

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5535225号
(P5535225)

(45) 発行日 平成26年7月2日(2014.7.2)

(24) 登録日 平成26年5月9日(2014.5.9)

(51) Int.CI.

A 61 B 18/00 (2006.01)

F 1

A 61 B 17/36 330

請求項の数 9 (全 19 頁)

(21) 出願番号 特願2011-531472 (P2011-531472)
 (86) (22) 出願日 平成21年10月13日 (2009.10.13)
 (65) 公表番号 特表2012-509691 (P2012-509691A)
 (43) 公表日 平成24年4月26日 (2012.4.26)
 (86) 國際出願番号 PCT/EP2009/063353
 (87) 國際公開番号 WO2010/043621
 (87) 國際公開日 平成22年4月22日 (2010.4.22)
 審査請求日 平成24年10月12日 (2012.10.12)
 (31) 優先権主張番号 12/251,175
 (32) 優先日 平成20年10月14日 (2008.10.14)
 (33) 優先権主張国 米国(US)
 (31) 優先権主張番号 12/364916
 (32) 優先日 平成21年2月3日 (2009.2.3)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 510126313
 セラクリオン・ソシエテ・パル・アクシオン・サンプリフィエ
 THE R A C L I O N S A S
 フランス、エフー92240 マラコフ、
 リュ・エティエンヌ・ドレ、102、エール・デ・セ
 (74) 代理人 110001195
 特許業務法人深見特許事務所
 (72) 発明者 ラコステ、フランソワ
 フランス、75014 パリ、ブルバール・デュ・モンパルナス、130
 審査官 井上 哲男

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】甲状腺および副甲状腺を超音波治療するためのシステムおよび方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

超音波療法治療装置であって、

対象者の少なくとも喉頭の咽下動作を検出するための第1のセンサと、

前記対象者の甲状腺組織および/または副甲状腺組織を検出するための第2のセンサと

、
高密度焦点式超音波(HIFU)パルスジェネレータと、

前記第1のセンサおよび前記第2のセンサの少なくとも一方からの信号に基づき、前記HIFUパルスジェネレータを制御するための制御手段とを備え、

前記第1のセンサが咽下動作を検出した場合、前記制御手段は前記HIFUパルスジェネレータからのパルス生成を停止し、

前記第2のセンサが、副甲状腺および/または甲状腺組織の位置が第1の位置から第2の位置に変わったことを検出した場合、前記制御手段は、少なくとも1つのHIFUパルスが前記第2の位置にある副甲状腺および/または甲状腺組織に集束するよう前記HIFUパルスジェネレータを調整する、超音波療法治療装置。

【請求項 2】

前記制御手段はマイクロプロセッサを含む、請求項1に記載の超音波療法治療装置。

【請求項 3】

前記第1のセンサは、歪ゲージ、距離を測定するためのレーザ、筋電図検査センサ、超音波検査センサ、MRセンサ、シンチグラフィセンサ、スキャンまたはペットスキャン

10

20

センサ、X線センサ、および上記のいずれかの組合せからなるグループから選択される、請求項1または2に記載の超音波療法治療装置。

【請求項4】

前記高密度焦点式超音波(HIFU)パルスジェネレータは、副甲状腺の少なくとも一部を含む治療ゾーンに位置付けられる焦点域を与えるよう動作可能である、請求項1～3のいずれか1項に記載の超音波療法治療装置。

【請求項5】

前記治療ゾーンは、副甲状腺の栄養血管を含む、請求項4に記載の超音波療法治療装置。

【請求項6】

前記超音波療法治療装置は、殊に高密度焦点式超音波エネルギーを前記治療ゾーンに向けて照射する前および／または後に、前記治療ゾーンを制御するための手段、特に血管を特定し、および／または前記治療ゾーンの血管の血流を制御するための手段、たとえばドップラー超音波検査法用の装置を備える、請求項4または5に記載の超音波療法治療装置。

【請求項7】

前記焦点域は、35mmまでの深さのターゲットに到達可能であるよう前記超音波療法治療装置からある距離にある、請求項4～6のいずれか1項に記載の超音波療法治療装置。

【請求項8】

前記焦点域は、24.5mmまでの深さのターゲットに到達可能であるよう前記超音波療法治療装置からある距離にある、請求項4～7のいずれか1項に記載の超音波療法治療装置。

【請求項9】

超音波療法治療装置であって、

対象者の少なくとも喉頭の咽下動作を検出するための第1のセンサと、

前記対象者の甲状腺組織および／または副甲状腺組織を検出するための第2のセンサと

高密度焦点式超音波(HIFU)パルスジェネレータと、

前記第1のセンサおよび前記第2のセンサの少なくとも一方からの信号に基づき、前記HIFUパルスジェネレータを制御するための制御手段とを備え、

前記第1のセンサが咽下動作を検出した場合、前記制御手段は前記HIFUパルスジェネレータからのパルス生成を停止し、

前記超音波療法治療装置は、殊に高密度焦点式超音波エネルギーを、副甲状腺の少なくとも一部を含む治療ゾーンに向けて照射する前および／または後に、前記治療ゾーンを制御するための手段、特に血管を特定し、および／または前記治療ゾーンの血管の血流を制御するための手段、たとえばドップラー超音波検査法用の装置を備える、超音波療法治療装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は一般に同期超音波療法のための装置および方法に向けられており、一部の実施例では、高密度焦点式超音波(HIFU)パルス伝播に向けられ、一部の実施例では、(たとえば)甲状腺や副甲状腺組織の治療を受けている患者の動きに向けられている。その動きとは、たとえば咽下を含む。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

治療目的のための高密度焦点式超音波(HIFU)を含む超音波の使用は、医学界の中で著しく注目されている。治療の際、これら高密度音波からの力学的エネルギーの一部は、

10

20

30

40

50

ターゲット位置において熱エネルギーに変換される。変換された熱エネルギーの量は、組織を焼灼したり、(70℃を越える温度上昇を引き起こすことにより)組織壊死を引き起こしたりするのに十分に高いものであり得る。重要なのは、このエネルギー生成の焦点が、隣接する組織を損なうことなく小さいターゲット領域において組織の壊死を得るのに綿密に制御できることである。したがって、良性および悪性の腫瘍のどちらも、腫瘍部位を外科的に露出することなくHIFUで破壊できる。

【0003】

従来の特定の治療に比べてHIFU治療の利点は、HIFUがそれほど侵襲的ではないことである。他の利点としては、失われる血液の量が少ない、感染のリスクが減少する、入院日数が短くなる、および医療費が低くなることなどが含まれる。HIFUは、非侵襲的外科手術方法を提供することにより、この傾向に従う付加的治療方法論を与える可能性が広がる。たとえば、HIFUは1回も切開せずに経皮的な腫瘍治療を可能にし、失血、感染の危険性がなくなり、副作用も少ない。さらに、HIFU療法は、全身麻酔の必要がなく行なうことができるので、外科合併症およびコストを下げる。より重要なことは、これらの治療は外来患者に行なうことができ、医療費をさらに下げながら患者側にとって身体的負担が少なくなることである。

【0004】

頸部領域での良性および悪性腫瘍を破壊するためにHIFUを適用することは、当該分野において比較的新しい方向付けとなる。甲状腺および副甲状腺腫瘍がある患者は、HIFUの相対的に非侵襲的な性質の恩恵を著しく受けることができるかも知れない。さらに、頸部領域の良性症状の中で、甲状腺結節は定期健康診断や他の検査の際によく発見される。最近では、大人のフランス人のコホートに行なわれた系統的な超音波検査によると、被験者の14.5%は結節性甲状腺を有することがわかった(Valeix (2001)、Ann Endocrinol (パリ) 62 (6) : 499 - 506.)。米国では、50歳以上の女性の母集団の40%は、超音波検査で甲状腺結節があり、甲状腺結節患者数は増加している。このような良性結節の患者は長いフォローアップ手当てを受け、このような良性の結節が見つかった後の最良の治疗方法についてはまだ議論が続いている。多くの場合、医者が目指すのは外科手術を避けて、侵襲が最も小さい治療の中から選ぶことであり、このような処置は通院で行なうことができ、外科手術と比較して副作用が少ない。

【0005】

HIFUは頸部組織の疾患を治療するための有望な非侵襲的治療手段である。しかし、HIFUを適用する際の問題として、治療療法の際に焼灼される組織を正確に調べて、対象目標を定め、監視することにある。特に、HIFUを患者の首の間違った組織に照射することは治効を下げ、さまざまな副作用をもたらし得るかも知れない。たとえば、喉頭神経を破損することにより声を失ってしまうことも考えられる。したがって、当該技術における不備を回避するために、患者の動きに対してHIFUエネルギーを同期させるための装置が開発されている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

米国再発行特許第RE38,030号は、患者の甲状腺に集束した超音波を与える方法を教示している。この方法は、集束超音波治療の際に患者の動き、とくに気管の動きを監視することを含む。反響定位を用いて患者の体の一部の位置を定めて、治療領域を特定する。位置の変化が検出されると、警報信号が発せられ、治療装置の位置が変更される。こうして、集束した超音波が甲状腺に目標が定められたまま、甲状腺に対する治療が続けられる。

【0007】

第RE38,030号は、具体的に咽下に関連した動きを開示、教示、もしくは示唆していない、または喉頭の動きを検出するために別のセンサを開示、教示または示唆してい

10

20

30

40

50

るとは理解されていない。さらに、第RE38,030号は咽下を含む患者の動きに応答して、集束超音波療法装置からの信号の停止を具体的に開示、教示、または示唆していないと思われる。

【0008】

米国特許第6,076,005号は、患者の呼吸サイクルに基づき、音響エネルギーを含む治療的エネルギーのゲート化に向けられていると理解される。患者の肺がモニタされて、患者の肺の動きの準連続測定値が与えられる。しかし、米国特許第6,076,005号は、咽下に関連した動きを開示、教示、もしくは示唆していない、または喉頭の動きを検出するための別のセンサを開示、教示または示唆しているとは理解されていない。さらに、米国特許第6,076,005号は咽下を含む患者の動きに応答して、集束超音波療法装置からの信号の停止を具体的に開示、教示、または示唆していないと考えられている。10

【0009】

したがって、治療の際の患者の咽下または他の動作によって、頸部組織が動いても、治療用エネルギーを適切な組織、すなわち甲状腺または副甲状腺に送ることができるHIFU装置を提供する必要がある当該技術分野にある。

【課題を解決するための手段】

【0010】

発明の概要

本発明の上記および他の特徴、局面、および利点は、以下の詳細な説明により明らかとなり、以下の説明では本発明の例示的実施例が示される。20

【0011】

本発明の特徴および利点は以下の説明で示され、その一部は明細書により明らかとなる、または不当な実験をすることなく、本発明を実施することによりわかることになる。本発明の特徴および利点は、図面、後の詳細な説明および添付の請求項で示される機器および組合せにより実現および得られる。一部の実施例において、本発明は超音波療法の治療装置を提供し、この装置は、対象者の首の動き、喉／首の動き、および咽下運動の少なくとも1つを検出するための第1のセンサと、対象者の甲状腺および／または副甲状腺を検出するための第2のセンサと、高密度焦点式超音波（HIFU）パルスジェネレータと、第1のセンサおよび第2のセンサの少なくとも一方からの信号に基づき、HIFUパルスジェネレータを制御するための制御手段とを含む。30

【0012】

一部の実施例において、治療装置は方法および／またはシステム／装置のさまざまな局面を制御するための制御手段を含むことができ、この手段はマイクロプロセッサまたはその均等物を含むことができる。一部の実施例において、第1のセンサが患者の動きを検出すると、制御手段はHIFUパルスジェネレータからのパルス発生を停止する。好ましくは、第1のセンサは患者の喉頭部に位置付けられる。一部の実施例において、第2のセンサが患者の組織の位置が第1の位置から第2の位置に変化したことを検出した場合、制御手段は、少なくとも1つのHIFUパルスが第2の位置において組織に集束するよう、HIFUジェネレータを調整する。好ましくは、組織は副甲状腺および／または甲状腺組織である。選択的に、第2のセンサは超音波スキャンプローブである。40

【0013】

一部の実施例において、第1のセンサは歪ゲージ、距離を測定するためのレーザ、筋電図検査センサ、超音波検査センサ、MRIセンサ、シンチグラフィセンサ、スキャンまたはペットスキャンセンサ、X線センサ、および上記のいずれかの組合せからなるグループから選択される。

【0014】

一部の実施例において、甲状腺および／または副甲状腺疾患の治療を必要とする対象者に、HIFUでその疾患を治療するための方法が提供され、この方法は、対象者の首の動き、喉の動き、および咽下運動の少なくとも1つを検出する第1のセンサを位置付けるステップ、対象者の甲状腺および／または副甲状腺の位置を検出する第2のセンサを位置付50

けるステップ、少なくとも 1 つの HIFU パルスを対象者に与えるために HIFU パルスジェネレータを位置付けるステップ、および第 1 のセンサが動きを検出すると、HIFU パルスを停止するよう HIFU パルスジェネレータを制御するステップを含む。好ましくは、第 2 のセンサは正中線に、すなわち患者の首に対して平行に、位置付けられる。

【 0015 】

一部の実施例において、上記の方法は、HIFU パルスジェネレータを制御するための制御手段と、第 1 のセンサおよび第 2 のセンサの少なくとも一方からの信号を、HIFU パルスジェネレータと同期させるための同期化手段の少なくとも一方を設けるステップをさらに含むことができる。

【 0016 】

上記の方法は、副甲状腺および / または甲状腺の位置が第 1 の位置から第 2 の位置に変化することを検出して、少なくとも 1 つの HIFU パルスが第 2 の位置で副甲状腺および / または甲状腺に集束するよう、HIFU ジェネレータを調整するステップをさらに含んでもよい。

【 0017 】

上記の方法はさらに、歪ゲージ、距離を測定するためのレーザ、筋電図検査センサ、超音波検査センサ、IRM センサ、シンチグラフィセンサ、スキャンまたはペットスキャンセンサ、X 線センサ、および上記のいずれかの組合せからなるグループから第 1 のセンサを選択するステップをさらに含んでもよい。

【 0018 】

一部の実施例において本方法は、甲状腺結節、甲状腺機能亢進症、原発性または二次性副甲状腺機能亢進症、甲状腺癌、副甲状腺癌、および前記のいずれかの組合せからなるグループから選択された、甲状腺および副甲状腺の疾患に関する。

【 0019 】

一部の実施例において、超音波療法治療装置 / システムが提供され、これは対象者の首の動き、喉の動き、および咽下運動の少なくとも 1 つを検出するための第 1 のセンサ、対象者の甲状腺および / または副甲状腺を検出するための第 2 のセンサ、高密度焦点式超音波パルス (HIFU) ジェネレータ、第 1 のセンサおよび第 2 のセンサの少なくとも一方からの信号に基づき、HIFU パルスジェネレータを制御するためのマイクロプロセッサを含む。本実施例に従い、第 1 のセンサが動きを検出すると、制御手段は HIFU パルスジェネレータからのパルス発生を停止する。

【 0020 】

第 2 のセンサは、副甲状腺および / または甲状腺の位置が第 1 の位置から第 2 の位置に変化することを検出するために用いることができる。このような実施例において、制御手段は、HIFU パルスが第 2 の位置において副甲状腺および / または甲状腺に集束するよう、HIFU ジェネレータを調整する。

【 0021 】

一部の実施例において、甲状腺および / または副甲状腺疾患の治療を必要とする対象者に、HIFU でその疾患を治療するための方法が提供され、この方法は、対象者の首の動き、喉の動き、および咽下運動の少なくとも 1 つを検出する第 1 のセンサを位置付けるステップ、対象者の甲状腺および / または副甲状腺の位置を検出する第 2 のセンサを位置付けるステップ、および少なくとも 1 つの HIFU パルスを対象者に与えるために HIFU パルスジェネレータを設けるステップを含む。さらに、HIFU パルスジェネレータを制御するための制御手段、ならびに第 1 のセンサおよび第 2 のセンサの少なくとも一方からの信号を HIFU パルスジェネレータと同期させるための同期化手段の少なくとも一方が設けられて、それにより第 1 のセンサが動きを検出すると、HIFU パルスを停止するよう HIFU パルスジェネレータを制御する。

【 0022 】

上記の方法は、副甲状腺および / または甲状腺の位置が第 1 の位置から第 2 の位置に変化することを検出し、少なくとも 1 つの HIFU パルスが第 2 の位置において副甲状腺お

10

20

30

40

50

および／または甲状腺に集束するよう、HIFUジェネレータを調整することに関する。

【0023】

さらに、上記方法は甲状腺結節、甲状腺機能亢進症、原発性または二次性副甲状腺機能亢進症、甲状腺癌、副甲状腺癌、および上記のいずれかの組合せからなるグループから選択された、甲状腺および副甲状腺の疾患に関連し得る。

【0024】

一部の実施例において、本発明の方法は甲状腺結節、甲状腺機能亢進症、原発性または二次性副甲状腺機能亢進症、甲状腺癌、副甲状腺癌の徵候、ならびに他の既知の甲状腺および副甲状腺の疾患を治療および／または緩和するために用いることができる。

【0025】

上皮小体は、頸部の前にある甲状腺のちょうど後ろにある4つの豆の大きさの腺である。副甲状腺機能亢進症は、副甲状腺ホルモン（PTH）が過剰に生産されることによりもたらされる4つの上皮小体のうちの1つの過剰活性であり、副甲状腺ホルモンとも呼ばれる。副甲状腺ホルモンは、カルシウムおよびリン酸塩濃度を規制し、これらの濃度を維持する働きをする。1つ以上の上皮小体の過剰活性は、血液における高いカルシウムレベル（高カルシウム血症）および低いレベルのリン酸塩を引き起こす。副甲状腺関連の高カルシウム血症とも呼ばれる、原発性副甲状腺機能亢進症は、上皮小体自体の機能亢進に起因する。上皮小体の腫瘍、増殖あるいはめったにないが癌腫により、PTHが過剰に分泌される。副甲状腺機能亢進症の事例の約90%は、腫瘍によって引き起こされる。腫瘍はめったに癌系のものではない。腫瘍は上皮小体よりも遙かに大きく成長し、時には胡桃の大きさにまでなる。遺伝障害または多くの内分泌腺腫瘍は、上皮小体の拡大およびホルモンの過剰分泌を引き起こし得る。原発性副甲状腺機能亢進症の患者のうち10%未満には、4つの上皮小体すべてが拡大している。通常、4つの上皮小体のうち1個だけが悪くなる。二次性副甲状腺機能亢進症は、副甲状腺の病理以外の何か、たとえば慢性腎不全によって引き起こされる、低カルシウム血症に対する上皮小体の反応である。

10

20

【0026】

今まででは、徵候を示す患者は、副甲状腺腫瘍（上皮小体腫瘍）を取り除くために外科手術を受ける。多くの専門家は、副甲状腺機能亢進症の患者は手術を対象にするべきであると考えている。

【0027】

30

副甲状腺機能亢進症が診断されるのは、血液検査（放射線免疫検定法）により副甲状腺ホルモンおよびカルシウムが高いレベルにあり、リンのレベルが低いまたは可変の場合である。特に副甲状腺ホルモンの量を測定する血液検査により、診断が簡単になった。

【0028】

一部の実施例において、本発明の方法を用いて原発性または二次性副甲状腺機能亢進症を治療するために用いることができ、この方法は超音波エネルギーを当てるべき治療ゾーンを特定し、その治療ゾーンに対して高密度焦点超音波エネルギーを照射することを含む。

【0029】

治療の際、1つ以上の上皮小体を治療することができる。

高密度焦点式超音波（HIFU）は、大量の熱エネルギーを限定空間に伝播することを可能にする。たとえば、3MHzでの焦点の幅（6dB）は、0.84×0.42×1.5mm（クロス×クロス×軸に沿って）でありうる。したがって、高密度焦点式超音波（HIFU）を当てるることは、上皮小体のような小さな構造体にとって特に適する。上皮小体は気管や反回神経のような敏感な構造体に非常に接近しているので、より当てはまる。

40

【0030】

副甲状腺は、たとえば甲状腺よりも皮膚から奥にある。典型的には、15～35mmの組織深さにある。しかし、殆どの副甲状腺は、焦点が治療ユニットの縁からたとえば24.5mmの距離に配置されなければ到達することができる。

【0031】

治療領域は、外部超音波アプリケータで正確に位置付けることができる。超音波による

50

画像は、副甲状腺のより高い解像度の画像を提供し、MRIまたはスキャナよりもこの点で優れている。副甲状腺は通常低エコー性であり、甲状腺の後ろに位置する。代替的に、副甲状腺の状態を確認するために、アイソトープスキャンまたは微細針吸引を用いることができる。敏感な構造体（気管、脈管）も超音波によって見ることができる。

【0032】

画像アレイ、たとえば7.5MHz～12MHzの128素子画像線形アレイが、治療トランスデューサの中央に位置付けられ、被治療組織の一定したリアルタイムの画像化を可能にする。治療ユニットは60mmの外径、56mmの活性直径、および14.5mmの不活性領域幅を有し得る。

【0033】

出力トランスデューサに対してアレイの位置が固定されていることにより、音響エネルギーが正確かつ予測可能な位置に送られることを確実にする。超音波画像は、治療される組織を正確に画像化する。したがって、装置のエネルギー付与は、これら超音波画像で特定される領域に直接対応する。

【0034】

好ましくは、結合された可視化治療ユニット(VTU)は軸上で回転可能であり、画像の2つの面を表示することができるので、オペレータに対してターゲットおよびその周りの三次元の表示を与える。

【0035】

本発明の好ましい実施例において、音響HIFUコーンの表示が超音波画像に重ねられ、集束の正確な位置を示す。治療の間、被治療組織は好ましくは超音波によって連続的にモニタされる。さらに、ターゲット化フェーズの際に撮られた組織の超音波画像は参照のために表示することができる。ターゲットの外形、皮膚、頸動脈および気管の輪郭がオペレータによってライブ画像の上に重ねられる。これら2つの特徴により、オペレータは可視化治療ユニットの位置が正しいことを連続的にチェックすることができる。されがあれば、オペレータは容易に可視化治療ユニットを正しい位置に直すことができる。

【0036】

HIFUエネルギーはアルゴリズムを用いて個々の患者に対して調整され、VTUは副甲状腺の中心に向いている固定した位置にあり、低いレベルから始まって、パルスエネルギーは超音波リアルタイム画像上にハイパーエコーマークが現れるまで徐々に高められる。

【0037】

治療の際、特に副甲状腺機能亢進症の治療の際、患者は治療台の上に有利に背臥位状態で横たわり、ターゲットへのアクセスを容易にするために、頸部は過伸展の状態にある。この姿勢は、処置の予定期間、約30分の間保たるべきである。

【0038】

オペレータは、患者の皮膚の治療領域上を、薄い層の超音波ジェルでカバーする。オペレータは、ターゲットの中心、特に拡大した上皮小体がほぼ横方向の中心にあるようVTUを位置付け、VTUを上下に動かして、ターゲットの画像上に焦点を合せるべきところを示すマークを付ける。VTU自体を回転させることにより、センタリングは横方向および長手方向に行なわれる。

【0039】

焦点は、輪郭が示されるターゲットに対して中央付けられる。

治療領域に照射されるパルス音響エネルギーは、音響パワーとパルスの持続期間の積である。音響パワーは、トランスデューサへの電力×トランスデューサの電気-音響効率である。実際には、最大音響パワーは70Wである。

【0040】

VTUが水中にある場合、焦点に到達する音響パワーである基準パワーは、たとえばデフォルト当たり15.3Wに設定される。基準パルス期間は、デフォルト当たり6秒に設定される。したがって、基準パルスエネルギーは92Jである。

【0041】

10

20

30

40

50

第1のパルスは、基準エネルギーを用いて組織に送られ、これは深さに対して修正されている。放出パワーPは、ターゲットの深さに応じて修正されて、以下の式：

$$P = P_{ref} * e \times p (2 * \mu * F * D)$$

に従い、焦点域よりも浅い層の組織の超音波吸収の部分を考慮する。

【0042】

ここで：

P_{ref} ：基準パワー（ワット）：たとえば15.3ワット/デフォルト。オペレータによって調節可能。

【0043】

$e \times p()$ の項は、焦点に到達する前にビームが浅い層の組織を通って失われた音響パワーの一部を考慮している。10

【0044】

F：MHzで表わされる超音波周波数（3MHzに設定される固定値）。

D：ターゲットの深さ。すなわち、皮膚から焦点までの距離であり、cmで表わされる。。

【0045】

μ ：Nepер/cm/MHzで表わされる組織音響吸収。正確な値は、組織の種類および各個人に依存するので、未知である。ターゲットを過度に照射するリスクを最小限にするために、0.07Nepер/cm/MHzの低い値が選択された。

【0046】

たとえば、深さが副甲状腺から皮膚までの典型的な距離である20mmであるのなら、パルスの合計音響エネルギーは：6秒×35.45W=213Jとなる。病変深さでは、組織によって吸収されない残りのエネルギーは92ジュールである。安全上の理由により、基準パルスエネルギーは281J/パルスに制限されている。20

【0047】

トランスデューサの音響強度に依存して、HIFUでは、副甲状腺の焼灼に対して、組織破壊に結びつく2つの現象がある。500ワット/cm²を超えるか3000ワット/cm²未満の中間強度では、HIFUエネルギーは焦点の近くではキャビテーション泡を生成するかも知れない。これは組織媒体の吸収を高め、入来超音波エネルギーを熱に変換する助けとなる。この現象は焦点より前（すなわち、トランスデューサ側）に構造変化が存在することに関与する。焦点域では、温度が上昇する。なぜなら、音波は組織の音響吸収により熱を発生するからである。各パルスにより、凝固の小さな「構造変化」がもたらされる。組織は沸騰点に達し得る。熱は、エネルギーが集束している焦点で増す。エネルギーが集束しない（すなわち、集点の前および後）では、温度は血流によって規制され、組織に対して残存効果はない。30

【0048】

HIFU治療、特に副甲状腺の治療は反復パルスからなり、ターゲット全体をカバーするために互いに隣接して配置される。パルスの数は、5個から数百の間で変わり得る。移動パターンは、たとえば中心からの外方向螺旋状にある。移動パターンにおける損傷間の間隔は、たとえば1.2mmである。2つのパルス間の休止は、次のパルスが放出される前に皮膚が冷やされるよう十分長くなければならない。40

【0049】

焦点の前部にある組織に一部の熱が当たる（集点前部加熱）ので、組織は、特に皮膚組織は、正常な温度に保たなければならない。したがって、V TUによって冷却がもたらされてもよい。動作において、V TUはシリコン材からなる薄いバルーンによって好ましくはカバーされ、トランスデューサの前に液体が充填されているチャンバを有効にもたらす。流体は、たとえば1リットル当たり10グラムのポリビニルプロリドン（PVP）およびメチレンブルーを含む水であり、これによりオペレータは冷却回路が適切に満たされている確認を行なう助けとなる。流体はもともとはエレクトロニクスキャビネット内にある冷却器に挿入された囊に収納されている。好ましくは、流体はポンプによって、囊とV T50

Uとの間の閉回路内において循環される。V TUに設けられている2つの温度センサにより、V TUでの流体が10に適切に冷却されることを確実にし、さらにV TUにある圧力センサは、バルーンの圧力が患者の皮膚の上で一定であることを確実にする。

【0050】

集点前部加熱または皮膚熱傷を減らすために、HIFUパルス間の休止は、組織が正常な温度に戻ることができるよう好ましくは選択される。上皮小体の治療において、パルス間の休止は皮膚熱傷のリスクを減らすのに役立つ。したがって、パルスの反復は、繰返される高い音響パワーパルスに耐えることができる皮膚の能力に制限される。実験により、平均強度は3MHzにおいて2.5W/cm²を超えないことが定められている。

【0051】

このポーズ t_{off} は以下の式によって定めることができる：

【0052】

【数1】

$$t_{off} = \frac{F \cdot AcousticPower \cdot ton}{SkinTol \cdot \left[TxdArea \cdot \left(\frac{TissueDepth}{FocusToRim} \right)^2 \right]} - ton$$

【0053】

ここで：

ton = パルスの持続期間（秒）。

【0054】

F：音響周波数（MHz）。

Acoustic power = HIFUパルスの間、トランスデューサによって送られる3MHz音響パワー。値はワットで表わされている。

【0055】

TissueDepth（組織深さ）：通過する組織の厚さ。皮膚から治療する病変上の焦点までの厚さ。値はmmで表わされる。

【0056】

FocusToRim：焦点から超音波軸上に投影されるトランスデューサの活性面の境界までの距離。この値はmmで表わされる。

【0057】

TxdArea：皮膚へのトランスデューサの投影の断面積。この値はcm²で表わされる。

SkinTol：皮膚を通る許容される平均音響強度。この値はW×MHz/cm²で表わされる。この値は実験により（上記参照）3MHzで2.5W/cm²に定められている。音響周波数が1MHzであるのなら、Iskinは7.5W/cm²を超えてはならない。

【0058】

必要なら、この処置は再度行なうことができる。好ましくは、この処置は少なくとも2回繰返され、その間は1週間以上あけられ、同じ組織部位に集束されるか、前回当てられた治療ゾーンに対して1mmから1cm離れている組織部位に行なわれる。

【0059】

本発明の有利な実施例において、副甲状腺機能亢進症を治療する方法は、副甲状腺ホルモンおよび/またはカルシウムおよび/またはリンの血中濃度を測定するステップをさらに備える。そのうちの少なくとも1つの血中濃度の値をモニタすることにより、治療の効果を制御することができる。

【0060】

さらに、または代替的に、TSH、T3および/またはT4ホルモンの血中濃度をモニタしてもよい。

【0061】

好ましくは、血中濃度の値に依存して、および/または副甲状腺ホルモンおよび/またはカルシウムおよび/またはリンの血中濃度の経過に応じて、繰返しの治療単位が行なわ

10

20

30

40

50

れる。たとえば、特定の血中濃度が所定の値より低いまたは高い場合には、または特定の血中濃度が所定の期間の後所定の量またはパーセンテージ分以上減少もしくは増加したのなら、さらなる治療は必要ない。

【0062】

一部の実施例において、本発明の方法は副甲状腺を焼灼するために用いられてもよく、この方法は超音波エネルギーが照射されるべき治療ゾーンを特定するステップを備え、前記治療ゾーンは副甲状腺の少なくとも一部を含み、さらに治療ゾーンに向けて高密度焦点の超音波エネルギーを照射するステップを備える。

【0063】

治療ゾーンへのエネルギーを特定および照射するステップはさらに、a) たとえばドップラーチューブ検査を用いて、副甲状腺の栄養血管束を特定し、b) 血管の束が副甲状腺に繋がっている副甲状腺の部分のみに超音波エネルギーを照射し、その部分は腺量のたとえば3分の1であり、c) たとえばドップラーチューブ検査を用いてその束の血流が止まっていることを確認することを含む。

10

【0064】

一部の実施例において、超音波療法装置が設けられ、この装置は、対象者の副甲状腺を検出するためのセンサと、高密度焦点式超音波（HIFU）パルスジェネレータとを備え、前記高密度焦点式超音波（HIFU）パルスジェネレータは、副甲状腺の少なくとも一部を含む治療ゾーンにある焦点域をもたらすよう動作可能である。装置は、治療ゾーンを制御するための手段を含んでもよい。制御するための装置は別の装置であってもよく、または副甲状腺を検出するためのセンサを含んでもよい。

20

【0065】

治療ゾーンを制御するための装置は、たとえばドップラーチューブ検査用の装置であって、栄養血管を特定し、および/または治療の後血流が止まっていることを確認する。

【0066】

本発明の他の目的および利点は読み手にとって明らかとなり、これらの目的および利点は本発明の範囲内にあることが意図される。

【0067】

上記のおよび関連する目的を達成するために、本発明は添付の図面に示される形で実施することができる。但し、図面は例示のためにのみあり、示されている特定の構成に対して変更は可能である。

30

【0068】

本発明をよりよく理解するために、添付の図面と併せて以下の説明を参照する。図面において、同じ参照符号は同じ部分を示す。

【図面の簡単な説明】

【0069】

【図1】一部の実施例に従う、本発明の第1および第2のセンサを組み込むのに適切な完全な治療装置の全体概略図である。

【図2】一部の実施例に従う、甲状腺および/または副甲状腺の疾患の治療を必要とする対象者において、HIFUでその治療を行なう方法のさまざまなステップを示すフロー図である。

40

【図3】一部の実施例に従う、甲状腺および/または副甲状腺の疾患の治療を必要とする対象者において、HIFUでその治療を行なう方法のさまざまなステップを示すフロー図である。

【図4】本明細書に開示されている一部の装置/システムの実施例を用いる際に、たどる(本明細書の一部の方法の実施例についての)ステップを示すフロー図である。

【図5a】HIFU治療の後の血中濃度の時間に依存する経過の例を示す図である。

【図5b】HIFU治療の後の血中濃度の時間に依存する経過の例を示す図である。

【図6】本発明による可視化治療ユニット(VTU)の概略図である。

【図7】本発明による可視化治療ユニット(VTU)の概略図である。

50

【発明を実施するための形態】**【0070】**詳細な説明

本明細書、特にクレームおよび／または段落において、*comprises*, *comprised*, *comprising*(...含む)の用語は、米国特許法による意味を有する。すなわち、これらは*includes*, *included*, *including*(含む、有する)などを意味し、明記されていない要素も含み得る。実施例は、以下の説明において開示、または明らかとなり、包含される。

【0071】

明細書本文およびクレームで用いられる「HIFUパルスジェネレータ」の用語は、画像トランスデューサによって出力される超音波パルスよりもエネルギーが高い超音波を出力するよう励起可能であり、目標領域における治療部位のような個々の場所に集束または照射できるHIFUトランスデューサを指す。10

【0072】

ここで用いられる「HIFU治療」の用語は、(i)超音波エネルギーが当たられるべき治療ゾーンを特定することを含み、前記治療ゾーンは副甲状腺の少なくとも一部を含み、さらに(ii)高密度焦点式超音波エネルギーを前記治療ゾーンに照射することを含み、HIFUパルスジェネレータは少なくとも1つのHIFUパルスを対象者に与える治療を指す。

【0073】

この点において本発明の少なくとも1つの実施例の詳細を説明する前に、本発明は以下の説明または図面に示されるコンポーネントの詳細な構成および配置の適用に限定されないことは理解するべきである。本発明は他の実施例が可能であり、さまざまな態様で実施および実現することができ、ここに開示されている特定の構成、処理工序および材料は変わり得る。さらに、ここで用いられる表現や用語は説明目的のために用いられているのであって、限定するものではない。さらに、当業者にとって明らかであるように、本発明はその本質的特性から逸脱することなく他の特定の形で実施できる。20

【0074】

本発明の図面の説明および図面に示される実施例を説明するために、図面について言及したように図1は尺度通りに描かれていないかも知れない。一部の領域は、改良箇所をより明確に示すために、より大きくおよび／または簡単に示されているかも知れない。しかし、それにより本発明の範囲が限定されることはない。ここに示される本発明の特徴の変更およびさらなる変形、ならびにここに示される発明の原理の付加的適用は、当業者であってかつ本開示を有するものにとって想定されるものであり、クレームに記載の発明の範囲内にあると考えられる。さらに、ここで用いられる用語は特定の実施例を説明するためにのみ用いられており、本発明の範囲は添付の請求項およびその均等物によってのみ制限されるので、限定をもたらすものではないことが理解されるべきである。30

【0075】

図面を参照すると、本発明の一部の実施例に従う第1および第2のセンサは、図1において図式的に示される治療装置に組込むことができる。本装置に従い、センサLおよびセンサUSは、複数の要素、たとえば治療手段の電源を与えるパワージェネレータG、ヘッドを変位させる変位コントローラC、プローブに接続される超音波スキャナS、表示画面D、および装置を管理するコンピュータPCに関連する。センサLおよびUSを含む、装置のすべての要素は、PCに接続される。US、G、C、PC、Dなどの要素は、ここに引用により援用される関連出願WO2006/129047およびWO2006/129045において詳細に説明される。

【0076】

第1のセンサは、たとえばレーザのような、非接触距離測定ツールLであってよい。これは図1の左側に示される。Lが動きを検出する方法は以下のとおりである：Lはレーザビームを患者の咽喉に向ける。別の実施例において、第1のセンサは患者の喉頭に直接置かれる。40

10

20

30

40

50

【0077】

患者の皮膚から反射した光は、レンズによってリニアディテクタに集められる（光は図1に示される点線に従う）。リニアディテクタの集められた光の位置に応じて、皮膚の距離が計算される。Lは、Baumer Electric社のモデルOADM 2014471/S14Cのような商業的装置であり得る。

【0078】

OADMレーザ距離センサは、三角計量に基づいた目標への距離を正確に測定し、測定値をアナログおよび／またはデジタルインターフェイスを介して出力するよう設計されている自己保有ユニットであってもよい。センサは好ましくはデュアルアナログ出力を最適化するためのマイクロプロセッサ技術を組込む。OADM 20レーザ距離センサは、異なるパラメータをユーザの要件に柔軟に適合可能な高速マイクロコントローラを用いることができる。レーザ光は、ターゲットの表面に応じて、レーザビームまたはレーザビームライン構成として利用できる。これらのセンサは、適用環境に対して迅速かつ容易に適合するよう90°コネクタが備わっていてもよい。

10

【0079】

一部の実施例において、第1のセンサは歪ゲージであってもよく、および／または筋電図検査センサであっても、または筋電図検査センサを含んでもよい。

【0080】

第2のセンサは超音波画像化を用いて、組織、たとえば甲状腺および／または副甲状腺の動きを追跡するために主に用いられる。一実施例において、画像化手段は超音波画像化プローブであってもよく、別の実施例において画像化手段はX線プローブであってもよく、さらに別の実施例において、画像化手段は磁気共鳴映像（MRI）装置であってもよい。別の実施例において、第2のセンサは超音波走査プローブである。画像化手段は三次元または二次元で組織の動きの表示を達成する。超音波アレイは、患者の正中線、すなわち首に平行に配置されるのが有利である。

20

【0081】

本発明の好ましい画像化手段は、USと示される超音波プローブである。療法装置のこの要素は、図1に示され、ここに引用により援用されるWO2006/129045およびWO2006/129047において詳細に説明されている。

【0082】

30

一部の実施例において、同期エレクトロニクスは、図1でPCと示されるコンピュータ内に組込まれてもよい。同期エレクトロニクスは咽下センサからの信号をHIFUパルストリガと結合することができ、咽下が検出されると、パルスがトリガされず、および／またはHIFUエネルギーのアプリケータを、患者が動いた場合に適切な組織に従うよう向けることができる。

【0083】

本開示の実施例は、甲状腺および副甲状腺組織の疾患を治療するためにHIFU療法を施す方法を提供する。これらは、良性および悪性の甲状腺および副甲状腺疾患、たとえば甲状腺結節、甲状腺機能亢進症、原発性および二次性副甲状腺機能亢進症、甲状腺および副甲状腺の癌などの治療を含む。

40

【0084】

一般に、HIFU装置を用いた甲状腺および副甲状腺組織の治療は、外来診察室では10分から30分かかる。局部麻酔が、治療の前に投与される。超音波エネルギーは、標的の甲状腺または副甲状腺組織の70%以上が破壊されるまで徐々に上げてもよい。

【0085】

完全な甲状腺および／または副甲状腺腫瘍の治療（100%の縮小）が得られることが観測されている。代替的に、腫瘍はいくつかのセッションに分けて治療することができ、各セッションの間には十分な時間がとられて、患者の体のマクロファージが前回の治療セッションによってもたらされる壞死組織を排除し、有効に治療側を創傷清拭し、次のHIFU治療セッションのために残りの腫瘍組織を露出することができる。腫瘍を根絶するた

50

めには、複数のHIFU療法セッションが必要であるかも知れない。さらに、HIFUを薬物、たとえばチロトロピン(TSH)抑制レボチロキシン(LT4)および/または標準化学療法剤のような薬物と組合せた良性および/または悪性腫瘍の治療は、特に腫瘍および/または結節への薬物療法の最大効果が実施された後にHIFU療法を始めることにより、相乗効果をもたらし得る。

【0086】

図2に示されるように、本発明の方法による治療を行なう場合、治療を受ける対象者は定期的に咽下する(A)。したがって、喉頭上に直接置かれる第1のセンサを用いて、対象者のこのような動き(たとえば咽下)を検知し(B)、このような検知した動きについて信号をマイクロプロセッサ(MP)に送ることができる。マイクロプロセッサはHIFUジェネレータにその動きの間パルスの発生を停止するよう信号を送り、それにより治療を受けている対象者への損傷を防ぐ(C)。同時に、治療を受けている対象者は、被対象者の頸部領域を定期的に動かす(D)。したがって、一部の実施例において、第2のセンサを用いて、画像化手段により対象者の第1の位置から第2の位置への移動を検出し(E)、この動きについての信号をマイクロプロセッサ(MP)に送る。マイクロプロセッサは、HIFUジェネレータのコントローラ(たとえばマイクロプロセッサ)に信号を送つて、第2の位置において、対象者の甲状腺および/または副甲状腺に対してHIFUパルスが集束したままであるようジェネレータの位置を直す(F)。

【0087】

図3のフローチャートは、本明細書の一部の実施例に従い、甲状腺および/または副甲状腺の疾患の治療を必要とする対象者に対して、HIFUで治療する方法のさまざまなステップを概略的に示す。302で始まり、第1のセンサは頸部の動き、咽喉の動きおよび/または咽下動作の少なくとも1つを検出するよう位置付けられている。本方法の一部の実施例において、第1のセンサは直接喉頭上に置かれる。304において、第2のセンサは対象者の甲状腺および/または副甲状腺の位置を検出するよう位置付けられる。本方法の一部の実施例において、第2のセンサは直接甲状腺および/または副甲状腺組織上に位置付けられる。306において、HIFUパルスジェネレータが設けられて、少なくとも1個のHIFUパルスを対象者に生成する。308において、HIFUパルスジェネレータを制御するための制御手段が設けられる。一部の実施例において、制御手段に加えて、第1のセンサおよび第2のセンサの少なくとも一方からの信号をHIFUパルスジェネレータと同期させるための同期化手段が設けられる。最後に310において、制御されるHIFUジェネレータにより、第1のセンサが動きを検出すると、HIFUパルスを停止させる。同期化手段は、マイクロプロセッサ、および/またはマイクロプロセッサ(たとえばコンピュータ)で動く他のエレクトロニクスまたはソフトウェアを含むことができ、さらに制御手段を含むマイクロプロセッサ/コンピュータと組合せられてもよい。

【0088】

MPユニットは制御を行ない、一部の実施例では、第1のセンサおよび第2のセンサの少なくとも一方からの信号をHIFUパルスジェネレータと同期させる。具体的に、第1のセンサが頸部の動き、咽喉の動きおよび/または咽下動作の少なくとも1つを検出すると、信号をMPに送り、そこで情報が処理され、信号がHIFUジェネレータに送られてHIFUパルスを停止させる。同様に、第2のセンサが、甲状腺および副甲状腺が第1の位置から第2の位置に移動する位置変化を検出すると、MPに信号を送り、そこで情報が処理され、HIFUパルスジェネレータに信号が送られて、少なくとも1つのHIFUパルスが第2の位置にある甲状腺または副甲状腺に当たられるよう、適切に調整される。このような実施例は図4にもまとめられている。具体的には、頸部の動き、咽喉の動きおよび/または咽下動作のうちの少なくとも1つを検出する第1のセンサが頸部領域に配置されることにより手順が始まる。第1のセンサによって動きが検出されると、信号はMPユニットに送られ、受取られた情報が処理され、信号がHIFUジェネレータに送られて、HIFUパルスを停止させる。第1のセンサは頸部領域に動きを検出しなければ、信号はMPユニットに送られて、情報が処理され、さらにHIFUジェネレータに信号が送られ

10

20

30

40

50

て少なくとも 1 つのパルスの生成が続けられる。

【 0 0 8 9 】

同様に、第 2 のセンサが甲状腺または副甲状腺組織の位置変化を検出すると、信号は M P に送られ、そこで情報が処理され、さらに信号が H I F U ジェネレータに送られて、 H I F U ジェネレータが甲状腺または副甲状腺組織に集束されるよう位置が調整されるまで、パルスを停止させる。しかし、第 2 のセンサが甲状腺または副甲状腺の位置を検出しなければ、信号は M P に送られて、さらに信号が H I F U ジェネレータに送られて少なくとも 1 つのパルスの生成が続けられる。一部の実施例において、第 1 および第 2 のセンサから受取られた信号は M P に送られ、さらに H I F U パルスジェネレータと同期化される。

【 0 0 9 0 】

図 5 a および図 5 b は H I F U 治療の後の、二人の異なる患者の血中濃度の時間に依存する経過を示す例である。点線はそれぞれのレベルの目標値の境界を示す。

【 0 0 9 1 】

図 5 a は、原発性副甲状腺機能亢進症が左側にある 71 歳の女性に関する。最初のグラフは、pmol / l での副甲状腺ホルモンの時間依存経過を示し、2 つ目のグラフは、mmol / l でのカルシウムレベルの時間依存経過を示し、3 つ目のグラフは、mmol / l でのリンレベルの時間依存経過を示す。

【 0 0 9 2 】

図 5 b は、原発性副甲状腺機能亢進症が左側にある 73 歳の女性の同様の表示を示す。

グラフは、1 回目の H I F U 治療の後から始まっている。どちらの例でも、副甲状腺ホルモンおよびカルシウムのレベルは 1 回目の治療の後それほど低下しない。二人目の患者では、副甲状腺ホルモンレベルは 1 回目の治療の後の最初の 4 週間の間では上昇している。どちらの場合でも、H I F U 治療は 5 週間の後繰返された。

【 0 0 9 3 】

2 回目の H I F U 治療の後、副甲状腺ホルモンの血中濃度およびカルシウムの血中濃度は著しく低下する。すなわち、元の測定値に対して 30 % 以上低下している。この長時間の態様は、この治療の成功を裏付けるものである。1 回目の治療の 30 週間後（第 2 回目の H I F U 治療の 25 週間後）でも、血中濃度は安定している。したがってこれ以上の治療は不要である。

【 0 0 9 4 】

図 5 a および図 5 b の 3 つ目のグラフは、リンレベルの時間依存経過を示す。リンレベルは 2 回目の治療の後少し増加しており、治療の成功を示唆している。

【 0 0 9 5 】

図 6 および図 7 は、可視化治療ユニット V T U のジオメトリおよび患者の皮膚上の V T U の配置を概略的に示す。V T U は超音波治療トランスデューサ、線形画像アレイ、センサおよびエレクトロニクス（詳細には示されていない）を含む。

【 0 0 9 6 】

図 7 に示されるように、超音波を生成するトランスデューサは、超音波を集束させるために、特定の曲率半径を有する凹形状を有する。曲率半径および焦点は、副甲状腺を含む治療領域に到達することができるよう選択される。

【 0 0 9 7 】

典型的に、および一例として、V T U の幾何学的パラメータは以下のとおり選択される：

【 0 0 9 8 】

10

20

30

40

【表1】

トランスデューサの曲率半径	38 mm
縁からの距離	24.5 mm
焦点幅 (6dB) @ 3 MHz, クロス×クロス×軸に沿って	0.84 x 0.42 x 1.5 mm
活性直径	56 mm
不活性領域幅	14.5 mm
VTU端部での外径	60 mm
音響周波数	3 MHz
最大音響パワー	70 W

10

【0099】

皮膚下深く位置付けられる副甲状腺に対しては、より長い曲率半径を有するパワートラ
ンスデューサを用いることができる。たとえば、トランスデューサが38mmではなく、
45mmの曲率半径で作製されると、縁からの距離は35mmとなり、35mmの深さに
ある副甲状腺が治療できるように、ある距離において焦点域が位置付けられる。

20

【0100】

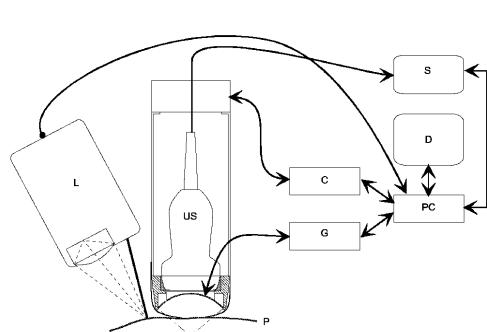
上記では本発明の例示的実施例が示されているが、当業者にとってさまざまな変形が明
らかとなるであろう。このような変形は本発明の精神および範囲内にあり、添付の請求項
によってのみ制限および規定される。

【0101】

本発明の例示的実施例は添付の図面を参照して詳細に説明されているが、本発明はこれ
らの実施例に限定されるものではなく、添付の請求項によって規定される本発明の範囲お
よび精神から逸脱することなく、当業者にとってさまざまな変更および変形が行なわれ得
る。

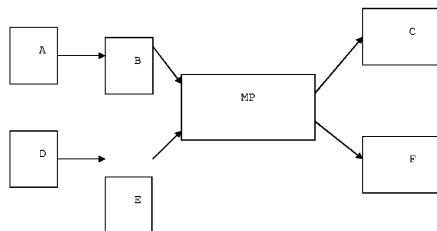
【図1】

Figure 1



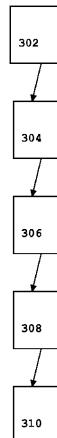
【図2】

Figure 2



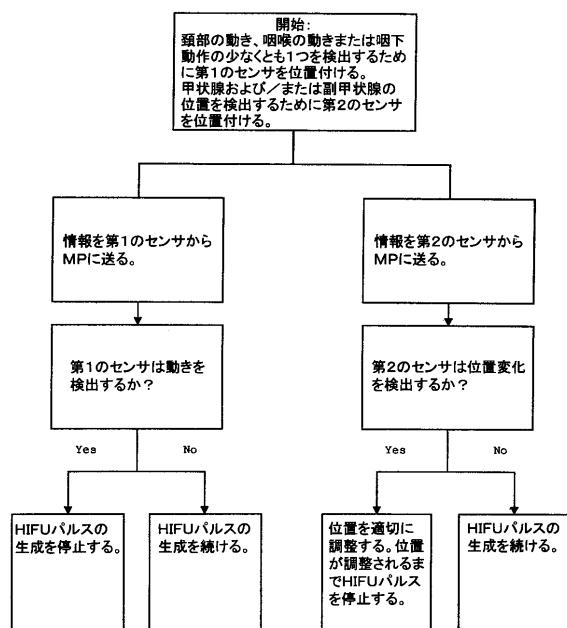
【図3】

Figure 3



【図4】

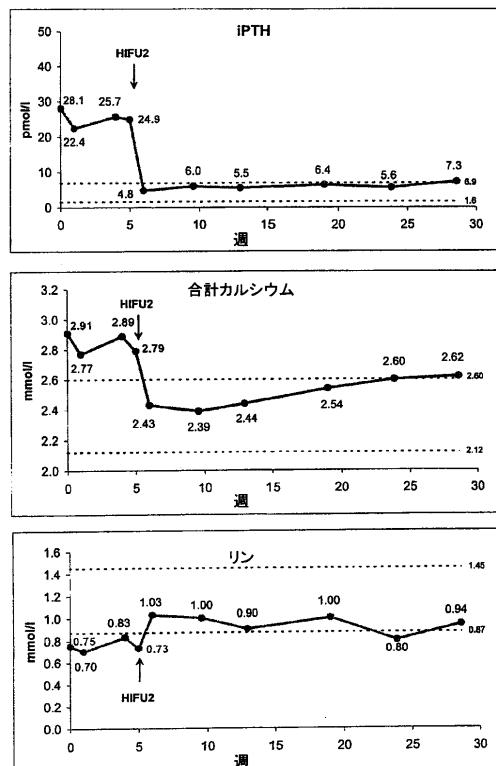
Figure 4



【図5a】

Figure 5a

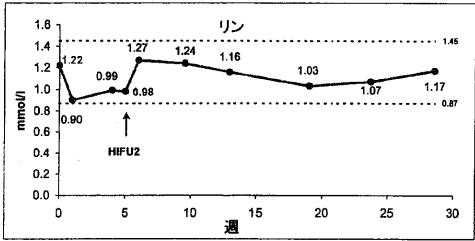
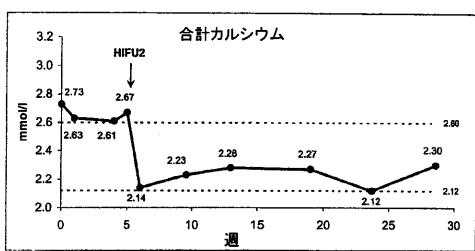
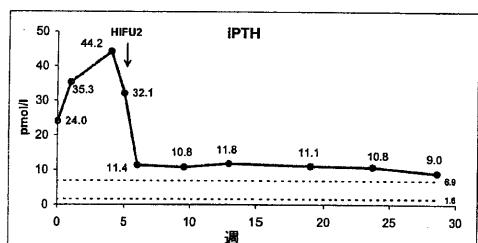
女性、71歳、HPT1、左側



【図 5 b】

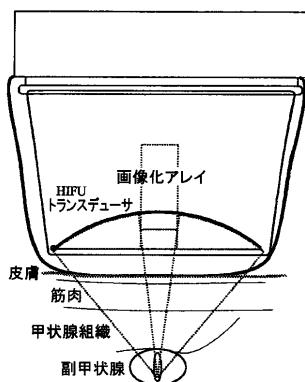
Figure 5b

女性、73歳、HPT1、左側



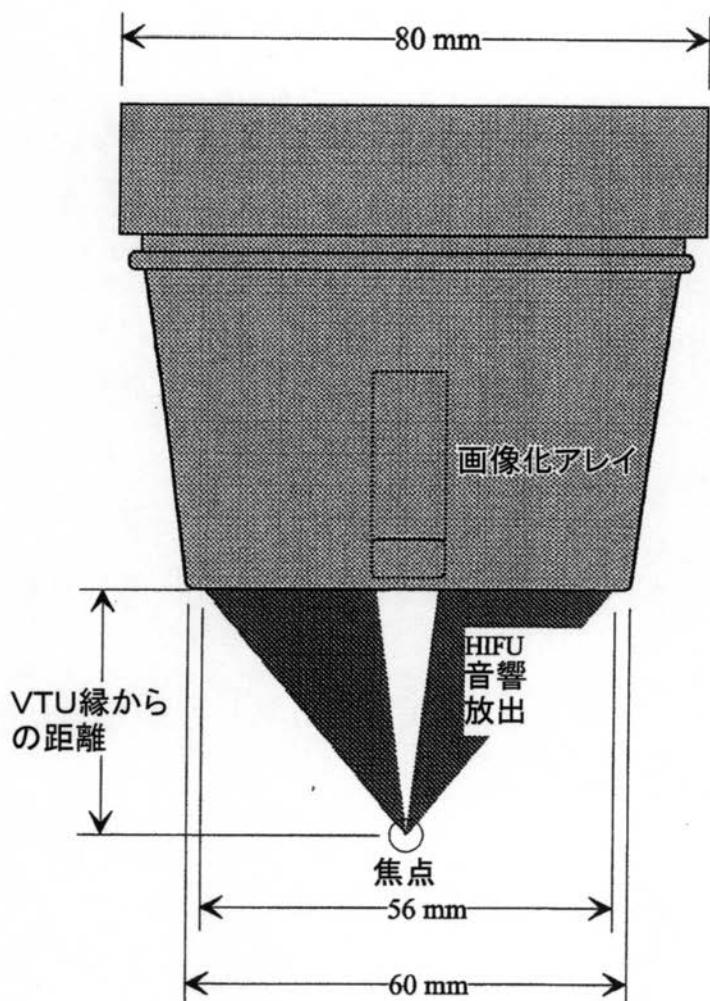
【図 7】

Figure 7



【図6】

Figure 6



フロントページの続き

(56)参考文献 国際公開第2005/120373 (WO, A1)
特開2006-217939 (JP, A)
特表2004-534624 (JP, A)
特開平08-089525 (JP, A)
国際公開第2007/005976 (WO, A1)
国際公開第2006/013797 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 61 B 18 / 00
A 61 B 5 / 10
A 61 F 7 / 00