

(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2012-500047
(P2012-500047A)

(43) 公表日 平成24年1月5日(2012.1.5)

(51) Int.Cl.
A61N 1/365 (2006.01)

F I
A61N 1/365

テーマコード(参考)
4C053

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 18 頁)

(21) 出願番号 特願2011-523133 (P2011-523133)
 (86) (22) 出願日 平成21年8月12日 (2009. 8. 12)
 (85) 翻訳文提出日 平成23年2月21日 (2011. 2. 21)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2009/053535
 (87) 国際公開番号 W02010/019654
 (87) 国際公開日 平成22年2月18日 (2010. 2. 18)
 (31) 優先権主張番号 61/088, 270
 (32) 優先日 平成20年8月12日 (2008. 8. 12)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 505003528
 カーディアック ペースメイカーズ, インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 55112-5798
 ミネソタ, セントポール, ハムライン
 アベニュー ノース 4100
 (74) 代理人 100068755
 弁理士 恩田 博宣
 (74) 代理人 100105957
 弁理士 恩田 誠
 (74) 代理人 100142907
 弁理士 本田 淳
 (74) 代理人 100149641
 弁理士 池上 美穂

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 埋め込み型リードおよび冠状静脈圧センサー装置およびその方法

(57) 【要約】

心調律管理システムは、医療用電気リード、圧力検出要素および埋め込み型パルス発生器を備える。リードは右心房および冠状静脈洞を通して左心室に隣接する冠状静脈内に入れられる大きさを有する。リードは、その基端と先端との間に位置する開口と、本体内に長手方向に延びてその開口と連通する管腔と、先端に近接してリード本体に接続された電極とを備える。圧力検出要素は、リード管腔内に移動可能に配置され、リードの開口を通して延びる寸法を有し、先端を有する可撓性長尺状導電部材と、導電部材の先端に接続された圧力トランスデューサとを備える。パルス発生器は電極からの心律動信号および圧力トランスデューサからの流体圧力信号を受信するように構成されている。

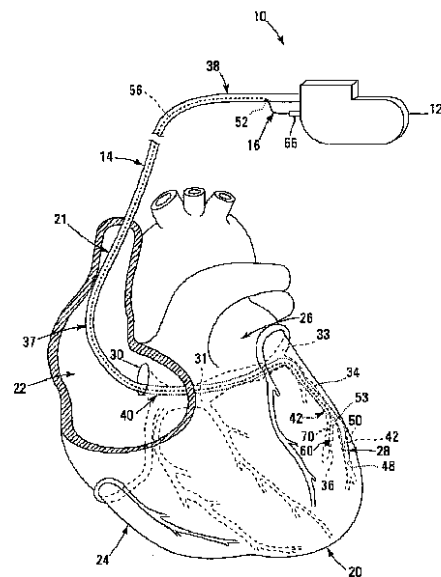


Fig. 1A

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

医療用電気リードと、該医療用電気リードは、

電気絶縁性材料から製造された長尺状可撓性本体であって、前記本体は基端および先端を有し、前記本体は前記先端が患者の心臓の右心房および冠状静脈洞を通過して、左心室に隣接した第 1 冠状静脈内に進められることを可能にする大きさを有する、本体と、
前記本体において前記基端と先端との中間の地点に位置する第 1 開口と、
前記リード本体を長手方向に延びて、第 1 開口と連通する管腔と、
前記先端に近接して前記リード本体に接続された少なくとも 1 つの電極とを有することと、

10

前記リード管腔内に少なくとも部分的に、かつ移動可能に配置された圧力検出要素であって、前記開口を通過して延びることが可能であり、かつ患者の心臓の左心室に隣接した第 1 冠状静脈内または第 2 冠状静脈内に配置されるような寸法を有する先端部分を有する圧力検出要素と、前記圧力検出要素は、

その長さの実質部分にわたって電氣的に絶縁された可撓性長尺状導電部材と、

前記圧力検出要素の先端部分において前記導電部材に固定して作動可能に接続された圧力トランスデューサとを備えることと、

前記リードおよび圧力検出要素に接続された検知 / エネルギー送出システムを備えた埋め込み型パルス発生器と、前記検知 / エネルギー送出システムは、少なくとも 1 つの電極からの心拍動信号および前記圧力トランスデューサからの流体圧力パラメータを示す信号を受信し、かつ前記少なくとも 1 つの電極に電氣的信号を送出するように構成されていることを有する、心調律管理システム。

20

【請求項 2】

前記リードは前記リード本体に沿って選択された位置において複数の開口を備え、前記圧力検出要素の先端部分は前記複数の開口のいずれかを通過して延びることができる寸法を有する、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 3】

前記圧力検出要素は、圧力検出要素の先端部分に沿った異なる位置において導電部材にそれぞれ固定して作動可能に接続された複数の圧力トランスデューサを備える、請求項 1 に記載のシステム。

30

【請求項 4】

前記リードの一部は、内部空間を形成するらせん形状に事前形成されており、前記圧力検出要素の先端部分は、前記圧力トランスデューサを前記内部空間内に配置するように、前記開口を通過して延びるような寸法を有する、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 5】

前記開口は第 1 開口であり、前記リードは、前記基端に近接して前記管腔と連通する第 2 開口をさらに備え、前記圧力検出要素の先端部分および導電部材は、第 1 開口を通過して、前記管腔内に延びることができる寸法をさらに有する、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 6】

前記圧力検出要素は、前記先端部分が、前記圧力トランスデューサを第 1 冠状静脈内において前記電極の基端側の位置に位置づけるために、前記開口を通過して延びることができる寸法を有する、請求項 1 に記載のシステム。

40

【請求項 7】

医療用電気リードと、該医療用電気リードは、

電気絶縁性材料から製造された長尺状可撓性本体であって、前記本体は基端および先端を有し、前記本体は前記先端が患者の心臓の右心房および冠状静脈洞を通過して、左心室に隣接した第 1 冠状静脈内に進められることを可能にする大きさを有する、本体と、
前記本体において前記基端と先端との中間の地点に位置する第 1 開口と、
前記リード本体を長手方向に延びて、第 1 開口と連通する管腔と、
前記先端に近接して前記リード本体に接続された少なくとも 1 つの電極とを有する

50

ことと、

前記リード管腔内に少なくとも部分的に、かつ移動可能に配置された圧力検出要素であって、前記開口に隣接して管腔内に配置されるような寸法を有する先端部分を有する圧力検出要素と、前記圧力検出要素は、

その長さの実質的な長さの部分にわたって電氣的に絶縁された可撓性長尺状導電部材と、

前記圧力検出要素の先端部分において前記導電部材に固定して作動可能に接続された圧力トランスデューサとを備え、前記圧力トランスデューサは前記開口に隣接して位置することが可能であることと、

前記リードおよび圧力検出要素に接続された検知/エネルギー送出システムを備えた埋め込み型パルス発生器と、前記検知/エネルギー送出システムは、少なくとも1つの電極からの心臓動信号および前記圧力トランスデューサからの流体圧力パラメータを示す信号を受信し、かつ前記少なくとも1つの電極に電氣的信号を送出するように構成されていることを有する、心調律管理システム。

【請求項8】

前記リードは前記リード本体に沿って選択された位置において複数の開口を備え、前記圧力トランスデューサは複数の開口のいずれかに隣接して位置することが可能である、請求項7に記載のシステム。

【請求項9】

前記圧力検出要素は、圧力検出要素の先端部分において異なる位置で前記導電部材にそれぞれ固定して作動可能に接続され、かつそれぞれ第1開口に隣接して位置することが可能である複数の圧力トランスデューサを備える、請求項7に記載のシステム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は心不全治療のためのシステムおよび方法に関し、とりわけ1つ以上の心臓サイクルの間に冠状静脈における血圧を測定するシステムおよび方法、並びにその情報を心調律管理および/または心不全治療に用いることに関する。

【背景技術】

【0002】

心臓機能の低下を推定および評価するために様々な尺度が認定されてきた。そのような尺度としては、心臓の血行動態性能(hemodynamic performance)を推定および評価するのに有用であり得る左室圧(LVP)が挙げられる。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

LVPを直接測定するには1つ以上の圧力検出器を直接左心室に配置することが必要であり、これは技術的および臨床的に困難であり得る。

【課題を解決するための手段】

【0004】

本発明は、一実施形態において、医療用電気リード、圧力検出要素、および埋め込み型パルス発生器を備えた心調律管理システムである。前記リードは、電気絶縁性材料から製造された長尺状で可撓性の本体を備える。前記本体は、基端および先端を有しており、かつ前記先端が患者の心臓の右心房および冠状静脈洞を通過して、左心室に隣接した第1冠状静脈内に進められることを可能にする大きさを有する。前記リードは、さらに、前記本体において前記基端と先端との中間地点に位置する第1開口と、前記リード本体を長手方向に延びて第1開口と連通する管腔と、前記先端に近接してリード本体に接続された少なくとも1つの電極とを備える。前記圧力検出要素は、リード管腔内に少なくとも部分的に、かつ移動可能に配置される。また前記圧力検出要素は、前記開口を通過して延びることが可能であり、かつ患者の心臓の左心室に隣接した第1冠状静脈内または第2冠状静脈内に

10

20

30

40

50

配置されるような寸法を有する先端部分を有する。前記圧力検出要素は、その長さの実質的な部分にわたって電氣的に絶縁された可撓性長尺状導電部材と、該圧力検出要素の先端部分において前記導電部材に固定して作動可能に接続された圧力トランスデューサとを備える。前記パルス発生器は、前記リードおよび圧力検出要素に接続された検知/エネルギー送出システムを備える。検知/エネルギー送出システムは、少なくとも1つの電極からの心律動信号および前記圧力トランスデューサからの流体圧力信号を受信し、少なくとも1つの電極に電氣的信号を送出するように構成されている。

【0005】

別の実施形態において、本発明は、医療用電気リード、圧力検出要素および埋め込み型パルス発生器を備える心調律管理システムである。前記リードは、電気絶縁性材料から製造された長尺状で可撓性の本体を備える。前記リード本体は、基端および先端を有しており、かつ前記先端が患者の心臓の右心房および冠状静脈洞を通過して、左心室に隣接した第1冠状静脈内に進められることを可能にする大きさを有する。前記リードは、さらに、前記基端と先端との中間地点において本体に位置する第1開口と、リード本体を長手方向に延び、かつ第1開口と連通する管腔と、前記先端に近接してリード本体に接続された少なくとも1つの電極とを備える。前記圧力検出要素は、リード管腔内に少なくとも部分的に移動可能に配置され、前記開口に隣接して管腔内に配置されるような寸法の先端部分を有する。前記圧力検出要素は、その長さの実質的な長さの部分にわたって電氣的に絶縁された可撓性長尺状導電部材と、該圧力検出要素の先端部分において前記導電部材に固定して作動可能に接続された圧力トランスデューサとを備える。前記圧力トランスデューサはさらに開口に隣接して位置付け可能である。前記埋め込み型パルス発生器は、前記リードおよび圧力検出要素に接続された検知/エネルギー送出システムを備える。検知/エネルギー送出システムは、少なくとも1つの電極からの心律動信号と、前記圧力トランスデューサからの流体圧力信号とを受信し、少なくとも1つの電極に電氣的信号を送出するように構成されている。

10

20

【0006】

さらに別の実施形態では、本発明は、埋め込み型パルス発生器および冠状静脈リードを備える埋め込み型心調律管理システムのための埋め込みパラメータを最適化する方法である。前記冠状静脈リードは、長尺状リード本体と、前記本体に接続された少なくとも1つのペース/センス電極を備える。前記方法は、まず前記電極を心臓の左心室に隣接した第1冠状静脈内に配置することと、次に前記電極を前記埋め込み型パルス発生器またはペースングシステムアナライザ装置に作動可能に接続することとを有する。前記方法は、圧力トランスデューサを第1冠状静脈内または第2冠状静脈内の第1位置に配備することと、複数の心周期に関する前記圧力トランスデューサからの出力信号に基づいて急性期基準圧力波形(acute baseline pressure waveform)を生成することとをさらに有する。前記方法は、前記埋め込み型パルス発生器またはペースングシステムアナライザを用いて、前記電極によって左心室に電氣的刺激を与えることと、前記基線に対する圧力波形の変化を監視しながら、1つ以上のCRMシステムパラメータを調整することとをさらに有する。

30

【0007】

上記の発明において、1つ以上のCRMシステムパラメータを調整することは、第1冠状静脈、第2冠状静脈、または第3冠状静脈内の第2位置に電極を移動させることを含むものであってもよい。また、1つ以上のCRMシステムパラメータを調整することは、A-V遅延および/またはV-V遅延を調整することを含むこともある。さらに、前記圧力トランスデューサを配備することは、圧力トランスデューサを第1冠状静脈または第2冠状静脈内に配置するために、圧力トランスデューサを前記リードの管腔を介して開口から外に配備することを含むものであってもよい。また、前記圧力トランスデューサを配備することは、圧力トランスデューサを前記リードの開口に隣接する管腔内に位置づけるために、前記圧力トランスデューサを前記リードの管腔を介して配備することを含むこともある。また、1つ以上のCRMシステムパラメータを調整することは、基線に関する圧力波形の変化に加えて、機械的タイミングの変化を監視しながら、1つ以上のCRMシステム

40

50

パラメータを調整することをさらに含むこともできる。

【0008】

さらに別の実施形態では、本発明は、鬱血性心不全に罹患している患者における早期代償不全の発症を長期にわたって(chronically)検出する方法である。前記方法は、冠状静脈に長期にわたって埋め込まれた圧力トランスデューサを用いて、第1冠状静脈圧波形を生成することと、第1冠状静脈圧波形に基づいて、少なくとも1つの第1血行動態パラメータ値を推定することと、心調律管理(CRM)治療を開始することとを有する。前記方法は、CRM治療の開始後の所定時間において、第2冠状静脈圧波形を生成することと、第2冠状静脈圧波形に基づいて、少なくとも1つの第2血行動態パラメータ値を推定することとをさらに含む。前記方法は、第1血行動態パラメータ値と第2血行動態パラメータ値とを比較することと、第1血行動態パラメータ値と第2血行動態パラメータ値との差と、所定の閾値とを比較して、早期代償不全の発症を識別することとをさらに含む。

10

【0009】

この発明において、1つ以上のCRMパラメータを、第1血行動態パラメータ値と第2血行動態パラメータ値との差と、所定の閾値との比較に基づいて調整することをさらに含むこともある。また、第1血行動態パラメータ値および第2血行動態パラメータ値は前駆出時間の長さまたは左室拡張終期圧を表わすことができる。また、1つ以上のCRMパラメータを調整することは、A-V遅延またはV-V遅延を調整することを含むものであってもよい。さらに、1つ以上のCRMパラメータを調整することは、左心室に隣接する冠状静脈内に埋め込まれた複数のペース/センス電極のうち異なるものによって左心室に電氣的刺激を選択的に印加することにより、ペーシング部位を調整することを含むこともある。

20

【0010】

複数の実施形態が開示されているが、本発明のさらに他の実施形態は、本発明の例証となる実施形態を示し説明する以下の詳細な説明から当業者には明らかになるであろう。従って、図面および詳細な説明は、本来、例証とみなされるべきであり、限定的なものではない。

【図面の簡単な説明】

【0011】

【図1A】 配備された構成にある本発明の一実施形態による心調律管理(CRM)システムの概略図。

30

【図1B】 図1AのCRMシステムを用いて得られ得る冠状静脈系の圧力波形の図。

【図2A】 本発明の一実施形態による埋め込まれた構成にある図1AのCRMシステムの医療用電気リードおよび圧力検出要素の概略図。

【図2B】 本発明の一実施形態による埋め込まれた構成にある図1AのCRMシステムの医療用電気リードおよび圧力検出要素の概略図。

【図3A】 本発明の別の実施形態による図1AのCRMシステムと共に使用するための代替リードおよび圧力検出要素の概略図。

【図3B】 本発明の別の実施形態による図1AのCRMシステムと共に使用するための代替リードおよび圧力検出要素の概略図。

40

【図4】 本発明の別の実施形態による図1AのCRMシステムと共に使用するための代替リードおよび圧力検出要素の概略図。

【図5】 本発明の一実施形態に従ってCRMシステムパラメータを長期にわたって調整することを含む図1AのCRMシステムを用いる方法を示すフローチャート。

【図6】 本発明の別の実施形態による図1AのCRMシステムのための埋め込みパラメータを敏感に最適化する方法を示すフローチャート。

【発明を実施するための形態】

【0012】

本発明は様々な修正および代替形態を受け入れるが、特定の実施形態を例として図面に示し、以下で詳細に説明する。しかしながら、本発明は記載する特定の実施形態に限定さ

50

れるものではない。むしろ、本発明は、添付の特許請求の範囲によって定義される本発明の範囲内にあるすべての変更物、均等物、および代替物を対象とするものとする。

【0013】

図1Aは、本発明の一実施形態による心調律管理(CRM)システム10の概略図である。図1Aに示したように、CRMシステム10は、パルス発生器12、医療用電気リード14、および圧力検出要素16を備え、それらは患者の心臓20に関して配備された構成で図1Aに示されている。当業において知られているように、心臓20は、右心房22および右心室24、左心房26および左心室28、右心房22の冠状静脈洞口30、冠状静脈洞31、並びに大心静脈33および具体例としての分枝冠状静脈34, 36を含む様々な冠状静脈を有する。図示した実施形態では、リード14および圧力検出要素16は部分的に、それぞれ、冠状静脈34, 36内に配備されている。認識されるように、パルス発生器12は、患者の胸または腹部の埋め込み位置において典型的には皮下に埋め込まれている。

10

【0014】

本発明の様々な実施形態によるCRMシステム10は、冠状静脈系内から得られた圧力パラメータ測定値を用いて、鬱血性心不全による患者における早期代償不全の発症のような医学的状态を診断し、かつ/または患者の治療を最適化する。様々な実施形態において、圧力パラメータ測定値は、心臓機能の指標として有用な尺度である左室圧(LVP)の推定値を提供するために用いられる。図1Bは、右心房(RA)と、左心室(LV)と、冠状静脈洞(CS)と、冠状静脈(CV)の様々な位置とから得られた圧力波形を示している。示したように、CV波形は、特にCV圧力が冠状静脈の下方の位置から取られる場合、LV波形と同一の全体形状を呈する。

20

【0015】

具体的には、左室拡張終期圧(LVEDP)は血行動態の状態を評価するために用いられる特に重要な尺度である。LVEDPは、左心室または左心房からの直接的な圧力測定値を必要とすることなく、冠状静脈内から得られた圧力データを用いて推定することができる。本発明の様々な実施形態によれば、LVEDP(および血行動態の状態の他の指標)の経時的変化は、CRMシステム10の治療パラメータを調整および最適化するために用いることができる。

【0016】

図1Aに示すように、リード14は基端領域38および先端領域40を画定する長尺状本体37を備える。先端領域40は先端チップ48で終了する先端部分42を有する。リード14は、リード本体37を通して延びる少なくとも1つの導体(図1Aには図示せず)に作動可能に接続された少なくとも1つの電極50をさらに備える。加えて、リード14は、基端領域38においてリード本体37を通る基端側開口52と、先端領域40においてリード本体37を通る先端側開口53とを有する。図1Aにおいて示された実施形態において、先端領域40は、上大静脈21、右心房22、冠状静脈洞口30および冠状静脈洞31を通して、冠状静脈34内へと案内され、先端部分42が冠状静脈34内に配置される。

30

【0017】

リード14の図示した位置は、例えば、生理学的パラメータを感知し、心臓20の左側にペーシングおよび/または除細動刺激を提供するために用いられ得る。リード14はまた、心臓20の左側(または他の部分)に治療を提供するために、大心静脈33のような他の冠状静脈または他の分枝血管内に部分的に配備されてもよい。様々な実施形態において、リード14は、冠状静脈圧力パラメータを感知および測定するのを容易にするために本願に記載されるように変更された、心臓再同調療法、両心室ペーシングなどのための従来の冠状静脈リードとほぼ同一または同様な方法で構成され得る。

40

【0018】

リード14は単一の電極50を備えるものとして示されているが、当然のことながら、他の実施形態では、リード14は、多重電極リード、すなわち多極ペース/検出構成で作

50

動可能であるように複数の電極 50 を備えるものであってもよい。加えて、様々な実施形態において、多重電極リード 14 は、複数の電極 50 のうちの異なるものを、それにより心律動信号が検出され、電氣的刺激が左心室に与えられる活性電極として作動するように選択することにより、冠状静脈 34 内のペーシング部位を選択的に変更するのを容易にすることができる。

【0019】

図 1 A にさらに示すように、圧力検出要素 16 は長尺状で可撓性の導電部材 56 と、圧力トランスデューサ 60 とを備える。導電部材 56 は、パルス発生器 12 に接続された基端 66 と、基端 66 とは反対側の先端 70 とを有する。示したように、圧力トランスデューサ 60 は導電部材 56 の先端 70 に接続されている。さらに示したように、図示した実施形態では、圧力検出要素 16 は、基端側開口 52 を通って、リード本体 37 内へと長手方向に延び、先端側開口 53 を通ってリード本体 37 を退出する。

10

【0020】

圧力トランスデューサ 60 は、該圧力トランスデューサ 60 が埋め込まれている冠状静脈 36 内の流体圧力パラメータを代表する電気信号を検出および生成するように作動可能である。導電部材 56 は圧力トランスデューサ 56 とパルス発生器 12 内の関連構成要素とを作動可能に接続し、よってその長さに沿って電氣的に絶縁されている。

【0021】

図示した実施形態では、圧力トランスデューサ 60 は埋め込み状態においては冠状静脈 36 内に配置されるが、一方、リード電極 50 は冠状静脈 34 内に配置されている。下記で説明するように、他の実施形態では、リード電極 50 および圧力トランスデューサ 60 は同一の冠状静脈内に配置される。したがって、本願に開示する様々な実施形態による CRM システム 10 は、リード 14 および圧力トランスデューサ 16 に対して様々な埋め込み構成を提供し、それはひいては最適な治療効果を提供するために、CRM システム 10 を埋め込む際に広い融通性を提供する。

20

【0022】

パルス発生器 12 は、患者に電氣的な治療用の刺激を与えるための、当業において既知であるか、または後に開発されるいかなる埋め込み型医療装置であってもよい。一実施形態において、パルス発生器 12 はペースメーカーである。一実施形態において、パルス発生器 12 は、両心室ペーシングおよびセンシングのために構成された心臓再同期 (CRT) 装置である。別の実施形態では、パルス発生器 12 は埋め込み型心臓除細動器である。さらに別の例示的な実施形態では、パルス発生器 12 は、ペーシング、CRT および除細動の能力の組み合わせを備える。図 1 A には図示していないが、パルス発生器 12 が、リード電極 50 から心律動信号を受信し、圧力トランスデューサ 60 から圧力信号を受信し、さらに電極 50 に治療用の電氣的信号を送出するように構成された検知/エネルギー送出システムとして作動可能であるハードウェア、ソフトウェアおよび回路構成を備えることが理解されるであろう。

30

【0023】

認識されるように、様々な実施形態において、CRM システム 10 は、例えば右心房 22 および/または右心室 24 に配備された付加的なリードをさらに備え、それらのリードは、比較的高電圧の衝撃的刺激 (例えば除細動および/またはカルディオバージョン治療用の) を送出するために 1 つ以上の拡大したコイル電極を備え得る。従って、CRM システム 10 は、様々な実施形態において、当業において知られているように、CRT および/または CRT-D (除細動による心臓再同期) 療法用に構成されてもよい。

40

【0024】

図 2 A および図 2 B は、本発明の一実施形態による別の埋め込み構成にあるリード 14 および圧力検出要素 16 の一部分の概略図である。図 2 A に示すように、一実施形態において、リード 14 の先端部分 42 は冠状静脈 34 内に埋め込まれる。さらに示されるように、リード 14 は先端側開口 53 と連通する内部管腔 72 を備え、圧力検出要素 16 の導電部材 56 は部分的にその管腔 72 内に配置され、導電部材 56 の先端 70 は、圧力ト

50

ンスデューサ60が管腔72に外部に位置するように、先端側開口53を通過して退出する。加えて、図2Aの実施形態では、圧力トランスデューサ60は冠状静脈36内に位置しているが、一方、リード14の電極50は冠状静脈34内に位置している。従って、図2Aの構成は、1つの冠状静脈内から左心室に対して心律動信号の検出および電氣的刺激の印加を行い、一方でそれと同時に別の静脈内において冠状静脈圧力パラメータの検出を行う。

【0025】

図2Bでは、圧力検出要素16もまた部分的に管腔72内に配置されており、導電部材56の先端70は、圧力トランスデューサ60が管腔72の外部に位置するように、先端側開口53を通過して退出している。しかしながら、図2Bの実施形態では、図2Aとは対照的に、リード電極50および圧力トランスデューサ60は双方とも同一の冠状静脈34内に配置されている。したがって、圧力検出要素16、およびとりわけ圧力トランスデューサ60を、リード本体37を介してリード14の先端チップの近位の位置に配置できることは、リード電極50および圧力トランスデューサ60の相対的な埋め込み位置に関して広範な選択肢を提供する。患者の特定の治療必要性または患者の冠状動脈の解剖学的構造、例えば目的の冠状静脈の状態および/またはねじれによって課される要件に応じて、図2Aの構成は、図2Bの構成に対して有益であることがあり、逆もまた同様である。したがって、リード14および圧力検出要素16の構成は、埋め込み技術者および/または医師に有意な融通性を提供する。

10

【0026】

認識されるように、図2Aおよび図2Bでは、先端側開口53は電極50の基端側に位置しているが、様々な他の実施形態では、開口53は電極50の先端側であるが、依然としてリード先端チップの基端側に位置する。様々な実施形態において、さらに認識されるように、リード14は付加的な電極50を備えてもよい。加えて、先端側開口53および電極50の相対位置にかかわらず、圧力トランスデューサ60および電極50の相対的位置は、圧力トランスデューサ60を必要に応じて延ばしたり、または後退させたりすることにより選択的に変更することができる。

20

【0027】

圧力トランスデューサ60は、現在既知であるか、後に開発されるかにかかわらず、冠状静脈系内の圧力パラメータを検出し、そのような圧力パラメータを示す信号を生成し、その信号を別の装置(例えばパルス発生器12)に送信するのに適したいかなる装置であってもよい。様々な実施形態において、圧力トランスデューサ60は冠状静脈内の静水圧を示す信号を検出し生成するように構成されている。様々な実施形態において、圧力トランスデューサ60は、認識されるようにケイ素または類似の材料から形成された基材に微細な機械的構造を形成するために半導体技術を用いる微小電気機械システム(MEMS)装置であり得る。様々な実施形態において、圧力トランスデューサ60は、血流に露出された、微細加工された容量型またはピエゾ抵抗型トランスデューサを備え得る。抵抗式ひずみゲージのような他の圧力トランスデューサ技術が当業において知られており、圧力トランスデューサ60として用いることもできる。

30

【0028】

他の例示的な実施形態において、圧力トランスデューサ60は1つ以上の圧電素子を備え得る。理解されるように、そのような圧電素子は、該素子が埋め込まれる冠状静脈内の圧力の変化に応じて、屈曲および/または偏向し、対応する圧力変化に比例した出力電流または電圧を生成するように構成されている。そのような実施形態では、圧力トランスデューサ60は、有利には、心周期の間に冠状静脈圧の変化を示す流体特性、例えば dp/dt 、を検出するように構成され得る。前記流体特性は次いで経時的に監視され得る。

40

【0029】

圧力トランスデューサ60は導電部材56に接続されており、導電部材56は、検出された圧力パラメータを示すトランスデューサ60によって生成された電氣的信号を伝達するように作用し、用いられるトランスデューサ技術に応じて圧力トランスデューサ60に

50

動作電力を提供する。

【0030】

様々な実施形態において、圧力検出要素16、および特に導電部材56は、従来のガイドワイヤーまたはスタイレットとほとんど同じ感触および取扱適性を提供するように構成されている。したがって、圧力検出要素16は、スタイレットに実質的に類似した方法で管腔72を介して配備され得る。これは医師がリード14を埋め込むのを有利に支援し得る。

【0031】

もちろん、リード14、114のいずれも、様々な実施形態において、電極50および圧力トランスデューサ60の相対的な埋め込み位置に関してより多くの選択性を可能にするために、各リード本体に沿った選択位置に位置する複数の開口を備え得る。

10

【0032】

図3Aおよび図3Bは、本発明の別の実施形態による図1AのCRMシステムと共に使用するための代替リード114および圧力検出要素116の一部分の概略図である。図3Aは、非埋め込み状態のリード114を示しており、一方、図3Bは冠状静脈34内に埋め込まれたリード114の一部を示している。図3Aおよび図3Bに示したように、リード114は、基端領域138および先端領域140を画定する長尺状本体137を備える。先端領域140は先端チップ148において終了する先端部分142を有する。リード114は、リード本体137を通過して延びる少なくとも一つの導体(図1Aには図示せず)に作動可能に接続された少なくとも一つの電極150をさらに備える。加えて、リード114は、基端領域138においてリード本体137を通る基端側開口152と、先端領域140においてリード本体137を通る先端側開口153とを有する。理解されるように、リード114は、基端領域138と先端領域140との間においてリード本体137内に長手方向に延びる内部管腔(図示せず)をさらに備える。加えて、上述したリード14におけるように、先端開口153は前記管腔と連通している。さらに示されているように、特に図3Aにおいて、リード114は、内部空間155を形成するらせん形状をとる、先端領域140の事前形成部分154を備える。

20

【0033】

圧力検出要素116は、長尺状で可撓性の導電部材156および圧力トランスデューサ160を備え、一般に上述した圧力検出要素116に類似または同様の方法で構成され得る。示したように、図示した実施形態では、圧力トランスデューサ160がリード114に外部に位置するように、圧力検出要素116は基端側開口152を通過してリード本体137内へと長手方向に延び、先端側開口153を通過してリード本体137を退出する。さらに示されるように、圧力トランスデューサ160は、有利には、リード114のらせん事前形成部分154によって形成される内部空間155内に位置する。

30

【0034】

上述の実施形態では、圧力検出要素16、116は、単一の圧力トランスデューサ60、160のみを備えているが、様々な他の実施形態では、圧力検出要素は、それらの長さに沿って多数の圧力トランスデューサを備えることができる。そのような実施形態では、圧力検出要素は、左心室に隣接した異なる位置で冠状静脈圧力を同時に検出することができる。

40

【0035】

図4は、本発明の別の実施形態による図1AのCRMシステムと共に使用するための代替リード214および圧力検出要素216アセンブリの先端部分を示す概略図である。図4に示すように、リード214は、部分的に先端領域240を画定するリード本体237を備える。リード214は、一般にリード14、114とほぼ同一または同様な方法で構成され得る。図示した実施形態では、リード214は先端領域240に複数の開口253を備える。前記開口253は、上述したリード14、114の開口53、153のように、内部管腔255と連通している。さらに示されるように、圧力検出要素216は長尺状導体要素256と、その導体要素に接続された圧力トランスデューサ260とを備える。

50

図4の実施形態では、圧力トランスデューサ260は、トランスデューサ260が目的の冠状静脈内の流体圧力パラメータを検出するのを可能にするための経路(conduit)として実際に作用する開口253のうちの一つに隣接する位置においてリード管腔255内に配置される。複数の開口253を備えることは圧力トランスデューサ260の位置に関して望ましい融通性を提供することができる。例えば、開口253のうちの一つが血栓または線維性組織によって閉塞される場合、または開口253を介した流体連通を阻止するように開口253が冠状静脈壁に対して押し付けられる場合には、圧力トランスデューサ260は異なる開口253に隣接して配置され得る。上記で説明したように、リード14, 114のいずれもまた、複数の開口53, 153を備えることができる。

【0036】

リード214の変形例において、様々な実施形態では、圧力トランスデューサ260は、管腔255内において管腔255の先端側開口(すなわちオーバーザワイヤーデリバリー技術においてそこを介してガイドワイヤーが延びる開口)に近接して配置されるように延ばされ得る。そのような実施形態において、管腔255の先端側開口はまた、リード214が埋め込まれる冠状静脈内の流体圧力パラメータをトランスデューサ260が検出するのを可能にするための経路として作用することができる。様々なそのような実施形態において、リード214はまた、管腔255の先端側開口に加えて、開口253を備えることもできるし、またはこれに代わって、付加的な開口253を省略することもできる。

【0037】

上述したリード14, 114, 214のうちいずれも、様々な実施形態において、リード本体上に閉鎖装置を備えることができる。一部の状況においては、リードが埋め込まれる冠状静脈を部分的に、または完全に、閉塞することが望ましい。例示的な閉鎖装置は、例えば、「Method and Apparatus for Adjusting Interventricular Delay Based on Ventricular Pressure」と題された本発明の譲受人に譲渡された米国特許出願公開公報第2004/0138571号に開示されている。前記特許文献の全開示は、参照により援用される。前記閉鎖装置は、存在する場合には、リード本体の各開口の基端側または先端側に位置し得る。しかしながら、目的の冠状静脈の閉鎖はCRMシステム10の稼働のための要件ではないことを強調しておく。

【0038】

図5は、本発明の一実施形態に従って、長期治療の最適化のために図1AのCRMシステムを用いる方法300を示すフローチャートである。図5に示すように、リードおよび圧力トランスデューサは、患者の心臓の左心室に隣接した冠状静脈内に配置される(ブロック310)。冠状静脈系において左心室リードを埋め込むための様々な方法およびシステム、例えばガイドカテーテル、オーバーザワイヤーリード用ガイドワイヤー、スタイルットおよびそれらの組み合わせは、よく知られており、ここで詳細に検討する必要はない。しかしながら、既知であるか、後に開発されたかにかかわらず、任意の技術および装置を用いて、前記リードを埋め込むことができることを強調しておく。上記で検討したように、圧力トランスデューサは、リード電極と同一の冠状静脈内、または異なる冠状静脈内に配備され得る。加えて、圧力トランスデューサは、リード管腔を通して配備され、リードの外部に配置されてもよいし、またはこれに代わって、上記でも検討したように、リード本体の開口のうちの一つに隣接して配置されてもよい。

【0039】

次に、複数の心周期に対する圧力トランスデューサからの出力信号に基づいて、基準圧力波形が生成される(ブロック320)。次いで、埋め込み型パルス発生器を用いて、心臓への電気治療、例えば心臓再同調療法が開始される(ブロック330)。

【0040】

電気治療が開始された後、第2冠状静脈圧力波形が生成される(ブロック340)。次に、第2圧力波形は基準圧力波形と比較される(ブロック350)。その後、第2圧力波形と基準圧力波形との差は、患者の治療を修正し、それにより最適化するために様々な方法で用いられ得る。示したように、一実施形態では、第2圧力波形と基準圧力波形との差

10

20

30

40

50

は、目標値と比較される（ブロック360）。これは、必要に応じて所望の間隔で繰り返され得る。様々な例示的な実施形態において、基線に関する血压波形の変化が予め定義した閾値を超える場合に、1つ以上の治療パラメータが変更され得る。これに代わって、第2の治療後圧力波形と基準圧力波形との比較を、ボストンサイエンティフィックコーポレーション(Boston Scientific Corporation)によって販売されているLATITUDE（登録商標）システムのような高度患者管理（APM）システムによってほぼ連続的に監視することができる。

【0041】

上記で検討したように、冠状静脈圧力波形はLV P波形に緊密に関連しており、よってLV EDPを推定するために用いることができることが知られている。したがって、冠状静脈圧力は、患者の血行動態の状態の直接測定を提供する。次いで、この血行動態データは、例えば、早期代償不全を検知するために、様々な方法において用いられ得る。例えば、様々な実施形態において、基線LV EDPに対するLV EDPの経時的上昇が監視され得る。上昇が所定の閾値量を超えた場合、これは早期代償不全の発症の徴候であり得る。これに代わって、またはこれに加えて、同様の方法で、前駆出時間の長さを監視することができる。

10

【0042】

加えて、圧力データは、より高度な治療の最適化のために、他のセンサーデータと共に、パルス発生器および/または診断装置によって処理され得る。いくつかの実施形態では、埋め込み型パルス発生器は、閉ループ系においてシステム圧力および他のデータを処理して、治療パラメータを調整する。他の実施形態では、冠状静脈圧力波形（および/またはLV EDPのようなそこから派生するデータ）は、他のセンサーデータと共に臨床医に提供され、次に臨床医はこれに応じて治療パラメータを調整することができる。圧力トランスデューサデータに基づいて調整することができるペーシング治療パラメータの例としては、A-V遅延、V-V遅延、電極および/またはペーシング部位選択（例えば、パルス発生器内において活性電極として用いられる特定のペース/センス電極を選択することができる多重電極リードを用いる系において）、および/または薬物療法レジメンが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

20

【0043】

冠状静脈圧力波形と併用して用いられる付加的なセンサーデータは、限定されるようには意図されない。様々な実施形態において、冠状静脈リード14, 114, 214上の電極で検出される電気的心律動信号は、右心房および/または右心室リード電極に加えて、またはその代わりに、冠状静脈圧力波形と併用して用いられる。さらに、本発明の範囲内において冠状静脈圧力波形と併用されて有用になる他のセンサーデータも考えられる。

30

【0044】

加えて、一部の状況では、冠状静脈圧力変動は局所的な心臓壁運動の関数である。したがって、冠状静脈圧力の経時的な変化（例えばLV dp/dt）は、局所的な心収縮性の推定を行うことができる。様々な実施形態において、上述したように、用いられる圧力トランスデューサ（例えば圧電トランスデューサ）は、心周期の間に、冠状静脈圧の変化を示す信号を検出および生成することができる。加えて、左心室に隣接した異なる位置において多数の圧力トランスデューサを用いる実施形態では、心収縮の機械的タイミングもまた、冠状静脈圧力波形自体に加えて有用データセットになり得る。例えば、「Method and Apparatus for Controlling Cardiac Therapy Based on Electromechanical Timing」と題された本発明の譲受人に譲渡された米国特許出願公開公報第2006/0293714号に開示された、LV Pを用いた電気機械的タイミングに基づいた治療最適化技術のいずれかを本発明と共に用いてもよい。前記特許文献は参照により余すところなく本願に援用される。

40

【0045】

図6は本発明の別の実施形態による埋め込みにおけるCRMシステム10のパラメータを最適化する方法400を示すフローチャートである。図6に示すように、方法400は

50

、まず心臓の左心室に隣接する冠状静脈内に電極（例えばリード14，114，214上のもののような）を配置することを含む（ブロック410）。ここでも、リードの送達は当業において既知の任意の装置および技術を用いて行うことができる。もちろん、この時、右心房および/または右心室リードを埋め込むこともできる。前記電極は、パルス発生器またはペーシングシステムアナライザー装置に作動可能に接続される（ブロック420）。次いで、圧カトランスデューサは、上述したように、電極と同一の冠状静脈内、または異なる冠状静脈内に配備される（ブロック430）。一実施形態において、圧カトランスデューサは、圧カトランスデューサを前記冠状静脈内（または異なる冠状静脈内）に配置するために、リードの管腔内を介して開口から外に配備される。一実施形態において、圧カトランスデューサは、圧カトランスデューサをリードの開口に隣接した管腔内に位置づけるように、リードの管腔を介して配備される。様々な実施形態において、多数の圧カトランスデューサは左心室に隣接した異なる位置に配備され位置することができる。

10

20

30

40

50

【0046】

次に、複数の心周期に関する前記圧カトランスデューサからの出力信号に基づいて急性期基準圧力波形(acute baseline pressure waveform)が生成される。次いで、埋め込み型パルス発生器またはペーシングシステムアナライザーを用いて、電極（および所望により、右心房および/または右心室電極）を通じて電氣的刺激が左心室に印加される（ブロック450）。最後に、臨床医は、基線に対する圧力波形の変化を監視しながら、1つ以上のCRMシステムパラメータを調整する（ブロック460）。次いで、基線に対する最適な血行動態の応答を提供するCRMシステムパラメータが選択され得る。

【0047】

上述した長期治療の最適化方法と同様に、調整され得るCRMシステムパラメータとしては、A-V遅延および/またはV-V遅延が挙げられるが、これらに限定されるものではない。さらに、調整され得るCRMシステムパラメータとしては、冠状静脈内の電極の再配置(repositioning)、または異なる冠状静脈内への電極の移動(relocating)が挙げられる。さらに加えて、調整され得るCRMシステムパラメータとしては、電極および/またはペーシング部位の選択も挙げられる（例えば、パルス発生器内において活性電極として用いられる特定のペース/センス電極を選択することができる多重電極リードを用いたシステムにおいて）。さらに、方法400に従って調整することができる他のCRMシステムパラメータは、前述に基づいて当業者には明らかとなるであろう。

【0048】

典型的には、CRMシステムパラメータは埋め込みにおいて閾値測定のみに基づいて選択される。これとは対照的に、方法400は、患者の治療パラメータ調整に対する血行動態の反応に関する直接的な情報に基づいて、埋め込みにおけるCRMシステムパラメータの最適化を提供する。

【0049】

認識されるように、方法300，400は、上述したリード14，114，214に加えて、またはその代わりに、他のリード構成を用いて実行することができる。様々な実施形態において、方法300，400を実行するために、リード本体に固定して接続された1つ以上の圧カトランスデューサを備える冠状静脈リードを用いることができる。例示的なそのようなリードとしては、シュロツペルSchroepelら付与された米国特許第4,708,143号およびポンドルフPohndorfに付与された米国特許第4,967,755号に記載されているものが挙げられるが、これらに限定されるものではない。前記各特許文献は、参照により、余すところなく本願に援用される。

【0050】

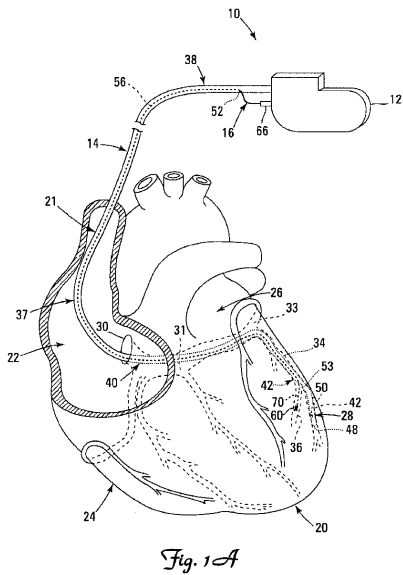
さらに別の実施形態において、上述したリードに基づいた圧力検出要素に加えて、またはその代わりに、1つ以上の無線圧力検出要素が左心室28に隣接した冠状静脈系に埋め込まれてもよい。そのような実施形態では、無線圧力検出要素は、冠状静脈系において長期埋め込み用のステント状固定装置に接続されてもよく、かつ前記検出要素と別の装置（例えば、パルス発生器12および/または患者の外部に位置する読み取り装置/プログラ

マー)との間に位置する無線通信(例えば、RF、電磁誘導(inductive)、音響、または他の無線通信リンクによるもの)を可能にする遠隔測定構成要素を備え得る。前述のシステムにおいて用いることができる(または用いられるのに適合した)例示的な無線センサーシステムは、「Apparatus and Methods Using Acoustic Telemetry for Intrabody Communications」と題された米国特許第7,198,603号に記載されている。前記特許文献の全開示は、参照により余すところなく本願に援用される。

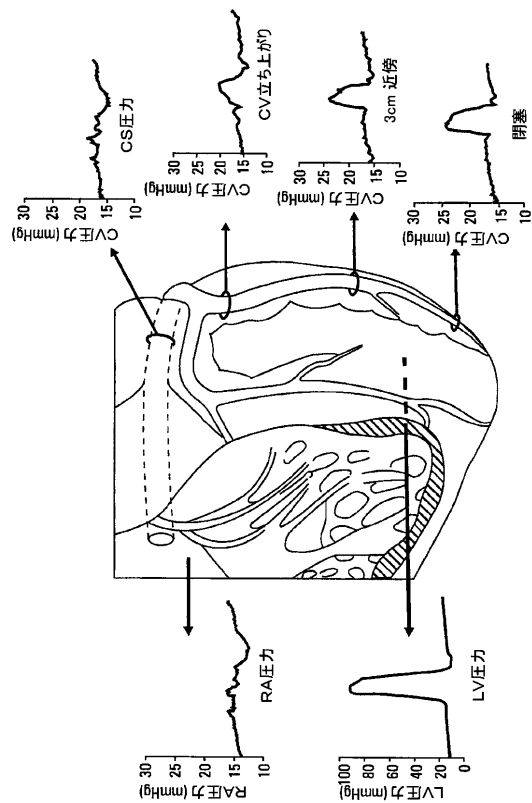
【0051】

本発明の範囲から逸脱することなく、検討した具体例としての実施形態に対して、様々な変更および追加をなすことができる。例えば、上述した実施形態は特定の特徴に言及しているが、本発明の範囲はまた、異なる組み合わせの特徴を有する実施形態および記載した特徴のすべては備えていない実施形態も包含する。従って、本発明の範囲は、特許請求の範囲内にあるすべてのそのような代替案、変更例および別例を、それらのすべての均等物と共に、包含するように意図される。

【図1A】



【図1B】



【図2A】

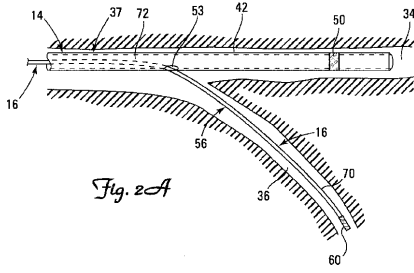


Fig. 2A

【図2B】

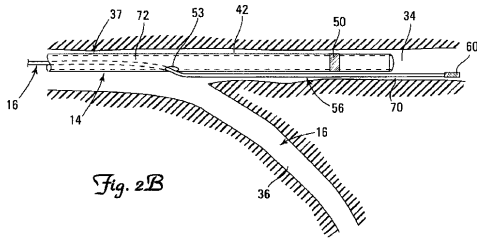


Fig. 2B

【図3A】

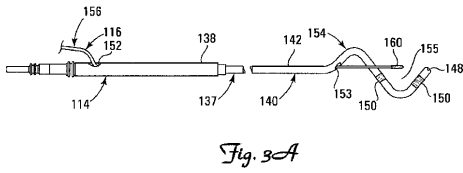
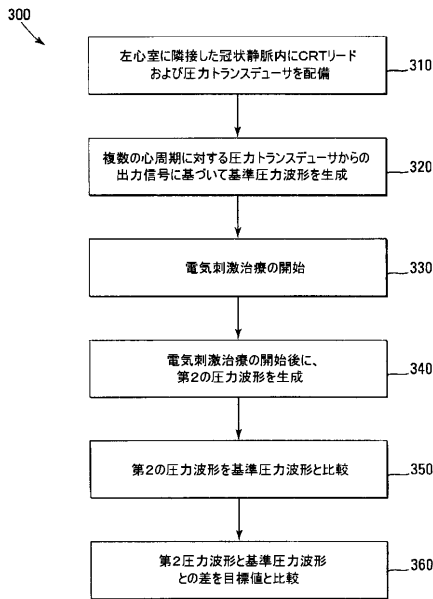


Fig. 3A

【図5】



【図3B】

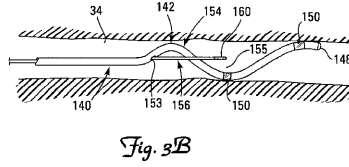


Fig. 3B

【図4】

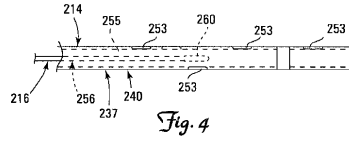
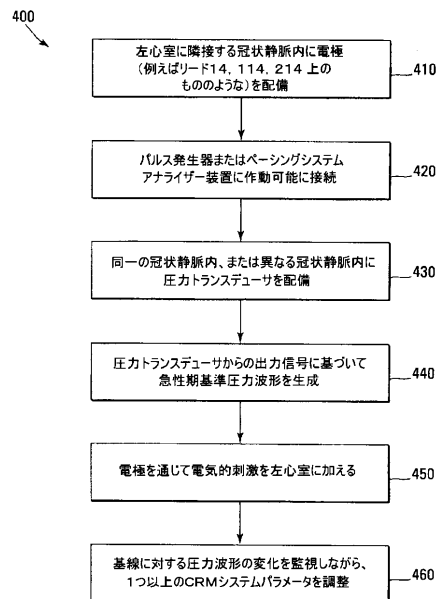


Fig. 4

【図6】



【 国際調査報告 】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT | | International application No PCT/US2009/053535 |
|---|--|--|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61N1/365 A61N1/05 | | |
| 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) A61N | | |
| 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 practical, search terms used) EPO-Internal | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| Y | US 2003/130581 A1 (SALO RODNEY [US] ET AL) 10 July 2003 (2003-07-10) paragraphs [0031] - [0042]; figures 1,3 | 1-9 |
| Y | WO 03/037423 A (MEDTRONIC INC [US]) 8 May 2003 (2003-05-08) page 10, lines 3-27; figure 8 | 1-9 |
| A | US 2004/172077 A1 (CHINCHOY EDWARD [US]) 2 September 2004 (2004-09-02) the whole document | 1-9 |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 document 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 considered with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *A* document member of the same patent family | | |
| Date of the actual completion of the international search | | Date of mailing of the international search report |
| 30 September 2009 | | 08/10/2009 |
| Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016 | | Authorized officer Smit, Jos |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2009/053535**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.: 10-20
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by surgery
Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy
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:

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 an 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.:

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/US2009/053535

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|------------------|
| US 2003130581 A1 | 10-07-2003 | AT 402735 T | 15-08-2008 |
| | | AU 2003202857 A1 | 24-07-2003 |
| | | EP 1463561 A1 | 06-10-2004 |
| | | WO 03057315 A1 | 17-07-2003 |
| | | US 2008300643 A1 | 04-12-2008 |
| | | US 2004138571 A1 | 15-07-2004 |
| WO 03037423 A | 08-05-2003 | CA 2460053 A1 | 08-05-2003 |
| | | EP 1444005 A1 | 11-08-2004 |
| | | JP 2005507717 T | 24-03-2005 |
| | | US 2003083725 A1 | 01-05-2003 |
| | | US 2005177218 A1 | 11-08-2005 |
| | | US 2005256559 A1 | 17-11-2005 |
| US 2004172077 A1 | 02-09-2004 | CA 2517137 A1 | 16-09-2004 |
| | | DE 602004006105 T2 | 27-12-2007 |
| | | EP 1610859 A2 | 04-01-2006 |
| | | WO 2004078254 A2 | 16-09-2004 |

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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, 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, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 リウ、リリー

アメリカ合衆国 5 5 3 1 1 ミネソタ州 メープル グローブ セブンティサード プレイス
ノース 1 6 9 1 2

(72)発明者 クリシュナン、モーハン

アメリカ合衆国 5 5 1 2 6 ミネソタ州 ショアビュー タートル レイク ロード 5 6 8 5

(72)発明者 トックマン、ブルース エイ.

アメリカ合衆国 5 5 0 7 3 ミネソタ州 スカンディア ポムロイ アベニュー ノース 2 1
7 8 8

(72)発明者 ウルフマン、デイビッド ロバート

アメリカ合衆国 5 5 4 0 5 ミネソタ州 ミネアポリス アービング アベニュー サウス 2
4 1 0

Fターム(参考) 4C053 BB12 CC02 JJ01 JJ23 KK02 KK08