

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4662631号
(P4662631)

(45) 発行日 平成23年3月30日 (2011.3.30)

(24) 登録日 平成23年1月14日 (2011.1.14)

(51) Int.Cl.		F I			
A 6 1 N	5/06	(2006.01)	A 6 1 N	5/06	E
A 6 1 B	18/20	(2006.01)	A 6 1 B	17/36	3 5 0

請求項の数 6 (全 15 頁)

(21) 出願番号	特願2000-563201 (P2000-563201)	(73) 特許権者	510293958
(86) (22) 出願日	平成11年7月29日 (1999.7.29)		プロヴェクタス デバイステック, インク
(65) 公表番号	特表2002-522110 (P2002-522110A)		.
(43) 公表日	平成14年7月23日 (2002.7.23)		アメリカ合衆国 テネシー州 37931
(86) 国際出願番号	PCT/US1999/017176		ノックスヴィル スイート A オーク
(87) 国際公開番号	W02000/007514		リッジハイウェイ 7327
(87) 国際公開日	平成12年2月17日 (2000.2.17)	(74) 代理人	100086368
審査請求日	平成16年8月6日 (2004.8.6)		弁理士 萩原 誠
審査番号	不服2008-28722 (P2008-28722/J1)	(72) 発明者	エイッチ クライグ ディース
審査請求日	平成20年11月10日 (2008.11.10)		アメリカ合衆国 テネシー州 37923
(31) 優先権主張番号	09/130, 213		ノックスビル ウィンドハムウェイ 1
(32) 優先日	平成10年8月6日 (1998.8.6)		006 アpartment 1517
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 光エネルギーを用いた色素沈着組織の治療装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

黒色腫及び他の色素沈着病変を含む特定量の組織を破壊するための装置であって、前記特定量の組織を光によって破壊するための、連続波又はパルスによる光源および光送達装置を含み、

前記特定量の組織に前記光のビームの方向づけを行い、

前記光は、800乃至1400nmの波長を有し、前記特定量の組織における色素沈着細胞の熱過負荷を促進するために選択され、前記熱過負荷が前記色素沈着細胞を殺傷することを特徴とする装置。

【請求項 2】

前記光源がレーザー光であることを特徴とする請求項 1 の装置。

【請求項 3】

前記レーザー光が一連の1つ又はそれ以上のパルスを含むことを特徴とする請求項 2 の装置。

【請求項 4】

前記レーザー光が450nm乃至1400nmの波長を発生させることを特徴とする請求項 2 の装置。

【請求項 5】

前記光送達装置は、実質的に組織表面に位置された前記特定量の組織に前記光を送達する装置であることを特徴とする請求項 1 の装置。

10

20

【請求項 6】

前記光送達装置は、実質的に組織表面よりも下に位置された前記特定量の組織に前記光を送達する装置であることを特徴とする請求項 1 の装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本出願は「分子薬の光活性化における改善された選択性のための方法」と称する 1996 年 10 月 30 日に出願された米国特許出願第 08 / 739 , 801 号の一部継続出願である。

【0002】

(技術分野)

本発明は、光エネルギー、さらに具体的に言えば、2光子励起を用いて色素沈着組織における色素の選択的光活性化により、かかる組織を治療するための方法及び装置に関する。この選択的光活性化を用いて、かかる色素の光脱色を行い、又はかかる色素の光生成物への光化学的転換を行うことができる。光脱色は、例えば、ほくろ、しみ、毛包み及び入れ墨に存在する色素により生じる望ましくない色素沈着を軽減又は除去する。光化学的転換は、色素沈着腫瘍における色素沈着組織など、色素沈着組織を破壊する光毒性生成物を生成する。本発明は、関連光学手段を用いて色素沈着組織の選択的熱破壊にも関する。

10

【0003】

(背景技術)

光脱色は、典型的に可視又は紫外線光による強い照射時に発生する光照射による色素沈着組織における色素沈着の一時的又は永続的軽減である。光脱色は、光活性色素が高着色状態から低着色状態に光化学的に転換されるときに生じる(脱色素沈着)。例えば、光脱色を用いて、ほくろや毛包に存在する望ましくない色素沈着を軽減又は除去し、又は入れ墨に存在する染料を破壊することができる。治療される組織は、刺激や細胞壊死など副作用のない限局性脱色素沈着を示すことが望ましい。しかし、可視又は紫外線光を用いた組織を脱色する従来の方法では、周囲組織の刺激や治療部位での瘢痕化の可能性を含めて望ましくない二次的な影響が生じた。

20

【0004】

光脱色とは対照的に、色素の光生成物への光化学的転換は、治療される組織における限局性細胞壊死の刺激を伴う。これは、典型的に強い可視又は紫外線光が照射感受性色素沈着組織に用いるときに生じる光照射によっても起こる。かかる限局性壊死は、腫瘍又は良性皮膚病変に存在するような疾患組織の選択的破壊に有効とみられる。

30

さらに具体的に言えば、色素沈着組織の重要なサブセットが、生命を脅かし治療がきわめて困難である黒色腫瘍など色素沈着腫瘍である。黒色腫は、早期に発見された場合は、標準の外科的、放射線的又は化学療法的な方法を用いて治療することができるが、これらの方法は依然として十分な有効性レベルを示すことはなく、健常組織に対する高レベルの二次的損傷をもたらす。したがって、比較的早期に発見された場合でも、予後は通常、不良である。

さらに、黒色腫が原発性腫瘍部位よりも下に転移した場合は、5年以上生存するのは患者の20%未満である。かかる黒色腫については、有効な治療法がない。かかる転移性黒色腫と診断された患者の生存は、治療的介入によっても診断後平均3~6か月である。

40

【0005】

さらに黒色腫の治療の難しさを増悪させているのは、白色人種における黒色腫の発生率が1年につき6%の割合で増加しているという事実である。これは現在、癌発生における2番目に速い増加率であり、わずかに女性におけるタバコ関連肺癌に次ぐ率である。現在、米国における黒色腫の生涯リスクは75人中1人である。したがって、黒色腫など原発性及び転移性の色素沈着腫瘍を治療するために、新しい効果的な治療様式が必要とされている。

【0006】

色素沈着組織を治療するための1つの可能な方法は、メラニン、それらの前駆体、及び他

50

の内因性または外因性の色素を必要とする。

さらに具体的に言えば、メラニンとして集合的に知られるヒトのいくつかの色素がある。メラニンの機能は、電磁照射（例えば、光）の有害な作用から組織を保護することである。しかし、メラニン及びその前駆体は光毒性生成物に転換することもできる。例えば、メラニン前駆体（5 - S C D）は、300 nm（紫外線光）照射に対する曝露後にD N に光結合することが示されている。さらに、5 - S C Dは紫外線（U V）照射及び酸素の存在下に化学的に不安定であることが示されており、（1）I型変種（光毒性的）又は（2）II型変種（光触媒的）の光毒性生成物が生成されうることを示している。

【0007】

また、多くの黒色腫細胞は非メラニン性である。これらの細胞はメラニン前駆体を生成するが、少量のメラニンのみである。少なくとも2つのメラニン前駆体（5 - S C D及びD I H C）によるD N に対する光毒性損傷（単鎖破断の誘発）が、U V光に対する曝露時に明らかにされている。非メラニン性細胞は、かかるメラニン前駆体（例えば、5 - S C D及びD I H C）で行われる光力学的治療法（P D T）により殺傷される。このため、黒色腫は光を介してエネルギーを送達することにより殺傷することができる。

10

【0008】

しかし、メラニン、メラニン前駆体、又は他の内因性色素の照射によるかかる光毒性反応の利用は従来、可能ではなかった。光活性化に必要とされるU V / 近U V光は、健常又は癌性皮膚（すなわち、2 ~ 3 mm以上）に透過することができない。さらに具体的に言えば、かかる光の不十分な透過により、皮膚腫瘍が3 mmよりも大きく、又は3 mmよりも深い患者に対する効果がほとんど得られていない。その結果、3 mmを超える腫瘍の患者の生存率は40 ~ 50%にすぎない。したがって、深さが1 mm未満である腫瘍の黒色腫患者の生存率は、3 mmを超える深さに位置しているか、又は3 mmを超える深さに拡大しているか、いずれかの腫瘍を有する患者の生存率よりも大幅に良好である。

20

【0009】

U V / 近U V光を用いた従来の光力学的方法は、メラニンの光転換を示し、色素沈着組織の殺傷を阻止するだけでなく、患者に対して潜在的に危険である望ましくない二次的な影響ももたらしている。例えば、U V光は遺伝物質に損傷を及ぼすチミジンダイマを生成することがある。D N 損傷は、黒色腫のような皮膚癌の主要な、かつおそらく唯一の原因である。U V光のメラニン吸収度は、この事態を阻止するようにデザインされている。しかし、U V光、化学療法、及び電離放射線は最近、腫瘍細胞の毒性を増大させることが示されている。その結果、U V光は（新しい誤差の生成のほかに）遺伝誤差を識別し補正するようにデザインされたメカニズムを不活性化しうるため、U V光で治療したときの腫瘍細胞の突然変異及び誤差率が大きくなる。したがって、従来の方法は、内因性色素を利用することで色素沈着組織を効果的に殺傷できないだけでなく、致命的となりうる副作用をもたらした。

30

【0010】

多くの場合、さまざまな光活性化方法の有効性は、同時光活性化及び限局性加熱（高熱）により顕著に増大することがわかっている。典型的に、治療ゾーンを正常温度よりも2 ~ 10 加熱することにより、P D Tの有効性は何倍にも増大する。しかし、かかる過熱のみでは、有意な治療効果が得られることは示されていない。これとは反対に、本発明の発明者は、治療ゾーンの組織及び組織成分のより正確な限局性加熱（すなわち、2 ~ 10 を超える温度上昇）が、治療される組織における熱過負荷を誘発することで治療効果が得られると考えている。

40

したがって、本発明の目的は、色素沈着組織における内因性色素を利用し、前記色素を選択的に光脱色する方法を提供することである。

【0011】

本発明の別の目的は、色素沈着組織における内因性色素を利用し、前記色素を光毒性生成物に光化学的に転換する方法を提供することである。

本発明の別の目的は、前記色素沈着組織周囲の健常組織における内因性色素を利用せず

50

に、色素沈着組織における前記内因性色素を利用する方法を提供することである。

本発明の別の目的は、前記色素沈着組織における高熱の限局性適用により、前記色素沈着組織における前記内因性色素の前記光化学的転換の有効性を増大する方法を提供することである。

本発明の別の目的は、前記色素沈着組織周囲の健常組織を傷つけることなく色素沈着組織を光熱的に破壊する方法を提供することである。

【0012】

(発明の開示)

本発明は、内因性色素を含有する特定量の組織又は物質の治療用の方法及び装置に関する。概して、典型的に、本発明では、腫瘍など特定量の組織における内因性色素による同時2光子励起の独特な特性を用いて、色素を選択的に光活性化する。

これにより、光活性化色素は光脱色又は光毒性生成物に転換することができる。かかる光活性化は色素の同時2光子励起によるものである。光活性化の原因となる光子は、一連の1つ又はそれ以上の超短パルスを含む光ビームを生成するレーザーにより得られることが好ましい。この光ビームは、治療される特定量の組織の位置及び範囲が正確に知られている場合は、集束光ビームであることができる。次いで、集束光ビームは組織の量の全体にわたって走査し、色素沈着組織の全体を治療することができる。または、組織の量の色素沈着組織の位置及び範囲が正確に知られていない場合は、非集束光ビームを用いることができる。

【0013】

別の実施例において、外因性光学的薬剤を特定量の組織に添加することができる。外因性薬剤は、同時2光子励起により光活性化することができる。外因性光学的薬剤の活性化は、内因性色素の有効性を増大する。

本発明のさらに別の実施例において、かかる光活性化の有効性は、色素沈着組織における高熱の限局性適用により増大する。

また、本発明のさらに別の実施例において、特定量の組織は色素沈着組織の熱過負荷を促進する光で治療される。熱過負荷は色素沈着組織を過熱し、これを殺傷する。

【0014】

(発明を実施するための最良の形態)

本発明は、光を用いた色素沈着組織を治療するための方法及び装置に関する。かかる治療として、以下の治療的価値の光化学的転帰があげられる：(1)光脱色による色素沈着組織中の望ましくない色素沈着の除去；及び(2)色素の光毒性生成物への光化学的転換による色素沈着組織の永続的破壊。さらに具体的に言えば、同時2光子励起を用いて内因性又は外因性色素を所望の光活性生成物に光化学的に転換することにより、所望の光脱色又は組織破壊を得る。光脱色を用いて、ほくろ、しみ、毛包及び入れ墨など組織の望ましくない着色を軽減又は除去する。光毒性生成物の生成を行って、健常な細胞をそのままにしながら色素沈着腫瘍細胞又は他の望ましくない組織を優先的に殺傷することができる。光脱色及び光毒性生成物の生成用に使用される本発明における方法及び装置では、実質的に所期の治療目標においてのみ異なる等しい光活性化メカニズムを利用することが重要である。

好ましい実施例において、本発明は同時2光子励起を用いて色素沈着組織中の色素を光活性化し、光脱色又は光毒性生成物を得る。

別の好ましい実施例において、本発明は関連光学手段を用いて、光熱手段を介して色素沈着組織を選択的に破壊する。

【0015】

同時2光子励起

「同時2光子励起」は、1種類又はそれ以上の光活性化薬剤又は色素を精製する1種類又はそれ以上の薬剤又は色素との単一超短パルスから発生する2光子の実質的に同時の相互作用の結果として生じる非線形の光学的励起である。「非線形の光学的励起」は、単一超短レーザーパルスにより得られる光子と1種類又はそれ以上の薬剤又は色素の相互作用の

10

20

30

40

50

結果として生じる励起プロセスを意味する。超短は、約10 ns未満を意味する。

【0016】

図1に示されているように、許容エネルギーレベル10に対する同時2光子励起は、薬剤と2つの光子12及び14の同時の複合相互作用により得られる一定のエネルギー E_1 の吸収時に、第1の許容電子エネルギーレベル16から光活性薬剤が励起されるときに生じる。両方の光子12及び14のエネルギーが同一である場合は、励起プロセスは「縮重する」と呼ばれる。2光子の同時相互作用は、約10フェムト秒(fs)の寿命の一過性の仮の状態20により仲介されると記載されている場合が多い。両方の光子がこの寿命中に薬剤と相互作用しない場合は、励起が生じることはなく、薬剤が励起状態 S_n (18)に達することはない。典型的に、項間交差、IX、が引き続き生じて励起状態を長寿命活性化状態 T_m にもたらし、そこから光化学的反應Rが生じうる。

それにより、同時2光子励起を用いて、通常、2つの近赤外線光子の同時吸収により単一のUV又は可視光子の吸収時に生じるプロセスを励起することができる。

【0017】

同時2光子励起プロセスの例は、600 nmでの2光子の同時吸収後に、励起メラニン前駆体のDNAへの結合(これは従来、300 nmでの単一光子を用いて励起されている)による基底電子状態から励起電子状態へのメラニン前駆体の促進である。

この例では、励起の確率は2光子12の第1及び2光子14の第2の即時又はピークパワーの生成物と関係がある。これは光化学的反應の形式、

分子_{基底状態} + 2h_{600nm} - 分子_{励起状態} (1)

で概念化することができ、基底状態における分子が600 nm、h_{600nm}での2光子の同時吸収後に励起状態に促進されることを示す。反応速度Rは、 $R = \frac{1}{[\text{分子}_{\text{基底状態}}]} [\text{h}_{600\text{nm}}]^2$ で示され、式中が速度定数であり、[分子_{基底状態}]及び[h_{600nm}]がそれぞれ基底状態の分子及び励起光子を示す。このため、即時光子照射量に対する周知の二次依存により、許容エネルギーレベル10への同時2光子励起も非線形励起プロセスと呼ばれる。

同時2光子励起及び線形・非線形プロセスのさらに詳細な説明は、本願と同じ譲受人に譲渡され、本願中で援用される、「分子薬の光活性化における改善された選択性のための方法」と称する1996年10月30日に出願された米国特許出願第08/739,801号に記載されている。

【0018】

単一光子及び同時2光子プロセスにおける吸光度及び散乱特性の意義

同時2光子励起の断面は単一光子励起で確認される断面よりも大幅に低いとみられるが、本発明における同時2光子励起の使用は、長い波長の光照射のマトリックス吸収及び光散乱が低いために、多くの条件下に単一光子励起よりも好ましいとみられる。例えば、図2は、紫外線(UV)から近赤外線(NIR)のスペクトル部位をカバーするヒト皮膚など、動物組織のさまざまな成分の吸収及び散乱特性を示す。

【0019】

具体的に言えば、図2は、高エネルギー光子32が低エネルギー光子34よりも相当に大きな組織吸収を受ける様子を示している。例えば、ヒト皮膚は400 nmで高エネルギー光子32を強く吸収するが、800 nmでの低エネルギー光子34に対しては比較的透過的である。これは、皮膚の他の天然成分中、血液、色素、タンパク質、及び遺伝物質による高エネルギー光子32の自然吸光度の結果である。

図2はさらに、高エネルギー光子42が低エネルギー光子44よりも相当に大きな組織散乱を受ける様子を示している。ヒト皮膚など光学的に高密度な媒体は、例えば400 nmで高エネルギー光子42を強く散乱するが、800 nmでの低エネルギー光子でははるかに低い散乱を示す。

【0020】

光学的特性のこれらの差異は2つの重要な結果を示す。第一に、組織による短波長の高エネルギー光子32の吸収は、UV又は他の高エネルギー光に対する曝露時に望ましくない組織

10

20

30

40

50

損傷をもたらすことがある。これとは対照的に、N I R 光の光学的パワーがU V 光のそれよりも何倍も高い場合でも、N I R 光など低エネルギー光子 3 4 による照射時に受けるのは無視できる影響である。第二に、組織による高エネルギー光子 3 2 の本質的に高い吸収及び散乱により、組織透過深度はきわめて浅くなるが、低エネルギー光子 3 4 の透過深度は一般にはるかに大きくなる。

【 0 0 2 1 】

高エネルギー及び低エネルギー光の吸収及び透過深度の特性におけるこれらの重要な差異は、図 3 に模式的に示されている。例えば 4 0 0 n m での光である U V 光 5 0 がヒト組織 5 2 に衝突すると、大多数の光エネルギーは、表皮又は真皮など最も外側の層 5 4 に即時に吸収、散乱する。吸収は、これらの最も外側の層 5 4 の細胞における細胞核中の遺伝物質を構成するような一定の分子の励起により生じることがある。それにより、細胞成分による高エネルギー光のこの吸収は、これらの細胞におけるさまざまな付随的な光化学的变化を惹起することがある。U V 光 5 0 の吸収の結果起こるこれらの付随的な光化学的变化 5 6 として、不可逆的な遺伝的損傷及び癌の誘発があげられる。

10

【 0 0 2 2 】

これとは対照的に、例えば 8 0 0 n m での N I R 光 5 8 は、組織 5 2 又はその最も外側の層 5 4 により明らかに吸収又は散乱することはない。透過の全体的な深度はるかに大きくなり、細胞に対する付随的な損傷の程度は実質的に低い。このため、長波長励起光を用いて、従来の単一光子励起に用いられる高エネルギー光を置換した場合は、比較的非損傷性で高い透過深度の同時 2 光子層を用いて特定の分子又は色素を光活性化することが可能である。

20

【 0 0 2 3 】

さらに、同時 2 光子励起の特性は、N I R 光に固有な非損傷性及び低吸収と結合すると追加的な意義を有する。例えば、図 4 は、単一光子励起 6 0 と同時 2 光子 N I R 励起 6 2 の方法を用いて皮下腫瘍 6 4 を照射したときの組織における光学的に誘発された損傷の程度を比較したものである。

単一光子励起 6 0 は、実質的に光路全体に沿って延び、重要な生物特異性を示さない光活性化ゾーン 6 6 を生成する。このため、腫瘍 6 4 における所望の光活性化の誘発のほかに、真皮 6 8 や周囲の健常組織 7 0 など、周囲組織全体にわたって付随的な損傷が起こることがある。単一光子励起 6 0 が集束された場合は、光活性化ゾーン 6 6 は焦点 7 2 でわずかに増大する。しかし、光活性化ゾーン 6 6 は、U V 又は可視光が、腫瘍 6 4 に達する前に表皮、真皮 6 8 又は周囲の健常組織 7 0 により吸収される場合でも腫瘍 6 4 に延びることはないとみられる。これは短波長での組織の本質的に高い吸光率の結果として起こる。

30

【 0 0 2 4 】

これとは対照的に、同時 2 光子励起 6 2 のための N I R 光により、この励起法の非線形特性の結果として焦点 7 6 に空間的に局在したはっきりと限定された遠隔の光活性化ゾーン 7 4 が生じる。かかる焦点ゾーンにおける活性化の局在は、2 光子励起など非線形励起プロセスの独特の特性である。さらに、組織は N I R 光を明らかに吸収することはないため、周囲真皮 6 8 及び健常組織 7 0 に対する付随的な損傷は最小限に抑えられる。

【 0 0 2 5 】

同時 2 光子励起の治療的応用：

前述の考察は、同時 2 光子励起の空間的な非線形特性と結合した組織及び細胞成分による U V 及び N I R 光の吸収における基本的な差異は、さまざまな医療的処置、具体的に言えば色素組織の修正又は除去における改善に直接応用可能であることを示している。

かかる同時 2 光子励起は、在来の方法を用いて考えられる場合と比較した付随的な組織損傷の潜在的に大幅な減少の可能性のある光活性化剤の光活性化における局在の改善を可能にする。

【 0 0 2 6 】

透過の調節が重要でない場合は、非線形 N I R 光を用いて、比較的大きな照射領域に存在する薬剤の同時 2 光子光活性化を刺激することができる。かかる場合に、薬剤光活性化の

40

50

程度は、N I Rに対するかかる薬剤曝露の位置、強度及び持続時間を変化させることにより調節される。

透過深度又は治療的応用の量の程度の正確な調節がさらに重要な場合は、集束N I R光を用いて同時2光子光活性化プロセスを刺激することができる。かかる場合に、ビーム照射量、曝露時間、及び集束の程度を用いて薬剤光活性化の程度を調節する。

両方の場合に、高照射量N I R光を用いて最大の有効性を達成することができる。さらに、集束同時2光子励起により可能である光活性化の固有の局在化と結合したN I R光で達成可能な高い透過深度により、健常組織の上下を損傷することなく表面下組織における薬剤を光活性化するための手段が得られる。

【0027】

内因性色素による同時2光子治療

本発明の方法は、色素沈着組織を治療するために、内因性色素の光活性化に基づく治療的転帰を生じる同時2光子励起の使用により上述の利点に改良を加えるものである。「内因性」は患者又は標的に予め存在することを意味する。「色素」は光エネルギーを吸収する自然に発生する薬剤を意味する。かかる色素の例として、メラニン、メラニン前駆体、カロチン、ポルフィリン（ヘモグロビンなど）、さまざまな入れ墨染料及び他の光学的に活性な種があげられる。「治療的転帰」は、光活性化された内因性色素の自然な生物作用による治療される色素沈着組織の光脱色又は光力学的破壊を意味する。「光脱色」は、例えば、ほくろ、しみ、毛包及び入れ墨に存在する内因性色素により引き起こされる望ましくない色素沈着の軽減又は除去である。「光力学的破壊」は、色素沈着腫瘍における色素沈着組織など、色素沈着組織を破壊する光毒性生成物の光化学的生成による組織壊死の局在である。治療に適した組織として、ほくろ、しみ、色素沈着腫瘍、良性病変、毛包など、特定の治療的転帰が望ましい色素沈着組織があげられる。

【0028】

本発明の別の実施例においては、内因性色素の前駆体を用いることができる。かかる色素の前駆体の例として、5-S-システニルドーパ（5-SCD）及び5,6-ジヒドロキシインドール（DHI）、ドーパ、ドーパセミン、ロイコドーパクロム、ドーパクロム、オイマラニン、フェモメラニン、セピアメラニン、及び5,6-ジヒドロキシインドール-2-カルボン酸があげられる。かかる前駆体は光保護性能と光毒性能の両方を有する。メラニンの代謝前駆体は、メラニンを生成する合成経路の一部として細胞により生成される生化学薬品（例えば、5-SCD、DHI）である。メラニン前駆体は、光により活性化されると、標的細胞を殺傷する細胞物質（例えば、DN）を損傷する毒性生成物を発生することがある。メラニン前駆体は、上述したように、2光子励起により活性化することができる。

【0029】

また上述したように、メラニン、メラニン前駆体、及び他の内因性色素は、腫瘍中を含むヒト組織中に自然発生する。かかるメラニン、メラニン前駆体、又は他の内因性色素は、光に対する曝露後に光毒性生成物に転換することができる。本発明では上述の同時2光子励起を用いて、色素沈着組織（黒色腫や他の腫瘍など）における特にメラニン、メラニン前駆体、又は他の内因性色素を標的とする。色素は同時2光子励起時にN I R光により生成される光毒性生成物に転換される。そして、光毒性生成物は（例えば細胞DNAに光結合又はこのDNAにおける破断を引き起こすことにより）色素沈着組織に対して損傷を引き起こす。これが色素沈着組織中の細胞を殺傷し、したがって、これを破壊する。同時2光子励起は標的組織中のみのメラニン、メラニン前駆体、又は他の内因性色素を特に標的するために用いられるため、標的組織周囲のメラニン、メラニン前駆体、又は他の内因性色素は光毒性生成物に転換されない。

【0030】

さらに具体的に言えば、同時2光子励起の使用により、実質的に深度及び断面で局在されたはつきりと限定された焦点ゾーンが生成される。この焦点ゾーンは殺傷される（腫瘍など）標的組織又はこの組織内又は周囲の小範囲に局在化することができる。その結果、光

10

20

30

40

50

活性化は焦点ゾーン（すなわち腫瘍中）のみで起こる。このため、例えば、腫瘍周囲の組織中など標的組織中ではないメラニン、メラニン前駆体、又は他の内因性色素は、焦点ゾーン外にあるため、光活性化されない。

また、上述したように、同時2光子励起は、健常または癌性組織に深く透過し、組織内の深くに位置したメラニン又は他の内因性色素を光活性化することができる。その結果、体内又は大きな深い腫瘍内に深く位置した腫瘍に達し、これを破壊することができる。これらの腫瘍の破壊は、光の経路に沿った、又は腫瘍周囲のメラニン又は他の内因性色素を活性化することなく行うことができる。

【0031】

色素沈着腫瘍中などの色素沈着組織の光力学的破壊のほかに、同時2光子励起の独特な特徴を用いて、ほくろ、しみ、毛包及び入れ墨など、色素沈着組織の光脱色における安全性及び特異性の改善を達成することができる。かかる組織中に存在する色素は、上述したように、同時2光子活性化により活性化することができ、活性化時に光脱色することができる。したがって、本発明は同時2光子励起を用いて、かかる色素沈着組織中の内因性色素を特に標的とすることにより、光脱色及び明らかな色素沈着の所望の軽減又は除去をも引き起こす。

【0032】

本発明の特に好ましい実施の形態は、モードロック型チタン：サファイアレーザーなどNIR源の出力を用いて、在来の単一光子光活性化を用いたかかる転換のために必要な約2倍の波長での光を用いるメラニン、メラニン前駆体、又は他の内因性色素を光活性化するために同時2光子光活性化を誘発することである。上述したように、かかるNIR光は在来の単一光子光活性化に用いられるものに対して、組織への透過の改善を示し、所望の治療標的に隣接した組織中の付随的な損傷を生じる可能性が低い。

【0033】

簡潔性と明確性のために、好ましい実施例の以下の説明では、黒色腫など色素沈着腫瘍組織の光力学的破壊に焦点を当てる。しかし、説明される方法及び装置が、実質的に意図された治療標的においてのみ異なるほくろや入れ墨など色素沈着組織の光脱色に等しく応用可能であることに注意することが重要である。両方のクラスの治療において、基本的に所望の治療的転帰の原因となるのは色素の光活性化である。

【0034】

したがって、好ましい実施例が図5に示されている。源80がNIR光の迅速な一連の高ピーク出力からなる光ビーム82を生成する。例えば、標準的な市販のモードロック型チタン-サファイアレーザーは、持続時間 $< 200\text{ fs}$ のモードロック型パルスおよび75 MHzを超えるパルス繰返し周波数で約 $1 \sim 20\text{ nJ}$ のパルスエネルギーの出力が可能である。この源は、約 $690 \sim 1080\text{ nm}$ からのNIR波長帯にわたって連続的に調節可能である、比較的低い平均出力（数ワットまで）であるが、最高出力（約 100 kW ）を有する光の準連続ビームを発生させる。源80からのパルス列は、反射または屈折レンズ84など標準光学手段を用いて容易に集束される光ビーム82を構成する。そして集束ビーム86が腫瘍88又は他の局在治療標的に方向づけられる。

【0035】

メラニン、メラニン前駆体、又は他の内因性色素の同時2光子光活性化は、焦点にのみ存在する高い同時照射レベルにより焦点ビーム86の焦点ゾーン90に実質的に限定されることになる。さらに、メラニン、メラニン前駆体、又は別の内因性色素が周囲の健常組織92又は皮膚94に存在するかどうかに関係なく、わずかに付随的な光活性化、光損傷又は光毒性生成物への転換が焦点ゾーン90の外側で起こる。これは即時光出力と同時2光子励起との間の非線形関係の結果であり、これにより焦点ゾーン90への重要な励起が制限される。メラニン、メラニン前駆体、又は別の内因性色素が焦点ゾーン90の外側に存在している場合でも、励起強度は重要な光活性化を生成するために必要な強度を下回る。

【0036】

本発明の装置は、例えば、組織の表面から実質的に表面の下の深さに延びる焦点距離の範

10

20

30

40

50

困全体にわたって光を集束するための集束装置を含むことができる。光源及び集束装置は協働して組織の分量の全体にわたって調節可能な位置における色素の同時2光子励起を促進する。

腫瘍88の分量全体にわたってビーム86の焦点の位置を走査することにより、腫瘍88の全体にわたるメラニン、メラニン前駆体、又は他の内因性色素の完全な光活性化を達成することができる。この走査活動は腫瘍88に対する焦点86の位置を変更することにより、又は定常焦点86の位置に対する腫瘍88を移動することにより得ることができる。集束光ビーム86の焦点部90の質は、標準光学手段を用いて集束する前に、ビーム拡大器又は他の装置を用いて、光ビーム82を予め拡大することにより改善することができる。

10

【0037】

この走査は、例えば、光ビームの焦点面が組織の表面と実質的に組織表面より下の点との間に位置した部位で起こるように、位置の範囲にわたって光ビームの焦点を位置決めすることにより行うことができる。その結果、特定量の組織の治療は組織内深くに透過するまで拡大しうる。この走査はさらに、光ビームが存在する間に、組織内の焦点面の半径方向の位置を変化させることを含み、それにより組織表面と実質的に組織表面よりも下に位置した位置との間の複数の位置における内因性色素を光活性化する。

【0038】

本発明の同時2光子光活性化の実施例は、図6及び図7に示されているように、局所組織の治療のためのいくつかの変型がある。例えば、図6に示されている集束NIR光、又は図7に示されている非集束NIR光の非損傷性は、組織の下や周囲に対するリスクなしに局所位置におけるメラニン又は他の内因性色素の光活性化を可能にする。

20

【0039】

図6に示されている局所療法のためのメラニン又は他の内因性色素の集束同時2光子光活性化は、源80からの光ビーム82が、反射または屈折レンズ84など標準光学手段を用いて腫瘍88又は他の局在治療標的に集束されると行われる。このようにして、メラニン、メラニン前駆体、又は他の内因性色素の光毒性生成物への光活性化は、焦点ゾーン90においてのみ起こる。周囲の健常組織92及び皮膚94は、メラニン、メラニン前駆体、又は別の内因性色素を含む場合でも、光活性化は実質的に焦点ゾーン90に限定されるため、このプロセスにおいて影響は受けない。前述したように、走査活動を行って、メラニン、メラニン前駆体、又は他の内因性色素を腫瘍88の分量全体にわたって光毒性生成物に光活性化することができる。

30

【0040】

図7に示されているように、局所療法のためのメラニン、メラニン前駆体、又は他の内因性色素の非集束同時2光子光活性化は、源80からの光96の非集束又は拡大ビームが局所腫瘍88又は他の局在治療標的に方向づけられるときに行われる。この光ビーム96は腫瘍88よりも小さいか、又は同等、若しくは大きい断面積を有する。メラニン、メラニン前駆体、又は他の内因性色素は腫瘍88中に実質的に高レベルで存在するため、治療活動は実質的に腫瘍88の分量に限定されることになる。光ビーム96は有意な濃度の色素を含むことがない組織に対して非損傷性であるため、周囲の健常組織92や皮膚94に対する損傷が回避される。この実施例は、腫瘍88の正確な位置、大きさ及び形状が不明であるか、さもなければ、光ビーム96の位置の調節はこの治療方式の有効な適用に重要でないため、光ビーム96の適用の位置を注意深く調節することが望ましくない場合に特に有用である。非集束光を用いる場合に、Qスイッチレーザー又は再生増幅モデルロック型レーザーなど、きわめて高い最高出力励起源の使用が、大きな面積にわたって高い瞬間照射が得られる例外的に高い(GW範囲にある)最高放射出力により有利となる。

40

【0041】

同時2光子光活性のこの好ましい実施の形態の最後の関連変型が図8に示されており、源80からの非集束又は拡大光ビームが、腫瘍88又は皮膚の表面よりも下に位置した他の局在治療標的に方向づけられている。この光ビーム96は腫瘍88よりも小さい、又は等

50

しい、若しくは断面積を有する。メラニン、メラニン前駆体、又は他の内因性色素は実質的に腫瘍 88 中の高レベルに存在しているため、治療活動は実質的に腫瘍 88 の分量に限定される。光ビーム 96 は色素の有意な濃度を含むことがない組織に対して非損傷性であるため、周囲の健常組織 92 や皮膚 94 に対する損傷は回避される。この実施例は、疾患組織の正確な位置、大きさ、形状が不明であるとき、さもなければなければ、光ビーム 96 の位置の調節はこの治療方式の有効な適用に重要でないため、光ビーム 96 の適用の位置を注意深く調節することが望ましくない場合に特に有用である。前述の非集束型の実施例におけるように、きわめて高い最高出力励起源の使用は、大きな面積にわたって例外的に高い最高放射出力及び潜在的に高い即時放射照度により有利とみられる。

【 0 0 4 2 】

同時 2 光子励起は、パルス幅が約 25 fs 乃至 10 ns であり、約 1 kHz パルス反復周波数よりも大きい約 450 nm 乃至 1400 nm の波長を有する超短パルス NIR レーザー光により生成されることが好ましい。かかるレーザー光は、モードロック型チタン：サファイアレーザー又は関連レーザー源により生成することができる。

かかるレーザー源により影響を受ける励起の程度及び持続時間は、光の適用の位置、放射照度及び持続時間を変化させることで調節される。

【 0 0 4 3 】

治療的転帰の有効性は、治療部位の同時光活性化及び限局性加熱（高熱）により大幅に増大させることができる。かかる過熱はレーザー光による照射の二次的効果としえ起こり、正常温度を 2 ~ 10 上回る治療ゾーンの加熱を得るために、光の適用の位置、放射照度及び持続時間を変化させることで調節することもできる。例えば、150 ~ 3000 mW / cm² の強度で光を適用して、かかる所望の高熱を得ることができる。または、赤外灯又は温液浴など二次熱源を用いて、治療部位でのかかる所望の高熱を起こすことができる。

【 0 0 4 4 】

前述の開示は主に、モードロック型チタン：サファイアレーザーにより得られる超短パルス NIR 光による薬剤の同時 2 光子励起を用いた例としての治療的適用が中心であったのに対して、本発明はかかる励起又はこのように狭く規定された光源に限定されるものではない。実際に、本発明の態様は光励起が線形方法または他の非線形方法を用いて達成される場合に適用可能である。例えば、他のさまざまな光源が単独または組み合わせて適用可能であり、例えば、連続波およびパルスライト、ダイオード光源、半導体レーザー、別の種類のガス、色素、個体連続、パルス、またはモデルロック型レーザーなどで、これにはアルゴンイオンレーザー、クリプトンイオンレーザー、ヘリウムネオンレーザー、ヘリウムカドミウムレーザー、ルビーレーザー、Nd : YAG レーザー、Nd : YLF レーザー、Nd : YAP レーザー、Nd : YVO₄ レーザー、Nd : Glass レーザー、Nd : CrGSGG レーザー、再生的に増幅されるレーザー、Cr : LiSF レーザー、Er : YAG レーザー、F-center レーザー、Ho : YAF レーザー、HoYLF レーザー、銅蒸気レーザー、窒素レーザー、光パラメータオシレータ、増幅器および発生器、太陽光が含まれる。

【 0 0 4 5 】

別の実施例において、外因性光力学的薬剤を患者に添加して外因性色素とともに活性化することができる。「外因性」薬剤は、患者又は例えば光エネルギーを治療プロセスに転換する有効性を増大させる目的で投与される他の標的に予め存在しない光活性物質である。かかる外因性薬剤の例として、ローズベンガル、ソラレン誘導体、インドシアニン、ルテックス (Lutex)、Sn (ET₂)、及びポルフィマーナトリウムやベンゾポルフィリン誘導体を含むさまざまなポルフィリン誘導体があげられる。標的組織は、薬剤の同時 2 光子活性化を促進するために、組織を光で治療するときに薬剤の治療濃度を保持するように、外因性薬剤で前処置することが好ましい。または、プロセス時の別の時間に薬剤を添加することができる。標的組織における適用及び蓄積時に、I 型又は II 型の PDT メカニズムにより組織を殺傷するために、かかる薬剤を用いて NIR 光と効果的に相互作用させる

10

20

30

40

50

ことができる。かかる殺傷を用いて、上述した内因性光活性薬剤を用いた色素沈着組織の殺傷を増大又は補充することができる。

【0046】

本発明の別の実施例は、黒色腫及び他の色素沈着病変の熱破壊を目的としている。黒色腫は通常、周囲の健常組織よりも大幅に黒ずんでいる。黒色腫と関連した黒ずんだ色は、腫瘍細胞によるメラニンの生成増大により引き起こされる。メラニンは紫外線（UV）及び可視光の強力な吸収体であり、通常、太陽のUV放射の有害な影響から細胞を保護する。例えば、図2は、メラニンが約1000nmよりも短い波長で高度に吸収性であることを示している。これとは対照的に、ヘモグロビンの最小吸光度は450nmを上回る。ほとんどの黒色腫細胞におけるメラニンの高濃度は、450nmよりも長い波長及び1000nmよりも短い波長で光を強力かつ選択的に吸収可能にする。このため、かかる波長での光による黒色腫細胞の照射は、色素沈着していない組織の細胞に比べて色素沈着細胞において大幅に熱を発生させる。

10

【0047】

現在、レーザー照射は、むだ毛を除去する美容上の適用に用いられている。レーザーによる毛の除去が実施されるのは、周囲組織よりも毛包により多く色素があるためである。したがって、レーザーが色素沈着毛包を照射すると、レーザーははるかに多くの光を吸収し、局在過熱を引き起こす。それにより、毛包みの球状部に発生した高熱が、周囲の組織をそのままにしながら（レーザー照射により有意な程度には加熱されない）、毛包を殺傷する。

20

【0048】

本願の発明者は、熱過負荷により色素沈着細胞を殺傷するが、腫瘍周囲の健常組織中の比較的色素沈着していない細胞をそのままにする方法を見出した。図9及び図10は、集束光ビーム86（図9）及び非集束光ビーム96（図10）をそれぞれ用いて色素沈着腫瘍細胞98を殺傷する、本発明のかかる別の実施例を示している。かかる色素沈着腫瘍細胞98は、治療される組織92の表面に位置することがあり、又は表面よりも相当に下に位置することがある。色素沈着腫瘍細胞98の照射は、約450と800nmとの間及び約800と1400nmとの間の2つの波長帯のいずれかで操作する連続波又はパルスレーザー源を用いて行うことができる。

【0049】

450と800nmとの間の波長では、メラニンの直接線形励起を用いて色素沈着腫瘍細胞98の熱過負担を選択的に促進する。この波長帯での光は、かかる光は相当に大きな深度に組織を透過することができないため、色素沈着腫瘍細胞98が組織の表面又は表面よりも約2mm以下の深さに位置していることが好ましい。かかる励起では、10ns（ナノ秒）以下、さらに好ましくは10ps（ピコ秒）以下のパルス持続時間を有する1つ又はそれ以上の短パルスの光の適用を介して照射が行われることが好ましい。かかる短い持続時間の使用が周囲組織に対する熱損失を軽減することにより、色素沈着腫瘍細胞98の選択的熱過負担の有効性を改善する。さらに、この光の波長は、ヘモグロビンに対してメラニンの励起の改善された特異性を与える約600と800nmの間であることが好ましい。さらに、かかる光は、前記の波長でかかる光パルスを容易に送達することができるモードロック型チタン：サファイヤレーザーなどの光源により生成されることが好ましい。それにより治療ゾーンの程度にわたって改善された調節が可能であるため、病変の位置と程度が正確に知られている場合は、集束光ビーム86が好ましい。腫瘍の分量の全体にわたってこの集束光ビーム86を走査することにより、色素沈着腫瘍細胞98の全体を治療することが可能である。しかし、病変の位置と程度が正確に知られていない場合、又は病変が例外的に大きい場合は、色素沈着腫瘍細胞98のすべてにおいて確実に治療が行われるように、非集束光ビーム96の使用が好ましい。

30

40

【0050】

800と1400nmとの間の波長では、線形メカニズム及び非線形2光子メカニズムを介したメラニンの励起を用いて、色素沈着腫瘍細胞98の熱過負担を選択的に促進する。

50

この波長帯での光は、色素沈着腫瘍細胞 98 が約 2 mm 以上の深さで組織の表面よりも下に位置しているときに好ましく、それはかかる光が前記深さの組織を透過することができるためである。かかる励起では、10 ps 以下、さらに好ましくは 1 ps 以下のパルス持続時間を有する 1 つ又はそれ以上の短パルスの光の適用を介して照射が行われることが好ましい。かかる短い持続時間の使用は非線形励起メカニズムの有効性を増大するが、同時に周囲組織に対する熱損失を軽減することにより、色素沈着腫瘍細胞 98 の選択的熱過負荷の有効性を改善する。それにより治療ゾーンの程度にわたって改善された調節が可能であるため、病変の位置と程度が正確に知られている場合は、集束光ビーム 86 が好ましい。かかる集束光ビーム 86 の使用が非線形励起メカニズムの有効性を改善し、モードロック型チタン：サファイヤレーザーなど比較的低いエネルギーの光源 80 の使用の有効性を可能にする。腫瘍の分量の全体にわたってこの集束光ビーム 86 を走査することにより、色素沈着腫瘍細胞 98 の全体を治療することが可能である。しかし、病変の位置と程度が正確に知られていない場合、又は病変が例外的に大きい場合は、色素沈着腫瘍細胞 98 のすべてにおいて確実に治療が行われるように、非集束光ビーム 96 の使用が好ましい。かかる照射条件下では、有効な非線形励起を達成するために十分なレベルの照射強度を増大するために、反復増幅モードロック型チタン：サファイヤレーザーなど、増幅型又は他の高エネルギー光源 80 が好ましい。

【0051】

この別の実施例について説明された方法及び装置が、例えば、ほくろ、ポートワインのしみ、そばかす、癬痕、及び入れ墨など他の色素沈着した傷の治療、及び毛の色素の軽減又は除去のために同等に適用可能であることは明らかである。本発明は、光照射を用いた内因性色素の活性化による色素沈着腫瘍を殺傷するための一般的な方法及び装置に具体化して説明されているが、図示された方法の形態や詳細及びその操作におけるさまざまな省略、修正、代用及び変更が、本発明の精神からどのようなやり方でも離れることなく当業者によりなされうることが理解されるため、示されている詳細に限定されることは意図されていない。

この説明は例示を目的として提供されたものにすぎず、以下の請求の範囲に規定されている本願の発明の限定を意図したものではない。

【図面の簡単な説明】

【図 1】 同時 2 光子励起のエネルギーレベルの実例を示す図である。

【図 2】 赤外線スペクトル範囲に紫外線をカバーする動物組織の吸収及び分散特性の実例を示す図である。

【図 3】 短波長及び長波長光の動物組織の光吸収特性における一般的な傾向を示す図である。

【図 4】 単一光子励起法と 2 光子励起法を用いたときの組織中の光活性化の比較を示す図である。

【図 5】 集束光を用いたメラニン、メラニン前駆体又は内因性色素の選択的 2 光子光活性化の本発明の実施例を示す図である。

【図 6】 集束光を用いたメラニン、メラニン前駆体又は内因性色素の選択的 2 光子光活性化の本発明の別の実施例を示す図である。

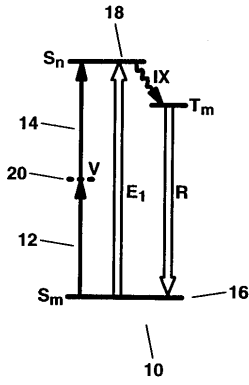
【図 7】 非集束光を用いたメラニン、メラニン前駆体又は内因性色素の選択的 2 光子光活性化の本発明のさらに別の実施例を示す図である。

【図 8】 非集束光を用いた表面下組織におけるメラニン、メラニン前駆体又は内因性色素の選択的 2 光子光活性化の本発明のさらにまた別の実施例を示す図である。

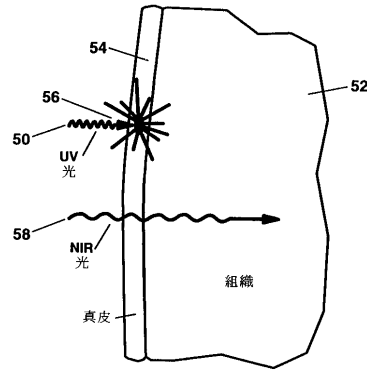
【図 9】 集束光ビームを用いて色素沈着腫瘍細胞を熱過負荷し殺傷する本発明の別の実施例を示す図である。

【図 10】 非集束光ビームを用いて色素沈着腫瘍細胞を熱過負荷し殺傷する本発明の別の実施例を示す図である。

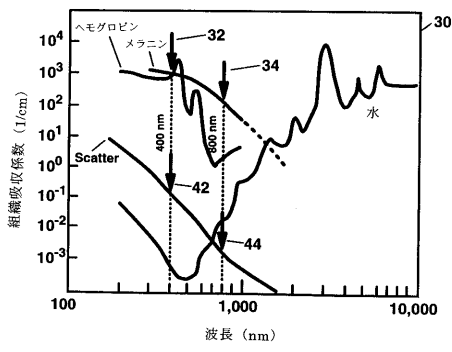
【図1】



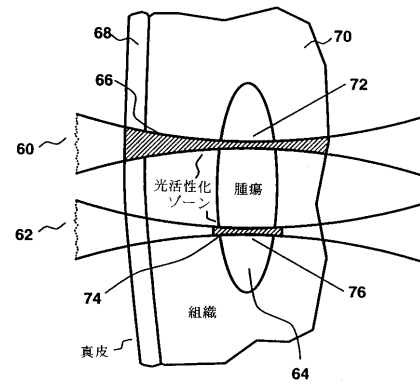
【図3】



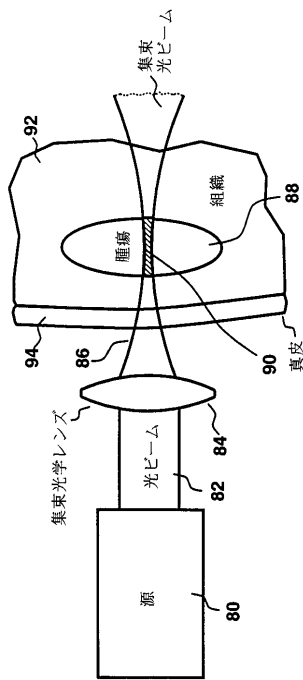
【図2】



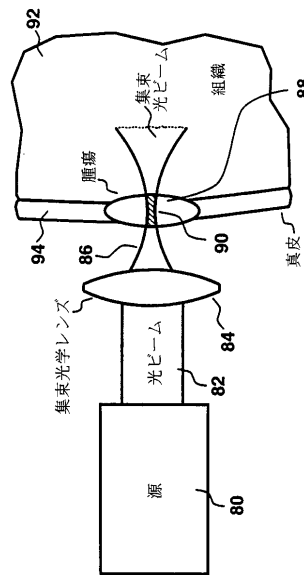
【図4】



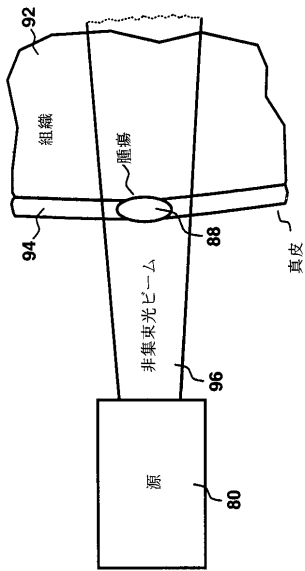
【図5】



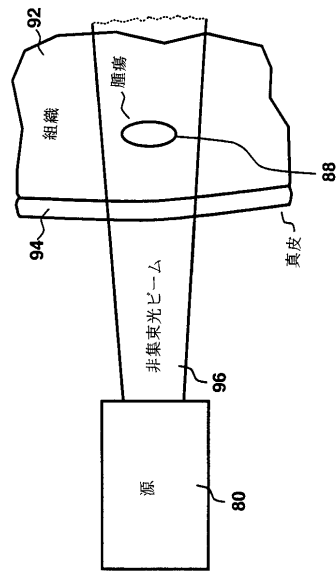
【図6】



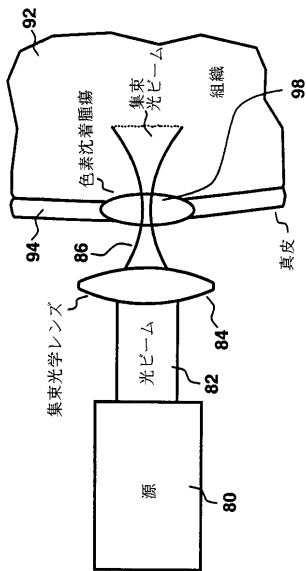
【図7】



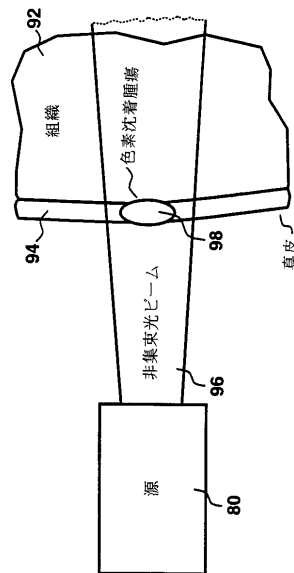
【図8】



【図9】



【図10】



フロントページの続き

(72)発明者 エリック エー ウォクター
アメリカ合衆国 テネシー州 37830 オークリッジ ベイパストライブ 138

合議体

審判長 高木 彰

審判官 黒石 孝志

審判官 蓮井 雅之

(56)参考文献 国際公開第98/18399(WO, A1)
国際公開第96/31237(WO, A2)
国際公開第97/02862(WO, A1)
国際公開第97/22384(WO, A1)
国際公開第97/37602(WO, A2)
特開平9-103509(JP, A)
国際公開第00/07514(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61N5/06

A61B18/20