

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4602356号
(P4602356)

(45) 発行日 平成22年12月22日 (2010.12.22)

(24) 登録日 平成22年10月8日 (2010.10.8)

(51) Int. Cl.		F I			
A 6 1 N	5/01	(2006.01)	A 6 1 N	5/01	Z
A 6 1 N	5/10	(2006.01)	A 6 1 N	5/10	E
A 6 1 F	9/007	(2006.01)	A 6 1 F	9/00	5 9 0

請求項の数 17 (全 16 頁)

(21) 出願番号	特願2006-553269 (P2006-553269)	(73) 特許権者	506152405
(86) (22) 出願日	平成17年2月11日 (2005.2.11)		ネオビスタ、インコーポレイテッド
(65) 公表番号	特表2007-526034 (P2007-526034A)		アメリカ合衆国94538、カリフォルニア、フレモント、フレモントプールバード
(43) 公表日	平成19年9月13日 (2007.9.13)		47865
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/004391	(74) 代理人	100060368
(87) 国際公開番号	W02005/079294		弁理士 赤岡 迪夫
(87) 国際公開日	平成17年9月1日 (2005.9.1)	(74) 代理人	100124648
審査請求日	平成20年1月7日 (2008.1.7)		弁理士 赤岡 和夫
(31) 優先権主張番号	60/544,001	(72) 発明者	ヒルステッド、リチャード
(32) 優先日	平成16年2月12日 (2004.2.12)		アメリカ合衆国30097、ジョージア、デュルス、リーフランドコート3495
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	ラーセン、チャールス
			アメリカ合衆国30131、ジョージア、カミング、チェロキートレース6080
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 眼内近接照射療法のための方法および装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

眼内標的組織へ放射線の局所指向送達のための放射線送達装置(10)であって；
 眼の中へ眼内挿入のためのサイズを持ち、そして根本端と、放射線源(22)を受入れるための先端を有する実質上剛直なカニューレであって、体液の放射線源との接触を防止するように液密である前記カニューレ(18)；
 後退した根本位置と、カニューレの先端の処置位置の間で放射線源を動かすためカニューレの根本端がそれへ固定されているハウジングであって、放射線源へ作動的に連結された前進機構(52)を含み、該前進機構は放射線源を後退位置と処置位置の間を動かすために可動である、前記ハウジング(16)；そして
 比較的剛直な根本部分(32)と、根本部分へ合体させた比較的可撓性の先端部分(30)と、および放射線源ワイヤの先端へ固定した放射線源(22)を含んでいる、標的組織へ放射線の局所送達のための、先端および根本端を有する放射線源ワイヤ(12)；
 を備えている放射線送達装置。

【請求項2】

眼内標的組織へ放射線の局所指向送達のための放射線送達装置(10)であって；
 眼の中へ眼内挿入のためのサイズを持ち、そして根本端と、放射線源(22)を受入れるための先端を有する実質上剛直なカニューレであって、体液の放射線源との接触を防止するように液密である前記カニューレ(18)；

後退した根本位置と、カニューレの先端の処置位置の間で放射線源を動かすためカニューレの根本端がそれへ固定されているハウジングであって、放射線源へ作動的に連結された前進機構(52)を含み、該前進機構は放射線源を後退位置と処置位置の間を動かすために可動である、前記ハウジング(16)；そして

4ないし8mmの曲率半径のまわりのカニューレを通る妨害されない機械的輸送を許容するのに十分な可撓性を有する先端にある先導ストランド(30)と、先導ストランドより大きいこわさを有する根本端にあるハンドルストランド(32)と、先導ストランドをハンドルストランドへ固定するための、そして溶接によって先導ストランドとハンドルストランドへ固定されたチューブ状スリーブ(38)と、先導ストランドの先端へ固定された放射活性種を保護するキャニスターを含んでいる放射活性源(22)と、キャニスターを先導ストランドへ固定するためのキャニスターと先導ストランドの接合部にある補強スリーブ(34)と、およびハンドルストランドの根本端の補強チューブ(41)を備えている、根本端および先端を有する放射活性源ワイヤ(12)；

を備えている放射線送達装置。

【請求項3】

ハウジング(16)は、後退位置において放射線源(22)を遮蔽するための遮蔽ゾーン(46, 48)を含んでいる請求項1又は2の放射線送達装置。

【請求項4】

ハウジング(16)は、その表面を通る第1および第2の端を有する細長いスロット(60)を含み、該スロットは放射線源(22)の後退および処置位置の積極的可視指示を提供する請求項1又は2の放射線送達装置。

【請求項5】

前進機構(52)は、後退位置にロック可能である請求項1又は2の放射線送達装置。

【請求項6】

ハウジング(16)は、その表面を通る第1および第2の端を有する細長いスロット(60)を含み、前進機構(52)は放射線源(22)が後退および処置位置の間を動くことができるようにスロットを通して操縦することができる請求項1又は2の放射線送達装置。

【請求項7】

放射線源(22)は、電離放射線を発射する請求項1又は2の放射線送達装置。

【請求項8】

放射活性源ワイヤの先端部分(30)は、4ないし8mmの曲率半径のまわりのカニューレ(18)を通る妨害されない機械的輸送を許容するのに十分に可撓性である請求項1の放射線送達装置。

【請求項9】

放射活性源ワイヤの根本および先端部分(32, 30)は、それらの間に接続を有する編んだ鋼ワイヤと、そして根本部分の先端部分への接続を補強するためのスリーブ(38)を含んでいる請求項1の放射線送達装置。

【請求項10】

放射線源(22)は放射活性であり、そして装置(10)はさらに放射活性源へ取付けた放射活性源送達ワイヤ(12)を含み、ここで放射活性源ワイヤの根本端および先端(32, 30)はその間の接続を有する編んだ鋼ワイヤと、根本端の先端への接続を補強するためのスリーブ(38)を含んでいる請求項1の放射線送達装置。

【請求項11】

放射活性源(22)は、ベータ線を発射する請求項1又は2の放射線送達装置。

【請求項12】

カニューレ(18)は、ハウジング(16)へ接続された少なくとも1本のルーメンを有するチューブ状部材を含み、その先端は液密シールで放射線窓(76)をカバーするカバー(72)を含んでいる請求項1又は2の放射線送達装置。

【請求項13】

10

20

30

40

50

カニューレ(18)はチップ(74)を含み、該チップは白金-イリジウム材料を含んでいる請求項12の放射線送達装置。

【請求項14】

カニューレ(18)の先端に隣接した開口を有するカニューレに付属した別のルーメン(104)と、ルーメンにスライド自在に収容されたワイヤ(12)と、そしてワイヤの先端の膨張可能な構造(106)をさらに含み、膨張可能な構造はワイヤの先端がルーメンの開口から出る時膨張する請求項1又は2の装置。

【請求項15】

カニューレ(18)は、その先端に配置された膨張し得る少なくとも1個のバルーンと、そしてバルーン(100)を選択的に膨張および収縮させるための別のルーメン(108)をさらに含んでいる請求項1又は2の装置。

10

【請求項16】

カニューレ(18)は、それを通して流体を選択的に投与または引出すことができる、カニューレの先端に開口を有する別のルーメン(108)をさらに含んでいる請求項1又は2の装置。

【請求項17】

カニューレ(18)は、放射線源(22)が収容されている時、所望の放射線投与量プロフィルを提供するために平坦化フィルターとして作用する中実区域(79)を放射線窓(76)の中央に配置した該放射線窓をその先端に有する請求項1又は2の装置。

【発明の詳細な説明】

20

【技術分野】

【0001】

本発明は、眼内近接照射療法を実施するための装置、システムおよび方法に関する。本発明は様々な眼の疾患の処置に使用することができるが、特に新毛細血管の発生が起こる組織が局部的、指向的に放射線の供給を受け、放射線源によりターゲット組織へ照射される手段により処置される黄斑変性症の処置に適している。

【背景技術】

【0002】

黄斑変性症のような緩やかに進行する中心視界の喪失が知られている。黄斑変性症は黄斑、網膜の小さな部分に影響する。網膜は、眼の内側背面部分を覆う光検出神経細胞の薄い層である。黄斑は網膜の中心の後方の部分であり、そして最も凝集した光受容体を含んでいる。黄斑は典型的には直径5から6mmであり、そしてその中心部分は中心窩として知られている。網膜のすべての部分は視野に貢献すると同時に、黄斑は、物体を明瞭に見るために要求され、そして読書や運転を含む日常の活動のための輪郭、中心視力を提供する。

30

【0003】

黄斑変性症は、一般に年齢(年齢相関黄斑変性症又は“AMD”と称される)、または眼の中の乏しい血液循環によって引き起こされる。喫煙者や循環器に問題がある個人は、状態を進行させるリスクが増加する。AMDは、先進国において50歳より年老いた人々に失明の原因を導く。年齢52~64の間は、人口の略2%が影響を受ける。これは年齢75を超えると、驚くことに人口の28%へはね上がる。

40

【0004】

黄斑変性症は、“ウェット”及び“ドライ”黄斑変性症として知られる2つの態様がある。ドライ黄斑変性症は、時間を掛けてゆっくりと中心視界がかすむ。黄斑変性症のこの態様を持つ個人は、特に読もうとする時に顕著になる視界のかすみや又はゆがみを経験するかもしれない。ドライ黄斑変性症においては、晶洞と呼ばれる黄みがかった沈積が黄斑の下に進行する。晶洞は脂肪質沈積の蓄積であり、そして50歳より年老いた大半の個人は少なくとも1つの小さい晶洞を有する。これらの脂肪質の沈積は、通常、網膜へ栄養分を運搬する血管により運び去られる。しかしながら、このプロセスは黄斑変性症において減らされ、そして沈積が築き上げられる。黄斑の中の光感受性組織の層が時間を掛けて破

50

壊される組織のように薄くなる時、ドライ黄斑変性症もまた生じるかもしれない。一般的には、1つの眼の中にドライ態様の黄斑変性症を持つ人は、結局、両眼の視覚の問題を発生する。しかしながら、ドライ黄斑変性症は、まれに読む視力の総合的な喪失を引き起こす。

【0005】

ウェット黄斑変性症（新毛細血管発生態様の疾患）は、ドライ黄斑変性症より深刻である。ウェット黄斑変性症に起因する視力の喪失もまた、ドライ黄斑変性症よりさらにより速くやって来る。この態様の疾患において、不必要な新しい血管が黄斑（脈絡膜の新毛細血管の発生（CNV）内皮細胞）の下に成長する。これらの脈絡膜の血管はもろく、そして組織の分離を引き起こしそして網膜の中の光感受性組織にダメージを与える分泌液および血液を洩らす。この態様の黄斑変性症を持つ個人は、典型的には例えば直線が曲がって見えたり、および彼らの視野の中に見えない部分が映るように、顕著な視界のゆがみを経験する。

10

【0006】

ウェット態様の黄斑変性症の早期診断は極めて重要である。もし、脈絡膜の血管からの洩れおよび出血の継続が許容されると、黄斑の中の神経組織の大半は殺されるか又はダメージを受けるかもしれない。黄斑の神経細胞は、それらが一度破壊されると再生しないから、そのようなダメージは治すことができない。ウェットAMDはAMDケースの全体のたった約20%を構成するに過ぎないのに、一方ではそれはAMDに起因する視力喪失の略90%の原因である。

20

【0007】

黄斑変性症の処置のため、特に放射線の局在化された照射に適した装置の提供が提案されてきた。De Juanの米国2002/0115902A2号米国公開公報を見よ。局在的な網膜剥離（“泡状突起”と呼ばれる）は、網膜切除の実施および網膜下注入針の使用を通じて食塩水を注射することにより作り出される。したがって、部分的な網膜剥離と脈絡膜の新毛細血管が生じた領域との間には隙間が作り出される。放射線照射源は泡状突起の中に差し込まれ、そしてCNVは直接照射される。ウェット態様の黄斑変性症が放射線へかけられている間に形成される新しい血管の照射は、黄斑変性症疾患プロセスの進行を戻し、防ぎ、又は最小化するために新しい血液細胞障害の細胞構造の十分な分裂を提供する。そのような治療は、視力を回復し、視力の維持を延長し又は視力の喪失の進行を遅らすことができる。

30

【0008】

本願は、一般に眼内近接照射療法を実施するための、特に放射線による黄斑変性症処置のための装置、システムおよび方法における進歩に関する。

【発明の開示】

【0009】

AMDの網膜処置において、好ましくは、しかし独占的ではなく、眼球内のカニューレ、シース又はプローブ手段により網膜下スペースの中にベーターまたは他の電離放射線を一時的に配置するのを容易にするため、水晶体の外科的手術が使用される。光源または熱源のような非電離放射線源も、環境が求められる時に使用されてもよい。

40

本発明の1つの面によれば、装置は貯蔵位置と処置する位置との間を放射線源が移動することを許容する放射線源および送達装置の使用が提供される。貯蔵された後退した位置にある時、放射線源はステンレススチール及び鉛ライニングされたような適当な材料により囲まれており、ハンドリングおよび実際の配置の間効果的に外科医及び患者を保護する。処置の間好ましくは放射線源は、コントロールされた強度をもって放射線の指向された投与を網膜および他の周囲の非標的組織を遮蔽し保護しながら提供する白金イリジウム（Pt/Ir）または他の適当な材料の特別に設計されたチップ内に配置される。

【0010】

図1および2を参照すると、総体に10で指定されたシステムは二つの主要部品、すなわち放射線源ワイヤ（RRW）12の先端に配置することができる放射線源と、そして図

50

示した具体例ではハンドル 16 と送達カニューレ 18 (さやもしくはプローブとも呼ばれる) を含む送達装置 14 を含んでいる。加えて図 7 に示した位置決めシステム 20、および図 8 と 9 に示した方法が眼内の精密な位置決めを助けるために提供される。

【 0011 】

放射線源はここでは広義に定義され、そして電離放射線、光放射線または熱放射線に限定されない。例えば、放射線源は電離放射線を含む多種類の療法のどれもの処置源を含むことを意図する。RSW12のための放射線源はガンマおよびベータ発射源のような放射活性材料、X線(例えば小型X線発生器)、およびレーザーまたは他の光源のような非電離放射線源を含む。代って超音波、熱、寒冷切除、またはマイクロウェーブ源も使用することができる。

10

【 0012 】

好ましくは、ストロンチウム/イットリウム90 (Sr - 90 / Y - 90) ベータ発射アイソトープのような本質的にベータ発射材料が使用される。約 11mCi のソース活性および標的組織からの約 1 - 3mm (好ましくは約 1 - 1.5mm) の位置において、処置期間は比較的短く、約 2 - 4分である。システムおよび方法は、黄斑変性症において発生する脈絡膜新生脈管化の部位において、または他の処置部位において放射線の網膜下送達を提供する。電離放射線を採用する時、システムは好ましくは約 4ないし 20GY / 分の投与速度において標的部位へ放射線を提供し、新生脈管化組織に対しては標的投与量は約 26GYであることがもっと好ましい。

20

【 0013 】

図 5 に示すように、放射線源の好ましい具体例は、慣用技術に従って Sr90 / Y - 90 でドーブされ、そして好ましくはシールされたステンレス鋼キャニスター内に留まる円筒形アルミニウムインサート 22 を含んでいる。このキャニスターは蓋 26 でその先端で、そして蓋 28 で根本端でシールされたシードチューブ 24 を含んでいる。ステンレス鋼キャニスターは、放射線源を処置位置へ進めそしてそこから後退させるために使用される RSW12 を形成するように、ステンレス鋼 (または他の材料) 製の中実もしくは編んだワイヤへ取付けることができる。

【 0014 】

図 5 に示すように、放射線源ワイヤ 12 は、好ましくは比較的可撓性の先端もしくは先導ストランド 30 と、比較的剛直な根本もしくはハンドルストランド 32 を含んでいる。詳しくは先導ストランド 30 の可撓性は 4ないし 8m の曲率半径のカニューレ 18 を通って妨害されない機械的輸送を許容するようにされる。RSW12 は 190mm のオーダーの全長を有し、これは RSW12 を処置部分へ進める時ハンドル 16 後部からワイヤの 10mm ないし 15mm の突出を提供し (図 1 および 2 に見られるように)、このため必要に応じ RSW の除去または再配置を提供する。

30

【 0015 】

先導ストランド 30 の先端は、放射活性インサート 32 を収容するキャニスターの取付けを容易化するための蓋 36 で閉じられた接続チューブ 34 を含んでいる。先導ストランド 30 の根本端をハンドルストランド 32 の先端へ接合するためにさらなる接続チューブ 38 が使用される。図示した具体例においては、先導ストランド 30 はハンドルストランド 32 より小さい外径を有する。このため先導ストランド 30 の根本端は、ハンドルストランドの外径とマッチするように先導ストランド 30 の外径を揃える追加の長さのチューブ 40 を担持する。ハンドルストランド 32 の根本端も補強のための長さのチューブ 41 を含んでいる。放射活性インサート 22 を除いて、RSW の種々の部品は好ましくはステンレス鋼でつくられ、レーザー溶接によって合体される。先行技術に開示されているような放射活性源を送達および / または回収するための他の手段も使用できる。例えば放射活性源をワイヤへ固定しないこともでき、そして処置位置と貯蔵位置の間のその運動は空気圧または液圧的に達成することができる。例えばここに参照として取入れる米国特許第 5,683,345 号を見よ。

40

【 0016 】

50

送達装置 14 は、好ましくはしかし必ずしも必要でないが、使用の間送達カニューレ 18 の制御および位置決めを容易にするように手持ちである。使用しない時、放射線源 22、例えばベータ線源はシールドされた貯蔵ハンドル 16 の内側に配置することができる。ハンドル 16 は R S W 12 の根本部分がそれへ固着されるスライダ機構を含んでおり、このスライダ機構は放射活性源 22 がカニューレ 18 の先端に位置している処置位置（図 2）と、そしてハンドル 16 内の放射活性源 22 の貯蔵のための後退位置（図 1）の間を動かすることができる。貯蔵位置にある間、好ましくは放射線源はステンレス鋼（内側シールド）と鉛（外側シールド）の組合せによって遮蔽される。ステンレス鋼シールドはベータ線をブロックし、鉛シールドは二次放射線（bremsstrahlung として知られる）を減らす。他の好適な材料も遮蔽のために使用できる。

10

【0017】

図 1 ~ 3 に関し、ハンドル 16 は、その根本端において端部キャップ 44 により、そして先端においてカニューレ 18 が固定される中央ハブ 46 によって閉鎖された細長い円筒形ケース 42 を含む。好ましくはハブ 46 はステンレス鋼でつくられ、そして貯蔵位置にある時放射線源のための内側放射線シールドとして役立つ。ハブの遮蔽部分の壁厚は約 1.9 mm である。ハブ 46 は 48 で指定した鉛外側シールドを担持し、その壁厚は約 4.6 mm である。ハブ 46 と外側シールド 48 はカップ様部材 50 によって支持され、ケース 42 の先端へ固定される。

【0018】

上で述べたように、ハンドル 16 は放射線源 22 を貯蔵位置と処置位置の間で動かすための総体に 52 で指定した前進もしくは位置決め機構（スライダ機構とも呼ばれる）を含んでいる。スライダ機構 52 はハンドル 16 の円筒形ケース 42 の内側にスライド自在に収容されたキャリア部材 54 を含んでいる。キャリア部材 54 は中央開口を含み、それを通して R S W のハンドルストランド 32 が延び、R S W 12 はセットスクリュウ 56 によってキャリア 54 へ固定される。

20

【0019】

ケース 42 の根本端と先端の間をキャリア 54 を動かすため、ケース 42 中の細長いスロット 60 を通って延びるアクチュエーターピン 58 がキャリア 54 へ固定される。図示するように、スロット 60 はカーブしたカニューレ 18 によって規定される平面に横たわり、そのためカニューレカーブと同じ向きを有する。スロット 60 はキャリア 54 のため約 60 mm またはそれ以下の移動を許容し、そしてその先端および根本端それぞれにアクチュエーターピン 58 を収容するための段 62, 64 を含み、放射線源 22 が処置および貯蔵位置に配置されている積極的な視覚および触覚指示を提供する。キャリア 54 の根本側は、後退位置にある時アクチュエーターピンを根本の段 64 中へロックした状態へ付勢するためのスクリュウ 68 で固定されたコイルばね 66 を含んでいる。

30

【0020】

図 4 に関し、眼内プローブ 18 は好ましくは送達装置の一体部分であり、そしてステンレス鋼のような剛直材料でつくられる。図示した具体例において、プローブもしくはカニューレは単ルーメンを含み、そして放射線源と患者または患者の体液との接触を防止するため先端においてシールドされている。さらに詳しくは、プローブの先端は放射線源が処置位置にある時配置される内側スリーブ 70（図 6 に最良に見られる）を含んでいる。内側スリーブ 70 は後でもっと詳細に記載される望む投与量プロファイルを提供するように構成される。内側スリーブ 70 は、内側スリーブ 70 をシールドし、そしていくらかの放射線減衰を提供するのに役立つカバースリーブ 72 中に収容される。

40

【0021】

カニューレ 18 の先端は放射線源と処置区域の適正アラインメントを容易にする角度でカーブもしくは曲がっている。プローブ 18 のチップ 74 も好ましくは丸味を帯びたくさび形を有し、方法を実施する間水泡を形成するように網膜が剥がされそして盛り上げられた時（食塩水または他の液体を網膜の下に注射することにより）、先端の網膜の下への位置決めを容易化する。

50

【 0 0 2 2 】

このチップの処置側は、放射線の指向性投与を許容する成形、機械加工または他の方法で形成された窓 7 6 (カバースリーブ 7 2 によってシールされた) を含んでいる。窓 7 6 は、放射線源へ最も近い組織によって受取られる源 2 2 からのピーク放射線を減少させるための平坦化フィルターとして作用し、そして中央に位置する中実区域 7 9 と交差する、縦方向および横方向スプライン 7 7 によって小さい窓に 4 分割される。その結果、処置部位において照射されるべき組織は一層均一な投与量を受取る。この平坦化効果は図 1 1 に示されており、この図は放射線源中心からの放射方向および軸方向距離の関数として投与率 (GY / 分において) をプロットする。図 1 1 から見られるように、ピーク投与量率は源の中心において一般にフラットであり、そして中心からの距離が増加するにつれ実質上直線的に減少する。平坦化フィルターの種々の構造は同時継続中の 2 0 0 4 年 1 1 月 3 日出願の「眼科近接照射療法のための放射性放射線源」と題する P C T / E P 2 0 0 4 / 0 1 2 4 1 5 で論じられており、この出願を参照としてここに取り入れる。一般的に平坦化フィルターは、好ましくは放射線の一部を減衰またはプローブから逃げるのをブロックする、処置部位に最も近い点において窓内に懸吊した選択した厚みおよび / または材料のシールドよりなる。

10

【 0 0 2 3 】

プローブ 1 8 の精密な位置決めのためのシステムの第 1 の具体例が図 7 に示されている。位置決めシステム 2 0 は、ベース 8 0 と、参照部材として役立ち、かつさやもしくはプローブ 1 8 の眼外部分への取付けに適応したコンタクト延長部 8 2 を含む。寸法参照ポイントもしくは表面として強膜 (眼の表面) を使用し、ばね 8 4 がプローブ 1 8 上に配置され、初期配置の間強膜に対抗してコンタクト延長部 8 2 (ベース 8 0 上に支承された時) の積極的係合を提供する。

20

【 0 0 2 4 】

プローブ上へ組立ての目的のため、ベース 8 0 はプローブ 1 8 の上にフィットする寸法のスロット 8 6 を有し、そのためその上の配置することができる。コンタクト延長部 8 2 もその上にスロット 8 8 を有し、プローブ 1 8 上へのベース 8 0 の先端配置を容易化する。コンタクト延長部 8 2 はベース 8 0 上に静止するように設計され、そして摩擦係合によりその上の所定位置に維持される。ハンドル 9 0 がベース 8 0 内の相補的にねじ切りされた開口 9 4 に収容されるねじ端 9 2 を有するハンドル 9 0 が備えられる。ハンドル 9 0 のねじ端 9 2 は、後で詳しく論じられる初期配置後のプローブ 1 8 上の位置にベース 8 0 を固定するセットスクリューとして役立つ。位置決めシステムはどんな適当な材料でつくることができるが、しかし好ましくはアセタール樹脂製である。

30

【 0 0 2 5 】

図 8 に関し、プローブのチップ 7 4 を照射すべき標的領域と軽く接触させ、網膜または網膜の下 C N V 組織に触れさせてプローブが最初に配置される。ばね 8 4 はベース 8 0 上に取付けたコンタクト延長部 8 2 を強膜との接触へ押す。次にハンドル 9 0 はプローブ 1 8 に対して係合するように回転され、それによりベース 8 0 をプローブ 1 8 上の所定位置へロックする。次にプローブ 1 8 が眼から引き抜かれる。プローブ上の所定位置にベース 8 0 をロックし、やはりプローブ 1 8 に配置することを許容するスロット 9 8 を有するスペーサー 9 6 が図 9 に見られるようにベース 8 0 とコンタクト延長部 8 2 の間に配置され、処置部位とプローブチップ 7 4 の間の距離を正確にセットする。

40

【 0 0 2 6 】

実際において、スペーサーはプローブ 1 8 のチップ 7 4 と標的領域の間と同じ距離の間隔を形成するように、約 0 . 5 ないし 3 mm、好ましくは 1 ~ 1 . 3 mm (もっと好ましくは 1 mm) の厚みを有する。特定の間隔は処置される眼の障害、使用する放射線源、および処置区域のサイズに応じて変えることができる。前に記載したベータ線源で黄斑変性症に関連する新生脈管化組織を処置するため 1 - 2 mm (そして好ましくは 1 . 5 mm) が予期される間隔である。放射線送達の間、コンタクト延長部 8 2 は強膜に対して静置さ

50

れ、送達装置の眼内へのさらなる軸方向運動が抵抗または防止する。

【0027】

代ってプローブチップの位置決めは、カニューレの先端と標的組織の間の距離の眼内超音波またはドップラー計測の使用によって容易化することができる。そのような場合、カニューレの先端は超音波またはドップラー波を送信および受信するための超音波またはドップラートランスジューサー（読取り装置と交信する）を含むことができる。これによって発生したデータはリアルタイムで解析され、距離の計算された測定がオブチカルリードアウトまたはインディケータ上に提供される。同様なやり方で、カニューレチップと標的組織の間の距離を測定するため光学式インターフェロメトリ装置および技術を採用することができる。

10

【0028】

プローブチップの標的部位からの適切な間隔を確実にするための構造は他の形を取ることができる。例えば図12に示すように、プローブ18のチップは、網膜と処置ゾーンの間、プローブチップの間隔を確実にするため、水疱中網膜の下にプローブチップを配置する時膨張することができる1個以上のバルーン100を含むことができる。加えてまたは代って、プローブ18の先端101は処置位置にある時放射線源が配置されるプローブの軸に関してある角度にあることができる（再び図12に示されており、図15および17をも見よ）。角度を形成した先端101は、あらかじめ決められた最小距離が放射線源と標的組織の間に保たれることを確実にする。

【0029】

20

図13に示した第2の代替具体例においては、予製したワイヤまたはワイヤのシリーズ102がプローブ内にルーメン104から延びることができ、ルーメンから外へ前進した時プローブチップを処置ゾーンから適切に離すかまたは押しつける。図14に示したさらなる代替具体例は、プローブが処置部位に配置される時プローブ中のルーメン104を通過して進められる後退可能なワイヤバスケット106を使用する。さらなる代替具体例は、プローブへ先端をこえて望む間隔に相当する量を延びる光ファイバーを固定することである。光ファイバーが標的組織に接触する時、ファイバーが暗くなり、手術医へ望む間隔を警告する。

【0030】

30

本発明に従って網膜下眼内近接照射療法のための基本操作は、標準的硝子体切除術および網膜剥離技術を通じて実施され、基本的ステップは以下のとおりである。処置前に外科医は網膜脈管ランドマークを使用して標的組織の位置を確認し、そして処置の間窩の露出を制限するために強膜切開侵入点（すなわち側頭、鼻等）の好ましい場所を同定する。外科医は処置位置へ進めた時、放射線源がプローブ内に適正に位置していることを確認することを欲するであろう。放射線源の適切な位置決めのためのテスト装置、およびその使用方法が2004年11月3日に出願され、「放射活性源の位置をテストするための装置およびその使用方法」と題する継続中のPCT出願PCT/EP2004/012416に開示されており、これを参照としてここに入れる。

【0031】

40

次に対象が標準的硝子体切除術に従って準備される。詳しくは対象の瞳孔が拡張され、患者は手術台の上に腹位に配置される。適切な心臓および呼吸モニタリングが確立され、適切な麻酔が誘発された後、眼が眼球後部または眼球周囲麻酔のような麻酔で麻酔される。

【0032】

次に処置区域へアクセスされる。鏡が眼蓋へ固定するために配置され、そして外科医は処置すべき眼の上側頭、上鼻および下側頭四分円中への結膜切開を開始する。強膜切開は下側頭四分円中の手術縁から約3ないし4mm離れて行われ、そして注入カニューレが硝子体洞に挿入される。注入カニューレが適正に配置されたことを確認後、注入ラインが開かれ、そして第2および第3の強膜切開が上鼻四分円内の手術の開始前に決定された場所中の手術縁から3ないし4mm離れて創成される。硝子体網膜手術のための適切なレンズ

50

が配置され、そして晶子体洞を照明する標準的内部イルミネーターを使用して硝子体除去術が実施される。

【 0 0 3 3 】

次に処置プローブが配置される。この目的のため位置決めシステムのばね 8 4 が装置ハンドル 1 6 までプローブ 1 8 の上を注意深く滑らされ、そして位置決めシステム 2 0 はスペーサーエレメント 9 6 なしでプローブシャフトの上へ配置される。図 8 を見よ。強膜切開は約 1 . 3 mm の長さへ延長され、そして送達プローブが硝子体洞中へ強膜切開部を通過して挿入される。

【 0 0 3 4 】

顕微鏡可視化のもとで、外科医はプローブを黄斑直上に配置する。詳しくはプローブ中心マーカ（放射線源の中心を指定するプローブチップ上のマーク）を C N V コンプレックスの中心の上部に直接保持しながら網膜組織へゆるやかにタッチすることによってプローブが配置される。外科医がこの位置にプローブを確実に保持している間、位置決めシステム（ベース 8 0 およびコンタクト延長部 8 2 ）は、スペーサー 9 6 なしで送達プローブの外側部分へハンドルを締めることによって網膜と接触する時のプローブの精密な位置を同定するために強膜との接触にある間に固定され、そしてカニューレが硝子体洞から除去される。次にスペーサー 9 6 が位置決めベース 8 0 とコンタクト延長部 8 2 の間に、図 9 に示すように配置される。

【 0 0 3 5 】

局在化された網膜剥離（水疱）は黄斑区域に網膜下注入針を使用して形成され、この水疱は脈絡新生脈管化の区域を含んでいる。新しい網膜切開が水疱の側頭縁に形成され、この新しい網膜切開は周縁の網膜損傷のリスクを減らすため窩から 4 mm 以下離れて形成される。網膜切開はプローブを収容するために直径が約 1 . 3 mm のオーダーである。次に送達装置プローブ 1 8 が第 1 0 図に示すように第 2 の網膜切開を通過して晶子体洞にそして網膜下スペースに再挿入される。プローブの先端は、位置決めシステムを強膜にタッチさせて C N V コンプレックスの中心の直上に位置決めされ、プローブチップの距離が標的領域の上約 1 . 5 mm であることを確実にする。

【 0 0 3 6 】

次に放射線投与量が標的組織へ送達される。この目的のため放射線源がスライダ機構をプローブのチップへ向って押すことによって進められる。一旦前進すると、放射線源ワイヤはピンを段 6 2 に位置させることにより所定位置にロックされる。適切な処置時間の後、スライダ機構が後退され、放射線源を貯蔵およびロックされた位置へ戻す。放射線源がその貯蔵位置へ完全に後退したことを確認した後、送達プローブは水疱から除去され、そして眼から引き抜かれる。

【 0 0 3 7 】

プローブを除去した後、網膜は眼内で再接合され、そして完全な液体 - 空気交換が実施され、晶子体洞内に空気または気体タンポナーデを形成する。網膜切開はもし必要ならば例えばレーザー光凝固によって閉じられ、上方強膜切開は眼科縫合によって閉じられる。下方側頭強膜切開が閉じられ、そして結膜は適切な眼科縫合で縫合される。抗生物質とステロイドの混合物を結膜下スペースへ投与することができる。

【 0 0 3 8 】

一代替法において、処置の間網膜および他の非標的組織は、網膜を C N V から離して持ち上げることによってつくった水疱中へ放射線減衰液体を導入することによって遮蔽され、保護し得る。この液体は食塩水、または造影媒体のような高い減衰率を有する液体からなることができる。非標的組織を保護するため放射線減衰液体の使用は放射線の網膜上および強膜上適用の間にも有益であり得る。そのような場合、放射線減衰液体は網膜下スペース中ではなく、単に眼の内側へ導入される。

【 0 0 3 9 】

操作の間水疱形状を維持することは光受容体の損傷の危険性を最小にするためにも重要である。水疱形状はいくつかの異なる方法で維持し得ることが企図される。例えば、水疱

10

20

30

40

50

形状は水疱によって形成された網膜下スペース中へ高粘度材料を注入することによって維持することができる。材料が高粘度であるため、その網膜切開を通る流れ能力が減らされる。高粘度材料は処置後標準的な晶子体切除装置を使用して除去される。適切な高粘度材料はファルマシア社からHEALONの商標で販売されている眼科用の製剤であるヒアルロン酸ナトリウムである。処置時間の間高い初期粘度を有し、その後低い粘度を持つ可変粘度を有する物質は、操作終了後網膜下スペースから材料の除去をさらに容易化するであろう。粘度が希釈剤（例えば水）、化学剤（pH調節のため）、温度チャージ剤、またはエネルギー、光投与による光反応剤等の投与により低下するゼラチン様物質が適当であろう。

【0040】

10

水疱形状を維持する方法は、プローブと網膜切開の間から流体が逃げるのを阻止することにより水疱が収縮するのを防止するため、シーリング物質（HEALONのような）を網膜切開とそれを通して挿入されたプローブ/カニューレへ適用することを含む。食塩水のような膨張剤も、カニューレ18に付属した開いたルーメン108（図15, 16）によって小さい陽圧で網膜下スペースを連続的に導入することができる。さらに、カニューレの先端は、水疱を支持し、そして水疱が収縮または潰れるのを防止するために水疱中へカニューレの先端を導入した後ふくらまされるバルーン（図12）を備えることができる。

【0041】

20

プローブによる光受容体に対する損傷の危険性は、もしカニューレが低摩擦表面を持つならば同様に最小化され得る。これはプローブを潤滑剤、またはテフロンもしくは電解力カーボンのような他のコーティングでコーティングするか、あるいはカニューレに電解研磨のような高度に研磨した表面を与えることによって提供することができる。代って、プローブの裏側110（すなわち非処置側）を図17に示すように彫り、光受容体とのプローブの接触の度合を小さくすることができる。

【0042】

網膜から網膜下スペース中へ出血を防止または制限すること、そしてその中に形成される残存血液の除去も光受容体を保護するために重要である。これに関し、水疱を形成するため行われる晶子体切除から生ずる切開の区域は、網膜出血を防止または制限するため腐食させることができる。そのような腐食化はジアテルミー、冷凍固定、または網膜剥離の場合に網膜色素上皮へ網膜を再結合するために知られた機器および方法をしてレーザーもしくはRFエネルギーの適用によって達成することができる。

30

【0043】

加えてまたは代って、抗血反病因子VII（組換え）（Bayer HealthcareからKogenateとして入手可能）、アミノカプロン酸（ImmuneXからAmicarとして入手可能）、およびテスモプレッシンアセテート（Rhone-Poulenc RorerからOctostimとして入手可能）のような血液凝固剤を、図15, 16に示した処置装置に付属した別体のルーメンによって出血を制限するため網膜下スペース中へ注入することができる。凝固剤は同じルーメンを通して除去することができる。血液へ鉄結合物質（アポトランスフェリンのような）の注入も網膜下スペースからの血液の除去およびその酸化防止のために注入することができる。

40

【0044】

CNVが照射された後、CNVのさらなる増殖を防止および/または制限するため抗増殖剤（ペガプタニブナトリウムのような、抗脈管上皮成長因子または抗VEGF剤のような）を網膜下スペースへ注入することができる。

【0045】

低酸素症細胞は健康細胞より良好に放射線から回復するらしいことが観察された。このため、放射線に服させた後そのような組織の回復を容易化するため放射線処置の間非標的組織の網膜血液供給を減らすことが有利であると信じられる。この目的のため、プローブのチップが網膜への血液流を減らすように膨張した時網膜へ圧力を加える膨張可能なバル

50

ーンを含ませ、放射線処置はこのバルーンを通して実施することが提案される。代って、非標的組織の上に展開して配置されるが標的組織は露出して残す放射線ブロック材料製の展開可能なマスクで非標的組織を保護することが提案される。そのような材料はプローブ18のチップまたは別の器具によって支持させ、水疱の形成後に展開することができる。もし望むならば材料は生分解性とすることができる。

【0046】

AMDの処置に効果的であると信じられるが、上で記載した網膜下アプローチは、眼科外科医側にとって水疱を形成し、そして処置カニューレを網膜下区域に配置するのに極めて高い技術を必要とする。従って本発明の送達装置は、水疱が形成されない放射線の眼内網膜上適用のための方法にも使用することができる。

10

【0047】

網膜上方法の実施は網膜下アプローチよりも実質的に容易である。眼内アクセスは単に強膜切開を通じてつぐられ、そしてプローブの先端が黄斑の上に配置される。網膜の剥離または水疱の形成は必要でない。プローブの正確な配置は記載した位置決めシステムのどれによっても達成することができる。この分野で知られた超音波またはドップラーも使用することができる。プローブが適正に位置決めされた時、網膜にタッチするプローブチップ上に立ち上りファイバーもしくはホイスカーの取付けのような他の機械的方法も使用することができる。代って、ふくれた時プローブを標的組織から望む距離だけ引離す膨張し得るバルーンも使用することができる。

【0048】

20

さらなる代替具体例においては、遠隔呼掛け可能なミニチュア放射線センサーを網膜表面に配置することができ、そしてプローブチップと網膜表面間の距離はセンサーによって測定された放射線のレベルに基づいて決定することができる。もし多数（すなわち3個）のセンサーを使用するならば、測定した放射線強度の三角測量は位置の正確な測定を与えるであろう。もし少なくとも3個のミニチュアイベントカウンターもしくはセンサーが標的組織から等距離で網膜の周縁に列に配置されるならば、各ポイントによって測定されたイベントの強度/周波数を解析し、そして比較することができる。放射線源の位置は放射線投与の始めにおいて良く知られた三次元三角測量計算によって決定することができる。イベントカウンター/センサーは眼の背後、またはもし放射線源が外部から測定すべき十分な発射を発生するならば眼の前表面にさえも配置することができる。代って放射線源は、上で記載したように配置されたレシーバーによってピックアップすることができる信号音を発射する小さいトランスジューサーをそのチップ上に支承することができる。光またはRFのような他の信号/受信システムも使用することができる。さらなる方法として、装置のチップに配置した永久磁石は、装置のサイズ制約がそれほど臨界的でない網膜上適用において特に、測定可能な十分なガルバニー効果を発生することができよう。デジタル信号は改良されたスピードと正確性を提供するであろう。

30

【0049】

記載した本発明の具体例および方法は本発明の原理の例証であることが理解されるであろう。本発明の真の精神および範囲を逸脱することなく、ここに個々に開示または特許請求された特徴の組合せを含む多数の修飾が当業者によってなされることができる。

40

【図面の簡単な説明】

【0050】

【図1】図1は、ハンドピース、ハンドピースに固定されたカニューレ、および引き抜かれた位置においてハンドピース及びカニューレの内部にある放射線源ワイヤー（“RSW”）からなる眼内近接照射療法を実施するための装置の長手方向部分の断面図である。

【図2】図2は、放射線照射要素が処置位置へ前進させられた図1の装置の断面図である。

【図3】図3は、図1中に示されるハンドピースの一部からなるハウジング部分の（図1及び2の比較としての）頂部平面図である。

【図4】図4は、一部断面図で図1のシステムと結合されたカニューレの拡大図である。

50

【図5】図5は、図1中に示されるシステムの一部を形成している放射線源ワイヤの部分断面図である。

【図6】図6は、カニューレの末端およびカニューレの先端又は末端の一部を構成する平らにされているフィルターの斜視図である。

【図7】図7は、図1のシステムを用いて使用するために配置されたシステムの第1の具体例の分解斜視図である。

【図8】図8は、図1のシステムと接続状態にある図7の配置されたシステムの使用図である。

【図9】図9は、図1のシステムと接続状態にある図7の配置されたシステムの使用図である。

【図10】図10は、図1の装置によるCNVの処置を示している拡大図である。

【図11】図11は、送達装置の処置側での投与量率のプロフィール図である。

【図12】図12は、本発明において使用のため、その末端に膨張可能なバルーンを備えたさらなるバージョンのカニューレの概略図である。

【図13】図13は、標的組織からカニューレの処置端および放射線源に適切な間隔を空けるための引き抜き可能なワイヤを含んでいる図1のカニューレの択一的な具体例の概略図である。

【図14】図14は、標的組織に関して放射線源の適切な間隔を維持するために引き抜き可能なワイヤバスケットを備えたカニューレの択一的なバージョンの概略図である。

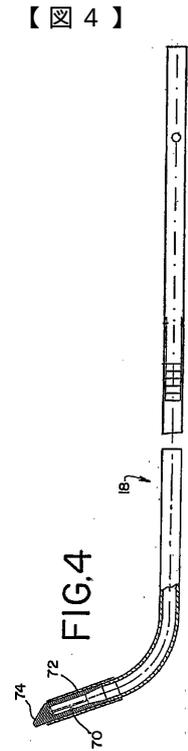
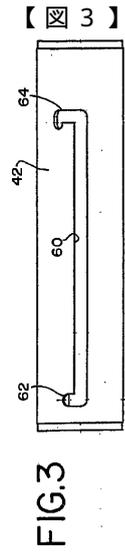
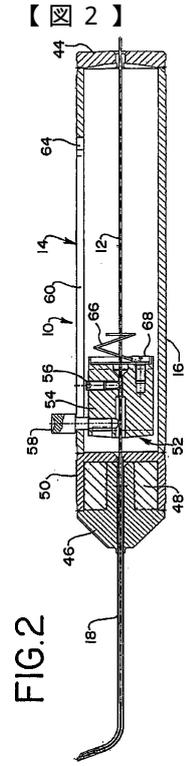
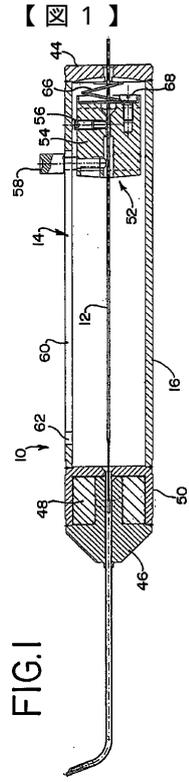
【図15】図15は、カニューレの末端の位置で様々な流体を注射及び抜き取るためカニューレがルーメンを含んでいる本発明における使用のためのカニューレのさらなる具体例の概略図である。

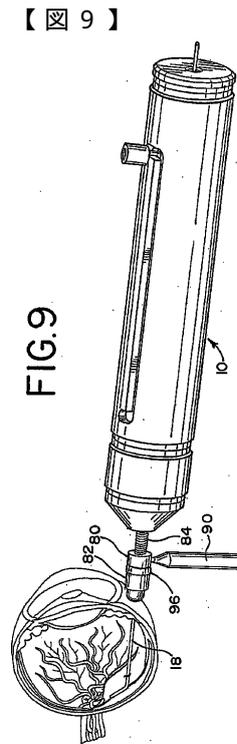
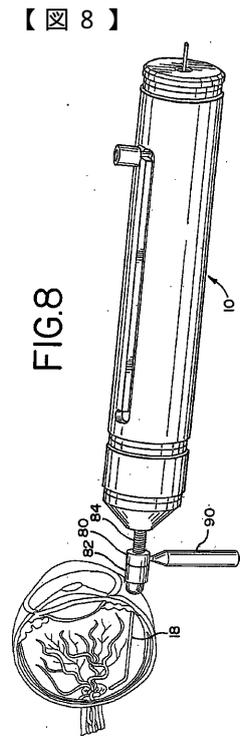
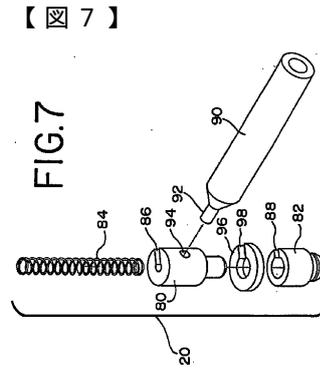
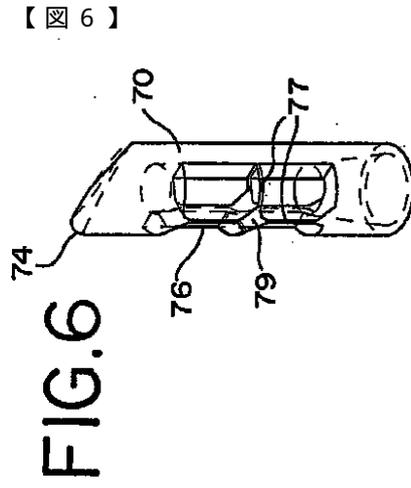
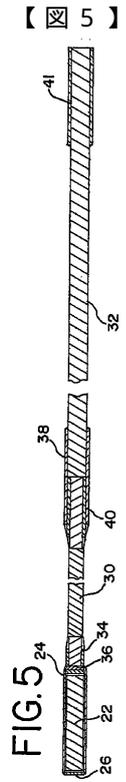
【図16】図16は、図15のカニューレの断面図である。

【図17】図17は、カテーテル末端非処置側が網膜との接触を最小限にするように軽減されている本発明における接続状態での使用のためのカニューレのさらなる具体例の概略図である。

10

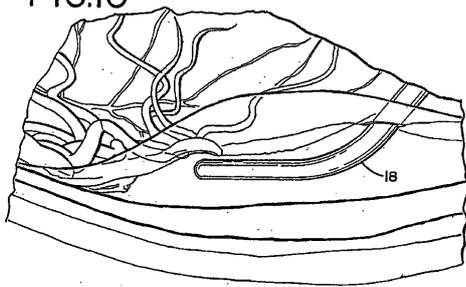
20





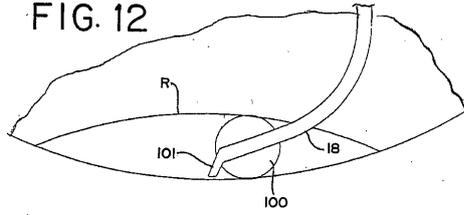
【 10 】

FIG.10



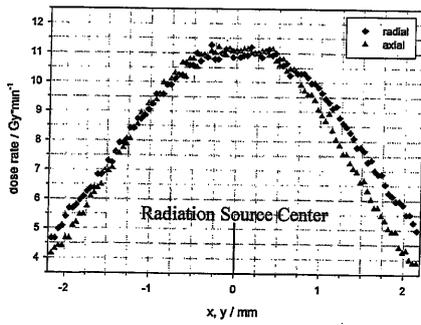
【 12 】

FIG. 12



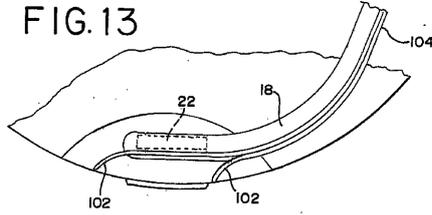
【 11 】

FIG.11



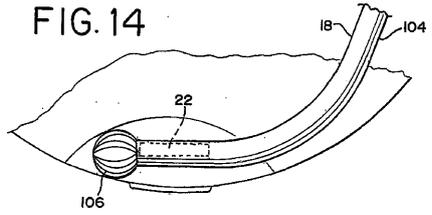
【 13 】

FIG.13



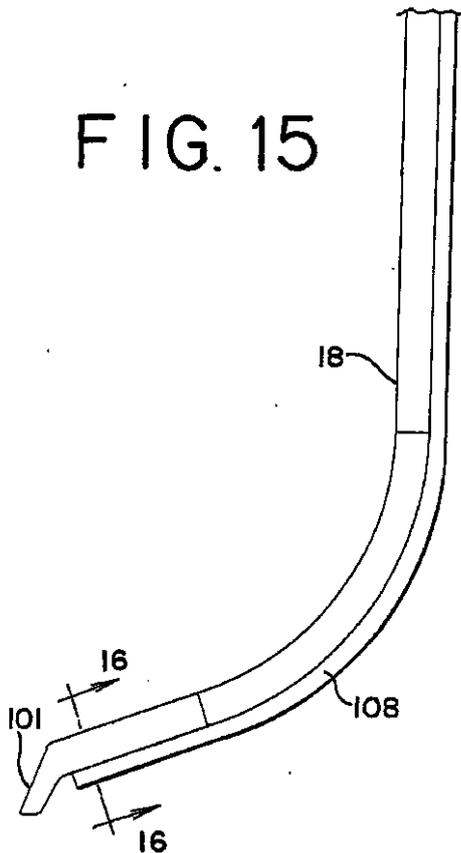
【 14 】

FIG.14



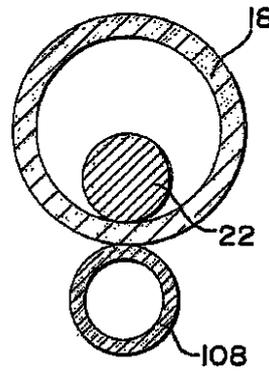
【 15 】

FIG. 15



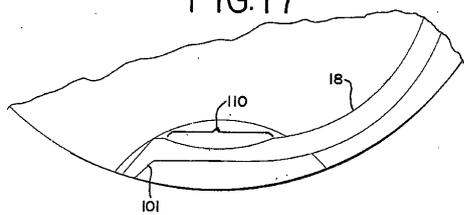
【 16 】

FIG. 16



【 17 】

FIG.17



フロントページの続き

- (72)発明者 トリップ, ロエロフ
アメリカ合衆国3 0 0 4 4、ジョージア、ローレンスビル、ラエプレーズ3 3 1 7
- (72)発明者 ピンタスケ, ライナー
ドイツ連邦共和国0 9 5 0 9、ポッカウ、シードルングスシュトラッセ 5 - 7, ステップセンサー
テクニク、ウント、エレクトロニク、ポッカウ、ゲーエムベーハー内
- (72)発明者 ベールマン, ザビネ
ドイツ連邦共和国2 7 3 0 5、ブルックハウゼン - フィルゼン、ズリンガーシュトラッセ3 9
- (72)発明者 フリッツ, エーベルハルト
ドイツ連邦共和国3 8 1 1 0、ブラウンシュバイク、ギーゼルウエック1、アーエーアー テクノ
ロジキューエスアーゲーエムベーハー内
- (72)発明者 デジュアン, ユージン
アメリカ合衆国9 1 0 1 1、カリフォルニア、ラカナダフrintトリッジ、ピアセラノ3 7 0 7
- (72)発明者 ヒューメイユン, マーク
アメリカ合衆国9 1 2 0 6、カリフォルニア、グレンデール、スリーピーホロウプレーズ2 7 5 7
- (72)発明者 フィリップス, ゲルト ティー
ドイツ連邦共和国1 4 1 6 9、ベルリン、ガルテンシュトラッセ 1 b

審査官 沖田 孝裕

- (56)参考文献 特表2 0 0 1 - 5 2 5 2 3 3 (J P , A)
国際公開第2 0 0 3 / 0 8 0 1 8 0 (W O , A 1)
特表2 0 0 2 - 5 0 5 1 7 3 (J P , A)
特開2 0 0 3 - 2 6 5 6 3 1 (J P , A)
特開2 0 0 0 - 1 1 6 8 0 2 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B名)

A61N 5/01
A61F 9/007
A61N 5/10