

(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2010-505556

(P2010-505556A)

(43) 公表日 平成22年2月25日 (2010.2.25)

(51) Int.Cl. F 1 テーマコード (参考)  
**A 6 1 M 1/00 (2006.01)** A 6 1 M 1/00 5 1 0 4 C 0 7 7

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 42 頁)

(21) 出願番号	特願2009-531646 (P2009-531646)	(71) 出願人	509098571
(86) (22) 出願日	平成19年10月9日 (2007.10.9)		ニューロフルーディクス, インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成21年6月5日 (2009.6.5)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 940
(86) 国際出願番号	PCT/US2007/080834		25, メンロ パーク, サンド ヒル
(87) 国際公開番号	W02008/105959		ロード 3000, ダビドゥ ベンチ
(87) 国際公開日	平成20年9月4日 (2008.9.4)		ャーズ, エムディーブイーモア, ビ
(31) 優先権主張番号	60/828,745		ルディング 3, スイート 290
(32) 優先日	平成18年10月9日 (2006.10.9)	(74) 代理人	100078282
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 山本 秀策
		(74) 代理人	100062409
			弁理士 安村 高明
		(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹

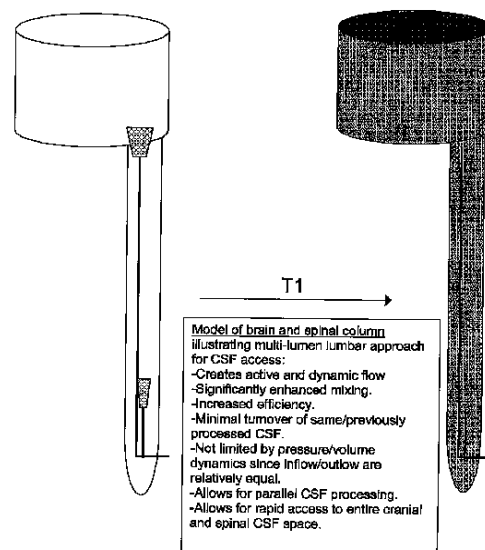
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 脳脊髄液精製システム

## (57) 【要約】

本発明は、脳脊髄液 (CSF) を状態調整するための方法およびシステムを提供する。これらの方法は、CSF からの標的化合物の効率的な除去をもたらす。これらのシステムは、多腔型の流路を提供し、CSF 空間におけるCSFの大部分の体積の交換をもたらす。特異的な化合物の除去および/または送達は、特異的な疾患の病態に適合させることができる。除去は、例えば、特異的なサイズ排除の閾値、特異的な毒素に対する抗体およびその他のクロマトグラフィーの技法の使用によって、標的に対して行われ、特異的であり、標的に対する治療剤の送達および/または除去も同様である。本発明は、CSF 空間に接近することにより、CNSに影響を及ぼす様々な疾患のための診断、治療および薬物送達のプラットフォームとしての使用を見い出す。

Figure 8A



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

患者の脳脊髄液（ＣＳＦ）を状態調整するための方法であって、  
患者のＣＳＦ空間中の第１の場所からＣＳＦを除去するステップと、  
除去した該ＣＳＦを状態調整するステップと、  
状態調整した該ＣＳＦをＣＳＦ空間中の第２の場所において該患者に返還するステップ  
と  
を含み、除去するステップおよび返還するステップが、状態調整する処置の少なくとも一  
部の間に同時に実施される方法。

**【請求項 2】**

前記ＣＳＦが、実質的に同一の流速で除去および返還される、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 3】**

前記流速が、 $0.04\text{ ml / 分}$  から  $30\text{ ml / 分}$  までの範囲に及ぶ、請求項 2 に記載の  
方法。

**【請求項 4】**

前記患者から除去する前記ＣＳＦの体積が、 $40\text{ ml}$  を上回ることが絶対にならない、請求  
項 3 に記載の方法。

**【請求項 5】**

前記第１の場所と前記第２の場所との間の距離が、少なくとも  $4\text{ cm}$  である、請求項 1  
に記載の方法。

**【請求項 6】**

前記第１の場所が、Ｓ１またはそれより上にあり、前記第２の場所が、Ｌ３またはそれ  
より上にある、請求項 5 に記載の方法。

**【請求項 7】**

前記第２の場所が、頸椎のＣＳＦ空間中にある、請求項 6 に記載の方法。

**【請求項 8】**

前記第２の場所が、脳室中にある、請求項 6 に記載の方法。

**【請求項 9】**

ＣＳＦを除去および返還する流れの方向を定期的に逆転させ、その結果、処置の一部の  
間に、ＣＳＦが、前記第１の場所に返還され、前記第２の場所から除去される、請求項 1  
に記載の方法。

**【請求項 10】**

前記流れの逆転が、除去用または返還用のポートから細片を取り除くためのパルスであ  
る、請求項 9 に記載の方法。

**【請求項 11】**

前記状態調整したＣＳＦを前記ＣＳＦ空間に返還する際に、該状態調整したＣＳＦを内  
在するＣＳＦと混合するステップをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 12】**

混合するステップが、前記状態調整したＣＳＦを返還する際に、乱流を引き起こすこと  
を含む、請求項 11 に記載の方法。

**【請求項 13】**

状態調整するステップが、標的分子を除去することを含む、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 14】**

前記標的分子を単離するステップをさらに含む、請求項 13 に記載の方法。

**【請求項 15】**

状態調整するステップが、生体分子特異的親和性、免疫親和性、陽イオン交換、陰イオ  
ン交換、疎水性およびサイズ排除からなる群から選択される１つまたは複数の分離工程を  
含む、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 16】**

状態調整するステップが、前記患者の身体の外で実施される、請求項 1 に記載の方法

10

20

30

40

50

。

【請求項 17】

状態調整するステップが、前記患者の身体内に埋め込んだ状態調整ユニットを使用して実施される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 18】

患者の脳脊髄液（CSF）を状態調整するための方法であって、

カテーテル装置を、腰椎の接近部位を通して該患者の脊髄の CSF 空間内に導入するステップと、

該カテーテル装置上の遠位ポートおよび近位ポートが、CSF 空間の内部に配置され、あらかじめ選択された距離だけ間隔があくように、該カテーテル装置を脊髄の CSF 空間を通して脳に向けて前進させるステップと、

一方の該ポートを通して CSF を採取するステップと、

採取した該 CSF を状態調整するステップと、

他方の該ポートを通して、状態調整した該 CSF を返還するステップとを含む方法。

10

【請求項 19】

前記カテーテル上の前記遠位ポートを、頸椎の CSF 空間中のある場所まで前進させる、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

前記カテーテル上の前記遠位ポートを、頭蓋のくも膜下空間中のある場所まで前進させる、請求項 18 に記載の方法。

20

【請求項 21】

前記遠位ポートと前記近位ポートとが、少なくとも 4 cm の距離だけ間隔があく、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 22】

前記カテーテル装置が、前記遠位ポートに接続された管腔および前記近位ポートに接続された別の管腔を有する単一のカテーテル本体から本質的になる、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 23】

前記 CSF が、返還された CSF と状態調整していない CSF との混合を増強する条件下で返還される、請求項 18 に記載の方法。

30

【請求項 24】

前記返還された CSF の混合を増強する条件が、定方向の流出、高圧注入、複数のポートを通して注入、らせん形のカテーテル、T 型カテーテル、ふいご、うねのあるカテーテル、羽根およびバルーンからなる群から選択される 1 つまたは複数の条件を含む、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

患者の脳脊髄液を状態調整するための方法であって、

カテーテル装置を、脳室内に導入するステップと、

一方のポートが脳室の 1 つの側面上に位置し、他方のポートが脳室の別の側面上に位置するように、該カテーテル装置上の一対のポート間の間隔を調整するステップと、

40

一方の該ポートを通して CSF を採取するステップと、

採取した該 CSF を状態調整するステップと、

他方の該ポートを通して、状態調整した該 CSF を脳室に返還するステップとを含む方法。

【請求項 26】

前記一対のポート間の間隔が、少なくとも 4 cm である、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

各ポートが、異なる脳室中にある、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 28】

50

両方のポートが、同一の脳室中にある、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 29】

前記一対のポート間の間隔を調整するステップが、一対の管状部材を軸方向に相互に平行移動させることを含む、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 30】

患者の脳脊髄液 (CSF) を状態調整するためのシステムであって、

遠位ポートをもつ第 1 の管腔および近位ポートをもつ第 2 の管腔を有するカテーテルアセンブリであって、該カテーテルが、CSF 空間中に導入されるようになされており、該ポートの間隔が、軸方向にあってはいるカテーテルアセンブリと、

該第 1 の管腔と該第 2 の管腔との間で CSF の流れを引き起こすための、それらの間に接続可能であるポンプと、

該第 1 の管腔と該第 2 の管腔との間の CSF の流れを状態調整するための、それらの間に接続可能である状態調整成分と

を含むシステム。

【請求項 31】

前記カテーテルアセンブリが、前記第 1 の管腔および前記遠位ポートを有する単一の管状部材と、その中に固定して配置されている前記第 2 の管腔および前記近位ポートとから本質的になる、請求項 30 に記載のシステム。

【請求項 32】

前記カテーテルが、その中に前記第 1 の管腔および前記遠位ポートを有する第 1 の管状部材と、その中に前記第 2 の管腔および前記近位ポートを有する第 2 の管状部材とを含む、請求項 30 に記載のシステム。

【請求項 33】

前記第 1 および第 2 の管が軸方向に相互に平行移動して、それらの間の距離を調整することができる、請求項 32 に記載のシステム。

【請求項 34】

前記ポンプが、0.04 ml / 分と 30 ml / 分との間で調整可能な流速を有する、請求項 30 に記載のシステム。

【請求項 35】

前記ポンプが、CSF の流れから隔離されている蠕動ポンプを含む、請求項 34 に記載のシステム。

【請求項 36】

前記状態調整成分が、生体分子特異的親和性、免疫親和性、陽イオン交換、陰イオン交換、疎水性およびサイズ排除からなる群から選択される、請求項 30 に記載のシステム。

【請求項 37】

40 ml より少ない CSF 保持容量を有する、請求項 30 に記載のシステム。

【請求項 38】

埋込み型である、請求項 30 に記載のシステム。

【請求項 39】

患者のアルツハイマー病の症状を緩和する方法であって、

該患者の CSF 空間中の第 1 の場所から CSF を除去するステップと、

除去した該 CSF から、ベータ - アミロイドタンパク質またはタウタンパク質の少なくとも 1 つを除去し、それによって該 CSF を状態調整するステップと、

状態調整した該 CSF を CSF 空間中の第 2 の場所において該患者に返還するステップと

を含み、除去するステップおよび返還するステップが、状態調整する処置の少なくとも一部の間に同時に実施される方法。

【請求項 40】

患者のパーキンソン病の症状を緩和する方法であって、

該患者の CSF 空間中の第 1 の場所から CSF を除去するステップと、

除去した該 C S F から、アルファ - シヌクレインのフィブリルおよびオリゴマーの少なくとも 1 つを除去し、それによって該 C S F を状態調整するステップと、

状態調整した該 C S F を C S F 空間中の第 2 の場所において該患者に返還するステップと

を含み、除去するステップおよび返還するステップが、状態調整する処置の少なくとも一部の間と同時に実施される方法。

【請求項 4 1】

患者の筋萎縮性側索硬化症 ( A L S ) の症状を緩和する方法であって、

該患者の C S F 空間中の第 1 の場所から C S F を除去するステップと、

除去した該 C S F から、不溶性スーパーオキシドジスムターゼ - 1 ( S O D 1 ) 、グルタミン酸、神経細線維タンパク質および抗 G M 1 ガングリオシド抗体の少なくとも 1 つを除去し、それによって該 C S F を状態調整するステップと、

状態調整した該 C S F を C S F 空間中の第 2 の場所において患者に返還するステップとを含み、除去するステップおよび返還するステップが、状態調整する処置の少なくとも一部の間と同時に実施される方法。

【請求項 4 2】

患者の脳血管攣縮の症状を緩和する方法であって、

該患者の C S F 空間中の第 1 の場所から C S F を除去するステップと、

除去した該 C S F から、赤血球、ヘモグロビン、オキシヘモグロビンおよびエンドセリンの少なくとも 1 つを除去し、それによって該 C S F を状態調整するステップと、

状態調整した該 C S F を C S F 空間中の第 2 の場所において患者に返還するステップとを含み、除去するステップおよび返還するステップが、状態調整する処置の少なくとも一部の間と同時に実施される方法。

【請求項 4 3】

患者の脳炎の症状を緩和する方法であって、

該患者の C S F 空間中の第 1 の場所から C S F を除去するステップと、

除去した該 C S F から、腫瘍壊死因子 - アルファ ( T N F ) および I g G の少なくとも 1 つを除去し、それによって該 C S F を状態調整するステップと、

状態調整した該 C S F を C S F 空間中の第 2 の場所において患者に返還するステップとを含み、除去するステップおよび返還するステップが、状態調整する処置の少なくとも一部の間と同時に実施される方法。

【請求項 4 4】

患者のギランバレー症候群 ( G B S ) の症状を緩和する方法であって、

該患者の C S F 空間中の第 1 の場所から C S F を除去するステップと、

除去した該 C S F から、細胞、および C 5 a 、 T N F 、 I L - 2 、 I L - 6 、インターフェロン - 、 I g G からなる群から選択される炎症性メディエーター、および内毒素の少なくとも 1 つを除去し、それによって該 C S F を状態調整するステップと、

状態調整した該 C S F を C S F 空間中の第 2 の場所において患者に返還するステップとを含み、除去するステップおよび返還するステップが、状態調整する処置の少なくとも一部の間と同時に実施される方法。

【請求項 4 5】

患者の多発性硬化症 ( M S ) の症状を緩和する方法であって、

該患者の C S F 空間中の第 1 の場所から C S F を除去するステップと、

除去した該 C S F から、T 細胞、B 細胞、抗ミエリン抗体と、T N F - 、 I L - 2 、 I L - 6 、インターフェロン - からなる群から選択される炎症性メディエーターとの少なくとも 1 つを除去し、それによって該 C S F を状態調整するステップと、

状態調整した該 C S F を C S F 空間中の第 2 の場所において患者に返還するステップとを含み、除去するステップおよび返還するステップが、状態調整する処置の少なくとも一部の間と同時に実施される方法。

【請求項 4 6】

10

20

30

40

50

患者の脳卒中の症状を緩和する方法であって、  
該患者のＣＳＦ空間中の第１の場所からＣＳＦを除去するステップと、  
除去した該ＣＳＦから、エンドセリンおよびエノラーゼの少なくとも１つを除去し、それによって該ＣＳＦを状態調整するステップと、

状態調整した該ＣＳＦをＣＳＦ空間中の第２の場所において患者に返還するステップとを含み、除去するステップおよび返還するステップが、状態調整する処置の少なくとも一部の間に同時に実施される方法。

【請求項４７】

ＣＳＦを冷却するステップをさらに含む、請求項４６に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【０００１】

（関連出願への相互参照）

本願は、２００６年１０月９日に出願された米国仮特許出願第６０／８２８，７４５号の利益を請求する。米国仮特許出願第６０／８２８，７４５号は、全ての目的について、その全開示が本明細書中に参考として援用される。

【０００２】

本発明は、一般に、医療用の機器および方法に関する。より具体的には、本発明は、脳脊髄液（ＣＳＦ）から毒素を除去するための機器、システム方法およびキットに関する。さらに具体的には、この方法およびシステムを使用して、中枢神経系（ＣＮＳ）に影響を及ぼす障害を、ＣＳＦの化学組成を測定および改変することによって診断および治療することができる。

20

【背景技術】

【０００３】

患者に出入りする脳脊髄液（ＣＳＦ）の取扱いおよび／または除去のための機器が、他者によって記載されている。

【０００４】

例えば、いくつかの特許が、ＣＳＦ空間（脳室、脊柱）から身体別の部分（例えば、腹部、腹膜腔）へＣＳＦを迂回または分流させるための種々の方法を開示している。例えば、第２９６９０６６号；第３８８９６８７号；第６５７５９２８号および第７１１８５４９号を参照されたい。他の特許は、治療剤のＣＳＦ空間への投与を記載しているが、ＣＳＦの除去は開示していない。例えば、米国特許第５５３１６７３号；第６０５６７２５号；第６５９４８８０号；第６６８２５０８号および第６６８９７５６号を参照されたい。一般に、治療剤は、脳に局所送達されるが、脳および脊椎を含む、より大きな脳脊髄液空間には送達されない。他の特許は、ＣＳＦの除去を開示しているが、一般に、治療剤および何らかのその他の流体は投与しない。例えば、米国特許第３８８９６８７号；第５６８３３５７号；第５４０５３１６号および第７２５２６５９号を参照されたい。

30

【０００５】

治療剤または合成ＣＳＦを投与し、内因性ＣＳＦを除去するための注入カテーテルと排出カテーテルの両方を有する機器が存在するが、流入カテーテルと流出カテーテルとの空間的配置が近接しているために、脳脊髄液空間全体に及ぶＣＳＦの流れも、頭蓋内および脊髄内のＣＳＦの全体積への接近をもたらす全面的なＣＳＦの交換も生じない。例えば、米国特許第４３７８７９７号；第４９０４２３７号；第６５３７２４１号および第６７０９４２６号を参照されたい。

40

【０００６】

さらに、ＣＳＦの交換を開示する刊行物は、合成のＣＳＦ交換用流体による内因性ＣＳＦの交換を記載する。例えば、特許文献１；ならびに特許文献２および特許文献３を参照されたい。この方法では、毒性種の濃度を、希釈することができるが、除去することはできない。薬物の過剰服用を治療するためまたは腫瘍細胞の除去のために、細片を取り除いてから、脳室腹腔短絡術シャントシステムを埋め込むことが提案されている。そのような

50

装置は、対象とする毒素を患者の内因性CSFから除去するのではなく、人工的に生成された溶液を用いて系全体を洗い流す必要がある点、何リットルもの交換用流体が注入されて、定期的には送達される必要がある点、対象とする特異的な毒素を標的とするのでも、それらの除去に焦点を合わせるのでもない点、および何リットルもの流体を注入することができる急性の状況においてのみ実用的である点で、不自然である。例えば、特許文献4を参照されたい。

【0007】

CSFに接近することまたは神経系を間接的に標的とすることを目指す種々の機器が存在するが、1つもしくは複数の標的化合物を、直接的に、標的として、論理的にかつ疾患特異的に除去すること、またはCSFの流れ、混合および回転効率に影響を及ぼすもしくはそれらを制御する二腔型もしくは多腔型のカテーテルの使用を可能にするCSF精製システムは存在しない。

10

【0008】

患者のCSFから1つまたは複数の標的化合物を処理および除去するための方法およびシステムを提供することが望ましい。最近になって、改変された脳室腹腔シャントシステムを使用して、脳（脳室系）から患者の身体の一部（例えば、腹部/腹膜腔）へ流体を迂回させることによるCSFの除去を利用するアルツハイマー病の治療が提案された。例えば、特許文献5および特許文献6を参照されたい。この論理的根拠は、CSFを低い速度で連続的に排出させることによって、身体に新しいCSFを毎日産生させると、内因性CSF中に残存する汚染物質の濃度が希釈されるという点にある。そのようなシステムは、いくつかの固有の限界を有する。毒性種の濃度を低下させる速度は、受動的な流れによって仲介されており、非常に遅く、CSFの全体積のごく一部（数ミリリットル）が1時間あたりに対処されるに過ぎず、対象とする特異的な品目を標的とするのでも、それらの除去に焦点を合わせるのでもなく、毒性種の体循環に戻る再吸収を阻止しないので、毒性種はCSFに戻ることになる。例えば、特許文献7；特許文献8；特許文献9を参照されたい。

20

【0009】

本発明は、こうしたおよびその他の必要性に取り組むものである。

【先行技術文献】

【特許文献】

30

【0010】

【特許文献1】米国特許出願公開第2003/0065309号明細書

【特許文献2】国際公開第01/154766号パンフレット

【特許文献3】国際公開第03/015710号パンフレット

【特許文献4】国際公開第01/54766号パンフレット

【特許文献5】米国特許第5,980,480号明細書

【特許文献6】米国特許第7,025,742号明細書

【特許文献7】米国特許第5,980,480号明細書

【特許文献8】米国特許第6,264,625号明細書

【特許文献9】米国特許第6,689,085号明細書

40

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明は、脳脊髄液（CSF）を状態調整するためのシステムおよび方法を提供する。

【0012】

したがって、第1の態様では、本発明は、患者の脳脊髄液（CSF）を状態調整するための方法を提供する。いくつかの実施形態では、これらの方法は、

a) 患者のCSF空間中の第1の場所からCSFを除去するステップと、

b) 除去したCSFを状態調整するステップと、

c) 状態調整したCSFをCSF空間中の第2の場所において患者に返還するステップと

50

を含み、除去するステップおよび返還するステップが、状態調整する処置の少なくとも一部の間に同時に実施される。

【0013】

別の態様では、本発明は、患者の脳脊髄液（CSF）を状態調整するための方法を提供し、これらの方法は、

- a) カテーテル装置を、脊髄（例えば、仙椎、腰椎、胸椎、頸椎）の接近部位を通して患者の脊髄のCSF空間内に導入するステップと、
  - b) カテーテル装置上の遠位ポートおよび近位ポートが、CSF空間の内部に配置され、あらかじめ選択された距離だけ間隔があくように、カテーテル装置を脊髄のCSF空間を通して頭蓋に（脳に向けて）前進させるステップと、
  - c) 一方の前記ポートを通してCSFを採取するステップと、
  - d) 採取したCSFを状態調整するステップと、
  - e) 他方の前記ポートを通して、状態調整したCSFを返還するステップと
- を含む。

10

【0014】

別の態様では、本発明は、患者の脳脊髄液（CSF）を状態調整するための方法を提供し、これらの方法は、

- a) カテーテル装置を、患者の脳室内またはくも膜下空間内に導入するステップと、
  - b) カテーテル装置上の遠位ポートおよび近位ポートが、CSF空間の内部に配置され、あらかじめ選択された距離だけ間隔があくように、カテーテル装置を脊髄のCSF空間内に前進させるステップと、
  - c) 一方の前記ポートを通してCSFを採取するステップと、
  - d) 採取したCSFを状態調整するステップと、
  - e) 他方の前記ポートを通して、状態調整したCSFを返還するステップと
- を含む。

20

【0015】

別の態様では、本発明は、患者の脳脊髄液を状態調整するための方法を提供し、これらの方法は、

- a) カテーテル装置を、患者の脳室内に導入するステップと、
  - b) 一方のポートが脳室の1つの側面上に位置し、他方のポートが脳室の別の側面上に位置するように、カテーテル装置上の一対のポート間の間隔を調整するステップと、
  - c) 一方の前記ポートを通してCSFを採取するステップと、
  - d) 採取したCSFを状態調整するステップと、
  - e) 他方の前記ポートを通して、状態調整したCSFを脳室に返還するステップと
- を含む。

30

【0016】

これらの方法の実施形態に関して、いくつかの実施形態では、CSFは、実質的に同一の流速で、除去または採取され、かつ返還される。いくつかの実施形態では、CSFは、同一の流速で、除去または採取され、かつ返還される。いくつかの実施形態では、流速は、約0.04ml/分から約30ml/分まで、例えば、約5ml/分から約20ml/分までの範囲に及び、例えば、約1、2、3、5、7、10、12、15、18または20ml/分である。

40

【0017】

いくつかの実施形態では、除去するCSFの体積は、脊髄性頭痛または過剰排出の症状を引き起こす体積より少ない。いくつかの実施形態では、患者から除去するCSFの体積は、約35～45ml、例えば、約40ml、35ml、30mlまたは25mlを上回することは絶対にはない。

【0018】

いくつかの実施形態では、第1の場所と第2の場所との間の距離は、少なくとも約4cm、例えば、約5、10、20、25、30、35、40、45、50、55、60、7

50



0、80、90または100cmである。いくつかの実施形態では、第1の場所と第2の場所との間の距離は、少なくとも約2椎骨だけ離れている。

【0019】

いくつかの実施形態では、第1の場所または近位ポートは、仙椎S1もしくは腰椎L5またはそれより上にあり、第2の場所は、腰椎L3またはそれより上にある。いくつかの実施形態では、第1の場所または近位ポートは、S1、L5、L4、L3、L2、L1またはそれより上にある。いくつかの実施形態では、第2の場所または遠位ポートは、仙椎、腰椎、胸椎、または頸椎のCSF空間中にある。いくつかの実施形態では、第2の場所または遠位ポートは、1つまたは複数の脳室中にある。いくつかの実施形態では、第2の場所または遠位ポートは、頭蓋のくも膜下空間中にある。

10

【0020】

いくつかの実施形態では、第1の場所または近位ポートは、頭蓋のくも膜下空間中にある。いくつかの実施形態では、第1の場所または近位ポートは、1つまたは複数の脳室中にある。いくつかの実施形態では、第2の場所または遠位ポートは、腰椎、胸椎または頸椎のCSF空間中にある。いくつかの実施形態では、第2の場所または遠位ポートは、腰椎のCSF空間中、例えば、S1、L5、L4、L3、L2、L1またはそれより上にある。

【0021】

いくつかの実施形態では、第1の場所または近位ポートおよび第2の場所または遠位ポートは、脳室空間中にある。例えば、第1の場所または近位ポートおよび第2の場所または遠位ポートの両方が、1つの脳室の対向する側面上にあってよい。別の例では、第1の場所または近位ポートが、第1の脳室中にあり、第2の場所または遠位ポートが、第2の脳室中にある。

20

【0022】

いくつかの実施形態では、第1の場所または近位ポートと第2の場所または遠位ポートとの間の距離は、調整可能である。例えば、多腔型カテーテル中の一对の管状部材を、相互に軸方向に調整することができる。

【0023】

いくつかの実施形態では、CSFを除去または採取する流れの方向およびCSFを返還する流れの方向を定期的に逆転させ、その結果、処置の一部の間には、CSFは、第1の場所に返還され、第2の場所から除去される。例えば、流れの逆転は、除去用ポートまたは返還用ポートから細片を取り除くためのパルスである。

30

【0024】

いくつかの実施形態では、これらの方法は、状態調整したCSFをCSF空間に返還する際に、状態調整したCSFを、状態調整していないCSFと混合するステップをさらに含む。いくつかの実施形態では、これらの方法は、状態調整したCSFを返還する際に、混合を増強する乱流を引き起こすことを含む。例えば、乱流は、1つまたは複数のらせん形の流路、織り目加工された（例えば、うねのあるもしくはこぶのある）流路、T型に分離した流路、ふいご、バルーン、羽根および/または複数の出口（例えば、側孔もしくは側口）を含む多腔型カテーテルを導入することによって生み出すことができる。また、乱流は、高圧注入（すなわち、「噴流」）または定方向の流出によっても引き起こすことができる。

40

【0025】

いくつかの実施形態では、状態調整は、CSFから標的分子（例えば、タンパク質、ペプチド、オリゴペプチド）を除去することを含む。例えば、状態調整は、生体分子特異的親和性（例えば、抗体、核酸、受容体、酵素）、免疫親和性、陽イオン交換、陰イオン交換、疎水性および種々のサイズ排除の閾値からなる群から選択された1つまたは複数の分離工程を含むことができる。

【0026】

いくつかの実施形態では、これらの方法は、標的分子を単離するステップをさらに含む

50

。

【 0 0 2 7 】

いくつかの実施形態では、状態調整は、病理学的細胞（例えば、B細胞、T細胞、マクロファージ、赤血球およびその他の血液細胞）ならびに細胞性の細片を除去することを含む。

【 0 0 2 8 】

いくつかの実施形態では、状態調整のステップは、患者の身体の外で実施される。いくつかの実施形態では、状態調整のステップは、患者の身体内に埋め込んだ状態調整ユニットを使用して実施される。

【 0 0 2 9 】

いくつかの実施形態では、カテーテル装置は、遠位ポートに接続された管腔および近位ポートに接続された別の管腔を有する単一のカテーテル本体から本質的になる。

【 0 0 3 0 】

いくつかの実施形態では、これらの方法は、上記および本明細書に記載する方法およびシステムを利用して、CSFからベータ - アミロイドタンパク質またはタウタンパク質の少なくとも1つを除去することによって、患者のアルツハイマー病の症状を緩和するステップを含む。

【 0 0 3 1 】

いくつかの実施形態では、これらの方法は、上記および本明細書に記載する方法およびシステムを利用して、CSFからアルファ - シヌクレインタンパク質（ペプチドまたはオリゴマーを含む）の少なくとも1つを除去することによって、患者のパーキンソン病の症状を緩和するステップを含む。

【 0 0 3 2 】

いくつかの実施形態では、これらの方法は、上記および本明細書に記載する方法およびシステムを利用して、CSFから不溶性スーパーオキシドジスムターゼ - 1（SOD1）、グルタミン酸、神経細線維タンパク質および抗GM1ガングリオシド抗体の少なくとも1つを除去することによって、患者の筋萎縮性側索硬化症（ALS）の症状を緩和するステップを含む。

【 0 0 3 3 】

いくつかの実施形態では、これらの方法は、上記および本明細書に記載する方法およびシステムを利用して、CSFから血液細胞（例えば、赤血球）、オキシヘモグロビンおよびエンドセリンの少なくとも1つを除去することによって、患者の脳血管攣縮の症状を緩和するステップを含む。

【 0 0 3 4 】

いくつかの実施形態では、これらの方法は、上記および本明細書に記載する方法およびシステムを利用して、CSFから原因となる細菌またはウイルス実体、腫瘍壊死因子 - アルファ（TNF）およびIgGの少なくとも1つを除去することによって、患者の脳炎の症状を緩和するステップを含む。

【 0 0 3 5 】

いくつかの実施形態では、これらの方法は、上記および本明細書に記載する方法およびシステムを利用して、CSFから、細胞、およびこれらに限定されないが、C5a、TNF、IL2、IL-6、インターフェロン - 、IgGをはじめとする炎症性メディエーター、および内毒素の少なくとも1つを除去することによって、患者のギランバレー症候群（GBS）の症状を緩和するステップを含む。

【 0 0 3 6 】

いくつかの実施形態では、これらの方法は、上記および本明細書に記載する方法およびシステムを利用して、CSFから、T細胞、B細胞、抗ミエリン抗体、およびこれらに限定されないが、TNF、IL2、IL-6、インターフェロン - をはじめとする炎症性メディエーターの少なくとも1つを除去することによって、患者の多発性硬化症（MS）の症状を緩和するステップを含む。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 3 7 】

いくつかの実施形態では、これらの方法は、上記および本明細書に記載する方法およびシステムを利用して、これらに限定されないが、エンドセリンをはじめとする炎症性メディエーター、およびエノラーゼを除去し、かつCSF（したがって、CNS）を冷却することによって、患者の脳卒中の症状を緩和するステップを含む。

## 【 0 0 3 8 】

関連する態様では、これらの方法は、患者の脳脊髄液（CSF）を状態調整するためのシステムを提供する。いくつかの実施形態では、これらのシステムは、

i) 遠位ポートをもつ第1の管腔および近位ポートをもつ第2の管腔を有するカテーテルアセンブリであって、前記カテーテルが、CSF空間中に導入されるようになされており、前記ポートの間隔が、軸方向にあってはいるカテーテルアセンブリと、

ii) 第1の管腔と第2の管腔との間でCSFの流れを引き起こすための、それらの間に接続可能であるポンプと、

iii) 第1の管腔と第2の管腔との間のCSFの流れを状態調整するための、それらの間に接続可能である状態調整成分とを含む。

## 【 0 0 3 9 】

これらのシステムの実施形態に関して、いくつかの実施形態では、カテーテルアセンブリは、第1の管腔および遠位ポートを有する単一の管状部材と、その中に固定して配置されている第2の管腔および近位ポートとから本質的になる。

## 【 0 0 4 0 】

いくつかの実施形態では、カテーテルは、その中に第1の管腔および遠位ポートを有する第1の管状部材と、その中に第2の管腔および近位ポートを有する第2の管状部材とを含む。

## 【 0 0 4 1 】

いくつかの実施形態では、第1および第2の管は、軸方向に相互に平行移動して、それらの間の距離を調整することができる。

## 【 0 0 4 2 】

いくつかの実施形態では、ポンプは、約0.04ml/分と約30ml/分との間、例えば、約5ml/分から約20ml/分までの調整可能な、例えば、約1、2、3、5、7、10、12、15、18または20ml/分の流速を有する。いくつかの実施形態では、ポンプは、CSFの流れから隔離されている蠕動ポンプを含む。いくつかの実施形態では、ポンプは埋込み型（例えば、アルキメデスポンプ）である。

## 【 0 0 4 3 】

いくつかの実施形態では、状態調整成分は、生体分子特異的親和性、免疫親和性、陽イオン交換、陰イオン交換、疎水性およびサイズ排除からなる群から選択される。例えば、状態調整成分は、カラムまたはカートリッジであってよい。いくつかの実施形態では、カテーテルは、状態調整成分（例えば、カテーテルの内表面に共有結合または非共有結合によって結合している）を含む。

## 【 0 0 4 4 】

サイズによる排除およびろ過に関しては、ろ過成分は、いずれかの型、例えば、膜、ナノ粒子、平面、管または毛細管であってよい。

## 【 0 0 4 5 】

いくつかの実施形態では、システムは、約40mlより少ない、例えば、約35、30、25または20mlより少ないCSF保持容量を有する。

## 【 0 0 4 6 】

いくつかの実施形態では、システムは埋込み型である。いくつかの実施形態では、システムは、部分的に外部にある。

定義

「患者」という用語は、いずれかの哺乳動物を指す。哺乳動物は、非ヒト哺乳動物、非

10

20

30

40

50

ヒト霊長類またはヒトであってよい。いくつかの実施形態では、哺乳動物は、家畜（例えば、イヌ、ネコ、げっ歯類等）、農業用哺乳動物（例えば、ウシ、ヒツジ、ウマ、ブタ）、または実験動物（げっ歯類、クマネズミ属、マウス、ウサギ目、ハムスター）である。

【0047】

「CSF空間」という用語は、神経系のいずれかの成分と接触しているが組織の内部にはない、頭蓋領域または脊髄領域に見い出される任意の体積の脳脊髄液を指す。間質液は、組織中に存在する。

【0048】

「CSFを状態調整する」または「状態調整したCSF」という句は、1つまたは複数の標的化合物の一部、大部分、または全部が除去されているCSFを互換的に指す。

10

【0049】

「から本質的になる」という句は、請求項中に列挙する要素および実体のない要素を指し、発明を物質的に変化させる要素を排除する。

【図面の簡単な説明】

【0050】

【図1】脳および脊髄の矢状横断面を示し、脈絡叢の場所およびCNSを通るCSFの受動的な流れを示す図である。差し込み図は、主要な静脈洞に沿って位置するくも膜顆粒を示し、くも膜顆粒は、CSFの再吸収の主要な場所である。

【図2】A) 外側表面、B) 前側表面、C) 上方表面からの脳室系の様子、およびD) 詳細な脳室の構造を示す図である。

20

【図3】脳室の解剖学的形態を三次元的に示す図である。

【図4】血液脳関門および血液CSF関門を示す図である。A) 水および溶質を通過させる有窓の毛細血管、B) 血液脳関門を形成する、内皮細胞間に緊密な接合部を有する脳の毛細血管；細胞輸送を必要とする、C) 脈絡叢の上皮細胞は、血液CSF関門を形成し、水および溶質を容認するが、細胞輸送を必要とする、D) くも膜の絨毛が、CSFを主要な静脈洞へ一方向性に多量に流す。

【図5】神経変性疾患のオリゴマー仮説を示す図である。複数ステップの過程が、多数の異なる神経学的状態の根底にあると考えられている。疾患に特異的なタンパク質が、特異的な生化学的改変を受け、それによって、それらのタンパク質は、合わさって球形の中間体（オリゴマーとして知られる）を形成しやすくなる。これらのオリゴマーは、毒性があると考えられており、引き続き相互に重なり合ってプロトフィブリルおよびフィブリルを形成することができる。次いで、フィブリルは、アルツハイマー病の場合には、細胞内封入体（例えば、タウ濃縮体）または細胞外沈着物（例えば、A 班）内に単離される場合がある。

30

【図6A】状態調整したCSFの効率的な回転のためにCSF空間に接近するための、脳室、脊髄および脳室-脊髄へのアプローチを示す略図である。

【図6B】本発明の二元的および一元的な脳室へのアプローチの1つの実施形態を示す図である。

【図6C】本発明の脊髄へのアプローチの1つの実施形態を示す図である。

【図7】単腔型システムを示す略図である。単腔型システムは、局所の渦巻き（陰影）を生み出し、最小限の混合または頭蓋CSFへの接近をもたらす。

40

【図8-1】（図8A）本発明の二腔型システムを示す略図である。多腔型システムは、能動的かつ動的な流れを生み出し、流入および流出が相対的に等しいので、圧力体積によって制限されない、効率的な混合をもたらす。これによって、最大限の回転を有するCSFの平行処理が可能になり、頭蓋および脊髄空間ならびに全てのCSF体積への接近をもたらす（陰影により混合を示す）。

【図8-2】（図8B）単腔型システム（線B）および拡散に限定される流れ（線A）と比較した、流入および流出が相当に離れている（線D）、隣接している（線C）多腔型システムによってもたらされるCSFの排除の劇的な差を示す図である。（図8C）状態調整したCSFの再処理速度に対する、カテーテルの流入/流出の距離の効果を示す図であ

50

る。

【図 9】CSF 空間において使用するための、二腔型または多腔型のカテーテルの見本のそれぞれを示す横断面図である。これらは、CSF の効率的な混合および回転をもたらすための方法である本発明の最終目的の 1 つを達成するために想定することができる多くの実施形態のわずか 2 つの例に過ぎない。

【図 10】追加の混合を種々の流出点において引き起こすらせん形の流出経路を有するカテーテルを示す図である。図 10 A は、カテーテルの最後の長さ (1) にわたる、単一のらせん形の流出経路を示す。真直ぐな流出用管腔が、らせん形の経路に接続する。カテーテルは、真直ぐな流入用管腔を中心に含む。図 10 B は、流入経路を中心に有する二重らせん形の流出経路カテーテルを示す。

10

【図 11 A】カテーテルに沿った異なる点に存在する二重らせん形の流出経路を示す図である。カテーテルは、単一の流入経路を中心に含む。本明細書に記載するように、経路は、例えば、ポンプ機構によって逆転させることができる。したがって、単一の流入経路および複数の流出経路を有するカテーテルは、複数の流入経路を有する単一の流出経路となり得る。

【図 11 B】らせん形の経路が、定方向の流れを生み出す別の手段として、方向を変化させる様子を示す図である。

【図 12 A】二重の環によって結合する 2 つのカテーテルを示す図である。環は、2 つの末端間の距離「d」が調整できるように、一方のカテーテルに固定され、他方のカテーテル上を滑る。この場合、流入カテーテルは、環の滑る部分につながる。

20

【図 12 B】ぴったりはまる薄い壁のカニューレによって取り囲まれる二腔型カテーテルを示す図である。内部のカテーテルの流出用管腔が、サイドポートを有し、そのため、カニューレを引き戻すと、追加のサイドポートまたは開口部が暴露され、それによって、流入と流出との間の距離が増加する。

【図 13】(図 13 A) アドレス可能な孔を一方の管腔上に有する二腔型カテーテルを示す図である。(図 13 B) 二腔型カテーテルを生み出す 2 つのカテーテルシステムを示す図である。図示するように、流出カテーテルが、内部カテーテルと外部カテーテルとの間の空間によって生み出される。

【図 14 A】くも膜下から脳室への接近において使用するための部分的に重なるサイドポートを有する二腔型カテーテルを示す図である。実質によって囲まれる孔は、実質によって塞がれる。これらは、重なる部分を含む。

30

【図 14 B】左側に 1 つの重なる孔を示す、末端の拡大図である。

【図 14 C】重なる孔を示す、中央のセクションを示す図である。

【図 15 A】末端のセクションを示す図である。

【図 15 B】複数のバルーンを組み込むカテーテルを示す図である。流入用および流出用の管腔が、基部の「T 型セクション」のいずれの側にも見られる。バルーンを膨張させる管腔が、T 型セクションの上にある。3 つのバルーン膨張用ポートを、上から、バルーンを形成する薄い膜を通して見ることができる。

【図 15 C】膨張用ポートに沿って見える流入用およびバルーン膨張用の管腔を有する末端を示す横断面図である

40

【図 16】膨張したバルーンを示す図である。カテーテルは、単一または複数のバルーンを含有することができる。バルーンは、球形であっても、または長くてもよい。長く細いバルーンが、脊柱空間に非常に適している。バルーン間の距離は、均一な長さであっても、または異なる長さであってもよい。

【発明を実施するための形態】

【0051】

## 1. 緒言

本発明は、患者の脳脊髄液 (CSF) 空間からおよび / またはそこへ、化合物を、除去、検出、返還および送達するための方法、機器およびシステムを提供する。特異的な化合物の除去および / または送達は、特異的な疾患の病態に適合させることができる。除去は

50

、例えば、特異的なサイズ排除の閾値、特異的な毒素に対する抗体およびその他のクロマトグラフィーの技法の使用によって、標的に対して行われ、特異的であり、標的に対する治療剤の送達および/または除去も同様である。本発明は、CSF空間に接近することにより、CNSに影響を及ぼす多様な疾患のための診断、治療および薬物送達のプラットフォームとしての使用を見い出す。

#### 【0052】

初めて、本発明が、現在のところ、限定的でかつ効果の上がらない治療の選択肢しかない、多様な消耗性でしばしば壊滅的である神経疾患を治療するための、標的に対して焦点を絞った論理的な治療のプラットフォームを提供する。本CSF処理のシステムおよび方法によって治療可能な疾患状態の例として、これらに限定されないが、脳血管攣縮、ギランバレー症候群、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、脊髄損傷、外傷性脳損傷、脳卒中、脳または脊髄に影響を及ぼす癌、プリオン病、種々の原因による脳炎、種々の原因による髄膜炎、酵素または代謝の不均衡に続発する疾患、生物学的兵器等が挙げられる。初めて、本発明が、既知の病因に対処し、多数の神経学的状態の症状を効果的に緩和し、疾患を改変させる、破壊的な技術を患者に提供する。

10

#### 【0053】

CSF：脳脊髄液（CSF）は、主として、ヒトCNSにより、脳の外側の第三および第四脳室において、脈絡叢と呼ばれる血管網によって産生される（図1）。この通常は透明な水の多い流体は、それと神経系の間質液との間の勾配を維持する。水および可溶性物質は、CSFと神経系との間で自由に交換可能である。したがって、多くの神経伝達物質、ペプチドおよびその他の向神経性物質を、CSF中に見い出すことができる。これらペプチドの多くの機能的役割が、現在研究されている。CSF中の種々の向神経性物質の濃度は、脳および脊髄中の神経細胞の直近にある細胞外液に密接に対応する状況を間接的に示すことから、非常に興味深い。したがって、CSFは、2つの主な機能を果たす：1）脳および脊髄を被覆することによって、CSFは、保護機能を提供して、頭蓋骨または脊柱に対する衝撃時に、浮力をもたらし、血管および神経に対するけん引を阻止する；2）おそらく、さらにより重要なことには、CSFは、神経細胞環境の一定の組成の維持に寄与する。Blumenfeld, H. (2002年)「Neuroanatomy through Clinical Cases.」951頁を参照されたい。

20

30

#### 【0054】

神経解剖学／流れ：健常成人においては、CSFは、約0.3ml/分、18ml/時間または約432ml/日の速度で産生される。しかし、脳室中およびくも膜下空間中に見い出される全体積は、約150mlである（図2）。したがって、CSFの全体積は、毎日数回（約3回）回転する。側脳室において産生された流体は、室間孔（モンロー孔）を介して第三脳室中に、次いで、狭い中脳水道を介して第四脳室に流れる（図3）。そこから、CSFは、正中の後側（マジャンディ孔）または外側（ルシュカ孔）に出る（図2）。次いで、CSFは、脳および脊髄の全表面にわたって広がり、CNS全体に及び個々の神経細胞に対して、細胞外液の一定の平衡を提供する。CSFは、くも膜顆粒と呼ばれる小さな突出によって排出され、くも膜顆粒は、上矢状洞等の主要な静脈排出部位に沿って特に顕著である（図1、差し込み図）。流体は、静水学的勾配によって、くも膜下空間を通過して静脈洞に至る。また、CSFの一部は、頭蓋および脊髄の神経に沿うリンパ管等のその他の経路を介しても排出される。Blumenfeld, H. (2002年)「Neuroanatomy through Clinical Cases.」951頁を参照されたい。

40

#### 【0055】

関門：大部分の臓器においては、低分子量物質は、毛細血管壁を比較的容易に通過し、したがって、血漿中それらの濃度は、間質（細胞外）液中の濃度に類似する。血液脳関門（BBB）として知られる、脳の毛細血管の選択的な特性により、CNSの間質液の組成は、大部分のその他の臓器とは異なる。この関門は、内皮細胞間の広範な緊密な接合部が

50

らなり、末梢の血漿からの多数の物質の通過を阻止する（図4）。BBBと同様、脈絡叢の上皮は、血液とCSFとの間の追加の関門に相当し、血液CSF関門として知られる。したがって、脈絡叢の毛細血管から出ることができる多くの物質は、CSFに入ることができない。神経細胞の正常な機能は、それらの細胞外環境中のイオンおよび化合物の正確な制御に依存する。Blumenfeld, H. (2002年)「Neuroanatomy through Clinical Cases.」951頁を参照されたい。

【0056】

神経疾患：神経系に影響を及ぼす疾患は、最も壊滅的で消耗性の医学的状态に属する。CNSに対して有害な効果を直接的または間接的にもたらす、CSF中に見い出すことができる多様な内因性および外因性の病原の病態生理についての理解が進んでいる。これは、疾患の過程への介入およびその予防または緩和の機会を提示する。さらに、システムを、個々の疾患の過程に、標的に対して焦点を絞った論理的な様式で適合させることもできる。

10

【0057】

脳および脊髄の数多くの特徴的な障害は異なる疾患特異的な治療介入を必要とするという概念は、障害のいくつかが共通の根本的な疾患の機構を有するという発見によって、異議が唱えられている。これは、いくつかの基本概念に基づいて多数の異なる疾患に対処する機器プラットフォームを用いた介入の機会を提供する。このプラットフォームには、サイズ、生物学的成分および温度に基づくCSFの精製および改変が関与する。

【0058】

20

現在のところ、多数の「内因性の病原」（脳からCSF中に放出される神経毒性分子）ならびに「外因性の病原」（CSFに入る末梢循環からの細胞および神経毒性分子）が、CNSの正常な環境を攪乱させることができ、それらが、神経系に影響を及ぼす多数の疾患において主要な役割を担うと考えられると理解されている。Caughey, B. および P. T. Lansbury (2003年) Annu Rev Neurosci 26巻：267～98頁を参照されたい。

【0059】

多くの神経変性障害は、進行性の脳の変性に関係しているフィブリルタンパク質および神経毒性のあるオリゴマー種の凝集物ならびに病理学的な炎症性細胞型（例えば、B細胞、T細胞、マクロファージ）の浸潤によって特徴付けられる。Caughey, B. および P. T. Lansbury (2003年) Annu Rev Neurosci 26巻：267～98頁；ならびに Taylor, J. P., J. Hardy (2002年) Science 296巻(5575号)：1991～5頁を参照されたい。表1および図5を参照されたい。これらのフィブリルタンパク質の分子組成ならびに各障害において影響を受ける脳の領域および細胞型に違いがあるにもかかわらず、これらの疾患は、類似の病理学的機構を共有し、したがって、それらは、医療機器の観点からは、類似の治療機構を共有する。

30

【0060】

【表 1】

表1

障害	現在の米国における罹患率(人)	タンパク質性の沈着物	異常なタンパク質	現在の医学的治療	現在の米国におけるコスト/年(10億)
アルツハイマー病 (AD)	約400万 2025年までに約2200万	老人斑および神経原線維濃縮体	A $\beta$ オリゴマー; タウオリゴマー	アセチルコリンエステラーゼ阻害剤	100ドル
パーキンソン病 (PD)	約100万	レビー小体	$\alpha$ -シヌクレインオリゴマー	レドローパミン	25ドル
多発性硬化症 (MS)	約350,000	脱髄斑	抗ミエリン抗体	インターフェロン- $\beta$	10ドル
ハンチントン病 (HD)	約30,000	神経細胞内封入体	ハンチントンオリゴマー	無し	2.5ドル
筋萎縮性側索硬化症 (ALS)	約30,000	神経細胞内封入体	不溶性 SOD1	グルタミン酸放出阻害剤	1ドル

免疫療法：最近、コンフォメーション病の治療における免疫学的概念が、より多くの注目を集めており、免疫化のアプローチが、例えば、アルツハイマー病（AD）における脳のベータ-アミロイドタンパク質（A $\beta$ ）斑の排除を刺激するために追及されているところである。これらのアプローチは、能動免疫化および受動免疫化の両方の技法を含む。能動免疫化のアプローチは、種々の投与経路、アジュバントの型、改変されたA $\beta$  エピトープおよび/または免疫原性A $\beta$  コンジュゲートの使用を利用する。Morgan, D.、D. M. Diamondら（2000年）Nature 408巻（6815号）：982～5頁を参照されたい。受動免疫化のアプローチは、特異的なA $\beta$  エピトープに対して誘導されたモノクローナル抗体または特異的な抗体断片（Fab）を含む。Monsonego, A.およびH. L. Weiner（2003年）Science 302巻（5646号）：834～8頁を参照されたい。免疫療法の結果としての斑の排除は、複数の機構に依存し得る。1つの学説では、抗体またはFab断片の沈着物との直接的な相互作用が関与し、その結果、脱凝集およびミクログリア細胞が媒介する排除が生じる。第2の学説では、A $\beta$  ペプチドのためのシンクとして作用する抗体が関与して、CNSからA $\beta$  ペプチドを除去し、脳における斑の沈着を、脳、CSFおよび血漿の間の、可溶性のA $\beta$  オリゴマーの濃度勾配に沿った受動的な再分布によって阻止する。Roberson, E. D.およびL. Mucke（2006年）Science 314巻（5800号）：781～4頁を参照されたい。遺伝子導入マウスモデルにおいてA $\beta$  の負荷を相当に減少させたところ、それに伴って記憶障害も改善された、動物研究からの顕著なデータが存在し、これは、両方の機構を支持する。Janus, C.、J. Pearsonら（2000年）Nature 408巻（6815号）：979～82頁を参照されたい。A $\beta$  斑の排除および認知障害の改善を示した、遺伝子導入マウスにおけるA $\beta$  の免疫化からの見込みのある証拠により、ヒト臨床試験が行われた。残念なことに、A $\beta$  免



疫原を用いて能動的に免疫化されたヒト患者は、能動免疫療法の結果としての髄膜脳炎の徴候を発症した。Orgogozo, J. M., S. Gilmanら(2003年) Neurology 61巻(1号): 46~54頁; Bayer, A. J., R. Bullockら(2005年) Neurology 64巻(1号): 94~101頁; および Gilman, S., M. Kollerら(2005年) Neurology 64(9): 1553~62頁を参照されたい。A タンパク質に対する抗体を用いて受動的に免疫化されたヒト患者は、抗 A 抗体に対する内因性の中和抗体を産生して、受動免疫療法の治療効果を無効にし、また、A タンパク質の有害な増加をもたらす可能性も生じた。Hock, C., U. Konietzkoら(2003年) Neuron 38巻(4号): 547~54頁; Nicoll, J. A., E. Bartonら(2006年) J Neuropathol Exp Neurol 165巻(11号): 1040~8頁; および Melnikova, I. (2007年) Nat Rev Drug Discov 6巻(5号): 341~2頁を参照されたい。

#### 【0061】

能動免疫化および受動免疫化の両方に係わる第1の懸念は、免疫化後の炎症促進性の結果にあり、これにより、ミクログリアの過剰活性化に至る恐れがある。ADにおいて関与すると考えられている複数の炎症経路に加えて、プロテアーゼおよびサイトカインの放出をはじめとする、ミクログリアの刺激後に特異的に活性化される特定の炎症経路、ならびに A の掃除の過程における、脳の炎症およびADに関連する神経変性を悪化させる恐れがある酸化破壊の活性化もある。炎症に加えて、免疫寛容と共に自己抗体の産生について、またいったん投与したら、治療を覆すことができないことについての懸念も存在する。さらに、脳、CSF、血漿の濃度勾配に沿った、可溶性の A オリゴマーの再分布についても、A が、血漿中で分解されるのか、または特異的な臓器によって吸収されるのかは不明である。これらの懸念に対処するためには、抗体がCNSに入るのを阻止し、一方、さらに、対象とする毒性タンパク質を捕捉する療法が必要である。

#### 【0062】

本発明に記載するCSF精製システムは、神経系に影響を及ぼす多数の疾患の治療のための幅広いプラットフォーム技術として役に立つ。現在のところ、限定的なまたは効果の上がらない療法しかない多数の神経疾患のために、詳細な論理的根拠と共に、いくつかの例を、以下に提供する。

#### 【0063】

多様な目的のために、CSFの処理、精製および/または改変のための改善された代替の方法、システム、キットを提供することが望ましい。現在の発明は、以前に記載された方法を上回る数多くの利益および利点を有する。第1に、サイズに基づいた作用物質(脳血管攣縮における赤血球細胞およびそれらの分解産物、MSにおけるT細胞およびB細胞、GBSにおける自己抗体等)の除去。ナノテクノロジーおよび限外ろ過の最近の進歩により、現在では、作用物質を、マイクロメートルではなく、ナノメートルのスケールで除去することが可能であり、これは、標的ろ過においては、以前のシステムより1000倍近く改善されている。サイズに基づいた以前のろ過方法は、0.2ミクロンのフィルターに制限され、より小さな毒性分子の大部分がフィルターを直接通過し、患者に戻るのを許容した。

#### 【0064】

第2に、免疫療法の最近の進歩により、現在の発明は、CNSに直接影響を及ぼす病原性分子のCSFからの除去を目標とするex-vivoにおける免疫療法を適用する。抗体は、小さ過ぎて、今日のサイズのフィルターによっては除去できない分子に、前例のないレベルの特異性を提供する。上記に記載したように、in vivoにおける免疫療法の適用は、脳炎および死亡をはじめとする、多数の重大な合併症に直面している。例えば、ストレプトアビジン-ビオチン系(既知の最も強力な化学結合)を使用して、抗体を免疫親和性カラムに固定することによって、CSFを、抗体カートリッジ上で処理し、毒性のあるオリゴマーおよび/またはタンパク質の捕捉を、全身性の抗体の送達、脳炎または

死亡のリクスを伴わず、達成することができる。(A DにおけるAベータタンパク質およびタウタンパク質、P Dにおけるアルファ・シヌクレイン等をはじめとする)生物学的な分離の使用は、プラットフォームによるex-vivoにおける免疫療法のアプローチを使用して、神経-免疫の軸を変化させることによって、多数の疾患に適用して利益をもたらすことができる。

#### 【0065】

第3に、軽度、中等度または重度の低体温による温度の調節が、神経保護の点で有益な効果を有することが示されている。心臓、肝臓または腎臓に対する全身的な影響を及ぼさないCNSの局在的な冷却は、脳卒中、外傷性脳損傷および脊髄損傷をはじめとする、多数の疾患に追加の利点をもたらすことができる。そのような目標は、以下に記載する本発明によって達成される。

#### 2. 本発明のシステム

C S F精製システムは、頭蓋および/または脊髄のいずれかのC S F空間からのC S Fの効率的な交換のための2つ以上の管腔を組み込む多腔型カテーテルを含む。本システムは、頭蓋または脊髄のC S F空間の内部において、動的な循環を生み出し、顕著な混合をもたらす。本発明により、大きな体積のC S Fの短時間での処理が可能になり、一方、頭蓋内/脊髄内に内在する圧力および体積に対する影響は最小限に留まる。

#### 【0066】

精製(または化合物の除去)のスキーマは、特異的な疾患または疾患群に、サイズ、親和性、生化学的特徴および/または温度をはじめとする、多数の特色に基づいて適合させることができるが、より具体的には、拡散、サイズ排除、固定化された抗体または抗体断片を使用するex-vivoにおける免疫療法、疎水性/親水性、陰イオン性/陽イオン性、高い/低い結合親和性、キレート剤、抗細菌性、抗ウイルス性、抗DNA/RNA/アミノ酸、酵素、磁性またはナノ粒子に基づいたシステムに基づき得る。このシステムは、受動的な流れを可能にするが、また、一時的または連続的な流れを生じる能動的なポンピングの機構も含み、それによって、流入および流出が相互に相対的に等しくなる。さらに、患者の安全を確実にするための(これらに限定されないが、圧力センサー、速度検出器、泡検出器、pH、温度、浸透圧平衡、血圧、膜貫通型の圧力センサーをはじめとする)多数の安全対策も含まれる。また、頭蓋内および/または脊髄内の圧力を、連続的に記録/維持/調整するための圧力センサーも利用可能である。採取バルブ、産出バルブおよびオーバーフロー排出バルブのプログラム可能な制御も追加の企図する特色である。このシステムは、幅広い範囲の生物学的パラメータおよび流れに対して調整可能である。警報および自動的なオン/オフの設定もさらに含まれ、システムの応急手当ておよび調査のためのシグナルを提供する。所与の体積のC S Fが、任意の時期に患者の体外にあり、この体積は、脊髄性頭痛または過剰排出に関連する症状を起こす量より少ない。

#### 【0067】

したがって、C S Fの精製/状態調整のシステムは、二腔型/多腔型のカテーテルの設計を提供する。流れの研究は、適切な距離だけ相互に隔たっている流入および流出を有する二腔型または多腔型のカテーテルは、C S Fの動的な循環および効率的な混合/交換を生み出し、維持するのに役に立つことを示している。患者の解剖学的形態において通常発生する変動を考慮すると、そのような距離は、個人によって異なってもよい。したがって、in situにおいてまたは適用(すなわち、埋込み)前に、この距離の変動を可能にするシステムは、性能のさらなる改善をもたらす。これは、そのようなシステムであれば、集団全体にわたって適用できるからである。そのようなシステムを用いて生み出した流れの動態は、単管腔型システムまたは流入および流出の点が空間的に接近して位置するシステムとは劇的に異なる(図7)。色素研究から、二腔型または多腔型の設計ならびに間隔をあけた注入および排出を有するカテーテルを組み込む本システムは、未処理のC S Fのより多くの1分あたりの回転、または未処理のC S Fと処理済C S Fとの最小限の混合を生じるより高い効率を可能にし、それによって、より短い期間にC S Fの全体積の顕著により大きな部分に接近することが明らかに実証される(図8A)。本システムの設計は

、CSFの生理および流れに対する劇的な効果を有する。本二腔型システムでは、流入部位と流出部位とが離れている距離が、最初に処理し、取り除くことができる最大限の「CSFのカラム」を決定する(図8B)。2つ以上の管腔ならびにカテーテルの長さに沿って流入および流出のための複数の孔を有するカテーテルシステムは、目詰まりを最小化するのみならず、文献のいずれかで以前に記載された場合と比較して、回転の、ならびに基底槽、脳室、頭蓋および脊髄くも膜下のCSFへの接近の大幅な増加をもたらす。対象とする化合物の除去のより高い効率は、同一の流体の再処理の減少から生じる(図8C)。

#### 【0068】

単純な単腔型カテーテルシステムは、局所の渦巻きを発生させるに過ぎず、混合は最小限であり、したがって、同一の以前に処理されたCSFの多くを再循環させる。そのような単腔型システムからは、脳を浸す頭蓋のCSF空間から流体を適切に引き出すまたは循環させるのに十分な混合は生じない。in vitroにおける研究は、本発明を使用する場合、頭蓋および脊髄のCSFの体積を複数回回転させるために提供する混合の速度、回転させる新しいCSFの1分あたりの量および接近によって、単腔型システムを使用する場合に達成可能なシステムと比較して、はるかにより迅速で、効率的で実現可能な、CSFシステム全体への接近をもたらすCSF処理システムを得ることを示している。本発明は、逐次的ではなく、流れの除去および返還を平行して実行する能力をもたらす。さらに、また、多腔型カテーテルは、流入領域と流出領域との間に調整可能な距離を組み込み、CSFの混合および循環を生み出す追加の自由をもたらすこともできる(図12)。

#### 【0069】

本発明の多腔型システムを使用する除去および返還の流れの平行したまたは連続的な処理は、逐次的な処理を必要とする単腔型システムを上回るいくつかの利点をもたらす。第1に、平行処理は、逐次処理よりも、効率的であり、少ないステップを必要とする。また、連続的な平行処理をもたらす多腔型システムは、都合よく自動化することもでき、埋込みにより適している。連続的な平行処理システムは、閉鎖型に設計することができることから、ヒトまたは手作業による介入の必要性がより少なく、無菌性の制御がより良好である。さらに、連続的な流れの処理は、処理量については、体積の制限によって制限されず；広い範囲の流速および体積交換を達成することもできる(図9)。唯一の制限は、特に、部分的な外部システムの場合の、管類のデッドスペース容積である。

#### 【0070】

また、管腔の形状も考慮すべき要因である。研究により、単純な円形の管腔は、より目詰まりする傾向があり、繰り返しの洗浄および/またはカテーテルの取り換えを必要とすることが示されている。本明細書に記載する二腔型/多腔型のカテーテルシステムは、これらに限定されないが、カテーテルの目詰まりを回避するために、種々の大きさおよび配向性の円形、楕円形、正方形等の組合せをはじめとする、複数の設計を含む。一時的および/または連続的な流れの組合せにより、管腔の開通性の維持が促進され、今日のシステムに伴う目詰まりのリスクが顕著に減少する。また、二腔型または多腔型のシステムは、流れの逆転およびポンピングシステムによる間欠的な流れの逆転による迅速な目詰まりの除去も可能にする。二腔型システムは、注入の場所から目詰まりしている作用物質をより遠くに移動させることによって、特定の流れの方向の期間を増加させる利点もさらにもたらす。

#### 【0071】

カテーテルの遠位部分は、状態調整したCSFを返還する際に、返還されるCSFと状態調整していないCSFとの最大限の混合および交換を推進するように構築することができる。混合を増強する要素は、患者の身体の外部にあっても、または内部にあってもよい。1つの例が、受動的なCSFの流れの最大限の崩壊/乱れならびに内在するCSFと処理済CSFとのより完全な混合および交換を生み出すための、ふいごを有するまたは有しない、らせん形または二重らせん形の設計である(すなわち、図10)。その他の例として、渦巻きまたは乱れを生み出し、それによって、混合を増強するように噴流を使用する

または流出を導くことが挙げられる（図 11）。

【0072】

カテーテルは、CSFの混合および交換を増強するために、多数の遠位の形状を含有することができる。1つの例が、入口および出口の両方の管腔が、単一のカテーテルとして挿入され、入口部位と出口部位との間の距離を最大化し、最大限の表面積をCSF空間と接触させるように、遠位の管腔が折りたたみ式であり、または放出機構を使用して配置される、T型カテーテルの腰部の設計（すなわち、図13および15）である。別の例は、内在するCSFと処理済CSFとの混合および交換をさらに生み出す、頭蓋または脊髄のカテーテルの長さに沿ったどこかへの、小さな羽根、非平面状の表面、うねのある部分または小さなバルーンシステムの追加である（すなわち、図15および16）。流れの乱れおよび混合を推進するカテーテルの設計の例を図10～16に示す。

10

【0073】

精製システムの一部を、内在するCSFの受動的な過および/または処理済CSFとの平衡を可能にする膜を用いて精製システムを構築することによって、カテーテル自体に組み込むことができる。

【0074】

いくつかの実施形態では、カテーテルは、頭蓋または脊髄のCSFの空間におけるカテーテルの先端の場所の正確な局在化および確認のための放射線を通さないマーカーを含む。次いで、放射線を通さないマーカーは、単純なX線またはコンピュータ断層撮影を使用して可視化することができる。多様なその他の方法を活用して、正確なカテーテルの配置および留置を確認することができる。これには、頭蓋または脊髄のカテーテルの留置を直接可視化するための内視鏡の使用が含まれる。この方法は、CSFを含有する頭蓋の脳室が小さい患者または脊髄の狭窄症もしくは側弯症を有する患者において、特に有用である場合がある。これらの場合には、腰部からの接近が困難である。

20

【0075】

任意の埋込み型機器の主要な懸念の1つは、感染のリスクである。CSFの感染のリスクは、重大であり、髄膜炎、脳炎および死亡さえを含む。多数の安全対策を本発明に組み込んで、患者の感染の考えられるリスクを最小化および/または除外することができる。第1に、カテーテルの近位末端を、入口部位から様々な距離だけ離して挿入して、皮膚表面の侵入部位から生物体が入るリスクを最小化することができる。第2に、看護婦が、毎日細心の注意を払ってカテーテルの接近部位を清潔にすることもでき、またはそれを患者に教えることもできる。第3に、カテーテルを留置する直前、およびCSFの処理の間カテーテルが留置されている期間の間、および除去の直後に、抗生物質を患者に投与して、感染のリスクをさらに低減することができる。第4に、カテーテルシステム自体に、最適な特異的な抗生物質を浸透させることができる。第5に、一時的に荷電した表面を生成することができる特異的な金属を組み込むことができる。このような金属は、一般に、細菌の内殖およびカテーテル感染の発生を抑止することが示されている。第6に、最適な抗生物質を、CSF処理の前、間または後の特定の時期にCSF中に送達して、細菌の播種または感染のリスクをさらに除外することができる。最後に、抗生物質のカフを、カテーテルシステムに沿って1つまたは複数の場所に留置して、任意の感染リスクをさらに低減することができる。

30

40

【0076】

任意のカテーテルシステムの別の懸念は、ねじれまたは物理的な閉塞のリスクである。現在の発明は、多数の安全センサーを組み込んで、流入および流出が通常相対的に等しくなるのを確保する。しかし、さらに、特定の形状の記憶合金を、CSF空間中で使用するためのカテーテル中（例えば、図9Bの管腔の1つの中）に組み込むことも、ねじれを阻止する追加の戦略となり得、形状を維持し、CSF空間への最大限の接近を可能にする。ニッケルチタンは、形状記憶合金であり、通常ニチノールとも呼ばれる。これは、変態温度より上では、超弾性となり、多量の変形に持ちこたえることができる。これは、変態温度より下では、形状記憶効果を示す。これは、変形すると、その形状に、その変態温度よ

50

り上に加熱されるまで留まり、その時点で、その元々の形状に戻る。ニチノールは、典型的には、約55重量%のニッケルからなり、組成をわずかに変化させることで、合金の転移温度を顕著に変化させることができ、この点で、ニチノールは医学における多くの適用に適している。いくつかの実施形態では、カテーテルは、ニッケルチタンをその製造に組み込む。そのようなカテーテルは、ニチノールの超弾性により、カテーテルの頭蓋または脊髄の接近経路を介した侵入を容易にし、一方、いったんCSF空間中に入ると、その形状記憶により、その以前の構造に戻る。ニチノールの物理的な機能は、生物学的な筋肉に類似し、活性化されると、収縮する。収縮の動きを、低度から中等度の循環スピードを有する物理的な動きを必要とする任意のタスクに適用することができる。小さな大きさ、軽い重量、使用の簡便さおよび静かな動作の点から、小型のモーターまたはソレノイドをニチノールで置き換えることも可能である。内部調整可能であり、頭蓋または脊髄のCSF空間の様々な領域に接近するように適合させ、一方、ねじれおよびカテーテルの閉塞のリスクを最小化した、そのようなカテーテルシステムは、本発明の追加の特色である。

#### 【0077】

いくつかの実施形態では、これらのシステムは、温度の迅速な調整を必要とする障害の場合に、CSF空間の迅速でかつ直接的な変化を可能にする、伝導性の材料または熱交換要素を、カテーテルシステムの一部内（例えば、図9Bの管腔の1つの中）に組み込む。著しい低体温の神経保護効果が、長い間認識されているが、神経損傷の治療のための低体温の使用は、管理の問題ならびに心不整脈、悪寒、感染および凝血障害等の重度の副作用のために、多くの場合断念された。過去10年の間に、軽度（34 から36 ）、中等度（34 から28 ）および重度（<28 ）の低体温によって、治療的な温度調節が可能であり、そうした低体温が、実験的な脳卒中およびその他の神経細胞の損傷の両方においては、虚血により引き起こされる脳の損傷を実質的に防ぐことができることが認識されるに至っている。局所脳虚血後には、低体温が、梗塞の体積を90%まで減少させ、外傷性脳損傷または脊髄損傷を罹患する患者に対して顕著に有益な効果を有することが見出されている。対照的に、高体温は、CNSの病理組織診断および結果に対して、顕著に負の効果を有することが示されている。

#### 【0078】

頭蓋または脊髄のCSF空間のために特異的に設計された、そのような温度調節可能な冷却カテーテルは、独立にまたは以前の文献に記載された体外の冷却システムと併用して使用することができ、血液の全体積を冷却した場合に見られる、心臓または凝血カスケードに対する全身性の副作用を伴わない、迅速でかつ直接的なCNSの冷却の追加の機構を提供する。そのようなCSFの冷却システムは、これらに限定されないが、脳卒中、外傷性脳損傷（TBI）、脊髄損傷（SCI）をはじめとする、複数の効用を有し、個別にまたは上記および本明細書に記載する、種々の精製/状態調整のスキームと併用して使用することができる。全身的な体温に加えて、内在するCSFおよび処理済CSFの温度センサーを、加熱/冷却システム中に組み込んで、温度を適切に記録/維持/調整することができる。

#### 【0079】

本システムは、全体的な流入および流出が相対的に等しくなるように、CSFシステム中の任意の点間において、CSFの処理のための多数の異なるCSFの流入および流出の接続を可能にする。流入用および流出用のポートの空間的な場所は、CSFがCSF空間の主要な部分または全体にわたって流れるのを可能にするために十分離れている。特注の頭蓋または脊髄のカテーテルは、これらに限定されないが、一元的な脳室への挿入、二元的な脳室への挿入、単一レベルの脊髄への挿入、2つ/複数のレベルの脊髄への挿入、および脳室-脊髄をはじめとする、多数の経路を介して導入することができる。いくつかの実施形態では、第1のカテーテルを、脳室または頸椎の脊椎に挿入し、第2のカテーテルを腰椎の脊椎に挿入する。さらに、上記のシステムのいずれをも、くも膜下空間の内部のいずれかの2点からCSFを交換するように構築してもよい。1つの例は、隣接した脳の実質を覆うくも膜下空間と連絡している入口/出口の部位を有する脳室カテーテルである

。

## 【0080】

本システムは、長時間にわたる大きな体積のCSFの能動的な動きを可能にし、ヒト身体からのCSFの除去または迂回を必要としない。特注のカテーテル中の様々な入口および出口の部位により、システムは、通常 of 受動的なCSFの流れに加えて、能動的なCSFの流れの発生を可能にする。CSFの能動的な動きは、これに限定されないが、能動的なCSFの採取および返還のための電動ポンプをはじめとする、多数の方法により発生させることができる。さらに、ポンプシステムは、流入および流出が相対的に等しいという要件を促進する多様な機構を有してもよい。適切なポンプの例として、ロータリーポンプ、シリンジで動くポンプ、容積式ポンプ、蠕動ポンプ、ピストンポンプ、空気ポンプ、ふいご、電磁ポンプ、磁歪ポンプ、水圧ポンプおよびその他が挙げられる。ポンプは、二方向性の機能を有する単一の装置であっても、または相互に連絡している2つの一方向性のポンプであってもよい。通常 of 受動的なCSFの流れに加えて、能動的なCSFの流れを生み出す所望のエンドポイントを達成するために利用可能ないくつかのポンピング機構がある。ポンプは、患者の身体の外にあって、または内部にあってよい。内部または埋込み型のポンプは、当技術分野で既知である（例えば、アルキメデスポンプ）。

10

## 【0081】

いくつかの実施形態では、これらのシステムは、対処しようとする特異的な疾患に基づいてカスタマイズ可能な状態調整システムを提供する。特異的な化合物の除去は、サイズ排除、特異的な抗体、疎水性 - 親水性の相互作用、陰イオン - 陽イオン交換体、高い - 低い結合親和性を有する化合物、抗細菌性、抗ウイルス性、抗DNA/RNA、免疫療法の利用、免疫調節性、酵素による消化等に基づいて標的化することができる。多様な神経化学的なるものアプローチに加えて、無線周波数、電磁気、音波、圧電、静電気、原子間力、および超音波を利用したるものをはじめとする、電気機械的な原理に基づいたその他のるものシステムを利用してもよい。対象とする品目、例えば、限外るもの産物、タンパク質、細胞等の迅速な分離を支援するための示差的な遠心力をはじめとする、その他の特色を、るものシステムに加えることができる。

20

## 【0082】

いくつかの実施形態では、迅速な変化のために、カートリッジに基づいたスキーマまたは前記の精製に基づいたスキーマの組合せを利用することができる。例えば、精製のための単一または複数のカートリッジを用いた、サイズ、抗体および電荷に基づいたアプローチを組み合わせたシステムが想定され、それによって、精製フィルター、抗体等の取り換えの時期がきた場合、取り換えを、使用が簡便な、迅速取り換えのシステムによって実施することができる。状態調整システムまたはクロマトグラフィーのカートリッジ（例えば、生体分子特異的な相互作用、イオン交換体、サイズ排除）は、患者の身体の外にあって、または内部にあってよい。いくつかの実施形態では、状態調整のカートリッジまたはフィルターは、多腔型カテーテルの1つまたは複数の管腔の内部に含有される。いくつかの実施形態では、カテーテルの管腔またはそれらのセクションが、クロマトグラフ的な部分（例えば、抗体および核酸をはじめとする生体分子特異的な捕捉部分、陽イオンまたは陰イオンの交換体、疎水性部分およびその他）で（例えば、共有結合または非共有結合によって）被覆される。

30

40

## 【0083】

いくつかの実施形態では、これらのシステムは、特異的な化合物または対象とするパラメータのCSFレベルの間欠的または連続的なモニタリングおよび/または試料採取のためのセンサーを含む。例えば、脳血管攣縮の場合、赤血球細胞、ヘモグロビン、エンドセリンまたはその他の分子を連続的に試料採取し、それらのレベルを定量化して、システムがCSFをきれいにした程度を示すことができる。同様に、アルツハイマー病の場合には、A $\beta$ 、タウまたはその他の分子のレベルを測定して、対象とする特異的な品目の産生または除去を示すことができる。センサーを活用して、CSF中の特異的な化合物のレベルを、非侵襲的に記録/維持/調整することができる。

50

### 3. 使用方法

#### a. 脳脊髄液の状態調整のための方法

本発明は、本発明のシステムを使用して、患者の脳脊髄液を状態調整するための方法を提供する。頭蓋または脊髄のカテーテルを、当業者に既知である適切な解剖学的目標を使用して留置し、それによって、前記特注のカテーテルを、対象とするCSF空間に接触させる。頭蓋カテーテルは、脳室のCSF空間または脳の実質の上にある頭蓋のくも膜下空間に入るように、特異的な点および軌跡で留置する。脊髄カテーテルの場合、カニューレを、脊柱管に沿ったいずれかの点（腰椎であることが多い）に留置し、前記特注の脊髄カテーテルをCSF空間に留置するための導管を提供する。具体的には、多腔型脊髄カテーテルは、患者の腰椎間に、例えば、針カニューレを使用して挿入して、カテーテルを前進させることができる。いくつかの実施形態では、仙椎カテーテルを、S1より上の仙椎領域中に挿入する。いくつかの実施形態では、腰椎カテーテルを、L5、L4、L3、L2またはL1より上の腰椎領域に挿入する。その他の実施形態では、脊髄カテーテルを、胸椎または頸椎の間に挿入する。脊髄または頭蓋の両方からの侵入の場合、患者は、仰臥位であっても、座位であっても、または0°と90°との間のいずれかの角度であってもよい。

10

#### 【0084】

CSFを、頭蓋または脊髄のCSF空間から除去し、疾患に特異的な状態調整システムを通過させ、頭蓋または脊髄のCSF空間中の別の場所に返還する。CSFを、自然の受動的な流ればかりでなく、活発なCSFの流れの動態を生じさせるポンピング機構を用いた自然の受動的な流れの増大との組合せを使用して除去する。体外のCSFの体積は、所与の時点において、脊髄性頭痛または過剰排出の症状を生じる体積（約40ml）より少ない。カテーテルの場所は、様々であってよいが、一元的な脳室への挿入、二元的な脳室への挿入、単一レベルの脊髄への挿入、2つ／複数のレベルの脊髄への挿入、および脳室 - 脊髄により留置された単腔型、多腔型または組合せのカテーテルを含むことができる。

20

#### 【0085】

1つの例証として、カテーテルの先端が頸椎領域中にあるように、腰椎空間中へ挿入し、頭蓋に送り込む単一レベルの脊髄への挿入の使用が挙げられる。この例では、CSFの流入は、頸椎部分からであってよく、流出は、流出管腔に沿う出口の数および場所に依存して、腰椎部分および／または多腔型カテーテルの長さに沿ったどの場所からでもよい。別の実施形態では、流入は、腰椎領域においてであってよく、流出は、頸椎、くも膜下または脳室の領域においてであってよい。別の実施形態では、流入用ポートおよび流出用ポートの両方が、頭蓋空間中にあり、例えば、1つのポートは、第1の脳室中にあり、第2のポートは、第2の脳室中にある。別の実施形態では、流入用ポートおよび流出用ポートは、同一の脳室の異なる側面に位置する。

30

#### 【0086】

流速は様々であってよく、カテーテルの壁が受ける圧力差によって制限されるが、一般に、0.04ml/分から30ml/分までの範囲に及び、例えば、約5から20ml/分、例えば、約0.5、1、2、5、8、10、12、15、20ml/分であってよい。

40

#### 【0087】

次いで、CSFを、上記に記載した、サイズ、生体分子特異性および／または温度が媒介する機構を一般に含む、多様な機構を使用して状態調整する。状態調整するステップを実施する場合には、除去または採取したCSFを、クロマトグラフィーによる、電気化学的または電気機械的な選択剤を含む1つまたは複数の基材と接触させる。

#### 【0088】

これらの方法は、対処しようとする特異的な疾患の過程およびCSFから除去すべき標的化合物に基づいてカスタマイズ可能な状態調整のスキームを提供する。除去すべき1つまたは複数の標的化合物（例えば、タンパク質、オリゴマー性ペプチド、アミノ酸、核酸、細菌等）に応じて、CSFは、サイズ排除ろ過、疎水性 - 親水性の相互作用、陰イオン

50

- 陽イオン交換体、高い - 低い結合親和性を有する化合物、抗細菌性、抗ウイルス性、核酸ハイブリダイゼーションおよび免疫親和性（例えば、抗体もしくは非抗体結合タンパク質）をはじめとする生体分子特異的な相互作用、酵素による消化、またはそれらの組合せを含む1つまたは複数の基材に接触させることができる。抗体は、免疫グロブリン全分子であっても、またはそれらの断片（例えば、F A b、単鎖可変領域（s c F v）、可変領域）であってもよい。また、例えば、A - ドメイン骨格に基づいた非抗体結合分子も、使用を見い出す。多様なクロマトグラフィーによるアプローチに加えて、また、無線周波数、電磁気、音波、圧電、静電気、原子間力、および超音波を利用したる過をはじめとする、電気機械的な根拠に基づいたる過システムも使用を見い出す。また、C S Fは、対象とする品目、例えば、限外ろ過産物、タンパク質、細胞等の迅速な分離を支援するための示差的な遠心力に委ねてもよい。

10

#### 【0089】

いくつかの実施形態では、C S Fを、複数の基材、例えば、サイズ、生体分子特異性および電荷に基づいた選択の判断基準の組合せと接触させる。状態調整するステップは、患者の身体の外側または内部で実施することができる。いくつかの実施形態では、状態調整の基材は、多腔型カテーテルの1つまたは複数の管腔の内部に含有される。いくつかの実施形態では、カテーテルの管腔またはそれらのセクションが、クロマトグラフ的な部分（例えば、抗体および核酸をはじめとする生体分子特異的な捕捉部分、陽イオンまたは陰イオンの交換体、疎水性部分およびその他）で（例えば、共有結合または非共有結合によって）被覆される。

20

#### 【0090】

C S Fを使用するe x - v i v oにおける免疫療法の概念（すなわち、免疫親和性）は、それ自体、広範に適用可能であり、本発明の新規な成分である。現在では、神経系に影響を及ぼす多数の状態がよりよく理解され、共通の特色は、B細胞による、T細胞による、ならびに液性および細胞媒介性の免疫応答を生じる、血液脳関門中の神経免疫軸または弱点の崩壊である。両方の場合、正常な神経細胞の構造が、広い範囲の神経炎症性の成分および反応性の酸化ストレスタンパク質の犠牲になる。本発明によって、標的化した炎症性の細胞およびタンパク質の除去ならびに酸化ストレスタンパク質の除外および/または中和が可能になる。

30

#### 【0091】

免疫療法の場合、今日の能動免疫療法および受動免疫療法による治療は、脳炎または全身性の神経細胞の炎症の顕著なリスクを伴う。固定化免疫親和性のアプローチにおいて免疫療法の成分を利用することによって、C S Fを抗体に提示し、自己に対する全身的な免疫応答を開始する何らかのリスクを阻止することができる。さらに、これは、サブセットの患者においては、壊滅的な効果および高い死亡率を有する恐れがある、全身的に送達された免疫療法に対する自己抗体のリスクも除外する。カートリッジに基づいたスキーマによって、状態調整のアプローチのより迅速な取り換えが可能となる。

#### 【0092】

これらの方法は、システムのろ過/処理の成分の定期的な再使用または再充填を企図する。例えば、e x - v i v oにおける免疫療法のアプローチにおいては、特異的な溶離液を使用して、捕獲したオリゴマーまたはタンパク質を放出させ、抗体上の活性な抗原結合部位を再生することができる。さらに、この溶離させた化合物は、次いで「神経系薬」剤として使用することができる精製されたヒトタンパク質となる。例えば、アルツハイマー病の場合、精製されたA $\beta$ またはタウの成分は、次いで、放出させ、ヒト疾患における疾患特異的化合物の構造 - 機能活性に関する、多様なその他の商業用または研究用の調査のために使用することができる。また、C S Fまたは特異的な小成分を自動的または定期的に収集する能力および特異的な疾患の過程のためのC S Fバンクを生み出す保存/冷凍する能力も企図する。

40

#### 【0093】

次いで、状態調整した内因性C S Fを、それを引き出した場所とは異なる場所に返還し

50



てCSF空間に戻す。流出または排出のための第2の場所または遠位ポートは、流入または注入のための第1の場所または近位ポートの場所とは十分に異なる場所にあつて、大部分のCSF空間を通して状態調整したCSFと状態調整していないCSFとの混合を生み出す。例えば、CSF空間中の少なくとも約50%、60%、70%、80%、90%の状態調整したCSFと、状態調整していないCSFとを混合することができる。流入用ポートおよび流出用ポートは、通常、例えば、両方のポートが脊髄領域にある場合には、少なくとも2椎骨離れていてよい。その他の実施形態では、流入用ポートまたは流出用ポートの一方が、脊椎（例えば、仙椎、腰椎、胸椎または頸椎）中にあつてよく、かつ他方の流入用ポートまたは流出用ポートが、くも膜下または脳室の空間中にあつてよい。いくつかの実施形態では、流入用ポートおよび流出用ポートの両方が、脳室空間中にあり、例えば、流入用ポートが第1の脳室にあり、流出用ポートが第2の脳室にある（二元的な脳室の実施形態）。システムの設計に応じて、流入用ポートと流出用ポートとの間の定量的な距離は、個々の患者の脊椎の長さに依存して、少なくとも約4cm、例えば、少なくとも約5cm、8cm、10cm、12cm、15cm、20cm、30cm、40cm、50cmまたは60cm以上であつてよい。

10

20

30

40

50

#### 【0094】

上記および本明細書に記載するように、カテーテルの流出用管腔の遠位部分における1つまたは複数の異なる形状が、状態調整したCSFの返還後に混合の乱れを促進する。例えば、流出用管腔の遠位部分を、一元的または二元的ならせん形の高次構造であり、複数の出口ポート（すなわち、側孔または側口）を含有し、乱れを引き起こす織り目加工された（例えば、こぶ、うね等の）表面を有し、バルーン、ふいご、羽根またはタービンを有するように構成することができる。また、T型カテーテル構成も使用を見い出す。また、流速は、流出用管腔の遠位部分中で、例えば、高圧注入または噴流によって増加させることもできる。

#### 【0095】

平行処理の場合には、除去または採取するステップと返還するステップとを同時に実施することができる。これによって、閉鎖型のシステムおよびCSFの連続的な処理または状態調整が可能になり、これは本明細書に記載する利点である。全体として、流入速度および流出速度が、等しいまたは実質的に等しくなり得る。これらのシステムについて上記に記載したように、能動的な流れを、ポンプを使用して維持することができる。能動的な流速は、必要に応じて、均一であっても、または不連続であってもよい。また、CSFの流路の方向は、定期的に、間欠的にまたは処置の期間を通して逆転させることもでき、それによって、流入用ポートが流出用ポートになり、かつ流出用ポートが流入用ポートになる。

#### 【0096】

CSFからの特異的な毒素の除去に加えて、本方法は、返還サイクル上での治療剤の送達も企図する。すなわち、所与の体積が、対象とする特異的な精製のスキームを通過した後に、特異的な薬理作用物質または薬物を、CNSに直接投与し、血液脳関門をバイパスさせることができる。これによって、経口または静脈内の送達に伴うことがしばしばある多くの全身的な副作用を有しない、医薬品のCNSへの特異的な送達の機会が提供される。CSFを介する薬物送達の課題の1つが、脳/脊髄の実質を突き抜ける薬物の設計である。本明細書に記載するシステムと併用する疎水性の調整またはリポソームに基づいたアプローチの使用をはじめとする、多様な方法を想定することができる。したがって、初めて、本明細書に記載するシステムにより、特異的な毒素の除去および特異的な治療剤のCNSへの送達の組合せが可能になる。

#### 【0097】

また、本方法は、必要に応じて、いずれかの時点での、人工的なCSF流体のシステム中への注入も企図する。精製されたCSFの精製に加えて、物理的/化学的に適切な保護を有する、CSFの精製と人工的なCSFの返還との組合せは、1つの可能性に過ぎない。また、システムは、そのような生理学的に適合性のある、人工的なCSF溶液を用いて

準備することもできる。

b. 疾患状態を緩和する方法

i. アルツハイマー病 (AD)

アルツハイマー病 (AD) は、アミロイド斑および神経原線維濃縮体の異常な蓄積によって特徴付けられる進行性の神経変性障害である。アミロイド斑の形成は、一部は、ベータ-アミロイドタンパク質 (A $\beta$ ) が排除されないことに起因すると考えられている。A $\beta$  (アミロイド前駆タンパク質) は、種々の形態のアミロイドを酵素プロセッシングによって生成する。Blennow, K., M. J. de Leonら (2006年) Lancet 368巻 (9533号) : 387~403頁を参照されたい。(斑からの) A $\beta$  の拡散性オリゴマーが、長期の増強を阻害し、膜の損傷を引き起こし、膜の流動性を変化させ、孔形成毒素として作用する。Caughey, BおよびP. T. Lansbury (2003年) Annu Rev Neurosci 26巻 : 267~98頁 ; ならびにGlabe, C. G. (2006年) Neurobiol Aging 27巻 (4号) : 570~5頁を参照されたい。ADの場合、また、タウタンパク質も凝集し、その結果、神経細胞の軸索および樹上突起の変性に至り、神経原線維濃縮体を産生する。タウタンパク質の蓄積から細胞の酸化的ストレスが生じ、これは、タウによって引き起こされる神経変性の原因となる要因である可能性がある。Dias-Santagata, D., T. A. Fulgaら (2007年) J Clin Invest 117巻 (1号) : 236~45頁を参照されたい。具体的には、非常に反応性の高い酸素種が、脂質、タンパク質およびDNAを酸化して、組織の損傷および細胞の死をもたらす。酸化された脂質およびタンパク質のこれらマーカーが、神経変性疾患において特に影響を受ける領域に蓄積する。酸化的な損傷のマーカーが、ADおよびその他の神経変性障害を有する患者からの脳組織において検出されている。Koo, E. H., P. T. Lansbury, Jr.ら (1999年) Proc Natl Acad Sci USA 96巻 (18号) : 9989~90頁を参照されたい。また、フリーラジカルによる損傷も、急性虚血性脳卒中、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病およびADをはじめとする、ヒト疾患における組織の損傷の基本的な病態生理学的メディエーターであるようである。Taylor, J. P., J. Hardyら (2002年) Science 296巻 (5575号) : 1991~5頁を参照されたい。ADの現在の療法は、神経変性の速度を遅らせることができず、顕著な副作用を伴い、いくつか (免疫化の戦略) は、せいぜい一時的でしかないことから、効果は限定的に過ぎない。

【0098】

対照的に、CSFによるアミロイドタンパク質およびタウタンパク質の処理ならびに反応性の酸化種の中和はとりわけ、斑および濃縮体の形成を減少させ、制限および阻止するその能力、ならびに神経炎症に対抗するその能力による、対症療法と疾患改変療法の両方となる。これは、病因の今日における理解に基づいた複数の異なる観点から疾患の過程に対処する能力を有する。また、これは、現在の薬理学的療法および免疫療法のそれぞれと比較して、肝臓の損傷および脳の炎症のリスクがより低いことから、より安全でもあり得る。

【0099】

したがって、本方法は、本明細書に記載するシステムを使用して、CSF中のベータ-アミロイドタンパク質および/またはタウタンパク質の存在を減少させるまたは除外することにより、アルツハイマー病の症状を緩和するまたは低減させる。これらの方法は、本明細書の記載に従ってCSFを患者から除去するステップと ; A $\beta$  およびタウをはじめとする病理学的タンパク質、ならびに炎症性メディエーター (例えば、TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-2、IL-6、IL-12、インターフェロン- $\gamma$  等を含むサイトカイン) の少なくとも1つをCSFから除去するステップと、内因性CSFを患者に返還するステップとを含み、除去するステップおよび返還するステップは、処置の少なくとも一部の間に同時に実施される。いくつかの実施形態では、A $\beta$  タンパク質もしくはタウタンパク質および/または炎症性メディエーターを、免疫親和性カラムもしくはサイズ排除カラムまた

は両方を使用して、CSFから除去する。

【0100】

別の実施形態では、これらの方法は、カテーテル装置を脊髄の接近部位を通して患者の脊髄のCSF空間内に導入し；カテーテル装置上の遠位ポートおよび近位ポートが、CSF空間の内部に配置され、あらかじめ選択された距離だけ間隔があくまたは適切な距離に調整されるように、カテーテル装置を脊髄のCSF空間を通して脳に向けて頭蓋に前進させ；一方の前記ポートを通してCSFを採取し；Aタンパク質もしくはタウタンパク質または炎症性メディエーターの少なくとも1つを採取したCSFから除去し、それによってCSFを状態調整し；他方の前記ポートから状態調整したCSFを返還することにより、アルツハイマー病の症状を緩和するまたは低減させる。

10

【0101】

アルツハイマー病を治療するためのさらなる実施形態は、上記および本明細書で論じた通りである。

ii. パーキンソン病 (PD)

パーキンソン病 (PD) は、黒質中のドーパミン含有色素神経細胞の損失によって引き起こされる。フリーラジカルによる損傷ならびにアルファ・シヌクレインのフィブリルおよびオリゴマー（すなわち、ペプチド）の形成が、PDの病因に關与する。Steece- COLLIER, K., E. Mariesら (2002年) Proc Natl Acad Sci USA 99巻 (22号) : 13972~4頁を参照されたい。現在の治療（症状の軽減のためのL-ドーパ、カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ (COMT) 阻害剤、アマンタジンおよび抗コリン作用薬を用いるドーパミン置換療法、深部脳刺激を用いる手術）は、長期の効果を有さず、疾患の原因に対処せず、ジスキネジアをはじめとする、衰弱の副作用を伴う場合がある。Dunnett, S. B. および A. Bjorklund (1999年) Nature 399巻 (6738号補) : A32~9頁 ; Dawson, T. M. および V. L. Dawson (2003年) Science 302巻 (5646号) : 819~22頁 ; ならびに DeKosky, S. T. および K. Marek (2003年) Science 302巻 (5646号) : 830~4頁を参照されたい。フリーラジカルおよび神経毒性種を除去することによって変性を停止させる治療が求められている。Shoulson, I. (1998年) Science 282巻 (5391号) : 1072~4頁を参照されたい。CSFのろ過は、そうした満たされていない医学的必要性を満足させ、新しいPDの治療のための疾患改変機構となり得る。

20

30

【0102】

したがって、本方法は、本明細書に記載するシステムを使用して、CSF中のアルファ・シヌクレインのフィブリルおよび/またはオリゴマーの存在を減少させるまたは除外することにより、パーキンソン病の症状を緩和するまたは低減させる。これらの方法は、本明細書の記載に従ってCSFを患者から除去するステップと；アルファ・シヌクレインタンパク質および炎症性メディエーターの少なくとも1つをCSFから除去するステップと、内因性CSFを患者に返還するステップとを含み、除去するステップおよび返還するステップは、処置の少なくとも一部の間に同時に実施される。いくつかの実施形態では、アルファ・シヌクレインのフィブリルおよびオリゴマーを、免疫親和性カラムもしくはサイズ排除カラムまたは両方を使用して、CSFから除去する。

40

【0103】

別の実施形態では、これらの方法は、カテーテル装置を脊髄の接近部位を通して患者の脊髄のCSF空間内に導入し；カテーテル装置上の遠位ポートおよび近位ポートが、CSF空間の内部に配置され、あらかじめ選択された距離だけ間隔があくまたは適切な距離に調整されるように、カテーテル装置を脊髄のCSF空間を通して脳に向けて頭蓋に前進させ；一方の前記ポートを通してCSFを採取し；アルファ・シヌクレインタンパク質および炎症性メディエーターの少なくとも1つを採取したCSFから除去し、それによってCSFを状態調整し；他方の前記ポートを通して、状態調整したCSFを返還することによ

50

り、パーキンソン病の症状を緩和するまたは低減させる。

【0104】

パーキンソン病を治療するためのさらなる実施形態は、上記および本明細書で論じた通りである。

i i i . 筋萎縮性側索硬化症 (ALS)

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) / ルーゲーリック病は、随意筋の制御に關与する神経細胞を攻撃し、急速に進行する、必ず致命的となる運動神経細胞の疾患である。Rowland, L. P. (1995年) Proc Natl Acad Sci USA 92 巻(5号): 1251~3頁を参照されたい。上位運動神経細胞および下位運動神経細胞の両方が、変性または死滅し、メッセージを筋肉に送ることを停止する。ALS患者は、血清および脊髄液中により高いレベルのグルタミン酸を有した。実験室の研究は、神経細胞が、過剰量のグルタミン酸に長期にわたり暴露されると、死に絶え始めることを実証している。Rowland, L. P. (1995年) Proc Natl Acad Sci USA 92 巻(5号): 1251~3頁を参照されたい。神経細胞線維タンパク質の増加したレベル、ならびにGM1 - ガングリオシド、AGM1 - ガングリオシドおよびスルファチドに対する抗体の増加したレベルがそれぞれ、ALS患者のCSFの20%、15%、8%に見い出された。Valentine, J. S. およびP. J. Hart (2003年) Proc Natl Acad Sci USA 100 巻(7号): 3617~22頁; ならびにBanci, L., I. Bertiniら (2007年) Proc Natl Acad Sci USA 104 巻(27号): 11263~7頁を参照されたい。したがって、抗体が、運動神経細胞の機能を損ない、脳と筋肉との間のシグナルの伝達を妨害することによって、ALSに関係しているとみなし得る。また、フリーラジカルによる損傷も、ALSに關与する可能性がある。酸化ストレスおよび脂質の過酸化のマーカーである4 - ヒドロキシノネナール (HNE) が、散発性のALSを有する患者のCSF中で上昇した。放出されるグルタミン酸の量を減少させる、ALSの現在の臨床における治療 (リルゾール) は、運動神経細胞にすでにもたらされた損傷を無効にすることはなく、肝毒性等の副作用を引き起こす。ALSの場合、CSFの精製が、CSF中の過度に高いグルタミン酸のレベルを低下させ、酸化種を減少させ、それによって、肝臓の損傷等の重大な副作用を伴うことなく、運動神経細胞の寿命を延長し、かつ自己免疫抗体および反応性の酸化種をCSFから除去するであろう。

10

20

30

【0105】

したがって、本方法は、本明細書に記載するシステムを使用して、CSF中の不溶性スーパーオキシドジスムターゼ - 1 (SOD1)、グルタミン酸、神経細胞線維タンパク質および抗GM1ガングリオシド抗体の1つまたは複数の存在を減少させるまたは除外することにより、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の症状を緩和するまたは低減させる。これらの方法は、本明細書の記載に従ってCSFを患者から除去するステップと; 不溶性スーパーオキシドジスムターゼ - 1 (SOD1)、グルタミン酸、神経細胞線維タンパク質および抗GM1ガングリオシド抗体またはその他の炎症性メディエーターの少なくとも1つをCSFから除去するステップと、内因性CSFを患者に返還するステップとを含み、除去するステップおよび返還するステップは、処置の少なくとも一部の間に同時に実施される。いくつかの実施形態では、不溶性スーパーオキシドジスムターゼ - 1 (SOD1)、グルタミン酸、神経細胞線維タンパク質、抗GM1ガングリオシド抗体またはその他の炎症性メディエーターを、免疫親和性カラム、サイズ排除カラム、陰イオン交換カラム、陽イオン交換カラムおよびプロテインAまたはプロテインGのカラムの1つまたは複数を使用して、CSFから除去する。

40

【0106】

別の実施形態では、これらの方法は、カテーテル装置を脊髄の接近部位を通して患者の脊髄のCSF空間内に導入し; カテーテル装置上の遠位ポートおよび近位ポートが、CSF空間の内部に配置され、あらかじめ選択された距離だけ間隔があくまたは適切な距離に調整されるように、カテーテル装置を脊髄のCSF空間を通して脳に向けて前進させ; 一

50

方の前記ポートを通してCSFを採取し；不溶性スーパーオキシドジスムターゼ-1 (SOD1)、グルタミン酸、神経細線維タンパク質、抗GM1ガングリオシド抗体またはその他の炎症性メディエーターの少なくとも1つを採取したCSFから除去し、それによってCSFを状態調整し；他方の前記ポートを通して、状態調整したCSFを返還することにより、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の症状を緩和するまたは低減させる。

#### 【0107】

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) を治療するためのさらなる実施形態は、上記および本明細書で論じた通りである。

#### i v . 脳血管攣縮

脳血管攣縮は、くも膜下空間中の血液 (脳動脈瘤破裂後、くも膜下出血 (SAH)、頭蓋脳外傷、細菌性髄膜炎、トルコ鞍 / 傍トルコ鞍の領域の手術後等) によると考えられる脳血管内径の時間依存性の狭小である。Macdonald, R. L., R. M. Plutaら (2007年) Nat Clin Pract Neurol 3巻 (5号) : 256 ~ 63頁を参照されたい。溶血が、血管攣縮が発症するためには必要であり、

オキシヘモグロビンが、放出される多くの血管作用性の物質の1つであると考えられている。CSF中のオキシヘモグロビンの上昇したレベルが、血管攣縮の期間にわたり維持される。対照的に、血餅の溶解後に放出される大部分のその他の血管作用物質は、CSFから迅速に取り除かれる。Macdonald, R. L., R. M. Plutaら (2007年) Nat Clin Pract Neurol 3巻 (5号) : 256 ~ 63頁を参照されたい。血管攣縮を有するくも膜下患者の場合、CSF中のエンドセリンが、手術前に測定したレベルまたはそれを上回って増加したレベルで維持された。この増加は、経頭蓋ドブラ法および臨床症状により記録された血管攣縮の出現と一致した。血管攣縮を発症しなかったSAH患者の場合、CSF中のエンドセリンの濃度は、時間と共に減少した。Macdonald, R. L., R. M. Plutaら (2007年) Nat Clin Pract Neurol 3巻 (5号) : 256 ~ 63頁を参照されたい。現在の療法 (カルシウムチャネル遮断剤、循環血液量増加高血圧療法および血液希釈 (HHH療法)) は、血管攣縮の阻止には効果がない。CSFのろ過が、血管攣縮に至る血餅、赤血球細胞、血小板ならびにオキシヘモグロビンおよびエンドセリンが関与する下流のカスケードの早期の直接的な除去により治療効果を示す可能性がより高い。

#### 【0108】

したがって、本方法は、本明細書に記載するシステムを使用して、CSF中の血液細胞 (例えば、赤血球)、ヘモグロビン、オキシヘモグロビン、エンドセリンまたはその他の炎症性メディエーターの1つまたは複数の存在を減少させるまたは除外することにより、脳血管攣縮の症状を緩和するまたは低減させる。これらの方法は、本明細書の記載に従ってCSFを患者から除去するステップと；血液細胞、ヘモグロビン、オキシヘモグロビン、エンドセリンまたは炎症性メディエーターの少なくとも1つをCSFから除去するステップと、内因性CSFを患者に返還するステップとを含み、除去するステップおよび返還するステップは、処置の少なくとも一部の間に同時に実施される。いくつかの実施形態では、オキシヘモグロビンおよびエンドセリンを、免疫親和性カラム、サイズ排除カラム、陰イオン交換カラムおよび陽イオン交換カラムの1つまたは複数を使用して、CSFから除去する。

#### 【0109】

別の実施形態では、これらの方法は、カテーテル装置を脊髄の接近部位を通して患者の脊髄のCSF空間内に導入し；カテーテル装置上の遠位ポートおよび近位ポートが、CSF空間の内部に配置され、あらかじめ選択された距離だけ間隔があくまたは適切な距離に調整されるように、カテーテル装置を脊髄のCSF空間を通して脳に向けて前進させ；一方の前記ポートを通してCSFを採取し；血液細胞、ヘモグロビン、オキシヘモグロビン、エンドセリンまたはその他の炎症性メディエーターの少なくとも1つを採取したCSFから除去し、それによってCSFを状態調整し；他方の前記ポートを通して、状態調整したCSFを返還することにより、脳血管攣縮の症状を緩和するまたは低減させる。

## 【0110】

脳血管攣縮を治療するためのさらなる実施形態は、上記および本明細書で論じた通りである。

## v. 脳炎

脳炎は、複数の原因：HSV（単純ヘルペスウイルス）、ライム病、梅毒、細菌感染等による脳の炎症である。1歳未満の乳幼児および55歳超の成人では、脳炎による死亡のリスクが高まるVernino, S., M. Geschwindら（2007年）Neurologist 13巻（3号）：140～7頁を参照されたい。現在の療法（脳の腫脹を減少させる副腎ステロイドおよび熱を下げるNSAID）は、脳炎の原因を標的にしない。sTNF-Rのレベル（主要な炎症性メディエーターであるTNF-アルファの生物学的活性を反映する）は、急性脳炎を有する小児のCSFおよび血清中では、対照の対象のCSFおよび血清中と比較して、顕著に高かった。Vernino, S., M. Geschwindら（2007年）Neurologist 13巻（3号）：140～7頁を参照されたい。IgGのレベルが、単純ヘルペス脳炎において増加した。Vernino, S., M. Geschwindら（2007年）Neurologist 13巻（3号）：140～7頁を参照されたい。CSFの処理が、TNF-アルファおよびIgGのレベルを生理的なレベルまで回復させ、炎症を低減し、ウイルス、寄生体、プリオン、真菌および細菌の除去を支援することができるであろう。さらなる適用は、生物学的兵器（炭疽菌、ボツリヌス、リシン、サキシトキシン等）の犠牲者を、攻撃されているCNSから対象とする毒素を直接除去することによって治療することを含む。

10

20

## 【0111】

したがって、本方法は、本明細書に記載するシステムを使用して、CSF中の腫瘍壊死因子-アルファ（TNF）およびIgGの1つまたは複数の存在を減少させるまたは除外することにより、脳炎の症状を緩和するまたは低減させる。これらの方法は、本明細書の記載に従ってCSFを患者から除去するステップと；TNF およびIgGまたはその他の炎症性メディエーターの少なくとも1つをCSFから除去するステップと、内因性CSFを患者に返還するステップとを含み、除去するステップおよび返還するステップは、処置の少なくとも一部の間に同時に実施される。いくつかの実施形態では、TNF およびIgGを、免疫親和性カラム、サイズ排除カラム、陰イオン交換カラム、陽イオン交換カラムおよびプロテインAまたはプロテインGのカラムの1つまたは複数を使用して、CSFから除去する。

30

## 【0112】

別の実施形態では、これらの方法は、カテーテル装置を脊髄の接近部位を通して患者の脊髄のCSF空間内に導入し；カテーテル装置上の遠位ポートおよび近位ポートが、CSF空間の内部に配置され、あらかじめ選択された距離だけ間隔があくまたは適切な距離に調整されるように、カテーテル装置を脊髄のCSF空間を通して脳に向けて前進させ；一方の前記ポートを通してCSFを採取し；TNF およびIgGまたはその他の炎症性メディエーターの少なくとも1つを採取したCSFから除去し、それによってCSFを状態調整し；他方の前記ポートを通して、状態調整したCSFを返還することにより、脳炎の症状を緩和するまたは低減させる。

40

## 【0113】

脳炎を治療するためのさらなる実施形態は、上記および本明細書で論じた通りである。

## vi. ギランバレー症候群（GBS）

ギランバレー症候群（GBS）は、2つの主要なサブタイプ：急性炎症性脱髄性多発ニューロパシー（AIDP）および急性運動性軸索型ニューロパシー（AMAN）に分けられる。Parkhill, J., B. W. Wrenら（2000年）Nature 403巻（6770号）：665～8頁；およびYuki, N., K. Susukiら（2004年）Proc Natl Acad Sci U S A 101巻（31号）：11404～9頁を参照されたい。欧州および北米では、GBSは、通常、AIDPによって引き起こされ、末梢神経の顕著なリンパ球浸潤ならびに髄鞘およびシュワン細胞

50

へのマクロファージの侵襲を伴う。ギランバレーおよび多発性硬化症(MS)の患者の脳脊髄液中に見い出される活性化された補体が、脱髓の一因であり得る。Parkhill, J., B. W. Wrenら(2000年)Nature 403巻(6770号): 665~8頁; およびYuki, N., K. Susukiら(2004年)Proc Natl Acad Sci USA 101巻(31号): 11404~9頁を参照されたい。GBSの治療は、集中治療および換気補助を必要とする重度に麻痺した患者の症状管理と、神経の損傷を低減させる特異的な疾患療法とにさらに分けられる。血漿交換および静脈内免疫グロブリン等の免疫調節治療が、独立歩行が可能でない患者に適應される。国際的な無作為化試験の結果が、血漿交換および静脈内免疫グロブリンの両者間における同等の効力を示しているが、副腎皮質ステロイドは効果がない。McKhann, G. M., J. W. Griffinら(1988年)Ann Neurol 23巻(4号): 347~53頁; およびKuwabara, S., M. Moriら(2001年)Muscle Nerve 24巻(1号): 54~8頁を参照されたい。CSFのろ過を繰り返すことにより、病原的に関連のある細胞、免疫グロブリンおよびポリペプチドを除去することができる。CSFのろ過を用いて治療した12人の重度のギランバレー患者の観察は、この治療が安全かつ効果的な手順であることを示している。CSFのろ過療法と血漿交換療法とは、少なくとも同等に効力があり、血漿交換に応答しなかった重度の疾患を有する患者がCSFのろ過で完全に回復した。Wollinsky, K. H., P. J. Hulslerら(2001年)Neurology 57巻(5号): 774~80頁を参照されたい。CSFのろ過(in vitroにおける試験)は、細胞および炎症性メディエーター(例えば、C5a、TNF-、IL-2、IL-6、インターフェロン-、IgG、内毒素および細胞)を効果的に除去した。Wollinsky, K. H., P. J. Hulslerら(2001年)Neurology 57巻(5号): 774~80頁を参照されたい。したがって、研究は、CSFのろ過は、血漿交換とは少なくとも同等に有効であり、リンパ球、マクロファージ、補体タンパク質およびその他の炎症性作用物質を除去することによって、神経の損傷を、低減させ、制限しかつ阻止することを示している。

#### 【0114】

したがって、本方法は、本明細書に記載するシステムを使用して、CSF中の細胞、およびC5a、TNF-、IL-2、IL-6、インターフェロン-、IgGからなる群から選択される炎症性メディエーター、および内毒素の1つまたは複数の存在を減少させるまたは除外することにより、ギランバレー症候群(GBS)の症状を緩和するまたは低減させる。これらの方法は、本明細書の記載に従ってCSFを患者から除去するステップと; 細胞、およびC5a、TNF-、IL-2、IL-6、インターフェロン-、IgGからなる群から選択される炎症性メディエーター、および内毒素の少なくとも1つをCSFから除去するステップと、内因性CSFを患者に返還するステップとを含み、除去するステップおよび返還するステップは、処置の少なくとも一部の間に同時に実施される。いくつかの実施形態では、細胞、およびC5a、TNF-、IL-2、IL-6、インターフェロン-、IgGからなる群から選択される炎症性メディエーター、および内毒素を、免疫親和性カラム、サイズ排除カラム、陰イオン交換カラム、陽イオン交換カラムおよびプロテインAまたはプロテインGのカラムの1つまたは複数を使用して、CSFから除去する。

#### 【0115】

別の実施形態では、これらの方法は、カテーテル装置を脊髄の接近部位を通して患者の脊髄のCSF空間内に導入し; カテーテル装置上の遠位ポートおよび近位ポートが、CSF空間の内部に配置され、あらかじめ選択された距離だけ間隔があくまたは適切な距離に調整されるように、カテーテル装置を脊髄のCSF空間を通して脳に向けて前進させ; 一方の前記ポートを通してCSFを採取し; 細胞、およびC5a、TNF-、IL-2、IL-6、インターフェロン-、IgGからなる群から選択される炎症性メディエーター、および内毒素の少なくとも1つを採取したCSFから除去し、それによってCSFを

状態調整し；他方の前記ポートを通して、状態調整したCSFを返還することにより、ギランバレー症候群（GBS）の症状を緩和するまたは低減させる。

【0116】

ギランバレー症候群を治療するためのさらなる実施形態は、上記および本明細書で論じた通りである。

vii. 多発性硬化症（MS）

多発性硬化症（MS）は、ヒトの最も一般的な脱髄性疾患であり、病因は不明である。しかし、ミエリン抗原に対して特異性を有する自己反応性のTリンパ球によって媒介される自己免疫疾患であることが広く受け入れられている。Noseworthy, J. H. (1999年) Nature 399巻(6738号補): A40~7頁を参照されたい。疾患の病理学的特徴は、MS斑であり、これは、Tリンパ球、いくつかのB細胞および血漿細胞、活性化されたマクロファージ、またはミクログリア細胞からなる炎症性の浸潤が通常伴う白質の脱髄の領域である。IgGおよび補体が、主として斑点の周辺に局在化する。Bリンパ球のクローンが、MS患者およびその他の神経障害を有する患者のCSF中に蓄積する。抗ミエリン-オリゴデンドロサイト糖タンパク質抗体が、その他の神経障害を有する2人の患者および緊張性頭痛を有する1人の患者と比較して、MSを有する7人の患者からのCSF中に検出された。Hohlfeld, R. および H. Wekerle (2004年) Proc Natl Acad Sci USA 101巻補2号: 14599~606頁を参照されたい。CD4+Tヘルパー細胞の数の増加を、早期の悪化の間にCSF中に見い出すことができる。オステオポンチンが、再発の前および間に患者の血漿中で増加し、自己免疫の再発を悪化させ、有髄化疾患の重度の進行を引き起こすことが見い出された。Hohlfeld, R. および H. Wekerle (2004年) Proc Natl Acad Sci USA 101巻補2号: 14599~606頁を参照されたい。現在の療法は、限定的で、効果がないことが多く、ステロイド、インターフェロンベータ療法、モノクローナル抗体による治療およびミエリンタンパク質に類似するペプチド断片によって媒介される包括的な免疫抑制を含む。CSFの精製は、細胞集団の枯渇の利点を有し、1) 自己反応性のCD4+T細胞およびCD8+T細胞の除去、2) 炎症促進性サイトカインのレベルの低下、ならびに3) B細胞による自己反応性抗体の産生の低下によって、MSの悪化の効果を緩和する。また、これらの自己反応性の細胞集団の枯渇は、MSの悪化の再発を低減させ、悪化において見られる、炎症による持続的な損傷を制限し、疾患の進行を特徴付ける病変を阻止することもできる。この枯渇をCSFに限定することによって、本システムおよび方法は、ステロイド治療または全身的な免疫抑制に伴う合併症の多くを生じることなく、これらの問題に対処する。

【0117】

したがって、本方法は、本明細書に記載するシステムを使用して、CSF中のT細胞、B細胞、抗ミエリン抗体、およびTNF- $\alpha$ 、IL-2、IL-6、インターフェロン- $\gamma$ からなる群から選択される炎症性メディエーターの1つまたは複数の存在を減少させるまたは除外することにより、多発性硬化症（MS）の症状を緩和するまたは低減させる。これらの方法は、本明細書の記載に従ってCSFを患者から除去するステップと；T細胞、B細胞、抗ミエリン抗体、およびTNF- $\alpha$ 、IL-2、IL-6、インターフェロン- $\gamma$ からなる群から選択される炎症性メディエーターの少なくとも1つをCSFから除去するステップと、内因性CSFを患者に返還するステップとを含み、除去するステップおよび返還するステップは、処置の少なくとも一部の間に同時に実施される。いくつかの実施形態では、T細胞、B細胞、抗ミエリン抗体、およびTNF- $\alpha$ 、IL-2、IL-6、インターフェロン- $\gamma$ からなる群から選択される炎症性メディエーターを、免疫親和性カラム、サイズ排除カラム、陰イオン交換カラム、陽イオン交換カラムおよびプロテインAまたはプロテインGのカラムの1つまたは複数を使用して、CSFから除去する。

【0118】

別の実施形態では、これらの方法は、カテーテル装置を脊髄の接近部位を通して患者の脊髄のCSF空間内に導入し；カテーテル装置上の遠位ポートおよび近位ポートが、CS

10

20

30

40

50



F空間の内部に配置され、あらかじめ選択された距離だけ間隔があくまたは適切な距離に調整されるように、カテーテル装置を脊髄のCSF空間を通して脳に向けて前進させ；一方の前記ポートを通してCSFを採取し；T細胞、B細胞、抗ミエリン抗体、およびTNF- $\alpha$ 、IL-2、IL-6、インターフェロン- $\gamma$ からなる群から選択される炎症性メディエーターの少なくとも1つを採取したCSFから除去し、それによってCSFを状態調整し；他方の前記ポートを通して、状態調整したCSFを返還することにより、多発性硬化症(MS)の症状を緩和または低減させる。

#### 【0119】

多発性硬化症(MS)を治療するためのさらなる実施形態は、上記および本明細書で論じた通りである。

#### v i i i . 脳卒中

血餅が動脈を遮断し、または血管が破損して、脳のある領域への血流が中断し；次いで、脳細胞が死滅し始め、脳の損傷が生じると、脳卒中が生じる。フリーラジカルによる損傷が、脳卒中の病因に関係しているとみなされている。CSFのエノラーゼが、一過性虚血発作を有する患者および完全脳卒中を有する患者において増加した。McCulloch, J. およびD. Dewar (2001年) Proc Natl Acad Sci U S A 98巻(20号): 10989~91頁を参照されたい。高い脳脊髄液のエノラーゼは、常に、不良な予後に関連していた。非常に強力な内因性の血管作用性ペプチドであるエンドセリン1(ET-1)が、脳の血管に対して持続性の血管収縮効果を及ぼす。Mascia, L., L. Fedorkoら(2001年) Stroke 32巻(5号): 1185~90頁；およびKessler, I. M., Y. G. Pachecoら(2005年) Surg Neurol 64巻補1号: S1: 2~5頁；discussion S1: 5を参照されたい。血漿中のET-1の上昇が、虚血性脳卒中後第1から3日に報告されている。脳卒中患者のCSF中のET-1の平均CSF濃度は、 $16.06 \pm 4.9$  pg/mLであり、それに対して、対照群では、 $5.51 \pm 1.47$  pg/mLであった( $P < .001$ )。Mascia, L., L. Fedorkoら(2001年) Stroke 32巻(5号): 1185~90頁；およびKessler, I. M., Y. G. Pachecoら(2005年) Surg Neurol 64巻補1号: S1: 2~5頁；discussion S1: 5を参照されたい。現在の脳卒中の管理は、効果がなく、対症療法(手術、入院治療およびリハビリテーション)を含み、脳出血のリスクを有する(脳血管形成術および血管中の急性の血餅を溶解させるための組織プラスミノゲン活性化因子(tPA)の使用)。同様に、落下、交通事故、暴行等の後に、突然の外傷が、脳または脊髄に影響を及ぼす場合に、外傷性脳損傷(TBI)または脊髄損傷(SCI)が生じる。TBIおよびSCIの現在の治療は、日常生活における独立性の増加およびリハビリテーション(すなわち、個人療法)に焦点を合わせる。中等度の低体温が、損傷を悪化させ得る有害な代謝過程を制限すると考えられている。CSFの処理により、エノラーゼ、ET-1およびフリーラジカル等の神経炎症性成分の除去が可能となるのみならず、全身の冷却よりも迅速かつ有効であることが予想される、CNSに対する選択的な冷却もまた提供されるであろう。全身の冷却は、悪寒および重度の心不整脈の危険によって制限される。

#### 【0120】

したがって、本方法は、本明細書に記載するシステムを使用して、CSF中のエンドセリンおよびエノラーゼまたはその他の炎症性メディエーターの1つまたは複数の存在を減少させるまたは除外することにより、脳卒中、外傷性脳損傷(TBI)、脊髄損傷(SCI)の症状を緩和するまたは低減させる。これらの方法は、本明細書の記載に従ってCSFを患者から除去するステップと；エンドセリンおよびエノラーゼの少なくとも1つをCSFから除去するステップと、内因性CSFを患者に返還するステップとを含み、除去するステップおよび返還するステップは、処置の少なくとも一部の間に同時に実施される。いくつかの実施形態では、エンドセリンおよびエノラーゼまたはその他の炎症性メディエーターを、免疫親和性カラム、サイズ排除カラム、陰イオン交換カラム、陽イオン交換カ

10

20

30

40

50

ラムおよびプロテイン A またはプロテイン G のカラムの 1 つまたは複数を使用して、C S F から除去する。いくつかの実施形態では、除去した C S F を、生理的な体温を下回るまで冷却する。

#### 【 0 1 2 1 】

別の実施形態では、これらの方法は、カテーテル装置を脊髄の接近部位を通して患者の脊髄の C S F 空間内に導入し；カテーテル装置上の遠位ポートおよび近位ポートが、C S F 空間の内部に配置され、あらかじめ選択された距離だけ間隔があくまたは適切な距離に調整されるように、カテーテル装置を脊髄の C S F 空間を通して脳に向けて頭蓋に前進させ；一方の前記ポートを通して C S F を採取し；エンドセリンおよびエノラーゼまたはその他の炎症性メディエーターの少なくとも 1 つを採取した C S F から除去し、かつ / または C S F を様々な温度まで冷却し、それによって C S F を状態調整し；他方の前記ポートを通して、状態調整した C S F を返還することにより、脳卒中、T B I , S C I の症状を緩和するまたは低減させる。

#### 【 0 1 2 2 】

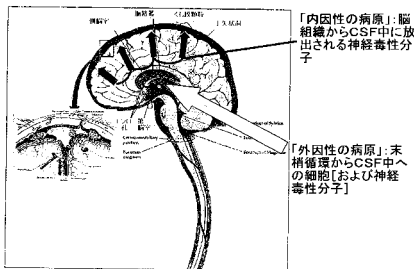
脳卒中を治療するためのさらなる実施形態は、上記および本明細書で論じた通りである。

#### 【 0 1 2 3 】

本明細書に記載する例および実施形態は、説明の目的に限られ、それに照らした種々の改変形態または変更形態が、当業者には示唆され、それらは、本出願の精神および視野ならびに添付する特許請求の範囲に含まれることが理解されよう。本明細書に引用する全ての刊行物、特許および特許出願は、全ての目的のために、それらの全体が参照によって本明細書に組み込まれている。

【 図 1 】

Figure 1



【 図 2 】

Figure 2

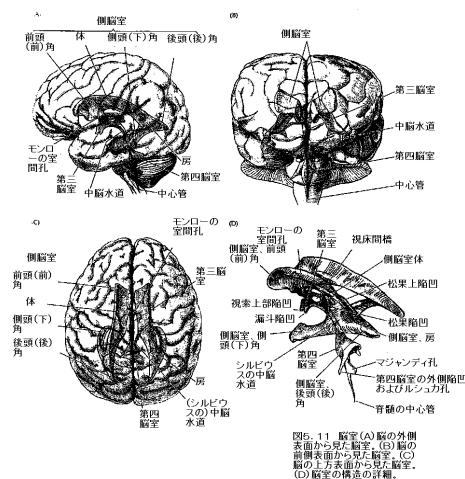
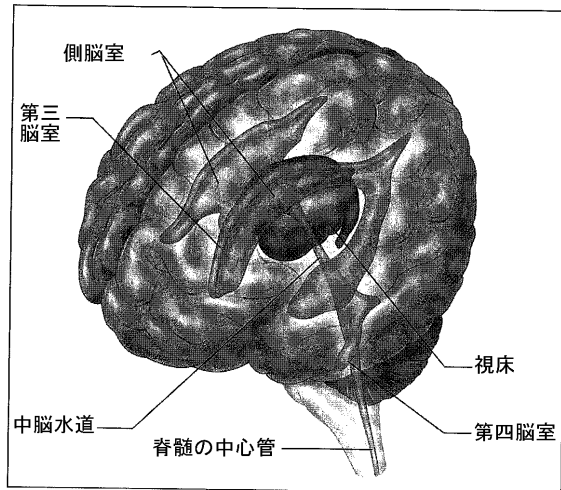


図 11 脳室 (A) 脳の外側表面から見た脳室、(B) 脳の側面表面から見た脳室、(C) 脳の上方表面から見た脳室、(D) 脳室の構造の詳解。

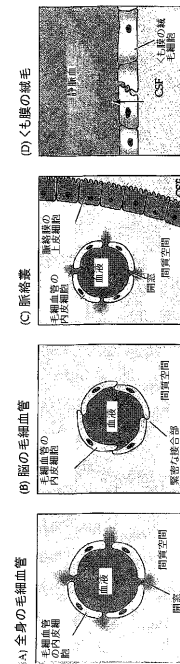
【 図 3 】

Figure 3



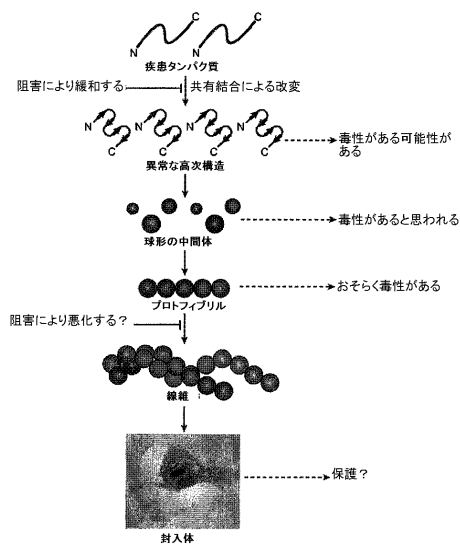
【 図 4 】

Figure 4



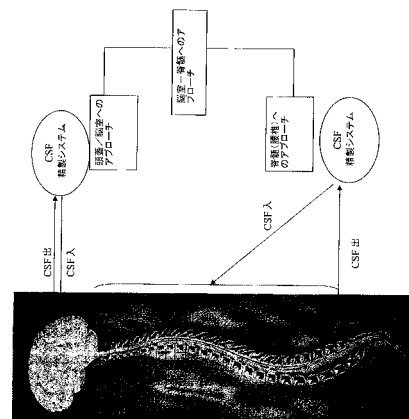
【 図 5 】

Figure 5



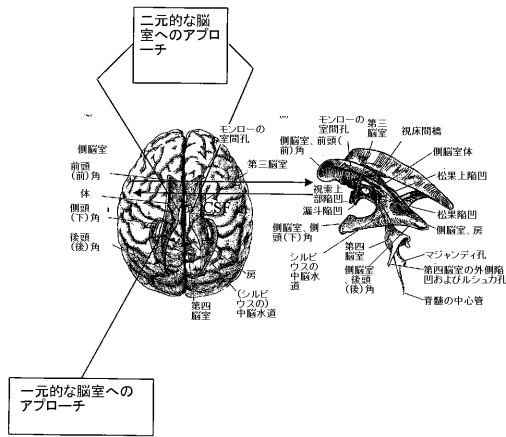
【 図 6 A 】

Figure 6A



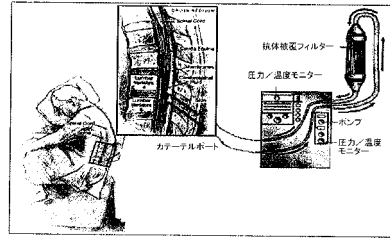
【図 6 B】

Figure 6B



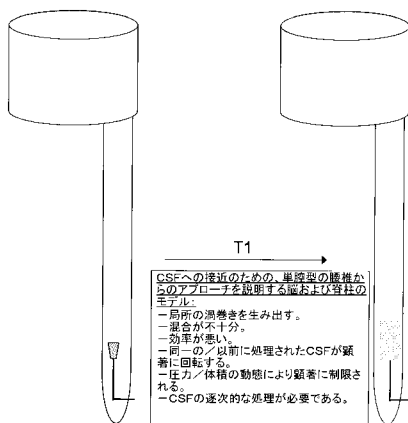
【図 6 C】

Figure 6C



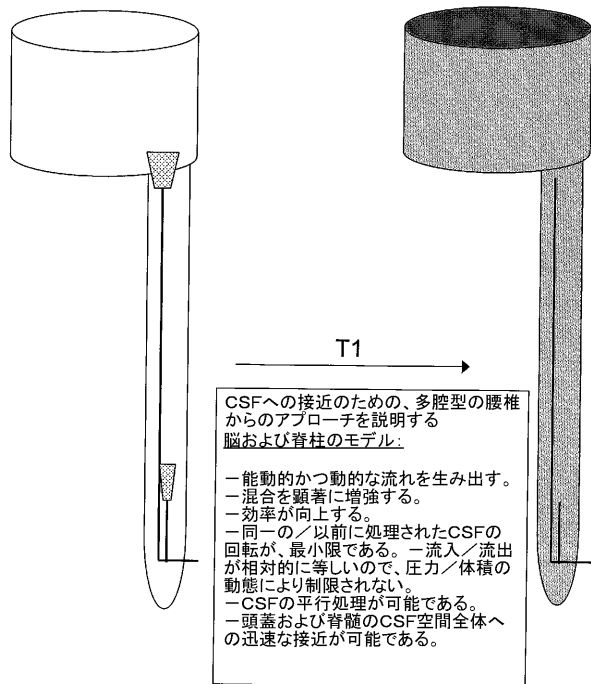
【図 7】

Figure 7

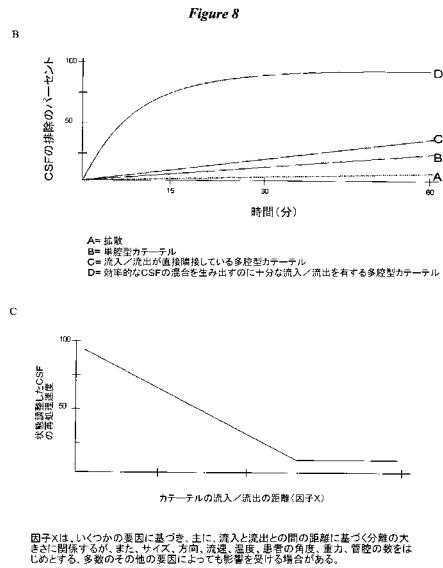


【図 8 - 1】

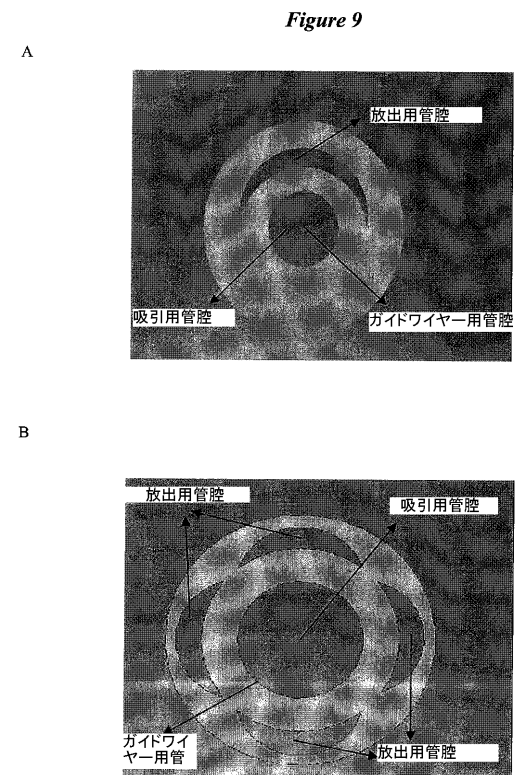
Figure 8A



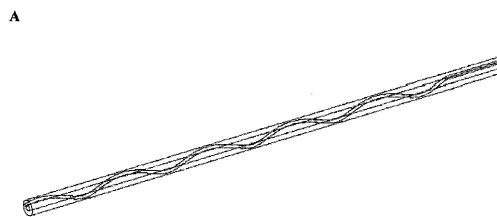
【図 8 - 2】



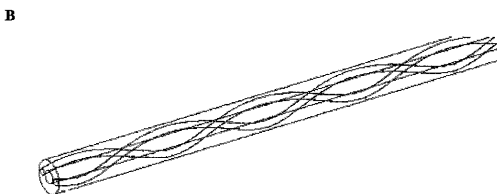
【図 9】



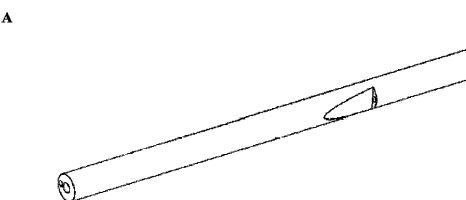
【図 10 A】



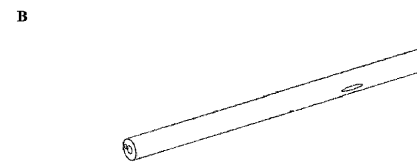
【図 10 B】



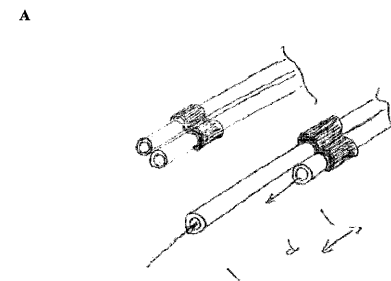
【図 11 A】



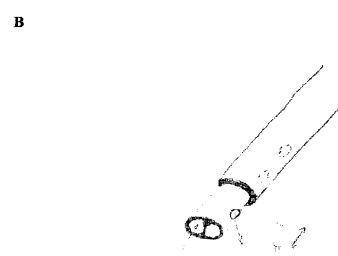
【図 11 B】



【図 12 A】



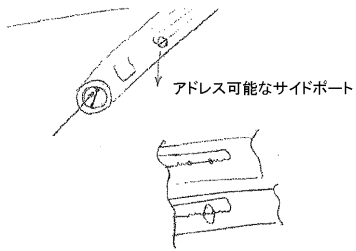
【図 12 B】



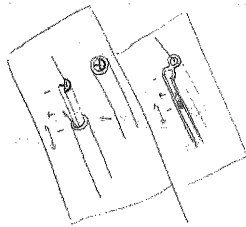
## 【図 13】

Figure 13

A

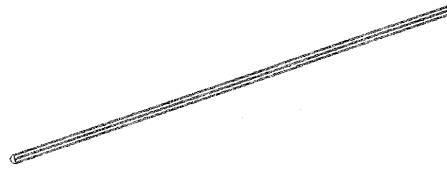


B



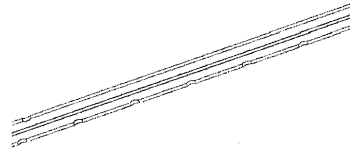
## 【図 14 A】

A



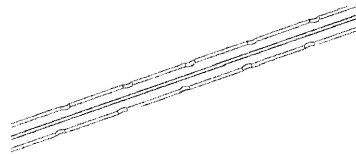
## 【図 14 B】

B



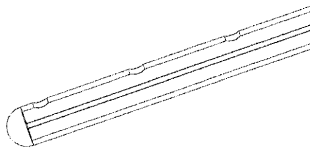
## 【図 14 C】

C



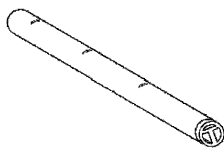
## 【図 15 A】

A



## 【図 15 B】

B



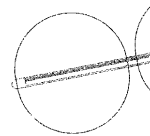
## 【図 15 C】

C



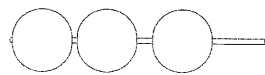
## 【図 16 A】

A



## 【図 16 B】

B



## 【図 16 C】

C



## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 07/80834
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - A61M 1/00 (2008.04) USPC - 604/28 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) USPC - 604/28 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC - 604/28, 27, 19, 8 Search Terms Below Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PUBWest (USPT, PGPB, EPAB, JPAB); google.com Search Terms Used: cerebrospinal, fluid, removing, removal, extracting, infusing, conditioning, turbulent, mixing, fins, pressure, implant, implanted, external		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 6,875,192 B1 (Saul et al.) 05 April 2005 (05.04.2005) entire document, especially Abstract; col. 4, ln. 28-67; col. 5, ln. 64-67; col. 6, ln. 1-67	1-29
Y	US 2004/0220545 A1 (Heruth et al.) 04 November 2004 (04.11.2004) entire document, especially Abstract; para [0007]; [0015]; [0016]; [0020]; [0024]; [0029]; [0040]; [0065]; [0109]; [0114]; [0115]; [0179]	1-29
<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 16 October 2008 (16.10.2008)		Date of mailing of the international search report <b>28 OCT 2008</b>
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

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 07/80834

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid,

Group I: Claims 1-29, directed to a method of extracting cerebrospinal fluid from a subject, conditioning and returning said fluid in a single process, further wherein said sites and means of removal may be specified.

Group II: claims 30-38, directed to an apparatus for conditioning cerebrospinal fluid.

Group III: claim 39, directed to a method of treating Alzheimer's disease comprising removing cerebrospinal fluid from a subject, conditioning it, and returning it in a single process.

Group IV: claim 40, directed to a method of treating Parkinson's disease comprising removing cerebrospinal fluid from a subject, conditioning it, and returning it in a single process.

- Please see extra sheet for continuation -

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:  
1-29

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 07/80834

Continuation of Box III:

Group V: claim 41, directed to a method of treating amyotrophic lateral sclerosis comprising removing cerebrospinal fluid from a subject, conditioning it, and returning it in a single process.

Group VI: claim 42, directed to a method of treating cerebral vasospasm comprising removing cerebrospinal fluid from a subject, conditioning it, and returning it in a single process.

Group VII: claim 43, directed to a method of treating Encephalitis comprising removing cerebrospinal fluid from a subject, conditioning it, and returning it in a single process.

Group VIII: claim 44, directed to a method of treating Guillian Barre Syndrome comprising removing cerebrospinal fluid from a subject, conditioning it, and returning it in a single process.

Group IX: claim 45, directed to a method of treating multiple sclerosis comprising removing cerebrospinal fluid from a subject, conditioning it, and returning it in a single process.

Group X: claims 46 and 47, directed to a method of treating stroke comprising removing cerebrospinal fluid from a subject, conditioning it, and returning it in a single process.

The inventions listed as Groups I - X do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The special technical feature of the Group I claims is a method of removing cerebrospinal fluid from a subject, conditioning it and returning it to the subject in a concurrent manner. The special technical feature of the Group II claims is an apparatus for treating cerebrospinal fluid that does not specify wherein the apparatus is useful solely for concurrent removal, processing and returning of the fluid to a subject. The special technical features of the Group III-X Claims is the treatment of specific conditions by removing cerebrospinal fluid from a subject, treating it, and concurrently returning it to the subject.

The common technical element shared by most of the above groups, with the exception of Group II, is that they are related to removal of CSF, treatment thereof and returning said CSF to a subject using a concurrent process. While it may be possible to use the invention of Group I to perform the treatments of Groups III-X, said method does not represent an improvement over the prior art of US 2006/0057142 A1 to Brady et al. (16 March 2006) (see para [0033]). Therefore the methods taught in Groups III-X are not limited to the method of Group I, and the inventions of Group I and Group II lack unity of invention under PCT Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

## 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, MT, 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, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ラッド, シバナンド ピー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94304, パロ アルト, ウェルチ ロード 1160,  
ナンバー 635

(72)発明者 モブリー, ウィリアム シー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94305, スタンフォード, サンフランシスコ コート  
816

(72)発明者 ニコリッチ, カロリー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94062, エメラルド ヒル, レークミード ウェイ  
624

(72)発明者 ソール, トーマス

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94038, エル グラナダ, マドリッド 151

Fターム(参考) 4C077 AA16 BB02 BB03 BB10 NN02 NN04 NN14