(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7504083号
(P7504083)

(45)発行日　令和6年6月21日(2024.6.21)

(24)登録日　令和6年6月13日(2024.6.13)

(51)国際特許分類

		FI		
Ａ６１Ｆ	*9/01 (2006.01)*	Ａ６１Ｆ	9/01	
Ａ６１Ｆ	*9/008(2006.01)*	Ａ６１Ｆ	9/008	１２０Ａ

請求項の数　14　（全12頁）

(21)出願番号　特願2021-515067(P2021-515067)
(86)(22)出願日　令和1年9月19日(2019.9.19)
(65)公表番号　特表2022-508020(P2022-508020A)
(43)公表日　令和4年1月19日(2022.1.19)
(86)国際出願番号　PCT/US2019/051876
(87)国際公開番号　WO2020/061278
(87)国際公開日　令和2年3月26日(2020.3.26)
審査請求日　令和3年9月14日(2021.9.14)
(31)優先権主張番号　62/733,617
(32)優先日　平成30年9月19日(2018.9.19)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者　510017365
アヴェドロ・インコーポレーテッド
ＡＶＥＤＲＯ，ＩＮＣ．
アメリカ合衆国、マサチューセッツ　０２４５１、ウォルサム、ジョーンズ・ロード　２０１、ウェスト・フィフス・フロア
(74)代理人　110001508
弁理士法人　津国
(72)発明者　ラージパル，ラジェシュ・ケー
アメリカ合衆国、バージニア　２２１０２、マクリーン、ワトソン・ストリート　８１３８
(72)発明者　ライトル，グレース・エリザベス
アメリカ合衆国、マサチューセッツ　０
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　角膜拡張障害を治療するシステム及び方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

眼を治療するためのシステムであって、

前記眼の角膜に施与された架橋剤を光活性化するパルス化された光活性化光を提供するように構成された光源、及び

前記光活性化光を受け取り、且つ前記光活性化光を複数の治療ゾーンによって規定されたパターンに従って前記眼に送達するように構成された１以上の光学要素、

を備え、

前記複数の治療ゾーンは、前記眼の上の異なるそれぞれの領域に配給され、前記複数の治療ゾーンは、前記眼の前記角膜の全ての表面を全体として包含するような、少なくとも第１治療ゾーン及び第２治療ゾーンを含み、前記第１治療ゾーンは光活性化光の第１の供与線量を提供し、第２治療ゾーンは光活性化光の第２の供与線量を提供し、前記第１の供与線量は前記第２の供与線量よりも大きく、且つ前記第１治療ゾーンは、前記第２治療ゾーンの内側境界内に配置されている、

上記システム。

【請求項２】

前記複数の治療ゾーンは、前記光活性化光の第３の供与線量を提供する第３治療ゾーンを含み、前記第３の供与線量は前記第１の供与線量よりも大きく、且つ前記第３治療ゾーンは前記第１治療ゾーンの内側境界内に配置されている、請求項１に記載のシステム。

【請求項３】

前記複数の治療ゾーンは、前記光活性化光のピクセルによって規定されている、請求項１に記載のシステム。
【請求項４】
前記１以上の光学要素は、前記複数の治療ゾーンによって規定された前記パターンを生成するように構成されたデジタル微小ミラーデバイスを含む、請求項１に記載のシステム。
【請求項５】
１以上のコンピュータ可読媒体に記憶されたプログラム命令を実行するように構成された１以上のプロセッサを含むコントローラを更に備え、前記プログラム命令は、前記１以上のプロセッサに前記眼の上の治療領域の位置を決定させ、且つ前記治療領域の位置に従って光活性化光の前記パターンを配給するように、前記光源の少なくとも１つ又は前記１以上の光学要素を制御させる、請求項１に記載のシステム。
【請求項６】
前記プログラム命令は、前記１以上のプロセッサに、角膜のトポグラフィー、トモグラフィー、又は厚さ測定の内の少なくとも１つに関連した情報に基づいて、前記角膜上の治療領域の位置を決定させる、請求項５に記載のシステム。
【請求項７】
前記治療領域は、前記角膜における拡張性円錐に対応し、前記１以上のプロセッサは、前記光源又は前記１以上の光学要素の内の少なくとも１つを制御して、前記第１治療ゾーンを前記拡張性円錐に配給し、且つ前記拡張性円錐の外側の前記角膜の領域に前記第２治療ゾーンを配給する、請求項６に記載のシステム。
【請求項８】
前記複数の治療ゾーンは、前記光活性化光の第３の供与線量を提供する第３治療ゾーンを含み、前記第３の供与線量は前記第１の供与線量よりも大きく、前記第３治療ゾーンは前記第１治療ゾーンの内側境界内に配置され、且つ前記１以上のプロセッサは、前記第１治療ゾーン及び前記第３治療ゾーンを前記拡張性円錐へ配給するように、且つ前記光活性化光の前記第２治療ゾーンを前記拡張性円錐の外側の前記角膜の領域へ配給するように、前記光源又は前記１以上の光学要素の内の少なくとも１つを制御する、請求項７に記載のシステム。
【請求項９】
前記光源又は前記１以上の光学要素の内の少なくとも１つは、
前記眼への前記第１治療ゾーン及び前記第２治療ゾーンの配給を同時に開始すること、
前記第２の供与線量が配給され終えた後、前記第２治療ゾーンの配給を停止すること、
前記第１の供与線量が配給され終えた後、前記第１治療ゾーンの配給を停止することであって、前記第２治療ゾーンの配給は、前記第１治療ゾーンの配給が停止される前に停止されること、
によって、
前記光活性化光の前記第１の供与線量、及び前記光活性化光の前記第２の供与線量を配給するように構成されている、請求項１に記載のシステム。
【請求項１０】
前記光源又は前記１以上の光学要素の内の少なくとも１つは、前記複数の治療ゾーンの各々における前記光活性化光の照度を調整することによって、前記眼の表面の下方に延在する軸に沿って前記光活性化光を１以上の深さまで配給させるように構成され、且つ光活性化光の前記パターンは、前記軸を横切る平面に沿って規定されている、請求項１に記載のシステム。
【請求項１１】
前記パルス化された光の照射は、約０．０１Ｈｚから約１０００Ｈｚの間のパルスレートを有する、請求項１に記載のシステム。
【請求項１２】
前記パルス化された光の照射は、約１０００Ｈｚから約１００，０００Ｈｚの間のパルスレートを有する、請求項１に記載のシステム。

【請求項１３】
前記光源は、周波数、照度、供与線量、又は、オン／オフのデューティサイクル、の少なくとも１つを含むパラメータに従って、パルス化された光活性化光を照射するように構成される、請求項１に記載のシステム。
【請求項１４】
前記放射照度は、約１ｍＷ／ｃｍ^{2}から約１０００ｍＷ／ｃｍ^{2}の間であり、前記オン／オフのデューティサイクルは、約１０００／１から約１／１０００の間である、請求項１３に記載のシステム。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連する出願への相互参照
本出願は、米国仮特許出願第62/733,617号（2018年9月19日に出願）の利益及び優先権を主張し、その内容は参照により完全に本明細書に組み込まれる。
【０００２】
本開示は、眼の治療のためのシステム及び方法、より具体的には、角膜拡張障害を治療するためのシステム及び方法に関する。
【背景技術】
【０００３】
角膜拡張障害、即ち角膜拡張症は、角膜の中央部、中心傍部、又は周辺部の両側性の薄化を特徴とする、まれな非炎症性の眼の障害のグループである。
【０００４】
例えば、円錐角膜は、角膜内の構造変化によって角膜が弱くなり、異常な円錐形に変形する眼球の変性疾患である。クロスリンキング治療（／架橋治療）は、円錐角膜によって弱められた領域を強化し且つ安定化させ、望ましくない形状変化を防ぐことができる。
【０００５】
例えば、レーシック後拡張症として知られる合併症は、レーシック（ＬＡＳＩＫ：Laser-Assisted in site Keratomileusis(レーザ支援その場円錐角膜矯正)）手術によって引き起こされる角膜の薄化と弱化が原因で発生する可能性がある。レーシック後拡張症では、角膜に進行性の急勾配（膨らみ）が生じる。したがって、クロスリンキング治療は、レーシック手術後の角膜の構造を強化且つ安定化し、レーシック後拡張症を防ぐことができる。
【発明の概要】
【０００６】
角膜拡張障害（例えば円錐角膜）を治療するために、システム及び方法は、架橋剤で処理された角膜の特定の領域へ光活性化光を正確に照射することができる。
【０００７】
眼を治療するための１の例示的なシステムは、眼に施与された架橋剤を光活性化する光活性化光を提供するように構成された光源を含む。本システムは、上記光活性化光を受け取り、且つ上記光活性化光を上記眼に複数の治療ゾーンによって規定されたパターンに従って伝達するように構成された１以上の光学要素を含む。上記治療ゾーンは、眼の上の異なるそれぞれの領域に配給される。上記複数の治療ゾーンは、少なくとも第１治療ゾーン及び第２治療ゾーンを含む。上記第１治療ゾーンは、光活性化光の第１の供与線量を提供する。上記第２治療ゾーンは、光活性化光の第２の供与線量を提供する。上記第１の供与線量は上記第２の供与線量よりも大きい。上記第１治療ゾーンは、上記第２治療ゾーンの内側境界内に配置されている。
【０００８】
眼を治療するための１の例示的な方法は、上記眼の治療領域の位置を決定することを包含する。本方法は、上記治療領域の位置に従って光活性化光のパターンを配給するために、光活性化光のための光源又は上記光源に結合された１以上の光学要素の内の少なくとも

１つを操作することを包含する。上記光活性化光は、上記眼に施与された架橋剤を光活性化する。光活性化光の上記パターンは、複数の治療ゾーンによって規定される。上記治療ゾーンは、上記眼の上の異なるそれぞれの領域に配給される。上記複数の治療ゾーンは、少なくとも第１治療ゾーン及び第２治療ゾーンを含む。上記第１治療ゾーンは、上記光活性化光の第１の供与線量を提供する。上記第２治療ゾーンは、上記光活性化光の第２の供与線量を提供する。上記第１の供与線量は上記第２の供与線量よりも大きい。上記第１治療ゾーンは、上記第２処治療ゾーンの内側境界内に配置される。場合によっては、上記治療領域は上記角膜の拡張性円錐に対応することがあり、上記光源又は１以上の光学要素の少なくとも１つが、上記第１治療ゾーンを拡張性円錐に配給するように、且つ上記第２治療ゾーンを上記拡張性円錐の外側の角膜の領域へ配給するように操作される。別の場合において、上記複数の治療ゾーンは上記光活性化光の第３の供与線量を提供する第３治療ゾーンを含み得て、上記第３の供与線量は上記第１の供与線量よりも大きく、上記第３治療ゾーンは上記第１治療ゾーンの内側境界内に配置される。そして、上記光源又は上記１以上の光学要素の内の少なくとも１つは、上記第１治療ゾーン及び上記第３治療ゾーンを上記拡張性円錐に配給するように、且つ上記光活性化光の上記第２治療ゾーンを上記拡張性円錐の外側の上記角膜の領域に配給するように操作される。

【図面の簡単な説明】

【０００９】

【図１】本開示の態様による、角膜コラーゲンの架橋を生成するために、架橋剤と光活性化光とを眼の角膜に配給する１の例示的システムを示す図である。

【図２】本開示の態様による、角膜拡張障害を治療するために照射されうる光活性化光の例示的なパターンを示す図である。

【図３】本開示の態様による、角膜拡張障害を治療するために図２のパターンを照射するための１の例示的な方法を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【００１０】

本開示は、様々な修正及び代替の形態が可能であるが、その特定の実施形態が、例として図面に示されており、そして本明細書で詳細に説明されよう。しかし、本開示を、開示された特定の形態に限定することを意図するものではなく、逆に、本開示の趣旨に含まれる全ての修正、均等物、及び代替物を網羅することを意図するものであることを理解されたい。

【００１１】

図１は、眼１の角膜２においてコラーゲンの架橋（cross-linking：クロスリンキング）を生成するための１の例示的治療システム１００を示す。本治療システム１００は、架橋剤１３０を角膜２に施与するためのアプリケータ１３２を含んでいる。例示的実施態様において、アプリケータ１３２は、光増感剤１３０を液滴として角膜２に施与する点眼器、注射器などでありうる。架橋剤を施与するための例示的システム及び方法は、「Systems and Methods for Delivering Drugs to an Eye（薬剤を眼に施与するためのシステム及び方法）」と題された米国特許第10,342,697号（2017年4月13日出願）に記載されている。その内容は、参照により全体として本明細書に組み込まれる。

【００１２】

架橋剤１３０は、架橋剤１３０を角膜上皮２ａを通して角膜基質２ｂ内の下部領域へと通過させることを可能にする製剤で提供されうる。代わりに、架橋剤１３０を下部組織に対してより直接的に施与することを可能にするために、角膜上皮２ａは除去されるか、さもなければ切開されてもよい。

【００１３】

本治療システム１００は、光源１１０及び光を角膜２に向けるための光学要素１１２を備えた照射システムを含んでいる。この光は、架橋剤１３０の光活性化を引き起こして、角膜２において架橋活性を生み出す。例えば、架橋剤はリボフラビンを含むことができ、光活性化用の光（以下、光活性化光と呼ぶ）は紫外Ａ（ＵＶＡ）（例えば、約３６５ｎｍ

）光を含むことができる。代わりに、光活性化光は、別の波長、例えば可視波長（例えば、約４５２ｎｍ）を含んでもよい。以下でさらに説明するように、角膜架橋は、光化学動的反応の機構に従って、角膜組織内に化学結合を生成することによって角膜強度を改善する。例えば、リボフラビン及び光活性化光は、角膜拡張障害（例えば、円錐角膜、又はレーシック後拡張症）に対処するために、角膜組織を安定化、及び／又は、強化するように施与されうる。更に、リボフラビン及び光活性化光の施与は、様々な程度の屈折矯正を可能にする場合があり、これには、例えば、近視、遠視、乱視、不規則な乱視、老眼、及び角膜拡張障害による複雑な角膜屈折面矯正の組み合わせ、並びに角膜の生体力学的変化／変性などの他の状態なども含まれる場合がある。

【００１４】

本治療システム１００は、本システム１００（光源１１０、及び／又は、光学要素１１２を含んでいる）の態様を制御する１以上のコントローラ１２０を含んでいる。１実施形態において、角膜２は、架橋剤１３０で（例えば、点眼器、注射器などを用いて）より幅広く治療され得、且つ光源１１０からの光活性化光は、特定のパターンに従って治療される角膜２の領域に選択的に向けられうる。

【００１５】

光学要素１１２は、光源１１０によって放射された光活性化光を、角膜２上の特定のパターンに向け且つ集束するための、１以上の鏡又はレンズを含みうる。光学要素１１２は更に、光源１１０によって放射された光の波長を部分的に遮断するために、且つ架橋剤１３０を光活性化するために角膜２に向けられた光の特定の波長を選択するために、フィルタを含みうる。更に、光学要素１１２は、光源１１０によって放射された光のビームを分割するための１以上のビームスプリッタを含んでもよく、且つ光源１１０によって放射された光を吸収するための１以上のヒートシンクを含んでもよい。光学要素１１２はまた、光活性化光を角膜２内の特定の焦点面に（例えば、架橋活性が望まれる下部領域２ｂ内の特定の深さで）正確かつ精密に集束させうる。

【００１６】

更に、角膜２の選択された領域において所望の程度の架橋を達成するために、光活性化光の固有の特性が変更されうる。１以上のコントローラ１２０は、波長、帯域幅、強度、出力、位置、浸透の深さ、及び／又は、治療期間（露光サイクルの期間、暗サイクルの期間、及び露出サイクルと暗サイクルの継続時間の比率）の任意の組み合わせに従って、光活性化光を正確に配給するように、光源１１０、及び／又は、光学要素１１２の動作を制御することができる。

【００１７】

架橋剤１３０の光活性化に関するパラメータは、例えば、所望の架橋を達成するために必要とされる時間を短縮するように調整されうる。１実装例において、時間は分から秒に減らすことができる。いくつかの構成は、５ｍＷ／ｃｍ^{2}の放射照度で光活性化光を照射できるが、必要な架橋を達成するのに必要な時間を短縮するために、光活性化光は、より大きな照度（例えば、５ｍＷ／ｃｍ^{2}の倍数）で照射されうる。角膜２に吸収されるエネルギーの総供与線量は、実効供与線量として記載され得、それは角膜上皮２ａの領域を通過して吸収されたエネルギーの量である。例えば、角膜表面２ａの領域に対する実効供与線量は、例えば、約５Ｊ／ｃｍ^2、又は約２０Ｊ／ｃｍ^2、又は約３０Ｊ／ｃｍ^{2}の大きさでありうる。記載された実効供与線量は、エネルギーの1回の施与から、又はエネルギーの繰り返しの施与から配給されうる。

【００１８】

本治療システム１００の光学要素１１２は、光活性化光の照射を空間的及び時間的に変調するために、微小電気機械システム（ＭＥＭＳ: microelectromechanical system）装置、例えばデジタル微小ミラーデバイス（ＤＭＤ: digital micro-mirror device）を含みうる。ＤＭＤ技術を用いて、光源１１０からの光活性化光は、半導体チップ上のアレイ状に配置された極めて微小なミラー（鏡）によって作成される精確な空間パターンで投射される。各鏡は、投射された光のパターンの1以上のピクセルを表す。ＤＭＤを用いる

と、トポグラフィー（topograph）に導かれた架橋を実行できる。トポグラフィーによるＤＭＤの制御は、いくつかの異なる空間的及び時間的な照度及び供与線量プロファイルを用いうる。これらの空間的及び時間的な供与線量プロファイルは、連続波照射を用いて作成できるが、周波数及びデューティサイクルを変化させる形の下で、照射源をパルス化することによるパルス化照射を介して調整されうる。代わりに、ＤＭＤは、連続波照射を用いて究極の柔軟性を提供するように、ピクセル毎にピクセルの周波数とデューティサイクルが異なるように調整しうる。あるいは、パルス化照射と、調整されたＤＭＤ周波数及びデューティサイクルの組み合わせとの両方が組み合わされてもよい。この空間的に決定される架橋は、治療前の計画、及び／又は、治療中の角膜架橋の実時間の監視及び調整のために、線量測定法、干渉法、光干渉断層法（ＯＣＴ）、角膜トポグラフィーなどと組み合わされうる。線量測定システムの態様については、以下でさらに詳しく説明する。さらに、臨床前の患者情報を有限要素生体力学的コンピューターモデリングと組み合わせて、患者固有の治療前計画を作成することもできる。

【００１９】

光活性化光の配給の態様を制御するために、実施形態はまた、多光子励起顕微鏡法の態様を採用しうる。具体的には、特定波長の単一光子を角膜２へ配給するというよりも、本治療システム１００は、架橋を開始するように結合するところの、より長い波長（即ち、より低いエネルギー）の複数の光子を配給しうる。有利には、より長い波長は、より短い波長よりも角膜２内で散乱される程度が少なく、このことは、より長い波長の光が、より短い波長の光よりもより効率的に角膜２に浸透することを可能にする。角膜内のより深い所での入射照射の遮蔽効果はまた、従来の短波長照射よりも低減される。何故なら、光増感剤による光の吸収は、より長い波長ではるかに少ないからである。このことは、深さに固有の架橋に対する制御を強化可能にする。例えば、いくつかの実施形態において、２つの光子が用いられうる。ここで、各光子は、さらに以下で説明される光化学的反応を生成するように、架橋剤１３０内の分子を励起するのに必要なエネルギーの約半分を運ぶ。架橋剤分子が同時に両方の光子を吸収する場合、それは角膜組織において反応性ラジカルを放出するのに十分なエネルギーを吸収する。実施形態はまた、架橋剤分子が反応性ラジカルを放出するためには、例えば、３、４、又は５個の光子を同時に吸収しなければならないような、より低いエネルギーの光子を利用してもよい。複数の光子がほぼ同時に吸収される可能性は低く、したがって高フラックスの励起光子が必要になり、高フラックスはフェムト秒レーザを介して配給されうる。

【００２０】

多数の条件及びパラメータが、架橋剤１３０による角膜コラーゲンの架橋に影響を与える。例えば、光活性化光の照度及び供与線量は、架橋の量及び速度に影響を与える。

【００２１】

架橋剤１３０が具体的にはリボフラビンである場合、ＵＶＡ光は連続的（連続波（ＣＷ））に又はパルス光として照射されてもよく、この選択は、架橋の量、速度、及び程度に影響を与える。ＵＶＡ光がパルス光として照射される場合、露光サイクル、暗サイクルの期間、及び露出サイクルの暗サイクル期間に対する比率は、結果として角膜硬化に影響を与える。パルス光照射は、同じ量又は供与線量のエネルギーを配給する連続波照射で達成できるよりも、角膜組織の硬化をより強めたり弱めたりするために用いられうる。適切な長さと周波数との光パルスは、より最適な化学増幅を達成するために用いられうる。パルス光治療について、オン／オフのデューティサイクルは、約１０００／１から約１／１０００の間でありうる。照度は平均照度が約１ｍＷ／ｃｍ^{2}から約１０００ｍＷ／ｃｍ^{2}の間であり得、パルスレートは約０．０１Ｈｚから約１０００Ｈｚの間、又は約１０００Ｈｚから約１００，０００Ｈｚの間でありうる。

【００２２】

本治療システム１００は、ＤＭＤ（光源１１０を電子的にオン及びオフする）を採用することにより、及び／又は、機械的若しくは光電子的（例えば、ポッケルスセル）シャッター又は機械的チョッパー又は回転開口部を用いることにより、パルス光を生成しうる。

ＤＭＤのピクセルに固有の変調機能、及び変調された周波数、デューティサイクル、照度、及び角膜に配給される供与線量に基づく後続の剛性付与の故に、複雑な生体力学的剛性パターンが角膜に付与されうる。ＤＭＤのシステム及び方法の具体的な利点は、それが、ランダムな非同期パルストポグラフィーパターン化のために、非周期的で均一に見える照明（この照明は２Ｈｚ～８４Ｈｚの間のパルス周波数に対する感光性てんかん発作又はフリッカーめまいを引き起こす可能性を除去する）を作成することを可能にすることである。

【００２３】

例示的な実施形態は階段状のオン／オフパルス光機能を用いうるけれども、同様の効果を得るために、角膜へ光を照射する別の機能が用いられうることが理解される。例えば、正弦波関数、鋸歯状波関数、又は他の複雑な関数又は曲線、あるいは関数又は曲線の任意の組み合わせに従って、光が角膜に照射されうる。実際、関数は、オン／オフ値の間でのより緩やかな遷移でありうる場合にも、実質的に階段状でありうることが理解されよう。さらに、照度は、オフサイクル中にゼロの値まで減少する必要はなく、オフサイクル中にゼロより上でありうる場合があることが理解されよう。所望の効果は、２以上の値の間で照度を変化させる曲線に従って、角膜に光を当てることによって実現されうる。

【００２４】

光活性化光を配給するためのシステム及び方法の例は、例えば、「Systems and Methods for Applying and Monitoring Eye Therapy（眼科治療を施し及び監視するためのシステム及び方法）」と題された米国特許出願公開第2011/0237999号（2011年3月18日出願）、「Systems and Methods for Applying and Monitoring Eye Therapy（眼科治療を施し及び監視するためのシステム及び方法）」と題された米国特許出願公開第2012/0215155号（2012年4月3日出願）、及び「Systems and Methods for Corneal Cross-Linking with Pulsed Light（パルス光による角膜架橋のためのシステムと方法）」と題された米国特許出願公開第2013/0245536号（2013年3月15日出願）に記載されている。これらの出願の内容は、参照により全体として本明細書に組み込まれる。実施形態は、光活性化光の配給（例えば、上記のＤＭＤを介する）によって規定される円形、及び／又は、環状パターンに従って、角膜内に架橋活性を生成しうる。追加的又は代替的に、実施形態は、光活性化光の配給（例えば、ＤＭＤを介する）によって規定された非円形パターン、及び／又は、非環状パターンに従って、角膜内に架橋活性を生成しうる。

【００２５】

光活性化光の複数のパターンは、順次又は連続的に照射される異なる供与線量で、別々の治療ゾーン内の眼に対して（例えば、ＤＭＤを介して）照射されうる。例えば、１つの治療ゾーンは「オフにされる」（即ち、対応する光活性化光の配給は停止される）ことができる一方で、他方の治療ゾーンは「オンのままにされる」（即ち、対応する光活性化光の配給は継続される）ことができる。治療ゾーンは、例えば、眼の中心点の周りに環状に形成されうる。光活性化光が照射されない不連続ゾーンもありうる（例えば、光の環状治療ゾーンに囲まれた光のない環に囲まれた中央治療ゾーンなど）。環状ゾーンの幅は異なる寸法（例えば、１つの環状ゾーンは１ｍｍの幅を有し、別のゾーンは２ｍｍの幅を有する）でありうる。中央治療ゾーンのない眼の周辺上の環状治療ゾーンに光活性化光を配給することは、例えば、周辺が強化されている間に眼の中央領域の曲率が増加することにより、遠視矯正をもたらしうる。いくつかの場合において、中央及び周囲の治療ゾーンは、例えば、乱視を矯正するために角膜の領域において優先的に架橋活性を生成することによって、乱視に対処するために形状が楕円形でありうる。そのような楕円形の環状治療ゾーンは、乱視の配向に従って位置合わせをされた環状治療ゾーンの軸に優先的に配向される。楕円形の治療ゾーンはまた、不規則に非対称（即ち、互いに垂直ではなく且つ別個の中心点（重心）を有して配置されうる長軸及び短軸を有する）でありうる。

【００２６】

架橋治療は、眼の１つ以上の生体力学的特性、例えば、角膜トポグラフィー（即ち、形状）、角膜強度（即ち、剛性）、及び／又は、角膜の厚さ、に従って調整されうる。角膜の光学的矯正及び／又は強化は、架橋剤、及び／又は、光活性化光を１以上の回の反復（

各反復に対して調整可能な特性を有する）で施与することによって実現されうる。一般に、開発された治療計画には、架橋剤の多数の用途、各用途に対する架橋剤の配量及び濃度、光活性化光の照射の回数、及びタイミング、持続時間、出力、エネルギー投与量、及び各用途に対する光活性化光のパターンが含まれうる。さらに、架橋治療は、治療中又は治療の中断中に、リアルタイムで収集された生体力学的特性に関するフィードバック情報に基づいて順応させることができる。

【００２７】

酸素の添加はまた、角膜の硬化の程度に影響を与える。人の組織において、O_2含有量は大気と比較して極めて低い。しかし、角膜における架橋の速度は、光活性化光が照射されるときのO_2の濃度に関連している。したがって、所望の程度の架橋が達成されるまで、架橋速度を制御するために、照射中に能動的にO_2の濃度を増加又は減少させることが有利でありうる。酸素は、いくつかの異なる方法でクロスリンキング治療中に施与されてもよい。１つのアプローチは、リボフラビンをO_2で過飽和にすることである。このようにして、リボフラビンが眼に施与されるとき、高濃度のO_2がリボフラビンと一緒に角膜内に直接配給され、リボフラビンが光活性化光に曝されるときにO_2を含む反応に影響を与える。別のアプローチによれば、（選択された濃度での）O_2の定常状態が角膜の表面で維持され、角膜は選択された量のO_2に曝され、O_2を角膜に入らせることができる。図１に示されたように、例えば、治療システム１００はまた、酸素源１４０と、酸素を任意選択的に選択された濃度で角膜２に随意に配給される酸素配給デバイス１４２とを含む。クロスリンキング治療中に酸素を施与するための例示的なシステム及び方法は、たとえば、「Eye Therapy（眼科治療）」という標題の米国特許第8,574,277号（2010年10月21日出願）、「Systems and Methods for Corneal Cross-Linking with Pulsed Light（パルス光による角膜架橋のためのシステム及び方法）」という標題の米国特許第9,707,126号（2012年10月31日出願）に記載されている。これらの出願の内容は、参照により全体として本明細書に組み込まれる。さらに、眼の治療において酸素濃度と光活性化光を配給するための例示的なマスク器具が、「Systems and Methods for Treating an Eye with a Mask Device（マスク器具を用いる眼を治療するためのシステム及び方法）」と題する米国仮特許出願公開第2017/0156926号（2016年12月3日出願）に記載されている。その内容は、参照により全体として本明細書に組み込まれる。例えば、マスクは、眼の表面上に一貫した既知の酸素濃度を与えるために眼を覆って配置されうる。

【００２８】

リボフラビンは、照射エネルギー（特に光）を吸収すると、光活性化を受ける。リボフラビンの光活性化に関して、タイプＩ及びタイプＩＩの２つの光化学的動的経路がある。タイプＩ及びタイプＩＩの両方の機構に含まれる反応と、架橋活性を生成する光化学動的反応の別の側面とは、「Systems and Methods for Cross-Linking Treatments of an Eye（眼のクロスリンキング治療のためのシステムと方法）」と題する米国特許第10,350,111号（2016年4月27日出願）に記載されている。その内容は、参照により全体として本明細書に組み込まれる。

【００２９】

角膜拡張障害（例えば円錐角膜）を治療するために、効果的な架橋手術は、架橋剤で処置された角膜の特定の領域に光活性化光を正確に照射する。例えば、図２は、眼１の角膜２に関連する角膜拡張障害を治療するために照射されうる光活性化光の例示的なパターン２００を示す。上記のように、ＵＶ光は、角膜２に施与されている架橋剤（例えばリオフラビン）を光活性化するために、パターン２００に従って配給されうる。図示されたように、パターン２００は、高供与線量治療ゾーン２０２ａ、ｂと低供与線量治療ゾーン２０４とを含んでいる。高供与線量治療ゾーン２０２ａ、ｂは、低供与線量治療ゾーン２０４よりも。光活性化光を介してより大きなエネルギーを供給する。

【００３０】

高供与線量治療ゾーン２０２ａ、ｂは、円錐角膜などの障害によって引き起こされる拡張性円錐の範囲を中心とし且つそれを覆う。したがって、高供与線量治療ゾーン２０２ａ

、ｂは、拡張性円錐の曲率を低減する（即ち、平坦にする）ことができる。拡張性円錐の位置は、例えば、角膜２のトポグラフィー、トモグラフィー、及び／又は、厚さ測定を評価することによって決定されうる。図２に示されるように、高供与線量治療ゾーン２０２ａは、高供与線量治療ゾーン２０２ｂ内に同心円状に配置されている。内側の高供与線量治療ゾーン２０２ａは、約１０．５Ｊ／ｃｍ^{2}の供与線量を提供し、外側の高供与線量治療ゾーン２０２ｂは、約８．５Ｊ／ｃｍ^{2}の供与線量を提供する。

【００３１】

一方、低供与線量治療ゾーン２０４は、高供与線量治療ゾーン２０２ａ、ｂの外縁部から延びて角膜の周辺領域を覆っているが、この低供与線量治療ゾーン２０４の外縁部は角膜輪部を越えては延在しない。こうして、低供与線量治療ゾーン２０４は、周囲を囲む非拡張性角膜を安定化させる。図２に示されるように、低供与線量治療ゾーン２０４はゼロより大きく、且つ約５．４Ｊ／ｃｍ^{2}の供与線量を与える。いくつかの態様において、他のアプローチは、光活性化光の拡張性円錐の外側の領域への照射が、拡張性円錐に照射された光活性化光の有効性に望ましくない影響（例えば、拡張性円錐の所望の平坦化を妨げる）を与える可能性があると信じられているので、パターン２００における低供与線量治療ゾーン２０４の使用を遠ざけることを教示する。

【００３２】

図２に示されたｘ－ｙ平面に沿ったパターン２００の形状は、上記のように光学要素１１２の態様を調整することによって実現されうる。例えば、ＤＭＤは、角膜２に照射される異なるそれぞれのピクセル化された形状として、高供与線量治療ゾーン２０２ａ、ｂ及び低供与線量治療ゾーン２０４を規定するようにコントローラ１２０を介してプログラムされうる。光活性化光の配給のためのｚ軸に沿った深さは、光活性化光の照射を調整することによって達成されうる。

【００３３】

図３は、パターン２００に従って光活性化光を照射するための例示的な方法３００を示す。時刻ｔ＝０で、全ての治療ゾーン２０２ａ、ｂ、２０４への光活性化光の配給は、動作３０２において実質的に同時に開始される。時刻ｔ＝ｔ$_{２０４}$で、所望のより低い供与線量（例えば、約５．４Ｊ／ｃｍ^2）が達成されるので、より低い治療ゾーン２０４への光活性化光の配給は動作３０４において停止する。時刻ｔ＝ｔ$_{２０２ｂ}$で、所望のより高い供与線量（例えば、約８．５Ｊ／ｃｍ^2）が達成されるので、外側のより高い供与線量の治療ゾーン２０２ｂへの光活性化光の配給は後続の動作３０６において停止する。時刻ｔ＝ｔ$_{２０２ａ}$で、所望のより高い供与線量（例えば、約１０．５Ｊ／ｃｍ^2）が達成されるので、内側のより高い供与線量の治療ゾーン２０２ａへの光活性化光の配給は後続の動作３０８において停止する。

【００３４】

図２に示された例示的なパターン２００は、２つの高供与線量治療ゾーン２０２ａ、ｂを含み得、別のパターンは、１つの高供与線量治療ゾーンのみを含みうる。（例えば、図２に示されたように、等しい供与線量が治療ゾーン２０２ａ、ｂで提供されうる。）代わりに、別のパターンは、３つ以上のより高い供与線量の治療ゾーンを含みうる。図２に示された例示的なパターン２００は、１つの低供与線量治療ゾーン２０４を含み得、別のパターンは、拡張性円錐の外側に複数の低供与線量治療ゾーンを含みうる。

【００３５】

治療ゾーンは、図２に示されたものとは異なって配置、及び／又は、成形されうることも理解される。例えば、治療ゾーンは楕円形でありうる。更に、治療ゾーン２０２ａ、ｂ、２０４は、上述されたような特定の供与線量を提供しうるが、別のパターンは、それぞれの治療ゾーンにおいて異なる供与線量を提供しうる。追加すると、異なる治療ゾーン間の供与線量の関係は、図２に示されたものとは異なる可能性がある。例えば、拡張性円錐の外側に与えられる供与線量は、拡張性円錐に対して与えられる供与線量よりも大きい可能性がある。

【００３６】

上述のように、本開示のいくつかの態様によれば、上述及び図示された手順の一部分又は全てのステップは、コントローラ（例えば、コントローラ１２０）の制御下で自動化又は誘導されうる。一般に、コントローラは、ハードウェア要素とソフトウェア要素の組み合わせとして実装されうる。ハードウェアの態様は、マイクロプロセッサ、論理回路、通信／ネットワークポート、デジタルフィルタ、メモリ、又は論理回路を含んでいる動作可能に結合されたハードウェア構成要素の組み合わせを含みうる。このコントローラは、コンピュータ実行可能コード（これはコンピュータ可読媒体に格納されうる）によって指定された動作を実行するように適合されうる。

【００３７】

上述されたように、コントローラは、ソフトウェア又は記憶されたプログラム命令を実行するプログラム可能な処理デバイス（例えば、外部の従来型コンピュータ、又はオンボードのフィールドプログラマブルゲートアレイ（ＦＰＧＡ）、又はデジタル信号プロセッサ（ＤＳＰ））でありうる。一般に、何らかの処理又は評価のために本開示の実施形態によって用いられる物理プロセッサ、及び／又は、機械は、コンピュータ及びソフトウェア技術の当業者には理解されるように、本開示の例示的な実施形態の教示に従ってプログラムされた1つ以上のネットワーク接続又はネットワーク非接続の汎用コンピュータシステム、マイクロプロセッサ、フィールドプログラマブルゲートアレイ（ＦＰＧＡ））、デジタル信号プロセッサ（ＤＳＰ）、マイクロコントローラなどを含みうる。物理的プロセッサ、及び／又は、機械は、画像キャプチャ装置と外部でネットワーク化されてもよく、又は画像キャプチャ装置内に常駐するように統合されてもよい。ソフトウェア技術の当業者には理解されるように、適切なソフトウェアは、例示的な実施形態の教示に基づいて、通常の技能のプログラマによって容易に準備されうる。さらに、例示的な実施形態のデバイス及びサブシステムは、電気技術の当業者によって理解されるように、特定用途向け集積回路の準備によって、又は複数の従来のコンポーネント回路を適切なネットワークで相互接続することによって実装されうる。このようにして、本例示的実施形態は、ハードウェア回路、及び／又は、ソフトウェアの特定の組み合わせに限定されない。

【００３８】

本開示の例示的な実施形態は、コンピュータ可読媒体の任意の１つ又は組み合わせに記憶され、例示的な実施形態のデバイス及びサブシステムを制御するための、例示的な実施形態のデバイス及びサブシステムを駆動するための、例示的な実施形態のデバイス及びサブシステムを人間のユーザなどと対話を可能にするための、ソフトウェア又は記憶されたプログラム命令を含みうる。このようなソフトウェアには、デバイスドライバー、ファームウェア、オペレーティングシステム、開発ツール、アプリケーションソフトウェアなどが含まれるが、これらに限定されるものではない。そのようなコンピュータ可読媒体は、実装で実行される処理のすべて又は一部（処理が分散されている場合）を実行するための、本開示の実施形態のコンピュータプログラム製品をさらに含みうる。本開示の例示的な実施形態のコンピュータコードデバイスは、スクリプト、解釈可能なプログラム、ダイナミックリンクライブラリ（ＤＬＬ）、Ｊａｖａクラス及びアプレット、完全な実行可能プログラムなどを含むが、これらに限定はされない任意の適切な解釈可能又は実行可能なコードメカニズムを含みうる。さらに、本開示の例示的な実施形態の処理の一部分は、より良い性能、信頼性、コストなどのために分散させることができる。

【００３９】

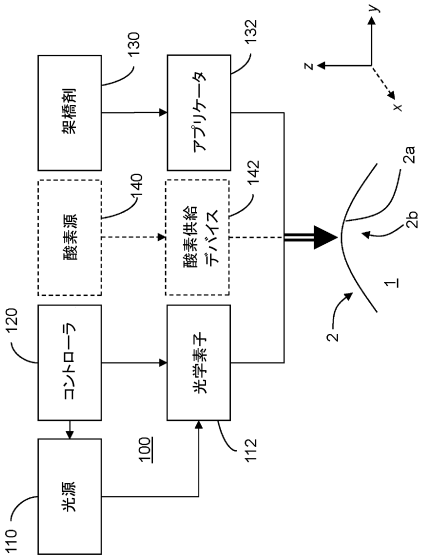
コンピュータ可読媒体の一般的な形態は、例えば、フロッピーディスク、フレキシブルディスク、ハードディスク、磁気テープ、その他の適切な磁気媒体、ＣＤ‐ＲＯＭ、ＣＤＲＷ、ＤＶＤ、その他の適切な光学媒体、パンチカード、紙テープ、光学式マークシート、穴のパターン若しくは他の光学的に認識可能な印を備えたその他の適切な物理媒体、ＲＡＭ、ＰＲＯＭ、ＥＰＲＯＭ、ＦＬＡＳＨ‐ＥＰＲＯＭ、その他の適切なメモリチップ若しくはカートリッジ、コンピュータが読み取りうる搬送波又はその他の適切な媒体を含みうる。

【００４０】

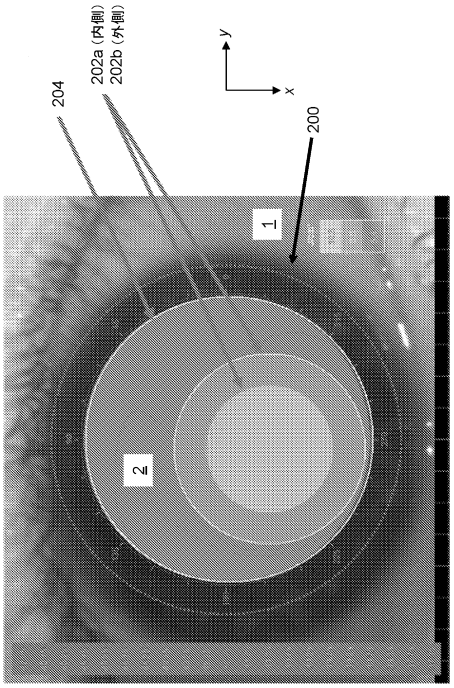
本開示は１以上の特定の実施形態を参照して説明されたが、当業者は、本開示の趣旨及び範囲から逸脱することなく、多くの変更がそれに加えられうることを認識するであろう。これらの実施形態及びそれらの自明の変形のそれぞれは、本開示の趣旨及び範囲内に含まれると考えられる。本開示の態様による追加の実施形態は、本明細書で説明された実施形態のいずれかの特徴を任意の数だけ組み合わせることができることも想定されている。

【図面】

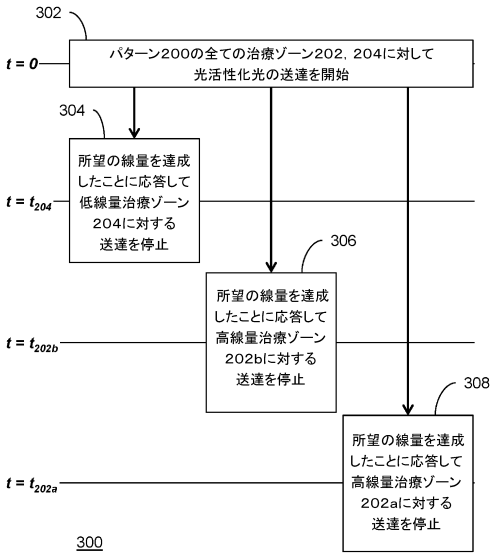
【図１】



【図２】



【図３】



フロントページの続き

２１２８、ボストン、ポーター・ストリート １５６、アパートメント・２０５

審査官　白土 博之

(56)参考文献　特表２０１４－５１９８６６（ＪＰ，Ａ）
特表２０１７－５３２１８０（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野　(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｆ ９／００－９／０１３