(19)日本国特許庁(JP)

# (12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第6999545号
(P6999545)

(45)発行日　令和4年1月18日(2022.1.18)

(24)登録日　令和3年12月24日(2021.12.24)

(51)国際特許分類

| | | FI | |
|---|---|---|---|
| *A61N* | *1/362(2006.01)* | A61N | 1/362 |
| *A61N* | *1/05 (2006.01)* | A61N | 1/05 |

請求項の数　25　（全17頁）

(21)出願番号　特願2018-512118(P2018-512118)
(86)(22)出願日　平成28年9月9日(2016.9.9)
(65)公表番号　特表2018-526135(P2018-526135A)
(43)公表日　平成30年9月13日(2018.9.13)
(86)国際出願番号　PCT/US2016/051023
(87)国際公開番号　WO2017/044794
(87)国際公開日　平成29年3月16日(2017.3.16)
審査請求日　令和1年8月21日(2019.8.21)
(31)優先権主張番号　15/259,282
(32)優先日　平成28年9月8日(2016.9.8)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/217,299
(32)優先日　平成27年9月11日(2015.9.11)
最終頁に続く

(73)特許権者　515163678
バックビート メディカル，エルエルシー
アメリカ合衆国，１８９３８ ペンシルベニア州，ニュー ホープ，ユニオン スクエア ドライブ １４０
(74)代理人　110002310
特許業務法人あい特許事務所
(72)発明者　ミカ，ユヴァル
アメリカ合衆国，１８９３８ ペンシルベニア州，ニュー ホープ，ユニオン スクエア ドライブ １４０，バックビート メディカル，インコーポレイテッド内
(72)発明者　シャーマン，ダレン
アメリカ合衆国，１８９３８ ペンシルベニア州，ニュー ホープ，ユニオン ス
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　心機能不全を治療するシステム

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

心機能不全を治療するシステムであって、前記システムは、

患者の心臓の少なくとも１つの心臓チャンバに刺激パルスを送達するように構成される刺激回路、および

前記少なくとも１つの心臓チャンバに複数の刺激パルスを含む刺激パターンの送達を実行するように構成される少なくとも１つの制御器を含み、

前記刺激パルスの少なくとも１つが、前記心臓における収縮末期容積（ＥＳＶ）および拡張末期容積（ＥＤＶ）の少なくとも１つを減少させるように構成される第１刺激設定を有し、前記刺激パルスの少なくとも１つが、前記第１刺激設定とは異なる第２刺激設定を有し、

前記制御器は、前記第１刺激設定により、心房興奮後に前記心臓の心室を４０～９０ミリ秒刺激するように、前記複数の刺激パルスを含む刺激パターンの送達を実行し、

前記制御器は、前記第２刺激設定により、心房興奮後に前記心臓の心室を１００～１８０ミリ秒刺激するように、前記複数の刺激パルスを含む刺激パターンの送達を実行し、

前記収縮末期容積（ＥＳＶ）および拡張末期容積（ＥＤＶ）の少なくとも１つを少なくとも５％減少させ、

前記収縮末期容積（ＥＳＶ）および拡張末期容積（ＥＤＶ）の少なくとも１つを、少なくとも１時間の期間にわたって、平均して、このような減少された容積に維持し、

前記期間の間、治療前血圧値と比較して血圧を平均圧で±１０％以内に維持するように構

成される、システム。
【請求項２】
前記期間が、３ヶ月間またはそれ以上である、請求項１に記載のシステム。
【請求項３】
前記刺激パターンが、壁張力で測定される心負荷を少なくとも２％減少させ、前記心負荷を、前記期間の間、平均して、このような減少された負荷に維持するように構成される、請求項１または請求項２に記載のシステム。
【請求項４】
前記刺激パターンが、前記患者における心臓リモデリングを予防するように構成される、請求項１に記載のシステム。
【請求項５】
前記第１刺激設定が、少なくとも１つの心室における心房収縮を減少させるかまたはそれを予防するように構成される、請求項１に記載のシステム。
【請求項６】
前記第１刺激設定が、前記収縮末期容積（ＥＳＶ）および拡張末期容積（ＥＤＶ）の少なくとも１つを少なくとも５％減少させるように構成され、前記第２刺激設定が、前記収縮末期容積（ＥＳＶ）および拡張末期容積（ＥＤＶ）の少なくとも１つにおける前記減少に対する圧反射反応または圧反射適応を減少させるように構成される、請求項１に記載のシステム。
【請求項７】
前記刺激パターンが、前記収縮末期容積（ＥＳＶ）および拡張末期容積（ＥＤＶ）の少なくとも１つにおける前記減少に対する圧反射反応または圧反射適応を減少させるように構成される、請求項１に記載のシステム。
【請求項８】
前記第１刺激設定が、前記収縮末期容積（ＥＳＶ）および拡張末期容積（ＥＤＶ）の少なくとも１つを少なくとも５％減少させるように構成され、前記第２刺激設定が、前記収縮末期容積（ＥＳＶ）および拡張末期容積（ＥＤＶ）の少なくとも１つにおける前記減少に対するニューロン反応またはニューロン適応を減少させるように構成される、請求項１に記載のシステム。
【請求項９】
前記刺激パターンが、前記収縮末期容積（ＥＳＶ）および拡張末期容積（ＥＤＶ）の少なくとも１つにおける前記減少に対するニューロン反応またはニューロン適応を減少させるように構成される、請求項１に記載のシステム。
【請求項１０】
前記第１刺激設定が、前記収縮末期容積（ＥＳＶ）および拡張末期容積（ＥＤＶ）の少なくとも１つを少なくとも５％減少させるように構成され、前記第２刺激設定が、ホルモン分泌を増加させるように構成される、請求項１に記載のシステム。
【請求項１１】
前記刺激パターンが、ホルモン分泌を増加させるように構成される、請求項１に記載のシステム。
【請求項１２】
前記第２刺激設定が、前記心臓の心房を刺激し、それによって心房刺激を引き起こす、請求項１に記載のシステム。
【請求項１３】
前記第２刺激設定が、天然のＡＶ遅延を生じさせる、請求項１に記載のシステム。
【請求項１４】
前記刺激パターンが、前記第２刺激設定を有する各１つの心拍動に対して、前記第１刺激設定を有する少なくとも４つの心拍動を含む、請求項１に記載のシステム。
【請求項１５】
前記刺激パターンが、前記第２刺激設定を有する各１つの心拍動に対して、前記第１刺激

設定を有する少なくとも８つの心拍動を含む、請求項１に記載のシステム。
【請求項１６】
前記刺激パターンが、前記第１刺激設定を有する９～１０パルスを含む、請求項１に記載のシステム。
【請求項１７】
前記刺激パターンが、前記第２刺激設定を有する１～２パルスを含む、請求項１に記載のシステム。
【請求項１８】
前記刺激パターンが、前記第１および第２刺激設定とは異なる第３刺激設定を有する少なくとも１つの刺激パルスを含む、請求項１に記載の方法。
【請求項１９】
前記心機能不全が、収縮末期容積（ＥＳＶ）および拡張末期容積（ＥＤＶ）の少なくとも１つにおける増加に関連する、請求項１に記載のシステム。
【請求項２０】
前記心機能不全が、うっ血性心不全である、請求項１に記載のシステム。
【請求項２１】
前記少なくとも１つの制御器が、前記期間の間、収縮末期容積（ＥＳＶ）、拡張末期容積（ＥＤＶ）、心負荷、および血圧の少なくとも１つを示す少なくとも１つの感知されるパラメータに関連する入力データを受信し、前記少なくとも１つの感知されるパラメータに従って刺激パターン構成を調整するように構成される、請求項１～請求項２０のいずれか１項に記載のシステム。
【請求項２２】
前記刺激パターン構成の調整が、前記第１刺激設定および前記第２刺激設定のうちの少なくとも１つの調整を含む、請求項２１に記載のシステム。
【請求項２３】
前記刺激パターン構成の調整が、前記刺激パターン内の前記第１刺激設定を有する刺激パルスおよび前記第２刺激設定を有する刺激パルスの少なくとも１つの数および比率の少なくとも１つを調整することを含む、請求項２２に記載のシステム。
【請求項２４】
前記少なくとも１つの感知されるパラメータを感知し、前記少なくとも１つの制御器に前記入力データを通信するように構成される少なくとも１つのセンサをさらに含む、請求項２１に記載のシステム。
【請求項２５】
前記少なくとも１つの制御器、前記刺激回路および前記少なくとも１つのセンサが、単一の装置に組み合わされる、請求項２４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、心機能不全を治療する分野に関し、より詳細には、心臓を刺激して、うっ血性心不全などの心機能不全を治療する方法およびシステムに関するものである。
【背景技術】
【０００２】
心機能不全を治療する方法およびシステムが開示される。
【先行技術文献】
【特許文献】
【０００３】
【文献】米国特許第７，６５１，４６１号明細書
米国特許第７，６１８，３６４号明細書
国際公開第２０１５／０９４４０１号明細書
国際公開第２０１４／１００４２９号明細書

米国特許第９，３７０，６６２号明細書
【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【０００４】
本発明の一側面において、心機能不全を治療する方法は、心臓の少なくとも１つの心臓チャンバに刺激パルスの刺激パターンを送達することを含んでいる。刺激パルスの少なくとも１つは、心臓における収縮末期容積（ＥＳＶ）および拡張末期容積（ＥＤＶ）の少なくとも１つを減少させるように構成される第１刺激設定を有してもよく、刺激パルスの少なくとも１つは、第１刺激設定とは異なる第２刺激設定を有してもよい。刺激パターンは、収縮末期容積（ＥＳＶ）および拡張末期容積（ＥＤＶ）の少なくとも１つを少なくとも５％減少させ、収縮末期容積（ＥＳＶ）および拡張末期容積（ＥＤＶ）の少なくとも１つを、少なくとも１時間の期間、平均して、このような減少された容積に維持するように構成されてもよい。
【０００５】
別の側面において、心機能不全を治療するシステムは、刺激回路および少なくとも１つの制御器を含んでいる。刺激回路は、患者の心臓の少なくとも１つの心臓チャンバに刺激パルスを送達するように構成されてもよい。少なくとも１つの制御器は、少なくとも１つの心臓チャンバに刺激パルスの刺激パターンの送達を実行するように構成されてもよい。刺激パルスの少なくとも１つは、心臓における収縮末期容積（ＥＳＶ）および拡張末期容積（ＥＤＶ）の少なくとも１つを減少させるように構成される第１刺激設定を有してもよく、刺激パルスの少なくとも１つは、第１刺激設定とは異なる第２刺激設定を有してもよい。刺激パターンは、収縮末期容積（ＥＳＶ）および拡張末期容積（ＥＤＶ）の少なくとも１つを少なくとも５％減少させ、収縮末期容積（ＥＳＶ）および拡張末期容積（ＥＤＶ）の少なくとも１つを、少なくとも１時間の期間、平均して、このような減少された容積に維持するように構成されてもよい。
【０００６】
本発明の他のシステム、方法、特徴および利点は、以下の図面および詳細な説明を吟味すれば当業者には明白であろうし、または、明白となるであろう。このようなさらなるシステム、方法、特徴および利点は、本説明および本概要に含まれ、本発明の範囲内であり、以下の特許請求の範囲によって保護されることが意図されている。
【図面の簡単な説明】
【０００７】
【図１】本発明の一実施形態による、活性化期間の関数としての、ベースライン（ＢＬ）からの収縮末期容積（ＥＳＶ）の変化をプロットしたグラフである。
【図２】一実施形態による、活性化期間の関数としての、ベースライン（ＢＬ）からの拡張末期容積（ＥＤＶ）の変化をプロットしたグラフである。
【図３】一実施形態による、活性化期間の関数としての、ベースライン（ＢＬ）からの駆出分画（ＥＦ）の変化をプロットしたグラフである。
【図４】本発明の第二実施形態による、より長期間（約２４ヶ月間）の活性化期間の関数としての、ベースライン（ＢＬ）からの収縮末期容積（ＥＳＶ）の変化をプロットしたグラフである。
【図５】第二実施形態による、より長期間（約２４ヶ月間）の活性化期間の関数としての、ベースライン（ＢＬ）からの拡張末期容積（ＥＤＶ）の変化をプロットしたグラフである。
【図６】第二実施形態による、より長期間（約２４ヶ月間）の活性化期間の関数としての、ベースライン（ＢＬ）からの駆出分画（ＥＦ）の変化をプロットしたグラフである。
【図７】一実施形態による、心機能不全を治療する方法を示すフローチャートである。
【図８】本明細書に記載の方法（たとえば図７の方法）の一以上を実施することができる、心機能不全を治療する例示的なシステムを示す概略図である。
【発明を実施するための形態】

【０００８】
本実施形態は、以下の図面および説明を参照することによって、より的確に理解することができる。図中の構成要素は、必ずしも一定の比例に応じて描かれておらず、代わりに、本実施形態の原理を例示することに重点が置かれている。さらに、以下の図面において、異なる図を通じて同様な参照番号は、対応する部分を示している。
【０００９】
健康な心収縮周期には、収縮期および拡張期の２つの期が含まれる。収縮期は、心室収縮から開始される心収縮の期間である。この収縮期には、心臓から血管系に血液が駆出される。この収縮の末期には、心筋は弛緩する。この弛緩の期間が拡張期である。拡張期の間、心臓は、血管系から血液を受動的に充満させ、拡張末期には、心房は収縮し、心室をさらに充満させる。したがって、拡張期の末期において、心臓が収縮を開始する直前では、心臓の血液量は最大に達する。この最大量が拡張末期容積（ＥＤＶ）である。収縮期の末期において、収縮が終わり、心臓の充満の開始直前に、心臓の血液量は最小値に達する。この最小量が収縮末期容積（ＥＳＶ）である。１回の心拍動で駆出される血液量は、一回拍出量（ＳＶ）として知られ、拡張末期容積（ＥＤＶ）と収縮末期容積（ＥＳＶ）との差に等しい。駆出分画（ejection fraction; ＥＦ）は、心臓によって駆出される血液の分画（すなわちＳＶをＥＤＶで割ったもの）である。
【００１０】
心臓リモデリングは、心負荷または心外傷から生じる現象であり、心不全（ＨＦ）の臨床経過に関する一般に容認された決定因子である。これは、臨床的に、心臓の大きさ、形状および機能の変化として現れる。
【００１１】
心臓への障害の結果として、異常な負荷パターンが心臓に現れ、高負荷を受ける細胞は、肥大と機能の一部喪失とを経験する。これによって、心機能および血圧パラメータが影響を受け、結果として、心障害を代償するために神経および／またはホルモン経路が活性化される。たとえば、収縮不良は、収縮末期容積（ＥＳＶ）の増加を引き起こし、したがって一回拍出量（ＳＶ）の低下を引き起こす。これによって、拡張末期容積（ＥＤＶ）の増加もまた引き起こされる。
【００１２】
ラプラスの法則からわかるように、心容積が増加するにつれて、心臓の壁張力もまた上昇する。この法則によれば、拡張した心室は、より小さい心室と同じ圧力を生じさせるためには、壁においてより大きな張力を必要とする。この張力の増加は、交感神経刺激およびバソプレシン（抗利尿ホルモンすなわちＡＤＨ）分泌を増加させる。バソプレシンは、血管を収縮させ、心拍数を増加させることが知られており、これは、血圧の上昇と、心筋細胞による酸素消費の上昇とを引き起こす。しかしながら、これはまた、心負荷のさらなる増加を引き起こす。なぜなら、心臓はより速く拍動して、各収縮期において、抵抗が増加した系に対して血液を駆出する必要があるからである。この負荷の増加は、さらなる肥大およびさらなる機能喪失をもたらす恐れがある。このようにして、損傷組織の影響を減じるための心血管系の試みがさらなる心機能の低下をもたらすという悪循環が生じる。
【００１３】
たとえば、心容積を機械的に制御することを目的とする装置を含む、心不全を治療するための装置および方法を開発するための多くの試みがなされている。Alferness et al.,“Cardiac Support with Metallic Structure”と題された特許文献１（参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）は、「心臓の少なくともまったく異なる面において表面を圧迫することによって、心臓壁の拡張の減少を提供する」、「心筋を囲むように構成される」ジャケットを記載している。Walsh et al.,“Cardiac Wall Tension Relief Device and Method”と題された特許文献２（参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）は、「このような抵抗によって、心臓にかかる壁張力が減少し、不全心を有利に再構築することが可能になる」と述べている。
【００１４】

心充満を妨げることによって、高血圧患者の血圧を低下させることができる。心充満を妨げて血圧を減少させるための１つの選択肢は、心房収縮（atrial kick）を減少させるか、またはさらには心房収縮を除去することであってもよい。心房収縮は、心房と心室との間の房室（ＡＶ）弁が閉じられる前に心房収縮によって引き起こされる、心室充満への比較的小さなブースト（１０～３０％）を提供してもよい。心室が収縮を開始すれば、心室における圧力が増加し、ＡＶ弁は受動的に閉じられる。

【００１５】

本発明者は、また、心房収縮を減少させるか、またはさらにはそれを除去する治療を実施するとき、心血管系は、その変化に適応し、治療開始前に存在した能力値に復帰するように働くことも見出した。Mika et al., の特許文献３および特許文献４（いずれも、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）は、特に、心房収縮を減少させるかまたはそれを予防し、また、血圧の低下に対する心血管系の適応を減少またはさらには除去するように構成される刺激パルスのペーシングパターンを提供する方法およびシステムを記載している。適応の減少は、特定のパターンを用いて、生成した圧力および伸展の変化に対する神経ホルモンの反応を減少させることによって達成してもよい。

【００１６】

心不全患者は、他方では、一般的には（限定するものではないが）それほど高くない血圧値を有する。したがって、場合によっては、血圧には大きく影響を与えずに、心容積（たとえば、拡張末期容積および収縮末期容積の少なくとも１つ）を減少させる、ならびに／または、心負荷を減少させることが好ましい。

【００１７】

本発明者は、心不全患者の要求を満たすという驚くべき結果をもたらす、心刺激を適用する方法およびシステムを開発した。

【００１８】

本発明の実施形態では、心臓の駆出分画（ＥＦ）には大きく影響を与えずに、そして限定されないが好ましくは、血圧にも大きく影響を与えずに収縮末期容積（ＥＳＶ）および拡張末期容積（ＥＤＶ）の少なくとも１つを減少させる心刺激を適用することによって、心筋によって感知される負荷を減少させてもよい方法およびシステムを提供する。

【００１９】

このような負荷の低下は、心臓リモデリングの改善に有用であるとしてよく、少なくともリモデリングプロセスの減速またはさらには停止に有用である。いくつかの実施形態において、刺激パターンは、血圧には大きく影響を与えずに、負荷の変化に対する神経ホルモンの反応を減少させるように構成されてもよい。

【００２０】

患者に心刺激装置を使用する場合、任意選択で、刺激パターンは、少なくとも１つの血圧関連パラメータ（たとえば、治療前血圧および／または治療血圧の適応）ならびに少なくとも１つの心負荷および／または容積関連パラメータ（たとえば、心室内の圧力測定および／または心エコー図由来情報）、の１以上の感知に基づいて選択される。これらのパラメータは、パルスパターンにおける１（もしくは２）以上のパルスの特性および／または異なる設定を有するパルス間の比率および／またはそのパターンにおけるパルスの順序、の１以上を調整するために用いることができる。

【００２１】

好ましくは、拡張末期容積（ＥＤＶ）および収縮末期容積（ＥＳＶ）の少なくとも１つを減少させることによって、たとえば、壁負荷を減少させること、ひいては、変化に対する心血管系の適応に関連する交感神経経路の活性化を減少させるかまたはそれを除去することを減少させることの少なくとも１つによって、交感神経刺激を抑制する。

【００２２】

好ましくは、装置は、少なくとも１つの血圧関連パラメータおよび少なくとも１つの心負荷／容積関連パラメータ、の１以上に関するフィードバック情報を受信するように構成される。これは、（たとえば、定期健診などの定期的な測定で）定期的に行われてもよく、

および／または（たとえば、付随センサまたは積分センサで）継続的に行われてもよい。その情報は、たとえば、入力インタフェースを介したユーザとの通信によって、ならびに／または埋め込みおよび／もしくは外部装置を用いる通信によって受信してもよい。適切な装置のさらなる詳細は、図８を参照して以下で説明される。

【００２３】

刺激設定は、１心周期において送達される１以上の刺激パルスの１以上のパラメータを意味する。たとえば、これらのパラメータは、１回の刺激パルスに含まれる電気パルス間の時間間隔（たとえばＡＶ遅延）、心臓の天然のリズムについての送達時間、刺激パルスまたはその一部の長さおよび２以上の心室間の送達部位、の１以上を含んでもよい。

【００２４】

いくつかの実施形態において、パルス設定は、心臓の心房の天然の活性に同期して時間を合わせた心室への興奮性パルスの適用を含む。いくつかの実施形態において、パルス設定は、心臓の心室の天然の活性に同期して時間を合わせた心房への興奮性パルスの適用を含む。いくつかの実施形態において、パルス設定は、心室および心房のそれぞれへの興奮性パルスの適用を含む。

【００２５】

刺激パターンは、同一の刺激設定を有する一連のパルスを含んでもよく、刺激パターンは、それぞれが異なる刺激設定を有する複数のパルスを含んでもよい。たとえば、刺激パターンは、第１設定を有する１以上のパルスおよび、第１設定とは異なる第２設定を有する１以上のパルスを有してもよい。刺激パターンがある設定を有すると述べるとき、これは、刺激パターンが、その設定を有する少なくとも１つの刺激パルスを含んでもよいことを意味することは理解されよう。

【００２６】

いくつかの実施形態において、刺激パターンは、刺激パルスが送達されない（この場合、パルスはゼロパワーで送達されるとみなしてもよい）１以上の心周期を含んでもよいこともまた理解されよう。刺激パターンは、複数の同一のパルスを含んでもよく、または、２以上の異なる設定を含む一連のパルスを含んでもよい。あるパターンにおける２つの刺激シーケンスは、設定内で提供されるパルスの順序が異なっていてもよい。２以上の刺激シーケンスは、任意選択で、それらの長さ（時間および／または心拍数）が異なっていてもよい。いくつかの実施形態において、刺激パターンは、血圧低下（ＢＰＲ）設定を有するパルスを含んでもよい。いくつかの実施形態において、刺激パターンは、ＢＰＲ設定を含まないパルスを含んでもよい。

【実施例】

【００２７】

第１実施例による実験において、第１刺激設定を有する９～１０パルス（これによって、心房興奮後に、心室が４０～９０ミリ秒刺激される）および第２刺激設定を有する１～２パルス（これによって、心房興奮後に、心室が１００～１８０ミリ秒刺激される）を含むペーシングパターンを用いて、複数の患者の心臓の心室および心房をペーシングした。第１刺激設定を有するパルスは、心房収縮を減少させたが、第２刺激設定を有するパルスは心房収縮を減少させなかった。このペーシングパターンを、最大約６ヶ月間継続的に適用した。収縮末期容積（ＥＳＶ）、拡張末期容積（ＥＤＶ）および駆出分画（ＥＦ）の変化は心エコー図データから導き出した。

【００２８】

治療前に収縮末期容積（ＥＳＶ）および拡張末期容積（ＥＤＶ）を測定し、駆出分画（ＥＦ）を算出して、各患者のベースライン（ＢＬ）値を出した。その後、治療開始後おおよそ１、２、３および６ヶ月に、同じ値を得、各患者のベースライン（ＢＬ）からの変化を算出した。プロットに示すように、図１～図３のそれぞれは、複数の患者（Ｎ）について得た結果を示す。患者数（Ｎ）は、コアラボ（core lab）解析によってその心エコー図が測定に適していると決定されたデータのみを含む。ベースライン値は、拡張期容積についてはおおよそ１１０ｍｌであり、収縮期容積についてはおおよそ４５ｍｌであり、駆出分

画についてはおおよそ６２％であった。

【００２９】

図１～図３に示すように、最大約６ヶ月間、収縮末期容積（ＥＳＶ）はおおよそ７ｍｌ（約１５％）減少し、拡張末期容積（ＥＤＶ）はおおよそ２０ｍｌ（約１７％）減少し、駆出分画（ＥＦ）はわずかに減少（約２％減少）した。このことは、（心室における血液量の低下により）筋肉負荷は減少したものの、心臓の効率（駆出分画（ＥＦ）によって示される）は、ほぼもとのままであったことを意味する。心負荷が重要な役割を果たしており、特に駆出分画（ＥＦ）が著しく低下していないときには、負荷の減少は心臓の悪循環に対して機能し、したがってリモデリングが予防されるか、または少なくともその進行速度が低下される。この実施例は、より短期間で有益な効果、たとえば、収縮末期容積（ＥＳＶ）および拡張末期容積（ＥＤＶ）の少なくとも１つを少なくとも５％減少させ、収縮末期容積（ＥＳＶ）および拡張末期容積（ＥＤＶ）の少なくとも１つを、少なくとも１時間の期間、平均して、このような減少された容積に維持する効果が得られることを示唆している。

【００３０】

特に、ラプラスの法則によれば、Ｐ∝Ｔ／Ｒのように、圧力（Ｐ）は、壁張力（Ｔ）に正比例し、半径（Ｒ）に反比例する。このことは、圧力（Ｐ）が本質的に一定に維持される限り、壁張力（Ｔ）は半径（Ｒ）の一次関数であることを意味する。次に、心容積（Ｖ）はＲ$^{3}$の関数であり、したがって、ＴはＶ$^{1/3}$の一次関数である。したがって、Ｖがおおよそ２０％減少するとき、Ｒはおおよそ７％減少し、Ｔもまた同様に減少する。すなわち、Ｖの２０％減少は（０．８×Ｖ）であり、（０．８）$^{1/3}$は０．９３と等しく、（０．９３×Ｒ）またはＲの０．０７（すなわち７％）減少をもたらす。この解析を、この実施例によって示唆されるように少なくとも５％低下まで拡張すれば、Ｖがおおよそ５％減少する場合、Ｒはおおよそ２％減少し、Ｔもまた同様に減少する。

【００３１】

図４～図６は、より長期間の活性化期間（約２４ヶ月間）での、より多数の患者を含む第２実施例による実験結果の第２セットを示す。第１実施例と同様に、第２実施例の実験において、第１刺激設定を有する９～１０パルス（これによって、心房興奮後に、心室が４０～９０ミリ秒刺激される）および第２刺激設定を有する１～２パルス（これによって、心房興奮後に、心室が１００～１８０ミリ秒刺激される）を含むペーシングパターンを用いて、複数の患者の心臓の心室および心房をペーシングした。第１刺激設定を有するパルスは、心房収縮を減少させたが、第２刺激設定を有するパルスは心房収縮を減少させなかった。このペーシングパターンを、最大約２４ヶ月間継続的に適用した。収縮末期容積（ＥＳＶ）、拡張末期容積（ＥＤＶ）および駆出分画（ＥＦ）の変化は心エコー図データから導き出した。

【００３２】

治療前に収縮末期容積（ＥＳＶ）および拡張末期容積（ＥＤＶ）を測定し、駆出分画（ＥＦ）を算出して、各患者のベースライン（ＢＬ）値を出した。その後、治療開始後８回同じ値を得、各患者のベースライン（ＢＬ）からの変化を算出した。この８回は、治療開始後、１、２、３、６、１２、１８および２４ヶ月間におけるものであった。

【００３３】

プロットに示すように、図４～図６のそれぞれは、複数の患者（Ｎ）について得た結果を示す。患者数（Ｎ）は、コアラボ解析によってその心エコー図が測定に適していると決定されたデータのみを含む。ベースライン値は、拡張期容積についてはおおよそ１１５ｍｌであり、収縮期容積についてはおおよそ４０ｍｌであった。

【００３４】

図４～図６に示すように、最大約２４ヶ月間、収縮末期容積（ＥＳＶ）および拡張末期容積（ＥＤＶ）のレベルは低下したままであり、２４ヶ月目においてそれぞれ約９％および８％減少したが、駆出分画（ＥＦ）は初めに有意ではなくわずかに減少し、後に一定に増加した（２４ヶ月目で約２％まで増加した）。このことは、（心室における血液量の低下

により）筋肉負荷は減少したものの、心臓の効率（駆出分画（ＥＦ）によって示される）は、わずかに改善されたことを意味する。負荷の減少は、心負荷が重要な役割を果たしており、特に駆出分画（ＥＦ）が改善するときに、心臓の悪循環に対して機能し、したがってリモデリングが予防されるか、または少なくともその進行速度が低下される。

【００３５】

したがって、図４～図６の長期的なデータは、２４ヶ月にわたる、正常な全体的心機能を伴う駆出分画の少しの増加（～６０％）を示しており、これは、このような長期間を超える心機能の継続的改善傾向を示唆している。したがって、実施例において、刺激パターンは、収縮末期容積（ＥＳＶ）および拡張末期容積（ＥＤＶ）の少なくとも１つを少なくとも５％減少させ、収縮末期容積（ＥＳＶ）および拡張末期容積（ＥＤＶ）の少なくとも１つを、３ヶ月間、２４ヶ月間またはさらにはそれを超える期間を含む少なくとも１時間の期間、平均して、このような減少された容積に維持するように構成されてもよい。

【００３６】

これらの実験結果を考慮すれば、本発明の実施形態は、心機能不全を治療する方法およびシステムを提供する。第１の側面において、心機能不全を治療する方法は、心臓の少なくとも１つの心臓チャンバに刺激パルスの刺激パターンを送達することを含んでもよい。刺激パルスの少なくとも１つは、心臓における収縮末期容積（ＥＳＶ）および拡張末期容積（ＥＤＶ）の少なくとも１つを減少させるように構成される第１刺激設定を有してもよく、刺激パルスの少なくとも１つは、第１刺激設定とは異なる第２刺激設定を有してもよい。刺激パターンは、収縮末期容積（ＥＳＶ）および拡張末期容積（ＥＤＶ）の少なくとも１つを少なくとも５％減少させ、収縮末期容積（ＥＳＶ）および拡張末期容積（ＥＤＶ）の少なくとも１つを、少なくとも１時間の期間、平均して、このような減少された容積に維持するように構成されてもよい。

【００３７】

図７は、心臓の少なくとも１つの心臓チャンバに刺激パルスの刺激パターンを送達することを含む、心機能不全を治療する方法７００を提供する第１の側面の実施形態を示す図である。

【００３８】

図７のように、ステップ７０２において、心臓における収縮末期容積（ＥＳＶ）および拡張末期容積（ＥＤＶ）の少なくとも１つを減少させるように構成される第１刺激設定を有する少なくとも１つの刺激パルスを送達することによって、本方法を開始する。ステップ７０４において、第１刺激設定とは異なる第２刺激設定を有する少なくとも１つの刺激パルスを送達することによって、本方法を継続する。ステップ７０２および７０４の刺激パルスの刺激パターンの送達によって、本方法は、ステップ７０６において、収縮末期容積（ＥＳＶ）および／または拡張末期容積（ＥＤＶ）を少なくとも５％減少させ、ステップ７０８において、減少された収縮末期容積（ＥＳＶ）および／または拡張末期容積（ＥＤＶ）を、長期間（たとえば、少なくとも１時間）、平均して、このような減少された容積に維持する。

【００３９】

本発明の実施形態の第２の側面において、期間は少なくとも３ヶ月間であってもよい。

【００４０】

第３の側面において、第１または第２の側面の方法は、心負荷を少なくとも２％減少させ、心負荷を、期間の間、平均して、このような減少された負荷に維持するように構成される刺激パターンを含んでもよい。

【００４１】

第４の側面において、前記側面のいずれか１つに記載の方法は、期間の間、治療前血圧値と比較して血圧を平均圧の±１０％以内に維持するように構成される刺激パターンを含んでもよい。

【００４２】

第５の側面において、前記側面のいずれか１つに記載の方法は、患者における心臓リモデ

リングを予防するように構成される刺激パターンを含んでもよい。
【００４３】
第６の側面において、前記側面のいずれか１つに記載の方法は、第１刺激設定が、少なくとも１つの心室における心房収縮を減少させるかまたはそれを予防するように構成され、刺激パルスの少なくとも１つが、第１刺激設定とは異なる第２刺激設定を有することを規定してもよい。
【００４４】
第７の側面において、前記側面のいずれか１つに記載の方法は、第１刺激設定が、収縮末期容積（ＥＳＶ）および拡張末期容積（ＥＤＶ）の少なくとも１つを少なくとも５％減少させるように構成され、第２刺激設定が、収縮末期容積（ＥＳＶ）および拡張末期容積（ＥＤＶ）の少なくとも１つにおける減少に対する圧反射反応または圧反射適応を減少させるように構成されることを規定してもよい。いくつかの実施形態では、刺激パターンは、患者の圧受容器を活性化させないように構成されてもよい。
【００４５】
第８の側面において、前記側面のいずれか１つに記載の方法は、刺激パターンが、収縮末期容積（ＥＳＶ）および拡張末期容積（ＥＤＶ）の少なくとも１つにおける減少に対する圧反射反応または圧反射適応を減少させるように構成されることを規定してもよい。
【００４６】
第９の側面において、前記側面のいずれか１つに記載の方法は、第１刺激設定が、収縮末期容積（ＥＳＶ）および拡張末期容積（ＥＤＶ）の少なくとも１つを少なくとも５％減少させるように構成され、第２刺激設定が、収縮末期容積（ＥＳＶ）および拡張末期容積（ＥＤＶ）の少なくとも１つにおける減少に対するニューロン反応またはニューロン適応を減少させるように構成されることを規定してもよい。
【００４７】
第１０の側面において、前記側面のいずれか１つに記載の方法は、刺激パターンが、収縮末期容積（ＥＳＶ）および拡張末期容積（ＥＤＶ）の少なくとも１つにおける減少に対するニューロン反応またはニューロン適応を減少させるように構成されることを規定してもよい。
【００４８】
第１１の側面において、前記側面のいずれか１つに記載の方法は、第１刺激設定が、収縮末期容積（ＥＳＶ）および拡張末期容積（ＥＤＶ）の少なくとも１つを少なくとも５％減少させるように構成され、第２刺激設定が、ホルモン分泌を増加させるように構成されることを規定してもよい。
【００４９】
第１２の側面において、前記側面のいずれか１つに記載の方法は、刺激パターンが、ホルモン分泌を増加させるように構成されることを規定してもよい。
【００５０】
第１３の側面において、前記側面のいずれか１つに記載の方法は、第１刺激設定が、心房興奮後に、心臓の心室を４０～９０ミリ秒刺激することを含むことを規定してもよい。
【００５１】
第１４の側面において、第１３の側面に記載の方法は、第２刺激設定が、心臓の心房を刺激し、それによって心房刺激を引き起こすことを含むことを規定してもよい。
【００５２】
第１５の側面において、前記側面のいずれか１つに記載の方法は、第２刺激設定が、心房興奮後に、心臓の心室を１００～１８０ミリ秒刺激することを含むことを規定してもよい。
【００５３】
第１６の側面において、第１～第１４の側面のいずれか１つに記載の方法は、第２刺激設定が、天然のＡＶ遅延を生じさせることを含むことを規定してもよい。
【００５４】
第１７の側面において、前記側面のいずれか１つに記載の方法は、刺激パターンが、第２

刺激設定を有する各１つの連続する心拍動に対して、第１刺激設定を有する少なくとも４つの連続する心拍動を含むことを規定してもよい。

【００５５】

第１８の側面において、第１７の側面の方法は、刺激パターンが、第２刺激設定を有する各１つの連続する心拍動に対して、第１刺激設定を有する少なくとも８つの連続する心拍動を有することを規定してもよい。

【００５６】

第１９の側面において、前記側面のいずれか１つに記載の方法は、刺激パターンが、第１および第２刺激設定とは異なる第３刺激設定を有する少なくとも１つの刺激パルスを含むことを規定してもよい。

【００５７】

第２０の側面において、前記側面のいずれか１つに記載の方法は、心機能不全が、収縮末期容積（ＥＳＶ）および拡張末期容積（ＥＤＶ）の少なくとも１つにおける増加に関連することを規定してもよい。

【００５８】

第２１の側面において、前記側面のいずれか１つに記載の方法は、心機能不全が、うっ血性心不全であることを規定してもよい。

【００５９】

第２２の側面において、前記側面のいずれか１つに記載の方法は、第１期間の間、１つの刺激パターン構成で刺激パターンを適用し、第１期間の間、収縮末期容積（ＥＳＶ）、拡張末期容積（ＥＤＶ）、心負荷および血圧の少なくとも１つを示す少なくとも１つのパラメータを感知し、感知に従って刺激パターン構成を調整することをさらに含んでもよい。

【００６０】

第２３の側面において、第２２の側面の方法は、刺激パターンの調整が、第１刺激設定および第２刺激設定の少なくとも１つの調整を含むことを規定してもよい。

【００６１】

第２４の側面において、第２２または第２３の側面のいずれか１つに記載の方法は、刺激パターン構成の調整が、刺激パターン内の第１刺激設定を有する刺激パルスおよび第２刺激設定を有する刺激パルスの少なくとも１つの数および比率の少なくとも１つを調整することを含むことを規定してもよい。

【００６２】

別の側面は、心機能不全を治療するシステムを提供する。システムは、患者の心臓の少なくとも１つの心臓チャンバに刺激パルスを送達するように構成される刺激回路および、少なくとも１つの心臓チャンバに刺激パルスの刺激パターンの送達を実行するように構成される少なくとも１つの制御器を含んでもよい。刺激パルスの少なくとも１つは、心臓における収縮末期容積（ＥＳＶ）および拡張末期容積（ＥＤＶ）の少なくとも１つを減少させるように構成される第１刺激設定を有してもよく、刺激パルスの少なくとも１つは、第１刺激設定とは異なる第２刺激設定を有してもよい。刺激パターンは、収縮末期容積（ＥＳＶ）および拡張末期容積（ＥＤＶ）の少なくとも１つを少なくとも５％減少させ、収縮末期容積（ＥＳＶ）および拡張末期容積（ＥＤＶ）の少なくとも１つを、少なくとも１時間の期間、平均して、このような減少された容積に維持するように構成されてもよい。

【００６３】

前記システムの他の側面において、少なくとも１つの制御器は、期間の間、収縮末期容積（ＥＳＶ）、拡張末期容積（ＥＤＶ）、心負荷および血圧の少なくとも１つを示す少なくとも１つの感知されるパラメータに関連する入力データを受信し、少なくとも１つの感知されるパラメータに従って刺激パターン構成を調整するように構成されてもよい。

【００６４】

前記システムの他の側面において、システムは、少なくとも１つの感知されるパラメータを感知し、少なくとも１つの制御器に入力データを通信するように構成される少なくとも１つのセンサをさらに含んでもよい。

【００６５】
前記システムの他の側面において、少なくとも１つの制御器、刺激回路および少なくとも１つのセンサは、単一の装置に組み合わされてもよい。
【００６６】
図８は、前述のように刺激回路および少なくとも１つの制御器を含む、心機能不全を治療するシステム８００の実施形態を示す図である。
【００６７】
システム８００は、本明細書で述べたように、一部改良して、本質的に当技術分野で公知の心臓ペースメーカと同様な構成要素で構築され、該構成要素を有してもよい。好ましくは、該システムまたは装置は植込み型である。好ましくは、該システムは、追加および／または大腿の、心臓の電気治療（たとえば除細動）を提供してもよい構成要素を含む。システム８００は、植込み型ペースメーカについて本質的に当技術分野で公知のように、本明細書で述べたように一部改良して、患者の体内植込みのために構成されてもよい。
【００６８】
システム８００は、生体適合性本体５１、１以上の制御器５２、電源５３およびテレメータユニット５６を含んでもよい。本体５１は、該システムの複数の構成要素を収納するためのハウジングを含んでもよい。制御器５２は、該システムの作動を制御するように構成されてもよく、本明細書に開示された実施形態および方法を実行してもよい。たとえば、制御器５２は、刺激パルスの送達を制御してもよい。
【００６９】
いくつかの実施形態において、電源５３は、電池を含んでもよい。たとえば、電源５３は、充電式電池を含んでもよい。いくつかの実施形態において、電源５３は、誘導により充電可能な電池を含んでもよい。いくつかの実施形態において、テレメータユニット５６は、１以上の他のユニットおよび／または構成要素と通信するように構成されてもよい。たとえば、テレメータユニット５６は、作動中、システム８００に記録されたデータを受信するために、外部プログラマおよび／または受信ユニットと通信するように構成されてもよい。
【００７０】
いくつかの実施形態において、システム８００は、１以上の電極および／またはセンサを含んでもよい。電極および／もしくはセンサは、システム８００に組み込まれていてもよく、システムに装着されていてもよく、ならびに／またはシステムに接続可能であってもよい。
【００７１】
いくつかの実施形態において、電極は、少なくとも１つの心室をペーシングするように構成される心室電極５６１を含んでもよい。これに加えて、またはこれに代えて、該システムは、少なくとも１つの埋め込み人工弁５６２に、有線もしくは無線で、接続されてもよい。さらに、システム８００は、１以上の心房のペーシングのための１以上の心房電極５７ならびに／または心房興奮の開始の感知のための１以上の心房センサ５８ならびに／または他のフィードバックパラメータ（たとえば血圧関連パラメータおよび心負荷／容積関連パラメータ）を提供するための１以上のセンサ５９を含んでもよい。
【００７２】
いくつかの実施形態において、センサ５９は、１以上の圧力センサ、電子センサ（たとえば、ＥＣＧモニタリング）、流量センサ、心拍数センサ、活動センサ、および／または容量センサを含んでもよい。センサ５９は、メカニカルセンサならびに／または電気センサ（たとえば、超音波センサ、電極、および／もしくはＲＦトランシーバ）を含んでもよい。いくつかの実施形態において、センサ５９は、テレメトリによってシステム８００と通信してもよい。
【００７３】
いくつかの実施形態において、心室電極５６１および／または心房電極５７は、標準的なペーシング電極であってもよい。心室電極５６１は、心室ペーシングについて当技術分野

で公知の位置で心臓に対して配置されてもよい。たとえば、心室電極は、１以上の心室内および／またはその近くに配置されてもよい。いくつかの実施形態において、心房電極５７は、１以上の心房内および／またはその近くに配置されてもよい。いくつかの実施形態において、心房電極５７は、心房興奮または心房脱分極の早期検知を提供するために選択された１以上の位置で１以上の心房に装着されてもよい。たとえば、いくつかの実施形態において、心房電極５７は、洞房（ＳＡ）結節の部位の近くの右心房に装着されてもよい。

【００７４】

心室電極５６１の位置の１つは、心臓がペーシングされるときに、同期不全（dyssynchrony）を減少させるかまたはさらには最小限にするために、ペーシングが、ＱＲＳの延長を減少させるかまたは最小限にさせるようなものであってもよい。いくつかの実施形態において、この位置は、ヒス束の近くの心室中隔にある。心室電極５６１は、これに加えて、またはこれに代えて、心臓の心外膜にまたは冠状静脈内に配置してもよい。好ましくは、同期不全を改善するために、両心室のペーシングを提供する２以上の電極を心室に配置することができる。

【００７５】

システム８００は、少なくとも１つの心臓チャンバに刺激パルスを送達するように構成されるパルス発生器すなわち刺激回路を含んでもよい。パルス発生器すなわち刺激回路は、従来のペースメーカの標準的能力の一部またはすべてを含んでもよい。

【００７６】

制御器５２は、パルス発生器すなわち刺激回路を制御するように構成されてもよい。心房センサ５８（および、任意であるが、他の心腔を検知するように構成される他の電極センサ）は、心臓の電気活動を増幅し、特定の心室の活性化のサンプリングおよび感知を可能にする特定の回路を介してシステム８００に接続されてもよい。他の回路は、特定の電極に刺激を伝達して心臓をペーシングし、電気活性化の伝播を行うように構成されてもよい。

【００７７】

いくつかの実施形態において、１以上のさらなるセンサ５９は、１以上の心房内および／もしくは心房上、ならびに／または１以上の心室内および／もしくは心室上、ならびに／または、心臓に隣接する１以上の他の位置内および／もしくは他の位置上に配置されてもよい。たとえば、１以上のセンサは、大静脈上および／もしくは大静脈内、ならびに／または１以上の動脈上および／もしくは１以上の心臓チャンバ内に配置されてもよい。これらのセンサは、圧力または他の指標、たとえばインピーダンスおよび／または流量などを測定してもよい。

【００７８】

いくつかの実施形態において、制御器５２は、電源５３で動くマイクロプロセッサを含んでいてもよく、またはマイクロプロセッサであってもよい。いくつかの実施形態において、システム８００は、たとえば水晶で発振されるクロック５４を含んでもよい。システム８００は、内部メモリ５５を含んでもよく、ならびに／または外部メモリに接続されてもよい。たとえば、装置は、テレメータユニット５６を介して外部メモリに接続されてもよい。

【００７９】

いくつかの実施形態において、テレメータユニット５６は、プログラマおよび／または１以上のセンサ５９のなどの外部装置との通信を可能にするように構成されてもよい。ありとあらゆるフィードバック情報および／もしくは装置の運転ログは、内部メモリ５５に保存されてもよく、ならびに／またはテレメータユニット５６によって外部メモリユニットに中継されてもよい。

【００８０】

いくつかの実施形態において、制御器５２は、本明細書に記載の方法の少なくとも一実施形態に従って運転してもよい。

【００８１】

いくつかの実施形態において、システム８００は、ＡＶ遅延および／またはその大きさの

適用を制御するために、１以上のフィードバックパラメータを感知する１以上のセンサを含んでもよい。

【００８２】

さらなる実施形態によれば、本明細書に記載の方法を実施するのに適したさらなるシステムおよび装置は、２０１６年６月２１日に発行されたMika et al., の特許文献５において、たとえば、該特許の図９および図１４に関して記載されている。特許文献５の全体が、参照により本明細書に組み込まれる。

【００８３】

前述の開示は、例示および説明のために提示したものであり、網羅的なものであることも、開示された厳密な形態に本実施形態を限定することも意図されていない。上記の開示を考慮すれば、当業者には、本明細書に記載の実施形態の多くの変形および修飾が明らかであろう。

【００８４】

種々の実施形態について説明してきたが、この説明は、限定的ではなく例示的であるものとして意図されており、本実施形態の範囲内で多くのさらなる実施形態および実施態様が可能であることは、当業者には明らかであろう。特に限定しない限り、任意の実施形態の任意の特徴は、任意の他の実施形態における任意の他の特徴または要素と組み合わせるか、またはそれと置き換えて用いてもよい。したがって、本実施形態は、特許請求の範囲およびその均等物によってのみ限定される。同様に、添付の特許請求の範囲の範囲内の様々な改変および変更を行ってもよい。

【００８５】

さらに、代表的な実施形態を説明するにあたり、本明細書は、ステップの特定の順序として方法および／またはプロセスを提示してきた。しかしながら、本方法またはプロセスが、本明細書に記載のステップの特定の順序に依存しない限り、本方法またはプロセスは、記載されたステップの特定の順序に限定されるべきではない。当業者には明らかであるように、他のステップの順序も可能である。したがって、本明細書に記載のステップの特定の順序は、特許請求の範囲に対する限定として解釈されるべきではない。くわえて、本方法および／またはプロセスを対象とする特許請求の範囲は、記載された順序でのそのステップの能力に限定されるべきではなく、その順序は変更してもよく、それでもなお本実施形態の精神および範囲から逸脱することがないことは、当業者は容易に認識できる。

【００８６】

本願は、２０１５年９月１１日に出願された米国仮出願第６２／２１７，２９９号の利益を主張するものであり、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【図面】

【図１】

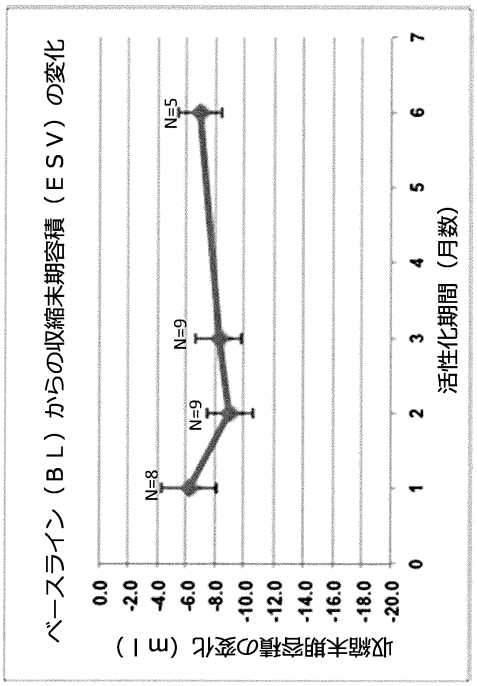


図 1

【図２】

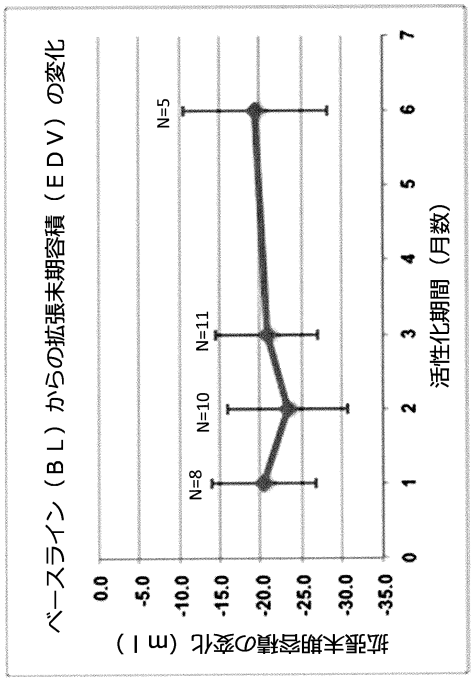


図 2

【図３】

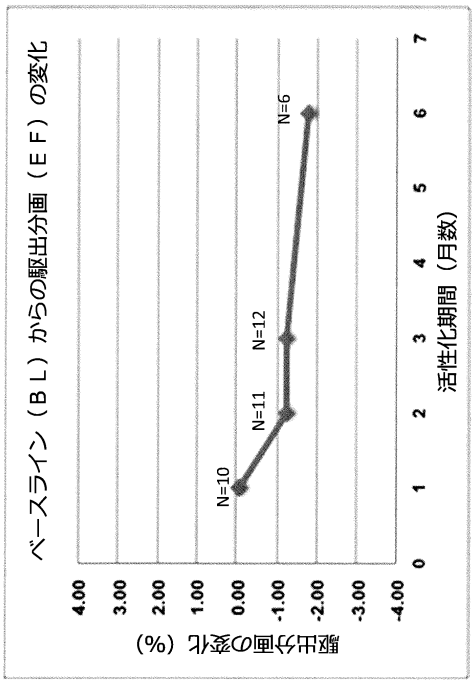


図 3

【図４】

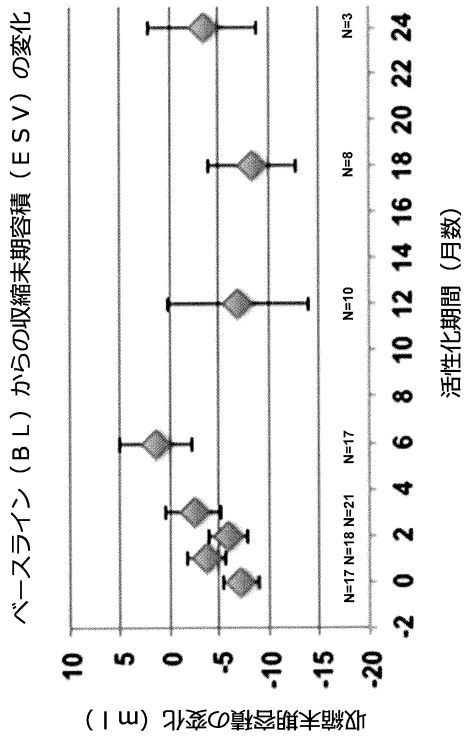


図 4

【図５】

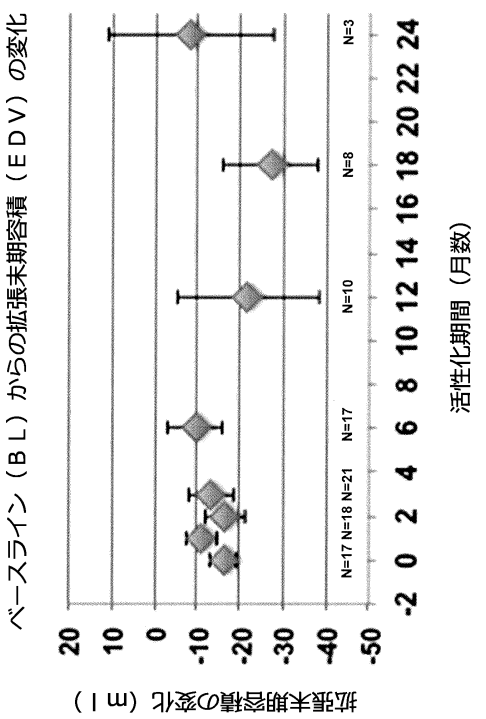


図５

【図６】

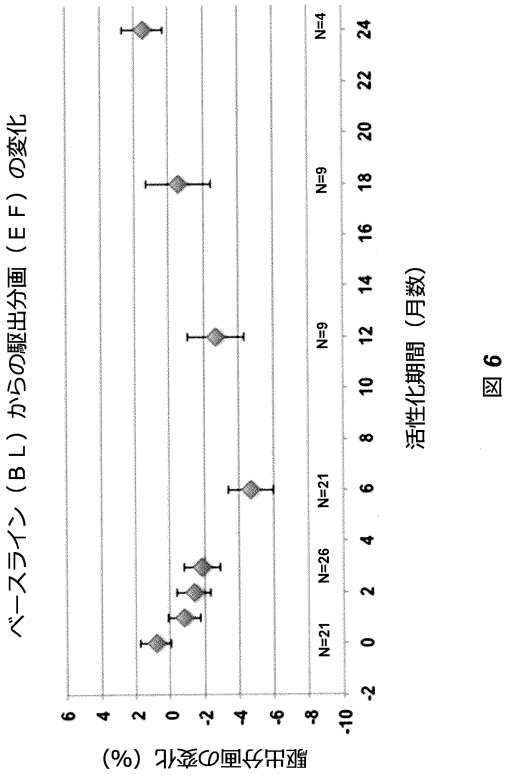


図６

【図７】

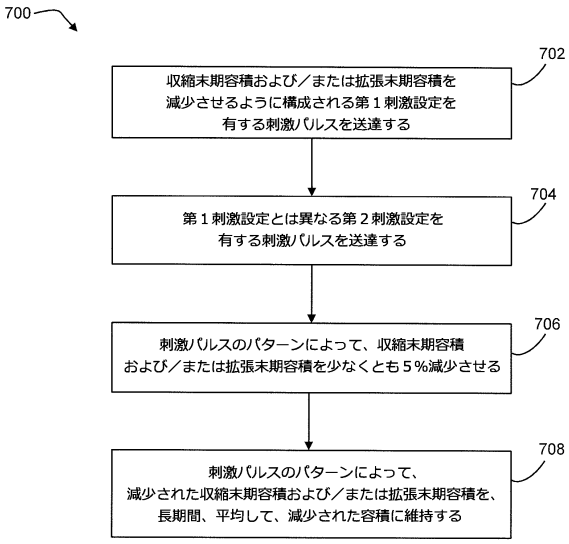


図７

【図８】

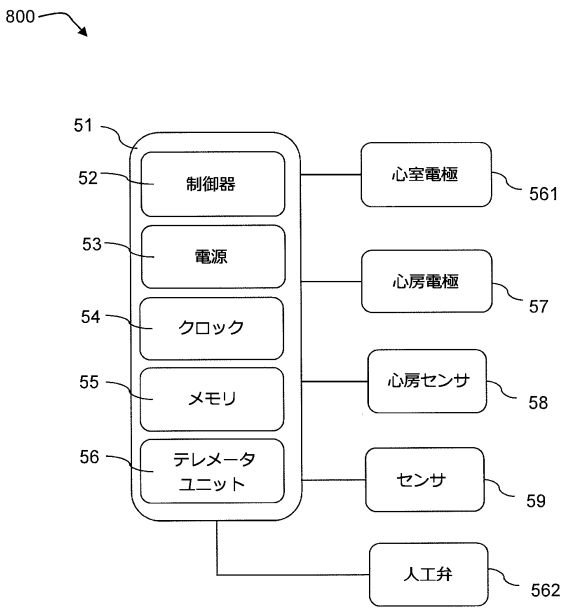


図８

フロントページの続き

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

前置審査

クエア ドライブ １４０，バックビート メディカル，インコーポレイテッド内
(72)発明者 バークホフ，ダニエル
アメリカ合衆国，１８９３８ ペンシルベニア州，ニュー ホープ，ユニオン スクエア ドライブ １４０，バックビート メディカル，インコーポレイテッド内

審査官 安田 昌司

(56)参考文献
国際公開第２０１４／１００４２９（WO，Ａ２）
特表２０１０－５１２８５５（ＪＰ，Ａ）
米国特許第０７３６３０７７（ＵＳ，Ｂ１）
国際公開第２０１５／０９４４０１（WO，Ａ１）
特表２００２－５０５１７２（ＪＰ，Ａ）
特開平０７－１７１２１８（ＪＰ，Ａ）
特表２０１１－５１３０２７（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｎ １／００－ １／３６２