

(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
2021年10月7日(07.10.2021)



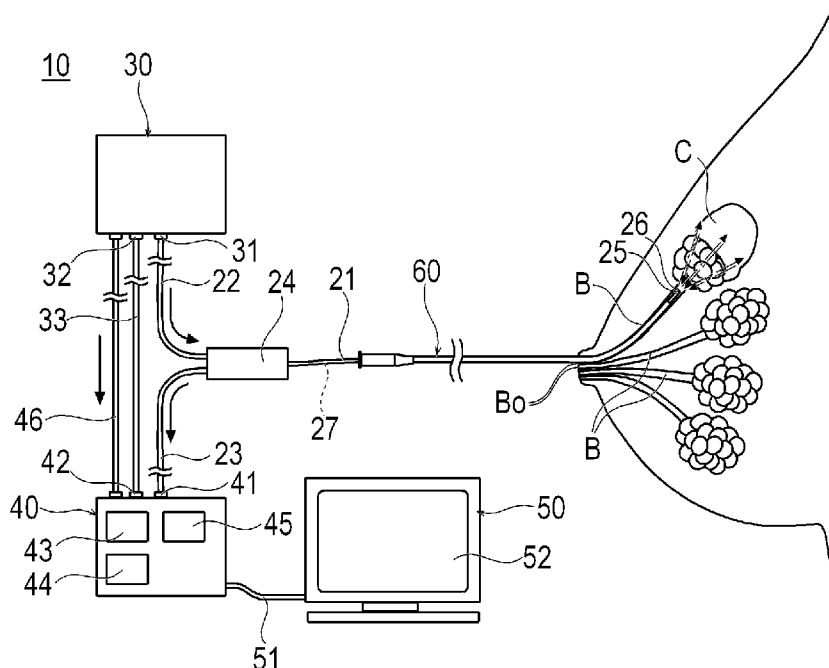
(10) 国際公開番号

WO 2021/199975 A1

- (51) 国際特許分類:
A61N 5/06 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2021/009427
- (22) 国際出願日: 2021年3月10日(10.03.2021)
- (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 2020-059473 2020年3月30日(30.03.2020) JP
- (71) 出願人: テルモ株式会社 (TERUMO KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒1510072 東京都渋谷区幡ヶ谷二丁目4番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 澤田 賢志 (SAWADA Satoshi); 〒2590151 神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地 テルモ株式会社内 Kanagawa (JP). 末原 達 (SUEHARA Satoru); 〒2590151 神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地 テルモ株式会社内 Kanagawa (JP). 大津 恵子 (OTSU Keiko); 〒2590151 神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地 テルモ株式会社内 Kanagawa (JP).
- (74) 代理人: 山田 牧人 (YAMADA Makito); 〒1070052 東京都港区赤坂3丁目21番15号 東都赤坂ビル6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,

(54) Title: THERAPY METHOD AND THERAPY SYSTEM

(54) 発明の名称: 治療方法および治療システム



(57) Abstract: Provided is a therapy method and a therapy system whereby a therapy can be performed while confirming the degree of the destruction of tumor cells which may be caused by the irradiation with light and the effect of the therapy can be improved. A therapy system (10) for irradiating a light-sensitive substance accumulated in a tumor cell of breast cancer with excitation light, the therapy system (10) being equipped with an optical device (20) which is provided with an optical fiber (27) that can propagate light between a base end part and a tip end part and which is also provided with, at the tip end part thereof, an irradiation unit (25) that can emit light to the outside and a detection unit (26) that can detect



CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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), ユーラシア (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, 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).

添付公開書類 :

- 一 国際調査報告 (条約第21条(3))

light in the outside, in which the tip end part of the optical device (20) can be inserted into a breast duct (B) through a breast duct opening (Bo).

(57) 要約 : 光の照射による腫瘍細胞の破壊の程度を確認しつつ治療でき、治療効果を向上できる治療方法および治療システムを提供する。乳がんの腫瘍細胞に集積した光感受性物質に対して励起光を照射する治療システム (10) であって、基端部と先端部との間で光を伝搬できる光ファイバー (27) を備え、先端部に光を外部へ照射可能な照射部 (25) および外部の光を検出可能な検出部 (26) を備えた光デバイス (20) を有し、前記光デバイス (20) の先端部を乳管開口部 (Bo) から乳管 (B) へ挿入可能である。

明 細 書

発明の名称：治療方法および治療システム

技術分野

[0001] 本発明は、腫瘍細胞を破壊するための治療方法および治療デバイスに関する。

背景技術

[0002] 乳がん患者の治療法において、乳房温存療法は患者の生活の質（Quality of life）を向上できる観点で利点が多い。一方で、乳房温存治療後の局所再発は、10～20%でみられるのが現状である。このため、乳房温存療法における局所治療の満足度は、いまだ高くない。

[0003] がんの局所治療において、腫瘍細胞などの標的細胞を破壊するための方法として光反応物質を用いた治療法が知られている。なかでも、抗体－光感受性物質（親水性フタロシアニン）を用いた治療法は、腫瘍に集積した抗体－光感受性物質に対して励起光（例えば近赤外線）を照射することで、正常細胞などの非標的細胞を破壊せずに、標的細胞のみを特異的に破壊することができる。このため、この治療法は、副作用を最小化しつつ高い治療効果を得られることが期待されている。さらに、治療効果として、破壊した細胞のフラグメントを介した免疫反応が惹起されることで、自身の免疫機能による治療効果も期待される。このような光反応物質を用いた局所治療を乳がん患者に適用できれば、乳房を温存しながら高い治療効果が得られることが期待される。

[0004] 特許文献1には、乳管に挿入して、病変部を焼くことができるデバイスが記載されている。このデバイスは、病変部だけでなく、正常細胞も破壊するため、生体への負担が大きい。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：米国特許第8323181号明細書

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 光感受性物質の高い治療効果を得るためには、腫瘍に集積した光感受性物質に対して、確実に励起光を照射することが必要となる。しかしながら、光の強度は透過する組織の距離が増加するほど急激に減衰するため、十分な強度の光を非侵襲的に体表面から体内の腫瘍に照射することは非常に困難である。そのため、侵襲性を極力抑えながら体内の腫瘍に確実に光を照射する手段が必要となる。また、治療効果を最大化するためには、腫瘍に集積した光感受性物質の励起光による反応が、十分に進んでいることを治療中に測定できることが求められる。光反応によるがん細胞の破壊を治療中に測定できれば、照射時間の最適な設定および治療効果の向上が可能となる。

[0007] 本発明は、上述した課題を解決するためになされたものであり、光の照射による腫瘍細胞の破壊の程度を確認しつつ治療でき、治療効果を向上できる治療方法および治療システムを提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0008] 上記目的を達成する本発明に係る治療方法は、乳がんの腫瘍細胞に集積した光感受性物質に対して励起光を照射する治療方法であって、光感受性物質を血管内、乳管内またはリンパ管内へ投与するステップと、乳管開口部から乳管内へ光ファイバーを有する光デバイスを挿入するステップと、前記腫瘍細胞に集積した前記光感受性物質へ向けて、励起光を照射するステップと、励起光を照射された前記光感受性物質が発する蛍光を検出するステップと、を有し、前記照射するステップおよび／または前記検出するステップを、前記乳管内に挿入された光デバイスにより行うことを特徴とする。

発明の効果

[0009] 上記のように構成した治療方法は、乳がんの腫瘍細胞に集積した光感受性物質への励起光の照射および／または蛍光の検出を、腫瘍細胞の近くに挿入された光デバイスにより効果的に行うことができる。このため、本治療方法

は、励起光の照射による腫瘍細胞の破壊の程度を、蛍光を検出することにより確認しつつ治療でき、治療効果を向上できる。

[0010] 前記励起光は近赤外線であり、前記光デバイスは、近赤外線を照射可能な照射部および外部の光を検出可能な検出部を有し、前記励起光を照射するステップは、前記照射部により行われ、前記光感受性物質が発する蛍光を検出するステップは、前記検出部により行われてもよい。これにより、本治療方法は、近赤外線の照射による腫瘍細胞の破壊の程度を確認しつつ治療でき、治療効果を向上できる。

[0011] 前記治療方法は、前記検出部で検出された蛍光の強度を閾値と比較するステップと、前記蛍光の強度が閾値に到達した際または到達した後に、近赤外線を照射可能な照射部の位置を変更し、または近赤外線の照射を停止するステップと、を有してもよい。これにより、本治療方法は、近赤外線の照射による腫瘍細胞の破壊の程度を、蛍光の強度を閾値と比較することで高精度に確認しつつ治療できる。このため、本治療方法は、治療効果をさらに向上できる。

[0012] 前記治療方法は、前記励起光を照射するステップの前に、前記照射部の位置を変更しつつ、近赤外線を照射された前記光感受性物質が発する蛍光を検出し、蛍光を発する位置および蛍光の強度を確認するステップを有してもよい。これにより、本治療方法は、乳がんの腫瘍細胞の分布を正確に把握した後に、できるだけ腫瘍細胞を残さずに効果的に破壊することができる。

[0013] 前記治療方法は、乳管に挿入した前記光デバイスの先端部を拡張させて、前記照射部および／または前記検出部を乳管内壁の近傍に配置するステップを有してもよい。これにより、光の透過を妨げる乳管内の体液の影響を低減させて、照射部から光感受性物質への近赤外線の照射および／または光感受性物質が発する蛍光の検出を、効果的に行うことができる。

[0014] 前記治療方法は、前記励起光を照射するステップおよび前記蛍光を検出するステップにおいて、乳房を薄くなるように変形させて、前記照射部および／または前記検出部の位置を、前記光感受性物質が集積した腫瘍細胞へ近づ

けてもよい。これにより、照射部から光感受性物質への近赤外線照射および／または光感受性物質が発する蛍光の検出を、効果的に行うことができる。

[0015] 前記治療方法は、前記励起光を照射するステップの前に、乳管開口部から乳管内へ断層画像取得用のカテーテルを挿入し、前記光感受性物質が集積した腫瘍細胞を含む組織の断層画像を取得するステップを有してもよい。これにより、本治療方法は、乳がんの腫瘍細胞の分布を正確に把握した後に、できるだけ腫瘍細胞を残さずに効果的に破壊することができる。

[0016] 前記治療方法は、前記光感受性物質とは異なる励起波長を有し、かつ前記光感受性物質が発する蛍光とは異なる波長の蛍光を発することができる蛍光試薬を血管内、乳管内またはリンパ管内へ投与するステップと、前記蛍光試薬の励起波長の光を腫瘍細胞に照射し、前記腫瘍細胞に集積した前記蛍光試薬が発する蛍光を検出するステップと、を有してもよい。光感受性物質が光反応を生じて蛍光を発しなくなっても、蛍光試薬は蛍光を発することができるため、術者は、光感受性物質の光反応によって腫瘍細胞の破壊が進んだことを、蛍光試薬が発する蛍光によって容易に認識できる。

[0017] 前記治療方法において、前記光感受性物質が腫瘍細胞に集積する抗体と結合した抗体-光感受性物質を含んでもよい。これにより、光感受性物質と結合した抗体により腫瘍細胞への光感受性物質の集積性が向上するため、より確実に腫瘍細胞を破壊することができる。

[0018] 上記目的を達成する本発明に係る治療システムは、乳がんの腫瘍細胞に集積した光感受性物質に対して励起光を照射する治療システムであって、基端部と先端部との間で光を伝搬できる光ファイバーを備え、先端部に光を外部へ照射可能な照射部および外部の光を検出可能な検出部を備えた光デバイスを有し、前記光デバイスの先端部を乳管開口部から乳管へ挿入可能であることを特徴とする。

[0019] 上記のように構成した治療システムは、光デバイスの照射部および検出部を乳管内の腫瘍細胞に近い位置に配置して、腫瘍細胞に集積した光感受性物

質へ励起光を効果的に照射できるとともに、腫瘍細胞に集積した光感受性物質が発する蛍光を効果的に検出できる。したがって、治療システムは、励起光の照射による腫瘍細胞の破壊の程度を、蛍光を検出することにより確認しつつ治療でき、治療効果を向上できる。

[0020] 前記治療システムは、前記光デバイスの基端部に接続されて前記検出部で検出した光を受けて分析する分析装置を有し、前記分析装置は、前記検出部から受けた蛍光の強度を算出し、当該蛍光の強度が閾値以下または閾値未満となった際に、閾値以下または閾値未満となったことを示す閾値到達信号を出力してもよい。これにより、治療システムは、蛍光の強度が閾値以下または閾値未満となったことを術者へ通知したり、励起光の照射を停止したりすることができる。

[0021] 前記光デバイスの先端部は、径方向へ拡張および収縮可能な拡張部を有し、前記照射部および前記検出部は、前記拡張部に配置されてもよい。これにより、拡張部を乳管内で拡張させることで、照射部および検出部を、乳管の内壁の近傍に配置できる。このため、光の到達を妨げる乳管内の体液の影響を低減させて、前記照射部から腫瘍細胞に集積した光感受性物質へ励起光を効果的に照射できるとともに、腫瘍細胞に集積した光感受性物質が発する蛍光を効果的に検出できる。

[0022] 前記治療システムにおいて、前記光感受性物質が腫瘍細胞に集積する抗体と結合した抗体-光感受性物質を含んでもよい。これにより、光感受性物質と結合した抗体により腫瘍細胞への光感受性物質の集積性が向上するため、より確実に腫瘍細胞を破壊することができる。

図面の簡単な説明

[0023] [図1]第1実施形態に係る治療システムを示す平面図である。

[図2]第1実施形態に係る治療システムにより乳がんを治療する際の体内の状態を示す概略図である。

[図3]表示装置に表示される光の強度を示すグラフである。

[図4]第1実施形態に係る治療システムにより乳がんを治療している状態を示

す概略図である。

[図5]処理部における制御の流れを示すフローチャートである。

[図6]第2実施形態に係る治療システムを示す平面図であり、(A)は拡張部を拡張させる前の状態、(B)は拡張部を拡張させた状態を示す。

[図7]第2実施形態に係る治療システムにより乳がんを治療する際の体内の状態を示す概略図である。

[図8]第2実施形態に係る治療システムの変形例を示す平面図であり、(A)は拡張部を拡張させる前の状態、(B)は拡張部を拡張させた状態を示す。

[図9]第3実施形態に係る治療システムにより乳がんを治療する際の体内の状態を示す概略図である。

[図10]第4実施形態に係る治療システムにより乳がんを治療する際の体内の状態を示す概略図である。

[図11]表示装置に表示される光の強度を示すグラフである。

発明を実施するための形態

[0024] 以下、図面を参照して、本発明の実施の形態を説明する。なお、図面の寸法は、説明の都合上、誇張されて実際の寸法とは異なる場合がある。また、本明細書及び図面において、実質的に同一の機能構成を有する構成要素については、同一の符号を付することにより重複説明を省略する。本明細書において、デバイスの生体管腔に挿入する側を「先端側」、操作する側を「基端側」と称することとする。

[0025] <第1実施形態>

[0026] 第1実施形態に係る治療システム10は、標的細胞の細胞膜に集積した光感受性物質に近赤外線を照射して、標的細胞を破壊する光免疫療法に用いられる。標的細胞は、がん細胞等の腫瘍細胞である。この治療方法では、腫瘍細胞の表面にある特有の抗原のみに特異的に集積する抗体と、その抗体と対になる光感受性物質とを結合させた抗体-光感受性物質を、薬剤として使用する。抗体は、特に限定されないが、例えば、パニツムバブ、トラスツズマブ、HuJ591、ペルツズマブ、ラパチニブ、パルボシクリブ、オラパリ

ブ等である。光感受性物質は、例えば、約700nmの波長の近赤外線に反応する親水性フタロシアニン（IR700）や、約789~794nmの波長の近赤外線に反応する親水性フタロシアニン（IR800）であるが、これに限定されない。IR700は、約660~740nmの波長の近赤外線を受けると、水溶性を担保している官能基のリガンドが切れ、水溶性から疎水性へ構造変化を生じる。この構造変化によって膜たんぱく質が引き抜かれ、細胞膜に穴が開いて細胞内に水が入り込むことで、がん細胞を破裂させて破壊することができる。また、IR700は、近赤外線を受けて励起され、励起波長と異なる波長の蛍光を発する。例えば、IR700は、689nmの波長の近赤外線を受けて励起されると、700~705nmの波長の蛍光を発する。IR700は、光反応により蛍光を発しつつ構造変化し、腫瘍細胞を破壊して薬剤としての役割を果たすと、蛍光を発しなくなる。本実施形態に係る治療システム10は、腫瘍細胞に集積した抗体-光感受性物質へ近赤外線を照射し、抗体-光感受性物質が発する蛍光の変化を検出することで、抗体-光感受性物質の光反応によって腫瘍細胞が破壊されることをリアルタイムで測定するものである。なお、リアルタイムとは、厳密に略同時に行うことに限定されず、抗体-光感受性物質が発する蛍光の強度の変化の検出を、多少の時間差を有して近赤外線の照射と並行して行ったり、数秒以下の短い間隔で照射と検出を繰り返したりすることを意味する広い概念である。時間差は、通信や計算等により生じるタイムラグや、設定または算出された値であり得る。なお、治療システム10は、抗体-光感受性物質の光反応によって腫瘍細胞が破壊されたことを治療中に測定できれば、リアルタイムで測定しなくてもよい。

[0027] 治療システム10は、図1および図2に示すように、乳管B内で光の照射と検出を行う光デバイス20と、光デバイス20へ光を供給する光源装置30と、検出した光を分析する分析装置40と、分析した結果を表示する表示装置50とを備えている。

[0028] 光源装置30は、任意の波長の近赤外線を任意の強度（パワー）やエネルギー

ギーで出力できる出力部31と、出力部31と同じ光を参照光として出力する参照光出力部32とを有する。出力部31は、光デバイス20に接続される。参照光出力部32は、分析装置40に接続される。光源装置30は、例えば660~740nmの波長で、例えば1~50Jcm⁻²のエネルギーの光を光デバイス20から照射できるように、光デバイス20へ光を出力する。

[0029] 光デバイス20は、乳管Bへ挿入されるシャフト部21と、光源装置30に接続される入力ケーブル22と、分析装置40に接続される出力ケーブル23と、光サーキュレータ24とを備えている。

[0030] 入力ケーブル22の基端部は、光源装置30の出力部31に接続可能であり、入力ケーブル22の先端部は、光サーキュレータ24に接続される。入力ケーブル22は、光を伝搬する少なくとも1本の光ファイバーを有し、出力部31から受ける光を光サーキュレータ24へ伝搬する。

[0031] 出力ケーブル23の基端部は、分析装置40に接続可能であり、出力ケーブル23の先端部は、光サーキュレータ24に接続される。出力ケーブル23は、光を伝搬する少なくとも1本の光ファイバーを有し、光サーキュレータ24から受ける光を分析装置40へ伝搬する。

[0032] シャフト部21は、光を伝搬する少なくとも1本の光ファイバー27を備えている。シャフト部21の基端部は、光サーキュレータ24に接続される。シャフト部21の先端部は、光を外部へ照射する照射部25と、外部の光を検出する検出部26とを備えている。シャフト部21、入力ケーブル22および出力ケーブル23の各々は、1本のファイバーで構成されても、バンドルされた複数本のファイバーで構成されてもよい。

[0033] 光サーキュレータ24は、入力ケーブル22から受ける光を、シャフト部21へ伝搬する。また、光サーキュレータ24は、シャフト部21から受ける光を、出力ケーブル23へ伝搬する。なお、光デバイス20は、光サーキュレータ24を備えなくてもよい。例えば、シャフト部21が複数の光ファイバー27を備えて、シャフト部21の照射部25に接続される光ファイバ

ー 27 が入力ケーブル 22 に接続され、シャフト部 21 の検出部 26 に接続される光ファイバー 27 が出力ケーブル 23 に接続されてもよい。

[0034] 照射部 25 は、光ファイバー 27 を介して基端側から先端側へ伝搬された光を、外部へ照射する。照射部 25 は、例えば、光ファイバー 27 の切断された断端が露出した構造、表面被膜が剥がされた構造、レンズ、ディフューザー、またはミラー等により構成され得る。照射部 25 は、所定の方向へ所定の照射角度で近赤外線を照射できるように、適宜設計される。なお、照射部 25 は、光を外部へ照射できるのであれば、その構造は限定されない。また、照射部 25 の照射方向（照射角度の中心が位置する方向）は、特に限定されない。例えば、照射部 25 の照射方向は、シャフト部 21 の先端方向や、シャフト部 21 の軸心と略直交する方向であってもよい。

[0035] 検出部 26 は、外部の光を光ファイバー 27 の内部へ受け入れて、光を検出する。光ファイバー 27 の内部へ入った光は、光ファイバー 27 の基端側へ伝搬される。検出部 26 は、例えば、光ファイバー 27 の表面被膜が剥がされた構造、レンズ、ディフューザー、またはミラー等により構成され得る。検出部 26 は、照射部 25 と共通する構造であってもよい。すなわち、検出部 26 は、照射部 25 であってもよい。

[0036] 分析装置 40 は、腫瘍細胞を有する腫瘍 C に対して、近赤外線が作用していることを治療中にモニタリングする装置である。モニタリングは、リアルタイムで行われるが、リアルタイムで行われなくてもよい。分析装置 40 は、光デバイス 20 の検出部 26 で検出された光を受ける検出光入力部 41 と、光源装置 30 の参照光出力部 32 から参照光を受ける参照光入力部 42 とを備えている。検出光入力部 41 は、光デバイス 20 の出力ケーブル 23 が接続される。参照光入力部 42 は、光源装置 30 の参照光出力部 32 に接続される参照光ケーブル 33 が接続される。

[0037] 分析装置 40 は、光デバイス 20 の出力ケーブル 23 から光を受けて、各波長の光の強度を分析し、抗体－光感受性物質が集積した腫瘍細胞が破壊されることをモニタリングできる。

[0038] 分析装置40は、ハードウェアの物理的構成として、光を各波長に分光もしくは特定波長のみを選択的に抽出するフィルタを介した後に電気信号に変換する光電変換部43と、記憶部44と、処理部45とを備えている。記憶部44は、例えばRAM (Random Access Memory)、フラッシュメモリ (Flash Memory) 等の半導体メモリ素子、または、ハードディスク、光ディスク等である。記憶部44は、後述する蛍光の閾値Tや、プログラム等を、処理の状況に応じて書き込み、または読み出すことができる。

[0039] 処理部45は、例えばCPU (Central Processing Unit)、MPU (Micro Processing Unit) 等である。処理部45は、記憶部44に記憶されているプログラムを、例えばRAMを作業領域として実行させて演算処理を行うことができる。処理部45は、近赤外線を受けた抗体-光感受性物質が発する波長の蛍光FLの強度の変化をモニタリングし、蛍光FLの強度が閾値T以下または閾値T未満となった際に、図1、3に示すように、表示装置50を介して術者へ通知する。または、処理部45は、蛍光FLの強度が閾値T以下または閾値T未満となった際に、分析装置40に接続される接続ケーブル46を介して光源装置30を制御し、光源装置30の出力部31から出力される光を停止または減少させてもよい。また、処理部45は、参照光入力部42に入力された参照光RefLの強度を算出する。さらに、処理部45は、検出光入力部41に入力された光から、照射光と同じ波長(参照光RefLと同じ波長)の反射光RLの強度と、参照光RefLおよび反射光RLと異なる波長を有する蛍光FLの強度を算出する。処理部45は、算出した結果を表す信号を、表示装置50に送信し、後述する表示パネル52に表示されることができる。

[0040] 表示装置50は、図1に示すように、分析装置40に表示用ケーブル51で接続される。表示装置50は、分析装置40から表示用ケーブル51を介して表示用の信号を受信し、表示パネル52に、術者へ通知するための情報を表示させることができる。表示装置50は、術者へ音で通知するための音

出力部（スピーカー）を備えてもよい。

[0041] 次に、第1実施形態に係る治療システム10を用いた乳がんの治療方法の例を、図5に示す処理部45におけるフローチャートを参照しつつ説明する。なお、本説明は、治療システム10の構造を限定するものではない。

[0042] 始めに、術者は、抗体-光感受性物質を、血管内、乳管B内またはリンパ管内に投与する。術者は、抗体-光感受性物質を血管へ投与する場合、静脈投与するか、または動脈へ投与する。術者は、抗体-光感受性物質を静脈投与する場合、投与から約12～36時間経過後に、公知のガイドワイヤ（図示せず）を、図2に示す腫瘍Cの近傍に配置される乳管Bへ到達可能な乳管開口部B0へ挿入する。次に、ガイドワイヤの基端をカテーテル60（例えば、マイクロカテーテル）のルーメンに挿入し、ガイドワイヤに沿って、カテーテル60を乳管開口部B0から乳管B内に挿入する。この後、術者は、カテーテル60からガイドワイヤを抜去する。なお、術者は、抗体-光感受性物質を、腫瘍細胞を栄養する動脈へ局所投与した場合、抗体-光感受性物質が標的細胞膜に集積するまで、待機する。治療対象である腫瘍Cが存在する器官の栄養動脈に、抗体-光感受性物質を局所投与した場合、抗体-光感受性物質が標的細胞膜に集積するまでの時間は、静脈投与の場合よりも短く、例えば5～10分程度と考えられる。

[0043] 次に、術者は、カテーテル60の基端側から、カテーテル60内に光デバイス20のシャフト部21を挿入する。光デバイス20の先端部は、カテーテル60から先端側へ突出する。次に、術者は、光デバイス20の先端部を、例えば超音波透視下で確認しつつ、目的の位置へ到達させる。目的の位置とは、腫瘍Cに近く、かつ腫瘍Cへ近赤外線を照射可能な位置である。目的の位置が体表に近い場合は周囲を暗くし、光デバイス20の先端から目印となる光を出力することで、体表から先端部の位置を直接視認してもよく、高感度カメラで検出して確認してもよい。

[0044] つぎに、術者は、治療準備、治療位置および閾値Tの設定等の確認を行う。そのために、術者は、光源装置30を制御する分析装置40を操作し、光

源装置30から近赤外線を出力させる（ステップS10）。光源装置30は、出力部31および参照光出力部32から、例えば波長が689nmの近赤外線を所定の強度（パワー）で出力する。参照光出力部32から出力された参照光RefLは、分析装置40の参照光入力部42へ入力される。また、光源装置30の出力部31から出力された近赤外線は、入力ケーブル22、光サーキュレータ24およびシャフト部21を通り、シャフト部21の先端部に配置される照射部25から、腫瘍Cへ向けて照射される。シャフト部21の先端部に配置される検出部26は、外部からの光を検出する。検出部26は、照射部25から照射された近赤外線（照射光）と同じ波長の反射光RLと、近赤外線を受けて励起された抗体-光感受性物質が発する、照射光（または反射光RL）とは異なる波長の蛍光FL（700~705nm）を検出する。検出部26で検出された光は、シャフト部21、光サーキュレータ24および出力ケーブル23を通して、分析装置40の検出光入力部41へ入力される。分析装置40の処理部45は、参照光RefL、反射光RLおよび蛍光FLの信号を受信する（ステップS11）。

[0045] 分析装置40の処理部45は、参照光入力部42で受けた参照光RefLの強度と、検出光入力部41で受けた反射光RLおよび蛍光FLの強度を、リアルタイムで算出する（ステップS12）。次に、処理部45は、図3に示すように、算出した参照光RefL、反射光RLおよび蛍光FLの強度を、リアルタイムで表示装置50の表示パネル52に表示させる（ステップS13）。術者は、表示パネル52を見ながら照射部25の位置を移動させて、蛍光FLの強度および分布を測定する。術者は、測定した結果から閾値Tを設定する場合や、閾値Tを変更する場合には、分析装置40を操作して、閾値Tを入力できる（ステップS14）。分析装置40の処理部45は、入力された値を閾値Tとする（ステップS15）。閾値Tは、設定される所定の絶対値であるか、または、参照光RefLの強度に対する蛍光FLの強度の比率か、または反射光RLの強度に対する検出された蛍光FLの強度の比率であってもよい。閾値Tは、手技の際に術者により入力されるのではなく

、予め設定されていてもよい。

[0046] 術者は、蛍光F Lの強度および分布を測定した後、腫瘍Cの治療手順（例えば、複数の治療部位への分割や閾値T）を決定する。次に、術者は、腫瘍Cの初めに治療を行う部位へ近赤外線照射できる位置に照射部25を保持し、分析装置40を操作して、治療を開始する（ステップS16）。術者が治療を開始させると、処理部45は、照射時間の計測を開始する（ステップS17）。

[0047] 腫瘍細胞に集積した抗体-光感受性物質に近赤外線が照射されると、抗体-光感受性物質が光反応を生じて蛍光F Lを発するとともに、腫瘍細胞を破壊する。なお、抗体-光感受性物質は、腫瘍細胞を破壊した後は、蛍光F Lを発しない。このため、検出される蛍光F Lの強度の変化をリアルタイムで測定することで、腫瘍細胞を破壊する光反応の進行状態を確認できる。

[0048] 分析装置40の処理部45は、前述の通り、図3に示すように、算出した参照光R e f L、反射光R Lおよび蛍光F Lの強度を、リアルタイムで表示装置50の表示パネル52に表示させる（ステップS13）。なお、参照光R e f Lに対する反射光R Lの比率は、略一定となる。このため、参照光R e f Lまたは反射光R Lの一方のみが測定されてもよい。処理部45は、検出された蛍光F Lの強度が、設定された閾値T未満か（または閾値T以下か）を判断する（ステップS18）。処理部45は、蛍光F Lの強度が閾値T未満（または閾値T以下）ではないと判断した場合には、腫瘍細胞を破壊する光反応の進行が不十分として、光源装置30からの近赤外線の出力を継続させ、ステップS11へ戻る。処理部45は、蛍光F Lの強度が閾値T未満（または閾値T以下）であると判断した場合には、腫瘍細胞を破壊する光反応が十分に行われたと判断する。次に、処理部45は、蛍光F Lの強度が閾値T未満（または閾値T以下）となったことを示す閾値到達信号を出力し、表示装置40へ閾値到達信号を送信し、リアルタイムで表示パネル52に表示させる（ステップS19）。

[0049] なお、蛍光F Lの強度が閾値T未満（または閾値T以下）となる理由とし

て、十分に照射が行われて光反応が進んだ場合と、照射部位に体液等の異物が侵入してしまい蛍光R Lを検出できない場合とが考えられる。このため、術者または処理部4 5は、照光R e f L、反射光R Lおよび蛍光F Lが、一定の関係であることを確認して、光源装置3 0からの近赤外線照射を開始してもよい。そして、近赤外線照射中に、参照光R e f Lと反射光R Lの関係が変わらずに蛍光F Lが減少した場合には、処理部4 5は、安定して近赤外線照射と光反応が進んでいると判断する。また、近赤外線照射中に参照光R e f Lに対して反射光R L、もしくは反射光R Lと蛍光F Lが大きく減少した場合には、処理部4 5は、照射状態が異物により変化したと判断する。処理部4 5は、判断した結果を表示装置4 0へ送信し、表示パネル5 2に表示させることができる。このように、光反応のための安定した近赤外線照射が行えていることを判断するために、反射光R Lの検出結果を使用してもよい。

[0050] 次に、処理部4 5は、近赤外線の出力が開始されてからの照射時間が、予め設定された最小照射時間以上となったか（または超えたか）を判断する（ステップS 2 0）。最小照射時間は、最低限の照射量を担保するために設定された、最低限の照射時間である。したがって、処理部4 5は、光源装置3 0からの近赤外線の出力を開始させた後、照射時間が最小照射時間以上となる（または超える）までは、照射を停止させない。

[0051] 処理部4 5は、照射時間が最小照射時間以上となっていない（または超えていない）と判断した場合には、光源装置3 0からの近赤外線の出力を継続させ、ステップS 0 2へ戻る。そして、処理部4 5は、照射時間が最小照射時間以上となった（または超えた）と判断した場合には、治療部位の治療（近赤外線照射）を完了する条件を満たしたことを示す情報を、リアルタイムで表示装置5 0に表示させる（ステップS 2 1）。これにより、初めに選択した治療部位の治療が完了する。

[0052] なお、最小照射時間は設定されなくてもよい。この場合、ステップS 1 8において、処理部4 5は、蛍光F Lの強度が閾値T未満（または閾値T以下

)であると判断した場合には、ステップS15～S16を行わずに、近赤外線の出力を停止する条件を満たしたことを示す情報を、リアルタイムで表示装置50に表示させる(ステップS21)。ステップS21において、出力を停止する条件を満たしたことを表示すると共に、出力を一時的に停止する機能があってもよい。出力を一時的に停止する際には、光源を停止または少なくとも入力ケーブル22を含む光路の一部を遮光する。

[0053] 次に、術者は、選択した治療部位の治療を終了させる際には、分析装置40を操作して、腫瘍Cの他の部位を治療するか、腫瘍Cの治療を終了するかを選択できる(ステップS22)。術者は、次の治療部位へ近赤外線を照射できる位置に、照射部25をずらして移動させて保持する。この後、術者は、新しい治療部位の治療を開始し(ステップS16)する。そして、術者は、前述と同様に、蛍光FLの強度の変化をリアルタイムで測定し、治療を完了する条件を満たすまで、近赤外線による治療を行う(ステップS21)。これにより、術者は、複数の治療部位を、順次治療することができる。術者は、腫瘍Cの全ての治療部位を治療し、他の治療部位がないと判断すると、分析装置40を操作して、腫瘍Cの治療を終了するかを選択する(ステップS22)。これにより、処理部45は、光源装置30からの近赤外線の出力を停止させる(ステップS23)。このように、術者は、照射部25の位置の移動と、光反応により腫瘍細胞を破壊する治療を交互に繰り返し、広い範囲に分布する腫瘍細胞を破壊することができる。最後に、術者は、光デバイス20およびカテーテル60を乳管Bから抜去し、手技を完了する。なお、処理部45は、選択した各々の治療部位の治療が終了する毎に、近赤外線の照射を停止させて、選択した各々の治療部位の治療を開始する毎に、近赤外線の照射を開始させてもよい。

[0054] なお、光デバイス20が、ある程度の剛性を備えて、単独でも乳管Bへ押し込み可能であれば、光デバイス20を乳管Bへ挿入する際に、カテーテル60およびガイドワイヤを使用しなくてもよい。例えば、光デバイス20の先端部は、乳管B内で任意の方向へ向けられるように、湾曲して形状付けら

れてもよい。または、光デバイス20の先端部に、乳管Bにおける方向付けがしやすいように、ワイヤ状の突起が突出して形成されてもよい。

[0055] また、図4に示すように、治療を行う際に、術者は、照射部25および／または検出部26を腫瘍Cに近づけるように、乳房を挟んで変形させてもよい。乳房を挟む方向は、治療前に行われる腫瘍Cの全体の蛍光FLの強度および分布の計測結果により判断できる。

[0056] 以上のように、第1実施形態に係る治療システム10は、乳がんの腫瘍細胞中の腫瘍細胞に集積した抗体－光感受性物質に対して励起光を照射する治療システム10であって、基端部と先端部との間で光を伝搬できる光ファイバー27を備え、先端部に光を外部へ照射可能な照射部25および外部の光を検出可能な検出部26を備えた光デバイス20を有し、光デバイス20の先端部を乳管開口部B₀から乳管Bへ挿入可能である。

[0057] 上記のように構成した治療システム10は、光デバイス20の照射部25および検出部26を乳管B内の腫瘍細胞に近い位置に配置して、腫瘍細胞に集積した抗体－光感受性物質へ近赤外線を効果的に照射できるとともに、腫瘍細胞に集積した抗体－光感受性物質が発する蛍光FLを効果的に検出できる。したがって、治療システム10は、近赤外線の照射による腫瘍細胞の破壊の程度を、蛍光FLを検出することにより確認しつつ治療でき、治療効果を向上できる。

[0058] また、治療システム10は、光デバイス20の基端部に接続されて検出部26で検出した光を受けて分析する分析装置40を有し、分析装置40は、検出部26から受けた蛍光FLの強度を算出し、当該蛍光FLの強度が閾値T以下または閾値T未満となった際に、閾値T以下または閾値T未満となったことを示す閾値到達信号を出力する。これにより、治療システム10は、蛍光FLの強度が閾値T以下または閾値T未満となったこと術者へ通知したり、励起光の照射を停止させたりすることができる。

[0059] また、本実施形態における治療方法は、乳がんの腫瘍細胞に集積した抗体－光感受性物質に対して励起光を照射する治療方法であって、抗体－光感受

性物質を血管内、乳管B内またはリンパ管内へ投与するステップと、乳管開口部B_oから乳管B内へ光ファイバー27を有する光デバイス20を挿入するステップと、腫瘍細胞に集積した抗体-光感受性物質へ向けて、励起光を照射するステップと、励起光を照射された抗体-光感受性物質が発する蛍光FLを検出するステップと、を有し、照射するステップおよび/または検出するステップを、乳管B内に挿入された光デバイス20により行う。

[0060] 上記のように構成した治療方法は、乳がんの腫瘍細胞に集積した抗体-光感受性物質への励起光の照射および/または蛍光FLの検出を、腫瘍細胞の近くに挿入された光デバイス20により効果的に行うことができる。このため、本治療方法は、励起光の照射による腫瘍細胞の破壊の程度を、蛍光FLを検出することによりリアルタイムで確認しつつ治療でき、治療効果を向上できる。

[0061] また、励起光は近赤外線であり、光デバイス20は、近赤外線を照射可能な照射部25および外部の光を検出可能な検出部26を有し、励起光を照射するステップは、照射部25により行われ、抗体-光感受性物質が発する蛍光を検出するステップは、検出部26により行われてもよい。これにより、本治療方法は、近赤外線の照射による腫瘍細胞の破壊の程度を確認しつつ治療でき、治療効果を向上できる。

[0062] また、治療方法は、検出部26で検出された蛍光FLの強度を閾値Tと比較するステップと、蛍光FLの強度が閾値Tに到達した際または到達した後に、近赤外線を照射可能な照射部25の位置を変更し、または近赤外線の照射を停止するステップと、を有する。これにより、本治療方法は、近赤外線の照射による腫瘍細胞の破壊の程度を、蛍光FLの強度を閾値Tと比較することで高精度に確認しつつ治療できる。このため、本治療方法は、治療効果をさらに向上できる。

[0063] また、治療方法は、励起光を照射するステップの前に、照射部25の位置を変更しつつ、近赤外線を照射された抗体-光感受性物質が発する蛍光FLを検出し、蛍光FLを発する位置および蛍光FLの強度を確認するステップ

を有する。これにより、本治療方法は、乳がんの腫瘍細胞の分布を正確に把握した後に、できるだけ腫瘍細胞を残さずに効果的に破壊することができる。

[0064] また、治療方法は、励起光を照射するステップおよび蛍光FLを検出するステップにおいて、乳房を薄くなるように変形させて、照射部25および／または検出部26の位置を、抗体－光感受性物質が集積した腫瘍細胞へ近づけてもよい。これにより、照射部25から抗体－光感受性物質への励起光の照射および／または抗体－光感受性物質が発する蛍光FLの検出を、効果的に行うことができる。

[0065] <第2実施形態>

第2実施形態に係る治療システム10は、図6、7に示すように、光デバイス20のシャフト部21の先端部に、径方向へ拡張可能な拡張部70を有し、かつ拡張部70を収縮させて収容可能なシース71を有する点で、第1実施形態と異なる。

[0066] シャフト部21は、先端部に、径方向（シャフト部21の軸心と垂直な方向）へ拡張および収縮可能な拡張部70が連結されている。拡張部70は、光を伝搬可能な導光体によりメッシュ状に形成される。拡張部70の基端部は、シャフト部21に連結され、拡張部70の先端部は、外力が作用しない自然状態において、シャフト部21の外径よりも大きな外径を有するように広がっている。すなわち、拡張部70は、自然状態において、メッシュ状であることで隙間を有しつつ、先端側へ向かって内径および外径が広がるように筒状に形成されている。拡張部70は、複数の細い線材72が隙間を有するように編まれ、拡張部70の先端部において、複数の線材72が解けないように連結されている。

[0067] 拡張部70は、拡張時にラジアルフォースを乳管Bの内壁へ極力かけない構造であることが好ましい。これにより、拡張部70の拡張による乳管Bへの負担を低減できる。このために、拡張部70を形成する材料は、例えば、伸縮性の高いゴム材料や、細く柔軟な糸状の部材により形成される。

- [0068] 拡張部70を形成する複数の線材72のうちの少なくとも1本は、シャフト部21から延在して近赤外線を供給される光ファイバー27であってもよい。拡張部70の少なくとも一部を形成する光ファイバー27は、照射部25と検出部26を、光ファイバー27の軸心方向に少なくとも1つ備えている。拡張部70の少なくとも一部を形成する光ファイバー27は、光ファイバー27の軸心方向に並ぶ複数の照射部25や、軸心方向に長く形成される照射部25を有してもよい。また、拡張部70の少なくとも一部を形成する光ファイバー27は、光ファイバー27の軸心方向に並ぶ複数の検出部26や、軸心方向に長く形成される検出部26を有してもよい。また、光デバイス20の基端部（例えば、シャフト部21の基端部）には、拡張部70の照射部25および検出部26の周方向の位置と一致するように、位置マーカー73が配置されている。位置マーカー73は、乳管Bに挿入されて術者から見えない照射部25および検出部26の周方向の位置を、術者が把握するために使用される。
- [0069] シース71は、シャフト部21および拡張部70を収容可能な円筒状の部材である。シース71は、図6（A）に示すように、シャフト部21および拡張部70に対して先端方向へ移動することで、拡張部70を径方向に収縮させて収容する。シース71は、拡張部70を収容した状態から、シャフト部21および拡張部70に対して基端方向へ移動することで、図6（B）に示すように、拡張部70を放出する。これにより、拡張部70は、自己の弾性力によって元の広がった形状に復元する。
- [0070] 第2実施形態に係る治療システム10を使用する場合には、術者は、図6（A）に示すように、シース71に拡張部70を収容した状態で、光デバイス20を乳管開口部B_oから乳管Bへ挿入する。この後、術者は、図6（B）、7に示すように、シース71を基端方向へ移動させて、シース71から拡張部70を放出する。
- [0071] これにより、拡張部70は、自己の復元力により拡張し、乳管Bの内壁に接触し、または乳管Bの内壁の近くに配置される。拡張部70には、照射部

25 および検出部26が配置されている。したがって、乳管Bの内壁の近傍で近赤外線を照射できるため、光の到達を妨げる乳管B内の体液が、光の照射に影響することを抑制できる。このため、近赤外線を、腫瘍細胞に集積した抗体－光感受性物質へ効果的に照射できる。また、乳管Bの内壁の近傍で光を検出できるため、光の到達を妨げる乳管B内の体液が、光の検出に影響することを抑制できる。このため、検出部26により、近赤外線の反射光RL および抗体－光感受性物質が発する蛍光FLを、効果的に検出できる。乳管B内の体液は、メッシュ状の拡張部70の隙間を流通できる。このため、拡張部70は、体液に妨げられずに拡張して乳管Bの内壁に接触し、または乳管Bの内壁の近くに位置しやすい。

[0072] また、術者は、光デバイス20の基端部の位置マーカー73の位置を確認することで、照射部25および検出部26の周方向の位置を、望ましい方向へ向けることができる。

[0073] 以上のように、第2実施形態に係る治療システム10は、光デバイス20の先端部に、径方向へ拡張および収縮可能な拡張部70を有し、照射部25および検出部26は、拡張部70に配置される。これにより、拡張部70を乳管B内で拡張させることで、照射部25および検出部26を、乳管Bの内壁の近傍に配置できる。このため、光の到達を妨げる乳管B内の体液の影響を低減させて、照射部25から腫瘍細胞に集積した抗体－光感受性物質へ近赤外線を効果的に照射できるとともに、抗体－光感受性物質が発する蛍光FLを効果的に検出できる。

[0074] また、第2実施形態における治療方法は、乳管Bに挿入した光デバイス20の先端部を拡張させて、照射部25および／または検出部26を乳管Bの内壁の近傍に配置するステップを有する。これにより、光の透過を妨げる乳管B内の体液の影響を低減させて、照射部25から抗体－光感受性物質への近赤外線の照射および／または抗体－光感受性物質が発する蛍光FLの検出を、効果的に行うことができる。

[0075] なお、拡張部70の構造は、特に限定されない。たとえば、拡張部70は

、素材である円管にレーザー加工等によって外周面から内周面へ貫通する複数のスリット状の貫通孔を形成し、先端部を径方向の外側へ拡張させた状態で形状付けた、いわゆるセルフエキスパンダブルステント状の部材であってもよい。この場合、照射部 25 と検出部 26 を有する光ファイバー 27 は、拡張部 70 に巻き付くように固定される。また、拡張部 70 は、光ファイバーではない導光体により形成され、シャフト部 21 を形成する光ファイバー 27 から近赤外線を受けて外部へ照射できるとともに、外部から光を受けて光ファイバー 27 へ光を伝搬できる構造であってもよい。

[0076] また、拡張部 70 は、図 8 に示す変形例のように、光ファイバー 27 を備えるシャフト部 21 を收容する外管 73 を備えてもよい。複数の線材 72 を備える拡張部 70 の先端部は、シャフト部 21 の先端部に固定され、拡張部 70 の基端部は、外管 73 の先端部に固定される。拡張部 70 は、シャフト部 21 を形成される光ファイバー 27 に接続される導光体か、または光ファイバー 27 の一部である。術者は、図 8 (B) に示すように、シャフト部 21 に対して外管 73 を先端方向へ移動させることで、拡張部 70 に軸心方向の圧縮力を作用させることができる。これにより、拡張部 70 は、径方向の外側へ拡張できる。また、術者は、シャフト部 21 に対して外管 73 を基端方向へ移動させることで、図 8 (A) に示すように、拡張部 70 を径方向の内側へ収縮させることができる。

[0077] また、拡張部は、1 本または複数本の螺旋状（コイル状）に巻かれた線材や、流体を流入させることで拡張するバルーン等であってもよい。

[0078] <第 3 実施形態>

第 3 実施形態に係る治療システム 10 は、図 9 に示すように、照射部 25 を備える第 1 の光デバイス 80 と、検出部 26 を備える第 2 の光デバイス 90 とを別々に備える点で、第 1 実施形態と異なる。

[0079] 第 1 の光デバイス 80 は、光源装置 30 の出力部 31 から近赤外線を受ける光ファイバー 27 を備えた第 1 のシャフト部 81 を有し、第 1 のシャフト部 81 の先端部に、近赤外線を照射する照射部 25 が配置される。第 2 の光

デバイス90は、分析装置40の検出光入力部41へ光を伝搬する光ファイバー27を備えた第2のシャフト部91を有し、第2のシャフト部91の先端部に、外部の反射光RLおよび蛍光FLを検出する検出部26を備えている。

[0080] 第3実施形態に係る治療システム10を使用する場合には、術者は、第1のシャフト部81を乳管開口部Bから乳管Bへ挿入し、照射部25を、腫瘍細胞に集積した抗体-光感受性物質へ近赤外線を照射できる位置に配置する。この後、術者は、第2のシャフト部91を、乳管開口部Bから挿入し、照射部25を配置した乳管Bとは異なる乳管Bへ挿入する。次に、術者は、検出部26を、近赤外線を照射される腫瘍細胞からの蛍光FLを検出できる位置に配置する。この後、術者は、光源装置30を制御する分析装置40を操作して、照射部25から近赤外線を照射し、反射光RLおよび蛍光FLを検出部26により検出する。これにより、術者は、検出される蛍光FLの強度の変化をリアルタイムで測定し、腫瘍細胞を破壊する光反応の進行状態を確認できる。

[0081] なお、第1の光デバイス80と第2の光デバイス90が異なる他の変形例として、照射部25を備える第1の光デバイス80は乳管Bに挿入され、検出部26を備える第2の光デバイス90は体外の乳房等の皮膚上に配置されてもよい。また、さらに他の例として、検出部26を備える第2の光デバイス90は乳管Bに挿入され、照射部25を備える第1の光デバイス80は体外の乳房等の皮膚上に配置されてもよい。

[0082] <第4実施形態>

第4実施形態に係る治療システム10の光デバイス100は、図10に示すように、反射光を検出して光干渉断層法(OCT: optical coherence tomography)により生体組織の断層画像を形成するOCTカテーテルであってもよい。光デバイス100は、長尺な外管101と、外管101内に配置され、光を照射する照射部であるとともに光を検出する検出部である走査部102と、外管101内に配置されて走査部1

02を回転駆動する駆動シャフト103と、駆動シャフト103に回転力を付与する駆動源104と、駆動シャフト103の内部に配置されて駆動シャフト103とともに回転する、走査部102に接続された光ファイバー105と、光ファイバー105に接続されて断層画像を作成する制御部106とを有している。制御部106は、光源装置および分析装置を含んでいる。制御部106は、駆動源104を制御して駆動シャフト103および走査部102を回転させる。そして、制御部106は、走査部102から光を照射させるとともに反射光を検出させ、光デバイス100を囲む全周的な断層画像を作成できる。これにより、術者は、OCTカテーテル60から得られる断層画像により、腫瘍Cの位置および分布を把握できる。そして、術者は、制御部106により、照射部である走査部102から近赤外線を出力させ、検出部である走査部102から、反射光RLおよび蛍光FLを検出させる。これにより、術者は、断層画像を形成するOCTカテーテルを利用して、抗体-光感受性物質の光反応によって腫瘍細胞が破壊されることをリアルタイムで測定できる。このとき、照射部であって検出部である走査部102は、回転するため、光デバイス100を囲むように全周的に近赤外線を出力させ、かつ全周的に光を検出できる。このため、光デバイス100は、広い範囲の腫瘍細胞を効果的に破壊することができる。なお、走査部102は、回転しなくてもよい。また、走査部102は、回転しつつ外管101の内部を軸心方向へ移動することで、軸心方向へ広い範囲の3次元画像を取得でき、広い範囲の腫瘍細胞を破壊できてもよい。

[0083] 走査部102から近赤外線を腫瘍細胞に集積した抗体-光感受性物質へ効果的に照射でき、かつ抗体-光感受性物質が発する蛍光FLを走査部102にて効果的に検出できるように、外管101は、乳管Bに対して密着することが好ましい。このために、外管101の外径は、乳管Bの内径よりも少し太いか、または外管101を挿入する前に、予め消息子が乳管Bに挿入されることが好ましい。

[0084] なお、腫瘍Cを含む組織の断層画像取得用のカテーテルとして、OCTカ

テーテルではなく、超音波（IVUS）カテーテルを乳管Bに挿入してもよい。超音波カテーテルは、OCTカテーテルよりも深い位置まで断層画像を取得できる。なお、超音波カテーテルは、光を照射して検出するものではないため、第1～第3実施形態に係る治療システム10の光デバイス20等と併用して使用される。超音波を用いる場合は、空気が超音波振動子と観察対象の間にあると計測できないため、超音波カテーテルを乳管Bの内壁に密着させることが好ましい。このために、例えば、太めの消息子や、液体で満たされたバルーンが、超音波カテーテルの表面に配置されてもよい。

[0085] 以上のように、第4実施形態における治療方法は、近赤外線を照射するステップの前に、乳管開口部B_oから乳管内へ断層画像取得用のカテーテルを挿入し、抗体-光感受性物質が集積した腫瘍細胞を含む組織の断層画像を取得するステップを有する。これにより、本治療方法は、乳がんの腫瘍細胞の分布を正確に把握した後に、できるだけ腫瘍細胞を残さずに効果的に破壊することができる。

[0086] なお、本発明は、上述した実施形態のみに限定されるものではなく、本発明の技術的思想内において当業者により種々変更が可能である。

[0087] 例えば、治療方法の他の例として、ターゲットである抗体-光感受性物質とは異なる励起波長を有する蛍光試薬（例えば、ICG（インドシアニンググリーン））も、事前に、血管内、乳管B内またはリンパ管内に投与してもよい。蛍光試薬を投与するタイミングおよび場所は、抗体-光感受性物質と同じであっても、異なってもよい。これにより、腫瘍細胞には、抗体-光感受性物質だけでなく、蛍光試薬も集積する。インドシアニンググリーンは例えば、774nmの波長の光により励起されて、805nmの波長の蛍光FL2を発する。このため、照射部25から、抗体-光感受性物質を励起させる波長（例えば、689nm）の近赤外線と、抗体-光感受性物質とは異なる蛍光試薬を励起させる波長（例えば、774nm）の光を含む光を照射する。これにより、処理部45は、図11に示すように、参照光RefL（例えば、波長689nm）、照射部25から照射される近赤外線と同じ波長の反射

光RL（例えば、波長689nm）、腫瘍細胞に集積した抗体－光感受性物質が発する蛍光FL（例えば、波長704nm）、および腫瘍細胞に集積した蛍光試薬が発する蛍光FL2（例えば、波長805nm）の強度を算出し、表示装置50に表示させることができる。なお、抗体－光感受性物質は、近赤外線を受けて光反応を生じて腫瘍細胞を破壊すると、蛍光FLを発しなくなる。このため、蛍光FLによって腫瘍細胞があった部位を特定することが困難となる。これに対し、抗体－光感受性物質が光反応を生じて、蛍光試薬は化学変化を生じていないため、蛍光FL2を発することができる。

[0088] また、治療装置および治療方法の異なる他の例として、5－アミノレブリン酸（ALA）、Photofrin（Porfimer sodium）、レザフィリンに代表される光感受性物質のみを事前に投与し、腫瘍細胞に向けて励起光を照射する光線力学的治療（Photodynamic Therapy：PDT）を行ってもよい。

[0089] 以上のように、治療方法は、抗体－光感受性物質とは異なる励起波長を有し、かつ抗体－光感受性物質が発する蛍光FLとは異なる波長の蛍光FL2を発することができる蛍光試薬を血管内、乳管B内またはリンパ管内へ投与するステップと、蛍光試薬の励起波長の光を腫瘍細胞に照射し、腫瘍細胞に集積した蛍光試薬が発する蛍光FL2を検出するステップと、を有してもよい。抗体－光感受性物質が光反応を生じて蛍光FLを発しなくなっても、蛍光試薬は蛍光FL2を発するため、術者は、抗体－光感受性物質の光反応によって腫瘍細胞の破壊が進んだことを、蛍光試薬が発する蛍光FL2によって容易に認識できる。

[0090] なお、本出願は、2020年3月30日に出願された日本特許出願2020-059473号に基づいており、それらの開示内容は、参照され、全体として、組み入れられている。

符号の説明

[0091] 10 治療システム
20、100 光デバイス

- 25 照射部
- 26 検出部
- 27 光ファイバー
- 30 光源装置
- 40 分析装置
- 50 表示装置
- 70 拡張部
- 80 第1の光デバイス（光デバイス）
- 81 第1のシャフト部
- 90 第2の光デバイス（光デバイス）
- 91 第2のシャフト部
- 102 走査部（照射部、検出部）
- 105 光ファイバー
- 106 制御部（光源装置、分析装置）
- B 乳管
- B_o 乳管開口部
- C 腫瘍
- FL 抗体－光感受性物質が発する蛍光
- FL2 蛍光試薬が発する蛍光
- RefL 参照光
- RL 反射光

請求の範囲

- [請求項1] 乳がんの腫瘍細胞に集積した光感受性物質に対して励起光を照射する治療方法であって、
- 光感受性物質を血管内、乳管内またはリンパ管内へ投与するステップと、
- 乳管開口部から乳管内へ光ファイバーを有する光デバイスを挿入するステップと、
- 前記腫瘍細胞に集積した前記光感受性物質へ向けて、励起光を照射するステップと、
- 励起光を照射された前記光感受性物質が発する蛍光を検出するステップと、を有し、
- 前記照射するステップおよび／または前記検出するステップを、前記乳管内に挿入された光デバイスにより行うことを特徴とする治療方法。
- [請求項2] 前記励起光は近赤外線を含み、
- 前記光デバイスは、近赤外線を照射可能な照射部および外部の光を検出可能な検出部を有し、
- 前記励起光を照射するステップは、前記照射部により行われ、
- 前記光感受性物質が発する蛍光を検出するステップは、前記検出部により行われることを特徴とする請求項1に記載の治療方法。
- [請求項3] 前記検出部で検出された蛍光の強度を閾値と比較するステップと、
- 前記蛍光の強度が閾値に到達した際または到達した後に、近赤外線を照射可能な照射部の位置を変更し、または近赤外線の照射を停止するステップと、を有することを特徴とする請求項2に記載の治療方法。
- [請求項4] 前記励起光を照射するステップの前に、前記照射部の位置を変更しつつ、近赤外線を照射された前記光感受性物質が発する蛍光を検出し、蛍光を発する位置および蛍光の強度を確認するステップを有するこ

とを特徴とする請求項2または3に記載の治療方法。

[請求項5] 乳管に挿入した前記光デバイスの先端部を拡張させて、前記照射部および／または前記検出部を乳管内壁の近傍に配置するステップを有することを特徴とする請求項2～4のいずれか1項に記載の治療方法。

[請求項6] 前記励起光を照射するステップおよび前記蛍光を検出するステップにおいて、乳房を薄くなるように変形させて、前記照射部および／または前記検出部の位置を、前記光感受性物質が集積した腫瘍細胞へ近づけることを特徴とする請求項2～5のいずれか1項に記載の治療方法。

[請求項7] 前記励起光を照射するステップの前に、乳管開口部から乳管内へ断層画像取得用のカテーテルを挿入し、前記光感受性物質が集積した腫瘍細胞を含む組織の断層画像を取得するステップを有することを特徴とする請求項1～6のいずれか1項に記載の治療方法。

[請求項8] 前記光感受性物質とは異なる励起波長を有し、かつ前記光感受性物質が発する蛍光とは異なる波長の蛍光を発することができる蛍光試薬を血管内、乳管内またはリンパ管内へ投与するステップと、

前記蛍光試薬の励起波長の光を腫瘍細胞に照射し、前記腫瘍細胞に集積した前記蛍光試薬が発する蛍光を検出するステップと、を有することを特徴とする請求項1～7のいずれか1項に記載の治療方法。

[請求項9] 前記光感受性物質は、腫瘍細胞に集積する抗体と結合した抗体-光感受性物質であることを特徴とする請求項1～8のいずれか1項に記載の治療方法。

[請求項10] 乳がんの腫瘍細胞に集積した光感受性物質に対して励起光を照射する治療システムであって、

基端部と先端部との間で光を伝搬できる光ファイバーを備え、先端部に光を外部へ照射可能な照射部および外部の光を検出可能な検出部を備えた光デバイスを有し、

前記光デバイスの先端部を乳管開口部から乳管へ挿入可能であることを特徴とする治療システム。

[請求項11] 前記光デバイスの基端部に接続されて前記検出部で検出した光を受けて分析する分析装置を有し、

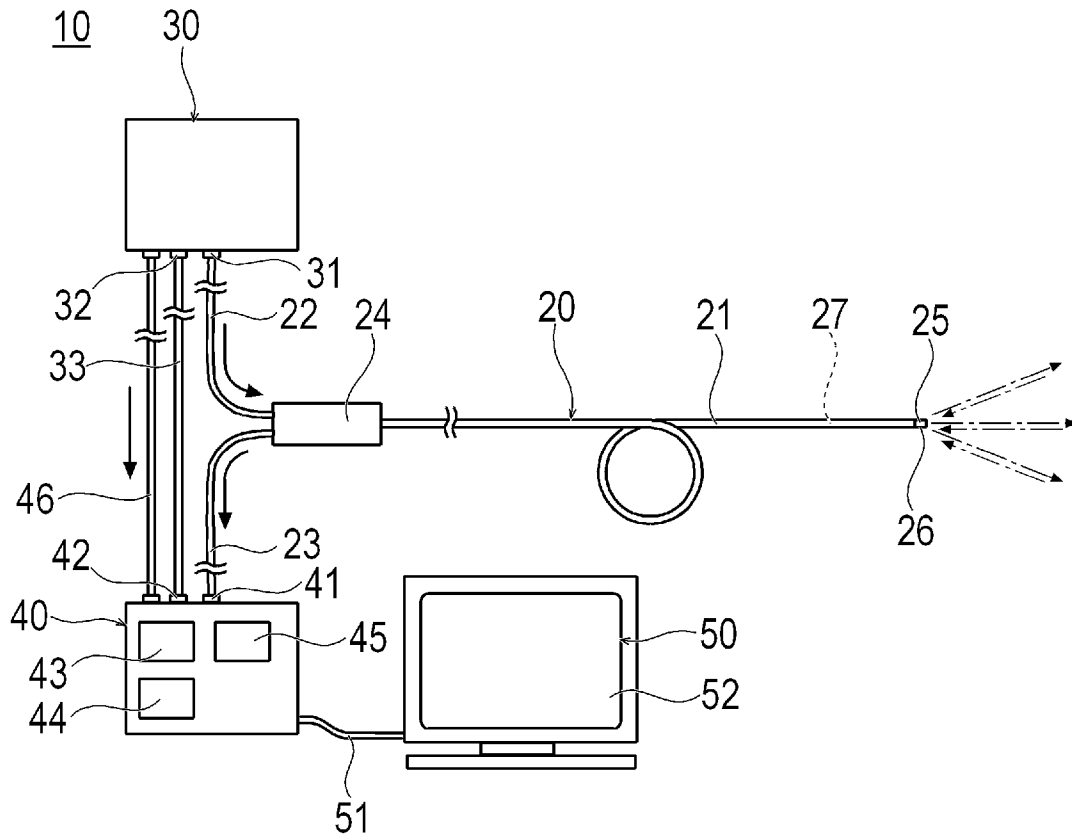
前記分析装置は、前記検出部から受けた蛍光の強度を算出し、当該蛍光の強度が閾値以下または閾値未満となった際に、閾値以下または閾値未満となったことを示す閾値到達信号を出力することを特徴とする請求項10に記載の治療システム。

[請求項12] 前記光デバイスの先端部は、径方向へ拡張および収縮可能な拡張部を有し、

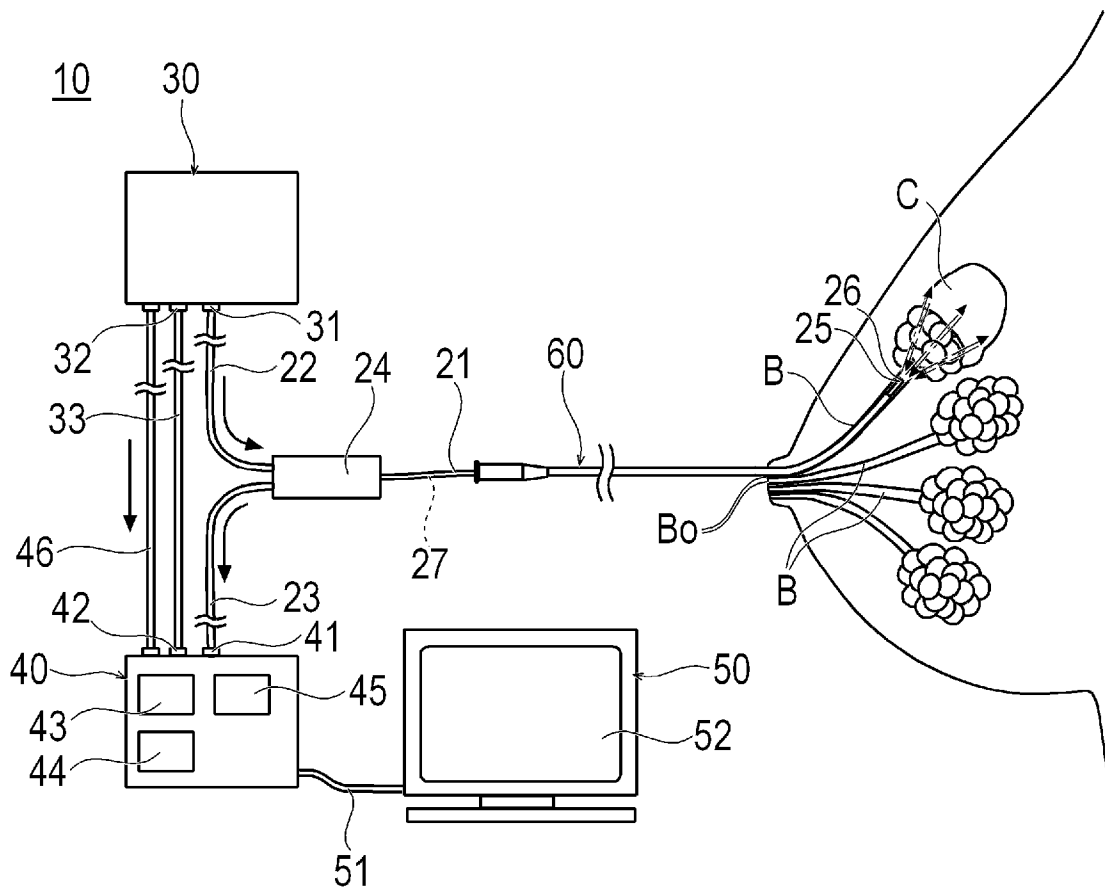
前記照射部および前記検出部は、前記拡張部に配置されることを特徴とする請求項10または11に記載の治療システム。

[請求項13] 前記光感受性物質は、腫瘍細胞に集積する抗体と結合した抗体-光感受性物質であることを特徴とする請求項10～12のいずれか1項に記載の治療システム。

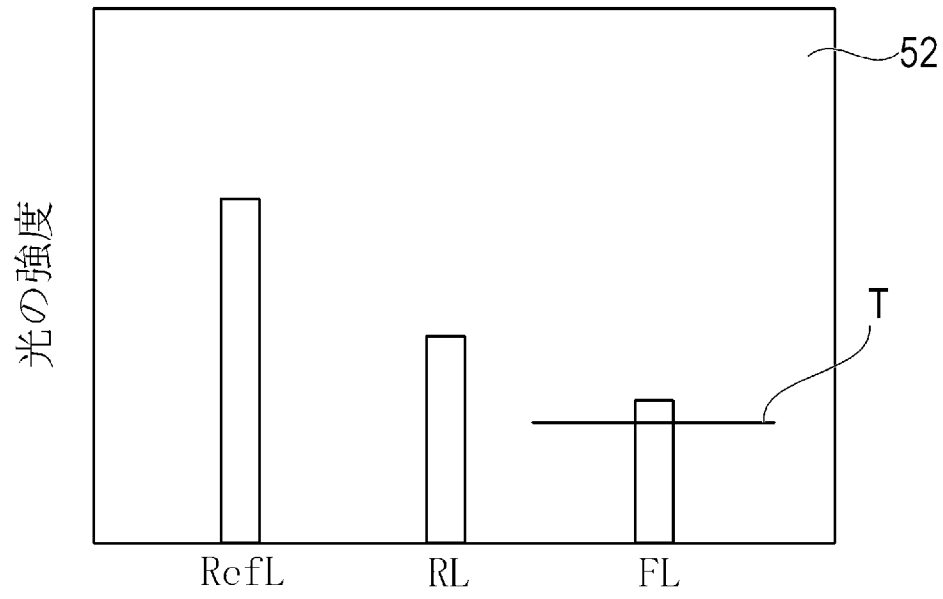
[図1]



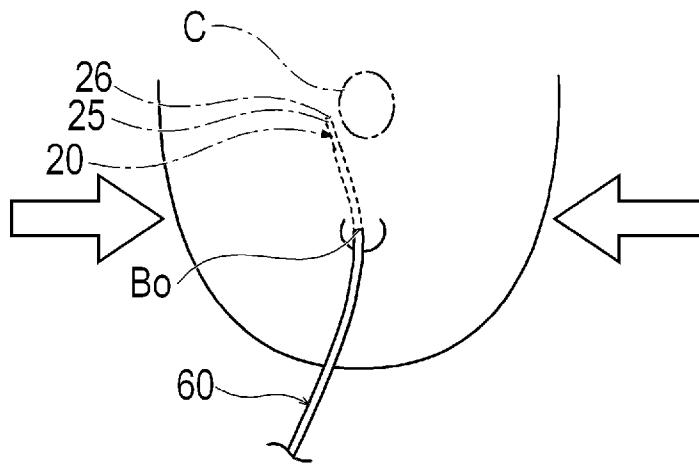
[図2]



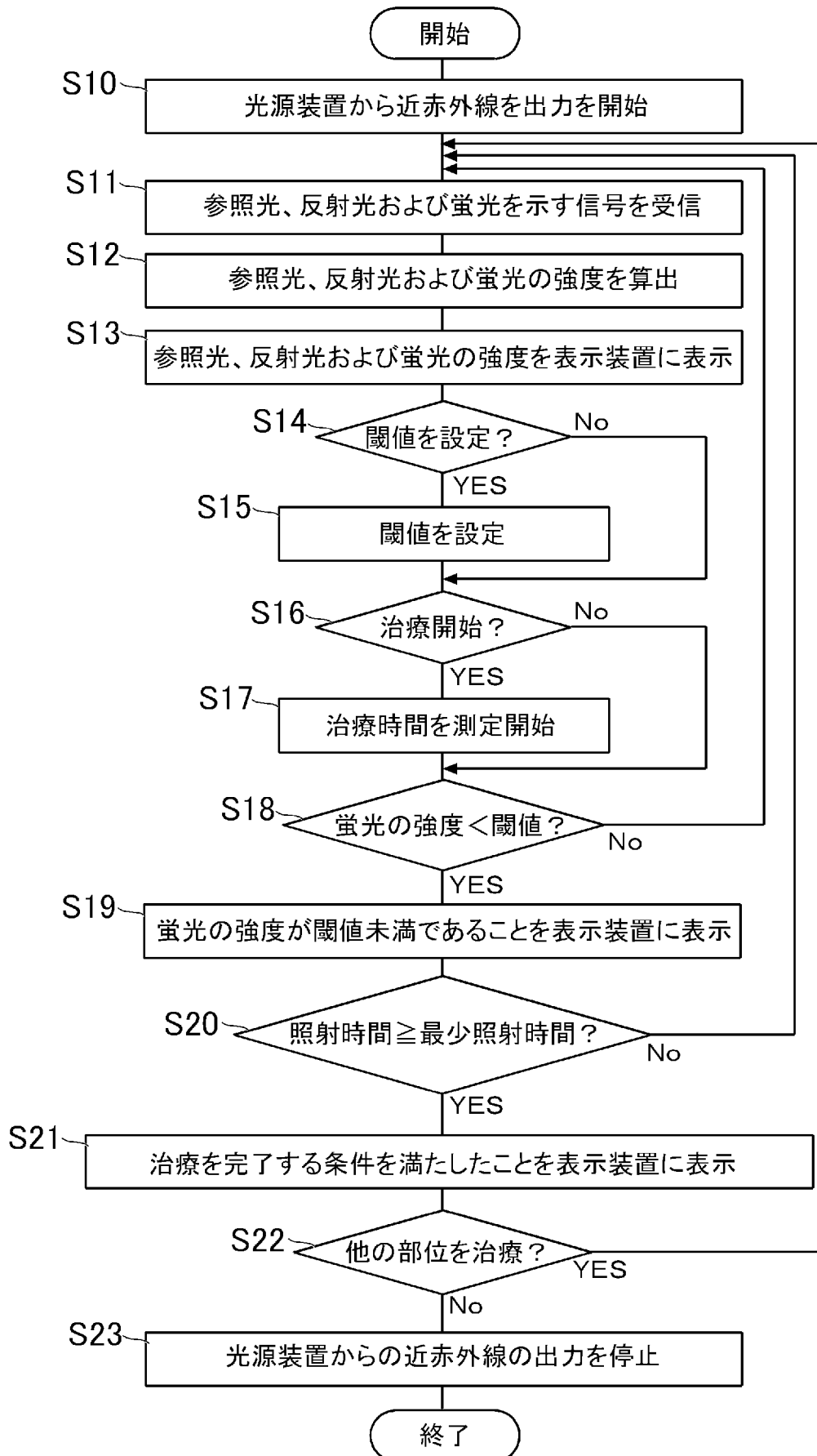
[図3]



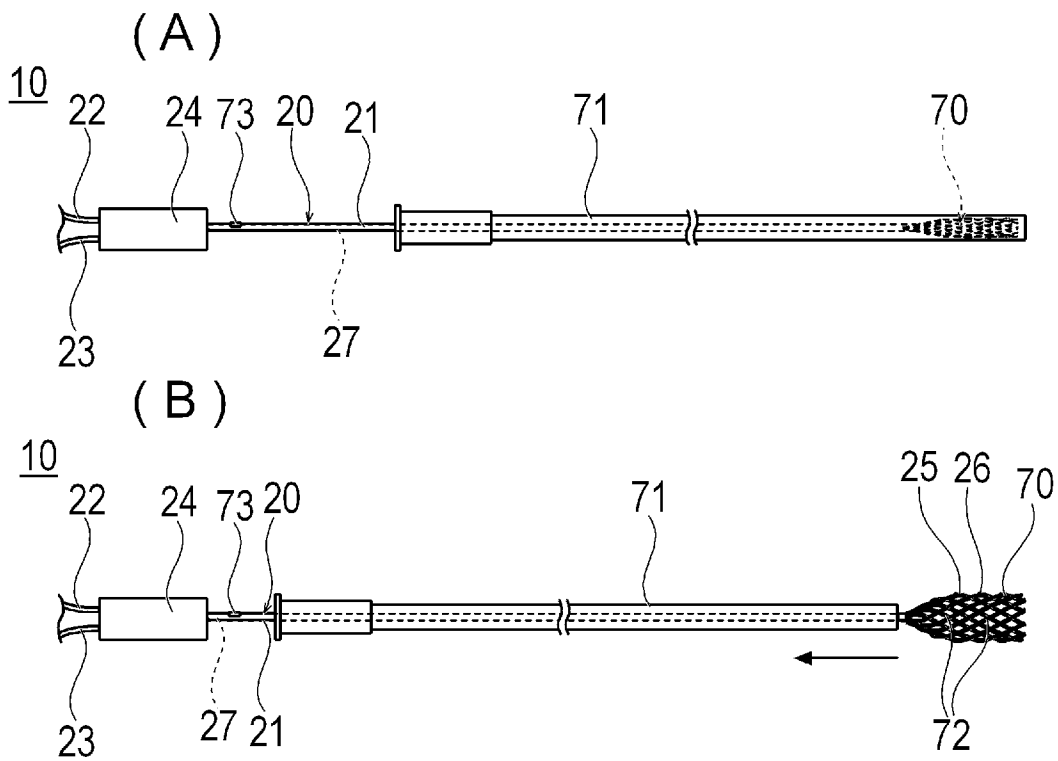
[図4]



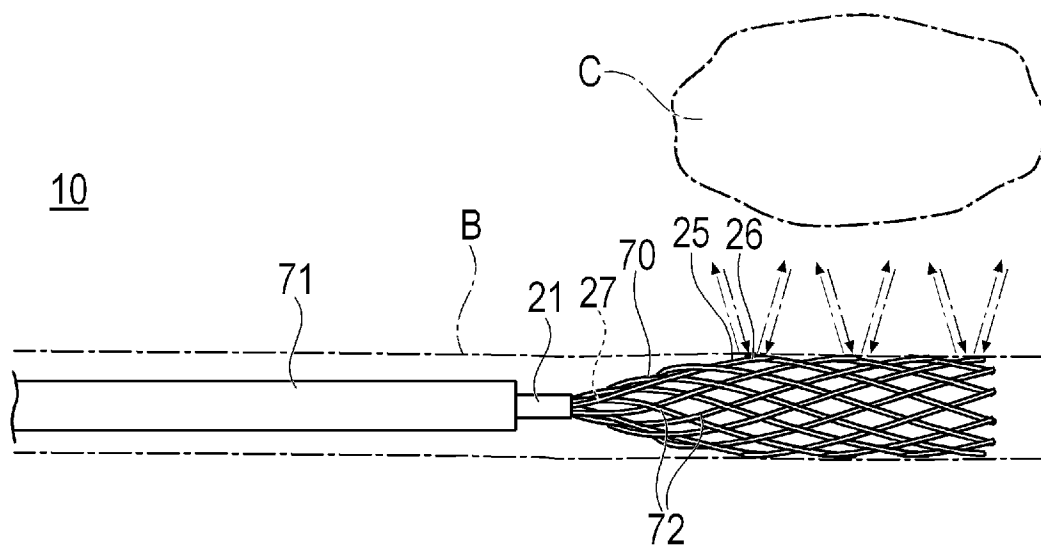
[図5]



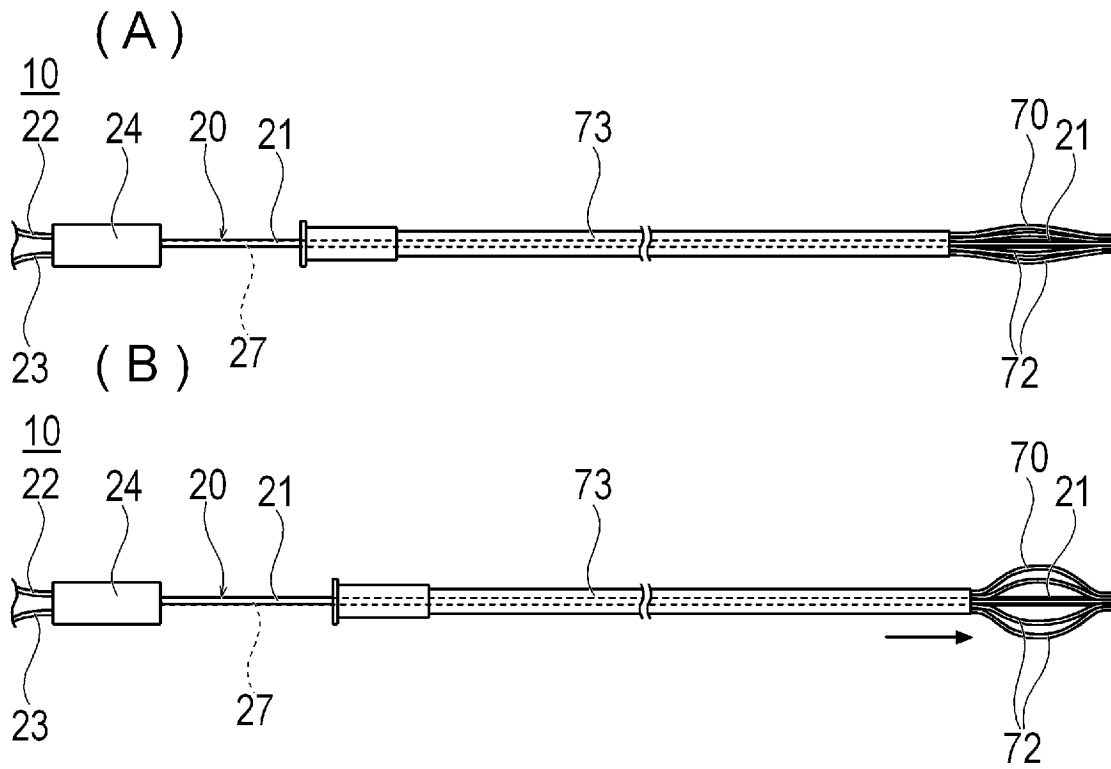
[図6]



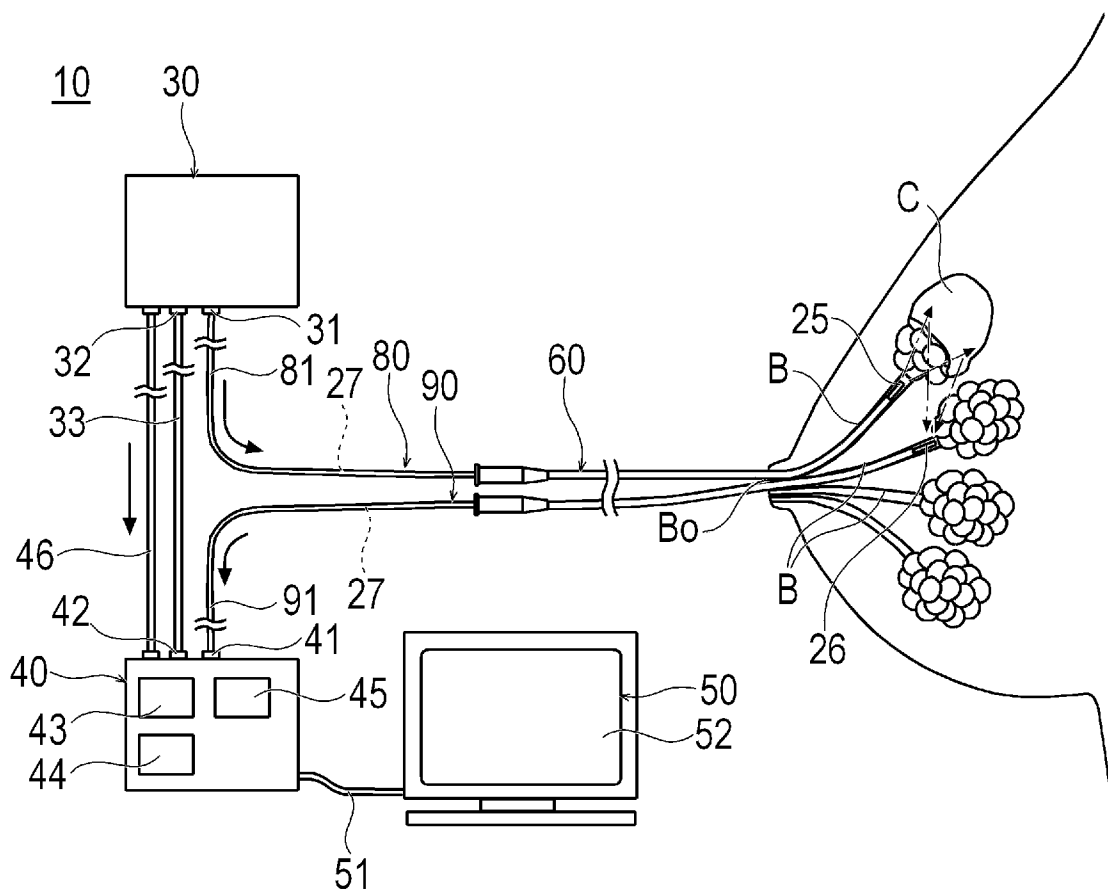
[図7]



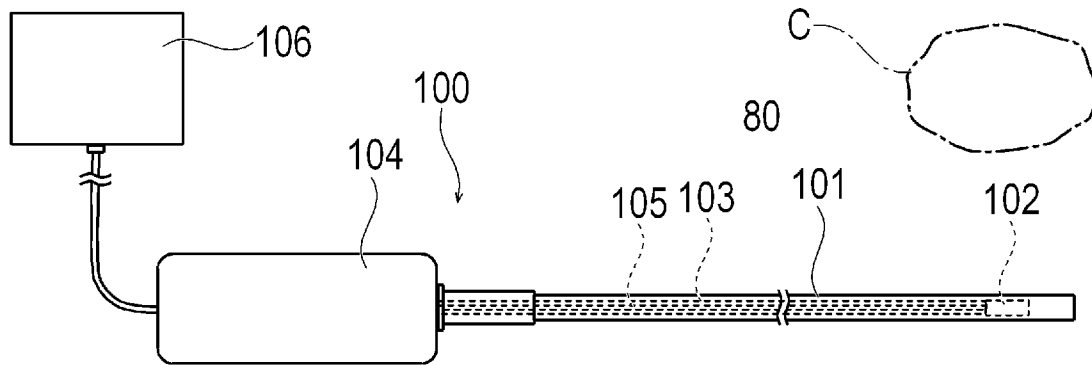
[図8]



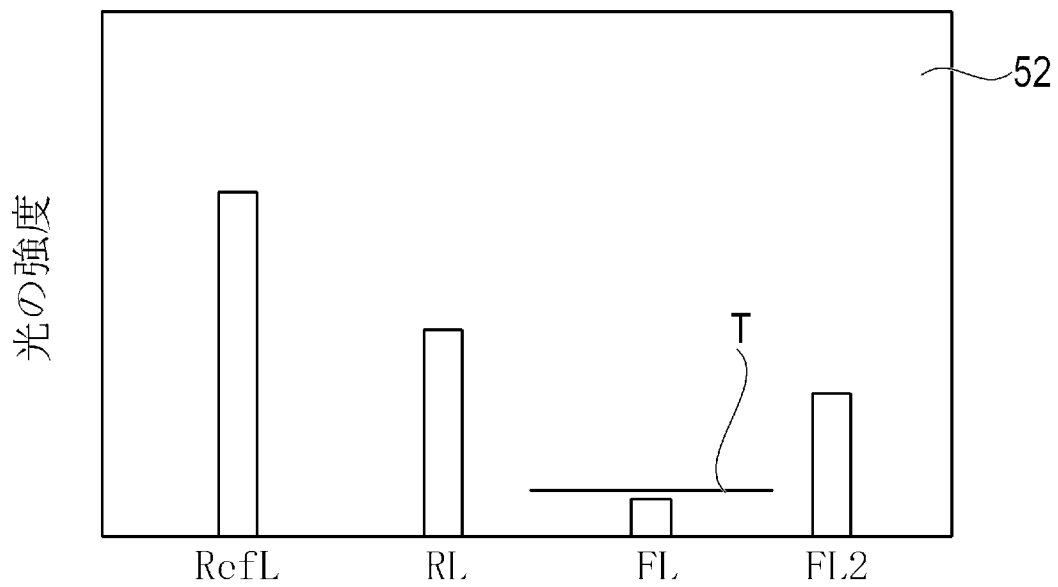
[図9]



[図10]



[図11]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2021/009427

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. Cl. A61N5/06 (2006.01) i FI: A61N5/06 Z 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) Int. Cl. A61N5/06 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2021 Registered utility model specifications of Japan 1996-2021 Published registered utility model applications of Japan 1994-2021 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	WO 2012/128326 A1 (UNIVERSITY OF TSUKUBA) 27 September 2012, paragraphs [0001], [0029]-[0158], fig. 1-9	1, 9-10, 13 2-8, 11-12
Y	JP 2008-194084 A (FUJIKURA LTD.) 28 August 2008, claim 11, paragraphs [0001], [0003], [0023]- [0158], fig. 1-19	1, 9-10, 13
Y	JP 2017-71654 A (THE UNITED STATES OF AMERICA, AS REPRESENTED BY THE SECRETARY, DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES) 13 April 2017, paragraphs [0002], [0018]-[0226], fig. 1-21	9, 13
A	JP 2019-92532 A (WASEDA UNIVERSITY) 20 June 2019, entire text, all drawings	1-13
<input checked="" type="checkbox"/>	Further documents are listed in the continuation of Box C.	<input checked="" type="checkbox"/> 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 13.05.2021	Date of mailing of the international search report 25.05.2021	
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Authorized officer Telephone No.	

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/JP2021/009427

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2017/0050043 A1 (PUKYONG NATIONAL UNIVERSITY INDUSTRY-UNIVERSITY COOPERATION FOUNDATION) 23 February 2017, entire text, all drawings	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2021/009427

Patent Documents referred to in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2012/128326 A1	27.09.2012	(Family: none)	
JP 2008-194084 A	28.08.2008	US 2010/0152721 A1 claim 11, paragraphs [0001], [0003], [0063]-[0183], fig. 1-19	
JP 2017-71654 A	13.04.2017	WO 2008/096561 A1 EP 2110158 A1 CN 101622030 A US 2012/0010558 A1 paragraphs [0002], [0049]-[0202], fig. 1-21	
JP 2019-92532 A	20.06.2019	WO 2013/009475 A1 CN 103781495 A (Family: none)	
US 2017/0050043 A1	23.02.2017	WO 2015/160064 A1 KR 10-2015-0120781 A	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61N 5/06(2006.01)i FI: A61N5/06 Z		
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（IPC）） A61N5/06 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 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2021年 日本国実用新案登録公報 1996-2021年 日本国登録実用新案公報 1994-2021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	WO 2012/128326 A1 (国立大学法人 筑波大学) 27.09.2012 (2012-09-27) 段落[0001],段落[0029]-[0158],[図1]-[図9]	1,9-10,13 2-8,11-12
Y	JP 2008-194084 A (株式会社フジクラ) 28.08.2008 (2008-08-28) [請求項11],段落[0001],段落[0003],段落[0023]-[0158],[図1]-[図19]	1,9-10,13
Y	JP 2017-71654 A (ザ ユナイテッド ステイツ オブ アメリカ, アズ リプレゼン テッド バイ ザ セクレタリー, デパートメント オブ ヘルス アンド ヒューマン サービシーズ) 13.04.2017 (2017-04-13) 段落[0002],段落[0018]-[0226],[図1]-[図21]	9,13
A	JP 2019-92532 A (学校法人早稲田大学) 20.06.2019 (2019-06-20) 全文,全図	1-13
A	US 2017/0050043 A1 (PUKYONG NATIONAL UNIVERSITY INDUSTRY-UNIVERSITY COOPERATION FOUNDATION) 23.02.2017 (2017-02-23) 全文,全図	1-13
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> 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抵 触するものではなく、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 13.05.2021	国際調査報告の発送日 25.05.2021	
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	権限のある職員（特許庁審査官） 安田 昌司 31 4486 電話番号 03-3581-1101 内線 3386	

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号
 PCT/JP2021/009427

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO 2012/128326 A1	27.09.2012	(ファミリーなし)	
JP 2008-194084 A	28.08.2008	US 2010/0152721 A1 Claim.11,段落[0001],段落 [0003],段落[0063]-[0183], FIGS.1-19 WO 2008/096561 A1 EP 2110158 A1 CN 101622030 A	
JP 2017-71654 A	13.04.2017	US 2012/0010558 A1 段落[0002],段落[0049]- [0202],FIGS.1-21 WO 2013/009475 A1 CN 103781495 A	
JP 2019-92532 A	20.06.2019	(ファミリーなし)	
US 2017/0050043 A1	23.02.2017	WO 2015/160064 A1 KR 10-2015-0120781 A	