

(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2018-514265

(P2018-514265A)

(43) 公表日 平成30年6月7日(2018. 6. 7)

(51) Int.Cl.
A 6 1 N 1/36 (2006.01)F 1
A 6 1 N 1/36テーマコード (参考)
4 C 0 5 3

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 15 頁)

(21) 出願番号 特願2017-553423 (P2017-553423)
 (86) (22) 出願日 平成28年4月13日 (2016. 4. 13)
 (85) 翻訳文提出日 平成29年12月8日 (2017. 12. 8)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2016/027363
 (87) 国際公開番号 W02016/168357
 (87) 国際公開日 平成28年10月20日 (2016. 10. 20)
 (31) 優先権主張番号 62/146, 802
 (32) 優先日 平成27年4月13日 (2015. 4. 13)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 516271013
 ニューロトロニック アイ・ピー ホールデ
 イング (ジャージー) リミテッド
 英国領ジャージー セント・ヘリア ジェ
 イ・イー1 4エイチ・エイチ グレンヴ
 イル・ストリート ザ・フォーラム ナン
 バー2
 (74) 代理人 100121762
 弁理士 杉山 直人
 (74) 代理人 100126767
 弁理士 白銀 博

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 神経システムのターゲットを捕捉するための治療用電界の発生システムおよび方法

(57) 【要約】

神経変調療法システムは、ターゲットとする神経を経血管的に刺激するために血管内に配置可能な電極サポート上にある神経変調療法の電極を含む。 特定のタイプの神経（交感神経、副交感神経、及び/又は、混合した神経）、血管壁から大きく離れて、あるいは血管壁に近接して位置する神経を捕捉するために、そして、ターゲットとする神経のタイプにとって適切な神経捕捉とするために、カソード表面積、カソードとアノードの間隔、そしてその他のパラメータが選択される。

【選択図】 図 1 A

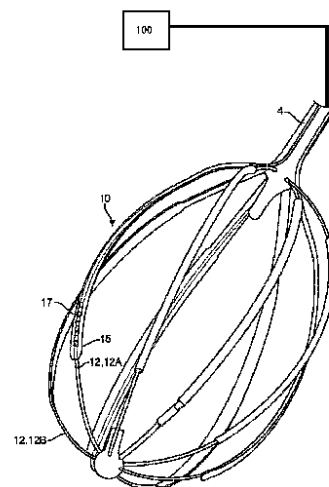


FIG. 1A

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

神経変調療法システムであって、

電極サポート上の複数の神経変調療法の電極であって、当該電極サポートは、複数の電極を血管の内壁に接触させるようにして電極を配置するために血管の中に配置可能であることを特徴とする複数の神経変調療法の電極と、

血管の外側に配置されたターゲットとする神経を捕捉するための電界を発生するための複数の電極の少なくとも 1 つのサブセットをアクチベートさせるように構成した刺激装置とを備え、

当該システムは、アクチベートされた電極が、第 1 のアノード～カソード間分離距離を有するアノードとカソードからなる、離れた距離のモードと、アクチベートされた電極が、第 2 のアノード～カソード間分離距離を有するアノードとカソードからなる、近接した距離のモードを含み、

第 1 の分離距離は第 2 の分離距離よりも大きく、そして

離れた距離のモードにおいては、当該システムは、近接した距離のモードにおいて当該システムが発生する電界よりも広くて深い電界を発生させることを特徴とする神経変調療法システム。

【請求項 2】

請求項 1 に記載された神経変調療法システムであって、前記第 1 の分離距離は 1.5 - 1.5 mm の範囲にあることを特徴とする神経変調療法システム。

【請求項 3】

請求項 1 に記載された神経変調療法システムであって、前記第 1 の分離距離は 2.5 - 1.0 mm の範囲にあることを特徴とする神経変調療法システム。

【請求項 4】

請求項 2 に記載された神経変調療法システムであって、前記カソードは $3\text{ mm}^2 - 1.0\text{ mm}^2$ の範囲の表面積を有することを特徴とする神経変調療法システム。

【請求項 5】

請求項 3 に記載された神経変調療法システムであって、前記カソードは $3\text{ mm}^2 - 1.0\text{ mm}^2$ の範囲の表面積を有することを特徴とする神経変調療法システム。

【請求項 6】

請求項 1 に記載された神経変調療法システムであって、前記刺激装置は、集合的にアノード又はカソードを形成する第 1 の複数の電極をアクチベートするように構成されていることを特徴とする神経変調療法システム。

【請求項 7】

神経変調療法システムであって、

電極サポート上の複数の神経変調療法の電極であって、当該電極サポートは、複数の電極を血管の内壁に接触させるようにして電極を配置するために血管の中に配置可能であることを特徴とする複数の神経変調療法の電極と、

血管の外側に配置されたターゲットとする神経を捕捉するための電界を発生するための複数の電極の少なくとも 1 つのサブセットをアクチベートさせるように構成した刺激装置とを備え、

当該システムは、

副交感神経と交感神経の両方を捕捉するための混合した神経捕捉モードであって、当該混合した神経捕捉モードでは、アクチベートした電極は第 1 のアノード～カソード間分離距離を有するアノードとカソードからなり、アクチベートしたカソード電極は血管壁に接触させて配置した第 1 の組合せ表面積を有することを特徴とする混合した神経捕捉モードと、

独立した神経捕捉モードであって、アクチベートした電極は第 2 のアノード～カソード間分離距離を有するアノードとカソードからなり、アクチベートしたカソード電極は血管壁に接触させて配置した第 2 の組合せ表面積を有し、当該第 1 の分離距離は当該第 2 の分

10

20

30

40

50

離距離よりも大きく、当該第 1 の組合せ表面積は当該第 2 の組合せ表面積よりも大きいことを特徴とする独立した神経捕捉モードと、から成り、

当該混合した神経捕捉モードにおいて、当該システムは、独立した神経捕捉モードにおいて当該システムが発生する電界よりも広くて深い電界を発生させることを特徴とする神経変調療法システム。

【請求項 8】

請求項 7 に記載された神経変調療法システムであって、前記第 1 の分離距離は $1.5 - 1.5 \text{ mm}$ の範囲にあることを特徴とする神経変調療法システム。

【請求項 9】

請求項 7 に記載された神経変調療法システムであって、前記第 1 の分離距離は $2.5 - 1.0 \text{ mm}$ の範囲にあることを特徴とする神経変調療法システム。

【請求項 10】

請求項 8 に記載された神経変調療法システムであって、前記第 1 の組合せ表面積は $3 \text{ mm}^2 - 1.0 \text{ mm}^2$ の範囲にあることを特徴とする神経変調療法システム。

【請求項 11】

請求項 3 に記載された神経変調療法システムであって、前記第 2 の組合せ表面積は $3 \text{ mm}^2 - 1.0 \text{ mm}^2$ の範囲にあることを特徴とする神経変調療法システム。

【請求項 12】

請求項 7 に記載された神経変調療法システムであって、前記刺激装置は、集合的にアノード又はカソードを形成する第 1 の複数の電極をアクチベートするように構成されていることを特徴とする神経変調療法システム。

【請求項 13】

神経変調療法システムであって、

電極サポート上の複数の神経変調療法の電極であって、当該電極サポートは、複数の電極を血管の内壁に接触させるようにして電極を配置するために血管の中に配置可能であることを特徴とする複数の神経変調療法の電極と、

血管の外側に配置されたターゲットとする神経を捕捉するための電界を発生するための複数の電極の少なくとも 1 つのサブセットをアクチベートさせるように構成した刺激装置とを備え、

当該電極はアノードとカソードを含み、血管壁に接触して配置されたカソードの面は、 $3 \text{ mm}^2 - 1.0 \text{ mm}^2$ の範囲の表面積を有することを特徴とする神経変調療法システム。

【請求項 14】

請求項 13 に記載された神経変調療法システムであって、前記面は $5 \text{ mm}^2 - 1.0 \text{ mm}^2$ の範囲にある表面積を有することを特徴とする神経変調療法システム。

【請求項 15】

請求項 13 に記載された神経変調療法システムであって、前記アノードと前記カソードの間のエッジからエッジまでの距離は、 $1.5 - 1.5 \text{ mm}$ の範囲にあることを特徴とする神経変調療法システム。

【請求項 16】

請求項に記載された神経変調療法システムであって、前記アノードと前記カソードの間のエッジからエッジまでの距離は、 $1.5 - 1.5 \text{ mm}$ の範囲にあることを特徴とする神経変調療法システム。

【請求項 17】

神経変調療法システムであって、

電極サポート上の複数の神経変調療法の電極であって、当該電極サポートは、複数の電極を血管の内壁に接触させるようにして電極を配置するために血管の中に配置可能であることを特徴とする複数の神経変調療法の電極と、

血管の外側に配置されたターゲットとする神経を捕捉するための電界を発生するための複数の電極の少なくとも 1 つのサブセットをアクチベートさせるように構成した刺激装置とを備え、

10

20

30

40

50

アノードとカソードの間のエッジからエッジまでの距離は、1.5 mm - 15 mmの範囲にあることを特徴とする神経変調療法システム。

【請求項 18】

神経変調療法システムであって、
神経変調療法の電極を血管の内壁に接触させて血管内に配置するステップと、
血管の外側に配置されたターゲットとする神経を捕捉するために電界を発生させる複数の電極の少なくとも1つのサブセットをアクチベートするステップとから成り、
当該アクチベートするステップは、
第1のアノード～カソード間分離距離を有するアノードとカソードをアクチベートするステップを含む離れた距離のモードと、
第2のアノード～カソード間分離距離を有するアノードとカソードをアクチベートするステップを含む近接した距離のモードと、
の間を選択するステップから成り、
当該第1の分離距離は当該第2の分離距離よりも大きく、そして離れた距離のモードにおいては、当該システムは、近接した距離のモードにおいて当該システムが発生する電界よりも広くて深い電界を発生させることを特徴とする神経変調療法システム。

10

【請求項 19】

神経変調療法システムであって、
神経変調療法の電極を血管の内壁に接触させて血管内に配置するステップと、
血管の外側に配置されたターゲットとする神経を捕捉するために電界を発生させる複数の電極の少なくとも1つのサブセットをアクチベートするステップとから成り、
当該アクチベートするステップは、
副交感神経と交感神経の両方を捕捉するための混合した神経捕捉モードであって、独立した神経捕捉モードでは、アクチベートした電極は第1のアノード～カソード間分離距離を有するアノードとカソードからなり、アクチベートしたカソード電極は血管壁に接触させて配置した第1の組合せ表面積を有することを特徴とする混合した神経捕捉モードと、
独立した神経捕捉モードであって、アクチベートした電極は第2のアノード～カソード間分離距離を有するアノードとカソードからなり、アクチベートしたカソード電極は血管壁に接触させて配置した第2の組合せ表面積を有し、当該第1の分離距離は当該第2の分離距離よりも大きく、当該第1の組合せ表面積は当該第2の組合せ表面積よりも大きいことを特徴とする独立した神経捕捉モードと、
の間を選択するステップから成り、
当該混合した神経捕捉モードにおいて、当該システムは、独立した神経捕捉モードにおいて当該システムが発生する電界よりも広くて深い電界を発生させることを特徴とする神経変調療法システム。

20

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明者：Stephen C. Masson、Michael Cuchiara、Jean Danieder

40

本出願は、2015年4月13日に提出した米国仮出願番号US 62/146,802に基づく優先権の利益を享受するものであり、この出願は、本明細書において引用することにより、本明細書に取り込まれるものである。

【0002】

本出願は、一般的に、電気的なエネルギーを使用して神経システムのターゲットを捕捉するためのシステムおよび方法に関連する。更に詳細には、本出願は、神経システムのターゲットの捕捉を最適化するために発生した電界の特性を最適化するためのシステムおよび方法に関連する。

【背景技術】

50

【 0 0 0 3 】

本明細書の所有者と一緒に研究活動に従事していた組織によって出願されたものである「緊急の神経変調療法のためのシステム及び方法」と題した2012年7月11日出願の同時係属の米国出願番号13/547,031(以下、「'031出願」と呼ぶ)、2015年3月9日出願され本出願の所有者に共有された米国出願番号14/642,699(以下、「'699出願」と呼ぶ)、および2015年8月6日出願の米国出願番号14/820,536(以下、「'536出願」と呼ぶ)では、血管系の近傍に配置した1又は複数の治療エレメント(たとえば、電極又は電極アレイ)を使用し、経血管的に治療上の刺激を神経システムのターゲット(たとえば、副交感神経及び/又は交感神経系心臓神経)に対して与えることによって、緊急の病院治療装置における血流動態の制御のために、あるいはその他の目的のために使用することができるシステムについて記載されている。

10

【 0 0 0 4 】

'031出願に記載されたいくつかの方法を含む、ある種の経血管的な神経捕捉の方法においては、血管の外側にある副交感神経及び/又は交感神経系心臓神経を捕捉するために、血管内に配置された治療エレメントを使用し、治療が施される。'699出願に記載されたいくつかの方法を含む、別の経血管的な神経捕捉の方法においては、異なった血管内に配置された複数の治療エレメントを使用して治療を施すようにしても良い。例えば、第1の血管の外側にある第1の神経システムのターゲットを捕捉するために1つの治療エレメントを第1の血管内に配置し、そして第2の血管の外側にある第2の神経システムのターゲットを捕捉するために別の治療エレメントを異なった第2の血管内に配置するようにしても良い。

20

【 0 0 0 5 】

このような治療に使用される神経変調療法システムには、患者の体外に配置される外部パルス発生器/刺激装置を含むようにしても良い。治療エレメントは、外部パルス発生器に接続された1又は複数の経皮的なカテーテルによって搬送するようにしても良い。別の実施例では、埋め込み可能な刺激装置を代わりに使用するようにしても良く、この場合、治療エレメントを埋め込み可能な刺激装置/パルス発生装置に電気的に接続されたりリード上に配置するようにしても良い。刺激装置/パルス発生装置は、ターゲットとする神経線維を経血管的に捕捉するために、治療エレメントにエネルギーを付与するようになっている。

30

【 0 0 0 6 】

2015年8月6日出願された共有の出願番号WO2016/022867には、電極システムの1又は複数の電極ペアに通電することにより、血管系の外側に配置された神経を経血管的に刺激するために使用されるタイプの電極システムに使用するための種々の特徴点が記載されている。

【 0 0 0 7 】

ここで参照した出願は、本明細書に取り込まれるものである。本出願には、ターゲットとする神経に対して最適な治療を施すのに役立つシステムおよび方法が記載されている。参照出願は、数時間または数日間の短い期間の使用を前提にした緊急のシステムに使用されるカテーテル上の電極を対象としたものであるが、長期間の処置のために常在的に埋め込まれたリード上に電極を配置するような改良が期待される。したがって、記載された実施例の各々において、「カテーテル」という用語は「埋め込み可能なリード」という用語に置き換えることができるため、ここでは「カテーテル」という用語を便宜上使用しているのであって、限定的な意味を意図して使用しているものではない。

40

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 0 8 】

【 図 1 A 】 図 1 A は、典型的なカテーテルシステムを示したものである。

【 図 1 B 】 図 1 B は、図 1 A に示すシステムの電極サポートの改良型バージョンを示したものである。

50

【図 2】図 2 は、左腕頭静脈（L B C V）および上大静脈（R B C V）内にある治療エレメントと共に配置された代替システムの電極サポートを図式的に示したものである。

【図 3】図 3 は、左腕頭静脈（L B C V）および上大静脈（R B C V）内に配置された治療エレメントを備えた別のカテーテルシステムを図式的に示したものである。

【図 4】図 4 は、左腕頭静脈内に配置された治療エレメントを備えた別のカテーテルシステムを図式的に示したものである。

【図 5 A - 5 B】図 5 A および 5 B は、腕頭三角（B C T r）にあるターゲットとする神経を捕捉する電界を作り出すために、一方の血管内にあるアノードと第 2 の血管内にあるカソードを使用した状態を示したものである。

【図 6 - 7】図 6 および 7 は、特定の電極アレイの特徴のいくつかを取り入れたシステムの電界モデルをグラフ的に描いたものである。

【図 8】図 8 は、電極の数、電極の面積、および 2 方向における電極の間隔を含む電極アレイの特徴を描いたものである。

【図 9 (a) - 9 (f)】図 9 (a) - 9 (f) の各々は、8 つの電極のアレイを示したものであって、刺激用の電界を作り出すためのカソードとアノードとして選択的に使用する電極のサブセットの例を示している。

【図 10 A - 10 B】図 10 A は部分的に切断した血管の側面図を示したものであり、図 10 B はその血管の断面図を示したものである。これらの図の各々は、電極搬送部材のストラットが血管壁に C R M リードの反対側の面が接触するように、電極搬送部材が位置決めされている状態を示している。

【発明の概要】

【0009】

図 1 A を参照すると、ここで説明する特徴点を取り入れたシステムでは、カテーテルと共に、パルス発生器 / 刺激装置 100 を備えている。このカテーテルは、参照した出願にも記載されているように 1 又は複数の電極を担持する電極サポート 10 を含んでいる。

各電極サポートは、ターゲットとする血管内に配置可能であり、電極を血管壁に接触させて設置するために展開可能になっている。パルス発生器 / 刺激装置 100 は、改良された実施例では埋め込み可能な刺激装置を使用することができ、この場合にはここで説明する経皮的カテーテルシステムはリードに置き換えることができるものであるが、患者の体外に配置される外部装置としてもよい。電極（あるいは選択された電極）に通電するために刺激装置を使用すると、血管の外側に配置された神経ターゲットを捕捉するように血管壁を越えて広がる電界が生成される。血液プールへの電気伝導を最小化するように電極は絶縁されている。電極は双極又は単極形式で動作するようにしても良い。

【0010】

1 つの典型的な電極サポート 10（「電極搬送部材」とも呼ぶ）を図 1 A に示す。この電極サポートは例として示すものであり、ここで開示するコンセプトは異なった形態を有する電極サポートと連結して使用するようにしても良いということについて認識しておく必要がある。電極サポート 10 はカテーテル部材 14 の先端部分に配置されている。

電極搬送部材 10 は複数のストラット 12 を含んでいる。ストラットの 1 つ又は複数は、1 つ又は複数の電極 17 を担持している。電極サポート 10 は、電極が血管壁に接触するようにバイアスがかかるように設計されている。電極 17 は種々の方法によりストラット 12 によって担持されている。

【0011】

例えば、電極は、1 つの又は複数のストラット上に取り付けられた基材 15 に取り付けたり、あるいはその基材 15 上に形成するようにしても良い。あるいは、ストラットが電極を含むフレックス回路であったり、電極がストラット上に直接形成され、あるいはストラット上に直接蒸着されていても良い。ストラット 12 を形成する材料は、血管壁に対して表面（および電極）を円周上外側に向けた状態にバイアスをかけるのに役立つ形状設定や形状記憶特性を有するものであっても良い。ストラット 12 や基材 15 では、電極のアクティブな面（血管壁に対向するように設定された面）を露出させる一方、血液プ

10

20

30

40

50

ールの中へ刺激エネルギーが失われてしまうのを防止するために電極の残りの面を絶縁する材料またはコーティングを利用しても良い。ある実施例では、ストラット12あるいは基材は、高分子材料（シリコン、ポリウレタン、ポリイミド、およびコポリマーを含む）またはプラスチックのような絶縁基材によって成形するようにしても良い。

【0012】

減法的製造プロセス（機械加工やレーザ加工を利用した機械的な除去加工など）、付加的なプロセス（レーザ焼結、蒸着プロセス、導体によるオーバーモルディングプロセスなど）、あるいは組み合わせプロセス（付加的なメッキによるプリント回路技術など）を含む、種々の製造技術を活用して、電極をストラットまたは基材の上に構築することができる。ある実施例では、ストラットおよび電極は、フレックス回路またはプリント回路エレメントであっても良い。図1Aでは、1本のストラット上にある電極は単一の列をなし、長手方向に配列されていることを示している。図1Bでは、ストラット上の電極は、複数の行と列を有するようにして配置されていることを示している。いずれの場合においても、電極はサポートの複数のストラット上に担持されるようになっている。後述する実施例同様、これらの実施例は、双極形式用として構成されており、電極のいくつかはカソードとして機能し、残りの電極はアノードとして機能するようになっている。これらは、図2-5Bに示す形態に関連して説明するように、カテーテルシャフト上に取り付けられたアノード102を取り入れることによって、単極形式用として構成することもできる。

【0013】

複数の血管内に電極を配置するのに適した、電極サポートの別の形態を図2-5Bに示す。これらの実施例の詳細、および電極配置と神経捕捉のための別の望ましい領域の詳細や、図示した解剖学的領域の詳細については、'699出願に説明されており、これを参照することにより本明細書に取り入れられる。

これらの形態は、双極形式用に適したものであるが、添付する図の実施例では、電極サポート（例えば、カテーテルのシャフト上、あるいはサポートが取り付けられているリード）上に不閉電極102を含むように改良されており、電極が単極形式として使用されるようになっている。これらの実施例では、不閉電極が使用中血液プールの中に配置されるように、不閉電極はカテーテルシャフト上に示されている。これらの実施例では、血液プール中の電極はアノードとして使用され、血管壁に対向して配置された電極はカソードとして使用され、あるいはその逆として使用される。その他の種々の形態も、カテーテル、電極サポート、および電極として使用することができ、そして、'699出願に記載された形態は説明の目的のために示すものである。

【0014】

ここで説明したものは、好ましい特性を有する電界を作り出すために神経変調療法システムに取り入れることができる特徴点である。本明細書において、ターゲットとする神経を捕捉する電氣的な特性を持った電界の部分を「捕捉部分」と呼ぶことにする。1つ又は複数の特徴点を使用して達成することができる好ましい特性には、捕捉部分の深さ（「捕捉深さ」と呼ぶ）および捕捉部分の幅（「捕捉幅」と呼ぶ）などの、捕捉部分の寸法的特性が含まれる。捕捉深さ及び/又は捕捉幅に関係するのは、「神経捕捉の選択性」、あるいは神経ターゲットの領域外に広がる捕捉部分の量を最小化しながら神経ターゲットの領域内に捕捉部分を生じさせる能力である。その他の好ましい特性は、太い直径の神経を捕捉することなく細い直径の神経を選択的に捕捉する能力（「細い神経の選択性」）、あるいは、細い直径の神経を捕捉することなく太い直径の神経を選択的に捕捉する能力（「太い神経の選択性」）である。更に別の好ましい特性は、患者の、あるいは患者の血管系の生理学的センサからのフィードバックを利用して決定される生理学的なレスポンスの大きさである。生理学的レスポンスの決定は、検知した値、あるいは中心静脈圧（CVP）、肺毛細血管楔入圧（PCWP）、心係数、心拍出量、血管抵抗の導出、心拍数、血圧（動脈内）のような派生した患者のパラメータに基づく。

【0015】

図6および7は、特定の特徴のいくつかを取り入れたシステムのための電界モデルを示したものである。これらの図では、電極は血管（断面として図示されている）壁の内側に接触して描かれており、血管の内側に配置されている。これらの図では、白色の領域は、深さ（垂直方向）と幅（水平方向）のマーカーとして機能している。好ましい電界特性を達成するために使用することができる神経変調療法システムの特徴には、以下のものが含まれる。

【0016】

・電極のサイズ： 血管壁に接触するカソード電極の活性な面の表面積

アノードは、同一のサイズとしても良いし、単極の場合の形態のように、異なったサイズとしても良い。一般に、より大きい電極サイズの場合、より大きい捕捉深さ、より大きい捕捉幅、低減された神経捕捉の選択性、および他の同一の条件下で使用されるより小さいサイズの電極に較べて同等な大きさの生理学的レスポンスを有する電界を生み出す。

図7は、1mm×1mmの大きさの活性な面を持つ電極の電界モデルを示したものである。

より大きな表面積を持つ電極による電界モデルでは、垂直方向（深さ）および水平方向（幅）の両方が大きい白色の領域を示すようになる。小さな、および大きな神経捕捉の選択性は、電極サイズの差によってインパクトを受ける。参照された出願に記載されたタイプの治療的応用において、適切な電極サイズの範囲は、約0.5mm² - 10mm²であり、好ましくは3mm² - 10mm²の範囲であり、更に好ましくは5mm² - 10mm²の範囲である。ここで注意すべきことは、電極は種々の形状をとることができ、四角形、正方形、その他の多角形、円形、楕円形等であっても良い。

【0017】

・電極の間隔、あるいは間隔の距離： 活性な電極間のエッジからエッジまでの間隔

特に、これは双極形態における反対極性の活性（アクティブ）な電極間隔、または単極形態における活性なかつ異なった電極間隔に関係する。図6において、左の電界モデルは、1mmの電極間隔の双極形態で使用した状態をシュミレートしたものであり、中央の電界モデルは、13mmの電極間隔の双極形態で使用した状態をシュミレートしたものである。図に示すように、電極間隔を増大させることにより、幅が広く、深さの深い電界が作り出されている。図に示すように、血液プール内に配置された別の電極を持った単極配置では、顕著に幅が広く、深さの深い電界が作り出されている。このように電極間隔が大きくなっていくことにより、電界の選択性は低減していく。更に、より小さな電極間隔をもって配置された電極を使用して生成される電界は、より細い直径の神経を選択的に捕捉するようになるのに対して、より大きな電極間隔をもって配置された電極を使用して生成される電界は、より太い直径の神経を選択的に捕捉するようになる。ここで、副交感神経及び/又は心臓交感神経は、前述した参照出願において記載されているタイプの治療におけるターゲットとされている神経であり、副交感神経線維は太い神経として考えられており、心臓交感神経線維は細い神経として考えられている。かかる治療的応用における電極間隔の適切な範囲は約0.5mm - 10mm、あるいは0.05mm - 15mmである。電極間隔の幅広い配置は、電極表面積が大きい場合に特に有益である（例えば、表面積が3mm² - 10mm²の範囲にある電極）。そのようなサイズの範囲にある電極において、適切な幅広の電極間隔は、1.5mm - 15mmの範囲、更に好ましくは、2.25mm - 10mmの範囲にある。ここで、電極サポートの設計、あるいは血管の直径の変動の結果の何れかに起因して、多くの場合には、電極間隔は一定にはならない、ということに注意が必要である。

【0018】

・刺激波形は、平衡または不平衡な2相波形が使用されているが、生理学的レスポンスの大きさにインパクトを与える。他の全てのパラメータが同一である時には、特に、平衡2相波形は、不平衡2相波形の場合よりも大きな生理学的レスポンスを引き起こす。

【0019】

・電氣的なパラメータ： 電流の振幅とパルスの幅

これらは、捕捉深さ、捕捉幅、および神経捕捉の選択性を変えるために変化させること

ができる。一例として、出力電流を増加させると捕捉深さが増加する。

【0020】

ここで開示したパラメータを、ターゲットとする神経のいくつかのタイプに対して選択することができる。更に、大きな電極間隔を有する大きな表面積の電極は、「混合した神経」を捕捉するために使用することができるのに対し、小さい電極間隔を有する小さい表面積の電極は、「独立した神経」（副交感神経または交感神経のいずれか）を捕捉するために使用することができる。ここで、「混合した神経」との文言は、副交感神経と交感神経によって形成される共通の神経体を意味するものであって、この神経体は、心臓神経叢に向かって伸びた通路であり、特定の領域の中に独立した副交感神経と交感神経が共存したものである。

10

【0021】

小さい電極で小さい電極間隔を有するものは、大きい電極で大きい電極間隔を有するものを使用して達成することができる捕捉に比べて、捕捉の選択性を増大させるために使用することができる。このことは、一方のタイプの神経を、他方のタイプの神経に対して選択的に捕捉するために、互いに近接して通っている副交感神経と交感神経を識別することができる能力を意味するものである。このことは、特に、異なったタイプの神経が一緒になっている、心臓神経叢の領域、あるいはその近辺では真実である。

【0022】

図8は、電極アレイによって達成できるバリエーションについて図式的に示したものである。この図においては、電極の2つの列が示されている。電極サポートがストラットを含む場合（例えば、図1Aと1Bに示す実施例のように）、図1Aに示すように、各列は異なったストラット上の長手方向に伸びて配置しても良いし、あるいは図1Bに示すように同じストラット上に配置しても良い。電界の望ましい特性に依存して選択されるパラメータには、電極面積（正方形または長方形の電極の場合には、これは長さ $X \times$ 幅 Y である）、電極間の横方向間隔 Z 、電極間の長手方向間隔 D 、および列の中にある電極の数 N が含まれる。ある実施例では、電極アレイは、長手方向は血管の血流の方向にほぼ平行になるように設定されている。好ましい形態においては、2-16のアクティブな電極からなる電極アレイを備えている。電極の列が別のストラット上に形成されている場合には、電極間の横方向間隔 Z はストラットの円周上の間隔に関係する関数として表される。このような配列では、上述した範囲における間隔のように、比較的に広い電極間隔となり、そしてその他の医療用デバイス、瘢痕、静脈弁等のような血管内における障害物の周りに電極を配置することが容易になる、という点に注目する必要がある。図10Aおよび10Bは、血管の中を通過して伸びる心調律管理（CRM）用のリードLの反対側に配置された電極搬送ストラットを示したものである。

20

30

【0023】

電極のサイズおよび間隔に係る特徴は、望ましい特性を達成するために必要なサイズと間隔を有する電極を物理的に構築することにより達成することができるし、あるいは、刺激装置100のプログラミングを通じてその特徴を達成するようにしても良い。例えば、そのようなサイズの電極によって達成できる電界特性が望まれる場合には、システムが一つの電極（例えば、 $1\text{ mm} \times 1\text{ mm}$ またはその他のサイズの電極）に通電するようにプログラムしても良い（例えば、図9(a)および9(b)参照のこと。そこでは、アノードとして1つの電極が使用され、他の1つの電極はカソードとして使用され、残りの電極は起動されない状態として残されている）。図1(a)に示すように、アクティブな電極は互いに横方向に（同じ、又は別のストラット上に）配置するようにしても良いし、あるいはより大きな間隔をとるために図1(b)に示すように対角線上に配置するようにしても良い。それらは、また長手方向に隣接するようにしても良い（図示していないが、図1Aにおいて見える電極のうちの2つのものがアクティブな電極であると考え）。大きな表面積の電極によって達成することができる電界の特性が必要な場合には、これらの電極の集合体に同時に通電して、それらがあたかも1つの電極として機能するようにシステムをプログラミングしても良い。

40

50

【 0 0 2 4 】

例えば、図 9 (e) および 9 (f) では、一対の横方向に配置された電極は、アノードを形成し、そして別の一対の横方向に配置された電極はカソードを形成する。また、図 9 (c) では、3 つのアクティブな電極がカソードを形成し別の 3 つがアノードを形成している。

図 9 (d) に示すように、あるケースでは、アノードを形成するためにアクチベート（活性化）された電極の数を、カソードを形成するためにアクチベート（活性化）された電極の数よりも多くしたり、あるいは少なくしても良い。ここで、1 つのカソードとして機能させるために一緒に起動される、物理的な電極の集合体に関して使用される場合における「表面積」との用語は、カソードとして機能するアクティブな電極の結合した表面積を意味するものである。例えば、図 9 (d) では、3 つの黒色の物理的な電極を同時にアクチベートすることにより形成される仮想の電極の表面積は、3 つの黒色の物理的な電極の表面積の合計である。ここで、仮想の電極は、共通の部材上（例えば、図示された電極サポートの同じストラット上）、あるいは別の部材上（例えば、図示された電極サポートの別のストラット上）で担持される物理的な電極を同時にアクチベートすることにより形成するようにしても良い。

10

【 0 0 2 5 】

同様に、電極を、電界を望ましい特性にする間隔にして物理的に配置するようにして、カテーテルを構成するようにしても良いし、あるいは、好ましい間隔で配置されたより大きなアレイの中の電極ペアに選択的に通電するために（例えば、4 つの電極の縦に伸びたアレイにおいて、より近い間隔が必要な場合には、第 1 と第 2 の電極に通電し、より大きな間隔が必要な場合には、第 1 と第 4 の電極に通電するように）システムにプログラムを組み込んでおいても良い。ふたたび、図 9 (d) を参照すると、この実施例において「電極の間隔」は、左側のアクティブな電極（3 つの黒色の物理的な電極によって形成される）電極のエッジと右側のアクティブな電極（ハッチングされた物理的な電極）のエッジとの間の最短距離を計測することにより決定される。

20

【 0 0 2 6 】

図 9 (a) - (f) に示すアレイでは、個々の物理的な電極は、等しいサイズと等しい間隔を有するように物理的に構成されているが、別のアレイでは、異なった特性を持つ一つ以上の領域を備えるようにしても良いということに留意すべきである。例えば、第 1 の領域では、第 1 の表面積及び / 又は第 1 の電極間隔の距離を有する電極を備え、第 2 の領域では、第 2 の表面積及び / 又は第 2 の電極間隔の距離を有する電極を備え、第 2 の領域において使用されている表面積及び / 又は電極間隔のいずれか一方又は両方が、第 2 の領域において使用されているそれとは異なる。

30

【 0 0 2 7 】

かかるシステムを使用する方法は、ターゲットとする神経を捕捉するための最適なカテーテル配置を確認するために実行されるマッピング手順を支援するために使用することができる。例えば、捕捉されることにより望ましい生理的な応答を生じさせる神経が、カテーテル上の電極によって生成された電界の捕捉部分の中にあるかどうかということを見つけ出すために、広い電界を生成して好ましい生理的な応答を探すことにより、上述したリストアップしたある特性を、カテーテルの位置決めおよびマッピング手順に使用するようにしても良い。もし、現在の位置にあるカテーテルによって、望ましい生理的な応答が生じなければ、カテーテルは再配置される。もし、望ましい生理的な応答が生じるようであれば、カテーテルの位置は維持され、マッピングのために使用されたのと同じ特性を用いて治療が施される。あるいは、ターゲットとする神経に対する治療の選択性を増すために、または治療のために直径の大きい神経又は直径の小さい神経を優先的に選択するために、又は生理学的応答を変調するために、電界を狭くするように特性を変更する。

40

【 0 0 2 8 】

別の例として、現在のカテーテルの位置にある電極を使用して、「電界近くの」あるいは「近接した」神経（血管壁から 1 mm も離れていないような、血管壁に近接した神経）を捕捉することができるかどうかを決定するために、第 1 のマッピングステップでは、広く

50

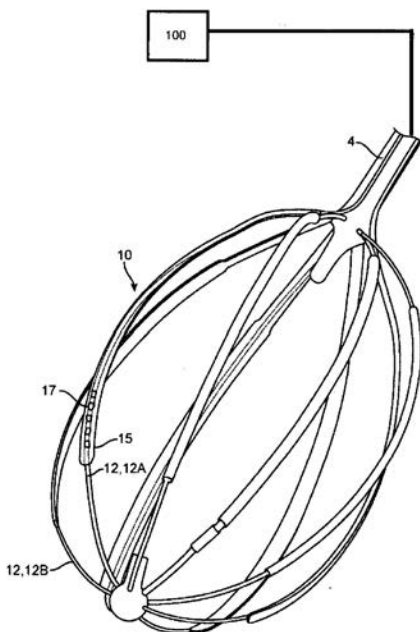
浅い電界を生成するようにしてもよい。そして、「電界から離れた」あるいは「離れた」神経（血管壁から1mm以上離れたような、血管壁から遠くにある神経）をそのカテーテルの場所から捕捉することができるかどうかを決定するために、第2のマッピングステップでは、深く幅広い電界を生成するようにしてもよい。

【0029】

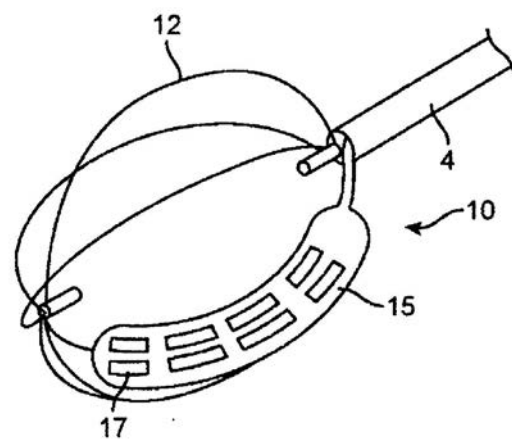
もし、現在の位置にあるカテーテルで、望ましい生理的な応答が得られないような場合には、カテーテルは再配置される。もし、近距離または遠距離の刺激を使用して望ましい生理的な応答が得られる場合には、カテーテルの位置は維持され、生理的な応答を生じさせるような刺激によって、治療が施される。この治療は、近接した距離にある神経を捕捉するために、広くて浅い電界を施すか、又は離れた神経を捕捉するために、深くて幅広い電界を施すかのいずれかにすることができる。あるいは、（各モードに対して、電流、表面積、および間隔を変えることによって）、近接した距離にある神経を捕捉するための広く／浅いモードと、離れた神経を捕捉するための深くて／幅広いモードとによる負荷サイクルを交互に行なうものとすることもできる。

10

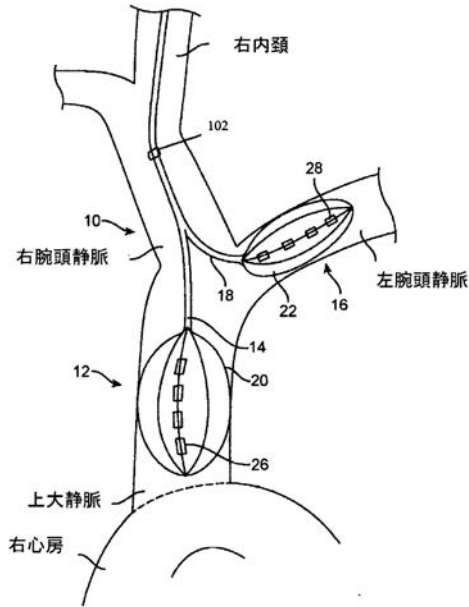
【図1A】



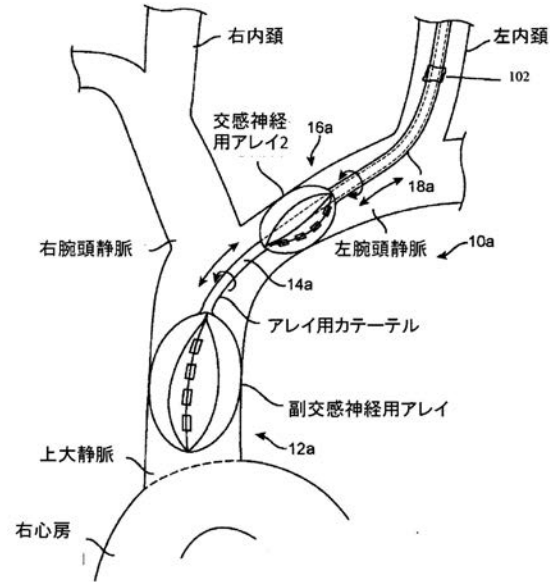
【図1B】



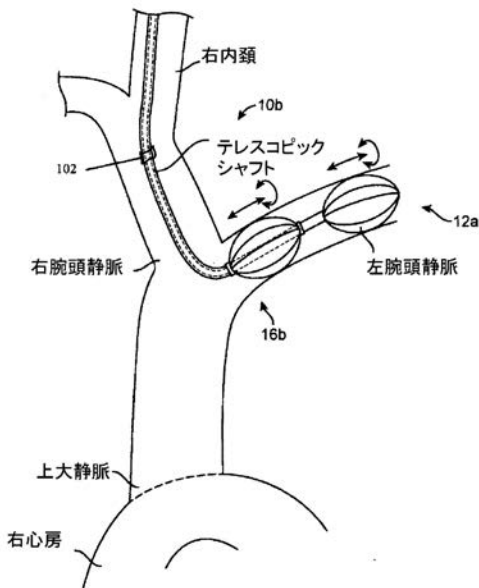
【図 2】



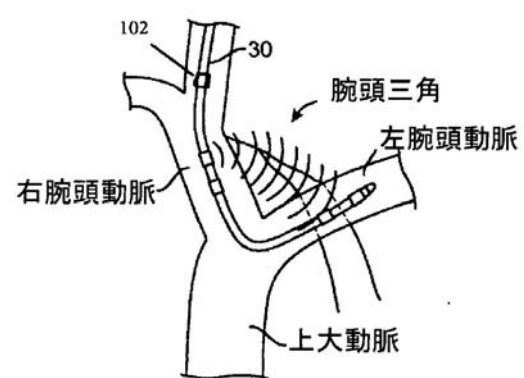
【図 3】



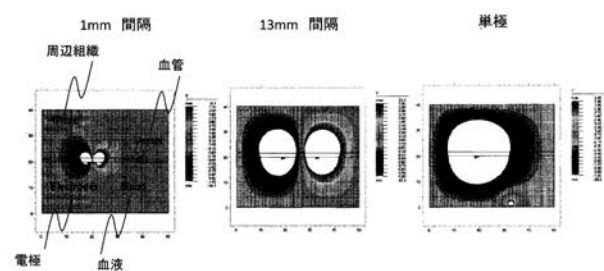
【図 4】



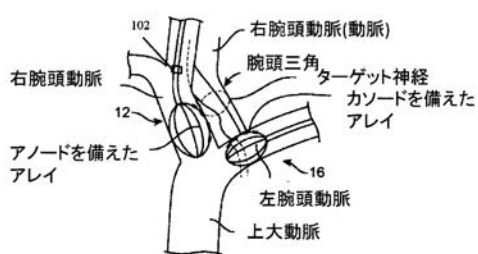
【図 5 B】



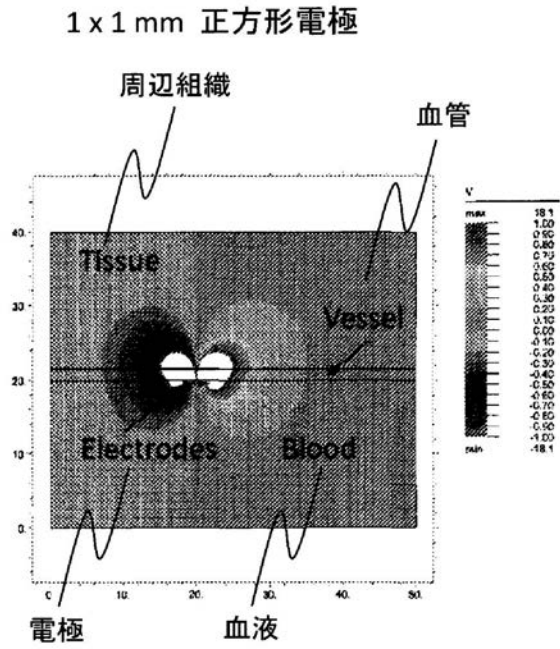
【図 6】



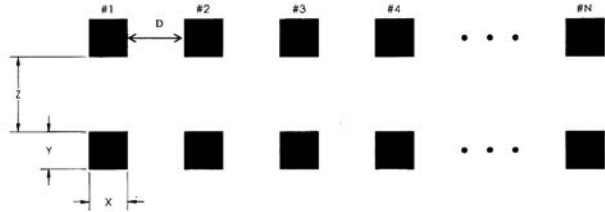
【図 5 A】



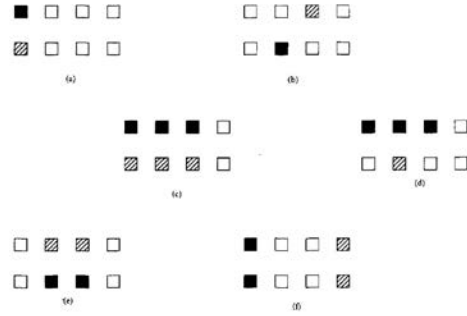
【図 7】



【図 8】

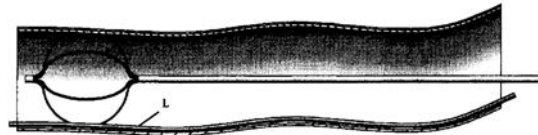


【図 9】

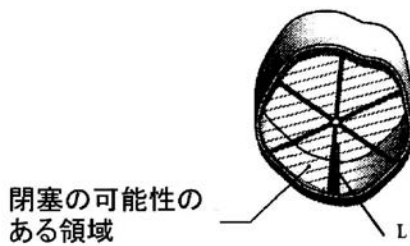


注. 図中の白抜きは、未通電を表す
 図中の黒色は、アノード又はカソードを表す
 図中の斜めハッチングは、アノード又はカソードを表す

【図 10 A】



【図 10 B】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 16/27363
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61N 1/36 (2016.01) CPC - A61N 1/36; A61N 1/05; A61N 1/0551 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) IPC(8) - A61N 1/36 (2016.01) CPC - A61N 1/36; A61N 1/05; A61N 1/0551 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched (UPC) 607/1; (CPC) A61N 1/36*, A61N 2001/36* (Search term limited; see below) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWest (PGPB, USPT, EPAB, JPAB); Google; PatBase (All); Search Terms: Nerve, neuro, neurostimulation, stimulation, catheter, transvascular, vascular, Intervascular, Intravascular, electrode, intima, wall, against, expand*, inflat*, vessel, artery, vein, lumen, luminal, spacing, distance, separation, electrodes, field, depth, width		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2014/0228739 A1 (DEEM et al.) 14 August 2014 (14.08.2014) Entire document, especially Abstract, para[0034], para[0048], para[0081]- para[0088], para[0137]- para[0138] and FIGS. 3-5, 10, 14.	1-12, 18-19
X	US 2013/0131743 A1 (YAMASAKI et al.) 23 May 2013 (23.05.2013) Entire document, especially Abstract, para[0035], para[0038]- para[0040], para[0043]- para[0044] and FIGS. 2-3.	13-17
A	US 2015/0012070 A1 (HOFFER) 08 January 2015 (08.01.2015) Entire document.	1-19
A	US 2012/0071936 A1 (PIANCA et al.) 22 March 2012 (22.03.2012) Entire document.	1-19
A	US 2011/0040547 A1 (GERBER et al.) 17 February 2011 (17.02.2011) Entire document.	1-19
A	US 2010/0228310 A1 (SHUROS et al.) 09 September 2010 (09.09.2010) Entire document.	1-19
A	US 2013/0085545 A1 (MASHAICH) 04 April 2013 (04.04.2013) Entire document.	1-19
A	US 2015/0045810 A1 (HOFFER et al.) 12 February 2015 (12.02.2015) Entire document.	1-19
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐		
* 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 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 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 13 June 2016 (13.06.2016)		Date of mailing of the international search report 15 JUL 2016
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. 571-273-8300		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, 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, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, 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, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72)発明者 マッソン、スティーブ・シー

アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 2 7 7 0 3 ダーハム スイート 2 1 0 スターラップ
・クリーク・ドライブ 4 0 2 1

(72)発明者 クチアラ、マイケル

アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 2 7 7 0 3 ダーハム スイート 2 1 0 スターラップ
・クリーク・ドライブ 4 0 2 1

(72)発明者 ダルニーデル、ジーン

アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 2 7 7 0 3 ダーハム スイート 2 1 0 スターラップ
・クリーク・ドライブ 4 0 2 1

Fターム(参考) 4C053 BB12 BB23 JJ03 JJ05 JJ13 JJ21 JJ40