

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-535098

(P2009-535098A)

(43) 公表日 平成21年10月1日(2009.10.1)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 B 19/00 (2006.01)</b>	A 6 1 B 19/00 5 0 2	2 G 0 5 9
<b>A 6 1 B 18/12 (2006.01)</b>	A 6 1 B 17/39 3 1 0	4 C 0 6 1
<b>A 6 1 B 1/06 (2006.01)</b>	A 6 1 B 1/06	4 C 1 6 0
<b>A 6 1 B 1/00 (2006.01)</b>	A 6 1 B 1/00 3 0 0 D	
<b>G 0 1 N 21/27 (2006.01)</b>	G 0 1 N 21/27 B	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 24 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2009-507770 (P2009-507770)  
 (86) (22) 出願日 平成19年4月24日 (2007. 4. 24)  
 (85) 翻訳文提出日 平成20年12月12日 (2008. 12. 12)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2007/009989  
 (87) 国際公開番号 W02007/127228  
 (87) 国際公開日 平成19年11月8日 (2007. 11. 8)  
 (31) 優先権主張番号 11/414, 009  
 (32) 優先日 平成18年4月27日 (2006. 4. 27)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 508080229  
 バイオセンス・ウェブスター・インコーポ  
 レーテッド  
 アメリカ合衆国カリフォルニア州9176  
 5ダイヤモンドバー・ダイヤモンドキャニ  
 オンロード3333

最終頁に続く

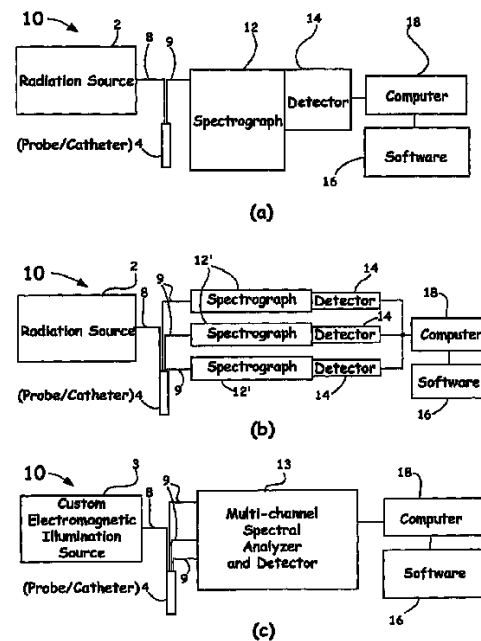
(54) 【発明の名称】 光ファイバーによる組織変異測定

## (57) 【要約】

【課題】光ファイバーによって実現された光散乱分光法を用いて、組織の変異の存在を測定するために、より詳しくは、組織アブレーションを測定するために、利用された光学方法および装置を提供する。

【解決手段】そのような技術は、組織の変異の存在を検出することを可能にし、例えば、アブレーションされた損傷の深さのような深さの情報を提供する。本明細書に記載された方法および装置は、治療上の理由による心臓組織のアブレーションのような予め決められた手技の間に生体内でリアルタイムで監視するために用いられることができる。

【選択図】 図1 (a)



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

生物学的組織の分光学的リアルタイム検査方法において、  
前記方法が、

予め決められた組織部位の表面、中、または、付近に診断器具および／または治療器具を配備することであって、前記組織部位は、変異させられた組織、予め治療された組織、および、変異させられている途中の組織、から選択された少なくとも一つの組織、を含む、配備することと、

前記予め決められた組織部位に質問放射線供給源を方向付けるように構成された一つ以上の予め決められた光学導管、および前記方向付けられた質問放射線の結果としての前記予め決められた組織部位からの誘起された予め決められた後方散乱放射線を受容するように構成された一つ以上の予め決められた光学導管、を提供することと、

前記誘起された後方散乱放射線の結果としての一つ以上の弾性光散乱スペクトルを測定して、異常な損傷、損傷の形成、前記損傷の浸透深さ、前記組織内での前記損傷の断面積、炭化の認識、凝血塊の形成の認識、アブレーションされた組織と健康なまたは異常な組織との区別、および／または、水蒸気の発泡を導く血液または組織中の水の蒸発の認識、をリアルタイムで評価することと、

を含む、方法。

**【請求項 2】**

組織構成要素評価装置において、

前記装置が、

治療器具および／または診断器具と、

予め決められた波長を有する一つ以上の質問放射線供給源と、

前記質問放射線供給源を一つ以上の標的の組織構成要素に方向付けるために、前記治療器具および／または診断器具内に配置された一つ以上の光ファイバーであって、さらに、前記一つ以上の質問された標的の組織構成要素からの結果としてもたらされる誘起された後方散乱放射線を受容し方向付けるように構成されている、一つ以上の光ファイバーと、

前記組織構成要素からの前記誘起された後方散乱放射線の一つ以上のスペクトルを記録するように構成された装置と、

前記スペクトルの一つ以上のスペクトル変化を分析する手段であって、異常な損傷、損傷の形成、前記損傷の浸透深さ、前記組織内の前記損傷の断面積、炭化の認識、凝血塊の形成の認識、アブレーションされた組織と健康なまたは異常な組織との区別、および／または、水蒸気の発泡を導く血液および組織中の水の蒸発の認識、をリアルタイムで評価する、分析する手段と

を具備する、組織構成要素評価装置。

**【請求項 3】**

請求項 2 に記載の装置において、

前記記録されたスペクトルの強度の相対的な増加および赤方偏移成分が、一つ以上の変異させられた組織構成要素をリアルタイムで監視するために利用される、装置。

**【請求項 4】**

請求項 2 に記載の装置において、

前記スペクトル変化の速度が、ほぼ 1 cm 以下のアブレーション深さの外挿を可能にする、装置。

**【請求項 5】**

請求項 2 に記載の装置において、

前記測定されたスペクトルの結果としての一つ以上のスペクトル変化の速度が、正常な組織の外挿を可能にする、装置。

**【請求項 6】**

請求項 2 に記載の装置において、

前記測定されたスペクトルの結果としての一つ以上のスペクトル変化の速度が、正常な

10

20

30

40

50

組織の外挿を可能にする、装置。

【請求項 7】

請求項 2 に記載の装置において、  
前記スペクトル変化が、炭化の存在を含む、装置。

【請求項 8】

請求項 2 に記載の装置において、  
前記スペクトル変化が、水蒸気の発泡の存在を含む、装置。

【請求項 9】

請求項 2 に記載の装置において、  
前記スペクトル変化が、凝血塊の形成を検出するための特性吸収領域を含む、装置。

10

【請求項 10】

請求項 2 に記載の装置において、  
前記質問放射線供給源が、ほぼ 600 nm からほぼ 970 nm までの間の放射波長を含む、装置。

【請求項 11】

請求項 2 に記載の装置において、  
前記質問放射線供給源が、  
広帯域供給源、狭帯域スペクトル安定発光ダイオード (LED)、狭帯域蛍光供給源、  
レーザー供給源、および、調節可能な光学供給源、から選択された少なくとも一つの供給  
源を含む、装置。

20

【請求項 12】

請求項 2 に記載の装置において、  
前記後方散乱放射線が、ほぼ 600 nm からほぼ 1500 nm までの間のスペクトル領  
域を含む、装置。

【請求項 13】

請求項 2 に記載の装置において、  
前記光学導管が、  
光ファイバー、光ファイバー束、および、光学的光ガイド、をさらに含む少なくともも一  
つの光学導管を含む、装置。

30

【請求項 14】

請求項 13 に記載の装置において、  
前記光ファイバーおよび前記光ファイバー束が、偏光維持ファイバーを含む、装置。

【請求項 15】

請求項 13 に記載の装置において、  
前記光ファイバー、前記光ファイバー束、および、前記光学的光ガイド、が、組織と直  
接接触せず、予め決められた角度で配置されていて、変異させられた部位の周囲の領域内  
の、凝血塊の形成、水蒸気の出泡、および / または、炭化、を調べるようにされている、  
装置。

【請求項 16】

請求項 13 に記載の装置において、  
前記光ファイバーおよび前記光ファイバー束が、方向付けられたおよび散乱された放射  
線の照明および / または収集ファイバーとして予め決められた順序で交互に配置された複  
数の光ファイバーを含む、装置。

40

【請求項 17】

請求項 2 に記載の装置において、  
前記治療器具および / または診断器具が、内視鏡を含む、装置。

【請求項 18】

請求項 2 に記載の装置において、  
前記治療器具および / または診断器具が、アブレーションカテーテルを含む、装置。

【請求項 19】

50

請求項 2 に記載の装置において、  
前記検出装置が、  
電荷結合素子（ＣＣＤ）、フォトダイオード、光電子増倍管、スペクトル分析器、２次元アレイ検出器、および、多重アレイ検出器、  
から選択された少なくとも一つの検出器を含む、装置。

【請求項 2 0】

請求項 2 に記載の装置において、  
前記分析手段が、  
コンピュータ、ファームウェア、ＣＰＵ、グラフィックユーザーインターフェース、ソフトウェアプログラム、および、フィールドプログラマブルゲートアレイ、  
から選択された少なくとも一つの装置をさらに含む、装置。

10

【請求項 2 1】

請求項 2 に記載の装置において、  
前記治療器具および／または診断器具が、前記一つ以上の標的の組織構成要素に対して垂直からほぼ 90 度以下で位置付けられることができる、装置。

【発明の詳細な説明】

【開示の内容】

【0001】

アメリカ合衆国政府は、アメリカ合衆国エネルギー省とカリフォルニア大学との間のローレンス・リヴァーモア国立研究所の運用に関する契約第 W - 7 4 0 5 - E N G - 4 8 号に準拠した本発明の権利を有する。

20

【0002】

〔関連出願〕

本出願は、2005 年 11 月 17 日に出願された出願第 10 / 2 6 0 , 1 4 1 号「光ファイバーによる心臓組織アブレーション測定（Fiber-Optic Evaluation of Cardiac Tissue Ablation）」の一部継続出願であり、上記出願は、2004 年 11 月 17 日に出願された米国仮特許出願第 60 / 6 2 9 , 1 6 6 号「光ファイバーによる心臓組織アブレーション測定（Fiber-Optic Evaluation of Cardiac Tissue Ablation）」の優先権を主張していて、これら両出願は、その全体が、引用することによって本明細書に組み込まれる。

30

【0003】

〔発明の背景〕

発明の分野

本発明は、医療診断に関する。より詳しく言うと、本発明は、医療手技の間にリアルタイムで組織の変異を調査するための光学的質問構造（optical interrogation configurations）に関する。

【0004】

〔背景技術〕

組織部を破壊して患者に有益な結果を得ることによって対処することができる多数の状態が存在する。そのような組織の破壊は、典型的には、組織を生きた状態に維持するのに必要な環境プロファイル以外の状態にその組織をさらすことによって、達成される。例えば、心臓組織アブレーション電極カテーテルは、局所麻酔の下で、当業者によって開発された技術を用いて、経皮的に、大腿静脈、上腕静脈、鎖骨下静脈、または、内頸静脈、に挿入されて心臓内に位置づけられることができ、心不整脈、たとえば、細動、に対する対処が実施される。

40

【0005】

全般的に、アブレーションシステムは、アブレーションカテーテルまたはエネルギー放射要素を有する同様のプローブを含む。エネルギー放射要素は、標的の組織内に損傷を形成するエネルギーを供給する。典型的なエネルギー放射要素は、マイクロ波アブレーション要素、低温アブレーション要素、熱アブレーション要素、光放射アブレーション要素、超音波トランスデューサ、および／または、無線周波数アブレーション要素、を含む。ア

50

ブレーションカテーテルは、直線的な損傷または円形の損傷のような、さまざまな損傷を形成するように構成されている場合がある。エネルギー放射要素は、エネルギー供給源に結合されていて、エネルギー供給源は、損傷の形成を制御するために、変更されることができる。

#### 【0006】

さまざまな治療手技のためのさまざまな種類のアブレーションカテーテルが現在では存在するが、とりわけ心臓組織のカテーテルによるアブレーションは、典型的には、ほぼ500キロヘルツ（キロサイクル/秒）の周波数を有する連続した変調されていない正弦波として供給される無線周波数エネルギーを用いて、実施される。そのようなシステムの大多数は、アブレーション電極の温度を利用して損傷の形成のような組織の変異を監視し、自動的に出力電力を調節して、目標の電極温度を達成する。特定のアブレーション部位での電極温度を知ることは、無線周波数の適用が望ましいアブレーションを生み出したことを判定するために有用であるが、生み出された損傷の寸法、とりわけ深さ、を正確に予測するのは十分ではない。

#### 【0007】

熱損傷は、無線周波数のカテーテルアブレーション手技の間の組織破壊の主要なメカニズムである。カテーテル温度の上昇は、血液の凝固のような、望ましくない状態を結果としてもたらす場合もある。凝血塊の発達、危険を患者に与える可能性があり（すなわち、脳卒中によって）、急速なインピーダンスの上昇を結果としてもたらし、このインピーダンスの上昇は、電流密度の劇的な減少へと導き、それによって、損傷がさらに成長するのを制限する。さらに、アブレーションプロセスは、組織の望ましくない炭化を引き起こすこともあり、血液および組織中の水の蒸発を生み出すことがあり、アブレーション手技の間の微小な泡の群発（bursts）（すなわち、水蒸気の発泡（steam pops））へと導き、その泡の群発は、望ましい速度より速い速度でエネルギーが蓄積した結果である。閉ループ温度制御を用いた出力電力の自動的な調節は、凝血塊の発達、水蒸気の発泡、および、望ましくない炭化、の発生率を減らすことが示されていて、そのような発生率の低下は、例えば、電極の先端から凝血塊および炭化物質を除去するためにカテーテルを体内から引き抜かなければならない回数が低減されることによって、カテーテルアブレーションを容易にすることもできる。

#### 【0008】

現在の技術での改善にもかかわらず、体内でのカテーテルアブレーションの間の凝血塊の形成、水蒸気の発泡、および、炭化、に加えて、治療部位の状態（例えば、横方向および軸方向の範囲における損傷の形成）に関する、リアルタイムのフィードバックシステムおよび方法は、現在は利用できるものがない。

#### 【0009】

したがって、任意の与えられた手技、医療、または、その他のための予め決められたアブレーションカテーテルまたは内視鏡器具の周囲での、損傷の形成、物理的な範囲、炭化組織の形成、水蒸気の発泡、および、凝血、を判定するような手技の間に、リアルタイムのフィードバックを主に提供する方法および器具使用が必要とされている。本発明は、そのような必要性に向けられている。

#### 【0010】

##### 〔発明の概要〕

したがって、本発明は、生物学的組織をリアルタイムで検査する分光学的方法に向けられていて、その方法は、診断器具および/または治療器具を予め決められた組織部位の表面、中、または、付近に配備することと、組織部位に位置されている一つ以上の組織成分を変異させるために、診断器具および/または治療器具を方向付けることと、質問放射線供給源を組織部位に方向付けるように構成された一つ以上の予め決められた光学導管、および、方向付けられた質問放射線の結果としての組織部位からの誘起された予め決められた後方散乱された放射線を受容するように構成された一つ以上の予め決められた光学導管、を提供することと、変異させる過程の前、間、または、後に、誘起されたNIR（近赤

10

20

30

40

50

外線) 後方散乱放射線から結果として生じる一つ以上のNIR弾性光散乱スペクトルを測定して、リアルタイムで、損傷の形成、損傷の浸透深さ、組織内での損傷の断面積、炭化の認識、凝血塊の形成の認識、アブレーションされた組織の健康な組織との区別、および/または、水蒸気の発泡へ導く血液および組織中の水の蒸発の認識、を評価することと、を含む。

#### 【0011】

本発明の他の態様は、治療器具および/または診断器具を提供し、その器具は、光ファイバー構成を含むように構成されることが可能で、損傷の形成、損傷の浸透深さ、組織内での損傷の断面積、炭化の認識、凝血塊の形成の認識、アブレーションされた組織の健康な組織との区別、および/または、水蒸気の発泡へ導く血液および組織中の水の蒸発の認識、のリアルタイムの分析を提供する。

10

#### 【0012】

したがって、本発明は、予め決められたスペクトル放射線を方向付けることができ、かつ、正常な組織または変異した組織の測定および定量化のために受容されかつ分析されたスペクトル情報を提供することができる、光学的構成および方法、を提供する。適用は、心臓アブレーションの間の組織パラメータの評価、ならびに、プラークの形成、動脈の厚み、および、瘢痕組織、のような組織の性質の評価、を含む。

#### 【0013】

添付の図面は、本明細書に組み込まれ、かつ、本明細書の一部を構成して、本発明の特定の実施形態を例示し、添付の図面は、上記の本発明の大まかな記載および、特定の実施形態の詳細な説明と共に、本発明の原理を説明するのに役立つ。

20

#### 【0014】

##### 〔発明の詳細な説明〕

こんどは、図面を参照すると、本発明の特定の実施形態が示されている。その特定の実施形態の詳細な説明は、本発明の大まかな説明と共に、本発明の原理を説明するのに役立つ。

#### 【0015】

そうでないと記載されていない限り、処方成分、成分、反応条件、および、その他、明細書および特許請求の範囲の記載で用いられている量を表現する数値は、用語「ほぼ」によって修飾されているとして理解されるべきである。したがって、そうでないと記載されていない限り、明細書および添付の特許請求の範囲の記載に記述された数値パラメータは、本明細書に記載された要旨によって得られるように努力される望ましい性質に応じて変わる場合がある近似値である。すくなくとも、および、特許請求の範囲の記載の範囲の等価物の教義の適用を限定する試みではなく、各数値パラメータは、報告された有効数字の桁数を考慮して、そして、通常の丸め方法を適用して、少なくとも解釈されるべきである。本明細書に表現された要旨の広い範囲を記述する数値範囲およびパラメータが近似であるにもかかわらず、特定の例で記載された数値は、できる限り正確に報告されている。しかし、いずれの数値も、それぞれの検査測定で見出される標準偏差から必然的に結果としてもたらされる多少の誤差を、本質的に含む。

30

#### 【0016】

##### 概略的説明

本明細書に開示されている装置および方法は、多くの場合、心臓のような予め決められた組織の構成要素のカテーテルアブレーション治療の間に、リアルタイムでの組織の構成要素の定性化および定量化を可能にする。本発明の開示された技術を利用することによって、損傷の形成、損傷の浸透深さ、組織内での損傷の断面積、炭化の認識、凝血の形成の認識、アブレーションされた組織の健康な組織との区別、および、微小な泡(すなわち、水蒸気の発泡の発生)へ導く血液および組織中の水の蒸発の認識、が有益に可能にされる。

40

#### 【0017】

本発明の有益なアブレーションカテーテルの実施形態は、光学導管、すなわち、近位の

50

端部からほぼ遠位の端部までカテーテル内に配置された光ファイバーまたは光ファイバー束を含むように構成されている。収集および検出システムは、例えば、屈折および反射光学素子、である収集のための光学手段、例えば、ノッチフィルター、帯域通過フィルター、エッジフィルター、などであるフィルタリングのための光学手段、および/または、偏光されたおよび多くの場合偏光されていない、受信された誘起スペクトルをスペクトル分散する（例えば、予め決められた分光器を用いて）ための光学手段、のうちのいずれかの光学手段を含んでいることができ、多くの場合に変異させられている途中の組織の構成要素のスペクトル情報を捕獲する、そして、したがって、最良に定性化および定量化するようになっている。検出器は、それ自体が、多くの場合、電荷結合素子（CCD：例えば、前面および後面照明付CCD、液体窒素冷却CCD、オンチップ増幅CCD）を含むが、

10

フォトダイオード、光電子増倍管、多重チャンネルスペクトル分析器、二次元アレイ検出器、多重アレイ検出器、または、一つ以上のスペクトルを獲得する、多くの場合デジタル化して獲得するための任意の等価な手段、をも含む。

#### 【0018】

以下に限定されないが、熱または低温組織アブレーション、のような組織の変異の間、操作者は、変異させられている途中の部位に関するリアルタイムのフィードバック情報を得ることができる。ほぼ600nmからほぼ1500nmまでの間のNIRの受容された弾性光散乱スペクトルの強度（多くの場合、ピーク強度で2倍以下または2倍を超える変化）を監視することによって、操作者は、組織アブレーションの始まりを検出することができ、ならびに、組織アブレーションの進行を追跡することができる。

20

#### 【0019】

さらに、スペクトル分布の赤方偏移成分の相対強度は、時間に対するアブレーションの深さおよび蓄積された熱エネルギーの関数として、増加する。したがって、スペクトル分布の変化は、損傷の深さを測定するために用いられることができる。スペクトル分布の変化の簡単化された分析方法では、操作者は、当業者に知られた適切な較正方法を用いて、深さの輪郭を描くために、受容されたスペクトルの勾配（すなわち、受容された赤方偏移スペクトルのうちの730nmから910nmまでの帯域部分の割合のような、受容されたスペクトルの予め決められたスペクトル帯域の割合によって定義される。）を用いることができる。そのような有益な構成は、使用者が、方向付けられた照明の波長の浸透深さの点を越えてアブレーション深さを外挿することができるようにする。受容されたスペクトルの他の側面が、本発明で以下に示されるような観測された特性変化に起因する、炭化、凝血塊、および/または、水蒸気の発泡の形成、を監視するために、利用されることができる。

30

#### 【0020】

したがって、そのような情報から、操作者、または、閉ループオペレーションを通して自動ソフトウェアによって駆動された指令は、露光時間を決定することができ、および/または、手技を終了することができ、または、部位に供給されるエネルギーを望まれる効果に対して（例えば所望の深さにおけるより大きな損傷形成に対して）必要とされるように増加または減少することができ、または、炭化、凝血塊、の形成、もしくは水蒸気の発泡の形成、を検出でき、または、アブレーションエネルギーの適用が望まれる組織変異への到達に失敗したか否かを判定できる。

40

#### 【0021】

したがって、本発明は、変異させられた組織の構成要素の迅速な生体内での検出および測定方法ならびに装置を提供する。より詳しく言うと、本発明は、弾性近赤外線（NIR）光（すなわち、ほぼ600nmからほぼ1500nmまでの間の弾性光の散乱スペクトル）散乱検査技術および光学構成を提供し、その光学構成は、多くの場合、当業者に知られ利用されているように、組織が変異させられている途中のヒトの組織の構成要素をリアルタイムで監視するために、または、単に、プローブによる分析のために、アブレーションカテーテルの実施形態を含むように構成されている。NIRを分析手段として利用することの有益な側面は、本明細書に記載されているようにプローブと結合されたとき、以下

50

に限定されないが、

標的の組織の構成要素内でのほぼ数センチメートル以下の浸透深さ

低い吸収に起因する血液による影響の最小化

組み込まれた廉価な技術

操作者または患者への危険がないこと

表面ならびに組織の表面下方からの非侵襲的に供給される情報

さまざまな装置に容易に組み込まれて、予め決められた照明スペクトル帯域を方向付けることができ、ならびに治療されている途中の遠隔の位置からのリアルタイムのフィードバックを受容することができる、光ファイバーを用いた方法

を含む。

10

#### 【0022】

具体的な説明

こんどは図面を参照すると、本発明に基づいて構成されたシステムの例示的な基本的実施形態を示す線図が図1(a)から図1(c)に示されている。そのようなシステムは、参照符号10によって全体が示されていて、ソフトウェアプログラム16のような分析手段によってほとんどの場合自動化されていて、そのソフトウェアプログラム16は、制御分析手段18上(例えば、コンピュータ、ファームウェア(ROM、EPROM)、ならびに、集積化された計算・記憶等用の回路手段、例えば、以下に限定されないが、大規模集積回路(LSIC)、超大規模集積回路(VLSIC)、および、フィールドプログラマブルゲートアレイ(FPGA))上に備わっており、制御分析手段18は、予め決められた無線もしくはUSBまたはRS232ケーブルのようなハード通信線(図示されていない)によって、システム10内の各構成要素に作用可能に結合されている。それらのような、ソフトウェア手段、ファームウェア手段、および、その他の集積回路手段は、本発明の適用に望ましいフィルタリング、記憶、および、計算操作を提供することができる。そのような通信線は、分析手段18と図1(a)から図1(c)に示されているようなシステムの構成要素との間の情報の交換を可能にするように構成され配置されていることができ、操作者の指令で、またはプログラムされた命令の予め決められた組で、予め決められた順序によって操作を実行し、記憶のために、または、手術手技の間に直ちに分析を行うために、スペクトル情報を分析手段16へ伝達することができる。

20

#### 【0023】

システム10は、標的の組織の構成要素を照らすために、図1(a)および図1(b)に示されているように、電磁放射線供給源2をも含んでいる。本発明は、例えば、心臓のアブレーションされた部位の組織の変異を判定し定量化するために、NIR光散乱を利用しているので、そして、いくつかの構成では、偏光NIR光散乱技術を用いているので、そのような放射線供給源は、多くの場合、ほぼ250nmより長い放射波長であって、多くの場合ほぼ1500nm以下の放射線波長であるが、ほとんどの場合、ほぼ600nmからほぼ970nmまでの間の放射線波長で動作する単色レーザー光供給源、を含み、もしくは、本発明に一体化することができる、非コヒーレントの広帯域および/またはコヒーレントの光源を含み、ヒトの組織の構成要素中の吸収および散乱の違いを描写し、ほぼ1cm以下の平均フォトン浸透深さを提供する。より詳しく言うと、そのような供給源は、広帯域供給源(例えば、白熱電球、アーク灯、広帯域LED)、狭帯域スペクトル安定発光ダイオード(LED)、狭帯域蛍光供給源、調節可能な光学供給源(例えば、光学パラメトリック発振器、色素レーザー、または、コンピュータ制御モノクロメーターに結合されたキセノン供給源)、狭帯域安定レーザー、3重Nd:Yagシステム、などを含み、それらのすべては、所望の組織の構成要素(図示されていない)に相互作用して望ましいNIR散乱スペクトル情報を生み出す、予め決められたフィルタリングされたまたはフィルタリングされていないスペクトル帯域を放射することができる。

30

40

#### 【0024】

そのような放射線供給源2は、一つ以上の機能的に結合された光学導管、例えば、中空の導波管、光ガイド、ファイバー8などによって、プローブ/カテーテル4を含むように

50



構成されることができ、ファイバー 8 は、多くの場合、標的の組織の構成要素からの弾性差動光散乱情報 (elastic differential light scattering information) を望む場合のように、予め決められた適用のための偏光特性を維持するために、コアの大きい光ファイバー (すなわち、多モードファイバー)、もしくは、予め決められたファイバー指数およびドーパント分布、先細りのファイバー端部、および / または、特別のキャビティ構造 (例えば、曲げ損失ループ (bend loss loops) )、などを有するように適切に設計されたファイバー、である。

#### 【 0 0 2 5 】

そのような差動光散乱技術は、本発明でも利用されることができ、デモスら (Demos et al.) による米国特許第 US 7 0 1 6 7 1 7 B 2 号「医療的応用での近赤外線分光学的組織イメージング (Near-Infrared Spectroscopic Tissue Imaging In Medical Applications)」に同様に記載および開示されていて、この米国特許は、その全体が、引用することによって本明細書に組み込まれる。したがって、以下に限定されないが、一つ以上の予め決められた受容されたスペクトルの間の減法、または、受容されたスペクトルの予め決められたスペクトル帯域の間の除算、のようなスペクトル内の演算に結合された交差分極および正規化分析は、一つ以上のプローブ照明波長の結果である組織の性質に関する情報を提供する。加えて、予め決められた波長の交差分極分光測定法を用いた、多くの場合カテーテルアブレーション治療である治療手技の間の、変異させられた組織の構成要素の組み込まれた NIR 弾性光散乱強度測定は、損傷マッピング、損傷形成の測定および定量化、のための情報をも提供することができる。

10

20

#### 【 0 0 2 6 】

別の有益な構成として、図 1 ( c ) で全体的に示されている、あつらえの電磁放射線供給源 3 が、上記のような、広帯域供給源と共にもしくは広帯域供給源の代わりに、構成されることができ、ほぼ 1 5 0 0 nm 以下の、しかし、最も多くの場合は、ほぼ 6 0 0 nm からほぼ 9 7 0 nm までの、波長の、一つ以上のスペクトル帯域 / 波長の少なくともほぼ 1  $\mu$  W の望ましい電力レベルを、光ファイバー 8 を通して、プローブ / カテーテル 4 の遠位の端部付近に方向付けて供給する。例えば、あつらえの電磁放射線供給源 3 は、以下に限定されないが、一つ以上の小型の実質的にコヒーレントな市販のダイオードレーザーを含むことができ、そのダイオードレーザーは、予め決められた組織の構成要素を照らして、ほぼ 6 0 0 nm からほぼ 1 5 0 0 nm までの間の NIR 弾性散乱放射線を誘起するために、望まれるスペクトル帯域、電力レベル、幾何学的形状、を有するように構成されている。

30

#### 【 0 0 2 7 】

光ファイバー 8 を通して、プローブ / カテーテル 4 の遠位の端部付近から望まれる組織の構成要素を照らす場合、一つ以上のさらなる光ファイバー 9 (例えば、一つ以上のコアの大きい多モードファイバー、分極維持ファイバー、など) が、図 1 ( a ) から図 1 ( c ) に示されているように、光源 2 または光源 3 によって誘起されたプローブ / カテーテル 4 の遠位の端部付近の NIR 弾性後方散乱情報を収集するために、さらに構成される。

#### 【 0 0 2 8 】

光ファイバーの実施形態 (すなわち、図 1 ( a ) から図 1 ( c ) で示されているような、参照符号 8 および 9 で示された光ファイバー) は、本明細書に開示されているように、組織の変異を局所的に検査するためのハンドヘルド形プローブのような、任意のプローブを含むように構成されることができ、適正に評価されるべきであり、そのような光ファイバーの実施形態は、質問される組織に対してほぼ垂直な (すなわち、90 度の) 配置からほぼ平行な (すなわち、垂直から 90 度の) 配置までの組織質問のカテーテル位置を収容するために、複数の位置へ光を送りおよび複数の位置から光を収集する光ファイバーの実施形態の能力に関して、強化用の光学素子を含むように構成されることができ、注意されるべきである。そのような強化用の光学素子は、マイクロレンズ、ミラー、グレーデッド型レンズ、回折光学要素、および、当該分野で知られたその他の性能強化要素、が含まれることができる。

40

50

## 【 0 0 2 9 】

もう一つの有益な構成として、光ファイバー構造が、例えば、内視鏡手術中に利用される任意の硬質内視鏡、および／または、例えば、胃鏡を用いて検査される上部腸管のような、管状の体の腔および／または構造の診断検査および生検（バイオプシー）のために一般的に保管されている任意の柔軟な内視鏡、のようなプローブを含むように構成されていることができる。本発明の光学的構造は、当該分野で現在用いられている任意の治療器具および／または診断器具を含むように構成されていることができるが、最も多くの場合、本発明の光ファイバーの実施形態は、心臓、前立腺、および、肝臓の組織の構成要素のような、組織の構成要素の治療のために利用される任意の手術用アブレーション装置と結合されることを必然的に伴う。そのような手術用アブレーション装置の例示的な種類が、米国特許第 6, 5 2 2, 9 3 0 号に記載されていて、この米国特許の開示内容は、参照することによって本明細書に組み込まれ、また、例示的な種類は、出願第 1 0 / 2 6 0, 1 4 1 号「心臓組織アブレーションの光ファイバーによる測定（Fiber-Optic Evaluation of Cardiac Tissue Ablation）」に議論されているようなものであり、上記出願もその全体が、参照することによって本明細書に組み込まれる。

10

## 【 0 0 3 0 】

光学導管（例えば、光ファイバー 9）によって方向付けられた組織の構成要素からの望ましい散乱放射線は、エッジフィルター、帯域通過フィルター、偏光フィルター、プリズム、および／または、ノッチフィルター、などのような、一つ以上の光学コンポーネント（図示されていない）を通してフィルタリングされることができる。しかし、有益な実施形態は、治療部位の角度の詳細な情報に対する予め決められた分光器に情報を提供するように構成されたカテーテルの実施形態を利用する場合のように、単に、図 1（a）に示されているように一つの分光器 1 2、または、図 1（b）に示されているように一つ以上の分光器 1 2'（簡単化のために、3 個の分光器が示されている）、を含んでいることができる。

20

## 【 0 0 3 1 】

そのような分光器（注：分光器、スペクトロメーター、および、スペクトル分析器、は相互に交換可能に用いられている）は、多くの場合、2 次元スペクトル分析器、単一のまたは単一曲線スペクトル分析器（すなわち、多重チャンネルスペクトル分析器 1 3）、のような光学スペクトル分析器を含んでいて、例えば、治療されたまたは治療前の部位のスクリーニングされた断面のスペクトル情報を提供する。組織の構成要素（図示されていない）からの電磁放射線の望ましい帯域および／または偏光成分を得ることができるようにするためのフーリエ変換イメージング分光器または他のそのような装置も、受容されたスペクトルを分散させ分析するために用いられることができる。

30

## 【 0 0 3 2 】

図 1（a）に示されているような検出器 1 4、または、図 1（b）に示されているような複数の検出器（検出器は簡単化のために図 1（c）では示されていない。）は、上述したように、多くの場合、電荷結合素子（CCD：例えば、前面および後面照明付 CCD、液体窒素冷却 CCD、オンチップ増幅 CCD）を含むが、フォトダイオード、光電子増倍管、2 次元アレイ検出器、多重アレイ検出器、または、一つ以上のスペクトルを多くの場合デジタル化して獲得する、任意の等価な獲得手段、をも含むことができる。

40

## 【 0 0 3 3 】

制御システムソフトウェア 1 6 は、有益に自動化されていることができ、多くの場合、グラフィックユーザーインターフェース（GUI）を含み、そのインターフェースは、ビジュアルベーシック（Visual Basic）、マットラボ（MATLAB：登録商標）、ラボビュー（LabVIEW：登録商標）、ビジュアルシープラスプラス（Visual C++）、または、任意のプログラム可能な言語または専門のソフトウェアプログラミング環境から構成されていて、プローブによる分析を実行するときに、そしてより多くの場合、心臓の予め決められた部位でのような、予め決められた部位のカテーテルアブレーション治療の間のプローブによる分析を行うときに、操作を容易にする。ラボビュー（LabVIEW：登録商標）および／ま

50

たはマットラボ（MATLAB：登録商標）は特に、器具を制御するアプリケーションの開発のために特に適合させられていて、迅速なユーザーインターフェースの創造を容易にし、必要な場合には特別のソフトウェアの実施例として利用されるべきアプリケーションとして特に有益である。受容された一つ以上のスペクトルは、次に、記憶するため、および、手術手技の間に直ちに分析するために、分析手段 18 によって捕捉され記憶され、そのスペクトルは、次に、操作者が、例えば治療手技の時間の望ましい変更を実行できるようにする。

#### 【0034】

図 2 (a) は、本発明の基本的なカテーテルの実施形態を示していて、その実施形態は、参照符号 20 によって全体が示されていて、例えば、以下に限定されないが、肝臓、前立腺、および、心臓（例えば、アブレーションするための心臓の予め決められた部分、ある場合には、副通路に、例えば、経中隔または逆方向大動脈アプローチを用いて挿入された心臓アブレーションカテーテル（例えば、操縦可能なまたはガイドワイヤカテーテルの実施形態））のような予め決められた器官の治療の間に、例えば、組織のアブレーションをリアルタイムで監視するためのものである。そのようなカテーテルの実施形態を含むように構成された光学的構造、または、本明細書に開示された構成のいずれもが、当業者に知られている市販の光学要素、または、そのようなカテーテルの遠位の端部付近の複数の位置から予め決められた光スペクトルを供給および / または収集するためのあつらえの光学要素、を含むことができる。

#### 【0035】

アブレーションカテーテルの実施形態と共に利用される場合、カテーテル 22 は、標的の領域内に進められることができ、その領域では、カテーテル 22 の指定されたアブレーション要素（図示されていない）が、当業者に知られた手段によってエネルギーを供給されることができ、例えば、周囲組織 28 内に損傷 23 を形成する。そのような方法で利用される場合、カテーテル 22 は、多くの場合、図 2 (a) に示すように、一つ以上の照明ファイバー 26（簡単化のために一つのみが図示されている。）と、一つ以上の収集ファイバー 24（再び、簡単化のために一つのみが図示されている。）と、を含み、アブレーションエネルギーの供給の前、間、および、後に、それぞれ（向きを有する矢印で示されているように）照明ファイバー 26 は照明波長を方向付け、収集ファイバー 24 は所望の放射線を収集するように、これらのファイバー 26, 24 がカテーテル 22 の遠位の端部付近から近位の端部へ延びている。

#### 【0036】

有益な実施形態として、カテーテル 22 の遠位の端部付近に構成されている一つ以上の照明ファイバー 26 からの、少なくともほぼ 250 nm およびほぼ 1500 nm 以下の予め決められた照明放射線、しかし、最も多くの場合、ほぼ 600 nm からほぼ 970 nm までの放射線が、カテーテル 22 と同じ向きにほぼ沿って方向付けられている（文字 Z によって記され向きを有する矢印で示された向き）。そのような方向付けられた放射線は、照明ファイバー 26 の放射円錐角に沿って、または、以下に限定されないが、マイクロレンズ、ミラー、グレーデッド型レンズ、回折光学要素、および、当業者に知られた光ファイバーの性能を強化する要素のような適合された強化用の光学要素によって生み出された照明強度で、損傷 23 のような変異させられた組織の構成要素に加えて、正常な組織、正常でない組織のような、組織の構成要素によって受容され、後方散乱された幾何学形状での NIR 弾性散乱光を誘起する。

#### 【0037】

そのような後方散乱された生み出された放射線が生ずると、カテーテル 22 を含むように構成された一つ以上の収集ファイバー 24 は、調べられた組織からの誘起 NIR 弾性散乱放射線の予め決められた部分を、受容点（図 2 (a) で P' として記されている。）で受容し、その受容点は、一つ以上の照明ファイバー 26 の放射点（図 2 (a) の示されているように P として記されている。）から横方向に離れている。そのような誘起放射線は、次に、収集ファイバー 24 によって、上述したように、図 1 (a) から図 1 (c) に

示されているスペクトル分析器および検出器の区画に方向付けられる。

【 0 0 3 8 】

図 1 ( a ) から図 1 ( c ) に関して図示され上述されたように、検出器は、光度信号を電気信号に変換する。その電気信号は、電子回路 ( 図示されていない。 ) によって捕獲され、当業者によって知られ理解されている通常のアナログ / デジタル変換器を用いてデジタル形式に変換される。そのデジタル信号は、次に、例えば、図 1 ( a ) から図 1 ( c ) に示されているような、分析手段 1 8 内に備わっているデジタル信号処理によってデジタル的に予め処理され、情報がメモリに記憶される。情報は、分析手段 1 8 によって、または、一つ以上の追加的な外部の計算装置 ( 図示されていない。 ) によって、さらに分析するためにアクセスされることができ、本明細書に開示されているように、設計されたまたは市販のソフトウェアによって、グラフィックユーザーインターフェースを通して利用者に示される。

10

【 0 0 3 9 】

アブレーション手技の間の驚くべきそして予期していなかった結果は、受容されたスペクトルの特性の変化であり、その変化は、炭化、水蒸気の発泡の形成、および、凝血塊の結果としての有害な熱的效果の検出および測定 ( すなわち、受容されたスペクトルの強度および / または特性の変化によって ) を可能にする。操作者は、そのような情報を用いて、その部位に供給されるエネルギーを増加または低減して、観測された有害な熱的效果を防止しながらまたはアブレーション手技を完全に終了させて、損傷の最終的な深さを制御することができる。

20

【 0 0 4 0 】

図 2 ( a ) に示されているようなそのような構成は有益であるが、望ましい放射線の成分を方向付けるために用いられる例示的な光ファイバー ( すなわち、光ファイバー 2 4 および 2 6 ) は、カテーテル 2 2 の外部 ( 図示されていない ) で結合されることもできることが、適正に評価される。そのような非結合構成では、光ファイバー 2 4 , 2 6 は、カテーテル 2 2 の下で組織 2 8 を直接標的にせず、そのような構成は、アブレーションされた組織が時間の経過と共にカテーテル 2 2 のアブレーションエネルギー供給素子との接触点から外向きに拡張するときにアブレーションされた組織 ( 例えば、損傷 2 3 ) の存在を記録し、既存のカテーテルの実施例を明白に変更する必要なしに操作を容易にする、ように設計されている。その結果、アブレーション開始の時点から、アブレーションが本発明のスペクトル分析方法によって検出される時点までの遅延時間が、そのような構成を用いた場合に、存在する。

30

【 0 0 4 1 】

図 2 ( b ) は、図 2 ( a ) のカテーテルの実施形態の変形例であり、その変形例は、参照符号 2 0 ' によって全体が示されている。そのような構成は、再び、以下に限定されないが、アブレーション手技のために利用され本明細書に提示された記述に基づいて変更されたカテーテル 2 2 、のようなささまざまなプローブを含むことができる。図示されているように、一つ以上の光ファイバー 3 0 が、再び、収集のために用いられることができ、同時に、一つ以上の光ファイバー 2 6 が、照明を供給するために用いられる場合がある。しかし、この新規な実施形態では、一つ以上の追加的な光ファイバー 2 7 が、カテーテル 2 2 と共に構成されている場合があり、カテーテルが組織 2 8 の表面と垂直以外の角度で組織をアブレーションするために用いられる場合に、形成されたまたは形成途中の損傷 2 3 のような組織を調べる ( 照らす ) ことができる。組織 2 8 と接触していない追加的な収集光ファイバー 3 1 の存在が、変更によって追加されることもでき、図 2 ( b ) の例によって示されているようなカテーテルの実施形態が、凝血塊、水蒸気の発泡、および / または、炭化が、組織 2 8 と直接接触しないカテーテルの周囲の領域で形成されたことを調査できるようにし、組織の表面に関するカテーテルの向きを測定できるようにしている。ある進歩した例示的な構成は、予め決められた順序で照明および / または散乱光の収集として交互に配置された複数の光ファイバーを含み、アブレーションの特性および周囲のカテーテル環境 ( 凝血塊の形成、水蒸気の発泡、炭化、など ) をより正確に評価できるようにし

40

50

ている。

【0042】

図3(a)は、組織アブレーションの間の後方散乱光の強度のほぼ2倍の増加(向きを有する矢印によって記されている。)の実験データを示している。そのような結果は、20秒間に亘って7Wのアブレーション電力34にさらされ、その後120秒間に亘って10Wのアブレーション電力36にさらされた正常な組織32からのスペクトルによって例示される。そのような強度の変化は、一例として、周囲の組織液の加熱の結果としての水蒸気の発泡の形成(微小な泡)を検出するために利用されることができる。

【0043】

図3(a)は、アブレーション露出時間および蓄積熱エネルギーに起因する、より長い波長(すなわち、ほぼ900nmの範囲)へ向かうスペクトル分布の勾配の変化(向きを有するより短い矢印によって記されている。)をも示している。

【0044】

図3(b)は、異なる最終深さを有するアブレーション損傷形成の間に監視された異なる寸法の損傷のスペクトルの勾配を示している。したがって、図3(b)は、ほぼ1mm(40)、ほぼ2mm(42)、ほぼ4mm(44)、ほぼ6mm(46)、および、ほぼ8mm(48)の深さを有する損傷を結果としてもたらした5つの異なるアブレーションについての勾配対時間を示している。この実験データの集合からは、さまざまな速度であって、この速度で勾配が変化している、速度は、カテーテルの電力設定に応じて変わることが、適正に評価されなければならない。そのようなデータから、勾配が損傷の深さに関連しているので、組織アブレーションの速度を抽出することができる。これは、より深い損傷に対して特に重要であり、より深い損傷では、光ファイバーを用いた深さの直接的な測定は、不可能である場合がある。より詳しく言うと、勾配の測定は、ヒトの心臓組織でのほぼ10mm以下の損傷の深さに関して正確な結果を提供することができる。しかし、最初の6mmの間の組織アブレーションの速度を測定することによって、任意の深さの損傷を生み出すのに必要なアブレーション時間を外挿することができる。

【0045】

図4は、730nmから900nmまでの間の分布を直線適合した後の分布の勾配をマーカーとして用いた、深さとスペクトル分布との間のほぼ線形な関係を示している。一つの例示的な測定された勾配を定義するために、730nmでのスペクトル強度の910nmでのスペクトル強度に対する比率が、具体的な形成された損傷に対するアブレーション手技の間に牛心組織から受容された予め決められたスペクトルからプロットされた。次に、異なる損傷の深さを結果としてもたらす異なるアブレーション時間および異なる電力設定値を用いて生み出された異なる損傷に対する追加的な勾配値が、図4に示されているように、プロット全体に加えられた。したがって、図4は、アブレーションされた組織の深さおよび同時に起こるスペクトル分布の対応する勾配を示す実験結果を要約している。これらの結果は、ほぼ6mm以下の損傷の深さに対するこれら2つのパラメータの間のほとんど線形な関係を明瞭に示している。

【0046】

図5(a)は、検出されたスペクトル分布の特性変化からの、カテーテルアブレーション治療の間の凝血塊の形成のリアルタイムの検出を示している、一方、図5(b)は、カテーテルアブレーション治療の間の炭化のリアルタイムの検出を示している。したがって、図5(a)は、正常な組織のスペクトル60、および、受容されたスペクトル62での、凝血塊の存在に関連する2つの吸収ピークを示すスペクトルの2つの垂下66の存在、を示している。図5(b)は、正常な組織70のスペクトル、および、炭化の存在する状態でのその後のスペクトル72、を示している。図5(b)の結果から、本発明の方法およびさまざまな装置によって利用されているように、炭化は、910nmでの散乱光よりも低い730nmでの散乱光の強度を呈する傾向がある(すなわち、この実験の間に用いられたスペクトル較正に対して)。これは、1より小さい推定勾配の例示的な値を導く。上記の勾配の絶対値は、ある程度、任意である。このことは、記録されたスペクトルが、

10

20

30

40

50

器具の応答に対しても、照明に用いられた白色光のスペクトル分布に対しても、補正されていないという事実由来している。したがって、上記のすべての傾向および定性的なふるまいは、確かであるが、勾配の絶対値および異なる波長でのスペクトルの相対強度は、器具の応答および入力照明光のスペクトルを考慮に入れるように調節されなければならない。

#### 【 0 0 4 7 】

したがって、本発明は、ある種の予め決められた治療手技の前に、ならびに、治療手技の間に、予め決められた組織の性質に関する情報を提供するために、主に N I R 光散乱を利用する。より詳しく言うと、アブレーション手技に関して、本発明は、損傷の形成、損傷の浸透深さ、組織内での損傷の断面積、炭化の認識、凝血塊の形成の認識、アブレーションされた組織と健康な組織、疾病の組織、および / または、異常な組織との区別、微小な泡（すなわち、水蒸気の発泡の形成）を導く血液および組織中の水の蒸発の認識、に関する情報を提供することができる。

10

#### 【 0 0 4 8 】

出願人は、図面および具体的な実施形態の例を含む本明細書を、本発明の広い表現を与えるために、提供している。本発明の真髄および範囲内のさまざまな変形および変更は、本明細書の記載から、そして、本発明を实践することによって、当業者には明らかとなるであろう。本発明の範囲は、開示された具体的な形態に限定されることを意図されておらず、本発明は、特許請求の範囲の記載によって定義された本発明の真髄および範囲内に包含されるすべての変形、等価物、および、代替物を含む。

20

#### 【 0 0 4 9 】

##### 〔実施の態様〕

この発明の具体的な実施態様は以下の通りである。

（１）生物学的組織の分光学的リアルタイム検査方法において、

前記方法が、

予め決められた組織部位の表面、中、または、付近に診断器具および / または治療器具を配備することであって、前記組織部位は、変異させられた組織、予め治療された組織、および、変異させられている途中の組織、から選択された少なくとも一つの組織、を含む、配備することと、

30

前記予め決められた組織部位に質問放射線供給源（interrogation radiation source）を方向付けるように構成された一つ以上の予め決められた光学導管、および前記方向付けられた質問放射線の結果としての前記予め決められた組織部位からの誘起された予め決められた後方散乱放射線を受容するように構成された一つ以上の予め決められた光学導管、を提供することと、

前記誘起された後方散乱放射線の結果としての一つ以上の弾性光散乱スペクトルを測定して、異常な損傷、損傷の形成、前記損傷の浸透深さ、前記組織内での前記損傷の断面積、炭化の認識、凝血塊の形成の認識、アブレーションされた組織と健康なまたは異常な組織との区別、および / または、水蒸気の発泡を導く血液または組織中の水の蒸発の認識、をリアルタイムで評価することと、

40

を含む、方法。

（２）実施態様（１）に記載の方法において、

前記測定されたスペクトルの強度の相対的な増加および赤方偏移成分が、前記変異させられた組織および前記変異させられている途中の組織をリアルタイムで監視するために利用される、方法。

（３）実施態様（１）に記載の方法において、

前記測定されたスペクトルの結果としての一つ以上のスペクトル変化の速度が、ほぼ 1 c m 以下のアブレーション深さの外挿を可能にする、方法。

（４）実施態様（１）に記載の方法において、

前記測定されたスペクトルの結果としての一つ以上のスペクトル変化の速度が、前記正常な組織の外挿を可能にする、方法。

50

(5) 実施態様(1)に記載の方法において、  
前記測定されたスペクトルの結果としての一つ以上のスペクトル変化の速度が、前記正常な組織の外挿を可能にする、方法。

(6) 実施態様(1)に記載の方法において、  
前記測定されたスペクトルの一つ以上のスペクトル変化が、異常な組織の存在を示す、方法。

(7) 実施態様(1)に記載の方法において、  
前記測定されたスペクトルの測定されたスペクトル変化が、水蒸気の発泡を検出するために利用される、方法。

(8) 実施態様(1)に記載の方法において、  
前記測定されたスペクトルが、凝血塊の形成を検出するための特性吸収領域を含む、方法。

(9) 実施態様(1)に記載の方法において、  
前記測定されたスペクトルが、炭化の形成を検出するための特性吸収領域を含む、方法。

(10) 実施態様(1)に記載の方法において、  
前記質問放射線供給源が、ほぼ600nmからほぼ1500nmまでの間のスペクトル領域を含む、方法。

#### 【0050】

(11) 実施態様(1)に記載の方法において、  
前記後方散乱放射線が、ほぼ600nmからほぼ970nmまでの間のスペクトル領域を含む、方法。

(12) 実施態様(1)に記載の方法において、  
前記光学導管が、光ファイバー、および光ファイバー束、を含む、方法。

(13) 実施態様(12)に記載の方法において、  
前記光ファイバーおよび前記光ファイバー束が、偏光維持ファイバーを含む、方法。

(14) 実施態様(12)に記載の方法において、  
前記光ファイバーおよび前記光ファイバー束が組織と直接接触せずに、予め決められた角度で配列されていて、変異させられた領域の周囲の部位内の、凝血塊の形成、水蒸気

の発泡、および/または、炭化を調べるようにされている、方法。

(15) 実施態様(12)に記載の方法において、  
前記光ファイバーおよび前記光ファイバー束が組織と直接接触せずに、予め決められた角度で配列されていて、前記組織の表面に対する前記診断器具および/または治療器具の位置を測定するようにされている、方法。

(16) 実施態様(9)に記載の方法において、  
前記光ファイバーおよび前記光ファイバー束が、方向付けられたおよび散乱された放射線の照明および/または収集ファイバーとして予め決められた順序で交互に配置された複数のファイバー、を含む、方法。

(17) 実施態様(1)に記載の方法において、  
前記一つ以上の光学導管が、前記配備された治療器具および/または診断器具から予め決められた距離に配列されている、方法。

(18) 実施態様(1)に記載の方法において、  
前記治療器具および/または診断器具が、内視鏡を含む、方法。

(19) 実施態様(1)に記載の方法において、  
前記治療器具および/または診断器具が、アブレーションカテーテルを含む、方法。

(20) 組織構成要素評価装置において、  
前記装置が、  
治療器具および/または診断器具と、  
予め決められた波長を有する一つ以上の質問放射線供給源と、  
前記質問放射線供給源を一つ以上の標的の組織構成要素に方向付けるために、前記治療

10

20

30

40

50

器具および／または診断器具内に配置された一つ以上の光ファイバーであって、さらに、前記一つ以上の質問された標的の組織構成要素からの結果としてもたらされる誘起された後方散乱放射線を受容し方向付けるように構成されている、一つ以上の光ファイバーと、

前記組織構成要素からの前記誘起された後方散乱放射線の一つ以上のスペクトルを記録するように構成された装置と、

前記スペクトルの一つ以上のスペクトル変化を分析する手段であって、異常な損傷、損傷の形成、前記損傷の浸透深さ、前記組織内の前記損傷の断面積、炭化の認識、凝血塊の形成の認識、アブレーションされた組織と健康なまたは異常な組織との区別、および／または、水蒸気の発泡を導く血液および組織中の水の蒸発の認識、をリアルタイムで評価する、分析する手段と

10

を具備する、組織構成要素評価装置。

#### 【 0 0 5 1 】

( 2 1 ) 実施態様 ( 2 0 ) に記載の装置において、

前記記録されたスペクトルの強度の相対的な増加および赤方偏移成分が、一つ以上の変異させられた組織構成要素をリアルタイムで監視するために利用される、装置。

( 2 2 ) 実施態様 ( 2 0 ) に記載の装置において、

前記スペクトル変化の速度が、ほぼ 1 c m 以下のアブレーション深さの外挿を可能にする、装置。

( 2 3 ) 実施態様 ( 2 0 ) に記載の装置において、

前記測定されたスペクトルの結果としての一つ以上のスペクトル変化の速度が、正常な組織の外挿を可能にする、装置。

20

( 2 4 ) 実施態様 ( 2 0 ) に記載の装置において、

前記測定されたスペクトルの結果としての一つ以上のスペクトル変化の速度が、正常な組織の外挿を可能にする、装置。

( 2 5 ) 実施態様 ( 2 0 ) に記載の装置において、

前記スペクトル変化が、炭化の存在を含む、装置。

( 2 6 ) 実施態様 ( 2 0 ) に記載の装置において、

前記スペクトル変化が、水蒸気の前記発泡の存在を含む、装置。

( 2 7 ) 実施態様 ( 2 0 ) に記載の装置において、

前記スペクトル変化が、凝血塊の形成を検出するための特性吸収領域を含む、装置。

30

( 2 8 ) 実施態様 ( 2 0 ) に記載の装置において、

前記質問放射線供給源が、ほぼ 6 0 0 n m からほぼ 9 7 0 n m までの間の放射波長を含む、装置。

( 2 9 ) 実施態様 ( 2 0 ) に記載の装置において、

前記質問放射線供給源が、

広帯域供給源、狭帯域スペクトル安定発光ダイオード ( L E D ) 、狭帯域蛍光供給源、レーザー供給源、および、調節可能な光学供給源、から選択された少なくとも一つの供給源を含む、装置。

( 3 0 ) 実施態様 ( 2 0 ) に記載の装置において、

前記後方散乱放射線が、ほぼ 6 0 0 n m からほぼ 1 5 0 0 n m までの間のスペクトル領域を含む、装置。

40

#### 【 0 0 5 2 】

( 3 1 ) 実施態様 ( 2 0 ) に記載の装置において、

前記光学導管が、

光ファイバー、光ファイバー束、および、光学的な光ガイド、をさらに含む少なくとも一つの光学導管を含む、装置。

( 3 2 ) 実施態様 ( 3 1 ) に記載の装置において、

前記光ファイバーおよび前記光ファイバー束が、偏光維持ファイバーを含む、装置。

( 3 3 ) 実施態様 ( 3 1 ) に記載の装置において、

前記光ファイバー、前記光ファイバー束、および、前記光学的な光ガイド、が、組織と直

50



接接触せず、予め決められた角度で配置されていて、変異させられた部位の周囲の領域内の、凝血塊の形成、水蒸気の発泡、および／または、炭化、を調べるようにされている、装置。

(34) 実施態様(31)に記載の装置において、

前記光ファイバーおよび前記光ファイバー束が、方向付けられたおよび散乱された放射線の照明および／または収集ファイバーとして予め決められた順序で交互に配置された複数の光ファイバーを含む、装置。

(35) 実施態様(20)に記載の装置において、

前記治療器具および／または診断器具が、内視鏡を含む、装置。

(36) 実施態様(20)に記載の装置において、

前記治療器具および／または診断器具が、アブレーションカテーテルを含む、装置。

(37) 実施態様(20)に記載の装置において、

前記検出装置が、

電荷結合素子(CCD)、フォトダイオード、光電子増倍管、スペクトル分析器、2次元アレイ検出器、および、多重アレイ検出器、

から選択された少なくとも一つの検出器を含む、装置。

(38) 実施態様(20)に記載の装置において、

前記分析手段が、

コンピュータ、ファームウェア、CPU、グラフィックユーザーインターフェース、ソフトウェアプログラム、および、フィールドプログラマブルゲートアレイ、

から選択された少なくとも一つの装置をさらに含む、装置。

(39) 実施態様(20)に記載の装置において、

前記治療器具および／または診断器具が、前記一つ以上の標的の組織構成要素に対して垂直からほぼ90度以下で位置付けられることができる、装置。

【図面の簡単な説明】

【0053】

【図1(a)】本発明の光ファイバーによる測定システムの単純化された線図である。

【図1(b)】本発明の別の例である光ファイバーによる測定システム構成を示す図である。

【図1(c)】本発明の別の有益な光ファイバーによる測定システム構成を示す図である。

【図2(a)】治療カテーテル内の一般的な光ファイバーの実施例を示す図である。

【図2(b)】治療カテーテル内の光ファイバー構成の有益な変形例を示す図である。

【図3(a)】カテーテルアブレーション治療中の強度変化のリアルタイムの検出を示す図である。

【図3(b)】リアルタイムで監視した、5つの異なるアブレーション深さのスペクトルを示す図である。

【図4】730nmと900nmとの間のスペクトル分布(spectral profile)を直線適合した後のスペクトル分布の勾配をマーカーとして用いた、深さとスペクトル分布との間の関係を示す図である。

【図5(a)】検出されたスペクトル分布での特性変化からの、カテーテルアブレーション治療中の凝血塊の形成のリアルタイムの検出、を示す図である。

【図5(b)】カテーテルアブレーション治療中の炭化のリアルタイムの検出を示す図である。

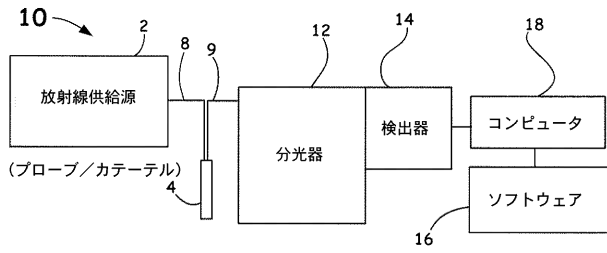
10

20

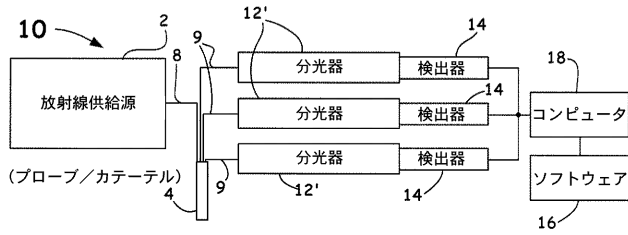
30

40

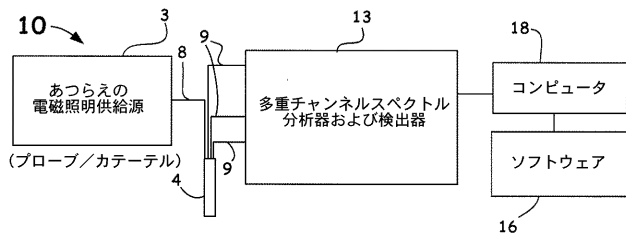
【図 1 ( a )】



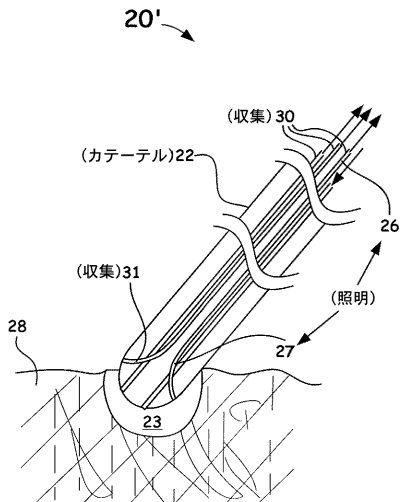
【図 1 ( b )】



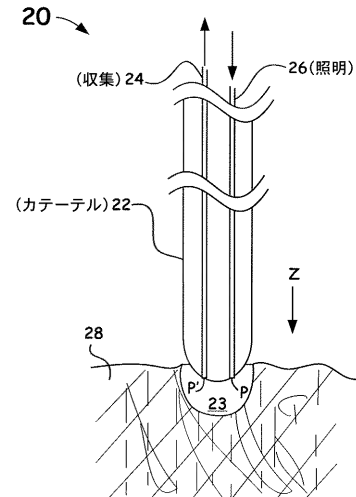
【図 1 ( c )】



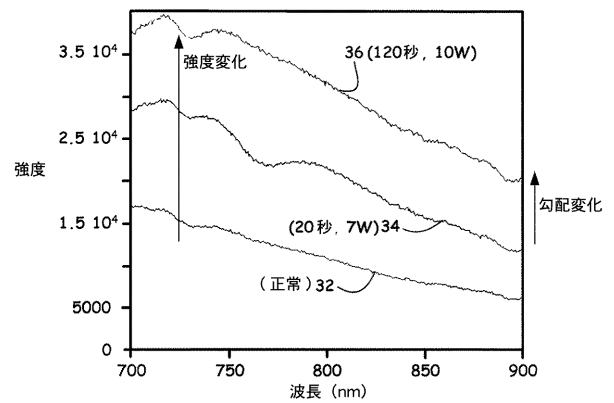
【図 2 ( b )】



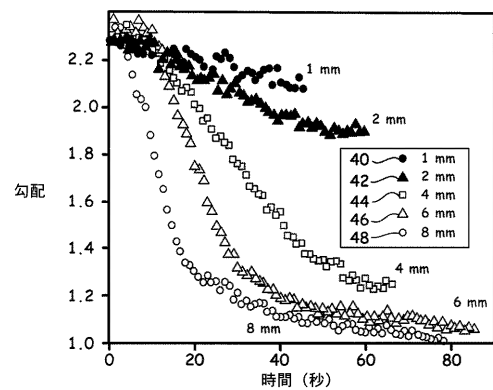
【図 2 ( a )】



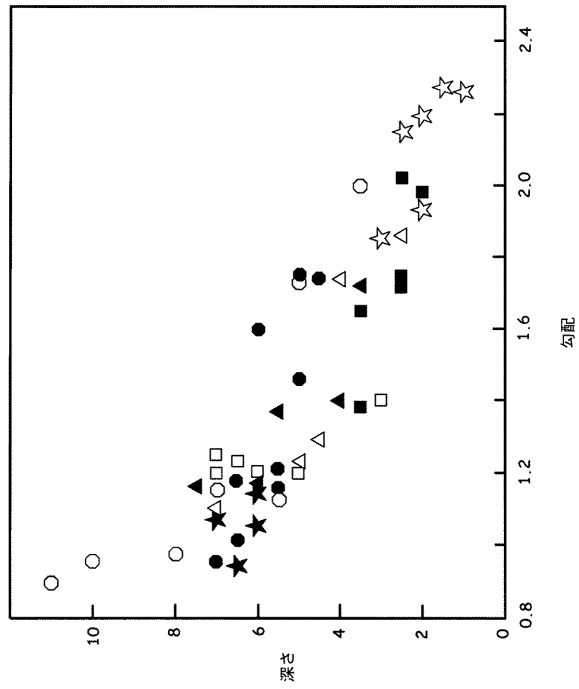
【図 3 ( a )】



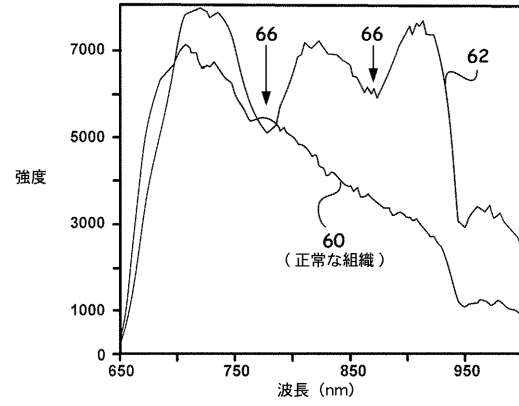
【図 3 ( b )】



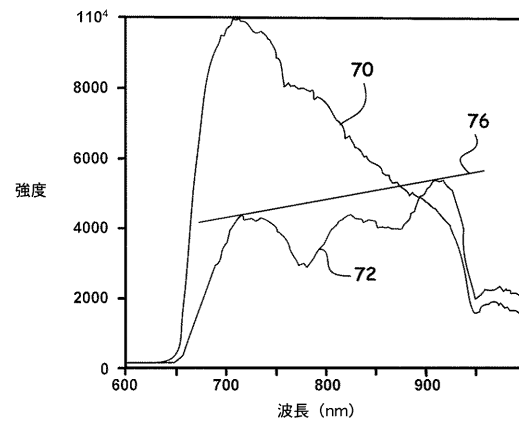
【図 4】



【図 5 ( a )】



【図 5 ( b )】



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2007/009989

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61B5/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61B

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 practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/016155 A (GOVERNMENT OF US SECRETARY OF [US]; BETH ISRAEL HOSPITAL [US]; WOOD BR) 26 February 2004 (2004-02-26) abstract page 2, line 17 - page 3, line 8 page 4, line 17 - page 5, line 13 page 7, line 26 - page 10, line 17 page 11, line 23 - page 12, line 8 page 14, line 16 - page 20, line 23	20-32, 34-39
X	US 5 762 609 A (BENARON DAVID A [US] ET AL) 9 June 1998 (1998-06-09) abstract column 3, line 28 - column 6, line 43 column 8, line 40 - column 14, line 28 -/-	20-30, 35-39

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ 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 but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*B\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 October 2007

Date of mailing of the international search report

09/11/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Beck, Ewa

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2007/009989

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 304 173 A (KITTRELL CARTER [US] ET AL) 19 April 1994 (1994-04-19) abstract column 4, line 46 - column 6, line 25 column 7, line 50 - column 10, line 35 column 17, line 18 - column 26, line 29 -----	20-39
X	WO 93/03672 A (REDD DOUGLAS C B [US]) 4 March 1993 (1993-03-04) abstract page 10, line 17 - page 11, line 12 -----	20-32, 34-39
X	EP 0 467 459 A (EASTMAN KODAK CO [US]) 22 January 1992 (1992-01-22) abstract column 6, line 39 - column 8, line 3 -----	20-32, 34-39

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2007/009989

## Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 1-19  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by surgery and therapy
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

## Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/009989

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004016155	A	26-02-2004	AU 2003258250 A1	03-03-2004
US 5762609	A	09-06-1998	US 5769791 A	23-06-1998
			US 5785658 A	28-07-1998
			US 5807261 A	15-09-1998
US 5304173	A	19-04-1994	NONE	
WO 9303672	A	04-03-1993	AU 2519892 A	16-03-1993
EP 0467459	A	22-01-1992	CA 2036031 A1	17-01-1992
			JP 3234249 B2	04-12-2001
			JP 4241851 A	28-08-1992
			US 5197470 A	30-03-1993

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード(参考)  
**G 0 1 N 21/35 (2006.01)** G 0 1 N 21/35

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(71)出願人 508318650  
 ローレンス・リバモア・ナショナル・セキュリティ・エルエルシー  
 Lawrence Livermore National Security, LLC  
 アメリカ合衆国、94551-9234 カリフォルニア州、リバモア、イースト・アベニュー  
 7000、エル-703、ローレンス・リバモア・ナショナル・ラボラトリー  
 Lawrence Livermore National Laboratory, 7000  
 East Avenue, L-703, Livermore, CA 94551-9234, United States of America

(74)代理人 100088605  
 弁理士 加藤 公延

(74)代理人 100101890  
 弁理士 押野 宏

(74)代理人 100098268  
 弁理士 永田 豊

(74)代理人 100130384  
 弁理士 大島 孝文

(74)代理人 100157288  
 弁理士 藤田 千恵

(72)発明者 シャラーレ・シバ・ジー  
 アメリカ合衆国、92677 カリフォルニア州、ラグーナ・ニグエル、デージーフィールド・ドライブ 27751

(72)発明者 デモス・スタブロス  
 アメリカ合衆国、94551 カリフォルニア州、リバモア、ヒルフラワー・ドライブ 5380

Fターム(参考) 2G059 AA06 BB13 CC09 CC13 CC16 EE02 EE12 FF04 GG01 GG02  
 HH01 HH02 HH06 JJ01 JJ11 JJ17 KK02 KK04 MM01  
 4C061 CC04 QQ01 QQ03 WW20  
 4C160 KK03 KK06 KK65 MM38



专利名称(译)	通过光纤测量组织变化		
公开(公告)号	<a href="#">JP2009535098A</a>	公开(公告)日	2009-10-01
申请号	JP2009507770	申请日	2007-04-24
[标]申请(专利权)人(译)	韦伯斯特生物官能公司		
申请(专利权)人(译)	生物传感韦伯斯特，Incorporated的Rete算法每次 劳伦斯·利弗莫尔国家安全，LLC		
[标]发明人	シャラーレシバジー デモスタブロス		
发明人	シャラーレ・シバ・ジー デモス・スタブロス		
IPC分类号	A61B19/00 A61B18/12 A61B1/06 A61B1/00 G01N21/27 G01N21/35		
CPC分类号	A61B18/22 A61B5/0075 A61B5/0084 A61B5/0086 A61B2017/00061		
FI分类号	A61B19/00.502 A61B17/39.310 A61B1/06 A61B1/00.300.D G01N21/27.B G01N21/35		
F-TERM分类号	2G059/AA06 2G059/BB13 2G059/CC09 2G059/CC13 2G059/CC16 2G059/EE02 2G059/EE12 2G059/FF04 2G059/GG01 2G059/GG02 2G059/HH01 2G059/HH02 2G059/HH06 2G059/JJ01 2G059/JJ11 2G059/JJ17 2G059/KK02 2G059/KK04 2G059/MM01 4C061/CC04 4C061/QQ01 4C061/QQ03 4C061/WW20 4C160/KK03 4C160/KK06 4C160/KK65 4C160/MM38		
代理人(译)	忍野浩 永田豊 藤田千絵		
优先权	11/414009 2006-04-27 US		
其他公开文献	JP5214589B2		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

# 摘要(译)

要解决的问题：提供用于测量组织突变的存在的的光学方法和装置，更具体地，使用由光纤实现的光散射光谱，来测量组织消融。这种技术使得可以检测组织突变的存在，例如提供深度信息，例如消融的病变的深度。本文描述的方法和装置可用于在预定程序期间在体内实时监测，例如出于治疗原因消融心脏组织。背景技术图1(a)中

