

(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2017-522153

(P2017-522153A)

(43) 公表日 平成29年8月10日(2017.8.10)

(51) Int.Cl.

A61M 5/158 (2006.01)
A61L 31/16 (2006.01)
A61L 31/08 (2006.01)
A61B 5/1473 (2006.01)

F 1

A 6 1 M 5/158
A 6 1 L 31/16
A 6 1 L 31/08
A 6 1 B 5/14

テーマコード(参考)

4 C 038
4 C 066
4 C 081

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 13 頁)

(21) 出願番号 特願2017-519466 (P2017-519466)
(86) (22) 出願日 平成27年6月19日 (2015.6.19)
(85) 翻訳文提出日 平成29年2月20日 (2017.2.20)
(86) 國際出願番号 PCT/US2015/036830
(87) 國際公開番号 WO2015/196172
(87) 國際公開日 平成27年12月23日 (2015.12.23)
(31) 優先権主張番号 62/014,513
(32) 優先日 平成26年6月19日 (2014.6.19)
(33) 優先権主張国 米国(US)

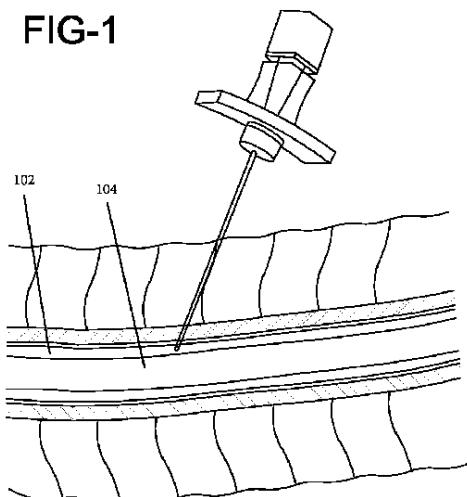
(71) 出願人 516381840
シップル、ダニエル
アメリカ合衆国、ミネソタ州 55105
、セント・ポール、プリンストン・アベニ
ュー 2012
(74) 代理人 110001807
特許業務法人磯野国際特許商標事務所
(72) 発明者 シップル、ダニエル
アメリカ合衆国、ミネソタ州 55105
、セント・ポール、プリンストン・アベニ
ュー 2012
F ターム(参考) 4C038 KK00 KL01
4C066 AA10 CC01 DD06 DD16 KK11
QQ79
4C081 AC09 BB09 DC03
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】バイオマーカー検出・特定システムおよび装置

(57) 【要約】

本願で開示したバイオマーカー検出装置は、生体物質の検出を外科器具の使用者に通知するために使用される。より具体的には、本願のバイオマーカー検出装置は、外科器具上に塗布されたコーティングを有し、このコーティングによって、前記外科器具が、脳脊髄液等の重要な体液、または神経組織等の重要な体組織に到達したことを検知し、前記外科器具の使用者に通知し、前記使用者がこの通知に従って対応し、医療上の障害を回避することができるようとする。

FIG-1



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

医療器具と、
少なくとも一つの生体物質を検出する前記医療器具上のコーティングと、
表示システムと、を有し、
前記表示システムは、前記コーティングが前記少なくとも一つの生体物質を検出した後に、前記少なくとも一つの生体物質の存在を示す
ことを特徴とする、バイオマーカー検出装置。

【請求項 2】

前記医療器具は、針およびスタイルットであり、
前記コーティングは、前記スタイルット上に位置し、
前記表示システムは、前記スタイルットの第1の端部に位置し、前記医療器具が患者に挿入されたときに前記バイオマーカー検出装置の使用者が目視することができ、前記コーティングが前記少なくとも一つの生体物質と接触すると起動される発光機構である
ことを特徴とする、請求項1に記載のバイオマーカー検出装置。

【請求項 3】

前記コーティングは、前記スタイルットの第2の端部の一部に限定される
ことを特徴とする、請求項2に記載のバイオマーカー検出装置。

【請求項 4】

前記医療器具は、針およびスタイルットであり、
前記コーティングは、前記針の第1の端部に位置し、
前記表示システムは、前記針の第2の端部に位置し、前記コーティングが前記少なくとも一つの生体物質と接触すると起動される発光機構である
ことを特徴とする、請求項1に記載のバイオマーカー検出装置。

【請求項 5】

前記医療器具は、針及びスタイルットであり、
前記コーティングは、前記スタイルット上に位置し、
前記表示システムは、前記コーティングが前記少なくとも一つの生体物質と接触すると起動される発光機構、を有する装置の第2の部分に位置する
ことを特徴とする、請求項1に記載のバイオマーカー検出装置。

【請求項 6】

前記医療器具は、閉塞具を備えたカテーテルであり、
前記コーティングは、前記カテーテルの第1の端部に位置し、
前記表示システムは、前記カテーテルの第2の端部に位置し、かつ、前記コーティングが前記少なくとも一つの生体物質と接触すると起動される発光機構である
ことを特徴とする、請求項1に記載のバイオマーカー検出装置。

【請求項 7】

前記表示システムは、前記少なくとも一つの生体物質の存在を視覚的に示す
ことを特徴とする、請求項1に記載のバイオマーカー検出装置。

【請求項 8】

前記表示システムは、前記少なくとも一つの生体物質の存在を聴覚的に示す
ことを特徴とする、請求項1に記載のバイオマーカー検出装置。

【請求項 9】

前記表示システムは、前記検出装置が検出した生体物質の種類を示す
ことを特徴とする、請求項1に記載のバイオマーカー検出装置。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

<関連出願の相互参照>

本出願は、2014年6月19日に出願された、「BIOMARKER DETECTION AND IDENTIFICATION

10

20

30

40

50

SYSTEM AND APPARATUS(バイオマーカー検出・特定システムおよび装置)」という名称の、米国仮出願62/014,513号の優先権を主張する。

【0002】

<技術分野>

本願発明は、生体物質を検出および特定するために使用するバイオマーカー検出コーティングに関する。より具体的には、前記バイオマーカー検出コーティングは、針に被覆され、この被覆された針を患者に刺したときに該針の使用者が体液を検出することができるようとする。

【背景技術】

【0003】

手術の成果およびコスト構造を改善する努力により、特に脊髄手術の場合に、低侵襲処置の使用する場合が増加している。これらの処置では、蛍光透視法、CT、神経刺激器、及び、最近ではドップラー超音波検査等の画像誘導法を使用することが増えてきた。外科手術よりもリスクが低いことが多いが、低侵襲脊椎処置、疼痛管理処置、神経ブロック、超音波誘導介入、生検、および経皮的配置または開放術中配置は、効果の出ない結果に終わるリスク、および、医療傷害のリスクをはらんでいる。この医療傷害には、感染症、脳卒中、麻痺、および様々な生体構造、例えば、臓器、軟組織、血管構造、および、致命的な脊髄のような神経組織への貫通に起因する死亡、等があるが、これらに限定されない。医療傷害は執刀医の経験に関係なく起こり得る。この理由は、外科用器具は、脊椎管の所望の場所に到達するまでに、身体組織および体液のいくつかの層を通り抜けなければならないからである。

10

【0004】

例えば、多くの薬物が投与される脊髄領域のくも膜下腔内(またはくも膜下)の空間は、神経根および脳脊髄液(以降「CSF」、CerebroSpinal Fluid)を収容し、中枢神経系を囲む三つの膜のうちの二つの膜の間にある。中枢神経系の最も外側の膜は硬膜であり、第2の膜は、くも膜であり、第3の最も内側の膜は軟膜である。クモ膜下腔は、くも膜と軟膜との間にある。この領域に到達するためには、外科用器具は、まず皮膚層、脂肪層、棘間靭帯、黄色靭帯、硬膜外腔、硬膜、硬膜下腔、および、くも膜下腔内を通過しなければならない。さらに、薬剤投与に使用される針の場合、針の開口部全体を、くも膜下腔内に入れる必要がある。

20

【0005】

外科用器具のくも膜下腔への挿入に伴う複雑さ故に発生する、脊髄および神経組織への貫通が、低侵襲性の脊椎処置および脊椎手術の合併障害としてよく知られている。さらに、いくつかの処置では、より大きな外科用器具の使用が必要となる。例えば、脊髄刺激は、最小侵襲脊椎医療の一形態であるが、小さなワイヤ・リードを脊髄硬膜外腔に挿入し、刺激器のリードを縫合するために14ゲージの針を硬膜外腔内に挿入する必要がある。このゲージの針は、技術的に制御が難しく、障害率が高いというリスクがある。合併障害には、硬膜裂傷、脊髄液漏れ、後で血腫が起こる硬膜外静脈破裂、および、結果的に麻痺が残る脊髄または神経への直接貫通が含まれる。これらおよびその他の高リスクな状況は、例えば、脊椎介入および高周波焼灼療法等で、執刀医が重要な解剖学的構造における前記針または外科用器具の先端の位置を検出できない場合に発生する。

30

【0006】

現在、上記のような構造の検出は医療技術者に依存する。医療技術者は触覚や、造影剤、解剖学的目印の触診および画像誘導法に基づく視覚化を利用する。患者の安全は、触覚による感知能力および画像解釈における執刀医の受けた訓練および経験に左右される。追加の訓練と経験が執刀医の熟練に資する可能性はあるが、医療傷害は、解剖学的な多様性があるので、執刀医の経験および技能とは関係なく起こる可能性があり、自然にまたは瘢痕組織の形態での反復処置から生じる可能性がある。高周波焼灼療法等のいくつかの施術でのフェローシップ・トレーニングは、厳密性が十分ではなく、技能の確保を保障できるものではない。訓練においてさえ、処置の結果はかなり変動する。硬膜外注射および脊髄

40

50

手術の場合、黄色靭帯の厚さの変動、並びに、硬膜外腔、硬膜拡張、硬膜外脂肪腫、硬膜中隔、および、瘢痕組織の幅の多様性は、経験の豊富な医療技術者にとっては、従来の確認方法に対する見直しを必要とする。さらに、神経再生時に繰り返し行われる高周波処置は、再生後の神経の分布によって解剖学的多様性が増えるため、1年または数年後には、有効性が低く、かつ実施がより困難になる。

【0007】

重要な組織および体液に関して、客観的で、信頼性が高く、一貫性のある、リアルタイムのフィードバックを提供する装置は存在しない。さらに、装置による客観的なフィードバックという考え方え、何百万という脊髄手術が、世界中で毎年、標準的な治療として行われていても、医師には受け入れられていない。

10

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0008】

本願が開示するものは、体液または体組織等の少なくとも一つの生体物質を検出および特定することができるバイオマーカー検出装置である。いくつかの実施形態では、このバイオマーカー検出装置は、二つ以上の生体物質を検出し、どの生体物質が検出されているかを正確に示すことができる。前記検出装置は、人手または機械によって操作することができ、人間または動物に対して使用することができ、連続的または間欠的に検出を行うことができる。例えば、バイオマーカー検出装置用コーティングで被覆された針およびスタイルットは、実際の施術時に、血液、脳脊髄液等の体液（これに限定されない）、および神経組織を検出することができる。

20

【図面の簡単な説明】

【0009】

【図1】開示した発明の使用例を示す図である。

【図2】開示した発明の使用例を示す図である。

【図3】開示した発明の一例を示す図である。

【図4A】開示した発明の一例を示す図である。

【図4B】開示した発明の一例を示す図である。

【図5】開示した発明の一例を示す図である。

【図6】開示した発明の一例を示す図である。

30

【図7】脊髄施術用に現在使用されている針の複数の例を示す図である。

【図8】脊髄施術のために現在使用されている針の一例を示す。

【発明の詳細な説明】

【0010】

本明細書は、体液および体組織などの生体物質を検出するために使用されるバイオマーカー検出装置に関する。バイオマーカー検出装置の様々な実施形態を、図面を参照して詳細に説明する。いくつかの図を通して、同一の参照番号は、同一の部品およびアセンブリを示す。様々な実施形態に関する説明は、本明細書に開示したバイオマーカー検出装置の請求範囲を限定しない。さらに、本明細書で説明する例は、どれも、バイオマーカー検出装置に関して限定することを意図したものではなく、単に、バイオマーカー検出装置の多くの可能な実施形態のいくつかを説明するだけである。理解されるであろうが、様々な省略および均等物の置換が、状況が好都合だと示唆または指示する場合には考慮されているが、これらの省略および置換は、本願発明の思想または請求範囲から逸脱しない範囲で、複数の応用や実施形態を含むように意図されたものである。また、理解されるであろうが、本明細書で使用される表現および用語は、説明のためのものであり、請求範囲を限定すると見なされるべきではない。

40

【0011】

一実施形態では、バイオマーカー検出装置は、手術用または治療用器具又は装置に被覆されるコーティングである。手術用または治療用器具には、針、メス、BOVIE（登録商標）装置、ペースメーカー、電極、血管内カテーテル、管腔内カテーテル、ポート、シース、

50

および埋め込み型ポンプ等があるが、これに限定されない。図3は、バイオマーカー検出装置のコーティングで被覆された被覆表示器304内のスタイルット302を示し、表示器306は医療技術者から視ることができる。図4Aおよび図4Bは、被覆針およびスタイルットを示し、図4Aは、表示器404を覆う、取り外し可能なダイヤフラムカバー402、および露出した切断面406を備えた針を示し、図4Bは、ダイヤフラムカバーを取り外し、表示器404が露出した針を示す。

【0012】

一実施形態では、医療器具は、使用中に継続的または断続的に露出される、該医療器具の全体、一部、または先端のみにバイオマーカー検出装置用コーティングを施す。前記バイオマーカー検出装置は、例えば、視覚信号または聴覚信号（これに限定されない）のような識別信号を送出することによって生体物質の検出を示すことができる。10

【0013】

一実施形態では、針のコーティングは化学的感度の高い表面を有する。前記表面は、様々な体液および体組織に対して高感度にすることができる。前記表面は、リトマス紙がいろいろなpHレベルに対して多様に反応するのと同じように、これらの液体および組織に反応することができる。

【0014】

例えば、前記バイオマーカー検出装置用コーティングをした針は、超音波と合わせて使用することができ、前記針または別個のデバイスの色は前記液体または組織によって変化することができる。例えば、前記針または別個の装置は、MRIで見ることができ、前記針が脊椎に近づくにつれて暗くなるようになる。これが起こる理由は、前記コーティングとそれが接触する前記液体および組織との間の相互作用がいろいろな種類または強度の反応を引き起こすことができるからである。前記コーティングは、前記脊椎に近い液体および組織と反応して、より暗い色を出力し、脊椎から離れた液体および組織と反応して、明るい色を出力することができる。または、その逆にすることができる。したがって、硬膜外腔と接触する針または別個の装置は、MRIスキャン時、くも膜下腔と接触する針よりも明るく見える。前記信号は、前記装置が貫通した側から、内腔、チャネル、導管、電気伝導体、またはコーティングを通って前記装置の未露出の側に送ることができる。20

【0015】

別の実施形態では、バイオマーカー検出装置は、前記針と共に送られる別個の装置とすることができる。いくつかの実施形態では、前記バイオマーカー検出装置は、前記針の外面に取り付けることができる。別の実施形態では、前記バイオマーカー検出装置は、カテーテルの内部に運ばれ、使用者の作業によって液体および組織に露出される。さらに別の実施形態では、前記針に取り付けないで、前記針によってガイドされる別個の構成要素とすることができる。

【0016】

一実施形態では、一つの針または別個の装置への前記コーティングは、一つの種類の液体または組織のみを識別する識別信号を伝達する。従って、使用者が識別したい脊椎の領域に応じて、異なるコーティングを使用することができる。例えば、使用者が、くも膜下腔へのアクセスを望む場合、該使用者は、くも膜下腔へ到達したときにのみ信号を発し、外側の硬膜外腔を通って進むときには信号を発しないコーティングを必要とする。30

【0017】

別の実施形態では、一つの針または別個の装置に対する同一のコーティングが、該針または別個の装置が相互作用している様々な種類の液体または体組織に関する識別信号を伝達することができる。例えば、前記針または別個の装置が、ビープ音のようなオーディオ信号機能を備えていれば、前記針または別個の装置が様々な液体および体組織と相互作用するときに一つのオーディオ信号を出すことができる。変化する組織や液体を区別するために、前記針または別個の装置は、露出されている液体や体組織が脊椎に接近している場合、ビープ音を鳴らす間隔を次第に短くして行くことができる。したがって、硬膜外腔に到達したときのビープ音間の時間間隔は、くも膜下腔に達するときのビープ音間の時間間40

隔よりも長くなる。別の例では、被覆針または被覆された別個のデバイスは、前記コーティングが特定の種類の組織または液体に反応するときに活性化される発光機構を持つことができる。

【0018】

別の実施形態では、前記針または別個の装置への前記コーティングは、一つのコーティングで、前記組織または液体が光と反応する形態に基づいて、多くの種類の組織および液体を検出するようになる。例えば、前記針または別個のデバイスは、一つのコーティングまたはコーティングされた先端を持ち、前記コーティングされた先端が反応するまたは読み取る発光機構を持つことができる。前記発光機構は、使用者の起動操作で起動させることができる。また、前記発光機構は、閃光装置によって発光する前記針自体にある光源、あるいは、体内の調整された場所に挿入される、個別の補助器具とすることができます。前記先端は、前記光が周囲の液体または組織から反射されるときに前記光に反応、または、前記光を解読することができる。前記組織または液体から前記コーティングされた先端部へ反射されるときの光の波長に応じて、前記検出装置は、前記先端がどの種類の組織または液体と接触しているかまたは近接しているかを判定することができる。前記光が検出されると、前記先端は、使用者読み取り用にコンピューティング・ディスプレイ・システムに読み取り値を電子的に送ることができる。前記コンピューティング・ディスプレイ・システムは、別個の装置であってもよく、または前記針自体の中に組み込むことができる。

【0019】

同様に、別の実施形態では、針または別個の装置は、周囲の構造体で反射する音波を出すことができる。周囲の組織または液体の種類に基づいて、前記音波のプロファイルが変化し、前記検出装置は、前記音波のプロファイルに基づいて、前記周囲の組織または液体の性質を識別することができる。前記針または別個の装置が様々な組織および液体の中を進むにつれて、前記音波プロファイルが変化する。コンピューティングシステムは、前記音波のプロファイルを特定の組織または液体と対応づけられた既存のプロファイルと照合することができ、前記組織または液体が何であるかを使用者に示すことができる。

【0020】

所望の組織または液体の検出は、医療技術者に対する割り込みを最小限にするか、または割り込み無しで行うことができ、上述の器具および他の装置を用いて日常的に行われる医療処置の安全性プロファイルを大きく改善する。前記検出装置は、脊髄に対する低侵襲の施術に対して、ならびに他の複数の医学分野においても使用することができる。

【0021】

前記検出装置は、一つまたは複数の体液および体組織の種類を確認して治療上の便益を提供し、医療障害の低減およびより正確な位置の認識に役立つことができる。例えば、執刀医が、患者の背骨に対して層間注射等の処置を行っているとき、図1に示すように、針等の器具はCSF102を横断してから、脊髄104に到達する。針およびスタイルット器具、または閉塞器具を備えたカテーテルが、バイオマーカー検出用コーティングで被覆され、前記バイオマーカー検出用コーティングがこの検出結果の通知を行うことができる場合、CSF102が、前記針およびスタイルット器具、または閉塞器具を備えたカテーテルのいずれかの器具を介して検出されると、前記通知によって、執刀医は、脊髄に近づいていることを知ることができ、医療傷害を減らすことができる。また、図7および図8は、前記バイオマーカー検出装置用コーティングで被覆することができる、脊椎内または脊髄の近傍に注射するために使用される典型的な針を示す。

【0022】

前記バイオマーカー検出装置は、事故防止警報システムとして機能し、表示システムを用いて特定の生体物質の存在を表示することによって、前記機器の実時間位置を外科医、医師、または機械に通知することができる。前記表示システムは、図2に示すように、前記機器が経椎間腔注入に使用される場合、前記機器が、CSF、血液、神経または他の組織に接触したとき、執刀医に警告することができる。この警告は、患者および施術者に対す

る安全余裕を等しく増やす。前記生体物質が骨、血液、神経、軟骨、靭帯、悪性腫瘍、または臓器のどれであるかにかかわらず、前記装置のフィードバック機能によって、位置決め精度および安全性の向上に資することができる。図5は、本願で開示した装置の一実施形態を示し、スタイルット502が表示器として働く。図6は、本願で開示した装置の一実施形態を示し、表示器602が取外し可能な隔膜上にある、また別の形態として、前記隔膜は、使用者が確認を希望するまで表示器602を保護する。

【0023】

一実施形態では、前記検出システムは、人間によって監視されるロボットシステム、または、その他の自動化システムである。別の実施形態では、前記検出システムは人手操作され、装置の動作中機械が関与しない。いくつかの実施形態では、前記信号は、音声であろうと画像であろうと、相対的または絶対的な信号とすることができます。例えば、前記信号は、前記コーティングが囲まれている液体または組織の種類に関して取得した測定値の絶対値を出力することができる。あるいは、前記信号は、前記コーティングが、ある種類の液体または組織から別の種類の液体または組織に移動するときに、前の値とは異なる、前の値より大きい、または小さい、と言うような、値を示すことができる。

10

【0024】

幹細胞療法および投薬療法のための意識的な脊髄血管アクセスは、これまで全く追求されてこなかった。さらに、何十年もの間、抗凝固療法中の注射は絶対禁忌であった。抗凝固療法の継続が合併症のリスクが低く、血栓症からの保護になるという考えを裏付ける新しい証拠が存在する。この証拠によって、上記療法のための意識的な脊髄血管アクセスへの扉を開けることができる。現在、ステロイドの腰椎硬膜外への経椎間腔注射実施中における抗凝固剤の使用は、各患者固有のリスクに応じて、ケースバイケースで実施される。幸いにも、ステロイドが脊髄血管系に不注意に注入された場合でも、抗凝固療法を継続していることにより、脊髄動脈閉塞のリスクが低下する。デキサメタゾンは、直径0.5マイクロメートルの非凝集性非粒子状ステロイドであるが、赤血球よりも数桁のレベルで小さく、脊髄動脈閉塞の可能性も低下させる。本願開示の発明は、意識的な脊椎血管注射のさらなる進歩の助けとなることができる。

20

【0025】

脊髄動脈閉塞の懸念および致命的な副作用に陥る恐れのある麻痺を考慮すると、ステロイドのくも膜下腔内動脈への直接注入は禁忌であり、意識的には行われていない。しかし、ステロイドのくも膜下腔内への投与は行われており、ヘルペス後神経痛のような深刻な痛みを伴う症状に使用される。さらに、くも膜下腔内への麻薬投与も許容されている。麻薬には、ステロイドと同様に、材料ごとに異なる親油性がある。脊髄痛に対する鎮痛薬としての麻薬の相対的効力は、投与する場所が脊髄に接近するほど指數関数的に増加する。経口投与、硬膜外投与、および、くも膜下腔内投与は、鎮痛効力がそれぞれ1、10、および100の桁で異なる。したがって、この傾向を脊髄静脈管構造に外挿すると、経口投与よりも1000倍高い効力を示すことになる。さらに、技術的には手術を終了させる理由がありながらも介入型脊椎手術において行われる血液摂取は、顕著な鎮痛効果を有すると記録された安全性プロファイルを持つデキサメタゾンを用いて行われる。

30

【0026】

患者に抗凝固剤処置をしている間の脊髄循環系への薬理学的薬剤の直接投与は、新たな証拠に基づく鎮痛法の新しい時代を拓く。この証拠としては、(a) 硬膜外ステロイド注射のために抗凝固剤処置を続けることが許容される、(b) デキサメタゾンは動脈循環を閉塞させないことが示されている、(c) 親油性薬物の相対的効力は、前記薬物の脊髄との接触が密接になるにつれて、指數関数的に増大する。直接的な脊髄動脈注射によってもたらされる、1000倍高い効力のお陰で、微量の薬物の投薬で済むようにできる。

40

【0027】

微量の薬物の投薬には、利点がいくつかある。何十年もの間、再生の障害になる神経膠瘻を產生する、炎症反応、虚血、脂質過酸化、アポトーシス、体液および電解質異常、並びにフリー・ラジカル発生等の、病態生理学的機構の二次的連鎖を軽減するために、經

50

口ステロイドおよび静脈内ステロイドが急性脊髄損傷患者に投与されている。しかし、前記経口ステロイドおよび静脈内ステロイドの効力は、硬膜外投与、くも膜下腔内投与、または根管動脈投与と比較して、非常に小さく、また、小児集団の免疫抑制に起因する感染リスク等のより重大な副作用を伴う。脊髄動脈への直接注射は、使用する投薬量を軽減することができ、より大きな効力があり、かつ、副作用は小さい。

【0028】

脊髄への介入、注射、および手術は、多くのリスクが伴うが、本願で開示したバイオマーカー検出装置を用いた神経および骨組織の識別によって、上記の処置法に対する有効性を増すことができる。腰椎椎間板の線維環および髓核組織を区別することにより、腰椎椎間板造影法、経皮的腰椎椎間板減圧、および、椎間板内幹細胞治療の精度を向上させることができることである。

10

【0029】

被覆針およびスタイルットと接触する種々の組織および体液の種類の検出は、血液およびCSF等の重要な構造に前記針が接触したことを施術者および/または装置に知らせることによって、致命的な合併症の発生可能性を低くし、実時間のフィードバックを得ること、及び、さらに前記針を前に進める前に休止することを可能にする。同様の安全性に対する効果は、頸部および胸部層間硬膜外ステロイド注射、硬膜外麻酔およびカテーテル取付け、および脊椎穿刺にも適用できる。

【0030】

多くの医療状況が、本願の新しい技術から利益を得ることができる。例えば、脊髄の炎症または外傷を伴う疾患に、この新しい技術が適用できることの意味は大きい。くも膜下腔内または脊髄根幹動脈への投与ではないとしても、少なくとも硬膜外腔へのステロイドの投与は、脊髄損傷による二次的病態を軽減させる大きな可能性がある。

20

【0031】

さらに、多発性硬化症等の中樞神経系の変性神経疾患に罹患している患者も、急激に悪化する場合、同様に研究の対象となる。この理由は、脊髄ステロイド投与の有効性の程度によっては、急激な悪化を止め、緩和状態にある病気が悪化するペースを下げる働きがあるからである。抗炎症剤の脊髄内投与は、副作用プロファイルの改善、より広い範囲での適合性、そして、再述するが、急性の進行を止める働きがある。

30

【0032】

さらに、精神病に罹患していて、服薬規則遵守が困難な患者は、脊髄投与の効力の改善のおかげで関連する薬物の硬膜外注射によって利益を享受することができる。硬膜外注射は、また、全身性の副作用を最小限に抑える。特に、重度の急性症例では、経口投与する種々の向精神薬の場合、錐体外路系特性のような望ましくない副作用を起こし、服薬遵守能力が低下する可能性がある。脊髄投与は、比較的微量の投薬で病気の治療に役立つので、リチウム、トリアジン、およびハロペリドール等の薬剤による全身性の副作用を最小限に抑えることができる。

【0033】

最後に、脊椎管への幹細胞の注入は現在実行することができるが、外科手術が必要であり、この外科手術は、瘢痕組織を誘起し、かつ、移植用組織を注入するために何百万個もの細胞が必要である。脊髄投与は、侵襲性が低く、更新領域を脊髄の虚血領域に限定することができるため、より効果的で、危険性を低くできる可能性がある。完全な脊髄損傷では、脊髄損傷部位より下の部位への根管動脈からの幹細胞の注入は、より近位レベルでの外傷がすでに発生しているため、リスクがほとんどない。アダムキーヴィッツ動脈は、直徑1.2mmの狭い標的であるが、脊髄へ血管から直接アクセスする余裕はある。第1仙椎(S1)の椎間孔が両側に存在し、偶生的な血管侵入率が腰椎の他の領域のほぼ2倍の21.3%である。一実施形態では、針及びスタイルット、又は、閉塞具を備えたマイクロ・カテーテルは、根管動脈を識別し、血管侵入率を高めることができる。開示された技術、ならびにドップラー超音波検査を使用して、執刀医は、ステロイド、幹細胞、または微量の濃縮された鎮痛剤または薬物を注入するために、標的となる、いろいろな動脈に安定的に到達す

40

50

ることができる。最小直径が230ミクロンあれば、前記前部脊髄動脈は、直接血管注射を十分収容できる直径があり、これによって、上述のように、更新領域の限定を脊髄の虚血領域のみへ改善することができる。

【0034】

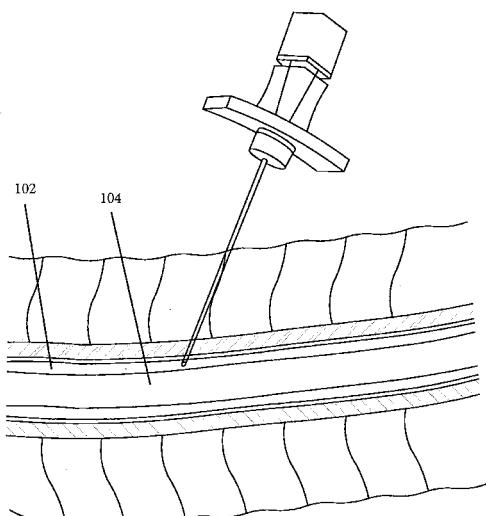
神経組織および動脈循環系を含む生体物質を検出することができる針およびスタイルット、並びに、閉塞器を有するカテーテルは、意識的な根管動脈アクセスを容易にし、介入術士がステロイド、幹細胞、薬物、ナノ・プローブまたは他の鎮痛剤を直接的に脊髄循環内に投与することができるようになる。これは、介入術師、または機械に依存せず、脊髄循環系の障害のある部位レベルに物質を直接注入することができる。神経構造および血管構造を検出することができる装置の働きで、脊髄血管アクセスが容易になる。もっと旧式の術式の場合、単純な、血管構造の検出により、薬物の意図しない血管投与が防止でき、致命的な副作用の発生可能性を低減する。

10

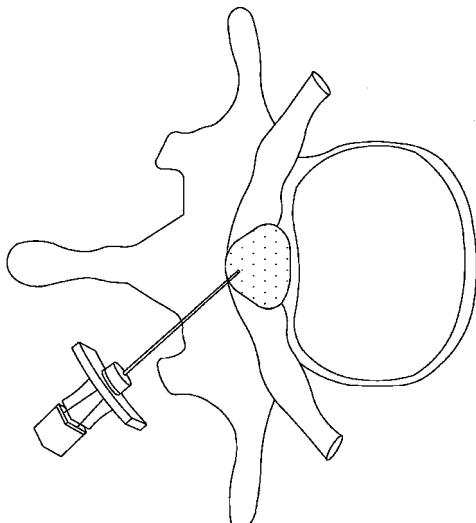
【0035】

開示された技術は、脊髄の処置に伴う致命的な合併症を軽減し、前記脊髄への処置に伴う脊髄損傷の重篤度を軽減し、多発性硬化症などの変性CNS(Central Nervous System, 中枢神経系)病態に対する新しい治療を提供し、鎮痛効果を高めることができる。さらに、本警告システムによって、機械化された外科手術システムが脊椎への処置を正確に行うことができるようになる。

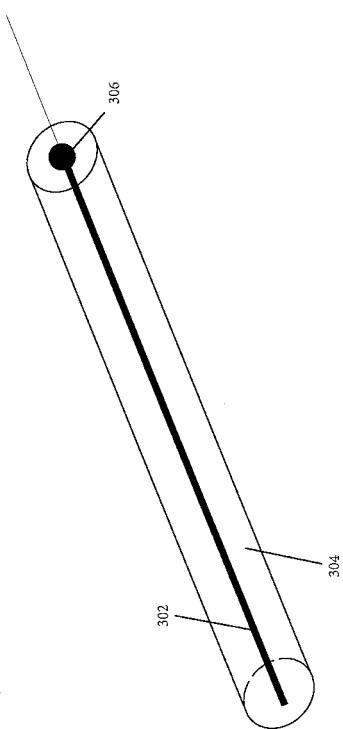
【図1】



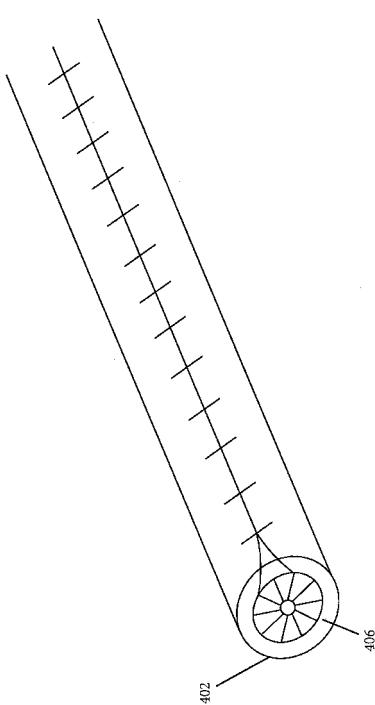
【図2】



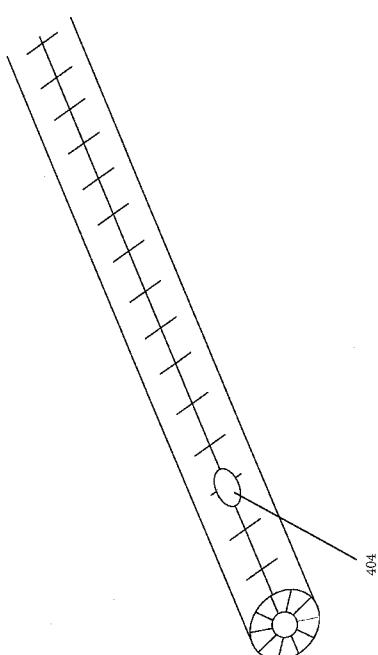
【図 3】



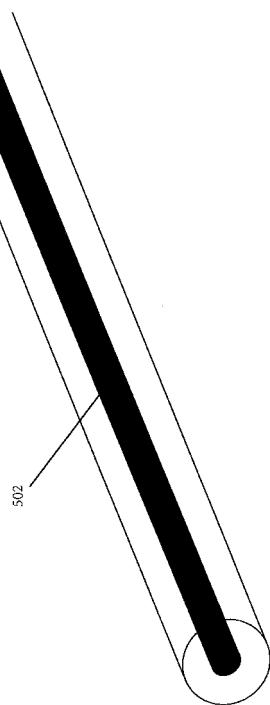
【図 4 A】



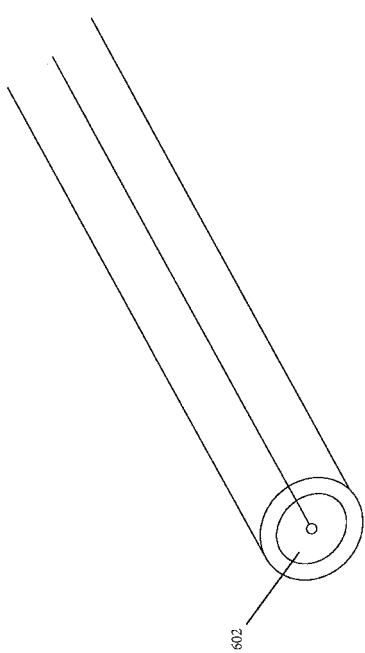
【図 4 B】



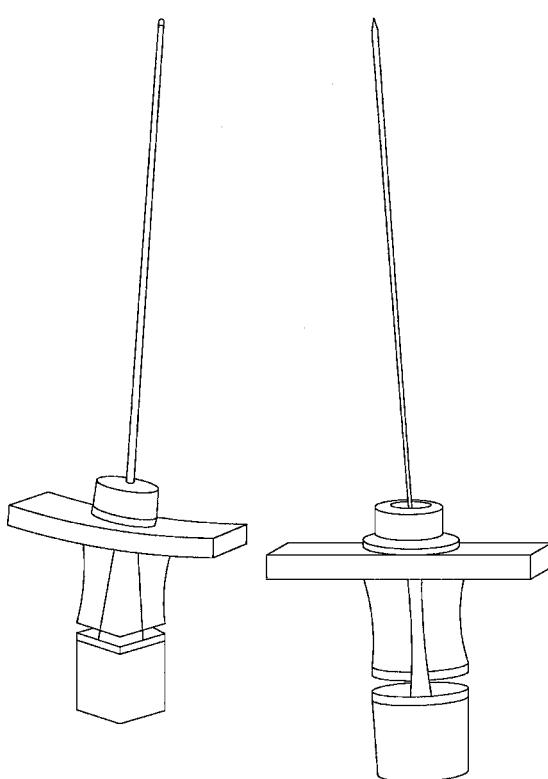
【図 5】



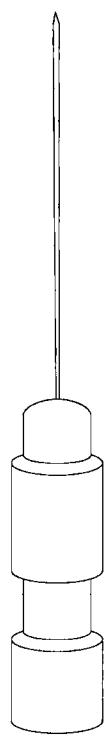
【図 6】



【図 7】



【図 8】



【国際調査報告】

PCT/US2015/036830 23.09.2015

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US15/36830																														
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - C12M 1/34; G01N 33/53 (2015.01) CPC A61B 5/14528, 5/14546, 5/6848 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) IPC(8): C12M 1/34; G01N 33/53 (2015.01) CPC: A61B 5/14528, 5/14546, 5/6848; USPC: 435/7.1, 287.2																																
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched																																
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatSeer (US, EP, WO, JP, DE, GB, CN, FR, KR, ES, AU, IN, CA, Other Countries (INPADOC), RU, AT, CH, TH, BR, PH); Google Patents; Google Scholar; EBSCO; PubMed/Medline; Search terms used: coat*, biomarker, fluoresce*, antibody, antibodies, stilet, needle, catheter, cerebrospinal, CSF, blood, a nerve, bone, cartilage, ligament, malignancy, detect*, indicat*, sensor, biosensor																																
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Category*</th> <th style="text-align: left;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>US 5938595 A (GLASS, RS) August 17, 1999; figures 1, 2; column 2, lines 14-17, 52-58, 64-66; column 3, lines 1-16, 19-20, 25-30, 37-43; column 4, lines 23-44; column 6, lines 63-65; claims 1, 7</td> <td>1, 7, 9</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td></td> <td>2-3, 5, 8</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td></td> <td>4, 6</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 2011/0136132 A1 (TSENG, FG et al.) June 09, 2011; figures 1, 2, 4, 6; paragraphs [0007], [0017], [0021]-[0023]</td> <td>2-3, 5</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 2011/0092823 A1 (TEARNEY, GJ et al.) April 21, 2011; paragraph [0066]</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 2013/0345527 A1 (OZDIL, D et al.) December 26, 2013; figure 2B; paragraphs [0019], [0034], [0049]</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 6277082 B1 (GAMBALE, RA) August 21, 2001; figures 4, 5; column 6, lines 37-39, 55-57</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 6357447 B1 (SWANSON, DK et al.) March 19, 2002; figures 1, 3; column 5, lines 11-17, 48-49</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>6</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	US 5938595 A (GLASS, RS) August 17, 1999; figures 1, 2; column 2, lines 14-17, 52-58, 64-66; column 3, lines 1-16, 19-20, 25-30, 37-43; column 4, lines 23-44; column 6, lines 63-65; claims 1, 7	1, 7, 9	Y		2-3, 5, 8	A		4, 6	Y	US 2011/0136132 A1 (TSENG, FG et al.) June 09, 2011; figures 1, 2, 4, 6; paragraphs [0007], [0017], [0021]-[0023]	2-3, 5	A	US 2011/0092823 A1 (TEARNEY, GJ et al.) April 21, 2011; paragraph [0066]	4	A	US 2013/0345527 A1 (OZDIL, D et al.) December 26, 2013; figure 2B; paragraphs [0019], [0034], [0049]	8	A	US 6277082 B1 (GAMBALE, RA) August 21, 2001; figures 4, 5; column 6, lines 37-39, 55-57	4	A	US 6357447 B1 (SWANSON, DK et al.) March 19, 2002; figures 1, 3; column 5, lines 11-17, 48-49	6			6
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																														
X	US 5938595 A (GLASS, RS) August 17, 1999; figures 1, 2; column 2, lines 14-17, 52-58, 64-66; column 3, lines 1-16, 19-20, 25-30, 37-43; column 4, lines 23-44; column 6, lines 63-65; claims 1, 7	1, 7, 9																														
Y		2-3, 5, 8																														
A		4, 6																														
Y	US 2011/0136132 A1 (TSENG, FG et al.) June 09, 2011; figures 1, 2, 4, 6; paragraphs [0007], [0017], [0021]-[0023]	2-3, 5																														
A	US 2011/0092823 A1 (TEARNEY, GJ et al.) April 21, 2011; paragraph [0066]	4																														
A	US 2013/0345527 A1 (OZDIL, D et al.) December 26, 2013; figure 2B; paragraphs [0019], [0034], [0049]	8																														
A	US 6277082 B1 (GAMBALE, RA) August 21, 2001; figures 4, 5; column 6, lines 37-39, 55-57	4																														
A	US 6357447 B1 (SWANSON, DK et al.) March 19, 2002; figures 1, 3; column 5, lines 11-17, 48-49	6																														
		6																														
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input 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 another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed																																
Date of the actual completion of the international search 02 September 2015 (02.09.2015)		Date of mailing of the international search report 23 SEP 2015																														
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Shane Thomas <small>PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774</small>																														

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

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,ST,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,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,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,D0,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,IDL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,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,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US