液体状態の冷媒を、閉ループ内を全く蒸発なしに冷却サイクル内を低圧低温下で循環させることである。凍結探針処置用の冷却システムが図3に概念的に示され、その場合、容器30内で初期圧力 p_0 の液体冷媒が、環境の温度 T_0 下で液体ポンプ31によって圧縮される。冷却が、冷媒を蒸発させることによって達成され、その後その蒸気を高圧圧縮する通常の閉冷却サイクルとは対照的に、このポンプは、非圧縮液体に働くので寸法を極めて小さくすることができる。更に、液体冷媒は、移送ライン36によって供給され、チェック・バルブ37によって所定の圧力下に維持される蒸発冷媒34、35中に浸されたコイル部分33を通して冷凍装置32内に移送される。

【0041】

40

蒸発冷媒は、所定の温度 T_{min} を有する。冷凍装置32のコイル部分33は、可撓遠位端部311の多管式入口流体移送マイクロチューブに流体接続され、それによって、最低作動温度 T_{min} を有する冷媒液体冷媒が、真空空間310を形成する真空殻39によって封じ込められている冷媒供給ライン38を通して凍結探針の遠位端部311に流入する。流体移送マイクロチューブの先端に配置された先端キャップ312は、供給流体移送マイクロチューブから帰還液体冷媒を入れる送出流体移送マイクロチューブへ流体移送を行う。帰還液体冷媒は、次いで、帰還冷媒の圧力を初期圧力 p_0 の僅か上まで減少させるようになされたチェック・バルブ313を通過する。最後に、冷媒は、ポート又は開口315を通して容器30に再び入り、液体冷媒の流路を完結する。システムは、冷媒の連続的流れを実現し、図3の経路A - B - C - D - A* - Aは、図1の相の物理的位置に対

50

応する。冷媒は、開口 3 1 7 を通って容器から出る点から、開口 3 1 5 を経由して貯蔵タンク又は容器に戻る点まで、流路又はサイクル全体に沿って液体状態を維持する。

【 0 0 4 2 】

液体冷媒を使用する閉ループ凍結探針の実例は、2009年4月17日付けで出願された米国特許出願第 1 2 / 4 2 5 , 9 3 8 号、題名「Method and System for Cryoablation Treatment」に記載されている。

【 0 0 4 3 】

好ましくは、最小温度 (T_{min}) は、使用される液体冷媒の凝固温度より低くはない。冷凍手術の多くの実際の適用に関し、冷凍アブレーション手法を効率的に遂行するために、凍結探針の遠位端部の温度は、少なくとも - 1 0 0 又はそれ以下、より好ましくは少なくとも - 1 4 0 又はそれ以下でなければならない。広く多様な組織除去にとって、これは、凍結探針の半径方向表面から可能な限り遠く、速く、細胞傷害温度 (例えば - 4 0) を生じることに関係する。下記の表 1 に示されるように、約 - 1 5 0 又はそれ以下の標準凝固温度を有することが知られている通常使用される複数の非毒性冷媒がある。

【 0 0 4 4 】

【表 1】

表 1

冷媒	化学式	分子量 (kg/mol)	標準凝固点 (°C)	標準沸点 (°C)
R218	C_3F_8	188.02	-150	-36.7
R124	C_2HClF_4	136.5	-199	-12.1
R290	C_3H_8	44.1	-188	-42
R1270	C_3H_6	42.08	-185	-47.7
R600A	$i-C_4H_{10}$	58.12	-159.5	-11.8

【 0 0 4 5 】

上記に示されたように、冷凍アブレーション装置の遠位部分の熱交換面積を増強することにより、現在の平滑表面技術に比較して探針表面からより遠い組織内に、又はより短い時間で、目標温度を行き渡らせることによって除去を改善することができる。上記の表から、SPLC が、高い熱負荷又はワット量状態に対しても、低い冷寒剤温度 (例えば < - 1 5 0) 、並びに高い冷却容量を有することが明らかである。熱交換面積を増強する様々な手法が本明細書に記載されている。

【 0 0 4 6 】

「多管式遠位部分」

【 0 0 4 7 】

例えば、図 4 A を参照すると、凍結探針の遠位部分 4 0 0 は、複数のチューブ 4 4 0 、4 4 2 から作り上げられたエネルギー供給部分を備える。多数のマイクロチューブを通して液体冷媒を移送すると、探針の表面領域、従って処置する生体組織への熱交換速度を著しく増加させることができる。

【 0 0 4 8 】

熱交換を向上させる多管式装置の一実施例の断面が図 4 C 及び図 4 E に示されている。遠位部分 4 0 0 は、2 セットのチューブを備え、即ち、入口流体移送マイクロチューブ 4 4 0 と、出口流体移送マイクロチューブ 4 4 2 とである。入口流体移送チューブ 4 4 0 は、凍結探針の遠位部分へ液体冷媒を導き、探針の近傍の組織を処置するための極低温エネルギー供給領域を生成する。これら冷却 (又は能動) マイクロチューブは環状構成で示されている。出口流体移送 (又は帰還) マイクロチューブ 4 4 2 は、液体冷媒を目標部位から導き離す。

【 0 0 4 9 】

図 4 B は、図 4 A に示されたエネルギー供給部分 4 0 0 の遠位端部の拡大図である。先端キャップ 4 4 3 が、入口マイクロチューブ 4 4 0 及び出口マイクロチューブ 4 4 2 の先端部に配置され、流体移行チャンバ 4 4 4 を画成する。移行チャンバ 4 4 4 は、入口流体移送マイクロチューブと出口流体移送マイクロチューブとの間に液密接続部を形成する。先端キャップは、粘着剤又は接着剤によって固定され、流体的に封止することができる。一実施例では、ブッシング 4 4 6 が、プラグ 4 4 8 を遠位部分に取り付けるために使用される。他の製造技法を用いて、構成要素を製作し相互に連結することができ、それら技法もやはり本発明の範囲内にあるものとする。

【 0 0 5 0 】

図 4 C は、複数の冷却マイクロチューブ 4 4 0 が、1 つ又は複数のより大きな入口通路 4 6 0 に流体連結され、帰還マイクロチューブが、1 つ又は複数のより大きな帰還通路 4 5 2 に流体連結されている移行領域 4 5 0 の拡大図を示す。帰還ライン（複数可）が、最終的に、例えば上記図 3 に記載された容器 3 0 などの冷寒剤源又は容器へ液体冷媒を導き戻し、それによって、液体冷寒剤の流路又はループを完結し、冷寒剤を蒸発又は漏洩させない。

【 0 0 5 1 】

好ましい実施例では、入口ライン 4 6 0 は熱絶縁されている。絶縁は、コーティング、及び絶縁材で形成された層によって行うことができる。好ましい絶縁構成は、入口ラインを取り巻く排気空間、即ち真空層を設けることを含む。

【 0 0 5 2 】

流体移送マイクロチューブは、様々な材料から形成することができる。剛性マイクロチューブに適切な材料には、焼鈍ステンレス鋼が含まれる。可撓マイクロチューブに適切な材料には、それに限定されないが、ポリイミド（Kapton（登録商標））が含まれる。本明細書に使用される可撓とは、過度の力を掛けることなく、又破損や著しい性能劣化を生じることなしに、使用者が望む方向に凍結探針の多管式遠位端部を曲げることができることを指すものである。これは、湾曲した組織構造の周りで凍結探針の遠位部分を操作するのに役立つ。

【 0 0 5 3 】

別の実施例では、可撓マイクロチューブは、 -200 から周囲温度までの温度の全範囲で可撓性を維持する材料から形成される。別の実施例では、 $-200 \sim 100$ の温度の範囲で可撓性を維持する材料が選択される。

【 0 0 5 4 】

流体移送マイクロチューブの寸法は様々であり得る。それぞれの流体移送マイクロチューブは、好ましくは約 $0.05 \text{ mm} \sim 2.0 \text{ mm}$ の範囲、より好ましくは $0.1 \text{ mm} \sim 1 \text{ mm}$ 、最も好ましくは $0.2 \text{ mm} \sim 0.5 \text{ mm}$ の内径を有する。各流体移送マイクロチューブは、好ましくは $0.01 \text{ mm} \sim 0.3 \text{ mm}$ 、より好ましくは $0.02 \text{ mm} \sim 0.1 \text{ mm}$ の範囲の壁厚を有する。

【 0 0 5 5 】

本発明は、標準的（例えば平滑）探針に勝る熱交換面積の増加をもたらす。本発明の一実施例での熱交換面積は、遠位端部の多管特質故に相対的に大きい。使用されるマイクロチューブの数に応じて、遠位端部は、単一シャフトを有する類似直径寸法の従来の標準的遠位端部の数倍に熱接触面積を増加させることができる。マイクロチューブの数は広範囲に変わり得る。好ましくは、シャフト遠位部分のマイクロチューブの数は、 $5 \sim 100$ であり、より好ましくは $20 \sim 50$ である。

【 0 0 5 6 】

図 5 ～ 7 に見ることができるように、様々な形状の氷結構造及び氷結球 5 0 0 a、b、c を、凍結探針又は極低温カテーテルの可撓多管式遠位部分 3 1 1 の周りに生成することができる。遠位端部を所望の向きに曲げることによって、氷結球を所望の形状で生成することができることが分かる。これら形状は、広範囲に変わり得、例えば図 5 の細長体 5 0

10

20

30

40

50

0 a、図 6 のフック 5 0 0 b、図 7 に示される完全なループ 5 0 0 c、又は更には密な螺旋（「ぜんまい」）をも含む。遠位自由部分のこれら形状は、開放手術用途に使用するために形成することができ、又は、腹腔鏡、ロボット、血管内、若しくは更に選択経皮用途などで、目標領域に達した後に形成することができる。又、別の多管式凍結探針を記載している 2 0 0 8 年 1 1 月 1 9 日出願の国際特許出願 P C T / U S 2 0 0 8 / 0 8 4 0 0 4 も参照されたい。

【 0 0 5 7 】

凍結探針の多管式遠位端部の能力は、冷凍アブレーションを、剛性針状の用途から、それらに限定されないが、心臓外部及び内部用途、内視鏡用途、手術用具、血管内用途、皮下及び表皮用途、放射線用途、及びその他を含む、最新の診断及び治療手法を補助するために使用されるほぼあらゆる最新手段にまで広げる。

10

【 0 0 5 8 】

「増加された外側表面積」

【 0 0 5 9 】

本発明の別の実施例は、遠位エネルギー供給部分の外側表面を変更することによって冷凍アブレーションの効率を向上させる。目標組織と熱的接触状態にある外側表面積を増加させることによって、遠位エネルギー供給部分周りの氷結構造の形成が加速され、従って、冷凍アブレーション処置の効率が向上する。本明細書に説明されるように、氷結構造又は氷結球の形成は、冷凍アブレーション機構（例えば剛性シャフト式凍結探針）の遠位部分の外側表面の様々な構造及び設計によって増進される。

20

【 0 0 6 0 】

熱伝達効率をより良く例示するために、図 8 A 及び 8 B を参照する。図 8 A は、例えば腫瘍などの目標組織 6 1 0 内に配置された冷凍アブレーション装置の遠位エネルギー供給部分 6 0 0 の部分側面図である。

【 0 0 6 1 】

図 8 B は、図 8 A の線 8 B - 8 B に沿って取られた冷凍アブレーション装置 6 0 0 及び組織 6 1 0 の断面図である。供給チューブ 6 2 0 及び帰還流チューブ 6 3 0 が、同心又は環状構成で示されている。2 つ以上の供給及び帰還チューブを設けることができる。供給及び帰還チューブは、冷媒を冷凍アブレーション装置の遠位先端 6 4 0 へ移送し、又そこから移送する。

30

【 0 0 6 2 】

遠位エネルギー供給部分 6 0 0 は、処置する組織 6 1 0 に直接接触した状態で示されている。熱は、装置の壁を通して組織 6 1 0 へ伝導される。従って、この領域に沿う外側の熱交換表面積を増加することによって、処置効果の著しい改善が行われる。

【 0 0 6 3 】

改良された熱交換冷凍アブレーション装置の実例が図 9 A に示される。詳細には、冷凍アブレーション装置の遠位部分 6 0 0 が、第 1 の熱交換領域 6 5 0 と、第 1 の領域 6 5 0 に近接した第 2 の熱交換領域 6 6 0 とを備える。2 つのみの領域が示されているが、本発明はそのように限定はされない。実際に、多数の熱交換領域を装置のシャフトに沿って配設することができる。

40

【 0 0 6 4 】

熱交換領域 6 5 0 は、ねじ式構造を有するものとして示されている。ねじ山は表面積を増加させる。例えばねじ山、隆起線、溝、襞、こぶ、窪み、刻み目、切込み、荒肌面、及び他のパターンやコーティングを含む広く様々な構造又は手段が、増強型領域の表面積を増加させることができる。他方で、上記のように形状も変化し得る。

【 0 0 6 5 】

表面増強構造の例示的特徴的寸法又は高さは、構造（例えば襞、隆起線、ねじ山など）の谷から頂点まで約 0 . 2 5 4 mm（0 . 0 1 インチ）である。更に、構造の寸法は、シャフトが過大な摩擦なしに組織に円滑に進入することができるよう十分に小さいことが望ましい。

50

【0066】

一実施例では、プラスチック・スリーブが細長いシャフトを覆って配置され、そのアセンブリが一体として組織に進入する。低摩擦スリーブ又はカバーは、シャフトが組織内に適切に位置決めされた後、除去され／引き抜かれる。或いは、図9Bを参照すると、針先端を、標準的先端644より容易に堅い組織に貫通できるように、浅い斜角642を有する形状にすることができる。例えば、642の斜角は、シャフト軸から好ましくは45°未満であり、又は30°未満である。更に、針先端を僅かに大きい直径の先端646を有する形状にすることにより、先端に続く探針部分をより少ない摩擦で組織に滑り込ませることができる。

【0067】

遠位熱交換領域650が、近接する熱交換領域660の長さより長い長さを有するものとして示されている。熱交換領域は、異なる又は同じ長さ及びパターンを有し得る。一実施例では、第1の熱交換領域は20～60mmの範囲にある。冷凍アブレーション装置の遠位エネルギー供給部分は、長さによって変化する熱交換効率を有し得る。

【0068】

図9Cは、本発明の一実施例による冷凍アブレーション装置の遠位エネルギー供給部分600'の周りの、予想される氷結構造650'、660'の形成を示す。図9Aに示され記載された遠位エネルギー供給部分を、例えば、水槽に浸し、装置を起動したとき、氷結構造又は球650'、660'が、凍結探針先端600'のねじ式熱交換表面の周りに急速に形成される。

【0069】

氷結構造の形状は、熱交換領域の設計に対応する。第1の氷結構造は第1の熱交換領域に対応し、第2の氷結構造は第2の熱交換領域に対応する。図9Cに示された予想実施例では、氷結構造650'が、氷結構造660'に比較して大きくなっている。表面増強領域650'で形成される氷結の直径及び体積は、標準的エネルギー供給領域660'の直径及び体積より大きい。

【0070】

冷凍アブレーション装置600は、特定の組織又は組織及び腫瘍の形状に対応して、特定の氷結構造を形成するように設計することができる。形状の実例は、丸、楕円、ドッグ・ボーン、回転楕円、円筒などを含む。例えば、楕円形空洞は、楕円形氷結構造によって充填され処置され得る。楕円構造は、例えば、第1の隆起線なし領域、第2の表面積増強領域（例えば外側ねじ）、及び第3の隆起線なし又は平滑外側表面領域を含む、細長い遠位エネルギー供給部分に沿った連続する3つの熱交換領域によって形成することができる。その結果、形成される氷結は、2つのより小さい直径の氷結構造に境を接した、第2の熱交換増強領域に対応する大きな中央部分を有する。実際に、遠位エネルギー供給部分の外側表面を長手方向に変化させることによって、広い範囲の氷結構造及び形状を実現することができる。

【0071】

図9D～9Gは、様々なタイプの熱交換領域、及びそれらに対応する予想氷結構造を示す。

【0072】

図9Dは、エネルギー供給領域670を備える冷凍アブレーション装置の遠位部分600を示す。熱交換領域は、シャフトに沿って長手方向に規則的な襞のパターンを備える。楕円形氷結構造672が形成されることが期待される。

【0073】

図9Eは、不規則な襞のパターンを有する熱交換領域680を備える、冷凍アブレーション装置の別の遠位部分600を示す。詳細には、襞の密度が、シャフトの長さによって変化している。襞の密度が、熱交換領域680の中間又は中央位置で最も低い。ピーナツ又はドッグ・ボーン形状の氷結構造682が形成されることが予想される。

【0074】

図 9 F は、不規則な襞のパターンを有する熱交換領域 6 9 0 を備える、冷凍アブレーション装置の別の遠位部分 6 0 0 を示す。詳細には、襞の密度が、熱交換領域 6 9 0 の中間又は中央位置で最も高い。ダイヤモンド形の氷結構造 6 9 2 が形成されることが予想される。

【 0 0 7 5 】

図 9 G は、第 1 の熱交換領域 6 9 4、第 2 の熱交換領域 6 9 6 を備え、それに対応する氷結構造 6 9 8 を有する冷凍アブレーション装置の別の遠位部分 6 0 0 を示す。シャフト軸周りに非対称形状を有する氷結構造が示されている。

【 0 0 7 6 】

この別の実施例では、第 1 の熱交換領域 6 9 4 が、細長いシャフトのエネルギー供給部分の第 1 の円弧部分に対応し、第 2 の熱交換領域が、細長いシャフトのエネルギー供給部分の第 2 の円弧部分に対応し、それによって、熱交換効率が、細長いシャフトの遠位エネルギー供給部分の円周の周りで変化する。第 1 の熱交換領域 6 9 4 が、第 2 の熱交換領域 6 9 6 の表面積より大きい表面積を有するものとして示されている。第 1 の熱交換領域 6 9 4 の外側表面は、規則的繰返しパターンを有するものとして示されている。但し、上記のように、パターンは変わり得る。パターンは、密度、寸法、及び形状において増減し得る。形状の実例には、それらに限定されないが、隆起線、溝、襞、及びねじ山が含まれる。

【 0 0 7 7 】

更に、第 1 の熱交換領域 6 9 4 が、シャフトの円周の約 5 0 % に及ぶものとして示されている。但し、その範囲は変わり得る。好ましくは、第 1 の熱交換領域の半径方向範囲は、遠位エネルギー部分の円周の $1/4 \sim 3/4$ である。第 2 の熱交換領域は平滑であるとして示されている。但し、それも様々なパターン、形状等を有し得る。

【 0 0 7 8 】

上記を鑑みて、エネルギー供給部分は、その長さ、円周、又はそれらの任意の組合せに沿って多様な熱交換領域を備え得る。例えば、増強型熱交換荒肌面を有する第 1 の円弧が、遠位エネルギー供給部分の長さの一部（又は全長）で軸方向に延在することができる。

【 0 0 7 9 】

「実例」

【 0 0 8 0 】

図 1 0 ~ 1 2 は、増強型熱交換面積を使用する氷結構造の形成を例示する。詳細には、冷凍アブレーション装置は、2 . 4 mm の直径を有するステンレス鋼の細長いシャフト 7 1 0 を備えていた。シャフトは、約 8 cm のエネルギー供給領域 L 1 を有していた。エネルギー供給領域は、第 1 及び第 2 の熱交換面積又は領域を有していた。領域 L 2 は滑らかな表面（例えば標準）を備えていた。領域 L 3 は、以下に更に詳細に説明される増強型表面を備えていた。それぞれの部分 L 2 及び L 3 は約 4 cm の長さを有していた。凍結区域の全体長さは、エネルギー供給部分 L 1 の長さに対応する約 8 cm であった。

【 0 0 8 1 】

L 3 表面増強構造は、図 1 0 B に示すように、針を僅かに「襞状」にすることによって達成された。襞の寸法は約 0 . 2 5 4 mm（0 . 0 1 インチ）であった。

【 0 0 8 2 】

襞の寸法が与えられると、領域 L 3 の表面積を計算することができる。計算された表面増強は約 6 0 % である。これは、直径 2 . 4 mm のシャフトが向上した熱交換効率を有し、詳細には、そのシャフトが、より大きい（例えばほぼ 3 . 8 mm）直径のシャフトと同等に機能することができる筈であることを意味する。これが又、腫瘍体積全体を包含する組織体積内に目標温度をより早く達成することになる。更に、これは、増強表面積を有するより少数の凍結探針によって、目標体積の組織壊死を達成することができることを意味する。下記のデータがこの改善を裏付ける。

【 0 0 8 3 】

図 1 1 及び 1 2 は、2 つの異なる温度の水槽内の 2 つの 6 0 秒凍結サイクル中の冷凍アブレーション装置の働きを示す。図 1 1 を参照すると、テスト N o . 1 では、図 1 0 A に関して上記で説明した凍結探針が、2 5 の水中に浸され、6 0 秒間作動した。これは、5 0 W の電力負荷に対応する。

【 0 0 8 4 】

1 5 秒で、氷結構造が明らかに形成されている。1 5 秒の凍結での氷結球は、増強領域での直径（約 7 . 5 m m ）が、標準領域での直径（約 5 m m ）の直径より明らかに大きいことを示す。直径は、増強表面を有する領域ではほぼ 2 . 5 m m （又は 5 0 % ）大きい。

【 0 0 8 5 】

6 0 秒で、氷結球の凍結は、増強領域での直径（約 2 3 m m ）が、標準領域での直径（約 1 6 m m ）の直径より明らかに大きいことを示す。直径は、増強表面を有する領域 L 3 では、標準領域 L 2 の直径より約 7 m m （又は 4 5 % ）大きい。

10

【 0 0 8 6 】

図 1 2 を参照すると、テスト N o . 2 では、図 1 0 A に関して上記で説明した凍結探針が、3 6 の水中に浸され、6 0 秒間作動した。これは、7 0 W の電力負荷に対応する。

【 0 0 8 7 】

2 0 秒で、氷結構造が明らかに形成されている。2 0 秒の凍結での氷結球は、増強領域での直径（約 1 0 m m ）が、標準領域での直径（約 4 m m ）の直径より明らかに大きいことを示す。直径は、増強表面を有する領域ではほぼ 6 m m （又は 1 5 0 % ）大きい。又、それははるかに冷たく見える（冷たい氷はくすんでおり、透明でない）。

20

【 0 0 8 8 】

6 0 秒では、氷結球の凍結は、増強領域での直径（約 1 6 m m ）が、標準領域での直径（約 1 1 m m ）の直径より明らかに大きいことを示す。直径は、増強表面を有する領域 L 3 では、標準領域 L 2 の直径より約 5 m m （又は 4 5 % ）大きい。増強領域の氷は、やはりはるかに冷たく見える（冷たい氷はくすんでおり、透明でない）。

【 0 0 8 9 】

図 1 3 A ~ D は、複数の凍結探針が使用されたときの、腫瘍体積を包含する致死等温線の形成特性を示す予想実例である。詳細には、図 1 3 A 、 C は、S P L C 冷却を用いる増強表面凍結探針による推定断面表面領域、図 1 3 B 、 D に対して、J T 冷却を用いる 3 つの標準平滑凍結探針によって生成される推定断面表面領域を示す。体積上の氷結形成速度は数分後に定常状態に近付き始めるので、5 分での S P L C の形成の速い致死区域は、標準 J T 極低温技術を使用する平滑表面探針による 1 0 分の除去体積と同等であると予測される。本明細書に説明された大きな冷却容量を有する増強型表面積及び S P L C 極低温システムを使用して大きく促進される周囲組織との熱交換によって、処理時間全体の少なくとも 5 0 % の削減が達成されると予測される。

30

【 0 0 9 0 】

図 1 4 A 及び 1 4 B は、本発明の一実施例による、腫瘍 8 1 0 に挿入された 2 つの冷凍アブレーション機構 8 0 0 a 、 8 0 0 b の部分上面図及び端面図を示す。各冷凍アブレーション装置は、第 1 の熱交換領域 8 0 2 a 、 8 0 2 b を備える。熱交換領域 8 0 2 a 、 8 0 2 b は、シャフトに沿ってその外周の約 5 0 % に亘って延在する。2 つの領域の組合せで小さい不規則形状の腫瘍 8 1 0 を挟む。熱交換領域 8 0 2 a 、 8 0 2 b は腫瘍 8 1 0 の中央部分の方へ向けられ、その結果、より円周状の致死等温線 8 2 0 を生じ、同時に、腫瘍の端に向かって、より大きい探針間隔が可能になる。

40

【 0 0 9 1 】

図 1 5 A 及び 1 5 B は、小さい不規則腫瘍 8 6 0 に挿入された 2 つの標準的冷凍アブレーション機構 8 5 0 a 、 8 5 0 b の部分上面図及び端面図を示す。冷凍アブレーション機構は腫瘍を挟んで示されている。冷凍アブレーション機構のシャフトは、平滑表面型針であり、複数の領域又はパターンをもたない。針 8 5 0 a 、 8 5 0 b は、2 c m 以下の間隔、及び腫瘍縁から 1 c m であることを必要とし、それでも、腫瘍縁をかなり越えて延出する卵形致死等温線 8 7 0 を生じ、図 1 4 A 及び 1 4 B に記載の凍結探針よりはるかに大き

50

な体積の隣接正常組織を破壊する。これは望ましくない。

【0092】

本明細書に記載の熱交換装置は、熱交換及びより短時間内でのより低温の氷結を増進する。更に、様々な構造をシャフトに組み込むことによって、氷結構造の形状を予め設計することができる。特定形状の氷結構造を、空洞、器官、及び組織を満たしそれらを処置するために使用することができる。

【0093】

本冷凍アブレーション装置は、広範囲の治療用途を有する。用途の実例には、それらに限定されないが、以下を含む。即ち、腹腔鏡、血管内、及び経皮処置である。

【0094】

腹腔鏡及び／又はロボット処置に関して、凍結探針又は極低温カテーテルの可撓遠位部分（例えば図5～7に記載の凍結探針）は、経皮トロカールを通して挿入した後に成形される。これら標準的トロカールは、標準的技術を用いて胸、腹腔、又は骨盤腔などの体腔内にアクセスするために現在使用されている。腹腔鏡カメラによって直接可視化が達成された後は、可撓先端型凍結探針又は極低温カテーテルは、体腔へのアクセスを達成するために別のポート内に挿入することができる。或いは、凍結探針／極低温カテーテルは、必要に応じて、僅かに大きなシースを用いて直接挿入することができる。内視鏡や血管カテーテルにループを形成させるのと同様な内部ワイヤ構成を使用して、可撓先端型凍結探針／極低温カテーテルは、僅かな湾曲状態からコイル状態までの範囲で成形することができる。これらの形状の下に、組織に接触するようになされるループ又はコイルの内側は、処置する隣接組織内により速く目標温度を伝達するために、増強型表面領域を有する。

【0095】

血管内処置に関し、隣接組織内への目標温度の伝達は、心房細動を生じる電極を崩壊させるために可撓先端型カテーテルを左心房の壁などに直接接触させることを含み得る。或いは、腎動脈の壁内を走る、又はそれを取り巻く腎神経など、隣接する神経除去のために、血管壁との直接接触を考えることもできる。標準的血管アクセス、又はセルジンガー法が、大腿動脈及び／又は上腕動脈などに入り、続いて血管内目標領域までシースを配置するために用いられる。次いで、増強型表面領域式極低温カテーテルがその領域まで展開され、増強型表面領域が目標組織と係合させられる。

【0096】

経皮的処置に関し、大多数が、剛性シャフト型凍結探針の画像案内式配置の使用を伴う。これは、関連撮像セット内のUS、CT、又はMRいずれかの案内の下に行われる。目標領域又は腫瘍の同定に続いて、最適なアクセス経路を見極め、重要な構造（例えば内臓）との干渉を避けるために、最初の細い位置測定用の針（例えば20ゲージ）を腫瘍内に配置することができる。次いで、腫瘍体積全体を覆うのに十分な細胞障害性氷結を生成するように腫瘍内に分布させるために、1つ又は複数の凍結探針を挿入することができる。これは、一般に、腫瘍の直径に等しい最小数の探針（例えば直径4cmの腫瘍に対して4つの平滑表面型J-T探針）による10分の凍結を必要とするが、増強型表面凍結探針を使用して、著しく凍結時間を短縮し、且つ／又は凍結探針の必要数を削減することができる。これは、US、CT、又はMRいずれの撮像上でも視認可能な0氷結縁を有するという冷凍アブレーションの利点によって、直接確認することができる。場合によっては、複数の冷凍が適用される。

【0097】

第2の凍結の完了に続いて、融解段階が増強型表面領域によってやはり促進される。即ち、凍結探針先端を通して送られる暖められた冷寒剤流体が、凍結探針表面と隣接組織間の氷結密着部を解冻して、凍結探針をより速く「剥がす」。

【0098】

本発明の主旨及び範囲から逸脱することなく、なおその上に何らかの変更及び修正を加えることができることが理解されるであろう。

10

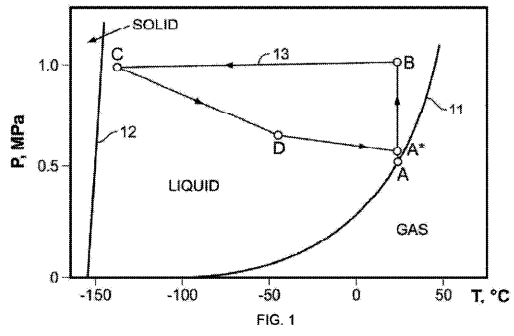
20

30

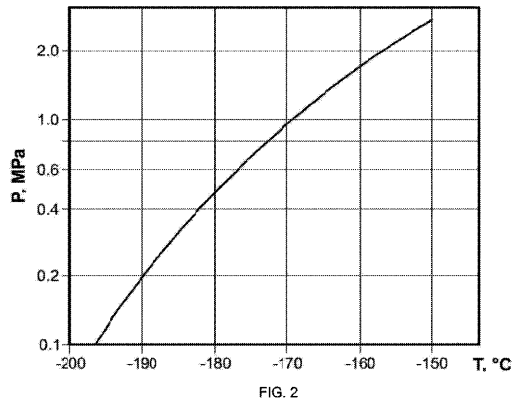
40

50

【 図 1 】



【 図 2 】



【 図 3 】

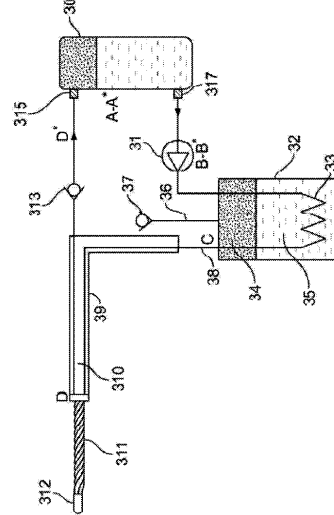


FIG. 3

【 図 4 A 】

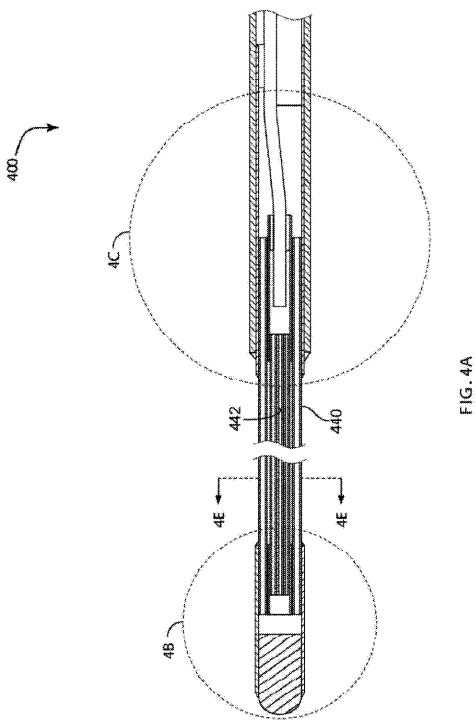


FIG. 4A

【 図 4 B 】

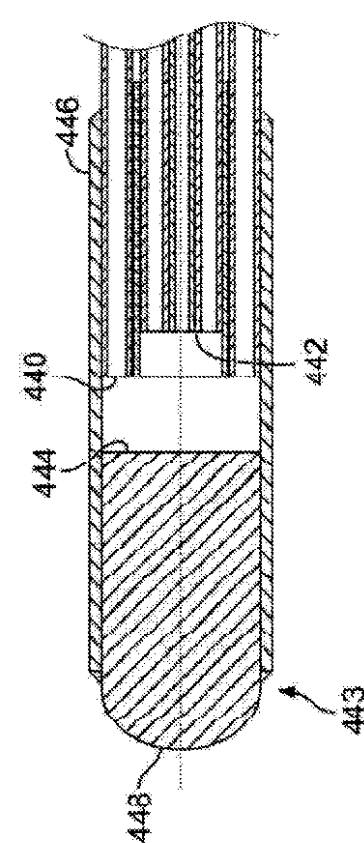
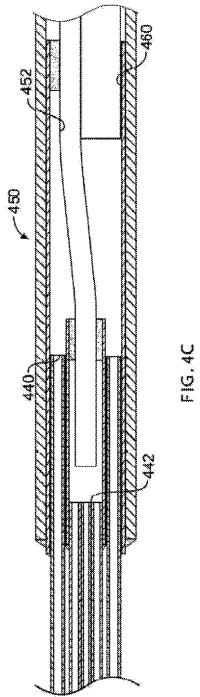


FIG. 4B

【 図 4 C 】



【 図 4 D 】

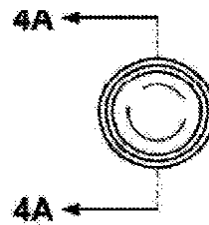


FIG. 4D

【 図 4 E 】

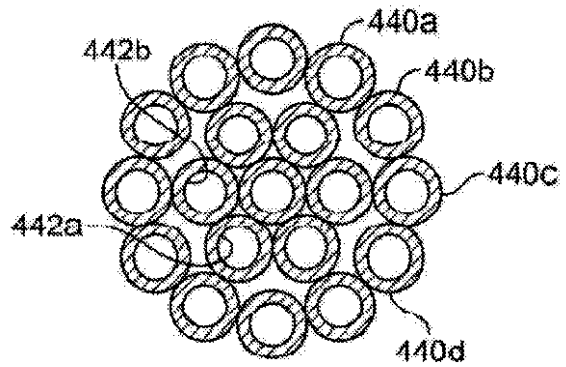


FIG. 4E

【 図 5 】

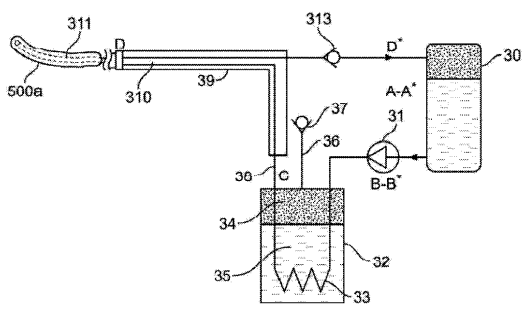


FIG. 5

【 図 6 】

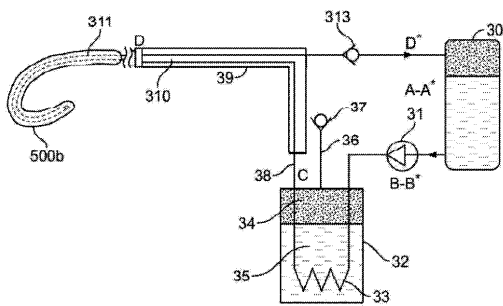


FIG. 6

【 図 7 】

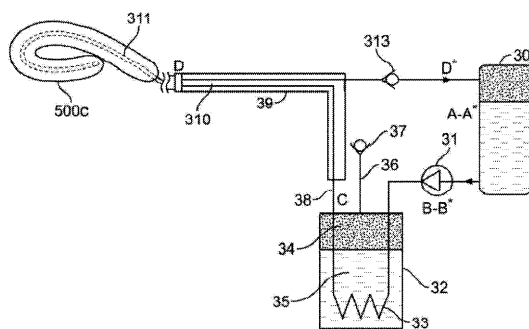
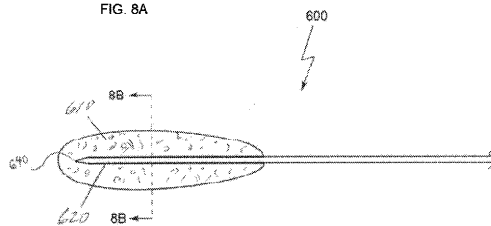


FIG. 7

【 図 8 A 】

FIG. 8A

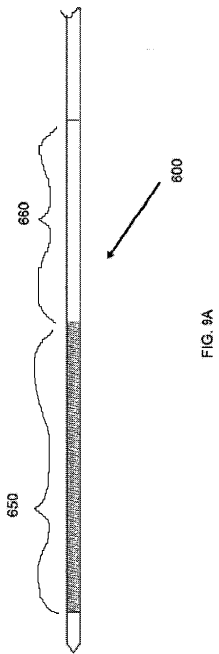


【 図 8 B 】

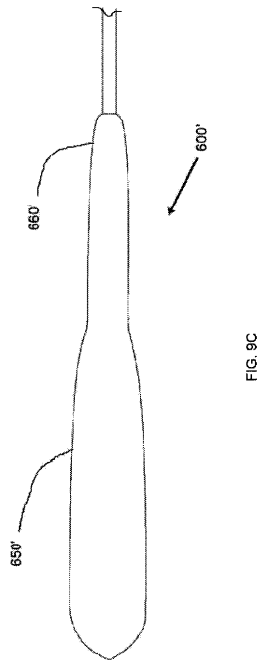


FIG. 8B

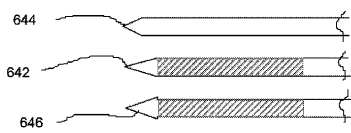
【図 9 A】



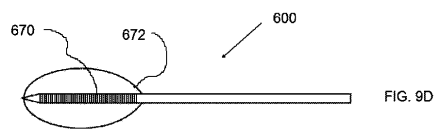
【図 9 C】



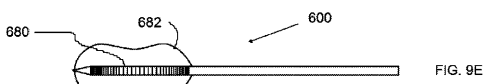
【図 9 B】



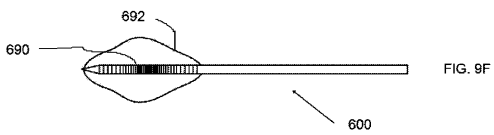
【図 9 D】



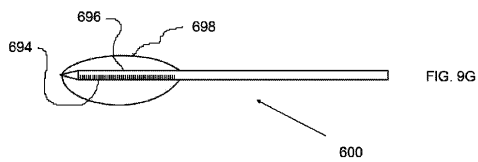
【図 9 E】



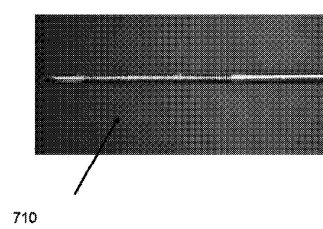
【図 9 F】



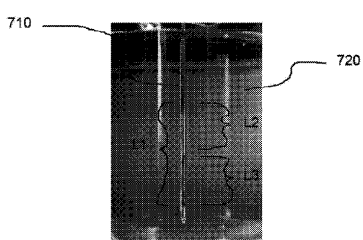
【図 9 G】



【図 10 B】



【図 10 A】



【図 1 1】

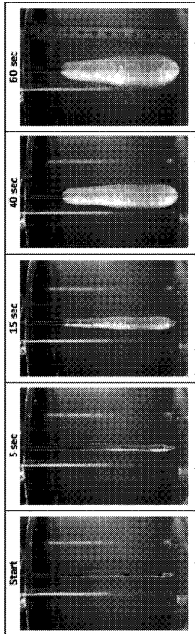


FIG. 11

【図 1 2】

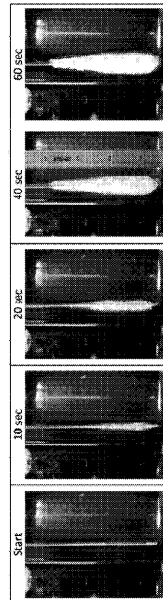
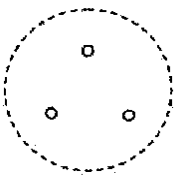


FIG. 12

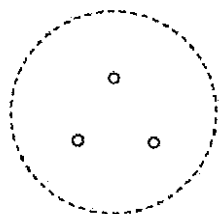
【図 1 3 A】



5 min: JT

FIG. 13A

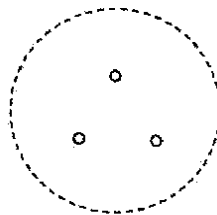
【図 1 3 B】



5 min: SPLC

FIG. 13B

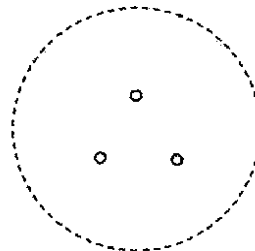
【図 1 3 C】



10 min: JT

FIG. 13C

【図 1 3 D】



10 min: SPLC

FIG. 13D

【図 14 A】

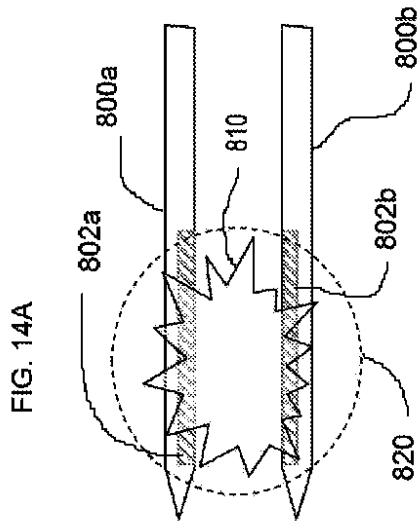


FIG. 14A

【図 14 B】

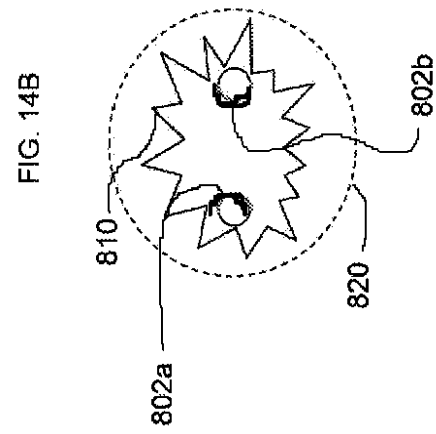


FIG. 14B

【図 15 A】

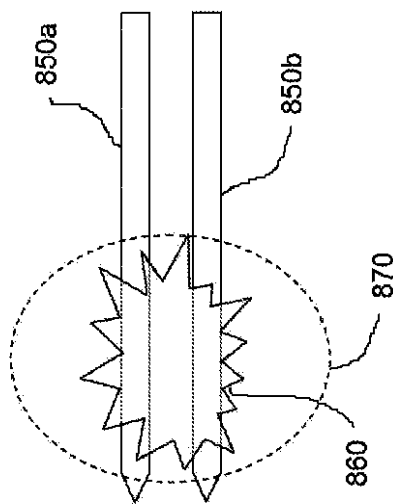


FIG. 15A

【図 15 B】

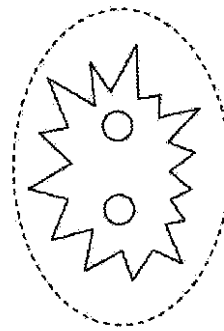




FIG. 15B

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2011/058094
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
<i>A61B 18/02(2006.01)i, A61B 17/3205(2006.01)i, A61F 7/00(2006.01)i</i>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61B 18/02; A61F 7/12; A61B 17/36; A61B 18/18		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO internal) & Keywords: cryoablation, cryosurgical, lumen, tube, refrigerant, heat exchange		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	US 2005-0038422 A1 (MAURICE, GEORGE T.) 17 February 2005 See abstract; claims 1, 2, 6; figs. 5, 10; paragraphs 42, 44, 46, 80, 83.	1-3,6-7,10-12 4-5,8-9,13-20
X A	US 05899898 A (ARLESS, STEVEN G. et al.) 04 May 1999 See claims 1, 5, 7; column 5, lines 33-67; column 6, lines 8-18, 29-38; figs. 7, 12.	1,10-11 2-9,12-20
A	US 2005-0027334 A1 (LENTZ, DAVID J. et al.) 03 February 2005 See claim 1; figs. 2, 3; paragraphs 19, 20, 24, 31, 34.	1-20
A	US 2003-0055415 A1 (YU, XIAOYU et al.) 20 March 2003 See abstract; claim 1; figs. 1, 8; paragraphs 32, 35, 45, 47.	1-20
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 14 MAY 2012 (14.05.2012)		Date of mailing of the international search report 15 MAY 2012 (15.05.2012)
Name and mailing address of the ISA/KR  Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon, 189 Cheongsu-ro, Seo-gu, Daejeon 302-701, Republic of Korea Facsimile No. 82-42-472-7140		Authorized officer KANG, HEE GOK Telephone No. 82-42-481-8264 

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2011/058094

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 21-30
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 21-30 pertain to method for treatment of human body by surgery or therapy, and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search under Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2011/058094

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2005-0038422 A1	17.02.2005	AU 2003-248846 A1	23.02.2004
		AU 2003-248846 B2	27.09.2007
		CN 100591299 C	24.02.2010
		CN 101056594 A0	17.10.2007
		CN 1703168 A	30.11.2005
		CN 1703168 B	26.05.2010
		CN 1703168 C0	30.11.2005
		EP 1545363 A1	29.06.2005
		EP 1545363 A4	21.06.2006
		EP 1545363 B1	26.10.2011
		EP 1804703 A2	11.07.2007
		EP 1804703 B1	02.11.2011
		IL 166661 A	13.04.2008
		IL 166661 D0	15.01.2006
		JP 04365786 B2	18.11.2009
		JP 04795354 B2	05.08.2011
		JP 2005-534405 A	17.11.2005
		JP 2008-513154 A	01.05.2008
		RU 2005106278 A	20.09.2005
		RU 2295931 C2	27.03.2007
		US 2004-0210212 A1	21.10.2004
		US 2004-0215178 A1	28.10.2004
		US 6858025 B2	22.02.2005
		US 7393350 B2	01.07.2008
		US 7422583 B2	09.09.2008
		WO 2004-012616 A1	12.02.2004
		WO 2006-034295 A2	30.03.2006
		WO 2006-034295 A3	07.12.2006
US 05899898 A	04.05.1999	AU 2003-209593 A1	22.09.2003
		CA 2478086 A1	18.09.2003
		CA 2478086 C	17.02.2009
		CA 2598919 A1	05.10.2006
		CA 2598919 C	04.10.2011
		EP 1011489 A1	28.06.2000
		EP 1011489 A4	05.02.2003
		EP 1011489 B1	12.10.2011
		EP 1135077 A1	26.09.2001
		EP 1135077 B1	05.05.2010
		EP 1135077 B8	14.07.2010
		EP 1494603 A1	12.01.2005
		EP 1494603 B1	11.02.2009
		EP 1865868 A2	19.12.2007
		EP 1967153 A2	10.09.2008
		EP 1967153 A3	22.04.2009
		EP 1967153 B1	03.11.2010
		EP 2260778 A1	15.12.2010
		US 05899899 A	04.05.1999
		US 2001-0051801 A1	13.12.2001

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2011/058094

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		US 2002-0062122 A1	23.05.2002
		US 2002-0077624 A1	20.06.2002
		US 2002-0099364 A1	25.07.2002
		US 2003-0097124 A1	22.05.2003
		US 2003-0171742 A1	11.09.2003
		US 2004-0054361 A1	18.03.2004
		US 2005-0010201 A1	13.01.2005
		US 2006-0009752 A1	12.01.2006
		US 2006-0100495 A1	11.05.2006
		US 2007-0021741 A1	25.01.2007
		US 2010-0286676 A1	11.11.2010
		US 2010-0286677 A1	11.11.2010
		US 6235019 B1	22.05.2001
		US 6540740 B2	01.04.2003
		US 6602247 B2	05.08.2003
		US 6629972 B2	07.10.2003
		US 6669689 B2	30.12.2003
		US 6899709 B2	31.05.2005
		US 6913604 B2	05.07.2005
		US 6942659 B2	13.09.2005
		US 7591814 B2	22.09.2009
		US 7625369 B2	01.12.2009
		US 7753905 B2	13.07.2010
		US 7794454 B2	14.09.2010
		US 7914526 B2	29.03.2011
		US 8043284 B2	25.10.2011
		WO 00-32126 A1	08.06.2000
		WO 03-075776 A1	18.09.2003
		WO 2006-104837 A1	05.10.2006
		WO 98-37822 A1	03.09.1998
US 2005-0027334 A1	03.02.2005	AU 2004-201306 A1	17.02.2005
		CA 2471785 A1	30.01.2005
		EP 1502553 A1	02.02.2005
		JP 2005-046599 A	24.02.2005
		KR 10-2005-0014667 A	07.02.2005
		US 6926711 B2	09.08.2005
US 2003-0055415 A1	20.03.2003	AU 2002-341727 A1	01.04.2003
		AU 2002-341727 A8	01.04.2003
		AU 2003-214866 A1	02.09.2003
		CA 2460739 A1	27.03.2003
		EP 1435825 A2	14.07.2004
		EP 1435825 A4	10.03.2010
		EP 1435825 B1	04.01.2012
		IL 160692 A	05.06.2008
		IL 160692 D0	31.08.2004
		US 2003-0055416 A1	20.03.2003
		US 2004-0073203 A1	15.04.2004
		US 2005-0055017 A1	10.03.2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/US2011/058094

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		US 6767346 B2	27.07.2004
		US 6936045 B2	30.08.2005
		WO 03-024313 A2	27.03.2003
		WO 03-061498 A1	31.07.2003

フロントページの続き

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

(72)発明者 ナイダム、ウィリアム

アメリカ合衆国、カリフォルニア、ランチョ サンタ フェ、サーカ デル スール 17254
Fターム(参考) 4C160 JJ03