

(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2015-503954

(P2015-503954A)

(43) 公表日 平成27年2月5日(2015.2.5)

(51) Int.Cl.

A61B 17/00 (2006.01)
A61M 25/00 (2006.01)

F 1

A 61 B 17/00
A 61 M 25/00

3 2 0

テーマコード(参考)

4 C 1 6 0
4 C 1 6 7

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 46 頁)

(21) 出願番号 特願2014-547533 (P2014-547533)
 (86) (22) 出願日 平成24年12月14日 (2012.12.14)
 (85) 翻訳文提出日 平成26年7月30日 (2014.7.30)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2012/069945
 (87) 國際公開番号 WO2013/090848
 (87) 國際公開日 平成25年6月20日 (2013.6.20)
 (31) 優先権主張番号 61/576,318
 (32) 優先日 平成23年12月15日 (2011.12.15)
 (33) 優先権主張国 米国(US)
 (31) 優先権主張番号 13/715,944
 (32) 優先日 平成24年12月14日 (2012.12.14)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

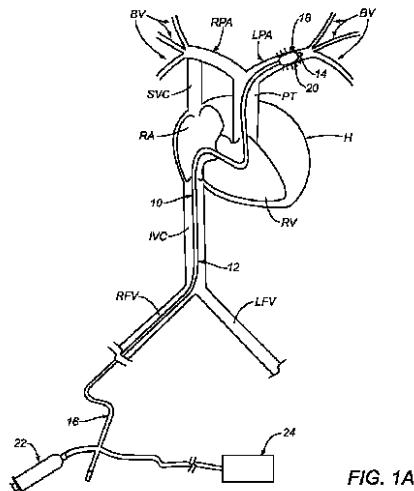
(71) 出願人 513182787
 ザ ボード オブ ト拉斯ティーズ オブ
 ザ リーランド スタンフォード ジュ
 ニア ユニバーシティ
 The Board of Trustee
 es of the Leland Stan
 ford Junior Universi
 ty
 アメリカ合衆国、カリフォルニア州 94
 306, パロ アルト, エル カミノ リ
 アル 1705
 (74) 代理人 100114775
 弁理士 高岡 亮一
 (74) 代理人 100121511
 弁理士 小田 直

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】肺高血圧症を治療するための装置および方法

(57) 【要約】

肺高血圧症を改善するために、患者の肺血管系において少なくとも一つの血管を支配する少なくとも一つの交感神経、神經線維又は神經細胞の活性を低下させるための方法が記載されている。一実施形態において、本方法は、肺高血圧症を改善するために、治療デバイス患者の肺血管系内の標的血管内において、血管内治療デバイスを標的位置に前進させることと、標的位置又はその近傍において、標的血管を支配する少なくとも一つの交感神経、神經線維又は神經細胞の活性を低下させる治療デバイスを使用することとを含んでもよい。



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

肺高血圧症を改善するために、患者の肺血管系に少なくとも一つの交感神経、神経線維又は少なくとも一つの血管を支配する神経の活性を低下させる方法であって、

患者の肺血管内の標的血管内において、血管内治療デバイスを標的位置に前進させることと、

肺高血圧症を改善するために、標的位置又はその近傍において、少なくとも一つの交感神経、神経線維又は標的血管を支配する治療デバイス神経細胞の活性を低下させるために前記治療デバイスを使用することと、を含む方法。

【請求項 2】

治療デバイスを前進させることが、単極高周波、双極高周波、高周波の他の形態、高密度焦点式超音波、低周波数の超音波、超音波の他の形態、マイクロ波、光、熱、寒放射線、光線療法、磁気的、電気的、電磁的、冷凍療法、プラズマ、機械的、化学的、動力学的、潜在的、原子核的、彈性的及び流体力学的エネルギーから成る群から選択されたエネルギーを放出するエネルギー送達デバイスを前進させることを含み、前記治療デバイスを使用することが、カテーテルからエネルギーを放出することを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

治療デバイスを前進させることが、物質放出カテーテルを前進させることを含み、治療デバイスを使用することが、カテーテルから物質を放出することを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

放出される物質が、生理食塩水、フェノール、エタノール、ビンクリスチン、抗悪性腫瘍薬、ボツリヌス毒素、他の神経毒、限定されるものではないが、例えばマーカイン、ブピバカイン、リドカイン、又は他の麻酔剤などの脱分極薬、非脱分極薬を含む麻酔薬、及び、神経信号伝達を低減することが可能な他の薬剤から成る群から選択される、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記物質を放出する前に、カテーテル外に少なくとも一つの物質送達部材を前進させ、前記物質は、少なくとも一つの物質送達部材から放出されることをさらに含む、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 6】

前進させる工程の後に、治療デバイスの形状変化部を、形状変化部が標的位置において、血管の内壁に接触しないように主として直線状又は他の形狀に形成されている送出構成から、少なくとも一つの形状変化部分が、血管の内壁に接触する治療構成治療デバイスに変化させることをさらに含む請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

形状変化部を変化させることが、血管の内壁に接触するために治療デバイス上において膨張可能部材を膨張することを含む、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

形状変化部分を変化させることが、形状変化部分を略円形に形成することを備え、前記円の半径が、治療デバイスの近位部分の長手方向軸に対してほぼ垂直であり、前記円の円周が、標的位置において血管内壁の円周とほぼ同じ大きさである、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 9】

標的位置の遠位に肺組織の灌流を可能にする治療構成にある間、血液が治療デバイスを介して、又は通過して流れることを可能にすることをさらに含む、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 10】

少なくとも一つの交感神経、神経線維又は神経細胞の活性を低下させるために前記治療

10

20

30

40

50

デバイスを使用することが、不可逆的電気穿孔法、壊死、アポトーシス、遺伝子発現変化、サイトカイン上方制御、又は下方制御変化、アブレーション、電気融合及びそれらの組み合わせから成る群から選択される少なくとも一つの機構によって、神経、神経線維又は神経細胞を変化させることを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 1】

肺高血圧症を改善することが、肺血管系の少なくとも一つの動脈において肺血管抵抗を減少させることを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 2】

肺血管抵抗を低下させる方法であって、肺血管系の少なくとも一つの血管を支配する少なくとも一つの交感神経神経細胞の活性を低下させることを含む、方法。 10

【請求項 1 3】

肺血管抵抗を減少させることが、肺高血圧を改善することを含む、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 4】

少なくとも一つの血管が、肺動脈幹、右肺動脈、左肺動脈、右肺動脈から分岐する動脈、左肺動脈から分岐する動脈、分岐している動脈から分岐する任意の動脈から成る群から選択される、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 5】

少なくとも一つの交感神経神経細胞の活性を低下させることが、
少なくとも一つの血管内の標的位置において除神経カテーテルを前進させることと、
少なくとも一つの血管を支配する、又は近傍に位置する少なくとも一つの神経細胞の活性を低下させる除神経カテーテルを使用することと、
を含む、請求項 1 2 に記載の方法。 20

【請求項 1 6】

少なくとも一つの神経細胞の活性を低下させるためにカテーテルを使用する前に除神経カテーテルを用いて血管の内壁に接触させることをさらに含む、請求項 1 5 に記載の方法。
。

【請求項 1 7】

内壁に接触させることが、カテーテルの遠位部分上において膨張可能な部材を拡張することを含む、請求項 1 6 に記載の方法。 30

【請求項 1 8】

湾曲した形状における遠位部分の遠位部分の外径が、内壁に接触するように、内壁に接触することが、主として直線状から湾曲状へカテーテルの遠位部分の形状を変化させることを含む、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 9】

少なくとも一つの神経細胞の活性を低下させることが、患者の身体の外部から印加されるエネルギーを用いて神経細胞を治療することを含む、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 2 0】

少なくとも一つの神経細胞の活性を低下させることが、
除神経デバイスを用いて、少なくとも一つの血管の外側から少なくとも一つの神経細胞への接近することと、
少なくとも一つの神経細胞の活性を低下させる除神経デバイスを使用することと、
を含む、請求項 1 2 に記載の方法。 40

【請求項 2 1】

血管外から神経細胞へ接近することが、食道を介して除神経デバイスを前進させることを含む、請求項 2 0 に記載の方法。

【請求項 2 2】

動脈の外側から神経細胞へ接近することが、胸腔を介して除神経デバイスを前進させることを含む、請求項 2 0 に記載の方法。

【請求項 2 3】

10

20

30

40

50

肺高血圧症を改善するために、患者の肺血管系における交感神経活動を低下させる方法であって、

患者の肺血管内動脈内の標的位置に除神経カテーテルを前進させることと、

カテーテルを用いて動脈の内壁に円周方向に接触するようにカテーテルの一部の形状を変化させることと、

肺高血圧症を改善するために、標的位置における又はその近傍の動脈を神経支配する、少なくとも一つの交感神経、神経線維又は神経細胞へ治療を送達することと、を含む、方法。

【請求項 2 4】

除神経カテーテルがエネルギー送達カテーテルを備え、治療を送達することが、単極高周波、双極高周波、高周波の他の形態、高密度焦点式超音波、低周波数の超音波、超音波の他の形態、マイクロ波、光、熱、寒放射線、光線療法、磁気的、電気的、電磁的、冷凍療法、プラズマ、機械的、化学的、動力学的、潜在的、原子核的、弾性的及び流体力学的エネルギーから成る群から選択された送達エネルギーを含み、及び、治療デバイスを使用することが、カテーテルからエネルギーを放出することを含む、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 5】

除神経カテーテルが、物質送達カテーテルを備え、治療を送達することが、生理食塩水、フェノール、エタノール、ビンクリスチン、抗悪性腫瘍薬、ボツリヌス毒素、他の神経毒、例えはマーカイン、ブピバカイン、リドカイン、又は他の麻酔剤などの脱分極薬、非脱分極薬に限定されるものではないが、これらを含む麻酔薬、及び、神経信号伝達を低減することが可能な他の薬剤から成る群から選択される物質を送達することを含む、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 6】

治療を提供することが、不可逆的電気穿孔法、壊死、アポトーシス、遺伝子発現変化、サイトカイン上方制御、又は下方制御変化、アブレーション、電気融合及びそれらの組み合わせから成る群から選択される少なくとも一つの機構によって、神経、神経線維又は神経細胞を含む、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 7】

肺高血圧症を改善するために、少なくとも一つの交感神経、神経線維又は神経細胞の活性を低下させるためのデバイスであって、

可撓性を有する長尺状の本体と、

血管を介した長尺状の本体の前進を容易にするための第一の低プロファイル構成から、第二の形状において形状変化部材又は長尺状の本体の少なくとも一方が、右肺動脈又は左肺動脈の内壁の平均直径と少なくとも同じ大きさの直径を有する動脈の壁に接触するための第二の膨張された構成へ変化する長尺状の本体と結合した形状変化部材と、

少なくとも一つの交感神経、神経線維又は神経細胞の活性を低下させる治療を提供するための長尺状の本体と結合された少なくとも一つの神経治療部材と、を備えるデバイス。

【請求項 2 8】

長尺状の本体は、ワイヤ、ハイポチューブ、コイル、カテーテルから成る群から選択される少なくとも一つの部材を備える、請求項 2 7 に記載のデバイス。

【請求項 2 9】

長尺状の本体が、近位部分及び遠位部分を有し、形状変化部材及び少なくとも一つの治療部材が遠位部分に結合されている事を特徴とする、請求項 2 7 に記載のデバイス。

【請求項 3 0】

少なくとも一つの治療部材が、神経にエネルギーを送達するためのエネルギー送達部材を備え、単極高周波、双極高周波、高周波の他の形態、高密度焦点式超音波、低周波数の超音波、超音波の他の形態、マイクロ波、光、熱、寒放射線、光線療法、磁気的、電気的、電磁的、冷凍療法、プラズマ、機械的、化学的、動力学的、潜在的、原子核的、弾性的

10

20

30

40

50

及び流体力学的エネルギーから成る群から選択される、請求項 27 に記載のデバイス。

【請求項 31】

少なくとも一つの治療部材が、長尺状の本体の遠位部分の長さに沿って離隔されている位置に配置された複数のエネルギー送達部材を備える、請求項 30 に記載のデバイス。

【請求項 32】

少なくとも一つの治療部材が神経に物質を送達するための物質送達部材を備える、請求項 27 に記載のデバイス。

【請求項 33】

形状変化部材が、主に直線部分から湾曲へ遠位部分の形状を変化させるため、カーテルの遠位部分に結合された変形可能な部材を備え、湾曲形状の直径が、肺動脈幹、右肺動脈又は左肺動脈の内壁の平均直径を近似する、請求項 27 に記載のデバイス。

10

【請求項 34】

形状変化部材が、膨張可能なバルーン、膨張可能なケージ、マレコット、ステント、膨張可能なリングと傘状物から成る群から選択される膨張可能な部材を備える、請求項 27 に記載のデバイス。

【請求項 35】

不要な損傷から近くの組織を保護するために治療部材において又はその近傍において長尺状の本体の遠位部分に結合された少なくとも一つの保護部材をさらに備える、請求項 27 に記載のデバイス。

20

【請求項 36】

長尺状の本体に結合され、長尺状の本体の遠位端を越えて遠位に通過するトラップ材に構成された遠位保護デバイスをさらに備える、請求項 27 に記載のデバイス。

【請求項 37】

肺高血圧症を改善するために、交感神経、神経線維又は神經細胞の活性を低下させるためのシステムであって、

可撓性を有する長尺状の本体と、

血管を介した長尺状の本体の前進を容易にするための第一の低プロファイル構成から、第二の形状において形状変化部材又は長尺状の本体の少なくとも一方が、右肺動脈又は左肺動脈の内壁の平均直径と少なくとも同じ大きさの直径を有する動脈の壁に接触するための第二の膨張された構成へ変化する長尺状の本体と結合した形状変化部材と、

30

少なくとも一つの交感神経、神経線維又は神經細胞の活性を低下させる治療を提供するための長尺状の本体と結合された少なくとも一つの神經治療部材と、

近くの構造への影響を最小限に抑えながら所望の量において神経、神経線維又は神經細胞の活性を低下させるために、神經治療部材によって送達される治療を制御する制御部と、を備える除神経デバイス

を備えるシステム。

【請求項 38】

制御ユニットに方法を実行するように指示するための制御ユニット内の非一時的なコンピュータ可読媒体をさらに備え、前記方法が、

治療部材を介して治療の最初の量を提供することと、

40

治療の異なる量を提供するために治療部材を調整することと、

を含む、請求項 37 に記載に記載のシステム。

【請求項 39】

治療部材が、エネルギー送達部材を備え、コンピュータ可読媒体が、制御ユニットにエネルギーの最初の量を提供することを指示し、及び治療中にエネルギーの第二の量を提供するために治療部材を調整する、請求項 38 に記載のシステム。

【請求項 40】

コンピュータ可読媒体が、制御ユニットを、

エネルギー源から治療部材に送達されるエネルギーの第一の量を感知しと

感知された量に基づいて、送達されるエネルギーの量を変化する

50

ように指示するためにさらに構成されている、請求項 3 9 に記載のシステム。

【請求項 4 1】

さらに、長尺状の本体の近位部分に結合されたアクチュエータデバイスを備え、形状変化部材の形状を変更するための形状変化部材を延ばすことをさらに含む、請求項 3 7 に記載に記載のシステム。

【請求項 4 2】

少なくとも一つの神経治療部材が、単極高周波、双極高周波、高周波の他の形態、高密度焦点式超音波、低周波数の超音波、超音波の他の形態、マイクロ波、光、熱、塞放射線、光線療法、磁気的、電気的、電磁的、冷凍療法、プラズマ、機械的、化学的、動力学的、潜在的、原子核的、弾性的及び流体力学的エネルギーから成る群から選択されるエネルギーを放出するために構成されたエネルギー送達部材を備える、請求項 3 7 に記載のシステム。

10

【請求項 4 3】

少なくとも一つの神経治療部材が、生理食塩水、フェノール、エタノール、ビンクリスチン、抗悪性腫瘍薬、ボツリヌス毒素、他の神経毒、例えばマーカイン、ブピバカイン、リドカイン、又は他の麻酔剤などの脱分極薬、非脱分極薬に限定されるものではないが、これらを含む麻酔薬、及び、神経信号伝達を低減することが可能な他の薬剤から成る群から選択される物質を送達するために構成された物質送達部材を備える、請求項 3 7 に記載に記載のシステム。

20

【請求項 4 4】

形状変化部材が、膨張可能なバルーン、膨張可能なケージ、マレコット、ステント、膨張可能なリング及び傘状物から成る群から選択される膨張可能な部材を備える、請求項 3 7 に記載のシステム。

【請求項 4 5】

不要な損傷から近くの組織を保護するために治療部材において又はその近傍の長尺状の部材の遠位部分に結合された少なくとも一つの保護部材をさらに備える、請求項 3 7 のシステム。

【請求項 4 6】

可撓性の、長尺状の本体が、ワイヤ、ハイポチューブ、コイル、カテーテルから成る群から選択される少なくとも一つの部材を備える、請求項 3 7 に記載に記載のシステム。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本願は、一般に、医療用デバイス、システム及び方法を対象とする。より詳細には、本願は、肺高血圧症及び/又は他の肺血管障害を治療するために、一つ以上の神経、神経線維又は神経細胞を治療するためのデバイス、システム、及び方法を対象とする。

【背景技術】

【0 0 0 2】

肺高血圧症は、高い罹患率及び死亡率を伴う多因子的病因の疾病現象である。この疾患は、心臓の右側の仕事量を増加させ、最終的に、心臓の右側だけでなく、しばしば左側においても、肥大及び機能障害を引き起こす。これまで、肺高血圧症の予後は悪く、これまでの実績を見ると、生存期間の中央値が約 2.8 年である。現在、新しい薬理学的治療法の登場により、生存率は 5 年で 50 ~ 60 % に改善している。しかしながら、多くの患者は、肺高血圧症のステージが悪化し続け、治療が進歩しているにも関わらず、状態の予後は深刻なままである。さらに、薬理学的薬剤は、唯一の現在利用可能な肺高血圧症の治療法であり、それらは非常に高価（大人一人あたり年間 10 万ドル程度）であり、まだ完全に有効とはいえない。

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0 0 0 3】

50

したがって、肺高血圧症の新しい治療法を有することが望ましい。理想的には、このような治療は低侵襲である。また、理想的には、このような治療は、高価な薬学的療法の必要性を低減又は除去し、永続的又は少なくとも長く持続するだろう。少なくともこれらの目的のいくつかは、以下に説明する実施形態により達成され得る。

【課題を解決するための手段】

【0004】

一部において、肺高血圧症を改善するために、患者の肺血管系の少なくとも一つの血管を支配する少なくとも一つの交感神経、神経線維又は神経細胞の活性を低下させる方法は、患者の肺血管系内の標的血管内の治療デバイス血管内治療デバイスデバイスを標的位置に前進させることと、肺高血圧症を改善するために、標的位置又はその付近の標的血管を支配する少なくとも一つ交感神経神経線維又は治療デバイス神経細胞の活性を低下させるために前記治療デバイスを使用することとを含んでもよい。

10

【0005】

一部の実施形態において、処置デバイスを前進させることは、限定するものではないが、単極高周波、双極高周波、高周波の他の形態、高密度焦点式超音波、低周波の超音波、超音波の他の形態、マイクロ波、光、熱、寒放射線、光線療法、磁気的、電気的、電磁的、冷凍療法、プラズマ、機械的、化学的、動力学的、潜在的、原子核的、弾性的、及び／又は流体力学的エネルギーなどのエネルギーを放出するエネルギー伝送デバイスを前進させることを含んでもよい。このような実施形態において、該治療デバイスを使用することは、一般的にカテーテルからエネルギーを放出することを含む。

20

【0006】

一部の実施形態において、治療デバイスを前進させることは、物質放出カテーテルを前進させることを含んでもよく、治療デバイスを使用することは、カテーテルから物質を放出させることを含んでもよい。例えば、放出される物質は、限定するものではないが、生理食塩水、フェノール、エタノール、ビンクリスチン、抗腫瘍薬、ポツリヌス毒素、他の神経毒、限定するものではないが、マーカイン、ブピバカイン、リドカイン、又はその他の麻酔薬などの非脱分極、脱分極を含む麻酔薬、及び／又は神経信号伝達を低減することができる他の薬剤を含んでもよい。任意に、物質を放出する前に、該方法は、物質が少なくとも一つの物質送達部材から放出されるカテーテルの外へ少なくとも一つの物質送達部材を前進させることをさらに含んでもよい。

30

【0007】

一部の実施形態において、前進させる工程の後、該方法は、形状変化部分が主に直線であるか、又は血管の内壁に接触しない送達形状から、少なくとも一部の形状変化部分が目標位置において血管の内壁に接触する治療形状へ、治療デバイスの形状変化部分を変化することをさらに含んでもよい。一部の実施形態において、形状変化部分は血管の内壁に接触するために、治療デバイス上の膨張可能部材を拡張することを含んでもよい。一部の実施形態において、形状変化部分は、円の半径が、治療デバイスの近位部分の長手方向軸にほぼ垂直であり、この円の円周は、標的位置において血管の内壁の円周とほぼ同じ大きさである、略円形の形状変化部を形成することを含んでもよい。一部の実施形態は、標的位置の遠位に肺組織の灌流を可能にするため、治療形状である間に、血液が治療デバイスを介して、又は通過して流れることを可能にすることをさらに含んでもよい。

40

【0008】

一部の実施形態において、少なくとも一つの交感神経、神経線維又は神経細胞の活性を低下させる治療デバイスを用いて、例えば、これだけに限定されないが、不可逆的電気穿孔法(electroporation)、壊死、アボトーシス、遺伝子発現変化、サイトカイン上方制御、又は下方制御変化、アブレーション、電気融合法(electrofusion)及び／又はそれらの組み合わせなどの機構によって神経、神経線維又は神経細胞を変化させることを含む。一部の実施形態において、肺高血圧を改善することは、肺血管系の少なくとも一つの動脈において肺血管抵抗を減少させることを含んでもよい。

【0009】

50

別の態様において、肺血管抵抗を減少させる方法は、肺血管系の少なくとも一つの血管を支配する少なくとも一つの交感神経神経細胞の活性を低下させることを含んでもよい。一部の実施形態において、肺血管抵抗を減少させることは、肺高血圧症を改善することを含んでもよい。一部の実施形態において、該血管は、これだけに限定されないが、肺動脈幹、右肺動脈、左肺動脈、右肺動脈から分岐する動脈、左肺動脈から分岐する動脈、及び／又は分岐動脈から分岐する任意の動脈を含んでもよい。

【0010】

一部の実施形態において、少なくとも一つの交感神経神経細胞の活性を低下させることは、少なくとも一つの血管内において標的位置に除神経カテーテルを前進させ、少なくとも一つの血管を支配する又はその近傍に位置する少なくとも一つの神経細胞の活性を低下させるために除神経カテーテルを使用することを含nでもよい。少なくとも一つの神経細胞の活性を低下させるためにカテーテルを使用する前に、一部の実施形態は、除神経カテーテルを血管の内壁に接触させることをさらに含んでもよい。一部の実施形態において、内壁に接触させることは、カテーテルの遠位部分において膨張可能な部材を拡張させることを含nでもよい。代替の実施形態において、内壁に接触することは、主に直線状から湾曲形状にカテーテルの遠位部分の形を変化することを含nでもよいので、湾曲した形において、遠位部分の外形は内壁に接触する。

10

【0011】

一部の実施形態において、少なくとも一つの神経細胞の活性を低下させることは、患者の身体の外部から印加されるエネルギーを用いて神経細胞を治療することを含nでもよい。一部の実施形態において、少なくとも一つの神経細胞の活性を低下させることは、除神経デバイスを用いて、少なくとも一つの血管外から少なくとも一つの神経細胞に接近し、少なくとも一つの神経細胞の活性を低下させる除神経デバイスを使用することを含nでもよい。例えば、血管外から神経細胞へ接近することは、食道を通って除神経デバイスを前進させることを含nでもよい。別の実施形態において、動脈の外側から神経細胞へ接近することは、胸腔を介して除神経デバイスを前進させることを含nでもよい。

20

【0012】

別の態様において、肺高血圧症を改善するために、患者の肺血管系における交感神経の活動を低下させる方法は、患者の肺動脈血管系内の動脈において標的場所へ除神経カテーテルを前進させることと、カテーテルによる動脈の内壁の周囲に接触するためカテーテルの一部の形状を変化することと、肺高血圧症を改善するために、標的位置又はその付近にある動脈を支配する少なくとも一つの交感神経、神経線維又は神経細胞に治療を送達することと、を含nでもよい。

30

【0013】

別の態様において、肺高血圧症を改善するために、少なくとも一つの交感神経、神経線維又は神経細胞の活性を低下させるためのデバイスは、可撓性を有する長尺状の本体と、第二形態において少なくとも一つの形状変化部材又は長尺状の本体が、右肺動脈又は左肺動脈の内壁の平均直径と少なくとも同じ大きさの直径を有する、動脈の壁に接触するための第二の拡大した構成に、血管を通して長尺状の本体の前進を容易にするため、第一低輪郭形態から変化する長尺状の本体に結合された形状変化の部材と、少なくとも一つ交感神経、神経線維又は神経細胞の活性を低下させる治療を提供するため長尺状の本体に結合された少なくとも一つの神経治療部材、を備えてよい。

40

【0014】

一部の実施形態において、長尺状の本体が、ワイヤ、ハイポチューブ、コイル、カテーテルから成る群より選択される少なくとも一つの部材を備える。一部の実施形態において、長尺状の本体は、近位部分及び遠位部分を有し、形状変化部材と、少なくとも一つの治療部材が、遠位部分と結合され得る。代替の実施形態において、形状変化部材と、少なくとも一つの治療部材は、近位部分と結合させ得る。

【0015】

一部の実施形態において、該治療部材は神経にエネルギーを送達するためにエネルギー

50

送達部材を備え、送達されるエネルギーは、上述されたエネルギー形態のいずれかであり得る。一部の実施形態において、該治療部材は、長尺状の本体の遠位部分の長さに沿って離隔されている位置に、複数のエネルギー送達部材を備えててもよい。代替的に、該治療部材は神経に物質を送達するための物質送達部材を備えててもよい。該物質は、例えば、上述のものに限定されるものではないが、多くの物質のいずれかであり得る。

【0016】

一部の実施形態において、形状変化部材は、主に直線状から湾曲した遠位部分の形状を変化させるため、カテーテルの遠位部分に結合された変形可能な部材を備えてもよく、湾曲形状の直径は、肺動脈幹、右肺動脈又は左肺動脈の内壁の平均直径を近似する。他の実施形態において、形状変化部材は、膨張可能なバルーン、膨張可能なケージ、マレコット、ステント、膨張可能なリングと傘状物から成る群から選択される膨張可能な部材を備えてよい。

10

【0017】

任意に、該デバイスは、不必要的損傷から近傍組織を保護するための治療部材又はその近傍において長尺状の本体の遠位部分に結合された少なくとも一つの保護部材を更に備えてよい。また、任意に、該デバイスは、長尺状の本体に結合され、長尺状の本体の遠位端を越えて遠位に通過するトラップ材に設計された遠位保護デバイスをさらに備えてよい。

20

【0018】

別の態様において、肺高血圧症を改善するために、交感神経、神経線維又は神経細胞の活性を低下させるためのシステムは、除神経デバイス及び制御部を備えてよい。該除神経デバイスは、可撓性を有する長尺状の本体；第二形態において少なくとも一つの形状変化部材又は長尺状の本体が、右肺動脈又は左肺動脈の内壁の平均直径と少なくとも同じ大きさの直径を有する、動脈の壁に接触するための第二の拡大した構成に、血管を通して長尺状の本体の前進を容易にするため、第一低輪郭形態から変化する長尺状の本体に結合された形状変化の部材と、少なくとも一つ交感神経、神経線維又は神経細胞の活性を低下させる治療を提供するため長尺状の本体に結合された少なくとも一つの神経治療部材を備えてよい。制御ユニットは近くの構造への影響を最小限に抑えながら所望の量の神経、神経線維又は神経細胞の活性を低下させるために、神経治療部材によって送達される治療を制御するため設計され得る。

30

【0019】

一部の実施形態において、該システムは、治療部材を介して最初の治療量を提供すること、及び、異なる治療量を提供する治療部材を調節することを含んでもよい方法を実行する制御部を導くための制御ユニット内において、非一時的なコンピュータ可読媒体をさらに備えてよい。一部の実施形態において、該治療部材はエネルギー送達部材を備えてよく、該コンピュータ可読媒体は、エネルギーの最初の量を提供し、治療中のエネルギーの第二量を提供し、治療部材を調整するため制御部を導き得る。任意に、該コンピュータ可読媒体は、エネルギー源から治療部材に送達されたエネルギーの第一量を感知し、感知された量に基づいて、送達されたエネルギーの量を変更する制御部を導くように設計され得る。

40

【0020】

一部の実施形態において、該システムは長尺状の本体の近位部分に結合され、形状変化部材の形状を変更するための形状変化部材に延びているアクチュエータデバイスをさらに備えてよい。前述のとおり、様々な代替実施形態において、該神経治療部材はエネルギー送達部材及び／又は物質送出部材をさらに含んでもよい。

【0021】

これら及び他の態様及び実施形態は、添付図面を参照して、以下により詳細に説明する。

【図面の簡単な説明】

【0022】

50

【図 1 A】一実施形態による、左肺動脈に位置する肺高血圧症を治療するためのカーテル装置を伴い、肺動脈幹と肺動脈幹から分岐している左右の肺動脈を有する人間の心臓を示す。

【図 1 B】わずかに異なる視点から、図 1 A に示された一部の解剖学的構造の拡大図であり、より詳細に様々な神経を示す。

【図 2】一実施形態による、神経及び他の解剖学的構造を囲んでいる気管と左右の気管支、及び左気管支で位置決めされた神経組織処置装置を示す。

【図 3】気管及び気管支、及び交感神経鎖の概略図である。

【図 4】一実施形態による、気管支樹を介して温度送達装置によって神経組織を治療するための気管支温度分布を示すグラフである。 10

【図 5 A】一実施形態による、膨張する組織接触部を備える治療デバイスのそれぞれ、側面断面、断面端、及び、拡大側面図である。

【図 5 B】一実施形態による、膨張する組織接触部を備える治療デバイスのそれぞれ、側面断面、断面端、及び、拡大側面図である。

【図 5 C】一実施形態による、膨張する組織接触部を備える治療デバイスのそれぞれ、側面断面、断面端、及び、拡大側面図である。

【図 5 D】一実施形態による、膨張する組織接触部を備える治療デバイスのそれぞれ、側面断面、断面端、及び、拡大側面図である。 20

【図 6 A】一実施形態による、肺樹を介して神経節に接近し、神経節を除去する方法の概略図である。

【図 6 B】一実施形態による、肺樹を介して神経節に接近し、神経節を除去する方法の概略図である。

【図 6 C】一実施形態による、肺樹を介して神経節に接近し、神経節を除去する方法の概略図である。

【図 6 D】一実施形態による、肺樹を介して神経節に接近し、神経節を除去する方法の概略図である。

【図 6 E】一実施形態による、肺樹を介して神経節に接近し、神経節を除去する方法の概略図である。

【図 7】一実施形態による、肺動脈と交感神経鎖の周りに配置されたループ状の神経狭窄装置を示す図である。 30

【図 8】一実施形態による、調整可能な二つのループバンドを示す。

【図 9】一実施形態による、調整可能な二つのループ油圧バンドを示す。

【図 10 A】一実施形態による、双極電極対を有し、この電極対の少なくとも一方の電極が血管外に位置された血管内 - 血管外接近路を経てパルス電界神経変調を行うための方法及び装置を示す部分断面概略側面図である。

【図 10 B】一実施形態による、双極電極対を有し、この電極対の少なくとも一方の電極が血管外に位置された血管内 - 血管外接近路を経てパルス電界神経変調を行うための方法及び装置を示す部分断面概略側面図である。

【図 11】一実施形態による、血管内 - 血管外接近路を経て単極のパルス電界神経変調を行うための方法及び装置を示す部分断面概略図である。 40

【図 12】図 11 の方法及び装置の別の実施形態、即ち血管外に位置された第一電極及び血管内に位置された第二電極を有する双極電極対を備えた方法及び装置を説明する部分断面概略側面図である。

【図 13 A】一実施形態による、少なくとも一つの双極電極対を有し、各電極対の両電極が血管外に位置され、血管内 - 血管外接近路を経てパルス電界神経変調を行うための方法及び装置を示す概略側面断面図である。

【図 13 B】一実施形態による、少なくとも一つの双極電極対を有し、各電極対の両電極が血管外に位置され、血管内 - 血管外接近路を経てパルス電界神経変調を行うための方法及び装置を示す概略側面断面図である。

【図 13 C】一実施形態による、少なくとも一つの双極電極対を有し、各電極対の両電極 50

が血管外に位置され、血管内 - 血管外接近路を経てパルス電界神経変調を行うための方法及び装置を示す概略側面断面図である。

【図14A】双極電極の複数の対を備える装置及び方法の別の実施形態を示す部分断面概略側面図である。

【図14B】双極電極の複数の対を備える装置及び方法の別の実施形態を示す部分断面概略側面図である。

【図15A】様々な実施形態による、血管内 - 血管外接近路を経て血管外に位置された電極を経てパルス電界神経変調を行うための別 の方法及び装置を示す概略側面断面図である。

【図15B】様々な実施形態による、血管内 - 血管外接近路を経て血管外に位置された電極を経てパルス電界神経変調を行うための別 の方法及び装置を示す概略側面断面図である。

【図15C】様々な実施形態による、血管内 - 血管外接近路を経て血管外に位置された電極を経てパルス電界神経変調を行うための別 の方法及び装置を示す概略側面断面図である。

【図15D】様々な実施形態による、血管内 - 血管外接近路を経て血管外に位置された電極を経てパルス電界神経変調を行うための別 の方法及び装置を示す概略側面断面図である。

【図16A】一実施形態による、血管内 - 血管外配置するように構成された電極を有するステントを備えたパルス電界神経変調のための方法及び装置の概略部分断面側面図である。

【図16B】一実施形態による、血管内 - 血管外配置するように構成された電極を有するステントを備えたパルス電界神経変調のための方法及び装置の概略部分断面側面図である。

【図17】肺動脈に関して交感神経の位置を示す模式図である。

【図18A】一実施形態による、肺血管系を神経支配する交感神経に選択的に影響を与えるための電流の流れの方向を示す、それぞれ部分断面概略側面図である。

【図18B】一実施形態による、肺血管系を神経支配する交感神経に選択的に影響を与えるための電流の流れの方向を示す、それぞれ部分断面概略側面図である。

【図19】一実施形態による、複数の電極を設けた経管カテーテルの部分断面概略側面図である。

【図20】一実施形態による、一対の拡張する螺旋状電極が互いから所望の距離だけ離隔されて配置された経管装置の部分断面概略側面図である。

【図21】一実施形態による、第一電極が膨張可能なバルーン上に設けられるとともに第二電極がカテーテルシャフト上に設けられている経管装置の部分断面概略側面図である。

【図22】一実施形態による、拡張する第一電極がカテーテルの管腔の中を搬送されるとともに第一電極と相補的な第二電極がカテーテルに搭載されて運ばれる経管装置の部分断面概略側面図である。

【図23A】一実施形態による、それぞれ、膨張可能バスケットとバスケット付近に設けられた複数の電極を備える経管装置の部分断面概略側面図である。

【図23B】一実施形態による、それぞれ、膨張可能バスケットとバスケット付近に設けられた複数の電極を備える経管装置の部分断面概略側面図である。

【図24A】一実施形態による、センタリング要素を備える、肺神経変調のための単極経管方法及び装置を示す部分断面概略側面図である。

【図24B】一実施形態による、センタリング要素を備える、肺神経変調のための単極経管方法及び装置を示す部分断面概略側面図である。

【図25A】一実施形態による、装置を用いて両側性肺神経変調を達成する方法を示す部分断面概略側面図である。

【図25B】一実施形態による、装置を用いて両側性肺神経変調を達成する方法を示す部分断面概略側面図である。

10

20

30

40

50

【図25C】一実施形態による、装置を用いて両側性肺神経変調を達成する方法を示す部分断面概略側面図である。

【図25D】一実施形態による、装置を用いて両側性肺神経変調を達成する方法を示す部分断面概略側面図である。

【図25E】一実施形態による、装置を用いて両側性肺神経変調を達成する方法を示す部分断面概略側面図である。

【図25F】一実施形態による、装置を用いて両側性肺神経変調を達成する方法を示す部分断面概略側面図である。

【図25G】一実施形態による、装置を用いて両側性肺神経変調を達成する方法を示す部分断面概略側面図である。

【図25H】一実施形態による、装置を用いて両側性肺神経変調を達成する方法を示す部分断面概略側面図である。

【図26A】一実施形態による、同時性両側性肺神経変調装置を達成する方法を示す部分断面概略側面図である。

【図26B】一実施形態による、同時性両側性肺神経変調装置を達成する方法を示す部分断面概略側面図である。

【発明を実施するための形態】

【0023】

肺循環の血管収縮／血管拡張の軸の相互作用は、肺高血圧症の疾患の進行及び重症度の主要な決定要因の一つである。交感神経系は、肺血管収縮を仲介する。これは、特に胸部交感神経鎖及びそれらの分岐によって達成される。交感神経系は、肺動脈血管系の低酸素下における血管収縮反応の仲介に重要である。肺血管内の交感神経系の活性を調節すること又は低下させることは、肺高血圧症の治療にとって唯一の手法である。肺動脈への交感神経緊張を低減又は調節又は打ち消すことは、交感神経下における血管収縮を減少し、それによって増加した肺血管径と肺動脈拡張を増加させる。交感神経緊張を減少させる最終的な効果は、肺動脈圧及び肺高血圧の減少、つまり、治療の目標である。

【0024】

この詳細な説明は、交感神経、神経纖維及び／又は神経細胞の治療に焦点を当てているが、所与の実施形態におおいて、本明細書に記載された方法、装置又はシステムは、副交感神経、神経纖維及び／又は神経細胞も、又は代替的に治療し得る。それ故、交感神経組織を治療する本明細書での記載は、本発明の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。

【0025】

肺神経血管の解剖学

肺と心臓の交感神経支配は、胸腰椎脊柱に起因し、最終的に心臓及び肺に達し、その血管系を支配する。交感神経系は、自律神経系の一部であり、胸部及び腰部領域で脊髄を離れ、対応する脊髄神経へ分岐を介して中枢神経系と連絡し合う脊柱の各側で働く交感神経節鎖によって内臓と血管を供給する神経線維を含む。主に胸椎から生じる交感神経、即ち頸椎からの一部の潜在的な寄与を伴うT1～T10レベルは、胸部交感神経鎖から外へ分岐した後、心臓と肺を支配する。これらの神経は、多くの場合、両方の交感神経と副交感神経線維の収束の領域である、様々なプレキシ即ち神経叢にしばしば収束する。これらの神経叢はその後、例えば、心臓と肺と共に、又は、肺動脈又は細動脈の外壁に伴う構造上で分枝、又は枝分かれする神経の分岐又は継続をさらに生じさせる。主要神経叢及び心臓、肺、及び肺血管系へのそれらの解剖学的関係の一部を以下に記載する。

【0026】

交感神経の大きな神経叢は、胸部、腹部、骨盤腔に位置する神経や神経節の集合であり、心臓、腹腔、及び下腹部神経叢と命名される。それらは神経節に由来する交感神経纖維だけでなく、白交通枝を通って運ばれた脊髄からの纖維でも構成されている。分枝は神経叢から胸部、腹部及び骨盤臓器に与えられる。

【0027】

10

20

30

40

50

心臓神経叢は心臓の底部に位置し、大動脈弓の凹面にある浅部、及び大動脈弓深部と気管の間に位置する。しかしながら、これらの二つの部分は緊密に接続している。

【0028】

心臓神経叢の浅部は大動脈弓の下であって、右肺動脈の全面に位置している。それは左交感神経の上心臓枝及び左迷走神経の下位及び上位の上頸心臓枝によって形成されている。小さな神経節、Wrisbergの心臓神経節は、時折、接合部においてこれらの神経に接続することがわかっている。この神経節が存在する場合、動脈管索の右側に大動脈弓の直下に位置する。心臓神経叢の浅部は、(a) 叢の深部へ、(b) 前冠状動脈神経叢へ、及び(c) 左前肺神経叢へ、心臓枝を渡す。

10

【0029】

心臓神経叢の深部は、気管分岐部の前面であって、肺動脈の分割点の上側であって、且つ大動脈弓の背後に位置する。それは、交感神経の頸神経節に由来する心臓神経、及び迷走神経及び回帰神経の心臓枝によって形成される。心臓神経叢の深部の形成に関与しない唯一の心臓神経は、左交感神経の上心臓神経、及び左迷走神経からの二つの上頸心臓枝の下端であるが、それらは叢の浅部を通る。

【0030】

心臓神経叢域の深部の右半分からの分岐は、一部は右肺動脈前部を、それ以外は後部を通る。前者は、より数は多く、前肺神経叢へ少数のフィラメントを送り、前冠状動脈神経叢の一部を形成するため前方へ続く。肺動脈の背後に位置する右心房に少数のフィラメントを配布し、次いで後方冠状動脈神経叢の一部を形成するため前方へ続く。

20

【0031】

神経叢の深部の左半分は心臓神経叢の浅部に接続され、左心房及び前肺神経叢にフィラメントを与え、次いで後方冠状動脈神経叢の大部分を形成するために続く。

【0032】

後冠状動脈神経叢(Posterior Coronary Plexus)(plexus coronarius posterior; 左冠動脈神経叢)は、前冠よりも大きく、左冠状動脈を伴い、主として心臓神経叢の深部の左半分から延長したフィラメント、及び、右半分からの少数のフィラメントによって形成される。これは、左心房と心室とに分枝を提供する。

30

【0033】

前冠状動脈神経叢(Anterior Coronary Plexus)(plexus coronarius anterior; 右冠動脈神経叢)は、心臓神経叢の表面から部分的に、及び、深部から部分的に形成されている。それは右冠状動脈を伴い、右心房及び心室に分枝を提供する。

【0034】

肺神経叢は、肺を供給する自律神経纖維の収束部である。それらは上方に位置する心臓神経叢、及び後上方に位置する食道神経叢と導通している。

【0035】

それらは各々の肺根に呼応して前方及び後方に位置している。それらは、肺動脈へ近接し、それらが横方向に分岐する場合、それらは肺動脈及び細動脈を分岐する外壁に対応して、それらの神経線維を分枝する。

40

【0036】

心臓神経叢からの纖維の通過は、下方、気管の前方、及び大動脈弓への後方にある。肺神経叢も、二つの他の出所から直接自律神経線維を受け取る。

- ・副交感神経：

右迷走神経：気管を下行方向に降り、肺及び食道神経叢を与えるため気管の後方で分かれ；肺神経叢は肺の根元の前方を通る。

左迷走神経：大動脈弓の前方を下行し、反回神経交通枝を出し、その後、神経線維は左肺動脈神経叢を供給するため前方で分岐する。

・交感神経：上位四胸神経節の枝は、食道の側壁に併合する後部胸郭の周りで前方に渡る。それらは背部領域から気管分岐部へ肺神経叢に神経線維を供給している。

50

【0037】

反回心臓神経、及び、時として、頭蓋迷走神経性心臓神経は、肺の分岐部分と主肺動脈の隣接する部分及びその左右の分岐の主な神経支配を実行することも判明している。反回心臓神経は適度な大きさの神経であり、右鎖骨下動脈の周りにループして、右反回神経に起因する。これは通常、迷走、副交感神経幹、及び、星状神経節からの別の様々な大きさの寄与を受ける。該神経は、背側に前大静脈へ、横方向に腕頭動脈及び大動脈弓へ、前外側及び後外側枝に分かれる肺分岐へ渡る。前外側分岐は小さくなる傾向にある。分岐は、その後、主肺動脈の前部と後部の側面を扇形に広がる傾向にあり、左右肺動脈及び気管前神経叢と通信する。一部の纖維は、心臓や冠動脈神経叢へ続く。その過程で、それが頭蓋迷走心臓神経と自由に通信する。

10

【0038】

右迷走心臓神経は右迷走幹尾から右反回神経の原点に生じる。それらは二つの群、頭蓋及び尾側迷走心臓神経に分類される。これらは、大きさ、数、及び経路の点で相違する。一部の小さい分岐を含め、それらは肺分岐部における右側反回心臓神経の右肺動脈神経叢、前外側と後外側枝、及び迷走の腹側枝によって形成される神経叢、肺根前方へ分岐や支脈を与え、その後、心房壁で終了する。小さな支脈又は分枝（大きさと位置において可変性であり、そして時には存在しない）は、右星状心臓神経、腹内側頸心臓神経、左反回神経、及び左迷走神経幹の腹側枝によって気管前神経叢、左右の肺動脈周囲の神経叢へ供給される。他の支脈又は分枝は腹外側心臓神経及び心臓の左星状神経を形成する纖維の広範性網状網から供給される。

20

【0039】

とりわけ、神経節前、求心性、及び、交感神経節後纖維を含み得る場合、これらの神経の中で最も重要なものの一つは、反回心臓神経、特に右反回心臓神経である。反回神経心臓は右反回神経の分枝、内臓弓第V神経である（参考文献7）。それ故、肺分岐感覺野、内臓弓第VI神経への主な神経の供給は、反回神経、内臓弓第VI神経の神経由来であることは特に大きな関心である。肺動脈の大部分の頭部は心臓球の後方及び右側部分から形成されているので、この血管は、主に右内臓神経第VIから供給される。

【0040】

より具体的には、肺動脈分岐部及び左右の肺動脈の隣接する部分は、非常に豊富な神経支配を受ける。右側には、分岐部への最も恒常的な神経幹は右反回心臓神経である。それはすぐに腕頭動脈からその原点に下方の鎖骨下動脈の周りにループするように、その纖維は、迷走神経又は反回神経から生じる。該神経は、上大静脈の背面側及び腕頭動脈の原点に横方向に背を渡りながら、内側と尾側に進む。該纖維は肺神経叢からの纖維と交信する前外側と後外側枝に分かれることによって分岐部で分枝する。その過程では、（通常、非常に小さなサイズの）一つ以上の右迷走心臓神経と通信し、星状神経節又は鎖骨下ワナから分岐する。これらの後者の分岐は、遠心性成分に寄与すると考えられている。反回神経（RLN）から由来する様式においてわずかな変化が認められた。一部のケースにおいて、該神経はRLNのループとは別の幹として発生し得、隣接する星状神経節から心臓交感分岐によって接合され得る。反回心臓神経は同様にRLN由来から生じることはほとんどあり得ない。場合によっては、神経の大部分は、迷走心臓神経などの迷走神経から生じ得、RLNからの小さなフィラメントを受け取る。

30

【0041】

左側から肺動脈の神経支配への寄与は、右側と同様であり、場合によっては腹内側・頸部・心臓神経の形態において迷走神経から常に小さな直接寄与を受ける。この神経は根の可変可能な数（通常は二つ）によって迷走神経から生じ、動脈管索、肺分岐及び左肺動脈の上方へ枝分かれする大動脈弓を通過して下方に進む。上方頭蓋迷走ルートは通常は左星状神経節から直接分岐を受け取る。該分岐点及び左肺動脈は、大動脈弓の下を通過する際に、RLNから小さな不定分岐を得る。場合によっては、分枝はRLNの上行部から生じ、分岐周辺で終わる。

40

【0042】

50

さらに、肺動脈の筋肉組織はアドレナリン交感神経纖維の血管収縮剤の右側神経支配を受けるが、副交感神経又は迷走神経からの運動神経支配はほとんどないことが見出された。その纖維は主に星状神経だけでなく、胸部上部や交感神経節においてシナプスを形成する。高濃度の神経終末が肺動脈の分岐部並びに隣接する肺動脈及びその左右の主枝の一部で見出されることも指摘されている。

【0043】

主肺動脈、右主及び左主肺動脈を越えて、肺の更なる分岐の神経支配は、神経が動脈に沿い、通常、周囲の外膜の位置に従い、又は外膜に沿いながら動脈解剖学的構造に従う。豊富な神経支配は、より遠位の肺動脈において、及び直径30ミクロン又はそれ以下の肺細動脈へとして記載されている。この神経支配は、副交感神経及び交感神経支配の両方を構成し、肺が豊富な交感神経供給を有すると考えられている。10

【0044】

胸部交感神経切除術は、現在、存在し、異なる疾患経過、即ち、多汗症症候群（発汗過多）の治療に利用される外科的処置である。この外科的手技に関する大規模な研究によって、この処置は安全かつ有効であることが示されている。胸部交感神経切除術を受けた患者の生理学的研究によって、肺機能の軽度の変化及び気道抵抗性の軽度な増加が示されているが、しかしながら、心拍数のわずかな減少によって左心室機能及び駆出率は保たれ、運動耐容性も保たれている。T2～3ビデオ補助胸腔鏡下交感神経切除の患者からのデータは、交感神経切除の前後両方において、対側性選択的な肺換気中における動脈血酸素飽和度の低下を示すことにより、肺血管系に同側性低酸素下の血管収縮経路を結果的に提供することを示している。これは肺動脈圧における同側性肺血管拡張及び減少を意味する。胸部交感神経切除術は多汗症を治療するために使用されてきたが、肺高血圧を治療するために、従来、本出願が優先権を主張することから仮特許出願前に記載されていない。より一般的には、肺血管抵抗を減少させる及び／又は肺高血圧症を改善するために一つ以上の交感神経又は神経細胞の活性を低下させることは、以前に記載されていない。20

【0045】

実施形態の詳細

本明細書に記載される方法は、胸部交感神経鎖又はその分枝に接近し、肺高血圧症を治療するために調節又は交感神経の緊張を調整又は低減することによって、肺血管系を支配する交感神経の緊張を調節又は軽減することを含む。肺血管系を支配する胸部交感神経緊張を調節又は減少させる方法は、おそらく、肺血管緊張の減少及び肺動脈圧及び肺高血圧における減少をもたらす。交感神経緊張のこの低減は、「少なくとも一つの交感神経又は神経細胞の活性を低下させる」としても本明細書に言及されている。また、一部の実施形態において、交感神経及び副交感神経は、治療され得、他の代替の実施形態において、副交感神経は、単独で治療され得る。一部の実施形態において、神経は神経細胞によって神経細胞レベルで治療され得る。一部の実施形態において、全神経は治療され得る。本開示の目的のために、用語「神経又は神経細胞」は、連続的に繰り返えされない。その代わりに、本明細書に記載の任意の実施形態は、一つ又以上の全体神経、一つ以上の神経線維、及び／又は一つ以上の神経細胞を治療するために使用され得ることを想定される。この明細書は、それ故、一般的に任意のこのような実施形態を包含するように「1本の神経」又は「複数の神経」を意味する。30

【0046】

一部の実施形態において、神経細胞又は神経は単純に下方制御される。代替的に、他の実施形態において、肺血管を支配している胸部交感神経緊張を減少することは、肺血管系を支配する一つ以上の交感神経（又は神経細胞）を部分的又は完全に破壊することを含んでもよい。部分的又は完全な神経破壊のこの工程は、「除神経すること」又は構造「の除神経」と呼ぶこともできる。例えば、一部の実施形態において、該治療は、例えば、肺動脈幹、左肺動脈及び／又は右肺動脈に限定されないが、肺を供給する一つ以上の動脈を除神経すること含んでもよい。代替の実施形態において、肺から心臓へ血液を戻す一つ以上の静脈が除神経され得る。肺血管を支配している胸部交感神経緊張の神経支配を調節又は40

10

20

30

40

50

減少させるこの方法は、肺動脈高血圧症の治療のための唯一の方法である。

【0047】

実施形態の多くの例は、本明細書において提供される。例は、それが特許請求の範囲で明らかにされているとき、本発明の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。例えば、一つの例示的な実施形態は、肺動脈を除神経することとして説明され得る。この同じ実施形態は、別の実施形態において、肺静脈の神経細胞の活性を低下させるために使用され得る。別の例として、用語「肺高血圧症」、「肺高血圧を治療する」及び「肺高血圧を改善する」は、この開示の全体にわたって使用され得る。「肺高血圧症」とは、一般に、肺血管に影響を与える高血圧の任意及び全ての形態及びサブセットを包含する。それ故、もし、用語「肺動脈高血圧症」又は頭字語「PAH」が一部の例で使用される場合、このフレーズは、例示のみを目的として使用され、他の実施形態は、肺高血圧の他の形態又はサブセットを呼び得る。さらに、一部の実施形態において、本明細書に記載される方法は、肺高血圧症が治療されるかどうかに関係なく、肺血管抵抗を低減するために一般的に使用され得る。したがって、本明細書に提供される例は、例示目的のためであり、それは特許請求の範囲に設定されているような本発明の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。

10

【0048】

ここで図1Aを参照すると、一実施形態において、一つ以上の交感神経の活性を低下させるためのシステム10は、長尺状の可撓性を有する主要部12、遠位端14及び近位端16、遠位端14又はその近傍に存在する形状変化部材18、形状変化部材18に取り付けられるか、内部に埋め込まれるか、又はこれと一体化される治療部材（本図では見えない）、形状変化部材18のためのアクチュエータ22、及び、神経の活性を低下させるための治療を提供する処置部材を作動させるための治療制御部24を含んでもよい。示された実施形態において、例えば、形状変化部材18は膨張可能なバルーンであり、アクチュエータ22は膨張物質と共にバルーンを膨張させるためのシリングであり、治療部材は、神経にエネルギー20を送達するためのエネルギー送達装置であり、制御部24は、治療部材にエネルギーを供給するためのエネルギー源である。

20

【0049】

図1Aに示された接近経路は、システム10又はシステム10の代替実施形態と共に使用するための多くの可能性のある接近経路のほんの一例である。本実施形態において、長尺状の本体12は、心臓Hの右心房RAを介して、右心室RV中に、例えば右大腿静脈RFVなどの末梢血管内の接近点を介して下大静脈IVC内に、並びに肺動脈幹PTを介して左肺動脈LPAに前進させられる。（標識された他の解剖学的構造は、右肺動脈RPA、分岐血管BV、上大静脈SVC及び左大腿動脈LFAである。）長尺状の本体12は、一般に、脈管構造内の目標位置へ血管系及び心臓を通って前進させられる。この目標位置は、次などの種々の実施形態における多くの位置のいずれであってもよいが、肺動脈幹のPT、左肺動脈LPA、右肺動脈RPA、任意の分岐血管BV、左又は右の肺動脈の心門などに限定されるものではない。代替的な実施形態において、異なる接近位法を使用することができ、肺静脈又は他の肺静脈の血管系は、標的位置となり得る。多くの異なる接近経路と潜在的な標的是、以下にさらに詳細に記載される。

30

【0050】

図1Bは、装置10及び形状変化部材18と共に、より詳細に、図1Aの解剖学的構造の一部を示す。図1Bは前肺神経叢76及び後肺神経叢74を示し、その両方は肺動脈の近くに存在する異なる神経叢である。この図に示されるように、気管T及び大動脈Aは、近傍にも位置し、前肺神経叢76及び後肺神経叢74に潜在的な他の接近ルートを提供している。竜骨72（実際には左肺動脈LPA及び右肺動脈RPAに分岐する場合、下大静脈IFCの後ろに位置する）は、気管Tが左右気管支へ分岐する位置である。これも、一部の実施形態において、神経治療のための標的の場所となり得る。

40

【0051】

長尺状の本体12が、肺血管系における標的位置へ前進させると、アクチュエータ22

50

は、主たる直線状（又は「低プロファイル」、「送達」、又は「非接触」）構成から、膨張した、湾曲した、ループした、又は形状変更した構成へ形状変化部材18の形状を変化するために使用され得る。膨張又はそうでなければ変化した構成において、形状変化部材18は、標的位置においてそれ自体、血管の内壁にそれぞれ接触させる、又は、長尺状の部材12の遠位部分を内壁に接触させる。例えば、示された実施形態において、形状変化する部材18は、膨張可能なバルーンであるので、左肺動脈それ自体の内壁に接触する。代替の実施形態において、ワイヤが、カテーテルの遠位部分の形状を変化させるために使用され得るように、形状変化部材18は、カテーテル内に配置された一つのワイヤ又は複数のワイヤであってもよい。一実施形態において、例えば、ニチノールワイヤなどの一つ以上の形状記憶ワイヤは、長尺状の部材12の遠位部分に埋め込まれ、長尺状の部材12が前進している間、比較的直線の形状を強いられ得る。それから、ワイヤは、アクチュエータ22によって拘束から解放され得、それ故、長尺状の本体12の遠位部分を、例えば、円、螺旋等の壁に接触する形状と装わせる。多くの異なる構造のうちのいずれかは、様々な代替実施形態において、形状変化部材18のために使用され得るが、膨張可能なバルーン、膨張可能なケージ、マレコット、ステント、膨張可能なリング及び傘状物に限られない。

10

【0052】

標的血管の内壁に接触するために形状変化する長尺状の部材18の形状を変化することは、多くの利点を有し得る。例えば、血管壁との接触によって、その位置を維持するために血管内に長尺状の部材12の安定化を助けることができ、治療の精度に役立ち得る。さらに、一つ以上のその神経の近くの処理部材又治療され得る神経に配置することを助け得る。典型的には、治療される神経は、それらが活動している血管の外表面上又は内に配置されている。それゆえ、もし、治療部材が、血管内で代わりとして「浮いている」なら、血管の内壁に接触するための形状変化部材18の形状を膨張する又は変化することによって、血管の外側により近い位置に処置部材が配置される。最後に、システム10の処置部材がエネルギー送達装置である実施形態において、直接的に血管の内壁に接触している装置を用いて血管壁を通してエネルギーを送達することは、むしろ血管壁に加えて、血液又は他の流体を介して送達しようとするより一般に、簡単かつ効率的であり、正確である。が、別の実施形態において、処置部材及び／又は形状変化部材18は、部分的又は完全に血管の内壁に接触しなくてもよい。

20

【0053】

様々な別の実施形態において、長尺状の部材12は、多数の適切な形態のうちのいずれかをとり得る。例えば、一実施形態において、長尺状の部材12は可撓性のカテーテルであってもよい。別の実施形態において、長尺状の部材12は、例えば、ニチノールワイヤなどの可撓性のワイヤであってもよい。これら二つの例のいずれかにおいて、長尺状の部材12は、一般に、例えば、膨張内腔及び管腔など、少なくとも一つの内腔を含み、内腔を介して処置部材が制御部24に接続される。このワイヤ実施形態において、例えば、長尺状の部材12は全体的に又は部分的にニチノール製ハイポチューブから形成されてもよい。一部の実施形態において、長尺状の部材12は、カテーテル及びワイヤの両方を含んでもよく、及び／又はハイポチューブ、コイル又はこれらの成分の任意の組合せから形成されてもよい。

30

【0054】

長尺状の部材12の直径は、標的位置へ接近するために必要な任意の脈管構造、弁及び他の構造を介して前進を容易にするように選択される。典型的には、長尺状の部材12の直径は、近位端16と遠位端14では異なり、前者は一般的に押圧性を容易にするためにより大きな直径を有し、後者は前進中に外傷を防止するために小さな構造を介して前進を容易に小さな直径を有する。

40

【0055】

一般に、可撓性のカテーテル、ワイヤ（例えばガイドワイヤなど）及びハイポチューブは、当業者に知られ、それ故、ここでは詳細に説明しない。同様に、膨張可能なバルーン

50

、ケージやその他の膨張可能部材を伴うカテーテル及びワイヤもよく知られているので、詳細には説明しない。肺高血圧を処置するために交感神経活動を低下させるためのこの装置を使用するための方法は前に記載されていない。

【0056】

一般に、システム10、システム10を構成する装置部品、接近位式、及び／又は上述した処置方法は、請求項に記載された本発明の範囲から逸脱することなく、多くの方法のいずれかに変更してもよい。例えば、多くの異なるデバイス、システム及び方法は、肺高血圧症以外の一つ以上の症状を治療するために身体の他の部分における動脈を除神経するために記載されている。このようなデバイス、システム及び方法の一つのカテゴリーは、例えば、全身性高血圧を治療するための肺動脈の除神経のために記載されている。このようなシステムの一部の例は、RFエネルギー、超音波、マイクロ波、化学的及び動脈自体の内部から肺動脈を除神経する他の手段を使用している。他の例としては、例えば、高密度焦点式超音波治療法(HIFU)のように体外から肺神経を治療するため記載されているが、本出願人は、肺高血圧症を改善するための、交感神経の活性を低下させるための装置を用いるどんな前の明細書も承知していない。したがって、任意の所与の実施形態において、他の使用及び／又は身体の他の部分のために記載されるデバイス、システム又は方法のいずれかは、本明細書に記載される方法の一部として使用するために適合され得る。

10

【0057】

上述したように、図1は、一つ以上の交感神経を治療するためのシステム10、接近経路及び標的位置／構造の単に実施形態を示すに過ぎない。代替の実施形態において、代替的な装置、接近経路又は方法の多数のいずれか、及び／又は標的位置又は構造は、本明細書に記載される処置方法の一部であり得る。以下の説明は、接近位法の一部についてである。さらに下の説明は、様々な実施形態による、種々の神経の治療方法、装置、及びシステムである。

20

【0058】

アプローチの例

肺血管系を支配することに関連すると思われる、交感神経系に接近するための複数の潜在的な方法がある。肺血管系を支配する交感神経系(SNS)は、いくつかの異なる様々な解剖学的なレベルで、それに接近することによって変調又は破壊され得る。神経支配に関連する解剖学的なレベルは、頸部SNS、頸胸神経節、胸部上部SNS及び肺動脈及び肺血管を支配するSNSの末端分岐を含む。

30

【0059】

種々の外科的アプローチの公知の外科的アプローチ又は修飾は様々なレベルでSNSへの接近を得るために使用することができる。SNSへ接近のための開放外科的アプローチは胸部外科医に十分に理解され、十分に立証され、十分に知られている。開放外科的アプローチは、ほとんどの場合、前外側又は後外側開胸を介して実行され、胸骨切開を介して行うことはあまり頻繁ではない。更に、昨今、ビデオ補助胸腔鏡下交感神経切除術は、外科的に交感神経鎖に接近するためのより低侵襲性の手段として記載され、急速に採用されている。

40

【0060】

頸部SNSへのアプローチの例

一つの重要な標的は、下部頸部(C5～C8)及び上部胸部(T1～T6)交感神経節を取り囲む頸胸脊柱傍交感神経鎖であり、肺循環に影響を与える。上部頸部神経節は、いくつかの方法で接近され、接近することができる。

【0061】

このような開放外科的アプローチの一つを以下に記載する。

1. ナイフで下側頸部を最大5センチメートル切開し、皮下及び表在筋肉層(広頸筋)も切開する。

2. 胸鎖乳突筋、帯状筋、肩甲舌骨筋、甲状腺及び副甲状腺は、下部頸椎体に向かって軌道から離れて引っ込ませる。

50

3. 下部頸部頸動脈鞘、並びに食道の容積は、識別される。頸動脈鞘は、頸動脈の周りに巻かれる交感神経を露出するために開かれる。これらの神経は、現在、調整又は破壊のために露出される。

4. 重要な下部頸部椎体が特定され、椎体の側面及び頸動脈鞘の次に位置する上層下部頸部交感神経節及び鎖が、同様に識別され、解剖される。ここで、該神経は修飾や破壊のために露出される。

【0062】

鎖骨上アプローチを介して頸胸神経節に接近する別の方法はOderoらによってその全体が記載されている。

【0063】

別 の 方法 は、以下 の 低 侵 襲 画 像 誘 導 ア プ ロ ー チ を 含 む。

1. 撮像技術は、コンピュータ断層撮影(CT)、磁気共鳴(MR)、又は超音波検査を介して行うことができる。

2. 画像誘導の下で、「ファインダー」中空針が側頸部に挿入される。

3. 安定した解剖学的ランドマークを使用、例えば、椎体、針の先端が、交感神経鎖が配置されるやすい領域のすぐ近位に導かれる。

4. 針は、標準的なセルジンガー方法においてプラスチック製カテーテル用金属ワイヤ上で交換される。

5. 先端が電気神経刺激装置に接続されている新規なワイヤは、交感神経鎖に位置しやすい領域に導かれる。

6. 神経刺激(例えば、全身血圧上昇などのSNSの下流効果)の使用及び試行錯誤によって交感神経鎖は同定され、その後の調節や破壊のために準備される。

【0064】

上部胸部SNSへのアプローチの例

上部胸部交感神経節、及び鎖に接近するには、いくつかの可能性のあるアプローチがある。

【0065】

一つの開放外科的アプローチは、標準的な上部開胸切開及び傍脊椎交感神経鎖の露出を含む。低侵襲胸腔鏡を含む他の外科的アプローチ、即ちビデオ補助胸部手術(VATS)は、多汗症症候群の最新治療として行われる。

【0066】

上部胸部SNSへの別のアプローチは、縦隔アプローチ又は縦隔鏡検査の変化を含む。縦隔アプローチ又は縦隔鏡検査手順の変化も、胸部交感神経鎖に接近するため変更できる。標準縦隔鏡アプローチ、即ち、経皮的に胸骨切痕の近くで、従来から行われてきたように、後部肋骨及び前部気管に前進させながら用い得る。それから、縦隔鏡的切開は、気管に横方向及び下方に隣接して行われ、後胸部交感神経鎖及びその枝に接近するため後方で前進される。

【0067】

別の低侵襲アプローチは、単一の小さな(1cm)の切開及び胸腔チューブの挿入を含む。胸腔チューブの挿入は標準であり、胸腔に排出及び接近するための周知の手順であり、上部胸部交感神経鎖の近くに案内することができる胸腔内へ機器を通過させる。

【0068】

作動因子(例えば、枝、カテーテル、エネルギー源)が食道を通るのではなく、食道内に留まる機器の大部分を用いる別の低侵襲経食道アプローチは、また上部胸部交感神経鎖をすぐ近くに接近させる。食道は、胸部交感神経鎖をめぐって椎体に近接した後縦隔での解剖学的進路に従う。装置は食道内に留まりながら、上部内視鏡を用いて使われる際、経食道アプローチは、この位置における交感神経鎖へ椎体に近接した接近も可能にする。

【0069】

しかし、別の新規な手段は、経椎体又はパラ椎骨のアプローチによる。胸部交感神経鎖は、多くの場合、椎体に沿って位置するので、経皮的又は経皮的に肋間空間を介して脊柱

10

20

30

40

50

の近くに後方に向きを合わせる接近アプローチはまた、交感神経鎖の接近を可能にする。

【0070】

肺動脈の解剖学的レベルでの遠位交感神経へのアプローチの例

直接肺動脈を直接支配する交感神経は、血管の長さ及び外周の周り取り巻かれる。これらの非常に遠位な神経は、いくつかの方法において接近され得る。

【0071】

血管内アプローチ：カテーテル又はワイヤ又は他の装置を伴い、内頸静脈、鎖骨下、又は大腿骨静脈を介するいずれかの接近、即ち、その後、右心房、三尖弁、右心室、肺動脈弁を通って、主肺動脈と左右の肺動脈への血液の通過に従う経管アプローチは、また、肺血管系への接近し、交感神経鎖に近接して留まる。このような方法は、肺血管を神経支配する交感神経鎖の分歧端に近接して接近を提供する。

10

【0072】

経気管支／気管支内アプローチ：気管支も交感神経支配を得ることを考えると、気管支内アプローチも、胸部交感神経鎖に近接して取得する可能性がある。これは、気管、遠位気管、及び両側的に竜骨分岐部を過ぎて、気管支鏡アプローチを介して達成し得る。このようなアプローチは、胸部交感神経鎖及び近位分岐へ簡単に接近し得る。遠位分岐は副選択された肺葉分岐及び肺の区域解剖分枝へ、気管支鏡検査のさらなる進歩を介して接近され得る。

20

【0073】

交感神経活性を低減又は変調するための方法、デバイス、及びシステムの例

例えば、図1に示されたシステム10、又は代替的な実施形態における他のシステム、交感神経系の緊張（又は「活性」）などの治療方法システムを使用することで、多くの異なった方法のいずれかを使用することを削減してもよい。例えば、様々な代替実施形態において、神経組織（又は場合によっては個々の神経細胞）は、遮断剤等を用いて、ライギーション、クリッピング、神経変調、化学的変調によって破壊され、非活性化され、又は下方制御されてもよい。神経を治療するための方法の一部の例を以下に記載する。

30

【0074】

前項に記載されたいずれかの手段を介して接近されると、交感神経が、種々の形態のエネルギーを用いて破壊され得る。例えば、無線周波数（RF）、マイクロ波（MW）、光、又はレーザ、熱、高電圧パルス電界、超音波、及び冷凍アブレーションは、交感神経の神経細胞を破壊するために用いることができる。以下に、標的的解剖学的構造に接近するための様々なエネルギー印加手段、特定の実施形態、及び代替的な装置設計を記載している。

30

【0075】

図2及び図3を参照すると、例示的な一実施形態において、電極、又は遠位で、膨張可能なバルーン32と配線36の周囲に配置された複数の電極34又は代替エネルギー源を有するバルーンカテーテル30は、一つ以上の近隣する交感神経Nを標的とするために、気管支B中に気管支内視鏡（図示していない）を介して、気管Tを介して挿入してもよい。図3を参照すると、この接近経路は、例えば、交感神経鎖SCの領域を標的にするために使用されてもよいし、又は気管Tを介して局所交感神経支配位置づけてもよい。代替的に、上記のように、同様の装置は、およそ一つ以上の肺動脈又は肺静脈に配置された神経を標的とすることができます、又は本明細書に記載された接近の他の方法は、例えば、図2に示されたように一つ以上の神経Nに接近するために使用されてもよい。

40

【0076】

図4を参照すると、示された実施形態において、バルーン32は、気管支壁に係合し、バルーン電極及び組織との間の接触インピーダンスを最小化するために膨張される。RFエネルギーは、例えば、約500kHz及び約1～300Wの電力の周波数の信号において、気管支（又は、代替的に、肺動脈又は静脈）の周縁部を囲っている交感神経支配を加熱及び破壊する所定の期間（例えば、約5～30分）のために送達されてもよい。加えて、気管支（又は、代替的に、動脈又は静脈の壁）への損傷を防止するために、バルーン組

50

織界面における温度を監視する、又は、バルーン 3 2（例えば、5 度）の内腔内の既知、制御された温度で物質（例えば、水）を注入することが望まれ得る。図 4 に示すように、交感神経の神経組織は、60 度を超える温度に維持される一方、このようなアプローチ、冷却流体の温度及び／又は速度、及び／又は R F 電力を流すことを用いたものは、所望の温度プロファイルを維持するため調整されてもよく、ここで好ましくは、気管支組織は、温度 60 度未満に維持される。

【0077】

様々な実施形態において、バルーン電極 3 4 は、バルーンの周りに双極構成、又は、代替的に、単極構成で構成されてもよく、別個の接地パッド 3 8 又は電極が回路を完成するために患者の身体の他の場所に配置される。他の代替の実施形態において、R F エネルギー又は任意の他の適切なエネルギー形態は、上述した R F アブレーションモードとは対照的に、交感神経を分割するために用いることができる。10

【0078】

ここで図 5 A ~ 5 D を参照し、別の例示的な実施形態において、接近は、内視鏡を用いて気管支へ得られてもよく、及びカテーテル治療用カテーテル 4 0 は、標的位置へのその中に配置してもよい。代替的に、このようなアプローチは、透視画像ガイド下において動脈カテーテル法を介して血管内で実現され得る。カテーテル装置 4 0 は、シース 4 2 及びシース 4 2 内に収容されたエネルギー送達部材 4 4 を含んでもよい。エネルギー送達部材 4 4 は、近位支持ワイヤ 4 5 及び支持ワイヤ 4 5 から延びる複数の電気的に活性な枝 4 6 を含んでもよい。枝 4 6 の任意の適切な数は、様々な実施形態において、含まれてもよく、それらは任意の適切な角度で支持ワイヤ 4 5 から発出してもよい。図 5 A は、典型的には、体内の処置場所へカテーテル 4 0 の送達のために使用し得るように、シース 4 2 内に折り畳まれ／押さえつけられた構成でエネルギー送達部材 4 4 を示す。図 5 B は、シース 4 2 の遠位端から延長した枝 4 6 を伴う、膨張した、治療構成における、エネルギー送達部材 4 4 を示す。図 5 C に示すように、枝 4 6 は、気管支 B の壁を介して、神経組織 N に配置されてもよい。それから、R F エネルギーは、交感神経組織 N を切除し、破壊するために印加されてもよい。図 5 D に示されたように、枝の近位部分は、一部の実施形態において、気管支組織の直接アブレーションを避けるために、露出した遠位部分 4 9 のみと共に、実質的に電気絶縁 4 7 で覆われている（場合によっては調整可能）。20

【0079】

様々な代替実施形態において、一つ以上の神経又は神経細胞を処置するために、限定するのではないが、例えば、マイクロ波（M W）、レーザ、高電圧パルス電界、熱、冷気、電気、電磁気、磁気、直流、超音波及び凍結アブレーションなどの任意の他の適切なタイプのエネルギーが使用されてもよい。様々な実施形態において、このような又は他の適切な型は、既出の図のいずれかに記載されたものと同様の構成で交感神経細胞を破壊するために用いられてもよい。このような組織の低い熱及び電気伝導により、気管支組織中の R F、発熱、高電圧パルス電界、及び凍結切除エネルギー送達と比較した場合、特に M W エネルギーは、とりわけ有利であり得る（例えば、1 ~ 1 0 0 W の電力で 0.9 から 2.4 ギガヘルツの範囲内の信号は、モノポール、ダイポール、半、ダイポール、ヘリカルコイルアンテナ構成を介して印加される）。30

【0080】

電磁エネルギーの送達は、一般に、神経細胞の熱破壊を誘引するのに対し、直接的な熱エネルギー（又はその欠如）は、熱伝導を介して神経細胞を破壊するために用いることができる。温熱神経細胞死を誘導するために、流体（例えば、水又は蒸気）が、例えば、図 1 及び図 2 において示されているように、温度 60 度以上での神経細胞を加熱し破壊するためにバルーンカテーテル装置を介して送達され得る。代替的に、冷凍アブレーションは、温度 0 度未満で低体温細胞溶解を誘導するために使用することができる。例えば、図 1 及び図 2 に示した実施形態のいずれかを用いて、極低温（0 度未満）における液体窒素又は他の流体はこのような効果を達成するためにバルーン内で循環されてもよい。40

【0081】

10

20

30

40

50

神経組織を破壊するため本明細書に記載されているエネルギー様式は、異なる接近アプローチのために最適化された他の装置構造の周りに配置することができる。図1及び2、及び図5A～5Dに示すように、カテーテル設計は、エネルギー送達のために構成された遠位エンドエフェクタを有しながら使用されている。代替的に、経皮的接近のために、イントロデューサ針及びエネルギー付与装置構成が好ましい。腹腔鏡接近のために、エネルギー付与手段は、長尺状のカニューレの周りに配置され得る。

【0082】

神経除神経を達成する別の方法は、関連する解剖学的構造上で縦隔アプローチを使用することである。縦隔鏡検査は胸骨鎖骨の関節において小さな優れた切開部から胸腔内を移動するための可視化された手段を含む。視覚化手段によって、オペレータは縦隔鏡検査における作業チャネルの使用を介して胸腔内で指示された手順を実行できる。作業チャネルは、切断手段、把持手段、エネルギー送達手段等などの様々な工具を受け入れ得る。作業チャネル内で切削及び、把持手段を用いる事によって、T2/T3間に位置する神経節は、効果的に、遠位の神経物質を除神経しながら切除し得る。

10

【0083】

限定されないが、図6A～6Eに示されている以下の動作手順を考え、例を示す。

1. 胸鎖関節上に小さな切開部Iを確認する。[図6A]
2. 手動で縦隔鏡検査のための皮下接近を提供するために組織を広げる。
3. 切開部に縦隔鏡検査50を挿入し、縦隔鏡検査50内で視覚化方法を使用しながら、下方に胸骨後方及び気管前方に幾分か気管支分岐部へ気管Tを介して下方に視覚的にナビゲートする。気管Tのどちらかの側に沿って神経節NGをはしらせる。[図6B]
4. 気管の横方向及び脊柱に隣接するT2/T3椎間腔に近接して位置している交感神経節を露出させるため縦隔鏡検査50で横方向に探索する。[図6C]
5. 縦隔鏡検査50の作業チャネル54を介して切断部材52を使用しながら、神経伝導を排除するため神経節NGの上方と下方の神経組織Iを切開する。[図6D]
6. 把持部材56を使用しながら分離された神経節NGを切除及び作業チャネル54を介して引き抜く。[図6E]
7. 最初の交感神経節NGの位置を特定し、切除した後、同様にして、同じT2/T3椎間腔においておよそ矢状面に対称に位置した神経節NGを露出し、切除する。
8. 切開を通して縦隔鏡検査50を引き抜く。
9. 切開を縫合する。

20

【0084】

前項のアプローチは、次の利点の少なくとも一部を提供し得るが、全てを網羅しているわけではない。

1. 例えば、縦隔鏡検査50上の半透明のキャップ58を使用する一定の視覚化は、意図した神経節(T2/T3椎間空間において)が識別され、正しい神経セグメントが切開されるということを確認する。

30

2. 視覚化はまた、神経セグメントの全体が切開されたことの確認的なフィードバックを提供し得る。

3. 上記局所解剖学の解剖は、人によって変わることはない。従って、例えば気管分岐部などの上記のランドマークは、確実に手順を案内するために使用され得る。

40

【0085】

図7を参照すると、上述の神経破壊アプローチとは対照的に、一部の実施形態において、永久的神経線維を破壊するのではなく、一時的に交感神経活動を調節することが望ましい場合がある。一実施形態において、図7に示すように、第一バンド60は、肺動脈PAの周りに配置されてもよい。相補的な第二バンド62は、交感神経鎖SNCの周りに配置されてもよい。肺動脈圧の増加は、交感神経鎖SNCの周りに第二バンド62の制限するような方法で、コネクタ64を介して第一バンド60から第二バンド62に形質導入されてもよく、それによって交感神経活動を低減し、望ましい肺動脈圧を維持する。

【0086】

50

代替的に、別の実施形態において、可逆的な制限装置 68 は、肺動脈圧から独立してい
る交感神経活性の調節可能及び可逆的な狭窄及び変調を提供するために、交感神経鎖 S
N C の周りに配置してもよい。

【0087】

ここで図 8 及び図 9 を参照すると、付加的な利点として、一部の実施形態において、所
望の肺動脈圧の設定値が、患者又は医師によって選択的に調整されてもよい。例えば、一
実施形態において、図 8 のように、調節可能なループ状のバンド 70 を設けてもよい。別
の実施形態において、図 9 のように、空気圧又は油圧バンド 72 が設けられてもよい。流
体は、肺動脈圧の任意の所与のレベルのために提供された交感神経狭窄及び変調のレベル
を調整するために油圧 / 空気圧バンド 72 から添加又は除去されてもよい。

10

【0088】

ここで図 10A 及び図 10B を参照すると、一実施形態において、治療システム 100
は血管内 - 血管外（「ITEV」）治療システム 100 を介してパルス電界（「PEF」）
の神経変調を提供するように構成され得る。システム 100 は、任意で、患者の血管内
にこのカテーテル 102 を安定化させる膨張可能な要素 101（例えば、膨張可能なバル
ーン）を含む処置用カテーテルを含んでもよい。この膨張可能な要素 101 は、更に、カ
ニューレ 104 で血管壁を突き刺して、第一電極 106 を血管外の位置に配置させるのを
容易にする。図 10B に見られるように、第一電極 106 は、離間された双極電極対 10
7a 及び 107b を含み、血管内の第二電極 108 の必要性をなくすことができる。PE
F 治療は、双極電極対 107a ~ b にわたって血管外で行われてもよい。

20

【0089】

血管外の第二電極 106 を仮想電極と置き換えるのも任意である。例えば、カニューレ
104 を通して血管外の空間へ導電性の食塩水を注入してもよい。導電性の食塩水は、血
管の全周又はその一部分を取り巻く仮想電極を構成し、血管内電極 108 と双極形態で使
用することができる。

【0090】

図 11 は、膨張可能な要素 114 を有し、この膨張可能な要素に一つ以上のニードル状
ITEV 電極 116 が結合されたカテーテル 112 を備えた別の単極の ITEV PEF
システム 110 を示している。複数のニードル電極 116 が設けられるときには、それら
が、膨張可能な要素 114 のまわりで / それに沿って周囲方向に及び / 又は長手方向に離
間されてもよい。システム 110 は、更に、患者の体外に沿って患者の皮膚 S（例えば、
患者の脇腹、背中又は大腿部）に取り付けられ、且つ PEF ジェネレータ 50 に戻り電極
として結合された接地パッド 120 を備える。この接地パッド 120 は、ITEV 電極 1
16 の真横に配置して、患者の血管に沿って（例えば、肺動脈 PA に沿って）PEF 治療
を指令するのも任意である。

30

【0091】

膨張可能な要素 114 は、低プロフィール形状で血管内を標的位置へ送達する（そして
そこから引っ込める）と共に、標的位置において膨張された配備構成へと膨張するよう
に構成された部材又は構造体を含む。膨張可能な要素 114 は、例えば、膨張可能なバル
ーン、膨張可能なバスケット又はケージ、又は、他の膨張可能な構造体で構成される。図 5
に見られるように、膨張可能な要素 114 が膨張すると、ITEV 電極 116 が肺動脈 PA
の壁に突き刺さり、血管内の位置から血管外の位置へ移動する。ITEV 電極 116 が
血管外に位置されて PEF ジェネレータ 50 に結合された状態では、ITEV 電極は、単
極の PEF 治療において能動的な電極として付勢され、体外の接地パッド 120 は、戻り
電極として働く。

40

【0092】

ここで図 12 を参照して、血管外に位置される第一電極と、血管内に位置される第二電
極とを備える ITEV PEF システム 110 の別の実施形態を説明する。図 12 にお
いて、ITEV PEF システム 110 は、この場合も、膨張可能な要素 114 を有してい
て、一つ以上の ITEV 電極 116 がこの膨張可能な要素に結合されて血管内 - 血管外に

50

送達するよう構成されたカテーテル 112 を備える。システム 110 は、更に、血管内に配置される血管内の第二電極 118 を備える。第二電極 118 は、カテーテル 112 の内腔に位置されたガイドワイヤ電極で構成される。このガイドワイヤ電極 118 は、P E F ジェネレータ 50 に結合され、そしてカテーテル 112 の遠位に位置する遠位領域以外の領域で絶縁されている。使用中に、I T E V 電極 116 は、能動的な電極を構成し、そして第二電極 118 は、戻り電極を構成するが、その逆でもよい。第二電極 118 は、P E F 療法を患者の血管の長手軸に整列するために、I T E V 電極 116 に対して長手方向に離間されるのも任意である。第二電極 118 は、例えば、ワイヤを巻いたコイルで形成されてもよい。比較的長い電極を使用するときには、巻かれたコイルは、カテーテル 112 が望ましい柔軟性を維持できるようにする。

10

【0093】

図 13A～C を参照し、各対の両電極が血管内 - 血管外接近路を経て血管外に位置されるような一つ以上の双極電極対を使用してパルス電界神経変調を行うための方法及び装置を説明する。このような I T E V P E F システム 170 の一例は、カテーテル又はシース 172 を備え、このシース内の血管内位置へ前進させるように構成された整形 I T E V 双極ニードル電極 174a 及び 174b を有する。これら電極 174a～b は、形状記憶特性を有し（例えば、ニチノールなどの形状記憶合金で製造され）、そしてその遠位領域以外の位置で絶縁されてもよい。図 13B に見られるように、電極 174a～b がシース 172 の遠位の位置へ前進されると（例えば、シースを引っ込めることにより）、電極 174a～b は、それらの予め成形された形状をとり、そして患者の血管、ここでは、肺動脈 PA の壁に突き刺さり、電極 174a～b の遠位領域が I T E V 接近路を経て血管外に位置されるようになる。電極 174a 及び 174b は、P E F 療法を患者の血管の長手方向次元に良好に整列するために互いに長手方向に離間されてもよい。更に、図示された電極は、半径方向に約 180 度離間されているが、これら電極は、代わりに、望ましい半径方向分離で（又は分離なしに）離間されてもよい。

20

【0094】

図 13C は、長手方向に離間された I T E V 電極の複数の対を備えた I T E V P E F システム 170 の別の例を示す。このシステム 170 は、例えば、第一の双極電極対 174a 及び 174b と、第二の双極電極対 174a' 及び 174b' とを備えてよい。他の例では、異なる周囲方向位置における又は異なる長手方向間隔を有する双極電極の付加的な対を使用してもよい。

30

【0095】

適切に位置されると、P E F 療法を電極 174 にわたって行い、望ましい神経変調を達成することができる。P E F 療法が完了すると、ニードル電極 174 をシース 172 に対して引っ込め、及び / 又はシース 172 を電極 174 に対して進ませて、電極を患者の血管壁から取り去り、シース内に拘束された引っ込め構成へとうまく戻すことができる。次いで、I T E V P E F システム 170 を患者から取り去り、手順を完了することができる。

【0096】

図 14A 及び 14B は、双極電極の複数の対を備えた I T E V P E F システム 170 の更に別の実施形態を示す。図 14A に見られるように、電極キャリア 178 は、膨張可能な要素 177 の周りで螺旋状にされるのも任意である。キャリア 178 は、周囲方向の P E F 療法を容易にするために複数の周囲方向位置に配置された多数の電極 179 を含むのも任意である。電極キャリア 178 は、互いに電気的に分離されるのが好ましい。例えば、キャリア 178 は、電極 179 を除く全ての領域において絶縁することができる。

40

【0097】

図 14B に見られるように、システム 170 は、膨張可能な要素 177 の周りで螺旋状にされる単一の電極キャリア 178 を含むのも任意である。一体的キャリアに沿った複数の電極は、共通の極性のものでもよいし、及び / 又は互いに電気的に分離されそして双極電極対を形成するように異なる極性のものでもよい。電極 179 は、必要に応じて、複数

50

の周囲方向位置に配置されてもよい。

【0098】

図15A～15Dを参照して、ITEV PEFシステム350の更に別の実施形態を説明する。図15A～15Dにおいて、システム350は、カテーテル352、外部シース354、外側シャフト356、膨張可能なバルーン366などの少なくとも1つの膨張可能部材、及び延長部359を有するステント状要素370を含む。バルーン366を代わりにハイポチューブと組み合わせて使用してもよいし、及び／又はステント状要素370を代わりにガイドブロックと組み合わせて使用してもよい。

【0099】

ステント状要素370は、完全に導電性で、一体的な電極として働くことができる。或いは又、ステント状要素370は、相対的な絶縁材料で形成されて、この要素及び／又はその延長部にエッティング又は堆積された電極接点を有するものでもよい。種々の電極構成が設けられてもよい。更に、複数の要素370（又はハイポチューブ358及び要素370の組み合わせ）が設けられてもよい。図15A-15Dに示された配備機構に加えて又はそれとは別に、延長部359は、プッシュ／プル機構（例えば、プルワイヤ）又は圧力／真空チャンネルなどの他の配備機構を経て配備されてもよい。

【0100】

図15A及び15Bの実施形態に見られるように、システム350は、処置場所に配置され、内側シャフト360に結合されたバルーン366が膨らんで、血管壁に接触することができる。図15Aに見られるように、膨らんだバルーン366は、システム350を血管内にセンタリングし、そして延長電極のITEV配置中にステント状要素370の延長部359を変形するための滑らかな移行を与えるテーパー付きガイド経路を形成する。図15Bに見られるように、外側シャフト356は、内側シャフト360に対して前進されて、延長部359がバルーンの周りで変形し始め、半径方向外方に向けられる。この変形は、延長部359の変形を開始する上で、プルワイヤなどの付加的な配備機構により助成される。内側シャフトに対して外側シャフト356の前進を続けると、延長部359が血管壁を突き刺し、延長電極359の端がITEV接近路を経て血管外に位置される。

【0101】

図15Cに見られるように、ステント状要素370は、長手方向に離間された双極電極対を形成するための長手方向に離間された延長部359a, 359bを備える。図15Cでは、内側シャフト360は、遠位及び近位の膨張可能な要素、説明上、遠位バルーン366a及び近位バルーン366bを含む。ステント状要素370は、近位バルーンと遠位バルーンとの間に位置され、延長部359a, 359bは、遠位及び近位バルーン366a～bに各々重畠する。この重畠は、図18A及び18Bに示す外側シャフト356の必要性をなくすものである。延長電極359a～bのITEV配置は、バルーン366を膨らますことにより達成される。

【0102】

図15Dに見られるように、近位及び／又は遠位延長部359を有するステント状要素370は、膨張可能なバルーン366などの膨張可能な要素上に位置される。この膨張可能な要素370は、近位側及び／又は遠位側で（例えば、遠位カラー368a及び近位カラー368bにおいて）シャフト360に結合される。カラー368a又は368bの少なくとも一方は、バルーン366の膨張中に膨張可能な要素370の膨張を容易にするために、シャフト360にスライド式に結合される。図18Cの実施形態と同様に、バルーン366に対して膨張可能な要素370を位置づけることで、外側シャフトの必要性がなくなる。むしろ、延長電極のITEV配置は、バルーン366を膨らますことで達成される。

【0103】

図16A及び16Bを参照して、膨張可能なステントを備えた別のITEV PEFシステム400を説明する。このITEV PEFシステム400は、ステントの膨張時に患者の血管壁を突き刺すように構成された延長部404を有するステント402を備える

10

20

30

40

50

。延長部 404 は、長手方向に離間された双極電極対を形成する近位及び遠位延長部である。更に、延長部 404 は、P E F ジェネレータ 50 に電気的に結合され、P E F 療法を施すための血管外電極として使用される。

【0104】

図 16 A に見られるように、ステント 402 は、血管内の処置場所、例えば、肺動脈 P A 内の場所へ低プロフィール構成で送達される。ステント 402 は、例えば、前進させて処置場所に配備する間に、バルーンカテーテル 410 などの送達・配備カテーテルに位置される。カテーテル 410 は、ステントを P E F ジェネレータに電気的に結合する(一時的に)。図 19 B に見られるように、ステント 402 が処置場所に適切に位置されると、血管壁に接触するように配備され(例えば、配備カテーテルを経て)、延長部 404 が血管壁を貫通する。従って、これは、I T E V 接近路を経て延長電極を血管外に位置させる。次いで、P E F 療法が施され、その終了時に、カテーテル 410 をつぶして患者から取り外すことができる。

【0105】

システム 400 は、後で P E F 療法を繰り返すのを容易にする。例えば、カテーテル 410 又は他の何らかの電気的結合要素をステント 402 に一時的に電気的再結合することにより、システム 400 は、必要に応じて、P E F 療法を繰り返すことができる。肺除神経を達成するのに使用するときには、このような繰り返し療法は、例えば、肺動脈の再神経支配の形跡に基づいて繰り返すことができる。

【0106】

図 17 を参照すると、肺動脈 P A の一部がより詳細に示されている。より詳細には、交感神経 N は、一般的に動脈の外膜内で肺動脈 P A の長さ次元 L に沿って長手方向に延びている。この説明の便宜のため、用語「肺神経」は、例えば、任意の肺血管系を刺激する任意の神経と同様に、図 17 に示したような、任意及び全ての神経を指すために一般に使用される。肺動脈 P A は、動脈の角度軸 の周りの動脈周囲螺旋部、つまり、動脈周囲を取り巻く滑らかな筋肉細胞 S M C を有する。従って、肺動脈 P A の滑らかな筋肉細胞は、その長さ又は長手次元が、肺動脈 P A の長さ次元を横断して(即ち、非平行に)延びる。肺神経及び滑らかな筋肉細胞の長さ次元の不整列は、「細胞不整列」として定義される。

【0107】

図 18 A 及び 18 B を参照すると、肺神経及び滑らかな筋肉細胞の細胞不整列は、滑らかな筋肉細胞への影響を少なくして肺神経細胞に選択的に影響させるように利用することができる。より詳細には、大きな細胞は、不可逆の電気穿孔のための細胞膜不可逆性閾値(スレッシュホールド)を越えるのに低い電界強度でよいので、本発明の電極のいくつかの実施形態は、電極により発生される電界の少なくとも一部分を、影響を受けるべき細胞の長い次元又はその近傍に整列させるように構成される。特定の実施形態において、経管装置は、肺神経 N に影響を及ぼすように肺動脈 P A の長い次元又はその近傍に整列された電界を生成するように構成される電極を有する。電界が、細胞の直径又は半径観点ではなく、細胞の長さ観点と優先的に整列するように、電界を整列させることにより、低い電界強度を使用して、標的細胞を壊死させるために使用することができる。上述したように、これは、電力消費を減少し、且つ電界における非標的細胞への影響を軽減することが予想される。

【0108】

同様に、標的神経の上又は下に横たわる組織の長手方向即ち長い次元は、神経細胞の長い次元に対して直交するか、さもなければ、軸外れ(例えば、横方向)とされる。従って、P E F を標的細胞の長手方向又は長い次元と整列するのに加えて、P E F は、非標的細胞の横手方向又は短い次元に沿って伝播する(即ち、P E F が、非標的の滑らかな筋肉細胞 S M C との整列を少なくとも部分的に外れて伝播するように)。それ故、図 18 A 及び 18 B において明らかなように、伝播線 L i が肺動脈 P A の長手方向次元 L と一般的に整列した状態で P E F を印加すると、非標的動脈の滑らかな筋肉細胞 S M C に不当に影響することなく、標的肺神経 N の細胞における電気穿孔、電気融合、除神経、又は他の神経変

10

20

30

40

50

調を優先的に生じさせることが予想される。パルス電界は、单一平面内を肺動脈の長手方向軸に沿って伝播するか、又は $0^\circ \sim 360^\circ$ の範囲にわたり角度セグメントに沿って長手方向に伝播することができる。

【0109】

図18A及び18Bに示される方法の実施形態は、本発明の血管内の方法及び装置を用いて特定の用途を有し得る。例えば、肺動脈内に配置されたP E F カテーテルは、肺神経N及び血管壁の滑らかな筋肉細胞S M Cの領域において動脈の長手方向次元と共に延びるように整列された長手方向部分を有する電界を伝播し、外側の神経細胞が破壊される間に、動脈の壁が少なくとも実質的にそのままであるようにする。

【0110】

図19は、本発明による経管パルス出力電界装置200の一箇以上の電極が肺血管内の標的領域に物理的に接触して、血管の壁を横断してパルス出力電界を印加する実施形態を例示している。装置200は患者の肺動脈PAの内部にあるように図示されているが、この装置はこれ以外の血管内部位（例えば、肺静脈）に設置されてもよい。装置200のこのような実施形態は経管カテーテル210を備え、カテーテルには近位部211a、遠位部211b、遠位部211bの複数の遠位電極212が設けられている。近位部211aは通常はカテーテル210をパルス発生装置に連結する電極コネクタを有し、この実施形態の遠位部211bは螺旋形状を有する。装置200は、患者の近位で体外に設置されたパルス出力電界発生装置214に電気接続され、電極212はカテーテル210により電界発生装置に電気接続されている。電界発生装置214は、所望の電界パラメータでP E Fの送達の為、後段で説明する本発明の実施形態のいずれと併用されてもよい。電界発生装置が各変形例に関して明瞭に図示又は説明されていない場合でも、後段で説明する実施形態の電極を電界発生装置と接続することができるものと理解するべきである。

【0111】

カテーテル210の螺旋状の遠位部211bは、血管壁に並置され、電極212を血管外神経構造体に極めて近接させるような構成になっている。螺旋部のピッチを変動させることで、治療区域を長く設けることができ、又は、互いに隣接し合う治療区域が周方向に重なり合うのを最小限に抑えることができるようになることで、狭窄形成の危険を低減することができるようになっている。このピッチの変動を達成する手段として、互いに異なるピッチの複数のカテーテルを組合せること、内部引張りワイヤの使用によりカテーテル210のピッチを調節すること、カテーテルに挿入される心棒を調節すること、カテーテルの上に被せて設置されるシースを成形することなどの他に、ピッチの変動を装置設置位置で行う手段、又は、体内導入前に行う手段の、任意の好適な手段がある。

【0112】

ピッチの長尺部に沿った電極212は個別の複数電極であってもよいし、一個の共通する区分けされた電極であってもよいし、又は、一個の共通した切れ目の無い連続する電極であってもよい。一個の共通した切れ目の無い連続する電極は、例えば、カテーテル210の螺旋部の中に形成される導電コイル、又は、螺旋部の上に被せて設置される導電コイルであってもよい。一個の共通する区分けされた電極は、例えば、カテーテルの螺旋部の上又は中に嵌合するスロットが設けられた管材を設けることにより、又は、一連の個別の複数電極を電気接続することにより形成されてもよい。

【0113】

個別の複数電極又は電極群212は、双極信号を供与する構成になっていてもよいし、又は、全ての電極又は一部電極群を患者の体外の別個の複数接地と連携して一緒に使用することで（例えば、接地パッドを患者の脚に取付けてもよい）単極式使用に付してもよい。電極212はダイナミックに割り振られて、どの電極間であれ、及び／又は、電極のうちのどれかと外部接地との間であれ、単極式のエネルギー送達及び／又は双極式のエネルギー送達を容易に行えるようにすることができる。

【0114】

カテーテル210は、シース150の内側で低プロファイルの搬送構成で肺動脈PAに

10

20

30

40

50

搬送される。動脈内に設置されると、カテーテルは自己拡張することができ、又は、例えば引張りワイヤやバルーンなどにより能動的に拡張されて動脈の内壁に接触することもできる。P E F ジェネレータ 214 によりパルス出力電界が生成され、カテーテル 210 により電極 212 に送達され、更に、電極 212 により動脈の壁を横断して電界が加えられる。大半の応用例では、電極の配置は、パルス出力電界が動脈の長尺寸法部と整列させられて、肺神経沿いの神経活動を調節する（例えば、神経除去する）ように設定される。これを達成する手段として、例えば、不可逆電気穿孔、電気融合、及び／又は、神経細胞におけるアポトーシスによる自滅の誘導などがある。

【0115】

ここで図 20 は、別な実施形態による神経調節用装置 220 を示している。装置 220 は一対のカテーテル 222a, 222b を備え、これらカテーテルそれぞれの膨張可能な遠位部 223a, 223b には螺旋状電極 224a, 224b が設けられている。螺旋状電極 224a, 224b は患者の肺血管の内側で所望の距離だけ互いから離隔されている。電極 224a, 224b は、一個の電極が活性電極で、他方の電極が戻り電極となるような双極様式で作動させることができる。電極と電極の間の距離は所望に応じて変動させることで、電界強度及び／又は電極によって調節される神経部分の長さを変動させることができる。膨張可能な螺旋状電極は形状記憶特性を備え、これら特性により、例えば、シーズ 150 の中に通した後の自己拡張を容易にすることができますようになり、又は、電極は、例えば、膨張可能なバルーンにより、又は、引張りワイヤなどにより、作動的に拡張させられて血管壁と接触することができるようになる。カテーテル 222a, 222b は、電極 224a, 224b の遠位螺旋部以外の領域では電気的に絶縁されるのが好ましい。

【0116】

図 21 は、装置 230 のバルーンカテーテル 232 が膨張可能なバルーン 234、バルーン 234 の周囲に配置された螺旋状電極、及び、カテーテル 232 のシャフト上に取付けられたシャフト電極 238 を備える更に別の実施形態である。シャフト電極 238 は図示のように膨張可能なバルーン 234 より近位に配置されてもよいし、又は、シャフト電極 238 は膨張可能なバルーン 234 より遠位に配置されてもよい。

【0117】

装置 230 が例えば肺動脈 PA の内部の標的血管に搬送されると、膨張可能なバルーン 234 と螺旋状電極 236 が低プロファイルの搬送形状に配置される。図 21 で分かるように、装置が所望に応じて設置されてしまうと、膨張可能なバルーン 234 が膨張されて、螺旋状電極 236 を駆動して血管の壁と物理的接触状態にする。この実施形態では、シャフト電極 238 が物理的に血管壁と接触することはない。

【0118】

従来の熱高周波エネルギー搬送技術と比較的非熱的なパルス出力高周波エネルギー搬送技術の両方の技術分野で、エネルギーを治療すべき組織に送達するのに、組織そのものから少し距離を置いた位置から送達することは周知である。従って、「神経接觸」には、電気接觸のみで物理的接觸を欠いている接觸のほかにシステム要素の物理的接觸を含んでおり、又は、これら二種類の接觸を組合せた接觸があることが分かる。任意で、センタリング部材が設けられて、電極を血管の中心領域に位置決めするようにしてもよい。センタリング部材には、例えば、装置 230 のバルーン 234 などの膨張可能なバルーンや後段で説明される膨張可能なバスケット部材がある。装置 230 のシャフト電極 238 がそうであるように、センタリング部材と長軸線方向に整列させた状態か、又は、センタリング部材の片側又は両側に設置した状態か、いずれかの態様で、一個以上の電極をセンタリング部材の中央シャフト上に設置することができる。カテーテル 232 などのバルーンカテーテルを利用した場合、膨張状態のバルーンはインピーダンスが増大した絶縁体として作用し、パルス出力電界を所望の電気の流路に沿った方向に指向性を持たせることができる。自明のことであるが、これに代わる各種絶縁部材を利用してもよい。

【0119】

10

20

30

40

50

図21で分かるように、螺旋状電極236が肺動脈PAの壁に物理的に接觸すると、電界発生装置214がパルス出力電界を発生し、螺旋状電極236とシャフト電極238の間に双極様式で電流を通すようになる。パルス出力電界は線Liに沿って電極と電極の間で移動するが、この線Liは動脈の長尺寸法部に沿って延在するのが普通である。パルス出力電界が螺旋状電極とシャフト電極の間で血管壁の中を移動するように、バルーン234は局所的に絶縁状態となり、及び／又は、局所的に患者の血管内のインピーダンスを増大させる。これによりエネルギーに指向性が与えられ、例えば、不可逆電気穿孔により、患者の肺神経の神経除去を向上させ、及び／又は、それ以外の神経変調を向上させる結果となる。

【0120】

10

図22は、本発明の別な実施形態による、装置240を示している。装置240のバルーンカテーテル242には膨張可能なバルーン244とこのバルーンより近位に配置されたシャフト電極246とが設けられている。装置240の膨張可能な螺旋状電極248はカテーテル242のガイドワイヤ管腔243の中を搬送されるような形状になっている。図22に例示されている螺旋状電極248は自己拡張型である。

【0121】

図22で分かるように、カテーテル242を標的血管（例えば、肺動脈PA）に設置した後で、バルーン244は、血管の壁に接觸して血管内の所望部位にシャフト電極246を保持し、血管の内部を絶縁する、又は、血管内部のインピーダンスを増大させるまで膨張させられる。バルーン244は一般に、血管内でシャフト電極246を中心に置くように、またそうでなければ、所望の距離だけ血管壁からシャフト電極を離隔させるように構成される。バルーン244を膨張させた後で、螺旋状電極248は、カテーテルシャフトを越えて張出すまで、管腔243の中を押し通されてから、電極248は拡張し、またそうでなければ、血管壁に物理的に接觸するような螺旋状の形状へ移行させられる。双極式のパルス出力電界が螺旋状電極248とシャフト電極246の間で線Liに沿って加えられる。例えば、螺旋状電極248が活性電極を備えるとともにシャフト電極246は戻り電極をそなえているようにしてもよいし、その逆であってもよい。

20

【0122】

ここで、図23A及び23Bを参照して、複数の電極を有し、膨張されて血管壁と接觸することができる膨張可能なバスケットを備える装置を説明する。装置250は、複数周縁支柱又は周縁部材から形成されている膨張可能な遠位バスケット254を有するカテーテル252を備える。複数の電極256はバスケット254の部材に沿って形成されている。バスケットの各部材は、肺動脈PAの壁又はそれ以外の所望の血管壁に接觸するような形状の双極電極対を備えるのが例示されている。

30

【0123】

バスケット254は、例えば、ニチノール、バネスチール、エルギロイワイヤ、又は、リボンなどなどの、バスケット部材253を形成する複数の形状記憶ワイヤ又は形状記憶リボンから作成することができる。バスケット部材がリボンを含んでいる場合、血管壁に接觸する表面積が増大するように、リボンを移動させることができる。バスケット部材253は、近位接続部材255aと遠位接続部材255bのそれぞれの位置でカテーテル252に連結される。このような形状では、バスケットはシース150の内側を搬送されるように折畳まれた状態にすることができ、また、シースから取り出す際には、自己拡張して動脈の壁に接觸することができる。任意で、近位接続部材255a及び／又は遠位接続部材255bは、特定距離又は不特定距離にわたってカテーテル252のシャフトに沿って並進させられるように構成されて、バスケットの拡張と収縮を容易にするように図ってもよい。

40

【0124】

これに代わる例として、バスケット254は、スロットが設けられ、及び／又は、レーザ切断されたハイポチューブから形成されていてもよい。このような構成では、カテーテル252は、例えば、互いに相關的に移動可能である内側シャフト及び外側シャフトを備

50

えていてもよい。バスケット 254 の遠位接続部材 255b は内側シャフトに連結することができ、バスケットの近位接続部材 255a は外側シャフトに連結することができる。カテーテル 252 の内側シャフトと外側シャフトを接近させることにより、バスケットの近位接続部材 255a と遠位接続部材 255b を接近させてバスケットを拡張させて、バスケット 254 は折畳まれた搬送形状から図 8 の配備形状まで拡張させられる。同様に、カテーテルの内側シャフトと外側シャフトを離隔させることにより、バスケットを収縮させることができる。

【0125】

図 23B に見られるように、個々の電極 256 は、バスケット支柱又はバスケット部材 253 に沿って配置される。一実施形態では、支柱は誘電素材で皮膜された導電材から形成され、電極 256 は誘電体皮膜の領域を除去することにより形成される。任意で、絶縁材が部材の放射方向外側面に沿ってのみ除去されて、電極 256 がそれぞれの放射方向内面では絶縁性を保ったままになるようにしてもよいが、これにより、電流の流れを外向きにして血管壁中へ通すことが期待される。

10

【0126】

図 23B の製造技術に加えて、又は、これに代わる例として、電極はバスケット 254 の支柱又は部材の内面又は外面に取り付けられてもよいし、又は、埋設されてもよい。支柱又は部材の各々に沿って設置された電極には個別の複数電極が設けられていてもよいし、一個の共通する区分けされた電極が設けられていてもよいし、又は、一個の共通する切れ目無く連続する電極が設けられていてもよい。個別の複数電極又は電極群は双極信号を供与する構成にされてもよいし、又は、全部の電極又は一部電極群を患者の体外の接地と連携して一緒に作動させることで単極式使用に付してもよい。

20

【0127】

図 23A の実施形態に示されているような血管壁に電極 256 を接触させる利点の一つとして、そうすることで膨張可能なバルーンなどの絶縁部材の必要を少なくして、肺神経除去又はそれ以外の神経変調を達成することが挙げられる。しかし、このような絶縁部材を設けて、例えば、バスケットの中で拡張させるようにしてもよいものと理解するべきである。更に、電極を血管壁に接触させることで電界の幾何学的形状を改善することができ、即ち、電界を供与するのに、血管の長軸線との整列をより良好にすることができます。このような接触電極は、神経変調前、神経変調中、又は、神経変調後の肺神経への刺激を促進し、治療前にカテーテル 252 の位置決めを改善することができ、又は、治療の有効性を監視することができるようにもする。

30

【0128】

装置 250 の変形例において、電極 256 はカテーテル 252 の中央シャフトに沿って配置され、バスケット 254 は電極を血管内の中心に簡単に位置決めすることで、血管壁を横断してエネルギーを搬送する処理をより正確に行えるようにすることができる。この構成は、肺動脈を包囲している肺神経などなどの血管組織又は血管外組織のより正確な標的設定に誠に好適である。バスケット又はそれ以外の対動脈センタリング部材の寸法を正確に設定することで、中心に置かれた電極と動脈壁との間に既に分かっている距離を設けて、それを利用して、所望するとおりに電界を方向づけ、及びノ又は、電界を集束させることができる。このような構成は高強度指向性超音波又はマイクロ波の応用例で利用することができるが、所望に応じてこれ以外のエネルギー理学療法との併用に適するようにされてもよい。

40

【0129】

ここで図 24A 及び図 24B を参照すると、血管内単極性 PEF システム 1400 の一実施形態は、左肺 L につながる左肺動脈 PA 内を示す。（ここでは多くの図と同様に、図 24A 及び 24B は一定の縮尺で描かれておらず、参考例のためのものである。さらに、左肺動脈 PA はシステム 1400 のための標的処置場所の一例に過ぎない。）一実施形態において、システム 1400 は、患者の血管内で単極電極をセンタリングするための一つ以上のセンタリング要素を含んでもよい。センタリング要素は、部分的に拡張され得るの

50

で、それらは、部分的に血管内単極電極をセンタリングし、又は完全に図24A及び図24Bに示すように、拡張され得るので、それらは実質的に完全に血管内の電極をセンタリングする。センタリング要素1420は、例えば、膨張可能なバルーン及び／又は膨張可能なワイヤバスケット又はケージを含んでもよい。

【0130】

センタリング要素は、神経線維を標的とする血管壁を横切り、良好に直接印加された電界へ、患者の血管内のインピーダンスを変化するように構成された必要に応じてインピーダンスが変化する要素を備え得る。センタリング要素がバルーンである場合には、一時的に血流を遮断し、それによって患者の血管内のインピーダンスを変化させ得る。追加的又は代替的に、センタリング要素は、単極電極を含んでもよい。一実施形態において、バルーンセンタリング構成部分は、導電性外面を含み、及び／又は導電性ポリマーから製造され、単極電極として使用される。

10

【0131】

図24Aにおいて、PEFシステム1400は、カテーテル1410に連結された膨張可能なセンタリング要素1420を含み、ガイドワイヤG上を前進されることが示されている。要素1420は、縮小したプロファイルで処置場所から送達及び回収のために構成され、図24Aの膨張された配備構成へと処置場所において膨張するよう設定されている。図24の完全に膨張された配備構成における、センタリング要素によって、単極電極1412は、実質的に、PEF治療中に血管内にセンタリングしている。

20

【0132】

図24Aの実施形態において、システム1400は、センタリング要素1420近位のカテーテル1410のシャフトに沿って配置された単一の単極電極1412を備える。センタリング要素は、それに応じて本実施形態における単極電極1412及び（患者の皮膚Sに取り付けられた）接地パッド150との間に配置される。図24Bの実施形態において、単極電極1412は、センタリング要素の遠位に位置されるので、センタリング要素は単極電極及び接地パットの間に位置しない。任意に、追加の単極及び／又は双極電極は、カテーテル1410に沿って任意の所望の位置に図24A及び24Bのシステム1400の実施形態のいずれかに備えられてもよい。さらに、一つ以上の電極は、センタリング要素に結合され得るので、該電極は、PEF療法の送達中に患者の血管の壁に接触する。

30

【0133】

単極性PEF治療（血管外に配送されてもよいし、血管内に配送されてもよいし、血管内から血管外に配送されてもよいし、それらの組合せであってもよい）は、例えば、不可逆的電気穿孔又はエレクトロフュージョン、壊死及び／又はアポトーシスの誘起、遺伝子発現変化、活動電位の遮断又は減衰、サイトカイン上方制御の変化及び目標神経線維のその他の状態の作用を及ぼす。本出願人は、何人かの患者においてかかる神経変調方法及び装置を肺神経及び／又は肺神経機能に寄与する他の肺線維に適用するとき、神経調整により引き起こされる神経変調効果により、患者の肺の少なくとも部分的な除神経につながる可能性があることを信じている。これは、増加した肺血管の直径、肺血管抵抗の減少、肺高血圧及び／又は全身血圧の低下の減少をもたらし得る。さらに、本出願人は、これらの変化又は他の変化により、鬱血性心不全、高血圧症、急性心筋梗塞、肺疾患、他の肺系疾患、及び／又は6ヶ月以上の数ヶ月にわたる他の肺異常又は心肺異常が防止され又は治療されると考えている。（例えば、潜在的に6ヶ月以上まで）。

40

【0134】

本明細書に開示する方法及び装置は、遠心性神経信号、求心性神経信号、並びにそれらの組合せを調整するために使用することができる。本発明による神経変調は、好ましくは、物理的に完全に切断することなしに、即ち、目標神経線維を完全に切断することなしに達成される。しかしながら、線維が物理的に完全に切断されないとしても、上記神経変調により、神経線維が機能的に切断されることを理解すべきである。本明細書に開示する装置及び方法は、経皮的用途のために構成されている。このような経皮的用途は、管腔内のためにものであってもよいし、腹腔鏡のためのものであってもよいし、それらの組合せのた

50

めのものであってもよい。

【 0 1 3 5 】

本明細書に関連して上述した装置は、更に、治療を監視し及び／又は調節するために、効能、P E F 治療の程度又は細胞選択性を定量化するのに使用してもよい。パルス電界がエレクトロポレーションを開始する時、エレクトロポレーションを受けた組織のインピーダンスが低下し始め、組織の導電率が増大し始める。エレクトロポレーションが可逆的ならば、組織の電気パラメータは、P E F の停止時に、ほぼ基準値に戻る。しかしながら、エレクトロポレーションが不可逆的ならば、組織パラメータの変化は、P E F の終了後も続く。これらの現象は、P E F 治療の開始及び効果の両方の監視に使用できる。例えば、エレクトロポレーションを、電気インピーダンス又は導電率インデックスの測定器を用いて直接用いて直接監視でき、かかる測定器は、例えば、電気インピーダンストモグラフィ（E I T）である。かかるエレクトロポレーション監視データは、P E F 治療を制御するために、選択的に、一つ又は二つ以上のフィードバックループに使用される。

10

【 0 1 3 6 】

所望の監視データを収集するために、選択的に、追加の監視電極が、監視すべき組織に近接して設けられる。監視電極間の距離は、好ましくは、治療を行う前に特定され、導電率をインピーダンス測定値及びコンダクタンス測定値から決定するのに使用される。本発明の目的のために、インピーダンスの虚数部分を無視してもよく、その結果、インピーダンスは、電圧を電流で割り算したものと定義され、コンダクタンスは、インピーダンスの逆数（即ち、電流を電圧で割り算したもの）として定義され、導電率は単位距離当たりのコンダクタンスとして定義される。

20

【 0 1 3 7 】

ここで図25A～25Hを参照すると、両側肺神経変調を行うための方法が示されている。図25A及び25Eに示すように、ガイドカテーテルG C及びガイドワイヤGを、患者の左肺動脈L P A又は右肺動脈R P Aのいずれかの中又はそれと近接した位置に前進させる。図25Aでは、例示として、ガイドワイヤGを右肺動脈R P A内に配置したが、図25A～図25Hに示す両側肺の神経調整の順序を逆にしてもよい。それに加えて又は変形例として、両側肺の神経変調を、図26A及び図26Bに示すように順番に行うのではなく、逐次、図25A～25Hに示すように、肺機能に寄与する右神経線維及び左神経線維の両方に同時にあってもよい。

30

【 0 1 3 8 】

ガイドワイヤG及びガイドカテーテルG Cを右肺動脈内に配置したら、装置300のカテーテル302を、ガイドワイヤ上に且つガイドカテーテルG Cの中を通して動脈内の位置に前進させ得る。図25Bに見られるように、カテーテル302の選択的なセンタリング要素304は、肺動脈R P Aへのカテーテル302の配送中、縮小配送形態をなしている。図25Cにおいて、カテーテル302をP E F 治療のために適正に配置すると、要素304を選択的に拡張させて血管壁に接触させ、ガイドワイヤGを、治療領域から引っ込めえる、例えば、患者から取出し、又は、患者の大動脈内より近位の箇所に配置する。

【 0 1 3 9 】

要素304の拡張により、電極306a、306bを血管内でセンタリングし又は中心合わせし、及び／又は、電極間のインピーダンスを変化させ得る。装置300を望むように配置し且つ展開したら、P E F 治療を、両電極306を横切る二極式で行い、右肺機能に寄与する神経線維の肺神経変調を達成し、例えば、右肺の神経を少なくとも部分的に除神経処理する。伝搬ラインL iによって例示するように、パルス電界は、右肺動脈R P Aの長手方向寸法と一直線にされ、且つ血管壁を横切るのがよい。パルス電界を上記一直線にすること及びパルス電界の伝搬経路により、目標としない動脈平滑筋細胞に過度の作用を及ぼすことなしに、目標肺神経の細胞を優先的に調整することが期待される。

40

【 0 1 4 0 】

図25Dに示すように、P E F 治療の完了後、要素304をすばませて縮小配送輪郭にし、カテーテル302を右肺動脈R P Aから、例えば患者の腹部大動脈内のガイドカーテ

50

テル G C 内の位置まで引込める。同様に、ガイドカーテル G C を患者の大動脈内の位置まで引込める。引込めたガイドカーテルを再配置し又は回転させ、例えば、その遠位側出口を左肺動脈 L P A とほぼ整列させる。次いで、ガイドワイヤ G を再び前進させ、図 25 E に示すように、カーテル 302 及びガイドカーテル G C の中を通して左肺動脈 L P A 内の位置まで再び前進させる。(代替の実施形態において、いずれかの肺動脈に接近するとき、ガイドワイヤ G 及びガイドカーテル G C を前進させる順序を選択的に逆にしてもよい。)

【0141】

次いで、図 25 F に示すように、カーテル 302 を、ガイドワイヤ G 上でガイドカーテル G C の中を通して左肺動脈内の位置に再び前進させる。図 25 G において、カーテルを PEF 治療のために適正に配置すると、要素 304 を選択的に拡張させて血管壁に接触させ、ガイドワイヤ G を治療部位の近位側の位置に引っ込める。次いで、PEF 治療を、例えば伝搬ライン L i に沿って電極 306 を横切る二極式で行い、左肺機能に寄与する神経線維の神経変調を達成し、例えば、左肺を少なくとも部分的に除神経処理する。図 25 H に示すように、PEF 治療の完了後、センタリング要素 304 をすばませて、縮小配線輪郭に戻し、カーテル 302、ガイドワイヤ G 及びガイドカーテル G C を患者から取り出し、両側肺の神経調整手術を完了させる。

10

【0142】

図 26 A 及び図 26 B を参照したように、任意に、両側肺の神経変調を、左右の肺の機能に寄与する線維に同時に行ってもよい。図 26 A 及び 26 B は、両側肺の同時神経変調を行う装置 300 の実施形態を示す。図 26 A の実施形態では、装置 300 は、二つの PEF 治療カーテル 302、二つのガイドワイヤ G、及び二つのガイドカーテル G C を有する。一方のカーテル 302 を右肺動脈 R P A 内に配置し、他方のカーテル 302 を左肺動脈 L P A 内に配置する。二つのカーテル 302 を左右の両肺動脈内に配置したら、PEF 治療を二つのカーテル 302 によって同時に、図示の血管内アプローチにより両側肺の同時神経変調を達成する。

20

【0143】

一例では、二つのカーテル 302 の経皮配線を行うため、患者の左右の大動脈に別々の動脈切開部位を形成するのがよい。代わりに、二つのガイドカーテル又は单一ガイドカーテルを用いて、二つのカーテル 302 を单一の大動脈アクセス部位から配置してもよい。図 26 B は、単一の動脈切開部位を用いて、両側肺の同時神経変調を行う装置 300 の一例を示す。図 26 B の例では、二つのカーテル 302 を、左右の肺動脈に同時に配置するための二股遠位領域を備えたカスタム二股ガイドカーテル G C を通して配置する。次いで、同時に(又は順番に)左右の PEF 治療を続ける。

30

【0144】

本発明の好ましい具体的な変形例を上記に記載したが、本発明の範囲から逸脱することなく、変形例に多様な変更や修正を施すことができる。例えば、これら実施形態は主としてパルス出力電界と連携した用途を説明してきたが、代替的な実施形態において、これ以外の電界を所望に応じて送達され得る。別の例として、方法工程は、加えられる、又は減らされてもよく、及び/又は工程の順序は、様々な実施形態において変更することができる。種々の実施形態において、様々な代替的接近経路、標的組織、処置場所及び治療の量が、実施され得る。一部の実施形態において、例えば、全神経が破壊されることがあり、一方、他の実施形態において、神経細胞は破壊されることなくダウンレギュレートされ得る。従って、上述の一実施形態は、それが特許請求の範囲に記載されているとして、本発明の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。

40

【図 1A】

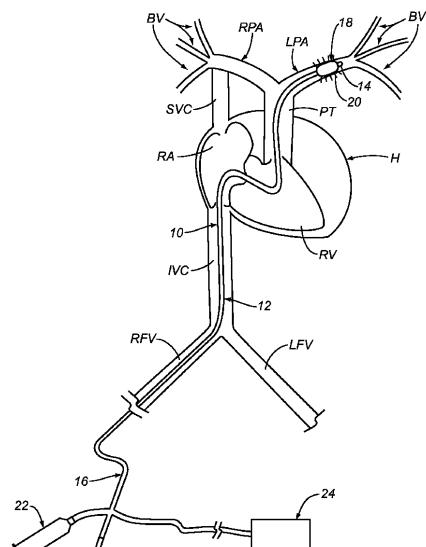


FIG. 1A

【図 1B】

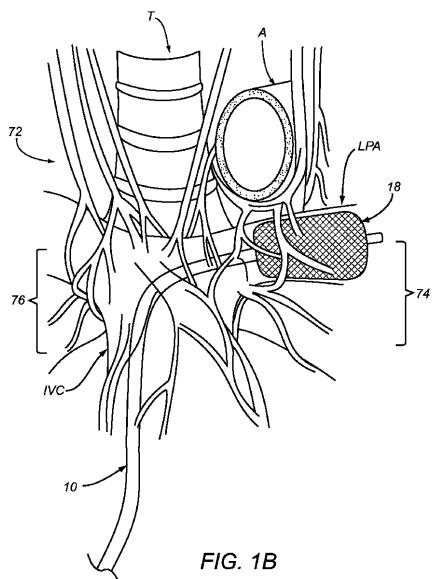


FIG. 1B

【図 2】

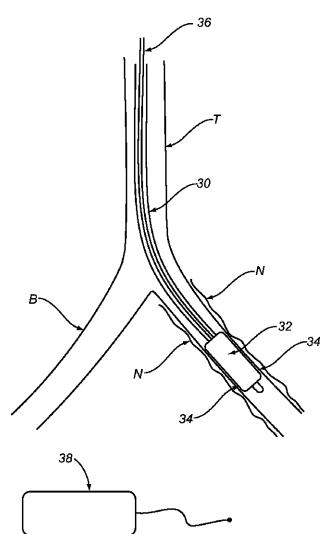


FIG. 2

【図 3】

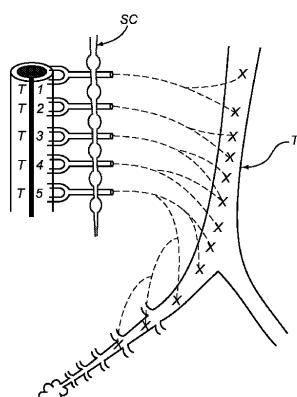
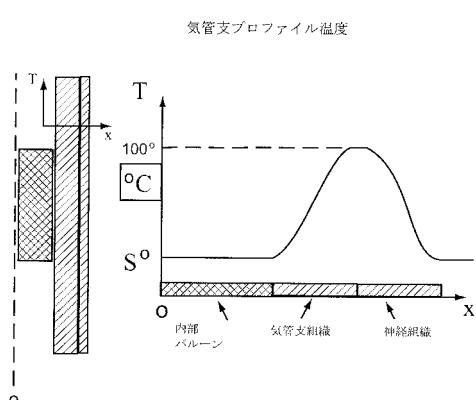


FIG. 3

【図 4】



【図 5 A】

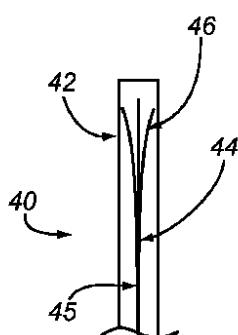


FIG. 5A

【図 5 B . 5 D】

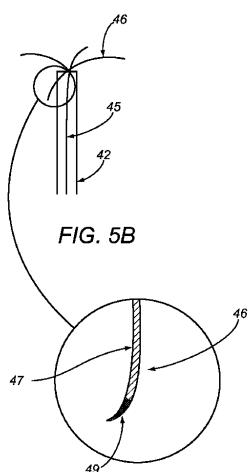


FIG. 5D

【図 5 C】

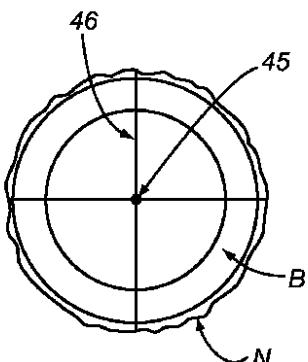


FIG. 5C

【図 6 A】

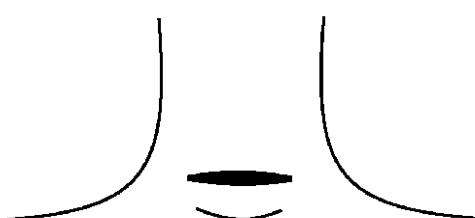
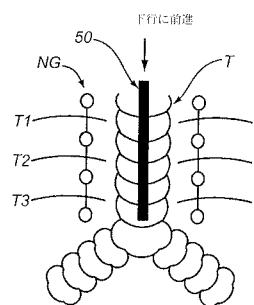


FIG. 6A

【図 6 B】



【図 6 C】

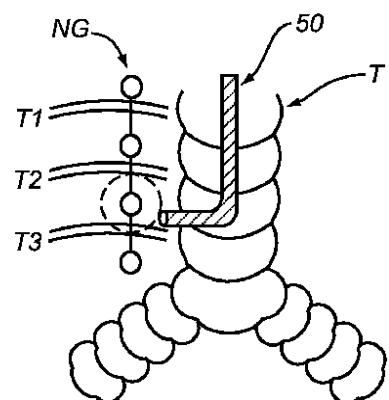


FIG. 6C

【図 6 D】

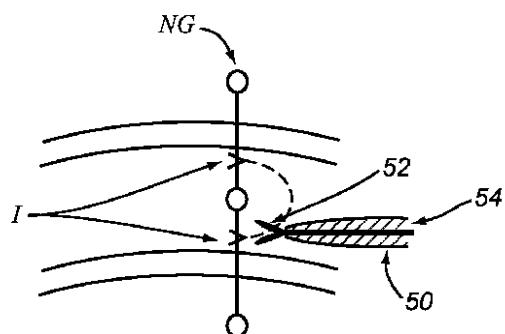
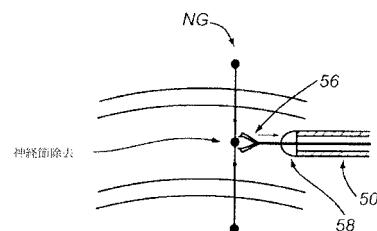


FIG. 6D

【図 6 E】



【図 7】

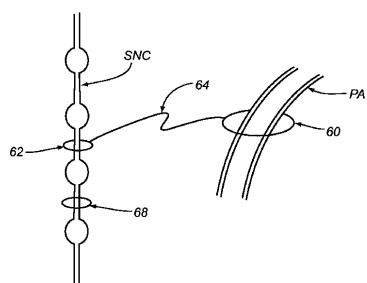


FIG. 7

【図 8】

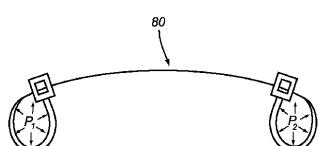


FIG. 8

【図 9】

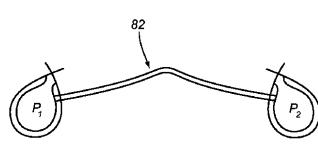


FIG. 9

【図 10 A】

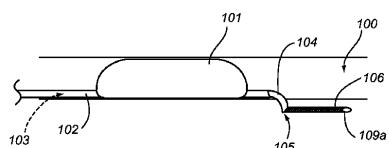


FIG. 10A

【図 10 B】

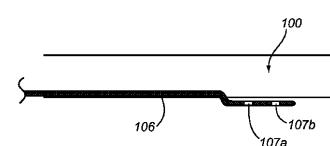


FIG. 10B

【図 11】

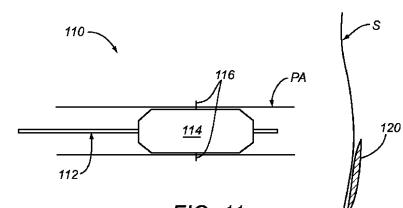


FIG. 11

【図 1 2】

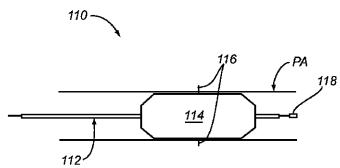


FIG. 12

【図 1 3 A】

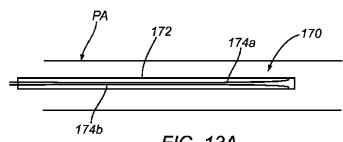


FIG. 13A

【図 1 3 B】

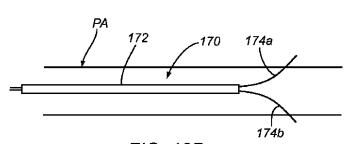


FIG. 13B

【図 1 3 C】

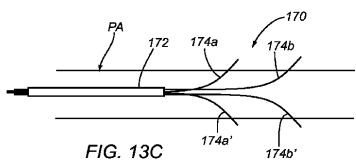


FIG. 13C

【図 1 5 C】

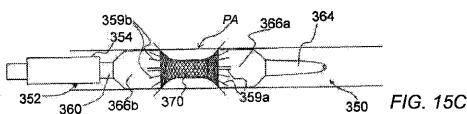


FIG. 15C

【図 1 5 D】

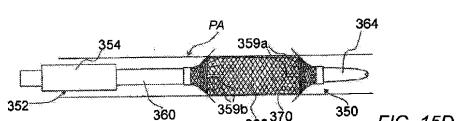


FIG. 15D

【図 1 6 A】

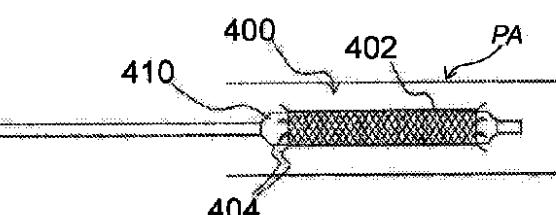


FIG. 16A

【図 1 6 B】

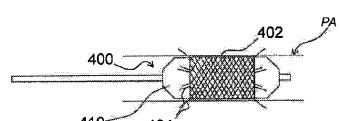


FIG. 16B

【図 1 4 A】

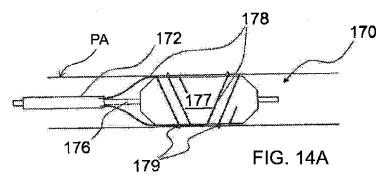


FIG. 14A

【図 1 4 B】

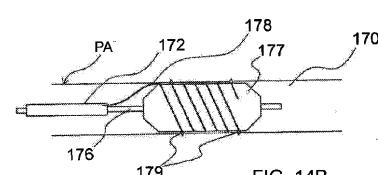


FIG. 14B

【図 1 5 A】

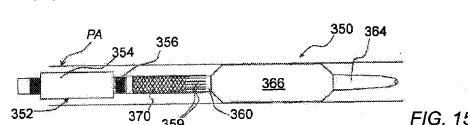


FIG. 15A

【図 1 5 B】

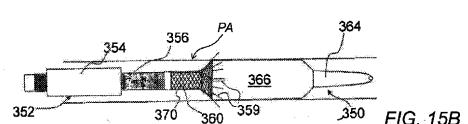


FIG. 15B

【図 1 7】

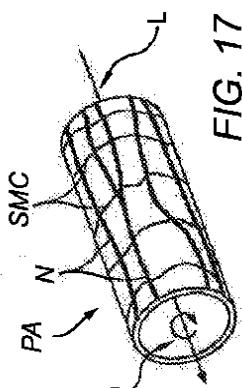


FIG. 17

【図 18A】

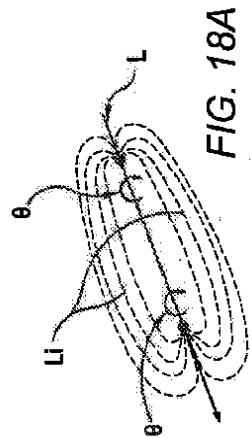


FIG. 18A

【図 18B】

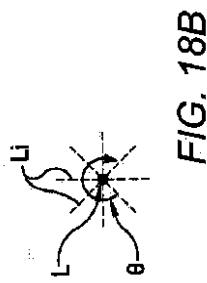


FIG. 18B

【図 19】

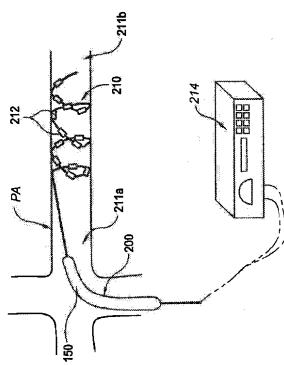


FIG. 19

【図 20】

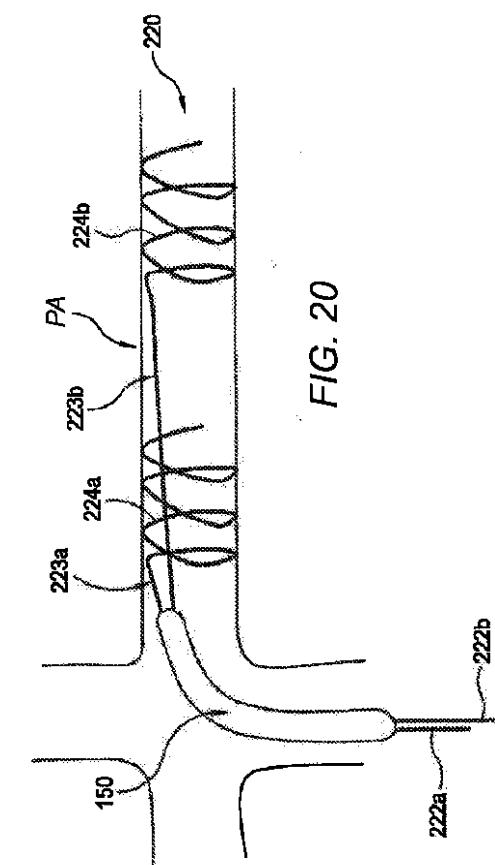


FIG. 20

【図 21】

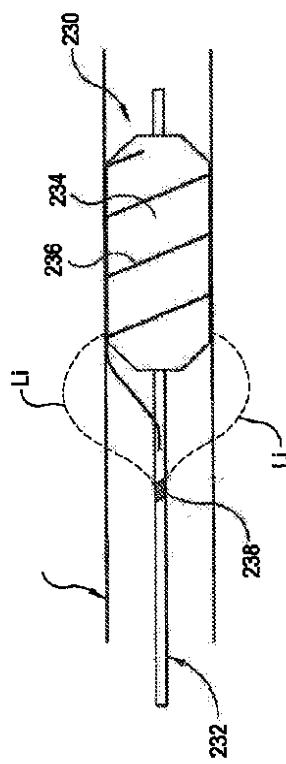


FIG. 21

【図 2 2】

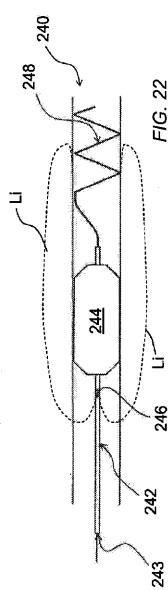


FIG. 22

【図 2 3 A - 2 3 B】

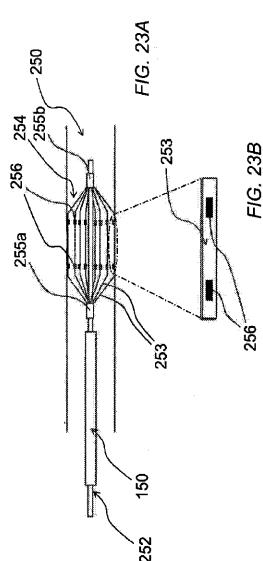


FIG. 23B

【図 2 4 A】

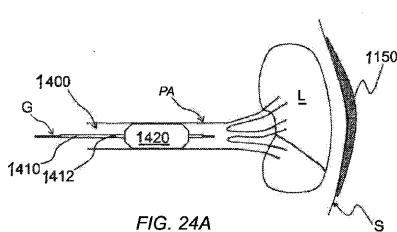


FIG. 24A

【図 2 4 B】

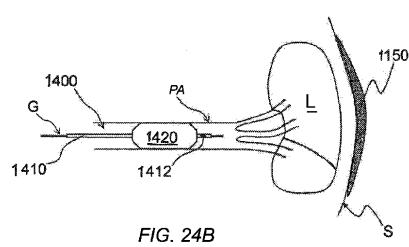


FIG. 24B

【図 2 5 B】

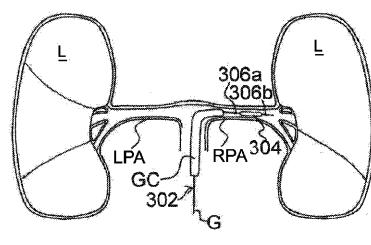


FIG. 25B

【図 2 5 A】

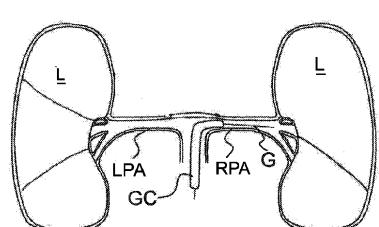


FIG. 25A

【図 2 5 C】

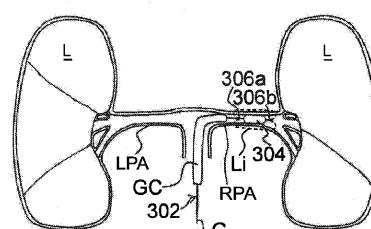


FIG. 25C

【図 25D】

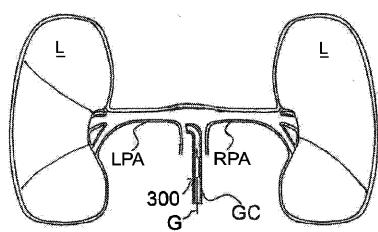


FIG. 25D

【図 25F】

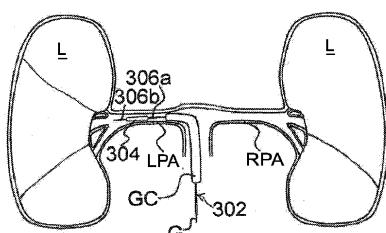


FIG. 25F

【図 25E】

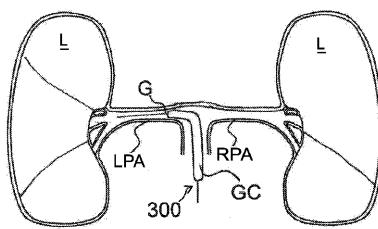


FIG. 25E

【図 25G】

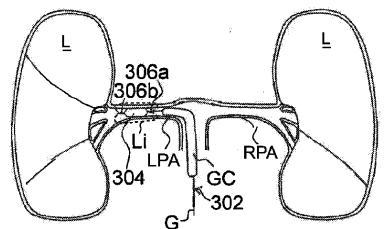


FIG. 25G

【図 25H】

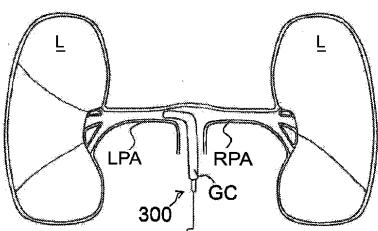


FIG. 25H

【図 26B】

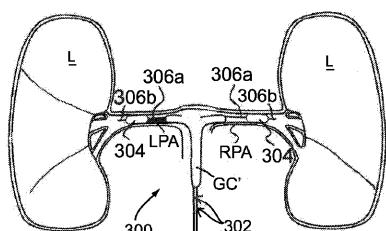


FIG. 26B

【図 26A】

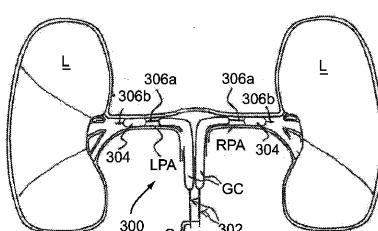


FIG. 26A

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2012/069945
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
<i>A61M 25/10(2006.01)i, A61M 25/088(2006.01)i, A61M 25/09(2006.01)i</i>		
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) A61M 25/10; A61M 25/01; A61N 1/05; A61N 5/10; A61N 1/32; A61F 2/06; H03C 3/09; A61N 1/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO internal) & Keywords: pulmonary, artery, catheter		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	US 2009-0177262 A1 (OBERTI et al.) 9 July 2009 See paragraphs [0002], [0052], [0053], [0070], [0076], [0077], [0095], [0118].	27-34,37,41-44,46 35-36,38-40,45
Y A	US 2001-0031987 A1 (SAKSENA et al.) 18 October 2001 See paragraphs [0023], [0027]; and figure 1.	27-34,37,41-44,46 35-36,38-40,45
A	EP 0467422 B1 (BAXTER INTERNATIONAL INC.) 17 December 1997 See column 1, line 1 – column 2, line 17.	27-46
A	US 2011-0200171 A1 (BEETEL et al.) 18 August 2011 See paragraphs [0080], [0085]-[0087], [0097], [0109].	27-46
A	US 2006-0041277 A1 (DEEM et al.) 23 February 2006 See paragraphs [0032], [0036], [0097], [0098].	27-46
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* 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 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 17 April 2013 (17.04.2013)	Date of mailing of the international search report 22 April 2013 (22.04.2013)	
Name and mailing address of the ISA/KR  Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon Metropolitan City, 302-701, Republic of Korea Facsimile No. 82-42-472-7140	Authorized officer HAN, In Ho Telephone No. 82-42-481-3362	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2012/069945						
Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)								
<p>This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: 1-26 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Claims 1 to 26 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search, under Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT. 2. <input type="checkbox"/> 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. <input type="checkbox"/> 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)								
<p>This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims. 2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee. 3. <input type="checkbox"/> 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. <input type="checkbox"/> 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.: 								
<p>Remark on Protest</p> <table border="0"> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>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.</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>No protest accompanied the payment of additional search fees.</td> </tr> </table>			<input type="checkbox"/>	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.	<input type="checkbox"/>	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.	<input type="checkbox"/>	No protest accompanied the payment of additional search fees.
<input type="checkbox"/>	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.							
<input type="checkbox"/>	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.							
<input type="checkbox"/>	No protest accompanied the payment of additional search fees.							

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/US2012/069945

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2009-0177262 A1	09.07.2009	EP 2018139 A2 US 2007-0255389 A1 WO 2007-127362 A2	28.01.2009 01.11.2007 08.11.2007
US 2001-0031987 A1	18.10.2001	US 6532378 B2	11.03.2003
EP 0467422 B1	17.12.1997	EP 0109178 A2 EP 0109178 B2 EP 0180348 A2 EP 0180348 B1 EP 0467422 A2 EP 0467422 A3 JP 59-090566 A JP 61-090677 A	23.05.1984 26.01.2000 07.05.1986 06.05.1992 22.01.1992 29.04.1992 25.05.1984 08.05.1986
US 2011-0200171 A1	18.08.2011	WO 2011-091069 A1	28.07.2011
US 2006-0041277 A1	23.02.2006	CA 2575458 A1 CA 2583463 A1 CA 2633666 A1 CA 2645035 A1 CA 2655099 A1 CN 101035593 A0 CN 101035593 B CN 101084038 A0 CN 101084038 B CN 101426551 A CN 101443072 A CN 101488624 A CN 101583323 A CN 101600471 A CN 101610735 A CN 101940815 A CN 101940816 A CN 101972513 A EP 1799302 A1 EP 1802370 A2 EP 1802370 B1 EP 1804905 A1 EP 1968692 A2 EP 1996278 A2 EP 2029223 A2 EP 2037840 A2 EP 2037840 B1 EP 2091455 A2 EP 2092957 A1 EP 2092957 B1 EP 2218479 A2 EP 2329859 A1	02.03.2006 20.04.2006 12.07.2007 13.09.2007 21.12.2007 12.09.2007 25.05.2011 05.12.2007 17.11.2010 06.05.2009 27.05.2009 22.07.2009 18.11.2009 09.12.2009 23.12.2009 12.01.2011 12.01.2011 16.02.2011 27.06.2007 04.07.2007 05.01.2011 11.07.2007 17.09.2008 03.12.2008 04.03.2009 25.03.2009 07.12.2011 26.08.2009 26.08.2009 05.01.2011 18.08.2010 08.06.2011

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/US2012/069945

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
	EP 2457614 A1	30.05.2012	
	EP 2457615 A1	30.05.2012	
	EP 2465470 A1	20.06.2012	
	EP 2465574 A1	20.06.2012	
	EP 2495012 A1	05.09.2012	
	GB 2432026 A	09.05.2007	
	JP 05-147719 B2	07.12.2012	
	JP 2008-508024 A	21.03.2008	
	JP 2008-515544 A	15.05.2008	
	JP 2009-521993 A	11.06.2009	
	JP 2009-528911 A	13.08.2009	
	JP 2009-539565 A	19.11.2009	
	JP 2010-509032 A	25.03.2010	
	JP 2012-106081 A	07.06.2012	
	JP 2012-110738 A	14.06.2012	
	JP 2012-110748 A	14.06.2012	
	JP 2012-135630 A	19.07.2012	
	JP 2012-143573 A	02.08.2012	
	US 2003-0216792 A1	20.11.2003	
	US 2005-0192638 A1	01.09.2005	
	US 2005-0228459 A1	13.10.2005	
	US 2005-0228460 A1	13.10.2005	
	US 2005-0234523 A1	20.10.2005	
	US 2005-0288730 A1	29.12.2005	
	US 2006-0025821 A1	02.02.2006	
	US 2006-0142801 A1	29.06.2006	
	US 2006-0206150 A1	14.09.2006	
	US 2006-0212076 A1	21.09.2006	
	US 2006-0212078 A1	21.09.2006	
	US 2006-0235474 A1	19.10.2006	
	US 2006-0265014 A1	23.11.2006	
	US 2006-0265015 A1	23.11.2006	
	US 2006-0271111 A1	30.11.2006	
	US 2006-0276852 A1	07.12.2006	
	US 2007-0066957 A1	22.03.2007	
	US 2007-0083239 A1	12.04.2007	
	US 2007-0103271 A1	10.05.2007	
	US 2007-0129720 A1	07.06.2007	
	US 2007-0129760 A1	07.06.2007	
	US 2007-0129761 A1	07.06.2007	
	US 2007-0135875 A1	14.06.2007	
	US 2007-0173899 A1	26.07.2007	
	US 2007-0203549 A1	30.08.2007	
	US 2007-0265687 A1	15.11.2007	
	US 2007-0282407 A1	06.12.2007	
	US 2008-0114441 A1	15.05.2008	
	US 2008-0213331 A1	04.09.2008	
	US 2008-0255642 A1	16.10.2008	
	US 2009-0076409 A1	19.03.2009	
	US 2009-0221939 A1	03.09.2009	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/US2012/069945

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
	US 2010-0057150 A1	04.03.2010	
	US 2010-0137860 A1	03.06.2010	
	US 2010-0137952 A1	03.06.2010	
	US 2010-0174282 A1	08.07.2010	
	US 2010-0191112 A1	29.07.2010	
	US 2010-0222851 A1	02.09.2010	
	US 2010-0222854 A1	02.09.2010	
	US 2010-0268307 A1	21.10.2010	
	US 2011-0166499 A1	07.07.2011	
	US 6978174 B2	20.12.2005	
	US 7162303 B2	09.01.2007	
	US 7551057 B2	23.06.2009	
	US 7615072 B2	10.11.2009	
	US 7617005 B2	10.11.2009	
	US 7620451 B2	17.11.2009	
	US 7647115 B2	12.01.2010	
	US 7653438 B2	26.01.2010	
	US 7717948 B2	18.05.2010	
	US 7756583 B2	13.07.2010	
	US 7853333 B2	14.12.2010	
	US 7873417 B2	18.01.2011	
	US 7937143 B2	03.05.2011	
	US 8131371 B2	06.03.2012	
	US 8131372 B2	06.03.2012	
	US 8145316 B2	27.03.2012	
	US 8145317 B2	27.03.2012	
	US 8150518 B2	03.04.2012	
	US 8150519 B2	03.04.2012	
	US 8150520 B2	03.04.2012	
	US 8175711 B2	08.05.2012	
	US 8347891 B2	08.01.2013	
	WO 2006-022790 A1	02.03.2006	
	WO 2006-041847 A1	20.04.2006	
	WO 2006-041881 A2	20.04.2006	
	WO 2007-035537 A2	29.03.2007	
	WO 2007-078997 A2	12.07.2007	
	WO 2007-086965 A2	02.08.2007	
	WO 2007-103879 A2	13.09.2007	
	WO 2007-103881 A2	13.09.2007	
	WO 2007-121309 A2	25.10.2007	
	WO 2007-146834 A2	21.12.2007	
	WO 2008-003058 A2	03.01.2008	
	WO 2008-061150 A2	22.05.2008	
	WO 2008-061152 A2	22.05.2008	
	WO 2008-070413 A2	12.06.2008	

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,R,S,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,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,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC

(74)代理人 100191086

弁理士 高橋 香元

(72)発明者 グナシャンムガム , スワミナダム

アメリカ合衆国 , カリフォルニア州 94117 , サンフランシスコ , アパートメント シー , 1
029 フエル ストリート

(72)発明者 コーラー , ジェレミー クリストファー

アメリカ合衆国 , カリフォルニア州 94303 , イースト パロ アルト , アパートメント 3
11 , 430 イー . オキーフ ストリート

(72)発明者 スー , インスター

アメリカ合衆国 , カリフォルニア州 94131 , サンフランシスコ , 284 デイ ストリート

(72)発明者 コー , ジョナサン エー .

アメリカ合衆国 , カリフォルニア州 94025 , メンロ パーク , #3 , 759 ロブル アベニュー

F ターム(参考) 4C160 JJ01 JJ11 JK01 KK03 KK36 KK37 KL02 MM33

4C167 AA02 AA28 CC08 GG16