

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6030632号  
(P6030632)

(45) 発行日 平成28年11月24日 (2016.11.24)

(24) 登録日 平成28年10月28日 (2016.10.28)

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| (51) Int. Cl.           | F I                   |
| A 6 1 F 9/008 (2006.01) | A 6 1 F 9/008 1 2 O C |
| A 6 1 F 9/013 (2006.01) | A 6 1 F 9/013         |
| A 6 1 F 9/007 (2006.01) | A 6 1 F 9/007 1 7 O   |

請求項の数 10 (全 23 頁)

|               |                               |           |                       |
|---------------|-------------------------------|-----------|-----------------------|
| (21) 出願番号     | 特願2014-506430 (P2014-506430)  | (73) 特許権者 | 510017365             |
| (86) (22) 出願日 | 平成24年4月3日 (2012.4.3)          |           | アヴェドロ・インコーポレーテッド      |
| (65) 公表番号     | 特表2014-519866 (P2014-519866A) |           | A V E D R O, I N C.   |
| (43) 公表日      | 平成26年8月21日 (2014.8.21)        |           | アメリカ合衆国、マサチューセッツ 02   |
| (86) 国際出願番号   | PCT/US2012/032024             |           | 4 5 1、ウォルサム、サード・アベニュー |
| (87) 国際公開番号   | W02012/145159                 |           | 2 3 0                 |
| (87) 国際公開日    | 平成24年10月26日 (2012.10.26)      | (74) 代理人  | 110001508             |
| 審査請求日         | 平成27年4月2日 (2015.4.2)          |           | 特許業務法人 津国             |
| (31) 優先権主張番号  | 61/477, 505                   | (74) 代理人  | 100078662             |
| (32) 優先日      | 平成23年4月20日 (2011.4.20)        |           | 弁理士 津国 肇              |
| (33) 優先権主張国   | 米国 (US)                       | (74) 代理人  | 100131808             |
| (31) 優先権主張番号  | 61/521, 261                   |           | 弁理士 柳橋 泰雄             |
| (32) 優先日      | 平成23年8月8日 (2011.8.8)          | (74) 代理人  | 100135873             |
| (33) 優先権主張国   | 米国 (US)                       |           | 弁理士 小澤 圭子             |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 架橋を指向させるための制御された架橋開始及び角膜トポグラフィーフードバックシステム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

眼の中で架橋処理を適用するためのシステムであって、  
システムは、

光源からの光のビームを受け、所定の強度プロファイルにしたがって、光のビームから、  
眼の中の処置区域に向けられる出力光を生成し、出力光が処置区域に適用された架橋剤  
を活性化するように構成されたビームコンディショニングシステム、及び

ビームコンディショニングシステムのための所定の強度プロファイルを決定する情報を  
受けるように構成された制御装置  
を含み、

所定の強度プロファイルにしたがって、出力光の異なる部分が、処置区域のための異なる  
それぞれのエネルギー束を提供し、

ビームコンディショニングシステムが、出力光の異なる部分を、処置区域の異なるそれ  
ぞれの領域に向け、処置区域の中の架橋活性の所望のパターンを生成するように構成され

、  
相対的に大きなエネルギー束を受ける処置区域の領域が、相対的により多量の架橋活性  
を受ける、システム。

【請求項 2】

ビームコンディショニングシステムが、所定の強度プロファイルにしたがうピクセル化  
出力光を生成するための、選択的に調整可能なミラーのアレイを有するデジタルマイクロ

ミラー装置を含む、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 3】

ビームコンディショニングシステムが、出力光の第一の部分を処置区域の中央領域に向け、出力光の第二の部分を処置区域の中央領域の周辺に配置される周辺領域に向け、出力光の第一の部分及び第二の部分が、それぞれ中央領域及び周辺領域に、異なるエネルギー束を提供する、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 4】

出力光の部分が、処置区域の 1 つ以上の領域が出力光のどの部分も受けず、架橋活性の所望のパターンが不連続であるように配接される、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 5】

ビームコンディショニングシステムが、出力光の一部を、処置区域の環形領域に向け、架橋活性の所望のパターンが環形領域により決定される、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 6】

ビームコンディショニングシステムが、出力光の一部を、処置区域の楕円形領域に向け、架橋活性の所望のパターンが楕円形領域により決定される、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 7】

ビームコンディショニングシステムが、後続の工程で、異なる強度プロフィールを持つ 1 つ以上のさらなる出力光を処置区域に向けるために制御可能であり、架橋活性のさらなる所望のパターンをそれぞれ生成する、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 8】

制御装置により受ける情報が近視の処置の処置計画の態様を含み、情報により決定される架橋活性の所望のパターンが、近視に対処する処置区域の光学的屈折率等高線の変化を結果的に生じさせる、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 9】

制御装置により受ける情報が遠視の処置の処置計画の態様を含み、情報により決定される架橋活性の所望のパターンが、遠視に対処する処置区域の光学的屈折率等高線の変化を結果的に生じさせる、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 10】

制御装置により受ける情報が乱視の処置の処置計画の態様を含み、情報により決定される架橋活性の所望のパターンが、乱視に対処する処置区域の光学的屈折率等高線の変化を結果的に生じさせる、請求項 1 に記載のシステム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、角膜組織を安定化するためのシステム及び方法に関し、具体的には、角膜組織の中に架橋剤を適用し、活性化し、架橋剤の活性化をモニタするためのシステム及び方法に関する。

【背景技術】

【0002】

近視、円錐角膜及び遠視のような多様な眼の障害は角膜の異常な成形を伴う。LASIK (laser-assisted in-situ keratomileusis) は、角膜を透過する光が眼の後部に位置する網膜上に正しく集束するように角膜を再成形する多数の矯正手法の一つである。LASIK 眼手術中、マイクロケラトームと呼ばれる器具を使用して角膜に薄いフラップを切る。そして、角膜を引き剥がし、下にある角膜組織をエキシマレーザによって所望の形状に切除する。所望の角膜再成形を達成したのち、角膜フラップを元の位置に戻すと、手術は完了する。

【0003】

角膜を再成形するもう一つの矯正手法として、熱角膜形成術は、マイクロ波又は無線周波数 (RF) 帯域の電気エネルギーを角膜に適用する非侵襲的手法を提供する。具体的に

10

20

30

40

50

は、電気エネルギーが、角膜温度を約 60 で角膜中のコラーゲン繊維が収縮するまで上昇させる。収縮の開始は急激であり、この収縮から生じる応力が角膜表面を再成形する。したがって、円形又は環形パターンをはじめとする特定のパターンに沿うエネルギーの適用が、角膜の局面を扁平化させ、眼の視力を改善することができる。

【0004】

近視、円錐角膜及び遠視のような眼の障害に対処する際の LASIK 又は熱角膜形成術のような処置の成功は、処置が適用さ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】

【0005】

本開示の態様はさらに、眼の角膜組織の中で制御された量の架橋を適用するためのシステムを提供する。システムは、架橋剤を眼に適用するように適合されたアプリケーションを含む。システムはまた、光活性化光を放出するように適合された光源を含む。システムはまた、眼の角膜の位置を示すターゲットフィールドバック情報を生成するように適合されたターゲットシステムを含む。システムはまた、行列に配設された複数のミラーを有するミラーアレイを含む。複数のミラーは、ミラーアレイ中の複数のミラーに対応するピクセルを有するピクセル化強度パターンにしたがって選択的に光活性化光を眼に向けるように適合されている。システムはまた、角膜組織中の架橋の量をモニタするように適合された干渉計を含む。干渉計は、眼の表面から反射される光のビームを基準面から反射される光の参照光のビームで干渉することにより、角膜組織中の架橋の量をモニタする。干渉計はまた、光のビームと光の基準ビームとの間の光学干渉による一連の干渉パターンの画像に対応するカメラによってキャプチャーすることにより、角膜組織中の架橋の量をモニタする。一連の画像は眼の表面の複数のプロフィールを示す。システムはまた、眼と対応するヘッドの位置を制限するためのヘッド制限装置を含む。それにより、ヘッド制限装置は、干渉計に対して眼を調整させる。システムはまた、制御装置を含む。制御装置は、ターゲットフィール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ている。制御装置はまた、生成された一連の強度パターンを分析して、それと対応する眼の表面の複数のプロフィールを決定するように適合されている。制御装置はまた、眼の表面の動的変形に基づいて角膜組織の架橋の量を決定するように適合されている。眼の動的変形は、眼の表面の複数のプロフィールによって示される。制御装置はまた、データにしたがってピクセル化強度パターンを調節するように適合されている。データは、ターゲットフィールドバック情報及び決定された架橋の量の少なくとも一つを含む。

【0006】

本開示のこれら及び他の態様は、添付図面と合わせて考察される本開示の実施態様の以下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】

【0007】

【図1】角膜内の角膜コラーゲンの分子架橋を開始させるために架橋剤及び活性化剤を眼の角膜に送達するための例示的な送達システムのブロック図を提供する。

【図2A】架橋剤及び開始要素を使用して角膜内の架橋を活性化するための本開示の態様の例示的な実施態様を示すフローチャートを提供する。

【図2B】リボフラビンを経路剤として局所的に適用し、UV光を開始要素として適用することができる場合の、図2Aに類似したフローチャートを提供する。

【図2C】図2Aに類似するが、図10A及び10Bに記載される眼の上にマスクを配置するさらなるステップを含むフローチャートを提供する。

【図3】レーザスキャン技術を用いて光を角膜2に送達するための例示的な送達システムを提供する。

【図4】フィールドバックシステムを組み込む送達システムを示す。

【図5A】レーザスキャン装置及びビデオカメラフィールドバックシステムを有する、角膜中の架橋を活性化するための送達システムを示す。

【図5B】図5Aに示す送達システムの例示的な動作を示す。

【図 6】レーザ光源からの光を眼に適用するための例示的な送達システムを示す。

【図 7 A】架橋治療開始前の眼の光学屈折力等高線図を示す。

【図 7 B】本開示の態様の架橋治療による処置の後の、図 7 A に示す眼の光学屈折力等高線図を示す。

【図 7 C】図 7 B に示す等高線図と図 7 A に示す等高線図との間の違いを示す等高線図を示す。

【発明を実施するための形態】

【0008】

詳細な説明

図 1 は、角膜 2 内の角膜コラーゲンの分子架橋を開始させるために架橋剤 130 及び活性化剤を眼 1 の角膜 2 に送達するための例示的な送達システム 100 のブロック図を提供する。架橋は、角膜組織を安定化し、その生体力学的強度を改善することができる。送達システム 100 は、架橋剤 130 を角膜 2 に適用するためのアプリケーション 132 を含む。送達システム 100 は、光を角膜 2 に向けるための光源 110 及び光学素子 112 を含む。送達システム 100 はまた、アプリケーション 132 及び光学素子 112 に結合されている制御装置 120 を含む。アプリケーション 132 は、角膜組織内で架橋を生じさせるのに好都合な角膜 2 上の特定のパターンにしたがって架橋剤 130 を適用するように適合された装置であることができる。アプリケーション 132 は、架橋剤 130 を角膜表面 2A（たとえば上皮）又は眼 1 の上の他の場所に適用することができる。具体的には、アプリケーション 132 は、角膜 2 を通過して中間深さ領域 2B に達する架橋剤の輸送又は浸透を促進するために、角膜表面 2A の剥脱部又は切除部に架橋剤 130 を適用することができる。

【0009】

送達システム 100 の例示的な動作を説明する図 2 A ~ 2 B に関連して以下に説明するように、架橋剤 130 は、アプリケーション 132 を使用して角膜に適用される。ひとたび架橋剤 130 が角膜 2 に適用されたならば、架橋剤 130 は、光源 110（すなわち開始要素）によって開始されて、角膜 2 内で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。ひとたび放出されたならば、酸素ラジカル（すなわち一重項酸素）は、角膜コラーゲン原繊維との間で共有結合を形成し、それにより、角膜コラーゲン原繊維を架橋させ、角膜 2 の構造を変化させる。たとえば、光学素子 112 を介して角膜 2 に送達される光源 110 による架橋剤 130 の活性化は、角膜 2 の中間深さ領域 2B における架橋を生じさせ、それにより、角膜 2 の構造を強化し、剛化することができる。

【0010】

眼治療処置ははじめに所望の角膜 2 の再成形を達成することができるが、所望の再成形が達成されたのち角膜 2 内のコラーゲン原繊維が変化し続けるならば、角膜 2 を再成形した所望の効果が少なくとも部分的に緩和又は逆転することがある。事実、処置後の角膜 2 のさらなる変化から合併症が起こることもある。たとえば、LASIK 手術によって生じる角膜 2 の永久的な薄化及び脆弱化により、LASIK 後角膜拡張症として知られる合併症が起こることがある。LASIK 後角膜拡張症において、角膜 2 は進行性急峻化（膨隆）をこうむる。

【0011】

本開示の態様は、角膜組織を安定化し、その生体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させる手法を提供する。たとえば、実施態様は、LASIK 手術又は熱角膜形成術のような眼治療処置から生じる所望の角膜構造及び形状を保存するための装置及び手法を提供することができる。加えて、本開示の態様は、角膜組織の形状、分子架橋及び生体力学的強度をモニタし、角膜コラーゲンの架橋の反復的開始を提供するためのシステムにフィードバックを提供するための装置及び手法を提供することができる。本明細書に記載されるように、本明細書に開示される装置及び手法は、角膜 2 の角膜組織を安定化することによって眼治療処置後の所望の形状又は構造的変化を保存するために使用することができる。本明細書に開示される装置及び手法はまた、眼治療処置とは別に、角膜組織の強度又は生体力学的構造結着性を高めるために使用することもできる。

## 【 0 0 1 2 】

したがって、本開示の態様は、LASIK手術又は熱角膜形成術のような眼の処置から生じる所望の角膜構造及び形状を保存するための装置及び手法を提供する。具体的には、態様は、所望の形状変化が達成されたのち、角膜コラーゲンの分子架橋を開始させて角膜組織を安定化し、その生体力学的強度及び剛性を改善するための手法を提供することができる。加えて、態様は、角膜組織中の架橋を誘発するためのシステムにフィードバックを提供するために、角膜コラーゲン中の架橋及び結果的に生じる生体力学的強度の変化をモニタするための装置及び手法を提供することができる。

## 【 0 0 1 3 】

いくつかの手法は、たとえばLASIK手術又は熱角膜形成術によって構造的変化が誘発されている角膜2の処置ゾーン中で分子架橋を開始させる。しかし、この処置ゾーン中で直接架橋を開始させると、望まれない角膜混濁形成が生じるおそれがあることがわかった。したがって、本開示の態様はまた、角膜混濁形成を最小限にするように架橋を開始させるための代替技術を提供する。具体的には、処置ゾーンの外の、角膜コラーゲンの選択区域中で架橋を開始させることにより、角膜2中の構造的変化が安定化する。この架橋が、処置ゾーンに隣接する角膜組織を強化して、処置ゾーン内の実際の構造的変化を支持し、安定化する。

## 【 0 0 1 4 】

図1を参照すると、光学素子112は、光源110によって放出された光を、架橋剤130を活性化するのに適した角膜2上の特定のパターンに向け、集束させるための一つ以上のミラー又はレンズを含むことができる。光源110は紫外線光源であってもよく、光学素子112を介して角膜2に向けられる光は架橋剤130の活性化剤であってもよい。光源110はまた、代替的又は追加的に、紫外光光子よりも高い、又は低いエネルギー準位を有する光子を放出することもできる。送達システム100はまた、光学素子112又はアプリケーション132又は両方の動作を制御するための制御装置120を含む。光学素子112及びアプリケーション132の動作の局面を制御することにより、制御装置120は、架橋剤130を受け、かつ光源110に暴露される角膜2の領域を制御することができる。架橋剤130及び光源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、角膜コラーゲン原繊維の架橋によって強化され、安定化される角膜2の特定の領域を制御することができる。ある実施例においては、架橋剤130を、強化を要する角膜2の特定の領域にかかわらずに眼1全体に適用し、光源110を、強化を要する角膜2の特定の領域に向け、それにより、光源110に暴露される角膜の領域を制御することによって架橋が開始される角膜2の領域を制御することもできる。

## 【 0 0 1 5 】

光学素子112は、光源110によって放出された光を角膜2内の特定の焦点面、たとえば中間深さ領域2Bを含む集束面に集束させるために使用することができる。加えて、特定の実施態様にしたがって、光学素子112は、光源110によって放出された光のビームを分割するための一つ以上の光のビームスプリッタを含むことができ、光源110によって放出された光を吸収するための一つ以上のヒートシンクを含むことができる。光学素子112はさらに、光源110によって放出された光の波長を部分的に遮断し、架橋剤130を活性化するために角膜2に向けられるべき特定波長の光を好都合に選択するためのフィルタを含むこともできる。制御装置120はまた、たとえば光源110の電源スイッチを入/切することによって光源110を制御するように適合されることもできる。

## 【 0 0 1 6 】

ある実施例において、制御装置120は、ハードウェア及び/又はソフトウェア要素を含むことができ、コンピュータであることができる。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、デジタル論理素子、コンピュータプロセッサ上で稼働するソフトウェア又はそれらの組み合わせを含むことができる。図1に示す送達システム100の代替実施例において、制御装置120は二つ以上の別々の制御装置又はプロセッサによって置き換えられることもできる。たとえば、一つの制御装置は、アプリケーション13

10

20

30

40

50

2の動作を制御し、それにより、角膜2への架橋剤130の適用の正確な速度及び位置を制御するために使用することができる。もう一つの制御装置は、波長、バンド幅、強度、パワー、位置、浸透深さ及び処置期間の組み合わせを制御することにより、光学素子112の動作を制御し、それにより、角膜2への光源110(すなわち開始要素)の送達を正確に制御するために使用することができる。加えて、制御装置120の機能は、手動操作によって部分的又は完全に置き換えることもできる。たとえば、アプリケーション132は、架橋剤130を角膜2に送達するために、制御装置120の支援なしで手動で操作することもできる。加えて、制御装置120は、送達システム100のオペレータによってリアルタイムで動的に供給される入力にしたがってアプリケーション132及び光学素子112を作動させることもできるし、事前にプログラムされたシーケンス又はルーチンにしたがって作動させることもできる。

10

#### 【0017】

図2Aを参照すると、本開示の態様の例示的な実施態様200Aが示されている。具体的には、ステップ210において、角膜組織を架橋剤130で処理する。ステップ210は、たとえば、角膜中に構造的変化を生じさせ、所望の形状変化を生じさせるための処置が適用されたのち、実施されてもよい。あるいはまた、ステップ210は、たとえば、角膜組織が安定化又は強化を要するということが決定されたのち、実施されてもよい。その後、ステップ220において、架橋剤130を開始要素222によって活性化する。例示的な構成において、開始要素222は、図1に示す光源110であってもよい。架橋剤130の活性化は、たとえば、マイクロ波又は光の適用によって熱的に誘発することができる。

20

#### 【0018】

図2Bの例示的な実施態様200Bがさらに示すように、ステップ210において、リボフラビンを架橋剤214として局所的に角膜に適用することができる。同じく図2Bに示すように、ステップ220において、紫外(UV)光を開始要素224として適用して、リボフラビンで処理された角膜区域中で架橋を開始させることができる。具体的には、UV光は、適用されたリボフラビンをして反応性酸素ラジカルを角膜組織中に放出させることにより、架橋活性を開始させる。具体的には、リボフラビンは、 $O_2$ を、角膜組織内で架橋を生じさせる一重項酸素に変換するための増感剤として働く。

30

#### 【0019】

一つの手法にしたがって、リボフラビンは角膜表面に局所的に適用されてもよく、経上皮送達が、リボフラビンが角膜支質に適用されることを可能にする。一般に、架橋剤の適用は、リボフラビンを、より強く、より安定な構造が望まれる角膜組織の中間深さ領域まで十分に導入する。

#### 【0020】

開始要素がUV光である場合、そのUV光は一般に、角膜2の角膜表面2A(たとえば上皮)に適用されて、架橋を活性化することができる。しかし、安定化を要する角膜2の領域は、角膜表面2Aから角膜支質2C中の中間深さ領域2Bまで延びてもよい。一般に、UV光を角膜表面2Aに適用しても、角膜の中間深さ領域において必要な架橋を活性化するのに十分なUV光の浸透を許すことはできない。したがって、本開示の態様の実施態様は、より強く、より安定な角膜構造が求められる中間深さ領域2BにUV光を正確かつ精密に送達する送達システムを提供する。具体的には、処置は、中間深さ領域2Bにおいて角膜構造の所望の変化を生じさせることができる。

40

#### 【0021】

図3は、レーザスキャン技術を用いて光を角膜2に送達するためのレーザスキャン装置300として適合された例示的な送達システムを提供する。レーザスキャン装置300は、レーザ光のビームを対物レンズ346に通して角膜2内の小さな焦点体積の中に送達するための光源110を有する。レーザスキャン装置300はまた、ミラーアレイ344を使用して角膜2に送達される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を含む。光源110は、UVレーザを放出する紫外(U

50

V) 光源であることができる。光のビーム 3 4 1 が光源 1 1 0 (たとえば UV レーザ) から放出され、ミラーアレイ 3 4 4 に達する。ミラーアレイ 3 4 4 の中で、光源 1 1 0 からの光のビーム 3 4 1 は、アレイとして適合された多数のミラーの上でスキャンされる。光のビーム 3 4 1 は、たとえば、光のビーム 3 4 1 が順に各ミラーを指すように向けるために調節可能な一つ以上のミラーを使用して、ミラーアレイ 3 4 4 中のミラーの上でスキャンされることができる。光のビーム 3 4 1 は、一度に一つずつ各ミラー上でスキャンされることができる。あるいはまた、光のビーム 3 4 1 は、たとえば光のビームスプリッタを使用して一つ以上のさらなる光のビームに分割されることができ、その後、結果的に得られる多数の光のビームがミラーアレイ 3 4 4 中の多数のミラーの上で同時にスキャンされることもできる。

10

#### 【0022】

ミラーアレイ 3 4 4 中のミラー上で光のビーム 3 4 1 を高速でスキャンすることにより、ミラーアレイ 3 4 4 は、二次元強度パターンを有する光パターン 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、ミラーアレイ 3 4 4 により、たとえばミラーアレイ 3 4 4 中の各ミラー上で光のビーム 3 4 1 がスキャンされる時間の長さにしたがって生成される。具体的には、光パターン 3 4 5 は、各ピクセルがミラーアレイ 3 4 4 中のミラーによって表され、光パターン 3 4 5 の各ピクセル中の光の強度が、各ピクセルに係するミラーアレイ 3 4 4 中のミラー上で光のビーム 3 4 1 がスキャンする時間の長さに比例する、ピクセル化された強度パターンとみなすことができる。光のビーム 3 4 1 がミラーアレイ 3 4 4 中の各ミラー上で順にスキャンして光パターン 3 4 5 を生成する実施例において、時間中のある特定の瞬間における光パターン 3 4 5 の出力は、ピクセル化光パターン 3 4 5 中のわずか一つのピクセルからでも光を構成することができるため、光パターン 3 4 5 は時間平均光パターンとして正しくみなされる。ある実施例において、送達システム 3 0 0 のレーザスキャン技術は、Digital Light Processing (商標) (DLP (登録商標)) 表示技術によって利用されている技術に類似したものであってもよい。

20

#### 【0023】

ミラーアレイ 3 4 4 は、ミラー配置モータ 3 4 7 によって制御される小さな揺動型ミラーのアレイを含むことができる。ミラー配置モータ 3 4 7 は、ミラーアレイ 3 4 4 中のミラーを回転させて、光源 3 4 0 からの光のビーム 3 4 1 を代わるがわる角膜 2 に向けて反射させるためのサーボモータであることができる。制御装置 1 2 0 は、ミラー配置モータ 3 4 7 を使用して、ミラーアレイ 3 4 4 中に生成される光パターン 3 4 5 を制御することができる。加えて、制御装置 1 2 0 は、角膜表面 2 A に関する対物レンズ 3 4 6 の焦点深度の位置を制御することにより、光パターン 3 4 5 が集束する角膜 2 内の深さを制御することができる。制御装置は、ミラーアレイ 3 4 4 から放出された光パターン 3 4 5 の焦点面 6 を調節するために、対物レンズ配置モータ 3 4 8 を利用して対物レンズ 3 4 6 を上げ下げすることができる。対物レンズモータ 3 4 8 を使用して光パターン 3 4 5 の焦点面 6 を調節し、ミラー配置モータ 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ァイルを制御することにより、制御装置 1 2 0 は、角膜 2 への光源 1 1 0 の送達を三次元で制御するように適合されている。三次元パターンは、角膜表面 2 A から角膜支質内の中間深さ領域 2 B まで延びる連続面 (焦点面 6 に対して平行) 上の選択領域 5 に UV 光を送達することによって生成される。そして、選択領域 5 に導入された架橋剤 1 3 0 は上記のように活性化される。

30

40

#### 【0024】

角膜 2 内の特定の深さにおける面 6 の選択領域 5 上でスキャンすることにより、制御装置 1 2 0 は、角膜 2 内の架橋剤 1 3 0 の活性化を三次元プロフィールにしたがって制御することができる。具体的には、制御装置 1 2 0 は、レーザスキャン装置 3 0 0 のレーザスキャン技術を利用して、角膜 2 内の三次元パターンにおいて架橋を活性化することにより、角膜組織を強化し、剛化することができる。ある実施例において、対物レンズ 3 4 6 は、ミラーアレイ 3 4 4 から放出された光パターン 3 4 5 を正しく集束させるためのミラー及び / 又はレンズからなる光学系によって置き換えられることができる。さらに、対物レ

50

ンズモータ 3 4 8 は、空間中に固定することができる対物レンズ 3 4 6 に関する眼 1 の位置を調節するための電動式装置によって置き換えられることができる。たとえば、対物レンズ 3 4 6 に関する眼 1 の位置を調節するために、眼の処置中にモータステップ微調節を実施し、患者を保持するように適合されたチェア又はリフトを利用することができる。

【 0 0 2 5 】

有利には、レーザスキャン技術の使用は、架橋が、角膜 2 の角膜表面 2 A を越えた、より強く、より安定な角膜構造が望まれる深さ、たとえば眼治療処置によって構造的変化が生成されている深さで活性化されることを可能にする。換言するならば、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したがって正確に適用され、角膜 2 の角膜表面 2 A における二次元区域に限定されない。

10

【 0 0 2 6 】

本明細書に記載される実施態様は、熱角膜形成術アプリケーションによって画定される環形パターンにしたがって角膜中の架橋を開始させることができるが、他の実施態様における開始パターンは特定の形状に限定されない。事実、エネルギーは、角膜構造中に結果的に生じる非環形の変化に対応する角膜の区域において架橋が開始されるように非環形パターンで角膜に適用されてもよい。エネルギーを角膜に適用することができる非環形状の例は、内容がすべて参照により本明細書に組み込まれる 2 0 0 8 年 5 月 1 日出願の米国特許出願第 1 2 / 1 1 3 , 6 7 2 号に記載されている。

【 0 0 2 7 】

いくつかの実施態様は、Digital Micromirror Device ( D M D ) 技術を用いて、開始光、たとえば U V 光の適用を空間的かつ時間的に変調することもできる。D M D 技術を使用すると、制御された光源は、半導体チップ上でマトリックスに配設された顕微鏡的に小さなミラー ( D M D として知られる ) によって形成される正確な空間パターンで開始光を投影する。各ミラーが、投影された光のパターン中の一つ以上のピクセルを表す。光が投影されるパワー及び期間は、他の箇所で記載されるように決定される。

20

【 0 0 2 8 】

実施態様はまた、多光子励起顕微鏡法の態様を用いることもできる。具体的には、送達システム（たとえば図 1 の 1 0 0）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、組み合わせさせて架橋を開始させる、より長い波長、すなわち、より低いエネルギーの多数の光子を送達する。好都合には、より長い波長は、より短い波長よりも小さな程度に角膜 2 内で散乱し、それが、より長い波長の光が、より短い波長の光よりも効率的に角膜 2 に浸透することを可能にする。たとえば、いくつかの実施態様において、酸素ラジカルを放出する架橋剤 1 3 0 中の分子を励起するのに必要なエネルギーの約半分をそれぞれが伝搬させる二つの光子が用いられてもよい。架橋剤分子が両光子を同時に吸収するとき、架橋剤分子は、反応性酸素ラジカルを角膜組織中に放出するのに十分なエネルギーを吸収する。実施態様はまた、架橋剤分子が、反応性酸素ラジカルを放出するために、たとえば三つ、四つ又は五つの光子を同時に吸収しなければならないような、より低いエネルギーの光子を利用してもよい。多数の光子のほぼ同時の吸収の確率は低く、そのため、励起光子の高い光流が必要になることがあり、その高い光流はフェムト秒レーザによって送達することができる。架橋剤分子の活性化のために多数の光子が吸収されるため、活性化の確率は強度とともに高まる。したがって、光源 1 1 0 からの光の送達がぴったりと集束している場合、それがより拡散している場合に比べ、より多くの活性化が起こる。光源 1 1 0 はレーザ光のビームを角膜 2 に送達することができる。実際、架橋剤 3 3 0 の活性化は、光源 3 1 0 が高い光流で角膜 2 に送達される、より小さな焦点体積に制限される。この限局化が、好都合にも、架橋が角膜 2 内で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 2 9 】

再び図 1 を参照すると、多光子励起顕微鏡法を用いる実施態様はまた、場合によっては、光源 1 1 0 によって角膜 2 に同時に適用される多数の光のビームを用いることもできる。たとえば、第一及び第二の光のビームそれぞれを光学素子 1 1 2 から角膜 2 の重複領域

50



に向けることができる。二つの光のビームの交差領域は、架橋が起こることが望まれる角膜 2 中の体積であることができる。多数の光のビームは、光源 3 1 0 から放出された光のビームを分割し、結果的に得られる多数の光のビームを角膜 2 の重複領域に向けるための光学素子 1 1 2 の態様を使用して、角膜 2 に送達することができる。加えて、多光子励起顕微鏡法を用いる実施態様は、角膜に向けられる光のビームをそれぞれが放出する多数の光源を用いて、結果的に得られる多数の光のビームが、架橋が起こることが望まれる角膜 2 の体積の中で重複又は交差するようにすることもできる。交差領域は、たとえば、角膜 2 の中間深さ領域 2 B であってもよいし、角膜表面 2 A よりも下であってもよい。重複する光のビームを用いて多光子顕微鏡法を達成する本開示の態様は、角膜 2 内の三次元プロファイルにしたがって架橋剤 1 3 0 の活性化を制御するためのさらなる手法を提供すること  
10

#### 【 0 0 3 0 】

たとえば架橋剤の送達及び活性化のためのパラメータを調節する本開示の態様は、所望の架橋を達成するのに要する時間の量を減らすために用いることができる。例示的な実施例においては、時間を分単位から秒単位に減らすことができる。いくつかの構成は開始要素（すなわち光源 1 1 0）を  $5 \text{ J/cm}^2$  の光流量で適用することができるが、本開示の態様は、より大きな線量の開始要素、たとえば  $5 \text{ J/cm}^2$  の何倍かを適用して、所望の架橋を達成するのに要する時間を減らすことを可能にする。特に、レーザスキャン技術（図 3 に提供される送達システム 3 0 0 におけるような）を、図 4 に示すようなフィードバックシステム 4 0 0、たとえば以下に説明する高速ビデオ眼追跡システムと組み合わせて使用する  
20

#### 【 0 0 3 1 】

処置時間を減らし、好都合には、角膜 2 内でより強い架橋を生成するために、開始要素（たとえば図 1 に示す光源 1 1 0）は、 $30 \text{ mW} \sim 1 \text{ W}$  のパワーで適用されることができる。角膜 2 に吸収される全エネルギー線量は、角膜表面 2 A の領域を通して吸収されるエネルギーの量である有効線量として記すことができる。たとえば、角膜 2 の領域のための有効線量は、たとえば、 $5 \text{ J/cm}^2$  であることもできるし、 $20 \text{ J/cm}^2$  又は  $30 \text{ J/cm}^2$  の高さであることもできる。上記エネルギー束を送達する有効線量は、一回のエネルギー適用から送達されることもできるし、反復されるエネルギー適用から送達されることもできる。有効線量を角膜 2 の領域に送達するために反復されるエネルギー適用が用いられる例示的な  
30

#### 【 0 0 3 2 】

架橋を活性化することによる角膜 2 の処置が角膜支質の構造的変化を生じさせる。一般に、角膜の光機械的特性は応力下で変化する。そのような変化は、コラーゲン原繊維の波打ちの直線化、個々のラメラのずれ及び回転ならびにより小さな単位への凝集分子規則格子の分解を含む。そのような場合、架橋剤 1 3 0 の適用は、十分な量の架橋剤を、より強く、より安定な構造が望まれる角膜組織の中間深さ領域 2 B に導入する。架橋剤 1 3 0 は、眼治療処置を受けた角膜組織及び / 又は処置を受けた組織の周囲の区域に直接適用されてもよい。  
40

#### 【 0 0 3 3 】

架橋剤の適用及び活性化の安全性及び効能を高めるために、本開示の態様は、図 4 に示すフィードバックシステム 4 0 0 を用いる、コラーゲン原繊維の変化のリアルタイムモニタリングのための技術を提供する。これらの技術は、処置中に適切な量の架橋剤 1 3 0 が適用されたかどうかを確認するために用いることもできるし、開始要素（たとえば光源 1 1 0）によって架橋剤が十分に活性化されたかどうかを決定するために用いることもできる。また、線量に関する一般的な研究がこれらのモニタリング技術を適用することもできる。

#### 【 0 0 3 4 】

そのうえ、フィードバックシステム 4 0 0 を用いるリアルタイムモニタリングは、開始  
50

要素（たとえば光源 1 1 0）のさらなる適用がさらなる架橋を生じさせなくなったときを特定するために用いることもできる。開始要素が UV 光である場合、開始要素の適用の終点を決定することが、UV 光への不必要な暴露から角膜組織を保護する。したがって、架橋処理の安全性が高められる。フィードバックシステム 4 0 0 からのリアルタイムモニタリングがさらなる架橋が起こっていないと決定すると、架橋送達システムのための制御装置 1 2 0 は UV 光のさらなる適用を自動的に停止することができる。

#### 【 0 0 3 5 】

図 4 は、フィードバックシステム 4 0 0 を組み込む送達システムを示す。フィードバックシステム 4 0 0 は、眼 1 から計測値 4 0 2 を収集し、フィードバック情報 4 0 4 を制御装置 1 2 0 に渡すように適合されている。計測値 4 0 2 は、角膜組織の強化及び安定化の進行を示すことができる。計測値 4 0 2 はまた、眼の位置に関する位置情報を提供することができる。角膜 2、特に安定化を要する角膜組織の領域の動きを検出することができる。フィードバック情報 4 0 4 は、計測値 4 0 2 に基づき、入力を制御装置 1 2 0 に提供する。すると、制御装置 1 2 0 はフィードバック情報 4 0 4 を分析して、開始要素、たとえば光源 1 1 0 の適用を調節する方法を決定し、それに応じてコマンド信号 4 0 6 を光源 1 1 0 に送信する。さらに、図 1 に示す送達システム 1 0 0 は、フィードバックシステム 1 0 0 を組み込むように適合されることができ、フィードバックシステム 4 0 0 から受信されたフィードバック情報 4 0 4 に基づいて角膜 2 内の架橋剤 1 3 0 の活性化を制御するために、光学素子 1 1 2、アプリケーション 1 3 2 又は光源 1 1 0 の組み合わせを調節することができる。

#### 【 0 0 3 6 】

フィードバックシステム 4 0 0 は、レーザスキャン装置 3 0 0 によって角膜 2 中の架橋を活性化するための送達システム 5 0 0 を示す図 5 A に示すようなビデオ眼追跡システムであることができる。図 5 A の送達システム 5 0 0 は、眼 1 のデジタルビデオ画像データ 5 0 4 をキャプチャーするためのビデオカメラ 5 1 0 を含む。ビデオカメラ 5 1 0 は、眼 1 のビデオ画像データ 5 0 4 をリアルタイムで生成し、眼 1 の動きがあるならばそれを追跡する。ビデオカメラ 5 1 0 によって生成されるビデオ画像データ 5 0 4 は、眼 1 から反射した光子 5 0 2 を示す。光子 5 0 2 は、周囲光源から眼 1 から反射されることもできるし、光を眼 1 に向けるように適合された送達システム 5 0 0 に組み込まれている光源によって眼 1 から反射されてビデオカメラ 5 1 0 に戻ることもできる。光源を含む送達システムは、場合によっては、制御装置 1 2 0 によって制御される光源と適合されることができる。送達システム 5 0 0 は、たとえば以下に説明するバイトプレートの使用によって頭の動きを最小限にすることによって眼 1 の動きを最小限にすることができる。しかし、眼 1 は、眼窩の中で頭に対してなおも動くことができる。

#### 【 0 0 3 7 】

リアルタイムビデオ画像データ 5 0 4（たとえば、ビデオカメラ 5 1 0 によってキャプチャーされた一連の画像）は、処理ハードウェア、たとえば従来のパーソナルコンピュータなどを含むことができる制御装置 1 2 0 に送られる。制御装置 1 2 0 は、たとえば、コンピュータ読み取り可能な記憶媒体、たとえばデータ記憶ハードウェア上のプログラムされた命令にしたがってビデオカメラ 5 1 0 からのデータを分析する。具体的には、制御装置 1 2 0 は、ビデオ画像データ 5 0 4 中の角膜 2 の画像を識別し、送達システム 5 0 0 に関する、特にレーザスキャン装置 3 0 0 に関する角膜 2 の位置を決定する。制御装置 1 2 0 は、命令 5 0 6 をレーザスキャン装置 3 0 0 に送信して、UV 光 5 0 8 のパターンを角膜 2 の位置に向ける。たとえば、命令 5 0 6 は、レーザスキャン装置 3 0 0 の光学的局面を調節して、レーザスキャン装置 3 0 0 から出力された UV 光 5 0 8 のパターンを角膜 2 の中心に配置することができる。UV 光 5 0 8 のパターンは、本明細書に記載される本開示の態様にしたがって、角膜組織の所望の区域及び深さで架橋剤 1 3 0 を活性化する。

#### 【 0 0 3 8 】

加えて、ビデオ画像データ 5 0 4 は、場合によっては距離情報を含むことができ、制御装置 1 3 0 は、ビデオ画像データ 5 0 4 をさらに分析してレーザスキャン装置 5 0 8 から

10

20

30

40

50

角膜 2 までの距離を決定するように適合されることができ、角膜 2 に向けられた UV 光 508 のパターンの焦点面を調節することができる。たとえば、角膜 2 までの距離は、角膜 2 の焦点面を自動的に決定する自動集束スキームにしたがって検出されてもよいし、アクティブ測距スキーム、たとえばレーザ測距又はレーダスキームにしたがって決定されてもよい。ある実施例において、ビデオ画像データ 504 は一連の画像であることができ、制御装置 120 は、一連の画像中の画像を個々に、又は組み合わせて分析して、たとえば角膜 2 の動きにおける傾向を検出して、将来における角膜 2 の位置を予測するように適合されることができる。

#### 【0039】

図 5 B は、図 5 A に示す送達システム 500 の例示的な動作を示す。ステップ 512 において、ビデオカメラ 510 が、眼 1 から反射した光子 502 に基づき、眼 1 のビデオ画像データ 504 をキャプチャーする。ステップ 514 において、ビデオ画像データ 504 は制御装置 120 に送られる。ステップ 516 において、制御装置 120 が、検出された角膜 2 の位置にしたがって、命令 506 をレーザスキャン装置 300 に送る。ステップ 518 において、検出された角膜 2 の位置にしたがって、開始要素（たとえば UV 光）が角膜 2 に適用される。ステップ 518 ののち、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収集し続けるかどうかの決定を下す。フィードバックデータがなおも望まれるならば、例示的な動作はステップ 512 に戻り、フィードバック情報がもはや求められないと決定されるまで繰り返され、決定された時点で例示的な動作は停止する。ある実施例において、送達システム 500 は、図 5 B に示すステップにしたがってリアルタイムで動作するように適合されることができ、角膜 2 の位置に関する位置データを連続的に、又はたとえば制御装置 120 からの問い合わせに回答して提供することができる。

#### 【0040】

一般に、図 5 A に示すシステム 500 は、ビデオカメラ 510 のピクセルをレーザスキャン装置 300 のピクセルと相関させることができ、それにより、ビデオカメラ 510 からのリアルタイムビデオ画像データ 504 を用いて、レーザスキャン装置 300 からの UV 光 508 のパターンを、いくつかの眼 1 の動きがあるとしても、所望の角膜組織に正確に向けることができるようにする。システム 500 は、ビデオカメラ 510 中のピクセルをレーザスキャン装置 300 中のピクセルとマッピング、対応及び / 又は相関させるために用いることができる。好都合に、システム 500 は、UV 光 508 のパターンを角膜 2 に正確に適用するために眼 1 の機械的追跡及び機械的調節（レーザスキャン装置 300 の）を要しない。

#### 【0041】

要するに、本開示の態様の実施例は、角膜組織中の架橋の制御された適用及び活性化によって角膜組織の三次元構造を安定化する。たとえば、架橋剤 130 及び / 又は開始要素（たとえば UV 光 508 のパターン）は、架橋を漸増的に活性化するように調時され、制御された一連のステップで適用される。そのうえ、角膜 2 中の深くでの架橋剤 130 の送達及び活性化は、架橋剤 130 の濃度及び拡散時間ならびに開始要素のパワー及びバンド幅に依存する。さらに、システムは、レーザスキャン技術をビデオ眼追跡システムと組み合わせて用いて、角膜 2 への開始要素 222 の正確な適用を達成する。

#### 【0042】

架橋処理中の角膜 2 のリアルタイムモニタリングのためのもう一つの技術は、専用の phasemeter 干渉計（たとえば 4d Technology (Tucson, AZ) 製）を用いる干渉法を用いる。干渉計は、露光期間中の動きを実質的に最小限にするために、非常に短い露光で毎秒最大 25 フレームを記録する。一例において、露光時間は 1 ミリ秒未満であることができる。心臓が拍動するとき、眼 1 の眼内圧 (IOP) が上昇し、角膜表面をわずかな量だけ外方に拡張させる。角膜 2 の撓みは、心拍フローサイクルの山と谷との間の差分布図を展開することによって決定される。角膜の撓みは角膜組織の強度の指標を提供する。角膜 2 の撓みを使用して、架橋処理中の生体力学的強度、剛性及び / 又はこわさの変化を計測することもできる。さらには、架橋処理が角膜 2 に適用される前に観測された撓みの量と架橋処理が

角膜 2 に適用された後に観測された撓みの量との比較を使用して、角膜組織の生体力学的強度、剛性及びノ又はこわさの変化を決定することもできる。しかし、一般に、干渉法は、眼の手術の前後、眼の処置の前後の角膜強度を計測するため、又は疾病状態をモニタするために用いることができる。したがって、本開示の態様は、干渉法を非接触技術として用いて角膜 2 の表面形状を決定し、差分布図を展開して I O P から撓みを計測する。そして、角膜の撓みを使用して、架橋処理中の角膜強度の変化を決定することができる。

#### 【 0 0 4 3 】

架橋活性の制御を提供するために、本開示の態様は、角膜組織の強度の変化のリアルタイムモニタリングのための技術を提供する。これらの技術は、処置中に適切な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できる。そのうえ、リアルタイムモニタリングは、開始要素のさらなる適用がさらなる架橋を生じさせなくなったときを特定するために用いることもできる。開始要素が UV 光である場合、開始要素の適用の終点を決定することが、UV 光への不必要な暴露から角膜組織を保護する。したがって、架橋処理の安全性が高められる。リアルタイムモニタリングがさらなる架橋が起こっていないと決定すると、架橋送達システム（たとえば図 1 の送達システム 1 0 0 ）のための制御装置 1 2 0 は UV 光のさらなる適用を自動的に停止することができる。

#### 【 0 0 4 4 】

上記のビデオシステム及び干渉法システムに加えて、図 4 のフィードバックシステム 4 0 0 に含まれるのに適したシステムのなおさらなる例は、角膜組織の生体力学的特性に関するリアルタイムフィードバックを提供するために作動することができる、以下に説明する OCT システム及び超音速剪断イメージングシステムを含む。そして、その情報を使用して、処置プランを立てる、又は角膜組織のモニタされる特性に適する処置プランを動的に調節することができる。処置プランは、角膜組織中の架橋を制御可能に活性化するために、架橋剤の適用、開始要素のエネルギー線量ならびにそれらの選択パターン及びノ又は分布を特徴とすることができる。

#### 【 0 0 4 5 】

図 6 は、レーザ光源 1 4 1 0 及びビームコンディショニングシステム 1 4 2 0 を組み込む、光を眼 1 に適用するための例示的な送達システム 1 4 0 0 を示す。レーザ光源 1 4 1 0 は、たとえば、眼 1 に適用される架橋剤を活性化するのに適した紫外光又は緑色光を放出することができる。レーザ光源 1 4 1 0 の出力は、光路 1 4 1 5 を介してビームコンディショニングシステム 1 4 2 0 に伝送される。光路 1 4 1 5 は、たとえば、レーザ光源 1 4 1 0 からのレーザ光をビームコンディショニングシステム 1 4 2 0 に送達するように適合された光ファイバを含むことができる。ビームコンディショニングシステム 1 4 2 0 は、レーザ光源 1 4 1 0 の出力を受け、平行又はほぼ平行である出力光 1 4 2 2 を放出する。システム 1 4 0 0 の例示的な実施例において、出力光 1 4 2 2 はミラー 1 4 0 2 によって反射され、眼 1 に向けられる。システム 1 4 0 0 の態様にしたがって、出力光 1 4 2 2 の強度は、レーザ光源 1 4 2 2 からの距離の二乗の逆数にしたがって減少するというものではない。レーザ光源 1 4 2 2 を組み込むことにより、システム 1 4 0 0 は、所望の強度の光を眼 1 に提供し、眼 1 とシステム 1 4 0 0 との間の光学距離には相対的にほとんど影響しない。換言するならば、距離二乗逆数にしたがって低下する強度を有する光源を組み込むシステムは、眼 1 の所望の強度の照明が達成されることを保証するために、特定の光学面における眼 1 の入念な調整を要することがある。しかし、システム 1 4 0 0 の出力光 1 4 2 2 は、眼 1 とシステム 1 4 0 0 との間の一定範囲の距離にわたって実質的に安定である強度を提供する。

#### 【 0 0 4 6 】

ビームコンディショニングシステム 1 4 2 0 は一般に、結果的に得られる出力光 1 4 2 2 が不均一な時間平均強度プロフィールを有するように光のビームをコンディショニングするためのレンズ、ミラー、アパーチャ及びノ又は他の光学素子を含むことができる。出力光 1 4 2 2 は、不均一な時間平均強度プロフィールに関連する不均一なパターンにしたがって眼 1 の中の架橋を活性化することができる。たとえば、相対的に大きなエネルギー

10

20

30

40

50

束を有する出力光 1 4 2 2 の部分によって照明される眼 1 の領域は、相対的に少ないエネルギー束を有する出力光 1 4 2 2 の部分によって照明される眼 1 の領域よりも多くの架橋を受けることができる。

【 0 0 4 7 】

ビームコンディショニングシステム 1 4 2 0 の態様は、選択的に調整可能なミラーのアレイ上にレーザ光をスキャンしてピクセル化強度プロファイルを生成することによって出力光 1 4 2 2 の不均一な時間平均強度プロファイルを少なくとも部分的に生成することができるよう、システム 3 0 0 に類似したものであることができる。追加的又は代替的に、レーザ光を拡散又は収束させ、選択的に調整可能なミラーのアレイを有するデジタルマイクロミラー装置に向けて、デジタルマイクロミラー装置が眼 1 の上に投影されたピクセル化強度プロファイルを生成することもできる。

10

【 0 0 4 8 】

また、レーザ光を、光のビームの部分を選択的に遮断するための一つ以上の固定又は可動装置に通して、それにより、眼 1 の上に投影された出力光 1 4 2 2 の不均一な時間平均強度プロファイルを生成することもできる。不均一な時間平均強度プロファイルを生成するためにプログラマ的に配置されるように適合されたアパーチャを平行移動及び/又は回転させることにより、不均一な時間平均強度プロファイルへの動的な調節を部分的に提供することができる。ある実施例においては、制御装置からの命令にしたがってアパーチャの配置、平行移動及び/又は回転が実施されてもよい。一般に、アパーチャは、所望の強度プロファイルの低強度領域に対応する光のビームの領域から時間平均ベースでより多量の光が遮断されるように操作することができ、またその反対に操作することもできる。たとえば、アパーチャの光遮断部分は、所望の強度プロファイルの高強度領域に対応する光のビームの領域を相対的に速やかに通過し、所望の強度プロファイルの低強度領域に対応する光のビームの領域を相対的にゆっくりと通過することができる。アパーチャは、くさびの形、オウムガイパターンに似た形及び/又は他の形の切欠き部分を有する回転スクリーンを含むことができる。スクリーンは、レーザ 1 4 1 0 からの光のビームの光路の中で回転させることができる。スクリーンの切欠き部分が、不均一な強度プロファイルの相対的高強度領域に対応する光のビームの領域を掃引するとき、スクリーンの角回転は低速に減速することができ、スクリーンの切欠き部分が、不均一な時間平均強度プロファイルの相対的低強度領域に対応する光のビームの領域を掃引するとき、スクリーンの角回転は高速に減速することができる。アパーチャを平行移動させる場合にも同じ原理が適用されることができ、切欠き部分の高速の動きが、結果的に得られる強度プロファイルの低強度領域に対応し、切欠き部分の低速の動きが、結果的に得られる強度プロファイルの高強度領域に対応する。

20

30

【 0 0 4 9 】

ビームコンディショニングシステムはまた、眼 1 の上に投影される特定のスポットサイズで収束又は拡散する光のビームをスキャンすることができる光のビーム操舵光学系のセットを有してもよい。本明細書に記載される方法によって変更されるスポット強度分布、サイズ及び形状。

【 0 0 5 0 】

40

実施例において、ビームコンディショニングシステム 1 4 2 0 は、制御装置（たとえば本明細書に記載される制御装置 1 2 0 ）によってプログラマ的に調節され、制御されることができる。一般に、架橋を活性化するための反復的手法を参照して本明細書に記載された態様と同様に、出力光 1 4 2 2 は、パワー、バンド幅、期間及び/又は強度プロファイルの特徴とする一つ以上の線量で眼 1 に送達されることができる。さらに、ビームコンディショニングシステム 1 4 2 0 の態様は、たとえば、眼 1 に送達される出力光 1 4 2 2 の線量ごとに出力光 1 4 2 2 の全強度又はパワー、不均一強度パターン、期間及び/又はバンド幅を変更するために自動的に調節されることができる。実施例において、出力光 1 4 2 2 の各線量の自動調節は、フィードバック情報、たとえば、フィードバックを提供するための本明細書に記載される干渉計測システム、偏光決定システム及びマルチスリットラ

50

ンプ構造によって提供されるフィードバック情報にしたがって実施されることができる。

【0051】

さらには、光干渉断層画像診断（OCT）システムを用いてフィードバックを制御装置（たとえば120）に提供することもできる。OCTシステムは一般に、基準面からの光で干渉される白色光又は近赤外光の低コヒーレンス干渉計測を利用して、狭いコヒーレンス長内で対象領域を特性決定する。OCTシステムは、時間ドメイン又は周波数ドメインスキャンを用いて角膜組織の高解像度（マイクロメートルスケール）三次元（ミリメートル深さまでの）プロフィールを生成することができる。眼治療システムのためのフィードバックを提供するOCTシステムの例は、たとえば、いずれも参照により全体として本明細書に組み込まれる2011年10月2日出願の米国特許仮出願第61/542,269号及び2011年10月24日出願の米国特許仮出願第61/550,576号に開示されている。

10

【0052】

本開示の態様はまた、患者の角膜組織中の架橋を活性化することによって患者の近視及び／又は乱視を治療するためのシステム及び方法を提供する。臨床観察が、アプリケーションを用いて架橋剤（たとえばリボフラビン）を眼に適用したのち、UV光のような開始要素を適用することによって眼の角膜組織中で架橋を活性化することによって近視を治療することができることを明らかにした。眼の角膜組織中に結果的に得られる架橋活性が、眼の形状を偏平化して、それにより、角膜屈折力を好都合に低下させて近視を矯正することが認められた。さらに、乱視患者において眼の非対称偏平化が認められた。図7A～7Cに

20

【0053】

図7Aは、架橋治療開始前の眼の光学屈折力等高線図を示す。図7Aの等高線図は、ジオプトリー単位で計測された眼の光学屈折力を示し、等高線が、均一な光学屈折力を有する領域を示す。図7A（及び図7B）の等高線図は、回転シャインブルーフカメラを利用して角膜厚さ及びトポグラフィ（すなわち、眼の中心を垂直に通過する軸に沿う角膜後面及び角膜前面の高さ）を計測するOculus Pentacamシステムによって作成されたものである。このようなPentacamシステムは、たとえば、Oculus USA（Lynnwood, WA）から市販されている。角膜の高さの計測値がPentacamシステム内で軸（サジタル）半径値に変換され、軸半径値及び光線追跡計算に基づいて角膜レンズの屈折力が計算される。

30

【0054】

図7Aに示すように、眼の等高線図は乱視の特徴を示す。具体的には、水平軸に対して159.6°に向く経線は弱主経線（たとえばK1）と呼ばれ、42.5ジオプトリーの特徴的な光学屈折力を有する。弱主経線に対して垂直な経線（たとえばK2）は46.1ジオプトリーの特徴的な光学屈折力を有する。したがって、眼の光学屈折力は、眼の中心光軸を中心として不均一であり、弱主経線（たとえばK1）と垂直経線（たとえばK2）との間で3.6ジオプトリーの差を特徴とする。したがって、図7Aに示す角膜等高線図の中心点を中心とした光学屈折力の軸均一性の欠如が、患者が乱視を抱えていることを示す。

40

【0055】

図7Bは、本開示の態様の架橋治療による処置の後の、図15Aに示す眼の光学屈折力等高線図を示す。具体的には、リボフラビン及び塩化ベンザルコニウム（BAC）を含む架橋剤を眼に適用した。その後、UV光を角膜のほぼ中心にある直径3mmの処置ゾーンに適用することによって架橋剤を活性化した（「開始」）。UV光は、10.8J/cm<sup>2</sup>の線量を30mW/cm<sup>2</sup>のレートで処置ゾーンに適用した。具体的には、本開示の態様にしたがって、適用されたUV光の線量は5J/cm<sup>2</sup>を超えた。図7Bの等高線図によって示すように、眼の角膜屈折力は架橋治療によって低下し、それにより、治療前に認められた患者の近視（図7A）に対処した。さらには、治療前に認められた乱視（図7A）が同じく架橋治療によって部分的に矯正された。具体的には、図7Bに示す治療後等高線図において、水

50

平軸に対して158.3°に向く経線は弱主経線（たとえばK1）と呼ばれ、39.8ジオプトリーの特徴的な光学屈折力を有する。弱主経線に対して垂直な経線（たとえばK2）は42.6ジオプトリーの特徴的な光学屈折力を有する。眼の光学屈折力は眼の中心光軸を中心として不均一であるが、治療後、弱主経線（たとえばK1）と垂直経線（たとえばK2）との間にはわずか2.8ジオプトリーの差しかないことが特徴的である。

【0056】

図7Cは、図7Bにおける等高線図と図7Aに示す等高線図との間の違いの等高線図を示す。図7Cに示すように、架橋治療によって調節された角膜屈折力の量は、処置ゾーンにおける角膜屈折力を約3.4ジオプトリー低下させた。

【0057】

本開示は、乱視を矯正するためのLASIK技術とで対照をなす、乱視に対処するための技術を提供する。LASIK技術は、角膜の膨らんだ領域から（すなわち、高い角膜屈折力を有する領域から）角膜組織を除去して角膜のそれらの領域を偏平化することによって乱視を治療する。膨らんだ領域からの角膜組織の除去はそれらの領域をさらに弱め、角膜のそれらの領域を望みに反してひ薄化して、潜在的にそれらの領域を将来より膨らみやすくする。対照的に、本明細書に記載される架橋療法は、角膜の膨らんだ領域の中で架橋治療を活性化することによってそれらの膨らんだ領域を偏平化（及び強化）することによって乱視を矯正する。本開示の態様にしたがって、角膜への光学的矯正を提供するために、角膜厚さ及び角膜強度が犠牲にされることはない。本開示の態様は、角膜の脆弱化領域（たとえば、角膜屈折力の不均一さを生じさせるように膨らんでいる角膜の領域）を架橋によって強化することを考慮している。さらには、均一な処置ゾーンの中で眼に適用される架橋治療は、相対的に大きな角膜屈折力を有する処置ゾーンの領域（たとえば、より大きな軸曲率を有する角膜の領域）の差別的な偏平化を結果的に生じさせることが認められた。角膜組織のより高曲率の領域における差別的な架橋活性のこの効果は、処置ゾーン内で均一に適用されるパターンにしたがって架橋治療が開始される場合でさえ、角膜乱視の部分的矯正を結果的に生じさせる。

【0058】

図7A～7Cに関連して具体的な臨床結果が記載されているが、一般に、架橋治療による角膜組織の処置は、近視及び／又は乱視を治療するための角膜組織偏平化に限定されない。架橋治療は、角膜の領域を選択的に偏平化及び／又は強化することによって角膜の光学屈折力を調節するために適用することもできる。具体的には、たとえば、角膜の中央部分を包囲するリング形領域の中で架橋を活性化して角膜を締め付け、中央部分が増大した光学屈折力を有するようにして、それによって遠視に対処することによって遠視を矯正することもできることが注目される。さらに、架橋治療は、主に、角膜の薄さ、弱さに対処する、すなわち、以前にPRK（Photo-Refractive Keratectomy）、LASEK、LASIK、熱角膜形成術、白内障、PRKもしくはPTK（Photo-Therapeutic Keratectomy）による瘢痕除去又は他の何らかの形態の屈折もしくは眼手術などによって眼に適用された構造的変化を補強するために角膜を強化する目的で眼に適用されることもできる。いくつかの例において、架橋は、他の領域よりも相対的に弱いことが知られる、又は予想される角膜組織の領域を選択的に強化するために、計測された角膜薄さ又は弱さの領域に対応するパターンにしたがって、又は以前の処置（たとえばLASIK）に基づいて予想される角膜薄さ又は弱さの領域に対応するパターンにしたがって活性化される。

【0059】

本開示の態様にしたがって、眼に適用される架橋治療処置は、眼の一つ以上の生体力学的特性、たとえば角膜トポグラフィ（すなわち形状）、角膜強度（すなわち剛性）及び／又は角膜厚さにしたがって調節することができる。受信した一つ以上の生体力学的特性（たとえば角膜厚さ）に基づいて、架橋処理は、受信した生体力学的特性に基づいて処置を提供するように相応に調節される。たとえば、比較的大きな角膜厚さを有する患者の場合には、架橋剤の量及び／又は架橋活性化の量を増すことができる。一般に、角膜の光学矯正及び／又は強化は、架橋剤及び／又は架橋開始要素がそれぞれ一回以上の繰り返して

10

20

30

40

50

適用され、繰り返しごとに特性が調節可能である上記反復架橋治療処置の説明と同様に適用される。さらには、処置は、処置中又は処置の中断中にリアルタイムで収集される角膜の生体力学的特性のフィードバック情報に基づいて適合されることができる。一般に、立てられる処置プランは、架橋剤（たとえば図 1 及び 2 A に示す架橋剤）の適用の回数、適用ごとの架橋剤の量及び濃度、開始要素（たとえば図 2 A の開始要素 2 2 2）の処置の回数ならびに開始要素による処置ごとの開始要素のタイミング、期間、パワー、エネルギー線量及びパターンを含むことができる。本明細書に詳述されるように、開始要素は、デジタル制御マイクロミラーのミラーアレイ（たとえば図 3 及びそれに伴う説明）にしたがって、多光子励起顕微鏡法にしたがって、及び / 又は開始要素を選択的に遮断するためのマスクの使用にしたがって、架橋要素を不均一に適用するようにパターン化することができる。

10

#### 【 0 0 6 0 】

追加的及び / 又は代替的に、開始要素の不均一パターンはまた、開始要素を眼の別々の処置ゾーンに異なる線量で順次又は連続的に適用することによって実現することもできる。たとえば、一つの処置ゾーンをオフにする（開始要素を受けることを止めさせる）間、もう一つの処置ゾーンをオンのままにする（すなわち開始要素を受け続けさせる）ことができる。ゾーンは、たとえば、眼の中心点を中心とする環形であることができる。また、開始要素が適用されない不連続なゾーン（たとえば、光の環によって包囲された光のない環によって包囲された中央ゾーンなど）があることもできる。環形ゾーン（「リング」）の幅は、異なる寸法を有することができ、たとえば一つの環ゾーンが 1 mm の幅を有し、別の環ゾーンが 2 mm の幅を有する。開始要素を眼の周辺に中心点なしでリング状に適用すると、眼の中心領域が増大した曲率を有するようになると同時に周辺が強化されることにより、遠視矯正を得ることができる。さらには、中央及び周囲の環形処置ゾーンは、乱視を矯正するための角膜の領域において差別的に架橋を開始させることによって乱視を矯正するために楕円形であることもできる。そのような楕円形の環形処置ゾーンは、環形処置ゾーンの軸が乱視の向きにしたがって調整する状態で差別的に向けられる。楕円形の環形処置ゾーンはまた、不規則に非対称であることもできる（すなわち、垂直ではなく、別々の中心点（質量中心）に位置することができる長軸及び短軸を有する）。楕円形の処置ゾーンはまた、角膜の生体力学的特性、たとえば角膜トポグラフィ、角膜厚さ及び / 又は角膜強度によって指図されることもできる。これらのゾーンはまた、本明細書に記載されるような不規則及び平行移動形状のアパーチャによって画定されることもできる。

20

30

#### 【 0 0 6 1 】

さらには、架橋剤の分布は、内容が参照により全体として本明細書に組み込まれる 2 0 1 1 年 4 月 1 3 日出願の、譲受人が同じである米国特許出願第 1 3 / 0 8 6 , 0 1 9 号に記載されている技術及びシステムにしたがって、架橋剤の開示の前又は最中に調節することもできる。

#### 【 0 0 6 2 】

眼の一つ以上の生体力学的特性は、処置前に観察することもできるし、処置中に、フィードバックシステム、たとえば干渉計測フィードバックシステム、Oculus Pentacam、4 スリットランプ装置、OCT システム及び本明細書に記載される他のフィードバックシステムによってアクティブに観察することもできる。追加的及び / 又は代替的に、角膜の生体力学的特性は、たとえば、内容が全体として参照により本明細書に組み込まれる M. Tanter et al., High-Resolution Quantitative Imaging of Cornea Elasticity Using Supersonic Shear Imaging, IEEE Transactions on Medical Imaging, vol. 28, no. 12, December 2009, pp. 1881-1893 に記載されているような超音速剪断イメージング（「SSI」）角膜弾性計測システムからの情報にしたがって提供されることもできる。追加的又は代替的に、角膜の生体力学的特性は、Reichert, Inc. から市販されている、光学圧力の変化に対応する角膜ヒステリシスを計測するための Ocular Response Analyzer からの情報にしたがって、また、内容が全体として参照により本明細書に組み込まれる Michael Sullivan-Mee, The Role of Ocular Biomechanics In Glaucoma Management, Review of Optome

40

50



try, Oct. 15, 2008, pp. 49-54に記載されているように提供されることもできる。

【 0 0 6 3 】

架橋剤 1 2 2 は、眼科溶液、たとえば点眼液の形態で角膜に適用することができる。いくつかの場合には、架橋剤 1 2 2 は、適用の前に覆いかぶさる上皮を除去することによって角膜組織に効果的に適用される。しかし、他の場合において、架橋剤 1 2 2 は、上皮を透過して下にある角膜組織に移動する溶液として、すなわち上皮の除去なしで効果的に適用される。たとえば、経上皮溶液は、蒸留水中でリボフラビン（約 0 . 1 % の塩化ベンザルコニウム（B A C））と合わせたものであってもよい。あるいはまた、経上皮溶液は、他の塩混合物、たとえば約 0 . 4 % の塩化ナトリウム（N a C l）及び約 0 . 0 2 % の B A C を含有する溶液を含んでもよい。さらに、経上皮溶液は、溶液が所定の浸漬期間にわたり眼の上に留まることを可能にする所望の粘度を提供するために、メチルセルロース、デキストランなどを含有してもよい。

10

【 0 0 6 4 】

本開示の実施態様は、L A S I K 手術及び熱角膜形成術のような処置の後の角膜構造の安定化を記載することができるが、本開示の態様は、架橋によって角膜組織の安定な三次元構造を形成することが有利であるいかなる状況にも適用可能であることが理解されよう。さらに、本開示の態様は、角膜コラーゲン原繊維を架橋させることによる角膜組織の再成形及び / 又は強化に関して説明されているが、本開示は角膜組織の架橋に限定されず、組織の架橋にさえ限定されないということが特に留意される。本開示の態様は一般に、場合によってはフィードバック情報にしたがって、繊維状物質の制御された架橋に適用される。繊維状物質は、組織中に見られるようなコラーゲン原繊維であることもできるし、原繊維間に架橋を生成することによって再成形される能力を有する、複数の原繊維として顕微鏡的に配列した別の有機又は無機物質であることもできる。同様に、本開示は、特定のタイプの架橋剤又は開始要素に限定されず、架橋によって再成形及び / 又は強化される具体的な繊維状物質にしたがって適当な架橋剤及び開始剤を選択することができることが理解されよう。

20

【 0 0 6 5 】

本開示は、情報を処理し、入力に基づいて結果を判定するための様々な機能性を提供する制御装置を有するシステムを含む。一般に、制御装置（本開示全体を通して記載される制御装置 1 2 0 のような）は、ハードウェア要素とソフトウェア要素との組み合わせとして実現することができる。ハードウェア態様は、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、メモリ又は論理回路を含む、動作的に結合されたハードウェアコンポーネントの組み合わせを含むことができる。制御装置は、コンピュータ読み取り可能な媒体上に記憶されることができるコンピュータ実行可能なコードによって特定される動作を実行するように適合されることもできる。

30

【 0 0 6 6 】

上記のように、制御装置 1 2 0 は、ソフトウェア、すなわち記憶された命令を実行するプログラム可能な処理装置、たとえば従来の外部コンピュータ又はオンボードフィールドプログラマブルゲートアレイ（F P G A）もしくはデジタル信号プロセッサ（D S P）であることができる。一般に、処理又は評価のために本開示の実施態様によって用いられる物理的プロセッサ及び / 又は機械は、コンピュータ及びソフトウェア技術の当業者によって理解されるように、本開示の例示的な実施態様の教示にしたがってプログラムされた一つ以上のネットワーク化又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（F P G A）、デジタル信号プロセッサ（D S P）、マイクロコントローラなどを含むことができる。物理的プロセッサ及び / 又は機械は、画像キャプチャ装置と外部的にネットワーク化されることもできるし、画像キャプチャ装置内に常駐するように統合されることもできる。適切なソフトウェアは、ソフトウェア技術の当業者によって理解されるように、例示的な態様の教示に基づいて通常の技能のプログラマによって容易に調製されることができる。加えて、例示的な実施態様の装置及びサブシステムは、電気技術の当業者によって理解されるように、特定用途向

40

50

け集積回路の調製によって実現されることもできるし、従来のコンポーネント回路の適切なネットワークを相互接続することによって実現されることもできる。したがって、例示的な実施態様は、ハードウェア回路及び／又はソフトウェアの特定の組み合わせに限定されない。

【 0 0 6 7 】

本開示の例示的な実施態様は、例示的な実施態様の装置及びサブシステムを制御する、例示的な実施態様の装置及びサブシステムを駆動する、例示的な実施態様の装置及びサブシステムが人間ユーザと対話することを可能にする、などのための、コンピュータ読み取り可能な媒体のいずれか一つ又は組み合わせの上に記憶されたソフトウェアを含むことができる。そのようなソフトウェアは、装置ドライバ、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などを含むことができるが、これらに限定されない。そのようなコンピュータ読み取り可能な媒体はさらに、実施例において実行される処理のすべて又は一部分（処理が分散される場合）を実行するために、本開示の実施態様のコンピュータプログラム製品を含むことができる。本開示の例示的な態様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、ダイナミックリンクライブラリ（DLL）、Javaクラス及びアプレット、完全実行可能プログラムなどをはじめとする適当な解釈可能又は実行可能なコード機構を含むことができる。そのうえ、本開示の例示的な実施態様の処理の一部は、より良い性能、信頼性、コストなどのために分散させることもできる。

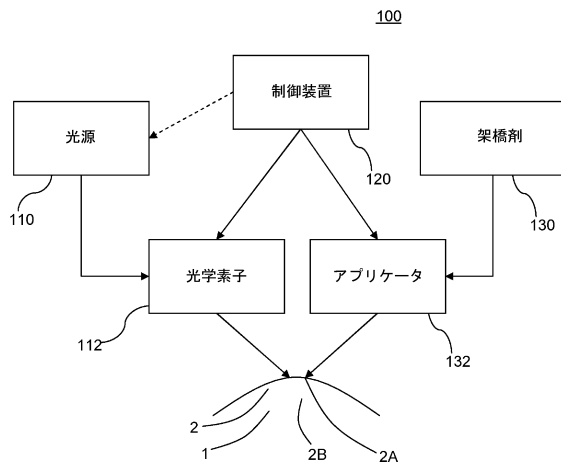
【 0 0 6 8 】

一般的な形態のコンピュータ読み取り可能な媒体は、たとえば、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、他の適当な磁気媒体、CD-ROM、CDRW、DVD、他の適当な光学媒体、パンチカード、紙テープ、光学マークシート、孔もしくは他の光学的に認識可能なしるしのパターンを有する他の適当な物理媒体、RAM、PROM、EPROM、FLASH-EPROM、他の適当なメモリチップもしくはカートリッジ、搬送波又はコンピュータが読むことができる他の適当な媒体を含むことができる。

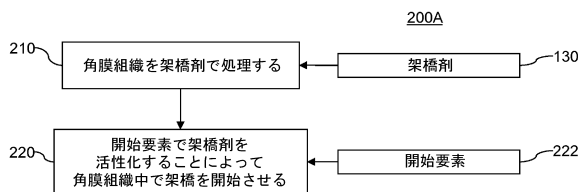
【 0 0 6 9 】

いくつかの例示的な実施態様及び実施例に関連して本開示が説明されたが、本開示はそうのように限定されず、むしろ、様々な変形及び等価の構成を含む。加えて、本発明の態様は別々の実施態様として説明されることができ、本明細書に記載される二つ以上の実施態様からの特徴を一つの実施態様に組み合わせることもできることが考慮されよう。

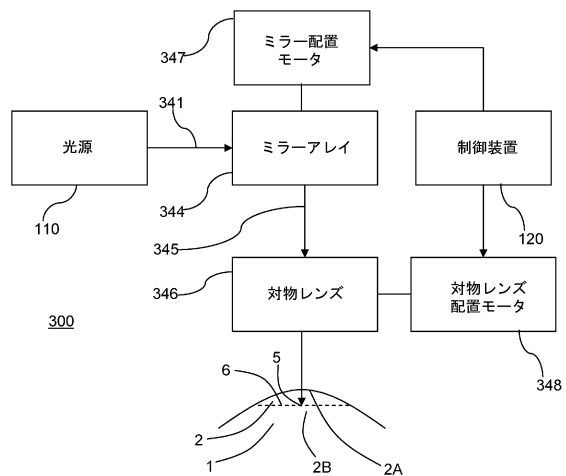
【圖 1】



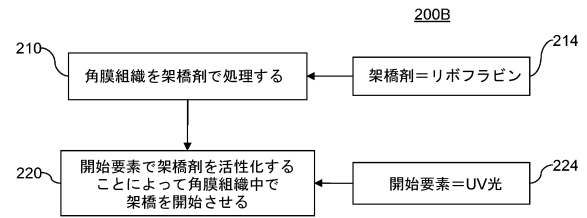
【 図 2 A 】



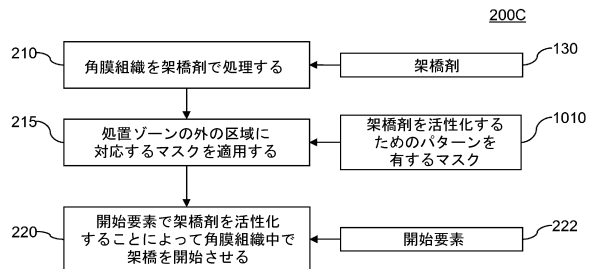
【 図 3 】



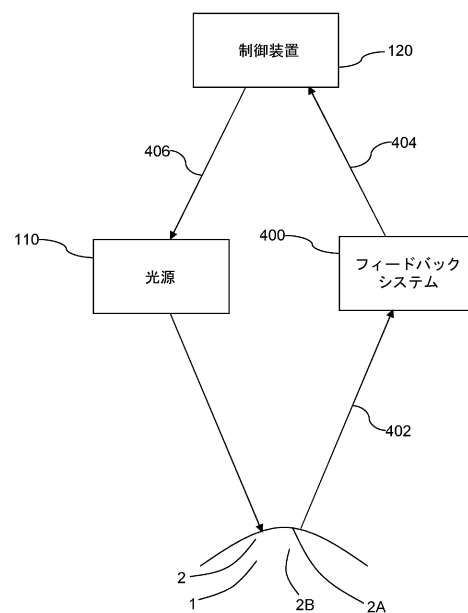
【 図 2 B 】



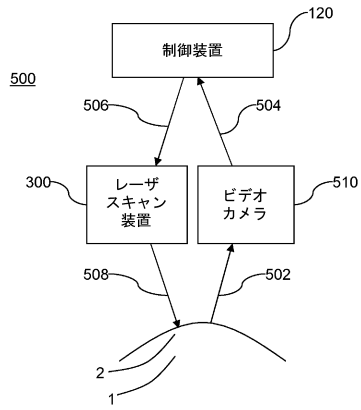
【 図 2 C 】



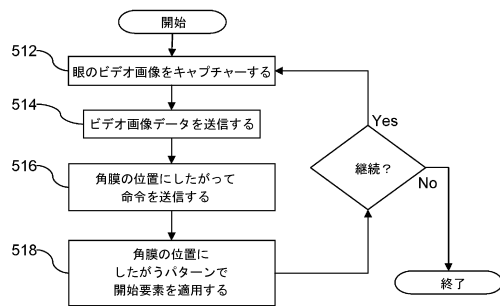
【 図 4 】



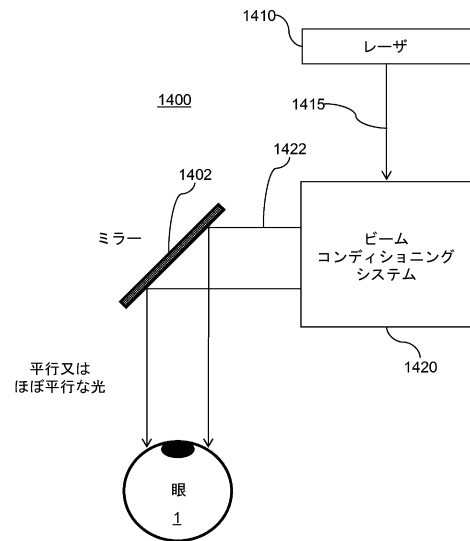
【図 5 A】



【図 5 B】



【図 6】



【図 7 A】

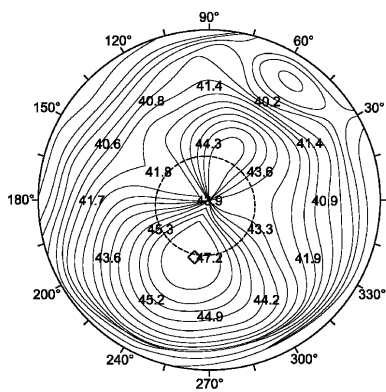


FIG. 7A

【図 7 B】

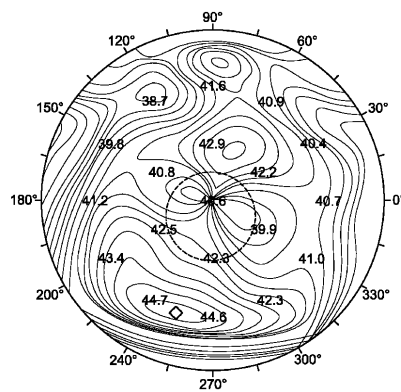


FIG. 7B

FIG. 7C

## フロントページの続き

(31)優先権主張番号 61/542,269

(32)優先日 平成23年10月2日(2011.10.2)

(33)優先権主張国 米国(US)

(31)優先権主張番号 61/550,576

(32)優先日 平成23年10月24日(2011.10.24)

(33)優先権主張国 米国(US)

(74)代理人 100116528

弁理士 三宅 俊男

(74)代理人 100122736

弁理士 小國 泰弘

(74)代理人 100122747

弁理士 田中 洋子

(74)代理人 100132540

弁理士 生川 芳徳

(74)代理人 100146031

弁理士 柴田 明夫

(72)発明者 ミューラー, デイビッド

アメリカ合衆国、マサチューセッツ 02116、ボストン、チャールズ・ストリート・エス 1  
、ナンバー 906

(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 147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 02494、ニーダム、ウッドバイン・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 03031、アマースト、アップハム・ロード 14

(72)発明者 シャーフ, スティーヴン

アメリカ合衆国、マサチューセッツ 02451、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 02421、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 02472、ウォータータウン、ピアス・ロード 12

審査官 石田 宏之

(56)参考文献 特表2010-506601(JP, A)

特表2012-502668(JP, A)

特表2013-521988(JP, A)

米国特許出願公開第2010/0094197(US, A1)

米国特許出願公開第2008/0208177(US, A1)

特表2010-536492(JP, A)

特表2003-526446(JP, A)

特表2008-539036(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61F 9/008

A61F 9/007

A 6 1 F      9 / 0 1 3