

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7343708号

(P7343708)

(45)発行日 令和5年9月12日(2023.9.12)

(24)登録日 令和5年9月4日(2023.9.4)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 N 5/067(2006.01)

A 6 1 N 5/067

A 6 1 N 5/06 (2006.01)

A 6 1 N 5/06

A

請求項の数 3 (全12頁)

(21)出願番号	特願2022-538015(P2022-538015)	(73)特許権者	503369495
(86)(22)出願日	令和3年7月20日(2021.7.20)		帝人ファーマ株式会社
(86)国際出願番号	PCT/JP2021/027081		東京都千代田区霞が関三丁目2番1号
(87)国際公開番号	WO2022/019293	(74)代理人	100169085
(87)国際公開日	令和4年1月27日(2022.1.27)		弁理士 為山 太郎
審査請求日	令和4年5月17日(2022.5.17)	(72)発明者	石橋 直也
(31)優先権主張番号	特願2020-124370(P2020-124370)		東京都千代田区霞が関三丁目2番1号
(32)優先日	令和2年7月21日(2020.7.21)		帝人ファーマ株式会社内
(33)優先権主張国・地域又は機関		(72)発明者	川 瀬 悠樹
	日本国(JP)		東京都千代田区霞が関三丁目2番1号
(31)優先権主張番号	特願2020-212321(P2020-212321)		帝人ファーマ株式会社内
(32)優先日	令和2年12月22日(2020.12.22)	(72)発明者	南條 卓也
(33)優先権主張国・地域又は機関			東京都千代田区霞が関三丁目2番1号
	日本国(JP)		帝人ファーマ株式会社内
		審査官	神ノ田 奈央

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 光線照射装置

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

光線を発する光線源と当該光線を照射する光線照射プローブを有し、光線照射プローブを仙骨孔直上またはその近傍の皮膚にあて、当該光線源が発する光線を当該光線照射プローブから、片側または両側の仙骨孔およびその近傍に向けて皮膚表面から経皮的に光線照射する装置であり、

前記光線照射プローブから照射される光線の平均パワーが200mW～19W、平均パワーを光線の照射面積で除した平均パワー密度が75mW/cm²～6600mW/cm²、光線量であるエネルギーが一回の治療当たり130J～11020J、エネルギーを光線の照射面積で除したエネルギー密度が一回の治療当たり45J/cm²～4000J/cm²、波長が750nm～850nmであることを特徴とする、過敏性腸症候群の治療又は予防に用いる光線照射装置。

【請求項2】

前記光線照射プローブから照射される光線の平均パワーが200mW～8.4W、平均パワーを光線の照射面積で除した平均パワー密度が75mW/cm²～2600mW/cm²、光線量であるエネルギーが一回の治療当たり130J～5070J、エネルギーを光線の照射面積で除したエネルギー密度が一回の治療当たり45J/cm²～1820J/cm²であることを特徴とする、請求項1に記載の光線照射装置。

【請求項3】

前記光線照射プローブに前記光線源を内蔵し、携帯可能であることを特徴とする、請求

項 1 または 2 に記載の光線照射装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、光線照射装置に関する。

【背景技術】

【0002】

光線照射装置は、例えば、赤外光線（およそ波長 700 nm ~ 2500 nm）を治療光として、患部やツボなどを狙って経皮的に照射することにより、疼痛の緩解などの治療又は予防に用いられてきた。近年、光線の照射により、末梢神経系の痛みを伝える感覚線維の神経伝達の選択的な抑制、発痛物質の抑制、交感神経の緊張緩和等の様々な神経に対する作用が明らかになってきた。光線の中でもレーザー光線は、特定の波長を高出力で照射することから、これらの用途で広く用いられている。

10

【0003】

例えば特許文献 1 では、排尿障害治療において、膀胱の知覚神経の異常活動を抑制するために、膀胱知覚神経が存在する仙骨孔を狙って、経皮的にレーザー光線を照射することで、排尿障害を治療することがなされている。このような治療においては、患部やツボなどの所定の部位へ繰り返し照射することが、効果を最大限得るためには重要な要素になる。また、1日に数分～数10分の光照射を週に2回～毎日の頻度で繰り返す必要があるため、在宅で患者自身が光照射を行うことが望ましい。また特許文献 2 では、椅子型光治療装置によって、座りながら直接視認できない仙骨孔へ光線を照射することで、楽に治療できることが報告されている。

20

【0004】

過敏性腸症候群は、患者の生死に関わる疾患ではないものの、慢性的な腹痛と便通異常が特徴であるため患者の日常生活に多大な影響を与え、生活のQOLを著しく損なわせる疾患である。過敏性腸症候群の治療は薬物療法が広く行われており、特許文献 3 に記載された下痢型過敏性腸症候群の治療薬であるラモセトロン塩酸塩は、非特許文献 1 で示す添付文書に治療効果が示されている。有効性を示すレスポンス率は男性において 46.9%にとどまり、治療効果が得られない患者が約半数存在する。適応薬で効果が見られない場合は、過敏性腸症候群に適応がない医薬品等や、認知行動療法等の心理療法が用いられているものの、治療又は予防効果は十分とはいえない現状である。以上の背景から、過敏性腸症候群に適応がある新たな治療法又は予防法が望まれている。なお、光線照射が過敏性腸症候群の治療又は予防に利用できることは一切の報告がない。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【文献】特開 2009 - 172068 号公報

国際公開 2020 / 004516

特許 3763360 号

【非特許文献】

40

【0006】

【文献】イリボー錠 2.5 µg / イリボー錠 5 µg 添付文書

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明は、光線治療又は予防の新しい適応症を提供するものであり、過敏性腸症候群の新しい治療又は予防装置を提供することを目的とする。光線照射は非侵襲で安全な治療法又は予防法であり、病院内等の医療機関と在宅のいずれにおいても治療又は予防が可能であるため、過敏性腸症候群のような慢性疾患の治療又は予防に適した治療法又は予防法である。

50

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明は、過敏性腸症候群を治療又は予防する装置であって、片側または両側の仙骨孔およびその近傍に向けて経皮的に光線照射することにより過敏性腸症候群を治療又は予防する光線照射装置である。

【0009】

すなわち、本発明は以下である。

(1) 光線を発する光線源と当該光線を照射する光線照射プローブを有し、当該光線源が発する光線を当該光線照射プローブから、片側または両側の仙骨孔およびその近傍に向けて経皮的に光線照射することを特徴とする、過敏性腸症候群の治療又は予防に用いる光線照射装置。

10

(2) 前記光線照射プローブから照射される光線の平均パワーが200mW以上であることを特徴とする(1)に記載の光線照射装置。

(3) 前記光線照射プローブから照射される光線の平均パワーを光線の照射面積で除した平均パワーが200mW～19Wであることを特徴とする(1)又は(2)に記載の光線照射装置。

(4) 前記光線照射プローブから照射される光線の平均パワーを光線の照射面積で除した平均パワー密度が75mW/cm²以上であることを特徴とする(1)から(3)のいずれかに記載の光線照射装置。

(5) 前記光線照射プローブから照射される光線の平均パワー密度が75mW/cm²～6600mW/cm²であることを特徴とする(1)から(4)のいずれかに記載の光線照射装置。

20

(6) 前記光線照射プローブから照射される光線の光線量であるエネルギーが、一回の治療当たり130J以上であることを特徴とする(1)から(5)のいずれかに記載の光線照射装置。

(7) 前記光線照射プローブから照射される光線の光線量であるエネルギーが、一回の治療当たり130J～11020Jであることを特徴とする(1)から(6)のいずれかに記載の光線照射装置。

(8) 前記光線照射プローブから照射される光線の光線量であるエネルギーを光線の照射面積で除したエネルギー密度が一回の治療当たり45J/cm²以上であることを特徴とする(1)から(7)のいずれかに記載の光線照射装置。

30

(9) 前記光線照射プローブから照射される光線の光線量であるエネルギーを光線の照射面積で除したエネルギー密度が一回の治療当たり45J/cm²～4000J/cm²であることを特徴とする(1)から(8)のいずれかに記載の光線照射装置。

(10) 前記光線照射プローブから照射される光線の波長が750nm～850nmであることを特徴とする(1)から(9)のいずれかに記載の光線照射装置。

(11) 前記光線照射プローブに前記光線源を内蔵し、携帯可能であることを特徴とする、(1)から(10)のいずれかに記載の光線照射装置。

【発明の効果】

【0010】

40

本構成によれば、片側または両側の仙骨孔およびその近傍に向けて経皮的に光線照射することにより、過敏性腸症候群を治療又は予防することが可能である。また、本発明における光線照射装置の使用、または本発明における光線照射装置が照射する光線を使用することによって、過敏性腸症候群の治療又は予防法を提供することができる。

【図面の簡単な説明】

【0011】

【図1】本光線照射装置の実施形態である。

【図2】本光線照射装置の別の実施形態である。

【図3】MCM Lによる光散乱シミュレーションを用いた光線の透過性の検証結果を示すグラフである。

50

【図 4】光線照射による過敏性腸症候群モデルラットの治療効果を示すグラフである。

【図 5】光線照射による過敏性腸症候群モデルラットの治療効果を示す別のグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0012】

以下、図面を参照して、本発明を実施するための形態を詳細に説明する。なお、図面の説明においては同一要素には同一符号を付し、重複する説明を省略する。

(第一の実施形態に係る光線照射装置)

本発明の第一の実施形態に係る光線照射装置 1 について図面を参照しながら説明する。図 1 に示すように、本実施形態の光線照射装置 1 は、患者の片側または両側の仙骨孔およびその近傍に向けて経皮的に光線照射することにより過敏性腸症候群を治療又は予防するための医療用の装置である。光線照射装置は、光線を照射する光線照射プローブ 2 と、光線源 3 と、光線源と光線照射プローブを接続するプローブケーブル 4 と、光線源を内蔵する本体 5 を備える。

【0013】

患者は、光線照射プローブ 2 を仙骨孔直上の皮膚にあて、光線を照射することで治療又は予防を行う。図 1 はプローブケーブル 4 で光線を導光する様子を示しており、本体には図示しない電源を備える。なお図 2 に示す通り、光線照射プローブ 2 に光線源と電源 6 を内蔵する形態もとりえ、持ち運びし外出先等でも治療又は予防を実施しうる。本疾患では、入院などをせずに、健常者と同様に日常生活を送る患者も多いため、携帯可能な治療又は予防装置は必要な時に使用できて利便性がよい。

【0014】

光線照射プローブ 2 は、手で持ち仙骨上皮膚にあてて光線を照射してもよいし、図示しないベルトなどの固定具、吸盤、テープなどの吸着剤により皮膚に固定、吸着させて照射してもよい。光線照射プローブを患者の照射部位である、仙骨孔直上の皮膚に容易にあてるために、椅子型や寝台型に光線照射プローブを取り付けてもよい。

【0015】

本発明の照射部位である仙骨孔とその近傍の皮膚は背部に位置するため、効率よく治療又は予防を行うためにカメラ等の器具で照射部を撮像する撮像部を光線照射プローブに取り付け、仙骨孔直上の皮膚を、モニタ等を介して視認しながら照射する機構を有すると好ましい。

【0016】

光線による照射の安全性を高めるために、光線照射プローブの先端が皮膚に接触し、照射した光線の皮膚における拡散反射光が外部に漏れない構造を有することが好ましい。光線照射プローブの先端および近傍には、皮膚への接触を検知するセンサおよび制御演算部を備えることで、照射部位皮膚に光線照射プローブが正しく接触しているときにのみ照射を可能とする構造を有するとより好ましい。

【0017】

光線による副作用として、皮膚の温度が上昇することに起因する熱傷が存在する。熱傷を回避する方法として、光線量であるエネルギーおよびエネルギー密度を維持しつつ断続的に光線を照射するパルス照射により皮膚温度の上昇を緩和することが可能である。その際、繰り返し周波数は 0.5 ~ 10 Hz が好ましい。また、ファンやコンプレッサー等を送風源とし、流路等を介して皮膚に送風し、強制対流により温度を下げる構造を有すると好ましい。

(光線の照射部位)

本発明における光線の照射部位は、両側又は片側の仙骨孔の近傍である。好ましくは、S2、S3 及び S4 のいずれか又はいくつかの仙骨孔から仙髄神経根に向けて照射する。光線の照射方法は、原則として経皮的照射である。その際、照射部位における表面積は約 0.5 cm² ~ 約 6 cm² であり、好ましくは 0.6 cm² ~ 3 cm² であり、形状は円形、楕円形、矩形などがよい。仙骨孔の大きさは約 1 cm² であるが、レーザーの骨部の透過、生体内での散乱により、標的に効率的に照射することができる。

(照射する光線)

本発明における光線照射装置は、過敏性腸症候群に対する治療効果を示すためには、以下に示す光線の条件のいずれか又は複数の条件を有することが好ましい。すなわち、平均パワーを200mW以上、平均パワーを光線の照射面積で除した平均パワー密度が75mW/cm²以上、光線量であるエネルギーを一回の治療当たり130J以上、光線量であるエネルギーを光線の照射面積で除したエネルギー密度が一回の治療又は予防当たり45J/cm²以上、波長を750~850nm、とする条件である。これらの条件の内、平均パワー、平均パワー密度、エネルギー、エネルギー密度は、過敏性腸症候群モデルラットを用いた試験における光線の条件を、シミュレーションにより求めた光線の透過性を踏まえて臨床想定条件に変換して定めている。また照射する光線は、連続照射による一回照射でも、照射・休止を繰り返す間欠照射であってもよい。

10

【0018】

本発明における光線照射装置は、過敏性腸症候群の治療又は予防において、好ましい光線の条件を照射するように設定されていてもよいし、好ましい光線の条件を照射する光源を光線照射装置に備えていてもよい。

【0019】

本発明の照射条件である平均パワー、平均パワー密度、エネルギー、エネルギー密度、波長といった諸条件を満たす光線としては半導体素子等により励起されるレーザ光線がある。また、本発明の諸条件を満たすLED光線を使用してもよい。Photochemical & Photobiological Sciences 2018;17(8):1003-1017で報告されるように、治療又は予防に使用する光線としてレーザ光線と同様にLED光線も広く使われている。

20

(平均パワーの範囲)

Journal of clinical laser medicine & surgery,1991;9(4):267-75で示されるように、光線量と効果の関係はArndt-Schultzの法則で説明される。Arndt-Schultzの法則では、光線量がある閾値を超えると生体活動が促進し、さらに増加していくと生体活動は抑制すると説明される。本発明における光線量を示す条件は、ピークパワー、平均パワー、平均パワー密度、エネルギー、エネルギー密度である。よって、各条件の中で効果が確認されている下限値よりも大きい条件であれば、同様の神経伝達抑制作用が存在すると考えられる。

【0020】

30

実施例で後述する通り、ラットの光線量に関わる条件であるピークパワー、平均パワー、平均パワー密度、エネルギー、エネルギー密度を1.5~3倍した条件がそれぞれのパラメータのヒト相当条件となる。従って、本発明における平均パワーは、0.2W(200mW)以上であり、好ましくは0.2W(200mW)~19Wであり、より好ましくは0.2W(200mW)~16Wであり、より好ましくは0.2W(200mW)~8.4Wであり、より好ましくは0.2W(200mW)~7.5Wであり、さらにより好ましくは0.2W(200mW)~1.1Wである。

(平均パワー密度の範囲)

本発明における単位面積当たりの平均パワーである平均パワー密度は75mW/cm²以上であり、より好ましくは75~6600mW/cm²であり、より好ましくは75~5400mW/cm²であり、より好ましくは75~2600mW/cm²であり、より好ましくは75~390mW/cm²であり、さらにより好ましくは75~400mW/cm²である。また、それぞれの下限値を90mW/cm²以上とするのも好ましい。

40

(エネルギーの範囲)

本発明における光線量を示すエネルギーは、一回の治療当たり130J以上であり、好ましくは130J~11020Jであり、より好ましくは130J~9300Jであり、より好ましくは130J~5070Jであり、より好ましくは130J~4400Jであり、さらにより好ましくは130J~650Jである。また、それぞれの下限値を160J以上とするのも好ましい。

(エネルギー密度の範囲)

50

本発明における光線量を示すエネルギー密度は、一回の治療当たり 45 J/cm^2 以上であり、好ましくは $45 \text{ J/cm}^2 \sim 4000 \text{ J/cm}^2$ であり、より好ましくは $45 \text{ J/cm}^2 \sim 3400 \text{ J/cm}^2$ であり、より好ましくは $45 \text{ J/cm}^2 \sim 1820 \text{ J/cm}^2$ であり、より好ましくは $45 \text{ J/cm}^2 \sim 1600 \text{ J/cm}^2$ であり、さらにより好ましくは $45 \text{ J/cm}^2 \sim 240 \text{ J/cm}^2$ である。また、それぞれの下限値を 51 J/cm^2 以上とするのも好ましい。

(波長の範囲)

実施例の有効性試験で使用した波長 808 nm は、近赤外領域である 750 nm から 850 nm に含まれる。Journal of Physics D: Applied Physics, 2005, 38, 2543-2555 で示されるように、生体に対する透過性は近赤外領域で同等であるため、 750 nm から 850 nm の範囲においても同等の有効性が存在する。

10

【0021】

また、光線治療の作用機序に関与することが報告されているシトクロムCオキシダーゼの吸光スペクトルは、Journal of Biological Chemistry, 2005; 280(6): 4761-4771 で示されるように 780 nm から 850 nm で同等と報告されている。

【0022】

以上より、本発明における波長は、 $750 \text{ nm} \sim 850 \text{ nm}$ が好ましく、より好ましくは $780 \text{ nm} \sim 850 \text{ nm}$ であり、さらにより好ましくは $788 \text{ nm} \sim 828 \text{ nm}$ である。

(照射の態様)

治療や予防の態様として、1日2回から週に1回程度の頻度が好ましい。また、体調に
応じて、発症したときや発症しそうなときに使用することも可能である。治療時間として
は、光線が照射される時間で3分～60分程度が好ましい。この際、長時間、レーザ光を
連続照射した場合、皮膚に火傷を生じさせる可能性がある。高い出力で照射する場合
には、例えば1分照射、10秒休止や、30秒照射、5秒休止といった間欠照射を繰り返す照射
を行うことができる。

20

【実施例】

【0023】

[実施例1] シミュレーションによる光線の透過性の検討

光線治療の有効性は、目的組織における光量に依存する。一方で、光線は生体に照射され
ると散乱と吸収を繰り返し、皮膚表面からの距離に依存して光量が指数関数的に減少す
るため(ランベルト・ベールの法則)、深部組織における有効性は光線の透過を考慮する
必要がある。臨床に対し非臨床で使用されるラットなどの小動物は体が小さく、例えば仙
骨神経までの距離はヒトに対してラットはおよそ半分ほどである。例えば、ヒトの皮膚か
らS3仙骨孔に存在する仙骨神経までの距離は被験者11名の結果を平均して22mmな
のに対し、ラット皮膚からヒトS3仙骨神経に相当するL6、S1神経までの距離はラッ
ト5例の結果を平均して11.8mmであった。皮膚の構造は、ヒトとラットなどの齧歯
類で違いはあるものの、構成成分は同等であるため、光線の透過性は動物種の違いよりも
皮膚表面から目的組織までの距離に大きく依存するといえる。以上を踏まえると、臨床で
ヒトに対して使用される光量の条件を非臨床試験で使用されるラットなどの小動物に適
応すると、神経などの組織における光量はヒトに対してラットの方が大きくなり、非臨床試
験から臨床の結果を予測することは難しい。

30

40

【0024】

そこで我々は、モンテカルロ法を用いた Monte Carlo Modeling of Light Transport
in Multi-layered Tissues (以降、MCML) による光散乱シミュレーションを用い (C
omputer Methods and Programs in Biomedicine, Volume 47, Issue 2, July 1995
, Pages 131-146)、光量の透過量を検証することで、非臨床試験の実験条件を臨床相当
の条件に変換することを試みた。具体的には、非臨床試験の光線量に関わる条件であるピー
クパワー、平均パワー、平均パワー密度、エネルギー、エネルギー密度といった条件が
、臨床においてはどの程度の条件に相当するか算出することを目的に、MCMLを用いて
透過性を検証した。

50

【 0 0 2 5 】

M C M L の条件と結果を説明する。皮膚層、脂肪層、筋肉層の 3 層構造を作製し、それぞれの光学特性を以下のように設定した。ただし、数値はそれぞれ皮膚、脂肪、筋肉のものである (Phys.Med.Biol.44(1999)2689-2702、J.Biomed.Opt.(2008) Jan-Feb;13(1):014-015)。

屈折率 n ; いずれも 1 . 4

吸収係数 μ_a ; 0 . 1 5 cm^{-1} 、0 . 0 2 cm^{-1} 、0 . 3 cm^{-1}

散乱係数 μ_s ; 1 0 0 cm^{-1} 、8 0 cm^{-1} 、3 3 cm^{-1}

等方散乱パラメータ g ; いずれも 0 . 8 5

厚さ ; 0 . 1 cm 、0 . 4 cm 、2 . 0 cm

10

なお、筋肉層の下は屈折率 1 . 4 の層が無限に続くものとした。光線照射条件は、空間的な強度分布を示すビームプロファイルをガウシアンとし、照射半径を 0 . 9 cm 、エネルギーを 6 0 0 J とした。光子の数は 1 0 0 0 万個とし、深さ方向および半径方向は 0 . 0 5 cm 単位で計算を行った。

【 0 0 2 6 】

結果を説明する。図 3 に、光線照射部位の中心部近傍の半径 0 . 0 2 5 cm における深さ方向のエネルギー密度の関係を示す。ラット L 6、S 1 神経深さに相当する 1 1 . 7 5 mm の深さのエネルギー密度は 5 1 . 7 J / cm^3 、ヒト S 3 仙骨孔深さに相当する 2 1 . 7 5 mm の深さのエネルギーは 3 . 3 7 J / cm^3 であった。よって、ヒト S 3 仙骨孔深さでラット L 6、S 1 神経深さのエネルギー密度を再現するためには、ラット神経深さのエネルギー密度をヒト仙骨孔のエネルギー密度で除した 1 5 . 3 倍を、ラットの光線量に関わる条件であるピークパワー、平均パワー、平均パワー密度、エネルギー、エネルギー密度に乘する必要がある。

20

【 0 0 2 7 】

以下では、有効性検討のための過敏性腸症候群モデルラットを用いた試験について説明するが、試験条件におけるピークパワー、平均パワー、平均パワー密度、エネルギー、エネルギー密度を 1 5 . 3 倍することで、ラットへの照射条件をヒトへの照射条件へ変換することとする。

[実施例 2] 光線照射による過敏性腸症候群モデルラットの治療効果検討

S. AGOSTINI らによる、過敏性腸症候群の動物モデルの 1 つである身体拘束ストレスモデルラットを使用し、ラット L 6・S 1 後根神経節への光線照射による腹筋収縮回数の変化に基づき、その有効性を評価した (Neurogastroenterol Motil (2012) 24, 376-e172)。光線として半導体により発振されるレーザ光線を使用した。

30

【 0 0 2 8 】

ラットは、ストレスを与えない正常群 (I n t a c t)、ストレスを与えて病態を惹起する病態モデル群 (C o n t r o l)、ストレスを与えて経皮的にレーザ光線照射を行うレーザ光線照射群の 3 群を設定した。レーザ光線照射群の名称はレーザ 1、レーザ 2、レーザ 3 とする。

【 0 0 2 9 】

光線の条件を説明する。使用した光源は近赤外半導体レーザで、その波長はレーザの個体差を加味した 8 0 8 $\text{nm} \pm 2 0 \text{nm}$ (7 8 8 $\text{nm} \sim 8 2 8 \text{nm}$) のものを使用した。ピークパワーはレーザ 1、レーザ 2、レーザ 3 それぞれ 1 0 W 、0 . 7 W 、0 . 1 8 W の 3 条件設定した。それぞれ $\pm 2 0 \%$ を許容範囲とした。ビーム形状は円形、空間的なパワー分布を示すプロファイルはガウシアン分布とした。最も大きいピークパワーから 0 . 1 3 5 倍 ($1 / e^2$) のピークパワーまでを照射半径とし、照射面積は 2 . 7 9 cm^2 とした。照射モードはパルス照射とし、パルス幅を 2 0 ms 、休止時間を 1 8 0 ms 、繰り返し周波数を 5 Hz 、パルス D u t y 比を 1 0 % とした。ピークパワーとパルス D u t y 比を乗じて算出される平均パワーはレーザ 1、レーザ 2、レーザ 3 それぞれ 1 W 、0 . 0 7 W 、0 . 0 1 8 W 、平均パワーを照射面積で除した単位面積当たりの平均パワーである平均パワー密度はそれぞれ 3 5 8 mW / cm^2 、2 5 . 1 mW / cm^2 、6 . 4 5 mW / cm^2

40

50

である。照射時間はいずれも600秒としたため、光線量を示すエネルギーは平均パワーに照射時間を乗じ、レーザー1、レーザー2、レーザー3それぞれ600 J、42.0 J、10.8 Jであり、エネルギーを照射面積で除した単位面積当たりのエネルギーであるエネルギー密度は215 J/cm²、15 J/cm²、3.87 J/cm²である。シミュレーションによる光線の透過性の検討で述べた結果を踏まえると、非臨床試験におけるピークパワー、平均パワー、平均パワー密度、エネルギー、エネルギー密度をそれぞれ15.3倍した条件がヒト相当条件である。すなわち、非臨床試験のラットの各レーザー条件はレーザー1、レーザー2、レーザー3それぞれ、ヒト相当でピークパワーが153 W、10.7 W、2.8 W、平均パワーが15.3 W、1.07 W、0.28 W、平均パワー密度が5484 mW/cm²、384 mW/cm²、99 mW/cm²、エネルギーが9180 J、643 J、165 J、エネルギー密度が3290 J/cm²、230 J/cm²、59 J/cm²の条件に相当する。

10

【0030】

照射位置はL6とS1後根神経節の両側とし、片側のL6とS1が同時に照射範囲に入るようにしつつ、片側300秒ずつ、両側を合計600秒経皮的に照射した。動物数は正常群を10匹、残り4群を、それぞれ15匹とした。評価項目として5分間の腹筋収縮回数を計測した。評価はブラインド、すなわち評価者はどの群の動物を評価しているかわからない状況で評価した。

【0031】

実験の流れを示す。体重の平均値が均等になるように群分けした後、病態モデル群 (Control) とレーザー光線照射群 (レーザー1、2、3) の動物を拘束ケージに1時間入れ、病態を惹起した。同時間、正常群 (Intact) の動物は運動が抑制されない十分に広い大きさのケージに入れた。ケージから出した後、レーザー光線照射群の動物を保定して、それぞれレーザー1、レーザー2、レーザー3の条件のレーザーを経皮的に照射した。同時間、正常群 (Intact) と病態モデル群 (Control) の動物は保定と偽照射 (レーザーが発振されていない照射器具を押し当てる) を行った。照射または偽照射後、バロスタットバルーンカテーテルを肛門から挿入し、エラストポアで固定した。固定後、動物を個別に観察ケージに入れ30分間馴化させた。馴化終了後、マノメーターを用いてバルーン内圧が60 mmHgとなるように空気を注入し、伸展刺激を5分間負荷した。5分間の伸展刺激負荷中は観察ケージの下部に鏡を置き、動物の腹筋収縮回数を計測した。有意差検定は、正常群 (Intact) と病態モデル群 (Control) は2群間比較検定としてStudentのt検定を行った。病態モデル群 (Control) に対するレーザー光線照射群 (レーザー1、レーザー2、レーザー3) の有効性検討のために、多重比較検定としてDunnett検定を行った。有意水準を5%とし、5%未満の場合を統計学的有意差があるとした。

20

30

【0032】

結果を図4に示す。平均値を棒グラフで示し、標準誤差をエラーバーで示している。また、**は群間でp値が0.01より低いことを示し、#は群間でp値が0.05より低いことを示している。正常群 (Intact) に対し病態モデル群 (Control) の腹筋収縮回数は有意に増加したため、病態が惹起されたことを確認した。病態モデル群 (Control) に対し、レーザー1の腹筋収縮回数は低下する傾向が確認され、レーザー2、レーザー3の2群は病態モデル群 (Control) に対し腹筋収縮回数の有意な減少を確認した。

40

[実施例3] 光線照射による過敏性腸症候群モデルラットの治療効果検討その2

過敏性腸症候群の動物モデルの1つである身体拘束ストレスモデルラットを使用し、別のレーザー条件について有効性を評価した。

【0033】

ラットは、ストレスを与えない正常群2 (Intact2)、ストレスを与えて病態を惹起する病態モデル群2 (Control2)、ストレスを与えて経皮的にレーザー光線照射を行うレーザー照射群であるレーザー4の3群を設定した。

50

【 0 0 3 4 】

レーザ 4 の光線の条件は、ピークパワーを 4 . 6 W の 1 条件設定した。ピークパワーとパルス D u t y 比を乗じて算出される平均パワーは 0 . 4 6 W、平均パワーを照射面積で除した単位面積当たりの平均パワーである平均パワー密度は $165 \text{ mW} / \text{cm}^2$ 、光線量を示すエネルギーは平均パワーに照射時間 600 秒を乗じた 276 J、エネルギーを照射面積で除した単位面積当たりのエネルギーであるエネルギー密度は $99 \text{ J} / \text{cm}^2$ である。いずれも $\pm 20\%$ を許容範囲とした。非臨床試験のラットにおける上記の諸条件は、15 . 3 倍したヒト相当でピークパワーが 70 W、平均パワーが 7 . 0 W、平均パワー密度が $2523 \text{ mW} / \text{cm}^2$ 、エネルギーが 4223 J、エネルギー密度が $1514 \text{ J} / \text{cm}^2$ の条件に相当する。波長は $808 \text{ nm} \pm 20 \text{ nm}$ ($788 \text{ nm} \sim 828 \text{ nm}$) とした。

10

【 0 0 3 5 】

動物数は正常群 2 (I n t a c t 2) を 10 匹、病態モデル群 2 (C o n t r o l 2) とレーザ 4 を、それぞれ 15 匹とした。それ以外は、実施例 2 と同条件で行った。

【 0 0 3 6 】

結果を図 5 に示す。平均値を棒グラフで示し、標準誤差をエラーバーで示している。また、* * は群間で p 値が 0 . 01 より低いことを示している。正常群 2 (I n t a c t 2) に対し病態モデル群 2 (C o n t r o l 2) の腹筋収縮回数は有意に増加したため、病態が惹起されたことを確認した。病態モデル群 2 (C o n t r o l 2) に対し、レーザ 4 は腹筋収縮回数の有意な減少を確認し、治療効果が存在することが示された。

20

【 0 0 3 7 】

以上より、過敏性腸症候群モデルラットの L 6、S 1 後根神経節への経皮的なレーザ光線照射によって痛覚過敏が抑制されることが示された。仙骨孔への経皮的レーザ光線照射は、過敏性腸症候群の治療法又は予防法であるといえる。

【 符号の説明 】

【 0 0 3 8 】

- 1 光線照射装置
- 2 光線照射プローブ
- 3 光線源
- 4 プローブケーブル
- 5 本体
- 6 光線源および電源

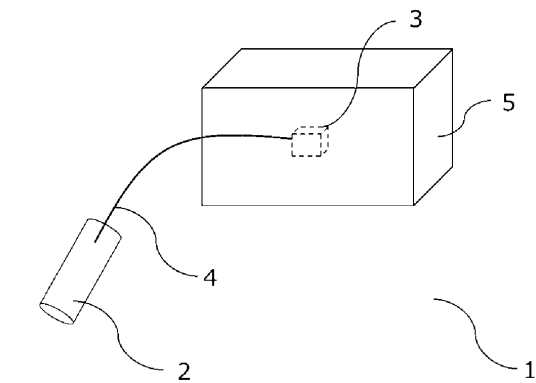
30

40

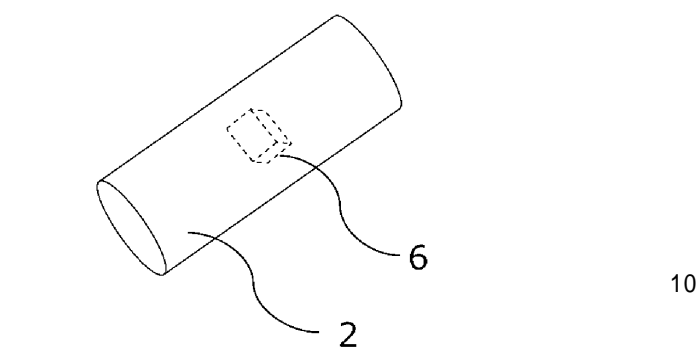
50

【図面】

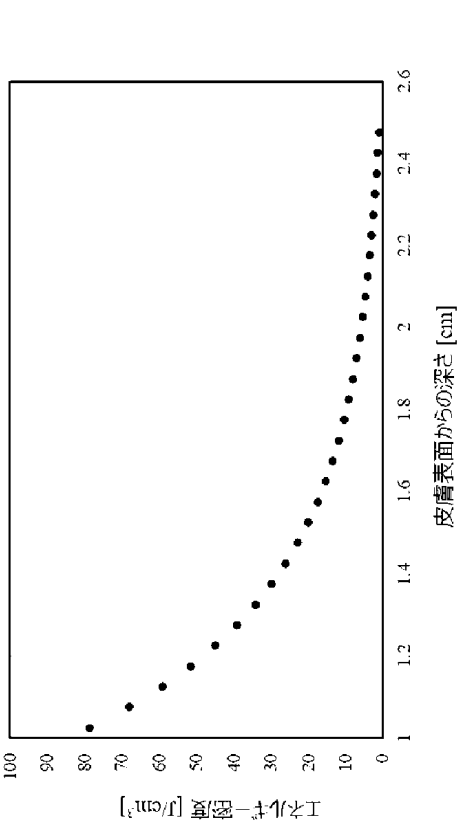
【図 1】



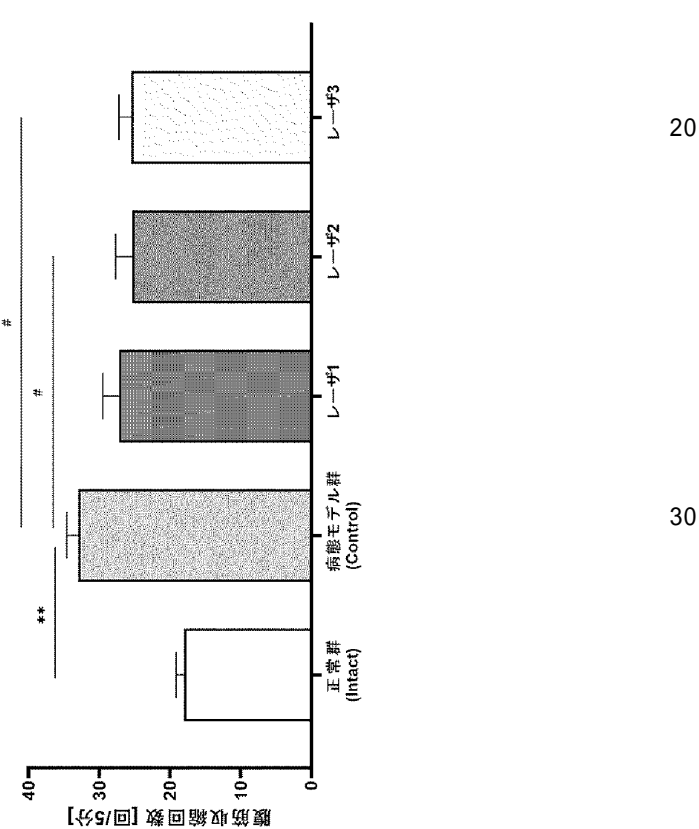
【図 2】



【図 3】



【図 4】



10

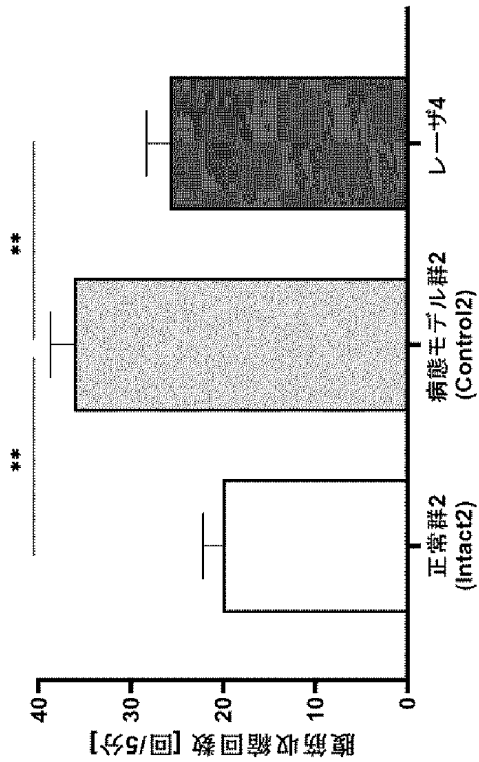
20

30

40

50

【図 5】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

- (56)参考文献 米国特許出願公開第 2 0 2 0 / 0 0 8 6 1 3 4 (U S , A 1)
米国特許出願公開第 2 0 1 8 / 0 3 6 9 6 0 2 (U S , A 1)
特表 2 0 1 2 - 5 1 4 4 9 8 (J P , A)
米国特許出願公開第 2 0 1 8 / 0 2 5 6 9 0 6 (U S , A 1)
- (58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)
A 6 1 N 5 / 0 6 7
A 6 1 N 5 / 0 6