

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2015年5月14日(14.05.2015)



(10) 国際公開番号
WO 2015/068758 A1

- (51) 国際特許分類:
A61N 5/067 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2014/079420
- (22) 国際出願日: 2014年11月6日(06.11.2014)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2013-231496 2013年11月7日(07.11.2013) JP
- (71) 出願人: 株式会社アライ・メッドフォトン研究所 (ARAI MEDPHOTON RESEARCH LABORATORIES, CORPORATION) [JP/JP]; 〒2110063 神奈川県川崎市中原区小杉町一丁目403号60 Kanagawa (JP).
- (72) 発明者: 荒井 恒憲 (ARAI, Tsunenori); 〒2110063 神奈川県川崎市中原区小杉町一丁目403号60 株式会社アライ・メッドフォトン研究所内 Kanagawa (JP). 伊藤 亜莉沙 (ITO, Arisa); 〒2110012 神奈川県川崎市中原区中丸子13-10-27 09 Kanagawa (JP). 木村 雄弘 (KIMURA, Take-

hiro); 〒1608582 東京都新宿区信濃町35番 慶応義塾大学医学部循環器内科内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 秋山 敦, 外 (AKIYAMA, Atsushi et al.); 〒1076033 東京都港区赤坂1丁目12番32号 アーク森ビル33階 Tokyo (JP).

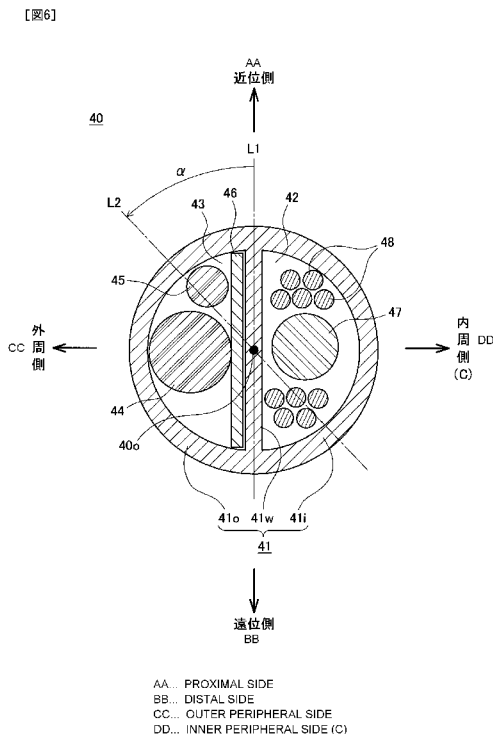
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーロシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,

[続葉有]

(54) Title: MEDICAL INSTRUMENT AND LIGHT-RAY TREATMENT DEVICE

(54) 発明の名称: 医療用具及び光線治療装置



(57) Abstract: Provided are: a medical instrument that, by means of being provided with a radiating range that can cover the entirety of a treatment subject site, can treat the entirety of the treatment subject site by means of a single irradiation; and a light-ray treatment device. The medical instrument (30) performs treatment of a site by being inserted into a living body and radiating light at the treatment subject site. The present invention is provided with: an elongated medical instrument main body (41) having at least one lumen (42, 43); elongated light diffusion bodies (44, 45) inserted within the medical instrument main body (41) in a manner so as to extend along the lengthwise direction of the medical instrument main body (41); and an elongated reflecting body (46) provided with a reflecting surface that reflects light. The medical instrument main body (41) is provided with a transparent outer wall section (41o) that is optically transparent and extends long the lengthwise direction at least at a portion of the outer wall thereof. The light diffusion bodies (44, 45) are provided with a radiating means (44) that radiates light at the treatment subject site and a light reception means (45) that receives light from the treatment subject site. The reflecting surface and transparent outer wall section are disposed facing each other at a position sandwiched by the reflecting surface and the transparent outer wall section.

(57) 要約:

[続葉有]

WO 2015/068758 A1



MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

— 補正された請求の範囲及び説明書（条約第 19
条(1)）

添付公開書類:

— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

治療対象部位全体をカバー可能な照射範囲を備えることにより、一度の照射で、治療対象部位全体を
施術可能な医療用具及び光線治療装置を提供する。生体内に挿入され、治療対象部位に光を照射して
部位の治療を行う医療用具 30 である。少なくとも一つのルーメン 42, 43 を有する長尺の医療用具
本体 41 と、医療用具本体 41 内に、医療用具本体 41 の長尺方向に沿って延長するように挿通された
長尺の光拡散体 44, 45 と、光を反射させる反射面を備えた長尺の反射体 46 を備える。医療用具本
体 41 は、外壁の少なくとも一部に、長尺方向に沿って延長する光学的に透明な透明外壁部 41o を備
える。光拡散体 44, 45 は、治療対象部位に光を照射する照射手段 44 と、治療対象部位からの光を
受光する受光手段 45 と、を備え、反射面と透明外壁部とに挟まれた位置に、反射面及び透明外壁部
に対向して配置されている。

明 細 書

発明の名称：医療用具及び光線治療装置

技術分野

[0001] 本発明は、治療対象部位に光を照射する光拡散体を備え、生体内に挿入して使用される医療用具及びその医療用具を備えた光線治療装置に関する。

背景技術

[0002] 頻脈性不整脈(tachyarrhythmia)は、異常興奮の正常な心筋組織への伝達によって、若しくは心筋組織内に電氣的興奮の旋回回路（リエントリー回路）が形成されることにより、発生する不整脈である。通常、心臓の興奮は洞房結節からの興奮によって正常なレート（洞調律）にコントロールされているが、頻脈性不整脈の場合、一部の心臓組織からの異常興奮によって心拍が洞調律よりも速いレートで持続する。リエントリー回路とは心筋組織に伝達障害部位が存在することなどにより、正常な電気興奮伝達が行われず回路状に興奮が旋回している部分を指す。

[0003] 不整脈の治療では、病巣部特定が困難なことから、異常電気信号を遮断する伝導ブロックを、線状のラインとして設定する必要がある。二本の肺静脈を一括して隔離すると、成績が良好である。

頻脈性不整脈の治療としては、カテーテルを用いた高周波アブレーションによる異常な部位の焼灼が一般的に行われているが、この高周波アブレーションに代わり、頻脈性不整脈への光線力学的治療（Photodynamic Therapy：PDT、光化学治療ともいう）の臨床化研究が進められている。

光線力学的治療とは、光感受性物質を静脈注射等の方法により投与して、対象組織に光感受性物質を分布させた状態で、レーザ光等の光線を照射し、光感受性物質と光、酸素による光増感反応を起こさせ、この光増感反応で、対象組織の細胞を壊死させることにより、処置する方法である。

光線力学的治療を行うレーザ治療システムとして、レーザカテーテルと、レーザカテーテルにレーザ光を出射し、レーザカテーテルからの戻り光を検

出するPDT装置本体を備えたものが知られている（例えば特許文献1）。

[0004] 特許文献1のレーザカテーテルは、カテーテルチューブの延長方向に沿って内蔵された光ファイバと、カテーテルチューブの先端部の最外部に光ファイバの先端と光学的に連続して設けられた光学ウィンドウと、を備えてなる。

光学ウィンドウは、光ファイバの先端から出射した照射光を透過させ、また、PDT薬剤が発した蛍光を光ファイバの先端に集光する。

特許文献1のレーザカテーテルは、このように構成されているため、レーザカテーテルの先端を、治療対象組織に接触させて光線力学的治療を行うことができる。

[0005] しかし、特許文献1のレーザカテーテルは、高周波アブレーション用のカテーテルと同様に、レーザをカテーテルチューブの先端から照射させる構成である。

従って、特許文献1のレーザカテーテルを用いて不整脈の治療を行う場合、高周波カテーテルアブレーションの場合と同様に、1点ずつ照射することとなり、異常電気信号を遮断するラインを設定するためには、やはり点を結んでいく必要がある。

特許文献1のレーザカテーテルは、レーザ照射できる範囲に制限があり、異常電気伝導遮断ラインを作成するには、照射範囲を順次ずらして、線状の治療域を得る必要があった。

[0006] 一方、肺静脈の周りに伝導ブロックを形成して不整脈を治療するために用いられる手持ち式の切除機器として、赤外放射線等によって光切除傷害を形成するものが知られている（例えば、特許文献2）。

特許文献2の切除機器は、患者の胸腔を開く外科手術手順の間に実行される心外膜適用、心筋を露出するために胸を開く弁置換手順の間に実行される心内膜適用において用いられ、ループ状の先端部の内部に、先端部の長さ方向に沿って伸びる光拡散体を備えている。

特許文献2の切除機器によれば、光拡散体の長さ分の線状の傷害を形成す

ることができ、異常電気伝導遮断ラインを、より簡易に形成することができる。

先行技術文献

特許文献

[0007] 特許文献1：特開2012-147937号公報

特許文献2：特表2008-501441号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] しかし、特許文献2の切除機器では、光拡散体の長さが約4cmであり、形成すべき異常電気伝導遮断ラインの長さである約10cmの一部に過ぎないため、結局は、光拡散体を順次ずらす手順と、光を照射する手順とを、繰返して行う必要があった。

また、特許文献2の切除機器を用いて異常電気伝導遮断ラインを形成した場合、光拡散体により形成される個々の傷害の程度に関する情報を、リアルタイムで計測する手段は、提供されていなかった。

患者の胸腔を開く外科手術等では、光拡散体で形成される傷害の程度に関する情報を、リアルタイムに施術者が目視等で判断することはできるが、経静脈的に心臓に挿入したレーザカテーテルにより異常電気伝導遮断ラインを形成する場合には、光拡散体で形成された傷害の程度に関する情報を直接目視等で施術者が判断することは不可能であった。

[0009] 特に、不整脈に対する光線力学的治療では、電気生理学的検査を行って、電気信号の伝達経路を突き止め、その経路を遮断する治療を一気に行う。電気生理学的検査を行いながらの完全モニタ化された運用であり、即時に治療判定を行うことから、即時的治療により心筋組織の電気伝導ブロックを達成する必要がある。

[0010] 電気伝導ブロックが達成されたか否かは、電気生理学的検査により判断することができるものの、レーザからの光照射が時々刻々組織に与えている傷

害がどの程度であるかに関する情報を、施術者がリアルタイムで知る手段がなく、不整脈治療における光線力学的治療臨床化の一つの障壁となっていた。

[0011] 本発明は、上記の課題に鑑みてなされたものであり、本発明の目的は、治療対象部位に光を照射する医療用具であって、治療対象部位全体をカバー可能な照射範囲を備えることにより、一度の照射で、治療対象部位全体を施術可能な医療用具及び光線治療装置を提供することにある。

本発明の他の目的は、光線力学的治療と、光線力学的治療の進行度の計測とを、単一のデバイスで行うことが可能な医療用具及び光線治療装置を提供することにある。

本発明の他の目的は、不整脈の異常電気伝導遮断ライン全体をカバー可能な照射範囲を備え、一度の照射で異常電気伝導遮断ラインを形成可能な医療用具及び光線治療装置を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0012] 前記課題は、本発明の医療用具によれば、生体内に挿入され、治療対象部位に光を照射して該部位の治療を行う医療用具であって、少なくとも一つのルーメンを有する長尺の医療用具本体と、該医療用具本体内に、該医療用具本体の長尺方向に沿って延長するように挿通された、前記治療対象組織に光を照射する長尺の照射用光拡散体と、前記治療対象組織からの光を受光する長尺の受光用光拡散体と、光を反射させる反射面を備えた長尺の反射体と、を備え、前記医療用具本体は、外壁の少なくとも一部に、前記長尺方向に沿って延長する光学的に透明な透明外壁部を備え、前記光拡散体は、前記治療対象組織に光を照射する照射手段と、前記治療対象組織からの光を受光する受光手段と、を備え、前記反射面と前記透明外壁部とに挟まれた位置に、前記反射面及び前記透明外壁部に対向して配置されていること、により解決される。

[0013] このように、医療用具本体内に、医療用具本体の長尺方向に沿って延長する治療対象組織に光を照射する照射手段及び治療対象組織からの光を受光す

る受光手段を備えた長尺光拡散体と、長尺の反射体と、を備えているため、長尺の範囲に光を照射することができ、広い照射範囲を確保できる。従って、治療対象部位全体を照射するために、照射と医療用具の移動とを施術者が繰り返し行う必要がなく、一度の照射処理で、広い範囲の施術が可能となり、迅速な治療が可能となる。

特に、電気信号の伝達経路を突き止め、その経路を遮断する治療を一気に行う必要のある不整脈の光線力学的治療にも、好適に適用可能となる。

[0014] 更に、医療用具が受光手段も備えているため、治療進行度のリアルタイムのモニタや、設定通り適切に照射されているかなどに関する治療装置の作動状況確認のモニタなども同時に行うことができる。

本発明者らは、鋭意研究を通じて、励起光を照射したときの蛍光を計測することにより光線力学的治療の進行度がモニタできるとの知見を得ており、この知見と本発明とにより、受光用光拡散体で受光した戻り蛍光の計測値から、光線力学的治療の進行度のリアルタイムのモニタが可能となったものである。

[0015] 更に、照射手段及び受光手段は、反射面と透明外壁部とに挟まれた位置に、反射面及び透明外壁部に対向して配置されているため、反射面により、照射手段による光照射を適切な部位に集中できると同時に、光照射したときの蛍光を効率よく受光することができる。

また、照射手段、受光手段及び反射体を、コンパクトに配置でき、細径の医療用具を達成できる。

[0016] 光拡散体及び反射体が、いずれも長尺に形成されているため、長い連続した距離で照射された光を、長い連続した距離で受光できるので、治療の進行度を、照射範囲全体で均した値に基づいてモニタできる。従って、照射範囲のうち一部だけの治療の進行度が特に早かったり遅かったりする場合であっても、極端な値に基づいてモニタすることがなく、治療進行の実態に即したモニタが可能となる。

[0017] このとき、前記光拡散体は、前記医療用具本体の長尺方向に沿って延長し

、前記照射手段を構成する長尺の照射用光拡散体と、該照射用光拡散体とは別体からなり、前記医療用具本体の長尺方向に沿って延長し、前記受光手段を構成する長尺の受光用光拡散体と、からなり、前記照射用光拡散体と前記受光用光拡散体とは、前記反射面と前記透明外壁部とに挟まれた位置に、前記反射面及び前記透明外壁部に対向して、隣接して配置されていてもよい。

このように、長尺の照射用光拡散体と、照射用光拡散体とは別体からなる長尺の受光用光拡散体とから構成するため、単純な構成で照射手段と受光手段とを達成できる。また、照射用光拡散体と受光用光拡散体とを別体から構成するため、照射手段及び受光手段の制御を単純化できる。

また、照射用光拡散体と受光用光拡散体とが、反射面と透明外壁部とに挟まれた位置に、反射面及び透明外壁部に対向して、隣接して配置されるため、医療用具をコンパクトな細径のものとすることができる。

[0018] このとき、外力を受けない状態において、一周超分の螺旋形状からなるループ状部と、該ループ状部の端部で屈曲する屈曲部とを備えた先端部を有し、前記照射用光拡散体及び前記受光用光拡散体は、前記先端部のうち、前記螺旋形状の一周以上の領域に延設されていてもよい。

このように構成しているため、不整脈の治療において作成する異常電気伝導遮断ラインのような、環状の光照射を、一度の照射処置で行うことができる。従って、環状のラインを作成するために、医療用具の照射プローブを順次ずらして照射ラインをつなげていく必要がなく、迅速な治療が可能となる。

[0019] このとき、前記反射面は、前記螺旋形状における外周側を向いており、前記照射用光拡散体及び前記受光用光拡散体は、前記反射面の前記外周側に位置してもよい。

このように構成しているため、照射用光拡散体の照射態様が、環状体から外周側に向かって放射される態様となり、例えば、血管の内壁の全周を、血管の内側から容易に照射できる。

[0020] このとき、前記先端部には、該先端部の延長方向に所定の間隔を置いて、

複数の電極が周設されていてもよい。

このように構成しているため、複数の電極が、先端部の延長方向に沿って配置され、電極からの信号をモニタすることにより、先端部の全領域が、治療対象部位に適切に当接、配置しているかをバランスよくモニタできる。

また、不整脈の治療等において、別途電極カテーテルを用いる必要がなく、本発明の医療用具を用いれば、単一のデバイスで、光拡散体による光照射及び治療進行度の計測、電極による電位計測の一台３役が可能となる。

[0021] このとき、前記先端部の内部には、前記外力を受けない状態において、前記ループ状部及び前記屈曲部を備えた形状からなる形状記憶部材が格納され、前記医療用具本体は、該医療用具本体の延長方向に延びる複数のルーメンを備え、前記照射用光拡散体及び前記受光用光拡散体と、前記電極のリード線及び前記形状記憶部材とは、異なる前記ルーメンに格納されていてもよい。

このように構成しているため、光の照射及び受光を行う光拡散体と、その他の構成とを、異なるルーメンに格納でき、光拡散体で照射及び受光される光の光路が他の構成により阻害されることを防止できる。

[0022] このとき、前記複数のルーメンは、前記螺旋形状における内周側に設けられた内周側ルーメンと、前記外周側に設けられた外周側ルーメンとからなり、前記内周側ルーメンには、前記形状記憶部材と、前記複数の電極に接続される複数のリード線と、が格納され、前記外周側ルーメンには、前記内周側ルーメンに隣接して前記反射体が配置され、前記反射体の前記外周側に、前記照射用光拡散体及び前記受光用光拡散体が配置されていてもよい。

このように構成しているため、光の照射及び受光を行う光拡散体が、螺旋形状における外周側に位置し、その他の構成が、内周側に位置するため、螺旋形状の外側に向かう光照射及び螺旋形状の外側からの受光を担保できる。

従って、治療対象部位に集中した光照射が可能となると同時に、治療対象以外の部位が光照射を受けることを防止できる。その結果、治療対象ではない血液への照射量を低減し、溶血などの血液への障害を抑制することができ

る。

[0023] このとき、前記複数のルーメンは、前記形状記憶部材を格納する形状記憶部材ルーメンと、前記複数の電極に接続される複数のリード線を格納するリード線ルーメンと、前記照射用光拡散体を格納する照射用光拡散体ルーメンと、該照射用光拡散体ルーメンに前記医療用具本体の周方向において隣接し、前記受光用光拡散体を格納する受光用光拡散体ルーメンと、からなり、前記照射用光拡散体ルーメン及び前記受光用光拡散体ルーメンは、前記医療用具本体の前記外周側に設けられていてもよい。

このように構成しているため、光の照射及び受光を行う光拡散体が、螺旋形状における外周側に位置し、その他の構成が、内周側に位置するため、螺旋形状の外側に向かう光照射及び螺旋形状の外側からの受光を担保できる。

[0024] このとき、不整脈の光線力学的治療に用いられるレーザカテーテルからなっているとしてもよい。

また、前記医療用具と、該医療用具の前記光拡散体に励起光を投光する光源と、前記医療用具の前記光拡散体から受光した蛍光を検出する検出手段と、該検出手段から、検出した前記励起光及び前記蛍光の信号を受信し、該信号に基づき、前記医療用具により行われている光線治療の進行度を算出する演算手段と、を備える光線治療装置であってもよい。

発明の効果

[0025] 本発明によれば、医療用具本体内に、医療用具本体の長尺方向に沿って延長する治療対象部位に光を照射する照射手段及び治療対象部位からの光を受光する受光手段を備えた長尺の光拡散体と、長尺の反射体と、を備えているため、長尺の範囲に光を照射することができ、広い照射範囲を確保できる。従って、治療対象部位全体を照射するために、照射と医療用具の移動とを施術者が繰り返し行う必要がなく、一度の照射処理で、広い範囲の施術が可能となり、迅速な治療が可能となる。

特に、電気信号の伝達経路を突き止め、その経路を遮断する治療を一気に行う必要のある不整脈の光線力学的治療にも、好適に適用可能となる。

[0026] 更に、医療用具が受光手段も備えているため、治療進行度のリアルタイムのモニタも同時に行うことができる。

本発明者らは、鋭意研究を通じて、励起光を照射したときの蛍光を計測することにより光線力学的治療の進行度がモニタできるとの知見を得ており、この知見と本発明とにより、受光用光拡散体で受光した戻り蛍光の計測値から、光線力学的治療の進行度のリアルタイムのモニタが可能となったものである。

[0027] 更に、照射手段及び受光手段は、反射面と透明外壁部とに挟まれた位置に、反射面及び透明外壁部に対向して配置されているため、反射面により、照射手段による光照射を適切な部位に集中できると同時に、光照射したときの蛍光を効率よく受光することができる。

また、照射手段、受光手段及び反射体を、コンパクトに配置でき、細径の医療用具を達成できる。

[0028] 光拡散体及び反射体が、いずれも長尺に形成されているため、長い連続した距離で照射された光を、長い連続した距離で受光できるので、治療の進行度を、照射範囲全体で均した値に基づいてモニタできる。従って、照射範囲のうち一部だけの治療の進行度が特に早かったり遅かったりする場合であっても、極端な値に基づいてモニタすることがなく、治療進行の実態に即したモニタが可能となる。

図面の簡単な説明

[0029] [図1]本発明の一実施形態に係るレーザカテーテルと治療装置とからなる光線力学的治療装置の概略構成を示すブロック図である。の外観図である。

[図2]PBI (Photosensitizerbleaching index ; 薬剤ブリーチング指数) の概念を示す説明図である。

[図3]本発明の一実施形態に係るレーザカテーテルが適用される細胞外光線力学的治療における蛍光検出器出力の経時変化を示すグラフである。

[図4]本発明の一実施形態に係るレーザカテーテルを、不整脈治療に適用した状態を示す概略説明図である。

[図5]本発明の一実施形態に係るレーザカテーテルのヘッド部を示す説明図である。

[図6]図5のB-B断面図である。

[図7]レーザカテーテルのヘッド部の変形例の断面説明図である。

[図8]本発明の一実施形態に係るレーザカテーテルのヘッド部の縦断面説明図である。

[図9]本発明の一実施形態に係る照射用光拡散体の概略説明図である。

[図10]本発明の他の実施形態に係るレーザカテーテルのヘッド部を示す横断面説明図である。

[図11]検証実験1（実験例1，対比例1）の蛍光計測系の装置構成を示す説明図である。

[図12]検証実験1の実験例1，対比例1，コントロール1のスペクトルを示すグラフである。

[図13]波長704nmにおける薬剤浸漬心筋組織（実験例1）の蛍光強度経時変化を示すグラフである。

[図14]タラポルフィンナトリウム溶液（コントロール2）の蛍光スペクトルを示すグラフである。

[図15]検証実験2（実験例1）の蛍光計測系の装置構成を示す説明図である。

[図16]偏光ビームスプリッタ65′，ダイクロイックミラー63′の透過スペクトルを示すグラフである。

[図17]検証実験2における光照射開始時の蛍光スペクトルを示すグラフである。

[図18]検証実験2における光照射開始後3分の時点での戻り蛍光の波長650～900nmの検出値を示すグラフである。

[図19]検証実験2の波長710nmにおける蛍光強度経時変化を示すグラフである。

発明を実施するための形態

[0030] 以下、本発明の医療用具の一実施形態に係るレーザカテーテル 30 について、図 1 ～図 9 を参照しながら説明する。

なお、本実施形態では、医療用具として、レーザカテーテル 30 について説明するが、これに限定されるものではなく、シース、内視鏡、静脈導管、動脈導管、気管枝鏡、膀胱鏡、カルパスコープ(culposcope)、結腸鏡、トロカール、腹腔鏡や、その他の医療用チューブ等、生体内の治療対象組織まで導入される医療用具であればよい。

また、本明細書における実施形態では、本発明の医療用具を、光線力学的治療により、異常電気伝導遮断ラインを作成する不整脈治療に用いる例について説明するが、これに限定されるものでなく、例えば、胆道内視鏡（外径 1 ～ 3 mm）、膵臓内視鏡（外径 1 ～ 2.5 mm）のような極細の細径内視鏡を用いた膵臓、胆道における癌に対する内視鏡下の光線力学的治療など、各種治療に用いることができる。

本発明の医療用具は、レーザカテーテル 30 に代表される光放射プローブを備えた医療用具を用い得る病態であれば、用いることができ、例えば、癌、感染症、動脈硬化等の光線力学的治療や、レーザカテーテルを用いた血栓症の治療等に用いることができる。また、レーザ照射、レーザ計測を行うすべての場合に、用いることができる。

本明細書において、レーザカテーテル 30 等の近位側とは、レーザカテーテル 30 を生体内に挿入した状態において、生体外側、つまり、施術者側をいい、レーザカテーテル 30 の遠位側とは、生体内に挿入された部分の先端側、つまり、治療対象組織側をいう。

[0031] 本実施形態のレーザカテーテル 30 は、図 1 で示すように、治療装置 1 と共に用いられる。レーザカテーテル 30 及び治療装置 1 の組み合わせが、特許請求の範囲の光線治療装置に該当する。

治療装置 1 は、特許請求の範囲の治療対象部位としての治療対象組織内の細胞外の間質、血管中に光感受性物質（以下、PDT 薬剤）を充分量分布させて行う細胞外光線力学的治療（Extra-cellular PDT）を実施するための

装置である。治療装置 1 は、レーザカテーテル 30 の照射用光拡散体に、光線力学的治療用の光を投光して光線力学的治療を行うと同時に、モニタ用光拡散体から戻り蛍光を受光して、治療進行度に関する情報の指標値を、治療中にリアルタイムに算出して画面表示する。施術者は、治療中にリアルタイムで画面に表示された治療進行度に関する情報の指標値を見ながら、時々刻々、光照射による治療対象組織の傷害程度がどの程度であるかを推測することができる。

[0032] 本実施形態の細胞外光線力学的治療は、PDT薬剤が、生体の細胞外すなわち細胞外液及び／又は細胞通過液に分布すると共に血管透過性により持続供給される状況において実施される。

[0033] 本実施形態では、治療装置 1 は、不整脈の治療に用いるが、治療対象組織内の細胞外の間質、血管中に PDT薬剤を充分量分布させて行う細胞外光線力学的治療であればよく、感染症に対する光線力学的治療等、他の治療にも用いることができる。PDT薬剤が治療対象組織の細胞内に集積する癌治療（消化器科，呼吸器科，脳外科，皮膚科を含む），動脈硬化の治療等であっても、治療対象組織内の細胞外の間質，血管中に、PDT薬剤及び酸素が充分量持続供給される限り、用いることができる。また、血管形成術に用いてもよい。

[0034] 本実施形態の治療装置 1 を用いて治療が行われる不整脈は、異常電気伝導部位又は異常興奮発生部位の存在に起因する不整脈，特に、頻脈性不整脈(tachyarrhythmia)であって、従来、高周波アブレーション治療が行われてきたすべての頻脈性不整脈を含む。具体的には、発作性心房細動(paroxysmal AF)，持続性心房細動(persistent AF)，永続性心房細動(permanent AF)を含む心房細動(AF: atrial fibrillation)や、心房粗動(AFL: atrial flutter)、また、房室回帰性頻拍(AVRT: atrioventricular reciprocating tachycardia)，房室結節リエントリー性頻拍(AVNRT: atrioventricular nodal reentrant tachycardia)，心房頻拍(AT: atrial tachycardia)を含む発作性上室頻拍に用いることができる。

また、感染症としては、MRSA感染症、歯肉炎、歯周炎、インプラント周囲炎、ヘルペス、口内炎、カンジダ炎等を含む。

[0035] 本実施形態で用いるPDT薬剤は、光感受性物質である。

本実施形態では、癌への光線力学的治療の場合と異なり、組織に薬剤を集積させる必要がないため、薬剤投与後光照射までの間のDrug Light intervalを、数分～数十分程度の短い時間として、薬剤投与後短時間で治療を開始する。従って、静脈注射等の投与後速やかに間質中に分布し、排泄性が速い水溶性の光感受性物質を用いるのが好ましい。

具体的には、クロリン骨格を有するクロリン系薬剤であるATX-S10 (670nm) (Iminochlorin aspartic acid誘導体、(東洋薄荷工業株式会社、平成12年株式会社光ケミカル研究所に権利譲渡、特開平6-80671号公報)、NPe6 (664nm) (タラポルフィンナトリウム、レザフィリン (登録商標)、mono-L-aspartyl chlorin e6、特許第2961074号公報)、mTHPC (652nm)、SnET2 (660nm) (tinetiopurpurin、ミラバント・メディカル・テクノロジーズ)、AlPcS (675nm) (chloro aluminium sulphonated phthalocyanine)、BPD-MA (690nm) (benzoporphyrin derivative monoacid ring A、QLT社)、Lu-tex (732nm) (Lutetium Texaphyrin) 等が挙げられる。この中でもタラポルフィンナトリウムが好ましい。

[0036] <<不整脈に対する細胞外光線力学的治療の原理及び反応機序>>

本実施形態の不整脈に対する光線力学的治療では、PDT薬剤投与後早期、すなわち、PDT薬剤が細胞内よりも細胞外(間質腔)に分布しているタイミングでの光増感反応を、治療に利用する。

まず、PDT薬剤を静脈注射等により投与すると、PDT薬剤は、細胞外である間質、血管中に高濃度で分布する。このとき、細胞外では、PDT薬剤と酸素が、血流により、常に十分に持続供給される状態となっている。PDT薬剤は、血管から間質への透過性により、供給される。

[0037] 投与後光照射までのDrug Light intervalを、数分から数十分程度の短時間

として、経カテーテル的に、標的部位に、レーザ光を照射すると、血流により P D T 薬剤と酸素が十分に供給されると同時に、レーザ光により光が十分に供給され、P D T 薬剤と光、酸素による光増感反応が起こる。

光増感反応では、P D T 薬剤が光線照射により励起する。この励起された P D T 薬剤のエネルギーは、細胞外に存在する酸素に移乗し、活性な一重項酸素（活性酸素）を生成する。

一重項酸素の産生総量は、単位時間当たりの一重項酸素量の照射時間積分値である。

励起一重項酸素が産生されると、この一重項酸素の強力な酸化力により、P D T 薬剤が結合した蛋白の破壊、励起一重項酸素の三重項基底酸素への変換、薬剤ブリーチングが起こり、治療効果として、イオンチャネル及び細胞膜の酸化傷害による心筋細胞の電気伝導性消失及び細胞壊死（ネクロシス）が得られる。

ここで、薬剤ブリーチングとは、一重項酸素により、P D T 薬剤である光感受性物質が破壊される現象である。薬剤ブリーチングは、単位時間当たりの P D T 薬剤の蛍光の変化量に比例する。

[0038] << P B I (Photosensitizer bleaching index ; 薬剤ブリーチング指数) >>

本実施形態では、細胞外光線力学的治療の治療深度の指標値として、P B I (Photosensitizer bleaching index ; 薬剤ブリーチング指数) を用いる。

細胞外光線力学的治療において起こる細胞外光感受性反応では、血流により、治療中において P D T 薬剤が充分量供給されることから、薬剤ブリーチング値の時間積分が、その時点までの薬剤ブリーチング総量、すなわち、治療作用要素である一重項酸素の産生総量に相当すると考えられる。

そこで、本実施形態では、ブリーチング総量に相当する指標として、次の式 1 の P B I を用いる。

[0039]

[数1]

$$PBI = (fluo(0) - fluo(t_d))t_d \quad (\text{式1})$$

[0040] 但しここで、

$f l u o (t)$: 時刻 t における戻り蛍光強度

t_d : 光照射時間 [s]

とする。

[0041] PBI の概念を、図2に基づき説明する。図2は、細胞外光感受性反応における戻り蛍光強度の経時変化を示すグラフに、 PBI の概念を表す複数の長方形を重ねて描画したものである。

PBI は、測定時刻を示す光照射時間 t_d における蛍光強度から、光照射開始時 t_0 における蛍光強度を引いた差に、その測定時刻までの光照射時間 t_d を掛けた積である。

[0042] 図2の複数の長方形の横軸方向の辺は、その測定時刻までの光照射時間 t_d に相当する。

また、光照射開始時 t_0 、つまり、図2における時間0では、光照射がまだ開始されていないため、薬剤ブリーチングがまだ起こっておらず、戻り蛍光強度 $f l u o (t)$ が最も高い値にある。そして、時間0以降、光照射が行われることにより、測定時刻 t_d の経過に従って、薬剤ブリーチングが進行し、 $f l u o (t)$ が低下していく。

従って、各長方形の縦軸方向の辺は、測定時刻を示す光照射時間 t_d における蛍光強度から、光照射開始時 t_0 における蛍光強度を引いた差に相当する。

よって、 PBI は、図2の各長方形の面積に対応する。

[0043] 式1において、酸素とPDT薬剤は、血管から間質への透過性によって一定速で充分量供給されていると仮定している。従って、光エネルギーの投入量が、律速段階である。

また、蛍光の測定値には、血液と間質の両方からのPDT薬剤の蛍光の測定値が含まれており、その存在比は一定であると仮定している。

[0044] 細胞外光感受性反応では、一重項酸素の産出量は、光エネルギーの投入量に比例すると仮定しているため、細胞外光感受性反応によるネクロシス深度の推定値、つまり推定治療深度 d_{nec} は、深さ方向の光分布による。

従って、推定治療深度 d_{nec} は、吸収係数を示す一般的な式 $E_{(d)} = I_0 t \cdot \exp(-\mu_{eff} d)$ を変形した次の式 2 により、PBI の対数で表わすことができる。

[0045] [数2]

$$\begin{aligned} d_{nec} &= \frac{1}{\mu_{eff}} \ln\left(\frac{k(t)I_0 PBI}{E}\right) \\ &= \frac{1}{\mu_{eff}} \left\{ \ln(PBI) + \ln\left(\frac{k(t)I_0}{E}\right) \right\} \quad (\text{式 2}) \end{aligned}$$

[0046] 但し、 d_{nec} : 傷害深度 [mm]

μ_{eff} : 減衰係数 [1/mm]

$k(t)$: 時間とともに変わる定数 $1 / \{f_{luo}(0) - f_{luo}(t)\}$

I_0 : 組織表面における光の強度 [mW]

E : その深度における光のエネルギー [J]

とする。

[0047] <<PBI の補正>>

式 1 で得た PBI は、補正した補正 PBI を算出することにより、更に実態に沿った利用価値の高い指数とすることができる。

補正の方法としては、蛍光強度経時変化波形そのものを利用する補正方法と、他法によって取得した組織生理情報等を利用する補正方法とに分けられる。

蛍光強度経時変化波形そのものを利用する補正方法のうち下記 1, 2, 3 について、図 3 のグラフに基づき説明する。図 3 は、細胞外光線力学的治療における蛍光検出器出力の経時変化を示すグラフである。

図3に示すように、細胞外光線力学的治療では、図1の蛍光検出部12で検出される蛍光強度は、光照射開始からしばらく経過した後、定常状態に至ることが確認されている。

そこで、光照射開始から光照射終了までの期間を、光照射開始から蛍光強度が定常状態に至るまでの第1発光期間と、第1発光期間に引き続いて光照射終了までの定常状態である第2発光期間とに、分けることができる。

[0048] ○補正方法1

式1で得たPBIに、光照射開始時における蛍光の強度の出力を乗じることによって、補正PBIを得ることができる。

光照射開始時の蛍光強度は、PDТ薬剤濃度を反映することから、このように補正すると、組織に分布するPDТ薬剤濃度を加味した補正PBIとすることができる。

[0049] ○補正方法2

光照射開始時の蛍光強度と定常状態における蛍光強度の比率は、第1発光期間において、定常状態の前の過渡状態であることを示す。

PBIは定常状態での反応進行を示すため、第1発光期間と、光照射開始時の蛍光強度と定常状態における蛍光強度の比率とを、二つの指標として使用して、第1発光期間の過渡状態の光増感反応を反映する様に、そのときの状態に応じてPBIを補正する。

第1発光期間では、血管透過性あるいは血流によるPDТ薬剤および酸素の供給と光線力学的治療によるPDТ薬剤および酸素の消費のバランスが、定常状態にある第2発光期間と異なる。

従って、本補正方法2により、血管透過性あるいは血流によるPDТ薬剤および酸素の供給と光線力学的治療によるPDТ薬剤および酸素の消費のバランスが定常状態とは異なることによって生じる過渡状態である第1発光期間の実態に合致した補正PBIとすることができる。

[0050] ○補正方法3

式1で得たPBIを、その照射時刻における戻り励起光の強度で除するこ

とによって、補正 P B I を得ることができる。

このように補正すると、治療対象となる各組織における光学特性の相違を加味した補正 P B I とすることができる。

[0051] 他法によって取得した組織生理情報等を利用する補正方法では、他手法によって計測して得られた組織の生理情報や一般的な生体モニタリング装置から得られる患者の全身状態に関する情報、あるいは対象組織に関する既知の生理学的数値を用いて補正する。

これらの生理情報、全身状態に関する情報、生理学的数値とは、例えば、 $P a O_2$ （動脈血酸素分圧）、 $S p O_2$ （経皮的動脈血酸素飽和度）等の酸素濃度、総ヘモグロビン量、酸素化ヘモグロビン量、脱酸素化ヘモグロビン量等のヘモグロビン量、各組織における血流速度、血流量、単位体積あたりの血管走行密度、含血量、患者の体温、対象組織の温度、アルブミン、HDL（高比重リポ蛋白）、LDL（低比重リポ蛋白）等の血清蛋白質濃度である。

[0052] このうち、酸素濃度は、反応効率、酸素供給に影響を及ぼす因子である。また、ヘモグロビン量は、酸素供給に影響を及ぼす因子である。血流量、血流速は、PDT薬剤・酸素供給に影響を及ぼす因子である。温度は、反応効率に影響を及ぼす因子である。血清蛋白量は、血清蛋白が、PDT薬剤に結合するため、PDT薬剤の供給量に影響を及ぼす。

[0053] <<治療装置1の構成>>

次に、図1に基づき、本実施形態の治療装置1について説明する。

図1は、本実施形態の治療装置1の概略構成を示すブロック図である。

治療装置1は、光源11と、光学系20と、蛍光検出部12と、戻り励起光検出部13と、制御部14と、操作部15と、表示部16と、記憶部17と、を備えている。

[0054] 光源11は、PDT薬剤を励起させる励起光を出力する。光源11が出力する光の波長は、PDT薬剤のQ帯の吸収波長と等しい。本実施形態では、PDT薬剤にタラポルフィンナトリウムを使用するため、光源11として、

波長400～700nm、好ましくは660nm帯の光を出力する装置が用いられる。但し、PDT薬剤にタラポルフィンナトリウム以外の薬剤を用いる場合には、光源11から出力される光の波長は、これに限定されない。

光源11には、半導体レーザ装置等のレーザ装置、発光ダイオードまたはランプ光源が使用される。

光源11が出力した励起光は、光学系20によりレーザカテーテル30の照射用光拡散体44に入射する。このとき、光源11の入力パワーは、1000mW以下、好ましくは、500mW以下とし、レーザカテーテル30の照射用光拡散体44全長の出力は、150mW/cm以下、好ましくは、75mW/cm以下とすると好適である。このように構成することにより、照射用光拡散体44からの光照射の強度を適当な強さとして、深達領域が広くなりすぎることを防止できる。

[0055] 光学系20は、光源11が発する励起光を、偏光ビームスプリッタ21を介してレーザカテーテル30の照射用光拡散体44に入射する。また、励起光が照射されたPDT薬剤が発する蛍光及びレーザカテーテル30から戻った励起光をレーザカテーテル30の受光用光拡散体としてのモニタ用光拡散体45から取り出し、それぞれ、蛍光検出部12、戻り励起光検出部13に入射する。

なお、本実施形態では、モニタ用光拡散体45は、受光のみを行うが、これに限定されるものでなく、モニタ用光拡散体45から計測用の励起光を照射してもよい。

光学系20は、偏光ビームスプリッタ21と、光ファイバ22と、ダイクロミックミラー23と、バンドパスフィルタ24と、を備えている。

光源11からの励起光は、レーザカテーテル30の照射用光拡散体44に入射する。光源11からの励起光の一部は、治療装置1とレーザカテーテル30とを接続する光ファイバ44f及び不図示のコネクタの側端面や、レーザカテーテル30の先端部で反射して、戻り励起光として偏光ビームスプリッタ21に入射する。

また、レーザカテーテル30のモニタ用光拡散体45からの蛍光も、偏光ビームスプリッタ21に入射する。

[0056] 偏光ビームスプリッタ21は、レーザカテーテル30のモニタ用光拡散体45より入射した光を、反射して、光ファイバ22を介してダイクロイックミラー23に導く。

ダイクロイックミラー23は、波長680～690nm以下の光を反射し、波長680～690nm以上の光を透過する。これにより、ピーク波長が710nm程度の蛍光を透過して、バンドパスフィルタ24を介して蛍光検出部12に導き、ピーク波長が663nm程度の戻り励起光を反射して戻り励起光検出部13に導く。

バンドパスフィルタ24は、波長710±2nmの波長を透過させるフィルタである。

本実施形態では、PDT薬剤にタラポルフィンナトリウムを使用するため、ダイクロイックミラー23、バンドパスフィルタ24として、上記の通りの波長の光を透過、反射するものを用いているが、PDT薬剤にタラポルフィンナトリウム以外の薬剤を用いる場合には、これに限定されない。

蛍光検出部12、戻り励起光検出部13は、公知のリニアイメージセンサからなり、光学系20より入射したPDT薬剤の蛍光及びレーザカテーテル30からの戻り励起光をそれぞれ検出する。蛍光検出部12、戻り励起光検出部13は、検出した蛍光及び戻り励起光を、電気信号として制御部14に供給する。

このように、蛍光だけでなく、戻り励起光の情報も取得するため、治療用の励起光が、設定通りの光量等の条件で適切に照射されているかの治療装置1の作動状況確認のモニタとしても使用できる。

蛍光検出部12は、シリコンフォトダイオード、アバランシェフォトダイオード、分光器、光電子増倍管等の検出素子を備えている。検出素子による計測のサンプリングレートは10～1000Hz、好ましくは100～500Hzである。

[0057] 制御部 14 は、治療装置 1 内の各部を制御する。

制御部 14 は、蛍光検出部 12、戻り励起光検出部 13 から取得した電気信号をもとに、蛍光強度及び戻り励起光強度を算出し、これらの強度をもとに、傷害程度に関する情報をリアルタイムで算出する。

制御部 14 はまた、算出結果を表示するための表示命令を表示部 16 に出力する。

記憶部 17 は、不揮発性メモリであり、例えばフラッシュメモリ、HDD、その他の固体メモリに設定される。制御部 14 は、算出した蛍光強度、励起光強度と、傷害程度に関する情報と、励起光照射を開始した時刻などの基準時刻からの経過時間等を計測する不図示の時間計測部より取得した時間情報とを互いに関連付けて、経時変化として記憶部 17 に記録する。

[0058] 表示部 16 は、例えば液晶表示器等を用いた表示デバイスである。表示部 16 は、制御部 14 から表示命令を取得すると、表示命令に含まれる表示情報に基き、例えば傷害程度に関する情報及び時間情報等をリアルタイムで表示画面に表示する。

[0059] 操作部 15 は、施術者からの入力操作による命令を受け付け、受け付けた命令を制御部 14 に出力する。命令とは、例えば、光源 11 が出力する励起光のオン・オフや強度の切り替え等に関する命令である。

[0060] 治療装置 1 には、治療装置 1 に接続された不図示のチューブの先端に、不図示のコネクタによって、図 4～図 9 に示すレーザカテーテル 30 が着脱可能に接続される。

レーザカテーテル 30 は、図 4、図 5 に示すように、レーザカテーテル 30 の遠位端に設けられたヘッド部 40 と、ヘッド部 40 に連結され、ヘッド部 40 の近位に設けられた長尺の管状部 50 とを備え、管状部 50 のヘッド部 40 逆側の近位部には、不図示の制御ハンドルが連結されている。制御ハンドルの管状部 50 逆側の近位部には、不図示のコネクタが設けられている。

[0061] <<ヘッド部 40 の構成>>

ヘッド部４０は、図６，図８に示すように、中空の柔軟性透明素材から成形された医療用具本体としての透明チューブ４１の内部に、照射用光拡散体４４と、モニタ用光拡散体４５と、反射板４６と、形状記憶ワイヤ４７と、リード線４８と、が挿通されてなり、形状記憶ワイヤ４７により、一周超分の螺旋形状からなるループ状部を構成している。レーザカテーテル３０のヘッド部４０の形状は、ラッソ（lasso）状とも呼ばれ、厳密には閉じた環状ではないが、擬似環状であるため、リング状、環状とも呼ばれている。

[0062] 透明チューブ４１は、ポリエーテルブロックアミド共重合体（ペバックス（登録商標），アルケマ社製）等からなる軟質の中空円筒状の透明チューブである。透明チューブ４１は、そのほか、ポリエチレンフタレート（PET），ポリテトラフルオロエチレン（PTFE）ポリマー性電気非伝導性材料、例えば、ポリエチレンテレフタレート（PET），ポリテトラフルオロエチレン（PTFE），フッ素化エチレンプロピレン（FEP），パーフルオロアルコキシ（PFA），ウレタン，ポリウレタン，またはポリ塩化ビニル（PVC）等の光学的に透明なポリマー性電気非伝導性材料を用いてもよい。

透明チューブ４１は、図６，図８に示すように、隔壁４１ｗで仕切られた内周側ルーメン４２と、外周側ルーメン４３とを備えている。

なお、本実施形態では、透明チューブ４１を、全体が透明のチューブから構成しているが、これに限定されるものではなく、少なくとも、外周側ルーメン４３の外周側の壁部４１ｏが透明であればよい。従って、内周側の壁部４１ｉ及び隔壁４１ｗは半透明又は不透明の素材から構成されていてもよい。

内周側ルーメン４２は、螺旋形状の中心Ｃ側である内周側に位置する断面略半円状のルーメンであって、透明チューブ４１の螺旋形状内周側の壁部４１ｉと隔壁４１ｗによって区画されている。内周側ルーメン４２の内部には、断面の長手方向の中央に、壁部４１ｉと隔壁４１ｗに対向するように、形状記憶ワイヤ４７が挿通され、断面の長手方向の両端側に、形状記憶ワイヤ

４７を間に挟むように、１０本のリード線４８が挿通されている。

[0063] 形状記憶ワイヤ４７は、断面略円形のニッケルチタン合金から形成され、形状記憶特性を備えたワイヤである。形状記憶ワイヤ４７には、鉄-マンガン-ケイ素合金等の鉄系形状記憶合金や、熱膨張率が異なる２枚の金属板を貼り合わせたバイメタル等を用いてもよい。

形状記憶ワイヤ４７は、外力を受けない状態において、図４，図５のヘッド部４０の形状を維持するように、湾曲した１．１周程度の螺旋形状の一端が、直角以上の角度で屈曲した形状を維持するように形成されている。

図８では、図の理解の容易のため、形状記憶ワイヤ４７を省略して図示しているが、形状記憶ワイヤ４７の遠位側の端部は、先端電極４９Ｔに固定され、近位側の端部は、管状部５０に固定されている。

形状記憶ワイヤ４７は、弾力性を備えており、外部からの圧力を受けている状態では、その圧力に応じて変形可能である。従って、ヘッド部４０が、血管内にあるときには、血管の側壁からの圧力により、血管の形状に沿った緩やかな曲線等の形状を描く。

[0064] リード線４８は、一般的な電極カテーテルで用いられるリード線からなり、１０本のリード線４８のそれぞれが、ヘッド部４０の外周に形成された９個のリング状電極４９Ｒ及び１個の先端電極４９Ｔに、公知の方法により、かしめて接続されている。

[0065] 外周側ルーメン４３は、螺旋形状の中心Ｃ逆側の外周側に位置する断面略半円状のルーメンであって、透明チューブ４１の螺旋形状外周側の壁部４１○と隔壁４１ｗによって区画されている。外周側ルーメン４３の内部には、隔壁４１ｗに当接するように、反射板４６が配置されている。また、断面の長手方向の中央に、壁部４１○と反射板４６に対向するように、照射用光拡散体４４が挿通され、照射用光拡散体４４に隣接して、モニタ用光拡散体４５が挿通されている。

照射用光拡散体４４は、図９のように、管状部５０内を挿通される光ファイバケーブル５４からクラッド５４ｃ及び被覆５４ｄが除去されて、先端部

4 4 t から所定長に亘り、コアが露出してなる光拡散体本体 4 4 a と、光拡散体本体 4 4 a の外周を被覆する樹脂層 4 4 b とから構成されている。

[0066] 光拡散体本体 4 4 a は、管状部 5 0 内に挿通される光ファイバケーブル 5 4 のコア 5 4 a と一体からなり、サンドブラスト加工を施して形成され、光拡散体本体 4 4 a の長さ方向に対して角度を持った側方への出射光が均一化されている。なお、これに限定されるものではなく、光拡散体本体 4 4 a は、中央に中空部を設けてその内面に光反射ミラーを設けたり、内面に刻み目を設けたりすることによって、側方への出射光が均一化されていてもよい。

樹脂層 4 4 b は、例えば、石英微粉末を分散させたアクリル系紫外線硬化樹脂に塗布し、紫外光で硬化させることにより形成される。

光ファイバケーブル 5 4 の照射用光拡散体 4 4 逆側の端部には、不図示のコネクタが固定されており、このコネクタにより、不図示のレーザ発生源を内蔵した不図示のレーザ発生装置に連結可能に構成されている。

[0067] なお、照射用光拡散体 4 4 は、図 9 の方式のものに限られず、他の方式のものを用いることもできる。

照射用光拡散体 4 4 を構成する方式としては、大きく分けて、光ファイバケーブル 5 4 のコア 5 4 a を延長させて照射用光拡散体 4 4 を構成する場合と、コア 5 4 a とは別体の照射用光拡散体 4 4 を設ける場合と、に大別され、いずれも、本実施形態の照射用光拡散体 4 4 として用いることができる。

前者では、コア 5 4 a が拡散物質自体を構成する場合と構成しない場合とがある。具体的には、伝送光漏洩方式（クラッド 5 4 c に細かい傷をつけて一部コア 5 4 a を露出する方式、曲げにより漏洩を構成する方式など）と、拡散物質を用いる方式に大別される。

[0068] 伝送光漏洩方式としては、キズ加工（サンドブラスト、スタンピング、溶剤処理など）、ファイバブラッググレーティング（Fiber Bragg Grating : FBG）、マイクロベンディングなどがある。

また、拡散物質を用いる方式としては、コア 5 4 a /クラッド 5 4 c 内に拡散物質を入れる方式、コア 5 4 a を露出させて被覆 5 4 d 内に拡散物質を

入れる方式などがある。なお、サンドブラストは、細かい粒子を吹き付ける方法であるため、この拡散物質を用いる方式にも当てはまる。

後者の、コア54aとは別体の照射用光拡散体44を設ける場合としては、照射用光拡散体44として、コア54aとは別の光学素子を用いる場合が当てはまる。例えば、照射用光拡散体44として、多面体プリズム、セルフオック（登録商標）レンズ（屈折率分布型レンズ）等の光学素子を用いる場合である。

[0069] 照射用光拡散体44は、ヘッド部40の全長に亘って伸びており、治療対象組織の形状にもよるが、不整脈の光線力学的治療に用いる場合、図5の螺旋形状の直径は、5～50mm、好ましくは5～15mmが適正であるため、照射用光拡散体44の全長は、1.5～15cm、好ましくは3～9cm程度からなる。

照射用光拡散体44の直径は、0.1～1.0mm、好ましくは0.25～0.75mmである。

照射用光拡散体44は、光源からの光を、治療対象部位に照射するために用いられる。

[0070] モニタ用光拡散体45の直径は、0.1～1.0mm、好ましくは0.25～0.75mmである。

モニタ用光拡散体45は、照射用光拡散体44と同様の構成からなる。

モニタ用光拡散体45は、戻り蛍光を受光し、傷害程度に関する情報を計測するために用いられる。

照射用光拡散体44とモニタ用光拡散体45とは、隣接しているため、相互に接触したり擦れたりすると、それぞれから漏れた信号の干渉（クロストーク）による信号劣化が生じる恐れがある。

そこで、照射用光拡散体44とモニタ用光拡散体45とを、透明の接着剤で相互に接着したり、相互の間に透明のスペーサを設けたりしてもよい。

なお、本実施形態では、照射用光拡散体44とモニタ用光拡散体45とを、別体として構成しているが、一体として構成してもよい。具体的には、照

射用光拡散体 44 とモニタ用光拡散体 45 とを、一本の光拡散体から構成してもよい。このとき、一本の光拡散体を用い、照射する時間帯と受光する時間帯とを時間軸で切り替えて照射及び受光を行ってもよい。

[0071] 反射板 46 は、モニタ用光拡散体 45 が照射する光が、螺旋形状の内周側に向かって放射されることを抑制し、外周側に向かって放射されるようにするために用いられる。螺旋形状の内周側に向かって放射されることを抑制することにより、光を治療対象組織に集中的に照射し、治療対象組織以外に光を照射することを防止することができる。その結果、主に内周側に存在する血液への照射量を低減し、溶血などの血液への障害を抑制することができる。

反射板 46 は、アルミニウム製の厚み 0.01 ~ 0.10 mm、好ましくは 0.03 ~ 0.08 mm で、照射用光拡散体 44 及びモニタ用光拡散体 45 と同様の長さを備えた長尺の矩形板体からなる。反射板 46 は、金、銀等、励起光に対する反射率の高い他の素材から構成してもよい。また、反射板 46 を配置する代わりに、幅方向の中央が螺旋形状の中心 C 側に位置するように、断面 U 字状に湾曲又は V 字状に屈曲した板体を用いてもよいし、照射用光拡散体 44 及びモニタ用光拡散体 45 の螺旋形状内周側の面に、アルミニウム、金、銀等をメッキ塗装してもよい。

[0072] ヘッド部 40 の外周には、図 5 に示すように、9 個のリング状電極 49 R 及び 1 個の先端電極 49 T が設けられている。

リング状電極 49 R 及び先端電極 49 T は、白金、金、イリジウム、またはこれらの合金などの導電性材料から構成されている。リング状電極 49 R は、光の放射を遮らないよう、ヘッド部 40 の延長方向における幅が、1 mm 以下、好ましくは 0.6 mm 以下に構成されている。なお、リング状電極 49 R による光吸収を抑制するため、リング状電極 49 R 内面に金メッキ処理をするとよい。また、リング状電極 49 R を金で形成すると、リング状電極 49 R による光吸収が抑制され、好適である。

[0073] 図 8 に示すように、ヘッド部 40 のリング状電極 49 R が装着される位置

には、側孔40hが形成されており、側孔40hを通して9本のリード線48のそれぞれと、リング状電極49Rとが接続されている。また、ヘッド部40の遠位の先端にも、先端孔が形成されており、先端孔を通して1本のリード線48と、先端電極49Tとが接続されている。

リード線48は、直径0.075mm程度の金属芯線を、膜厚10 μ m程度のポリアミドイミド樹脂等の樹脂で被覆することにより構成されている。

また、本実施形態では、9個のリング状電極49R及び1個の先端電極49Tを備えているが、リング状電極49Rの数はこれに限定されるものでなく7個～9個程度とすればよい。また、ループ状部40cの直径を、5mm程度と小さくした場合には、リング状電極49Rの数は、4個程度としてもよい。

リード線48は、不図示のコネクタを介して、不図示の電位検出装置に接続されている。これにより、リング状電極49R及び先端電極49Tで導出された電位の信号が、不図示の電位検出装置に入力され、各リング状電極49R及び先端電極49Tにおける治療対象組織への接触状態に関する情報、治療の深度に関する情報が、公知の方法により、算出され、表示される。

[0074] ヘッド部40は、形状記憶ワイヤ47を備えていることにより、外力を受けない状態において、図5に示すように、先端の遠位側が、1.1周程度の螺旋形状からなるループ状部40cを形成し、ループ状部40cの近位側端部の屈曲部40bにおいて、90°～105°程度の角度で屈曲した形状を有している。

ヘッド部40のうち、ループ状部40cの遠位の先端部40tを、ループ状部40cの中心軸Aの方向に沿って、屈曲部40bに向かって軽く押す力Fが加わると、先端部40tと屈曲部40bとが接触し、ヘッド部40は、閉じた環状の形状を形成する。

従って、ヘッド部40を、図4に示すように、静脈等の環状の治療対象部位に軽く押し付けるだけで、ヘッド部40が閉じた環状形状を形成すると共に、内部に格納された照射用光拡散体44も閉じた環状形状を形成し、隙間

のない異常電気伝導遮断ラインの形成が可能となる。

なお、ヘッド部40は、外力を受けていない状態において先端部40tと屈曲部40bとが接触した環状形状に構成されていてもよい。

[0075] 図6の例では、隔壁41w及び反射板46が、図5のループ状部40cの中心軸Aに平行な直線L1に沿って形成されている。つまり、直線L1は、ヘッド部40の横断面の中心40oとループ状部40cの中心Cとを結ぶ直線rに垂直である。

但し、隔壁41w及び反射板46は、直線L1に沿って形成されていなくてもよく、隔壁41w及び反射板46を、直線L1に対して、 $0^\circ \leq \alpha \leq 90^\circ$ となる角度 α° 傾斜した図6の直線L2に沿って形成してもよい。

図6は、 $\alpha = 0^\circ$ の場合を示している。この場合には、隔壁41w及び反射板46が、透明チューブ41を、中心軸Aに平行な面で、内周側と外周側に分離している。従って、照射用光拡散体44の光は、直線L1に対して略垂直方向に、外周側に向かって照射される。従って、図6の $\alpha = 0^\circ$ の場合は、例えば、ヘッド部40よりも僅かに太い血管内にヘッド部40の全体を挿入し、ヘッド部40から外周側に向かって光を照射するような場合に適している。

また、図7は、 $\alpha = 90^\circ$ の場合を示している。この場合には、隔壁41w及び反射板46が、透明チューブ41を、中心軸Aに垂直な面で、近位側と遠位側に分離している。従って、照射用光拡散体44の光は、直線L1に沿った方向に、遠位側に向かって照射される。従って、図7の $\alpha = 90^\circ$ の場合は、例えば、直径5mm程度の小さな螺旋形状からなるヘッド部50の遠位側を治療対象部位に押し付けて、点状の狭い領域の照射を行うような場合に適している。

なお、図6のL2のように、L1に対して、 $0^\circ < \alpha < 90^\circ$ となるような角度 α° 傾斜したL2に沿って、隔壁41w及び反射板46を設けてもよい。この場合には、隔壁41w及び反射板46が、透明チューブ41を、中心軸Aに対して 0° より大きく 90° より小さい角度を持った面で、近位・

内周側と遠位・外周側に分離している。このとき、図6のL2に沿って隔壁41w及び反射板46を設けた場合と比較すると、隔壁41wのうち治療対象組織側端部（遠位側端部）が、螺旋形状の内周側に位置するように、直線L1に対して傾斜している。例えば、左心房側から肺静脈の内面に向かってループ状部40cを押し当てた場合には、治療対象組織は、ループ状部40cの完全な外周側ではなく、外周側よりも若干遠位側に位置することになるため、隔壁41w及び反射板46を、遠位・外周側に向けることにより、より効率のよい光照射及び計測が可能となる。

[0076] 管状部50は、管状部50の外郭を構成するチューブ51内に、照射用光拡散体44に連続する光ファイバケーブル54と、モニタ用光拡散体45に連続する不図示の光ファイバケーブルと、10本のリード線48とが挿通されている。

チューブ51は、ポリエーテルブロックアミド共重合体（ペバックス（登録商標）、アルケマ社製）や、ポリエチレンフタレート（PET）、ポリテトラフルオロエチレン（PTFE）ポリマー性電気非伝導性材料、例えば、ポリエチレンテレフタレート（PET）、ポリテトラフルオロエチレン（PTFE）、フッ素化エチレンプロピレン（FEP）、パーフルオロアルコキシ（PFA）、ウレタン、ポリウレタン、またはポリ塩化ビニル（PVC）等の樹脂から形成されている。なお、チューブ51は、透明であってもなくてもよい。

チューブ51は、一定の柔軟性（屈曲性）、管軸方向の非圧縮性、捩れ剛性を備えている。チューブ51の有する捩れ剛性により、不図示の制御ハンドルからの回転トルクをヘッド部40に伝達することができる。

[0077] 光ファイバケーブル54、モニタ用光拡散体45に連続する不図示の光ファイバケーブル、10本のリード線48は、管状部50近位部に接続された不図示の制御ハンドルを経て不図示のコネクタまで延長しており、不図示のコネクタによって、治療装置1に接続された不図示のチューブの先端に接続される。

[0078] なお、レーザカテーテル30の図6、図8に示すヘッド部40の代わりに、図10に示すヘッド部40'を用いてもよい。

ヘッド部40'は、図10に示すように、ヘッド部40'の長さ方向に沿って伸びる合計4つのルーメンを備えている。

つまり、形状記憶ワイヤ47が挿通されるワイヤルーメン42a'、リード線48が挿通されるリード線ルーメン42b'、照射用光拡散体44が挿通される照射用光拡散体ルーメン43a'、モニタ用光拡散体45が挿通されるモニタ用光拡散体ルーメン43b'を備えている。

なお、照射用光拡散体44及びモニタ用光拡散体45の代わりに、一体からなる単一の光拡散体を備える場合には、光拡散体用のルーメンが一つで済むため、合計3つのルーメンを備えるように構成するとよい。

[0079] 形状記憶ワイヤ47、リード線48の周囲には、ヘッド部40'の全長に亘って、金、銀又はアルミニウム等の金属等、励起光に対する反射率の高い素材の平角線（縦型）コイルからなる反射コイル46a'、46b'が巻回されている。

反射コイル46a'、46b'は、反射体としての役割を果たす。反射コイル46a'、46b'を平角線（縦型）コイルから構成することにより、コイルの線材間の隙間がなくなって占有率が向上し、略円筒状の反射体が形成される。

なお、反射コイル46'を設ける代わりに、ワイヤルーメン42a'、リード線ルーメン42b'の内周面に、アルミニウム、金、銀等をメッキ塗装することにより、反射体を構成してもよい。また、照射用光拡散体44及びモニタ用光拡散体45の螺旋形状内周側の面に、アルミニウム、金、銀等をメッキ塗装することにより、反射体を構成してもよい。

ヘッド部40'のその他の構成は、ヘッド部40と同様であるため、説明を省略する。

[0080] <<レーザカテーテル30を用いた治療及び治療深度の計測について>>

次に、本実施形態のレーザカテーテル30を用いて、治療装置1により、

不整脈の光線力学的治療及び光線力学的治療の傷害程度に関する情報の計測を行う手順について説明する。

まず、医師等の施術者により、レーザカテーテル 30 が不図示の患者の大腿静脈又は頸静脈を通して心臓に挿入される。レーザカテーテル 30 の先端部は、左心房の心筋組織内壁の肺静脈近傍に配置される。

続いて、施術者により、静脈注射により治療に必要な分量の P D T 薬剤が患者に一括投与される。投与された P D T 薬剤は、間質あるいは血管内に拡散する。

P D T 薬剤投与後、所定時間、例えば、数分～数十分後に、施術者により、光源 11 の不図示のスイッチが入れると、光源 11 からの励起光の発光が開始され、励起光が、レーザカテーテル 30 の照射用光拡散体 44 の全長から照射される。

光源 11 のスイッチが光照射開始時にオンになると、不図示のタイマがオンにされる。

[0081] 制御部 14 は、光源 11 のスイッチがオンになった時点の蛍光検出部 12 で検知された蛍光の強度を算出し、不図示のメモリに保存する。

次いで、制御部 14 は、前回の蛍光強度の算出時点から、予め設定された測定時間間隔である Δt (秒) (例えば、0.05 秒～0.5 秒) が経過したか、判定し、経過した場合、蛍光検出部 12 で検知されたその時点の蛍光の強度を算出し、不図示のメモリに保存する。

制御部 14 は、不図示のタイマから、光照射開始時からその時点までの時間を示す光照射時間を取得し、その時点の戻り励起光検出部 13 で検知されたその時点の戻り励起光の強度を算出すると共に、算出されたその時点の蛍光強度を用いて、前述の式 1 (2) により、推定治療深度 d_{nec} の算出を行う。

[0082] 次いで、制御部 14 は、算出した推定治療深度 d_{nec} のデータを、表示部 16 に送信すると共に、不図示のメモリに保存する。

これにより、表示部 16 には、推定治療深度 d_{nec} が、施術者から視認可能

に、リアルタイムで表示される。

このとき、推定治療深度 d_{nec} は、光線力学的治療により組織に与えられた傷害の絶対的な深さでなく、相対値からなる指標値として表示される。例えば、整数又は少数点 1 ～ 2 桁程度の数字「3」「5.3」等である。

なお、推定治療深度 d_{nec} の代わりに、他法によって取得した組織生理情報等を利用する補正方法で補正した補正 PBI を用いて、補正推定治療深度 d_{nec} を算出して表示、保存してもよい。

また、本実施形態では、光線力学的治療の傷害程度に関する情報の指標値として、PBI 又は補正 PBI を用いているが、これに限定されるものではなく、傷害の程度に関する情報として、蛍光検出部 12 で検出された蛍光強度を用いてもよい。この場合には、蛍光強度をそのまま、又は適宜加工して、表示部 16 に表示し、不図示のメモリに保存する。

その後、制御部 14 は、予め設定された測定時間が経過したか、また、光源 11 のスイッチがオフにされたかを判定し、測定時間も経過しておらずかつ光源 11 のスイッチもオフにされていない場合には、推定治療深度 d_{nec} の算出、表示を繰り返す。

[0083] 予め設定された測定時間が経過したか、光源 11 のスイッチがオフにされている場合、光線力学的治療が終了したものとして、制御部 14 は、不図示のメモリに保存されていたデータを記憶部 17 に保存し、処理を終了する。

実施例

[0084] 以下、本発明を、具体的な実験例により、より詳細に説明する。

<<検証実験 1：照射用光拡散体とモニタ用光拡散体を用いた蛍光計測実験
>>

本実験では、照射用光拡散体 44 とモニタ用光拡散体 45 を隣接配置させたときに、PDT 薬剤の蛍光計測が可能であるかを、ex vivo 実験により検証した。

本実験は、次の手順により行った。

15 ～ 20 mm 厚みに切り出したブタ心筋組織を、PDT 薬剤タラポルフ

インナトリウム ($30 \mu\text{g}/\text{ml}$) 溶液に2時間浸漬したものを実験例1とし、同様に切り出したブタ心筋組織を、薬剤に浸漬していないものを、対比例1として準備した。

[0085] 実験例1及び対比例1の蛍光計測系の装置構成を図11に示す。実験例1の心筋組織65の上に、 $500 \mu\text{m}$, $\text{NA } 0.5$, 拡散長 5 cm の拡散型プラスチック光ファイバ(Cylindrical probe, Medlight社製)2本からなる光ファイバ44f, 45fを並列に並べてパラフィルムで相互に束ね、先端の拡散体部分の全長が心筋組織65に接触するように固定した。2本の拡散型プラスチック光ファイバのうち光ファイバ44fの拡散部を、照射用光拡散体44, もう一本の光ファイバ45fの拡散部を、モニタ用光拡散体45とした。心筋組織及び照射用光拡散体44, モニタ用光拡散体45の上にガラス板66を載置した。

[0086] 光ファイバ44fの先端を、赤色レーザの光源61 (Rouge-LD-02B, サイバーレーザー株式会社製, $663 \pm 2 \text{ nm}$) に接続し、光ファイバ45fの先端を、光学系60のダイクロイックミラー63に接続した。

光学系60は、ダイクロイックミラー63 (XF2024, OMEGA社製)、ロングパスフィルタ64 (LVX0690, 朝日分光株式会社製) を備えており、分光器62 (PMA12, 浜松ホトニクス株式会社製) に接続されている。

図11の構成において、光ファイバ44fより、照射用光拡散体44を介して、波長 $663 \pm 2 \text{ nm}$ のレーザ光を入力パワー 0.3 W にて200秒光照射した。光照射中、経時的にモニタ用光拡散体45を介して光ファイバ45fから受光した戻り光を、分光器62により、波長 $300 - 1050 \text{ nm}$, 積算時間 500 ms にて、スペクトル計測した。

また、薬剤に浸漬していない対比例1のブタ心筋組織についても、同様の計測を行った(対比例1)。更に、薬剤に浸漬していない対比例1のブタ心筋組織について、光ファイバ44fを介した照射用光拡散体44による光照射を行わずに、同様の条件にて経時的にスペクトル計測した(コントロール1)。

[0087] 実験例 1, 対比例 1, コントロール 1 のスペクトルを、図 1 2 に示す。

図 1 2 より、心筋組織を薬剤に浸漬した実験例 1 のみにおいて、モニタ用光拡散体 4 5 からの戻り蛍光が検出されており、P D T 薬剤の存在下で、照射用光拡散体 4 4 及びモニタ用光拡散体 4 5 を、図 1 2 のように治療対象組織に対向させて隣接配置したときに、治療対象組織における戻り蛍光強度の計測が可能であることが実証された。

[0088] また、実験例 1 について波長 7 0 4 n m で計測された蛍光強度の経時変化を、図 1 3 に示す。図 1 2 の結果では、波長 7 0 4 n m において蛍光強度が最大であったことから、波長 7 0 4 n m における蛍光強度の経時変化を検証したものである。

図 1 3 より、実験例 1 の波長 7 0 4 n m における心筋組織の戻り蛍光強度は、2 0 0 秒の間に、照射開始時点の 1 / 4 程度の値まで下がっており、実験例 1 の波長 7 0 4 n m における心筋組織の戻り蛍光強度の経時変化が、細胞外光感受性反応に特徴的な図 2 の蛍光強度の経時変化に類似していることが分かった。以上より、図 1 1 の蛍光計測系の装置構成により、照射用光拡散体 4 4 を用いた光線力学的治療の推定治療深度 d_{nec} 算出のために必要な経時変化曲線が得られることが実証された。

[0089] なお、図 1 1 の蛍光計測系の装置構成において、心筋組織 6 5 を配置する代わりに、生理食塩水とタラポルフィンナトリウムから成る溶液 ($30 \mu g / m l$, 血清蛋白含まず)を用いて、同様の条件で戻り蛍光を測定した場合 (コントロール 2) の蛍光スペクトルを、図 1 4 に示す。コントロール 2 では、図 1 1 の装置構成において、生理食塩水とタラポルフィンナトリウムから成る溶液 ($30 \mu g / m l$) に直接照射用光拡散体 4 4 及びモニタ用光拡散体 4 5 を載置して、蛍光強度を計測した。

図 1 4 に示すように、コントロール 2 で得られた蛍光スペクトルと図 1 2 のスペクトル形状がほぼ一致するため、図 1 2 で得られた蛍光スペクトルは、薬剤由来蛍光であることがわかった。従って、照射用光拡散体 4 4 とモニタ用光拡散体 4 5 を隣接配置させる手法で得られる戻り蛍光強度の値は、光

線力学的治療の推定治療深度 d_{nec} 算出に利用できることが実証された。

[0090] <<検証実験2>>

本実験は、図15の蛍光計測系の装置構成を用い、カテーテルインターベンション下in vivo動物実験にて、ループ型レーザカテーテルによる蛍光モニタの運用可能性を調査したものである。遠位の先端部がループ状に形成された従来の汎用的なカテーテルのループ状先端部に、2本の拡散長7cmのプラスチック光ファイバ（径250 μ m）を外装したレーザカテーテル30'を作製し、一本で拡散励起光を放射し、もう一本で蛍光を受光することにより、本発明の医療用具としてのレーザカテーテルによる蛍光モニタの検証実験を行った。以下、本検証実験の内容について説明する。

本実験は、次の手順により行った。

イヌ（ハイブリッド種, 雄, 体重19kg）の右大腿部静脈にシース（10Fr.）を挿入・留置した。次いで、シースに、ループ状のレーザカテーテル30'を挿入し、上大静脈内に設置した。ここで、ループ型のレーザカテーテル30'は、肺静脈用のマッピング又は焼灼用等に用いられる汎用的なループ状（ラッソ型）のカテーテルの延長方向に沿って、2本の拡散長7cmのプラスチック光ファイバ44f'及び45f'（径250 μ m）を外装することにより作製した。2本の光ファイバ44f'、45f'の先端は、カテーテルのループ状部分の1周分の長さに亘って、拡散長7cmの照射用光拡散体44'、モニタ用光拡散体45'を配置した。

[0091] 光ファイバ44f'の先端を、赤色レーザの光源61'（Rouge-LD-02B, サイバーレーザー株式会社製, 663 $\pm$ 2nm）に接続し、光ファイバ45f'の先端を、光学系60'の偏光ビームスプリッタ65'に接続した。

光学系60は、偏光ビームスプリッタ65', ダイクロイックミラー63'（XF2024, OMEGA社製）、ロングパスフィルタ64'（LVX0690, 朝日分光株式会社製）を備えており、分光器62'（PMA12, 浜松ホトニクス株式会社製）に接続されている。

ここで、図16に、ダイクロイックミラー63'単独, ロングパスフィル

タ64´単独、ダイクロイックミラー63´とロングパスフィルタ64´とを併用したときの波長600～790nmにおけるフィルタ特性を示す。図16において、DMは、ダイクロイックミラー63´、LPFは、ロングパスフィルタ64´を示している。

[0092] 次いで、照射用光拡散体44´，モニタ用光拡散体45´が上大静脈に接触するように透視下でカテーテル位置を調整し、PDT薬剤タラポルフィンナトリウム（2.5mg/kg bolus, 2.93mg/kg/hr infusion）を静脈投与した。

薬剤投与から62分後（血漿中薬剤濃度：42～48μg/ml）に、光源61´から照射用光拡散体44´に入力パワー0.3Wの赤色光（ $\lambda = 663 \pm 2$ nm）を導光し、上大静脈に対して光照射を3分継続して行った。

光照射中、経時的にモニタ用光拡散体45´からの戻り蛍光を、分光器62´により、波長650～900nm，積算時間500msにて計測した。

[0093] 計測結果を、図17及び図18に示す。図17は、光照射開始時における戻り蛍光の波長650～900nmの検出値を示すグラフであり、図18は、光照射開始後3分の時点における戻り蛍光の波長650～900nmの検出値を示すグラフである。

図17，図18より、波長710nm近傍の薬剤由来の蛍光ピーク強度に注目すると照射開始時よりも照射開始後3分の時点の蛍光強度が低下しており、光照射に伴って、戻り蛍光が減衰していることが確認できた。

[0094] また、本検証実験について波長710nmで計測された蛍光強度の経時変化を、図19に示す。波長710nmでは、励起光（ $\lambda = 663$ nm）の影響を受けずに蛍光の変化を見ることが可能であることから、波長710nmにおける蛍光強度の経時変化を検証したものである。

図19のグラフ中、各点は、測定データをプロットしたものであり、実線は、3区間移動平均を示す。ここで、移動平均とは、時系列において、ある一定間ごとの平均値を区間をずらしながら求めたものであり、グラフ上に、長期的な変化傾向を表すことができる。

図 19 のグラフでは、蛍光強度が経時的に低下しており、経時的な蛍光の減衰（ブリーチング）が確認できた。

図 19 の結果より、図 15 の蛍光計測系の装置構成により、照射用光拡散体 44' を用いた光線力学的治療の推定治療深度 d_{ne} 算出のために必要な経時変化曲線が得られることが実証された。

符号の説明

[0095] A 中心軸

C 中心

F 力

L1, L2, r 直線

1 治療装置

11, 61, 61' 光源

12 蛍光検出部

13 戻り励起光検出部

14 制御部

15 操作部

16 表示部

17 記憶部

20, 60, 60' 光学系

21, 65' 偏光ビームスプリッタ

22, 44f, 45f, 44f', 45f' 光ファイバ

23, 63 ダイクロイックミラー

24 バンドパスフィルタ

30, 30' レーザカテーテル

40, 40' ヘッド部

40c ループ状部

40b 屈曲部

40h 側孔

- 4 0 o 中心
- 4 0 t 先端部
- 4 1 透明チューブ
- 4 1 i , 4 1 o 壁部
- 4 1 w 隔壁
- 4 2 内周側ルーメン
- 4 2 a ´ ワイヤルーメン
- 4 2 b ´ リード線ルーメン
- 4 3 外周側ルーメン
- 4 3 a ´ 照射用光拡散体ルーメン
- 4 3 b ´ モニタ用光拡散体ルーメン
- 4 4 , 4 4 ´ 照射用光拡散体
- 4 4 a 光拡散体本体
- 4 4 b 樹脂層
- 4 4 t 先端部
- 4 5 , 4 5 ´ モニタ用光拡散体
- 4 6 a ´ , 4 6 b ´ 反射コイル
- 4 6 反射板
- 4 7 形状記憶ワイヤ
- 4 8 リード線
- 4 9 T 先端電極
- 4 9 R リング状電極
- 5 0 管状部
- 5 1 チューブ
- 5 4 光ファイバケーブル
- 5 4 c クラッド
- 5 4 d 被覆
- 6 2 , 6 2 ´ 分光器

64, 64' ロングパスフィルタ

65 心筋組織

66 ガラス板

請求の範囲

- [請求項1] 生体内に挿入され、治療対象部位に光を照射して該部位の治療を行う医療用具であって、
- 少なくとも一つのルーメンを有する長尺の医療用具本体と、
- 該医療用具本体内に、該医療用具本体の長尺方向に沿って延長するように挿通された長尺の光拡散体と、光を反射させる反射面を備えた長尺の反射体と、を備え、
- 前記医療用具本体は、外壁の少なくとも一部に、前記長尺方向に沿って延長する光学的に透明な透明外壁部を備え、
- 前記光拡散体は、前記治療対象部位に光を照射する照射手段と、前記治療対象部位からの光を受光する受光手段と、を備え、前記反射面と前記透明外壁部とに挟まれた位置に、前記反射面及び前記透明外壁部に対向して配置されていることを特徴とする医療用具。
- [請求項2] 前記光拡散体は、前記医療用具本体の長尺方向に沿って延長し、前記照射手段を構成する長尺の照射用光拡散体と、該照射用光拡散体とは別体からなり、前記医療用具本体の長尺方向に沿って延長し、前記受光手段を構成する長尺の受光用光拡散体と、からなり、
- 前記照射用光拡散体と前記受光用光拡散体とは、前記反射面と前記透明外壁部とに挟まれた位置に、前記反射面及び前記透明外壁部に対向して、隣接して配置されていることを特徴とする請求項1記載の医療用具。
- [請求項3] 外力を受けない状態において、一周超分の螺旋形状からなるループ状部と、該ループ状部の前記医療用具近位側の端部で屈曲する屈曲部とを備えた先端部を有し、
- 前記照射用光拡散体及び前記受光用光拡散体は、前記先端部のうち、前記螺旋形状の一周以上の領域に延設されていることを特徴とする請求項1又は2記載の医療用具。
- [請求項4] 前記反射面は、前記螺旋形状における外周側を向いており、

前記照射用光拡散体及び前記受光用光拡散体は、前記反射面の前記外周側に位置することを特徴とする請求項3記載の医療用具。

[請求項5] 前記先端部には、該先端部の延長方向に所定の間隔を置いて、複数の電極が周設されていることを特徴とする請求項3又は4記載の医療用具。

[請求項6] 前記先端部の内部には、前記外力を受けない状態において、前記ループ状部及び前記屈曲部を備えた形状からなる形状記憶部材が格納され、

前記医療用具本体は、該医療用具本体の延長方向に延びる複数のルーメンを備え、

前記照射用光拡散体及び前記受光用光拡散体と、前記電極のリード線及び前記形状記憶部材とは、異なる前記ルーメンに格納されていることを特徴とする請求項5記載の医療用具。

[請求項7] 前記複数のルーメンは、前記螺旋形状における内周側に設けられた内周側ルーメンと、前記外周側に設けられた外周側ルーメンとからなり、

前記内周側ルーメンには、前記形状記憶部材と、前記複数の電極に接続される複数のリード線と、が格納され、

前記外周側ルーメンには、前記内周側ルーメンに隣接して前記反射体が配置され、前記反射体の前記外周側に、前記照射用光拡散体及び前記受光用光拡散体が配置されていることを特徴とする請求項6記載の医療用具。

[請求項8] 前記複数のルーメンは、
前記形状記憶部材を格納する形状記憶部材ルーメンと、
前記複数の電極に接続される複数のリード線を格納するリード線ルーメンと、
前記照射用光拡散体を格納する照射用光拡散体ルーメンと、
該照射用光拡散体ルーメンに前記医療用具本体の周方向において隣

接し、前記受光用光拡散体を格納する受光用光拡散体ルーメンと、からなり、

前記照射用光拡散体ルーメン及び前記受光用光拡散体ルーメンは、前記医療用具本体の前記外周側に設けられていることを特徴とする請求項 6 記載の医療用具。

[請求項9] 不整脈の光線力学的治療に用いられるレーザカテーテルからなることを特徴とする請求項 1 乃至 8 記載の医療用具。

[請求項10] 請求項 1 乃至 9 記載の医療用具と、
該医療用具の前記光拡散体に励起光を投光する光源と、
前記医療用具の前記光拡散体から受光した蛍光を検出する検出手段と、
該検出手段から、検出した前記励起光及び前記蛍光の信号を受信し、該信号に基づき、前記医療用具により行われている光線治療の進行度を算出する演算手段と、を備えることを特徴とする光線治療装置。

補正された請求の範囲
[2015年3月5日(05.03.2015)国際事務局受理]

[請求項 1] (補正後) 生体内に挿入され、治療対象部位に光を照射して該部位の治療を行う医療用具であって、

少なくとも一つのルーメンを有する長尺の医療用具本体と、

該医療用具本体内に、該医療用具本体の長尺方向に沿って延長するように挿通された長尺の光拡散体と、光を反射させる反射面を備えた長尺の反射体と、を備え、

前記医療用具本体は、外壁の少なくとも一部に、前記長尺方向に沿って延長する光学的に透明な透明外壁部を備え、

前記光拡散体は、前記治療対象部位に光を照射する照射手段と、前記治療対象部位からの光を受光する受光手段と、を備え、前記反射面と前記透明外壁部とに挟まれた位置に、前記反射面及び前記透明外壁部に対向して配置され、

外力を受けない状態において、一周超分の螺旋形状からなるループ状部と、該ループ状部の前記医療用具近位側の端部で屈曲する屈曲部とを備え、電極が設けられた先端部を有し、

該先端部の内部には、前記外力を受けない状態において、前記ループ状部及び前記屈曲部を備えた形状からなる形状記憶部材が格納され、

前記医療用具本体は、該医療用具本体の延長方向に延びて、前記螺旋形状における内周側に設けられた内周側ルーメンと、前記外周側に設けられた外周側ルーメンとを備え、

前記内周側ルーメンには、前記形状記憶部材と、前記電極に接続されるリード線と、が格納され、

前記外周側ルーメンには、前記内周側ルーメンに隣接して前記反射体が配置され、前記反射体の前記外周側に、前記光拡散体が配置されていることを特徴とする医療用具。

[請求項 2] (補正後) 前記光拡散体は、前記医療用具本体の長尺方向に沿って延長し、前記照射手段を構成する長尺の照射用光拡散体と、該照射用光拡散体とは別体からなり、前記医療用具本体の長尺方向に沿って延長し、前記受光手段を構成する長尺の受光用光拡散体と、からなり、

前記照射用光拡散体と前記受光用光拡散体とは、隣接して配置されていることを特徴とする請求項 1 記載の医療用具。

補正された用紙 (条約第19条)

[請求項 3] (補正後) 前記照射用光拡散体及び前記受光用光拡散体は、前記先端部のうち、前記螺旋形状の一周以上の領域に延設されていることを特徴とする請求項 2 記載の医療用具。

[請求項 4] (補正後) 前記反射面は、前記螺旋形状における外周側を向いており、

前記照射用光拡散体及び前記受光用光拡散体は、前記反射面の前記外周側に位置することを特徴とする請求項 2 記載の医療用具。

[請求項 5] (補正後) 前記先端部には、該先端部の延長方向に所定の間隔を置いて、複数の前記電極が周設されていることを特徴とする請求項 1 記載の医療用具。

[請求項 6] (補正後) 前記内周側ルーメンは、
前記形状記憶部材を格納する形状記憶部材ルーメンと、
前記複数の電極に接続される複数のリード線を格納するリード線ルーメンと、を備え、
前記外周側ルーメンは、
前記照射用光拡散体を格納する照射用光拡散体ルーメンと、
該照射用光拡散体ルーメンに前記医療用具本体の周方向において隣接し、前記受光用光拡散体を格納する受光用光拡散体ルーメンと、を備え、
前記照射用光拡散体ルーメン及び前記受光用光拡散体ルーメンは、前記医療用具本体の前記外周側に設けられていることを特徴とする請求項 1 記載の医療用具。

[請求項 7] (補正後) 不整脈の光線力学的治療に用いられるレーザカテーテルからなることを特徴とする請求項 1 記載の医療用具。

[請求項 8] (補正後) 請求項 1 記載の医療用具と、
該医療用具の前記光拡散体に励起光を投光する光源と、
前記医療用具の前記光拡散体から受光した蛍光を検出する検出手段と、
該検出手段から、検出した前記励起光及び前記蛍光の信号を受信し、該信号に基づき、前記医療用具により行われている光線治療の進行度を算出する演算手段と、を備えることを特徴とする光線治療装置。

[請求項 9] (削除)

[請求項 10] (削除)

条約第 19 条 (1) に基づく説明書

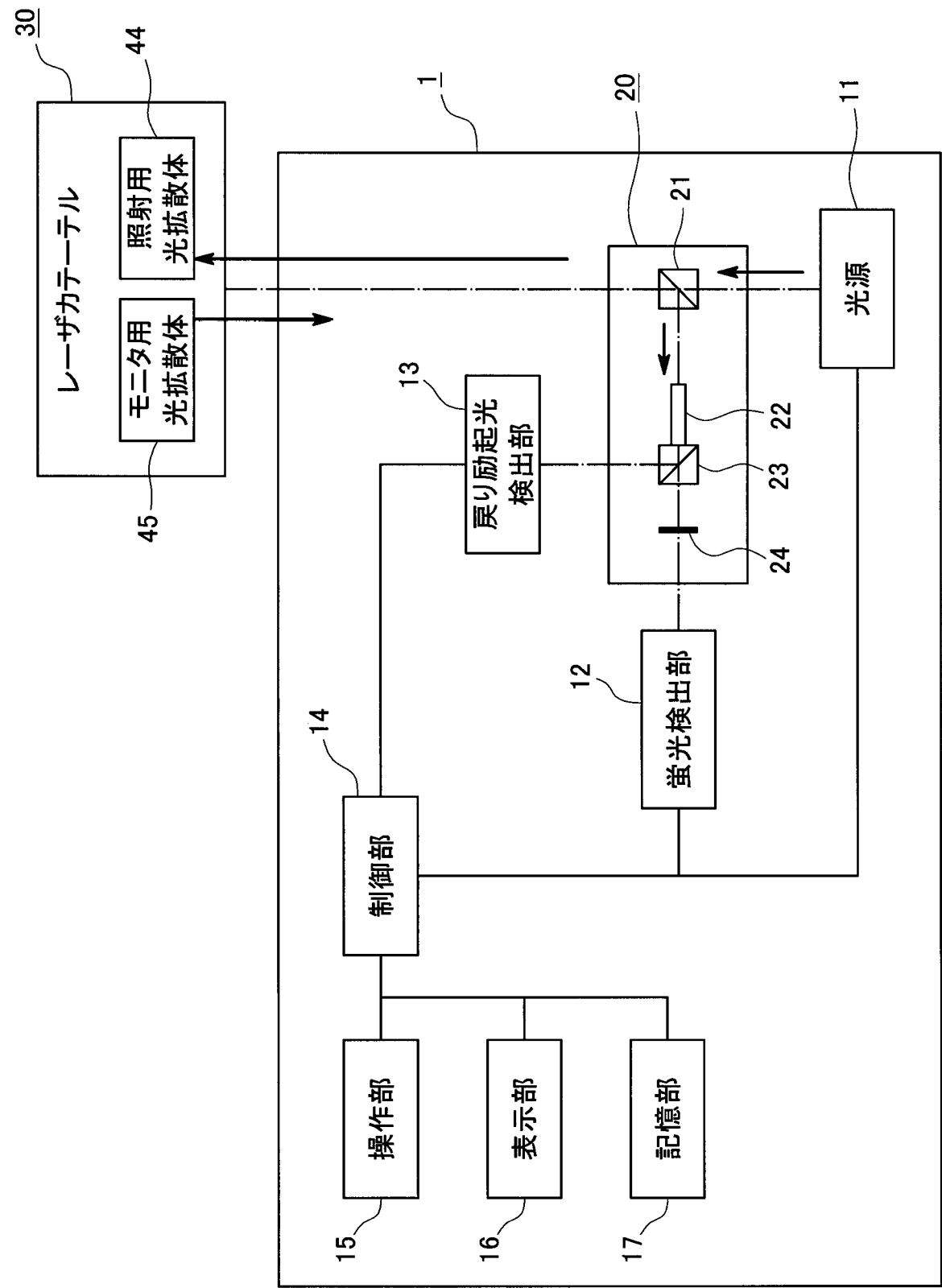
請求の範囲第 1 項の「前記医療用具本体は、該医療用具本体の延長方向に延びて、前記螺旋形状における内周側に設けられた内周側ルーメンと、前記外周側に設けられた外周側ルーメンとを備え、前記内周側ルーメンには、前記形状記憶部材と、前記電極に接続されるリード線と、が格納され、前記外周側ルーメンには、前記内周側ルーメンに隣接して前記反射体が配置され、前記反射体の前記外周側に、前記光拡散体が配置されている」への限定は、国際出願時における請求の範囲第 7 項の要件を、請求項 1 に追加したものである。この要件は、国際調査報告においてカテゴリー Y が付された 5 つの引用文献 (JP2012-510084A, JP2008-520363A, JP2013-13726A, JP2009-56290A, JP2011-212423A) に記載がない。

本願発明は、補正後の請求の範囲第 1 項に係る構成を備えることにより、

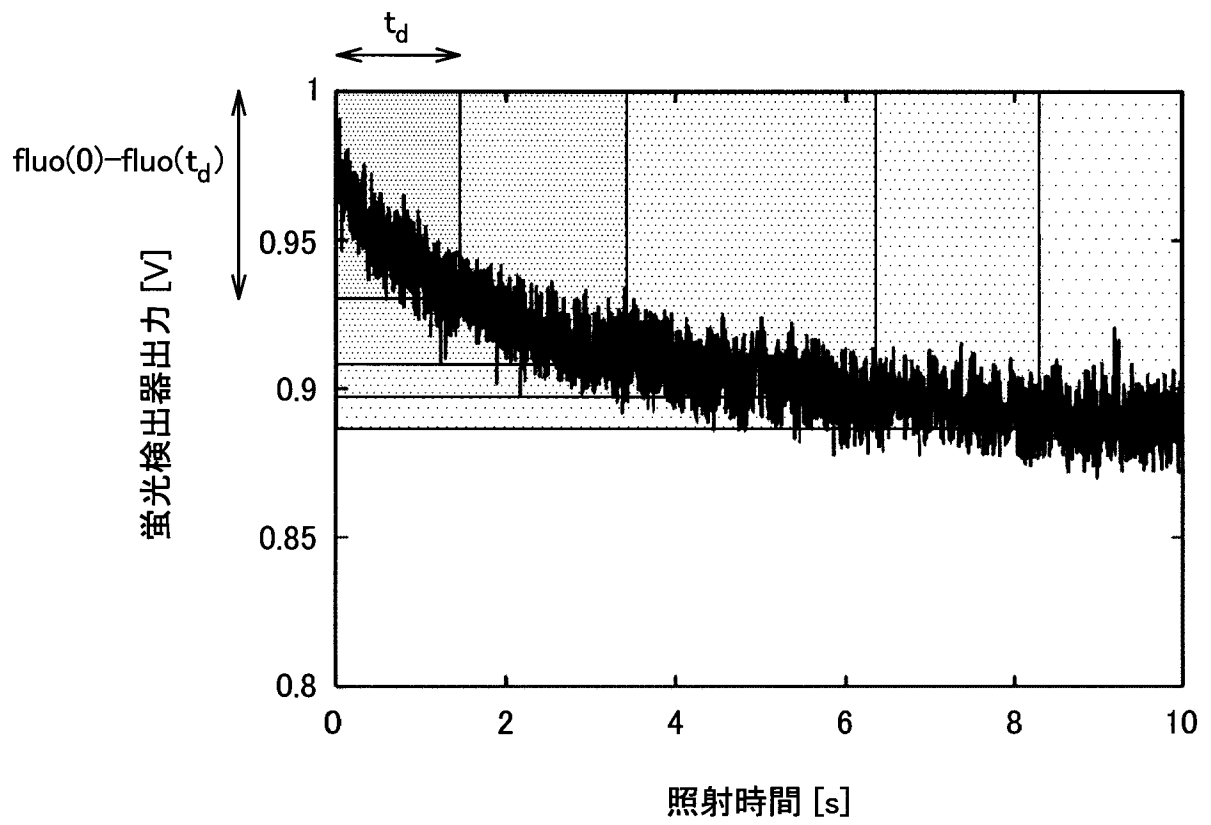
「光拡散体が、螺旋形状における外周側に位置し、その他の構成が、内周側に位置するため、螺旋形状の外側に向かう光照射及び螺旋形状の外側からの受光を担保できる。

従って、治療対象部位に集中した光照射が可能となると同時に、治療対象以外の部位が光照射を受けることを防止できる。その結果、治療対象ではない血液への照射量を低減し、溶血などの血液への障害を抑制することができる。」という効果を得たものである (国際出願時における明細書の段落 0022)。

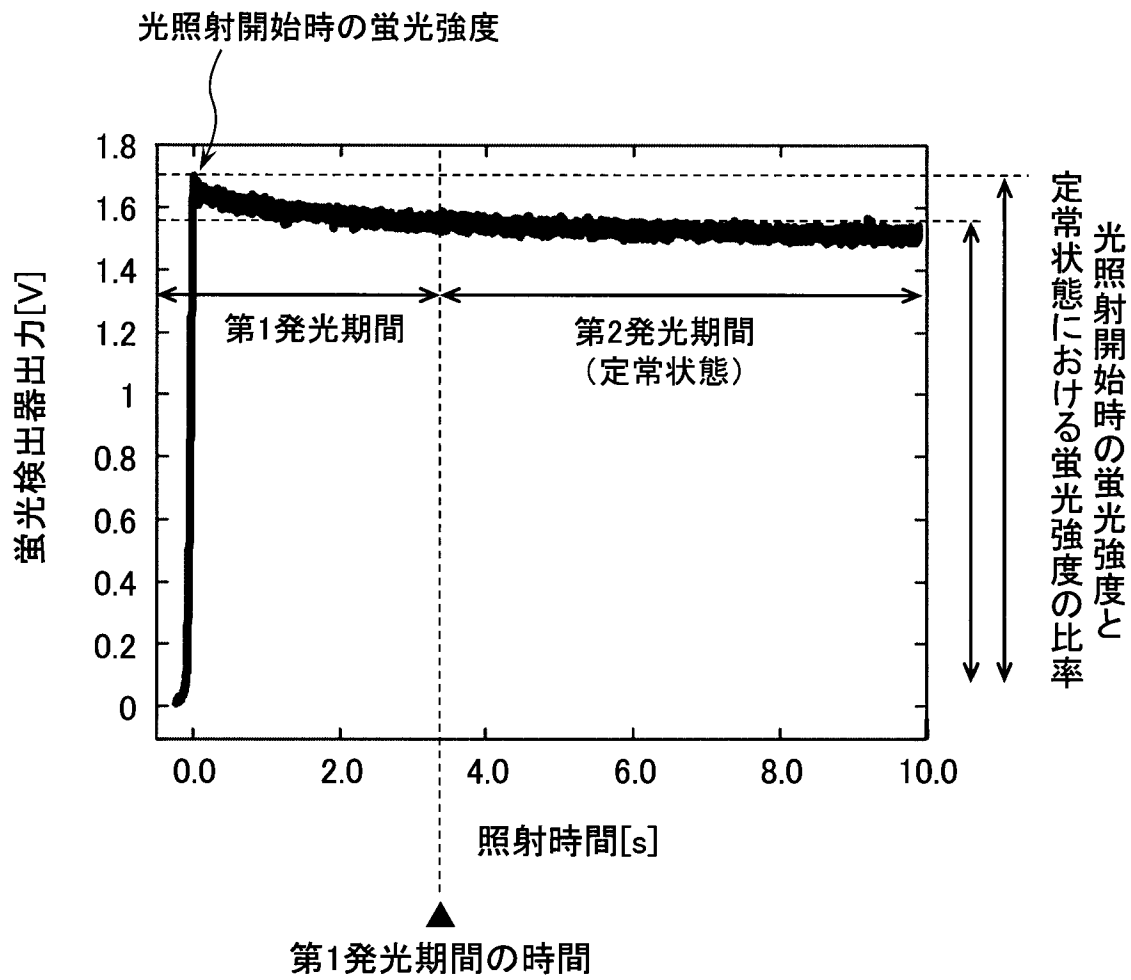
[図1]



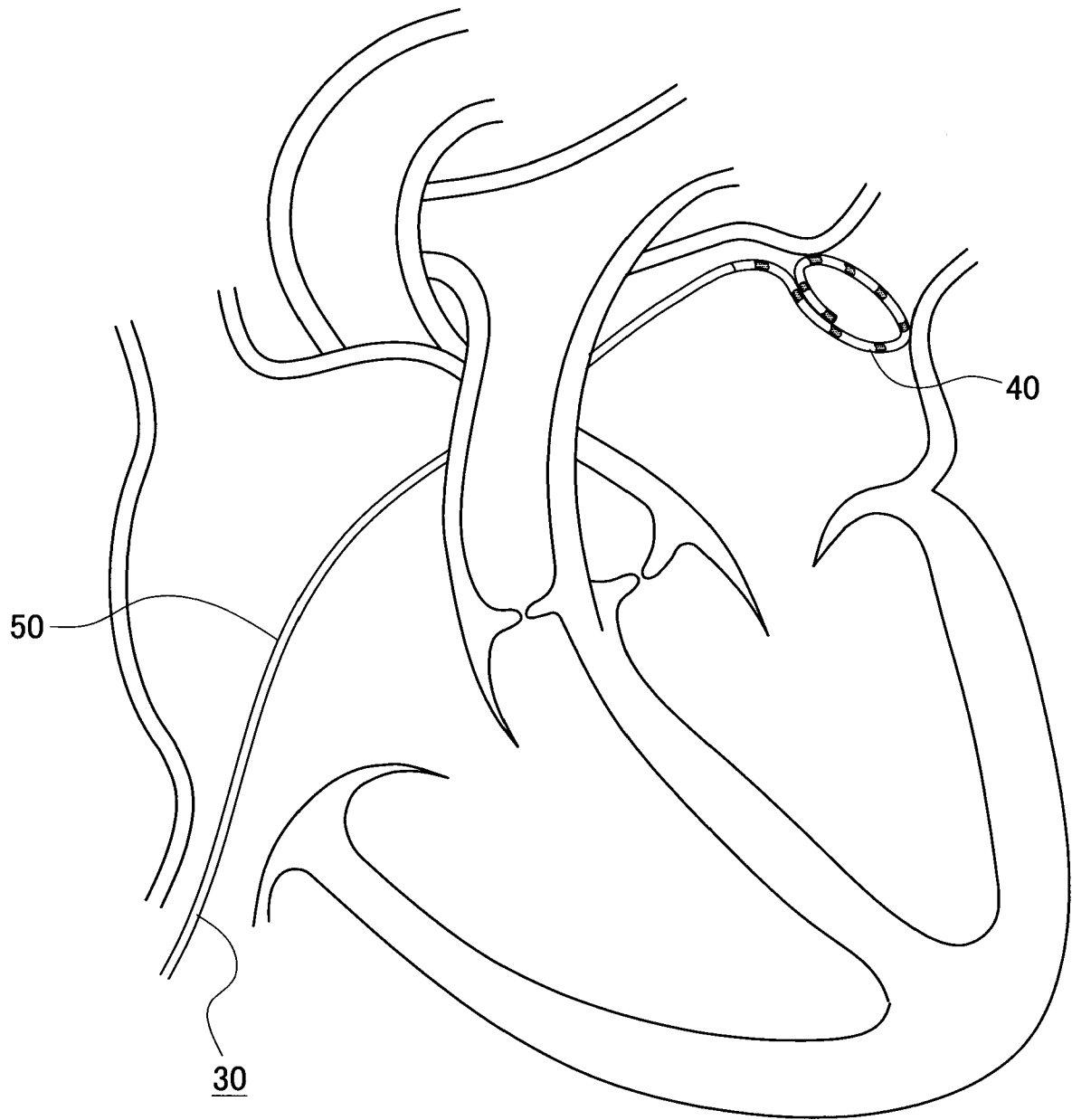
[図2]

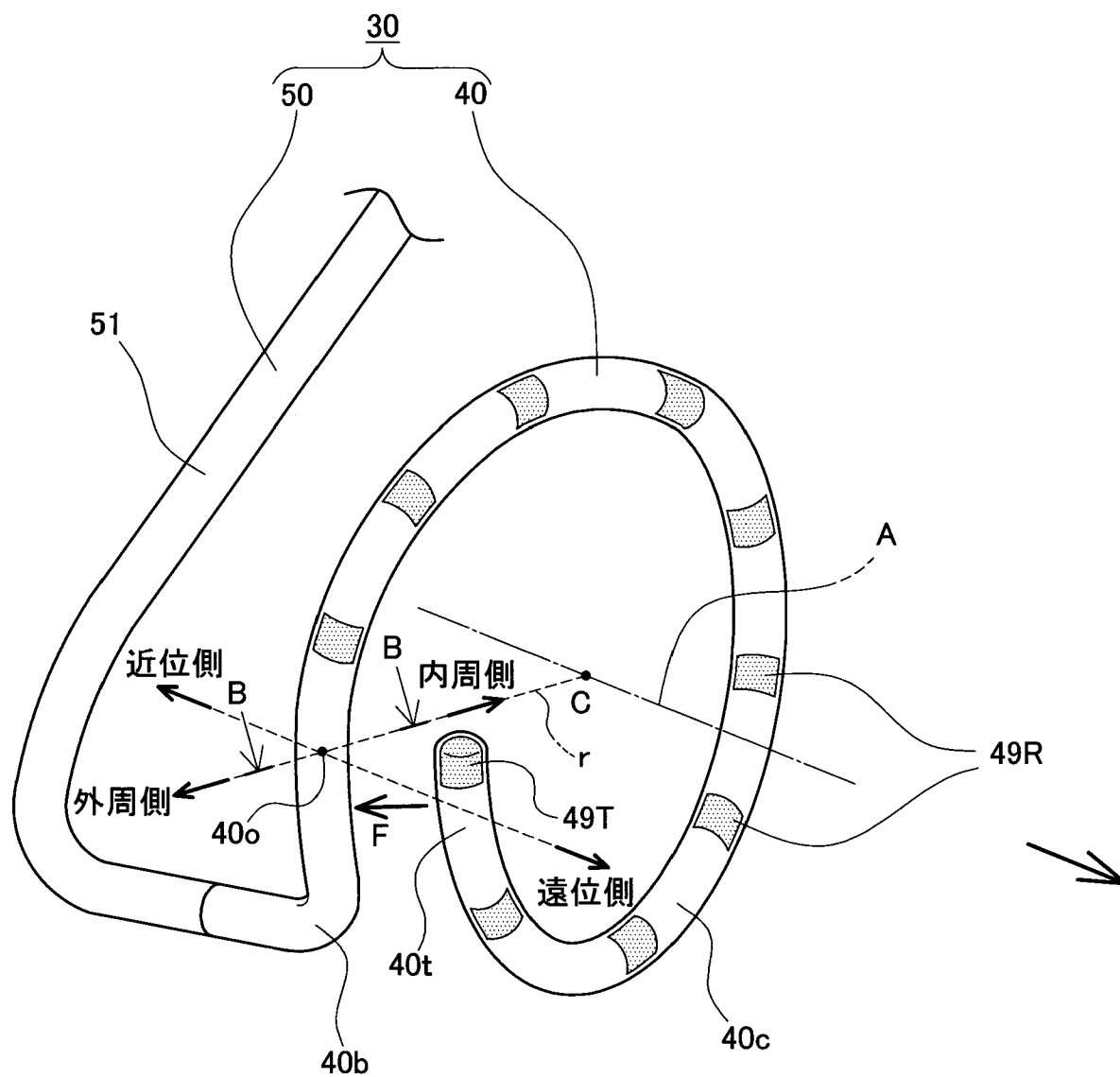


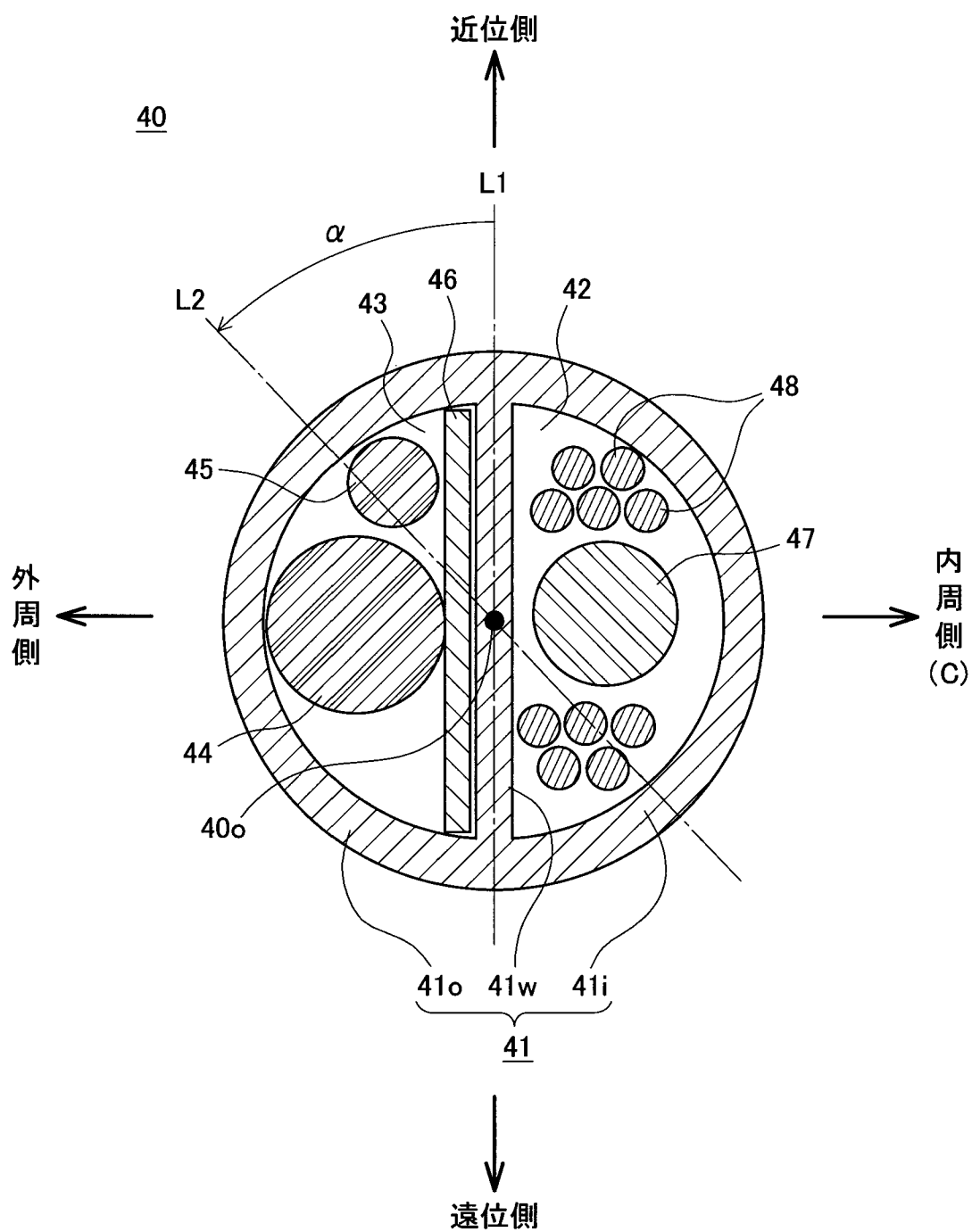
[図3]

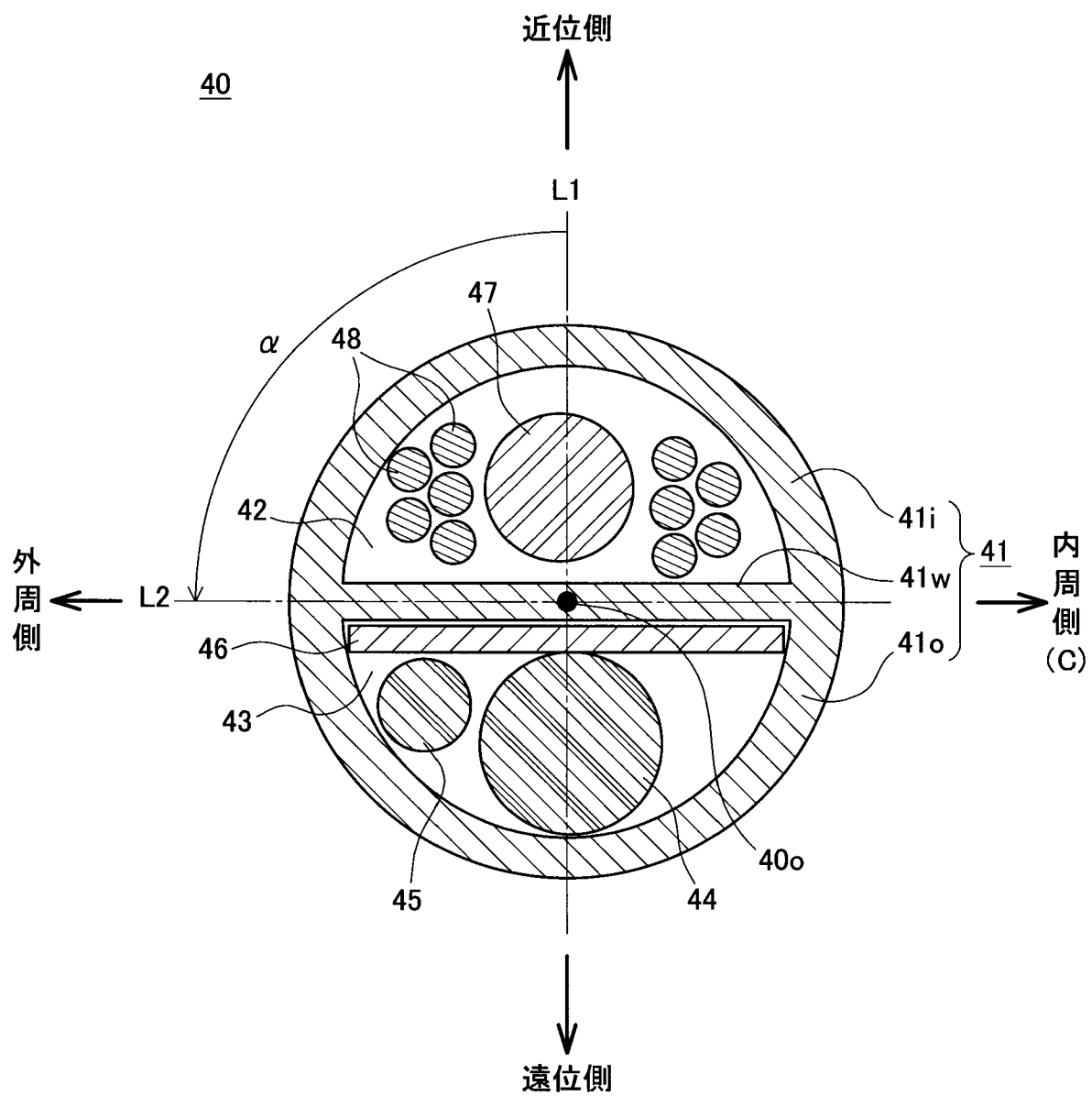


[図4]

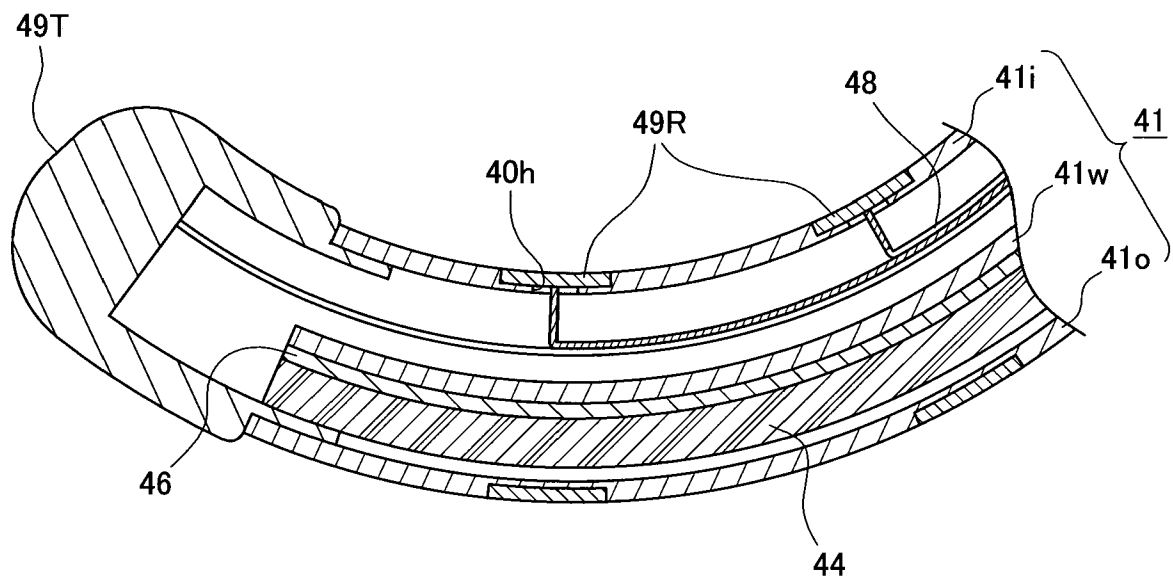




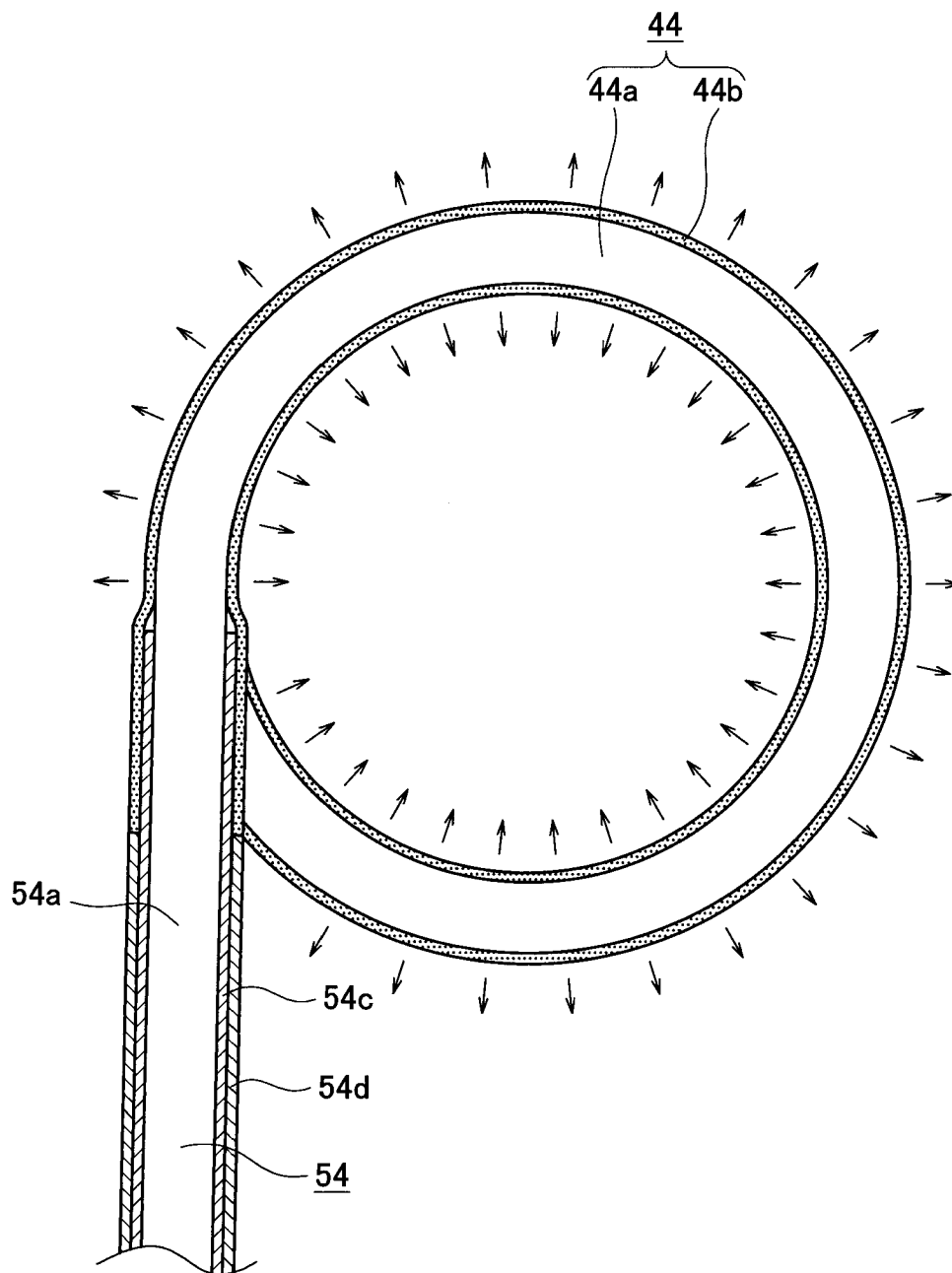




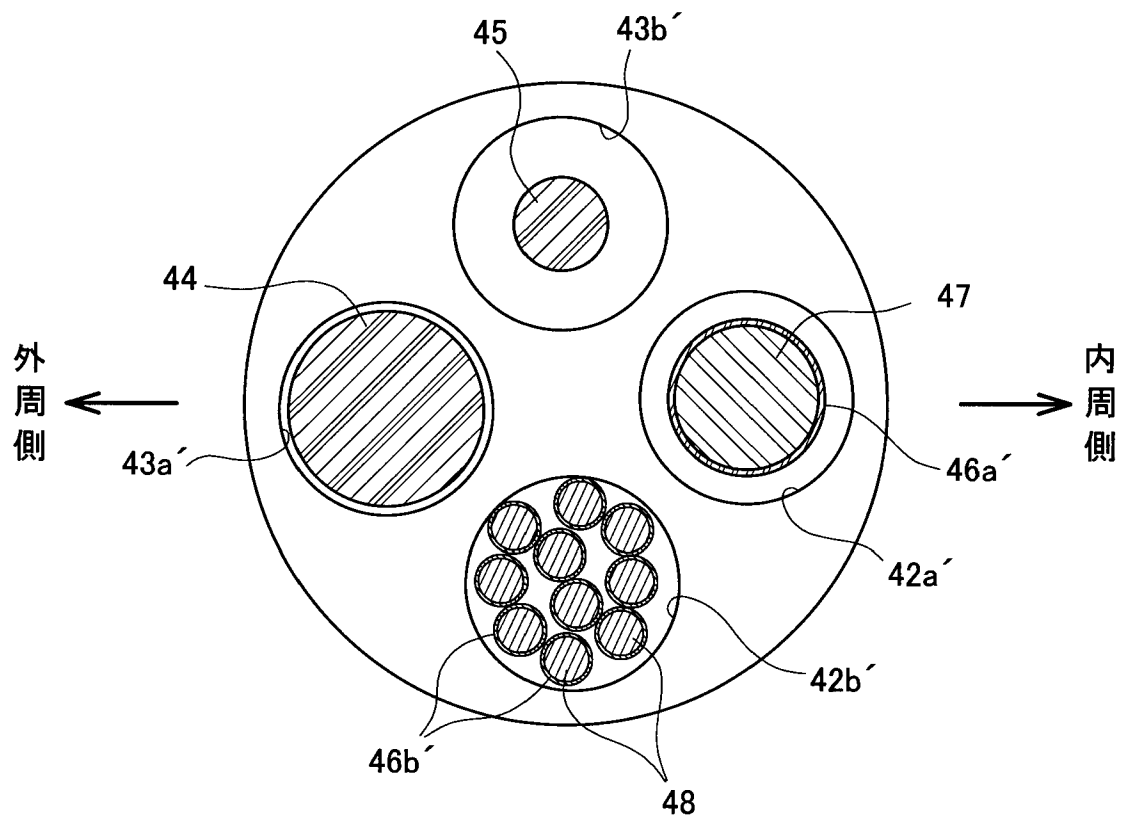
[図8]



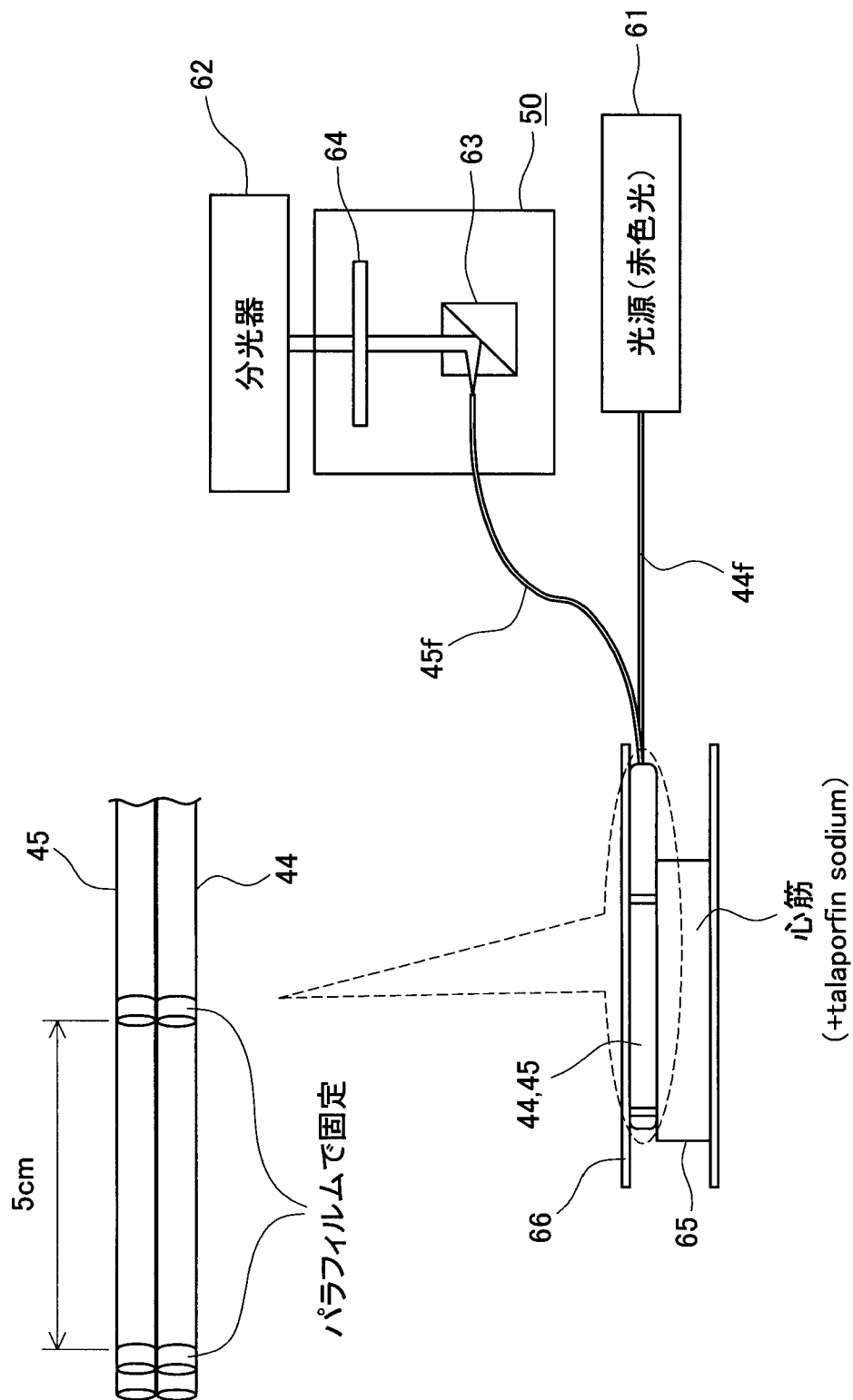
[図9]



[図10]

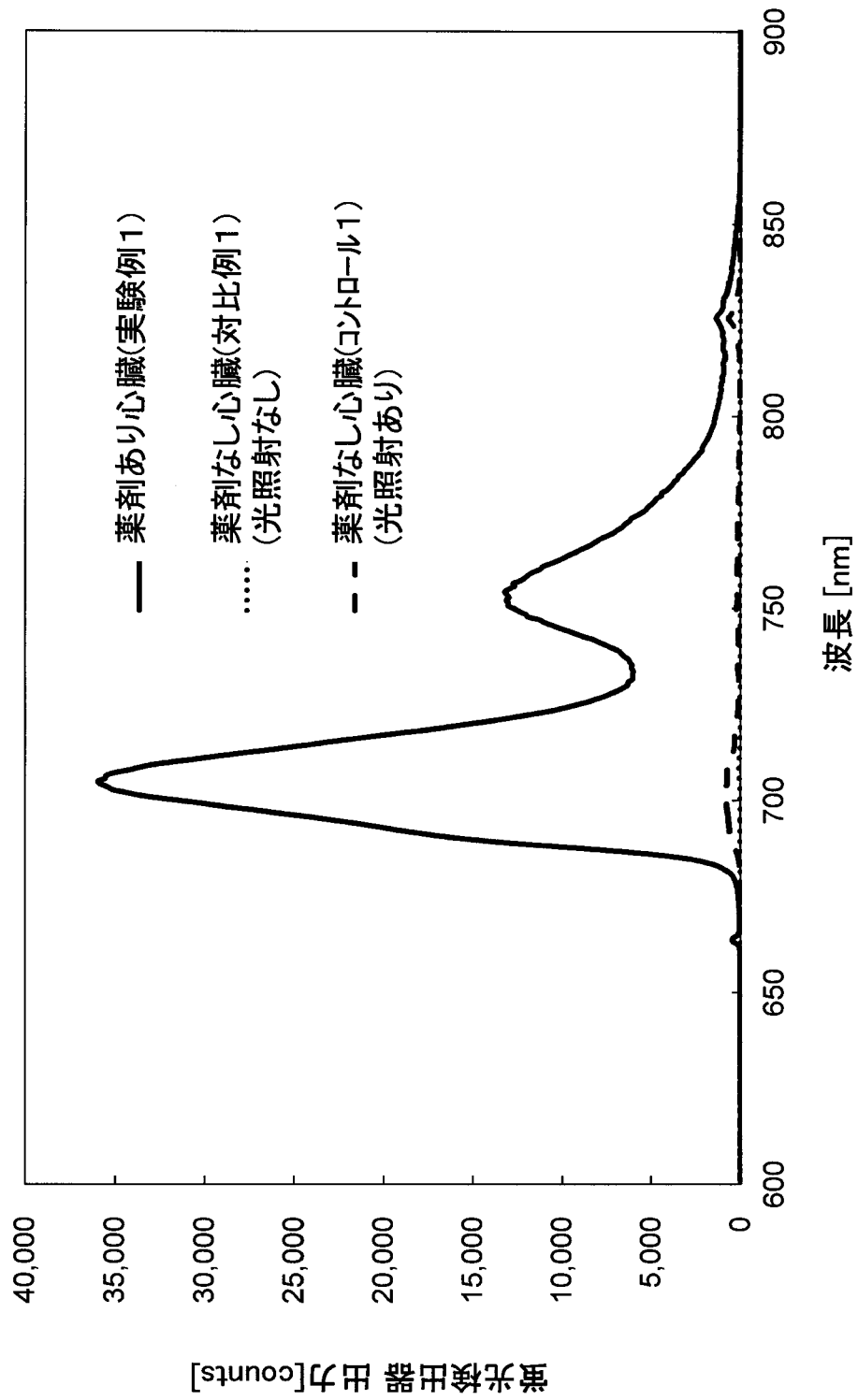
40

[図11]



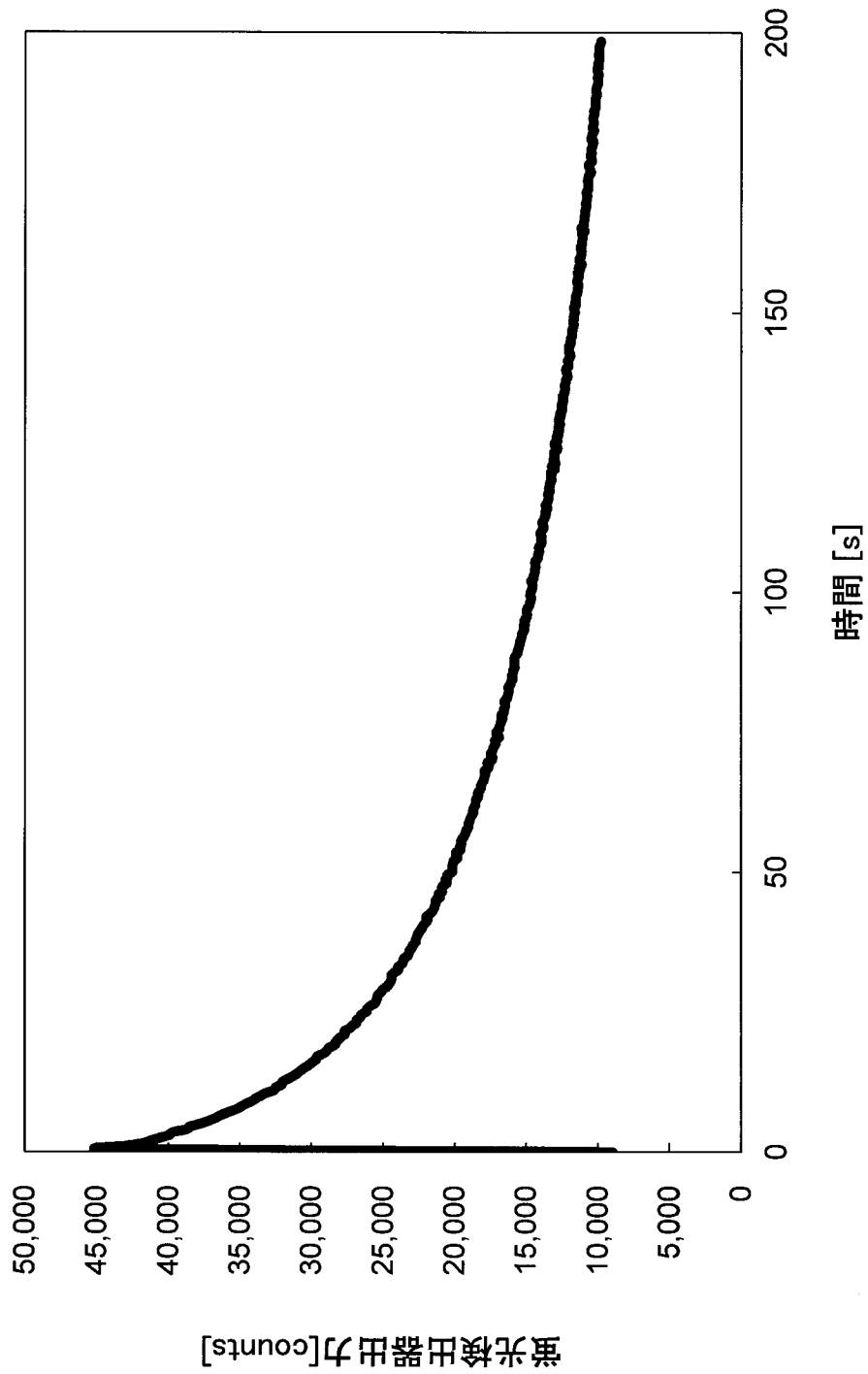
[図12]

実験例1, 対比例1, コントロール1のスペクトル: 薬剤浸漬の有無での比較
心筋の蛍光スペクトル(実験例1, 対比例1) 及びバックグラウンドスペクトル(コントロール1)



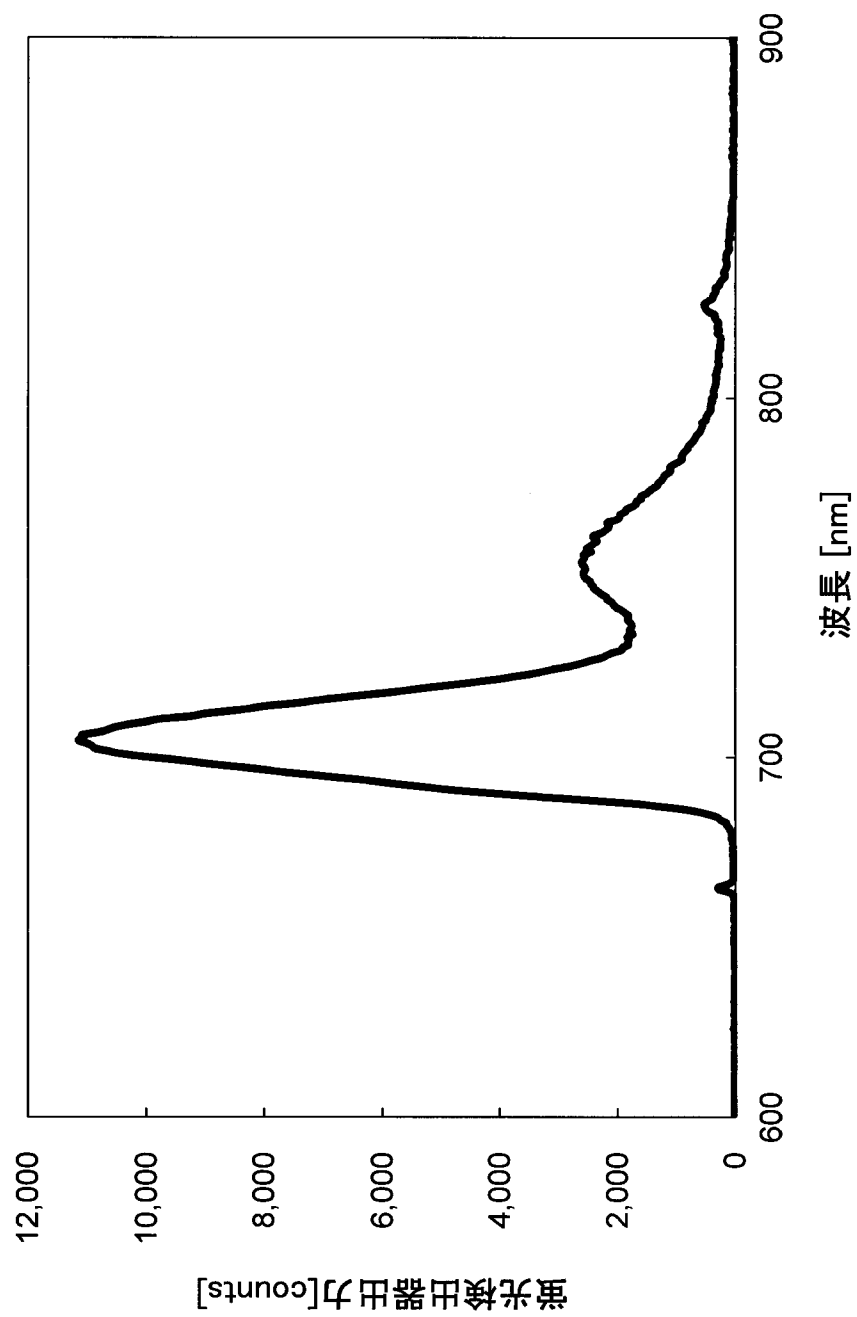
[図13]

波長704 nmにおける薬剤浸漬心筋組織(実験例1)の蛍光強度経時変化

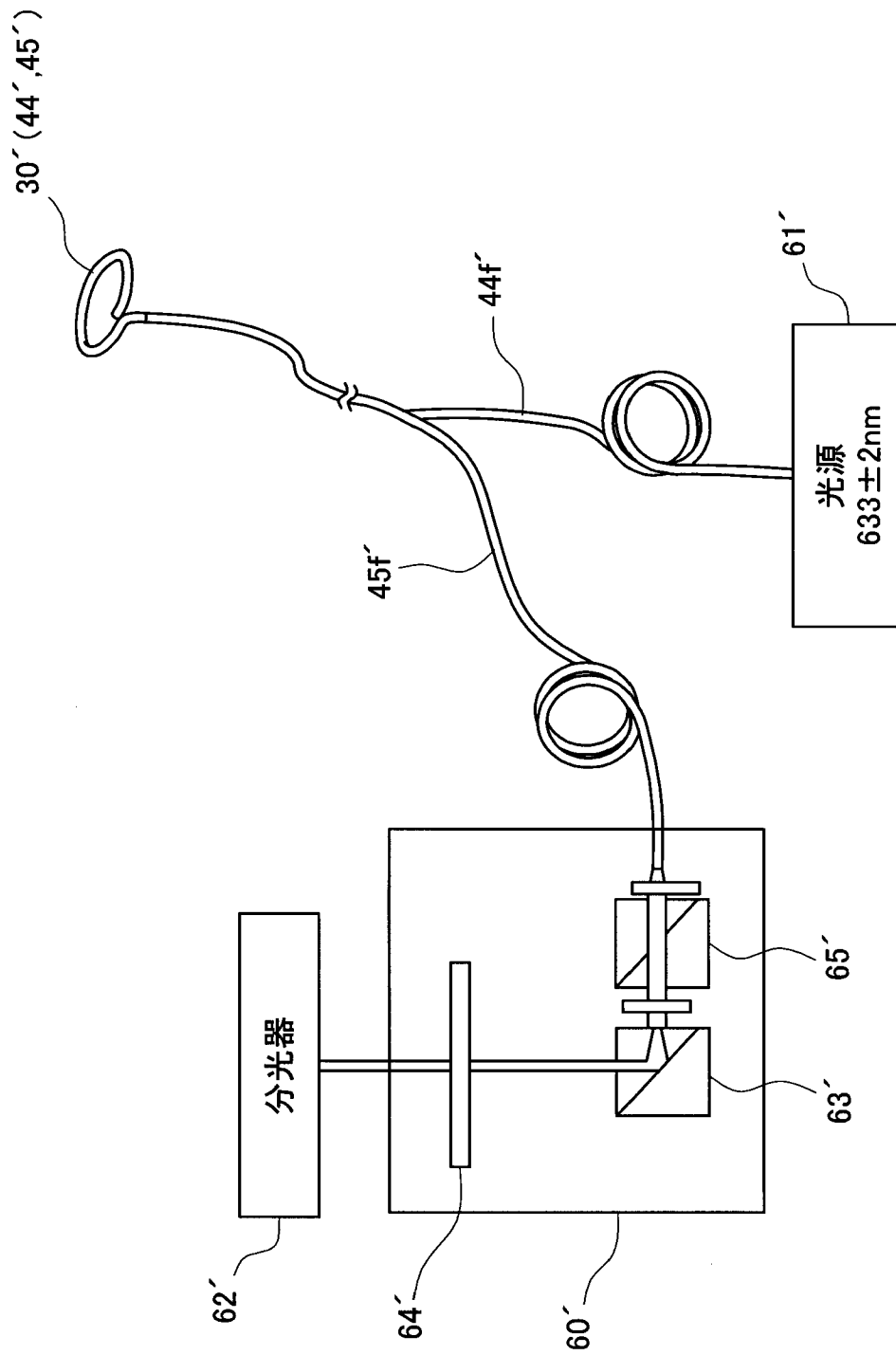


[図14]

タラポルフインナトリウム溶液(コントロール2)の蛍光スペクトル

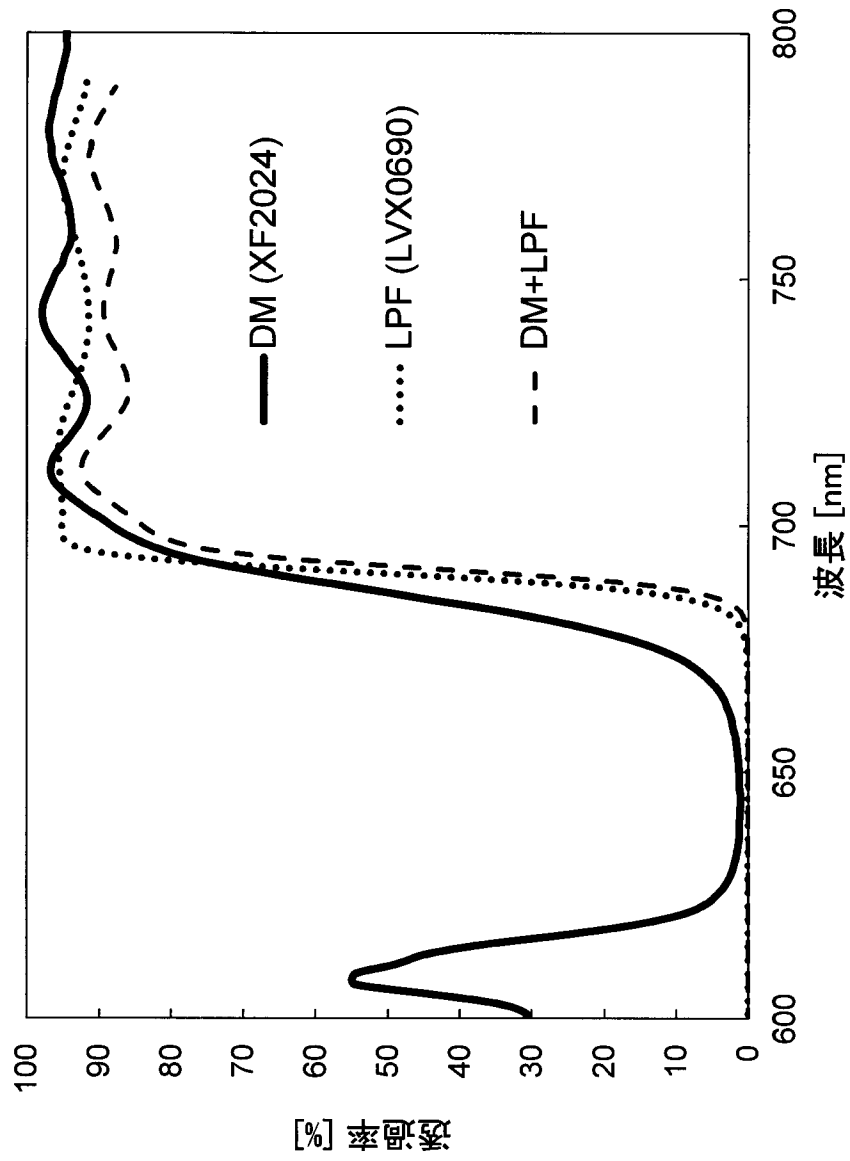


[図15]

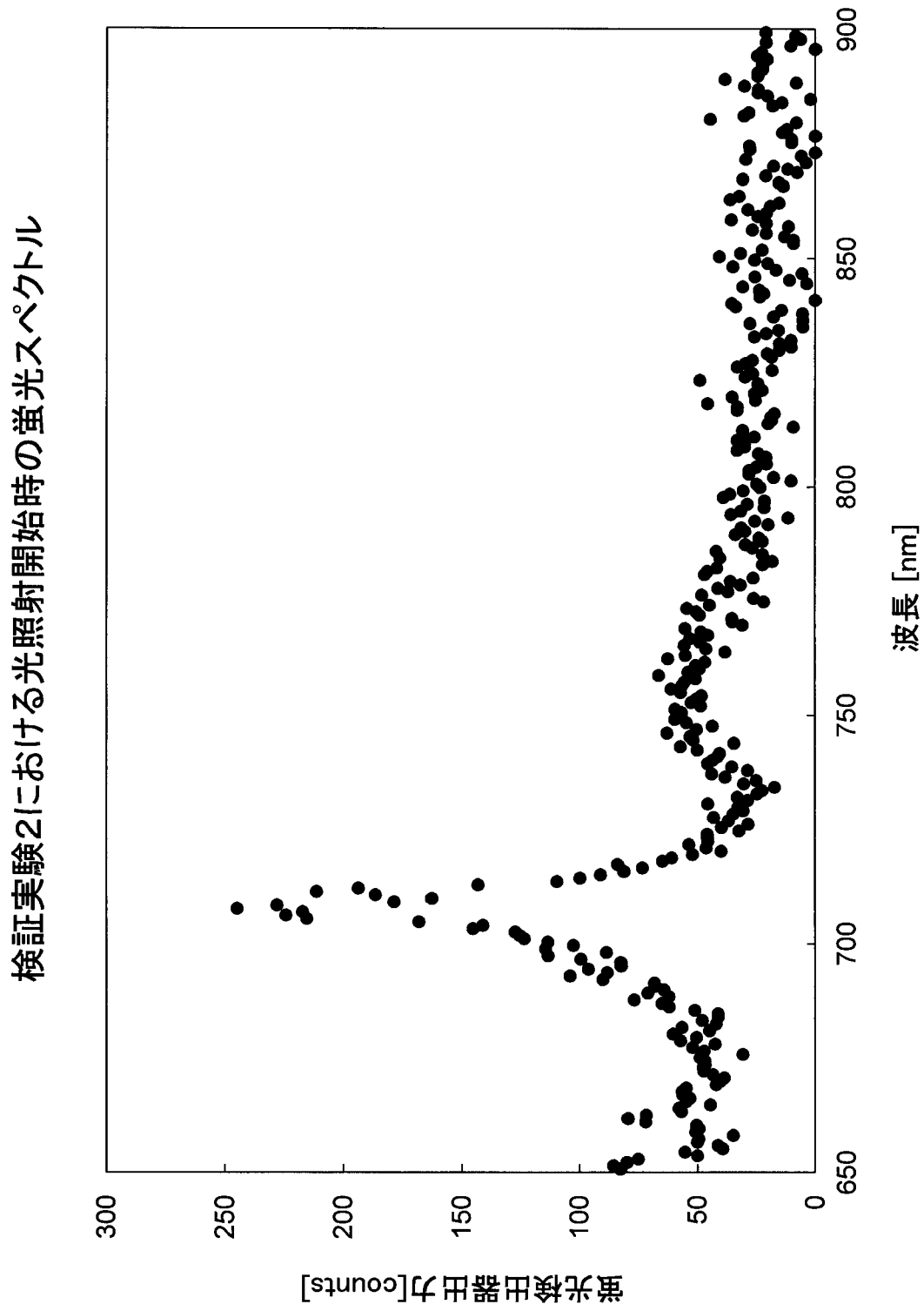


[図16]

偏光ビームプリッタ65', ダイクロイックミラー63'の透過スペクトル

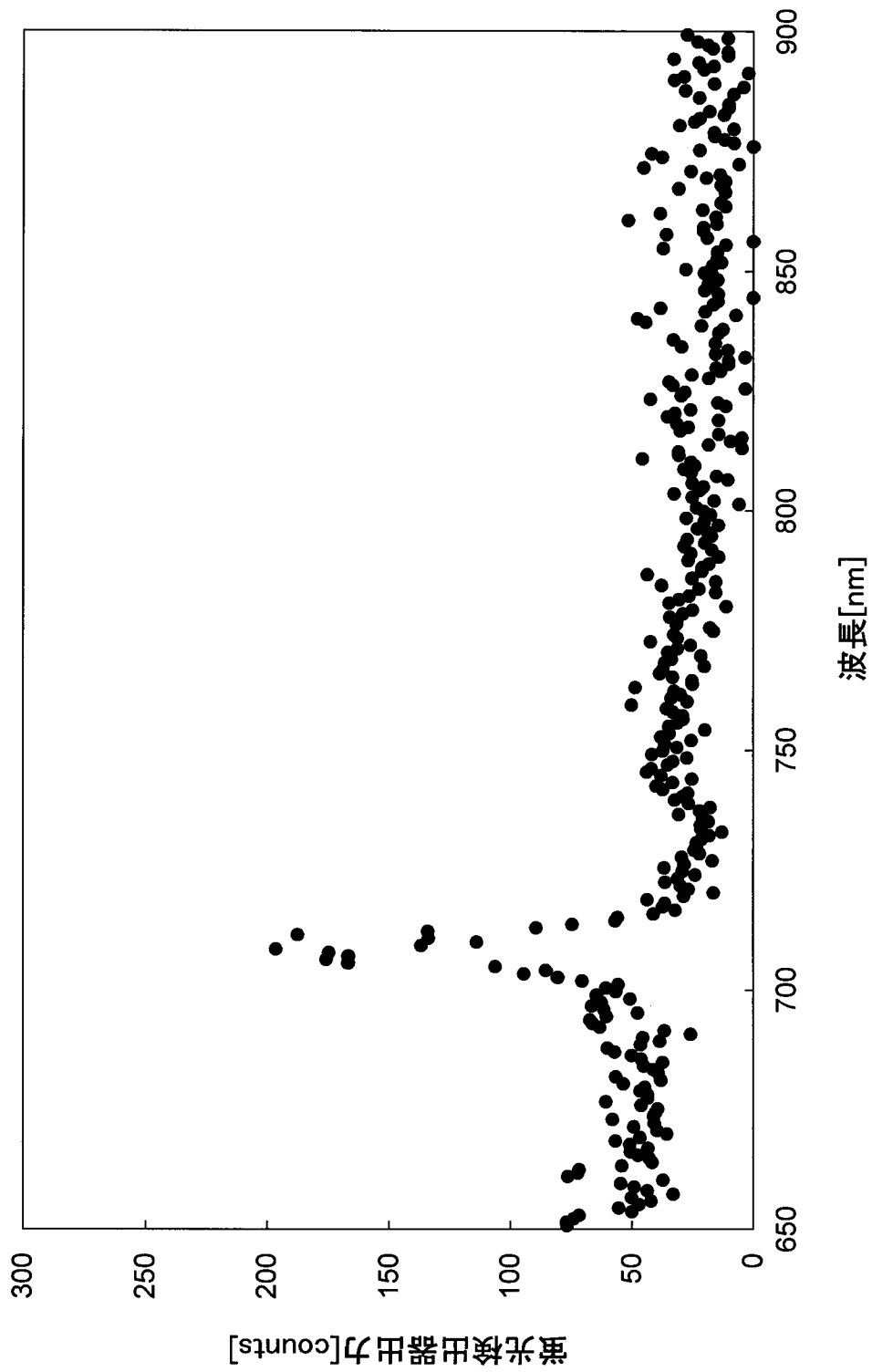


[図17]



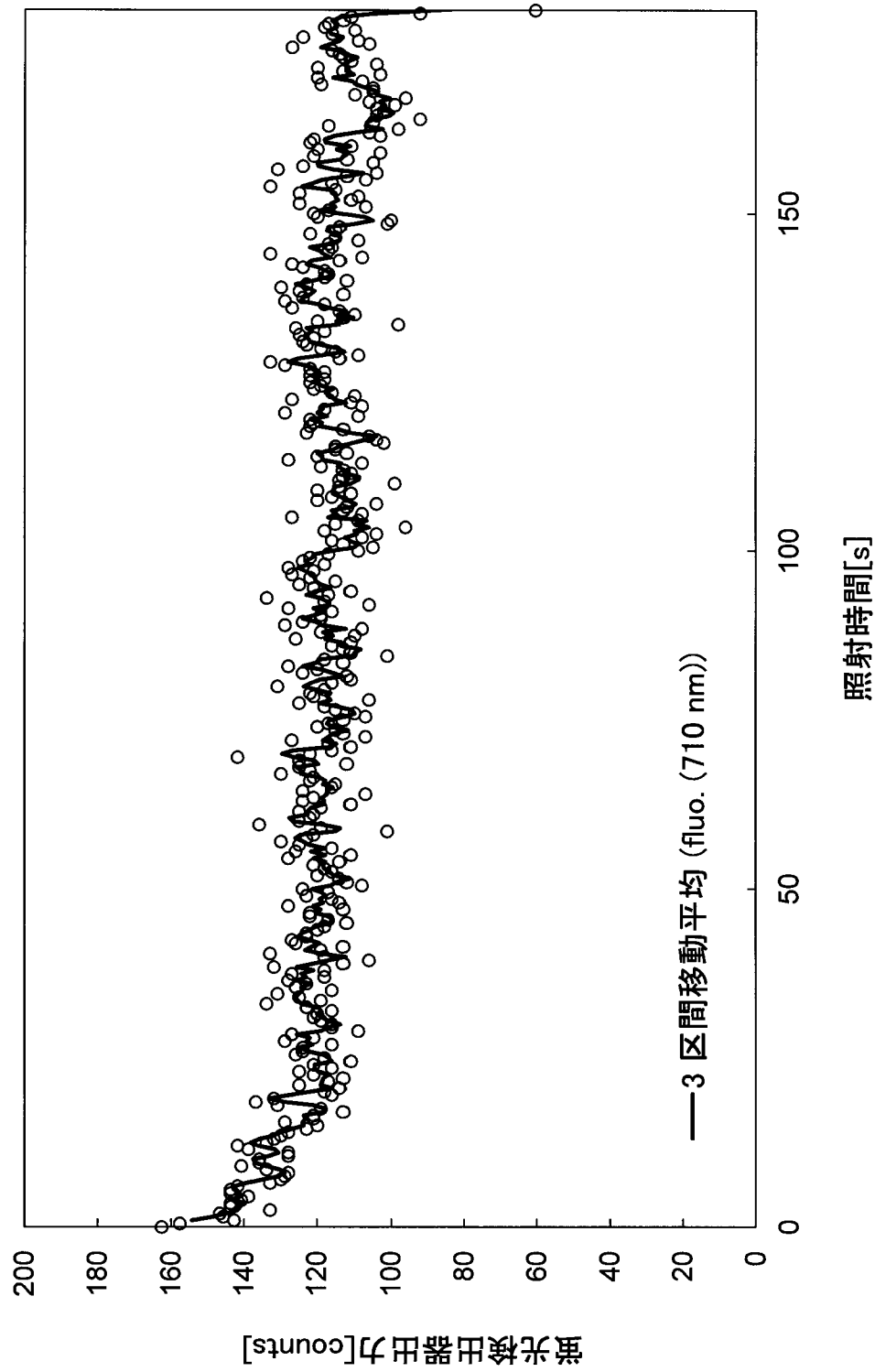
[図18]

検証実験2における3分光照射時点の蛍光スペクトル



[図19]

検証実験2の波長710 nmにおける蛍光強度経時変化



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/079420

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61N5/067(2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61N5/00-5/10, A61B13/00-18/28, A61M25/00-25/18

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2015
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2015	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2015

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	JP 2012-510084 A (Vimecon GmbH), 26 April 2012 (26.04.2012), paragraphs [0017] to [0024]; fig. 1 to 2 & WO 2010/060924 A1 & US 2011/0230941 A1	1-6, 9-10 7-8
Y	JP 2008-520363 A (Biosense Webster, Inc.), 19 June 2008 (19.06.2008), paragraph [0017]; fig. 1 & US 2006/0122587 A1 & WO 2006/055733 A1	1-6, 9-10
Y	JP 2013-13726 A (Biosense Webster (Israel), Ltd.), 24 January 2013 (24.01.2013), paragraphs [0020], [0027]; fig. 2, 6 & US 2013/0006238 A1 & EP 2540245 A1	5-6

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
09 January 2015 (09.01.15)

Date of mailing of the international search report
27 January 2015 (27.01.15)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/079420

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2009-56290 A (Biosense Webster, Inc.), 19 March 2009 (19.03.2009), paragraphs [0025], [0033], [0039]; fig. 4, 6 & US 2009/0005771 A1 & EP 2008602 A1	6
Y	JP 2011-212423 A (Sony Corp.), 27 October 2011 (27.10.2011), paragraphs [0051], [0052], [0054]; fig. 1 to 3 & US 2013/0123642 A1 & EP 2548616 A1	10
A	US 2009/0275931 A1 (MARKUS Kai Ulf), 05 November 2009 (05.11.2009), entire text; all drawings & WO 2007/118745 A1	1-10
A	JP 2005-512668 A (AFX, Inc.), 12 May 2005 (12.05.2005), paragraphs [0072], [0100] to [0103]; fig. 9, 11, 14A to 14B & US 2002/0087151 A1 & WO 2003/053259 A2	1-10
A	WO 2011/105631 A1 (Keio University), 01 September 2011 (01.09.2011), entire text; all drawings & US 2012/0330293 A1 & EP 2540247 A1	1-10
A	JP 2008-501444 A (Edwards Lifesciences Corp.), 24 January 2008 (24.01.2008), entire text; all drawings & US 2005/0273090 A1 & WO 2006/007305 A2	1-10
E,A	JP 2014-221117 A (Arai MedPhoton Research Laboratories, Corp.), 27 November 2014 (27.11.2014), entire text; all drawings (Family: none)	1-10

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. A61N5/067(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. A61N5/00-5/10, A61B13/00-18/28, A61M25/00-25/18

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 5 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 5 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 5 年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y A	JP 2012-510084 A（フィメコン・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング）2012.04.26, 段落【0017】－【0024】、第1－2図 & WO 2010/060924 A1 & US 2011/0230941 A1	1-6, 9-10 7-8
Y	JP 2008-520363 A（バイオセンス・ウェブスター・インコーポレイテッド）2008.06.19, 段落【0017】、第1図 & US 2006/0122587 A1 & WO 2006/055733 A1	1-6, 9-10

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

0 9 . 0 1 . 2 0 1 5

国際調査報告の発送日

2 7 . 0 1 . 2 0 1 5

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

森林 宏和

電話番号 03-3581-1101 内線 3386

3 I

3 0 2 5

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	JP 2013-13726 A (バイオセンス・ウェブスター・(イスラエル)・リミテッド) 2013.01.24, 段落【0020】,【0027】, 第2, 6図 & US 2013/0006238 A1 & EP 2540245 A1	5-6
Y	JP 2009-56290 A (バイオセンス・ウェブスター・インコーポレーテッド) 2009.03.19, 段落【0025】,【0033】,【0039】, 第4, 6図 & US 2009/0005771 A1 & EP 2008602 A1	6
Y	JP 2011-212423 A (ソニー株式会社) 2011.10.27, 段落【0051】,【0052】,【0054】, 第1-3図 & US 2013/0123642 A1 & EP 2548616 A1	10
A	US 2009/0275931 A1 (MARKUS Kai Ulf) 2009.11.05, 全文, 全図 & WO 2007/118745 A1	1-10
A	JP 2005-512668 A (エー・エフ・エックス・インコーポレーテッド) 2005.05.12, 段落【0072】,【0100】-【0103】, 第9, 11, 14A-14B図 & US 2002/0087151 A1 & WO 2003/053259 A2	1-10
A	WO 2011/105631 A1 (学校法人慶應義塾) 2011.09.01, 全文, 全図 & US 2012/0330293 A1 & EP 2540247 A1	1-10
A	JP 2008-501444 A (エドワーズ ライフサイエンシーズ コーポレイション) 2008.01.24, 全文, 全図 & US 2005/0273090 A1 & WO 2006/007305 A2	1-10
E, A	JP 2014-221117 A (株式会社アライ・メッドフoton研究所) 2014.11.27, 全文, 全図 (ファミリーなし)	1-10