

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4845330号  
(P4845330)

(45) 発行日 平成23年12月28日(2011.12.28)

(24) 登録日 平成23年10月21日(2011.10.21)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 B 18/02 (2006.01)

A 6 1 B 17/36 3 1 0

請求項の数 7 (全 16 頁)

(21) 出願番号	特願2002-520722 (P2002-520722)	(73) 特許権者	501357728
(86) (22) 出願日	平成13年8月17日(2001.8.17)		クリオヴァスキュラー・システムズ・イン
(65) 公表番号	特表2004-506470 (P2004-506470A)		コーポレイテッド
(43) 公表日	平成16年3月4日(2004.3.4)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 950
(86) 国際出願番号	PCT/US2001/025817		32 ロス・ガトス ノウルズ・ドライブ
(87) 国際公開番号	W02002/015807		160
(87) 国際公開日	平成14年2月28日(2002.2.28)		160 KNOWLES DRIVE,
審査請求日	平成20年8月7日(2008.8.7)		LOS GATOS, CALIFORN
(31) 優先権主張番号	09/641,462		IA 95032, UNITED ST
(32) 優先日	平成12年8月18日(2000.8.18)		ATES OF AMERICA
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100078282
			弁理士 山本 秀策
		(74) 代理人	100062409
			弁理士 安村 高明

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】脆弱性プラークを検出および治療するための凍結療法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

管腔表面を有する血管の脆弱性プラークを検出し治療するための凍結療法カテーテルであって、前記カテーテルは、

近端部と遠端部とこれらの間に延出する冷却流体供給管腔および排出管腔とを有するカテーテル本体と、

前記カテーテル本体の前記遠端部に配置された第1バルーンであって、前記第1バルーンは前記供給管腔および前記排出管腔に流体連絡する内面を有する、第1バルーンと、

前記第1バルーン上にその間に熱バリアを形成した状態で配置される第2バルーンと、

前記管腔表面の温度測定を提供するべく前記第2バルーンに貼り付けられた複数の温度センサとを備え、

ここで、前記熱バリアが、フィラメント、複数のこぶ、またはスリーブによって、前記バルーン間に維持される空隙を備える凍結療法カテーテル。

【請求項 2】

請求項1に記載の凍結療法カテーテルであって、前記複数の温度センサは、前記第2バルーンの外面に貼り付けられている凍結療法カテーテル。

【請求項 3】

請求項2に記載の凍結療法カテーテルであって、前記複数の温度センサは、前記管腔表面の直接温度測定を提供する、凍結療法カテーテル。

【請求項 4】

10

20

請求項 1 に記載の凍結療法カテーテルであって、前記複数の温度センサは前記第 2 バルーンの内面に貼り付けられている凍結療法カテーテル。

【請求項 5】

請求項 1 に記載の凍結療法カテーテルであって、前記複数の温度センサは、熱電対またはサーミスタである凍結療法カテーテル。

【請求項 6】

請求項 1 に記載の凍結療法カテーテルであって、前記複数の温度センサは、前記第 2 バルーンの周部に貼り付けられている凍結療法カテーテル。

【請求項 7】

請求項 1 に記載の凍結療法カテーテルであって、さらに、前記カテーテルの前記近端部に温度読み取り装置へのコネクタを備える凍結療法カテーテル。

10

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の背景

1. 発明の分野

本発明は、一般に、血管を治療するための方法、装置およびキットに関する。より詳細には、本発明は、卒中や不安定狭心症の急性心臓症候群、心筋硬塞、および突然心臓死の原因となり得るもの等の血管内の有害な放出を抑制するために、患者の血管内の病巣、特に脆弱性 (vulnerable) アテローム硬化性プラークを治療するための方法、装置およびキットを提供するものである。

20

【0002】

アテローム硬化性プラークは、大半の成人においてある程度存在する。プラークは、開放血管管腔を狭めることによって、血管を通る血液流を大幅に限定させ得る。この狭め作用、すなわち狭窄は、多くの場合、乏血性心疾患の原因となる。幸運なことに、患者の血管系のアテローム硬化性プラークを治療するために、多くの経皮血管内処置が開発されている。これらの治療法のうちで最も成功しているものは、経皮経管動脈形成術 (PTA) である。PTA は、狭窄部位を越えて適切な血液流を回復するように血管の狭窄領域を拡張させるために、通常は膨張可能バルーンとして構成される膨張可能な遠端部を備えるカテーテルを使用する。狭窄領域を開放するための他の処置としては、方向性冠動脈じゅく腫切除、レーザ血管形成術、ステント等がある。単体または組み合わせて使用されることにより、これらの経皮血管内処置は、プラークによって引き起こされる狭窄の治療に大きく役立ってきた。

30

【0003】

プラーク誘発性狭窄の治療は、ここ数十年の間に大きく進歩してきたが、血管プラークに関連する罹患率と死亡率は相変わらず高い。最近の研究は、プラークは、標準的な狭窄プラークと脆弱性プラークとの二つの一般的タイプのいずれかに大きく分類され得ることを示している。時に、耐血栓症性プラークと称される狭窄プラークは、一般に、上述した血管内管腔開放技術によって効果的に処置可能である。それらによって誘発される狭窄は治療が必要であるかもしれないが、これらのアテローム硬化性プラーク自身は多くの場合良性であって、効果的に治療可能な疾患である。

40

【0004】

残念ながら、プラークが成熟するにつれて、平滑筋細胞の増殖、細胞間質の合成、および脂質蓄積によって血管が狭まる結果、標準的な狭窄プラークと極めて異なるプラークが形成され得る。このようなアテローム硬化性プラークは、血栓症を引き起こしやすく、極めて危険であり得る。この血栓症性または脆弱性プラークは、急性心臓症候群の頻繁な原因となり得る。

【0005】

これらの脆弱性 (そして潜在的に生命を脅かす) プラークの特徴付けが現在研究されている。脆弱性プラークを検出するために多くのストラテジーが提案されている。これらの提

50

案されている戦略には、血管造影法、血管内超音波法、血管顕微鏡検査法、磁気共鳴撮像法、磁気共鳴拡散撮像法、分光法、赤外線分光法、シンチグラフィ、光干渉断層撮像法、電子ビーム演算断層撮影スキニング法、およびサーモグラフィがあるが、これらはすべてその有効性に限界があった。特に、提案されているサーモグラフィ法は、脆弱性プラークは通常炎症を起こしており、従って標準的な狭窄性プラークよりも多くの熱を発生することから、温度変化を検出するものである。現在のサーモグラフィ法は、非常にその効果が期待されるものではあるが、それらもまだ温度感度が限定されているという欠点があり、それによって多くの場合、脆弱性プラークの検出の精度が低くなる。

#### 【0006】

公知のプラーク治療処置法は広く受け入れられており、標準的な狭窄性プラークの治療に良好な有効性を示しているが、それらは血栓状態がアテローム硬化性プラークに重なっている場合は有効でない（そして危険でもあり得る）。具体的には、PTAやステント処置などの一次処置によって引き起こされる機械的応力によって、脆弱性プラークから血液流への流体および/または固体の放出が実際にトリガーされ、それによって心臓血栓閉塞を引き起こす可能性がある。

#### 【0007】

これらの理由により、血管中の脆弱性プラークの検出および治療のための方法、装置およびキットを提供することが望まれている。これらの方法および装置は、好ましくは経皮的方法により、血管内および管内導入用に適したものであるべきである。その新規な方法および装置が、脆弱性プラークを精度良く検出することが可能で、および/または隣接する組織に対する悪影響を最小限にしながらその治療を非常に良好に制御されかつ安全な方法で行うことができることが特に望ましい。さらに、それらの治療法、装置およびキットは、最小限の副作用で脆弱性プラークの放出を抑制するのに有効であるべきである。これらの課題の少なくとも一部が本明細書中に記載される本発明によって達成される。

#### 【0008】

### 2. 背景技術の説明

低温外科形成装置および方法がWO98/38934に記載されている。患者の血管内を冷却または加熱するためのバルーンカテーテルが米国特許第5,486,208号とWO91/05528とに記載されている。子宮内摘出を行うための膨張可能ブラダーを備えた冷凍外科用プローブが米国特許第5,501,681号に記載されている。ジュール・トムソン冷却に基づく冷凍外科用プローブが、米国特許第5,275,595号、同第5,190,539号、同第5,147,355号、同第5,078,173号、および同第3,901,241号に記載されている。血管形成術後およびその他の治療用の加熱バルーンを備えたカテーテルが、米国特許第5,196,024号、同第5,191,883号、同第5,151,100号、同第5,106,360号、同第5,092,841号、同第5,041,089号、同第5,019,075号、および同第4,754,752号に記載されている。低温流体源が米国特許第5,644,502号、同第5,617,739号、および同第4,336,691号に記載されている。次の米国特許も本発明に関連し得る（米国特許第5,458,612号、同第5,545,195号、および同第5,733,280号）。

#### 【0009】

サーモグラフィは、ワード キャッセルズらのザブルネラブルアテロスクレロチックプラーク：アンダースタンディング、アイデンティフィケーション、アンドモディフィケーション（The Vulnerable Atherosclerotic Plaque: Understanding, Identification, and Modification）、第13章、pp.231-242（1999）、およびL. ディアマントポーラスらの<http://www.eurekalert.org/releases/aha-at1041499.html>に記載されている。脂質膜に対する低温の影響は、ジャック クループのアドバンスインモレキュラーアンドセルバイオロジー（Advances in Molecular and Cell Biology）

y), 第19巻、pp. 143 - 192 (1997)、P. J. クインのクライオバイオロジー (Cryobiology)、第22巻、pp. 128 - 146 (1985); およびマイケル J. テイラー博士のバイオロジーオブセルサバイバルインザコールド (ハーウッドアカデミックパブリッシャ、印刷中) (Biology Of Cell Survival In The Cold (Harwood Academic Publishers In Press))に記載されている。

【0010】

上記参考文献それぞれの全開示内容は、本明細書中で参考として援用される。

【0011】

発明の要旨

本発明は、患者の血管内の脆弱性プラークの検出と凍結療法とを提供する。血管は、静脈、動脈（特に、冠状動脈）を含む患者の血管において、いかなる血管であってもよい。血管は通常、脆弱性プラークから少なくとも部分的に一部狭窄されている。特に本発明は、急性心臓症候群を抑制し、体腔の開通性の維持を補助するために、脆弱性プラーク内の保持流体の放出を抑制することができる。本発明はまた、卒中予防のための頸動脈の脆弱性プラークの治療も提供する。患者の血管系は、脆弱性プラークと標準の狭窄性プラークとの両方を有する場合、本明細書に記載の治療技術は、必要に応じて、標準の狭窄性プラークを実質的に冷却することなく、脆弱性プラークに選択的に向けることができる。別実施形態において、両方のタイプのプラークが治療可能である。

【0012】

第1の態様において、本発明は、血管の脆弱性プラークを治療するための方法を提供する。この方法は、脆弱性プラークの近傍の血管をこの脆弱性プラーク内の保持流体の血液流への放出を抑制するのに十分な温度にまで冷却する工程を包含する。冷却治療は、多くの場合、血管の管腔の周部表面の全部または一部に対して向けられ、好ましくは脆弱性プラークによって放出可能に保持された脂質リッチ液体が放出されることを抑制する。

【0013】

血管の冷却は、血管の管腔にカテーテルを導入することによって行うことができる。脆弱性プラークの近傍の血管管腔に第1バルーンが配置される。この第1バルーンに低温冷却流体が導入され、そこから排出される。前記第1バルーン上に配置された第2バルーンを膨張させて、血管管腔に半径方向から密着させる。一般に、前記第1バルーンの内面の温度は、約 - 55 ~ - 75 の範囲であり、前記第1バルーンの外表面は、約 - 25 ~ - 45 の範囲である。前記第2バルーンの外表面の温度は、約 10 ~ - 40 の範囲であり、好ましくは、約 10 ~ - 20 、より好ましくは、約 5 ~ - 10 の範囲である。

【0014】

通常、前記血管管腔の細胞表面の温度は、約 10 ~ - 40 、好ましくは、約 10 ~ - 20 、より好ましくは、約 5 ~ - 10 の範囲である。組織は、通常、その所望の温度に、約 15 秒 ~ 120 秒、好ましくは、30 秒 ~ 60 秒の時間維持される。冷却を通常は約 1 ~ 3 サイクル、それらのサイクルを 120 秒毎に約 1 サイクルの速度で繰り返すことによって、脆弱性プラークの安定性を高めることができる。

【0015】

驚くべきことに、0 より高い冷却温度によって脆弱性プラークの脂質コアを、無秩序な結晶状態の流体から秩序のある結晶状態の固体またはゲルへと転移することができる。従って、脂質リッチ液体を通常約 10 ~ - 10 の範囲の転移温度で、その脂質リッチ液体の状態から高度に秩序のある六方格子状態に通常変化させるのに十分冷却することによって、脆弱性プラークを安定化することができる。冷却によって、前記脂質リッチ液体の近傍の組織、特に脂質リッチ液体と血管の管腔との間の細胞の帽部 (cap) を形成している組織の壊死および/またはアポトーシスを抑制しながら、脆弱性プラークを安定化することができる。冷却処理はまた、脆弱性プラークの炎症および悪化を抑制することができる。冷却処置はさらに、脆弱性プラークの細胞の帽部の破断も抑制することができる。

## 【 0 0 1 6 】

その他の態様において、本発明の脂質リッチ液体の放出を抑制するべく脆弱性プラークを冷却する方法は、追加の治療法と組み合わせることができる。例えば、1つの付属的方法は、冷却された脆弱性プラークを一次処置によって治療する方法を包含し得る。適切な一次処置としては、バルーン血管形成術、じゅく腫切除術、回転じゅく腫切除術、レーザ血管形成術等があり、ここで治療される血管の管腔は、狭窄状態を少なくとも部分的に軽減するために拡張される。前記一次処置は、さらに、ステント配置等の再狭窄を制御するための処置を含んでいてもよい。動脈の場合、一次処置は前記冷却治療の少し前、冷却治療中、好ましくは冷却治療の少し後、好ましくは冷却治療の60秒以内、さらに好ましくは、脂質リッチ液体を所望の温度へ冷却した直後に行われる。あるいは、冷却方法は、さらに、脂質リッチ液体のサイズを縮小し、その脂質リッチ液体の細胞密度または組成を変化させ、前記帽部の構造的完全性 ( s t r u c t u r a l i n t e g r i t y ) を促進し (例えば、前記帽部の厚みを増加させる)、脆弱性プラークの化学的性質またはライフサイクルを変化させることによって前記帽部の細胞組成または構造特性等を改変することによって脆弱性プラークを不活性化 (パッシベーション) する工程を包含することができる。

10

## 【 0 0 1 7 】

別の態様において、本発明は、流体を放出可能に保持している血管の脆弱性プラークを治療する方法を提供する。この方法は、脆弱性プラークを検出する工程と、脆弱性プラークの近傍において血管を前記保持流体が血管中に放出されることを抑制するのに十分な温度にまで冷却する工程とを包含する。

20

## 【 0 0 1 8 】

別の態様において、本発明は、血管の脆弱性プラークを検出する方法を提供する。この方法は、プラーク近傍の血管管腔内にバルーンを配置する工程を包含する。前記バルーンは、このバルーンに貼り付けられた複数の温度センサが血管管腔の表面に接続されるように膨張される。管腔表面に沿った温度差を前記センサによって感知する。

## 【 0 0 1 9 】

別の態様において、本発明は、管腔表面を有する血管の脆弱性プラークを検出し治療するための凍結療法用カテーテルを提供する。このカテーテルは一般に、近端部と、遠端部と、それらの間に延出する冷却流体供給管腔および排出管腔とを備えるカテーテル本体を有する。前記カテーテル本体の前記遠端部の近傍に、前記供給管腔および排出管腔と流体連絡して第1バルーンが配設されている。前記第1バルーン上には、それらの間に熱バリアを形成した状態で第2バルーンが配置されている。前記管腔表面の温度測定を提供するべく前記第2バルーンには複数の温度センサが貼り付けられている。

30

## 【 0 0 2 0 】

別の態様において、本発明は、管腔表面を有する血管の脆弱性プラークを検出するためのカテーテルを提供する。このカテーテルは一般に、近端部と、遠端部と、それらの間に延出する供給管腔および排出管腔とを備えるカテーテル本体を有する。前記カテーテル本体の前記遠端部に、前記供給管腔および排出管腔と流体連絡してバルーンが配設されている。前記管腔表面の温度測定を提供するべく前記バルーンには複数の温度センサが支持されている。

40

## 【 0 0 2 1 】

別の態様において、本発明はさらに、血管中の脆弱性プラークを治療するためのキットを提供する。このキットは、近端部と、遠端部と、その遠端部の近傍の冷却部材とを備えるカテーテルを有する。前記キットには、前記カテーテルの使用のための取扱説明書が含まれている。これらの取扱説明書は、保持流体が血管に放出されることを防止するために脆弱性プラークの近傍の血管を冷却するステップを含む。このようなキットは、本明細書中に記載される任意の方法のための取扱説明書を含み得る。

## 【 0 0 2 2 】

さらに別の態様では、本発明は、血管の脆弱性プラークを検出するためのキットを提供す

50

る。このキットは、近端部と、遠端部と、その遠端部の近傍の複数の温度センサを有するバルーン部材とを有するカテーテルを備える。取扱説明書は、このカテーテルを使用するためのキットに含まれる。これらの取扱説明書は、プラークの近傍の前記血管管腔内にバルーンを配置するステップと、前記バルーンに貼り付けられた複数の温度センサが前記血管管腔の表面に接続されるように前記バルーンを膨張させるステップと、前記管腔表面に沿って温度差を前記センサによって感知するステップとを有する。このようなキットは、本明細書中に記載したいずれの方法のための取扱説明書を含んでもよい。

#### 【 0 0 2 3 】

##### 詳細な実施形態の説明

本明細書中で使用されるように、「脆弱性プラーク」および「ホットプラーク」という用語は、血栓症になり易いアテローム硬化性プラークを指す。図 1 A および 1 B は、その血管の管腔 1 0 4 内に成熟した脆弱性プラーク 1 0 2 を含む血管 1 0 0 の断面を図示している。前記脆弱性プラーク 1 0 2 は一般に軟質で、脂質リッチなアテローム性粥状物質 ( g r u e l ) からなる壊死性コア 1 0 6 と、このコア 1 0 6 をカバーする平滑筋細胞のコラーゲンマトリックスからなる繊維状の硬化帽部 1 0 8 とを含む。前記粥状物質は一般に、前記脆弱性プラーク 1 0 2 によって放出可能な状態で保持されているエステル化コレステロールおよび低濃度リポ蛋白質の液体を含む。前記帽部 1 0 8 の破裂または断裂によって、図 2 に見られるように、プラーク出血 1 1 0 ( 破断したプラークを介した高度にトロンボゲンの脂質リッチな液体 1 0 6 の放出 ) が起こり得る。プラーク出血 1 1 0 により、前記高度にトロンボゲンの脂質リッチな液体 1 0 6 が、血管管腔 1 0 4 の血液流に晒される。図 3 に図示されているように、前記トロンボゲン液体の放出によって、血管管腔全体の血栓性閉塞 1 1 2 ( 血塊 ) が発生し、これによって卒中や急性心臓死等の生命を脅かす状態が発生し得る。

#### 【 0 0 2 4 】

脆弱性の三つの決定因子が、図 1 A の 4 - 4 線に沿った分解断面図である図 4 に図示されている。脆弱性プラークの破断に対する感受性は、主として、前記アテローム性コアのサイズ 1 1 4 と密度 ( 例えば、コアが大きくなれば破断の可能性が増加する )、前記硬化帽部の厚み 1 1 6 と構造的完全性 ( 例えば、帽部が薄いと破断の可能性が増大する )、および帽部の炎症 ( 例えば、マクロファージ泡沫細胞 1 1 8 の浸潤によって帽部細胞 1 2 0 が弱体化して破断の可能性が増大する ) から決定され得る。さらに、脆弱性プラークの破断は、プラークに対してかかる種々の外的な応力によってもトリガーされ得る。例えば、管内血圧の変動、パルス圧、心臓収縮、血管痙攣等によって脆弱性プラークの破断が促進され得る。あるいは、P T A またはステント処理などの一次処置によって引き起こされる機械的応力によっても破断がトリガーされ得る。

#### 【 0 0 2 5 】

次に、図 5 および図 6 を参照して、管腔表面 1 0 5 ( 図 1 A を参照 ) を有する血管 1 0 0 の脆弱性プラーク 1 0 2 を検出し治療するための凍結療法カテーテル 1 0 の一例 ( これは、2 0 0 0 年 7 月 1 9 日出願の同時係属出願 0 9 / 6 1 9 , 5 8 3 ( 代理人整理番号 0 1 8 4 6 8 - 0 0 0 6 1 0 U S ) により詳細に記載されており、この開示内容が本明細書において参考として開示される ) について説明する。このカテーテル 1 0 は、近端部 1 4 と、遠端部 1 6 と、これらの間に延出する冷却流体供給管腔 1 8 および排出管腔とを備えたカテーテル本体 1 2 を含む。前記カテーテル本体 1 2 の前記遠端部の近傍には前記供給および排出管腔と流体連絡して、第 1 バルーン 2 2 が配設されている。そしてこの第 1 バルーン 2 2 上に、その間に熱バリア 2 6 を形成した状態で第 2 バルーン 2 4 が配設されている。

#### 【 0 0 2 6 】

前記両バルーン 2 2 , 2 4 は、カテーテル本体 1 2 の一体的延出部分として構成することも可能であるが、そのような構造は本発明において必須ではない。これら両バルーン 2 2 , 2 4 は、カテーテル本体 1 2 と同じ材料または異なる材料から形成することができ、後者の場合、適切な接着剤、熱溶接等によってカテーテル本体 1 2 の前記遠端部 1 6 に付着

10

20

30

40

50

される。カテーテル本体 12 は、ポリエチレン、ポリイミド、ならびにそれらのコポリマーおよび誘導物等の従来の材料から形成することができる。前記両バルーン 22, 24 も、血管形成術用の従来の材料、好ましくは、ポリエチレンテレフタレート (PET)、ポリエチレンなどの非弾性材料、または強力な非膨張性バルーンを構成するのに適した他の医用グレードの材料から形成することができる。さらに、これら両バルーン 22, 24 は、より良好な保護を提供するために、互いに異なる材料から形成することも可能である。例えば、第 1 バルーン 22 は強度を提供するべく PET から形成し、第 2 バルーン 24 は耐久性を提供するべくポリエチレンから形成することができる。これらバルーン 22, 24 の長さは、それぞれ少なくとも 1 cm、より好ましくは、それぞれ 2 cm ~ 5 cm の範囲である。これらバルーン 22, 24 は、冠状動脈内ではそれぞれ 2 mm ~ 5 mm、そして末梢動脈内ではそれぞれ 2 mm ~ 10 mm の範囲の直径を有する。

10

#### 【0027】

前記熱バリア 26 は、フィラメントによって両バルーン 22, 24 間に維持される空隙として構成することができる。前記フィラメントは、通常は螺旋巻きされた、編み、編成、または結節モノフィラメントを含む。前記モノフィラメントは、PET またはポリエチレンナフタレート (PEN) から形成して、接着剤結合、熱溶接、ファスナ等によって前記第 1 バルーン 22 に固定することができる。前記熱バリア 26 も、前記第 1 バルーン 22 の外面および / または前記第 2 バルーン 24 の内面上に形成された複数のこぶによって両バルーン 22, 24 間に維持される空隙を含み得る。前記複数のこぶは、様々な状態で形成することができる。例えば、これらのこぶは、バルーンに本来備えられたものとして形成したり (バルーンの吹出し中に形成される)、またはこれらのこぶを接着剤結合、熱溶接、ファスナ等を使用してバルーンに対して物理的な「ドット」を固定することによって、バルーンの壁の材料を変形することによっても形成することができる。あるいは、前記熱バリア 26 は、スリーブによって両バルーン 22, 24 間に維持される空隙を含み得る。前記スリーブは、孔あきとし、PET またはシリコンやポリウレタンなどのゴムから形成することができる。

20

#### 【0028】

前記カテーテル本体 12 の近端部 14 にはハブ 34, 36 が固定されている。ハブ 34 は、前記流体供給管腔 18 に凍結療法流体源を接続するためのポート 38 を提供し、この流体供給管腔 18 は、前記第 1 バルーン 22 の内面と流体連絡している。ハブ 34 はさらに、前記バルーン 22 から移動する前記凍結療法流体を前記排出管腔 20 を通って近位方向に排出するためのポート 40 を提供する。ハブ 36 は、カテーテル本体 12 内のガイドワイヤ管腔 44 を通って延出するガイドワイヤのためのポート 42 を提供する。通常、前記ガイドワイヤ管腔 44 は、図 6 に図示されているように、前記排出管腔 20 を通って延出することになる。前記ガイドワイヤ管腔 44 はまた、このガイドワイヤ管腔 44 を介して低温冷却流体が血液流に流れ込むことを最小限にするために、前記排出管腔 20 の外側に軸方向に延出してもよい。必要に応じて、前記ガイドワイヤ管腔 44 は、第 1 バルーン 22 の内面の外側に延出したり、このガイドワイヤ管腔 44 が、ガイドワイヤが両バルーン 22, 24 の外側に延出することを許容するように構成することもできる。さらに、前記第 1 バルーン 22 の近傍でカテーテル本体 12 に沿って補強コイル 46 を延出させることができる。この補強コイル 46 は、カテーテル 10 が血管内で捻れることを防止するべく、通常 6 cm ~ 10 cm の範囲の長さを有する単純なバネを含み得る。

30

40

#### 【0029】

図 5 の凍結療法カテーテル 10 はさらに、前記第 1 および第 2 バルーン 22, 24 の格納をモニタするための安全機構を示している。前記第 1 バルーン 22 は、前記供給および排出管腔と流体連絡する容量を規定している。前記供給管腔 18 との低温冷却流体供給部には流体遮断装置が接続されている。前記第 2 バルーン 24 は、その間に減圧空間 52 を形成した状態で前記第 1 バルーン 22 上に配設されている。前記減圧空間 52 は、この減圧空間 52 における変化にตอบสนองして、前記第 1 バルーン 22 への低温冷却流体の流入を阻止するべく前記流体遮断装置に接続されている。

50

## 【 0 0 3 0 】

図 7 は、前記自動流体遮断機構 5 4 の作用流れ図を示している。この流体遮断機構 5 4 は通常、バッテリー 6 0 によって駆動される回路によって、遮断バルブ 5 8 に接続された減圧スイッチ 5 6 を含む。前記スイッチ 5 6 は、所定レベルの減圧空間 5 2 が第 2 バルーン 2 4 内に検出される時にのみ閉鎖状態に留まることができる。この閉鎖されたスイッチ 5 6 によって、前記低温冷却流体供給部 6 2 と流体連絡状態で前記遮断バルブ 5 8 は開放することが許容される。あるいは、前記回路は、前記スイッチが開放されている時に前記遮断バルブ 5 8 が開放される状態で、前記所定の減圧空間 5 2 が存在している時にのみ前記スイッチ 5 6 が開放されるように構成することも可能である。前記減圧空間 5 2 は、前記第 1 バルーン 2 2 が穿孔されて、凍結療法流体が減圧空間 5 2 に流入することが許容される場合、または前記第 2 バルーン 2 4 が穿孔されて血液が減圧空間 5 2 に流入することが許容される場合に縮小される。両バルーン 2 2 , 2 4 の格納のモニタリングに加えて、故障発生時に前記減圧スイッチ 5 6 はトリガーされて、追加の凍結療法流体が前記流体供給部 6 2 から供給管路 1 8 へと供給されることを防止する。前記第 2 バルーン 2 4 も、第 1 バルーン 2 2 から流出し得る任意の低温冷却流体を含むように作用する。

10

## 【 0 0 3 1 】

前記減圧空間 5 2 は、減圧ポート 6 8 ( 図 5 を参照 ) を介して、前記本体 1 2 の減圧管路 6 6 で前記減圧空間 5 2 に接続される単純な固定減圧チャンバ 6 4 によって提供することができる。当該実施形態において、ハンドル 7 4 内には正容積式ポンプ ( 理想的にはシリンジに類似 ) が配設され、これは図 8 A に示されているように、アクチュエータ 7 5 によって操作可能である。前記減圧空間 5 2 は、この減圧空間 5 2 が小さいことで少量の流体の漏出が発生した時における減圧量の変化の検出が容易になることから、1 m L ~ 1 0 0 m L の範囲、好ましくは 1 0 m L 以下の小容量を含むべきである。前記凍結療法流体供給部 6 2 と前記回路を駆動するためのバッテリー 6 0 とは、図 8 B に示されているように、1 つのエネルギーパック 7 0 内に共にパッケージ化することができる。このエネルギーパック 7 0 は、カテーテル本体の近位側ハンドル 7 4 から取り外し可能であり、使い捨て式である。複数の別々の交換可能なエネルギーパック 7 0 によって、複数の凍結冷却サイクルを可能にする。さらに、前記ハンドル 7 4 に音声警報またはブザー 7 6 を設けて、このブザーによって前記ハンドルが流体供給部 6 2 からの流れを許容するべく十分に垂直に維持されていない場合に、音声警告を提供するように構成することができる。前記凍結療法カテーテルはさらに、前記第 1 バルーン 2 2 内の流体の圧力および / または温度を測定するために、前記第 1 バルーン 2 2 またはハンドルに配置されたサーミスタ、熱電対等によって前記容量部に接続された側高計 ( h y p s o m e t e r ) 7 2 を備えることができる。この側高計は、凍結治療の有効性と安全性とに影響する変数 ( 圧力、温度 ) の正確なリアルタイム測定を可能にする。

20

30

## 【 0 0 3 2 】

図 5 の前記デュアルバルーン凍結療法カテーテル 1 0 はさらに、脆弱性プラークのサーモグラフ式検出を提供する温度感知機構も示している。管路表面 1 0 5 の直接温度測定を提供するべく、前記第 2 バルーン 2 4 には複数の温度センサ 7 8 が貼り付けられている ( 図 1 A を参照 ) 。これら温度センサ 7 8 は、複数の 2 0 個以下の熱電対またはサーミスタから構成することができ、0 . 1 より大きい温度差を検出可能に構成することができる。これら温度センサ 7 8 は、一連の軸心および周方向の位置において第 2 バルーン 2 4 に固定することができる。これら複数の温度センサ 7 8 は、図 5 に図示されているように、接着接続、熱溶接、ファスナ等によって、第 2 バルーン 2 4 の外面に固定することができ、あるいは第 2 バルーン 2 4 の内面に固定することも可能である。カテーテル軸 1 2 の長さに沿って、P E T またはシリコンやポリウレタンなどのゴムから形成される薄いスリーブ 8 2 内に、温度センサワイヤ 8 0 を固定することができ、後者の場合、これらワイヤ 8 0 は、前記減圧管路 6 6 を通ってネジ込むことが可能である。前記温度センサワイヤ 8 0 を、管路表面に沿った温度マッピングのために温度読み取り装置へ接続するために、カテーテル 1 0 の前記近端部 1 4 にコネクタ 8 4 を設けることも可能である。さらに、図 9 の

40

50



ブロック図に図示されているように、前記温度センサ 78 によって感知される温度測定値 T1 および T2 から前記管腔表面に沿った温度差 T を測定するために、前記コネクタ 84 に回路 77 を取り付けても良い。さらに、閾値温度差より上でトリガーされるインジケータを警告目的で前記コネクタに設けてもよい。

#### 【0033】

脆弱性プラークの検出は、前記凍結療法カテーテル 10 をガイドワイヤを介して血管 100 の管腔 104 に導入することによって行うことができる。前記第 1 バルーン 22 は、プラークの近傍の血管管腔 104 内に配置される。この第 1 バルーン 22 を膨張させると、第 2 バルーン 24 (膨張時に拡張) に貼り付けられた複数の温度センサ 78 が管腔の表面に熱的に接続される。前記管腔表面 105 に沿った温度差を前記センサによって感知する。バルーン 22 の膨張は、約 5 p s i ~ 50 p s i の範囲の圧力の二酸化炭素、一酸化二窒素等のガスによって行うことができる。前記バルーン 22 は通常、10 秒 ~ 120 秒の範囲の時間で膨張される。バルーンカテーテルは、静止位置において、またはそれが管腔表面に沿って移動しながら温度差を感知することができる。好適には、管腔表面に沿った特定の位置における直接温度測定を可能にするために、温度センサ 78 は管腔表面に熱的に接続する。この温度感度の増加によって温度マッピング性が改善され、脆弱性プラーク検出の精度が高まる。次に、図 11A - 11C を参照してさらに詳述するように、検出された脆弱性プラークを治療のために凍結療法カテーテル 10 を使用することができる。

10

#### 【0034】

図 10A および 10B には、管腔表面を有する血管の脆弱性プラークを検出するための別のカテーテル 10' が図示されている。この検出カテーテル 10' は、近端部 14 と、遠端部 16 と、これらの間に延出する供給管腔 88 および排出管腔 88 とを備えたカテーテル本体 12 を含む。前記カテーテル本体 12 の前記遠端部にはバルーン 86 が配設されている。このバルーン 86 は、前記供給管腔および排出管腔に流体連絡する内面を有する。前記管腔表面 105 の直接温度測定を提供するべく、前記バルーン 86 の外面には複数の温度センサ 78 が貼り付けられている (図 1A を参照)。

20

#### 【0035】

脆弱性プラークの検出は、前記検出カテーテル 10' をガイドワイヤを介して血管 100 の管腔 104 に導入することによって行うことができる。前記バルーン 86 は、プラークの近傍の血管管腔 104 内に配置される。このバルーン 86 を膨張させると、このバルーンに貼り付けられた複数の温度センサ 78 が管腔の表面に熱的に接続される。前記管腔表面に沿った温度差を前記センサによって感知する。バルーン 86 は通常、コントラスト、生理食塩水等の標準的な膨張媒体によって膨張させることが可能である。膨張媒体供給および / または排出ポート 90 が前記供給および / または排出管腔 88 に接続され、この管腔が前記バルーン 86 の内面と流体連絡している。前記バルーン 86 は通常、10 秒 ~ 120 秒の範囲の時間で膨張される。バルーンカテーテルは静止位置において、またはそれが管腔表面に沿って移動しながら温度差を感知することができる。

30

#### 【0036】

次に、図 11A ~ 図 11C を参照して、脆弱性プラーク 102 の治療用の図 5 の凍結治療カテーテル 10 の使用法について説明する。図 11A および 11B に図示されているように、カテーテル 10 はガイドワイヤ GW を介して血管 100 の管腔 104 に挿入される。第 1 バルーン 22 を脆弱性プラーク 102 の血管管腔 104 内に配置する。低温冷却流体を第 1 バルーン 22 に導入し (そこで、それは多くの場合気化する)、排出する。図 11C に図示されているように、第 2 バルーン 24 を膨張させて管壁に半径方向から密着させる。気化した流体は、バルーン 22 を膨張させる (そしてバルーン 24 を膨張させる) 作用と、これら両バルーン 22, 24 の外面を冷却する作用との二つの作用を奏する。前記脆弱性プラーク 102 の近傍の血管 100 は、脆弱性プラーク 102 内から保持流体 106 が血管 100 へと放出されることを防止するのに十分な温度にまで冷却される。この冷却処置は、血管管腔の周面の全部または一部を対象として行われる。好ましくは、冷却によって脂質リッチ液体 106 を脂質リッチ固体またはゲル 106' (これについては後の

40

50

図12A - 12Bを参照して後に詳述する)へと安定化することによって、この脆弱性プラークによって放出可能な状態で保持されている脂質リッチ液体が放出されることを抑制する。脆弱性プラークの冷却を所望の温度プロファイルに限定するべく、前記熱バリア26によって第1バルーン22と第2バルーン24との間の熱伝達も抑制される。さらに、冷却中、前記流体遮断機構によって第1バルーン22および第2バルーン24の格納がモニタリングされる(図7を参照)。

#### 【0037】

適切な低温冷却流体は、好ましくは非毒性のものであって、液体一酸化二窒素、液体二酸化炭素、冷却生理食塩水等が挙げられ得る。低温冷却流体は、昇圧状態で液体として供給管腔18を流れ、第1バルーン22内の低圧状態で気化する。一酸化二窒素の場合、前記供給管腔18内での供給圧は通常、その沸点より低い温度において600psi~1000psiの範囲である。気化後、第1バルーン22内のその中心近くの一酸化二窒素ガスは通常、15psi~100psiの範囲の圧力を有する。好ましくは、一酸化二窒素ガスは、末梢動脈内では50psi~100psiの範囲の圧力を有し、冠動脈内では約15psi~45psiの範囲の圧力を有する。

#### 【0038】

一般に、前記第1バルーンの内面の温度は約-55~-75の範囲であり、第1バルーンの外面は約-25~-45の範囲である。第2バルーンの外面の温度は約10~-40、好ましくは、約10~-20、より好ましくは、約5~-10の範囲である。これによって、約10~-40、好ましくは、約10~-20、より好ましくは、約5~-10の範囲の所望の治療温度が提供される。組織は通常、この所望の温度に約15秒~120秒、好ましくは、30秒~60秒の時間維持される。脆弱性プラークの安定化は、冷却を通常は約1~3サイクル、それらのサイクルを120秒毎に約1サイクルの速度で繰り返すことによって高めることができる。

#### 【0039】

いくつかの場合において、管の冷却は、前記脂質リッチ液体の近傍の組織、特に脂質リッチ液体106と血管104の管腔との間の細胞の帽部108を規定している組織の壊死および/またはアポトーシスの抑制に限定することができる(図1Aを参照)。アポトーシスまたは細胞壊死は、もしもそれによって細胞の帽部が弱化され、その帽部弱化によって脆弱性プラークの破断と前記脂質リッチ液体の放出が引き起こされるならば望ましくないかもしれない。従って、本発明は、体腔をライニングしている帽部細胞108とその他の細胞の生存能力に影響を与えることなく、血管内への保持流体の放出を抑制することを可能にするものである。

#### 【0040】

他の適用例において、脆弱性プラーク102の炎症細胞(例えば、マクロファージ118、図4を参照)のアポトーシスおよび/またはプログラムされた細胞死を刺激するために、より低い温度で管を冷却することが望ましいかもしれない。このような炎症細胞の存在によって、帽部の弱化または腐食がトリガーされ、それによって前記脂質リッチ液体の脆弱性プラーク放出が発生するかもしれないのでアポトーシスは望ましいかもしれない。約0~-15の範囲の温度での冷却によって、脆弱性プラーク、特に細胞帽部108を形成している組織の炎症および悪化を抑制することができる。あるいは、約-20より低い冷却温度での帽部細胞108の壊死を提供することが有用であるかもしれない。帽部壊死によって帽部の細胞増殖と厚み増加を刺激し、それによって帽部の破断を抑制することができる。

#### 【0041】

次に図12Aおよび12Bを参照して、脆弱性プラークの脂質リッチ液体コア106の転移について説明する。図12Aは、脂質コア転移を行う転移温度を図示している。主転移点122は、10~-10の転移温度範囲内のある時点で起こる。この転移点122において、脂質コアは図12Bに図示されているように、無秩序な結晶状態流体106から秩序的な結晶状態固体またはゲル106'への相変化を受け得る。従って、脆弱性プラ

10

20

30

40

50

ークは、前記脂質リッチ液体コア 106 を、その状態を通常無秩序な脂質から高度に秩序的な六方格子状態に変化させるのに十分冷却することによって安定化することができる。好適には、-5 より高い上の転移温度はさらに、前記脂質リッチ液体 106 の近傍の組織、特に前記帽部 108 の壊死および/またはアポトーシスを抑制する。

#### 【0042】

次に図 13A および 13B を参照して、前記脆弱性プラークの冷却に関連する追加的治療について説明する。図 13A は、脆弱性プラークが脂質リッチ固体/ゲル 106' 状態にまで安定化される冷却された血管 100 の断面を図示している。脂質リッチ流体 106 の長期保持を提供し、さらに可能であれば、組織の内部成長を介した健全な内皮細胞のための構造的骨格 (scaffolding) を提供するべく、プラークを安定化しながら血管管腔内にステント 124 が配置されている。前記ステントはさらに、プラーク誘発狭窄を軽減し、管腔の開通性を改善することもできる。安定化されたプラークのその他の適切な一次処置としては、バルーン血管形成術、じゅく腫除去術、回転じゅく腫除去術、レーザー血管形成術等が挙げられ、ここで処理された血管の管腔は、狭窄状態を少なくとも部分的に軽減するべく拡大される。動脈の場合、一次処置は、前記冷却治療の少し前、冷却治療中、好ましくは冷却治療の少し後、好ましくは冷却治療の 60 秒以内、さらに好ましくは脂質リッチ液体を所望の温度へ冷却した直後に行われる。場合によっては、冷却方法は図 13B に図示されているように、脂質リッチ液体 106' のサイズをおそらく縮小し、またはその脂質リッチ液体の細胞密度もしくは組成を変化させ、および/または脆弱性プラークの化学的性質もしくはライフサイクルを変化させることによって脆弱性プラークを不活性化を行うことができる。不活性化はさらに、帽部 108 の構造的完全性の促進 (例えば、帽部の厚み、強度、弾性、または硬度の増大)、傷の形成または脆弱性プラークの化学特性の変化を介した帽部の細胞組成または特性の改変および/または等も含むことができる。

#### 【0043】

カテーテル 10 とその使用のための取扱説明書 128 とが含まれているキット 126 が図 14 に図示されている。カテーテル 10 は、図 14 に図示されているように、図 5 のデュアルバルーンカテーテルであってもよいし、あるいは近端部と遠端部とその遠端部近傍の冷却部材とを備えたカテーテルであってもよい。使用取扱説明書 128 は、脆弱性プラークの検出および/または治療のための上述した関連方法のステップのセットのいずれかを記載したものとするすることができる。使用取扱説明書 128 は、多くの場合印刷され、必要に応じて少なくとも部分的にバルーンカテーテル 10 用の殺菌パッケージ 130 上に示される。別実施形態において、使用取扱説明書 128 は、脆弱性プラークの検出および/または治療のためのバルーンカテーテル 10 の使用法を図示または例示した機械読み取り可能コード、デジタルまたはアナログデータを含み得る。使用取扱説明書を、キット 126 のパッケージ 132 上に印刷する等のその他の構成も可能である。

#### 【0044】

以上は本発明の好適実施例の完全な説明であるが、当業者には、様々な代替、改変および均等物が自明であろう。従って、上の説明は、特許請求の範囲によって規定される本発明の範囲を限定するものと解釈されてはならない。

#### 【図面の簡単な説明】

【図 1A】図 1A は、成熟した脆弱性プラークを含む血管の断面図を示している。

【図 1B】図 1B は、成熟した脆弱性プラークを含む血管の断面図を示している。

【図 2】図 2 は、血管内の脆弱性プラークの破断とプラークの出血の断面図を示している。

【図 3】図 3 は、血管内の血栓症閉塞部の断面図を示している。

【図 4】図 4 は、図 1A の 4-4 線に沿った分解断面図を示している。

【図 5】図 5 は、脆弱性プラークの検出と治療のための凍結療法カテーテルの一例を図示している。

【図 6】図 6 は、図 5 の 6-6 線に沿った前記カテーテルの断面図である。

【図 7】図 7 は、図 5 のカテーテルの自動流体遮断機構の作動を図示する作用流れ図である。

【図 8 A】図 8 A は、図 5 の凍結療法カテーテルに使用されるハンドルと取り外し可能エネルギーパックを図示している。

【図 8 B】図 8 B は、図 5 の凍結療法カテーテルに使用されるハンドルと取り外し可能エネルギーパックを図示している。

【図 9】図 9 は、管腔表面の温度差を測定する回路のブロック図を示している。

【図 10 A】図 10 A は、脆弱性プラークを検出するための別のカテーテルを図示している。

【図 10 B】図 10 B は、図 10 A の 10 B - 10 B 線に沿った前記カテーテルの断面図である。

10

【図 11 A】図 11 A は、脆弱性プラークの治療用の図 5 のカテーテルの使用法を図示している。

【図 11 B】図 11 B は、脆弱性プラークの治療用の図 5 のカテーテルの使用法を図示している。

【図 11 C】図 11 C は、脆弱性プラークの治療用の図 5 のカテーテルの使用法を図示している。

【図 12 A】図 12 A は、脆弱性プラークの脂質コア転移を行う転移温度を図示するグラフである。

【図 12 B】図 12 B は、液体の無秩序状態から、固体の秩序状態への脂質コアの転移を図示している。

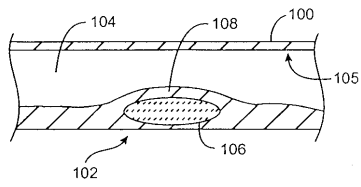
20

【図 13 A】図 13 A は、前記脆弱性プラークの冷却に関連する追加の治療法を図示している。

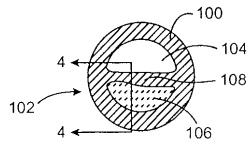
【図 13 B】図 13 B は、前記脆弱性プラークの冷却に関連する追加の治療法を図示している。

【図 14】図 14 は、図 5 の装置と、その使用取扱説明書とを含む脆弱性プラーク治療キットを図示している。

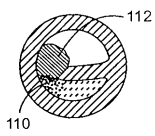
【図 1 A】



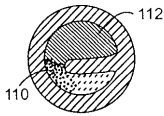
【図 1 B】



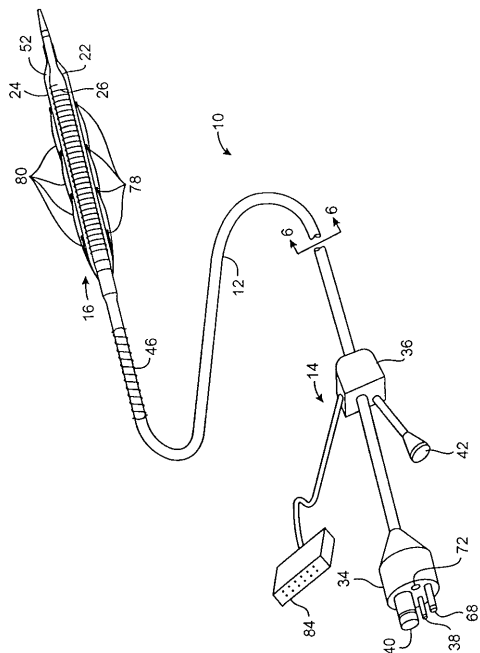
【図 2】



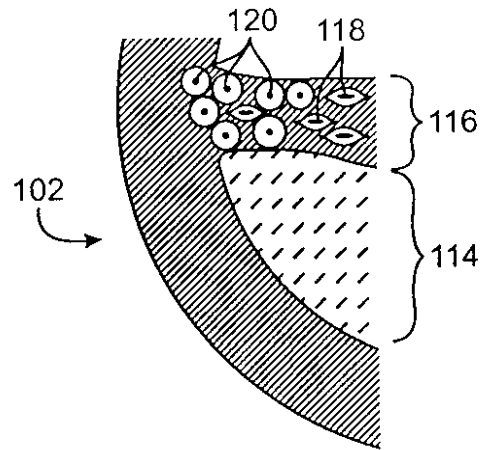
【図 3】



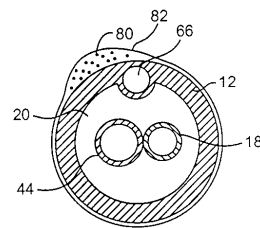
【図 5】



【図 4】

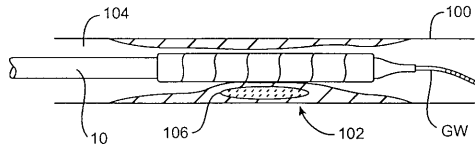


【図 6】

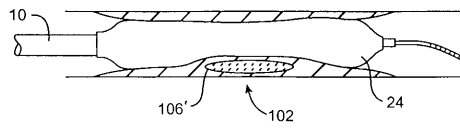




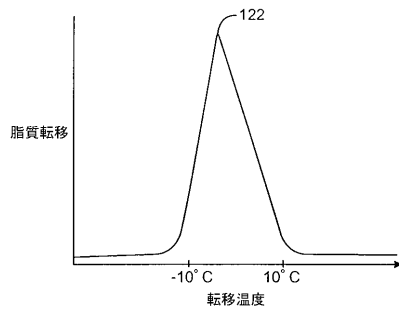
【図 1 1 B】



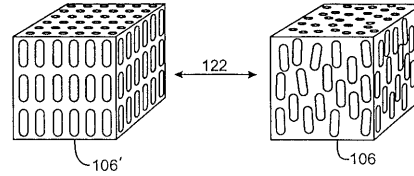
【図 1 1 C】



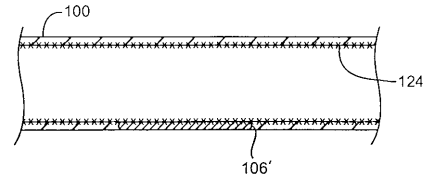
【図 1 2 A】



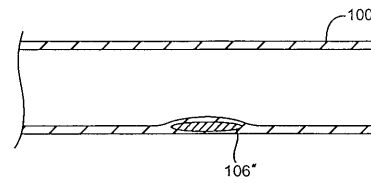
【図 1 2 B】



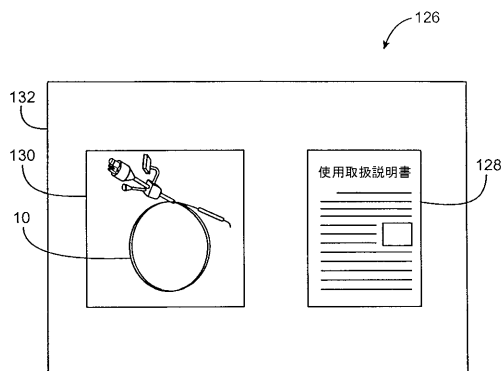
【図 1 3 A】



【図 1 3 B】



【図 1 4】



---

フロントページの続き

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 ジョイ, ジェイムズ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 5 0 3 0 モンテ・セリーノ アンドリューズ・コート 1  
6 1 7 5

(72)発明者 タツタニ, クリスティン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 6 0 6 オークランド ニュートン・アベニュー 3 5 3  
, 3

審査官 佐藤 智弥

(56)参考文献 国際公開第 0 0 / 0 2 7 2 7 8 (WO, A 1)

米国特許第 0 5 8 6 8 7 3 5 (US, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61B 18/02