

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6377906号  
(P6377906)

(45) 発行日 平成30年8月22日 (2018. 8. 22)

(24) 登録日 平成30年8月3日 (2018. 8. 3)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 F 9/00 (2006. 01)

A 6 1 F 9/00

A 6 1 B 3/107 (2006. 01)

A 6 1 B 3/10

H

請求項の数 10 (全 51 頁)

(21) 出願番号	特願2013-501337 (P2013-501337)	(73) 特許権者	510017365
(86) (22) 出願日	平成23年3月18日 (2011. 3. 18)		アヴェドロ・インコーポレーテッド
(65) 公表番号	特表2013-521988 (P2013-521988A)		AVEDRO, INC.
(43) 公表日	平成25年6月13日 (2013. 6. 13)		アメリカ合衆国、マサチューセッツ 02
(86) 国際出願番号	PCT/US2011/029033		451、ウォルサム、ジョーンズ・ロード
(87) 国際公開番号	W02011/116306		201、ウェスト・フィフス・フロア
(87) 国際公開日	平成23年9月22日 (2011. 9. 22)	(74) 代理人	110001508
審査請求日	平成26年3月14日 (2014. 3. 14)		特許業務法人 津国
審査番号	不服2016-15732 (P2016-15732/J1)	(72) 発明者	ミューラー、デイビッド
審査請求日	平成28年10月21日 (2016. 10. 21)		アメリカ合衆国、マサチューセッツ 02
(31) 優先権主張番号	61/423, 375		108、ボストン、チェスナット・ストリ
(32) 優先日	平成22年12月15日 (2010. 12. 15)		ート 87
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	61/409, 103		
(32) 優先日	平成22年11月1日 (2010. 11. 1)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 眼治療を適用およびモニターするためのシステム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

人間の眼の角膜に適用された架橋剤を活性化するためのシステムであって、

角膜に送達される紫外線の光活性化光を送達するための光源及び光学素子と、

前記光学素子が、行と列に配置された複数の鏡を持つ反射鏡アレイを含み、前記の複数の鏡が、前記反射鏡アレイの前記の複数の鏡に対応した画素を持つ画素化強度パターンに従って、前記人間の眼に向かって前記紫外線の光活性化光を選択的に方向付けるように適合され、

角膜の架橋処置のためにプログラムされた制御装置であって、少なくとも一つの前記光源及び前記光学素子をプログラムで制御するために、1つ以上の制御信号を提供する制御装置と、

を含み、

前記1つ以上の制御信号に従って、前記光源は、波長、帯域幅、強度、出力、角膜中の位置、浸透の深さ、および治療時間の任意の組み合わせを制御することによって特定される用量に従ってエネルギーの量が  $5 \text{ J} / \text{cm}^2$  よりも大きい有効量を送達できるように、前記紫外線の光活性化光を少なくとも  $30 \text{ mW} / \text{cm}^2$  の強さで送出し、それにより前記角膜に適用される前記架橋剤が安全に活性化され、及び、正確に制御されて前記複数の鏡に適用されて角膜に送達される前記紫外線の光活性化光に基づき、前記反射鏡アレイから前記画素化強度パターンが出現する、

システム。

**【請求項 2】**

前記眼の画像を捕捉するためのカメラをさらに備え、前記カメラの画素が、前記複数の鏡に対応する前記画素にマップされる、

請求項 1 に記載のシステム。

**【請求項 3】**

前記反射鏡アレイの前記複数の鏡が、前記光源からの紫外線の光活性化光を、前記眼に向かって、または、放熱板に向かって、交互に反射するように選択的に制御される、

請求項 1 又は 2 に記載のシステム。

**【請求項 4】**

前記画素化強度パターンの各画素の強度が、時間に比例し、前記反射鏡アレイ中の対応する各鏡が、前記紫外線の光活性化光を前記眼に向かって方向付けるように制御され、それと共に前記紫外線の光活性化光が前記対応する鏡を横切って走査し、

前記制御装置が、前記時間と、前記画素化強度パターンを得られるように前記紫外線の光活性化光を前記眼に向かって方向付けるように制御されるように前記反射鏡アレイ中の各鏡と、を制御するように構成される、

請求項 1 ～ 3 の何れか 1 項に記載のシステム。

**【請求項 5】**

前記角膜に前記架橋剤を適用するように適合されたアプリケーションを含み、

前記架橋剤が、リボフラビンまたはローズベンガルである、

請求項 1 ～ 4 の何れか 1 項に記載のシステム。

**【請求項 6】**

前記架橋剤は、角膜組織を強化するために、架橋を開始させるための紫外線の光活性化光により活性化される、

請求項 1 ～ 5 の何れか 1 項に記載のシステム。

**【請求項 7】**

前記画素化強度パターンの焦点を、少なくとも部分的に、前記眼の前記角膜組織内にあ

る焦点面に合わせるための対物レンズをさらに備える、

請求項 1 ～ 6 の何れか 1 項に記載のシステム。

**【請求項 8】**

前記眼のビデオ画像を捕捉するためのカメラと、

前記眼に関連する頭を拘束するための頭部拘束装置と、

前記の捕捉されたビデオ画像に従って生成された標的信号に従って、前記対物レンズの位置を調節するように適合された電動マウント

をさらに備える、

請求項 7 のシステム。

**【請求項 9】**

前記画素化強度パターンが、前記目の角膜表面に対応する前記対物レンズの焦点深度の位置を制御することで合焦されるように、前記制御装置が、前記角膜中の深度を制御するようにさらに構成される、

請求項 7 ～ 8 の何れか 1 項に記載のシステム。

**【請求項 10】**

前記反射鏡アレイに対応する前記対物レンズの前記位置を調整するように構成された対物レンズモーターをさらに含み、

前記制御装置は、前記角膜の角膜表面と、前記角膜の角膜実質中の中深度領域との間の複数の異なる面に、3次元で前記画素化強度パターンを提供できるように、前記対物レンズモーターを介して前記対物レンズの焦点面を調整するように構成される、

請求項 7 ～ 9 の何れか 1 項に記載のシステム。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0001】**

10

20

30

40

50

## 関連出願の相互参照

この出願は、米国仮出願番号 61 / 315, 840 (2010 年 3 月 19 日出願)、米国仮出願番号 61 / 319, 111 (2010 年 3 月 30 日出願)、米国仮出願番号 61 / 326, 527 (2010 年 4 月 21 日出願)、米国仮出願番号 61 / 328, 138 (2010 年 4 月 26 日出願)、米国仮出願番号 61 / 377, 024 (2010 年 8 月 25 日出願)、米国仮出願番号 61 / 388, 963 (2010 年 10 月 1 日出願)、米国仮出願番号 61 / 409, 103 (2010 年 11 月 1 日出願)、および米国仮出願番号 61 / 423, 375 (2010 年 12 月 15 日出願) に対して優先権を主張し、これらの出願の各内容の全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

10

発明の背景

技術分野

本発明は、角膜組織安定化のためのシステムおよび方法、さらに具体的には、角膜組織に架橋 (cross-linking: クロスリンキング) 剤を適用 (クロスリンキング治療、リボフラビン紫外線治療、角膜強化法)・活性化し、架橋剤をモニター・活性化するためのシステムおよび方法に関連する。

【0003】

従来技術の説明

近視、円錐角膜、および遠視などのさまざまな眼疾患は角膜の異常な形成を伴う。レーザー光線による近視手術 (LASIK) は、角膜を通過する光が眼底に位置する網膜に適正に焦点を結ぶように、角膜を再形成する多くの矯正処置の 1 つである。LASIK 眼手術中、角膜の薄層の弁 (flap: フラップ) を切るためにマイクロケラトームと呼ばれる器具が使用される。その後、角膜をめくり、エキシマレーザーで下部の角膜組織を望ましい形状まで除去する。角膜が望ましい形状に再形成されたら、角膜弁を元の位置に戻し、手術が完了する。

20

【0004】

角膜を再形成する別の矯正処置では、角膜熱形成術が、角膜にマイクロ波または高周波 (RF) 帯の電気エネルギーを与える非侵襲性の処置を提供する。特に、電気エネルギーは、角膜内のコラーゲン線維が約 60°C で収縮するまで、角膜温度を上昇させる。収縮の開始は早く、この収縮から生じるストレスが角膜表面を再形成する。従って、円形または環状などを含むがこれに限定されない、特定のパターンに従ったエネルギーの適用は、角膜の外観を平坦化し、眼の視力を改善する。

30

【0005】

近視、円錐角膜および遠視などの眼疾患に対応する上で、LASIK または角膜熱形成術などの処置の成功は、処置が行われた後の角膜構造の変化の安定性に依存する。

【発明の概要】

【0006】

本発明の態様 (aspects) に従った実施形態は、特に角膜組織の望ましい構造変化が達成された後、角膜組織を安定化し、その生物力学的強度を改善するためのシステムおよび方法を提供する。例えば、実施形態は、LASIK 手術、角膜熱形成、または他の類似の治療によって作られた角膜の望ましい再形成を保つ上で役立つ。

40

【0007】

本発明の態様によると、治療処置によって角膜の形状の望ましい変化が生成された後、角膜の治療領域で架橋剤を活性化させる。架橋剤は、治療領域の角膜線維が動いて角膜の形状に望ましくない変化を生じさせることを防ぐ。架橋剤を活性化するために、治療された角膜線維に開始要素を適用し得る。

【0008】

一部の実施形態では、例えば、架橋剤はリボフラビンであり、開始要素は、紫外 (UV) 線などの光活性化光であり得る。これらの実施形態では、光活性化光は適用された架橋剤に照射し、角膜組織の反応性酸素ラジカルを放出することによって、架橋活動を開始さ

50

せる。特に、架橋剤（例えば、リボフラビン）は、角膜組織内で架橋を生じさせる一重項酸素に $O_2$ を変換するための増感剤の役割を果たす。

【0009】

開始要素は、治療によって構造変化が生成された角膜領域を安定化および強化するために、選択されたパターンに従って適用し得る。従って、本発明の態様は、選択されたパターンに従って、開始要素を角膜線維に正確かつ精密に送達する送達システムを含み得る。開始要素が紫外線である実施形態では、送達システムは紫外線をレーザーの形態で送達し得る。

【0010】

一部の実施形態では、紫外線は、レーザー走査技術で送達し得る。実施形態は、多光子励起顕微鏡法の態様も用い得る。有利なことには、レーザー走査技術の使用により、角膜表面を越えて、より強く安定した角膜構造が望まれる深さで、より効率的に架橋を活性化することが可能となる。特に、治療によって、中深度領域での角膜構造の望ましい変化を生成し得る。開始要素の適用は、選択された三次元パターンに従って精密に適用され、角膜表面の二次元エリアに限定されない。一般的に、実施形態は、角膜組織の架橋の選択的適用および活性化を通して、角膜組織の三次元構造を安定化する。

【0011】

本発明の態様は、角膜組織の再形成および強化をモニターし、反復アプローチで角膜組織の架橋を活性化するための装置、システムおよびアプローチも提供する。さらに、一部の実施形態は、角膜組織で架橋剤をどのように反復活性化するか、および架橋剤のその後の活性化をどのように調節するかを決めるためのフィードバックシステムを用い得る。

【0012】

本発明の態様は、眼に適用された架橋剤の活性化を制御するためのシステムを提供する。システムは、フィードバックシステム、制御装置、および架橋活性化システムを含む。フィードバックシステムは、眼の角膜組織の生物力学的強度を示すフィードバック情報を提供する。制御装置はフィードバック情報を受信し、受信したフィードバック情報に基づいて角膜組織内の架橋量の示度（*i n d i c a t i o n*）を自動的に決定する。架橋活性化システムは、制御装置によって生成された1つ以上の制御信号に従って、角膜組織の架橋を開始する。1つ以上の制御信号は、角膜組織の架橋量の決定された示度を含む、関数に従って生成され得る。

【0013】

一部の実施形態では、フィードバックシステムは、参照表面から反射された参照光線で眼の表面から反射された光線を干渉するように適合された干渉計である。干渉光線は、偏光フィルターを通過することができ、フィードバックシステムに関連するカメラで検出される強度パターンを生成する。フィードバック情報は、関連するカメラから出力することができる。フィードバックシステムは、眼と干渉計の間の距離をモニターするための距離測定システムも含むことができ、制御装置までのモニター距離の示度を提供できる。関連するカメラは、複数の強度パターンを検出するために適合させることができ、制御装置は、複数の検出された強度パターンを受信するために；複数の検出された強度パターンに基づいて、またモニターされた距離に基づいて、複数の検出された強度パターンに関連する眼の表面の複数の表面形状を決定するために；および決定された複数の表面形状に基づいて眼の表面の動的変形の量を決定するために、さらに適合させることができる。

【0014】

本発明の態様は、眼に適用された架橋剤を制御可能に活性化するための方法をさらに提供する。方法は、眼をモニターするように適合されたフィードバックシステムからの電子信号出力を含むフィードバック情報を受信することを含む。フィードバック情報は、眼の角膜組織の生物力学的強度を示す。方法は、眼に適用する光の用量を決定するために、フィードバック情報を自動的に分析することを含む。方法は、決定された用量に従って、眼に光を伝達することにより、架橋剤を活性化させることも含む。方法は、伝達された光に対する眼の整列を示す標的情報を受信することも含み得る。方法は、受信した標的情報に

10

20

30

40

50



従って、伝達された光に対する眼の整列を自動的に調節することも含み得る。

【 0 0 1 5 】

本発明の態様は、眼の角膜組織の架橋を活性化するための方法をさらに提供する。方法は、第一の濃度を持つ架橋剤を眼に適用することを含む。方法は、第一の拡散時間中に、第一の濃度を持つ架橋剤の眼中での拡散を可能にすることも含む。方法は、第一の用量に従って適用された光活性化光で架橋剤を活性化することも含み、第一の用量は第一の力および第一の帯域幅によって特定される。方法は、第二の用量に従って適用された光活性化光で架橋剤を活性化することも含み、第二の濃度は第二の力および第二の帯域幅によって特定される。

【 0 0 1 6 】

本発明の態様は、眼の角膜に適用された架橋剤を活性化するためのシステムも提供する。システムは、架橋剤を励起して、眼の角膜組織に酸素含量からの反応性一重項酸素を生成することによって、角膜組織の架橋を活性化するために十分な光活性化光を放射するための光源を含む。システムは、行と列に配列された複数の鏡を持つ反射鏡アレイも含む。複数の鏡は、反射鏡アレイの複数の鏡に対応する画素を持つ画素化した強度パターンに従って、光活性化光を眼に向かって選択的に方向付けるように適合される。複数の鏡は、1つ以上の制御信号に従って整列させることができる。システムは、複数の鏡を横断して走査する光活性化光に応答して、画素化された強度パターンが反射鏡アレイから出てくるように、反射鏡アレイの複数の鏡をプログラムで整列させるために、1つ以上の制御信号を提供するための制御装置も含む。

【 0 0 1 7 】

本発明の態様は、眼に適用された架橋剤を活性化する方法をさらに含む。方法は、架橋剤を励起して、眼の角膜組織に酸素含量からの反応性一重項酸素を生成することによって、角膜組織の架橋を活性化するために十分な光活性化光を放射することを含む。方法は、行と列に配列された複数の鏡を持つ反射鏡アレイを横切って走査するように、光活性化光を方向付けることも含む。複数の鏡は、反射鏡アレイの複数の鏡に対応する画素を持つ画素化した強度パターンに従って、光活性化光を眼に向かって選択的に方向付けるように適合される。複数の鏡は、1つ以上の制御信号に従って整列させることができる。方法は、画素化された強度パターンに従って、反射鏡アレイの複数の鏡をプログラムで整列させるために、1つ以上の制御信号を生成することを含む。

【 0 0 1 8 】

本発明の態様は、眼に適用された架橋剤を活性化するためのシステムも提供する。システムは、架橋剤を励起して、眼の角膜組織に酸素含量からの反応性一重項酸素を生成することによって、角膜組織の架橋を活性化するために十分な光活性化光を放射するための光源を含む。システムは、それを通して光活性化光を選択的に伝達させるように適合されたマスクも含む。光活性化光の伝達を可能にするマスクの領域は、架橋剤の活性化のパターンを定義する。

【 0 0 1 9 】

態様は、眼に適用された架橋剤を活性化する方法をさらに提供する。方法は、架橋剤を励起して、眼の角膜組織に酸素含量からの反応性一重項酸素を生成することによって、角膜組織の架橋を活性化するために十分な光活性化光を放射することを含む。方法は、それを通して光活性化光を選択的に伝達させるように適合されたマスクを通過するように、光活性化光を方向付けることをさらに含む。光活性化光の伝達を可能にするマスクの領域は、架橋剤の活性化のパターンを定義する。

【 0 0 2 0 】

態様は、眼をモニターするためのシステムをさらに提供する。システムは、干渉計および制御装置を含む。干渉計は、参照偏光状態を持つ光線を提供する光源を含む。干渉計は、光源からの光線を眼の表面に向かって方向付け、眼の表面から反射された光を平行化するための角膜結像レンズも含む。干渉計は、眼の表面と比較するための参照表面を提供するための参照表面も含む。干渉計は、光線を分割し、第一の部分を眼の表面から反射され

10

20

30

40

50

るように方向付け、第二の部分を参照表面から反射されるように方向付け；反射した第一の部分と反射した第二の部分を組み合わせて重畳ビームを形成するように適合された、1つ以上のビームスプリッターも含む。干渉計は、偏光フィルター、および偏光フィルターから出てくる重畳ビームの強度パターンを捕捉するためのカメラも含む。制御装置は、捕捉した強度パターンに基づいて、反射した第一の部分と反射した第二の部分の間の、捕捉した強度パターンの複数の点に対して位相オフセットを決定することによって強度パターンを分析する。制御装置は、複数の点に対して決定された位相オフセットからの複数の点に対して、反射した第一の部分と反射した第二の部分の間の光路長の差を決定することによって、強度パターンをさらに分析する。制御装置は、参照表面の形状を複数の点に対して決定された光路長の差と比較して眼の表面形状を決定することにより、強度パターンをさらに分析する。

10

#### 【0021】

本発明の態様は、眼をモニターする方法をさらに提供する。方法は、既知の偏光を持つ光源からの光線を放射することを含む。方法は、ビームを分割し、第一の部分を眼の表面から反射されるように方向付け、第二の部分を参照表面から反射されるように方向付けることも含む。方法は、重畳ビームを生成するために、ビームの第一の部分およびビームの第二の部分を干渉することを含む。方法は、偏光フィルターを通して重畳ビームを方向付けることも含む。干渉計は、偏光フィルターから出てくる重畳ビームの強度パターンを捕捉することを含む。方法は、眼の表面の表面形状を決定するために、捕捉された強度パターンを分析することを含む。

20

#### 【0022】

本発明の態様は、眼の角膜組織の制御された架橋量を適用するためのシステムをさらに提供する。システムは、眼に架橋剤を適用するように適合されたアプリケーションを含む。システムは、光活性化光を放射するように適合された光源も含む。システムは、眼の角膜の位置を示す標的フィードバック情報を生成するように適合された標的システムも含む。システムは、行と列に配列された複数の鏡を持つ反射鏡アレイも含む。複数の鏡は、反射鏡アレイの複数の鏡に対応する画素を持つ画素化した強度パターンに従って、光活性化光を眼に向かって選択的に方向付けるように適合される。システムは、角膜組織の架橋量をモニターするように適合された干渉計も含む。干渉計は、参照表面から反射される参照光線で眼の表面から反射される光線を干渉することによって、角膜組織の架橋量をモニターする。干渉計は、関連するカメラで、光線と参照光線との間の光学干渉による干渉パターンの一連の画像を捕捉することによっても、角膜組織の架橋量をモニターする。一連の画像は、眼の表面の複数の形状を示す。システムは、眼に関して頭の位置を動かさないようにするための頭部拘束装置も含む。頭部拘束装置は従って、干渉計に対して眼を整列させる。システムは制御装置も含む。制御装置は、標的フィードバック情報を受信し、生成された一連の強度パターンを受信するように適合される。制御装置は、それに関連する眼の表面の複数の形状を決定するために、生成された一連の強度パターンを分析するようにも適合される。制御装置は、眼の表面の動的変形に基づいて、角膜組織の架橋量を決定するようにも適合される。眼の動的変形は、眼の表面の複数の形状によって示される。制御装置は、データに従って画素化された強度パターンを調節するようにも適合される。データは、標的フィードバック情報および決定された架橋量のうち少なくとも1つを含む。

30

40

#### 【0023】

本発明のこれらおよび他の態様は、付随する図面と併せて閲覧した時に、以下の本発明の実施形態の詳細な説明からより明らかになるであろう。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0024】

【図1】角膜内の角膜コラーゲンの分子架橋を開始するために、架橋剤および活性化因子を眼の角膜に送達するための送達システム例のブロック図を示す。

【図2A】架橋剤および開始要素を使用して角膜組織内の架橋を活性化するための、本発明の態様に従った実施形態の例を示すフローチャートを示す。

50

【図 2 B】図 2 A に類似したフローチャートを示し、ここではリボフラビンを架橋剤として局所的に適用でき、紫外線を開始要素として適用し得る。

【図 2 C】図 2 A と類似のフローチャートを示すが、図 1 0 A および 1 0 B に記述された、眼の上にマスクを配置する付加的ステップとともに示す。

【図 3】レーザー走査技術を用いて、光を角膜 2 に送達するための送達システムの例である。

【図 4】フィードバックシステムを組み入れた送達システムを示す。

【図 5 A】レーザー走査装置で角膜の架橋を活性化し、ビデオカメラフィードバックシステムを持つ送達システムを示す。

【図 5 B】図 5 A に示された送達システムの模範的動作を示す。

10

【図 6 A】参照鏡から反射した参照ビームと角膜表面から反射した信号ビームを比較することによって、角膜の表面形状を測定するように適合された位相シフト干渉計フィードバックシステムを示す。

【図 6 B】図 6 A に示す干渉計構成に含まれるホログラフィック素子および偏光マスクの働きを象徴的に示す。

【図 6 C】C C D 検出器で検出された強度パターンである、模範的な干渉パターン（すなわち、インターフェログラム）を示す。

【図 6 D】角膜表面の形状測定を行い、フィードバックを示すための干渉計の代替的構成を示す。

【図 6 E】図 6 D に示される干渉計の画素化された偏光マスクの態様の象徴的表現を示す。

20

【図 7 A】年齢に伴うヤング率の増加を示し、これは架橋に関連している。

【図 7 B】角膜偏光分析システムを使用して複屈折を計算するためのアプローチを示す。

【図 7 C】角膜複屈折を示す情報を検出するために有用な角膜偏光分析システムの代替的構成を示す。

【図 7 D】角膜複屈折を示す情報を検出するために有用な角膜偏光分析システムの別の代替的構成を示す。

【図 7 E】角膜組織の複屈折情報を抽出するのに有用な角膜偏光分析システムのさらに別の構成を概略的に示す。

【図 8 A】角膜トポグラフィーおよび角膜厚測定を実施するための複数スリットランプを使用した構成を示す。

30

【図 8 B】4 つのスリットランプを使用した構成でカメラによって検出された角膜の画像を概略的に示す。

【図 8 C】治療および評価の間に患者の眼を安定化させるための咬合板の模範的構成を示す。

【図 9 A】本発明の態様に従って、段階的手順で架橋剤を活性化するためのフローチャートを示す。

【図 9 B】L A S I K 手術および架橋剤で治療すべき角膜構造の手術前および手術後の検査を行うために干渉計を使用するフローチャートを示す。

【図 9 C】架橋剤の濃度、開始要素の強度、および適用と活性化の間の時間遅延を制御しながら架橋を活性化するための実施形態の例を示す。

40

【図 9 D】架橋剤を反復的に活性化し、開始要素での漸増活性化の間の強度および時間遅延を変化させるための実施形態の例を示す。

【図 9 E】図 9 D と同様に架橋を反復的に活性化するための実施形態の例を示すが、ここでは架橋剤は反復してかつ異なる濃度で適用することができる。

【図 9 F】図 9 C の実施形態に類似した実施形態を示すが、ここでは架橋剤の拡散は、架橋剤が適用された後に中性物質の使用によって支援される。

【図 9 G】図 9 C に示された実施形態に類似の実施形態の例を示し、ここでは開始要素の帯域幅も制御される。

【図 1 0 A】開始要素の適用を制御するために、角膜表面の上に位置するマスクを持つシ

50

ステムを示す。

【図 1 0 B】マスクのパターン例を示す。

【図 1 1 A】望ましいパターンに従って光を眼に適用するために、光源と眼の間に位置する光学素子を持つシステムを示す。

【図 1 1 B】開始要素を眼に適用するために望ましいパターンの例を示す。

【図 1 2 A】L A S I K 治療の後に角膜構造の変化を安定化させるためのアプローチ例を示す。

【図 1 2 B】L A S I K 治療の後に角膜構造の変化を安定化させるためのアプローチの別の例を示す。

【図 1 3】眼治療の後に角膜構造の変化を安定化させるためのシステムの例を示す。

10

【発明を実施するための形態】

【0 0 2 5】

図 1 は、角膜 2 内の角膜コラーゲンの分子架橋を開始するために、架橋剤 1 3 0 および活性化因子を眼 1 の角膜 2 に送達するための送達システム 1 0 0 例のブロック図を提供する。架橋は角膜組織を安定化し、その生物力学的強度を改善することができる。送達システム 1 0 0 は、架橋剤 1 3 0 を角膜 2 に適用するためのアプリケーション 1 3 2 を含む。送達システム 1 0 0 は、光源 1 1 0 および光を角膜 2 に方向付けるための光学素子 1 1 2 を含む。送達システム 1 0 0 は、アプリケーション 1 3 2 および光学素子 1 1 2 に結合された制御装置 1 2 0 も含む。アプリケーション 1 3 2 は、架橋が角膜組織内で起こるために有利な角膜 2 上の特定のパターンに従って、架橋剤 1 3 0 を適用するように適合された装置であり得る。アプリケーション 1 3 2 は、架橋剤 1 3 0 を角膜表面 2 A（例えば、上皮）、または眼 1 の他の場所に適用し得る。特に、アプリケーション 1 3 2 は、角膜 2 を通して中深度領域 2 B への架橋剤の移送または浸透を促進するために、架橋剤 1 3 0 を角膜表面 2 A の剥離または切れ目に適用し得る。

20

【0 0 2 6】

下記のように、送達システム 1 0 0 の動作例を記述した図 2 A ~ 2 B に関連して、架橋剤 1 3 0 はアプリケーション 1 3 2 を使用して角膜 2 に適用される。架橋剤 1 3 0 が角膜 2 に適用されると、角膜 2 内で架橋剤 1 3 0 が光源 1 1 0（すなわち、開始要素）によって開始され、架橋剤 1 3 0 が酸素フリーラジカルを放出するのに十分なエネルギーを吸収する。いったん放出されると、酸素フリーラジカル（すなわち、一重項酸素）は角膜コラーゲン線維の間に共有結合を形成し、それによって角膜コラーゲン線維が架橋し角膜 2 の構造が変化する。例えば、光学素子 1 1 2 を通して角膜 2 に送達された光源 1 1 0 による架橋剤 1 3 0 の活性化は、角膜 2 の中深度領域 2 B での架橋を引き起こし、それによって角膜 2 の構造を硬化させる。

30

【0 0 2 7】

眼治療によって初めは角膜 2 の望ましい再形成が達成されるかもしれないが、角膜 2 の再形成の望ましい効果は、望ましい再形成を達成した後に角膜 2 内のコラーゲン線維が変化し続ける場合、少なくとも部分的に軽減または逆転し得る。実際に、治療後の角膜 2 のさらなる変化から合併症が生じる可能性がある。例えば、L A S I K 手術によって生じる角膜 2 の恒久的な菲薄化および弱化的ために、L A S I K 後拡張症として知られる合併症が起こり得る。L A S I K 後拡張症では、角膜 2 は進行性の急勾配化（膨隆）を起こす。

40

【0 0 2 8】

本発明の態様は、角膜組織を安定化させ、その生物力学的強度を改善するために、角膜コラーゲンの分子架橋を開始するアプローチを提供する。例えば、実施形態は、L A S I K 手術または角膜熱形成術などの眼治療から生じる望ましい角膜構造および形状を保存するための装置およびアプローチを提供し得る。さらに、本発明の態様は、角膜組織の形状、分子架橋、および生物力学的強度をモニターし、角膜コラーゲンの架橋の反復的開始を提供するためにシステムにフィードバックを提供する装置およびアプローチを提供し得る。本明細書に記載されているように、本明細書に発明された装置およびアプローチは、角膜 2 の角膜組織を安定化することにより、眼治療の後に望ましい形状または構造変化を保

50

存するために使用し得る。本明細書に発明の装置およびアプローチは、眼治療は別として、角膜組織の強度または生物力学的構造の完全性を強化するためにも使用し得る。

【0029】

従って、本発明の態様は、LASIK手術または角膜熱形成術などの眼治療から生じる望ましい角膜構造および形状を保存するための装置およびアプローチを提供する。具体的には、実施形態は、望ましい形状変化が達成された後に、角膜組織を安定化し、その生物力学的強度および硬度を改善するために、角膜コラーゲンの分子架橋を開始するアプローチを提供し得る。さらに、実施形態は、角膜組織の架橋を誘発するためにシステムにフィードバックを提供するために、角膜コラーゲンの架橋およびその結果生じる生物力学的強度の変化をモニターする装置およびアプローチを提供し得る。

10

【0030】

一部のアプローチは、例えばLASIK手術または角膜熱形成術によって構造変化が誘発された角膜2の治療ゾーンで、分子架橋を開始する。しかし、この治療ゾーン内で直接架橋を開始することは、望ましくない混濁形成をもたらし得ることが発見された。従って、本発明の態様は、混濁形成を最小化するための架橋開始の代替的技術も提供する。具体的には、角膜2の構造変化は、治療ゾーンの外側の角膜コラーゲンの選択エリアで架橋を開始することにより安定化される。この架橋は、治療ゾーン付近の角膜組織を強化し、治療ゾーン内の実際の構造変化を支持・安定化する。

【0031】

図1を参照すると、光学素子112は、光源110から照射された光を、架橋剤130を活性化するのに適した角膜2上の特定パターンに方向付けて焦点を合わせるための、1つ以上の鏡またはレンズを含み得る。光源110は紫外線源であり得、光学素子112を通して角膜2に方向付けられる光は、架橋剤130の活性化因子であり得る。光源110はまた、紫外線光子よりも大きなまたは小さなエネルギーレベルで、代替的にまたは追加的に光子を放射し得る。送達システム100は、光学素子112またはアプリケーション132またはその両方の動作を制御するための制御装置120も含む。光学素子112およびアプリケーション132の動作の側面を制御することにより、制御装置120は、架橋剤130を受け、光源110に暴露される角膜2の領域を制御できる。架橋剤130および光源110を受ける角膜2の領域を制御することにより、制御装置120は、角膜コラーゲン線維の架橋を通して強化・安定化される角膜2の特定領域を制御できる。実施において、架橋剤130は、強化を必要とする角膜2の特定領域かは関係なく、眼1に一般的に適用できるが、光源110は、強化を必要とする角膜2の特定領域に方向付けることができ、これによって角膜2の領域を制御することができ、そこで光源110に暴露される角膜2の領域を制御することによって架橋が開始される。

20

30

【0032】

光学素子112は、光源110が放射した光を、中深度領域2Bを含む焦点面などの、角膜2内の特定の焦点面に焦点を合わせるために使用できる。さらに、特定の実施形態によると、光学素子112は、光源110が放射した光線を分割するための1つ以上のビームスプリッターを含み得る。光源110が放射した光を吸収するための1つ以上の放熱板を含み得る。光学素子112は、光源110が放射する光の波長を部分的にブロックし、架橋剤130を活性化するために角膜2に方向付けられる光の特定の波長を有利に選択するためのフィルターもさらに含み得る。制御装置120は、例えば、光源110の電源スイッチを切り替えることによって、光源110を制御するようにも適合され得る。

40

【0033】

実施において、制御装置120は、ハードウェアおよび/またはソフトウェア構成要素を含むことができ、コンピュータでもあり得る。制御装置120は、プロセッサ、記憶装置、マイクロコントローラ、デジタル論理構成要素、コンピュータプロセッサ上で実行するソフトウェア、またはその任意の組み合わせを含み得る。図1に示される送達システム100の代替的实施では、制御装置120は、2つ以上の別々の制御装置またはプロセッサで置き換え得る。例えば、アプリケーション132の動作を制御し、これによって角膜2へ

50

の架橋剤 130 の適用の正確な速度および位置を制御するために、1つの制御装置を使用し得る。光学素子 112 の動作を制御し、これによって、波長、帯域幅、強度、力、位置、浸透の深さ、および治療時間の任意の組み合わせを制御して光源 110 (すなわち、開始要素) の角膜 2 への送達を正確に制御するために、別の制御装置が使用され得る。さらに、制御装置 120 の機能は、手動操作によって部分的または全部を置き換えることができる。例えば、制御装置 120 の支援なしで、架橋剤 130 を角膜 2 に送達するために、アプリケーション 132 は手動で操作できる。さらに、制御装置 120 は、送達システム 100 の操作者によって動的に提供される入力に従って、アプリケーション 132 および光学素子 112 をリアルタイムで操作することができる、またはあらかじめプログラムされたシーケンスまたはルーチンに従って操作することができる。

10

#### 【0034】

図 2A を参照すると、本発明の態様に従った実施形態 200A 例が示されている。具体的には、ステップ 210 では、角膜組織は、架橋剤 130 で治療される。ステップ 210 は、例えば、角膜に構造変化を生成させ、望ましい形状変化を生じさせるために治療を適用した後に実行される。または、ステップ 210 は、例えば、角膜組織に安定化または強化が必要であると判断された後に行ってもよい。架橋剤 130 は、その後ステップ 220 で開始要素 222 によって活性化される。構成例では、開始要素 222 は図 1 に示される光源 110 であり得る。架橋剤 130 の活性化は、例えば、マイクロ波または光の適用によって熱的に誘発し得る。

#### 【0035】

20

図 2B の実施形態 200B 例がさらに示すように、ステップ 210 で角膜組織に架橋剤 214 としてリボフラビンを用いて局所的に適用し得る。図 2B にも示されるように、リボフラビンで治療された角膜エリアの架橋を開始するために、ステップ 220 で開始要素 224 として紫外 (UV) 線を適用し得る。具体的には、適用されたリボフラビンが角膜組織に反応性酸素ラジカルを放出させることにより、紫外線が架橋活動を開始する。具体的には、リボフラビンは、角膜組織内で架橋を生じさせる一重項酸素に  $O_2$  を変換するための増感剤の役割を果たす。

#### 【0036】

1つのアプローチによると、リボフラビンは、角膜表面に局所的に適用でき、経上皮送達はリボフラビンが角膜実質に適用されることを可能にする。一般的に、架橋剤の適用は、より強くより安定な構造が望まれる角膜組織の中深度領域にリボフラビンを十分導入する。

30

#### 【0037】

開始要素が紫外線である時に、紫外線は架橋を活性化するために、角膜 2 の角膜表面 2A (例えば、上皮) に大まかに適用し得る。しかし、安定化を必要とする角膜 2 の領域は、角膜表面 2A から角膜実質 2C の中深度領域 2B まで広がり得る。角膜表面 2A に紫外線をおおまかに適用したのでは、角膜の中深度領域で必要な架橋を活性化するために紫外線が十分に浸透できない場合がある。従って、本発明の態様に従った実施形態は、より強くより安定した角膜構造が必要な中深度領域 2B に、正確かつ精密に紫外線を送達する送達システムを提供する。具体的には、治療によって、中深度領域 2B での角膜構造の望ましい変化を生成し得る。

40

#### 【0038】

図 3 は、レーザー走査技術を用いて、光を角膜 2 に送達するためのレーザー走査装置 300 として適合された送達システムの例を提供する。レーザー走査装置 300 は、対物レンズ 346 を通してレーザービームを角膜 2 内の小さな焦点体積に送達するための光源 110 を持つ。レーザー走査装置 300 は、反射鏡アレイ 344 を使用して角膜 2 に送達された光の強度プロファイルを制御し、対物レンズ 346 の焦点面を制御するための制御装置 120 も含む。光源 110 は、UV レーザーを放射する紫外 (UV) 線源であり得る。光線 341 は光源 110 (例えば、UV レーザー) から放射され、反射鏡アレイ 344 へと届く。反射鏡アレイ 344 内で、光源 110 からの光線 341 は、配列として適合され

50

た複数の鏡の上で走査される。光線 3 4 1 は、例えば、光線 3 4 1 が各鏡に向くように順に方向付けるための 1 つ以上の調節可能な鏡を使用して、反射鏡アレイ 3 4 4 の鏡上で走査できる。光線 3 4 1 は、各鏡上で 1 つずつ走査され得る。または、光線 3 4 1 は、例えば、ビームスプリッターを使用して 1 つ以上の追加的光線に分割することができ、結果得られる複数の光線は、その後反射鏡アレイ 3 4 4 の複数の鏡上で同時に走査できる。

#### 【 0 0 3 9 】

光線 3 4 1 を反射鏡アレイ 3 4 4 の鏡上で迅速に走査することにより、反射鏡アレイ 3 4 4 は、2 次元の強度パターンを持つ光パターン 3 4 5 を出力する。光パターン 3 4 5 の二次元強度パターンは、例えば、光線 3 4 1 が反射鏡アレイ 3 4 4 の各鏡上で走査される時間の長さに従って、反射鏡アレイ 3 4 4 によって生成される。具体的には、光パターン 3 4 5 は、各画素が反射鏡アレイ 3 4 4 の 1 つの鏡によって示される画素化された強度パターンと考えることができ、光パターン 3 4 5 の各画素の光強度は、光線 3 4 1 が、各画素に対応する反射鏡アレイ 3 4 4 の鏡上を走査する時間の長さに比例する。光パターン 3 4 5 を生成するために光線 3 4 1 が反射鏡アレイ 3 4 4 の各鏡上を順に走査する実施においては、特定の時点での光パターン 3 4 5 の出力は画素化された光パターン 3 4 5 のわずか 1 つの画素からの光で構成され得るので、光パターン 3 4 5 は時間平均した光パターンであると適正に考えられる。実施においては、送達システム 3 0 0 のレーザー走査技術は、Digital Light Processing™ (DLP (登録商標)) 表示技術で使用する技術と類似し得る。

#### 【 0 0 4 0 】

反射鏡アレイ 3 4 4 は、鏡の位置決めモーター 3 4 7 によって制御される小さな振動鏡を含むことができる。鏡の位置決めモーター 3 4 7 は、反射鏡アレイ 3 4 4 の鏡が、光源 1 1 0 からの光線 3 4 1 を角膜 2 に向かって交互に反射するように回転させる、サーボモーターであり得る。制御装置 1 2 0 は、鏡の位置決めモーター 3 4 7 を使用して、反射鏡アレイ 3 4 4 で生成される光パターン 3 4 5 を制御できる。さらに、制御装置 1 2 0 は、角膜表面 2 A に対する対物レンズ 3 4 6 の焦点深度の位置を制御することによって、光パターン 3 4 5 が焦点を結ぶ角膜 2 内の深さを制御できる。制御装置は、反射鏡アレイ 3 4 4 から放射される光パターン 3 4 5 の焦点面 6 を調節するために対物レンズ 3 4 6 を上昇および / または下降させる対物レンズの位置決めモーター 3 4 8 を利用することができる。対物レンズモーター 3 4 8 を使用して光パターン 3 4 5 の焦点面 6 を調節すること、および鏡の位置決めモーター 3 4 7 を使用して光パターン 3 4 5 の二次元強度プロフィールを制御することによって、制御装置 1 2 0 は、三次元での角膜 2 への光源 1 1 0 の送達を制御するように適合される。三次元パターンは、角膜表面 2 A から角膜実質内の中深度領域 2 B に広がる、連続平面 (焦点面 6 に平行) 上の選択領域 5 に紫外線を送達することによって生成される。選択領域 5 に導入された架橋剤 1 3 0 は次に上述のように活性化される。

#### 【 0 0 4 1 】

角膜 2 内の特定の深さの平面 6 の選択領域 5 上を走査することにより、制御装置 1 2 0 は、三次元プロフィールに従って角膜 2 内の架橋剤 1 3 0 の活性化を制御できる。具体的には、制御装置 1 2 0 は、角膜 2 内の三次元パターンの架橋を活性化することによって、角膜組織を強化・硬化するために、レーザー走査装置 3 0 0 のレーザー走査技術を利用できる。実施において、反射鏡アレイ 3 4 4 から放射される光パターン 3 4 5 の焦点を正しく合わせるために、対物レンズ 3 4 6 は、鏡および / またはレンズから成る光列で置き換えることができる。さらに、対物レンズ 3 4 8 は、空間に固定することのできる、対物レンズ 3 4 6 に対して眼 1 の位置を調節するための電動装置で置き換えることができる。例えば、細かいモーターステップ調節を行い、治療中に患者を保持するように適合された椅子またはリフトを利用して、対物レンズ 3 4 6 に対して眼 1 の位置を調節することができる。

#### 【 0 0 4 2 】

有利なことに、レーザー走査技術の使用によって、角膜 2 の角膜表面 2 A を超えて、例えば、構造変化が眼治療によって生成される場所など、より強くより安定した角膜構造が望まれる深さで、架橋を活性化することが可能となる。すなわち、開始要素（すなわち、光源 1 1 0）の適用は、選択された三次元パターンに従って精密に適用され、角膜 2 の角膜表面 2 A の二次元エリアに限定されない。

#### 【 0 0 4 3 】

本明細書に記載の実施形態は、例えば、角膜熱形成術アプリケーションによって定義される環状パターンに従って角膜の架橋を開始し得るが、他の実施形態の開始パターンは特定の形状に限定されない。実際、エネルギーは非環状パターンで角膜に適用され得るので、角膜構造内の結果生じる非環状変化に対応する角膜エリアで架橋が開始され得る。エネルギーを角膜に適用しうる非環状形状の例は、米国特許出願番号 1 2 / 1 1 3 , 6 7 2 ( 2 0 0 8 年 5 月 1 日出願 ) : ( 米国特許公開番号 U S 2 0 0 9 / 0 2 7 5 9 3 6 A 1 ) に記載されており、その内容の全体を参照により本明細書に組み込む。

10

#### 【 0 0 4 4 】

一部の実施形態は、開始光（例えば、紫外線）の適用を空間的および時間的に調節するために、デジタル・マイクロミラー・デバイス（DMD）技術を用い得る。DMD 技術を使用して、制御された光源は、DMD として知られる、半導体チップ上のマトリクスに置かれた微視的に小さな鏡によって生成される精密な空間パターンの開始光を発射する。各鏡は、発射光のパターンの 1 つ以上の画素を表す。光が発射される力および継続時間は、別に記載のように決定される。

20

#### 【 0 0 4 5 】

実施形態は、多光子励起顕微鏡法の態様も用い得る。具体的には、特定の波長の単一光子を角膜 2 に送達するのではなく、送達システム（例えば、図 1 の 1 0 0）は、組み合わせて架橋を開始するより長い波長（すなわち、より低いエネルギー）の複数の光子を送達する。有利なことに、より長い波長は、短い波長よりも角膜 2 内で散乱する程度が低く、これにより、より長い波長の光は短い波長の光よりも効率的に角膜 2 に浸透することができる。例えば、一部の実施形態では、各光子が、酸素ラジカルを放出する架橋剤 1 3 0 の分子を励起するために必要なエネルギーの約半分を持つ場合は、2 つの光子が利用され得る。架橋分子が両方の光子を同時に吸収する時に、それは角膜組織に反応性酸素ラジカルを放出するのに十分なエネルギーを吸収する。実施形態では、架橋剤分子が反応性酸素ラジカルを放出するために、例えば 3、4、または 5 個の光子を同時に吸収しなければならないように、より低いエネルギーの光子も利用し得る。複数の光子のほぼ同時の吸収が起こる確率は低いため、高流束の励起光子が必要なことがあり、高流束はフェムト秒レーザーを通して送達され得る。架橋剤を活性化するために複数光子が吸収されるので、活性化の確率は強度とともに増加する。従って、光源 1 1 0 からの光の送達により拡散している場合と比べて焦点が絞られている場合に、より多くの活性化が起こる。光源 1 1 0 は、レーザービームを角膜 2 に送達する。事実上、架橋剤 1 3 0 の活性化は、光源 1 1 0 が高流束で角膜 2 に送達される小さな焦点体積に制限されている。この局所化は有利なことに、角膜 2 内で架橋が活性化される場所のより正確な制御を可能にする。

30

40

#### 【 0 0 4 6 】

図 1 を再び参照すると、複数光子励起顕微鏡法を用いる実施形態は、光源 1 1 0 によって角膜 2 に同時に適用される複数の光線を随意に用いることもできる。例えば、第一および第二の光線は、それぞれ、光学素子 1 1 2 から角膜 2 の重複領域に方向付けられ得る。2 つの光線の交差領域は、架橋が起こることが望ましい角膜 2 中の体積であり得る。光源 1 1 0 から放射された光線を分割し、結果得られる複数の光線を角膜 2 の重複領域に方向付ける光学素子 1 1 2 の態様を使用して、複数の光線を角膜 2 に送達することができる。さらに、複数光子励起顕微鏡法を用いる実施形態では、結果得られる複数の光線が、架橋が起こることが望ましい角膜 2 の体積中で重複または交差するように、それぞれが、角膜

50



2に方向付けられた光線を放射する複数光源を用いることができる。交差領域は、例えば、角膜2の中深度領域2Bであることがあり、また角膜表面2Aの下であることもある。複数光子顕微鏡法を達成するために重複光線を用いる本発明の態様は、角膜2内の三次元形状に従って架橋剤130の活性化を制御するための追加的アプローチを提供し得る。

#### 【0047】

望ましい架橋を達成するのに必要な時間を短縮するために、本発明の態様、例えば、架橋剤の送達および活性化のためにパラメータの調節を用いることができる。実施例では、時間は数分から数秒に減らすことができる。一部の構成は、 $5\text{ J/cm}^2$ の流束用量で開始要素（すなわち、光源110）を適用し得るが、本発明の態様では、望ましい架橋を達成するのに必要な時間を減らすために、より大きな用量の開始要素（例えば、 $5\text{ J/cm}^2$ の倍数）を適用することが可能となる。下記の高速ビデオ眼追跡システムなど、図4に示すようなフィードバックシステム400と組み合わせてレーザー走査技術（図3に提供された送達システム300など）を使用する時に、高度に加速された架橋が特に可能となる。

10

#### 【0048】

治療時間を短縮し、角膜2内により強い架橋を有利に生成するために、開始要素（例えば、図1に示す光源110）を、 $30\text{ mW} \sim 1\text{ W}$ の力で適用し得る。角膜2に吸収されるエネルギーの合計用量は、有効量として説明することができ、これは角膜表面2Aの領域を通して吸収されたエネルギーの量である。例えば、角膜2の領域に対する有効量は、例えば $5\text{ J/cm}^2$ 、または $20\text{ J/cm}^2$ または $30\text{ J/cm}^2$ にもなり得る。説明したばかりのエネルギー流束を送達する有効量は、エネルギーの単回適用、またはエネルギーの反復適用によって送達できる。有効量を角膜2の領域に送達するためにエネルギーの反復適用が用いられる実施例では、エネルギーのその後の各適用は、同一であることも、またはフィードバックシステム400によって提供された情報に従って異なるものとすることもできる。

20

#### 【0049】

架橋の活性化による角膜2の治療は、角膜実質に構造変化をもたらす。一般的に、角膜の光学機械特性はストレス下で変化する。このような変化には、コラーゲン線維の波形の平坦化、個々の層板のずれと回転、および集合分子上部構造のより小単位への分解が含まれる。このような場合、架橋剤130の適用は、より強くより安定な構造が望まれる角膜組織の中深度領域2Bに十分な量の架橋剤を導入する。架橋剤130は、眼治療を受けた角膜組織および/または治療組織の周囲領域に直接適用し得る。

30

#### 【0050】

架橋剤の適用および活性化の安全性および有効性を高めるために、本発明の態様は、図4に示すフィードバックシステム400で、コラーゲン線維の変化をリアルタイムでモニターするための技術を提供する。これらの技術は、適切な用量の架橋剤130が治療中に適用されたかどうかを確認するために、および/または架橋剤130が開始要素（例えば、光源110）によって十分に活性化されたかどうかを判断するために用いられ得る。用量に関する一般的研究も、これらのモニタリング技術を適用し得る。

40

#### 【0051】

さらに、フィードバックシステム400でのリアルタイムのモニタリングは、開始要素（例えば、光源110）のさらなる適用によって、いつ追加的架橋が生じなくなるかを特定するために用いられ得る。開始要素が紫外線の場合、開始要素の適用の終点を判断することは、紫外線への不必要な暴露から角膜組織を保護する。従って、架橋治療の安全性が高まる。架橋送達システムの制御装置120は、フィードバックシステム400からのリアルタイムモニタリングで、追加的架橋が起こっていないと判断された時に、さらなる紫外線の適用を自動的に停止することができる。

#### 【0052】

図4は、フィードバックシステム400を組み入れた送達システムを示す。フィードバ

50

ックシステム 400 は、眼 1 からの測定値 402 を収集し、フィードバック情報 404 を制御装置 120 に送るように適合される。測定値 402 は、角膜組織の強化および安定化の進行を示し得る。測定値 402 は、眼の位置に関する位置情報を提供することもでき、角膜 2、特に安定化を必要とする角膜組織の領域の動きを検出できる。フィードバック情報 404 は測定値 402 に基づき、制御装置 120 に入力を提供する。制御装置 120 は次に、開始要素（例えば、光源 110）の適用をどのように調節するかを決定するためにフィードバック情報 404 を分析し、それに従って指令信号 406 を光源 110 に送信する。さらに、図 1 に示す送達システム 100 は、フィードバックシステム 100 を組み入れるように適合でき、フィードバックシステム 400 から受信したフィードバック情報 404 に基づいて、角膜 2 内の架橋剤 130 の活性化を制御するために、光学素子 112、  
10  
アプリケーション 132、または光源 110 の任意の組み合わせを調節できる。

#### 【0053】

フィードバックシステム 400 は、レーザー走査装置 300 で角膜 2 の架橋を活性化するための送達システム 500 を示す図 5 A に示したようなビデオ眼追跡システムであり得る。図 5 A の送達システム 500 は、眼 1 のデジタルビデオ画像データ 504 を捕捉するためのビデオカメラ 510 を含む。ビデオカメラ 510 は、リアルタイムで眼 1 のビデオ画像データ 504 を生成し、眼 1 の動きを追跡する。ビデオカメラ 510 によって生成されたビデオ画像データ 504 は、眼 1 から反射された光子 502 を示す。光子 502 は、  
20  
周辺光源によって眼 1 から反射されるか、またはビデオカメラ 510 に反射し返すように光を眼 1 に方向付けるように適合された送達システム 500 に組み込まれた光源によって眼 1 から反射され得る。光源を含む送達システムは、制御装置 120 によって制御される光源で随意に適合できる。送達システム 500 は、例えば、下記の咬合板の使用により、頭の動きを最小化することによって、眼 1 の動きを最小化し得る。しかし、それでも眼 1 は頭に対して眼窩内で動くことがある。

#### 【0054】

リアルタイムのビデオ画像データ 504（例えば、ビデオカメラ 510 で捕捉された一連の画像）は、従来型のパソコンまたは同類のものなどの処理ハードウェアを含む制御装置 120 に送られる。制御装置 120 は、例えば、コンピュータ可読の記憶媒体（例えば、データ記憶ハードウェア）上のプログラムされた指示に従って、ビデオカメラ 10 からのデータを分析する。具体的には、制御装置 120 は、ビデオ画像データ 504 中の角膜  
30  
2 の画像を特定し、送達システム 500 に対する、および特にレーザー走査装置 300 に対する、角膜 2 の位置を決定する。制御装置 120 は、角膜 2 の位置に紫外線 508 のパターンを方向付けるために、レーザー走査装置 300 に指示 506 を送信する。例えば、指示 506 は、角膜 2 上のレーザー走査装置 300 からの紫外線のパターン 508 出力を中心にそろえるために、レーザー走査装置 300 の光学的特徴を調節することができる。紫外線のパターン 508 は、本明細書に記載の本発明の態様に従って、角膜組織の望ましいエリアおよび深さの架橋剤 130 を活性化する。

#### 【0055】

さらに、ビデオ画像データ 504 は距離情報を随意に含むことができ、制御装置 130 は、レーザー走査装置 300 からの角膜 2 までの距離を決定するために、ビデオ画像データ 504 をさらに分析するように適合でき、角膜 2 に方向付けられた紫外線のパターン 508 の焦点面を調節することができる。例えば、角膜 2 までの距離は、角膜 2 の焦点面を自動的に判断する自動焦点スキームに従って検出するか、またはレーザー測距またはレー  
40  
ダースキームなどの能動的測距スキームに従って決定し得る。実施においては、ビデオ画像データ 504 は一連の画像であることがあり、制御装置 120 は、将来の角膜 2 の位置を予測するために、例えば角膜 2 の動きの傾向を検出するように、個別または組み合わされた一連の画像中の画像を分析するために適合され得る。

#### 【0056】

図 5 B は、図 5 A に示す送達システム 500 の模範的動作を示す。ステップ 512 では  
50

、ビデオカメラ 510 は、眼 1 から反射した光子 502 に基づいて、眼 1 のビデオ画像データ 504 を捕捉する。ステップ 514 では、ビデオ画像データ 504 は、制御装置 120 に送信される。ステップ 516 では、制御装置 120 は、角膜 2 の検出位置に従って、レーザー走査装置 300 に指示 506 を送信する。ステップ 518 では、角膜 2 の検出位置に従って、開始要素（例えば、紫外線）が角膜 2 に適用される。ステップ 518 の後、ビデオモニタリングシステムを使用して、フィードバックデータを引き続き収集するかどうかについての決定が下される。フィードバックデータが引き続き望まれる場合は、模範的動作はステップ 512 に戻り、フィードバック情報がある必要ないと判断されるまで反復し、必要なくなった時点で模範的動作は中止される。実施においては、送達システム 500 は、リアルタイムで図 5B に示されるステップに従って動作するよう適合でき、連続的、または例えば制御装置 120 からのクエリに回答して、角膜 2 の位置についての位置データを提供できる。

10

#### 【0057】

一般的に、図 5A に示すシステム 500 は、ビデオカメラ 510 の画素をレーザー走査装置 300 の画素と関連付けることができ、そのため眼 1 のいくつかの動きがあっても、望まれる角膜組織にレーザー走査装置 300 からの紫外線のパターン 508 を正確に方向付けるために、ビデオカメラ 120 からのリアルタイムのビデオ画像データ 504 を用いることができる。システム 500 は、ビデオカメラ 510 の画素を、レーザー走査装置 300 の画素と、マッピング、関連付け、および / または相関させるために用いることができる。有利なことに、角膜 2 に紫外線のパターン 508 を正確に適用するために、システム 500 は眼 1 の機械的追跡および（レーザー走査装置 300 の）機械的調節を必要としない。

20

#### 【0058】

つまり、本発明の態様の実施は、角膜組織への架橋の制御された適用および活性化を通して、角膜組織の三次元構造を安定化する。例えば、架橋剤 130 および / または開始要素（例えば、紫外線のパターン 508）は、架橋を徐々に活性化するために、時限と制御のある一連のステップで適用される。さらに、角膜 2 の深さにおける架橋剤 130 の送達および活性化は、架橋剤 130 の濃度および拡散時間に加えて開始要素の力および帯域幅に依存する。さらに、システムは、開始要素 222 の角膜 2 への正確な適用を達成するために、ビデオ眼追跡システムと組み合わせてレーザー走査技術を用い得る。

30

#### 【0059】

架橋治療中の角膜 2 のリアルタイムのモニタリングのための別の技術は、特別な *phase cam* 干渉計（例えば、アリゾナ州ツーソンの 4d Technology 社製）を使用した干渉分光法を用いる。干渉計は、暴露継続時間中の動きを実質的に最小化するように、非常に短い暴露で 1 秒当たり最大 25 個のフレームをとる。例えば、暴露時間は 1 ミリ秒未満であり得る。心臓が拍動すると、眼 1 の眼圧（IOP）は増加し、角膜表面を外側に向かってわずかに広げる。角膜 2 のたわみは、心臓の鼓動流れサイクルのピークと谷の間の差の分布図を作成することによって決定される。角膜のたわみは、角膜組織の強度の指標を提供する。角膜 2 のたわみは、架橋治療中の生物力学的強度、剛性、および / または硬さの変化を測定するために使用され得る。さらに、角膜 2 に架橋治療が適用される前と後に観察されるたわみの量の比較は、角膜組織の生物力学的強度、剛性、および / または硬さの変化を決定するために使用され得る。しかし、一般的に、干渉分光法は、眼の手術の前と後、眼治療の前と後の角膜強度を測定するために、または疾患状態をモニターするために用い得る。従って、本発明の態様は、IOP からのたわみを測定するために角膜 2 の表面形状を決定し、差の分布図を作成する非接触技術として干渉分光法を用いる。角膜のたわみは次に、架橋治療中の角膜強度の変化を決定するために使用できる。

40

#### 【0060】

架橋活動を制御するために、本発明の態様は、角膜組織の強度の変化をリアルタイムでモニターする技術を提供する。これらの技術は、治療中に適切な用量の架橋剤が適用されたかどうかを確認するために用いることがある。さらに、リアルタイムのモニタリングは

50

、開始要素のさらなる適用がいつ追加的架橋を生じなくなるかを特定するために用いられ得る。開始要素が紫外線の場合、開始要素の適用の終点を判断することは、紫外線への不必要な暴露から角膜組織を保護する。従って、架橋治療の安全性が高まる。架橋送達システム（例えば、図1の送達システム100）の制御装置120は、リアルタイムモニタリングで、追加的架橋が起こっていないと判断された時に、さらなる紫外線の適用を自動的に停止することができる。

#### 【0061】

図6Aは、参照鏡612から反射した参照ビーム616（すなわち、参照波面）と角膜表面2Aから反射した信号ビーム614（すなわち、信号波面）を比較することにより、角膜2の表面形状を測定するように適合された位相シフト干渉計を示す。干渉分光法は、2つ以上の波の重ね合わせによって生成された干渉パターンの分析を伴う。図6Aに示される干渉計は、Twyman-Green干渉計として適合され、カメラなどのCCD検出器660を使用して、参照ビーム616と信号ビーム614の重ね合わせの干渉パターン（すなわち、インターフェログラム）を記録するように適合される。しかし、CCD検出器660は、多くの画素位置で感知された光学強度を電荷または電流に変換するのに適切な感光性センサーで置き換えることができる。図6Aに示される干渉計は、光源610、拡散レンズ602、収束レンズ604、角度の付いた鏡606、偏光ビームスプリッター（PBS）622、および参照鏡612を含む。干渉計は、2つの1/4波長板608も含む。1/4波長板608は、1/4波長板608を通過する光線が光線の偏光を回転させる複屈折材料から、少なくとも部分的に作成できる。具体的には、1/4波長板608は、直交成分の組み合わせである偏光を持つ入射光線に、2つの直交成分の1つがもう一方に対して波長の1/4だけ位相が遅れている出射光線を生じさせることができる。1つの構成では、1/4波長板608は、直線偏光の光を円偏光の光に変換できる。干渉計は光学的伝達器630も持っており、これには、重畳ビーム635をホログラフィック素子640に対して焦点を合わせ、整列させ、方向付けるためのレンズ、フィルター、および鏡が含まれ得る。重畳ビーム635は、信号ビーム614と参照ビーム616の重ね合わせである。ホログラフィック素子640は、偏光4重フィルター650に適用するために、重畳ビーム635を4つのコピーに分割することができる。偏光4重フィルター650の出力は、その後CCD検出器660によって記録される。結果得られる画像またはCCD検出器660で捕捉された強度パターンは、次に分析のために制御装置120に送信される。制御装置120は、眼1と干渉計の面との間の距離をモニターするように適合された距離測定システム670からの入力も受信できる。光線を拡散および/または焦点を絞るために、干渉計の光学経路内のさまざまな場所に、追加的な光学素子を含めることができる。

#### 【0062】

図6Aに示される干渉計の模範的動作では、光線は光源610から放射される。次に光線は、ビームを偏光ビームスプリッター622に向けて方向付けするのに適切のように、レンズ602、604で拡散および平行化される。拡散ビームはその後、鏡606上で反射され、偏光ビームスプリッター622に向かって方向付けられる。直交偏光を持つ光の望ましい量が偏光ビームスプリッター（PBS）622によって伝達・反射されることを可能にするために、PBS622に方向付けられた光線がPBSに対して適切な偏光角度を持つように、1/2波長板または他の適切な複屈折材料または偏光フィルターを、光源610とPBS622の間に挿入し得る。例えば、入射光線の偏光は、それぞれが直交直線偏光を持つほぼ同量の光をPBS622が反射・伝達できるように選択できる。

#### 【0063】

PBS622に到達すると、光線は入射光線の偏光に従って分割され、ほぼ半分は眼1に向かって方向付けられ、角膜2の角膜表面2Aによって反射される。眼1に向かって方向付けられたビームに対して直交して偏光され得るもう半分は、参照鏡612に向かって方向付けられる。角膜表面2Aから反射された光が、信号ビーム614である。参照鏡612から反射された光は、参照ビーム616である。PBS622から放射された各ビー

10

20

30

40

50

ムは1/4波長板608の1つを通過し、これが、その共通の直交直線偏光状態を維持しながら、反射後の信号ビーム614および参照ビーム616を回転させる。1/4波長板608を伴うPBS622の構成によって、参照ビーム616および信号ビーム614が、共通の光学経路に沿って光学的伝達器630に向かってPBS622から伝達・反射されることが可能となる。測定する眼1の全体のエリア（または参照鏡612）を同時に照らし、実質的に平行なビーム（例えば、参照ビーム616と信号ビーム614）をPBS622に戻すために光線を適切に広げるか狭めるべく、PBS622と眼1の間、またはPBS622とテスト鏡612の間に追加的レンズを使用し得る。

#### 【0064】

光源610は、直線的に偏光された光線を放射するか、または直線的に偏光された光線を通過するようにその後ろにフィルターされた光線を放射し得る。光源610から放射される光の波長は、干渉計のさまざまな光学部品およびCCD検出器660に適したように選択され得る。さらに、光源610の波長は、眼1の角膜表面2Aから反射される上で安全な波長として選択され得る。一般的に、参照鏡616は、光を反射するのに適した任意の参照表面とすることができ、平坦な形状を随意に持つか、または曲線形状を持つことができる。具体的には、参照鏡616は、角膜2の角膜表面2Aの望ましい形状に従って成形するか、または角膜表面の典型的形状に従って成形することができ、または非球面形状であり得る。参照鏡616が理想的または典型的な角膜表面として成形されている例では、インターフェログラムに表示される干渉パターンは、眼1の角膜表面2Aから反射される信号ビーム614（すなわち、信号波面）と、理想的または典型的な角膜表面から反射される参照ビーム616（すなわち、参照波面）の間の差を示す。参照表面として曲線表面を使用する実施では、ビームを参照表面に方向付けるために収束レンズを組み込むことができる。参照表面が凸面の表面である実施では、収束レンズは、参照表面が収束レンズの焦点よりも収束レンズに近くなるように位置付けられるが、参照表面が凹面の表面である場合は、収束レンズは、参照表面が収束レンズの焦点よりも収束レンズからより遠くなるように位置付けられる。

#### 【0065】

光学伝達器630に向かって方向付けられる光は、参照ビーム616と信号ビーム614の重ね合わせであり、互いに直交的に偏光され得る。具体的には、参照ビーム616と信号ビーム614は、互いに直交して円偏光され得る。光学伝達器630は、レンズ、鏡、および重畳ビーム635をホログラフィック素子640に送る開口部を含み得る。光学伝達器630に組み込むことができる開口部（別個に図示せず）は、干渉パターン空間周波数のエイリアシングを防ぐために、CCD検出器660での回折制限スポットサイズの直径がおよそ2個の有効画素になるように選択できる。開口部を適切に選択することで、CCD検出器660の画素間隔よりも高い空間周波数が、CCD検出器660で測定される、結果として得られるインターフェログラムに存在しないことを確実にする。

#### 【0066】

図6Bは、図6Aに示す干渉計構成に含まれるホログラフィック素子640および偏光4重フィルター650の働きを象徴的に示す。図6Aおよび6Bを参照すると、参照ビーム616と信号ビーム614の重ね合わせである重畳ビーム635は、ホログラフィック素子640に向けて方向付けられる。信号ビーム614は、さまざまな量によって参照ビーム616の波面から遅れた波面を持つとして、象徴的に示されている。信号ビーム614は、信号ビーム614の形状にわたって参照ビーム616に対する模範的な遅延量を示す曲線で示される。信号ビーム614と参照ビーム616の間の遅延量は、参照ビーム616と信号ビーム614が取る経路の光路の長さの差に対応し、そのため、角膜表面2Aと参照鏡612の間の差に対応する。

#### 【0067】

図6Cは、CCD検出器660で検出された強度パターン（すなわち、画像）および偏光4重フィルター650からの出力である、模範的な干渉パターン（すなわち、インターフェログラム）を提供する。1つの構成では、信号ビーム614と参照ビーム616の間

10

20

30

40

50

の光路の長さの差は、ＣＣＤ検出器によって記録された干渉パターン（すなわち、インターフェログラム）によって示され、眼１の角膜表面２Ａの形状測定（すなわち、固体物質の絶対三次元形状の測定）の実施を可能にする。ホログラフィック素子６４０は、重畳ビーム６３５を４つの実質的に同一のコピーに分割し、４つのコピーを偏光４重フィルタ６５０上に投影する。平行ビームを偏光４重フィルタ６５０に提供するために、追加的な光学素子を用い得る。偏光４重フィルタ６５０は４つの象限に分割され、各象限は、各画素で参照波面とテスト波面の間に異なる有効位相遅延を導入する。位相マスクは、１つの複屈折板から、または４つの別個の複屈折板から構成され得る。または、偏光マスク６４０は、それぞれが異なる偏光角度を持つ４つの一連の偏光子から構成され得る。

【００６８】

10

角度の偏光子によって干渉される直交する円偏光を持つ２つのビーム（例えば、参照ビーム６１６と信号ビーム６１４）の強度は、方程式１で与えられる。

【００６９】

【数１】

$$I(x, y) = \frac{1}{2} \left( I_r + I_s + 2\sqrt{I_r \cdot I_s \cos(\Delta\theta(x, y) + 2\alpha)} \right) \quad (\text{方程式 1})$$

【００７０】

方程式１で、 $I_r$ および $I_s$ は、それぞれ参照ビーム６１６および信号ビーム６１４の強度であり、 $(x, y)$ は、各画素配列の光路の差による参照ビーム６１６と信号ビーム６１４の間の位相シフトである。実施において、 $I_r$ と $I_s$ の両方は、 $x$ および $y$ とともに変化し得る。従って、０度、４５度、９０度、１３５度の角度を持つ各象限において偏光子で偏光４重フィルタ６５０を構築することにより、以下の伝達機能が、偏光４重フィルタ６５０の各象限を通して伝達される光の強度を提供する。

20

【００７１】

【数２】

$$A(x, y) = \frac{1}{2} \left( I_r + I_s + 2\sqrt{I_r \cdot I_s \cos(\Delta\theta(x, y))} \right) \quad (\text{方程式 2 a})$$

【００７２】

30

【数３】

$$B(x, y) = \frac{1}{2} \left( I_r + I_s + 2\sqrt{I_r \cdot I_s \cos(\Delta\theta(x, y) + \frac{\pi}{2})} \right) \quad (\text{方程式 2 b})$$

【００７３】

【数４】

$$C(x, y) = \frac{1}{2} \left( I_r + I_s + 2\sqrt{I_r \cdot I_s \cos(\Delta\theta(x, y) + \pi)} \right) \quad (\text{方程式 2 c})$$

40

【００７４】

【数５】

$$D(x, y) = \frac{1}{2} \left( I_r + I_s + 2\sqrt{I_r \cdot I_s \cos(\Delta\theta(x, y) + \frac{3\pi}{2})} \right) \quad (\text{方程式 2 d})$$

【００７５】

方程式２a～２dで提供される伝達機能は、偏光４重フィルタ６５０を通して伝達される光の各画素座標で測定される強度を提供する。方程式２aは、画素配列の $x$ 、 $y$ 方位

50

に対して0度の偏光角度を持つ、偏光4重フィルター650の第一象限を通過する光の強度を提供し得る。従って、偏光4重フィルター650の第一象限は、重畳ビーム635内にある信号ビーム614と参照ビーム616の位相内成分を干渉する。方程式2bは、画素配列のx、y方位に対して45度の偏光角度を持つ、偏光4重フィルター650の第二象限を通過する光の強度を提供し得る。従って、偏光4重フィルター650の第二象限は、信号ビーム614と参照ビーム616の位相内象限成分を干渉する。方程式2cは、画素配列のx、y方位に対して90度の偏光角度を持つ、偏光4重フィルター650の第三象限を通過する光の強度を提供し得る。従って、偏光4重フィルター650の第三象限は、信号ビーム614と参照ビーム616の位相外成分を干渉する。方程式2dは、画素配列のx、y方位に対して135度の偏光角度を持つ、偏光4重フィルター650の第四象限を通過する光の強度を提供し得る。従って、偏光4重フィルター650の第四象限は、信号ビーム614と参照ビーム616の位相外象限成分を干渉する。

10

【0076】

CCD検出器660によって検出される干渉パターンを使用して、参照ビーム616と信号ビーム614の間の光路の差を示す位相差および変調指数を計算し、それによって眼1の角膜表面2Aの形状測定を実施するための方法を用いることができる。例えば以下のようなfour-bucketアルゴリズムに従って、各x、yの位置での信号ビーム614と参照ビーム616の間の位相差を計算するために方程式2a~2dの伝達機能を使用し得る：

【0077】

20

【数6】

$$\Delta\theta(x,y) = \arctan\left(\frac{C(x,y) - A(x,y)}{D(x,y) - B(x,y)}\right) \quad (\text{方程式3})$$

【0078】

方程式2と3は、CCD検出器660の単回暴露に対する位相差を計算するアルゴリズム例を提供する。別の方法として、各空間座標での位相差は、窓畳み込みアルゴリズムに従って計算できる。空間周波数が畳み込みプロセスによって少なくとも部分的にフィルターされ、そのため空間周波数が少ないが、窓畳み込みアルゴリズムは、位相依存誤差が少ないことがある。さらに、リアルタイムの位相差を提供するために畳み込みアルゴリズムを利用する実施では、追加的な計算資源を必要とする場合がある。

30

【0079】

別の方法として、ホログラフィック素子なしで、また単回暴露で4つのインターフェログラムを同時に捕捉することなく、4つの干渉パターンを収集することにより、眼1の形状測定を実施するために、本発明の実施では干渉計を用い得る。このような干渉計は、4回の後続の暴露が各偏光角度に対する干渉パターンを提供し、方程式2および3に従って位相差が計算できるように、各暴露後にCCD検出器660の偏光マスクを変化させる構成を使用し得る。

【0080】

40

位相差分布図から眼1の角膜表面2Aの形状を計算するアルゴリズムを実施するシステムは、角膜表面2Aと干渉計との間の距離（これは例えば、距離測定システム670で提供できる）の入力としても捕らえることができる。距離測定システム670によってモニターされる距離は、CCD検出器660で捕捉された強度パターンのスケールを決定し、また角膜2の曲率半径、従って眼1の屈折力を決定するために使用され得る。距離測定システム670は、どちらとも角膜2上に焦点が合っている時の2つのカメラの配向間の角度から標準的三角法分析に従って距離が推定されるように、角膜2上に焦点を結ぶものの、互いに対してある角度をなすように配向され、既知の距離だけ離れている2つのカメラによって実施できる。距離測定システム670は、既知の位置からの画像を捕捉する高解像度カメラとして実施し得る。高解像度カメラは、眼1の端が、干渉計からの距離に

50

対応する高解像度カメラの画素位置にマップされるように、眼 1 の光学軸に対してほぼ 90 度に配向し得る。距離測定システム 670 は、マイケルソン干渉計など、別個の干渉計として実施し得る。さらに、距離測定システム 670 は、ドップラー、超音波、または光学的測距システムなど、時間遅延を測定するために、参照信号と相関する反射信号を使用する能動的測距技術として適合され得る。また、距離測定システム 670 は、図 8 A に示される構成など、複数スリットランプを持つ構成によって実施でき、これは以下でさらに詳細に記述する。図 6 A に示されるように、距離測定システム 670 は、制御装置 120 までのモニター距離を示す出力を提供するように適合される。距離測定システム 670 は、干渉計と統合されたシステムであることができるか、または干渉計とは別にして実施でき、角膜トポグラフィーを実施するためのアルゴリズムに入力を提供するように適合される。一部の態様では、距離測定システム 670 の出力は、モニター距離、推定距離、または測定距離と見なすことができ、区別なく用いることができる。

10

#### 【0081】

上述のアルゴリズムは、制御装置 120 によって、または CCD 検出器 660 で捕捉した強度パターンおよび距離測定システム 670 からのモニター距離を受信するように適合された 1 つ以上の別個のコンピュータによって自動的に実施できる。

#### 【0082】

角膜表面 2 A の形状測定を実施する上で有用であるためには、位相シフト干渉計によって生成された干渉パターン（すなわち、インターフェログラム）の干渉縞は、角膜 2 の表面形状を測定するために画像面で十分に安定していなければならない。例えば、眼球衝動性運動および眼固定などにおける変化のために角膜表面 2 A は時間的に変化し、従来のな位相シフト干渉計のために十分に安定な状態に維持されないことがある。このため、本実施形態の位相シフト干渉計は、データ取得時間を短縮して、相対的動きの量を減少させ、干渉縞画像（すなわち、インターフェログラム）を効果的にフリーズする。

20

#### 【0083】

具体的には、迅速なデータ取得は、動的干渉分光法で達成することができる。本実施の動的干渉分光法では、必要な位相シフトを生成するために偏光を使用し、データ取得のために単一カメラ上の干渉縞画像を捕捉する。動的干渉計は、位相変化を捕捉しながら、短い暴露で単一フレームの位相測定を行うことができる。さらに、例えば、系統的誤差を少なくするために、動的干渉分光法とともに信号平均を有利に用いることができる。

30

#### 【0084】

有利なことに、ホログラフィック素子 640 を使用すると、4 つの偏光角度のそれぞれに対応する干渉パターンを、CCD 検出器 660 の単回暴露で同時に検出することができる。CCD 検出器 660 の単回暴露でのインターフェログラムの同時検出は、別々の暴露間に起こり得る振動に対するかなりの耐性を提供する。また同時検出によって、CCD 検出器 660 の暴露時間を超えない継続時間の間、角膜表面 2 A の形状を捕捉することができる。1 つの例では、CCD 検出器 660 の暴露継続時間は、ミリ秒未満であってよく、30 マイクロ秒と短い可能性もある。

#### 【0085】

40

図 6 D は、角膜表面 2 A の形状測定を実施するための干渉計の代替的構成を提供する。図 6 D の干渉計は、一部の点では、図 6 A に示される干渉計と類似していて、主な相違は、図 6 B に示すように、ホログラフィック素子 640 および偏光 4 重フィルター 650 が画素化された偏光フィルター 652 で置き換えられていることである。図 6 D に示される干渉計は、眼 1 に方向付けられ、そこから反射する光を分散、拡散、集中、および / または平行化するために、PBS 622 と眼 1 の間に角膜結像光学系 615 も含む。具体的には、角膜結像光学系 615 は、PBS 622 からのビームを角膜 2 の曲率半径に合うように集結させ、次にそれが角膜表面 2 A から反射した後に信号ビーム 614 を平行化させる、1 つのレンズまたはレンズの組み合わせを含むことができる。角膜結像光学系 615 は、図 6 A に示す干渉計構成に関連して用いることもできる。

50



## 【0086】

図6Dには、角膜結像光学系615を調節するための位置決めモーター617をさらに示す。位置決めモーター617は、制御装置120からの入力信号に従って、角膜結像光学系615の1つ以上の面の位置を操作するための単一モーターまたは複数のモーターを含み得る。例えば、位置決めモーター617は、制御装置120からの入力信号に従って、角膜2に最も隣接した収束レンズの位置を操作するために、第一および第二のモーターを含み得る。位置決めモーターは、信号ビーム614の配向に完全にまたは部分的に垂直な方向に、または信号ビーム614の配向に平行方向に、収束レンズの位置を調節するように適合され得る。位置決めモーターは、細かい調節を行うために、圧電性結晶を組み込んでよい。制御装置120は、カメラ660によって受信した情報に従って、角膜結像光学系615の位置を調節するようにさらに適合され得る。

10

## 【0087】

例えば、制御装置120は、角膜2から出てくる光の鏡面反射の重心位置を決定するように適合され得る。重心位置は、個々の画素の推定よりもより高い正確性で重心位置を推定するために、カメラ660の隣接画素で検出された強度情報を組み合わせることによって決定し得る。実施において、重心位置は、例えば200 Hzの速度で決定することができ、入力信号は同じ速度（すなわち、200 Hz）で位置決めモーター617に送信し得る。別の方法としては、制御装置120は、鏡面反射の重心位置を測定するために、カメラ660とは異なる別個のカメラを組み込んでよい。位置決め機能を提供するために、カメラ660（または別個のカメラ）は、例えば、16画素×16画素の解像度を持つだけでよい。比較的低い解像度は、重心位置を決定するための画像処理がより迅速に行われることを可能にする。受信強度のエネルギー分布がカメラ660によって検出されると、制御装置は、初めに観察されたエネルギー分布を維持するように、位置決めモーター617を操作するように適合され得る。エネルギー分布の維持は、三次元で角膜結像光学系615を操作することによって達成され得る。

20

## 【0088】

眼の位置の追跡、およびモニターされた（または追跡された）位置に従った光学素子の調節の実施は、眼1の回転運動を眼の並進運動移動と区別するようにさらに適合し得る。眼1の回転運動は、例えば、眼1の瞳孔の外輪など、眼の回転とともに変化する眼の外観に対して眼の第四プルキンエ画像（プルキンエIV）をモニターすることによって決定され得る。プルキンエIV画像は、眼1のレンズの後面からの鏡面反射から生じる。プルキンエIV画像は眼の回転運動の間にあまり変化しないため、プルキンエIV画によって眼1の動きの回転運動と並進運動を別々にモニターすることができる。眼の回転運動と並進運動を区別することで、モニターされた回転運動に基づいてではなく、モニターされた並進運動に基づいてフィードバックシステム（または適用システム）の光学的特徴を調節することができる。

30

## 【0089】

さらに、または別の方法では、眼の追跡位置は、眼1の位置を調節するために使用できる。図7Bおよび7Cに関連して提供された説明と類似した、位置決めモーターと結合された咬合板（および/または別の頭部拘束装置）を提供し得る。位置決めモーターを調節することによって、患者の頭の位置、従って患者の眼の位置を動かすことができる。眼1の位置を追跡すると、（例えば、位置決めモーター772に結合された咬合板770で）眼1を動かすことによって、（例えば、目的の光学素子の位置を調節することで）、モニタリングおよび/または治療システムを動かすことによって、またはこの任意の組み合わせによって、モニタリングシステムおよび/または治療システムを整列させることができる。

40

## 【0090】

図6Eは、図6Dに示す干渉計の画素化偏光フィルター652の態様の象徴的な表示を提供する。画素化偏光フィルター652は、一部の点で、偏光4重フィルター650と類似しているが、小規模で配列として反復されている。原則として、画素化偏光フィルター

50

652は、エッチングされた複屈折板から作成できるが、このような装置は正確に製造することが難しい。微小偏光板配列が、CCD検出器660の画素数と類似しているか、または同一となるように、画素化偏光フィルター652は微小偏光板の配列から作成できる。図6Eは、4つの画素の各セットが直線的微小偏光板の一群を形成しており、配列として示されている画素化偏光フィルター652の一部を象徴的に示す。実施においては、画素化偏光フィルター652は、画素化偏光板と呼ばれることがある。

#### 【0091】

一般的に、眼1の形状測定を実施するための情報は、画素化偏光板652の有効偏光が空間的に分配されている構成から抽出できる。画素化偏光フィルター652の有効偏光は、通常の反復パターンを持つことができ、列に沿って位相外の偏光子が交互に並んでいる。例えば、0度(A(x, y)の伝達機能に対応して)および180度(C)で干渉するための画素化偏光子は、一列に交互のパターンで配列でき、90度(B)および270度(D)で干渉するための画素化偏光子は、隣接する列に交互のパターンで配列できる。位相外の信号を交互に並べると、短い暴露時間を不鮮明化する効果を特に生みやすいCCD検出器660内の感知配列の不鮮明化のために、位相に依存した誤差量を有利に最小化する。4つのインターフェログラムは、次にモニターされている表面と関連する位相差分布図を計算し、表面の表面形状を決定するために分析される。4つのインターフェログラムは、CCD検出器660によって捕捉された強度パターンであることがあり、それぞれが偏光状態(例えば、0度、90度、180度、270度)に関連している。

#### 【0092】

画素化偏光フィルター652は、CCD検出器660に隣接して位置するように示されているが、画素化偏光フィルター652は、もう1つの方法として光学伝達器630の焦点面に位置させることもでき、画素化偏光フィルター652を通してCCD検出器660に伝達される光を運ぶために追加的な伝達光学系を使用できる。具体的には、画素化偏光フィルター652の画素のサイズがCCD検出器660の画素よりも大きい実施においては、拡大光学素子を導入することによって、CCD検出器660の有効画素サイズを画素化偏光フィルター652に対して望ましいように拡大縮小するために、光学素子を用い得る。従って、画素化偏光フィルター652の物理的間隔とCCD検出器660のセンサー配列が同等である必要はない。

#### 【0093】

図6Eに図示されたインターフェログラムは、4つのインターフェログラムパターンを生成するために、CCD検出器660の画素を4つごとに組み合わせることによって、画素化偏光フィルター652の出力から作成できる。図6Aに示された干渉計の構成に類似して、画素化偏光フィルター652では、4つのインターフェログラムをCCD検出器660の単回暴露で同時に捕捉できる。1つの例では、CCD検出器660の暴露継続時間は、ミリ秒未満であってよく、30マイクロ秒と短い可能性もある。

#### 【0094】

図6A~6Eの参照ビーム616と信号ビーム614の間の位相差を比較するために、位相シフト干渉計は、偏光ビームスプリッターおよび偏光マスクを用いるように示されているが、一般的に、既知の参照表面から反射される参照ビームと眼1の表面から反射される信号ビームの間の位相シフトを比較する任意の干渉計を、眼1の形状測定を実施するために用いることができる。

#### 【0095】

眼1、および特に角膜2の三次元表面形状を決定する1つの技術は、位相差分布図の分析を用いる。位相差分布図は、例えば、方程式2および3のインターフェログラムを使用して作成できる。参照鏡612に対する眼1の表面形状は、位相差分布図から抽出できる。位相差分布図は、4つのインターフェログラムの各有効画素の位置に対する参照ビーム616と信号ビーム614の間の位相差を提供する表であり得る。当然のことながら、位相差分布図は、方程式3の逆正接関数の2を法とする挙動(Modulo 2演算)に従った曖昧さを含む。この曖昧さは、空間位相接続法のプロセスで解決できる。例えば、

両方が同じ位相を持つ位相差分布図の2つの画素の間の参照ビーム616と信号ビーム614の光路の長さの差は、光源610によって放射される光の波長の整数に等しい距離であり得る。周囲の入射との関係においての位相差の分析は、位相の曖昧さの「アンラッピング」を可能にする。一般的にこのような分析は、事前にプログラムされたルーチンに従ってCCD検出器660からの測定値を自動的に分析するように適合されたコンピュータまたはデータ分析システムで実施できる。図6Aに関連して上記に提供した説明と類似しているが、角膜表面2Aの形状は、位相差分布図および距離測定システム670で提供され得る角膜表面2Aから干渉計までの推定距離に基づいて推定し得る。角膜表面2Aの形状を推定するための測定値の分析は、制御装置120で実施し得る。

#### 【0096】

第一の暴露中に眼1の表面形状が測定されたら、表面形状の変化（例えば、角膜表面の動的変形）を決定し、それによって生物力学的角膜強度または剛性を決定するために、その後の暴露中に測定された眼1のその後の表面形状を最初に測定された表面形状と比較できる。一般的に、このような分析は、2 GHzペンティアムのコンピュータを使用して、100万画素のデータ配列に対して1秒当たり数フレームの速度で実施できる。1つの例では、角膜表面の動的変形の推定は、その後に捕捉された一連の表面形状に基づいて推定される。ただし、一般的に、角膜表面2Aがほぼ時間的な動揺（被験者の心拍に律動的に関連した、IOPの変化による動揺など）を経験している場合は、動的変形の推定は、動揺の全位相空間からのサンプルに有利に基づく。システムには、角膜表面の形状測定値と被験者の心拍の位相の示度を関連付けるために同期化装置を組み入れ得る。被験者の心拍の位相は、別個の心臓測定装置で示すことができ、または測定値をそれらに関連する位相に従って互いの上に効果的に包むまたは折り畳み、次に関連する移送を最適化して位相空間変調のノイズを最小化するように適合された信号処理技術によって、一連の測定値から抽出され得る。IOP以外の（またはIOPに加えて）、動揺に依存するシステムは、角膜表面形状の推定を動揺源の関連位相と同期化するために、センサーを同様に組み込み得る。

#### 【0097】

初期整列後、患者のまばたき反応をモニターすることによってカメラの記録が自動的に開始され得る。さらに、実施形態は、眼1のまばたき反応をモニターし、まばたき速度、まばたき継続時間、およびまばたき反応に関連する涙液膜の蓄積と崩壊など、まばたき反応の特徴を報告するように適合され得る。さらに、実施形態は、時間中、まばたき速度とまばたき継続時間の平均値、最小値、最大値および中間値を報告するように適合され得る。

#### 【0098】

態様は、角膜表面2Aの測定された形状の間の差に基づいて涙液膜体積を推定することをさらに提供する。1つの例では、涙液膜体積の推定は、その後に測定された角膜表面の形状の間の差に基づくことができる。

#### 【0099】

一般的に、本発明に従った実施形態は、角膜表面2Aおよび角膜組織の強度を測定するために干渉計を使用することに加えて、眼1の追加的特長を評価する統合システムを提供し得る。実施形態は、トポグラフィー、波面、自動反射、角膜曲率測定法、瞳孔測定、涙液膜測定などの分析の任意の組み合わせを提供し得る。実際、図9Bを参照して説明したように、ステップ916および918の術前と術後の検査には、それぞれ、視力、屈折異常、瞳孔サイズ、眼圧（IOP）、角膜の厚さ、角膜トポグラフィー、波面分析、ドライアイに関連する障害の存在などを含み得る。検査の態様は、少なくとも部分的に本発明の構成とともに実施し得る。

#### 【0100】

例えば、涙液膜の厚さの測定および涙液膜の安定性の評価のために、図6A～6Eに関

10

20

30

40

50

連して上述した干渉分光法技術を用い得る。涙液膜の崩壊およびドライアイに関連する問題を診断することができる。実際、このような評価によって、医師が術前検査中に、患者がLASIKなどの屈折矯正手術の候補者となるかどうかを判断することが可能になる（図9Bのステップ912を参照）。涙液膜測定値は、特定のサイズと濃度のマイクロビーズを含む人工涙液で向上させることができる。蛍光に敏感な測定装置での涙液動態の測定を支援するために、人工涙液は随意に蛍光マーカを有することができる。

#### 【0101】

前述のように、干渉計は、心臓の鼓動流れサイクルによって生じる角膜表面のたわみを測定することによって、角膜2の強度についてのデータを提供できる。一般的に、拡張期と収縮期の血圧の大きさおよび差は、IOPおよび角膜2のその他の生物力学的特性を決定するために、干渉計からのデータとともに分析し得る。

10

#### 【0102】

しかし、心臓活動に頼るのではなく、他の実施での干渉計は、制御された外部ソースから適用された変形に対する角膜2の反応を測定することによって、角膜構造についてのデータを提供できる。例えば、超音波パルスを目1に適用し得る。別の方法として、または追加的に、周波数の範囲を通して掃引するパルスを目1に適用して、干渉計で、角膜組織の構造特性を示す共鳴を探ることができる。他の例では、外部ソースは、眼と直接触れないように配置され、制御された方法で角膜2の変形を生じさせるために、一吹き空気または同類のものを送達し得る。

#### 【0103】

20

干渉分光法システムの光源610の別の実施形態は、複数スペクトルの光源であり得る。1つの実施において、干渉計の参照アームを動かすことによって、参照表面612の位置を調節することができ、眼の中の異なる表面を調べることができる。例えば、各屈曲面の接触面（例えば、目1に関連する層の間の接触面）外の異なるスペクトル振動を見ることによって、眼の中の表面を調べることができる。スペクトル振動は、異なる波長の層の間の建設的干渉および脱建設的干渉であり得る。このように、表面層の形状に加えて層の厚さも測定できる。測定できる表面および層には、限定はされないものの、涙液膜層、内皮、ポーマン膜、実質、デスメ膜、および内皮を含む。測定できる表面には、それぞれの屈折層（例えば、涙液膜層、内皮、ポーマン膜、実質、デスメ膜、および内皮）の間の接触面によって画定される表面を含む。さらに、層（および層の間の接触面によって画定される関連表面）には、例えば、コンタクトレンズおよびその上部およびコンタクトレンズと上皮の間の涙液膜を含み得る。実施では、眼のレンズの後面および前面も測定し得る。

30

#### 【0104】

本発明のさらなる実施形態は、シャック・ハルトマン波面センサーを用いることができ、または角膜2の形状測定を実施するために干渉計と組み合わせてシャック・ハルトマンセンサーを用い得る。シャック・ハルトマン波面センサーは、目1の光学系から出てくる光を分析し角膜2の収差を検出することによって、角膜2の治療のための情報を提供する。シャック・ハルトマン波面センサーは、同じ焦点距離の多くのマイクロレンズを用いる。光源は、目1から出てくる光を提供するために、目1の後部の近くに仮想光源を生成するように方向付けられる。各マイクロレンズは、光子センサー（例えば、CCDカメラ）が配置されている焦点面上のスポットに焦点を結ぶビームを生成する。（不かく乱波面に対応する）較正前の位置に関するスポットの変位は、目1から出てくる波面の局所勾配に比例する。スポットを検出し、焦点面にわたるその変位を統合することで、波面形状の推定が提供され、その推定自体が目1の角膜表面2Aの形状の推定である。

40

#### 【0105】

本発明に従った他の実施形態では、干渉計（および波面センサー）の使用を、角膜2の厚さ（すなわち、角膜厚測定）および眼内レンズの厚さを決定するシャインプフルーク・カメラと組み合わせ得る。このような実施形態は、眼の後部に加えて前部のデータを提供し、特に角膜熱形成術などの治療が適用された後の眼の完全な生物力学的分析を可能にする。一部の実施形態では、例えば25または50個の画像を捕捉して前部のデータを収集

50

するために、回転シャインブフルーク・カメラを用い得る。または、他の実施形態では、1つの面に沿って走査し、その後90度回転して、それに従って前面が分析されるグリッドを画定するために別の面を走査する。

【0106】

さらなる実施形態は、干渉計が入射角の二等分線に沿った動きに敏感になるよう、参照ビーム614がある入射角で眼1から反射するように配置された干渉計を使用して、眼1の表面上の情報を提供し得る。動きは、例えば、眼1の角膜表面2Aの動的変形による場合がある。このような角度を成した干渉計較正での複数の測定値の比較により、眼1の表面歪みについての情報も提供し得る。

【0107】

上述の干渉分光法技術は、架橋のリアルタイムのモニタリングのために用いることができ、角膜熱形成術またはLASIK手術とともに使用し得る。しかし、これらの技術はこのような適用に限定されない。例えば、本発明の態様は、遠視を治療するために用い得る。具体的には、干渉計からのデータは、遠視のパターンを提供し、例えばレーザー走査および眼追跡技術などによる開始要素の適用をガイドするために、また望ましいエリアの架橋量を増加させるために使用できる。一般的に、干渉計からのデータは、架橋活動を生成するハードウェアをガイドするために制御装置によって使用され得る。図4を参照すると、フィードバックシステム400の実施は、図6Aおよび6Dに提供された干渉計に類似の干渉計を備え得る。このような構成では、信号ビーム614は測定値402と見なされ、干渉計からのデータ（すなわち、インターフェログラム）はフィードバック情報404と見なされ得る。

【0108】

上記の干渉分光法技術は、外科的にまたは機械的に眼1の外観を修正する他の処置をモニターするためにも用いられ得る。例えば、角膜2を治療するために全層角膜移植を使用する場合、角膜移植片の生物力学をモニターでき、縫合系の張力をリアルタイムでモニターすることができる。

【0109】

リアルタイムのモニタリングのための別の技術では、角膜複屈折を測定し、角膜組織の構造を決定するために偏光分析法を用いる。具体的には、この技術は、偏光を角膜組織に適用することによって角膜組織の構造を測定する。複屈折とは、一部の材料が、複屈折の軸に対して垂直に偏光された伝達光に対して、材料の複屈折の軸に沿って偏光された伝達光を遅延させる効果を言い表す。例えば、複屈折材料は複屈折の軸に対して平行方向および垂直両方に偏光された成分を持つ光信号を受信し、伝達光はもう一方に対して位相遅延した成分の1つを伴って出現し得る。一部の実施では、複屈折材料を通して直線的に偏光された光の伝達の効果は、入射光に対して伝達光の偏光を回転することであり、偏光の回転量は、複屈折材料の配向を修正することで調節できる。例えば、光線が異方性（方向依存性）構造を持つ材料を通過する時に、一部の材料が光線を2つのビームに効果的に分解する効果は、複屈折材料の効果を説明することができる。材料が複屈折の単一軸を持つ場合、2つの屈折率はそれぞれ、恣意的入射光の信号複屈折の軸に対して平行および垂直な偏光に割り当てられ得る。1つの偏光の光は、他の偏光の光よりも複屈折構造を通してよりゆっくりと伝搬し、位相が遅延される。従って、複屈折を特徴付けるパラメータは、複屈折の軸および遅延の大きさである。

【0110】

角膜実質は異方性で、その屈折率は方向に依存する。角膜は、角膜表面に直交する速軸および角膜表面に正接する遅軸（または角膜偏光軸）を持つ、曲線状の二軸結晶のように挙動する。従って、眼球光学系を二重に通過した後、生きた眼から出てくる光線は、すべての眼球構造（光学的に不活性な体液を除く）の偏光特性についての情報を含む。具体的には、眼に入り角膜を通過する光の一部は虹彩で反射され、その後、角膜を逆戻りして通過して眼から出ることがある。眼から出てくる光は、このように角膜の二重通過を完了する。虹彩から反射され眼から出てくる光線の部分は、角膜2についての構造情報を示すこ

10

20

30

40

50

とができる。

#### 【0111】

図7Aは、年齢に伴うヤング率の増加を示し、これはNathaniel E. Knox Cartwright, John R Tyrer, and John Marshall, Age-Related Differences in the Elasticity of the Human Cornea. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. September 16, 2010; doi:10.1167/iovs.09-4798(この内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)に示されるように架橋に関連している。ヤング率は、材料の弾力性または剛性の尺度を提供する。一般的に、ヤング率の値が高いほど、特定のストレス負荷における変形に対する抵抗が大きいことを示す。ヤング率は、材料の測定された歪み(すなわち、変形の無次元尺度)に対する適用ストレス(すなわち、引張または圧縮圧力)の比率として計算でき、特定の材料のストレス対歪みのグラフの傾きを取ることによって、実験的に測定できる。表1を参照すると、架橋を開始するためのリボフラビンと紫外線の適用の補強効果は、角膜の500年以上の老化効果に相当すると考えられることが示された。

#### 【0112】

##### 【表1】

条件	ヤング率	年齢(年数)
正常	0.49	80
紫外線リボフラビン	2.25	600
グルタルアルデヒド	3.76	1000

表1

#### 【0113】

異方性角膜コラーゲン構造の複屈折性のために、角膜組織を二重通過した後に眼から出てくる光は、入射光よりも偏光が少ないことがある。つまり、角膜組織の二重通過後に眼から出てくる光の偏光特性を測定するシステムでは、出てくる光は入射光よりも偏光解消光を多く含み得る。表2を参照すると、角膜組織の二重通過後に眼から出てくる偏光解消光の量は、試験被験者の年齢に一般的に相関することが、研究で示されている。Bueno, J.M. J. Op. A: Pure Appl. Opt. 6(2004), S91-S99を参照のこと。この内容の全体は参照により本明細書に組み込まれる。従って、偏光の程度は角膜剛性の尺度、ゆえに架橋活動の尺度を提供し得る。具体的には、偏光の程度が小さいこと(同様に、偏光解消光の量が増加すること)は角膜剛性の量が大きいことを示し、従って架橋活動の量が大きいことを示し得る。

#### 【0114】

##### 【表2】

被験者	年齢	偏光の程度
1	24	0.92
2	27	0.76
3	30	0.80
4	32	0.77
5	41	0.74
6	67	0.61
7	70	0.67

表2

## 【 0 1 1 5 】

表は偏光の程度と角膜剛性と年齢の関係を示しているが、偏光の程度から得られる情報は、特定の被験者の年齢は別として実施に使用され得る。例えば、患者の眼の角膜組織を二重通過した後に出てくる光の偏光の程度は、眼治療を開始する前の角膜剛性のベースライン量を示す情報を提供することができる。次に、その後の偏光の程度を測定することにより、眼治療の進捗を間隔を置いてチェックでき、必要に応じて、偏光の程度のその後の測定値で示される角膜剛性に従って、眼治療の適用を制御する可変パラメータを調節できる。

## 【 0 1 1 6 】

図 7 B ~ 7 E は、角膜の複屈折および角膜組織を二重通過した後に出てくる光の偏光特性を測定するために用い得る実験配置を提供する。図 7 B ~ 7 E で提供された配置およびシステムのいずれも、角膜 2 の偏光特性を示す取得情報を分析するように適合された分析システムと結合し得る。情報の分析は、例えば、虹彩 5 から反射する光に対する角膜組織の光学的効果を説明するミューラー行列を解くことによって実行し得る。集合的に、角膜組織の角膜複屈折を測定するための測定および分析システムは、角膜偏光分析システムと呼ぶことができる。図 4 をさらに参照すると、フィードバックシステム 4 0 0 は、角膜偏光分析システムを備え得る。図 7 B ~ 7 E に示される任意のシステムで取得した角膜 2 の偏光特性を示す情報は、測定値 4 0 2 を提供し得る。具体的には、角膜 2 の二重通過を完了した後の光の強度（例えば、図 7 B ~ 7 E の C C D カメラ 7 6 0 で検出される強度）は、測定値 4 0 2 を含み得る。角膜偏光分析システムの分析システムによって計算された偏光の程度は、フィードバック情報 4 0 4 を含む場合があり、これは次に制御装置 1 2 0 に伝達される。制御装置 1 2 0 は、フィードバック情報 4 0 4 を分析し、指令信号 4 0 6 を光源 1 1 0 に提供するように適合され得る。前述のように、制御装置 1 2 0 は、角膜 2 で開始される架橋活動の量と程度を制御するために、指令信号 4 0 6 を追加的構成要素に提供するようにさらに適用され得る。

## 【 0 1 1 7 】

角膜 2 の偏光を示す情報が、図 7 B ~ 7 E に示す測定システムによって収集されると、複屈折を計算できる。例えば、図 7 B を参照すると、独立した変数を提供して、遅延 および方位角（速軸）でミューラー - ストークス行列を解くために、分析器の 3 つの独立した偏光状態に従って記録された瞳孔の面の 3 つの画像を使用できる。

## 【 0 1 1 8 】

図 7 B を参照すると、角膜偏光分析システムを使用して複屈折を計算するためのアプローチが示されている。Bueno J. M., et al. Applied Optics (2002), v. 41, 116 - 124 を参照のこと。この内容の全体は参照により本明細書に組み込まれる。図 7 B に示す角膜偏光分析システムは、レーザー光源 7 1 0 を含み、これは 633nm He - Ne レーザーであり得る。レーザー光源 7 1 0 は眼 1 を照らし、角膜組織を二重通過した後、虹彩 5 から反射された光が、液晶変調器（「LCM」）730 を通過する。LCM 730 は、HEX 69 など、Meadowlark Optics 社が提供する LCM であり得る。LCM 730 を通過した後、光は対物レンズ 740 によって、カメラ 760 の結像面上に焦点を結ぶ。カメラ 760 は C C D 検出器を含み得る。制御装置 120 は、カメラ 760 と LCM 730 の両方に信号を送受信することができ、角膜 2 の複屈折を決定するための LCM 730 の異なる偏光設定と組み合わせることでカメラ 760 によって提供される強度情報を分析するように適合され得る。さらに、制御装置 120 は、レーザー光源 710 の輝度の変動を説明するために参照検出器（「RD」）762 からの信号を受信し得る。

## 【 0 1 1 9 】

図 7 B の偏光分析システムは、RD 762 に向かうレーザー光源 710 の出力を分割するためにビームスプリッター 712 をさらに含み、残りは空間フィルター 714 に向かって進み続ける。空間フィルター 714 は、レーザー光源 710 の出力をフィルターし拡大するために提供され、顕微鏡対物およびピンホールを含み得る。フィルターされ拡大され

た光は次に、ビームを平行にするために第一のレンズ 716 に向かって方向付けられる。その後、ビームはビームのサイズを制御する開口部 718 を通過する。開口部 718 は 12 mm の直径を持ち得る。開口部 718 の出力は、次にその偏光の伝達軸が 45 度から水平方向に配向された直線偏光子 720 を通過する。その後ビームは、ビームを眼 1 に向かって反射する第二のビームスプリッター 722 によって再び分割される。一部の光は次に、虹彩 5 での反射とともに、角膜 2 の二重通過を完了する。反射された光はその後、角膜 2 を再び通って出て、半分は第二のビームスプリッター 722 を通過してカメラ 760 に向かって方向付けられる。第二のビームスプリッター 722 によって黒いディフューザ 728 に戻るように方向付けられる光の部分からの、望ましくない反射および散乱を減少させるために、黒いディフューザ 728 も提供される。レンズ 724、726 は、眼 1 の瞳孔面を LCM 730 と接合させ、これは例えば 15 mm の直径であり得る。第二の直線偏光子 732 は LCM 730 の後ろに配置され、直線偏光子 720 に平行に配向される。LCM 730 と第二の直線偏光子 732 の組み合わせは、偏光状態分析器 (「PSA」) の役割を果たす。対物レンズ 740 は次に、ビームの焦点をカメラ 760 の結像面上に合わせる。

#### 【0120】

LCM 730 は、速軸で垂直配向に配向され得る。制御装置 120 で適切な電圧で駆動される時に、これは例えば、図 7B に示すシステムの較正中に定義できるが、LCM 730 は 3 つの完全に独立した偏光状態を生成し得る。一連の 3 つの画像が次に取得され、それぞれの画像が 3 つの異なる偏光状態の 1 つでカメラ 760 によって検出された光の強度を示す。画像の各画素は、瞳孔面の面積に対応する。異なる偏光状態のカメラ 760 によって検出された強度は、複屈折サンプルのミュラー行列をミュラー・ストークス形式に従って遅延 および速軸の配向 で解くための情報を提供し、この詳細は別に提供されている。例えば、Bueno J. M., et al. Applied Optics (2002), v. 41, 116 - 124 を参照のこと。

#### 【0121】

眼 1 の位置は、3 軸高精度ポジショナー 722 上に取り付けられた咬合板 770 で安定化し得る。被験者 / 患者が咬合板 770 を噛みしめる時に、被験者の頭の位置が安定化される。高精度ポジショナー 772 を使用して咬合板 770 を動かすことで、被験者の眼 1 の位置を制御する。

#### 【0122】

図 7B で提供されている角膜偏光分析システムがフィードバックシステム 400 に統合されているシステムでは、制御装置 120 は図 4 に示されているものと同じ制御装置であり得る。このような構成では、制御装置 120 は、角膜偏光分析システムで抽出された複屈折情報を分析し、角膜 2 の複屈折を相当する架橋量にマッピングするように適合され得る。マッピングは、被験者の予備 (すなわち、治療前) 検査で取得された複屈折情報に従って実施し得る。マッピングは、被験者の角膜剛性の追加的測定に従って較正し得る。追加的に、または別の方法として、マッピングには、角膜偏光分析システムでモニターされている特定の被験者と類似の特徴および形状を持つ被験者で観察される平均角膜複屈折量に従って情報が与えられ得る。代替的な実施形態では、制御装置 120 は、架橋活動を制御するために使用される制御装置とは異なる別個の制御装置によって置き換えられ得る。別個の制御装置は、情報を制御装置 120 に自動的に送信して、同装置から自動的に受信するように適合させるか、または使用者または医師によって評価されるべき複屈折情報を提供する全く別個のシステムとして適合され得る。

#### 【0123】

前述のように、図 7C、7D、および 7E は、角膜複屈折を示す情報を検出するために有用な角膜偏光分析システムの代替的構成を提供する。図 7C ~ 7E の構成の詳細は、Bueno, J. M. J. Op. A: Pure Appl. Opt. 6 (2004), S91 - S99; Richert M., et al. EPJ Web of Conferences 5 (2010), 1 - 5、Knighton R. W and Huang

10

20

30

40

50



, X . R . I n v e s t . O p t . V i s . S c i . 4 3 ( 2 0 0 2 ) , 8 2 - 8 6 に記述されており、それぞれの内容の全体は参照によって本明細書に組み込まれる。

【 0 1 2 4 】

図 7 C を参照すると、レーザー光源 7 1 0 は、波長 7 8 0 n m で直径が 1 . 5 m m の平行赤外線レーザービームであり得る。直線偏光子 7 2 0 は、レーザー光源 7 1 0 からの光を垂直に偏光するように配向され得る。偏光は次に、角膜組織の二重通過を完了し、レンズ 7 2 4、7 2 6 で平行にするために、第二のビームスプリッター 7 2 2 によって方向付けられる。レンズ 7 2 4、7 2 6 は色消しであり得る。ビームはその後、回転位相差板 7 3 4 および垂直偏光子 7 3 6 を含む分析ユニットを通過する。開口部 7 3 8 は、ビームのサイズを 5 m m に制限し、対物レンズ 7 4 0 がカメラ 7 6 0 の結像面上にビームの焦点を  
10  
合わせる。回転位相差板 7 3 4 の回転は、分析器ユニットの異なる偏光状態を提供する。角膜 2 の複屈折情報を抽出するために、分析器ユニットは 4 つの独立した偏光状態に適合され、各配向の画像をカメラ 7 6 0 で記録し得る。このように取得された画像は、次に複屈折情報を抽出するために分析することができる。例えば、4 つの独立した偏光状態は、  
- 4 5 度、0 度、3 0 度、および 6 0 度の速軸を持つ回転位相差板 7 3 4 の配向に対応し得る。

【 0 1 2 5 】

図 7 B または 7 C で提供された角膜偏光分析システムのどちらかは、高精度ポジショナー 7 7 2 の使用により被験者の眼 1 の適正な位置決めを制御するためのビデオカメラをさらに随意に含み得る。追加的ビデオカメラは、自動的に眼 1 の位置を検出し、咬合板 7 7  
20  
0 から被験者の頭を動かす高精度ポジショナー 7 7 2 を調節することで眼 1 の位置を修正する制御装置（制御装置 1 2 0 など）に接続するように適合させることができる。または、ビデオカメラは、ディスプレイ上に眼 1 のビデオ画像を表示するように適合させることができ、操作者は、眼 1 の表示されたビデオに従って高精度ポジショナー 7 7 2 の手動操作方法を使用できる。例えば、眼 1 のビデオ画像は標的または環帯上で重ね合わせることができ、操作者はビデオ画像に対して望ましい位置に眼 1 を維持するために、ジョイスティックで高精度ポジショナー 7 7 2 を調節し得る。

【 0 1 2 6 】

別の方法で、または追加的に、角膜偏光分析システムは、電動システム上に取り付けることができ、眼 1 を動かす高精度ポジショナー 7 7 2 の代わりに、またはそれに加えて自  
30  
動的に動くように適合させることができる。

【 0 1 2 7 】

図 7 D は、後方散乱構成に配置された角膜偏光分析システムのさらなる構成を概略的に示す。図 7 D の角膜偏光分析システムはレーザー光源 7 1 0 を含み、これは 5 3 2 n m で作動する S p e c t r a P h y s i c s 社からのネオジウムヤグ二重連続レーザーであり得る。直線偏光子 7 5 1 は、レーザー光源 7 1 0 からの光を垂直に偏光する。次に直線偏光は、図 7 D の矢印で示されるその速軸が、直線偏光子 7 5 1 の配向にそれぞれ  $\theta_1$   
40  
および  $\theta_2$  の角度を持つように配向された 2 つのネマチック液晶 7 5 2、7 5 3 を通過する。直線偏光子 7 5 1 および 2 つのネマチック液晶 7 5 2、7 5 3 は、偏光状態生成器と見なすことができる。2 つのネマチック液晶 7 5 2、7 5 3 は、調節可能な位相差要素の役割を果たす。ビームはその後、空間フィルター 7 5 4 を随意に通過し得る。次にビームは、眼 1 の角膜組織の二重通過を完了し、偏光状態分析器に向かって反射される。偏光状態分析器は、偏光状態生成器と同じ構成要素を含むが、ビームは逆の順序で通過する。ビームは次に対物レンズ 7 4 0 によってカメラ 7 6 0 の結像面に焦点が合わされる。位相差要素 7 5 2、7 5 3 のそれぞれの配向および位相差の値は、強度からの誤差のミューラー行列の計算への伝搬を最小化するために選択される。既に検討した角膜偏光分析システムの分析と同様に、角膜組織のミューラー行列は、偏光の 4 つの直線的に独立した状態を連続的に生成することにより、また 4 つの直線的に独立した状態に沿って投影された後方散乱野を分析することにより得られる。

【 0 1 2 8 】

10

20

30

40

50

図 7 D の後方散乱構成を持つ角膜偏光分析システムは、入力ビームと出力ビームの間が約 10 度の角度となるように適合させることができ、レーザー光源 710 は例えば角膜 2 から約 1.5 m であり得る。

#### 【0129】

図 7 E は、角膜組織の複屈折情報を抽出するのに有用な角膜偏光分析システムのさらに別の構成を概略的に示す。図 7 E の角膜偏光分析システムは、発光ダイオード（「LED」）780 を含む。LED 780 は、585 nm のピーク波長を持つことができ、角膜 2 の光学軸より 7.1 度下に配向できる。角膜 2 の後面から反射された光は、いわゆる 4 つ目のプルキンエ画像（ $P_{IV}$ ）を形成し、これは LED の小さな倒立像である。同一の色消し平行レンズ 784、786 は、プルキンエ画像を拡大し、画像の焦点をカメラ 760 の結像面上に合わせる。1 つの実施では、使用者がのぞき込み、角膜 2 を観察するために、カメラ 760 を接眼レンズで置き換えることができる。回転直線偏光子 781、782 は共通シャフト 783 に結合されており、その偏光軸が互いに直交するように配向されている。従って、第一の直線偏光子 781 によって偏光された LED 780 からの光は、その光が偏光の変化を受けない限り、第二の直線偏光子 782 によってブロックされる。

#### 【0130】

最も偏光された配向では、角膜組織の二重通過は、第一の直線偏光子 781 に従って配向された偏光を持つ LED 780 から放射された光を、楕円偏光状態に変換する。ベレーク遅延素子（「BVR」）785 は、平行レンズ 784、786 の間の平行ビーム中に位置する。BVR は、カリフォルニア州サンタクララの New Focus 社から入手することができ、傾斜角を替えられる回転可能な  $MgF_2$  板を含み得る。BVR 785 は、角膜組織の二重通過中に、複屈折の効果をキャンセルするために、方位角および遅延特性を調節できる。角膜複屈折の推定は、まず BVR 785 をゼロ位相差に設定し、プルキンエ画像を観察することによって、図 7 E に示される角膜変位分析システムで得ることができる。次に、BVR 785 は、プルキンエ画像が消えるまで回転される。プルキンエ画像をキャンセルするために必要な BVR 785 の回転の量は、角膜組織 2 に関連する複屈折の量の示度を提供する。

#### 【0131】

照射の角度は、観察される複屈折パターンに影響するため、角膜 2 の複屈折の測定を対象にした技術の重要な側面である。従って、1 つの実施形態では、眼の偏光照射は、角膜 2 の曲率半径に合うように収束させることから、平行ビームを提供することまで多様であり得る。光の角度を変化させながら複屈折の画像を取ることで、中央角膜複屈折遅延の測定値を得ることに加えて、照射角度の関数として複屈折の定量的尺度を得て、薄板の配置の畳み込みを解くことができる。有利なことに、このアプローチは、実質の異常をより効果的に差別化するために、角度変化を使用する。

#### 【0132】

さらに、本明細書に記述された概念は、複屈折分析（すなわち、角膜偏光分析）のみ、干渉分光分析のみ、角膜トポグラフィ分析のみ、干渉分光分析と角膜トポグラフィ分析の組み合わせ、複屈折と干渉分光分析と角膜トポグラフィ分析の組み合わせなど、組み合わせを変えることが可能なことが理解される。例えば、干渉計からのビームは角膜の曲率半径に合うように収束するので、この技術は上述の複屈折と組み合わせ得る。

#### 【0133】

図 8 A は、角膜トポグラフィおよび角膜厚測定を実施するための複数スリットランプを使用した構成を示す。複数スリットランプ構成は、フィードバックシステム 400 の実施に標的情報を提供し得る。図 8 A に示される複数スリットランプ構成は、4 つのスリットランプ 802、804、806、808 を含む。スリットランプ 802、804、806、808 のそれぞれは、患者の眼を検査し眼の層に存在する状態を診断するために検眼および眼科学の分野で用いられる従来のスリットランプと類似している場合がある。各スリットランプは、スリットから出てくる光で角膜 2 の一部を照らすように適合され得る。スリットは、狭い寸法および広い寸法を持つ開口部であり得る。狭い寸法は限定されてい

10

20

30

40

50

るが、スリットランプから出てくる光は一面の光とほぼ見なすことができ、角膜 2 の面を照らす。4 つのスリットランプ 8 0 2、8 0 4、8 0 6、8 0 8 は、角膜 2 の光学軸の中心から外れて配向することができ、眼 1 に対してそれぞれ 4 5 度に配向し得る。さらに、4 つのスリットランプは、眼 1 の周りに等間隔に位置付け得る。

#### 【 0 1 3 4 】

第一のスリットランプ 8 0 2 は眼 1 の上に位置付けることができ、一面の光を眼 1 に対して下向き 4 5 度に方向付け得る。第二のスリットランプ 8 0 4 は、眼 1 の左に位置付けることができ、一面の光を眼 1 に対して右向き 4 5 度に方向付け得る。第三のスリットランプ 8 0 6 は、眼 1 の下に位置付けることができ、一面の光を眼 1 に対して上向き 4 5 度に方向付け得る。第四のスリットランプ 8 0 8 は、眼 1 の右に位置付けることができ、一面の光を眼 1 に対して左向きに 4 5 度に方向付け得る。図 8 A に提供される概略図では、第二のスリットランプ 8 0 4 は、第一のスリットランプ 8 0 2 および第三のスリットランプ 8 0 6 よりもページのさらに内側に位置付けられる。第四のスリットランプ 8 0 8 は、第一のスリットランプ 8 0 2 および第三のスリットランプ 8 0 6 よりもページのさらに外側に位置付けられる。

#### 【 0 1 3 5 】

角膜 2 を照らす複数スリットランプによって生成される強度パターンは、角膜結像光学系 8 1 0 によってカメラ 8 6 0 に方向付けられる。カメラ 8 6 0 で検出された強度パターンは、次に角膜トポグラフィーおよび角膜厚測定情報を抽出するために制御装置 1 2 0 で分析される。4 つのスリットランプ構成で生成された強度パターン例の概略図を、図 8 B に提供する。4 つのスリットランプは角膜 2 上の 4 つの曲線を照らす。角膜 2 上で観察されたパターンの形状および厚さは、角膜表面の形状（すなわち、角膜トポグラフィー）および角膜 2 の厚さ（すなわち、角膜厚測定）を示す情報を提供する。カメラ 8 6 0 で観察された光の面の厚さは、スリットランプ 8 0 2、8 0 4、8 0 6、8 0 8 の開口部の厚さを含む、スリットランプの配向および位置の正確なパラメータが分かっている時に、角膜の厚さの示度を提供する。角膜 2 が複数スリットランプの位置に対して内側および外側に動く時に、スリットランプから放射された光の面が角膜 2 の表面上を走査するにつれて、カメラ 8 6 0 で観察される照射パターンは変化する。眼 1 がスリットランプに対して動く時に、4 つの曲線は角膜 2 上のグリッドを一掃する。線の曲率は、眼表面の三次元形状を示す情報を提供する。眼がスリットランプ 8 0 2、8 0 4、8 0 6、8 0 8 に対して内側および外側に動くにつれて、角膜表面の完全三次元形状を抽出し得る。

#### 【 0 1 3 6 】

本発明の態様によると、角膜 2 から角膜結像光学系 8 1 0 に向かって反射される光は、角膜表面から反射される光（すなわち、前面）および角膜 2 の後面からの光を含む。図 8 B を参照すると、スリットランプ 8 0 2 が眼 1 の上に配向されており、一面の光を眼 1 に向かって下向きに方向付けている実施では、角膜 2 は上端 8 3 1 および下端 8 3 2 を持つ線 8 3 0 で照らされる。上端 8 3 1 は角膜 2 の上面を描写し、下端 8 3 2 は角膜 2 の後面を描写する。同様に、角膜上の他の線は関連するスリットランプの方向に近い端（近位端）、および関連するスリットランプの方向から遠い端（遠位端）を持ち、近位端は角膜 2 の前面を描写する一方、遠位端は角膜 2 の後面を描写する。一部の光は角膜の後面（内面）から反射されるため、角膜 2 から出てカメラ 8 6 0 に向かって方向付けられる光は、後面の位置、従って角膜 2 の厚さについての情報を含む。出現光はまた、角膜組織の拡散性光学特性のためにいくらか拡散し得る。スプリットランプ（例えば、スリットランプ 8 0 2）からカメラ 8 6 0 までの線をたどって、角膜 2 の前面および後面の推定を提供するためにレイトレーシングも用いることができ、こうして複数位置での角膜 2 の形状および厚さを抽出し得る。複数位置での角膜 2 の形状および厚さを画定することにより、角膜 2 の三次元形状を決定し得る。カメラ 8 6 0 を使用して、複数スリットランプ構成からの表面の推定は、完全な角膜トポグラフィーのより良い推定を提供するために、干渉分光システム（例えば、図 6 A、6 D の干渉分光システム）からの角膜表面の推定と一致させ得る。

#### 【 0 1 3 7 】

角膜 2 の三次元形状を提供することにより、制御装置 120 は角膜 2 の中心位置を決定できる。制御装置 120 は、例えば、角膜表面の三次元形状の頂点を決定することによって、中心位置を決定できる。次に、決定された中心位置は、前に検討したフィードバックシステム 400 の実施を整列させるために、調節可能な光学的および機械的構成要素と併せて使用され得る。

#### 【0138】

図 8 A に示される複数スリットランプ構成は、複数スリットランプ 802、804、806、808 と眼 1 との間の距離を決定するための距離測定システム 670 も含む。1つの構成では、距離（または距離を示す情報）は制御装置 120 に伝達される。制御装置 120 は、眼 1 の曲率半径、従って眼 1 の屈折力を得るために、距離測定システム 670 によって提供される距離を、カメラ 860 からの画像と組み合わせて使用する。距離の測定によって、カメラ 860 で観察された画像を拡大縮小することも可能となる。距離測定システム 670 は、どちらとも眼 1 の上に焦点が合っている時の 2 つのカメラの配向間の角度が標準的三角法分析に従って距離の推定を提供するように、角膜 2 上に焦点を結ぶものの、互いに対してある角度をなすように配向され、既知の距離だけ離れている 2 つのカメラによって実施できる。距離測定システム 670 は、既知の位置からの画像を捕捉する高解像度カメラとして実施し得る。高解像度カメラは、眼 1 の端が、スリットランプ 802、804、806、808 からの距離に対応する、高解像度カメラの画素位置にマップされるように、眼 1 の光学軸に対してほぼ 90 度に配向し得る。さらに、距離測定システム 670 は、ドップラー、超音波、または光学的測距システムなど、時間遅延を測定するために、参照信号と相関する反射信号を使用する能動的測距技術に従って適合され得る。

#### 【0139】

さらに、スリットランプ 802、804、806、808 の位置がよく分かっている構成では、図 8 A に示されるスリットランプ、カメラ、および光学素子から直接、距離を推定しうる。このような距離の測定は、（例えば、咬合板または頭部拘束装置に取り付けられた図 7 B および 7 C に示される高精度ポジショナー 772 に類似の位置決めシステムで）カメラ 860 で観察される強度パターンが既知の特定距離を示す特徴的パターン（例えば、上部と下部のスリットランプ 802、806 の光の間の重複と、横のスリットランプ 804、808 の光の重複によって形成される角膜 2 の頂点を中心とする十字）を反射するまで、眼の位置を細かく調節することによって実施され得る。次に眼 1 の位置（またはスリットランプと関連する光学系の位置）を、必要に応じて既知の距離に対して既知のステップで調節し得る。

#### 【0140】

図 8 B は、4 つのスリットランプを使用した構成でカメラ 860 によって検出された角膜 2 の画像を概略的に示す。

#### 【0141】

図 8 C は、治療および評価の間に患者の眼 1 を安定化させるための咬合板 770 の模範的構成を示す。咬合板 770 は、固定された剛性部材または図 7 B および 7 C の高精度ポジショナー 772 によって動かされるように適合された部材など、咬合板 770 を外部構成要素に結合するためのカップリング 850 を含む。図 8 C を参照すると、咬合板 770 の 1 つの実施は、概して使用者が噛みしめるのに適した形状に分配された可塑性材料 840 も含む。または、咬合板 770 はパー（すなわち、咬合パー）として実施し得る。1 つの実施では、咬合板 770 の態様は、保護マウスガード、歯科用咬合板または咬合トレイ、または類似の装置に似ている場合がある。咬合板 770 は、被験者の頭の位置を望ましく固定し、それによって被験者の眼 1 の位置を固定し、また被験者の頭を拘束するように適合された追加的な機械的構成要素（例えば、頭部拘束装置）で置き換える、および/または補充することができ、それによって眼 1 の位置を固定する。実施においては、咬合板 770 および/または被験者の頭を拘束するための追加的な機械的構成要素は、（図 6 A および 6 D に関連して記述された模範的干渉計システムまたは図 7 B ~ 7 E に関連して記述された偏光分析システムなどの）フィードバックシステムに組み込むか、または（図 1

に関連して記述された送達システム 100 などの) 架橋活性化システムに組み込み得る。本明細書に記述のさまざまな架橋活性化システムおよびフィードバックシステムにおいて、被験者の頭(すなわち、患者の頭)を固定された配置に維持することによって、架橋の適用および/または架橋活動のモニタリングをより正確に実施することができる。

#### 【0142】

図 6 A ~ 6 E に示される干渉計構成を参照すると、干渉計の縞コントラストを最大化するために、本発明の態様は、眼 1 および/または患者の頭を干渉計に対して固定して位置付ける位置決め機構を用い得る。角膜表面 2 A のたわみの測定値は、いくつかの心臓サイクルにわたって患者の頭が絶対的に記録された時に、より正確となる。1つの実施では、患者は、干渉計で画像を取る間に患者の頭の動きを最小化する、固定された咬合板(図 8 C に示される咬合板 770 など)を噛みしめる。咬合板 770 は使い捨てで、成形可能材料(例えば、ジェル、軟質プラスチック、熱成形可能材料、または同類のもの)から形成し得る。咬合板 770 は、使用をモニターするために、または異なる診断ソフトウェアモジュールへのアクセスを可能にするために、RFIDチップも含み得る。咬合板 770 があると、患者が眼を回転させた場合でも、頭(頭蓋骨)はシフトしない。そのため、例えば、眼球衝動性運動の回転を、動きの方向への傾きとしてアルゴリズムによってゼロにすることができる。さらにまたは別の方法として、頭部の固定を維持し、経時的に複数フレームの測定ができるように、顎当ておよび/またはヘッドレストを用い得る。

10

#### 【0143】

図 7 B ~ 7 E に示される角膜偏光分析システム、ならびにフィードバックシステム 400 の他の実施も、患者の眼 1 を安定化するために咬合板 770 を用い得る。さらに、一部の実施形態では、患者が自分の眼を干渉計に対して整列させることを助けるために、可視固定光源または目的物を用い得る。この可視固定光源または目的物は、干渉計に組み込み得る。

20

#### 【0144】

さらに、干渉分光システムの整列を支援するためにカメラを用い得る。カメラは、干渉計に組み込むことができ、図 5 A のカメラ 510 と同じように作動し得る。カメラは干渉計と同軸上または非同軸上で整列させ得る。将来の反復的整列のために使用できる画像を捕捉するためにも、カメラを用い得る。さらに、または別の方法として、干渉計の使用と組み合わせる第二のシステムまたは手順の整列を達成するためにカメラを用い得る。角膜表面 2 A への干渉計のおおまかな、かつ細かい整列および調節のために、例えば図 6 D に関連して記述した位置決めモーター 617 の操作によって、追加的な機械的、光学的および電氣的制御システムを用い得る。

30

#### 【0145】

図 9 A は、本発明の態様に従って、段階的手順で架橋剤 130 を活性化するためのフローチャートを提供する。上述の架橋剤 130 の適用および架橋剤 130 の活性化は、段階的手順で起こり得ることが理解される。図 9 A を参照すると、ステップ 902 では、角膜 2 の構造変化を生成し、望ましいパターンに従って治療ゾーンに望ましい形状変化を生成するために、角膜熱形成術で熱が加えられるか、または LASIK 手術が実施される。ステップ 904 では、所定量の時間が経過する。所定量の時間は、例えば、約 1 週間である場合があり、患者の医師との予約の間隔の期間に対応し得る。ステップ 904 の所定の時間後、1つ以上のステップ 906 で、角膜形状(例えば、屈折)の変化がチェックされる。角膜形状の変化は、図 6 A ~ 6 E の干渉分光システムまたは図 7 B ~ 7 E の偏光分析システムなどの、角膜 2 の形状測定を実施するためのシステムを含む、前述のフィードバックシステムの 1つ以上でチェックすることができる。

40

#### 【0146】

ステップ 906 は、ステップ 902 の治療後の患者のフォローアップ(例えば、1週間に1回の)予約に対応し得る。患者と医師がステップ 908 の視力矯正に満足し、角膜構造が架橋で安定化できる状態にあると判断された時に、図 2 に関連して記述した技術と同

50

じように、ステップ 2 1 0 および 2 2 0 の構造変化を安定化するために角膜 2 の選択エリアに架橋が生成される。一部の例では、患者は、架橋が開始される前に起こり得る逆転のために、ステップ 9 0 2 でわずかな過剰矯正で治療され得る。必要な場合、ステップ 9 0 6 で治療ゾーンをチェックした後に、決定ステップ 9 1 0 に従ってステップ 9 0 2 で追加治療を適用し得る。図 9 A に示される段階的手順は、本明細書に記述のように架橋が治療ゾーン内、または治療ゾーン外で活性化される時に用いることができることに注意する。

#### 【 0 1 4 7 】

図 9 B は、LASIK 手術および架橋剤 1 3 0 で治療すべき角膜構造の手術前および手術後の検査を行うために干渉計を使用するフローチャートを提供する。ステップ 9 1 2 では、眼 1 の術前検査が実施される。術前検査は、上述のフィードバックシステムのいずれかを使用して実施でき、または患者が LASIK 手術を必要とするかどうかを判断する従来の技術に従って実施し得る。ステップ 9 1 4 では、ステップ 9 1 2 の術前検査に従って望ましい形状変化を達成するために、LASIK 手術が実施される。ステップ 9 1 6 では、角膜組織の初期の構造測定値を決定するために、および特に角膜組織の生物力学的強度または剛性を決定するために、（例えば、図 6 A ~ 6 E に関連して記述された動的干渉分光システムなどの）動的干渉分光法が用いられる。ステップ 2 1 0 および 2 2 0 では、角膜組織は架橋剤 1 3 0 で治療され、角膜組織で開始要素 2 2 2 によって架橋が開始される。ステップ 9 1 6 で実施される角膜強度の決定は、ステップ 2 1 0 で適用される架橋治療の量を調節するために一部において使用し得る。ステップ 9 1 6 に類似し得るステップ 9 1 8 では、角膜組織の生物力学的強度を決定するために、角膜組織が動的干渉分光法で再び評価される。ステップ 9 2 0 では、動的干渉分光システムに従ってステップ 9 1 8 で示される角膜強度または剛性が、さらなる架橋治療を中止するのに十分であるかどうか、また角膜組織をさらに強化するために架橋治療を継続すべきかどうか判断される。ステップ 9 2 0 で行われる判断の結果に従って、開始要素 2 2 2 のさらなる適用により、角膜 2 は追加的架橋治療を受けることがあり、ステップ 9 1 8 が再び繰り返される場合がある。または、受けた架橋治療によって角膜 2 が十分に強化されたとステップ 9 2 0 で判断された場合は、眼 1 の術後検査がステップ 9 2 2 で実施される。

#### 【 0 1 4 8 】

1 つのアプローチによると、リボフラビンが架橋剤 1 3 0 であることがあり、角膜表面 2 A に局所的に適用でき、経上皮送達にはリボフラビンが角膜実質に適用されることを可能にする。リボフラビンが架橋剤 1 3 0 である構成では、架橋剤 1 3 0 の適用は、より強くより安定な構造が望まれる角膜組織の中深度領域にリボフラビンを十分導入する。

#### 【 0 1 4 9 】

図 9 C に示される実施形態の例 9 0 0 C を参照すると、ステップ 9 2 4 で  $C_1$  の濃度を持つ架橋剤 9 2 5 が角膜 2 に適用される。例えば、架橋剤 9 2 5 は、角膜 2 の角膜表面 2 A（例えば、上皮）に局所的に適用され得る。ステップ 9 2 6 では、 $T_1$  の時間を経過させる。 $T_1$  の時間の間、架橋剤 9 2 5 は、指数勾配に従って下層の角膜構造に拡散する。架橋剤の分布、すなわち、角膜表面 2 A の深さおよびその下にある架橋剤 9 2 5 の濃度は、少なくとも濃度  $C_1$  および時間  $T_1$  に依存する。開始要素 9 2 9 は、ステップ 9 2 8 で力  $P_1$  で角膜に適用される。上述のように、図 2 に関して、開始要素 9 2 9 は紫外線であり得る。開始要素の力  $P_1$  は、架橋剤 9 2 5 の分布をどの程度活性化するかを決定する。例えば、 $P_1$  より大きな力で適用される開始要素は、角膜表面 2 A の下のより深くに届く可能性があり、架橋剤 9 2 5 がこれらの深さで活性化されることを可能にする。力  $P_1$  は、濃度  $C_1$  および時間  $T_1$  に従って選択され得る。パラメータ  $C_1$ 、 $P_1$  および  $T_1$  は、角膜 2 の望ましい深さで適切な量の架橋を達成するために選択され得る。

#### 【 0 1 5 0 】

図 9 D に示される別の実施形態 9 0 0 D を参照すると、ステップ 9 2 4 で  $C_1$  の濃度を持つ架橋剤 9 2 5 が角膜に適用される。ステップ 9 3 0 では、 $T_{1,1}$  の時間の間、架橋剤 9 2 5 は下層の角膜構造に拡散する。力  $P_{1,1}$  を持つ開始要素 9 3 3 は次に、ステップ 9

32で角膜に適用される。ただし、上述の実施形態900Cとは異なり、開始要素は、追加的な時間経過した後、1つ以上の追加的ステップ(936、940)においても適用される。例えば、ステップ934の間、ステップ924で適用された架橋剤925は、第二の時間 $T_{12}$ の間に下層角膜構造にさらに深く拡散する。力 $P_{12}$ を持つ開始要素933は次に、架橋剤925のさらなる活性化を提供するために、ステップ932で角膜2に適用される。図9Dに示されるように、開始要素は、任意の数の追加的ステップで適用され得る。図9Dは、時間 $T_{1a}$ の後に力 $P_{1a}$ を持つ開始要素941が最終的に適用される最終ステップ938および940を示す。

#### 【0151】

一般的に、開始要素の各適用は、それぞれ、時間 $T_{11}$ 、 $T_{12}$ 、 $\dots$ 、 $T_{1a}$ が経過した後に行われる。時間 $T_{11}$ 、 $T_{12}$ 、 $\dots$ 、 $T_{1a}$ の間、架橋剤は下層角膜構造のより深くに拡散し、力 $P_{11}$ 、 $P_{12}$ 、 $\dots$ 、 $P_{1a}$ の開始要素の各適用によって徐々に活性化される。つまり、架橋剤は角膜2のより深部へと動くにつれて活性化される。力 $P_{11}$ 、 $P_{12}$ 、 $\dots$ 、 $P_{1a}$ は、同じおよび/または異なる力の値の任意の組み合わせを含み得る。時間 $T_{11}$ 、 $T_{12}$ 、 $\dots$ 、 $T_{1a}$ は、同じおよび/または異なる時間の値の任意の組み合わせを含み得る。パラメータ $C_1$ ； $P_{11}$ 、 $P_{12}$ 、 $\dots$ 、 $P_{1a}$ ；および $T_{11}$ 、 $T_{12}$ 、 $\dots$ 、 $T_{1a}$ は、角膜2の望ましい深さで適切な量の架橋を達成するために選択され得る。例えば、時間 $T_{11}$ 、 $T_{12}$ 、 $\dots$ 、 $T_{1a}$ は、架橋剤の望ましい量が角膜2の標的領域に達するように選択される。それに対応して、力 $P_{11}$ 、 $P_{12}$ 、 $\dots$ 、 $P_{1a}$ は、望ましい量の架橋がこれらの領域で活性化されるように選択される。

#### 【0152】

図9Eに示されるまた別の実施形態900Eを参照すると、ステップ924で $C_1$ の濃度の架橋剤925が角膜2に適用される。上記の実施形態900Dに類似して、ステップ942でのそれぞれの時間 $T_{11}$ 、 $T_{12}$ 、 $\dots$ 、 $T_{1a}$ の後、ステップ944において開始要素945が力 $P_{11}$ 、 $P_{12}$ 、 $\dots$ 、 $P_{1a}$ で1回以上適用される。しかし、実施形態900Eでは、架橋剤(947、953)の追加的濃度 $C_2$ 、 $\dots$ 、 $C_n$ が角膜2に適用され得る。例えば、ステップ946では、濃度 $C_2$ の架橋剤947が角膜2に適用される。ステップ948でのそれぞれの時間 $T_{21}$ 、 $T_{22}$ 、 $\dots$ 、 $T_{2b}$ の後、次にステップ950において開始要素951が力 $P_{21}$ 、 $P_{22}$ 、 $\dots$ 、 $P_{2b}$ で1回以上適用される。架橋剤の追加的適用は、ステップ952で最終濃度 $C_n$ の架橋剤953が角膜2に適用されるまで適用し得る。ステップ954でのそれぞれの時間 $T_{n1}$ 、 $T_{n2}$ 、 $\dots$ 、 $T_{nm}$ の後、次にステップ956において開始要素957が力 $P_{n1}$ 、 $P_{n2}$ 、 $\dots$ 、 $P_{nm}$ で1回以上適用される。

#### 【0153】

濃度 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $\dots$ 、 $C_n$ は、濃度値の任意の組み合わせを含み得る。例えば、濃度 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $\dots$ 、 $C_n$ は、各種の分配勾配を組み合わせ、角膜2中の架橋剤の望ましい分布を達成するために異なり得る。架橋剤の濃度 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $\dots$ 、 $C_n$ のそれぞれの適用は、ある時間後に開始要素の単回適用によって活性化され得る。この場合、図9Eのa、b、 $\dots$ 、mの値は1に等しい。

#### 【0154】

または、濃度 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $\dots$ 、 $C_n$ のそれぞれの適用は、それぞれに力 $P_{11}$ 、 $\dots$ 、 $P_{1a}$ 、力 $P_{21}$ 、 $\dots$ 、 $P_{2b}$ 、および力 $P_{n1}$ 、 $\dots$ 、 $P_{nm}$ を持つ開始要素の一連の適用によって活性化され得る。この代替的例では、図9Eのa、b、 $\dots$ 、mの値は1より大きい。しかし、他の実施形態では、a、b、 $\dots$ 、mの値は、他の値の組み合わせを含み得る。例えば、濃度 $C_1$ の開始要素945の単回適用に対してaは1に

10

20

30

40

50

等しいことがあり、濃度  $C_2$  の開始要素 9 5 1 の 3 回適用に対しては  $b$  は 3 に等しいことがあり、濃度  $C_n$  の開始要素 9 5 7 の単回適用に対しては  $m$  は 1 に等しいことがある。開始要素の各適用は、活性化される前に架橋剤がさらに深部に移動できるように、それぞれの時間  $T_{11}$ 、 $\dots$ 、 $T_{1a}$ 、時間  $T_{21}$ 、 $\dots$ 、 $T_{2b}$ 、および時間  $T_{n1}$ 、 $\dots$ 、 $T_{nm}$  の後に行われる。例えば、ステップ

#### 【0155】

力  $P_{11}$ 、 $\dots$ 、 $P_{1a}$ 、力  $P_{21}$ 、 $\dots$ 、 $P_{2b}$ 、および力  $P_{n1}$ 、 $\dots$ 、 $P_{nm}$  は、力の値の任意の組み合わせを含み得る。時間  $T_{11}$ 、 $\dots$ 、 $T_{1a}$ 、時間  $T_{21}$ 、 $\dots$ 、 $T_{2b}$ 、および時間  $T_{n1}$ 、 $\dots$ 、 $T_{nm}$  は、時間の値の任意の組み合わせを含み得る。パラメータ  $C_1$ 、 $C_2$ 、 $\dots$ 、 $C_n$ ； $P_{11}$ 、 $\dots$ 、 $P_{1a}$ ； $P_{21}$ 、 $\dots$ 、 $P_{2b}$ ；および  $P_{n1}$ 、 $\dots$ 、 $P_{nm}$ ； $T_{11}$ 、 $\dots$ 、 $T_{1a}$ ； $T_{21}$ 、 $\dots$ 、 $T_{2b}$ ；および  $T_{n1}$ 、 $\dots$ 、 $T_{nm}$  は、角膜 2 の望ましい深さで適切な量の架橋を達成するために選択され得る。例えば、時間  $T_{11}$ 、 $\dots$ 、 $T_{1a}$ 、時間  $T_{21}$ 、 $\dots$ 、 $T_{2b}$ 、および時間  $T_{n1}$ 、 $\dots$ 、 $T_{nm}$  は、濃度  $C_1$ 、 $C_2$ 、 $\dots$ 、 $C_n$  の架橋剤の望ましい量が角膜 2 の標的領域に達するように選択される。それに対応して、力  $P_{11}$ 、 $\dots$ 、 $P_{1a}$ 、力  $P_{21}$ 、 $\dots$ 、 $P_{2b}$ 、および力  $P_{n1}$ 、 $\dots$ 、 $P_{nm}$  は、望ましい量の架橋がこれらの領域で活性化されるように選択される。一般的に、濃度、時間、および力のさまざまな組み合わせで、架橋の用量を空間的に調整することが可能となる。

10

20

#### 【0156】

濃度、時間、および力の組み合わせは、図 4 に示されるフィードバックシステム 4 0 0 で提供されるフィードバック情報 4 0 4 にも一部基づいて選択され得る。さらに、濃度、時間、および力の組み合わせは、フィードバック情報 4 0 4 に基づいて制御装置 1 2 0 で自動的に計算するか、またはフィードバック情報 4 0 4 を検討した後、操作者（医師など）が手動で入力し得る。上述のように、フィードバック情報 4 0 4 は、ビデオカメラ（図 5 A）から、干渉計（図 6）から、偏光分析システム（図 7）から、またはこれらの任意の組み合わせからの画像を含み得る。

#### 【0157】

一部の実施形態では、架橋剤は、角膜表面 2 A にわたる送達を促進するために異なる担体に溶解し得る。例えば、角膜表面 2 A にわたるさらなる送達を促進するために、架橋剤は、さまざまな濃度で、EDTA、塩化ベンザルコニウム、またはアルコールなどの別の薬剤と組み合わせ得る。

30

#### 【0158】

他の実施形態では、第二（中性）の化合物は、濃度  $C_1$ 、 $C_2$ 、 $\dots$ 、 $C_n$  のいずれかの架橋剤が適用された後に適用し得る。第二の化合物は、架橋剤に圧力を加え、角膜 2 の深さへの架橋剤の拡散を促進する。例えば、実施形態 9 0 0 C に類似した実施形態 9 0 0 F を提供する図 9 F では、架橋剤 9 2 5 が適用された後に、ステップ 9 5 8 で中性化合物 9 5 9 が適用される。しかし、中性化合物 9 5 9 は、本明細書に記述の実施形態の間の任意の時点で適用し得る。例えば、中性化合物 9 5 9 は、架橋剤の拡散が遅くなり、中性化合物で促進する必要がある時点で適用され得る。

40

#### 【0159】

開始要素が紫外線である実施形態では、紫外線は、架橋剤（例えば、リボフラビン）の吸収スペクトルに対応する周波数（または波長）に従って適用される。架橋剤による紫外線の効果的な吸収は、架橋剤の活性化を引き起こす。吸収スペクトルは、周波数の関数としての架橋剤のある濃度によって励起された吸収の量を示す。吸収スペクトルの吸収ピークは、紫外線が架橋剤によって最も効果的に吸収される周波数を示す。

#### 【0160】

一部の例では、狭い帯域幅（例えば、約 0 . 1 nm 解像度）内の周波数に従って紫外線

50



を適用するために、分光光度計を用い得る。ランベルト・ベールの法則では、紫外線の吸収は吸収材料の濃度に正比例するとされている。しかし、十分に高い濃度では、吸収スペクトルは吸収の平坦化を示し、ここでは紫外線のほぼ100%が既に吸収されている(飽和)ため、吸収ピークは平坦化したように見える。吸収の平坦化の現象は、ランベルト・ベールの法則からの逸脱を引き起こす可能性がある。このような逸脱は、実施形態で使用される架橋剤の濃度が、周波数の狭い帯域幅(例えば、約0.1nm解像度)に暴露される時に起こり得る。この狭い帯域幅では飽和が起こり、架橋剤がそれ以上の紫外線が吸収されない点に達する。

#### 【0161】

または、架橋剤に紫外線を適用するために、発光ダイオード(LED)を用い得る。LEDからの周波数の帯域幅は、典型的には分光光度計からの周波数の帯域幅よりも広い。例えば、LEDからの解像度は約10nmであり得る。吸収挙動は、LEDのより大きな解像度を用いる時には異なる。架橋剤の活性化は、帯域幅内の追加的周波数の吸収とともに増加する。従って、吸収は、特に架橋剤の濃度の関数として(または前述した角膜の深さとして)、励起源(例えば、図1の光源110)の帯域幅を増加させることによって制御し得る。

#### 【0162】

図9Gに示される実施形態の例900Gを参照すると、架橋剤961はステップ960において濃度Cで角膜2に適用される。架橋剤961は、例えば、角膜2の角膜表面2Aに局所的に適用し得る。ステップ962では、時間Tを経過させる。時間Tの間、架橋剤961は、指数勾配に従って下層の角膜構造に拡散する。架橋剤の分布、すなわち深さおよび上皮の下での架橋剤の濃度は、少なくとも濃度Cおよび時間Tに依存する。開始要素965は、ステップ964で角膜2に適用される。上述のように、開始要素965は紫外線であり得る。このように、図9Gの開始要素965は力Pおよび帯域幅Bで適用される。開始要素が適用される力Pおよび帯域幅Bは、架橋剤の分布が活性化される程度を決定する。

#### 【0163】

例えば、Pよりも大きな力で適用される開始要素は、角膜表面2Aの下より深部に届く可能性があり、架橋剤がこれらの深さで活性化されることを可能にする。さらに、(例えば、約10nmのLED光源からの)周波数の比較的大きな帯域幅Bに従って適用される開始要素は、より大きな紫外線吸収と架橋剤の活性化をもたらす。力Pおよび帯域幅Bの選択は、濃度Cおよび時間Tに依存し得る。パラメータC、P、T、Bは、角膜の望ましい深さでの適切な量の架橋を達成するように選択され得る。

#### 【0164】

図9Dおよび9Eを参照して前述したように、開始要素は、架橋剤の追加的適用の後に1つ以上の濃度で、および/または架橋剤が角膜組織に拡散できるよう1つ以上の時間Tの後に、1つ以上の追加的ステップで適用され得る。開始要素の各適用に対する力の選択に加えて、開始要素(例えば、紫外線)を、架橋剤の活性化をさらに制御するために1つ以上の選択帯域幅に従って上記の例において適用し得る。

#### 【0165】

開始要素が紫外線である実施形態では、紫外線は、図3に関連して記述されたレーザー走査装置300によってなど、レーザー走査技術で送達され得る。例えば、実施形態は、単一光子レーザー走査またはDigital Light Processing™(DLP(R))技術の態様を用い得る。有利なことには、レーザー走査技術の使用により、角膜2の表面を越えてより強く安定した角膜構造が望まれる深さで、より効率的に架橋を活性化することが可能となる。具体的には、治療は、ある時間後に拡散によって架橋剤がこの領域に移動した後に、中深度領域で架橋を活性化し得る。従って、開始要素の適用は、選択された三次元パターンに従って正確に適用され得る。紫外線が適用される力と帯域幅

10

20

30

40

50

は、走査レーザーが角膜2にどの程度深く浸透するかを一部において決定し、そのため、上述のように異なり得る。

#### 【0166】

つまり、実施形態は、角膜組織の架橋の制御された適用および活性化を通して、角膜組織の三次元構造を安定化する。例えば、架橋剤および/または開始要素は、架橋を徐々に活性化するために、時限され制御された一連のステップで適用される。さらに、角膜2の深さにおける架橋剤の送達および活性化は、架橋剤の濃度および開始要素の力に依存する。

#### 【0167】

さらに、実施形態は、角膜2の架橋活動をモニターするために、および角膜2の位置および角膜2の生物力学的強度をモニターするためのシステム、方法、および装置を提供する。図9A~9Gに示される、眼治療の提供および架橋の活性化に漸増アプローチを用いる実施形態では、漸増ステップは、少なくとも部分的にはフィードバックシステム400からのフィードバック情報404によって情報提供され得る。追加的眼治療または架橋治療を行うかどうかの決定に関する漸増アプローチにおけるさまざまな選択肢は、フィードバックシステム400からのフィードバック情報404に部分的または完全に基づいて決定できる。さらに、眼治療の適切量に関するさまざまな選択肢、架橋剤130の濃度、開始要素222の力、帯域幅、継続時間、時間遅延は、それぞれフィードバックシステム400からのフィードバック情報404に部分的にまたは完全に基づいて決定できる。上述のように、フィードバックシステム400は、ビデオカメラ、干渉計、偏光分析システム、波面センサー、シャック・ハルトマンセンサー、またはこれらの任意の組み合わせを含み得る。

#### 【0168】

角膜2で架橋を活性化するために漸増アプローチをとり、フィードバックシステム400を用いるさらなる実施形態では、制御装置120は、パラメータ(例えば、力、帯域幅、時間遅延期間、濃度など)に対する調節を自動的に判断し得る。さらに、制御装置120は、システムの利用者からの介入なしに、自動的に決定される調節に従って漸増ステップで架橋剤を活性化するように適合され得る。または、制御装置120は、調節を自動的に判断し、各漸増ステップの前に架橋剤を活性化する前に使用者に促すように適合させるか、または使用者の介入なしに所定の漸増活性化回数後に使用者を促し得る。プロンプトは、例えば、次の漸増ステップに適用するための提案パラメータを表示することがあり、使用者は自動的に決定された提案パラメータを承認、拒否、または修正することができる。1つの実施では、プロンプトは、制御装置120に結合されたユーザーインターフェースシステムを通して表示され得る。

#### 【0169】

実施形態は、架橋活動が角膜の選択エリアに限定されることを確実にするためにマスクを適用し得る。図10Aのシステム1000に示されるように、マスク1010は、光源110から開始要素222(すなわち、紫外線)が適用される前に、角膜表面2A上に位置付けられ得る。図10Bは、マスク1010のパターン例1014を示す。具体的には、マスク1010は、直径が約5mmのコンタクトレンズに似た装置であり得る。1つの例では、角膜2の構造変化のゾーンは環状パターンであり得る。治療ゾーンの構造変化を安定化するために、架橋はこの環状治療ゾーンの外側で開始される。例えば、架橋は、この環状治療ゾーンの中心および/または周辺のエリアで開始され得る。環状治療ゾーンの外側のエリアの架橋は、環状治療ゾーン内の新構造への変化を安定化するために十分な強度を対応する角膜組織に提供する。従って、環状治療ゾーンの構造変化を保存するために、架橋が環状治療ゾーンで直接開始される必要はない。

#### 【0170】

結果として、図 10 A のマスク 1010 は、光源 110 からの紫外線だけを角膜 2 まで通過させ、架橋剤 130（例えば、リボフラビン）は、パターン 1014 に従って治療ゾーンの外側のエリアで活性化される。具体的には、紫外線遮断材料 1012 は、マスク 1010 上にパターン 1014 を画定するのを助ける。紫外線遮断材料 1012 は、治療ゾーンと対応して治療ゾーン内の架橋の活性化を最小化する。代替的实施形態では、パターン 1014 は、マスク 1010 からの切り取りとして構造的に画定され得る。この場合、このパターン 1014 の外側の光源 110 からの紫外線は、マスク 1010 によってブロックされる。従って、マスク 1010 は、架橋剤 130 のより正確な活性化を提供する。従って、図 2 C を参照すると、ステップ 210 の架橋剤 130 は、より広く角膜表面 2 A に適用され得る。実質への架橋剤 130 の適切な送達により、マスク 1010 はステップ 215 で眼 1 に適用され、マスク 1010 のパターンに従って架橋を開始するために開始要素 222 がステップ 220 で送達される。つまり、開始要素 222 の制御された適用が、架橋のエリアを決定する。

10

#### 【0171】

特定のパターンに従って角膜 2 に開始要素 222 を送達するためにマスク 1010 が用いられるが、一部の实施形態では、特定のパターンに従って架橋剤を送達するためにもマスクが用いられ得る。従って、図 10 A に示される開始要素 222 の光源 110 は、架橋剤 130 の源（図 1 のアプリケーション 132 など）で置き換えられることになる。

#### 【0172】

さらに、システム 1000 はマスク 1010 を用い得るが、架橋剤のパターン化された開始に用いられる装置は、このようなマスクの使用に限定されない。実施形態には、開始要素を角膜の特定のエリアに実際に方向付ける装置のタイプにかかわらず、正確なパターンに従って架橋剤を活性化するより一般的なシステムおよび方法が含まれる。例えば、図 11 A に示されるように、システム 1100 は光源 110 からの開始要素 222（例えば紫外線）を転換して、図 11 B に示される望ましいパターン 1114 を画定する。システム 1000 とは対照的に、システム 1100 は、パターンの外側のエリアに達しないように光源 110 からの開始要素 222 をブロックしない。図 11 A に示されるように、光学装置 1110 は光源 110 からの平行ビーム 1122 として紫外線を受け取り、平行ビーム 1122 を光の望ましいパターン 1120 に転換する。光のパターン 1120 はこうして、治療ゾーンの外側のエリアに対応するパターン 1114 に従って、紫外線を角膜 2 に送達する。つまり、パターン 1114 は、架橋剤の開始が望まれるエリアと一致する。一般的に、開始要素の送達のために望ましい形状を達成するために、レンズ、ビームスプリッター、および同類のものなどの光学装置の任意の数またはタイプを用い得る。さらに、一部の实施形態では、図 10 A に示されるようなマスク 1010 の使用は、光学装置 1110 の使用と組み合わせ得る。

20

30

#### 【0173】

リボフラビンなどの架橋剤は、適用前に上を覆う上皮を除去することにより、効果的に実質に適用することができるが、架橋剤は上皮を通して実質に化学的に移行できることが示されている。実際、リボフラビンも、上皮に局所的に適用することによって実質に送達され得る。さらに、一部の場合、上皮を通した架橋剤の移行を促進するために、上皮を治療し得る。従って、本明細書に記述の実施形態では、上皮の除去は必要ない。有利なことに、これによって術後の痛み、治療期間、および上皮の除去に関連する他の合併症がなくなる。

40

#### 【0174】

上記の実施形態における架橋剤としてのリボフラビン、および開始要素としての紫外線の使用は、例示目的のみで記述されている。一般的に、他のタイプの架橋剤を、本発明の態様に従って、代わりにまたは追加的に用い得る。従って、例えばローズベンガル（4, 5, 6, 7 - テトラクロロ - 2', 4', 5', 7' - テトラヨードフルオレセイン）を架橋剤 130 として、またはさまざまな濃度 925、947、953 で送達される架橋剤として用い得る。ローズベンガルは、結膜および角膜細胞への損傷を特定するための染料

50

として眼への適用が承認されている。しかし、ローズベンガルも角膜組織を安定化し、その生物力学的強度を改善するために、角膜コラーゲン内で架橋活動を開始することができる。リボフラビンと同様、ローズベンガルで角膜組織の $O_2$ を一重項酸素に変換させることによって架橋活動を開始するために、光活性化光を適用し得る。光活性化光は、例えば、紫外線または緑の光を含み得る。光活性化光は、個々に $O_2$ を一重項酸素に変換するのに十分なエネルギーレベルを持つ光子を含むか、または他の光子と組み合わせることで $O_2$ を一重項酸素に変換するのに十分なエネルギーレベルを持つ光子、またはこの任意の組み合わせを含み得る。

#### 【0175】

本明細書に記述のように、本発明の態様は、LASIK手術と組み合わせる用いられ得る。LASIK手術では、角膜の薄層弁を切るためにマイクロケラトームと呼ばれる器具が使用される。弁をめくり、エキシマレーザーの適用によって下層の角膜組織を再形成する。角膜が望ましい形状に再形成されたら、手術を完了させるために角膜弁を元の位置に戻す。本発明の態様によると、架橋剤はLASIK手術で治療された角膜の領域に適用される。

10

#### 【0176】

1つの実施形態では、例えば、弁のエリアの角膜の外表面が、弁が元に戻された後に架橋剤（例えば、リボフラビン）で治療される。架橋剤は、その後開始要素によって活性化される。架橋剤の活性化は、例えば、角膜の対応エリアへのマイクロ波または光の適用によって熱的に誘発し得る。架橋は適用のエリアで起こる。架橋剤は角膜の外表面（すなわち、上皮）に適用されるが、架橋剤は外表面を通して下層の角膜組織（すなわち、実質）に化学的に移行できる。従って、一部の実施形態では、架橋剤を角膜の外表面に局所的に適用することによって、架橋剤を下層の角膜組織に送達し得る。さらに、さらなる実施形態では、そこを通った架橋剤の移行を促進するために、外表面を治療し得る。

20

#### 【0177】

別の実施形態では、弁をめくった後、架橋剤の適用のために角膜の内表面が露出される。具体的には、弁の内表面および下層の角膜組織が露出される。従って、弁の内表面および/または下層の角膜組織は、架橋剤で治療される。つまり、架橋剤は、(i) 弁の内表面のみ、(ii) 下層の角膜組織のみ、または(iii) 弁の内表面および下層の角膜組織の両方に適用され得る。架橋剤は、その後開始要素によって活性化される。繰り返しになるが、架橋剤の活性化は、マイクロ波または光の適用によって熱的に誘発し得る。開始要素は弁を戻す前に適用し得るが、弁を元に戻した後に治療されたエリアに追加的または代替的に開始要素を適用し得る。この場合、開始要素は角膜の外表面を通して送達できる。

30

#### 【0178】

また別の実施形態によると、弁の内表面および/または下層の角膜組織は、弁をめくった後に架橋剤で治療される。架橋剤は、その後開始要素によって活性化される。前記の実施形態にあるように、架橋剤は、(i) 弁の内表面のみ、(ii) 下層の角膜組織のみ、または(iii) 弁の内表面および下層の角膜組織の両方に適用され得る。さらに、例えば、弁のエリアの角膜の外表面が、弁が元に戻された後に架橋剤で治療される。架橋剤は、その後ステップで開始要素によって活性化される。繰り返しになるが、架橋剤の活性化は、マイクロ波または光の適用によって熱的に誘発し得る。この実施形態の変形では、架橋剤は、2つの別々の行為ではなく単一の行為に従って、開始要素で活性化され得る。従って、開始要素は、弁が元に戻された後に単一の行為で送達され得る。

40

#### 【0179】

その結果、架橋剤は、LASIK治療中の異なる時点で、異なる領域に適用および活性化され得る。例えば、架橋剤は、角膜の外表面、弁の内表面、および露出された下層角膜組織の任意の組み合わせに適用され得る。さらに、特に調整した濃度の架橋剤をさまざまなレベルの開始要素と組み合わせることで、角膜の適切な量の安定性と強度を達成するために、これらの領域に適用し得る。

50

## 【0180】

図12Aは、LASIK手術で治療された角膜の領域における架橋の活性化を示す。行為1210で弁をめくった後、架橋剤の適用のために角膜の内表面が露出される。具体的には、下層の角膜組織が露出される。従って、行為1230では、下層の角膜組織は、行為1220の後に架橋剤1202で治療される。架橋剤1230は、例えば、露出された下層角膜組織に局所的に、一定の量および濃度の架橋剤1202を滴下することにより、適用し得る。架橋剤1202は、その後、弁がめくられたままの間に、行為1240で開始要素1204によって活性化される。架橋剤1202の活性化は、マイクロ波または光の適用によって熱的に誘発し得る。

## 【0181】

1つの実施形態の例では、リボフラビンが架橋剤1202として角膜組織に適用され得る。さらに、リボフラビンで治療された角膜エリアの架橋を開始するために、開始要素1204として紫外(UV)線などの光活性化光を適用し得る。最適な結果を得るために、適切な量のリボフラビンが角膜の標的領域に適用され、適切な量の紫外線がリボフラビンの適用に一致するように適用される。一部の場合、過剰なリボフラビンおよび紫外線が内皮に達すると、眼への損傷が生じ得る。これは特に、行為1230でのリボフラビンの適用と行為1240での紫外線の適用との間で時間が経過し過ぎた場合に起こる。時間経過により、リボフラビンは角膜組織のより深部から内皮へと拡散でき、紫外線は内皮でリボフラビンに到達しうる。

## 【0182】

従って、図12Bにさらに示される本発明の態様によると、実施形態では、紫外線の適用が内皮を損傷しないことを確実にする力と継続時間に従って、行為1240で紫外線を適用する。結果生じるエネルギーは、紫外線が角膜組織に浸透する深さを決定する。力と継続時間は、その一部が架橋剤の適用からの経過時間に基づく。ある濃度の架橋剤に対する拡散速度は既知であるため、実施形態では、架橋剤が角膜組織中のどの深さまで移動したかを計算するために時間データを使用できる。従って、行為1232では、時間 $T_1$ は、架橋剤1202が行為1230で適用された時間 $t$ から決定される。時間 $T_1$ に基づいて、架橋剤が角膜組織の中をどれだけ遠くまで移動したかを示す距離 $d$ が、行為1234で決定される。

## 【0183】

さらに、力および継続時間も、架橋剤および紫外線が内皮に達する前に角膜を通過して移動できる距離に基づく。この距離は、一般的に角膜の厚さに対応する。従って、行為1236で、角膜の厚さ $c$ が決定される。架橋剤の拡散距離 $d$ を決定し、角膜の厚さ $c$ を決定することにより、適切な力 $P$ および継続時間 $T_2$ を行為1238で決定できる。実施形態では、内皮への損傷を防ぎながら、行為1240で紫外線を角膜中の架橋剤に適用することができる。

## 【0184】

LASIK手術中に角膜弁がめくられたままの状態では架橋剤が適用され活性化される時に、それを通して架橋剤および紫外線が移動できる角膜組織の量は減少する。内皮への損傷のリスクは、LASIK手術の間の方が大きいことがある。従って、紫外線が内皮に達しないことを確実にするために、行為1236で、角膜がめくられているという事実に合わせてことによって、「有効な」厚さ $c$ を決定し得る。例えば、弁をめくるとは、角膜の有効な厚さを $120\mu\text{m}$ に減少させる可能性があり、実施形態では、紫外線を $100\mu\text{m}$ の深さに送達する力 $P$ および持続時間 $T_2$ に従って紫外線を適用し得る。

## 【0185】

図13を参照すると、実施形態1300は、角膜治療システム1310(例えば、LASIK手術を適用するため)、架橋剤アプリケーション1320(例えば、リボフラビンを角膜に適用するため)、および光源1330(例えば、紫外線を角膜に送達するため)を用い得る。有利なことに、本発明の態様は、治療システム1310、架橋剤アプリケーション1

10

20

30

40

50

320、および光源1330の動作を統合する。制御装置1302（例えば、コンピュータまたは他の処理装置）は、治療システム1310および架橋剤アプリケーション1320から入力データを受信し、光源1330の作動のためのパラメータを決定する。具体的には、制御装置1302は、光を適用して架橋剤を活性化するために、制御された光源1330の適切な力Pおよび継続時間 $T_2$ を決定する。

【0186】

図13を参照すると、治療システム1310は、めくられた弁を生成して角膜の有効な厚さcを減少させ、架橋剤アプリケーションは、特定の時間tで架橋剤を適用する。制御装置1302は、有効な厚さcおよび時間tを入力データとして受信する。図12Bに記述のプロセスを適用して、制御装置1302は次に、光源1330による光の適用のために適切な力Pおよび継続時間 $T_2$ を決定する。

10

【0187】

本発明の実施形態では、LASIK手術および角膜熱形成術などの治療後に角膜構造を安定化することを記述しているが、本発明の態様は、架橋により角膜組織の安定した三次元構造を形成することが有利なすべての状況に適用できることが理解される。

【0188】

本発明は、情報を処理し入力に基づいて結果を決定するための、さまざまな機能を提供する制御装置を持つシステムを含む。一般的に、制御装置（本発明の全体を通して記述される制御装置120など）は、ハードウェアとソフトウェア構成要素の組み合わせとして実行され得る。ハードウェア面は、マイクロプロセッサ、論理回路、通信/ネットワーキングポート、デジタルフィルタ、メモリ、または論理回路名を含むハードウェア構成要素に動作可能なように結合される。制御装置は、コンピュータ可読媒体上に保存され得る、コンピュータ実行可能コードによって指定された動作を実行するように適合され得る。

20

【0189】

上述のように、制御装置120は、外部の従来のコンピュータまたは搭載フィールド・プログラマブル・ゲート・アレイ（FPGA）またはデジタル信号プロセッサ（DSP）など、ソフトウェアまたは保存された指示を実行するプログラム可能な処理装置であり得る。一般的に、コンピュータおよびソフトウェアの技術の当業者には理解されるように、任意の処理または評価のために本発明の実施形態で用いられる物理的プロセッサおよび/またはマシンは、本発明の模範的实施形態の教示に従ってプログラムされた、1つ以上のネットワーク化または非ネットワーク化汎用コンピュータシステム、マイクロプロセッサ、フィールド・プログラマブル・ゲート・アレイ（FPGA）、デジタル信号プロセッサ（DSP）、マイクロコントローラ、および同類のものを含み得る。物理的プロセッサおよび/またはマシンは、画像捕捉装置（例えば、CCD検出器660、カメラ760、またはカメラ860）と外部的にネットワーク化されているか、または画像捕捉装置内に存在するように統合され得る。ソフトウェア技術の当業者には理解されるように、適切なソフトウェアは、当業者のプログラマーであれば、模範的实施形態の教示に基づいて容易に作成できる。さらに、電気技術の当業者には理解されるように、模範的实施形態の装置およびサブシステムは、アプリケーション別の統合回路の作成によって、または従来の部品回路の適切なネットワークを相互結合することによって実行できる。従って、模範的实施形態は、ハードウェア回路および/またはソフトウェアの特定の組み合わせに限定されない。

30

40

【0190】

コンピュータ可読媒体のいずれか1つまたは組み合わせに保存された、本発明の模範的实施形態は、模範的实施形態の装置およびサブシステムを制御するための、および模範的实施形態の装置およびサブシステムを駆動するための、および模範的实施形態の装置およびサブシステムが人間の使用者および同類のものと情報をやり取りできるようにするためのソフトウェアを含み得る。このようなソフトウェアは、デバイスドライバ、ファームウェア、オペレーティングシステム、開発ツール、アプリケーションソフトウェア、および同類のものを含むことができるが、これに限定されない。このようなコンピュータ可

50

読媒体は、実施において実行される処理のすべてまたは一部（処理が分配されている場合）を実施するための、本発明の実施形態のコンピュータプログラム製品をさらに含むことができる。本発明の模範的实施形態のコンピュータコード装置は、スクリプト、解釈可能なプログラム、動的リンク・ライブラリ（DLL）、Javaクラスとアプレット、完全実行可能プログラム、および同類のものを含むがこれに限定されない、任意の適切な解釈可能または実行可能なコード機構を含むことができる。さらに、本発明の模範的实施形態の処理の一部は、性能、信頼性、費用、および同類のものを改良するために分配することができる。

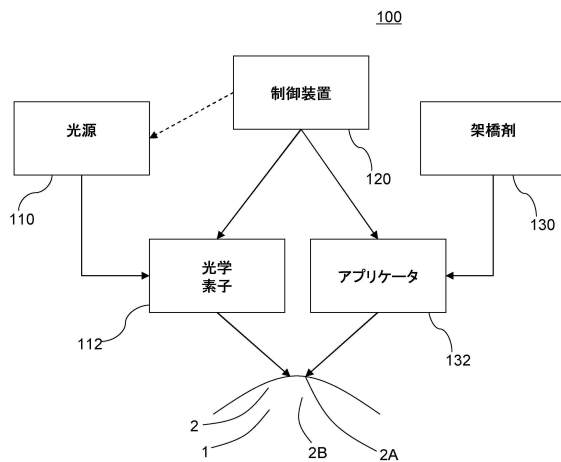
#### 【0191】

コンピュータ可読媒体の一般的な形式には、例えば、フロッピーディスク、フレキシブルディスク、ハードディスク、磁気テープ、他の任意の適切な磁気媒体、CD-ROM、CDRW、DVD、他の任意の適切な光学媒体、パンチカード、紙テープ、光学マークシート、穴または他の光学的に認識できる指標のパターンを持つ他の任意の適切な物理的媒体、RAM、PROM、EPROM、FLASH-EPROM、他の任意の適切なメモリーチップまたはカートリッジ、搬送波またはコンピュータが読むことのできる他の任意の適切な媒体を含み得る。

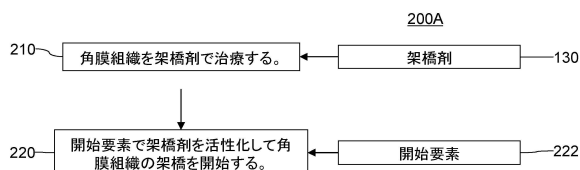
#### 【0192】

本発明は、多くの模範的实施形態および実施に関連して記述されてきたが、本発明はそうようには限定されず、むしろさまざまな変更および相当する配置を網羅する。

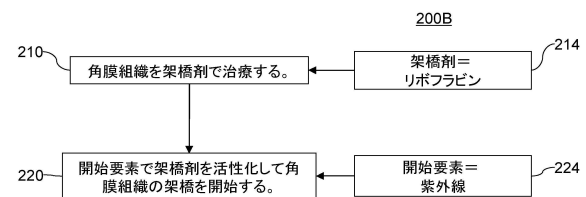
【図1】



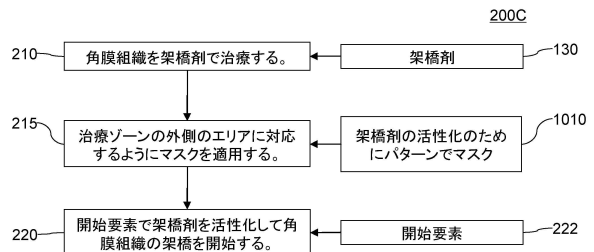
【図2A】



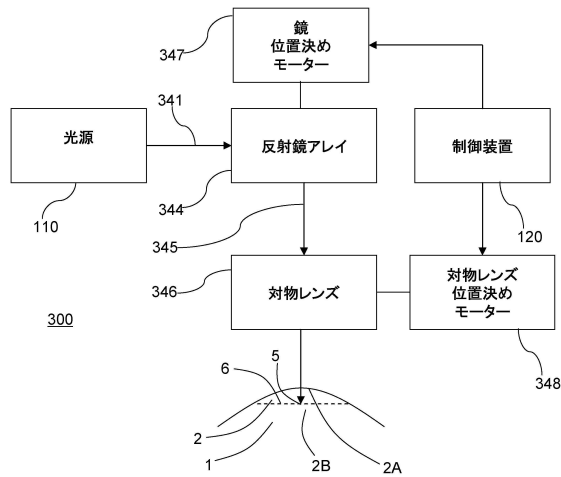
【図2B】



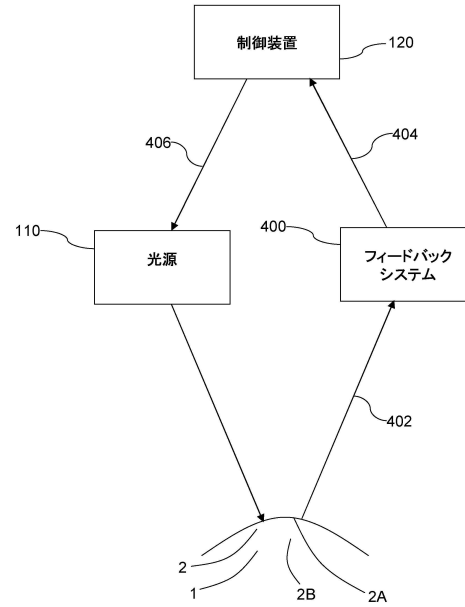
【図2C】



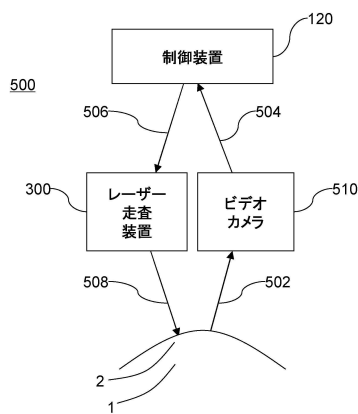
【図 3】



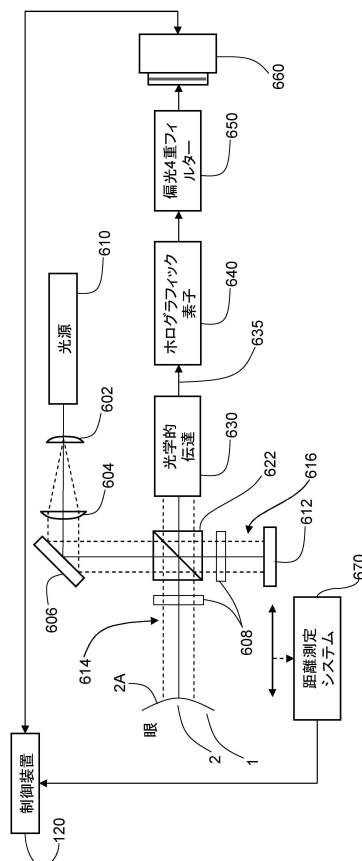
【図 4】



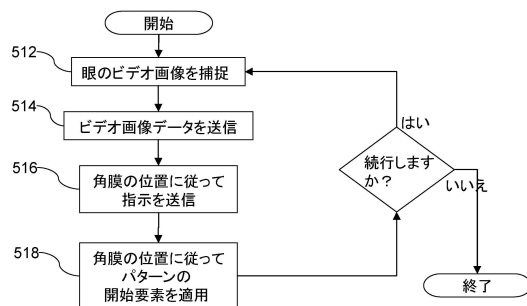
【図 5 A】



【図 6 A】

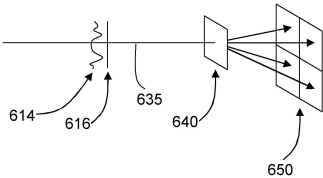


【図 5 B】

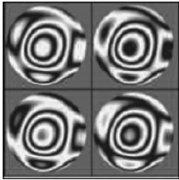




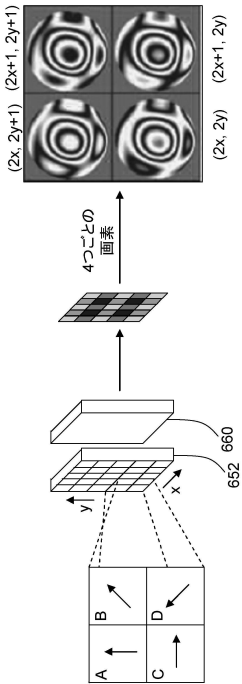
【図 6 B】



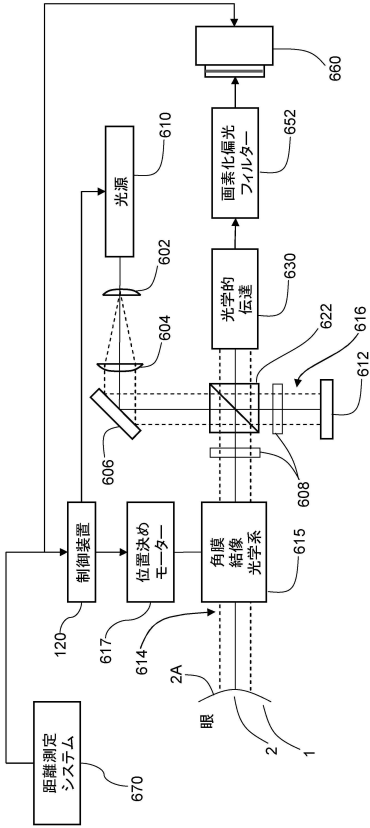
【図 6 C】



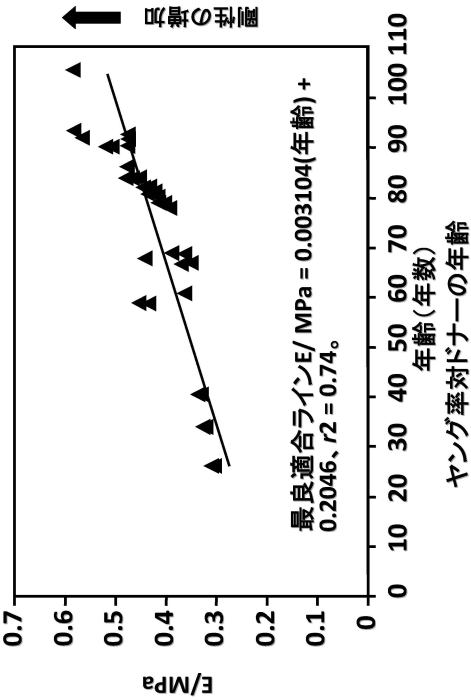
【図 6 E】



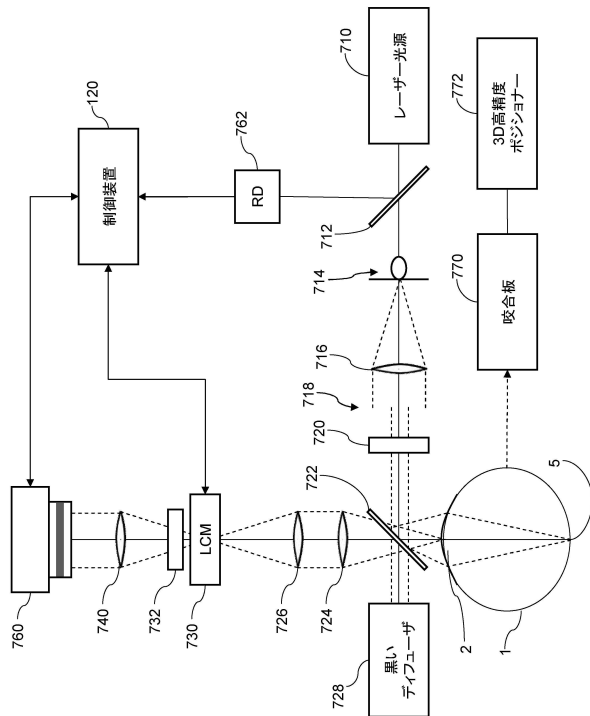
【図 6 D】



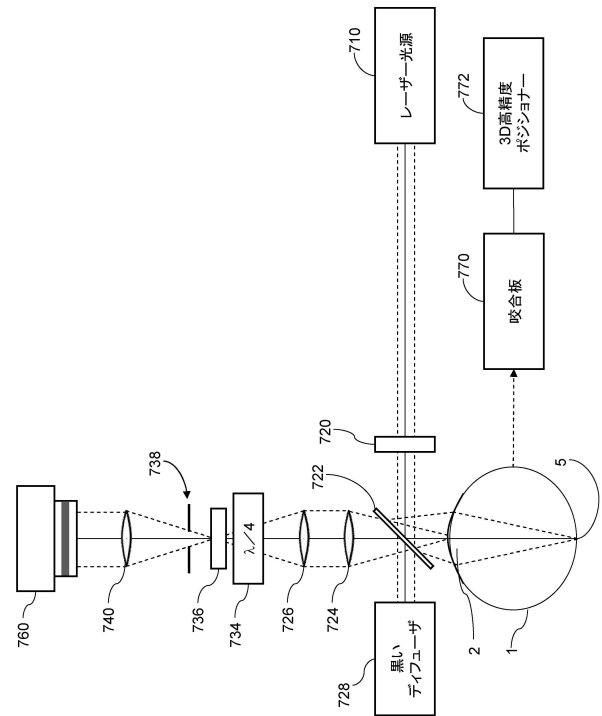
【図 7 A】



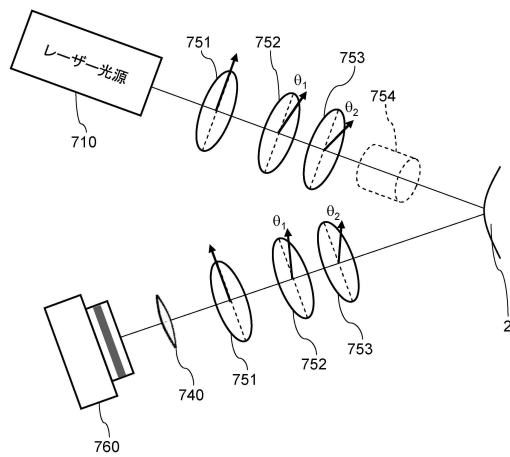
【 図 7 B 】



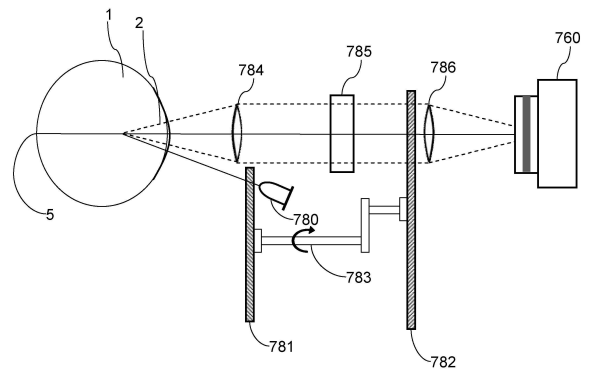
【 図 7 C 】



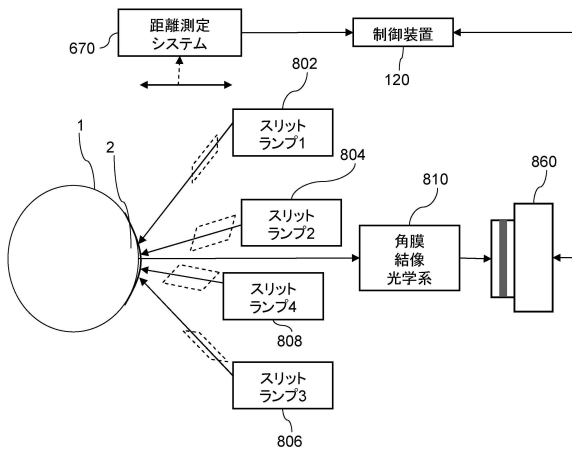
【 図 7 D 】



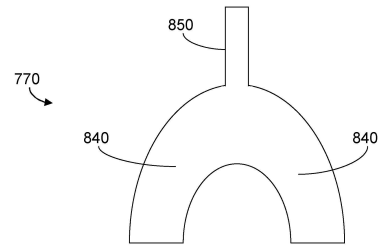
【 図 7 E 】



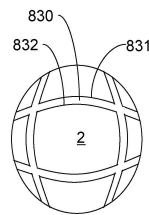
【図 8 A】



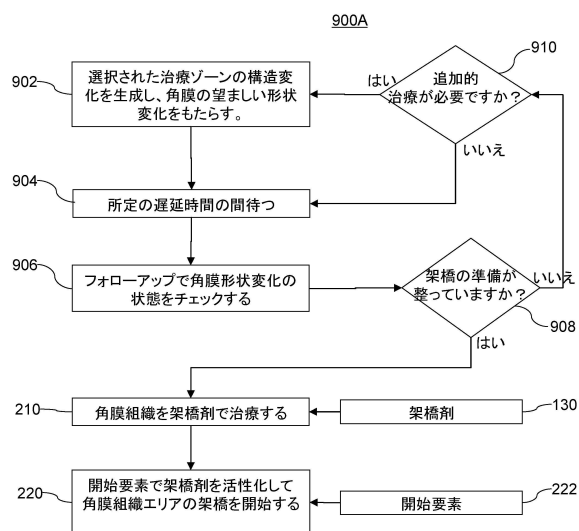
【図 8 C】



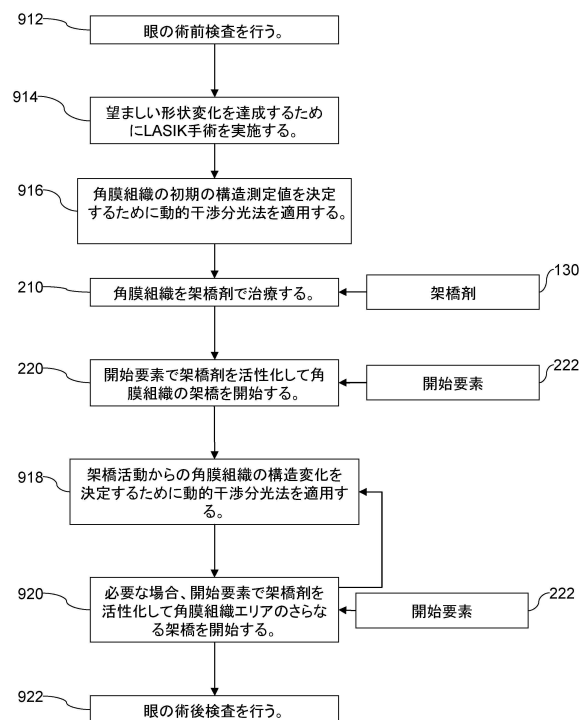
【図 8 B】



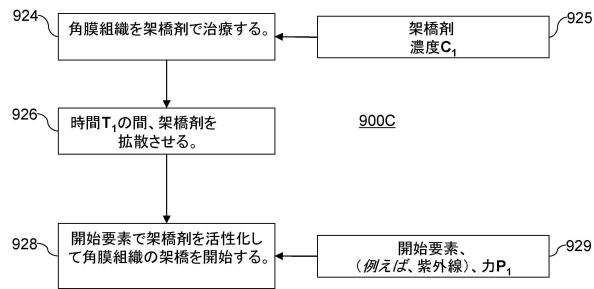
【図 9 A】



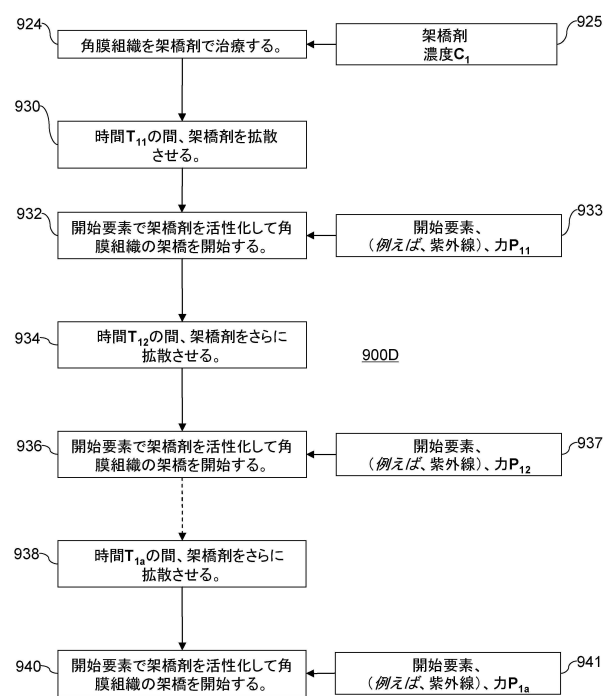
【図 9 B】



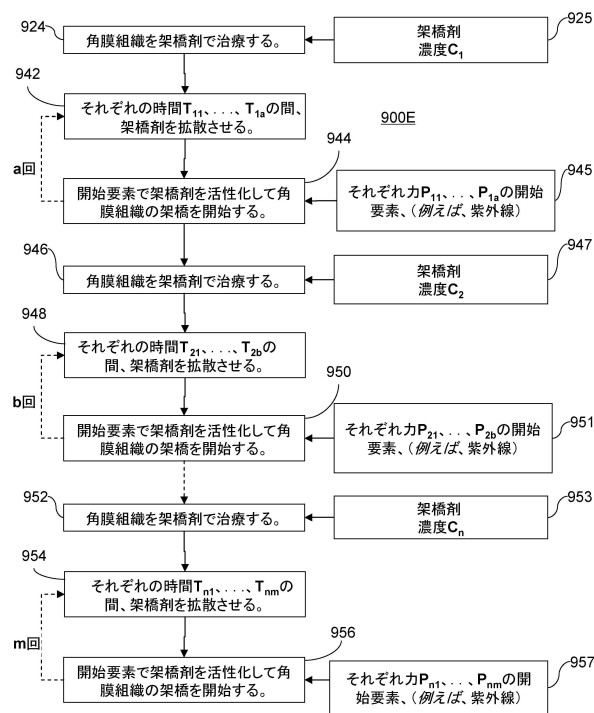
【図 9 C】



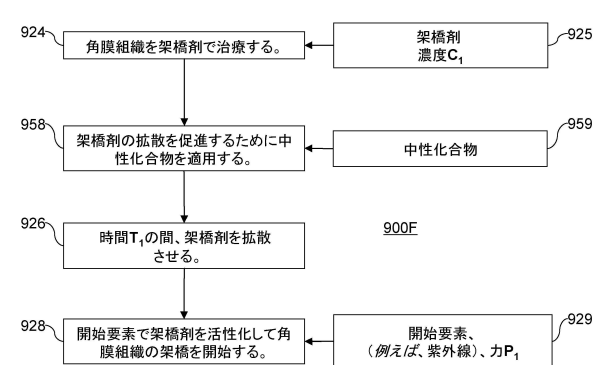
【図 9 D】



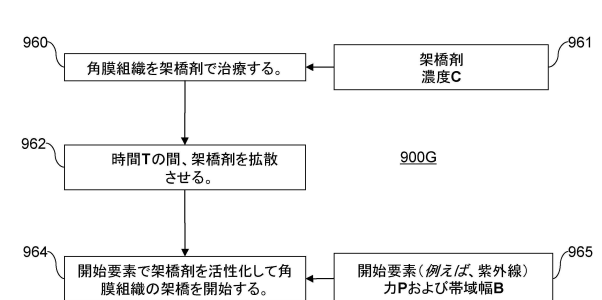
【図 9 E】



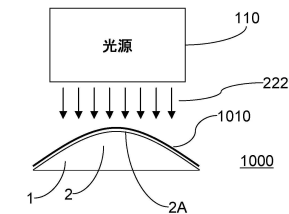
【図 9 F】



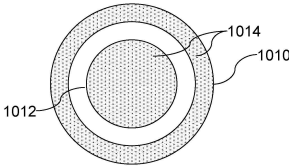
【図 9 G】



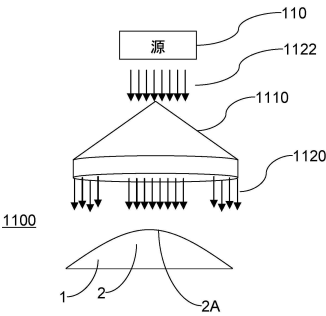
【図 1 0 A】



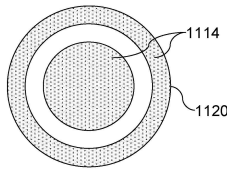
【図 1 0 B】



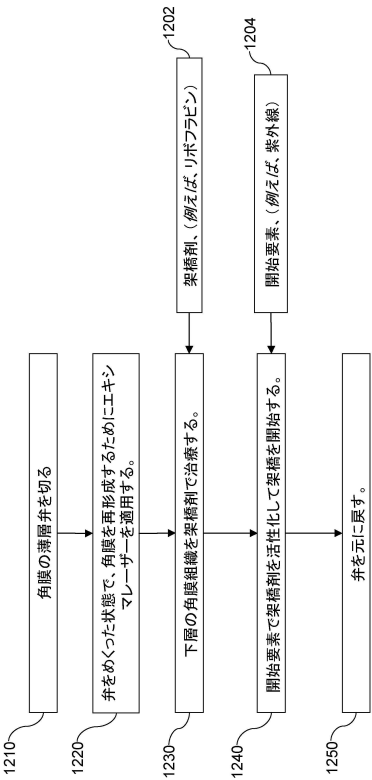
【図 1 1 A】



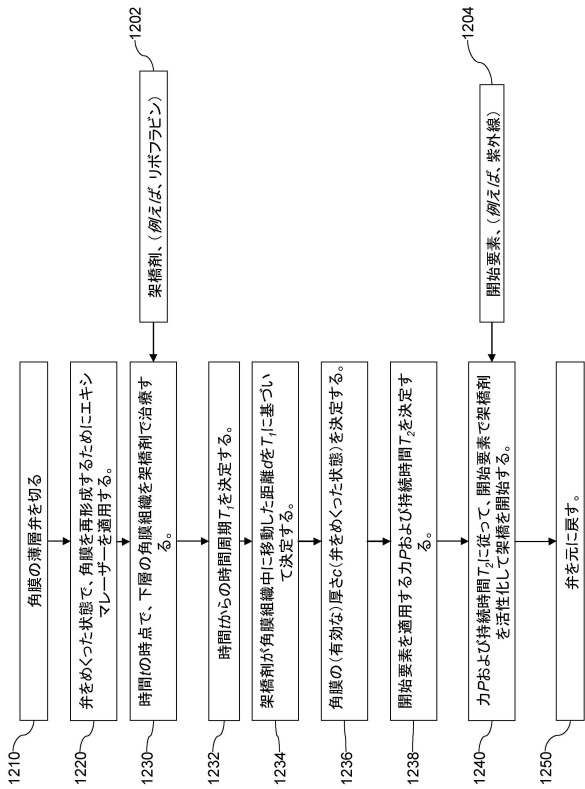
【図 1 1 B】



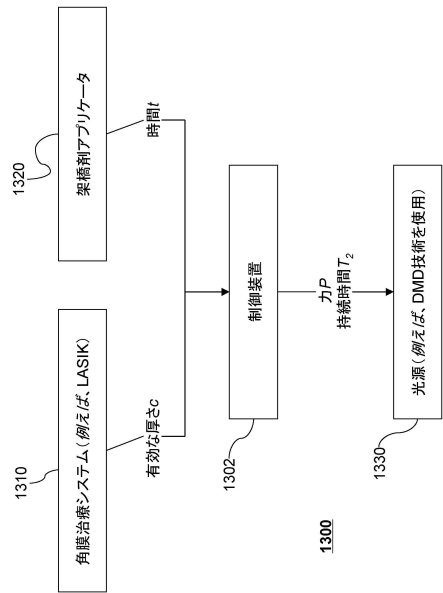
【図 1 2 A】



【図 1 2 B】



【図 13】



## フロントページの続き

- (31)優先権主張番号 61/388,963  
(32)優先日 平成22年10月1日(2010.10.1)  
(33)優先権主張国 米国(US)  
(31)優先権主張番号 61/377,024  
(32)優先日 平成22年8月25日(2010.8.25)  
(33)優先権主張国 米国(US)  
(31)優先権主張番号 61/328,138  
(32)優先日 平成22年4月26日(2010.4.26)  
(33)優先権主張国 米国(US)  
(31)優先権主張番号 61/326,527  
(32)優先日 平成22年4月21日(2010.4.21)  
(33)優先権主張国 米国(US)  
(31)優先権主張番号 61/319,111  
(32)優先日 平成22年3月30日(2010.3.30)  
(33)優先権主張国 米国(US)  
(31)優先権主張番号 61/315,840  
(32)優先日 平成22年3月19日(2010.3.19)  
(33)優先権主張国 米国(US)
- (72)発明者 マーシャル, ジョン  
イギリス国、ハンプシャー ジーユー 1 4 7 エーユー、ファーンバラ、セダー・ロード 27、ワ  
イルド・エイサー  
(72)発明者 フリードマン, マーク  
アメリカ合衆国、マサチューセッツ 0 2 4 9 4、ニーダム、ウッドパイン・サークル 50  
(72)発明者 ブリン, スティーヴン  
アメリカ合衆国、ニューハンプシャー 0 3 0 3 1、アマースト、アップハム・ロード 14  
(72)発明者 シャーフ, ロナルド  
アメリカ合衆国、マサチューセッツ 0 2 4 5 1、ウォルサム、アマースト・ロード 114  
(72)発明者 カマエフ, パーヴェル  
アメリカ合衆国、マサチューセッツ 0 2 4 2 1、レキシントン、ミドル・ストリート 94  
(72)発明者 パーターブ, ラダ  
アメリカ合衆国、マサチューセッツ 0 2 4 7 2、ウォータータウン、ピアス・ロード 12

## 合議体

審判長 高木 彰  
審判官 瀬戸 康平  
審判官 熊倉 強

- (56)参考文献 特表2010-506601(JP,A)  
特開昭63-73955(JP,A)  
特表平4-503913(JP,A)  
米国特許出願公開第2009/0275929(US,A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61F 9/00  
A61B 3/10