

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6436756号  
(P6436756)

(45) 発行日 平成30年12月12日(2018.12.12)

(24) 登録日 平成30年11月22日(2018.11.22)

(51) Int.Cl. F 1  
A 6 1 N 1/36 (2006.01) A 6 1 N 1/36

請求項の数 3 (全 8 頁)

(21) 出願番号	特願2014-252489 (P2014-252489)	(73) 特許権者	506208908 学校法人兵庫医科大学 兵庫県西宮市武庫川町1番1号
(22) 出願日	平成26年12月12日(2014.12.12)	(73) 特許権者	501146513 株式会社ジェイ クラフト 大阪府和泉市テクノステージ三丁目1番1号
(65) 公開番号	特開2016-112142 (P2016-112142A)	(73) 特許権者	514097923 ユーセンスメディカル株式会社 兵庫県西宮市霞町3-12
(43) 公開日	平成28年6月23日(2016.6.23)	(73) 特許権者	501050531 株式会社フードケア 神奈川県相模原市緑区橋本四丁目19番16号
審査請求日	平成29年10月23日(2017.10.23)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ドライマウス治療用装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

経皮的に干渉波により、顎下腺及び舌下腺を刺激することを特徴とする、ドライマウス治療用装置。

【請求項2】

顎下腺及び舌下腺の刺激のために、顎下部に、プラスとマイナスの極を対とする二対の電極を設置し、これら二対の電極の周波数を500~8000Hzとすると共に該電極間の周波数の差を10~100Hzとし、さらにこれら電極を1~20分間出力することが可能な手段を備えたことを特徴とする請求項1に記載のドライマウス治療用装置。

【請求項3】

対をなす電極が顎下部にX字状に貼着でき、薄型で柔軟性のある電極であることを特徴とする請求項1又は2に記載のドライマウス治療用装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、経皮的干渉波電気刺激によるドライマウス患者の唾液分泌を促進させることによるドライマウスの治療用装置に関する。

【背景技術】

【0002】

ドライマウスは、口腔乾燥症ともいい、唾液の分泌量が低下し、口腔内が乾く疾患であ

る。ドライマウスの罹患者は、日本で800～3000万人、欧米では人口の25%が罹患しているとされている。

【0003】

ドライマウスの原因は、抗コリン作用や交感神経刺激作用をもつ薬物の投与、頭頸部の放射線治療、パクリタクセル等による化学療法、cGVHD投与、唾液腺疾患、サルコイドーシス、HIV疾患、EBウイルス等のウイルス疾患、原発性胆汁性肝硬変、膀胱線維症、真性糖尿病等があげられている。その症状は、虫歯の頻度の増加、急性歯肉炎や歯周病、構音障害、嚥下障害、味覚障害、カンジダ症、舌のひび割れやヒリヒリ感、口腔粘膜の痛み、唇の乾燥・痛み・ひび割れ、唾液腺肥大等の多数があげられる。

【0004】

このようなドライマウスの治療法としては、口腔衛生としてプラークコントロール、口腔衛生指導、食事指導、虫歯リスク減少のためのクロルヘキシジン洗口剤やフッ化物洗口の励行、強固な義歯の利用や義歯ケアの徹底、抗真菌薬投与として、ナイスタチンのトローチ、アムホテリシントローチ、ミコナゾールゲル等の投与、局所唾液代用液の投与、無糖のガム・キャンディー・口腔保湿剤の使用、投薬として、ピロカルピンやセビメリン等の投与がなされてきた。

【0005】

本発明に類似する公知文献には以下がある。

引用文献1の特開2008-295472「口腔機能測定装置、口腔機能測定方法、口腔機能測定器用制御装置」によると、顎下部に圧着された唾液腺刺激部が低周波で振動して、唾液腺の分泌を促進するものであるが、顎下部への圧着が必須であり、継続して使用するには患者への負担が大であった。引用文献2の特表2008-507315「口腔内に電子的に埋込む装置の製造方法、試験方法および試験器」によると、口腔内の唾液腺電気刺激器であって人体への影響は負荷が大であった。引用文献3の特開2011-188958「シェーグレン症候群の治療器及びドライマウスの治療器並びにドライアイの治療器」は、シート状のヒータユニットを搭載した袋状パッドにより特に耳下腺、舌下腺及び顎下腺の周辺を皮膚上から加温する治療器であり、加温という操作のネガティブ要素があった。引用文献4の米国特許第6230052号「唾液分泌を刺激するための装置および促進方法」はインプラント材上に支持した電気刺激器であり、インプラント材の上に置く歯冠の大きさの、埋込みマイクロプロセッサ、刺激電子モジュールおよび電源を備える装置で、大規模なものであった。引用文献5のPCT出願WO02/06522A2およびWO02/06522A3「MARKER AT THE ESTROGEN RECEPTOR GENE FOR DETERMINATION OF LOW BONE DENSITY PREDISPOSITION」は、唾液腺の分泌を活性化するための取外し可能な電気刺激装置であった。引用文献6及び7の米国特許第4519400号および第4637405号「唾液分泌刺激装置」は、バイオソニックス社（米国ペンシルベニア州19034）が製造した装置であり、口腔内の神経鋭敏地帯に於いて神経を刺激することにより唾液分泌を誘起するために用いる装置であり、電気信号発生器は、電力供給源を含み、神経鋭敏地帯を刺激するために電極に電気信号を送るといったものであった。

【先行文献】

【0006】

【特許文献1】特開2008-295472公報

【特許文献2】特表2008-507315公報

【特許文献3】特開2011-188958公報

【特許文献4】米国特許第6230052号公報

【特許文献5】PCT出願WO02/06522A2公報

【特許文献6】米国特許第4519400号公報

【特許文献7】第4637405号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明は、新規なドライマウス治療手段を提供しようとするものであり、多くのドライ

10

20

30

40

50

マウス患者が、容易に安全に気楽に簡便に治療を受けうる手段を提供しようとするものである。

【課題を解決するための手段】

【0008】

上記問題を解決すべく、本発明者等は、電気治療による方法を検討し、電気治療において、刺激性がすくなくソフトで、皮下深部にまで刺激が届く干渉波に着目し、その手段によってドライマウス患者を処置する方法を模索した。干渉波には、電極を二対設け、制御部により二対の電極の周波数を500～8000Hzとすると共に周波数の差を10～1000Hzとし、さらにこれら電極を1～20分間出力する手段を設定し、これを使い、経皮的に刺激する部位として、顎下腺・舌下腺刺激のための電極貼付け位置を設定し、処置回数を設定することでドライマウス治療効果を確認し本発明を完成した。

10

【発明の効果】

【0009】

本発明に係るドライマウス治療のための装置は、公知の干渉波電気刺激手段を利用し、経皮的に対をなす電極から干渉した周波数の電流を流して顎下腺及び舌下腺を刺激するもので、患者に何らの苦痛なく極めて短時間の数回の処置で、治療効果あげること成功した。

【0010】

すなわち、対をなす電極ごとに異なる周波数とされた電流が、顎下腺及び舌下腺の位置する顎下部周辺で干渉して、経皮的に顎下腺及び舌下腺を刺激し、この刺激により、唾液分泌を促進させ、数回の唾液分泌促進効果によりドライマウス治療効果をあげるのである。

20

【0011】

本発明に係るドライマウス治療装置は、電極ごとに異なる周波数とされた電流を流して顎下部周辺で干渉させるようにしているので、皮膚や筋肉における体感がないと共に、違和感がなく、結果的に、長期間の使用にも耐えられる治療手段を提供するのである。

【0012】

また、本発明に係るドライマウス治療装置は、皮膚感覚や筋肉運動による体感が全く無い手段であり、皮膚や筋肉での電気刺激による作用はほとんどなく、本来刺激したい部分のみを刺激できるものであって、適切かつ自然な顎下腺及び舌下腺刺激が期待できる。加えて、刺激部位以外のどこにも不自然な皮膚及び筋肉の反応がないことから、長時間の使用に耐えられるという好循環を生み出すものである。

30

【発明を実施するための最良の形態】

【0013】

本発明に係るドライマウス治療装置では経皮的に干渉波刺激を施すことによって目的効果を達成する。干渉波は、例えば一方対と他方対の2対の電極を用いた場合、これら電極間で周波数のわずかに異なる中周波数領域の電気刺激を行い、深部に干渉による周波数差に等しい低周波を発生させる方法である。

【0014】

干渉波を用いることで、皮膚の痛みや不快感が少なく、低周波が深部まで到達可能である。例えば、2000Hzと2050Hzで経皮的電気刺激を行うと、皮下深部に50Hzの低周波が発生する。このとき刺激に用いる中周波数をキャリア周波数、発生する低周波数をビート周波数（治療周波数）という。以下、一方対と他方対の電極から流す電流の周波数を「キャリア周波数」、キャリア周波数を干渉させて生じた周波数を「治療周波数」という。

40

【0015】

そして、本発明に係るドライマウス治療装置において、キャリア周波数は500～8000Hz、好適には1000～4000Hz、さらに好適には1500～3000Hzとすることが望ましい。この理由は、500Hzより低い周波数の電流では皮下の侵害受容器がより強く反応して痛みを中枢に伝え、8000Hzより高い周波数の電流では、一つ一

50

つの刺激パルスに筋収縮がもはや追従できなくなり、ずっと収縮しつづけた状態になるからである。

【0016】

本発明に係るドライマウス治療装置において、ドライマウス治療周波数は、10～100 Hz、好適には20～80 Hz、さらに好適には30～60 Hzを使用する。10～100 Hzとした理由は、この周波数帯域が最も唾液分泌に関連する受容器を強く反応させることができ、最も有効な顎下腺及び舌下腺の刺激領域と判断したからである。

【0017】

本発明に係るドライマウス治療装置において、対をなす電極からの電流の出力は1～10 mA（500 の負荷抵抗器接続時の実効値）とすればよい。好ましくは、2～9 mA、より好ましくは4～8 mAである。この理由は、1 mAより低い電圧であると顎下腺及び舌下腺まで電流が到達せず、一方、10 mAより高い電圧であると顎下腺及び舌下腺に対して過剰な刺激を与えることになる。被処置者が、刺激により刺激感を自覚し得た強度の1段階低い値レベルでの刺激でよい。

【0018】

本発明に係るドライマウス治療装置において、対をなす電極からの出力を、3～20分間出力する。回数は1日1～数回、期間は1～2日以上であり、隔日処置、毎日処置、及び/又は継続処置でもよい。

【0019】

電極は、顎下腺及び舌下腺を挟むように顎下部に4枚を利用し、X字状にプラスとマイナスの極を貼着でき、かつ必要以上に大きくも小さくもなく、しかも貼着状態に違和感を生じない薄型で皮膚への密着度が高く、そのうえ柔軟性のあるものであればよい。

【0020】

電極は、貼着に違和感があると長時間の使用にも影響があり、また、密着度が低く、かつ合計4つの電極のうち密着性が不均一となると、皮膚を介した電気抵抗が不均一となるから目的とするような電流を流すことができなくなる可能性がある。

【0021】

また、制御部は、上記した本発明における各設定範囲で電気出力を制御できればよいが、患者が常時装着できるように、小さくかつ軽量化することが望ましい。すなわち電極と制御部とをコードで繋いで、制御部は患者のポケットなどに挿入して使うといった使用が可能とすればよい。

【0022】

さらには、制御部に適宜、出力調整を可能とする調整つまみや、現設定をモニタできる表示部を設けておいてもよい。さらには、脈拍を測ってモニタするように、単位時間あたりの唾液分泌量をモニタして表示するような構成としてもよい。

【実施例】

【0023】

以下、本発明の効果を確認するために行った実験について説明する。  
実験は次の条件で行った。

【0024】

3タイプの被験者での干渉波による唾液腺刺激効果とドライマウス治療効果の有効性を確認した。3タイプの被験者は、薬剤を服用していない年齢が20～30歳の若年被験者（20名）（図中若者と記載）、唾液分泌を減少させる薬物を服用していない年齢50～90歳の高齢被験者（図中高齢者と記載）（18名）、口腔乾燥感を訴えて当大学病院受診患者のサクソテスト（ガーゼを噛んで唾液分泌量を測る：基準値2 g / 2分）を測定し、唾液が2 g / 2分以下の者であって、シェーグレン患者・頭頸部癌患者・癌に対する化学療法中の患者はのぞいた者をドライマウス患者（21名）（図中ドライマウスと記載）とした。なお、対象者から明らかな認知障害の認められる者、失調症状やジスキネジアのある者、過去6ヶ月に2回以上の明らかな誤嚥性肺炎もしくは窒息の既往がある者ははずした。本試験においては、効果の確認のため上記のような各要件を処置対象者としたが

10

20

30

40

50

、本発明に係るドライマウス治療装置は、広くドライマウス疾患患者に適用可能である。

【0025】

被験者への電極貼付は、顎下腺と舌下腺を挟むように顎下部にクロスになるようにプラスとマイナスの極を対とする電極を二対貼付した(図1A)。被験者には他の刺激条件を排除するため眼にアイマスク及び耳にノイズキャンセリングヘッドフォンを装着させた。計測時の姿勢は座位とし、頭部はヘッドレストにて固定し、手はアームレスト上に置き、足底が接地するように座った。

【0026】

干渉波は、キャリア周波数を2000Hzと2050Hz、このときの治療周波数(ビート周波数)が50Hzの出力とした。干渉波刺激には、0V~10Vまでの12段階に設定できる装置を用い、各被験者が刺激装置による刺激感を自覚し得た強度の一段階低い値で刺激を行った。実験日ごとの刺激強度を評価する為に、刺激電流値を記録した。

【0027】

処置は、15分間干渉波で顎下腺と舌下腺を刺激する条件、電極貼付のみで実際に干渉波で刺激をしない条件の2条件とし、被験者には刺激の有無は知らせず、実験順序はランダムとした。唾液の収集はサリベットコットン(Sarstedt K.K., Tokyo, Japan)を用いた。サリベットコットンは舌下に留置し、噛んだり舐めたりしないように被験者にあらかじめ説明しておいた。なお、サリベットコットンの留置・撤去は被験者が行った。舌下に留置したサリベットコットンは7.5分ごとに交換した。唾液収集後に、「痛み」「快・不快」についてのVisual Analog Scaleに記入してもらった。唾液を採集したサリベットコットンは容器に入れて重量計測し、あらかじめサリベットコットンを含めた容器重量の差分から、被験者が分泌した唾液量を求めた。また収集した唾液は、遠心分離(4000rpm、5分間)を行い、上澄み100 $\mu$ Lをエッペンドルフチューブに分注し重量を計測した後、冷凍保存した。ストレスマーカーである唾液中のクロモグラニンA(CgA)の濃度をELISA法により定量した(YK070 Human Chromogranin A EIA, Yanaihar research institute, Fuji, Japan)。唾液中クロモグラニンAは交感神経系を反映する新たな指標として注目されており、比較的微弱なストレスを反映するマーカーとして、近年報告が散見される。唾液中CgA濃度は、総蛋白濃度(Bio-Rad Protein Assay Dye Reagent Concentrate, Bio-Rad, CA, USA)によって補正し、総蛋白あたりのモル濃度(mol/mg)で表示した。

【0028】

処置は図1Bのプロトコルによりおこなった。満腹時を避け、2日間連続して同じ時間帯に計測をおこなった。処置対象者は、実験と別日にサクソンテストを行った。初期値として安静時唾液採取をし、電極留置・刺激電流の決定・アイマスク及びヘッドホンの着装によって準備を完了し、唾液採取のためのサリベットコットンを口腔内に挿入し、干渉波刺激15分間の処置をした。サリベットコットンは、中間点で交換した。この処置を2日間行い、2日目のデータで分析した。

【0029】

被験者の概要と、サクソンテストの結果、実験日による唾液量の違いを表1に示す。

【表1】

	Dry mouthドライマウス		Elder 高齢者		Young 若者	
	Median(min-max)	Mean $\pm$ S.D.	Median(min-max)	Mean $\pm$ S.D.	Median(min-max)	Mean $\pm$ S.D.
Age (yr)	63(21-81)	57.1 $\pm$ 19.9	71(55-88)	69.8 $\pm$ 9.9	26(21-32)	26.5 $\pm$ 3.2
Sex (men:women)	9:12		10:09		11:09	
Quantity of saliva by Saxon test (g)	1.16(0.07-1.94)	1.18 $\pm$ 0.52	3.03(2.06-5.56)	3.19 $\pm$ 1.10	2.64(2.02-7.08)	3.14 $\pm$ 1.25
唾液量						
Sensed electric current(mA)	1.10(0.59-1.96)	1.22 $\pm$ 0.48	1.31(0.78-3.48)	1.50 $\pm$ 0.81	0.96(0.82-1.47)	1.01 $\pm$ 0.19
知覚電流						

ドライマウスの患者は年齢幅が広く、女性患者が多かった。また、本処置の対象となったドライマウス患者は、高齢者群や若者群と比較してサクソンテストでの唾液分泌量が1/2~1/3であった。知覚できた電流は約1.0mAと3群とも低値であった。干渉波

刺激時の電流は1 mAと一般的な神経筋電気刺激装置の刺激電流(4.5~25 mA)と比較すると低かった。

【0030】

干渉波刺激による唾液量の変化を図2に示した。ドライマウスの患者は干渉波刺激により有意に唾液量が増加したが(P=0.03)、若者および高齢者に有意差は認められなかった。15分間の刺激による唾液の分泌量は、ドライマウスでは干渉波刺激あり・なしともに1グラム程度と少量であった。また高齢者群や若者群は、刺激なしが刺激ありより唾液量が多い結果であった。

【0031】

図3に干渉波刺激時のVAS値およびCgAの変化を示した。VAS値は、干渉波刺激あり・なしともに痛み・違和感ともに10を超えた者は全体の10%以下であり、干渉波刺激あり・なしを比較して有意差を認めなかったことから、痛み・違和感とも低かったことが示された。また、唾液中のCgAも干渉波刺激あり・なしを比較して有意差を認めなかったことから、干渉波刺激によるストレスは極めて低かったことが示された。

10

【0032】

以上の結果から、被験者からは、いずれも本発明を実施した場合とそうでない場合との間で有意差が見られた。また、被験者は、いずれも本発明を実施したパターンとそうでないパターンとを切り換えたことは認識できなかった。なお、被験者の個体毎の刺激に対する特異的な反応は現れず、刺激に対する時系列での差も見られなかった。干渉波刺激による痛みや違和感は伴わなかった。ドライマウス患者群では、顎下腺への干渉波刺激により、唾液分泌量が増加したが健康な被験者には同様の現象がなかった。干渉波刺激による唾液分泌には、複数回の干渉波刺激が必要であることが確認できた。

20

【図面の簡単な説明】

【0033】

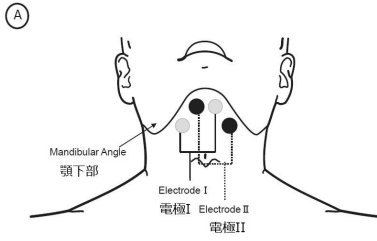
【図1A】被験者への電極貼付部を示す。

【図1B】試験プロトコル

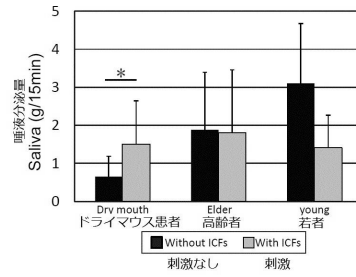
【図2】干渉波刺激による唾液量の変化

【図3】干渉波刺激時のVAS値およびCgAの変化

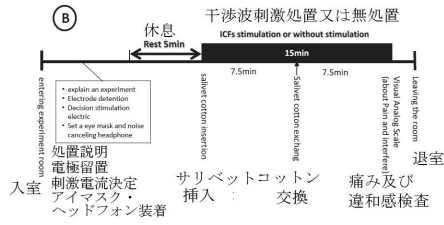
【図 1 A】



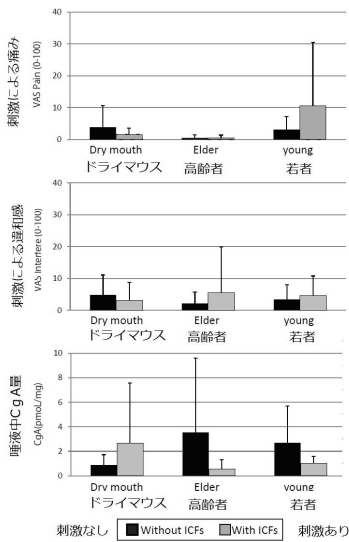
【図 2】



【図 1 B】



【図 3】



## フロントページの続き

- (74)代理人 100088904  
弁理士 庄司 隆
- (74)代理人 100124453  
弁理士 資延 由利子
- (74)代理人 100135208  
弁理士 大杉 卓也
- (74)代理人 100152319  
弁理士 曾我 亜紀
- (72)発明者 長谷川 陽子  
兵庫県西宮市武庫川町1番1号 兵庫医科大学内
- (72)発明者 越久 仁敬  
兵庫県西宮市武庫川町1番1号 兵庫医科大学内
- (72)発明者 上野 博司  
大阪府和泉市テクノステージ3-1-11 株式会社ジェイ クラフト内

審査官 松浦 陽

- (56)参考文献 特開2007-151736(JP,A)  
国際公開第2014/038390(WO,A1)  
米国特許出願公開第2014/0228905(US,A1)  
特開2006-115906(JP,A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
A61N 1/36