

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-536562
(P2008-536562A)

(43) 公表日 平成20年9月11日(2008.9.11)

(51) Int.Cl.

A61B 18/00 (2006.01)
A61B 17/00 (2006.01)

F 1

A 6 1 B 17/36 3 3 O
A 6 1 B 17/00 3 2 O

テーマコード(参考)

4 C 1 6 O

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 33 頁)

(21) 出願番号 特願2008-506604 (P2008-506604)
 (86) (22) 出願日 平成18年4月12日 (2006.4.12)
 (85) 翻訳文提出日 平成19年10月12日 (2007.10.12)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2006/013531
 (87) 國際公開番号 WO2006/110773
 (87) 國際公開日 平成18年10月19日 (2006.10.19)
 (31) 優先権主張番号 60/670,412
 (32) 優先日 平成17年4月12日 (2005.4.12)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 507340164
 イコス コーポレイション
 アメリカ合衆国 ワシントン州 9801
 1 ボーセル ノース クリーク パーク
 ウェイ サウス 11911
 (74) 代理人 100082005
 弁理士 熊倉 裕男
 (74) 代理人 100067013
 弁理士 大塚 文昭
 (74) 代理人 100065189
 弁理士 宍戸 嘉一
 (74) 代理人 100088694
 弁理士 弟子丸 健
 (74) 代理人 100103609
 弁理士 井野 砂里

最終頁に続く

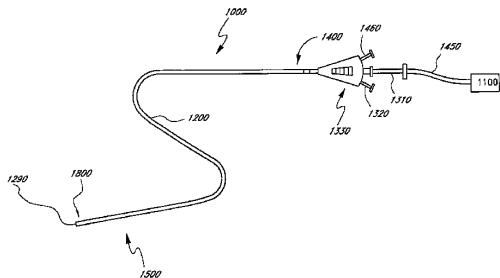
(54) 【発明の名称】空洞形成推進面が設けられた超音波カテーテル

(57) 【要約】

【課題】超音波エネルギーの1パルスごとに治療部位に搬送される平均出力を低減し、更に、音波カテーテルの空洞形成推進面を治療部位に適用して、余分に超音波エネルギーを搬送せずに空洞形成を向上させる。

【解決手段】本発明の一実施形態では、患者の血管内の治療部位に超音波エネルギーを供与する方法は、患者の血管内の治療部位に超音波放射部材を設置することを含んでいる。この方法は、超音波放射部材を作動して、周期期間 $T = 1$ 秒で超音波エネルギーのパルスを生成することを更に含んでいる。超音波エネルギーのパルスは各々が第1期間中に第1ピーク振幅を示し、第2期間中には第1ピーク振幅よりも短い、第2の小さい振幅を示す。

【選択図】図16



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

患者の血管内の治療部位に超音波エネルギーを供与する方法であって、該方法は、
患者の血管内の治療部位に超音波放射部材を設置する工程と、
超音波放射部材を活性化することで、周期期間 $T = 1$ 秒の超音波エネルギーのパルスを
生成する工程とを含んでおり、超音波エネルギーのパルスは 1 パルスごとに、第 1 期間の
間に第 1 ピーク振幅を、第 2 期間の間に第 1 ピーク振幅よりも短い第 2 の小振幅を示すこ
とを特徴とする、方法。

【請求項 2】

治療部位に空洞形成推進面を設置する工程を更に含んでおり、前記超音波放射部材が活
性化すると、空洞形成推進面が治療部位に置かれるようにしたことを特徴とする、請求項
1 に記載の方法。 10

【請求項 3】

前記第 2 期間の少なくとも一部は前記第 1 期間が始まる前に起こることを特徴とする、
請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記超音波放射部材は、治療部位に設置されたカーテル外皮に相関的に移動させること
ができる特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記超音波エネルギー供与と同時に治療部位に治療用調剤を搬送する工程を更に含んで
いる、請求項 1 に記載の方法。 20

【請求項 6】

前記超音波放射部材は約 50% よりも高い音波効果で作動することを特徴とする、請求項
1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記第 1 ピーク振幅は治療部位に空洞形成を誘発することを特徴とする、請求項 1 に記
載の方法。

【請求項 8】

前記第 1 期間は前記第 2 期間よりも短いことを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

超音波エネルギーの前記パルスはそのデューティーサイクルが約 1% から約 50% の間で
あることを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。 30

【請求項 10】

治療部位の温度を測定する工程と、
温度測定値に基づいて前記デューティーサイクルを調節する工程とを更に含んでいる、
請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

患者の血管内の治療部位に超音波放射部材を設置する工程と、
超音波放射部材から治療部位に超音波エネルギーのパルスを搬送する工程とを含んでい
る方法であって、超音波エネルギーのパルスは可変な振幅を有しており、パルスは第 1 パ
ルス部分の期間にはパルス振幅を大きくし、第 2 パルス部分の期間にはパルス振幅を小さ
くすることができ、該方法は、 40

超音波エネルギーのパルスの搬送と同時に、治療用調剤を治療部位に搬送することを更
に含んでいる、方法。

【請求項 12】

前記第 1 パルス部分は第 2 パルス部分より先に起こることを特徴とする、請求項 11 に記
載の方法。

【請求項 13】

前記第 2 パルス部分は前記第 1 パルス部分より先に起こることを特徴とする、請求項 1
に記載の方法。 50

【請求項 1 4】

前記パルスは、大きいパルス振幅と小さいパルス振幅との間で線形に変動するパルス振幅を示すことを特徴とする、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記パルスは周期期間が T 1 秒であることを特徴とする、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記第 1 パルス部分の持続時間と前記第 2 パルス部分の持続時間の和は、前記周期期間 T の約 5% から約 25% の間であることを特徴とする、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 7】

複数の超音波放射部材が治療部位に設置され、

10

第 1 超音波波形が第 1 超音波放射部材から前記治療部位に搬送され、

第 2 超音波波形が第 2 超音波放射部材から治療部位に搬送されることを特徴とする、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記第 1 超音波波形と前記第 2 超音波波形は治療部位に同時に搬送されることを特徴とする、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

患者の血管内に治療部位にカテーテルを設置する工程を含んでいる方法であって、カテーテルは少なくともその一部が治療部位の閉塞箇所の内側に設置され、該方法は、

カテーテルから閉塞箇所に治療用調剤を搬送する工程と、

20

カテーテル内に設置されている超音波放射部材から閉塞箇所に複数パケットの超音波エネルギーを搬送することを更に含んでおり、超音波エネルギーのパケットは、パルスごとに振幅が変動する複数の超音波エネルギーパルスを含んでいることを特徴とする、方法。

【請求項 2 0】

前記カテーテルには、前記複数パケットの超音波エネルギーに曝される空洞形成推進面が設けられていることを特徴とする、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記複数パケットの超音波エネルギーは、超音波エネルギーが治療部位に実質的に全く搬送されない期間だけ一時的に分離されていることを特徴とする、請求項 1 9 に記載の方法。

30

【請求項 2 2】

前記複数の超音波エネルギーパルスの振幅はパルスごとに正弦変動することを特徴とする、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記複数の超音波エネルギーパルスは、治療部位に空洞形成を誘発するのに十分な出力を有している少なくとも 1 個のトリガーパルスを含んでいることを特徴とする、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記複数パケットの超音波エネルギーのうちの少なくとも 1 個のパケットが閉塞箇所に搬送された後で、治療部位の温度を測定する工程を更に含んでいる、請求項 1 9 に記載の方法。

40

【請求項 2 5】

前記複数の超音波エネルギーパルスの振幅を温度測定値に応じて修正する工程を更に含んでいる、請求項 2 4 に記載の方法。

【請求項 2 6】

前記超音波放射部材は前記カテーテルに相関的に移動させることができることを特徴とする、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 7】

患者の血管系に挿入される構成になっている超音波カテーテルであって、該カテーテルは、

50

中央管腔の外郭を画定している細長い外皮部材であって、中央管腔が外皮部材の近位領域から遠位領域まで長軸線方向に延びている、そのような外皮部材と、

中央管腔内に設置された細長い中空の内部芯材をであって、作業管腔の外郭を画定している、そのような内部芯材と、

中空の内部通路が設けられた超音波放射部材とを備えており、内部通路の中には内部芯材が通されており、超音波放射部材は概ね内部芯材から外皮部材までの間に位置決めされており、

外皮部材には外面が設けられており、外皮部材の外面には、

(a) 超音波放射部材に隣接した位置に空洞形成推進領域が設けられており、

(b) 空洞形成推進領域の近位に平滑領域が設けられており、

空洞形成推進領域は、平滑領域と比べて表面粗さが高いことを特徴とする、超音波カテーテル。

【請求項 28】

前記細長い外皮部材は外径が約5.2 Frenchよりも短いことを特徴とする、請求項27に記載の超音波カテーテル。

【請求項 29】

体内管腔の内部の治療部位に超音波エネルギーと治療用調剤を搬送するためのカテーテルシステムであって、該カテーテルシステムは、

管状本体部を備えており、該管状本体部には、

(a) 近位端と、

(b) 遠位端と、

(c) 近位端から遠位端までの間の位置のエネルギー搬送部とが設けられており、エネルギー搬送部には、表面粗さが他の部分よりも高い空洞形成推進面が設けられており、該カテーテルシステムは、

流体搬送管腔であって、少なくともその一部が管状本体部の中を通って延びているとともに、エネルギー搬送部に少なくとも1個の出口が設けられている、そのような流体搬送管腔と、

管状本体部の中へ挿入するのに適した形状の内部芯材であって、細長い導電体に接続された複数の超音波放射部材を有している、そのような内部芯材と、

配線とを備えており、配線は、選択された複数の超音波放射部材にかかる細長い導電体から電圧が印加されるように設けられており、選択された複数の超音波放射部材は全部同時に駆動されることを特徴とする、カテーテルシステム。

【請求項 30】

血管の閉塞箇所を治療する方法であって、該方法は、

患者の血管内の治療部位に複数の超音波放射部材が設けられたカテーテルを搬送する工程を含んでおり、

(a) 血管の閉塞箇所が治療部位の位置と定められており、

(b) カテーテルには空洞形成推進面領域が設けられており、該領域はそこに隣接している他の表面領域と比べて表面粗さが高くなっている、該方法は、

治療部位に空洞を設けるように、カテーテルから治療部位に超音波エネルギーを搬送する工程を更に含んでいる、方法。

【請求項 31】

治療部位に超音波造影剤を搬送する工程を更に含んでいる、請求項30に記載の方法。

【請求項 32】

前記超音波エネルギーのデューティーサイクルは約1%から約10%の間であることを特徴とする、請求項30に記載の方法。

【請求項 33】

前記超音波エネルギーの周波数は約1.2 MHzから約2.2 MHzの間であることを特徴とする、請求項30に記載の方法。

【請求項 34】

10

20

30

40

50

前記超音波エネルギーのピーク音圧は約1.8 MPaから約3.8 MPaの間であることを特徴とする、請求項30に記載の方法。

【請求項35】

前記超音波エネルギーの空間平均音圧は約1.4 MPaから約3.4 MPaの間であることを特徴とする、請求項30に記載の方法。

【請求項36】

超音波カテーテルは、

細長い管状本体部であって、近位領域と遠位領域が設けられており、遠位領域の内側にはエネルギー搬送部が設けられている、そのような管状本体部と、

細長い管状本体部のエネルギー搬送部に隣接して設置されている超音波放射部材と、
超音波カテーテルの外面に形成されるとともに、超音波放射部材が活性化されると、超音波エネルギーに曝される空洞形成促進面と、

細長い管状本体部の内側に設置されている流体搬送管腔と、

空洞形成推進面に隣接した超音波カテーテルの外側領域に、流体搬送管腔内の流体を搬送する構成になっている流体搬送ポートとを備えている、超音波カテーテル。

【請求項37】

前記流体搬送管腔は前記超音波放射部材の中空の内部芯材の中を通って延びていることを特徴とする、請求項36に記載の超音波カテーテル。

【請求項38】

前記流体搬送ポートは前記細長い管状本体部の遠位端に設置されていることを特徴とする、請求項36に記載の超音波カテーテル。

【請求項39】

前記流体搬送ポートは前記超音波カテーテルの前記外面上に設置されていることを特徴とする、請求項36に記載の超音波カテーテル。

【請求項40】

前記流体搬送ポートは前記空洞形成推進面の上に設置されていることを特徴とする、請求項36に記載の超音波カテーテル。

【請求項41】

前記超音波放射部材が作動されると、前記空洞形成推進面に隣接して空洞形成が起こるが、それ以外のカテーテルの領域に隣接した位置では空洞形成が起こらないことを特徴とする、請求項36に記載の超音波カテーテル。

【請求項42】

前記空洞形成推進面は、液体中に浸漬されるとガスピケットを表面に捕獲するような構成になっていることを特徴とする、請求項36に記載の超音波カテーテル。

【請求項43】

カテーテルシステムは、

細長い管状本体部であって、遠位領域と、遠位領域とは反対側の近位領域が設けられている、そのような管状本体部と、

細長い管状本体部の遠位領域に隣接して設置されている超音波放射部材と、

細長い管状本体部の少なくとも一部の中を通って延びている流体搬送管腔と、

流体搬送用ポートであって、細長い管状本体部の外側の領域に、流体搬送管腔の内部の流体を搬送する構成になっている、そのような流体搬送管腔と、

超音波放射部材に制御信号を供与する構成の制御系とを備えており、制御信号により、超音波放射部材は複数の超音波エネルギーパルスを生成し、超音波エネルギーの第1パルスはその振幅が超音波エネルギーの第2パルスよりも大きいことを特徴とする、カテーテルシステム。

【請求項44】

前記制御信号が前記超音波放射部材に供与されると超音波エネルギーに曝される空洞形成推進面を更に備えている、請求項43に記載のカテーテルシステム。

【請求項45】

10

20

30

40

50

前記制御信号は、前記空洞形成推進面に隣接している領域には空洞形成を生じるが、それ以外のカーテルの領域に隣接している位置には空洞形成を生じないように構成されていることを特徴とする、請求項44に記載のカーテルシステム。

【請求項46】

前記空洞形成推進面は、液体中に浸漬されるとガスポケットを表面に捕獲するような構成になっていることを特徴とする、請求項44に記載のカーテルシステム。

【請求項47】

前記複数の超音波エネルギーパルスの振幅はパルスごとに正弦変動することを特徴とする、請求項43に記載のカーテルシステム。

【請求項48】

超音波エネルギーの前記第1パルスのピーク出力は約15ワットよりも高いことを特徴とする、請求項43に記載のカーテルシステム。

【請求項49】

前記カーテルシステムは温度センサーを更に備えており、前記制御系は前記温度センサーによって生成された温度信号に基づいて前記制御信号を修正するような構成になっていることを特徴とする、請求項43に記載のカーテルシステム。

【請求項50】

カーテルシステムは、
細長い管状本体部であって、遠位領域と、遠位領域とは反対側の近位領域が設けられている、そのような管状本体部と、

細長い管状本体部の遠位領域に隣接して設置されている超音波放射部材と、
細長い管状本体部の少なくとも一部の中を通って延びている流体搬送管腔と、

細長い管状本体部の外側の領域に、流体搬送管腔内の流体を搬送する構成になっている流体搬送ポートと、

超音波放射部材に制御信号を供与する構成の制御系とを備えており、制御信号により、超音波放射部材は周期期間T=1秒の超音波エネルギーパルスを生成し、超音波エネルギーの選択された1パルスは第1期間の間には第1ピークの振幅を、第2期間の間には第1ピークの振幅よりも短い第2の小振幅を示すことを特徴とする、カーテルシステム。

【請求項51】

前記制御信号が前記超音波放射部材に供与されると超音波エネルギーに曝される空洞形成推進面を更に備えている、請求項50に記載のカーテルシステム。

【請求項52】

前記制御信号は、前記空洞形成推進面に隣接している領域には空洞形成を生じるが、それ以外のカーテルの領域に隣接している位置には空洞形成を生じないように構成されていることを特徴とする、請求項51に記載のカーテルシステム。

【請求項53】

前記空洞形成推進面は、液体中に浸漬されるとガスポケットを表面に捕獲するような構成になっていることを特徴とする、請求項51に記載のカーテルシステム。

【請求項54】

前記第2期間の少なくとも一部は前記第1期間が始まる前に起こることを特徴とする、請求項50に記載のカーテルシステム。

【請求項55】

前記第1ピークの振幅のピーク出力は約15ワットよりも高いことを特徴とする、請求項50に記載のカーテルシステム。

【請求項56】

前記カーテルシステムは温度センサーを更に備えており、前記制御系は前記温度センサーによって生成された温度信号に基づいて前記制御信号を修正するような構成になっていることを特徴とする、請求項50に記載のカーテルシステム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

20

30

40

50

【0001】

本発明は、広義には、超音波カテーテルシステムに関するものであり、より詳細には、血管閉塞治療に適した構成の超音波カテーテルシステムに関連している。

【0002】

本願は、2005年4月12日出願の米国特許仮出願第60/670,412号の優先権を主張するものであり、かかる出願の開示内容全体はここに引例に挙げることにより本件の一部を成すものとする。

【0003】

本願は米国特許出願第10/309,388号（2002年12月3日出願、米国特許出願2004/0024347 A1号として出願公開、弁理士事件登録番号 EKOS.025A）および米国特許出願第11/047,464号（2005年1月31日出願、米国特許出願2005/0215942 A1号として出願公開、弁理士事件登録番号 EKOS.168A2）に関連している。これら両出願の開示内容全体はここに引例に挙げることにより本館の一部を成すものとする。10

【背景技術】**【0004】**

超音波エネルギーは、血管内搬送および／または多様な治療用調剤の効果を向上させるために使用されることが多い。超音波カテーテルは、患者の血管内の治療部位に超音波エネルギーと治療用調剤を搬送するために使用される。このような超音波カテーテルは、典型例では、患者の血管の中を通して進入させる構成の長手部材と、長手部材の遠位端付近に設置される超音波組立体とを含んでいる。超音波組立体は超音波エネルギーを放射する構成になっている。超音波カテーテルは、治療用調剤を治療部位に搬送するために使用される流体搬送管腔を備えていることが多い。この態様で、超音波エネルギーは、治療用調剤の効果および／または治療用調剤の搬送を向上させるように、治療部位に搬送される。20

【0005】

例えば、超音波カテーテルは、プラーカ、トロンビン、塞栓物質、または、それ以外の、血管の血液搬出容量を低下させる物質によって閉塞状態に陥った体内血管を治療するために有効利用されている。例えば、米国特許第6,001,069号を参照のこと。塞栓物質を除去するために、超音波カテーテルを患者の血管内に進入させて、溶解性調剤を含有している治療調剤を、直接、塞栓部位に搬送する。治療用調剤の効果および／または搬送を向上させるために、超音波エネルギーは、治療部位の治療用調剤および／またはその周囲組織に放射される。また別な応用例では、上記以外の目的で超音波カテーテルが使われるが、例えば、光により活性化される薬剤を搬送して活性化させる目的で使用される。具体例について、米国特許第6,176,842号を参照のこと。30

【0006】

【特許文献1】米国特許仮出願第60/670,412号

【特許文献2】米国特許出願公開第2004/0024347 A1号

【特許文献3】米国特許出願公開第2005/0215942 A1号

【発明の開示】**【発明が解決しようとする課題】****【0007】**

場合によっては、患者の血管内の治療部位に過剰な超音波エネルギーを導入することで、治療部位が望ましくない程度まで加熱することがある。従って、このような望ましくない加熱を生じることのない態様で超音波カテーテルを作動させるのが望ましい。このような作動方法の1例は、超音波エネルギーの1パルスごとに治療部位に搬送される平均出力を低減することに関与している。このような作動方法のまた別な例は、治療部位で空洞形成推進面を適用して余分に超音波エネルギーを搬送せずに空洞形成を向上させることを含んでいる。40

【課題を解決するための手段】**【0008】**

本発明の一実施形態では、患者の血管内の治療部位に超音波エネルギーを供与する方法

10

20

30

40

50

は、患者の血管内の治療部位に超音波放射部材を設置することを含んでいる。この方法は、周期期間 $T = 1$ 秒の超音波エネルギーのパルスを生成するように、超音波放射部材を活性化することを更に含んでいる。超音波エネルギーのパルスは 1 パルスごとに、第 1 期間の間に 1 個の第 1 ピーク振幅を、第 2 期間の間に第 1 ピーク振幅よりも短い第 2 の小振幅を示す。

【 0 0 0 9 】

本発明のまた別な実施形態では、超音波エネルギーを供与する方法は、患者の血管内の治療部位に超音波放射部材を設置することを含んでいる。この方法は、超音波放射部材から治療部位に超音波エネルギーのパルスを搬送することを更に含んでいる。超音波エネルギーのパルスは可変な振幅を有しており、パルスは第 1 パルス部分の期間にはパルス振幅を大きくし、第 2 パルス部分の期間にはパルス振幅を小さくすることができる。この方法は、超音波エネルギーのパルスの搬送と同時に、治療用調剤を治療部位に搬送することを更に含んでいる。

10

【 0 0 1 0 】

本発明のまた別な実施形態では、超音波エネルギーを供与する方法は、患者の血管内の治療部位にカテーテルを設置することを含んでいる。カテーテルは少なくともその一部が治療部位の閉塞箇所の内側に設置される。この方法は、カテーテルから閉塞箇所に治療用調剤を搬送することを更に含んでいる。この方法は、カテーテル内に設置されている超音波放射部材から閉塞箇所に複数パケットの超音波エネルギーを搬送することを更に含んでいる。超音波エネルギーのパケットは、パルスごとに振幅が変動する複数の超音波エネルギーパルスを含んでいる。

20

【 0 0 1 1 】

本発明のまた別な実施形態では、超音波カテーテルは患者の血管系に挿入される構成になっている。カテーテルは、中央管腔の外郭を画定している細長い外皮部材を備えており、中央管腔は外皮部材の近位領域から遠位領域まで長軸線方向に延びている。カテーテルは中央管腔内に設置された細長い中空の内部芯材を更に備えている。内部芯材は作業管腔の外郭を画定している。カテーテルは中空の内部通路が設けられた超音波放射部材を更に備えており、内部通路の中には内部芯材が通されている。超音波放射部材は概ね内部芯材から外皮部材までの間に位置決めされる。外皮部材には外面が設けられている。外皮部材の外面には、超音波放射部材に隣接した位置に空洞形成推進領域が設けられている。外皮部材の外面には、空洞形成推進領域の近位に平滑領域が設けられている。空洞形成推進領域は、平滑領域と比べて表面粗さが高い。

30

【 0 0 1 2 】

本発明のまた別な実施形態では、体内管腔の内部の治療部位に超音波エネルギーと治療用調剤を搬送するためのカテーテルシステムは、管状本体部を備えている。管状本体部には近位端が設けられている。管状本体部には遠位端も設けられている。管状本体部は、その近位端から遠位端までの間にエネルギー搬送部が設置されている。エネルギー搬送部には、表面粗さが他の部分よりも高い空洞形成推進面が設けられている。カテーテルシステムは流体搬送管腔を更に備えており、かかる管腔は少なくともその一部が管状本体部の中を通って延びているとともに、エネルギー搬送部に少なくとも 1 個の出口が設けられている。カテーテルシステムは、管状本体部の中へ挿入するのに適した形状の内部芯材を更に備えている。内部芯材は、細長い導電体に接続された複数の超音波放射部材を備えている。カテーテルシステムには更に配線が設けられており、選択された複数の超音波放射部材にかかる細長い導電体から電圧が印加される。選択された複数の超音波放射部材は全部同時に駆動される。

40

【 0 0 1 3 】

本発明のまた別な実施形態では、血管の閉塞箇所を治療する方法は、患者の血管内の治療部位に複数の超音波放射部材が設けられたカテーテルを搬送することを含んでいる。血管の塞栓箇所が治療部位の位置と定められる。カテーテルには空洞形成推進面領域が設けられているが、この領域はそこに隣接している他の表面領域と比べて表面粗さが高くなっ

50

ている。この方法は、治療部位に空洞を設けるように、カテーテルから治療部位に超音波エネルギーを搬送することを更に含んでいる。

【0014】

本発明のまた別な実施形態では、超音波カテーテルは細長い管状本体部を備えており、この管状本体部には近位領域と遠位領域が設けられている。管状本体部の遠位領域の内側にはエネルギー搬送部が設けられている。超音波カテーテルは、細長い管状本体部のエネルギー搬送部に隣接した位置に超音波放射部材を更に備えている。超音波カテーテルは、その外面に空洞形成推進面が形成されている。超音波放射部材が活性化されると、空洞形成推進面が超音波エネルギーに曝される。超音波カテーテルは、細長い管状本体部の内側に流体搬送管腔が設置されている。超音波カテーテルは流体搬送用ポートを更に備えており、このポートは空洞形成推進面に隣接した超音波カテーテルの外側領域に、流体搬送管腔内の流体を搬送する構成になっている。

10

【0015】

本発明のまた別な実施形態では、カテーテルシステムは細長い管状本体部を備えており、かかる管状本体部には遠位領域と、遠位領域とは反対側の近位領域が設けられている。カテーテルシステムは、細長い管状本体部の遠位領域に隣接した位置に超音波放射部材が設置されている。カテーテルシステムは、細長い管状本体部の少なくとも一部の中を通って延びている流体搬送管腔を更に備えている。カテーテルシステムは流体搬送用ポートを更に備えており、かかるポートは細長い管状本体部の外側の領域に、流体搬送管腔の内部の流体を搬送する構成になっている。カテーテルシステムは、超音波放射部材に制御信号を供与する構成の制御系を更に備えている。制御信号により、超音波放射部材は複数の超音波エネルギーパルスを生成する。超音波エネルギーの第1パルスは、その振幅が超音波エネルギーの第2パルスよりも大きい。

20

【0016】

本発明のまた別な実施形態では、カテーテルシステムは細長い管状本体部を備えており、かかる管状本体部には遠位領域と、遠位領域とは反対側の近位領域が設けられている。カテーテルシステムは、細長い管状本体部の遠位領域に隣接した位置に超音波放射部材が設置されている。カテーテルシステムは流体搬送管腔を更に備えており、この管腔は細長い管状本体部の少なくとも一部の中を通って延びている。カテーテルシステムは流体搬送用ポートを更に備えており、かかるポートは細長い管状本体部の外側の領域に、流体搬送管腔内の流体を搬送する構成になっている。カテーテルシステムは、超音波放射部材に制御信号を供与する構成の制御系を更に備えている。制御信号により、超音波放射部材は周期期間T=1秒の超音波エネルギーパルスを生成する。超音波エネルギーの選択された1パルスは第1期間の間には第1ピークの振幅を、第2期間の間には第1ピークの振幅よりも短い第2の小振幅を示す。

30

【発明を実施するための最良の形態】

【0017】

本件に開示されている空洞形成推進システムと空洞形成推進方法の具体的な実施形態を添付の図面で例示しているが、これらの図面は例示を目的とするにすぎない。添付の図面は複数の図を含んでいるが、その全体を通して同一参照番号は同一構成要素を指している。

40

【0018】

本件で使用されているような「超音波エネルギー」という語は広義に使用されており、その通常使用の意味を含むとともに、約20 kHzよりも高い周波数を有する圧力波または圧縮波により伝達される機械的エネルギーの意味を更に含んでいる。超音波エネルギー波の周波数は、一実施形態では約500 kHzから約20 MHzの間であり、また別な実施形態では、約1 MHzから約3 MHzの間であり、更に別な実施形態では約3 MHzであり、もっと別な実施形態では約2 MHzである。本件で使用されているような「カテーテル」という語は広義に使用されており、その通常使用の意味を含むとともに、肉体空洞、肉体管路、肉体脈管などのような患者の体内への挿入するのに適した構成の細長い可撓性の管の意味を更に含ん

50

でいる。本件で使用されているような「治療用調剤」という語は広義に使用されており、その通常使用の意味を含むとともに、薬物、薬剤、溶解化合物、遺伝物質、それ以外の、生理学的諸機能を実施することができる物質の意味を網羅する。かかる物質を含んでいる混合物は「治療用調剤」の定義の範囲内に含まれる。本件で使用されているような「端・端部」という語は広義に使用されており、その通常使用の意味を含むとともに、或る領域全般の意味を含んでおり、「近位端」と言えば「近位領域」の意味を含み、「遠位端」と言えば「遠位領域」の意味を含んでいる。

【0019】

本件に詳細に説明されているが、超音波エネルギーは治療用調剤の搬送および／または効果を向上させるために使用されることが多い。例えば、血管の閉塞箇所を治療することに関連して、超音波エネルギーは、血栓溶解剤の血栓への搬入を向上させることにより、酵素を媒介とした血栓溶解作用を高めることができることが分かっているが、ここでは、血栓溶解剤は血栓を形成しているフィブリンを分解することにより、血栓を渙散する。血栓に超音波エネルギーがある場合には薬剤の血栓溶解活動が向上させられる。別な応用例では、超音波エネルギーはまた、遺伝子ベースの薬剤の細胞内への移入を向上させ、化学療法薬剤の腫瘍細胞内への転送を増大させている。患者体内から搬送される超音波エネルギーは、或る級数の大きさまで、または、その級数よりも高い大きさだけ、治療用調剤に対する生体組織浸透性を増大させる非熱効果を生じることができることが分かっている。

10

【0020】

超音波エネルギーと治療用調剤を、直接、治療部位に搬送することを目的として超音波カテーテルを使用することで、低効率、治療用調剤の高い使用率、高い服用量によって引き起こされる深刻な副次効果などの、全身系薬剤搬送に付随する欠点の大半を緩和し、克服している。局所的な治療用調剤搬送は血栓溶解治療、化学療法、放射線治療、遺伝子治療に関しては特に有効であるばかりか、蛋白質および／または治療用ヒト抗体の搬送を必要とする応用例でも有効であることが分かっている。

20

【0021】

空洞形成が存在する場合には、本件に記載されている超音波エネルギーの有益な効果が向上することが分かっている。本件で使用されているような「空洞形成」という語は広義に使用されており、通常使用の意味を含んでいるとともに、超音波エネルギーの超音波で誘発された機械力によって液中に泡形成すること、および／または、液中の泡を強制振動させることという意味もある。或る条件下では、このような泡は1マイクロ秒未満のうちの形成され、成長し、そして、崩壊するようにされ、結果として強大かつ高度に局所化されたエネルギーの炸裂を生じることになる。この現象は「惰性空洞形成」と呼ばれる。上記以外の条件下では、泡は安定した状態で振動させられて、マイクロ流と呼ばれる小規模な流体の流れを生じる結果となる。この現象は「安定空洞形成」と呼ばれる。惰性空洞形成が示す潜在的可能性として、分子電離により一時的な自由遊離基を生じるとともに、高速度の液体マイクロ噴流を発射することができる。

30

【0022】

安定空洞形成および惰性空洞形成は、このような現象を互いに弁別することができなくする音波痕跡を含んでいる。より詳しく述べると、低調波ノイズと過調波ノイズは安定空洞形成の指標となるが、広帯域ノイズは惰性空洞形成の指標となる。低調波および過調波であると考えられる周波数は、超音波エネルギーを生成するために使用される超音波放射部材の調波周波数に基づいて決まる。

40

【0023】

超音波エネルギーの音波パラメータは空洞形成の開始に影響を及ぼす。このようなパラメータとしては、圧力振幅、周波数、デューティーサイクル、パルス持続期間などが挙げられる。図7は、具体的な超音波エネルギーパルスプロファイル100が第1の圧力振幅102と第2の圧力振幅104を示しているのを概略的に例示している。また別な実施形態では、パルスプロファイルは一定の圧力振幅または可変な圧力振幅を示す。よって、压

50

力振幅は、ピーク音圧と平均音圧の両方として表されることが多い。図7に例示されているパルスプロファイル100はパルス持続時間106を示しており、この期間中は、複数のエネルギー炸裂サイクル108が発生する。パルス持続期間はパルス持続中に生じる多數回のエネルギー炸裂周期として表されることが多い。超音波エネルギーパルスプロファイルに関する付加的情報が米国特許仮出願第60/670,412号（2005年4月12日出願）に開示されており、この出願の開示内容全体はここに引例に挙げることにより本件の一部を成すものとする。

【0024】

具体的な一実施形態では、空洞形成は、圧力振幅が約1 MPaよりも大きい超音波エネルギーを利用して、血管内治療部位に生じる。具体的な別な位置実施形態では、空洞形成は、周波数が約1 MHzから約3 MHzの間であるのが好ましい超音波エネルギーを利用して、血管内治療部位に生じるが、超音波エネルギーの周波数は約1.7 MHzから約2.2 MHzの間であるのがより好ましい。具体的な更に別な実施形態では、空洞形成は、デューティーサイクルが約0.001%から約50%の間である超音波エネルギーを利用して、血管内治療部位に生じる。具体的なまた別な実施形態では、惰性空洞形成は、パルス持続時間が約1回の炸裂周期から約7000回の炸裂周期の間であるのが好ましい超音波エネルギーを利用して、血管内治療部位で生じるが、超音波エネルギーのパルス持続時間は約10回の炸裂周期から1000回の炸裂周期の間であるのがより好ましい。

10

【0025】

空洞形成を開始するとともに任意でこれを維持するための闘音圧振幅は、少なくとも部分的には、デューティーサイクルとパルス持続時間の両方で決まる。例えば、カテーテルの周囲を流れる血液の溶解ガス含有量次第で、1周期の超音波エネルギーパルス持続期間中の闘圧振幅は50周期の超音波エネルギーパルスに対する闘圧振幅とは異なってくる。治療部位に熱損傷を引き起こし、かつ／または、超音波放射部材の寿命を縮める危険を緩和する手段として、長いデューティーサイクルおよび／または大きい圧力振幅を回避する方法か、そうでなければ、超音波エネルギーの音波パラメータを調節する方法がある。

20

【0026】

ここに開示されているのは、治療部位における空洞形成を推進することにより、血管内治療部位における超音波エネルギーの有益な効果を向上させる方法である。超音波エネルギーの音波パラメータを操作する以外に、治療部位の空洞形成を推進する別な技術としては、治療部位に超音波造影剤を供給する処理、および／または、空洞形成推進面が設けられている超音波カテーテルを利用する事が挙げられる。このような技術を利用することで、空洞形成を開始するのに必要な音圧振幅を小さくし、よって、超音波組立体から治療部位に搬送される超音波エネルギーのレベルを低下することができるようになる。これは幾つかの利点を提供するが、その例として、超音波放射部材の寿命を永らえるとともに、治療部位に熱損傷を引き起こす可能性を低くすることが挙げられる。或る実施形態では空洞形成を利用して治療用調剤の搬送および／または効果を向上させているが、治療用調剤を使用しない場合でも空洞形成が血餅溶解を促進する。実際、血管の閉塞箇所を治療することに関して、治療用調剤を使わない場合の空洞形成の有益な効果は、治療用調剤単独の有益な効果よりも高いことが多い。

30

【0027】

空洞形成推進面と超音波造影剤は相互に無関係に血管内治療部位に空洞形成を誘発することができるので、或る実施形態では、空洞形成推進面は使っても超音波造影剤は使わずに血管内治療部位に空洞形成を誘発している。このような実施形態は治療部位における超音波造影剤の濃度を監視する必要を無くすることで治療処置を簡略化し、治療コストを低減し、超音波造影剤によって引き起こされる全身系の合併症の危険を低減するという点で有利である。他の実施形態では、空洞形成は、超音波造影剤は使っても空洞形成推進面は使わずに血管内治療部位に空洞形成を誘発している。このような実施形態は、空洞形成推進面を設けるように改変されていない従来型の超音波カテーテルと併用することができるという点で有利である。また別な実施形態では、空洞形成推進面と超音波造影剤の両方を

40

50

使って、治療部位の空洞形成を向上させている。超音波造影剤だけ、空洞形成推進面だけ、または、その両方を使って空洞形成を促進しているか否かとは無関係に、治療部位における微小泡の生成を任意で操作するにあたり、治療部位に搬送される超音波エネルギーの周波数、ピーク圧、および、持続時間を調節することによって実施される。

【0028】

本件に開示されている各種技術は広範な超音波カテーテルと適合性があるが、そのうちの幾つかの具体例は米国特許出願公開第2004/0024347 A1号（2004年2月5日公開、抹消血管で使用するのに特に好適なカテーテルを開示）および米国特許出願公開第2005/-215942 A1剛（2005年9月29日公開、脳内血管で使用するのに特に好適なカテーテルを開示）に開示されている。ここに開示されている各種技術のうちの或るものは、血管内治療部位に空洞形成を生じることは出来ないもののこののような各種技術の利用には適している超音波カテーテルと適合性がある。

10

【0029】

図16は患者の血管で使用するのに適した構成の超音波カテーテル1000を例示している。例えば、或る応用例では、超音波カテーテル1000を使って、例えば、脚の血管系の動脈のような長い区分の抹消動脈塞栓箇所を治療するが、これ以外の応用例では、神経血管の小血管の塞栓箇所を治療するために超音波カテーテル1000が使用される。従って、カテーテル1000の寸法は、カテーテル1000が使用されるべき対象となる特定の応用例に基づいて調節される。

20

【0030】

超音波カテーテル1000は一般に多数構成部材からなる細長い可撓性の管状本体部1200を備えており、かかる管状本体部には近位領域1400と遠位領域1500が設けられている。管状本体部1200はカテーテル1000の遠位領域1500に可撓性のエネルギー搬送部1800を有している。管状本体部1200とそれ以外のカテーテル1000の構成部材は、多様な技術に従って製造されている。好適な素材と寸法は、治療部位の自然な解剖学的寸法と所望の経皮接近部位とに基づいて選択される。

20

【0031】

例えば、好ましい実施形態では、管状本体部1200の近位領域1400は、患者の血管の中を通して治療部位までエネルギー搬送部1800を押し込むのに十分な可撓性と、捩れ耐性と、剛性と、構造的支持とを備えている素材から構成される。このような素材の具体例として、押出し成形されたポリテトラフルオロエチレン（PTFE）、ポリエチレン（PE）、ポリアミド、それ以外の同様の素材があるが、これらに限定されない。或る実施形態では、管状本体部1200の近位領域1400の補強を行うのに、編組、メッシュ、または、それ以外の構成が採用されて、捩れ耐性と押込み自在性を高めている。例えば、或る実施形態では、ニッケルチタニウムワイヤまたはステンレス鋼ワイヤが管状本体部1200に沿って設置され、または、かかる管状本体部の中に組み込まれて、捩れを緩和するよう図っている。

30

【0032】

管状本体部1200のエネルギー搬送部1800は、任意であるが、その素材が（a）管状本体部1200の近位領域1400が設けられている素材よりも薄い、または、（b）管状本体部近位領域1400が設けられている素材よりも音の透明度が高い。一般に、素材の厚みが薄いほど、厚みのある素材よりも音の透明度が高くなる。エネルギー搬送部1800に好適な素材としては、高密度ポリエチレン、低密度ポリエチレン、ウレタン、ナイロンなどがあるが、これらに限定されない。或る修正例では、エネルギー搬送部1800は近位領域1800と同じ素材から形成されているか、または、同じ厚さの素材から形成されている。

40

【0033】

1本以上の流体搬送管腔が管状本体部1200に組み込まれている。例えば、一実施形態では、或る管腔は管状本体部1200の中を通っている。中央管腔は管状本体部1200の長尺部の中を通って延びており、遠位出口ポート1290と近位接近ポート1310

50

に接続されている。近位接近ポート 1310 は後尾ハブ 1330 の一部を形成しており、これがカテーテル 1000 の近位領域 1400 に取り付けられている。後尾ハブ 1330 は、任意で、冷却液用管継手 1460 を更に備えており、この管継手は管状本体部 1200 の内部の管腔に調圧接続されている。後尾ハブ 1330 は、任意で、治療用調剤入口ポート 1320 も備えており、このポートは管状本体部 1200 の内部の管腔に調圧接続されている。治療用調剤入口ポート 1320 も、任意であるが、ルアー管継手などのようなハブを介して治療用調剤源に調圧接続されている。

【0034】

カテーテル 1000 は、その内部に 1 個以上の超音波放射部材が設置される構成になっている。例えば、或る実施形態では、超音波放射部材は管状本体部のエネルギー搬送部 1800 の内部に固定されているが、別な実施形態では、複数の超音波放射部材が中央管腔の中に通されている組立体に固定されている。いずれの場合にせよ、1 個以上の超音波放射部材はケーブル 1450 により制御系 1100 に電気接続されている。

10

【0035】

図 2A は具体的な超音波カテーテル組立体 60 の選択された構成部材の軸線方向断面図であるが、このカテーテル組立体は抹消血管閉塞箇所の治療に特に好適であるとともに、空洞形成推進面 61 が設けられている。カテーテル組立体 60 は治療用調剤搬送管腔 62、冷却液搬送管腔 63、温度センサー 64、および、超音波放射部材配列 66 を収容することができる超音波芯材 65 を備えている。これら構成要素の或るもののは任意であり、代替の実施形態からは省かれる。空洞形成推進面 61 のカテーテル組立体 60 の上の位置は、超音波放射部材配列 66 の位置に基づいて選択される。具体的な実施形態では、空洞形成推進面 61 はカテーテル本体部 67 の領域上で、超音波放射部材配列 66 が設置されるような構成になっている領域に隣接しているところにのみ配置されている。空洞形成推進面 61 の空間的広がりをこのように制限することで、空洞形成推進面 61 はカテーテル組立体 60 の血管内操作性に悪影響があるとすれば、そのような悪影響が緩和されているという点で有利である。具体的な一実施形態では、カテーテル本体部 67 の外径は約 0.043 インチであるが、他の実施形態ではこれ以外の寸法が採用される。

20

【0036】

同様に、図 2B は具体的な超音波カテーテル組立体 70 の選択された構成部材の長軸線方向断面図を例示しているが、かかる組立体は脳内血管閉塞箇所の治療に特に好適であるとともに、空洞形成推進面 71 が設けられている。例示の実施形態では、空洞形成推進面 71 は超音波放射部材外皮 75 の上に形成されているが、外皮 75 が省かれている変更例では、空洞形成推進面 71 はカテーテル外側本体部 76 の上に、直接、形成されている。カテーテル組立体 70 は、ガイドワイヤ、治療用調剤、および / または、冷却液などのような物質を通す構成の作業管腔 72 の外郭を画定している内部芯材 73 を備えている。カテーテル組立体は、遠位先端部材 74 と中空の円筒状超音波放射部材 77 とを更に備えており、後者は内部芯材 73 に搭載されている。このような構成部材の或もののは任意であり、代替の実施形態では省かれている。具体的な一実施形態では、空洞形成推進面 71 は超音波放射部材 77 に隣接して設置されているだけである。空洞形成推進面 71 の空間的広がりをこのように制限することで、空洞形成推進面 71 はカテーテル組立体 70 の血管内操作性に悪影響があるとすれば、そのような悪影響が緩和されているという点で有利である。具体的な一実施形態では、カテーテル外側本体部 76 の直径は約 5 French よりも短いが、他の実施形態ではこれ以外の寸法が採用されている。

30

【0037】

具体的な一実施形態では、図 2B に例示されている超音波放射部材 77 は管状の圧電セラミックトランスデューサーであり、これは、長さモード、厚さモード、および、周長モードで超音波エネルギーを放射することができる。超音波放射部材 77 は、約 78 W cm^{-2} から約 98 W cm^{-2} の間であるのが好ましいパルス平均空間ピーク出力を生成することができるが、このピーク出力は約 88 W cm^{-2} であるのがより好ましい。この結果として生じるピーク音圧は、約 0.7 MPa から約 2.2 MPa であるのが好ましいが、約 1.2 MPa から約 1.6 MPa である

40

50

のがより好ましい。

【0038】

修正された実施形態では、超音波放射部材77は厚みモードで共鳴周波数が約1MHzよりも大きいか、または、それに等しい。或る実施形態では、超音波カテーテルに設けられている超音波放射部材は、任意であるが、ニッケルめっき電極のような、そこに電気ワイヤを半田付けすることができる電極を備えている。

【0039】

図17は、本件に開示されている実施形態のうちの或るものと併用することができるとともに、図16に例示されているフィードバック制御系1100の一実施形態を例示している。フィードバック制御系1100により、温度センサー1201の温度を監視することができるようになるとともに、それに応じてエネルギー源1700の出力を調節することができるようになる。任意で、医者は閉ループシステムまたは開ループシステムの作動を無効にすることができます。フィードバック制御系1100はエネルギー源1700、電力回路1072、および、超音波放射部材1040に接続されている出力計算装置1074を備えている。温度測定装置1760が温度センサー1201に接続されているが、このセンサーは管状本体部1200に配置されている。処理装置1078が出力計算装置1074と、電力回路1072と、ユーザーインターフェイスおよび表示装置1080とに接続されている。

10

【0040】

作動時には、温度センサー1201の温度は温度測定装置1760によって判定される。処理装置1078は温度測定装置1760から判定温度を1つごとに受信する。次に、判定された温度はユーザーインターフェイスおよび表示装置1080でユーザーに対して表示される。ユーザーインターフェイスおよび表示装置1080は、ユーザーによって定められた所望の温度のようなユーザー入力を受信することができる。修正された実施形態では、所望の温度は処理装置1078内で予備設定され、ユーザーによる変更は行えない。処理装置1078は温度制御信号を生成する論理を含んでいる。温度制御信号は測定温度と所望の温度との間の差に比例している。

20

【0041】

温度制御信号は電力回路1072によって受信される。電力回路1072は、任意で、エネルギー源1700から超音波放射部材1040に供給された電気エネルギーの出力レベル、位相、および／または、電流を調節するような構成になっている。例えば、温度制御信号が特定レベルより高い場合には、超音波放射部材1040に供給される出力は温度制御信号に応答して低減される。同様に、温度制御信号が特定レベルよりも低い場合には、超音波放射部材1040に供給される出力は温度制御信号に応答して増大される。出力調節を行う度ごとに、処理装置1078が任意で温度センサー1201を監視し、電力回路1072によって受信されているまた別な温度制御信号を生成する。

30

【0042】

任意で、処理装置1078は安全制御論理を更に含んでいる。例えば、治療部位の組織が摂氏6度を越えて上昇するのを阻止するのが一般に望ましい。安全制御論理は、温度センサー1201の温度が安全閾を超過したか否かを検出する。次に、処理装置1078は温度制御信号を生成するが、この信号により、電力回路1072はエネルギー源1700から超音波放射部材1040へのエネルギー搬送を中止する。また別な実施形態では、電力回路1072からの出力は選択された長さの時間に亘って超音波放射部材1040に対して選択されたエネルギーを維持する。

40

【0043】

或る実施形態では、処理装置1078は出力計算装置1074からの出力信号も受信する。出力信号を利用して、超音波放射部材1040によって受信されている出力を判定する。判定された出力はユーザーに対してユーザーインターフェイスおよび表示装置1080上に表示される。

【0044】

50

処理装置 1078 は、ソフトウェアを組み込んだコンピュータのようなディジタル制御装置またはアナログ制御装置を備えていてもよい。処理装置 1078 がコンピュータである実施形態では、コンピュータは、任意であるが、中央処理装置（CPU）がシステムバスを介して接続されている。ユーザーインターフェイスおよび表示装置 1080 は、任意で、マウス、キーボード、ディスクドライブ、表示モニター、および、不揮発性メモリシステムを備えている。また任意で、プログラムメモリとデータメモリがバスに接続されている。

【0045】

上述の一連の出力調節の代わりに、超音波放射部材 1040 に搬送される出力のプロファイルが処理装置 1078 に組み込まれて、予備設定された量の搬送されるべき超音波エネルギーが事前にプロファイル化されるようになっている。このような実施形態では、超音波放射部材 1040 に搬送された出力は予備設定されたプロファイルに従って調節される。例えば、任意で処理装置 1078 に組み込まれた複数の超音波波形が本件に開示されている。処理装置はまた、任意で、個別であれ、または、グループごとであれ、いずれかの様態で複数の超音波放射部材を個別に制御することができる。

10

【0046】

本件で使用されているような「超音波造影剤」という語は広義に使用されており、通常使用の意味を含んでいるとともに、安定化されてガスが充満した、直径範囲が約10 nmから約50 μmの超微小泡と微小泡を含有している化合物も意味している。超音波造影剤は診断目的で超音波画像化システムと広く併用されているが、これら造影剤は外来の空洞核源としても作用する。音波により活性化された超音波造影剤は血栓分解を向上させるとともに、治療用調剤搬送を向上させることができることが分かっている。超音波造影剤を血管内治療部位に全身搬送することは比較的非効率であるうえに、互い服用レベルによって引き起こされる全身系合併症の危険を伴う。よって、流体搬送を行うことができる超音波カテーテルを利用して治療部位まで、直接、超音波造影剤を局所搬送することは、概ね好ましい。

20

【0047】

図3は、選択された具体的な実施形態ごとに超音波エネルギー被爆時間の関数として生体内プラズマ血餅モデルの相対的渙散を示したグラフである。図3に例示されているデータを得るために使用される超音波エネルギーの周波数は約1 MHzであり、ピーク圧は約1.6 MPaであり、デューティー際クロは約7.5 %である。第一の具体的実施形態では、プラズマ血餅モデルは治療エネルギーと治療用調剤に曝された。第2の具体的実施形態では、プラズマ血餅モデルは超音波エネルギーと超音波造影剤に曝された。第3の具体的実施形態では、プラズマ血餅モデルは超音波エネルギー、治療用調剤、および、超音波造影剤に曝された。このような3つの具体的実施形態では、治療用調剤はアクティヴェース - 登録商標ACTIVASE - 組織プラスミノゲン活性化因子（カリフォルニア州サウスサンフランシスコのジェネンテク・インコーポレーティッドス（Genentech, Inc）から入手可能）であり、超音波造影剤はオプティソン - 登録商標OPTISON（ミズーリ州セントルイスのマリンクロート・ファーマシューティカルズ（Mallinckrodt Pharmaceuticals）から入手可能）であった。このような3つの具体的実施形態のプラズマ血餅モデルの分解は、治療調剤のみを使って治療されたプラズマ血餅モデルの分解と比較された。

30

【0048】

図3では、斜線を施した領域80は超音波エネルギーと治療用調剤を利用して治療されたプラズマ血餅モデルの相対渙散を示しており、斜線を施した領域82は超音波エネルギーと超音波造影剤を使って治療されたプラズマ血餅モデルの相対渙散を示しており、空白領域84は超音波エネルギー、治療用調剤、および、超音波造影剤を使って治療されたプラズマ血餅モデルの相対渙散を示している。図3に提示されているデータは、超音波造影剤と治療用調剤の組合せが単なる相加的血餅渙散効果ではなく相乗的血餅渙散効果を生じているのを示している。より詳細に述べると、超音波エネルギーへの被爆時間が少なくとも約5秒になると、治療用調剤のみを使った治療または超音波造影剤のみを使った治療の個別の相対血餅渙散の総和と比べて、治療用調剤と超音波造影剤を組合せた治療の相対

40

50

地餅渙散の方が著しく高率である。

【0049】

粗面の肌理を設けた、または、そのような肌理を設けていない疎水性材料が液中に浸漬されると、小さいガスポケットが粗面の小さいひびや裂け目に捕獲される。このような浸漬は「不完全浸潤」と呼ばれることが多い。ガスポケットは浸漬液中に溶解することに抵抗して安定化される。このような面の具体例として、粗面処理されたポリテトラフルオロエチレン面や粗面処理されたポリイミド面が挙げられる。超音波造影剤中の微小泡と同様に、このようなガスポケットは空洞核源として作用することもできる。より詳細に説明すると、或る実施形態では、超音波エネルギーを使って、粗面処理された疎水性表面の上の安定化したガスポケットから泡を抽出し、抽出された自由な微小泡を空洞形成核源として利用する。このような表面は、通例、空洞形成推進面と呼ぶ。本件に記載されているように、また、図2Aおよび図2Bに例示されているように、空洞形成推進面は血管内カテーテルの或る実施形態の外面上に組み込まれている。

10

【0050】

空洞形成推進面上の空洞核形成の現象は、幾つかの観点では、泡形成の閾レベルが粗面上の安定化したガスポケットの存在とそのようなガスポケットの界面張力で決まるという点で、沸騰現象に類似している。図1Aは安定したガスポケット10が液体30によって包囲されている裂け目20の内側に置かれているのを例示している。図1Bに例示されているように、安定したガスポケット10が音波40の希薄部に曝されると、周囲の液体30の低下圧に応じて安定したガスポケットの容積が増大する。図1Cに例示されているように、安定したガスポケット10の一部が裂け目20から潰し出されて排出されることで、自由な微小泡50を形成する。この具体例では、裂け目20は、自由な微小泡を排出するのに十分な振動機械圧を有している超音波エネルギーに曝されると「活性化」する空洞核形成部位として作用する。

20

【0051】

従って、液体に石、破片、または、粒子を添加すると液体の沸騰温度が下がる様と同じように、カテーテルに粗面を添加することで、カテーテル面の上に超音波空洞形成を達成するのに必要な音圧閾が下がる。これは超音波カテーテルを使って治療部位に空洞形成を誘発するのに関連して特に有益であるが、というのも、空洞形成推進面が存在していない場合に（すなわち、平滑なカテーテル面から）自由な泡を生成するための閾パルス平均空間ピーク出力強度は、12 msから250 msの間の被爆期間で1.8 MHzの合焦超音波場を利用した場合には、 19000 Wcm^{-2} 程度の高さになるからである。空洞形成推進面が存在していない場合に空洞形成を誘発するための閾音圧は6.3 MPaよりも高いが、空洞形成推進面が存在している場合には約2.7 MPa程度の低さである。従って、空洞形成推進面を利用して、空洞形成を誘発するために治療部位に搬送されなければならない超音波エネルギーの量を低減することにより、（a）超音波エネルギーを搬送するために使用されている超音波放射部材の作動寿命が延びる、更に、（b）治療部位に損傷を引き起こす可能性を減少することにより治療の安全性を高める、という利点がある。

30

【0052】

液体は疎水性の素材を均一には浸潤しない傾向があるため、このような素材は一般に高密度の空洞核形成部位を設けるのには好適である。付加的なひびや裂け目を生じるように表面を粗面処理することなどで上述のような素材の表面を修正することで、空洞核形成部位をより多く生じさえするようになる。比較的小さい裂け目（約 $10 \mu\text{m}$ よりも小さいか、それに等しい寸法）を有している表面については、表面張力は微小泡核形成の支配的で影響力のある要因である。

40

【0053】

或る応用例では、空洞形成を推進するにあたっての特定のカテーテル方面の効果を判定する手段として、代表的な溶液（ろ過処理後のガス飽和状態の摂氏37度の水または摂氏33度のプラズマ血餅）の中に表面を浸漬し、表面を超音波エネルギーに曝し、生成された微小泡の活性量を観察するという方法が採られる。例えば、一応用例では、カテーテル面

50

は超音波エネルギーに曝され、平均広帯域ノイズが超音波エネルギーにより生成されたピーク音圧の関数として測定される。図4は、平滑なポリイミド面（線90）、砂研磨処理されたポリイミド面（線92）、ポリテトラフルオロエチレン皮膜が設けられた面（線94）、および、パリレン皮膜が設けられた面（線96）についての上述の測定結果を例示している。ポリテトラフルオロエチレン皮膜とパリレン皮膜は両方ともが疎水性であるが、パリレンの粗面度はポリテトラフルオロエチレンよりも遙かに精細である。

【0054】

特定のカーテル面に対する平均広帯域ノイズが特定の検出装置に対する広帯域ノイズ検出閾レベルよりも高い場合には、線98で表されているように、惰性空洞形成が存在しているのが明らかになる。具体的な一実施形態では、ノイズ検出閾は空洞形成推進面が設けられていないカーテルについて観察された広帯域ノイズに基づいているが、その際の空洞形成推進面は短い圧力振幅を有している超音波エネルギーに曝されている、空洞形成閾が高い媒体中にある。図4は、ポリテトラフルオロエチレン皮膜と砂研磨処理されたポリイミド皮膜は、或る実施形態においては特に効率のよい空洞形成推進面として作用するが、それは、このような面の音圧閾が特に低いせいで安定した惰性空洞形成を生じるからであることを示している。

10

【0055】

特定のカーテル面に対する低調波ノイズの大きさが特定の検出装置に対する低調波ノイズ検出閾レベルよりも高い場合には、安定した空洞形成が存在していることが明らかになる。特定のカーテル面に対する低調波ノイズの大きさを得る手段として、まず、測定された時間領域信号の高速フーリエ変換(FFT)を実施してから、超音波放射部材の基本周波数（すなわち、低調波周波数）の半分のレベルでFFTスペクトルの振幅を測定する方法が採られる。低調波周波数付近の局所的なノイズの底値は、任意であるが、この振幅から差し引かれて、惰性空洞形成によって引き起こされた広帯域ノイズレベルの上昇のせいで低調波信号の原因となる。具体的な一実施形態では、低調波ノイズ検出閾は、空洞形成推進面が設けられていないカーテルについて観察される低調波ノイズに基づいているが、この場合の空洞形成推進面は、短い圧力振幅を示す超音波エネルギーに曝されている、空洞形成閾レベルが高い媒体の中にある。空洞形成活動の集成の程度は、治療の持続中に亘り検出されたノイズを積分することにより、定量化することができる。

20

【0056】

また別な実施形態では、治療部位において生じた空洞形成の量を測定する手段として、ワシントン州ボセルのソノサイト・インコーポレーティッド(SonoSite, Inc.)から入手することができるソノサイト-登録商標SONOSITE-180携帯超音波画像化システムのような超音波画像化システムを利用して泡の活動を観察する方法が採られる。このような実施形態では、泡の活動量は、泡の活性状態が観察されている期間に値1を割り当て、泡の活動が観察されていない期間に値0を割り当てるこによって、定量化することができる。これら2元評点の平均は、所与の形状に対して泡が生成される可能性に対応している。図5Aおよび図5Bは、砂研磨処理されたポリイミド管をプラズマ血餅中に設置してから5.1 MPaのピーク音圧を示す超音波エネルギーに曝した場合に生成される微小泡の活動を例示している。超音波エネルギーのパルスプロファイルが図7に例示されているような多種類の圧力振幅を含んでいる実施形態では、空洞形成活動は、任意であるが、超音波エネルギーのパルスの大きい圧力振幅段階と短い圧力振幅段階が持続している期間は別々に測定される。

30

【0057】

空洞形成推進面が設けられているカーテルが血管閉塞箇所の内部に設置されると、超音波エネルギーの供与時に生成される空洞形成量は、血管閉塞箇所に治療用調剤を供給することによって向上させられる。例えば、図5Aは、治療用調剤がプラズマ血餅に添加されている場合の微小泡の活動を例示しているが、図5Bは1.0 mLの治療用調剤がプラズマ血餅に添加された場合に微小泡活動が顕著に増大するのを例示している。理論による制限が無ければ、この効果が生じる原因是、治療用調剤が空洞形成推進面の領域において塞栓

40

50

箇所を「軟化し」、「開き」、または、部分的に渙散することで、周囲の液体環境中に泡をより容易に生成することができるようとしたことであると思われる。

【0058】

具体的な一実施形態では、超音波カテーテルを使って、プラズマ血餅を超音波エネルギーと治療用調剤に約30分間に亘って曝す。パルス持続時間は約1 Hzのパルス繰返し周波数で約50回分の炸裂周期であるが、これは、デューティーサイクルの約0.003%に対応する。これは超音波カテーテルの外側面において約2.4 MPaの音波空間平均圧と約2.8 MPaの空間ピーク圧を生じる。超音波カテーテルに空洞形成推進面が設けられていない実施形態と比べて、超音波カテーテルに空洞形成推進面が設けられている実施形態では、プラズマ血餅の渙散率は約15.6% ± 5.83%だけ向上される。従って、超音波をベースにした血栓溶解処置は、治療部位における空洞形成量を増大させるために空洞形成推進面を採用することによって改善される。或る実施形態では、空洞形成推進面を使用することで、治療部位に搬送される超音波エネルギーの量が低下するにも関わらず、血栓溶解率の向上を達成することができるようになる。

10

【0059】

ここに説明されているように、また、図4に例示されているように、或る粗面処理された面および／または疎水性の面は核形成部位に自由微小泡をもたらすが、これにより、各面が超音波エネルギーに曝された時に空洞形成を向上させることができる。或る実施形態では、疎水性の面を利用してカテーテルの潤滑性を増大させることで、血管内治療部位にカテーテルを容易に搬送することができるようしている。ポリイミドは比較的疎水性に富む材料であり、これは生体適合性であり、血管内カテーテルの製造で広く使用される。或る実施形態では、ポリイミドの疎水性は、シリコンをベースにした化合物およびポリテトラフルオロエチレンをベースにした化合物のような高疎水性皮膜を付与することによって高められる。これ以外の実施形態では、ポリイミドの疎水性は、事前に分散させられた疎水性粒子をポリイミドの中に混成または混合することにより、高められる。

20

【0060】

例えば、ポリテトラフルオロエチレンは、ポリイミドに混合するとともに次のような他の重要な利点を有している粒子である。すなわち、ポリイミドは他の重合体と比べて運動摩擦係数(μ_k)が比較的小さく、運動摩擦係数(μ_k)と比べて静止摩擦係数(μ_s)が低い、という利点を有している。混合されたポリテトラフルオロエチレン粒子の寸法と濃度は、結果として生じる空洞形成推進面の肌理と疎水性に影響を与える。図6Aは平坦なポリイミド面の顕微鏡画像(200×)であるが、図6Bはポリイミド面にポリテトラフルオロエチレン粒子が散乱されているのを表している顕微鏡画像(200×)である。

30

【0061】

また別な実施形態では、空洞形成推進面はカテーテル面を粗面処理することにより得られる。そのような実施形態の一例では、粗面処理を達成するにあたり、得られる粗面度のレベルに基づいて選択される格子寸法の微小研磨器具と研磨材を利用して砂研磨処理を行う。例えば、好適な研磨材の一例は、平均直径が約25 μmの酸化アルミニウム粒子の粉末である。酸化アルミニウムとそれ以外の同様の研磨材は乾燥した媒体であり、これは、粗面処理が実施された後でカテーテル面の洗浄を容易にするという点で有利である。また別な実施形態では、水をベースにした化合物またはグリースをベースにした化合物を使って、カテーテル面により精細な研磨部を設けるよう図っているが、そうでなければ、乾燥した研磨媒体を使っても実施可能である。グリースをベースにした化合物と比べて、水をベースにした化合物の使用は、処理後のカテーテル面の洗浄を容易にするという点で有利である。水をベースにした化合物とグリースをベースにした化合物は手動の応用技術と機械をベースにした応用技術の両方と適合性がある。例えば、好適な応用技術の一例は、研磨化合物中にカテーテルを浸漬してから超音波エネルギーを使って化合物を攪拌することで、化合物中の微細粒子がカテーテル本体部を擦り、カテーテル本体部に擦傷と裂け目を生じることを含んでいる。一実施形態では、カテーテル面は、血液と接触した際に血栓形成

40

50

状態になって血餅形成を促進するほど粗面ではない。

【0062】

具体的な一実施形態では、血管塞栓箇所の渙散は、空洞形成推進面が設けられているカテーテルから超音波エネルギーを搬送することによって達成される。例えば、一実施形態では、超音波エネルギーのデューティーサイクルは約0.001%から約0.005%の間であるのが好ましく、約0.003%であるのがより好ましい。また別な実施形態では、超音波エネルギーのデューティーサイクルは約3.5%から約13.5%の間であるのが好ましく、約8.5%であるのがより好ましい。超音波エネルギーの周波数は約1.2 MHzから約2.2 MHzの間であるのが好ましく、約1.7 MHzであるのがより好ましい。超音波エネルギーはパルス繰返し周波数が約0.5 Hzから約1.5 Hzの間であるのが好ましく、約1 Hzであるのがより好ましい。超音波エネルギーのパルス持続時間は約5000回の炸裂周期から約7000回の炸裂周期の間を占めるのが好ましく、約5950回の炸裂周期を含んでいるのがより好ましい。超音波エネルギーのピーク音圧は約1.8 MPaから約3.8 MPaの間であるのが好ましく、約2.8 MPaであるのがより好ましい。超音波エネルギーの空間平均音圧は約1.4 MPaから約3.4 MPaであるのが好ましく、約2.4 MPaであるのがより好ましい。しかしながら、修正後の実施形態では、超音波エネルギーの周波数、デューティーサイクル、および／または、パルス持続時間を適切に調節することにより、実質的なトランステューサー損傷を生ずることなく、より高いピーク音圧が生成される。

10

【0063】

ここに説明されているように、患者の血管に過剰な超音波エネルギーが搬送されれば、治療部位を損傷する恐れもある。例えば、そのような損傷を引き起こす原因となりそうなのは、超音波エネルギーによって生成された過剰な熱エネルギーまたは過剰な剪断応力である。これに加えて、大きい圧力振幅で過熱したまま作動させると、超音波放射部材の作動寿命を実質的に縮めることになりかねない。従って、具体的な一実施形態では、超音波カテーテルは、治療部位および／または超音波放射部材に損傷を与える可能性を低減する様で作動される。これを達成する1つの方法は、超音波放射部材が超音波エネルギーを搬送している時間を短くすることであり、これにより、治療部位に搬送される平均出力が実質的に低下する結果となる。これを達成するまた別な方法は、治療部位に空洞形成推進面を設置することである。

20

【0064】

例えば、或る実施形態では、超音波放射部材は、切れ目無く継続する電気駆動出力の代わりに変調された電気駆動出力を利用するといった方法により、パルス修正されたモードで作動される。このような実施形態では、デューティーサイクルは、治療部位および／または超音波放射部材に熱損傷を生じることを回避するように選択される。超音波エネルギーの有益な効果は、超音波エネルギーの電源がオフ状態になった直後に途切れる。従って、或る実施形態では、超音波エネルギーの振幅および／または超音波エネルギー搬送の持続時間を増大させて臨床効果を高める一方で、超音波エネルギーのデューティーサイクルを低下させて、熱損傷の誘発を回避している。

30

【0065】

或る構成では、治療部位に搬送される超音波出力が実質的に減少しているにも関わらず、超音波エネルギーの有益な効果は維持される。例えば、或る応用例では、治療部位において超音波により誘発された空洞形成が存在していることで、有益な効果を生む。典型例として、空洞形成を誘発するには、空洞形成闊出力 C_t よりも高い出力を示す超音波エネルギーが治療部位に搬送される必要がある。しかしながら、治療部位で空洞形成を維持するには、より量を低下させた出力 C_m を治療部位に搬送する必要があり、この場合、 $C_m < C_t$ が成立する。よって、このような実施形態では、空洞形成を誘発するために出力 C_t の初期パルスが治療部位に搬送されるが、この後、空洞形成を維持するために、より低い出力量 C_m が治療部位に搬送される。

40

【0066】

図8は具体的な超音波波形を例示している。或る応用例では、このような波形は、患者

50

の血管内の治療部位に搬送され、任意で、治療用調剤の搬送を併用することで、治療効果をもたらす。図示のように、波形は一連の超音波エネルギーパルス 2000 を含んでおり、ピーク出力 P および持続時間 T を示している。これらのパルス 2000 は「電源オフ」期間 2100 によって分離されている。周期期間 T はパルスの立上げから次のパルスの立上げまでの間の時間として定義され、従って、パルス繰返し周波数 (PRF) は T^{-1} で表される。デューティーサイクルはパルスの立上げから次のパルス立上げまでの間の時間に対する 1 パルス時間の割合 T^{-1} と定義され、超音波エネルギーが治療部位に搬送されている時間の分数を表している。1 周期期間のうちに搬送される平均出力は $P_T T^{-1}$ で表される。

【0067】

超音波エネルギーを使って血管内治療部位に搬送される治療用調剤の効果を向上させるように図っている具体的な一実施形態では、ピーク出力 P は約5ワットから約25ワットの間である。デューティーサイクルは約0.04よりも大きいのが好ましく、約0.06よりも大きいのがより好ましく、約0.085より大きいのが最も好ましい。平均出力は約0.45ワットよりも大きいか、または、この値に等しく、パルス繰返し周波数は約30 Hzである。このような波形によって生じる圧力は約1 MPaよりも高いのが好ましく、約2 MPaよりも高いのが更に好ましく、約2.5 MPaよりも高いのが最も好ましい。

【0068】

修正後の実施形態では、超音波エネルギーの有益な効果を著しく低下させることなしに、より少ない平均出力が治療部位に搬送される。より少ない平均出力を搬送することも、治療部位および / または超音波放射部材に熱損傷を引き起こす可能性を減らすという点で有利である。図9は、図8に例示されている具体的な波形と比較して、修正された超音波波形の平均出力が小さいことを例示している。図9に例示されている修正後の超音波波形も、患者の血管内の治療部位に搬送された際に治療効果をもたらすのに有用である。

【0069】

図9に例示されている修正後の超音波波形の一連の超音波エネルギーのパルス 2000 は、第1パルス部 2010 の期間中はピーク出力 P を示し、第2パルス部 2020 の期間中はより小さいピーク出力 P' を示している。一応用例では、図8および図9に例示されている波形は、同じ周期期間 T と同じパルス持続時間 T を示している。また別な応用例では、図8に例示されている波形と比較して、図9に例示されている波形のデューティーサイクルは増大している。いずれの場合にせよ、図8に例示されている波形に比べて、図9に例示されている波形の平均出力は小さいが、それは、全パルス持続時間 T の間にはピーク出力 P が搬送されていないからである。しかしながら、図9に例示されている波形はそれでも、患者の血管内の治療部位に搬送された際に治療効果をもたらすのに有用である。例えば、或る実施形態では、ピーク出力 P は治療部位に空洞形成を誘発するのに十分な大きさであるが、それより小さい出力 P' は治療部位の空洞形成を維持するのに十分な大きさである。

【0070】

図10は、図8に例示されている具体的な波形と比較して、また別な修正後の超音波波形の平均出力が小さいのを例示している。図10に例示されている修正後の超音波波形も、患者の血管内の治療部位に搬送された際により高い治療効果をもたらすのに有用である。このような波形は一連の超音波エネルギーパルス 2200 を含んでおり、立上がりパルス部 2210 と終端パルス部 2230 の期間には低下した出力 P' を示し、その中間パルス部 2220 の期間にはピーク出力 P を示している。立上がりパルス部 2210 と終端パルス部 2230 の期間中の出力は同じである必要はない。図8に例示されている波形と図10に例示されている波形とでは周期期間 T とパルス持続時間 T が同じである。図8に例示されている波形に比べると、図10に例示されている修正後の超音波波形の平均出力は小さく、それは、全パルス持続時間 T の間にはピーク出力 P が搬送されていないからである。しかしながら、図10に例示されている波形はそれでも、患者の血管内の治療部位に搬送された際に治療効果をもたらすのに有用である。

10

20

30

40

50

【0071】

図11は、図8に例示されている具体的な波形と比較して、また別な修正後の超音波波形の平均出力が小さいのを例示している。図11に例示されている修正後の超音波波形も、患者の血管内の治療部位に搬送された際に治療効果をもたらすのに有用である。このような波形は一連の超音波エネルギーパルス2200を含んでおり、第1パルス部2240の期間中はより小さい出力P'を示し、第2パルス部2245の期間中はピーク出力Pを示している。図8に例示されている波形と図11に例示されている波形とでは周期期間Tとパルス持続時間_Tが同じである。図8に例示されている波形に比べると、図11に例示されている修正後の超音波波形の平均出力は小さく、それは、全パルス持続時間_Tの間にはピーク出力Pが搬送されていないからである。しかしながら、図11に例示されている波形はそれでも、患者の血管内の治療部位に搬送された際に治療効果をもたらすのに有用である。

10

【0072】

図12は、図8に例示されている具体的な波形と比較して、また別な修正後の超音波波形の平均出力が小さいのを例示している。図12に例示されている修正後の超音波波形も、患者の血管内の治療部位に搬送された際に治療効果をもたらすのに有用である。このような波形は一連の超音波エネルギーパルス2200を含んでおり、立上がりパルス部2246では低下した出力P'を示し、終端パルス部2248でピーク出力Pが生成されるまでは出力が徐々に上昇するのを示している。図8に例示されている波形と図12に例示されている波形とでは周期期間Tとパルス持続時間_Tが同じである。図8に例示されている波形に比べると、図12に例示されている修正後の超音波波形の平均出力は小さく、それは、全パルス持続時間_Tの間にはピーク出力Pが搬送されていないからである。しかしながら、図12に例示されている波形はそれでも、患者の血管内の治療部位に搬送された際に治療効果をもたらすのに有用である。

20

【0073】

図13は、図8に例示されている具体的な波形と比較して、また別な修正後の超音波波形の平均出力が小さいのを例示している。図13に例示されている修正後の超音波波形も、患者の血管内の治療部位に搬送された際に治療効果をもたらすのに有用である。このような大きい振幅のパルス2300はピーク出力Pを示しており、1個以上の短い振幅のパルス2310は出力が小さい。図13は、短い振幅の1個以上のパルス2310に先行して大きい振幅のパルス2300が搬送されているのを例示しているが、他の実施形態ではまた別な搬送順序が採用される。例えば、一実施形態では、大きい振幅のパルス2300に先行して短い振幅の複数のパルスのうちの1個が搬送される。図8に例示されている波形と図13に例示されている波形とでは周期期間Tとパルス持続時間_Tが同じである。図8に例示されている波形に比べると、図13に例示されている修正後の超音波波形の平均出力は小さく、それは、全パルス持続時間_Tの間にはピーク出力Pが搬送されていないからである。しかしながら、図13に例示されている波形はそれでも、患者の血管内の治療部位に搬送された際に治療効果をもたらすのに有用である。

30

【0074】

修正された実施形態では、図13に例示されている波形の振幅は、図8に例示されている具体的な波形と比較して平均出力が増大されるように調節されている。このような実施形態では、大きい振幅の1個以上のパルス2300が患者の血管に搬送された後に続いて、より短い振幅の1個以上のパルス2310が搬送される。例えば、一応用例では、大きい振幅のパルス2300のピーク出力Pは、超音波放射部材に損傷を与えることなく超音波放射部材から信頼をもって搬送することができるピーク出力に概ね等しい。このような実施形態は、任意で、本件に記載されているような空洞形成推進面と併用される。

40

【0075】

例えば、一実施形態では、ピーク出力が約20ワットよりも高いかそれに等しいとともに、ピーク圧が約2.5 MPaよりも大きくなる超音波エネルギーの約3回から約100回の間の破裂周期が治療部位に搬送される。このような大きな振幅のパルス2300の後には、出力

50

が約7ワットから約8ワットの間である、より小さい振幅の複数のパルス2310が続いて搬送される。治療部位に搬送される小さい振幅の破裂周期の回数は約5000回から約10000回の間であるのが好ましいが、約6500回から約7500回の間であるのがより好ましい。このような構成の結果、約0.085よりも大きいデューティーサイクルで平均出力が約0.45ワットよりも高い超音波エネルギーを治療部位へ搬送することになる。

【0076】

図14は、図8に例示されている具体的な波形と比較して、また別な修正後の超音波波形の平均出力が小さいのを例示している。図14に例示されている修正後の超音波波形も、患者の血管内の治療部位に搬送された際に治療効果をもたらすのに有用である。このような波形は、出力が正弦変動する一連の超音波エネルギーパルス2400を含んでいる。一実施形態では、パルス2400のうちの或るもの出力は図8に例示されている波形のピーク出力よりも大きい。しかしながら、そのような実施形態では、図8に例示されている波形に比べると、図14に例示されている修正後の超音波波形の平均出力は小さく、それは、周期期間 T と比べて相対的に短い期間の間ににはピーク出力Pが搬送されていないからである。図14に例示されている波形は、患者の血管内の治療部位に搬送された際に治療効果をもたらすのに特に有用であるが、その理由として、高出力の超音波エネルギーパルスと小さい平均出力搬送の両方を同時に供与することができる点が挙げられる。

10

【0077】

図15は、図8に例示されている具体的な波形と比較して、また別な修正後の超音波波形の平均出力が小さいのを例示している。図15に例示されている修正後の超音波波形も、患者の血管内の治療部位に搬送された際に治療効果をもたらすのに有用である。このような波形は複数のパルス2500含んでいるが、かかるパルスの搬送は超音波エネルギーが殆どまたは全く搬送されない期間2520より先行する包絡線2510の態様で行われる。一実施形態では、包絡線2510の態様で搬送されるパルス2500のピーク出力は図8に例示されている波形のピーク出力Pよりも大きい。しかしながら、そのような実施形態では、図15に例示されている修正後の超音波波形はそれでも尚、その平均出力が図8に例示されている波形と比べて小さく、これは、図15に例示されているパルス2500の総計期間が図8に例示されている波形のパルス持続時間 T よりも著しく短いせいである。これが達成されるのは、包絡線2510の期間中は超音波エネルギーが切れ目無く継続して搬送されないという事実のおかげである。

20

【0078】

一実施形態では、包絡線2510の期間は期間2520の持続時間よりも長いか、または、それに等しい。また別な実施形態では、包絡線2510の期間は期間2520の持続時間よりも短い。図15の包絡線2510の期間中に搬送されたとして4個のパルスが例示されているが、他の実施形態では、それより多くのパルス、または、それより少数のパルスが搬送される。図15に例示されている波形は患者の血管内の治療部位に搬送された際に治療効果をもたらすのに特に有用であるが、その理由として、高出力の超音波エネルギーパルスと小さい平均出力搬送の両方を同時に供与することができる点が挙げられる。

30

【0079】

超音波放射部材がPZTトランスデューサーである或る実施形態では、PZTトランスデューサーは、超音波エネルギーを生成する態様でトランスデューサーの振動を引き起こす特殊な電気パラメータによって励起される。超音波放射部材に好適な振動周波数としては、約20 kHzから約20 MHz未満までが挙げられるが、これに限定されない。一実施形態では、振動周波数は約500 kHzから約20 MHzの間であり、また別な実施形態では、振動周波数は約1 MHzから約3 MHzの間である。更に別な実施形態では、振動周波数は約3 MHzである。このような周波数範囲内では、任意であるが、空洞形成の生体内での発生および／または治療用調剤の効果向上は、本件に開示されている1種類以上の波形を生成する特定の電気パラメータを利用することによって改善される。

40

【0080】

具体的な一実施形態では、1周期期間のうちに搬送される平均出力は約0.1ワットから

50

約2.0ワットであるのが好ましいが、約0.5ワットから約1.5ワットであるのがより好ましく、約0.6ワットから約1.2ワットであるのが最も好ましい。具体的な一実施形態では、デューティーサイクルは約1%から約50%の間であるのが好ましく、約5%から約25%の間であるのがより好ましく、約7.5%から約15%の間であるのが最も好ましい。具体的な一実施形態では、治療部位に搬送されるピーク出力Pは約0.1ワットから約20ワットの間であるのが好ましく、約5ワットから約20ワットの間であるのがより好ましく、約8ワットから約16ワットの間であるのが最も好ましい。1パルスの持続期間内のパルス振幅は一定であるか、または、変動する。他の実施形態では、特定の応用例次第では、これ以外のパラメータが使われる。

【0081】

10

任意で、治療用調剤の効果は、或るパルス繰返し周波数RPFおよび／または或るパルス持続時間_Tを利用することにより向上される。一実施形態では、PRFは約5 Hzから約150 Hzの間であるのが好ましいが、約10 Hzから約50 Hzの間であるのがより好ましく、約20 Hzから約40 Hzの間であるのが最も好ましい。一実施形態では、パルス持続時間_Tは約1ミリ秒から約50ミリ秒の間であるのが好ましいが、約1ミリ秒から約25ミリ秒の間であるのがより好ましく、約2.5ミリ秒から約5ミリ秒の間であるのが最も好ましい。

【0082】

20

具体的な一実施形態では、本件に記載されている電気パラメータと併用される超音波放射部材は、約50%より高いのが好ましい音効率で作動するが、この割合は約75%よりも高いのがより好ましい。超音波放射部材は、中実円筒形、中空円筒形、平坦な多角形、棒状の多角形、三角形などのような多様な形状を利用して形成される。超音波放射部材が細長い形状である具体的な一実施形態では、超音波放射部材の長さは約0.1センチメートルから約0.5センチメートルの間であり、超音波放射部材の厚さまたは直径は約0.02センチメートルから約0.2センチメートルの間である。

【0083】

30

一実施形態では、デューティーサイクルは、超音波エネルギーの搬送期間中に治療部位で採取された温度読み取りに基づいて操作される。本件に記載されているように、或る実施形態では、温度センサーは治療部位に設置されて、超音波エネルギーの搬送期間中の治療部位の温度を測定する。任意で、治療部位の温度は、閾温度を超過したか否かを検出するために監視される。例えば、一実施形態では、閾温度は、患者の血管に熱損傷を引き起こす危険が増すレベルの温度に基づいて設定される。或る実施形態では、閾温度を超過した場合には、超音波エネルギーの1種類以上の動作特性を修正して、治療部位に搬送されている超音波エネルギーの平均出力を低下させる。また別な実施形態では、閾温度は、超音波放射部材の作動寿命を著しく縮める程に超音波放射部材に対して熱損傷を生じる危険が増すレベルの温度に基づいて設定される。

【0084】

40

例えば、一実施形態では、閾温度を超過した場合は、デューティーサイクルを増加させる。閾温度を超過した場合にデューティーサイクルを増大させる具体的な実施形態では、デューティーサイクルは間隔を設けることによって増大させられるが、この間隔の長さは約0.01から0.50の間であるのが好ましく、約0.05から0.25の間であるのがより好ましく、約0.05から0.15の間であるのが更にもっと好ましく、約0.06から0.10の間であるのが最も好ましい。

【0085】

また別な実施形態では、閾温度を超過した場合は、超音波エネルギーの1種類以上の動作特性が調節されるが、このような特性の具体例としてはピーク出力P、平均出力、パルス繰返し周波数PRFなどが挙げられる。更に別な実施形態では、閾温度を超過した場合には、超音波エネルギーの搬送を停止することで、治療部位および／または超音波放射部材の冷却期間を設け、低い温度に戻す。一実施形態では、冷却期間の持続時間は、少なくとも部分的には、冷却期間中に治療部位で測定された温度で決まる。

【0086】

50

本件に開示されている実施形態のうちの幾つかはPZTトランスデューサーに関連して説明されているが、或る特性および局面はPZTトランスデューサーではない超音波放射部材に適用することができる。すなわち、或る実施形態では、切れ目無く続く駆動出力の代わりにパルス修正された波形や変調電気駆動出力を使って超音波放射部材を作動させることには、PZTトランスデューサーとは無関係な有用性がある。本件に開示されている実施形態のうちの或るものは、治療用調剤の臨床効果を高めると同時に、治療部位および／または超音波放射部材に熱損傷を引き起こす可能性を低減する。

【0087】

更に、本件に開示されている実施形態のうちの或るものは、超音波カテーテルに複数の超音波放射部材が設置されているものと適合性がある。このような実施形態の一例では、複数の超音波放射部材のうちの第1部材は第1波形を使って駆動され、複数の超音波放射部材のうちの第2部材は第1波形とは異なっている第2波形を使って駆動される。同様に、このような実施形態のまた別な例では、第1群の超音波放射部材は第1波形を使って駆動され、第2群の超音波放射部材は第2波形を使って駆動される。従って、或る実施形態では、2種類以上の波形を示す超音波エネルギーが患者の血管に搬送され、任意で、複数種類の波形が同時に搬送される。

10

【0088】

これに加えて、任意であるが、本件に開示されている超音波波形は治療部位に設置されている空洞形成推進面に関連して使用される。本件に開示されているように、空洞形成推進面は、治療部位で空洞形成を開始するのに必要な音圧振幅を小さくし、従って、超音波エネルギーの各種パラメータを任意で調節することができるようとする点で有利である。例えば、或る実施形態では、空洞形成推進面を使用することで、超音波エネルギーの各種パラメータを調節し、治療部位で生成される熱や機械的応力、または、超音波放射部材それ自体の上に加えられる熱や機械的応力を緩和することができるようになる。

20

【0089】

或る条件下では、空洞形成を開始するために使用される音圧は、治療部位に対する熱損傷の原因となり、かつ／または、超音波放射部材の作動寿命を実質的に縮める。このような実施形態では、このことは、図7に例示されているように、修正された音波パルスプロファイルを使って超音波放射部材を初期駆動することにより対処される。例えば、一実施形態では、超音波放射部材はより大きい第1の圧力振幅102で初期駆動されて、微小泡を核形成し、空洞形成を開始してから、前よりも小さい第2の圧力振幅104で後続駆動されて、治療の効果を維持しつつ、治療部位に実質的な損傷を引き起こさず、かつ／または、超音波放射部材の作動寿命を実質的に縮めることも無い。或る実施形態では、小さい第2の圧力振幅は、第1の圧力振幅を含んでいる超音波エネルギーを利用して核形成された微小泡を活性化させるのに十分な大きさである。第2の圧力振幅104を示す超音波エネルギーと比べて第1の圧力振幅102を示す超音波エネルギーの渙散率が低い結果となる実施形態では、パルスプロファイル100も有用である。任意で、第1の圧力振幅と第2の圧力振幅の相対振幅と相対持続時間を操作して、微小泡の核形成段階の後で安定空洞形成を起こすのか、それとも、惰性空洞形成を起こすのかを決めるように図っている。

30

【0090】

上述の詳細で説明は本発明の幾つかの実施形態を開示してきたが、この開示は具体例にすぎず、本発明を限定するものではないものと解釈するべきである。開示された特定の構成と動作が先に説明されたものと異なっていることもあること、本件に記載されている各種方法は血管閉塞箇所の治療以外でも併用されてかまわないことを認識するべきである。

40

【図面の簡単な説明】

【0091】

【図1A】粗面の裂け目の内部に安定した微小泡が置かれているのを例示した概略図である。

50

【図1B】図1Aの安定した微小泡が音波の希薄化部に曝された時に拡張したのを例示した概略図である。

【図 1 C】図 1 A の裂け目から自由な微小泡が排出されたのを例示した概略図である。

【図 2 A】抹消血管塞栓部の治療に特に好適であるとともに空洞形成推進面が設けられている具体的な超音波カテーテル組立体の選択された構成部材を例示した軸線方向の断面図である。

【図 2 B】脳内血管塞栓部の治療に特に好適であるとともに空洞形成推進面が設けられている具体的な超音波カテーテル組立体の選択された構成部材を例示した長軸線方向の断面図である。

【図 3】選択された具体的な実施形態ごとに、超音波エネルギー被爆時間の関数として体内プラズマ血餅モデルの相対渙散率を示したグラフである。

【図 4】多様な空洞形成推進面に対して晒された超音波エネルギーのピーク音波圧の関数として検出された平均広帯域ノイズを示したグラフである。 10

【図 5 A】治療用調剤を添加していないプラズマ血餅内の空洞形成推進面の周囲における微小泡の活動を例示した音波スペクトルグラフである。

【図 5 B】治療用調剤が治療部位に添加された場合のプラズマ血餅内の空洞形成推進面の周囲における微小泡の活動を例示した音波スペクトルグラフである。

【図 6 A】平坦なポリイミド面の200倍(200×)顕微鏡画像の図である。

【図 6 B】ポリイミド面にポリテトラフルオロエチレン粒子を分散させた200倍(200×)顕微鏡画像の図である。 20

【図 7】具体的な超音波エネルギーパルスのプロファイルを例示した概略図である。

【図 8】超音波波形の平均パルス出力が上昇させられたのを例示した図である。

【図 9】超音波波形の平均パルス出力が低下するように修正されたのを例示した第1修正図である。 25

【図 10】超音波波形の平均パルス出力が低下するように修正されたのを例示した第2修正図である。

【図 11】超音波波形の平均パルス出力が低下するように修正されたのを例示した第3修正図である。 30

【図 12】超音波波形のパルス出力が徐々に上昇するように修正されたのを例示した図である。

【図 13】超音波波形の複数の超音波エネルギーパルスが小さくなるように修正されたのを例示した図である。

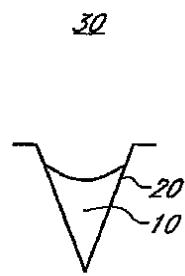
【図 14】超音波波形の複数のパルスが正弦変動するピーク振幅を有するように修正されたのを例示した図である。

【図 15】超音波波形の複数のパルスの搬送が超音波エネルギー搬送が殆どまたは全く存在しない期間に先行する包絡線を示すように修正されたのを例示した図である。

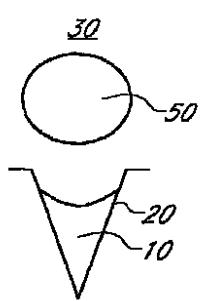
【図 16】具体的な超音波カテーテルの或る特性を例示した概略図である。

【図 17】超音波カテーテルと併用するための具体的なフィードバック制御系のブロック図である。

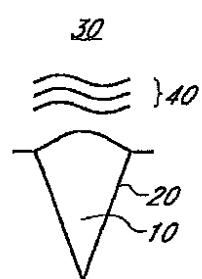
【図 1 A】

**FIG. 1A**

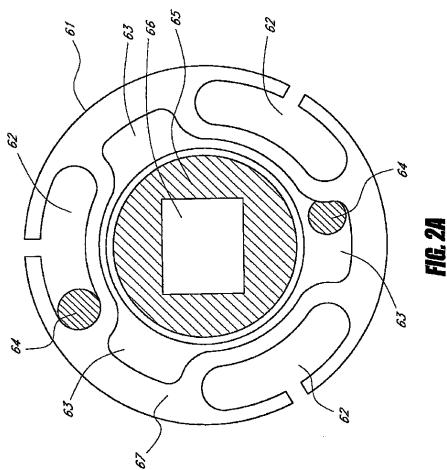
【図 1 C】

**FIG. 1C**

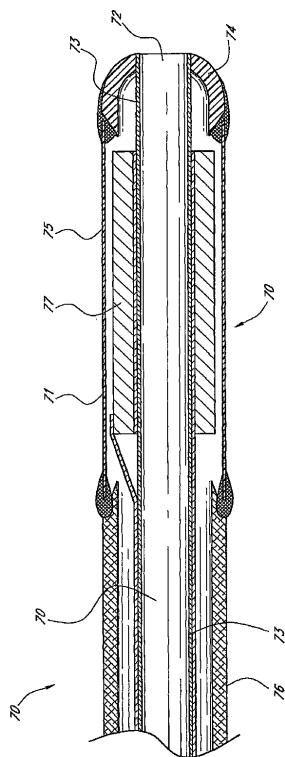
【図 1 B】

**FIG. 1B**

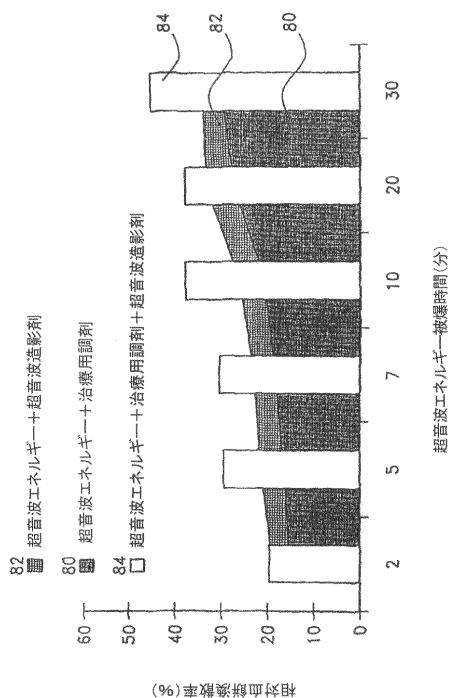
【図 2 A】

**FIG. 2A**

【図 2 B】

**FIG. 2B**

【図3】



【図4】

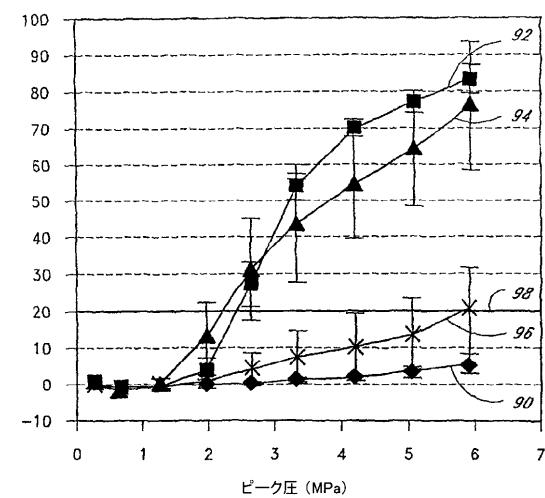


FIG.4

【図5A】



FIG.5A

【図5B】

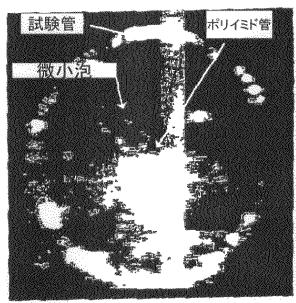


FIG.5B

【図6A】

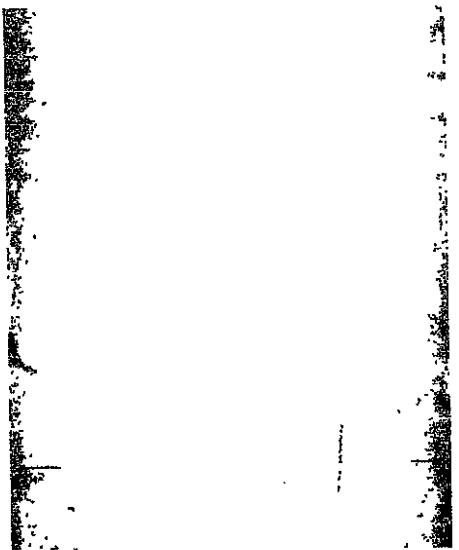


FIG.6A

【図 6 B】



FIG. 6B

【図 7】

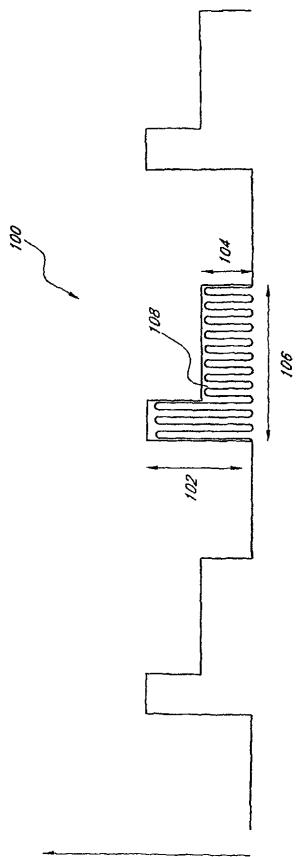


FIG. 7

【図 8】

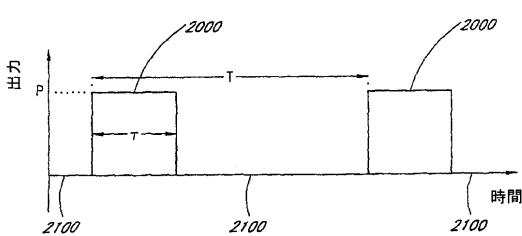


FIG. 8

【図 10】

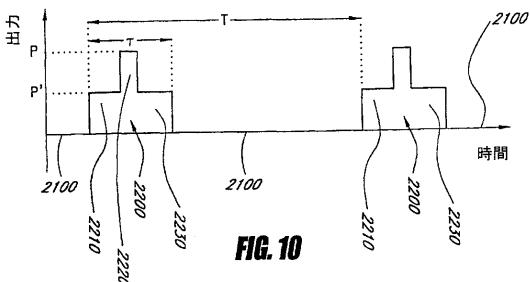


FIG. 10

【図 9】

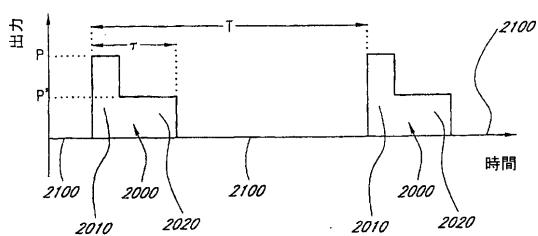


FIG. 9

【図 11】

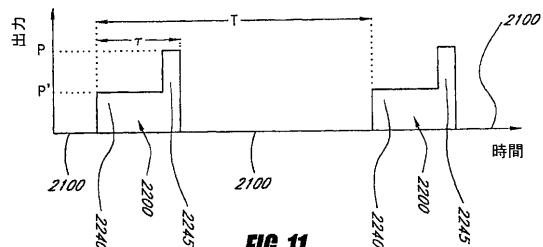
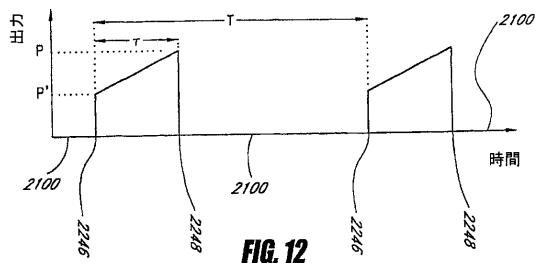
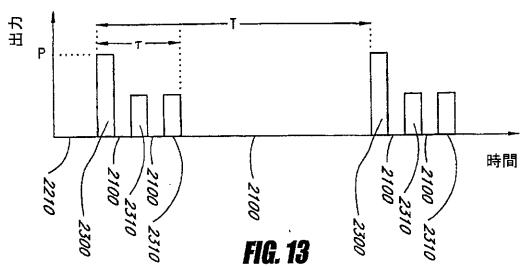


FIG. 11

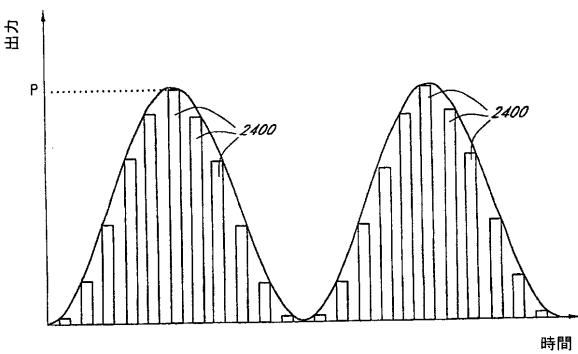
【図 1 2】



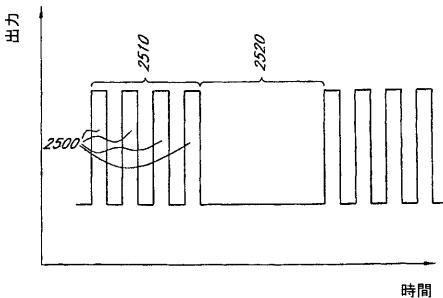
【図 1 3】



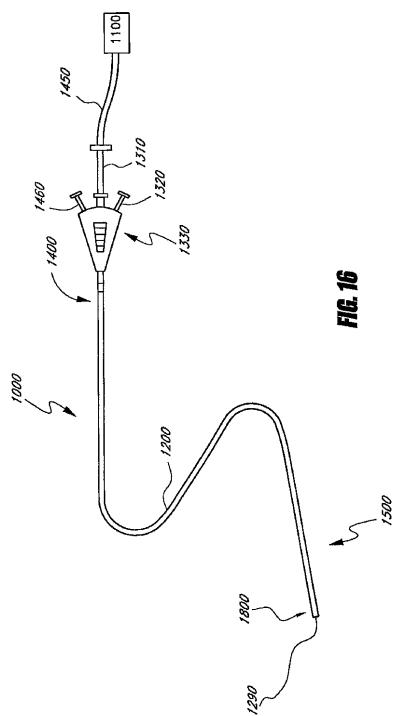
【図 1 4】



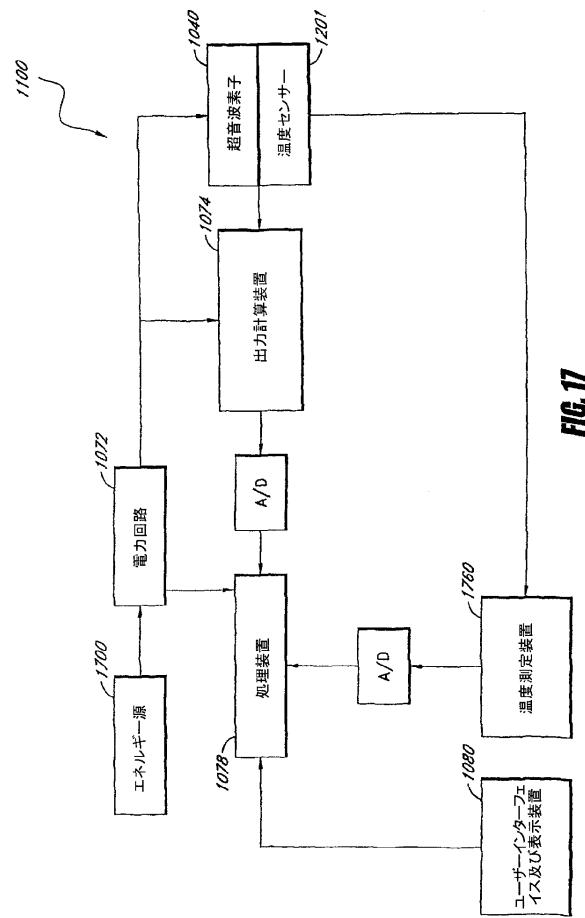
【図 1 5】



【図 1 6】



【図 1 7】



【手続補正書】

【提出日】平成19年10月26日(2007.10.26)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

超音波カテーテルは、

細長い管状本体部であって、近位領域と遠位領域が設けられており、遠位領域の内側にはエネルギー搬送部が設けられている、そのような管状本体部と、

細長い管状本体部のエネルギー搬送部に隣接して設置されている超音波放射部材と、超音波カテーテルの外面に形成されるとともに、超音波放射部材が活性化されると、超音波エネルギーに曝される空洞形成促進面と、

細長い管状本体部の内側に設置されている流体搬送管腔と、

空洞形成推進面に隣接した超音波カテーテルの外側領域に、流体搬送管腔内の流体を搬送する構成になっている流体搬送ポートとを備えている、超音波カテーテル。

【請求項2】

前記細長い管状本体部は外径が約5.2 Frenchよりも短いことを特徴とする、請求項1に記載の超音波カテーテル。

【請求項3】

複数の超音波放射部材が前記細長い管状本体部の前記エネルギー搬送部に隣接して設置されていることを特徴とする、請求項1に記載の超音波カテーテル。

【請求項4】

選択された複数の個数の前記超音波放射部材を横断して電圧を印加することができるようとした配線を更に備えており、前記選択された複数個の超音波放射部材を全て同時に駆動することができるようにしたことを特徴とする、請求項3に記載の超音波カテーテル。

【請求項5】

前記流体搬送管腔は前記超音波放射部材の中空の内部芯材の中を通って延びていることを特徴とする、請求項1に記載の超音波カテーテル。

【請求項6】

前記流体搬送ポートは前記細長い管状本体部の遠位端に設置されていることを特徴とする、請求項1に記載の超音波カテーテル。

【請求項7】

前記流体搬送ポートは前記超音波カテーテルの前記外面上に設置されていることを特徴とする、請求項1に記載の超音波カテーテル。

【請求項8】

前記流体搬送ポートは前記空洞形成推進面の上に設置されていることを特徴とする、請求項1に記載の超音波カテーテル。

【請求項9】

前記超音波放射部材が作動されると、前記空洞形成推進面に隣接して空洞形成が起こるが、それ以外のカテーテルの領域に隣接した位置では空洞形成が起こらないことを特徴とする、請求項1に記載の超音波カテーテル。

【請求項10】

前記空洞形成推進面は、液体中に浸漬されるとガスピケットを表面に捕獲するような構成になっていることを特徴とする、請求項1に記載の超音波カテーテル。

【請求項11】

カテーテルシステムは、

細長い管状本体部であって、遠位領域と、遠位領域とは反対側の近位領域が設けられて

いる、そのような管状本体部と、

細長い管状本体部の遠位領域に隣接して設置されている超音波放射部材と、

細長い管状本体部の少なくとも一部の中を通って延びている流体搬送管腔と、

流体搬送用ポートであって、細長い管状本体部の外側の領域に、流体搬送管腔の内部の流体を搬送する構成になっている、そのような流体搬送管腔と、

超音波放射部材に制御信号を供与する構成の制御系とを備えており、制御信号により、超音波放射部材は複数の超音波エネルギーパルスを生成し、超音波エネルギーの第1パルスはその振幅が超音波エネルギーの第2パルスよりも大きいことを特徴とする、カテーテルシステム。

【請求項12】

前記超音波エネルギーパルスは各々が第1期間の間は第1ピーク振幅を示し、第2期間の間は第1ピーク振幅よりも短い第2の小振幅を示すことを特徴とする、請求項11に記載のカテーテルシステム。

【請求項13】

前記第2期間の少なくとも一部は前記第1期間が始まる前に起こることを特徴とする、請求項12に記載のカテーテルシステム。

【請求項14】

前記第1期間は前記第2期間よりも短いことを特徴とする、請求項12に記載のカテーテルシステム。

【請求項15】

前記複数の超音波エネルギーパルスはデューティーサイクルが約1%から約50%の間であることを特徴とする、請求項11に記載のカテーテルシステム。

【請求項16】

前記複数の超音波エネルギーパルスは周期期間がT=1秒であることを特徴とする、請求項11に記載のカテーテルシステム。

【請求項17】

前記超音波放射部材は前記細長い管状本体部と相關的に移動させることができることを特徴とする、請求項11に記載のカテーテルシステム。

【請求項18】

前記制御信号が前記超音波放射部材に供与されると超音波エネルギーに曝される空洞形成推進面を更に備えている、請求項11に記載のカテーテルシステム。

【請求項19】

前記制御信号は、前記空洞形成推進面に隣接している領域には空洞形成を生じるが、それ以外のカテーテルの領域に隣接している位置には空洞形成を生じないように構成されていることを特徴とする、請求項18に記載のカテーテルシステム。

【請求項20】

前記空洞形成推進面は、液体中に浸漬されるとガスピケットを表面に捕獲するような構成になっていることを特徴とする、請求項18に記載のカテーテルシステム。

【請求項21】

前記複数の超音波エネルギーパルスの振幅は、パルスごとに正弦変化することを特徴とする、請求項11に記載のカテーテルシステム。

【請求項22】

超音波エネルギーの前記第1パルスのピーク出力は約15ワットよりも高いことを特徴とする、請求項11に記載のカテーテルシステム。

【請求項23】

前記カテーテルシステムは温度センサーを更に備えており、前記制御系は前記温度センサーによって生成された温度信号に基づいて前記制御信号を修正するような構成になっていることを特徴とする、請求項11に記載のカテーテルシステム。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 06/13531
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) A61B 8/14 (2007.01); A61B 17/20 (2007.01) USPC: 600/466; According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) USPC: 600/466; 604/22		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC: 600/406, 467; 604/500, 509, 522, 22; 607/101, 105 (text search - see terms below)		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWEST (USPT, PGPB, USOC, EPAB, JPAB); Dialog PRO (Engineering); Google Scholar Search Terms Used: Ultrasound, ultrasonic, catheter, cavitation, therapeutic, amplitude		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2004/0024347 A1 (Wilson et al.) 05 February 2004 (05.02.2004), entire document especially para [0014]-[0018], [0102]-[0106] and [0095]	19, 21, 24, 25
Y		1-18, 20, 22, 23, 26-56
Y	US 6,508,816 B2 (Shadduck) 21 January 2003 (21.01.2003), entire document especially col 9, ln 26-32; col 10, ln 38-46	1-18, 22, 23, 30-35, 43-56
Y	US 5,342,292 A (Nita et al.) 30 August 1994 (30.08.1994), entire document especially col 4, ln 3-8; col 3, ln 26-35	2, 4, 20, 26-42, 44-46, 51-53
Y	US 6,524,251 B2 (Rabiner et al.) 25 February 2003 (25.02.2003), entire document especially col 4, ln 3-15; col 6, ln 32-36	41, 42, 45, 46, 52, 53
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 3 April 2007 (03.04.2007)	Date of mailing of the international search report 29 MAY 2007	
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

フロントページの続き

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

(72)発明者 ソルターニ アツィータ

アメリカ合衆国 ワシントン州 98296 スノーホーミッシュ セヴァンティセカンド ドライ
ヴ サウスイースト 15515

(72)発明者 ハンズマン ダグラス アール

アメリカ合衆国 ワシントン州 98110 ベインブリッジ アイルランド ロッカウェイ ビー
チ ロード ノースイースト 5008

F ターム(参考) 4C160 JJ12 JJ15 JJ17 JJ34 JJ49 MM36