

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4880593号
(P4880593)

(45) 発行日 平成24年2月22日(2012.2.22)

(24) 登録日 平成23年12月9日(2011.12.9)

(51) Int.Cl.

A61B 17/02 (2006.01)
A61B 8/08 (2006.01)

F 1

A61B 17/02
A61B 8/08

請求項の数 1 (全 22 頁)

(21) 出願番号 特願2007-517651 (P2007-517651)
 (86) (22) 出願日 平成17年6月23日 (2005.6.23)
 (65) 公表番号 特表2008-503308 (P2008-503308A)
 (43) 公表日 平成20年2月7日 (2008.2.7)
 (86) 國際出願番号 PCT/IL2005/000672
 (87) 國際公開番号 WO2006/001009
 (87) 國際公開日 平成18年1月5日 (2006.1.5)
 審査請求日 平成20年4月25日 (2008.4.25)
 (31) 優先権主張番号 60/581,769
 (32) 優先日 平成16年6月23日 (2004.6.23)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

前置審査

(73) 特許権者 506427370
 バイオプロテクト リミテッド
 イスラエル, クファル サバ, アティ
 ル イエダ ストリート 21
 (74) 代理人 110001139
 S K 特許業務法人
 (74) 代理人 100130328
 弁理士 奥野 駿彦
 (74) 代理人 100130672
 弁理士 伊藤 寛之
 (72) 発明者 パズ, アドリアン
 イスラエル, 49444 ペターティ
 クヴァ, エリエゼル フリードマン ス
 トリート 13

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】組織偏位又は分離のための装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

放射線治療に供される標的組織と前記標的組織に隣接する隣接組織との間の患者の体内に挿入するための移植可能な医療装置であって、以下のものを含むことを特徴とする移植可能な医療装置：

前記標的組織と前記隣接組織との間の患者の体内への挿入のための正常な状態から、前記標的組織からの前記隣接組織の間隔空けのための膨張された状態へと膨張可能な、継ぎ目のない生物分解性ポリマーからなる薄層外部表面を有する袋であって、その膨張された状態において、前記標的組織から前記隣接組織を効果的に間隔空けして標的組織の前記放射線治療の間前記隣接組織を効果的に保護し、それにより標的組織の前記治療を最大化する一方で前記隣接組織に対するかかる治療の効果を最小化するような材料、寸法及び形状のものである、継ぎ目のない膨張可能な袋であって、前記継ぎ目のない膨張可能な袋は、患者の体内へのその挿入を容易にするためにその正常な状態で平坦な巻かれた状態にある。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は組織偏位 / 分離のための装置、システム及び方法に関し、特に、隣接する治療される組織の治療の影響から健康な組織を保護しつつ健康な組織に対する偏位の物理的衝撃を最小化するために使用することができる組織偏位 / 分離装置に関する。

20

【背景技術】**【0002】**

異常な及び未制御の細胞分裂によって生ずる癌又はいかなる悪性又は良性の増殖又は腫瘍の如き病気の組織の除去又は治療は、いくつかの周知のアプローチのいずれか一つによつて行われることができる。

【0003】

治療の最も一般的な形態は手術であり、その次が、放射線療法（外部的又は内部的）、化学療法及び温熱療法である。放射線療法の例は、外部的放射線ビーム療法及び組織内近接照射療法（放射性源が前立腺中に配置され、前立腺内に放射線を送達する技術）が含まれるが、これらに限定されない。

10

【0004】

温熱治療アプローチは凍結療法及び加熱切除を含むが、これらに限定されない。加熱切除では、熱水で充填されたバルーン又はカテーテルが標的組織を切除するために使用される。他方、凍結手術は液体窒素又はアルゴンガス膨張を利用して組織を損傷させるものであり、腫瘍が小さくて外科手術を使用しては除去できない場合に最もよく使用される。

【0005】

化学的切除療法は、暴露された細胞を殺す様々な化学薬剤の使用を含む。化学的切除はエタノール又は高浸透圧食塩水の如き化学薬剤を利用し、これらの薬剤はそれらに暴露された組織に壊死を生じさせることができる。

【0006】

20

治療のために使用することができる他の療法の例は、無線周波数切除（RFA）（高エネルギーの無線周波数エネルギーを用いて手術不可能な腫瘍を破壊する技術）、及び高強度焦点化超音波（HIFU）又は焦点化超音波（FUS）（腫瘍の如き組織を迅速に殺して損傷された器官又は血管を焼灼させることによって内出血を停止させるために使用することができる技術）を含む。

【0007】

上に詳述された治療アプローチは個別に又は補助療法として組合されて実施することができる。いずれの場合にも、上記療法アプローチの各々は健康な組織を損傷する危険性をある程度有している。

【0008】

30

例えば、外科手術中、小さく密な空間中の外科手術器具の使用は不注意の組織損傷に導くことがありうる。放射線療法又は化学薬剤の局在化された放出は、治療される組織と健康な組織との間の強度勾配を生じ、健康な組織の放射線又は化学薬剤による損傷を生じうる。その結果、組織に適用されることがある局所的治療のための全エネルギー又は化学薬剤の用量が、健康な隣接組織に不可避的に伝達される用量によって制限される。さらに、ある種の組織及び器官は他の組織及び器官より放射線及び化学薬剤傷害に対して感受性が高く、従ってこのような組織及び器官に隣接する組織の治療は著しく制限される。

【0009】

従って、隣接する病気の組織に対する治療の有害な影響から健康な組織を保護しつつ病気の組織に比較的高くより効果的な用量を適用するための有効で容易な方法に対する多大な要求がある。現在、治療中に健康な組織を病気の組織から分離するための好適ないくつかのアプローチが存在する。

40

【0010】

例えば、米国特許第5641505号は組織分離のために使用することができる材料を記述する。この材料は、タンパク質非含有で生物溶解性の有孔ポリマーの多孔質で可撓性のシート又は管を含み、これはシート又は管を通した水及び塩の通過を可能とし、一方、細胞及び他の組織粒子の通過を制限する。この装置は、放射線又は化学療法におけるその使用が放射線エネルギー及び化学薬剤に対する健康な組織の望ましくない暴露に導くであろうという点で制限されている。

【0011】

50

米国特許第5733316号は、患者の前立腺組織に対して温熱療法を提供する方法を開示する。この方法は、機械的セパレータを挿入するか又は流体を注入して治療されるべきヒトの組織を非標的組織から分離し、それによって断熱及び他の有用な効果を提供しあつ標的組織に温熱療法を適用することを含む。この方法は、患者の前立腺及び患者の直腸の部分に隣接する位置に流体注入装置を配置し、汚染構造なしに装置から標的位置への流体の体積の通過を提供することによって適用される。このアプローチは、組織を偏位させるために使用することができず単に組織に液体を注入するだけであるという点で制限されている。

【0012】

米国特許出願公開第20020147386号は、組織、特に内部組織を手術中に安定化させて格納するための方法及び装置を開示する。好ましくは生物分解性の材料の片が片を例えれば鉗子で直接又は片に取付けられた縫糸を介して操作することによって組織表面に接着され、組織は格納されるか又は組織に対する最小の傷害で操作されることができる。このアプローチはいくつかの場合には有用であるかもしれないが、迅速で均一な組織偏位を可能としない。

10

【0013】

米国特許出願公開第20040094162号は、第一組織を第二組織から隔てるための充填材の使用を開示する。この出願はバルーンやスポンジの如き膨張可能な装置を記述しているが、偏位された組織に対して均一な圧力を適用することができる装置を記述していない。

20

【0014】

従って、従来技術の組織分離アプローチは、健康な組織を治療されるべき組織から物理的に分離することができ、結果として健康な組織を治療の有害な影響から少なくとも部分的に保護するが、従来技術のアプローチはいくつかの本来的な制限を有し、その最も顕著なもののは、組織を均一に偏位させることができないこと又は医療手順中ずっと安定な形状を維持することができないことである。

【0015】

従って、隣接する病気の組織に対して行われる治療の有害な影響から健康な組織を保護する一方で偏位によって生じうる健康な組織に対するいかなる有害な影響も最小にすることができる組織偏位／分離装置に対する幅広く認識された要求があり、また、かかる装置を有することは極めて有利であるだろう。

30

【発明の開示】

【0016】

本発明の一つの側面によれば、体の第一組織と第二組織との間で膨張可能な袋を含む組織偏位／分離装置であって、前記袋は、前記第二組織に適用される治療の影響から前記第一組織を保護するのに好適な様式で前記第二組織から前記第一組織を偏位又は分離することができるよう選択された膨張された形状を有することを特徴とする装置が提供される。

【0017】

本発明の別の側面によれば、以下のものを含む組織偏位システムが提供される：(a) 体の第一組織と第二組織との間で膨張可能な袋であって、前記第二組織に適用される治療の影響から前記第一組織を保護するのに好適な様式で前記第二組織から前記第一組織を偏位することができるよう選択された膨張された形状を有する袋；及び(b) 前記袋に取りはずし可能に取付けられたガイドであって、前記袋を組織中に導入するためのガイド。

40

【0018】

以下に記載される本発明の好ましい実施態様におけるさらなる特徴によれば、前記袋は流体膨張可能のように設計されている。

【0019】

記載される好ましい実施態様におけるなおさらなる特徴によれば、前記袋の前記膨張された形状は、西洋ナシ形状、紡錘形状、円板形状、平坦な形状、三角形形状、平坦な円筒

50

形状、及び標的組織の偏位を可能にしあつそれに対する損傷を最小にすることができるいかなる任意の形状からなる群から選択される。

【0020】

記載される好ましい実施態様におけるなあさらなる特徴によれば、前記袋の前記膨張された形状は、前記第二組織から前記第一組織を均一に偏位又は分離することができるよう選択される。

【0021】

記載される好ましい実施態様におけるなあさらなる特徴によれば、前記膨張された形状は、前記第一組織及び／又は前記第二組織に対して前記袋によって与えられる可能性がある圧力及び／又は接触傷害を最小限にするようにさらに選択される。 10

【0022】

記載される好ましい実施態様におけるなあさらなる特徴によれば、前記袋は流体充填を介して膨張可能なように設計されている。

【0023】

記載される好ましい実施態様におけるなあさらなる特徴によれば、前記袋は巻かれた剛堅な状態をとることができ要素を介して膨張可能なように設計されている。

【0024】

記載される好ましい実施態様におけるなあさらなる特徴によれば、前記袋は生物分解性材料から構成される。 20

【0025】

記載される好ましい実施態様におけるなあさらなる特徴によれば、前記袋は断熱／熱反射材料を含む。

【0026】

記載される好ましい実施態様におけるなあさらなる特徴によれば、前記袋は放射線遮蔽材料を含む。

【0027】

記載される好ましい実施態様におけるなあさらなる特徴によれば、前記袋は光透過性物質を含む。

【0028】

本発明の別の側面によれば、以下のことを含むことを特徴とする、第二組織に適用される治療の影響から第一組織を保護する方法が提供される：(a) 第一組織と第二組織との間に膨張可能な袋を配置し；そして(b) 前記袋を膨張形状に膨張させ、それにより第二組織から第一組織を偏位又は分離させ、その結果として第二組織に適用される治療の影響から第一組織を保護する。 30

【0029】

記載される好ましい実施態様におけるなあさらなる特徴によれば、治療は、温熱治療、放射線治療及び薬物治療からなる群から選択される。

【0030】

記載される好ましい実施態様におけるなあさらなる特徴によれば、第一組織は、前立腺、膀胱組織、直腸、腔壁、子宮頸、子宮、腎臓、肝臓、肺、縦隔、乳腺等からなる群から選択される。 40

【0031】

記載される好ましい実施態様におけるなあさらなる特徴によれば、前記配置することはガイドを介して行われる。

【0032】

記載される好ましい実施態様におけるなあさらなる特徴によれば、前記膨張させることは流体で前記袋を充填することによって行われる。

【0033】

本発明の別の側面によれば、以下のことを含むことを特徴とする、継ぎ目のない袋を形成する方法が提供される：(a) 第一液体に可溶性の材料から製造された袋のテンプレー 50

トを準備し；(b)前記テンプレートを前記第一液体に不溶性のポリマーの溶液と接触させて前記テンプレート上にポリマー被覆を生成させ；そして(c)前記テンプレート及びポリマー薄膜を前記第一液体にさらして前記テンプレートを溶解させ、前記ポリマー薄膜を解放させて継ぎ目のない袋を形成させる。

【0034】

記載される好ましい実施態様におけるなあさらなる特徴によれば、前記第一液体は親水性液体である。

【0035】

記載される好ましい実施態様におけるなあさらなる特徴によれば、第一液体に可溶性の前記材料はゼラチン又は寒天である。

10

【0036】

記載される好ましい実施態様におけるなあさらなる特徴によれば、前記ポリマーは、ヒドロキシルアルカン酸、ポリオルトエステル、ポリホスファサン、ポリリン酸エステル、ポリ無水物及びそれらのコポリマー及び混合物から形成される生物分解性ポリエステルであることができる。特に关心のあるものは、乳酸、グルコール酸及びカプロラクトンから形成されるホモ及びコポリエステルである。好ましいポリマーは、予測可能な生物分解性を持ち安全であることが既に示されており臨床的に使用されているもの、即ちポリラクチド、ポリ(ラクチド-グリコリド)、ポリ(ラクチド-カプロラクトン)及びポリカプロラクトンである。

【0037】

本発明は、分離／偏位に容易に使用されることができ、従って隣接する病気の組織に適用される治療の有害な影響から健康な組織を保護することができる装置、システム及び方法を提供することによって、現在知られている構成の欠点に成功裏に対処する。

20

【0038】

別途定義されない限り、本明細書中で使用されるすべての技術的用語および科学的用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書中に記載される方法および材料と類似または同等である方法および材料を本発明の実施または試験において使用することができるが、好適な方法および材料が下記に記載される。矛盾する場合には、定義を含めて、本特許明細書が優先する。加えて、材料、方法および実施例は例示にすぎず、限定であることは意図されない。

30

【0039】

図面の簡単な記述

本明細書では本発明を単に例示し図面を参照して説明する。特に詳細に図面を参照して、示されている詳細が例示として本発明の好ましい実施態様を例示考察することだけを目的としており、本発明の原理や概念の側面の最も有用でかつ容易に理解される説明であると考えられるものを提供するために提示していることを強調するものである。この点について、本発明を基本的に理解するのに必要である以上に詳細に本発明の構造の詳細は示さないが、図面について行う説明によって本発明のいくつもの形態を実施する方法は当業者には明らかになるであろう。

【0040】

40

図1aは、本発明の組織偏位／分離装置の一つの実施態様を示す。

図1bは、図1の装置の側面図であり、折りたたまれた(巻かれた)状態の袋を示す。

図1cは、図1の装置の側面図であり、膨張された状態の袋を示す。

図1dは、本発明の組織偏位／分離装置の一つの実施態様を示し、そこでは袋は、巻かれた状態をとることができる細長い部材を使用して膨張されている。

図1eは、本発明の組織偏位／分離システムを示す。

図2は、本発明の装置によって利用されることがある継ぎ目のない袋を製造するためには使用される浸漬方法を示す。

図3a-cは、前立腺-直腸組織(図3a)、及びこの組織領域(矢印で示す)内で適用される治療手順で使用するのに特に好適な本発明の装置の一実施態様(図3b-前面図

50

; 図 3 c - 側面図) を示す。

図 4 a - c は、肝臓 / 胆囊組織(図 4 a)、及びこの組織領域(矢印で示す)内で適用される治療手順で使用するのに特に好適な本発明の装置の一実施態様(図 4 b - 前面図; 図 4 c - 側面図)を示す。

図 5 a - c は、結腸直腸組織(図 5 a)、及びこの組織領域(矢印で示す)内で適用される治療手順で使用するのに特に好適な本発明の装置の一実施態様(図 5 b - 前面図; 図 5 c - 側面図)を示す。

図 6 a - e は、子宮組織(図 6 a)、及びこの組織領域(矢印で示す)内で適用される治療手順で使用するのに特に好適な本発明の装置の一実施態様(図 6 b, d - 前面図; 図 6 c, e - 側面図)を示す。

図 7 a - c は、直腸組織(図 7 a)、及びこの組織領域(矢印で示す)内で適用される治療手順で使用するのに特に好適な本発明の装置の一実施態様(図 7 b - 前面図; 図 7 c - 側面図)を示す。

図 8 a - c は、胸組織(図 8 a)、及びこの組織領域(矢印で示す)内で適用される治療手順で使用するのに特に好適な本発明の装置の一実施態様(図 8 b - 前面図; 図 8 c - 側面図)を示す。

図 9 a - c は、乳房組織(図 9 a)、及びこの組織領域(矢印で示す)内で適用される治療手順で使用するのに特に好適な本発明の装置の一実施態様(図 9 b - 前面図; 図 9 c - 側面図)を示す。

【発明を実施するための最良の形態】

【0041】

本発明は、第二組織及び隣接組織に対して行われる治療の影響から第一組織を保護するために使用することができる装置、システム及び方法の発明である。

【0042】

本発明の原理および作用は、図面および付随する説明を参照してより十分に理解することができる。

【0043】

本発明の少なくとも 1 つの実施態様を詳しく説明する前に、本発明は、その適用において、下記の説明において示される構造の細部または構成要素の配置、または、図面によって例示される構造の細部または構成要素の配置に限定されないことを理解しなければならない。本発明は他の実施態様が可能であり、または、様々な方法で実施することができ、または、様々な方法で実施される。また、本明細書中で用いられる表現法および用語法は記述のためであって、限定であると見なしてはならないことを理解しなければならない。

【0044】

化学物質の局所的な放出又は放射線用量の提供による体組織の治療は、治療される組織と正常な組織との間に化学物質 / 放射線の勾配を生ずる。それ故、組織に適用することができる全放射線又は化学物質用量は、正常な隣接組織に不可避的に伝達される用量によって制限される。

【0045】

この治療制限を克服するため、いくつかの装置が体組織の局所的な治療中の組織保護のために適合されてきた(例えば背景技術の欄を参照されたい)。上述の従来技術の装置は、隣接組織に対して行われる治療の有害な影響から組織領域を保護するために使用することができるが、かかる装置は、有効な組織保護のために必要な形状を欠くか又は偏位された組織に対する生理学的な衝撃を減少させるのには有効でない。

【0046】

従って、本発明の一つの側面によれば、温熱又は放射線治療の如き治療の有害な影響から体組織を保護するために利用することができる組織偏位 / 分離装置が提供される。

【0047】

本明細書で使用される通り、用語「偏位 / 分離」は、一つの組織を別の組織から離れるように移動させるか又は組織の間の空隙を物理的バリアで充填することに言及する。

10

20

30

40

50

【0048】

本発明の装置は、対象（好ましくはヒト）の体の第一組織と第二組織の間で膨張可能な袋を含む。本明細書で使用される通り、用語「第一組織」及び「第二組織」は二つの組織タイプ（例えば、前立腺 - 直腸、子宮 - 直腸、子宮 - 小腸、膀胱 - 子宮、卵巣 - 腸、子宮 - 膀胱、肝臓 - 胆嚢、肺 - 縦隔、縦隔 - 肺、乳腺 - 胸壁、食道 - 脊柱、甲状腺 - 血管、甲状腺 - 咽頭及び喉頭、小腸及び大腸 - 腹膜後腔、腎臓 - 肝臓、脾臓 - 胃、脾臓 - 脊柱、胃 - 肝臓、胃 - 脊柱など）、又は同じ組織タイプの異なる二つの組織領域を示す。後者の場合、二つの組織は自然状態では隣接しており纖維性結合組織によって取付けられており（例えば肺葉）、そして切り目の導入によって分離できることは理解されるであろう。

10

【0049】

いずれの場合でも、本発明の装置は、その膨張された形状が第二組織から第一組織を偏位することができるよう選択されるように設計されている。かかる物理的な分離は所望により装置のバリア効果と組合されて、第二組織に適用される治療の影響から第一組織を保護する。

【0050】

本明細書で使用される通り、用語「治療」は、第一及び第二組織の関連で使用される場合、非治療組織（例えば第一組織）に対して有害でありうるいかなる治療も示す。治療の例は放射線治療を含み、これは例えばガンマ線照射を使用した外部放射線療法、高エネルギー光子ビーム療法、電子ビーム療法、プロトンビーム療法、ニュートロンビーム療法、重粒子ビーム療法、等角3d放射線療法、強度変調放射線療法（IMRT）、組織内近接照射療法又はそれらの組合せである。治療は薬物治療（局所的）も含むことができ、これは例えばアルコール組織切除又はNaCl結晶又は高浸透圧溶液を使用した高浸透圧切除又は物理的な組織操作（例えば切開）である。

20

【0051】

従って、本発明は、以下のものを含む（ただし、これらに限定されない）様々なタイプの治療の有害な影響から組織を保護するのに有用な装置を提供する：イオン化放射線又は非イオン化放射線（マイクロ波療法、無線周波数療法、高強度焦点化超音波療法など）の如き外部的に提供される放射線療法、又は組織内近接照射療法、組織内温熱切除、高温液体による接触温熱切除、高強度焦点化超音波、熱制御棒、光力学剤を使用した又は使用しない組織内レーザー療法、凍結療法、組織内化学的切除、局所的化学療法の如き組織内療法。このような装置は、無遠慮な切開及び組織の分離が困難であり隣接器官に対する不注意な損傷を生じうる場合に外科手術的摘出の如き侵襲性治療においても有用である。

30

【0052】

いかなる数の本発明の装置も一つの組織を別の組織から偏位させるために複雑な空間を充填するために利用できることは理解されるであろう。装置は機能的な保護構造を維持するために相互接続ができる。多数の装置構造は腹膜腔内の物理的な分離のために好適であるかもしれない、そこでは相互接続された装置のいくつかは体壁に対する錨として作用し、構造の移動を防止する。

【0053】

40

次に図面に言及すると、図1a-cは、本明細書では装置10と称される本発明の装置の一つの実施態様を示す。

【0054】

装置10は、いかなる生体適合性材料から構成されることができる袋12を含む。本明細書で使用される通り、用語「袋」は、膨張されたとき内部容積を有しかつ折りたたまれたとき実質的に内部容積を有しないいかなる室にも言及する。図1a-cは膨張状態での長さL（図1aでは例えば1~20cm）、膨張状態での幅W（図1aでは例えば1~20cm）、及び膨張状態での厚さT（図1cでは例えば1~10cm）を有する平坦なバルーン形状を示しているが、袋12は、均一な組織偏位のために好適でありかくして偏位された組織に対するいかなる局所的圧力も最小化するいかなる形状に形成されることがで

50

きる。袋 12 の形状の例は、西洋ナシ形状、紡錘形状、円板形状、平坦な形状、三角形形状及び平坦な円筒形状を含むがこれらに限定されない。

【 0 0 5 5 】

偏位された組織に対する局所的圧力を減少させるか又は最小化することは重要である。何故なら、それは偏位された組織に十分な量の血流が供給され従って局所的な虚血の機会を減少させるということを確実にするからである。偏位された組織に対するこのような均一な圧力を確実にする形状を選択することによって、本発明の装置は、偏位された組織（特に柔らかい組織）に対する不均一な圧力を生成することがありえ従って特に長時間の手順中に局所的な虚血を導きうる従来技術のバルーン形状の偏位装置（例えば米国特許第 6 8 5 2 0 9 5 号）の欠点を克服する。

10

【 0 0 5 6 】

本発明の装置 10 によって利用されることができる様々な袋の形状の例は以下の記述及びそれに続く実施例の欄で提供される。

【 0 0 5 7 】

装置 10 は、以下のものを含むいかなる生物適合性材料から構築されることがあるが、これらに限定されない：ヒドロキシアルカン酸から作られる生物分解性ポリエステル、ポリオルトエステル、ポリホスファサン、ポリリン酸エステル、ポリ無水物の如きポリマー、及びそれらのコポリマー及び混合物。特に関心のあるものは乳酸、グリコール酸及びカプロラクトンから作られるホモ及びコポリエステルである。好ましいポリマーは臨床で使用されるものであり、予測可能な生物分解性を有するとして安全であることが既に示されているもの、即ちポリラクチド、ポリ（ラクチド - グリコリド）、ポリ（ラクチド - カプロラクトン）及びポリカプロラクトンである。選択されたポリマーは生体内で袋 12 の所望の機械的及び物理的安定性に適合すべきである。薄層の袋として設計されたときにその機械的及び物理的特性を少なくとも 2 ヶ月維持する生物分解性ポリマーは、体内で 2 ヶ月間機械的及び物理的特性を維持する必要がある袋を製造するために利用される。加えて、ポリマーは、生体内で装置 10 のためのディスペンサーとして作用する管内に挿入されることができるかさばらない構成へと袋 12 を折り畳むことを可能にするように十分柔らかく薄膜形成性であるべきである。ポリマー組成物の特性は、様々なポリマーを混合するか又はポリマーの特性を変化させる疎水性もしくは親水性添加剤とポリマーを混合することによっていかなる要求にも適合するように調整されることができる。かかる添加剤は、袋 12 の柔らかさを増大させる可塑剤、親水性を増大させて孔形成剤として作用するポリ（エチレングリコール）及び鉱物の如き親水性成分であることができる。疎水性成分はトリグリセリド、脂肪酸及びエステル並びに他の生物分解性ポリマーであることができる。ポリマーの構造及び分子量はポリマー組成物の所望の特性を設計する上で重要な役割を有する。

20

【 0 0 5 8 】

図 1 b は、折り畳まれた（例えば巻かれた）状態の袋 12 を示し、これは最小の侵襲的技術（以下にさらに記述される）を使用して送達するのに好適である。図 1 c は、膨張された状態の袋 12 を示し、これは組織偏位又は分離を行うことができる。

【 0 0 5 9 】

30

生物分解性ポリマー溶液から装置 10 を製造するための一つの好適なアプローチは、以下の実施例セクションの実施例 1 に与えられている。記述されたアプローチでは、袋 12 は、水溶性の膨張された袋のテンプレートを有機ポリマー溶液に浸漬し、次いでテンプレートを水に溶解させてテンプレートからポリマーの袋を除去することによって 継ぎ目 のない構造として構築される。

40

【 0 0 6 0 】

装置 10 は、生物学的接着剤被覆又は挿入部位内のその可動性を減少させることができいかなる他の物理的機構を含むことができる。この特徴は、装置 10 の適用部位からの移動を最小にして非治療組織について最適の保護を保証するために重要である。

50

【0061】

好適な生物学的接着剤はカルボキシメチルセルロース（C M C）及びヒトでの使用について許可されている類似の生物学的接着剤を含む。C M Cは乾燥薄膜として袋12上に適用されてもよい。挿入及び水の吸収後、かかる薄膜は組織に対して接着性の特性を生じる。袋12は、丘、溝、出っ張り、微小フック、隆起又はこれらのいかなる組合せの如き様々な表面構造を有するように構成されることができ、これらは袋12が膨張されたときに袋12の表面と偏位された組織との間の摩擦を、装置の機能に影響を与えることなしに増大させる。

【0062】

袋12の膨張は、装置10の挿入及び配置後に組織内で行われる。かかる挿入及び配置はガイドを使用することによって行われることができる（好適なガイドは図1dに関して以下でさらに記述される）。膨張後、かかるガイドは、治療が数時間にわたって与えられる短時間の手順（例えば温熱切除）中、装置10に取付けられたまま保持されることができるか、又はガイドは、治療が数日、数週又は数ヶ月にわたって与えられる長い手順（例えば長期間の放射線又は組織内手順）中、装置10から取りはずされることができる。

10

【0063】

後者の場合、装置10は生物分解性材料から構成されることが好ましく、かくして予め決められた時間期間にわたって又は予め決められた用量の治療（例えば放射線）の吸収後装置10は分解し、体によって吸収される。生物分解を可能とするため、装置10は生物分解性でかつ生物吸収性のポリマーから構成されており、しかも所望の組織内形状を維持するのに好適な機械的特性を有する。かかるポリマーは、ポリマーが体組織内での使用に好適な十分純粋な形態を与えられる限り、合成又は天然の方法によって調製されることができる。

20

【0064】

ポリマーは、モノマー単位のいかなる組合せから又は天然、半合成及び合成の生物分解性ポリマー及び組成物から調製されることができる。しかし、これらの単位は生体内で非毒性成分へと生物分解されることが必要であり、この非毒性成分は排出されるか又はさらに代謝されることができる。

【0065】

ポリマー中の単位の組合せも生物分解性でなければならず、装置10の移植により望ましくない生物学的応答を顕在化させてはならない。ポリマーは、加水分解、酵素による開裂、細胞媒介性分解又はいかなる他の生物学的に媒介される過程を介して生体内で生物分解されることができる。組織偏位の必要性は治療の種類及び持続時間に応じて変化しうるので、ある範囲の分解速度並びにある範囲の様々な特性を有するポリマーを持つことが望ましい。しかし、一般的に、好ましいポリマーは数週間から数ヶ月、好ましくは1年内に分解するであろう。装置10を製造するために使用することができる好適な生物分解性ポリマーの例はポリラクチド、ポリ（ラクチド-グリコリド）、ポリ（ラクチド-カプロラクトン）及びポリカプロラクトンの如き生物分解性ポリエステルであるが、これらに限定されない。

30

【0066】

好ましくは、ポリマーはヒドロキシ酸モノマーから構成されるポリエステルである。ヒドロキシ酸は、所望により他の官能基を含むことができ、ヒドロキシ基と酸基の間のヘテロ原子を含むいかなる位置で置換ができる。これらのヒドロキシ酸は合成方法を使用して又は好ましくは生物学的方法を使用して重合されることができる。後者の場合、ヒドロキシ酸は生体内で非ヒドロキシ酸源から誘導されることができる。ポリエステルを調製するための好適な方法はWilliams, S. F. and Peoples, O. P. CHEMTECH, 26: 38-44 (1996), Hocking, P. J. and Marchessault, R. H. "Biopolymers", G. J. L. Griffin, Ed., "Chemistry and Technology of Bioabsorbable Polymers," Chapman and H

40

50

a 1 1 , L o n d o n , 1 9 9 4 , p p . 4 8 - 9 6 に記述されている。

【 0 0 6 7 】

ポリエステルは、生体内での開裂に対して感受性であるように構成されることができる、主ポリマー鎖中の一以上の非エステル結合を含むことができる。好適な非エステル結合はアミド、ウレタン、カーボネート、イミノカーボネート、オキサレート、オキサメート、オルトエステル、無水物、ホスファゼン、グリコシド及びエーテルを含むことができる。かかる結合の組込みは、生物分解速度を変化させるために、ポリマーの機械的、表面又は他の特性を調整するために、材料の加工及び取扱い性を改良するために、及び／又はポリマーに他の化合物（例えば以下に記述する造影又は治療剤）を取付ける方法を与えるために使用されることができる。

10

【 0 0 6 8 】

袋 1 2 を製造するのに好適な典型的なポリマーは次のものを含むことができる：D , L - ポリラクチド、ラクチド - グリコリドコポリマー、P E G - P L A コポリマー、及びポリエステル及びポリアミド及び長い時間期間の間膨張された状態を維持することができる強い薄膜を形成する他の生物分解性組成物。

【 0 0 6 9 】

ポリマーが分解するのに必要な時間は、適切なモノマーを選択することによって規定されることがある。結晶質構造の相違も分解速度を変化させる。実際の質量損失は、ポリマー・マトリックスが水に溶解するのに十分小さいオリゴマー断片へと分解されるときに開始される。それ故、初期のポリマー分子量は分解速度に影響を与える。水溶性ポリマー要素を含む分解性ポリマーは以前に記述されている。例えば、S a w h n e y et al . , (1 9 9 0) " R a p i d l y d e g r a d e d t e r p o l y m e r s o f d l - l a c t i d e , g l y c o l i d e , a n d - c a p r o l a c t o n e w i t h i n c r e a s e d h y d r o p h i l i c i t y b y c o p o l y m e r i z a t i o n w i t h p o l y e t h e r s , " J . B i o m e d . M a t e r , R e s . 2 4 : 1 3 9 7 - 1 4 1 1 を参照されたい。分解速度及び従ってポリマーの選択は装置 1 0 の用途によって決定される。例えば、凍結療法及び温熱切除の場合、数時間から一又は二週間の分解時間期間を有するポリマーが選択され、外部からのビーム放射の場合、5 ~ 6 週間の分解時間期間を有するポリマーが選択され、近接照射療法の場合、数ヶ月の分解時間期間を有するポリマーが選択される。

20

【 0 0 7 0 】

永久的な移植（好ましくは分解性装置の）は、それが組織保護装置を繰返し挿入して配置する必要なしに多数の治療セッションを可能にするという点で特に有用であることは理解されるであろう。かかる永久的な移植を可能にするように設計された装置は、治療される個体が長い時間期間（例えば数週間）にわたっていくつかの治療セッション（例えば放射線）に供される場合に特に有用である。かかる場合、組織保護装置の繰返しの移植及び従って個体に対する繰返しの不快が本発明の装置 1 0 を使用することによって回避されることができる。

30

【 0 0 7 1 】

上述の通り、装置 1 0 は袋 1 2 が膨張されたときに一つの組織を別の組織から偏位又は分離する。

40

【 0 0 7 2 】

袋 1 2 はいくつかのアプローチの一つを使用して膨張することができる。膨張を可能とするため、装置 1 0 は口 1 4 を含むことが好ましく、これを通して袋 1 2 は膨張され又は折り畳まれることができる。口 1 4 は、膨張された袋 1 2 の膨張された厚さ又は幅の 1 / 5 ~ 1 / 1 0 0 、好ましくは 1 / 5 ~ 1 / 2 0 の直径を有する小直径口であることが好ましい。口 1 4 は流体充填口であることができ、この場合、袋 1 2 は気体又は液体を使用することによって膨張され、空にすることによって折り畳まれることができる。代わりに、口 1 4 は、袋 1 2 を充填して袋にやや剛堅な膨張状態をとらせるができる固体でかつ弾性のある要素を導入するために利用されることができる。図 1 d に示されるように、

50

かかる固体要素は例えば、線状状態 17 をとらせることができる長い部材 15（例えば直径 3 ~ 5 mm の線材又は糸）であって従って口 14 を通して袋 12 中に導入されることが可能であるが、解放されると自然に巻かれた構造 19 をとり、袋 12 に膨張状態をとらせる長い部材 15 であることができる。かかる線材は、円形、橢円形、三角形、四角形又は星形の断面形を有することができ、中実又は中空であることができる。断面形は線材の全長に沿って均一であることができ、又は断面形は袋 12 の内側での折り曲げを容易にするために間欠的に変化することができる。袋 12 はビーズで充填されることもでき、これらのビーズは所望により糸又は線材によって相互連結されていることができる。かかる線材又はビーズ膨張は袋を封止する必要をなくすということが理解されるであろう。長い部材 15 は生体適合性で所望により生物分解性の弾性材料から作られることができる。かかる材料の例は、ポリラクチド、ポリ（ラクチド - グリコリド）、ポリ（ラクチド - カプロラクトン）及びポリカプロラクトン又は、例えばラクチド及びカプロラクトンのマルチブロックコポリマーから作られた形状記憶ポリマー（SMP）であり、これは加熱されたときに伸張状態をとり、体温にまで冷却されたときに巻かれた状態をとることができる。10

【0073】

上記アプローチのいずれも袋 12 を膨張 / 折り畳むために有効に利用することができるが、液体膨張がその追加の利点及び使用の容易さのために現在では好ましい。

【0074】

液体の使用はいくつかの利点を与える。液体の使用は、袋 12 が偏位されるべき組織に従うことを可能とし、かくして均一な圧力を組織に適用することを可能とする。液体の使用は、造影剤や治療剤の如き有用な薬剤を袋 12 中に導入することを可能とする。液体は、ヨウ素化された薬剤や過フッ化炭化水素の如き放射線を吸収する物質を導入することによって放射線又は熱に対する優れた物理的バリアとして作用することができる。20

【0075】

袋 12 を膨張させるためにいかなる液体も利用することができるが、利用される液体は 0.9% の塩水、リンガー溶液又はハルトマン溶液の如き生体適合性でかつ生理学的な液体であることが好ましい。生理学的な液体の使用は、バルーンの導入のための又は局所的療法のための又は追跡のための超音波ガイダンス（例えば前立腺の治療のための経直腸超音波）を必要とする手順において必須の良好なソノグラフ WINDOW を提供するという点で特に有利である。追加的に、痛みや不快や局所的感染の如き副作用の場合、バルーンは細い針を使用して容易に折り畳むことができる。30

【0076】

液体膨張の構成では、袋 12 はその膨張状態が充填後も維持されるように流体不透過性材料から構成されることが好ましい。好適な液体の例は、水、塩水などを含むがこれらに限定されない。

【0077】

上述の通り、液体は像形成、放射線及び / 又は温熱治療モダリティーに有用でありうる薬剤を含むことができる。

【0078】

例えば、像形成を向上させるためには、袋 12 中の液体は、蛍光透視法又は CT スキャニングで有用なヨウ素化された又はバリウム化された（baricated）物質又は様々な過フッ化炭化水素の如き造影剤；超音波像形成で有用な反響性又は非反響性物質、ゴドリニウム（gadolinium）の如き MRI 造影剤、SPECT、又は PET スキャニングのための放射性同位体物質を含むことができる。組織を放射線から保護するためには、ヨウ素化物質、バリウム化された物質、過フッ化炭化水素などの薬剤が液体に含められることができる。組織治癒 / 修復に活性のある薬剤も液体に添加されることができ、この場合、袋 12 はかかる薬剤の組織への放出を可能とするように構成されていることが好ましい。代わりに、上述の薬剤は袋 12 の材料中に添加又は組入れられるができるということは理解されるであろう。この場合、かかる薬剤は装置 10 の分解により又はある用量の治療（例えば放射線）の吸収により放出されることができる。4050

【0079】

図14は、液体が膨張された袋12に循環することを可能にするように複数の通路を有して構成されることができる。かかる液体の循環は必要な場合、組織の冷却又は加熱を可能にする。例えば、温熱切除が行われる場合、非治療組織の冷却は冷水の循環を介して行われることができる。かかる場合、袋12は冷却される側（非治療組織に面する側）が治療される組織に面する袋12の側より高い熱伝導性を有するように構成されることが好ましいことは理解されるであろう。

【0080】

図14は、治療の効果を評価するために使用されることがある内視鏡や超音波トランステューサーの如き可視化装置の導入を可能にする追加の通路、又は無線周波数もしくは高強度超音波プローブの如き治療用プローブを導入するための追加の通路、又はプローピングもしくは徹照のために使用されることができる光ファイバーを導入するための追加の通路を含むことができる。10

【0081】

様々なゲル状液体も袋12を膨張させるために利用することは理解されるであろう。かかるゲル状液体は、偏位又は治療により生じうる物理的傷害から偏位された／分離された組織をさらに保護することができる物理的なクッションを提供することによって袋12の組織保護品質をさらに増大させるために使用することができる。ゲル状材料は、破裂の場合にゲルが局所的に留まり散らばらないという点でも有利である。本発明の装置10を膨張させるために利用することができるゲル状液体の例は、ゼラチン、セルロース、ウシコラーゲンの如き吸収性止血剤及びポリエチレングリコール（PEG）の如き生物分解性合成接着剤を含むがこれらに限定されない。20

【0082】

袋12を膨張させるために利用される液体は、治療される組織に対して行われる手順を案内するために使用することができる光を放出又は反射する蛍光色素又はいかなる他の透光性物質を含むこともできる。代わりに、かかる光反射／放出物質は袋12の材料中に組入れられることができる。

【0083】

上述の通り、本発明の装置10はガイドを使用して組織内に挿入され配置されることが好ましい。30

【0084】

従って、本発明の別の側面によれば、組織偏位又は分離のために利用される能够するシステムが提供される。

【0085】

かかるシステムは装置10及び装置10に取りはずし可能に取付けられたガイドを含む。ガイドは装置10を挿入して配置する作用、及び袋12が正しい位置にある場合に袋12を膨張させる作用を有する。

【0086】

ガイドは、直径約1～5mm、好ましくは直径2～3mmの薄いカテーテル又は鈍い先端の針（カニューレ）であることができる。ガイドは内腔を有し、それを通して袋膨張流体（又は剛堅な要素）がシリنج（流体の場合）の如き装置から袋12へ運ばれることができる。袋の膨張は次のような様々な像形成技術を使用することによってモニターすることができる：直接観察、透視、蛍光透視、内視鏡又は腹腔鏡US, US, CTスキャン、MRI、内視鏡による観察など。ガイドはPVC又はポリウレタンの如き生物医学的等級のエラストマーから構成されることが好ましい。40

【0087】

装置10が体内に残される場合、ガイドは装置10から取りはずされ、装置10は図14の自己封止により膨張されたままであることが好ましい。かかる自己封止は、図14に組込まれた一方向弁によって、袋膨張液体（例えばゲルを形成する液体）の粘度によって、又は図1eに関して以下で記述されるような生物分解性封止機構によって行われる。生50

体適合性材料から作られかつ鋭利な刃を有する切断カテーテルは、もし必要ならガイドから装置 10 を取りはずすために使用されることができる。

【0088】

図 1 e は、本明細書ではシステム 100 として言及される組織偏位又は分離のためのシステムの一実施態様を示す。システム 100 は、折り畳まれた（巻かれた）状態で示される装置 10 を含む。システム 100 は、装置 10 の口 14 への取付けのための針 22 を含むガイド 20、装置 10 を保持するための包装鞘 28、及び包装鞘 28 を保持するための拡張器鞘 26 も含む。

【0089】

針 22 及び拡張器鞘 26 は、周知の Seldinger 技術 (The Seldinger 10 technique. Reprint from Acta Radiologica 1953; AJR Am J Roentgenol. 1984 Jan; 142 (1): 5 - 7)。と同様の方法で使用される。この最小限の侵襲的技術は、拡張器鞘を通して体内の特定の場所へのアクセスを装置又は物質に提供するために使用される。従って、体組織内への拡張器鞘 26 の配置は、特定の体の場所への装置 10 (包装鞘 28 の内部に巻かれたまたは折り曲げられた) の送達を可能にする。一旦配置されると、装置 10 は両方の鞘を引込んで袋 12 を膨張させる (例えば針 22 の口 34 に接続されているシリングを介して) ことによって適切な場所及び方向に展開される。次に装置 10 は、上述の 20 一方向弁又は自己封止機構を使用して収縮を防止するために封止される。代わりに、装置 10 の口 14 は、口 14 に取付け可能な非弾性の生物分解性の管 32 中へと力ずくで突き刺された生物分解性の栓 30 を使用することによって封止されることができる。代わりに、封止は、弾性圧縮リングを使用して口 14 を外部から圧縮することによって又は口 14 に結び目を作ることによって行われることができる。

【0090】

長時間の手順で使用される場合、ガイド 20 の針 22 は、膨張されて封止された装置 10 から取りはずされ、体から除去されるか、又は手順の後、装置 10 に取付けられた針 22 は、拡張器鞘 26 及び包装鞘 28 に沿って体から除去される。

【0091】

以下の実施例セクションの実施例 3 ~ 8 は、いくつかの治療手順におけるシステム 10 0 の使用を記述する。

30

【0092】

従って、本発明は、治療の有害な影響から組織を保護することに利用することができる装置及びシステムを提供する。本明細書で記述する通り、本発明の装置の顕著な特徴の一つは、組織損傷を最小化する態様で組織を均一に偏位 / 分離しつつも移植可能でありかつ所望により生物分解可能であり、従って繰返しの組織内配置手順を必要とせずに組織領域への繰返しの治療を可能とするその能力である。

【0093】

本明細書で使用される通り、用語「約」は ± 10 % に言及する。

【0094】

本発明の追加の目的、利点及び新規の特徴は、以下の非限定的実施例を参照することにより当業者には明らかであろう。また、上述の及び特許請求の範囲で規定した本発明の様々な実施態様及び側面の各々は以下の実施例に支持を見出す。

40

【実施例】

【0095】

以下、実施例を上述の説明と共に参照することにより本発明を非限定的に示す。

【0096】

実施例 1

袋の製造

本発明の装置の袋の重要な特徴は、一旦膨張されると予め決定された形状を保持するその能力である。この特徴は最適の組織偏位 / 分離及び局所化された組織圧力の最小化のた

50

めに決定的である。同様の理由のため、本発明の装置の袋は滑らかな継ぎ目のない外部表面を持つように製造されることが好ましい。これらの要件を可能とするため、独特の製造方法が考案された。この方法は「ロストワックス」注型の置換と浸漬成形という二つの製造概念を組合せる。

【0097】

浸漬成形は、有機溶媒中に溶解されたポリマーからなる溶液中に袋の予め形成された模型を浸漬することによって袋の壁を「構築する」ために使用される。予め形成された模型は、オリフィスを通して袋の内部容積から後ほど抽出される材料から作られる。周知の「ロストワックス」注型法とは異なり、ワックスは使用されることができない。なぜならばワックスはアルコール、塩素化炭化水素、アルカノン、アセトニトリル、ジアルキルエーテル、環状エーテル、アセテートアルキルエステル及び一般的な芳香族溶媒の如き有機溶媒に溶解するからである。典型的な溶媒はブタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、ブタノン、アセトン、アセトニトリル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチル及びブチルアセテート、及びトルエンを含む。使用されることができる唯一の注型剤は本来親水性のものであり、タンパク質、多糖類及び様々な合成及び半合成ポリマーを含む。これらの例はゼラチン、寒天、アルギメント、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリ(アクリル酸-コ-メチルメタクリレート)、キトサン、デキストラン及びアラビノガラクトンを含むがこれらに限定されない。

【0098】

代わりに、低い溶融温度を持つ合金(例えば希土類金属を含む合金)が注型物として使用されることができる。これらの注型物は被覆ポリマーの融点より低い温度で加熱されて溶融され、抽出される。

【0099】

袋の形状は、標的場所の解剖学的形状に基づいており、周囲組織/器官に対する最小の局所的圧力で最適の分離を達成するように設計される。

【0100】

以下に、本発明の袋製造方法の段階的な記述を与える。

- (i) 必要とされる袋形状の型を準備する。
- (ii) 熱い注型剤(水中の10%W/V寒天)を注入し、15分待って注型物を冷却させて硬化させる。
- (iii) 型から袋の模型を抽出し、浸漬成形ハンドルに取付ける(図2参照)。
- (iv) 一定速度(~20cm/分)で浸漬溶液(例えば有機溶媒中に溶解された10%W/Vの生物分解性ポリマー)の内側に模型を浸漬させる。
- (v) 要求される被覆厚さが得られるまで工程(iv)を数回(例えば6回)繰返す。
- (vi) 有機溶媒が蒸発するまで待つ(2~3時間)。
- (vii) 模型を加熱することによって袋のオリフィスから注型剤を抽出し、水で洗浄する。

【0101】

袋が生物分解性纖維で充填される場合、それは代わりに袋材料の二つの薄膜と一緒に溶接又は接着することによって製造することができることは理解されるであろう。「加圧形成」、「薄膜押し出し成形」又は「吹込薄膜」法は薄膜を調製するために使用することができる。薄膜は次に正確かつ制御された超音波エネルギーを使用して袋の外部経路に沿って溶接されるか又は接着経路に沿って有機溶媒を正確に付着させることによって接着される。

【0102】

実施例2

前立腺癌

前立腺癌は男性における最も一般的な悪性疾患である。米国では1年あたり22000件の新しい症例が診断され、米国で1年あたり50000人の患者が根治的な前立腺切除術を受ける。最近の数年間、腹腔鏡を用いた根治的な前立腺切除術の如き最小限の侵襲

10

20

30

40

50

的技術によってこの手術を行う傾向が増大している。

【0103】

根治的な前立腺切除術（開腔又は腹腔鏡アプローチを使用する）では、本発明の装置は、経直腸超音波によって案内される経会陰アプローチを使用して直腸と前立腺の間の空間（図3a参照）中に挿入される。最初に、薄い22～18ゲージの針が経直腸超音波ガイド下でこの空間中に導入され、この仮想的な空間は、0.9%の滅菌塩水の如き生理学的液体5～20ccを注入することによって広げられる。ガイド線材が針を通してこの空間中に挿入され；針は除去され、拡張器が管を広げるために使用され；導入鞘が拡張器の上を通過させられ、拡張器及びガイド線材が除去され；直径2～3mmの鞘を有する折り畳まれた装置が導入鞘を通して導入され、袋の成分が展開されて直腸と前立腺の間に空間に適切な配向で膨張される。長さ3～5cm、幅3～5cmで高さ1～2cmの西洋ナシ形状の非伸張性の袋（図3b-c参照）が使用されることが好ましい。生物分解性材料又は生理学的溶液での膨張により、袋の厚さは10～20mmの範囲にあるであろう。個々の患者の前立腺の大きさに対応する特定の袋寸法が使用されるであろう。その後、光ファイバーが針を通して袋中に導入されることができ、針は除去されることができる。直腸からの前立腺の切除中、光ファイバーは照射のために使用され、直腸と前立腺の間の膨張された空間は徹照により腹腔鏡を通して見られる。かかるアプローチを使用することにより、前立腺の境界はくっきりと見られることができ、前立腺は安全にかつ迅速に直腸から及び直腸側に位置する勃起神経から切除することができる。かかる手順では、装置の袋はゲルで充填されることが好ましく、この場合、手術器具や熱エネルギーによって生じる傷害による袋壁の破裂は組織偏位の損失に導かないであろう。手順の後、袋及びゲルは吸引及び腹腔鏡的器具を使用して除去される。10

【0104】

米国では1年あたり約100000人の患者が前立腺放射線療法を受ける。これらの症例の半数が外部ビーム照射を介して行われ、他の半数が近接照射を介して行われる。前立腺照射では、本発明の装置は、長さ3～5cm、幅3～5cmで膨張されたときの厚さ1～2cmの西洋ナシ形状の袋であることが好ましい。袋は局所麻酔下で上述のようにして直腸と前立腺の間の正確な空間中に挿入される。次に袋は展開され、生理学的液体又はゲルでその最終寸法及び適切な配向にまで充填される。次にカテーテルは膨張された袋から取りはずされ、袋は収縮を防止するために封止される。かかる封止は、上述のような生物分解性の栓を使用することによって、又は生物分解性の供給管を結ぶことによって行われることができる。袋は放射線療法の期間中、封止され、従ってその崩壊を防止される。患者は5～6週間にわたって、通院基準で70～84Gyの前立腺に対する照射の30～40セッションを受ける。従って、袋及び／又はゲルはこの期間の後に分解するように選択される。さらに、ヨウ素化物質又は過フッ化炭化水素の形態の放射線バリアが袋及び／又はゲル中に導入されることができ、これにより放射線に対する直腸壁、勃起神経及び袋の底部の露光をさらに減少させることができ、従って高い放射線用量（例えば80Gy又は8000rads以上）の使用を可能にする。放射線療法中の前立腺の描写を可能にするため、放射線追跡子が所望により使用されることができる。膀胱及び外部尿括約筋は、前立腺の底部でかつ括約筋と前立腺頂の間の前立腺の腹側表面上に追加のスペーサーを使用することによって追加的に保護されることができる。さらに、これらのスペーサーは前立腺及び別個の隣接組織を含むため、前立腺の呼吸運動は減少し、前立腺へのより正確な用量の送達を可能にする。30

【0105】

本発明の装置は前立腺癌の凍結療法にも使用することができる。かかる場合、断熱を有しあつ温水循環のための追加の口を有する経会陰的に配置された装置、又は熱誘導可能な手段を与えた装置が利用される。後者の場合、装置は熱誘導可能なゲル又は炭素粒子を組入れられており、例えば直腸管腔に配置された遠隔無線周波数源を介して又は磁場を使用することによって加熱されることがある。

【0106】

50

同様の装置が前立腺腫瘍又は前立腺の良性の過形成の温熱切除療法で使用されることがある。かかる場合、間欠的な又は連続的な液体循環が直腸壁及び勃起神経を冷却するために使用されることがある。追加的に、スペーサー袋を使用する場合、前立腺に面する側の熱反射性被覆が直腸から離れる放射線エネルギーを反射して前立腺の方へ戻すために使用されることがある。

【0107】

実施例3

胆石症

組織偏位は腹腔鏡的胆囊切除術中に行われることもできる。米国では1年あたり約400000件のかかる症例が行われており、その多くは胆石症のためである。

10

【0108】

胆囊切除術では、袋は細長い（長さ5～7cm、幅3～5cmで厚さ1～2cm）形状（図4b-c参照）であることが好ましい。胆囊と肝臓を分離するため、及び切開を容易にするため、装置はこれらの器官の間に導入されることが好ましい（図4a参照）。

【0109】

袋は覆い鞘中に折り畳まれ、供給カテーテルに接続され、装置は5mmの口を通して腹膜腔内に導入される。最初に最小の水-切開（hydro-dissection）がこれらの器官の間で行われて空間を作り出し、次に覆い鞘内に折り畳まれている装置がこの空間中に導入され、鞘が除去されて袋は液体又はゲルで膨張される。次にカテーテルが膨張された袋から取りはずされ、袋は収縮を防止するために封止される。カテーテルの取りはずしはカテーテル口を通した手術器具の導入及び肝臓からの胆囊の切開を可能にする。フィブリン、トロンビン、アルギン酸、ゼラチン又はシアノアクリレートの如き止血剤（所望により袋中に組入れられる）の使用は出血領域の止血を可能にする。

20

【0110】

実施例4

大腸の腫瘍

組織偏位は腹腔鏡的結腸切除術中に行われることもできる。米国では1年あたり約300000件のかかる症例が行われており、その多くは大腸の腫瘍のためである。

【0111】

結腸切除術では、長さ10～20cm、幅3～7cmで厚さ1～3cm（膨張されたとき）の細長い袋を使用することが好ましい（図5b-c参照）。覆い鞘中の袋は右結腸と腹膜後の間に又は左結腸と腹膜後の間に又は結腸と仙骨の間に又は直腸と膀胱の間にこれらの組織を分離するため及び切開を容易にするために導入される（図5a参照）。最初に最小の水-切開がこれらの器官の間で行われて空間を作り出し、次に覆い鞘内の装置がこの空間中に導入され、鞘が除去されて袋は液体又はゲルで適切な配向に膨張される。

30

【0112】

次にカテーテルが膨張された袋から取りはずされ、袋は崩壊を防止するために封止される。カテーテルの取りはずしはカテーテル口を通した手術器具の導入及び腫瘍組織の切開を可能にする。

【0113】

40

実施例5

子宮頸癌

子宮頸癌は女性における最も一般的な腫瘍であり、米国では毎年100000件以上の症例を占める。これらの症例の大部分は空洞放射線療法によって治療される。この療法中、放射線は直腸、膀胱及び小腸を損傷するかもしれない。

【0114】

本発明の装置は、経直腸又は経腔超音波ガイド下で後壁を通して又は会陰を通して直腸と後壁／子宮頸の間に挿入される（図6a参照）。ダグラス窩中の袋の伸張又は追加の装置が腸を押し上げるために与えられることができる。直径2～3mmの折り畳まれた装置及び鞘が導入鞘を通して導入され、袋は展開され、直腸と腔／子宮頸の間に（

50

上述のようにして)作り出された空間中に適切な配向で膨張される。細長い袋は、長さ3~10cm、幅3~5cmであり、直腸腔間空間での1cmから遠位ダグラス窓位置での5cmまでの可変的(膨張された)厚さを有する(図6b-e参照)。

【0115】

次にカテーテルが取りはずされ、袋は上述のようにして封止される。次に放射線療法が実行される。段階IBからIVBの鱗状子宮頸癌細胞を持つ患者(これらの段階はInternational Federation of Gynecology and Obstetricsに従って決定される)は外部ビーム放射線療法(EBRT)と高用量率腔内近接照射療法(HDR-ICBT)の組合せで治療される。初期段階の疾患有する患者には、20グレイ(Gy)のEBRTが骨盤全体に送達され、次に24Gy(四つのフラクションで)のHDR-ICBT及び30Gyの中央遮蔽EBRTが送達される。進行した段階の疾患有する患者には、20~40Gy全骨盤EBRTが投与され、次に24Gy(四つのフラクションで)のICBT及び30~10Gyの中央遮蔽EBRTが投与される。全治療時間は約6週間である。

10

【0116】

実施例6

直腸癌

直腸癌は米国だけで1年あたり145000件の新しい症例を占める一般的な腫瘍である。30~40%の症例は手術前又は手術後の外部ビーム照射を受ける。この治療は膀胱、膣及び小腸を損傷するかもしれない。

20

【0117】

本発明の装置は、経直腸、経膣超音波ガイド又はCTガイドを使用して会陰を通してダグラス窓中の伸張又は追加の装置と共に膀胱と仙骨の間に又は直腸と膀胱の間に配置される(図7a参照)。ダグラス窓中の袋の伸張は腸を押し上げるために与えられることができる。直径2~3mmの折り畳まれた装置及び鞘が導入鞘を通して導入され、袋は展開され、直腸と膀胱の間に(上述のようにして)作り出された空間中に膨張される。細長い袋は、長さ3~10cm、幅3~5cmであり、小胞直腸間空間での1cmから遠位ダグラス窓位置での5cmまでの可変的(膨張された)厚さを有する(図7b-c参照)。

【0118】

30

次にカテーテルが取りはずされ、袋は上述のようにして封止される。次に放射線療法が実行される。患者は、新補助化学療法の追加ありで又はなしで5週間にわたって25回のフラクションに分けられて45Gy(4500rad)を受けとる。手術は放射線療法の完了の4~6週間後に行われる。放射線療法は補助的な設定で手術後に行われることもできる。後者の場合、規定された放射線用量は50.4Gyであり、これが28回のフラクションで与えられる。

【0119】

実施例7

肺腫瘍及び縦隔リンパ腫

本発明の装置は、肺腫瘍に対する又は縦隔に位置するリンパ腫に対する放射線療法中にも使用されることがある。肺腫瘍では、袋は、可能性のある内側の腫瘍を健康な組織から分離するために、肺と以下のものを含む縦隔との間に配置されることが好ましい:大血管、心臓、脊髄を有する脊柱、及びリンパ管及び節。リンパ腫では、装置は、縦隔上部中に位置する拡大されたリンパ節と心臓及び大血管、脊柱及び肺組織との間に配置されることが好ましい。装置はCTガイド下で配置されることが好ましい。袋は長さ5~10cm、幅3~5cmで厚さは膨張されたとき1~2cmであることが好ましい(図8b-c参照)。多数の小さな寸法の袋がこの複雑な空間を効果的に被覆するために使用されることができる。

40

【0120】

直径2~3mmの折り畳まれた装置及び鞘が導入鞘を通して導入され、袋は展開され、

50

縦隔空間中に適切な配向で膨張される(図8a参照)。

【0121】

次にカテーテルが取りはずされ、袋は上述のようにして封止される。肺腫瘍の場合、放射線療法15回のセッションにわたる45Gyとして又は70回のセッションにわたる70Gyまでとして腫瘍の種類及び段階に応じて3~10週間にわたって行われる。かかる放射線療法は典型的には化学療法との組合せで行われる。縦隔リンパ腫の場合、化学療法は嵩高い縦隔疾患に対して4~6週間にわたって36Gyの用量での硬化放射線療法の後で行われる。

【0122】

実施例8

10

乳癌

別の用途は乳癌の放射線治療のためのものであることができる。この腫瘍は女性において最も優勢な腫瘍であり、米国で毎年300000件の新しい症例を占める。大部分の患者はランペクトミーを受ける。多くの症例では照射は近くの胸組織に与えられ、胸壁の近くに位置する腫瘍の場合は胸壁及び肺はかなりの用量の照射を受けとる。

【0123】

直径2~5mmの折り畳まれた装置及び鞘が導入鞘を通して導入され、袋は展開され、胸と腹壁の間の空間中に適切な配向で膨張される(図9a参照)。直径5~15cmで厚さ1~3cmの円形の平坦な袋(図9b-c参照)がこの手順で使用されることが好ましい。

20

【0124】

次にカテーテルが取りはずされ、袋は上述のようにして封止される。次に放射線療法が実行される。乳房保存手術(BCS)後の放射線療法(RT)の標準的な技術は、腫瘍床押し上げ(tumor bed boost)あり又はなしで45~50Gyの総用量まで乳房全体を治療することである:典型的な治療は30回のセッションを含み、これらは6週間にわたって行われる。

【0125】

明確にするため別個の実施態様で説明されている本発明の特定の特徴は単一の実施態様に組み合わせて提供することもできるることは分かるであろう。逆に、簡潔にするため単一の実施態様で説明されている本発明の各種の特徴は別個にまたは適切なサブコンビネーションで提供することもできる。

30

【0126】

本発明はその特定の実施態様によって説明してきたが、多くの別法、変更及び変形があることは当業者には明らかであることは明白である。従って、本発明は、本願の請求項の精神と広い範囲の中に入るこのような別法、変更及び変形すべてを包含するものである。本願で挙げた刊行物、特許及び特許願はすべて、個々の刊行物、特許及び特許願が各々あたかも具体的にかつ個々に引用提示されているのと同程度に、全体を本明細書に援用するものである。さらに、本願で引用又は確認したことは本発明の先行技術として利用できるという自白とみなすべきではない。

【図面の簡単な説明】

40

【0127】

【図1】図1aは、本発明の組織偏位/分離装置の一つの実施態様を示す。図1bは、図1の装置の側面図であり、折りたたまれた(巻かれた)状態の袋を示す。図1cは、図1の装置の側面図であり、膨張された状態の袋を示す。図1dは、本発明の組織偏位/分離装置の一つの実施態様を示し、そこでは袋は、巻かれた状態をとることができる細長い部材を使用して膨張されている。図1eは、本発明の組織偏位/分離システムを示す。

【図2】本発明の装置によって利用されることができる継ぎ目のない袋を製造するために使用される浸漬方法を示す。

【図3】図3a-cは、前立腺-直腸組織(図3a)、及びこの組織領域(矢印で示す)内で適用される治療手順で使用するのに特に好適な本発明の装置の一実施態様(図3b-

50

前面図；図3c - 側面図)を示す。

【図4】図4a - cは、肝臓/胆嚢組織(図4a)、及びこの組織領域(矢印で示す)内で適用される治療手順で使用するのに特に好適な本発明の装置の一実施態様(図4b - 前面図；図4c - 側面図)を示す。

【図5】図5a - cは、結腸直腸組織(図5a)、及びこの組織領域(矢印で示す)内で適用される治療手順で使用するのに特に好適な本発明の装置の一実施態様(図5b - 前面図；図5c - 側面図)を示す。

【図6】図6a - eは、子宮組織(図6a)、及びこの組織領域(矢印で示す)内で適用される治療手順で使用するのに特に好適な本発明の装置の一実施態様(図6b, d - 前面図；図6c, e - 側面図)を示す。

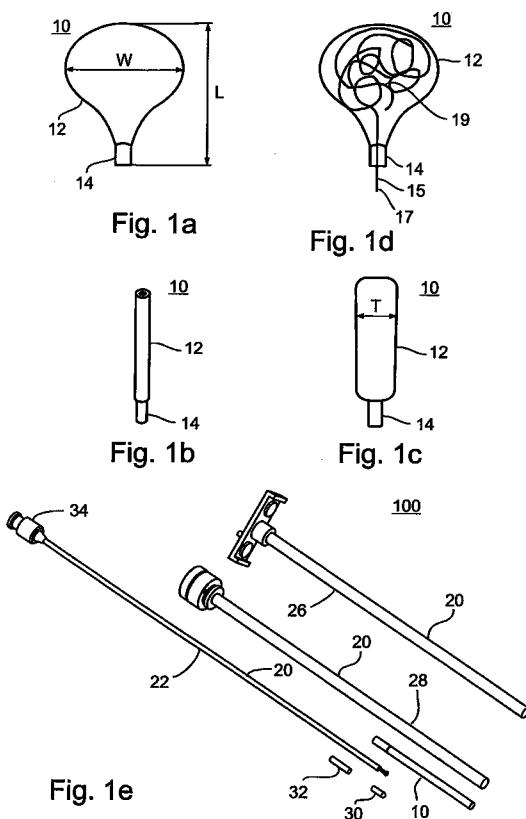
【図7】図7a - cは、直腸組織(図7a)、及びこの組織領域(矢印で示す)内で適用される治療手順で使用するのに特に好適な本発明の装置の一実施態様(図7b - 前面図；図7c - 側面図)を示す。

【図8】図8a - cは、胸組織(図8a)、及びこの組織領域(矢印で示す)内で適用される治療手順で使用するのに特に好適な本発明の装置の一実施態様(図8b - 前面図；図8c - 側面図)を示す。

【図9】図9a - cは、乳房組織(図9a)、及びこの組織領域(矢印で示す)内で適用される治療手順で使用するのに特に好適な本発明の装置の一実施態様(図9b - 前面図；図9c - 側面図)を示す。

10

【図1】



【図2】

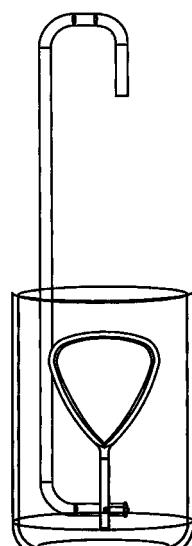
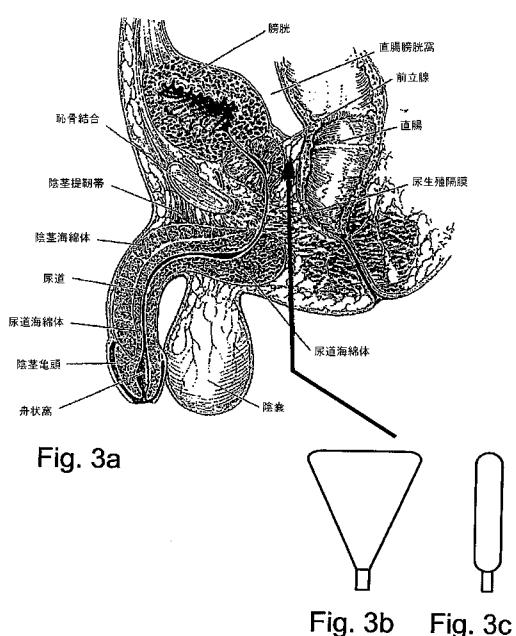


Fig. 2

【図3】



【図5】

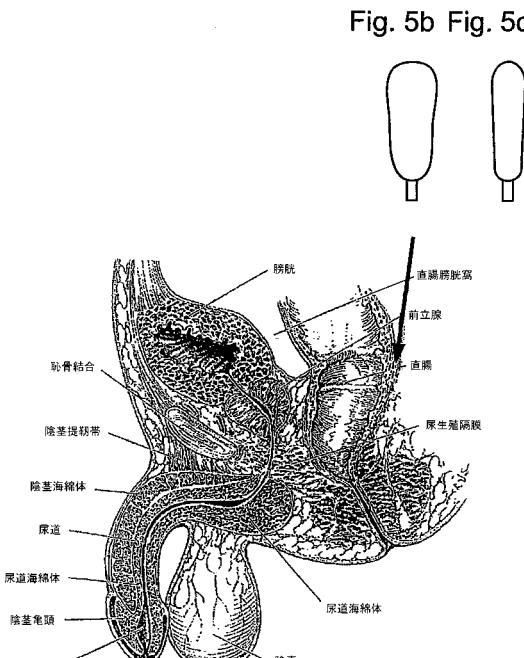
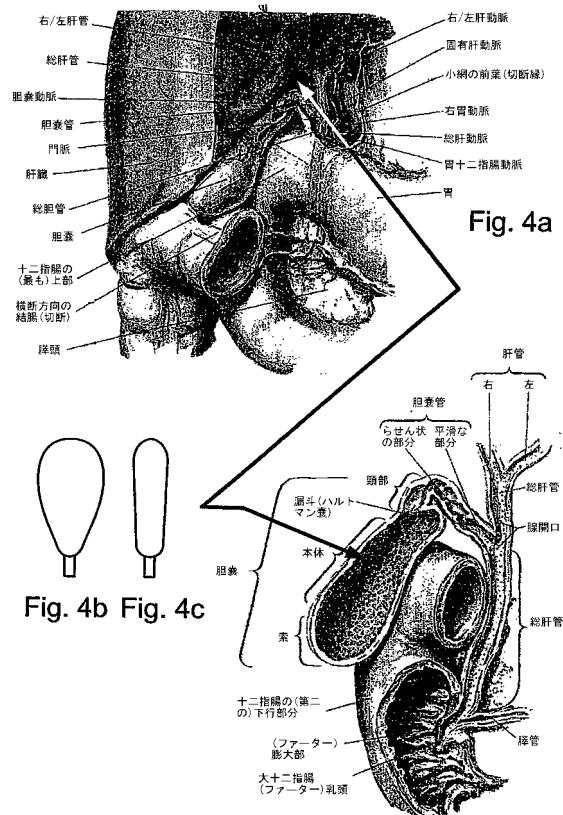


Fig. 5a

【 図 4 】



【図6】

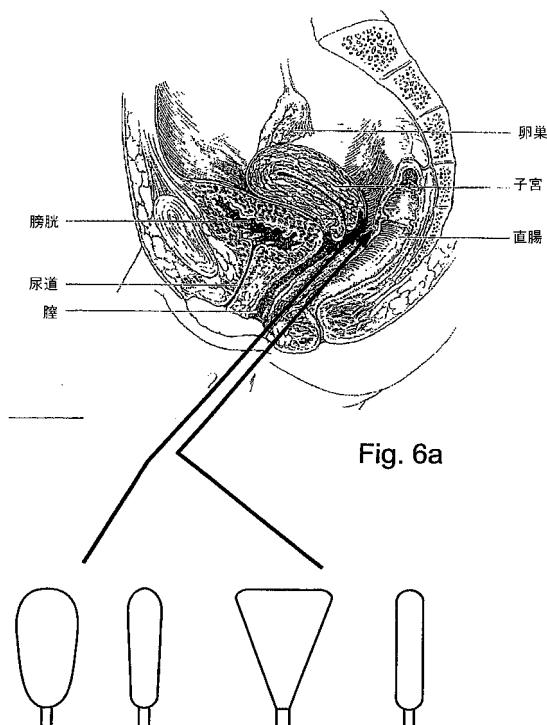


Fig. 6b Fig. 6c Fig. 6d Fig. 6e

【図7】

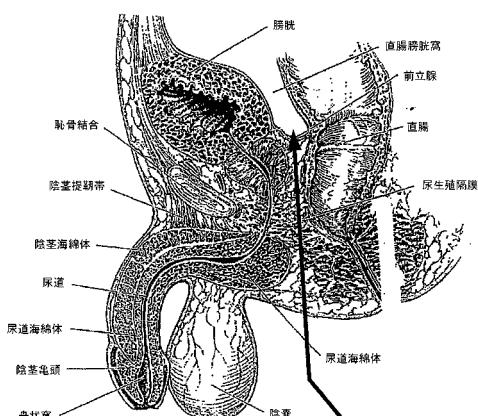


Fig. 7a

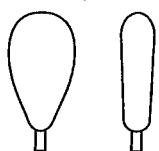


Fig. 7b Fig. 7c

【図8】

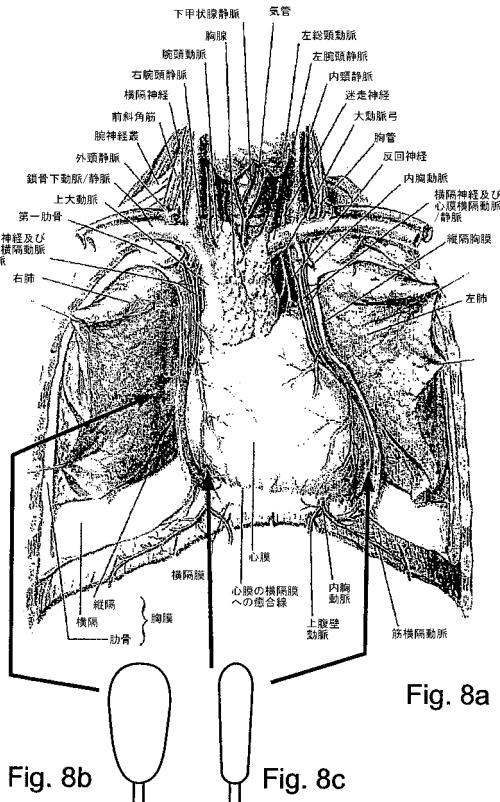


Fig. 8a

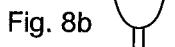


Fig. 8b

Fig. 8c

【図9】

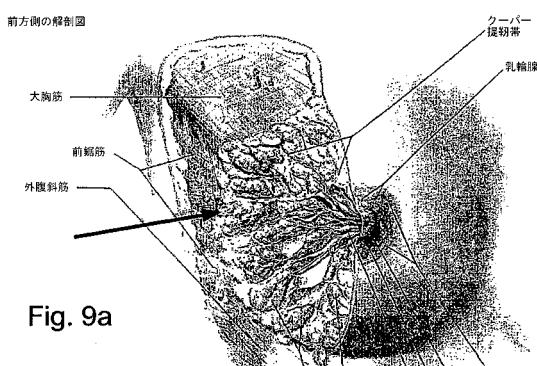


Fig. 9a

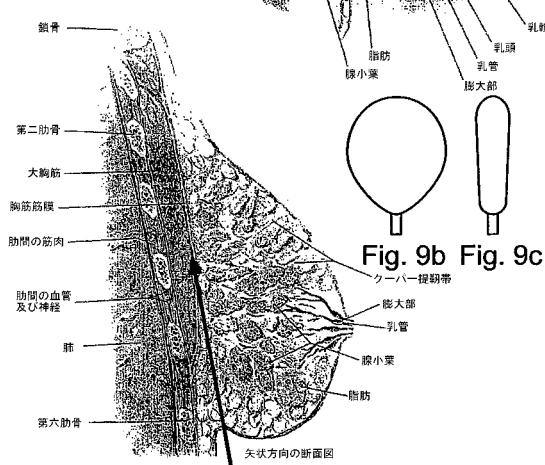


Fig. 9b Fig. 9c

フロントページの続き

(72)発明者 ショハト， シャウル

イスラエル， 73134 クファ ハオラニム， ハギヴァ ストリート 69

(72)発明者 ドム， アブラハム， ジェイ.

イスラエル， 90435 エフラット， ミグダル エデル ストリート 16

審査官 二階堂 恭弘

(56)参考文献 特開2003-325685(JP,A)

特表平6-510450(JP,A)

米国特許出願公開第2003/0181939(US,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61B 17/02

A61B 8/08