

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7410176号
(P7410176)

(45)発行日 令和6年1月9日(2024.1.9)

(24)登録日 令和5年12月25日(2023.12.25)

(51)国際特許分類		F I	
A 6 1 N	1/36 (2006.01)	A 6 1 N	1/36
A 6 1 N	1/05 (2006.01)	A 6 1 N	1/05
A 6 1 N	1/32 (2006.01)	A 6 1 N	1/32
A 6 1 N	1/40 (2006.01)	A 6 1 N	1/40
請求項の数 8 (全42頁)			
(21)出願番号	特願2021-562798(P2021-562798)	(73)特許権者	506192652
(86)(22)出願日	令和2年4月16日(2020.4.16)		ボストン サイエнтиフィック サイム
(65)公表番号	特表2022-531555(P2022-531555		ド, インコーポレイテッド
	A)		BOSTON SCIENTIFIC S
(43)公表日	令和4年7月7日(2022.7.7)		CIMED, INC.
(86)国際出願番号	PCT/US2020/028509		アメリカ合衆国 5 5 3 1 1 - 1 5 6 6
(87)国際公開番号	WO2020/219337		ミネソタ州 メープル グローブ ワン シ
(87)国際公開日	令和2年10月29日(2020.10.29)		メッド プレイス (番地なし)
審査請求日	令和3年12月7日(2021.12.7)	(74)代理人	100105957
(31)優先権主張番号	62/837,128		弁理士 恩田 誠
(32)優先日	平成31年4月22日(2019.4.22)	(74)代理人	100068755
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 恩田 博宣
		(74)代理人	100142907
			弁理士 本田 淳
		(72)発明者	シュミット、ブライアン エル.
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 癌を治療するために電気刺激を与えるためのシステム

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

癌性腫瘍を治療するための医療機器であって：

前記癌性腫瘍の部位に1つ以上の電界を発生させるように構成された電界発生回路；

前記電界発生回路と通信する制御回路構成部品であって、前記制御回路構成部品は、前記電界発生回路からの前記1つ以上の電界の届きを制御するように構成されており；

前記制御回路構成部品は、前記電界発生回路に、前記1つ以上の電界として少なくとも第1の電界及び第2の電界を発生させるように構成されており、前記第1の電界は第1の電圧の二乗平均平方根で生成された第1の電界強度を有し、及び前記第2の電界は第2の電圧の二乗平均平方根で生成された第2の電界強度を有する、制御回路構成部品；

前記電界発生回路と電気通信する1本以上の供給ワイヤであって、前記1本以上の供給ワイヤはそれぞれ、1つ以上の供給電極と電気通信し、前記1つ以上の供給電極は、前記癌性腫瘍の前記部位に前記第1の電界及び第2の電界が届くように発生するように構成されている、1本以上の供給ワイヤ；及び

前記制御回路構成部品と電気通信する1本以上の検知ワイヤであって、前記1本以上の検知ワイヤはそれぞれ、1つ以上の検知電極と電気通信し；及び

前記1つ以上の検知電極は、前記第1の電界及び第2の電界の印加中の前記第1の電界強度及び前記第2の電界強度で前記癌性腫瘍のインピーダンスを測定するように構成されている、1本以上の検知ワイヤ

を含み、

前記第1の電界強度は、 $0.1\text{ V/cm} \sim 2\text{ V/cm}$ の範囲から選択され、及び前記第2の電界強度は、 $3\text{ V/cm} \sim 100\text{ V/cm}$ の範囲から選択される、医療機器。

【請求項2】

前記第2の電界強度は前記第1の電界強度を上回る、請求項1に記載の医療機器。

【請求項3】

前記第1の電界強度は、 $0.1\text{ V/cm} \sim 2\text{ V/cm}$ の範囲から選択され、及び前記第2の電界強度は、 $1\text{ V/cm} \sim 100\text{ V/cm}$ の範囲から選択される、請求項1又は2に記載の医療機器。

【請求項4】

さらに、1つ以上の電界パラメータを含むメモリを含む、請求項1～3のいずれか1項に記載の医療機器。

【請求項5】

前記制御回路構成部品は、さらに、前記1つ以上の電界パラメータに従って電界療法を実施するために、前記電界発生回路と通信するように構成されている、請求項4に記載の医療機器。

【請求項6】

前記制御回路構成部品は、前記癌性腫瘍の前記部位の前記インピーダンスが、治療法の最中に、前記電界療法の開始時の前記癌性腫瘍の前記部位の初期インピーダンスと比べて少なくとも5%だけ増加する場合、前記1つ以上の電界のうちの第1の電界を変調させるように構成されている、請求項5に記載の医療機器。

【請求項7】

前記1つ以上の電界は、前記電界強度を上昇又は低下させることによって変調される、請求項6に記載の医療機器。

【請求項8】

前記1つ以上の電界は、周波数の範囲からの少なくとも2つの周波数で生成され、前記周波数の範囲は、 $100\text{ kHz} \sim 500\text{ kHz}$ である、請求項1～7のいずれか1項に記載の医療機器。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、全指定国に対する出願人としてボストン・サイエンティフィック・サイムド (Boston Scientific Scimed, Inc.) (米国企業)、並びに全指定国の発明人としてブライアン・L. シュミット (Brian L. Schmidt) (米国民)、ベンジャミン・キース・ステイン (Benjamin Keith Stein) (米国民)、キース・R. メイル (Keith R. Maile) (米国民)、ウィリアム・J. リンダー (William J. Linder) (米国民)、ロン・A. バルチェウスキ (Ron A. Balczewski) (米国民)、サラ・メリッサ・グルーバ (Sarah Melissa Gruba) (米国民)、タッカー・ジェームス・ネルソン (Tucker James Nelson) (米国民)、及びアレクサンドラ・カラム (Aleksandra Kharam) (米国民) の名義で2020年4月16日にPCT国際特許出願として出願されている。本出願は、2019年4月22日出願の米国仮特許出願第62/837,128号明細書の優先権を主張し、その内容全体を参照することにより本明細書に援用する。

【0002】

本明細書の実施形態は、癌を治療するための電気刺激機器及び方法に関する。より具体的には、本明細書の電気刺激機器及び方法は、限定されるものではないが、癌性腫瘍の部位における又はその近くの、インピーダンス、分極、静電容量、又は電圧を含む、1つ以上の電気的特性を測定することに関連する特徴を含み得る。

【背景技術】

【0003】

10

20

30

40

50

生物は、細胞並びに細胞内液及び細胞外液によって取り囲まれている細胞外マトリックスを含む生物学的組織の複雑な三次元アーキテクチャで構成されている。生物の細胞の内部に見られる細胞内液は、一般的にイオン性であり、且つイオン、タンパク質、多量養素、及び核酸などの、様々な電氣的に活性の分子を含む。細胞外液は、生物の細胞の外側に見られる様々な流体を含む。細胞外液の例は、数例を挙げると、血漿、リンパ、脳脊髄液、眼液 (ocular fluid)、滑液、及び唾液を含み得る。細胞外液は、一般的に、イオン性であり、且つイオン、糖、脂肪酸、及び代謝老廃物などの、電氣的に活性の多量養素を含み得る。生物の細胞膜は、リン脂質及びタンパク質を含み、ここでは、疎水性の脂質尾部 (hydrophobic lipid tails) は、2層の親水性のリン酸頭部群 (hydrophilic phosphate head groups) 間に挟まれており、且つ様々なタンパク質がそれに関連している。

10

【0004】

生物内の生物学的組織は、交番電界内に置かれたときに電気インピーダンスを有する。生物の生物学的組織の電気インピーダンスは、組織型、組織の健康又は病的状態、及び印加電界の周波数に依存し得る。生物学的組織の各型の電気インピーダンスは、各特定組織の細胞型、細胞内液、及び細胞外液組成によって決定される。

【0005】

生物学的組織の電氣的に活性の分子はまた、生物学的組織内に誘電特性を引き起こし得る。電界内に置かれたときに、生物学的組織は、その内部にある電氣的に活性の分子が有する正電荷又は負電荷の移動に起因して、電磁エネルギーを蓄え得る。生物学的組織内での正電荷及び負電荷の移動は、生物学的組織の正味の分極 (net polarization) を生じ得る。

20

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

第1の態様では、癌性腫瘍を治療するための医療機器が含まれる。医療機器は、癌性腫瘍の部位に又はその近くに1つ以上の電界を発生させるように構成された電界発生回路、及び電界発生回路と通信する制御回路構成部品を含み得、制御回路構成部品は、電界発生回路からの1つ以上の電界の届きを制御するように構成され得る。制御回路構成部品は、電界発生回路に、 $0.25\text{ V/cm} \sim 1000\text{ V/cm}$ の範囲から選択された電界強度を有する1つ以上の電界を発生させるようにし得る。医療機器は、電界発生回路と電気通信する1本以上の供給ワイヤを含み得、1本以上の供給ワイヤはそれぞれ、1つ以上の供給電極と電気通信し得る。1つ以上の供給電極は、癌性腫瘍の部位に又はその近くに電界が届くように発生するように構成され得る。医療機器は、制御回路構成部品と電気通信する1本以上の検知ワイヤを含み得、1本以上の検知ワイヤはそれぞれ、1つ以上の検知電極と電気通信し得る。1つ以上の検知電極は、少なくとも2つの異なる電界強度で、癌性腫瘍のインピーダンスを測定するように構成され得る。

30

【0007】

第2の態様では、前述若しくは以下の態様のうちの1つ以上に加えて、又はいくつかの態様の代替例において、制御回路構成部品は、少なくとも第1の電界及び第2の電界を発生させるように構成され、且つ第1の電界は第1の電界強度を有し、及び第2の電界は第2の電界強度を有する。

40

【0008】

第3の態様では、前述若しくは以下の態様のうちの1つ以上に加えて、又はいくつかの態様の代替例において、第2の電界強度は、第1の電界強度を上回る。

第4の態様では、前述若しくは以下の態様のうちの1つ以上に加えて、又はいくつかの態様の代替例において、第1の電界強度は、 $0.1\text{ V/cm} \sim 2\text{ V/cm}$ の範囲から選択され、及び第2の電界強度は、 $1\text{ V/cm} \sim 100\text{ V/cm}$ の範囲から選択される。

【0009】

第5の態様では、前述若しくは以下の態様のうちの1つ以上に加えて、又はいくつかの

50

態様の代替例において、医療機器は、1つ以上の治療パラメータセットを含むメモリを含む。

【0010】

第6の態様では、前述若しくは以下の態様のうちの1つ以上に加えて、又はいくつかの態様の代替例において、制御回路構成部品は、さらに、所与の治療法を実施するために、1つ以上の治療パラメータセットを実行するように構成されている。

【0011】

第7の態様では、前述若しくは以下の態様のうちの1つ以上に加えて、又はいくつかの態様の代替例において、制御回路構成部品は、癌性腫瘍の部位の又はその近くのインピーダンスが、治療法の最中に、所与の治療法の開始時の癌性腫瘍の部位の又はその近くの初期インピーダンスと比べて少なくとも5%だけ変化する場合、1つ以上の電界を変調させるように構成されている。

10

【0012】

第8の態様では、前述若しくは以下の態様のうちの1つ以上に加えて、又はいくつかの態様の代替例において、1つ以上の電界は、電界強度を上昇又は低下させることによって、変調される。

【0013】

第9の態様では、前述若しくは以下の態様のうちの1つ以上に加えて、又はいくつかの態様の代替例において、制御回路構成部品は、電界発生回路に、10kHz~1MHzの範囲から選択される周波数で、癌性腫瘍の部位に又はその近くに1つ以上の電界を発生させるようにし得る。

20

【0014】

第10の態様では、前述若しくは以下の態様のうちの1つ以上に加えて、又はいくつかの態様の代替例において、制御回路構成部品は、さらに、ある範囲の周波数を掃引することによって、1つ以上の電界を発生させるように構成され得、ある範囲の周波数を掃引することは、第1の周波数から上がって第2の周波数まで掃引すること、及び第2の周波数から下がって第1の周波数まで掃引することを含み、且つ第2の周波数は、第1の周波数よりも高い。

【0015】

第11の態様では、前述若しくは以下の態様のうちの1つ以上に加えて、又はいくつかの態様の代替例において、周波数の範囲は、100kHz~500kHzの範囲の周波数を含む。

30

【0016】

第12の態様では、対象者の体内にある癌性腫瘍を治療するための方法が含まれる。方法は、癌性腫瘍の部位に又はその近くに医療機器を植え込むことを含み得る。方法は、1つ以上の供給電極をそれぞれ含む1本以上の供給リードを使用して、少なくとも、第1の電界強度を有する第1の電界、及び第2の電界強度を有する第2の電界が届くように、癌性腫瘍の部位に又はその近くに少なくとも2つの電界を印加するすなわち発生させて到達させることを含み得る。方法は、少なくとも2つの電界強度で、癌性腫瘍のインピーダンスを測定することを含み得、インピーダンスを測定することは、1つ以上の検知電極を含む1本以上の検知リードを使用することを含む。方法は、インピーダンスが変化する場合に、少なくとも1つの治療パラメータセットに従って、治療法を変調させることを含み得る。

40

【0017】

第13の態様では、前述若しくは以下の態様のうちの1つ以上に加えて、又はいくつかの態様の代替例において、少なくとも1つの治療パラメータセットに従って治療法を変調させることは、癌性腫瘍の部位の又はその近くのインピーダンスが、治療法の最中に、治療法の開始時に癌性腫瘍の部位で又はその近くで測定された初期インピーダンスと比べて少なくとも5%だけ変化する場合、1つ以上の電界を変調させることを含む。

【0018】

50

第14の態様では、前述若しくは以下の態様のうちの1つ以上に加えて、又はいくつかの態様の代替例において、少なくとも1つの治療パラメータセットは、さらに、1つ以上の電界の強度を上昇又は低下させることによって、1つ以上の電界を変調させることを含む。

【0019】

第15の態様では、前述若しくは以下の態様のうちの1つ以上に加えて、又はいくつかの態様の代替例において、少なくとも1つの治療パラメータセットに従って治療法を変調させることは、インピーダンスが、予め決められた期間中に、予め決められた範囲から外れる場合、少なくとも1つの治療パラメータセットを終了させることを含む。

【0020】

第16の態様では、前述若しくは以下の態様のうちの1つ以上に加えて、又はいくつかの態様の代替例において、1つ以上の電界は、 $0.25\text{ V/cm} \sim 1000\text{ V/cm}$ の範囲から選択された電界強度を含む。

【0021】

第17の態様では、前述若しくは以下の態様のうちの1つ以上に加えて、又はいくつかの態様の代替例において、方法は、予め決められた期間にわたってインピーダンスの低下が測定される場合、対象者を、治療法に無反応のカテゴリに割り当てることを含み得る。

【0022】

第18の態様では、前述若しくは以下の態様のうちの1つ以上に加えて、又はいくつかの態様の代替例において、方法は、予め決められた期間にわたってインピーダンスの上昇が測定される場合、対象者を、治療法に反応のカテゴリに割り当てることを含み得る。

【0023】

第19の態様では、対象者の体内の癌性腫瘍を治療するための方法が含まれる。方法は、癌性腫瘍の部位に又はその近くに医療機器を植え込むことを含み得る。医療機器は、予め決められた期間、少なくとも1つの治療パラメータセットに従って治療法を実施するために、癌性腫瘍の部位に又はその近くに1つ以上の電界を印加することを含み得、1つ以上の電界を印加することは、1つ以上の供給電極をそれぞれ含む1本以上の供給リードを使用することを含み、1つ以上の電界を印加することは、さらに、少なくとも2つの周波数で1つ以上の電界を印加することを含む。方法は、少なくとも2つの周波数で1つ以上の電界を印加している最中、癌性腫瘍のインピーダンスを測定することを含み得、インピーダンスを測定することは、1つ以上の検知電極を含む1本以上の検知リードを使用することを含む。方法は、予め決められた期間中にインピーダンスが変化する場合に、少なくとも1つの治療パラメータセットに従って治療法を変調させることを含み得る。

【0024】

第20の態様では、前述若しくは以下の態様のうちの1つ以上に加えて、又はいくつかの態様の代替例において、少なくとも2つの周波数で1つ以上の電界を印加することは、少なくとも第1の周波数で第1の電界及び少なくとも第2の周波数で第2の電界を印加することを含む。

【0025】

この概要は、本出願の教示の一部の要旨であり、且つ本主題の排他的又は包括的な扱いを意図するものではない。さらなる詳細は、詳細な説明及び添付の特許請求の範囲において見出される。他の態様は、以下の詳細な説明を読んで理解し、且つその一部をなす図面を見れば、当業者には明らかであり、それらはそれぞれ、限定ととられるべきではない。本明細書の範囲は、添付の特許請求の範囲及びそれらの法的な等価物によって定義される。

【0026】

態様は、以下の図面と併せて、より完全に理解される。

【図面の簡単な説明】

【0027】

【図1】本明細書の様々な実施形態による概略的な回路図である。

【図2】本明細書の様々な実施形態による概略的な回路図である。

10

20

30

40

50

【図 3】本明細書の様々な実施形態による医療機器の概略図である。
【図 4】本明細書の様々な実施形態による医療機器の概略図である。
【図 5】本明細書の様々な実施形態による医療機器の概略的な断面図である。
【図 6】本明細書の様々な実施形態による医療機器の概略図である。
【図 7】本明細書の様々な実施形態による医療機器の概略図である。
【図 8】本明細書の様々な実施形態による医療機器の概略図である。
【図 9】本明細書の様々な実施形態による生物学的組織の例示的な誘電緩和のプロットである。
【図 10】本明細書の様々な実施形態による医療機器の構成要素の概略図である。
【図 11】本明細書の様々な実施形態による方法の概略図である。
【図 12】本明細書の様々な実施形態による方法の概略図である。
【図 13】本明細書の様々な実施形態による方法の概略図である。
【図 14】本明細書の様々な実施形態による方法の概略図である。
【図 15】本明細書の様々な実施形態による方法の概略図である。
【図 16】本明細書の様々な実施形態による例示的な電界のプロットである。
【図 17】本明細書の様々な実施形態による例示的な電界のプロットである。
【発明を実施するための形態】

【0028】

実施形態は、様々な修正例及び代替形態の影響を受けやすいが、その詳細は、例として図面に示されており、且つ詳細に説明される。しかしながら、本明細書の範囲は、説明の特定の態様に限定されないことが理解されるべきである。それどころか、本明細書の趣旨及び範囲内にある修正例、等価物、及び代替例を網羅することを意図する。

【0029】

上述の通り、生物内の生物学的組織は、交变电界内に置かれたときに電気インピーダンスを有する。いずれの健康な組織のように、少なくとも1つの癌細胞集団を含む癌性腫瘍も、電界内に置かれたときに、その腫瘍の細胞型、細胞内液、及びその腫瘍に関連する細胞外液による影響を受けた電気インピーダンスを示し得る。しかしながら、癌組織のインピーダンスは、健康な組織と比較して異なるものになり得る。さらに、癌組織のインピーダンスは、癌組織の治療の結果、変わり得る。そのようなものとして、治療前、治療中及び治療後（治療モダリティに関わらず）に健康な組織及び癌組織のインピーダンスを測定及び監視することは、さらなる治療法の指針となるための、価値のある臨床上の洞察を提供し得る。

【0030】

さらに、機器の構成要素自体（限定されるものではないが、電極、リード、及びそれらと電気通信する構成要素を含む）のインピーダンスは、治療前、治療中及び治療後（治療モダリティに関わらず）、さらなる治療法の指針となるための、価値のある洞察を提供し得る。いくつかの実施形態では、構成要素のインピーダンスは、所与の治療法の過程において周期的に又は複数回のいずれかで監視されて、構成要素の最適な性能を保証し得る。例えば電極などのいくつかの構成要素では、電極のインピーダンスは、時間が経つにつれて低下し得るため、所与の治療法が提供されるときに、交換され得るか又は調整され得る。さらに、機器の構成要素自体によってなされるインピーダンスへの貢献を差し引くことができるようにするために、組織インピーダンスのより正確な測定を達成することが、有用とし得る。

【0031】

さらに、誘電緩和測定値は、治療法の指針となるための有益な臨床上の洞察を提供し得る。本明細書の様々な実施形態では、振幅及び位相は、局所的に、高分極又は低分極を特定するために測定され得る。分極測定値は、健康な細胞集団及び不健康な細胞集団に関する価値のある洞察を提供し得、細胞集団の各型は、それ自体の分極シグニチャー（polarization signature）を提供する。例として、第1の型の癌細胞集団は、それ自体の独自の分極シグニチャーを有し得、及び第2の型の癌細胞集団は、それ

10

20

30

40

50

自体の独自の分極シグニチャーを有し得る。同様に、健康な筋肉細胞集団は、それ自体の独自の分極シグニチャーを有し得、及び健康な肝細胞集団は、それ自体の独自の分極シグニチャーを有し得る。また、電気刺激が止められ得、及び緩和時間シグニチャーが測定され得る。

【0032】

インピーダンスは、2線式インピーダンス測定又は4線式インピーダンス測定を含むいくつかの方法を使用して生物学的組織内で測定され得る。ここで図1を参照すると、生物学的組織内のインピーダンスを測定するための2線式回路100の図が、本明細書の実施形態に従って示されている。2線式回路100は、第1のワイヤ抵抗104を有する第1のワイヤ102、及び第1のワイヤ102と電気通信する第1の電極106を含む。2線式回路100はまた、第2のワイヤ抵抗112を有する第2のワイヤ114、及び第2のワイヤ114と電気通信する第2の電極110を含む。第1の電極106及び第2の電極110は、治療される組織108にごく接近して置かれる。例として、治療される組織108は、健康な身体組織、又は癌性腫瘍などの病変した身体組織を含み得る。

【0033】

2線式回路100はまた、電流源116及び電圧計118を含む。回路を通る電流フローの方向は、電流フロー矢印120及び122によって示されている。第1の電極106及び第2の電極110は、それぞれ、治療される組織108の部位に又はその近くに電界を及ぼすように発生する機能を果たし且つ治療される組織108の部位における又はその近くのインピーダンスを検知するように構成されている。それゆえ、このシナリオでは、既知の電流が組織108に供給され、且つ電圧降下が同じ電極対を使用して測定される（又はその電極対の2つの電極間の電位差）。その後、インピーダンスは、オームの法則（ $V = IR$ 又は $V = IZ$ ）に従って計算され得る。しかしながら、このようにして測定されるとき、回路を通る電流は、第1のワイヤ抵抗104の両端間及び第2のワイヤ抵抗112の両端間で電圧降下を生じる。回路を通る電流フローは、ワイヤ、電極、及びそれらと電気通信する任意の他の構成要素内のインピーダンスに起因する電圧降下を生じ得る。それゆえ、電圧計118によって測定された、組織108を通る電圧124は、2線式回路100の構成要素内の電圧降下の干渉を含み、且つ組織108の両端間での実際の電圧降下126とは異なる。そのようなものとして、組織108を通して測定されるようないずれのインピーダンスも、2線式回路100の構成要素のインピーダンスを含む。理論に縛られることを意図としないが、いくつかの場合、組織108のインピーダンスの測定へのこの干渉は、組織108インピーダンスの測定及び／又は監視の臨床的価値に害を及ぼし、且つ治療法の指針となる価値を下げてしまい得ると考えられている。

【0034】

インピーダンスを測定するための4線式システムは、正確さを高めることができ、具体的には、2線式システムに関連付けられるインピーダンス測定に対する干渉を軽減させ得る又はなくし得る。ここで図2を参照すると、生物学的組織内のインピーダンスを測定するための例示的な4線式回路200の図が、本明細書の実施形態に従って示されている。4線式回路200は、4線式回路200が2つの供給電極及び別個の2つの検知電極を含む点で、2線式回路100とは異なる。4線式回路200は、第1のワイヤ抵抗204を有する第1のワイヤ202、及び第1のワイヤ202と電気通信する第1の供給電極206を含む。4線式回路200はまた、第2のワイヤ抵抗212を有する第2のワイヤ214、及び第2のワイヤ214と電気通信する第2の供給電極210を含む。第1の供給電極206及び第2の供給電極210は、治療される組織108にごく接近して置かれる。例として、治療される組織108は、健康な身体組織、又は癌性腫瘍などの病変した身体組織を含み得る。第1の供給電極206及び第2の供給電極210は、組織108の部位に又はその近くに1つ以上の電界を及ぼすように発生するように構成されている。

【0035】

4線式回路200は、さらに、第3のワイヤ抵抗226を有する第3のワイヤ224、及び第3のワイヤ224と電気通信する第1の検知電極228を含む。4線式回路200

はまた、第4のワイヤ抵抗232を有する第4のワイヤ234、及び第4のワイヤ234と電気通信する第2の検知電極230を含む。第1の検知電極228及び第2の検知電極230は、治療される組織108にごく接近して置かれ、且つそれらは、組織108内のインピーダンスを測定するように構成されている。

【0036】

4線式回路200はまた、電流源116及び電圧計118を含む。回路を通る電流フローの方向は、電流フローの矢印220及び222によって示されている。電流は、第1の供給電極206、組織108、及び第2の供給電極210、及びいずれかのワイヤ、及びそれらと電気通信する構成要素を流れるように構成されている。2線式回路100とは対照的に、4線式回路200は、無視できるほどの電流が、検知電極及びワイヤ及びそれらと電気通信する構成要素を流れるように、構成されている。そのようなものとして、電圧計118によって測定される電圧236は、組織108を通る電圧238と実質的に同一である。第1のワイヤ、第1の供給電極、第2のワイヤ、第2の供給電極、及びそれらと電気通信するいずれかの構成要素内のいずれのインピーダンスも、組織108の両端間でのみ検知されるインピーダンスと一緒に測定されない。

【0037】

癌性腫瘍のインピーダンスは、本明細書で説明した医療機器のいずれかを使用して測定され得、且つ2線式、4線式、又は他のシステムを使用して行われ得る。ここで図3及び図4を参照すると、癌性腫瘍310がある対象者301の概略図が、本明細書の実施形態に従って示されている。図3では、対象者301は、医療機器300が、対象者301の体内の、癌性腫瘍310の部位に又はその近くに、完全に植え込まれている。例えば四肢、胸部上方、腹部、頭部などの領域を含め、様々な植え込み部位が使用され得る。図4では、対象者301は、医療機器400が、対象者301の体内の、癌性腫瘍の部位に又はその近くに、少なくとも部分的に植え込まれている。いくつかの実施形態では、医療機器は、完全に対象者の体外にあるとし得る。いくつかの実施形態では、医療機器は、部分的に対象者の体外にあるとし得る。いくつかの実施形態では、医療機器は、部分的に植え込まれ、且つ部分的に対象者の体外にあるとし得る。他の実施形態では、部分的に植え込まれている医療機器は、体内に配置された構成要素と体外に配置された構成要素との間の経皮的な接続を含み得る。部分的に又は全体的に植え込まれた医療機器は、医療機器の部分的に又は全体的に外部にある部分と、無線接続によって無線通信し得る。

【0038】

いくつかの実施形態では、医療機器の一部分は、完全に植え込まれ得、及び医療機器の一部分は、完全に外部にあるとし得る。例えば、いくつかの実施形態では、1つ以上の電極又はリードは、体内に完全に植え込まれ得るが、電界を発生させる医療機器の部分、例えば電界発生器は、完全に体外にあるとし得る。本明細書で説明するいくつかの実施形態では、説明する電界発生器は、パルス発生器と同じ構成要素の多くを含み得、且つパルス発生器と同じ機能の多くを果たすように構成され得ることが認識される。医療機器の一部分が完全に植え込まれており、及び医療機器の一部分が完全に外部にある実施形態では、完全に外部にある医療機器の部分は、完全に内部にある医療機器の部分と無線通信し得る。しかしながら、他の実施形態では、有線接続が使用され得る。

【0039】

医療機器300は、ハウジング302と、ハウジング302に結合されたヘッダー304とを含み得、及び医療機器400は、ハウジング302を含み得る。様々な材料が使用され得る。しかしながら、いくつかの実施形態では、ハウジング302は、例えば金属、セラミック、ポリマー、複合材などの材料から形成され得る。いくつかの実施形態では、ハウジング302、又はその1つ以上の部分は、チタンで形成され得る。ヘッダー304は、様々な材料で形成され得るが、いくつかの実施形態では、ヘッダー304は、エポキシ材料などの半透明のポリマーで形成され得る。いくつかの実施形態では、ヘッダー304は中空とし得る。他の実施形態では、ヘッダー304は、構成要素及び／又はエポキシや別の材料などの構造材料でいっぱいにして、非中空となるようにし得る。

【0040】

医療機器300又は400の一部が部分的に外部にあるいくつかの実施形態では、ヘッダー304及びハウジング302は、耐久性のあるポリマー材料製の保護用ケーシングによって取り囲まれ得る。医療機器300又は400の一部が部分的に外部にある他の実施形態では、ヘッダー304及びハウジング302は、ポリマー材料、金属材料、及び／又はガラス材料の組み合わせで作製された保護用ケーシングによって取り囲まれ得る。

【0041】

ヘッダー304は、リード306などの1本以上のリードに結合され得る。ヘッダー304は、1本以上のリード306の基端部の固定を行い且つ1本以上のリード306をハウジング302内にある1つ以上の構成要素に電気的に結合する働きをし得る。1本以上のリード306は、リード306の長さ部分に沿って配置された、1つ以上の電極、例えば電極308を含み得る。いくつかの実施形態では、電極308は、本明細書では「供給電極」とも称される電界発生電極を含み得る。いくつかの実施形態では、電極308は、本明細書では「検知電極」とも称される電界検知電極を含み得る。いくつかの実施形態では、リード306は、供給電極及び検知電極の双方を含み得る。他の実施形態では、リード306は、供給電極及び検知電極の双方である任意の数の電極を含み得る。本明細書の医療機器の多くの実施形態は、リードと一緒に機能するように設計されているが、電界を発生させる、リードなし医療機器も本明細書では考えられることが認識される。いくつかの実施形態では、電極308は、リード306の最先端部にあるチップ電極とし得る。いくつかの実施形態では、本明細書の医療機器は、癌性腫瘍310の近くの領域にあるリードの長手方向軸の表面上に薬物溶出コーティングを含み得る。いくつかの実施形態では、薬物溶出コーティングは、下記でより詳細に説明するように、抗腫瘍薬、細胞毒性薬、又は抗生物質製剤を含み得る。

【0042】

ここで図5を参照すると、例示的な医療機器300の概略的な断面図が、本明細書の実施形態に従って示されている。医療機器300の特徴は、本明細書で説明した医療機器のいずれかに含まれ得ることが認識される。ハウジング302は、内部体積部503を画成し得、この内部体積部は、中空とし得、且ついくつかの実施形態では、医療機器300の外部の区域505から密封されている。他の実施形態では、ハウジング302は、構成要素及び／又は構造材料でいっぱいになって、非中空となるようにされ得る。医療機器300は、ハウジング302内に配置される様々な構成要素508、510、512、514、516、及び518を含み得る制御回路構成部品506を含み得る。いくつかの実施形態では、これらの構成要素は統合されることができ、及び他の実施形態では、これらの構成要素は別個とし得る。さらに他の実施形態では、統合された構成要素及び別個の構成要素の双方の組み合わせもあるとし得る。医療機器300はまた、アンテナ524を含み得、一方向又は双方向の無線データ通信を可能にする。いくつかの実施形態では、医療機器300の構成要素は、通信式に結合されるか又はそれに取り付けられる誘導エネルギー受信コイル（図示せず）を含み得、再充電回路構成部品による医療機器の経皮的な再充電を容易にする。

【0043】

制御回路構成部品506の様々な構成要素508、510、512、514、516、及び518は、限定されるものではないが、特に、マイクロプロセッサ、メモリ回路（ランダムアクセスメモリ（RAM）及び／又はリードオンリーメモリ（ROM）など）、レコーダ回路構成部品、コントローラ回路、テレメトリー回路、電力供給回路（バッテリーなど）、タイミング回路、及び特定用途向け集積回路（ASIC）、再充電回路を含み得る。制御回路構成部品506は、1つ以上の電界を生み出すために電流を発生させるように構成され得る電界発生回路520と通信し得る。電界発生回路520は、制御回路構成部品506と統合され得るか、又は制御回路構成部品506とは別個の構成要素とし得る。制御回路構成部品506は、電界発生回路520からの電流の送りを制御するように構成され得る。いくつかの実施形態では、電界発生回路520は、体外にある医療機器の

部分に存在し得る。

【0044】

いくつかの実施形態では、制御回路構成部品506は、電界発生回路520に、10kHz～1MHz内の範囲から選択される1つ以上の周波数を使用して、電界が届くように発生するように指示するように構成され得る。いくつかの実施形態では、制御回路構成部品506は、電界発生回路520に、300kHz～500kHz内の範囲から選択される1つ以上の周波数で、電界が届くように発生するように指示するように構成され得る。いくつかの実施形態では、制御回路構成部品506は、電界発生回路520に、100kHz～300kHz内の範囲から選択される1つ以上の周波数で、電界が届くように発生するように指示するように構成され得る。いくつかの実施形態では、制御回路構成部品506は、電界発生回路520に、1MHzを上回る1つ以上の周波数を使用して、電界が周期的に届くように指示するように構成され得る。

10

【0045】

いくつかの実施形態では、電界は、癌細胞における細胞の有糸分裂を中断するのに有効とし得る。電界は、2つ以上のベクトルに沿って癌性腫瘍の部位に届き得る。いくつかの例では、電界は、リード電極のうちの少なくとも1つを含む少なくとも1つのベクトルに沿って、届き得る。いくつかの実施形態では、2つのベクトル間に空間的多様性のある少なくとも2つのベクトルが使用され得る。それらベクトルは、少なくとも約10、20、30、40、50、60、70、80又は90度の角度だけ、空間的及び／又は方向的に離され得る（例えば、それらベクトルは、互いに対して角度をなして配置され得る）。

20

【0046】

所望の電界強度は、2つの電極間に電流を流すことによって達成され得る。電界が届く特定の電流及び電圧は、治療される組織の部位において所望の電界強度を達成するように、変化し得、且つ調整され得る。いくつかの実施形態では、制御回路構成部品506は、電界発生回路520に、1mAmp～1000mAmpの範囲の電流を使用して、癌性腫瘍の部位に電界が届くように発生するように指示するように構成され得る。いくつかの実施形態では、制御回路構成部品506は、電界発生回路520に、20mAmp～500mAmpの範囲の電流を使用して、癌性腫瘍の部位に電界が届くように発生するように指示するように構成され得る。いくつかの実施形態では、制御回路構成部品506は、電界発生回路520に、30mAmp～300mAmpの範囲の電流を使用して、癌性腫瘍の部位に電界が届くように発生するように指示するように構成され得る。

30

【0047】

いくつかの実施形態では、制御回路構成部品506は、電界発生回路520に、1mAmp、2mAmp、3mAmp、4mAmp、5mAmp、6mAmp、7mAmp、8mAmp、9mAmp、10mAmp、15mAmp、20mAmp、25mAmp、30mAmp、35mAmp、40mAmp、45mAmp、50mAmp、60mAmp、70mAmp、80mAmp、90mAmp、300mAmp、125mAmp、150mAmp、175mAmp、400mAmp、225mAmp、250mAmp、275mAmp、300mAmp、325mAmp、350mAmp、375mAmp、400mAmp、425mAmp、450mAmp、475mAmp、500mAmp、525mAmp、550mAmp、575mAmp、600mAmp、625mAmp、650mAmp、675mAmp、700mAmp、725mAmp、750mAmp、775mAmp、800mAmp、825mAmp、850mAmp、875mAmp、900mAmp、925mAmp、950mAmp、975mAmp、又は1000mAmpを含む電流を使用して、電界が届くように発生するように指示するように構成され得る。制御回路構成部品は、電界発生回路520に、ある範囲内に入る電流で電界が届くように発生するように指示するように構成され得、上述の電流のいずれかは、その範囲の下限値がその範囲の上限値を下回る値であることを条件に、その範囲の下限値又は上限値の機能を果たし得ることが認識される。

40

【0048】

50

いくつかの実施形態では、制御回路構成部品506は、電界発生回路520に、 $1\text{ V}_{\text{rms}} \sim 50\text{ V}_{\text{rms}}$ の範囲の電圧を使用して、癌性腫瘍の部位に電界が届くように発生するように指示するように構成され得る。いくつかの実施形態では、制御回路構成部品506は、電界発生回路520に、 $5\text{ V}_{\text{rms}} \sim 30\text{ V}_{\text{rms}}$ の範囲の電圧を使用して、癌性腫瘍の部位に電界が届くように発生するように指示するように構成され得る。いくつかの実施形態では、制御回路構成部品506は、電界発生回路520に、 $10\text{ V}_{\text{rms}} \sim 20\text{ V}_{\text{rms}}$ の範囲の電圧を使用して、癌性腫瘍の部位に電界が届くように発生するように指示するように構成され得る。

【0049】

いくつかの実施形態では、制御回路構成部品506は、電界発生回路520に、 1 V_{rms} 、 2 V_{rms} 、 3 V_{rms} 、 4 V_{rms} 、 5 V_{rms} 、 6 V_{rms} 、 7 V_{rms} 、 8 V_{rms} 、 9 V_{rms} 、 10 V_{rms} 、 15 V_{rms} 、 20 V_{rms} 、 25 V_{rms} 、 30 V_{rms} 、 35 V_{rms} 、 40 V_{rms} 、 45 V_{rms} 、又は 50 V_{rms} を含む1つ以上の電圧を使用して、電界が届くように発生するように指示するように構成され得る。制御回路構成部品506は、電界発生回路520に、ある範囲内に入る電圧を使用して、電界が届くように発生するように指示するように構成され得、上述の電圧のいずれかは、その範囲の下限値がその範囲の上限値を下回る値であることを条件に、その範囲の下限値又は上限値の機能を果たし得ることが認識される。

【0050】

いくつかの実施形態では、制御回路構成部品506は、電界発生回路520に、 10 kHz 、 20 kHz 、 30 kHz 、 40 kHz 、 50 kHz 、 60 kHz 、 70 kHz 、 80 kHz 、 90 kHz 、 300 kHz 、 125 kHz 、 150 kHz 、 175 kHz 、 400 kHz 、 225 kHz 、 250 kHz 、 275 kHz 、 300 kHz 、 325 kHz 、 350 kHz 、 375 kHz 、 400 kHz 、 425 kHz 、 450 kHz 、 475 kHz 、 500 kHz 、 525 kHz 、 550 kHz 、 575 kHz 、 600 kHz 、 625 kHz 、 650 kHz 、 675 kHz 、 700 kHz 、 725 kHz 、 750 kHz 、 775 kHz 、 800 kHz 、 825 kHz 、 850 kHz 、 875 kHz 、 900 kHz 、 925 kHz 、 950 kHz 、 975 kHz 、 1 MHz を含む1つ以上の周波数を使用して、電界が届くように発生するように指示するように構成され得る。電界発生回路520は、ある範囲内に入る周波数を使用して電界が届くように発生させ得、上述の周波数のいずれかは、上限値が下限値を上回ることを条件に、その範囲の上限値又は下限値としての機能を果たし得ることが認識される。

【0051】

いくつかの実施形態では、制御回路構成部品506は、電界発生回路520に、 $0.25\text{ V/cm} \sim 1000\text{ V/cm}$ 内の範囲から選択された1つ以上の印加電界強度を生み出すように指示するように構成され得る。いくつかの実施形態では、制御回路構成部品506は、電界発生回路520に、 3 V/cm を上回る1つ以上の印加電界強度を生み出すように指示するように構成され得る。いくつかの実施形態では、制御回路構成部品506は、電界発生回路520に、 $1\text{ V/cm} \sim 10\text{ V/cm}$ 内の範囲から選択された1つ以上の印加電界強度を生み出すように指示するように構成され得る。いくつかの実施形態では、制御回路構成部品506は、電界発生回路520に、 $3\text{ V/cm} \sim 5\text{ V/cm}$ 内の範囲から選択された1つ以上の印加電界強度を生み出すように指示するように構成され得る。

【0052】

他の実施形態では、制御回路構成部品506は、電界発生回路520に、 0.25 V/cm 、 0.5 V/cm 、 0.75 V/cm 、 1.0 V/cm 、 2.0 V/cm 、 3.0 V/cm 、 5.0 V/cm 、 6.0 V/cm 、 7.0 V/cm 、 8.0 V/cm 、 9.0 V/cm 、 10.0 V/cm 、 20.0 V/cm 、 30.0 V/cm 、 40.0 V/cm 、 50.0 V/cm 、 60.0 V/cm 、 70.0 V/cm 、 80.0 V/cm 、 90.0 V/cm 、 300.0 V/cm 、 125.0 V/cm 、 150.0 V/cm 、 175.0 V/cm 、 400.0 V/cm 、 225.0 V/cm 、 250.0 V/cm 、 275.0

V/cm、300.0 V/cm、325.0 V/cm、350.0 V/cm、375.0 V/cm、400.0 V/cm、425.0 V/cm、450.0 V/cm、475.0 V/cm、500.0 V/cm、600.0 V/cm、700.0 V/cm、800.0 V/cm、900.0 V/cm、1000.0 V/cmを含む1つ以上の印加電界強度を生み出すように指示するように構成され得る。電界発生回路520は、治療部位に、ある範囲内に入る電界強度を有する電界を発生させ得、上述の電界強度のいずれかは、上限値が下限値を上回することを条件に、その範囲の上限値又は下限値としての機能を果たし得ることが認識される。

【0053】

いくつかの実施形態では、制御回路構成部品506は、電界発生回路520に、リード507によって、身体組織内にある癌性腫瘍の部位に電界が届くように発生するように指示するように構成され得る。他の実施形態では、制御回路構成部品506は、電界発生回路520に、医療機器300のハウジング502によって、身体組織内にある癌性腫瘍の部位に電界が届くように発生するように指示するように構成され得る。他の実施形態では、制御回路構成部品506は、電界発生回路520に、リード507と医療機器300のハウジング502との間に電界が届くように発生するように指示するように構成され得る。いくつかの実施形態では、1本以上のリード507は、電界発生回路520と電気通信し得る。いくつかの実施形態では、1本以上のリード507は、リード507の長さ部分に沿って配置された1つ以上の電極（図5には示さず）を含み得、電極は、電界発生回路520と電気通信し得る。

【0054】

いくつかの実施形態では、医療機器300内の様々な構成要素は、検知した電界に対応する信号を生成するように構成された電界検知回路522を含み得る。電界検知回路522は、制御回路構成部品506と一体化され得るか、又は制御回路構成部品506とは別個とし得る。

【0055】

検知電極は、医療機器のハウジング上に若しくはそれに隣接して、ハウジングに接続された1本以上のリード上に、腫瘍の近くに若しくはその内部に植え込まれた別個の機器上に、又はこれらの箇所のいずれかの組み合わせで、配置され得る。いくつかの実施形態では、電界検知回路522は、第1の検知電極532及び第2の検知電極534を含み得る。他の実施形態では、ハウジング302自体が、電界検知回路522のための検知電極の機能を果たし得る。検知電極532及び534は、電界検知回路522と通信し得る。電界検知回路522は、第1の検知電極532と第2の検知電極534との間の電位差（電圧）を測定し得る。いくつかの実施形態では、電界検知回路522は、第1の検知電極532又は第2の検知電極534と1本以上のリード507の長さ部分に沿って配置された電極との間の電位差（電圧）を測定し得る。いくつかの実施形態では、電界検知回路は、検知した電界を測定し且つ電界強度をV/cmで記録するように構成され得る。

【0056】

電界検知回路522は、第1の検知電極532又は第2の検知電極534とハウジング302自体との間の電位差をさらに測定し得ることが認識される。他の実施形態では、医療機器は、電界検知電極又は電界発生電極とし得る第3の電極536を含み得る。いくつかの実施形態では、1つ以上の検知電極は、リード507に沿って配置され得、且つ電界を検知するための追加的な箇所の機能を果たし得る。多くの組み合わせが、1本以上のリード507の長さ部分に沿って配置された電極と、本明細書の実施形態によるハウジング302との間の電位差を測定するために想像され得る。

【0057】

いくつかの実施形態では、1本以上のリード507は、電界発生回路520と電気通信し得る。1本以上のリード507は、長手方向軸に沿って配置された又はリードのチップに配置された1つ以上の電極を含み得る。いくつかの実施形態では、様々な導電体、例えば導電体526及び528が、ヘッダー504からフィードスルー構造530を通して医

10

20

30

40

50

療機器 300 の内部体積部 503 内へ入り得る。そのようなものとして、導電体 526 及び 528 は、1 本以上のリード 507 とハウジング 302 の内部体積部 503 内に配置された制御回路構成部品 506 との間に電気通信を提供する働きをし得る。

【0058】

いくつかの実施形態では、レコーダ回路構成部品は、電界検知回路 522 が生じたデータを記録し且つそれに関するタイムスタンプを記録するように構成され得る。いくつかの実施形態では、制御回路構成部品 506 は、様々な機能を実行するために配線で接続され得るが、他の実施形態では、制御回路構成部品 506 は、マイクロプロセッサ又は他の外部計算装置で実行する命令を実行するように指示され得る。テレメトリー回路はまた、外部計算装置、例えばプログラマー、家庭用ユニット (home-based unit)、及び／又は携帯機 (mobile unit) (例えば携帯電話、パーソナルコンピュータ、スマートフォン、タブレットコンピュータなど) と通信するために提供され得る。

【0059】

医療機器の構成要素は、電気回路の一部を形成する、リード、電極、及びそれらと電気通信するいずれかの構成要素を含め、本明細書で説明する印加電界強度のいずれかでインピーダンスを生じ得ることが認識される。本明細書で説明した医療機器によって作り出された電気回路の一部として存在する生物学的組織は、異なる印加電界強度で異なるインピーダンスを示すことがさらに認識される。再度オームの法則 ($V = IR$ 又は $V = IZ$) を参照すると、インピーダンス Z は、電圧 (V) と電流 (I) との比である (すなわち、 $Z = V / I$) ことが理解される。それゆえ、生物学的組織のインピーダンスは、所与の電界の強度と直接関連している。そのようなものとして、高電圧で届く電界は、生物学的組織内に高インピーダンスを生じ、及び低電圧で届く電界は、生物学的組織内に低インピーダンスを生じる。所与の電界強度で検出されたいずれのインピーダンス変化も、腫瘍サイズの変化及び／又は周囲の健康な組織における変化など、治療有効性に関する価値のある情報を提供し得る。

【0060】

ここで図 6 を参照すると、癌性腫瘍を治療するための医療機器 600 が、本明細書の実施形態に従って示されている。医療機器 600 は、ハウジング 302、ハウジング 302 に結合されたヘッダー 304、第 1 のリード 602、及び第 2 のリード 608 を含み得る。医療機器 600 は、ハウジング 302 に配置された電界発生回路、例えば図 5 に示するような電界発生回路 520 を含み得る。医療機器 600 の電界発生回路は、癌性腫瘍 310 の部位に又はその近くに 1 つ以上の電界を発生させるように構成され得る。医療機器 600 は、さらに、ハウジング 302 内に配置された制御回路構成部品、例えば図 5 に示するような制御回路構成部品 506 を含み得る。医療機器 600 の制御回路構成部品は、電界発生回路と通信し得、制御回路構成部品は、電界発生回路からの 1 つ以上の電界の届きを制御するように構成されている。制御回路構成部品は、電界発生回路に、 $0.25 \text{ V/cm} \sim 1000 \text{ V/cm}$ の範囲から選択された電界強度を有する 1 つ以上の電界を発生させるようにし得る。医療機器 600 は、さらに、本明細書の他の箇所で説明したような様々な電流、周波数、及び／又は電圧で、1 つ以上の電界を発生させ得る。

【0061】

医療機器 600 の第 1 のリード 602 及び第 2 のリード 608 は、1 本以上の供給ワイヤ及び 1 本以上の検知ワイヤを含み得る。例えば、第 1 のリード 602 は第 1 の供給ワイヤ 604 を含み得、及び第 2 のリード 608 は第 2 の供給ワイヤ 610 を含み得、各供給ワイヤは、電界発生回路と電気通信する。第 1 の供給ワイヤ 604 は第 1 の供給電極 614 と電気通信し得、及び第 2 の供給ワイヤ 610 は第 2 の供給電極 618 と電気通信し得る。第 1 の供給電極 614 及び第 2 の供給電極 618 は、癌性腫瘍 310 の部位に又はその近くに電界 622 が届くように発生するように構成され得る第 1 の供給電極対を形成し得る。

【0062】

第 1 のリード 602 は第 1 の検知ワイヤ 606 を含み得、及び第 2 のリード 608 は第

2の検知ワイヤ612を含み得、各検知ワイヤは電界発生回路と電気通信する。第1の検知ワイヤ606は第1の検知電極616と電気通信し得、及び第2の検知ワイヤ612は第2の検知電極620と電気通信し得る。第1の検知電極616及び第2の検知電極620は、癌性腫瘍310のインピーダンス624を測定するように構成され得る第1の検知電極対を形成し得る。他の実施形態では、第1の検知電極616及び第2の検知電極620は、癌性腫瘍自体のインピーダンス624ではなく、癌性腫瘍310を取り囲む健康な組織601のインピーダンス626を測定するように構成され得る。医療機器600は、単一の供給ワイヤ及び複数の検知ワイヤをそれぞれ備える2本のリードのみを備えて示されているが、医療機器600は、3本以上のリードを含み得、各リードは、1本以上の供給ワイヤ又は検知ワイヤを含み得ることが認識される。いくつかの実施形態では、供給ワイヤ及び検知ワイヤは、互いに電氣的に絶縁され得る。

10

【0063】

いくつかの実施形態では、検知電極は、少なくとも2つの異なる電界強度で、癌性腫瘍のインピーダンスを測定するように構成され得る。いくつかの実施形態では、検知電極は、少なくとも2つの異なる送達電圧で、癌性腫瘍のインピーダンスを測定するように構成され得る。例として、いくつかの実施形態では、制御回路構成部品は、少なくとも、第1の電界強度を有する第1の電界、及び第2の電界強度を有する第2の電界を発生させるように構成され得る。いくつかの実施形態では、第2の電界強度は第1の電界強度を上回る。いくつかの実施形態では、第1の電界強度及び第2の電界強度は、部分的に重なり得る。いくつかの実施形態では、第1の電界強度は、約 0.1 V/cm ～約 2 V/cm の範囲から選択され得、及び第2の電界は、約 1 V/cm ～約 100 V/cm の範囲から選択され得る。例えば第3の電界、第4の電界、第5の電界、第6の電界、第7の電界などの追加的な電界も使用され得、各電界は、対応する電界強度を含むことが認識される。本明細書の実施形態において使用するのに好適な様々な電界強度は、本明細書の他の箇所説明される。

20

【0064】

医療機器600は、さらに、癌性腫瘍310の部位で又はその近くで治療法を実施するために使用される1つ以上の治療パラメータセットを記憶するためのメモリを含み得る。いくつかの実施形態では、制御回路構成部品は、所与の治療法を実施するために、1つ以上の治療パラメータセットを実行するように構成され得る。いくつかの実施形態では、制御回路構成部品は、所与の治療法を実施するための、1つ以上の治療パラメータセット間のスイッチを実装するように構成され得る。いくつかの実施形態では、制御回路構成部品は、所与の治療法の実施を一時的に又は永久的に停止するために、1つ以上の治療パラメータセットを休止する又は打ち切るように構成され得る。いくつかの実施形態では、制御回路構成部品は、電界強度を上昇又は低下させることによって、電界を変調させるように構成されている1つ以上の治療パラメータセットを実行するように構成され得る。いくつかの実施形態では、制御回路構成部品は、電圧制御モードを使用することによって、1つ以上の電界を発生させるように構成され得、電圧制御モードは、実質的に一定の電界強度を維持するために、電圧を変調させることを含む。いくつかの実施形態では、制御回路構成部品は、電流制御モードを使用することによって、1つ以上の電界を発生させるように構成され、電流制御モードは、実質的に一定の電界強度を維持するために、電流を変調させることを含む。

30

40

【0065】

所与の治療法の過程において癌性腫瘍310のインピーダンスが変化するとき、制御回路構成部品は、癌性腫瘍310の部位の又はその近くの1つ以上の電界を変調させるために、治療パラメータセットを実行するように構成され得る。いくつかの実施形態では、1つの治療パラメータセットは、癌性腫瘍310のインピーダンスを高くする又は低くすることに反応して、電界強度を上昇又は低下させることによって、1つ以上の電界を変調させるように構成され得る。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの治療パラメータセットは、癌性腫瘍の部位の又はその近くのインピーダンスが、所与の治療法の最中に、所

50

与の治療法の開始時の癌性腫瘍の部位の又はその近くの初期インピーダンスと比べて少なくとも5%だけ変化する、少なくとも15%だけ変化する、又は少なくとも20%だけ変化する場合、1つ以上の電界を変調させることを含み得る。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの治療パラメータセットは、癌性腫瘍の部位の又はその近くのインピーダンスが、所与の治療法の最中に、所与の治療法の開始時の癌性腫瘍の部位の又はその近くの初期インピーダンスと比べて少なくとも25%だけ変化する、少なくとも50%だけ変化する、又は少なくとも75%だけ変化する場合、1つ以上の電界を変調させることを含み得る。いくつかの実施形態では、治療パラメータセットは、癌性腫瘍の部位の又はその近くのインピーダンスが、癌性腫瘍の部位の又はその近くの初期インピーダンスと比べて1%、2%、3%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%、150%、200%、300%、400%、500%、750%、1000%以上の百分率だけ変化するか、又は上述のいずれかの間の範囲内に入る量とし得る場合、1つ以上の電界を変調させることを含み得る。他の実施形態では、治療パラメータセットは、癌性腫瘍の部位の又はその近くのインピーダンスが、癌性腫瘍の部位の又はその近くの初期インピーダンスと比べて100%超の百分率だけ変化する場合、1つ以上の電界を変調させることを含み得る。

【0066】

いくつかの実施形態では、本明細書の医療機器のリードに2つ以上の電極が存在する場合、各電極は、リードの長手方向軸に沿って、少なくとも0.1、0.2、0.25、0.3、0.35、0.4、0.5、0.75、1、2、3、4、5、又は10cmだけ（又は、上述のいずれか間の範囲内にある量だけ）、空間的に離れ得る。例として、第1のリード602の第1の供給電極614及び第1の検知電極616は、第1のリード602の長手方向軸に沿って、少なくとも0.25cmだけ空間的に離れている；及び第2のリード608の第2の供給電極618及び第2の検知電極620は、第2のリード608の長手方向軸に沿って少なくとも0.25cmだけ空間的に離れている。

【0067】

第1の供給電極614及び第2の供給電極618を通る電流フローは、第1の検知電極616及び第2の検知電極620を含む第1の検知電極対をあまり目に見えては通過しないことが認識される。それゆえ、第1の検知電極616、第1の検知ワイヤ606、第2の検知電極620、第2の検知ワイヤ612、及びそれらと電気通信する構成要素を通る電流フローは、無視できるほどである。いくつかの実施形態では、第1の検知電極616、第1の検知ワイヤ606、第2の検知電極620、第2の検知ワイヤ612、及びそれらと電気通信する構成要素を通る電流フローは、2000、1000、750、500、250、100、50、又は10pA未満である。

【0068】

いくつかの実施形態では、本明細書の医療機器は、4本のリードを含み得、ここで、供給ワイヤ又は検知ワイヤは、互いに空間的に離れている別個のリードに存在し得る。ここで図7を参照すると、癌性腫瘍310を治療するための医療機器700が、本明細書の実施形態に従って示されている。医療機器700は、第1の供給ワイヤ704を含む第1のリード702、第1の検知ワイヤ708を含む第2のリード706、第2の供給ワイヤ712を含む第3のリード710、及び第2の検知ワイヤ716を含む第4のリード714を含み得る。第1の供給ワイヤ704及び第2の供給ワイヤ712は、癌性腫瘍310の部位に又はその近くに電界を及ぼすように発生するための供給ワイヤとして構成され得る。第1の検知ワイヤ708及び第2の検知ワイヤ716は、癌性腫瘍310の部位の又はその近くのインピーダンスを測定するための検知ワイヤとして構成され得る。

【0069】

第1のリード702は、第1の供給ワイヤ704と電気通信する第1の供給電極718を含み得る。第2のリード706は、第1の検知ワイヤ708と電気通信する第1の検知電極720を含み得る。第3のリード710は、第2の供給ワイヤ712と電気通信する

第2の供給電極722を含み得る。第4のリード714は、第2の検知ワイヤ716と電気通信する第2の検知電極724を含み得る。第1の供給電極718及び第2の供給電極722は、癌性腫瘍310の部位に又はその近くに電界が届くように発生するために、供給電極対として構成され得る。第1の検知電極720及び第2の検知電極724は、癌性腫瘍310のインピーダンス624を測定するために、検知電極対として構成され得、インピーダンス624は、第1の供給電極718、第1の供給ワイヤ704、第2の供給電極722、第2の供給ワイヤ712、及びそれらと電気通信するいずれかの構成要素のインピーダンスとは無関係である。いくつかの実施形態では、5本以上のリード及び／又は5本以上のワイヤが使用され得る。

【0070】

第1の供給電極対を形成する第1の供給電極718及び第2の供給電極722は、第1のベクトルに沿って、癌性腫瘍の部位に又はその近くに電界が届くように発生させ得、並びに第1の検知電極対を形成する第1の検知電極720及び第2の検知電極724は、第2のベクトルに沿って、癌性腫瘍310の部位の又はその近くの癌性腫瘍310のインピーダンス624を測定し得る。第1のベクトル及び第2のベクトルは、互いに空間的及び／又は方向的に離れ得る。いくつかの実施形態では、第1のベクトル及び第2のベクトルは、少なくとも約10、20、30、40、50、60、70、80又は90度の角度だけ、空間的及び／又は方向的に離れ得る（例えば、それらベクトルは、互いに対して角度をなして配置され得る）。第1の供給電極対は、複数のベクトルに沿って癌性腫瘍の部位に又はその近くに電界が届くように発生させ得、並びに第1の検知電極対は、同様に、電界が届くように使用されたベクトルとは空間的に離れている複数のベクトルに沿って、インピーダンスを測定し得ることが認識される。いくつかの実施形態では、検知電極は、非治療法によるベクトルである1つ以上のベクトルに沿って、癌性腫瘍内のインピーダンス624を検知するように構成され得る。

【0071】

医療機器700はまた、追加的な検知ワイヤ及び追加的な検知電極を含み得る。例えば、第2のリード706は、さらに、第3の検知電極728と電気通信する第3の検知ワイヤ726を含み得、及び第4のリード714は、第4の検知電極732と電気通信する第4の検知電極730を含み得る。第3の検知電極728及び第4の検知電極730は、癌性腫瘍自体のインピーダンス624ではなく、癌性腫瘍310を取り囲む健康な組織601のインピーダンス626を検知するように構成され得る第2の検知電極対の機能を果たし得る。本明細書の医療機器は、癌性腫瘍の部位に又はその近くに電界が届くように発生するために複数の供給ワイヤ及び複数の供給電極を使用する、並びに癌性腫瘍又は健康な組織内のインピーダンスを測定するために複数の検知ワイヤ及び複数の検知電極を使用する、追加的な形態を含み得ることが認識される。

【0072】

本明細書のいくつかの実施形態では、医療機器は、内部構成要素及び外部構成要素の双方を含み得る。ここで図8を参照すると、医療機器800の概略図が、本明細書の実施形態に従って示されている。医療機器800は、対象者の体の内側850に内部部分、及び対象者の体の外側852に外部部分を含み得る。医療機器800の内部部分は、内部リード線801を含み得、並びに外部部分は、ハウジング302及び外部リード線802を含み得る。医療機器800はまた、1本以上のリード又はカテーテルを受け入れるのに好適な、癌性腫瘍310の部位にある又はその近くにある対象者の体の外面822に広がる経皮的アクセスポート820を含み得る。例として、経皮的アクセスポート820は、内部リード線801、1種以上の化学療法薬を送達するための薬物送達カテーテル、光エネルギーを伝達するための1つ以上の光エミッターを含む光リード、癌性腫瘍から生検標本を得るための生体検査装置、又は癌性腫瘍の部位から老廃物や体液を洗い流すための灌注カテーテルのうちの少なくとも1つを受け入れるように構成され得る。

【0073】

内部リード線801は、内部リード線801の長さ部分に沿って配置された、検知電極

10

20

30

40

50

804及び808、並びに供給電極806及び810などの、1つ以上の電極を含み得る。外部リード線802は、外部リード線802の長さ部分に沿って配置された、検知電極812及び816、並びに供給電極814及び818を含み得る。いくつかの実施形態では、電極804、806、808、810、812、814、816、及び818は、電界発生電極及び電界検知電極の任意の形態を含み得る。いくつかの実施形態では、内部リード線801又は外部リード線802は、電界発生電極及び電界検知電極の双方を任意の形態で含み得る。図8には示さないが、各供給電極及び各検知電極は、それに関連付けられる、電界発生回路と電気通信するワイヤを有することが認識される。

【0074】

内部リード線801又は外部リード線802の基端部は、ハウジング302内に配置される。内部リード線801の先端部は癌性腫瘍310を取り囲み、電極804、806、808、及び810が癌性腫瘍310の近くにもたらされるようにする。外部リード線802は、癌性腫瘍の部位の近くの対象者の体の外面上に置かれ得、電極812、814、816、及び818が、内部リード線801にある電極804、806、808、及び810と電気通信するようにする。いくつかの実施形態では、内部リード線801は、脈管構造内に位置決めされ得、電極804、806、808、及び810が、癌性腫瘍310に隣接されて又はその内部に位置決めされるようにする。しかしながら、内部リード線801は、癌性腫瘍310内又はその周囲の様々な箇所に配置され得ることが認識される。いくつかの実施形態では、内部リード線801は、癌性腫瘍310を直接通過し得る。

【0075】

いくつかの実施形態では、内部リード線801は、腫瘍に対する電極の正確な場所の決定に使用するために、内部リード線801の長さ部分に沿って1つ以上の追跡マーカ826を含み得る。いくつかの実施形態では、1つ以上の追跡マーカは、内部リード線801に配置された1つ以上の電極のすぐ先端側に又はすぐ基端側に配置され得る。いくつかの実施形態では、追跡マーカは磁性材料から形成され得る。いくつかの実施形態では、追跡マーカはX線撮影材料から形成され得る。いくつかの実施形態では、追跡マーカは蛍光撮影材料(fluorographic material)から形成され得る。

【0076】

複数の電界ベクトルが、内部リード線801及び外部リード線802に沿って配置された供給電極806、810、814、又は818の様々な組み合わせ間に生成され、電界を生じ得ることが認識される。例えば、1つ以上の電界ベクトルは、供給電極806と814との間に生成され得る。同様に、1つ以上の電界ベクトルは、供給電極810と818との間に生成され得る。1つ以上の電界ベクトルは、供給電極806、810、814、又は818のいずれかの組み合わせ間に生成され得ることも認識される。いくつかの実施形態では、1つ以上の電界ベクトルは、供給電極806、810、814、又は818と医療機器800のハウジング302とのいずれかの組み合わせの間に生成され得る。

【0077】

検知電極804、808、812、及び816は、検知電極804、808、812、及び816のいずれかの組み合わせ間の1つ以上のベクトルに沿って癌性腫瘍310内のインピーダンス624を検知でき、ここで、癌性腫瘍310のインピーダンス624の検知は、供給電極806、810、814、若しくは818、又はいずれかのワイヤ、又はそれらと電気通信する構成要素のいずれかに存在するいずれのインピーダンスとも無関係とし得ることが認識される。検知電極804、808、812、及び816は、検知電極804、808、812、及び816のいずれかの組み合わせ間の1つ以上のベクトルに沿って、癌性腫瘍310を取り囲む健康な組織601内のインピーダンス626を検知し得ることがさらに認識される。健康な組織601のインピーダンス626の検知は、癌性腫瘍310、又は供給電極806、810、814、若しくは818、又はいずれかのワイヤ、又はそれらと電気通信する構成要素のいずれかに存在するいずれのインピーダンスとも、無関係とし得る。健康な組織601のインピーダンス626の検知は、検知電極804、808、812、及び816のいずれかの間の1つ以上の非治療法によるベクトル

10

20

30

40

50

に沿って行われ得る。

【0078】

検知電極は、検知電極804、808、812、及び816と供給電極806、810、814、又は818とのいずれかの組み合わせの間の1つ以上のベクトルに沿って、供給電極のいずれかのインピーダンス824を検知し得ることが認識される。いくつかの実施形態では、検知電極804、808、812、及び816は、1つ以上の非治療法によるベクトルに沿って供給電極のいずれかのインピーダンス824を検知できる。各検知電極は、さらに、癌性腫瘍310、又は他の供給電極、リード、ワイヤ及びそれらと電気通信するいずれかの構成要素のいずれかによって生じたインピーダンスとは無関係である、供給電極806、810、814、又は818のいずれかのインピーダンスを測定するように構成され得る。いくつかの実施形態では、供給電極806、810、814、又は818は、単極インピーダンス測定を行って、各供給電極のインピーダンスを識別し得る。

10

【0079】

いくつかの実施形態では、活性薬剤又は薬物を含むコーティング860は、リード801の植え込まれた部分（これは、図8に示すように部分的にか、又は図6～7に示すように完全に植え込まれ得る）のリード801の本体又はシャフトの外面の一部分にわたって配置され得る。様々な実施形態では、コーティング860は、薬物溶出コーティングとし得る。コーティング860で被覆されたリード801の部分は、長さ約0.1、0.5、1、1.5、2、3、5、7.5、10、15、20、40、60、又は80センチメートルとし得る。様々な実施形態では、コーティング860は、リード801を完全に取り囲み、リード801の周囲360度にコーティングのリングを形成し得る。例えば、コーティング860は、内部に活性薬剤が配置された状態で、ポリマーマトリックス（ヒドロゲル、ポリ（ビニルアルコール）、ポリ（2-ヒドロキシエチルメタクリレート）、ポリ（メチルメタクリレート）、ポリ（エチレン-コピニルアセテート）、ポリ（メタクリル酸）などのうちの1種以上を含む）を含み得る。他の場合には、コーティング860は、単に、活性薬剤それ自体とし得るか、又は賦形剤を備えるが、ポリマーマトリックスが存在しない。例示的な活性薬剤については、下記で詳細に説明する。しかしながら、いくつかの実施形態では、活性薬剤は細胞毒性薬とし得る。理論に縛られることを意図としないが、細胞毒性薬は、経路としてリードを使用する腫瘍部位からの癌細胞の移動を予防するために、特に、癌性腫瘍にすぐ隣接するか又はさらにはその内部にあるリードに有用とし得る。それゆえ、いくつかの実施形態では、細胞毒性薬コーティングは、リードの基端部と腫瘍の部位との間の箇所に配置され得る。

20

30

【0080】

「単極」インピーダンス測定は、植え込まれた機器自体のハウジング（又はケース又は缶）が、電圧降下を測定し且つインピーダンスを導き出すために電流を通すことが要求される、対を形成する2つの電極の一方の機能を果たすシナリオを指す。「双極」インピーダンス測定は、植え込まれた機器自体のハウジング（又はケース又は缶）が、電圧降下を測定し且つインピーダンスを導き出すために電流を通すことが要求される、対を形成する2つの電極の一方の機能を果たさないシナリオを指す（例えば、2つの電極は、植え込まれた機器のハウジングの外部にあるリード又は他の構造上に配置される）。いくつかの実施形態では、本明細書の様々なインピーダンス測定は単極インピーダンス測定とし得るが、他の実施形態では、本明細書の様々なインピーダンス測定は双極インピーダンス測定とし得る。

40

【0081】

癌性腫瘍又は健康な組織のインピーダンスを測定することに加えて、本明細書の医療機器は、癌性腫瘍又は健康な組織の分極を測定するために使用され得ることが認識される。いくつかの実施形態では、本明細書の医療機器は、癌性腫瘍の部位に又はその近くに植え込まれ得、且つ電界発生回路は、予め決められた期間、少なくとも1つの治療パラメータセットに従って治療法を実施するために、癌性腫瘍の部位に又はその近くに1つ以上の電界を発生させるように構成され得る。1つ以上の電界は、1つ以上の供給電極をそれぞれ

50

含み得る 1 本以上の供給リードを使用して、癌性腫瘍の部位に又はその近くに届き得る。本明細書の医療機器の制御回路構成部品は、ある範囲の周波数にわたって電界の振幅及び位相を測定することによって、癌性腫瘍の分極を測定するように構成され得る。癌性腫瘍の分極の測定は、1 つ以上の検知電極を含み得る 1 本以上の検知リードを使用することを含み得る。制御回路構成部品はまた、DC 電界を印加し、癌性腫瘍の予め決められた分極で治療法を一時中断し、その後、癌性腫瘍の緩和プロファイルを測定するように構成され得る。制御回路構成部品は、さらに、緩和プロファイルが予め決められた範囲内の値で変化する場合、少なくとも 1 つの治療パラメータセットに従って治療法を変調させるように構成され得る。

【0082】

ここで図 9 を参照すると、生物学的組織の誘電緩和の例示的なプロット 900 が、本明細書の様々な実施形態に従って示されている。電界 E は、予め決められた時間 t 、生物学的組織、例えば癌性腫瘍又は健康な組織に印加され得る。電界を印加している最中、本明細書の他の箇所でも説明するように、生物学的組織は、電界内で分極され得る。時間に応じた電界 E のプロットは、プロット 902 として示される。時間に応じた生物学的組織の分極 P のプロットは、プロット 906 として示される。定電界 E が、生物学的組織に、予め決められた期間 908、印加され得る。電界 E は、904 で止められ得、及び減衰 914 によって表されるような生物学的組織の誘電緩和 ϵ が、期間 910 の最中に測定され得る。最終的に、生物学的組織の分極は、期間 912 の最中に、十分にゼロの値に達する。いくつかの実施形態では、印加電界は DC 電界とし得る。いくつかの実施形態では、印加 DC 電界は、予め決められた期間、安定的な電圧に到達するまで印加され得る。いくつかの実施形態では、安定的な電圧を達成した後、DC 電界は除去され得、所与の組織又は細胞集団の緩和プロファイルが監視され得、及びゼロ電圧に達するまでの緩和時間が記録され得る。ゼロ電圧までの緩和時定数は、システムの静電容量に関する価値のある洞察をもたらすための指標として使用され得る。

【0083】

本明細書で説明した医療機器の様々な実施形態の要素は、図 10 に示されている。しかしながら、いくつかの実施形態は、図 10 に示すものを越えて追加的な要素を含み得ることが認識される。さらに、いくつかの実施形態は、図 10 に示すいくつかの要素がなくてもよい。本明細書で実装されるような医療機器は、1 つ以上の検知チャンネルによって情報を集め得、且つ 1 つ以上の電界発生チャンネルによって情報を出力し得る。マイクロプロセッサ 1002 は、双方向データバスによってメモリ 1004 と通信し得る。マイクロプロセッサ 1002 は、電力供給回路 1020 と電気通信し得る。メモリ 1004 は、プログラム記憶用のリードオンリーメモリ (ROM) 又はランダムアクセスメモリ (RAM)、及びデータ記憶用の RAM を含み得る。マイクロプロセッサ 1002 はまた、外部機器、例えばプログラマー、家庭用ユニット及び／又は携帯機 (例えば携帯電話、パーソナルコンピュータ、スマートフォン、タブレットコンピュータなど) と通信するためにテレメトリーインターフェース 1018 に接続され得るか、又はセルラー若しくは他のデータ通信ネットワークによって容易にされ得るように、クラウド若しくは別の通信ネットワークに直接接続され得る。いくつかの実施形態では、医療機器は、通信式に結合されるか又はそれに取り付けられる誘導エネルギー受信コイルインターフェース (図示せず) を含み、医療機器の経皮的な再充電を容易にし得る。

【0084】

医療機器は、1 つ以上の電界検知電極 1008、及びマイクロプロセッサ 1002 のポートと通信し得る 1 つ以上の電界センサーチャンネルインターフェース 1006 を含み得る。医療機器はまた、1 つ以上の電界発生電極 1012、及び 1 つ以上の電界発生チャンネルインターフェース 1010、及びマイクロプロセッサ 1002 のポートと通信し得る 1 つ以上の電界発生回路 1009 を含み得る。医療機器はまた、1 つ以上の他のセンサー 1016、例えば生理的センサー、呼吸センサー、又は化学センサー、及びマイクロプロセッサ 1002 のポートと通信し得る 1 つ以上の他のセンサーチャンネルインター

10

20

30

40

50

フェース1014を含み得る。チャンネルインターフェース1006、1010、及び1014は、様々な構成要素、例えば信号入力をデジタル化するためのアナログデジタル変換器、センスアンプ、制御回路構成部品によって書き込まれ得るレジスターを含み得、センスアンプ、ソースドライバ、変調器、復調器、マルチプレクサーなどのためのゲイン及び閾値を調整する。

【0085】

いくつかの実施形態では、生理的センサーは、体温、血流、血圧などを監視するセンサーを含み得る。いくつかの実施形態では、呼吸センサーは、呼吸数、呼吸頂点の振幅 (respiration peak amplitude) などを監視するセンサーを含み得る。いくつかの実施形態では、化学センサーは、センサーの周りの治療部位に存在する分析物、限定されるものではないが、例えば血中尿素窒素、クレアチニン、フィブリン、フィブリノゲン、免疫グロブリン、デオキシリボ核酸、リボ核酸、カリウム、ナトリウム、塩化物、カルシウム、マグネシウム、リチウム、ヒドロニウム、リン酸水素、重炭酸塩などを含む分析物の量を測定し得る。しかしながら、任意の他の分析物も本明細書では考えられる。例示的な化学／分析物センサーは、共同所有されたケーン (Kane) らへの米国特許第7,809,441号明細書に開示されており、その全体を参照することにより本明細書に援用する。

【0086】

他のセンサー1016を、図10に医療機器の一部として示すが、いくつかの実施形態では、他のセンサーの1つ以上は、医療機器とは物理的に別個とし得ることが分かる。様々な実施形態では、他のセンサーの1つ以上は、テレメトリーインターフェース1018を介して医療機器に通信式に結合された別の植え込まれた医療機器内にあるとし得る。さらに他の実施形態では、他のセンサーの1つ以上は、体外にあり、且つテレメトリーインターフェース1018を介して医療機器に結合され得る。いくつかの実施形態では、他のセンサーは、薬物送達センサー、生体検査装置センサー、光センサー、又は灌注センサーを含み得る。

方法

限定されるものではないが、作製方法、使用方法などを含む、多くの異なる方法が本明細書で考えられる。本明細書の他の箇所で説明したシステム／機器動作の態様は、本明細書の様々な実施形態による1つ以上の方法の動作として実行され得る。

【0087】

ここで図11を参照すると、対象者の体内の癌性腫瘍を治療するための方法1100の概略図が、本明細書の様々な実施形態に従って示されている。方法1100は、1102において、癌性腫瘍の部位に又はその近くに医療機器を植え込むことを含み得る。方法1100は、1104において、少なくとも、第1の電界強度を有する第1の電界、及び第2の電界強度を有する第2の電界が届くように、癌性腫瘍の部位に又はその近くに少なくとも2つの電界を印加することを含み得る。1つ以上の電界を印加することは、1つ以上の供給電極をそれぞれ含み得る1本以上の供給リードを使用することを含み得る。方法1100は、1106において、少なくとも2つの電界強度で癌性腫瘍のインピーダンスを測定することを含み得る。インピーダンスを測定することは、1つ以上の検知電極をそれぞれ含む1本以上の検知リードを使用することを含み得る。方法1100は、1108において、インピーダンスが変化する場合に、少なくとも1つの治療パラメータセットに従って治療法を変調させることを含み得る。

【0088】

ここで図12を参照すると、対象者の体内の癌性腫瘍を治療するための方法1200の概略図が、本明細書の様々な実施形態に従って示されている。方法1200は、1202において、癌性腫瘍の部位に又はその近くに医療機器を植え込むことを含み得る。方法1200は、1204において、予め決められた期間、少なくとも1つの治療パラメータセットに従って治療法を実施するために、癌性腫瘍の部位に又はその近くに1つ以上の電界を印加することを含み得る。1つ以上の電界を印加することは、1つ以上の供給電極をそ

れぞれ含み得る1本以上の供給リードを使用することを含み得る。1204において1つ以上の電界を印加することは、少なくとも2つの異なる周波数で1つ以上の電界を印加することを含み得る。方法1200は、1206において、1つ以上の電界を印加している最中、少なくとも2つの周波数で癌性腫瘍のインピーダンスを測定することを含み得る。インピーダンスを測定することは、1つ以上の検知電極を含み得る1本以上の検知リードを使用することを含み得る。方法1200は、1208において、予め決められた期間中にインピーダンスが変化する場合に、少なくとも1つの治療パラメータセットに従って治療法を変調させることを含み得る。いくつかの実施形態では、方法1200は、第1の周波数から上がって第2の周波数まで掃引すること、及び第2の周波数から下がって第1の周波数まで掃引することを含み得、これらは、電界発生回路によって1つ以上の電界を発生させている持続時間を通して、繰り返される。

10

【0089】

いくつかの実施形態では、方法1200は、少なくとも2つの周波数で1つ以上の電界を印加することを含み得、ここで、第1の電界は第1の周波数で印加され、及び第2の電界は第2の周波数で印加される。いくつかの実施形態では、第1の周波数は第2の周波数を下回る。いくつかの実施形態では、第1の周波数は、約10kHz～約500kHzの範囲から選択され、及び第2の周波数は、約501kHz～約1MHzの範囲から選択される。いくつかの実施形態では、1200の方法は、同じ電界強度を有するが周波数が異なる第1の電界及び第2の電界を印加することを含む。他の実施形態では、1200の方法は、同じ電界強度を有するが周波数が異なる第1の電界及び第2の電界を印加することを含み得る。いくつかの実施形態では、第1の電界強度は第2の電界強度未満とし得、及び第1の周波数は第2の周波数未満とし得る。例えば第3の周波数、第4の周波数、第5の周波数、第6の周波数、第7の周波数などの追加的な周波数も使用され得ることが認識される。本明細書で供される方法で使用するのに好適な様々な周波数は、本明細書の他の箇所で説明される。

20

【0090】

ここで図13を参照すると、対象者の体内の癌性腫瘍を治療するための方法1300の概略図が、本明細書の様々な実施形態に従って示されている。方法1300は、1302において、癌性腫瘍の部位に又はその近くに医療機器を植え込むことを含み得る。方法1300は、1304において、予め決められた期間、少なくとも1つの治療パラメータセットに従って治療法を実施するために、癌性腫瘍の部位に又はその近くに1つ以上の電界を印加することを含み得る。1つ以上の電界を印加することは、1つ以上の供給電極をそれぞれ含み得る1本以上の供給リードを使用することを含み得る。方法1300は、1306において、予め決められた期間中に、1つ以上の電界を印加している最中、予め決められた間隔で、癌性腫瘍のインピーダンスを測定することを含み得る。癌性腫瘍のインピーダンスを測定することは、1つ以上の検知電極を含み得る1本以上の検知リードを使用することを含み得る。1308において、1つ以上の電界を印加している最中、予め決められた間隔で癌性腫瘍の部位の又はその近くの健康な組織のインピーダンスを測定すること。健康な組織のインピーダンスを測定することは、癌性腫瘍に隣接する部位に位置する、1つ以上の検知電極を含み得る1本以上の検知リードを使用することを含み得る。方法1300は、1310において、癌性腫瘍又は健康な組織のインピーダンスが予め決められた期間中に変化する場合、少なくとも1つの治療パラメータセットに従って治療法を変調させることを含み得る。

30

40

【0091】

いくつかの実施形態では、少なくとも方法1100、方法1200、又は方法1300は、癌性腫瘍の部位の又はその近くのインピーダンスが、所与の治療法の最中に、所与の治療法の開始時の癌性腫瘍の部位の又はその近くの初期インピーダンスと比べて少なくとも25%だけ変化する、少なくとも50%だけ変化する、又は少なくとも75%だけ変化する場合、1つ以上の電界を変調させることによって、少なくとも1つの治療パラメータセットに従って治療法を変調させることを含み得る。いくつかの実施形態では、少なくと

50

も1つの治療パラメータセットに従って治療法を変調させることは、癌性腫瘍の部位の又はその近くのインピーダンスが、癌性腫瘍の部位の又はその近くの初期インピーダンスと比べて5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、又は100%以上の百分率だけ変化するか、又は上記のいずれかの範囲内に入る量とし得る場合、1つ以上の電界を変調させることを含み得る。他の実施形態では、少なくとも1つの治療パラメータセットに従って治療法を変調させることは、癌性腫瘍の部位の又はその近くのインピーダンスが、癌性腫瘍の部位の又はその近くの初期インピーダンスと比べて100%以上の百分率だけ変化する場合、1つ以上の電界を変調させることを含み得る。

【0092】

いくつかの実施形態では、少なくとも方法1100、方法1200、又は方法1300は、電界強度を上昇又は低下させることによって、1つ以上の電界を変調させることを含み得る。他の実施形態では、方法1100、1200、又は1300は、インピーダンスが、予め決められた期間中に、予め決められた範囲から外れる場合、治療パラメータセットを終了させることによって、少なくとも1つの治療パラメータセットに従って治療法を変調させることを含み得る。いくつかの実施形態では、方法1100、1200、又は1300は、予め決められた期間にわたってインピーダンスの低下が測定される場合、対象者を、治療法に無反応のカテゴリに割り当てることを含み得る。いくつかの実施形態では、方法1100、1200、又は1300は、予め決められた期間にわたってインピーダンスの上昇が測定される場合、対象者を、治療法に反応のカテゴリに割り当てることを含み得る。いくつかの実施形態では、対象者が、治療法に無反応のカテゴリに割り当てられる場合、治療法は、癌性腫瘍に届く電界強度を上昇させることによって、変調され得る。いくつかの実施形態では、対象者が、治療法に反応のカテゴリに割り当てられる場合、治療法は、癌性腫瘍に届く電界強度を低下させるか又は治療法を完全に終了させることによって、変調され得る。

【0093】

ここで図14を参照すると、対象者の体内の癌性腫瘍を治療するための方法1400の概略図が、本明細書の様々な実施形態に従って示されている。方法1400は、1402において、癌性腫瘍の部位に又はその近くに医療機器を植え込むことを含み得る。方法1400は、1404において、予め決められた期間、少なくとも1つの治療パラメータセットに従って治療法を実施するために、癌性腫瘍の部位に又はその近くに1つ以上の電界を印加することを含み得る。1つ以上の電界を印加することは、1つ以上の供給電極をそれぞれ含み得る1本以上の供給リードを使用することを含み得る。方法1404は、1406において、1つ以上の電界を印加している最中、予め決められた間隔で、振幅及び位相を測定することによって、癌性腫瘍の分極を測定することを含み得る。癌性腫瘍の分極を測定することは、1つ以上の検知電極を含み得る1本以上の検知リードを使用することを含み得る。方法1400は、1408において、癌性腫瘍の予め決められた分極で、治療法を一時中断し、且つ癌性腫瘍のための緩和プロファイルを測定することを含み得る。方法は、1410において、緩和プロファイルが予め決められた範囲内の値で変化する場合、少なくとも1つの治療パラメータセットに従って治療法を変調させることを含み得る。方法1400において、1つ以上の印加電界はDC電界を含む。

【0094】

ここで図15を参照すると、対象者の体内の癌性腫瘍を治療するための方法1500の概略図が、本明細書の様々な実施形態に従って示されている。方法1500は、1502において、癌性腫瘍の部位に又はその近くに医療機器を植え込むことを含み得る。方法1500は、1504において、予め決められた期間、少なくとも1つの治療パラメータセットに従って治療法を実施するために、癌性腫瘍の部位に又はその近くに1つ以上のDC電界を印加することを含み得る。1つ以上のDC電界を印加することは、1つ以上の供給電極をそれぞれ含み得る1本以上の供給リードを使用することを含み得る。方法1500は、1506において、1つ以上のDC電界を印加している最中、予め決められた間隔で

、振幅及び位相を測定することによって、癌性腫瘍の分極を測定することを含み得る。癌性腫瘍の分極の測定は、1つ以上の検知電極を含み得る1本以上の検知リードを使用することを含み得る。方法は、1508において、癌性腫瘍の分極が予め決められた期間中に変化する場合、少なくとも1つの治療パラメータセットに従って治療法を変調させることを含み得る。

【0095】

いくつかの実施形態では、少なくとも方法1400及び方法1500は、少なくとも1つの治療パラメータセットに従って治療法を変調させることを含み得、これは、癌性腫瘍の部位の又はその近くの分極が、所与の治療法の最中に、所与の治療法の開始時の癌性腫瘍の部位の又はその近くの初期の分極と比べて少なくとも25%だけ変化する、少なくとも50%だけ変化する、又は少なくとも75%だけ変化する場合、1つ以上の電界を変調させることを含む。いくつかの実施形態では、少なくとも方法1400及び方法1500は、少なくとも1つの治療パラメータセットに従って治療法を変調させることを含み得、これは、癌性腫瘍の部位の又はその近くの分極が、所与の治療法の最中に、所与の治療法の開始時の癌性腫瘍の部位の又はその近くの初期の分極と比べて少なくとも5%だけ変化する、少なくとも15%だけ変化する、又は少なくとも20%だけ変化する場合、1つ以上の電界を変調させることを含む。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの治療パラメータセットに従って治療法を変調させることは、癌性腫瘍の部位の又はその近くの分極が、癌性腫瘍の部位の又はその近くの初期の分極と比べて5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、又は100%以上の百分率だけ変化するか、又は上記のいずれかの範囲内に入る量とし得る場合、1つ以上の電界を変調させることを含み得る。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの治療パラメータセットに従って治療法を変調させることは、予め決められた期間中に分極が予め決められた範囲外となる場合、治療パラメータセットを終了させることを含み得る。

【0096】

本明細書で説明する様々な方法では、1つ以上の電界を印加することは、少なくとも様々な電界強度で電界を印加することを含み得る。例として、1つ以上の電界は、0.25 V/cm~1000 V/cmの電界強度の範囲から選択される電界強度で、癌性腫瘍に印加され得る。いくつかの実施形態では、1つ以上の電界は、1 V/cm~10 V/cmの電界強度の範囲から選択される電界強度で、癌性腫瘍に印加され得る。いくつかの実施形態では、1つ以上の電界は、3 V/cm~5 V/cmの電界強度の範囲から選択される電界強度で、癌性腫瘍に印加され得る。いくつかの実施形態では、電界強度は、0.25 V/cm、0.50 V/cm、0.75 V/cm、1.00 V/cm、1.25 V/cm、1.50 V/cm、1.75 V/cm、2.00 V/cm、2.25 V/cm、2.50 V/cm、2.75 V/cm、3.00 V/cm、3.25 V/cm、3.50 V/cm、3.75 V/cm、4.00 V/cm、4.25 V/cm、4.50 V/cm、4.75 V/cm、5.00 V/cm、5.25 V/cm、5.50 V/cm、5.75 V/cm、6.00 V/cm、6.25 V/cm、6.50 V/cm、6.75 V/cm、7.00 V/cm、7.25 V/cm、7.50 V/cm、7.75 V/cm、8.00 V/cm、8.25 V/cm、8.50 V/cm、8.75 V/cm、9.00 V/cm、9.25 V/cm、9.50 V/cm、9.75 V/cm、10 V/cm、20 V/cm、30 V/cm、40 V/cm、50 V/cm、60 V/cm、70 V/cm、80 V/cm、90 V/cm、300 V/cm、150 V/cm、400 V/cm、250 V/cm、300 V/cm、350 V/cm、400 V/cm、450 V/cm、500 V/cm、550 V/cm、600 V/cm、650 V/cm、700 V/cm、750 V/cm、800 V/cm、850 V/cm、900 V/cm、950 V/cm、若しくは1000 V/cm以上とし得るか、又は上述のいずれかの範囲内に入る量とし得る。

【0097】

本明細書で説明する様々な方法では、1つ以上の電界を印加することは、様々な周波数

10

20

30

40

50

で少なくとも電界を印加することを含み得る。1つ以上の電界は、10キロヘルツ（kHz）～1メガヘルツ（MHz）の範囲から選択される周波数で、癌性腫瘍に印加され得る。いくつかの実施形態では、1つ以上の電界は、300kHz～500kHzの範囲から選択される周波数で、癌性腫瘍に印加され得る。いくつかの実施形態では、1つ以上の電界は、100kHz～300kHzの範囲から選択される周波数で、癌性腫瘍に印加され得る。いくつかの実施形態では、1つ以上の印加電界の周波数は、10kHz、20kHz、30kHz、40kHz、50kHz、60kHz、70kHz、80kHz、90kHz、100kHz、125kHz、150kHz、175kHz、200kHz、225kHz、250kHz、275kHz、300kHz、325kHz、350kHz、375kHz、400kHz、425kHz、450kHz、475kHz、500kHz、525kHz、550kHz、575kHz、600kHz、625kHz、650kHz、675kHz、700kHz、725kHz、750kHz、775kHz、800kHz、825kHz、850kHz、875kHz、900kHz、925kHz、950kHz、975kHz、若しくは1MHz以上とし得るか、又は上述のいずれかの範囲内に入る量とし得る。

【0098】

本明細書で説明する様々な方法では、1つ以上の電界を印加することは、様々な予め決められた期間、少なくとも電界を印加することを含み得る。1つ以上の電界は、1分～24時間の予め決められた期間の範囲から選択された予め決められた期間にわたって、癌性腫瘍の部位に又はその近くに印加され得る。いくつかの実施形態では、1つ以上の電界は、1、10、20、30、40、若しくは50分、若しくは1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、8.5、9.0、9.5、10.0、10.5、11.0、11.5、12.0、12.5、13.0、13.5、14.0、14.5、15.0、15.5、16.0、16.5、17.0、17.5、18.0、18.5、19.0、19.5、20.0、20.5、21.0、21.5、22.0、22.5、23.0、23.5、24.0、若しくは48時間以上とし得るか、又は上述のいずれかの範囲内に入る量とし得る予め決められた期間にわたって、癌性腫瘍の部位に又はその近くに印加され得る。

【0099】

本明細書で説明する様々な方法では、化学療法薬を投与することは、様々な予め決められた期間、化学療法薬を投与することを含み得る。化学療法薬は、1分未満から600分の予め決められた期間の範囲から選択された予め決められた期間にわたって、癌性腫瘍の部位に又はその近くに投与され得る。いくつかの実施形態では、化学療法薬は、1秒、5秒、10秒、15秒、20秒、25秒、30秒、35秒、40秒、45秒、50秒、55秒、若しくは60秒、5分、10分、15分、20分、25分、30分、35分、40分、45分、50分、55分、60分、120分、180分、240分、300分、360分、420分、480分、540分、若しくは600分以上とし得るか、又は上述のいずれかの範囲内に入る量とし得る予め決められた期間にわたって、癌性腫瘍の部位に又はその近くに投与され得る。

【0100】

本明細書で説明する様々な方法では、癌性腫瘍の部位に又はその近くに1つ以上の電界を印加することは、対象者の体外又は体内に1つ以上の電界を印加することを含み得る。いくつかの実施形態では、癌性腫瘍に1つ以上の電界を印加することは、癌性腫瘍の部位の又はその近くの、完全に対象者の体外に1つ以上の電界を印加することを含み得る。いくつかの実施形態では、癌性腫瘍に1つ以上の電界を印加することは、癌性腫瘍の部位で又はその近くで、完全に対象者の体内に1つ以上の電界を印加することを含み得る。いくつかの実施形態では、癌性腫瘍に1つ以上の電界を印加することは、癌性腫瘍の部位の又はその近くの、少なくとも部分的に対象者の体外に1つ以上の電界を印加することを含み得る。いくつかの実施形態では、癌性腫瘍に1つ以上の電界を印加することは、癌性腫瘍の部位で又はその近くで、少なくとも部分的に対象者の体内に1つ以上の電界を印加する

ことを含み得る。他の実施形態では、癌性腫瘍に1つ以上の電界を印加することは、癌性腫瘍の部位で又はその近くで、対象者の部分的に体内及び部分的に体外に1つ以上の電界を印加することを含み得る。

インピーダンス測定

電界療法中に得られたフィードバックは、治療法によって癌性腫瘍を治療する有効性を監視するために使用され得る。データが、例えばインピーダンス、静電容量、電界強度などのパラメータに関して測定されて、特定の治療過程を指示し得る。いずれの特定の理論にも縛られないが、癌性腫瘍は、それに関連付けられる特定のインピーダンスを有すると考えられている。腫瘍に関連付けられるインピーダンスは、腫瘍のサイズ又は細胞構成が変化するとき、変化し得る。それゆえ、インピーダンスは、電界療法の過程中に監視されて、癌性腫瘍が治療法に反応しているかどうかを決定し得る。場合によっては、癌性腫瘍を含む治療部位にある組織のインピーダンスの上昇は、腫瘍の退縮を示し得る。他の場合には、治療部位における組織のインピーダンスの低下又は変化が観察されないことは、腫瘍の進行又は腫瘍の変化がないことをそれぞれ示し得る。癌性腫瘍に関連付けられる他の生理的特性、例えば血流、代謝物濃度、全身性の癌マーカー、及び体温も、電界療法に反応した癌性腫瘍の進行又は退縮を監視するために、インピーダンス分析と共に使用され得る。

【0101】

オームの法則によれば、電位、電流及びインピーダンスが相互に関連づけられる ($V = IR$ 又は $V = IZ$)。それゆえ、1つの変数 (例えば、供給された電流など) が分かっている、且つ別の変数を測定すること (例えば、電圧降下を測定するなど) によって、第3の変数が計算され得る。本明細書のいくつかの実施形態では、インピーダンス (Z) は、電圧を電流で割ることによって、測定され得る。体内では、インピーダンスは、限定されるものではないが、電界と接触する構成部分、例えば筋肉、脂肪、結合組織、及び骨を含む細胞型；細胞密度、細胞のサイズ；電解質濃度などを含む、いくつかの要因による影響を受け得る。いくつかの実施形態では、電界検知電極又は電界発生電極は、インピーダンス監視電極の機能を果たし得る。異なる組織は、所与の周波数で異なるインピーダンスを有することが認識される。そのようなものとして、いくつかの実施形態では、任意の所与の箇所において1つ以上の周波数でインピーダンスを測定することが考えられる。いくつかの実施形態では、インピーダンスは、治療周波数の範囲内の周波数で測定され得る。いくつかの実施形態では、インピーダンスは、治療周波数の範囲外の周波数で測定され得る。いくつかの実施形態では、インピーダンスは、治療周波数の範囲内の周波数及び治療周波数の範囲外の周波数の双方で測定され得る。

【0102】

いくつかの実施形態では、インピーダンスは癌性腫瘍内で変化するため、癌性腫瘍に電界を与えることは、実測インピーダンスに基づいて、変化し得る。いずれの特定の理論にも縛られないが、癌性腫瘍内のインピーダンスは、非癌性又は壊死組織と比較すると、比較的低いと考えられている。この現象は、治療の持続期間に応じてインピーダンスを監視できるようにし、且つ腫瘍が電界療法に反応しているかどうかを評価する際の診断ツールの機能を果たすことができるようにする。治療部位内のインピーダンスが上昇する場合 (低インピーダンス腫瘍組織の収縮及び残りの空間を占有する非癌組織の結果として、一定の距離又は部位 (area) にわたって)、これは、電界療法が、効果的に癌性腫瘍のサイズを小さくしたことを示すとみなされ得る。しかしながら、治療部位内のインピーダンスが、一定距離又は部位にわたって低下するか、又は同じままである場合、これは、電界療法が癌性腫瘍のサイズを小さくしないことを示すとみなされ得る。そのようなものとして、電界療法は、癌性腫瘍のサイズを効果的に小さくするために、特定の癌性腫瘍に合わせられ得る。例として、電界療法の振幅、周波数、パルス幅、波形、方向性、及び／又はデューティサイクルのうちの1つ以上が、変調及び／又は変更され得る。

【0103】

いくつかの実施形態では、特定の癌性腫瘍の低周波インピーダンスは、腫瘍の導電率を

測定するために使用され得、且つ、組織の進行又は退縮のインジケータとして使用され得る。いくつかの実施形態では、特定の癌性腫瘍の高周波インピーダンスは、腫瘍の誘電率及び容量特性を測定するために使用され得、且つまた組織の進行又は退縮のインジケータとして使用され得る。いくつかの実施形態では、低周波インピーダンスは、約1 Hz～約10 Hzの周波数で測定され得る。いくつかの実施形態では、高周波インピーダンスは、約10 Hz～約1 MHzの周波数で測定され得る。いくつかの実施形態では、高周波インピーダンスは、約100 kHz～約300 kHzの周波数で測定され得る。様々な実施形態では、図1～10に関して本明細書で説明する1つ以上の構成要素を含む医療機器は、図11～15で実施される方法に関して説明したような1つ以上の動作を実行するように構成され得る。

10

分極測定

分極は、ある範囲の周波数（例えば、1 Hz～10 Hz、10 Hz～1 MHz、100 kHz～300 kHz、100 kHz～500 kHz）にわたって正弦波を掃引すること、及び複素インピーダンスを測定することによって、測定され得る。インピーダンスは、実成分及び虚数成分で構成される。これは、インピーダンス走査を繰り返すために、治療法を一時的に休止することによって、植え込み時に、又は植え込み後に、実行され得る。

【0104】

分極は、細胞集団のそれぞれの独自の分極シグニチャー（すなわち、健康対癌性）に基づいて、癌細胞集団と健康な細胞集団を識別するための措置として使用され得る。細胞集団内の分極は、印加電界の周波数に依存している。分極した細胞集団は、集団の細胞内及び細胞集団全体として荷電非対称性を示し得、これは、細胞内成分、細胞外成分、及び所与の細胞集団を取り囲む水性環境に起因し得る。

20

印加電界

本明細書の方法を使用して癌性腫瘍に印加された電界は、様々なモダリティを使用して印加され得る。例示的な治療パラメータセットは、以下の概念を実施するものを含み得る：ある範囲の周波数の掃引；1つ以上の周波数の同時スタッキング；1つ以上の周波数の逐次ステップング；届くための1つ以上の電界の空間的又は時間的な発生；ある範囲の電界強度の掃引；有効回転電界の印加；電圧制御モード又は電流制御モードの変調；1つ以上のデューティサイクルの実施；パルス幅変調；電気波形状及び／又はパルスシーケンスの操作；並びに高周波又は高電界強度パルスの時折の使用。

30

【0105】

いくつかの実施形態では、電界は、生物学的組織からのフィードバックに基づいて変調され得る。上述の通り、フィードバックは、特定の治療過程を指示するために、パラメータ、例えばインピーダンス、静電容量、電界強度などに関して測定したデータを含み得る。電界は、治療の過程にわたって電気の周波数を高くする又は低くすることによって、変調され得る。いくつかの実施形態では、フィードバックが腫瘍の進行又は腫瘍に変化がないことを示す場合、印加電界の周波数は、高くされ得る又は低くされ得る。

【0106】

治療パラメータセットは、医療機器に、自律的に動作するようにプログラムされ得るか、又は外部計算装置、例えばプログラマー、家庭用ユニット、及び／又は携帯機（例えば携帯電話、パーソナルコンピュータ、スマートフォン、タブレットコンピュータなど）を使用して、対象者若しくは臨床医によってクエリーが行われ且つ操作され得る。他の実施形態では、治療パラメータセットは、外部計算装置から医療機器に無線通信され得る。本明細書の治療パラメータセットのいずれかにおいて使用するのに好適な周波数及び／又は電界強度は、電界発生回路に関して説明される。いくつかの実施形態では、1つ以上の治療パラメータセットは、同時に実行され得る。他の実施形態では、1つ以上の治療パラメータセットは、交互に実行され得る。いくつかの実施形態では、1つ以上の電界は、癌細胞における細胞の有条不紊分裂を防止及び／又は中断するのに有効とし得る。

40

【0107】

例として、電界は、ある範囲の周波数を掃引することによって、癌性腫瘍の部位に印加

50

され得る。ここで図16を参照すると、例示的なプロット1602は交番電界を示し、ここで、周波数は、時間と共に増加する。同様に、図17は、プログラムされた治療法パラメータの最中の、例示的なプロット1702における時間に応じた周波数の変化を示す。いくつかの実施形態では、周波数掃引は、最小周波数から最大周波数までを掃引することを含み得る。いくつかの実施形態では、周波数掃引は、最大周波数から下がって最小周波数までを掃引することを含み得る。他の実施形態では、最小周波数から上がって最大周波数まで掃引すること、及び最大周波数から下がって最小周波数掃引することは、電界発生回路から電界が届く持続時間にわたって所望の回数繰り返され得る。

【0108】

周波数掃引の最中に治療が進行するので、集団内の細胞のサイズ及び数が治療法に反応して変化するため、より多くの細胞を標的にできるように、周波数範囲を交互にすることが望ましいとし得る。例えば、いくつかの実施形態では、周波数掃引は、約100kHz～300kHzの範囲を網羅する第1の周波数掃引と、約200kHz～500kHzの範囲を網羅する第2の周波数とを交互にすることを含み得る。上述の通り第1及び第2の周波数範囲を掃引することは、治療法の過程において無制限に実行され得ることが認識される。いくつかの実施形態では、第2の周波数（範囲）は、第1の周波数掃引（範囲）よりも高い周波数とし得る。いくつかの実施形態では、第1の周波数掃引（範囲）は、第2の周波数（範囲）よりも高い周波数とし得る。

【0109】

第1及び第2の周波数範囲のための周波数範囲は、各範囲の下限が各範囲の上限を下回る値であることを条件に、電界発生回路に関して上記に列挙した特定の周波数を含む任意の範囲とし得る。ときには、第1及び第2の周波数掃引の周波数範囲がある程度重なっていることが有益とし得る。

リード及び電極

本明細書で説明するリードは、いくつかの技術を使用して、体内の、癌性腫瘍の部位に又はその近くに配置され得る。1本以上のリードの配置は、皮下腔までトンネルのように進む経血管的な配置（transvascular placement）、及び／又は外科的な配置などの技術を使用することを含み得る。いくつかの実施形態では、1本以上のリードの配置は、1つ以上の自然の身体開口部を経由する配置を含み得る。本明細書の医療機器は、自然の身体開口部又は管を通して、癌性腫瘍の部位に又はその近くに、第1のリード、第2のリード、第3のリード、第4のリードなどのいずれかを植え込むように構成され得る。いくつかの実施形態では、自然の身体開口部は、鼻腔、外耳道、口、食道、気管、尿道、膣、小腸、肛門、又は結腸のいずれかを含み得る。いくつかの実施形態では、好適な管は、総胆管、胆管、膵管、総肝管、尿管、エウスターキオ管、又はファローピウス管を含む、胃腸系又は泌尿生殖系を経由して、アクセス可能なものを含み得る。リードは、癌性腫瘍に隣接して又はその内部に配置され得る。いくつかの実施形態では、複数のリードは、癌性腫瘍の近くで又はそこから離れて使用され得る。

【0110】

本明細書で説明する医療機器では、1本以上の単極又は多極のリードが、本明細書の実施形態に従って使用され得ることが認識される。いくつかの実施形態では、単極リードと多極リードの組み合わせが、使用され得る。他の実施形態では、円形リード、クランプリード（clamp lead）、カフリード（cuff lead）、パドルリード（paddle lead）、又はパッチリードが使用され得る。

【0111】

いくつかの実施形態では、本明細書で説明する1本以上のリードは、皮下腔に配置され得る。皮下腔に配置されたリード上の電極は、主近接場発生電極として又は非近接場発生電極として使用され得る。いくつかの実施形態では、皮下腔に配置されたリード上の電極は、医療機器のハウジングと併せて、主近接場発生電極として、又は非近接場発生電極として、使用され得る。同様に、1本以上のリードは、癌性腫瘍の部位に又はその近くにある電極と併せて、又は医療機器のハウジングと併せて、非近接場発生電極としての機能を

果たすために、経血管的に (transvascularly) 配置され得る。

【0112】

本明細書で説明するリード及び電極は、追加的な機能的及び構造的な特徴を含み得る。いくつかの実施形態では、リードは、限定されるものではないが、MRI（磁気共鳴画像法）、X線画像化、脳深部刺激技術、及び／又は放射線療法を含む、撮像技術及び治療技術に適合するものを含み得る。いくつかの実施形態では、リードは、導電性材料製の1本以上の導体芯線を含み得る。導体芯線は、金属及び／又は他の導電性材料を含む導電性材料から形成され得る。金属は、限定されるものではないが、パラジウム、白金、銀、金、銅、アルミニウム、様々な合金、例えばステンレス鋼、MP35N（登録商標）などのニッケルコバルト合金などを含み得る。いくつかの実施形態では、導体芯線は、限定されるものではないが、バイファイラーコイル、トライファイラーコイル、及びクワッドファイラーコイル (quadfilary coil) を含む、マルチファイラーコイル (multifilary coil) とし得る。

10

【0113】

いくつかの実施形態では、電極は、本明細書で説明されるように、1本以上のリードの長さ部分に沿って配置され得る。本明細書で説明する電極に使用するのに好適な材料は、パラジウムなどの金属を含み得、磁界中でのカップリング及びアーチファクト発生を最小限にする。いくつかの実施形態では、電極は、他の金属及び／又は他の導電性材料から作製され得る。金属は、限定されるものではないが、パラジウム、白金、白金-イリジウム合金などの白金合金、金、銅、タンタル、チタン、ステンレス鋼を含む様々な合金などを含み得る。いくつかの実施形態では、電極は、電極の可撓性を損なうことなく、表面積の増加という付加価値をもたらす得る巻きコイルの形態にあるとし得る。いくつかの実施形態では、植え込み可能な機器ハウジングは、電極の機能を果たし得る。

20

【0114】

本明細書で説明するリードはまた、リードの長さ部分に沿って配置された1つ以上の電極を含み得る。リードは、リードの長さ部分に沿って配置された2つ以上の電極を含み得る。いくつかの実施形態では、電極は、リードの先端部に見られるチップ電極とし得る。他の実施形態では、電極は、リードのチップにおいてではなくリードに沿って見られるリング電極とし得る。

【0115】

いくつかの実施形態では、電極はコイル電極とし得る。いくつかの実施形態では、リング又はチップ電極は、腫瘍又は癌組織内に又はそれに隣接して位置決めされ得、及びコイル電極は、腫瘍又は癌組織から離れて位置決めされて、発生した電界に空間的多様性をもたらすのを支援し得る。いくつかの実施形態では、1つ以上の電極は、長さ方向の軸（例えば、基端から先端への軸）に沿って、約0.5、1、1.5、2、3、4、5、7.5、10、15、20、30、40、50、75、100 mm以上の長さを有し得る。いくつかの実施形態では、電極の1つ以上は、ある範囲内に入る長さを有し得、上述の距離のいずれかは、上限値が下限値を上回ることを条件に、その範囲の上限値又は下限値としての機能を果たし得る。

30

【0116】

リードは、単極、双極、又は多極とし得る。いくつかの実施形態では、単極リードは、1つの電極と医療機器のハウジングとの間に電界を発生させるリードを含み得る。いくつかの実施形態では、双極リードは、リードに沿って配置された2つの電極間に、又は両電極と医療機器のハウジングとの間に、電界を発生させ得るリードを含み得る。いくつかの実施形態では、多極リードは、リードに沿って配置された3つ以上の電極間に、3つ以上の電極と医療機器のハウジングとの間に、又は電極と医療機器のハウジングの形態の任意の数の組み合わせで、電界を発生させ得るリードを含み得る。

40

【0117】

本明細書のリードは、リードの長さ部分に沿って1つ以上の光エミッターを含み得る。本明細書で使用するのに好適な光エミッターは、約350 nm～950 nmの可視スペク

50

トル内のどこかの波長の光を発するものを含み得る。好適な光エミッターは、発光ダイオード又はレーザダイオードを含み得る。好適なLEDは、ガリウムヒ素（GaAs）、ガリウムリン（GaP）、ガリウムヒ素リン（GaAsP）、炭化ケイ素（SiC）又は窒化ガリウムインジウム（GaInN）のうちの1つ以上から作製され得る。いくつかの実施形態では、本明細書で使用するのに好適なLEDは、一色のみ発することができるLED、すなわち単色LED；二色発することができるLED、すなわち二色LED；三色発することができるLED、又は三色LED；又は四色以上発することができるLEDを含み得る。LEDは、本明細書で説明した医療機器のハウジング内にある制御回路構成部品と電気通信し得る。いくつかの実施形態では、1つ以上のレーザダイオードは、本明細書のリードに沿って含まれ得、及びレーザダイオードは、リード内に配置され且つレーザ源からレーザダイオードへ光を伝送するために使用される1本以上の光ファイバーと光通信し得る。

10

【0118】

ここで使用するのに好適な電極は、導電性ポリマー、例えばカーボン充填シリコン、ポリアセチレン、ポリピロール、ポリアニリン、ポリチオフェン、ポリフラン（polyfuran）、ポリイソプレン、ポリブタジエン、ポリパラフェニレンなどで作製され得る。他の実施形態では、電極は絶縁され得る。いくつかの実施形態では、電極を囲む絶縁材は、気泡の並置を防止するが、依然として電流フローを可能にする微孔性絶縁体を含み得る。微孔性絶縁体は、限定されるものではないが、ポリテトラフルオロエチレン（ePTFE）、ポリエチレン-コーテッドテトラフルオロエチレン（ETFE）、ポリウレタン、シリコン、パリレンポリマーなどのポリ（p-キシリレン）ポリマー、PEBAX（登録商標）などのポリエーテルブロックアミド、ナイロン、又はそれらの誘導体を含む、本明細書で説明するいくつかの絶縁材から作製され得る。いくつかの実施形態では、電極は、限定されるものではないが、ヒドロゲル、又はフラクタルコーティング、例えば酸化イリジウム、酸化チタン、五酸化タンタル、他の金属酸化物、ポリ（p-キシリレン）ポリマー、例えばパリレンなどを含む様々な材料でコーティングされ得る。

20

【0119】

いくつかのリードの固定（lead fixation）技術及び形態は、本明細書の実施形態に従って使用され得る。リードの固定技術のいくつかの非限定的な例は、生体適合性グルー固定、かぎ爪固定、ヘリックスコイル固定、脈管系内でのリードの受動的なセンタリング、局所的な脈管系内でのタイン固定、局所的な脈管系内でのらせん形バイアス固定、圧縮固定、縫合スリーブ（suture sleeve）固定などを含み得る。いくつかの例では、本明細書で供されるリードは、癌性腫瘍の部位を取り囲むか又はそれに隣接する脈管系内に配置され得る。他の実施形態では、本明細書で供されるリードは、癌性腫瘍の部位に又はその内部に又はそれを取り囲んで、外科的に配置され得る。

30

【0120】

本明細書で使用するのに好適なリードはまた、リードの長手方向全長に、又は長手方向の選択された長さ部分に延びる1つ以上の開口ルーメンを含み得る。いくつかの実施形態では、開口ルーメンは、疾患の進行及び／又は退縮を監視するために、周期的に癌性腫瘍部位から生検標本を得るのに好適な統合生体検査装置を含み得る。開口ルーメンを有するリードはまた、単回ボラスで又は定量ポンプによって周期的に、ステロイドや化学療法薬剤などの1種以上の薬物を腫瘍の部位へ送り得る統合薬物送達ルーメンを含むように構成され得る。リードは、癌性腫瘍の部位に又はその近くに薬物送達用の出口を提供するために、リードの長さ部分に沿って配置された1つ以上のポータルを含み得る。

40

【0121】

いくつかの実施形態では、リードの一部又はリード全体は、薬物（又は活性薬剤）溶出コーティングを含み得る。いくつかの実施形態では、薬物溶出コーティングは、ステロイドなどの抗炎症剤を含み得る。いくつかの実施形態では、ステロイドはデキサメタゾンとし得る。他の実施形態では、薬物溶出コーティングは、化学療法薬剤を含み得る。いくつかの実施形態では、化学療法薬剤は、限定されるものではないが、パクリタキセル、ド

50

セタキセルなどを含む、タキサン又はそれらの誘導体を含み得る。他の実施形態では、薬物溶出コーティングは、追加的な種類の化学療法薬剤、限定されるものではないが、例えばアルキル化剤、植物性アルカロイド、例えばビンカアルカロイド、細胞毒性抗生物質（cytotoxic antibiotics）、トポイソメラーゼ阻害薬などを放出するように構成され得る。いくつかの実施形態では、薬物溶出コーティングは、コーティングから薬物を徐放式で放出するように構成され得る。細胞毒性薬は、アルキル化薬、アントラサイクリン、代謝拮抗物質、ビンカアルカロイド、エトポシド、プロテインキナーゼ阻害薬などを含み得る。細胞毒性薬は、具体的には、シクロホスファミド、ブスルファン、及びブレオマイシンを含み得る。

【0122】

本明細書のリードは、いくつかの形状又は形態を採用し得る。いくつかの実施形態では、リードは線形にでき、及び他の実施形態では、リードは円形にできる。円形リードは、完全な閉ループとしても、又は半閉ループとしてもよい。いくつかの実施形態では、リードは、限定されるものではないが、U字形状、S字形状、らせん形、半円、卵形などを含む多くの形態にリードを形作ることができる曲げることができる芯線を含み得る。

【0123】

さらに他の例では、本明細書で使用するのに好適なリードは、臨床医が癌性腫瘍の部位に又はその近くに正確に配置するのを支援し得る蛍光定量マーカ又は磁気マーカを含み得る。リードはまた、癌性腫瘍の若しくはその近くでのpHの変化を検出できる統合pHセンサー、又は対象の化学分析物の濃度を分析するための好適な他の化学センサーを含み得る。

電界発生器

本明細書で供される医療機器は、癌性腫瘍の治療の過程に使用される、治療及び診断技術に特に好適な電界発生器を含み得る。いくつかの実施形態では、本明細書で使用するのに好適な電界発生器は、癌性腫瘍の主な治療として処方されることが多い放射線療法の治療の悪影響に対して抵抗性のある構成要素を作製するために、放射線硬化によって処理されたものを含み得る。電界発生器は、上記で図3～図10を参照して説明したものなどの構成要素を含み得る。

【0124】

本明細書で供される電界発生器は、上述の通り、任意の数の治療パラメータセットがプログラムされ得る。電界発生器は、植え込み前にプログラムされ得るか、又は臨床医によって、外部計算装置、例えばプログラマー、家庭用ユニット、及び／又は携帯機（例えば携帯電話、パーソナルコンピュータ、スマートフォン、タブレットコンピュータなど）を使用して、プログラムされ得る。いくつかの実施形態では、治療法パラメータは、テレメトリー回路によって電界発生器へ送られ得る。いくつかの実施形態では、電界発生器は、受信コイルと通信式に結合された再充電回路を含み、医療機器の経皮的な再充電を容易にし得る。いくつかの実施形態では、電界発生器は、受信コイルと外部充電機器との間で無線通信し得る。

さらなる実施形態

ある実施形態では、癌性腫瘍の部位に又はその近くに1つ以上の電界を発生させるように構成された電界発生回路；電界発生回路と通信する制御回路構成部品であって、制御回路構成部品は、電界発生回路からの1つ以上の電界の届きを制御するように構成されており；電界発生回路に、 $0.25\text{ V/cm} \sim 1000\text{ V/cm}$ の範囲から選択された電界強度を有する1つ以上の電界を発生させるようにする、制御回路構成部品；電界発生回路と電気通信する1本以上の供給ワイヤであって、1本以上の供給ワイヤはそれぞれ、1つ以上の供給電極と電気通信し、1つ以上の供給電極は、癌性腫瘍の部位に又はその近くに電界が届くように発生するように構成されている、1本以上の供給ワイヤ；及び制御回路構成部品と電気通信する1本以上の検知ワイヤであって、それぞれ、1つ以上の検知電極と電気通信する1本以上の検知ワイヤを有する、癌性腫瘍を治療するための医療機器であって；1つ以上の検知電極は、少なくとも2つの異なる電界強度において、癌性腫瘍のイン

ピーダンスを測定するように構成されている、医療機器が含まれる。

【0125】

ある実施形態では、制御回路構成部品は、少なくとも第1の電界及び第2の電界を発生させるように構成されており、第1の電界は第1の電界強度を有し、及び第2の電界は第2の電界強度を有する。

【0126】

ある実施形態では、第2の電界強度は、第1の電界強度を上回る。

ある実施形態では、第1の電界強度は、 $0.1\text{ V/cm} \sim 2\text{ V/cm}$ の範囲から選択され、及び第2の電界強度は、 $1\text{ V/cm} \sim 100\text{ V/cm}$ の範囲から選択される。

【0127】

ある実施形態では、医療機器は、さらに、1つ以上の治療パラメータセットを含み得るメモリを含み得る。

ある実施形態では、制御回路構成部品は、さらに、所与の治療法を実施するために、1つ以上の治療パラメータセットを実行するように構成されている。

【0128】

ある実施形態では、制御回路構成部品は、癌性腫瘍の部位の又はその近くのインピーダンスが、治療法の最中に、所与の治療法の開始時の癌性腫瘍の部位の又はその近くの初期インピーダンスと比べて少なくとも5%だけ変化する場合、1つ以上の電界を変調させるように構成されている。

【0129】

ある実施形態では、1つ以上の電界は、電界強度を上昇又は低下させることによって変調される。

ある実施形態では、制御回路構成部品は、癌性腫瘍の部位の又はその近くのインピーダンスが、いずれかの所与の治療法の最中に、所与の治療法の開始時の癌性腫瘍の部位の又はその近くの初期インピーダンスと比べて少なくとも50%だけ変化する場合、1つ以上の電界を変調させるように構成されている。

【0130】

ある実施形態では、1つ以上の電界は、電界強度を上昇又は低下させることによって変調される。

ある実施形態では、制御回路構成部品は、電界発生回路に、 $10\text{ kHz} \sim 1\text{ MHz}$ の範囲から選択される周波数で、癌性腫瘍の部位に又はその近くに1つ以上の電界を発生させるようにする。

【0131】

ある実施形態では、制御回路構成部品は、さらに、ある範囲の周波数を掃引することによって、1つ以上の電界を発生させるように構成され、ある範囲の周波数を掃引することは、第1の周波数から上がって第2の周波数まで掃引すること、及び第2の周波数から下がって第1の周波数まで掃引することを含み、第2の周波数は第1の周波数よりも高い。

【0132】

ある実施形態では、周波数の範囲は、 $100\text{ kHz} \sim 500\text{ kHz}$ の範囲の周波数を含む。

ある実施形態では、制御回路構成部品は、さらに、電圧制御モードを使用することによって、1つ以上の電界を発生させるように構成され、電圧制御モードは、実質的に一定の電界強度を維持するために、電圧を変調させることを含む。

【0133】

ある実施形態では、制御回路構成部品は、さらに、電流制御モードを使用することによって、1つ以上の電界を発生させるように構成され、電流制御モードは、実質的に一定の電界強度を維持するために、電流を変調させることを含む。

【0134】

ある実施形態では、1本以上の供給リード及び／又は1本以上の検知リードは、癌性腫瘍の近くに治療用コーティングを含む。

10

20

30

40

50

ある実施形態では、治療用コーティングは細胞毒性コーティングである。

【0135】

ある実施形態では、医療機器は、対象者の体内に完全に植え込まれるように構成されている。

ある実施形態では、医療機器は、対象者の体内に部分的に植え込まれるように構成されている。

【0136】

ある実施形態では、医療機器は、完全に対象者の体外にあるように構成されている。

ある実施形態では、制御回路構成部品は、さらに、ある範囲の周波数を掃引することによって、1つ以上の電界を発生させるように構成され、ある範囲の周波数を掃引することは、第1の周波数から上がって第2の周波数まで掃引すること、及び第2の周波数から下がって第1の周波数まで掃引することを含み、第2の周波数は、第1の周波数よりも高い。

【0137】

ある実施形態では、第1の周波数から上がって第2の周波数まで掃引すること及び第2の周波数から下がって第1の周波数まで掃引することは、電界発生回路によって1つ以上の電界を発生させている持続時間を通して繰り返される。

【0138】

ある実施形態では、周波数の範囲は、10kHz～1MHzの範囲の周波数を含む。ある実施形態では、周波数の範囲は、100kHz～500kHzの範囲の周波数を含む。

ある実施形態では、周波数の範囲は、300kHz～500kHzの範囲の周波数を含む。

【0139】

ある実施形態では、対象者の体内の癌性腫瘍を治療するための方法が含まれ、方法は、癌性腫瘍の部位に又はその近くに医療機器を植え込むこと；1つ以上の供給電極をそれぞれ含み得る1本以上の供給リードを使用して、少なくとも、第1の電界強度を有する第1の電界、及び第2の電界強度を有する第2の電界が届くように、癌性腫瘍の部位に又はその近くに少なくとも2つの電界を印加すること；少なくとも2つの電界強度で癌性腫瘍のインピーダンスを測定することであって、インピーダンスを測定することは、1つ以上の検知電極を含み得る1本以上の検知リードを使用することを含むこと；及びインピーダンスが変化する場合に、少なくとも1つの治療パラメータセットに従って治療法を変調させることを含む。

【0140】

ある実施形態では、少なくとも1つの治療パラメータセットに従って治療法を変調させることは、癌性腫瘍の部位の又はその近くのインピーダンスが、治療法の最中に、治療法の開始時に癌性腫瘍の部位で又はその近くで測定された初期インピーダンスと比べて少なくとも5%だけ変化する場合、1つ以上の電界を変調させることを含む。

【0141】

ある実施形態では、少なくとも1つの治療パラメータセットは、さらに、1つ以上の電界の強度を上昇又は低下させることによって、1つ以上の電界を変調させることを含む。

ある実施形態では、少なくとも1つの治療パラメータセットに従って治療法を変調させることは、癌性腫瘍の部位の又はその近くのインピーダンスが、治療法の最中に、治療法の開始時に癌性腫瘍の部位で又はその近くで測定された初期インピーダンスと比べて少なくとも50%だけ変化する場合、1つ以上の電界を変調させることを含む。

【0142】

ある実施形態では、少なくとも1つの治療パラメータセットは、さらに、1つ以上の電界の強度を上昇又は低下させることによって1つ以上の電界を変調させることを含む。

ある実施形態では、少なくとも1つの治療パラメータセットに従って治療法を変調させることは、インピーダンスが、予め決められた期間中に、予め決められた範囲から外れる場合、少なくとも1つの治療パラメータセットを終了させることを含む。

【0143】

ある実施形態では、1つ以上の電界は、0.25V/cm～1000V/cmの範囲か

ら選択された電界強度を含む。

ある実施形態では、方法は、さらに、予め決められた期間にわたってインピーダンスの低下が測定される場合、対象者を、治療法に無反応のカテゴリーに割り当ててることを含む得る。

【0144】

ある実施形態では、方法は、さらに、予め決められた期間にわたってインピーダンスの上昇が測定される場合、対象者を、治療法に反応のカテゴリーに割り当ててることを含む得る。

【0145】

ある実施形態では、医療機器は、完全に対象者の体内に植え込まれている。

ある実施形態では、医療機器は、部分的に対象者の体内に植え込まれている。

ある実施形態では、対象者の体内の癌性腫瘍を治療するための方法が含まれ、方法は、癌性腫瘍の部位に又はその近くに医療機器を植え込むこと；予め決められた期間、少なくとも1つの治療パラメータセットに従って治療法を実施するために、癌性腫瘍の部位に又はその近くに1つ以上の電界を印加することであって、1つ以上の電界を印加することは、1つ以上の供給電極をそれぞれ含む得る1本以上の供給リードを使用し；1つ以上の電界を印加することは、さらに、少なくとも2つの周波数で1つ以上の電界を印加することを含むこと；少なくとも2つの周波数で1つ以上の電界を印加している最中、癌性腫瘍のインピーダンスを測定することであって、インピーダンスを測定することは、1つ以上の検知電極を含む得る1本以上の検知リードを使用することを含むこと；及び予め決められた期間中にインピーダンスが変化する場合に、少なくとも1つの治療パラメータセットに従って治療法を変調させることを含む。

【0146】

ある実施形態では、少なくとも2つの周波数で1つ以上の電界を印加することは、少なくとも第1の周波数で第1の電界及び少なくとも第2の周波数で第2の電界を印加することを含む。

【0147】

ある実施形態では、少なくとも2つの周波数で1つ以上の電界を印加することは、少なくとも第1の周波数で第1の電界及び少なくとも第2の周波数で第2の電界を印加することを含む。

【0148】

ある実施形態では、第1の周波数は第2の周波数を下回る。

ある実施形態では、第1の周波数は、10kHz～500kHzの範囲から選択され、及び第2の周波数は、501kHz～1MHzの範囲から選択される。

【0149】

ある実施形態では、第1の電界は第1の電界強度を有し、及び第2の電界は第2の電界強度を有する。

ある実施形態では、第1の電界強度は第2の電界強度と同じである。

【0150】

ある実施形態では、第1の電界強度は第2の電界強度を下回る。

ある実施形態では、1つ以上の電界を印加することは、さらに、ある範囲の周波数を掃引することによって、少なくとも2つの周波数で1つ以上の電界を印加することを含み、ある範囲の周波数を掃引することは、第1の周波数から上がって第2の周波数まで掃引すること、及び第2の周波数から下がって第1の周波数まで掃引することを含み、第2の周波数は第1の周波数よりも高い。

【0151】

ある実施形態では、第1の周波数から上がって第2の周波数まで掃引すること、及び第2の周波数から下がって第1の周波数まで掃引することは、1つ以上の電界を印加する持続時間を通じて繰り返される。

【0152】

10

20

30

40

50

ある実施形態では、周波数の範囲は、 $10\text{ kHz} \sim 1\text{ MHz}$ の範囲の周波数を含む。ある実施形態では、周波数の範囲は、 $100\text{ kHz} \sim 500\text{ kHz}$ の範囲の周波数を含む。ある実施形態では、周波数の範囲は、 $300\text{ kHz} \sim 500\text{ kHz}$ の範囲の周波数を含む。

【0153】

ある実施形態では、少なくとも1つの治療パラメータセットに従って治療法を変調させることは、癌性腫瘍の部位の又はその近くのインピーダンスが、治療法の最中に、治療法の開始時に癌性腫瘍の部位で又はその近くで測定された初期インピーダンスと比べて少なくとも25%だけ変化する場合、1つ以上の電界を変調させることを含む。

【0154】

ある実施形態では、少なくとも1つの治療パラメータセットは、さらに、1つ以上の電界の強度を上昇又は低下させることによって、1つ以上の電界を変調させることを含む。

10

ある実施形態では、少なくとも1つの治療パラメータセットに従って治療法を変調させることは、癌性腫瘍の部位の又はその近くのインピーダンスが、治療法の最中に、治療法の開始時に癌性腫瘍の部位で又はその近くで測定された初期インピーダンスと比べて少なくとも50%だけ変化する場合、1つ以上の電界を変調させることを含む。

【0155】

ある実施形態では、少なくとも1つの治療パラメータセットは、さらに、1つ以上の電界の強度を上昇又は低下させることによって、1つ以上の電界を変調させることを含む。

ある実施形態では、少なくとも1つの治療パラメータセットに従って治療法を変調させることは、インピーダンスが、予め決められた期間中に、予め決められた範囲から外れる場合、少なくとも1つの治療パラメータセットを終了させることを含む。

20

【0156】

ある実施形態では、対象者の体内の癌性腫瘍を治療するための方法が含まれ、方法は、癌性腫瘍の部位に又はその近くに医療機器を植え込むこと；予め決められた期間、少なくとも1つの治療パラメータセットに従って治療法を実施するために、癌性腫瘍の部位に又はその近くに1つ以上の電界を印加することであって、1つ以上の電界を印加することは、1つ以上の供給電極をそれぞれ含み得る1本以上の供給リードを使用することを含むこと；1つ以上の電界を印加している最中、予め決められた間隔で癌性腫瘍のインピーダンスを測定することであって、癌性腫瘍のインピーダンスを測定することは、1つ以上の検知電極を含み得る1本以上の検知リードを使用することを含むこと；1つ以上の電界を印加している最中、予め決められた間隔で、癌性腫瘍の部位の又はその近くの健康な組織のインピーダンスを測定することであって、健康な組織のインピーダンスを測定することは、癌性腫瘍に隣接する部位に位置する、1つ以上の検知電極を含み得る1本以上の検知リードを使用することを含むこと；及び癌性腫瘍又は健康な組織のインピーダンスが予め決められた期間中に変化する場合、少なくとも1つの治療パラメータセットに従って治療法を変調させることを含む。

30

【0157】

ある実施形態では、対象者の体内の癌性腫瘍を治療するための方法が含まれ、方法は、癌性腫瘍の部位に又はその近くに医療機器を植え込むこと；予め決められた期間、少なくとも1つの治療パラメータセットに従って治療法を実施するために、癌性腫瘍の部位に又はその近くに1つ以上の電界を印加することであって、1つ以上の電界を印加することは、1つ以上の供給電極をそれぞれ含み得る1本以上の供給リードを使用することを含むこと；1つ以上の電界を印加している最中、予め決められた間隔で振幅及び位相を測定することによって、癌性腫瘍の分極を測定することであって、癌性腫瘍の分極を測定することは、1つ以上の検知電極を含み得る1本以上の検知リードを使用することを含むこと；及び癌性腫瘍の予め決められた分極で治療法を一時中断し、且つ癌性腫瘍に関する緩和プロファイルを測定すること；緩和プロファイルが予め決められた範囲内の値で変化する場合、少なくとも1つの治療パラメータセットに従って治療法を変調させることを含む。

40

【0158】

ある実施形態では、少なくとも1つの治療パラメータセットに従って治療法を変調させ

50

ることは、癌性腫瘍の部位の又はその近くの分極が、治療法の最中に、治療法の開始時に癌性腫瘍の部位で又はその近くで測定された初期分極と比べて少なくとも25%だけ変化する場合、1つ以上の電界を変調させることを含む。

【0159】

ある実施形態では、対象者の体内の癌性腫瘍を治療するための方法が含まれ、方法は、癌性腫瘍の部位に又はその近くに医療機器を植え込むこと；予め決められた期間、少なくとも1つの治療パラメータセットに従って治療法を実施するために、癌性腫瘍の部位に又はその近くに1つ以上のDC電界を印加することであって、1つ以上のDC電界を印加することは、1つ以上の供給電極をそれぞれ含み得る1本以上の供給リードを使用することを含むこと；1つ以上のDC電界を印加している最中、予め決められた間隔で振幅及び位相を測定することによって、癌性腫瘍の分極を測定することであって、癌性腫瘍の分極を測定することは、1つ以上の検知電極を含み得る1本以上の検知リードを使用することを含むこと；及び癌性腫瘍の分極が予め決められた期間中に変化する場合、少なくとも1つの治療パラメータセットに従って治療法を変調させることを含む。

10

【0160】

ある実施形態では、少なくとも1つの治療パラメータセットに従って治療法を変調させることは、癌性腫瘍の部位の又はその近くの分極が、治療法の最中に、治療法の開始時に癌性腫瘍の部位で又はその近くで測定された初期分極と比べて少なくとも25%だけ変化する場合、1つ以上のDC電界を変調させることを含む。

【0161】

ある実施形態では、少なくとも1つの治療パラメータセットは、さらに、1つ以上のDC電界の強度を強める又は弱めることによって、1つ以上のDC電界を変調させることを含む。

20

【0162】

ある実施形態では、少なくとも1つの治療パラメータセットに従って治療法を変調させることは、癌性腫瘍の部位の又はその近くの分極が、いずれかの所与の治療法の最中に、治療法の開始時に癌性腫瘍の部位で又はその近くで測定された初期分極と比べて少なくとも50%だけ変化する場合、1つ以上のDC電界を変調させることを含む。

【0163】

ある実施形態では、少なくとも1つの治療パラメータセットは、さらに、1つ以上のDC電界の強度を強める又は弱めることによって、1つ以上のDC電界を変調させることを含む。

30

【0164】

ある実施形態では、少なくとも1つの治療パラメータセットに従って治療法を変調させることは、予め決められた期間中に分極が予め決められた範囲外となる場合、少なくとも1つの治療パラメータセットを終了させることを含む。

【0165】

本明細書及び添付の特許請求の範囲では、内容的に明白に他の意味を指示する場合を除いて、単数形「ある(a)」、「ある(an)」、及び「その(the)」は、複数形を含むことに留意すべきである。内容的に明白に他の意味を指示する場合を除いて、用語「又は」は、一般的に、「及び／又は」を含む意味で用いられることにも留意すべきである。

40

【0166】

本明細書及び添付の特許請求の範囲では、語句「構成される」は、特定のタスクを実行する又は特定の形態を採用するように構築又は構成されるシステム、装置、又は他の構造を説明することにも留意すべきである。語句「構成される」は、例えば、配置され且つ構成される、構築され且つ配置される、構築され、製造され、且つ配置されるなどの、他の同様の語句と同じ意味で使用され得る。

【0167】

本明細書における全ての刊行物及び特許出願は、本発明が関係する当業者の水準を示すものである。全ての刊行物及び特許出願は、それぞれ個別の刊行物又は特許出願が参照す

50

ることにより具体的且つ個別に示されたのと同程度に、参照することにより本明細書に援用する。

【0168】

本明細書で説明した実施形態は、徹底的であることも、又は本発明を、以下の詳細な説明に開示した正確な形態に限定することも意図していない。むしろ、実施形態は、当業者が原理及び実施を認識し且つ理解するように、選択され且つ説明されている。そのようなものとして、態様は、様々な特定の好ましい実施形態及び技術を参照して説明した。しかしながら、本明細書の趣旨及び範囲内に留まりながら、多くの変形及び修正がなされ得ることを理解されるべきである。

10

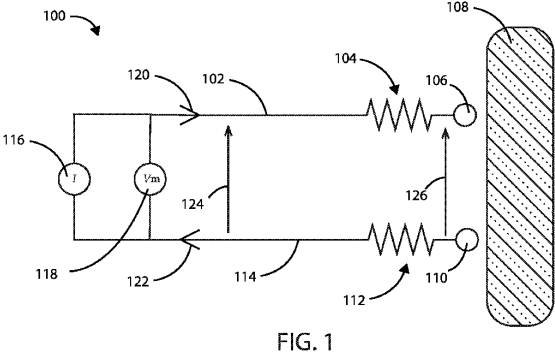
20

30

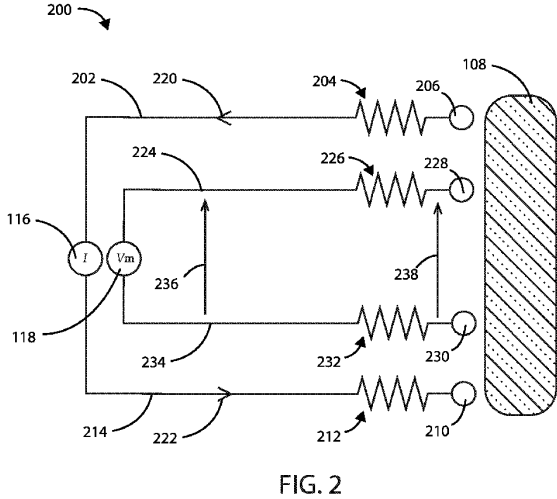
40

50

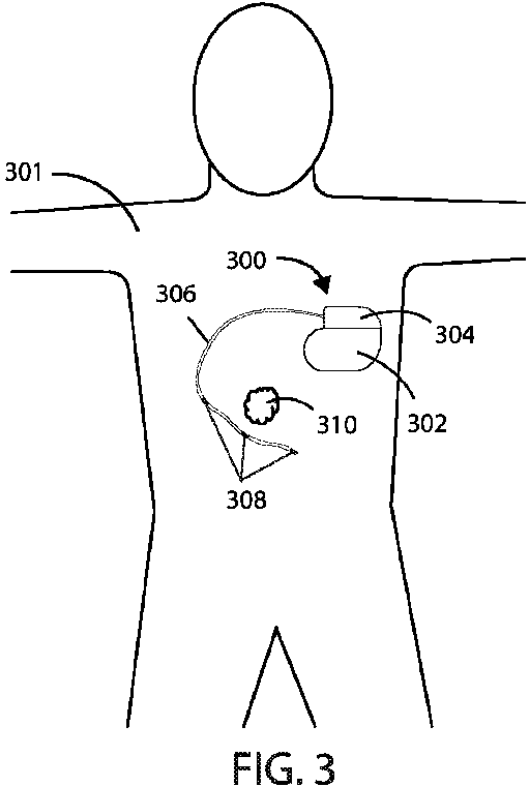
【図面】
【図 1】



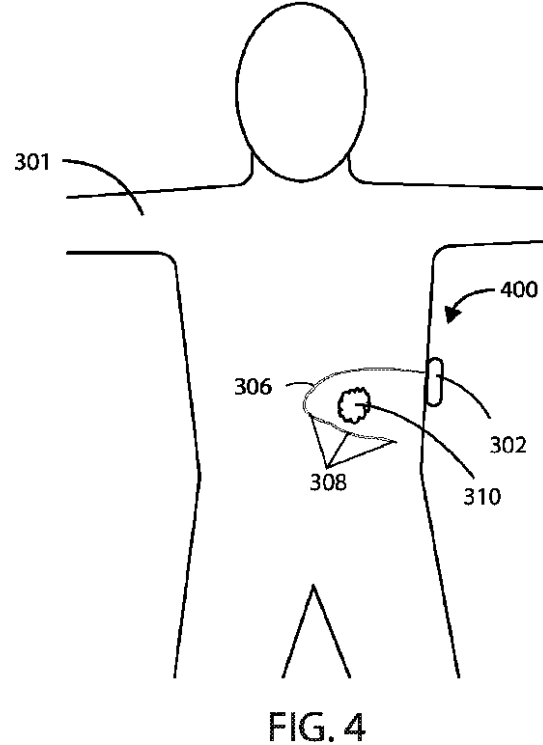
【図 2】



【図 3】



【図 4】



10

20

30

40

50

【図 5】

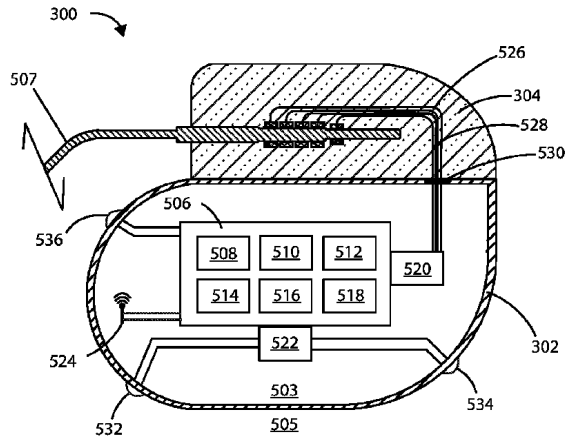


FIG. 5

【図 6】

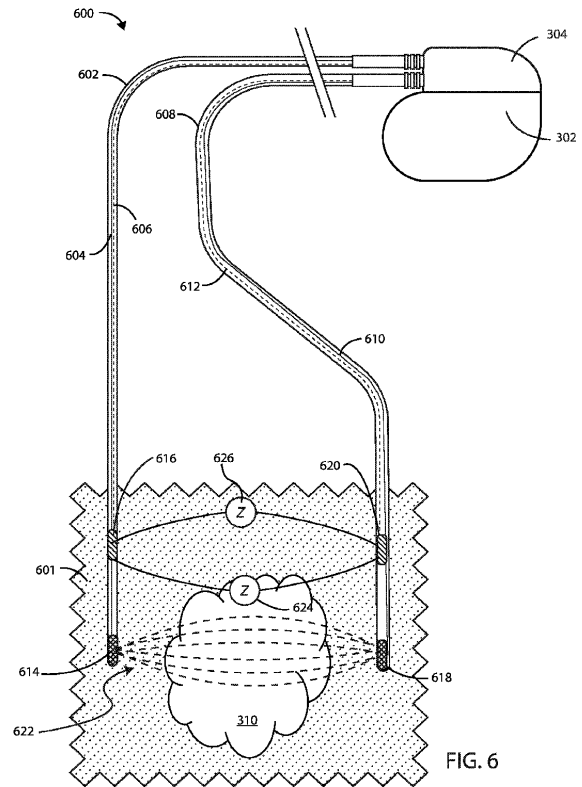


FIG. 6

【図 7】

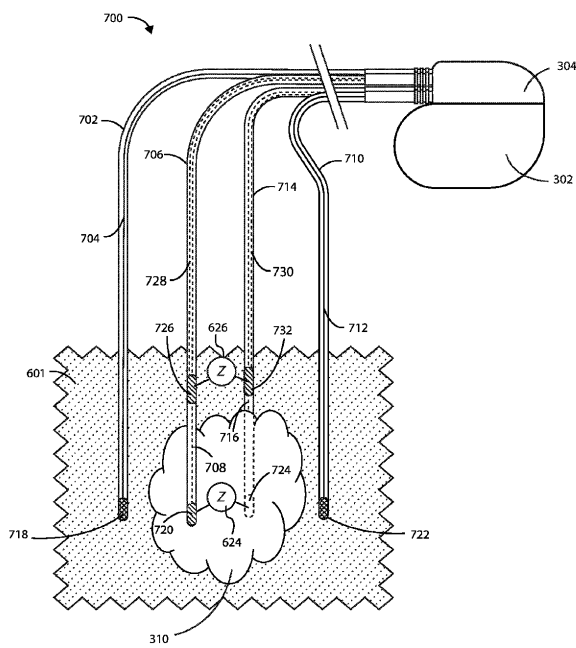


FIG. 7

【図 8】

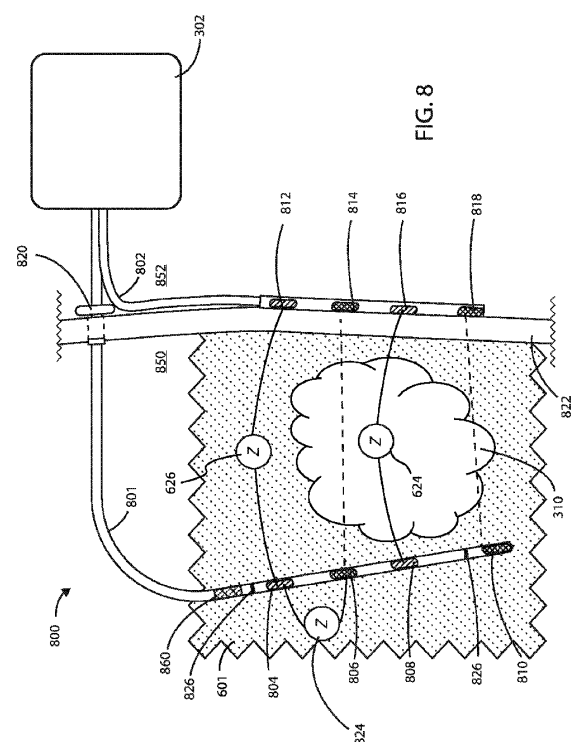


FIG. 8

【図 9】

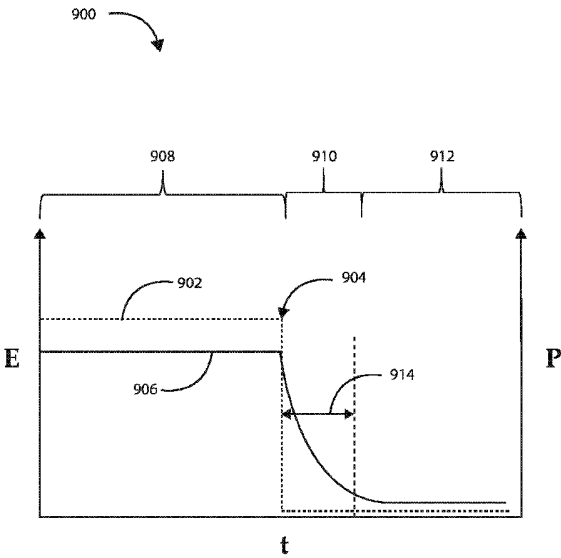
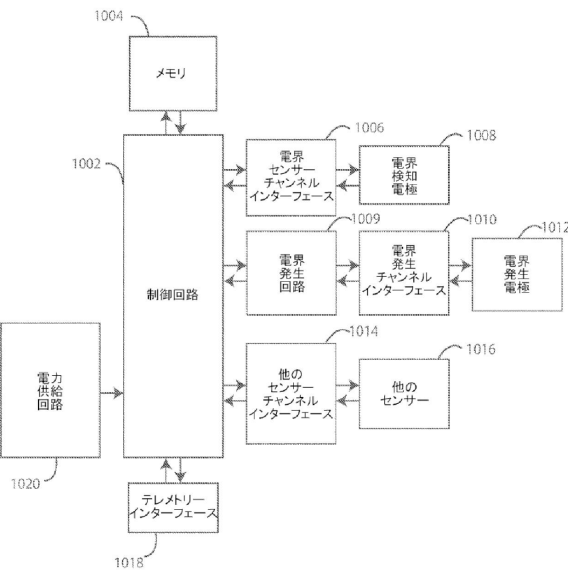
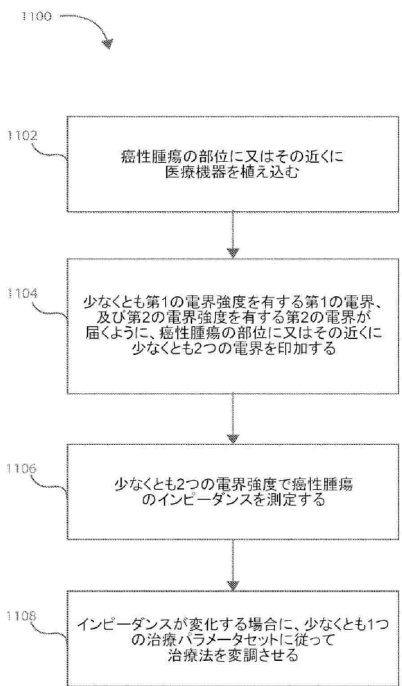


FIG. 9

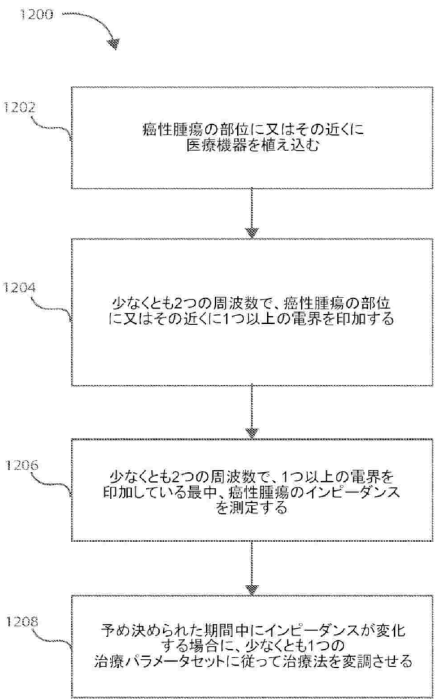
【図 10】



【図 11】



【図 12】



10

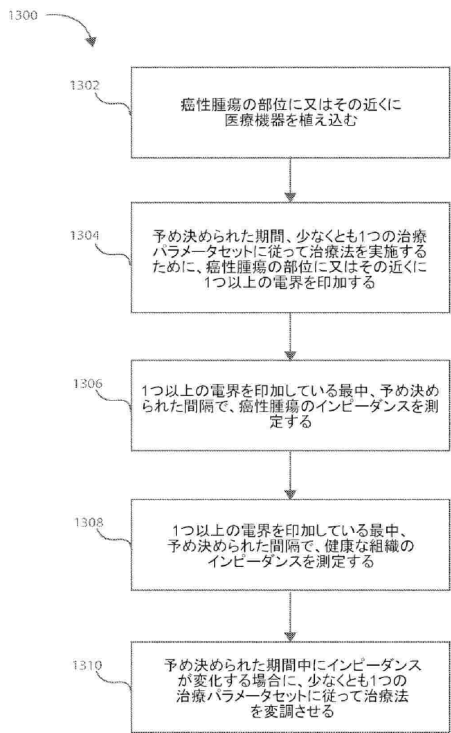
20

30

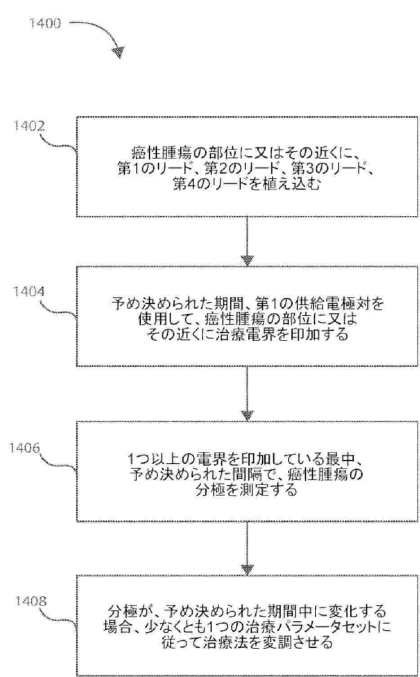
40

50

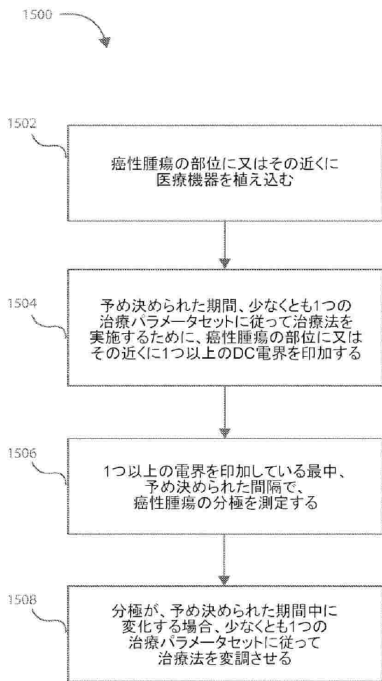
【図 1 3】



【図 1 4】



【図 1 5】



【図 1 6】

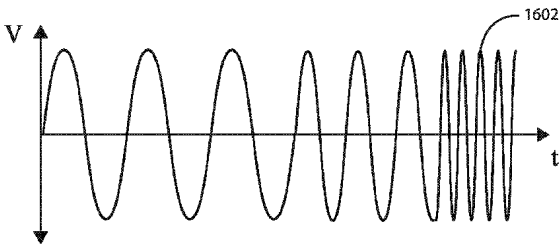


FIG. 16

【図 17】

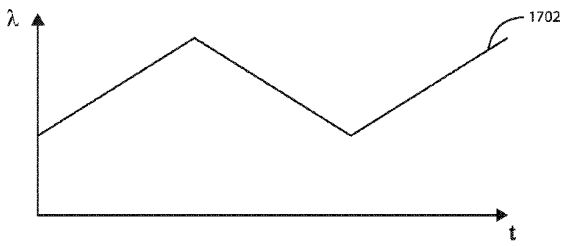


FIG. 17

10

20

30

40

50

フロントページの続き

- アメリカ合衆国 5 5 1 1 0 ミネソタ州 ホワイト ベア レイク ホームステッド ドライブ 1 2 7 2 7
(72)発明者 スタイン、ベンジャミン キース
アメリカ合衆国 5 5 1 2 6 ミネソタ州 ショアビュー アルバート ストリート 5 5 9 5
(72)発明者 マイレ、キース アール.
アメリカ合衆国 5 5 1 1 2 ミネソタ州 ニュー ブライトン フォーティーンズ ストリート エヌ
ダブリュ 5 2 0
(72)発明者 リンダー、ウィリアム ジェイ.
アメリカ合衆国 5 5 4 2 2 ミネソタ州 ゴールデン バレー カイル アベニュー エヌ. 2 6 4 0
(72)発明者 バルツェウスキ、ロン エイ.
アメリカ合衆国 5 5 4 3 7 ミネソタ州 ブルーミントン ノースウッド リッジ 5 5 5 0
(72)発明者 グルバ、サラ メリッサ
アメリカ合衆国 5 5 1 2 7 ミネソタ州 バッドネ ハイツ クローバー アベニュー 4 1 8 1
(72)発明者 ネルソン、タッカー ジェームズ
アメリカ合衆国 5 5 4 3 8 ミネソタ州 ブルーミントン サイロン ロード 1 0 3 1 6
(72)発明者 カラム、アレクサンドラ
アメリカ合衆国 5 5 3 1 1 ミネソタ州 メーブル グローブ シックスティセブンス プレイス ノ
ース 1 7 9 1 4
審査官 滝沢 和雄
(56)参考文献 国際公開第2019/084021 (WO, A1)
特開2011-078804 (JP, A)
特表2013-544133 (JP, A)
米国特許出願公開第2005/0004507 (US, A1)
米国特許出願公開第2005/0096584 (US, A1)
米国特許第04016886 (US, A)
(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
A 6 1 N 1 / 3 6
A 6 1 N 1 / 4 0
A 6 1 N 1 / 0 5
A 6 1 N 1 / 3 2