



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년10월27일
 (11) 등록번호 10-1454939
 (24) 등록일자 2014년10월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61B 18/12 (2006.01) *A61B 18/24* (2006.01)
A61N 5/06 (2006.01) *A61M 31/00* (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2009-7013416
 (22) 출원일자(국제) 2007년11월30일
 심사청구일자 2012년10월23일
 (85) 번역문제출일자 2009년06월26일
 (65) 공개번호 10-2009-0094331
 (43) 공개일자 2009년09월04일
 (86) 국제출원번호 PCT/JP2007/073628
 (87) 국제공개번호 WO 2008/066206
 국제공개일자 2008년06월05일
 (30) 우선권주장
 JP-P-2006-324683 2006년11월30일 일본(JP)
 (56) 선행기술조사문헌
 JP10504989 A
 JP11511999 A
 US20020095197 A1
 US20060067889 A1

(73) 특허권자
각고호우정 게이오기주크
 일본국 도쿄도 미나토쿠 미타 2쵸메 15-45
 (72) 발명자
아라이, 쯔네노리
 일본 2238522 가나가와켄 요코하마시 고히꾸꾸 히
 요시 3쵸메 14-1 게이오기주크 다이가꾸 이공학부
 내
호소카와, 순따로
 일본 2238522 가나가와켄 요코하마시 고히꾸꾸 히
 요시 3쵸메 14-1 게이오기주크 다이가꾸 이공학부
 내
 (74) 대리인
장수길, 김성완, 이석재

전체 청구항 수 : 총 8 항

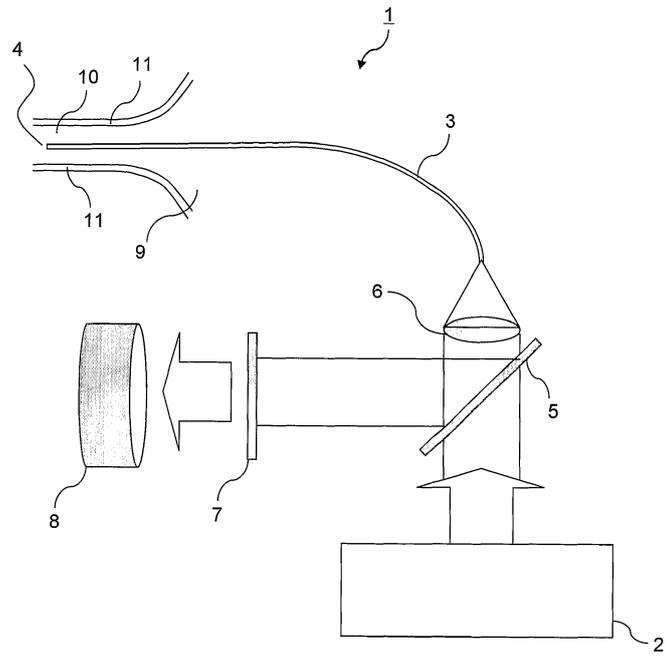
심사관 : 오승재

(54) 발명의 명칭 **광선 역학적 치료(PDT)를 이용한 이상 전기 전도 차단 장치**

(57) 요약

본 발명은 광선 역학적 치료를 이용하여 심근에 있어서의 이상 전도를 차단하거나, 또는 부정맥을 치료하기 위한 장치 및 방법을 제공한다. 본 발명은 광선 조사부를 미리 광선 역학적 치료약제를 투여한 피검체의 광선 역학적 치료약제가 존재하는 부정맥의 원인이 되는 심근의 이상 전기 전도 부위 또는 이상 흥분 발생 부위에 유도하기 위한 카테터, 상기 이상 전기 전도 부위 또는 이상 흥분 발생 부위에 조사하기 위한 광선을 발생시키는 수단 및 광선을 상기 이상 전기 전도 부위 또는 이상 흥분 발생 부위에 전송하는 수단을 포함하는, 광선 역학적 치료약제로서 수용성의 클로린계 약제를 이용하고, 광선으로서 상기 광선 역학적 치료약제의 여기 파장의 광선을 이용하는, 광선 역학적 치료를 이용한 부정맥 치료용 카테터 어블레이션 장치를 개시한다.

대표도 - 도14A



특허청구의 범위

청구항 1

(i) 미리 광선 역학적 치료약제를 투여한 피검체의 광선 역학적 치료약제가 존재하는 심방세동의 발작 원인이 되는 좌심방과 폐정맥 사이의 이상 전기 전도 부위에 광선 조사부를 유도하기 위한, 선단이 자유롭게 굴곡되는 구조를 갖는 카테터,

(ii) 상기 이상 전기 전도 부위에 조사하기 위한 광선을 발생시키는 수단,

(iii) 광선을 상기 이상 전기 전도 부위에 전송하는 수단, 및

(iv) (a) 심근의 이상 전기 전도 부위 또는 이상 흥분 발생 부위를 맵핑하기 위한 전극 또는 (b) 카테터와 심조직의 접촉을 검지하는 전극

을 포함하며,

광선 역학적 치료약제로서 수용성의 클로린계 약제를 이용하고,

광선으로서 반도체 광 또는 LED 광을 이용하며,

이상 부위의 표면에 조사하는 광선의 총에너지 밀도가 10 내지 2000 J/cm²이며,

광선 역학적 치료약제를 투여하고 나서 0.5 내지 3시간 후의 피검체에 이용되는,

표적 부위의 광선 조사 전으로부터 조사 후의 온도 상승 변화를 10℃ 이내로 유지하면서 좌심방과 폐정맥을 선형으로 연속적으로 격리시키기 위한, 광선 역학적 치료를 이용한 심방세동 치료용 카테터 어블레이션 장치.

청구항 2

제1항에 있어서, 광선 역학적 치료약제가 탈라포르핀나트륨이고, 조사하는 광선이 650 내지 690 nm의 반도체 레이저광 또는 LED광인 카테터 어블레이션 장치.

청구항 3

제1항에 있어서, 광선을 상기 이상 전기 전도 부위에 전송하는 수단이 광 파이버, 확산 수단을 갖는 광 파이버 또는 투명칩인 카테터 어블레이션 장치.

청구항 4

(i) 미리 광선 역학적 치료약제를 투여한 피검체의 광선 역학적 치료약제가 존재하는 심방세동의 발작 원인이 되는 좌심방과 폐정맥 사이의 이상 전기 전도 부위에 광선 조사부를 유도하기 위한, 선단이 자유롭게 굴곡되는 구조를 갖는 카테터,

(ii) 상기 이상 전기 전도 부위에 조사하기 위한 광선을 발생시키는 수단,

(iii) 광선을 상기 이상 전기 전도 부위에 전송하는 수단, 및

(iv) (a) 심근의 이상 전기 전도 부위 또는 이상 흥분 발생 부위에 존재하는 광선 역학적 치료용 약제의 양 및 (b) 심근의 이상 전기 전도 부위 또는 이상 흥분 발생 부위의 산소 농도 중 하나 또는 둘을 모니터링하는 수단

을 포함하며,

광선 역학적 치료약제로서 수용성의 클로린계 약제를 이용하고,

광선으로서 반도체 광 또는 LED 광을 이용하며,

이상 부위의 표면에 조사하는 광선의 총에너지 밀도가 10 내지 2000 J/cm²이며,

광선 역학적 치료약제를 투여하고 나서 0.5 내지 3시간 후의 피검체에 이용되는,

표적 부위의 광선 조사 전으로부터 조사 후의 온도 상승 변화를 10℃ 이내로 유지하면서 좌심방과 폐정맥을 선형으로 연속적으로 격리시키기 위한, 광선 역학적 치료를 이용한 심방세동 치료용 카테터 어블레이션 장치.

청구항 5

제4항에 있어서, (a) 심근의 이상 전기 전도 부위 또는 이상 흥분 발생 부위에 존재하는 광선 역학적 치료용 약제의 양 및 (b) 심근의 이상 전기 전도 부위 또는 이상 흥분 발생 부위의 산소 농도 중 하나 또는 둘을 모니터링하는 수단으로부터 얻어지는 (a) 심근의 이상 전기 전도 부위 또는 이상 흥분 발생 부위에 존재하는 광선 역학적 치료용 약제의 양 및 (b) 심근의 이상 전기 전도 부위 또는 이상 흥분 발생 부위의 산소 농도 중 하나 또는 둘에 따라서 조사하는 광선의 조사 조건을 변화시키는 카테터 어블레이션 장치.

청구항 6

제4항에 있어서, 광선 역학적 치료약제가 탈라포르핀나트륨이고, 조사하는 광선이 650 내지 690 nm의 반도체 레이저광 또는 LED광인 카테터 어블레이션 장치.

청구항 7

제4항에 있어서, 광선을 상기 이상 전기 전도 부위에 전송하는 수단이 광 파이버, 확산 수단을 갖는 광 파이버 또는 투명칩인 카테터 어블레이션 장치.

청구항 8

(a) 심근의 이상 전기 전도 부위 또는 이상 흥분 발생 부위에 존재하는 광선 역학적 치료용 약제의 양 및 (b) 심근의 이상 전기 전도 부위 또는 이상 흥분 발생 부위의 산소 농도 중 하나 또는 둘을 모니터링하는 수단으로부터 얻어지는 (a) 심근의 이상 전기 전도 부위 또는 이상 흥분 발생 부위에 존재하는 광선 역학적 치료용 약제의 양 및 (b) 심근의 이상 전기 전도 부위 또는 이상 흥분 발생 부위의 산소 농도 중 하나 또는 둘에 따라서 조사하는 광선의 조사 조건을 변화시키는 단계를 포함하는, 제4항 내지 제7항 중 어느 한 항에 기재된 카테터 어블레이션 장치의 제어 방법.

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 세포의 이상 전기 전도나 이상 흥분 발생에 의한 심방세동 등의 부정맥의 치료 및 광선 역학적 치료의 분야에 관한 것으로서, 광선 역학적 치료를 이용한 장치에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 빈맥성 부정맥(tachyarrhythmia)이란 이상 흥분의 정상적인 심근 조직에의 전달에 의해서, 혹은 심근 조직 내에

전기적 흥분의 선회 회로(리엔트리 회로)가 형성됨으로써 발생하는 부정맥이다. 통상, 심장의 흥분은 동방결절로부터 흥분에 의해서 정상적인 레이트(동조율)로 컨트롤되고 있지만, 빈맥성 부정맥의 경우, 일부의 심장 조직으로부터의 이상 흥분에 의해서 심박이 동조율보다도 빠른 레이트로 지속한다. 리엔트리 회로란 심근 조직에 전달 장애 부위가 존재하는 것 등에 의해, 정상적인 전기 흥분 전달이 행하여지지 않고 회로형으로 흥분이 선회하고 있는 부분을 가리킨다. 이 리엔트리 회로는 빈맥성 부정맥의 지속에 관련되어 있고, 한편 이상 흥분 발생과 전달은 빈맥성 부정맥의 발작 원인이 된다. 예를 들면 방실결절 리엔트리성 빈맥(Atrioventricular Nodal Reentry Tachycardia: AVNRT)는 심방기외수축을 발작 원인으로 하여, 방실결절과 심방의 일부에 리엔트리 회로가 형성됨으로써 유지되는 부정맥이다. 이 경우, 근치 요법으로서 리엔트리 회로의 일부를 카테터 어블레이션 등에 의해서 차단하는 방법이 있다. 또한, 발작 원인이 특정 부위에 존재하는 것이 판명되어 있고, 발작을 멈추기 위한 근치 요법이 행해지는 빈맥성 부정맥로서는 심방세동(Atrial Fibrillation: AF) 등이 있다.

[0003] 예를 들면, 심방세동(Atrial Fibrillation: AF)이란 심부정맥의 일종으로서, 불규칙한 심방 흥분에 의한 부정맥을 말하며, 뇌경색 등의 혈전폐색증의 원인이 된다. 심방세동의 발작적인 발생은 심근 조직에 있어서의 좌심방(LA)으로부터 폐정맥(PV)으로의 전기 신호의 미입(迷入)의 존재가 원인이 된다. 심방세동 시, 방실결절은 동방결절로부터 뿐만이 아니라, 심방 전체의 다수의 개소로부터 전기 임펄스를 수취한다. 방실결절은 이것을 다 처리하지 못하여, 불규칙하고 빠른 심박을 발생시키게 된다. 그 결과, 심방에 혈액이 저류하여 혈전이 형성될 리스크가 높아진다. 심방세동의 주된 리스크 인자로서는, 연령, 관동맥 질환, 류마티스성 심질환, 고혈압, 당뇨병, 갑상선 중독증 등이 있다. 심방세동은 focal activity의 폐정맥으로부터 좌심방으로의 전기 전도를 차단하는 것에 의해 치료할 수 있다. 예를 들면, 카테터를 좌심방의 일부에 도달하도록 삽입하고, 이상 흥분 전도를 고주파, 초음파 등을 이용하여 소작(燒灼)하여, 그 부분의 세포를 괴사(壞死)시키는 카테터 어블레이션에 의해 치료하는 것이 가능하다(하기 특허 문헌 1 및 하기 비특허 문헌 1 내지 4 등을 참조). 카테터 어블레이션에 의한 치료법에는, 별론 카테터를 이용하여 초음파, 고주파에 의해 치료하는 별론 카테터 어블레이션 등이 있었다.

[0004] 그러나, 이들 종래의 카테터 어블레이션 치료에 있어서는, 심방 조직의 일부세포를 열에 의한 괴사시키기 때문에, 심방 조직에 대한 손상이 컸다. 또한, 강한 소작에 의해 조직탄화, 혈전 형성, 주변 조직인 식도 등의 천공과 같은 부작용이 발생하는 경우가 있었다.

[0005] 따라서, 심방 조직 및 주변 조직에의 손상이 적고, 심방 조직에 대한 열적인 손상을 제어하는 관벽성의 치료 방법이 요망되고 있었다.

[0006] 일반적으로는, 광선 역학적 치료는 암치료 등에 이용되고 있다. 광선 역학적 치료(Photodynamic Therapy: PDT, 광화학 치료라고도 함)는 조기암의 내시경 하 치료 외에, 다양한 치료에의 적용이 검토되고 있다(하기 특허 문헌 2 및 3 등을 참조). PDT란 어느 종류의 포르피린 유도체 등의 광 증감제를 정맥 주사 등의 방법에 의해 투여하여, 암조직 등의 병변이 보이고, 치료를 실시하고자 하는 조직 병변부에 선택적으로 흡수·집적시킨 후에, 레이저광 등의 광선을 조사함으로써 상기 조직을 파괴하는 치료법으로서, 광 증감제가 병변부에 선택적으로 집적된다는 성질과 광에 의해 증감된다는 성질을 이용한 것이다. 다만, 현재는 집적성을 이용하지 않는 치료 방법도 산견된다. 광선 조사에 의해 병변부에 받아들여진 광 증감제가 여기되어, 증감제의 에너지가 병변부 내에 존재하는 산소에 이송(移乘)하여 활성의 일중항 산소를 생성하고, 상기 활성 산소가 병변부의 세포를 아포토시스 혹은 네크로시스에 의해 사멸시킨다는 메카니즘에 의한다.

[0007] 또한, 별론 카테터를 이용하고, 약제로서 지용성의 포르피린을 이용한, 광선 역학적 치료를 이용하여 부정맥을 치료하는 방법에 대해서도 보고되어 있지만(하기 특허 문헌 4), 치료의 조건 등에 대해서 상세하게는 보고되어 있지 않았다.

[0008] 특허 문헌 1 일본 특허 공개 제2004-130095호 공보

[0009] 특허 문헌 2 일본 특허 제2961074호 공보

[0010] 특허 문헌 3 일본 특허 공고 (평)7-53733호 공보

[0011] 특허 문헌 4 미국 특허 출원 공개 제US2002/0095197호 명세서

[0012] 비특허 문헌 1 Carlo Pappone et al., Circulation 2000; 102; 2619-2628

[0013] 비특허 문헌 2 Mathaniel M.Fried et al., Lasers in Surgery and Medicine 28: 197-203(2001)

[0014] 비특허 문헌 3 Kazushi Tanaka et al., Journal of American College of Cardiology, Vol.38, No.7. December

2001, 2079-2086

- [0015] 비특허 문헌 4 WALID SALIBA et al., Journal of Cardiovascular Electrophysiology, Volume 13, No.10, October 2002, 957-961
- [0016] [발명의 개시]
- [0017] 본 발명은 광선 역학적 치료를 이용하여 심근에 있어서의 이상 전도를 차단하거나, 또는 부정맥을 치료하기 위한 장치 및 방법의 제공을 목적으로 한다.
- [0018] 본 발명자들은 광 조사에 의한 광선 역학적 치료를 이용함으로써, 어블레이션을 행해야할 표적 영역을, 주위 조직에 손상을 주지 않고, 정확하게 어블레이션을 행할 수 있는 것을 발견하였다. 본 발명자 등은, 이 때, 탈라포르핀나트륨 등의 수용성의 광선 역학적 치료약제를 정맥 주사 등에 의해 투여하여 이용함으로써, 약제가 치료 부위에 투여된 후 단기간에 치료 부위의 세포 밖에 집적되어, 투여 후 장시간 걸리지 않고 치료를 개시할 수 있는 것을 발견하였다.
- [0019] 또한, 본 발명자들은 심근의 전기 전도 차단법을 이용한 빈맥성 부정맥의 치료에 있어서, 심근 조직 및 주변 조직에 대한 손상을 적게 하고, 또한 전기 전도 차단을 행하는 영역을 국한하는 방법을 발견하였다.
- [0020] 또한, 본 발명자들은 레이저를 이용한 광선 역학적 치료를 이용함으로써, 표적 부위가 되는 심근의 이상 전기 전도 부위 또는 이상 흥분 발생 부위의 주위 조직에 손상을 주지 않고 표적 부위의 전기 전도를 차단하고, 또한 근처에 필요한 치료 심도를 확실하게 얻을 수 있는 것을 발견하였다.
- [0021] 본 발명자들은 이상과 같이 광선 역학적 치료에 의해 어블레이션을 행하여 심근의 이상 전기 전도를 차단하여 심방세동 등의 부정맥을 치료하는 방법에 이용하는 약제나 매우 적합한 광선 조사 조건 등을 발견하여 본 발명을 완성시키기에 이르렀다.
- [0022] 즉, 본 발명은 이하와 같다.
- [0023] [1] 광선 조사부를 미리 광선 역학적 치료약제를 투여한 피검체의 광선 역학적 치료약제가 존재하는 심근의 이상 전기 전도 부위 또는 이상 흥분 발생 부위에 유도하기 위한 카테터, 상기 이상 전기 전도 부위 또는 이상 흥분 발생 부위에 조사하기 위한 광선을 발생시키는 수단 및 광선을 상기 이상 전기 전도 부위에 전송하는 수단을 포함하는, 광선 역학적 치료약제로서 수용성의 클로린계 약제를 이용하고, 광선으로서 상기 광선 역학적 치료약제의 여기 파장의 광선을 이용하는, 광선 역학적 치료를 이용한 심근의 이상 전기 전도를 차단하는 카테터 어블레이션 장치.
- [0024] [2] 광선 조사부를 미리 광선 역학적 치료약제를 투여한 피검체의 광선 역학적 치료약제가 존재하는 부정맥의 원인이 되는 심근의 이상 전기 전도 부위 또는 이상 흥분 발생 부위에 유도하기 위한 카테터, 상기 이상 전기 전도 부위 또는 이상 흥분 발생 부위에 조사하기 위한 광선을 발생시키는 수단 및 광선을 상기 이상 전기 전도 부위 또는 이상 흥분 발생 부위에 전송하는 수단을 포함하는, 광선 역학적 치료약제로서 수용성의 클로린계 약제를 이용하고, 광선으로서 상기 광선 역학적 치료약제의 여기 파장의 광선을 이용하는, 광선 역학적 치료를 이용한 부정맥 치료용 카테터 어블레이션 장치.
- [0025] [3] 부정맥이 빈맥성 부정맥인, [2]의 광선 역학적 치료를 이용한 부정맥 치료용 카테터 어블레이션 장치.
- [0026] [4] 부정맥이 방실 회귀성 빈맥 또는 방실결절 회귀성 빈맥인 발작성 상실성 빈맥, 심방조동, 심방빈맥 및 심실 빈맥로 이루어지는 군에서 선택되는, [2] 또는 [3]의 광선 역학적 치료를 이용한 부정맥 치료용 카테터 어블레이션 장치.
- [0027] [5] 광선 조사부를 미리, 광선 역학적 치료약제를 투여한 피검체의 광선 역학적 치료약제가 존재하는 심방세동의 발작 원인이 되는 좌심방과 폐정맥 사이의 이상 전기 전도 부위에 유도하기 위한 카테터, 상기 이상 전기 전도 부위에 조사하기 위한 광선을 발생시키는 수단 및 광선을 상기 이상 전기 전도 부위에 전송하는 수단을 포함하는, 광선 역학적 치료약제로서 수용성의 클로린계 약제를 이용하고, 광선으로서 상기 광선 역학적 치료약제의 여기 파장의 광선을 이용하는, 광선 역학적 치료를 이용한 심방세동 치료용 카테터 어블레이션 장치.
- [0028] [6] 광선 역학적 치료약제가 탈라포르핀나트륨이고, 조사하는 광선이 650 내지 690 nm의 반도체 레이저광 또는 LED광인, [1] 내지 [5] 중 어느 하나의 카테터 어블레이션 장치.
- [0029] [7] 이상 부위의 표면에 조사하는 광선의 총에너지 밀도가 10 내지 2000 J/cm²인, [1] 내지 [6] 중 어느 하나의

카테터 어블레이션 장치.

- [0030] [8] 광선 역학적 치료약제를 투여하고 나서 0.5 내지 6시간 후의 피검체에 적용하기 위한, [1] 내지 [7] 중 어느 하나의 카테터 어블레이션 장치.
- [0031] [9] 광선 역학적 치료약제를 투여하고 나서 0.5 내지 3시간 후의 피검체에 적용하기 위한, [1] 내지 [8] 중 어느 하나의 카테터 어블레이션 장치.
- [0032] [10] 심근의 이상 전기 전도 부위 또는 이상 흥분 발생 부위를 맵핑하기 위한 전극 또는 카테터와 심조직의 접촉을 검지하는 전극을 포함하는, [1] 내지 [9] 중 어느 하나의 장치.
- [0033] [11] 광선을 상기 이상 전기 전도 부위에 전송하는 수단이 광 파이버, 확산 수단을 갖는 광 파이버 또는 투명칩인, [1] 내지 [10] 중 어느 하나의 장치.
- [0034] [12] 심근의 이상 전기 전도 부위 또는 이상 흥분 발생 부위에 존재하는 광선 역학적 치료용 약제의 양 및/또는 심근의 이상 전기 전도 부위 또는 이상 흥분 발생 부위의 산소 농도를 모니터링하는 수단을 포함하는, [1] 내지 [11] 중 어느 하나의 장치.
- [0035] [13] 광선 조사 수단 및 심근의 이상 전기 전도 부위 또는 이상 흥분 발생 부위에 존재하는 광선 역학적 치료용 약제의 양 및/또는 심근의 이상 전기 전도 부위 또는 이상 흥분 발생 부위의 산소 농도를 모니터링하는 수단을 포함하는 광선 역학적 치료를 이용한 장치에 있어서, 광선 역학적 치료용 약제의 양 및/또는 심근의 이상 전기 전도 부위 또는 이상 흥분 발생 부위의 산소 농도를 모니터링하는 수단으로부터 얻어지는 광선 역학적 치료용 약제의 양 및/또는 심근의 이상 전기 전도 부위 또는 이상 흥분 발생 부위의 산소 농도에 따라서 조사하는 광선의 조사 조건을 변화시키는, [1] 내지 [12] 중 어느 하나의 장치.
- [0036] [14] 광선 조사 수단 및 심근의 이상 전기 전도 부위 또는 이상 흥분 발생 부위에 존재하는 광선 역학적 치료용 약제의 양 및/또는 심근의 이상 전기 전도 부위 또는 이상 흥분 발생 부위의 산소 농도를 모니터링하는 수단을 포함하는 광선 역학적 치료를 이용한 장치에 있어서, 광선 역학적 치료용 약제의 양 및/또는 심근의 이상 전기 전도 부위 또는 이상 흥분 발생 부위의 산소 농도를 모니터링하는 수단으로부터 얻어지는 광선 역학적 치료용 약제의 양 및/또는 심근의 이상 전기 전도 부위 또는 이상 흥분 발생 부위의 산소 농도에 따라서 조사하는 광선의 조사 조건을 변화시키는, [1] 내지 [13] 중 어느 하나의 장치의 제어 방법.
- [0037] 본 명세서는 본원의 우선권의 기초인 일본국 특허 출원 제2006-324683호의 명세서 및/또는 도면에 기재되는 내용을 포함한다.

산업상 이용 가능성

- [0323] 본 발명의 광선 역학적 치료를 이용한 치료 장치를 이용한 경우, 열이 아니고 활성 산소에 의해 조직 세포를 괴사시키는 광화학적 반응에 의해, 심근의 이상 전기 전도 부위 또는 이상 흥분 발생 부위에 대하여 어블레이션을 행하고, 심근의 이상 전도부를 차단하기 때문에, 심근 조직 및 그 주변 조직에 대한 손상이 적어진다. 또한, 심방세동의 치료를 위해 폐정맥 부근에 사용한 경우, 열에 의한 주변 조직의 파괴를 원인으로 하는 협착 등의 부작용도 감소시킬 수 있다. 특히 본 발명의 장치는 탈라포르핀나트륨 등의 수용성의 광선 역학적 치료약제를 적용한 피검체를 대상으로 한다. 수용성의 광선 역학적 치료약제는 심근의 치료 부위의 세포 외간질에 단시간에 집적되기 때문에 약제 투여 후 단시간에 치료를 개시하는 것이 가능하다. 또한, 본 발명의 장치를 이용한 경우, 종래의 부정맥 치료용 고주파 카테터 어블레이션법에서는 열에 의해 표적 부위를 소작하고 있었기 때문에, 열의 전도에 의해 표적 부위의 주위의 정상 조직까지 소작하게 되어, 치료 부위를 표적 부위에만 국한하는 것은 불가능하였다. 그러나, 본 발명의 장치에서는 전도될 수 있는 열을 이용하지 않고, 도달 영역을 제한 가능한 광선을 이용한 광화학 반응에 의해 어블레이션을 행하기 때문에, 치료 부위의 국한이 가능해진다. 예를 들면, 심방세동의 치료에 사용한 경우, 주변 조직인 식도 등의 천공 등의 부작용을 감소시킬 수 있다. 또한, 발열에 의한 통증의 회피도 가능하다. 또한, 열에 의해 소작하는 경우에 비하여 연속적인 어블레이션이 가능하기 때문에 시술 시간의 단축화를 도모할 수 있다.
- [0324] 본 명세서에서 인용된 모든 간행물, 특허 및 특허출원을 그대로 참고로서 본 명세서에 받아들이는 것으로 한다.

도면의 간단한 설명

- [0038] 도 1은 래트 심근 유래 세포주에 PDT 처리를 행한 경우의 약제 농도와 사세포율의 관계를 도시하는 도면이다.
- [0039] 도 2는 래트 심근 유래 세포주에 PDT 처리를 행한 경우의 레이저 조사의 Total Dose와 사세포율의 관계를 도시하는 도면이다.
- [0040] 도 3은 래트 심근 유래 세포주에 PDT 처리를 행한 경우의 레이저 강도와 사세포율의 관계를 도시하는 도면이다.
- [0041] 도 4는 래트 심근 유래 세포주에 PDT 처리를 행한 경우의 세포의 상태를 나타내는 사진이다.
- [0042] 도 5는 적출 심근 조직에 대한 PDT 효과를 측정하는 실험 장치를 나타내는 사진이다.
- [0043] 도 6은 적출 심근 조직에 대한 PDT 효과를 측정하는 실험 장치에 있어서의 전개한 근조직 주변의 확대 사진이다.
- [0044] 도 7은 적출 심근 조직에 대한 PDT 효과를 측정하는 실험 장치에 있어서의 조직 중의 레이저 조사 영역과 자극·전위 도출 부위를 나타내는 사진이다.
- [0045] 도 8A는 적출 심근 조직에 있어서의, 안정 시의 전위 변화를 도시하는 도면이다.
- [0046] 도 8B는 적출 심근 조직에 있어서의, 레이저 조사 직전의 전위 변화를 도시하는 도면이다.
- [0047] 도 8C는 적출 심근 조직에 있어서의, 레이저 조사 개시 2분 후의 전위 변화를 도시하는 도면이다.
- [0048] 도 8D는 적출 심근 조직에 있어서의, 레이저 조사 개시 5분 후의 전위 변화를 도시하는 도면이다.
- [0049] 도 8E는 적출 심근 조직에 있어서의, 레이저 조사 종료 후, 5분 경과 시점의 전위 변화를 도시하는 도면이다.
- [0050] 도 8F는 적출 심근 조직에 있어서의, 부위2에서의 자동능(스스로 활동 전위를 발생하는 것)의 출현을 도시하는 도면이다.
- [0051] 도 9는 PDT 시행 부위의 조직 표본을 나타내는 사진이다.
- [0052] 도 10은 배양 3일째의 래트 초대 배양 심근 세포에 PDT 처리를 행한 경우의 레이저 조사 total dose와 사세포율의 관계를 도시하는 도면이다.
- [0053] 도 11은 배양 7일째의 래트 초대 배양 심근 세포에 PDT 처리를 행한 경우의 레이저 조사 total dose와 사세포율의 관계를 도시하는 도면이다.
- [0054] 도 12는 투여 탈라포르핀나트륨 농도 10 $\mu\text{g/ml}$, 레이저 조사 total dose 3 J/cm^2 의 조건으로 PDT 처리를 행한 경우의 세포의 상태를 나타내는 사진이다.
- [0055] 도 13은 투여 탈라포르핀나트륨 농도 20 $\mu\text{g/ml}$, 레이저 조사 total dose 3 J/cm^2 의 조건으로 PDT 처리를 행한 경우의 세포의 상태를 나타내는 사진이다.
- [0056] 도 14A는 PDT를 이용한, 부정맥 치료용 장치의 개략을 도시하는 도면이다. 도 14A에서 예시되는 치료 대상 부위는 좌심방과 폐정맥의 연결 부근의 심근이다.
- [0057] 도 14B는 PDT를 이용한, 베어파이버를 갖는 부정맥 치료용 장치의 개략을 도시하는 도면이다. 도 14B에서 예시되는 치료 대상 부위는 임의의 심근이다.
- [0058] 도 14C는 PDT를 이용한, 확산 수단부 광 파이버를 갖는 부정맥 치료용 장치의 개략을 도시하는 도면이다. 도 14C에서 예시되는 치료 대상 부위는 임의의 심근이다.
- [0059] 도 15는 심근 세포와 탈라포르핀나트륨을 접촉시키지 않는 경우의, 각 약제 농도에 있어서의 레이저 조사의 총 에너지 밀도와 사세포율의 관계를 도시하는 도면이다.
- [0060] 도 16은 심근 세포와 탈라포르핀나트륨을 30분간 접촉시킨 경우의, 각 약제 농도에 있어서의 레이저 조사의 총 에너지 밀도와 사세포율의 관계를 도시하는 도면이다.
- [0061] 도 17은 심근 세포와 탈라포르핀나트륨을 60분간 접촉시킨 경우의, 각 약제 농도에 있어서의 레이저 조사의 총 에너지 밀도와 사세포율의 관계를 도시하는 도면이다.

- [0062] 도 18은 심근 세포와 탈라포르핀나트륨을 120분간 접촉시킨 경우의, 각 약제 농도에 있어서의 레이저 조사의 총 에너지 밀도와 사세포율의 관계를 도시하는 도면이다.
- [0063] 도 19는 심근 세포와 탈라포르핀나트륨의 접촉 시간과 사세포율의 관계를 도시하는 도면이다.
- [0064] 도 20은 탈라포르핀나트륨 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 경우의, 대조(도 20E)와 접촉 시간 0(도 20A), 30(도 20B), 60(도 20C), 120(도 20D)에 있어서의 레이저광 조사($15 \text{ J}/\text{cm}^2$) 직후의 세포 형태를 나타내는 사진이다. 사진 중의 스케일바의 길이는 100 μm 이다.
- [0065] 도 21은 세포 외 Ca^{2+} 농도가 정상인 경우의 세포 내 Ca^{2+} 농도 변화를 도시하는 도면이다.
- [0066] 도 22는 세포 외 Ca^{2+} 농도가 프리인 경우의 세포 내 Ca^{2+} 농도 변화를 도시하는 도면이다.
- [0067] 도 23은 PDT 전후의 세포 형태를 나타내는 사진이다. 사진 중의 스케일바의 길이는 10 μm 이다.
- [0068] 도 24는 실시예 6의 세포 외 전위 도출의 방법에 있어서의 심근 조직 표면에서의 전극 등의 위치 관계를 나타내는 사진이다.
- [0069] 도 25는 실시예 6에서 이용한 ex vivo의 실험계의 개략을 도시하는 도면이다.
- [0070] 도 26은 실시예 6 실험 1에 있어서의 도출 전위의 PDT 전후에 있어서의 세포 외 전위의 변화를 도시하는 도면이다.
- [0071] 도 27은 실시예 6 실험 2에 있어서의 도출 전위의 PDT 전후에 있어서의 세포 외 전위의 변화를 도시하는 도면이다.
- [0072] 도 28은 실시예 6 실험 3에 있어서의 도출 전위의 PDT 전후에 있어서의 세포 외 전위의 변화를 도시하는 도면이다.
- [0073] 도 29는 실시예 6 실험 4에 있어서의 도출 전위의 PDT 전후에 있어서의 세포 외 전위의 변화를 도시하는 도면이다.
- [0074] 도 30은 실시예 7의 in vivo 실험에 있어서의 심장의 각 부위와 레이저 조사단의 위치 관계를 나타내는 사진이다.
- [0075] 도 31은 실시예 7의 in vivo 실험계의 개략을 도시하는 도면이다.
- [0076] 도 32는 실시예 7의 실험 1에 있어서의, 인터벌 5분간에서의 PDT 전후에 있어서의 래트 심전도의 변화를 도시하는 도면이다.
- [0077] 도 33은 실시예 7의 실험 1에 있어서의, 인터벌 60분간에서의 PDT 전후 래트 심전도의 변화를 도시하는 도면이다.
- [0078] 도 34는 실시예 7의 실험 2에 있어서의, 인터벌 30분간에서의 PDT 전후에 있어서의 래트 심전도의 변화를 도시하는 도면이다.
- [0079] 도 35는 실시예 7의 실험 2에 있어서의, 2주간 후에 있어서의 래트 심전도를 도시하는 도면이다.
- [0080] 도 36은 실험 1에서의 심장 조직 중 레이저 조사 부위의 Azan 염색 표본 관찰상을 나타내는 사진이다. 사진 중의 스케일바의 길이는 0.2 mm이다.
- [0081] 도 37은 도 36 중의 심근 조직과 반흔 조직과의 경계 영역 부근의 HE 염색 표본 관찰상을 나타내는 사진이다. 사진 중의 스케일바의 길이는 50 μm 이다.
- [0082] 도 38은 래트 심근 조직 중 약제 분포의 경시 변화의 형광 관찰상을 나타내는 사진이고, 실시예 8의 실험 1(인터벌 5분간)의 결과를 나타낸다. 사진 중의 스케일바의 길이는 0.5 mm이다.
- [0083] 도 39는 래트 심근 조직 중 약제 분포의 경시 변화의 형광 관찰상을 나타내는 사진이고, 실시예 8의 실험 2(인터벌 30분간)의 결과를 나타낸다. 사진 중의 스케일바의 길이는 0.5 mm이다.
- [0084] 도 40은 래트 심근 조직 중 약제 분포의 경시 변화의 형광 관찰상을 나타내는 사진이고, 실시예 8의 실험 3(인터벌 60분간)의 결과를 나타낸다. 사진 중의 스케일바의 길이는 0.5 mm이다.

- [0085] 도 41은 도 38 내지 40의 형광 화상을 추가로 화상 처리한 결과를 나타내는 사진이다. A, B 및 C는 각각 인터벌 5, 60 및 120분간의 결과를 나타낸다. 사진 중의 스케일바의 길이는 0.5 mm이다.
- [0086] 도 42는 래트 심근 조직 중 약제 분포의 경시 변화의 형광 관찰상을 확대하여 나타내는 사진이다. A, B 및 C는 각각 인터벌 5, 60 및 120분간의 결과를 나타낸다. 사진 중의 스케일바의 길이는 0.1 mm이다.
- [0087] 도 43A는 실시예 1 조건 1로 레이저 조사한 경우의 열 화상을 나타내는 사진이다.
- [0088] 도 43B는 실시예 1 조건 1로 레이저 조사한 경우의 온도 상승을 도시하는 도면이다.
- [0089] 도 44A는 실시예 1 조건 2로 레이저 조사한 경우의 열 화상을 나타내는 사진이다.
- [0090] 도 44B는 실시예 1 조건 2로 레이저 조사한 경우의 온도 상승을 도시하는 도면이다.
- [0091] 도 45는 탈라포르핀나트륨의 약리 시험, 치험(治驗) 시의 데이터를 이용하여, 래트에 각 투여량(10, 5, 2, 1 mg/kg)으로 정맥 주사했을 때, 인간에게 1 mg/kg으로 정맥 주사했을 때의 혈장 중 농도의 경시 변화를 도시하는 도면이다.
- [0092] 도 46은 래트 심장에 있어서의 약제 농도 변화를 래트 및 인간 혈장 중 농도변화를, 투여량 5 mg/kg, 2 mg/kg에 대해서 도시하는 도면이다.
- [0093] 도 47은 래트와 인간의 혈장 중, 심장 중의 약제 농도비를 도시하는 도면이다.
- [0094] [부호의 설명]
- [0095] 1 : 카테터
- [0096] 2 : 광선 발생 장치
- [0097] 3 : 파이버
- [0098] 4 : 광선 조사부
- [0099] 5 : 빔분할기
- [0100] 6 : 렌즈
- [0101] 7 : 필터
- [0102] 8 : 검출기
- [0103] 9 : 좌심방(LA)
- [0104] 10 : 폐정맥(PV)
- [0105] 11 : 심근 조직
- [0106] 12 : 광선 확산 부위
- [0107] 13 : 광선
- [0108] 14 : 어블레이션 치료 대상
- [0109] [발명을 실시하기 위한 최선의 형태]
- [0110] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.
- [0111] 본 발명의 PDT를 이용한 장치는, 세포 조직의 이상 전기 전도의 항구적 차단을 하는 것이 가능하다. 예를 들면 빈맥성의 부정맥이나 심방세동의 치료에 있어서는, 상기 조직의 이상 전기 전도(전기 진입)를 항구적으로 차단 하는 것에 의해 치료한다.
- [0112] 여기서, PDT(광선 역학적 치료, 광화학 치료)란 광 증감제(PDT 약제, 광선 역학적 치료약제)와 PDT 약제를 여기 할 수 있는 광선의 존재에 의해 병변부를 장해·괴멸시키는 치료법을 말한다.
- [0113] 본 발명의 장치의 일 양태는 선단부에 광 조사부를 배치한 카테터형 장치로서, 카테터를 주요한 정맥 또는 동맥 을 통해 심장까지 삽입하고, 광 증감제를 투여한 표적이 되는 심근 조직의 일부에 레이저를 조사하여 상기 조직 을 사멸시킨다.

- [0114] 여기서, 「카테터」란 혈관 내에 삽입할 수 있는 세관을 말하며, 본 발명의 카테터형 장치에 있어서는, 상기 세관 중에 광 전송 수단이 내삽되거나, 또는 광 전송 수단이 내부에 비치되어 있다.
- [0115] 본 발명에 있어서, 심근 조직에 있어서의 「이상 전기 전도」란 심근에 있어서 생기는 전기적 흥분이 일 방향성이 아니라 선회하도록 발생하는 리엔트리(흥분 선회)를 포함한다. 리엔트리에는 심장 조직의 특정한 구조에 기인하는 해부학적 리엔트리와, 국소에 있어서의 심근 전도성의 저하와 불응기(심근 세포의 전기 흥분이 한번 발생한 후 전기적 자극이 유입되더라도 반응하지 않는 시간)의 불균일성의 증대에 의해서 심장 상의 어느 장소의 심근 조직에서도 발생할 수 있는 기능적 리엔트리가 있다.
- [0116] 전자의 예로서, 방실결절에 있어서 속전도로(速傳導路)와 지전도로(遲傳導路)를 갖는 경우에 발생하고, 방실결절 리엔트리성 빈맥(Atrioventricular Nodal Reentry Tachycardia: AVNRT)를 유지하는 리엔트리가 있다. 또한, Wolff-Parkinson-White 증후군(WPW 증후군)의 원인인 심방-심실 사이에 본래의 전도로와는 다른 Kent 다발을 통하는 부전도로가 존재함으로써 생기는 리엔트리도 대표적인 해부학적 리엔트리아다.
- [0117] 후자의 예로서는, 심방세동이 지속하는 경우의 원인이 되고, 심방 상의 모든 위치에서 생기는 것이 있다. 또한 이상한 전기 흥분에는, 예를 들면 이상 자동능과 triggered activity가 있다. 심방, 심실의 심근 세포(작업 심근)은 원래 자발적 흥분 기능(자동능)을 갖고 있지만, 통상은 보다 상위의 동방결절, 방실결절(이들은 특수 심근이라 함)에 의해서 그 전기 흥분이 제어되고 있다. 어떤 원인으로 정지 전위가 알아진 경우에는, 작업 심근에 있어서 자동능이 발생하여 버리는 경우가 있다. 이것을 이상 자동능이라고 한다. 활동 전위(심근 세포의 막전위가 탈분극에 의해서 정지 전위보다 높은 전위가 되었을 때의 전위)의 재분극(활동 전위를 나타낸 후 원래의 정지 전위로 안정되는 것)의 도중에 발생하는 막전위 변화(조기 후 탈분극: EAD), 재분극 종료 후에 발생하는 막전위 변화(지연 후 탈분극: DAD)에 의해서 이상한 타이밍에서 전기 흥분이 발생하는 현상을 triggered activity라고 한다. 이들 이상 전기 흥분은 다양한 부정맥의 발생 원인이 될 수 있다. 심방세동의 주된 발작 원인이라고 말해지고 있는 좌심방으로부터 폐정맥의 입구부에서의 이상 흥분은 이상 자동능, triggered activity 중의 어느 하나라고도 생각되고 있는데, 통합하여 focal activity(국소소상흥분(局所集狀興奮))라고 불린다.
- [0118] 본 발명의 장치에 의해, 심근의 이상 전기 전도 부위를 어블레이션에 의해 치료할 수 있다. 심근의 이상 전기 전도 부위를 어블레이션에 의해 치료하는 것을, 이상 전기 전도를 차단(블록)하다, 이상 전기 전도로를 차단(블록)하다, 리엔트리(부전도로)를 차단(블록)하다, 이상 전기 전도 블록을 형성하다와 같이 말하는 경우가 있다. 또한, 본 발명의 장치에 의해 상기한 자동능이 동방결절, 방실결절 이외의 부위에 형성된 경우, 상기 부위를 이상 흥분 발생 부위, 또는 이상 자동능을 갖는 부위라고 하는 경우가 있다. 이상 흥분 발생 부위는 자극 전달계에 여분의 전기 신호를 발생시키는 부위이기도 하다. 본 발명의 장치에 의해 이러한 이상 흥분 발생 부위를 갖는 부위를 어블레이션에 의해 괴사(壞死)시킬 수 있고, 이 경우, 이상 흥분 발생 부위를 괴사시킴으로써, 심근에 있어서의 이상 전기 전도를 차단하는 것이 되기 때문에, 이 경우도 이상 전기 전도를 차단한다고 하는 경우가 있다.
- [0119] 본 발명의 장치로 치료할 수 있는 질환은, 상기한 이상 전기 전도 부위 또는 이상 흥분 발생 부위의 존재에 기인하는 부정맥, 특히 빈맥성 부정맥이다. 이러한 빈맥성 부정맥으로서 방실 회귀성 빈맥(AtrioVentricular Reentrant Tachycardia, AVRT: WPW 증후군), 방실결절 회귀성 빈맥(AtrioVentricular Nodal Reentrant Tachycardia, AVNRT) 등의 발작성 상실성 빈맥(Paroxysmal SupraVentricular Tachycardia, PSVT), 심방조동, 심방빈맥, 심방세동(AF)(이상, 상실성의 빈맥성 부정맥)나 심실빈맥 등의 심실성의 빈맥성 부정맥을 들 수 있다.
- [0120] 방실 회귀성 빈맥에 있어서는, 방실결절이나 히스 번들 이외에, 심실과 심방을 연결하는 부전도로가 있기 때문에, 한번 심실에 전해진 전기 신호가 다시 심방으로 되돌아가 버린다. 방실결절 회귀성 빈맥에 있어서는, 부전도로는 존재하지 않지만, 1개의 방실결절의 내부에서 전기 신호가 전해지는 속도에 차가 있기 때문에, 빠른 경로와 느린 경로로 루프형의 전기 신호의 전도로를 형성한다. 전기 신호가 방실결절 내를 계속 돌아서 심방과 심실을 교대로 자극하기 때문에, 결국 빈맥성 부정맥에 빠진다. 심방조동은 우심방에서 원형으로 전기 신호가 계속 돌아가는 이상한 전기 활동이 원인이 된다. 심방빈맥은 심방 중에 이상 흥분 발생 부위가 존재한다. 심방세동에 있어서는 좌심방-폐정맥 접합부의 이상 흥분 전도가 원인이 된다. 심실빈맥은 심근경색 등으로 장해를 받은 심장의 근육의 주위에 생기는 루프형의 이상한 전기 신호 전달에 의한다.
- [0121] 또한, 어블레이션의 적용 범위는 일본 순환기 학회에서 정해져 있고(순환기병의 진단과 치료에 관한 가이드 라인, 부정맥의 비약물 요법 가이드 라인. Jpn Circulation J 65(Suppl V): 1127, 2001), 상기 규정에 기초하여

대상이 되는 치료를 선택할 수도 있다.

[0122] 따라서, 본 발명의 장치를 이용하여 어블레이션하는 부위는, 상기한 부정맥의 원인이 되는 심근의 이상 전기 전도 부위 또는 이상 흥분 발생 부위이고, 심근의 일부이고, 심방중격 등의 심방, 심실, 심방벽, 심실벽의 일부나 관정맥동, 상·하 대정맥의 일부나 정맥과 심근의 연결부 부근 등이다. 어블레이션할 부위는 부정맥의 종류에 따라 적절하게 결정할 수가 있고, 또한 부정맥의 원인이 되는 이상 전기 전도 부위 또는 이상 흥분 발생 부위를 맵핑에 의해 결정하고, 그 부위에 대하여 어블레이션을 행하면 된다. 어블레이션은 선형으로 행하거나, 점형으로 행할 수도 있고, 어블레이션의 대상 부위에 따라 적절하게 결정할 수 있다.

[0123] 예를 들면, 표적이 되는 이상한 좌심방의 일부 조직은 심방세동의 발작 원인이 되는 전기적 흥분을 좌심방에 전도시키는 영역에 있는 조직이다. 이러한 영역으로서, 폐정맥(PV) 및 심장의 좌심방 사이의 연결부의 심근부의 근방 등을 들 수 있다. 폐정맥 및 좌심방의 연결부의 심근부는 폐정맥의 입구 부근에 상당한다. 바람직하게는, 폐정맥 및 심장의 좌심방 사이의 연결부의 근방이다. 예를 들면, 폐정맥 및 심장의 좌심방 사이의 연결부의 근방 조직을 사멸시킨 경우, 좌심방과 폐정맥 사이의 전기적 연결이 소멸하여, 즉 전도 블록이 형성되어, 전기적으로 폐정맥이 격리되어 흥분이 전도되지 않게 되어, 심방세동의 원인이 되는 폐정맥을 기원으로 하는 심방성 기외수축이 소실한다. 이 때, 폐정맥 및 심장의 좌심방 사이의 연결부의 일부를 사멸시킬 수도 있지만, 바람직하게는 전체 둘레를 본 발명의 장치를 이용하여 치료하고, 조직의 주위 방향 영역의 상당 대부분을 사멸시킨다. 또한, 상하 폐정맥의 2개의 폐정맥과 좌심방의 연결부의 조직을 개별로 사멸시킬 수도 있고, 2개를 일괄해서 둘러싸도록 사멸시킬 수도 있다. 또한, 4개의 폐정맥과 좌심방의 연결부의 조직을 일괄해서 둘러싸도록 사멸시킬 수도 있다. 폐정맥의 격리를 행하는 경우에는, 선형으로 연속적으로 조직을 사멸시키는 것이 바람직하다. 본 발명의 PDT를 이용하는 어블레이션 장치는 선형의 연속 어블레이션에 적합하다.

[0124] 또한, 심방세동의 치료를 위해서는, 폐정맥의 격리에 추가로, 좌심방 천개부(天蓋部)와 승모관륜간 협부(峽部)를 선 상에 사멸시킬 수도 있다.

[0125] 본 발명에 있어서, 상기한 폐정맥으로부터 좌심방으로의 전기 전도를 차단하는 것을, 「좌심방과 폐정맥 사이에 전도 블록을 형성한다」라고 하는 경우가 있고, 또한 「전기적 폐정맥(PV) 격리 어블레이션」을 행한다고 하는 경우가 있다. 또한, 상기한 4개의 폐정맥과 좌심방의 연결부의 조직을 일괄해서 둘러싸도록 사멸시키는 것을 Box 격리술이라고 하는 경우가 있다.

[0126] 본 발명의 장치를 이용하여 사멸시키는 이상 전기 전도 부위 또는 이상 흥분 발생 부위는 전극 등을 이용하여 모니터하고, 전기적 활성도를 맵핑함과 함께 기입할 수 있다. 맵핑에 이용하는 전극은 본 발명의 장치의 카테터의 선단에 설치된다. 이 경우, 예를 들면 복수의 전극을 간격을 뒀 상태에서 설치할 수도 있다. 상기 카테터를 전극부가 심근 조직에 접촉하도록 해두고, 전극에 의해 전위를 검출한다. 이 경우, 전기 자극용의 전극도 배치되어 있고, 전기 자극에 의해서 전기 흥분을 유발시키고, 전도 블록하였다고 생각되는 개소에서 전도가 차단되어 있는지의 여부를 볼 수 있다. 또한 심방세동의 치료의 경우, 폐정맥-좌심방 접합부 주변의 전위를 조사하기 위해서, 전극이 있는 카테터의 선단이 링형으로 되어 있는 것을 이용하여, 원주 상의 전위를 측정할 수도 있다. 또한, 자기를 이용하여 모니터하는 것도 가능하고, CARTO system(Johnson&Johnson)에 의해, 카테터와 자기를 사용하여 3차원적으로 전위 정보를 화상 표시 출력할 수가 있다(CARTO 맵핑). CARTO system에서는 카테터 전극에 의한 심내 전위 기입과, 자기를 이용하여 얻어지는 카테터 전극의 위치(해부학적 정보=anatomical)를 동시에 컴퓨터 처리함으로써, 심장 입체 화상을 컴퓨터 디스플레이에 리얼 타임으로 추출하고, 빈맥 중의 흥분 전과 과정이나 전위 파고를 표시하는 것이 가능하다. 전기 신호의 모니터에 의해 이상 전기 전도 부위 또는 이상 흥분 발생 부위를 특정하여, 표적 부위로 하면 좋다. 또한, 전위 감수성 색소(VSD)를 이상 전기 전도 부위 또는 이상 흥분 발생 부위의 존재가 의심되는 부위에 적용하고, 전위 이미징에 의해 전위를 측정함으로써도 맵핑을 행할 수 있다. 맵핑 방법은 다양한 방법을 채용할 수가 있고 상기한 방법에 한정되지 않는다. 또한, 상기한 맵핑 방법에 의해 이상 전기 전도 부위 또는 이상 흥분 발생 부위에 있어서, 치료가 적절하게 이루어졌는지 여부, 예를 들면, 전도 블록이 형성되었는지 여부를 모니터할 수도 있다. 또한, 전극에 의해 심근에 있어서의 전기 전도를 조사하는 것을, 심내심전도를 취한다라고도 한다. 즉, 본 발명의 장치는 이상 전기 전도 부위 또는 이상 흥분 발생 부위를 모니터하거나, 또는 이상 전기 전도 부위 또는 이상 흥분 발생 부위에 있어서의 치료가 이루어졌는지 여부를 모니터하기 위한 수단인 전극을 포함하고 있거나, 또는 맵핑하는 수단을 포함하고 있거나, 또는 심내심전도를 취하는 수단을 포함하고 있다. 카테터의 전극으로 심근 조직의 전위를 모니터하여, 이상 전기 전도 부위 또는 이상 흥분 발생 부위를 특정하고, 상기 부위에 광선을 조사하는데, 이 때, 예를 들면 전기적 활성도의 맵핑 패턴과 X선 등에 의해 카테터의 위치를 투시하고, 맵핑 패턴과 카테터의 위치를 중첩시킴으로써, 카테터를 대는 위치를 정확하게 결정할 수도 있다. 또한, 심방 내벽 등의 심조직에의 카테터의 접촉을

검지하는 수단을 포함하고 있을 수도 있다. 상기 접촉을 검지하는 수단은, 예를 들면 전극이고 접촉에 의해서 심조직의 전기적 전기 전도를 검지할 수 있다.

[0127] PDT를 행하는 경우, 증감제(PDT 약제)를 투여할 필요가 있는데, 본 발명의 장치와 조합하는 PDT 약제는 한정되지 않고 공지된 PDT 약제를 그 흡수 파장의 광선과 조합하여 사용할 수 있고, PDT 약제와 광선종을 적절하게 선택하면 된다. 이용하는 PDT 약제도 630 nm 부근에 흡수 파장을 갖는 약제부터, 보다 장파장측에 흡수 파장을 갖는 약제 중의 어느 것이든 사용할 수 있다. 부정맥의 치료에는 심근의 세포로부터의 배설성이 높은 약제를 이용하는 것이 바람직하다. 또한, 광선 조사는 약제가 세포 내에 받아들여지기 전에 행하는 것이 바람직하기 때문에, 세포 밖의 세포간질에 존재하는 시간이 긴 약제를 이용하는 것이 바람직하다. 따라서, 부정맥의 치료에는 수용성의 PDT 약제가 적합하다. 이러한 PDT 약제로서, 예를 들면, 클로린 골격을 갖는 클로린계 약제인 ATX-S10(670 nm)(Iminochlorin aspartic acid 유도체, (도우요우 학까 고교 가부시끼가이샤, 평성 12년 가부시끼가이샤 고우 케미컬 켄꾸쇼에 권리 양도, 일본 특허 공개 (평)6-80671호 공보), NPe6(664 nm)(탈라포르핀나트륨, 레이저피린(등록상표), mono-L-aspartyl chlorin e6, 특허 제2961074호 공보), mTHPC(652 nm), SnET2(660 nm)(tin etiopurpurin, 미라반트 메디컬 테크놀로지스), AlPcS(675 nm)(chloro aluminium sulphonated phthalocyanine), BPD-MA(690 nm)(benzoporphyrin derivative monoacid ring A, QLT사), Lu-tex(732 nm)(Lutetium Texaphyrin) 등을 들 수 있다. 이 중에서도 탈라포르핀나트륨이 바람직하다. 이들 PDT 약제의 투여는, 약제를 인산완충염 용액 등의 적당한 완충액에 용해시키고, 필요에 따라서 의약적으로 허용할 수 있는 첨가물을 첨가한다. 첨가물로서는, 유기 용매 등의 용해 보조제, 산, 염기 등의 pH 조정제, 아스코르브산 등의 안정제, 글루코오스 등의 부형제, 염화나트륨 등의 등장화제 등을 들 수 있다.

[0128] PDT를 행하기 위한 PDT 약제는 미리 정맥 주사에 의해 치료를 받고자 하는 피검체에 투여하는 것이 바람직한데, 특정한 혈관, 예를 들면 관상동맥에 유치한 카테터로부터 고농도의 약제를 심근에 공급함으로써 투여할 수도 있다. 이 경우, 본 발명의 장치는 PDT 약제 공급 수단을 포함한다. 상기 PDT 약제 공급 수단은 예를 들면 PDT 약제를 축적하는 수단, PDT 약제를 표적 부위에 송액하는 수단 및 PDT 약제를 표적 부위에 투여하는 수단을 포함한다. 이와 같이 하여 PDT 약제를 투여함으로써, 표적 부위에 PDT 약제가 존재하도록 되고, 상기 표적 부위에 광선을 조사함으로써 이상 전기 전도 부위 또는 이상 흥분 발생 부위를 괴사 등에 의해 장애를 제공할 수 있다.

[0129] PDT 약제의 투여량은 한정되지 않고, 예를 들면 수 $\mu\text{g/ml}$ 내지 수 mg/ml , 바람직하게는 10 mg/ml 내지 100 mg/ml 로 제조한 약제를 수 μl 내지 수 ml , 바람직하게는 1 ml 내지 10 ml 를 정맥 주사에 의해 투여한다. 체중당의 투여량은 0.1 mg/kg 내지 10 mg/kg , 바람직하게는 0.5 mg/kg 내지 5 mg/kg 이다. 또한, 직접 표적 부위에 주입 등에 의해 투여할 수도 있다.

[0130] PDT 약제 투여 후 즉시 또는 단시간에서 광선 조사를 개시하는 것이 가능하다. 예를 들면, 투여 후 0.5시간 내지 투여 후 10시간 이내, 바람직하게는 투여 후 0.5시간 내지 투여 후 6시간 이내, 더욱 바람직하게는 투여 후 0.5시간 내지 투여 후 5시간 이내, 더욱 바람직하게는 투여 후 0.5시간 내지 투여 후 3시간 이내에 치료 부위에 균일하게 분포하여 광선 조사를 개시할 수 있다. 이 때, 치료 부위에 치료에 적합한 약제가 집적되었는지 여부를 혈액 내의 약제 농도를 지표로 결정하는 것도 가능하다. 예를 들면 인간에게 1 mg/kg 의 양을 투여한 경우, 혈장 중 농도가 5 $\mu\text{g/ml}$ 내지 50 $\mu\text{g/ml}$, 바람직하게는 10 $\mu\text{g/ml}$ 내지 30 $\mu\text{g/ml}$, 더욱 바람직하게는 15 $\mu\text{g/ml}$ 내지 25 $\mu\text{g/ml}$ 인 때에 광선을 조사하여 치료를 행하면 된다. 본 발명에 있어서는, PDT 약제 투여로부터 단시간에 PDT에 의한 어블레이션 치료를 개시할 수 있다.

[0131] 인간에 있어서 PDT에 의한 어블레이션 치료를 행하는 경우, 상기한 PDT 약제의 투여량, PDT 약제를 투여하고 나서 광선을 조사하기까지의 시간은, 돼지, 래트, 마우스 등의 동물을 이용하여 결정한 조건에 기초하여 결정할 수 있다.

[0132] PDT 약제를 투여하고, 그 후에 광선을 조사하는 광선 역학적 치료에 있어서, 세포의 장애는 활성 산소에 의해 발생한다. 광선 역학적 치료에서는, 열을 발생하지 않고, 또한 국소적인 치료가 가능해진다. 따라서, 열에 의한 단백질의 변성이 생기지 않고, 표적 부위 및 표적 부위의 주변 조직의 괴사가 발생하지 않기 때문에, 표적 부위만을 확실하게 장애시킬 수 있다. 또한, PDT 약제를 이용하지 않고, 레이저 등의 광선만을 이용한 경우, 레이저를 조사한 부위에서 열이 발생할 수 있기 때문에, 주변 조직도 장애될 수 있다. 따라서, 본 발명의 광선 역학적 치료를 이용한 방법 및 장치는 PDT 약제를 이용하지 않고 레이저만을 조사하는 방법 또는 장치에 대해서도 우수한 효과를 갖는다.

[0133] 본 발명의 장치에 있어서 치료를 위해 조사하는 광선의 종류는 한정되지 않지만, 연속 광선을 사용할 수 있다.

본 발명에 있어서는, 이들 광선을 총칭하여 레이저 광선이라 하는 경우가 있다. 조사하는 파장은 600 nm 내지 800 nm이고, 이용하는 PDT 약제의 흡수 파장에 가까운 파장의 광선을 이용하면 된다.

[0134] 본 발명의 장치에서 이용하는 광선은, 바람직하게는 연속 레이저 또한 반도체 레이저이다. 또한, 광선으로서 발광 다이오드(LED: Light Emitting Diode)로부터 발하는 광을 이용할 수도 있다. 이 경우, 발광원으로 LED 칩을 이용하면 좋다.

[0135] PDT 약제로서 탈라포르핀나트륨을 이용하는 경우, 파장 650 내지 690 nm, 바람직하게는 660 내지 680 nm, 바람직하게는 파장 664 ± 2 nm의 반도체 레이저를 이용하는 것이 바람직하다. 또한, LED 발광원을 이용하는 경우에는, 파장이 660 nm 전후인 적색 LED가 바람직하다.

[0136] 조사하는 광선의 강도는, 강도를 말하며, 단위는 W/cm^2 로 표시된다. 또한, 광선을 조사하여 PDT 치료를 행하는 경우, 총에너지 밀도(조사량, J/cm^2)도 PDT 치료의 성부를 결정하는데, 강도 또는 총에너지 밀도는 치료하여야 할 이상부의 크기 등에 따라 적절하게 결정할 수 있다. 조사하는 광선의 강도에 있어서, 고 강도의 범위 및 저 강도의 범위는 한정되지 않고, 광선의 종류, 치료하고자 하는 이상부의 심도 등에 따라 적절하게 결정할 수 있다. 조사 광선의 강도로서, $1 mW/cm^2$ 내지 $100 W/cm^2$, 바람직하게는 $1 W/cm^2$ 내지 $50 W/cm^2$, 더욱 바람직하게는 $2 W/cm^2$ 내지 $30 W/cm^2$ 의 범위를 들 수 있다. 조사 시간은 10초 내지 1000초, 바람직하게는 50초 내지 500초, 더욱 바람직하게는 50초 내지 200초이다. 총에너지 밀도로서, 조사 부위의 표면에서 1 내지 $10000 J/cm^2$, 바람직하게는 10 내지 $2000 J/cm^2$, 더욱 바람직하게는 50 내지 $2000 J/cm^2$, 더욱 바람직하게는 100 내지 $1000 J/cm^2$ 를 예시할 수 있다. 또한, 심근 조직의 혈액을 인공 적혈구가 들어간 액체로 치환한 경우, 광의 흡수 계수를 작게 할 수 있다. 이 경우, 10 내지 $500 J/cm^2$ 가 바람직하다.

[0137] PDT 어블레이션에 있어서는, 광을 조사하는 위치로부터 깊이 3 내지 5 mm까지의 부위의 심근을 타겟으로 한다.

[0138] 인간에 있어서 PDT에 의한 어블레이션 치료를 행하는 경우, 상기한 광선 조사 조건은 돼지, 래트, 마우스 등의 동물을 이용하여 결정한 조건에 기초하여 결정할 수 있다.

[0139] 열을 이용하여 표적 부위를 괴사시키는 방법에 있어서는, 열이 전도함으로써 표적 부위의 주변 조직도 장해를 받을 수 있다. 한편, 본 발명의 방법 또는 장치에 있어서는, 전도될 수 있는 열을 이용하지 않고, 도달 영역을 제한 가능한 광선을 이용하기 때문에, 국한적인 치료가 가능하다. 예를 들면, 심근의 이상 전기 전도 부위 또는 이상 흥분 발생 부위의 영역이 작은 경우에도, 주변의 정상 조직에 장해를 제공하지 않고 국한적인 치료가 가능하다. 본 발명의 방법 또는 장치를 이용하는 치료에 있어서는, 표적 부위의 광선 조사 전으로부터 조사 후의 온도 상승 변화는, $20^\circ C$ 이내, 바람직하게는 $10^\circ C$ 이내, 더욱 바람직하게는 $5^\circ C$ 이내이고, 최고 온도는, $60^\circ C$ 이내, 바람직하게는 $50^\circ C$ 이내, 더욱 바람직하게는 $45^\circ C$ 이내이다.

[0140] <본 발명의 장치>

[0141] 본 발명의 PDT를 이용한 심근의 이상 전기 전도 차단 장치, 부정맥 치료 장치 또는 심방세동 치료용 장치는, 적어도 카테터 (1), 광선 발생 수단(광선 발생 장치) (2), 광선을 이상부에 전송하는 수단을 갖는다. 카테터 (1)은 베어파이버, 즉 선단을 절단한 그대로의 광 전송 파이버, 또는 광 전송 파이버의 선단부 부근에 산란 물질을 갖고 광 확산 기능을 갖는 확산 수단이 있는 파이버를 속에 구비할 수도 있고, 이들 광 전송 파이버와 일체화한 것일 수도 있다. 광 확산 기능을 갖는 광 확산 수단으로서, 예를 들면 광선을 산란시키는 알루미늄이나 실리카 등의 산란 물질을 들 수 있고, 이들 광을 조사하는 부분에 도포 등에 의해 붙이면 된다. 광 전송 파이버는 카테터의 안으로부터 꺼내어서 사용할 수도 있고, 안에 넣은 채로 사용할 수도 있다. 조사하는 광선으로서 LED를 이용하는 경우에는, 광선 발생 수단으로서 LED칩을 갖고, 광선을 전송하는 수단으로서 투명칩을 갖는다. 이 경우, 광 전송 파이버는 불필요하고, 카테터 선단에 LED칩과 투명칩을 갖고 있으면 된다. 또한 이들 수단에 추가로, 광선 조사 조건을 결정하기 위한 이상 전기 전도 부위 또는 이상 흥분 발생 부위에 집적한 PDT 약제량, 이상부의 산소 농도를 모니터할 수 있는 수단을 가질 수도 있다. 또한, PDT 약제를 이상 전기 전도 부위 또는 이상 흥분 발생 부위에 공급하기 위한 수단을 구비하고 있을 수도 있다. 또한, 이상 전기 전도 부위 또는 이상 흥분 발생 부위를 검출하여 전기적 활성도를 맵핑하기 위한 전극 또는 심내심전도를 취하는 등의 전기생리학적 검사를 위한 수단을 구비하고 있을 수도 있다. 또한, 장치의 카테터와 심방 내벽 등의 심조직의 접촉을 검지하기 위한 전극을 구비하고 있을 수도 있다. 전기생리학적 검사를 위한 수단인 전극 등은 어블레이션을 행하기 위한 광 전송 파이버를 구비하고 있는 카테터 내에 배치할 수도 있고, 어블레이션을 위한 카테터와는 별도로 전기생리학적 검사를 위한 카테터, 예를 들면 진단용 전극 카테터를 구비하고 있을 수도 있다. 이

경우, 어블레이션을 위한 카테터와 진단용 전극 카테터를 좌우 따로따로의 대퇴정맥으로부터 삽입하면 된다. 또한, 카테터 선단은 자유롭게 굴곡하는 구조를 취하고 있을 필요가 있다. 이를 위해서는, 예를 들면 카테터 중에 장력 와이어를 배치하고, 장력 와이어의 견인 조작에 의해 선단부를 굴곡시킬 수 있다. 또한, 선단부를 미리 치료 부위의 형상에 적합시키도록 구부려 두어도 된다. 도 14에 심방 세포의 치료에 이용할 수 있는 본 발명의 장치의 구성도를 도시하였다. 도 14A는 장치의 전체를 나타내고, 도 14B는 광 파이버를 갖는 장치를 나타내고, 도 14C는 확산 수단부 광 파이버를 갖는 장치를 나타낸다. 본 발명의 장치는 별론을 갖지 않고 확산 파이버나 베어파이버만을 갖기 때문에, 별론을 갖는 장치로는 치료 불가능한 좁은 부위나 복잡한 부위도 치료할 수 있다.

[0142] 카테터 선단은 자유롭게 굴곡되는 구조를 갖는 것이 바람직하다.

[0143] 카테터 (1)은 통상 심장 카테터로서 이용되고 있는 것을 사용할 수 있다. 본 발명의 장치는 카테터를 표적 부위에 삽입 진행시키기 위한 가이드시스나 가이드와이어를 포함하고 있을 수도 있다. 카테터는 정맥에 의해 대퇴동맥이나 상완동맥으로부터 체내에 삽입하면 된다. 또한, 대퇴정맥으로부터 삽입하여, 우심방에 도달하고, 좌심 조직에는 Brockenbrough법에 의해 경심방중격적(經心房中隔的)으로 도달하는 방법도 일반적으로 행해지고 있다.

[0144] 광선 발생 수단 (2)는 상술한 광선을 발생시킬 수 있는 광선 발생 장치를 사용할 수 있다.

[0145] 광선을 이상 전기 전도 부위 또는 이상 흥분 발생 부위에 전송하는 수단에는, 카테터 (1)의 원위단부(遠位端部) 부근에 위치하는 광선을 이상부를 향하여 조사하는 조사부 및 광선을 광선 발생 장치로부터 상기 광선 조사부에 전송하는 광 전송 파이버 (3)이 포함된다. 광 전송 파이버는 석영 파이버일 수도 있고, 플라스틱 파이버일 수도 있다. 본 명세서에 있어서 「원위단부 부근」이란 광선 발생 장치와 연결된 단부(근위단부(近位端部))의 반대측의 단부에 가까운 부분을 의미하고, 원위단부 및 원위단부로부터 수십cm 정도의 부분을 가리킨다.

[0146] 광 전송 파이버 (3)은 카테터 (1) 속에 포함되고, 그 일단에서 광선 발생 장치와 연결되고, 또다른 일단에서 광선 조사부와 연결되어 있다. 본 발명에서 이용되는 광 전송 파이버 (3)은 직경 0.05 내지 0.6 mm 정도의 것을, 카테터 (1) 속에 들어가서 광선의 에너지를 전송할 수 있는 한, 널리 다양한 직경의 것을 사용할 수 있고, 카테터 (1) 속에 예를 들면 PDT 약제 공급 수단 등이 포함되는 경우 등에 있어서 적절하게 그 직경을 변경할 수도 있다. 또한, 광선 발생 장치와 광 전송 파이버 (3)의 사이 또는 광 전송 파이버 (3)의 중간에는, 장치에 포함될 수 있는 모니터 장치 등에 대하여 정보를 전송하기 위해서 적절하게 빔 분할기 (5), 필터 (7) 등을 설치할 수도 있다.

[0147] 광선 조사부는 이상 전기 전도 부위 또는 이상 흥분 발생 부위에 레이저를 조사하기 위한 것으로서, 광 전송 파이버 (3) 내를 전송되어 온 광선이 이상 전기 전도 부위 또는 이상 흥분 발생 부위를 향하여 조사되어, 그 부위의 세포를 괴사시킨다. 예를 들면, 심방세동의 치료를 위해 폐정맥과 좌심방 사이의 연결부의 근방 조직을 표적으로 하는 경우, 전체 둘레에 걸쳐 세포를 사멸시키는 것이 바람직하다. 즉, 폐정맥의 주위에 선형으로 연속적으로 광선을 조사한다. 이를 위해서는, 광선을 조사하면서 카테터 선단을 선형으로 이동시킬 수도 있다. 또한, 광선 조사부는 카테터의 원위단부 부근의 전체 둘레에 걸쳐 구비하여 둘 수도 있다. 광 전송 파이버 (3)의 원위단부 부근에 광선이 측방 조사되도록 프리즘을 구비하고 있을 수도 있고, 광 전송 파이버 (3)의 원위단부 부근을 광선이 측방 조사되도록 조면 가공할 수도 있다. 또한, 광 전송 파이버 (3)의 원위단부 부근에 광선을 산란시키는 알루미늄이나 실리카 등의 산란 물질을 도포하여 둘 수도 있다. 추가로, 또한 카테터를 회전시켜 전체 둘레에 걸쳐 광선을 조사할 수도 있다. 광 전송 파이버 (3)의 원위단부 부근으로부터 조사된 광선이 이상 전기 전도 부위 또는 이상 흥분 발생 부위를 조사하는 면적 범위는 0.5 cm² 내지 3 cm²가 바람직하다. 또한, 조사 범위가 국소적이고 좁더라도, 이상 전기 전도 부위 또는 이상 흥분 발생 부위의 크기에 따라서 카테터 (1)을 회전시키는 등 하여, 조사의 방향을 바꿔 이상 전기 전도 부위 또는 이상 흥분 발생 부위에 복수회 조사를 행함으로써, 표적 조직을 완전히 사멸시킬 수 있다. 또한, 광선을 조사할 때, 고 강도의 광선을 조사하거나, 또는 저 강도의 광선을 장시간 조사함으로써, 깊은 부위의 세포까지 괴사시킬 수 있다. 본 발명의 장치는 관벽성(貫壁性)을 갖고 있다. 여기서, 관벽성이란 심방근을 내측부터 외측까지 처리할 수 있는 것을 말한다. 심방근의 내측부터 외측까지의 거리는 3 내지 5 mm 정도이다. 예를 들면, 심방세동의 치료의 경우, 이상 전기 전도 부위 또는 이상 흥분 발생 부위를 3 내지 5 mm의 깊이로 괴사시키면 된다.

[0148] 이상 전기 전도 부위 또는 이상 흥분 발생 부위에 존재하는 PDT 약제 및 산소 농도를 모니터할 수 있는 수단은, 이상 전기 전도 부위 또는 이상 흥분 발생 부위의 PDT 약제 유래의 형광, 인광이나 산소 유래의 형광을 모니터하는 장치이다. 이들 형광 또는 인광은 광 전송 파이버 중을 역송한다. 이 때, 형광 또는 인광을 모니터하기

위한 파이버는 레이저를 전송한 파이버 (3)을 이용할 수도 있고, 별도모니터 전용의 파이버를 카테터 (1) 내에 설치할 수도 있다. 형광 또는 인광 모니터용 파이버가 광선 전송용 파이버와 공통인 경우, 광선 발생 장치와 광선 조사부의 사이에 설치된 빔 분할기 (5)에 의해 형광 또는 인광은 진로를 바꾸고, 적당한 필터 (7)을 통해 원하는 파장의 광만 선택되어 검출기 (8)에 도달한다. 또한, 형광 또는 인광 모니터용 파이버가 광 전송용 파이버 (3)과 독립적으로 존재하는 경우에는, 형광 또는 인광 모니터용 파이버는 직접 검출기 (8)와 연결되어 있고, 형광 또는 인광이 파이버를 통과하여 검출기 (8)에 도달한다. 검출기 (8)에 의해 형광 또는 인광을 분석함으로써 PDT 약제량 및 산소 농도를 모니터링할 수 있다. 예를 들면, PDT 약제의 포르피린환은 여기되면 형광을 발생하기 때문에, 상기 형광을 계측함으로써 PDT 약제의 양을 측정할 수 있다. 또한, 산소 농도에 따라서 인광이 소광하기 때문에, 인광을 계측함으로써 산소 농도도 측정할 수 있다. 또한, 활성 산소에 의해 형광 강도가 증가하는 산화 형광 지시약을 이용하거나, 루테튬 착체를 광 파이버에 고정하고, 산소 농도에 따라 루테튬 착체의 형광 반응이 소광하는 현상을 이용할 수도 있다. 국소적인 산소 분압의 계측은, J.M.Vanderkooi et al., The Journal of Biological Chemistry, Vol.262, No.12, Issue of April 25, pp.5476-5482, 1987, 일본 화학회편, 실험 화학 강좌(분광 II), pp.275-194, 1998 및 Lichini M et al., Chem. Commun., 19, pp.1943-1944, 1999 등의 기재에 따라서 행할 수 있다. 검출기는 광선 발생 수단과 전자적으로 연결되어 있고, 검출 수단에 의해 측정된 PDT 약제량 및 산소량이 피드백되어 필요에 따라서 광선 강도, 조사 시간 등의 광선 조사 조건을 바꾸어 리얼 타임으로 제어하는 것이 가능하다.

[0149] 상기 장치는 상기한 카테터를 포함하는 장치를 그대로 이용하는 것도 가능하지만, 카테터를 포함할 필요는 없고, 카테터 대신에 단순한 광 전송 파이버를 포함하고 있을 수 있다.

[0150] <본 발명의 장치의 사용>

[0151] 본 발명의 장치는 카테터 (1)을 대퇴동맥, 대퇴정맥, 상완동맥이나 상완정맥으로부터 심장 또는 그 근방에 삽입하여 광선 조사부를 이상 전기 전도 부위 또는 이상 흥분 발생 부위까지 운반하고, 거기서 광선을 조사함으로써 행할 수 있다. 또한, 개흉 수술 또는 복강경 수술을 행하고, 본 발명의 장치를 이용하여 이상 전기 전도 부위 또는 이상 흥분 발생 부위에 광선을 조사할 수도 있다. 본 발명의 장치를 치료에 사용하는 방법은, 예를 들면, 정맥 또는 동맥에 카테터를 삽입하는 단계, 그 정맥 또는 동맥을 통한 적절한 조작에 의해 심방까지 카테터를 유도하는 단계, 표적으로 하는 영역까지 카테터를 유도하는 단계, 표적 영역에 장치를 배치하는 단계, 및 장치로부터 표적 영역에 광선을 조사하여 에너지를 방출하는 단계 등을 포함하고 있다. 카테터 (1)의 삽입은 공지된 방법에 의해서 행할 수 있고, 이 때, 적당한 가이드시스나 가이드와이어를 이용할 수도 있다. 이 때, 치료를 행하는 피검체에는 미리 상기한 수용성의 PDT 약제를 정맥 주사 등에 의해 투여하여 둬으로써 이상부에 미리 PDT 약제를 존재시켜 놓는다. 표적 부위에 광선을 조사함으로써 상기 조직 부위를 장해시킬 수 있다.

[0152] 광선은 이상 부위에 선형으로 연속하여 조사할 수도 있고, 점형으로 조사할 수도 있다. 심방세동의 치료를 행하는 경우에는, 선형으로 연속하여 조사하여, 전기적 폐정맥(PV) 격리 어플레이션을 행하는 것이 바람직하다.

[0153] 본 발명을 이하의 실시예에 의해 구체적으로 설명하지만, 본 발명은 이들 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[0154] <실시예 1 래트 심근 유래 세포주 H9c2(2-1)에 대한 PDT 효과>

[0155] 래트 심근 유래의 골결근형 근아세포주 H9c2(2-1)를 이용하여, 약제 농도와 사세포율의 관계, 및 세포사를 야기하는 데 필요한 레이저 출력을 조사하였다.

[0156] 배지로서 D-MEM+10% FBS를 이용하여 상기 세포를 계대한 후, 콘플루언트의 것을 단리하여 96웰 마이크로플레이트에 넣고, 37℃, CO₂ 농도 5%에서 1일 배양하였다.

[0157] 배양한 세포 2.0×10⁴ 세포/웰의 밀도로 조정하고, PDT 약제로서 탈라포르핀나트륨을 각 농도로 배지에 녹이고, 0.1 ml/웰의 농도로 투여하였다. 1 내지 2시간의 접촉 후, 레이저를 조사하고 조사 종료 후에 배지를 교환하였다.

[0158] 이 때, 반도체 레이저(피크 파장 670.8 nm) 연속광을 0.5 cm²의 조사 영역(=웰의 면적)에 대하여 각 조건으로 조사하였다.

[0159] 레이저를 조사한 후, Cell Counting Kit-8(가부시끼가이샤 도진 가가꾸 겐꾸쇼, 이하 CCK-8)을 각 웰의 배지에 0.01 ml 투여하고, 2시간 인큐베이터에 넣은 후, 흡광도를 측정하여 사세포율을 산출하였다. 사세포율의 산출

은 CCK-8 중의 발색 시약이 세포 중의 탈수소 효소에 의해 환원되어 정색(呈色)하는 것을 이용하였다. 샘플수는 n=6이었다.

- [0160] 실험 조건은 이하와 같았다.
- [0161] (i) 약제 농도와 사세포율의 관계
- [0162] 약제 농도: 10, 20, 30, 40 $\mu\text{g/ml}$
- [0163] 레이저 강도: 150 mW/cm^2
- [0164] 총에너지 밀도: 3 J/cm^2
- [0165] (ii) 레이저 조사의 총에너지 밀도와 사세포율의 관계
- [0166] 약제 농도: 7.5, 15 $\mu\text{g/ml}$
- [0167] 레이저 강도: 150 mW/cm^2
- [0168] 총에너지 밀도: 3, 6, 9, 12 J/cm^2
- [0169] (iii) 레이저 강도와 사세포율의 관계
- [0170] 약제 농도: 7.5, 15 $\mu\text{g/ml}$
- [0171] 레이저 강도: 50, 150, 250 mW/cm^2
- [0172] 총에너지 밀도: 3 J/cm^2
- [0173] 도 1에 약제 농도와 사세포율의 관계를 나타낸다. 도 1에 나타낸 바와 같이, 약제 농도가 30 $\mu\text{g/ml}$ 까지는 약제 농도가 높을수록 사세포율이 높아지고, 40 $\mu\text{g/ml}$ 인 때에는 30 $\mu\text{g/ml}$ 인 때와 다르지 않다.
- [0174] 도 2에 레이저 조사의 총에너지 밀도와 사세포율의 관계를 나타낸다. 탈라포르핀나트륨 농도가 7.5 $\mu\text{g/ml}$ 의 경우에는, 세포사는 거의 보이지 않았지만, 탈라포르핀나트륨 농도가 15 $\mu\text{g/ml}$ 인 경우, 레이저 조사의 총에너지 밀도가 클수록 사세포율이 높았다.
- [0175] 도 3에 레이저 강도와 사세포율의 관계를 나타낸다. 도 3에 나타낸 바와 같이, 레이저 강도가 50 내지 200 mW/cm^2 의 범위에서는 사세포율은 변동하지 않았다.
- [0176] 도 4에 상기 조건 (ii)의 경우의 세포 상태의 비교를 나타낸다. 도 4의 좌측위가 미처리의 정상 상태, 우측위가 조건 7.5 $\mu\text{g/ml}$, 3 J/cm^2 의 경우의 상태, 좌측아래가 조건 15 $\mu\text{g/ml}$, 3 J/cm^2 의 경우의 상태, 우측아래가 조건 15 $\mu\text{g/ml}$, 12 J/cm^2 인 경우의 상태를 나타낸다.
- [0177] <실시에 2 적출 심근 조직에 대한 전기 전도 블록의 형성>
- [0178] 심근 조직을 이용하여 PDT 실시에 의한 전기 전도 블록의 형성을 행하였다.
- [0179] Wister 래트로부터 심근 조직을 적출하고, 관류액(Tyrode액(O_2 : 95%, CO_2 : 5% 기체를 통기하고, 항온 장치로 37°C로 유지))에 침지하여 전개하고, 텅스텐선으로 조직 베스의 상(床)(실리콘제)에 고정하고 적출 심실근의 전개 표본(세로 최대 1.5 cm, 가로 1.0 cm, 두께 0.18 cm)를 제조하였다. 전개 표본에는 관류액을 흘리고, 약 3 시간 방치하여 안정시켰다. 이 때, 관류액은 재사용하지 않았다.
- [0180] PDT 약제로서 탈라포르핀나트륨을 4.3 $\mu\text{g/ml}$ 로 관류액에 녹여서 300 cc를 순환관류하였다. 또한, 300 g 래트에 약 2 mg/kg으로 정맥 주사한 경우, 체내의 액체에 대하여 이 정도의 농도로 약제가 녹아 있다고 간주할 수 있다. 2시간의 접촉 후, 관류액의 액면을 조직 표면 이하까지 낮추고, 레이저를 전개한 조직에 조사하였다. 레이저 조사 후, 재차 탈라포르핀나트륨을 포함하지 않는 통상의 관류액에 복귀시켰다.
- [0181] 조사한 레이저는 반도체 레이저(피크 파장 670.8 nm) 연속광이고, 0.0078 cm^2 의 파이버 선단 조사구로부터 강도 150 mW/cm^2 로 조직에 접촉 상태로 조사하였다. 5분간, 조직 표면의 0.1 cm^2 (세로 0.1 cm×가로 1 cm) 영역에 파이버를 이동시키면서 레이저 조사하였다. 총에너지 밀도로 환산하여 3.5 J/cm^2 조사하였다.
- [0182] 조직 활동 전위의 측정은 이하와 같이 하여 행하였다. 자극 장치에 의해 2 Hz, 50 mA의 전기 자극을 쌍극 전극(0.2 ϕ 은선)으로부터 제공하고, 쌍극 도출 전극(0.25 ϕ 스테인리스선)에 의해서 조직 표면의 전위를 도출하였다.

- [0183] 도 5에 실험 장치 전체상을 나타낸다. 도 6에 전개한 근조직 주변의 확대도를 나타낸다. 도 7에 조직 중의 레이저 조사 영역과 자극·전위 도출 부위를 나타낸다.
- [0184] 도 8A 내지 8F에 전개 조직의 전위 변화를 나타낸다. 도 8A 내지 도 8F에서, 위의 선이 도 7에 있어서의 부위1의 전위 변화를 나타내고, 아래의 선이 도 7에 있어서의 부위2의 전위 변화를 나타낸다. 종축의 단위는 mV이다.
- [0185] 도 8A는 안정 시의 전위 변화를 나타내고, 5 ms 및 8 ms 부근에서 상하로 변화되어 있는 피크 부분은 조직의 활동 전위를 나타낸다. 도 8B는 레이저 조사 직전의 전위 변화를 나타낸다. 약제가 들어간 관류액이 조직 표면 이하가 되고, 전위 상태가 변화되어 있다. 2의 부위에서 보이는 정현파는 노이즈의 혼입을 나타내고 있다. 도 8C는 레이저 조사 개시 2분 후의 전위 변화를 나타낸다. 부위1에는 변화가 보이지 않지만, 부위2에서는 도 8B에 비하여 피크 위치가 지연되기 시작하고 있다. 도 8D는 레이저 조사 개시 5분 후의 전위 변화를 나타낸다. 도 8C보다 부위2의 피크가 더 지연되고, 형태도 붕괴되어 있다. 이것은 자극의 전도 경로가 일부 블록되어 있는 것을 시사한다. 도 8E는 레이저 조사 종료 후, 5분 경과 시점의 전위 변화를 나타낸다. 부위2의 피크가 소실하였다. 전기 전도 경로가 완전하게 블록된 것으로 생각된다. 도 8F는 부위2에서의 자동능(스스로 활동 전위를 발생시키는 것)의 출현을 도시하는 도면이다. 도 8F는 도 8E로부터 몇분 더 둔 상태에서의 전위 변화를 나타낸다. 부위1은 자극 전위(큰 피크)에 의해서 활동 전위를 발생시키고 있는 데 비하여, 부위2는 그것과는 무관하게 활동 전위를 발생시키고 있다. 이것은 조직 어떤에까지 전기 전도 블록이 형성되어 있는 것을 나타낸다. 적어도 이후 1시간은 전기 전도의 재개는 확인할 수 없었다.
- [0186] 도 9는 PDT 시행 부위의 조직 표본을 나타낸다. 도 9 중의 스케일바의 길이는 0.05 mm이다. 도 9에 도시된 바와 같이 세포의 상태에 큰 이상이 보이지 않는다. 이것은 세포에 대하여 열적인 장해를 제공하고 있지 않고, 또한 세포벽에 대하여 장해를 제공한 것을 나타낸다.
- [0187] <실시에 3 배양 심근 세포에 대한 PDT 효과>
- [0188] 래트 초대 배양 심근 세포를 이용하여, 약제 농도와 사세포율의 관계, 및 세포사를 야기하는 데 필요한 레이저 출력을 조사하였다.
- [0189] 초대 배양 심근 세포는 래트 심실근로부터 추출한 것을 (주)셀 가라지로부터 구입하였다. 배지로서 D-MEM/F12+10% FBS를 이용하였다.
- [0190] 초대 배양 심근 세포를 부유 상태로 구입하고, 96웰 마이크로플레이트에 파종하였다. 37℃, CO₂ 농도 5%로 배양하고, 배양 3일째와 7일째의 세포를 사용하였다. 초대 배양 심근 세포는 박동하고 있고, 세포 사이의 박동은 동기하고 있다.
- [0191] 초대 배양 심근 세포 2.0×10⁴ 세포/웰의 밀도로 조정하고, PDT 약제로서 탈라포르핀나트륨을 각 농도로 배지에 녹이고, 0.1 ml/웰의 농도로 투여하였다. 1 내지 2시간의 접촉 후, 레이저를 조사하고 조사 종료 후에 배지를 교환하였다.
- [0192] 이 때, 반도체 레이저(피크 파장 670.8 nm) 연속광을 0.5 cm²의 조사 영역(=well의 면적)에 대하여 각 조건으로 조사하였다.
- [0193] 레이저를 조사한 후, Cell Counting Kit-8(가부시끼가이샤 도진 가가꾸 켄꾸쇼, 이하 CCK-8)을 각 웰의 배지에 0.01 ml 투여하고, 2시간 인큐베이터에 넣은 후, 흡광도를 측정하여 사세포율을 산출하였다. 샘플수는 n=6이었다.
- [0194] 실험 조건은 이하와 같았다.
- [0195] (i) 배양 3일째의 세포
- [0196] 사용 세포: 배양 3일째
- [0197] 약제 농도, 5, 10, 15 μg/ml
- [0198] 레이저 강도: 150 mW/cm²
- [0199] 총에너지 밀도: 1, 2, 3, 5 J/cm²
- [0200] (ii) 배양 7일째의 세포

- [0201] 사용 세포: 배양 7일째
- [0202] 약제 농도: 20, 25, 30 $\mu\text{g/ml}$
- [0203] 레이저 강도: 150 mW/cm^2
- [0204] 총에너지 밀도: 3 J/cm^2
- [0205] 도 10에 조건 (i)의 경우의, 레이저 조사의 총에너지 밀도와 사세포율의 관계를 나타낸다. 도 10에 도시된 바와 같이, 투여 탈라포르핀나트륨 농도가 큰 경우에, 레이저 조사의 총에너지 밀도가 클수록 사세포율이 높았다. 그러나, 탈라포르핀나트륨 투여 농도가 15 $\mu\text{g/ml}$ 인 경우, 레이저 조사의 총에너지 밀도 3 J/cm^2 보다도 5 J/cm^2 로 사세포율은 저하되었다.
- [0206] 도 11에 조건 (ii)의 경우의, 레이저 조사의 총에너지 밀도와 사세포율의 관계를 도시한다. 배양 7일의 세포를 이용한 경우, 배양 3일째의 세포를 이용한 경우보다도 사세포율은 높았다.
- [0207] 도 12는 조건 10 $\mu\text{g/ml}$, 3 J/cm^2 에서의 세포의 상태를 나타낸다. 도 12 좌측은 PDT 전의 상태이고, 도 12 우측은 PDT 1일 후의 상태를 나타낸다. 도면 중의 스케일바의 길이는 0.1 mm이다. 도 12에 나타난 바와 같이, 세포 상태에 손상은 보이지 않지만, 실제로는 박동이 PDT 직후부터 스톱한다. 그러나, 표 1에 나타난 바와 같이, 실험 후 1 내지 3일 정도에서 박동의 재개, 동기가 관찰되었다.

표 1

심근세포의 박동 재개의 양태

	5 $\mu\text{g}1\text{J}$	5 $\mu\text{g}2\text{J}$	5 $\mu\text{g}3\text{J}$	5 $\mu\text{g}5\text{J}$	10 $\mu\text{g}1\text{J}$	10 $\mu\text{g}2\text{J}$	10 $\mu\text{g}3\text{J}$	10 $\mu\text{g}5\text{J}$	15 $\mu\text{g}1\text{J}$	15 $\mu\text{g}2\text{J}$	15 $\mu\text{g}3\text{J}$	15 $\mu\text{g}5\text{J}$
1d	4/8	1/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	1/8	0/8	0/8	1/8	0/8
2d	8/8	8/8	7/8	8/8	8/8	7/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
3d	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8

- [0208]
- [0209] 표 1 중, 1d, 2d, 3d는 각 PDT 실시 1일 후, 2일 후, 3일 후, μg 는 약제 농도 $\mu\text{g/ml}$ 를 의미한다. 표 1 중의 수치는 (박동이 재개된 샘플수)/(전체 샘플수)를 의미한다.
- [0210] 도 13은 조건 20 $\mu\text{g/ml}$, 3 J/cm^2 에서의 세포의 상태를 나타낸다. 도 12의 좌측은 PDT 전의 상태이고, 도 12의 우측은, PDT 1일 후의 상태를 나타낸다. 결합하고 있었던 세포가 따로따로 분리되어 있고, 개개의 세포 자신도 수축되어 있다. 박동의 재개는 항구적으로 발생하지 않는다.
- [0211] <실시에 4 배양 심근 세포에 대한 PDT 효과(사세포율 vs 약제 농도, Total Dose)>
- [0212] SD 래트 유래 배양 심근 세포를 이용하여, 약제 농도, 약제 접촉 시간과 사세포율의 관계, 및 세포사를 야기하는 데 필요한 레이저 출력을 조사하였다.
- [0213] SD 래트 유래 배양 심근 세포는 (주)셀 가라지로부터 입수하였다. 배지로서 D-MEM/F12+10% FBS를 이용하였다.
- [0214] 부유 상태의 심근 세포 2.2 내지 2.3×10^5 세포/ml를 콜라겐 코팅된 96웰 플레이트에 0.1 ml/웰(2.2 내지 2.3×10^4 세포/웰)씩 파종하고, 인큐베이터(37 $^{\circ}\text{C}$, CO_2 농도 5%)로 6 내지 7일간 배양하였다.
- [0215] 이 때, PDT 약제로서 탈라포르핀나트륨을 5, 15 또는 30 $\mu\text{g/ml}$ 가 되도록 배지에 용해시켰다. 심근 세포를 탈라포르핀나트륨과 0, 30, 60 또는 120분간 접촉시킨 후, 레이저를 조사하였다. 레이저 조사는 반도체 레이저(피크 파장 670.8 nm, 파워 밀도 150 mW/cm^2) 연속광을 0.5 cm^2 의 조사 영역(=well의 면적)에 대하여 각 조건 5, 10 및 15 J/cm^2 로 조사하였다.
- [0216] 레이저를 조사한 후, Cell Counting Kit-8(가부시끼가이샤 도진 가가꾸 켄쥬쇼, 이하 CCK-8)을 각 웰의 배지에 0.01 ml 투여하고, 2시간 인큐베이터에 넣은 후, 450 nm에서의 흡광도를 측정하여 사세포율을 산출하였다. 레이저 조사가 없는 경우의 흡광도를 100%로 하여 사세포율을 산출하였다.
- [0217] 도 15 내지 18에 심근 세포와 탈라포르핀나트륨을 각각 0, 30, 60 또는 120분간 접촉시킨 경우의, 각 약제 농도

에 있어서의 레이저 조사의 총에너지 밀도와 조사 2시간 후의 사세포율의 관계를 나타낸다. 0 내지 120분 중의 어느 접촉 시간에서도 약제 농도 15 $\mu\text{g/ml}$ 이하에서는 현저한 효과는 보이지 않았다. 한편, 약제 농도 30 $\mu\text{g/ml}$ 에서는 레이저광 조사 후의 사세포율 상승이 현저하게 보였다. 도 19에 심근 세포와 탈라포르핀나트륨의 접촉 시간과 사세포율의 관계를 나타낸다. 도 19로부터 접촉 시간을 변화시킨 경우, 30분간의 접촉이 가장 효과가 높고, 또한 접촉 시간이 30분간보다 짧은 경우에도 긴 경우에도 효과가 없어져 가는 것을 알 수 있었다.

- [0218] 도 20A 내지 E에 탈라포르핀나트륨 30 $\mu\text{g/ml}$ 의 경우의, 대조(도 20E)와 접촉 시간 0(도 20A), 30(도 20B), 60(도 20C), 120(도 20D)에 있어서의 레이저광 조사(15 J/cm^2) 직후의 세포 형태를 나타낸다. 30분간의 접촉에 서는 세포의 박리, 수축 등 현저한 세포 형태의 변화가 보였다.
- [0219] <실시에 5 래트 심근 세포에 대하여 PDT 중의 세포 내 칼슘 이온 농도 변화의 측정>
- [0220] 파종 1일째의 세포에 대하여, 후술하는 4개의 프로토콜로 세포 내 Ca^{2+} 농도 변화를 측정하였다. SD 래트 유래 배양 심근 세포를 이용하였다. 세포 배양용 배지로서 D-MEM/F12+10% FBS를 이용하였다. 실험에 제공하기 전에 부유 상태의 심근 세포 1.6×10^5 세포/ml를 글래스 바텀(glass bottom) 24웰 플레이트에 0.5 ml/웰(8.0×10^4 세포/well)씩 파종하고, 인큐베이터(37°C, CO_2 5%)에서 1일간 배양하였다.
- [0221] 또한, 2.2 mM의 Ca^{2+} 를 포함하는 MEM+10% FBS를 정상 배지로서 이용하고, 364 μM 의 Ca^{2+} 를 포함하는 SMEM+10% FBS를 Ca^{2+} 프리 배지로서 이용하였다.
- [0222] 세포 내 Ca^{2+} 농도의 측정은 Fluo-4AM(Molecular Probe)에 의해 행하였다. Fluo-4AM 50 μg 에 DMSO(도진 가가꾸 형광 분석용 순용매)를 55 μl 첨가하고, 그 중에서 10 μl 를 1 ml의 측정용 배지(정상 배지 및 Ca^{2+} 프리 배지)에 첨가하여 8 μM 으로 하고, 심근 세포에 30분간 접촉시켰다. Fluo4의 여기는 Ar 레이저(파장 488 nm)로 행하고, 510 내지 560 nm의 형광 화상을 CCD 카메라(닛본 로우퍼, Retiga2000R)에 의해 취득하였다. 노광 시간 10초에서 10매 촬영 후에 반도체 레이저(피크 파장 670.8 nm, 파워 150 mW/cm^2 , 연속광, 총에너지 밀도 5 또는 10 J/cm^2)을 조사하여 PDT를 시행하고, PDT 중, PDT 후도 포함시켜 계 40매(약 408초간) 연속 촬영을 행하였다. 화상 해석은 화상 해석 소프트웨어 Image J를 이용하여 행하고, 각 슬라이드에 있어서의 세포 내 적산 형광 변화량을 산출하였다. 초기 적산 형광 F0을 1로 하고, F/F0로부터 형광 변화량을 계산하였다. 또한, 관측 중에는 핫플레이트(Tokai Hit)에 의해 온도를 37°C로 보온하였다.
- [0223] 프로토콜 1(탈라포르핀나트륨 세포 외 분포, 세포 외 정상 Ca^{2+} 농도)
- [0224] 각 웰에 fluo-4AM(Normal medium solution)을 실온에서 30분간 접촉한 후, 미리 각 농도로 조정한 탈라포르핀나트륨(정상 배지)을 0.5웰/ml씩 투여하고, 투여 직후에 관측을 행한다.
- [0225] 프로토콜 2(탈라포르핀나트륨 세포 내 분포, 세포 외 정상 Ca^{2+} 농도)
- [0226] 각 웰에 fluo-4AM(정상 배지)을 실온에서 30분간 접촉한 후, 미리 각 농도로 조정한 탈라포르핀나트륨(정상 배지)을 0.5웰/ml씩 투여하고, 30분 접촉한 후에 정상 배지로 교환하고 나서 관측을 행한다.
- [0227] 프로토콜 3(탈라포르핀나트륨 세포 외 분포, 세포 외 Ca^{2+} 프리)
- [0228] 각 웰에 fluo-4AM(Ca^{2+} 프리 배지)을 실온에서 30분간 접촉한 후, 미리 각 농도로 조정한 탈라포르핀나트륨(Ca^{2+} 프리 배지)을 0.5웰/ml씩 투여하고, 투여 직후에 관측을 행한다.
- [0229] 프로토콜 4(탈라포르핀나트륨 세포 내 분포, 세포 외 Ca^{2+} 프리)
- [0230] 각 웰에 fluo-4AM(Ca^{2+} 프리 배지)을 실온에서 30분간 접촉한 후, 미리 각 농도로 조정한 탈라포르핀나트륨(Ca^{2+} 프리 배지)을 0.5웰/ml씩 투여하고, 30분 접촉한 후에 Ca^{2+} 프리 배지로 교환하고 나서 관측을 행한다.
- [0231] 상기 프로토콜에 따라서, 세포 외 Ca^{2+} 농도가 정상 상태에서, PDT 중의 세포 내 Ca^{2+} 농도 변화를 fluo4에 의해서 측정하였다. 도 21 및 도 22에 PDT 중의 세포 내 Ca^{2+} 농도 변화를 나타낸다. 도 21이 세포 외 정상 Ca^{2+}

농도의 결과이고, 도 22가 세포 외 Ca^{2+} 프리의 결과이다. PDT 시행 직후에 세포 내 Ca^{2+} 농도의 급격한 상승이 관찰되었다.

[0232] 세포 외 Ca^{2+} 프리의 상태에 있어서, PDT(30 μ g/ml, 10 J/cm²) 중의 세포 내 Ca^{2+} 농도 변화를 fluo4에 의해서 측정하였다. 세포 외 Ca^{2+} 농도가 통상의 경우에 비교하여, 세포 내 Ca^{2+} 농도는 그다지 변화하지 않았다. 세포 외 Ca^{2+} 농도가 정상인 때에는, PDT 약제가 세포 외에만 존재하고 있는 경우에도(0분간 접촉), 세포 내에만 존재하고 있는 경우에도(30분간 접촉), 세포 내 Ca^{2+} 농도의 상승이 관측되었다. 다만, 세포 내만인 경우와 비교하여 세포 외에만 존재하고 있는 때의 폭이 급격한 Ca^{2+} 농도 변화가 확인되었다. PDT에 의해 세포막이 장해를 받고, 세포 외($[Ca^{2+}]_{out}=2.2$ mM)로부터 세포 내($[Ca^{2+}]_{in}=0.1$ 내지 1 μ M)로 Ca^{2+} 가 유입되어 있다고 생각된다. 또한, PDT 시행 중·후의 세포 형태에 있어서의 특징적인 변화로서, 1) 세포 자체의 팽창, 2) "bobble"의 성장이 관측되었다. 이것은 형광 변화와 마찬가지로 세포 외로부터 Ca^{2+} 가 유입된 결과라고 생각된다. 세포 외 Ca^{2+} 농도 프리의 경우에는, PDT 약제가 세포 내의 분포의 양쪽의 경우에서, 세포 내 Ca^{2+} 농도의 변화가 보이지 않았다.

[0233] 또한, 도 23A 및 B에 PDT 전후의 세포 형태를 도시한다. 도 23A가 PDT 전의 세포 형태이고, 도 23B가 PDT 후의 세포 형태이다. 세포 형태도 PDT 전후에서 거의 변화하지 않았다. 이상의 점으로부터, 세포 내 Ca^{2+} 농도의 상승은 세포 외에서의 Ca^{2+} 유입이 주된 원인이라고 생각된다. 이상으로부터, PDT에 의한 전기 전도 블록의 원인의 하나로서, 세포막의 손상에 의한 막세포 내 Ca^{2+} 농도가 이상 상승하여, 세포가 nekrosis에 이르렀다고 생각된다.

[0234] <실시에 6 ex vivo계에서의 래트 심근 조직에 대한 PDT 전기 전도 블록 실험>

[0235] 재료로서 Wistar 래트(수컷, 8 내지 10주령)의 적출 우심실 자유벽의 전개 표본을 이용하였다. 각 실험에 있어서의 샘플에 대한 광 조사 라인의 길이(L), 두께(d)는 이하와 같았다.

[0236] 실험 1: L=0.9 cm, d=1.5 mm

[0237] 실험 2: L=0.76 cm, d=1.5 mm

[0238] 실험 3: L=1.2 cm, d=1.4 mm

[0239] 실험 4: L=0.88 cm, d=1.4 mm

[0240] Tyrode액(O₂: 95%, CO₂: 5% 기체를 통기하고, 항온 장치로 37℃로 유지)을 관류액으로서 이용하였다.

[0241] 심장 적출 후, 즉시 37℃ 정도로 데운 관류액에 담그고 우심실 조직을 박리하였다. 박리한 조직을 0.2 mmφ의 텅스텐선으로 조직 베스 실리콘 상(床)에 고정한 후, 관류액을 흘렸다.

[0242] 래트에 기화 디에틸에테르를 흡입시킨 직후, 헤파린 및 넵부탈(각 0.2 ml, 0.5 ml)을 복강 하에서 투여하고, 탈라포르핀나트륨(레이저피린(등록상표); 메이지 세이까)을 생리 식염수에 용해시킨 것을 0.5 ml 정도에서 래트 하지대정맥으로부터 정맥 주사하였다. 심장을 적출한 후에는 통상의 Tyrode액 속에서 우심실 조직을 박리, 및 조직 베스 내에 고정하였다. 그 후, 각 약제 농도(후술한 참고예 1을 참조, 각 투여량, 인터벌에 있어서의 혈장 중 농도의 절반을 혈액 중 농도라고 생각하여 설정)로 탈라포르핀나트륨을 용해시킨 Tyrode액(이것을 약제액이라고 함)을, 심장 적출부터 베스 고정까지 걸린 시간과 동등한 시간(10분 정도)에 순환관류로 접촉시키고, 표면 관류한 채로 레이저 조사하였다. 각 실험에 있어서의 약제 투여량 (D), 심장 적출까지의 인터벌, 약제액 농도 (c)는 이하와 같았다.

[0243] 실험 1: D=5 mg/kg, 인터벌 30분간, c=30 μ g/ml

[0244] 실험 2: D=5 mg/kg, 인터벌 60분간, c=20 μ g/ml

[0245] 실험 3: D=2 mg/kg, 인터벌 30분간, c=12 μ g/ml

[0246] 실험 4: D=2 mg/kg, 인터벌 60분간, c=8 μ g/ml

- [0247] 반도체 레이저(SONY, 피크 파장 670nm)의 연속광을 석영 파이버(코어 직경800 μm)로 전송하고, 선단에서의 출력 5 mW에서, 조직 표면에 거의 접촉하는 상태에서 사용하였다. 조직 표면 상 약 1 cm 정도에 걸쳐서 조직을 횡단하도록 파이버를 수평 방향으로 왕복 이동시키면서 레이저 조사를 행하였다. 각 실험예에 있어서의 레이저 조사 시간 (T), 및 레이저 조사 총량 (I_t)는 이하와 같았다.
- [0248] 실험 1: $T=60\text{ s}$, $I_t=4.2\text{ J/cm}^2$
- [0249] 실험 2: $T=80\text{ s}$, $I_t=6.6\text{ J/cm}^2$
- [0250] 실험 3: $T=267\text{ s}$, $I_t=14\text{ J/cm}^2$
- [0251] 실험 4: $T=500\text{ s}$, $I_t=36\text{ J/cm}^2$
- [0252] 자극 장치 및 아이솔레이터(닛본 고우텐)에 의해 300m초마다 0.8 mA의 전기 자극을 쌍극 전극(유니크 메디컬, 0.2 mm ϕ 의 염화은선을 더 합친 것)으로부터 제공하고, 전위 도출용 쌍극 전극(유니크 메디컬, 0.25 mm ϕ 스테인리스제) 2개를 조직 표면에 접촉시켜 조직 세포 외 전위를 도출한다(도 24). 도 24에 세포 외 전위 도출의 방법에 있어서의 심근 조직 표면에서의 전극 등의 위치 관계를 나타낸다. 신호를 생체 앰프(피지오텍, DAM50)에 유도한 후, 생체 신호 기입·해석 장치(AD Instrumens)로 기입, 및 해석한다(도 25). 도 25에 ex vivo의 실험계의 개략도를 나타낸다.
- [0253] 도 26 내지 29에 각 실험예에 있어서의 도출 전위의 PDT 전후에 있어서의 세포 외 전위의 변화를 나타내었다. 도 26 내지 29에서, 하나의 그래프 중의 위의 선(빨간선) 및 아래의 선(파란선)은 각각 도 24의 X 및 Y에서의 전위를 나타내고 있다. 종축은 볼트를 나타낸다.
- [0254] 도 26은 실험 1의 전위 측정 결과를 나타낸다. 상단(도 26A)이 광 조사 직전, 중단(도 26B)이 광 조사 종료 후, 하단(도 26C)이 3시간 후에 Y 부근에 자극 전극을 재배치한 결과를 나타낸다.
- [0255] 도 26에 나타낸 바와 같이, PDT 후에 전기 전도 블록이 형성되어 있는 것을 알 수 있다. 또한, 그 전도 블록 상태가 3시간 계속된 것, 및 Y 부근의 전기적인 활성이 없어진 것은 아니고, 광 조사 라인에서 블록이 형성된 것을 하단의 결과로부터 알 수 있다.
- [0256] 도 27은 실험 2의 전위 측정 결과를 나타낸다. 상단(도 27A)이 광 조사 직전, 중단(도 27B)이 광 조사 종료 후, 하단(도 27C)이 2시간 후에 Y 부근에 자극 전극을 재배치한 결과를 나타낸다.
- [0257] 도 27에 도시한 바와 같이, PDT 후에 전기 전도 블록이 형성되어 있는 것을 알 수 있다. 또한, 그 전도 블록 상태가 2시간 계속된 것, 및 Y 부근의 전기적인 활성이 없어진 것은 아니고, 광 조사 라인에서 블록이 형성된 것을 하단의 결과로부터 알 수 있다.
- [0258] 도 28은 실험 3의 전위 측정 결과를 나타낸다. 상단(도 28 A)이 광 조사 직전, 중단(도 28 B)이 광 조사 종료 후, 하단(도 28 C)이 3시간 후에 Y 부근에 자극 전극을 재배치한 결과를 나타낸다.
- [0259] 도 28에 나타낸 바와 같이, PDT 후에 전기 전도 블록이 형성되어 있는 것을 알 수 있다. 또한, 그 전도 블록 상태가 3시간 계속한 것, 및 Y 부근의 전기적인 활성이 없어진 것은 아니고, 광 조사 라인에서 블록이 형성된 것을 하단의 결과로부터 알 수 있다.
- [0260] 도 29는 실험 4의 전위 측정 결과를 나타낸다. 상단(도 29A)이 광 조사 직전, 중단(도 29B)이 광 조사 종료 후, 하단(도 29C)이 3시간 후에 Y에서 자동능이 발생된 결과를 나타낸다.
- [0261] 도 29에 나타낸 바와 같이, PDT 후에 전기 전도 블록이 형성되어 있는 것을 알 수 있다. 또한, 그 전도 블록 상태가 3 시간 계속된 것, 및 Y 부근의 전기적인 활성이 없어진 것은 아닌 것을 하단의 결과로부터 알 수 있다.
- [0262] <실시에 7 in vivo계에서의 래트 방실결절에 대한 PDT에 의한 방실 블록 실험>
- [0263] Wistar 래트(수컷, 8주령)에 디에틸에테르 흡입 마취를 행하고, 사지, 및 앞니를 고정한 후, 기관지 삽관하여 인공 호흡기(나쓰메 세이사꾸쇼) 및 포란 기화 마취기(시나노 세이사꾸쇼)를 체내 도입한 것을 사용하였다. 우측 가슴의 늑갈 사이로부터 개흉하고, 심장을 노출시킨 상태에서 실험을 행하였다.
- [0264] 생리 식염수 5 ml 중에 레이저피린을 용해시킨 것을 우심실 내강으로부터 정맥혈에 대하여 투여하였다. 각 실험

험에 있어서의 약제 투여량(D), 광 조사까지의 인터벌은 이하와 같다.

- [0265] 실험 1: D=2 mg/kg, 인터벌 5분간 및 60분간에 레이저 조사
- [0266] 실험 2: D=10 mg/kg, 인터벌 2분간 및 30분간에 레이저 조사
- [0267] 반도체 레이저(SONY, 파장 피크 670 nm대)를 석영 파이버 전송하고, 선단에서의 레이저 강도 500 mW/cm²로서 사용하였다. 선단을 대동맥의 근원 부근에 밀착시키고, 우심방 내벽 중의 방실결절(표면으로부터 3 mm~ 정도의 심부에 존재)을 향하여 10분간, 레이저 조사 총량으로 300 J/cm²의 광 조사를 행하였다(도 30). 도 30에 심장의 각 부위와 레이저 조사단의 위치 관계를 도시한다.
- [0268] 바늘 전극을 래트 사지에 찌르고, 심전도의 I 유도, II 유도, III 유도를 심전계(닛본 고우텐)로 유도하고, 생체 신호 기입·해석 장치로 신호를 기입, 해석하였다(도 31). 도 31에 in vivo 실험계의 개략을 나타낸다.
- [0269] 실험 종료 후, 래트의 흉부를 폐흉하고, 봉합하였다. 그 후, 통상의 먹이와 물을 제공하여 생존시키고, 약 2주간 후에 다시 마취하여 심전도 유도를 행하였다.
- [0270] 실험 1의 심장 샘플을 2주간 후의 심전도 유도 후에 적출하고(적출 방법은 실시예 6의 경우와 동일함), 4% 파라포름알데히드를 관상동맥으로부터 도입하고, 관류 고정된 것을 동액 40 ml 정도에 담고, 밤새 믹스틀러 상에서 방치하였다. 그 후, 레이저 조사 부위의 HE 표본, 및 Azan 염색 표본을 제조하고, 현미경으로 관찰하였다.
- [0271] 실험 1 및 2에서의 광 조사 전후에서의 래트 심전도, 및 실험 2에서의 2주간 후에서의 심전도의 상태를 이하에 나타낸다. 또한, 실험 1에서는 2주간 후에서의 심장의 광 조사 부위의 HE, Azan 염색 표본 관찰상을 나타낸다.
- [0272] 도 32는 실험 1에 있어서의, 인터벌 5분간에서의 PDT 전후에 있어서의 래트 심전도의 변화를 나타내고, 도 33은 실험 1에 있어서의, 인터벌 60분간에서의 PDT 전후 래트 심전도의 변화를 나타낸다.
- [0273] 도 32 및 도 33에 나타난 바와 같이, 인터벌 5분간에서는 광 조사 도중에서 방실 블록이 사라진 것을 알 수 있다. 인터벌 60분간에서는 광 조사 후에도, 2:1 방실 블록(심방 2박에 대하여 심실 1박이 되는 방실 사이의 전기 전도가 일부 차단되어 지연되고 있는 상태)을 나타내고 있다. 그러나, 2주간 후에 다시 심전도를 측정하면, 2:1 방실 블록은 소실하여, 정상적인 방실 전도가 확인되었다.
- [0274] 도 34는 실험 2에 있어서의, 인터벌 30분간에서의 PDT 전후에 있어서의 래트 심전도의 변화를 나타내고, 도 35는 실험 2에 있어서의, 2주간 후에 있어서의 래트 심전도를 나타낸다.
- [0275] 인터벌 2분간의 단계에서는 2:1 방실 블록이 되지만, 그 후 회복하여, 인터벌 30분간의 단계에서는 광 조사 직후부터, 2:1 방실 블록, 완전 방실 블록으로 이행하고, 광 조사 종료 후에는 심실의 기외수축이 보였다. 2주간 후의 심전도에서는, 심방과 심실의 수축이 완전히 독립적으로 일어나는 완전 방실 블록의 소견을 나타내고 있고, 실험예 2에서는 2주간의 장기간에 걸쳐 PDT에 의한 전도 블록의 효과가 지속되고 있는 것을 알 수 있다.
- [0276] 도 36은 실험 1에서의 심장 조직 중 레이저 조사 부위의 Azan 염색 표본 관찰상을 나타내고(스케일바는 0.2 mm), 도 37은 도 36 중의 심근 조직과 반흔 조직과의 경계 영역 부근의 HE 염색 표본 관찰상을 나타낸다(스케일 바는 50 μm).
- [0277] 도 36 및 도 37에 나타난 바와 같이, Azan 염색은 교원섬유(collagenic fiber)와 근섬유를 구분 염색하여, 전자는 농청색, 후자는 적색으로 염색한다. 도 36에서는, 반흔 조직(상해된 세포 조직이 주위의 교원섬유에 의해서 치환된 것)이 관찰된다. 도 37에서는 농핑크색으로 염색되어 있는 것이 심근 부분이고, HE 염색이라도 정상적인 심근 조직과는 다른 상태를 보이고 있는 것을 알 수 있다. 한번, 반흔 조직으로 치환되면 심근이 재생하는 것과 같은 것은 없다. 따라서, 본 실시예의 결과로부터, 장기간에 걸쳐서 PDT에 의한 전도 블록 효과가 지속하는 것이 예측된다. 실험 1에 있어서 2주간 후에 정상적인 방실 전도를 나타내었다는 것은, PDT에 의한 상해가 미치지 않는 부분이 존재하고 있기 때문이라고 생각된다.
- [0278] <실시예 8 래트 심근 조직 중 약제 분포의 경시 변화의 형광 관찰>
- [0279] 사용한 조직은 Wistar 래트(수컷, 8 내지 10주령)의 적출 우심실 자유벽이다. 기화 디에틸에테르를 흡입시킨 직후, 헤파린 및 넵부탈(각 0.2 ml, 0.5 ml)을 복강 하에서 투여하고, 투여량 2 mg/kg으로서 레이저피린(메이지

세이카)을 생리 식염수에 용해시킨 것을 0.5 ml 정도로 래트 하지대정맥으로부터 정맥 주사한 후, 5분 후(실험 1), 30분 후(실험 2), 60분 후(실험 3)의 각 시간에 심장 적출하고, 대상 조직을 박리하였다. 박리 후, 즉시 OCT 컴파운드로 채운 크라이오 디쉬(Cryo dish)에 조직을 담그고, -30°C에서 하룻밤 이상 보존하였다. 형광 관찰용의 샘플은 동결 마이크로톰에 의해 상기 조직 단면을 심기부와 심첨부를 연결하는 방향에서 10 μm의 두께로 추출하여, 슬라이드 유리에 얹고, 1일 또는 2일간 건조시킨 것이다.

[0280] ND 필터(올림푸스, 12%)에 의해 수은 램프(올림푸스)의 광을 감쇠시키고, 대역 통과 필터(올림푸스)에 의해서 400 nm대의 광만을 취출하여 여기광으로서 샘플에 조사하였다. 약제 형광을 다이크로익 미러(OMEGA, 636 nm-), 및 대역 통과 필터(OMEGA, 695 nm 반값폭 27.5 nm)에 의해 선택적으로 취출하고, CCD 카메라로 촬영하였다. 촬영 시의 노광 시간은 5초이고, 여기광의 촬영 개소에의 조사는 촬영 개시와 동시에 행하였다.

[0281] 형광 관찰 화상, 동일 부위의 투과광에 의한 현미경 화상을 도 38 내지 42에 도시하였다. 도 38 내지 40은 4배 대물 렌즈로 촬영한 것, 도 41은 도 38 내지 40의 형광 화상을 추가로 화상 처리한 결과이다. 도 42는 20배 대물 렌즈로 촬영한 것이다.

[0282] 도 38은 실험 1의 결과(인터벌 5분간)를 나타내고, 좌측은 형광 화상을 나타내고, 우측은 투과광에 의한 화상을 나타낸다. 화상 중, 상측의 층 구조가 심내막, 하측이 심외막이고, 스케일바는 0.5 mm이다. 도 39는 실험 2의 결과(인터벌 30분간)를 나타내고, 좌측은 형광 화상을 나타내고, 우측은 투과광에 의한 화상을 나타낸다. 좌측의 층 구조가 심내막, 우측이 심외막이고, 스케일바는 0.5 mm이다. 도 40은 실험 3의 결과(인터벌 60분간)를 나타내고, 좌측은 형광 화상을 나타내고, 우측은 투과광에 의한 화상을 나타낸다. 화상 중, 상측의 층 구조가 심내막, 좌측아래가 심외막이고, 스케일바는 0.5 mm이다. 도 41은 도 38 내지 40의 각 형광 화상을 2치로 처리한 결과를 나타낸다. 상단은 5분간, 중단은 30분간, 하단은 60분간의 결과를 나타내고, 스케일바는 0.5 mm이다. 도 42는 강 확대로 촬영한 형광 화상을 나타낸다. 상단은 5분간, 중단은 30분간, 하단은 60분간의 결과를 나타내고, 스케일바는 0.1 mm이다.

[0283] 도 38 내지 42 중, 백색이 밝을수록 약제가 많이 존재하고 있는 것을 나타내고 있고, 막 이외에 밝은 줄무늬가 나타나 있는 부분은 세포간질이다. 검은 부분에는 약제는 존재하지 않다고 생각할 수도 있다(약제 없는 조직 형광 화상으로부터 자가 형광분의 휘도는 뺐고, 도 38 내지 40 및 42는 각 화상에 있어서의 최대 휘도의 값의 2배를 화상 상의 상한으로서 표시하고 있음). 또한, 흑과 백의 중간색의 부분은 세포 내라고 생각된다.

[0284] 도 41는 심내막, 심외막 부분을 제외한 심근 조직 전체의 휘도 평균을 취하고, 그 값을 역치로 하여, 화상을 흑과 백의 2치로 나타낸 것이다. 즉, 백색으로 보이는 부분이 평균 이상으로 약제가 존재하고 있는 부분, 흑색이 평균 이하의 부분이다.

[0285] 도 38 내지 40으로부터, 정맥 주사 직후(5분간 정도)에는, 약제가 거의 존재하지 않는 부분이 있는 것을 알 수 있다. 그것은 도 41에 있어서, 30분간, 60분간의 경우에는 전체적으로 흰 줄무늬가 보여서, 그 주변에는 약제가 존재하고 있는 데 비하여, 5분간에서는 막을 제외하고 가장 약제 존재량이 많은 간질 부분조차 백색으로 보이지 않는 것으로부터도 알 수 있다. 또한, 강 확대에서의 관찰상을 나타낸 도 42에 있어서도 5분간에서는 약제의 존재가 적은 부분에 의한 불균일이 있다.

[0286] 이상의 점으로부터, 정맥 주사 직후와, 30분간 및 60분간에서는 약제 분포의 장소에 차이가 있고, 그 때문에, 실시예 7에 있어서 정맥 주사 후 조기(2 mg/kg에서는 5분간, 10 mg/kg에서는 2분간)에 있어서의 PDT 전도 블록 효과가 완전하지 않다고 생각된다.

[0287] <실시예 9 래트 심근 조직의 광학 특성 측정>

[0288] 래트 적출 심장으로부터 박리한 우심실 자유벽 조직(심내막, 심외막이 있음)과 좌심실 조직(심내막, 심외막 분리)를 사용하였다.

[0289] 분광 광도계(시마즈 세이사꾸쇼)에 적분구 유닛을 부착한 것으로, 확산 투과율, 확산 반사율을 계측하였다. 샘플 홀더에는 1 cm×4 mm의 창이 있는 암막이 코팅된 두꺼운 종이를 2매 사이에 끼우고, 그 사이에 샘플을 끼웠다. 측정된 확산 투과율 T, 반사율 R에 쿠벨카-몽크(Kubelka-Munk)의 계산식을 적용하여, 흡수 계수 μ_a , 등가 산란 계수 μ_s' , 감쇠 계수 μ_{eff} , 및 광 침투 깊이(light penetration depth) δ 를 산출하였다.

[0290] 670 nm에서의 각 광학 상수의 값은 이하의 표 2와 같이 되었다.

표 2

670 nm에서의 심근 조직의 광학 상수

샘플	d(mm)	R	T	$\mu_a(\text{mm}^{-1})$	$\mu_s'(\text{mm}^{-1})$	$\mu_{\text{eff}}(\text{mm}^{-1})$	δ (mm)
좌심실 조직	1.5	0.250	0.317	0.202	0.648	0.717	1.40
"	1.5	0.257	0.301	0.209	0.690	0.752	1.33
"	1.3	0.262	0.376	0.181	0.688	0.688	1.45
우심실 조직	1.5	0.268	0.304	0.200	0.712	0.739	1.35
"	1.0	0.251	0.417	0.210	0.792	0.794	1.26
"	1.0	0.276	0.411	0.195	0.872	0.790	1.27

[0291]

[0292]

표에 나타난 바와 같이, 좌심실, 우심실 조직의 광학 특성치는 상기한 바와 같이 동일 정도이고, 이들 6 샘플의 평균을 취하면, δ 는 1.3 ± 0.1 mm가 된다.

[0293]

표면에서의 레이저 조사량을 I_0 로 하고, 어떤 심도 d(mm)에서의 조사량 I는

[0294]

$$I = I_0 \exp(-d / \delta)$$

[0295]

로 나타난다. $\delta = 1.3$ mm로 한 경우, 예를 들면, 조직 표면으로부터 심부 1 mm, 3 mm, 5 mm에서 광량은 각각 0.37배, 0.05배, 0.007배가 된다. 심외막, 심내막의 두께는 합쳐서 0.1 mm 정도이므로, 이것도 심근 조직에 포함시키는 것으로 하여, 실시예 4의 실험 1 내지 4에 있어서의 좌심부에서의 레이저 조사량은 이하와 같이된다.

[0296]

실험 1: 1.3 J/cm^2 @1.5 mm, 표면에서의 레이저 조사량 4.2 J/cm^2

[0297]

실험 2: 2.1 J/cm^2 @1.5 mm, 표면에서의 레이저 조사량 6.6 J/cm^2

[0298]

실험 3: 4.8 J/cm^2 @1.4 mm, 표면에서의 레이저 조사량 14 J/cm^2

[0299]

실험 4: 12 J/cm^2 @1.4 mm, 표면에서의 레이저 조사량 36 J/cm^2

[0300]

<실시예 10 레이저 조사에 의한 심근 조직의 온도 상승 측정>

[0301]

재료로서, in vivo 실험과 동일한 방법으로 래트 흉부를 개흉하고, 심장을 노출시킨 상태에서의 우심실 조직을 이용하였다.

[0302]

반도체 레이저(in vivo, ex vivo 실험 동일)를 석영 파이버(코어 직경 800 μm)로 전송하고, 조사단에서의 강도를 5 W/cm^2 , 10 W/cm^2 , 조사 시간 100s로 하고, 조사량 500 J/cm^2 (조건 1), 1000 J/cm^2 (조건 2)로 우심실 표면에서 레이저 조사하였다. 그 동안, 서모그래피(Avio)에 의해서 조직 표면의 온도를 계속하고, 또한 온도 보정을 위해 레이저 조사 전에 열전쌍 및 디지털 펜 레코더(요코가와 덴끼)로 표면 온도를 계속하였다.

[0303]

도 43A, 도 43B, 도 44A 및 도 44B에 각 레이저 조사 조건에서의 열 화상과 온도 상승의 그래프를 나타낸다. 도면의 열 화상의 표시 온도는 청색<황녹색>황색<적색>이다. 조건 1에서는 온도 상승은 최대로 5°C 정도, 조건 2에서는 10°C 정도였다. 또한, 열전쌍에 의한 온도 계속 결과는 30°C 전후였다.

[0304]

도 43A는 조건 1에 있어서의 열 화상을 나타내고, 도 43B는 조건 1에 있어서의 온도 상승의 그래프를 나타낸다. 도 43A의 열 화상 중, 점직선으로 둘러싼 부분이 파이버, 동그라미가 그래프의 축온점이다. 중앙의 황녹색부터 황색을 나타내는 영역이 심장이다. 스케일바는 2 mm이다. 도 43B의 그래프 중, 실선 화살표가 레이저 조사 개시, 점선 화살표가 레이저 조사 종료를 나타낸다. 도 44A 및 도 44B는 각각 조건 2에 있어서의 열 화상 및 온도 상승의 그래프를 나타낸다.

[0305]

치료에 있어서 상정되는 레이저 조사량 정도에서는, 열상해가 발생할 만큼의 온도 상승은 없다고 생각된다. 또한, 실제의 치료에 있어서는, 심방 내에 다량의 혈류가 존재하기 때문에, 냉각 작용이 기능하여 온도 상승은 이것보다 작다고 생각된다. 그 경우, 보다 높은 레이저 조사량으로 한 경우에도 열적 상해는 발생하지 않을 것이다.

[0306]

<참고예 1 탈라포르핀나트륨의 약제 동태>

[0307]

탈라포르핀나트륨의 약리 시험, 치험 시의 데이터를 이용하여, 래트에 각 투여량(10, 5, 2, 1 mg/kg)으로 정맥

주사했을 때, 인간에게 1 mg/kg으로 정맥 주사했을 때의 혈장 중 농도의 경시 변화를 그래프로 하여 도 45에 도시하였다. 래트에 대해서는, 정맥 주사 후 2 내지 60분간에서의 10 mg/kg에서의 케이스의 반감기 평균 47분과, 5분간에서의 혈장 중 농도 평균을 참값으로 하고, ~60분간까지의 농도 변화를 계산하였다. 추가로 60분에서의 값과, 정맥 주사 후 2 내지 24 시간에서의 반감기 평균 9.6 시간과 24 시간에서의 혈장 중 농도 평균을 참값으로 하여 계산한 120분에서의 값을 직선으로 연결하였다. 각 투여량에 대한 변화는 혈장 중 농도가 투여량에 대하여 비례하여 변화하는 것으로 하여 산출하였다. 또한, 인간은 초기의 반감기 평균 14.6시간과 10분간에서의 참값을 27 $\mu\text{g/ml}$ 로 하여 계산하였다.

- [0308] 도 45에 탈라포르핀나트륨 정맥 주사 후, 각 시각에서의 혈장 중 약제 농도를 도시하였다.
- [0309] 다음으로, 래트 심장에 있어서의 약제 농도 변화를 래트 및 인간 혈장 중 농도 변화와 함께, 투여량 5 mg/kg, 2 mg/kg에 대해서 나타난 그래프를 도 46에 기재한다. 심장 중 약제 농도의 변화는 0 내지 60분에 대해서는, 5분, 60분의 값을 참값으로 하여 반감기를 산출하여 계산(반감기 65분)하였다. 120분에 대해서는, 60분까지의 래트 혈장 중과 심장 중의 반감기의 비를 취하고, 그것을 2 내지 24시간에 있어서의 혈장 중 농도의 반감기에 곱한 것(반감기 13.3시간)을 이용하여, 24시간에서의 심장 중 농도치를 참값으로 하여 계산하고, 60분과 120분에서의 값을 직선으로 연결하였다.
- [0310] 도 46은 래트 심장 중, 혈장 중, 인간 혈장 중 약제 농도의 비교의 결과를 나타낸다.
- [0311] 다음으로, 래트 혈장 중 약제 농도와 심장 중 약제 농도의 비를 취한 것을 나타낸다. 또한, 인간에 있어서, 심장 중 약제 농도를, 초기 약제 분포의 혈장 중/심장 중의 비가 래트와 동일하고, 반감기의 혈장 중, 심장 중에서의 비가 래트와 동일한 것으로 하여 계산하고, 그것과 혈장 중 농도로 비를 취한 것을 기재하였다. 이 데이터에 있어서는, 래트의 계산치는 어느 정도 신뢰성이 있지만, 인간에 대해서는 가정을 상당히 포함하고 있어, 신뢰성이 있다고는 할 수 없다.
- [0312] 도 47은 래트와 인간의 혈장 중, 심장 중의 약제 농도비를 나타낸다.
- [0313] <참고예 2 인간에서의 PDT 실시 조건의 검토>
- [0314] 인간에 있어서는 심장 중의 약제 농도가 불확정이기 때문에, 혈장 중 농도를 기준으로 하여 생각할 수 있다. 그러나, 분포용(分布容)(혈 중으로부터 조직으로의 약제의 이행 용이성을 나타냄)은 정상 상태에서 래트, 인간에서 동일 정도이고, 혈장 중 농도가 동일 정도이면(투여량이 크게 다르지 않은 범위에 있어서. 래트 10 mg/kg 투여 시, 인터벌 120분간에서, 인간 혈장 중 농도와 동등하게 되는데, 심장 중 약제 농도와 비는 래트 2 mg/kg 투여 시, 인터벌 30분간의 시점과 비교하여, 커짐) 심장 중의 약제 농도도 래트에 가깝다고 생각된다. 따라서, 래트에서의 투여량 2 mg/kg 정도에 있어서 혈장 중 농도를 기준으로 하여, 인간에서의 약제 투여량을 추정할 수 있다.
- [0315] 인간에 있어서의 혈장 중 약제 농도는 1 mg/kg 투여의 경우, ~6시간에서는 20 $\mu\text{g/ml}$ 정도이다. 한편, 실시예 4에서의 실험 3 및 4에서의 조건에서는 혈장 중 농도는 각각 24 $\mu\text{g/ml}$, 16 $\mu\text{g/ml}$ 였다. 실험 3 및 4에 있어서, PDT 전기 전도 블록에 성공했기 때문에, 인간에 있어서의 현행의 투여량 1 mg/kg은 허용 범위로 예측된다. 또한, 실시예 4의 실험 4의 결과를 생각하면, 광 조사까지의 인터벌을 짧게 하면, 투여량을 더욱 줄일 수 있을 가능성도 있다.
- [0316] (단, 실시예 4에서 5 mg/kg 투여에 비교하여 2 mg/kg 투여 시의 쪽이, 보다 다량의 레이저 조사량을 요했기 때문에, 발열에 의한 장애를 허용할 수 있는 범위에서만 약제 투여량의 감소를 도모할 수 있음)
- [0317] 투여량 1 mg/kg의 경우, ~6시간 정도까지는 혈장 중 농도가 20 $\mu\text{g/ml}$ 이기 때문에, 인터벌의 상한은 ~6시간 정도로 예측된다. 다른 한편, 하한에 대해서는, 그다지 조기를 설정할 수 없다고 예측된다. 실시예 5 및 실시예 6의 결과로부터, 정맥 주사 직후에서는, 심장 조직 내의 약제 분포가 불균일하고, 원하는 치료 효과가 얻어지지 않을 것이 예측되기 때문이다. 래트의 경우의 하한은 수분~ 정도라고 생각되기 때문에, 인간의 경우 그것보다도 긴 인터벌을 취할 필요가 있다. 수기(手技)적인 것을 고려하면, 정맥 주사 후 0.5시간~이 광 조사 적합 시간대라고 예측된다.
- [0318] 실시예 4 중, 실험 3 및 4에 있어서의 최심부에서 레이저 조사량이 각 조건에서의 필요 최소한의 조사량으로서 계산한다. 실시예 7에서의 검토에 따르면, 혈장 중 농도가 24 $\mu\text{g/ml}$ 정도에서는, 4.8 J/cm²이 필요 조사량, 혈장 중 농도가 16 $\mu\text{g/ml}$ 정도에서는 12 J/cm²이 필요 조사량이 된다. 심방세동 치료에 있어서 대상이 되는 부위의 조직 두께는 3 내지 5 mm 정도로 되어 있기 때문에, 5 mm의 심부에 이들의 조사량을 제공하기 위한 표면에서

의 필요 레이저 조사량을 생각한다. $\delta=1.3$ mm로서 계산하면, 전자에서는 224 J/cm^2 , 후자에서는 561 J/cm^2 가 표면에서의 필요 레이저 조사량이 된다. 실제의 생체 내에서는 혈액 광 흡수의 영향이 있기 때문에, 보다 많은 레이저 조사량을 요한다고 예측된다. 실시예 5의 실험 1의 결과에서는 레이저 조사량이 300 J/cm^2 에서는 전도 블록이 불안전하였지만, 이 경우에도 레이저 조사량을 높이면 완전 블록이 가능하다고 예측된다.

[0319] 그러나, 레이저 어블레이션에 의해 심방세동 치료를 행하는 기술에서는, Nd:YAG 레이저(파장 $1.064 \mu\text{m}$)를 이용하여, 대상 부위에 대하여 조사 시간 60 내지 90초로 광 조사를 행하고, 약 2500 J/cm^2 에서는 충분한 괴사층은 형성 불가, 관벽성 어블레이션의 성공예에서는 약 4800 J/cm^2 의 조사량이 필요하다는 결과가 있다(단, 이것은 시산(試算)에 의한 것으로서 실제로는 이것보다도 적은 조사량으로 어블레이션이 행해지고 있다고 생각된다). 파장으로서는 670 nm 보다도 투과성이 높은 파장이 이용되고 있고, 여기서의 시산 결과의 필요 레이저 조사량 $\sim 600 \text{ J/cm}^2$ 는 열적 손상 임계보다는 충분히 작다고 예측된다. 안전성을 고려하여, 레이저 조사량을 높이고, 약제 투여량을 감소시키는 경우에는 최대로도 2000 J/cm^2 정도로 억제해야 된다고 생각된다. 약제 투여량은 현행 임상 사용량 정도에 머물게 하여 두는 것이 적당하다.

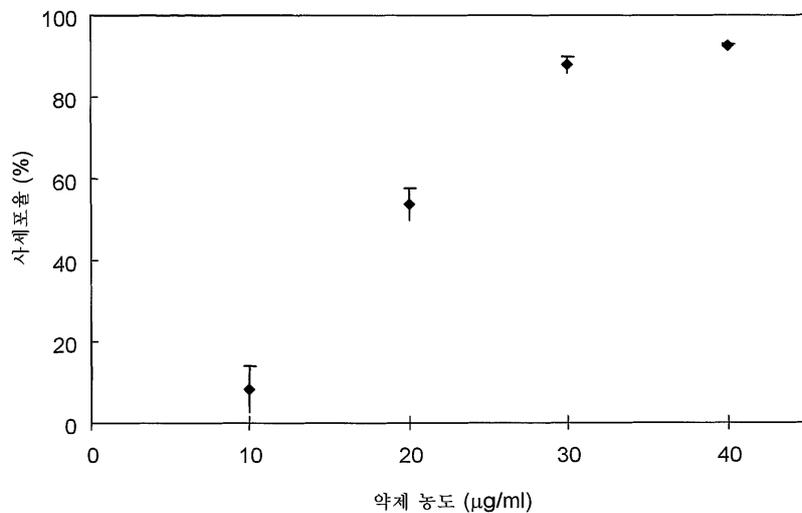
[0320] 대상 부위 중, 일점의 치료에 요할 수 있는 시간은 현행의 레이저 어블레이션법과 비교하여, 최대로 100초 정도이다. 상기한 필요 레이저 조사량을 100초 정도로 실현하기 위해서는, 5 W/cm^2 , 13 W/cm^2 의 출력이 필요하다.

[0321] 또한, 상기한 실시예에 있어서의 사용 레이저는 파장이 670 nm 대이고, 이것이 탈라포르핀나트륨의 여기 파장대인 665 nm 에 의해 근접하면, 조사량을 낮출 수 있을 것으로 예상된다(여기 효율은 ~ 2 배). 이 경우, 약제 투여량을 더욱 낮추는 것도 가능하다.

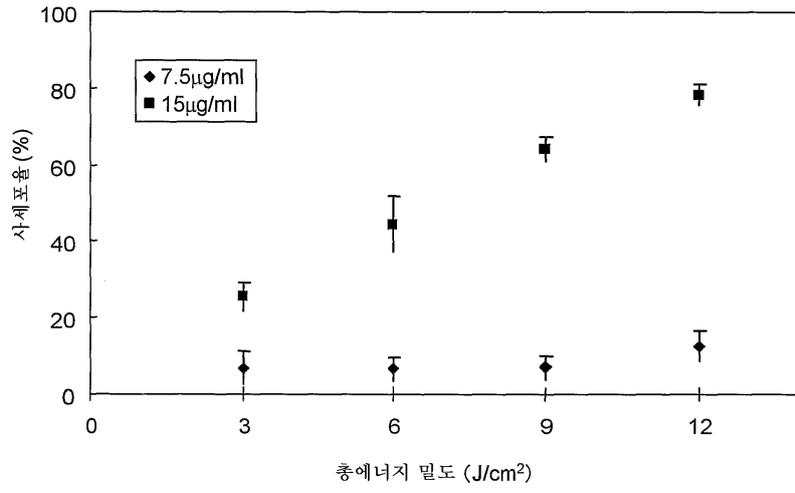
[0322] 어찌 되었든, 본 치료 방법에 있어서는 수백 J/cm^2 이상의 레이저 조사량이 필요하다고 생각된다.

도면

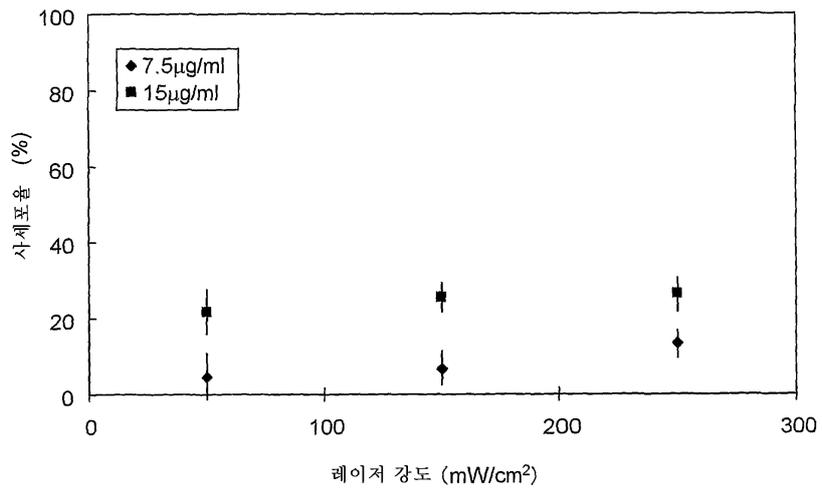
도면1



도면2



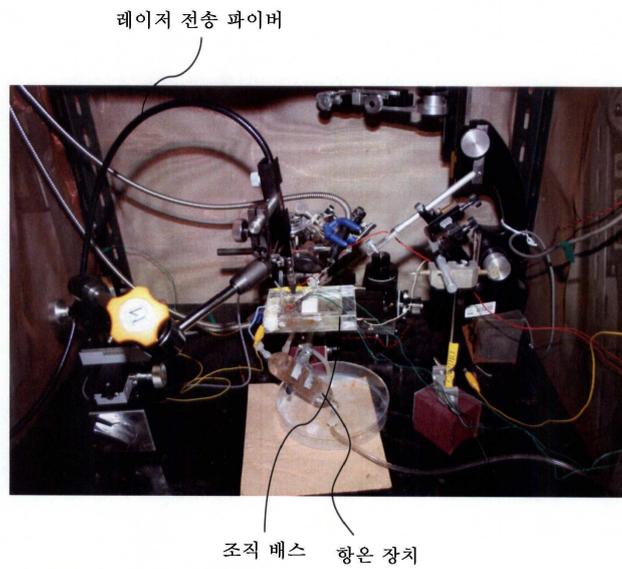
도면3



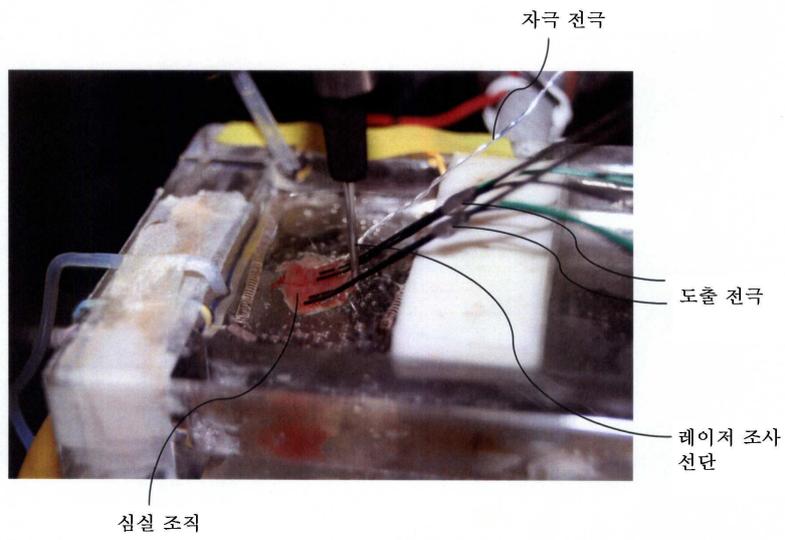
도면4



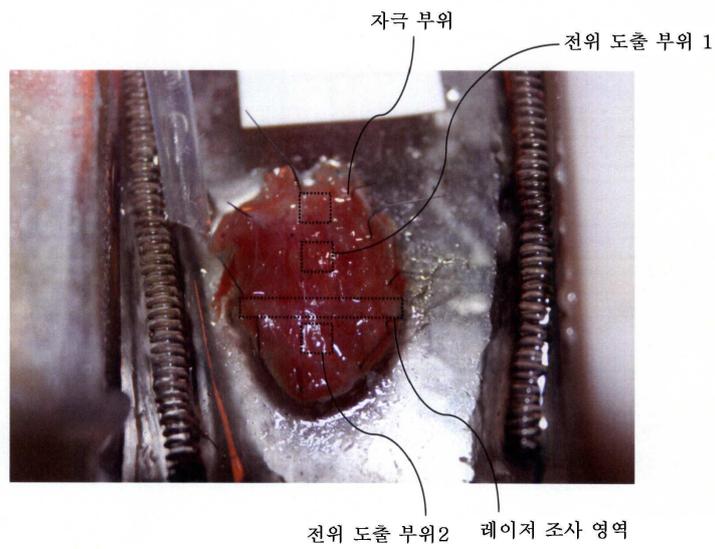
도면5



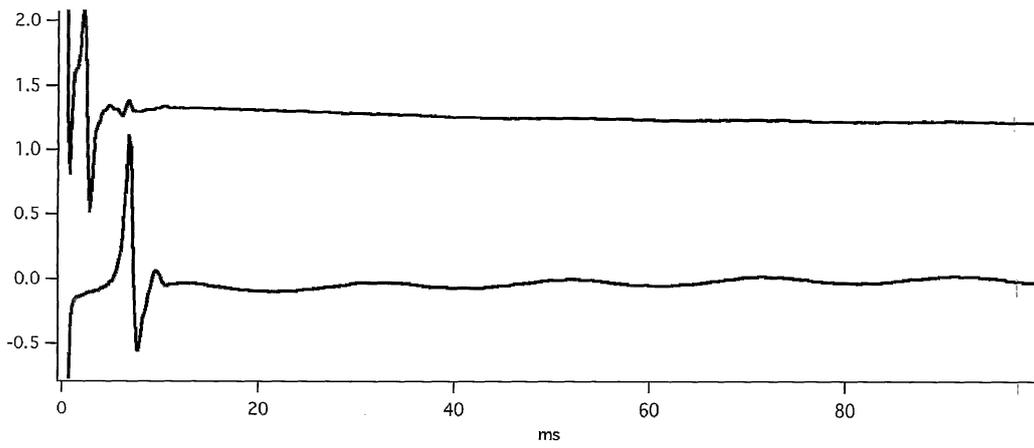
도면6



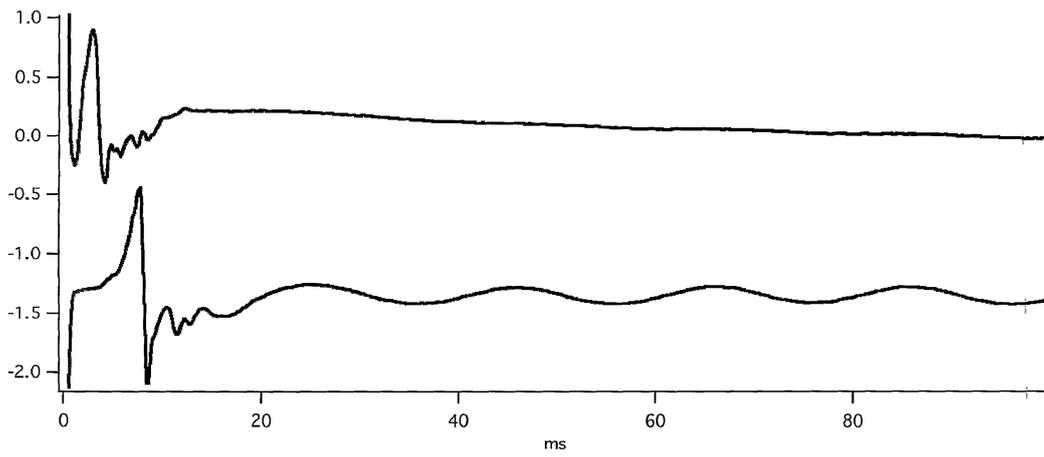
도면7



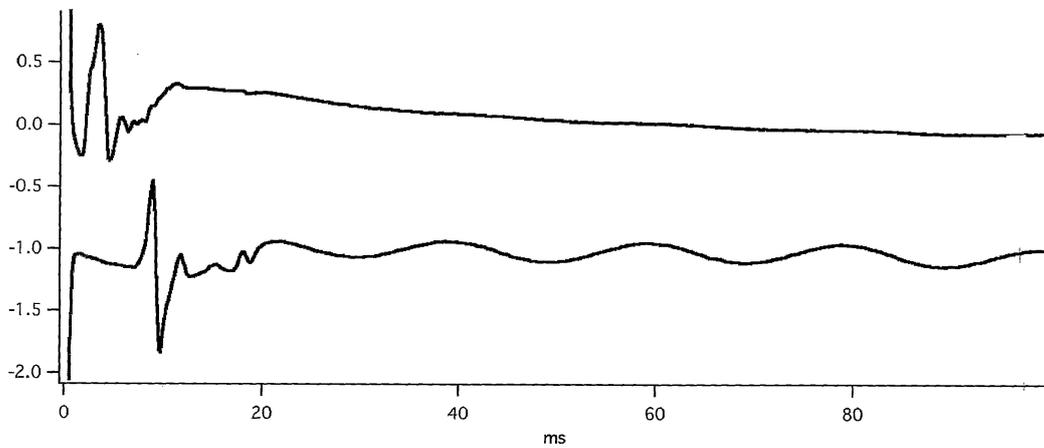
도면8A



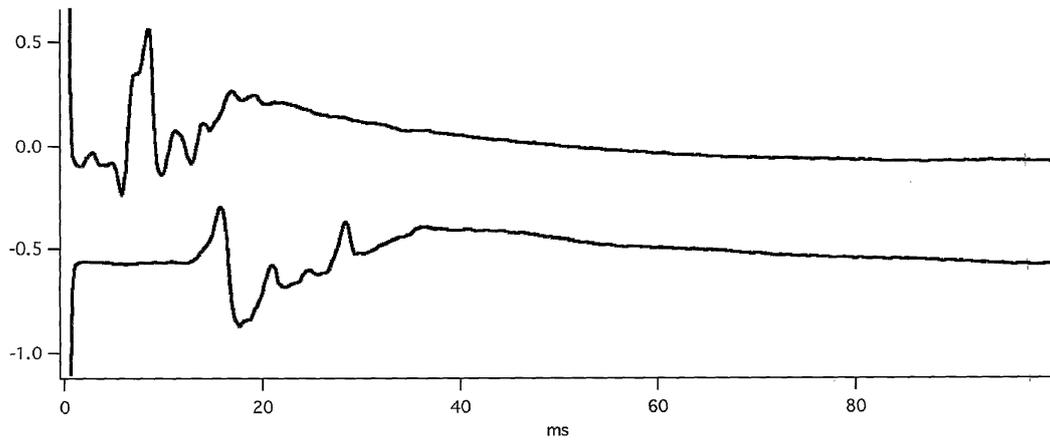
도면8B



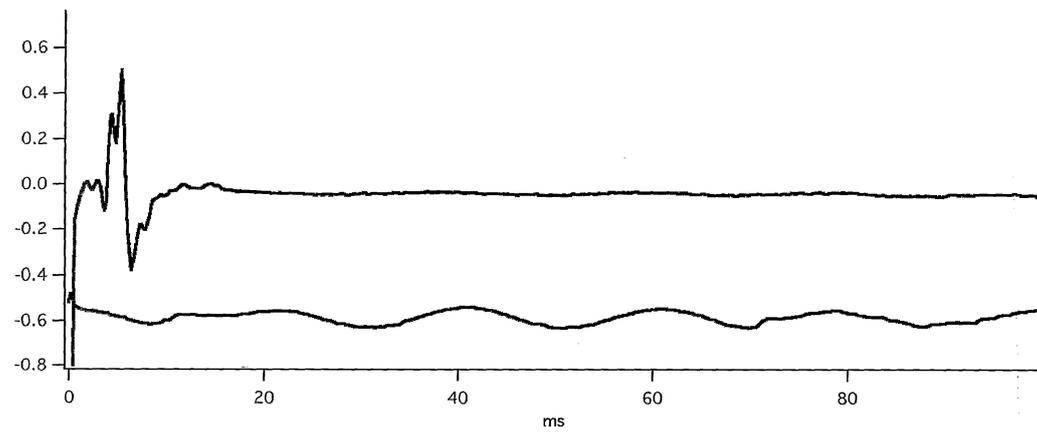
도면8C



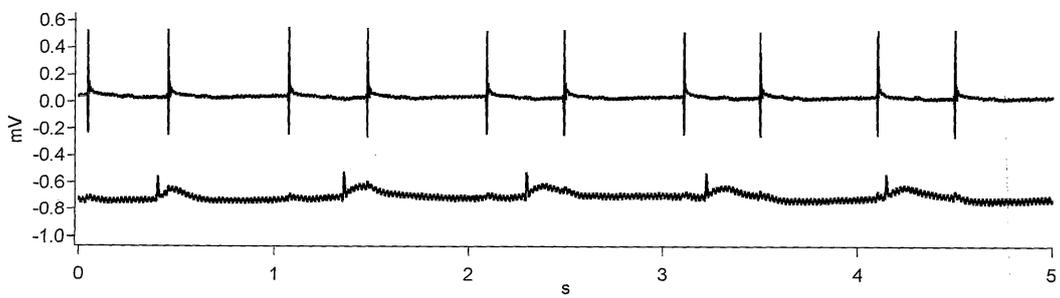
도면8D



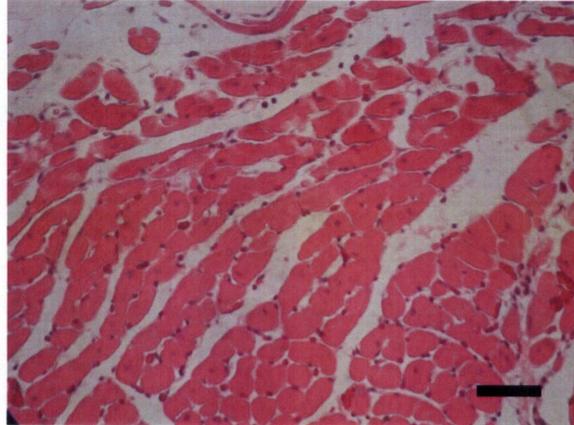
도면8E



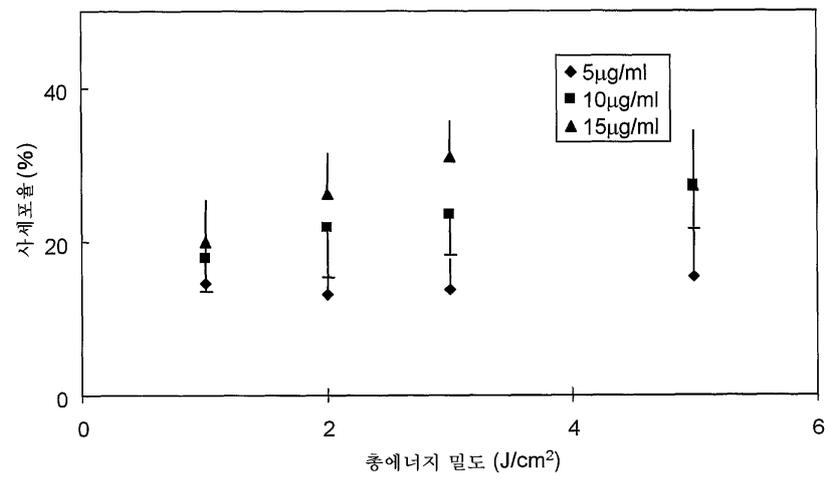
도면8F



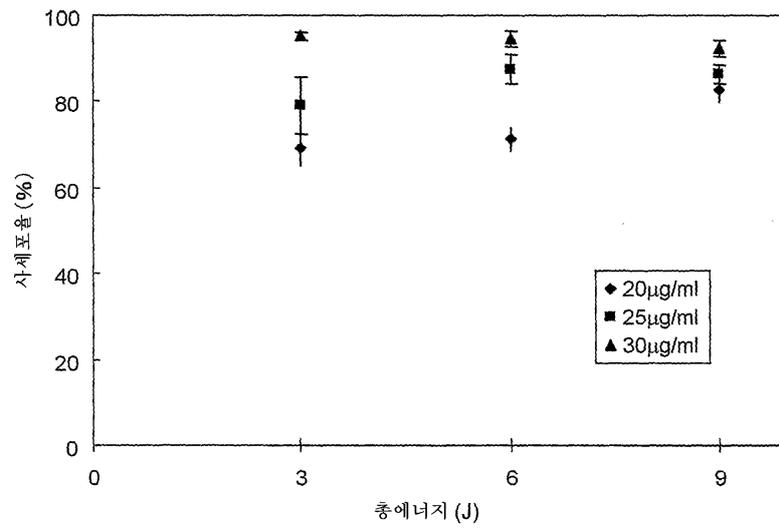
도면9



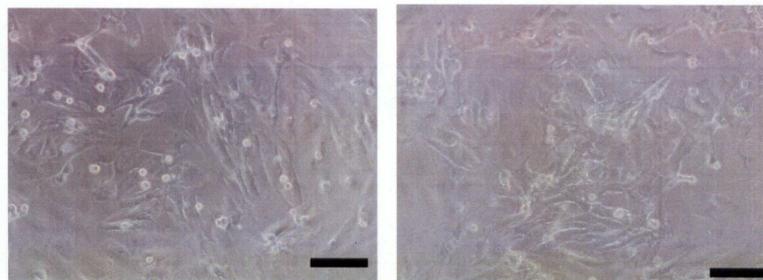
도면10



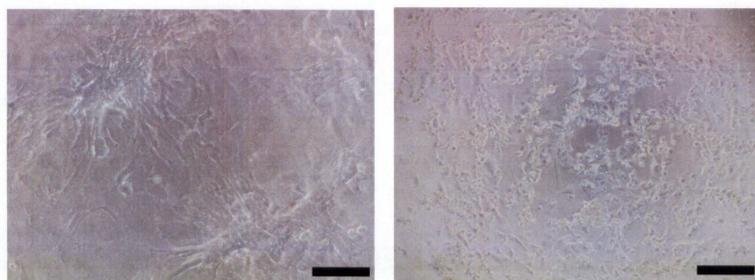
도면11



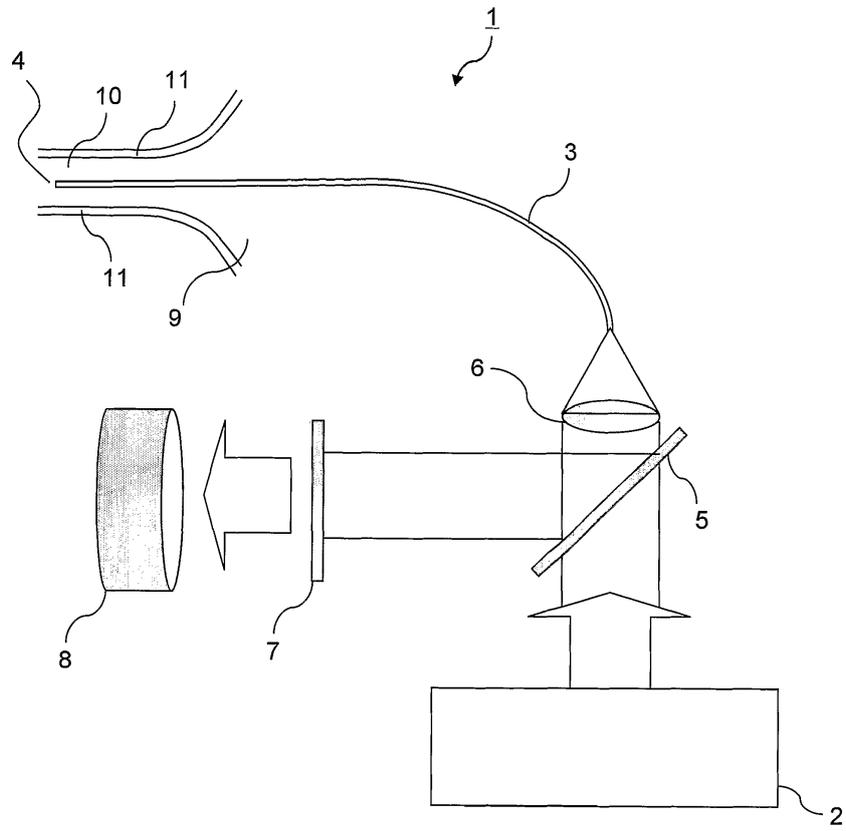
도면12



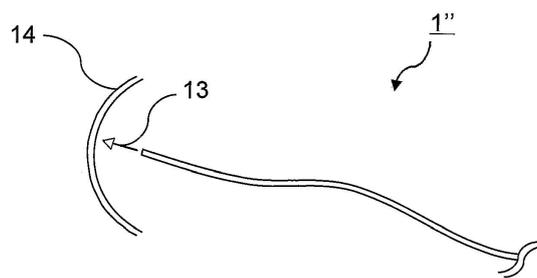
도면13



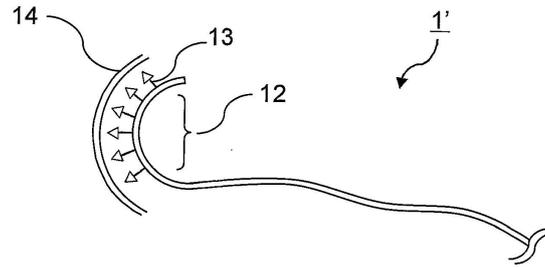
도면14A



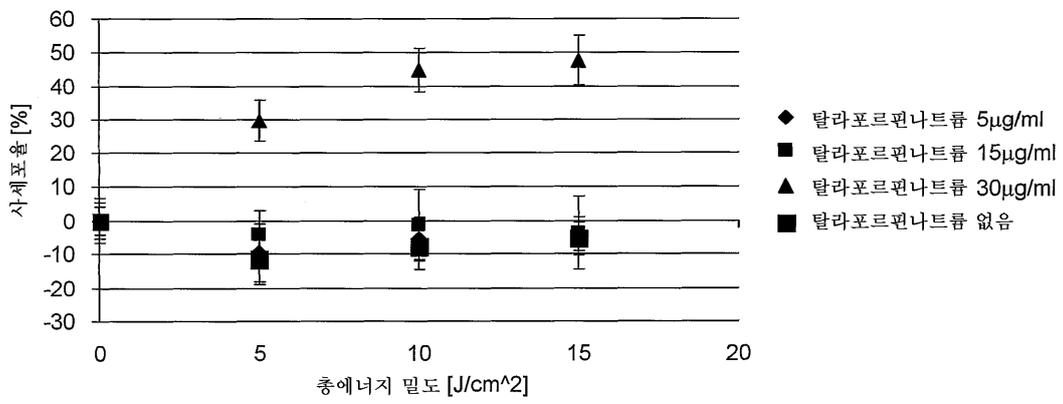
도면14B



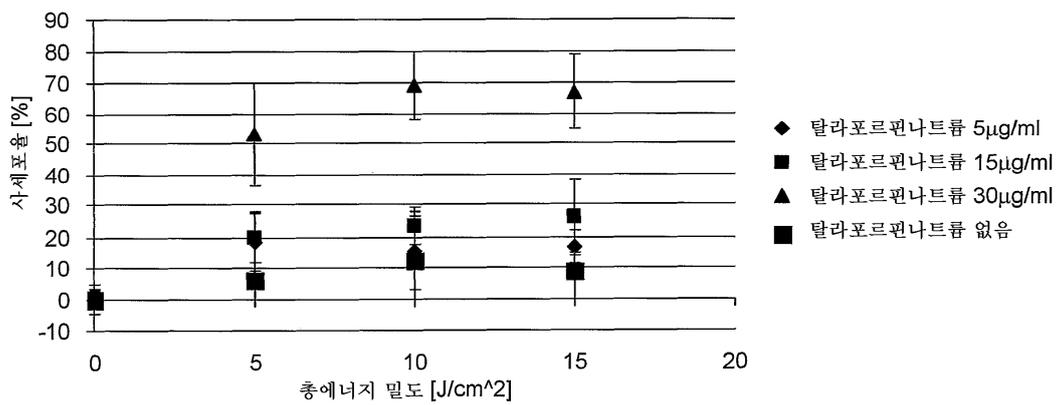
도면14C



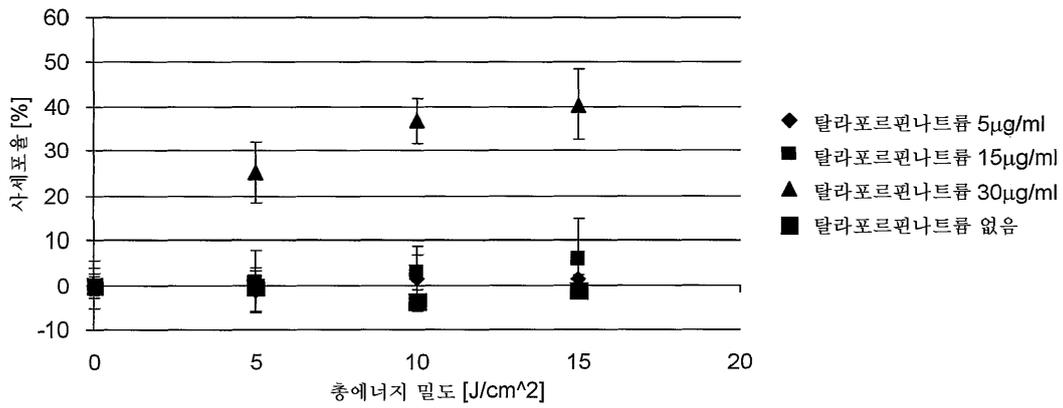
도면15



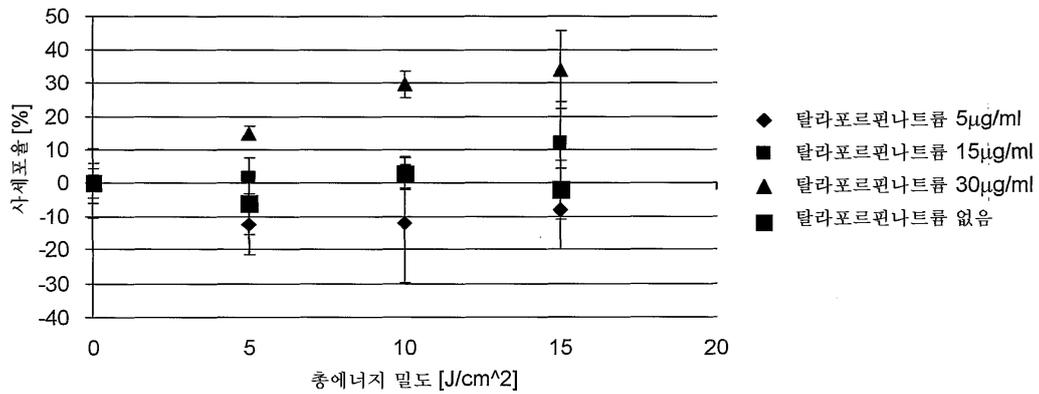
도면16



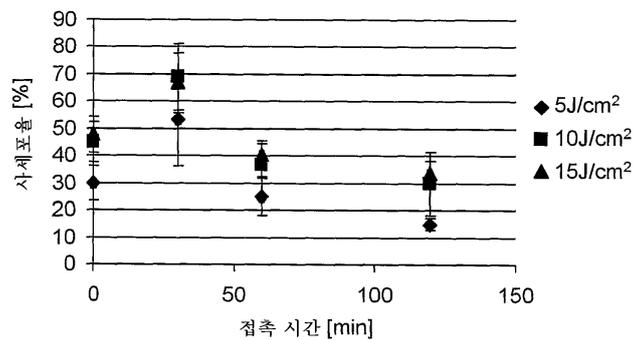
도면17



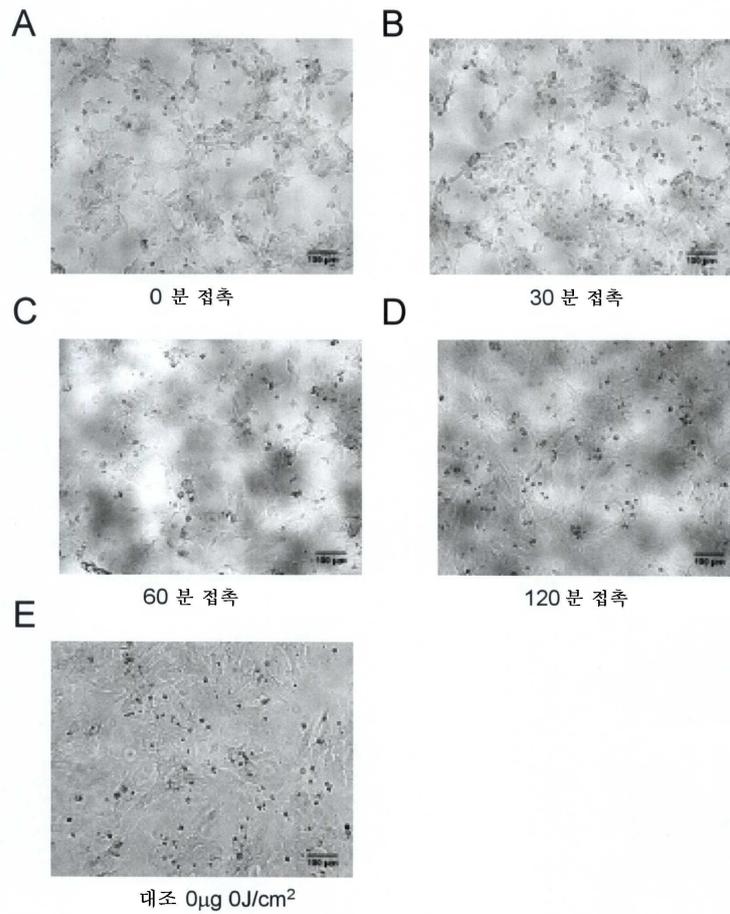
도면18



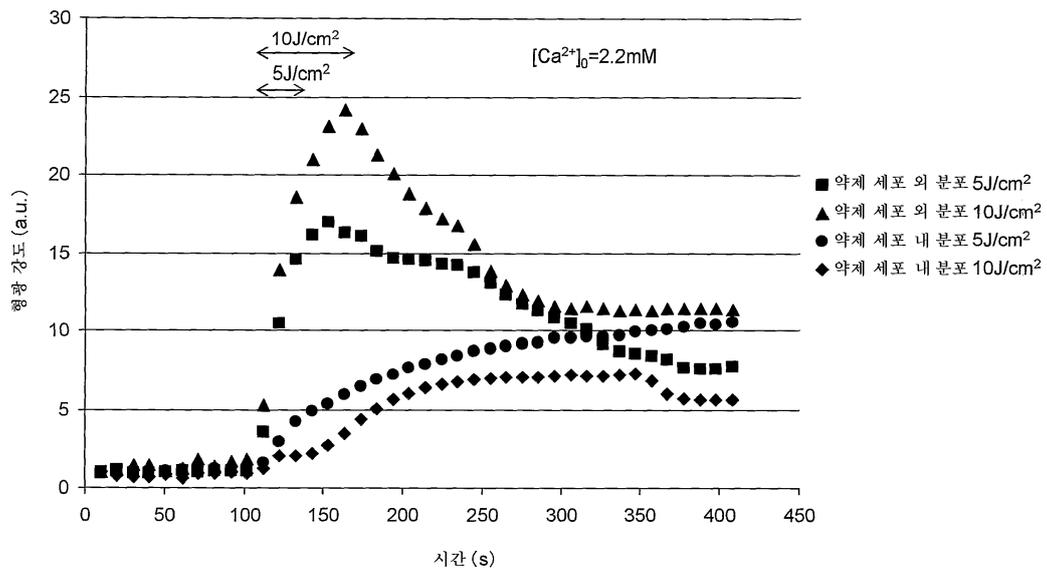
도면19



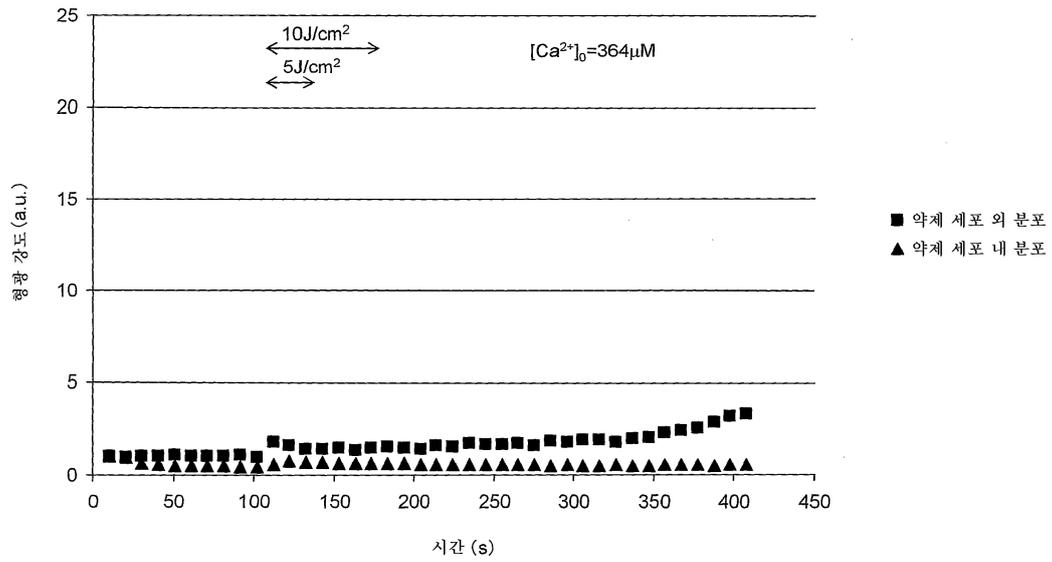
도면20



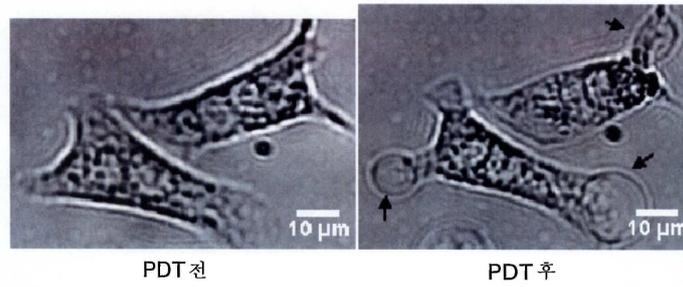
도면21



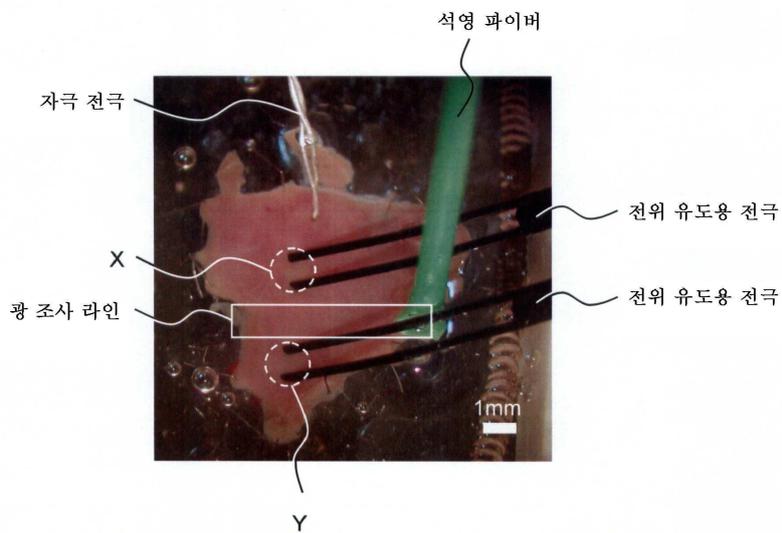
도면22



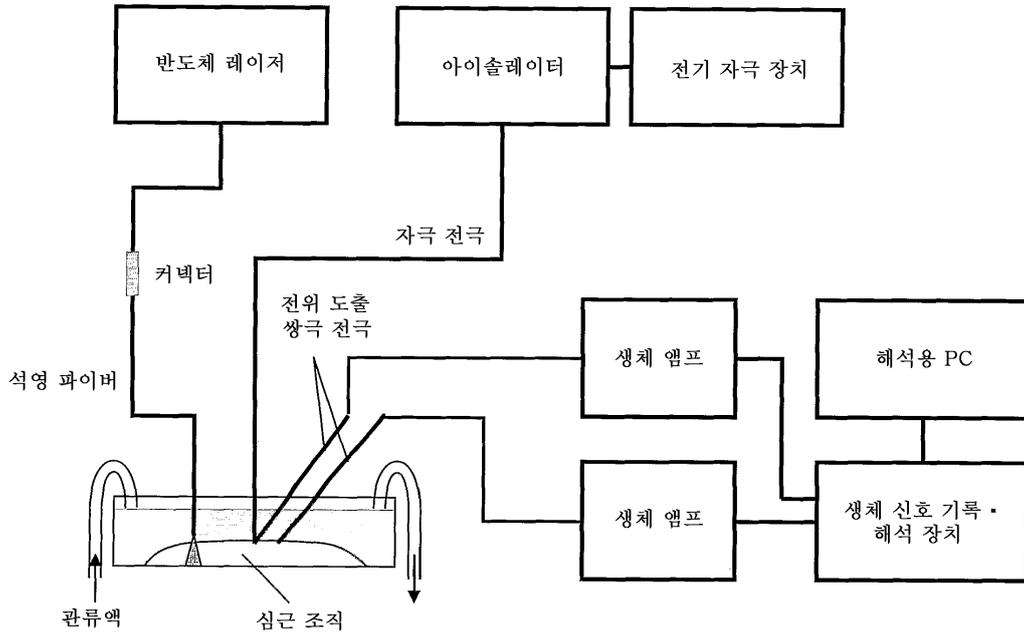
도면23



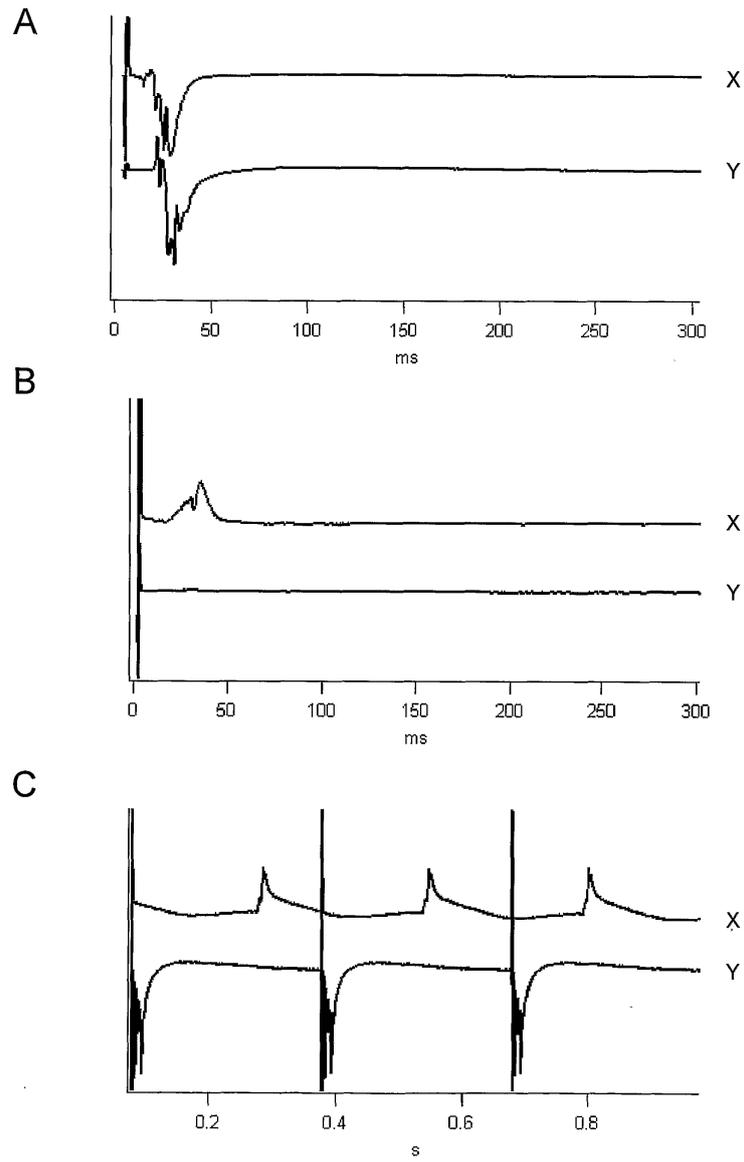
도면24



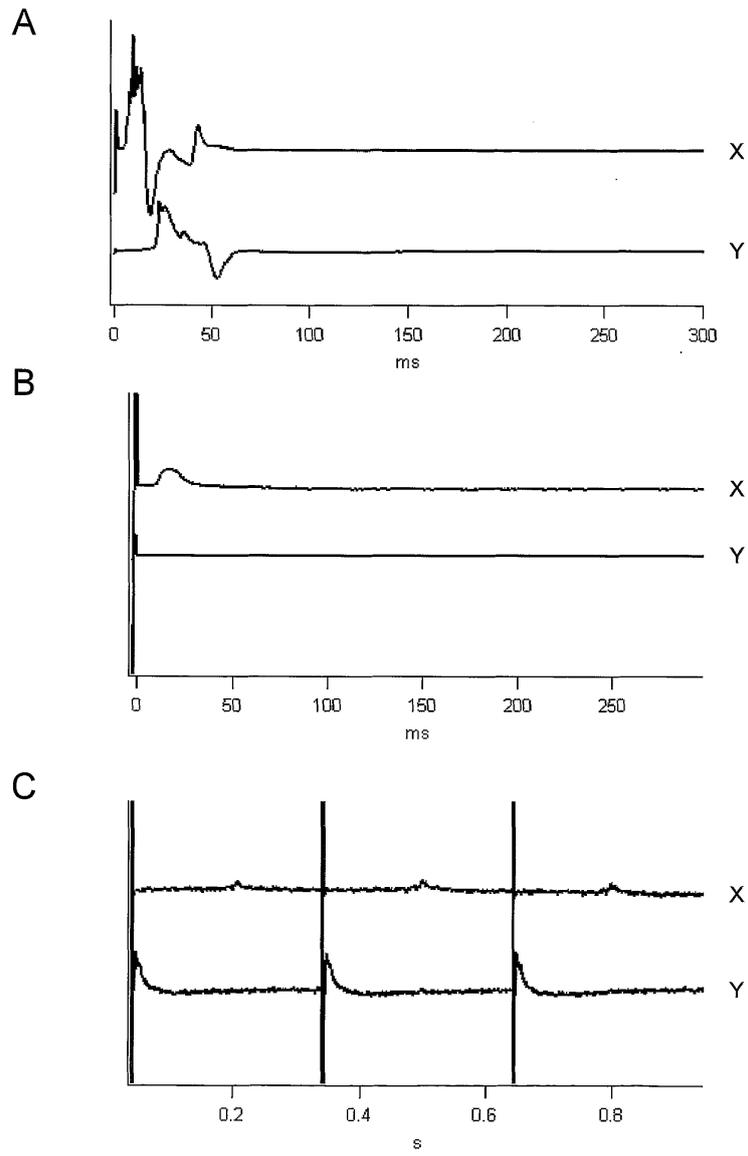
도면25



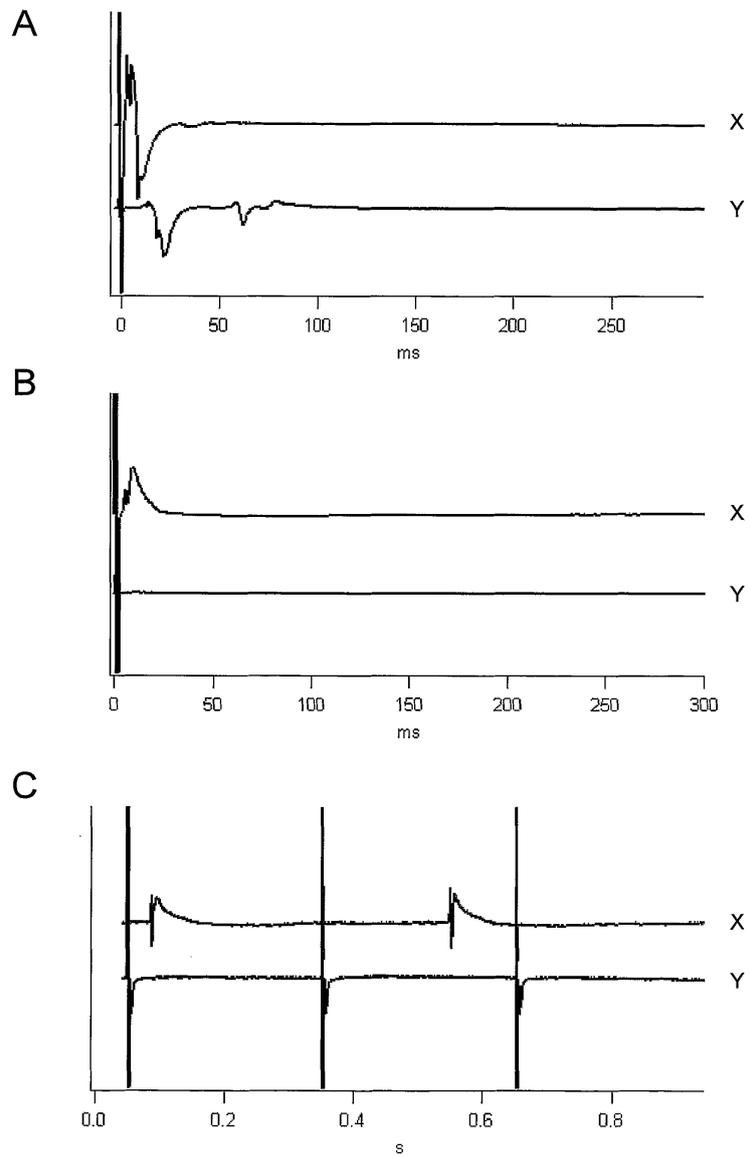
도면26



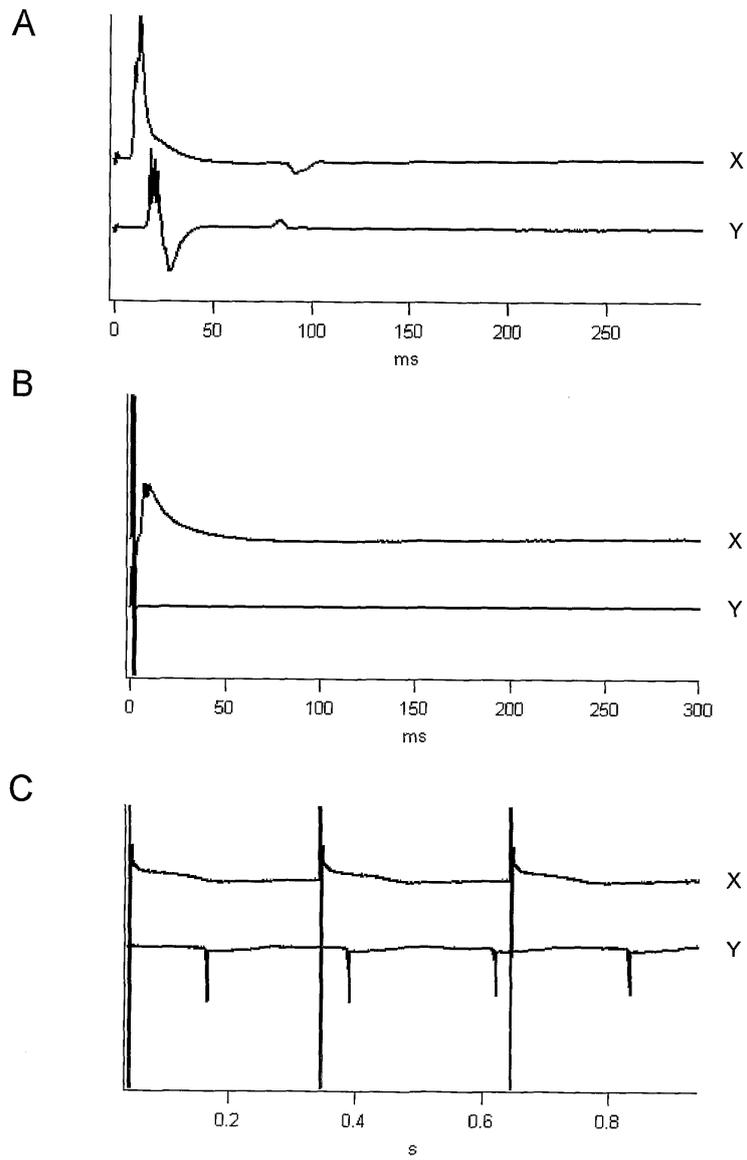
도면27



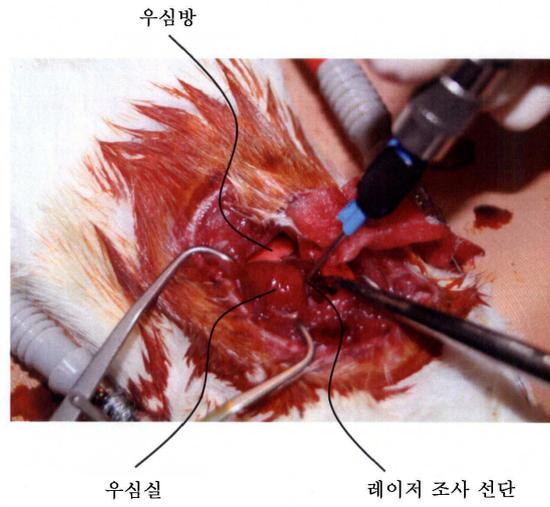
도면28



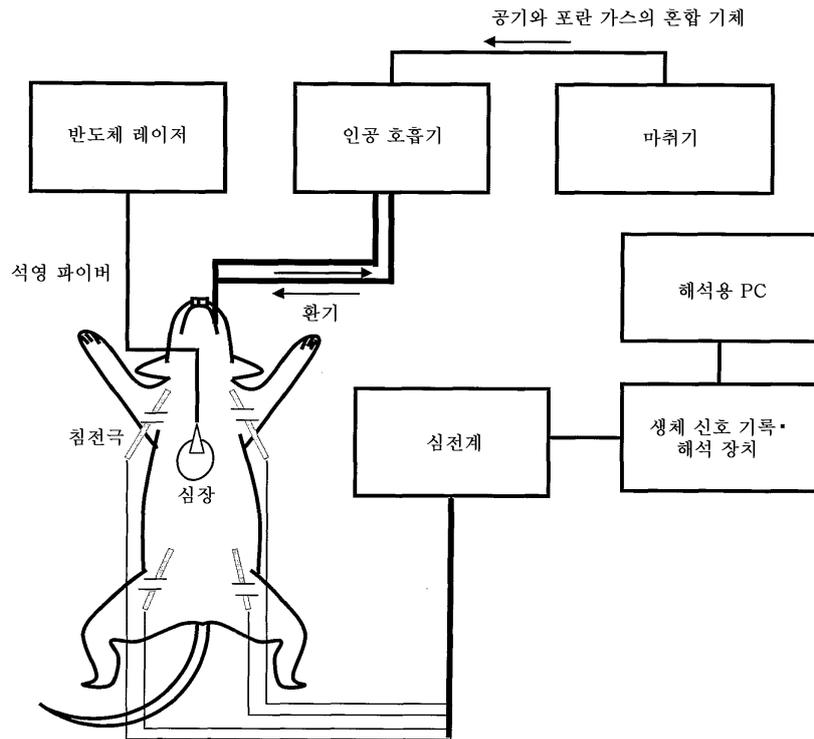
도면29



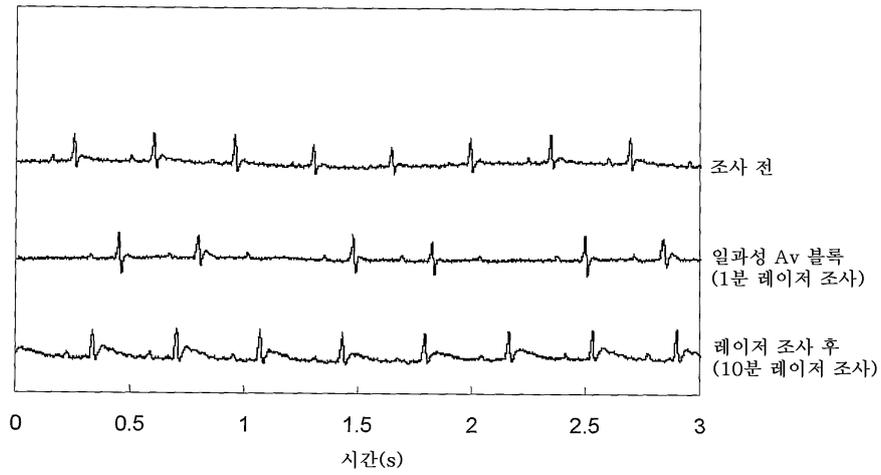
도면30



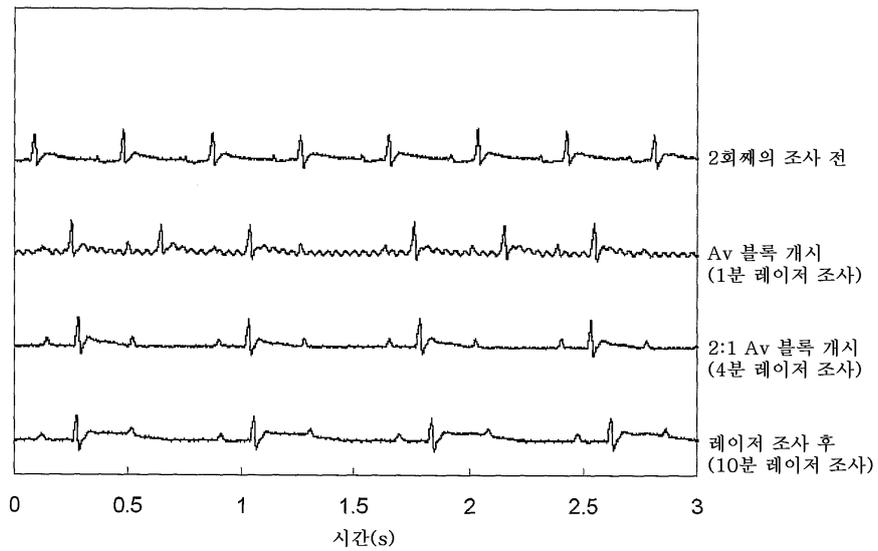
도면31



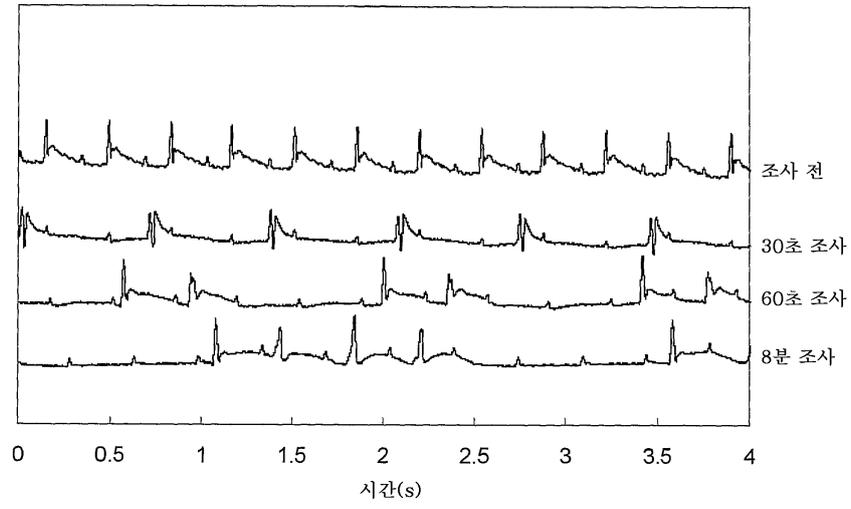
도면32



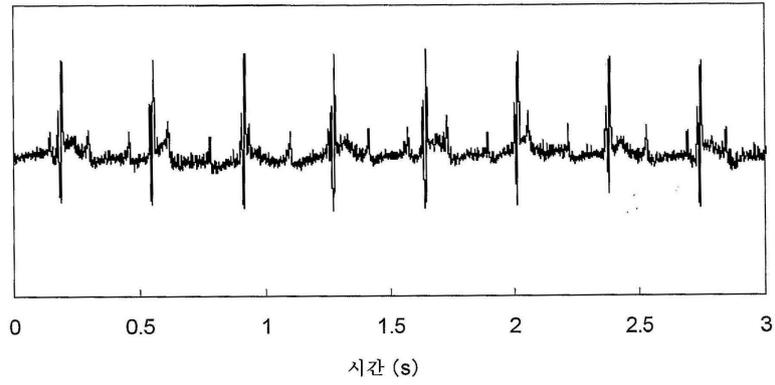
도면33



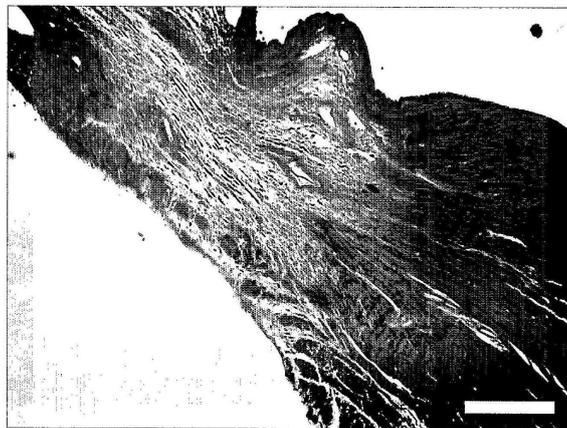
도면34



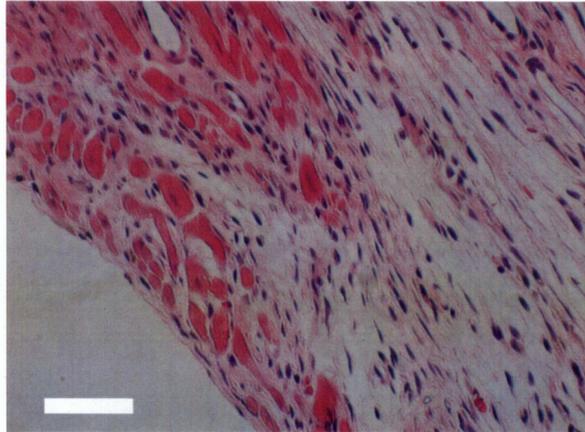
도면35



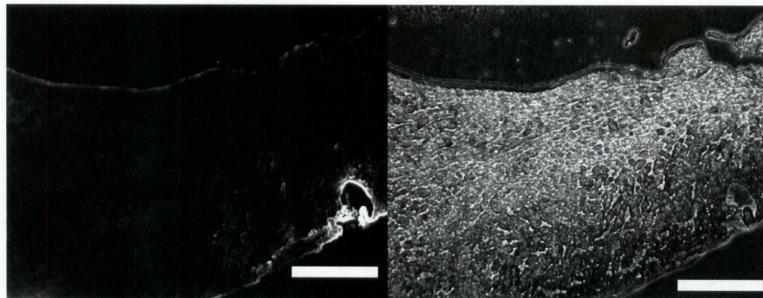
도면36



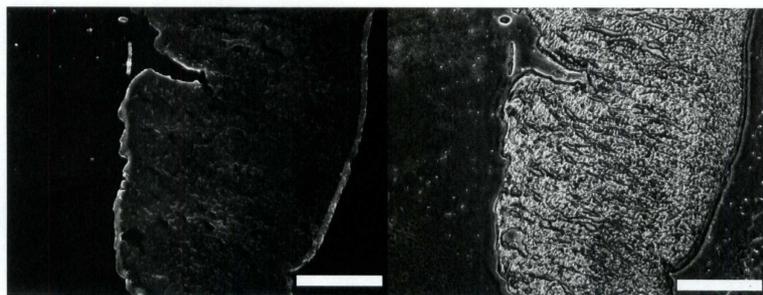
도면37



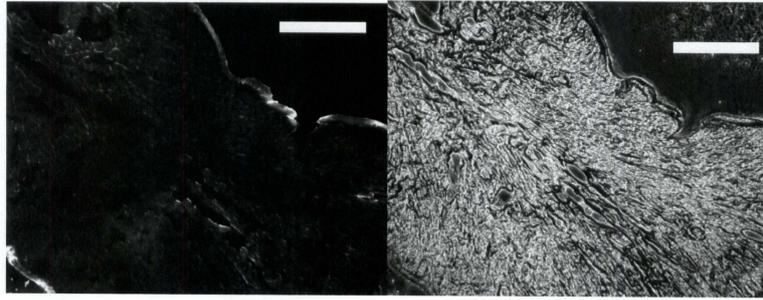
도면38



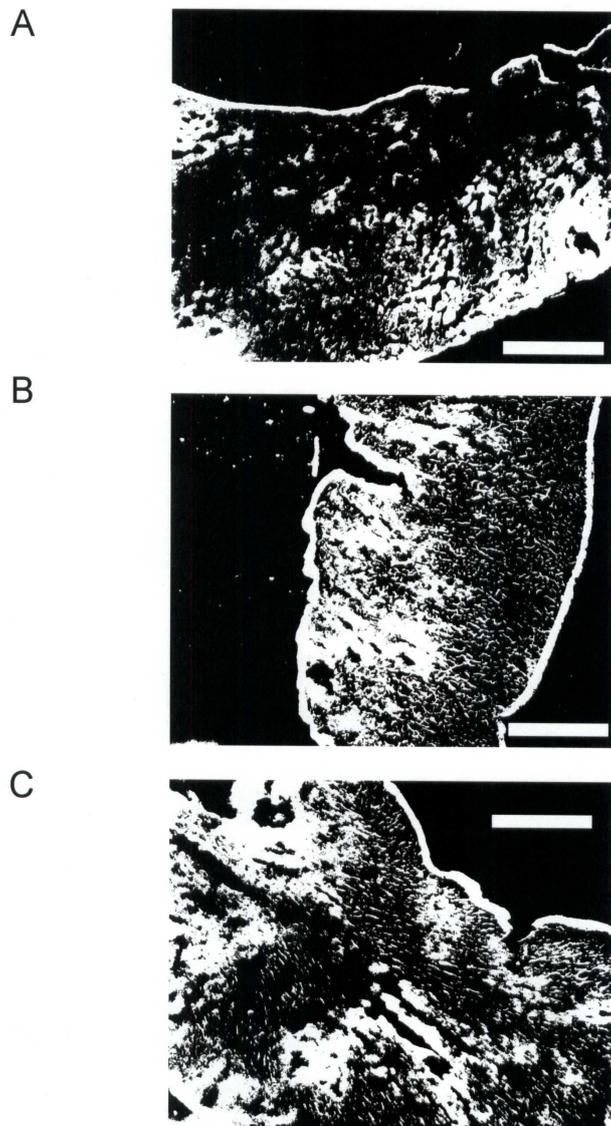
도면39



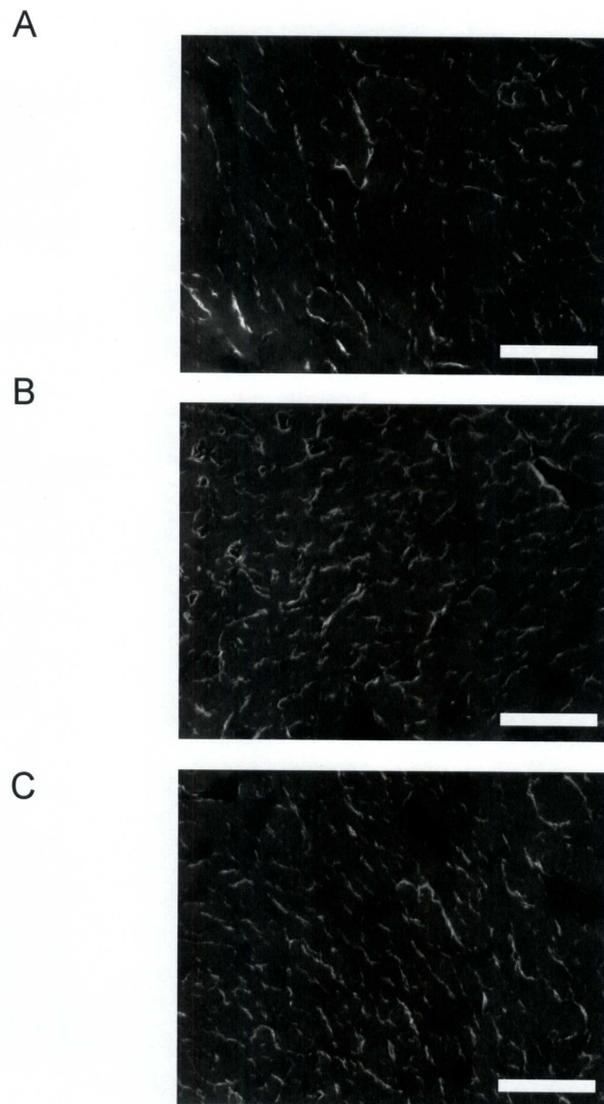
도면40



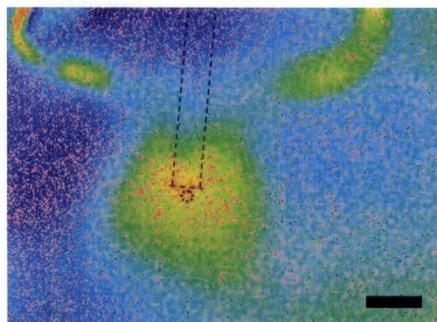
도면41



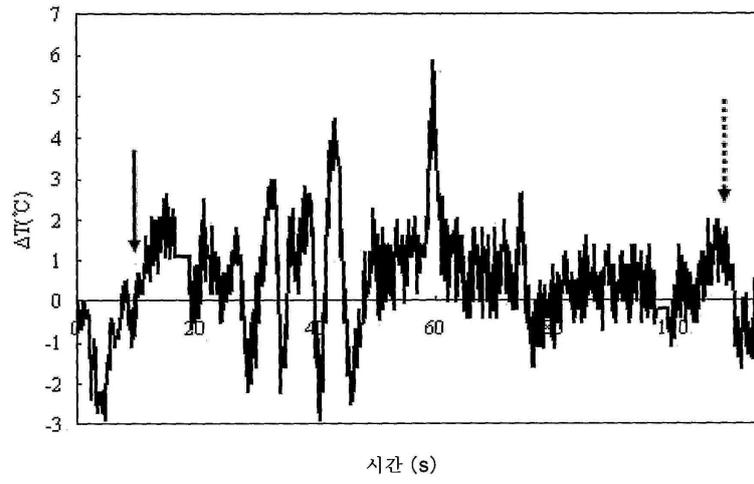
도면42



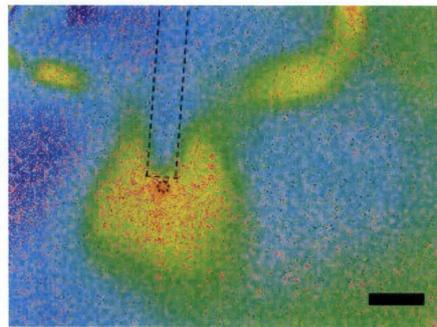
도면43A



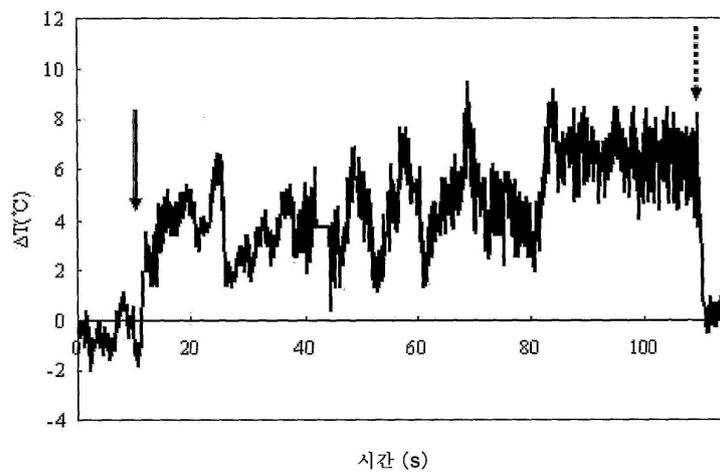
도면43B



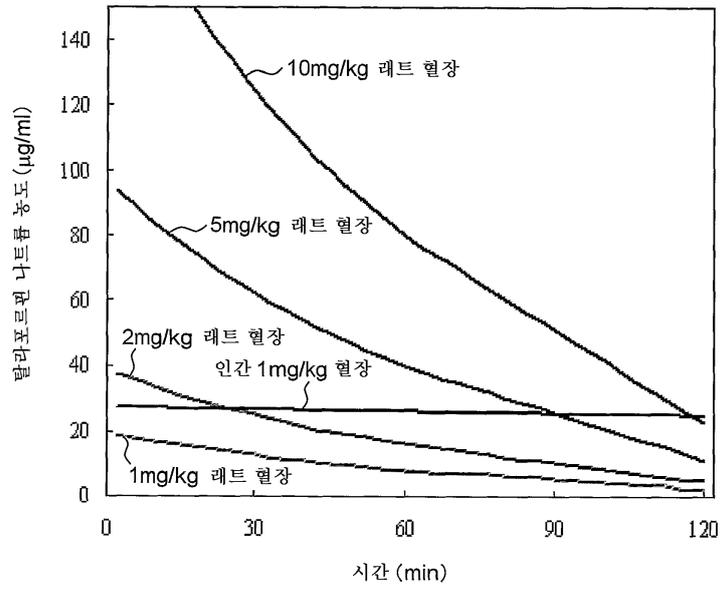
도면44A



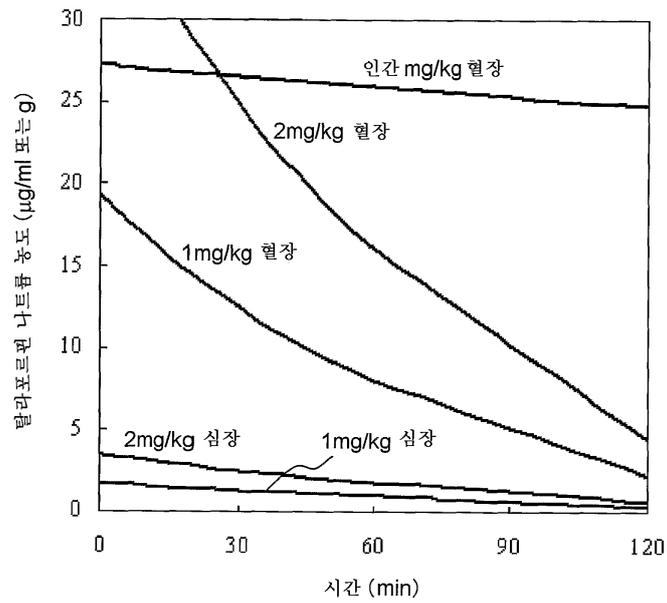
도면44B



도면45



도면46



도면47

