

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5759367号  
(P5759367)

(45) 発行日 平成27年8月5日(2015.8.5)

(24) 登録日 平成27年6月12日(2015.6.12)

(51) Int.Cl.

A 6 1 B 18/20 (2006.01)

F 1

A 6 1 B 17/36 3 5 0

請求項の数 12 (全 15 頁)

(21) 出願番号 特願2011-509490 (P2011-509490)  
 (86) (22) 出願日 平成21年5月15日 (2009.5.15)  
 (65) 公表番号 特表2011-520508 (P2011-520508A)  
 (43) 公表日 平成23年7月21日 (2011.7.21)  
 (86) 國際出願番号 PCT/US2009/003029  
 (87) 國際公開番号 WO2009/139900  
 (87) 國際公開日 平成21年11月19日 (2009.11.19)  
 審査請求日 平成24年5月15日 (2012.5.15)  
 (31) 優先権主張番号 61/127,918  
 (32) 優先日 平成20年5月15日 (2008.5.15)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 512152868  
 バイオリテック ファーマ マーケティング リミテッド  
 マレーシア エフティーラブアン 8700 ラブアン ジャランメルデカ フィナンシャルパークラブアン メインオフィスタワーレベル6ディー  
 (74) 代理人 100095407  
 弁理士 木村 滉  
 (74) 代理人 100109449  
 弁理士 毛受 隆典  
 (74) 代理人 100132883  
 弁理士 森川 泰司  
 (74) 代理人 100123618  
 弁理士 雨宮 康仁

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】経皮的な血管治療方法及び装置

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

経皮的に静脈疾患を治療する装置であって、少なくとも1ワットの出力レベルで、事前に980nmから1940nmの範囲から選択された少なくとも1つの波長のレーザ放射線を照射可能な放射線源と、前記放射線を伝導する手段と、

冷却系と、

前記放射線を化学的組成物が供給された治療領域に経皮的に導入する手段及び前記冷却系を導入する手段と、

を備え、

前記冷却系を導入する手段は、前記放射線を化学的組成物が供給された治療領域に経皮的に導入する手段の周囲に配設され、

前記化学的組成物は、高張溶液と、前記放射線源から照射されたレーザ放射線を吸収する物質と、その組み合わせと、からなる群から選択される、装置。

## 【請求項 2】

前記放射線を伝導する手段は、

光導波路である、

ことを特徴とする請求項1に記載の装置。

## 【請求項 3】

放射線及び冷却を導入する前記手段は、

10

20

前記光導波路によって光学的に前記放射線源に接続されるハンドピースである、ことを特徴とする請求項 2 に記載の装置。

**【請求項 4】**

前記波長は、  
 $1470 \pm 50 \text{ nm}$ である、  
 ことを特徴とする請求項 1 に記載の装置。

**【請求項 5】**

前記光導波路は、  
 光ファイバーである、  
 ことを特徴とする請求項 2 に記載の装置。

**【請求項 6】**

前記冷却系は、  
 前記ハンドピースを介して、前記治療領域に冷却流体を経皮的に供給する、  
 ことを特徴とする請求項 3 に記載の装置。

**【請求項 7】**

放射線及び冷却を導入する前記手段は、  
 ハンドピースと、  
 間隔制限器と、  
 目盛と、  
 温度検知変換器と、  
 を備える、  
 ことを特徴とする請求項 1 に記載の装置。

**【請求項 8】**

前記間隔制限器は、  
 治療領域から所定の距離に固定することが可能であって、  
 前記治療領域からの距離は、前記目盛を用いて測定することが可能である、  
 ことを特徴とする請求項 7 に記載の装置。

**【請求項 9】**

前記温度検知変換器は、  
 前記治療領域の皮膚の温度を継続的に監視可能である、  
 ことを特徴とする請求項 7 に記載の装置。

**【請求項 10】**

前記化学的組成物は、リドカイン溶液をさらに含む、  
 ことを特徴とする請求項 1 乃至 9 のいずれか一項に記載の装置。

**【請求項 11】**

前記高張溶液は、  
 20% の高張溶液である、  
 ことを特徴とする請求項 1 に記載の装置。

**【請求項 12】**

前記リドカイン溶液は、  
 1% のリドカイン溶液である、  
 ことを特徴とする請求項 1 に記載の装置。

**【発明の詳細な説明】**

**【技術分野】**

**【0001】**

本発明は静脈学、主に静脈系の治療的処置に関する。本発明は、特に静脈瘤や毛細血管拡張症のような静脈疾患の治療のため、化学療法との組み合わせにおける光源の使用を含む非侵襲性の方法に関する。

**【背景技術】**

**【0002】**

10

20

30

40

50

しばしば、多数の男女が静脈瘤やクモ状静脈等を含む静脈系の疾患に苦しむ。静脈瘤だけでも高齢者の 60 % 以上に影響を及ぼす。

#### 【 0 0 0 3 】

静脈瘤では血管が拡張したり、歪んだりして、徐々に血管壁の弾力性が失われる。血管の拡大のために、静脈弁が完全に閉ざされなくなり、静脈は血液を心臓に運ぶ機能を失う。このため、血管内に血液が蓄積し、その上、この血液が血管を拡張させたり、歪ませたりする。さらに、静脈瘤は通常、青色あるいは紫色を呈しており、皮膚の表面から突き出す。これは静脈瘤に特徴的な酷い外見の原因となる。一般に、静脈瘤は、立っている際に大きい圧力がかかる足の静脈表面に形成される。他のタイプの静脈瘤には、網目状静脈瘤、静脈瘤様腫脹、毛細血管性血管拡張等が含まれる。これらの静脈疾患は一般的に、薄く、暗い色で、小さく、拡張され、皮膚表面の近くに局在する血管に生じる。拡張された小さな静脈は、しばしばクモの巣あるいは日照模様を呈するが、でたらめな線分となることがある。拡張された小さな静脈は体中どこにでも拡がるが、ほとんどの場合、下肢、特に大腿上部、膝関節の下部、くるぶし周辺、顔では鼻、頬、頸の周辺、そして手の甲に拡がる。

10

#### 【 0 0 0 4 】

静脈瘤及びクモ状静脈に関連する症状には痛み、そう痒、熱っぽさ、腫れ、足の倦怠感、拍動性の痛み、筋肉のけいれん等がある。一部の患者には症状が出ないこともあるが、そのような患者でも美容のために静脈瘤及びクモ状静脈を治療する。それにもかかわらず、一部の静脈瘤では、静脈血栓症、皮膚炎、出血、炎症、潰瘍等のより深刻な合併症の原因になる。通常、静脈瘤における静脈炎は、自然に、あるいは傷害の結果として発症する。さらに、静脈瘤では、痒みがある患部を搔くことによって出血、あるいは痛みを伴って、治癒しない潰瘍へ進行することがある。

20

#### 【 0 0 0 5 】

これらのような血管の病状を消すこととする多くの治療法が利用可能である。ある治療法では症状を軽減するが新たな静脈瘤の形成を防ぐことができない。そのような治療法には横臥時における足の持ち上げ、足載せ台の使用、伸縮するストッキングの使用、運動等がある。

#### 【 0 0 0 6 】

代替方法として、外科的治療法が利用可能である。外科的治療法には次の方法による静脈の除去が含まれる。1) 切開、フックの挿入、罹患静脈の捕捉と引き出しという一連の処置によって静脈を除去する静脈瘤切除術。2) 2カ所の切開とワイヤーを用いることによって静脈を抜去する静脈瘤抜去術。3) 治療対象の静脈にカテーテルが挿入されるカテーテル挿入術。カテーテルの先端は熱せられていて、挿入されたカテーテルが引き出されることによりカテーテルの先端の熱で静脈が切除される。

30

#### 【 0 0 0 7 】

外科的治療法を適用すると、他の方法と比較して不利な点がいくつかある。その1つは、全身麻酔、局所麻酔あるいは硬膜外麻酔の必要性である。さらに、これらの治療法は静脈の側副枝を損傷する可能性があり、結果的に出血させて、血腫を引き起こしたり、あるいは失血、痛み、感染、神経損傷又は腫れのような合併症につながったりする。また、これらの治療法では、治療された部位の損傷によって、術後数時間あるいは数日の間、患者が痛みに苦しみ、不快になることがある。幸いにも、新規なダイオードレーザ装置によって改良されたレーザ手術という血管の治療のためのもう1つの外科的治療の選択肢がある。血管内のレーザ手術は光ファイバーを使って血管壁にレーザ光線を当てることと、熱(あるいは光熱)エネルギーを供給することから成る。光ファイバーを回収する間に静脈が閉じ、血管は纖維化された組織に不可逆に変化する。

40

#### 【 0 0 0 8 】

しかし、外科手術は唯一の選択肢ではない。ほぼ 150 年間、静脈瘤の治療に用いられている硬化療法のように手術をしない治療法がいくつかある。S p i t z による「望ましくない静脈の治療のための装置及び方法」という表題の米国特許出願第 2006 / 010

50

6350号には、望ましくない静脈の治療のための方法及び装置が開示されている。典型的な治療方法は治療対象の静脈内部への硬化剤の導入に始まる。硬化剤が静脈内に入ると、硬化剤は血管の内膜を刺激し始め、炎症を引き起こし、最終的には、静脈を凝固させて除去する。硬化剤の濃度と強さによっては、30本から40本の注射器が必要となる。硬化剤治療の主要な欠点のひとつは注射器の使用に伴う痛みと患者の不快感である。

#### 【0009】

最近では、硬化療法とレーザ治療の両方を含むいくつかの治療法があつて、血管の病状の治療に用いられる方法が改良されている。表面付近の静脈の病状に対する治療における硬化療法とレーザ光とを組み合わせを改良する試みにおいて、Navarroらは「クモ状静脈及びその他の表面付近の静脈の病状に対する治療のための表面的な方法及びキット」という表題の米国特許出願第2007/0282248号及び国際特許出願第2007/131199号にクモ状静脈に対する治療法を開示した。また、Navarroらは「静脈瘤及びその他の表面付近の静脈の病状に対する治療のための方法及びキット」という表題の米国特許出願第2007/0260229号に静脈瘤に対する治療法を開示した。この方法は、経皮的に治療できるように静脈に穴をあけ、それに続いて硬化療法による治療をし、あるいは、滞留時間後に穴をあけられた患者の皮膚領域にレーザ光を直接照射する。この方法では、複数の非高張な硬化剤及び/又は発色団の注射が用いられることがある。これら治療法の組み合わせにも関わらず、この方法の主な欠点の1つは、この発明において用いられる硬化剤によってアレルギー反応が起こる可能性があるためにその適用が制限されることである。さらに、効果的な治療のためには、治療対象の領域が斑状出血を呈していることが求められる。このため、一般に腫れとあざに伴う痛みが原因で、患者は不快な思いをする。それに加えて、レーザ光の直接照射によって標的の静脈が分解されるだけではなく、領域全体が溢血するため、この治療を終えた後で、溢血した領域の外傷を治療するために包帯が必要である。10

#### 【0010】

硬化剤の使用に代わるものとして、Abelsらによる「成長している、拡張した、あるいは奇形になった血管を治療する装置及び生体物質の処置方法」という表題の米国特許第6491715号には、インドシアニングリーンを発色団に用いて可視化される足の静脈を除去する装置が開示されている。この装置は制御部を有しており、この制御部が患者における発色団の濃度に応じてレーザの出力を制御する。この治療法の主な欠点の1つはレーザ治療の前に、治療の必要がある領域のみではなく、血管系全体に均一に発色団を分布させる必要があることである。さらに、商用のインドシアニングリーンはアレルギー反応を引き起こすため、その大量使用が制限される。それに加えて、この治療法は100から800Wほどの高い出力のレーザ光線パルスの照射が必要なため、奇形の血管が熱せられるだけではなく、治療対象の血管の周辺組織も損傷を受けることがある。さらに、この装置は治療用レーザと発色団の濃度を決定するためのレーザの2つを必要とし、高価であって、手術室に置くのが必ずしも容易でないほど体積が大きくなる。20

#### 【0011】

本願発明と同一の出願人は、Castroらによるレーザ光線と光力学的な硬化組成物を用いることによって静脈瘤を除去する試みを、「光力学の発泡体組成物と硬化療法」という表題の国際特許出願第2007/133525号として出願して開示している。光力学的な硬化組成物は光増感剤と、浄化剤と、グルコース溶液とを含む発泡体である。この方法は、光力学的な硬化組成物を治療対象の静脈に導入し、十分な時間が経過してから、光増感剤を活性化するために、組成物によって吸収される適切な波長の光線を照射する。この出願に係る発明によると、静脈内の硬化組成物の濃度を完全に制御でき、硬化剤と血管内皮とが接触する時間を改良できる。このため、この発明は、内膜破壊を増加させ、後に食作用によって除去される纖維化された索条組織に静脈瘤をより早く変化させることができる。それにしても、このような効果的な治療法でも、光力学的な硬化組成物はポリドデカノール等として知られる浄化剤と、硬化剤とを含み、しばしば黒っぽい皮膚色素沈着を誘導することがある。光力学的な硬化組成物は小さな血管に対してはさらに高い頻度30

で毛細血管拡張症を誘導することがある。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0012】

【特許文献1】米国特許出願第2006/0106350号

【特許文献2】米国特許出願第2007/0282248号

【特許文献3】国際特許出願第2007/131199号

【特許文献4】米国特許出願第2007/0260229号

【特許文献5】米国特許第6491715号

【特許文献6】国際特許出願第2007/133525号

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

したがって、静脈瘤やクモ状静脈等のような静脈の病状を治療するための現在利用可能な他の治療法の主な欠点を克服できる効果的な治療法が求められている。さらに、迅速な回復と改善された治療結果をもたらし、深刻な副作用の発生の可能性がなく、アレルギー反応を引き起こさず、麻酔の必要がなく、外来で痛みのない治療法が求められている。本願発明はこの要求に応えることを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0014】

20

最広義では、本発明の目的は、静脈瘤やクモ状静脈のような静脈系の治療のための装置及び非侵襲性あるいは最小侵襲性の方法を提供することである。

【0015】

本発明の別の目的は、静脈系の治療的な経皮的処置のための装置及び方法を提供することである。

【0016】

さらに、本発明の別の目的は、静脈瘤のような静脈系の治療のために、光源及び化学的流体／組成物の使用を含む経皮的な方法を提供することである。

【0017】

さらに、本発明の別の目的は、電磁放射が静脈に直接照射される前に経皮的に供給される化学的組成物を提供することである。

30

【0018】

さらにまた、本発明の別の目的は、電磁放射の照射中に治療対象の静脈に注射されることによって供給される化学的流体を提供することである。

【0019】

さらに、本発明の別の目的は、照射される電磁放射を吸収する発色団、高張溶液及び／又は発色団と高張溶液の組み合わせのように、血管壁あるいは血管内皮を損傷及び／又は刺激する化学的流体／組成物を提供することである。

【0020】

さらに、本発明の別の目的は、電磁波の放射線源が、望ましくはレーザ、さらに望ましくはダイオードレーザであって、装置によって照射される放射線の波長が、本発明で用いられる化学的流体／組成物によって効率的に吸収される経皮的な治療のための装置を提供することである。

40

【0021】

簡単に言うと、本発明は静脈瘤のような静脈系の治療のための安全で効果的な治療に関する装置と経皮的な方法を提供する。本発明は静脈瘤やクモ状静脈を治療するための非侵襲性あるいは最小侵襲性の経皮的な方法であって、安全に、かつ、より効果的に静脈壁を閉じるあるいは収縮するために放射線源を化学的流体／組成物と組み合わせて用いることを含み、これまで手術あるいは血管内のレーザ治療によってしか治療されなかった静脈瘤に対する経皮的な治療方法を提供する。1つの好ましい実施形態では、装置は放射線源

50

を含み、その波長が約980nmから1940nmであることが好ましく、治療対象の静脈の収縮を起こすことに効果的である。他の好ましい実施形態では、方法はパッチ、ゲルあるいは化学的流体、より好ましくは高張溶液、の注射を介して治療対象の静脈に化学的組成物を経皮的に供給することと、同時にあるいは前もって選択された滞留時間後に、放射線源で経皮的に照射することを含む。本発明による治療がなされると、より短い時間で血管壁に損傷を与え、最後には静脈が閉じ、治療中及び治療後における患者の痛みや不快感がほとんどない。

#### 【0022】

本発明の上述された、あるいは他の目的、特徴及び利点は添付された図とともに以下の説明を読めば明らかになる。なお、異なる図における同一の参照番号は同一の構成要素を示すものである。10

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0023】

【図1】図1は静脈瘤の経皮的な治療のための装置の実施形態を示す。

【図2a】図2aは治療対象の領域にレーザ光線を照射するハンドピースの実施形態を示す。

【図2b】図2bは図2aに示された治療対象の領域にレーザ光線を照射するハンドピースの末端の正面図を示す。

【図3a】図3aは化学的組成物が治療対象の領域に経皮的に供給されることによる全体的に非侵襲的な経皮的方法の実施形態を示す。20

【図3b】図3bはレーザエネルギーがハンドピースを用いて治療対象の領域に経皮的に照射される実施形態を示す。

【図3c】図3cは放射エネルギーが発光ダイオードランプを用いて治療対象の領域に経皮的に照射される別の実施形態を示す。

【図4a】化学的流体が注射器を用いて治療対象の静脈に注射され、レーザエネルギーがハンドピースを用いて経皮的に照射される最小侵襲性の経皮的方法の実施形態を示す。

【図4b】化学的流体が注射器を用いて治療対象の静脈に注射され、放射エネルギーが発光ダイオードランプを用いて経皮的に照射される最小侵襲性の経皮的方法の別の実施形態を示す。

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0024】

本発明は適切な化学的流体／組成物と組み合わされることによって、静脈瘤が部分的に収縮するか、あるいは完全に閉じるという静脈瘤の経皮的な治療の装置及び方法を含む。本発明によれば、静脈瘤の血管壁は損傷され、その直径が小さくなり、少しの間で静脈瘤は纖維化した組織に変化して、静脈が閉じる。結果的には、纖維化された組織は体内に吸収される。さらに、本発明によれば、従来技術より優れた、外来での経皮的な静脈瘤の治療法が与えられる。これにより患者の不快感が減り、手術時間が短縮される。そして、本発明によれば、これまで手術あるいは血管内のレーザによってのみ治療してきた大きさの静脈瘤及びクモ状静脈を小さくする治療を可能にする効果的な経皮的方法が提供される。

#### 【0025】

好ましい実施形態では、経皮的な治療のための装置は放射線源を含み、放射線源の波長が約980nmから1940nmであることがより好ましい。この波長範囲が好ましいのは、これらの波長の放射エネルギーは、水分やメラニン組織に穏やかに吸収されるとともに、十分なエネルギーが組織に浸透されて、血管内部の水分を温め、コラーゲンのような、治療対象の静脈壁のタンパク質を変性するからである。これに加えて、治療対象である静脈への放射に先行して供給される化学的流体／組成物によって治療対象の血管内部の水の吸収が強められる。さらに、980nmから1940nmの間であれば、メラニンによる放射エネルギーの吸収が低いため、静脈瘤や毛細血管拡張症の経皮的な治療の実施中や実施後に斑状出血、血腫、皮膚の色素沈着が生じない。放射線源はレーザ放射線源、発光4050

ダイオード、ランプ放射線源（白熱灯、キセノンアークランプ及びメタルハライドランプ）のような干渉性及び非干渉性の放射線源及び／又は環境からの他の放射線源であって、その出力が選択されたスペクトル窓で制御可能な放射線源を含む。

#### 【0026】

別の実施形態では、図1及び図2に示すように、経皮的な治療のための装置は放射線源100と、レーザエネルギーの経皮的な照射のためのハンドピースとを含み、放射線源100は波長が980nmから1940nmの間のレーザ放射線源であることがより好ましい。レーザ放射線はレーザ光ファイバーのような導波路102を用いてレーザ光源からハンドピースに送られる。同時に、あるいは滞留時間後に、レーザ放射線104はハンドピース200を用いて治療対象の領域に照射される。ハンドピース200は、レーザ放射の間、皮膚を冷やすための冷却系106を備えることが好ましい。さらに、冷却系106はハンドピース200を介して冷却流体108をレーザ放射線104と同軸に供給することが好ましい。図2aはレーザ放射線204と冷却流体208とを皮膚に供給するために用いられるハンドピース200の好ましい実施形態を示す。この流体は空気であることがより好ましい。ハンドピース200は導波路202及び冷却系206に接続され、導波路202は光ファイバーであることがより好ましい。ハンドピース200は所望のレーザ照射点を決めるために、皮膚との距離を調節する間隔制限器216を含む。距離の調節は間隔制限器216の近接端部をハンドピースの外箱210に配設された溝212のいずれかに固定することによって行われる。ハンドピース200の目盛218はハンドピース200の放射端から治療対象の領域及び／又はレーザ放射線204のスポット径までの距離を示すのに用いられることがより好ましい。別の実施形態では、ハンドピース200は継続的に治療対象の領域の皮膚の温度を監視するために、間隔制限器216の末端（放射端）に温度検知変換器を備えてよい。図2bのハンドピース200の正面図には、空気のような冷却媒体を供給するために冷却系206に用いられる冷却系管220が示される。冷却系管220はハンドピースの外箱210と、レーザ光ファイバーのような導波路202との間に配設されることが好ましい。こうすることで、冷却系管220によってレーザ放射線204の周囲に冷却媒体を均一な供給することが可能となる。別の実施形態では、間隔制限器216とハンドピース200の連続的な目盛218はハンドピース200の放射端から治療対象の領域及び／又はレーザ放射線204のスポット径までの距離を示す。

#### 【0027】

別の実施形態では、経皮的な治療のための装置は、放射線源を含み、該放射線源は2つの異なる波長のレーザ放射線源であることがより好ましい。血管内部の水分を温めたり、コラーゲンのような治療対象の静脈壁のタンパク質を変性したりするのに十分なエネルギーを伴って、十分に組織に浸透するよう、1つのレーザ波長は980nmから1940nmの範囲で前もって選択されることが好ましい。経皮的な治療のための装置のもう1つのレーザ波長の範囲は、細胞の生存に影響を与えずに皮膚透過性が増加されるように、フォトメカニカル波の発生に用いられるレーザ波長を含むことが好ましい。980nmから1940nmの範囲のレーザ放射線は光ファイバーのような導波路を用いてレーザ源からハンドピースに送られる。一方、フォトメカニカル波を発生させることを目的とする波長のレーザ放射線は、光ファイバーのような同一又は別の導波路を用いてレーザ源から皮膚に送られる。皮膚透過性の増加及び化学的組成物の供給を促すために、化学的組成物を含むパッチあるいはゲルは標的物質で覆われる。皮膚の角質がレーザによって発生するフォトメカニカル波だけに暴露されるように、標的物質はフォトメカニカル波を発生することを目的とする波長のレーザ放射線を完全に吸収する。

#### 【0028】

図3aおよびbに示すように、好ましい実施形態において、静脈瘤の治療のための経皮的な方法には治療対象の静脈瘤326を覆うゲルあるいはパッチ324を用いて、化学的組成物322を経皮的に供給する。そして、治療対象の領域は、レーザ照射される間、ハンドピース300に接続された冷却系306によって生成された冷却媒体308、あるいは化学的組成物322に含まれる水性の冷却ゲルで冷やされる。皮膚328を介して化学

10

20

30

40

50

的組成物 322 が吸収された直後、あるいは同時に、約 980 nm から 1940 nm の間の波長のレーザ放射線 304 が導波路 302 に接続されたハンドピース 300 を用いて治療対象の領域に経皮的に照射され、治療対象の静脈瘤 326 は収縮を起こし、あるいは静脈瘤 326 を完全に閉じる。ここで用いられるのは 1470 ± 50 nm の波長で動作するレーザである。治療された静脈瘤 326 の収縮率又は静脈瘤 326 が閉じた程度が治療前後で評価される。経皮的に供給される化学的組成物の主成分には、高張な生理食塩水、発色団及び / 又は放射された放射線を吸収できる他の物質及び / 又は血管内皮を損傷する他の物質が含まれる。化学的組成物の主成分に、高張溶液を用いることによって得られる重要な利益は、患者の全体的な病状に依存する禁忌の内容を変化させることができるので、禁忌が限定されることにある。さらに、通常使用される硬化剤と違って、高張溶液は皮膚を損傷しないし、注射部位の色素沈着も生成せず、患者にアレルギー反応も起こさず、FDA (米国食品医薬品局) によって承認されているという利点も有する。各臨床例における要求に応じて、放射線はでのパルスによって照射されてもよい。10

#### 【0029】

図 3c に示すように、別の好ましい実施形態において、静脈瘤の治療のための経皮的な方法には、治療対象の静脈瘤 326 を覆うゲルあるいはパッチを用いた化学的組成物 322 を経皮的に供給する。そして、治療対象の領域は化学的組成物 322 に含まれる水性の冷却ゲルのような冷却媒体で冷やされる。皮膚 328 を介して化学的組成物 322 が吸収された直後、あるいは同時に、約 980 nm から 1940 nm の間の波長の放射線エネルギー 332 が、発光ダイオードランプ 334 を用いて治療対象の領域に経皮的に照射されることによって、治療対象の静脈瘤 326 は収縮を起こし、あるいは静脈瘤 326 が完全に閉じる。20

#### 【0030】

図 4a に示すように、別の好ましい実施形態では、該方法において、注射器 430 を用いて、治療対象の静脈瘤 426 へ化学的流体 422 を直接に経皮的に供給する。そして、治療対象の領域は、レーザ照射の間、水性の冷却ゲル、あるいはハンドピース 400 に接続された冷却系 406 によって生成された冷却媒体 408 で冷やされる。化学的流体 422 が注射された直後あるいは同時に、980 nm から 1940 nm の間の波長のレーザ放射線 404 が導波路 402 を介してハンドピース 400 に導かれ、治療対象の領域の皮膚 428 に経皮的に照射されることによって、治療対象の静脈瘤 426 が収縮を起こし、あるいは静脈瘤 426 が完全に閉じる。この場合も治療された静脈瘤 326 の収縮率あるいは静脈瘤 326 が閉じた程度が治療前後、さらに後の臨床で評価される。化学的流体は 20 % の高張な生理食塩水、発色団及び / 又は放射される放射線を吸収できる他の物質及び / 又は血管内皮を損傷する他の物質を含むと、好ましい。各臨床例における要求に応じて、放射線はパルスによって照射されてもよい。従来技術と比較して治療対象の領域に照射されるレーザエネルギーの総量が少ないため、本発明によれば近接領域の損傷を回避してより少ない時間でより良い結果を得る方法と装置が提供される。30

#### 【0031】

図 4b に示すように、別の好ましい実施形態では、該方法において、注射器 430 を用いることによって、直接、治療対象の静脈瘤 424 へ化学的流体 422 を経皮的に供給する。そして、治療対象の領域は、水性の冷却ゲル、あるいは冷却媒体で冷やされる。化学的流体 422 が注射された直後あるいは同時に、980 nm から 1940 nm の間の波長の放射線エネルギーが発光ダイオードランプ 434 を用いて治療対象の領域の皮膚 428 に経皮的に供給されて、治療対象の静脈瘤 424 が収縮を起こし、あるいは静脈瘤 424 が完全に閉じる。40

#### 【0032】

別の実施形態では、静脈瘤及び毛細血管拡張症の治療のための経皮的な方法は、1) 治療対象の領域の皮膚の剥離；2) 水性の冷却ゲル、又は冷却媒体による治療対象の領域の冷却；3) 治療対象の領域の皮膚への経皮的な放射線エネルギーを供給して、治療対象の静脈瘤又は毛細血管拡張症を収縮させ、あるいは完全に閉じるという工程を含む。約 9850

0 nm から 1940 nm の間の波長の放射線エネルギーは導波路を介して導かれ、ハンドピースを用いて供給されるか、発光ダイオードランプ、白熱灯、キセノンアーク及びメタルハライドランプを用いて供給されるのが好ましい。繰り返して述べるが、約 980 nm から 1940 nm の波長のレーザ放射線はメラニンに吸収されにくいので、静脈瘤や毛細血管拡張症の経皮的な治療の実施中や実施後に斑状出血、血腫、皮膚の色素沈着が生じない。

### 【0033】

好ましい実施形態では、経皮的に供給される化学的流体は水溶液であって、蒸留水で調製される高張溶液、又は等張溶液であればより好ましい。含水高張溶液は 100 ml 中に約 171.1 から 427.75 mmol のナトリウム、約 171.1 から 427.75 mol の溶液と、注射可能な粘度の水 100 ml を含み、溶液の pH は 4.5 から 7 の間であって、浸透圧は約 3.42 から 8.55 Osm / l の間であることが好ましく、また、100 ml 中に 342 mmol のナトリウム、342 mmol の塩素の溶液と、注射可能な粘度の水 100 ml を含み、溶液の pH は 4.5 から 7 の間であって、浸透圧は 6.84 Osm / l であればさらに好ましい。これは下限が約 10 % で上限が約 25 % の高張溶液の範囲に一致する。より好ましい濃度は約 20 % の高張溶液に一致する。

別の好ましい実施形態では、経皮的に供給される化学的組成物は、例えば発色団のように放射された放射線を吸収できる活性物質、及び / 又は高張な生理食塩水のように血管内皮を損傷する活性物質を含む。化学的組成物の処方は、不活性成分に限られないが、人の皮膚を超えて移行する活性物質の量を改善することができる炭水化物、スルホキシド、脂肪酸、界面活性剤、エステル及びアルコールのような化学的な増強剤を含む。人の皮膚を介した経皮的な供給を改善するために、活性物質は、イオン対化合物に限定されないが、飽和あるいは過飽和溶液、共融系及び / 又は他の物質との複合体；あるいは、リポソーム、トランスフェルソーム又はナノ粒子のような小胞に封入されたものを含んでもよい。イオントフォレシス、エレクトロポーレーション、超音波、フォトメカニカル波、高周波、磁場、極微針、ジェット推進あるいはその他の物理的な力を増強する技術を追加して経皮的な供給を改善するようにしてもよい。

### 【0034】

本発明にはいくつかの利点がある。主として、本発明によれば、化学的組成物を経皮的に供給し、光を経皮的に照射する場合に、完全な非侵襲性の技術でもって、及び、化学的流体の注射と光の経皮的な照射という侵襲性を最小化する技術でもって、静脈瘤を外来において経皮的に治療する方法が提供される。さらに、本発明によれば、単一の放射線源を使用する治療方法が提供されて、従来は手術又は血管内レーザ治療に依らなければ治療できなかった直徑の血管の静脈瘤の経皮的な治療を可能にする。その上、本発明で用いられるレーザエネルギーは小さいので、治療対象の領域の周辺組織は実質的に損傷されず残る。したがって、本発明は静脈瘤の治療における従来技術を強化して、患者の不快感を減少させ、治療された静脈瘤が効果的に収縮する、あるいは静脈瘤が閉じることによって、血管壁の不可逆な纖維化を起こす経皮的な装置及び方法を提供する。

### 【0035】

本発明を以下の実施例によってさらに詳細に説明するが、本発明はこれに限られるものではない。

#### 【実施例 1】

#### 【0036】

始めに、水性の冷却ゲルが治療対象の領域に置かれる。そして、1 - 2 cc の化学的溶液が 0.8 - 1 mm の直径を有する静脈瘤に注射される。化学的組成物は、100 ml 中に 342 mmol のナトリウム、342 mmol の塩素の溶液と、注射可能な粘度の水 100 ml を含み、溶液 pH は 4.5 から 7 の間であって、浸透圧が 6.84 Osm / l である含水高張溶液から構成される。注射直後にハンドピースを用いて、スポット径 1 mm、パルス幅がオンのとき 0.45 秒、オフのとき 0.045 秒のパルスで 1470 nm のレーザ放射線が治療対象の領域に照射される。供給されたエネルギーの総量は 1 W の出

10

20

30

40

50

力で 16 秒間に 20 J であった。超音波検査画像を用いて治療直後に観察された静脈は 0.8 mm から 0.2 mm に縮小していた。

#### 【実施例 2】

##### 【0037】

始めに、治療対象の領域が冷却される。そして、1 - 2 cc の化学的溶液が 1.3 - 1.4 mm の直径を有する静脈瘤に注射される。化学的組成物は、100 ml 中に 342 mmol のナトリウム、342 mmol の塩素の溶液と、注射可能な粘度の水 100 ml を含み、溶液 pH は 4.5 から 7 の間であって、浸透圧が 6.840 sm / l である含水高張溶液から構成される。注射直後にハンドピースを用いて、スポット径 1 mm、パルス幅がオンのとき 0.45 秒、オフのとき 0.045 秒のパルスで 1470 nm のレーザ放射線が治療対象の領域に照射される。供給されたエネルギーの総量は 1 W の出力で 41 秒間に 44 J であった。超音波検査画像を用いて治療直後に静脈が完全に閉じていることが観察された。10

#### 【実施例 3】

##### 【0038】

3 - 4 mm の直径を有しており、皮下約 10 mm に位置する静脈瘤に、化学的溶液が注射される。化学的組成物は、100 ml 中に 342 mmol のナトリウム、342 mmol の塩素の溶液と、注射可能な粘度の水 100 ml を含み、溶液 pH は 4.5 から 7 の間であって、浸透圧が 6.840 sm / l である含水高張溶液から構成される。注射直後に、スポット径 1 mm、パルス幅がオンのとき 0.45 秒、オフのとき 0.045 秒のパルスで 1470 nm のレーザ放射線が治療対象の領域に照射される。ハンドピースはレーザ放射線を照射するため、及び照射中に治療対象の領域を冷却するために用いられた。供給されたエネルギーの総量は 2 W の出力で 178 秒間に 210 J であった。静脈が完全に閉じていることが観察され、毛細血管拡張症に栄養を供給する静脈が収縮していた。20

#### 【実施例 4】

##### 【0039】

治療対象の領域の剥離後、皮膚に低温ゲルが被せられる。そして、スポット径 1 mm、パルス幅がオンのとき 10 ミリ秒、オフのとき 0.6 秒のパルスで 1470 nm のレーザ放射線が治療対象の領域に照射される。毛細血管拡張症を除去するために使われた出力は 14 W であった。毛細血管拡張症が完全に除去され、静脈が閉じたことが観察された。30

#### 【実施例 5】

##### 【0040】

化学的溶液が 3 - 4 mm の直径を有する静脈瘤に注射される。化学的組成物は、100 ml 中に 342 mmol のナトリウム、342 mmol の塩素の溶液と、注射可能な粘度の水 100 ml を含み、溶液 pH は 4.5 から 7 の間であって、浸透圧が 6.840 sm / l である含水高張溶液から構成される。注射直後に、スポット径 1 mm、パルス幅がオンのとき 0.45 秒、オフのとき 0.045 秒のパルスで 1470 nm のレーザ放射線が治療対象の領域に照射される。ハンドピースはレーザ放射線を照射するため、及び照射中に治療対象の領域を冷却するために用いられた。供給されたエネルギーの総量は 2 W の出力で 178 秒間に 210 J であった。静脈が完全に閉じていることが観察され、毛細血管拡張症に栄養を供給する静脈が収縮していた。40

##### 【0041】

以下に、本発明をまとめて説明する。

1. 経皮的に静脈疾患を治療する装置であって、

少なくとも 1 ワットの出力レベルで、事前に約 980 nm から 1940 nm の範囲から選択された少なくとも 1 つの波長のレーザ放射線を照射可能な放射線源と、

前記放射線を伝導する手段と、

冷却系と、

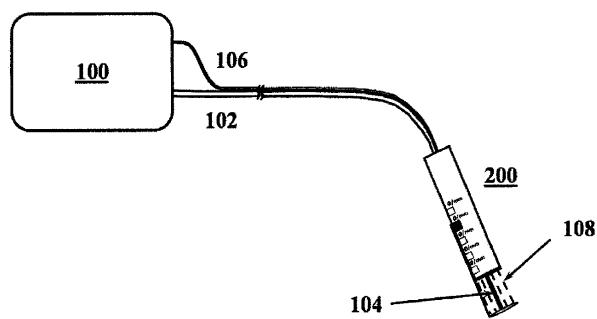
前記放射線と前記冷却系とを治療領域に経皮的に導入する手段と、

を備える装置。

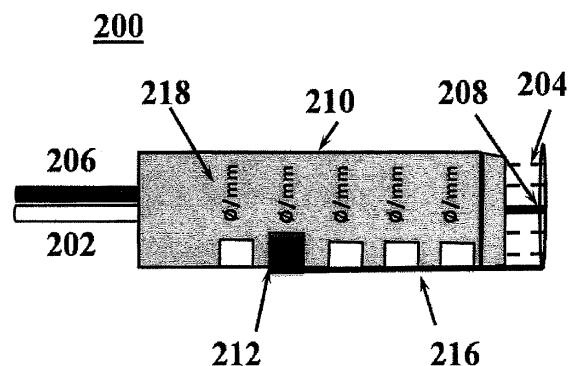
- 2 . 前記放射線を伝導する手段は、  
光導波路である、  
ことを特徴とする上記 1 に記載の装置。
- 3 . 前記放射線及び前記冷却系を治療領域に経皮的に伝導する手段は、  
前記光導波路によって光学的に前記放射線源に接続されるハンドピースである、  
ことを特徴とする上記 2 に記載の装置。
- 4 . 前記波長は、  
約  $1470 \pm 50 \text{ nm}$  である、  
ことを特徴とする上記 1 に記載の装置。
- 5 . 前記光導波路は、  
光ファイバーである、  
ことを特徴とする上記 2 に記載の装置。 10
- 6 . 前記冷却系は、  
前記ハンドピースを介して、前記治療領域に冷却流体を経皮的に供給する、  
ことを特徴とする上記 3 に記載の装置。
- 7 . 前記放射線及び前記冷却系を治療領域に経皮的に導入する手段は、  
ハンドピースと、  
間隔制限器と、  
目盛と、  
温度検知変換器と、  
を備える、  
ことを特徴とする上記 1 に記載の装置。 20
- 8 . 前記間隔制限器は、  
治療領域から所定の距離に固定することが可能であって、  
前記治療領域からの距離は、前記目盛を用いて測定することが可能である、  
ことを特徴とする上記 7 に記載のハンドピース。
- 9 . 前記温度検知変換器は、  
前記治療領域の皮膚の温度を継続的に監視可能である、  
ことを特徴とする上記 7 に記載のハンドピース。
- 10 . 経皮的に静脈疾患を治療する方法であって、  
化学的組成物を投与する工程と、  
少なくとも 1 ワットの出力レベルで、事前に約  $980 \text{ nm}$  から  $1940 \text{ nm}$  の範囲から  
選択された少なくとも 1 つの波長の放射線を照射可能な放射線源によって経皮的に治療領域  
を照射する工程と、  
を備える方法。 30
- 11 . 前記治療領域を冷却する工程と、  
超音波検査画像を用いて前記治療領域を評価する工程と、  
をさらに備える、  
ことを特徴とする上記 10 に記載の方法。
- 12 . 前記照射する工程は、  
ハンドピースを用いる、  
ことを特徴とする上記 10 に記載の方法。 40
- 13 . 前記化学的組成物は、  
ゲル、パッチ及び注射器のいずれかを用いて皮膚を介して投与される、  
ことを特徴とする上記 10 に記載の方法。
- 14 . 前記化学的組成物は、  
高張溶液、あるいは、高張溶液とリドカイン溶液を含む群から選択される、  
ことを特徴とする上記 10 に記載の方法。
- 15 . 前記高張溶液は、  
20 % の高張溶液である。 50

- ことを特徴とする上記14に記載の化学的組成物。
16. 前記リドカイン溶液は、  
1%のリドカイン溶液である、  
ことを特徴とする上記14に記載の化学的組成物。
17. 前記治療領域を冷却する工程は、  
水性の冷却ゲルを経皮的に皮膚に適用する、  
ことを特徴とする上記11に記載の方法。
18. 前記治療領域を冷却する工程は、  
前記ハンドピースによって供給される冷却系を用いる、  
ことを特徴とする上記11に記載の方法。 10
19. 前記波長は、  
約1470±50nmである、  
ことを特徴とする上記10に記載の方法。
20. 前記ハンドピースは、  
光ファイバーを用いて前記放射源と光学的に組み合わされ、  
前記静脈疾患は、  
10-12mmを超えない直径の静脈を含む、  
ことを特徴とする上記12に記載の方法。
- 【符号の説明】**
- |                        |    |
|------------------------|----|
| <b>【0042】</b>          | 20 |
| 100 放射線源               |    |
| 102、202、302、402 導波路    |    |
| 104、204、304、404 レーザ放射線 |    |
| 106、206、306、406 冷却系    |    |
| 108、208 冷却流体           |    |
| 200、300、400 ハンドピース     |    |
| 210 ハンドピースの外箱          |    |
| 212 溝                  |    |
| 216 間隔制限器              |    |
| 218 目盛                 | 30 |
| 220 冷却系管               |    |
| 308、408 冷却媒体           |    |
| 322 化学的組成物             |    |
| 324 パッチ                |    |
| 326、424、426 静脈瘤        |    |
| 328、428 皮膚             |    |
| 332 放射線エネルギー           |    |
| 334、434 発光ダイオードランプ     |    |
| 422 化学的流体              |    |
| 430 注射器                | 40 |

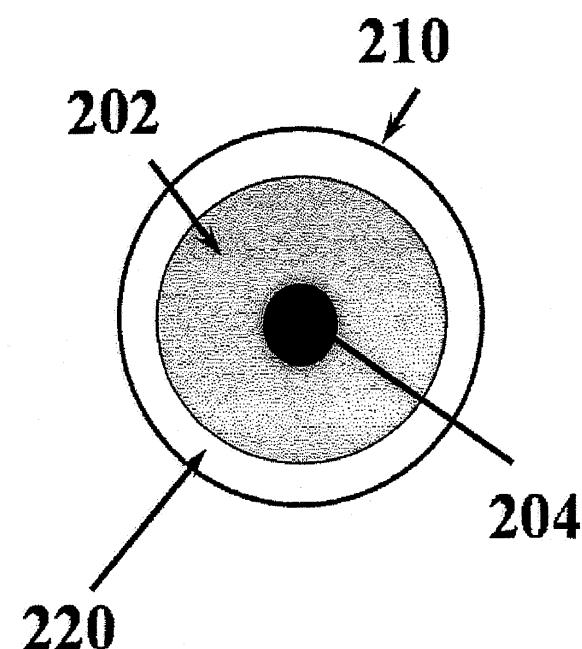
【図 1】



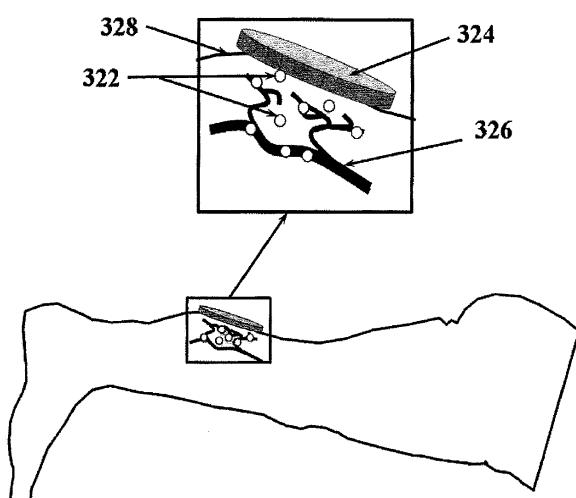
【図 2 a】



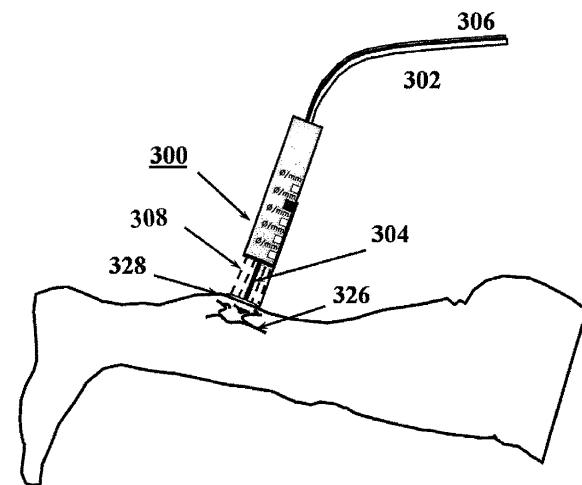
【図 2 b】



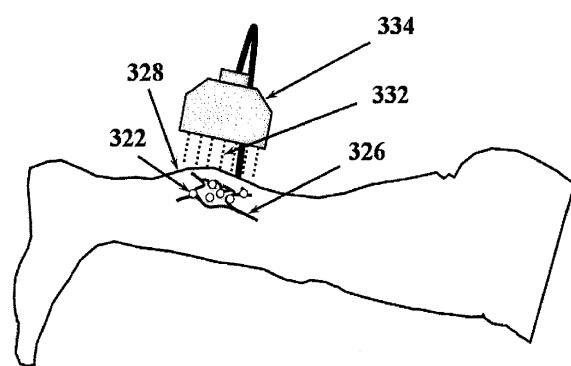
【図 3 a】



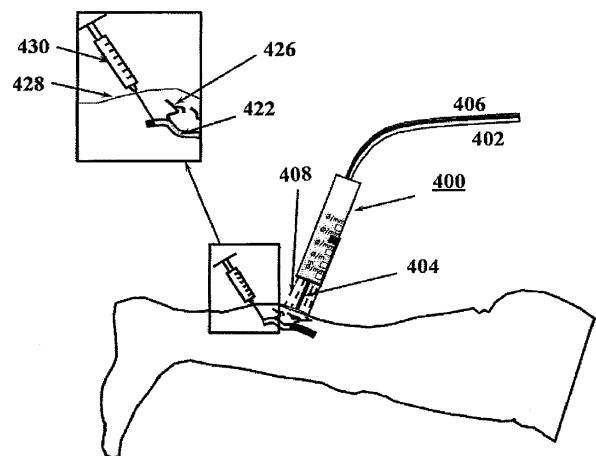
【図 3 b】



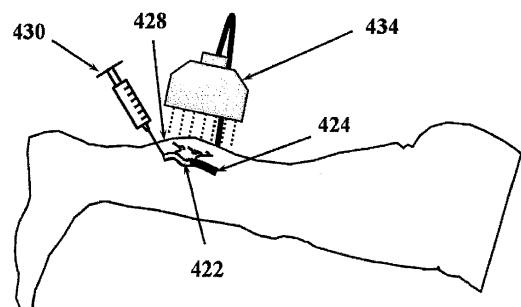
【図 3 c】



【図4a】



【図4b】



---

フロントページの続き

(74)代理人 100148633

弁理士 桜田 圭

(72)発明者 ロペス ディアンボラ, ジョルジエ オー

アルゼンチン共和国 CP 5500 メンドーサ グーテンバーグ 138

(72)発明者 ソラッコ, ジョルジエ イー

アルゼンチン共和国 CP C1025AB1 キャピタル フェデラル ピソ 2 デプト A

(72)発明者 ノイベルガー, ウォルフガング

アラブ首長国連邦 ドバイ ジュメイラ レイク タワーズ アブト 2306 グリーン レイク タワーズ S3

審査官 石川 薫

(56)参考文献 特開2006-289098(JP, A)

米国特許出願公開第2007/0282248(US, A1)

特開2001-190566(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61B 18/20