

(19)日本国特許庁（ J P ）

(12) 公表特許公報（ A ） (11)特許出願公表番号

特表2003 - 525074

(P2003 - 525074A)

(43)公表日 平成15年8月26日(2003.8.26)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード <sup>*</sup> ( 参考 )
A 6 1 N 5/06		A 6 1 N 5/06	E 4 C 0 2 6
A 6 1 B 8/00		A 6 1 B 8/00	4 C 0 8 2
18/20		A 6 1 K 41/00	4 C 0 8 4
A 6 1 K 41/00		A 6 1 P 35/00	4 C 3 0 1
A 6 1 P 35/00		A 6 1 B 17/36	4 C 6 0 1
		350	
		審査請求 有 予備審査請求 ( 全 30数 )	

(21)出願番号 特願2001 - 510378(P2001 - 510378)

(86)(22)出願日 平成12年5月26日(2000.5.26)

(85)翻訳文提出日 平成14年1月21日(2002.1.21)

(86)国際出願番号 PCT/US00/14584

(87)国際公開番号 WO01/005316

(87)国際公開日 平成13年1月25日(2001.1.25)

(31)優先権主張番号 09/356,938

(32)優先日 平成11年7月19日(1999.7.19)

(33)優先権主張国 米国(US)

(71)出願人 ライト、サイエンス、コーポレーション

L I G H T S C I E N C E S C O R  
P O R A T I O N

アメリカ合衆国ワシントン州、スノウウ  
ォルミー、エスイー、ダグラス、ストリー  
ト、34931、スウィート、200

(72)発明者 ジェイムズ、シー・チャン

アメリカ合衆国ワシントン州、ベルビュー、  
エイティセブンス、ブレイス、エヌ・イー、  
2011

(74)代理人 弁理士 吉武 賢次 ( 外 5 名 )

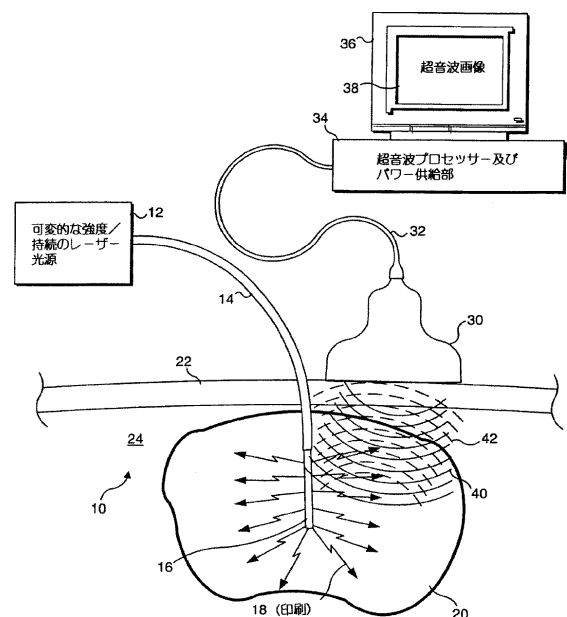
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 長時間にわたる光力学的療法のリアルタイムでの監視

(57)【要約】

【課題】 体内の治療部位のリアルタイムな監視を可能にするPDTを提供する。

【解決手段】 長時間にわたって施されている光療法（PDT）の経過は、超音波プローブ（30）を使用して監視されている。超音波画像は、患者の体内の体内治療部位の腫瘍（20）や他の病気に冒された組織の範囲内の梗塞形成帯域の範囲や容積を示す。光は、内部または外部の光源いずれかから体内治療部位に付与される。光源は、患者に付与された光回復薬剤の特定吸収周波帯に対応する周波帯の光を生じさせる。光療法の付与を始めるのに先立って若しくは直後に、基線超音波画像が、病気に冒された組織に対するPDTの効果が生じた後に作成されたその後の超音波画像と比較するために作成される。



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

体内治療部位の状態に応じて光療法を修正することができる、患者の体内治療部位の病気に冒された組織に対して光療法を付与する方法であって、

- (a) 予め定められた周波帯の範囲内の光を放出する光源を供給する工程と、
  - (b) 光源によって放出される光の予め定められた周波帯に対応する特定光吸収周波帯を有している光反応性を持った光反応薬剤を患者に付与する工程と、
  - (c) 長時間にわたって光源の光を病気に冒されている組織に付与する工程と、
  - (d) 少なくとも光付与が始まった後の一回を含む複数回で、各画像が体内治療部位の状態を示すよう対応する多数の画像を作り出すために体内治療部位の超音波スキャンニングを行う工程と、
  - (e) 光付与が始まった後の一回で作成された体内治療部位の画像を、初期時に作成された画像と比較することによって体内治療部位の変化を発見する工程と、
- を備えたことを特徴とする患者の体内治療部位の病気に冒された組織に対して光療法を付与する方法。

**【請求項 2】**

超音波スキャンニングを行う工程は、体内治療部位が後に付与される光のあらゆる影響を経験するのに先立って、光付与が始まる前に体内治療部位のスキャンニングを行う工程を含み、このことにより、体内治療部位の病気に冒された組織の基線画像を作り出すことを特徴とする請求項 1 記載の方法

**【請求項 3】**

超音波スキャンニングを行う工程は、相当な量の光が与えられる前に体内治療部位のスキャンニングを行う工程を含み、このことにより、病気に冒された組織が光によって相当な影響を受ける前に体内治療部位の病気に冒された組織の準基線画像を作り出すことを特徴とする請求項 1 記載の方法

**【請求項 4】**

光源は、少なくとも一つの光放出源を具備するプローブを有し、  
前記プローブは、病気に冒された組織内で間質的に注入されるように適合させられている事を特徴とする請求項 1 記載の方法。

**【請求項5】**

光源はオプティカルファイバーを有しており、

このオプティカルファイバーは、病気に冒された組織へ間質的に挿入され、かつ、オプティカルファイバーの近位端において患者の体外に配列されている光放出源から、治療部位に光を運ぶように適応させられている遠位端を有することを特徴とする請求項1記載の方法。

**【請求項6】**

光源は、光療法が付与されている間、患者の体外に配列されており、

予め定められた周波帯は、体内治療部位上の正常な組織を突き進むのに十分な長さの波長を含み、これにより、病気に冒された組織に到達することを特徴とする請求項1記載の方法。

**【請求項7】**

超音波スキャンニングを行う工程は、一定間隔をあけて多数回実行されており、

一定間隔があけられているスキャンニング時の少なくとも一部は、光療法が付与されている間に存在することを特徴とする請求項1記載の方法。

**【請求項8】**

発見された体内治療部位の変化に応じて光療法を修正する工程を更に備えていることを特徴とする請求項1記載の方法。

**【請求項9】**

光療法を修正する工程は、

- (a) 体内治療部位に付与される光の強度、
  - (b) 付与される光の周波数、
  - (c) 連続する時間間隔の各々の間における光源によって付与される光の持続性、
  - (d) 光の付与を終了させることによる光の付与
- のうち少なくとも一つを修正する工程を有することを特徴とする請求項8記載の方法。

**【請求項10】**

光療法を修正する工程は、血流停滞が正常な組織に隣接した体内治療部位の範

囲で認められると、病気に冒された組織への光の付与を終了させる工程を含むことを特徴とする請求項8記載の方法。

【請求項11】

光療法を修正する工程は、体内治療部位の変化が好ましいものよりも少ない場合には、患者に対する光反応薬剤の更なる投与を付与する工程を含むことを特徴とする請求項8記載の方法。

【請求項12】

治療部位への好ましい変化は、

- (a) 体内治療部位の病気に冒された組織の塊の減少、
- (b) 体内治療部位の病気に冒された組織への血流の減少、
- (c) 体内治療部位の病気に冒された組織の壊死の徴候、

のうち少なくとも一つを含むことを特徴とする請求項11記載の方法。

【請求項13】

体内治療部位の変化を発見する工程は、基線画像を、体内治療部位の病気に冒された組織への光の付与の始まりの後の相当な時間後に作成された画像と比較する工程を含むことを特徴とする請求項2記載の方法。

【請求項14】

体内治療部位の変化を発見する工程は、準基線画像を、体内治療部位の病気に冒された組織への光の付与の始まりの後の相当な時間後に作成された画像と比較する工程を含むことを特徴とする請求項3記載の方法。

【請求項15】

病気に冒された組織は腫瘍を含み、

さらに、腫瘍内の虚血帯域の範囲を定めるために体内治療部位の変化を再検討する工程を備え、

前記虚血帯域は、光療法によって作り出されることを特徴とする請求項1記載の方法。

【請求項16】

再検討を行う工程は、虚血帯域の縁が腫瘍を囲む正常な組織に対して進行する速度を定める工程を含むことを特徴とする請求項15に記載の方法。

## 【請求項 17】

虚血帯域が正常な組織の縁を含んだ後においてのみ光療法を終了させる工程を更に備え、このことにより、腫瘍の再生が起こらないことを保証することを特徴とする請求項 15 記載の方法。

## 【請求項 18】

患者の体の超音波スキャンを行う工程を更に備え、このことにより、光療法を直接付与する目的で、病気に冒された組織の位置及び範囲のうち少なくとも一つを定めることを特徴とする請求項 1 記載の方法。

## 【請求項 19】

患者の体内部に超音波プローブを配置する工程を更に備え、このことにより、体内治療部位の超音波スキャンを行う工程を実行することを特徴とする請求項 18 記載の方法。

## 【請求項 20】

超音波スキャンを行う工程の前に、患者に超音波コントラスト薬剤を付与する工程を更に備え、

前記超音波コントラスト薬剤は、多数の画像で示されている体内治療部位の分析を促進することを特徴とする請求項 1 記載の方法。

## 【請求項 21】

体内治療部位の状態に応じて光療法を修正することができ、患者の体内の体内治療部位の病気に冒された組織に長時間にわたって光療法を付与する方法であって、

(a) 予め定められた周波帯の範囲内で光を放出する間質性光源を病気に冒された組織内に配置する工程と、

(b) 間質性光源によって放出される光の周波帯であって予め定められた周波帯に応じた特定光吸収周波帯を有している光反応性をもった光反応性薬剤を患者に付与する工程と、

(c) 間質性光源が体内治療部位の病気に冒された組織に長時間わたって光を付与する工程と、

(d) 各画像が

( i ) 病気に冒された組織の容積、  
( i i ) 病気に冒された組織と正常な組織の間の境界、  
( i i i ) 体内治療部位での血流パターン、  
のうち少なくとも一つを示すものであって、体内治療部位に光が付与される前の一回および体内治療部位への光の付与が始まった後の一回を含む複数回で、対応する多数の画像を作り出すために体内治療部位の超音波スキャンを行う工程と、  
( e ) 光療法が始まった後の実質上一回で作成された体内治療部位の画像を、初期時に作成された画像と比較して体内治療部位の変化を発見する工程と、  
を備えたことを特徴とする方法。

【請求項 2 2】

発見された体内治療部位の変化に応じて光療法を修正する工程を更に備えたことを特徴とする請求項 2 1 記載の方法

【請求項 2 3】

修正する工程は間質性光源を再配置する工程を有し、このことにより、体内治療部位で病気に冒された組織に長時間にわたって光を付与した後に、生存しているものとして識別された病気に冒された組織を選択的に治療することを特徴とする請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 4】

間質性光源は、光放出源を含む光放出プローブを有し、  
オプティカルファイバーが、患者の体外に配列されている光放出源に接続していることを特徴とする請求項 2 1 記載の方法。

【請求項 2 5】

修正する工程は、間質性光源によって病気に冒されている組織に付与されている光の強度を変える工程を有することを特徴とする請求項 2 2 記載の方法。

【請求項 2 6】

修正する工程は、病気に冒された組織に対する光の付与を終了させる工程を有することを特徴とする請求項 2 2 記載の方法。

【請求項 2 7】

修正する工程は、患者に対する光反応薬剤を更に服用する工程を有することを特徴とする請求項22記載の方法。

【請求項28】

修正する工程は、間質性光源が病気に冒された組織に光を付与する多数の時間間隔の各々の持続性を変える工程を有することを特徴とする請求項22に記載の方法。

【請求項29】

病気に冒された組織は腫瘍を含み、

修正する工程は、光療法によってもたらされた腫瘍の範囲内の血流減少帯域が、腫瘍の境界に近づいていることを示す変化を発見した時に、少なくとも行われることを特徴とする請求項22に記載の方法。

【請求項30】

病気に冒された組織は腫瘍を含み、

修正する工程は、少なくとも、腫瘍内の虚血帯域が腫瘍の周囲の正常な組織の縁を含むことを示す変化を発見した場合に、体内治療部位の病気に冒された組織への光の付与を終了させる工程を有することを特徴とする請求項22に記載の方法。

【請求項31】

超音波スキニングを行う工程は、一定の間隔を有する複数回で実行され、

体内治療部位の連続的な超音波スキャン相互間のインターバルは経験的に決定されることを特徴とする請求項21記載の方法。

【請求項32】

超音波コントラスト薬剤を付与する工程をさらに備え、このことにより、多数の画像で描写された治療部位の分析を促進することを特徴とする請求項21記載の方法。

【請求項33】

超音波スキニングをする工程は、患者の体上の実質的に相違する個所で超音波スキニングを行う工程を有し、このことにより、相違する個所からの超音波画像が作成されることを特徴とする請求項21記載の方法。

**【請求項 3 4】**

体内治療部位の病気に冒された組織に光を付与する工程は、病気に冒された組織の相当な部分が生存することを多くの画像が示す間は、続行することが認められることを特徴とする請求項 2 1 に記載の方法。

**【請求項 3 5】**

長時間は、少なくとも 1 時間であることを特徴とする請求項 2 1 に記載の方法。

**【請求項 3 6】**

長時間は、少なくとも 1 2 時間以上であることを特徴とする請求項 2 1 に記載の方法。

**【請求項 3 7】**

患者の体内に超音波変換器を配置する工程を更に備え、  
超音波スキャニングを行う工程は、体内に配置された前記超音波変換器を使用して実行されることを特徴とする請求項 2 1 に記載の方法。

**【請求項 3 8】**

患者の体の超音波スキャニングを行う工程を更に備え、このことにより、病気に冒された組織の位置及び範囲のうち少なくとも一方を定めることを特徴とする請求項 2 1 に記載の方法。

**【請求項 3 9】**

患者の体内の体内治療部位の病気に冒された組織に光療法を付与するシステムであって、

- ( a ) 前もって定められた周波帯の範囲内で光を生成する光源と、
- ( b ) 前もって定められた光源の周波帯に対応した特定吸収周波帯を有する光反応薬剤であって、光源からの光によって活性化された場合に病気に冒された組織を破壊する光反応薬剤と、
- ( c ) 超音波の波動を生成して、超音波の波動が患者の体内の病気に冒された組織から反射された時に反射された波動を受け取る超音波変換器であって、反射された波動に応じて出力信号を作り出す超音波変換器と、
- ( d ) 出力信号を受け取るために超音波変換器に接続したディスプレイであって



、光療法によってもたらされた病気に冒された組織の変化を、相違する時間に作られた画像の比較によって発見することができるようにするための光療法の付与の間、患者の体内の病気に冒された組織の多数の画像を作成するように適応させられたディスプレイと、  
を備えたことを特徴とする患者の体内の体内治療部位の病気に冒された組織に光療法を付与するシステム。

【請求項40】

超音波変換器は、たくさんの画像を生成するために、患者の体外で、配列されるときにも使用されるように適応させられていることを特徴とする請求項39に記載のシステム。

【請求項41】

超音波変換器は、多くの画像を生成するために、患者の体内に配置されるように適応させられていることを特徴とする請求項39に記載のシステム。

【請求項42】

超音波変換器は、ドップラータイプ変換器を有するとともに、ディスプレイにカラー超音波画像を生成するように適応させられていることを特徴とする請求項41に記載のシステム。

【請求項43】

光源は、患者の体内に挿入されるように適応させられた間質性プローブを有することを特徴とする請求項39に記載のシステム。

【請求項44】

光源は、病気に冒された組織に光を付与するためにレーザーとオプティカルファイバーとを有し、レーザーによって生成された光は患者の体に運ばれることを特徴とする請求項39に記載のシステム。

【請求項45】

光源は、患者の体外で使用されるように適応させられており、  
前もって定められた周波帯の範囲内で光源によって生成された光は、体内治療部位上の組織を突き進むのみ十分な長さの波長を有する光を含むことを特徴とする請求項39に記載のシステム。

**【発明の詳細な説明】****【0001】****【発明の属する技術分野】**

本発明は、一般に体内の病気に冒された組織の状態を監視するための超音波変換器の使用に関し、特に、治療部位の医療的な治療が経過する間における、体内治療部位の状態の監視に関する。

**【0002】****【従来の技術】**

光力学的療法(PDT)は、患者に対して前もって付与された光反応性薬剤(photoreactive agent)によって吸収される光を使用して、病気に冒された組織や腫瘍を破壊する際に有効なものとして示されている。光反応性薬剤は、選択的に優先的に、異常なもしくは病気に冒された組織によって吸収され又は結合する。そして、光反応性薬剤は、患者に与えられる光の周波帯に一致する周波帯を特徴的に吸収する。光によって反応が促進されると、光反応性薬剤は、一量状態の酸素(singlet oxygen)のような、異常な組織を破壊する合成物を生成する。

**【0003】****【発明が解決しようとする課題】**

PDTの初期作業の大半は表面傷害の治療に注がれているが、もしかしたらもっと重要な適用は、患者の体内の腫瘍の内側を破壊することにあるかもしれない。多数のオプティカルファイバーにつながれている外部レーザーからの光を使用して、PDTを間質的に(interstitial)施してもよい。オプティカルファイバーは、患者の体内の腫瘍の塊に光を運ぶ。しかしながら、間質性PDTは、非常に限られた基準において、前臨床的にそして臨床的に使用されている。正常な組織に対する意図しないダメージ、腫瘍の再生、効能の欠如、そして比較的大きな腫瘍の塊に対して十分な光の放出を保証するための多数のオプティカルファイバーの外科的な取り付けに関連する外科的な危険を含むいくつかの重要な問題と、腫瘍学の間質性PDTに関する臨床的な適用と、は関連している。腫瘍の範囲内においてそして腫瘍を囲む正常な組織の範囲内における、光反応性薬剤の非等質的な分布と異質な腫瘍組織に対する光の強度および浸透度の差異のために、PDTが行われて

いる間に、正常な組織に対するダメージが起こる可能性があり非常に変化しやすい。腫瘍の一部は破壊されるかもしれないが、腫瘍の他の部分が生き残って生存するかもしれない。そして、破壊されていない腫瘍細胞は、腫瘍の塊の再集合および再生をもたらす。意図していない正常な組織の破壊は、腫瘍を完全に破壊して正常な組織を救うという意図している目的と反対の重大な結果をもたらす可能性がある。

#### 【0004】

正常な組織に関係する腫瘍の境目をPDTを施し始める前に決定可能な方法として、腫瘍の蛍光発光の監視が、従来技術において提案されている。しかしながら、従来技術では、病気に冒された組織の破壊経過をリアルタイムで診断してPDTの効果を監視することの教示はない。そしてまた、腫瘍におけるの光分布の効果を決定する方法のいかなる教示もない。腫瘍の状態の監視を提案する他の方法は、腫瘍に供給されている脈管内の血流を監視するための放射性分類薬剤(radioactive-labeled agent)の使用を含んでいる。これらの方法は、反復に対する適応性の欠如、腫瘍と正常な組織との間の境界における不十分な分析、そして不都合な画像の補足をもたらす。通常、そのような方法を実行するためには、画像装置が取り付けられていたり患者に近接して比較的大きな画像装置を動かすことが可能なように特別に作られた一続きの部屋に、患者を運ぶ必要がある。また、患者への放射性核種の繰り返しの注入による毒性は重要なことである。なぜならば、いったん注入された放射性核種は、血栓された中に閉じこめられて治療部位の脈管を塞ぐ。そして、さらなる脈管の閉塞を診断するために、他のものの注入によって閉じこめられた放射性核種を素早く取り除くための実際的な方法はない。

#### 【0005】

従って、治療の進行時に腫瘍破壊の範囲の変化を診断して正常な組織の周辺に対するダメージを回避するための間質性PDTのリアルタイムでの監視に関する実際的な方法は、従来技術では明らかにされていない。一般に、光反応性薬剤は丸薬として与えられている。さらなる服用を与える場合に比べて、患者の体内の丸薬を、後に制御可能なものとして他のものに变化させることができない。PDTを施す際の利用可能な制御は、光の強度や、付与する光の持続や、光を付与するタ

イメージや、治療部位に与える総光量に関するもののみである。従って、PDTを続けている間に治療部位の変化に応じてこれらのパラメーターの一つ若しくはそれ以上を変えるため、体内の治療部位のリアルタイムな監視を可能にするPDTを提供する技術を発達させることは好ましいであろう。そのような方法によれば、治療部位と腫瘍を破壊する際の経過における腫瘍とに関して、実際的でコスト効率良く非間質的PDTの効果の決定をもたらす。そして、患者に対して最小の危険度で重要な臨床的利点を提供するために、1つもしくはそれ以上の上述のパラメータを変える際のガイダンスをもたらすであろう。

#### 【0006】

##### 【課題を解決するための手段】

本発明の方法は、患者の体内の体内治療部位の病気に冒された組織に対する長時間にわたる光療法の付与に関して定められており、光療法は、体内治療部位の状態に応じて修正される。その方法は、予め定められた周波帯の範囲内にある光を放出する光源を提供する工程を含んでいる。光源によって放出される光の周波帯であって予め定められた周波帯に対応する、特定光吸収周波帯を有する光反応薬剤が、患者に与えられる。その後、光源の光が病気に冒された組織に与えられて、光療法が長時間に渡って続けられる。光の付与を開始した後の一回を少なくとも含む多数回で、沢山の画像を作るために体内治療部位は超音波スキャンされる。この画像の各々は、その時の体内治療部位の状態を示している。光療法の付与を開始した後のある時間に作られた体内治療部位の画像を初期時に作られた画像と比較することによって、体内治療部位の状態の変化が発見される。それから、このように発見された体内治療部位の変化に応じて、光療法が修正される。

#### 【0007】

病気に冒された組織が光療法のいかなる影響も経験する前に、体内治療部位の病気に冒された組織の基線画像を作るために、超音波スキャンを行う工程は、光療法の付与を始める前に体内治療部位のスキャンを行う工程を含んでいることが好ましい。体内治療部位の変化を定めるために、基線画像は、光療法の付与を開始した後の実質的には一回で作られた後の画像と比較される。あるいは、光療法によって病気に冒された組織が実質的に影響を受ける前に体内治療部位

の病気に冒された組織の準基線画像を作るために、光療法の大半が与えられる前に体内治療部位のスキャンを行うこともできる。この場合、準基線画像を光療法の付与の開始後の実質的な一回で作られたその後の画像と比較することによって、体内治療部位の変化が定められる。本発明の一つの実施の形態として、光源はプローブを有し、このプローブには、少なくとも一つの光源が配置されており、体内治療部位の病気に冒された組織の範囲内で間質的に挿入されるようにプローブは適応させられていることが好ましい。あるいは、光源はオプティカルファイバーを有し、このオプティカルファイバーは、病気に冒された組織に間質的に挿入されるように末端が適応させられており、このため、患者の体外に配置された光放出源から治療部位へ光を運ぶことができる。更なる実施の形態として、光療法を付与している間は光源が患者の体外に配置されており、患者の体内に侵襲的に配置されるオプティカルファイバーやプローブを使用しなくても、前もって定められた周波帯は、体内治療部位上の正常な組織を突き進むために十分に長い波長を含んでいる。

【0008】

また、超音波スキャンを行う工程は、少なくとも光療法が付与されている間にその一部が生じている、一定の間隔がつけられた多数回で実行されることが好ましい。

【0009】

体内治療部位に与えられる光の強度、及び／又は、付与される光の周波数、及び／又は、光が付与される持続時間を修正する工程を、光療法を修正する工程が有することが好ましい。光療法を修正する工程は、例えば正常な組織に隣接する体内治療部位の範囲で血流の停滞が認められる場合に、病気に冒された組織への光の付与を終了させる工程を含むことが可能であることが好ましい。あるいは、もし、望んでいたよりも体内治療部位の変化が少ない場合には、光療法を修正する工程は、患者に光反応薬剤の更なる追加を与える工程を含むことが可能である。望んでいた体内治療部位の変化は、体内治療部位の病気に冒された組織の塊の減少、及び／又は、体内治療部位の病気に冒された組織への血流の減少、及び／又は、体内治療部位の病気に冒された組織の壊死の徴候を含むことが好ましい。

## 【0010】

本発明の多くの応用として、病気に冒された組織は腫瘍を含むであろう。そして、本発明の応用としての方法は、光療法によって作られた腫瘍の虚血帯域の範囲を定めるための、体内治療部位の変化を再検討する工程を含むであろう。その場合、腫瘍の周囲の正常な組織に向かって広がる虚血帯域の縁の速度を決定することが適当かもしれない。腫瘍のいくつかのタイプに関して、腫瘍の再生が生じないことを保証するために、光療法は、虚血帯域が正常な組織の縁を含んだ後のみ終了させられるだろう。

## 【0011】

また、その方法は、体内治療部位の3次元画像(3D)を作成するために、体内治療部位のスキャンを行う工程を含んでいる。それから、体内治療部位の3D画像を再検討して、光療法によって形成された梗塞形成帯域の範囲を決定する。いくつかの場合において、その方法は、さらに、超音波スキャンを行う工程の前に、患者に超音波コントラスト薬剤を与える工程を含んでいる。超音波コントラスト薬剤は、多数の画像で示されている体内治療部位の分析を促進する。

## 【0012】

本発明の更なる側面は、患者の体内の体内治療部位の病気に冒された組織への光療法の付与に関するシステムに向けられている。そのシステムは、通常は、上述した方法の工程と調和して種々の機能を果たす要素を含んでいる。

## 【0013】

## 【発明の実施の形態】

以下で詳述されている参照によって一層よく理解されるのと同様に、添付した図面と関連させると、この発明の様々な側面や沢山の付随するメリットが更に容易に認識されるであろう。

## 【0014】

図1に示すように、システム10は、療法が続けられている間、光療法の事態をリアルタイムで監視するというPDTの付与について、図示したものである。この実施の形態では、可変的な強度/可変的な持続性を有するレーザー光源12を

有しており、これにより予め定められた周波帯を有する光を生成する。

【0015】

患者に対してPDTを付与するために、光療法を始める前に、患者に光反応性薬剤が与えられる。

【0016】

適切な光反応性薬剤は、限定されるものではないが、インドシアニングリーン(indocyanine green)、トルイジンブルー(toluidine blue)、ポルフィリン(porphyrins)、フタロシアニン(phthalocyanines)、アミノレブリン酸のようなプロドラッグ(prodrugs such as aminolevulinic acid)、塩素(chlorins)、テキサフィリン(texaphyrins)、プルプリン(purpurins)、ベンゾポルフィリン(benzoporphyrins)、フェノチアジン(phenothiazines)、そして他の光反応的な色素および合成物を含んでいる。また、上述した光反応性薬剤に加えて、体内の治療部位の異常組織に応じて選択的に結びつけて使用されうる目標とされる光反応性薬剤が熟考される。そのような目標とされる光反応性薬剤は、目標とされていないタイプの光反応性薬剤を用いる場合に通常要求されるであろう量よりも非常に少ない量を使用することができるので、好ましい。用いられる光反応性薬剤は、分離した病害や腫瘍への適切な間質的注入によって通常与えられ、または、静脈注入や動脈内への注入によって与えられる可能性がある。目標とされる光反応性薬剤は、一般に、患者の体内の異常組織や悪性細胞器官の抗原と特に結合することを目的としている抗体を含む。そのような目標とされている光反応性薬剤に関する詳細は、一般に割り当てられている以下の米国特許出願において明らかにされている。すなわち、シリアルナンバー09/078,329で1998年5月13日にファイルされた「目標とされた放射性核種の制御された活性化」のタイトルを有する米国特許出願(Serial No.09/078,329, filed May 13,1998, entitled"Controlled Activation of Targeted Radionuclides")、シリアルナンバー60/116,234で1999年の1月15日にファイルされた「目標とされた経皮的ガン種療法」のタイトルを有する米国特許出願(Serial No.60/116,234, filed January 15,1999, entitled"Tageted Transcutaneous Cancer Therapy")、シリアルナンバー60/116,235で1999年の1月15日にファイルされ

た「非侵略的な導管の療法」のタイトルを有する米国特許出願 (Serial No.60/16,235, filed January 15,1999, entitled "Noninvasive Vascular Therapy" ) 、において明らかにされている。

【0017】

これら三つの係争中の特許出願の各々における詳細や図を含む発表は、参照として特にここに組み入れられる。

【0018】

患者に付与される光反応性薬剤は、治療部位の異常組織で吸収され及び / 又は特に目標とされ、その結果そこに結合する。そして、この光反応性薬剤は、可変的な強度 / 可変的な持続性のレーザー光源 12 によって生成される予め定められた周波帯の光に一致する特定光吸収周波帯を有するであろう。この光は、外部源から、末端 16 においてクラディングが取り除かれているオプティカルファイバー 14 を通って運ばれる。このため、図 1 の矢印 18 によって図示されているように、レーザー源からの光は、オプティカルファイバーの末端から発せられる。オプティカルファイバー 14 の末端 16 は、外科的な切り目 ( 図示せず ) を経て皮膚層 22 を通過させて、腫瘍 20 に挿入されている。腫瘍 20 は、患者の体内の皮下体 (subdermal volume) 24 に位置している

本発明のカギとなる面は、より紋切り型な PDT と対照的に、数時間という期間あるいは数日という期間にわたって付与される PDT に特に適切であるということである。ここでいう紋切り型の PDT は、通常、比較的高い強度の光源を用いており、より短時間で治療部位に高強度の光を与える。本発明の関連で、レーザー光源は、体内の治療部位に与える光のパルスの強度及び / 又は持続性を調節可能であることがさらに好ましい。連続的にエネルギーが与えられている光源といっても、本発明と関連して内側もしくは外側のいずれかに使用してもよく、光療法が長期間にわたって与えられて、光パルスの連続、若しくは一定時間の間隔がけられた短期間の光 ( 数秒から数分 / 一定の期間 ) を含んでおり、あるいは、比較的低強度の光の連続的な放出を含んでいる。例えば、用いる光反応性薬剤の特徴や治療する腫瘍や病気に冒された組織の大きさによって、PDT の持続性は約 1 時間から 24 時間以上となるだろう。低強度の光を使用して PDT を付与することに



よって、あるいは、治療の長持続性期間にわたって一定時間の間隔が空けられて運ばれるやや高い強度の光のパルスを使用することによって、腫瘍に酸素や栄養を供給する血脈管構造の虚血が生じるであろう。そして、酸素の欠乏を通じて、最終的には、腫瘍や病気に冒された組織に死をもたらすであろう。PDTが進行すると、腫瘍や病気に冒された組織への影響は、梗塞の形成が広がっている帯域として進展するであろう。この梗塞の形成が広がっている帯域は、最終的には、腫瘍や病気に冒された組織の総容積を取り囲むであろう。

#### 【0019】

いくつかの例では、腫瘍を囲む正常な組織の縁を、梗塞形成帯域及び／又は血管虚血が取り囲むまでPDTを続けることは好ましいかもしれない。それによって、PDTが終了した後に存続し続けるかもしれない残りの病気に冒された組織細胞から腫瘍が再生しないという保険をかけている。あるタイプの腫瘍は、このような方法でさらに再生するかもしれず、これは結腸の悪性腫瘍の転移から成長した肝臓の腫瘍を含んでいる。従って、そのような腫瘍を治療することに関して、腫瘍を囲む正常な組織の縁を梗塞形成帯域が取り囲むまで、治療を続けることが好ましい。

#### 【0020】

また、本発明を実行することなく、非常に長くPDTを続けることによって無差別に正常な組織を傷つけることを回避することも重要であり、このことは十分に生じうる。さらに図1で図示されているように、システム10は超音波変換器30を含んでおり、この超音波変換器30は、ケーブル32を通じて超音波プロセッサおよびパワー供給部34と接続している。超音波変換器30によって作り出された信号は、超音波プロセッサおよびパワー供給部34によって処理されており、モニター36に映し出される超音波画像38が生み出される。超音波画像38を作り出すために、超音波変換器30は、皮膚層22を通じて体内皮下体24へ伝搬する超音波の波動40を生じさせる。これらの超音波の波動は、患者の体内における組織の密度変化によって反射され、超音波変換器によって受け取られる反射された超音波の波動42を生じさせる。超音波変換器は、これらの反射波動に応じて超音波画像38を作成するために使用される信号を生み出す。よ

り新しいタイプ超音波変換器は、3Dの超音波画像をモニターに映し出すことができる。それにより、超音波超音画像(the ultrasonic ultrasound image)を作成した時の腫瘍20の位置、範囲、および深さを示す。

#### 【0021】

リアルタイムで超音波画像を検討することによって、腫瘍20内におけるPDTの進展を監視することが可能になり、そして、療法の修正を決定する際に、PDTの効果を決めることが可能となる。例えば、可変的な強度/可変的な持続性のレーザー光源12は、生成した光の強度を変えること、及び/又は、光を生成する間の各時間間隔の持続性とオプティカルファイバー14を通じて腫瘍20に光を付与する間のそのような間隔の周波数とを増加させたり短くすること、を調節することが可能となっている。さらに、腫瘍20内の光反応性薬剤の集中が減少する時間によってPDTの効果が減少するので、患者に対する他の丸薬や光反応性薬剤の服用を付与することが必要な時若しくは必要かどうかを決定するために、超音波画像が診断される。

#### 【0022】

PDTの結果として腫瘍20内の変化をより好ましく監視するために、最初の超音波画像は、オプティカルファイバー14を通じた光療法の付与を始めるのに先立って、超音波変換器30を使用することにより作成されるであろう。この最初の超音波画像は、進行中のPDTの結果として腫瘍における変化の診断に対する基線画像として役立つであろう。あるいは、準基線画像が、腫瘍20に光を付与し始めた直後に、腫瘍の超音波スキャンによって作成可能となっている。なぜならば、その療法の間では、その段階で変化が最小となるであろうからである。

#### 【0023】

また、超音波変換器30は、超音波画像38の診断により腫瘍20や他の病気に冒された組織が配置されている体内の治療部位の位置を示すことに最初に用いられうることに注意すべきである。腫瘍の位置や範囲そして容積を突き止めることにより、治療の開始に先立って、腫瘍や他の病気に冒された組織に対するPDTの付与に関する様々なパラメータを決定することができる。腫瘍の位置を知るとは、腫瘍に対して正確に光を投与するように光源を配置することについても役

立つであろう。

【0024】

超音波変換器30は、患者の体50の体内腫瘍52の更なる超音波画像を作り出すために、再配置されうる。なぜなら、超音波変換器の再配置によって、体内の治療部位の範囲及び状態やPDTの結果をより明確に識別するための異なる観点が成し遂げられるからである。あるいは、また、図2に示すように、腫瘍に対して光を与えるためのオプティカルファイバー14の取り付けに、二つの超音波変換器30が、腫瘍52の位置、範囲、そして容積をより正確に定めることに役立つであろう。さらに、図2に示すように、PDTの効果をより明らかにする色々な位置から腫瘍の画像形成を行うことは、PDTの結果として、内科医(a medical practitioner)が、腫瘍や病気に冒された組織の変化をより決定的に診断することを可能にし、それによって、より正確なPDTの診断を得ることができる。

【0025】

もし、超音波画像の診断によって決定される体内治療部位の変化が、腫瘍や病気に冒された組織が十分に破壊されていることを示す場合、“PDTの修正”という考えには、PDTの終了を含むことが意図されていることに注意すべきである。適切な段階および時間でのPDTの終了は、さもなければ起こっていたかもしれない、患者の体内の正常な組織に対する療法の有害な効果を、回避するであろう。

【0026】

図3は、本発明の第2の実施の形態を図示するものであり、腫瘍56に埋め込まれた光プローブ58を使用して光療法を付与するものである。光プローブ58において、弾力的な基質62は多数の伝導性のトレース(traces)(図示せず)を含み、この伝導性のトレースは、電流(electrical current)を光放出ダイオード(LEDs)や他の光源に伝える。電流は、導線64を通じて外部のパワー供給部(図示せず)から運ばれてきており、皮膚層22を通して患者の体の外側へ広がる(若しくは、図示しない体内のパワー供給部へ広がる)。多数の光源は、フレキシブルな生物的適応性を有し、光学的に透明な包み66に取り囲まれており、光源によって放射される光を腫瘍56内の病気に冒されている異常な組織に投射する。適切な光反応性薬剤、例えば、上述した様々な目標に定められた又は目

標に定められていない光反応性薬剤が患者に投与される。腫瘍56の変化を内科医が決定可能な超音波画像が、超音波変換器30を再度用いて作成される。例えば、光プローブ58の周囲においてダッシュ線(a dash line)によって図示されている梗塞形成帯域68は、腫瘍56内で発達し、PDTの付与の結果が3時間で示される。梗塞形成帯域68は、超音波プローブ30によって作られた超音波画像で明らかにされており、PDTを施して6時間後に作り出されたその後の超音波画像と対比することができ、梗塞形成帯域68よりも十分に容積が大きい梗塞形成帯域60が示されている。以下に述べる更なるPDTで、腫瘍56の更なる変化をリアルタイムで監視することによって、内科医は、梗塞形成帯域が腫瘍56の限界に達した後に、体内の治療部位へのPDTの実行を終えることができる。それによって、正常な組織の周囲へのあらゆる反対の衝撃を最小化する。さらに、光プローブ58によって運ばれてくる光の強度の変化のようなPDTにおける適切な変化、もしくはPDTが行われている間にエネルギーが与えられている時間間隔の持続性は、超音波画像で観察される体内の治療部位における変化の機能として制御可能となっている。上述した第一の実施の形態と関連して、適切に、更なる光反応性薬剤を付与することが可能である。

#### 【0027】

ところで図4に言及すると、本発明の第3の実施の形態は、光療法を付与するために、例えば700nmよりも長い周波帯を含む周波帯にある比較的長い波長の光を放出するLEDs72の外部配列70が、体内腫瘍80に対して使用される。LEDs72は、可変的な強度や可変的な持続性を有するパワー供給部76からケーブル74を通じて供給される電流によってエネルギーが与えられている。そして、LEDsに供給される電流を変えるように、また、一定間隔の時間を調節するように若しくはPDTが施されている時にLEDsにエネルギーが与えられる一定時間を調節するように、パワー供給部76を選択的に制御することができる。図4に示すように、超音波変換器30は、外部配列70の背後で直接的に明らかにされており、皮膚層22を通して体内皮下体24へ伝播する超音波の波動40を生じさせる。腫瘍80は超音波の波動40を反射して、超音波変換器30によって受け取られる反射された超音波の波動42を生じさせる。そして、超

音波変換器30はそれに応じて出力信号を作り出し、腫瘍80をイメージする際にその出力信号が使用される。配列70によって作り出された光は、容易に体および腫瘍80へ突き進むために十分に長い波長を有している。そして、体および腫瘍80では、LEDs72によって生じさせられた比較的長い波長の光の周波帯に一致する特定吸収周波帯を有する光反応性薬剤を活性化する。

#### 【0028】

しかし、図6において図示されている本発明の他の具体例では、超音波変換器30を使用する代わりにドップラー超音波トリップ変換器(a Doppler ultrasound-tripped transducer)100が腫瘍80に挿入されており、外部超音波プロセッサおよび画像ディスプレイ(図示せず)から導線102によって運ばれくる信号によってエネルギーが与えられる。それ以外は、図4に示されているものと略類似している。ドップラー超音波トリップ変換器100は、例えば、5.5-10.0MHzの周波数に明敏な変換器を有しており、この変換器は2次元(2D)の画像形成(imaging)に加えて、十分なスペクトルおよびカラーのドップラーイメージング(Doppler imaging)を行うことができる。ドップラー超音波トリップ変換器100は、通常は上述したように、超音波の波動40を生じさせ、反射した超音波の波動42を受け取って、超音波画像を作成する際に使用される信号を作り出す。この超音波画像は、2Dであり、ドップラー流(Doppler flow)、速度、そして血管の周囲の血行力学を図示するためのカラーを含んでいる。上述したように、図6に示されているシステムは、また、配列70を使用して、患者の体内の治療部位において容易に皮膚層22を通過して腫瘍80に突き進む比較的長い波長の光78を与える。あるいは、また、超音波変換器100は、腫瘍に対して間質的に光を付与する光プローブ58もしくはオプティカルファイバー14のいずれかと一緒に使用されうる。

#### 【0029】

上述したように、本発明の重要な面は、病気に冒された組織を破壊する際そして腫瘍内の梗塞形成帯域を作り出す際に、内科医がPDTの効果をリアルタイムで監視することができるようにする能力である。図5は、本発明に従って長時間にわたって施されるPDTが、どのように血管90の虚血をもたらすかを図示したも

のである。血管90は、通常は、腫瘍94に酸素で処理された血液を供給する。この図において、血管90の全体の範囲を説明しようとする試みはなされていない。しかしその代わりに、腫瘍94の内部の至る所に広がる毛細血管の末端を示すことなく図を用いて説明している。コントラスト薬剤(a contrast agent)は、本発明に従って作られた超音波画像のコントラストを改良するために、患者に付与される。特に、そのような画像で脈管内の血流も描写されているコントラストを改良するために付与される。超音波画像を作り出す際の通常の技能を有する者には、この目的に合った適切なコントラスト薬剤が十分知られている。

#### 【0030】

腫瘍94へのPDTの付与の結果として、梗塞形成帯域96が腫瘍の内部において成長し、この梗塞形成帯域96は、ダッシュ線92によって境目が示される。長時間にわたるPDTの付与によって形成される梗塞形成帯域96の内側では、血管90の虚血が、血管を通じて閉塞血流を閉塞する。血管90の虚血部分は、平行線の陰影がつけられている領域90'によって示されている。更なるPDTが加えられると、梗塞形成帯域96の容積、および腫瘍に供給する血管の虚血部分は、増加し続ける。内科医は、超音波画像で示されるような腫瘍94の限界に接近する梗塞形成帯域に応じて、付与されている光の強度を適当に減じて、腫瘍94へのPDTの付与を終わらせるであろう。

#### 【0031】

PDTの経過および腫瘍や他の病気に冒された組織に対するPDTの効果を監視する能力が、療法の調整を甚だ容易にすることは明らかであろう。そして、内科医は、素晴らしいPDTの付与の調整を行うことができ、また、適切な時間でPDTを終えることができる。本発明に従って作られた超音波画像の利点がない場合には、もし一旦病気に冒された組織が破壊されてPDTが終了しなかった場合に、PDTの調整が、一般的に不正確なものとなり、患者に対して潜在的に危険なものとなる。本発明は、光療法の調整を可能にして、それによって正常な組織を傷つけることを避けることができる。

#### 【0032】

本発明は、その実施のより好ましい形態に関連して述べられている。しかしな

がら、通常の技能を有するいわゆる当業者は、特許請求の範囲内でたくさんの修正を加えたものを理解することができるであろう。従って、発明の範囲におけるあらゆる方法を、上述によって限定することを意図したものではない。その代わりに、発明の範囲におけるあらゆる方法は、請求項での言及によって専ら決定される。

### 【0033】

#### 【発明の効果】

以上説明したように、本発明によれば、 PDTの経過および腫瘍や他の病気に冒された組織に対するPDTの効果を監視することができ、療法の調整を甚だ容易にすることができる。そして、素晴らしいPDTの付与の調整を行うことができ、また、適切な時間でPDTを終えることができ、患者に対する危険を回避することができる。

#### 【図面の簡単な説明】

##### 【図1】

本発明の好ましい実施の形態の一つに対応し、間質性プローブおよび超音波プローブを示す概略図である。

##### 【図2】

患者の体上の異なる複数の位置から体内治療部位に行われる3D超音波スキャンの方法を示す概略図である。

##### 【図3】

超音波スキャンされている腫瘍への光療法の付与に使用される多数のLEDsを含む間質性プローブを示す概略図である。

##### 【図4】

超音波スキャンされている腫瘍を経皮的に照らすために使用されるLEDsの外部配列を示す概略図である。

##### 【図5】

腫瘍の梗塞形成帯域の範囲内でPDTによって閉塞された血管の一部を示す体内腫瘍の大いに拡張された部分を示す概略図である。

##### 【図6】

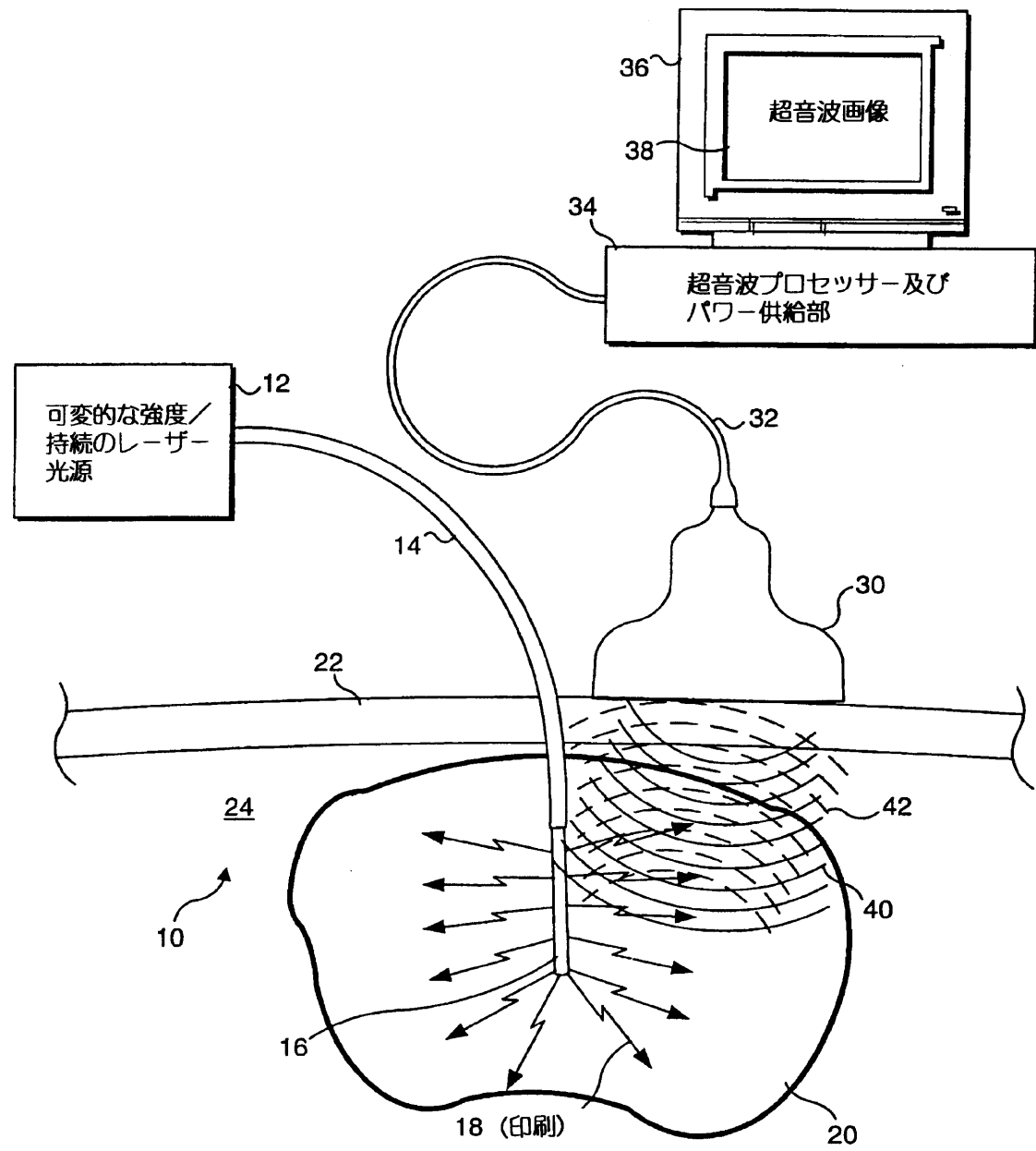
ドップラーワイヤー超音波プローブで超音波的にスキャンされている腫瘍を経皮的に照らすために使用されるLEDsの外部配列を示す概略図である。

【符号の説明】

- 10 システム
- 12 レーザー光源
- 14 オプティカルファイバー
- 16 オプティカルファイバーの末端
- 20、52、56、94 腫瘍
- 22 皮膚層
- 24 皮下体
- 30 超音波変換器
- 32 ケーブル
- 36 モニター
- 38 超音波画像
- 40 超音波の波動
- 42 反射された超音波の波動
- 50 患者の体
- 58 光プローブ
- 62 基質
- 64 導線
- 66 包み
- 68、96 梗塞形成帯域
- 70 外部配列
- 72 LEDs
- 74 ケーブル
- 76 パワー供給部
- 100 ドップラー超音波トリップ変換器

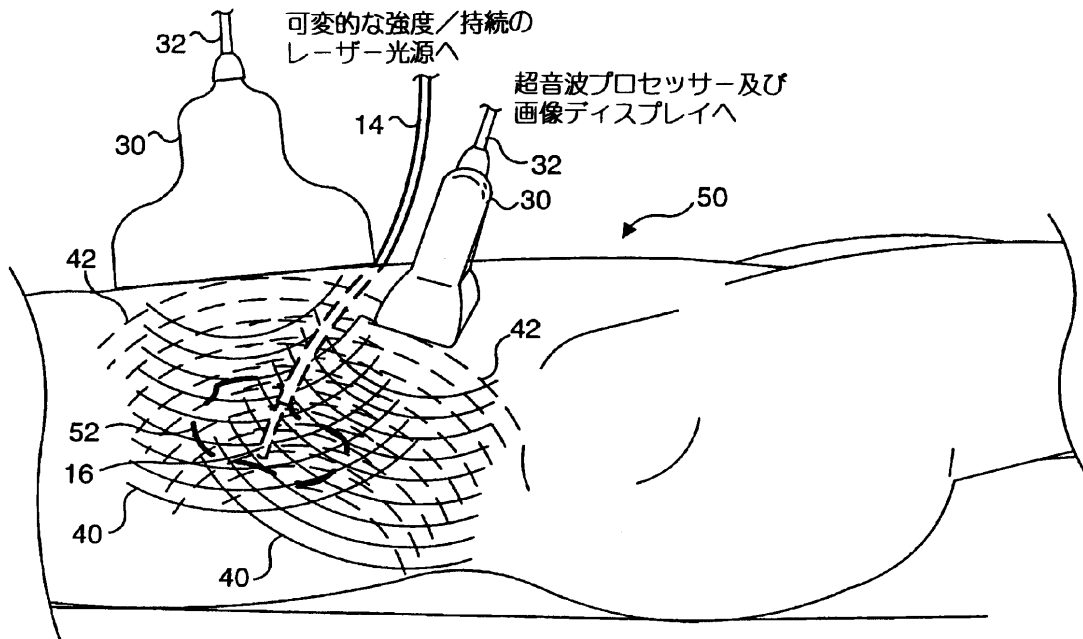


【図1】



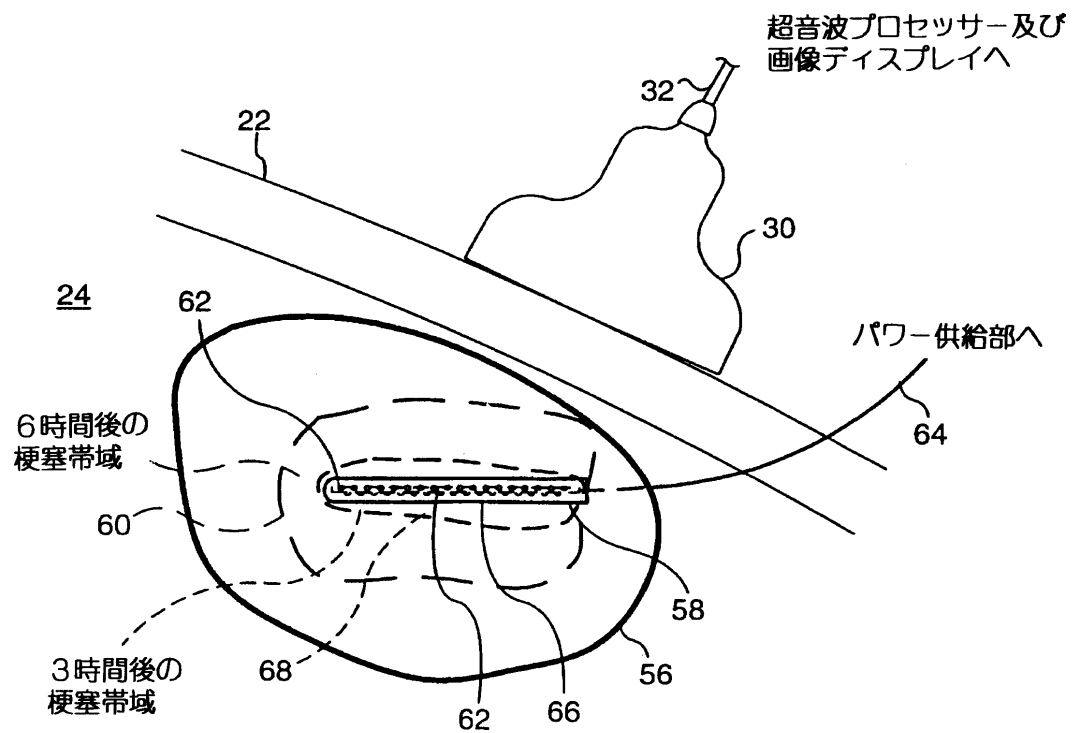
【図2】

超音波プロセッサ及び  
画像ディスプレイへ

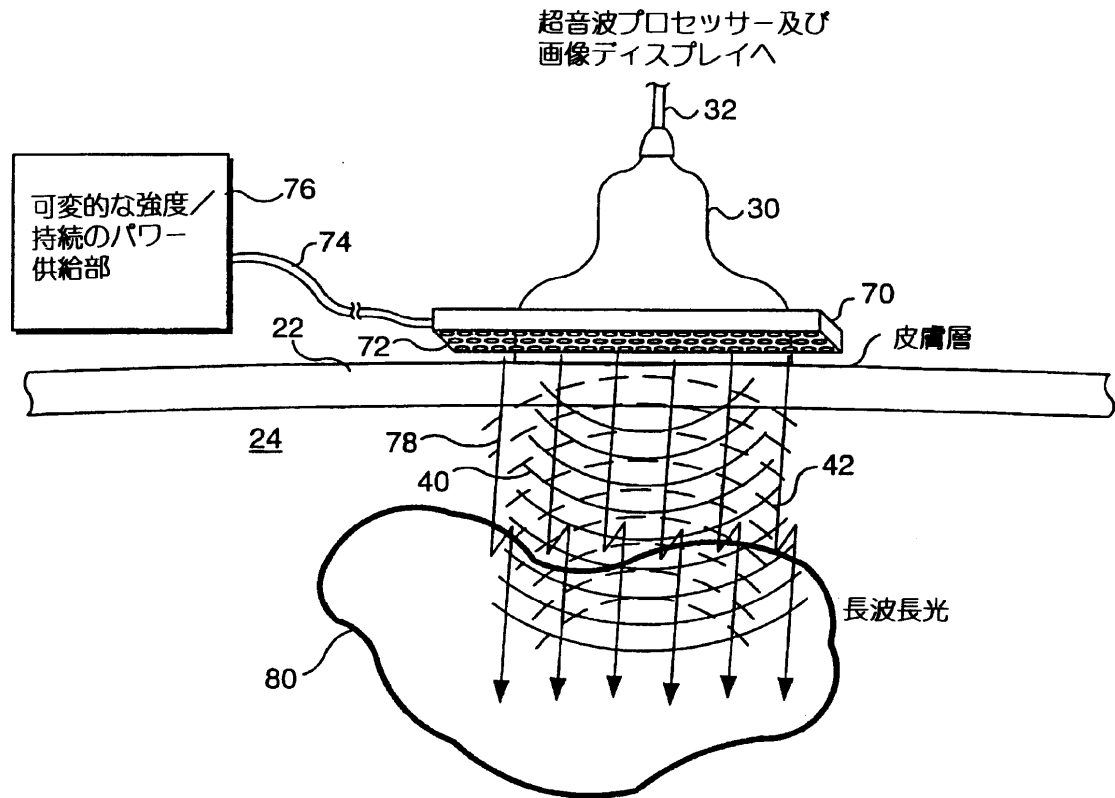


【図3】

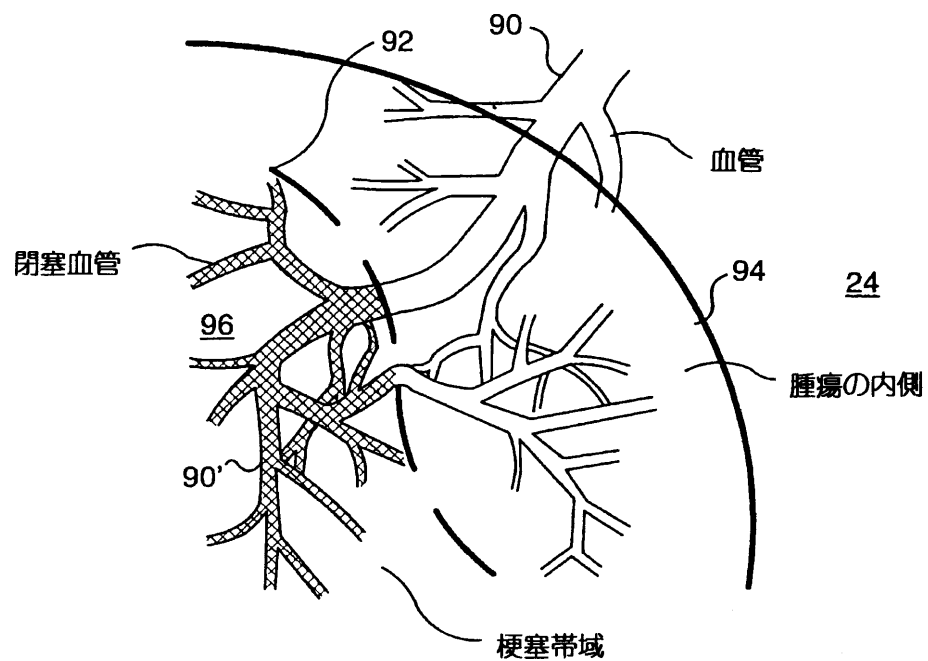
超音波プロセッサ及び  
画像ディスプレイへ



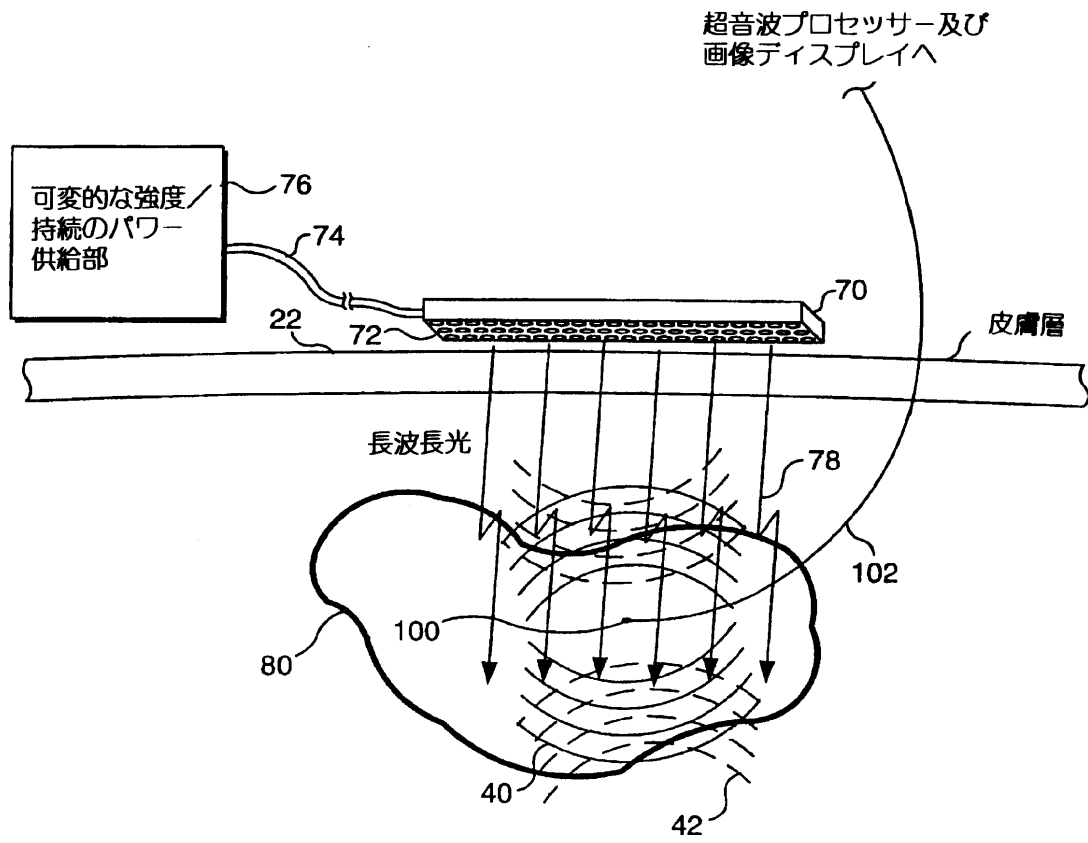
【図4】



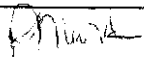
【図5】



【図6】



## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US00/14584
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(7) : A61B 17/36 US CL : 607/88 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 607/88 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5,474,528 (MESEROL) 12 December 1995, entire document.	1-45
Y	US 5,571,151 A (GREGORY) 05 November 1996, entire document.	1-39
Y	US 5,527,349 A (LANDRY et al.) 18 June 1996, entire document.	40-45
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input 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 document 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 31 JULY 2000		Date of mailing of the international search report <b>21 AUG 2000</b>
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer  AHMED M. FARAH Telephone No. (703) 305-5787

## フロントページの続き

F ターム(参考) 4C026 AA04 BB01 BB06 BB08 FF60  
4C082 RA02 RC01 RC06  
4C084 AA11 NA14 ZB26  
4C301 CC02 DD02 EE11 FF09 FF26  
GA01 JB22 KK21  
4C601 DE01 EE09 FE03 FF11 FF16  
GA01 JB34 JB35 KK12 KK18

专利名称(译)	实时监测持久的光动力疗法		
公开(公告)号	<a href="#">JP2003525074A</a>	公开(公告)日	2003-08-26
申请号	JP2001510378	申请日	2000-05-26
[标]申请(专利权)人(译)	光科学公司		
申请(专利权)人(译)	轻，科学公司		
[标]发明人	ジェイムズシーチャン		
发明人	ジェイムズ、シー.チャン		
IPC分类号	A61B18/20 A61B8/00 A61K41/00 A61N5/06 A61P35/00		
CPC分类号	A61N5/062 A61B8/06 A61B8/0833 A61N5/0601		
FI分类号	A61N5/06.E A61B8/00 A61K41/00 A61P35/00 A61B17/36.350		
F-TERM分类号	4C026/AA04 4C026/BB01 4C026/BB06 4C026/BB08 4C026/FF60 4C082/RA02 4C082/RC01 4C082/RC06 4C084/AA11 4C084/NA14 4C084/ZB26 4C301/CC02 4C301/DD02 4C301/EE11 4C301/FF09 4C301/FF26 4C301/GA01 4C301/JB22 4C301/KK21 4C601/DE01 4C601/EE09 4C601/FE03 4C601/FF11 4C601/FF16 4C601/GA01 4C601/JB34 4C601/JB35 4C601/KK12 4C601/KK18		
优先权	09/356938 1999-07-19 US		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

## 摘要(译)

要解决的问题：提供一种能够实时监控体内治疗部位的PDT。使用超声探头（30）监控长期光疗（PDT）的进度。超声图像显示了患者体内内部治疗部位的肿瘤（20）和其他患病组织内的梗塞区域的范围和体积。光从内部或外部光源施加到内部治疗部位。光源在与应用于患者的光恢复剂的特定吸收频带相对应的频带中产生光。创建基线超声图像，以便与在开始光疗之前或之后立即在发生PDT对患病组织的影响之后创建的后续超声图像进行比较。 ..

