

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-503108

(P2020-503108A)

(43) 公表日 令和2年1月30日(2020.1.30)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A 6 1 N 5/067 (2006.01)	A 6 1 N 5/067	4 C 0 2 6
A 6 1 B 18/22 (2006.01)	A 6 1 B 18/22	4 C 0 8 2

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 39 頁)

(21) 出願番号 特願2019-533580 (P2019-533580)
 (86) (22) 出願日 平成29年12月22日 (2017.12.22)
 (85) 翻訳文提出日 令和1年8月15日 (2019.8.15)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2017/068330
 (87) 国際公開番号 W02018/119453
 (87) 国際公開日 平成30年6月28日 (2018.6.28)
 (31) 優先権主張番号 62/438,818
 (32) 優先日 平成28年12月23日 (2016.12.23)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)

(71) 出願人 592017633
 ザ ジェネラル ホスピタル コーポレイ
 ション
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ボ
 ストン フルーツ ストリート 55
 (71) 出願人 516240606
 ブロッサム イノベーションズ エルエル
 シー
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 O
 2 1 1 4 ボストン ケンブリッジ スト
 リート 1 8 5 フロア 2
 (74) 代理人 100106002
 弁理士 正林 真之
 (74) 代理人 100120891
 弁理士 林 一好

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生体組織の選択的治療のための方法および機器

(57) 【要約】

少なくとも1つのレーザ・ビームを発するように構成されたレーザ・システムと、組織の表面からの選択した距離で合焦領域にレーザ・ビーム(複数可)を合焦するように構成される光学系を含むことができる例示的な治療システムを提供することができる。合焦領域は、ターゲットの少なくとも一部を照明するように構成することができる。光学系は、レーザ・ビーム(複数可)の合焦領域へ送られた照射エネルギーに、(i) ターゲットに隣接する組織の第1の領域内にプラズマを発生させるとともに、(ii) 組織の第2の領域内にプラズマを発生させないようにさせることができる。光学系は、約0.5から約0.9の範囲内にある開口数を有する。そのような治療システムを制御する例示的な方法も提供することができる。

【選択図】 図2

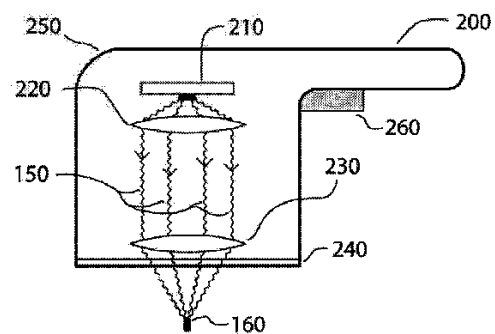


FIG. 2

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

少なくとも 1 つのレーザ・ビームを発するように構成されたレーザ・システムと、組織の表面からの選択した距離で合焦領域に前記少なくとも 1 つのレーザ・ビームを合焦するように構成された光学系であって、前記合焦領域は、ターゲットの少なくとも一部を照明するように構成されている前記光学系と

を備えた治療システムであって、

前記光学系は、前記少なくとも 1 つのレーザ・ビームの前記合焦領域へ送られた照射エネルギーに、(i) 前記ターゲットに隣接する前記組織の第 1 の領域内にプラズマを発生させるとともに、(i i) 前記組織の第 2 の領域内にプラズマを発生させないようにさせ

10

、前記光学系は、約 0 . 5 から約 0 . 9 の範囲内にある開口数を有する、前記治療システム。

【請求項 2】

前記第 1 の領域は前記合焦領域内にあり、前記第 2 の領域は前記合焦領域の外側にある、請求項 1 に記載の治療システム。

【請求項 3】

前記少なくとも 1 つのレーザ・ビームは、空気中で測定される時、約 6 0 0 n m から約 1 1 0 0 n m の範囲内の波長を有する、請求項 1 に記載の治療システム。

【請求項 4】

前記少なくとも 1 つのレーザ・ビームのピーク強度は、前記合焦領域内で少なくとも約 $1 0 ^ 8 W / c m ^ 2$ である、請求項 1 に記載の治療システム。

20

【請求項 5】

前記照射エネルギーは、前記ターゲットから電子の熱電子放出を引き起こさせるように構成されている、請求項 1 に記載の治療システム。

【請求項 6】

前記光学系は、電子の前記熱電子放出から前記プラズマを発生させるように前記照射エネルギーを設定する、請求項 5 に記載の治療システム。

【請求項 7】

前記少なくとも 1 つのレーザ・ビームは、(i) 電子の熱電子放出を発生させるように構成される第 1 のレーザ・パルスと、(i i) 前記プラズマを発生させるように構成される第 2 のレーザ・パルスとを備える、請求項 1 に記載の治療システム。

30

【請求項 8】

前記光学系は、さらなるレーザ・ビームを発生させるように構成されており、前記少なくとも 1 つのレーザ・ビームは、電子の熱電子放出を発生させるように構成され、前記さらなるレーザ・ビームは、前記プラズマを発生させるように構成される、請求項 1 に記載の治療システム。

【請求項 9】

前記合焦領域のスポット・サイズは、空気中で測定される時、約 5 μm から約 1 0 0 μm の範囲内である、請求項 1 に記載の治療システム。

40

【請求項 1 0】

前記光学系は、前記組織の前記表面に対して前記合焦領域の前記選択した距離を変更するように構成されたレンズを備える、請求項 1 に記載の治療システム。

【請求項 1 1】

前記組織の前記表面からの前記合焦領域の前記選択した距離は、約 5 μm から約 1 0 0 0 μm の範囲内である、請求項 1 0 に記載の治療システム。

【請求項 1 2】

前記光学系は、第 1 の方向および第 2 の方向に沿って延びるマイクロレンズのアレイを備え、前記マイクロレンズのアレイは、前記少なくとも 1 つのレーザ・ビームを前記合焦領域に合焦するように構成される、請求項 1 に記載の治療システム。

50

【請求項 13】

前記少なくとも1つのレーザー・ビームは、合焦領域のアレイを形成する前記マイクロレンズのアレイに同時に当たる、請求項12に記載の治療システム。

【請求項 14】

前記光学系は、前記マイクロレンズのアレイの第1のレンズから前記マイクロレンズのアレイの第2のレンズへ前記少なくとも1つのレーザー・ビームを横断させるように構成されている、請求項12に記載の治療システム。

【請求項 15】

前記レーザー・システムは、複数のレーザー・ビームを発するように構成され、前記複数のレーザー・ビームの1つ以上のビームは、前記マイクロレンズのアレイの1つ以上のマイクロレンズに当たる、請求項12に記載の治療システム。

10

【請求項 16】

前記ターゲットは、発色団を含む、請求項1に記載の治療システム。

【請求項 17】

前記発色団は、メラニン、タトゥー・インク、ヘモグロビン、皮脂腺、皮下脂肪、毛球、細胞膜内の脂質、臓器を囲む脂肪、血管、または薬物成分の少なくとも1つを含む、請求項16に記載の治療システム。

【請求項 18】

前記組織表面に対しての前記治療システムの速さおよび位置の1つ以上を検出するように構成されたセンサをさらに備える、請求項1に記載の治療システム。

20

【請求項 19】

前記センサによって検出された速さおよび位置のデータの前記1つ以上を特徴付けるデータを受信し、

前記少なくとも1つのレーザー・ビームのパルス幅、パルス周波数、またはパルス・エネルギーの少なくとも1つを変更する

ように構成されたフィードバック制御構成をさらに備える、請求項18に記載の治療システム。

【請求項 20】

前記レーザー・システムは、前記少なくとも1つのレーザー・ビームの時間的に隣接したレーザー・パルス間の時間間隔未満である前記組織内の第3の領域から前記組織の下方の第4の領域へ前記合焦領域の移動のための移動時間を制御するように構成されている、請求項1に記載の治療システム。

30

【請求項 21】

前記レーザー・システムは、50ミリ秒未満である時間的に隣接したレーザー・パルス間の前記時間間隔を制御するように構成されている、請求項20に記載の治療システム。

【請求項 22】

治療システムを制御する方法であって、

少なくとも1つのレーザー・ビームを発するようにレーザー・システムを制御するステップと、

組織の表面からの選択した距離で合焦領域に前記少なくとも1つのレーザー・ビームを合焦するように光学系を制御するステップであって、前記合焦領域は、ターゲットの少なくとも一部を照明するように構成されている、前記制御するステップと、

40

前記少なくとも1つのレーザー・ビームの前記合焦領域へ送られた照射エネルギーに、(i)前記ターゲットに隣接する前記組織の第1の領域内にプラズマを発生させるとともに、(ii)前記組織の第2の領域内にプラズマを発生させないようにさせるよう前記光学系を制御するステップとを含み、

前記光学系は、約0.5から約0.9の範囲内にある開口数を有する、前記方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

関連出願（複数可）の相互参照

本出願は、2016年12月23日に提出した米国仮特許出願第62/438,818号に関するとともにその優先権を主張するものであり、その開示は、全体として参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本開示の例示的な実施形態は、有色素生体組織に影響を及ぼすことに関し、より詳細には、そのような組織の有色素領域に局所プラズマ効果を選択的に発生させる方法および機器に関する。

【背景技術】

【0003】

光(optical)(光(light))エネルギーを用いて生体組織に影響を及ぼすことは、過去数10年にわたって用途を広範囲に拡大してきた。光エネルギーは、電磁エネルギーの一形態である。電磁スペクトルにおいて、典型的には、光エネルギーは、(より波長の長い)赤外領域から(より波長の短い)紫外領域までの範囲に及び得る。典型的には、光エネルギーを用いた生体組織の治療は、光エネルギーを組織に導入することを伴う。

【0004】

光エネルギーが生体組織上へまたは生体組織中に向けられるとき、生じ得る主な相互作用は3つある。第1に、エネルギーのある部分は、組織の表面から反射し得る。そのような反射は波長依存性であり得るとともに、反射したエネルギーのほんの少しは、例えば、エネルギー波長を適切に選択し、光路中の屈折率の変動を減少させることによって(例えば、ある種の導波路材料を用い、組織表面上にゲルなどの材料コーティングを与える等によって)、および組織表面に対して適切なビームの入射角を選択することによって、減少させることができる。

【0005】

光エネルギーを、組織内の成分によって散乱させることもでき、これによって光ビーム・エネルギーの一部の方向の局所変化をもたらす。いくつかの例では、組織表面の近くでの散乱によって、光エネルギーの一部は、組織表面から後方に散乱させられ得る(緩和)。組織が比較的薄い場合、光エネルギーの一部は、組織を通過し、通常いくらかの散乱が生じた後に、それから出ることができる。

【0006】

組織に影響を及ぼすための関心の主なメカニズムは、吸収である。組織成分によって吸収されるエネルギーは、いくつかの効果をもたらすことができる。例えば、エネルギー吸収は、分子の振動モードの発生/強化、および局所加熱効果をもたらすことができる。(一般に短い時間枠にわたっての)高強度光エネルギーの局所吸収は、組織の蒸発(またはアブレーション)をもたらすことさえもでき、そこで局所組織成分は、壊され、ガス状に変換される。そのようなフォト・アブレーションは、組織内に急速に拡張する小さい蒸気泡を生成することができ、これは、隣接組織の機械的(および熱的)破壊、または組織表面からの組織片の放出を発生させることができる。光エネルギー吸収は、電子遷移をもたらすこともでき、原子または分子中の電子は、より高い(量子化された)エネルギー状態へ励起され得る。これらの吸収メカニズムは線形であり、この吸収は、光エネルギーの強度から実質的に独立している。吸収プロセスの相対的広がりおよび効率は、吸収材料/成分、光エネルギーの波長(複数可)などの性質を含む多くの要因に依存する。

【0007】

生体組織に影響を及ぼすのに典型的に使用される3つのクラスの光エネルギー源は、1)ランプおよび発光ダイオードなどの低パワー光源、2)インテンス・パルス・ライト(IPL: Intense Pulsed Light)源、および3)レーザである。フラッシュ・ランプなどのIPL源は、概して、電磁エネルギーの波長の範囲またはスペクトルを有する非コリメート光ビームの高強度パルスを与える。対照的に、レーザは、1つ以上の離散波長のコヒーレント(同相)光で構成される強力なコリメート・エネルギー・

10

20

30

40

50

ビームを生成する。レーザは、光エネルギーの影響は、組織が知られている光の波長で照射されるとき、より良く制御され得るので、多くのタイプの光学的治療に好ましい。

【0008】

レーザは、エネルギーの連続ビームを有する連続波 (CW: Continuous Wave) として、または一連もしくはシーケンスのエネルギー・パルスとして、光エネルギーを与えることができる。パルス・レーザは、いわゆるQスイッチング、モード同期、または場合によっては、メカニカルもしくは電気光学シャッタ方式によって発生させることができる。パルス・レーザは、当業界で知られており、波長、パルス幅、およびパルス間隔、ならびにパルスごとに異なる量のエネルギーの多くの組み合わせを与えるように構成され得る。レーザ・ビームは、様々なビーム形状、幅、および合焦特性を有するエネルギー・ビームを生成するために、様々な導波路、および/またはレンズ等を用いて成形することもできる。したがって、ある種のレーザおよびそれらの動作パラメータは、生体組織内に広範囲な効果を生成するように合わせられ得る。

10

【0009】

幾つかの波長の光または光エネルギーの適用は、発色団によって強力に吸収できることが観察されており、発色団は、幾つかの光の波長の特に効率的な吸収材である幾つかの分子またはそれらの部分である。発色団は、幾らかの組織領域の見かけの色または外観を支配することもできる。生体組織内の発色団は、しばしば、メラノソームまたは毛包などの幾つかの有色素細胞または構造内に位置する。皮膚組織の一般的な発色団の1つはメラニンであり、これは、人々の全体的な皮膚の色を決定する。血中のヘモグロビンは、別の一般的な生体発色団である。組織内の発色団は、皮膚のタトゥーの光吸収ナノ粒子またはいくつかの局所に適用される化合物などの外部材料から導入することもできる。生体組織内に存在し得る他の発色団は、例えば、タトゥー・インク、皮脂腺、皮下脂肪、毛球、細胞膜内の脂質、臓器を囲む脂肪、血管、および薬物成分を含み得る。

20

【0010】

光エネルギーで生体組織に影響を及ぼすことの重要な概念は、生体組織を照射するために使用される光エネルギーの特性が幾らかの発色団によるそのようなエネルギーの優先的吸収を与えるように選択され、比較的小さいエネルギーが発色団(複数可)を含まない組織の他の領域によって吸収される選択的光熱溶解である。発色団による光エネルギーの選択的または優先的吸収は、隣接した組織の局所加熱をもたらすことができ、これにより、細胞の熱的損傷または壊死、加熱された組織の物理的变化(例えば、コラーゲンの凝固、変性など)、および組織のいっそうの蒸発をもたらし得る。

30

【0011】

光/組織相互作用に影響を及ぼす別の要因は、局所熱緩和時間である。例えば、選択的光熱溶解において、小さい熱源が周囲組織の中に拡散する特性時間である局所熱緩和時間と比較して、局所照射の継続時間が比較的短い場合、熱的加熱および組織損傷は、発色団を含む領域に局所化され得る。対照的に、より長い局所照射時間は、優先的吸収部位から離れるような熱の拡散から生じるより広がった熱的損傷をもたらし得る。選択的光熱溶解の一般原理は、例えば、非特許文献1に記載されている。

【0012】

高強度光エネルギーによる生体組織の照射は、先に述べたように、組織を蒸発させるかまたは切除することができる。幾らかのアブレイティブ・レーザは、例えば、光エネルギーを用いて組織を有効に切断するために使用でき、角膜屈曲矯正手術などの多くの眼科的手法に一般的である。例えば、角膜組織の正確なアブレーションは、193nmの波長で光を発するArFエキシマ・レーザのナノ秒のパルスを用いて達成することができる。とても短いパルス幅は、直接照射のフォーカス・ゾーンから離れて熱的損傷を最小にする。

40

【0013】

高強度光エネルギー・ビームによる組織の照射は、組織成分の絶縁破壊およびプラズマの形成ももたらし得る。例えば、とても短い継続時間で(例えば、数ナノ秒以下、しばしばピコ秒またはフェムト秒のパルス幅の程度で)およびとても高いパワー密度(例えば、

50

10¹⁰ W/cm²以上)で集束されたレーザ・パルスは、原子から電子を引きはがすのに十分高い電界の強さを生成することができる。とても高い局所パワー密度にあって、プラズマが、組織内に形成可能であり、自由電子は、いっそうより多くのエネルギーを吸収し、他の原子および分子と衝突し、光エネルギー・ビームからエネルギーをやはり吸収するより多くの電子を放出する(電離)。これは、組織内の急速な局所膨張および機械的な衝撃波がしばしば伴うプラズマ形成を生じさせる連鎖反応を引き起こし得る。これらの効果は、組織についてある種の損傷および蒸発を発生させるために使用され得る。プラズマ形成は、高い光パワー密度の存在に依存する非線形プロセスの一例であり、ランプ、IPL、および連続波レーザが典型である(例えば、W/cm²の単位で表される)低い光パワー密度では生じない。とても短い時間間隔にわたって十分に高いパワー密度を達成するために典型的に集束されるパルス・レーザ源が使用される。プラズマが形成されると、プラズマ内の自由電子およびイオンは、入射光を吸収し、これによってレーザ・パルスの終わりまでプラズマを支える。

10

20

30

40

50

【0014】

材料内のプラズマ形成について知られている用途が多く存在する。例えば、ガラスまたは他の透明材料内のパルス・レーザ・エッチングは、絶縁破壊によって形成されたプラズマの工業的な例である。医療分野では、白内障除去後の集束したQスイッチ式レーザによる後でのカプセル切断は、組織を局所的に蒸発させることができるプラズマを発生させるために絶縁破壊を使用する例である。より一般的には、パワー密度に依存するQスイッチ式ナノ秒またはピコ秒レーザの合焦スポットにおける絶縁破壊は、切断されることが望まれる構造内でレーザ焦点を局所的に走査または移動させることによって眼内の構造を切断する眼科学において一般的に使用される。

【0015】

組織内のプラズマ形成は、しばしば、目に見えるスパークまたは光のフラッシュおよび可聴の音によって達成される。光エネルギーのさらなる吸収は、プラズマ内で非線形になり、吸収はビーム強度の4乗として変倍する。加熱電子およびイオンは、10⁵ K程度の極端に高い温度および数キロパール程度の局所圧力を有することができる。とても高いパワー密度、および光学(または絶縁)破壊のメカニズムのために、組織内のプラズマの形成は、発色団の存在に関して非選択的である傾向がある。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0016】

【非特許文献1】R. R. Andersonら、Selective Photothermolysis: Precise Microsurgery by Selective Absorption of Pulsed Radiation, Science, Vol. 220, No. 4596, 524~527頁(1983)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0017】

したがって、過度の損傷を非ターゲット組織に発生させることなく、または他の望ましくない副作用を生成することなく、生体組織内にプラズマおよび関連した損傷メカニズムを選択的に生成することができる方法および機器を提供することが望ましいものであり得る。

【課題を解決するための手段】

【0018】

生体組織の治療のために、例えば、そうした組織の有色素領域内に局所プラズマ効果を選択的に発生させる方法および機器の例示的な実施形態が提供され得る。方法および機器の例示的な実施形態は、組織内の領域上へ適切な波長および他のパラメータを有する高収束電磁放射(EMR)、例えば、光エネルギーを集束させることによって、生体組織(例えば、皮膚組織)内の有色素または発色団含有構造および/または領域による選択的エネ

ルギー吸収を助けることができる。この例示的なやり方は、発色団含有組織領域に対して選択的である例えば熱電子プラズマ開始から生じる生体組織内のプラズマの生成という結果を生じる組織内の局所エネルギー密度の十分な選択的吸収をもたらすことができる。そのような局所化したプラズマは、周囲の色素を有さない組織および上に重なる組織への不要な損傷を防ぎつつ、色素および/または発色団を破壊することができる。本明細書中に説明されたそのようなシステムおよび方法は、例えば、皮膚組織の外観を改善するために使用され得る。

【0019】

幾らかの本開示の例示的な実施形態によれば、EMRを発するように構成された放射線放出体配置構成と、治療中の皮膚の上へEMRを向けるとともに組織内の合焦領域へEMRを集束させるように構成された光学的配置構成とを備えることができる機器を提供することができる。EMRは、好ましくは電磁エネルギー・スペクトルの近赤外部分、可視部分、および/または紫外部分内の波長を有する光エネルギーであり得る。EMRの源は、例えば、レーザ・システムなどであってもよく、またはレーザ・システムを含んでもよい。機器は、これらの構成要素を収容できるとともにその使用中の機器の操作を助けることができるハウジングおよび/またはハンドピースをさらに備えることができる。

10

【0020】

EMRエミッタは、例えば、1つ以上のダイオード・レーザ、ファイバ・レーザ等などのEMR源と、任意選択で、外部源からEMRを向けよう構成された導波路または光ファイバとを備えることができる。エミッタ装置がEMR源を備える場合、それは、任意選択で、EMR源(複数可)を冷却するとともに上記源(複数可)の過熱を防ぐように構成された冷却配置構成も備えることもできる。制御配置構成は、例えば、EMR源のオン・オフ、平均またはピーク・パワー出力、パルス長、継続時間等などのEMR源のパラメータの制御または変更を含むエミッタ装置の動作を制御するように提供され得る。

20

【0021】

EMRは、好ましくは約600nmよりも大きい、例えば、約600nmから約1100nmの間の波長を有することができる。特定の波長の選択は、1つ以上の特定の発色団の吸収スペクトルに基づくことができる。この例示的な範囲の外側の波長は、存在する発色団、光エネルギー・ビーム(複数可)の集束特性、および/またはエネルギー・ビーム(複数可)のパラメータに応じて、幾らかの例示的な実施形態で使用され得る。例えば、より短い波長(例えば、約600nm未満)は、皮膚組織内でかなり散乱され得るとともに、十分な流量およびフォーカスで皮膚の部分に到達するのに十分な侵入深さを欠く可能性があるが、特定の発色団についての高い吸収係数は、これらの影響の一部を相殺し得る。

30

【0022】

例示的な機器は、高収束ビームにおいてEMRを合焦するように構成される光学的配置構成を備えることができる。例えば、光学的配置構成は、約0.5以上、例えば、約0.5から0.9の間の開口数(NA)を有する集束または収束レンズ配置構成を備えることができる。EMRの対応して大きい収束角度は、合焦領域の上方の上に重なる組織内の低い流量と共にレンズの合焦領域内に高い流量および強度を与えることができる。そのような合焦ジオメトリは、ターゲットの組織領域の上方の上に重なる組織内の所望されない熱的損傷を減少させるのを助けることができる。例示的な光学的配置構成は、発光配置構成から集束レンズ配置構成上へEMRを向けよう構成されたコリメート・レンズ配置構成をさらに備えることができる。

40

【0023】

例示的な機器は、合焦領域内の光エネルギーの局所強度またはパワー密度が、約1060nmの波長を有する光エネルギーについては約 10^10 W/cm²以上、例えば、約 10^10 W/cm²から 10^11 W/cm²の間であるようにEMRを合焦するように構成されてもよい。幾らかの実施形態では、(発色団および光エネルギーの波長に一部応じた)吸収効率、および(パルス幅にやはり一部応じた)エネルギー密度などの他のパ

50

ラメータが適切に選択される場合、局所パワー密度は、例えば、約 0.8 W/cm^2 ほどの低さに下がり得る。光学的配置構成は、合焦領域内の小さいスポット・サイズ、例えば、（散乱が減少する空气中で測定されるとき）約 $5 \mu\text{m}$ から約 $100 \mu\text{m}$ の間のスポット・サイズに EMR を集束するように提供され得る。そのような小さい合焦スポット・サイズは、合焦領域内に十分高い局所パワー密度を発生させることを助けることができる。幾らかの例示的な実施形態では、例えば、光エネルギーの波長（複数可）およびそのような波長（複数可）での特定の発色団による吸収係数などの他の要因に応じて、幾分より小さいまたはより大きいスポット・サイズが使用されてもよい。

【0024】

例示的な光学的配置構成を、約 $5 \mu\text{m}$ から $2000 \mu\text{m}$ (2 mm) の間、例えば、約 $5 \mu\text{m}$ から $1000 \mu\text{m}$ の間の表面の下方のある深さにある生体組織（例えば、皮膚組織など）内の位置の上へ EMR の合焦領域を向けるように構成することもできる。この焦点深度は、組織表面と合焦領域の位置を接触させるように構成された機器の下面からの距離に対応することができる。さらなる実施形態では、光学的配置構成を、合焦領域の深さを変更するようおよび/または同時に異なる深さを有する複数の合焦領域を与えるように構成することができる。

【0025】

本開示のさらなる例示的な実施形態では、EMR エミッタ配置構成の位置および/または向き、ならびに/あるいは光学的配置構成の構成要素は、互いに対しておよび/または組織に対して制御可能および/または調整可能とすることができ、それによって組織内の合焦領域（複数可）の位置および/または経路は、変更されてもよい。そのような合焦領域（複数可）の経路の変化は、可変焦点距離、治療されている組織に対しての光学的配置構成および/または EMR エミッタ配置構成の位置を制御可能に変更できる機械的並進器などを有する光学的配置構成を用いて与えられ得る。そのような例示的な合焦領域（複数可）の位置の変化は、組織内の合焦領域（複数可）を「走査」することによって、例えば特定の深さおよび/または複数の深さにおけるあるパターンで、より大きい体積の組織の治療を助けることができる。幾らかの例示的な実施形態では、例えば、約 5 mm / 秒から約 5 cm / 秒の範囲である治療される組織のエリア上の走査速度を有する機械的並進器が、提供され得る。

【0026】

本開示のさらなる例示的な実施形態では、同様の速度で組織にわたって手動で並進させられるように構成されているハンドピースが提供され得る。センサ配置構成が、走査速度を検出するために、そのような手動ハンドピースにまたは機械的に並進させられるデバイスに設けられ、例えば、治療中の局所パワー密度および局所滞留時間などのパラメータの一貫した範囲を維持するために、そのような検出に基づいて、EMR 源および/または光学的配置構成のパラメータ（EMR パルス幅、パルス周波数、パルス・エネルギー等など）に影響を及ぼしてもよい。例えば、走査速度および合焦領域スポット・サイズは、色素を有さない組織に損傷を与えるのを防ぐために、組織内の位置における合焦領域の局所滞留時間を十分に小さく（例えば、約 $1 \sim 2 \text{ ms}$ 未満で）維持するように選択されてもよい。

【0027】

本開示のまたさらなる例示的な実施形態では、例示的な光学的配置構成は、複数のマイクロレンズ、例えば、凸レンズ、平凸レンズなどを含むことができる。各マイクロレンズは、大きい NA（例えば、約 0.5 から 0.9 に間）を有することができる。マイクロレンズは、同様のパターンで真皮組織内に複数の合焦領域を生成するようにアレイ、例えば、正方形または六角形アレイに設けることができる。マイクロレンズの幅は、例えば、約 1 mm から 3 mm 幅の間で小さくすることができる。幾らかの実施形態では、これよりもわずかに広いまたは狭いマイクロレンズがまた提供され得る。本開示のなおいっそうさらなる例示的な実施形態では、マイクロレンズは、円柱レンズ、例えば、凸円柱レンズまたは平凸円柱レンズを含むことができる。そのような円柱マイクロレンズの幅は、小さくす

10

20

30

40

50

ることができ、例えば、約 1 mm から 3 mm 幅の間であり得る。円柱マイクロレンズの長さは、例えば、約 5 mm から 5 cm の間であり得る。複数の小さいレンズの他の例示的な配置構成が、そのような合焦領域が同じまたは異なる深さで与えられ得る（例えば、1 つ以上のマイクロレンズは、別のマイクロレンズとは異なる焦点距離を有することができる）組織内の複数の合焦領域を発生させるために、さらなる例示的な実施形態に用いられてもよい。

【0028】

例示的な放射線放出体配置構成および/または例示的な光学的配置構成は、真皮内に複数の合焦領域を同時に発生させるために、そのようなマイクロレンズのアレイ全体またはその一部にわたって EMR の単一幅ビームを向けるように構成されてもよい。本開示のさらなる例示的な実施形態では、放射線放出体配置構成および/または光学的配置構成は、マイクロレンズの個々のものに EMR の複数のより小さいビームを向けるように構成されてもよい。例えば、（レーザ・ダイオードなどの）複数の EMR 源、ビーム・スプリッタ、または複数の導波路を用いることによって、あるいは個々のマイクロレンズにわたって単一ビームを走査することによって、そのような複数のビームが提供されてもよい。円柱マイクロレンズが提供される場合、EMR の 1 つ以上のビームは、例えば、そのような円柱レンズの長手方向軸と平行な方向にそのような円柱レンズにわたって走査されてもよい。

10

【0029】

本開示のさらに別の例示的な実施形態では、例えば、10 μ s 程度の比較的短い継続時間を有するレーザ・パルスは、熱電子放出によっていくつかの電子を自由にするために、有色素細胞を選択的に加熱するのに使用され得る。約 100 ns 程度のパルス幅を含む本明細書中に説明されたように適切なパラメータを有する第 2 の光エネルギー・パルスは、次いで、集束されて同じ有色素細胞を照射し、それらが局所的に電離された原子または分子を緩和および再結合する前に解放された電子を「ポンプ」し、それによって有色素細胞にまたはその近位にプラズマを選択的に形成することができる。細胞の外部にあり得る組織内に位置する他の有色素ターゲットは、エネルギーの選択的吸収およびプラズマの発生を促進するために照射されることも可能である。

20

【0030】

本開示のまたさらなる例示的な実施形態では、生体組織の有色素領域内にプラズマを選択的に生成する方法が提供され得る。例示的な方法は、光エネルギーが電子の熱電子放出によっていくらかの局所電離を発生させるように有色素領域によって選択的吸収されるように、光学的配置構成を用いて、本明細書中に説明されたように電磁放射（例えば、光エネルギー）を組織内の複数の合焦領域の上へ向け、集束させることを含むことができる。ビーム強度および局所滞留時間は、さらなるエネルギーが自由電子によって吸収されることを可能にするのに十分大きくすべきであり、励起した電子によるさらなる電離、およびそれに続く連鎖反応（物理学文献において「電子なだれ」と呼ばれる場合もある）をもたらして組織内にプラズマを局所的に形成する。

30

【0031】

本開示のこれらおよび他の目的、特徴、および利点は、本添付図面および特許請求の範囲と併用すると開示の例示的な実施形態の以下の詳細な説明を読むと明らかになる。

40

【0032】

本開示のさらなる目的、特徴、および利点は、例示の実施形態、結果、および/または本開示の例示的な実施形態の特徴を示す添付図面と併せて用いられる以下の詳細な説明から明らかになる。

【図面の簡単な説明】

【0033】

【図 1】有色素真皮組織の中に集束される 1 つ以上の放射線のビームの代表的な側面図である。

【図 2】本開示の例示的な実施形態による例示的な機器の断面側面図である。

50

【図 3 A】本開示の幾らかの例示的な実施形態と共に使用することができるマイクロレンズの配置構成の側面図である。

【図 3 B】図 3 A に示された第 1 の例示的なマイクロレンズの配置構成の上面図である。

【図 3 C】図 3 A に示された第 2 の例示的なマイクロレンズの配置構成の上面図である。

【図 3 D】本開示の幾らかの例示的な実施形態と共に使用することができる例示的な円柱マイクロレンズの配置構成の上面図である。

【図 3 E】図 3 D に示された例示的な円柱マイクロレンズの配置構成の斜視図である。

【図 3 F】本開示のさらなる例示的な実施形態と共に使用することができるさらなる例示的なマイクロレンズの配置構成の側面図である。

【図 4】本開示の例示的な実施形態と共に使用することができる走査パターンの概略図である。

10

【図 5】本開示の幾らかの例示的な実施形態による照射されたブタの皮膚の領域の異なる時間で得られた 1 組の例示的な画像である。

【図 6】本開示のさらなる例示的な実施形態による照射されたブタの皮膚の領域の異なる時間で得られたさらなる 1 組の例示的な画像である。

【図 7 A】本開示のまたさらなる例示的な実施形態によるある範囲の深さにわたって照射されたブタの皮膚の領域の異なる時間で得られたさらなる 1 組の例示的な画像である。

【図 7 B】本開示のまたさらなる例示的な実施形態によるより深い深さでかつ図 7 A に示された第 1 の照射走査後 2 週間で照射された図 7 A に示されたブタの皮膚の同じ領域の異なる時間で得られたさらなる 1 組の例示的な画像である。

20

【図 8 A】本開示のなおいっそうさらなる例示的な実施形態による照射されたブタの皮膚の領域の異なる時間で得られたさらなる 1 組の例示的な画像である。

【図 8 B】様々な治療段階における生まれつきの皮膚の検査部位の画像である。

【図 8 C】電子顕微鏡 (EM) によって得られた図 8 B に示されている生まれつきの皮膚の検査部位から得た生検の例示的な画像である。

【図 9】組織内の生体内プラズマ検出のための例示的なシステムの側断面図である。

【図 10 A】照射されたメラニン・タトゥー含有組織およびメラニンでタトゥーされていない組織についての検出された強度スペクトルのグラフである。

【図 10 B】図 10 A の強度スペクトルを得るために照射されたメラニン・タトゥー含有組織試料の断面の顕微鏡写真画像である。

30

【図 11】照射された炭素タトゥー含有組織および炭素でタトゥーされていない組織についての検出された強度スペクトルのグラフである。

【図 12】様々な治療段階における例示的な検査部位の画像である。

【図 13】別の治療の様々な段階における別の例示的な検査部位の画像である。

【発明を実施するための形態】

【0034】

図面全体を通じて、同じ参照番号および参照符号は、特に定めがない限り、例示した実施形態の同様の特徴、要素、構成要素、または部分を示すために使用される。したがって、同様の特徴は、同じ参照番号によって説明され得るものであり、これは、特に明示的に定められていない限り、異なる実施形態間で特徴を交換することがなされてもよいことを当業者に示す。また、次に各図を参照して本開示を詳細に説明するが、それは、例示した実施形態に関連してそのようになされ、図に示された特定の実施形態によって限定されない。添付の特許請求の範囲によって定められる本開示の真の範囲および趣旨から逸脱することなく、変更および修正が記載された実施形態になされてもよいことが意図される。

40

【0035】

本開示の例示的な実施形態は、熱電子プラズマ開始を用いて生体組織中にプラズマを選択的に生成するデバイスおよび方法を提供することができる。熱電子プラズマ開始は、材料を加熱し、一部の熱電子を自由にするところから始まる絶縁破壊とは異なった熱物理学的プロセスである。電子は、そこから来た電離された分子と急速に再結合するが、適切な条件の下で、それらは、レーザ/エネルギー源からの入射光子を吸収してプラズマを開始す

50

ることできる。熱電子プラズマ開始は、発色団による光の線吸収のメカニズムに一部基づき、したがって、生物組織などの複雑な材料内の強化された光吸収の部位で選択的に起こり得る。典型的には、熱電子プラズマ開始は、典型的に高いパワー密度を必要とするが、通常、このパワー密度は、絶縁破壊に必要とされるものよりも（例えば、規模の次数だけ）はるかに低い。したがって、生体組織などの異種の材料では、発色団が組織内に存在する部位で適切な条件の下でパルス・レーザが熱電子プラズマを開始することが可能である。

【0036】

熱電子プラズマ開始は、発色団および/または隣接分子から熱電子を自由にする能力に依存する。一部の分子は、弱く結合した電子を有し、これらの電子は、物質が加熱される
10
ときに自由にされる可能性が高く、一方、弱く結合した電子のない分子は、熱電子を自由にする可能性が低い。組織において、メラニン、多くの弱く結合した電子を有する発色団の一例である。メラニンは、光学スペクトルの大部分にわたって強力な発色団でもある。したがって、メラニンは、例えばパルス・レーザから、十分なパワー密度に曝されるときに、熱電子プラズマ形成のための優先的部位であり得る。対照的に、絶縁破壊によるプラズマ形成は、発色団の存在に左右されない。

【0037】

発色団を加熱して熱電子プラズマを開始する有効性は、エネルギー密度に一部依存する。レーザ・パルスのエネルギーは、レーザ・パワーの時間積分である。とても短い時間間隔で絶縁破壊を開始することができるフェムト秒またはピコ秒レーザ・パルスは、とても
20
短い継続時間のパルスのため、熱電子プラズマ開始に必要なものよりも低いエネルギー密度を有する傾向がある。適切な発色団が存在しかつ局所パワー密度が十分に高いときに、より長いパルス幅は、（フェムト秒領域よりも百万倍長い）マイクロ秒領域内のものでも、幾らかの条件の下で熱電子プラズマ形成を開始することができる。好ましくは、パルス・エネルギーは、十分高い局所エネルギー密度を組織に与えるのに十分な程度まで集束される。

【0038】

本開示の幾らかの実施形態では、1つ以上の特定の波長における、例えば、光エネルギーなどの電磁放射（光エネルギー）は、光エネルギーが発色団を含有する組織の領域によって選択的に吸収されるように、光エネルギーが任意選択でパルス状になり得るおよび/
30
または走査され得る組織の中に集束することができる。そのような光エネルギーの線吸収は、電子の局所熱電子放出をもたらし得る。光エネルギー・パラメータおよびビーム・ジオメトリを適切に選択する場合、組織領域のさらなる照射は、発せられた電子によるさらなるエネルギー吸収をもたらすことができ、これに局所プラズマ形成、およびエネルギーの非線吸収が続く。このやり方は、色素を有さない領域内で比較的少ないエネルギー吸収および関連した組織損傷を発生させつつ、組織の発色団を含む領域内でプラズマによる激しい熱、局所膨張、強い音響波もしくは衝撃波などの応力波、および/または化学反応をもたらす得る。

【0039】

生物組織などの物体の表面の下方のレーザ・ビームの一般的な集束は、例えば、レンズ
40
および/または他の光学部品を用いて物質表面の下方の所与の深さへ調整できる合焦領域に高いパワー密度を与える技法として当業界で知られている。例えば、生きているヒト皮膚の共焦点レーザ顕微鏡イメージングは、組織内でレーザ・ビーム焦点を走査することによって焦点面の深さで組織の詳細な画像を与えることができる。

【0040】

本開示の例示的な実施形態では、レーザ誘起プラズマは、存在し得る発色団による光エネルギーの選択的吸収に一部基づいて組織内の合焦スポットで発生させることもでき、パルス・レーザ・ビームは、合焦スポットが組織内の位置を変化させるときに、複数のレーザ誘起プラズマを生成するように走査または移動することもできる。熱電子プラズマ形成は、本明細書中で上述したように、発色団が存在する部位におけるパワーおよびエネルギー
50

ー密度の閾値レベルを要求する。熱電子プラズマ形成については、組織内のレーザ合焦領域は、レーザ・フォーカス・ジオメトリによって定義される深さでプラズマ形成を開始するように走査することができ、そのようなプラズマは、発色団が存在する部位でのみ選択的に形成することができる。このようにして、集束され走査されるレーザは、組織内部のよく定められた領域内（例えば、1つ以上の焦点面内）で発色団部位に選択的に損傷を与えるのに使用され得る。

【0041】

正常な皮膚は、表皮および毛包内に発色団メラニンを含み、真皮内に含まない。しかしながら、病的状態は、真皮内のメラニン沈着をもたらし得る。これらの状態は、炎症後の色素沈着過度および肝斑を含む。例えば、タトゥー・インク中の顔料粒子などの顔料粒子などの外因性の発色団は、正常な真皮にはやはり存在しないが、一部の条件で存在する。薬物治療後の組織中に存在し得る様々な沈着物は、発色団としても働くことができる。そのような沈着物は、例えば、金、銀、テトラサイクリン、鉄、アミオダロン、クロルプロマジンなどを含み得る。生体組織内に存在し得る他の発色団は、例えば、皮脂腺、皮下脂肪、毛球、細胞膜内の脂質、臓器を囲む脂肪、血管、および幾らかの薬物成分を含む。

10

【0042】

幾らかの治療および条件については、上に重なる表皮に実質的に害をなすことなく、真皮内のそのような発色団粒子の除去を行うことが望ましいものであり得る。本開示の幾らかの例示的な実施形態は、例えば、焦点面内の発色団の部位で熱電子プラズマ形成を選択的に発生させる条件の下で、上に重なる表皮内のそのようなプラズマ形成を引き起こすことなく、真皮内および表皮下方の1つ以上の面内でパルス・レーザの合焦スポットまたは領域を走査することを含むそのような発色団の除去のための方法および機器を提供することができる。そのようなプラズマ形成は、真皮内の発色団の部位に形成されたプラズマから生じる物理的および/または化学的メカニズムによって真皮組織への局所選択的損傷を発生させることもできる。

20

【0043】

実際には、本明細書中に説明されたように、熱電子プラズマを開始できる近赤外放射線の走査された合焦領域または複数の合焦領域は、約2 mm (2000 μm)の皮膚の深さまで達成することができる。表皮は、(概してより厚い手のひらおよび足の足裏を除いて)公称で0.1 mmの厚さであり、適切な電磁特性、時間的特性、および光学特性を有するレーザの焦点面が真皮内および表皮下方で達成でき、真皮内の発色団部位でおよび/または真皮内の発色団部位の近位で選択的に熱電子プラズマ形成を可能にするようになっている。皮膚または組織内のターゲットの発色団部位に物理的および/または化学的な損傷を与えた後、流体輸送、リンパ管アップテイク、食作用、および/または酵素消化などの生物学的プロセスは、変貌した発色団部位を真皮から最終的に輸送、除去、または消化することができる。また、プラズマを発生させるために照射されるそのような発色団を含む生体細胞またはこの近位にある生体細胞は、例えば、壊死またはアポトーシスによって損傷を受け、修飾され、または死滅し得る。

30

【0044】

光放射のより短い波長(例えば、光学スペクトルの紫、および紫外端に向かって)は、皮膚組織の不均質な構造により、より長い波長よりも多大に散乱させられる傾向がある。本明細書中に説明されるように、そのような散乱は、組織上へ向けられた光エネルギーの有効侵入深さを減少させることができるとともに、光エネルギーのビームを小さい合焦領域中に集束するのを抑制することもできる。概して、これらのより長い波長は、あまり散乱を受けないので、光学スペクトルの近赤外部分(いわゆる光学ウィンドウ)は、組織の中へのより深い貫通が可能である。真皮のメラニンがターゲット発色団であるとき、約600から1100 nmの間の波長が、メラニンによる良好な吸収と共に皮膚組織の中への有効な貫通のために好ましい。幾らかの実施形態では、光学スペクトルの紫外、青、緑、および黄色の各領域を含むより短い波長を、使用することができる。光エネルギーの1つ以上の波長の選択は、例えば、所望の焦点深度(複数可)およびタイプ(複数可)、なら

40

50

びに組織内の1つ以上の深さに存在する発色団の濃度に基づき得る。

【0045】

合焦領域のサイズ/幅、品質、および生体組織の中に向けられた集束されたレーザ・ビームのビーム軸に沿った長さは、レーザ・ビームの発散、レーザ・モード構造、ビーム集束光学部品の開口数、集光系光学部品の収差、組織表面での組織の中へのビームのカップリング（例えば、表面反射および屈折効果）、および組織の光散乱特性のような要因によって決定することができる。

【0046】

「レイリー長」は、光軸に沿った合焦領域の広がりまたは長さを説明するために使用される用語である。例えば、レイリー長は、皮膚組織の中に向けられるビームについての深さまたはz軸に沿った合焦領域のサイズを説明することができる。レイリー長は、例えば、レーザ源の発散、光エネルギーの波長、レーザ・モード（複数可）、光学素子による収束前のビームの元の直径、および集束系の開口数のような要因によって影響を受ける。例えば、ビームが合焦領域（および合焦領域を越えて同様の角度での広がり）に到達するとき、ビームの外部境界が比較的大きい角度で収束する高収束ビームは、比較的小さいレイリー長を示すことができる。より小さい集束される収束角度は、ビームがビーム軸に沿った距離に対してゆっくり収束および発散するときに、より大きいレイリー長をもたらす。典型的には、レイリー長は、横断合焦スポット直径よりも数倍大きい。

【0047】

集束光学設計および/またはレーザ・モード構造を変えることによって、幅広い様々なレーザ合焦スポットが生成可能であり、これは、スポット・サイズまたは幅（例えば、合焦領域内のビームの軸に直交する特性長）などの幾何学的なパラメータ、およびレイリー長（例えば、ビームの長手方向軸に沿った合焦領域の寸法）によって特徴付けられる。生体組織内のプラズマを（熱電子放出によって）選択的に開始する合焦領域の適切な寸法を、ターゲットとされる発色団のサイズ、（合焦領域のサイズと共に、局所パワーおよびエネルギー密度に影響を及ぼす）光エネルギー源のパルス・エネルギーおよびパワー、（特定の時間間隔で組織の体積内で走査できる深さの範囲にさらに影響を及ぼす）レイリー長などの要因に基づいて選択することができる。例えば、真皮色素沈着は、メラニンから、タトゥーから、または薬物からであろうと、典型的には、それら自体直径が約10 μmである細胞内に収容される。したがって、およそこのサイズ以上のスポット・サイズ/直径は、幾らかの実施形態では、例えば、細胞内の任意の発色団によるエネルギー吸収を助けるために細胞全体を照射することが望ましいものであり得る。他の実施形態では、例えば、小さいエリアが照射されている場合、または走査速度が十分高い場合、より小さいスポット・サイズが使用されてもよい。

【0048】

次に、真皮のメラニンを多く含んだ領域内のプラズマ形成を説明する本開示の例示的な実施形態が、いくらか詳細に説明される。本開示のさらなる実施形態は、例えば、ヘモグロビン、幾らかのタトゥー・インク等などの組織内に存在し得る選択性が他の発色団によって支配される他の生体組織内で選択的プラズマ形成をもたらすことができる。

【0049】

図1には、皮膚組織の断面の例示的な概略側面図が示されている。皮膚組織は、皮膚表面100と、上表皮層110または表皮とを含み、典型的には、表皮層110または表皮は、人体の大半にわたって約60~120 μmの厚さである。真皮の厚さは、人体の大半にわたって約2~3 mmであるが、それは、足の足裏などの身体の他の部分でわずかにより厚いものであり得るとともに、まぶたなどの他の部位で特に薄い。下に横たわる真皮層120または真皮は、表皮110の下方からより深い皮下脂肪層（図示せず）へ延びる。過度の量のメラニンを含む有色素細胞または領域130の集団が、図1に示されている。そのような真皮色素沈着は、皮膚における表皮の（または「深い」）肝斑状態の典型である。

【0050】

10

20

30

40

50

本開示の例示的な実施形態では、電磁放射のビーム（光エネルギー）150（例えば、光エネルギー）は、真皮120内に位置し得る1つ以上の合焦領域160の中に集束することができる。光エネルギー150は、メラニンによって優先的に吸収できる1つ以上の適切な波長で与えることができる。光エネルギー波長（複数可）は、真皮120の他の色素を有さない領域に対して、有色素領域130によるエネルギーのある程度強化された吸収を与えるように選択することができる。

【0051】

本開示の例示的な一実施形態では、1060nmの波長を有するYbファイバ・レーザを、光エネルギーを発生させるのに使用することができる。さらなる実施形態では、約600nmから1100nmの間の波長を有する光エネルギーは、十分な強度および組織内の発色団による吸収の選択性を達成するために、本明細書中に説明されたように、十分な集束ならびに/または適切なパワーおよび流束量と共に与えることができる。本明細書全体を通じて説明されるように、光エネルギー波長、局所パワー密度または強度、および局所照射時間の幾らかの組み合わせは、所望の効果をもたらすために組み合わせられてもよい。

10

【0052】

本開示のさらなる例示的な実施形態では、図2の図に概略的に示される機器200は、光エネルギー150、例えば、光エネルギーでそれを照射することによって、組織内にプラズマを選択的に発生させるように与えられ得る。例えば、機器200は、放射線放出体配置構成210と、放射線放出体配置構成210と治療されるターゲット組織との間に設けることができる光学的配置構成とを備えることができる。例えば、光学的配置構成は、第1のレンズ配置構成220と第2のレンズ配置構成230とを備えることができる。これらの例示的な構成要素は、任意選択で、ハンドピース250または他のハウジングもしくはエンクロージャに設けることもできる。機器200は、治療される組織の表面100に接触するように構成された接触面をさらに備えることができる。一実施形態では、接触面240は、第2のレンズ配置構成230を備えることができる。本実施形態では、接触面240は、機器200が治療される組織上にあるときに、接触面240が下に横たわる組織の局所圧縮を行うように、凸状とすることができる。

20

【0053】

アクチュエータ配置構成260が、機器200の動作を制御するために、例えば、エミッタ配置構成210を稼働させるおよび/またはオフにする、機器200の幾らかの動作パラメータを制御または調整するなどのために設けられてもよい。放射線放出体配置構成210のための電源（図示せず）が設けられ得る。例えば、電源は、ハンドピース250内に設けられた電池、およびエミッタ配置構成210と外部電源（例えば、電気コンセントなど）との間に設けられた電気コードまたは他の導電性接続などを備えることができる。

30

【0054】

放射線放出体配置構成210は、例えば、1つ以上の光エネルギー源（例えば、フラッシュ・ランプ励起パルス・レーザ、Qスイッチ式レーザ、モード同期式パルス・レーザ、Qスイッチ式ファイバ・レーザ、またはダイオード励起固体レーザなどのパルス・レーザを含む）を備えることができる。これらのレーザは、場合によっては、ダイオード・レーザ、光ファイバ、導波路、または光エネルギー150を発生させるおよび/または発するように構成される他の構成要素によって電力が供給され、それを光学的配置構成220の方またはその上へ、例えば、第1のレンズ配置構成220の上へ向けることができる。さらなる例示的な実施形態では、放射線放出体配置構成210は、1つ以上の導波路（例えば、光ファイバ）（図示せず）の遠位端を備えることができ、この導波路は、光エネルギー150をレーザ（図示せず）などの外部光エネルギー源から第1のレンズ配置構成220の方またはその上へ向けるように構成または適合され得る。

40

【0055】

本開示のさらなる例示的な実施形態では、図1および図2に概略的に示されるように、

50

電磁放射（光エネルギー）150は、組織120内に位置し得る1つ以上の合焦領域160の中に集束され得る。例示的な光学的配置構成は、光エネルギー150の1つ以上の高収束ビームを与えるように構成することができ、各そのようなビームは、機器200の下部から発することができ、機器200の下面の下方に、例えば、接触面240の下面の下方に特定の距離で位置するより狭い合焦領域160へ収束することができる。光エネルギー150のそのような収束は、上に重なる組織（例えば、図1における表皮110、および真皮120の上部）を下側流束量で照射しつつ、合焦領域160内で高い局所流束量および強度をもたらすことができる。幾らかの実施形態では、合焦領域160は、接触面240の下面にまたはそのとても近くに位置することができ、したがって、これにより、接触面240と接触する組織の表面領域の高い強度照射を与える。

10

【0056】

第1のレンズ配置構成220は、光エネルギー150をエミッタ配置構成210から第2のレンズ配置構成230の方へまたはその上へ向けるように適合および/または構成することができる。第1のレンズ配置構成220は、例えば、1つ以上のレンズ、反射板、一部または全部銀めっきされたミラー、プリズム、および/またはビーム・スプリッタを備えることができる。例えば、第1のレンズ配置構成220は、図2に示すようにエミッタ配置構成210から第2のレンズ配置構成230の上へ発せられた光エネルギー150をコリメートまたは位置合わせするように構成されていてもよい。第1のレンズ配置構成220は、例えば、対物レンズなどを備えることができる。

20

【0057】

第2のレンズ配置構成230は、第1のレンズ配置構成220から光エネルギー150を受け取り、それを、図1に示すように、真皮120内の1つ以上の合焦ゾーン160、または他の組織に向けるように構成および/または適合することができる。例えば、第1のレンズ配置構成220はコリメート・レンズであってもよく、第2のレンズ配置構成230は、例えば、図2に示すように単一の対物レンズ、1つ以上の平凸レンズ、または円柱レンズなどを備える集束レンズとして働くことができる。様々な例示的な光学的配置構成が、1つ以上の合焦領域160を生成するために使用され得る。そのような光学的配置構成のいくつかの実施形態は、以下本明細書中により詳細に説明される。幾らかの実施形態では、（2つ以上のレンズ、反射板、プリズムなどを含み得る）単一の光学的配置構成は、光エネルギー150を合焦領域160の中に集束するのに使用することができる。

30

【0058】

図2に示すように、光エネルギー150の高収束ビームは、接触面240を通過するとき（例えば、機器200が表面100を照射のために皮膚上に置かれているときに、高収束ビームが皮膚組織の表面100に入るとき）比較的「外に広げられる」。光エネルギー150の幾何学的特性、時間的特性、およびパワー特性を、合焦領域160の上にある組織に所望されない加熱および損傷を及ぼすことを防ぐために、本明細書中に説明されるように、皮膚表面100におけるおよびその近くの光エネルギー150の流束量および強度が十分低いように、選択することができる。次いで、光エネルギー150は、合焦領域160内またはその近位の有色素領域130による光エネルギー150のかなりの吸収を助けるために、合焦ゾーン160内で十分な強度および流束量に集束することができる。このようにして、本発明の例示的な実施形態は、上に重なる組織および周囲の色素を有さない組織への所望されない損傷を発生させることなく、真皮120内の有色素領域130をターゲットにしてそれらを選択的に加熱するとともに、プラズマをさらに発生させることができる。

40

【0059】

約70～80度の例示的なビーム収束角度が、図1および図2に示されている。概して、収束角度は、約40度以上、例えば、約90度以上でさえもあり得る。そのような狭くない収束角度は、合焦領域160での光エネルギー150の大きい局所強度および流束量を発生させることができ、一方、上に重なる（および下に横たわる）組織領域中の対応する流束量は、ビームの収束および発散により下がり得る。他の収束角度も可能であり、本

50

開示の範囲内であることを理解されたい。

【0060】

したがって、組織表面の下方の組織領域内でプラズマを発生させるのに機器200が使用されるとき、第2のレンズ配置構成230の有効開口数(NA)は、例えば、約0.5から0.9の間などの約0.5を超える大きいのが好ましい。開口数NAは、一般に、光学において、 $NA = n \sin \theta$ として定義され、ただし、nはレンズが作用している媒体の屈折率であり、 θ はビームの収束角度または発散角度の半分である。光エネルギー150は、約1の屈折率を有する周囲空気を通じてレンズに入る。したがって、約0.5から0.9の間のNA値に対応する合焦領域160に向かう光エネルギーのビームの例示的な収束半角は、約30から65度の間であり得る。したがって、合計収束角度の例示的な範囲は、約60から130度の間であり得る。不注意で損傷を受け得る上に重なる組織がほとんどまたはまったくないので、NAは、例えば、組織の表面領域が照射されているとき、より小さいものであり得る。

10

【0061】

有効NAのより大きい値は、より大きい収束角度、および組織表面100と合焦領域160との間の局所ビーム強度と流量の対応するより大きい差を与えることができる。したがって、より大きいNA値は、有色素領域130よりも上に重なる組織に、より小さい強力な照射レベルを与えることでより大きい「安全マージン」をもたらすことができ、それによって上に重なる組織内で熱的損傷を発生させる可能性を減少させる。しかしながら、より大きいNA値によって、入射光エネルギー・ビームのエリアに対しての合焦領域160のサイズが減少し得、これはこれによって真皮120内の有色素組織の比較的より小さい治療体積を照射することができる。そのようなより小さい治療体積は、理にかなった時間で皮膚の大きいエリアを治療する効率を減少させ得る。したがって、幾らかの実施形態では、(例えば、ビーム・パワー、走査速度等などの他のシステム・パラメータを適切に調整することによって)わずかにより大きい値またはより小さい値のNAが使用されてもよいが、約0.5から0.9の間の例示的なNA値は、安全要因と治療効率の間の理にかなった妥協を与えることができる。

20

【0062】

合焦領域160(例えば、「スポット・サイズ」)の幅は、小さくすることができ、例えば、約100 μm 未満、例えば、50 μm 未満、または10 μm 未満である。概して、合焦領域は、光エネルギー150が最高強度で存在する体積測定領域として定義することができる。例えば、合焦領域160は、組織内の光エネルギー150の散乱、光学部品(例えば、レンズおよび/または反射板)の収差または非理想特性、光エネルギー150の入射光線の経路のばらつきなどのような要因のため、理想化されたスポットとして存在することができない。さらに、図1および図2に概略的に示されるように、合焦領域160は、組織内で小さい範囲の深さにわたって広がることができる。概して、機器200に対しての合焦領域のサイズおよび位置を、光学的配置構成(例えば、第1および第2のレンズ配置構成220、230)の特性および構成、発光配置構成210により与えられる光エネルギー150の特性、ならびに治療される組織の光学特性に基づいて決定または選択することができる。

30

40

【0063】

幾らかの例示的な実施形態では、合焦領域160(例えば、「スポット・サイズ」)の幅は、50 μm 未満、例えば、10 μm 未満であり得る。合焦スポット直径またはスポット・サイズは、実際の集束した(例えば、収束)ビームの最小直径として一般に定義され得、これは、集束したビームが入るときに合焦領域を収束し、集束したビームが出るときに合焦領域を発散させる。パラメータ、成分、および集束光学的配置構成および/またはレーザ・モード構造の構成を変更することによって、幅広い様々なレーザ合焦スポット・サイズを生成することができる。最小理論的ビーム合焦スポット・サイズは、光回折およびレーザ出力中に存在する光モードの数によって決定することができ、回折に制限される合焦スポット・サイズと呼ばれている。典型的には、この最小スポット・サイズは、対応

50

する光の波長の数倍である。例えば、（良好な集束特性を有する）1060 nmのシングル・モード・ファイバ・レーザを用いて、真皮の中に集束する光学系についての回折に制限される合焦スポット直径は、約5 μm未満である。実際には、光学部品の組織および収差内の光散乱などの影響は、この回折に制限される最小値よりも大きい合焦スポットをもたらす。

【0064】

典型的には、メラニン、タトゥー・インク、または薬物成分などの真皮色素沈着は、それ自体直径が約10 μmである細胞内に含まれる。レーザ合焦スポット直径は、使用される所望の結果およびレーザ/光学部品に応じて、そのようなターゲット細胞の直径よりも大きいまたはそれよりも小さいものであり得る。低パワー出力を有するレーザは、十分なエネルギーおよびパワー密度を実現するために比較的より小さいサイズに集束され得る。代替として、より高いパワーのレーザは、比較的より大きいスポット・サイズを用いてプラズマを熱電子的に開始することができる。そのようなより大きいスポット・サイズは、例えば、より短い時間で組織の所与のエリアまたは体積にわたって走査されて、組織の体積内の発色団部位でプラズマを選択的に生成することができる。

10

【0065】

例えば、スポット・サイズについての理論上の下側は、 $1.22 \lambda / NA$ と概算することができ、ただし、 λ は電磁放射の波長であり、NAはレンズの開口数である。約1060 nmの波長および0.5のNAについて、理論上の最小スポット・サイズは約2.6ミクロンである。実際のスポット・サイズ（または合焦領域160の幅）は、（熱電子放出を開始し、続いてプラズマを発生させるのに十分な）合焦ゾーン160内の光エネルギー150の十分高いパワー密度または密度を与えるのに十分小さいように選択することができる。例えば、特定のパルス幅およびピーク（または平均）パルス・パワー（または合計パルス・エネルギー）を有する所与のパルス・レーザ源について、より小さいスポット・サイズは、より大きい強度（またはパワー密度）という結果になる。幾何学的検討に基づいて、合焦領域内の特定の光ビーム・パルスのパワーおよびエネルギー密度は、合焦スポット・サイズの平方に反比例する（または合焦スポット・エリアに反比例する）。

20

【0066】

集束レンズ配置構成230の特定の例示的なNA値について、表面におけるビーム半径は、集束レンズによって与えられる収束の半角のタンジェントによって乗じられる焦点深度として推定することができる。一例として、NA値0.5は収束半角約30度に対応し、このためタンジェントは0.577である。組織の中への200ミクロンの例示的な焦点深度については、皮膚表面100における収束光エネルギー・ビームの半径は、約115ミクロン（ 0.577×200 ）であり、表面における合計ビーム幅は、約230ミクロンである。局所強度は、特定のビーム・パワーについてのビームの局所断面積に反比例する。したがって、20ミクロンのスポット・サイズ（合焦領域幅）について、合焦領域における流束量の皮膚表面における流束量に対する比（表面と合焦スポットの間の吸収を無視する）は、約 $(230/20)^2$ 、または約130:1である。組織表面と合焦領域の間の光エネルギーの一部の吸収により、実際の流束量比は、幾分より小さい可能性がある。それにもかかわらず、この例示的な計算は、高いNAを有する集束レンズは、合焦領域内の強度と比較して組織の表面領域内の比較的低い強度を発生させることができることを示す。

30

40

【0067】

本開示のさらなる例示的な実施形態では、そのような複数の合焦領域160は、例示的な機器によって同時に発生させることができる。またさらなる実施形態では、本明細書中により詳細に説明するように、合焦領域（複数可）160は、理にかなった時間でより大きい体積の組織を照射するために、発色団を含有する組織の部分を通じて走査または横断することができる。

【0068】

真皮肝斑を示す皮膚組織内にプラズマを選択的に発生させる幾らかの例示的な実施形態

50

では、皮膚表面 100 の下方の合焦領域 160 の深さは、約 2000 μm までとすることができる。本開示のいくつかの例示的な実施形態では、皮膚（または他の組織）表面の下方の例示的な焦点深度は、約 5 μm から約 1000 μm の間とすることができ、これにより合焦領域 160 の上方のエネルギーの過度の散乱または吸収なしで達成することができる治療深さの範囲を可能にする。本開示のさらなる例示的な実施形態では、合焦領域 160 の深さは、約 120 μm から 400 μm の間、例えば、約 150 μm から 300 μm の間とすることができる。これらの後者の例示的な深さの範囲は、真皮肝斑を示す皮膚内の有色素領域 130 の観察された深さにほぼ対応し得る。接触面 240 が、皮膚表面 100 に配置されるとき、下に横たわる組織を平らにすることができるので、例示的な焦点深度は、機器 200 の底部（例えば、接触面 240 の下面）と光エネルギー 150 の合焦領域 160 からの距離に対応し得る。したがって、皮膚内の合焦領域 160 の深さは、ハウジング 250 内の光学的配置構成 220、230 の構成に基づいて選択または制御され得る。

【0069】

本開示の様々な例示的な実施形態では、光エネルギー 150 は、第 1 のレンズ配置構成 220 と第 2 のレンズ配置構成 230 との間でコリメートされる（例えば、光エネルギー・ビーム内の光線は、互いに実質的に平行である）、収束、または発散となり得る。またさらなる例示的な実施形態では、放射線放出体配置構成 210、ならびに / または光学的配置構成の構成要素（例えば、第 1 のレンズ配置構成 220 および / もしくは第 2 のレンズ配置構成 230）は、光エネルギー 150 の経路が変更可能であるように制御可能または調整可能であり得る。光エネルギー 150 の経路のそのような例示的な変動は、機器が組織に対して固定保持されるとき、照射されている組織内の合焦領域 160 の深さ、幅、および / または位置の対応する変動を与えることができる。

【0070】

例えば、光エネルギー 150 の位置および / または角度は、第 2 のレンズ配置構成 230 内のレンズの光軸に対してずれていてもよい。代替として、または加えて、光学的配置構成に入るまたは光学的配置構成内の光エネルギー 150 の収束または発散は、変更されてもよい。光エネルギーのジオメトリおよび / または経路のそのような変動は、合焦領域（複数可）160 の深さおよび / または横方向位置の変動を与えることができる。このようにして、機器 200 が治療される組織のエリアの上に保持固定される間に、より大きい体積の組織は照射され得る。フォーカス領域特徴のそのような例示的な変動は、（限定するものではないが、有色素細胞または血管構造を含む）発色団を含有する組織内の複数の深さ範囲および / または位置の治療を助けることができる。

【0071】

光エネルギー 150 のジオメトリおよび / または経路の例示的な調整および / または変更は、例えば、放射線放出体配置構成 210、第 1 のレンズ配置構成 220、および / または第 2 のレンズ配置構成 230 に結合できる 1 つ以上の並進器、可動ミラー、ビーム・スプリッタ、および / またはプリズムなどを用いて達成することができる。さらなる実施形態では、機器 200 は、1 つ以上の深さでより大きい体積の組織を照射するために、治療される組織のエリアの上に並進させられ、それによってより大きい組織体積内の発色団を含む領域をより多数ターゲットとすることができる。そのような並進は、制御可能並進用機器を用いて行うことができ、または代替としてそのような並進は、手動で、例えば、使用者に機器を手で保持させ、この機器を組織表面の上で移動させることによって行うことができる。手動と自動の並進移動の組み合わせが、またさらなる実施形態で与えられ得る。

【0072】

さらなる例示的な実施形態では、図 2 の例示的な機器 200 は、例えば、組織の上を手動で走査される間に、治療される組織に対しての機器 200 の速さおよび / または位置を検出するセンサ配置構成を備えることができ、存在する場合、データは、制御配置構成（図示せず）へ送られ、これはレーザおよび / または並進用機器の出力パラメータに影響を

及ぼすことができる。例えば、コンピュータ・マウス・デバイスに見られるものと同様の機械的または光学的モーション検出配置構成は、使用中に機器 200 の速さおよび / または位置を追跡するために使用することができる。速さおよび / または位置データに基づくフィードバック制御は、例えば、パルス幅、パルス周波数、パルス・エネルギーなどのパラメータに影響を及ぼすために使用することができる。適切な制御は、限定するものではないが、発色団から離れたプラズマ形成、または（例えば、表皮内の）上に重なる組織の過度のエネルギー照射を含む所望されない組織損傷を防ぐために、本明細書中に説明された様々なパラメータ範囲および現象と共に、従来の制御技法の適用に基づいて実施することができる。同様の追跡デバイスは、皮膚科学治療に使用されるハンド・スキャナ式フラクショナル・レーザ（例えば、Reliant Fraxel（登録商標）レーザ・システム）におけるデバイス制御のためにうまく用いられている。

10

【0073】

本開示の一実施形態では、第 2 のレンズ配置構成 230 は、例えば、図 3 A に示された例示的な構成の概略側面図に示されるような複数のマイクロレンズ 300 を含むことができる。例えば、マイクロレンズ 300 は、図 3 A に示されるもののような任意の従来のタイプの収束レンズ、例えば、凸レンズまたは平凸レンズを含み得る。図 3 A に示されるように、マイクロレンズ 300 は、光エネルギー 150 を下に横たわる真皮 120 または他の組織内の複数の合焦領域 160 に合焦するように構成することができる。

【0074】

各マイクロレンズは、大きい NA（例えば、約 0.5 から 0.9 の間）を有することができる、それにより光エネルギー 150 は、（比較的低い強度 / パワー密度および流束量を有する）皮膚または他の組織の表面 100 におけるまたはその近くの比較的幅広いエリアから（より高い強度 / パワー密度および流束量を有する）真皮 120 または他の組織内の合焦領域 160 内の小さい幅へ収束する。そのような光学特性は、高い強度のエリアまたは体積が発色団を含む組織の体積（例えば、有色素細胞 130）から離れるのを防ぎつつ、十分な強度の光エネルギー 150 を合焦領域 160 内で与えてプラズマ形成を開始することができる、それによって色素を有さない皮膚組織の上に重なる、下に横たわる、および / または隣接した体積に損傷を及ぼす可能性を減少させる。

20

【0075】

マイクロレンズ 300 は、限定するものではないが、図 3 B のそのような例示的な構成の上面図に示されたもののような実質的に正方形または長方形のレイなどの任意の幾何学的なパターンに設けることができる。本開示のさらなる例示的な実施形態によれば、マイクロレンズ 300 は、図 3 C に示すように六角形レイに設けられてもよい。またさらなる例示的な実施形態において、マイクロレンズ 300 の他の例示的なパターンおよび / または形状が設けられてもよい。マイクロレンズ 300 の幅は、小さくてもよく、例えば、約 1 mm から 3 mm の間の幅であってもよい。幾らかの例示的な実施形態では、これよりもわずかにより広いまたはより狭い例示的なマイクロレンズ 300 を設けることもできる。マイクロレンズ 300 のレイは、レンズ・レイの焦点面（複数可）内で経時的に合焦スポットによって照射される組織体積の密集レイ（または連続的な領域）を与えるようにそれ自体が移動または走査され得る。

30

40

【0076】

本開示のさらなる実施形態では、放射線放出体配置構成 210 および / または第 1 のレンズ配置構成 220 は、（例えば、図 2 に示されるもののような）光エネルギー 150 の単一幅ビームをマイクロレンズ 300 のレイ全体またはそのかなりの部分の上に向けるように構成することができる。そのような例示的な構成は、同時に組織内に複数の合焦領域 160 を発生させることができる。さらなる例示的な実施形態では、放射線放出体配置構成 210 および / または第 1 のレンズ配置構成 220 は、光エネルギー 150 の複数のより小さいビームをマイクロレンズ 300 の個々のものの上へ向けるように構成されてもよい。またさらなる例示的な実施形態によれば、放射線放出体配置構成 210 および / または第 1 のレンズ配置構成 220 は、光エネルギー 150 の 1 つ以上のより小さいビーム

50

をマイクロレンズ300のレイの一部の上へ、例えば、単一のマイクロレンズまたは複数のマイクロレンズ300の上へ向けるように構成されてもよく、より小さいビーム（複数可）が、マイクロレンズ300のレイの上で走査されてもよく、それによって複数の合焦領域160が、照射される組織内で連続的にまたは非同時に生成されてもよい。

【0077】

本開示のなおいっそうさらなる例示的な実施形態では、例えば、図3Dの例示的な上面図および図3Eの例示的な斜視図に示すように、マイクロレンズ300は、円柱レンズ、例えば、凸円柱レンズまたは平凸円柱レンズを含み得る。本明細書中に使用される文脈において、「円柱」は、必ずしもレンズの丸い面が円形であることを必要とせず、幾らかの実施形態では、それは、楕円または他の滑らかであるが非円形のプロファイルを有してもよい。そのような円柱レンズは、レンズの長手方向軸に直交する任意の断面で均一なプロファイルを有してもよい。

10

【0078】

円柱マイクロレンズ300の幅は、小さくてもよく、例えば、約1mmから3mmの間の幅とすることができる。円柱マイクロレンズ300の長さは、約5mmから5cmの間、例えば、約5mmから約2cmの間とすることができる。この幅および長さは、放射線放出体配置構成210によって発せられる総パワー、マイクロレンズ300のレイのサイズ全体などのような要因に基づいて選択することができる。幾らかの例示的な実施形態では、わずかにより短いまたはより長いおよび/またはわずかにより狭いまたはより広い円柱マイクロレンズ300が設けられてもよい。

20

【0079】

本開示の幾らかの例示的な実施形態では、図3Eに示されるように、マイクロレンズ300の例示的なレイのいずれかが、接触面240に設けられ（またはその一部として形成され）てもよい。そのような構成は、組織表面に近いマイクロレンズ300の配置を助けることができるとともに、例えば、使用中に接触面240が組織表面に接触するときに、組織内の合焦領域160のより正確な深さを助けることもできる。

【0080】

本開示のさらなる例示的な実施形態では、放射線放出体配置構成210および/または第1のレンズ配置構成220は、（図2に示されたものなどの）光エネルギー150の単一幅ビームを円柱マイクロレンズ300のレイ全体またはそのかなりの部分の上へ向けるように構成することができる。そのような例示的な構成は、組織120内に複数の合焦領域160を同時に発生させるおよび/または生成することができる。これらの合焦領域160は、（例えば、円柱マイクロレンズ300の長手方向軸に沿って）一方向に細長く、かつ円柱マイクロレンズ300の長手方向軸に直角な方向に狭い（例えば、約100μm未満の幅、約50μm未満の幅、またはさらには約10μm未満の幅）。例えば、例示的な機器200が、治療される組織のエリアの上で、例えば、円柱マイクロレンズ300の長手方向軸に実質的に直角な（または任意選択でそれに対してある他の角度の）方向に走査されるとき、そのような「線集束した」光エネルギー150は、より大きい体積の組織をより効率的に照射するために使用することができる。

30

【0081】

本開示のなおいっそうさらなる例示的な実施形態によれば、放射線放出体配置構成210および/または第1のレンズ配置構成220は、光エネルギー150の1つ以上のより小さいビームを円柱マイクロレンズ300の1つ以上の上へ向けるように構成することができる。例えば、光エネルギー150は、例えば、図3Dに示されるもののような細長いエリア320の上の、1つ以上の円柱マイクロレンズ300の上へ向けられてもよい。放射線放出体配置構成210および/または第1のレンズ配置構成220は、例えば、図3Dおよび図3Eに示す矢印によって示される長手方向に沿って（またはそのような方向に沿って前後に）（例えば、光学的配置構成中の1つ以上の可動ミラー、プリズム、導波路などを使用して）円柱マイクロレンズ300の上で照射されたエリア320を走査または横断するようにさらに構成することができる。それによって複数の細長い合焦領域160が

40

50

走査中に真皮120の中に次第に発生する。光エネルギー150のそのような走査は、真皮120内の延長線の形状を有する照射された合焦領域160を生成することができる。機器200は、例えば、照射中に、円柱マイクロレンズ300の長手方向軸に平行でない方向に、治療される皮膚の領域にわたって横方向に横断することもでき、それにより細長い合焦領域160は、真皮120を通じて移動することができるとともに、より大きい体積の組織を照射することができる。例えば、本明細書中に説明されるように、そのような横方向の横断は、約5mm/秒から5cm/秒の間であり得る。そのようなより大きい体積の組織のより均一な照射を与えるために、円柱の軸に沿った光エネルギー・ビームの走査速度は、より大きくすることができ、例えば、約10cm/秒よりも大きい。円柱レンズ軸に沿った光エネルギー150の走査レート、皮膚上の機器200の横断速度、光エネルギー・エミッタ配置構成210のパワー、および合焦領域160の幅は、本明細書中に説明された例示的な流束量範囲内にある細長い合焦領域160によって真皮120の部分内に発生する局所流束量を与えるように選択することができる。

10

20

30

40

50

【0082】

本開示の例示的なおいてさらなる実施形態では、円柱形または球形マイクロレンズ300の一部は、例えば、図3Fの例示的な概略図に示すように、異なるNA値、異なるサイズもしくは半径、および/または異なる有効焦点距離を有することができる。皮膚表面100の下方のマイクロレンズ300の異なる焦点深度は、例えば、約120 μ mから400 μ mの間、例えば、約150 μ mから300 μ mの間とすることができる。焦点距離のそのような例示的な変更により、異なる深さで合焦領域160を生成することができ、これにより例示的な機器200が治療される皮膚のエリアの上で並進させられるときにより大きい体積の真皮120の照射という結果になり得、それによってより多数の存在し得る有色素細胞130をターゲットとする（例えば、真皮120内のより浅い有色素細胞130とより深い有色素細胞130の両方を照射する）。

【0083】

例示的な一実施形態では、放射線放出体配置構成210および/または第1のレンズ配置構成220は、第2のレンズ配置構成230またはマイクロレンズ・アレイ300の上へ向けられるとき、光エネルギー150の入射角を変更するようにさらに構成されてもよい。そのような角度の変更は、組織100に対して機器200または任意のレンズを並進させることなく、合焦領域160を複数のパルスから複数の位置に向けることができる。そのような入射角の変更は、組織100に対して機器200および/またはレンズの固定位置ごとに複数のスポットを照射することによって走査中に組織のより均一な照射を与えることができる。

【0084】

本開示の別の例示的な実施形態では、第1のレンズ配置構成220、第2のレンズ配置構成230、および/またはマイクロレンズ・アレイ300は、機器200と合焦領域160との間の焦点距離を制御可能に変更するために、（例えば、アクチュエータなどを用いて）構成することができる。そのような焦点距離の変更は、組織100に対して機器200または任意のレンズを並進させることなく単一の位置で複数のパルスから複数の深さへ合焦領域160を向けることができる。このタイプの走査パターンは、合焦領域を組織上の別の(x-y)位置に前進させる前に、走査手順中に各位置で複数の深さ(z値)を照射するために使用することができる。一実施形態において、ある位置で照射された連続した深さは、（特定のx-y位置で照射しつつ、焦点距離を減少させることによって）より深くからより浅くへ変更することができる。代替として、焦点距離は、（特定のx-y位置で照射しつつ、焦点距離を増加させることによって）より浅くからより深くへ変更することができる。いずれの深さシーケンスも、組織のより深くまたは上に重なる領域への照射の影響、組織中の発色団の深さ分布等などの他の要因に基づいて使用し、選択してもよい。焦点深度が単一のx-y位置で変更されるこれらの実施形態は、図4に示された例示的な走査パターンの代替を表しており、合焦領域160が（例えば、単一のx-y平面内の）一定の焦点深度でラスタ・パターンなどで走査され、次いで焦点深度が異なる深

さにおける別の $x - y$ 平面を走査するように変更される。

【0085】

ウィンドウまたは接触面240は、存在する場合、治療される皮膚のエリアの表面100に接触するように構成および/または構築することができる。ウィンドウ240の下面は、実質的に平坦であってもよく、またはさらなる実施形態において、それは凸または凹形であってもよい。ウィンドウ240は、機器200の動作中に幾らかの利益をもたらす得る。例えば、ウィンドウ240は、皮膚表面100に対しての第1および第2の光学的配置構成220、230の正確な位置決めを助けることができ、これにより皮膚内の合焦領域(複数可)160の深さ(複数可)の正確な制御、選択、および/または変更を助けることができる。

10

【0086】

ウィンドウ240は、機器200によって柔らかい皮膚組織が照射させられている間に、柔らかい皮膚組織をさらに安定化することができる、これにより照射プロファイルの制御および均一さを助けることができる。皮膚表面100上のウィンドウ240によって与えられる圧力は、照射される皮膚組織の体積をブランシェ(blanche)する(またはそれからいくらか血液を除去する)こともでき、それによって局所的に存在する有色素構造(例えば、ヘモグロビンを含む血液で満たされた血管)の量を減少させる。そのようなブランチングは、血管への所望されない損傷のリスクを減少させつつ、有色素細胞130による光エネルギー150の吸収の選択性の増加を助けることができる。

20

【0087】

本開示の例示的な実施形態では、ウィンドウ240は、例えば、機器200を使用する前にそれを予冷することによって、または従来の冷却配置構成(例えば、ペルチェ素子、伝導性の冷却コンジットなど)を用いた能動冷却によって冷却することができる。他の実施形態では、組織自体は、例えば、低温物体と共にクライオスプレイまたは接触冷却を用いて、照射前に冷却することができる。そのような冷却は、所望されない損傷および/または痛覚からの組織の上部の保護を助けることができ、一方、組織内の有色素領域が内部でプラズマを生成するように照射されている。

【0088】

屈折率カップリング流体またはゲルは、レーザ・ビーム(複数可)が光学集束機器から組織の中を通るときに、光損失および収差を減少させるために使用され得る。例えば、ヒトの皮膚は、600~1100nmの光学領域において約1.5の屈折率を有し、その表面は粗く、局所入射角の範囲で光のビームは皮膚に出会うようになっている。空気は、1.0の屈折率を有し、それにより反射および屈折が大きい。皮膚の屈折率により近い屈折率を有する流体またはゲル材料を適用することによって、損失および収差はより少ない。皮膚の反射共焦点顕微のための集束されたレーザの使用に関連した同じような状況および解決法は、例えば、M. Rajadhyakshara, 「In vivo confocal scanning laser microscopy of human skin: melanin provides strong contrast」、J Invest Dermatol.、104(6)、946~52(1995年6月)に説明されていた。

30

40

【0089】

本開示の幾らかの例示的な実施形態によれば、ウィンドウ240は、第2のレンズ配置構成230の一部として設けることができる。例えば、第2のレンズ配置構成230は、図3Aおよび図3Dに示したもののよう、単一の平凸レンズまたは複数の平凸レンズを備えることができる。そのようなレンズは、ウィンドウ240の一部に固着され、またはその一部として形成されてもよい。そのようなレンズの低い(平坦な)面は、本明細書中に説明されよう、ウィンドウ240の利益を与えることができ、例えば、合焦領域160の深さを制御するための皮膚表面100に対しての第2のレンズ配置構成230の正確な位置決めである。

【0090】

50

アクチュエータ配置構成 260 は、放射線放出体配置構成 210 および / またはこの放射線放出体配置構成 210 に放射線を供給する外部光エネルギー源を稼働させるおよび / または制御するように構成することができ、それによって光エネルギー 150 による組織のエリアの照射特性を制御することができる。放射線放出体配置構成 210 および / または例示的な機器 200 は、治療される組織へ向けられる光エネルギー 150 の特性を制御および / または調整するように構成できる従来の制御配置構成 (図示せず) をさらに備えることができる。

【0091】

例えば、機器 200 は、使用中に、機器 200 と皮膚表面 100 の接触、および / または皮膚表面 100 の上の機器 200 の速度または変位を検出するように構成された 1 つ以上のセンサ (図示せず) を備えることができる。照射された組織内のプラズマの発生を示すスパークまたはフラッシュの存在を検出するための光センサが、設けられることもできる。そのような例示的なセンサは、例えば、機器 200 の並進速度に基づいて放射線放出体配置構成 210 によって発せられるパワーを変更することによって、機器 150 が組織表面 100 に対して固定されているときに光エネルギー 150 の源 (複数可) をオフにすることによって、など、光エネルギー 150 の特性を変更することができる信号を発生させることができる。そのようなセンサおよび制御配置構成は、例えば、治療される組織への過度の照射および所望されない損傷を防ぐために、安全性特徴として設けることもでき、一般に当業界に知られている。例えば、光センサは、所与の合焦ジオメトリ、および走査 / 並進速度についての光エネルギー源のパラメータを調整するために使用することができ、それにより有色素領域内のプラズマの発生が、ちょうど開始される。そのような制御は、過度のプラズマ形成、および / または発色団を含まない組織内のプラズマの形成を防ぐことができる。そのような従来のセンシングおよび / または制御配置構成のさらなる変更は、本開示の実施形態に使用されてもよい。概して、局所照射時間 (または「滞留時間」) は、発色団による初期の線エネルギー吸収の後に、組織内にプラズマを選択的に発生させるのに十分に長いはずである。滞留時間は、例えば、合焦領域の全幅が、所与の走査速度で組織内の特定の点の上を通過するのにかかる時間として評価され得る。したがって、滞留時間は、走査速度で徐算することによって光エネルギー・ビーム幅または直径として計算することができる。

【0092】

特定の合焦領域位置における照射時間 (滞留時間) の制限は、様々なやり方で実現され得る。例示的な一実施形態では、放射線放出体配置構成 210 は、合焦領域 160 の中への光エネルギー 150 の離散的パルスを与えるように構成することができる。合焦領域の位置が、数 mm / s という比較的遅い速度で皮膚組織を通じて移動している場合でも、光エネルギーのそのようなパルス間隔は、例えば、約 50 ミリ秒以上程度であり得る。これらの例示的なパラメータは、合焦領域 160 自体の幅よりも大きいものであり得る、例えば、約 50 ~ 100 ミクロンの連続するパルスによって照射される合焦領域 160 間の距離という結果になり得る。したがって、そのような一般的なパラメータは、連続する照射された合焦領域 160 の空間的および時間的な分離を助けることができ、局所熱緩和が生じることができ、余熱の蓄積が防がれ得るようになっている。スポット・サイズ、パルス幅、および / または合計パルス・エネルギーは、色素を有さない組織に損傷を及ぼすのを防ぐために十分に小さい滞留時間 (例えば、約 1 ~ 2 ms 未満) を維持しつつ、合焦領域 160 内に十分な強度を与えて有色素構造 130 内にプラズマを発生させるように、簡単な計算を用いて本明細書中に説明された原理およびガイドラインに基づいて選択することができる。

【0093】

本開示のさらなる例示的な実施形態では、集束された放射線 150 は、(例えば、有色素病巣等などの) 発色団を含む皮膚の領域の上で走査することができ、合焦領域 (複数可) 160 は、プラズマを形成するのに十分な強度で多数の有色素領域を照射することができるようになっている。そのような走査は、本明細書中に説明された実施形態のいずれか

10

20

30

40

50

を用いて実行することができる。走査は、例えば、治療される皮膚のエリアの上のハンドピースを並進する従来の方法を用いて手動で行うことができる。代替として、機器 200 は、治療される組織のエリアの上で機器（またはその幾らかの構成要素）を自動で移動させるように構成され得る並進用配置構成に任意選択で結合されてもよい。そのような自動並進は、事前設定パターンとしてまたは皮膚の上のランダムもしくは半ランダム経路として与えられ得る。またさらなる実施形態では、光学部品（例えば、第 1 および / もしくは第 2 のレンズ配置構成 220、230）ならびに / または放射線放出体配置構成の 1 つ以上は、ハウジング 250 内で並進され得、それによって合焦領域（複数可）160 は、ハウジング 250 が組織に対して単一の位置で保持されつつ、組織内で並進することができる。

10

【0094】

平均走査速度（またはそのような速度の範囲）は、本明細書中に説明された一般的例示的なガイドラインに基づいて決定され得る。例えば、（光学的配置構成の特性によって主に決定され得る）特定のスポット・サイズについては、局所滞留（照射）時間は、スポット・サイズ / 幅を並進速度で徐算したものと推定され得る。本明細書中に示すように、局所熱蓄積および色素を有さない組織の所望されない熱的損傷を防ぐために、そのような滞留時間は、約 1 ~ 2 ミリ秒未満であることが好ましい。したがって、最小走査速度は、合焦領域 160 の幅を 1 ミリ秒で徐算すると推定することができる。例えば、10 ミクロン（0.01 mm）のスポット・サイズは、0.01 mm / 0.001 秒、または約 10 mm / 秒（1 cm / 秒）の最小走査速度に対応する。線集束されたビームについての走査レート（例えば、光エネルギー・ビームを円柱レンズの上へ向けることによってもたらされる）は、例えば、焦線の幅が合焦領域の幅に対応し、走査速度が焦線に垂直な方向にあり、または他の走査構成についてである、同様のやり方で推定することができる。

20

【0095】

パルス・レーザ源について、走査速度は、ターゲット・エリアの中に置かれた合計エネルギーが制御できるように、パルス・エネルギーおよび繰り返し率に少なくとも一部基づいて選択することができる。パルス・レーザ源について、パルス中に走査レートが、合焦領域が明らかに移動しないというパルス幅と比較して十分低い（例えば、それが、スポット幅の半分以下などのわずかな合焦領域幅だけ移動する）場合に、局所滞留時間は、パルスの継続時間に対応する。一例として、パルス幅 100 ns、繰り返し率 50 kHz、および走査速度 200 mm / s の場合、走査経路に沿って 4 ミクロンごとにデポジットされるエネルギーのパルスが存在し、合焦領域は、パルス中に約 0.02 ミクロンだけ移動する。さらに、そのような走査速度およびパルス繰り返し率は、10 μm の細胞によって受け取られるエネルギーの約 2 ~ 3 個のパルスを予期し、各パルスは、局所滞留時間 100 ns を有するというをもたらす。

30

【0096】

放射線放出体配置構成 210 のパワー出力は、例えば、光エネルギーの波長、合焦領域 160 の個数、サイズ、および / または深さ、第 1 および第 2 のレンズ配置構成 220、230 の光学特性およびジオメトリなどを含むいくつかの要因に基づいて選択される。パワー出力は、合焦領域 160 内の流束量が、短い露出時間に光エネルギー 150 を吸収する有色素細胞 130 に損傷を及ぼすのに十分高いように選択され得、一方、（例えば、表皮 110 における）他の深さにおける流束量は、そこでの所望されない損傷を最小化するまたは防ぐために十分低い。

40

【0097】

いくつかの実験の観察に基づいて、メラニン含有構造（例えば、有色素細胞）内にプラズマを発生させるのに十分であり得る合焦領域 160 内の局所強度（パワー密度）は、波長約 1060 nm を有する光エネルギー 150 について、約 10^1 W / cm² 以上、例えば、約 10^1 W / cm² から 10^1 W / cm² であり得る。局所照射についての対応する滞留時間は、 10^1 - 5 秒（例えば、10 マイクロ秒）程度であり得る。有効局所ビーム強度のこの範囲は、一貫した局所照射（滞留）時間を維持するために、組織

50

内の合焦領域の走査／並進速度が増加するにつれて増加し得る。さらなる例示的な実施形態では、より高速またはより低速の走査速度を用いるときに、より大きい強度値またはより小さい強度値を与えることもできる。（光エネルギーの波長の一部に依存する）吸収効率、および（パルス幅の一部にやはり依存する）エネルギー密度などの他のパラメータが、適切に選択される場合、例えば、メラニン中の熱電子プラズマは、低いパワー密度、例えば、約 10^8 W/cm^2 程度で開始され得る。好ましくは、そのような実施形態において、局所滞留時間は、数十マイクロ秒程度のままであり得る。

【0098】

治療される皮膚のエリアの上で手動で並進させられるハンドピースについての典型的な走査速度は、例えば、約 5 mm/秒 から約 5 cm/秒 程度であり得る。そのような速度は、約 $1 \sim 10$ 秒で 5 cm （約 2 インチ）の距離を横断することに対応する。したがって、本明細書中に説明されたように真皮の部分を照射するために皮膚の上で手動で並進されるハンドピースについて、機器 200 のパワー出力および合焦ジオメトリは、本明細書中に説明された一般的な範囲内にある真皮内の照射された位置でパワー密度および滞留時間を与えるように選択することができる。

10

【0099】

そのような例示的なパワー計算は、一合焦領域に集束されるレーザ・ダイオードの出力全体に基づいてなされる。光エネルギーの単一源からの出力が複数の合焦領域の上へ収束される場合（例えば、複数のマイクロレンズの上へ向けられた光スプリッタまたは広いビームを用いるとき）、光エネルギー源のパワー出力は、合焦スポット 160 の個数によって乗じられるべきであり、それによって各合焦領域 160 内で同じパワー密度を実現する。光エネルギー 150 は、連続波（CW）として与えられてもよく、または任意選択で複数のパルスとして与えられてよい。代替として、複数の光エネルギー源（例えば、レーザ・ダイオードなど）は、複数の照射された合焦領域 160 を発生させるように設けられてもよく、同時に、光エネルギー源ごとの適切なパワー・レベルが上述したように推定される。幾らかの実施形態では、 1 つ以上の光エネルギー・ビームが集束レンズ配置構成 230 の上で走査される場合、光エネルギー源のパワーは、レンズ特性、走査速度などに基づいて選択することができる。それによって本明細書中に説明された一般的な範囲内にある合焦領域 160 によって照射される組織の有色素位置でパワー密度および滞留時間を与える。

20

30

【0100】

本開示の幾らかの例示的な実施形態では、放射線放出体配置構成 210 は、複数の光エネルギー・エミッタ（例えば、別個の導波路を有するレーザ・ダイオードまたはレーザ）を備えることができる。そのようなエミッタは、エミッタが実質的に 1 つ以上の直線に沿ってあるように、リニア・アレイに設けることができる。さらなる例示的な実施形態では、エミッタは、第 1 のレンズ配置構成 220 の上へ向けられる光エネルギー 150 のさらなるパターンを与えることができる 2 次元パターンに配置することができる。本明細書中に説明された好ましい範囲内にある合焦ゾーン 160 ごとに局所パワー密度および滞留時間を発生させるために、上述したように、各エミッタのパワー出力は、合焦スポット・サイズおよび走査速度に基づいて、常習的な計算を用いて選択することができる。

40

【0101】

図 2 に示される機器 200 は、例示的な一構成を示しており、様々な組み合わせを用いる他の実施形態、および／または同様の構成要素の構成も、さらなる実施形態において使用することができる。例えば、異なる個数および／またはタイプの光学的配置構成 220 、 230 、ならびに／あるいはエミッタ配置構成 210 は、本明細書中に説明されたように照射特徴および真皮 120 内の合焦領域 160 を与えるように使用することができる。幾らかの実施形態では、機器 200 は、手持ち式かみそりの形状ファクタと類似する形状ファクタで実現することができる。放射線放出体配置構成 210 は 1 つ以上のレーザ・ダイオードとして実現され、光学的配置構成 220 、 230 はかみそりの「ヘッド」に設けられ、電源（例えば、 1 つ以上の従来のアルカリ電池など）はハンドルに設けられてもよい

50

。例えば、電動式または自動式の並進用機器によって並進されるのにより適している機器形状などの他のフォーム・ファクタが本開示のさらなる実施形態に使用されることもできる。

【0102】

他のものが有色素細胞130の有効な照射を与えると知られると、明細書中に説明されるように有色素領域でプラズマを選択的に形成するために、機器200の1つ以上の例示的なパラメータは、選択および/または調整され得る。例えば、レンズ配置構成220、230の知られているジオメトリ(例えば、スポット・サイズまたは焦線幅およびNA)を有する例示的な機器200(および存在する場合、光エネルギー・ビームの内部走査速度)、ならびに光エネルギー150の特定の波長が、提供され得る。次いで、適切な局所10
パワー密度および滞留時間を実現するために、光エネルギー源(複数可)のパワーは、治療されるエリアの上の機器200の走査速度のターゲット範囲に基づいて選択され得る。例えば、例示的な機器200は、従来のかみそりがかみそり中に皮膚の上で横断する速度におおよそ対応する約1~5cm/sの間の速度で組織のエリアの上で横断できる。これら例示的なパラメータおよび治療エリアの上でなされる通過数を使用して、合焦領域(複数可)160の局所滞留時間が推定可能であり、次いで、放射線放出体配置構成210のパワー出力は、本明細書中に説明されたように、合焦領域160内の有効局所パワー密度を与えるように選択または調整され得る。そのような計算は常習的であり、当業者によってなされ得る。

【0103】

またさらなる例示的な実施形態では、本明細書中に説明されたように、2つの連続したパルスは、発色団でまたは発色団の近位でプラズマを選択的に形成するために使用され得る。例えば、変調されたレーザ強度を有するレーザが使用されてもよく、あるいは異なるパラメータを有しその領域に集束された2つ以上のレーザは、第1組の局所エネルギー条件の下で発色団で熱電子放出を選択的に開始し、続いて第2組の局所エネルギー条件の下で熱電子を「ポンプ」して局所プラズマを生成するために使用され得る。メラニンの吸収性加熱は線形プロセスであるのに対して、熱電子を電子なだれに送り込んでプラズマを形成し維持することは、非線形プロセスである。メラノソームの熱緩和時間、生物学上のメラニンが本質的に関連している主な構造は、数百ナノ秒である。本明細書中で幾らかの実施形態に説明されるような組織内にプラズマを選択的に生成するために使用されるレーザ30
は、約100ns程度のパルス幅を有することができ、これはメラノソームのための熱緩和時間よりも少ない。これらのタイムスケールは、メラノソームが効率的に加熱されて熱電子の放出を引き起こすことを可能にするが、絶縁破壊に関連した上記の短いフェムト秒およびピコ秒範囲でよく動作する。有色素細胞の時間の熱緩和は、ずっと長く、約10~100μsである。

【0104】

したがって、本明細書中に説明された原理に基づいて、例えば、10μs程度の継続時間を有するレーザ・パルスは、熱電子放出によっていくつかの電子を自由にするために、有色素細胞を選択的に加熱するのに使用され得る。約100ns程度のパルス幅を含む本明細書中に説明されたように適切なパラメータを有する第2の光エネルギー・パルスは、40
次いで、集束されてその有色素細胞を照射し、それらが局所的に電離された原子または分子を緩和および再結合する前に解放された電子を「ポンプ」し、それによって有色素細胞にプラズマを形成する。細胞の外部にあり得る組織内に位置する他の有色素ターゲットは、エネルギーの選択的吸収およびプラズマの発生を促進するために照射されることも可能である。

【0105】

本開示のさらなる例示的な実施形態では、生体組織の有色素領域内にプラズマを選択的に生成する方法を提供することができる。例示的な方法は、本明細書中に説明されたように、光学的配置構成を用いて真皮120内で複数の合焦領域160の上へ電磁放射150を向けて合焦するステップを含むことができ、電子の熱電子放出によっていくらかの局所50

電離を発生させるために、光エネルギー 150 が、有色素領域 130 によって選択的に吸収されるようになっている。ビーム強度および局所滞留時間は、さらなるエネルギーが自由電子によって吸収されることを可能にするのに十分大きくすべきであり、励起した電子によるさらなる電離、およびこれに続く連鎖反応（物理学文献において「電子なだれ」と呼ばれる場合もある）をもたらして組織内にプラズマを形成する。

【実施例】

【0106】

実施例 1

例示的なスポットに集束されたレーザー・デバイスおよびモデル・システムを用いた動物研究を、光放射を用いて皮膚組織内の選択的プラズマ形成の効果を検査するために使用した。以下に説明するように、この研究は、雌ユカタンプタに対して行われた。

10

【0107】

まず、メラニン・ベースのインクを用いて真皮にタトゥーを入れることによって深い肝斑状態をシミュレーションした。このインクを、50:50 生理的食塩水/グリセロール溶液中で濃度 20 mg/mL で合成メラニンを混合することによって調製した。次いで、動物被検体上の約 1" x 1" の検査部位に標準的なタトゥー・ガンを用いて約 200 ~ 400 μm の深さ範囲で注入される前に、結果として生じる懸濁液を攪拌した。各検査部位は、様々な検査部位の特定を助けるために墨を用いてより暗い黒いタトゥーの飾り縁を備えた。

【0108】

20

20 kHz から 100 kHz の間のパルス・レートおよび 100 ns のパルス幅で動作する 10 W までの平均パワーを用いる Q スイッチ式 1060 nm の Yb ファイバ・レーザを備える例示的な肝斑治療システムを、本明細書中に説明した本開示の例示的な実施形態に基づいて構成した。レーザを x - y 走査プラットフォームに取り付けた。測定した合焦スポット・サイズは、約 4 μm であった。ファイバ・レーザのコリメートされた出力について、有効焦点距離 8 mm および開口数 (NA) 0.5 で集束した。

【0109】

生体組織内にプラズマの選択的形成を確立するために使用される例示的な走査・パラメータの表は、以下に表 1 で示される。レーザ・パワーは 2 W または 4 W のいずれかであり、合焦スポットのラスタ線速度は 50 から 800 mm/s の間であり、（各平面のカバレッジ全体を決定する）隣接したラスタ走査ライン間の間隔は、0.0125 から 0.05 mm の間の範囲であった。これらのパラメータ範囲は、いくつかのパラメータ・セットが、目に見える白いスパークおよび聞こえる弾ける音によって証拠とされるプラズマを生成した範囲を含むように選択され、他のものは、そうではなかった。概して、プラズマ形成は、これらのパワー・レベルにおいて約 400 mm/s 以上の走査レートで観察されなかった。

30

【0110】

表 1 に示されたエネルギーおよび走査パラメータは、本明細書中に説明された試作機器の機能を評価するために、およびさらなる研究のためのおおよそのパラメータの組み合わせを練り上げるために使用される例示的な検査用パラメータを表す。2 ワットおよび 4 ワットのこれらのパワー・レベルについて約 100 mm/s 未満の走査速度でプラズマ形成を観察した一方、より高い走査速度では、プラズマ形成が観察されるという結果にならなかった。

40

【0111】

生体組織内に目に見える効果を作り出すための例示的なシステム・パラメータおよび手順は、以下の通りである。プラズマ形成の証拠を生成する傾向があるメラニンでタトゥーが入れられた各検査部位内の 1 cm x 1 cm のエリアにわたって 200 mm/s の速度でレーザ・ビームを走査させるスキャナを使用した。レーザ・パワー出力 1 W、2 W、3 W、4 W、および 10 W を用いた様々な検査走査を実行した。検査部位ごとに複数の深さを走査し、ラスタ走査パターンで走査されたビーム合焦領域は焦点深度の変更およびラス

50

ター走査パターンの繰り返し前に単一の焦点深度であった。最も多き検査治療を50kHzパルス繰り返し率で実行し、比較のためにいくつかの検査を20kHzで実行した。3つの別個の深さに使用された走査パターンの概略図は、図4に示されている。

【0112】

連続する合焦深さ面間の距離は、約50μmであり、「休止」間隔約4～5分が焦点深度ごとにエリア・ラスタ走査間に与えられ、それによって組織が冷却するのを可能にした。レーザがメラニンを含む組織層と相互作用するとき形成するように観察されたホワイト・キャビテーションを消散させるのを助けるために、異なる深さにおける連続する走査間で、摩擦アルコールを、治療されたエリア上へスプレーするとともにマッサージした。そのようなアルコールの摩擦なしで、この白い膜は、勝手に消散するまでかなりより長く観察された（例えば、アルコールの摩擦で約4～5分と比較して、約10～15分）。

10

【0113】

図5には、本開示の例示的な実施形態によるメラニンでタトゥーが入れられた検査部位の例示的な治療の例示的な結果が示されている。Ybファイバ・レーザを、パルス繰り返し率50kHzおよび走査速度200mm/sを用いて平均2Wパワー出力に設定した。隣接したラスタ線同士の間隔は12.5μm、6つの異なる深さは300から550μmの範囲で、50μm間隔で照射された。

【0114】

例えば、図5で与えられた画像510は、レーザ機器を用いた走査直前の検査部位を示すとともに、画像512は、走査が完了した直後の検査部位を示す。画像514、516、518、および520は、照射治療後2時間、1日間、1週間、および4週間におけるそれぞれの検査部位の外観を示す。照射された領域の即座のライティングは、治療後に観察され、それは4週間後で持続した。

20

【0115】

【表1】

Yb ファイバ・レーザ (1060nm)						
パワー (ワット)	速度 (mm/s)	間隔 (mm)	カバレッジ	層	送られる 相対エネ ルギー	時間(分)
2	50	0.05	25%	2	50%	6.666667
2	100	0.0125	100%	2	100%	20.8
4	400	0.0125	100%	2	50%	16
4	400	0.025	50%	2	25%	8
4	400	0.05	25%	2	12.5%	4
4	800	0.0125	100%	2	50%	13.3
4	800	0.025	50%	2	25%	6.66
4	800	0.05	25%	2	12.5%	3.33
2	800	0.0125	100%	2	25%	13.33
2	800	0.025	50%	2	12.5%	6.66
2	800	0.05	25%	2	6.25%	3.33
					合計時間	102.13

30

40

50

表 1 : 検査エリア内の一定深さの各平面にわたっての光エネルギー・ビーム合焦領域のラスタ走査についての例示的なパラメータ。矩形ラスタ・パターンは、図 4 に示されている。

【 0 1 1 6 】

実施例 2

図 6 は、本開示のさらなる実施形態による、上述した一般的な走査パラメータ（例えば、走査レート 200 mm/s、繰り返し率 50 kHz、ならびに 6 つの連続した被走査層深さ 550、500、450、400、350、および 300 μm、ならびに平面ごとの隣接した走査ライン間の距離 25 μm）を使用し、ファイバ・レーザ出力 1 W を用い、様々な時間で照射されたさらに走査されたメラニンでタトゥーが入れられた検査部位を示す。図 6 の画像 610 は、レーザ機器を用いた走査式照射の直前の検査部位を示すとともに、画像 612 は、走査が完了した直後の検査部位を示す。画像 614、616、618、620、および 622 は、照射治療後それぞれ 1 時間、3 日間、1 週間、2 週間、および 4 週間における検査部位 610 の外観を示す。この低パワー出力レベルでは、プラズマ形成は観察されなかった。

10

【 0 1 1 7 】

実施例 3

図 7 A および図 7 B は、間隔を 2 週間あけた 2 つのセッションについて 2 回走査されたメラニンでタトゥーが入れられた検査部位の画像を示す。両照射治療は、平均パワー出力 6 W、およびパルス繰り返し率 20 kHz で、ファイバ・レーザを使用した。第 1 の走査セッションは、より表面の層（300 μm から 550 μm）をターゲットとしたのに対して、第 2 の走査セッション・ターゲットのより深い層（550 μm から 850 μm）をターゲットとした。

20

【 0 1 1 8 】

詳細には、図 7 A は、第 1 の走査式照射治療の例示的な結果を示す。図 7 A の画像 710 は、レーザ機器を用いた第 1 の走査式照射の直前の検査部位を示し、画像 712 は、第 1 の走査が完了した直後の検査部位を示し、画像 714 は、第 1 の走査が完了した後 24 時間の検査部位を示す。図 7 B に示された画像 716、718、および 720 は、第 2 の照射治療のすぐ直前、後、および 24 時間後の検査部位 710 の外観をそれぞれ示す。この第 2 のより深い照射治療は、第 1 の走査治療後 2 週間行った。（小さいスパークおよびポッピングノイズの形態の）プラズマ形成が、この中間パワー出力レベルで観察された。

30

【 0 1 1 9 】

実施例 4

より直接的な皮膚白化作用が、より高いパワー出力で観察された。例えば、タトゥーされた検査部位は 10 W のファイバ・レーザ・パワー出力で走査され、他の走査パラメータは、図 7 A および図 7 B に示された結果を得るために使用されたものと整合した。図 8 A に示すように、タトゥーされた領域の中心の走査エリアの白化は、走査手順の直後に観察された。観察されたプラズマは、このより高いパワー・レベルでより強力であり、プラズマが組織内で選択的に生成される条件下で（ピーク）パワー・レベルとプラズマ強度の間の相関を示した。

40

【 0 1 2 0 】

メラニン発色団の部位で選択的にプラズマを発生させる一般ガイドラインは、行われた様々な検査スキャンから推定され得る。例えば、スポット・サイズが 4 μm の場合、平均ファイバ・レーザ・パワー出力は 4 W、パルス幅は 100 ns、および繰り返し率は 50 kHz であり（これらは、可視プラズマ効果をもたらすとともに、図 5 に示すように、後刻、皮膚の一部白化をもたらした）、局所ピーク・パワー密度は、約 6.37×10^9 W/cm² として計算することができ、ピーク・パワーは約 800 W だった。

【 0 1 2 1 】

適用されたパワー密度のより高い端で（例えば、図 8 A の条件に対応する、10 W の平均パワー、および 20 kHz の繰り返し率）、ピーク・パワー密度は約 3.98×10^1

50

$0 \text{ W} / \text{cm}^2$ であり、対応するピーク・パワーは約 5 kW である。これらのより高いパワー・レベルは、より直接的な組織の白化をもたらすとともに、より強力に見えるプラズマをもたらす。

【0122】

使用される走査速度について（典型的には $200 \text{ mm} / \text{s}$ ）、 100 ns のパルス幅は十分短く、合焦スポットは、パルスがオフされる前に数ナノメートルよりも多くは移動しなかった。走査速度 $200 \text{ mm} / \text{s}$ において、各 10 mm の走査線は、完了するのに 0.05 秒かかる。 50 kHz のパルス・レートで、走査線あたり 2500 個のパルスがあり、連続するパルス間の距離が約 $4 \mu\text{m}$ であるようになっている。使用されるスポット幅は $4 \mu\text{m}$ であり、走査線に沿って隣接したパルスの中心間の距離も $4 \mu\text{m}$ であるので、この組の走査パラメータは、互いにちょっと触れている本質的に連続的なパルス列を発生させる（例えば、ほとんど重ならない連続的に走査した線）。したがって、約 $10 \mu\text{m}$ の直径または幅を有するメラノフェージまたは他の発色団部位について、各メラノフェージは、約 $2 \sim 3$ パルスを受ける。例示的なパルス幅 100 ns の場合、そのようなメラノフェージについての合計局所滞留（露出）時間は、約 250 ns である。

10

【0123】

実施例 5

図 8 B は、走査線に沿った走査レート $200 \text{ mm} / \text{s}$ 、繰り返し率 20 kHz 、波長約 1060 nm 、パルス幅約 100 ナノ秒、および出力パワー 8 W を有するレーザ・ビームを用いて走査したブタの皮膚の検査部位の 1 組の画像を示す。隣接した走査ライン間の距離は約 $25 \mu\text{m}$ だった。レーザ・ビーム合焦領域は、生まれつきの皮膚の表面にほぼ位置していた。画像 8 1 0 は、治療直前の検査部位を示し、画像 8 1 2 は、治療直後の検査部位を示し、画像 8 1 4 は、治療後 2 4 時間の検査部位を示す。撮られた治療された皮膚組織のいくつかの生検試料は、画像 8 1 4 に見ることができる。これらの照射条件の下で、プラズマ形成は、レーザ・ビームの照射によりブタの皮膚に見られた。

20

【0124】

実施例 6

図 8 C は、実施例 5 に説明されているとともに図 8 B に示されている電子顕微鏡（EM）によって撮られた生まれつきの皮膚の検査部位からとった生検の例示的な画像を示す。削除された細胞 8 2 0 と元のままの細胞 8 3 0 とが観察できる。削除された細胞 8 2 0 は、メラニンを含み、この削除は、レーザ・ビームによる治療から生じたと考えられる。元のままの細胞 8 3 0 は、削除された細胞 8 2 0 に対して約 5 ミクロンほどの近くに位置する。元のままの細胞 8 3 0 は、一般にメラニンを含まず、治療後、依然として不可欠なものであると考えられる。

30

【0125】

実施例 7

図 9 は、本明細書中に説明された実施例 8 ~ 1 0 に使用された本開示の例示的な実施形態による組織試料（例えば、ヒトの皮膚、雌ブタの皮膚など）内で生体内でのプラズマ形成物を発生および検出するシステム 9 0 0 の断面図である。例示的なシステム 9 0 0 は、コリメートされたレーザ・ビーム 9 1 2 を受け取り、コリメートされたレーザ・ビームを集束配置構成 9 1 6（例えば、レンズ）の方へ向ける光学素子 9 1 4 を備える。集束配置構成 9 1 6 は、レーザ・ビーム 9 1 2 を組織試料 9 1 8 に位置する合焦領域 9 2 0 に集束させる。集束されたレーザ・ビームは、熱電子プラズマ開始を用いて合焦領域 9 2 0 で熱電子プラズマを発生させる。熱電子プラズマは、さらなる放射線 9 1 3 を発生させる。光学素子 9 1 4 は、プラズマ発生放射線 9 1 3 を受け取り、それを分光計へ伝達する。ファイバカプラ 9 2 2 は、放射線 9 1 3 を受信し、それを光ファイバを介して分光計に向ける。

40

【0126】

光学素子 9 1 4 は、レーザ・ビーム 9 1 2 のスペクトル構成および発せられた放射線 9 1 3 に基づいて選択され得る。例えば、光学素子 9 1 4 の例示的な特性は、レーザ・ビー

50

ム 9 1 2 の実質的に反射スペクトル成分、および発せられた放射線 9 1 3 の実質的に透過スペクトル成分に対して選択され得る。例示的な一実施形態では、レーザ・ビーム 9 1 2 は、1 0 6 0 n m の波長を含むことができる。使用された対応する光学素子 9 1 4 は、約 1 0 4 7 n m から約 1 0 6 4 n m の範囲の波長を反射する Thorlabs NB1-K14 Nd:YAG ミラーである。レーザ・ビーム 9 1 2 の反射部分は、集束配置構成 9 1 6 によって撮像および合焦される。使用されたこの例示的な機器 9 0 0 は、Thorlabs C240TME-C に取り付けられた回折に制限される非球面レンズを備え、これは焦点距離が 8 mm であり、開口数 (NA) が約 0.5 である。レーザ・ビーム 9 1 2 は、集束配置構成 9 1 6 と組織 9 1 8 の間の距離に基づいて組織 9 1 8 内に位置し得る合焦領域 9 2 0 に集束される。熱電子プラズマは、ターゲット発色団 (例えば、メラニン・タトゥー、炭素タトゥー、透明アクリル・プラスチック試料、着色されたアクリル・プラスチック試料など) を含む合焦領域の部分に発生し得る。

10

【0127】

合焦領域 9 2 0 で組織 9 1 8 内に発生したプラズマから発した放射線 9 1 3 は、集束配置構成 9 1 6 によって撮像することができ、光学素子 9 1 4 によって伝達されて、ファイバカプラ 9 2 2 によって光ファイバ (図示せず) の第 1 の端に当たる。機器 9 0 0 に使用されるファイバカプラは、Thorlabs PAF-SMA-7-A ファイバ・コリメータ、およびカプラである。光ファイバの第 2 端は、Ocean Optics HR2000+ES 分光計に結合されている。ノッチ・フィルタ (図示せず) は、光学素子 9 1 4 とファイバカプラ 9 2 2 との間に備えられ、レーザ・ビーム 9 1 2 のスペクトル成分と実質的に同様である波長を有する発せられた放射線 9 1 3 のスペクトル成分を阻止 / 消散するようになっている。

20

【0128】

組織試料 9 1 8 は、x、y、z 軸に沿って独立して移動できる電動化ステージに取り付けることができる。そのような例示的な移動によって、電動化ステージは、組織試料 9 1 8 の特定の部分を、集束されたレーザ・ビーム 9 1 2 の合焦領域 9 2 0 の中に置くことができる。例えば、組織試料 9 1 8 とフォーカス・オプティック 9 1 6 との間の作業距離は、組織試料 9 1 8 内のレーザ・ビーム 9 1 2 の合焦領域 9 2 0 の深さを制御するために (例えば、z 軸に沿って) 変更され得る。電動化ステージは、x-y 平面内で移動もし、組織試料 9 1 8 の幾らかの部分 (例えば、ターゲット発色団を含む部分) を合焦領域 9 2 0

30

【0129】

図 1 0 A は、上述したシステム 9 0 0 の分光計によって検出された強度スペクトルの例示的なグラフを示す。この例では、メラニン・タトゥーを含む組織試料 9 1 8 が、フォーカス・オプティック 9 1 6 の真下の電動化ステージに配置される。合焦領域 9 2 0 は、組織試料 9 1 8 の表面の約 0.2 mm 下方に用意される。メラニン・タトゥーは、皮膚試料の真皮の約 0.25 ミリメートルから 1 ミリメートルの間下方に位置する。

【0130】

図 1 0 A に与えられた水平軸は、検出された放射線の波長 (ナノメートル単位) を表す。垂直軸は、波長ごとに検出された放射線の強度を表す。2 つのスペクトル、すなわち、メラニン・タトゥーのスペクトル 1 0 1 4、およびむき出しの皮膚のスペクトル 1 0 1 6 は、図 1 0 A に表示されている。メラニン・タトゥーのスペクトル 1 0 1 4 は、メラニン・タトゥーの位置で組織試料の照射中にとられた測定値を表す。むき出しの皮膚のスペクトル 1 0 1 6 は、メラニン・タトゥーの位置から離れて試料の照射中にとられた測定値を表す。メラニン・タトゥーのスペクトル 1 0 1 4 は、約 6 0 0 n m を中心としておよび可視スペクトルを含んで照射中に広範なスペクトル光の存在を示す。対照的に、むき出しの皮膚のスペクトル 1 0 1 6 は、可視光について (例えば、約 5 0 0 n m から約 8 0 0 n m までの範囲の波長について) 比較的低い強度を有する。

40

【0131】

図 1 0 A の強度グラフを検出するための例示的なシステム 9 0 0 の動作パラメータは、

50

以下の通りであり得る。例えば、レーザ・ビーム 912 は、20 kHz の繰り返し率を有し、約 100 ナノ秒の継続時間およびパルスあたり約 0.5 mJ のパルス・エネルギーを有するレーザ・パルスを含む。治療部位は、複数の走査線に沿って約 100 mm/s の走査レート（例えば、検査部位の上でレーザ・ビーム 912 の x - y または横方向速度）で治療される。分光計は、5000 ミリ秒の期間にわたって光を取り込むように調整され、照射が分光計に当たるときに誘発された。

【0132】

図 10B は、図 10A の強度スペクトル 1014 を得るために照射されたメラニン・タトゥー含有組織試料の断面の顕微鏡写真画像を示す。組織表面 950 は、図 10B の画像の上部に示されている。表皮 - 真皮の接合部 952 は、皮膚の表皮層および真皮層の境界を定める。メラニンの小球 954 は、メラニン・タトゥーを構成する真皮に存在する。

10

【0133】

実施例 8

図 11 は、実施例 7 に説明されたシステム 900 の分光計によって検出されたさらなる強度スペクトルの例示的なグラフを示す。この例では、組織試料 918 は、炭素タトゥーを含み、集束配置構成 916 の直下の電動化ステージ上に配置された。合焦領域 920 は、組織試料 918 の表面の約 0.2 mm 下方に位置していた。炭素タトゥーは、皮膚試料の真皮の約 0.25 ミリメートルと 1 ミリメートルの間下方に位置していた。

【0134】

図 11 に与えられた水平軸は、検出された放射線の波長（ナノメートル単位）を表す。垂直軸は、各対応する波長での検出された放射線の強度を表す。2つのスペクトルが、図 11 に示されており、すなわち、炭素タトゥーを含む試料領域の照射中に得られたスペクトル 1114 と、何ら炭素タトゥーが存在していない試料領域の照射中に得られたスペクトル 1116 とである。炭素タトゥーのスペクトル 1114 は、約 600 nm を中心としかつ可視スペクトルを含む照射中の発光について幅広スペクトルの存在を示す。むき出しの皮膚のスペクトル 1116 は、可視光について（例えば、約 400 nm から約 800 nm までの範囲の波長について）比較的低い強度を有する。

20

【0135】

図 11 に示された強度グラフを検出するためのシステム 900 の動作パラメータは、以下の通りである。レーザ・ビーム 912 は、約 20 kHz の繰り返し率を有し、約 100 ナノ秒の継続時間およびパルスあたり約 0.5 mJ のパルス・エネルギーを有するレーザ・パルスを含む。治療部位は、複数の走査線に沿って約 100 mm/s の走査レート（例えば、検査部位に沿ってレーザ・ビーム 912 の横方向または x - y 速度）で処置された。分光計は、5000 ミリ秒の期間にわたって光を取り込むように調整され、照射が分光計に当たるときに誘発された。

30

【0136】

実施例 9

図 12 は、実施例 7 に説明された治療システム 900 を用いて様々な治療段階で例示的な検査部位の例示的な画像を示す。画像 1210 は、治療のための領域 1209 と第 2 の対照領域 1211 とを含む治療前の検査部位を示す。これらの画像では、治療される領域（例えば、ポストアクネ癬痕から生じる色素沈着過度を有する領域 1209）は、一般に検査部位の中央に配置される。対照領域 1211 は、治療されていないままであり、検査部位の右上に位置する。

40

【0137】

治療領域 1209 は、システム 900 を用いて 10 W の出力パワー、約 1060 nm の波長、約 100 ナノ秒のパルス幅、および 20 kHz の繰り返し率を有するレーザ・ビームで走査された。治療領域 1209 は、複数の走査線に沿って約 100 mm/s の走査レート（例えば、検査部位に沿ったレーザ・ビームの横方向速度）で処置された。走査線間の距離は、約 25 μm だった。さらに、様々な深さ（例えば、検査部位の表面から 300、350、400、450、500、および 550 μm）を有する 6 層の検査部位が走査

50

された。

【0138】

画像1212～1220は、治療後の様々な時間における治療部位全体を示す。像1212は、治療直後の検査部位を示す。画像1214は、治療後24時間の検査部位を示す。画像1216、1218、および1220は、それぞれ、治療後1週間、1ヶ月、および3ヶ月における検査部位を示す。画像1212～1220の観察は、治療領域1209の色が、時間の経過と共に次第に薄れることを示唆する。さらに、対照領域1211の色は、同じ期間中の治療領域1209と比較して薄れている外見を呈しない。さらに、治療領域1209の表面テクスチャは、治療後に滑らかになっている外見を呈する。治療領域1209の表面テクスチャは、治療後3ヶ月で周囲の皮膚と同じように概して滑らかである外見を呈する（画像1220）。しかしながら、対照領域1211の表面テクスチャは、治療後に撮った画像において概して変化していないままである。図12の画像が証拠であるように、治療部位は、治療によって（例えば、損傷によって）悪影響を受けている外見を呈しない。20Wまでの平均レーザー・ビーム・パワー出力を用いた治療は（本明細書中に説明された他のパラメータ範囲と共に）、安全であると思われ、皮膚組織に所望されない損傷を発生させない。

10

【0139】

実施例10

図13は、実施例7に説明された治療システム900による様々な治療段階における例示的な検査部位の例示的な画像を示す。画像1310は、領域1309を含む治療前の検査部位を示す。治療される領域（例えば、ポストアクネ癬痕から生じる色素沈着過度を有する領域1309）は、一般に検査部位の中央に配置される。検査部位は、以下のパラメータを用いて照射された。レーザー・ビームは、20Wの出力パワー、約1060nmの波長、約100ナノ秒のパルス幅、および20kHzの繰り返し率を有した。治療部位は、複数の走査線に沿って約100mm/sの走査レート（例えば、検査部位の上のレーザー・ビームの横方向速度）で処置された。走査線間の距離は、約25 μ mだった。さらに、検査部位は、8つの異なる深さ（例えば、検査部位の表面から200、250、300、350、400、450、500、および550 μ m）で連続して走査された。

20

【0140】

画像1312～1318は、治療後の様々な時間における治療部位を示す。画像1312は、治療直後の検査部位を示す。画像1314、1316、および1318は、それぞれ、照射治療後24時間、1週間、および1ヶ月の検査部位を示す。画像1312～1318は、治療領域1309の色が時間の経過と共に次第に薄れることを示唆する。さらに、治療領域1309の表面テクスチャは、治療後に滑らかになっている外見を呈する。治療領域1309の表面テクスチャは、治療1ヶ月後に周囲の皮膚と同じように概して滑らかである。画像1312において治療直後にいくらかの赤みが観察されたが、24時間の画像1314では赤みは存在しない。

30

【0141】

本明細書中の実施例および本開示の他の部分に記載した例示的なパラメータおよび計算は、従来の幾何学およびエネルギーの関係を用いる発色団部位における選択的プラズマ形成を発生させることもできる他のパラメータの組み合わせを決定するために使用されてもよい。例えば、組織中の各位置へ送達されるエネルギー量は、走査速度を倍にすることによって、または平均レーザー・パワー出力を半分に減少させることによって、半分に減少させられてもよい。しかしながら、このより速い走査速度は、局所滞留（露出）時間を半分に減少させるのに対して、平均レーザー出力パワーの減少は滞留時間に影響を受けさせない。スポット・サイズ/直径を倍にすると（ただし、全ての他のレーザー・パラメータは一定のままである）、4倍で局所パワーおよびエネルギー密度を減少させることになる。そのような（一定の走査速度での）より大きいスポット・サイズは、より広いスポットが組織内の特定の点を通る長さを2倍にするので、組織内の位置における局所滞留時間を倍にもする。

40

50

【 0 1 4 2 】

したがって、選択的プラズマ形成をもたらすパルス幅、パワー出力、パルス周波数、走査レート、合焦スポット・サイズなどのさらなる組み合わせは、1つ以上のパラメータが本明細書中に示された例示的な値のセット内で変化させられるとき、容易に評価することができる。組織内で同様の効果を達成するためにここに示したものに近いままとすべきパラメータには、局所パワー、およびエネルギー密度、および局所滞留時間が含まれる。さらに、異なる波長または他の発色団などの他の要因の変化を説明するためのそのようなパラメータの変化が、例えば、発色団によるエネルギー吸収効率の変化などを説明することによって評価されることも可能である。

【 0 1 4 3 】

さらに、本明細書中の例は、皮膚などの生体組織内の発色団部位における選択的プラズマ形成に関して主に説明したが、同様の原理は、他の照射された組織（例えば、脳組織など）、および他の材料、例えば、比較的弱い吸収係数を有し、高い吸収性の発色団の領域を含む非生体材料におけるプラズマの選択的発生に適用されてもよい。

【 0 1 4 4 】

前述したものは、本開示の原理を例示したものに過ぎない。記載した実施形態に対する様々な修正および変更は、本明細書中の教示に鑑みて当業者に明らかであろう。したがって、当業者は、本明細書中に明示的に説明されていなくても、本開示の原理を具体化し、したがって本開示の趣旨および範囲内にある多数の技法を考案することができると理解されたい。本明細書中に挙げた全ての特許および公報は、参照により全体として本明細書中に組み込まれる。

10

20

【 図 1 】

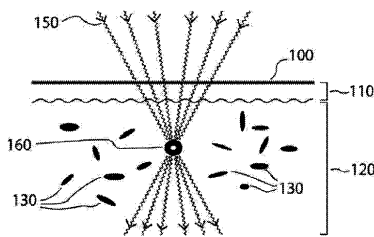


FIG. 1

【 図 3 A 】

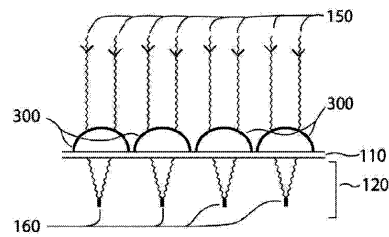


FIG. 3A

【 図 2 】

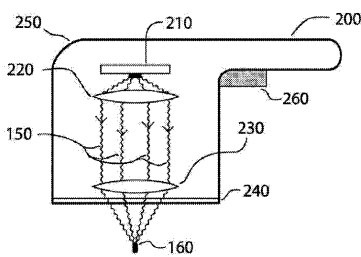


FIG. 2

【 図 3 B 】

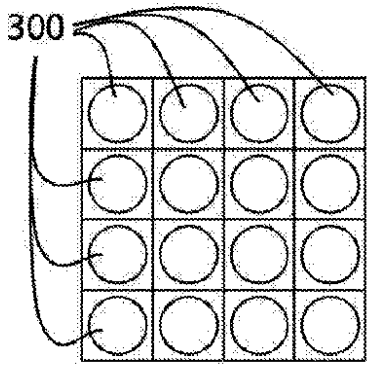


FIG. 3B

【 図 3 C 】

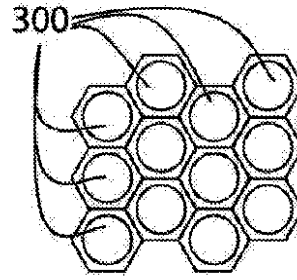


FIG. 3C

【 図 3 D 】

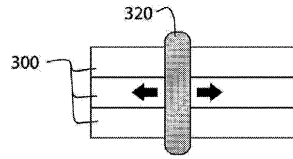


FIG. 3D

【 図 3 E 】

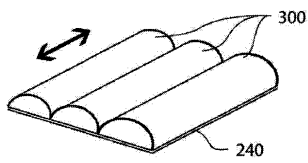


FIG. 3E

【 図 5 】

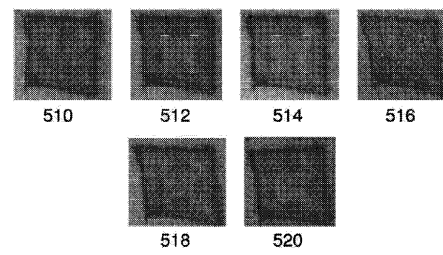


FIG. 5

【 図 3 F 】

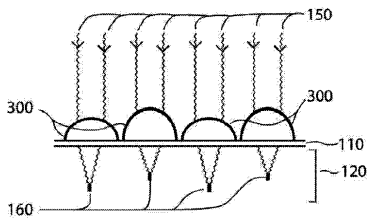


FIG. 3F

【 図 6 】

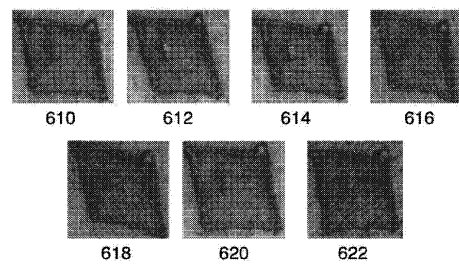
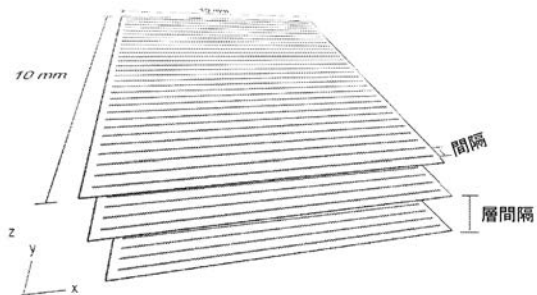


FIG. 6

【 図 4 】



【 図 7 A 】

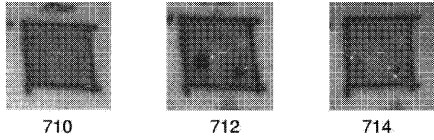


FIG. 7A

【 図 7 B 】

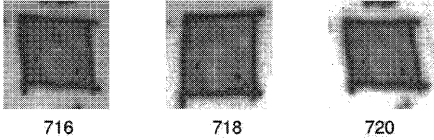


FIG. 7B

【 図 8 A 】

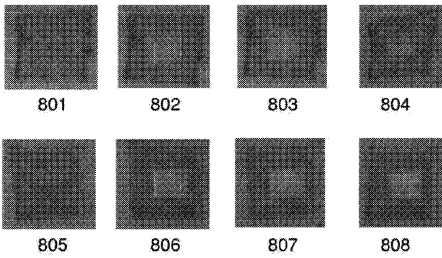


FIG. 8A

【 図 8 B 】

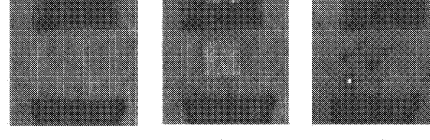


FIG. 8B

【 図 8 C 】

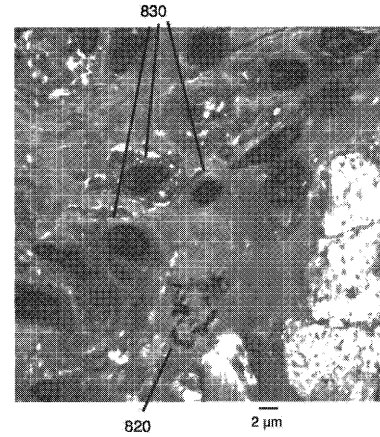


FIG. 8C

【 図 9 】

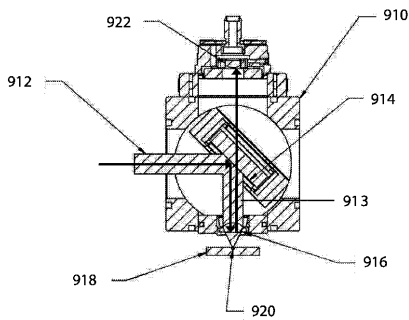


FIG. 9

【 図 10 B 】

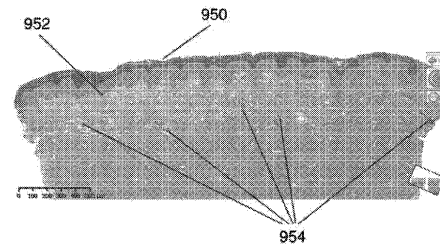
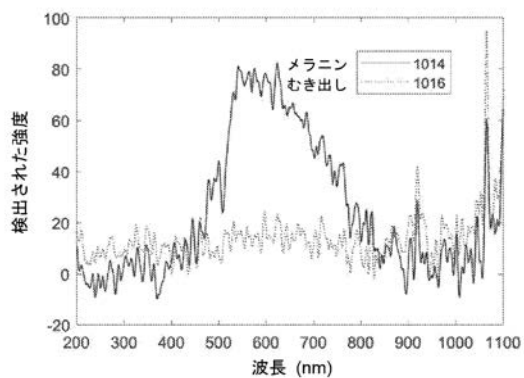
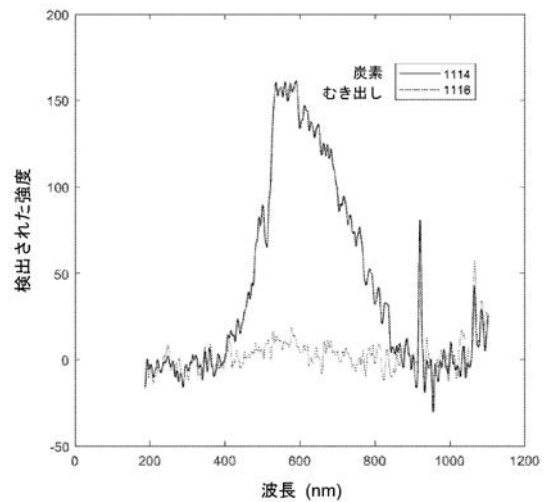


FIG. 10B

【 図 10 A 】



【 図 11 】



【 図 1 2 】

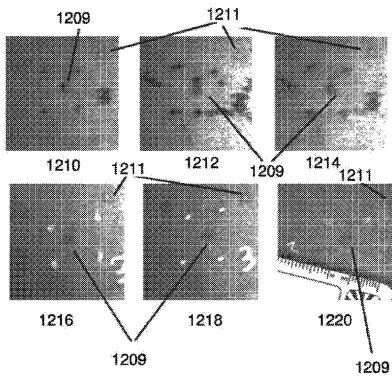


FIG. 12

【 図 1 3 】

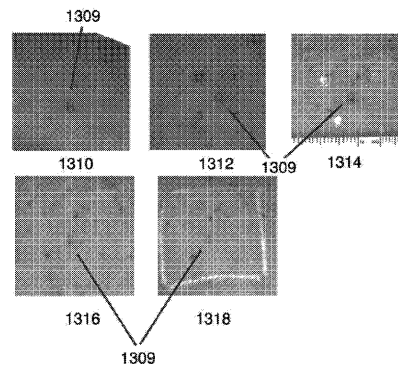


FIG. 13

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2017/068330
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - H01J 37/075; A61B 6/00; A61B 18/20; A61N 5/06; G01N 15/10; G01N 15/14 (2018.01) CPC - H01J 37/075; A61N 5/0613; A61N 2005/0662; G01N 15/14; H01J 37/32009 (2018.02)		
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) See Search History document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC - 601/15; 604/20; 607/88; 607/89 (keyword delimited)		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2012/0010603 A1 (MILNER et al) 12 January 2012 (12.01.2012) entire document	1-22
A	US 2016/0199132 A1 (THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION) 14 July 2016 (14.07.2016) entire document	1-22
A	US 2011/0306919 A1 (LATINA et al) 15 December 2011 (15.12.2011) entire document	1-22
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "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 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "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 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "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 "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) "&" document member of the same patent family "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 01 February 2018		Date of mailing of the international search report 16 FEB 2018
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Blaine R. Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

フロントページの続き

(81)指定国・地域 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, JO, 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

(72)発明者 アンダーソン リチャード ロックス
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 1 4 ポストン マートル ストリート 1 1 6
ナンバー 4

(72)発明者 マンスタイン ディーター
アメリカ合衆国 フロリダ州 3 3 1 4 3 コーラル ゲーブルズ カラベラ コート 2 8 7

(72)発明者 チャン ヘンリー ヒン リー
香港 1 0 - 1 8 ケネディ ロード ケネディ ハイウェイ 2 0 ビー

(72)発明者 ズオ ヴィンセント
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 1 4 ポストン ホウソーン プレイス 2 アバ
ートメント 1 5 アール

F ターム(参考) 4C026 AA01 BB08 BB10 DD06 FF02 FF03 FF13 FF17 FF23 FF33
FF34 FF43 GG03 GG07 HH02 HH04 HH06 HH12 HH15 HH17
HH23
4C082 RA01 RA05 RC09 RC10 RE02 RE03 RE13 RE17 RE23 RE34
RE35 RE43 RG06 RJ03 RJ07 RL02 RL04 RL06 RL12 RL15
RL17 RL23