

(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2008-539007

(P2008-539007A)

(43) 公表日 平成20年11月13日 (2008. 11. 13)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 N 1/44 (2006. 01)	A 6 1 N 1/44	4 C 0 5 3
A 6 1 B 18/04 (2006. 01)	A 6 1 B 17/38	4 C 0 6 0
A 6 1 B 17/00 (2006. 01)	A 6 1 B 17/00 3 1 0	
A 6 1 B 17/11 (2006. 01)	A 6 1 B 17/11	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 25 頁)

(21) 出願番号	特願2008-508976 (P2008-508976)	(71) 出願人	507354633 ドレクセル ユニバーシティ アメリカ合衆国、19104 ペンシルバ ニア州、フィラデルフィア、サーティーセ カンド アンド チェストナット ストリ ーツ
(86) (22) 出願日	平成18年4月25日 (2006. 4. 25)	(74) 代理人	100104411 弁理士 矢口 太郎
(85) 翻訳文提出日	平成19年12月22日 (2007. 12. 22)	(74) 代理人	100099656 弁理士 山口 康明
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/015380	(72) 発明者	ガトソル、アレキサンダー アメリカ合衆国、19355 ペンシルバ ニア州、マルバーン、203 ヨークタウ ン コート
(87) 国際公開番号	W02006/116252		
(87) 国際公開日	平成18年11月2日 (2006. 11. 2)		
(31) 優先権主張番号	60/674, 507		
(32) 優先日	平成17年4月25日 (2005. 4. 25)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

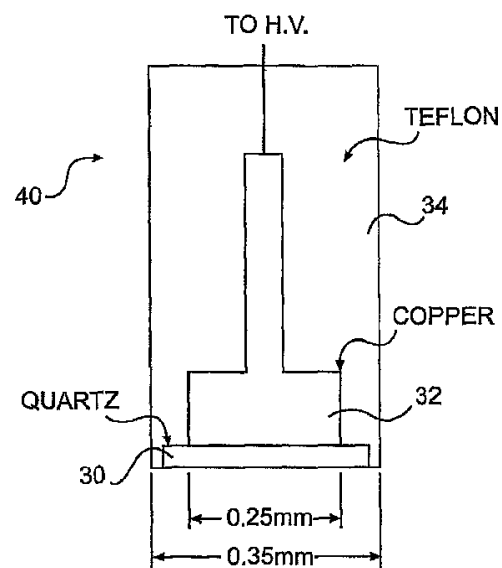
(54) 【発明の名称】 生体組織へガスプラズマを非熱的に印加する方法

(57) 【要約】

【解決手段】 高電圧放電プラズマによるヒトまたは動物の組織の非熱治療の方法を開示する。開示の方法は、組織を加熱する目的ではなく、代替的に、治療中の前記組織近傍に前記プラズマを維持するために、プラズマの中を流れ、前記組織の中を流れる電流を用いる。また、電極と組織間に絶縁体または半導体を配置することで誘電バリア放電と同様の高電圧放電を生成することによって、プラズマの中を流れ、組織の中を流れる前記電流を制限して組織の温度上昇を最小限に抑える方法も開示する。開示の非熱プラズマ治療は、組織に著しい熱損傷を与えずに血液の凝固、滅菌、消毒、組織の再接合、および組織疾患の治療を促進するために用いることができる。

。

【選択図】 図 8 A



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

非熱的に生体組織を治療する方法であって、
十分な電流を生体組織に通過させることにより前記組織表面の近傍にガス放電プラズマを提供する工程を有する方法。

【請求項 2】

請求項 1 記載の方法において、前記ガス放電プラズマにおける特定の電気プラズマ放電電力は、治療領域の 1 平方ミリメートル当たり平均 $0.01 \text{ ワット} / \text{cm}^2$ を超えるものである。

【請求項 3】

10

請求項 1 記載の方法において、前記ガス放電プラズマにおける前記特定の電気プラズマ放電電力は、治療領域の 1 平方ミリメートル当たり平均 $0.1 \text{ ワット} / \text{cm}^2$ を超えるものである。

【請求項 4】

請求項 1 記載の方法において、前記ガス放電は高電圧放電であり、前記生体組織の表面付近の電場の値は、最大電流時に $200 \text{ V} / \text{mm}$ を超えるものである。

【請求項 5】

請求項 1 記載の方法において、前記ガス放電は高電圧放電であり、前記生体組織の表面付近の電場の値は、最大電流時に $500 \text{ V} / \text{mm}$ を超えるものである。

【請求項 6】

20

請求項 1 記載の方法において、前記ガス放電プラズマ内の気体は前記生体組織の表面付近に自然に存在する空気である。

【請求項 7】

請求項 1 記載の方法において、前記ガス放電プラズマ内の気体は純ガスである。

【請求項 8】

請求項 1 記載の方法において、前記ガス放電プラズマ内の気体は純ガスの添加剤を有するものである。

【請求項 9】

請求項 8 記載の方法において、前記純ガスの添加剤は、過酸化水素と、アルコール蒸気と、メタンと、エタンと、その他の飽和炭化水素および非飽和炭化水素と、ヒドロキシ炭素化合物とを有するものである。

30

【請求項 10】

請求項 1 記載の方法において、前記ガス放電プラズマ内の気体は治療領域に対して流れるものである。

【請求項 11】

請求項 1 記載の方法において、前記生体組織の治療は、細菌、ウイルス、微生物を死滅させ、若しくは当該組織上または当該組織内部に存在しうる特定のタンパク質を破壊する目的のために行なわれるものである。

【請求項 12】

請求項 1 記載の方法において、前記生体組織の治療は疾病または創傷の治療の目的のために行なわれるものである。

40

【請求項 13】

請求項 1 記載の方法において、前記生体組織の治療は美容上の改善を図る目的のために行なわれるものである。

【請求項 14】

請求項 1 記載の方法において、前記生体組織の治療は血液を凝固させる目的のために行なわれるものである。

【請求項 15】

請求項 1 記載の方法において、前記生体組織の治療は当該組織の表層内の特定の細胞を破壊する目的のために行なわれるものである。

50

【請求項 16】

請求項 1 記載の方法において、前記生体組織の治療は特定の組織細胞のアポトーシスを誘起する目的のために行なわれるものである。

【請求項 17】

請求項 1 記載の方法において、前記生体組織の治療は、前記組織の異なる部分間の機械的接合を改善する目的のために行なわれるものである。

【請求項 18】

非熱的に生体組織を治療するために高電圧プラズマ放電を生成する方法であって、
前記組織と、導電体によって電源に接続された電極の表面との間の電流によってプラズマを維持する工程を有し、
前記プラズマの全電流密度は前記組織と前記電極との間の絶縁体または半導体の存在によって制限されるものである。

10

【請求項 19】

請求項 18 記載の方法において、前記電極は高極性の液体である。

【請求項 20】

請求項 18 記載の方法において、前記絶縁体または前記半導体は少なくとも前記電極表面の一部を被覆する固体である。

【請求項 21】

請求項 18 記載の方法において、前記電極はメッシュ様構造に分割されているものである。

20

【請求項 22】

請求項 18 記載の方法において、前記絶縁体または半導体は前記電極を完全に絶縁するものである。

【請求項 23】

請求項 18 記載の方法において、前記絶縁体または前記半導体は、電流のための 10 ミクロン～300 ミクロンの有効サイズの小孔を有するものである。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、非熱プラズマの分野に関する。具体的に本発明は、非熱プラズマを印加する方法および装置に関する。

30

【背景技術】

【0002】

プラズマは、しばしば物質の第 4 の状態として説明される。通常、それは、電荷を帯びた電子と、イオンと、オゾン、ヒドロキシルラジカル、亜酸化窒素などの化学活性種と、電子的に励起された原子および分子とを含む。プラズマ内のある種の原子および分子の電子励起によって紫外線放射 (ultraviolet radiation) (以下「UV」) が生成される。また、プラズマは、前記プラズマ内の荷電粒子の存在によって良好な導電体となることができる。室温環境において、プラズマは通常電磁場によって維持される。軽い電子が電場からエネルギーを吸収し、このエネルギーの一部を前記プラズマ内の重粒子に伝達する。重粒子によるエネルギー損失の速度に対する前記電子エネルギーの伝達速度が速い場合、プラズマは熱的であると考えられる。この場合、重粒子は電子のエネルギーと同程度のエネルギーに達し、前記プラズマが熱くなる。別の場合において、電子にそのエネルギーを伝達する十分な機会が与えられない時、より重いプラズマ成分は電子よりもはるかに低い温度に留まる。このようなプラズマは非熱的と呼ばれ、その気体温度は室温と同程度に低い場合もある。

40

【0003】

主として熱エネルギーの組織への伝達を必要とする焼灼術には、従来、放電によって生じるプラズマが用いられてきた。このような治療の例としては、アルゴンプラズマ凝固装置 (Argon Plasma Coagulator) (商標) (以下「APC」) お

50

よびそれに関連した種類の機器を使用する治療がある。これらの装置は、高周波（以下「R F」）電磁界を使用して流動気体（アルゴンなど）内にプラズマを生成する。これら装置内のプラズマは、前記組織内に大きな電流（通常150ミリアンペアを超え、短時間には1アンペアを超える可能性もある）を伝達するために使用される気体電極の役目を果たす。この結果、前記組織が100（Cを超える温度まで急速に熱せられ、通常組織乾燥および損傷を生じる。図1a～図1cは、組織治療のために熱プラズマを使用することによって生じる得る損傷の例を示す。図1aは、熱プラズマによって生じた組織の過熱状態を示す。図1bは、熱プラズマとの接触による皮膚組織の穿刺を示す。図1cは、熱プラズマによって生じた皮膚組織上のチャー形成を示す。より従来の電気焼灼器においては、固体材料でできた導電電極を用いて前記組織を加熱する電流を伝達することに触れておくべきである。組織は加熱によって前記固体電極に癒着する可能性があり、例えばAPCにおいては固体電極の代わりにプラズマを使用することによってこの問題を回避できる。

10

【0004】

組織への電流の供給に依存しない血液凝固および組織の焼灼のための熱プラズマ装置もまた開発されている。電流の供給に依存する代わりに、前記プラズマは気体を急速に加熱するために用いられる。次に、前記加熱気体（その不活性な特性のために頻繁にアルゴンを使用）はジェット方式で前記組織に対して向けられ、それにより前記加熱気体の熱エネルギーが前記組織に伝達される。このタイプのの技術を実施する装置の例としては、Plasma Surgical Limitedによって販売されているPlasma Jet（商標）およびRhytech Corporationが特許を有する（米国特許第6,629,974号明細書および第6,723,091号明細書、および米国公開特許出願第2006/0009763号明細書）がある。距離を置いて生成されたプラズマ内の化学活性種の多くは寿命が短く、前記組織までの前記加熱気体流の移動に耐えて存続しないので、このようなプラズマ治療の効果は主に熱的である。

20

【0005】

このように、放電プラズマが生体組織に対して非常に強い影響を与えることは周知である。この強い影響としては熱的および非熱的影響の2つのタイプが考えられる。生体組織の急速加熱をもたらすプラズマの熱的影響は研究が進んでおり、例えば焼灼術に使用される。その他の場合においては、プラズマの熱的影響によって結果的に生体組織に乾燥および火傷が起こり、望ましくない。

30

【0006】

活性プラズマ粒子（電子、イオン、ラジカル、およびその他化学活性種）およびUV放射によって生じる放電プラズマの非熱的影響は、例えば生体組織の消毒および滅菌、皮膚病治療、血液凝固など、多くの場合に有益である。前記活性プラズマが前記生体組織のより近位にあるほど、および前記プラズマ内の電場がより高いほど、前記非熱プラズマ治療の強度および効力はより高くなる。現存する非熱プラズマによる治療方法は、（前記組織の過熱を防止するために）前記生体組織に対する電力束に制限があり、且つ（前記組織および神経経路の損傷を防止するために）前記生体組織内を流れる全電流および全電流密度に制限があるので、比較的弱く、通常プラズマジェットまたは残光による治療によって実施される。プラズマを生成する放電の電力は放電電流および電圧の積であるので、電力が一定である場合、前記電圧が高いほど前記電流が小さい。

40

【0007】

非熱プラズマ治療の効力を増加し、従来の制限を克服するために、本発明では比較的小さい全電流および全電流密度の高電圧放電の電極として組織を用いる。これらの条件下において、比較的小さい総放電電力の使用により前記プラズマの温度を低く保ちながら、最高濃度の活性プラズマ因子を前記治療生体組織の近接した位置に配置する。またさらに、全電流および全電流密度を小さくすることによって、組織および神経経路に損傷が起きないことを確実にする。

【0008】

非熱プラズマが開発されてきた。非熱プラズマ放電は、器機の滅菌および種々の埋め込

50

み型プラスチック、生化学的表面の機能化および治療、およびその他多くの用途に使用される。しかしながら、本発明の発明者が知る限り、非熱プラズマ技術は、本明細書の中で説明される種々の医療用途、すなわち、プラズマが生体組織と電氣的に直接接触し、主に熱エネルギーの伝達によるのではなく種々のプラズマの化学工程を通じて生体組織に作用する用途には使用されていない。

【0009】

従って、熱損傷を生じさせないプラズマによる生体組織治療の方法を提供する必要がある。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

10

【0010】

第1の観点において、本発明は、放電プラズマによって非熱的に生体組織を治療する方法に関し、この方法において前記プラズマは、当該プラズマおよび生体組織中に流れる電流により当該組織表面の近傍に維持される。本発明における前記組織中を通過する電流は、前記組織の加熱に使用されるのではなく、治療中の生体組織の近傍に前記プラズマを維持するために使用される。このため、本発明に用いられる電流は、組織の著しい加熱および加熱の結果起こる熱損傷を引き起こす値よりも低い値に維持される。

【0011】

第2の観点において、本発明は、前記治療中の生体組織の近傍に非熱プラズマを生成する方法に関し、この方法において前記生体組織および前記プラズマ中を通過する電流は、電極と当該生体組織との間の絶縁体または半導体の存在によって制限される。

20

【0012】

第3の観点において、本発明は非熱プラズマ放電によって創傷を治療する方法に関し、この方法は、非熱プラズマ放電を生成する工程と、前記生成された非熱プラズマを創傷に接触させる工程とを含む。

【0013】

第4の観点において、本発明は非熱プラズマ放電によって血液の凝固を促進させる方法に関し、この方法は非熱プラズマ放電を生成する工程と、前記生成された非熱プラズマを血液に接触させる工程とを含む。

【0014】

30

第5の観点において、本発明は非熱プラズマ放電による生体組織の消毒および滅菌のための方法に関し、この方法は非熱プラズマ放電を生成する工程と、前記非熱プラズマを滅菌すべき領域に接触させる工程とを含む。

【0015】

第6の観点において、本発明は非熱プラズマ放電によって皮膚疾患を治療する方法に関し、この方法は非熱プラズマ放電を生成する工程と、前記非熱プラズマを皮膚疾患を示す皮膚領域に接触させる工程とを含む。

【0016】

本発明を特徴付ける、上記およびその他の様々な新規性の特徴、および本発明の利点は、本明細書に添付された特許請求の範囲に詳細に記載され、その特許請求の範囲の一部を構成するものである。但し、本発明、本発明の利点、および本発明の使用によって理解される本発明の目的をよりよく理解するために、本明細書の一部をさらに構成する図面、および本発明の好適な実施形態を図示して説明する下記の説明事項を参照されたい。

40

【発明を実施するための最良の形態】

【0017】

本発明は高電圧プラズマ放電を用いて非熱的に組織を治療する装置および方法に関し、血液凝固の促進、滅菌、細菌および真菌の不活性化、潰瘍および創傷の治療、組織障害および疾患の治療、組織再接合および封着、およびその他多くの医療用途がある。

【0018】

第1の観点において、本発明は高電圧放電プラズマによってヒトまたは動物の身体を非

50

熱的に治療する方法に関し、この高電圧放電プラズマは治療中の組織の近傍で生成される。具体的には、前記プラズマは前記組織に十分に近い位置にあり、少なくとも前記プラズマの一部は当該組織内を通過する小電流によって当該組織との直接接触を維持する。前記電流は、組織の著しい温度上昇（例えば摂氏数度を超える）を生じないように制御される。

【0019】

放電プラズマの用途において、潜在的に生体組織に対するプラズマの熱効果が望ましくない場合は多い。これらの用途には組織の消毒および滅菌などが含まれる。このような治療中の組織への熱損傷によって治癒に長い過程が必要となり、また麻酔薬の使用が必要となる。さらに、組織の表面に対する熱損傷により、より深い組織層の滅菌が妨げられる可能性がある。また、熱による組織損傷および乾燥を伴わない血液の凝固によって創傷の治癒過程の促進も助長される。熱損傷がない場合、化学的プラズマ活性および紫外線を組み合わせることによってプラズマは組織の自然経過を促進するために使用できる。例えば、用途の1つとして悪性組織のアポトーシスの誘起が考えられる。別の用途としては、外科切断または損傷の後の組織の再封着または再接着が考えられる。後者の用途は、切断後に組織部分を再接着することが困難な肝臓切除術に特に有用であると考えられる。また、組織の再接着は、損傷した脾臓を治療する時にも特に有用であると考えられる。非熱プラズマは血管間の接合部の封着を助長して、血管手術中の漏れの可能性をなくすことが考えられる。非熱プラズマは、組織表面上の生体高分子のプラズマ化学修飾および血液凝固中の繊維物質の形成を含む幾つかの可能な機序を通じて組織部分間の機械的接合を安定させることを助長する。

【0020】

第2の観点において、本発明は、電極と組織との間に絶縁体または半導体を配置することによって組織と接触する前記高電圧放電プラズマを生成する方法に関し、前記絶縁体または半導体は、当該プラズマの中を通過して前記組織内に流れる全電流および全電流密度を制限する。このようなプラズマ放電を生成する装置は、操作者または遠隔操作される機械によって容易に使用することができ、且つ遠隔医療にも好適である。

【0021】

前項に述べたように生成された高電圧放電は標準気圧において生成することができ、治療部位において高温を必要とせず、または生成しない点において、図2に示す誘電バリヤ放電（Dielectric Barrier Discharge）（以下「DBD」）と同様である。例えば、DBDの間、通常の温度上昇は室温よりも数度ほど高いだけである。

【0022】

前記DBDは、少なくとも一方が一般的には誘電体によって被覆された2つの電極間における交流電圧放電である。DBDプラズマは、ガス充填領域、あるいは放電ギャップとして知られる、1つの電極と誘電体との間、または2つの誘電体間に形成される。前記DBDは、前記電極間に強電場を生成する交流高電圧（通常数千ボルト）を印加することによって駆動される。誘電体が存在しない場合、最初のスパークによって開始される放電は、前記スパーク内の電子が一連のイオン化現象を惹起し、その結果電流が非常に高くなり、最終的にはアークが形成されるため、低電圧アーク放電に急速に進行する。前記誘電体は、その表面に電荷を蓄積し、前記印加電場と反対の電場を生成してアーク形成を防ぐことで、前記電流を制限して無制御の放電の発生を防止する。高電圧極性の交番によって、電圧の各半周期におけるこの放電の形成が確実になる。通常、DBDはキロヘルツの範囲で動作するので、前記電極間のプラズマが完全に消滅するための十分な時間がなく、前記放電は、前記放電ギャップにおいて連続したグロー、および／または静止した、または動作フィラメントのように見える。

【0023】

DBDは、非熱またはコールドプラズマ生成のための典型的な放電である。熱プラズマにおいて、プラズマの全ての構成要素（電子、イオン、気体分子、および原子）の温度は

同様である。前記プラズマ構成要素が動的均衡、即ち、イオン化によって電子およびイオンの再結合が平衡している状態にある場合、プラズマはある程度の期間存続できる。顕著なイオン化を提供するためには、高エネルギー粒子、通常は数電子ボルト（eV）のエネルギーの電子を有する必要がある。気体粒子の平均エネルギーは約1 eVに等しく、気体温度11,600 Kに対応する。これは、概ね安定した熱プラズマが常に5000 Kよりも高い温度を有することを意味する。

【0024】

非熱プラズマにおいては、構成要素の温度は大きく異なってもよく、均衡していなくてもよい。通常、電子の温度は、イオンおよび気体粒子などの重粒子の温度よりもはるかに高い（10,000 K超）。通常、低温プラズマは蛍光灯内に存在する。前記非平衡プラズマの気体温度は大きく異なってもよく、室温または外気温から数千ケルビン温度までの範囲であってよい。気体温度がその周囲温度、例えば室温（例えば20～25（C）よりも極端に高くない場合、プラズマは非熱的と考えられる。本発明の目的のために、非熱プラズマは100（Cを超えない平均プラズマ気体温度によって特徴付けることができる。前記プラズマ電子およびイオンの密度は、約 10^{11} cm^{-3} ～ 10^{13} cm^{-3} であってよく、より好ましくは、 10^{12} cm^{-3} よりも高くてもよい。例えば、DBDフィラメント内の電子密度は約 10^{13} cm^{-3} であり、電子温度は10,000～30,000 Kの範囲であってよい。

【0025】

周囲物質からの熱伝導によって生じる組織内の温度上昇は、前記周囲物質の温度のみならず、その体積、前記組織の体積、前記組織および前記周囲物質の熱容量、前記周囲物質および組織の熱を伝導する能力、および接触時間にも依存することを強調する必要がある。このため、非熱プラズマが用いられる場合、組織温度が50（Cを超えて上昇しないように治療工程を制御することができる。

【0026】

本発明による1装置において、前記非熱プラズマ放電は、約2～約50 kV、選択的に約10～約30 kVの電圧を使用した約5～約20,000 kHz、選択的に約10～30 kHzの高電圧の高周波発振によって生成することができる。図2に示すDBDは2つの電極間に高周波電圧を印加することによって生成されるのに対して、本発明に使用される前記非熱プラズマ放電は、1つの絶縁された電極と第2の電極との間の非常に局所的な領域に発生する。前記第2の電極は、近傍の物体であってよく、本発明の多くの用途において、前記第2の電極はヒトまたは動物の身体である。

【0027】

前記プラズマ放電は、通常前記ヒトまたは動物の身体が前記プラズマ放電の大きさに対して十分に大きく、当該放電が放散されるように制御されているため、通常前記ヒトまたは動物の身体を接地または第2の電極に接続する必要はない。但し、予防措置として、若しくは比較的高い電荷を用いることが望ましい場合は、第2の電極、接地、またはその両方を前記装置に含めてもよい。また、電源に接続された第2の電極に身体を接続し、若しくは代替的に、接地部品を介して前記身体を前記電源に接地して閉ループを形成することも可能である。

【0028】

本発明の装置の1実施形態において、図3に示す実質的に完全に絶縁された電極10は、高周波高電圧電源によって通電されている。前記近傍の物体には電圧は印加されていない。この実施形態において、ヒトまたは動物の身体である前記物体は浮遊電極として作用する。このため、この非熱プラズマ放電は浮遊電極誘電体バリア放電（floating electrode dielectric barrier discharge）（FE-DBD）と呼ばれることもある。

【0029】

前記非熱プラズマ放電の形状寸法は、通電された電極10の形状およびサイズによって制御される。前記ヒトまたは動物の身体に電圧を直接印加せずに治療する能力、および前

記放電電流を例えば約 50 ミリアンペア未満、および選択的に 1 ミリアンペア未満に制限する能力によって、前記周囲組織または前記神経系への損傷のリスクが軽減される。前記非熱プラズマ放電は高電圧放電である。前記生体組織の表面付近の電場の値は最大電流の瞬間において 200 V/mm を超えてもよく、選択的に、前記生体組織の表面近辺の電場の値は最大電流の瞬間において 500 V/mm を超えてもよい。

【0030】

例示的なプラズマ装置 20 の応用を図 5 に示す。電極 10 は、前記治療領域の 1 平方ミリメートル当たり平均 0.01 W/cm² ~ 50 W/cm²、および選択的には 0.1 W/cm² ~ 2 W/cm² のプラズマ電力を供給し、テフロン（登録商標）被覆されている。電極 10 は、コード 16 を介して高電圧 RF 電源である電源 14 に接続されている。電源 14 は、小型化、省電力化、および電池駆動を可能とすることで携帯型とすることができる。次に電極 10 は、治療領域 12 の近傍に配置され、起動される。装置 20 のサイズを最小化し携帯可能とするために、電源 14 および電極 10 は同一のハウジング内にあってもよい。電極 10 と治療領域 12 との間のプラズマギャップ 19 が好適な距離以下に維持される場合、前記ヒトまたは動物の身体は浮遊電位電極として作用する。当業者であれば、特定の非熱プラズマ放電のための好適なプラズマギャップ 19 を日常的に決定することができる。

10

【0031】

図 7 はヒトまたは動物の身体を浮遊電極として用いる装置の電気配線図を示す。図 7 のプラズマ装置 25 は、プラズマギャップ 19 の大きさの制御および、サイズおよび形状の異なる電極を使用するための装置を含む。前記プラズマギャップは通常約 0.5 ~ 5 mm である。前記ヒトまたは動物の身体の治療のための電極は、通常約 0.1 ~ 10 cm² の面積を有する。電極のサイズおよび形状の多様化により、前記治療領域のサイズおよび形状のより細密な制御が可能となり、それによって操作者は前記治療の個別調整をすることができる。前記治療領域の周囲の健康な組織への不必要なプラズマ治療を回避することができるため、このような多様化は利点である。

20

【0032】

図 8 A ~ 図 8 E は、本発明による非熱プラズマ放電を供給するために使用できる電極の異なる 5 つのタイプの実施形態を示す。図 8 A は、絶縁体 30 と、導電体 32 と、被覆 34 とから形成される円形電極 40 である。被覆 34 は、また、絶縁体としても機能できる。図 8 B は、絶縁体 30 と導電体 32 とから形成される棒状電極 50 である。図 8 C は、絶縁体 30 と、導電体 32 と、被覆 34 とから形成されるローラー電極 60 である。前記ローラー電極 60 は、その使用を容易にするための車輪 36 を含む。

30

【0033】

図 8 D は微細構造電極 70 である。微細構造電極 70 は、絶縁体または誘電材料 74 で充填されたギャップまたは間隙 72 を有する導電体 71 を含んでもよい。その他の絶縁体または誘電体 75、76 が提供され、それらは同一の、または異なる材料でできていてもよい。また、微細構造電極 70 は、電源に接続するための高電圧接続子 78（図示せず）をも備えている。このタイプの微細構造電極 70 は、特定用途のためにプラズマ放電の特性を個別調整するために用いることができる。前記ギャップまたは間隙 72 は、前記プラズマ放電の特性を変更するために用いることができる。

40

【0034】

図 8 E はメッシュ電極 80 である。メッシュ電極 80 は、好ましくは金属または別の好適な導電材料でできた導電性メッシュの形式の導電体 81 を含む。前記導電体 81 は、絶縁体または誘電体 82 によって被覆され、電源（図示せず）に接続するための高電圧接続子 84 を備えている。メッシュ電極 80 を用いて前記放電プラズマの個別調整可能な特性を提供することが可能であり、また、メッシュ電極 80 を使用して、前記導電性メッシュおよび透明絶縁体を通して前記治療領域の目視を可能とする透明な絶縁体または誘電体 82 を提供することにより、前記治療領域の目視を容易にすることもできる。

【0035】

50

前記絶縁体、導電体、および被覆体の各々の例示的な材料を図内に示す。但し、前記絶縁体、導電体、および被覆体の各々にはその他の好適な材料を用いてもよく、材料の選択は前記当業者の能力の範疇である。例えば、前記電極は、本発明の特定の実施形態において高極性の液体であってもよい。この液体は、固体の封入容器、プラスチックチューブ、またはその他の液体容器内に収容されていてもよい。例えば、透明液を電極として使用することによって、前記治療領域により良い視覚的アクセスを提供することができる。また、望ましい場合は、前記電極をメッシュ様の構造に分割してもよい。分割された電極を使用することによって、前記治療領域への視覚的アクセスが改善されるだけでなく、前記プラズマ放電の微細構造に対するよりよい制御、例えば、前記放電フィラメントをより低密度、またはより高密度にすること、および放電を全体的に均一性することができる。

10

【0036】

図9は、本発明のプラズマ放電装置を実施するための好適な電源および電力解析の設定の回路図を示す。電力解析は、その印加電力の変化を監視して前記プラズマ放電の特性を個別調整するために用いることができる。図10は、本発明による非熱プラズマ放電を生成するために用いることのできる連続波およびパルス電源の1周期当りの特徴的な電流および電圧信号の一部を示す。

【0037】

また、プラズマ装置25は、前記印加電力などの前記放電の必須パラメータの制御を可能とする電源15をも含む。また、電源15は、選択的に、前記周波数、前記印加電圧、前記電流を制御し、インピーダンス整合を提供するために使用される。また、図7に示す電源15は、20KHzまでの周波数の使用を可能とする周波数発生器22をも含む。また、電源15は、例えば5~10ワットのインピーダンス整合を提供するための増幅器24を含んでもよい。また、電力制御のための変圧器26および誘導性インピーダンス整合用装置28も含む。プラズマ装置25用の電源15は、前記非熱プラズマの提供に使用される電力を微調整して、前記プラズマの印加の微調整を可能とする能力を提供する。電源15は、単一装置として一体化することができる。前記電源15は必要な電力をもってAC高電圧の生成を提供するものである。

20

【0038】

このFE-D BD治療は、前記医療分野において多くの用途を有する。この治療は、創傷の治療ならびに血液凝固の促進に有益である。さらに、滅菌において潜在的可能性があるため、プラズマ装置20は、また、感染予防も補助できる。

30

【0039】

さらに、本発明の装置は携帯に極めて便利な装置となり得る。このことは、保健医療を受けることが困難な人々にとって特に有益である。さらに、本発明のプラズマ装置を救急隊員が用いることにより、負傷および疾患の治療が即座に開始することが可能になる。さらに、前記非熱プラズマ装置は携帯型とすることができ、遠隔地から制御可能であり、機械によって供給可能である点で、軍事に関連した多くの用途がある。また、前記装置は、術後感染の治療、滅菌、細菌不活性化、および皮膚疾患の治療に使用できる。

【0040】

本発明の方法の第1の観点において、本発明は、高電圧プラズマ放電によって非熱的にヒトまたは動物の身体を治療する方法に関する。この方法は、第1の絶縁された電極とヒトまたは動物の身体との間で高電圧プラズマ放電が治療領域に接触する形での前記高電圧プラズマ放電の生成を伴う。

40

【0041】

通常、前記治療領域はある種の創傷を含む。本開示の目的のために、「創傷」は任意の切創、擦過傷、または前記皮膚または臓器の破損、ならびに種々の皮膚病および皮膚および臓器組織に影響するその他疾患である。

【0042】

前記方法において、創傷は高電圧プラズマ放電に曝される。前記高電圧プラズマ放電は、その周囲の組織に許容できない熱損傷を生じさせずに、血液を凝固し、治癒を促し、お

50

よび／または創傷を滅菌する。ヒトの血液および死体組織における結果では、前記高電圧プラズマ放電は、周囲の組織に許容できない損傷を生じさせずに血液凝固を促進し、前記創傷を滅菌することが確認されている。

【0043】

前記非熱プラズマ治療を任意の好適な時間実行することにより、許容できない組織損傷を生じさせずに創傷の治癒の促進、血液凝固の促進、または前記創傷を滅菌することができる。好適な治療時間は、約5秒から約5分であってよく、選択的に約15秒から約1分であってよい。前記治療時間は、用いられる特定のプラズマ放電の特性、前記創傷の性質、および前記放電の印加に用いられる装置によって異なる。このような変形態は当業者の能力の範疇である。

10

【0044】

血液凝固および滅菌は高濃度のプラズマ内の化学活性種、例えばイオン、酸素ラジカル、ヒドロキシルラジカル、および窒素ラジカルなどのラジカル、電子的に励起された原子および分子、および紫外線(UV)光子などによって刺激されると考えられる。この治療は、創傷の治癒を早める潜在的可能性をもって創傷の治癒を促進し、血液凝固を促進させ、感染の発生率を低減する。理論に拘束されることなく、本非熱プラズマ治療は血液凝固の自然過程に触媒作用を及ぼし、またはそれを向上させると考えられる。

【0045】

開放創は、標準環境条件、即ち、気体として空気を使用した、または添加剤として特殊ガスを追加した標準大気圧において、非熱プラズマによって治療ことができる。特殊ガスには、不活性ガス(アルゴン、ヘリウムなど)、有機物質(メタン、エタン、その他飽和および非飽和炭化水素系ガス、ヒドロキシー炭素化合物など)、酸素、窒素などの純ガス、および例えばアルコール蒸気を伴う不活性ガスなどの特殊な混合物を含む。

20

【0046】

前記治療において、電極10は前記創傷から好適な距離に位置にあり、電極10と治療領域12との間に位置するプラズマギャップ19(図4に表示)を提供する。前記高電圧プラズマ放電18がプラズマギャップ19内に生成される。図3～図5に示す電極10は、石英、またはその商品名であるテフロン(登録商標)によってより一般的に知られるポリテトラフルオロエチレンなどの任意の好適な従来の絶縁体によって被覆できる。特定の実施形態においては、前記絶縁体または半導体は前記電極表面の一部のみを被覆する。前記絶縁体または半導体は皮膜または塗装の形態で固体材料として形成できる。幾つかの実施形態において、前記絶縁体または、半導体は前記電極を前記組織から完全に絶縁する。これによって、露出した電極が使用されないのので、例えば前記電極10との不注意な接触による患者への高電圧の直接印加を防止できるので、前記患者にとっての安全が向上する。前記治療において、前記ガス放電プラズマ内の気体は前記治療領域に対して流れる。

30

【0047】

さらに、前記高周波電力は、約50W/cm²未満に、および選択的には約2W/cm²未満に維持され、前記患者への負傷の潜在的可能性を低減できる。電極10は携帯型であってもよく、または機械によって操作されてもよい。

【0048】

別の実施形態において、本発明は滅菌に用いてもよい。この実施形態において、前記高電圧放電を任意の表面または生成物に印加して前記表面の滅菌をすることができる。上述のように、前記ヒトまたは動物の身体の役割と同様に第2の浮遊電極として好適に機能する材料上で滅菌を実行する場合、前記高電圧プラズマ放電の印加は、単一の絶縁電極を含む装置によって達成できる。代替的に、2つの絶縁された電極を含む装置を用いて前記電極間の間隙に非熱プラズマを生成し、前記非熱プラズマは表面または生成物の滅菌に応用できる。本発明のこの適用には、上述と同一のプラズマ生成および治療時間のパラメータを用いることができる。

40

【0049】

本発明のさらに別の実施形態において、非熱放電は、細菌、ウイルス、微生物、または

50

前記組織の上または内部に存在する可能性のある特定のタンパク質の破壊を不活性化するために用いることができる。この方法においては、細菌、ウイルス、微生物、または前記組織上または内部に存在する特定のタンパク質の破壊は、ヒトまたは動物に、一切の視認可能なまたは微視的な組織損傷を与えず、選択的に不活性化できる。代替的に、前記非熱プラズマ放電は、前記組織内の特定の細胞、特に前記組織の表層内にある細胞の破壊の目的のために用いることができる。熱損傷はしばしばはるかに深く、異なる細胞型間において非選択的であるため、このような用途において求められている効果は、熱損傷によるのではなくプラズマ化学治療による細胞の破壊である。前記プラズマ化学細胞破壊経路は、細胞の大きさ、細胞膜（透過性、化学的組成、厚さなど）、および細胞内プロセス（新陳代謝、複製など）における相違のため、おそらく異なる細胞型間でより大きな選択性を提供することが考えられる。本発明のこの適用においても、上述と同一のプラズマ生成および治療時間のパラメータを用いることができる。

10

【0050】

本発明のさらに別の実施形態において、前記高電圧プラズマ放電は皮膚疾患を治療するために用いることができる。本発明のこの方法において治療できる例示的な皮膚疾患には、黒色腫またはその他の皮膚がん細胞のような異常細胞が含まれる。高電圧プラズマ放電の印加により異常細胞内のアポトーシス様の反応が誘起されると考えられる。

【0051】

また、前記高電圧プラズマ放電を用いて、病原体によって誘発される皮膚病などの幾つかの疾病を、その周辺組織への損傷を最小限に抑えまたは周辺組織を損傷することなく、非熱的に治療することができる。例えば、非熱プラズマを用いて、病原体によって誘発される幾つかの皮膚病に関わるかもしれない原核細胞を選択的に不活性化することができる。このような皮膚病の1例に以下の実施例の1つにおいて治療されるリーシュマニア症がある。

20

【0052】

また、本発明の高電圧プラズマ放電を用いて組織の美容改善を達成することもできる。このような改善の1例に座そうの除去がある。多くの場合、座そうは前記皮膚の毛孔内の微生物の存在によって生じ、非熱プラズマ治療では種々のプラズマ化学的手段を通じてこのような微生物を破壊することができる。

【0053】

さらに、本発明の高電圧プラズマ放電を用いて前記組織の異なる部分間の機械的接合を改善することができる。これは、切断後に組織の部分を再接着することが困難な肝臓の切除術において特に有益である。組織の再接着は、損傷した脾臓を取り扱う時にもまた特に有益であるかもしれない。また、非熱プラズマは血管間の接合を封着を助長し、血管手術中の漏れの可能性をなくすことが考えられる。非熱プラズマは、組織の表面の生体高分子のプラズマ化学修飾および血液凝固中の繊維物質の形成を含む幾つかの可能な機序を通じて組織部分間の機械的接合を安定させることを助長する。これらの目的を達成するために、上述と同一の、前記プラズマを印加する方法が用いられる。

30

【0054】

実施例

実施例 1

プラズマ装置 20 を使用して、死体臓器からの血液上で血液凝固試験を行なった。前記試験は、追加処置を行わない凝固と比較して、前記非熱プラズマに曝露した場合に前記血液のより速い凝固を示した。1 試験において、前記非熱プラズマ処置を行わなかった前記対照試料が凝固まで 10 分超を要したのに対して、前記処置を使用した血液は 15 秒以内に実質的に凝固した。図 6 a および図 6 b は、試験に使用した血液試料を示す。図 6 a は、その左に前記対照試料を、その右に前記非熱プラズマ処置された試料を示す。前記右の試料は非熱プラズマ処置の 15 秒後に著しい凝固を示した。

40

【0055】

図 6 b は、1 分後の同一試料を示し、前記右の試料は非熱プラズマで 1 分間処置されて

50

いる。図 6 b では、前記非熱プラズマで処置された試料は前記対照試料よりも著しく凝固していることがわかる。

【0056】

実施例 2

組織損傷を評価するために、引き続き組織の肉眼および微視的評価による追加試験を死体臓器上で行なった。その結果、肉眼または微視的な組織損傷の証拠は認められず、15 秒以内に血液凝固が示された。

【0057】

実施例 3

皮膚滅菌試験もまた死体皮膚上で行なった。非熱プラズマ措置後、前記皮膚から培養菌を採取した。これら培養菌の評価から、6 秒間の前記非熱プラズマによる措置後に完全な滅菌が示された。損傷について、前記皮膚を肉眼により、および微視的に検査した。5 分間に亘る非熱プラズマ措置の後、著しい損傷は認められなかった。

【0058】

実施例 4～実施例 5－血液凝固および組織滅菌

実験の工程

浮遊電極誘電体バリア放電 (Floating Electrode Dielectric Barrier Discharge) (以下「FE-DBD」) 電気プラズマ (e プラズマ) 生成用の可変周波数電圧電源は、波形発生器と増幅器と、変圧器とからなるシステムに基づいた。0～22.5 Vrms の正弦波、矩形波、および三角波の生成には、波形発生器 (テキサス州 Richardson の Tektronix, Inc. 製 CFG 253/280) を使用した。次に、前記信号を増幅し (ニューヨーク州 Port Washington の Industrial Test Equipment Co. Inc. 製 PowerTron 250A、0～22.5 Vrms)、高電圧に昇圧して (ニューヨーク州 Port Washington の Industrial Test Equipment Co. Inc. 製変圧器、1 次側 22.5 Vrms および 2 次側 20 kV) 望ましい高電圧信号を達成した。この放電は組織および血液の処置のために十分に均一であり、この場合当該放電および同様の放電によって作成された微細パターンはそれほど重要ではない。

【0059】

前記絶縁された高電圧電極と前記処置を受ける試料 (浮遊電極) との間に e プラズマを生成した。絶縁誘電バリアとして、1 mm 厚の研磨された透明な溶融石英 (オハイオ州 Painesville の Technical Glass Products 社製) を使用した。種々の形状および形態の試料の処置のために 3 つの電極を構成した (図 8 参照)。実験結果の信頼性向上のために前記電極から前記試料までの距離の精密な制御が望ましい試料の処置には、円形電極 (直径 25.4 mm) を使用した。前記処置の精密度よりも携帯性または大きな電極領域がより望ましい種々の形状の試料の処置には、手持ち型電極としてローラーおよび棒状電極を使用した。

【0060】

連続またはパルスモード (図 9 の主回路図および図 10 の信号出力) における FE-DBD の e プラズマの電力解析について、e プラズマを通過する電流および前記間隙における電圧降下を測定した。電流解析について、磁心電流プローブ (カリフォルニア州 Palo Alto の Pearson Electronics 社製、型名 4100 Pearson Current Monitor、感度 1 ボルト/アンペア +1/−0%、使用可能立ち上がり時間 10 ナノ秒、帯域 35 MHz) を利用した。広帯域電圧プローブ (アリゾナ州 Marana の North Star High Voltage 社製 PVM-4、1000:1) を使用して電圧を測定した。Digital Phosphor Oscilloscope (テキサス州 Richardson の Tektronix, Inc 製 TDS 5052B、帯域 500 MHz、 5×10^9 サンプル/秒) によって信号を取得して記録した (図 4)。次に、取得したデータを、MATLAB コード (マサチュー

セッツ州 N a t i c k の M a t h w o r k s , I n c . 製 M A T L A B R e l e a s e 1 4) を使用して積分した。

【0061】

全ての試験について、マイクロポジショナによって固定された円形電極を、血液試料については前記処置された試料から 2. 7 mm の距離、組織および寒天試料については 1. 5 mm の距離を置いて利用した。2. 7 mm および 1. 5 mm の距離は、プラズマへの最大電力入力に基づいて選定された。前記変圧器との容量性電力整合は、液体試料では 2. 7 mm、組織および寒天試料では 1. 5 mm が最良である。

【0062】

500 μ l の血液試料の処置について、特別な設定を構成した。この設定によって、前記処置された試料の上部から前記誘電バリアまでの距離の精密な制御が可能である。500 μ l の容積は、それが試験の最小容積であることから選定された。精密な容積を達成するために、25. 4 mm のボールミルによって 3. 7 mm の深さの孔を切削し、次に研磨して一切の鋭角を除去した。異なる容積の血漿の e プラズマ措置について、0. 5、1、1. 5、および 2 ml の異なる容積の 4 つからなる 1 組の電極を構成した。ベースとして高さ 19. 1 mm のアクリルを使用し、12. 7 mm の貫通孔にステンレス鋼の棒を挿入した。0. 5、1、1. 5、および 2 ml の容積について、高さ 15. 8 mm、11. 9 mm、7. 9 mm、および 4. 1 mm のステンレス鋼の棒を使用した。組織試料の処置については、皮膚の試料をステンレス鋼製バキュームプレート上に固定し、または臓器上に前記電極を手で保持することによって達成した（手持ち式処置については、精密な距離制御を可能とするために、前記電極を「ジャケット」によって密閉した）。寒天平板の処置中、前記電極および前記平板をマイクロポジショナによって保持した（図 11）。

【0063】

実施例 4－血液凝固

S T A C o m p a c t （登録商標）（ニュージャージー州 P a r s i p p a n y の D i a g n o s t i c a S t a g o 社製）プロトロンビン時間（P T）、活性化部分トロンボプラスチン時間（a P T T）、およびトロンビン時間（T T）分析器を利用して血漿試料を分析した。健康な血液提供者および凝固困難を抱える患者から試料を入手した。入手後、遠心分離法によって血漿から細胞を分離し、後の実験のために血漿を凍結した（- 80（C）。前記解凍手順は、前記凍結試料を冷蔵庫（+ 5（C）内に 1 時間、次に冷水（+ 10（C）に 30 分間保管することで構成した。解凍直後に、前記試料を e プラズマで処置した。P T、a P T T、およびトロンビン時間の測定値を得た。

【0064】

実験に基づいて F E - D B D が血液凝固を著しく促進することが確認された。目視において、健康な提供者から採取し、ステンレス鋼表面上に放置された 1 滴の血液が約 15 分で自然に凝固する一方で、F E - D B D の e プラズマによって 15 秒間処置された同様の 1 滴は 1 分未満で凝固する。臓器の切り傷の F E - D B D 治療は同様の結果をもたらし、視認可能な、または微視的な組織損傷なしで血液が凝固する。

【0065】

ヒトの脾臓を F E - D B D によって 30 秒間治療した。血液が凝固し、前記切り傷は室温を維持し（5 分間の F E - D B D 治療後でさえ）、前記創傷は、その結果として治癒時間を短縮できる湿った状態を維持した。さらに、健康な患者、血友病患者、および種々の抗血液凝固薬を含む血液試料からの血漿試料の e プラズマによる処置後、血漿タンパク質の濃度に著しい変化が観測された。血漿の分析について、前記血液凝固速度の決定として病院環境において認められている 1 組の標準試験手順、a P T T（活性化部分トロンボプラスチン時間）、P T（プロトロンビン時間）、および T T（トロンビン時間）を用いた。これらの試験が臨床的に最も関連性があり、血液凝固に関する最も一般的な病理学について一括して試験するために病院で一般的に使用されるので、これらを選択した。

【0066】

前記 P T は、フィブリン塊の形成を通じて第 V I I 因子の活性化からの凝固時間を測定

する。前記 a P T T が凝固の「接触活性化」経路の結合性を測定するのに対して、この試験は、凝固の「組織因子」経路の結合性を測定する。前記 T T 試験は、トロンビンが導入された時のフィブリノーゲンのフィブリンへの変換の速度の測定であり、止血的に活動的なフィブリノーゲンを測定する。

【0067】

血友病患者および健康な提供者からの血漿試料の処置の低投与量（ $1\text{ W}/\text{cm}^2$ 以下において数秒から数分まで）においてさえ、前記凝固速度における有意な相違が観察された。F E - D B D の e プラズマおよび血液凝固時間へのその影響の分析を単純化するために、血漿を血液細胞から分離した。これら試料を低投与量の F E - D B D の e プラズマに曝露し、幾つかの主要血液タンパク質（凝固因子）について分析した。約 30 秒間の処置後、前記試料の表面上の透明な薄膜の形成が観察された。30 秒未満の処置に曝露した前記試料の P T および a P T T 試験では、事実上、前記 e プラズマ措置の影響は示されず、前記血漿は実質的に損なわれていなかった（図 12）。より高い投与量の F E - D B D に曝露された血漿は、そのタンパク質および酵素反応を著しく変化させた（図 13）。

【0068】

前記観察された血漿タンパク質の反応は、例えば P T 時間はより速く凝固する血液について低下すると予想されるであろう直感に幾分反している。P T 時間は、正常な血漿が十分な量のトロンビンを生成し、従って前記カスケードを完遂し、血塊を形成するために必要な時間を表す。しかし、その一部が凝固している固定量の血液は、凝固に必要なタンパク質を自ら消耗しており、従って、観察されたようなより長い P T、a P T T、および T T 時間を示す（図 13）。これについては、固定の処置面積において異なる試料容積を使用して検証した。この場合、同一の処置面積での異なる容積の血液について、同一の膜形成速度でありながら異なるタンパク質消費速度が観察された。（図 14 - 設定、図 15 - 結果）。

【0069】

実施例 5 - 組織滅菌

死体、外移植臓器、および廃棄組織の試料から組織試料を取得した。B D B B L（商標）C u l t u r e S w a b（商標）（メリーランド州 S p a r k s の B e c t o n, D i c k i n s o n a n d C o m p a n y 製）を使用して試料を採取し、前記標本を平板培養し、その後分析した。e プラズマ滅菌の有効性を得るために、e プラズマ措置の前（対照）および後に各組織試料を採取した。

【0070】

正常な皮膚細菌叢を持つ患者から血液寒天平板（オハイオ州 D u b l i n の C a r d i n a l H e a l t h 社製 T r y p t i c a s e（商標）S o y A g a r w i t h 5 % S h e e p B l o o d）上に皮膚細菌叢を移植することにより滅菌の定量分析用の細菌を取得した。37 (C) のエアーインキュベータ（ペンシルベニア州 P i t t s b u r g h の F i s h e r S c i e n t i f i c 社製）内で 24 時間経過後、培養された菌叢を前記寒天表面から滅菌容器内に移植し、滅菌純水で希釈した。最初の液体培地から 60 個の試料を準備し、後の実験のために凍結した（ -80 (C) ）。その解凍手順は 30 分間の冷水（ $+10\text{ (C)}$ ）で構成した。前記試料の希釈検定を行なうことによってコロニー形成単位（c f u）の初期濃度を得た。実験のために、解凍した試料を所望の濃度に希釈し、処置のために寒天上に $20\text{ }\mu\text{l}$ または 1 ml のどちらかの試料をピペットで移した。寒天上に 1 ml の試料をピペットで移し、生化学用クラス I 安全蓋（ペンシルベニア州 P i t t s b u r g h の F i s h e r S c i e n t i f i c 社製）内で 3 時間放置乾燥した。 $20\text{ }\mu\text{l}$ の試料を e プラズマ措置前に 5 分間放置乾燥し、処置後、滅菌綿棒で前記寒天平板上に散布した（表 1）。

【0071】

【表 1】

表 1—皮膚細菌叢の滅菌

初期濃度	5 秒間の FE-DBD	10 秒間の FE-DBD	15 秒間の FE-DBD
10^9 cfu	850 ± 183 cfu	9 ± 3 cfu	0 ± 4 cfu
10^8 cfu	22 ± 5 cfu	2 ± 5 cfu	0 ± 0 cfu
10^7 cfu	2 ± 6 cfu	0 ± 0 cfu	0 ± 3 cfu

10

【0072】

従来の放電（気圧および温度の高低共に）の種々の表面を滅菌する能力については周知である。本 FE-DBD システムの利点は、動物またはヒトの生体組織を著しく損傷せずに滅菌する能力にある。これらの試験によって、6 秒未満の e プラズマ措置によってホスピタルグレードの完全滅菌が達成される一方、5 分間にも亘る処置後に前記処置された皮膚および臓器試料に著しい（視認可能な）または組織学的な（微視的な）損傷がないことが確認された。

20

【0073】

対照試料上で採取した標本からの培養菌について、正常皮膚常在菌（連鎖球菌、ブドウ球菌、および酵母菌の混合）の増殖が確認され、前記皮膚の初期汚染のレベルに応じて 2～6 秒間の e プラズマによって処置された試料上で採取した標本からの培養菌では増殖が確認されなかった。e プラズマによって処置された皮膚試料には視認可能な損傷が見られず、組織学的分析では微視的損傷が見られない。

【0074】

ヒトの皮膚組織の定量的試験に続いて、滅菌の程度を定量化し、原因となる可能性のある要因を決定するために、細菌培養菌上の e プラズマの効果を調査した。死体組織の標本から取得した大量の細菌を血液寒天上に培養した。正常な皮膚のおおよそ 10,000 倍にあたる 1 ミリリットルの液体当たり 10^9 コロニー形成単位（cfu）の濃度を選択した。前記準備された培養菌平板を FE-DBD によって処置し、次に 24 時間、培養した。FE-DBD によって数秒間処置した領域上では増殖は観察されず（図 16）、前記処置投与量に基づいた e プラズマ滅菌の程度が定量化された（表 1）。投与量の増加によって、前記処置電極からかなり離れた領域の滅菌が可能であった（図 17—概略説明図、および図 18—結果）。注目すべき点は、高投与量であっても前記寒天に視認可能な損耗はなく、再播種すれば前記処置された寒天に細菌が普通に増殖する点である。たとえ送風機を用いて e プラズマ中に高速で空気を送っても、前記「完全な不活性化」は僅かに変化するだけで、前記用いられた風速に事実上無関係に維持される。これらの結果は、細菌の活性化において、プラズマによる直接処置が間接処置（例えばジェットによる）よりもより効果的であることを示唆している。

30

40

【0075】

実施例 6—リーシュマニア症

リーシュマニア症は感染したチョウバエの咬傷によって誘発される皮膚病である。リーシュマニア症は数段階に亘って発現する。

【0076】

- (a) チョウバエが前記身体を喰う時に前鞭毛虫を注入し、
- (b) 前鞭毛虫がマクロファージによって食菌され、
- (c) 前鞭毛虫がマクロファージ内で無鞭毛虫に変態し、
- (d) 無鞭毛虫が増加して前記マクロファージからはみ出し、

50

(e) これら無鞭毛虫がマクロファージによって食菌されることで過程を完了し、マクロファージがなくなるか、または前記宿主系が死ぬまで工程(d)および(e)を繰り返す。

【0077】

L. Major型前鞭毛虫およびマクロファージを取得し、非熱プラズマ放電によって個別に処置した。非熱プラズマによる2分間の処置後に30～50%のマクロファージが不活性化された。非熱プラズマによる20秒間の処置後に100%の前鞭毛虫が不活性化された(図19)。その結果、前記非熱プラズマ措置は、前記前鞭毛虫などの特定の原核細胞をその周囲組織に損傷を与えずに選択的に不活性化するために用いることができる。また、リーシュマニア症の異なる処置深さにおける処置をも試験した。ミリメートルで示した処置深さに対するこの試験の結果を、図20に示す。

10

【0078】

実施例7—黒色腫細胞のアポトーシス

上述したような非熱プラズマ治療を、黒色腫細胞を治療するためにも用いた。図21は、前記対象試料と比較して、前記非熱プラズマ治療が黒色腫細胞のアポトーシスの誘起に極めて効果的であることを示している。

【0079】

但し、本発明の非常に多くの特性および利点について、本発明の構成および機能の詳細と共に前述したが、本開示は一例に過ぎず、本発明の原理の範囲内において、添付の特許請求の範囲を明示した用語の広義の一般的意味によって示される最大限の範囲で、詳細、特に形状、寸法、および部品の構成において変更を行なってもよいことを理解すべきである。

20

【図面の簡単な説明】

【0080】

【図1a】図1aは、熱プラズマへの曝露によって生じた組織の過熱を示す。

【図1b】図1bは、熱プラズマへの曝露に起因する皮膚組織の穿刺を示す。

【図1c】図1cは、熱プラズマへの曝露によって生じた前記皮膚組織上の炭化を示す。

【図2】図2は、1対の電極および誘電バリアによって提供された誘電バリア放電(DBD)を示す。

【図3】図3は、非熱プラズマ治療法に使用できる、励起された電極を示す。

30

【図4】図4は、電極および傷治療領域の図を示す。

【図5】図5は、患者の治療に使用されている非熱プラズマ装置の図を示す。

【図6a】図6aは、対照血液試料および非熱プラズマによって15秒間処置された血液試料を示す。

【図6b】図6bは、対照血液試料および非熱プラズマによって1分間処置された血液試料を示す。

【図7】図7は、非熱プラズマおよび電源の電気配線図を示す。

【図8A】図8A～図8Eは、浮遊電極誘電体バリア放電(以下「FE-DBD」)治療用電極を示す。図8Aは円形電極であり、図8Bは棒状電極であり、および図8Cはローラー電極であり、図8Dは微細構造電極であり、図8Eはメッシュ電極である。

40

【図8B】図8A～図8Eは、浮遊電極誘電体バリア放電(以下「FE-DBD」)治療用電極を示す。図8Aは円形電極であり、図8Bは棒状電極であり、および図8Cはローラー電極であり、図8Dは微細構造電極であり、図8Eはメッシュ電極である。

【図8C】図8A～図8Eは、浮遊電極誘電体バリア放電(以下「FE-DBD」)治療用電極を示す。図8Aは円形電極であり、図8Bは棒状電極であり、および図8Cはローラー電極であり、図8Dは微細構造電極であり、図8Eはメッシュ電極である。

【図8D】図8A～図8Eは、浮遊電極誘電体バリア放電(以下「FE-DBD」)治療用電極を示す。図8Aは円形電極であり、図8Bは棒状電極であり、および図8Cはローラー電極であり、図8Dは微細構造電極であり、図8Eはメッシュ電極である。

【図8E】図8A～図8Eは、浮遊電極誘電体バリア放電(以下「FE-DBD」)治療

50

用電極を示す。図 8 A は円形電極であり、図 8 B は棒状電極であり、および図 8 C はローラー電極であり、図 8 D は微細構造電極であり、図 8 E はメッシュ電極である。

【図 9】図 9 は、F E - D B D 用電源の回路図および電力解析の設定回路図を示す。

【図 10】図 10 は、連続波およびパルス電源の 1 周期当りの特徴的な電流および電源信号を示す。

【図 11】図 11 は、血漿試料の F E - D B D 治療のための実験設備を示す。

【図 12】図 12 は、膜形成前の血漿プロトロンビン時間（以下「P T」）および活性化部分トロンボプラスチン時間（以下「a P T T」）反応、a P T T 時間（上）および P T 時間（下）を示す。

【図 13】図 13 は、より高い F E - D B D 投与量における血漿反応、P T、a P T T、およびトロンビン時間（以下「T T」）時間を示す。

10

【図 14】図 14 は、F E - D B D 処置の同一表面積を有する異なる容積の血液試料のための設定の概略図を示す。

【図 15】図 15 は、F E - D B D 処置の同一表面積を有する異なる容積の血液試料のための P T 時間を示す。

【図 16】図 16 は、 1.3×10^7 コロニー形成単位（以下「c f u」）/ cm^2 (10^9 c f u / ml) 以下の皮膚細菌叢が播種した後に F E - D B D プラズマによって 10 秒間処置した血液寒天の入ったペトリ皿を示す。前記プラズマ領域の直径はおよそ 25 mm である一方、不活性化された細菌および真菌の直径は 35 mm 以下であり、前記細菌が部分的に不活性化された（コロニーが視認できる）「外」円は 54 mm 以下である。

20

【図 17】図 17 は、細菌培養液の入った寒天皿の F E - D B D 処置の概略図である。

【図 18】図 18 は、F E - D B D 処置時間に対する皮膚細菌叢の内円直径（下）および外円直径（上）の不活性化の依存性を示す。

【図 19】図 19 は、異なる長さの非熱プラズマ治療を使用した無鞭毛型リーシュマニア寄生虫の不活性化を示す。

【図 20】図 20 は、ミリメートルによって示めされた異なる透過深さにおける前記非熱プラズマ治療の効果を示す。

【図 21】図 21 は、ヒト黒色腫がん細胞のアポトーシスを誘起する前記非熱プラズマ治療の効果を示す。

【図 1 a】

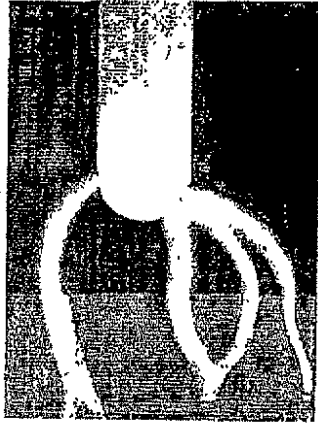


Fig. 1a

【図 1 b】

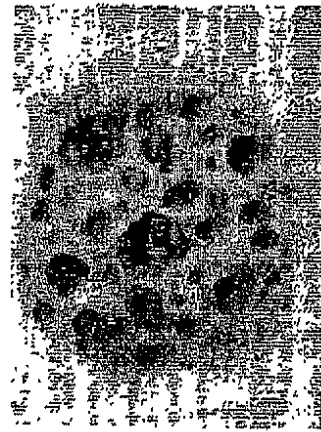


Fig. 1b

【図 1 c】

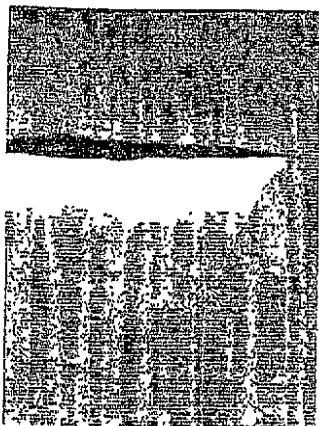


Fig. 1c

【図 2】

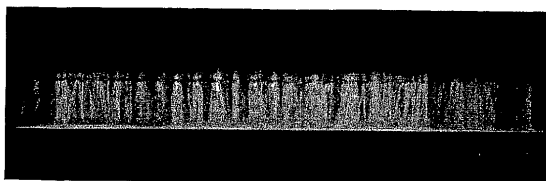


Figure 2.

【図 3】

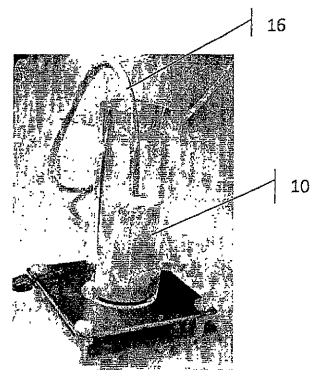


Figure 3.

【図 4】

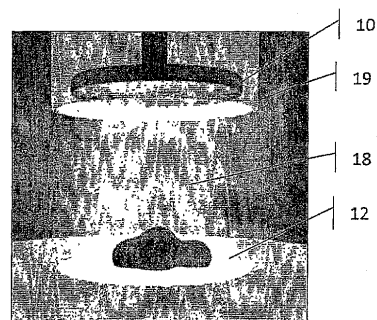


Figure 4.

【図 5】

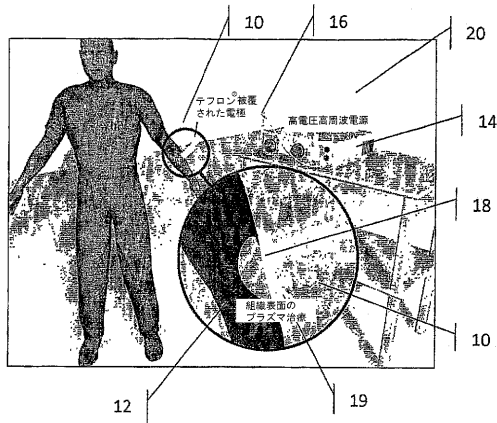


Figure 5.

【図 6 b】

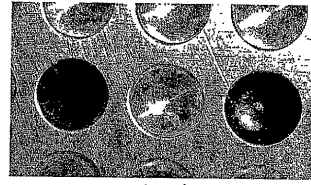


Fig. 6b

【図 6 a】

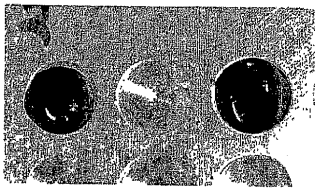


Fig. 6a

【図 7】

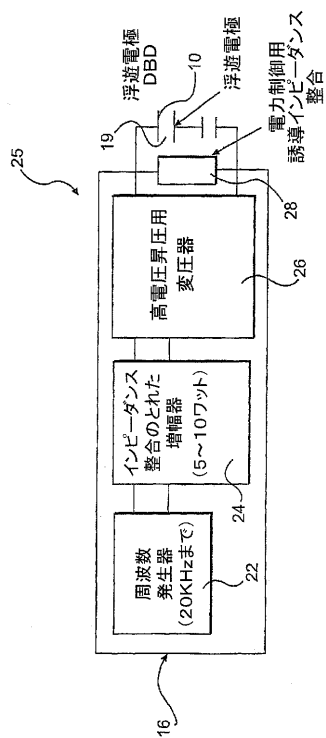


FIG. 7

【図 8 A】

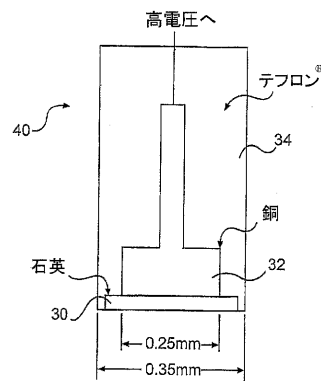


FIG. 8A

【図 8 B】

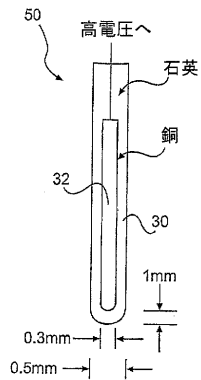


FIG. 8B

【図 8 C】

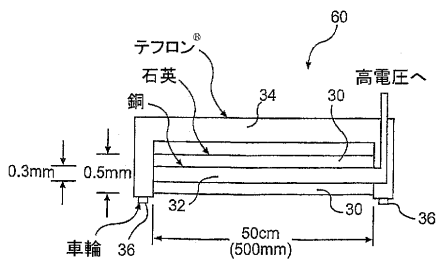


FIG. 8C

【図 8 D】

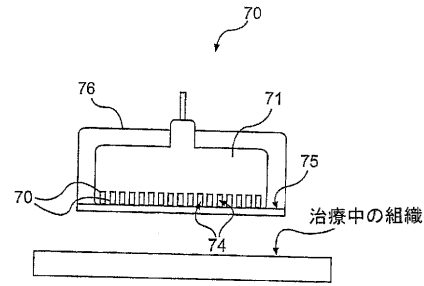


FIG. 8D

【図 8 E】

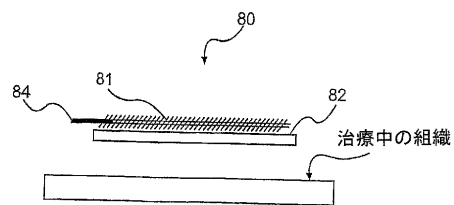


FIG. 8E

【図 9】

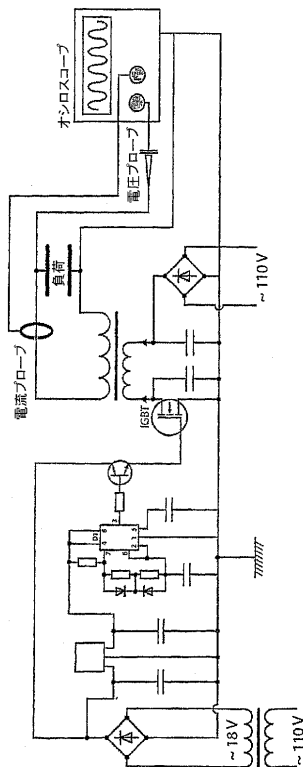


Figure 9.

【図 10】

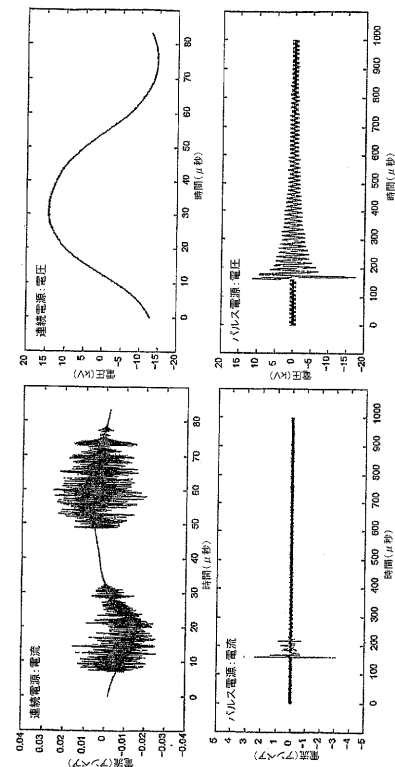


Figure 10.

【図 1 1】

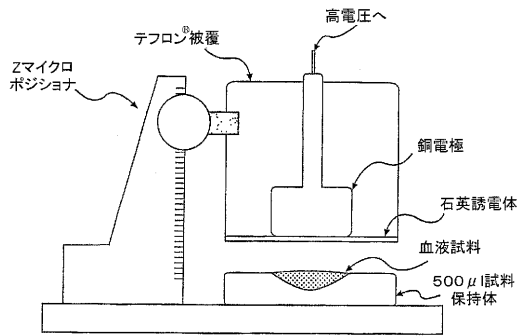


FIG. 11

【図 1 2】

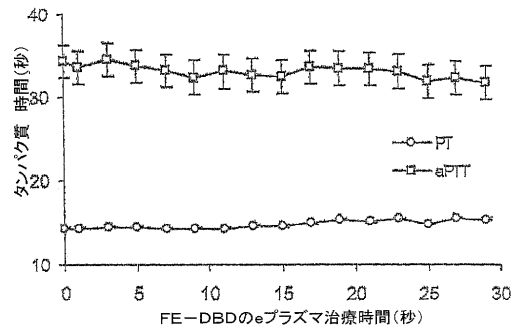


Figure 12.

【図 1 3】

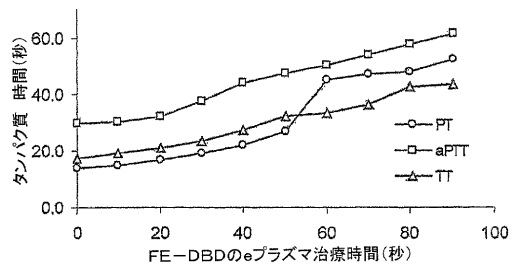


Figure 13.

【図 1 4】

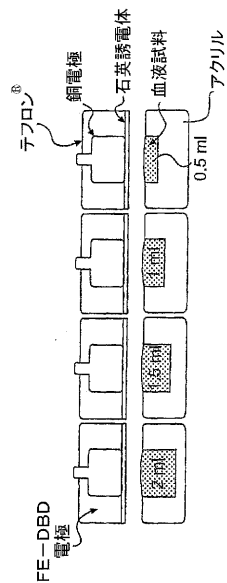


FIG. 14

【図 1 5】

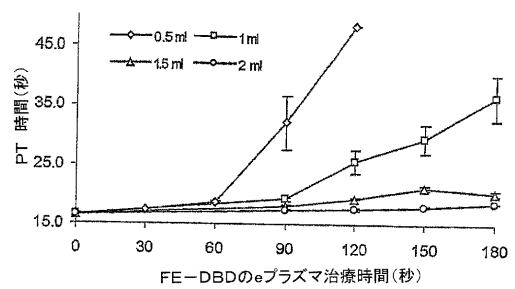


Figure 15.

【図 16】

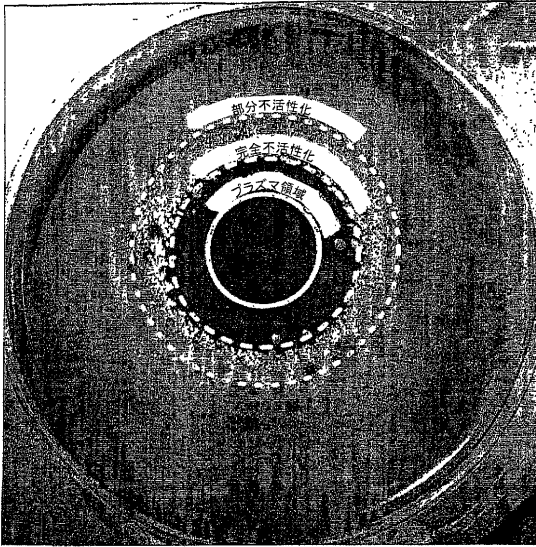


Figure 16.

【図 17】

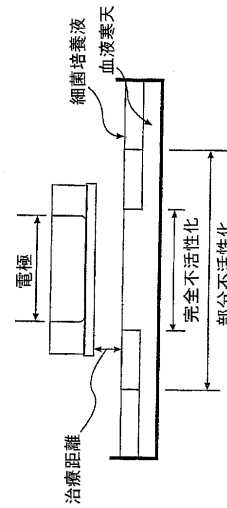


FIG. 17

【図 18】

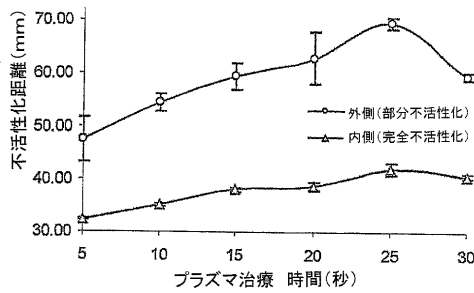


Figure 18.

【図 19】

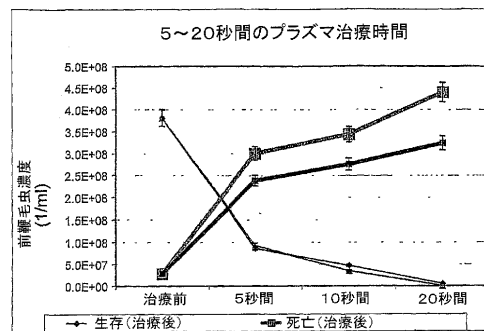


Figure 19.

【図 20】

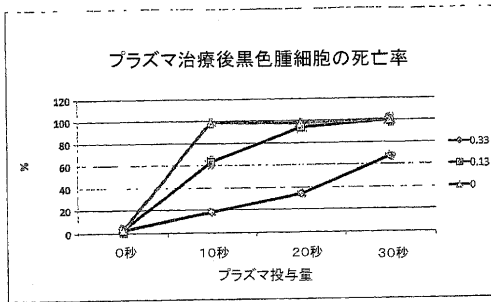


Figure 20.

【図 21】

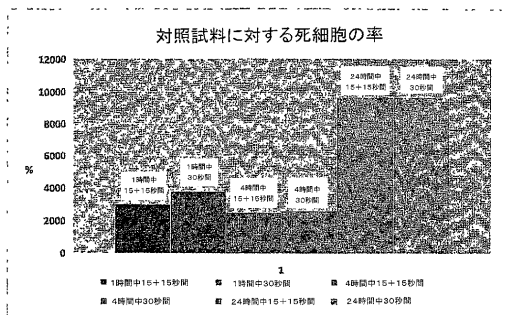


Figure 21.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US06/15380															
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: A61B 18/18(2006.01) USPC: 607/2,606/32 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) U.S. : 607/2; 606/32 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)																	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category *</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>US 6,416,508 B1 (EGGERS et al.) 9 July 2002 (09.07.2002), entire document.</td> <td>1,4-8,10-23</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td></td> <td>2,3,9</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 3,903,891 A (BRAYSHAW) 9 September 1975 (09.09.1975), entire document.</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 6,629,974 B2 (PENNY et al.) 7 October 2003 (07.10.2003), entire document.</td> <td>2,3</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	US 6,416,508 B1 (EGGERS et al.) 9 July 2002 (09.07.2002), entire document.	1,4-8,10-23	Y		2,3,9	Y	US 3,903,891 A (BRAYSHAW) 9 September 1975 (09.09.1975), entire document.	9	Y	US 6,629,974 B2 (PENNY et al.) 7 October 2003 (07.10.2003), entire document.	2,3
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.															
X	US 6,416,508 B1 (EGGERS et al.) 9 July 2002 (09.07.2002), entire document.	1,4-8,10-23															
Y		2,3,9															
Y	US 3,903,891 A (BRAYSHAW) 9 September 1975 (09.09.1975), entire document.	9															
Y	US 6,629,974 B2 (PENNY et al.) 7 October 2003 (07.10.2003), entire document.	2,3															
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.																	
* Special categories of cited documents: <table border="0"> <tbody> <tr> <td>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"E" earlier application or patent published on or after the international filing date</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"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)</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td>"&" document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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	"E" earlier application or patent published on or after the international filing date	"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	"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)	"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	"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed						
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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																
"E" earlier application or patent published on or after the international filing date	"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																
"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)	"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																
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family																
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed																	
Date of the actual completion of the international search 20 February 2007 (20.02.2007)		Date of mailing of the international search report 28 MAR 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 Michael Kasehn Telephone No. (571) 272-4790															

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 フリッドマン、アレキサンダー

アメリカ合衆国、08053 ニュー ジャージー州、マールトン、36 ジョン ジェームス
オーデュボン ウェイ

(72)発明者 フリッドマン、ゲイリー

アメリカ合衆国、18954 ペンシルバニア州、リッチボロ、5 ダートマウント レーン

(72)発明者 フリッドマン、グレゴリー

アメリカ合衆国、19104 ペンシルバニア州、フィラデルフィア、3310 ハミルトン ス
トリート ナンバー2

(72)発明者 バラスブラマニアン、マンジュラ

アメリカ合衆国、19437 ペンシルバニア州、グイネッド バリー、901 ロリエン ドラ
イブ、ピー. オー. 732

Fターム(参考) 4C053 MM02 MM05 MM08

4C060 CC01 CC11 KK04 KK09 KK23 MM22