

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4472996号
(P4472996)

(45) 発行日 平成22年6月2日 (2010.6.2)

(24) 登録日 平成22年3月12日 (2010.3.12)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 F 7/00 (2006.01)

A 6 1 B 18/02 (2006.01)

A 6 1 H 23/02 (2006.01)

C 1 2 N 5/07 (2010.01)

A 6 1 F 7/00 3 3 0

A 6 1 F 7/00 3 0 0

A 6 1 B 17/36 3 1 0

A 6 1 H 23/02 3 3 0

C 1 2 N 5/00 E

請求項の数 25 (全 31 頁)

(21) 出願番号 特願2003-576590 (P2003-576590)
 (86) (22) 出願日 平成15年3月17日 (2003.3.17)
 (65) 公表番号 特表2005-520608 (P2005-520608A)
 (43) 公表日 平成17年7月14日 (2005.7.14)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2003/008014
 (87) 国際公開番号 W02003/078596
 (87) 国際公開日 平成15年9月25日 (2003.9.25)
 審査請求日 平成18年2月7日 (2006.2.7)
 (31) 優先権主張番号 60/365,662
 (32) 優先日 平成14年3月15日 (2002.3.15)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

早期審査対象出願

前置審査

(73) 特許権者 392015468
 ザ・ジェネラル・ホスピタル・コーポレイ
 ション
 THE GENERAL HOSPITA
 L CORPORATION
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ボ
 ストン フルーツストリート 55
 (74) 代理人 100084146
 弁理士 山崎 宏
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄
 (74) 代理人 100122286
 弁理士 仲倉 幸典

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 脂肪組織を選択的に破壊する医療装置を制御する方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

脂質過多細胞を含む局所領域を冷却するための冷却要素と、上記冷却要素近傍の非脂質過多細胞の温度に関係した温度を検出する検出器と、上記冷却要素及び上記検出器を制御する制御装置とを備えた医療装置を制御する方法であって、上記方法は、

上記検出器から検出温度を表す信号を受信し、

上記受信した検出温度に基づき、上記局所領域の上記脂質過多細胞を選択的に減少させるのに十分低い温度ではあるが上記冷却要素近傍の非脂質過多細胞に損傷を与える程には低くはない温度を上記冷却要素が有するように、上記冷却要素を制御することを特徴とする医療装置を制御する方法。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の方法において、

脂質過多細胞は、皮下脂肪組織またはセリュライト内の含脂肪細胞であることを特徴とする方法。

【請求項 3】

請求項 1 に記載の方法において、

上記冷却要素は積極的に冷却されることを特徴とする方法。

【請求項 4】

請求項 3 に記載の方法において、

上記冷却要素は熱電冷却要素を含んでいることを特徴とする方法。

【請求項 5】

請求項 3 に記載の方法において、
上記冷却要素は上記冷却要素を通して循環する冷却剤を含んでいることを特徴とする方法。

【請求項 6】

請求項 1 に記載の方法において、
上記冷却要素は伝導性冷却要素を含んでいることを特徴とする方法。

【請求項 7】

請求項 6 に記載の方法において、
上記伝導性冷却要素は上記非脂質過多細胞に接触する循環冷却剤を含んでいることを特徴とする方法。 10

【請求項 8】

請求項 1 に記載の方法において、
上記冷却要素は蒸発性の冷却要素を含んでいることを特徴とする方法。

【請求項 9】

請求項 1 に記載の方法において、
上記冷却要素は約 - 15 と 20 の間の平均温度に維持されていることを特徴とする方法。

【請求項 10】

請求項 1 に記載の方法において、
上記冷却要素は平面を有することを特徴とする方法。 20

【請求項 11】

請求項 1 に記載の方法において、
上記冷却要素は、約 10 秒と 30 分との間の期間、制御されることを特徴とする方法。

【請求項 12】

請求項 1 に記載の方法において、
上記方法を複数回適用することを特徴とする方法。

【請求項 13】

請求項 1 に記載の方法において、
上記冷却要素は曲面を有していることを特徴とする方法。 30

【請求項 14】

脂質過多細胞を含む局所領域を冷却するための冷却要素と、上記冷却要素近傍の非脂質過多細胞の温度に関係した温度を検出する検出器と、上記冷却要素及び上記検出器を制御する制御装置とを備えた医療装置を制御する方法であって、上記方法は、

a) 上記検出器から検出温度を表す信号を受信し、

b) 上記受信した検出温度に基づき、上記冷却要素に含まれる少なくとも 1 つの熱電要素を電氣的に調整すると共に上記冷却要素を通る冷却剤の循環を制御して、上記局所領域の上記脂質過多細胞を選択的に減少させるのに十分低い温度ではあるが上記冷却要素の近傍の非脂質過多細胞に損傷を与える程には低くはない温度を上記冷却要素が有するように、上記冷却要素を制御することを特徴とする医療装置を制御する方法。 40

【請求項 15】

請求項 14 に記載の方法において、
上記冷却要素は熱電冷却要素を含んでいることを特徴とする方法。

【請求項 16】

請求項 14 に記載の方法において、
上記冷却要素は上記冷却要素を通して循環する冷却剤を含んでいることを特徴とする方法。

【請求項 17】

請求項 14 に記載の方法において、
上記冷却要素は伝導性冷却要素を含んでいることを特徴とする方法。 50

【請求項 1 8】

請求項 1 4 に記載の方法において、
上記冷却要素は蒸発性の冷却要素を含んでいることを特徴とする方法。

【請求項 1 9】

請求項 1 4 に記載の方法において、
上記冷却要素は約 - 1 5 と 2 0 の間の平均温度に維持されていることを特徴とする方法。

【請求項 2 0】

請求項 1 4 に記載の方法において、
上記冷却要素は平面を有することを特徴とする方法。

10

【請求項 2 1】

請求項 1 4 に記載の方法において、
上記冷却要素は、約 1 0 秒と 3 0 分との間の期間、制御されることを特徴とする方法。

【請求項 2 2】

請求項 1 4 に記載の方法において、
上記冷却要素は曲面を有していることを特徴とする方法。

【請求項 2 3】

脂質過多細胞を含む局所領域を冷却するための冷却要素と、上記冷却要素近傍の非脂質過多細胞の温度に関係した温度を検出する検出器と、上記冷却要素及び上記検出器を制御する制御装置とを備えた医療装置を制御する方法であって、上記方法は、

20

上記検出器から検出温度を表す信号を受信し、

上記受信した検出温度に基づき、皮下脂肪組織における脂質過多細胞を選択的に減少させ血管収縮が起こるのに十分低い温度ではあるが上記冷却要素と接触する非脂質過多細胞に損傷を与える程には低くない温度を上記冷却要素が有するように、上記冷却要素を制御することを特徴とする医療装置を制御する方法。

【請求項 2 4】

請求項 2 3 に記載の方法において、
上記皮下の領域の温度は、約 - 1 0 ～ 約 2 5 であることを特徴とする方法。

【請求項 2 5】

請求項 2 3 に記載の方法において、
電流の流れ或いは上記流体要素を通る流体の流れの内の少なくともいずれか一つを制御することによって、上記冷却要素を制御することを更に備えていることを特徴とする方法。

30

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

(関連出願 / 特許および言及による編入)

本願は、2 0 0 2 年 3 月 1 5 日に出願された米国出願第 6 0 / 6 , 3 6 5 , 6 6 2 号の優先権を主張し、その内容はこの言及によって本文に明確に編入される。

【0 0 0 2】

40

本文に引用された各出願および特許は、上記出願および特許の各々に引用された各書類または引用文献（各交付済特許の訴訟時の「出願引用文献」を含む）と、P C T 出願および外国出願やこれに対応する特許と、これら出願や特許の優先権主張と、出願引用文献に引用された書類と同様、この引用によって本文に明確に編入される。一般に、書類または文献は、「特許請求の範囲」の前の引用文献リスト或いは本文中に記載されている。これら各書類または文献（ここに引用された文献）は、上記ここに引用された文献に記載された各書類や文献と同様（製造者の仕様書、指示書などを含む）、この引用によって本文に明確に編入される。

【0 0 0 3】

(連邦政府後援の調査の下に作成された発明に関する権利書)

50

適用外

【 0 0 0 4 】

(発明の技術分野)

この発明は、脂肪過多細胞の選択的な破壊に用いる医療装置を制御する方法に関する。
本発明の他の態様は、(本発明の範囲内である) 次の開示内容から明らかである。

【 0 0 0 5 】

(発明の背景)

新生児の皮下脂肪組織は、寒さに対して非常に敏感である。新生児において、皮下脂肪細胞の細胞内脂質内容物、あるいは、「含脂肪細胞」は、比率が増加した高飽和中性脂肪を含んでいる。中程度の寒冷温度でも、高飽和中性脂肪を有する細胞に悪影響を及ぼして、新生の皮下脂肪組織を脆弱にし、引き続き寒さに曝すと、含脂肪細胞を壊死に至らせる。皮下脂肪組織の低体温化は、表皮や真皮の炎症の原因となる。例えば、新生児の寒冷皮下脂肪組織炎という疾患が知られていて、有痛性皮膚損傷を生じる。

10

【 0 0 0 6 】

新生児が成熟するにつれて、含脂肪細胞の細胞内トリグリセリド(中性脂肪)において、不飽和脂肪酸に対する飽和脂肪酸の比率が次第に減少する。不飽和脂肪酸の含有量が高いほど、寒冷に対してより防護性が高まり、幼児の寒冷皮下脂肪組織炎の発生は次第に低下する。寒冷脂肪組織炎という課題の詳細な論評は、次の文献を参照願いたい。Epstein et al. 著(1970年) New England J. of Med. 282 (17):966-67、Duncan et al. 著(1966年) Arch. Derm. 94:722-724、Kellum et al. 著(1968年) Arch. Derm. 97:372-380、Moschella, Samuel L., Hurley, Harry J. 著(1985年) Diseases of Corium and Subcutaneous Tissue in Dermatology (W.B. Saunders Company) 1169-1181、John C Maize 著(1998年) Panniculitis in Cutaneous Pathology (Churchill Livingstone) 327-344、Bondei, Edward E and Lazarus, Gerald S. 著(1993年) Disorder of Subcutaneous Fat (Cold Panniculitis) in Dermatology in General Medicine (MacGraw-Hill, Inc.) 1333-1334。

20

【 0 0 0 7 】

成人では、細胞内の脂質含有量は細胞の種類によって異なる。例えば、真皮細胞および表皮細胞は、皮下脂肪組織を形成する下層含脂肪細胞と比較して、不飽和脂肪酸が比較的少ない。ほ乳類の脂肪組織の成分に関する詳細な論評については、Renold, Albert E. and Cahill, Jr., George F. 著(1965年) Adipose Tissue in Handbook of Physiology (American Physiology Society) 170-176 を参照。その結果、異なる細胞の種類によって、例えば、脂質過多細胞と非脂質過多細胞とは、寒冷に対する感受性の度合いが異なる。一般的に、脂質過多細胞よりも脂質非過多細胞の方が、より寒冷な温度に耐えることができる。

30

【 0 0 0 8 】

表皮組織および真皮組織に損傷を引き起こすことなく、選択的且つ非侵害的に、皮下脂肪組織の含脂肪細胞に損傷を与えることが非常に望ましい。脂肪細胞の減少に起因した健康と美容の両利点が知られているが、脂肪吸引術などの現行の方法は、潜在的に生命の危険(例えば、出血多量、苦痛、敗血性ショック、感染、腫れ)を伴う侵害的手術を含んでいる。

40

【 0 0 0 9 】

皮下脂肪組織を非侵害的に除去する現行の方法は、放射エネルギーと冷却溶液の使用が含まれる。米国特許第5,143,063号、第5,507,790号、第5,769,879号は、皮下脂肪組織を減少させる放射エネルギーの使用法を記載している。しかし、適用されるエネルギーレベルは制御するのが困難であり、しばしば、真皮や表皮に付帯的な損傷が現れる。WO 第00/44346号によって提案されている冷却溶液は、皮膚の表面温度を安定させない。したがって、真皮や表皮への付帯的な損傷を十分に保護できない。

【 0 0 1 0 】

モルモットで行われた以前の研究には、低温損傷による皮下脂肪組織の除去が記載されている。Burge, S とDawber, R. 著(1990年) Cryobiology 27:153-163。しかし、この結

50

果は、比較的積極的な冷却様式（例えば、液体窒素）を用いて得られたもので、表皮損傷を引き起こした。理想的には、冷却による皮下脂肪組織の除去は、表皮に付帯損傷を引き起こさない。

【 0 0 1 1 】

非脂質過多細胞（真皮や表皮）を損傷することなく、脂質過多細胞（例えば、皮下脂肪組織を有する含脂肪細胞）を選択的に損傷する温度制御された方法と装置は、今まで知られていない。

【 0 0 1 2 】

（概要）

上記各受容組織に適用する温度と圧力とを制御することによって、脂質過多細胞を含む脂肪組織が、その周りの非脂質過多組織（例えば、真皮組織および表皮組織）を破壊することなく、選択的に破壊されることが分かった。

【 0 0 1 3 】

一態様においては、本発明は、幼児でない被験者の脂質過多細胞を選択的に減少させる冷却要素を含んだ医療装置を制御する方法に関し、上記方法は、上記被験者の皮膚に隣接して上記冷却要素を作動させることを備えて、上記脂質過多細胞を含む局所領域の脂質過多細胞を選択的に減少させるべく、上記局所領域内の温度を減少させて約 - 10 と約 20 との間にし、それと同時に、上記冷却要素近傍の非脂質過多細胞が損傷を受けない温度に上記被験者の皮膚を維持する。

一態様においては、幼児でない被験者の脂質過多細胞を選択的に減少させる冷却要素を含んだ医療装置を制御する方法に関し、上記方法は、上記被験者の皮膚に隣接して上記冷却要素を作動させることを備えて、上記脂質過多細胞を含む局所領域の上記脂質過多細胞を選択的に減少させるべく、上記局所領域内の温度を減少させ、それと同時に、上記冷却要素近傍の非脂質過多細胞が損傷を受けない温度に上記被験者の皮膚を維持し、被験者の真皮組織の温度が予め決められた最低温度以下に冷却されないことを確実にするために、被験者の皮下脂肪組織の温度がフィードバックとして設けられている。

一態様においては、幼児でない被験者の脂質過多細胞を選択的に減少させる冷却要素を含んだ医療装置を制御する方法に関し、上記方法は、上記被験者の皮膚に隣接して上記冷却要素を作動させることを備えて、上記脂質過多細胞を含む局所領域の上記脂質過多細胞を選択的に減少させるべく、上記局所領域内の温度を減少させ、それと同時に、上記冷却要素近傍の非脂質過多細胞が損傷を受けない温度に上記被験者の皮膚を維持し、上記被験者の皮膚における褶曲は、上記冷却要素と別の冷却要素との間で押圧されている。

一態様においては、幼児でない被験者の脂質過多細胞を選択的に減少させる冷却要素を含んだ医療装置を制御する方法に関し、上記方法は、上記被験者の皮膚に隣接して上記冷却要素を作動させることを備えて、上記脂質過多細胞を含む局所領域の上記脂質過多細胞を選択的に減少させるべく、上記局所領域内の温度を減少させ、それと同時に、上記冷却要素近傍の非脂質過多細胞が損傷を受けない温度に上記被験者の皮膚を維持し、上記冷却要素の適用に先立って、或いは適用と同時に、或いは適用の後に、少なくとも1つの脈動が上記脂質過多細胞に与えられる。

一態様においては、幼児でない被験者の脂質過多細胞を選択的に減少させる冷却要素を含んだ医療装置を制御する方法に関し、上記方法は、上記被験者の皮膚に隣接して上記冷却要素を作動させることを備えて、上記脂質過多細胞を含む局所領域の上記脂質過多細胞を選択的に減少させるべく、上記局所領域内の温度を減少させ、それと同時に、上記冷却要素近傍の非脂質過多細胞が損傷を受けない温度に上記被験者の皮膚を維持し、上記冷却要素を上記被験者の皮膚に作動させる前に、熱伝導性の高い材料を上記被験者の皮膚に適用する。

【 0 0 1 4 】

一態様においては、本発明は、皮下脂肪組織を所望の如く減少させるために、被験者の身体の一領域を治療する冷却要素を含んだ医療装置を制御する方法に関し、上記方法は、a) 皮下脂肪組織の減少が望まれる領域に上記被験者の皮膚に隣接して上記冷却要素を作

10

20

30

40

50

動させることを備えて、上記領域内の脂質過多細胞を選択的に減少させるべく、上記冷却要素に含まれる少なくとも1つの熱電要素を電氣的に調整することによって上記冷却要素の温度を制御し、また、上記冷却要素を通る冷却剤の循環を制御して、十分に上記領域内の温度を低減し、それと同時に、上記冷却要素の近傍の非脂質過多細胞は損傷を受けない温度に上記被験者の皮膚を維持し、b)皮下脂肪組織の所望される減少が達成されるまで、上記a)の上記被験者の皮膚への上記冷却要素の作動を複数回繰り返す。

【0015】

別の態様においては、本発明は、皮下脂肪組織を所望の如く減少させるために被験者の身体の一領域を治療する冷却要素を含んだ医療装置を制御する方法に関し、上記方法は、a)皮下脂肪組織の減少が望まれる領域に上記被験者の皮膚に隣接して冷却要素を作動させることを備えて、上記領域内の脂質過多細胞を選択的に減少させるべく、十分に上記領域内の温度を低減し、それと同時に、上記冷却要素の近傍の非脂質過多細胞が損傷を受けない温度に上記被験者の皮膚を維持し、b)皮下脂肪組織の所望される減少が達成されるまで、上記a)の上記被験者の皮膚への上記冷却要素の作動を複数回繰り返し、上記冷却要素は被験者の皮膚における褶曲に適用し、上記被験者の皮膚における褶曲は、上記冷却要素と別の冷却要素との間で押圧されている。

10

【0016】

一実施形態においては、本発明は、皮下脂肪組織を所望の如く減少させるために被験者の身体の一領域を治療する冷却要素を含んだ医療装置を制御する方法に関し、上記方法は、a)皮下脂肪組織の減少が望まれる領域に上記被験者の皮膚に隣接して冷却要素を作動させることを備えて、上記領域内の脂質過多細胞を選択的に減少させるべく、十分に上記領域内の温度を低減し、それと同時に、上記冷却要素の近傍の非脂質過多細胞が損傷を受けない温度に上記被験者の皮膚を維持し、b)皮下脂肪組織の所望される減少が達成されるまで、上記a)の上記被験者の皮膚への上記冷却要素の作動を複数回繰り返し、上記冷却要素を作動させる前に、熱伝導性の高い材料を上記被験者の皮膚に適用することをさらに備えている。

20

一実施形態においては、幼児でない被験者の脂質過多細胞を選択的に減少させる冷却要素を含んだ医療装置を制御する方法に関し、上記方法は、上記被験者の皮膚に隣接して冷却要素を作動させることを備えて、上記脂質過多細胞を含む局所領域の上記脂質過多細胞を選択的に減少させるべく、上記局所領域内の温度を減少させ、それと同時に、上記冷却要素近傍の非脂質過多細胞が損傷を受けない温度に上記被験者の皮膚を維持し、上記冷却要素の作動に先立って、或いは作動と同時に、或いは作動の後に、振動が上記脂質過多細胞に与えられる。

30

【0017】

一実施形態においては、皮下脂肪組織を所望の如く減少させるために被験者の身体の一領域を治療する冷却要素を含んだ医療装置を制御する方法に関し、上記方法は、a)皮下脂肪組織の減少が望まれる領域に上記被験者の皮膚に隣接して冷却要素を作動させることを備えて、上記領域内の脂質過多細胞を選択的に減少させるべく、十分に上記領域内の温度を低減し、それと同時に、上記冷却要素の近傍の非脂質過多細胞が損傷を受けない温度に上記被験者の皮膚を維持し、b)皮下脂肪組織の所望される減少が達成されるまで、上記a)の上記被験者の皮膚への上記冷却要素の作動を複数回繰り返し、上記冷却要素の作動に先立って、或いは作動と同時に、或いは作動の後に、振動が上記脂質過多細胞に与えられる。

40

別の実施形態においては、本発明は、脂質過多細胞を選択的に治療する冷却要素を含んだ医療装置を制御する方法に関し、上記方法は、皮下脂肪組織の減少が望まれる領域の被験者の皮膚表面に上記冷却要素を配置することと、上記領域内の上記皮下脂肪組織が選択的に減少されて血管収縮が起こるように、上記皮下脂肪組織を冷却する上記冷却要素を作動させることと、上記皮下脂肪組織を冷却しているものの、上記冷却要素と接触する非脂質過多細胞は損傷を受けない温度に上記被験者の皮膚を維持することとを備える。

【0018】

50

この開示において、「備える (comprises)」、「備えている (comprising)」、「包含している (containing)」、「有する (having)」などは、米国特許法で与えられた意味を有し、「含む (includes)」とか「含んでいる (including)」などを意味する。「本来～から成っている (consisting essentially of)」、「本来～から成る (consists essentially of)」は、同様に、米国特許法で与えられた意味を有する。また、用語には制約がなく、記載されたものの基本的且つ新規な特徴が、記載されたもの以上の存在によって変化することなく、従来技術の実施形態を排除する限りにおいて、上記記載されたものの以上の存在を考慮に入れる。

【 0 0 1 9 】

これらの目的およびその他の目的および実施形態は、本発明の請求範囲や以下の詳細な説明に記載されているか、若しくはそれらから明らかである。

10

【 0 0 2 0 】

(詳細な説明)

本発明は、脂肪組織を局所的に減少させる方法に関し、上記方法は、脂質過多細胞を選択的に破壊するのに十分な温度で、また、非脂質過多細胞に悪影響を生じない温度で、被験者に冷却要素を適用することを備えている。好ましくは、上記冷却要素は、冷却剤と結合しているか或いは冷却剤を含む。

【 0 0 2 1 】

本発明は、一態様では、幼児でない被験者の脂質過多細胞を選択的に破壊するための冷却要素を含んだ医療装置を制御する方法に関し、上記方法は、被験者の皮膚近傍に冷却要素を作動させて、局所領域に選択的に破壊するのに十分な温度勾配を創出する。これによって、上記領域の脂質過多細胞を減少させると同時に、冷却要素近傍の非脂質過多細胞を破壊しない温度に、被験者の皮膚を維持する。

20

【 0 0 2 2 】

本発明は、一実施形態では、所望の如く皮下脂肪組織を減少させるために、被験者の身体領域を治療するための医療装置を制御する方法に関する。上記方法は、a) 上記領域内の脂質過多細胞を選択的に破壊するのみ十分な温度勾配を創出させるために、皮下脂肪組織の減少が望まれる領域内の被験者の皮膚に隣接して冷却要素を作動させ、それと同時に、上記冷却要素近傍の非脂質過多細胞が破壊されない温度に、上記被験者の皮膚を維持することと、b) 皮下脂肪組織が所望のように減少するまで、上記冷却要素を被験者の皮膚に作動させるというa)の段階を複数回繰り返すこととを備える。

30

【 0 0 2 3 】

本発明の冷却要素は、液体または固体またはガスの形態をした冷却剤を含む。固体冷却剤は、例えば、金属、金属板、ガラス、ゲル、氷、氷懸濁液等の熱伝導物質から成る。液体冷却剤は、例えば、塩水、グリセロール、アルコール、アルコールと水の混合液などから成る。上記冷却要素が循環型冷剤を含む場合、好ましくは、上記冷剤の温度は一定である。所望の温度を得るために、塩が液体混合物と組み合わせられる。ガスには、例えば、冷却空気や液体窒素が含まれる。

【 0 0 2 4 】

一実施形態では、冷却要素は、薬剤や要素を介して、被験者に直接接触するように適用される。他の実施形態では、薬剤のみを介して直接接触される。さらに別の実施形態では、薬剤や要素を介した直接接触は行われない。冷却は、冷却要素や冷却剤を近接配置することによって行われる。

40

【 0 0 2 5 】

好ましくは、冷却剤の温度は、約 3 7 未満、- 1 9 6 (すなわち、液体窒素の温度) 以上である。

【 0 0 2 6 】

好ましくは、管理された冷却要素の温度範囲は、冷剤が液体または固体である場合、約 4 0 と - 1 5 の間であり、より好ましくは、4 と - 1 0 の間である。一般に、冷却要素は、好ましくは、約 - 1 5 と、約 3 5 , 2 5 , 2 0 , 1 5 , 1 0 ,

50

5 との間の平均温度が、約 - 1 0 と、約 3 5 , 2 5 , 2 0 , 1 5 , 1 0 , 5 との間の平均温度が、約 - 1 5 と、約 2 0 , 1 5 , 1 0 , 5 との間の平均温度に維持される。

【 0 0 2 7 】

上記冷却要素や冷却剤は最大 2 時間まで適用できる。冷却要素は、好ましくは、1 分から 3 0 分の間適用される。上記冷却要素は少なくとも 1 0 0 ミリ秒の間適用できる（例えばスプレーを用いると期間が短くなる）。例えば、液体窒素が非常に短い間（例えば、約 1 秒間）繰り返して（例えば、1 0 ~ 1 0 0 回）適用できる。そして、適用の間、表皮損傷を引き起こさない温度が維持される（暴露時間によるが、例えば、約 0 から - 1 0 ）。緩やかな冷却様式では、例えば、液体窒素が（例えば約 1 0 ~ 3 0 c m の）距離から噴霧される。液体窒素の液滴の一部は、噴霧中に蒸発するか、周囲の空気と混ざる。

10

【 0 0 2 8 】

本発明の冷却要素や冷却剤は、例えば、直接接触または間接接触により皮膚表面に適用される。被験者の皮膚は、真皮または表皮あるいはそれらの組合せから成る。冷却要素や冷却剤は、皮膚表面に直接適用するときは、非毒性冷却剤である。

【 0 0 2 9 】

冷却要素や冷却剤は、2 回以上、例えば繰り返しサイクルで、適用される。冷却剤は間欠的あるいは連続的に適用できる。冷却要素や冷却剤は、当該技術分野で既知の従来法が全て適用でき、液状やガスや粒状固体物質ならばスプレーによる局所的に適用することを含む。好ましくは、適用は外部手段による。しかし、本発明の冷却要素や冷却剤は、注射あるいは他の従来手段によって、皮下にも適用できる。例えば、熱平衡に達して脂質過多組織が冷却されるように、冷却剤が皮下組織に直接適用され、次に、冷却剤は接触後除去されるか、或いは皮下組織に残される（例えば、液体冷却剤の皮下注射またはペレットやマイクロビードなどの微細冷却粒子の皮下注入）。

20

【 0 0 3 0 】

好ましくは、本発明の方法は非侵害的である（例えば、表面的処置や局所的処置または腹腔鏡的処置は、侵害的な外科技術を必要としない）。

【 0 0 3 1 】

上記冷却要素や冷却剤は、1 つの限定された領域または多くの領域に適用できる。冷却要素や冷却剤の空間分布は、必要に応じて制御される。一般的に、（例えば、冷却剤が皮膚と接する）表面領域の寸法は、冷却対象である皮下脂肪組織の深度の少なくとも 3 倍である。好ましくは、上記表面領域の最小直径は少なくとも 1 cm^2 のものである。より好ましくは、表面領域の直径は、 3 cm^2 から 20 cm^2 と間のものである。最適な表面領域を決定するには、日常的に変化する幾つかの媒介変数（パラメータ）が必要となる。例えば、 3500 cm^2 を越える大きな表面領域は、他の手段によって低体温症が防止されるならば、本発明の方法にしたがって冷却される。低体温症は、身体から逃げる熱伝導を他の部位で償うことによって（例えば、温水を 1 箇所或いは数箇所適用することによって）防止できる。多数の冷却要素や冷却剤は、（例えば、 3500 cm^2 より大きな）大表面積と接するときに使用される。

30

【 0 0 3 2 】

冷却要素や冷却剤は、適用される領域の外形に追従できる。例えば、冷却される表面領域の外形に追従するために、可撓性のある装置が使用される。接触時に、冷却剤または冷却剤を包含する装置の周囲或いは内部に接触表面が形成されるように、上記装置は接触表面の形状を変化させることもできる。冷却要素や冷却剤は、同時に 2 以上の表面と接触することができる。例えば、上記表面を褶曲させて、その両側で冷却要素や冷却剤を接触させる場合である。好ましくも、皮膚の褶曲は、冷却要素や冷却剤が両側で接触して、冷却の効率を増大させる。

40

【 0 0 3 3 】

好ましくは、固体冷却要素や冷却剤は、その接触表面（例えば皮膚表面）において、熱力学的な熱交換（「熱的交換」）を増大させるように、形状化されている。熱伝導を増大

50

させるために、固体冷却剤と接触表面との間の界面に、液体が用いられる。

【0034】

必要な場合、冷却要素や冷却剤は、麻酔剤または鎮痛剤などの疼痛治療剤と一緒に使用される（冷却は単独で沈痛作用を有する。したがって、付加的な疼痛治療剤の使用は任意である）。局所麻酔剤は、例えば、冷却剤の適用前か適用後か適用中に、典型的には接触点に適用される。必要な場合、注射や経口投与などの従来法によって、麻酔薬の全身投与が行われる。冷却剤の温度は治療中に変化させることができ、例えば、冷却速度を減少させて、不快感を軽減させる処置を施している。さらに、本発明の方法は、脂肪吸引など当該技術分野で周知の他の脂肪減少手法と組み合わせて実施される。

【0035】

好ましくは、本発明の脂質過多細胞は、皮下脂肪組織またはセルライトの中の含脂肪細胞である。したがって、皮下脂肪組織を含む脂質過多細胞は、本発明の方法によって破壊の対象にされる。さらに、器官やその他の体内構造を包囲する外膜を備えた脂質過多細胞の破壊を目標にすることは、本発明の範囲内である。

【0036】

含脂肪細胞の細胞内の脂質は、副形質液胞内に閉じ込められている。皮下脂肪組織内には、単一液胞または多重液胞の含脂肪細胞が存在する。殆どが単一液胞であって、直径が約100 μ mより大きい。このサイズは、肥満した被験者では、細胞内の脂質量の増大のために劇的に増大する。

【0037】

好ましくは、本発明の脂質過多細胞は、20～99%の間の全細胞内脂質量を有する。好ましくは、本発明の脂質過多細胞は、約20～50%の飽和中性脂肪から成る内細胞脂質量を有する。そして、より好ましくは、約30～40%の飽和中性脂肪から成る内細胞脂質量を有する。細胞内の中性脂肪（トリグリセリド）は、限定的ではないが、例えば、ミリスチン酸やパルミチン酸やステアリン酸などの飽和脂肪酸と、例えば、パルミトレイン酸やオレイン酸などの一価不飽和脂肪酸と、例えば、リノール酸やリノレイン酸などのポリ不飽和脂肪酸とを含んでいる。

【0038】

好ましくは、本発明の脂質過多細胞は皮下脂肪組織内に在る。皮下脂肪組織の飽和脂肪酸の成分は、人体の身体部位が異なると変化する。例えば、人間の腹部の皮下脂肪組織は、次の成分の飽和脂肪酸を有している。すなわち、ミリスチン酸（2.6%）、パルミチン酸（23.8%）、パルミトレイン酸（4.9%）、ステアリン酸（6.5%）、オレイン酸（45.6%）、リノール酸（15.4%）、リノレイン酸（0.6%）。腹部の皮下脂肪組織は約35%の飽和脂肪酸から成る。これは、約32%の飽和脂肪酸から成る臀部よりも高い値である。室温では、腹部領域の飽和脂肪酸は、高い脂肪酸量の結果、半固体状態になっている。臀部領域は同様な影響は受けない。Malcom G. et al. 著（1989年）Am. J. Clin. Nutr. 50(2):288-91。当該技術分野の習熟者は、本発明の冷却方法に対応して身体的な差異を補う必要がある場合、温度範囲あるいは適用回数を変更し得る。

【0039】

好ましくは、本発明の非脂質過多細胞は、20%以下の全細胞内脂質量を有し、本発明の冷却方法によって破壊されない。好ましくは、本発明の非脂質過多細胞は、約20%未満の高飽和中性脂肪、さらに好ましくは、約7～10%未満の高飽和中性脂肪を備えた細胞内脂質量を有する細胞を含む。上記非脂質過多細胞は、限定されるものではないが、皮下脂肪組織の周りの非脂質過多細胞であって、例えば、脈管構造、末梢神経系、表皮（例えばメラニン細胞）、真皮（例えば繊維細胞）の細胞である。

【0040】

本発明の方法によって回避される真皮や表皮に対する損傷には、例えば、炎症、腫れ、損傷の形成、メラニン細胞の低色素沈着や高色素沈着が含まれる。

【0041】

理論によって拘束されてはいないが、脂質過多細胞の選択的な破壊は、非脂質過多細胞

10

20

30

40

50

における高飽和脂肪酸の結晶化を誘発することのない温度で冷却する時に、非脂質過多細胞における高飽和脂肪酸が局所的に結晶化することに起因していると考えられている。結晶は、脂質過多細胞の2重構造膜を破壊して、細胞の壊死を引き起こす。このようにして、脂質過多細胞の結晶形成を引き起こす温度で、真皮細胞のような非脂質過多細胞の損傷は回避される。また、冷却は、脂質過多細胞の脂肪分解（例えば代謝）を引き起して、皮下脂肪組織の減少をさらに促進すると考えられている。脂肪分解は、交感神経系の刺激や局所的な寒冷暴露によって促進される。

【0042】

一実施形態では、脂質過多細胞の温度は約10℃以下である。好ましくは、脂質過多細胞の温度は-10℃と37℃との間である。より好ましくは、脂質過多細胞の温度は-4℃と20℃との間である。さらに好ましくは、脂質過多細胞の温度は-2℃と15℃との間である。好ましくは、脂質過多細胞は37℃未満の温度に最大2時間冷却される。一般には、脂質過多細胞は、好ましくは、約10℃と、約37℃、35℃、30℃、25℃、20℃、15℃、10℃または4℃との間の平均温度に約維持されるか、約4℃と、35℃、30℃、25℃、20℃、15℃、10℃または4℃との間の平均温度に約維持されるか、或いは、約2℃と、35℃、30℃、25℃、20℃、15℃、10℃または5℃との間の平均温度に約維持される。

10

【0043】

また別の実施形態では、脂質過多細胞の温度範囲は、37℃と-10℃との間で揺動する。非脂質過多細胞への不随的な損傷を最小限にするために、短期間加温を伴うパルス冷却の方法が用いられる。より好ましくは、脂質過多細胞の温度範囲は、-8℃と33℃との間で揺動する。さらにより好ましくは、脂質過多細胞の温度範囲は、-2℃と15℃との間で揺動する。皮膚冷却の時間的プロファイルは、1つの連続冷却か、多重の冷却サイクルか、冷却サイクルと積極加熱サイクルとの実際的な組合せかである。

20

【0044】

本発明の冷却方法は、表皮への望ましくない影響を有利に排除する。一実施形態では、表皮の温度は約15℃以上である。好ましくは、表皮の温度は約-10℃と35℃との間に在る。より好ましくは、表皮の温度は約-5℃と10℃との間に在る。さらに好ましくは、表皮の温度は約5℃と5℃との間に在る。

【0045】

30

本発明の冷却方法は、真皮への望ましくない影響を有利に排除する。一実施形態では、真皮の温度は約15℃以上である。好ましくは、真皮の温度は約-10℃と20℃との間に在る。より好ましくは、真皮の温度は約-8℃と15℃との間に在る。さらに好ましくは、真皮の温度は約5℃と10℃との間に在る。好ましい実施形態では、脂質過多細胞は、約5℃～5℃に最大2時間冷却され、真皮細胞と表皮細胞とは約0℃の平均温度に維持される。最も好ましい実施形態では、脂質過多細胞は、約1分から最大約2時間の時間範囲内で、約-5℃～15℃に冷却される。

【0046】

本発明の方法は、短期間（例えば、1分間、5分間、15分間、30分間、60分間の期間）或いは長期間（例えば、12時間、24時間の期間）、適用される。好ましくは、期間は5分と20分の間である。加熱は、状況に応じて、冷却の合間に行われる。

40

【0047】

フィードバック機構は、皮膚の皮下脂肪組織（すなわち、真皮、表皮、或いはそれらを組み合わせたもの）の温度を監視や制御するために用いられる。フィードバック機構は、被験者の皮膚温度を監視して、上記温度が、予め決めた最小温度以下に、例えば、約10℃と約30℃との間の最小温度以下に低下しないようにすることができる。非侵害の装置は、外部から適用されて（当てがわれて）、接触点やその周囲の領域の表面温度を測定する。内部の温度を測定するために、熱電対のような非侵害な装置が用いられる。

【0048】

フィードバック機構は、温度や結晶の生成を監視するための当該技術分野において周知

50

なものを全て含んでいる。結晶の生成は、例えば超音波撮像測定とか音響測定とか光学的測定とか機械的測定によって計測される。機械的測定には、抗張力の測定が含まれる。

【 0 0 4 9 】

一実施形態では、長期に渡る異なる深度の温度プロファイルを推定するために、多重層モデルが使用される。温度プロファイルは、組織内の温度勾配を生じるように設計されていて、表面部で低い温度を示す。好ましい実施形態では、温度プロファイルは、冷却中の血流を最小限にするように設計されている。好適な温度勾配にするために、例えば、熱電対あるいは（例えば、皮下脂肪組織の層の変化を発見する）超音波装置あるいは（例えば、層変換が生じると衝撃波の伝搬が変化する）衝撃波の伝搬装置を備えたフィードバック機構が使用される。

10

【 0 0 5 0 】

例えば、皮下脂肪層を実質的に約 5 と 15 の間の目標温度に冷却するには、幾つかの要求を満たす必要がある。皮膚表面から抽出される熱は、皮膚の内部で温度勾配を生じさせ、表皮、真皮、最後に皮下脂肪層の順に冷却していく。真皮の血流は、熱を身体の中心部から真皮に移動させる。このため、真皮の血流は深部真皮と皮下脂肪の冷却を大幅に限定する。したがって、皮下脂肪を減少させる治療として冷却を行いながら、例えば、最大血圧よりも大きな圧力を皮膚に局所的に加えることによって、皮下血流を一時的に制限若しくは停止することが強く望まれる。一般的に要求されることは、皮下脂肪層を所望の治療温度にするため、皮膚表面を冷却する時間は、熱が真皮および皮下脂肪層から流出するのに十分長いものでなければならないことである。皮下脂肪が脂質結晶化温度以下に冷却されるとき、脂質を凍結させる潜熱も拡散によって取り除かれなければならない。皮膚表面の冷却温度および冷却時間が調整されて、例えば、皮下脂肪が影響を受ける身体深さである治療深度を制御する。熱拡散は受動プロセスであり、身体中心部の温度は殆ど常に 37 近傍にある。したがって、もう 1 つ一般的に要求されることは、冷却が行われる少なくとも一部の期間中、冷却時の皮膚表面温度が、所望される目標（例えば、含脂肪細胞）の治療領域温度以下でなければならないことである。

20

【 0 0 5 1 】

約 2 cm より大きな皮膚の直径を冷却するときで、血流が無い場合、1次元熱拡散は、冷却時の長期に渡る皮膚の温度プロファイルを推定するのに、良好な近似を提供する。熱拡散は、一般的な拡散方程式である $T / t = T / z^2$ によって決定される。ここにおいて、 $T(z, t)$ は深度 z と時間 t の関数とする皮膚温度であり、 κ は熱拡散係数であって、皮膚組織の場合、約 $1.3 \times 10^{-3} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$ である。熱拡散方程式の解や近似解は、皮膚の状態に近い半無限厚板平面形状に対して求められる。皮膚の表面 ($z = 0$) が或る一定の低温度に保持されると、有用な近似解では、深さ z から流出する熱は、最初の温度差の 1/2 の温度差となるのに、 $t = \text{約 } z^2$ の時間を要する。ここにおいて、 t は秒であり、 z はミリメートルである。したがって、 z^2 は熱時間定数の近似値であると考えられる。例えば、最初の皮膚温度が 30 であって、0 の氷が上記皮膚の表面に固定して置かれた場合、1 mm の深さの温度が約 15 に達するためには、約 1 秒間要する。典型的には、皮下脂肪層は $z = \text{約 } 3 \text{ mm}$ から始まり、数ミリメートルから最大数センチメートルまで延在する。皮下脂肪層の頂部からの熱伝導に対する熱時間定数は、約 10 秒である。皮下脂肪を実質的に冷却するためには、冷却時間に関する少なくとも 5, 6 の熱時間定数、好ましくは 10 より大きな熱時間定数が必要である。したがって、真皮血流が存在しない場合、皮下脂肪の頂部の温度が冷却された皮膚表面に接近するためには、皮膚表面において約 30 ~ 100 秒間、冷却が維持されなければならない。脂肪の温度が結晶化温度よりも低下したとき、上述したように、脂質の結晶化の潜熱は除去されなければならない。したがって、冷却時間は一般的に 1 分以上であることが望ましく、約 1 分以上最大 1 時間以上までの冷却時間が含脂肪細胞の深さを調整するために使用される。

30

40

【 0 0 5 2 】

したがって、他の実施形態では、真皮は、血管収縮を引き起こすのに十分な速度で冷却される。真皮内の血液の循環は、真皮温度を安定化させ、体温近傍の温度にする。皮下脂

50

肪組織を体温以下の温度に冷却するために、血流は最小限にされる。表皮表面を急速冷却することにより、血液の循環を適切に制限する血管収縮が生じる。

【 0 0 5 3 】

他の実施形態では、血管収縮を引き起こすために、血管収縮薬が投与される。血管収縮薬は、例えば、冷却剤の適用前または適用後または適用中に、典型的には接触点に局所的に適用される。必要な場合、注射や経口投与などの従来法によって、血管収縮薬が系統的に投与される。血管収縮薬は、当該技術分野で知られた如何なるものでもよい。好ましくは、血管収縮薬は E M L A クリームまたはエピネフリンである。

【 0 0 5 4 】

他の実施形態では、横方向の血流が制限されるように、冷却剤との接触点またはその近傍において、圧力が表面に印加される。例えば、皮膚表面を押圧して単一または多重の褶曲からなる皮膚褶曲にすることによって、皮膚表面に圧力が印加される。圧力は、冷却剤との接触点またはその近傍を真空にすることによるものでもよい。

【 0 0 5 5 】

理論によって拘束されていないが、脂質過多細胞の結晶の形成速度は、冷却工程中に圧力を印加することによって変化する。結晶の緩慢な形成ではなく唐突な結晶化は、脂質過多細胞に大きな損傷を引き起こす。圧力の印加は、脂質過多細胞内に結晶を移動させる力を生じさせ、2重層膜への損傷を増大させると考えられている。さらに、皮下脂肪組織の異なる区画は、それぞれ異なる粘性を有している。一般に、低い温度では（例えば、相変化点に特に近い温度では）粘性が高い。脂質過多細胞の相変化が非脂質過多細胞よりも高い温度で生じるために、圧力を印加した時、皮下脂肪組織内に不均一な張力線が形成される。これらの張力線に、著しい損傷が生じると考えられる。

【 0 0 5 6 】

他の実施形態では、真皮温度や表皮温度は 3 5 と - 1 5 との間で揺動する。より好ましくは、真皮温度や表皮温度は 1 0 と - 1 0 との間で揺動する。さらに好ましくは、真皮温度や表皮温度は 8 と - 8 との間で変動する。揺動する皮膚表面温度は、間欠的な加温を与え、冷却プロセスの潜在的な副作用（例えば、真皮あるいは表皮の細胞内の結晶の形成）を妨げる。

【 0 0 5 7 】

他の実施形態では、真皮や表皮内に結晶が形成されるのを減少または阻止するために、真皮や表皮に位置に、冷却剤を適用するとともに、一定または振動する電界や音場が適用される。

【 0 0 5 8 】

図 1 A は、本発明の実施形態による目標領域を冷却するための治療システム 1 0 0 を示す。図 1 A に示すように、治療システム 1 0 0 は制御ユニット 1 0 5 と治療ユニット 1 0 7 とを含み、上記治療ユニット 1 0 7 は加熱冷却要素 1 1 0 と治療インターフェイス 1 1 5 とを含む。

【 0 0 5 9 】

制御ユニット 1 0 5 は電源を含み、例えば、上記制御ユニットは、治療ユニット 1 0 7 に電気を供給するために、電源と結合されている。制御ユニット 1 0 5 は、また、入力された特性値や媒介変数に基づいた制御用ソフトウェアやハードウェアを有するコンピュータ・デバイスと、冷却加熱要素 1 1 0 と、治療インターフェイス 1 1 5 とを含んでいる。治療インターフェイス 1 1 5 は検出器 1 2 0 を含む。

【 0 0 6 0 】

図 1 B は、本発明の実施形態による制御ユニット 1 0 5 の構成を示す。図 1 B に示すように、制御ユニット 1 0 5 はコンピュータ・デバイス 1 2 5 を備える。上記コンピュータ・デバイス 1 2 5 は、（パーソナルコンピュータなどの）一般目的のコンピュータ、ワークステーション、メインフレーム・コンピュータ・システムなどである。上記コンピュータ・デバイス 1 2 5 は、プロセッサ装置（中央演算処理装置「CPU」）1 3 0 と、メモリ素子 1 3 5 と、ストレージデバイス（記憶装置）1 4 0 と、ユーザーインターフェイス

10

20

30

40

50

145と、システムバス150と、コミュニケーション・インタフェース155とを含む。CPU130は、命令と処理データなどを実行するための処理装置である。メモリ素子135は、ランダム・アクセス・メモリ(RAM)、リード・オンリー・メモリ(ROM)、フラッシュ・メモリ、電氣的消去可能ROM(EEPROM)などを少なくとも1つ含むメモリ素子である。ストレージデバイス140は、取り外し可能な集積型の光学的、磁氣的、光学磁氣的記憶手段などに(例えば、ハードディスク、コンパクトディスク・リード・オンリー・メモリ「CD-ROM」、書換可能CD「CD-RW」、ディープブイディ-ROM「DVD-ROM」、DVD-RWなどに)、読み書きするためのデータ記憶装置である。ストレージデバイス140は、また、システムバス150に接続するための制御器/インタフェース(図示せず)を含む。このように、メモリ素子135とストレージデバイス140とは、CPU130で実行するためのプログラムされたプロセスの命令を記憶する以外、データを記憶するのに適している。ユーザーインタフェース145は、タッチスクリーンと、コントロール・パネルと、キーボードと、キーパッドと、ディスプレイと、或いはその他のタイプのインタフェースとを含んでいる。上記インタフェースは、対応する入力/出力装置インタフェース/アダプター(図示せず)を介して、システムバス150に接続される。コミュニケーション・インタフェース155は、治療ユニット107を含む外部装置と通信するようになっている。コミュニケーション・インタフェース155は、さらに、何らかのシステムまたはネットワーク(図示せず)と通信するようになっていて、それは、例えば、ローカルエリア・ネットワーク(LAN)や広域ネットワーク(WAN)やインターネット上の1台以上のコンピュータ・デバイスである。このようにして、制御ユニット105は、単独で、あるいは1機以上の付加装置と共同して、プロセスを実施する。上記付加装置は、本発明による治療ユニット107を制御するためのアルゴリズムを含んでいてもよい。制御ユニット105は、プログラムすなわち命令されて、コミュニケーション・プロトコルやプラットフォーム上のプログラミング言語にしたがって、これらのプロセスを実行する。こうして、上記プロセスは、CPU130上で実行するために、メモリ素子135やストレージデバイス140で記憶されたデータと命令において、或いは、インタフェース155やユーザーインタフェース145で受け取られたデータと命令において、実体化されている。

【0061】

図1Aに戻り参照すると、治療ユニット107は、携帯型の装置または自動装置などであってよい。冷却加熱要素110は熱電冷却器などの冷却加熱部品を含む。

【0062】

図1Cは、本発明の一実施形態による冷却加熱要素110を示す図である。図1Cに示すように、冷却加熱要素110は、冷却加熱流体が流れる通路のネットワークを含んでいる。通路は熱伝導管などによって形成されている。冷却加熱流体は、要素110内の入口175を通して出口180から排出されるように方向付けられている。冷却加熱流体は、冷却された空気やガスあるいは液体のような温度制御された流体である。例えば、塩水浴またはアセトン浴は、氷やドライアイスを用いて冷却され、要素110に送り込まれる冷却液体の源泉として用いられる。このようにして、循環システムが形成されていて、出口180から排出された流体は、流体の源泉で再冷却されて、入口175に入る。上記流体の源泉や要素110の温度と、要素110に送り込まれる冷却流体の割合は、制御ユニット105によって監視、制御される。したがって、冷却加熱要素110の温度は、制御ユニット105を用いて、制御或いはプログラムされている。さらに、図1Cに示されているように、要素110の領域間には、温度差 T が存在する。例えば、目標組織から出る熱は治療中に冷却流体に移動し、これによって、出口180近傍の流体の温度が入口175近傍の冷却流体の温度よりも高くなる。このような T は、要素110の大きさを減少させることによって小さくなる。本発明の一実施形態によると、要素110の通路の構造と、目標組織への対応した要素110の適用とが、様々な組織目標を治療するために必要とされる温度差となる。例えば、出口180近傍の要素110領域は、高い治療温度を必要とする治療領域に適用できる。したがって、要素110の通路は、様々な治療温度を必要

10

20

30

40

50

とする目標組織の大きさ、形状、構成などによって作られる。冷却加熱流体は、脈動を打つように、要素 110 に送り込むことができる。

【0063】

上記 1A に戻って参照すると、治療インターフェイス 115 は、冷却加熱要素 110 と表皮 160 との間のインターフェイスであって、表皮 160 と真皮 165 と脂肪細胞 170 の治療に影響を与える。例えば、治療インターフェイス 115 は、冷却（伝導性）板と、冷却流体充填容器と、自由形成膜（非平坦表皮の補完インターフェイス用）と、凸状冷却要素（例えば図 3 に示す）などを含む。好ましくは、治療インターフェイス 115 は、表皮を補完する熱伝導性材料を備え、この熱伝導性材料によって、表皮 160 や真皮 165 や脂肪細胞 170 と冷却加熱要素 110 との間の熱移動が最大となる。例えば、冷却流体の流れを脈動させることによって生じる冷却要素 110 からの圧力変化を目標組織に移転させることができるように、治療インターフェイス 115 は流体で充填された容器あるいは膜である。さらに、治療インターフェイス 115 は単にチャンバでもよく、例えば噴霧装置などを用いることによって、冷却加熱流体が目標組織（表皮 160、真皮および脂肪細胞 170）に直接適用される。

【0064】

検出器 120 は、温度監視器であり、例えば、熱電対とかサーミスタなどである。検出器 120 は、組織の冷却を監視するための型式 T, E, J, K, G, C, D, R, S, B の熱電対を含む。検出器 120 は、温度変化と共に抵抗が変化する熱検知抵抗器を備えたサーミスタを含む。サーミスタの使用は、特にその感度が優れているために、有利である。本発明の一実施形態によると、大きな負の抵抗温度係数（NTC）を持つサーミスタが使用される。好ましくは、検出器 120 に使用されるサーミスタは約 -15 から 40 の作動温度範囲を有する。さらに、検出器 120 はポリマーまたはセラミックスの能動素子付きサーミスタを含む。セラミックスサーミスタは、最も良好な測定温度再現性を有しているので、最も好ましい。検出器 120 に用いるセラミックスサーミスタは、ガラスなどの保護材料で被包している。もちろん、他の様々な温度監視装置が、所望の大きさや構造や温度精度によって決定されて、使用される。検出器 120 は電極を備え、上記電極は皮膚表面領域の電気抵抗を測定するために使用される。表皮または真皮のような表面皮膚構造内での結氷は、電気抵抗の増大を引き起こす。この効果は表皮内での結氷を監視するために使用される。検出器 120 は、さらに、幾つかの測定方法を組合せて成っている。

【0065】

このように、検出器 120 は、制御ユニット 105 へのフィードバックとして、とりわけ、表皮 160 や真皮 165 や脂肪細胞 170 から温度情報を抽出している。検出された情報は、入力された物性や媒介変数に基づいて、制御ユニット 105 により分析される。例えば、脂肪細胞 170 の温度は、検出器 120 が検出した表皮 160 の温度に基づいた計算によって、決定される。したがって、治療システム 100 は、侵害することなく、脂肪細胞 170 の温度を測定することができる。次に、この情報は、治療ユニット 107 を連続的に制御するために、制御ユニット 105 によって使用される。上記治療ユニット 107 の連続的な制御は、例えば、冷却加熱要素 110 および治療インターフェイス 115 のエネルギーや温度を調整することによって行われる。このようにして、周囲の表皮 160 および真皮 165 をそのままの状態にしながら、目標脂肪細胞 170 は好適な治療温度に維持される。上述したように、冷却加熱要素 110 は、約 -10 から最大 42 までの温度範囲に調整できる。そのような温度範囲を維持するために、処置が完了するまで、自動温度測定と制御シーケンスが繰り返される。

【0066】

組織冷却が目標細胞のマッサージなどの身体操作を伴うとき、脂質過多細胞を冷却することによる脂肪組織の減少がより効果的に行われることは注意すべきである。本発明の一実施形態によると、治療ユニット 107 は振動装置などの組織マッサージ装置を含む。この代わりに、圧電変換器が治療ユニット 107 内で用いられて、冷却加熱要素 107（或いは、さらに良好な治療ユニット）に機械的な揺動や運動を与える。検出器 120 は、治

療の有効性を監視したり周囲組織の損傷を防ぐために、皮膚の粘性変化を検出するフィードバック装置を含む。例えば、振動検出装置は、目標組織（或いは周囲組織）の共振周波数の変化を検出するために使用される。上記共振周波数の変化は組織の粘性の変化であり、上記目標組織（或いは周囲組織）は、治療ユニット１０７に含まれる振動装置によって機械的に動いたり振動する。

【００６７】

表皮１６０や真皮１６５が冷却治療によって損傷を受けないことを更に確実にするために、光学検出器やフィードバック装置が使用されて、表皮の光学特性変化を監視する（結氷が生じた場合、散乱が促進される）。電氣的フィードバック装置は、表皮内の結氷によって引き起こされた表皮電気抵抗の変化を監視するために、使用される。超音波フィードバック装置は、皮膚内の結氷を監視するために（実際には回避するために）使用される。このような装置は、皮膚損傷を防止するために、治療を停止したり調整したりする信号制御ユニット１０５を含んでもよい。

10

【００６８】

本発明の一実施形態では、治療システム１００は幾つかの機器構成や機器を含む。異なるタイプの処置や構造や機器のために設計されたアルゴリズムは、制御ユニット１０５用に含まれる。

【００６９】

図１Ｄに示すように、治療システム１００は、脂肪細胞１７０の非侵害最低温度を測定するためのプローブ制御器１７５とプローブ１８０とを含む。有利にも、プローブ１８０は脂肪細胞１７０の温度をより正確に測定できる。これによって、プローブ１８０は治療ユニット１０７の制御および治療の有効性を向上させる。

20

【００７０】

治療システム１００が遠隔制御され得ることは注目される。例えば、制御ユニット１０５と治療ユニット１０７との間のリンク（連絡）は、（有線あるいは無線の）遠隔リンクである。制御ユニット１０５が、冷却加熱要素１１０と、治療インターフェイス１１５と、プローブ制御器１７５と、プローブ１８０とを遠隔制御する。

【００７１】

上記の典型的な治療システム１００は、本発明を使用するのに適したシステムの基本構成要素を例示しているが、図示された構造は限定的なものではない。その理由は、本発明から逸脱することなく、多くのハードウェア形態を変形することが可能だからである。

30

【００７２】

図２Ａは、本発明の一実施形態によって、目標細胞を褶曲させることにより、脂肪細胞１７０を冷却する治療システム２００を示す。図２Ａに示すように、治療システム２００は、対応する制御ユニット１０５と、圧縮ユニット２０５に結合された両側治療ユニット１０７とを含んでいる。圧縮ユニット２０５は、２つの治療ユニット１０７と一緒に引っ張るようになっていて、これにより、治療ユニット１０７の間で目標組織（表皮１６０，真皮１６５，脂肪細胞１７０）を褶曲させる。上述したように、このようにして、目標組織両側の治療ユニット１０７の治療インターフェイス１１５が、脂肪細胞１７０を複数の側面から効果的に冷却する。図２Ａに示すように、制御ユニット１０５が接続されて集積システムを形成する。本発明の一実施形態によると、システム２００の様々な構成部品は、多数の制御ユニットを用いて制御される。

40

【００７３】

上述したように、目標組織の物理的操作は冷却治療の効果を向上させる。本発明の一実施形態によると、圧縮ユニット２０５は、目標組織（表皮１６０，真皮１６５，脂肪細胞１７０）の周りの治療ユニット１０７と一緒に引っ張る力を変化させる。例えば、圧縮ユニット２０５は、脈動力を与えることができ、目標組織の褶曲（すなわち「摘み上げた部分」）を交互に緊張、弛緩させる。さらに、目標組織の特性（例えば粘性）の変化を検出するために、目標組織の緊張に対する抵抗が監視され、これによって、治療の効果と安全性が確保される。

50

【 0 0 7 4 】

図 2 B はプローブ 1 8 0 付きシステム 2 0 0 を示す。このシステム 2 0 0 は、図 1 D に示された脂肪細胞 1 7 0 の非侵害最低温度を測定するためのシステム 1 0 0 に類似したものである。上述したように、プローブ 1 8 0 は、脂肪細胞の温度をより正確に測定でき、これによって、治療ユニット 1 0 7 の制御および治療の効果を向上させている。

【 0 0 7 5 】

図 3 A と図 3 B とは、本発明の一実施形態による治療システム 3 0 0 を示す図である。図 3 A に示すように、システム 3 0 0 は吸引ユニット 3 0 5 を含み、治療ユニット 1 0 7 は、曲面を有する治療インターフェイス 1 1 5 を含む。上記曲面は、表皮 1 6 0 の上にチャンバ 3 1 0 を形成・収容するために、例えば、ドームを形成している。図 3 B に示すように、吸引ユニット 3 0 5 が作動して空気がチャンバ 3 1 0 から引き抜かれて、目標組織（表皮 1 6 0、真皮 1 6 5、脂肪細胞 1 7 0）が吸引されて治療インターフェイス 1 1 5 に接触している。治療インターフェイス 1 1 5 は、有利にも、目標脂肪細胞 1 7 0 を包囲して、目標脂肪細胞 1 7 0 をより効果的に冷却する。治療インターフェイス 1 1 5 は、固形物または可撓性材料から成り、皮膚表面に直接接触するか、或いは、皮膚表面と治療ユニットの間の熱結合材に接触している。上記インターフェイス 1 1 5 の表面は、吸引ユニット 3 0 5 に接続された多数の開口部を有してもよい。皮膚は部分的にこれら多数の開口部に進入し、これによって、治療インターフェイスに熱的に接触する表皮 1 6 0 の全表面積が増大する（例えば、皮膚の伸長）。皮膚の伸長は、表皮と真皮の厚みを減少させ、脂肪 1 7 0 の冷却が容易となる。治療中の組織温度を監視するために、幾つかの検出器 1 2 0 やプローブ 1 8 0 が治療システム 3 0 0 に含まれるが、図 1 A、1 C、2 A、2 B に言及して上述したので、ここではその詳細な説明は繰り返さない。

【 0 0 7 6 】

図 4 は本発明の一実施形態による治療システム 4 0 0 を示す。図 4 に示すように、吸引ユニット 3 0 5 は、作動時に、治療インターフェイス 1 1 5 の周りに真皮 1 6 0 による吸引シール 4 1 0 を形成するために、治療インターフェイス 1 1 5 の周りのリング状開口部に接続されている。その結果、治療は、治療インターフェイス 1 1 5 において分離された目標組織領域に行われる。有利にも、被験者すなわち身体の一部が温浴に浸漬されても、インターフェイス 1 1 5 での治療は影響を受けない。したがって、周囲の温暖な環境によって、低温症を全般的に防止しながら、治療領域を増大させることができる。

【 0 0 7 7 】

図 5 A と図 5 B とは、本発明の一実施形態による治療システム 5 0 0 を示す図である。図 5 A と図 5 B とに示されているように、治療システム 5 0 0 は、目標組織塊 5 1 5 の周囲に帯域（または円筒）を形成する。治療システム 5 0 0 は、可撓性材料または固形材料から成る。図 5 B に示されるように、冷却加熱流体は、ポンプを用いて、入口 1 7 5 と出口 1 8 0 とを経由して治療システム 5 0 0 を通る。冷却加熱要素 1 1 0 は、例えば配管などの内部容器或いは通路ネットワークによって形成されている。目標組織塊 5 1 5 との熱伝達は、熱伝導材料を含む治療インターフェイス 1 1 5 を介して行われる。治療システム 5 0 0 は、さらに、組織塊 5 1 5 の周りを固定し包含するために、フックやループファスナーなどの固定機構 5 1 0 を含んでいる。治療システム 5 0 0 は、さらに、治療システム 5 0 0 に送り込まれる冷却流体の圧力が目標組織 5 1 5 に伝わるように、可撓性材料を含んでいる。例えば、図 5 A を参照すると、治療システム 5 0 0 は、目標組織塊 5 1 5 に対して内方向の圧力を印加することができる。目標組織塊 5 1 5 は、被験者の部位、身体の一部あるいは四肢であってもよい。目標組織塊 5 1 5 は、例えば、被験者の腕または上脚部または下脚部または腰などである。システム 5 0 0 の冷却流体の圧力と流量は、好適な治療温度や治療圧力になるように、制御ユニット 1 0 5 によって制御される。組織塊 5 1 5 の周りの密着および大きな内方圧力によって、被験者は温浴に浸ることが可能となる。流体流は、上述したように、脈動流でもよい。

【 0 0 7 8 】

本発明は、次の例示的で非限定的な例によって、付加的に説明されているが、例は本発

10

20

30

40

50

明およびその多くの利点をより良く理解させるものである。

【 0 0 7 9 】

例 1：生体の制御された冷却による脂肪組織の選択的損傷

本発明の方法は、生後 6 ヶ月の雌の白いハンフォード・ミニ豚（豚 I）と、生後 6 ヶ月の雌の黒いユカタン・ミニ豚（豚 II）とで行われた。これらの豚は、テラゾール / キシラジン（ $4.4 \text{ mg / kg im} + 2.2 \text{ mg / kg im}$ ）を用いて、麻酔にかけられた。注射麻酔が身体を十分に無痛化させない場合に限って、吸入麻酔薬（ハロタンまたはイソフルレン（ $1.5 \sim 3.0\%$ ）と酸素（ 3.0 リットル / 分 ））が、マスクによって供給され、また、弗素空気吸収罐を用いて濾過された。幾つかの試験部位が、各試験部位の隅に墨汁を塗布することによる小さなタトゥー（入墨）を用いて、マーキングされた。試験部位をマッピング（写像）した後、図 1 A に示す冷却装置を用いて、寒冷暴露が行われた。治療インターフェイスの領域は、内臓型温度センサーが付いた $2 \times 4 \text{ cm}^2$ の大きさの平坦領域であった。上記インターフェイスは、熱電冷却装置と熱的に接触させた。上記熱電冷却装置は、インターフェイスの表面温度が予め設定された一定温度に保持されるように、制御ユニットによって電氣的に調整された。上記冷却装置は、寒冷暴露中に、大きな機械的圧力が血流に加わらないように、皮膚に軽く適用された。冷却要素は、表面形状を操作することなく、皮膚に適用された。

【 0 0 8 0 】

事前に設定された冷却インターフェイス温度と暴露時間とについて、様々な組合せがテストされた。或る部位に対しては、熱伝導ローションが、皮膚と冷却インターフェイスとの間に塗布された。この熱伝導ローションは、主として、グリセロールから成る。豚 I は、試験部位の切除の生検が得られるまで、或いは、豚が殺されるまで、61 日間観察された。試験部位 C からは、2 日目に得られた付加的パンチ生検が存在した。

【 0 0 8 1 】

生検は、通常の光学顕微鏡用に処理され、ヘマトキシリンとエオシンとを用いて染色された。指示温度は適用された冷却要素の温度である。表 1 は、冷却適用の媒介変数と、豚 I の様々な部位で得られた結果とを示す。

表 1

部位	温度	時間	ローション	結果	
A	- 6	1 分	+	61 日で 表皮損傷無 真皮損傷無 明確な凹無 明確な組織構造変化無	30
B	- 6	1 分	-	61 日で 表皮損傷無 真皮損傷無 明確な凹無 明確な組織構造変化無	40
C	- 6	5 分	+	61 日で 表皮損傷無 真皮損傷無 皮下脂肪組織の欠乏に因る凹 （1 週間 ~ 61 日） 約 3 ~ 6 mm の間の深さでの 含脂肪細胞の平均サイズの減少 2 日で 組織炎症と脂肪織炎	50
D	- 3.5	5 分	+	61 日で	

E	制御	表皮損傷無
		真皮損傷無
		明確な凹無
		脂肪組織での境界部の構造的損傷
		含脂肪細胞の平均サイズの減少
		正常 - 表皮と真皮と皮下脂肪組織内で変化無

【 0 0 8 2 】

豚IIは、全試験部位から切除生検が確保され、豚が犠牲にされるまで、50日間観察された。試験部位Eから、付加的な生検が17日目に確保された。生検は、上述したように、通常の光学顕微鏡用に処理され、ヘマトキシリンとエオシンとを用いて染色された。指示温度は、適用された冷却要素の温度である。表2は、冷却適用の媒介変数と、豚IIの様々な部位で得られた結果を示す。

10

表 2

部位	温度	時間	ローション	結果	
C	- 6	5 分	-	50日で 皮下脂肪組織の欠乏に因る顕著な凹 (2 ~ 3 mm) 表示損傷無 真皮損傷無、 色素変化無、含脂肪細胞のサイズ減少、 脂肪組織の組織構造損傷	20
D	- 8	5 分	-	50日で 皮下脂肪組織の欠乏に因る顕著な凹 (2 ~ 3 mm) 表示損傷無 真皮損傷無 色素変化無、 約 6 mm 深度まで含脂肪細胞損傷有、 含脂肪細胞サイズ減少、 脂肪組織の組織構造損傷	30
E	- 9	5 分	-	50日で 皮下脂肪組織の欠乏に因る顕著な凹 (2 ~ 3 mm) 表示損傷無 真皮損傷無 色素変化無、 約 6 mm 深まで含脂肪細胞損傷有、 含脂肪細胞サイズ減少、 脂肪組織の組織構造損傷	40
F	- 22	5 分	-	17日で 脂肪組織炎の兆候 50日で 顕著な皮下色素沈着 と顕著な表皮損傷 真皮収縮に伴う傷の形成 と皮下脂肪組織の完全切除	

【 0 0 8 3 】

図6は、暴露後17日の豚IIの試験部位D, E, Fの皮膚表面像を示す。1と2には、

50

寒冷暴露の部位に合致する凹みが見られる。上記 1 は試験部位 D に合致し、上記 2 は試験部位 E に合致する。これらの試験部位には、異常な表皮変化は見られない。3 は、試験部位 F に合致し、冷却が積極的に適用された。上記 3 では、表皮に対する損傷が著しい（例えば、色素沈着の消失および中央の堅外皮形成）。

【 0 0 8 4 】

図 7 は、寒冷暴露部位の下領域から採取された試料であって、9 で 5 分間寒冷暴露後 17 日の試験部位 E（豚 II）の組織構造を示す。図 7 A は低倍率（1.25 倍）の上記試料を示し、図 7 B は中倍率（5 倍）で拡大したものを示す。表皮 701 と真皮 702 と皮下脂肪 703 と筋肉層 704 とが示されている。組織構造は、皮下脂肪 703 内で、小葉性および中隔性の脂肪組織炎の兆候を呈していて、上記脂肪組織炎は脂肪組織の炎症である。脂肪細胞の平均サイズは、非暴露領域から得られた試料と比較して、小さい。組織変化の形跡は、表皮と真皮と筋肉層には見られない。

【 0 0 8 5 】

皮下脂肪組織の減少は、組織構造（ヘマトキシリンとエオシンの染色）によるもの以外に、皮膚表面の凹みの臨床観察によっても、立証された。図 8 A, B, C, D, E, F は、試験部位 C（図 8 A と 8 B）と試験部位 E（図 8 C と 8 D）と試験部位 F（図 8 E と 8 F）に関して、暴露後 50 日の組織構造を 2.5 倍の低倍率（図 8 A, 8 C, 8 E）と 5 倍の中倍率（図 8 B, 8 D, 8 F）とで示している。表皮 801 と真皮 802 とは、試験部位 C と E で、損傷していない。一方、試験部位 F にはより積極的な冷却様式が用いられ、表皮や真皮への損傷の原因になっている（例えば、傷の形成と炎症が見られる）。皮下脂肪 803 は、含脂肪細胞のサイズの減少や構造の変化を呈している（例えば、繊維状の中隔と脂肪細胞層の明らかな凝縮が、凝縮された脂肪層の中に含まれている）。試験部位 F に積極的な冷却様式を適用した結果、残余の脂肪細胞群のみを残して、ほぼ全層が除去される。このように、積極的な冷却様式が適用される場合、非選択的且つ顕著な損傷が表皮や真皮に見られる。

【 0 0 8 6 】

つまり、上記結果は、本発明の冷却方法を用いることによって、表皮や真皮に損傷を与えることなく、皮下脂肪組織の選択的な破壊が行われることを例証している。

【 0 0 8 7 】

皮膚表面を -7 で冷却している時に、冷却の時間依存性および深度依存性を立証するために、温度測定が、皮膚の血流を停止するに十分な圧力を印加しながら、生きた豚で行われた。温度を記録するために、熱電対が、0, 2, 4, 8 mm の深さに挿入して使用された。この実験条件は理想的なものではなかったが（皮膚冷却装置は皮膚表面を厳密に -7 に維持できなかった）、表皮（2 mm）と脂肪（4 mm, 8 mm）の冷却は期待通り行われたことは明らかである（例えば、図 10 を参照）。

【 0 0 8 8 】

例 2：様々な組織深度における温度プロファイルの測定。

この研究は、生後 6 ヶ月の黒い雌の無毛ユカタン・ミニ豚（シンクレア・リサーチ・センター、コロンビア、ミズーリ州）を用いて行われた。この豚は、テラゾール/キシラジン（4.4 mg / kg i m + 2.2 mg / kg i m）を用いて、麻酔にかけられた。注射麻酔が身体を十分に無痛化させない場合に限って、吸入麻酔薬（ハロタンまたはイソフルレン（1.5 ~ 3.0 %）と酸素（3.0 リットル / 分））がマスクによって供給され、また、弗素空気吸収罐を用いて濾過された。幾つかの試験部位は、各試験部位の隅に墨汁を塗布した微小なタトゥー（入墨）で、マーキングされた。そして、上記試験部位の隅に、皮下注射された。寒冷暴露は、熱交換器に取付けられた丸い凸状銅板を用いて行われた。上記熱交換器は、-7 に調整された循環冷剤によって、冷却された。暴露時間は 600 ~ 1200 秒の範囲だった。表 3 は、冷却適用媒介変数と、豚 III の様々な部位で得られた結果とを示す。冷却板は、直径が約 1 mm の 3 つの中央開口部を有していた。上記開口部を通して熱電対が配置され、寒冷暴露の間、異なる深さの組織の温度プロファイルを監視した。図 9 に示す寒冷暴露装置は、寒冷暴露時に、試験部位に確実に固定された。

寒冷暴露は、一週間あけた異なる実験日の2日間で行われた。第1の実験日には、熱電対が寒冷暴露中に時々移動し、熱電対の測定深さが0.5mm変化した。第2の実験日には、熱電対の深さ変化を最小限に押さえ、深さを明確にして、熱電対を用いた付加的な暴露が行われた。第1の実験日の試験部位1, 2, 3, 7, 11, 12に対する熱電対の位置は、2.5mm, 4.5mm, 10mm(±0.5mm)の深さであった。試験部位14, 15, 16, 18は、第2の実験日に、深さ変位を最小限に押さえて、2mm, 4mm, 8mmの熱電対深さで治療された。それでも、寒冷暴露中の組織圧縮のために、熱電対の深さは変化する。皮膚表面と良好な熱的接触を行うために、グリコールを含む溶液が使用された。豚は、治療後3ヶ月半間観察され、その後、犠牲にされて、分析のために試験部位の組織が採取された。表3は冷却適用の媒介変数と豚IIIの様々な部位から得た結果を示す。

10

表 3

部位	温度(冷却材)	暴露時間	位置	温度と深さ	温度と深さ
1	- 7	5 分	脇腹	0 、 2.5 mm	7 、 5 mm
2	- 7	5 分	脇腹	- 2 、 2.5 mm	入手不可能
3	制御		脇腹		
7	- 7	10 分	腹部	3 、 2.5 mm	7 、 5 mm
9	制御		腹部		
11	- 7	10 分	臀部	入手不可能	入手不可能
12	- 7	10 分	臀部	4 、 2.5 mm	入手不可能
13	- 7	21 分	臀部	- 4 、 2 mm	入手不可能
14	- 7	21 分	臀部	- 4 、 2 mm	3 、 4 mm
15	- 7	11 分	臀部	- 4 、 2 mm	1 、 4 mm
16	- 7	10 分	臀部	- 4 、 2 mm	0 、 4 mm
18	- 7	15 分	脇腹	- 3 、 2 mm	入手不可能

20

部位	温度と深さ	3.5ヶ月後の凹	3.5ヶ月後の表面脂肪層の相対的減少
1	2.4 、 1.0 mm	+	6.6 %
2	2.1 、 1.0 mm	+	
3		-	9 %
7	1.9 、 1.0 mm	+	
9			
11	1.2 、 1.0 mm	++	7.9 %
12	1.3 、 1.0 mm	+	5.7 %
13	7 、 1.0 mm		
14	1.2 、 8 mm	+	
15	1.2 、 8 mm	+	
16	1.4 、 8 mm	++	
18	1.5 、 8 mm	+	6.6 %

30

【0089】

試験部位は、- 7 の冷却剤温度に設定された装置に、600～1200秒間暴露された。触診によって分かるが、真皮は寒冷暴露直後に固化し、暴露後約1分で通常温度に戻ったとき、ピスコースになった。暴露後数分後の偏光拡大レンズを用いた近接調査では、表皮損傷や変化の形跡はなかった。水疱の形成は無く、ニコルスキー現象も見られなかった。生存期間中、表皮に甚だしい損傷はなかった。痂皮や腫れや顕著な色素変化は観察されなかった。幾つかの試験部位では、表皮の色素沈着が僅かに増加した。この僅かな高色素沈着は、表皮を緩く擦ることにより、数ヶ月で除くことができる。

【0090】

40

50

熱電対による温度測定は、深度と身体位置と冷却圧力とに依る。様々な試験部位について、寒冷暴露中の異なる組織深さにおける温度プロットが、図10A～Jに示され、表3に要約されている。幾つかの試験部位については、温度の揺動が観察された。この揺動は近傍の血管に関係していると考えられる。幾つかの温度プロットは、熱電対の移動や配置違いに因るとは考えられなかった（表3では「エラー」で標識化）。深部の真皮あるいは表面脂肪層の温度は、 $-2 \sim -4$ の範囲内である。4～5 mm深さの温度は、約0～7 の範囲内であって、接触圧力および解剖学的領域の変化に依存する。この位置は、ばらつきの大きな様々な温度プロットを呈した。皮下脂肪層内の深さに対応する8～10 mm深さの温度は、 $7 \sim 24$ の範囲の温度であった。

【0091】

制御組織（部位9）と寒冷暴露部位（部位8）（ -7 、600秒）は、暴露後6日で入手され、皮膚病理学者によって分析された。制御および寒冷暴露の部位では、次のことが記載される。

【0092】

両試料の表皮は、正常で、正常な厚みを持った籠編型角質層を呈する。制御部と比較して、正常な網状組織の隆起を呈する。寒冷暴露部位内には、血管周囲にリンパ球浸潤が僅かに存在する。しかし、両試料には、脈管炎の明確な兆候は存在しない。

【0093】

制御部の皮下脂肪は正常な形態を呈している。寒冷暴露部位の皮下脂肪は、明らかに、小葉性脂肪組織炎および中隔性脂肪組織炎の兆候を示している。含脂肪細胞の多くは、マクロファージを含む副次的脂質と共にリンパ球浸潤によって、包囲されている。皮下中隔の厚みは増大している。しかし、柔らかな血管は血管炎の明らかな兆候である。寒冷暴露後3ヶ月半、選択試験部位の20 MHz超音波画像診断を実施した後、豚は犠牲にされ、全層切除によって、暴露部位の組織が採取された。生体内の超音波像は、寒冷暴露を行っていない周囲組織に比べて、皮膚冷却による治療領域では脂肪組織が消失していることを示した。寒冷暴露後3ヶ月半の生体超音波像は図11に示す。

【0094】

採取された巨視的組織は試験部位から切断された。撮影像は巨視的組織断面から得た。部位1, 3, 11, 12, 18の巨視的組織断面は、図13A～Eに示されている。全ての寒冷暴露部位は、周りの非寒冷暴露脂肪層に比べて、皮下脂肪層の厚みの増加が見られる。巨視的断面は、超音波像とよく一致している。皮下脂肪内の2つの異なる隔室は、表面脂肪層と深部脂肪層とに識別できた。上記表面脂肪層の厚みは、寒冷治療部位において劇的に減少している。一方、深部脂肪層は余り変化していない。試験領域内外の表面脂肪層の減少パーセントは、幾つかの試験部位について、表3に列挙されている。皮下脂肪層の変化は、寒冷暴露部位1, 11, 12, 18に見られる。評価された試験部位内での表面皮下脂肪層の厚みの減少は、平均して47%であった。暴露されていない制御部位に対しては、いずれの脂肪層においても厚みの減少は見られなかった。

【0095】

これらの例は、特定の範囲の冷却温度と暴露時間で外部から冷却することにより、表皮や真皮に重大な損傷を与えることなく、皮下脂肪組織を選択的に損傷できることを豚のモデルで確証させた。皮下脂肪の除去は、治療された皮膚表面における明らかな凹みによっても実証された。上記凹みは、寒冷暴露と正確に一致し、また、寒冷暴露部位に関する犠牲後の超音波巨視断面による脂肪層測定に正確に一致した。皮下脂肪組織に限定される顕著な組織構造変化が、寒冷暴露後6日目に見られた。組織構造的には、脂肪細胞の大きさが減少するとともに脂肪組織炎が見られた。寒冷に対する応答性は部位が異なると変化し、また、深部脂肪層よりも表面脂肪層の方が組織損失による影響を受け易いという兆候が見られた。豚11の結果は、深部層よりも表面脂肪層の方が脂肪の除去が促進されることを示唆している。これに対する説明としては、a) 温度勾配によって表面脂肪層がより寒冷的な温度に暴露されること、b) 豚の深部脂肪層は、選択的な寒冷損傷に対する感受性が小さいことである。

10

20

30

40

50

【 0 0 9 6 】

図 9 は、豚 III の寒冷暴露用装置の撮像を示す。寒冷銅板 9 1 は皮膚に接触される。寒冷暴露中の皮膚内の温度プロファイルは、異なる深さに差し込まれた熱電対 9 2 によって測定される。上記装置には、寒冷暴露中に圧力を印加するためのパネが装填されている。

【 0 0 9 7 】

図 10 は、異なる試験部位 10 A (部位 1) , 10 B (部位 2) , 10 C (部位 7) , 10 D (部位 11) , 10 E (部位 12) , 10 F (部位 13) , 10 G (部位 14) , 10 H (部位 15) , 10 I (部位 16) , 10 J (部位 18) について、豚 III の寒冷暴露中の温度プロファイルを示す。様々な深さの温度は、T 3 - E (表面) と T 0 - B (2 ~ 2.5 mm) と T 1 - C (4 ~ 5 mm) と T 2 - D (8 ~ 10 mm) とを用いて、標

10

【 0 0 9 8 】

図 11 は、暴露後 3 ヶ月半に採取された試験部位 11 の超音波像である。1105 の下の部分は寒冷暴露領域の外側であり、1106 の下の部分は寒冷暴露領域の内側である。真皮 1102 は、脂肪層 1103 および筋肉層 1104 と明確に区別される。脂肪層 1103 内では、表面脂肪層 1103 a と深部脂肪層 1103 b との 2 つの異なる層が識別できる。超音波像は図 13 C の同一組織の巨視的断面と良く一致している。

【 0 0 9 9 】

図 12 は、寒冷暴露 (- 7 , 600 秒) 後 6 日の試験部位 8 (図 12 A と 12 B) の組織構造と、非暴露制御部である試験部位 9 (図 12 C と 12 D) の組織構造を示す。これらの顕微鏡写真は、図 12 A と 12 C では低倍率 (1.25 倍) 像、図 12 B と 12 D では中倍率 (5 倍) 像を示す。上記像は、表皮 701 と真皮 702 と皮下脂肪 703 とを示す。暴露されない制御部が通常の組織形態を呈しているのに対し、寒冷暴露された組織は皮下脂肪において脂肪織炎を呈している。

20

【 0 1 0 0 】

図 13 A ~ E は、寒冷暴露後 3 ヶ月半に豚を犠牲にした後の、異なる試験部位の中央部の巨視的断面を示し、図 13 A (部位 1) , 図 13 B (部位 3) , 図 13 C (部位 11) , 図 13 D (部位 12) , 図 13 E (部位 18) である。各図は、1 cm 単位と 1 mm 単位を有するスケール 1300 と共に、表皮 1301 と真皮 1302 と表面脂肪層 1303 と深部脂肪層 1304 を示す。図 13 B の暴露されない制御部に対して、異なる層の厚みに変化は見られない。図 13 A , 13 C , 13 D , 13 E は、寒冷暴露された領域の断面を示す。上記寒冷暴露領域は、組織の中央部 4 ~ 5 mm に一致し、非寒冷暴露領域が包囲している。寒冷暴露された全ての試料において、非寒冷暴露領域に比べ、寒冷暴露領域の表面脂肪層の厚みが減少していることがわかる。表 3 には、各試料の厚み変化が % で記されている。

30

【 0 1 0 1 】

本発明の幾つかの実施形態が記載されている。それにも拘わらず、本発明の精神および範囲から逸脱することなく、様々な変更をなし得ることが理解されるであろう。したがって、他の実施形態も特許請求の範囲の範囲内にある。

【 図面の簡単な説明 】

40

【 0 1 0 2 】

【 図 1 A 】 図 1 A は治療システムを示す。

【 図 1 B 】 図 1 B は制御ユニットの構造を示す線図を表す。

【 図 1 C 】 図 1 C は冷却加熱要素を示す図を表す。

【 図 1 D 】 図 1 D は平面冷却治療システムを示す。

【 図 2 A 】 図 2 A は、皮膚褶曲内の脂肪過多細胞を冷却する治療システムを示す。

【 図 2 B 】 図 2 B は、プローブ制御装置付きの皮膚褶曲内の脂肪過多細胞を冷却する冷却治療システムを示す。

【 図 3 A 】 図 3 A は、吸飲ユニットを含む治療システムを示す。

【 図 3 B 】 図 3 B は、吸飲ユニットを含む治療システムを示す。

50

【図 4】図 4 は、分離された領域の治療をするために吸飲ユニットと組合せた治療システムを示す。

【図 5 A】図 5 A は、標的組織塊を外周から包囲できる治療システムを示す。

【図 5 B】図 5 B は、標的組織塊を外周から包囲できる治療システムを示す。

【図 6】図 6 は、寒冷暴露部位に一致する領域の 17 日後の皮膚表面像を表す。

【図 7 A】寒冷暴露 17 日後の皮下組織の組織構造を表し (Pig II、部位 E)、図 7 A は低倍率像を示す。

【図 7 B】寒冷暴露 17 日後の皮下組織の組織構造を表し (Pig II、部位 E)、図 7 B は高倍率像を示す。

【図 8 A】寒冷暴露後 17 日目の皮下脂肪組織の組織構造を表し (Pig II、部位 C、E、F)、図 8 A は部位 C を表す。 10

【図 8 B】寒冷暴露後 17 日目の皮下脂肪組織の組織構造を表し (Pig II、部位 C、E、F)、図 8 B は部位 C を表す。

【図 8 C】寒冷暴露後 17 日目の皮下脂肪組織の組織構造を表し (Pig II、部位 C、E、F)、図 8 C は部位 E を表す。

【図 8 D】寒冷暴露後 17 日目の皮下脂肪組織の組織構造を表し (Pig II、部位 C、E、F)、図 8 D は部位 E を表す。

【図 8 E】寒冷暴露後 17 日目の皮下脂肪組織の組織構造を表し (Pig II、部位 C、E、F)、図 8 E は部位 F を表す。

【図 8 F】寒冷暴露後 17 日目の皮下脂肪組織の組織構造を表し (Pig II、部位 C、E、F)、図 8 F は部位 F を表す。 20

【図 9】図 9 は、Pig III に対する冷却を管理するのに使用する装置の像を表す。

【図 10 A】図 10 A は、Pig III の暴露部位 1 の様々な組織深さにおいて温度プロットを表す。

【図 10 B】図 10 B は、Pig III の暴露部位 2 の様々な組織深さにおいて温度プロットを表す。

【図 10 C】図 10 C は、Pig III の暴露部位 7 の様々な組織深さにおいて温度プロットを表す。

【図 10 D】図 10 D は、Pig III の暴露部位 11 の様々な組織深さにおいて温度プロットを表す。 30

【図 10 E】図 10 E は、Pig III の暴露部位 12 の様々な組織深さにおいて温度プロットを表す。

【図 10 F】図 10 F は、Pig III の暴露部位 13 の様々な組織深さにおいて温度プロットを表す。

【図 10 G】図 10 G は、Pig III の暴露部位 14 の様々な組織深さにおいて温度プロットを表す。

【図 10 H】図 10 H は、Pig III の暴露部位 15 の様々な組織深さにおいて温度プロットを表す。

【図 10 I】図 10 I は、Pig III の暴露部位 16 の様々な組織深さにおいて温度プロットを表す。 40

【図 10 J】図 10 J は、Pig III の暴露部位 18 の様々な組織深さにおいて温度プロットを表す。

【図 11】図 11 は、暴露後 3.5 ヶ月の試験部位 11 の超音波像を表す。

【図 12 A】図 12 A は、暴露後 6 日の試験部位 8 の組織構造を表す。

【図 12 B】図 12 B は、暴露後 6 日の試験部位 8 の組織構造を表す。

【図 12 C】図 12 C は、暴露後 6 日の試験部位 9 (制御部) の組織構造を表す。

【図 12 D】図 12 D は、暴露後 6 日の試験部位 9 (制御部) の組織構造を表す。

【図 13 A】図 13 A は、暴露後 3.5 ヶ月の試験部位 1 の中心を通るマクロ断面を表す。

【図 13 B】図 13 B は、暴露後 3.5 ヶ月の試験部位 3 の中心を通るマクロ断面を表す 50

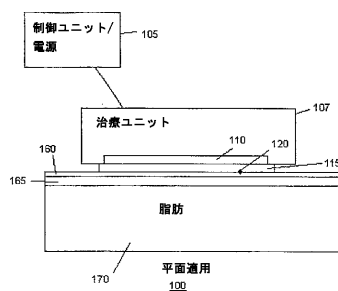
。

【図 1 3 C】図 1 3 C は、暴露後 3.5 ヶ月の試験部位 1 1 の中心を通るマクロ断面を表す。

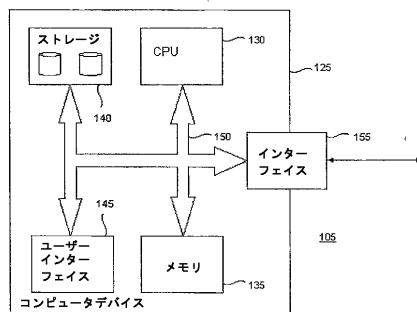
【図 1 3 D】図 1 3 D は、暴露後 3.5 ヶ月の試験部位 1 2 の中心を通るマクロ断面を表す。

【図 1 3 E】図 1 3 E は、暴露後 3.5 ヶ月の試験部位 1 8 の中心を通るマクロ断面を表す。

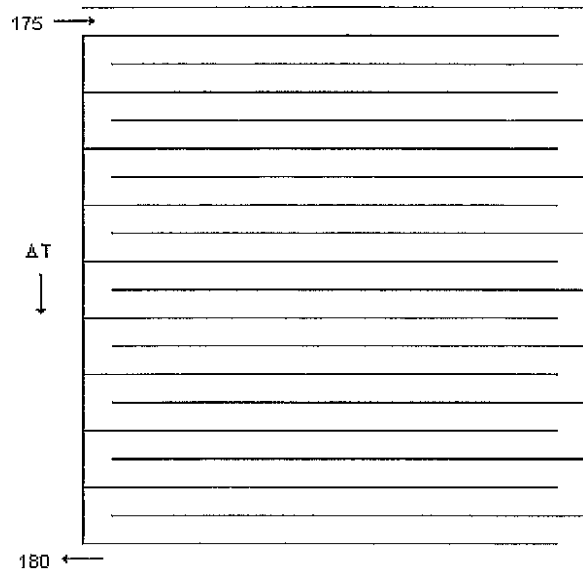
【図 1 A】



【図 1 B】



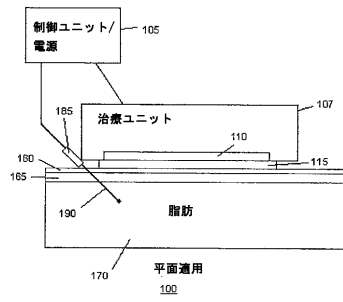
【図 1 C】



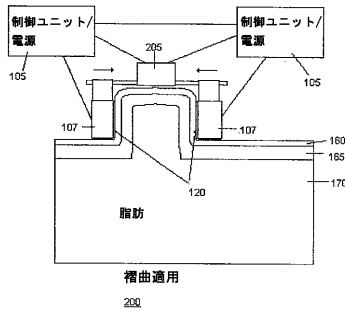
110

FIG. 1C

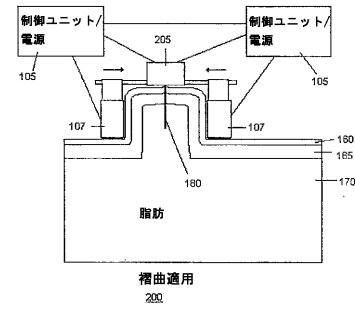
【図 1 D】



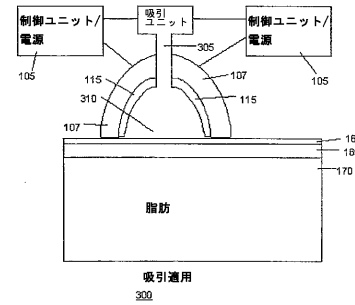
【図 2 A】



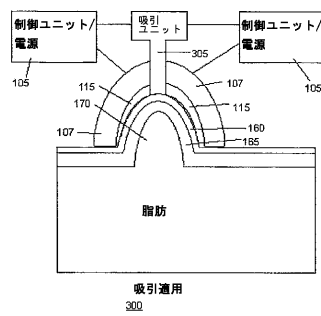
【図 2 B】



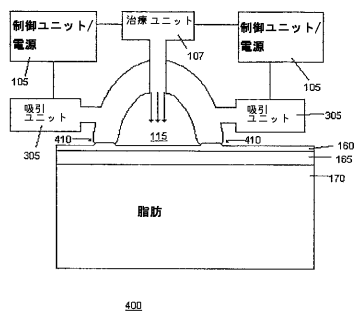
【図 3 A】



【図 3 B】



【図 4】



【図 5 A】

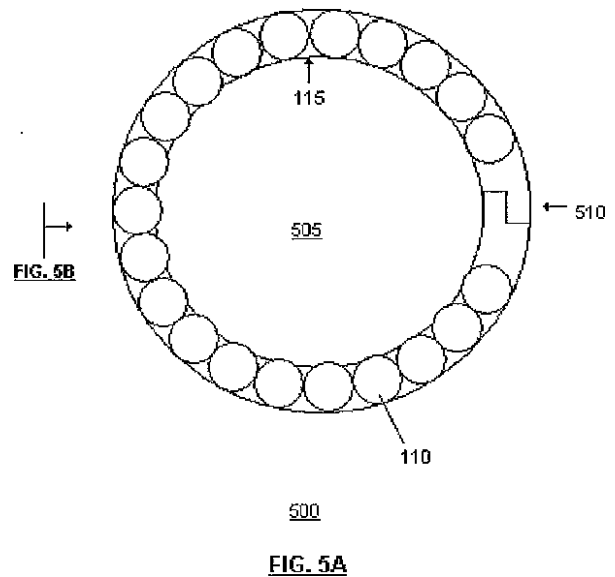


FIG. 5B

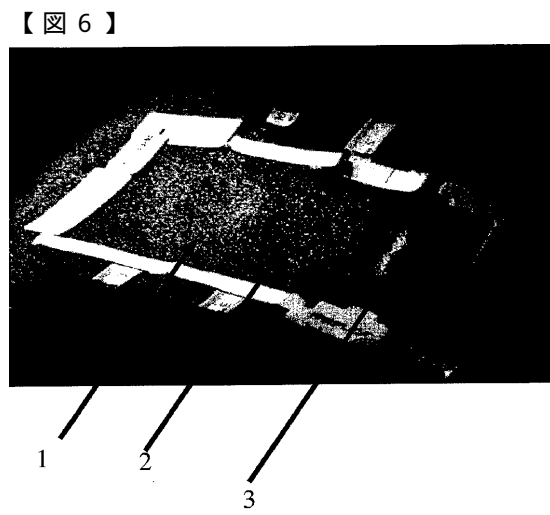
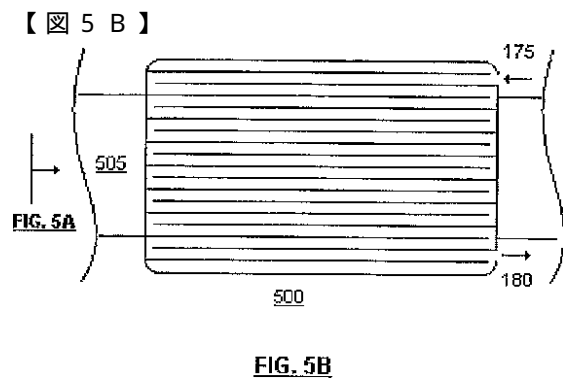


Figure 6

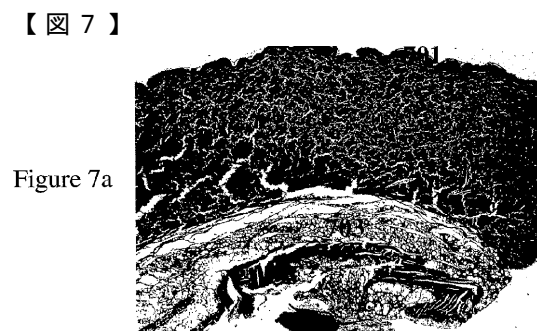


Figure 7

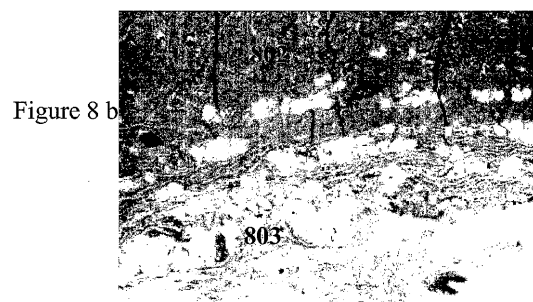
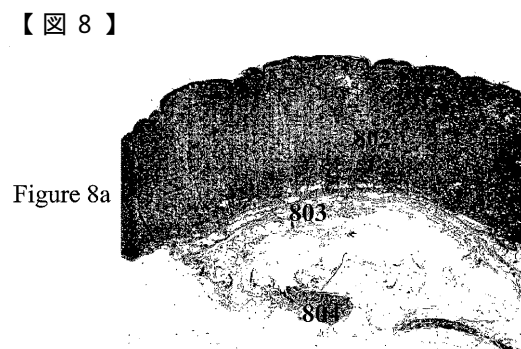


Figure 8

Figure 8c

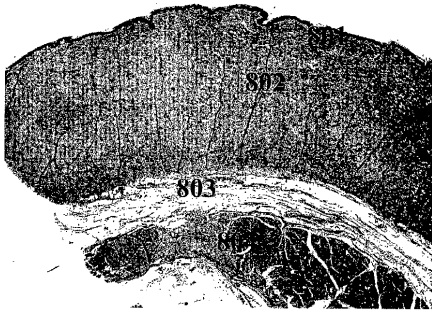


Figure 8 e

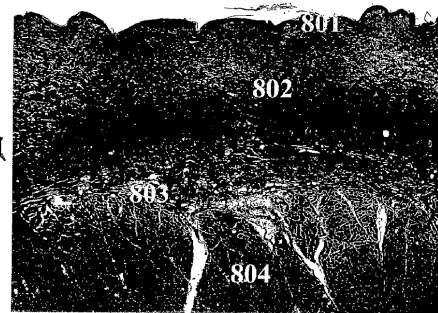


Figure 8 d

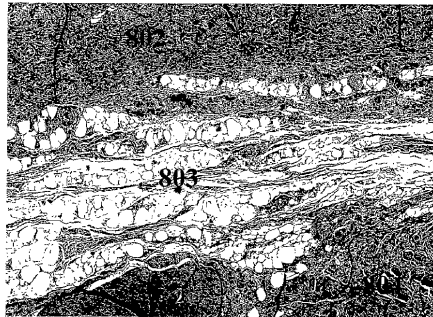


Figure 8 f

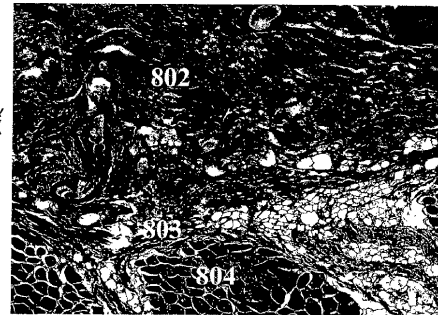


Figure 8

Figure 8

【図 9】

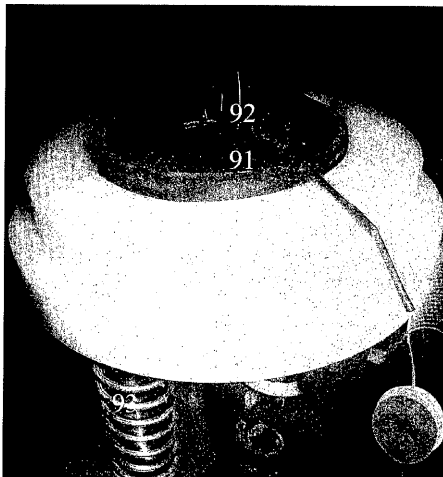
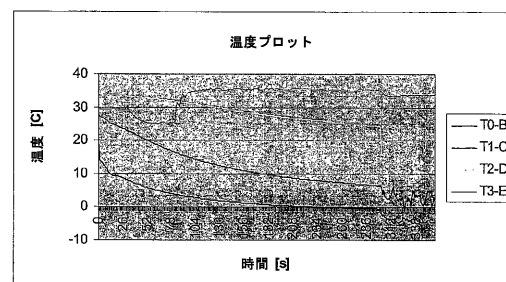
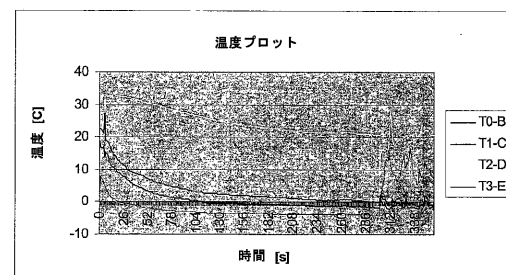


Figure 9

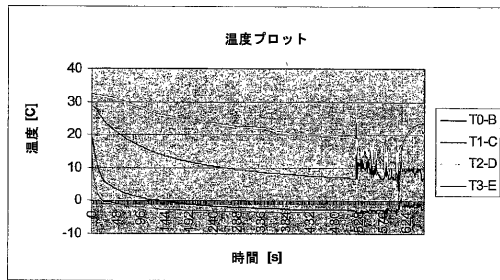
【図 10 A】



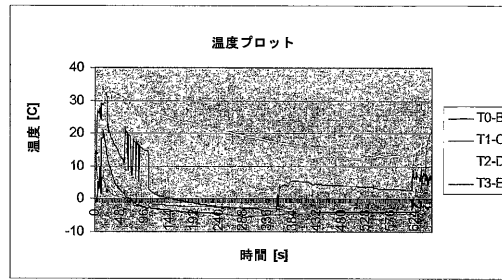
【図 10 B】



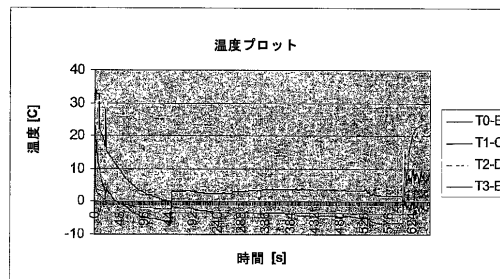
【図10C】



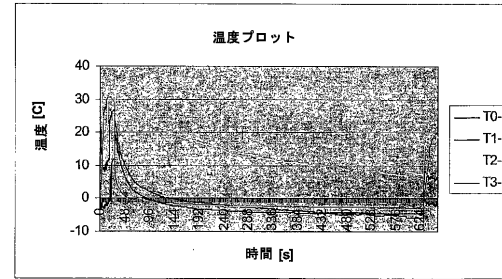
【図10E】



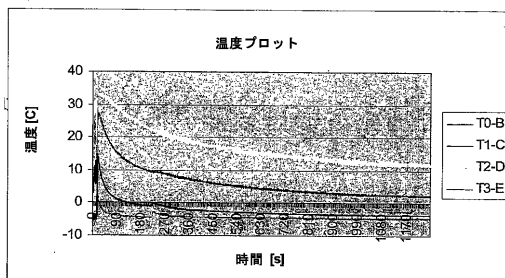
【図10D】



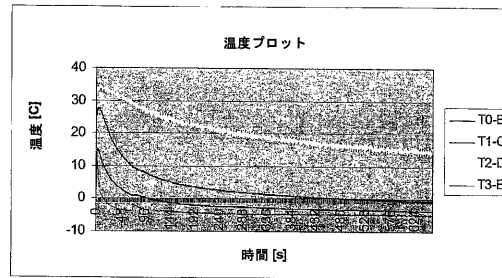
【図10F】



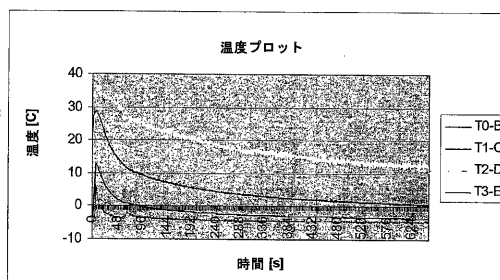
【図10G】



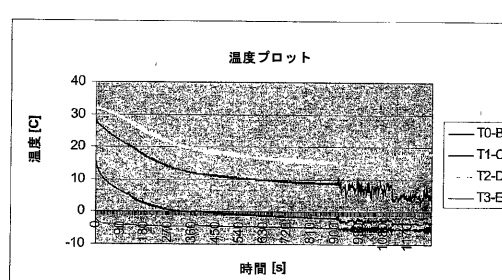
【図10I】



【図10H】



【図10J】



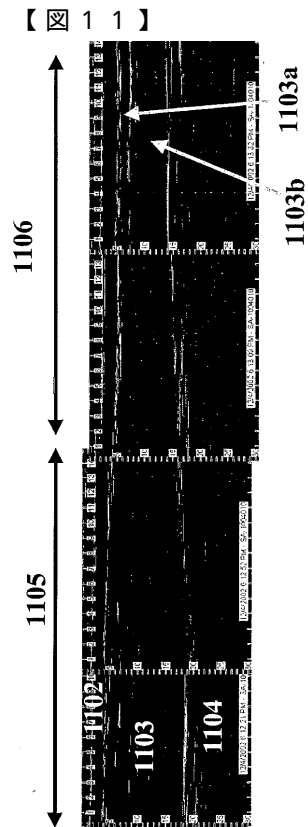


Figure 11

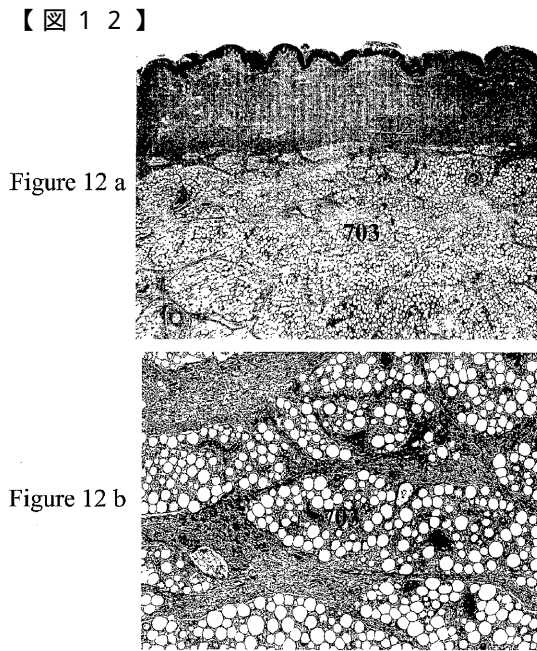


Figure 12

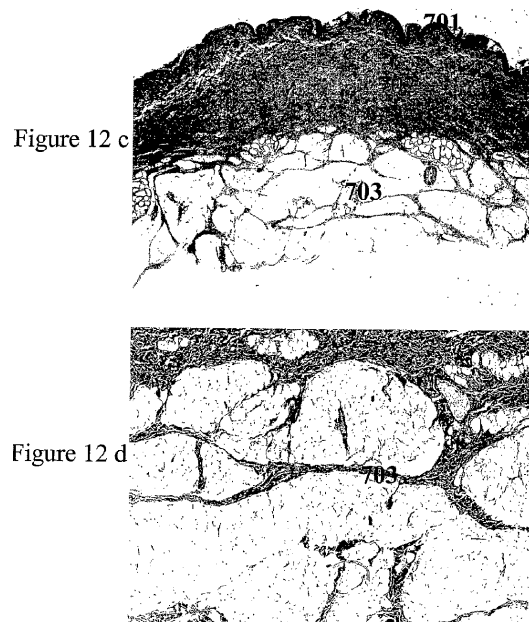


Figure 12

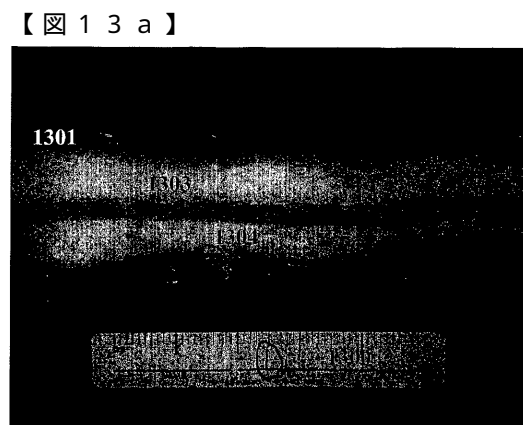


Figure 13 a

【図 13 b】

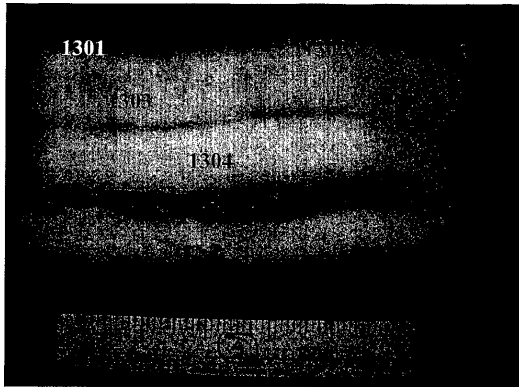


Figure 13 b

【図 13 c】

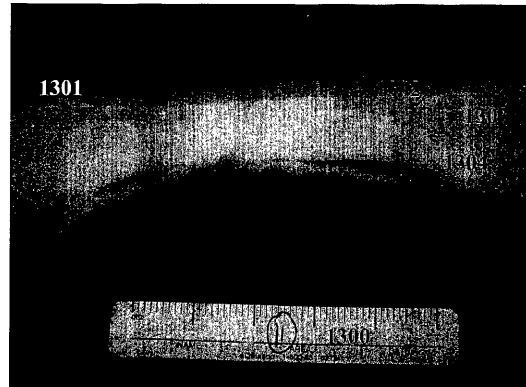


Figure 13 c

【図 13 d】

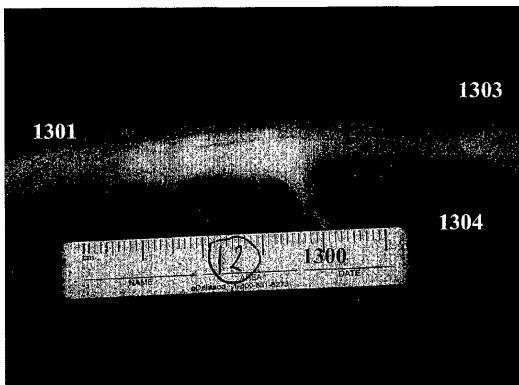


Figure 13 d

【図 13 e】

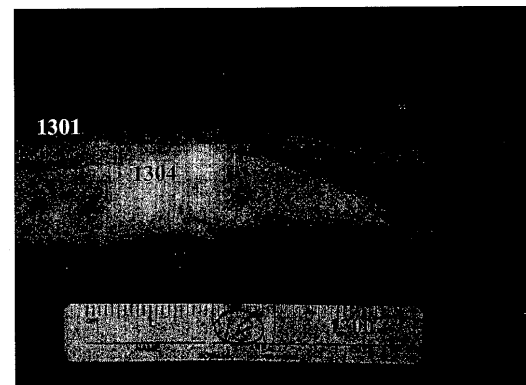


Figure 13 e

フロントページの続き

(72)発明者 リチャード・ロックス・アンダーソン

アメリカ合衆国 0 2 1 1 4 - 3 1 3 0 マサチューセッツ州ボストン、スウィート 5 0 1、ケンブリッジ・ストリート 2 7 5 番、ダーマトロジー・レーザー・センター、マサチューセッツ・ジェネラル・ホスピタル、ハーバード・メディカル・スクール、デパートメント・オブ・ダーマトロジー、ウェルマン・ラボラトリーズ・オブ・フォトメディシン

(72)発明者 ディーター・マンスタイン

アメリカ合衆国 0 2 1 1 4 - 3 1 3 0 マサチューセッツ州ボストン、スウィート 5 0 1、ケンブリッジ・ストリート 2 7 5 番、ダーマトロジー・レーザー・センター、マサチューセッツ・ジェネラル・ホスピタル、ハーバード・メディカル・スクール、デパートメント・オブ・ダーマトロジー、ウェルマン・ラボラトリーズ・オブ・フォトメディシン

審査官 内藤 真徳

(56)参考文献 特表昭 6 3 - 5 0 0 5 6 5 (J P , A)

米国特許出願公開第 2 0 0 3 / 1 0 9 9 0 8 (U S , A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61F 7/00