

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5044546号
(P5044546)

(45) 発行日 平成24年10月10日(2012.10.10)

(24) 登録日 平成24年7月20日(2012.7.20)

(51) Int.Cl.

F 1

A 6 1 B 18/02 (2006.01)

A 6 1 B 17/36 3 1 O

A 6 1 F 7/00 (2006.01)

A 6 1 F 7/00 3 1 O F

A 4 5 D 44/22 (2006.01)

A 4 5 D 44/22 F

請求項の数 18 (全 26 頁)

(21) 出願番号	特願2008-512546 (P2008-512546)
(86) (22) 出願日	平成18年5月18日 (2006.5.18)
(65) 公表番号	特表2008-545462 (P2008-545462A)
(43) 公表日	平成20年12月18日 (2008.12.18)
(86) 國際出願番号	PCT/US2006/019471
(87) 國際公開番号	W02006/127467
(87) 國際公開日	平成18年11月30日 (2006.11.30)
審査請求日	平成21年5月7日 (2009.5.7)
(31) 優先権主張番号	60/683,393
(32) 優先日	平成17年5月20日 (2005.5.20)
(33) 優先権主張国	米国(US)
(31) 優先権主張番号	11/295,204
(32) 優先日	平成17年12月5日 (2005.12.5)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	507381732 ミオサイエンス インコーポレーティッド
	アメリカ合衆国 カリフォルニア州 レッ
	ドウッド シティ チェサピーク ドライ
	ブ 525
(74) 代理人	100102978 弁理士 清水 初志
(74) 代理人	100119507 弁理士 刑部 俊
(74) 代理人	100128048 弁理士 新見 浩一
(74) 代理人	100129506 弁理士 小林 智彦
(74) 代理人	100130845 弁理士 渡邊 伸一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】皮下の極低温リモデリング

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

少なくとも1つの冷却液供給路を有する本体と；

本体から遠位側に延びてあり、遠位組織貫通端を有し、少なくとも1つの冷却液供給路と熱伝導下にある、少なくとも1つのプローブと；

少なくとも1つのプローブが皮膚表面を通して挿入された時に隣接組織がリモデリングを受けるように、少なくとも1つのプローブを本体の遠位側で冷却するために、本体の少なくとも1つの冷却液供給路と連結されている冷却液源と
を含み、

冷却液供給路および少なくとも1つのプローブが、神経組織を含む隣接組織をリモデリングして皮膚表面の皺を生じる筋収縮を抑制するように設定されており、

プローブが、冷却中にエネルギーを加えて付随組織の障害を抑えるように設定されている

、
患者の露出された皮膚表面を美容的に再形成するためのシステム。

【請求項 2】

処置時間または処置温度のうち少なくとも1つを制御するように冷却液供給路と連結されているコントローラをさらに含む、請求項1記載のシステム。

【請求項 3】

コントローラが、10 ~ -50 の間の処置温度を提供するように設定されている、請求項2記載のシステム。

10

20

【請求項 4】

コントローラが、0 ~ -15 の間の処置温度を提供するように設定されている、請求項2記載のシステム。

【請求項 5】

リモデリングの所望の持続時間を特定するための入力(input)を受け取るためのインターフェースをさらに含むシステムであって、コントローラが所望の持続時間に応じた冷却特性を決定する、請求項2記載のシステム。

【請求項 6】

本体から遠位側に延びているプローブのアレイをさらに含む、請求項1記載のシステム。

【請求項 7】

本体がプローブの近位端に隣接した皮膚係合面を有する、請求項6記載のシステム。

【請求項 8】

アレイのプローブ間の間隔が、その間に配置された組織を冷却するほどに十分に小さい、請求項7記載のシステム。

【請求項 9】

プローブが皮膚係合面の遠位側にある冷却領域を有し、複数の冷却液供給路が、それと隣接した標的組織を選択的に冷却するための冷却領域と熱的に連結されているシステムであって、皮膚表面に沿った冷却誘発性損傷を抑制するようにエネルギーまたは材料を適用するために、冷却領域の近位側にあるアプリケータをさらに含む、請求項7記載のシステム。

【請求項 10】

皮膚表面に対する損傷を抑制するように、アプリケータが、十分に加熱された生体適合性流体または生体適合性凍結保護剤を皮膚表面に隣接して向ける、請求項7記載のシステム。

【請求項 11】

プローブが、標的組織を選択的に冷却するための、皮膚係合面の遠位側にある冷却領域、および皮膚表面に沿った損傷を抑制するように冷却領域と皮膚係合面との間に配置された断熱領域を有する、請求項7記載のシステム。

【請求項 12】

プローブが、標的組織を選択的に冷却するための、皮膚係合面の遠位側にある冷却領域を有し、かつ標的組織の冷却を強化するための材料を適用するために、冷却領域付近のアプリケータをさらに備える、請求項7記載のシステム。

【請求項 13】

冷却液源が、複数の患者の処置のためには不十分な量の冷却液を有する単回使用式カートリッジを含む、請求項1記載のシステム。

【請求項 14】

単回使用式カートリッジおよびプローブがシステムハウ징によって支持されており、ハウ징が、単回使用式カートリッジをプローブと連結する冷却液供給路、および冷却液を制御するために冷却液供給路に連結されたコントローラを含み、ハウ징が使い捨て式である、請求項1記載のシステム。

【請求項 15】

プローブが、本体に連結されている電気加熱器からエネルギーを加えて冷却中の付随組織の障害を抑えるように設定されている、請求項1記載のシステム。

【請求項 16】

付随する障害が皮膚表面の変色を含む、請求項15記載のシステム。

【請求項 17】

隣接組織が永続的にまたは長期的にリモデリングされる、請求項1記載のシステム。

【請求項 18】

皮膚表面が患者の顔上にある、請求項17記載のシステム。

【発明の詳細な説明】

10

20

30

40

50

【技術分野】**【0001】**

本発明は一般に、特に患者の外観を改善するため、および他の用途のための、医療用のデバイス、システムおよび方法を対象とする。本発明の態様には、多くの場合は、皮膚に対する(筋、皺またはセルライト陥凹など)、または他の周囲組織に対する、望ましくないおよび/または見苦しい影響を抑えることによって、露出された皮膚表面の下の1つまたは複数の標的組織を選択的にリモデリングするように、皮下組織に対して極低温エネルギーを加えるためのデバイス、システムおよび方法が含まれる。標的組織のリモデリングは、その挙動または組成における望ましい変化をもたらすことができ、多くの場合は、美容上望ましくない特性を軽減する助けになると考えられる。

10

【0002】

関連出願の相互参照

該当なし

【0003】

政府の援助を受けた研究および開発の下で行われた発明に対する権利に関する陳述

該当なし

【0004】

コンパクトディスクにより提出した「配列表」、表またはコンピュータプログラムリスト出力の添付物の参照

該当なし

20

【背景技術】**【0005】**

発明の背景

奇形部を矯正するため、または単に人の外観を向上させるために人体のさまざまな特徴を再形成しようという願望は、よくあるものである。これは、年間に実施される美容外科手術の処置件数が増加しつつあることによって実証されている。

【0006】

多くの手技は、筋または皺を減少させることによって、皮膚の表面上の外観を変化させることを意図している。これらの手技のいくつかは、充填物を注射すること、またはコラーゲン産生を刺激することを伴う。さらに最近では、皺の軽減および他の美容上の用途のための、薬理学に基づいた治療法が人気を得ている。

30

【0007】

A型ボツリヌス毒素(BOTOX(登録商標))は、美容上の用途のために用いられる、薬理学に基づいた治療法の一例である。これは典型的には、筋肉収縮を遮断し、それによって筋肉の一時的神経支配または麻痺を生じさせるために、顔面筋に注射される。ひとたび筋肉が動作不能になると、望ましくない皺の形成の一因となる運動が一時的に消失する。薬学的な美容的処置のもう1つの例はメソテラピーであり、この場合には、ホメオパシー薬、ビタミン、および/または他の適応症に対して承認されている薬剤の混合物を、身体の特定の領域に治癒または矯正処置を与えるために皮膚に注射する。さまざまな混合物が、脂肪組織を溶解させることによる身体の整形(sculpting)およびセルライト減少、またはコラーゲン増強を介した皮膚表面再建を意図している。薬理学に基づいたものでない美容的処置の開発も続いている。例えば、エンダーモロジー(endermology)は、セルライトの凹みのある外観に関与するとみられる纖維性結合組織を伸張または弛緩させるために減圧吸引を利用する、機械を利用する治療法である。

40

【0008】

BOTOX(登録商標)および/またはメソテラピーは、一時的に筋および皺を軽減し、脂肪を減少させ、または他の美容上の恩典を与えうるが、それらに欠点がないわけではなく、これには特に、患者への公知の毒物の注射に伴う危険、未知および/または試験されていない混合物を注射することによる潜在的な危険などがある。さらに、エンダーモロジーの効果が潜在的に危険を伴うことは知られていないが、それらの有効性は短期的であり、軽度

50

のものに過ぎない。

【0009】

以上を鑑みると、特に皺、脂肪、セルライトおよび他の美容上の欠点の処置のための、改良された医療用のデバイス、システムおよび方法を提供することが望ましいと考えられる。これらの新たな手法が、公知の生物活性療法および他の美容的療法を置き換える、および/または補完しうると考えられる代替的な外観改善機構を提供し、理想的には、同様または改善された美容上の結果を提供しながら患者が毒素および有害な混合物の注射を減らすまたは無くすことが可能になるならば、特に望ましいと考えられる。また、そのような手法が、局所的のみの麻酔を用いるか麻酔を用いずに経皮的に行われ、皮膚の切開が最小限または皆無であり、縫合または他の閉鎖方法の必要がなく、広範囲にわたる包帯を巻くことがなく、紫斑または長期に及ぶ回復もしくは患者の「動作不能時間」の一因となる他の要因も限定的または皆無であることも望ましいと考えられる。10

【発明の開示】

【0010】

発明の簡単な概要

本発明は一般に、美容上の欠点の処置および他の用途のための、改良された医療用のデバイス、システムおよび方法を提供する。本発明の態様は、患者の露出された皮膚表面を通して挿入された少なくとも1つのプローブを用いて冷却を加える。冷却は、標的組織の組成の望ましい変化および/またはその挙動の変化を生じさせるように、1つまたは複数の標的組織をリモデリングすることができる。冷却処置の例示的な態様は、皮膚の皺を軽減するように神経/筋肉収縮の機能連鎖を妨げると考えられ、関連した処置を、背部および他の筋痙攣、慢性疼痛などの処置のために治療的に用いることもできる。いくつかの態様は、皮膚表面の形状または外観を改変するように、皮下脂肪組織をリモデリングすることができる。20

【0011】

任意で、望ましいまたは可変的に選択可能な有効時間を得るために、冷却時間、温度、圧力、冷却液の気化などを設定することもできる。中程度の温度(例えば、組織を一時的にのみ機能不全にさせるが、明らかなアポトーシスも壞死も誘発しない温度)での処置は、短期的な筋肉収縮抑制効果しか有しないと考えられる。また別の処置は、より持続的である可能性があり、永続的である可能性もある。線維芽細胞性応答に基づく有効性は、いくつかの態様においては、一定の経過をたどると考えられる。有効性が術者に依存しないように、プローブ、アプリケータおよび/またはコントローラの設計によって、技能および修練が乏しい人による処置が可能となる。いくつかの態様においては、異物および/または外来材料が全く残らないと考えられる。他の態様は、損傷を限定するため、および/またはリモデリングの有効性を向上させるために生物活性物質、温食塩水などの材料を用いることができ、いくつかの処置はBOTOX(登録商標)化合物などの調合薬と併用される。同様に、多くの態様においては、望ましい影響を実現するために組織を全く除去する必要がないと考えられる。好都合なことに、冷却プローブ、単回使用式の冷却液カートリッジ、およびコントローラを、使い捨て式の(多くの場合は滅菌不能な)自蔵型の処置システムに含めることができ、これは、第三世界の環境において設備投資を抑えて処置を促進する可能性がある。30

【0012】

第1の局面において、本発明は、患者の美容上の外観を改善するための方法を提供する。患者は皮膚表面を有し、本方法は、皮膚表面を通してプローブを挿入する段階、および皮膚表面の下の標的組織を、標的組織がリモデリングを受けるように冷却する段階を含む。標的組織のリモデリングは皮膚表面の形状を改変する。

【0013】

多くの場合には、リモデリングよりも前に、皮膚表面は筋または皺を呈すると考えられる。皮下筋肉の収縮および皮膚の随伴運動がこれらの筋または皺の発生および外観の一因であり、収縮および/または運動を減少または消失させ、筋または皺を有效地に平滑化する40

ように、リモデリングを行うことができる。皮膚表面は多くの場合、顔面の領域を含むと考えられ、標的組織には任意で筋肉、神経、結合組織、神経/筋肉接合部、および/またはその筋肉に付随する類似のものが含まれる。冷却は、患者の外観を改善するように筋肉の収縮を抑制することができる。

【 0 0 1 4 】

多くの態様において、標的組織が選択的に冷却されるように、皮膚表面の冷却誘発性損傷を抑制することができる。例えば、温熱エネルギーを皮膚表面に沿って加えることができ、これは任意には、標的組織の冷却の前、最中および/または後にプローブのアプリケータを用いて皮膚表面を加熱することによる。冷却性損傷を抑制する材料、例えば、加熱された生体適合性流体、生体適合性凍結保護剤(任意でジメチルスルホキシド(「DMSO」を含む)、プロピレングリコールおよび/またはグリセロールを含む)などを、冷却時に皮膚表面に沿って配置することもできる。いくつかの態様において、皮膚表面に対する損傷は、皮膚に対する全体的な冷却および障害が限定されるように、冷却性損傷強化材料を適用することによって抑制されうる。多くの場合は、皮膚表面の色調を永続的に改変するのを避けるため、および/または皮膚表面に沿った真皮組織の肉眼的な壊死を避けるために、皮膚に対する損傷を限定することが望ましいと考えられる。10

【 0 0 1 5 】

いくつかの態様において、皮膚表面は、セルライトまたは他の脂肪組織により誘発される平坦でない肌理および/または形状を有しうる。患者の外観を改善するためにそのような肌理を平滑化するように、リモデリングを行うことができる。任意で、患者からのプローブの除去後の組織量の減少を誘導するように、冷却を行うこともできる。組織量の減少は、冷却に対する組織応答の一部として、任意で治癒過程の一部として、起こる可能性があり、組織量の減少は、皮膚表面の形状の望ましい変化をもたらすことの少なくとも一助にはなると考えられる。例えば、組織が脂肪組織を含む場合、冷却に対する治癒反応は、脂肪組織の修復を誘導することによって脂肪組織の量を減少させうる。他の態様において、冷却は筋肉量、特に筋および皺と関連性のある顔面の筋肉の量を減少させると考えられる。20

【 0 0 1 6 】

一般に、標的組織は約10 から約-40 までの温度に冷却することができるが、標的組織を約0 から約-15 までの範囲の温度に冷却してもよい。より中程度の処置温度(例えば、約-5 よりも高温)およびより短期間の処置時間によって一時的な有効性が提供されうるが、一方、より低い処置温度(例えば、約-5 またはより低温)およびより長い処置時間は標的組織および/または皮膚表面の形状に永続的な変化をもたらしうる。驚いたことに、ある程度の処置温度の範囲内では、より高温での処置がより長期的またはさらには永続的な有効性を提供すると考えられ、一方、より低い処置温度は標的組織および皮膚表面の形状に対して一時的な変化をもたらすと考えられる。例えば、いくつかの態様において、処置の長期的または永続的な有効性は、アポトーシス(時にはプログラム細胞死と呼ばれる)を通じて提供されうる。これに対して、壊死に基づく効果は、治癒に伴って低下または消失すると考えられる。アポトーシスは、炎症を誘導することも骨格筋の修復過程に関与しうるサテライト細胞を誘発することもなしに、筋肉量を減らすこと、または収縮の連鎖を妨害することができる。氷の形成を伴うコラーゲンおよび/またはエラスチンの形態の変化による筋肉組織における弾性の一時的および/または永続的な低下、壊死、線維性結合組織における弾性の低下、神経経路に沿ったシグナル伝達の障害、アセチルコリン(または収縮性に関係する他の化学物質)の産生の阻止または伝導性の妨害、低酸素(任意で、アポトーシスまたは他の何らかの機序による筋肉または収縮連鎖の中の他の組織に対する血液供給の遮断による)などを含む、代替的な機序も関与している可能性がある。3040

【 0 0 1 7 】

永続的な効果か一時的な効果かを選択することができ、さらに効果の持続時間が患者および/またはシステム使用者によって任意に選択されて、(例えば)長期的または永続的な処置を施行する前に結果の望ましさを検証するために最初に一時的な処置を行なうことが可50

能になることが好都合である。いくつかの態様においては、急激な、過量性のまたは望ましくない成果を回避しながら望ましい永続的で十分な効果を達成するために、より少ない用量または永続的な効果のあるより小さな領域を時間をかけて逐次的に与えることができる。

【0018】

多くの態様においては、複数の組織貫通性プローブを皮膚表面を通して挿入することができる。任意で、冷却効果がプローブの間に配置された組織のうち所望の割合、大半、実質的にすべて、および/またはすべてをリモデリングするように、隣接プローブ間の間隔を設定することができる。多様な組織の量および/または標的組織のパターンは異なった所望の効果を提供することができ、その際、標的組織は任意で単一の組織貫通性プローブなどを用いて逐次的に処置される。10

【0019】

もう1つの局面において、本発明は、患者の美容上の外観を改善するための方法を提供する。患者は、その下に筋肉のある皮膚表面を有する。筋肉は随伴性の神経/筋収縮連鎖を有する。連鎖は典型的には、例えば筋肉、神経、結合組織(靭帯、腱、軟骨など)および/または神経/筋肉接合部を含み、筋肉などに血液を供給する血管などの関連組織も含みうる。本方法は、神経/筋収縮連鎖の構成要素に対して、構成要素がリモデリングされて、リモデリングによって皮膚表面の美容上の外観が改善されるように筋肉の収縮を抑制するように、プローブからのエネルギーまたは冷却を向ける段階を含む。20

【0020】

もう1つの方法の局面において、本発明は、患者の美容上の外観を改善するための方法を提供する。患者は、その下に組織のある皮膚表面を有する。組織はある量を有し、本方法は、皮膚表面の美容上の外観が改善されるように組織の量の減少を誘導するために、皮膚表面を通してプローブから十分な組織リモデリング用のエネルギーまたは冷却を向ける段階を含む。20

【0021】

さらにもう1つの方法の局面において、本発明は、患者を処置するための方法を提供する。患者は皮膚表面およびその下にある筋肉を有する。本方法は、筋肉の収縮が抑制されるか弾性の低下が誘導されるように、十分な組織リモデリング用のエネルギーまたは冷却を皮膚表面の下に向ける段階を含む。関連した方法は、化学物質、および/または組織の血液供給を遮断する手段を適用する段階を含みうる。30

【0022】

冷却を(例えば)筋肉の収縮連鎖の構成要素に向ける段階に加えて、本発明の態様は、少なくとも一部には、筋収縮を抑制し、筋肉(または他の組織)の量を減少させるための、これらのまたは他の組織に対するさまざまな形態のエネルギー伝送のうち任意のものに依拠しうる。冷却の代わりにまたは冷却と併せて用いられる適したエネルギーの形態には、超音波エネルギー、高周波電気外科エネルギー、マイクロ波エネルギー、レーザーエネルギー、電磁放射線または粒子線などが含まれうる。任意で、これらの処置様式の任意のものを、生物活性物質、化学物質、または組織の血液供給を遮断する多様な方法の使用と組み合わせることもできる。40

【0023】

もう1つの局面において、本発明は、患者の露出された皮膚表面を、美容的に再形成するためのシステムを提供する。本システムは、少なくとも1つの冷却液供給路を有するプローブ本体を含む。少なくとも1つの組織貫通性プローブが本体から遠位側に延びている。この少なくとも1つのプローブは遠位組織貫通端を有し、少なくとも1つの冷却液供給路と熱伝導下にある。冷却液の供給源は、少なくとも1つのプローブを本体の遠位側で冷却するように、少なくとも1つの冷却液供給路と連結されている。少なくとも1つのプローブが皮膚表面を通して挿入された時に、冷却は隣接組織をリモデリングすることができ、リモデリングによって皮膚表面を再形成することができる。

【0024】

10

20

30

40

50

多くの態様においては、処置時間および/または処置温度を制御するために、コントローラを冷却液路と連結させることができる。コントローラはリモデリングの望ましい持続時間を特定するための入力(input)を有することができ、コントローラは望ましい持続時間に応じた冷却の特性を決定することができる。

【0025】

いくつかの態様において、皮膚表面を通して挿入される1つまたは複数のプローブの冷却領域は、標的組織を選択的に冷却するための冷却領域を有することができ、この冷却領域は任意で、挿入可能なプローブの近位端とは分離されている。例えば、皮膚表面に沿った損傷を抑制するように、断熱領域が、冷却領域とプローブ本体の皮膚係合面との間に延びていてもよい。材料および/またはエネルギーは皮膚表面に沿って組織に向けることができ、またはさまざまな他の付随組織の任意のものを保護することもできる。10

【0026】

もう1つの局面において、本発明は、患者の美容上の外観を改善するためのシステムを提供する。患者は、その下に組織のある皮膚表面を有する。組織はある一定の量を有し、本システムは、皮膚表面の美容上の外観が改善されるように組織の量の減少を誘導するために、皮膚表面を通してプローブから十分な組織リモデリング用のエネルギーまたは冷却を向ける組織陷入表面を有するプローブを含む。

【0027】

さらにもう1つのシステムの局面において、本発明は、患者を処置するためのシステムを提供する。患者は皮膚表面およびその下にある筋肉を有する。本システムは、筋肉の収縮が抑制されるように、十分な組織リモデリング用のエネルギーまたは冷却を皮膚表面の下に向ける伝送面を含む。20

【0028】

発明の詳細な説明

本発明は、改良された医療用のデバイス、システムおよび方法を提供する。本発明の態様は、たいていの場合には、覆っている皮膚表面の形状を改変するように、多くの場合には皮膚に対する付随損傷および随伴する皮膚瘢痕、変色などを抑制または回避しながら、皮膚の下に配置された組織のリモデリングを促進すると考えられる。

【0029】

本発明の最も即時的な用途の中には筋および皺の改善があるが、これは特に、患者の外観を改変するように、これらの美容上の欠点に随伴する筋収縮を抑制することによる。一時的な麻痺を誘導するように筋肉を動作不能にさせるために薬物毒素にすべて依拠するのではなく、本発明の多くの態様は、少なくとも一部には、筋肉を不動化するために低温を用いる。好都合なことに、神経、筋肉および随伴する組織は、組織構造を永続的に動作不能にさせることなく、10 ~ -5 という中等度の低温を用いて一時的に不動化することができる。心房細動と関連性のある構造を特定するために用いられるものに類似したアプローチを用いて、針状プローブまたは他の処置デバイスを、標的組織構造を特定するためにこれらの中温度にて診断様式で用いることができ、同じプローブ(または異なるプローブ)を、任意で約-5 から約-50 までの温度で標的組織の区域を除去することおよび/またはアポトーシスを誘導することによって、より長期的または永続的な処置を提供するために用いることもできる。いくつかの態様において、アポトーシスは、任意で炎症および骨格筋サテライト修復細胞の動員を限定または回避する永続的な処置を提供するように、約-130

から約-15 までの処置温度を用いて誘導することができる。それ故に、そのような皮下極低温処置の処置効果の持続時間を選択および制御することができ、温度がより低く、処置時間がより長く、および/または標的組織の体積または選択されるパターンがより大きいことにより、処置の寿命の長さが決定される。40

【0030】

筋、皺などの美容的処置に加えて、本発明の態様は皮下脂肪組織の処置に対しても用途がある。本発明の態様はまた、筋痙攣に随伴するものを含む、疼痛の軽減に対しても用途がある。さらに別の態様は、標的組織をリモデリングし、望ましい美容的效果を生じさせ50

るためのエネルギーの適用(冷却を伴うまたは伴わない)に依拠することができ、エネルギーには任意で、集束型または非集束型の超音波エネルギー、高周波エネルギー、レーザーエネルギー マイクロ波エネルギー、他の電磁放射線または粒子線、熱を加えるための代替的な方法、化学物質、血管塞栓などが含まれる。それ故に、さまざまな態様を提供することができる。

【0031】

ここで図1Aおよび1Bを参照すると、本明細書における皮下極低温リモーデリングのためのシステムは、近位端12および遠位端14を一般に有する自蔵型プローブハンドピースを含む。ハンドピースハウジング16は、外科医または他のシステム操作者の手の中で支えるのに適したサイズおよび形状を有する。図1Bで最も明らかに見てとれるように、極低温冷却液供給源18および電源20が、入力器24の作動に応じて自蔵型システム10によって加えられる冷却を制御するためのプロセッサを有する回路22とともに、ハウジング16の内部に見いだされる。10

【0032】

ハウジング16の遠位端14から遠位側に延びているのは、組織貫通性極低温冷却プローブ26である。プローブ26は、冷却液源18から延びた冷却液路と熱的に連結されており、例示的なプローブは冷却液源からの冷却液の少なくとも一部を内部に収容する筒状体を含む。例示的なプローブ26は、軸方向に密封されている鋭利化された遠位端を有する30g針を含む。プローブ26のハウジング16の遠位端14と針の遠位端との間の軸方向長さは約1/2mm～5cmの間であってよく、好ましくは約1mmから約3mmまでの長さである。このような針には、内径が約.006インチで外径が約.012インチであるステンレス鋼の筒を含めることができ、一方、代替的なプローブは、約.006インチから約.100インチまでの外径(または他の外側断面の寸法)を有する構造を含んでもよい。20

【0033】

ハウジング16の内部の構成要素のいくつかに注意を向けると、例示的な冷却液供給源18は、加圧された液体を含むカートリッジを含んでおり、この液体の沸点は37℃未満であることが好ましい。流体が組織貫通性プローブ26と熱的に連結され、プローブの外面が標的組織と隣接するようにプローブが患者の体内に配置されると、標的組織からの熱が液体の少なくとも一部を気化させ、気化のエンタルピーが標的組織を冷却する。温度、時間、温度変化の速度または他の冷却特性を限定するために、弁(図示されていない)を、冷却液流路に沿ってカートリッジ18とプローブ26との間に、または冷却液路に沿ってプローブの後に配置してもよい。弁は多くの場合、電源20によって電気的に動力が供給され、プロセッサ22の指示に従う。例示的な電源20は充電式または単回使用式の電池を含む。30

【0034】

例示的な冷却液供給源18は、単回使用式カートリッジを含む。好都合なことに、カートリッジおよびその中の冷却液は、室温(またはさらにはそれ以上)で貯蔵および/または使用することができる。カートリッジは壊れやすい封を有するか詰め替え可能であってよく、例示的なカートリッジは液体N₂Oを含む。さまざまな代替的な冷却液も用いうると考えられ、例示的な冷却液にはフルオロカーボン冷媒および/または二酸化炭素が含まれる。カートリッジ18によって含まれる冷却液の量は、典型的には、1人の患者の少なくとも1つの重要な領域を処置するのに十分であると考えられるが、多くの場合、これは、2人またはそれ以上の患者を処置するのに十分な量よりは少ないと考えられる。例示的な液体N₂Oカートリッジは、例えば、約7g～約30gの範囲にある量の液体を含みうると考えられる。40

【0035】

プロセッサ22は典型的には、本明細書に記載した処置方法の1つまたは複数を履行するための機械可読コンピュータコードまたはプログラミング指示を組み入れたプログラム可能な電子マイクロプロセッサを含む。マイクロプロセッサは典型的には、コンピュータコードおよびそれによって用いられるデータを貯蔵するためのメモリ(不揮発性メモリ、フラッシュメモリ、読み出し専用メモリ('ROM')、ランダムアクセスメモリ('RAM')など)を含むかそれと連結されていると考えられ、および/または記録媒体(磁気的記録媒体、50

例えばハードディスク、フロッピーディスクなど；またはCDもしくはDVDなどの光学的記録媒体)を備えていてもよい。適したインターフェースデバイス(デジタル-アナログ変換器またはアナログ-デジタル変換器など)および入/出力デバイス(USBまたはシリアルI/Oポート、無線通信カード、グラフィックディスプレイカードなど)を備えていてもよい。多種多様な市販または専用のプロセッサ構造をさまざまな態様に用いることができ、適したプロセッサは多種多様なハードウェアの組み合わせおよび/またはハードウェア/ソフトウェアの組み合わせを利用することができる。例えば、プロセッサ22を単一のプロセッサ基板上に統合して單一のプログラムを動作させてもよく、または多数の異なるプログラムモジュールが非常に多様な代替的な分散データ処理もしくはコード構造で動作する複数の基板を利用してよい。

10

【 0 0 3 6 】

ここで図2を2Mまで参照すると、筋および皺の軽減のための組織の皮下極低温リモーディングは顔面および頸部の皮膚表面領域に対して特定の用途があると考えられ、手技は任意で、図2に示されたように顔面の上側3分の1にある筋肉A～Iの収縮機能を改変するに行われる。処置は、眉間の筋、両目の間の筋または皺、目尻の皺、額や頸部の水平方向の筋、口や顎の周囲の皺などを軽減するに行われる。これらの美容上の欠点の多くは、皺眉筋および/または鼻根筋などの組織を標的化および/または不活性化することによって処置することができる。より具体的には、図2Aおよび2Bを見てとれるように、顔面筋の運動は皮膚に皺が生じる原因となり、例えば皺眉筋Jおよび/または鼻根筋Kの収縮は眉毛Lの間の皺につながり、これらは臨床的には眉間筋と呼ぶことができる。そのほかの処置の位置、その収縮機能を標的とした筋肉M～Q、関連した筋または皺、および処置パターンRは、図2C～2Lに表されている。

20

【 0 0 3 7 】

図2に特定されている具体的な筋肉および組織構造に関しては、処置は、上眼瞼拳筋A、眼輪筋B、前頭筋C、唇拳筋D、皺眉筋E、小頬骨筋F、大頬骨筋G、頬筋Hおよび/または側頭筋Iのうち1つまたは複数を対象とすることができる。図2Cの眼輪筋Mの収縮を標的とする処置は、図2Hの目尻の皺を減らす一助になると考えられ、これは任意で処置パターンRを用いる。図2Dの前頭筋Nの機能を改変する処置は図2Iの皺を軽減することができ、一方、図2Eの口輪筋Oの機能の改変は図2Jに示された皺を軽減することができる。図2Kに示されたような頸の皺はおとがい筋Pの処置によって緩和することができ、図2Lのような頸部の皺は、図2Gに見てとれるように、広頸筋Qの処置によって改善することができる。これらおよび他の美容上の欠点の改善のための処置パターンRは、公知の処置(BOTOX(登録商標)の注射のためのパターンなど)に対応してもそれに由来してもよく、望ましい生理学的效果を用いる解剖学的分析、動物試験または臨床試験などによって決定することができる。

30

【 0 0 3 8 】

皺などを軽減しようとする収縮抑制のための標的筋肉には、多くの場合、皺眉筋、鼻根筋、眼輪筋、下転筋、眉および前頭筋を非限定的に含む眉間筋および鼻根筋複合体が含まれる。顔面領域の他の筋肉群の収縮を抑制することもでき、これには鼻筋、口輪筋、頬筋、口角下制筋、上唇方形筋および下唇方形筋、頬骨筋、上頬筋(maxillae)、広頸筋およびおとがい筋などがある。これらおよび/または他の筋肉の収縮は、随伴する神経組織、結合組織、神経/筋肉境界面、血液供給、および/またはこれらの筋肉自身のうち1つまたは複数の組織の少なくとも一部を標的とすることによって抑制することができる。好みの皺軽減処置は、内側前頭筋、外側前頭筋、皺眉筋、鼻根筋、眉毛下制筋、上眼瞼拳筋、眼輪筋眼窩部、眼輪筋眼瞼部、上唇鼻翼拳筋、上唇拳筋、小頬骨筋、大頬骨筋、口角拳筋(犬歯筋としても知られる)、頬筋、口角下制筋(三角筋としても知られる)、下唇下制筋、おとがい筋、上唇切歯筋、下唇切歯筋、笑筋、広頸筋、口輪筋、咬筋、側頭筋、内側翼突筋、頸二腹筋、鼻筋、上頬筋、上唇方形筋および下唇方形筋のうち1つまたは複数を非限定的に含む筋肉の機能を改変することができる。

40

【 0 0 3 9 】

多くの態様において、収縮機能連鎖30に含まれる組織のリモーディングは、図2Mに表され

50

ているように、筋肉32の収縮に伴う皮膚の皺を緩和するのに十分な、処置された組織の組成の望ましい変化および/またはその挙動の変化を生じさせると考えられる。これは直接的に筋肉32の組織の処置を伴ってもよいが、処置がまた、標的神経組織34、神経筋接合部組織36、結合組織38などを標的としてもよい。さらに別の組織が直接的に処置を受けてもよく、例えば処置を、筋肉32などにおける低酸素を誘導するように選択された血管の組織に向けてもよい。処置される収縮連鎖30の具体的な構成要素にかかわらず、処置は、好ましくは、通常であればその筋肉を覆っている露出された皮膚表面において皺または筋を形成すると考えられる筋肉32の収縮を抑制すると考えられる。

【 0 0 4 0 】

収縮連鎖30の1つまたは複数の構成要素を標的とする、さまざまな具体的な組織リモデリング処置機構を、筋または皺を抑制するように用いることができる。例えば、筋肉細胞/組織、または随伴する神経(任意で、神経機能に不可欠なその構成要素、例えばミエリン鞘など)、または神経終末もしくは神経筋接合部(これは一般に神経と筋肉との間の境界面を形成する)の除去(ablation)は、筋収縮を抑制するのに十分である可能性がある。このような除去は、筋肉の短期的、長期的または永続的な不活性化をもたらしうる。他の持続的または永続的な処置は、典型的には、除去温度としては過酷ではないが、細胞周期および/または細胞増殖周期における長期的变化を伴って組織の挙動をリモデリングする温度で、アポトーシスを誘導することを伴いうる。望ましい様式または望ましい時間にわたって筋肉の機能を変化させるための具体的なリモデリング機構は、例えば細胞死(アポトーシス性または壞死性)、血液供給の塞栓性閉鎖などを誘導するように、本明細書に記載した処置様式の適切な治療的投与によって誘導することができる。効果の点でより短期的でありうる代替的なリモデリング機構には、収縮連鎖30の1つまたは複数の構成要素の一時的機能不全化(stunning)、1つまたは複数の構成要素の不活性化などが含まれうる。収縮連鎖30に沿った化学物質(アセチルコリンを非限定的に含む)の放出または応答を効果的に阻止するリモデリング処置が、神経経路に沿って伝達されるシグナルに応答した筋収縮を一時的または永続的に抑制するのに十分である可能性があり、それを用いることもできる。

【 0 0 4 1 】

筋運動は一般に、神経の刺激によって制御される。神経筋系の運動単位は以下の3つの構成要素を含む：運動ニューロン(脊椎)、軸索(脊椎から運動終板まで)および神経支配された筋纖維(終板から筋肉まで)。これらの組織のうち1つまたは複数を対象とする処置を用いることができる。

【 0 0 4 2 】

処置が筋収縮を抑制することを意図している場合、処置は、少なくとも一部には、処置しようとする筋肉のタイプ(骨格筋(横紋筋)または平滑筋(横紋がない))によって決まると考えられる。例えば、骨格筋は運動ニューロンによる神経支配を受ける筋纖維を有し、单一の神経筋接合部が筋纖維の中点に沿って位置し、運動単位の内部の単一の筋纖維に单一の運動ニューロンおよびその軸索が供給されている。それぞれの筋肉は1つまたは複数の神経の供給を受けており、神経は一般に筋肉表面から、筋肉が比較的固定されているその起点近くまで深く入り込んでいる。血管は典型的には神経血管門のところで神経に付随して筋肉内に入り込む。それぞれの神経は、運動線維および感覚線維、運動終板、血管平滑筋細胞ならびに種々の感覚終末および筋膜における終末を含む。神経が筋肉の中に入ると、それは枝分かれして筋肉-筋外膜、筋周膜、筋内膜のさまざまな層へと続く叢となり、それぞれはいくつかの分枝として運動終板で筋纖維と接合して終末となる。これらの組織のうち1つまたは複数のリモデリングは、筋収縮を一時的または永続的に抑制するのに十分でありうる。

【 0 0 4 3 】

本発明の態様は、原形質膜を介した電荷の差異を機械的または化学的に消失または減少させることによって伝導性を妨害することにより；軸索突起を絶縁してインパルス伝導を加速させるシュワン細胞を破壊することにより；および/またはニューロン再生のための

10

20

30

40

50

能力が限定されるように時間指定された反復的な損傷/治癒サイクルにより、神経インパルスを中断させること、または無効化することができる。

【0044】

結合組織マトリックスの構成要素のいずれか1つまたは特定された組み合わせを一時的または永続的に無効化することによる筋肉の不動化を用いることもできる。線維芽細胞、筋線維芽細胞(これは治癒における肉芽組織の収縮性の原因となる)、コラーゲン、レチクリン、エラスチン、または筋肉と骨、筋膜、韌帯との腱膜性または腱性結合の類似のものなどの結合組織を標的とする処置も好都合であると考えられ、リモデリングの形態および/または処置の用量を、治療しようとする状態に応じて選択することができる(例えば、収縮により誘発される筋または皺を主として処置するのではなく、セルライト陥凹を主として処置する場合といったように)。皮膚の直下にある表在性筋膜の処置を用いることもできる。セルライトの処置中に線維性結合組織の弾性の低下を実現するためには、その組織内に含まれるコラーゲンおよびエラスチンのマトリックスの形態に対する一時的なまたは永続的な変化を実現するために温度を変化させることができる。10

【0045】

プローブ26を用いて標的組織を処置することと並んで、多くの場合には、標的組織の下方および隣接部にある付随組織、特に標的組織を覆っている皮膚表面に沿った組織に対する損傷を抑制することが望ましいと考えられる。任意の所望の組織(血管、神経、その他)に対する損傷を、特にその組織が特定の治療法において標的とされないと決められているならば、抑制することができる。図1Aおよび1Bに表されているように、ハウジング16の遠位端14に隣接して遠位側を向いたアプリケータ28は、表面組織を処置温度から保護するよう、エネルギーおよび/または材料を皮膚表面隣接プローブ26に沿って適用することができる。アプリケータ28は例えば、プローブ26が皮膚表面を通して挿入された時に皮膚表面に沿った組織と係合するような向きにすることでき、アプリケータは冷却プローブによる損傷を防ぐために皮膚表面を加熱する。加熱は抵抗加熱器または類似のものによって与えることができ、熱は、プローブの近位部分による隣接皮膚組織に対する損傷を抑制するように、アプリケータ28から組織貫通性プローブ本体に送られる。他の態様は、加熱された凍結保護剤材料を皮膚表面の上方または下方に適用することができる。20

【0046】

隣接組織を損傷から保護するためには、処置時における溢流を最小限に抑えるように、プローブ26との熱伝導下にある冷却液(液体N₂Oなど)を計量しながら供給することも好都合でありうる。針状プローブに流れ込む液体N₂Oの量または質量流量は、流体源18からの流体の圧力、流体の管の内径、針の内部での内圧、およびN₂Oの量の関数でありうる。針状プローブを操作するために求められる液体N₂Oの量は、針と組織との間の望ましい温度差の関数であると考えられ、これは時間の経過に伴って変化しうる。針状プローブからの送出ガス温度は、針の中に流れ込む流入N₂Oの量を変化させうる。それ故に、動的な流れの要求事項の結果として、望ましいN₂Oの量のみを正確に計量することは困難である可能性がある。30

【0047】

ここで図3を参照すると、冷却液路23は一般に、流体供給源18から組織貫通性プローブ26まで、およびプローブから排出部(多くの場合は排出弁25を介する)まで延びている。供給弁27は多くの場合、冷却液の溢流条件を制御するために流体路23に沿って配置され、供給弁は典型的には、コントローラ回路22からのシグナルによって制御される電磁弁または他の弁を含む。コントローラ22が、典型的にはプローブ26の温度および/またはその内部の(またはそれに隣接した)冷却液の圧力を制御するように、温度または冷却液の圧力シグナルに応じて排出弁25に対する制御シグナルを与えてよい。同様に、コントローラ28が、プローブの温度-係合面の温度または係合した皮膚の温度に応じて抵抗加熱器に対して供給される電気エネルギーを変化させることによって、アプリケータ28の動作を制御してもよい。コントローラ22は、例えばポンプに電圧を加えて作動させること、弁を動作させることなどによって、アプリケータからの流体の流れを制御するように、他のアプリケー4050

タに対してシグナルを伝達してもよい。

【0048】

プローブ26の中への、またはそれを通しての冷却液の溢流を制御するために、処置の異なる部分において十分な流れが可能となるように、冷却液路23に沿った流体供給源18とプローブ26との間の供給弁27を律動的に動かすことができる。

【0049】

(表1) 20秒間の処置の例

時間	弁の位置	持続時間
0-5秒	開	5秒
5-7	閉	2
7-11	開	4
11-13	閉	2
13-16	開	3
16-18	閉	2
18-20	開	2

10

【0050】

表1は、弁27に関する例示的な操作時間を示している。弁が閉鎖されている処置の部分においては、減圧下および対応する低い流速ではあるが、冷媒がプローブ26の中に流れ込み続けると考えられる。圧力は連結弁27をプローブ26と(および/または図5B中の管58)と連絡する冷媒流体路の容積によって決まる速度で減衰しうる。この例で示されているように、開いている弁または流動時間の割合は、処置の後の段階では(例えば、約5秒間以上の処置の後には)、望ましいより少ない流れに適合するように低下させることができる。プローブ数が異なる、長さが異なるといった異なるプローブまたはプローブアレイを、コントローラが適切なオン/オフ(または他の調整された)弁タイミングを送り出すようなシグナルをコントローラ22に提供するために、機械的または電子的にコード化することもできる。それぞれの個々のプローブを、冷媒溢流条件が限定または回避されるように、適切な弁タイミングまたは他の調整を決定するために実験的に特徴づけることができる。

20

【0051】

ここで図3Aを参照すると、代替的な皮下極低温リモーデリングシステム40は、柔軟体46によって近位コントローラハウジング44と連結された遠位プローブハンドピース42を含む。ハウジング44は交換式の冷却液カートリッジ48を含み、例示的なカートリッジはこの場合も同じく液体N₂Oおよび電源50用のコネクタを含む。ハウジング44はまた、システム使用者からハウジング内部に含まれるプロセッサへの入力を受け取るため、ならびにシステムの状態、処置の進行に関するパラメータ、組織および/または処置のパラメータなどを出力するための、ユーザーインターフェースも包含または内蔵している。

30

【0052】

ここで図3Aおよび3Bを参照すると、プローブハンドピース42は一般に、柔軟なプローブ本体46から遠位組織係合面52へと遠位側に延びている。複数の組織貫通性針状プローブ54が組織係合面52から遠位側に延びており、針状プローブは流体源48からの極低温冷却液によって冷却される。柔軟体46は、気化した極低温冷却液がプローブ54との熱的接触からハウジング44に戻るための内腔56を含んでもよく、ハウジング44、ハンドピース42または柔軟なプローブ本体46は、ハウジング内のプロセッサの指示の下で処置温度を制御するよう排出ガスの圧力を調節するための弁を含む。冷却液供給路内腔58が、液体冷却液をプローブ54に送るために柔軟体46の内部に含まれていてもよい。ハンドピース42用の電力は、導電体60によってハウジング44から与えることができる。

40

【0053】

図3Bの態様において、ハンドピース42は、加熱されたパッド62の形態にあるアプリケータを含み、加熱パッドの遠位面は組織係合面52を含む。一般に、プローブの皮膚係合面の温度は約37 ~ 約90 の間であり、加温されたプローブの組織係合面は、皮膚が処置中に

50

約37 ~ 約45 の温度を有するように、プローブ表面の物理的性質に応じて皮膚接触前に約45 ~ 約90 の温度を有する。熱伝導性材料(例えば、銅、アルミニウムなどの金属)の上に形成されたプローブ表面は、皮膚との接触の前に45 に近い温度を有するように加熱することができ、一方、熱伝導性でない材料(多くの場合には、シリコーンまたはPTFE、例えばテフロン(商標)材料などのポリマー)は、接触前に90 に近い温度を有するように加熱することができる。望ましいプローブ皮膚係合面温度に影響を及ぼしうるその他の要因には、下層にあるプローブ構造の質量、加熱器の位置などが含まれうる。接触時の最初のプローブ温度にかかわらず、皮膚が到達する望ましい最高温度は約45 でありうる。皮膚および/または周囲組織を保護するために、本明細書に記載のプローブは、皮膚表面に、または特定の治療的処置による標的にされていない他の組織に沿った損傷を抑制するために熱エネルギー、材料などを適用するアプリケータを備えていてもよい。

【0054】

エネルギーを加えることで、周辺組織などにおける皮膚の内部および/または外部表面での温度を制御するように、冷却に基づくりモデリングの適用の標的とされた組織の近傍の付随組織を加熱することができる。これは、エネルギー源により、および/または温度が管理された流体を用いることによって実現しうる。図3Bにおいて、例示的なアプリケータは、例えば、ステンレス鋼などでできた加熱パッド62を含む。アプリケータの加熱は、コントローラハウジング44の内部に含まれるプロセッサ回路の指示の下で導電体60によって電力が与えられる抵抗加熱器構造によって与えることができる。

【0055】

組織と係合するプローブ面の加熱器を制御するための回路と並んで、コントローラハウジング44の内部のプロセッサ回路は、N₂Oに関するオン/オフ式または計量下での流れ制御(ならびに圧力調節)、加熱、冷却、凍結保護剤または他の材料の適用などの適用および/または変更のためのタイマーを提供すると考えられる。非常に多様な、冷却前、冷却中および/または冷却後の付随組織抑制処置レジメンを、皮膚表面に沿った付随組織などを損傷抑制温度に維持しながら、標的組織を望ましい処置温度で望ましい処置時間にわたって適切な速度で冷却することを可能にするように用いることができる。

【0056】

ここで図3Bおよび3Cを参照すると、組織貫通性プローブ54の冷却および構造をより詳細に見ることができる。それぞれのプローブはこの場合も、銳利化された遠位端64を有する30gの外径0.012インチの管または針を含む。皮膚係合面52に沿った(およびそれ故、組織貫通性プローブ54の近位端に隣接した)温度T₁は皮膚温度よりも高温であってよく、典型的には37 よりも高温であり、例示的な態様においては約50 である。標的組織と係合するための組織貫通性プローブ54の遠位部分は、望ましい組織温度の範囲にある十分な組織体積が得られるように、一般に10 未満であり、多くの場合は0 またはそれ未満であり、多くの態様において-5 またはそれ未満であり、いくつかの態様においては-15 またはそれ未満、またはさらには-25 またはそれ未満である温度T₄を有すると考えられる。図3Cに示されている例示的な貫通性針54は、長さが約1mmを上回り、任意で長さが約3mmであり、約-40 というプローブ外面処置温度T₄を提供するために冷却することができる遠位部分68を有しうる。

【0057】

ハンドピース42に向かう冷却液の一部は、ハンドピースの内部を冷却液内腔58に沿って送られ(多岐管などから、または任意で、柔軟体46から伸びた随伴する内腔を有するそれぞれの組織貫通性プローブにより)、冷却液の少なくとも一部は液体として冷却液入口70から組織貫通性プローブ54の内部に流れる。冷却液はプローブ54の内部で気化し、排出ガスは近位側にハンドピース42の内部に排出され、続いて柔軟体46の内腔56を通って排出される。

【0058】

さらに図3Cを参照すると、プローブ54の遠位部分68は一般に、液体形態にある冷却液と気体形態にある冷却液との混合物を含むと考えられる。流体の気化温度または沸点は一般

10

20

30

40

50

に圧力に応じて変化するため、遠位部分68の内部の圧力が比較的一定であるならば、遠位部分68に沿ったプローブ表面の処置温度 T_4 は比較的一定であると考えられ、プローブ54および/またはハンドピース42の内部の圧力を変更することによって制御することができる。

【0059】

遠位部分68と皮膚係合面52との間のプローブ外面温度 T_2 、 T_3 は、典型的には標的組織プローブ処置温度 T_4 よりも幾分高温であると考えられ、皮膚係合面52が加熱されている場合は特にそうである。液体および気体の冷却液の混合物が組織貫通性プローブ54の内部を近位側に流れるに従って、液体は最終的には完全に気化し、気体が温度を上昇させることができになる。それ故に、プローブ外面の温度は近位から遠位部分68に動くにつれて徐々に上昇する。液体が完全には気化していないなくても、熱は加熱されたパッド62からプローブ本体に沿って遠位側に伝えられる。この例示的な態様において、中間温度 T_2 は約0 であつてよく、温度 T_3 は約-20 であつてよい。

10

【0060】

ここで図4Aおよび4Bを参照すると、組織貫通性プローブの少なくとも一部またはプローブハンドピースの皮膚係合面を熱的に絶縁することを含め、皮膚表面に沿った損傷を抑制するために代替的な機構を提供することができる。組織貫通性プローブ54はここでも同様に、外径が約0.012インチで内径が約0.006インチであり、閉鎖された遠位端80を有する、30gのステンレス鋼の管を含む。液体 N_2O が同様に冷却液供給内腔58を通して投入され、気化ガスである N_2O 84が組織貫通性プローブ54の内腔を通して近位側に排出される。任意で、閉鎖端80が、標的組織の遠位側に配置された付随組織の冷却を抑制するよう組織貫通性プローブ54の内部への冷却液の進行を制限してもよく、閉鎖された遠位端は任意で、抵抗加熱器、絶縁材料、組織加熱用電極、凍結保護剤送出ポートまたは他の何らかの遠位組織保護用アプリケータを有する。

20

【0061】

図4Aの態様では、溢流液体 N_2O などとの熱結合から表皮を保護するために、プローブハンドピースの内部を流れる冷却液と皮膚係合面52との間に断熱材86が提供されている。さらに、プローブ54の外面とプローブ54の内部の冷却液との間に配置された断熱材層またはスリープ88は、遠位の標的組織係合部分68の近位側での冷却液による熱的冷却を抑える。

30

【0062】

任意で、図4Bに表されているように、冷却液と組織との接触による標的組織の直接冷却を提供することもできる。この態様において、プローブ90は開放端92を有する。液体 N_2O 94(または他の何らかの極低温冷却液)は、冷却液内腔58から開放端92に向けて導かれ、気化した排出ガス84がこの場合も同様に近位側に戻される。

【0063】

プローブの遠位部分が標的組織100の内部にあるようにプローブ90が表皮96および真皮98の層を通して挿入されると、プローブハンドピースの皮膚係合面52が皮膚に強く押しつけられ、それによって標的組織中の真皮層に圧力を与える。標的組織100はプローブ90の針内腔に部分的に陷入し、遠位端を塞いで閉鎖させる。標的組織および陷入による複合的な圧迫は、亜酸化窒素 N_2O (または他の冷却液)を針状プローブ90の内部に封じ込める。

40

【0064】

ここで図5Aおよび5Bを参照すると、代替的なプローブハンドピース110は、付随組織の障害を抑制するために、加熱および凍結保護化合物の両方を皮膚表面と標的組織との間に配置された組織に対して適用するアプリケータ112を有する。

【0065】

1つまたは複数の凍結保護化合物(ジメチルスルホキシド、DMSO、および/または類似のもの)の、化合物の加熱下または非加熱下での、皮膚の内面および/または外面、付隨組織中などに対する適用は、付隨組織の障害を抑制しうる。また、プローブハンドピース110を、付隨組織の障害を抑制するように、食塩水などの加温された生体適合性流体を標的組織の上の真皮層に注射するために用いることもできる。DMSOまたは他の凍結保護剤または

50

生体適合性溶媒を、処置の前または最中に表皮および/または真皮に適用してもよい。DMSO混合物、プロピレン glycoleなどを含む、さまざまな材料を用いることができる。

【 0 0 6 6 】

図5Aおよび5Bに示された構造に注意を向けると、ハンドピース110は外部ハウジング112、および内部ハウジング114によって画定される内部チャンバーを含み、内部ハウジングは任意で(例えば)外径が0.14インチで内径が0.12インチであるステンレス鋼の管を含む。外側ハウジング112は一部に、熱および凍結保護剤材料の両方を真皮組織に適用するためのアプリケータを画定し、内部および外側ハウジングは一緒になって、入力ポート116(ルアーフィッティングなど)からの注入液を複数の注入針118に通過させるための空間を画定する。例示的な態様において、外側ハウジング112は、外径が0.20インチで内径が0.18インチであるステンレス鋼の管を含む。加熱器120は内部ハウジングと外側ハウジングとの間の注入液と熱的に連結されており、注入針118によって注入された流体を加温し、皮膚係合面52に約45°の温度を与える。

10

【 0 0 6 7 】

組織貫通性針状冷却プローブ54は、遠位端が塞がれた長さが約3mmの30g針を含みうる。流体注入針118は、長さが約1.5mmの30g針を含みうる。一般に、組織貫通性冷却処置プローブ54間の間隔は、約1/4mm～2mmの間であり、好ましくは針と針の間隔が約1/2mm～1mmの間であり、理想的には約1/2mmである。流体注入針118が提供される場合には、冷却の横方向の広がりを制限するために、それらを隣接冷却処置プローブ54の少なくともいくつかの間および/または冷却処置プローブの外周の周りに点在させてよい。

20

【 0 0 6 8 】

図5Bに表されているように、食塩水または他の流体が注入される多針状プローブハンドピースの遠位部分は、この場合も同様に、真皮98および表皮96を通して処置区域、この場合は皮下組織130へと延びる針状プローブ54を有する。処置区域は一般に、極低温冷却用針状プローブ54の遠位部分に隣接する冷却組織における温度プロファイル132によって定められる。注入針118によって真皮98および/または表皮96に注入される温食塩水134は、処置区域132と皮膚表面136との間のこれらの組織に対する付随損傷を抑えると考えられる。

【 0 0 6 9 】

図5Bに表された温度プロファイルを参照すると理解できるように、処置区域132は、標的組織の選択された空間またはパターンに望ましい温度を与えることができ、隣接する標的組織領域は標的処置温度よりも低いことも高いこともある。図6Aおよび6Bを参照すると理解できるように、冷却が主としてまたは完全にプローブの遠位部分から加えられるように組織貫通性極低温プローブから冷却を加えることも、隣接皮膚表面に対する冷却性損傷を抑える一助となりうる。好都合なことに、これらの温度プロファイルは、プローブ表面温度、冷却処置時間、針と針の間隔、プローブおよび断熱材の形状などを選択することによってかなりの程度まで決定されうる。

30

【 0 0 7 0 】

図6Aは、プローブ表面温度-50°までの冷却に対する60秒間の曝露後に組織貫通性プローブの中心から測定した組織の等温線を示している。皮膚表面に沿った組織は10°未満かつ0°超という最低温度に達している。10秒間の冷却曝露後の組織温度等温線の同様のプロットでは、図6Bに表されているように、20°を上回る表面組織温度が得られている。付隨組織に対するエネルギーまたは適した材料の適用は、組織リモデリング効果の形をさらに適合化することができる。または、付隨組織に対する障害を抑制する温度の範囲および/または時間を利用して望ましい美容的結果を生じさせることによって、皮膚表面に沿った組織などに対する障害を抑えることもできる。

40

【 0 0 7 1 】

以上に示したように、皮膚を表皮および/または内皮層で保護するために、さまざまな方法を用いることができる。例えば、多数の温度区域を有する送出プローブを用いることができ、区域は任意でプローブ材料および/または断熱材に対応する。いくつかの態様に

50

おいては、付隨組織の障害を抑えるために、断熱材(任意で区分されている)を送出デバイスに組み込むことができる；食塩水または他の加熱された生体適合性流体の注射を与えることができる；生体適合性凍結保護剤の注射を与えることができる；および/またはエネルギーの適用を与えることができる。

【 0 0 7 2 】

さらに別の代替的な機構を付隨組織の障害を抑えるために用いることができ、これは任意で、標的組織に対する冷却または他のリモデリングの効果を強化することによる。いくつかの態様においては、低温の(subthermal)氷形成および/または熱伝導を強化することが好都合であると考えられる。脂肪には断熱特性があり、食塩水は脂肪の3倍の伝導性があるため、食塩水(または他の伝導性物質)は、脂肪組織を含むいくつかの標的組織を凍結させる一助になりうる。それ故に、食塩水または他の何らかの材料の注射は、熱伝導性および冷却リモデリングの有効性および/または標的領域の制御を強化すると考えられる。より広い解剖学的領域にリモデリングの有効性を広げるためにこのような材料を注射することは、特に望ましいと考えられる。いくつかの態様においては、食塩水を、冷却針または組織貫通性プローブ54によって、またはそれに隣接させて注入することができる。冷却前端は食塩水を優先的に通って伝わると考えられる。0 または食塩水の凝固点より低温でも、食塩水は依然として脂肪組織よりも3倍高い熱伝導性を有する。化合物の注射または他の適用は、他の機構を介しても組織の望ましいリモデリングを強化することができる。例えば、十分な塩分濃度を有する食塩水などの高張液の適用は、細胞のサイズを変更させること、細胞を脱水させることなどによって、標的組織に対する低温または熱の効果を増強することができる。いくつかの態様において、このような高張液の適用は、低温または熱の適用を伴わずに標的組織の望ましいリモデリングを生じさせることができる。

10

20

【 0 0 7 3 】

永続的および/または一時的な筋機能の抑制を用いることもできる。一時的な効果は、長期的な損傷または望ましくない成果を避けるために試験的に用いることができる。コストを最小限に抑え、反復処置を避けるためには、永続的な効果が望ましいと考えられる。一時的および/または永続的に筋肉を無力化するため、ならびに皮膚および周囲を保護するための望ましい温度範囲は、以下の表2によって示される。

【 0 0 7 4 】

(表2)

30

温度	皮膚	筋肉／脂肪
37°C	ベースライン	ベースライン
25°C	冷覚	
18°C	深部血管の反射性 血管拡張	
15°C	冷痛覚	
12°C	痙攣の減少	
10°C	非常に低い温度の冷覚 慢性浮腫の 軽減 ハンティング反応	
5°C	痛覚	
0°C	氷点	
-1°C		相転移が始まる
-2°C		最小限のアポトーシス
-3°C		相転移のピーク
-5°C	組織障害	中等度のアポトーシス
-8°C		相転移の完了
-10°C		かなりの量のアポトーシス
-15°C		多量のアポトーシス 軽度-中等度の壊死
-40°C		多量の壊死

【0075】

望ましくない成果の可能性を克服するためには、制御された様式で、1回に少しづついくつかの処置の過程にわたって、処置を投与することができる。筋肉に関する場合は、コラーゲンおよびエラスチンの形態の変化による弾性の一時的な低下が、氷形成の開始に伴って認められる。運動低下がみられる程度は、影響を受ける細胞の割合が大きいほど高くなる可能性が高い。これは時間、速度および温度といった処置パラメータを変更することによって制御しうる。温度が低いほど、収縮抑制効果を受ける細胞の割合は大きくなる。

【0076】

以上を鑑みて、さらに望ましいまたは選択された効果持続時間による美容的な組織リモデリングを提供するように、組織処置温度を以下の表3に従って用いることができる。

【0077】

(表3)

10

20

30

冷却温度の範囲	時間的有効性	目的
≥0°C	処置は針が標的組織に挿入されている間のみ持続する。	標的組織を特定するために用いることができる。
0°Cから-5°Cまで	多くの場合は数日間から数週間持続し、標的組織は自らを修復することができる。諸態様は数時間または数日間にわたりうる。	一時的な処置。皮膚表面の形状に対するリモデリング処置の有効性などを評価するために用いることができる。
-5°Cから-15°Cまで	多くの場合は数ヶ月間から数年間持続する；永続的なこともある。筋肉の修復は限定的。諸態様は数週間から数ヶ月間にわたりうる。	長期的で、潜在的には永続的な美容上の恩典。段階的な効果を達成し、アウトカムを制御して負のアウトカムを回避するために、限定的な用量で時間をかけて実施することができる。 標準的な処置として採用しうる。
-15°Cから-25°Cまで	多くの場合は数週間または数ヶ月間持続する。筋肉はサテライト細胞の動員を介して自らを修復することができる。諸態様は数年間にわたりうる。	中期的な美容上の恩典がもたらされると思われ、永続的な効果が望まれない場合、または永続的な可能性のある投与のアウトカムを評価するために用いることができる。諸態様は永続的な処置を提供する可能性がある。

【0078】

図5B、6Aおよび6Bを参照することで理解できるように、一部の組織は望ましい処置範囲を上回るか下回る温度に対して曝露されうり、特により低温を用いた場合のある程度の壊死を含め、組織に対して多様な影響が生じる可能性がある。

【0079】

また、アポトーシスを誘導しうる温度の帯域もある。アポトーシスの効果は、一時的、長期的(少なくとも数週間、数ヶ月または数年続く)のこともあり、またはさらに永続的なこともある。壊死の効果は長期的またはさらには永続的でありうるが、アポトーシスは実際上、壊死よりも持続的な美容上の恩典を提供することができる。アポトーシスは非炎症性の細胞死を呈しうる。炎症がないことから、正常な筋肉治癒過程が抑制されると考えられる。多くの筋損傷(壊死を伴う多くの損傷を含む)の後には、骨格筋サテライト細胞が炎症によって動員される。炎症がなければ、そのような動員は制限または回避されうる。アポトーシス性細胞死は筋肉量を減少させる、および/またはコラーゲンおよびエラスチンの連結鎖を遮断する可能性がある。これらのアポトーシスおよび壊死の混合物を生じさせる温度の範囲は、長期持続性または永続性ももたらしうる。

【0080】

アポトーシスは、別に「プログラム細胞死」とも呼ばれており、細胞が周囲組織に有害な影響を及ぼすことなく死滅する、遺伝子に向けられた自己破壊機構である。これは、クロマチン凝縮、核断片化および膜泡状化を含む、秩序立った一連の事象を特徴とする。アポトーシスは、健常組織の発生および調節においてさまざまな役割を果たしている。正常な組織発生および分化の一部として、アポトーシスは、ある特定の細胞を生存のために選択し、それによって組織の特異性を整えるという戦略の一部をなしている。成熟組織において、アポトーシスは過剰な組織増殖を防ぐために細胞分裂のバランスをとっている。

【0081】

アポトーシスのもう1つの役割は、損傷または変異した細胞を確実に増殖させないこと

10

20

30

40

50

である。細胞を障害させる環境的または生理的な刺激は、アポトーシスの遺伝的プログラムを誘導または活性化することができる。具体的には、損傷性の外部刺激(寒冷曝露など)は、アポトーシス性の事象カスケードを作動させる遺伝子を活性化することができる。アポトーシスは、それ自体は有害でなく細胞の特定の集団のみの死滅を引き起こす生理的刺激によって誘発される場合があり、免疫エフェクター細胞、異常な代謝過程、化学療法薬または温度変化のいずれによって誘導されるかを問わず、さまざまな形態の細胞損傷が、損傷細胞の表面からの膜小胞の形成および脱粒ならびに/またはアポトーシスを含む、共通した形態変化をもたらしうる。

【 0 0 8 2 】

換言すれば、正常細胞には、「プログラム細胞死」という用語に至る、自殺ルーチンが遺伝的にプログラムされていると考えられる。このプログラミングは、非致死的な寒冷曝露によって活性化または誘発することができる。アポトーシスを誘発するために、適切な化学物質または熱への曝露、ならびに血管灌流の消失による低酸素誘導性ストレスを含む、代替的な機構を用いることもできる。このため、凍結処置および他の方法は、アポトーシスを誘導または誘発するものとして明確に記載することができる。

【 0 0 8 3 】

脂肪組織の減少のためには、永続的な効果が好都合でありうる。驚いたことに、アポトーシスおよび壊死はいずれも、脂肪細胞が筋肉細胞とは異なる様式で再生することから、脂肪組織において長期的またはさらには永続的な結果を生じさせる可能性がある。

【 0 0 8 4 】

これらの処置のために役立てることができる治癒の局面には、治癒の以下の4つの相が含まれる：炎症(即時的)；基質(6時間)；修復(5~6日)；および成熟。正常な治癒における少なくともある程度の筋力の回復は典型的には損傷から4~6日後に起こり、14~16日でピークになると考えられる。腱における瘢痕は、延長を引き起こし、それによって随伴する筋肉の収縮を抑制する恐れがある。さらに具体的には、分離損傷は新たな組織の増殖による再連結を招き、長さの増大および収縮性の低下(およびそれ故に弛緩した筋肉)をもたらす。治癒はさらに、線維化および筋原線維の再生の両方を介して起こりうる。瘢痕組織は筋原纖維を抑圧し、再生を妨げる恐れがある。筋肉の両端の間に瘢痕組織が長く伸びると収縮性の低下をもたらす恐れがある。同様に、靭帯または腱を含む結合組織の連鎖における断裂も収縮を抑制する恐れがある。靭帯は再編成して処置前の当初の構造を模倣する能力を有する。腱と同様に、(切断性損傷の)両端が合わさって治癒しなければ、それを弱いままにする伸長が起こる恐れがある。非切断性損傷は、伸長しない縫合された断裂と実際には類似していることがある。

【 0 0 8 5 】

ここで図7Aおよび7Bを参照すると、さらに別の代替的なシステムは、模式的に表されているように、近位コントローラハウジング140および/またはプローブアプリケータハンドピース142を含みうる。この態様において、コントローラハウジング144は冷却液カートリッジ48用の差込口を含み、カートリッジに対する冷却液は交換式であり、単一の患者の1回の処置の少なくともかなりの部分にとって十分な冷却液を有する。コントローラハウジング144のユーザーインターフェースは、処置のタイプまたは処置温度、処置効果持続時間などの特性を一般に表示しうる、処置時間の選択器および/または表示器146ならびに表示器148を含む。

【 0 0 8 6 】

コントローラハウジング144とプローブハンドピース142との間に伸びる柔軟体46は、熱電対フィードバック150、加熱器の電源オン/オフスイッチ導電体152などとともに、冷却液供給内腔58を含む。ハンドピース142は開始ボタン154を含み、近位ハウジング156および交換式の遠位本体158の両方を含む。本体158は上記のような針のアレイ160を含み、近位本体156および食塩水または他の流体の注入源162と、取り外し可能なように連結されている。流体源162にはポンプ、シリンジ、点滴システムなどを含めることができ、食塩水、凍結保護剤、別の生体適合性流体などを提供することができる。流体は流体源162から

10

20

30

40

50

加温された状態で供給してもよく、または本体158もしくはそれに隣接した場所で加温してもよい。

【0087】

ここで図8A～8Cを参照すると、さまざまな構成を持つ複数の代替的なプローブハンドピース本体またはヘッドを提供することができる。プローブヘッド170は、処置空間を生じるように配列された組織貫通性のプローブまたは針54のアレイを含む。皮膚係合面52上の熱センサー172は皮膚温度をモニタリングし、プローブの皮膚加熱器および/または冷却処置を制御するために用いることができる。

【0088】

図8Bに示されている代替的なプローブヘッド174は、線状アレイ176として配列された長い組織貫通性プローブ54を含み、例えば骨に並行するというような平面に沿った処置を容易にする。さらに別の代替的なプローブヘッド178は同様に、平面または線に対する浅部処置を生じるように配列された針アレイ180を含む。プローブヘッド基部182は剛性であってもよく(例えば、ステンレス鋼でできている)、または係合した皮膚もしくは組織表面に順応するように柔軟であってもよい(すなわち、シリコン)。剛性であっても柔軟であっても、プローブヘッド基部の内部には抵抗加熱素子を用意することができる。例えば、表面積1平方インチ当たり約2.5ワットである、シリコン製プローブヘッド基部の内部の抵抗加熱素子は、約45 の表面温度を生じさせることができ、これは皮膚表面の加温のために適している。

【0089】

ここで図9を参照すると、美容的処置200を生じさせるための方法の態様200は、筋、皺、セルライト、脂肪といった美容上の欠点202を特定する段階を含む。望ましい皮膚表面再形成が決定され204、これには筋または皺の除去、セルライト陥凹の平滑化、脂肪の減少などが含まれうる。多くの態様において、このような処置を施す際に皮膚表面の色調を永続的に改变することは避けることが望ましいと考えられる。

【0090】

美容上の欠点の下方にある神経、筋肉、神経筋接合部、結合組織、脂肪組織層などを特定するというように、適切な標的組織を特定する206。リモデリング効果持続時間208を選択し、処置プローブを配置する210。処置プローブの配置は、例えば、1つまたは複数の組織貫通性プローブ針を標的組織に挿入する段階、皮膚表面をハンドピースの皮膚係合面と係合させる段階、および/または類似のものを含む。皮膚表面を加温すること、食塩水などの加温された生体適合性流体を注入すること、DMSOなどの凍結保護剤を適用することなどによって、皮膚に対する損傷を抑制することができる212。

【0091】

冷却および/またはエネルギー(または化学物質もしくは血管塞栓)が、その組織の望ましいリモデリングを生じさせるように、標的組織214に対して加えられる。組織の反応および治癒216は、冷却および/またはエネルギー(または化学物質もしくは血管塞栓)を加えた直後に起こることもあり、またはかなり長い時間をかけて起こることもある(アポトーシスなどによって効果が達成される場合など)。標的組織および処置効果を検証するために短い持続時間または試験的な処置を行った場合には、再処置218を行ってもよい。

【0092】

理解しやすいように、および例として、例示的な態様をある程度詳細に説明してきたが、さまざまな修正、変更および適合化を実行することができ、および/またはそれらは当業者に明らかであると考えられる。例えば、処置を制御するために1つまたは複数の温度フィードバックループを用いてもよく、組織温度は任意で、(例えば)温度感知針を用いて組織のさまざまな深さに進められた複数の熱電対を用いて、多様な組織レベルで取得される。それ故に、本発明の範囲は、独立した特許請求の範囲のみによって限定される。

【図面の簡単な説明】

【0093】

【図1】図1Aは、本発明の1つの態様による、自蔵型の皮下極低温リモデリング用のプロ

10

20

30

40

50

ープおよびシステムの透視図である。図1Bは、図1Aの自蔵型プローブの一部が透明な透視図であり、極低温リモデリングシステム内部構成要素を示している。

【図2】図2および2A～2Lは、本発明のいくつかの態様における処置のための標的組織を、随伴する筋または皺および処置パターンとともに表している。図2Mは、収縮連鎖に含まれる組織構成要素を図示している機能的ブロック図である。

【図3】図1Aの自蔵型プローブの機能的構成要素を模式的に表しているブロック図である。図3Aは、柔軟体によって近位ハウジングと連結された遠位プローブハンドピースとを有する皮下極低温リモデリングシステムのもう1つの態様を模式的に表している透視図である。図3Bは、図3Aのシステムの遠位ハンドピースを模式的に表している側面図であり、複数の組織貫通性プローブがそこから伸びているプローブ本体を示している。図3Cは、図3Bのプローブ本体の組織貫通性プローブの構造を示している断面図である。10

【図4】図4Aは、プローブ本体の近傍での冷却を抑制するように、プローブの近位部分に沿って断熱材を有する代替的な組織貫通性プローブの断面図である。図4Bは、遠位開放端を有する、さらにお代替的な組織貫通性極低温プローブを示している断面図を、その使用のための方法とともに示している。

【図5】図5Aおよび5Bは、複数の組織貫通性冷却プローブを有し、標的組織と皮膚表面との間の冷却性損傷を抑制するためにエネルギーおよび/または注射可能な材料を適用するためのアプリケータも有する、代替的な処置プローブハンドピースの断面図を模式的に表している。

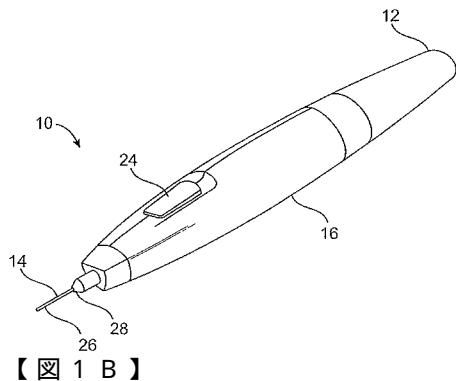
【図6】図6Aおよび6Bは、組織貫通性極低温冷却プローブの中心線から測定した温度分布を図示している。20

【図7】図7Aおよび7Bは、もう1つの皮下極低温リモデリングシステムの近位ハウジングおよび遠位ハンドルのそれぞれを模式的に表している透視図である。

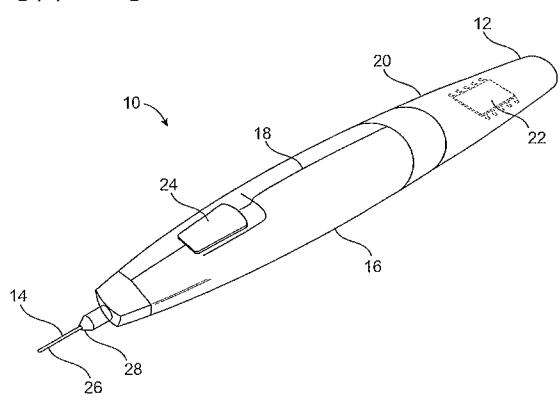
【図8】図8A～8Cは、さまざまな異なる組織貫通性冷却プローブアレイを有する、複数の代替的な処置ハンドピースを表している。

【図9】皮膚表面を再形成するために、極低温冷却を用いて、皮膚表面の下に配置された標的組織を美容的に処置するための1つの方法を模式的に表している流れ図である。

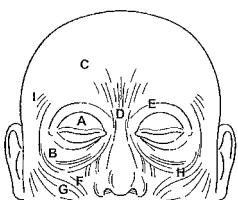
【図 1 A】



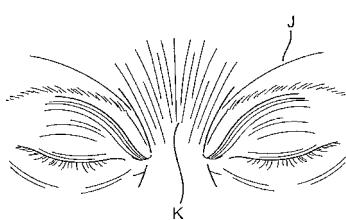
【図 1 B】



【図 2】



【図 2 A】



【図 2 B】



【図 2 C】



【図 2 D】



【図 2 E】



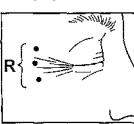
【図 2 F】



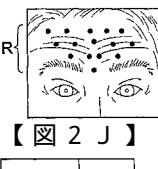
【図 2 G】



【図 2 H】



【図 2 I】



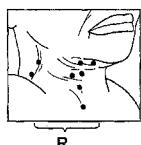
【図 2 J】



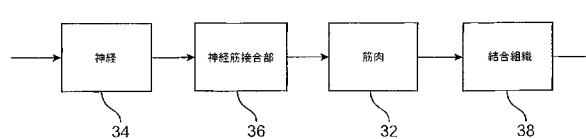
【図 2 K】



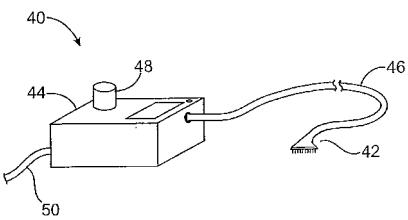
【図2L】



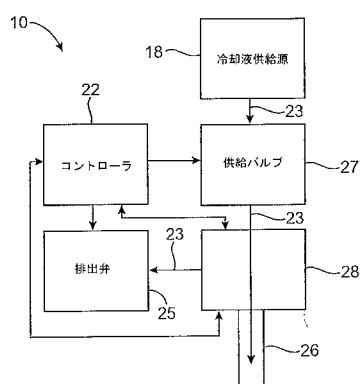
【図2M】



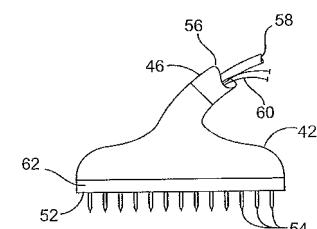
【図3A】



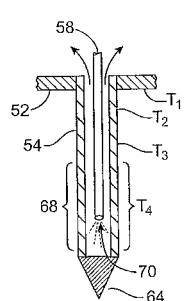
【図3】



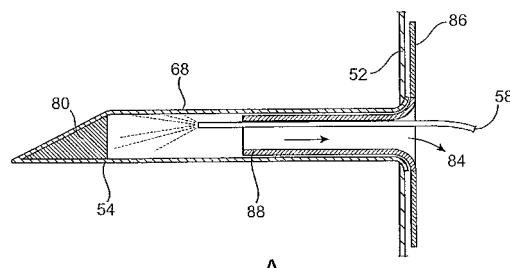
【図3B】



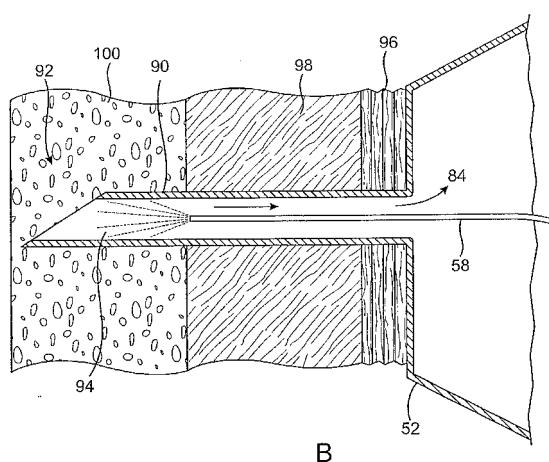
【図3C】



【図4】

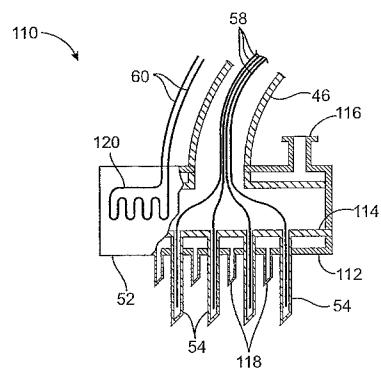


A

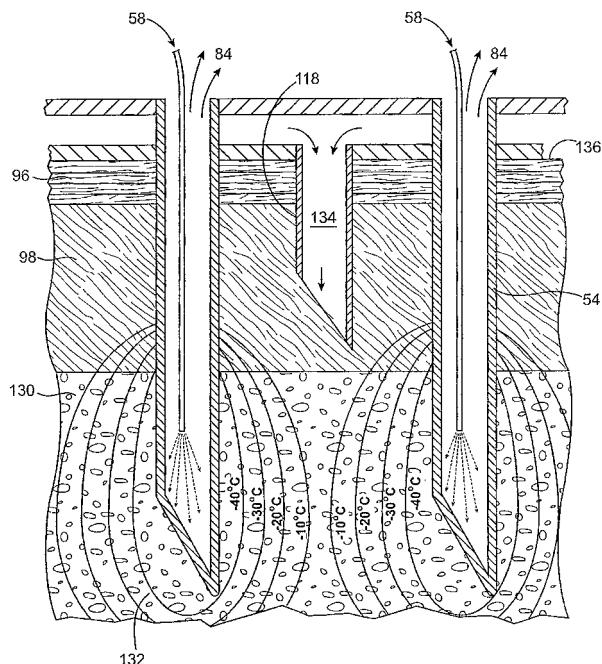


B

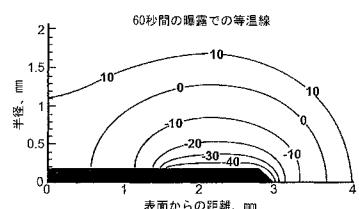
【図 5 A】



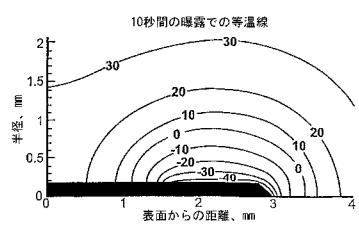
【図 5 B】



【図 6】

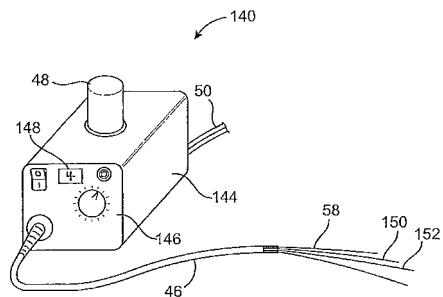


A

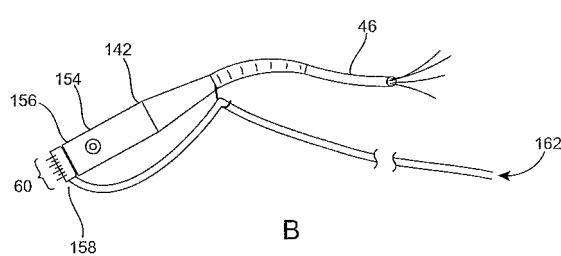


B

【図 7】

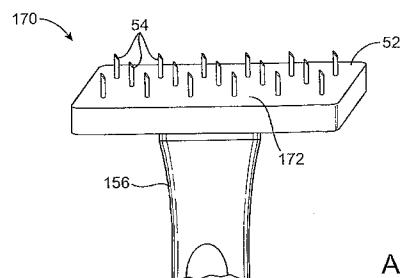


A

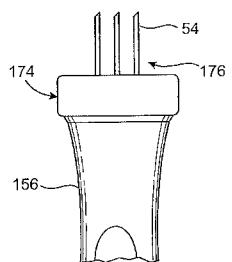


B

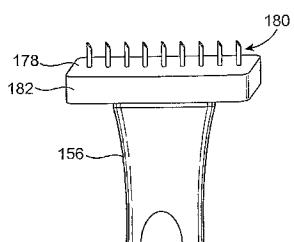
【図8】



A

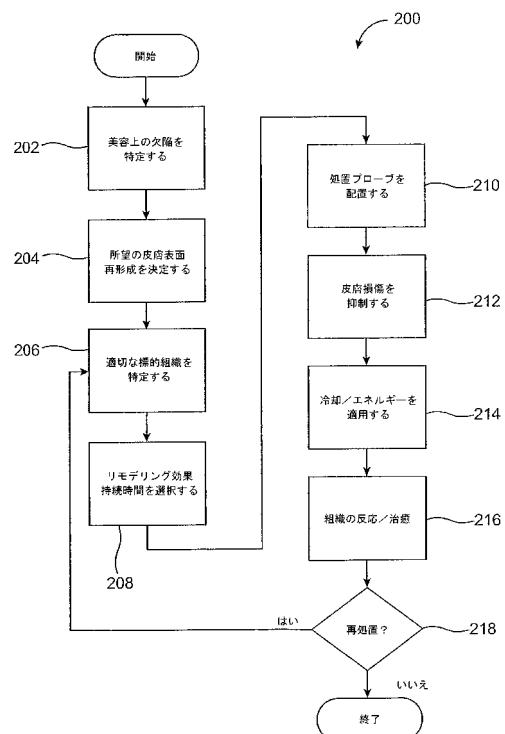


B



C

【図9】



フロントページの続き

(74)代理人 100142929

弁理士 井上 隆一

(72)発明者 エルキンス リサ

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ウッドサイド ウッドサイド ロード 2995 スイート
400

(72)発明者 ウィリアムズ ロナルド

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 メンロ パーク カンポ ベロ レーン 149

審査官 菅家 裕輔

(56)参考文献 米国特許第05916212(US, A)

米国特許第06032675(US, A)

米国特許第04207897(US, A)

米国特許第06706037(US, B2)

米国特許出願公開第2004/0092875(US, A1)

米国特許出願公開第2002/0120260(US, A1)

米国特許第06142991(US, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61B 18/02

A61F 7/00

A45D 44/22