(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2009-528853
(P2009-528853A)
(43)公表日　平成21年8月13日(2009.8.13)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A61N 5/06	(2006.01)	A61N 5/06	Z	4C082

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 39 頁）

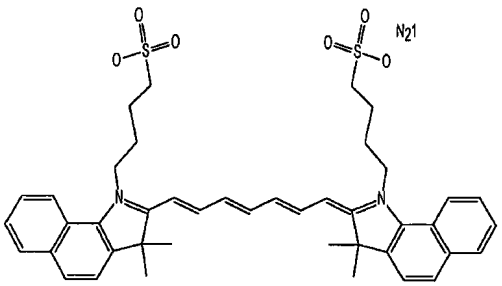
(21)出願番号　特願2008-557382 (P2008-557382)
(86)(22)出願日　平成19年3月2日 (2007.3.2)
(85)翻訳文提出日　平成20年10月15日 (2008.10.15)
(86)国際出願番号　PCT/US2007/005288
(87)国際公開番号　WO2007/103132
(87)国際公開日　平成19年9月13日 (2007.9.13)
(31)優先権主張番号　11/366,811
(32)優先日　平成18年3月3日 (2006.3.3)
(33)優先権主張国　米国 (US)

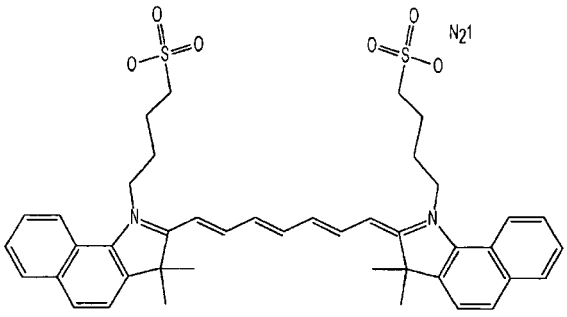
(71)出願人　504177790
ライト　バイオサイエンス，エルエルシー
アメリカ合衆国　ヴァージニア州　２３４５４　ヴァージニア・ビーチ　ファースト・コロニアル・ロード　９３３　スイート・２０４
(74)代理人　100102978
弁理士　清水　初志
(74)代理人　100119507
弁理士　刑部　俊
(74)代理人　100128048
弁理士　新見　浩一
(74)代理人　100129506
弁理士　小林　智彦

最終頁に続く

(54)【発明の名称】低強度光線療法を使用する座瘡治療のための方法および装置

(57)【要約】
皮膚障害の治療のためのシステムおよび方法が開示される。特に、開示される発明は、低強度光線療法を用いた座瘡及び座瘡に関連する細菌の減少に関する。例示的な態様において、座瘡細菌を含む皮膚が、発光ダイオードからの光の一連のパルスを用いて治療される。LEDは、約660nmの主放射波長および約4mWのエネルギー出力を有している。座瘡細菌を含む組織は、約100ミリ秒のパルス間の間隔をもって、1パルス当たり約250ミリ秒間にわたり、約100回、光源からのパルスに曝露される。





【特許請求の範囲】
【請求項１】
座瘡細菌を含む組織を、約300nm～約1400nmの波長で発光する少なくとも1つの光源に曝露する工程、
約20mWまたはそれ未満の電力出力で少なくとも1つの光源を動作させる工程、および
組織上または組織中に存在する座瘡細菌の減少を観察する工程
を含む方法。
【請求項２】
座瘡細菌が、皮脂腺性の油腺、皮脂管、セボサイト（sebocyte）、それらの支持組織、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される組織中または組織上に存在する、請求項1記載の方法。
【請求項３】
光源が狭帯域の多色電磁放射線である、請求項1記載の方法。
【請求項４】
狭帯域の多色電磁放射線が約390nm～約1400nmの主放射波長を有する、請求項3記載の方法。
【請求項５】
主放射波長が、400nm、420nm、430nm、445nm、475nm、590nm、635nm、655nm、660nm、670nm、780nm、785nm、810nm、830nm、840nm、860nm、904nm、915nm、980nm、1015nm、1060nm、1260nm、および1400nmからなる群より選択される、請求項4記載の方法。
【請求項６】
座瘡細菌を含むかまたは取り囲む組織に光調節促進剤を適用する工程を含む、請求項1記載の方法。
【請求項７】
光調節促進剤が、ビタミンC、ビタミンE、ビタミンA、ビタミンK、ビタミンF、レチンA（トレチノイン）、アダパレン、レチノール、ヒドロキノン、コウジ酸、成長因子、エキネシア、抗生物質、抗真菌剤、抗ウイルス薬、漂白剤、αヒドロキシ酸、βヒドロキシ酸、サリチル酸、抗酸化物トライアド化合物、海草派生物、海水派生物、酸化防止剤、フィトアントシアニン、エピガロカテキン-3-ガナート、植物栄養素、植物生成物、草本生成物、ホルモン、酵素、鉱物、遺伝子組換え物質、補因子、触媒、老化防止物質、インスリン、微量元素（カルシウムイオン、マグネシウムなどを含む）、鉱物、ロゲイン、育毛刺激物質、育毛抑制物質、色素、天然または合成メラニン、金属プロテアーゼ阻害剤、プロリン、ヒドロキシプロリン、麻酔物質、クロロフィル、銅クロロフィリン、葉緑体、カロチノイド、バクテリオクロロフィル、フィコビリン、カロチン、キサントフィル、アントシアニン、ならびに上記の誘導体、小成分、および類似物、天然物質および合成物質の両方、ならびにそれらの混合物の少なくとも1つからなる群より選択される活性物質を有する組成物を含む、請求項6記載の方法。
【請求項８】
光調節促進剤が、クロロフィル、カロチノイド、バクテリオクロロフィル、フィコビリン、ポルフィリン、それらの誘導体、ならびにそれらの混合物からなる群より選択される、請求項7記載の方法。
【請求項９】
光調節促進剤を電磁放射線源に曝露する前に、光調節促進剤を浸透促進処置に供する工程をさらに含む、請求項1記載の方法。
【請求項１０】
浸透促進処置が、酵素剥離、マイクロダームアブレーション、溶剤ストリッピング、テープストリッピング、スクラブ洗浄（scrubbing）、レーザー焼灼、レーザー蒸発、化学薬品剥離、電気刺激、高いピーク電力および短いパルス幅を使用するレーザー療法、超音波、またはそれらの組み合わせからなる群より選択される処置を含む、請求項9記載の方法。

【請求項１１】
浸透促進処置がマイクロダームアブレーションを含む、請求項9記載の方法。
【請求項１２】
浸透促進処置が、光調節促進剤を超音波に曝露する工程を含む、請求項9記載の方法。
【請求項１３】
狭帯域の多色電磁放射線源が発光ダイオードである、請求項4記載の方法。
【請求項１４】
発光ダイオードのエネルギー出力が約0.5mW～約20mWである、請求項13記載の方法。
【請求項１５】
発光ダイオードのエネルギー出力が約4mWである、請求項14記載の方法。
【請求項１６】
発光ダイオードが、400nm、420nm、430nm、445nm、475nm、590nm、635nm、655nm、660nm、670nm、780nm、785nm、810nm、830nm、840nm、860nm、904nm、915nm、980nm、1015nm、1060nm、1260nm、および1400nmから選択される主波長を有する、請求項15記載の方法。
【請求項１７】
座瘡細菌を、約0.5分間～約60分間にわたって連続的に、約300nm～約1400nmの少なくとも1つの主放射波長および約0.5mW～約20mWの電力出力を有する少なくとも1つの狭帯域の多色電磁放射線源に曝露する工程を含む方法。
【請求項１８】
組織が、約15分間にわたって、狭帯域の多色電磁放射線源に連続的に曝露される、請求項17記載の方法。
【請求項１９】
狭帯域の多色電磁放射線源のエネルギー出力が約4mWである、請求項17記載の方法。
【請求項２０】
座瘡細菌を含むかまたは取り囲む組織に光調節促進剤を適用する工程を含む、請求項17記載の方法。
【請求項２１】
光調節促進剤が、ビタミンC、ビタミンE、ビタミンA、ビタミンK、ビタミンF、レチンA（トレチノイン）、アダパレン、レチノール、ヒドロキノン、コウジ酸、成長因子、エキネシア、抗生物質、抗真菌剤、抗ウイルス薬、漂白剤、αヒドロキシ酸、βヒドロキシ酸、サリチル酸、抗酸化物トライアド化合物、海草派生物、海水派生物、酸化防止剤、フィトアントシアニン、エピガロカテキン-3-ガナート、植物栄養素、植物生成物、草本生成物、ホルモン、酵素、鉱物、遺伝子組換え物質、補因子、触媒、老化防止物質、インスリン、微量元素（カルシウムイオン、マグネシウムなどを含む）、鉱物、ロゲイン、育毛刺激物質、育毛抑制物質、色素、天然または合成メラニン、金属プロテアーゼ阻害剤、プロリン、ヒドロキシプロリン、麻酔物質、クロロフィル、銅クロロフィリン、葉緑体、カロチノイド、バクテリオクロロフィル、フィコビリン、カロチン、キサントフィル、アントシアニン、ならびに上記の誘導体、小成分、および類似物、天然物質および合成物質の両方、ならびにそれらの混合物の少なくとも1つからなる群より選択される活性物質を有する組成物を含む、請求項20記載の方法。
【請求項２２】
光調節促進剤が、クロロフィル、カロチノイド、バクテリオクロロフィル、フィコビリン、ポルフィリン、それらの誘導体、およびそれらの混合物からなる群より選択される、請求項20記載の方法。
【請求項２３】
光調節促進剤を電磁放射線源に曝露する前に、光調節促進剤を浸透促進処置に供する工程をさらに含む、請求項20記載の方法。
【請求項２４】
浸透促進処置が、酵素剥離、マイクロダームアブレーション、溶剤ストリッピング、テープストリッピング、スクラブ洗浄、レーザー焼灼、レーザー蒸発、化学薬品剥離、電気

刺激、高いピーク電力および短いパルス幅を使用するレーザー療法、超音波、またはそれらの組み合わせからなる群より選択される処置を含む、請求項23記載の方法。

【請求項２５】

浸透促進処置がマイクロダームアブレーションを含む、請求項24記載の方法。

【請求項２６】

浸透促進処置が、光調節促進剤を超音波に曝露する工程を含む、請求項24記載の方法。

【請求項２７】

狭帯域の多色電磁放射線源が少なくとも2回パルスされる、座瘡細菌を、約300nm～約1400nmの少なくとも1つの主放射波長および約0.5mW～約20mWの電力出力を有する少なくとも1つの狭帯域の多色電磁放射線源に曝露する工程を含む方法。

【請求項２８】

組織が、狭帯域の多色電磁放射線源からの約2～約2000パルスに曝露される、請求項27記載の方法。

【請求項２９】

各パルスが約1ミリ秒～約1000ミリ秒である、請求項28記載の方法。

【請求項３０】

各パルスが、約1～約1000ミリ秒だけ離れている、請求項29記載の方法。

【請求項３１】

狭帯域の多色電磁放射線源が、各パルス間が約100ミリ秒離れて、1パルス当たり約250ミリ秒間、約100回パルスされる、請求項27記載の方法。

【請求項３２】

狭帯域の多色電磁放射線源のエネルギー出力が約4mWである、請求項31記載の方法。

【請求項３３】

座瘡細菌を含むかまたは取り囲む組織に光調節促進剤を適用する工程を含む、請求項27記載の方法。

【請求項３４】

光調節促進剤が、ビタミンC、ビタミンE、ビタミンA、ビタミンK、ビタミンF、レチンA（トレチノイン）、アダパレン、レチノール、ヒドロキノン、コウジ酸、成長因子、エキネシア、抗生物質、抗真菌剤、抗ウイルス薬、漂白剤、αヒドロキシ酸、βヒドロキシ酸、サリチル酸、抗酸化物トライアド化合物、海草派生物、海水派生物、酸化防止剤、フィトアントシアニン、エピガロカテキン-3-ガナート、植物栄養素、植物生成物、草本生成物、ホルモン、酵素、鉱物、遺伝子組換え物質、補因子、触媒、老化防止物質、インスリン、微量元素（カルシウムイオン、マグネシウムなどを含む）、鉱物、ロゲイン、育毛刺激物質、育毛抑制物質、色素、天然または合成メラニン、金属プロテアーゼ阻害剤、プロリン、ヒドロキシプロリン、麻酔物質、クロロフィル、銅クロロフィリン、葉緑体、カロチノイド、バクテリオクロロフィル、フィコビリン、カロチン、キサントフィル、アントシアニン、ならびに上記の誘導体、小成分、および類似物、天然物質および合成物質の両方、ならびにそれらの混合物の少なくとも1つからなる群より選択される活性物質を有する組成物を含む、請求項33記載の方法。

【請求項３５】

光調節促進剤が、クロロフィル、カロチノイド、バクテリオクロロフィル、フィコビリン、ポルフィリン、それらの誘導体、およびそれらの混合物からなる群より選択される、請求項33記載の方法。

【請求項３６】

光調節促進剤を電磁放射線源に曝露する前に、光調節促進剤を浸透促進処置に供する工程をさらに含む、請求項33記載の方法。

【請求項３７】

浸透促進処置が、酵素剥離、マイクロダームアブレーション、溶剤ストリッピング、テープストリッピング、スクラブ洗浄、レーザー焼灼、レーザー蒸発、化学薬品剥離、電気刺激、高いピーク電力および短いパルス幅を使用するレーザー療法、超音波、またはそれ

らの組み合わせからなる群より選択される処置を含む、請求項36記載の方法。
【請求項３８】
浸透促進処置がマイクロダームアブレーションを含む、請求項37記載の方法。
【請求項３９】
浸透促進処置が、光調節促進剤を超音波に曝露する工程を含む、請求項37記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本出願は、1998年11月30日に出願された特許第6,283,956号の分割である米国出願第09/819,082（現在、放棄されている）の一部継続出願である2001年8月22日に出願された米国特許第6,887,260号の分割である2005年5月2日に出願された同時係属中の米国出願第11/119,378号の一部継続出願である。
【０００２】
発明の分野
本発明は、一般に、皮脂腺障害および関連する皮膚障害、特に、座瘡、座瘡細菌（例えば、プロプリオノバクテリア・アクネス（proprionobacteria acnes））、皮脂管の狭窄などの障害、増加したまたは過剰な油生成、孔サイズ、赤鼻、および孔径の治療のためのシステムおよび方法に関する。特に、本発明は、薬用化粧組成物、天然の発色団、または電磁放射線に対する組成物の放射と共に油腺および周囲組織に局所的に適用されてもよい他の光活性発色団の使用を伴うまたは伴わない光調節手段を使用する座瘡の治療に関する。
【背景技術】
【０００３】
発明の背景
皮脂腺性の油腺に関連付けられる皮膚障害を減少させまたは除去しようとするためのいくつかの公知の技術が存在する。主な障害は、座瘡瘢痕、油生成、および孔径の関連する障害を伴う座瘡である。これらの公知の技術のうちのいくつかは、科学的に立証され、有効なものとして幅広く受け入れられている。しかしながら、それらの効能の度合いは非常に変化する。皮脂腺性の油腺、座瘡細菌（例えば、プロプリオノバクテリア・アクネス）、皮脂管の狭窄などの障害、増加した或いは過剰な油生成、孔サイズ、赤鼻、および孔径の治療のために使用されてもよいいくつかの方法が存在する。1つの方法では、標的が腺管または油腺自体であり、治療は、関連する疾患を除去するための皮脂腺性の濾胞の治療に焦点を合わせている。参照により本明細書に組み入れられるAndersonの米国特許第6,183,773号では、エネルギー活性化材料、主に、皮膚に適用されてきたレーザー感度のよい色素を放射するレーザーを使用して皮脂腺障害を治療するための試みがなされている。
【０００４】
Andersonは、エネルギー活性化材料を皮脂腺障害に冒された皮膚の切片に局所的に適用することによって皮脂腺性の濾胞に関連する皮膚障害を治療するための方法を教示している。この場合、材料は、表皮の外層を浸透するエネルギーによって活性化される。十分な量の材料が、皮膚の冒された切片に侵入して、十分なエネルギーに曝露され、それにより、材料は、光化学的に或いは光熱的に活性化されるようになり、その結果皮脂腺障害が治療される。1つの態様では、皮脂腺障害が座瘡である。Andersonの発明に従って用いる適切なエネルギー源は、フラッシュランプに基づく光源およびレーザー、例えば、Nd：YAG、アレキサンドライト、フラッシュランプポンプ色素およびダイオードを含む。エネルギー源は、連続波エネルギー源であってもよく或いはパルス源であってもよい。好ましい態様において、エネルギー活性化材料は、レーザー感度のよい発色団、例えば、色素などのレーザーによって光活性化され得る発色団である。Andersonは、発色団がメチレンブルーである特に好ましい態様について記載している。
【０００５】
しかしながら、Andersonの方法は、より高価なレーザーの代わりに皮膚用途においてLE

Dを使用できるようにする発光ダイオード技術における最近の進展をうまく利用していない。また、レーザーの高強度性に起因して、光源が不適切に動作されるときに激しい皮膚損傷または他の怪我が起こり得る。さらに、レーザー色素およびAndersonによって記載された他の局所性組成物は、高価であり、それらの意図される用途においてFDA認可を必要とし、そのため、発明を実施するのに高い費用がかかるとともに、時間がかかる。さらに、Andersonが座瘡細菌の除去ではなく油腺自体に焦点を合わせているため、全ての場合において適切な結果が得られない場合がある。

【０００６】

WO 00/02491、Harth et al.（特許文献1）には、405nm～440nmの範囲の狭帯域光源に細菌を曝露することによって光熱手段を介して座瘡細菌を除去するための方法および装置が開示されている。Harthらも、同様に、現在のLED技術が皮膚治療に適用される機会を十分に理解しておらず、また、Andersonのように、メチレンブルーなどの局所性組成物を用いる高強度光線療法において求められるFDA認可を受けるために必要な高いコストおよび時間を伴うことなく皮脂腺障害を治療するための手段を開示していない。

【０００７】

皮脂腺障害を治療しようとする公知の試みのそれぞれにおいては、高価な光源および局所性薬剤組成検査における多大な投資が必要とされる。また、これらの試みはいずれも、座瘡-座瘡瘢痕に関連する二次的な障害を扱っていない。

【０００８】

その結果、高価で潜在的に危険な高強度光源を必要とすることなく座瘡瘢痕を扱って治療する、皮脂腺障害、および特に、座瘡のための治療を有することが望ましい。また、そのような治療方式が、一般に安全であるとして認識され且つFDA認可を必要としない化粧品および薬用化粧品のカテゴリに入る天然の組成物の使用を含み、それにより、そのような治療方式の商業的実施に関連する時間および資源支出が排除されることが有益である。

【０００９】

【特許文献１】WO 00/02491、Harth et al.

【発明の開示】

【００１０】

発明の概要

本システムは、一般に、皮脂腺障害の治療のためのシステムおよび方法に関し、また、座瘡細菌（例えば、プロプリオノバクテリア・アクネス）、皮脂管の狭窄などの障害、増加した或いは過剰な油生成、孔サイズ、赤鼻、および孔径の治療に関する。例示的な態様において、本発明は、座瘡細菌の減少または除去に関する。

【００１１】

方法は、座瘡細菌を一つまたは複数の狭帯域の多色電磁放射線源に曝露する工程を例示的に含んでもよい。各放射線源は、約300nm～約1400nmの一つまたは複数の主放射波長を有していてもよい。電磁放射線源は、皮脂腺性の油腺、皮脂管、セボサイト（sebocyte）、それらの支持組織、皮脂管の機能障害または狭窄、および赤鼻およびそれらの組み合わせを治療するために使用されてもよい。

【００１２】

本発明の1つの例示的な態様において、狭帯域の多色電磁放射線源は、約390nm～約1060nmの主放射波長の光を発する発光ダイオードである。主放射波長として選択されてもよい特定の波長は、順序による優先順位なく、以下の波長、すなわち、400nm、420nm、430nm、445nm、590nm、635nm、655nm、660nm、670nm、780nm、785nm、810nm、830nm、840nm、860nm、870nm、904nm、915nm、980nm、1015nm、1060nm、1200nm、および1400nmを含んでもよい。

【００１３】

また、本発明の例示的な態様は、座瘡細菌を含むかまたは取り囲む組織に適用される光調節促進剤の使用を含んでもよい。本システムと共に使用する場合、前記光調節促進剤は、ビタミンC、ビタミンE、ビタミンA、ビタミンK、ビタミンF、レチンA（トレチノイン）

、アダパレン、レチノール、ヒドロキノン、コウジ酸、成長因子、エキネシア、抗生物質、抗真菌剤、抗ウイルス薬、漂白剤、αヒドロキシ酸、βヒドロキシ酸、サリチル酸、抗酸化物トライアド化合物、海草派生物、海水派生物、酸化防止剤、フィトアントシアニン、エピガロカテキン-3-ガナート、植物栄養素、植物生成物、草本生成物、ホルモン、酵素、鉱物、遺伝子組換え物質、補因子、触媒、老化防止物質、インスリン、微量元素（カルシウムイオン、マグネシウムなどを含む）、鉱物、ロゲイン、育毛刺激物質、育毛抑制物質、色素、天然または合成メラニン、金属プロテアーゼ阻害剤、プロリン、ヒドロキシプロリン、麻酔物質、クロロフィル、銅クロロフィリン、葉緑体、カロチノイド、バクテリオクロロフィル、フィコビリン、カロチン、キサントフィル、アントシアニン、ならびに上記の誘導体、小成分、および類似物、天然物質および合成物質の両方、ならびにそれらの混合物を含んでもよい。

【００１４】

添付図面を参照して、本発明の好ましい態様について詳しく説明する。

【００１５】

好ましい態様の詳細な説明

以下の詳細な説明は、本発明を実行する現在検討されている最良の形態である。この説明は、限定的な意味に解釈されるべきではなく、本発明の一般原理を示す目的のためだけになされている。本発明の範囲は添付の特許請求の範囲によって規定される。

【００１６】

好ましい態様において、本発明は皮膚治療のための方法に関する。そのような治療は、皮脂腺性の油腺および周囲組織の光調節を含んでいてもよく、或いは、皮膚または皮脂腺性の油腺および支持組織に存在する座瘡細菌の活動を減少させ或いは破壊する工程を含んでいてもよい。例示的な態様において、開示されたシステムおよび方法は、座瘡細菌（例えば、プロプリオノバクテリア・アクネス）、皮脂管の狭窄などの障害、増加した或いは過剰な油生成、孔サイズ、赤鼻、および孔径を治療するために使用されてもよい。例示的な態様において、本発明は、座瘡細菌の減少または除去に関する。

【００１７】

本システムおよび方法は、細菌を減少させ或いは排除するため、または外傷および潰瘍の消毒のために他の治療と共に使用することが意図される。これらの方法に従って治療される細菌としては、網羅的ではないが、ピロリ菌（H. pylori）、クラミジア、および歯周病および歯肉疾患に関連して口の中で成長する様々な細菌に代表される。また、本発明の特定の使用は、ウイルスおよび他の関連する治療において有効である場合がある。例示的なこれらの治療は、ヘルペス感染、血液ウイルス（体外フォレシス）、爪菌類、寄生虫、プリオンおよび様々な感染物質である。

【００１８】

好ましい態様において、本方法は、隣接皮膚組織に永久的な傷害または損傷をほとんど引き起こさない、または全く引き起こさない。皮膚、皮脂腺性の油腺および組織を直接に取り囲む領域に存在する座瘡細菌だけに実質的に影響が及ぶ。本明細書において説明される処置は、例えば590nmの光および870nmの光の組み合わせを使用して座瘡の吹き出物の炎症外観部（例えば、赤鼻）を減少させるのにも有益である。また、座瘡によって生じる瘢痕を防ぎ或いは食い止めるためにも有益である。

【００１９】

座瘡細菌の量を減少させるため、発光ダイオードまたは他の狭帯域多色電磁放射線源が供給される。一つまたは複数のLEDを有するデバイスは、座瘡細菌を伴うまたは含む感染組織の露光をも可能にする様式で形成されてもよい。一般に、座瘡細菌のための治療は、顔面に適用できることが望ましく、従って、LEDアレイを有するマルチパネルデバイスを使用できる。そのようなデバイスの1つの態様が図14に示されている。低強度光線療法のマイナスの副作用がないことに関連して自己治療が望ましい場合には、図15に示されるような家庭用治療デバイスが使用されてもよい。

【００２０】

以下でさらに詳しく説明するように、座瘡治療の有効性を決定する変数としては、LEDアレイの電力出力および細菌に送達されるエネルギーフルエンス；アレイの「パルスコード」または連続波の使用；およびアレイによって使用される波長（複数の波長が同時に使用される場合）が含まれる。

【００２１】

座瘡細菌を殺すのに用いる場合には、約475nm～約660nmの波長を有する光が望ましいことが見出されたが、座瘡細菌を減少させ或いは除去するための処置と関連して、約300nm～約1400nmの波長が使用されてもよい。光源の電力出力は約0.01mW～約20Wであってもよいが、さらに高い電力が使用されると、標的組織に対する熱傷のより大きな危険がある。本発明の例示的な態様では、約1mW～約20mWの電力出力が使用され、また、皮膚が露光される時間を注意深く制限することにより、組織に対する熱傷が回避される。

【００２２】

治療は様々なモードで施されてもよい。座瘡細菌または細菌をかくまう組織または腺を光の連続波に曝露することによって治療が適用される第1のモードが使用されてもよい。約1分～約1時間の治療時間が使用されてもよいが、約5分～約30分の治療時間は、皮膚に対する熱傷の危険を最小限に抑えつつ、座瘡細菌の減少を拡大させることが分かってきた。

【００２３】

断続治療または「パルス」治療と称されてもよい治療の第2のモードが使用されてもよい。この治療モードでは、座瘡細菌または細菌をかくまう腺または組織が光源からの一連のパルスに曝露される。パルスのパターンを特定するパルスコードが参照されてもよい。例えば、250-100-100のパルスコードが使用されてもよい。このパルスコードは、パルス長が250ミリ秒で、各パルス同士の間が100ミリ秒で、100パルスの繰り返しであることを（それぞれ）指す。1-1-1～約1000-1000-1000のパルスコードが考えられる。

【００２４】

また、様々なモードの組み合わせが使用されてもよく、座瘡細菌に関して組織を治療するために、光源の組み合わせを1つのアレイ内に設けることができる。例えば、より効率的な治療を達成するため、以下の例に示されるように複数の波長を組み合わせることが望ましい。複数の波長としては、可視スペクトルの光の組み合わせ、可視光および赤外光または紫外光の組み合わせ、或いは、非可視光の組み合わせを含むことができる。本発明の1つの例示的な態様では、赤外線領域（＞700nm）の光により生成される熱と共に660nm光によって達成される細菌減少を増大させるため、黄色光および赤外光の組み合わせが使用されてもよい。

【００２５】

様々な単一波長および波長の組み合わせは、本発明に係る効率的な治療を実証し得る。そのような組み合わせとしては、一般に、赤/青、赤/黄、赤/黄/IR、赤/青/黄/IR。赤のみなど、ならびにこれらの色に対応する主放射波長を有する光の一連のパルス波または連続波を含むことができる。また、これらの組み合わせのそれぞれは、それらが皮膚に対する熱の適用を伴って或いは伴わないで使用されるかどうかに応じて、特定の治療の特定の皮膚タイプにとってより効果的な場合がある。順序による優先順位なく、以下の波長、すなわち、400nm、420nm、430nm、445nm、475nm、590nm、635nm、655nm、660nm、670nm、780nm、785nm、810nm、830nm、840nm、860nm、890nm、904nm、915nm、980nm、1015nm、1060nm、1260nm、および1400nmの波長が、単独で或いは組み合わせて同時に又は連続して、パルス波または連続波の状態で、熱を伴い或いは伴うことなく、本システムおよび方法に従って使用されてもよい。

【００２６】

また、光が皮脂腺性の油腺に到達できるように光が皮膚中へより多く浸透できるようにする局所性組成物および治療が使用されてもよい。例えば、本発明に係る例示的な方法によれば、油腺および周囲組織を浸透することができる作用物質が選択されてもよい。作用物質は、それが腺を取り囲む管内の空間を単に占める或いは汚染すること以外に1つの機

能を果たすという点で活性物質として特徴付けられてもよい。或いは、作用物質は、望まれる治療の性質に応じて腺を取り囲む管内の空きスペースを満たす受動的な機能を果たしてもよい。物質は、標的作用物質または新たな作用物質組織複合体により吸収されるように適切に皮膚に浸透し得るコヒーレント光源または非コヒーレント光源の波長（または波長の組み合わせ）の光を十分に吸収してもよい。

【００２７】

油腺が位置する場所の表面を覆っている皮膚の領域が洗浄されてもよい。皮膚が洗浄された後、皮膚は、浸透性を高めるように治療されてもよい。これは、例えば、皮膚および毛髪に潤いを与えるために蒸気または高温の湿ったタオルを用いて皮膚を治療することによって、或いは、当技術分野において公知の様々な手段により角質層の一部を除去することによって達成されてもよい。その例がマイクロダームアブレーションである。

【００２８】

作用物質は、所望組織の生成が達成し得るように標的組織中へ適性な或いは最適な量で組み込まれるべく十分な量で且つ適切な形態で適用されてもよい。

【００２９】

過剰な作用物質が、除去され、中和され、不活性化され、脱色され、希釈され、或いは、変化され、それにより、そのような過剰な作用物質による皮膚の残留汚染物が、（ａ）存在しないで光源またはエネルギー源と相互作用せず、或いは、（ｂ）臨床効果を与えないような僅かな量で存在するようになっていてもよい。

【００３０】

標的組織への所望の作用物質の送達は、角質層の構造、浸透性、または他の物理特性を変えることができる酵素を使用することによって、或いは、腺または周囲の標的組織中へ浸透するための或いは一旦浸透された超音波またはフォノフォレシスを使用して、リポゾーム、ポリマー、マイクロスフェアなどの封入された送達デバイスからの作用物質の解放を引き起こし、それにより、この活性物質の浸透または付着を引き起こすことによって、促進され、容易化され、或いは可能にされてもよい。超音波は、作用物質または作用物質組織複合体と直接に相互作用して所望の損傷された標的組織を生成するように治療的に使用されてもよい（単独で或いはレーザー光源または非レーザー光源と組み合わせて使用される）。皮膚のより多くの浸透を可能にするためにマイクロダームアブレーションが使用されてもよい。この場合、上皮層が除去される。これらの層は、皮膚の浸透性に対する天然のバリアを形成し、また、それらの除去により、局所性作用物質による皮膚の浸透が容易化される。この方法は、超音波を単独で或いは角質層の変質と組み合わせて使用し、局所性組成物の性能をさらに向上させることによりさらに高められてもよい。超音波の使用のいくつかの局面のさらに詳しい説明は、例えば、その全体が参照により本明細書に組み入れられるそれぞれが「Ultrasound Enhancement of Percutaneous Drug Absorption」と題された本出願人の米国特許第6,030,374号および第7,004,933号において見出されうる。

【００３１】

本発明の好ましい態様がLED、超音波、及び/又はレーザーまたは光エネルギーを使用してもよいが、本発明はこれらのエネルギー源の使用に限定されるわけではない。マイクロ波エネルギーおよび無線周波数エネルギー（非限定的に）を含む他のエネルギー源が使用されてもよい。公知の光源の例示は、蛍光、フラッシュランプ、フィラメント光などである。当業者であれば分かるように、直接的に或いは光濾過によって本明細書において説明されるような医学的に有用な波長の電磁放射線を発することができる任意の光源は、本発明に係る適切な光源の範囲内に入る。前述した光調節治療法および光熱治療法のためは、約300nm～約1400nmの波長を有する光を発することができる或いは皮膚、局所性組成物、または本治療計画の他の成分を前述した範囲内の光の波長に曝露するためにフィルタリングされ或いは変化される電磁放射線を生成することができる任意の光源が医学的に有用である。

【００３２】

標的化皮膚は、LED、レーザーまたはフィルタがかけられたフィラメント光源或いは蛍

光光源などの非レーザー光または単一或いは複数の周波数の超音波の一つまたは複数の波長に曝露されてもよい。皮膚、細菌、または標的化組織は、一つまたは複数の波長を含むパルス状の光、連続波状の光、順序付けられた光、或いは、同時の光に曝露されてもよい。任意で、それぞれの治療計画と共に熱が使用されてもよい。また、以下で特記されない限り、本明細書において記載されるエネルギーフルエンスとは、標的組織、細胞、または治療されるべき他の生物学的構造によって感知されるエネルギー量（ワット×時間）を指す。典型的なエネルギーフルエンスは約0.01J/cm^2～約20J/cm^2の範囲であってもよい。しかしながら、非熱治療は、皮膚冷却手段を用いずに、約0.01J/cm^2～約7J/cm^2のエネルギーフルエンスを使用してもよい。また、皮膚冷却手段は、本明細書において説明される本発明の様々な例示的態様と共に使用されてもよい。

【００３３】

十分な累積エネルギーを送達して作用物質または組織複合体と相互に作用するために、様々なパラメータ（パルス継続時間、エネルギー、単一または複数のパルス、パルス同士の間の間隔、パルスの総数などを含む）が使用されてもよい。これは、光調節手段、光熱手段、またはこれらの組み合わせによって皮脂腺性の油腺または支持皮膚組織の抑制或いは破壊をもたらす。超音波は、標的構造または皮膚全体を予熱するために使用されてもよい。また、ヒトの皮膚の幅広い領域にわたって治療するため、光源がホログラフィック拡散器などのデバイスを介して拡散されてもよく、或いは、光源が、図14に示されるLEDの3パネルアレイなどの個々のエミッタのアレイからなっていてもよい。局所的治療のため、より小さいアレイ、または図15に示される手持ち式デバイスにおける場合のような個々のLEDが使用されてもよい。LED源は「危険性が低いデバイス」と見なされるため、医学的な監視が不要であり、また、これらのデバイスは、医師による治療を受けた後、家庭での治療のために、或いは、現在行われているスキンケアシステムの一部として、患者によって使用されてもよい。

【００３４】

以下の表は、様々な波長・電力レベルで本発明に従って行なわれる検査結果を示している。それぞれに関して、パルス波が使用されるか或いは連続波（CW）が使用されるかどうかが示されている。有効性は、最も左側の縦列に示される光線治療計画に曝露された後において各サンプルで観察される座瘡細菌数の減少によって決定される。

【００３５】

（表１）座瘡細菌数の減少

	ウェルの数	座瘡細菌の総数	平均の数	平均の減少
475 nm (250/100/100) 4mWでパルス	13	828	63.69	34.75%
475 nm (250/100/100) 14mWでパルス	11	896	81.45	16.55%
475 nm 15min 4mWでCW	12	662	55.17	43.48%
475 nm 15min 14mWでCW	9	634	70.44	27.83%
590 nm/870nm (250/100/100) 4mWでパルス	16	1220	76.25	21.88%
590 nm/870nm (250/100/100) 6mWでパルス	16	1563	97.69	-0.08%
590 nm/870nm 15min 4mWでCW	12	977	81.42	16.59%
590 nm/870nm 15min 6mWでCW	12	1016	84.67	13.26%
660 nm (250/100/100) 4mWでパルス	12	380	31.67	67.56%
660 nm (250/100/100) 14mWでパルス	12	738	61.50	36.99%
660 nm 15min 4mWでCW	8	200	25.00	74.39%
660 nm 15min 14mWでCW	8	514	64.25	34.17%
635 nm (250/100/100) 4mWでパルス	12	725	60.42	38.10%
635 nm (250/100/100) 16mWでパルス	8	442	55.25	43.40%
635 nm 15min 4mWでCW	8	743	92.88	4.85%
635 nm 15min 16mWでCW	8	655	81.88	16.12%
対照プレート	61	5954	97.61	0.00%

【００３６】

既に開示された各治療と関連して、標的細菌、組織、または皮膚に局所性物質が適用されてもよい。選択された組成物は、様々なメカニズムによって標的組織に或いは標的組織中へ適用されてもよい。これらのメカニズムとしては、1）化学構造に実質的に影響を及ぼさないままの状態での腺または標的組織細胞中へ物理的混入、または2）後にエネルギー吸収のための標的となる新たな物質組織複合体をもたらす化学反応を受けることが含まれるが、これらに限定されるわけではない。

【００３７】

本方法は、単一ステップの方法またはマルチステップの方法であってもよく、また、補因子、触媒、酵素、または最終的に活性物質または作用物質組織複合体となり或いは活性物質または作用物質-組織複合体を形成するために相互作用する複数の物質の使用を含んでいてもよい。

【００３８】

物質としては、以下の組成物および誘導体およびそれらの類似物、すなわち、毛髪染料、植物性染料、食品着色料、織物染料、組織染色液、靴または革染料、他の植物生成物（例えば、フラボノール、クロロフィル、銅クロロフィリン、細菌クロロフィル、カロチノイド、酵素、モノクローナル抗体、任意の免疫物質、遺伝子組換え物質、良性感染性物質、天然か或いは遺伝子組換えされるかどうかを問わず（例えば、座瘡細菌などの通常は皮膚上に存在する細菌など）、抗生物質、皮脂腺または皮脂管細胞中のセボサイトに直接に付着する物質、これらの構造の抗体または抗体発色団複合物を含むこれらの標的組織内に局在する局所性物質または全身性物質を問わず含むことができるが、これらに限定されるわけではない。先の表は、例示的であり、本発明に従った使用に適する物質を完全に網羅するものではない。一般に、選択される局所性物質は、治療の標的となる組織、すなわち、皮脂腺性の油腺、座瘡瘢痕組織に対する放射線の浸透を促進する特定の吸収特性を有する。

【００３９】

最も好ましいものは、天然の発色団、例えば、クロロフィル、クロロフィリン、ポリポルフィリン、バクテリオクロロフィル、プロトポリポルフィリンなどを含む局所性組成物である。これらの組成物は、図3Bおよび図4Bに示される、また、具体的にはさらに一般的に図3および4に示される金属配位子結合によって特徴付けられる。また、図5Aおよび5Bは

、本発明の天然の発色団、およびクロロフィルが適したシトクロムと共有する環状テトラピロール環に共通の金属配位子結合物理構造を示している。一方、図1のメチレンブルーおよび図2のインドシアニングリーンの構造によって示されるように、合成発色団は、金属配位子結合を含まず、また、天然の発色団と同じ一般的な物理構造も示さない。

【００４０】

物質は、純粋な形態で、溶液状態で、懸濁状態で、乳濁液状態で、リポソーム状態で、合成または天然のミクロスフェアの状態で、マイクロスポンジの状態で、または他の公知のマイクロカプセル媒体の状態で、単独で或いは組み合わされた状態で送達されてもよい。物質の形態のこの表は、例示的であり、網羅的ではない。当業者であれば分かるように、本発明に従った使用に適する局所性組成物の送達形態は多種多様に存在する。

【００４１】

本方法は、活性物質の適用、および単一治療としてのエネルギー源を用いた治療を含んでもよい。或いは、エネルギー源を用いた治療は、活性物質の適用後に、数時間または数日間にわたって遅らされてもよい。活性物質の適用は、エネルギー治療の前に、患者の家庭などの他の場所で行なわれ、或いは適用されてもよい。

【００４２】

エネルギー治療が行なわれた後、いくつかの状況では、任意の残りの活性物質を除去し、中和し、脱色し、或いは、不活性化することが望ましい。他の状況では、使い果たされた発色団を補充するための持続的な適用が望ましい場合がある。

【００４３】

1つの好ましい態様は、皮脂腺性の油腺および周囲組織に対するクロロフィルの経皮的な適用を使用する。クロロフィルは、その後、例えばレーザー、LED、フラッシュランプ、または約400nm～約450nmの主波長を与えるようにフィルタ処理される他の光源からの電磁放射線の線源に曝露される。他の好ましい波長としては、約360nm～約440nmが挙げられ、より好ましくは約380nm～約420nmが含まれる。パルス継続時間は、光調節光熱手段によって標的組織を適切に抑制できるようにして、座瘡細菌含有量を減少させ、且つ腺活動を減少させ或いは破壊するため、十分な電力密度をもって選択されてもよい。例示目的で青色光が使用される場合には、本発明に従って赤色光も有効であることが分かった。一般に、当業者は、使用される発色団または他の光活性化局所性組成物の吸収スペクトルに基づいて約300nm～約1400nmの範囲内の光波長を治療のために選択することを認識する。図7は、脱イオン水中の0.03％NaCuクロロフィリンにおける吸収スペクトルを示している。一次吸収ピークが約400nmにあるように示されている。このことは、この発色団において、光調節及び/又は光熱治療に最も適した波長が約400nmにあることを示している。他の吸収ピークは、約620nmで、従って、約400nmの主波長を有する光源が利用できなくなり、約620nmの主波長を有する光源を使用できる場合に起こる。この図は、400nm～520nmの広い吸収帯域を有するカロチノイドの吸収スペクトルをさらに示している。これは、緑色光（500nm～520nm）の波長を含むさらに多くの波長の使用を可能にする。様々な天然の発色団の吸収スペクトルの比較が図8に示されている。

【００４４】

1つの座瘡治療方法は、キャリア溶液中のグラファイト溶液と、Qスイッチ型1064nmND：YAGレーザーとを使用する。本溶液は、公知のパラメータを使用するレーザーを用いてその後に治療される皮膚に加えられてもよい。高い繰り返し率を使用して、レーザーハンドピースが隣接するスポットへ移動される前にいくつかのパルスのための1つのスポットでパルスが「積み重ねられる」ように十分にゆっくりとレーザーハンドピースを移動させることが好ましい場合がある。第2および第3のパルス対単一パルスを用いると、皮脂腺において、漸進的温度上昇の階段ステップ様の効果が存在することが分かった。さらに速い繰り返し率は、熱をさらに速くさらに高いレベルまで高めるのを助ける傾向もある。これは、最大の熱を生成する傾向がある（これは、熱が皮脂腺および直ぐ隣接する支持組織に閉じ込められて留まる限りにおいて望ましい）。この効果は、本方法の他の破壊的効果とほぼ同時に起こるため、皮脂腺に対する損傷が高められる傾向がある。光衝突時に粒子を炸

裂する炭素とは異なり、色素および同様の物質は、実際には、それらが臨界温度に達するまで短い時間にわたって吸収し続けて、臨界温度に達するときに破壊され或いは非吸収体となり、従って、短い時間にわたって一種のヒートシンクとして作用し、それにより、炭素溶液および短パルスQスイッチ型レーザーを用いるよりも多くの熱を蓄積できる。安全性はほぼ同じレベルのままである。これは、色素関連の損傷が標的組織に閉じ込められる傾向があるためである。患者の治療時間に大きな変化はない。

【００４５】

他の好ましい態様は、所望の組織損傷目標を達成するために、750nm～1000nm範囲のさらに長いパルスレーザーと、適切なパラメータとを使用する。

【００４６】

他の態様は、標的細胞および周囲組織に付着する或いは標的細胞および周囲組織中に組み込まれる組織色素を使用する。標的組織は、所望の組織損傷目標を達成するために適切なパラメータを使用する多波長非レーザー光源を用いて照明されてもよい。

【００４７】

他の態様は、皮膚中および染色されていない黒髪中に天然に存在するメラニンによってよく吸収される光源を使用する。天然の或いは人工のメラニンまたはその誘導体は、光の同じ波長（或いは、2つ以上の波長、すなわち、メラニンのための1つの波長および色素のための一つまたは複数の波長）によってよく吸収される。このメラニン物質は、皮脂腺、皮脂管、または支持組織中へ送達され、それにより、標的組織に対する損傷が増大し或いはさらに大きくなる（または低い治療エネルギーパラメータを許容し、それにより、メラニン色素を用いることなく皮脂腺、皮脂管、または支持組織が治療された場合よりもさらに安全な治療がもたらされる）。これは、低い治療エネルギーを可能にすることにより、より黒い皮膚或いは日焼けした皮膚を有するヒトの利益となる傾向がある。例えば、ダイオードレーザーまたはLEDまたは非レーザー光源は、光活性発色団、座瘡細菌ポルフィリン化合物を含有する天然のポルフィリン、または天然の皮脂腺、皮脂管、または支持組織顔料によって、また、メラニンによって、或いは、色素によって吸収される波長で数秒程度の長さのパルス継続時間を使用して光エネルギーの連続ビームまたは擬似連続ビームを生成することができる。約1秒～30秒程度のパルス継続時間が好ましいと思われる。また、これは、今日使用されているほとんどのシステムで用いられるよりもかなり長い時間となる傾向もある。

【００４８】

他の態様は、キャビテーション衝撃波を容易化する物質または熱的効果またはこれらの両方を使用する。これは、周囲の非標的組織に対する損傷（または他の悪影響）を最小限に抑えつつ標的組織を優先的に損傷させる（または刺激する）。これは、非常に短いパルスのレーザーもしくは光源と共に、または超音波のみと共に使用されてもよい。

【００４９】

1つの態様において、本発明に係る方法は、座瘡或いは他の関連する皮膚障害の短期もしくは長期制御、改善、減少または排除を行なうために使用される。活性物質は、皮脂（油）腺、皮脂管、または支持組織の細胞中へ、または天然座瘡細菌、ポルフィリン化合物、天然光活性発色団、油腺（または汗腺）中の油で育つ或いはさもなければ比較的良性の住人として油または油腺中に存在する酵母菌または類似の有機体中へ物理的に或いは化学的に或いは免疫学的に組み込まれてもよい。一部の座瘡細菌は、全ての皮脂腺性の構造に存在していない場合があり、また、他の歪みが光の標的となる天然のポルフィリンを生成しない場合がある。他の座瘡細菌は、400nm～420nmの光が適切に浸透されるよりも深くに存在する場合があり、従って、光のみを用いる治療が臨床治療において部分的にしか有効とならない場合がある。皮膚障害の改善は、本方法では、皮膚の油性の減少、孔のサイズの減少または孔の出現の減少などのように物質の適用の直接的な或いは間接的な結果であってもよい。また、本発明は、拡大された孔、油性の皮膚、および活性の座瘡関連の疾患は存在しない他の疾患においても有用である。

【００５０】

毛包脂腺性（毛髪/油腺）ユニットを伴う濾胞炎などの他の類似の疾患が本発明を使用して治療されてもよい。また、本発明は、エクリン（汗）腺またはアポクリン腺からの汗、発汗、または多汗を減少させるために使用されてもよい。本発明の好ましい態様は、例えばウイルス性疣贅、乾癬、前癌状態の日光性角化症または皮膚損傷、多汗/過剰な発汗、老化、皺が寄った或いは太陽で痛んだ皮膚、および皮膚潰瘍（糖尿病性鬱血、圧力鬱血、静脈鬱滞）などの他の皮膚障害を治療するために使用されてもよい。

【００５１】

瘢痕は、一般に、脂肪分泌装置の疾患、病気、または機能障害の結果として見られる。瘢痕は、隆起した肥厚性瘢痕または線維症、陥没した萎縮性瘢痕、色素沈着過度、色素沈着過度性の赤み、または毛細血管拡張症のうちの1つ以上からなっていてもよい。光調節治療、光化学治療、または光熱治療のみ、或いは、これらのそれぞれと外因性または内因性の発色団との組み合わせ、またはそれらの組み合わせは、瘢痕が生じる前に瘢痕を防止し或いは減少させるため或いは既に存在する瘢痕を減少させるために皮脂腺障害、病気、または機能障害の治療に関して本明細書において説明したように、例えば同時に、連続的に使用することができる。

【００５２】

また、本明細書において説明したように、光調節という用語は、光源によって発せられる熱または光活性化学組成物またはその任意の組み合わせに沿う光を用いた生体組織の治療のことである。光調節治療の範囲内に入るものが、生体組織、特にヒトの皮膚中の皮脂腺性構造の光熱治療、光活性化治療、光抑制治療、および光化学治療である。さらに、本発明の電磁エミッタは、3つのカテゴリ、すなわち、可視スペクトルの光を発し、且つ光活性化および光抑制光調節方法において有用なカテゴリと、紫外線スペクトルの光を発し、且つ光活性化および光抑制光調節方法にも有用なカテゴリと、赤外領域の光を発し且つ光熱手段によって、すなわち、外因性発色団、生体細胞または生体組織またはこれらの両方の熱活性化によって光調節治療を実行できるようにするカテゴリとに分類することができる。

【００５３】

本発明の好ましい態様は、活性物質を送達するために様々な微小カプセル化法を使用してもよい。微小カプセルの直径が約5ミクロンである場合、比較的、皮脂または皮膚表面角質層細胞中への部位特異的な選択的送達が存在する。微小カプセルの直径が約1ミクロンの範囲である場合、活性物質は、毛髪管と油腺との間にさらに無作為な分配を伴って送達されてもよい。微小カプセルの直径が約20ミクロン以上程度とさらに大きい場合、送達が主に皮膚表面に制限される傾向がある。微小カプセル化は人工または天然であってもよい。浸透を高めるために超音波が使用される場合、直径および超音波治療パラメータは、小さな粒子を皮膚、皮膚付属器、または皮膚オリフィス中へ押し込むための最適な超音波パラメータの推定を可能にする適用可能な原理に従って調整される必要がある場合がある。

【００５４】

微小カプセル化は、クロロフィル、カロチノイド、メチレンブルー、インドシアニングリーンおよび炭素またはグラファイトの粒子などの公知の物質の送達を向上させるために使用されてもよい。レーザーを使用して、脱毛治療法のためのインドシアニングリーンによって吸収されてもよい波長を生成するための公知の技術は、例えば、その全体が参照により本明細書に組み入れられる米国特許第5,669,916号に記載されている。より小さな粒子を使用して、より小さな粒子をさらに均一な直径の微小カプセルに押し込むことにより、より部位特異的な或いは均一な標的化を達成し得ることが分かってきた。好ましい形成体は、インドシアニングリーンまたは他の色素または好脂質性の（脂肪親和性の）脂質複合体を形成するための物質を含んでいてもよい。インドシアニングリーン色素などの色素および物質の送達および臨床効果は、所望空間への選択的送達の確率を高める、及び/又は超音波との相互作用を可能にすることにより選択的送達の確率を高める及び/又は皮脂腺、管、支持組織、油自体または細菌、酵母菌、またはこれらの組織内に存在する他の有

機体に選択的に付着する直径を有するキャリアまたはカプセルを選択することにより精製されて高められてもよい。

【００５５】

インドシアニングリーン色素は、現在、医療で使われ、比較的害がないと考えられ、赤色可視レーザーまたは他の単色或いは多色光源（800nm範囲内）によって活性化されることができ、油腺に到達できるように十分深く浸透でき、下肢静脈および脱毛のために使用され、比較的安全であり、安価であり、信頼できる。下肢静脈治療法で使用するためのインドシアニングリーンによって吸収され得る波長を生成するレーザーを使用するための公知の技術は、例えば、その全体が参照により本明細書に組み入れられる米国特許第5,658,323号に記載されている。メチレブルーも、良好な成功を伴って本発明に従って使用されてきた。

【００５６】

活性物質を含有するマイクロスポンジは、選択的に付着でき、或いは、少なくとも油腺のある部分に関して化学親和力を有する。ICN色素は、その後に油腺に関して親和力を有する脂質と結合されてもよい。或いは、付着は、活性物質がマイクロスポンジから解放された後に、或いは、引力または化学的な力によって起こってもよい。一部の微小カプセル化キャリア媒体の場合、解放は、場合によっては超音波またはレーザーまたは光または他のエネルギー源またはおそらく化学反応による媒体完全性自体の分裂後に起こってもよい。

【００５７】

好ましい態様において、ICN色素は、脂質と混合されてもよく、またはマイクロスポンジ（別名、ミクロスフェア）へ入れられてもよく、また、その後、皮膚表面に塗布されて、所定の時間にわたって居座ることが許容されてもよい。過剰な色素が除去されてもよく、また、その後、その領域は、約0.1～100ミリ秒パルスおよび約1.0～10.0J/cm^2の約800nmレーザー光を用いて治療されてもよい。

【００５８】

米国特許第5,817,089号は、「約1ミクロンの外径を有する粒子」について明確に述べている。しかしながら、これらの外径が最適でない場合があることが発見された。Rollandらによる1993製薬研究雑誌論文は、薬を合成高分子ミクロスフェアスポンジ中へ入れることにより炎症をほとんど伴うことなく局所性座瘡薬が送達される、座瘡治療について記載している。この論文は、皮膚の皮脂腺性の油腺への部位特異的な送達に最適な直径が約5ミクロンであったこと、および1ミクロン粒子が無作為に毛嚢および角質層へ送達されたことを報告した。

【００５９】

ほとんどの物質は、本質的に最適なサイズではない場合がある。しかしながら、事実上、合成マイクロスフェアまたはリポゾームまたはアルブミンミクロスフェアまたは他の類似の「送達デバイス」によって、任意の物質が皮脂腺へと選択的に送達される場合がある。

【００６０】

座瘡治療のための好ましい態様において、約1ミクロンの平均直径を有するグラファイト粒子は、約5ミクロンの平均直径を有するマイクロスポンジなどの送達デバイス内に配置されてもよい。マイクロスポンジは、その後、ローション内に浮遊していてもよい。粒子を皮膚中へ押し込むために超音波が使用されてもよい。最適な超音波パラメータは、粒子外径に基づいていてもよい（特に、粒子が均一である場合）。毛髪及びおそらく汗腺への粒子の選択的送達が改善されてもよい。

【００６１】

そのような用途の使用は、抗座瘡剤またはレーザー脱毛用の毛髪染料または毛髪成長を刺激する物質の選択的な送達を可能にすることができ、または他のヘアトリートメントを可能にする。この場合、優先的に送達するために超音波を用いて或いは用いないでカプセル封入直径が使用され、また、解放するために異なるパラメータの超音波またはレーザー

が使用された（必ずしも活性化するため或いは相互作用するためではない）。

【００６２】

これらの技術は、ICN色素およびグラファイトローションの他、多くの他の物質に適用されてもよい。用語「カプセル化送達デバイス」は、本明細書において、そのような想定し得るアイテムの全てを網羅する総称として使用される。

【００６３】

粒子（すなわち、グラファイト、炭素、または他の活性物質または皮膚汚染粒子）を皮膚中へ、角質層間の空間内に、毛髪管および毛嚢、皮脂腺性の油腺または他の構造内へ押し進めるために圧力が使用されてもよい。送達を促進するため或いは送達される物質の量を増大するために、空気圧または他のガスまたは液体が使用されてもよい。皮膚表面を除去する空気圧デバイスを使用するための公知の技術は、例えば、その全体が参照により本明細書に組み入れられる米国特許第5,037,432号に記載されている。

【００６４】

毛髪染料を物理的に送達し、且つ毛幹自体への浸透を高めるために超音波が使用されてもよい（例えば、その全体が参照により本明細書に組み入れられる米国特許第5,817,089号および既に言及された米国特許第7,004,933号参照）。超音波を使用して、グラファイト粒子を物理的に押し進めることにより、望ましくない毛髪或いは座瘡を治療することは、先行技術において提案されてきた。しかしながら、本出願人は、先行技術が、以下のこと、すなわち、（1）毛幹自体または周囲組織への物質の浸透を促進するために超音波を使用すること、（2）グラファイト粒子を角質層間の空間内へ推し進めて皮膚剥離法（皮膚表面の外層の一部を物理的に除去する）の効果を高めるために超音波を使用すること、または（3）蝋付けまたは引き抜くなどの方法によって毛髪を物理的に除去し、その後、治療組成物、すなわち、発色団または他の局所性組成物を皮脂腺または皮脂管内へ注入することを開示し或いは示唆していないことに気付いている。そのような方法は、本発明の1つの態様において検討される。

【００６５】

公知の皮膚剥離法は、超音波を使用して、キャビテーションによって皮膚の外側角質層における細胞間空間を開放することによって改善されてもよい。その後、さらに同じ或いは類似の超音波を用いて、活性物質が押し進められてもよい。後に（皮膚が依然として比較的浸透できる間）適用される局所性物質および更なる低レベル光刺激の両方を用いて線維芽細胞刺激が最適化されてもよい。

【００６６】

前述した方法は、2つの異なる物質を連続的に或いは同時に送達するために使用されてもよい。2つの物質は、その後、相乗的に作用するように、或いは、組み合わさって1つの効果を有するように、或いは、同時に或いは時間的に非常に近接させて活性化されてもよい2つの異なる物質を送達するように、一緒に光源によって活性化されてもよい。活性座瘡外傷部および座瘡瘢痕を治療すること、赤鼻外傷部および酒さ性血管または毛細血管拡張症を治療すること、または活性座瘡のための光熱手段及び非熱光調節を使用して座瘡瘢痕また皮膚皺を治療することなどの異なる効果を有するために、2つの異なる光源または波長が連続的に或いは同時に使用されてもよい。

【００６７】

2つの完全に異なるレーザー、LED、または光ビームは、異なるパラメータで同じ光学素子によりほぼ同時に送達されてもよい。例えば、1つのビームは、主に解放するため或いは活性化するために送達されてもよく、また、第2のビームは、主に治療するために送達されてもよい。約425nmの波長を有する青色光および約660nmの波長を有する赤色光を使用するなど、同時に2つのビームを使用することによって相加効果が得られてもよい。例えば、皮膚剥離および毛髪減少のための公知の方法は、安全性のため、および全ての皮膚色を治療するために、1064nmで最適であってもよいが、線維芽細胞の低レベルレーザー刺激を得るために他の波長がさらによい場合がある。座瘡減少は、使用される局所性組成物の吸収スペクトルに従って選択される波長で低レベル光源としてレーザーまたはLEDを使用

して、同様に、本方法によって達成される。局所性組成物のために特に好ましいものは、天然クロロフィルを含有する化合物、カロチノイドを含有する化合物、その誘導体、およびそれらの混合物を含む組成物、ならびに、そのような物質の誘導体、類似物、および遺伝子組換え体の形態である。

【００６８】

低レベル光源を含む手持ち式デバイスを使用して、皮膚剥離のため、毛髪減少のため、或いは、座瘡減少のために、生体組織または局所性組成物中の活性成分またはこれらの両方を光調節し或いは光熱的に活性化し或いはこれらの両方を行なってもよく、また、時間的に同時に或いは同期して連続的に、患者の線維芽細胞スペクトルまたは局所性組成物のスペクトルの吸収特性を考慮して最適となり得る他の波長を送達してもよい。1つの場合において、それは、線維芽細胞を刺激するための最良の波長となり得る。他の場合において、それは、皮脂腺に関して非常に強い親和力を有し且つ治療のために使用される波長で非常に強い吸収を有するメラニンまたは色素（または他の物質）の選択を可能にする場合がある。

【００６９】

例えば皮膚中の油腺の活動を減少させることができ或いは破壊することさえでき、それにより、座瘡細菌を間接的に減少させることができる細胞再生または光活性化または光抑制を引き起こすなどの有益な細胞作用を生み出すのに有効な状態を含む多種多様な異なる動作パラメータが存在する。また、カロチノイド、クロロフィル、および銅クロロフィリンを含むその誘導体、およびインドシアニングリーン色素、メチレンブルー色素などの他の色素、および当業者に公知の類似の組成物のような外因性発色団を標的にすることに加えて、座瘡細菌における天然ポルフィリン化合物を直接に治療するために、それぞれ総称して光調節の部類に入り得る光活性化または光抑制のための天然の発色団を標的にすることが好ましい。油腺および周囲組織の更なる光熱調節は、前述した手段と同じ手段によって達成することができるが、動作パラメータは変化してもよい。違いは、光熱治療が熱を使用して軽微～中程度の熱傷を腺または周囲組織にもたらし、それにより、標的組織の活動を減少させ或いはそれを完全に破壊するという点である。

【００７０】

外因性発色団は、波長の少なくとも1つの狭い帯域で光または電磁放射線を吸収し且つ当該発色団を治療されるべき皮膚の領域に適用することにより本発明の治療法およびシステムを支援する物質である。外因性発色団の選択は、発色団の吸収スペクトルによって決定され、治療のために使用される狭帯域多色エミッタの波長に依存している。本発明の好ましい態様によれば、発色団は、狭帯域の多色放射線の少なくとも主波長または中心波長が皮膚の少なくとも角質層を浸透できるようにすることによって、また、生体組織、皮脂腺性の油腺、管、または角質層中または角質層下の支持組織の光調節または光熱外傷或いは破壊を可能にすることによって治療を助ける。ある場合には、光調節された組織を皮膚の全上皮層の下側におくことができる。

【００７１】

可能な動作パラメータのいくつかの例としては、細胞を含む生体組織を再生し、刺激し、抑制し、または破壊するための電磁放射線の波長、電磁放射線のパルスの継続時間（パルス持続時間）、パルス数、繰り返し率またはパルス間間隔トランジスタも称されるパルス同士の間の継続時間を含むことができる。治療同士の間の間隔は、数時間、数日、数週間、数ヶ月などの長さであってもよく、また、治療の総数は、個々の患者の反応によって決定される。さらに、複数の波長の組み合わせを同時に或いは順々に使用する治療形態が用いられてもよい。さらにまた、生体組織で測定される（一般的には、ジュール/平方センチメートル、ワット/平方センチメートル等を単位として測定される）放射線のエネルギー強度、細胞、組織または皮膚のpH、皮膚温度、および塗布から光源を用いた治療までの時間は、外因性発色団（局所性であり、注入することができ、超音波を用いて押し込むことができ、或いは、全身性であってもよい）と共に使用される場合、治療の性質によって決定され、また、以下の実施例においてさらに例示される。

【００７２】
波長--各標的細胞または細胞内成分またはその中の分子結合は、少なくとも1つの独特で特徴的な「作用スペクトル」を有する傾向があり、この作用スペクトルでは、特定の電磁または光吸収ピークまたは吸収極大を示す。例えば、図3は、単層組織培養におけるヒトの線維芽細胞の1つの株の吸収スペクトルを示している。（同じ細胞、例えば3人の異なる患者からの線維芽細胞の）異なる細胞株は、それらの吸収スペクトルにおいていくつかの違いを示し、従って、（単色光ではなく）狭帯域多色光を使用することは、最適な臨床効果を生み出すのにも有益である。これらの細胞または細胞内成分に吸収ピークまたは吸収極大に対応する波長が照射されると、エネルギーが光子から移されて標的によって吸収される。送達されるエネルギーの特定の特徴は、細胞作用を決定する。パラメータのこれらの組み合わせの複雑さは、先行技術においてかなりの混乱を生み出した。基本的に、波長は、標的細胞または細胞内成分または組織或いは外因性発色団における吸収極大とおおまかに関連していなければならない。いくつかの場合では、同じ或いは異なる治療日に同時に或いは順次に複数の極大を標的にすることが望ましい場合がある。複数の極大作用スペクトルの存在は、所与の細胞または細胞内成分または外因性発色団において一般的であり、また、異なる波長極大照射が異なる結果を生み出す場合がある。

【００７３】
波長帯域が過度に広い場合には、望ましい光調節効果が意図される効果から変えられてもよい。その結果、広帯域の非コヒーレントな強い光の使用は、複数の狭帯域エミッタの使用とは異なり、本発明と共に使用するために指定される光よりも望ましくない場合がある。また、レーザーダイオードは、主帯域の付近に狭い波長帯域を有する多色でもある。すなわち、これらのレーザーダイオードは、狭帯域多色デバイス狭い帯域の電磁放射線を主波長を中心に対称に或いは非対称に発するデバイスである。本発明の目的のため、主波長の前後の約1000ナノメートルの帯域幅で電磁放射線を発する任意のデバイスは、狭帯域の多色エミッタであると見なすことができる。LEDは、単色ではないが、狭帯域多色エミッタであると見なされるような狭帯域で放射する。狭帯域により、僅かに異なる波長の光子を発することができる。これは、場合によっては、特定の所望の多光子相互作用を形成するために有益となり得る。これに対し、ほとんどの市販のレーザーは、単一波長の光を発するとともに、単色であると見なされる。先行技術に係るレーザーの使用は、それらの電磁放射のコヒーレントな性質、すなわち、単色性に依存してきた。

【００７４】
また、波長は、組織浸透深さを決定してもよい。所望の波長が標的細胞、組織または器官に到達することが重要である。無傷の皮膚における組織浸透深さは、潰瘍化した或いは火傷した皮膚における組織浸透深さとは異なる場合があり、また、擦りむいた或いは酵素的に剥離された皮膚または角質層の少なくとも一部が任意の方法によって除去された皮膚において異なる場合もある。また、この同じ波長でも吸収する任意の妨害発色団に浸透することも重要である（例えば、黒人の皮膚、組織または細胞の培養のためのプラスチックPetrie皿など）。その経路中の任意の組織または器官に浸透することが重要である。

【００７５】
例えば、約400nm～約475nmの範囲の主波長放射を有する光は、放射線の限られた浸透深さに起因して全ての皮脂腺または座瘡嚢胞を有効に治療できるとは限らないような短い波長を有する。これに対し、約600nm～約660nmの波長を有する光は、下側の皮層またはさらに深い部位の治療が望ましい場合に、さらに深い深さまでさらに容易に浸透することができる。従って、放射線エミッタの主波長の選択は、望まれる治療の深さにも依存する。適切な波長の選択は、本発明の有効な使用にとって重要なパラメータのうちの1つであるが、他のものも同様に重要である。

【００７６】
エネルギー密度--エネルギー密度は、照射中に送達されるエネルギーの量に対応し、エネルギー強度および光強度とも称される。最適な「照射量」は、パルス継続時間および波長によって影響され、従って、これらは相互に関連付けられ、そのため、パルス継続時間

は非常に重要である。一般に、高いエネルギーが抑制を生み、低いエネルギーが刺激を生む。

【００７７】

パルス継続時間--照射のための露光時間は、非常に重要であり、所望の効果および標的細胞、細胞内成分、外因性発色団組織または器官に伴って変化する（例えば、0.5マイクロ秒～10分がヒト線維芽細胞にとって有効となり得るが、さらに長い或いは短い時間がうまく使用されてもよい）。

【００７８】

連続波（CW）対パルス-例えば、最適なパルス継続時間はこれらのパラメータによって影響される。一般に、エネルギー要件は、連続（CW）モードと比べてパルスモードが使用される場合に異なる。一般に、パルスモードは特定の治療計画にとって好ましく、CWモードは他の治療計画にとって好ましい。

【００７９】

周波数（パルスの場合）--例えば、高周波数は抑制性である傾向があり、一方、低周波は刺激性を有する傾向があるが、例外も起こり得る。

【００８０】

デューティサイクル--これは、本明細書においてパルス間遅延（治療セッションが一連のパルスを含むときのパルス同士の間の時間）とも称される、周期的な間隔で照射が繰り返されるデバイス光出力繰り返しサイクルである。

【００８１】

本発明に従って皮膚に適用される局所性組成物で用いるのに適する活性物質は、ビタミンC、ビタミンE、ビタミンD、ビタミンA、ビタミンK、ビタミンF、レチンA（トレチノイン）、アダパレン、レチノール、ヒドロキノン、コウジ酸、成長因子、エキネシア、抗生物質、抗真菌剤、抗ウイルス薬、漂白剤、αヒドロキシ酸、βヒドロキシ酸、サリチル酸、抗酸化物トライアド化合物、海草派生物、海水派生物、藻類、酸化防止剤、フィトアントシアニン、植物栄養素、プランクトン、植物生成物、草本生成物、ホルモン、酵素、鉱物、遺伝子組換え物質、補因子、触媒、老化防止物質、インスリン、微量元素（カルシウムイオン、マグネシウムなどを含む）、鉱物、ロゲイン、育毛刺激物質、育毛抑制物質、色素、天然または合成メラニン、金属プロテアーゼ阻害剤、プロリン、ヒドロキシプロリン、麻酔物質、クロロフィル、バクテリオクロロフィル、銅クロロフィリン、葉緑体、カロチノイド、フィコビリン、ロドプシン、アントシアニン、および誘導体、小成分、免疫学的複合体、および標的皮膚構造または装置の任意の構成要素へ向けられた抗体、および天然および人工の両方の前記要素の類似物、ならびに、これらの組み合わせの一つまたは複数を含む。

【００８２】

限定因子ではないが、本発明の最も有用な天然の発色団の一般的な局面は、それらの化学構造において見出される。天然の発色団は金属配位子結合部位を有する。図2は、R＝CH_3によって特徴付けられるクロロフィルaの化学構造を示している。図中の金属配位子結合部位にはマグネシウム原子が存在する。クロロフィルaは、409nm、429nm、498nm、531nm、577nm、613nm、および660nmで吸収極大を示す。クロロフィルbは、R＝CHOによって特徴付けられ、427nm、453nm、545nm、565nm、593nm、および642nmで吸収極大を示す。容易に分かるように、様々な治療のために皮膚または軟組織を通じて送達される光の特定の波長の吸収を助けるべく、様々なタイプのクロロフィルまたはその組み合わせを局所的に適用される発色団として使用することができる。治療は、ヒト線維芽細胞などの標的細胞の吸収極大と一致する光の波長の吸収を高めるために使用される場合、さらに効果的となる可能性があり、或いは、光強度の減少を伴って実行することができ、或いは、座瘡細菌を治療する及び座瘡瘢痕を減少させ或いは除去するなどの複数の有益な効果を生み出すことができる。

【００８３】

クロロフィルのアルカリ性加水分解は、シクロペンタノン環を開放するとともに、メチ

ルおよびフィチルエステル基をナトリウムまたはカリウムと置き換える。これらの結果として得られる塩は、クロロフィリンと呼ばれ、水溶性である。図2に示されるクロロフィルのアルカリ性加水分解によってNaMgクロロフィリンが得られるが、クロロフィル中のMg原子を他の金属または反応性遷移金属、例えば銅、アルミニウム、鉄、金属キレート、または抗体複合物と置き換えることによって他の塩を容易に形成することができる。そのような置換は、Mgを除去してH_2と置き換える酸を用いてクロロフィルを処理することによって行なわれ、また、H_2は、他の金属と容易に置き換えられる。

【００８４】

人工的に合成された発色団とは異なり、天然の発色団は、酸を用いた処理において金属イオンを解離する金属配位子結合部位を有する類似の属性を持っている。ヒトの皮膚の酸含有量は、この反応を引き起こすに足るものであり、同様に、これにより、金属イオンを失ったクロロフィルが水中であまり溶けなくなる。結果として得られるクロロフィルまたは例えばポルフィリンなどの酸性状態下で配位子結合から金属イオンを解離する他の天然物質は、低強度光線療法を促進させるための発色団として作用するべく優れた光学特性を有する優れた局所性組成物を形成する。従って、本発明の他の態様において、好ましい発色団は、酸性状態下で金属イオンを解離する金属配位子結合を有する化合物である。本発明の1つの態様では、皮膚のpHまたは酸性を変えるために、局所性スキンケア配合が使用されてもよい。

【００８５】

本発明は、尋常性座瘡で見られるような一般的な座瘡細菌の存在を減少させおよびは除去し且つ擬似濾胞炎髭（pseudofolliculitis barbae）、赤鼻、および皮脂腺過形成などの状態を安全に治療するための有効な治療方法であることに加え、セルライトの減少にも適用される。本明細書において説明されるような使用に適する任意の光源を使用すると、含脂肪細胞を光調節することができる。光調節は、局所的なセルライトにおいて微小循環を増大させて、細胞の代謝活動を変える。局所的な微小循環、代謝、または酵素活動、或いは、これらの組み合わせの促進は、光調節手段によって引き起こされてもよい。治療を促進するため、先に説明した任意の局所性発色団を使用することができ、或いは、低強度光線療法を含む任意の光調節方法と併せて非発色団組成物を使用することができる。更なる光熱手段は、それ単独で或いは光調節と組み合わせて、外因性発色団の使用を伴って或いは伴わずに、含脂肪細胞を破壊するために使用されてもよい。

【００８６】

多くの生きている器官、動物および植物の両方は、それらの細胞の環境的損傷に対するそれらの主要な防御メカニズムのうちの1つとして、DNA修復系を有している。本系は、全てではないが、細菌および酵母菌から昆虫、両生類、齧歯類およびヒトに及ぶ多くの生物に存在する。このDNAメカニズムは、細胞の死滅、変異、DNAコピーの誤り、または永久的なDNA損傷を最小限に抑えるために方法内に含まれているものである。これらのタイプの環境的な病気薬関連のDNA損傷は、老化および癌に関与している。

【００８７】

これらの癌のうちの1つである皮膚癌は、天然の太陽光に対する環境的な露出によって生み出されるDNAの紫外線損傷によって生じる。ほぼ全ての生物は、太陽光に、従って、これらの損傷UV光線に不可避的に曝露される。引き起こされる損傷は、ピリミジンダイマーと呼ばれるDNAの構造の変化である。これにより、DNA構造が変化され、その結果、皮膚細胞によってこれ以上DNA構造を読み取ること或いはコピーすることができなくなる。これは、遺伝子および腫瘍の進行ならびに免疫系の適切な機能に影響を及ぼす。

【００８８】

光回復酵素と呼ばれる酵素は、損傷されたDNAの当初の構造および機能を回復させるのに役立つ。興味深いことに、光回復酵素は、光によって活性化され、紫外線によって損傷されたDNAを修復する役目を果たす。暗闇の中で、光回復酵素は、UV光によって形成されるシクロブタンピリミジンダイマーに結合して、それを2つの隣接するピリミジンへと変換し（ダイマーはこれらをこれ以上接続しない）、従って、DNA損傷が修復される。DNA損

傷のこの直接的な反転は、「光回復」と呼ばれる。光回復酵素は、青色光に曝露されると、光エネルギーを吸収するとともに、このエネルギーを使用してダイマーを「分割し」、それにより、正常なDNA構造を回復させる。DNA修復の他のメカニズムも同様に存在する。

【００８９】

光回復酵素修復メカニズムは、現在、あまりよく理解されていないが、本質的に任意の生物源からの天然光回復酵素或いは合成の光回復酵素或いは遺伝子組換え光回復酵素は、ヒトおよび家畜並びに植物用途を含む他の生物のために利用できる。他の環境的損傷または毒素、放射線、薬、病気、癌のための化学療法、癌、微小重力およびスペーストラベル関連の損傷、および無数の他の原因などの要因を含むがこれらに限定されるわけではない紫外光以外の要因によって引き起こされるDNA損傷が修復されてもよい。

【００９０】

そのような天然に得られる光回復酵素或いは人工的に形成される光回復酵素或いは遺伝子組換え光回復酵素或いは関連する酵素またはDNA修復或いはRNA修復のための他のタンパク質の機能は、多種多様な用途を有している。例えば、病気の太陽光/紫外光によって損傷された皮膚を治療できる能力、および皮膚癌を修復し、反転し、減退させ、或いはさもなければ、皮膚癌の危険を減少させることができる能力は、診療処置として、或いは、太陽で激しく痛んだ皮膚を有する人、前癌状態の皮膚病変を有する人、或いは、皮膚癌を患う人のための予防手段として使用できる。

【００９１】

この原理は、皮膚細胞および皮膚癌に適用されるだけでなく、非常に広い範囲の皮膚障害および内部疾患、病気、機能障害、遺伝病、損傷、および腫瘍および癌にも適用される。実際には、潜在的に、任意の生体細胞は、光線療法と組み合わせて光回復酵素または同様のタンパク質を用いる治療から有利な効果を得る。

【００９２】

光回復酵素を活性化させるための光は一般に天然の太陽光からくるが、本質的には、適切な波長および治療パラメータが選択されれば、任意の光源、レーザー、および非レーザー、狭帯域幅または広帯域幅の光源が光回復酵素を活性化できる。従って、選択的な日焼け止め剤によってフィルタリングされる天然の太陽光は、天然の光回復酵素および外から加えられる光回復酵素の両方を活性化させるために使用できる。他の治療オプションは、光回復酵素を適用し、その後に、適切な波長帯域およびパラメータに対する制御された光源露光を用いて治療することである。多種多様な光源を利用でき、これらの範囲は本出願の他の場所に記載されている。例えば、低エネルギーマイクロワット狭帯域であるが多スペクトルLED光源または混合波長を有するアレイを利用できる。他の態様は、415nm±20nmの主波長を有するフィルタがかけられたメタルハライド光源であり、1～100ミリワット出力での1～30分の露光を利用できる。そのような露光は、光回復酵素を含む局所性生成物の適用後、数分～数日にわたって行なわれる。

【００９３】

他の例は、環境的な損傷を有する皮膚中の細胞の修復であるが、皮膚癌をもたらす細胞の修復の代わりに、皮膚の老化（光による老化）をもたらす細胞がこの治療において標的にされる。1つの態様では、光回復酵素を用いて、太陽で傷んだ血縁線維芽細胞が治療され、その後、青色光を用いて光回復酵素が光調節され、光回復酵素のDNA修復メカニズム、すなわち、光回復が発動される。これは、構造の修復、従って、線維芽細胞DNAの正常な機能を可能にし、従って、コラーゲンやエラスチンなどのタンパク質およびヒアルロン酸並びにマトリクス基質を生成する。これらの線維芽細胞の正常な機能および増殖を可能にし、それにより、皮膚の外観が硬くなって弾力を持ち若々しくなる。従って、皮膚において老化防止または皮膚再生効果が生じるとともに、皮膚の構造および健康機能が向上する。

【００９４】

この光回復法に関与する様々な補因子を局所的に或いは全身的に加えて、この方法の効率をさらに高め或いは向上させることもできる。細胞が正常な機能を回復すると、老化防

止法または皮膚再生法を促進させるために、これらのタンパク質の生成に必要とされる他の補因子が局所的に或いは全身的に加えられてもよい。前記光回復酵素及び/又は補因子の両方の送達は、超音波を利用して皮膚浸透性を高め或いは皮膚バリアを横切る或いは皮膚および下層組織中への輸送を増大させることによって促進され得る。皮膚の角質層の一部の除去は、これらの局所的に加えられた物質の浸透および送達を促進するため、単独で或いは超音波と組み合わせて使用することもできる。また、角質層を除去し或いは改質するそのような方法は、光の浸透または光の効率性を助けることができ、またはバッテリ給電式のLED源などの家庭用デバイスを含む低出力光源の使用を可能にする。

【００９５】

光回復酵素を得るために様々な供給源が存在する。これらとしては、天然光回復酵素、他の生物から得られる化合物を含むことができる（すなわち、例えば細菌由来の或いは酵母由来の或いはプランクトンから再び得られる或いは合成の或いは遺伝子組換えなどの光回復酵素を使用してもよく、および、それらを有益な硬化のために人の皮膚において使用してもよいが、前記の種由来の光回復酵素に限定されるものではない）。公知の光回復酵素はAnacystis nidulansから得られるが、他の光回復酵素は細菌から得ることができる。酵母は、実際には、ヒト、他の微生物、植物、昆虫、両生類、および存在する動物源において使用できる光回復酵素を用いてそれら自体を保護する。

【００９６】

光回復酵素は、減少されたFAD因子から環境的な露光により生成されたピリミジンダイマーへの光誘発電子移動によって機能する。光回復酵素療法を補うために、フリーラジカル抑制剤または酸化防止剤などの消光剤の使用も用いることができる。他の光活性発色団は、ターゲットまたは支持細胞或いは組織をさらに促進させ、刺激し、光調節し、光活性化し、或いは、光抑制して、最も有効な治療を促すために、光源および適切に選択されたパラメータと共に使用されてもよい。

【００９７】

細胞に対するフリーラジカル損傷の原因は多く存在する。1つの態様では、酸化防止剤、細胞成長因子、細胞の直接的な光調節（光活性化）、および光回復酵素による光回復の組み合わせを利用することによって、創傷治癒を加速させることができる。適切な補因子を用い且つ補因子の任意の欠陥を置き換える局所療法または全身療法は、さらに創傷治癒を促進させることができる。例えば、軟骨脚潰瘍創傷は、ビタミンE、ビタミンCおよびグルタチオンの酸化防止剤混合物および脂肪酸およびケト酸などの補因子並びに線維芽細胞を光刺激するように選択されるパラメータを用いるLEDアレイを使用した低レベル光線療法を用いて治療することができ、また、上皮細胞も、光回復酵素および青色光療法を伴う治療を受けることができ、それにより、創傷治癒を大きく加速することができるとともに、さもなければ治療不可能となる創傷または火傷を治癒することができる。

【００９８】

光回復酵素および光線療法の想定し得る用途としては、脊髄外傷および疾病を含む神経損傷または疾病の治療または修復または反転；癌または放射線および化学療法を含む癌治療関連の問題；子宮頸部形成異常および食道異形成（バレットの食道）および他の上皮由来の細胞の疾患または肺、口腔、粘膜などの器官の疾患；黄斑変性、白内障などを含むがこれらに限定されるわけではない眼関連の病気が含まれる。

【００９９】

光調節または天然の光回復酵素或いは外から加えられる天然の或いは合成の光回復酵素或いは遺伝子組換えされた光回復酵素によるフラビンラジカル光還元/DNA修復を用いるDNA（またはRNA）損傷の光回復酵素媒介光修復または光活性化には、非常に広い健康用途および商業的用途がある。局所的投与に加えて、経口的に或いは全身的に投与される光回復酵素及びそれらの補因子またはDNAが修復されるべき細胞の補因子は、これらの用途をさらに増大させる。超音波支援送達による、皮膚の角質層の改質による、及び/又は、特定の形成体による、または特定の送達媒体による、或いは、カプセル化によるそのような物質の促進された局所的送達は、この方法をさらに促進させる。

【０１００】
また、細胞の分子時計と動物および植物の生物学的なリズム時計或いはサーカディアンリズム時計とを光調節するクリプトクロムなどの青色光光受容体（すなわち、生物における太陽の日中/夜間リズムに対する生物反応を調整するメカニズム）も存在する。これらのタンパク質光受容体は、ビタミンBに基づくクリトクロムを含む。ヒトは、直接的に或いは間接的に光調節できる（つまり、光活性化或いは光抑制できる）、現在識別される2つのクリプトクロム遺伝子を有している。
【０１０１】
臨床用途としては、「ジェット・ラグ」、交替制の仕事などのサーカディアンリズム疾患、不眠症、睡眠障害、免疫機能障害、宇宙飛行関連疾患、長期の潜水病、および動物におけるサーカディアンリズムの他の傷害の治療が含まれる。また、サーカディアン問題は、植物界を含む多くの他の生物において存在する。
【０１０２】
瘤は、光熱または非熱光調節技術、或いは、両方の組み合わせを用いて外因性または内因性の発色団を使用して治療することができる。内因性発色団の好ましい態様の実施例は、いずれかの方法を用いた瘤の輸血用血液のターゲッティングを含む。他の好ましい態様は、局所的に適用された或いは注入された或いは超音波により促進されたそのような発色団の瘤または輸血用血液または支持組織への送達の使用、およびその後の発色団の光調節または光熱活性化の使用である。
【０１０３】
1つのそのような例は、本出願の他の場所で前述した形成体に類似するがさらに高い濃度を有し且つ瘤（例えば、手の厚い皮膚上の瘤は膣の瘤のために使用されるものとは異なって形成される）の解剖学的な場所および瘤治療のために最適化される媒体および粒子サイズを有するクロロフィル局所形成体の例である。バッテリ給電式ユニットにおいてLED光源を家庭用として644nmで使用することができる。この場合、局所的方式が毎日適用されるとともに、瘤が消失するまで適切なパラメータを用いて個々の瘤の治療が行なわれた。
【０１０４】
膣の瘤の状況の場合、医学的に行なわれる手続きで膣腔全体を適切に照明できるように配置されて光学的に拡散されるLEDアレイを有する円筒状のデバイスが、この治療の他の態様を示す。幅広い範囲の物質を一次発色団として或いは付属の支援治療として利用できる。これらの化合物は本出願の他の場所に記載されている。他の態様では、外因性発色団を伴う或いは伴わない光調節と共に免疫促進剤が利用される。更なる他の態様では、先に概説したように同じ発色団療法と共に、狭帯域または広帯域のさらに高電力の光源を利用できるが、パラメータは、発色団との相互作用が、光調節ではなく、周囲の関与しない組織および非支持組織に対する損傷を最小限に抑えた状態で瘤を損傷させ或いは破壊するような激しい光熱効果となるように選択される。
【０１０５】
1つの態様では、クロロフィルおよびカロチノイド局所性形成体が適用され、また、局所性形成体と相互作用するために、選択的日焼け止め剤を伴う或いは伴わない天然の太陽光が使用される。他の態様は、他の医学的用途で安全に血管注入するために使用されてきたインドシアニングリーンまどの色素の注入され或いは超音波促進された局所的送達を利用する。
【０１０６】
丘疹落屑性、湿疹性、および乾癬性の関連する皮膚障害は、同じ光調節または内因性または外因性の発色団との光熱相互作用によって、改善することができ、制御することができ、減少させることができ、或いは、除去することさえできる。本出願において瘤および他の疾患に関して概説した方法は、そのような治療において使用されてもよい。超音波の使用は、酵素剥離のようなこの疾病群におけるさらに鱗状の疾患において、および落屑性の皮膚を穏やかに除去する他の方法において特に有益である。乾癬への光の浸透は、例え

ば、現在の治療に伴う大きな問題を与える。薬および局所性物質の浸透は、同様に、大きな治療課題である。乾癬上の乾燥した皮膚が除去される場合には、これが乾癬のプラークまたは病変の更なる成長を刺激し、薬が浸透できるようにし且つ光が浸透するように更なる除去が必要とされることが周知である。現在のほとんど全ての乾癬光線療法は紫外光であり、従って、皮膚癌の危険および光による老化の危険は、繰り返される紫外光治療の一生涯に伴って非常に深刻である。また、そのような治療は、一般に、大きな領域またはさらには身体全体をも治療することを伴う（大型の光線治療ユニット内に立つと、直立している日焼け用ベッド内にいるようである）。従って、乾癬病変を伴う皮膚が治療されるだけでなく、全ての正常な関与しない皮膚も一般に有害な紫外光に曝露される。

【０１０７】

また、典型的な乾癬治療は、ソラレンと呼ばれる経口薬の使用を伴う。これらの薬は、DNAと架橋し、光活性化される。従って、DNA損傷は、紫外光（太陽光から出るが、主に、紫外A光）自体によって引き起こされるだけでなく、さらにソラレン薬によってもDNA損傷が引き起こされる。子供における安全性は妊婦または出産女性において使用するように明らかな関心事である。

【０１０８】

本明細書に記載されるほとんどの作用物質などの局所性の光活性化される外因性の発色団の使用は、DNA損傷の危険を与えず、また、一般に、非常に安全な生成物である。その多くは、クロロフィルのような天然物であり、子供および妊婦および出産女性に対して安全に使用できる。また、治療は、局所性物質が加えられる場所でのみ活性化される。皮膚全体だけでなく網膜および他の組織も活性化する経口ソラレン薬の使用とは異なる。この治療のために使用される光は、出力が低いだけでなく、ほとんどの部分に関して可視光または赤外光であり、紫外光ではない。DNA損傷を引き起こさない。

【０１０９】

従って、本明細書において説明したような外因性の光活性発色団の光調節または光熱活性化の使用は、安全性および有効性において著しい進展を示す。

【０１１０】

また、前述した光回復酵素の態様は、乾癬などの疾病においてもいくつかの用途を有する。いくつかの場合において、乾癬は、身体の大きな表面領域を広く覆い、他の公知の治療に抵抗する場合がある。治療されない領域に対する、或いは、伝統的な光線療法に曝露される身体領域全体に対する、局所性形成体の適用は、光回復酵素および青色光線療法を伴う後治療を受けることができる。これを、DNA損傷の正常な組織への修復が乾癬治療直後に容易化された紫外乾癬光線療法に対する一種の「解毒剤」と考える。従って、今後においては、皮膚癌および光による老化の危険がかなり減少される。

【０１１１】

他の態様は、占有太陽露光の長い1日から戻した後或いは不測の日焼けの後の晩にそのような光回復酵素調製の使用を伴う。光回復回復酵素を含むスプレーまたはローションを塗布することができ、その後、激しく損傷された皮膚のDNAの光修復/光回復を行なうことができる。これは、大きなビーム直径の家庭用治療ユニットを用いて、或いは、この反応を生み出すために適切なパラメータで所望の波長を十分に含有する白色光源によって行なうことができる。また、紅斑または日焼けの他の望ましくない効果を最小限に抑えるために、抗酸化作用のある皮膚形成体も適用できる。1つのそのような態様は、ビタミンC、ビタミンE、グルタチオンおよび遊離脂肪酸および1つ以上のケト酸の組み合わせを用いる先に記載された生成である。同様の形成体は、これらの作用物質を含むことができるが、列挙された3つの酸化防止剤のうちの1つだけ或いは2つだけを利用できる。

【０１１２】

光調節によって、外因性発色団を用いて或いは用いないで、体外受精法を促進させることもできる。これは、参照することによりその全体が本願に組み入れられる「Method and Apparatus for Photomodulation of Living Cell」を題された本出願人の同時係属中の米国特許出願第09/894,899号に記載されるように、細胞または細胞内成分自体だけを標的

にすることができる。

【０１１３】

これは、受精及び/又は胚の成長の大きな成功率、またはこの方法への他の望ましい影響をもたらすことができる。1つの態様において、LED光源は、動物またはヒトの精子または遺伝子組換えされた胚或いはその部分的構成要素を治療して受精を促進させるために使用される。

【０１１４】

他の態様において、光回復酵素または他の光回復或いは光活性DNA修復タンパク質または光調節と組み合わされる物質は、胚組織におけるDNA損傷を「修正し」、それにより、正常な、或いは、より正常な胚を形成するために利用できる。これは、インビトロまたはインウテロで行なうことができる（適切な光パラメータの極小光ファイバ送達を利用する、または光ファイバデバイスを導入する危険を伴うことなく、光を体外から子宮内へと送達できる）。

【０１１５】

大きな利益のために光調節を利用できる他の方法は、任意の生物からの幹細胞の増殖、成長、分化などの刺激である。幹細胞の成長、および組織または器官または構造、注入、移植等（およびそのような移行後のそれらのその後の成長）のための細胞培養への分化は、容易化され、または促進され、または制御され、または抑制され得る。そのような幹細胞の原点は、任意の生体組織または生体からのものであってもよい。ヒトにおいて、これらの態様における幹細胞は、ヒトの身体内の任意の起源によってもたらされてもよいが、一般的には、骨髄、血液、胚、胎盤、胎児、臍帯または臍帯血が起源であり、また、遺伝子変化または遺伝子操作または遺伝子組換えを伴って或いは伴うことなく、インビボ、エクスビボ、インビトロで天然に或いは合成的に形成することができる。そのような組織は、任意の起源の任意の生体源によってもたらされ得る。

【０１１６】

幹細胞を光調節によって光活性化または光抑制することができる。この方法に伴う温度上昇はほとんど無く或いは全く無いが、そのような効果により、一過性の局所的で非破壊的な細胞内熱変化が、膜変化として、或いは、構造化形態変化として寄与し得る。

【０１１７】

波長または波長の帯域幅は、選択的光調節における重要な因子のうちの1つである。パルス露光または連続露光、パルスの継続時間および周波数（およびダーク「オフ」周期）、およびエネルギーもまた、任意の或いは全ての補因子、酵素、触媒、または光調節される方法のビルディングブロックの存在、非存在または欠如と共に、因子となる。

【０１１８】

光調節は、幹細胞の分化の経路または進路、それらの増殖および成長、それらの運動性、および結局のところ、それらが生成し或いは分泌するもの、そのような生成の特定の活性化又は抑制を制御し或いは方向付けることができる。

【０１１９】

光調節は、遺伝子または遺伝子群をアップ調整或いはダウン調整することができ、酵素を活性化し或いは不活性化することができ、DNA活動を調節することができ、また、他の細胞制御的機能を調節することができる。

【０１２０】

幹細胞の光調節に関する本発明者らの類推は、パラメータの特定のセットが幹細胞の分化または増殖または他の活動を活性化し或いは抑制することができるということである。防犯ベルのように、キーパッドは、アラーム信号の送信を装備（活性化する）する或いは解除する（抑制する或いは不活性化する）ための固有の「コード」を有し、アラーム信号は、その後、動作時に、幹細胞の光調節を伴うように一連のイベントを発動する。

【０１２１】

同じ波長を有する異なるパラメータは、非常に多様な効果を有し、反対の効果さえも有する。光調節の異なるパラメータが同時に実行されると、異なる効果が生み出される場合

がある（ピアノでコードに対して簡単なキーを弾くように）。異なるパラメータが連続的に或いは順次に使用されると、効果も異なる。実際に、時間間隔に応じて、我々は、前の光調節メッセージを取り消す場合がある（防犯ベルを取り消すように）。

【０１２２】

波長光調節の選択は、一部の用途において非常に狭い帯域幅が存在し得るように大域幅が選択されるため重要である。本質的には、これらは生物学的に活性なスペクトル間隔である。一般に、光調節は、標的のフラビン、シトクロム、鉄・硫黄複合物、キニーネ、ヘム、酵素、および他の遷移金属配位子結合構造であるが、これらに限定されるわけではない。

【０１２３】

これらは、光受容体分子のための「アンテナ」として光合成におけるクロロフィルおよび他のタンパク質によく類似した作用をする。これらの光受容体部位は、無線周波数、マイクロ波、電気刺激、磁場も含む本出願に記載された電磁源のような電磁源から光子を受けるとともに、光の偏光状態によって影響される場合がある。電磁放射線源の組み合わせが使用されてもよい。

【０１２４】

低強度光線療法（LILT）から光受容体分子によって受けられる光子エネルギーは、化学結合に影響を及ぼすのに足るものであり、従って、光受容体分子を「励起」し、それにより、受容体分子が転移して、このエネルギー信号を増幅させる。「電子シャトル」は、これを輸送して、最終的にATP（或いは、抑制する）ミトコンドリアを生成し、それにより、細胞を励起する（例えば、増殖または分泌活動のため）。これは、広範であり、生成される細胞応答に非常に特有のものとなり得る。細胞の健康および細胞の環境は、光調節に対する応答に大きな影響を及ぼす可能性がある。例としては、低酸素症、過剰な或いは不足の或いは定量の適切な補因子または成長因子、薬物の服用情報（例えば、特定の抗コレステロール薬からのユビキノンの減少）または酸化防止剤状態、病気などが含まれる。

【０１２５】

生体細胞内で「プライオリティ」を確立する未だ知られていないメカニズムは光調節することができる。これは、初期胚または幹細胞個体群の分化さえも含み得る。外因性の光活性発色団が単独で或いは外因性発色団と組み合わせて使用されてもよい。遺伝子操作された或いは遺伝子組換えされた幹細胞または先天的な遺伝子異常または欠陥または稀であるが望ましい或いは有利な形質を有する幹細胞は、それらの類似の「正常な」幹細胞とは異なるパラメータの「組み合わせ」を必要とする場合があり、或いは、同じパラメータの組み合わせが使用される場合に異なる細胞応答を生み出す場合がある。光調節の様々な方法および当技術分野において公知の他の技術を使用すると、光調節されるいくつかの「チャンネル」を「ブロックする」ことによって、より特有の細胞効果を生み出すことができる。

【０１２６】

例えば、旧式のジュークボックスを考えると、人は、適切なボタンを選択して、非常に特定の唯一のレコードまたは歌の演奏をもたらす一連のイベントを発動する。しかしながら、ボタンを押すように1つのボタンが与えられた場合には、人は、選択されるべき所望のボタンを除く全てのボタンをブロックしなければならない。同様に、直ぐ隣のボタンを押すと、所望の結果が生じない。

【０１２７】

細胞に対する影響の大きさは、波長にも大きく依存する場合がある（他のパラメータが同じであるとき）。1つのそのような例は、DNAの化学結合に302nm光を照射する場合と、365nm光、302nm光が365nmのほんの短い距離だけアップしたスペクトルよりも約5000倍大きいDNAピリミジンダイマーを生成する場合との間の対照である。波長を変えると、これらのダイマーの比率またはタイプを変えることもできる。従って、光調節または光化学反応パラメータの表面上の微妙な変化は、細胞効果において非常に大きく且つ非常に著しい違いを生み出すことができる（細胞内レベルでさえ或いはDNAまたは遺伝子発現でさえ）。

【０１２８】
最終的な類推は、特定の「命令」を幹細胞へ通信するために光調節パラメータが「モールス信号」と酷似し得るということである。これは、実際的な言い方をするなら、幹細胞が発達する或いは分化する細胞、組織または器官のタイプを案内し或いは方向付けること、およびそれらの成長を刺激し、促進させ、加速させる（またはそれらを分化しないように維持する）ことなど、莫大な可能性を有する。
【０１２９】
光調節の他の用途は、セルライトの治療である。セルライトは、特定の解剖学的な領域における皮膚の特定の外観を表わす一般的な状態である（最も一般的には、美容的に望ましくないと幅広く見なされる上脚およびヒップに関して）。セルライトは、循環または微小循環の異常または代謝異常（主に脂肪および支持組織における異常）を伴う場合がある皮膚および下側の軟組織および脂肪の特定の解剖学的形態の結果である。含脂肪細胞（脂肪細胞）またはそれらの周囲の支持構造および輸血用血液の光調節または光熱治療は、単独で或いは組み合わせて、セルライトの出現を減少させること及び/又はセルライトに関連する組織の構造および機能を正常化することができる。
【０１３０】
含脂肪細胞の光調節は、含脂肪細胞自体、それらのミトコンドリアまたは含脂肪細胞子伝達系または呼吸鎖または他の細胞内成分中の他の標的などの外因性発色団を使用して行なうことができる。また、外因性の光活性または電磁活性発色団を光調節（光活性化または光抑制）させることもでき、或いは、光熱相互作用も起こり得る。そのような発色団の例は、本出願の他の場所に列挙され、標的組織または含脂肪細胞または周囲血管内へ局所的に或いは全身的に導入することができる。発色団の送達を促進するために、或いは、局所的な循環を変えるために、或いは、熱的作用を与えるために、或いは、破壊的効果を与えるために、或いは、これらの作用の任意の組み合わせを与えるために、外的に或いは内的に適用される超音波の使用を適用できる。
【０１３１】
1つの態様において、発色団は、皮膚浸透性を高め且つ輸送を促進するために、外部超音波を使用して太腿の皮下の脂肪層へ送達される。角質層のみの改質または超音波と組み合わせた角質層の改質は、発色団の送達をさらに促進することができる。様々な技術からの外部メッセージ療法を使用して、治療法を促進させることができる。他の態様において、発色団は、光を用いた治療の前に、脂肪層中へ注入される。超音波を用いた或いは用いない一部の光線療法は、循環または微小循環またはセルライト或いは他の組織によって影響される領域における局所的な代謝法を光調節し或いは光熱的に又は超音波的に増大させ或いはさもなければ変えるために使用されてもよい。適切な光パラメータは、標的含脂肪細胞、血管、外因性発色団などに関して選択される。セルライト中の標的組織の一部が例えば皺や座瘡よりも深くにあるため、光が標的組織に到達するに足る深さまで浸透するように、一般的に十分長い光波長が利用されなければならない。
【０１３２】
セルライト減少治療を促進するために、様々な局所性または全身性の物質を使用することもできる。これらのいくつかは、前述した代謝または含脂肪細胞相互作用のための様々な補因子を含み、既に本明細書において説明した。
【０１３３】
毛髪成長を抑制するための更なる局所性物質としては、オルニチン・デカルボキシレートの抑制剤、血管内皮成長因子（VEGF）の抑制剤、ホスホリパーゼA2の抑制剤、S-アデノシルメチオニンの抑制剤が含まれる。これらの特定の例としては、甘草、リコカロンA、ゲニステイン、大豆イソフラボン、フィトエストロゲン（phtyoestrogens）、ビタミンDおよび誘導体、類似物、複合体、天然または合成バージョン、または遺伝子組換えされた或いは遺伝子操作された或いはこれらの物質を有する免疫複合体が含まれるが、これらに限定されるわけではない。
【０１３４】

また、これにより、同じ局所性物質、外因性光活性発色団、および前述したセルライトのための治療も、毛髪の成長を減少させるための方法に組み込まれる。髪の毛を支持する皮膚の循環または微小循環の増大は、当業者に公知の任意の方法で単に血管拡張を生み出すことにより達成されてもよい。そのような血管拡張を形成するために使用されてもよい局所性物質のいくつかの例としては、トウガラシ、薬用ニンジン、ナイアシンアミド、ミノキシジルなどが含まれるが、これらに限定されるわけではない。

【０１３５】

本発明を以下の実施例によってさらに説明する。

【０１３６】

実施例1

座瘡減少-連続治療

本発明の非切除LILT（「低強度光線療法」）に曝露される患者の写真を前後で観察する盲目状態の専門家の採点者チームは、顔面領域の目に見える座瘡突起の全体的な改善を得点付けする。

【０１３７】

6人の女性は、最初に活性成分として重量で約2.5%の銅クロロフィリンを含有する局所性組成物を用いてその皮膚を治療することにより、座瘡を減少させるように治療される。治療は、局所性組成物で治療された患者の皮膚の標的領域を、連続的に作用されるフィルタにかけられた蛍光に曝露すること、および全顔面カバレージを行なうこと、すなわち、患者の顔全体が光源からの光に曝露されることを含む。治療セッション毎に15分間、11ミリワットの光強度で、12週間にわたって顔全体に3つの治療を行なうと、全体のエネルギー照射量は10.0J/cm^2となる。血管が標的発色団間に含められた状態で熱傷が生じる（しかし、皮膚創傷部のケアが必要とされる）。座瘡の平均減少が表2に示されている。光源は、410nm～420nmの範囲内の主放射波長を有し、415nmに中心付けられる。

【０１３８】

（表２）

週／値	減少の平均値
0 週目	0 %
4 週目	28 %
8 週目	56 %
12 週目	64 %

【０１３９】

実施例2

座瘡減少-パルス治療

本発明の非切除LILT（「低強度光線療法」）に曝露される患者の写真を前後で盲検的に観察する専門家の採点者チームは、顔面領域の目に見える座瘡の全体的な改善を得点付けする。

【０１４０】

6人の女性は、最初に、治療セッション前の2週間にわたって各晩毎に1回女性の皮膚を、2.0%クロロフィルa、2.0%クロロフィルb、および5%カロチノイドの混合物を活性成分として含む局所性組成物と接触させることにより、座瘡が治療される。レーザーダイオード治療は、局所性組成物で治療された患者の皮膚の標的領域を、800msecのパルス幅および1hzのパルス周波数（毎秒1パルス）を有するレーザーダイオード光に曝露することを含む。3つのパルスが与えられる。2500ミリワット/cm^2の強度範囲で10cmビーム直径を有

する400nmレーザーダイオードを用いて顔面全体に12週間にわたり6回の治療が行なわれる。座瘡の平均減少が表3に示されている。

【０１４１】

（表３）

週／値	減少の平均値
0 週目	0 %
2 週目	36 %
7 週目	58 %
12 週目	82 %

【０１４２】

実施例3

座瘡及び座瘡瘢痕減少複合連続波/パルス治療

顔面領域に活発な座瘡及び座瘡瘢痕を示す3人の女性は、5ミクロン以下の直径を有するマイクロスポンジの浮遊キャリア中に活性成分クロロフィルを含む局所性組成物と共に使用される本発明の非切除法に従って治療を受ける前後に、瘢痕突起、肌のきめ、および瘢痕視認性の改善に関して検査される。訓練を受けた医療関係者によって行なわれる主観的な評価を利用することにより測定値が取得される。局所性治療は、リポソームキャリア中に約5%カロチノイドを含むカロチノイド組成物（或いは、5ミクロンの平均直径を有するマイクロスポンジを使用できる）を顔面領域の皮膚に適用するとともに、それを治療開始前に約15～20分間にわたって角質層に浸透させることができるようにすることを含む。治療法の最初のステップは、顔面領域を、約10分間にわたって、約415nm±5nmに主放射波長すなわち発光ピークを有し且つ100mW/cm^2のエネルギー出力を有するフィルタがかけられたメタルハライドランプからの連続波に曝露することである。患者の顔面領域は、その後、パルスLED治療に曝露される。このパルスLED治療は、標的の発色団線維芽細胞およびその細胞成分を250msecのパルス幅および250msecのパルス間隔を有するLED光に90パルスにわたって曝露することを含む。前述したメタルハライド光源および590nm多色LED、すなわち、約590nmに発光ピークを有し且つ1.05～2.05μWの範囲の強度で約585nm～約595nmの範囲内の医学的に有用な光を生み出すLEDを用いて、顔面全体に12週間にわたり6回の治療が行なわれる。また、治療は、皮膚温度を熱傷の閾値未満に維持する。座瘡瘢痕視認性の平均的な改善が表4に示されている。本発明によれば、この二重光源治療法は、活性座瘡を治療するためにメタルハライド光源を使用し、座瘡瘢痕の視認性を減少させ或いは除去するためにLED光源を使用する。

【０１４３】

（表４）

パーセント改善	治療前	治療後 (%)
皮膚弾力性	0	85
瘢痕	0	46
活性座瘡外傷	0	79

【０１４４】

実施例4

座瘡瘢痕減少-パルス治療

本発明の非切除LILT（「低強度光線療法」）に曝露される患者の写真を前後で盲検的に観察する専門家の採点者チームは、視認できる座瘡瘢痕の全体的な改善を得点付けする。

【０１４５】

6人の女性は、座瘡瘢痕の視認性の減少に関して検査された。LED治療は、患者の皮膚を、250msecのパルス幅および250msecのパルス間隔を有するLED光に90パルスの周期にわたって曝露することを含む。1.0～2.0μWの範囲の強度で590nm多色LEDを用いて、顔面全体に16週間にわたり8回の治療が行なわれる。従って、±5～15nmの帯域幅を有する場合、LEDは、575nm～605nmの範囲の波長の光を生成する。また、±30～50nmの帯域幅を有する870nmの主放射波長を持つ第2のLED光源も使用される。さらに、治療は、皮膚温度を熱傷の閾値未満に維持する。視認できる座瘡瘢痕の平均減少が表5に示されている。

【０１４６】

（表５）

週／値	減少の平均値
0 週目	0 %
4 週目	42 %
8 週目	51 %
12 週目	48 %

【０１４７】

実施例5

座瘡減少-連続光

光熱治療および光調節治療の組み合わせによって座瘡を治療するための方法は、座瘡細菌の存在を減少させ、それにより、顔面領域の座瘡の存在を実質的に減少させるために使用される。この例では、二重発色団が標的にされる。座瘡の天然の天然ポルフィリンおよび外因性発色団である。

【０１４８】

局所的に適用される発色団を使用して前治療が行なわれる。この例では、局所性発色団がNaCuクロロフィリンの水溶液であり、カロチノイドが皮膚に塗布される。皮膚は、最初に低残渣洗浄溶液を用いて洗浄され、その後、pH調整収斂ローションが、皮膚破片および角質層の一部を除去するための酵素マスクを5～10分適用することによって塗布さえる。局所性発色団が塗布され、また、顔面全体を5分間にわたってカバーし、肩を5分間にわたってカバーするためにマッサージのような動きを用いて、25％のデューティサイクルおよび1.5ワット出力を使用する3メガヘルツ超音波放射体を使って、発色団の送達が高められる。その後、任意の過剰なローションが除去される。この例で使用される洗浄溶液は、少なくとも40％のアセトン、エチルアセテート、またはエチル/イソプロピルアルコール溶媒のいずれかと、浸透促進剤としての約1％～約4％のサリチル酸と、保湿剤として含められる約5％のグリセリンとを含んでいなければならない。

【０１４９】

420nmに主発光を有するフィルタがかけられた蛍光源は、10ジュール/cm^2の強度で20分間にわたって連続的に放射するように設定される。患者の顔面全体および上背は、それぞれ2週間の間隔を離して、それぞれ6回の治療セッション中に最小限の重なり合いをもって治療される。約85％の座瘡の減少が観察される。

【０１５０】

実施例6

家庭用デバイスおよび治療

例5の治療法が行なわれる。患者は、手持ち式LEDデバイスを含む家庭用デバイスと、約

2重量％のクロロフィルおよび約2重量％のカロチノイドの水溶液を含むローションと、波長選択日焼け止め剤とを使用して家庭で治療を続ける。

【０１５１】

患者は、必ずしもそうである必要はないが好ましくは朝に、1日に1回、座瘡瘢痕が既に治療された領域に、クロロフィルを含む局所性溶液を塗布する。また、患者は、約400nm～約420nmおよび600nm～約660nmの範囲内の波長を有する放射線の通過を許容して天然光が治療法をさらに助けることができるように調剤されるのを除いて当分野で公知の日焼け止め剤で典型的な日焼け止め剤を塗布する。カロチノイドは、太陽光から受けられる紫外線によって皮膚が損傷するのを防ぐ。最後に、患者は、1日に1～2回、手持ち式LEDデバイスを使用する。LEDデバイスは、連続波の状態で約20マイクロワットのエネルギー出力で約644nm±5nmに主発光を有する放射線を発する。各治療セッションは、約2分間にわたって、座瘡外傷のため、活性座瘡外傷をカバーする。座瘡瘢痕の視認性の更なる減少が観察される。座瘡瘢痕減少の更なる向上は、先の例で説明した1.0～2.0μWの強度範囲の590nm多色LEDを使用して達成できる。

【０１５２】

実施例7

混合LEDパネル治療アレイ

LEDアレイは、活性座瘡を治療するために415nmに主発光を有する青色LED、および座瘡瘢痕を治療するために590nmに主発光を有する黄色LEDの両方を含む。皮膚は、例5で説明された方法と同じ方法で前治療される。LEDアレイは、その後、青色光（415nm）の20分連続波と、250ミリ秒にわたってパルスオンされ且つ250ミリ秒にわたってパルスオフされる黄色（590nm）光の照射とを用いて患者の顔面領域全体をカバーするように位置される。約100パルスが送達される。

【０１５３】

実施例8

皮脂腺サイズの減少

活性赤鼻および多数の皮脂腺過形成病変を呈する女性の皮膚は、クロロフィルおよびカロチノイドを活性成分として含む局所的に適用される組成物を用いて治療された後に約10分間、250/100/100のコードをもってパルスされる4.0mW/cm^{2}のエネルギー出力を有し且つ475nm±5nmに中心付けられた主発光を有するメタルハライド光源を用いて治療される。2.0％クロロフィルaおよびbの混合物が使用される。全てのパーセンテージが重量パーセンテージである。2週間の間隔で3つの治療が施される。目視検査により、30％～50％の皮脂腺サイズの減少が示される。

【０１５４】

実施例9

座瘡細菌のパルス治療

LEDアレイは、活性座瘡を治療するために475nmに主発光を有する青色LED、および座瘡瘢痕を治療するために590nmおよび870nmに主発光を有する二次LEDの両方を含む。皮膚は、例5で説明された方法と同じ方法で前治療される。LEDアレイは、その後、パルス青色光（475nm）と、250ミリ秒にわたってパルスオンされ且つ250ミリ秒にわたってパルスオフされる黄色/IR（590nm/870nm）光の照射とを用いて患者の顔面領域全体をカバーするように位置される。青色光および黄色/IR光の両方において約100パルスが送達される。

【０１５５】

実施例10

多重波長法

例5の治療法が行なわれる。患者は、手持ち式LEDデバイスを含む家庭用デバイスと、約2重量％のクロロフィルの水溶液を含むローションと、波長選択日焼け止め剤とを使用して家庭で治療を続ける。

【０１５６】

患者は、必ずしもそうである必要はないが好ましくは朝に、1日に1回、座瘡瘢痕が既に

治療された領域に、クロロフィルを含む局所性溶液を塗布する。また、患者は、約400nm～約700nmの範囲内の波長を有する放射線の通過を許容して天然光が治療法をさらに助けることができるように調剤されるのを除いて当分野で公知の日焼け止め剤で典型的な日焼け止め剤を塗布する。

【０１５７】

カロチノイドは、太陽光から受けられる紫外線によって皮膚が損傷するのを防ぐ。最後に、患者は、1日に1～2回、手持ち式LEDデバイスを使用する。LEDデバイスは、2つの光源、すなわち、パルス形態で約20マイクロワットのエネルギー出力で約590nm±5nmに主発光を有する光源と、870nmでほぼ同じパラメータを有する光源とから放射線を発する。各治療セッションは、250/100/100のパルスコードをもって約35秒間にわたって活性座瘡外傷をカバーする。座瘡瘢痕の視認性の更なる減少が観察される。

【０１５８】

実施例11

混合LEDパネル治療アレイ

LEDアレイは、425nmに主発光を有するLED、および660nmに主発光を有するLEDの両方を含む。皮膚は、局所性組成物を用いて治療されない。両方のLEDは、100回、250ミリ秒間にわたって同時にパルスされる。100ミリ秒のパルス間遅延（パルス同士の間の時間）が存在する。約4mWの光強度が使用される。

【０１５９】

実施例12

混合LEDパネル治療アレイ

LEDアレイは、660nmに主発光を有するLEDと、590nmに主発光を有するLEDと、870nmに主発光を有するLEDとを含む。皮膚は、局所性組成物を用いて治療されない。全てのLEDは、100回、250ミリ秒間にわたって同時にパルスされる。約4mWの光強度で、100ミリ秒のパルス間遅延（パルス同士の間の時間）が存在する。

【０１６０】

実施例13

単一波長治療

LEDパネルは、660nmに主発光を有する複数のLEDを含む。皮膚は、局所性組成物を用いて治療されない。LEDは、100回、250ミリ秒間にわたって同時にパルスされる。約4mWのLED電力レベルを使用して、100ミリ秒のパルス間遅延（パルス同士の間の時間）が存在する。

【０１６１】

ここに開示される態様は、あらゆる点で、例示として考慮されるべきであり、限定的に考慮されるべきではなく、本発明の範囲は、前述した説明によってではなく、添付の請求項によって示される。従って、請求項の意味および請求項の等価物の範囲内に入る全ての変形は、本発明に包含されるものである。

【図面の簡単な説明】

【０１６２】

【図１】メチレンブルーの化学構造の例図である。

【図２】インドシアニングリーンの化学構造を示している。

【図３】図3Aはクロロフィル分子の一般的な化学構造の表示である。図3Bはクロロフィルbの構造を示している。

【図４】図4Aはポルフィリン分子の一般的な化学構造を示している。図4Bはポルフィリン IXの構造を示している。

【図５】図5Aはクロロフィル分子のリガンド結合部の物理的構造を示している。図5Bはプロトポルフィリン IX分子のリガンド結合部の物理的構造を示している。

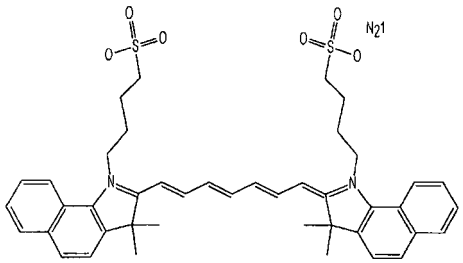
【図６】ヒトの皮膚の上皮層および汗腺を示している。

【図７】水中の0.03％NaCuクロロフィリンの吸収スペクトルを示すグラフである。

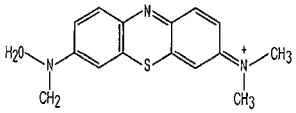
【図８】様々な天然に発生する発色団の相対的吸収スペクトルを示している。

【図９】様々な市販のLEDの波長に伴うヒトの線維芽細胞における吸収スペクトルを示している。
【図１０】様々な市販のLEDの波長に伴うヒトの線維芽細胞における吸収スペクトル、およびクロロフィルIIaの吸収スペクトルを示している。
【図１１】様々な市販のLEDの波長に伴うヒトの線維芽細胞における吸収スペクトル、およびクロロフィルIIbの吸収スペクトルを示している。
【図１２】様々な市販のLEDの波長に伴うヒトの線維芽細胞における吸収スペクトル、およびインドシアニングリーンの吸収スペクトルを示している。
【図１３】様々な市販のLEDの波長に伴うヒトの線維芽細胞における吸収スペクトル、およびプロトポルフィリンIXの吸収スペクトルを示している。
【図１４】本発明の一態様に係る治療のためのLEDの3パネルアレイの正面斜視図を示している。
【図１５】本発明に係る治療のための手持ち式LEDの斜視図である。

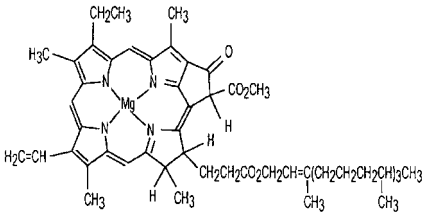
【図１】



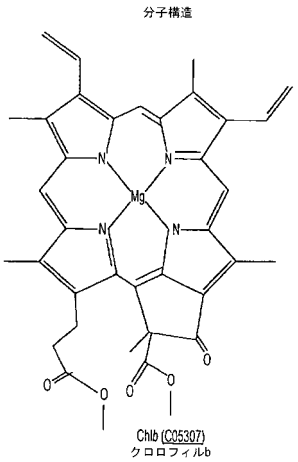
【図２】



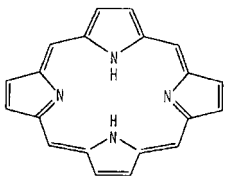
【図３Ａ】



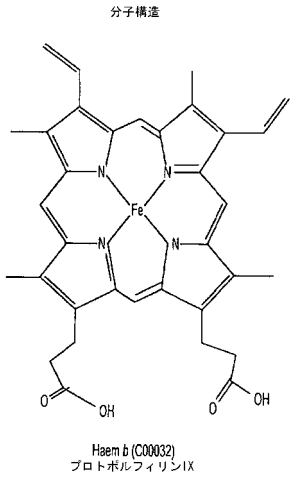
【図３Ｂ】



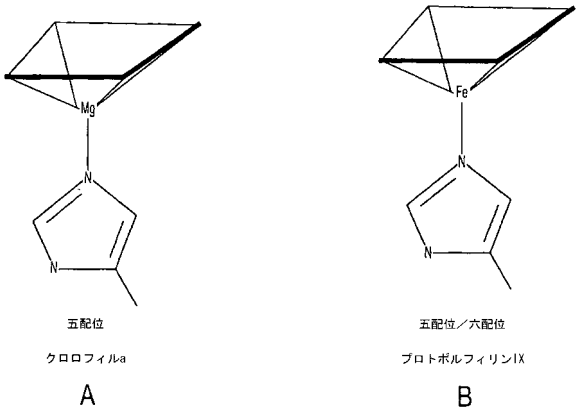
【図４Ａ】



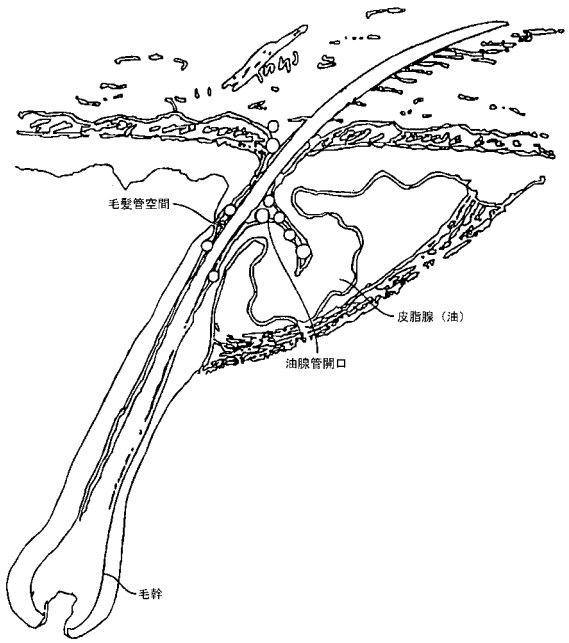
【図４Ｂ】



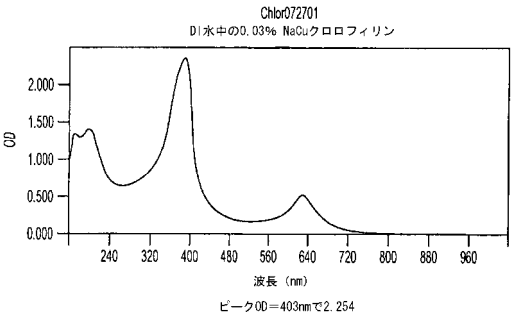
【図５】



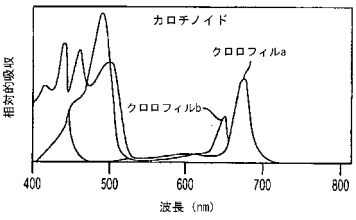
【図６】



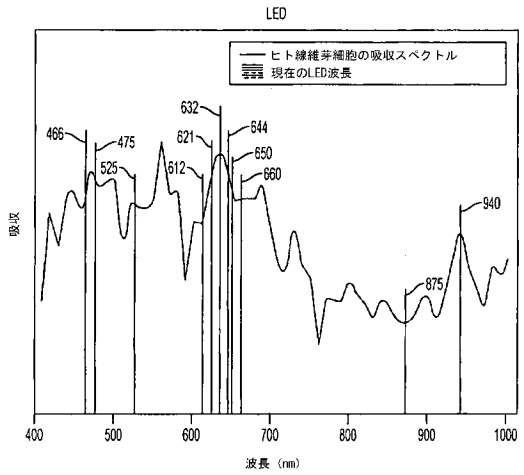
【図７】



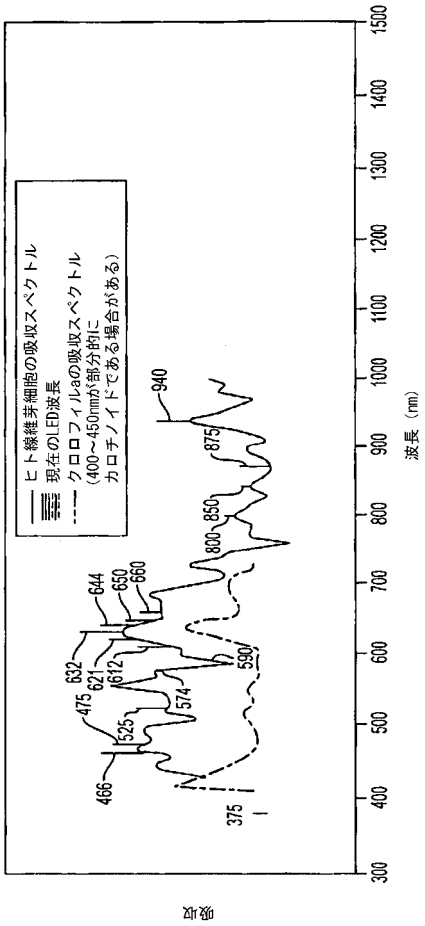
【図８】



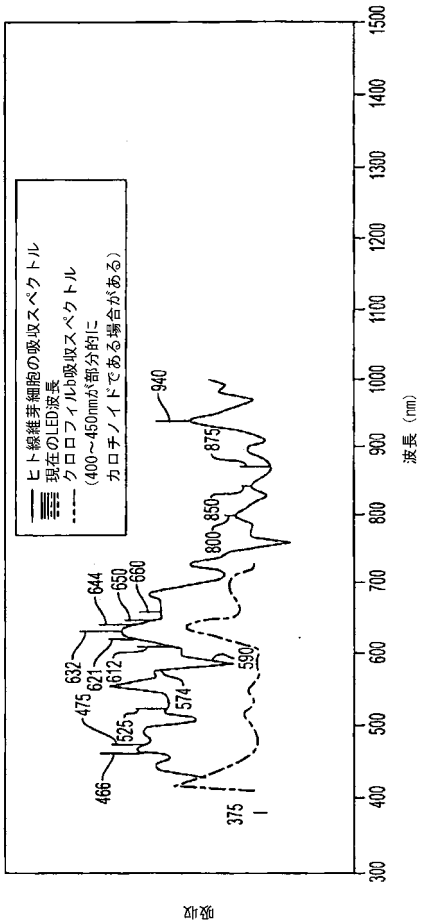
【図９】



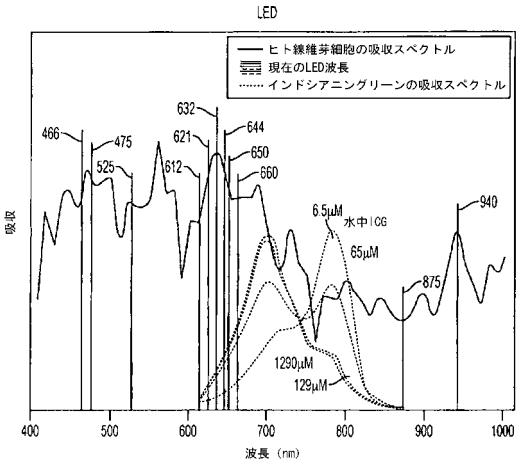
【図１０】



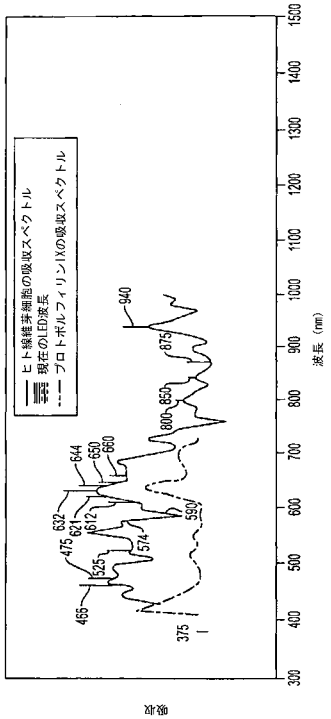
【図１１】



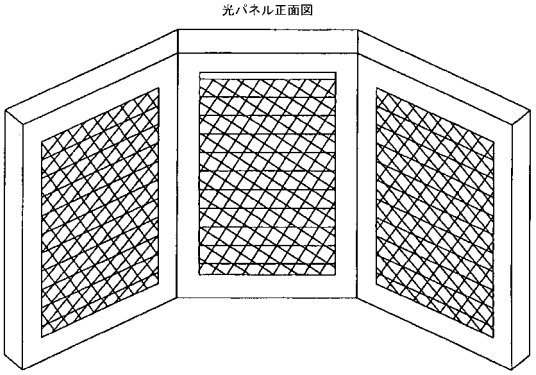
【図１２】



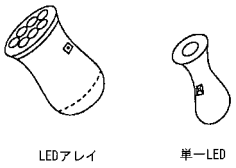
【図１３】


ヒト線維芽細胞の吸収スペクトル
現在のLED波長
プロトポルフィリンIXの吸収スペクトル
波長（nm）
吸収
300
400
500
600
700
800
900
1000
1100
1200
1300
1400
1500
375
466
475
525
574
590
612
621
632
644
650
660
800
850
875
940

【図１４】


光パネル正面図

【図１５】


LEDアレイ
単一LED

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US07/05288

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC: A61N 5/06(2006.01);C12N 13/00(2006.01)

USPC: 607/88;435/173.1
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)
U.S. : 607/88;435/173.1

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)
Please See Continuation Sheet

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6,887,269 B1 (McDaniel, D.) 03 My 2005 (03.05.2005), see col.2, lines 34-67 and col. 3, lines 1-50.	1-39

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent 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
11 May 2008 (11.05.2008)

Date of mailing of the international search report
27 MAY 2008

Name and mailing address of the ISA/US
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. (571) 273-3201

Authorized officer
Valerie Bell-Harris for
SUSAN HANLEY

Telephone No. (571) 272-1600

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2007)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US07/05288

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:
WEST: USPAT, EPAB,JPAB, DWPI, PGPUBS,USOCR
search terms: bacteria, acne, wavelength, photomodulation

フロントページの続き

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

(74)代理人 100130845
弁理士 渡邉 伸一
(74)代理人 100142929
弁理士 井上 隆一
(74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人
(72)発明者 マクダニエル デヴィッド エイチ.
アメリカ合衆国 バージニア州 バージナル ビーチ ファースト コロニアル ロード ９３３ スイート １１３

Ｆターム(参考) 4C082 PA01 PA02 PA03 PC01 PC10 PE10 PJ03 PL03 PL05