

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6600632号
(P6600632)

(45) 発行日 令和1年10月30日(2019. 10. 30)

(24) 登録日 令和1年10月11日(2019. 10. 11)

(51) Int.Cl. F 1
A 6 1 N 1/06 (2006.01) A 6 1 N 1/06

請求項の数 22 (全 44 頁)

(21) 出願番号	特願2016-543186 (P2016-543186)	(73) 特許権者	514066332
(86) (22) 出願日	平成26年12月29日(2014. 12. 29)		モー メディカル デバイセス エルエル
(65) 公表番号	特表2017-504404 (P2017-504404A)		シー
(43) 公表日	平成29年2月9日(2017. 2. 9)		Moe Medical Devices
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/072532		L L C
(87) 国際公開番号	W02015/100451		アメリカ合衆国 1 0 8 0 4 ニューヨー
(87) 国際公開日	平成27年7月2日(2015. 7. 2)		ク州, ニュー・ロシエル, サクソン・ウェ
審査請求日	平成29年12月8日(2017. 12. 8)		イ 2 0
(31) 優先権主張番号	61/921, 304	(74) 代理人	110001014
(32) 優先日	平成25年12月27日(2013. 12. 27)		特許業務法人東京アルパ特許事務所
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(74) 代理人	100094651
			弁理士 大川 晃

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 身体の一部への電界治療の適用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

生体組織の領域を治療するシステムであって、

a) 複数のパルスを有する時変電界を発生させるよう構成された電気信号発生器を備え、
前記複数のパルスは、それぞれ、立上り及び立下り時間が 1 ～ 1 0 0 マイクロ秒の間持続し、
2 ～ 2 0 0 マイクロ秒の間の持続期間の間持続し、

b) 対象解剖学的領域に近接して配置されて前記時変電界を前記対象解剖学的領域に印加するよう構成された少なくとも一つの電極を備え、前記電界は、ピークの大きさが 1 0 0 ～ 1 0 0 , 0 0 0 V / c m の間であり、前記対象解剖学的領域における組織のなかでの前記電界のピーク値は、電圧変動率、及び、前記電気信号発生器によって課されるピーク電圧によって制御され、

c) 前記少なくとも一つの電極と前記対象解剖学的領域との間に配置されるよう構成された電流制限障壁層を備える、
システム。

【請求項 2】

生体組織の領域を治療するシステムであって、

a) 複数のパルスを有する時変電界を発生させるよう構成された電気信号発生器を備え、
前記複数のパルスは、それぞれ、立上り及び立下り時間が 1 ～ 1 0 0 0 ナノ秒の間持続し、
2 ～ 2 0 0 0 ナノ秒の間の持続期間の間持続し、

b) 対象解剖学的領域に近接して配置されて前記時変電界を前記対象解剖学的領域に印

10

20

加するよう構成された少なくとも一つの電極を備え、前記電界は、ピークの大きさが100～100,000V/cmの間であり、前記対象解剖学的領域における組織のなかでの前記電界のピーク値は、電圧変動率、及び、前記電気信号発生器によって課されるピーク電圧によって制御され、

c) 前記少なくとも一つの電極と前記対象解剖学的領域との間に配置されるよう構成された電流制限障壁層を備える、システム。

【請求項3】

請求項1又は2のシステムにおいて、

前記電流制限障壁層は、前記生体組織を通る導通電流を防ぐよう構成されている、システム。

10

【請求項4】

請求項1乃至3いずれかのシステムにおいて、

前記電流制限障壁層は、厚さが1～2000マイクロメートルの間である絶縁材料を含む、システム。

【請求項5】

請求項1乃至3いずれかのシステムにおいて、

前記電流制限障壁層は、気体充填間隙を含み、前記気体充填間隙を横切る前記電界が前記気体充填間隙のなかの気体のイオン化閾値を超えたときそこを通して電流を導通し始める、システム。

20

【請求項6】

請求項1乃至3いずれかのシステムにおいて、

前記電流制限障壁層は、イオン伝導性の液体又はポリマーを含む、システム。

【請求項7】

請求項1乃至3いずれかのシステムにおいて、

前記少なくとも一つの電極は、電界を前記対象解剖学的領域に適用するよう構成され、これは、前記対象解剖学的領域のなかで前記電極に対して主に垂直な方向に向けられる、システム。

30

【請求項8】

請求項1乃至3いずれかのシステムにおいて、

前記少なくとも一つの電極は、電界を前記対象解剖学的領域に適用するよう構成され、これは、前記対象解剖学的領域のなかで前記電極に対して主に接する方向に向けられる、システム。

【請求項9】

請求項1乃至3いずれかのシステムにおいて、

前記少なくとも一つの電極は、選択的に膨張して前記少なくとも一つの電極を前記対象解剖学的領域に近接させることができる膨張可能部材の表面に近接して形成されている、システム。

40

【請求項10】

請求項1乃至3いずれかのシステムにおいて、

前記少なくとも一つの電極は、パターン形成され、前記パターン形成は、露出した導体と絶縁材料とが交互にある領域、又は、厚さの異なる絶縁材料が交互にある領域によって画定されている、

システム。

【請求項11】

請求項1乃至3いずれかのシステムにおいて、

前記少なくとも一つの電極は、可撓性がある、

50

システム。

【請求項 1 2】

請求項 1 乃至 3 いずれかのシステムにおいて、
前記少なくとも一つの電極は、弾性がある、

システム。

【請求項 1 3】

請求項 1 乃至 3 いずれかのシステムにおいて、

前記少なくとも一つの電極は、中心軸を囲む複数の長尺導体を含み、これは、前記中心軸から放射状外側へ向けて展開できる、

システム。

10

【請求項 1 4】

請求項 1 3 のシステムにおいて、

前記複数の長尺導体は、実質的にそれらの全長に沿った絶縁層を含む、

システム。

【請求項 1 5】

請求項 1 4 のシステムにおいて、

前記絶縁層の厚さは、前記複数の長尺導体の長さに沿って変化する、

システム。

【請求項 1 6】

請求項 1 5 のシステムにおいて、

前記絶縁層の厚さは、前記対象解剖学的領域に近接して配置されるよう構成された、前記複数の長尺導体の部分に沿って、小さくなっている、

システム。

20

【請求項 1 7】

請求項 1 3 のシステムにおいて、

前記複数の長尺導体は、前記対象解剖学的領域に近接して配置されるよう構成された、前記複数の長尺導体の部分に沿って、部分的に絶縁されている、

システム。

【請求項 1 8】

請求項 1 ～ 1 5 のいずれかに記載のシステムを使用して、ヒト以外の動物の上又は中に
ある前記対象解剖学的領域に電界を適用することを含む、方法。

30

【請求項 1 9】

請求項 1 8 の方法において、

前記対象解剖学的領域は、十分の一秒と一時間との間の時間、前記電界に曝される、
方法。

【請求項 2 0】

請求項 1 8 の方法において、

前記対象解剖学的領域は、五秒と二十分との間の時間、前記電界に曝される、
方法。

【請求項 2 1】

請求項 1 8 の方法において、

前記対象解剖学的領域は、三十秒と十分との間の時間、前記電界に曝される、
方法。

40

【請求項 2 2】

請求項 1 8 の方法において、

前記対象解剖学的領域は、三分と七分との間の時間、前記電界に曝される、
方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

50

関連出願の相互参照

本出願は、2013年12月27日に提出された米国仮特許出願第61/921,304号に対する優先権の利益を主張する。本特許出願は、2012年9月17日に提出された国際出願PCT/US2012/55726号に関連する。それは、今度は、2012年4月2日に提出された国際出願PCT/US2012/31923号に対する優先権の利益を主張し、かつその一部継続出願である。本出願は、2012年9月17日に提出された国際出願PCT/US2012/55726号に関連する。それは、今度は、2011年9月17日に提出された米国仮特許出願第61/535,986号と、2012年1月9日に提出された米国仮特許出願第61/584,399号に対する優先権の利益を主張する。本出願は、また、2014年3月17日に提出された米国特許出願第14/215,214号にも関連する。それは、今度は、2013年3月20日に提出された米国仮出願第61/803,775号と、2013年3月20日に提出された米国仮出願第61/803,776号に対する優先権の利益を主張する。上述した特許出願それぞれの開示は、あらゆる目的のため、参照により本明細書に全体として組み込まれる。

10

【0002】

開示の分野

本開示は、様々な組織障害を治療する方法及びシステムに関する。特に、本開示は、なかでも、強電界の適用を用いる組織の治療に向けられている。

【背景技術】

【0003】

20

これまでかなりの期間、医業を営む人々は、様々なやり方で電界を生体組織に適用してきた。本開示は、この技術の状態を改良する。

【0004】

本開示の目的及び利点は、以下の説明に示されかつそこから明らかとなろう。開示する実施形態の更なる利点は、本明細書に書かれている記載において、また添付図面からも、詳細に指摘される方法及びシステムによって具現化され、達成される。

【0005】

電界を組織に適用する既知の技法のうち、医学分野におけるこれらの種々の種類の電界適用の大部分は、1) 熱的及び2) 非熱的に分類することができる。

【0006】

30

本出願人が認識したところでは、大部分の熱的電界適用が、標的組織の温度を著しく上昇させて、通常、壊死の過程を通して組織を死なせ、最終的に切除及び焼灼をもたらす。本出願人が観察したところでは、このような過程が、組織のなかの細胞だけでなく、様々な生物学的線維を含む細胞外組織基質に非常に著しい程度まで影響を与える。それらはまた、異なる細胞及び細胞外物質の間の区別も不十分である。影響を受ける組織のなかの多くの蛋白質が、温度上昇を通して変性する。

【0007】

標的組織のなかの温度上昇をもたらす電界は、多数の異なるやり方で適用し得、様々なパラメータが異なってもよい。いくつかは、周波数が、無線周波及び更にマイクロ波の範囲(1MHz~300MHz)である。この周波数範囲のなかの電界を適用し、その強度及び持続期間が、通常、体温よりも摂氏40度超上回る組織加熱を数秒を超える時間の間もたらすのに十分であるような適用は、通常、RF又はマイクロ波切除と呼ばれる。RF及びマイクロ波温熱療法は、標的組織温度を数分間の間約5~10度上昇させる適用である。強力な組織加熱及び焼灼は、また、電界により、組織を貫いて比較的低い周波数の電流を導通させることを通して達成された。いくつかの場合(Bovie刀を外科手術で使用する場合など)において、プラズマと呼ばれるイオン化気体が、標的組織と電流を供給する電極との間に生じ得る。熱的治療において、電界及びそれによって発生する熱の組織のなかへの浸透は、熱拡散及び組織変異過程の反応速度論の詳細に大きく依存する。結果として、熱的効果の深さは、時間だけでなく出力密度にも大きく依存する。

40

【0008】

50

医学分野において非熱的電界効果がもっと広く使用されるようになったのは、おそらくもっと最近であるが、非熱的効果は、電界を用いて神経組織の興奮及び筋収縮を生成したV o l t a及びG a l v a n iの時代から知られている。明らかに、今日において、電界の非熱的適用には、神経、筋肉及び脳の刺激、傷及び骨治癒の刺激、疼痛管理、遺伝子改変及び抗癌療法が含まれる。医学分野における電界の非熱的適用の重要な特徴は、細胞及び組織の種類が異なると、その効果が異なり得ることである。

【0009】

例えば、電界が神経線維に沿って向けられ、大きさが約0.5～5 V/cmで、パルス持続期間が数マイクロ秒であるとき、神経及び筋線維のなかの活動電位を興奮させる効果がある一方、他の細胞及び組織には直ちに顕著な効果がないことが知られている。神経及び筋組織の刺激には、大部分の場合、露出した植込み型伝導性電極（例えば、Med t r o n i c社製のペースメーカー装置とともに用いるような）、皮膚を貫く電流の導通（経皮的神経電気刺激すなわちT E N S）、及び、経頭蓋磁気刺激（「T M S」、例えば、米国特許第4, 672, 951号に記載されている。これは、あらゆる目的のため参照により本明細書に全体として組み込まれる）の場合におけるような神経組織のなかの電界を誘導する磁界パルスを用いている。

10

【0010】

もっと最近では、約100～200 KHzの周波数範囲と、何時間もの曝露（約24時間）とを伴う、大きさが約1 V/cmの交番電界が、細胞の増殖を妨げることが示されている（E i l o n D. K i r s o n他、P N A S、104巻24号、10152～10157ページ）。これは、例えば、N o v o c u r e社によって開発された膠芽腫（脳の癌の一種）治療に対する基礎として用いられている。そこでは、電極を頭部の皮膚の上に配置し、数ボルト以内の電圧を50～300 KHzの間の周波数で適用して、脳のなかの標的範囲のなかで約1 V/cmの電界を生成する。

20

【0011】

数マイクロ秒から数ミリ秒まで持続し、細胞膜（通常、約5ナノメートル厚である）を横切って約200～1000 mVをもたらす電界パルスは、細胞形質膜に細孔を生成すると考えられる電気穿孔効果をもたらすことが知られている。電気穿孔は、数十年にわたり、細胞培養において、DNAを含む様々な分子を細胞のなかへ移入するために用いられている。これは、多くの場合、形質移入及びそれに続く遺伝子改変を目的とする。電気穿孔効果は、電界の大きさ、パルス繰返し周波数及びパルスの全体数に複雑に依存することが知られている。パルスの周波数、持続期間又は数が十分に大きくなると、細胞は、多くの場合、細胞自滅機構を通して死滅する。

30

【0012】

細胞死に至る電気穿孔治療は、不可逆電気穿孔効果（「I R E」）として知られている。もっと最近では、電気穿孔が、医学分野において、生体外で細胞を改変するためだけでなく、ヒト及び動物の体内で組織を治療するためにも用いられている。このような適用例には、A n g i o d y n a m i c s社によるN a n o k n i f e^{T M}装置と呼ばれる装置による治療が含まれる。そこでは、露出した固体伝導性電極を、腫瘍又は肥大した前立腺などの標的組織のなかへ挿入し、電極間の電圧パルスが、電極間に電界をもたらす導通電流を発生させる。通常の状態において、電気穿孔電極は、1～5 cmの間隙で隔てられ、100～2000 ボルトの電圧が適用される。電気穿孔治療は、また、医療用途において、化学療法剤の摂取を支援するために提案され、使用されている。

40

【0013】

電気穿孔における最近の進歩には、パルス立上り及び立下り時間だけでなく電圧パルス長の短縮が含まれる。電圧適用過程が速くなれば、電界の細胞のなかへの浸透が大きくなる。なぜなら、細胞膜を通る電流が適用電界を遮蔽する時間がないからである。しかし、上述したように絶縁していない電極で強力な電界を印加すると、（熱を介する）局所的な組織壊死及び電気分解が発生し、電極の近くの過度な損傷及び瘢痕形成につながり得る。いわゆる非熱的不可逆電気穿孔（I R E又はN T I R E）は、裸電極で可能であるが、電

50

界強度及びパルス繰返し頻度が厳しく制限される [Davalos、2012]。実際的な限界は、繰返し頻度1Hz、電界強度1000から2000V/cm、パルス幅50から100マイクロ秒で、約100パルスである。これらの治療パラメータにより、治療時間が非常に長くなり、かつ／又は、治療範囲が限られることになる。

【0014】

非熱的電界治療の別の例には、無線周波数又はマイクロ波周波数の電磁界のパルスを、体内の細胞及び組織に適用するものがある。このような治療における電界の強度は、組織を加熱するために採用される強度と同様である。しかし、パルスを数ミリ秒より短くし、パルス繰返し周波数を制限することにより、加熱効果を回避できる。非熱的電界治療のこのような適用は、主に創傷ケアで適用され、創傷がより迅速に治癒するのに役立つことが示唆されている。一例として、DiapulseTM装置を用いるこのような治療が報告されている。そこでは、周波数範囲が25～30MHzの電磁界を、毎秒10～800パルスの頻度でパルスし、各パルスが通常100マイクロ秒未満持続する（例えば、「Wound Care: A Collaborative Practice Manual for Health Professionals」Carrie Sussman及びBarbara Bates-Jensen著、Kluwer Health、580～583ページ参照）。パルス頻度が速くなり、又はパルスが長くなると、組織加熱を招くようである。電磁界は、パルス状電磁界発生器を導波管（これは、アンテナによって終端してもよい。）に結合することにより、組織に適用される。組織とアンテナとの間の接触は不要であるが、アンテナを標的組織に近接して配置することが望ましいかもしれない。

【0015】

いくつかの場合において、導通電流を電極から組織のなかへ流す必要なく、組織のなかで電界を生成し得る。典型的には、RF及びマイクロ波に基づく電磁界治療の場合である。また、パルス状磁界を用いて組織のなかの電界を誘導する場合もである。このような場合において、組織のなかでの電界の大きさは、通常、比較的弱く、治療には、多くの場合、長期間（数時間）の電界曝露が必要となる。

【0016】

他の場合、特に、比較的低い周波数、長い（1秒超の）パルス長、又は大きい電界が必要な場合において、露出した伝導性電極を通る電流は、組織を貫いて別の電極に向かう。必要な電界及び必要な導通電流が比較的小さい場合、電気化学過程が、露出した伝導性電極の付近で比較的低い強度で生じる。もっと強力な電界（マイクロ秒長のパルスで電気穿孔治療に多くの場合必要とされるような）をもたらすもっと強力な電流は、電極の近くで著しくもっと強力な電気化学過程及び発熱をもたらすかもしれない。これにより、電極の近くに著しい望ましくない組織損傷が生じ得る。これは、どこも実質的に加熱することなく、非常に局所化して組織を治療したい場合、又は加熱効果を別個に制御したい場合、特に問題となり得る。このような効果が非常に望ましくない医療用途のいくつかの例には、脳組織の治療、並びに、血管、心室、腸腔、食道、結腸直腸通路、気管支、泌尿器通路、鼻通路及び皮膚の中又は周囲に見られるものなど、組織壁の近くの薄い組織層の治療が含まれる。数マイクロ秒持続する電界のパルスは、また、神経及び筋肉を興奮させ得る。これは、ナノ秒長パルスを採用することにより、回避できる可能性がある（特に、電界の方向が神経線維の方向に対して垂直である場合）。しかし、組織のなかで電極の間を流れる電流には、依然として問題がある。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0017】

本開示の目的は、熱及び／又は気泡が電極の近くで発生すること（これは、導通電流によって駆動される電極における電気化学過程が原因で生じるかもしれない）を回避するため、導通電流又は導通電流運搬電極を使用することなく、組織のなかで強力な電界を適用するシステム及び方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0018】

いくつかの実施形態において、本開示は、生体組織の領域を治療するシステムを提供する。これは、複数のパルスを有する時変電界を発生させるよう構成された電気信号発生器を含む。前記複数のパルスは、それぞれ、立上り及び立下り時間が約1～100マイクロ秒の間持続し、約2～200マイクロ秒の間の持続期間の間持続する。本システムは、更に、対象解剖学的領域に近接して配置されて時変電界を対象解剖学的領域に印加するよう構成された、少なくとも一つの電極を含み得る。電界は、ピークの大きさが約100～1000, 000 V/cmの間であり得る。対象解剖学的領域における組織のなかでの電界のピーク値は、電圧変動率により、及び、電気信号発生器によって課されるピーク電圧により、制御され得る。本システムは、更に、少なくとも一つの電極と対象解剖学的領域との間に配置されるよう構成された電流制限障壁層を含み得る。

10

【0019】

本開示は、また、生体組織の領域を治療するシステムの実施形態を提供する。これは、複数のパルスを有する時変電界を発生させるよう構成された電気信号発生器を含む。前記複数のパルスは、それぞれ、立上り及び立下り時間が約1～1000ナノ秒の間持続し、約2～2000ナノ秒の間の持続期間の間持続する。本システムは、更に、対象解剖学的領域に近接して配置されて時変電界を対象解剖学的領域に印加するよう構成された少なくとも一つの電極を含み得る。電界は、ピークの大きさが約100～1000, 000 V/cmの間であり得る。対象解剖学的領域における組織のなかでの電界のピーク値は、電圧変動率により、及び、電気信号発生器によって課されるピーク電圧により、制御され得る。本システムは、更に、少なくとも一つの電極と対象解剖学的領域との間に配置されるよう構成された電流制限障壁層を含み得る。

20

【0020】

電流制限障壁は、なかでも、(i)厚さが約1～2000マイクロメートルの間である絶縁材料、(ii)気体充填間隙を横切る電界が気体充填間隙のなかでの気体のイオン化閾値を超えたとき、それを貫く電流を導通し始める気体充填間隙、及び、(iii)イオン伝導性の液体又はポリマー、のうち一つ以上を含み得る。少なくとも一つの電極は、電界を対象解剖学的領域に適用するよう構成され得る。これは、対象解剖学的領域のなかで前記電極に対して主に垂直又は接する方向に向けられる。少なくとも一つの電極は、膨張可能部材の表面に近接して形成され得る。これは、選択的に膨らんで少なくとも一つの電極を対象解剖学的領域に近接させることができる。少なくとも一つの電極は、パターン形成され得る。パターン形成は、なかでも、露出した導体及び絶縁材料が交互にある領域、又は厚さの異なる絶縁材料が交互にある領域によって画定され得る。少なくとも一つの電極は、可撓性を有しかつ／又は弾性を有し得る。

30

【0021】

いくつかの実施態様において、少なくとも一つの電極は、中心軸を囲む複数の長尺導体を含み得る。これは、中心軸から放射状外側へ向けて展開し得る。複数の長尺導体は、その全長に実質的に沿った絶縁層を含み得る。絶縁層の厚さは、複数の長尺導体の長さに沿って、直線的、非直線的又は段階的に変化し得る。絶縁層の厚さは、対象解剖学的領域に近接して配置されるよう構成された、複数の長尺導体の部分に沿って小さくなり得る。複数の長尺導体は、対象解剖学的領域に近接して配置されるよう構成された、複数の長尺導体の部分に沿って部分的に絶縁され得る。

40

【0022】

本開示は、更に、本明細書で開示した任意のシステムを使用して、電界を対象解剖学的領域に適用することを含む方法を提供する。対象解剖学的領域は、約十分の一秒と約一時間との間、約五秒と約二十分との間、約三十秒と約十分との間、約三分と約七分との間の時間、又は、一秒と一万秒との間の任意の一秒単位の時間の間、電界に曝露され得る。対象解剖学的領域は、動物又は人の上又は中にあり得る。

【0023】

50

理解されるべきことは、上述した概略的な説明及び以下の詳細な説明は、どちらも、例示的であり、本明細書で開示する実施形態の更なる説明を提供することを意図することである。添付図面は、本明細書に組み込まれてその一部を構成し、本開示の方法及びシステムの更なる理解を例示し提供するために含まれている。本説明とともに、本図面は、開示する実施形態の原理を説明する役割を果たす。

【図面の簡単な説明】

【0024】

【図1】組織のなかの電界発生を計算するための例示的な幾何学的に簡略化されたモデルを示す概略図。

【図2】電界に対する皮膚組織の比誘電率及び伝導率の典型的な周波数応答を示す概略図

10

【図3】典型的な電圧パルス形状の概略図。

【図4】例示的なパッチ電極の概略図。

【図5】本開示にしたがって作製された例示的な装置の概略図。

【図6】本開示にしたがって作製された更なる例示的な装置の概略図。

【図7】本開示にしたがって作製された更なる例示的な装置の概略図。

【図8】本開示にしたがって作製された更なる例示的な装置の概略図。

【図9A-C】本開示にしたがって更なる実施形態を例示する。

【図10A-10C】本開示にしたがって電極プローブの更なる実施形態を例示する。

【図10A】凹状治療端を有する長尺絶縁電極を例示する。

20

【図10B】図10Aの実施形態の断面を例示する。更に、

【図10C】図10Aの電極の変形を例示する。ここでは、凹状治療端がプローブの側面にある。

【図11A-11J】電極頭部の更なる実施形態を例示する。

【図12A】磁気的に補助された操縦カテーテルシステムの第一実施形態の斜視図。

【図12B】図12Aのシステムの遠位端の断面詳細であり、このシステムを貫いて挿入されたガイドワイヤを示す。

【図12C】図12Bのシステムの線3-3に沿った断面。

【図13(A)-13(E)】電界を組織に適用する装置の更なる実施形態を例示する。

【図14】本開示にしたがう更なる装置の先端の正面断面図。

30

【図15A-15B】本開示にしたがって更なる治療装置を例示する。

【図16】本開示にしたがって更なる治療装置を更に例示する。

【図17A-17E】本開示にしたがって更なる治療装置をまた更に例示する。

【図18】本開示の更なる実施形態を例示する。

【図19A-19B】本開示の更なる実施形態を更に例示する。

【発明を実施するための形態】

【0025】

ここで、本開示の現時点で好ましい実施形態に詳細に言及し、その例を、添付図面に例示する。開示する実施形態の方法及び対応する工程は、例示的なシステムの詳細な説明とともに記載される。

40

【0026】

医学分野において電界の使用に迫る著しい難題は、電界パルスの大きさ、立上り及び立下り時間、持続期間並びに時間波形、並びに、電界が組織のなかへ浸透する深さを制御しつつ、電極の近くの導通電流に付随する熱的効果及び電気化学効果を回避することに関する。ここでは、簡略化モデルを使用して、これらの電界パラメータを制御し得る方法のいくつかを記載する。

【0027】

図1に例示したこの簡略化モデルにおいて、一層の組織が二つの伝導性電極の間に配置されている。組織と電極との間に、誘電絶縁材料、抵抗性、半伝導性又は他の材料の一層以上の分離層を配置することにより、1) 組織を通る電流の導通及びそのような導通に付

50

随する加熱又は化学過程を防止し又は制限し、2) 不規則な形状の組織表面と電界制御装置の表面との間が適合的に接触できるようにしてもよい。固体絶縁材料のほかに、熱的加熱又は光励起を介して電界浸透を制御でき得る半伝導性材料を使用してもよい。不規則な組織表面に適合し得る、液状、クリーム状又はゲルタイプの絶縁性、伝導性又は半伝導性材料を使用してもよい。このような液体、クリーム又はゲルは、好適な適用手段（手作業による適用、噴霧、注入、灌注など）を介して標的治療面に適用できる。更には、気体又はイオン化気体材料（プラズマ）を、組織と伝導性固体電極との間の分離層として使用してもよい。これらの材料は、また、二つ三つ、四つなどの任意の組合せでも使用し得る。

【0028】

電界パラメータにおける電極の形状の影響は、この簡略化モデルでは考慮しない。むしろ、これについては後述する。代わりに、電極、分離材料及び組織は、界面が平面であると仮定し、境界平面内で無限に広がっている。これにより、事実上、材料界面に対して垂直な電界が材料界面でのみ変化できる。誘電絶縁体の結合された厚さを λ_d とし、組織の厚さを λ_t とする。

【0029】

このモデルのなかの材料について、比誘電率 k 及び伝導率 σ のパラメータによって記述する。比誘電率は、材料の誘電率 ϵ の、真空の誘電率 ϵ_0 $10 \sim 11$ ファラッド/mに対する比である。伝導率は、熱へのエネルギー散逸に関与する有効導通電流密度と電界との間の比例係数である。

【0030】

以下の考察において、簡潔性のために、伝導性電極と組織との間に配置された分離層の伝導率はゼロであると仮定する。この誘電材料の周波数に依存しない比誘電定数 k_d は、実際の材料によって、大きさが約2から10まで（又はその間の任意の0.1単位）変化してもよい。一般に、分離層の伝導率は、熱へのエネルギー散逸と、適用電圧に対するもっと低速な応答とに寄与する。組織の電気伝導率は、細胞密度、細胞の種類及び含水量に応じて著しく変化し得る。しかし、大部分の組織では、1GHz未満の周波数において1S/m未満に留まる。組織の比誘電率もまた、著しく変化してよい。多くの場合、いわゆる α 分散周波数（通常は約 $10^4 \sim 10^6$ Hz）付近未満の周波数で極めて大きく（ $10^3 \sim 10^7$ ）、 β 分散周波数（通常は約 $10^7 \sim 10^8$ Hz）で約 10^2 （水の比誘電率）まで低下し、その後、 γ 分散周波数（約 10^{10} Hz）超の周波数で 10^2 未満に低下する。

【0031】

一例として、皮膚を標的組織と考える場合、比誘電率 k_t 及び伝導率 σ_t は、図2（多数の情報源から収集され、Phys. Med. Biol. 41（1996）2231～2249で発表された、C. Gabriel、S. Gabriel及びE. Corthoutによって吟味されたデータ）で、周波数の関数として与えられる。

【0032】

電極に適用された電圧の典型的な時間依存波形は、図3に示すような形状を有してもよい。これは、パルスとして解釈し得る。なぜなら、通常、正弦波関数 $\sin(2\pi f_0 t)$ （ f_0 は、振動周波数）などの振動関数と、矩形パルス

【数1】

$$p(t) = \begin{cases} V_{max}, & 0 \leq t < \tau = \frac{R}{f_0} \\ 0, & \text{それ以外} \end{cases} \quad (1a)$$

（ R は、パルスのなかでの振動周期の数）のような関数との積として表現できるからである。この数は、パルスのなかで1未満の振動周期が生じる場合、1未満であり得る。したがって、電圧パルスの簡略化モデルは、

10

20

30

40

【数 2】

$$V(t) = p(t) \sin(2\pi f_0 t) \quad (1b)$$

であってもよい。

【0033】

線形システムの数学モデルにおいて、多くの場合、時変関数の代わりに、フェーザと呼ばれるフーリエ変換された変数を使用するのが便利である。上記パルスのフーリエ変換は、それにしたがって

【数 3】

$$\tilde{V}(f) = V_{\max} \tau \cdot \text{sinc}(\tau(f - f_0)) = V_{\max} \frac{R}{f_0} \text{sinc}\left(R \frac{(f - f_0)}{f_0}\right) \quad (2a)$$

10

と書くことができる。ただし、

【数 4】

$$\text{sinc}(x) = \frac{\sin(x)}{x} \quad (2b)$$

【0034】

典型的なパルスのフーリエ変換は、フェーザ表示において、パルスの中心周波数が振動周波数 f_0 であり、そのパルスに付随する周波数の帯域幅は、約 $\Delta f = 2\pi / \tau = 2\pi f_0 / R$ の範囲にわたることを説明する。これにより、約 $1 / \tau$ の周波数でのフェーザを、およそその持続期間 τ のパルスに使用することが正当化される。

20

【0035】

下記で考慮する様々な場合において、組織伝導率は、対象となるすべての周波数において、一定であり、約 1 S/m の値を有すると仮定する。一方、組織の比誘電率は、電界置換「Dチルダ_t」と電界「Eチルダ_t」とのフェーザの間の以下の関係と矛盾しない値をとる。

【数 5】

$$\tilde{D}_t = \epsilon_0 k_{t0} \frac{1 + j2\pi \frac{f}{f_\beta}}{1 + j2\pi \frac{f}{f_\alpha}} \tilde{E}_t = \epsilon_0 k_t(f) \tilde{E}_t \quad (3)$$

30

ただし、 $j = \sqrt{-1}$ 、 f は電界フェーザ周波数、 $k_{t0} = 10^4$ は、 α 分散周波数 $f_\alpha = 10^6 \text{ Hz}$ 未満の周波数における組織の比誘電率、 $f_\beta = 10^8$ は β 分散周波数である。上記関係の漸近ボード線図を、図 2 における実際のデータの上に黒い実線で重ね合せて、この関係が、文献に見られるデータを、いかによく近似しているかを説明する。 $j2\pi f$ を乗じる代わりに時間微分を使用し、フェーザの代わりに時間依存量それ自体を使用することにより、フェーザの関係を実際の時間依存量の間の関係に変換してもよい。

【0036】

40

組織と誘電絶縁体との間の境界条件から、誘電絶縁体及び組織における電界のフェーザの間の以下の関係が得られる。

【数 6】

$$\epsilon_0 j2\pi f (k_d \tilde{E}_d - k_t(f) \tilde{E}_t) = \sigma_t \tilde{E}_t \quad (4)$$

【数 7】

$$\tilde{E}_d \lambda_d + \tilde{E}_t \lambda_t = \tilde{V} \quad (5)$$

【0037】

(5) から「Eチルダ_d」を、(3) から $k_t(f)$ を見つけて、(4) に代入すると

50

、
【数 8】

$$j2\pi f \frac{\epsilon_0 k_d}{\sigma_t} \frac{1}{\lambda_d} \tilde{V} = \left(1 + j2\pi f \frac{\epsilon_0 k_{t0}}{\sigma_t} \frac{1 + j2\pi \frac{f}{f_\beta}}{1 + j2\pi \frac{f}{f_\alpha}} + j2\pi f \frac{\epsilon_0 k_d}{\sigma_t} \frac{\lambda_t}{\lambda_d} \right) \tilde{E}_t \quad (6)$$

が得られる。ここで、

【数 9】

$$\frac{\epsilon_0 k_d}{\sigma_t} = \tau_d, \quad \frac{\sigma_t}{\epsilon_0 k_d} = f_d, \quad \frac{\epsilon_0 k_{t0}}{\sigma_t} = \tau_t, \quad \frac{\sigma_t}{\epsilon_0 k_t} = f_t \quad (7a)$$

とする。

【0038】

上述した湿潤皮膚に典型的な数字を使用し、誘電絶縁体の比誘電率の中間値 $k_d = 5$ を仮定すると、

【数 10】

$$f_d = \frac{1}{10^{-11} \times 5} = 2 \times 10^{10} \text{ Hz}, \quad f_t = \frac{1}{10^{-11} \times 10^4} = 10^7 \text{ Hz} \quad (7b)$$

【0039】

方程式 (6) より、明らかに、電圧 V が時間において非常にゆっくり変化し、周波数 f がゼロに近い場合、組織のなかに電界は存在しない。これは、導通電流が電極から組織のなかへ流れることができないシステムの基本特性である。導通電流が電極から組織を通して流れることができる場合、電界は、組織のなかで長期間維持され得る。しかし、方程式 (6) が説明するところによれば、周波数が大きくなると、電界は、組織のなかへ印加され、そのなかでいくらかの時間維持され得る。この場合において、特性時間 τ_d は、電界エネルギーが組織から誘電絶縁体のなかへ移送されるのにかかる時間として、物理的に解釈できる。特性周波数 f_d は、この時間の逆数である。特性時間 τ_t は、組織のなかで電界が熱へエネルギー散逸する最大時間と見ることができる。 f_t は、この電界エネルギー散逸時間の逆数である。この特性周波数を使用して、方程式 (6) は

【数 11】

$$j2\pi \frac{f}{f_d} \frac{1}{\lambda_d} \tilde{V} = \left(1 + j2\pi \frac{f}{f_t} \frac{1 + j2\pi \frac{f}{f_\beta}}{1 + j2\pi \frac{f}{f_\alpha}} + j2\pi \frac{f}{f_d} \frac{\lambda_t}{\lambda_d} \right) \tilde{E}_t \quad (8)$$

と書ける。

【0040】

ここで、いくつかの異なる動作モードを考えることが有用である。これを使用して、絶縁電極を用いて大きさ及び持続期間が異なる電界を組織のなかへ印加し得る。

【0041】

モード 1：マイクロ秒長の電界パルス、組織の誘電体厚さに対する比が小から中 ($\lambda_t / \lambda_d = 10 \sim 50$)

持続期間が $1 \sim 10$ マイクロ秒オーダー長の電圧パルスを使用すると、動作の周波数は、約 $f = 0.1 \sim 1 \text{ MHz}$ になる。この場合において、

【数 12】

$$\frac{f}{f_\beta} = 10^{-3} - 10^{-2}, \quad \frac{f}{f_\alpha} = 10^{-1} - 1, \quad \frac{f}{f_d} = 0.5 \times (10^{-6} - 10^{-5}), \quad \frac{f}{f_t} = 10^{-2} - 10^{-1} \quad (9)$$

10

20

30

40

50

【数 1 3】

$$\left| 1 + j2\pi \frac{f}{f_t} \frac{1 + j2\pi \frac{f}{f_\beta}}{1 + j2\pi \frac{f}{f_\alpha}} + j2\pi \frac{f}{f_d} \frac{\lambda_t}{\lambda_d} \right| \approx 1 \quad (10)$$

【数 1 4】

$$j2\pi \frac{f}{f_d} \frac{1}{\lambda_d} \tilde{V} \approx \tilde{E}_t \leftrightarrow \frac{1}{f_d \lambda_d} \frac{dV(t)}{dt} = E_t(t) \quad (11)$$

10

【0 0 4 2】

上記方程式が説明するところによれば、マイクロ秒パルスの動作モードにおいて、組織のなかでの電界は、電圧それ自体よりもむしろ、電極の間に適用される電圧の変化率に比例する。組織厚さを約 1 c m、誘電絶縁体厚さを約 $\lambda_d = 200$ マイクロメートル ($\lambda_t / \lambda_d = 50$)、電圧の大きさを約 10 k V とし、1 から 10 マイクロ秒までの範囲のパルス長を仮定すると、

【数 1 5】

$$|\tilde{E}_t| \approx 1.5 - 15 \left(\frac{V}{cm} \right) \quad (12)$$

20

となる。

【0 0 4 3】

この電界は、誘電絶縁体の厚さを約 100 マイクロメートルまで減らし、ピーク電圧を約 20 k V まで上昇させることにより、更に約 45 V / c m まで大きくなり得る。興味深いことに、方程式 (11) によれば、組織のなかでの電界は、このモードにおいて組織の誘電率から事実上独立にある。これは、電気穿孔が施される組織が非常に不均質な誘電率を有し、しかし依然として隅々まで同じ電界を適用したい、いくつかの状況において、有利であり得る。

【0 0 4 4】

モード 2：ナノ秒長電界パルス、組織の誘電体厚さに対する比が小から中 ($\lambda_t / \lambda_d = 10 \sim 50$)

30

持続期間が 10 ナノ秒オーダー長の電圧パルスを使用すると、動作の周波数は、約 $f = 0.1$ GHz になる。この場合において、

【数 1 6】

$$\frac{f}{f_\beta} = 1, \frac{f}{f_\alpha} = 10^2, \frac{f}{f_d} = 0.5 \times 10^{-3}, \frac{f}{f_t} = 10 \quad (13)$$

【0 0 4 5】

上記を (6) に代入すると、(6) の右辺の第二項が支配的であり、その結果、

【数 1 7】

40

$$\left| 1 + j2\pi \frac{f}{f_t} \frac{1 + j2\pi \frac{f}{f_\beta}}{1 + j2\pi \frac{f}{f_\alpha}} + j2\pi \frac{f}{f_d} \frac{\lambda_t}{\lambda_d} \right| \approx 2\pi \frac{f}{f_t} \frac{f_\alpha}{f_\beta} \quad (14)$$

【数 1 8】

$$\frac{f_t f_\beta}{f_d f_\alpha} \frac{1}{\lambda_d} \tilde{V} \approx \tilde{E}_t \leftrightarrow \frac{f_t f_\beta}{f_d f_\alpha} \frac{1}{\lambda_d} V(t) \approx E_t(t) \quad (15)$$

となる。無次元量

50

【数 1 9】

$$g = \frac{f_t f_\beta}{f_d f_\alpha} \approx 0.5 \times 10^{-2} \quad (16)$$

は、重要なシステムパラメータと見ることができる。これは、ナノ秒パルス状電圧モードにおいて組織のなかで適用された電圧を電界に変換する有効性を制御する。この量は、通常、誘電絶縁体の誘電率だけでなく、組織最大誘電率、様々な臨界組織分散周波数の値、組織伝導率にも依存して変化する。よって、方程式（15）が説明するところによれば、ナノ秒モードにおいて、組織のなかでの電界は、組織の電気的特性のすべてに敏感であり、組織伝導率のみに敏感なマイクロ秒動作モードとは対照的である。また、これが説明するところによれば、適切な電圧パルスパラメータを選択することにより、組織選択的電界浸透を増減することが可能である。

10

【0046】

上記方程式（15）が説明するところによれば、この動作モードにおける組織のなかでの電界は、電圧増加率からほぼ独立している（電圧の増加及び減少が、10ナノ秒パルスを確認するのに十分高速である限り）。その代わり、電界は、電圧とともに実際に増加する。物理的に、これは、組織を通る導通電流がこの動作モードにおいて無視できるという事実による。組織厚さを約1cm、誘電絶縁体厚さを約 $\lambda_d = 200$ マイクロメートル（ $\lambda_t / \lambda_d = 50$ ）、電圧の大きさを約10kVとすると、

【数 2 0】

20

$$|\tilde{E}_t| \approx 2.5 \times 10^3 \left(\frac{V}{cm} \right) \quad (17)$$

となる。

【0047】

したがって、10ナノ秒以下のパルスを使用すると、電気穿孔電界オーダーのピーク電界の大きさを達成でき、電界パルスの持続期間は、一般的な電気穿孔パルスより約 $10^3 \sim 10^6$ 倍短い。このような電界パルスは、実際に、標的組織のなかで細胞を電気穿孔しないかもしれないが、これを使用して、細胞挙動に重大な影響を与え得る。組織のなかでの電界の変化率が（14）における電界の大きさに対応すると仮定し、増加率が約5ナノ秒（パルス長の半分）であると仮定すると、電界変化率は $5 \times 10^{11} V / (cm \cdot s)$ になる。

30

【0048】

非熱的治療が望ましい場合、電界がいかにして組織加熱に寄与し、パルスの周波数、長さ及び電界強度の何が限界であるかを理解することは重要である。組織のなかでの電界による時間平均出力密度堆積は、

【数 2 1】

$$P_E = \sigma_t |\tilde{E}_t|^2 \frac{f_p}{f} \quad (18)$$

40

から推定できる。ただし、 f_p はパルス適用周波数である。ナノ秒モードにおいて、例えば、ピーク電界が約 $1 \times 10^3 (V/cm)$ になるとき、時間平均出力堆積は、約 $10^{-1} (W/cm^3)$ である一方、マイクロ秒モードにおいて、ピーク電界が約50 (V/cm)であり、パルスが同じ割合で適用されると、 $0.25 \times 10^{-1} (W/cm^3)$ である。出力堆積率は、どちらも、同じオーダーの大きさである。このような出力堆積による組織温度上昇を推定するため、伝熱の問題を簡略化し、代謝活性による発熱と組織の血液灌流による除熱とを無視し得る。この仮定により、熱は、電界を施す領域から出るほうにのみ伝導し得る。簡略化のため、更に、約 $a = 1$ cm半径の球状組織体積の中心で電界が熱を発生している状況を考える。定常状態において、電界加熱された球状体積の周りの温度分布は、

50

【数 2 2】

$$T(r) = \frac{1}{3} \frac{P_E a^2}{\xi} \frac{a}{r} + T_{body} \quad (19)$$

となる。ただし、 $\xi = 0.5 \text{ W m}^{-1} \text{ K}^{-1} = 50 \text{ W c m}^{-1} \text{ K}^{-1}$ である。この定常状態分布における最大温度は、電界加熱された球状体積の表面で生じ、

【数 2 3】

$$T_{max} = \frac{1}{3} \frac{P_E a^2}{\xi} \quad (20)$$

10

となる。

【0049】

明らかに、電界による時間平均出力堆積が $P_E = 10^{-1} \text{ (W/c m}^3\text{)}$ のオーダーである場合、最大温度は、通常の体温より数分の一度ケルビン高いだけである。血液灌流によりこの温度上昇が更に低減する。したがって、ナノ秒及びマイクロ秒モードの治療は、組織体積が数立方センチメートルに限られるとき、非熱的とみなし得る。

【0050】

上記モデルは、電極が平面であり、無限に広がっていると仮定することにより、組織のなかでの電界の計算を簡略化している。もっと現実的な状況において、適切な大きさの電極を選択し、かつ、電極の間を適切な距離空けることにより、組織のなかへの電界浸透の深さ又は組織界面に沿ったその広がりを制限するよう、電極の形状を選択し得る。

20

【0051】

電極間の導通電流を制限しつつ、組織のなかで電界を生成する利点の1つは、単一の電極のみを使用し、組織の上又は中に第二の電極を配置することを避けられるようになることである。これは、電界を、皮膚表面の近くに、又は、肺、腸組織、食道組織、腹膜組織及び他の同様な組織を含む様々な他の組織の表面の近くに適用する場合、特に有利である。実質的な電界を、組織のなかで表面に孔を開けることなく、単一電極を用いて生成し得る一例が、絶縁パッチ電極の実施形態である。

【0052】

絶縁パッチ電極の動作を例示する目的のため、この実施形態の一つの可能な実施態様を考える。ここでは、金属材料から作製し得る薄い導体を、誘電絶縁体の薄い層で囲み、皮膚の表面の上に配置する。分析的近似モデルを導出する目的のため、薄い導体は、薄い円形の円盤形態の形状であるとし、それを囲む絶縁体は、扁球状回転楕円体の形状を有するとする。これを図4に例示する。ここでは、組織の表面の上のこのパッチの断面が、パッチ電極の寸法（これは、近似分析的モデルを導出する目的のため、無限であると仮定する）よりはるかに大きい厚さを有すると仮定する。

30

【0053】

示し得るところでは、一定電位の面（等電位面）が、一群の扁球状回転楕円体を形成する（誘電絶縁体もまた、扁球状回転楕円体であり、その表面が等電位面の同じ群に属する場合）。原点を伝導性円盤電極の中心に配置し、 ρ 及び z が、それぞれ、円盤に対して垂直な軸からの距離及びその軸に沿った減点からの距離を示すとする（図4参照）と、等電位である一群の扁球状回転楕円体は、

40

【数 2 4】

$$\frac{\rho^2}{a^2 \cosh^2 \eta} + \frac{z^2}{a^2 \sinh^2 \eta} = 1 \quad (21)$$

となる。ただし、 a は円盤の半径であり、変数 η は各表面を記述する。円盤の表面は、 $\eta = 0$ に対応し、 η の値が増えると、それに対応して、扁球状回転楕円体表面が大きくなる。（21）から示し得るところによれば、

【数 2 5】

$$\sinh(\eta) = \sqrt{\left(\frac{\sqrt{(\rho-a)^2+z^2} + \sqrt{(\rho+a)^2+z^2}}{2a}\right)^2 - 1} \quad (22)$$

かつ、 $\rho = 0$ である z 軸において

【数 2 6】

$$\sinh(\eta) = \frac{z}{a} \quad (23)$$

10

【0 0 5 4】

既知のとおり（例えば、W. R. Smythe「Static and Dynamic Electricity」第三版、McGraw-Hill、ニューヨーク、1968年参照）、ここで考えている対称性が高い場合において、円盤電極による電位は、

【数 2 7】

$$\tilde{\phi}(\eta) = A \cot^{-1}(\sinh(\eta)) + B \quad (24)$$

の形式で表現し得る。ただし、「 ϕ チルダ」は時変電位のフェーザを示し、係数A及びBは境界条件を満足するよう選択される。この境界条件には、a) 円盤電極上の電位を指定する値、b) 組織と誘電絶縁体との間の界面を横切る電位が連続していること、c) 組織と誘電絶縁体との間の界面に対して垂直な電界変位が、表面電荷密度の量により、不連続であること、及び、d) 電極円盤及び誘電絶縁体から遠く離れると電位が零になること、が含まれる。上記静電問題に対する最終解を見つけるため、解の体積を2つに分割して、誘電体内及び組織内とすると便利である。(24)を用いると、誘電体内の電位のフェーザは、

20

【数 2 8】

$$\tilde{\phi}_d(\eta) = A_d \cot^{-1}(\sinh(\eta)) + B_d \quad (25)$$

と書ける。

30

【0 0 5 5】

(23)を用いると、円盤軸(z 軸)上において、

【数 2 9】

$$\tilde{\phi}_d(z) = A_d \cot^{-1}\left(\frac{z}{a}\right) + B_d \quad (26)$$

となり、この軸上における電界のフェーザは、(26)から微分により、

【数 3 0】

$$\tilde{E}_d(z) = -\frac{d}{dz} \tilde{\phi}_d(z) = \frac{A_d}{a} \frac{1}{1 + \left(\frac{z}{a}\right)^2} \quad (27)$$

40

となる。

【0 0 5 6】

組織のなかにおいて、電位のフェーザは、

【数 3 1】

$$\tilde{\phi}_t(\eta) = A_t \cot^{-1}(\sinh(\eta)) \quad (28)$$

と書ける。

【0 0 5 7】

50

(23) を用いると、円盤軸 (z 軸) 上において、
【数 3 2】

$$\tilde{\varphi}_t(z) = A_t \cot^{-1} \left(\frac{z}{a} \right) \quad (29)$$

となり、この軸上における電界フェーザは、
【数 3 3】

$$\tilde{E}_t(z) = -\frac{d}{dz} \tilde{\varphi}_t(z) = \frac{A_t}{a} \frac{1}{1 + \left(\frac{z}{a} \right)^2} \quad (30)$$

10

となる。

【0058】

組織のなかの電界式の形式は、自動的に、電極から遠く離れた境界条件（電位が零であるになる）を満足する。したがって、境界条件から、残る三つの係数が得られる。すなわち、 A_d 、 B_d 及び A_t である。軸上における誘電体の厚さを λ_d とすると、電位連続性の境界条件は、

【数 3 4】

$$A_t \cot^{-1} \left(\frac{\lambda_d}{a} \right) = A_d \cot^{-1} \left(\frac{\lambda_d}{a} \right) + B_d \quad (31)$$

20

となる。

【0059】

組織と誘電体との間の界面における電界変位についての境界条件は、条件 (4) と同じであり、この場合、

【数 3 5】

$$\epsilon_0 j 2\pi f (k_d \tilde{E}_d(\lambda_d) - k_t(f) \tilde{E}_t(\lambda_d)) = \sigma_t \tilde{E}_t(\lambda_d) \quad (32)$$

と書ける。

【0060】

上記を用いると、

【数 3 6】

$$\frac{A_d}{A_t} = \frac{(\epsilon_0 j 2\pi f k_t(f) + \sigma_t)}{\epsilon_0 j 2\pi f k_d} = k(f) \quad (33)$$

30

となる。

【0061】

最後に、円盤導体上において指定されたフェーザ電位「Vチルダ」についての境界条件は、

【数 3 7】

$$\tilde{V} = \frac{\pi}{2} A_d + B_d \quad (34)$$

40

である。

【0062】

この境界条件をすべて合わせると、

【数 3 8】

$$A_t = \frac{\tilde{V}}{\left(\left(\frac{\pi}{2} - \cot^{-1} \left(\frac{\lambda_d}{a} \right) \right) k(f) + \cot^{-1} \left(\frac{\lambda_d}{a} \right) \right)} \quad (35)$$

となり、パッチの軸上における組織のなかの電界フェーズに対する式は、

【数 3 9】

$$\tilde{E}_t(z) = \frac{\tilde{V}}{\left(\left(\frac{\pi}{2} - \cot^{-1} \left(\frac{\lambda_d}{a} \right) \right) k(f) + \cot^{-1} \left(\frac{\lambda_d}{a} \right) \right)} \frac{1}{a \left(1 + \left(\frac{z}{a} \right)^2 \right)} \quad (36)$$

10

である。

【0 0 6 3】

式 (36) が明らかにするところによれば、組織のなかの電界は、電極からの軸方向距離が電極半径の数分の一であれば、ほぼ一定である。例えば、距離 $z = 0.33a$ において、量

【数 4 0】

$$\frac{1}{a \left(1 + \left(\frac{z}{a} \right)^2 \right)} \approx \frac{1}{a(1.1)} \quad (37)$$

20

であり、 $z = 0.5a$ において、

【数 4 1】

$$\frac{1}{a \left(1 + \left(\frac{z}{a} \right)^2 \right)} \approx \frac{1}{a(1.25)} \quad (38)$$

である。

30

【0 0 6 4】

したがって、軸方向距離が電極半径の約半分であっても、組織のなかでの電界は、ゆっくりと変化する。しかし、 $z \gg a$ である場合、

【数 4 2】

$$\tilde{E}_t(z) \approx \frac{a}{z^2} \frac{\tilde{V}}{\left(\left(\frac{\pi}{2} - \cot^{-1} \left(\frac{\lambda_d}{a} \right) \right) k(f) + \cot^{-1} \left(\frac{\lambda_d}{a} \right) \right)} \quad (39)$$

これが示すところによれば、電界は、軸方向距離の二乗に反比例して素早く減衰する。軸方向距離が電極円盤半径の約 3 倍に等しいと、電界は、円盤から近接したところで見られる値の約 10 % まで減衰する。これが示唆するに、その領域のなかの組織が電極径の数倍のオーダー厚さである場合、パッチ電極又は他の任意の絶縁表面電極は、電極径の約半分未満の距離においてほぼ均一な電界を組織のなかに提供する。

40

【0 0 6 5】

パッチを用いて得ることができる電界の大きさを議論するためには、再び、異なる電界適用モードを考えることに価値がある。すべてのモードについて、薄い誘電体 $\lambda_d / a \ll 1$ の場合が、特に有用である。この場合において、 $z / a < 0.5$ のとき、

【数 4 3】

$$\cot^{-1}\left(\frac{\lambda_d}{a}\right) \approx \left(\frac{\pi}{2} - \frac{\lambda_d}{a}\right) \text{ かつ } \left(\frac{\lambda_d}{a}\right)^2 \ll 1 \quad (40)$$

となり、(39)は、

【数 4 4】

$$\tilde{E}_t(z) \approx \frac{\tilde{V}}{a\left(\frac{\pi}{2} + k(f)\frac{\lambda_d}{a}\right)} \quad (41)$$

10

となる。

【0066】

ここで、ナノ秒（10ナノ秒オーダー）を採用する動作モードを考える。このモードにおいて、(3)における組織モデルを用いると、

【数 4 5】

$$k(f) = \frac{(\epsilon_0 j 2\pi f k_t(f) + \sigma_t)}{\epsilon_0 j 2\pi f k_d} = \frac{\left(j 2\pi \frac{f}{f_t} \frac{1 + j 2\pi \frac{f}{f_\beta}}{1 + j 2\pi \frac{f}{f_\alpha}} + 1 \right)}{j 2\pi \frac{f}{f_d}} \approx \frac{f_d f_\alpha}{f_t f_\beta} = \frac{1}{g} \approx 2 \times 10^2 \quad (42)$$

20

となる。ただし、パラメータ f_t 及び f_d は方程式(7)で定められ、 f_α 及び f_β は組織モデルにおける低い方及び高い方の分散周波数であり、量 g は皮膚モデルについて方程式(16)で定められる。一例として、具体的なパラメータ $a = 0.5 \text{ cm}$ 、 $\lambda_d = 500 \mu\text{m} = 5 \times 10^{-2} \text{ cm}$ を考えると、

【数 4 6】

$$\tilde{E}_t(z) \approx \frac{\tilde{V}}{a\left(\frac{\pi}{2} + 20\right)} \approx \frac{\tilde{V}}{20a} = \frac{\tilde{V}}{10} \left(\frac{V}{\text{cm}}\right) \quad (43)$$

30

となる。

【0067】

ピーク電圧が10kVである場合、これより、電界の大きさは、組織のなかでパッチの下、約0.25cmの深さまで約1kV/cmになる。

【0068】

この電極は、身体の外側又は内部に適用し得る。これは、種々の位置決め及び保持手段によって、適所に位置決めし保持し得る。位置決め手段には、手によるもの、カテーテル及び／又はガイドワイヤ位置決め及び展開器、又は内視鏡若しくは気管支鏡若しくは他の同様な位置決め及び展開手段が含まれる。保持手段には、手の圧力によるもの、接着剤、ゴム紐若しくはVelcro紐、又は他の機械的取付手段が含まれる。電極は、身体の標的治療範囲と密接に接触させるため、剛性、可撓性又は適合的材料（伝導性ゲルが充填された薄い可撓性シート又はマスクなど）から作製される。確実に、適用される電界を適切に分布させ、発熱をもたらし得る表面プラズマが発生する可能性を最小化するため、随意に、ヒドロゲルなどのゲルを電極及び標的範囲の間に適用してもよい。

40

【0069】

「パッチ様」電極の更なる構成及び他の構成については後述する。後述する電極を使用して、上述した電界を組織に適用すると、標的細胞（腫瘍、癌腫、病変、嚢胞又は他の望ましくない成長など）を、細胞自滅又は壊死により死滅させ、周囲又は下にある組織を無傷に保つことができる。更に、例えばメラニン形成を妨害するため、電界を皮膚に適用し

50

て、美容施術をすることができる。過度に色素沈着した組織を局所的に死滅させ、又は、メラニン形勢を妨害すること、すなわち治癒により、皮膚を正常な色素沈着に戻し、なかでも、日光黒子（褐色の「肝」斑）、そばかす、しみ、肝斑、色素性母斑（母斑又は黒あざ）、目の下のくま、炎症後色素沈着過剰及び黒色表皮腫などの色素沈着過剰の状態を治療できる。電極設計及び治療パラメータの具体的な目標は、周りの組織に拡散し所望の治療の範囲を超えて損傷をもたらし得る熱の発生を最小化することである。周りの組織の保護は、身体の繊細な範囲（血管、心室及び動脈、食道、結腸直腸通路、胃、尿道、婦人科系の通路及び組織、鼻通路並びに気管支など）において特に望ましい。

【0070】

本明細書に記載する電極形状は、すべて、分離層（例えば絶縁層）を有する。これは、望ましくない電気化学反応、反応種の作成、電気分解及び加熱を招く導通電流（これらは、組織壊死をもたらし得る。）の量を徹底的に制限する。このような電極設計により、はるかに高い強度の電界を発生できる。これは、繊細な管や腔の壁に危害を加えずに、標的となった細胞をもっと速く、かつ、もっと広い範囲にわたって死滅させることができる。

【0071】

様々な針を基礎とする電極又は多針配列が、また、従来技術において提案されている。これらの構成は、治療を受ける標的組織（腫瘍など）に挿入されるべく設計されている。このような針を基礎とする技術は、繊細で壁が薄い内部管又は体腔の近くの標的細胞を死滅させるには、あまり適さない。これらの構造を穿孔する危険が高いからである。標的範囲が複数又は大きい場合、治療時間が遅くなり得る。なぜなら、針を基礎とするシステムは、各標的のなかへ注意深く再配置し再挿入しなければならないからである。最後に、このような電極は、非常に不均一かつ集中した電界を生成し得る。これにより、最小限の又は局所的な「スパーク」で治療が不均一となり、最悪の場合、損傷をもたらす。

【0072】

以下の基準は、最適な電極形状の選択に役立つ。

1. 電極と標的治療範囲との間の距離が、明確に画定され、繰返し可能。
2. 標的治療範囲の大きさ、曲率及び局所分布（管又は小室の曲率、直径及び長さなど）の変化に適応可能。
3. （1）及び（2）の目標を満たしつつ、治療の範囲を最大化。
4. 製造／組立の容易さ。
5. 治療目的のために十分な電界及び／又はプラズマを発生させるのに必要な電圧を最小化。動作電圧が低くなれば、電源及び関連する電子機器のコスト及び大きさを低減できる。
6. 電界の不均一性の発生を最小化。これは、非常に局所化した一又は複数の範囲のなかへ電気エネルギーが集中するプラズマスパーク（稲妻のような高温プラズマの「流れ」）の発生をもたらし得る。
7. 静止したままでは標的範囲全体を治療できない場合に、電極を走査可能。

【0073】

これらの要件を満たす電極の一実施形態は、絶縁された導体の針、ロッド又はワイヤである。これは、尖端又は丸端の効果器を有し、針／ロッド／ワイヤの長さに沿ってよりむしろ薄く誘電体被膜を伴う。絶縁された針の場合において、針を、腫瘍又は治療を受ける他の標的組織の中心のなかへ挿入する。作動に先立ち、発生器の設定を調整して、印加する電界の大きさを、標的組織の大きさに調和させる。ロッドの場合において、所望の体内構造（腔又は管）のなかへ差し込み、丸端効果器を腔又は管の壁に接触して配置する。

【0074】

高電圧波形発生器を作動させると、電界が、接触範囲の周りの円形領域に集中する。米国特許第8, 583, 260号、第7, 850, 685号、第8, 394, 091号、第8, 419, 681号、第6, 585, 718号、第5, 480, 382号及び第5, 318, 525号に示されるような、電極構成だけでなく操縦及び偏向機構を、このような

印加カテーテルで使用する。対象となる更なる実施形態が、2003年4月29日出願された米国特許出願第10/426,923号及び2004年1月9日出願された米国特許出願第10/754,445号に開示されている。本明細書で参照したすべての特許及び刊行物は、あらゆる目的のため、参照により本明細書に全体として組み込まれる。これらの機構により、治療電極を標的範囲へ向けて体内へ差し込み、接触させることができる。上述した特許では、裸電極が、無線周波発生器に接続されるのに対し、本実施形態における電極は、上述したように、絶縁され、高電圧波形発生器に接続される。更に留意すべきことに、前記印加装置の中の配線が十分に絶縁され、前記印加装置に沿った絶縁破壊を防止しなければならない。必要な絶縁の量は、適用される電圧による。このようなシステムは、確実に、効果器が治療の間、身体の管又は腔との接触を維持するため、依然として操作者に頼っている。

10

【0075】

その代わりとして、カテーテルを前もって成形して標的生理機能に適合させ、カテーテルを治療部位（米国特許第8,535,303号及び第8,486,062号に示されるように、心臓の壁など）に差し込むと、治療電極が自動的に標的範囲に密接に接触して配置されるようにしてもよい。上述した特許は、あらゆる目的のため、本明細書に組み込まれる。

【0076】

図5に示した別の実施形態において、上述した伝導性ロッドは、効果器（端部が丸く又は平坦である）に沿って軸方向に伸びる複数の絶縁された電気構造（ワイヤ又はワイヤ追跡）を有する。特に、図5は、操縦可能な電極先端（1）を有するカテーテルを示す。カテーテル（2）が所望の位置まで前進すると、カテーテルハブ（3）を保持し、スタイレットハブ（4）を末端方向に動かして、先端（1）を延ばすことにより、先端（1）が延びる。その後、先端は、標的範囲まで希望通りに回転し得る。スタイレットは、本明細書に記載したように、波形発生器に接続される（不図示）。

20

【0077】

ワイヤ追跡の対は、交互に、パルス発生器からの高電圧及び接地に電気接続される。前述のとおり、ロッドが、所望の体内構造（腔又は管）のなかへ差し込まれ、効果器が、標的範囲と接触して配置される。米国特許第8,583,260号、第7,850,685号、第8,394,091号、第8,419,681号、第6,585,718号、第5,480,382号及び第5,318,525号に示されるような、電極構成だけでなく操縦及び偏向機構を、このような印加カテーテルで使用する。これらの機構により、治療電極を標的範囲へ向けて体内へ差し込み、接触させることができる。上述した特許は、あらゆる目的のため、本明細書に組み込まれる。上述した特許では、裸電極が、無線周波発生器に接続されるのに対し、本実施形態における電極は、上述したように、絶縁され、高電圧波形発生器に接続される。更に留意すべきことに、前記印加装置の中の配線が十分に絶縁され、前記印加装置に沿った絶縁破壊を防止しなければならない。必要な絶縁の量は、適用される電圧による。その代わりとして、カテーテルを前もって成形して標的生理機能に適合させ、カテーテルを治療部位に差し込むと、治療電極が自動的に標的範囲に密接に接触して配置されるようにしてもよい。パルス発生器の作動により、ワイヤ追跡と接触している標的範囲の部分に電界を印加できる。

30

40

【0078】

別の実施形態において、螺旋電極を、治療を受ける標的組織部位（管又は腔など）のなかに螺入する。米国特許第5,431,649号の図1～6及び添付の明細書に示されるような螺旋電極は、治療を受ける表面積をもっと広くするよう構成されている。好ましくは、上述のように、分離材料で被覆され、高電圧波形発生器に接続される。上述した特許は、あらゆる目的のため、本明細書に組み込まれる。

【0079】

本明細書の図6に示す別の実施形態において、分離材料から作製された風船を、標的範囲の近くに、手で又は供給カテーテル及び／若しくはガイドワイヤを介して、配置する。

50

そして、この風船を、パルス発生器に電気接続された伝導性材料で膨らませる。高電圧波形発生器を作動させると、風船側面に接触し又はもう少しで接触しそうな標的範囲の部分に、電界が印加される。伝導性材料は、電気プラズマ、液体、粒子又はそれらの複合物であり得る。

【0080】

図6に例示したように、風船(1)は、ガイドワイヤ(2)によって所望の位置に導入される。カテーテル(3)は、波形発生器(不図示)を作動させる前に伝導性流体(4)を風船のなかへ導入するための導管となる。この風船を基礎とする治療は、腫瘍摘出後の術後療法の代替として特に有用であり得る。腫瘍除去後は、多くの場合、放射線照射又は化学療法を用いて、確実に、その範囲内のあらゆる残留腫瘍を死滅させる。伝導性材料で膨らんだ風船をその表面近くに配置し、電界治療することにより、危険及び副作用が付随するこのような放射線照射又は化学療法を回避できるかもしれない。望むなら、摘出後に風船を植え込み、充填し、必要に応じて無線で作動させることができる。

10

【0081】

電極と、組織表面(上述した摘出手術後に見られ得る表面など)の不規則な形状をした局所分布との間を密接に接触させるため、電極及び組織の間に、この局所分布に適合し得る分離材料を設けることが有用である。このような分離材料の例には、誘電絶縁体又は電気抵抗材料として作用する液体、ゲル及び気体が含まれ得る。これは、油、伝導性流体、伝導性の材料又は粒子を含む流体、ゲル及びプラズマを含み得るが、これに限定されない。これらの材料は、また、固体分離層と組み合わせても使用し得る。

20

【0082】

本明細書の図7に示した別の実施形態において、風船は、伝導層で被覆され、その後分離層で被覆されている。この風船を、上述のように、パルス発生器に接続し、膨らませて、作動させる。更に留意すべきことに、前記印加装置の中の配線が十分に絶縁され、前記印加装置に沿った絶縁破壊を防止しなければならない。必要な絶縁の量は、適用される電圧による。

【0083】

別の実施形態において、互いに独立した絶縁された電気構造を有する風船を、図8、米国特許出願第2013/0184702号の図1A及び1B、並びに米国特許850,685号の図11に示すように、標的範囲に近接して、供給カテーテル及び／又はガイドワイヤを介して配置する。上述した特許及び出願は、あらゆる目的のため、本明細書に組み込まれる。絶縁された電気構造を有する風船の一変形は、風船の外側に沿って、画定された間隔を空けて走る複数の絶縁されたワイヤを含む。電界が浸透する深さは、配線の間隔に基づいて設定し得る。他の構造的構成もまた、当業者に設計可能である。ワイヤは、高電圧波形発生器に接続され、交互にワイヤが高電圧出力及び接地に接続される。そして、この風船を気体で膨らませ、絶縁された電気接点が、標的に接触し、パルス発生器に電気接続される。前の実施形態のように、パルス発生器を作動させると、電界が標的範囲に印加される。

30

【0084】

特に、図8は、風船付き治療カテーテルを示す。ガイドワイヤ(1)は、カテーテル(2)を適所に差し込むときの内部支持となる。風船(3)は、絶縁された配線(4)を有する。これは、風船を囲み、コネクタ(5)で、発生器(不図示)に戻り接続されるワイヤに結合される。。カテーテルは、風船を展開するため、初期位置(6)から引っ込む。

40

【0085】

その代わりとして、丸い若しくは半丸のワイヤ、複数のワイヤ、絶縁された伝導性シート、又はワイヤ追跡のパターンを有する絶縁されたシートを、それぞれ曲げて巻付形状にし、体内へ印加カテーテルを介して標的範囲まで差し込む。標的範囲に達すると、米国特許第7,850,685号のなかの図12及び14に示されるように、巻いたワイヤを印加カテーテルから展開する。このようなワイヤは、標的管若しくは腔の直径と調和し、又は、わずかに大きいことにより、巻付が圧縮され、標的範囲に対して予圧するよう、作製

50

されている。パルス発生器を作動させると、巻付ワイヤを介して標的範囲に電界が印加される。

【0086】

同様に、一対以上の巻付ワイヤを設け、体内へ標的範囲まで差し込み得る。米国特許第7, 850, 685号のなかの図6に示されるように、一本のワイヤ又は一組のワイヤを高電圧出力に接続し、他を接地に接続する。すべての場合において、米国特許第7, 850, 685号に記載された電極を改変し、本明細書において上述したように、所望の分離層で被覆し、適切な高電圧波形発生器に接続する。更に留意すべきことに、前記印加装置のなかの配線が十分に絶縁され、前記印加装置（標的範囲にない）に沿った絶縁破壊を防止しなければならない。必要な絶縁の量は、適用される電圧による。

10

【0087】

上述した電極構成は、また、例えば、米国特許公開第2013/0261389号の図1～6に示されるように、内視鏡、関節鏡又は腹腔鏡手段を介して体内に配達し得る。上述した特許出願は、あらゆる目的のため、本明細書に組み込まれる。留意すべきことに、上述した出願における電極は、分離層を含むように改変される。随意に、これらのワイヤの一本以上を使用し（単極及び双極動作の両方が可能）、所望の高電圧波形発生器に接続してもよい。

【0088】

印加装置は、すべて、追加の能力を提供し得る。これは、標的治療範囲の識別、標的設定及び診断（造影及び電氣的検出など）を援助し得る。このような印加装置は、液体、クリーム及び／又はゲルを適用する能力を提供し得る。これは、分離層となり、曲がった又は他の方法により不規則な標的組織の局所分布に適合的に接触するのを援助する。このような適用手段には、注入器、針、ホース、噴口などが含まれる。これは、注射器、ポンプ、加圧気体カートリッジ又は他の流体運動誘導システムを介して駆動されてもよい。

20

【0089】

治療手順の制御は、もともと国際出願第PCT/US2012/031923号として2012年4月2日に、及び、国際出願第PCT/US2012/055726号として2012年9月17日に出願され、2013年7月16日に出願された米国特許出願第13/943, 012号に記載されたような様々な方法を通して達成される。上述した出願は、それぞれ、あらゆる目的のため、参照により本明細書に組み込まれる。

30

【0090】

電極から組織のなかへ電流を移送する必要なく、比較的強電界のパルスを生成するので、遠隔伝導性電極を採用できる。これは、標的組織のなかに電界の十分強いパルスを発生させるために、電流を運ぶ導体によって電圧又は電流パルス源に接続されていない。遠隔電極の使用例をいくつか、図9に示す。図9A～Cは、遠隔電極を、組織の上又はなかに成形し配置して、パルス状電圧の発生器を他の制御電極に接続することにより、外部電界を適用したとき、電界を、標的された組織領域の周りに集束させ又は強化し得ることを例示する。いくつかの場合において、図9に例示したように、電荷を遠隔電極に移送するプラズマの短時間の発生により、遠隔電極を制御電極に接続し得る。遠隔電極は、いくつかの場合において、絶縁せずに使用してもよい。導通電流を供給できる外部発生器に直接電気接続されていないからである。

40

【0091】

図10A～10Cは、本開示にしたがう電極プローブの更なる実施形態を例示する。図10Aは、凹状治療端を有する長尺絶縁電極を例示する。図10Bは、図10Aの実施形態の断面を例示する。更に、図10Cは、図10Aの電極の変形を例示する。ここでは、凹状治療端が、プローブの側面にある。例示したように、各プローブは、高電圧コネクタに取り付けられた近位端と、治療端を有する遠位端と、外周略円筒表面とを有する。これは、誘電体被覆の形態である電氣的絶縁材料の層で覆われている。図10Aのプローブの遠位端に凹状治療端が設けられている。それは、誘電体被膜を有する。これは、プローブを覆う誘電体被覆よりも薄く（又は他の方法により抵抗が低く）てもよい。望むなら、こ

50

の凹状プローブは、図10Cに示すように、プローブの側面に配置してもよい。望むなら、このプローブを使用して、凹面のなかに局所プラズマ放電を発生させ、電界を組織に適用してもよい。あるいは、その代わりとして、プラズマを実質的に生成せず、単に、電界を組織に適用するよう構成してもよい。電極の凹部は、パターン形成をして、誘電体を横切って電氣的抵抗が変化する領域を作成（誘電体の厚さを変化させて、格子パターン隆起を形成するなど）し得る。

【0092】

図11A～11Jは、電界パルスを組織のなかへ印加するための絶縁体／電極配置の実施態様の様々な例を例示する。この図における明るい方の色は、シリコン、PEEK、PVDFなどの絶縁材料に対応する。この図における黒色は、銅など、固体伝導性材料に対応する。指示したところ、流体又はゲル材料（「G」）を設け得る。これは、流れることができ、又は、他の方法で三次元的に形を変化できる伝導性材料となり得る。

10

【0093】

図11Aは、絶縁された多導体電極を例示する。電子雪崩及びイオン化の形態での空気の絶縁破壊により、図11F～11Gに示したように、電極の絶縁された表面と、組織の表面との間の間隙が電氣的に短絡してもよい。この空気絶縁破壊は、通常、電圧パルスより短い時間の部分区間の間に生じる。イオン化気体が絶縁電極表面と組織との間の間隙を満たすかは、電圧の立上り及び立下り時間に依存してもよい。いくつかの場合において、通常、立上り時間が数ナノ秒より長いとき、イオン化気体は、隆起に近いほうが高い可能性で生じる傾向がある。異なる導体を、同じ又は異なる電位に電気接続し得る。同じ電位源に接続した場合、電界は、図11Gに示したように、電極表面全体にわたり、電極表面に主に垂直である。電極を異なる電位源（それぞれ高電位及び接地など）に接続した場合、電界は、図11Gに例示したように、導体が広がったところで電極表面に対して主に垂直であり、導体範囲の間で電極表面に主に平行である。

20

【0094】

図11Bは、暗い弓形の線で示した連続導体を有する絶縁電極を例示する。高電圧パルスとその導体に接続した場合、電界は、電極表面のほぼ全体にわたり、電極表面に対して主に垂直に生成される。

【0095】

電極の下にイオン化気体形成のパターンは、また、絶縁体表面上の隆起又は突起に対する導体の相対位置にも依存してよい。例えば、図11Hに示したように、プラズマ絶縁破壊領域は、導体が隆起又は突起の上に配置され場合、この隆起又は突起の表面の近くに限られてもよい。図11Dは、導通電流が組織を通るのを避けるためには、すべての導体が絶縁されなくてもよいことを例示する。図11Iは、電界のパルスを組織のなかへ印加するとき、この種類の電極をどのように使用してもよいかを例示する。

30

【0096】

図11Cは、絶縁体によって囲まれた伝導性材料が必ずしも固体導体である必要がないことを示す。アルミニウム又は銅金属などの固体伝導性材料は伝導率が高いが、電極が引っ張られたとき望ましくない機械的故障（例えば亀裂）を被るかもしれない。これが問題となる場合は、固体導体を伝導性のゲル、流体又は粘土で置き換えると便利かもしれない。流体を使用する利点の一つは、絶縁体のなかの異なる流路を満たす可能性であり、それにより、絶縁電極のなかに、伝導性材料の再構成可能な構造を持つ可能性を提供する。伝導率が比較的低い材料を使用して伝導構造を絶縁電極のなかに形成する可能性が生まれる。本明細書で議論されている適用は、パルス持続期間の間、電界が強い必要があるが、出力は比較的低くてよいからである。いくつかの場合において電極導体を通る電流がなく又は電流が非常に低いので、RF切除適用で典型的な、電極加熱及び導体電圧降下に関する懸念が回避される。伝導性ゲル電極を使用すると、電極を組織に適合させるのに役立つ一例を、図11Jに示す。留意すべきことに、伝導率が比較的低い材料のなかの電界分布は、伸縮可能電極のなかの材料の量が増えるほど、より顕著に変化し得る。このような場合において、ワイヤ又はコイル又は他の形状の形態の、金属又は他の方法による高伝導性材

40

50

料を、伝導率が低い材料（ゲル、流体など）に挿入して、伸縮可能電極全体のなかの電界の変動を最小化してもよい。

【0097】

図12Aは、磁氣的に補助された操縦カテーテルシステムの実施形態の斜視図である。これは、時変電界を、解剖学的標的領域に位置する治療すべき組織に印加するよう構成されている。図12Bは、図12Aのシステムの遠位端の断面詳細であり、システムを貫いて挿入されたガイドワイヤを示す。図12Cは、図12Bのシステムの線3-3に沿った断面である。図12Aを参照すると、磁氣的に補助された操縦カテーテルシステム10が示されている。システム10は、通常、カテーテル20を含む。これは、患者の血管系を
10 通って三次元解剖学的空腔（心臓など）のなかへ、又は、自然に又は外科的に生成された開口を通して胃腸管、胸腔、腹腔などのなかへ、導入されるよう構成され、そこで、電界を組織に適用し、望むなら組織を測量するために使用し得る。例示したように、システムは、更に、電気生理学的に組織をカテーテル20で測量するために使用する電気生理学測量処理装置14を含み得る。システムは、更に、本明細書に記載した電気エネルギー源を含む。これは、電界を所望の標的位置に課すため、時変電圧波形をカテーテル20に印加する。カテーテル20を、患者の曲がりくねった血管系を通して導入するのを容易にするため、ガイドワイヤ30も設けられる。

【0098】

更に図12B及び図12Cを参照すると、ガイドワイヤ30は、カテーテル20のなかに摺動可能に配置されるよう構成されている。ガイドワイヤ30は、近位端32及び遠位
20 端34を有する長尺可撓性本体31を含む。ガイドワイヤ本体31は、可撓性かつ弾性を有する材料、例えば、Nitinolなどの超弾性合金からなり、又は、その代わりとして、チタン、タンタル若しくはステンレス鋼などの材料からなる。ガイドワイヤ本体31の外径は、約0.020インチ（0.51mm）である。ガイドワイヤ本体31の長さは、カテーテル20の全長を貫いて通るのに十分である。例示的な実施形態において、ガイドワイヤ本体31の長さは、約180から220cmである。

【0099】

望むなら、ガイドワイヤ30は、更に、ガイドワイヤ30の遠位端34に配置された磁気吸引要素36を備え得る。磁気吸引要素36は、溶接、蝕付け、糊付けその他の好適な
30 接着剤などにより、遠位端34に固定してもよい。磁気吸引要素36は、磁界に応答して移動する要素の形態をとり得る。例えば、磁気吸引要素36は、永久磁石材料（ネオジム-鉄-ホウ素など）を含み得る。又は、鉄鋼材料（冷間圧延鋼若しくは鉄-コバルト合金など）を含み得る。磁気吸引要素36は、また、従来のやり方でガイドワイヤ30全体にわたって延びる内腔（不図示）を貫いて通るワイヤ（不図示）に接続された電磁石の形態をとり得る。

【0100】

カテーテル20は、通常、近位端22及び遠位端24を有する長尺可撓性カテーテル本体21と、カテーテル本体21の長さ全体にわたって延びるガイドワイヤ内腔35とを含む。ガイドワイヤ内腔35は、ガイドワイヤ30を受け入れる大きさである。例示した実施形態において、カテーテル本体21は、ユニボディ設計を備える。すなわち、当業者が
40 使用する方法にしたがって単一の押出し成形により形成される。その代わりとして、二つの部品カテーテル本体（不図示）（近接部材（不図示）及び遠位部材（不図示）など）を、重複熱接着を使って界面（不図示）で接着し、又は、スリーブ全体にわたり「突合せ接着」と呼ばれるもので端を端に接着してもよい。

【0101】

例示した実施形態において、カテーテル本体21は、直径が約5から9フレンチ、長さが約80cmから115cmである。カテーテル本体21は、生体適合熱可塑性材料（Pebax（登録商標）材料（ポリエーテルブロックアミド）及びステンレス鋼の編組複合物など）からなる。これは、優れたトルク伝達特性を有する。いくつかの実施態様において、長尺ガイドコイル（不図示）をカテーテル本体21のなかに設けてもよい。カテーテ
50

ル本体 21 の遠位端 24 は、好ましくは、放射線不透過性化合物（バリウムなど）を含み、カテーテル 20 を、蛍光透視鏡又は超音波造影などを使用して観察できるようにする。その代わりとして、放射線不透過性マーカ（不図示）を、カテーテル本体 21 の遠位端 24 に沿って配置し得る。

【0102】

カテーテル本体 21 は、弾性構造を有する。これは、磁氣的に補助された操縦カテーテルシステム 10 の機能性を促進する。この目的のため、カテーテル 20 は、カテーテル本体 21 の内部に配置されかつその長さ全体にわたって通るばね部材 29 を含む。カテーテル本体 21 の形状は、ばね部材 29 を使用することによって達成される。カテーテル本体 21 のトルク伝達性は、遠位端 24 の予測可能かつ制御された動きのために重要であり、それを改善するため、例示した実施形態におけるばね部材 29 は、ユニボディ構造から形成されて固定され、近位端 22 に適用されるねじり力が、著しく損失することなく、カテーテル本体 21 の遠位端 24 に伝達されるようにしている。

【0103】

カテーテル 20 は、更に、カテーテル本体 21 の遠位端 24 に携えられた電磁石 26 と、一つ以上の作動要素と、特に、絶縁スリーブ又は層「I」に囲まれた電極 25 と、望むなら、カテーテル本体 21 の遠位端 24 に携えられた測量要素 27 と、カテーテル本体 21 の近位端 22 に装着された操作アセンブリ 40 とを含み得る。電磁石 26 は、巻付ソレノイド又は誘導電磁石の形態をとってもよい。これは、電磁石 26 及びカテーテル本体 21 を作製する材料に依存する好適な手段（溶接、蝕付け、糊付けその他の好適な接着剤など）を使用して、遠位端 24 に固定される。カテーテル 20 は、更に、カテーテル本体 21 全体にわたって電磁石 26 からカテーテル本体 21 の近位端 22 に向かって延び、電気エネルギー源に結合するための二本の導線 23a, 23b を含む。

【0104】

電流を、導線 23a を介して電磁石 26 に供給し、帰線 23b によって戻して、第一磁界を誘導する。電磁石 26 を貫く極性が反転して、第二磁界を、第一磁界から反対の方向に誘導する。電磁石 26 は、ガイドワイヤ 30 の遠位端 34 の磁気吸引要素及び／又は先端 36 を歪め（図 12A～12C に幻影として示す）又は他の方法で操作するのに十分な磁界を発生させるよう構成されている。電磁石 26 は、もっと重いガイドワイヤ、及び／又は、遠位端 34 が電磁石 26 からもっと離れたガイドワイヤのため、もっと高い磁界を発生させるよう構成してもよい。

【0105】

電磁石 26 によって発生する磁界の強度は、たくさんの要因（電磁石 26 の形状、電磁石 26 が作製される材料、及び／又は、電磁石 26 に供給される出力の量など）に依存する。例示した実施形態において、電磁石 26 に印加される出力は、設定されたレベルに固定され、作動したとき、電磁石 26 から所定の距離のなかのガイドワイヤ先端 36 を歪める（図 12A～12C に幻影として示す）のに十分な出力を印加する。その代わりとして、電磁石 26 に印加される出力は、調整可能であってもよい。この場合において、使用中に、電力は、所望の磁界強度を達成するまで増加していき、それにより、電磁石 26 から離れていくガイドワイヤ先端 36 を歪めるのに十分となる。

【0106】

別の実施形態において、電磁石 26 は、複数の部分を含み、各部分が他の部分から電氣的に隔離されていてもよい。それぞれの部分は、エネルギー源（不図示）に電気接続することができ、個別に又は全体として作動し、磁界を発生させてもよい。弱磁界が望まれる場合は、一つの部分だけを作動させる。比較的強い磁界が望まれる場合は、一つ以上の部分を追加して作動させる。電磁石 26 の一実施形態における更なる詳細は、米国特許第 6,961,620 号に開示されている。これは、明示的に本明細書に参照により組み込まれる。

【0107】

その代わりの実施形態において、カテーテル本体 21 の遠位端 24 は、電磁石 26 の代

わりに磁気吸引要素 36 を携え得る。ガイドワイヤ本体 31 の遠位端 34 は、磁気吸引要素 36 の代わりに電磁石 26 を携え得る。

【0108】

例示した実施形態において、絶縁電極 25 は、直線電極アセンブリの形態をとる。これは、絶縁層 I に囲まれた遠位端 24 に装着された絶縁環状電極 25 a, 25 b を含む。特に、電極 25 が分割されているので、選択的な単極及び双極の機能がカテーテル 20 に提供される。すなわち、絶縁環状電極 25 a, 25 b の一方又は両方を単極配置の一つの極として構成し、電極 25 a, 25 b の一方又は両方によって放出されたエネルギーが、外部から患者の皮膚に取り付けた中性パッチ電極（不図示）を通して戻るようにし得る。又は、環状電極 25 a, 25 b を双極配置の二つの極として構成し、環状電極 25 a, 25 b の一方によって放出されたエネルギーを他方の電極に戻るようにし得る。電極 25 a, 25 b の結合された長さは、好ましくは、長さが約 6 mm から約 10 mm である。一実施形態において、各電極 25 a, 25 b は、長さが約 4 mm であり、間隔が 0.5 mm から 3.0 mm である。

【0109】

例示した実施形態において、電極 25 a, 25 b は、白金のような伝導性材料の固体リングを含み得る。又は、装置の上に従来の被覆技法又はイオンビームアシスト蒸着 (IBAD) 過程を使用して被覆された白金-イリジウム又は金のような伝導性材料を備え得る。接着性を向上するため、ニッケル又はチタンの下塗りを適用し得る。電極の任意の組合せは、また、螺旋リボンの形態であり得る。又は、非伝導性管状体の上にパッド印刷された伝導性インク化合物で形成され得る。好ましい伝導性インク化合物は、銀系の可撓性接着伝導性インク（ポリウレタン結合剤）である。しかしながら、白金系、金系、銅基など他の金属系接着伝導性インクも考慮される。このようなインクは、エポキシ系インクより可撓性がある。環状電極 25 a, 25 b の上に配置された絶縁材は、好ましくはジュール加熱を介して周りの組織を実質的に加熱することなく、電界を対象解剖学的領域に適用するのを促進するのに好適な任意の絶縁材料（シリコン、PEEK、PVDF など）であり、それに好適な任意の厚さであり得る。

【0110】

電極 25 a, 25 b は、カテーテル 20 のなかに配置された個別のワイヤ（不図示）に電気結合し得る。ここで、ワイヤ（不図示）は、操作アセンブリ 40 上で、ポートに受け入れられるコネクタ（不図示）に直接、又は、操作アセンブリ 40 のなかの PC 基板（不図示）を介してコネクタに間接的に、電気結合されている。コネクタ（不図示）は、電圧波形発生器 16（図 12A に示す）にプラグ接続する。

【0111】

操作アセンブリ 40 は、持ち手 41、操縦機構 42、電気コネクタ 52、及び、持ち手 41 に付随したガイドワイヤ出入口 50 を含む。持ち手 41 は、好ましくは、耐久性がある剛性材料（医療用プラスチックなど）からなり、医師がカテーテル 20 をもっと容易に操作できるよう人間工学的に形成されている。操縦機構 42 は、操縦スイッチ 44 を含む。これは、第一位置（オフ）（エネルギー源からの電気エネルギーが電磁石を励磁するのを防ぐ）から第二位置（オン）（エネルギー源（不図示）からの電気エネルギーが電磁石 26 を励磁できるようにする）まで作動するよう構成されている。その結果として、励磁された電磁石 26 が磁気吸引要素 36 を引っ張り、それにより、ガイドワイヤ本体 31 の遠位端 34 を真っ直ぐな形状から歪めて、単純曲線（すなわち、単一平面のなかにある曲線）を形成する（図 12A ~ 12C において幻影として示す）。操縦スイッチ 44 は、作動してオフ位置に戻り、ガイドワイヤ本体 31 が弾性により曲がって真っ直ぐな形状に戻ることができるよう構成されている。

【0112】

操縦機構 42 は、ガイドワイヤ本体 31 の近位端 34 を片側のみに曲げて曲線形状とするものとして記載しているが、操縦機構 42 は、例えば第三位置（電磁石 26 を逆極性に励磁する）に操縦スイッチ 44 を作動させることにより、ガイドワイヤ 30 の遠位端 34

を両側に曲げて単一平面に沿って二つの反対に曲がった形状にするよう改変し得る。その結果として、励磁された電磁石 26 が磁気吸引要素 36 を押し、それにより、ガイドワイヤ本体 31 の遠位端 34 を上述した単純曲線とは反対へ向けて歪めてもよい。この場合において、オフ位置が二つのオン位置の間にあり、それにより、スイッチ 44 は、電磁石 26 の極性を変化させるとき、オフ位置を通過しなければならないようにしてもよい。

【0113】

例示した実施形態において、ガイドワイヤ出入口 50 は、ルアーロックコネクタ（不図示）を備え、これを貫いてガイドワイヤ 30 を差し込んでもよい。随意に、ガイドワイヤ出入口 50 は、ガイドワイヤ 30 の差し込みを容易にするだけでなく、多数の用途を有してもよい。例えば、ガイドワイヤ出入口 50 は、外科処置中に、他の可撓性長尺器具又は装置を差し込むためのアクセスを提供し得る。また、生理食塩水又は造影（不図示）などの流体源への接続を提供し得る。導管 52 は、導体又はワイヤ（不図示）用の経路を提供することにより、処理装置 14、波形発生器 16 及びエネルギー源（不図示）とカテーテル 20 の作動要素の電気接続を容易にする。ワイヤ（不図示）は、上述したコネクタ（不図示）又は PC 基板（不図示）に結合してもよい。

【0114】

図 13A～D は、露先を有する本開示にしたがうカテーテルの更なる実施形態を例示する。ここで、担体アセンブリは、複数の担体アームを含む。カテーテル 50 は、患者の血管系を通して経皮的に前進し、患者の心臓のなかを航行するのに好適な生体適合性材料から構築されている。様々な管状体部材及び軸が、Pebax、シリコン、ポリウレタン、ポリマー、エラストマー、可撓性プラスチック及びこれらの組合せなどの射出成形材料から構築されている。カテーテル 50 は、先端 94 を含む。これは、組織に対して非外傷性である材料から作製されている。カテーテル 50 は、更に、外軸 76 を含む。これは、好ましくは直径が 8～9 Fr の間であり、処置を通して十分な安定性及びトルクを提供するように構築されている。カテーテル 50 は、担体アセンブリ 85 を含む。これは、複数の電極要素 92 を含み、それぞれが、遠位担体アーム 88 に装着された絶縁層に囲まれている。

【0115】

絶縁電極 92 と担体アセンブリ 85 の他の構成要素とは、肺静脈心門及び他の適用可能な組織に適合して曲がるよう構成されている。外軸 76 は、前方に前進して、担体アセンブリ 85 の形状を変化させ、1 以上の絶縁電極 92 を組織に接触させることができる。外軸 76 は、内軸 78 を摺動的に受け入れる。これは、近位担体アーム 86 に固定して取り付けられている。遠位担体アーム 88 は、先端 94 と制御軸 84 の遠位端とに固定して取り付けられている。近位担体アーム 86 は、遠位担体アーム 88 に回動可能に取り付けられ、制御軸 84 の内管 78 に対する前進及び後退により、担体アセンブリ 85 の直径を、それぞれ短縮及び拡張する（担体アセンブリを 4～5 mm 径まで拡張させるなど）。内軸 78 は、更に、円柱状強度を提供して、操作者が、内軸 78 を前進させ、担体アセンブリ 85 を、円形でない肺静脈心門に適合させるなど、組織に確実に接触させることができるようにする。内軸 78 は、好ましくは、プルワイヤ（不図示）に遠位端の近くで取り付けられ、これは、装置 50 の近位端の制御器に操作可能に接続される。これにより、操作者が装置 50 の遠位部分を制御可能に歪めることができる。

【0116】

外軸 76 の遠位端は、軸端 82 を含む。これは、担体アセンブリ 85 が後退するとき径方向に拡張するよう構成されている。外軸 76 の近位端は、好ましくは、持ち手（不図示）を含む。これは、内軸 78 及び制御軸 84 を前進及び後退などさせるための一つ以上の制御器（つまみ又はレバーなど）を含む。装置 50 の近位端は、一つ以上のコネクタを含む。これは、波形発生器に接続して、適用された電圧を絶縁電極 92 に印加する。その代わりの実施形態において、一つ以上の近位制御アーム 86 を第二制御軸に取り付け、担体アセンブリ 85 の形状の対称性を調整して、非対称な肺静脈心門に適合できるようにする。別のその代わりの実施形態において、装置 50 は、事前に配置されたガイドワイヤの

上に挿入されるよう構成される。

【0117】

ここで、図13A及び13Bを参照すると、装置50の遠位部分が例示されている。図13Aは、完全に拡張した担体アセンブリ85を描写し、内軸78が完全に前進している。図13Bは、半ば後退した内軸78を描写している。これにより、近位アーム86を軸端82が捕捉して径方向に圧縮する。これは、示したように拡張して、これにより、担体アセンブリ85が外軸76の内側内腔のなかへ滑らかに移行する。

【0118】

ここで、図13Cを参照すると、本開示のカテーテルが例示され、これは、単一の軸に沿って直列に配置された2つの担体アセンブリを備える。各担体アセンブリは、露先構成である。カテーテル40は、長尺管、すなわち、外軸36を含む。これは、好ましくは、Pebax材料から構築され、直径が約6~8Frであり、第一制御軸48を摺動的に受け入れる。第一制御軸48は、遠位部分が第一担体アセンブリ45に取り付けられている。これは、複数の担体アームと、絶縁被覆電極とを備える。これは、適用された時変電圧波形を介して、時変電界を印加するよう構成されている。第一制御軸48の近位端（不図示）は、カテーテル40の近位端において制御器に取り付けられる。これは、操作者が第一制御軸48を正確に前進及び後退させることができるよう構成されている。第一制御軸48は、遠位端にリング52を含む。これは、各遠位担体アームセグメント44の一端を第一制御軸48に固定して取り付ける。各遠位担体アームセグメント44は、その反対側の端部において、近位担体アームセグメント42の一端に回動的に取り付けられている。各近位アームセグメント42の反対側の端部は、リング38を介して外軸36の遠位端に固定して取り付けられている。遠位担体アームセグメント44及び近位アームセグメント42は、可撓性材料（Nitinolなど）から構築され、真っ直ぐ又は露先構成において弾性的に付勢され得る。第一制御軸48の前進及び後退により、担体アセンブリ45の直径が変化する。第一制御軸48が完全に前進したときは、径方向に完全に小型化された（最小径の）状態となり、第一制御軸48が完全に後退したときは、最大径状態となる。

【0119】

遠位アームセグメント44には、絶縁電極46が固定されて装着されている。これは、時変電界を組織に適用するよう構成されている。望むなら、電極46は、ひれ54を含み得る。これは、電界適用の間、血流のなかに存在するよう構成されている。電極46は、単極、双極又は単極及び双極エネルギーの組合せを印加するよう構成されている。電極46は、望むなら、一体型の温度センサ（電極46の内側部分に溶接された熱電対など）を含み得る。電極46及び任意の一体型の温度又はその他のセンサは、ワイヤ（不図示）に取り付けられている。これは、信号及び／又は出力を送信し又は受信するための、エネルギー印加ユニット、測量ユニット及び／又は他の電子装置に取り付けるため、カテーテルの近位部分の近くまで伝わっている。

【0120】

第一制御軸48は、第二制御軸57を摺動的に受け入れる。第二制御軸57は、遠位部分において、第二担体アセンブリ55に取り付けられている。これは、複数の担体アームと電氣的活動を測量するよう構成された電極とを含む。第二制御軸57の近位端（不図示）は、カテーテル40の近位端において、制御器に取り付けられている。これは、操作者が第二制御軸57を正確に前進及び後退させることができるよう構成されている。第二制御軸57は、遠位端に先端62を含む。これは、各遠位担体アームセグメント56の一端を第二制御軸57に固定して取り付ける。先端62は、好ましくは、組織に非外傷性となるよう選択された柔らかいプラスチック又はエラストマーなどの、柔らかい又は可撓性のある材料から構築され、好ましくは、硫酸バリウムを添加したPebax材料のように、放射線不透過である。先端62は、肺静脈のなかへ航行し、そのなかで安定するのを助けるように構築されている。先端62は、ガイドワイヤ内腔63を含む。これは、第二制御軸57の内側内腔と流路が繋がっている。この内腔は、カテーテル40の近位部分まで伝わってそこから外に出る。これにより、カテーテル40を患者の血管系のなかへ、ガイド

ワイヤの上で経皮的に挿入できる。

【0121】

各遠位担体アームセグメント56は、その反対側の端部において、近位担体アームセグメント54の一端に回動的に取り付けられている。各近位アームセグメント54の反対側の端部は、リング52を介して第一制御軸48の遠位端に固定して取り付けられている。遠位担体アームセグメント56及び近位アームセグメント54は、可撓性材料（Nitinolなど）から構築され、真っ直ぐ又は露先構成において弾性的に付勢され得る。第二制御軸57の前進及び後退により、担体アセンブリ55の直径が変化する。第二制御軸57が完全に前進したときは、径方向に完全に小型化された（最小径の）状態となり、第二制御軸57が完全に後退したときは、最大径状態となる。

10

【0122】

遠位アームセグメント44に固定して取り付けられているのは、絶縁電極58である。これは、電界を適用し及び／又は組織のなかに存在する電氣的活動を測量するよう構成されている。絶縁電極58は、白金又は白金及びイリジウムの組合せなどの伝導性材料から構築され、誘電材料で被覆され得る。電極46は、好ましくは、一体型の温度センサ（電極58の内側部分に溶接された熱電対など）を含み得る。電極58及び任意の一体型の温度又はその他のセンサは、ワイヤ（不図示）に取り付けられている。これは、信号及び／又は出力を送信し又は受信するための、測量ユニット、エネルギー印加ユニット及び／又は他の電子装置に取り付けるため、カテーテル40の近位部分の近くまで伝わっている。

【0123】

図13Cのカテーテル40は、近位端に持ち手（不図示）を含む。これは、好ましくは、図13（D）を参照して記載する種類のものであり、複数の制御器を含む。これにより、操作者は、第一制御軸48を前進及び後退させ、第二制御軸57を前進及び後退させ、電極46若しくは58の一つ以上に対する電圧波形印加を作動させ、エネルギー印加ユニット若しくは測量ユニット（ともに不図示）のユーザインタフェースを操作し、又は、別の機能を実行することができる。持ち手は出口を含む。これを通してガイドワイヤ（患者の肺静脈のなかへ配置されたガイドワイヤなど）を外に出すことができる。担体アセンブリ55は、肺静脈の内腔壁と係合できる大きさである。担体アセンブリ45は、円形でない穴を含む肺静脈の心門と係合できる大きさであり、それに十分な可撓性がある。外軸36は、担体アセンブリ55及び／又は担体アセンブリ45に適合する力を適用するのに十分な材料で構築され、持ち手は、そのように操作されてもよい。第一制御軸48及び第二制御軸57は、どちらも、十分なトルクを伝達して、操作者が、担体アセンブリ45及び担体アセンブリ55をそれぞれ正確に回転配置できるよう構成されている。

20

30

【0124】

図13（D）を更に参照すると、カテーテル40が例示され、これは、図13Cのカテーテルの二重担体アセンブリを含む。カテーテル40は、管状体部材、すなわち外軸36を含む。これは、図13Cを参照して詳細に記載したように、遠位端に近位担体アセンブリ45及び遠位担体アセンブリ55を含む。外軸36の近位端は、持ち手66に取り付けられている。これは、複数の制御器を含む。すなわち、スライド67、スライド68及びボタン69である。スライド67は、第一制御軸48に操作可能に取り付けられている。スライド68は、第二制御軸57に操作可能に取り付けられている。スライド67及び68を動かすと、図13Cを参照して詳細に記載したように、第一担体アセンブリ45及び第二担体アセンブリ55の形状が変化する。たくさんの種類の機械的機構を、持ち手66のなかへ組み込んで、一つ以上の制御軸を操作可能に前進させ得る（直線的スライド、カムアセンブリに接続されたノブなどの回転ノブ又は回転レバー、及び、軸を前後に動かすのに使用される他の機構など）。第一担体アセンブリ45が肺静脈心門に接触して配置され、カテーテル40がエネルギー印加ユニット（不図示）に電気接続されたとき、ボタン69を使用して、電圧波形印加を開始する。

40

【0125】

持ち手66は、2つのピグテールを含む。一方は、ルーア74で終端し、他方は電気コ

50

ネクタ 72 で終端している。ルーア 74 は、先端 62 から外に出るガイドワイヤ内腔 63 と流路が繋がっていて、カテーテル 40 が、ワイヤ上を患者の血管系のなかへ前進できるようにしている。電気コネクタ 72 は、複数のワイヤ用に複数の接続点を含む。これは、外軸 36 のなかを伝わって、絶縁電極並びに、第一担体アセンブリ 45 及び第二担体アセンブリ 55 に含まれる温度センサなどの一つ以上のセンサに接続している。電気コネクタ 72 は、以下のうち一つ以上に電気接続するよう構成されている。すなわち、エネルギー印加ユニット、測量ユニット、カテーテル 40 の温度若しくは他の生理的センサから受信した信号などの信号及び／又は出力を受信及び／又は送信する電子装置、並びに、これらの組み合わせに、である。

【0126】

ここで、図 13 E を参照すると、本開示のカテーテルが例示されている。ここで、担体アセンブリは、外面に複数の絶縁電極が取り付けられ又は埋め込まれた膨張可能な風船を含む。カテーテル 100 は、担体アセンブリ 175 を含む。これは、風船 174 と、電界を組織に印加する絶縁電極 172 とを含む。カテーテル 100 は、更に、長尺管状体、すなわち外軸 166 を含む。これは、近位部分から風船 174 の内部空洞までの膨張内腔 176 を含む。風船 174 は、封止され、外軸 166 の遠位部分に固定して取り付けられている。空気又は生理食塩水などの流体が外軸 166 の膨張内腔を貫いて通ることにより、風船 174 が膨らみ、流体圧が維持される限り、拡張状態のまま留まる。風船 174 は、伸展性又は非伸展性の風船であってもよく、円盤又はドーナツ状として示される一方で、肺静脈心門及びそこから延びる組織に擬態する特定の輪郭を有してもよい。

【0127】

外部軸 166 の遠位端から、それと同軸に、中心合わせポスト 168 が延びている。これは、風船 174 の近位端から遠位端まで横断していて、肺静脈内腔と係合するよう構成された凸部を含み得る。好ましい実施形態において、ガイドワイヤ内腔は、カテーテル 100 の遠位端から近位部分までに含まれ、カテーテルが、肺静脈心門又は他の適用可能な穴のなかへ前もって配置されたガイドワイヤなどのガイドワイヤの上を前進できるようにする。

【0128】

ここで、図 14 を参照すると、カテーテル（遠位カテーテル領域のみを例示する）の異なる実施形態が提示されている。これは、軸 10 を有し、それは、今度は、外部被覆を含む。これは、ナイロン、ウレタン又は他のプラスチックであってもよい。外部被覆 34 は、補強材 36 を囲む。これは、通常、今度は、ステンレス鋼編組又は巻付を含む。補強材 36 は、基層 38 の周りに配置されている。これは、好ましくは、ポリイミド又は他の比較的剛性のあるすなわち高デュロメータの材料の管を備える。軸の剛性及びトルク伝達特性は、外部被覆 34、補強材 36 及び基層 38 に使用する材料の種類を変えることにより変化し得る。加えて、異なる形状の補強材 38 を使用することによってもである。例えば、補強材 36 は編組又はコイルであり得る。単繊維の数、単繊維の形状、巻き又は織りパターン、巻き数などを個別に又は組み合わせて変化させ、所望の剛性を提供し得る。好ましくは、基層 38 のポリイミド管は、厚さが 0.002 インチから 0.005 インチの範囲である。

【0129】

外部被覆 34、補強材 36 及び基層 38 は、軸 10 の長さを延ばす中央内腔 40 を画定する。中央内腔 40 のなかには、コアワイヤ 42、プルワイヤ 44、電極ワイヤ 46、及び、望むなら熱電対ワイヤ 48 が配置されている。先端部 16 は、低デュロメータ可撓性プラスチック（Pebax（登録商標）材料、シリコーンゴム、又は他の弾性材料など）の管類 50 を含む。好ましくは、先端部 16 は、デュロメータが 30 A から 60 D の範囲内である。管類 50 は、通常、長手方向軸に平行に長さを延ばす少なくとも 4 つの内腔を有する。すなわち、中央内腔 54、及び、少なくとも 3 つの径方向にずれた内腔 56（4 つが例示されている）である。コアワイヤ 42 は、電極ワイヤ 46 及び熱電対ワイヤ 48 とともに、中央内腔 54 を貫いて延びている。プルワイヤ 44 は、軸 10 の中央内腔から

先端部 16 の径方向にずれた内腔 56 まで延びている。

【0130】

ばね管 58 は、また、先端部 16 の中央内腔 54 のなかに配置されている。ばね管 58 は、内側内腔 54 の壁にぴったり嵌合し、中空中心を有する。コアワイヤ 42、電極ワイヤ 46 及び熱電対ワイヤ 48 がそこを貫いて延びている。ばね管 58 は、通常、ポリイミド管を備える。これは、耐ねじれ性だけでなく横方向及びねじり方向の剛性も先端部 16 に提供する。ばね管 58 は、また、編組若しくは巻付構造、又は複数の層の複合物であり得る。先端部 16 は、突合せ接合 18、好ましくは熱溶接により、軸 10 に固定されている。先端セグメント 16 の中央内腔 54 は、直径が軸 10 の中央内腔 40 より小さく、ばね管 58 は、ある距離、通常は約 0.5 インチ、軸 10 の中央内腔 40 のなかへ延びてい

10

【0131】

コアワイヤ 42、電極ワイヤ 46 及び熱電対ワイヤ 48 は、軸 10 の中央内腔 40 から、ばね管 58 の中央を貫いて先端部 16 の中央内腔 54 のなかへ延びている。先端部 16 の遠位端において、ばね管 58 が中央内腔 54 から出て、先端電極 20 のなかの開口部 64 のなかへ入る。出力ワイヤ 66 (電極ワイヤ 46 の一つ) は、絶縁先端電極 20 に結合され、時変電界を印加する。絶縁は、望みにより、完全又は不完全でもよく、任意の所望のパターン (格子、螺旋、放射状など) で適用できる。

20

【0132】

熱電対ワイヤ 48 は、開口 64 のなかに配置された熱電対 68 のなかで終端する。好ましくは、開口 64 を高温接着剤で充填し、熱電対 68 を適所に維持するようにする。電極バンドワイヤ 70 は、ばね管 58 のなかで中央内腔 54 から外に出て、帯状電極 22 に結合する。コアワイヤ 42 は、中央内腔 54 を貫いて先端電極 20 の開口部 64 のなかへ延びている。

【0133】

電氣的及び熱的に絶縁された定着板 72 が管類 50 の遠位端 74 に接着され、先端電極 20 は定着板 72 の遠位側に接着されている。定着板 72 は、先端部 16 の中央内腔 54 に対応する中央通路 78 と、プルワイヤ 44 がそこを通る 4 つの径方向にずれた開口 76 とを有する。プルワイヤ 44 は、アンカ 80 で終端する。これは、通常、プルワイヤ 44 の端部に形成され又は溶接された鋼球を備える。アンカ 80 は、直径が開口部 76 より大きく、これにより、プルワイヤ 44 と先端部 16 の遠位端との間を強力かつ回動可能に接続する。定着板は、必要な機械的強度並びに電氣的及び熱的絶縁特性を有する任意のポリマー又はセラミック材料から形成してもよい。好ましくは、ポリエーテル・エーテル・ケトンを使用する。これは、ICI Americas 社 (デラウェア州ウィルミントン) から商標名 V i c t r e x のもとで入手可能である。

30

【0134】

図 15A~15B は、カテーテルの更なる実施形態を使用して、下部食道 42 のなかの罹患組織 48 を治療するところを例示する。システム 10 の一実施形態は、可撓内視鏡 12 (内視鏡 12 とも呼ぶ) に装着してもよい。可撓内視鏡 12 は、内視鏡持ち手 34 及び可撓軸 32 を含む。内視鏡システム 10 は、通常、一つ以上の治療/診断プローブ 20 と、複数の導体 18 と、スイッチ 62 を有するハンドピース 16 と、電気波形発生器 14 とを備える。治療/診断プローブ 20 は、可撓軸 32 の遠位端に位置する。導体 18 は、複数のクリップ 30 を使用して可撓軸 32 に取り付けられている。治療/診断プローブ 20 は、長尺部材を備える。これは、一つ以上の絶縁電気療法電極 28 を備える電気エネルギー印加装置に取り付けられている。一実施形態において、治療/診断プローブ 20 は、作業経路 36 などの可撓軸 32 の孔を貫いて延びている。一実施形態において、治療/診断プローブ 20 は、長尺診断プローブ 26 を備えてもよい。これは、作業経路 36 を通って延びる電極 28 に取り付けられ又は接合されている。別の実施形態において、可撓軸 32

40

50

は、二つの作業経路 3 6 と、第一作業経路 3 6 の遠位端を通して延びる第一電極 2 8 に接合された第一診断プローブ 2 6 と、第二作業経路 3 6 の遠位端を通して延びる第二電極 2 8 に接合された第二診断プローブ 2 6 とを備えてもよい。一実施形態において、診断プローブは、一つ以上の診断プローブ 2 6 を備える。これは、電極 2 8 に任意の好適なやり方で取り付けられ又は接合されている。例えば、診断プローブ 2 6 は、溶接、半田付け、蝕付け又は他の周知の技法により、電極 2 8 に接合し又は取り付けてもよい。例えば、ガス炎、電弧、レーザ、電子線、摩擦、及び超音波など、多くの異なるエネルギー源を使用して、溶接、半田付け又は蝕付けをしてよい。したがって、一実施形態において、診断モードにおいて診断プローブ 2 6 を使用して罹患組織の生検標本を取得するために、治療／診断プローブ 2 0 を用いてもよく、一実施形態において、治療モードにおいて電極 2 8 によって印加される電界により罹患組織を治療することにより、治療／診断プローブ 2 0 を用いてもよい。他の実施形態において、治療及び診断モードの組合せにおいて治療／診断プローブ 2 0 を用いてもよい。治療／診断プローブ 2 0 は、可撓軸 3 2 のなかに位置する一つ以上の作業経路 3 6 を通ってもよい。治療／診断プローブ 2 0 を、内視鏡的に組織治療領域まで印加し、電氣的に治療すべき罹患組織の頂部に配置する。治療／診断プローブ 2 0 が操作者によって適切に配置されると、ハンドピース 1 6 上のスイッチ 6 2 を手動で操作して、電極 2 8 を電気波形発生器 1 4 に電氣的に接続し又は切断する。その代わりとして、スイッチ 6 2 を、例えばフットスイッチ（不図示）に装着してもよい。

【0135】

操作者は、治療すべき罹患組織 4 8 が可撓内視鏡 1 2 の視界のなかに入るようにした内視鏡による視覚化を使用して、治療／診断プローブ 2 0 を位置決めする。操作者が治療／診断プローブ 2 0 を位置決めして、絶縁電気療法電極 2 8 を罹患組織 4 8 の上方に位置させると、操作者は、絶縁電極 2 8 に電気波形発生器 1 4 で通電して、組織治療領域において強電界を罹患組織 4 8 に適用してよい。電極 2 8 は、本明細書において別の場所で記載したように、マイクロ秒又はナノ秒電気波形で通電してもよい。このようなやり方で、組織治療領域における罹患組織 4 8 が電気穿孔され細胞死に至ってもよい。

【0136】

図 1 6 においてここで例示した装置 7 0 0 は、低侵襲顕微手術器具を提供する。通常、電極 7 0 0 は、カテーテル型の装置であり、絶縁された活動 7 1 2 及び接地 7 1 1 電気伝導ワイヤが埋め込まれている。電気伝導ワイヤ 7 1 1、7 1 2 は、形状が環状であり、電極 7 0 0 の先端 7 1 0 の長さに沿って長さ方向に配置されていり。誘電材料によって全体的に又は部分的に被覆されてもよい。絶縁された伝導性ワイヤ 7 1 1、7 1 2 は、選択された距離だけ、電極 7 0 0 の長さに沿って長手方向に互いから離れ、絶縁部によって分離されている。電極 7 0 0 は、既存の電気穿孔電子機器と互換性があり、電極 7 0 0 の近位端 7 1 8 を接続する汎用コネクタ 7 5 0 を備える。これは、本明細書において別の場所で記載したように、波形を印加するよう構成された電気パルス発生器と操作可能に通信する。電気パルス発生器と操作可能に通信するため、電気伝導ワイヤ 7 1 1、7 1 2 の一部分を電極 7 0 0 の外側本体 7 7 0 のなかに入れ、又は、電気伝導導線を電気伝導ワイヤ 7 1 1、7 1 2 から、先端 7 1 0 から近位端 7 1 8 までの電極 7 0 0 の長さに沿って走らせる。電気伝導ワイヤは、任意の種類の伝導性金属（プラチナ／イリジウムなど）を含み得る。材料が異なれば、放射線不透過性が異なり、この特性にしたがって選択することで、特定の結果を達成し得る。例えば、銀はチタンよりはるかに放射線不透過性があり、したがって、本発明の電極のいくつかの実施形態は、チタン伝導性表面／ワイヤを有しつつ、銀をマーカに使用し得る。

【0137】

生体適合性を確実にするため、電極の実施形態は、絶縁ポリウレタン被覆 7 7 0 で覆って、電気パルス発生器に通じる電気伝導ワイヤを閉じ込め得る。実施形態において、電気伝導ワイヤは、全体が伝導性である必要はない。例えば、導電表面は、絶縁被覆された一以上の部分を（特に、基部の近くに）備え得る。先端 7 1 0 における電気伝導ワイヤ 7 1 1、7 1 2 が露出した部分又は表面は、任意の厚さ及び幅であり

得る。同様に、先端 710 における電気伝導ワイヤの間の分離距離の量は任意の量であり得る。電極は、任意の数の伝導性ワイヤを備え得る。実施形態において、電極は、電気伝導ワイヤの間の分離距離が調整可能であり、及び／又は、露出した伝導性表面の量が調整可能であるように、構成され得る。

【0138】

図 16 の実施形態は、細い装置として構築されている。これにより、心血管系を通して治療部位に直接航行することが容易にできる。望むなら、電極は、血管形成術及びカテーテルを基礎とする介入において一般的であるように、J 字形の先端（又は同様の形状）を備え得る。これにより、血管系を通して電極を案内し、標的部位に到達することができる。このように非対称な先端を、この特定の実施形態で回転の向きを決定する起点としても使用し得る。電極装置の代表的な寸法（直径が約 0.5 mm など）は、確実に、冠動脈のなかに配置できる。カテーテル法で既に使用されているものよりも小さいからである。この直径又は幅は、したがって、5 mm から 1 cm のオーダーである。好ましくは、直径又は幅は、約 0.5 mm から約 5 mm まで（約 1 mm、2 mm、3 mm、又は 4 mm など）である。ヒトで使用する場合、装置は、通常、長さが 40 cm 以下のオーダー（約 30 cm、25 cm 又は 15 cm など）であり、獣医学で使用する場合、この長さは、治療すべき動物の大きさに依存して、もっとはるかに大きくなり得る。ヒトの脳腫瘍の治療の場合、この長さは、40 cm のオーダーであり得る。

【0139】

ここで図 17A を参照すると、カテーテル 100 は、長尺な部材 102、通常は、管状ポリマー押出成形品を備え、展開可能な弓形電極配達構造 104 を含む。この構造は、管 102 のなかへ引き込むことによって畳むことができ、又は、図 17A に示すように、管から離れて前進させることによって展開することができる。部分的に又は完全に絶縁された電極配列 106 を弓形支持体 104 の外側面に形成して、図 17B に示すように、下部食道 E の粘膜内壁 M の外周部に係合できるようにする。電極配列 106 を通って時変電界を適用したのち、弓形展開構造 104 を回転して、電極配列 106 が食道 E の粘膜壁の新たな領域に係合するようにしてもよい。図 17C における TR2 に示すように、新たな領域が治療される。引き続き弓形展開構造 106 を回転することにより、食道の外周壁全体を治療してもよい。食道の連続した軸方向区域を同様に治療するため、カテーテル 100 を軸方向に再配置することができる。ここで、図 17D を参照すると、治療カテーテル 120 は、カテーテル 100 と同様であり、一対の展開可能な弓形構造 122 及び 124 が設けられてもよい。電極の部分的に／完全に絶縁された配列 126 を、展開可能な弓形構造の外側及び／又は内側の表面に形成してもよい。一対の展開構造 122 及び 124 を使用することにより、図 17A のカテーテル 100 と比較したとき、必要な総治療時間が短くなる。

【0140】

図 17E に示すように、膨張可能な式風船 130 を使用して、食道の粘膜壁を同様に順次治療してもよい。風船 130 の大部分はエラストマーから形成されているが、膨張不可の寸法的に安定した部分 132 が、風船の一部として形成され、固定され寸法的に安定したやり方で間隔を空けて、複数の部分的に又は完全に絶縁された電極 134 を担っている。したがって、エラストマー風船は、食道のなかで完全に膨らませて使用し、食道の外周部を治療してもよい。最初の治療が完了したのち、風船を所望の量だけ回転して使用し、次の外周部を治療してもよい。このような順次治療を、食道の外周全体が治療されるまで続ける。

【0141】

更なる実施形態によれば、図 18 に例示したように、治療装置 10 は、長尺の軸 22 を含む。これは、可撓性があり得、医療提供者によって選択された任意の様々なやり方で、体内へ挿入されるよう構成されている。軸 22 は、(i) 内視鏡的に、例えば食道 14 を通って、(ii) 外科的に、又は (iii) 他の手段で、配置してもよい。内視鏡（不図示）を使用する場合、軸 22 を内視鏡の内腔のなかに挿入し得る。又は、軸 22 を内視鏡

の外側に配置し得る。その代わりとして、内視鏡を使用して、軸 2 2 が配置中に辿るべき経路を視覚化してもよい。加えて、内視鏡を除去したのち軸 2 2 を食道 1 4 のなかへ挿入し得る。

【0142】

エネルギー印加装置 2 4 を設けて、軸 2 2 の遠位端 2 6 に配置し、所望のと通りの電界適用のために適切なエネルギーを提供し得る。様々な実施形態において、エネルギー印加装置 2 4 は、本明細書の別の場所で記載したようなエネルギー源に結合される。これは、組織の所望の電気穿孔を提供するのに適切なレベルでエネルギー印加装置 2 4 を駆動する。一実施形態において、軸 2 2 は、ケーブルを含む。これは、電氣的絶縁層に囲まれた複数の導体を包含し、エネルギー印加装置 2 4 が遠位端 2 6 に配置されている。位置決め及び膨張装置を軸に結合し得る。位置決め及び膨張装置は、配置される体腔、限定はしないが例示するなら食道、の壁に接触し拡張させるよう構成され、そのような大きさであり得る。位置決め及び膨張装置は、エネルギー印加装置 2 4 の異なる位置に存在し得る。これは、近位及び／又は遠位端、並びに側面を含むが、これに限定されない。

【0143】

エネルギー印加装置 2 4 は、組織部位の壁から制御された距離離れて、又はそれと直接接触して、支持され得る。これは、エネルギー印加装置 2 4 を拡張可能部材 2 8 に結合することで達成し得る。好適な拡張可能部材 2 8 には、風船、伸展性風船、テーパ形状を有する風船、籠、複数の支柱、巻上げ及び非巻上げ状態を有する拡張可能部材、一つ以上のばね、発泡体、ブラダ、拘束されていないとき拡張して拡張構成となる裏打ち材料などが含まれるが、これに限定されない。拡張可能部材 2 8 を利用して、組織部位で組織に移送されるエネルギーの量を調整し制御し得る。これは、食道壁とともに生じ得る。拡張可能部材 2 8 は、遠位端 2 6 から離れた地点で軸 2 2 の一部分に接合され得る。図 1 8 の任意の実施形態において、伝導性要素は、電界を印加するため、部分的に又は完全に絶縁され得る。別の実施形態において、拡張可能部材 2 8 を利用して、電界エネルギーそれ自体を印加する。拡張可能部材は、種々の異なる材料から作製し得る。これには、ポリマー、エラストマー及び導電性粒子の混合物などの導電性エラストマーが含まれるが、これに限定されない。伸張不可のブラダは、完全に拡張した形態の形状及び大きさを有し、これは、組織に接触するのに適したやり方で伸張する。

【0144】

別の実施形態において、導電性部材は、導電性材料（銅など）が表面に堆積した電気絶縁エラストマーから形成し得る。電極パターンを、その後、その材料のなかへエッチングし得る。そしてその後、導電性部材を風船の外側面に取り付け得る。その後、更に絶縁材料の部分的又は全体的被覆を、電気伝導材料の頂部に堆積し得る。一実施形態において、導電性部材は、風船 2 8 であり得、組織部位又は構造の拡張した（つぶれていない）内側内腔（ヒトの下部食道管など）の寸法に適合する形状に拡張可能な構成を有する。更に、この導電性部材は、複数の電極範囲セグメント 3 0 を含み得る。これは、絶縁材料によって部分的又は全体的に覆われている。

【0145】

本開示の実施形態による更なる例示的な電極を図 1 9 A ～ 1 9 B に示す。電極装置の構成要素のいくつかには、ガイドワイヤ、先端、外側本体、コネクタ、風船、及び部分的に／完全に絶縁された伝導性ワイヤが含まれる。この実施形態に描写した構成は、直径が 2 mm であり、したがって、もっと大きい冠血管（右冠動脈又は左大動脈など）用に設計されている。これは、近位から中間の内腔径が、それぞれ約 3.6 及び 4.3 mm である。Dodge, J. T., Jr., B. G. Brown, E. L. Bolson 及び H. T. Dodge 「Lumen diameter of normal human coronary arteries, Influence of age, sex, anatomic variation, and left ventricular hypertrophy or dilation」Circulation, 1992 年、86（1）号、232～46 ページ参照。このような管は、代表的な再狭窄内腔径

が約2.5mmであるかもしれない。Radke, P. W.、A. Kaiser、C. Frost及びU. Sigwart「Outcome after treatment of coronary in-stent restenosis—Results from a systematic review using meta-analysis techniques」European Heart Journal、2003年、24(3)号、266～273ページ参照。

【0146】

最近の微細加工技法により、もっと小さい設計でさえ構築できる。これは、もっと小さい管（冠動脈の遠位部分及び枝など）を標的としてもよい。更に言うと、本開示の装置は、他の適用のため、大きくしてもよい。したがって、本発明の電極の外側本体の直径は、例えば、約0.1mmから約5cmまで及び得る。好ましくは、本発明の電極実施形態は、外径が、約0.5mmから5mmまで（約1mmから約3mmまでなど、約1.5mmから約2mmまでなど）、又は、約0.75mmから3cmまでに及ぶ。

【0147】

実施形態において、ガイドワイヤは、最も細い物理的構成要素であり、外科医を適切な管のなかへ導き入れるのに使用される。典型的ではないが、中空であり得る。これにより、典型的な血管内療法と同様、血管造影及び蛍光透視に使用される可溶性造影剤とともに使用してもよい。Schwartz, R. S.、J. G. Murphy、W. D. Edwards、A. R. Camrud、R. E. Vliestra及びD. R. Holmes「Restenosis after balloon angioplasty, A practical proliferative model in porcine coronary arteries」Circulation、1990年、82(6)号、2190～200ページ参照。ガイドワイヤは、通常、風船の外側本体の直径より直径が小さい。

【0148】

ガイドワイヤ又はカテーテルは、そのために装置の他のすべての構成要素を配置する支持体を形成する。装置の先端と近位端との間のカテーテルの部分にわたって、膨張可能な風船が配置される。風船は、装置の遠位及び近位端でカテーテルに固定される。風船とカテーテルとの間の領域のなかに流体を提供する膨張機構が、また、設けられる。風船は、使用の間、任意の不活性流体（生理食塩水、造影流体、空気、又は更に、低電気伝導率のショ糖水溶液など）で膨らまされ得る。電気伝導ワイヤが風船の内側に（風船とカテーテルとの間に）配置され、内腔のなかに（風船内部に）高伝導性流体が存在する実施形態において、電流の流れは、ワイヤを通るより優先的に流体を通り、それにより、もっと拡散した電界が得られるかもしれない。好ましい実施形態において、低伝導率の緩衝材が、風船を膨らませて、もっと正確に標的組織を治療するための流体として好ましい。

【0149】

完全に／部分的に絶縁された伝導性ワイヤ又は電極は、時変電圧波形を印加して、電気パルス発生器からの電界標的組織を適用することができる。装置の使用時、ワイヤ／電極の近位端は、パルス発生器と動作可能に連通する。ワイヤは、パルス発生器に直接結線し得る。又は、好ましい実施形態において、電極は、汎用コネクタ（又は他の接続構造）を備え、操作可能に接続するやり方で、電気伝導ワイヤ／電極を電気パルス発生器に固定する。電極が、一緒に使用したいパルス発生器で利用可能な出力の数より多い数の電気伝導ワイヤを有する場合、電極及び又はパルス発生器は、互いに動作可能に協働するために改造し又は改変し得る。実施形態において、パルス発生器に出力（例えば6出力）があるよりも多くの伝導性ワイヤ（例えば8本）が電極にある場合、本発明のシステムは、電極－発生器インタフェースを備え得る。これは、発生器と協働して、全体の流れのなかの所与のパルスセットについてどのワイヤを活性化するかを切り替える。より具体的には、インタフェースは、8電極システムのためにワイヤ4と8との間で切り替えるスイッチを備え得る。これらのワイヤは、180度離れて同時に通電される可能性が低いからである。治療のためのインタフェースの動作の他の例が、基本的に同時に2つのパルスの対を用い、

システムは、出力で8本のワイヤすべてに接続する一方、発生器から受け取る正及び負の入力だけを有し得る。ここで、対1-2から2-3などを自動的に切り替え、発生器の正及び負の出力（ポート1及び2）は、パルスセット1を（例えば）2000V（ワイヤ1～2）で変化させ、その後、二番目に1500V（ワイヤ2～3）まで変化させる。

【0150】

この実施形態において、電気伝導ワイヤは長尺であり、風船の長さに沿って配置される。ワイヤは、互いから選択された距離だけ離れて、電極の外周の周りに配置される。図19A～19Bにおいて、風船の周りに円周状に間隔を空けて配置された八つの電気伝導ワイヤ／電極がある。電気伝導ワイヤ／電極の遠位端及び近位端は、相対的に厚い外側絶縁本体によって保護され又は覆われる一方、対象解剖学的領域に対向して配置すべきワイヤ／電極の中間部分は、比較的薄い絶縁層を含み、又は部分的に絶縁されず使用時に雰囲気又は管壁に直接曝される。

10

【0151】

風船の先端は、好ましくは、円錐状遠位端を含み、管腔を通して容易に前進できるようにする。円錐状遠位端は、好ましくは、装置の外側本体の一部から形成され、又は、それと動作可能に連通している。装置の外側本体は、絶縁性の容器であり、装置の構成要素を保護し、電気伝導ワイヤの露出量を制御する。装置の外側本体の別の部分は、電極の近位端に配置された近位側の容器を提供する。実施形態において、外側本体の遠位及び近位側の容器又は部分の間に間隙又は分離距離がある。電極のこの間隙すなわち非保護範囲は、電気伝導ワイヤを雰囲気に曝す。

20

【0152】

コネクタが、風船の近位側に配置される。コネクタは中空であり、ガイドワイヤに対して移動でき、内部室を有する。これは、風船カテーテルの近位端に戻る経路すべてに延び、流体（生理的食塩水又は空気又は低電気伝導率のショ糖水溶液など）を運搬し得る。

【0153】

風船は、コネクタに取り付けられる。本体／コネクタアセンブリを貫いて走るのは、8本の伝導性35ゲージワイヤ（0.15mm）の配列である。これらのワイヤは、電極装置全体を通して高絶縁性風船に到るまで絶縁され、その後、露出される。実施形態において、伝導性ワイヤは、コネクタの近位部分に取り付け得るが、遠位端は、自由であり、先端の容器のなかに閉じ込められる。これにより、風船の膨張に伴ってワイヤを自由に拡張できる。他の実施形態において、ワイヤは、風船の表面に取り付けられ得、及び／又は、ワイヤの遠位端が、先端又は遠位外側本体又は電極のコネクタの遠位部分に取り付けられる。

30

【0154】

したがって、いくつかの例示的な実施形態において、本開示は以下を提供する。

1. 動物又は人体の生体組織のなかで時変電界を発生させる方法。電界の時間変動は、パルスの形態をとる。これは、立上り及び立下り時間が約1～100マイクロ秒の間持続し、約2～200マイクロ秒の間（又はその間の任意の1マイクロ秒単位）持続し、ピークの大きさが100～100,000V/cm（又はその間の任意の1.0V/cm単位）である。およそ同じ持続期間のパルス状又は発振電圧が、伝導性電極の間に適用される。少なくとも一つの電極が組織の近くに配置され、電極から組織のなかへ流れる導通電流が、電極を囲む誘電絶縁体の存在により、実質的に低減され又は防止される。対象解剖学的領域における組織のなかの電界のピーク値は、電圧変動率、及び、電気信号発生器によって課されるピーク電圧によって制御される。電流制限障壁層が、少なくとも一つの電極と対象解剖学的領域との間に配置されるよう構成される。

40

【0155】

2. 動物又は人体の生体組織のなかで時変電界を発生させる方法。電界の時間変動は、パルスの形態をとる。これは、立上り及び立下り時間が約1～100ナノ秒の間持続し、約2～200ナノ秒の間（又はその間の任意の1ナノ秒単位）持続し、ピークの大きさが100～100,000V/cmの間（又はその間の任意の1.0V/cm単位）である

50

。およそ同じ持続期間のパルス状又は発振電圧が、伝導性電極の間に適用される。少なくとも一つの電極が組織の近くに配置され、電極から組織のなかへ流れる導通電流が、電極を囲む誘電絶縁体の存在により、実質的に低減され又は防止される。対象解剖学的領域における組織のなかの電界のピーク値は、電圧変動率、及び、電気信号発生器によって課されるピーク電圧によって制御される。電流制限障壁層が、少なくとも一つの電極と対象解剖学的領域との間に配置されるよう構成される。

【0156】

3. 動物又は人体の生体組織のなかで時変電界を発生させる装置。電界の時間変動は、パルスの形態をとる。これは、立上り及び立下り時間が約1～100マイクロ秒の間（又はその間の任意の1マイクロ秒単位）持続し、約2～200マイクロ秒の間持続し、ピークの大きさが100～100,000V/cm（又はその間の任意の1.0V/cm単位）である。およそ同じ持続期間のパルス状又は発振電圧が、伝導性電極の間に適用される。少なくとも一つの電極が組織の近くに配置され、電極から組織のなかへ流れる導通電流が、電極を囲む誘電絶縁体の存在により、実質的に低減され又は防止される。対象解剖学的領域における組織のなかの電界のピーク値は、電圧変動率、及び、電気信号発生器によって課されるピーク電圧によって制御される。電流制限障壁層が、少なくとも一つの電極と対象解剖学的領域との間に配置されるよう構成される。

10

【0157】

4. 動物又は人体の生体組織のなかで時変電界を発生させる装置。電界の時間変動は、パルスの形態をとる。これは、立上り及び立下り時間が約1～1000ナノ秒の間（又はその間の任意の1ナノ秒単位）持続し、約2～2000ナノ秒の間持続し、ピークの大きさが100～100,000V/cmの間（又はその間の任意の1.0V/cm単位）である。およそ同じ持続期間のパルス状又は発振電圧が、伝導性電極の間に適用される。少なくとも一つの電極が組織の近くに配置され、電極から組織のなかへ流れる導通電流が、電極を囲む誘電絶縁体の存在により、実質的に低減され又は防止される。対象解剖学的領域における組織のなかの電界のピーク値は、電圧変動率、及び、電気信号発生器によって課されるピーク電圧によって制御される。電流制限障壁層が、少なくとも一つの電極と対象解剖学的領域との間に配置されるよう構成される。

20

【0158】

本開示の原理、態様及び実施形態を列挙する本明細書におけるすべての記述（加えて、その具体例）は、その構造的及び機能的等価物を包含することを意図している。更に、このような等価物は、現時点で既知の等価物も含むことを意図している。もちろん、将来開発される等価物、すなわち、構造に関わらず同じ機能を実現するよう開発される任意の要素も両方とも含む。

30

【0159】

回路及び方法ステップ及びの本明細書における記載は、開示する実施形態の原理を具体化する例示的な回路及びソフトウェアの概念的実施形態を表す。したがって、本明細書に示し記載した様々な要素の機能は、専用のハードウェアを通して提供してもよい。もちろん、本明細書にしたがう適切なソフトウェアに関連してソフトウェアを実行できるハードウェアでもよい。

40

【0160】

本明細書の開示において、特定の機能を実現する手段として表される任意の要素は、その機能を実現するすべてのやり方を包含することを意図している。これには、例えば、a) その機能を実現する回路要素及び関連するハードウェアの組合せ、又は、b) 本明細書に示す任意の形態（したがって、ファームウェア、マイクロコードなどを含む）のソフトウェアを、その機能を実現するのに適した、そのソフトウェアを実行する回路と組み合わせたものが含まれる。本出願人は、したがって、これらの機能を提供できるすべての手段を、本明細書に示したものと等価であると考える。

【0161】

同様に、本明細書に記載したシステム及び処理フローは、様々な処理を表すことが理解

50

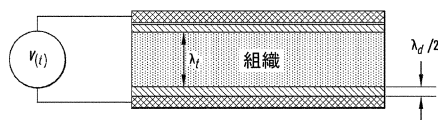
される。これは、コンピュータ可読媒体のなかに実質的に表現され、コンピュータ又は処理装置によって（このようなコンピュータ又は処理装置が明示的に示されているといまいと）そのように実行されてもよい。更に、様々な処理が、処理及び／又は他の機能を表すだけでなく、その代わりとして、こうした処理又は機能を実行するプログラムコードのブロックとしても理解され得る。

【0162】

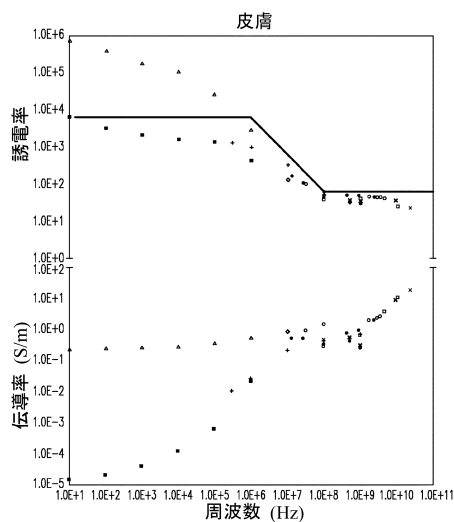
なかでも、上述し、図面に示したような、本開示の方法、システム、コンピュータプログラム及び可搬装置は、治療処置を実行するための改善された方法、システム及び機械可読プログラムを提供する。当業者に明らかなように、本開示の趣旨又は範囲から逸脱することなく、本開示の装置、方法、ソフトウェアプログラム及び可搬装置において、様々な改変及び変形をなし得る。したがって、本開示は、主題の開示及び等価物の範囲のなかにおける改変及び変形を含むことを意図している。本明細書で参照したすべての文献は、あらゆる目的のため、参照により本明細書に全体として明示的に組み込まれる。

10

【図 1】

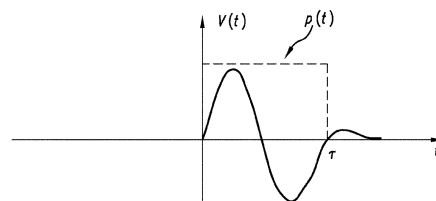


【図 2】

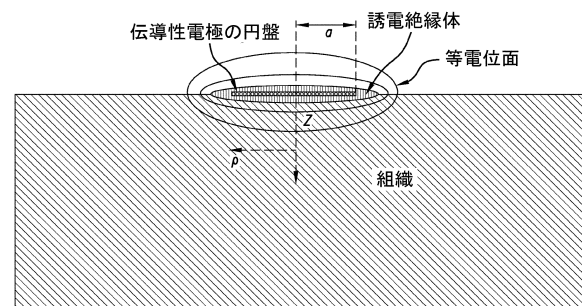


- ・ イズ科湿润 20°C±1°C Xu他, 1987
- ・ ヒト湿润 (抽出) 20°C Shatachenee他, 1995
- ・ ヒト (湿润値に関連する粒状) Yamamoto及びYamamoto, 1976
- ・ ヒト湿润 (抽出) 37°C Cook, 1952
- ・ ヒト湿润 (抽出) 37°C England, 1950
- ・ ヒト乾燥 (生体内側頭) (1E8~1E9Hz) Grant他, 1988
- ・ ヒト乾燥 (生体内) (3E5~1E9Hz) Tamura他, 1994
- ・ ヒト乾燥 (角質層) (1E1~1E6Hz) Yamamoto及びYamamoto, 1976
- ・ ヒト乾燥 (生体内一頭部) (1E8~1E9Hz) Grant他, 1988
- ・ ヒト乾燥 (生体内一腹部) (1E8~1E9Hz) Grant他, 1988
- ・ ヒト湿润 (生体内) (1E7~2E9Hz) Gabriel他, 1986

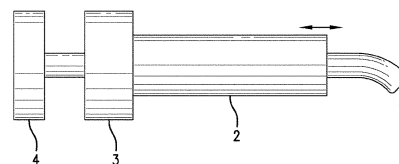
【図 3】



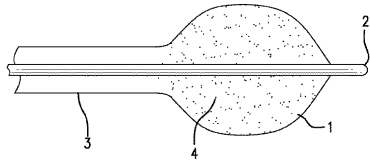
【図 4】



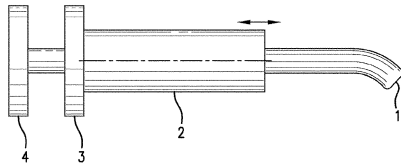
【図 5】



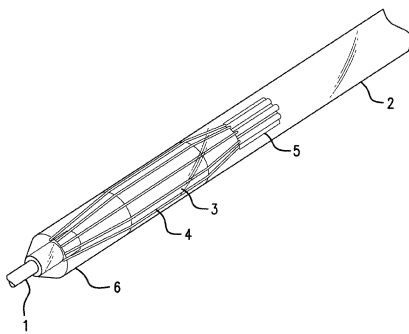
【図 6】



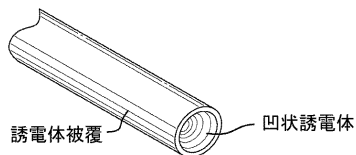
【図 7】



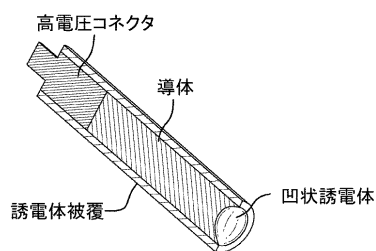
【図 8】



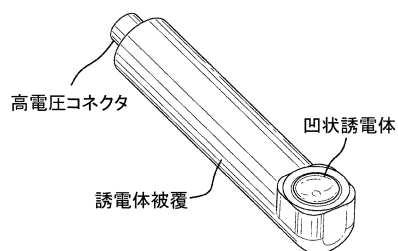
【図 10 A】



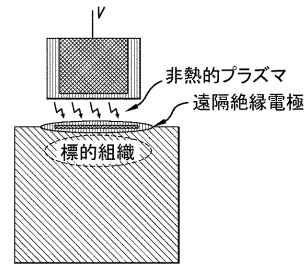
【図 10 B】



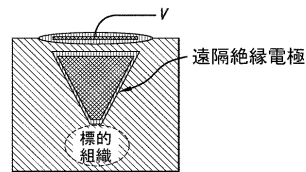
【図 10 C】



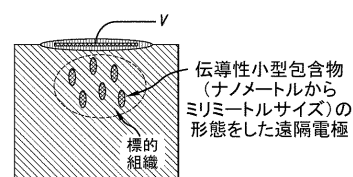
【図 9 A】



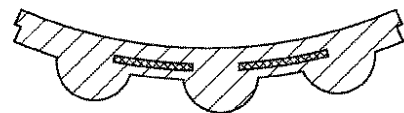
【図 9 B】



【図 9 C】



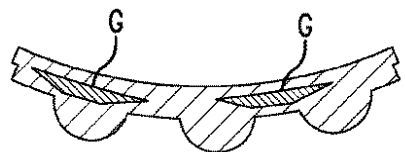
【図 11 A】



【図 11 B】



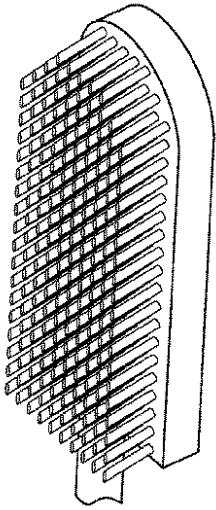
【図 11 C】



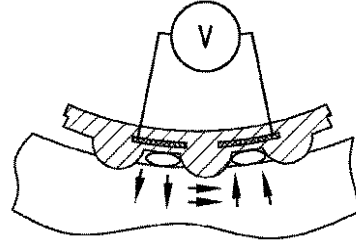
【図 1 1 D】



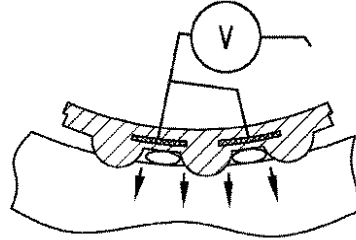
【図 1 1 E】



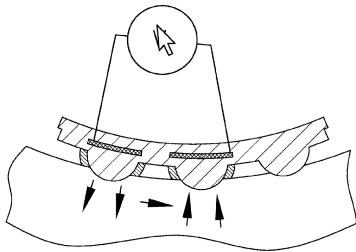
【図 1 1 F】



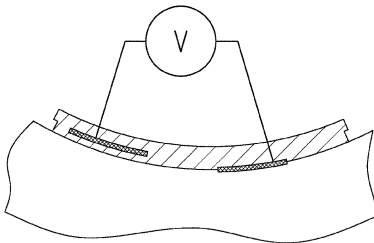
【図 1 1 G】



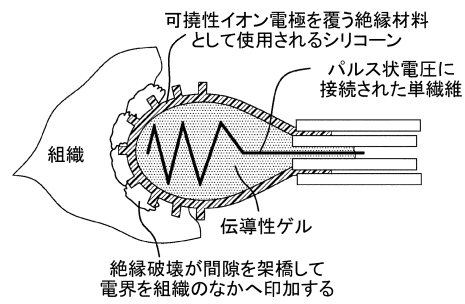
【図 1 1 H】



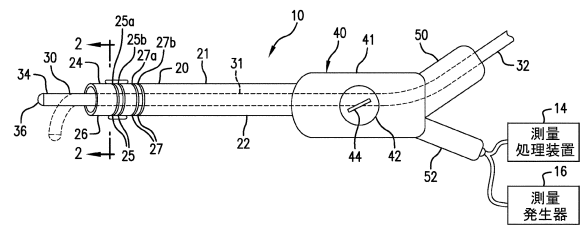
【図 1 1 I】



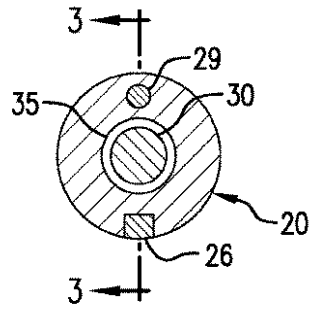
【図 1 1 J】



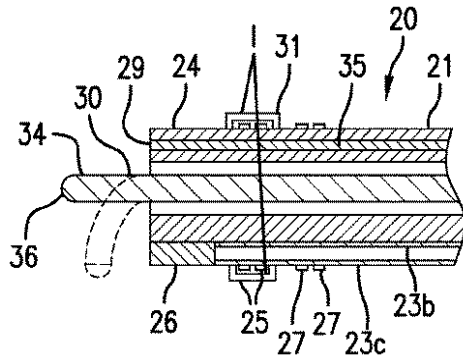
【図 1 2 A】



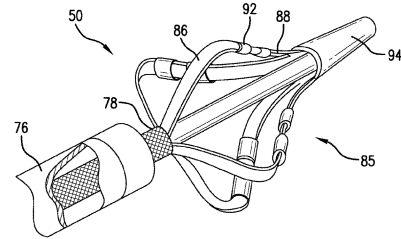
【図 1 2 B】



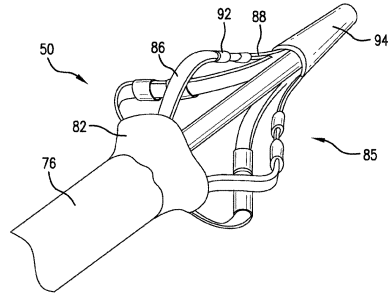
【図 1 2 C】



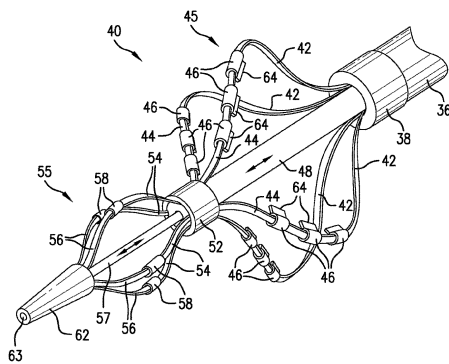
【図 1 3 A】



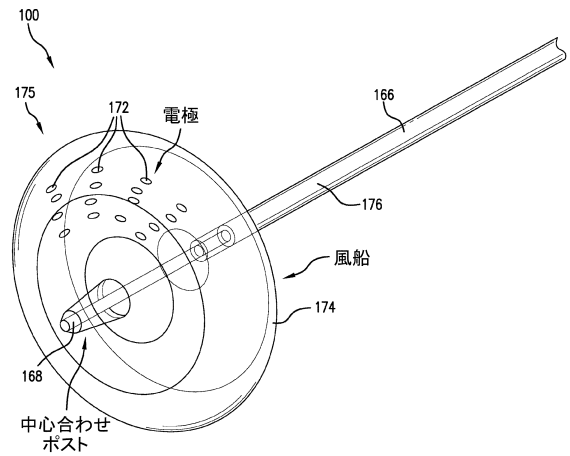
【図 1 3 B】



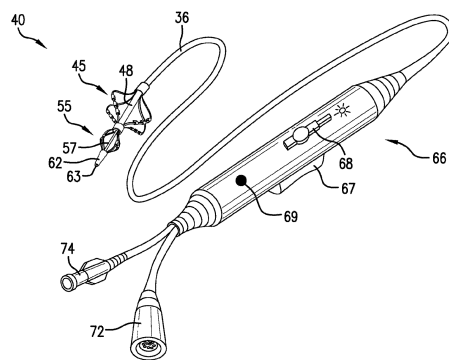
【図 1 3 C】



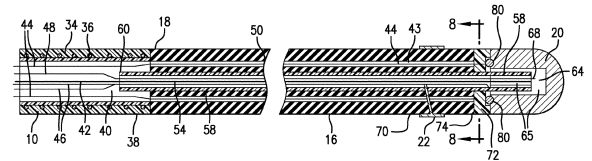
【図 1 3 E】



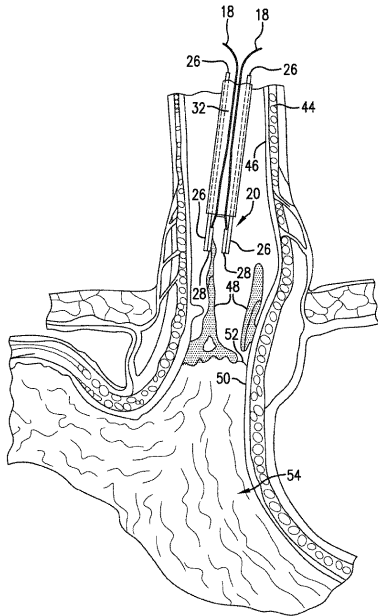
【図 1 3 D】



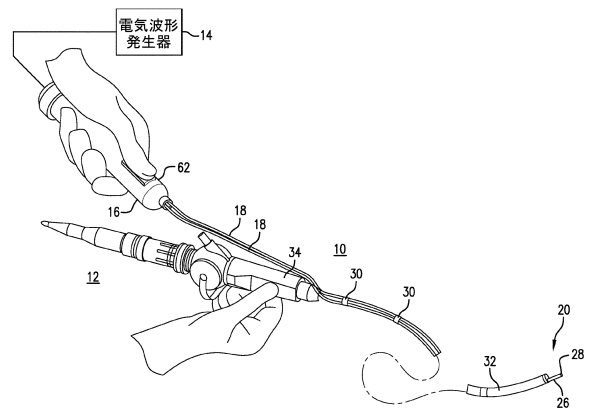
【図 1 4】



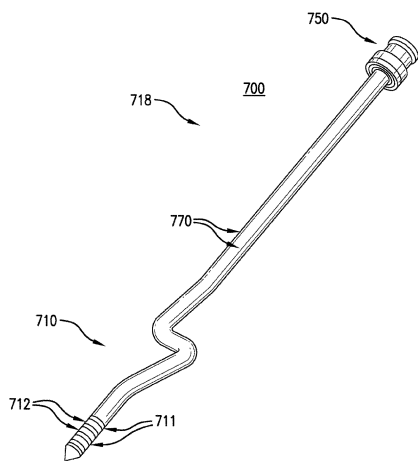
【図 15 A】



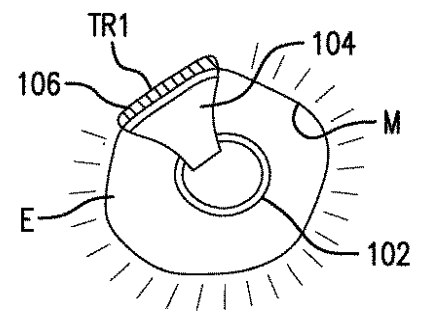
【図 15 B】



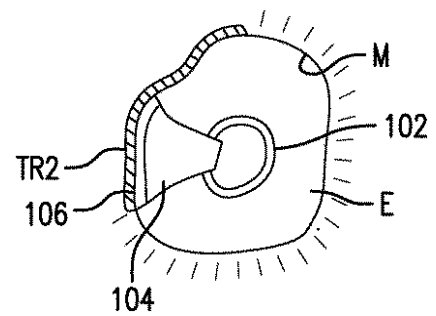
【図 16】



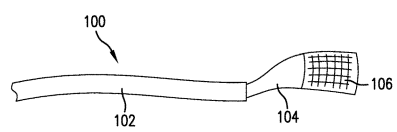
【図 17 B】



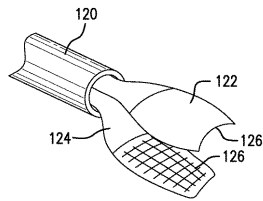
【図 17 C】



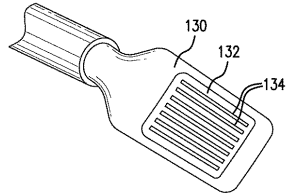
【図 17 A】



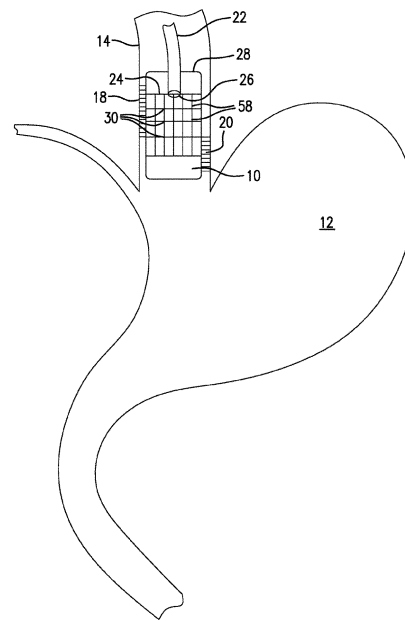
【図 17 D】



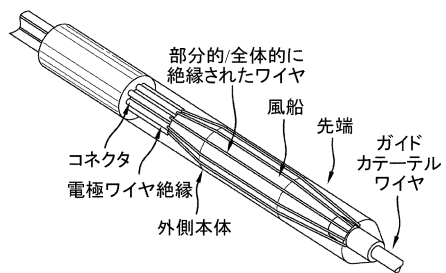
【図 17 E】



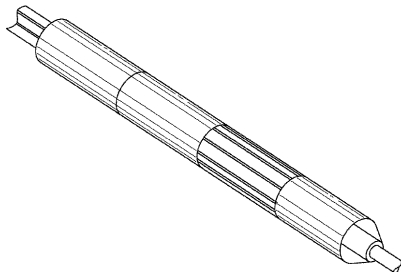
【図 18】



【図 19 A】



【図 19 B】



フロントページの続き

- (72)発明者 ゼメル, マーク, アイ
アメリカ合衆国 10804 ニューヨーク州, ニュー・ロシェル, サクソン・ウェイ 20
- (72)発明者 フリードマン, ゲナディ
アメリカ合衆国 18954 ペンシルベニア州, リッチボロ, ダートマス・レーン 5

審査官 細川 翔多

- (56)参考文献 国際公開第2013/040542 (WO, A1)
国際公開第2012/106735 (WO, A2)
国際公開第2013/130655 (WO, A1)
特開2003-290247 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
- | | |
|------|------|
| A61N | 1/06 |
| A61N | 1/36 |
| A61N | 1/40 |