

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02017/209311

発行日 平成31年4月11日(2019.4.11)

(43) 国際公開日 平成29年12月7日(2017.12.7)

| (51) Int.Cl. | F I | テーマコード (参考) |
|--------------------------------|-----------------------|-------------|
| A 6 1 M 5/158 (2006.01) | A 6 1 M 5/158 5 0 0 Z | 4 C 0 6 6 |
| A 6 1 M 5/172 (2006.01) | A 6 1 M 5/172 | 4 C 0 9 6 |
| A 6 1 B 5/055 (2006.01) | A 6 1 B 5/055 3 1 1 | |

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 17 頁)

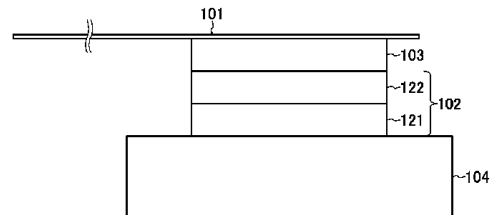
| | |
|---|--|
| 出願番号 特願2018-521152 (P2018-521152) | (71) 出願人 504157024 国立大学法人東北大学 宮城県仙台市青葉区片平二丁目1番1号 |
| (21) 国際出願番号 PCT/JP2017/020856 | |
| (22) 国際出願日 平成29年6月5日(2017.6.5) | |
| (31) 優先権主張番号 特願2016-111559 (P2016-111559) | (74) 代理人 100098394 弁理士 山川 茂樹 |
| (32) 優先日 平成28年6月3日(2016.6.3) | (74) 代理人 100064621 弁理士 山川 政樹 |
| (33) 優先権主張国 日本国(JP) | (72) 発明者 富永 悌二 宮城県仙台市青葉区片平二丁目1番1号 国立大学法人東北大学内 |
| | (72) 発明者 齋藤 電太 宮城県仙台市青葉区片平二丁目1番1号 国立大学法人東北大学内 |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 薬液注入装置

(57) 【要約】

サファイアなどの非磁性材料から構成されて薬液を送液する注入用針(101)と、注入用針(101)に超音波振動を与える超音波振動子(102)とを備える。超音波振動子(102)に固定された非磁性金属からなる固定板(103)を備える。注入用針(101)は、固定板(103)に固定されている。また、超音波振動子(102)は、非磁性金属からなる基台(104)の上に固定されている。超音波振動子(102)は、分極方向が互いに反対向きに積層された複数の圧電体(121)、圧電体(122)から構成されている。



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

非磁性材料から構成された、薬液を送液するための注入用針と、前記注入用針に超音波振動を与える超音波振動子とを備えることを特徴とする薬液注入装置。

【請求項 2】

請求項 1 記載の薬液注入装置において、前記非磁性材料は、磁場に不感な無機結晶材料であることを特徴とする薬液注入装置。

【請求項 3】

請求項 1 または 2 記載の薬液注入装置において、前記注入用針は、サファイア、石英、YAG、STO、希土類アルミネート、ランガサイトのいずれかから構成されていることを特徴とする薬液注入装置。

10

【請求項 4】

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の薬液注入装置において、前記超音波振動子は、分極方向が互いに反対向きに積層された複数の圧電体から構成されていることを特徴とする薬液注入装置。

【請求項 5】

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の薬液注入装置において、前記超音波振動子に固定された非磁性金属からなる固定板を備え、前記注入用針は前記固定板に固定されていることを特徴とする薬液注入装置。

20

【請求項 6】

請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の薬液注入装置において、前記超音波振動子は、前記注入用針の長さ方向に直交する変位を主成分とする振動を前記注入用針に与えることを特徴とする薬液注入装置。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、所望とする領域に薬液を注入する薬液注入装置に関する。

30

【背景技術】**【0002】**

中枢神経系疾患に対する薬剤治療では、血液脳関門により薬剤到達が制限されるという大きな問題がある。また、脳内の局所への薬剤の投与では、有効な薬剤の拡散が得られない。脳実質内局所の広範囲に高濃度の薬剤注入を実現することが可能となれば、脳腫瘍をはじめとする中枢神経系疾患への新たな治療法となる。

【0003】

薬剤を脳内の局所に投与する方法として、CED (Convection-enhanced delivery) がある。この技術では、脳内に留置した注入用針から、脳細胞間隙に薬剤を持続して少しずつ注入することにより、脳局所へ高濃度かつ広範囲に薬剤を投与する。CED では、血液脳関門をバイパスして薬剤を注入することが可能なため、効率的に薬剤注入を行うことが可能となる。

40

【0004】

カテーテルを用いた従来の CED では、必要量を投与する際、薬液を収容する容器内を陽圧として薬液を持続的に少しずつ、例えば 1 ~ 5 μ L / 分程度で注入する。この方法では、通常、必要量の薬液投与に 2 ~ 3 日程度要する。

【0005】

また、超音波を併用した薬剤注入システムによる CED がある (特許文献 1 参照)。このシステムでは、超音波振動子を貫通するよう注入用針 (カニューレ) を配置し、この注入用針に超音波振動を与えることで、従来の CED と比較して薬剤の拡散範囲をより増大

50

させるようにしている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】米国特許出願公開第2013/0046230号明細書

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

ところで、上述した従来技術では、注入用針をいわゆるステンレススチールなどの金属材料から構成している。このため、核磁気共鳴画像法(magnetic resonance imaging, MRI)による観察を併用することができないという問題がある。例えば、投与した薬液の拡散度合いをMRIにより観察して確認する場合、金属材料から構成された注入用針が存在すると、磁場の乱れを発生させてアーチファクトの原因となる。このため、上述したような測定では、一度、注入用針を抜いて観察を実施することになり、即時的な観察が不可能である。また、このような状態では、例えば、薬液の拡散が不十分な場合、同じ箇所にも再度注入用針を挿入することになり、組織へのダメージが増大する原因となる。このような局所の組織ダメージは、よく知られているように、注入時の針を伝った逆流の原因となり、有効な薬剤の拡散が得られなくなる。このため、再度、注入用針を挿入することは、実質的に薬剤が拡散したことの確認を不可能にする。

10

【0008】

上述した金属材料による磁場の乱れを回避するためには、例えば、注入用針をプラスチックから構成することが考えられるが、この場合、超音波振動の伝搬損失があるため、注入用針先端に、薬剤が拡散する範囲を増大させるのに十分な超音波振動を伝えることが容易ではない。また、十分な超音波振動を伝えるためには、振動子に過大な入力電圧を印加することになり、振動子の発熱による薬液の劣化などが問題となる。このように、従来技術では、注入用針により投与している薬液の拡散度合いを、MRIにより観察することが容易ではないという問題があった。

20

【0009】

本発明は、以上のような問題点を解消するためになされたものであり、注入用針により投与している薬液の拡散度合いが、MRIにより容易に観察できるようにすることを目的とする。

30

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明に係る薬液注入装置は、非磁性材料から構成された、薬液を送液するための注入用針と、この注入用針に超音波振動を与える超音波振動子とを備える。非磁性材料は、例えば、磁場に不感な無機結晶材料である。

【0011】

上記薬液注入装置において、注入用針は、サファイア、石英、YAG、STO、希土類アルミネート、ランガサイトのいずれかから構成されていけばよい。

【0012】

上記薬液注入装置において、超音波振動子は、分極方向が互いに反対向きに積層された複数の圧電体から構成するとよい。

40

【0013】

上記薬液注入装置において、超音波振動子に固定された非磁性金属からなる固定板を備え、注入用針は固定板に固定されているようにしてもよい。

【0014】

上記薬液注入装置において、超音波振動子は、注入用針の長さ方向に直交する変位を主成分とする振動を注入用針に与えるようにするとよい。

【発明の効果】

【0015】

50

以上説明したように、本発明によれば、注入用針を非磁性材料、例えば、サファイアなどの磁場に不感な無機結晶材料から構成したので、注入用針により投与している薬液の拡散度合いが、MRIにより容易に観察できるという優れた効果が得られる。

【図面の簡単な説明】

【0016】

【図1】図1は、本発明の実施の形態における薬液注入装置の構成を示す構成図である。

【図2】図2は、本発明の実施の形態における薬液注入装置の構成を示す斜視図である。

【図3】図3は、本発明の実施の形態における薬液注入装置の超音波振動子102における周波数インピーダンス特性を示す特性図である。

【図4】図4は、注入用針101の振動の状態を説明するための説明図である。

10

【図5】図5は、本発明の実施の形態における薬液注入装置における注入用針101の先端部における音圧測定結果について示す特性図である。

【図6】図6は、従来の薬液注入装置の構成を示す構成図である。

【図7】図7は、薬液注入装置を用いて投与した薬液が拡散した体積の測定結果を示す特性図である。

【図8A】図8Aは、従来の薬液注入装置を用いて投与した薬液が拡散した状態を撮影した写真である。

【図8B】図8Bは、本発明の薬液注入装置を用いて投与した薬液が拡散した状態を撮影した写真である。

【図9】図9は、薬液注入装置における超音波振動子102の共振周波数を変化させたときの薬液が拡散した体積の測定結果を示す特性図である。

20

【図10A】図10Aは、超音波振動子102の共振周波数を250MHzとした薬液注入装置を用いて投与した薬液が拡散した状態を撮影した写真である。

【図10B】図10Bは、超音波振動子102の共振周波数を300MHzとした薬液注入装置を用いて投与した薬液が拡散した状態を撮影した写真である。

【図10C】図10Cは、超音波振動子102の共振周波数を500MHzとした薬液注入装置を用いて投与した薬液が拡散した状態を撮影した写真である。

【発明を実施するための形態】

【0017】

以下、本発明の実施の形態について図1, 2を参照して説明する。図1は、本発明の実施の形態における薬液注入装置の構成を示す構成図である。また、図2は、本発明の実施の形態における薬液注入装置の構成を示す斜視図である。

30

【0018】

この薬液注入装置は、非磁性材料から構成された、薬液を送液するための注入用針101と、注入用針101に超音波振動を与える超音波振動子102とを備える。非磁性材料は、例えば、磁場に不感な（非磁性の）無機結晶材料であり、注入用針101は、例えばサファイアから構成されている。サファイアは、酸化アルミニウム（ $\text{-Al}_2\text{O}_3$ ）の単結晶体（コランダム）である。この薬液注入装置は、脳や体内の所望の臓器などに所望の薬液を注入するための装置である。従って、注入用針101は、所望の箇所に差し込むことが可能な程度の強い曲げ強度を備え、かつ超音波の伝播損失が少ない材料から構成されていなければならない。この材料は、サファイアに限らず、例えば、石英、YAG（イットリウム・ガリウム・ガーネット）、STO（チタン酸ストロンチウム）、希土類アルミネート、ランサイトなどの非磁性の無機結晶材料でもよい。

40

【0019】

実施の形態においては、まず、超音波振動子102に固定された非磁性金属からなる固定板103を備える。注入用針101は、固定板103に固定されている。注入用針101は、固定板103よりはみ出す注入用針101の一方の側を、他方の側より長くして固定板103に固定されている。その一方の側が注入先となる。また、他方の側に、薬液注入機構（不図示）を接続する。また、超音波振動子102は、非磁性金属からなる基台104の上に固定されている。非磁性金属は、例えば、真鍮から構成すればよい。

50

【 0 0 2 0 】

ここで、超音波振動子 1 0 2 は、分極方向が互いに反対向きに積層された複数の圧電体 1 2 1 , 圧電体 1 2 2 から構成するとよい。この構成によって、より小さな駆動電圧でより強い振動を注入用針 1 0 1 に与えることができる。なお、図示していないが、超音波振動子 1 0 2 には、よく知られた構成による電極配線が設けられており、配線を介して超音波振動子 1 0 2 を駆動するための電圧が印加可能とされている。電極としては、例えば、2 層積層した圧電体 1 2 1 , 圧電体 1 2 2 の貼り合わせ面に電圧印加電極が設けられ、上下の最表面に接地電極が設けられている。

【 0 0 2 1 】

注入用針 1 0 1 は、例えば、長さ 1 5 0 mm 程度とされ、外径 0 . 8 mm、内径 0 . 5 mm とされている。また、圧電体 1 2 1 , 圧電体 1 2 2 は、チタン酸ジルコン酸鉛 (P b (Z r , T i) O ₃ ; P Z T) から構成され、また、各々、縦 1 5 mm、横 1 5 mm、厚さ 2 mm とされている。また、固定板 1 0 3 は、縦 1 5 mm、横 1 5 mm、厚さ 2 mm とされている。また、基台 1 0 4 は、縦 1 5 mm、横 1 5 mm、厚さ 1 0 mm とされている。

10

【 0 0 2 2 】

サファイアから構成した注入用針 1 0 1 は、マイクロ引き下げ法や E F G 法などの形状制御結晶成長法により作製すればよい。例えば、坩堝に酸化アルミニウム等の原料を入れ、誘導加熱により融点以上まで温度を上昇させる。次に、坩堝の底面に設けられたチューブ形状に対応した射出孔から、所定の速度により、結晶を引き下げて結晶育成を行う。

20

【 0 0 2 3 】

上述した構成とした実施の形態における薬液注入装置の超音波振動子 1 0 2 における周波数インピーダンス特性を図 3 に示す。図 3 に示すように、1 2 6 k H z 付近に広がり振動によると思われる共振があり、これより高い周波数に細かな共振が生じている。この細かな振動は、圧電体の積層方向に振幅を持つ振動である。この振動が注入用針 1 0 1 に伝わることで、注入用針 1 0 1 の長さ方向に直交する (垂直な) 変位を主成分とする振動を注入用針 1 0 1 に生じさせる。後述するように、この振動が薬液の拡散に効果的に作用しているものと考えられる。

【 0 0 2 4 】

以下、注入用針 1 0 1 の振動状態について、図 4 を用いて説明する。図 4 は、注入用針 1 0 1 の振動の状態を説明するための説明図である。なお図 4 では、紙面上下方向の振動のみを表現しているが、実際はこれ以外の振動も結合した振動となっている。図 4 において左側が注入用針 1 0 1 の先端側であり、右側が超音波振動子 1 0 2 の側である。

30

【 0 0 2 5 】

図 4 において、(a) は、ある時刻における注入用針 1 0 1 の変位の様子を示す。(a) において、振動の節 (あるいは腹) であった箇所がその後の (b) の時刻では、矢印のように注入用針 1 0 1 の先端側に移動し、時間経過と共に (c) , (d) のように変位が大きくなる。この後、(e) , (f) に示すように変位が小さくなり、(g) において振動の節 (あるいは腹) が矢印のように注入用針 1 0 1 の先端側に移動する。このような変位を繰り返すことで、注入用針 1 0 1 の先端側に進行するような超音波が生じ、この超音波により薬液の拡散が促進される。

40

【 0 0 2 6 】

次に、実施の形態における薬液注入装置における注入用針 1 0 1 の先端部における音圧測定結果について図 5 に示す。注入用針 1 0 1 の一方の側の先端を水中に浸け、水中に設置したハイドロフォンにより音圧を測定した。音圧は電圧として評価した。図 5 に示されているように、2 5 3 k H z 付近をはじめ、いくつかの箇所強い共振を確認できる。以下に示す、薬液拡散効果の実験では、主に 2 5 3 k H z の共振を用いた。

【 0 0 2 7 】

以下、薬液拡散効果の実験について説明する。この実験では、上述した実施の形態における薬液注入装置に対する比較として、図 6 に示す従来の薬液注入装置を用いた。比較と

50

して用いた薬液注入装置は、針状のガイド部201と、ガイド部201に超音波振動を与える振動部202とを備える。振動部202は、振動子221とホーン222とから構成されている。ガイド部201は、ホーン222の先端に固定されている。なお、振動子221の側には、把持部204が固定されている。

【0028】

ガイド部201は、図6(b)の断面図に示すように、ガイド部201の延在方向に断面コの字型の溝が形成されている。この溝に、薬液チューブ203がはめ込まれる。ガイド部201は、タングステンカーバイド(WC)をコバルト(Co)で焼結したWC-Coから構成されている。また、薬液チューブ203は、PTFE(polytetrafluoroethylene)から構成されている。

10

【0029】

ガイド部201の外径は、0.65mmとされ、溝底部の幅は0.2mmとされ、溝の深さは0.19mmとされている。また、ガイド部201は、長さ40mmとされている。また、薬液チューブ203は、外径0.153mm、内径0.051mmとされ、長さ150mmとされている。また、薬液チューブ203の先端側の約40mmがガイド部201の溝にはめ込まれている。

【0030】

次に、実験における脳標本作製の手順について説明する。実験動物としてラットを用い、麻酔下で以下の手技を行う。

【0031】

1. 脳定位固定装置にてラットの頭部を固定する。使用するラットは、F344雄6-8週齢である。

2. 頭部の毛を刈り、皮膚をカットし、頭骨のプレグマを確認してプレグマから右へ3mm、前方へ0.5mmの位置にドリルで1.5-2.5mm程度の穴を頭骨に開ける。

3. 穴を開けた箇所注入用針101またはガイド部201をセットして脳表から深さ4.5mmに穿刺する。

4. 薬液を局所投与する。0.2 μ L/minで15分間投与後、流速を0.5 μ L/minに変えて10分投与してその後、0.8 μ L/minで15分投与し5分静置し終了とする。最大注入量を20 μ Lとする。

5. 断頭して抜脳した後、OCT(Optimal Cutting Temperature)コンパウンドにて包埋、凍結させる。クライオスタットを用いて包埋凍結した脳組織を任意の厚みにてスライスして切片を作製してスライドグラスにのせて封入し、標本とする。必要に応じて染色等を行い封入する。

20

30

【0032】

次に作製した標本の観察結果について説明する。図7は、薬液注入装置を用いて投与した薬液が拡散した体積を示している。また、図8Aは、従来の薬液注入装置を用いて投与した薬液が拡散した状態を撮影した写真、図8Bは、本発明の薬液注入装置を用いて投与した薬液が拡散した状態を撮影した写真である。図8A、図8Bにおいて、矢印で薬液の注入方向を示している。

【0033】

図7に示すように、いずれにおいても超音波を印加することで、より広く薬液が拡散していることが分かる。また、従来の薬液注入装置と比較すると、本発明の薬液注入装置を用いた場合には、薬液の拡散容積はわずかに増大する程度であるが、拡散容積のばらつきは小さくなっており、脳内で常に安定した薬剤拡散が得られていることがわかる。

40

【0034】

図9に、薬液注入装置を用いてラット脳内に色素を投与した際の、超音波振動子102の主な共振周波数による色素の拡散容積を示す。図9に示すように、250kHz帯、300kHz帯、500kHz帯の共振周波数において、色素の拡散容積が異なり、300kHz帯の共振周波数を用いた際が最も色素の拡散容積が大きい。これらのことは、薬液注入装置を用いた薬剤局所投与において、超音波振動子102の最適周波数は、300k

50

H z 帯であることを示している。

【 0 0 3 5 】

図 1 0 A は、超音波振動子 1 0 2 の共振周波数を 2 5 0 k H z 帯とした薬液注入装置を用いた場合の、ラット脳内の薬液が拡散した状態を撮影した写真である。図 1 0 B は、超音波振動子 1 0 2 の共振周波数を 3 0 0 k H z 帯とした薬液注入装置を用いた場合の、ラット脳内の薬液が拡散した状態を撮影した写真である。図 1 0 C は、超音波振動子 1 0 2 の共振周波数を 5 0 0 k H z 帯とした薬液注入装置を用いた場合の、ラット脳内の薬液が拡散した状態を撮影した写真である。図 1 0 A、図 1 0 B、図 1 0 C において、矢印で薬液の注入方向を示している。

【 0 0 3 6 】

従来の薬液注入装置は、ガイド部が W C - C o から構成されているため、M R I の観察において磁場の乱れを発生させてアーチファクトを発生させていた。また、従来の薬液注入装置は、ガイド部に薬液チューブをはめて用いているため、使い難いという問題がある。これに対し、本発明では、M R I の観察において磁場の乱れを発生させることが無い。また、チューブをはめるなどの複雑な操作の必要が無い。

【 0 0 3 7 】

以上に説明したように、本発明によれば、薬液を送液する注入用針をサファイアなどの磁場に不感な無機結晶材料から構成したので、注入用針により投与している薬液の拡散度合いが、M R I により容易に観察できるようになる。

【 0 0 3 8 】

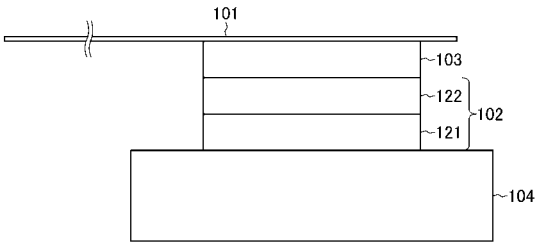
なお、本発明は以上に説明した実施の形態に限定されるものではなく、本発明の技術的思想内で、当分野において通常の知識を有する者により、多くの変形および組み合わせが実施可能であることは明白である。例えば、注入用針は、固定板に形成した貫通穴に挿入して固定するようにしてもよい。

【 符号の説明 】

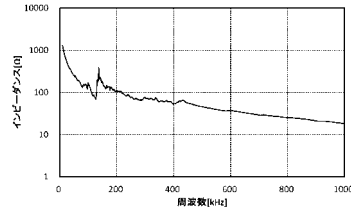
【 0 0 3 9 】

1 0 1 ... 注入用針、 1 0 2 ... 超音波振動子、 1 0 3 ... 固定板、 1 0 4 ... 基台、 1 2 1 , 1 2 2 ... 圧電体。

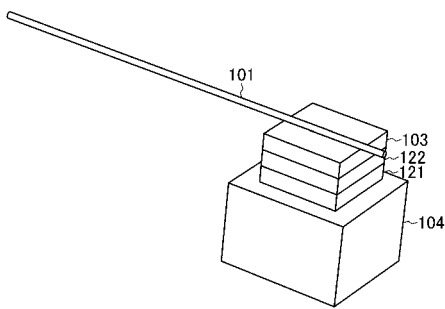
【 図 1 】



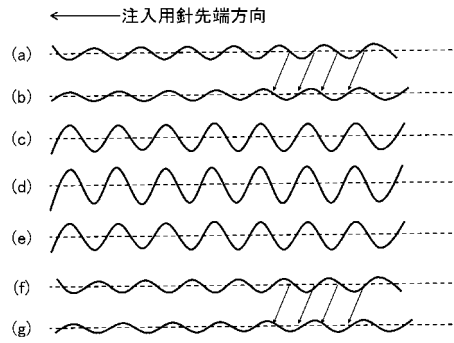
【 図 3 】



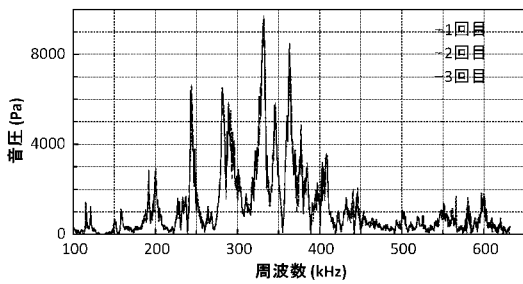
【 図 2 】



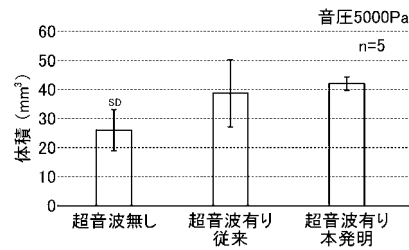
【 図 4 】



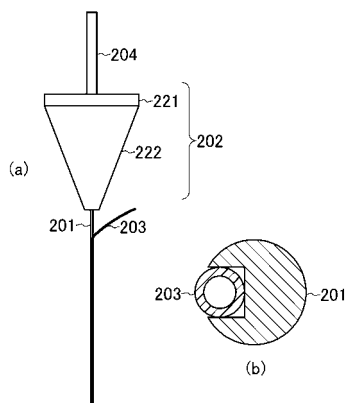
【 図 5 】



【 図 7 】



【 図 6 】



【 図 8 A 】



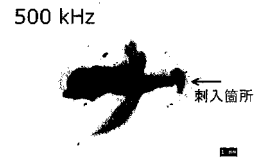
【図 8 B】



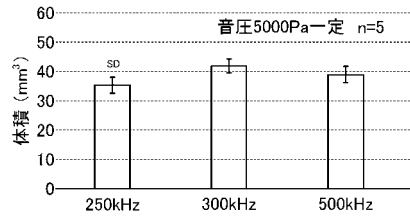
【図 10 B】



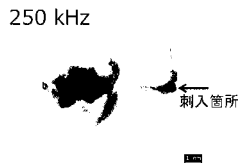
【図 10 C】



【図 9】



【図 10 A】



【手続補正書】

【提出日】平成30年7月17日(2018.7.17)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

非磁性材料から構成された、薬液を送液するための注入用針と、
前記注入用針に超音波振動を与える超音波振動子と
を備え、

前記非磁性材料は、磁場に不感な無機単結晶材料であることを特徴とする薬液注入装置

【請求項 2】

(削除)

【請求項 3】

請求項 1 記載の薬液注入装置において、

前記注入用針は、YAG、STO、希土類アルミネート、ランガサイトのいずれかから構成されていることを特徴とする薬液注入装置。

【請求項 4】

請求項 1 または 3 に記載の薬液注入装置において、

前記超音波振動子は、分極方向が互いに反対向きに積層された複数の圧電体から構成されていることを特徴とする薬液注入装置。

【請求項 5】

請求項 1、3、4 のいずれか 1 項に記載の薬液注入装置において、前記超音波振動子に固定された非磁性金属からなる固定板を備え、前記注入用針は前記固定板に固定されていることを特徴とする薬液注入装置。

【請求項 6】

請求項 1、3～5 のいずれか 1 項に記載の薬液注入装置において、前記超音波振動子は、前記注入用針の長さ方向に直交する変位を主成分とする振動を前記注入用針に与えることを特徴とする薬液注入装置。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0003

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0003】

備える。非磁性材料は、例えば、磁場に不感な無機単結晶材料である。

[0011]

上記薬液注入装置において、注入用針は、サファイア、石英、YAG、STO、希土類アルミネート、ランガサイトのいずれかから構成されていけばよい。

[0012]

上記薬液注入装置において、超音波振動子は、分極方向が互いに反対向きに積層された複数の圧電体から構成するとよい。

[0013]

上記薬液注入装置において、超音波振動子に固定された非磁性金属からなる固定板を備え、注入用針は固定板に固定されているようにしてもよい。

[0014]

上記薬液注入装置において、超音波振動子は、注入用針の長さ方向に直交する変位を主成分とする振動を注入用針に与えるようにするとよい。

発明の効果

[0015]

以上説明したように、本発明によれば、注入用針を非磁性材料、例えば、サファイアなどの磁場に不感な無機単結晶材料から構成したので、注入用針により投与している薬液の拡散度合いが、MRIにより容易に観察できるという優れた効果が得られる。

図面の簡単な説明

[0016]

[図1] 図1は、本発明の実施の形態における薬液注入装置の構成を示す構成図である。

[図2] 図2は、本発明の実施の形態における薬液注入装置の構成を示す斜視図である。

[図3] 図3は、本発明の実施の形態における薬液注入装置の超音波振動子102における周波数インピーダンス特性を示す特性図である。

[図4] 図4は、注入用針101の振動の状態を説明するための説明図である。

[図5] 図5は、本発明の実施の形態における薬液注入装置における注入用針101の先端部における音圧測定結果について示す特性図である。

[図6] 図6は、従来の薬液注入装置の構成を示す構成図である。

[図7] 図7は、薬液注入装置を用いて投与した薬液が拡散した体積の測定結果を示す特性図である。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0004

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 0 0 4 】

[図 8 A] 図 8 A は、従来の薬液注入装置を用いて投与した薬液が拡散した状態を撮影した写真である。

[図 8 B] 図 8 B は、本発明の薬液注入装置を用いて投与した薬液が拡散した状態を撮影した写真である。

[図 9] 図 9 は、薬液注入装置における超音波振動子 1 0 2 の共振周波数を変化させたときの薬液が拡散した体積の測定結果を示す特性図である。

[図 1 0 A] 図 1 0 A は、超音波振動子 1 0 2 の共振周波数を 2 5 0 M H z とした薬液注入装置を用いて投与した薬液が拡散した状態を撮影した写真である。

[図 1 0 B] 図 1 0 B は、超音波振動子 1 0 2 の共振周波数を 3 0 0 M H z とした薬液注入装置を用いて投与した薬液が拡散した状態を撮影した写真である。

[図 1 0 C] 図 1 0 C は、超音波振動子 1 0 2 の共振周波数を 5 0 0 M H z とした薬液注入装置を用いて投与した薬液が拡散した状態を撮影した写真である。

発明を実施するための形態

【 0 0 1 7 】

以下、本発明の実施の形態について図 1 , 2 を参照して説明する。図 1 は、本発明の実施の形態における薬液注入装置の構成を示す構成図である。また、図 2 は、本発明の実施の形態における薬液注入装置の構成を示す斜視図である。

【 0 0 1 8 】

この薬液注入装置は、非磁性材料から構成された、薬液を送液するための注入用針 1 0 1 と、注入用針 1 0 1 に超音波振動を与える超音波振動子 1 0 2 とを備える。非磁性材料は、例えば、磁場に不感な（非磁性の）無機単結晶材料であり、注入用針 1 0 1 は、例えばサファイアから構成されている。サファイアは、酸化アルミニウム（ $-Al_2O_3$ ）の単結晶（コランダム）である。この薬液注入装置は、脳や体内の所望の臓器などに所望の薬液を注入するための装置である。従って、注入用針 1 0 1 は、所望の箇所に差し込むことが可能な程度の強い曲げ強度を備え、かつ超音波の伝播損失が少ない材料から構成されていればよい。この材料は、サファイアに限らず、例えば、石英、YAG（イットリウム・ガリウム・ガーネット）、STO（チタン酸ストロンチウム）、希土類アルミネート、ランガサイトなどの非磁性の無機単

【 手続補正 4 】

【 補正対象書類名 】 明細書

【 補正対象項目名 】 0 0 0 9

【 補正方法 】 変更

【 補正の内容 】

【 0 0 0 9 】

k H z 帯とした薬液注入装置を用いた場合の、ラット脳内の薬液が拡散した状態を撮影した写真である。図 1 0 A、図 1 0 B、図 1 0 C において、矢印で薬液の注入方向を示している。

【 0 0 3 6 】

従来の薬液注入装置は、ガイド部が WC - Co から構成されているため、MRI の観察において磁場の乱れを発生させてアーチファクトを発生させていた。また、従来の薬液注入装置は、ガイド部に薬液チューブをはめて用いているため、使い難いという問題がある。これに対し、本発明では、MRI の観察において磁場の乱れを発生させることが無い。また、チューブをはめるなどの複雑な操作の必要が無い。

【 0 0 3 7 】

以上に説明したように、本発明によれば、薬液を送液する注入用針をサファイアなどの磁場に不感な無機単結晶材料から構成したので、注入用針により投与している薬液の拡散度合いが、MRI により容易に観察できるようになる。

【 0 0 3 8 】

なお、本発明は以上に説明した実施の形態に限定されるものではなく、本発明の技術的

思想内で、当分野において通常の知識を有する者により、多くの変形および組み合わせが実施可能であることは明白である。例えば、注入用針は、固定板に形成した貫通穴に挿入して固定するようにしてもよい。

符号の説明

[0 0 3 9]

1 0 1 ... 注入用針、1 0 2 ... 超音波振動子、1 0 3 ... 固定板、1 0 4 ... 基台、1 2 1 ,
1 2 2 ... 圧電体。

【 国際調査報告 】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT | | International application No. PCT/JP2017/020856 |
|--|--|---|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61M5/158(2006.01)i, A61B5/055(2006.01)i, A61M5/172(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | |
| B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61M5/158, A61B5/055, A61M5/172 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2017 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2017 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2017 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JSTPlus (JDreamIII), JMEDPlus (JDreamIII) | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| Y | WO 2015/049886 A1 (Tohoku University), 09 April 2015 (09.04.2015), paragraphs [0001], [0009], [0022] to [0049]; fig. 1 to 9 (Family: none) | 1-6 |
| Y | JP 3-284264 A (NGK Insulators, Ltd.), 13 December 1991 (13.12.1991), claims 1, 6; column 2, lines 7 to 9; column 4, line 13 to column 9, line 11; fig. 1, 2 (Family: none) | 1-6 |
| Y | JP 2003-79728 A (Olympus Optical Co., Ltd.), 18 March 2003 (18.03.2003), paragraphs [0001], [0025] to [0031]; fig. 5 to 7 (Family: none) | 4-6 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex. | | |
| * Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family | | |
| Date of the actual completion of the international search 21 August 2017 (21.08.17) | | Date of mailing of the international search report 29 August 2017 (29.08.17) |
| Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan | | Authorized officer Telephone No. |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/020856

| C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|---|--|-----------------------|
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| Y | WO 2008/102817 A1 (Tokai University), 28 August 2008 (28.08.2008), paragraphs [0001], [0024] to [0072]; fig. 1 to 14 & US 2010/0094223 A1 paragraphs [0001], [0043] to [0098]; fig. 1 to 14 & EP 2130492 A1 | 5-6 |
| A | JP 2009-545368 A (Agency for Science, Technology and Research), 24 December 2009 (24.12.2009), entire text; all drawings & US 2009/0326441 A1 & WO 2008/016331 A1 | 1-6 |
| A | WO 2015/063910 A1 (EFR Co., Ltd.), 07 May 2015 (07.05.2015), entire text; all drawings (Family: none) | 1-6 |
| A | JP 2009-540887 A (LTS Lohmann Therapie-Systeme AG.), 26 November 2009 (26.11.2009), entire text; all drawings & US 2009/0192431 A1 & WO 2007/147461 A1 & CN 101460214 A | 1-6 |

| 国際調査報告 | | 国際出願番号 PCT/JP2017/020856 | | | | | | | | | |
|---|--|--|---------|-----------|------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|------------|
| A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61M5/158(2006,01)i, A61B5/055(2006,01)i, A61M5/172(2006,01)i | | | | | | | | | | | |
| B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61M5/158, A61B5/055, A61M5/172 | | | | | | | | | | | |
| 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2017年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2017年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2017年</td> </tr> </table> | | | | 日本国実用新案公報 | 1922-1996年 | 日本国公開実用新案公報 | 1971-2017年 | 日本国実用新案登録公報 | 1996-2017年 | 日本国登録実用新案公報 | 1994-2017年 |
| 日本国実用新案公報 | 1922-1996年 | | | | | | | | | | |
| 日本国公開実用新案公報 | 1971-2017年 | | | | | | | | | | |
| 日本国実用新案登録公報 | 1996-2017年 | | | | | | | | | | |
| 日本国登録実用新案公報 | 1994-2017年 | | | | | | | | | | |
| 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) JSTPlus (JDreamIII), JMEDPlus (JDreamIII) | | | | | | | | | | | |
| C. 関連すると認められる文献 | | | | | | | | | | | |
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求項の番号 | | | | | | | | | |
| Y | WO 2015/049886 A1 (国立大学法人東北大学) 2015.04.09, 段落 [0001], 段落[0009], 段落[0022] - [0049], [図1] - [図9] (ファミ リリーなし) | 1 - 6 | | | | | | | | | |
| Y | JP 3-284264 A (日本碍子株式会社) 1991.12.13, 請求項1, 請求項 6, 第2欄7 - 9, 第4欄13 - 第9欄11行目, 第1, 2図 (ファミ リリーなし) | 1 - 6 | | | | | | | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。 | | | | | | | | | | | |
| * 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 | | の日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献 | | | | | | | | | |
| 国際調査を完了した日 21.08.2017 | | 国際調査報告の発送日 29.08.2017 | | | | | | | | | |
| 国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 | | 特許庁審査官 (権限のある職員) 安田 昌司 | 3E 4486 | | | | | | | | |
| | | 電話番号 03-3581-1101 内線 3346 | | | | | | | | | |

| 国際調査報告 | | 国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 7 / 0 2 0 8 5 6 |
|-----------------------|--|--------------------------------------|
| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求項の番号 |
| Y | JP 2003-79728 A (オリンパス光学工業株式会社) 2003.03.18, 段落 [0001], 段落 [0025] - [0031], [図5] - [図7] (ファミリーなし) | 4 - 6 |
| Y | WO 2008/102817 A1 (学校法人東海大学) 2008.08.28, 段落[0001], 段落[0024] - [0072], [図1] - [図14] & US 2010/0094223 A1, 段落[0001], 段落[0043] - [0098], FIG.1 - 14 & EP 2130492 A1 | 5 - 6 |
| A | JP 2009-545368 A (エージェンシー フォー サイエンス, テクノロジー アンド リサーチ) 2009.12.24, 全文, 全図 & US 2009/0326441 A1 & WO 2008/016331 A1 | 1 - 6 |
| A | WO 2015/063910 A1 (株式会社E F R) 2015.05.07, 全文, 全図 (ファミリーなし) | 1 - 6 |
| A | JP 2009-540887 A (エルテーエス ローマン テラピーージステーメ アーゲー) 2009.11.26, 全文, 全図 & US 2009/0192431 A1 & WO 2007/147461 A1 & CN 101460214 A | 1 - 6 |

フロントページの続き

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ

- (72) 発明者 佐藤 綾耶
宮城県仙台市青葉区片平二丁目 1 番 1 号 国立大学法人東北大学内
- (72) 発明者 吉川 彰
宮城県仙台市青葉区片平二丁目 1 番 1 号 国立大学法人東北大学内
- (72) 発明者 鎌田 圭
宮城県仙台市青葉区片平二丁目 1 番 1 号 国立大学法人東北大学内
- (72) 発明者 大橋 雄二
宮城県仙台市青葉区片平二丁目 1 番 1 号 国立大学法人東北大学内
- (72) 発明者 井上 憲司
宮城県仙台市青葉区片平二丁目 1 番 1 号 国立大学法人東北大学内
- (72) 発明者 横田 有為
宮城県仙台市青葉区片平二丁目 1 番 1 号 国立大学法人東北大学内
- (72) 発明者 芳賀 洋一
宮城県仙台市青葉区片平二丁目 1 番 1 号 国立大学法人東北大学内
- (72) 発明者 松永 忠雄
宮城県仙台市青葉区片平二丁目 1 番 1 号 国立大学法人東北大学内
- (72) 発明者 鶴岡 典子
宮城県仙台市青葉区片平二丁目 1 番 1 号 国立大学法人東北大学内

F ターム(参考) 4C066 AA01 BB01 CC01 FF04 KK04
4C096 AA20 AB18

(注) この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。