

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2006年6月8日 (08.06.2006)

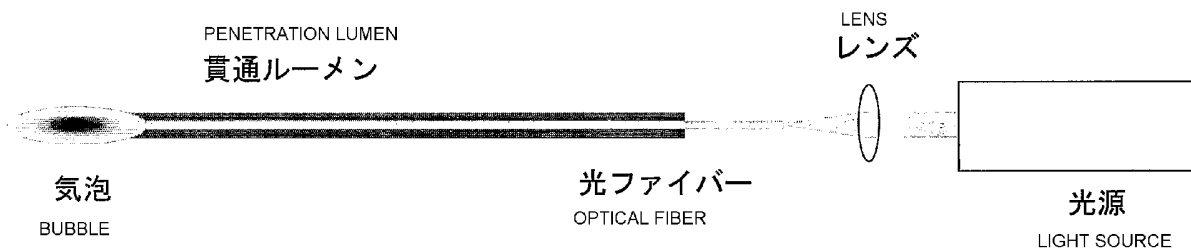
PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/059793 A1

- (51) 国際特許分類:
A61N 5/06 (2006.01) A61M 25/00 (2006.01)
 - (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/022505
 - (22) 国際出願日: 2005年12月1日 (01.12.2005)
 - (25) 国際出願の言語: 日本語
 - (26) 国際公開の言語: 日本語
 - (30) 優先権データ:
特願2004-348961 2004年12月1日 (01.12.2004) JP
 - (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 学校法人慶應義塾 (KEIO UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒1088345 東京都港区三田二丁目15番45号 Tokyo (JP).
 - (72) 発明者; および
 - (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 荒井恒憲 (ARAI, Tsunenori) [JP/JP]; 〒2238522 神奈川県横浜市港北区日吉三丁目14番1号 慶應義塾大学理工学部内 Kanagawa (JP). 須賀 絵里子 (SUGA, Eriko) [JP/JP]; 〒2238522 神奈川県横浜市港北区日吉三丁目14番1号 慶應義塾大学理工学部内 Kanagawa (JP). 川端 隆司 (KAWABATA, Takashi) [JP/JP]; 〒3490104 埼玉県蓮田市緑町1-7-6 Saitama (JP).
 - (74) 代理人: 平木 祐輔, 外 (HIRAKI, Yusuke et al.); 〒1050001 東京都港区虎ノ門4丁目3番20号 神谷町MTビル19階 Tokyo (JP).
 - (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, 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, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
 - (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: DEVICE FOR BLOOD VESSEL RE-NARROWING PREVENTION AND TREATMENT BY CONTROLLED SOUND PRESSURE WAVE INDUCED BY IRRADIATION WITH HIGHLY INTENSE PULSED LIGHT

(54) 発明の名称: 高強度パルス光照射により誘起される制御された音圧波による血管再狭窄予防治療用装置



(57) Abstract: A device for blood vessel re-narrowing prevention and treatment, comprising means for irradiation of highly intense pulsed light capable of inducing sound pressure waves in a blood vessel so that water vapor bubbles are generated in a blood vessel by irradiation with highly intense pulsed light, which water vapor bubbles at the time of collapse induce sound pressure waves and so that by the induced sound pressure waves, the volume of smooth muscle cells growing after angioplasty through expansion of blood vessel at operated region is reduced, wherein there are generated water vapor bubbles of such a size that with respect to the direction of highly intense pulsed light irradiation, the lateral length is 50 to 500% of the longitudinal length, so that the sound pressure brought about upon collision of sound pressure waves induced by the collapse of the water vapor bubbles to a blood vessel wall is capable of injuring smooth muscle cells.

[続葉有]

WO 2006/059793 A1



(57) 要約:

血管内で音圧波を誘起しうる高強度パルス光照射手段を含み、高強度パルス光照射により血管内で水蒸気泡を発生させ、該水蒸気泡がコラプスする際に誘起される音圧波により血管拡張による血管形成術施術後に施術部において増殖する平滑筋細胞を減少させる血管再狭窄予防治療用装置であって、高強度パルス光照射方向に対する横方向の長さが、縦方向の長さに対して50～500%の大きさの水蒸気泡であって、該水蒸気泡のコラプスにより誘起される音圧波が血管壁に当たる際の音圧が平滑筋細胞に傷害を与え得る水蒸気泡を発生させる、血管再狭窄予防治療用装置。

明 細 書

高強度パルス光照射により誘起される制御された音圧波による
血管再狭窄予防治療用装置

技術分野

本発明は、狭窄化した血管の経皮的冠状動脈形成術後の再狭窄を高強度パルス光照射により誘起される音圧波により予防するための装置に関し、さらに、音圧波が再狭窄予防に適するように制御された装置に関する。

背景技術

従来より、狭心症や心筋梗塞の患者に対してバルーンカテーテルによるバルーン拡張を用いて経皮的冠状動脈形成術（PTCA）が広く行われていた。しかし、バルーンカテーテルを用いた血管拡張術においては、3ヶ月後の再狭窄率が30～40%と高かった。また、ステント留置による経皮的冠状動脈形成術も行われており、この方法によれば再狭窄率は、15～35%と低下したものの、ステント内再狭窄の問題があり、またステントが留置してあるとその後の再治療が困難であった。再狭窄は、バルーンによる血管内腔の強制拡張により血管壁が損傷を受け、その後の治癒過程において、血管中膜から内膜の損傷部位へ平滑筋細胞が遊走・増殖し、あるいは造血幹細胞が接着因子を介して傷害血管に接着し、平滑筋細胞へ分化・増殖し内膜が過形成を起こすことにより発生することが報告されている。

これに対して、バルーン拡張後に病変部位に適切な線量の放射線を照射し、治癒過程における細胞増殖を抑止するという、血管内放射線照射治療法（ブラキセラピー、特表平9-508038号公報、特開2001-46532号公報）が開発されている。

しかし、放射線照射治療方法は、平滑筋細胞の増殖を抑止するという点で再狭窄の予防に適していると考えられるが、血管壁および周囲組織の損傷による副作用ならびに放射線を扱うための設備の必要性という問題があった。

また、超音波を利用する方法（ソノセラピー）も試みられていた。例えば、サイトカラシンBまたはコルチシンなどの1以上の抗細胞骨格剤を用いて平滑筋細

胞を処置し、超音波エネルギーを有効な量で照射することにより、平滑筋細胞の移行、生存または接着を弱め再狭窄を抑制するための方法も開発されているが(特表 2002-502804 号公報)、抗細胞骨格剤の投与が必須であるという難点があった。さらに、新生内膜肥厚を抑制する光力学的治療 (Photodynamic Therapy) も試みられていた (W000/59505 号公報) が、PDT 薬剤をあらかじめ患者に投与する必要があり、治療にかかる時間も患者の負担も大きかった。さらに、薬剤投与手段を有するディスパッチカテーテルを用いて再狭窄を防止する方法も報告されている。

また、これらの再狭窄予防法においては、カテーテルが用いられるが、カテーテル先端に放射線源を設け、カテーテル内に熱発生手段を配設し、あるいはカテーテルに超音波を発生させるための振動源や薬剤を局所投与するための手段を配設する必要があるため、カテーテルが太くなり、取り扱いが困難であった。

特許文献 1 特開平 7-289557 号公報

特許文献 2 特表平 9-508038 号公報

特許文献 3 特開 2001-46532 号公報

特許文献 4 特表 2002-502804 号公報

特許文献 5 W000/59505 号公報

発明の開示

本発明者らは、先に上記従来技術の欠点を克服した、再狭窄予防治療用装置を開発した。すなわち、高強度パルス光照射手段により血管内に高強度パルス光を照射し、血管内で水蒸気泡を発生させ、気泡が収縮・消滅するときに発生する音圧波により、再狭窄の原因となる血管損傷部位で増殖する平滑筋細胞を減少させ、造血幹細胞の接着を抑止し得る装置であり、血流を閉止することなく血流中で用いることができ、血管内に挿入する部分の径が細いこと、等を特徴とする侵襲性が低い装置を開発した (特願 2003-157074 号、特開 2004-357792 号公報)。

しかしながら、水蒸気泡の大きさや形状と再狭窄を予防し得る音圧波との関係は不明確であり、再狭窄を的確に予防するには、水蒸気泡をどのように発生させ、どの程度の音圧波を発生させればよいかについては未知であった。本発明は、再狭窄を的確に予防し得る音圧波を制御し得る装置の提供を目的とする。

上述のように、再狭窄はバルーンによる血管内腔の強制拡張により血管壁が損傷を受け、その後の治癒過程において、血管中膜から内膜の損傷部位へ細胞、例えば平滑筋細胞が遊走・増殖し、あるいは造血幹細胞が接着因子を介して傷害血管に接着し、平滑筋細胞へ分化・増殖し内膜が過形成を起こすことにより発生する。本発明者等は、平滑筋細胞の増殖を抑止し、さらに造血幹細胞の接着を抑止して、再狭窄を防止できないかについて検討を行い、液体中でレーザを照射した場合に、水蒸気泡が発生し、該気泡の収縮および消滅の際に音圧波が発生する現象に着目し、血管カテーテルの先端に高強度パルス光照射部位を設け、血管内でレーザ等の高強度パルス光を照射し、音圧波を発生させ該音圧波により平滑筋細胞の増殖および造血幹細胞の接着を抑止し、再狭窄を予防できることを見出した。血管内で水蒸気泡を発生させ得る装置は、一定の強度および波長を有する高強度パルス光を血管内で照射する手段を必要とする装置であり、基本的には高強度パルス光を発生する装置、高強度パルス光を伝送するためのファイバーおよびファイバーを血管内の治療部位まで運ぶ手段のみがあれば足り、血管内に挿入する最大径部分は極めて小径で足りる。このため、例えば冠状動脈に対して施術する場合、従来のように冠状動脈から離れた大腿動脈血管等の太い血管から挿入する必要はなく、冠状動脈に近い腕の細い血管から挿入することもできる。本発明者らは、さらに、より確実に再狭窄を予防し得る音圧波を発生することができる水蒸気泡を発生させる条件について検討を行った。

すなわち、本発明は以下の通りである。

[1] 血管内で音圧波を誘起しうる高強度パルス光照射手段を含み、高強度パルス光照射により血管内で水蒸気泡を発生させ、該水蒸気泡がコラプスする際に誘起される音圧波により血管拡張による血管形成術施術後に施術部において増殖する細胞を減少させる血管再狭窄予防治療用装置であって、高強度パルス光照射方向に対する横方向の長さが、縦方向の長さに対して $1/2$ 以上の大きさの水蒸気泡であって、該水蒸気泡のコラプスにより誘起される音圧波が血管壁に当たる際の音圧が平滑筋細胞に傷害を与え得る水蒸気泡を発生させる、血管再狭窄予防治療用装置、

[2] 水蒸気泡の高強度パルス光照射方向に対する横方向の長さが、縦方向の長

さに対して 50～500%である、[1]の血管再狭窄予防治療用装置、

[3] さらに、水蒸気泡の高強度パルス光照射方向に対する横方向の長さが、血管の内径の2倍以下の大きさである、[1]または[2]の血管再狭窄予防治療用装置、

[4] 水蒸気泡の高強度パルス光照射方向に対する横方向の長さが、血管の内径の10～200%である、[3]の血管再狭窄予防治療用装置、

[5] 水蒸気泡のコラプスにより誘起される音圧波の音圧が血管壁において 0.1～10MPaである、[1]の血管再狭窄予防治療用装置、

[6] さらに、カテーテルを含み高強度パルス光伝送用ファイバーがカテーテルの中に配置されている、[1]から[5]のいずれかの血管再狭窄予防治療用装置、

[7] 高強度パルス光照射手段をバルーン拡張により経皮的血管形成を行い得るバルーンカテーテルの貫通ルーメンに挿入し得る、[6]の血管再狭窄予防治療用装置、

[8] カテーテルがバルーン拡張により経皮的血管形成を行い得るバルーンカテーテルである、[7]の血管再狭窄予防治療用装置、

[9] カテーテル先端部と高強度パルス光照射手段の高強度パルス光照射部の高強度パルス光照射方向の距離を変化させることにより、水蒸気泡の形状を変化させ、水蒸気泡のコラプスにより誘起される音圧波が血管壁に当たる際の音圧を調節することができる、[6]から[8]のいずれかの血管再狭窄予防治療用装置、

[10] カテーテル先端部と高強度パルス光照射手段の高強度パルス光照射部の距離が1～3mmである、[9]の血管再狭窄予防治療用装置、

[11] カテーテルの遠位端部の内部構造が高強度パルス光照射により発生する水蒸気泡が高強度パルス光照射方向に対する横方向へ拡張する速度を抑制する内部構造であり、高強度パルス光照射方向に対する横方向の長さが、縦方向の長さよりも大きい水蒸気泡であって、コラプスにより誘起される音圧波が血管壁に当たる際の音圧が高い水蒸気泡を発生させる[6]から[8]のいずれかの血管再狭窄予防治療用装置、

[12] カテーテル遠位端部の内部構造が、遠位端部の内部に凹凸部を有する構造である、[11]の血管再狭窄予防治療用装置、

- [1 3] 高強度パルス光の波長が、水の吸収係数が $10\sim 1000\text{cm}^{-1}$ である範囲にある、[1]から[1 2]のいずれかの血管再狭窄予防治療用装置、
- [1 4] 高強度パルス光の波長が $0.3\sim 3\ \mu\text{m}$ の範囲にある、[1]から[1 3]のいずれかの血管再狭窄予防治療用装置、
- [1 5] 高強度パルス光の波長が $1.5\sim 2.5\ \mu\text{m}$ の範囲にある、[1 4]の血管再狭窄予防治療用装置、
- [1 6] 高強度パルス光が、パルスレーザである[1]から[1 5]のいずれかの血管再狭窄予防治療用装置、
- [1 7] 高強度パルス光が、オプティカルパラメトリックオッシレーター (OP0) により発生するパルス光である[1]から[1 5]のいずれかの血管再狭窄予防治療用装置、
- [1 8] レーザが希土類イオンを用いた固体レーザである[1 6]の血管再狭窄予防治療用装置、
- [1 9] レーザ媒質が Ho または Tm であり、レーザ母材が YAG、YSGG および YVO からなる群から選択される、[1 8]の血管再狭窄予防治療用装置、
- [2 0] レーザが Ho:YAG レーザまたは Tm:YAG レーザである[1 9]の血管再狭窄予防治療用装置、ならびに
- [2 1] 血管内に挿入するカテーテルシース部分の直径が 2mm 以下である、[1]から[2 0]のいずれかの血管再狭窄予防治療用装置。

本明細書は本願の優先権の基礎である日本国特許出願 2004-348961 号の明細書および／または図面に記載される内容を包含する。

図面の簡単な説明

図 1 は、本発明の装置を示した図である。

図 2 は、レーザ光照射により発生する水蒸気の発生から消滅までの過程を表す図を示す。

図 3 は、本発明の装置による再狭窄予防治療の概念図を示す。

図 4 は、照射レーザの強度 (J/パルス)、気泡の中心からの距離 (mm) とピーク音圧 (MPa) との関係を示す図である。

図5は、レーザー強度0.45J/パルスを用いた場合の気泡の中心からの距離5mmの点での音圧波形を示す。

図6は、レーザー誘起音圧波による平滑筋細胞の傷害実験の方法を示す図である。

図7は、レーザー誘起音圧波による平滑筋細胞の傷害実験の結果を示す図である。

図8は、ウサギを用いた再狭窄予防治療の方法を示す図および写真である。

図9は、ウサギを用いた再狭窄予防治療の結果を示す図および写真である。

図10は、レーザーエネルギーと音圧の関係を示す図である。

図11は、レーザー照射ファイバーがカテーテル内に入っていない場合に発生する水蒸気泡の形状を示す写真である。450mJ/pulseの気泡の形状を示す。

図12は、レーザー照射ファイバーがカテーテル内に入っている場合に発生する水蒸気泡の形状を示す写真である。シース内に3mm挿入した場合の、450mJ/pulseの気泡の形状を示す。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明は高強度パルス光を利用した再狭窄予防治療用装置である。

本発明の装置は、少なくとも、血管内に高強度パルス光を照射する高強度パルス光照射手段を含み、さらに高強度パルス光照射部を経皮的冠状動脈形成術施術部位まで誘導するためのカテーテルを含んでいてもよい。図1に本発明の装置の概略図を示す。

前記高強度パルス光照射手段は、高強度パルス光発生手段(高強度パルス光源)、高強度パルス光を血管中に伝送する手段、高強度パルス光を血管内に照射する手段等を含み、高強度パルス光を伝送する部分は光伝送用ファイバーである。本発明の光伝送用ファイバーはバルーン拡張による経皮的血管形成術(PTCA)に用いるカテーテル中の貫通ルーメンに挿入し高強度パルス光を治療部位に到達させるようにしてもよい。この場合は、バルーン拡張による経皮的血管形成術施行後直ぐに本発明の治療用装置による治療を行うことになる。また、上記経皮的血管形成術に用いるバルーンカテーテル中に高強度パルス光伝送用光ファイバーをあらかじめ配設しておき、経皮的血管形成術施行後にバルーンを収縮させ高強度パル

ス光を照射して本発明の治療を行ってもよい。従って、本発明は、高強度パルス光照射により誘起される音圧波により血管拡張による血管形成術施行後に施術部において増殖する細胞、例えば平滑筋細胞を減少させることにより血管再狭窄を予防し得る血管内で音圧波を誘起しうる高強度パルス光照射手段を含む、血管拡張用バルーンカテーテルをも包含する。さらに、本発明はカテーテル内に高強度パルス光伝送用ファイバーとして配置されている、血管再狭窄予防治療のための専用装置であってもよい。この場合は、血管拡張用バルーンカテーテルにより血管形成術施行後、該血管拡張用バルーンカテーテルを体内から除いた後に血管再狭窄予防治療を行う。また、専用装置の場合は、ステント留置（例えば、セルフエキスパンダブルステント）による血管形成術施行後の再狭窄の予防にも用いることができる。高強度パルス光を血管内に照射する手段は、光伝送用ファイバーの遠位端に高強度パルス光照射部として設けられる。高強度パルス光照射部には、プリズム等のパルス光照射角度を変化させるための部材を配設してもよいが、通常は特別な部材は必要なく光ファイバーの遠位端が高強度パルス光照射部として作用し得る。

本発明において、音圧波とは媒質において圧力変動を伴う波をいう。音圧波は音響波ともいうが、本発明においては発生する音響波が媒質の非線形性により衝撃波となる場合もあるのでこれを総称して音圧波と称している。本発明において音圧波は、周波数が可聴周波のものも可聴周波以上の超音波や可聴周波以下の超低周波も含む。

本発明の装置が任意に含む血管カテーテルは本発明の装置の一部を血管内に挿入するための筒であり、装置の一部を目的の部位に移動させるときのガイドとして用いられる。カテーテルは、通常用いられているものを使用することができ、その径等は限定されず、治療しようとする血管の太さに応じて適宜設計することができる。本発明の装置は、カテーテル内に高強度パルス光伝送用の光ファイバーが1本あれば、足りるのでカテーテルの径も細くでき、例えば、カテーテルシース部分の直径は、2mm以下である。

高強度パルス光には、レーザおよびオプティカルパラメトリックオシレーター（OPO; Optical Parametric Oscillator）により発生するパルス光が含まれる。

レーザ発生手段は、通常のレーザ発生装置を用いることができ、レーザ種は水の吸収係数が $10\sim 1000\text{cm}^{-1}$ 、好ましくは $10\sim 100\text{cm}^{-1}$ である波長帯のレーザならば限定されず、希土類イオンを用いた固体レーザまたは XeCl エキシマーレーザ等を用いることができる。また、レーザの発振波長は、 $0.3\sim 3\ \mu\text{m}$ 、好ましくは $1.5\sim 3\ \mu\text{m}$ 、さらに好ましくは $1.5\sim 2.5\ \mu\text{m}$ 、さらに好ましくは水の吸収波長極大 ($1.9\ \mu\text{m}$) 近傍の波長である。レーザは、レーザを発生させる元素のイオンと該イオンを保持する母材の種類で表されるが、元素として希土類に属する Ho (ホロニウム)、Tm (ツリウム)、Er (エルビウム)、Nd (ネオジム) 等が挙げられ、このうち Ho および Tm が好ましい。母材としては YAG、YSGG、YVO 等が挙げられる。例えば、Ho:YAG レーザ、Tm:YAG レーザ、Ho:YSGG レーザ、Tm:YSGG レーザ、Ho:YVO レーザ、Tm:YVO レーザおよび XeCl エキシマーレーザ (発振波長 308nm) 等を用いることができる。この中でもレーザの発振波長が水の吸収波長極大 ($1.9\ \mu\text{m}$) 近傍に存在する Ho:YAG レーザ (発振波長 $2.1\ \mu\text{m}$)、Tm:YAG レーザ (発振波長 $2.01\ \mu\text{m}$) 等が好ましい。

レーザ発生装置として、例えば、LASER1-2-3 SCHWARTZ (ELECTRO-OPTICS 社製) 等が挙げられる。

オプティカルパラメトリックオシレーター (OPO; Optical Parametric Oscillator) は、連続的にパルス光の波長を変化させることができ、水の吸収係数が $10\sim 1000\text{cm}^{-1}$ である波長帯のパルス光を選択すればよい。例えば $0.3\sim 3\ \mu\text{m}$ 、好ましくは $1.5\sim 3\ \mu\text{m}$ 、さらに好ましくは $1.5\sim 2.5\ \mu\text{m}$ 、さらに好ましくは水の吸収波長極大 ($1.9\ \mu\text{m}$) 近傍の波長を選択すればよい。

高強度パルス光を血管内へ伝送する手段には、カテーテルの遠位端部付近に位置する、高強度パルス光を照射する手段 (高強度パルス光照射部) および高強度パルス光を高強度パルス光発生装置から該高強度パルス光照射手段に伝送する石英ファイバー (光ファイバー) (高強度パルス光伝送用ファイバー) が含まれる。本明細書において「遠位端部付近」とは、高強度パルス光発生装置と連結された端部 (近位端部) の反対側の端部に近い部分を意味し、遠位端部および遠位端部から数十 cm 程度の部分を指す。

石英ファイバーは、その一端で高強度パルス光発生装置と連結し、もう一端で

高強度パルス光照射手段（高強度パルス光照射部）と連結している。本発明で用いられる石英ファイバーは、直径 0.05～0.3mm 程度のきわめて細いものから、可視的な太さのものまで、そのまま血管中に挿入されるか、あるいはカテーテルの中に収めて血管中に挿入され、高強度パルス光エネルギーを伝送できる限り、広く種々の径のものを用いることができる。

高強度パルス光照射手段は、血管内に高強度パルス光を照射するための手段であり、体外の高強度パルス光発生装置（高強度パルス光源）で発生し、石英ファイバー（高強度パルス光伝送用ファイバー）内を血管に沿って伝送されてきた高強度パルス光が血管内に照射され血液中に水蒸気泡が形成されるように照射する。この際、高強度パルス光照射の方向は限定されない。また、上述のように高強度パルス光伝送用ファイバーは複数本分散して存在してもよい。ファイバーの直径は、好ましくは 100 μm ～1000 μm の間である。

なお、高強度パルス光伝送用光ファイバーの遠位端部、すなわち光ファイバー先端の高強度パルス光照射部は、先端部による血管壁への傷害を避けるためにカテーテルの先端よりもカテーテル内に引っ込んでいるのが望ましい。

高強度パルス光のパルス幅も限定されないが、10ns～1ms、好ましくは 100 μs ～400 μs である。なお、パルス幅は半値全幅で示される。

高強度パルス光の繰り返し周波数は限定されない。

高強度パルス光を血管内に照射することにより、高強度パルス光の照射部の前面においてエネルギー密度が高くなり、その領域で水蒸気泡が発生し拡大し（エクスパンド）、該気泡が収縮・消滅（コラプス）するときに音圧波が発生し、発生点から伝播していく。図 2 にレーザ光照射により発生する水蒸気の発生から消滅までの過程を表す図を示す。図 3 に本発明の装置による再狭窄予防治療の概念図を示す。水蒸気泡は、水蒸気泡がコラプスする直前の形状および大きさが一定の場合に特に再狭窄予防に効果がある。すなわち、水蒸気泡の形状は、血管の進む方向の大きさを縦、血管の進む方向に垂直な方向を横とした場合に、横方向により広がった形状の水蒸気泡の方がより、横方向に大きな音圧波を発生することができる。従って、音圧波は水蒸気発生点から横方向に伝導し水蒸気泡に対して横方向に存在する中膜の平滑筋細胞をより確実に減少させる。一方、音圧波が大き

過ぎると正常組織の正常細胞も傷害を受けてしまう。従って、狭窄予防に適切な音圧波には一定の幅がある。また、余り横方向に広がり過ぎても血管壁を過度に拡張させてしまい、血管壁を形成するコラーゲン繊維等のタンパク質繊維を復元不可能なほど伸長させてしまい、血管壁の損傷の原因となることがある。従って、本発明の装置は、横方向に広がったマッシュルーム形状または西洋なし形状の水蒸気泡を発生させ、中膜の平滑筋細胞を減少させるに効果的であるが血管機能に重大な損傷を与えない音圧波を発生させるとともに、血管壁の損傷をもたらすほど血管壁を拡張させることがない水蒸気泡を発生し得る装置である。さらに、発生した気泡の中心からの距離が大きいほど、ピーク音圧は低下するので、太い血管ほど、強い音圧が誘起されるように水蒸気泡を発生させる必要がある。

さらに、動脈硬化治療部が大きいほど、治療後に増殖する平滑筋細胞が多く、予測される再狭窄の重篤度も大きくなる。再狭窄の重篤度によって、音圧波の音圧を調節することにより、平滑筋細胞を的確に傷害しつつ、正常細胞の傷害を避けることができる。本発明の装置は、予測される再狭窄の重篤度によって、音圧を強くまたは穏和に適宜調節することができる。

発生させる水蒸気泡は、高強度パルス光照射方向に対する横方向の長さが、縦方向の長さに対して1/2以上の大きさの水蒸気泡が好ましく、さらに縦方向の長さと同じかまたは大きい水蒸気泡が好ましい。さらに、血管壁を過大に拡張させて血管壁に損傷を与えることのない程度の大きさの水蒸気泡が好ましく、このためには高強度パルス光照射方向に対する横方向の長さが、血管の内径の2倍以下の大きさである水蒸気泡が好ましく、さらに血管の内径よりも小さい水蒸気泡が好ましい。

具体的には、発生させる水蒸気泡は、上記定義による横方向の長さが縦方向の長さの50%から500%、好ましくは75%から500%、さらに好ましくは100%から500%であることが望ましい。さらに、横方向の長さは治療しようとする血管の太さにより異なるが、好ましくは血管の内径の10%から200%、好ましくは10%から150%、さらに好ましくは10%から100%である。例えば、冠状大動脈の場合、血管の内径は、約3mmであるので、水蒸気泡の横方向の長さを、約0.3から6mm、好ましくは0.3から4.5mm、さらに好ましくは0.1から3mmにすればよい。

上記のように適切な音圧波を発生させ得る水蒸気泡を発生させるには、高強度パルス光伝送手段の遠位端にある高強度パルス光照射手段の位置とカテーテル遠位端の位置関係を調節すればよい。また、高強度パルス光照射手段がカテーテル中に引っ込んでいた場合、高強度パルス光照射手段の直ぐ前方カテーテル内部で水蒸気泡が発生し、エクスパンドしながらカテーテル内部を外部に向かって進みかつカテーテルから外に出る。この際、カテーテル遠位端の内部の形状等を変えることによっても、カテーテル外部であって血管内で発生する水蒸気泡の形状を調節することができる。水蒸気泡の形状を調節することにより、横方向に発生する音圧波、すなわち平滑筋細胞に当てる音圧波の音圧を調節することができる。

例えば、光ファイバー先端の高強度パルス光照射部をカテーテル遠位端部より数 mm 内部に位置するようにすることにより、より適切な形状の水蒸気泡を発生させることができ、その結果、より高い音圧波を血管壁に作用させることができる。光ファイバー先端の高強度パルス光照射部は、カテーテル先端部に対して、0.5 から 5 mm、好ましくは 1 から 3 mm、さらに好ましくは、1 から 2 mm カテーテル内部に位置していることが望ましい。また、カテーテル遠位端内部の形状によっても、水蒸気泡の形状を調節することができ、結果的に音圧波を調節することができる。高強度パルス光照射部がカテーテル内部に存在する場合、水蒸気泡はカテーテル内部で発生し、エクスパンドしながらカテーテル内部から外部に出て行くが、この際、カテーテル内部に水蒸気泡が外部に向かうときに水蒸気泡のカテーテル進行方向へエクスパンドする速度を抑えることにより、水蒸気泡がカテーテル進行方向へエクスパンドするのを抑制し、その結果横方向へよりエクスパンドした水蒸気泡を発生させることができる。このためには、例えばカテーテル遠位端内部に水蒸気泡の縦方向へのエクスパンドを抑制し得る凸部を設けたり、溝を設けたり、また連続する凹凸部を設ければよい。また、カテーテル遠位端部において、先端部ほど内径が広がるように構造を変化させてもよい。

また、同じ強度の高強度パルス光を照射しても、光伝送ファイバーの高強度パルス光照射部とカテーテル先端部の位置を変えることにより、誘起される音圧波の音圧の大きさも異なってくる。例えば、図 10 に示すように、光伝送用ファイバーの高強度パルス光照射部とカテーテル先端部の位置が離れるほど、すなわち

高強度パルス光照射部がカテーテル内部に引っ込んでいるほど、同じエネルギーの高強度パルス光を照射しても、誘起される音圧波の音圧は高くなる。

図10の、光照射部の位置を変えた場合のレーザエネルギーと音圧との関係は一例であり、カテーテルや光伝送ファイバーの太さ等により、適宜光照射部の位置を調整し、適切な音圧波を発生させることができる。

また、カテーテル先端部と高強度パルス光照射部の位置関係だけではなく、該位置関係と照射する高強度パルス光の強度の組み合わせによっても、音圧波は変化する。

従って、本発明は照射する高強度パルス光の強度を変えるとともに、高強度パルス光の照射部とカテーテル先端部の位置を変え、またはカテーテル遠位端部の内部の構造を変えることにより、発生する水蒸気泡の大きさおよび／または形状を調節し、再狭窄予防に適切な音圧波の発生を調節し得る装置である。また、音圧波の音圧は、高強度パルス光の波長、パルス幅を変えることによっても、適宜調節することができる。

また、高強度パルス光の照射回数を多くすれば、音圧波も多数回誘起され、より平滑筋細胞の傷害に効果がある。照射回数は、予測される再狭窄の重篤度、血管の太さ等により適宜選択することができるが、例えば、1～200回、1～100回、1～50回または1～10回である。

音圧波の音圧は、動脈硬化治療部において平滑筋細胞の増殖を阻害するが、治療部および周辺の正常組織の正常細胞に傷害を与えない程度であり、用いる血管により異なるが、好ましくは0.1～100MPa、好ましくは0.1～50MPa、さらに好ましくは0.1～20MPa、特に好ましくは、0.1～10MPa、最も好ましくは0.1～4MPaである。予測される再狭窄の重篤度が低く、また正常細胞の傷害を避ける場合には、音圧を低くすればよく、例えば、0.1～5MPa、0.1～4MPa、0.1～2.5MPa、あるいは0.1～1MPaの音圧を動脈硬化治療部に施せばよい。

血液に直接高強度パルス光が照射されると、その部分の赤血球破壊などが生じることからその部分の血液を生理食塩水等で置換しておくのが望ましい。このような液体として、生理食塩水その他、透析液などの輸液等が用いられる。この場合、本発明の治療用装置のカテーテル内に送液手段を組み込み、該送液手段を用いて生

理食塩水等を血管内の高強度パルス光が照射される部分、すなわち高強度パルス光照射部分の照射部近傍に注入すればよい。送液手段は、カテーテル内に設けられた送液流路、送液流路の遠位端に設けられた注入口、流路とつながった液リザーバー、送液用ポンプ等から構成される。送液流路は、例えばカテーテル内にルーメンを設け該ルーメンを送液流路としてもよいし、またカテーテル内に別途流路用チューブを設けてもよい。この場合、血管内に高強度パルス光が照射され水蒸気泡が発生し始める局所的な血液部分を生理食塩水等で置換するため、高強度パルス光照射手段の高強度パルス光を血管内に照射する部分と送液手段の注入口は互いに近接した位置に存在する必要がある。例えば、カテーテル内にルーメンを設けその中に高強度パルス光伝送用ファイバーを通すと共に、ルーメン内を通過して生理食塩水等が送液されるようにすればよい。送液する生理食塩水等の量は限定されないが、フラッシュ液を注入して血管内腔を観察する内視鏡を使用するときの送液量の1/10～1/1000程度の量で足りる。例えば、内視鏡で血管内腔を観察するときにフラッシュ液を注入する方法では、1～2 mL/秒のフラッシュ液を注入する必要があるが、本発明で注入する量は1 mL/分程度で足りる。この程度の送液ならば、血液の流れを阻害することもなく末梢への酸素供給は確保できる。

なお、高強度パルス光照射は、血流の拍動、すなわち拍動血流に遅延同期するのが望ましい。血流は拍動流であり、血流が流れている、すなわち血流の運動エネルギー（動圧）が大きいときは、水蒸気泡の発生は血圧（静圧）に加えて動圧にも影響をうける。一方、血流が完全に止まってしまうと、血液は非ニュートン性流体であるので、粘性が大きくなりやはり水蒸気泡が発生しにくくなる。従って、拍動血流速が低下してきた時点で（血流が止まる前）に、最適なタイミングがある。これは、心電図からの心拍情報に観察血管に固有の遅延時間を設定することでタイミングを検出できる。この場合、心電図計とレーザ発生装置を電子的に接続し、拍動血流が低下した時点で高強度パルス光が照射されるように、心電図信号を遅延ジェネレータを通して、高強度パルス光発生装置に伝達すればよい。どれくらいの時間遅延をかけるかは、心電図計、遅延ジェネレータおよび高強度パルス光発生装置の組合わせにより適宜決定できる。心電図計から拍動血流が低下した時点で高強度パルス光が照射されるような信号を伝達するタイミングも当

業者ならば公知の心周期、大動脈血流速および心電図の関係から容易に決定できる。例えば、冠状動脈の場合大動脈血流速が大きい収縮期には血液はほとんど流れず、大動脈血流速が小さい拡張期に血液が流れる。従って、冠状動脈の血流速が最大になるのは、心電図における T 波出現後 P 波出現の間にあり、高強度パルス光の照射タイミングは P 波出現から QRS 波消失までの間が望ましい。さらに、本発明の治療用装置のカテーテルに圧覚センサ等を配設し、該センサにより血流の拍動をモニタし、拍動血流が低下した時点で高強度パルス光が照射されるようにしてもよい。この場合も、圧覚センサと高強度パルス光発生装置が電子的に接続され圧覚センサからの信号が遅延を設けて高強度パルス光発生装置に伝えられる。

本発明の装置の使用方法

本発明の装置は、経皮的血管形成術後の血管の再狭窄を予防するための装置であり、本発明の高強度パルス光照射部を該経皮的血管形成術施行部位に導く。本発明の装置が対象とする血管は限定されず、冠状動脈その他これよりも細い血管いずれに対しても適用することができるが、通常血管形成術が行われるのは、総頸動脈、冠状動脈、腸骨動脈、浅大腿動脈、膝下動脈であり、本発明の装置も血管形成術施行後のこれらの動脈の治療に好適に用いることができる。この際、貫通ルーメンを有するバルーンカテーテルを用いたバルーン拡張により血管形成術が施行されたときは、本発明の装置の高強度パルス光照射部を貫通ルーメンに挿入し、治療部位まで運ぶことにより治療を行うことができる。また、本発明の装置が、専用のカテーテル内に配設された、再狭窄予防用の専用装置である場合は、血管形成術が施行されるバルーンカテーテルが抜かれた後に、本発明の装置のカテーテルを血管内に挿入し、高強度パルス光照射部を治療部位に到達させ治療を行えばよい。また、ステント留置により血管形成術を施行した場合も、再狭窄予防用の専用装置を用いて再狭窄予防治療を行うことができる。本発明の装置中、血管に挿入する部分は、高強度パルス光伝送用光ファイバー 1 本を中に含む細径カテーテルであれば足りるので、大腿動脈血管等の太い血管からではなく、橈骨動脈等細い血管から挿入することもできる。

本発明の装置の高強度パルス光照射部を経皮的血管形成術施行部位に導き、全

血中で血流を閉止することなく、高強度パルス光を照射すればよい。高強度パルス光照射により、全血中の照射部端で水蒸気泡が発生し、該泡が収縮・消滅するときに音圧波が発生する。該音圧波は全血中を伝播し、血管壁に伝わり、中膜の平滑筋細胞を減少させる。この際、上述のように必要に応じ生理食塩水等を血管中の高強度パルス光を照射する部分に少量注入してもよい。

このとき、カテーテル内で光伝送用ファイバーを移動させ、カテーテル先端部に対するファイバー先端の高強度パルス光の位置を調節するかカテーテル遠位端部内部の構造を変えることにより、発生する水蒸気泡の形状や大きさを調節することができ、水蒸気泡のコラプスにより誘起され、血管壁の動脈硬化治療部に施される音圧波の大きさを調節することができる。

なお、平滑筋細胞を減少させ血管形成術後の再狭窄を予防するためには、実際に血管形成術を行った後に高強度パルス光を照射し、音圧波を発生させるのが一般的であるが、血管形成術の前に血管形成術を施そうとする部位で、あらかじめ高強度パルス光を照射し、音圧波を発生させてもよい。血管形成術が施される前に音圧波を発生させても、その部分の平滑筋細胞を減少させ、血管形成術後の平滑筋細胞の血管損傷部位における遊走・定着を予防することができる。

本発明を以下の実施例によって具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例によって限定されるものではない。

〔実施例1〕 レーザ照射により誘起される音圧波の音圧測定

Ho:YAG レーザ発生装置 21 (LASER1-2-3SCHWARTZ (ELECTRO-OPTICS 社(米国))) を用いて Ho:YAG レーザ (波長 2.10 μm 、パルス幅 250 μs 、周波数 2Hz) を水中・血液中で照射し、レーザ出力・光ファイバー端からの距離をパラメータとしてニードル型ハイドロフォン (型番 NH7020、東レテクノ株式会社製) により、音圧の測定を行った。用いた光ファイバーは、外径 600 μm でコア径が 400 μm であった。

この際、0.13J/パルス、0.27J/パルスまたは 0.45J/パルスの強度で照射し、発生した水蒸気泡の中心から 5mm、10mm および 15mm の位置での音圧を測定した。

図 4 に照射レーザの強度 (J/パルス)、気泡の中心からの距離 (mm) とピーク音圧 (MPa) との関係を示した。図に示すように、発生する音圧波のピーク音圧は、主に気泡の中心からの距離により決まり、ある点における音圧は気泡の中心からの距

離の 2 乗に反比例すると考えられた。

光ファイバー端で 0.45J/パルス、気泡の中心からの距離 5mm のとき、1.5MPa (約 11000mmHg) 以上のピーク音圧が得られた、図 5 に 0.45J/パルス、気泡の中心からの距離 5mm のときの音圧波形を示す。血液中での音圧は粘性の影響で水中の 3 割程度になることが分かった。実施例 1 から、Ho:YAG レーザ誘起音圧波は平滑筋細胞に制御性のよい傷害を与えることが判明した。

〔実施例 2〕 レーザ誘起音圧波による平滑筋細胞の傷害

図 6 に示すように、増殖型平滑筋細胞 (マウス由来大動脈平滑筋細胞 P53LMAC01) を 96 ウェルプレート培養し、音圧波をピーク音圧 (約 1.20、1.25、1.46MPa) および回数 (10、20、160 回) を変えて印加した。音圧波発生に用いたレーザ光発生装置、レーザ照射条件は実施例 1 と同じであった。レーザは 96 ウェルプレートの底から 6mm の位置で照射した。音圧波印加 48 時間後に MTT アッセイにより、死細胞率を測定した。約 1.20Mpa、10 回のとき約 4%、1.46Mpa、20 回のとき約 42% の死細胞率となり、レーザ照射条件によって平滑筋細胞に制御性のよい傷害を与えることができた (図 7)。

〔実施例 3〕 ウサギを用いた再狭窄予防治療

全麻酔下においた日本白色種家兎の大腿動脈より 2Fr. バルーンカテーテルを挿入し大動脈を擦過傷害した再狭窄モデルを作成した。光ファイバーを大腿動脈に留置した 4Fr. シースより、逆行性に挿入し大動脈でレーザ照射した。図 8 に、本実施例で用いたシステムを示す。6 週間後に犠牲死させ、血管組織標本を Hematoxilin-Eosin (HE) 染色により作成し、治療効果を評価した。

図 9 に結果を示す。図 9 は、図上に示すように、血管の一部を切断し展開した血管壁の断面を示し、図上部が内膜側であり下部が外膜側である。また、図中の矢印は内弾性板を示し、平滑筋細胞は該内弾性板より内膜側で増殖する。それぞれの写真は左上から時計回りに、正常 (normal) 血管、狭窄モデル血管ならびに 0.06J/パルスのレーザ光を 20 回照射したものを示す。

図に示すように、何ら処理を施していない Normal に対して、狭窄モデルでは内膜が厚くなっており平滑筋細胞の増殖が認められる。0.06J/パルスのレーザ光を 20 回照射したものでは、増殖が抑制されていた。この結果は、小さい照射エネルギー

ギーで平滑筋細胞の増殖を抑制することができることを示す。

〔実施例 4〕

Ho:YAG レーザ発生装置 21 (LASER1-2-3SCHWARTZ (ELECTRO-OPTICS 社 (米国))) を用いて Ho:YAG レーザ (波長 $2.10\ \mu\text{m}$ 、パルス幅 $250\ \mu\text{s}$ 、周波数 2Hz) を水中で照射し、光ファイバー端から前方 2mm 、横方向に 3mm 点で、ニードル型ハイドロフォン (型番 NH7020、東レテクノ株式会社製) を用いて、音圧の測定を行った。用いた光ファイバーは、外径 $600\ \mu\text{m}$ でコア径が $400\ \mu\text{m}$ であった。レーザ出力は 85 から 570mJ /パルスであった。この際、光ファイバーのみを用いて照射した場合 (図 10 ではフリーとしてある)、光ファイバーをカテーテル (シース) 中に入れ、光ファイバ先端からカテーテル先端の距離を 1mm 、 2mm 、 3mm とした場合について行った。図 10 に光ファイバーの位置とレーザ出力と音圧の関係を示す。図に示すように、光ファイバー先端を数 mm カテーテル内に引っ込めたほうが高い音圧波が得られた。また、光ファイバー先端とカテーテル先端の距離が 2mm 以下の場合、レーザ出力を増加すると音圧波の低下が認められたが 3mm の場合は、 600mJ /パルスまで認められなかった。測定された最大音圧は、約 4MPa であった。内径 3mm 程度の血管内でレーザを照射した場合、レーザ照射点から血管壁までの距離は約 1.5mm なので、発生する音圧波の最大音圧は 10MPa 程度であると予測される。

図 11 および 12 に、 450mJ /パルスのレーザを照射した場合に発生する水蒸気泡の形状を示す。図 11 は、レーザ照射ファイバーをシース (カテーテル) 内に入れずに照射した場合で、図 12 はレーザ照射ファイバーをシース内に入れた場合で、ファイバー先端部がシース先端部に対して 3mm シース内に入っている場合である。図に示すように、ファイバー先端がシース内に入った場合、発生する気泡はレーザ照射方向に対する横方向の長さが、縦方向の長さよりも大きく、マッシュルームに似た形状をしている。図 11 に示す水蒸気泡の縦の長さとの横の長さの比は $1:0.8$ であり、図 12 に示す水蒸気泡の縦の長さとの横の長さの比は $1:2$ である。

産業上の利用可能性

実施例に示すように、高強度パルス光を液体内で照射することにより水蒸気泡

を発生させ、気泡が収縮・消滅（コラプス）するとき発生する音圧波で平滑筋細胞の増殖を阻害することができ、このときに水蒸気泡の形状および大きさを変えることにより音圧派の血管壁における音圧の大きさを調節することができる。特に、本発明の装置は、水蒸気泡の高強度パルス光照射方向に対する横方向の長さが、縦方向（高強度パルス光照射方向）の長さの1/2以上の大きさであることを特徴とし、このような水蒸気泡がコラプスするとき横方向へ伝播する音圧波の音圧が大きくなるので、血管壁に平滑筋細胞を傷害するのに十分な大きさの音圧を施すことができる。また、本発明の装置においては、水蒸気泡の形状や大きさを調節し、誘起される音圧の大きさも調節することができる。従って、動脈硬化治療部において予測される再狭窄の重篤度により、過激な音圧から温和な音圧を適時誘起することができる。本発明の装置により、血管形成術を行った血管部位で高強度パルス光を照射し、音圧波を発生させることにより該音圧波で、血管形成部に遊走し定着する平滑筋細胞の増殖を阻害し、血管再狭窄を予防することができる。

本明細書で引用した全ての刊行物、特許および特許出願をそのまま参考として本明細書にとり入れるものとする。

請求の範囲

1. 血管内で音圧波を誘起しうる高強度パルス光照射手段を含み、高強度パルス光照射により血管内で水蒸気泡を発生させ、該水蒸気泡がコラプスする際に誘起される音圧波により血管拡張による血管形成術施術後に施術部において増殖する細胞を減少させる血管再狭窄予防治療用装置であって、高強度パルス光照射方向に対する横方向の長さが、縦方向の長さに対して 50~500%の大きさである血管再狭窄予防治療用装置。

2. さらに、水蒸気泡の高強度パルス光照射方向に対する横方向の長さが、血管の内径の 10~200%の大きさである、請求項 1 記載の血管再狭窄予防治療用装置。

3. 水蒸気泡のコラプスにより誘起される音圧波の音圧が血管壁において 0.1~10MPa である、請求項 1 記載の血管再狭窄予防治療用装置。

4. さらに、カテーテルを含み高強度パルス光伝送用ファイバーがカテーテルの中に配置されている、請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の血管再狭窄予防治療用装置。

5. カテーテル先端部と高強度パルス光照射手段の高強度パルス光照射部の高強度パルス光照射方向の距離を変化させることにより、水蒸気泡の形状を変化させ、水蒸気泡のコラプスにより誘起される音圧波が血管壁に当たる際の音圧を調節することができる、請求項 4 記載の血管再狭窄予防治療用装置。

6. カテーテル先端部と高強度パルス光照射手段の高強度パルス光照射部の距離が 1~3 mm である、請求項 5 記載の血管再狭窄予防治療用装置。

7. カテーテルの遠位端部の内部構造が高強度パルス光照射により発生する水蒸気泡が高強度パルス光照射方向に対する横方向へ拡張する速度を抑制する内部構造であり、高強度パルス光照射方向に対する横方向の長さが、縦方向の長さよりも大きい水蒸気泡であって、コラプスにより誘起される音圧波が血管壁に当たる際の音圧が高い水蒸気泡を発生させる請求項 4 記載の血管再狭窄予防治療用装置。

8. カテーテル遠位端部の内部構造が、遠位端部の内部に凹凸部を有する構

造である、請求項 7 記載の血管再狭窄予防治療用装置。

9. 高強度パルス光の波長が、水の吸収係数が $10\sim 1000\text{cm}^{-1}$ である範囲にある、請求項 1 から 8 のいずれか 1 項に記載の血管再狭窄予防治療用装置。

10. 高強度パルス光の波長が $0.3\sim 3\ \mu\text{m}$ の範囲にある、請求項 1 から 9 のいずれか 1 項に記載の血管再狭窄予防治療用装置。

図 1

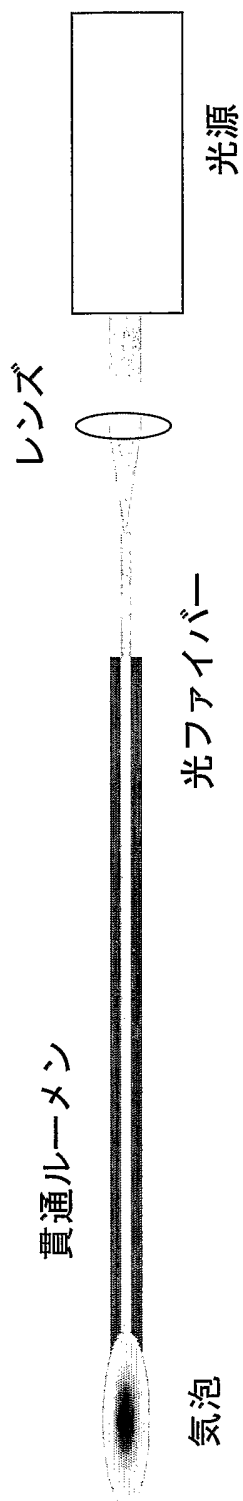
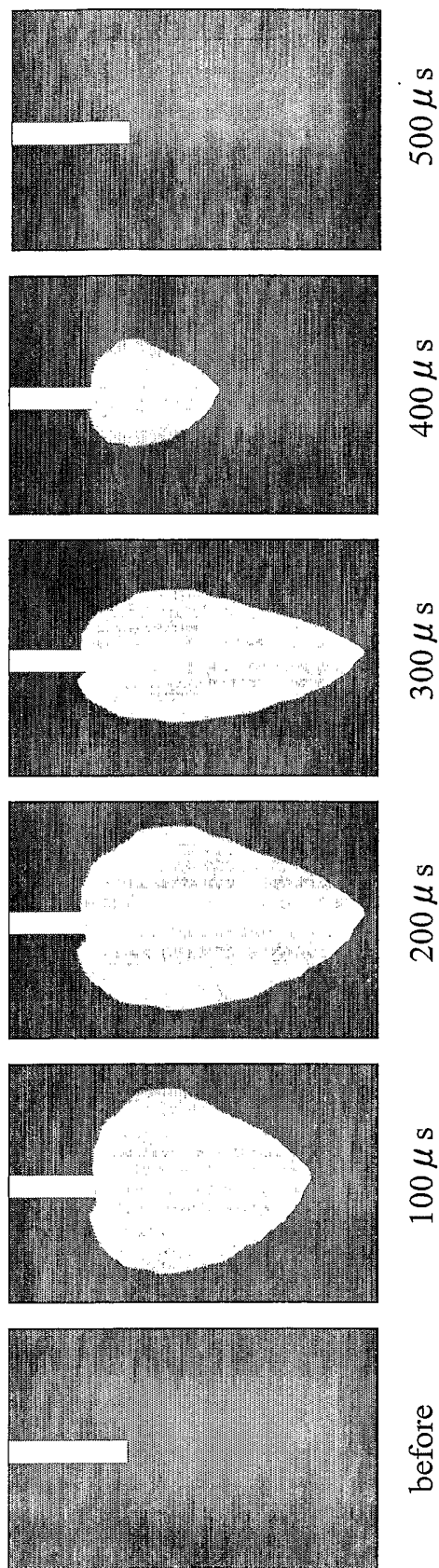


図 2



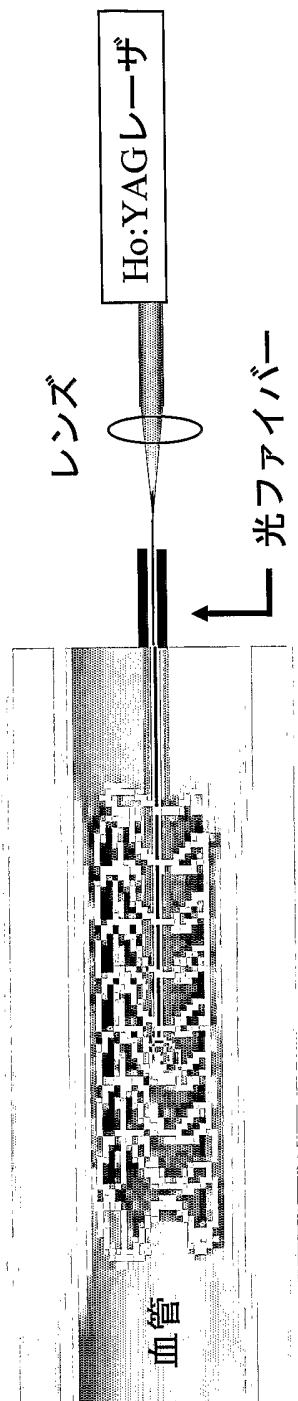


図3

図 4

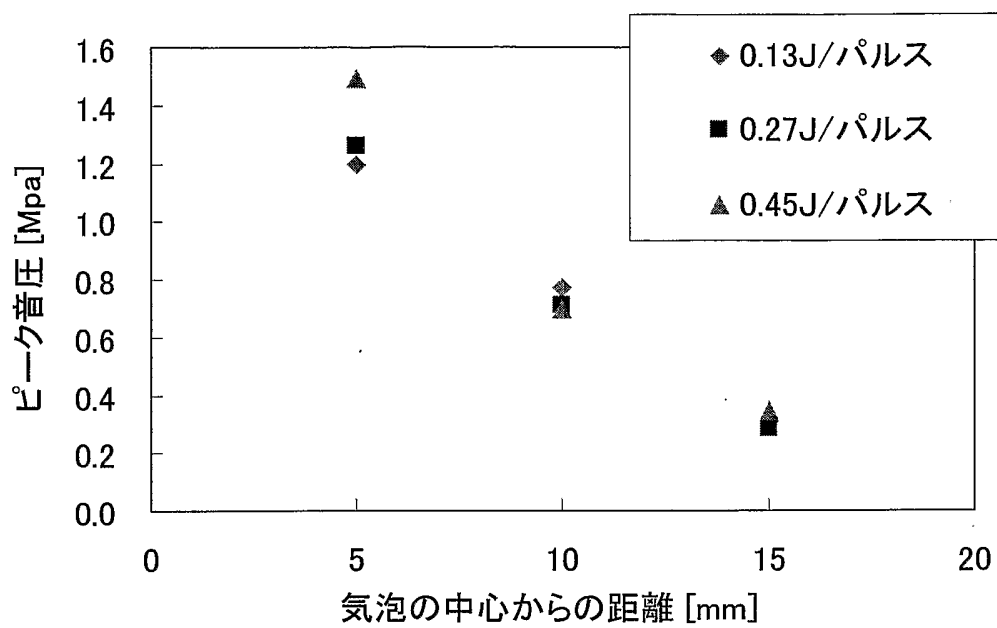


図 5

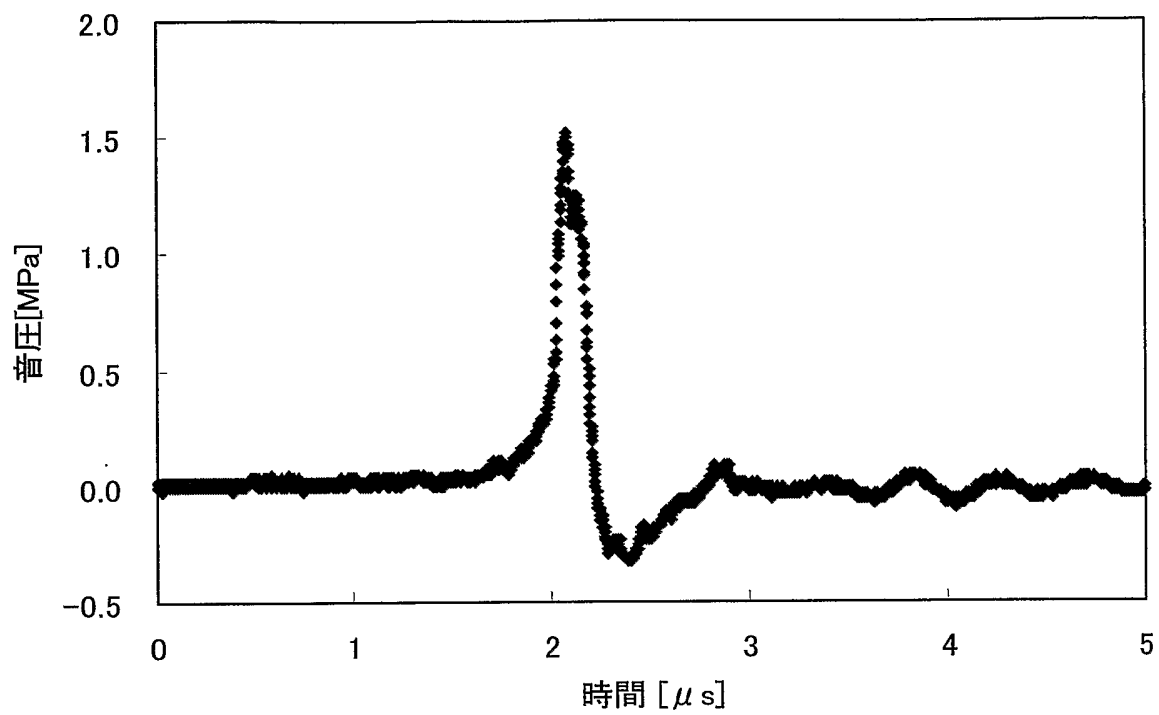


図 6

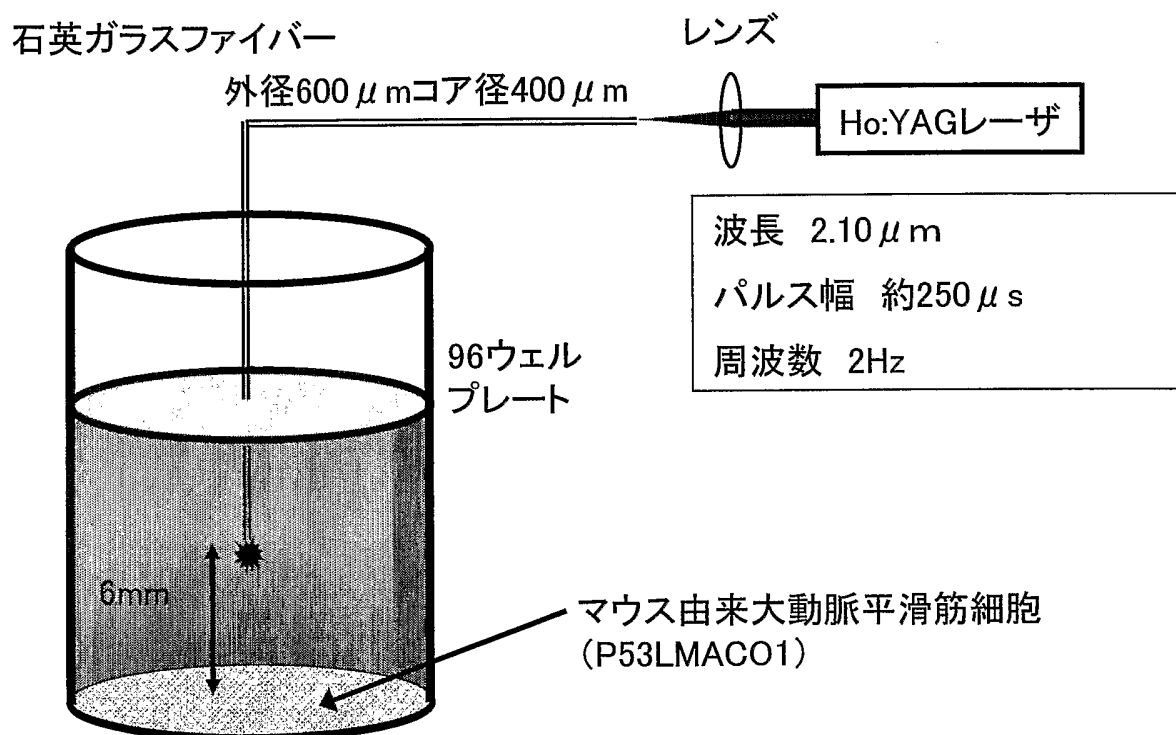


図 7

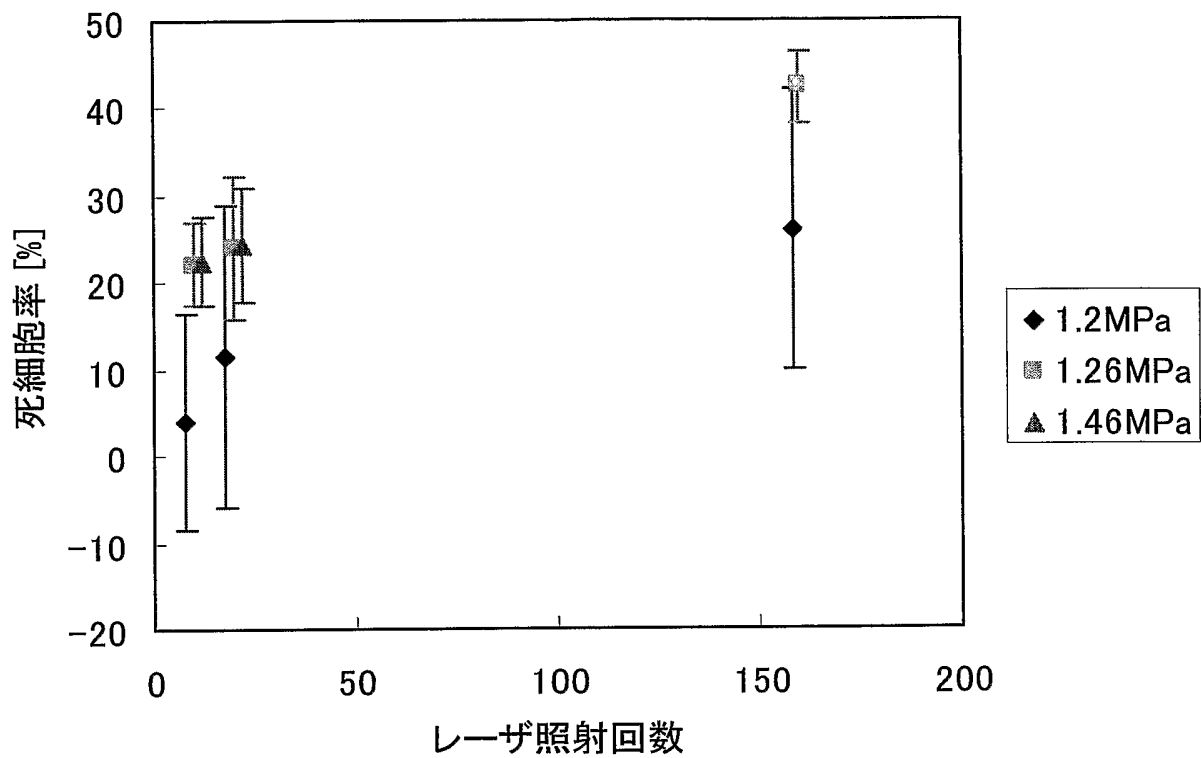


図 8

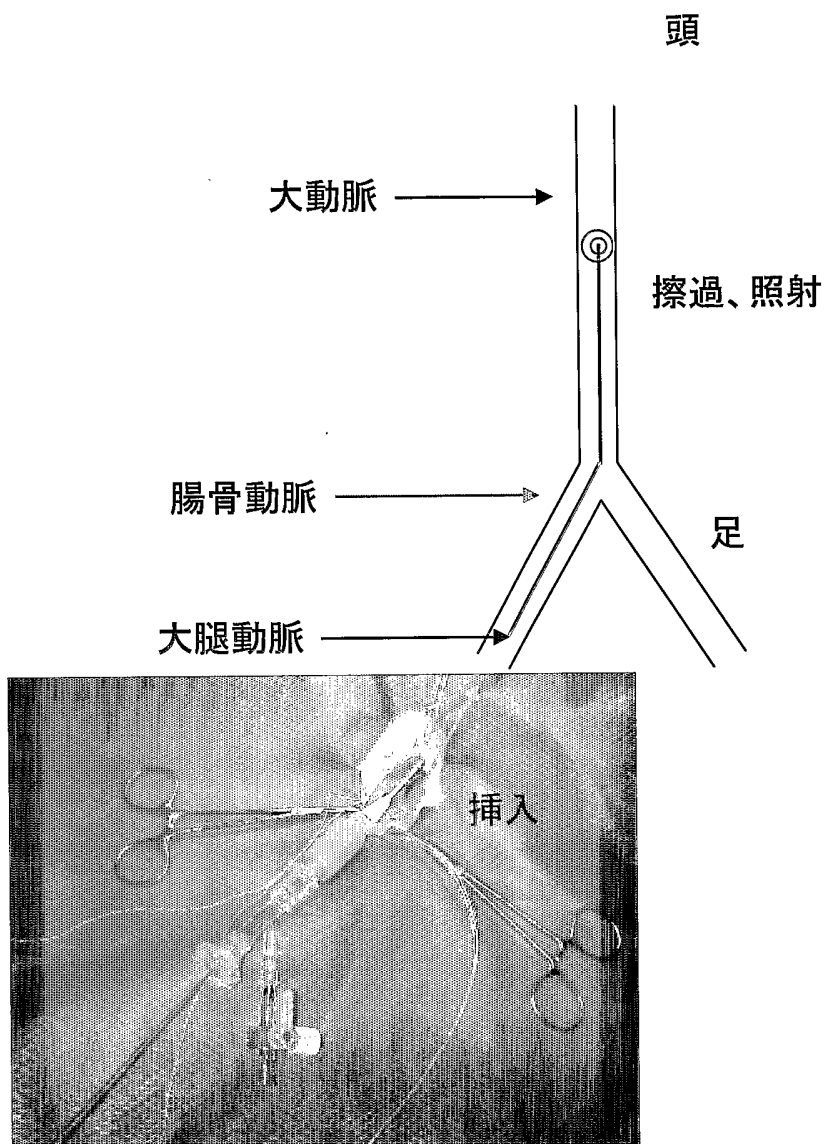


図9

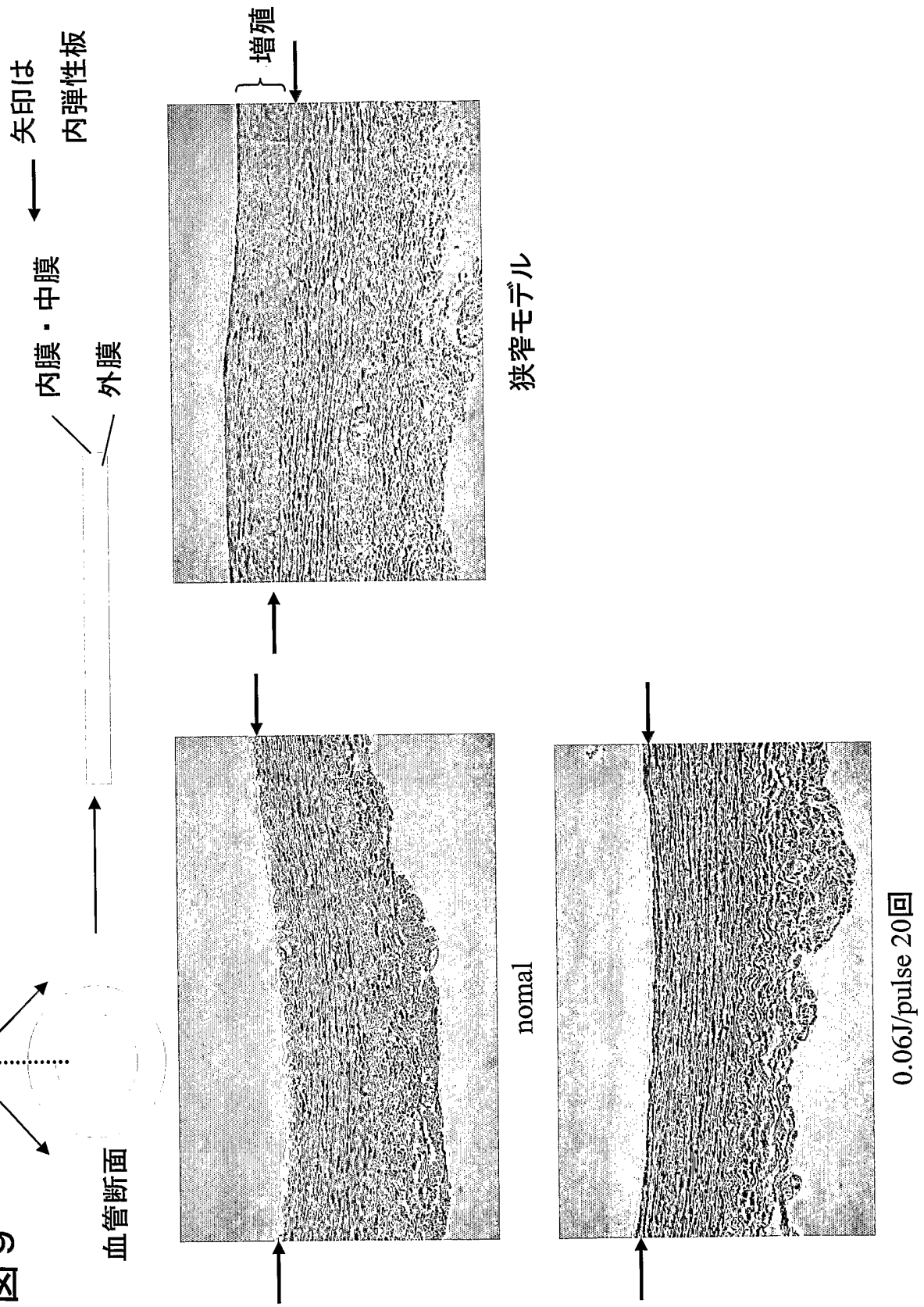


図 10

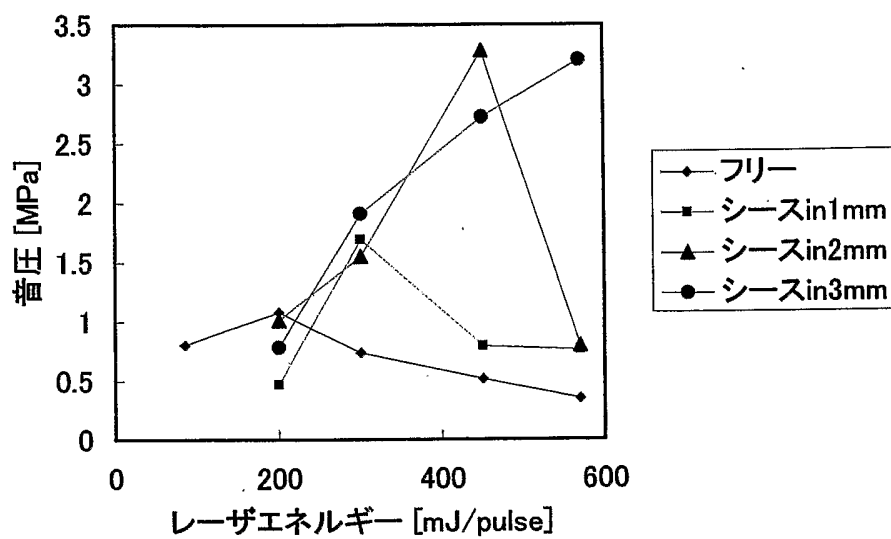
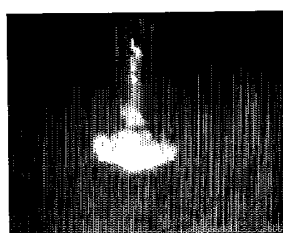


図 1 1



— 2mm

図 1 2



— 2mm

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/022505

| <p>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61N5/06(2006.01), A61M25/00(2006.01)</p> <p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p> | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|---|---|--|---|--|--|---|--|--|
| <p>B. FIELDS SEARCHED</p> <p>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61N5/06, A61M25/00</p> <p>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2006 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006</p> <p>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)</p> | | | | | | | | | | | | |
| <p>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X A</td> <td>Eriko SUGA et al., "Ho:YAG Laser Yuki Onkyo o Mochiita Sai Kyosa Yobo no Kiso Kento (2)", The Journal of Japan Society for Laser Surgery and Medicine, Vol.25, No.3, page 208, 15 October, 2004 (15.10.04), full text</td> <td>1-4, 9, 10 5-8</td> </tr> </tbody> </table> | | | Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. | X A | Eriko SUGA et al., "Ho:YAG Laser Yuki Onkyo o Mochiita Sai Kyosa Yobo no Kiso Kento (2)", The Journal of Japan Society for Laser Surgery and Medicine, Vol.25, No.3, page 208, 15 October, 2004 (15.10.04), full text | 1-4, 9, 10 5-8 | | | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. | | | | | | | | | | |
| X A | Eriko SUGA et al., "Ho:YAG Laser Yuki Onkyo o Mochiita Sai Kyosa Yobo no Kiso Kento (2)", The Journal of Japan Society for Laser Surgery and Medicine, Vol.25, No.3, page 208, 15 October, 2004 (15.10.04), full text | 1-4, 9, 10 5-8 | | | | | | | | | | |
| <p><input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.</p> | | | | | | | | | | | | |
| <p>* Special categories of cited documents:</p> <table border="0"> <tr> <td>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"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)</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td>"&" document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> </tr> </table> | | | "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance | "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 | "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date | "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 | "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) | "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 | "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means | "&" document member of the same patent family | "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance | "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 | | | | | | | | | | | |
| "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date | "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 | | | | | | | | | | | |
| "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) | "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 | | | | | | | | | | | |
| "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means | "&" document member of the same patent family | | | | | | | | | | | |
| "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | | | | | | | | | | | | |
| <p>Date of the actual completion of the international search 27 February, 2006 (27.02.06)</p> | | <p>Date of mailing of the international search report 07 March, 2006 (07.03.06)</p> | | | | | | | | | | |
| <p>Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office</p> | | <p>Authorized officer</p> | | | | | | | | | | |
| <p>Facsimile No.</p> | | <p>Telephone No.</p> | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | |
|---|---|--|------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|------------|
| A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61N5/06(2006.01), A61M25/00(2006.01) | | | | | | | | | |
| B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61N5/06, A61M25/00 | | | | | | | | | |
| 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2006年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2006年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2006年</td> </tr> </table> | | 日本国実用新案公報 | 1922-1996年 | 日本国公開実用新案公報 | 1971-2006年 | 日本国実用新案登録公報 | 1996-2006年 | 日本国登録実用新案公報 | 1994-2006年 |
| 日本国実用新案公報 | 1922-1996年 | | | | | | | | |
| 日本国公開実用新案公報 | 1971-2006年 | | | | | | | | |
| 日本国実用新案登録公報 | 1996-2006年 | | | | | | | | |
| 日本国登録実用新案公報 | 1994-2006年 | | | | | | | | |
| 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) | | | | | | | | | |
| C. 関連すると認められる文献 | | | | | | | | | |
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 | | | | | | | |
| X A | 須賀絵里子 外4名 Ho:YAG レーザー誘起音響波を用いた再狭窄予防の基礎検討 (2) 日本レーザー医学会誌 第25巻第3号 第208頁 2004. 10. 15, 全文 | 1-4, 9, 10 5-8 | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。 | | | | | | | | | |
| * 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 | | の日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献 | | | | | | | |
| 国際調査を完了した日 27. 02. 2006 | 国際調査報告の発送日 07. 03. 2006 | | | | | | | | |
| 国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 | 特許庁審査官 (権限のある職員) 中田 誠二郎 電話番号 03-3581-1101 内線 3346 | 3E 9252 | | | | | | | |