

(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2018-514292
(P2018-514292A)

(43) 公表日 平成30年6月7日(2018.6.7)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 N 5/06 (2006.01)	A 6 1 N 5/06	B 4 C 0 8 2
A 6 1 N 5/067 (2006.01)	A 6 1 N 5/067	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 45 頁)

(21) 出願番号 特願2017-556136 (P2017-556136)
 (86) (22) 出願日 平成28年4月27日 (2016. 4. 27)
 (85) 翻訳文提出日 平成29年12月18日 (2017. 12. 18)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2016/029615
 (87) 国際公開番号 W02016/176360
 (87) 国際公開日 平成28年11月3日 (2016. 11. 3)
 (31) 優先権主張番号 62/153, 426
 (32) 優先日 平成27年4月27日 (2015. 4. 27)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 62/198, 084
 (32) 優先日 平成27年7月28日 (2015. 7. 28)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 516124203
 ベネソル, インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 ワシントン 98110
 , ベインブリッジ アイランド, ラヴ
 ィーン レーン エヌイー 100, ス
 イート 310
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (74) 代理人 100181674
 弁理士 飯田 貴敏
 (74) 代理人 100181641
 弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 自己免疫疾患及び他の適応症のための標的化UVB光線療法のためのシステム及び方法

(57) 【要約】

本開示は、自己免疫疾患及び他の適応症を治療するための標的化UVB光線療法のためのシステム及び方法を対象とする。一実施形態では、光線療法システムは、光を放射するように構成された放射源を含むことができる。放射源によって放射される光の少なくとも75%が、298nm~307nmの帯域幅を有する標的波長範囲を有することができる。本光線療法システムはまた、放射源に動作可能に接続され、光線療法セッションのための線量を決定するように構成されたコントローラを含むことができる。線量は、放射源の強度と放射源の露光時間との積に対応することができ、1未満の最小紅斑量(MED)を上限とすることができる。光線療法の線量を送達することにより、自己免疫疾患を治療するために、免疫応答を刺激することができる。

【選択図】 図15

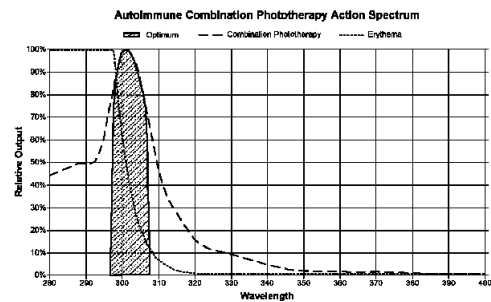


FIG. 15

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

自己免疫疾患を治療するための光線療法システムであって、
光を放射するように構成され、強度を有する放射源であって、前記放射源によって放射される光の少なくとも 75% が、298 nm ~ 307 nm の帯域幅を有する標的波長範囲を有する、放射源と、

前記放射源に動作可能に接続され、光線療法セッションのための線量を決定するように構成されたコントローラであって、前記線量は、前記放射源の強度と前記放射源の露光時間との積に等しく、前記線量は、1 未満の最小紅斑量 (MED) を上限とし、前記線量の送達の前記自己免疫疾患を治療するための免疫応答を提供する、コントローラと、を備える、光線療法システム。

10

【請求項 2】

前記放射源は、前記標的波長範囲外の UV エネルギーの実質的部分をフィルタ除去するように構成されている、請求項 1 に記載の光線療法システム。

【請求項 3】

前記放射源が、患者の皮膚の少なくとも 30% が前記放射源によって放射される光に露光されるように構成されている、請求項 1 に記載の光線療法システム。

【請求項 4】

前記放射源が低エネルギー放射源であり、治療領域の 3 cm 内に配置されるように構成されている、請求項 1 に記載の光線療法システム。

20

【請求項 5】

前記放射源が LED のアレイを含む、請求項 4 に記載の光線療法システム。

【請求項 6】

装着型基材を更に含み、
前記放射源は、前記装着型基材上に配設され、治療領域内に光を放射するように構成された複数の LED を含む、請求項 1 に記載の光線療法デバイス。

【請求項 7】

前記 LED は、前記治療領域にわたって実質的に均一な UV 放射線を放射するように構成されている、請求項 6 に記載の光線療法デバイス。

【請求項 8】

前記装着型基材上にセンサを更に備え、前記センサは、患者の皮膚に対する前記放射源の近接性を判定するように構成されている、請求項 6 に記載の光線療法デバイス。

30

【請求項 9】

皮膚の吸収、色及び/または反射を測定するように構成されたセンサを更に備え、前記コントローラは、前記センサによって測定された前記皮膚の吸収、色及び/または反射に基づいて線量を選択するように構成されている、請求項 1 に記載の光線療法デバイス。

【請求項 10】

前記放射源が、実質的に等しい強度の光を前記治療領域に放射するように構成された複数の高エネルギー放射源を含む、請求項 1 に記載の光線療法デバイス。

【請求項 11】

前記複数の高エネルギー放射源は、前記治療領域から約 10 ~ 200 cm 離れて隔置されるように構成され、前記高エネルギー放射源と前記治療領域との間の距離の変動は 50 cm 未満である、請求項 10 に記載の光線療法デバイス。

40

【請求項 12】

前記放射源が、狭帯域 UVB 源または広帯域 UVB 源のうちの少なくとも 1 つを含む、請求項 1 に記載の光線療法システム。

【請求項 13】

前記放射源の前記線量は、副腎皮質刺激ホルモン (ACTH)、メラニン細胞刺激ホルモン (MSH)、または エンドルフィン (BE) のうちの少なくとも 1 つを産生するように構成されている、請求項 1 に記載の光線療法システム。

50

【請求項 14】

前記放射源の前記線量は、シス - ウロカニン酸または DNA ピリミジン二量体のうちの少なくとも 1 つを産生するように構成されている、請求項 1 に記載の光線療法システム。

【請求項 15】

前記放射源の前記強度は、前記放射源によって放射される各波長の光の絶対測定強度と紅斑参照作用スペクトル重み付け係数との積の合計に等しい紅斑重み付け放射照度である、請求項 1 に記載の光線療法システム。

【請求項 16】

前記放射源は、
エネルギーを放射するように構成された UV 放射源と、
前記 UV 放射源の前方にあり、前記標的波長範囲外のエネルギーを除去するように構成されたフィルタと、
前記フィルタの前方にあり、実質的に均一な様式で、エネルギーを拡散するように構成されたレンズと、を含む、請求項 1 に記載の光線療法システム。

10

【請求項 17】

前記放射源は、
UV 放射源と、
前記 UV 放射源の前方にあるレンズと、を含み、前記レンズは、前記 UV 放射源に面し、前記標的波長範囲外の光を除去するように構成されたフィルタ除去部分と、前記フィルタ除去部分によって前記 UV 放射源から離れて隔置され、実質的に均一な様式でフィルタ除去された光を拡散するように構成されたレンズ効果要素と、を含む、請求項 1 に記載の光線療法システム。

20

【請求項 18】

自己免疫疾患を治療するための光線療法システムであって、
光を放射するように構成され、強度を有する放射源であって、前記放射源によって放射される光の少なくとも 75% が、298 nm ~ 307 nm の帯域幅を有する標的波長範囲を有する、放射源と、
前記放射源に動作可能に接続され、光線療法セッションのための線量を決定するように構成されたコントローラであって、前記線量は、前記放射源の強度と前記放射源の露光時間との積に等しく、前記線量は、10 未満の標準紅斑量 (SED) を上限とし、前記線量の送達で前記自己免疫疾患を治療するための免疫応答を提供する、コントローラと、を備える、光線療法システム。

30

【請求項 19】

光線療法システムにより自己免疫疾患を治療する方法であって、
ユーザの皮膚タイプを判定することと、
コントローラを介して、光線療法セッションの間に前記ユーザに送達する光線療法の線量を判定することであって、前記線量は、光線療法デバイスの放射源の強度と前記放射源の露光時間との積に等しく、前記線量は、1 未満の最小紅斑量 (MED) を上限とする、光線療法の線量を判定することと、
前記光線療法デバイスを介して、前記ユーザの治療領域に前記光線療法の線量を送達することと、を含み、前記光線療法の線量を送達することは、前記放射源から 298 ~ 307 nm の帯域幅内の 1 つ以上の標的波長範囲を有する光を放射することを含み、前記光線療法の線量の送達により、前記自己免疫疾患を治療するための免疫応答を提供する、方法。

40

【請求項 20】

前記光線療法の線量を送達することは、副腎皮質刺激ホルモン (ACTH)、メラニン細胞刺激ホルモン (MSH)、または エンドルフィン (BE) のうちの少なくとも 1 つを産生する、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

前記光線療法の線量を送達することは、シス - ウロカニン酸または DNA ピリミジン二

50

量体のうちの少なくとも1つを産生する、請求項19に記載の方法。

【請求項22】

前記ユーザの前記皮膚タイプを判定することは、センサを介して、前記ユーザの皮膚の反射、色、または吸収を測定することを含む、請求項19に記載の方法。

【請求項23】

前記放射源によって放射される各波長の光の絶対測定強度と紅斑参照作用スペクトル重み付け係数との積を合計することによって、前記放射源の前記強度を判定することを更に含む、請求項19に記載の方法。

【請求項24】

前記光線療法の線量を送達することは、複数の高エネルギー放射源から光を放射することを含み、

前記方法は、放射源から200cm未満離して前記ユーザの前記治療領域を配置することを更に含み、前記高エネルギー放射源と前記治療領域との距離変動は、50cm未満である、請求項19に記載の方法。

【請求項25】

前記光線療法の線量を送達することは、前記光線療法の線量を前記ユーザの皮膚の少なくとも30%に送達することを含む、請求項19に記載の方法。

【請求項26】

前記光線療法の線量を送達することは、装着型基材上に配設された複数の低エネルギー放射源から光を放射することを含み、

前記方法は、前記ユーザの前記治療領域を前記低強度放射源から3cm未満離れて隔置することと、前記露光時間中に前記治療領域と前記放射源との間に実質的に均一な距離を維持することと、を更に含む、請求項19に記載の方法。

【請求項27】

前記コントローラを介して、前記線量を選択するように、前記放射源の露光時間及び強度を互いに関連して調整することを更に含む、請求項19に記載の方法。

【請求項28】

前記標的波長範囲外のUVエネルギーの実質的部分をフィルタ除去することを更に含む、請求項19に記載の方法。

【請求項29】

光線療法の線量を決定することは、前記ユーザの前記皮膚タイプに基づいて、前記光線療法の線量を送達することを含む、請求項19に記載の方法。

【請求項30】

前記光線療法デバイスから離れたデータベースに前記ユーザの前記皮膚タイプを格納することと、

前記光線療法の線量を決定するために、その後の光線療法セッション中に前記ユーザの前記皮膚タイプにアクセスすることと、を更に含む、請求項19に記載の方法。

【請求項31】

前記光線療法の線量を送達することは、

前記標的波長範囲外の光を除去するために、前記放射源から放射される光をフィルタ除去することと、

実質的に均一な様式で、前記フィルタ除去された光を分布させるために、レンズにより前記フィルタ除去された光を拡散させることと、を含む、請求項19に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2015年4月27日に提出された米国仮特許出願第62/153,426号及び2015年7月28日に提出された米国仮特許出願第62/198,084号に対する優先権を主張し、これらの出願は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

10

20

30

40

50

【 0 0 0 2 】

本発明の技術は、光線療法に関し、より具体的には、U V B 光線療法に関する。

【 発明の概要 】

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 3 】

自己免疫疾患及び免疫介在疾患は、通常、身体に存在する物質及び組織に対する身体の異常な免疫応答によって定義され、その結果、健康な身体組織が破壊される。このため、身体の免疫系が誤って健康な身体組織を攻撃し、かつ破壊すると、自己免疫疾患が生じる。自己免疫疾患の種類は、80種類以上あり、より一般的なタイプとしては、多発性硬化症（「MS」）、リウマチ関節炎（「RA」）、1型糖尿病（「T1D」）、潰瘍性大腸炎（「UC」）、クローン病（「CD」）、セリアック病及び狼瘡が挙げられる。自己免疫疾患のはっきりした原因は、依然として完全に明らかになっていないが、多くの場合、遺伝要素と環境要素の両方を有すると考えられる。

10

【 0 0 0 4 】

MSは、中枢神経系の炎症、脱髄、及び軸索変性によって特徴付けられる慢性自己免疫疾患であり、脳内での及び脳と身体との間での情報の流れを破壊する。こうした消耗性疾患の治療法はなく、その原因は、U V B 太陽露光及びビタミンDなど、遺伝的感受性及び環境要因に関連がある。MSの症状は、通常、偶発的な急性再発（「攻撃」または「発赤」として公知である）期間に発現し、寛解が急変し、神経学的機能の悪化が徐々に進行する。MS患者においては、倦怠及び疼痛は、最も一般的な症状のうちの2つであるが、衰弱、しびれ感、めまい、抑うつ、認知、ならびに腸、膀胱、視力及び歩行の問題など、幅広い範囲の症状がある。

20

【 0 0 0 5 】

RAは、周囲組織及び器官に影響を及ぼす可能性のある関節の慢性全身炎症疾患である。この自己免疫疾患の原因は、依然として完全に理解されていないが、感染、太陽露光及びホルモンの変化など、環境因子と組み合わせて遺伝学と連鎖している証拠がある。主な症状は、痛み、こわばり、運動範囲の損失を有する関節である。他の症状としては、睡眠困難、胸痛、ドライアイ及び口渇、目のかゆみまたは焼けるような目の痛み、及び手または足の刺痛または焼けるような痛みを挙げることができる。

【 0 0 0 6 】

セリアック病は、幼年中期末以降あらゆる年齢の遺伝的素因により発症する小腸の自己免疫疾患である。血液サンプルを使用する研究では、人口の約1%がセリアック病を有することを示唆している。症状としては、慢性下痢、成長不全（小児において）、及び倦怠を挙げることができる。無症候性であるように見える場合もあるが、それでも、腸の変化により、栄養素、ミネラルならびに脂溶性ビタミンA、D、E及びKを吸収することができなくなる。セリアック病によって引き起こされる食物性ビタミンD吸収不良がビタミンDの欠乏及び骨ミネラル濃度の低下となることがきちんと証明されている。研究により、セリアック病及びその結果生じるビタミンDの欠乏により、骨軟化または骨粗鬆症を引き起こす可能性があることが示されている。

30

【 0 0 0 7 】

CDは、口から肛門まで胃腸管のあらゆる部分に影響を及ぼし得る炎症性腸疾患の一種であり、幅広い症状を引き起こす。CDは、主に腹痛、下痢、嘔吐、体重減少、皮膚発疹、関節炎、目の炎症、疲労、及び集中力欠如を引き起こす。CDは、先天的免疫系の機能不全の結果であると考えられ、環境因子と遺伝的素因との組み合わせにより、消化管のコントロール不可能な炎症となる。この疾患は、炭水化物及び脂肪の吸収不良により結果的に栄養失調となることが多い。ビタミンDは、脂溶性であるため、ビタミンD欠乏症は、CD患者においては生じることが多い。

40

【 0 0 0 8 】

T1Dは、炎症性自己免疫疾患であり、膵のインスリン産生細胞の破壊を引き起こし、その後、血糖及び尿中ブドウ糖が増加する。T1Dは、小児及びあらゆる年齢の成人の

50

両者を攻撃する。T1Dは、突然発症し、生涯、インスリン（注射またはポンプ）に依存し、常に、破壊的な合併症の脅威を有する。典型的な症状は、頻尿、渇きの増大、空腹感の増加及び体重減少である。

【0009】

UCは、大腸の最も内側に影響を及ぼす炎症性腸疾患であり、消化管の持続性炎症及び潰瘍を引き起こす。UCは、遺伝的素因と環境相互作用との組み合わせにより生じる免疫介在疾患である。ビタミンD吸収不良は、UC患者に多く見られ、ビタミンDの欠乏が高率で生じる。

【0010】

狼瘡は、身体の免疫系が異常に活発になり、健全な組織を攻撃し始め、その結果、炎症及び組織損傷を引き起こす自己免疫疾患の一群の分類である。現存の狼瘡の4つの主要な種類としては、全身性エリテマトーデス、円板状エリテマトーデス、薬物誘発性エリテマトーデス、及び新生児エリテマトーデスが存在する。これらのうち、全身性エリテマトーデス（「SLE」）は、最も多く見られる、深刻な形態である。この疾患は、身体のほとんどの部位に影響を及ぼし得、寛解及び再発によって特徴付けられる。狼瘡患者において見られる不十分なビタミンD/ビタミンDの欠乏が高率で発生する。

10

【0011】

ほとんどの自己免疫疾患は慢性であるが、多くの場合、治療によりコントロール可能である。自己免疫疾患は、典型的には、過敏性免疫応答が低減される免疫抑制薬の投薬により治療される。低ビタミンDは、いくつかの自己免疫疾患の発症及び重症度のリスク要因として特定されてきた。多くの場合、患者には、ビタミンDの血清濃度を上昇させることが推奨されるが、経口的補給によるビタミンDの血清濃度の上昇は、リスクを有し、こうした治療法の結果は決定的ではない。

20

【図面の簡単な説明】

【0012】

本技術の多くの態様は、以下の図面を参照することにより、より良く理解することができる。図面の構成要素は、必ずしも原寸に比例しない。むしろ、本技術の原理を明確に示すことに重点が置かれている。

【0013】

【図1】様々なタイプのUV放射デバイスの光線療法放射スペクトルを示すグラフである。

30

【図2】接触過敏症作用スペクトルを示すグラフである。

【図3】シス-ウロカニン酸作用スペクトルを示すグラフである。

【図4】生体内チミン二量体作用スペクトルを示すグラフである。

【図5】生体内腫瘍壊死因子アルファ作用スペクトルを示すグラフである。

【図6】免疫応答作用スペクトルを示すグラフである。

【図7】本技術の実施形態に従って構成された免疫応答光線療法作用スペクトルを示すグラフである。

【図8】プレビタミンD3作用スペクトルを示すグラフである。

【図9】プレビタミンD3作用スペクトル及びビタミンD3作用スペクトルを示すグラフである。

40

【図10】様々なタイプのUV放射デバイスの光線療法放射スペクトルとビタミンD3作用スペクトルを示すグラフである。

【図11】カルシトリオール作用スペクトルを示すグラフである。

【図12】紅斑作用スペクトルを示すグラフである。

【図13】UVB光線療法放射スペクトル、図7の免疫応答光線療法作用スペクトル、及び図12の紅斑作用スペクトルを示すグラフである。

【図14】ビタミンD3/カルシトリオール作用スペクトル及び図7の免疫応答光線療法作用スペクトルを示すグラフである。

【図15】本技術の実施形態に従って構成された組み合わせ自己免疫光線療法作用スペク

50

トルを示すグラフである。

【図 1 6】皮膚のタイプ、最小紅斑量 (M E D)、標準紅斑量 (S E D)、及び紅斑有効放射露光量 (E E R E) の関係を示す表である。

【図 1 7】異なるスペクトル放射照度を有する集束 U V 光線療法デバイスの光線療法セッションの皮膚タイプ依存パラメータを示す線量表である。

【図 1 8】異なるスペクトル放射照度を有する集束 U V 光線療法デバイスの光線療法セッションの皮膚タイプ依存パラメータを示す線量表である。

【図 1 9】異なるスペクトル放射照度を有する集束 U V 光線療法デバイスの光線療法セッションの皮膚タイプ依存パラメータを示す線量表である。

【図 2 0】異なるスペクトル放射照度を有する集束 U V 光線療法デバイスの光線療法セッションの皮膚タイプ依存パラメータを示す線量表である。

【図 2 1】異なるスペクトル放射照度を有する集束 U V 光線療法デバイスの光線療法セッションの皮膚タイプ依存パラメータを示す線量表である。

【図 2 2】異なるスペクトル放射照度を有する集束 U V 光線療法デバイスの光線療法セッションの皮膚タイプ依存パラメータを示す線量表である。

【図 2 3】異なるスペクトル放射照度を有する集束 U V 光線療法デバイスの光線療法セッションの皮膚タイプ依存パラメータを示す線量表である。

【図 2 4】異なるスペクトル放射照度を有する集束 U V 光線療法デバイスの光線療法セッションの皮膚タイプ依存パラメータを示す線量表である。

【図 2 5】異なるスペクトル放射照度を有する集束 U V 光線療法デバイスの光線療法セッションの皮膚タイプ依存パラメータを示す線量表である。

【図 2 6】異なるスペクトル放射照度を有する集束 U V 光線療法デバイスの光線療法セッションの皮膚タイプ依存パラメータを示す線量表である。

【図 2 7】異なるスペクトル放射照度を有する集束 U V 光線療法デバイスの光線療法セッションの皮膚タイプ依存パラメータを示す線量表である。

【図 2 8】異なるスペクトル放射照度を有する集束 U V 光線療法デバイスの光線療法セッションの皮膚タイプ依存パラメータを示す線量表である。

【図 2 9】異なるスペクトル放射照度を有する集束 U V 光線療法デバイスの光線療法セッションの皮膚タイプ依存パラメータを示す線量表である。

【図 3 0】異なるスペクトル放射照度を有する集束 U V 光線療法デバイスの光線療法セッションの皮膚タイプ依存パラメータを示す線量表である。

【図 3 1】異なるスペクトル放射照度を有する集束 U V 光線療法デバイスの光線療法セッションの皮膚タイプ依存パラメータを示す線量表である。

【図 3 2】本技術の実施形態に従って構成された集束 U V 放射線のための高エネルギー光線療法装置またはシステムの等角図である。

【図 3 3】本技術の別の実施形態に従って構成された集束 U V 放射のための低エネルギー光線療法装置またはシステムの等角図である。

【図 3 4】本技術のいくつかの実装が動作し得るデバイスの概要を示すブロック図である。

【図 3 5】本技術のいくつかの実装が動作し得る環境の概要を示すブロック図である。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 1 4 】

本技術は、特定の波長の集束 U V を提供する光線療法デバイス、システム、及び方法に関し、全 U V 露光を減少させることと同様に、免疫系の影響及びカルシトリオール産生の両方を増加または最大化することが期待されている。そのようなシステム及び方法は、自己免疫疾患のための併用光線療法の有効性を改善することができる。実施形態の多くは、自己免疫疾患を治療し、皮膚におけるビタミン D の産生を促進するためのシステム、デバイス、及び方法に関して以下に記載されるが、本明細書に記載したものに加えて、他の適用 (例えば、他の適応症の光線療法治療) 及び他の実施形態は、本技術の範囲内である。更に、本技術のいくつかの他の実施形態は、本明細書に記載されたものとは異なる構造、

10

20

30

40

50

構成要素、または手順を有することができる。したがって、当業者であれば、本技術が追加の要素を有する他の実施形態を有することができること、または図を参照して以下に示され説明されるいくつかの特徴を持たない他の実施形態を有することができることを理解するであろう。

【0015】

自己免疫疾患及び環境因子

日光露光が増えることによって、いくつかの自己免疫疾患への良い影響を有することが示されている。乾癬などの自己免疫皮膚疾患は、紫外線露光の局所及び全身免疫抑制効果により、光線療法による治療がなされてきた。日光と同様に、UVBを使用する光線療法によっても、ビタミンDが産生され得る。ヒト全身性免疫抑制及びビタミンDの産生は、
10
双方とも、波長依存性が高く、また、双方とも非常に狭いUVB波長範囲で発生すると、最も効率が高い。このピーク効率波長範囲内で集束UVBを隔離し、送達する光線療法デバイスを開発することにより、全放射を最も少なくするとともに、最大の免疫反応及びビタミンD産生を同時に生み出すことができる。この標的UVB範囲を用いる光線療法デバイスにより、身体の様々な系に影響を及ぼす自己免疫疾患の治療が可能であることが期待される。

【0016】

ゲノム規模(Genome-wide)の関連研究により、いくつかの自己免疫疾患(例えば、MS)の感受性において、遺伝成分が存在することが明らかになった。ある個体は、自己免疫状態の疾病素因の遺伝を受けられる可能性がある。しかし、これらの疾患のリスク及び重症度にも寄与する考えられる環境因子も存在する。2つの重要な環境因子は、
20
個体の寿命中(子宮内も含む)での日光露光及びビタミンDレベルである。1つの研究では、出生季節と4つの自己免疫疾患(すなわち、リウマチ様疾患、潰瘍性大腸炎、全身性エリテマトーデス及び多発性硬化症)のリスクとを比較し、妊娠中の予測されるUVB露光とビタミンDの状態との相関を調査した。この研究では、4つの全ての自己免疫疾患のリスクは、予測される第2の三半期のUVB露光及び第3の三半期ビタミンD状態が逆相関されると結論付けた。別の研究では、出生季節は、セリアック病に関連することが判明した。複数の研究により、出生月及びラチチュードがMSのリスク因子であることがわかり、紫外線露光及びその結果によるビタミンDの産生のいずれをも伴うことが示唆されている。太陽露光習慣に注目した研究では、特に、15歳前に太陽露光が多いほど、MSの発
30
現リスクが低下することがわかった。MS患者においては、太陽露光及びビタミンDの増加は、重症度、再発率及び死亡率の低下に相関する。

【0017】

ビタミンD₃

ビタミンD₃は、摂取され得る脂溶性セコステロイドであり、UVB日光に露光されたときに、主に皮膚で作られる。血清ビタミンD濃度とは、最も多くの場合、ビタミンD₃の水酸化によって肝臓で生成される前駆体ホルモンである、25-ヒドロキシビタミンD(25-OHD)の測定値である。低血清ビタミンD濃度は、いくつかの自己免疫疾患(MS、RA、CD、UC、T1D及び狼瘡など)のリスクの増大に関連がある。ビタミンD受容体に注目した遺伝子研究では、ビタミンDとMS、CD、UC、RA、狼瘡、セリアック病及びT1Dと相関させた。妊娠中、母体ビタミンDが増加することにより、産児のMS及びT1Dの発現リスクが低下することが判明した。小児期及び青年期のビタミンDの増加は、MSの予防に有効であることも見出された。MS患者においては、ビタミンDの高濃度は、より低い再発率、身体障害、疾患の進行、抑うつ症状及び長期記憶と関連がある。T1D患者では、ビタミンD状態がより高いことで、インスリンの必要量を低減させ得る。低ビタミンD状態は、RA、UCまたは狼瘡患者の疾患活動性及び重症度と関連がある。

【0018】

ヒトは、ビタミンDのほとんどを皮膚の生成から受取るため、血清ビタミンD濃度は、主に、太陽露光及び内因性ビタミンDの測定値であり、摂取されたサプリメントまたは食
40
50

糧源ではない。これは、脂肪吸収不良を引き起こすCD、UCまたはセリアック病の患者においては、特に事実である。CD患者による研究では、ビタミンD状態が、太陽露光に関連があり、食事による補給は血清濃度の上昇には不適切であることが示されている。ビタミンDの補給（例えば、経口的補給）を用いるいくつかの介入研究では、MSの病理学の臨床的尺度に良い影響を有することが示された。しかし、他の研究では、過量リスクを考慮すると、MSの治療としての消化によるビタミンDの補給は、決定的なものではなく、おそらく、賢明でないと結論付けた。CD、UC及びセリアック病などの炎症性疾患によって生じる脂肪吸収不良患者にとって、皮膚でのビタミンD合成は、最も生物学的に利用可能なビタミンD源である。過量リスク及び吸収不良状態を考慮すると、皮膚でのビタミンD生成は、ビタミンD（例えば、消化されたサプリメントではなく）に関連付けられる自己免疫疾患の予防及び治療にとって、最も有用な送達形態であることが予測される。

10

【0019】

ビタミンDの過量または中毒は、補給形態を介してのみ生じる可能性がある。皮膚におけるビタミンDの内因性生成は、過量が不可能であるか、または過量が少なくともまったく起こりそうにないことが判明している調節プロセスによって制御される。ビタミンD中毒の臨床徴候は、異なる系から生じる以下の症状を挙げることができる：悪心嘔吐、食欲不振、腹痛、便秘；多飲、多尿、脱水症、腎結石症、腎石灰化症、腎原発性尿崩症、慢性間質性腎炎、急性及び慢性腎不全；緊張低下、感覚異常症、錯乱状態、発作、無関心、昏睡；不整脈、徐脈、高血圧、心筋症；筋力低下、石灰沈着、骨粗鬆症；ならびに結膜石灰沈着。ビタミンD中毒のほとんどの症状は、補給を中止することによって、逆転することができるが、腎障害は一部のみが可逆性である。高用量コレカルシフェロールをMS患者に処方することは一般的な方法であるが、医師は高用量のコレカルシフェロール及びカルシウムの双方により治療される患者の高カルシウム血症の可能性に注意する必要がある。更にまた、MSの拡大症状は、ビタミンD過量と類似しており、このことが、医師が適切な診断を行うことをより困難にしている。胃腸有害事象は、患者におけるビタミンD補給に関する最も頻度の高い副作用である。皮膚でのビタミンD生成は、血清ビタミンD濃度を最適化するために最も有用な送達形態であり、かつ、補給に関連付けられる有害事象を防止する。

20

【0020】

カルシトリオール

ヒトの身体内で最も豊富なビタミンD代謝物は、25-ヒドロキシビタミンD（25-OHD）であるが、これは、生物学的に不活性であり、かつ、カルシトリオールと称されるビタミンDの活性体になるために付加的なヒドロキシル化を必要とする。これは、生物活性代謝物であり、ほとんどの生物学的効果が、ビタミンD受容体との結合を通して免疫システムを含む身体全体に媒介される。インビトロ及びインビボ動物モデルでの実験的研究により、カルシトリオールと免疫系との相互作用を更に明らかにした。これらの研究から得られた証拠により、カルシトリオールが更なる抗炎症免疫応答へ、特に、増強制御性T細胞機能への転換を媒介するモデルが強固に裏付けられる。研究により、MS患者は、健常対照者より低い25-OHD及びカルシトリオール濃度を有することが明らかになった。実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）は、ヒト疾患MS向けの標準動物モデルとして科学者によって使われる自己免疫疾患である。EAEモデルを使用したいくつかの研究により、カルシトリオールにより、疾患の発現の予防、進行の遮断が可能であり、かつ疾患の逆転さえ可能であることが明らかになった。実験的研究は、RAにおいては、カルシトリオールにより、関節破壊の予防または低減が可能であることを示した。外来性のカルシトリオール投与は、高カルシウム血症を急速に引き起こすおそれがあることから、内因性皮膚生成が、カルシトリオールに関連付けられる自己免疫疾患の予防及び治療用の最も有用な送達形態である。

30

40

【0021】

紫外線露光

低ビタミンD₃濃度は、ヒト自己免疫疾患の罹患率の上昇及び進行の増大と関連がある

50

が、ビタミンD₃の補給による利益は、決定的なものではなかった。母集団研究では、経口消費よりも、太陽露光が血清ビタミンD濃度に大きく寄与することが繰り返し示された。ヒトは、皮膚へのUVB日光の露光を介して、ビタミンD₃の大部分を得ることから、血液検査においては、単離25-OHDよりも、ビタミンD濃度がこれまでの太陽露光の尺度である。太陽露光が、ビタミンDとともにいくつかのホルモン及びペプチドを生成する全身性免疫応答を引き起こす。ビタミンD依存経路及びビタミンD非依存経路はいずれも、自己免疫疾患を制御する際にある役割を果たす免疫のUVB誘発全身性免疫抑制機構に關与していた。インビボヒト研究においては、UVB光が、皮膚派生樹枝状細胞及び調節性T細胞の誘導により、全身性自己免疫を弱める全身性免疫反応を引き起こすことが示された。これらの研究では、具体的には、自己免疫皮膚病学的障害及びMSの両者における免疫系のUVB誘発機構及び抗炎症性平衡を明らかにした。

10

【0022】

UVBがビタミンD非依存自己免疫疾患に良い影響を有することを示したいくつかの研究もある。1つの研究では、多発性硬化症重症度スコア(「MSSS」)は、ビタミンD消費よりも、頻繁な日光露光とのより強い逆相関を有することを見出した。同様に、MSにおける神経変性のMRI度は、夏太陽露光に依存しない25-OHD測定値に関連する。1つの研究では、小児の低太陽露光は、T1Dの2倍の上昇と関連があることが判明した。季節変動及び太陽露光時間はいずれも、RA患者での疾患活動性と相関する。太陽露光時間は、CDにおける疾患活動性の発生率及び重症度と逆相関する。MS患者の別の研究では、25-OHD濃度よりも、報告されている太陽露光レベルが高いことが、より少ない抑うつ症状及び倦怠度と関連することが示された。科学者らは、MSのEAE動物モデルを使用して、UVB光により、ビタミンD非依存性疾患の予防及び抑制が可能であることを見出した。

20

【0023】

光産物

光化学反応から作られる物質は、周知の光産物である。ヒト皮膚が日光に露光されると、いくつかのホルモン及びペプチドを生成する。ビタミンDは、一般的には、ヒトが太陽光露光から受ける、最も認識されている健康効果であり、かつ、ヒトの身体への全身影響を有する多くの重要な光産物のうちのわずかな1つである。光産物である副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)、メラニン細胞刺激ホルモン(MSH)及びエンドルフィン(BE)は、自己免疫疾患に対して特に良い影響を有し、かつ、その全てがビタミンD₃と同じUVB範囲内で生成される。

30

【0024】

副腎皮質刺激ホルモン(「ACTH」)は、UVB日光スペクトルの照射を受けるとき、下垂体によってならびに皮膚のメラノサイト及びケラチノサイトによって分泌されるペプチドホルモンである。その主要効果は、コルチコステロイドの自然産生及び放出を増加させることである。ACTHは、全身にわたって炎症を低下させる強力な抗炎症剤であることが数十年の間に確認された。更に、ACTHは、感染症及び異物の両方に対する身体の一次防御である、白血球の細胞活動を変化させることによって、免疫系の重要な調整器として作用する。ACTHの抗炎症性質は、痛風(急性炎症性関節炎)治療法の好ましい選択肢となった。抗炎症剤と免疫調節器とを組み合わせることにより、ACTHは、MSの急性再発の確立された治療法、及びRA関連の治療的研究の標的となった。

40

【0025】

メラニン細胞刺激ホルモン(MSH)は、UVB日光スペクトルに露光されるとき、下垂体によってならびに皮膚のメラノサイト及びケラチノサイトによって分泌されるペプチドホルモンである。研究により、MSHの増加により食欲を低下させ、かつ、インスリンに対する感応性の上昇により、代謝に良い影響を及ぼし得ることが示された。MSHは、炎症及び感染に対するヒト身体免疫応答の一部である。このホルモンが免疫系の調節を補助し、抗炎症剤、解熱剤、及び抗菌剤の性質を有する。いくつかの研究により、自己免疫疾患の実験動物モデルにおいてMSHが抗炎症活性を呈することが判明した。これらの研

50

究により、MSHにより狼瘡、MS、糖尿病、関節炎及びUCにおいて、疾患活動性及び罹患率を改善できることが示された。

【0026】

エンドルフィン(「BE」)は、自然生成オピオイド神経ペプチドであり、体内の、モルヒネによって活性化される同じ受容体と結合する神経系内のニューロンによって生成される。自然生成BEは、モルヒネより少なくとも17倍より強力であり、これは、身体におけるわずかな増加であっても、重大な効果を有し得ることを意味する。BEの生成は、炎症に対する免疫応答の一部である。このように、BEの内因性生成は、MS、RA、UC、狼瘡及びクローン病などの自己免疫状態での炎症性疼痛管理に重要であり得る。いくつかの研究では、BEが、MS及びコラーゲン誘発関節炎に良い抗炎症免疫抑制性効果を有することを明らかにした。

10

【0027】

BEは、アミノ酸前駆体プロオピオメラノコルチンによって皮膚で生成する。UV(日光の可視スペクトルでない)が、皮膚でのBEの生成及び皮膚からのBEの放出を引き起こす。更に、研究により、UVBスペクトルは、皮膚から放出されてBEが生成される時点で、UVAスペクトルより、はるかに効率的であることが明らかになった。特定の研究では、オピオイド依存の治療に使用される薬剤によりBEがブロックされることにより、頻回に日焼けする場合及び太陽スペクトルに露光されるマウスにおける離脱症状さえも誘発されることが示された。このため、日光からのBEの生成は、MS患者におけるより少ない抑うつ症状及び倦怠への主要な寄与因子となることが期待される。

20

【0028】

光線療法治療

乾癬及びアトピー性皮膚炎(湿疹)などの自己免疫性皮膚疾患は、紫外線光線療法による治療が行われてきた。多くの皮膚疾患は皮膚免疫系の機能不全によって引き起こされるため、このような状態への光線療法の有効性は、紫外線光の局所及び全身免疫系の影響に起因する。光線療法は、全ての自己免疫関連皮膚疾患に関して、有効であり、かつ一般的な治療の選択肢である。

【0029】

この治療の有効性に寄与するいくつかの局所及び全身の免疫調節生物学的機構が存在する。機能不全の過活動免疫応答を抑制するために、光線療法により、全身でヘルパーT細胞由来サイトカインプロファイルが変更されることが示されている。全身UVA及び/またはUVB照射は、全身免疫抑制をもたらす、免疫機能回復のための有効なツールであると考えられる、シス-ウロカニン酸及びDNAピリミジン二量体の産生を引き起こす。紫外線光線療法は、乾癬、アトピー性皮膚炎、白斑、慢性じんま疹、扁平苔癬、皮膚T細胞リンパ腫、苔癬状ひこう疹、類乾癬、バラ色ひこう疹、掻痒症、脂漏性皮膚炎、光線痒疹及び円形脱毛症を含む、様々な自己免疫性皮膚疾患を治療するために使用されてきた。UV光線療法による免疫応答を考慮する場合は局所のみでなく、身体の他の系における全身の自己免疫状態が、皮膚内で作用する同一または類似の免疫調節生物学的機構に応答することが期待される。UVBを用いる光線療法により、ビタミンD3及びカルシトリオールを産生し、ならびに、ACTH、MSH及びBEの産生を引き起こす免疫応答を開始することができ、これらの全ては、いくつかの非皮膚自己免疫状態への良い影響を有することが示されている。

30

40

【0030】

光線療法源

様々な波長での紫外線露光は、自己免疫性皮膚疾患への有益な影響を有することが見出されている。多くの光線療法デバイスは、以下の様々な波長の組み合わせを用いて、紫外線放射の制御された送達を提供するために、作製された：広帯域UVB(280~320nm)；狭帯域UVB(311~313nm)；エキシマーレーザ(308nm)；UVA(340~400nm)；及びソラレン併用UVA(PUVA)。それぞれの技術は異なるUV光のスペクトルを提供するが、全て同じ免疫抑制原則で作用する。全身性免疫抑

50

制は、広帯域UVB (BB - UVB)、狭帯域UVB (NB - UVB) 及びPUVAにより達成されることが示されている。PUVAでは、光増感剤としてソラレンを使用し、その後UVA露光を行う。エキシマランプ、UVAデバイス、広帯域UVBデバイス、及び狭帯域UVBデバイス用のスペクトル解析を図1に示す。図32及び図33を参照して以下に更に詳細に説明するように、これらの光線療法用放射源は、光線療法用デバイス及びシステムに組み込むことができる。

【0031】

免疫応答作用スペクトル

作用スペクトルは、プロットさせた生理学的活動と光の波長との比率である。これにより、光の波長は、光化学反応を生み出す際に、最も効果的であることがわかる。作用スペクトルは、同量の放射密度(光子の数)を用いて、光の各波長に対する特定の生物学応答を測定することによって、構築される。この結果は、相対的スケールを用いて提示され、100%の波長応答測定値は、1つの光子当たりの最大生物学的応答を示し、別の波長で50%であると、同じ生物学的応答を得るためには、2倍の数の光子が必要となる。ビタミンDの作製、カルシトリオール合成ならびにACTH、MSH及びBEの産生をもたらす全身性免疫応答の生理学的活動は、全て波長依存性が高い。このため、作用スペクトルを使用することで、1光子当たりの最大の効果を提供し得る光の波長を測定でき、かつ、自己免疫状態の標的UVB光線療法治療に関して、有効性を最大化するための誘導を提供できる。

10

【0032】

皮膚のUVB露光に対する全身性免疫応答のいくつかの指標に関して、相対的波長(すなわち、作用スペクトル)の有効性が測定された。例えば、図2には、接触過敏症の全身抑制誘導における生体内作用スペクトル(全身免疫変化の尺度)を示す。

20

【0033】

シス-ウロカニン酸は日光に誘発される全身免疫抑制因子であり、UC及びMSに良い影響を有することが明らかになっている。図3は、ヒト皮膚におけるシス-ウロカニン酸産生の作用スペクトルを示し、290nm~310nmのUVBスペクトル域にピークを示す。

【0034】

紫外線光は、ピリミジン二量体と(6-4)光産物の形で、直接DNA損傷を引き起こし、ケラチノサイトのアポトーシスを誘発する。これにより、抗酸化DNA修復酵素、ならびに全身免疫抑制が活性化される。DNA中のチミン二量体及び(6-4)光産物を形成するための生体外作用スペクトルは、260nm付近にピークを示す。しかしながら、表皮チミン二量体形成の生体作用スペクトルは、全ての皮膚層に対して300nmにてピークを示す。より長いピーク波長は、300nmより短いUV波長の表皮透過の有意な減少によって引き起こされると考えられている。図4は、研究で試験した全ての皮膚層の二量体形成に基づく平均生体内チミン二量体作用スペクトルを示す。

30

【0035】

腫瘍壊死因子(TNF)アルファは、抗炎症反応に有利なUV露光後の皮膚に見られるサイトカインプロファイル変化の重要な開始剤であることが判明している。UVBによりTNF血清濃度を上昇させることができ、これによって、全免疫系に影響を及ぼすことが示された。図5は、腫瘍壊死因子の生体内産生の作用スペクトルを示す。

40

【0036】

図6のグラフに示すとおり、抗炎症性免疫抑制に有利な全身性免疫応答の作用スペクトルは、全て、ほぼ300nmにピークを有する。

【0037】

全身性免疫応答の複数の確立された作用スペクトルの発現を一体化するために、図7のグラフを作成し、自己免疫疾患の免疫応答治療の単一の作用スペクトルを示した。この単一作用スペクトルは、放射照度の各波長における、接触過敏症の抑制、シス-ウロカニン酸産生、全皮膚層チミン二量体形成、及び腫瘍壊死因子アルファ産生の平均有効性を表す

50

。得られた組み合わせ作用スペクトルは、光線療法治療当たりの総放射照度を最小にして、免疫媒介疾患の治療に必要な全身免疫応答の誘発に最も有効な光の波長を示す。

【0038】

ビタミンD₃

ヒト皮膚がUVB光(280nm~315nm)に露光されると、7-デヒドロコレステロール(7-DHC)がプレビタミンD₃に変換される(産生を調節する2つの他の生物学的に不活性な光産物と同様)。プレビタミンD₃は、皮膚内でビタミンD₃に変換され、数日間経過すると血流に移される。これらの内部制御は、2週間以上持続する、肝臓へのビタミンD₃の慎重に調節された、緩徐で一定の細流をもたらす。肝臓に到達した後、ビタミンD₃は、活性プロステロイドホルモンカルシトリオールになるために、2つの代謝変換(肝臓における25-ヒドロキシル化、次いで腎臓における1アルファヒドロキシル化)を必要とする。図8は、ヒト皮膚における7-DHCのプレビタミンD₃への変換のための単色UV作用スペクトルを示し、また、297~298nmで生じるピーク合成を示す。同じデータが国際照明委員会(CIE)によって更に定義され、拡張された。

10

【0039】

UVの治療線量に露光されたヒト皮膚同等物を用いてビタミンD₃作用スペクトルを構築し、302nmにピークを示した。プレビタミンD₃作用スペクトルとビタミンD₃作用スペクトルとの比較を図9に示す。

【0040】

図10では、ビタミンD₃作用スペクトルと光線療法(BB-UVB、NB-UVB、UVA、日焼け)の4つの一般的な形態のスペクトル分析を比較し、各光線療法技術がビタミンD₃を産生するにあたって異なる傾向を有することが示されている。実際、UVAスペクトルがプレビタミンD₃作用スペクトルの外側にあるので、UVBを用いる光線療法のみが血清ビタミンD濃度への有意な変化を産生し得る。更に、BB-UVBのより大きなエネルギー量がプレビタミンD₃作用スペクトルの最も有効な範囲内にあるので、BB-UVBはNB-UVBよりも多くのビタミンDを産生する。しかしながら、現在の光線療法技術のいずれも、ビタミンD₃産生を最適化するものはない。

20

【0041】

皮膚のカルシトリオール産生

皮膚合成または食事摂取からのビタミンDは順次、肝臓で25-ヒドロキシビタミンD₃に、次いで腎臓でカルシトリオールに変換される。しかしながら、この内部プロセスに加えて、カルシトリオールはUVBに露光されたヒトの皮膚で直接産生されることが示されている。皮膚におけるカルシトリオールの光産物は、ビタミンD₃と同様に波長に対して非常に敏感であり、研究では300nm~305nmの最大形成が示されている。実際、皮膚におけるビタミンD₃光産物の量は、皮膚におけるその後のカルシトリオールの変換量を直接決定する。ビタミンD₃作用スペクトルを構築した同じ研究でも、その後のカルシトリオール産生の作用スペクトルが同一であると結論付けられた(図11)。

30

【0042】

光線療法のためにUVB源として一般的に使用されるマサチューセッツ州アンドーバーのPhilips製の狭帯域TL-01ランプは、約311nmの最大スペクトル放射照度を有する。図11に示すように、TL-01 NB-UVBランプのスペクトル曲線はカルシトリオール作用スペクトルとほとんど重ならない。したがって、TL-01ランプでは少量のカルシトリオールを産生することができるが、300nm(±2.5nm)のUVBエネルギーは、カルシトリオールの産生において著しくより有効である(例えば、38倍有効である)ことが明らかになっている。

40

【0043】

紅斑&MED

紅斑は、皮膚損傷、感染、または炎症で起こる血流の増加によって引き起こされる皮膚の赤みである。UV露光によって引き起こされる紅斑は、一般に日焼けと呼ばれる。CIE(ISO17166:1999)によって発表された国際的に認められた標準である、

50

紅斑参照作用スペクトル及び標準紅斑量 (SED) が、250 nm ~ 400 nm の個々の波長に対する紅斑応答を判定するために使用される。紅斑のCIE作用スペクトルが、光線療法治療に使用されるUV源からのスペクトル放射照度出力の重み付け係数として使用される。図12に示すように、紅斑作用スペクトルは、250 nm ~ 298 nm の一定の最大値を有し、298 nm ~ 325 nm で急速に低下し、その後、ゆっくりと着実に低下する。

【0044】

光線療法治療に使用される標準紫外線線量は、所与の光源における個々の患者の最小紅斑量 (MED) に基づいている。24時間以内に皮膚にわずかなピンク色の着色を生じるのに必要な紅斑重み付けUV線量は、1MEDと呼ばれる。UV放射線に対する皮膚の紅斑反応は、メラニン含有量によって判定される体質的な皮膚色と関連する。より暗い皮膚色を有する個体は、より多くのメラニンがUVB光子を吸収する。したがって、暗い皮膚は標準MED線量を達成するために、明るい皮膚よりも多くの紅斑重み付けUVを必要とする。歴史的に、光線療法の適用では、患者の体質的皮膚色を6つのクラスの1つに置くフィッツパトリック皮膚タイプ分類システムを使用している。フィッツパトリックシステムによれば、皮膚タイプ1は最も皮膚色が明るく (最低のメラニン含有量)、皮膚タイプ6は最も皮膚色が暗い (最高のメラニン含有量)。

10

【0045】

各波長の紅斑と免疫応答の関係は、自己免疫光線療法治療のための最も有効なUV源を判定するために重要であり得る。具体的には、UV源のスペクトル放射照度は、紅斑と免疫応答との比が1未満の波長の範囲のエネルギーを送達すべきである。したがって、298 nm より短い波長のUVエネルギーを送達すると、紅斑は一定の最大値のままであるが、波長が最大免疫応答 (例えば、図7に示す約300 nm) 未満のレベルに低下するので、徐々に治療効果が低下する。図13は、狭帯域UVB (NB-UVB) からのスペクトルエネルギーの大部分が、1未満の紅斑/免疫応答比であることを示し、一方で、広帯域UVB (BB-UVB) は、免疫応答よりも紅斑に寄与する有意なエネルギーを含む (図14の斜線部分を参照)。したがって、図14は、BB-UVB よりむしろNB-UVBを使用する標準MED治療につき、より大きな免疫応答を有するより多くの全UVエネルギーが送達され得ることを示す。その結果、NB-UVBは、BB-UVBよりも乾癬の治療においてより有効であることが見出された。

20

30

【0046】

組み合わせ作用スペクトル

紅斑、プレビタミンD₃、ビタミンD₃、カルシトリオール、及びいくつかの免疫応答作用スペクトルが画定されており、図に示すように、互いに非常に類似している。図14では、ビタミンD₃/カルシトリオール光産物の作用スペクトルを、紅斑作用スペクトル及び複数の免疫応答スペクトル (すなわち、図7の免疫応答治療作用スペクトル) から構成された作用スペクトルと比較して示す。

【0047】

図15は、図9及び11のビタミンD₃/カルシトリオール作用スペクトルの平均ならびに従来構築されていた図7の免疫応答作用スペクトルを含む「組み合わせ光線療法作用スペクトル」を示す。この組み合わせ作用スペクトルは、皮膚における免疫応答及びビタミンD₃/カルシトリオール産生の両方についての最大有効性を表す。UVスペクトルを単離し、皮膚に送達するデバイスは、図15の作用スペクトル下でカルシトリオール産生及び免疫応答を最大化し、最も有効な自己免疫疾患光線療法治療を提供することが期待される。図15に示すように、最大の光線療法有効性の最適な波長範囲は、298 nm ~ 307 nm であり、298 nm より短い波長または307 nm より長い波長で最小のUVエネルギーである。したがって、図32及び図33を参照して以下に更に詳細に説明するような、298 nm ~ 307 nm の波長範囲内で全UV出力の75%を超える光線療法デバイスは、皮膚疾患の治療に最も効果的で安全であると期待されている。

40

【0048】

50

治療線量

光線療法の線量は、光源の強度（または放射照度）とその光源への露光時間との積（線量 = 強度 × 時間）として記述することができる。したがって、所望の線量は、放射源の強度及び/または露光時間を増加または減少させることによって達成することができる。線量は、強度（または放射照度）がミリワット/平方センチメートル (mW/cm^2) で表される場合、ミリジュール/平方センチメートル (mJ/cm^2) で表すことができ、時間は秒で表す。以下に更に詳細に説明するように、光線療法の適用において、特定の放射源のための強度及び線量の計算ならびに患者に対する源の構成に、いくつかの追加の要因が影響を及ぼす可能性がある。

【0049】

線量ならびに光線療法システム及びデバイスの選択された実施形態

皮膚の治療領域に実質的に一様なエネルギー分布を提供するシステムを用いて、光線療法を皮膚に送達させることができ、光線療法が適用される均一性は、光線療法セッション中に送達される線量レベルに影響を与え得る。より具体的には、治療領域全体に送達される線量は、皮膚のいずれか1つの領域に適用される最大線量レベルによって制限される。例えば、治療領域が 100cm^2 であり、治療領域に光線療法を送達するために使用される光線療法システムが、治療領域の 10cm^2 に他の 90cm^2 に適用される強度の2倍の強度に露光する不均一なエネルギー分布を有するとすると、治療領域全体の線量は、 10cm^2 の治療領域に適用できる最大線量によって制限される。これにより、治療領域 90cm^2 が最大または所望の線量の半分に露光される。したがって、より均一な放射線を放射する光線療法システムは、治療有効性を高めることが期待される。

【0050】

様々な機構を使用して、相対的均一性を有する皮膚への光源または光源システムの放射照度を、放射及び適用し得る。ある種の実施形態において、光線療法デバイスは、患者の治療領域に近接近して（例えば、 3cm 以下）配置することができる1つ以上の低エネルギー放射源（例えば、 3ワット 以下）を含む。これにより、光線療法を選択的かつ拡張可能な治療領域に送達することが可能になる。他の実施形態では、光線療法デバイスは、放射源から放射されたエネルギーの分布を可能にするために、患者の治療領域から十分に離れた距離（例えば、 10cm 以上）だけ隔置された1つ以上の高エネルギー放射源（例えば、 25ワット 以上）を含む。例えば、放射源は、放射源に近い位置において強度の不均一な分布（例えば、放射パターンの中心でより高い強度）を有する放射パターンを有し得るが、放射源から更に隔置されたときに、放射源が放射線強度の実質的に均一な分布を提供するため光を外側に分布させる。本実施形態では、光線療法は、大きな治療領域（例えば、 100cm^2 以上）にわたって適用することができる。

【0051】

低エネルギー光線療法システムは、比較的単色の波長放射を有する1つ以上の小さな放射源を備えることができる。これらの放射源は、別のフィルタ除去方法（例えば、コーティング）を必要とせず、しっかりとバックされたアレイで組み立てることができるように構成することができる。例えば、放射源は、発光ダイオード（LED）であってもよい。放射源としてLEDを使用する光線療法システムにおいては、LEDは、自己免疫疾患、皮膚疾患、ビタミンD光線療法、及び/または他の適応症の光線療法治療に好適な小帯域（例えば、帯域 10nm ）内で放射されるほとんどの光エネルギーを用いて、特定の波長標的で放射線を放射するように構成され得る。例えば、LEDの波長は、図1～図16に関して上述した方法を使用して選択することができる。特定の実施形態では、LEDは、 $298\text{nm} \sim 307\text{nm}$ の波長を放射することができる。他の実施形態では、LEDは、 $295\text{nm} \sim 310\text{nm}$ の範囲の波長で1つ以上の異なる波長を有することができる。個々のLEDは、放射された光を表面領域にわたって少なくとも実質的に均一に拡散するか、または別の方法で広げる1つ以上のレンズまたは他の特徴を備えることもできる。個々のLEDレンズに加えて、または代替として、より大きなレンズを使用することができ、複数のLEDにわたって放射の均一性を高めるために、複数のLEDに定置することがで

10

20

30

40

50

きる。様々な実施形態では、光線療法システムのLEDは、50以上のLEDのアレイのようなしっかりとパックされたアレイに配設される。LEDアレイの強度は、アレイ及び関連する構成要素の様々なパラメータを調整することによって選択することができる。例えば、LEDアレイの強度は、LEDに送達される入力エネルギーを増加させること（例えば、電源またはそれに対する制御を変更することによって）、単位領域当たりのLEDの量を増加させること、LEDと患者の治療領域の距離を減少させること（例えば、0～3cm）、LED上のレンズ（単数または複数）の光拡散の程度を減少させること、及び/または放射強度に影響を及ぼすLEDアレイの他の機能を変更すること、によって増加する。逆に、LEDアレイの強度は、LEDに送達されるエネルギーレベルを減少させること、単位領域当たりのLEDの量を減少させること、LEDと患者の治療領域との間の距離を増加させること、LEDへのレンズ（単数または複数）の光拡散の程度を増加させること、及び/または放射強度に影響を及ぼすLEDアレイの他の特徴を変更すること、によって減少する。

10

20

30

40

50

【0052】

LEDベースの光線療法システムは、例えば、LEDと患者の治療部位との距離、LEDの互いの間隔、及び/または個々のLED上のレンズの形状など、システムの様々な特徴を考慮に入れて、少なくとも実質的に均一な照射強度分布を提供することができる。例えば、アレイの1つのLEDからの照射が別のLEDの照射と重ならないように、個々のLEDの放射パターンの少なくとも大部分が互いに重ならないようにして、LEDアレイを配設することができる。個々のLED上のレンズは、互いに重なり合わないように、個々のLEDのLED放射を拡大または縮小して使用することができる。ある種の実施形態では、LEDは、LED放射の重なりを回避する距離だけ隔置され、LED放射から露光されていない治療領域の一部（例えば、LEDアレイの領域に対向する領域またはLEDアレイの放射領域内の領域）は残される。例えば、LEDは、治療領域の20%がLED放射に露光されないように、一方で、治療領域の残りの80%がLEDから実質的に均一な強度レベルに露光されるような距離に隔置されてもよい。その他の実施形態では、LEDは、患者の治療領域の30%、40%、または50%が露光されず、一方で、治療領域の対応する70%、60%、または50%が実質的に均一な強度レベルに露光されるように隔置される。

【0053】

LEDベースの光線療法システムが少なくとも実質的に均一な照射強度を提供するように構成されている場合、光線療法セッション中は、LEDアレイを治療領域から一定距離に維持して、光線療法源への均一な露光を維持することが重要である。したがって、ある種の実施形態では、光線療法デバイスは、治療領域と直接接触するように設計される（例えば、放射源は患者の皮膚上に定置される）。例えば、光線療法デバイスは、光線療法セッション中のデバイスの動作前及び/または動作中に、皮膚が直接接触していることを確認するために、デバイスが皮膚に適切に定置されたことを示すセンサを含むことができる。光線療法デバイスは、LEDアレイを治療領域に直接取り付けを可能にするストラップ、接着剤、及び/または別のタイプのファスナを備えることができる。これらの実施形態では、皮膚表面から放射源までの一定距離は、患者の動きまたは操作者の裁量によるのではなく、デバイス設計自体によって維持される。

【0054】

上述のLEDベースのデバイスなどの低エネルギー光線療法デバイスは、患者に取り付けることができ、または患者の皮膚のすぐ近くに配置することができる装着型デバイスであり得る。装着型光線療法デバイスは、放射源を担持可能な可撓性もしくは非可撓性のシートまたは布地のような基材に貼り付けられた放射源（例えば、LEDアレイ）を含むことができる。装着型光線療法デバイスは、患者が横たわること、座ること、または立つことができるパッドまたはマット、患者の皮膚に貼付することができるパッチ、衣類または他の装着型品目に組み込まれたパネル、毛布、袖口、帽子、シャツ、ジャケット、パンツ（例えばレギンス）、靴下、手袋、ベスト、ケープ、時計、ワンド、パドル、櫛及び/ま

たは患者の皮膚に直接適用できる他の適切な品目の形態をとり得る。装着型光線療法デバイスは、放射源を含むデバイスの部分にわたって実質的に均一で一定の放射線強度のレベルを提供するように構成することができる。各種実施形態では、装着型光線療法デバイスはまた、システム制御及び/または露光時間を通して入力エネルギーを変更することによって、線量の調整を可能にすることができる。

【0055】

高エネルギー光線療法システムは、選択されたUVB範囲（例えば、298nm～307nm）で大量のエネルギーを放射する1つ以上の放射源と、選択された範囲外の不必要な波長を遮断するフィルタ機構とを含むことができる。放射源は、1つ以上の水銀アークランプ、パルス及びフラッシュキセノンランプ、蛍光灯、メタルハライドランプ、ハロゲンライト、及び/または光線療法のための他の適切な放射源を含むことができる。光線療法装置は、ランプのタイプ、治療領域の所望のサイズ、所望の強度、及び所望の光線療法時間に応じて、5つのランプ、10のランプ、20のランプ、30のランプ、40のランプ、50のランプ、またはそれ以上などの複数の放射源を含むことができる。ある種の実施形態では、放射源自体がフィルタ機構を含むことができる。その他の実施形態では、光線療法システムは、所望の波長範囲を放射するために放射源とは別個の追加のフィルタ除去特徴を含む。フィルタ機構は、吸収フィルタ及び/または干渉フィルタを含むことができる。高エネルギー光線療法システムは、放射源間の距離（例えば、重ならない放射パターン）、放射源上の任意のレンズの形状、実質的に均一な照射分布を受けるように患者を放射源から離して配置しなければならない距離などのシステムの様々な特徴を考慮に入れることによって、少なくとも実質的に均一な放射線照射強度分布を提供することができる。更に、光線療法システムの出力は、エネルギー入力、ランプ数、レンズ仕様、及び/またはフィルタパラメータを変更することによって調整することができる。

【0056】

強度（または放射照度）

放射源の強度は、源からの所与の距離で測定した1平方センチメートル当たりの絶対ミリワット（ mW/cm^2 ）として測定することができる。源と測定位置との間の距離が増加するにつれて測定の強度は減少する。高エネルギー光線療法デバイスでは、光線療法デバイスの強度は、放射源に対する患者の位置で測定されると仮定される。放射源から患者までの距離が患者間、光線療法セッション間、または単一患者の体に沿って大きく変化すると、光線療法適用の一貫した線量に対して放射照度の均一性及び強度があまりにも変化する。したがって、様々な実施形態において、光線療法デバイスは、放射源からの患者の距離が10cm以上、かつ200cm以下であると仮定されるように、構成され得る。この範囲内において、光線療法デバイス構成の患者の標準位置は、患者の位置の変化が、患者に対する照明源の全距離の約25%以下であるように（例えば、2.5cm～50cm）、決定され得る。低エネルギーのデバイスでは、放射源は、患者の皮膚と直接接触しているか、治療部位から3cm以上離れていないと仮定される。

【0057】

光線療法適用における放射源の強度は、スペクトル照度出力測定のための重み付け係数として「紅斑参照作用スペクトル」（ISO 17166:1999）を使用する。各波長の絶対測定強度（ mW/cm^2 ）にその波長の重み付け係数を掛けて、紅斑重み付け放射照度を求める。それぞれの個々の波長に対する全ての紅斑重み付け放射照度の合計は、光線療法デバイスの紅斑重み付け放射照度（または強度）の総和に等しい。この紅斑重み付け強度は、線量に関連する計算（線量 = 強度 × 時間）に使用することができる。ISO標準規格によれば、1標準紅斑量（SED）は、 $10mJ/cm^2$ の紅斑有効放射露光量（EERE）と同等である。同じ絶対強度を有する放射源は、最大光線療法有効性の比較的狭い最適波長範囲（例えば、298nm～307nm）内であっても、各波長の絶対測定強度に重み付け係数が適用されるため、1SEDを達成するのに必要な露光時間に有意な差を有し得る。様々な実施形態において、光線療法システム（例えば、下図32～図35を参照して記述される光線療法）は、光線療法セッションの間に、使用者が10SED

未満（例えば、エネルギー 1 ~ 10 SED）の放射線に露光されるように、構成され得る。

【0058】

皮膚露光

自己免疫疾患の光線療法治療は、紫外放射線の線量を送達するデバイスを使用する1つ以上の個別治療セッションからなることができる。UV放射線への露光は皮膚組織に損傷を与えると考えられ、他の状態と関連し得るので、全UV露光を低減または最小化することによって光線療法セッションの安全性を高めることができる。カルシトリオール、ビタミンD₃、及びこのUVB範囲内で産生される全身性免疫応答の量は、治療中に露光された皮膚の総表面積に直接関連する。したがって、UVB露光された皮膚の表面領域が増加すると、これらの応答の全てが増加する。それによって、全身露光が「スポット治療」（すなわち、皮膚の小さい標的領域のみUVB放射に露光）に必要な強度を必要としないことから、身体の内れが1つの領域への全UV露光を最小限に抑えながら治療有効性を増加させる。集束UVBの範囲を使用して、この方法の効力を拡大させ得る。例えば、298nm ~ 307nmの波長範囲内で総UV出力の大半を放射する光線療法デバイスは、組み合わせ光線療法の作用スペクトル（図15）と一致しており、したがって、既存の光線療法技術よりも、著しく少ない総UV放射線の使用で、著しく多くのカルシトリオール、ビタミンD₃、及び全身免疫応答を産生する。例えば、本技術では、この集束エネルギーを皮膚の広い表面領域に均等に分配して、治療の有効性を改善するとともに、いずれか1つの領域への総UV放射線を同時に低減することができる。

10

20

【0059】

各光線療法セッション中に皮膚表面露光を最大にすることによって、集束UV（298nm ~ 307nm）を用いた治療有効性の改善が得られる。全身の治療効果を提供するために露光する必要がある皮膚表面領域の最小閾値は約30%であると考えられている。治療セッション中に露光された皮膚表面領域の割合（30% ~ 100%）と全体的な治療有効性との間には直接的な相関があると考えられている。単回の光線療法セッション中に患者の全皮膚表面領域の少なくとも30%に集束UV範囲（298nm ~ 307nm）を露光することにより、身体の様々な系（神経系、消化器系、内分泌系、外皮系、心血管系、筋肉系及び骨格系）の自己免疫疾患の有効な治療を可能にするであろう。これは、大きな表面領域を容易に治療する高エネルギーデバイスによって達成することができる。低エネルギーデバイスは、大きな領域（例えば、マット、ジャケット、またはブランケット）の治療を提供するために、より大きな放射源のレイを含むように構成することもできる。あるいは、単回の光線療法セッション（例えば、小さなパッドにおけるような）の間に、より小さい規模の低エネルギー光線療法デバイスを患者の身体の様々な場所で複数回使用することができる。

30

【0060】

画定線量

上述したように、標準紅斑量（SED）は、紅斑性UV照射密度の標準測定値である（光線療法処置で使用される最小紅斑量（MED）と混同してはならない）。治療のための適切な線量の決定は、フィツパトリック皮膚タイプ1 ~ 6として表すことができる患者の体質的皮膚色に基づいている。皮膚タイプは、フィツパトリック皮膚タイプスケール（例えば、自動化されたユーザーインターフェース上または手動で提供される）に関連する一連の質問に答えることによって判定すること、反射率、吸光度、及び/もしくは患者の皮膚の色を測定するセンサまたは検出器を用いて自動的に判定すること、ならびに/または患者もしくは医師が患者の皮膚の色調を所定の皮膚特性（例えば、色白、早く日焼けする、適度に日焼けする、容易に日焼けするなど）及び/もしくは色の皮膚の画像と一致させることを可能にするグリッドを使用して判定することも可能である。他の実施形態では、患者の皮膚タイプは、他のセンサを使用して、ならびに/または自動及び/もしくは手動のアンケートもしくはチャートによって自動的に判定することができる。皮膚タイプは、1最小紅斑量（1MED）を計算するために使用され、1最小紅斑量（1MED）は、

40

50

24時間以内に皮膚がわずかなピンク色の彩色を産生するのに必要な紅斑有効放射露光量 (mJ/cm^2 で表される E E R E) である。M E D は患者の皮膚のタイプとその皮膚のタイプに対する E E R E の量を考慮するので、「標準的な」光線療法線量は全ての皮膚のタイプの M E D の小数で表すことができる。例えば、デバイスによる治療のための標準的な光線療法線量は、全ての皮膚タイプに対して一定の 0.75 M E D (または 1 M E D の 75%) であるように選択することができる。 0.75 M E D を定数として、E E R E の量 (mJ/cm^2) は皮膚タイプに応じて調整され、 0.75 M E D を達成する変数になる。各皮膚タイプ (すなわち、皮膚タイプ 1 ~ 6) について 1 M E D を達成するために必要とされる E E R E の正確な量は、 $1.5 \text{ S E D} \sim 9 \text{ S E D}$ に等しい $15 \text{ mJ}/\text{cm}^2 \sim 90 \text{ J}/\text{cm}^2$ があると予想される。皮膚のタイプと、M E D、S E D、及び E E R E との関係は図 16 に反映されている。

10

【0061】

皮膚タイプと M E D は、皮膚の反射、吸収及び/または色を測定する機器もしくはアンケートから得られた情報を使用して判定することができる。皮膚反射機器は、典型的に皮膚と直接接触する必要があるため、このような機器を、低エネルギー光線療法システムの一部として L E D アレイに組み込ませることができる。高エネルギー光線療法システムでは、治療開始前に皮膚タイプ及び M E D を判定できるように、皮膚反射、吸収及び/または色の機器をシステムに組み込むことができる。高エネルギー及び低エネルギーシステムの両方で、アンケートを実施し、治療開始前に皮膚タイプを判定することができる。

【0062】

自己免疫疾患の光線療法治療のための U V 線量は、副作用なく有意な有効性を生じるように選択することができる。 $298 \text{ nm} \sim 307 \text{ nm}$ の波長範囲内で全 U V 出力の 75% 超を放射する光線療法デバイスは、自己免疫疾患の治療に有効であり、副作用を回避することができる。しかしながら、副作用を回避し、高程度の有効性をもたらすための指針を提供するためには、線量範囲が必要である。M E D はいくつかの変数を考慮するので、光線療法デバイスによって提供される線量は、 10 進数の M E D 定数として表すことができる。例えば、集束 U V 範囲 (例えば、 $298 \text{ nm} \sim 307 \text{ nm}$) を有する光線療法デバイスは、 0.2 M E D (1 M E D の 20%) $\sim 0.9 \text{ M E D}$ (1 M E D の 90%) の線量範囲を有することができる。この線量範囲内では、 0.2 M E D が最も効率的ではないと予想されるが、U V への皮膚露光によって引き起こされる副作用のリスクが比較的 low、これに対して、 0.9 M E D が最も効率的であると予想される。線量が増加するにつれて、U V 露光レベルが等しく増加する。したがって、特定の実施形態では、線量は、約 0.55 M E D など、U V 露光と有効性の等しい均衡を有するように選択することができる。他の実施形態では、線量は、使用される光線療法デバイス、有効性及び所望の U V 露光タイプ、ならびに患者の皮膚タイプに応じて、 0.55 M E D より高いかまたは低いことがある。

20

30

【0063】

M E D 線量と皮膚露光の組み合わせ

線量と皮膚露光率を組み合わせ、U V 露光と有効性の均衡を調整することができる。上述のように、光線療法治療の有効性は、少なくとも部分的には、U V 放射線に露光される患者の皮膚の表面積の量と適用される M E D の程度との関数であることが予想され、より多くの皮膚露光及びより高いレベルの M E D がより効果的な治療法を提供することが予想される。特定の実施形態では、例えば、集束 U V 範囲 ($298 \text{ nm} \sim 307 \text{ nm}$) を使用する光線療法処置セッションの線量範囲は、患者の皮膚表面領域の 100% の 0.9 M E D 最大線量から、患者の皮膚表面領域の 30% の 0.2 M E D までを含む。皮膚露光率は、有効性には寄与するが、安全性に寄与することはない。他の実施形態では、より多くのもしくはより少ない患者の皮膚が露光されてもよく、かつ/または M E D 範囲がより大きくもしくは異なってもよい。

40

【0064】

皮膚露光率は光線療法の有効性に寄与するが、必ずしも副作用のリスクに影響するとは

50

限らないことが予測される。例えば、線量が一定（例えば、 0.55MED ）に保持され、皮膚露光率が増加すると、副作用のリスクの増加なく有効性が増すことが予想される。したがって、光線療法の線量が $0.2\text{MED} \sim 0.9\text{MED}$ であり、かつ皮膚露光率が 30% より高い限り、線量と露光率をトレードして、所望の有効性を得て、かつ潜在的な副作用のリスクを軽減することが可能である。すなわち、光線療法の線量及びその結果得られる有効性は、全皮膚露光（例えば、 $30\% \sim 100\%$ ）及び 1MED （例えば $20\% \sim 90\%$ ）の割合に基づいて選択することができ、これらの2つのパラメータ（すなわち、皮膚露光率及び MED 線量）は、所望の結果及び患者固有の必要性（例えば、特定の適応症、自己免疫疾患、皮膚のタイプなど）に基づいて選択することができる。

【0065】

MED 線量に対する皮膚露光率を変えることによって一定の有効性を維持することも可能である。したがって、露光される皮膚表面領域を増大させると、同レベルの有効性を達成するために、必要な MED 線量を低減する可能性がある。例えば、光線療法セッションにおいて、 0.4MED 線量及び 50% 皮膚露光の場合と同様に、 0.2MED 線量及び 100% 皮膚露光で、同じ有効性を達成することができる。同様に、光線療法治療セッションは、(a) 0.8MED 線量及び 30% 皮膚露光の場合と同様に、 0.4MED 線量及び 60% 皮膚露光、または(b) 0.45MED 線量及び 80% 皮膚露光と同様に、 0.9MED 線量及び 40% 皮膚露光、と同じ有効性を有することができる。 MED 線量は、光線療法セッションの副作用（例えば、UV放射線への露光）を最も良く制御するパラメータであるが、皮膚露光率はそうではないと考えられている。したがって、様々な実施形態において、選択された線量は、皮膚露光率を増加させ、かつ MED 線量を減少させることを含む。

【0066】

線量表

実際には、自己免疫疾患を治療するための光線療法セッションのパラメータは、既知のまたは測定されたスペクトル放射照度値及び選択された MED 線量（例えば、 $0.2\text{MED} \sim 0.9\text{MED}$ ）を有する、選択された光線療法デバイスについての線量表またはチャートを用いて判定することができる。例えば、これらの線量チャートは、選択された光線療法デバイス（そのデバイスのスペクトル放射照度の測定を考慮して）の各フィッツパトリック皮膚タイプについて、 SED 、露光時間（例えば、秒）、絶対線量（ mJ/cm^2 ）、及び EERE （ mJ/cm^2 ）を決定するために使用され得る。特定の実施形態では、例えば、集束UV範囲（例えば、 $298\text{nm} \sim 307\text{nm}$ ）を有する光線療法デバイスは、 0.2MED （ 1MED の 20% ） $\sim 0.9\text{MED}$ （ 1MED の 90% ）の MED 線量範囲を有することができる。この波長及び MED 線量範囲が与えられると、露光時間、絶対線量（放射密度）、及び EERE の計算は、光源のデバイス強度及び光源の正確なスペクトル放射照度に基づいて計算することができる。この情報は、その後、特定の光線療法治療デバイスの各皮膚タイプの線量範囲を示す線量チャートを作成するために使用することができる。図17～図31は、 298nm の単色UV源（図17～19）、 302nm の単色UV源（図20～22）、 307nm の単色UV源（図23～25）、 302nm のフィルタ除去メタルハライドUV源（図26～28）、及び 301nm のLED（図29～図31）の異なるスペクトル放射照度を有する5つの光線療法デバイスと、各UV源に対する3つの異なるデバイス強度の実施例（すなわち、低、中、高）の線量表を示す。これらの線量チャートを使用して、臨床医は、集束UV光線療法デバイスの動作パラメータの範囲を理解し、特定の患者の光線療法セッションのための所望のパラメータを選択し、それに応じて MED 線量を変化させることができる。例えば、図19に示すように、 298nm の単色高強度UV源は、全露光時間1秒ちょうど、及び絶対放射照度わずか $3.0\text{mJ}/\text{cm}^2$ の光線療法セッションにおいて、皮膚タイプ1を有する患者に 0.2MED を送達することができる。図23に示すように、 307nm 単色低強度UV源を使用して、皮膚タイプ6を有する患者に 0.9MED を送達するには、 37.25 分、絶対放射照度 $568.2\text{mJ}/\text{cm}^2$ を有する光線療法セッションが必要とされる。

10

20

30

40

50

【 0 0 6 7 】

光線療法システムの選択された実施形態

図 3 2 は、本技術の実施形態に従って構成された集束 UV 放射線のための高エネルギー光線療法装置またはシステム（「システム 3 2 0 0」）の等角図である。システム 3 2 0 0 は、所定の波長範囲（例えば、約 2 9 8 ~ 3 0 7 nm、2 9 8 ~ 3 0 4 nm、3 0 0 ~ 3 0 5 nm など）内でエネルギーを放射する複数の集束 UV 放射線固定具またはアセンブリ 3 2 1 0（「放射線アセンブリ 3 2 1 0」）を含み、標的波長範囲外の UV エネルギーの実質的部分を制限するか、またはフィルタ除去する。例えば、システム 3 2 0 0 は、図 1 5 の組み合わせ光線療法作用スペクトルに示される最適な波長範囲内で UV B 放射線を放射するために使用することができる。各放射アセンブリ 3 2 1 0 は、システム 3 2 0 0 の他の放射アセンブリ 3 2 1 0 と実質的に類似の波長及び類似の強度を有するエネルギーを放射することができ、またはシステム 3 2 0 0 内の個々の放射線アセンブリ 3 2 1 0 の放射波長及び強度が異なってもよい。図示された実施形態では、放射線アセンブリ 3 2 1 0 は、2 つのハウジング、アーム、またはカラム（個々に第 1 のカラム 3 2 3 0 a 及び第 2 のカラム 3 2 3 0 b と呼ばれ、まとめてカラム 3 2 3 0 と呼ぶ）によって担持され、台座またはベース 3 2 3 2 上に取り付けられているかまたは別の方法で取り付けられており、放射線アセンブリ 3 2 1 0 は、ベース 3 2 3 2 の中央部分 3 2 3 4 に向かって概ね内側に向けられている。ベース 3 2 3 2 及びカラム 3 2 3 0 は、ヒトが放射線アセンブリ 3 2 1 0 によって放射された集束 UV B エネルギーに露光されることができ照射ゾーンを一緒に画定する。ユーザ（例えば、ヒト）がベース 3 2 3 2 の中央部分 3 2 3 4 に立っているか、またはベース 3 2 3 2 の中央部分 3 2 3 4 に位置している場合、放射線アセンブリ 3 2 1 0 は、自己免疫疾患を治療するためにユーザの皮膚を照射し、皮膚でのビタミン D 産生を刺激し、及び / または所定の波長範囲への露光から効果を得ることができる他の適応症を治療する。様々な実施形態では、ベース 3 2 3 2 及び / またはカラム 3 2 3 0 の中央部分 3 2 3 4 は、ユーザの身体の全ての側面を放射線アセンブリ 3 2 1 0 によって放射されるエネルギーにさらすように互いに対して回転することができる。

10

20

【 0 0 6 8 】

システム 3 2 0 0 は、システム 3 2 0 0 の様々な特徴を考慮に入れて、少なくとも実質的に均一な照射強度分布を提供することができる。例えば、図 3 2 に示す実施形態では、第 1 のカラム 3 2 3 0 a 内の放射線アセンブリ 3 2 1 0 は、第 2 のカラム 3 2 3 0 b 内の放射線アセンブリ 3 2 1 0 から垂直方向にオフセットして、第 1 のカラム 3 2 3 0 a の放射アセンブリ 3 2 1 0 からの照射が、第 2 のカラム 3 2 3 0 b の放射アセンブリ 3 2 1 0 からの照射と直接重なることを防止する。例えば、第 1 のカラム 3 2 3 0 a 内の放射線アセンブリ 3 2 1 0 は、第 2 のカラム 3 2 3 0 b 内の放射線アセンブリ 3 2 1 0 から、個々の放射線アセンブリ 3 2 1 0 の約 1 半径分オフセットすることができる。放射線アセンブリ 3 2 1 0 をこうしてずらすことにより、カラム 3 2 3 0 の長さに沿ってより均一な照射強度を提供することができ、かつユーザの皮膚のある領域が他の領域より多くの照射に露光されることを防止することができる。他の実施形態では、システム 3 2 0 0 は、放射アセンブリ 3 2 1 0 によって放射される放射の均一性を高め、かつ / または放射が投射される方向を操作するために、異なる特徴及び / または他の放射アセンブリ構成を備えることができる。例えば、放射線アセンブリ 3 2 1 0 は、照射ゾーンまたはその一部にわたって光を均一に分布させるような様式で光を拡散または曲げるように構成された 1 つ以上のレンズを備えてもよい。更なる実施形態においては、所定の様式で光を拡散、発散、または散乱させる光拡散器によって均一の放射がもたらされ得る。例えば、レンズまたは拡散器は、すりガラス拡散器、テフロン（登録商標）拡散器、ホログラフィック拡散器、オパールガラス拡散器、及び砂目ガラス拡散器を含んでもよい。更なる実施形態では、実質的に均一な照射分布を受けるように患者を放射線アセンブリ 3 2 1 0 から離して配置すべき距離を選択することによって、均一な放射を提供することができ、ならびに / またはシステム 3 2 0 0 の出力は、エネルギー入力、ランプの数、レンズ仕様、及び / もしくはフィルタパラメータを変更することによって調整されてもよい。

30

40

50

【0069】

更なる実施形態では、システム3200は、図32に示される8つの放射線アセンブリ3210よりもより少ないまたはより多い放射線アセンブリ（例えば、1つの放射線アセンブリ、2つの放射線アセンブリ、4つの放射線アセンブリ、9つの放射線アセンブリなど）を有するカラム3230、放射線アセンブリ3210の単一のカラム3230、放射線アセンブリ3210の2つを超えるカラム3230（例えば、4つのカラム、6つのカラムなど）を含むことができ、かつ/または放射線アセンブリ3210が、他の適切な構成で配設されてもよい。例えば、放射線アセンブリ3210が、照射領域を少なくとも実質的に包囲し、ハウジングによって画定された密閉空間に向かって内側に放射線を向けるハウジングによって、担持されてもよい。

10

【0070】

システム3200は、比較的短時間の光線療法セッション中に、自己免疫疾患または他の適応症に治療効果を提供するために、及び/または皮膚におけるビタミンD産生を促進するために、高強度集束UVB放射線を放射することができる。例えば、装置3200は、光線療法セッション中（例えば、30秒、1分、2分、5分、10分など）、十分な照射量を提供して、週当たり、または月当たりのビタミンDの産生を刺激することができる。様々な実施形態において、各光線療法セッションの露光時間は、ユーザの皮膚タイプ及び/または放射線アセンブリ3210の強度に基づいて選択することができる。ユーザの皮膚タイプは、皮膚反射、色、及び/もしくは吸収を測定する1つ以上の検出器、ならびに/またはユーザのフィツパトリック皮膚タイプを判定するために使用されるアンケートなど、1つ以上の機構に基づいて、判定することができる。より具体的には、ユーザの皮膚タイプは更に、フィツパトリック皮膚タイプスケールに関連する一連の質問（例えば、システム3300の自動化されたユーザインターフェース上にある）に答えることによって判定されるか、反射率、吸収、色、及び/もしくは皮膚のタイプに関連する他の特徴を測定するシステム3300のハウジング上のセンサまたは検出器および/またはシステム300に動作可能に結合されたセンサまたは検出器に自動的に判定されるか、ならびに/またはユーザもしくは臨床医が患者の皮膚の色調を所定の皮膚の特性（例えば、色白、早く日焼けする、適度に日焼けする、容易に日焼けするなど）及び/もしくは色の皮膚画像に一致させることができるグリッドを使用しても判定される。他の実施形態では、患者の皮膚タイプは、皮膚タイプを判定するための他の適切な機構及び方法を使用して、自動的にまたは手動で判定することができる。一旦ユーザの皮膚タイプが判定されると、システム3200によって放射されるUVB放射線量を決定することができる（例えば、コントローラを介して）。例えば、ユーザの皮膚の色調が明るいほど、ユーザの皮膚における所望のレベルのUVB露光を得る必要な露光時間が短くなるか、または露光時間が短くなることにより、ユーザの皮膚の過度な露光を避けることができるようになる。別の実施例として、システム3200によって提供されるエネルギーの強度が高いほど、光線療法のための所望の放射照度を得るための必要な露光時間は短くなる。特定の実施形態では、各ユーザに提供されるUVB放射の量は、図17~31に示される線量表を使用して選択することができる。

20

30

【0071】

図32に示すように、各放射線アセンブリ3210は、UV放射源3212、UV放射源3212を部分的に取り囲む反射器3236、及び放射源3212の前方のフィルタ3238を含むことができる。放射源3212は、高エネルギー（例えば、UV光）を放射することができ、エネルギーの少なくとも一部は、放射線アセンブリ3210から出る前に、反射器3236（例えば、鏡面基材またはコーティング）に接触することができる。反射器3236は、所定の帯域幅（例えば、6nm、8nm、16nmなど）内の光が放射線アセンブリ3210から出ることができるフィルタ3238に向かって光を迂回させるか、または光を向けることができる。特定の実施形態では、反射器3236は、放射源3212によって放射された光が反射器3236との接触時に少なくとも実質的にコリメートするように、放射源3212の周りで湾曲している。次に、実質的にコリメートされ

40

50

た光ビームは、フィルタ 3 2 3 8 に向かって前方に移動し、同じまたは同様の入射角でフィルタ 3 2 3 8 を通過して（例えば、約 0 ° でエネルギーの大部分、1 5 ° 未満でエネルギーの 7 5 % 超）、光の実質的に均一なフィルタ除去をもたらすことができる。他の実施形態では、放射線アセンブリ 3 2 1 0 は、反射器 3 2 3 6 を含まなくてもよく、かつ/または放射アセンブリ 3 2 1 0 は、放射源 3 2 1 2 から放射される放射線を少なくとも実質的にコリメートする他の特徴を含むことができる。

【 0 0 7 2 】

放射線アセンブリ 3 2 1 0 は、ヒト患者に放射線照射される前に、放射源 3 2 1 2 からの放射が、レンズ 3 2 3 3 を通過するように、フィルタ除去された光を拡散するか、または別方法で操作するために、UV 放射源 3 2 1 2 の前方（すなわち、UV 放射源 3 2 1 2 の放射経路内）に配置された 1 つ以上のレンズ 3 2 3 3 を更に含むことができる。例えば、光が一旦フィルタ 3 2 3 8 を介してフィルタ除去されると、その光は、レンズ 3 2 3 3 を通過して、放射された光を拡散するか、または別の方法で広げることができる。様々な実施形態において、各放射線アセンブリ 3 2 1 0 は、対応する UV 放射源 3 2 1 2 に配置された 1 つ以上のレンズ 3 2 3 3 を含むことができ、他の実施形態では、単一のレンズ 3 2 3 3 は、複数の放射源 3 2 1 2 にわたって配置することができる。特定の実施形態では、フィルタ 3 2 3 8 は、3 2 3 3 に組み込ませることができる。例えば、レンズ 3 2 3 3 は、放射源 3 2 1 2 からの放射をフィルタ除去する UV 放射源 3 2 1 2 に面する第 1 の部分（例えば、フィルタ除去要素または部分）、及びフィルタ除去された光の拡散またはレンズ効果をもたらす第 1 の部分によって放射源 3 2 1 2 から隔置された第 2 の部分（例えば、レンズ効果要素または部分）を含んでもよい。フィルタ除去部分は、実質的に平面であってもよく、UV 放射源 3 2 1 2 によって放射された光（例えば、実質的にコリメートされた光）が、実質的に同じ角度でフィルタ 3 2 3 8 に接触するように、その上にフィルタ 3 2 3 8（例えば、干渉コーティング）を配設する。次に、フィルタ除去されたエネルギーは、中央部分 3 2 3 4 において、エネルギーがユーザに対して放射される前に、エネルギーを拡散させ、均一に分布させ、かつ/または別の方法でエネルギーを形付けるレンズ効果部分を通して移動し得る。特定の実施形態では、レンズ 3 2 3 3 は、吸収フィルタ及びレンズ要素と同時に作用するように、任意の材料でドーブされ得る。この吸収フィルタは、UV 放射源 3 2 1 2 及び赤外線、可視光などの所定のスペクトル外から放射される広範囲の光を除去することができる。吸収フィルタは、一般に広範囲の光を吸収するが、小帯域内で（例えば、1 0 n m 範囲、2 0 n m 範囲、1 0 0 n m 範囲など）光がフィルタ除去されないように光をフィルタ除去するための広い遷移域を有する。したがって、本実施形態では、所定のスペクトル外の光をフィルタ除去するために、別個のフィルタによって（例えば、基材上の干渉コーティングを介して）更なるフィルタ除去を実施し得る。他の実施形態においては、レンズ 3 2 3 3 は、UV 放射源 3 2 1 2 からの放射が、最初にフィルタ 3 2 3 8 を通り、次にレンズ 3 2 3 3 を通るように、フィルタ 3 2 3 8 から分離されてもよい。

【 0 0 7 3 】

放射源 3 2 1 2 は、発光管またはエンベロープ内において 2 つの電極間のガス混合物を介して電気アークを発生することによって光を生成する、一種の高強度放電（「H I D」）ランプであるメタルハライドランプを含むことができる。メタルハライドランプのアーク長（すなわち、電極間の距離）は、メタルハライドランプが点光源と同様に作用して光のコリメートを容易にするように、放射線アセンブリ 3 2 1 0 に対して、全体として、比較的小さくすることができる。他の実施形態では、メタルハライドランプの構成及び放射線アセンブリ 3 2 1 0 の他の構成要素（例えば、反射器 3 2 3 6）のサイズ決定に応じて、メタルハライドランプは、より大きいまたはより小さいアーク長を有することができる。他の実施形態では、放射源 3 2 1 2 は、水銀アークランプ、パルス及びフラッシュキセノンランプ、ハロゲンランプならびに蛍光ランプなどの異なるタイプの高エネルギー UV B 放射源を含むことができる。

【 0 0 7 4 】

10

20

30

40

50

メタルハライドランプを放射源 3 2 1 2 として使用する 場合、メタルハライドランプの アーク管内のガス混合物を選択して、メタルハライドランプの放射 UVB 含有量を増加 させることができる。例えば、ガス混合物は、UVB 範囲で約 1 % の放射を有する通常の日 焼けベッドランプと比較して、UVB 範囲（例えば、約 2 8 0 ~ 3 1 5 nm）における全 放射の約 6 % を生成するようにドープすることができる。放射の増加した UVB 含量は、 放射アセンブリ 3 2 1 0 によって放射される UVB の強度を増加させることができ、した がって、所望の光線療法を達成するために必要な全体の露光時間を減少し得る。研究デー タに基づいて、ドープされたメタルハライドランプの放射の大部分は約 3 0 0 ~ 3 0 5 nm の波長を有すると考えられている。図 1 5 に関して上述したように、組み合わせ光線療 法作用スペクトルは、自己免疫疾患の治療のための最適な波長範囲が約 2 9 8 ~ 3 0 7 nm 10

【 0 0 7 5 】

フィルタ 3 2 3 8 は、所定の帯域幅外の UVB 放射線が放射線アセンブリ 3 2 1 0 から 出ることを防止する狭いパスフィルタであってもよい。特定の実施形態では、フィルタ 3 2 3 8 は、基材（例えば、ガラス、プラスチックなど）及び基材に塗布された少なくとも 1 つの干渉コーティングを含むことができる。コーティングは、当業者に知られている方 法を用いて基材上に噴霧することができ、かつ/または基材上に配することができる。所 定のスペクトルの外側で、UV 放射線の少なくともいくらかのフィルタ除去を提供する基 材及び干渉コーティングは、ニューヨーク州エルムスフォードの S c h o t t から入手可 能である。様々な実施形態では、放射線アセンブリ 3 2 1 0 の他の部分は、所望の波長ス 10

ペクトルの外側の少なくともいくらかの放射線を遮断する干渉コーティング及び/または 他のフィルタ除去特徴を含むことができる。例えば、吸収フィルタをメタルハライドラン プのエンベロープまたはフィルタ 3 2 3 8 の基材に組み込むことができる（例えば、金属 添加物をランプの石英及び/またはフィルタ基材に組み込むことができる）。図 1 5 を参 照して上述した組み合わせ光線療法作用スペクトルは、光線療法のための最も効率的な波 長を判定するために使用することができ、所定の波長を中心とする放射線を放射する狭い 10

パスフィルタを設計または選択することができる。例えば、特定の実施形態では、フィル タ 3 2 3 8（単独または吸収フィルタと組み合わせ）は、所定のスペクトル（例えば、 約 2 9 8 ~ 3 0 7 nm）の外側で UVA、UVB 及び UVC 放射を少なくとも実質的に遮 断することができる。他の実施形態では、フィルタ 3 2 3 8 は、異なる帯域幅（例えば、 4 nm スペクトル、6 nm スペクトル、8 nm スペクトル、12 nm スペクトル、16 nm 30

スペクトルなど）の外側の UVB 放射線を少なくとも実質的に遮断することができ、な らびに/または自己免疫疾患を治療するため及び/もしくはビタミン D を産生するた めに、スペクトルを他の適切な波長の中心（例えば、2 9 8 nm、3 0 0 nm、3 0 2 nm など）に集中させることができる。システム 3 2 0 0 によって提供される集中 UVB 放射線 は、比較的短い光線療法セッション（例えば、15 分未満、10 分未満、5 分未満、2 分 40

未満、1 分未満など）内の所望の波長範囲（例えば、図 1 5 に示される）内で大量の UV B 放射線を送達することができる。UVB 放射は、ユーザの皮膚の露光領域（すなわち、 治療領域）が実質的に均一な光の強度に露光されるように、実質的に均一な放射パター ンで分布させることができる。各ユーザに提供される線量は、図 1 7 ~ 3 1 に関して上述し た線量表に基づいて選択することができる。

【 0 0 7 6 】

図 3 3 は、本技術の別の実施形態に従って構成された集束 UV 放射線のための低エネル ギー光線療法装置またはシステム（「システム 3 3 0 0」）の等角図である。システム 3 3 0 0 は、装着型基材 3 3 1 0 と、複数の LED などの複数の低強度放射源 3 3 2 0（例 えば、3 ワット以下）とを含むことができる。本明細書で使用される場合、装着型基材は、 患者が放射源 3 3 2 0 に極めて近接して来るように、患者の皮膚に極めて近接（例えば、 患者の皮膚の 3 cm 以内に）できる物品または装置を指す。図 3 3 に図示された実施形 50

態では、例えば、装着型基材 3310 は、患者が上または下に横たわることができるブラケットまたはパッドである。他の実施形態では、装着型基材 3310 は、患者の身体の一部（例えば、患者の脚、腕、胴、手首など）、袖、衣類（例えば、緊密にフィットするシャツまたはパンツ）の周囲に巻き付けられるバンド等の他の物品、及び/または低強度放射源を担持することができ、患者の皮膚に極めて接近して保持され得る他の物品であり得る。装着型光線療法システム 3300 は、放射源 3320 を含む装着型基材 3310 の部分にわたって実質的に均一で一定の放射線強度レベルを提供することができる。これにより、光線療法を選択的かつ拡張可能な治療領域に送達することが可能になる。

【0077】

システム 3300 の放射源 3320 は、密集されたアレイにおいて装着型基材 3310 上に配設することができる。様々な実施形態において、放射源 3320 は、（例えば、図 33 に示されるように）装着型基材 3310 にわたって均一に広げられ、他の実施形態では、放射源 3320 は、特定のセクションで隔置されるか、または装着型基材 3310 にわたって不均一に分布している。放射源 3320 は、皮膚疾患、ビタミン D 欠乏症、自己免疫疾患、及び/もしくは他の適応症の治療に適した、比較的単色の波長放射（例えば、298 nm、300 nm、302 nm、305 nm など）により、または所定の狭い帯域幅内の複数の異なる波長（例えば、10 nm 帯域幅、7 nm 帯域幅、5 nm 帯域幅など）で、光を放射する LED であってもよい。例えば、LED の波長は、図 1 ~ 図 15 に関して上述した方法及び作用スペクトルを使用して選択することができる。特定の実施形態では、LED は、298 nm ~ 307 nm の波長を放射することができる。他の実施形態では、LED は、295 nm ~ 310 nm の範囲の波長またはそれらの間の波長などの 1 つ以上の異なる波長を有することができる。LED の単色出力は、所定のスペクトル内で UVB 放射線を提供するために必要なフィルタ除去量を低減または排除することができる。適切な LED は、例えば、サウスカロライナ州コロンバスの Sensor Electronic Technology, Inc. から入手可能である。

【0078】

個々の放射源 3320 は、1 つ以上のレンズ 3330（個別に第 1 のレンズ 3330 a 及び第 2 のレンズ 3330 b として識別される）を含むこともできる。第 1 のレンズ 3330 a などの個々のレンズは、個々の放射源 3320 に配置することができる。他の実施形態では、第 2 のレンズ 3330 b のようなより大きなレンズは、2 つ以上の放射源 3320（例えば、装着型基材 3310 上の放射源 3320 の全て）にわたって拡張することができる。特定の実施形態では、より大きな第 2 のレンズ 3330 b は、個々の第 1 のレンズ 3330 a とともに使用することができる。レンズ 3330 は、放射源 3320 からの放射を操作して、放射源 3320 の放射パターンを拡散、発散、または別の方法で、変化させることができる。更なる実施形態では、システム 3300 は、放射された光を少なくとも実質的に均一に、装着型基材 3310 の一部または装着型基材 3310 の表面領域全体に拡散させるまたは発散させる他の特徴を含むことができる。

【0079】

放射源 3320 のアレイの強度は、放射源 3320 及び放射源 3320 のアレイの様々なパラメータを調整することによって選択することができる。例えば、放射源アレイの強度は、（例えば、電源またはそれに対する制御を変更することによって）放射源 3320 に供給される入力エネルギーを増加させることによって、単位面積当たりの放射源 3320 の量を増加させることによって、放射源と患者の治療領域との間の距離を減少させることによって（例えば、0 ~ 3 cm、4 cm 以内、5 cm 以内など）、放射源 3320 上のレンズ（単数または複数）3330 の光発散の程度を減少させることによって、及び/または放射線強度に影響を与える放射源アレイの他の特徴を変更することによって、増加させることができる。反対に、放射源アレイの強度は、放射源 3320 に送達されるエネルギーのレベルを減少させることによって、単位領域当たりの放射源 3320 の量を減少させることによって、放射源 3320 と患者の治療領域との間の距離を増加させることによって、レンズ（単数または複数）3330 の光発散の程度を増加させることによって、及

10

20

30

40

50

び/または放射線強度に影響を与える放射源アレイの他の特徴を変更することによって、減少させることができる。

【0080】

図33に示すように、システム3300は、装着型基材3310上に放射源3320に動作可能に接続されたコントローラ3350を更に含むことができる。コントローラ3350は、有線接続線3360（例えば、電気コード）または無線接続（例えば、ブルートゥース（登録商標）、インターネット、イントラネットなど）を介して、放射源3320に結合することができる。コントローラ3350は、システム3300の様々なパラメータを調整するだけでなく、システム3300を起動及び停止するために操作者（例えば、臨床医、技術者、及び/またはユーザ）によって操作することができる。これらのパラメータは、例えば、放射源3320に送達されるエネルギーのレベルを含むことができる。以下で更に詳細に説明するように、コントローラ3350は、システム3300のパラメータを調整する様々な自動化プログラム及びアルゴリズムを含むことができる。例えば、コントローラ3350は、図17～図31に関して上述した線量表を使用して、システム3300によって提供される線量を調節することができる。

10

【0081】

動作中、システム3300は、放射源3320と患者の治療部位との間の距離、互いに対する放射源3320の間隔、及び/または放射源3320上のレンズ3330の形状など、システムの様々な特徴を考慮に入れて、少なくとも実質的に均一な照射強度分布を提供することができる。例えば、個々の放射源3320の放射パターンは、少なくとも大部分が互いに重なり合わないよう、放射源アレイを配設することができる。放射源3320上のレンズ3330は、互いに重なり合わないよう、個々の放射源3320の放射を拡大または縮小して使用することができる。特定の実施形態では、放射源3320は、重なり合う放射を回避する距離だけ隔置され、したがって、治療領域の一部（例えば、装着型基材3310に面する皮膚の領域）が放射から露光されない。

20

【0082】

様々な実施形態において、システム3300は、放射源3320の均一な露光を維持するために、放射源3320が光線療法セッション中に、治療領域から一定の距離にとどまるように構成することができる。したがって、装着型基材3310は、治療領域と直接接して定置することができる。特定の実施形態では、システム3300は、光線療法セッション中、システム3300の動作前及び/または動作中に、直接的な皮膚接触を確認するために、放射源3320がいつ皮膚に適切に定置されるかを示すセンサ3340を含むことができる。図33に示す実施形態は、単一のセンサ3340を含む。しかしながら、他の実施形態では、システム3300は、患者の皮膚との接触を確認するために装着型基材を横切って隔置された複数のセンサ3340を含むことができる。

30

【0083】

更なる実施形態では、センサ3340は、光線療法が適用される前に患者の皮膚タイプを自動的に判定するために、皮膚の反射及び/または色を測定する検出器を含むことができる。他の実施形態では、センサ3340は、皮膚タイプに関連する他の特性を測定することができる。上述のように、この情報は、患者に提供するための正しい線量を判定する際に使用することができる（例えば、図17～図31に参照として示すとおり）。次に、コントローラ3350は、測定された皮膚タイプに応じて、光線療法の持続時間及びエネルギー入力など、システム3300のパラメータを調整するために使用され得る。他の実施形態では、この情報をコントローラ3350に手動で入力することができる。更なる実施形態では、皮膚タイプは、フィッツパトリック皮膚タイプスケールに関連する一連の質問（例えば、システム3300の自動化されたユーザインターフェース上の）に答えることによって、ユーザまたは臨床医が患者の皮膚の色調を所定の皮膚の特性（例えば、色白、早く日焼けする、適度に日焼けする、容易に日焼けするなど）及び/もしくは色の皮膚画像と一致させることを可能にするグリッドを使用することによって、ならびに/または皮膚のタイプを判定するための他の適切な機構及び方法を使用することによって、判定す

40

50

ることができる。

【0084】

図34は、開示された技術のいくつかの実装が動作し得るデバイスの概要を示すブロック図である。デバイスは、光線療法の線量に影響を及ぼす光線療法セッションのパラメータを選択するためのデバイス3400のハードウェア構成要素を備えることができる。このデバイス3400は、光線療法システム（例えば、図32及び図33を参照して上述した光線療法システム3200及び3300）を動作させるコントローラ、例えば図34のコントローラ3450であってよい。デバイス3400は、例えば、CPU3410に動作を通知する中央処理装置（「CPU」プロセッサ）3410に入力を提供する1つ以上の入力デバイス3420を含むことができる。動作は、通常、入力デバイスから受信した信号を解釈し、通信プロトコルを使用して情報をCPU3410に伝達するハードウェアコントローラによって媒介される。入力デバイス3420は、例えば、センサ（例えば、皮膚接触センサ、距離センサ、皮膚放射線照射検出器、他の皮膚タイプセンサなど）、マウス、キーボード、タッチスクリーン、赤外線センサ、タッチパッド、装着型入力デバイス、カメラまたは画像ベースの入力デバイス、マイクロフォン、及び/または他のユーザ入力デバイス、を含むことができる。

10

【0085】

CPU3410は、デバイス内の単一のまたは複数の処理ユニットであってもよいし、複数のデバイスにわたって分布されていてもよい。CPU3410は、例えば、PCIBusまたはSCSIBusなどのバスを使用して、他のハードウェアと連結させることができる。CPU3410は、ディスプレイ3430などのデバイス用のハードウェアコントローラと通信することができる。ディスプレイ3430は、テキスト及びグラフィックスを表示するために使用することができる。いくつかの実施例では、ディスプレイ3430は、光線療法セッションのパラメータ、デバイス3400に結合された検出器によって検出された指標の要約、及び/または他の適切な情報など、ユーザにグラフィカルでテキストチュアルな視覚フィードバックを提供する。いくつかの実装形態では、ディスプレイ3430は、入力デバイスがタッチスクリーンである場合、または視線方向監視システムが装備されている場合など、ディスプレイの一部としての入力デバイスを含む。いくつかの実装形態では、ディスプレイ3430は、入力デバイス3420から離れている。ディスプレイデバイスの例は、LCDディスプレイスクリーン、LEDディスプレイスクリーン、投影された、ホログラフィの、または拡張現実ディスプレイ（ヘッドアップディスプレイデバイスまたはヘッドマウントデバイスなど）などである。他のI/Oデバイス3440もまた、ネットワークカード、ビデオカード、オーディオカードなどのプロセッサ、USB、ファイアーワイヤもしくは他の外部デバイス、カメラ、プリンタ、スピーカ、CD-ROMドライブ、DVDドライブ、ディスクドライブ、またはブルーレイデバイスに結合することができる。

20

30

【0086】

いくつかの実装形態では、デバイス3400は、ネットワークノードと無線または有線で通信することができる通信デバイスも含む。通信デバイスは、例えばTCP/IPプロトコルを用いてネットワークを介して、別のデバイスまたはサーバと通信することができる。デバイス3400は、複数のネットワークデバイスにわたってオペレーションを分布するため、通信デバイスを利用することができる。

40

【0087】

CPU3410は、メモリ3450にアクセスすることができる。メモリは、揮発性及び不揮発性ストレージ用の1つ以上の様々なハードウェアデバイスを含み、読み取り専用メモリと書き込み可能メモリの両方を含むことができる。例えば、メモリ3450は、フラッシュメモリ、ハードディスクドライブ、フロッピー（登録商標）ディスク、CD、DVD、磁気記憶デバイス、テープドライブ、デバイスバッファなどのような、ランダムアクセスメモリ（RAM）、CPUレジスタ、読み出し専用メモリ（ROM）、及び書き込み可能な不揮発性メモリ、を含むことができる。メモリは、基礎となるハードウェアから

50

分離された伝搬信号ではなく、メモリは非一過性である。メモリ 3 4 5 0 は、オペレーティングシステム 3 4 6 2、光線療法プログラム 3 4 6 4、及び他のアプリケーションプログラム 3 4 6 6 などの、プログラム及びソフトウェアを格納するためのプログラムメモリ 3 4 6 0 を含むことができる。光線療法プログラム 3 4 6 4 は、例えば、患者に適切な線量を提供する光線療法システム（例えば、図 3 2 及び図 3 3 に記載のシステム 3 2 0 0 及び 3 3 0 0）のパラメータを判定すること、光線療法セッション中のシステムのパラメータを分析すること、及び/または臨床医もしくは他のユーザが調整することができる特定の療法または治療の特定のパラメータの推奨を提供すること、の 1 つ以上のアルゴリズムを含むことができる。メモリ 3 4 5 0 はまた、心臓検出器からの記録データ、患者データ、患者の皮膚タイプ、光線療法解析に関連するアルゴリズム、構成データ、設定、ユーザオプションまたは選好など、を含むデータメモリ 9 7 0 を含むことができ、これらはプログラムメモリ 3 4 6 0 またはデバイス 3 4 0 0 の任意の要素に提供されることができる。例えば、データメモリ 3 4 7 0 は、各患者の皮膚タイプ、これまでの光線療法セッションデータ、及び/または他の情報を格納することができ、かつ、光線療法プログラム 3 4 6 4 は、患者の次の光線療法セッション中に、この情報を再生して、その患者の正確な線量を提供する光線療法パラメータを決定することができる。

10

20

30

40

50

【 0 0 8 8 】

いくつかの実装形態は、多数の他の汎用または専用コンピューティングシステム環境もしくは構成で、動作可能であり得る。この技術での使用に適している周知のコンピューティングシステム、環境、及び/または構成の例には、パーソナルコンピュータ、サーバコンピュータ、ハンドヘルドまたはラップトップデバイス、携帯電話、装着型電子機器、タブレットデバイス、マルチプロセッサシステム、マイクロプロセッサベースのシステム、セットトップボックス、プログラム可能な消費者用電子機器、ネットワーク PC、ミニコンピュータ、メインフレームコンピュータ、上記のシステムまたはデバイスのいずれかを含む分散コンピューティング環境などを含むが、これらに限定されない。

【 0 0 8 9 】

図 3 5 は、開示された技術のいくつかの実装が動作し得る環境 3 5 0 0 0 の概要を示すブロック図である。環境 3 5 0 0 0 は、図 3 4 のデバイス 3 4 0 0 を含むことができる 1 つ以上のクライアントコンピューティングデバイス 3 5 0 5 A ~ D（「クライアントコンピューティングデバイス 3 5 0 5」として集合的に識別される）の実施例を含むことができる。クライアントコンピューティングデバイス 3 5 0 5 は、サーバコンピューティングデバイス 3 5 1 0 など、ネットワーク 3 5 3 0 を介して、1 つ以上のリモートコンピュータとの論理接続を使用して、ネットワーク環境で動作することができる。

【 0 0 9 0 】

いくつかの実装形態では、サーバ 3 5 1 0 は、クライアント要求を受信し、サーバ 3 5 2 0 A ~ C のような他のサーバを介して、それらの要求の実行を調整するエッジサーバとすることができる。サーバコンピューティングデバイス 3 5 1 0 及び 3 5 2 0 は、デバイス 3 4 0 0（図 3 4）などのコンピューティングシステムを備えることができる。各サーバコンピューティングデバイス 3 5 1 0 及び 3 5 2 0 は論理的に単一のサーバとして表示されるが、サーバコンピューティングデバイス 3 5 1 0 及び 3 5 2 0 はそれぞれ、同じまたは地理的に異なる物理的場所に位置した複数のコンピューティングデバイスを包含する分散コンピューティング環境であってもよい。いくつかの実装では、各サーバ 3 5 2 0 は、サーバの一群に対応する。

【 0 0 9 1 】

クライアントコンピューティングデバイス 3 5 0 5 ならびにサーバコンピューティングデバイス 3 5 1 0 及び 3 5 2 0 は、それぞれ、他のサーバ/クライアントデバイスに対するサーバまたはクライアントとして機能することができる。サーバ 3 5 1 0 は、データベース 3 5 1 5 に接続することができる。サーバ 3 5 2 0 A ~ C は、それぞれ、対応するデータベース 3 5 2 5 A ~ C に接続してもよい。上述したように、各サーバ 3 5 2 0 は、一群のサーバに対応することができ、これらのサーバの各々は、データベースを共有するこ

とができ、またはそれら自身のデータベースを有することができる。データベース3515及び3525は、特定の線量及び特定の光線療法システムの光線療法パラメータ、患者情報、及び/または図1~34に関連して上述したシステム及び方法の実装に必要な他の情報、を引き出すためのアルゴリズムなどの情報を保管(格納)することができる。データベース3515及び3525は論理的に単一のユニットとして表示されるが、データベース3515及び3525は、それぞれ、複数のコンピューティングデバイスを包含する分散コンピューティング環境であってもよく、対応するサーバ内に設置されてもよく、または同じまたは地理的に異なる物理的位置に設置されてもよい。

ネットワーク3530は、ローカルエリアネットワーク(LAN)またはワイドエリアネットワーク(WAN)でもよいが、他の有線または無線ネットワークであってもよい。ネットワーク3530は、インターネットまたは何らかの他の公衆または私設ネットワークであってもよい。クライアントコンピューティングデバイス3505は、有線または無線通信などのネットワークインターフェースを介してネットワーク3530に接続することができる。サーバ3510とサーバ3520との間の接続は別個の接続として示されているが、これらの接続は、ネットワーク3530または別個の公衆もしくは私設ネットワークを含む、任意の種類ローカル、ワイドエリア、有線または無線ネットワークとすることができる。

【0092】

自己免疫疾患の光線療法

紫外線光線療法は、皮膚からの免疫調節応答のため皮膚疾患の治療として数年間使用されている。低血清25-ヒドロキシビタミンD₃はいくつかの自己免疫疾患に関連するので、UVB光線療法による血中濃度の増加もこれらの状態に有益となる可能性がある。カルシトリオールは、抗炎症性免疫応答を媒介し、調節T細胞の機能を向上させる。UVB光線療法によるカルシトリオールの皮膚産生は、いくつかの炎症性自己免疫状態に有益であることが期待される。UVBを用いる光線療法の事例としては、いくつかの自己免疫状態に有益であることが示される光産物(ACTH、MSH及びBE)を生成する好ましい全身性免疫応答を挙げることができる。免疫応答、カルシトリオール産生及びビタミンD₃産生を最大化する標的UVB光線療法デバイスは、自己免疫状態に有益な複数の生物学的機構を有することが期待される。

【0093】

UV露光媒介免疫応答、カルシトリオール産生、ビタミンD₃産生、及び紅斑は、全て大きく波長に依存している。様々な実施形態において、UV光線療法のための線量は、紅斑作用スペクトルによって指示される最小紅斑量(MED)に基づく。この標的範囲外のUV放射を最小限に抑えまたは排除しながら、約298nm~307nmに集束された小さな波長範囲(例えば、10nm以下)のUV放射線を単離して皮膚に送達することは、全UV露光を最小限に抑えまたは低減しながら自己免疫疾患に対する光線療法有効性を最大化することが期待される。

【0094】

光線療法のために約302nmに集束したUV放射線を単離して送達するこの新しい光線療法に関連する多くの利点がある。例えば、上記で概説した線量及びパラメータを使用する光線療法治療は、紅斑作用スペクトルに基づき自己免疫疾患の光線療法治療当たりの露光時間及び全UV露光を最小限に抑えながら、自己免疫疾患(例えば、MS)の治療の最大の有効性を高めることができる。線量及びパラメータはまた、いくつかの免疫応答作用スペクトルに基づいて全身性免疫抑制及び生物学的応答を達成するために、光線療法治療当たりのUV露光を減少または最小化するために使用され得る。更に、線量及びパラメータは、ACTH、MSH及びBEのUV産生に基づく自己免疫疾患、ビタミンD₃の皮膚産生、かつその結果生じる不十分な25-ヒドロキシビタミンD₃の修正に基づく自己免疫疾患、ならびに/またはカルシトリオール作用スペクトル及びその結果得られるカルシトリオールの表皮での産生に基づく自己免疫疾患を上手く治療するために必要とされる光線療法治療セッション当たりのUV露光レベルを減らすか、または最小限に抑える光線

10

20

30

40

50

療法治療を提供することができる。更に、線量及びパラメータは、最大の皮膚カルシトリオール産生を達成するために必要とされる、光線療法治療セッション当たりのUV露光レベルの低下または最小化を伴う光線療法治療を提供することができる。このため、本開示では、MSに使用される合成ACTH療法及び関節炎治療の内因性代替法、ならびに/または最大皮膚エンドルフィンの産生に基づく、多くの自己免疫状態に関連付けられる炎症性疼痛を軽減するための内因性代替法のためのシステム及び方法を提供する。

【実施例】

【0095】

以下の実施例は、本技術のいくつかの実施形態を例示するものである。

1. 自己免疫疾患を治療するための光線療法システムであって、10
光を放射するように構成され、強度を有する放射源であって、放射源によって放射される光の少なくとも75%が、298nm~307nmの帯域幅を有する標的波長範囲を有する、放射源と、
放射源に動作可能に接続され、光線療法セッションのための線量を決定するように構成されたコントローラであって、線量は、放射源の強度と放射源の露光時間との積に等しく、線量は、1未満の最小紅斑量(MED)を上限とし、線量の送達自己免疫疾患を治療するための免疫応答を提供する、コントローラと、を備える、光線療法システム。
2. 放射源は、標的波長範囲外のUVエネルギーの実質的部分をフィルタ除去するように構成されている、実施例1に記載の光線療法システム。
3. 放射源が、患者の皮膚の少なくとも30%が放射源によって放射される光に露光されるように構成されている、実施例1または2に記載の光線療法システム。20
4. 放射源が低エネルギー放射源であり、治療領域の3cm内に配置されるように構成されている、実施例1~3のいずれか1つに記載の光線療法システム。
5. 放射源がLEDのアレイを含む、実施例4に記載の光線療法システム。
6.
装着型基材を更に含み、
放射源は、装着型基材上に配設され、治療領域内に光を放射するように構成された複数のLEDを含む、実施例1の光線療法デバイス。
7. LEDは、治療領域にわたって実質的に均一なUV放射線を放射するように構成されている、実施例6に記載の光線療法デバイス。30
8. 装着型基材上にセンサを更に備え、センサは、患者の皮膚に対する放射源の近接性を判定するように構成されている、実施例6または7のいずれかに記載の光線療法デバイス。
9. 皮膚の吸収、色及び/または反射を測定するように構成されたセンサを更に備え、コントローラは、センサによって測定された皮膚の吸収、色及び/または反射に基づいて線量を選択するように構成されている、実施例1~6のいずれか1つに記載の光線療法デバイス。
10. 放射源が、実質的に等しい強度の光を治療領域に放射するように構成された複数の高エネルギー放射源を含む、実施例1に記載の光線療法デバイス。
11. 複数の高エネルギー放射源は、治療領域から約10~200cm離れて隔置されるように構成され、高エネルギー放射源と治療領域との間の距離の変動は50cm未満である、実施例10に記載の光線療法デバイス。40
12. 放射源が、狭帯域UVB源または広帯域UVB源のうちの少なくとも1つを含む、実施例1に記載の光線療法システム。
13. 放射源の線量は、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)、メラニン細胞刺激ホルモン(MSH)、またはエンドルフィン(BE)のうちの少なくとも1つを産生するように構成されている、実施例1~12のいずれか1つに記載の光線療法システム。
14. 放射源の線量は、シス-ウロカニン酸またはDNAピリミジン二量体のうちの少なくとも1つを産生するように構成されている、実施例1~13のいずれか1つに記載の光線療法システム。50

15．放射源の強度は、放射源によって放射される各波長の光の絶対測定強度と紅斑参照作用スペクトル重み付け係数との積の合計に等しい紅斑重み付け放射照度である、実施例1～14のいずれか1つに記載の光線療法システム。

16．放射源が、

エネルギーを放射するように構成されたUV放射源と、

UV放射源より前方にあり、標的波長範囲外のエネルギーを除去するように構成されたフィルタと、

フィルタの前方にあり、実質的に均一な様式で、エネルギーを拡散するように構成されたレンズと、を含む、実施例1～15のいずれか1つに記載の光線療法システム。

17．放射源が、

UV放射源と、

UV放射源の前方にあるレンズと、を含み、レンズは、UV放射源に面し、標的波長範囲外の光を除去するように構成されたフィルタ除去部分と、フィルタ除去部分によってUV放射源から離れて隔置され、実質的に均一な様式でフィルタ除去された光を拡散するように構成されたレンズ効果要素と、を含む、実施例1～15のいずれか1つに記載の光線療法システム。

18．自己免疫疾患を治療するための光線療法システムであって、

光を放射するように構成され、強度を有する放射源であって、放射源によって放射される光の少なくとも75%が、298nm～307nmの帯域幅を有する標的波長範囲を有する、放射源と、

放射源に動作可能に接続され、光線療法セッションのための線量を決定するように構成されたコントローラであって、線量は、放射源の強度と放射源の露光時間との積に等しく、線量は、10未満の標準紅斑量(SED)を上限とし、線量の送達自己免疫疾患を治療するための免疫応答を提供する、コントローラと、を備える、光線療法システム。

19．光線療法システムにより自己免疫疾患を治療する方法であって、

ユーザの皮膚タイプを判定することと、

コントローラを介して、光線療法セッションの間にユーザに送達する光線療法の線量を判定することであって、線量は、光線療法デバイスの放射線アセンブリの放射源の強度と放射源の露光時間との積に等しく、線量は、1未満の最小紅斑量(MED)を上限とする、光線療法の線量を判定することと、

光線療法デバイスを介して、ユーザの治療領域に光線療法の線量を送達することと、を含み、光線療法の線量を送達することは、放射線アセンブリから298～307nmの帯域幅内の1つ以上の標的波長範囲を有する光を放射することを含み、光線療法の線量の送達により、自己免疫疾患を治療するための免疫応答を提供する、方法。

20．光線療法の線量を送達することは、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)、メラニン細胞刺激ホルモン(MSH)、またはエンドルフィン(BE)のうちの少なくとも1つを産生する、実施例19に記載の方法。

21．光線療法の線量を送達することにより、シス-ウロカニン酸またはDNAピリミジン二量体のうちの少なくとも1つを産生する、実施例19または20に記載の方法。

22．ユーザの皮膚タイプを判定することは、センサを介して、ユーザの皮膚の反射、色または吸収を測定することを含む、実施例1921に記載の方法。

23．放射源によって放射される各波長の光の絶対測定強度と紅斑参照作用スペクトル重み付け係数との積を合計することによって、放射源の強度を判定することを更に含む、実施例19～22のいずれか1つに記載の方法。

24．光線療法の線量を送達することは、複数の高エネルギー放射源から光を放射することを含み、

この方法は、放射源から200cm未満離してユーザの治療領域を配置することを更に含み、高エネルギー放射源と治療領域との距離変動は、50cm未満である、実施例19～23のいずれか1つに記載の方法。

25．光線療法の線量を送達することは、光線療法の線量をユーザの皮膚の少なくとも

10

20

30

40

50

30%に送達することを含む、実施例19～24のいずれか1つに記載の方法。

26．光線療法の線量を送達することは、装着型基材上に配設された複数の低エネルギー放射源から光が放射されることを含み、

ユーザの治療領域を低強度放射源から3cm未満離れて隔置することと、露光時間中に治療領域と放射源との間に実質的に均一な距離を維持することと、を更に含む、実施例19～25のいずれか1つに記載の方法。

27．コントローラを介して、線量を選択するように、放射源の露光時間及び強度を互いに関連して調整することを更に含む、実施例19～26のいずれか1つに記載の方法。

28．標的波長範囲外のUVエネルギーの実質的部分をフィルタ除去することを更に含む、実施例19～27のいずれか1つに記載の方法。

29．光線療法の線量を決定することは、ユーザの皮膚タイプに基づいて、光線療法の線量を送達することを含む、実施例19～28のいずれか1つに記載の方法。

30．

光線療法デバイスから離れたデータベースにユーザの皮膚タイプを格納することと、光線療法の線量を決定するために、その後の光線療法セッション中にユーザの皮膚タイプにアクセスすることと、を更に含む、実施例19～29のいずれか1つに記載の方法。

31．前記光線療法の線量を送達することは、

標的波長範囲外の光を除去するために、放射源から放射される光をフィルタ除去することと、

実質的に均一な様式で、フィルタ除去された光を分布させるために、レンズによりフィルタ除去された光を拡散させることと、を含む、請求項19～30のいずれか一項に記載の方法。

【0096】

結論

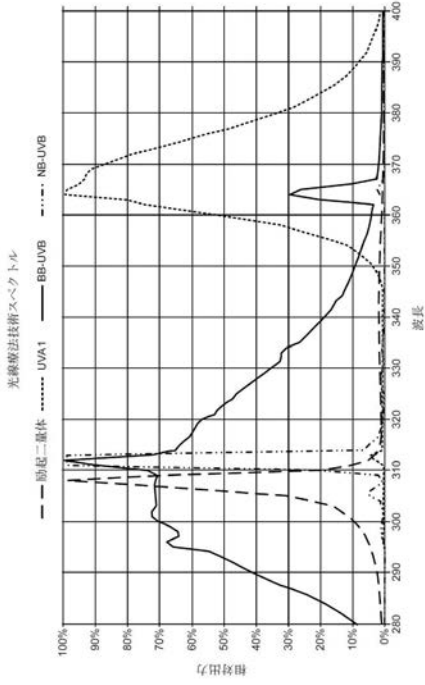
前述のことから、本技術の特定の実施形態が説明のために本明細書に記載されているが、本開示から逸脱することなく様々な変更がなされ得ることが理解されよう。特定の実施形態の文脈で説明された新技術の特定の態様は、他の実施形態では、組み合わせるかまたは排除することができる。更に、新技術の特定の実施形態に関連する利点は、それらの実施形態の文脈において記載されているが、他の実施形態もそのような利点を示すことができ、必ずしも全ての実施形態が本技術の範囲内に入るような利点を示す必要はない。したがって、本開示及び関連技術は、本明細書において明示的に図示または説明されていない他の実施形態を包含することができる。

10

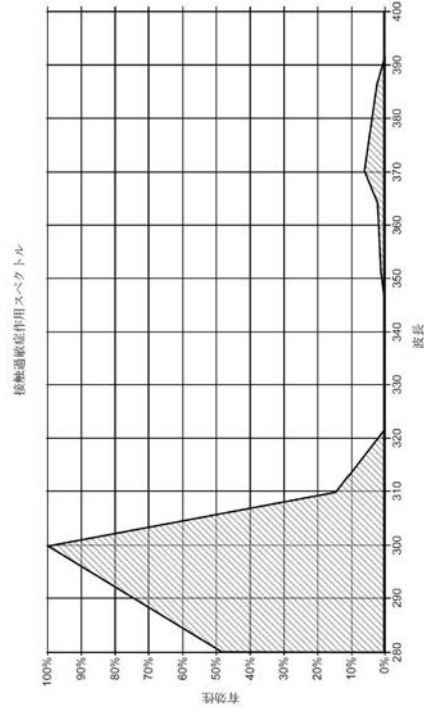
20

30

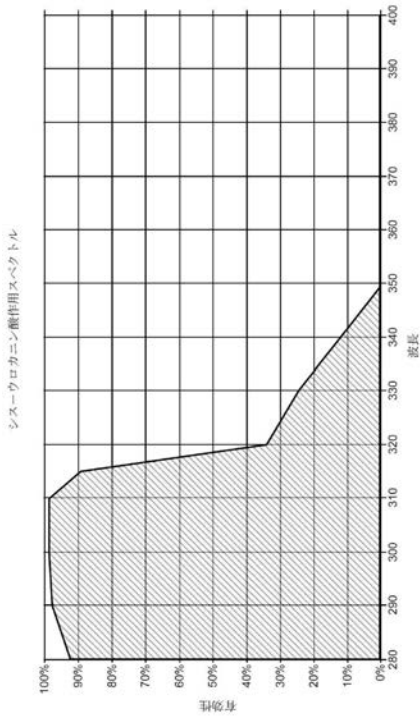
【 図 1 】



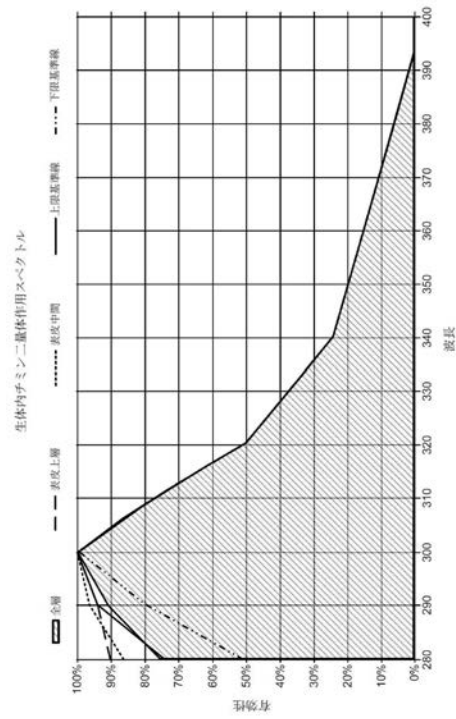
【 図 2 】



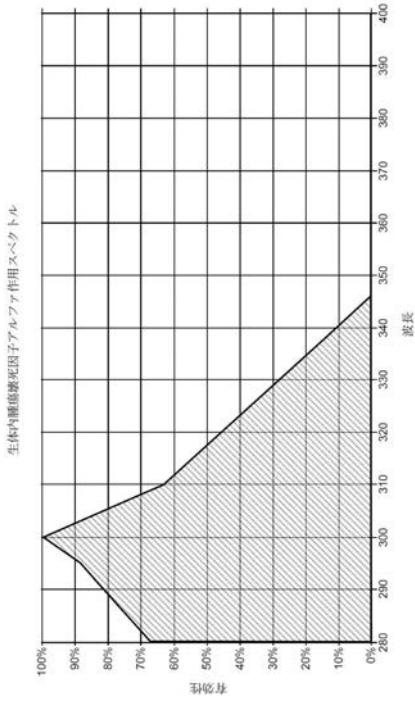
【 図 3 】



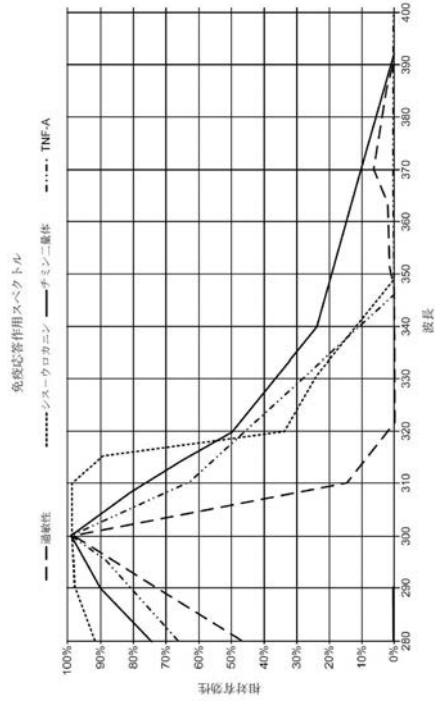
【 図 4 】



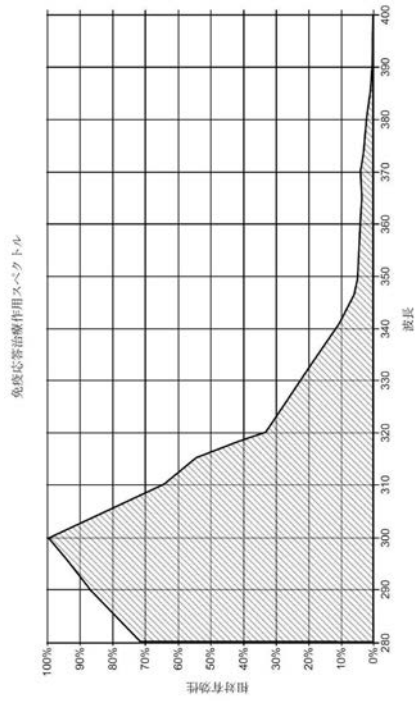
【 図 5 】



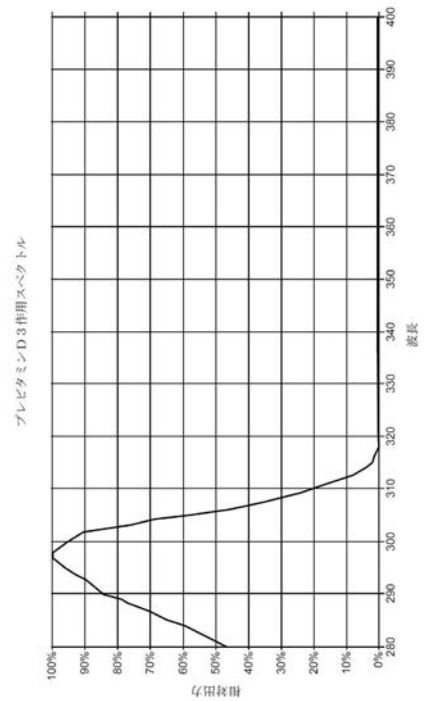
【 図 6 】



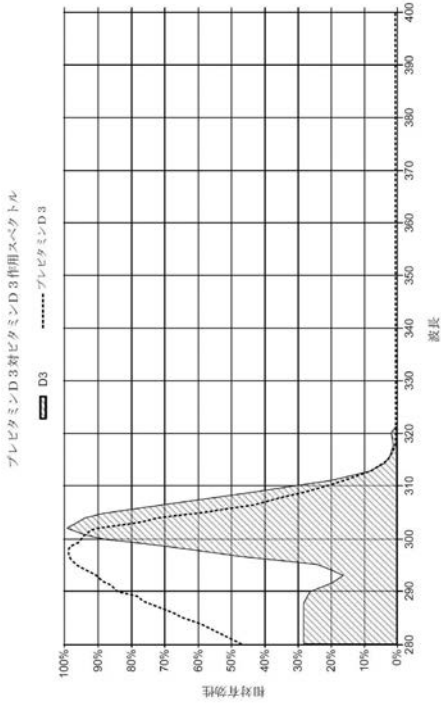
【 図 7 】



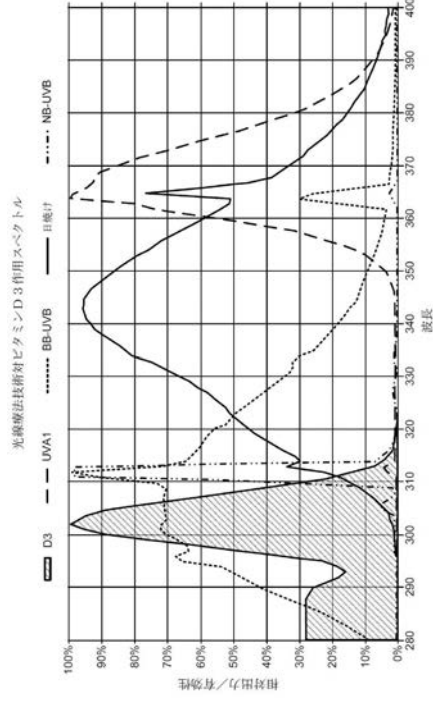
【 図 8 】



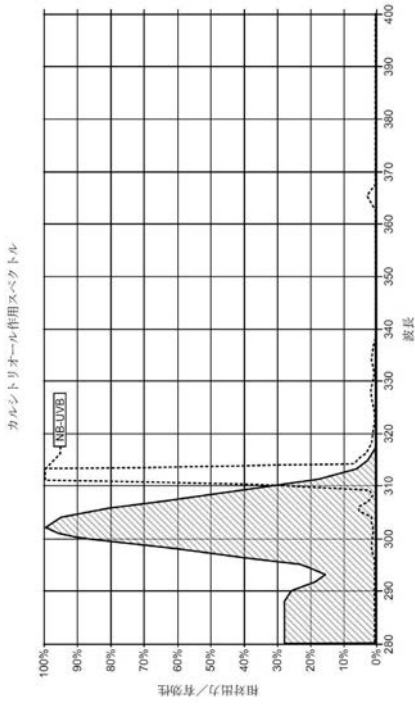
【 図 9 】



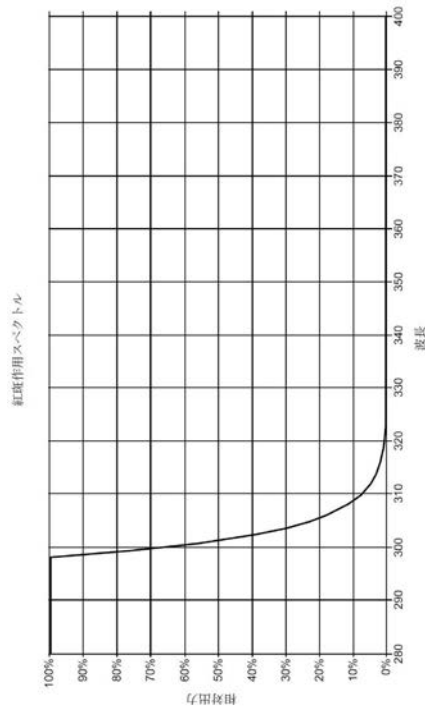
【 図 10 】



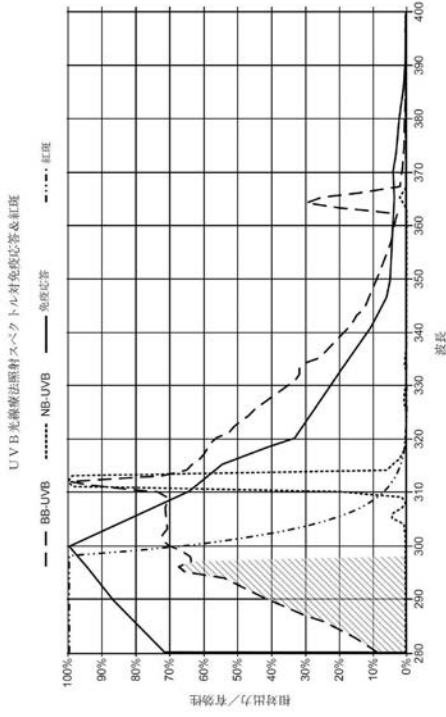
【 図 11 】



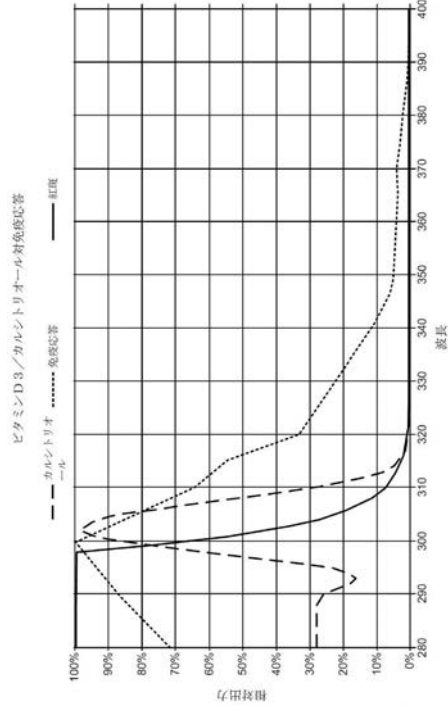
【 図 12 】



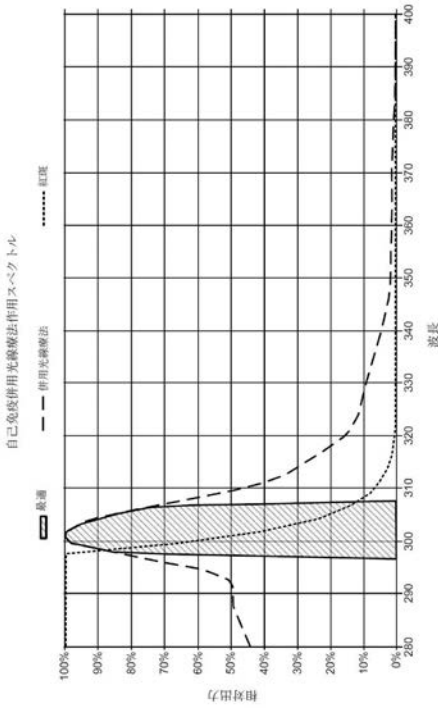
【 図 1 3 】



【 図 1 4 】



【 図 1 5 】



【 図 1 6 】

紅斑有効的放射線量 (EERE)

1 SED=紅斑有効放射線量 $1.0\text{ mJ}/\text{cm}^2$
 1 MED=紅斑2.4時間後、紅斑の発現に要する最小線量

フィツバストリク分類

	MED	SED	EERE (mJ/cm ²)
皮膚タイプ1	1	1.5	15
皮膚タイプ2	1	3	30
皮膚タイプ3	1	4.5	45
皮膚タイプ4	1	6	60
皮膚タイプ5	1	7.5	75
皮膚タイプ6	1	9	90

【図17】



【図18】



【図19】



【図20】



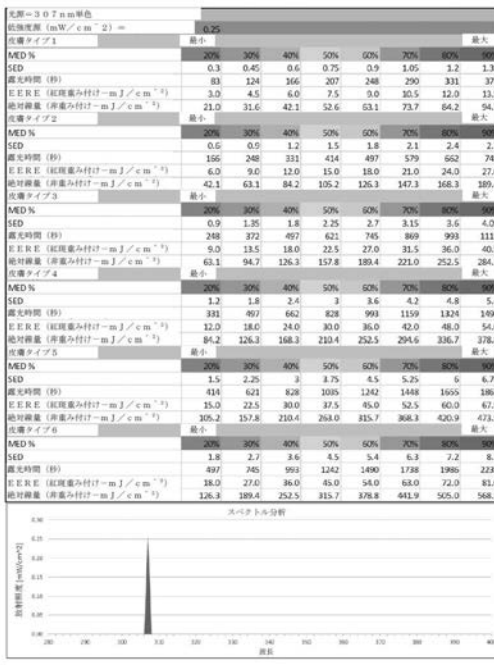
【図 2 1】



【図 2 2】



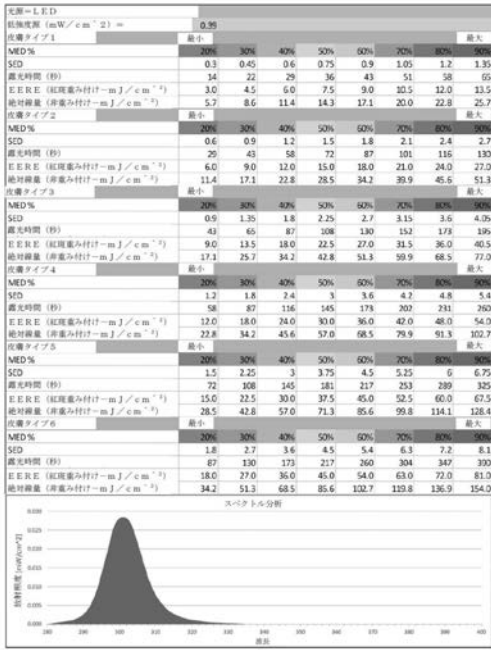
【図 2 3】



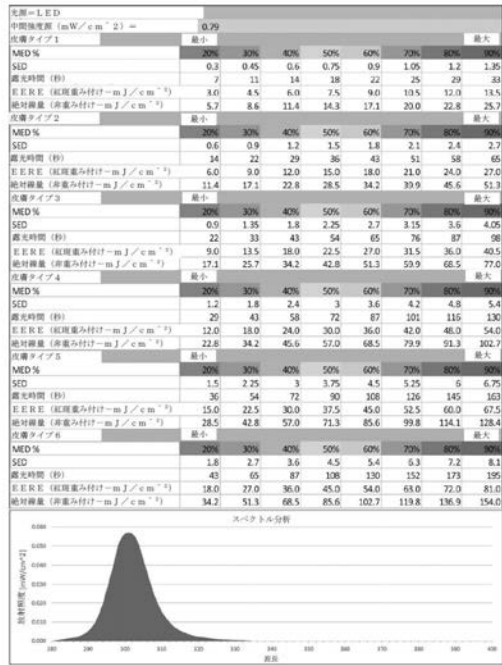
【図 2 4】



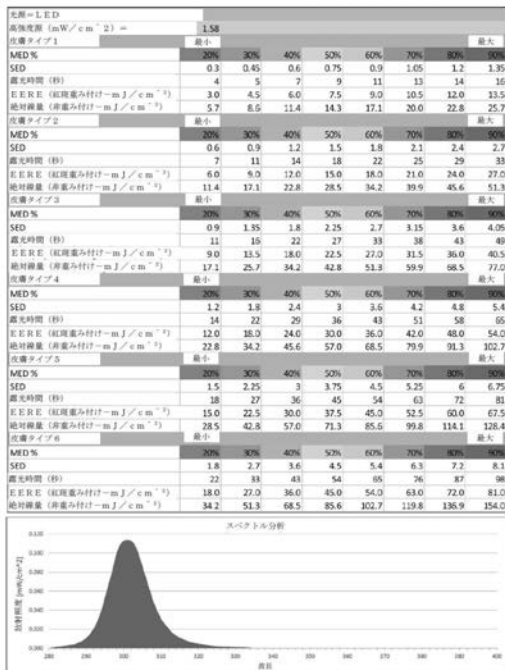
【 図 2 9 】



【 図 3 0 】



【 図 3 1 】



【 図 3 2 】

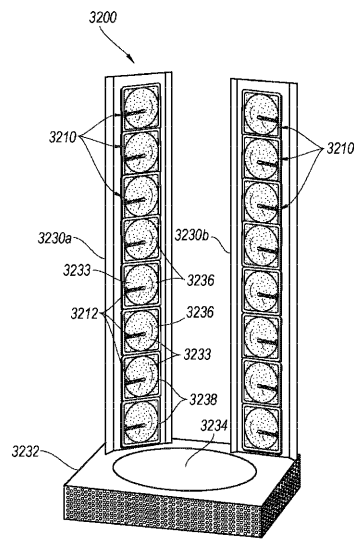


FIG. 32

【図 33】

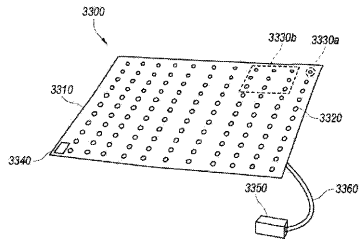
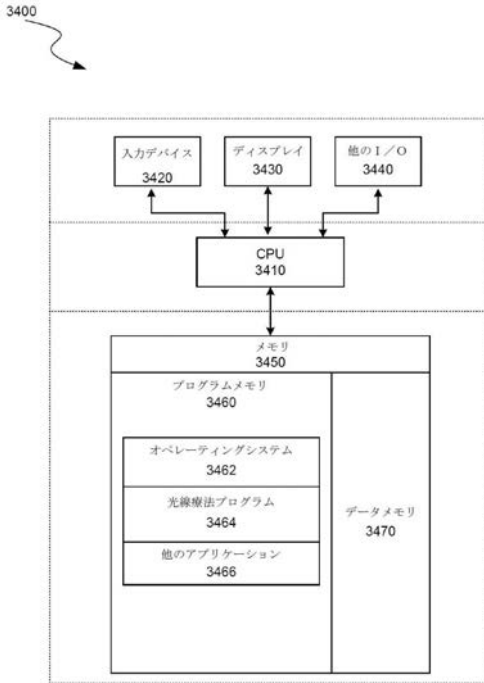
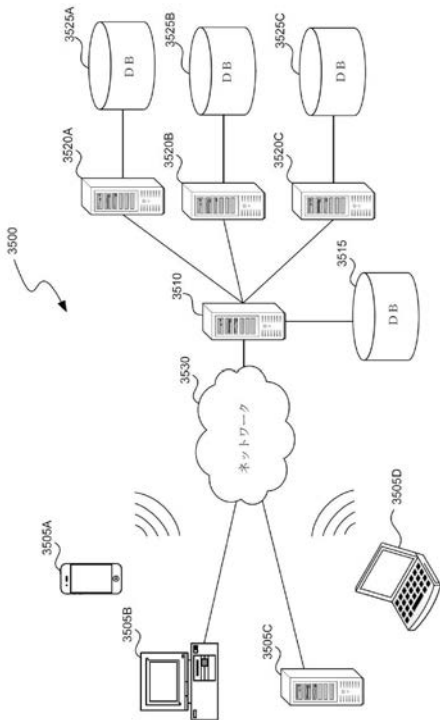


FIG. 33

【図 34】



【図 35】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US16/29615																														
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(B) - A61N5/06; G01J1/08 (2016.01) CPC - A61N5/0613, 5/0616; H01J61/44 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) IPC(B) Classification(s): A61N5/06; G01J1/08; G01N21/55; H01J61/44 (2016.01) CPC Classification(s): A61N5/0613, 5/0616, 2005/0627, 2005/0635, 2005/0652; G01J1/42; G01N21/55; H01J61/44 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatSeer (US, EP, WO, JP, OE, GB, CN, FR, KR, ES, AU, IN, CA, Other Countries (INPADOC), RU, AT, CH, TH, BR, PH), Public Patent Application Information Retrieval (PAIR); EBSCO; Google/Google Scholar; Pubmed/Medline: minimal, minimum, erythema, dose, dosage, phototherapy, autoimmune, radiation, UV, ultraviolet, wavelength, bandwidth, nanometer, intensity, exposure.																																
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">Category*</th> <th style="width: 70%;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="width: 20%;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>E, X</td> <td>WO2016/127120 A1 (BENESOL, INC.) August 11, 2016; entire document</td> <td>1-17, 19-31</td> </tr> <tr> <td>E, X</td> <td>US 2016/0129279 A1 (AKARI SYSTEMS, INC.) May 12, 2016; entire document</td> <td>1-17, 19-31</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>US 2013/0172963 A1 (BENESOL, INC.) July 04, 2013; figures 1a-d; paragraphs [0020]-[0024], [0034]-[0035], claim 1</td> <td>1-3, 10-12, 18, 24-25, 27-30</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td></td> <td>4-9, 13-18, 20-23, 26, 31</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 2004/0138726 A1 (SAVAGE, JR, HC et al.) July 15, 2004; figure 3a; paragraphs [0044]-[0045]</td> <td>4-8, 26</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 2015/0102206 A1 (THE JOAN & IRWIN JACOBS TECHNION-CORNELL INNOVATION INSTITUTE (JACOBS INSTITUTE)) April 16, 2015; paragraphs [0063]-[0064], [0089]</td> <td>6-9, 22</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>"Mechanism of UV-related carcinogenesis and its contribution to nevi/melanoma" (BROZYNA, A et al.) October 8, 2008 in National Institute of Health Public Access, pages 2 and 4.</td> <td>13-14, 20-21</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 2014/0121732 A1 (APPLIED BIOLOGY, INC.) May 01, 2014; figures 5-6, 12; paragraphs [0059]-[0060], [0075]</td> <td>15, 23</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 2013/0018442 A1 (IRWIN, DS et al.) January 17, 2013; figure 3; paragraphs [0064], [0066]-[0067]</td> <td>16-17, 31</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	E, X	WO2016/127120 A1 (BENESOL, INC.) August 11, 2016; entire document	1-17, 19-31	E, X	US 2016/0129279 A1 (AKARI SYSTEMS, INC.) May 12, 2016; entire document	1-17, 19-31	X	US 2013/0172963 A1 (BENESOL, INC.) July 04, 2013; figures 1a-d; paragraphs [0020]-[0024], [0034]-[0035], claim 1	1-3, 10-12, 18, 24-25, 27-30	Y		4-9, 13-18, 20-23, 26, 31	Y	US 2004/0138726 A1 (SAVAGE, JR, HC et al.) July 15, 2004; figure 3a; paragraphs [0044]-[0045]	4-8, 26	Y	US 2015/0102206 A1 (THE JOAN & IRWIN JACOBS TECHNION-CORNELL INNOVATION INSTITUTE (JACOBS INSTITUTE)) April 16, 2015; paragraphs [0063]-[0064], [0089]	6-9, 22	Y	"Mechanism of UV-related carcinogenesis and its contribution to nevi/melanoma" (BROZYNA, A et al.) October 8, 2008 in National Institute of Health Public Access, pages 2 and 4.	13-14, 20-21	Y	US 2014/0121732 A1 (APPLIED BIOLOGY, INC.) May 01, 2014; figures 5-6, 12; paragraphs [0059]-[0060], [0075]	15, 23	Y	US 2013/0018442 A1 (IRWIN, DS et al.) January 17, 2013; figure 3; paragraphs [0064], [0066]-[0067]	16-17, 31
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																														
E, X	WO2016/127120 A1 (BENESOL, INC.) August 11, 2016; entire document	1-17, 19-31																														
E, X	US 2016/0129279 A1 (AKARI SYSTEMS, INC.) May 12, 2016; entire document	1-17, 19-31																														
X	US 2013/0172963 A1 (BENESOL, INC.) July 04, 2013; figures 1a-d; paragraphs [0020]-[0024], [0034]-[0035], claim 1	1-3, 10-12, 18, 24-25, 27-30																														
Y		4-9, 13-18, 20-23, 26, 31																														
Y	US 2004/0138726 A1 (SAVAGE, JR, HC et al.) July 15, 2004; figure 3a; paragraphs [0044]-[0045]	4-8, 26																														
Y	US 2015/0102206 A1 (THE JOAN & IRWIN JACOBS TECHNION-CORNELL INNOVATION INSTITUTE (JACOBS INSTITUTE)) April 16, 2015; paragraphs [0063]-[0064], [0089]	6-9, 22																														
Y	"Mechanism of UV-related carcinogenesis and its contribution to nevi/melanoma" (BROZYNA, A et al.) October 8, 2008 in National Institute of Health Public Access, pages 2 and 4.	13-14, 20-21																														
Y	US 2014/0121732 A1 (APPLIED BIOLOGY, INC.) May 01, 2014; figures 5-6, 12; paragraphs [0059]-[0060], [0075]	15, 23																														
Y	US 2013/0018442 A1 (IRWIN, DS et al.) January 17, 2013; figure 3; paragraphs [0064], [0066]-[0067]	16-17, 31																														
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.																																
<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> * 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 application or patent 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 </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family </td> </tr> </table>			* 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 application or patent 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 "&" document member of the same patent family																												
* 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 application or patent 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 "&" document member of the same patent family																															
Date of the actual completion of the international search 14 September 2016 (14.09.2016)		Date of mailing of the international search report <div style="font-size: 2em; font-weight: bold; text-align: center;">07 OCT 2016</div>																														
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Shane Thomas PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774																														

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US16/29615

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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

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:

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Group I: Claims 1-17 and 19-31 are directed toward a phototherapeutic system for treating an autoimmune disorders, wherein the dosage has an upper bound less than 1 minimal erythema dose (MED), delivering the dose of phototherapy to a treatment area on the user via the phototherapy device.

Group II: Claim 18 is directed toward a phototherapeutic system for treating an autoimmune disorders, wherein the dosage has an upper bound less than 10 standard erythema dose (SED).

---Continued Within the Next Supplemental Box---

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying 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.:
1-17, 19-31

- 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/US16/29615

-----Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking-----

The inventions listed as Groups I-II do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The special technical features of Group I include wherein the dosage has an upper bound less than 1 minimal erythema dose (MED) and delivering the dose of phototherapy to a treatment area on the user via the phototherapy device which are not present in Group II.

The special technical features of Group II include wherein the dosage has an upper bound less than 10 standard erythema dose (SED) which are not present in Group I.

The common technical features of Groups I-II are a phototherapeutic system for treating an autoimmune disorders, the phototherapeutic system comprising: a radiation source configured to emit light and having an intensity, wherein at least 75% of the light emitted by the radiation source has a target wavelength range with a bandwidth between 298 nm and 307 nm; and a controller operably connected to the radiation source and configured to determine a dosage for a phototherapy session, wherein the dosage is equivalent to a product of the intensity of the radiation source and an exposure time of the radiation source and wherein delivery of the dosage provides an immune response to treat the autoimmune disorder. These common technical features are disclosed by US 2013/0172963 A1 (BENESOL, INC.). Benesol discloses a phototherapeutic system for treating an autoimmune disorders (phototherapeutic treatment providing UV radiation that promotes vitamin D synthesis; vitamin D deficiency has been linked to autoimmune disorders; paragraphs [0003], [0019]-[0020]), the phototherapeutic system comprising: a radiation source configured to emit light (focused UVB radiation assemblies 110 include source 112 which emits light; figures 1a-d; paragraph [0024]) and having an intensity (source 112 includes high intensity discharge (HID) lamp; figures 1a-d; paragraph [0024]), wherein at least 75% of the light emitted by the radiation source has a target wavelength range with a bandwidth between 298 nm and 307 nm (filter 116 blocks radiation outside of a spectrum ranging from 292-302 nm, thus allowing 100% of a target wavelength that includes 298-302 nm (bandwidth between 298-307 nm); paragraph [0024]); and a controller operably connected to the radiation source and configured to determine a dosage for a phototherapy session (controller 121 determines the dosage based on operational parameters; figures 1a-d; paragraph [0034]), wherein the dosage is equivalent to a product of the intensity of the radiation source and an exposure time of the radiation source (dosage is based on user-specific characteristics which are used to calculate dosage by adjusting UVB exposure times and UVB intensities; figures 1a-d; paragraphs [0033]-[0034]), and wherein delivery of the dosage provides an immune response to treat the autoimmune disorder (dosage of UV radiation promotes vitamin D synthesis by the macrophages (immune response); vitamin D deficiency has been linked to autoimmune disorders; paragraphs [0003], [0019]-[0020]).

Since the common technical features are previously disclosed by Benesol, these common features are not special and so Groups I-II lack unity.

フロントページの続き

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

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 モファット, ウィリアム エー.

アメリカ合衆国 ワシントン 9 8 1 1 0, ベインブリッジ アイランド, エヌイー ラリア
ット ループ 6 3 3 5

Fターム(参考) 4C082 PA03 PC01 PE09 PG05 PG15 PG16 PJ03 PJ04 RA01