

(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2015-504770

(P2015-504770A)

(43) 公表日 平成27年2月16日(2015.2.16)

(51) Int.Cl.

A 6 1 N 1/372 (2006.01)

F 1

A 6 1 N 1/372

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 39 頁)

(21) 出願番号	特願2014-554972 (P2014-554972)
(86) (22) 出願日	平成25年1月30日 (2013.1.30)
(85) 翻訳文提出日	平成26年9月22日 (2014.9.22)
(86) 國際出願番号	PCT/US2013/023912
(87) 國際公開番号	W02013/116377
(87) 國際公開日	平成25年8月8日 (2013.8.8)
(31) 優先権主張番号	61/592,515
(32) 優先日	平成24年1月30日 (2012.1.30)
(33) 優先権主張国	米国(US)
(31) 優先権主張番号	61/592,520
(32) 優先日	平成24年1月30日 (2012.1.30)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(71) 出願人	514191759 ユニバーシティー オブ アイオワ リサ ーチ ファンデーション アメリカ合衆国 アイオワ州 アイオワ シティ ユニバーシティー キャピトル センター 2660 アイオワ センター ^ズ フォー エンタープライズ
(74) 代理人	100102978 弁理士 清水 初志
(74) 代理人	100102118 弁理士 春名 雅夫
(74) 代理人	100160923 弁理士 山口 裕幸
(74) 代理人	100119507 弁理士 刑部 俊

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】背痛を治療するために電極アレイを脊髄に固定するシステム

(57) 【要約】

本発明は、背痛を治療する目的で脊髄に直接移植するための装置を提供する。電極が、電気刺激および疼痛緩和の供給源として、脊髄に直接一致する基材上に設置される。電極アレイは、脊髄の外側にあるが移植部位の近くにある解剖学的構造に固着されたばねまたは支持構造によって、脊髄表面の選択された位置に維持される。適切な固着構造には椎骨および硬膜が含まれる。このように固定された状態で、支持構造は、脊髄に対する電極アレイの適度な圧力を、電気的な接触は持続させるが損傷または炎症を最小限にするように維持する。前記装置は、電極アレイが所定の位置に留まるように、脊髄の横方向への動きと尾側-吻側への動きの両方に対処し、かつそれらの動きを和らげることができる。

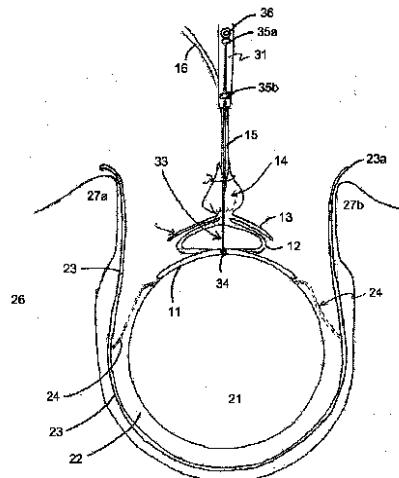


FIG. 1A

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

(a) 電極が脊髄と直接接触するように、対象における脊髄の領域に一致すべく構成された電極アレイ；および

(b) 脊髄の外側にある解剖学的構造に固定されるように構成され、かつ脊髄表面でのアレイの電極の接触を維持するようにアレイを脊髄に向けて付勢すべく構成された、支持構造

を備える、対象の脊髄を刺激するための埋め込み型装置。

【請求項 2】

支持構造が、脊柱管内から脊髄に向けてアレイを付勢する1つまたは複数の可撓性ループを備える、請求項1に記載の装置。 10

【請求項 3】

支持構造が、硬膜に固定されるように構成されている、請求項1または請求項2に記載の装置。

【請求項 4】

支持構造が、硬膜の左縁に向けて横方向へと延在しかつ該左縁と係合する第1の可撓性部材と、硬膜の右縁に向けて横方向へと延在しかつ該右縁と係合する第2の可撓性部材とを備える、前記請求項のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 5】

第1の可撓性部材が左歯状韌帯とさらに係合し、かつ第2の可撓性部材が右歯状韌帯と係合する、請求項4に記載の装置。 20

【請求項 6】

支持構造が、硬膜の外側で固定されるように構成されている、前記請求項のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 7】

支持構造が、対象の椎骨に固定されるように構成されている、請求項6に記載の装置。

【請求項 8】

支持構造が、椎弓板を架橋するストラップに固定されるように構成されている、請求項7に記載の装置。

【請求項 9】

支持構造が、

対象への装置の移植中にアクセス部位においてまたはその近くにおいて硬膜と係合するように構成されており、それによってアクセス部位を密封する、カフを備える、前記請求項のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 10】

脊髄を刺激すべく硬膜の外側から電力を供給するための、並べられた電極からカフの中を通る1つまたは複数の電気リード線

をさらに備える、請求項9に記載の装置。

【請求項 11】

(a) 脊髄と接触するように構成された電極アレイ；

(b) 硬膜内で脊髄が動いている間、アレイの電極を付勢して脊髄と接触させるように構成された、変形可能な支持構造；

(c) 支持構造から硬膜を通って出るように構成された1つまたは複数の接続部材；および

(d) 接続部材を対象の椎骨に固定するように構成されたアタッチメント部分を備える、対象の脊髄を刺激するための埋め込み型装置。 40

【請求項 12】

(a) 脊髄と接触するように構成された電極アレイ；

(b) 硬膜内で脊髄が動いている間、アレイの電極を付勢して脊髄と接触させるように構成された、変形可能な支持構造；

(c) 支持構造から硬膜を通って出るように構成された1つまたは複数の接続部材；および

50

50

(d) 接続部材を対象の椎骨に固定するように構成されたアタッチメント部分を備える、対象の脊髄を刺激するための埋め込み型装置であって、

支持構造が、アレイと接続部材との間に1つまたは複数の可撓性ループを備え、該可撓性ループが、

(i) 電極アレイが脊髄と接触している場合に、該ループが、脊髄と実質的に平行に向かられている；

(ii) 電極アレイが脊髄と接触している場合に、該ループが、脊髄を横断する角度に向かられており、それによって、該ループが、脊髄の横断方向への動きと横方向への動きの両方に対処する位置にある；

(iii) 該ループが、アレイ上の電極を越えて水平方向に延在している；ならびに

(iv) 該ループが、脊髄の外側にある供給源から電極へと電気刺激を供給するように構成された1つまたは複数の電気リード線を構成する、または含む

という上記の特徴のうちの1つまたは複数を任意の組み合わせで有する、前記装置。

【請求項 1 3】

(a) 脊髄と接触するように構成された電極アレイ；

(b) 硬膜内で脊髄が動いている間、アレイの電極を付勢して脊髄と接触させるように構成された、変形可能な支持構造；

(c) 支持構造から硬膜を通って出るように構成された1つまたは複数の接続部材；および

(d) 接続部材を対象の椎骨に固定するように構成されたアタッチメント部分を備え、

(i) 接続部材が、脊髄硬膜の外側にある供給源から電極へと電気刺激を供給するように構成された1つまたは複数の電気リード線を備える；

(ii) 電極が、コンプライアント基材上に並べられ、かつ基材が、脊髄と接触する基材表面積を増やす吻側方向および/または尾側方向に、半硬質の延長部分をさらに備える；ならびに

(iii) 基材のどちらの端も持ち上がることなく、装置が、2cmの吻側-尾側への全体の動きに対処する

という上記の特徴のうちの1つまたは複数を任意の組み合わせで有する、対象の脊髄を刺激するための埋め込み型装置。

【請求項 1 4】

支持構造が、対象の動きに起因する椎骨に対するアレイの位置の変化に対処しながら、脊髄表面におけるアレイの圧力を望ましい範囲内に維持するように構成されている、請求項11～13のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 1 5】

支持構造が、1つまたは複数の可撓性ループを備えるばね部分を含み、該可撓性ループが、該ループの1つの位置において接続部材に連結され、かつ該ループの反対の位置において電極アレイを脊髄に付勢するように電極アレイに連結されている、請求項11～14のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 1 6】

電極アレイが脊髄と接触している場合に、可撓性ループが、脊髄と実質的に平行に向かられるように構成されている、請求項15に記載の装置。

【請求項 1 7】

電極アレイが脊髄と接触している場合に、可撓性ループが、脊髄を横断する角度に向かられるように構成されており、それによって、該可撓性ループが、脊髄の横断方向への動きと横方向への動きの両方を和らげる位置にある、請求項15に記載の装置。

【請求項 1 8】

支持構造が、硬膜の左部分に向けて横方向へと延在しあつ該左部分と係合する第1の可撓性部材と、硬膜の右部分に向けて横方向へと延在しあつ該右部分と係合する第2の可撓性部材とを備える、請求項11～17のいずれか一項に記載の装置。

10

20

30

40

50

【請求項 19】

アタッチメント部分が、対象の椎弓板を架橋するように該椎弓板に固定されるストラップを備えるか、または該ストラップに固定されるように構成されている、請求項11～18のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 20】

接続部材に取り付けられており、かつ対象への装置の移植中にアクセス部位においてまたはその近くにおいて硬膜と連結されるように構成されており、それによってアクセス部位を閉じる、カフ部分

をさらに備える、請求項11～19のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 21】

カフ部分とばね部分との間にある垂直部分に取り付けられており、アクセス部位が閉じられた後にアクセス部位の下に配置されるように構成されている、スキヤフォールド部分をさらに備える、請求項20に記載の装置。

【請求項 22】

接続部材が、脊髄の外側にある供給源から電極へと電気刺激を供給するように構成された1つまたは複数の電気リード線を備える、請求項11～21のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 23】

電気リード線が、アタッチメント部分から支持体まで延在している第1のリード線部分と、アタッチメント部分から刺激信号発生器まで延在している第2のリード線部分とを備え、第1のリード線部分が、アタッチメント部分に取り付けられた第1のコネクタ部分を有するコネクタにおいて第2のリード線部分と結合され、第1のリード線部分が、第2のリード線部分よりも耐破損性が高くなるように構成されている、請求項22に記載の装置。

【請求項 24】

装置が硬膜から出る位置にまたはその近くに電気コネクタをさらに備え、それによって、電極から接続部材を経てコネクタまで通る電気リード線が、電気的および可逆的に電源に接続され得る、前記請求項のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 25】

ループが、電極へと電気刺激を供給するように構成された1つまたは複数の電気リード線を構成する、または含む、請求項12、15、16、または17のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 26】

電極が、コンプライアント基材上に並べられ、かつ基材が、脊髄と接触する基材表面積を増やす吻側方向および/または尾側方向に、半硬質の延長部分をさらに備える、前記請求項のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 27】

電極アレイが、脊髄に一致するように構成された可撓性支持層上に配置され、該アレイが、脊髄に沿って対向する軸端部を有し、かつ該支持層が、脊柱管内で脊髄の軸に沿って脊髄が生理学的に動くのと同時に該アレイが動く時に該アレイのいかなる電極の持ち上がりも抑制するように、前記対向する両軸端部を十分に越えて延在している、前記請求項のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 28】

対象の椎弓板を架橋するように該椎弓板に固定されるべく構築されたストラップであつて、請求項11～27のいずれか一項に記載の装置のアタッチメント部分を収容および支持するように構成されており、それによって、該装置が移植された対象の脊髄表面における該装置のアレイの圧力を、該圧力が特定の範囲内に維持されるように維持する、前記ストラップ。

【請求項 29】

脊髄によって媒介される疼痛を管理することにおいて使用するための、請求項11～27のいずれか一項に記載の埋め込み型装置と請求項28に記載のストラップとを含むキット。

【請求項 30】

請求項11～27のいずれか一項に記載の埋め込み型装置を、対象内の、該対象が経験して

10

20

30

40

50

いる疼痛を緩和することができる位置に、収容および設置するように構成されている器具であって、

(a)埋め込み型装置を、それを必要とする対象に移植する間、収容しつつ可逆的に固定するように構成された保持部材、および

(b)望ましい圧力範囲内で電極アレイが脊髄に付勢されるように、対象内の、脊髄から離れた一定の測定距離に、装置のばね部分または支持構造が位置決めされかつ設置され得るよう構成された格納式測定用ロッド

を備える前記器具。

【請求項 3 1】

それを必要とする対象における疼痛の治療において使用するための、請求項11～27のいずれか一項に記載の埋め込み型装置と請求項30に記載の設置器具とを含む組み合わせ。10

【請求項 3 2】

(a)脊柱管の周囲の硬膜を通って脊髄にアクセスする工程；

(b)脊柱管内の望ましい位置に脊髄を位置決めする工程；

(c)電極アレイを、脊髄と接触させた状態で配置する工程；

(d)脊柱管内で望ましい位置から生理学的移動範囲の全体にわたって脊髄が動く時に、電極と脊髄との間の係合が望ましい範囲内に留まるように、アレイと脊柱管の硬膜との間に、変形可能な支持構造を結合させる工程；ならびに

(e)アレイおよび支持体を脊柱管内に密封する工程
を含む、脊髄刺激装置を移植するための方法。20

【請求項 3 3】

それを必要とする対象の脊髄と電極アレイとが接触するように、請求項7、8、および11～27のいずれか一項記載の装置を椎骨に固定する方法であって、11

(a)対象の脊柱管の背側面にわたる硬膜に切開部を作成する工程；

(b)並べられた電極を、脊髄背側部にわたって、左後根入口帯と右後根入口帯との間で本質的に対称となる位置に位置決めする工程；

(c)ばね部分を圧縮して、望ましい圧力範囲内で電極を脊髄と係合せるように、支持構造を脊髄に向けて下ろす工程；

(d)接続部材を囲んで切開部を閉じる工程；および

(e)アタッチメント部分を対象の椎骨に固定する工程
を含む前記方法。30

【請求項 3 4】

請求項30に記載の設置器具に装置を装填する工程、器具の操作によって装置を脊髄表面に位置決めし、かつ下ろす工程、工程(e)の後に装置から器具を取り外し、かつ取り出す工程、および器具を取り出したら接続部材を囲んで切開部を閉じる工程を含む、請求項32または33に記載の方法。

【請求項 3 5】

それを必要とする対象の脊髄に、請求項11～27のいずれか一項に記載の装置を移植する方法であって、40

(a)並べられた電極を、電極が脊髄と直接接觸するように脊髄の領域に一致させる工程；および

(b)脊髄に向けて下向きにアレイを付勢するように、支持構造を係合せする工程であつて、それによって脊髄表面でのアレイの電極の接觸を維持する、工程
を含む前記方法。

【請求項 3 6】

それを必要とする対象の脊髄と電極アレイとが接觸するように、請求項4または請求項5記載の装置を硬膜に固定する方法であって、50

(a)対象の脊柱管の背側面にわたる硬膜を切開する工程；

(b)ばねまたは支持構造を圧縮する工程；

(c)並べられた電極が、工程(a)において露出された脊髄の領域と係合するように、圧縮

された装置を位置決めする工程；

(d) アレイが脊髄に向けて付勢されるように装置を拡張させる工程；および

(e) 硬膜を閉じる工程

を含む前記方法。

【請求項 3 7】

それを必要とする対象における脊髄を刺激するための方法であって、請求項1～27のいずれか一項に記載の装置によって脊髄の標的領域に電気刺激を送る工程を含む前記方法。

【請求項 3 8】

それを必要とする対象における脊髄を刺激するための方法であって、

a) 請求項32～36のいずれか一項に記載の方法に従って対象の脊髄に装置を移植する工程
；および、次いで、

b) 移植された装置によって脊髄に電気刺激を送る工程
を含む前記方法。

【請求項 3 9】

電気刺激が電気パルスまたは信号のパターンを含む、請求項37または請求項38に記載の方法。

【請求項 4 0】

刺激が、対象の痛覚を抑制するように適用される、請求項37～39のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 1】

刺激が、対象におけるパーキンソン病、脊髄損傷、またはうつ血性心不全の症状を抑制するように適用される、請求項37～40のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 2】

背痛もしくは下肢痛、パーキンソン病、脊髄損傷、またはうつ血性心不全の治療において使用するための、請求項1～27のいずれか一項に記載の埋め込み型装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願の参照

本願は、2012年1月30日に出願された米国特許仮出願第61/592,515号および2012年1月30日に出願された米国特許仮出願第61/592,520号の優先権の恩典を主張する。

【0 0 0 2】

これらの優先権の主張の基礎とされた出願および公開されたPCT出願WO2012/065125は全ての目的のために、これらの全体が参照により本明細書に組み入れられる。

【0 0 0 3】

発明の分野

本発明は、概して、医療機器および疼痛管理の分野に関する。特に、本発明は、脊髄を電気刺激するための電極アレイおよび支持構造を提供する。

【背景技術】

【0 0 0 4】

背景

慢性疼痛は、脊髄損傷または脊髄疾患の耐え難い後遺症であることが多い。慢性疼痛は、患者の基本的な活動、効果的なリハビリテーション、および生活の質を妨げることがある。脊髄損傷患者における疼痛の罹患率は高く、いくつかの研究では患者の約62%～84%に及ぶ。背痛は他の損傷および状態の特徴もある。例えば、姿勢異常およびパーキンソン病における筋緊張の増加が背痛を引き起こすこともあり、罹患率が74%と高くなることがある。背痛に関連した他の状態には、脱出椎間板、うつ血性心不全、および変形性関節症が含まれる。

【0 0 0 5】

臨床療法の現行の範囲内では背痛は難治性であることが多いので、疼痛管理のための新

10

20

30

40

50

たな技術が必要とされている。

【発明の概要】

【0006】

本発明は、背痛を治療する目的で脊髄に直接移植するための装置を提供する。

【0007】

複数の電極が、脊髄に一致する基材上に並べられる。電極アレイは、脊髄それ自体の外側にあるが脊椎内の移植部位の近くにある解剖学的構造に固定されたばねまたは支持構造によって、脊髄表面の選択された位置に維持される。適切な固着構造には椎骨および硬膜が含まれる。このように固定された状態で、コンプライアント支持構造は、脊髄に対する電極アレイの適度な圧力を、電気的な接触は持続させるが損傷または炎症のリスクを最小限にするように維持する。前記装置は、電極アレイが所定の位置に留まるように、脊髄の横方向への、横断方向への、および尾側-吻側への動きに対処することができる。

10

【0008】

本発明の一局面は、対象の脊髄を刺激するための埋め込み型装置である。大まかに言うと、前記装置は、以下を有する：電極が脊髄と直接接觸するように、対象における脊髄の領域に一致すべく構成された電極アレイ；ならびに脊髄の外側にある解剖学的構造に固定されるように構成され、かつ脊髄表面でのアレイの電極の接觸を維持するようにアレイを脊髄に向けて付勢すべく構成された、支持構造。「脊髄の外側にある」解剖学的構造は、脊髄および歯状韌帯の外にあるが、好ましくは、脊椎および支持組織の中にあり、椎骨および脊柱管の硬膜を含む。

20

【0009】

支持構造は硬膜に固定されるように構成されてもよい。例えば、支持構造は、硬膜の左縁に向けて横方向へと延在しかつ該左縁と係合する第1の可撓性部材と、硬膜の右縁に向けて横方向へと延在しかつ該右縁と係合する第2の可撓性部材とを有してもよい。任意で、第1の可撓性部材は左歯状韌帯とも係合し、第2の可撓性部材は右歯状韌帯とも係合する。

【0010】

代わりに、または加えて、支持構造は、硬膜の外側で、例えば、対象の1つまたは複数の椎骨上にある任意の1つ、2つ、または2つより多い位置に固定されるように構成されている。例示的な支持構造は、1つの椎骨の板を架橋するストラップである。支持構造はまた、以下も有し得る：対象への装置の移植中にアクセス部位においてまたはその近くにおいて硬膜と係合するように構成されており、それによってアクセス部位を密封するカフ、および脊髄を刺激すべく硬膜の外側から電力を供給するための、並べられた電極からカフの中を通る1つまたは複数の電気リード線。

30

【0011】

椎骨に固定するための例示的な装置は、以下の構成要素を有する：(a)脊髄と接觸するように構成された電極アレイ；(b)硬膜内で脊髄が動いている間、アレイの電極を付勢して脊髄と接觸させるように構成された、変形可能な支持構造；(c)支持構造から硬膜を通って出るよう構成された1つまたは複数の接続部材；および(d)接続部材を椎骨に固定するように構成されたアタッチメント部分。支持構造は、アレイが移植された対象の動きに起因する椎骨に対するアレイの位置の変化に対処しながら、脊髄表面におけるアレイの圧力を望ましい範囲内に維持するように構成されてもよい。変形可能な支持構造は、移植中に圧縮できるようにコンプライアントであり、かつ圧縮された方向とは実質的に反対の方向に構造を付勢するばね作用を有する。移植中に脊髄に対して構造を適度に圧縮することによって、前記装置は、椎骨に付けられたら脊髄に向けて電極アレイを付勢し続ける。

40

【0012】

支持構造は、以下の特徴のうちの1つまたは複数を任意の組み合わせで有する1つまたは複数の可撓性ループを、アレイと接続部材との間に備えてもよい：電極アレイが脊髄と接觸している場合に、ループは、脊髄と実質的に平行に向けられていてもよい；電極アレイが脊髄と接觸している場合に、ループは、脊髄を横断する角度に向けられており、それに

50

よって、ループは、脊髄の横断方向への動きと横方向への動きの両方に対処する位置にあってもよい；ループは、アレイ上の電極を越えて水平方向に延在していてもよい；あるいは、ループは、脊髄の外側にある供給源から電極へと電気刺激を供給するように構成された1つまたは複数の電気リード線を構成してもよく、または含んでもよい。

【0013】

電極は、脊髄と接触する基材表面積を増やす吻側および/もしくは尾側方向ならびに/または横方向に、半硬質の延長部分をさらに備える、コンプライアント基材上に並べられてもよい。したがって、電極は、脊髄に一致するように構成された可撓性支持層上に配置され、アレイは、脊髄に沿って対向する軸端部を有し、かつ支持層は、脊柱管内で脊髄の軸に沿って脊髄が生理学的に動くのと同時にアレイが動く時にアレイのいかなる電極の持ち上がりも抑制するように、前記対向する両軸端部を十分に越えて延在している。この形態において、前記装置は、基材のどちらの端も持ち上がることなく約2cmの吻側-尾側への全体の動きに対処し得る。

10

【0014】

アタッチメント部分はストラップを含んでもよく、またはストラップに固定されるように構成されてもよく、次に、ストラップは、対象の椎弓板を架橋するように該椎弓板に固定される。前記装置はまた、以下も有し得る：接続部材を取り囲んでおり、かつ対象への装置の移植中にアクセス部位においてまたはその近くにおいて硬膜と連結されるように構成されており、それによってアクセス部位を閉じる、カフ；およびカフ部分とばね部分との間にある垂直部分に取り付けられており、アクセス部位が閉じられた後にアクセス部位の下に位置決めされるように構成されている、スキヤフォールド部分。

20

【0015】

接続部材は、脊髄の外側にある供給源から電極へと電気刺激を供給するように構成された1つまたは複数の電気リード線を有してもよい。このような電気リード線は、アタッチメント部分から支持体まで延在している第1のリード線部分と、アタッチメント部分から刺激信号発生器まで延在している第2のリード線部分とを有してもよく、第1のリード線部分は、アタッチメント部分に取り付けられた第1のコネクタ部分を有するコネクタにおいて第2のリード線部分と結合され、第1のリード線部分は、第2のリード線部分よりも耐破損性が高くなるように構成されている。装置が硬膜から出る位置にまたはその近くに電気コネクタがあつてもよく、それによって、電極から接続部材を経てコネクタまで通る電気リード線が、電気的および可逆的に電源に接続されてもよい。

30

【0016】

本発明の別の局面は、対象の椎弓板を架橋するように該椎弓板に固定されるべく構築されたストラップであつて、装置のアタッチメント部分を収容および支持するように構成されており、それによって、装置が移植された対象の脊髄表面における装置のアレイの圧力を、該圧力が特定の範囲内に維持されるように維持する、ストラップである。本発明の埋め込み型装置およびストラップは、別々に、またはキットの形で一緒に製造されてもよく、販売されてもよく、供給されてもよい。

30

【0017】

本発明の別の局面は、本発明の埋め込み型装置を、対象内の、該対象が経験している疼痛を緩和することができる位置に、収容および設置するように構成されている器具である。前記器具は、以下を有する：埋め込み型装置を、それを必要とする対象に移植する間、収容しつつ可逆的に固定するように構成された保持部材、ならびに望ましいまたは予め決められた圧力範囲内で電極アレイが脊髄表面に付勢されるように、対象内の、脊髄から離れた一定の測定距離に、装置のばね部分または支持構造が位置決めされかつ設置され得るように構成された格納式測定用ロッド。前記装置および前記器具は、別々に、または組み合わせとして一緒に製造されてもよく、販売されてもよく、供給されてもよい。

40

【0018】

本発明の別の局面は、脊髄刺激装置を移植するための方法である。前記方法は、脊柱管の周囲の硬膜を通って脊髄にアクセスする工程；脊柱管内の望ましい位置に脊髄を位置決

50

めする工程;電極アレイを、脊髄と接触させた状態で配置する工程;脊柱管内で望ましい位置から生理学的移動範囲の全体にわたって脊髄が動く時に、電極と脊髄との間の係合が望ましい範囲内に留まるように、アレイと脊柱管の硬膜との間に、変形可能な支持構造を結合させる工程;ならびにアレイおよび支持体を脊柱管内に密封する工程を含む。

【0019】

装置は、対象の脊柱管の背側面にわたる硬膜に切開部を作成する工程;並べられた電極を、脊髄背側部にわたって、左後根入口帯と右後根入口帯との間で本質的に対称となる位置に位置決めする工程;ばね部分を圧縮して望ましい圧力範囲内で電極を脊髄と係合させるように、支持構造を脊髄に向けて下ろす工程;接続部材を囲んで切開部を閉じる工程;およびアタッチメント部分を対象の椎骨に固定する工程によって、椎骨に固定されてもよい。これは、本発明の設置器具に装置を装填する工程、器具の操作によって装置を脊髄表面に位置決めし、かつ下ろす工程、工程(e)の後に装置から器具を取り外し、かつ取り出す工程、および器具を取り出したら接続部材を囲んで切開部を閉じる工程を含んでもよい。

【0020】

装置は、対象の脊柱管の背側面にわたる硬膜を切開する工程;ばねまたは支持構造を圧縮する工程;並べられた電極が、露出された脊髄の領域と係合するように、圧縮された装置を位置決めする工程;アレイが脊髄に向けて付勢されるように装置を拡張させる工程;および硬膜を閉じる工程によって、硬膜に固定されてもよい。

【0021】

本発明の別の局面は、本発明による装置によって脊髄の標的領域に電気刺激を送ることにより脊髄を刺激することにおける使用のための方法および装置である。電気刺激は電気パルスまたは信号のパターンを含んでもよい。刺激は、対象の痛覚を抑制するように、または対象におけるパーキンソン病、脊髄損傷、もしくはうっ血性心不全の症状を抑制するように適用される。

【0022】

本発明のさらなる態様は、以下の説明から明らかとなる。

【図面の簡単な説明】

【0023】

【図1】図1Aは、電極アレイを椎骨に固定するように構成された装置の断面図である。電極搭載部分11は留置装置31を用いて脊髄21の表面に位置決めされている。硬膜カフ14は、リード線16を含む接続部材15に対して固定される。図1Bでは、スペーシングロッド33は引っ込められ、硬膜23は硬膜カフ14と縫合される。図1Cでは、装置はストラップ41に固定され、次に、ストラップ41は椎弓板27aおよび27bに固定される。図1Dでは、装置位置決め器具(device positioning apparatus)31は装置から切り離され、取り出されている。

【図2】図2A～2Dは、脊髄表面に位置決めされ、椎骨に固定された装置の側面図(長軸方向)である。

【図3】図3A～3Dは、脊髄表面に位置決めされ、かつ椎骨に固定された装置の上から下を見た図である。

【図4】図4A～4Eは、脊髄表面にある手術位置に装置が設置され得る段階的な手順を示した側面図である。

【図5】図5A～5Cは、同じ手順を上から下を見た図で示す。

【図6】図6A～6Dは、脊髄表面での電極搭載部分の圧力を最適化するように装置が位置決めされる方法の詳細を示した拡大側面図である。

【図7】図7Aは、硬膜の内縁に固定されるように構成されたプロトタイプ装置の斜視図を示す。電極アレイ11は脊髄の表面に一致する。基材13の延長部分は、脊髄から外向きに支持構造12に向かって突き出ている。支持構造には硬膜と係合するためのピン14がある。図7Bは、移植後の、および硬膜に固定されている装置の断面を示す。左下の挿入図は硬膜固定ピン14の細部である。右上の挿入図は、硬膜を通り抜けている電気リード線17を示す。硬膜において装置はカフ15によって固定される。

【図8】図8Aは、電極アレイが固定されている脊髄の背側面の上から見た、脊髄表面に配

10

20

30

40

50

置された装置の図である。図8Bは、脊髄を長軸方向に示した装置の側面図である。硬膜は切り取られている。

【図9】図9A、9B、9C、および9Dは、硬膜の切開部を通して装置が移植され得る工程を示す。支持構造₁₂上にあるピン₁₄は硬膜₂₁と係合し、電極が直接接触し得るようにアレイ₁₃は脊髄₂₂に一致する。

【図10】図10Aは、脊髄の両側にある歯状韌帯に把持固定されるように構成されている電極アレイを示す。図10Bは、アレイの延長部分を韌帯に付けるクリップの細部を示す。

【図11】図11Aは、電極の、それが並べられた基材から延在している状態での、断面略図である。図11Bは、ある程度の移動性を提供するように基材の中に並べられた電極を示す。

【図12】図12Aおよび12Bは、後根入口帯間の弧の長さの計算を示した図および脊髄画像である。

【図13】図13Aおよび13Bは、中立位置と屈曲位置との脊髄の動きを示した脊髄の画像である。この画像は、吻側-尾側軸に沿った脊髄の収縮および膨張を測定するのに使用することができる。

【図14】アレイ基材が、三重ループ(ループ面積 160mm²)の形をしたコンプライアント(ばね状)構造によって横断ストラップに固定されたワーキングプロトタイプを示す。プロトタイプは、脊髄刺激器具上に取り付けられた時に、基材のどちらの端も持ち上がることなく2cmの吻側-尾側への全体の動きに対処した。

【発明を実施するための形態】

【0024】

詳細な説明

難治性の背痛および下肢痛の有効な治療である脊髄刺激を制限する要因の1つは、標準的な装置には、標的神経線維を選択的に調節する能力がないことである。市販の装置では、標的ではない隣接構造、例えば、背側神経細根が意図せずに刺激される恐れがある。これは、硬膜外電極と脊髄表面との間に位置する導電性の高い脳脊髄液層の短絡作用によるものである。標的治療部位から離れた電極によって発生した電流の短絡は、標準的な硬膜外刺激装置が移植された患者全員のうち、最大半数において治療効力を制限する。Eldabe et al., Neuromodulation 13 201-209, 2010を参照されたい。

【0025】

本発明は、電極アレイを脊髄と接触させた状態で確実に位置決めすることができる技術を提供する。脊髄の外側にある解剖学的特徴または解剖学的構造に固着されたばねまたは支持構造を用いて、適度な圧力が維持される。適切な固着点には、脊柱管の縁(特に、硬膜の内壁)にあり、かつ脊柱管のすぐ外側にある解剖学的構造(椎骨によって例示される)が含まれる。

【0026】

本発明および関連発明の電極アレイおよび支持構造ならびにこれらの様々な構成要素は、「I-Patch」の商標で商業的に開発されている。

【0027】

椎骨への電極アレイの固定

図1A～3Dは、電極アレイが対象の椎骨に固定された本発明の実施例を示す。図1A～1Dは断面図である。図2A～2Dは(長軸方向の)側面図である。図3A～3Dは上から下を見た図である。

【0028】

脊柱管₂₂の中にある脊髄₂₁は硬膜₂₃によって囲まれている。背側細根₂₄は感覚(求心)線維を脊髄に運んでいる。歯状韌帯₂₅は脊柱管内で脊髄を吊り下げている。脊柱管は、背(上)側で開けられ、それを通って外科医が脊髄にアクセスし得る、椎骨₂₆によって囲まれている。

【0029】

前記装置は、脊髄と接触しあつ脊髄に一致するように構成された電極アレイ₁₁; 脊柱管₂

10

20

30

40

50

2内で脊髄が動いている間、アレイの電極を付勢して脊髄₂₁と接触させるように構成された、複数のループの形をした変形可能なばね部分または支持構造₁₂を備える。電気リード線₁₆を含み、かつ支持構造₁₂から上方へと通る、椎骨₂₆に固定するための垂直接続部材₁₅が存在する。

【 0 0 3 0 】

患者に移植されたら、電極搭載部分₁₁は脊髄₂₁の表面に配置され、脊髄₂₁の表面に一致する。電極搭載部分₁₁は、アレイを脊髄に押しつけるばね部分₁₂によって所定の位置に保たれる。ここでは、ばね部分₁₂は横断ループとして示されている。または、ループは、椎骨を通る尾側-吻側への脊髄の動きに対処するように、脊髄に沿って長軸方向に、または斜めに延設される。ばね部分₁₂の上方にはアタッチメントアームまたはスキャフォールド₁₃があり、これらの上方で、閉鎖後に硬膜カフ₁₄が硬膜₂₃と縫合される。硬膜カフ₁₄から上へと、脊髄を刺激するために電気パルスパターンを供給する外部電源まで、電気リード線₁₆を含む接続部材₁₅が通っている。

10

【 0 0 3 1 】

接続部材₁₅は、装置が配置される椎骨₂₆の板_{27a}および_{27b}を架橋するチタンストラップ₄₁に固定される。この図において、ストラップ₄₁は両側_{43a}および_{43b}において、ねじによって板_{27a}および_{27b}に固定される。前記装置はまた、脊髄₂₁に対する電極アレイ₁₁の圧力を望ましい圧力範囲内で維持するように、脊髄₂₁から所定の距離で接続部材₁₅をストラップ₄₁に固定するのに用いられるアタッチメント手段₁₈も備える。それによって、電極は、脊髄が中立位置から動いた時に接触を失うことなく、脊髄および周囲組織を傷つけることなく、かつ炎症反応を誘発することなく、脊髄を刺激する位置を維持する。

20

【 0 0 3 2 】

この図は、装置位置決め器具(DPA)₃₁として用いられるマイクロマニピュレータを示す。外科医は、DPAを用いて、対象の脊髄表面にある標的部位に装置を設置してもよい。DPAは、移植の間、埋め込み型装置を収容しあつ可逆的に固定するように構成された保持部材またはハンドル₃₂と、手順の間に脊髄₂₁の背側面に配置されるように構成された下面₃₄を有する測定用部分またはスペーシングロッド₃₃とを備える。DPAは、電極₁₁のアレイが脊髄₂₁の表面に望ましい圧力範囲内で付勢されるように、脊髄₂₁から離れた一定の測定距離に、装置のばね部分または支持構造₁₂を位置決めするために用いられる。スペーシングロッド₃₃はDPAに恒久的に取り付けられてもよく、格納式でもよい。図に示したように、スペーシングロッド₃₃は測定位置まで下がり、次いで、ハンドル₃₆によって、引っ込められた位置まで上がることができるよう、スペーシングロッド₃₃はプラケット_{35a}および_{35b}を通る。前記装置は、例えば、把持固定配置または代替可能な接続手段、例えば、薄いバンドまたは縫合糸を用いて、DPAに取り外し可能に固定されてもよい。前記装置が脊髄表面の標的位置に固定されたら、DPAは、装置を外すように操作され、次いで、この場から取り出される。

30

【 0 0 3 3 】

図1Aは、スペーシングロッド₃₃を用いて脊髄₁₁の表面に位置決めされた電極搭載部分₁₁を示した断面図である。硬膜カフ₁₄は、リード線₁₆を含む接続部材₁₅に対して固定される。図1Bでは、スペーシングロッド₃₃は上方に、または引っ込められた位置まで動かされ、硬膜₂₃は、硬膜₂₃と縫合されるカフより下の位置またはカフと接する位置でカフ₁₄と縫合される。図1Cでは、ストラップ₄₁は、下面_{42a}および_{42b}を椎弓板_{27a}および_{27b}と接触させて配置される。ここで、ストラップ₄₁は、外科手術用ねじ_{43a}および_{43b}または他のアタッチメント手段によって恒久的に付けられてもよい。電極アレイ支持装置の垂直接続部材₁₅は、2つの椎弓板の間にあるストラップ₄₁の中間点の近くにある開口部₄₄通り、開口部₄に固定される。図1Dでは、装置位置決め器具₃₁は装置から切り離され、取り出されている。

40

【 0 0 3 4 】

図2Aは、硬膜の反転された縁端部_{23a}を破線として示した側面図である。電極搭載部分₁₁は、脊髄₂₁の表面で最初に位置決めしている間に示され、硬膜カフ₁₄は、スキャフォー

50

ルド₁₃の上方にある接続部材₁₅に対して固定される。位置決め器具₃₁のスペーシングロッド₃₃は脊髄₂₁と接触した状態で下の位置にある。図2Bでは、スペーシングロッド₃₃は上の位置に動かされ、硬膜カフ₁₄は硬膜₂₃に縫合することによって固定される。図2Cでは、チタンストラップ₄₁は椎弓板(図示せず)に固定され、垂直接続部材₁₅はストラップ₄₁に固定される。図2Dでは、装置位置決め器具₃₁は切り離され、取り出されている。

【0035】

図3Aは、硬膜切開(durotomy)の吻側境界_{23b}および尾側境界_{23c}と、電極アレイ₁₁、ループの形をした、ばね部分₁₂、スキヤフォールド₁₃、および垂直接続部材₁₅に対して固定された硬膜カフ₁₄を示した上から下を見た図である。位置決め器具のスペーシングロッド₃₃は下の位置にある。図3Bは、硬膜₂₃と縫合された硬膜カフ₁₄および上の位置に動かしたスペーシングロッド₃₃を示す。図3Cは、ストラップ₄₁の水平中間点の周囲で開口部₄₄に固定された装置の垂直接続部材₁₅を示す。次に、ストラップ₄₁は、4本の外科手術用ねじ_{43a}、_{43b}、_{43c}、_{43d}によって板_{27a}および_{27b}に固定される。この図では、ストラップは板に近くにつれて、両側で二またに分岐している。図3Dでは、位置決め器具は切り離され、取り出されている。

10

【0036】

装置の構成要素

さらに大まかに言うと、本発明の脊髄刺激装置は、以下の任意の特徴を、機能する任意の組み合わせで含んでよい。

20

【0037】

椎骨に固定するために、前記装置は、電極アレイ(以下でさらに詳細に説明される)、およびアレイの電極と脊髄との接触を維持する、ばね部分または支持構造を備える。装置が対象に移植された時に、予め決められた範囲内または望ましい範囲内で脊髄表面にアレイによる圧力をかけるように、ばね部分または要素が(形状、太さ、剛性、およびアレイそれ自体からの距離の選択によって)構成されている。この圧力の範囲は0.1mmHg～25mmHgでもよい。様々な機械ばね形状が、このコンプライアント要素に適している。このような形状の1つは、片側では装置の上部構造に、別の側ではアレイに取り付けられた1つまたは複数の可撓性ループである。設計および手術のむだを排除するために、ばね部分は、電極に刺激を供給する電気リード線からなる、または電極に刺激を供給する電気リード線を含む。

30

【0038】

支持構造は、椎骨に直接固定するためのアタッチメント部分を一体化して備えてよい。または、支持構造は、板を架橋する別個のストラップに固定されるように構成された1つまたは複数の垂直接続部材を備えてよい。ストラップは、適切に限定された容積内で、椎弓板または椎骨の他の部分の間にまたがり、これらに固定される任意の適切な形状を有してよい。ストラップはキットの形で装置の他の構成要素と一緒に包装または提供されてもよく、別々に供給されてもよい。

40

【0039】

可能性のある他の構成要素には、垂直接続部材に取り付けられており、かつ対象への装置の移植中にアクセス部位においてまたはその近くにおいて硬膜と連結されるように構成されており、それによって脊柱管を閉じるカフ部分が含まれる。カフ部分とばね部分との間の垂直部分に、閉鎖後にアクセス部位の下に位置決めされるように構成されているスキヤフォールド部分が取り付けられてもよい。装置が硬膜から出る位置にまたはその近くに電気コネクタがあってもよい。これによって、電極から垂直部材を経てコネクタまで通る電気リード線が、電気的および可逆的に電源に接続されてもよい。

【0040】

設置中に電極支持装置を位置決めするための器具

装置位置決め器具(DPA)は、外科医が刺激装置を脊髄表面にある標的部位に正確に配置するのを支援する。装置位置決め器具(DPA)は、電極アレイが脊髄の背側面と接し、かつ脊髄の背側面に対して付勢され、かつ近くの椎骨に固着されるやり方で装置を収容および

50

設置するように構成されている。前記器具は、移植の間、埋め込み型装置を収容しつつ可逆的に固定するように構成された保持部材、ならびに電極アレイが脊髄表面に望ましい圧力範囲内で付勢されるように、対象内の、脊髄から離れた一定の測定距離に、装置のばね部分または支持構造が位置決めされかつ設置され得るように構成された格納式の測定用ロッドまたは測定用部材を備える。

【0041】

DPAは、ロッドの形をした手持ち式装置として構成されてもよい。外科手術中に、前記装置は、外科手術空洞の外で展性アタッチメントアーム(例えば、改良Greenberg)に接続される。脳神経外科医は左手を用いてDPAをつかみ、位置決めする。装置アセンブリはDPAの末端に可逆的に取り付けられる。太い縫合糸がDPA上のアイレットに通され、装置から出ているリード線に巻き付けられる。挿入手順の間、リード線をしっかりとつかむように縫合糸には十分な張力がかかっている(縫合糸はDPAの末端ハンドルにある固着点に固定される)。DPAから装置リード線を円滑に、かつ技術上簡単に機械的に外すために、手順の適切な時点で微小鋏を用いて縫合糸は切られる。

10

【0042】

脊髄の近くにあるDPAロッド部分の角度は鋭角である。この角度は、DPAと装置リード線との間の取り付け点をDPA軸から数センチメートル離して置くのに役立つ。この設計特徴は2つの目的を果たしている。すなわち、これにより、1)まっすぐなDPAを用いた場合よりも脳神経外科医の明瞭な視線が得られ、2)装置がDPAによって最適な位置に保持されている間に、脳神経外科医は装置の硬膜カフ周囲の大半を脊髄硬膜に縫合するように物理的にアクセスすることができる。装置がストラップによって椎弓板に固定された後では、硬膜パッチの周囲の大半に外科的にアクセスすることは技術的に実現できない可能性がある。ストラップを配置する前に、硬膜カフ周囲の全てではないが一部分を縫合し、閉じる。まだ縫合されていない部分(すなわち、ストラップとは反対側の硬膜切開開口部側にあるカフの一部分)はストラップから十分に離れている。

20

【0043】

DPAには、取り付けられた、または格納式の距離測定延長部分(DME)または測定用ロッドも設けられてもよい。DMEの目的は、装置移植手順の間に、装置の電極搭載部分と、リード線の束が硬膜カフに入り込む点との間に適切な距離を設けるように、脳神経外科医に視覚フィードバックを提供することである。DMEは適度に湾曲して、DPA(この末端は装置リード線に取り付けられる)の末端部の下方に、かつDPAの末端部と平行に延在していてよい。脳神経外科医はDMEの先端部を視覚化することができ、脊髄表面にある装置アセンブリを下ろして、DMEの先端部が装置の電極搭載部分と接触するまで硬膜内リード線を圧縮する。DMEの中央部分は、後の硬膜カフ閉鎖工程の第1の部分を妨げず、硬膜内リード線も破損しない。装置がストラップに恒久的に固定され、DPAを切り離す、および取り出すことが必要になった時、DMEは湾曲した形をとっているので、DPAを簡単に回転させかつ上方に動かすことで硬膜内空間からDMEを安全に取り出すことができる。

30

【0044】

設置のための手順

外科医が装置を脊髄表面に配置するための全般的なガイダンスは以下の通りである。外科医は、装置が脊髄の表面に配置された時に、装置の電極搭載部分の明瞭な視線視覚化を有さなければならない。手術中に、装置の電極搭載部分と、リード線が硬膜カフ出口部位と融合して1つになる点との間の距離を正確に設定することができる。これにより、脊髄が脊柱管内で最も腹側にずらされた位置にある時の条件下で展性硬膜内リード線の張力が最適な力に設定される。

40

【0045】

外科医は明瞭に視線(line-of-site)を視覚化し、硬膜カフの全周囲に鉗子および持針器をアクセスさせなければならない。装置を配置および閉鎖する技法は不必要な工程が無く効率的でなければならない。外科手術法は、脊髄を傷つけるリスク、または電極アレイを破損するリスク、または電極アレイを最適な位置からずらしてしまうリスクを最小限にす

50

るやり方で設計することができる。技術的に十分に能力のある脳神経外科医は移植手順を安全かつ確実に完了できるはずである。

【0046】

図4A～4Eは、脊髄表面にある手術位置に装置が設置され得る段階的な手順を示した側面図である。図5A～5Cは、この手順を上から下を見た図で示す。図6A～6Dは、脊髄表面での電極搭載部分の圧力を最適化するように装置が位置決めされる方法の詳細を示した拡大側面図である。これらの図において、固定ストラップは実質的に長方形の形として示され、両側で2本の外科手術用ねじによって2つの椎弓板のそれぞれに固定される。装置位置決め器具(DPA)を、取り付けられた(非格納式の)距離測定延長部分(DME)と共に示した。

【0047】

装置の接続部分は、ストラップの吻側縁端部またはその近くにある、前記板にまたがっている側面と側面の中間点において、または中間点の近くにおいて、ストラップに固定される。これは、例えば、縫合糸、小さなクランプ、またはシリコーンなどの接着剤を用いて行うことができる。リード線および縫合糸またはクランプに対処するように設計されたストラップの部分があってもよい。装置が電極アレイを望ましい圧力で脊髄表面に押しつけるように位置決めされ、次いで、この位置でストラップまたはアタッチメント部分によって固定され得るように、構成要素が構成されている。

【0048】

この手順の工程は以下の通りである。

工程1:複数レベルの椎弓切除を行う。

工程2:十分な長さの正中線硬膜切開を作成する。

工程3:装置をDPAに装填する。これには、縫合糸をDPAアイレットに通してリード線に巻き付け、次いで、十分な張力を用いて縫合糸をDPAハンドルに固定することが必要である。

工程4:DPAを展性レトラクターム(改良Greenberg)に取り付ける。外科医は左手を用いてDPAを適切な位置に動かす。外科医がDPAおよび取り付けられた装置を望ましい位置に有するまで、レトラクタを可撓性の設定(最大の展性)に保つ。装置が最適な位置に配置されたら、助手はレトラクタームを固定して、DPAおよび装置を強固に固定する。

工程5:右手に保持した鉗子を用いて、外科医は、装置の電極搭載部分を明瞭に視覚化するために装置硬膜カフの尾側部分をつかみ、上方向に反転させる。

工程6:装置の電極搭載部分が、左後根入口帯と右後根入口帯との間に脊髄背側部の表面に位置決めされるように、DPAを調節する。

工程7:次いで、DPAを脊髄に向けてさらに下ろして、硬膜内リード線を外向きに曲げる。DMEが装置の電極搭載部分と適度に接触するまで、この圧縮操作を続ける。次いで、これは装置アセンブリに最適な位置である。

工程8:助手は展性レトラクタ設定を調節して、レトラクタ(および取り付けられたDPA)を最適な位置にロックする。

工程9:外科医は硬膜カフのアクセス可能な縁端部を脊柱管硬膜に縫合する。この手順におけるこの段階での外科医の視線は尾側から見たものである。この外科手術角度から、硬膜の経路の周囲の約80%を脊柱管硬膜と縫合する。縫合されておらず、閉じられていない硬膜カフの唯一の部分は、装置リード線との固定点から吻側に延在しているDPA区画で隠されている部分である。

工程10:ストラップを装置リード線に固定し、次いで、骨ねじを用いて、椎弓切除欠損(defect)の左縁端部および右縁端部に固定する。この工程によって、装置アセンブリは、脊柱管に対してその最終位置に固定される。

工程11:DPAを装置アセンブリに固定している縫合糸を切り、装置リード線からDPAを分離する。

工程12:助手がレトラクタームを展性設定に変える時に、外科医はDPAを保持する。次いで、外科医はDPAを適度に回転させ、外科手術空洞の中から持ち上げて出す。装置アセンブリを破損せずに、または硬膜内リード線を破損せずに、硬膜下空間からDMAを取り出すように注意する。

10

20

30

40

50

工程13: 外科医は、硬膜カフの吻側部分を最適に視覚化するために視線を変える。硬膜カフのこの部分を脊柱管硬膜と縫合する

工程14: 標準的な脊髄刺激装置留置術に用いられる創傷閉鎖と同様に、創傷閉鎖の残りを行う。

【0049】

工程7および8において、外科医には、装置が脊髄の動きに対処するが、脊髄を傷つけない、または炎症を引き起こさないように、脊髄表面でのアレイの圧力を最適化する機会がある。装置の特質および外科医の判断に応じて、適切な圧力は約0.1mmHg～25mmHgになり得る。脊髄表面にある表面血管を流れる血流が、電極搭載表面により表面血管に加えられる圧力によって妨げられないように、上限(25mmHg)は典型的な低域であるヒト拡張期血圧の約半分である。

10

【0050】

硬膜への電極アレイの固定

電極アレイを椎骨に固定する代案として、電極アレイが硬膜の縁に固定されてもよい。このアプローチにはいくつかの利点がある。一部の患者に対しては、装置の外科的移植が比較的楽になり得る。単純な一体型装置を脊髄の表面に配置し、硬膜と係合するように拡張させる。クリップも、ねじも必要とせず、リード線の操作は最小限である。さらに、装置をさらに容易に引き出す、または位置を変えることができる。装置を横方向に圧縮することによって、前記装置を硬膜から切り離し、患者から取り出す、または他の場所と再係合させることができる。これは、クリップ、クランプ、タブ、固定術、または他のアタッチメント手段および手順を用いた時よりも破損する可能性が低い簡単な外科手順となり得る。

20

【0051】

本セクションは、この種の装置について述べ、この種の装置を例示し、かつ患者の脊髄表面に移植し得る方法について説明する。図に示した特徴は、明確に必要とされない限り、または他の場合で必要とされない限り限定するものとは意図されない。

【0052】

図7Aは、患者の脊髄表面に移植される前の装置の斜視図を示す。電極が、電極が置かれた脊髄の領域に電気刺激を供給し得るように、電極アレイ₁₁は脊髄と直接連通するように構成されている。アレイの基材は支持構造₁₂と連結されるように両方向₁₇に横方向に延在している。電極アレイの面は、典型的には、電気刺激パターンを作成する、または伝えるために電子回路(図示せず)も備える。電力および制御信号は、装置の外側を通るワイヤ接続を介して電子回路に入ってもよく、ワイヤレス伝達によって装置の中にあるアンテナを介して受信されてもよい。

30

【0053】

ここに示した支持構造₁₂は半楕円スキャフォールド(HOS)の形をとっている。この機能は、脊柱管への移植時にアレイ₁₁を硬膜の左外側縁および右外側縁に固定することである。HOSは外科手術挿入の間、わずかに圧縮される。HOSを解放すると、両側にある小さな固定ピン₁₈は、脊柱管硬膜の左横方向および右横方向の縁(martin)にある部位に付着する。電極アレイ₁₁は、アレイ₁₁から横方向に延在している裏材料₁₇によって支持構造₁₂の両側間に吊り下げられる。移植中の位置決めのために、横方向の面₁₇は「人工歯状歯帯」と呼ばれることがある。

40

【0054】

本明細書において示した態様は人工硬膜のカフ₁₄をさらに含む。これは、装置を硬膜の第3の点に、特に、背側硬膜切開閉鎖の部位に固定するのに使用することができる。移植中のカフの固定は、電気リード線を収容している、出て行くシース₁₅を囲んで硬膜の防水性の閉鎖を達成することができる。

【0055】

図7Bは、脊髄(白質_{21a}および灰白質_{21b}として断面に示した)の表面に移植された時のプロトタイプ装置の断面を示す。電極搭載部分₁₁は脊髄と直接接触して、電気刺激を供給す

50

るのに用いられ得る媒体となる。電極は、アレイが脊髄²¹の、臨床家が電気刺激を供給したい部位に一致し得るように、伸縮性のある裏材料または柔軟な裏材料のコンプライアント基材の中に埋め込まれている。電極は、電極の全てまたは大部分が脊髄と接触したままになり、電気刺激を付与するためのコンジットとなるように、脊髄と係合すべく下向きに露出されている。

【0056】

この図の電極アレイ¹¹の上方に位置するものは支持構造¹²である。支持構造¹²は、この図には名目上、半楕円の形で示されている。支持構造は、典型的には、柔軟であり、電極用の基材よりも硬質である材料で作られる。これにより、この構造は電極アレイを弾力的に支持し、かつ(横方向に圧縮された時に)外向きの圧力を提供して硬膜に対して側面を付勢し、それによって内縁と係合することが可能になる。この例では、アレイアセンブリの基材は両側で支持構造¹²に向けて横方向¹⁷(人工歯状韌帯)へと突き出ており、したがって、アレイは脊髄²¹に接して下向きに固着される。

10

【0057】

左下にある挿入図は、硬膜²³の左縁および右縁と係合する固定ピン¹⁸の細部を提供する。右上にある挿入図は第3の固定点の細部を提供する。支持構造¹²の上方に配置されたカフ¹⁴は縫合されるか、または他の場合では切開点、例えば、外科手術による装置挿入によって作られ得る切開点において硬膜²³に固定される。この図では、シース¹⁵はカフを通って脊柱管から外へ出て、電力および制御信号をアレイ¹¹に供給する外部構成要素へとリード線¹⁶を運ぶ。

20

【0058】

図8Aは、移植された装置を上から下を見た図で示す。硬膜²³を横断面で示した。アレイ¹¹は基材突出部¹⁷によって支持構造¹²に取り付けられ、シースが脊柱管から上方向へ出ている。図8Bは、脊髄²¹の側面図と硬膜²³の横断面を示す。電極アレイ¹¹は、ピン¹⁸が支持構造を硬膜²³に固定する点において、またはピン¹⁸が支持構造を硬膜²³に固定する点の周辺で、支持構造¹²に付着している基材突出部¹⁷によって脊髄²¹の白質と直接接触した状態で維持される。

20

【0059】

装置の設置

前記装置は、硬膜に接着する接点または硬膜を横断する接点によって硬膜に付けられてもよい。または、前記装置は、装置を所定の位置に固定するように、装置の側面が脊柱管の幅にまたがる、および/または適度な横方向の圧力を維持するように構築されてもよい。

30

【0060】

図9A、9B、9C、および9Dは、電極が脊髄²¹と接触するように装置が移植され得る方法を示す。工程Aでは、圧縮された装置を脊柱管に導入するのに十分な広さがある背側から、硬膜²³に切開部が作られる。電極アレイ¹¹および支持構造¹²を備える装置は、装置の側面に一致し(configure)、側面を圧縮し、かつ圧縮された形態またはさらに小さな形態で装置を保持するように特別仕様で設計された鉗子⁵¹によって内向きに圧縮される。工程Bでは、電極アレイは切開部に通され、脊髄の露出された背側面の上に位置決めされる。工程Cでは、鉗子にかかっている閉じる張力を弱めると、支持構造¹²が横方向に拡張し、それによって、硬膜固定ピン¹⁸は硬膜²³に付勢される。工程Dでは、硬膜²³は閉じられ、装置の硬膜カフ¹⁴を閉鎖に組み込む。硬膜とのそれぞれの接点は、複数のピン、パッド、延長部分または支持構造と一体化した滑らかな面または粗い面を有してもよい。または、接点特徴は別個にあり、硬膜に向けて外向きに装置に取り付けられる。ピンまたは他の接点特徴は、表面を裂くことなく硬膜と係合するように構成されてもよく、または硬膜の中に入つてもまたは硬膜を通り抜けてもよく、任意で、反対側でキャップによって固定される。

40

【0061】

歯状韌帯への電極アレイの固定

電極アレイを椎骨および/もしくは硬膜に固定する代わりに、またはそれに加えて、前

50

記装置は歯状靭帯に固定されてもよく、または他の場合では歯状靭帯と連通して配置されてもよい。歯状靭帯の正常機能の1つは、脊髄のしなやかな動きを可能にするが、機械的につなぐことによる脊髄の慢性的な損傷が生じない生理学的なやり方で、脊柱管内で脊髄を吊り下げるのことである。

【0062】

図10Aは、歯状靭帯に把持固定されるように適合された電極アレイを示す。装置170は、可撓性の支持層または基材を含む本体12によって支持された電極アレイ11を有し、アレイは脊髄の背側部分と係合するように構成されている。可撓性アーム17などの歯状靭帯取り付け特徴は、本体12の左側および右側から横方向に延在しており、アームは、任意で、本体を形成しているものと同じ支持層または基材材料を含む。延長部分は、アレイ11を脊髄と係合した状態で固定すべく、脊髄の治療領域の両側にある左右の歯状靭帯29に取り付けられるように構成されている。アタッチメントアーム17はアレイ基材より伸縮性が高くてよく、電極アレイから横方向に延在している。アタッチメントアームは、アレイ側とは反対の側の末端に隣接したさらに大きな幅にまで広がっていてもよく、アームを歯状靭帯に留める、圧着する、または接着剤で結合するのを容易にするように、これらの末端に、またはこれらの末端の近くにわずかに高くなかったグローブ(grove)またはテクスチャーを有してもよい。図10Bは、アーム17を歯状靭帯28に取り付けるのに用いられるクリップまたはタブ19の細部を示す。

【0063】

電極アレイの特徴

本発明による支持装置は、電極が脊髄と直接接触するように、脊髄の領域に一致すべく構成された電極アレイを提示する。適切な電極アレイは以下およびWO2012/065125において説明される。典型的に、コンプライアント基材が用いられ、アレイを横断する電極が脊髄表面の背側軟膜表面と接触するように、脊髄の背側面上にあるように湾曲に合わせて再成形される。

【0064】

本発明による埋め込み型装置は、脊柱管内にある軟膜表面および下にある脊髄白質と直接接触または電気通信するように配置するための複数の電極を備える。電極は、直接脊髄に一致することを可能にする材料および形状で作られた柔軟な裏面上に並べられてもよい。複数の電極は、少なくとも10個、少なくとも20個、少なくとも30個、または少なくとも50個の電極を含んでもよい。電極は基材上に格子、直線からなるパターン、または他の任意の有効な配列で並べられてもよい。共通のリード線を介して、全ての電極に刺激電力が供給されてもよい。または、それぞれの電極または電極の集まりが、中央制御ユニットによってプログラムされているように別個の刺激を脊髄に提供できるように、電極が個々にまたは集まりで別個のリード線に取り付けられてもよい。

【0065】

電極設計

図11Aは、基材または支持層の内面から突き出ている電極を模式的に示す。治療利益は、CSFによって短絡される電流密度を最小にしながら、脊髄それ自体の標的伝導路における電流密度を最大にすることによって増強され得る。この態様において、図示したように電極は脊髄の表面と係合され、スタンドオフカラム62が電極61の露出部分と移植支持層本体63の底面との間に延在している。これは、脊髄21の拍動に対処するように移植片を脊髄の表面から約100 μm離して支持することができる。スタンドオフカラム62の表面を絶縁処理することによって、電極の露出部分が脊髄21の軟膜表面とのみ接触し、CSFそれ自体と接触しないのでCSFの短絡作用を最小にすることが可能である。適度な内向きの圧力によって、電極は軟膜表面に小さな内向きの「くぼみ(dimpling)」を作る。結果として、電極の活性露出面は、接点の隆起部分を覆い隠す脊髄組織によって「密封」される。小さな溝がアレイの電気的不活性部分を区切っており、それによって空間が生じる。この空間中では脊髄組織が、心臓の拍動サイクルとともに膨張および収縮することができる。

【0066】

10

20

30

40

50

図11Bは、脊柱₂₁の表面₂₄の拍動と少なくとも同程度の距離分だけ電極が支持層に対して半径方向および/または横方向に弾力的に浮く、または動くことができるよう、軟らかい弾力性のある材料₆₅によって基材または支持層₆₄に可撓式に取り付けられた個々の電極₆₁を模式的に示す。それぞれの電極のこの動きは、拍動または他の任意のタイプの脊髄の動きの間、脊髄表面に対する電極の摺動係合を抑制し得る。いくつかの実施では、脊髄と直接係合する唯一のアレイ部品は電極接点である。これらは装置の機械的固定点として役立ち得る。これらは、脊髄の表面と良好な電気的接触を維持するのに十分な圧力を加える。加えられた圧力は、一般的に、全ての接点について均一にならなければならず、例えば、カーブのついたアタッチメントアーム₁₇から電極をわずかに隆起させることによって均一にならなければならない。これにより、全ての接点が脊髄の表面に対して望ましい位置に配置される。(例えば、拍動および呼吸との)接点の外向きの動きおよび内向きの動きは半硬質のアタッチメントアームの動きによって対処される。

10

【0067】

電極本体₆₁は支持層₆₄の中にある開口部₆₆を通じて延在しており、支持層は柔軟であり、かつこの薄膜回路構成要素を支持するのに適した伸縮性を有する。軟らかいエラストマー材料₆₅は支持層₆₄から電極本体₆₁まで開口部にまたがっており、図中のエラストマー材料は支持層の外面に付着された材料シートを構成する。または、電極は互いに、および支持層に対して支持されてもよく、軟らかいエラストマー材料は直接、電極と開口部の壁との間にまたがっている。

20

【0068】

アレイ設計

アレイの電極搭載部分(EBP)は、一般的に、脊髄の背側面に一致し、接点においてそれぞれの電極を維持して電気信号を送るように構築される。アレイに適したパラメータを以下の実施例1から得ることができる。アレイはさまざまな既製サイズで提供されてもよい。または、アレイは、患者1人1人の解剖学的構造および治療目的に応じて特別仕様で製造することができる。ある特定の患者の脊髄背側部の正確な解剖学的寸法は、手術前のMRI研究から求めることができる。EBPは、半硬質になるように、かつある特定の患者の脊髄に適したある一定の湾曲を有するように製造される。

30

【0069】

アレイは、脊髄表面のEBPと硬膜との間にまたがる複数のリード線によってかけられる力によって、所定の位置に保持される。EBPにかけられる力の方向および大きさは、脊髄が脊柱管内で動く時に大きく変化する。いくつかの極端な脊髄位置では、リード線の力によってEBPが持ち上がる、または位置からはずれて揺れ動く傾向がある。この作用は、リード線を搭載しない物理的延長部分をEBPに加えることによって弱めることができる。吻側方向および尾側方向にある半硬質ケイ素の延長部分によって、脊髄がずれた時にEBPは脊髄表面から持ち上がる可能性が低くなる。同様に、横方向に配置された延長部分は横方向のすべりを阻止するのに役立つ。この延長部分は「アウトリガ」と呼ばれることがある。アレイ上の電極および電極に通電するのに用いられる刺激パターンの形態は、非標的組織、例えば、後根入口帯への前記電流密度の広がりを最小限にしながら、脊髄の標的組織内での電流密度の分布を最適化するように選択されてもよい。

40

【0070】

電気リード線

前記装置がワイヤリード線によって外部供給源から電力および制御信号を受信する場合、リード線は回路および電極と電気通信するように硬膜を通り抜けている。リード線が通り抜ける硬膜に取り付けるためのカフ、フランジ、または他の特徴をリード線に設けることにより、この特徴を硬膜に取り付けることで、または密封することで装置に固定点が作成される。脊柱管を通り抜けた後に、リード線は延長部分または支持構造に沿って(内部に、または両側に)進路をたどり、次いで、回路または電極アレイまで続いてもよい。

【0071】

電極アレイと硬膜との間のリード線セグメントは少なくとも2つの機能を果たすように

50

構成されてもよい。一方の機能は電気信号を通すことであり、他方の機能は、動きやすい脊髄表面で最適な位置を維持するようにEBPに望ましい物理的な力をかける、すなわち、具体的には、広範囲の脊髄位置に向けてEBPに適度で安定した圧力をかけることである。主に吻側尾側面に向かっているが、脊髄の表面に沿ったEBPの左右の移動または軸方向を中心としたEBPのねじれを阻止するのに役立つ方向に力のいくつかの成分を送るために、わずかに傾いた方向に向けられた長く輪になったリード線を使用することができる。脊髄が脊髄内で動く時に、これらのリード線は屈曲および伸長する。リード線に好ましい材料は、弾性が高く、編み込まれた超合金製リード線(MP35N/銀コアDFT撲線ケーブル)である。

【0072】

10

リード線が破断することがあっても、修復手順には、装置の硬膜内部分を交換する必要がないように破断する方が良い。この問題に対応する設計特徴は、装置が硬膜から出る場所の近くにコネクタを配置することである。次いで、その点から刺激送達ユニットにリレーリード線が用いられる。これによって、全システムは、リード線が破断するがあっても、装置の硬膜内部分よりもリレー部分において発生する可能性がかなり高くなるように構成されている。

【0073】

装置構成要素および商業的配布

本発明による装置は、任意の外部構成要素、特に、電力供給装置、および移植された装置の回路または電極に制御信号を送る制御ユニットも備えるシステムの一部でもよい。典型的に、外部供給源は、電気刺激を制御するための電子機器を提供する。電気刺激を1つまたは複数の特定のパターンの形にするように、および交流の周波数を調節するようにプログラムされたマイクロプロセッサまたは他の適切なコントローラがあつてもよい。装置の外部構成要素は、刺激パターン選択ならびに/または振幅および周波数に関するオペレータ入力を受信するように構成されてもよい。代わりに、または加えて、外部構成要素はまた、フィードバックデータを受信して、かつパターンならびに/または振幅および周波数を調節して、本特許によって認められる効果を改善するように構成されてもよい。

20

【0074】

任意で、電極によって供給される刺激を制御する回路が、電極と同じ基材の中に組み立てられてもよい。硬膜を通って出て行く電気リード線によって回路および電極に電力および制御信号を供給することができる。または、前記装置は、外部供給源から電力および制御信号を無線で受信するのに用いられるアンテナなどの受信手段を有してもよい。

30

【0075】

本発明の装置および技術は、ヒト対象、靈長類、および他の家畜化された哺乳動物および家畜化されていない哺乳動物において診断目的、治療目的、および研究目的に使用することができる。本発明による装置からの電気刺激から患者または他の対象が利益を得ることが確かめられたら、臨床家であれば最初に装置を脊髄に移植するであろう。脊椎を画像化し、および/または神経学的研究を行い、次いで、望ましい利益を伝える可能性が最も高い位置を選択することによって位置は予め決められてもよい。

40

【0076】

一部の目的では、前記装置は、患者に見られるほぼ全範囲の脊髄解剖学的構造変形に対処することができる標準サイズで製造業者から供給されてもよい。または、前記装置は複数の異なる標準サイズで組み立てられてもよく、特定の患者に合わせて特別仕様で製造されてもよい。これらの状況において、前記装置を設置する方法は、患者の解剖学的構造の適切な寸法(例えば、背側にある脊髄および/もしくは脊柱管の外周もしくは断面形状ならびに/または装置が固定される椎骨の寸法)を求める工程をさらに含む。

【0077】

臨床使用

前記装置は、並べられた電極を、電極が脊髄と直接接触するように脊髄の領域に一致させ、次いで、装置を所定の位置に固定することによって移植される。脊髄の正常な拍動お

50

より移動ならびに患者の通常の日常活動における動き、ならびに機械的な力に起因する動き、例えば、患者が滑って転んだ、または転倒した場合に結果として生じ得る動きにもかかわらず、前記装置は所定の位置に固定されたら外科的縫合後は脊髄と接触したままになり、脊髄と接触した状態で電極を維持する。組織をほとんど傷つけずに、必要に応じて装置を後で取り出す、または位置を変えることができるよう、装置の付着は強固であるが、好ましくは可逆的である。

【0078】

電極アレイは移植されたら患者の脊髄を刺激するのに使用することができる。患者は、脊髄に沿って伝達される侵害性のまたは有害な神経信号を受けやすくてよく、これらに對して感受性があつてもよく、または他の場合では治療を必要とする。このような侵害性のまたは有害な神経信号の伝達を抑制するように、電気刺激がアレイの電極を介して脊髄に直接供給される。

10

【0079】

刺激は、背中それ自体、四肢、または疼痛が脊髄によって少なくとも一部媒介される別の位置のいずれかにおいて、痛覚を抑制するように適用されてもよく、患者にとって望ましくないまたは破壊的な症状または感覚入力を抑制するように適用されてもよい。治療に適した状態には、背痛、下肢痛、パーキンソン病、脊髄損傷、腰椎術後疼痛症候群、関節炎性変性(arthritic degeneration)、幻肢痛、しびれ、もしくは麻痺、またはうっ血性心不全が含まれる。刺激は装置によってフィードバックデータに反応して恒常に脊髄に提供されてもよく、患者の意識による制御を受けてもよい。

20

【0080】

治療を行っている臨床家は、ある特定の患者の疼痛の管理において有効な任意の電気刺激を選択することができる。一般的な目的は、局的に開始される侵害性のまたは有害な信号または同期脱分極事象を伝達する脊髄に対して不応性を誘導することである。これは、神経活動を確かめ、患者が経験する症状を記録することによって経験的に調節することができる。

【0081】

臨床状況に応じて様々なる刺激パターンが有効であり得る。適切にプログラムされたマイクロプロセッサまたは他の任意の適切なタイプの制御された信号発生器の制御下で、アレイの電極が全て同じ信号パターンを提供してもよく、1つ1つの電極または電極の集まりが独立して、またはアレイの他の電極の信号パターンと協力して働くように構成された独自の信号パターンを有してもよい。

30

【0082】

治療の目的およびこの技術が配置されるやり方に応じて、有効なパルス繰り返し率または周波数は、非常に低い周波数でもよく、または100Hz(パルス/秒)、200Hz、500Hz、2,000Hz、もしくは5,000Hzを上回ってもよく、約1,000Hz、4,000Hz、もしくは10,000Hzの周波数、または約500～50,000Hz、1,000～9,000Hz、3,000～8,000Hz、2,000～20,000Hz、もしくは5,000～15,000Hzの範囲の周波数でもよい。

【0083】

電位は正弦波形または方形波形をとって一定の周波数で変化し得る。または、波形は、計算されたパターンまたは反復性のパターンに従ってパルスが様々な間隔および強度で現れる、より複雑なパターンでもよい。このようなパターンは脊髄内で実質的に連続した神経活性化を発生させるパルス列を含み、不規則なパルス間隔、不規則なパルス振幅、様々な波形(例えば、単相波形、二相波形、矩形波形、正弦波形、ならびに非相称的もしくは不規則な波形)またはその任意の組み合わせを組み込んでもよい。電位は、マイクロプロセッサ内にある適切な計算アルゴリズムまたは自動化制御プログラムの影響を受けて確率論的なまたは本質的にランダムな間隔および強度で変化する、本質的に、広帯域雑音であるものを作成してもよい。

40

【0084】

選択肢の1つは、感覚副作用、例えば、感覚異常(しびれ、または刺痛)を抑制するのに

50

十分な高い周波数を有するパターンで電気刺激を供給することである。これは、本願の優先権の主張の基礎とされた米国特許仮出願第61/592,520号に記載されている。

【0085】

このアプローチの可能性のある利益の1つは、感覚軸索束が感覚刺激を伝達していない時にはランダムに発火することに起因し得る。感覚刺激が示された時、束または経路の中にある軸索の相当な割合が同期して放電する、すなわち、ほぼ同時に軸索電位を発火する。これにより、束の中で軸索に沿って感覚入力が伝達され、その結果、対象は感覚を経験し得る。

【0086】

下肢痛および背痛をもつ患者は、正常でランダムな発火パターンではなく、軸索の束が同期して自発発火している可能性がある。低周波交流(50Hz)が痛覚の軽減に有効であることがあるが、刺激によって神経学的副作用、例えば、感覚異常(時として刺痛またはしびれとして経験する影響)が発生する可能性がある。しかしながら、高周波電気刺激(およそ、約5,000Hz)の間隔は軸索の不応期より短い。高周波数の電気パルスを送ることによって、軸索の束の中にある個々の軸索による発火の相対的なタイミングはほぼランダムになり、異なる軸索が異なる時間で再度、興奮できるようになる。脊髄への高周波パルスの適用を用いて、脊髄を通っている感覚神経の活動静止状態(active quiescence)を回復することができる。

10

【0087】

本発明に従って背痛を治療する工程は、有効な電子刺激を脊髄に投与する工程、脊髄を通る同期活動電位の伝達をモニタリングする工程または脊髄を通る同期活動電位の伝達を推論する工程、次いで、脊髄を通る同期活動電位の伝達をさらに抑制するように電気刺激を調節する工程を含んでもよい。

20

【0088】

電気刺激は、感覚異常などの副作用を最小限にするように、ならびに運動ニューロン活動、ならびに固有感覚および運動感覚に関与する神経を含む必要不可欠な神経学的機能の伝達に及ぼす影響を最小限にするように、周波数または他の波形パラメータならびに適用方法の点で調節されてもよい。任意で、臨床家または使用者には、認知した症状に応じてパターンを選択する、周波数を調節する、および強度を調節するために入力手段または制御手段が提供されてもよい。

30

【実施例】

【0089】

実施例

実施例1: 胸椎画像データを用いた電極アレイ構造の最適化

脊髄刺激装置アレイの重要な寸法パラメータは、脊髄の背側面にわたって定められる弧の長さである。相反する設計目標がある。1つの目標は、電極の数、したがって、下に横たわる脊髄後柱の刺激パターン適用範囲を最大限にするために、その全長をできるかぎり長くすることである。しかしながら、別の目標は、確実に、膜が背側細根と機械的に接触しないようにすることである。

30

【0090】

本研究において、4番目～10番目の胸椎(背痛および下肢痛の治療時にアレイを配置する領域)のレベルで脊髄の構造寸法を調べた。ユニバーシティ・オブ・アイオワ・ホスピタルズ・アンド・クリニックで診察した50人の患者の胸椎の磁気共鳴(MR)画像から後根入口帯(DREZ)間の弧の長さ「S」を2つのやり方で計算した。

40

【0091】

分析のために各患者から1枚の軸位・矢状画像を選択した。利用可能な画像は男性(17～77歳)患者および女性(20～84歳)患者の高分解能MRスキャンから範囲T4～T10をカバーした。脊椎に影響を及ぼす病理学的プロセスを除外するために画像診断は臨床家によって指示されており、診断された全ての症例において病理学的異常は認められなかった。対象全員を仰臥位で、脚、股関節部、または脊椎を折り曲げることも屈曲させることもなく、まつ

50

すぐな姿勢をとつて画像化した。選択されたスライスのうち70% (n=35)は、ほとんどの患者においてアレイを位置決めするのに好ましい位置であるT7またはT8にあつた。代表的な評価を確実なものにするのに役立つように、この区画の上方および下方に残りの画像を分布させた。

【0092】

図12Aに関して、脳神経外科医が50枚の軸位スライスのそれぞれにおいて後根入口帯の両側の位置 P_1 および P_3 を特定し、それぞれの画像において、これらの間の直線境界線(linear separation)Aを較正スケールバーに対して測定した。この線の中心と脊髄の最も背側にある点 P_2 との間の距離Bも測定し、脊髄の矢状最大径および冠状最大径(すなわち、それぞれ、短軸直径および長軸直径)も測定した。次いで、結果として得られたデータを後の分析のためにアーカイブした。主な目的は、点 P_1 、 P_2 、および P_3 をつなぐ周縁の弧の長さ、Sを求めることがあつた。

10

【0093】

胸部領域にある脊髄の断面は形がほぼ橜円であるが、橜円からそれを不規則な周囲を有する。A/2およびBによって形成される三角の斜辺を計算することによってSを概算した: $S_H = 2 \cdot [(A/2)^2 + B^2]^{1/2}$ 。実際の弧はこの斜辺のちょうど上にあるので、 S_H ではSはわずかに小さく見積もられる。または、図12Bに関して、円弧の長さによってSを概算した: $S_R = r \cdot \pi$ 。式中、rは、脊髄の幾何学的中心と点 P_1 および P_3 との間の半径方向の距離の推定値であり、 π は、これらの線の間の角度差(angular separation)である。実際の弧は、 S_R の外接する経路の下にあるので、この計算によってSはわずかに大きく見積もられる。

20

【0094】

したがつて、 $S_H < S < S_R$ である。次いで、これを確認し、この範囲内にあるSの最も可能性が高い値を定めるために、自在曲線定規および適切な倍率を用いて、直接、軸位画像の拡大図上で測定を行つて全長に沿つた距離を求めた。Sの推定値は、患者集団全体にわたつて求める時は、パッチの膜の長さの設計目安として使用することができる。次いで、長軸直径および短軸直径の測定値から求められた「r」の値を用いてアレイ膜の湾曲の半径を定めることができる。

【0095】

mm単位でのAおよびBの測定値は以下の通りであった。患者全員(n=50)、 5.8 ± 0.8 、 1.5 ± 0.4 ; 男性(n=34)、 5.9 ± 0.8 、 1.5 ± 0.4 ; 女性(n=16)、 5.5 ± 0.7 、 1.5 ± 0.4 。患者全員についてのAおよびBの値の相対的な不確かさ(uncertainty)(標準偏差 ÷ 平均)はそれぞれ14%および27%であった。男性患者全員についてのAの値は患者全員の平均より約2%大きく、女性患者全員についてのAの値は約5%小さかった。 S_H の計算値は 6.5 ± 1.2 mmである。 S_H の最大平均値(8.8mm)と最小平均値(5.1mm)との差は、3.7mm、すなわち、標準偏差のサイズ(1.2mm)の約3倍であった。このことから、有意なアウトライアが発生した神経構造の寸法であることが分かる。

30

【0096】

50枚の軸位画像のそれぞれにおいて脊髄の矢状直径および冠状直径は、それぞれ、 6.2 ± 0.6 mmおよび 8.3 ± 0.8 mmであった。したがつて、脊髄の平均半径および求積和(quadrature-sum)不確かさは $r=3.6 \pm 0.5$ mmである。他の結果を再検討すると、 $r=4.1$ mmを平均半径の動作値であると見なすことが最も無難なように思われた。 95° を用いると、 $S_R=6.8 \pm 1.0$ mmになる。ここで、不確かさは、rについて測定され、かつ π について見積もられた値の求積和によって与えられる。

40

【0097】

S_H および S_R の計算値を、3倍に拡大した画像の背側弧経路に沿つて自在曲線定規を注意深く置いて得られた物理的測定値と比較した。細根入口帯間の背側弧全長の長さは $S=6.7 \pm 1.0$ mmであると見積もられた。

【0098】

したがつて、電極アレイの幅が $6.7 - 1.0 = 5.7$ mmであれば、移植片が与えられた患者の少なくとも68%(1)の脊髄にぴったり合う。この問題は、弧の長さの分布の上端および下

50

端におけるアウトライナーを伴うと考えられる。8mm、6mm、および4mmの3つの異なる幅を設けることが実質的に全ての成人集団に適していると考えられる。最大サイズの装置は、追加の電極接点およびリード線を有する。または、患者に固有の弧の長さの測定値を用いて患者1人1人合わせたオーダーメイドアレイを作ることができる。

【0099】

患者全員についての脊髄の平均半径は $r=3.6 \pm 0.5\text{mm}$ であった。 $r=4.1\text{mm}$ の平均公称値がアレイの湾曲に適している。わずかに大きな湾曲半径を選択すると、小さすぎるサイズから生じることがある脊髄圧縮のリスクが小さくなる。

【0100】

実施例2: 脊椎屈曲中の脊髄の動きのMRに基づく測定: 硬膜内脊髄刺激システムの意味

10

本研究のために、1.5T Magnetom Espree(登録商標)磁石(Siemens, Erlangen, Germany)を使用した。23~58歳の健常ボランティアからインフォームドコンセントを得た。最初に、各ボランティアを仰臥位の中立位置で画像化し、次いで、達成可能な最大の屈曲位置で画像化した。

【0101】

脊椎の最大屈曲を得るために、患者に3つの基本体位の指示を与えた。1つ目の指示は、腰部前凸弯曲を取り除き、腰椎をまっすぐにするために可能な限り骨盤をガントリーの方へ後ろに回転させることであった。2つ目の指示は、肩が膝と可能な限り近くなるように上背、頸部、および頭部を前方に丸めることであった。次いで、3つ目の指示は、可能な限り胸部に近づけて下顎を引っ込めることがあった。ボア内で、この屈曲位置をとっている間、画像取得中に患者が可能な限りじっとしていることができるよう、さらに支えるために様々なフォームウェッジ(foam wedge)および枕を使用した。ボランティアの柔軟性によって患者のうち14人で最大屈曲が制限された。MRボアサイズでは2人の患者でしか屈曲は制限されなかった。

20

【0102】

レベルを突き止めるのを助けるために各ボランティアには正中線下胸椎にビタミンEカプセルをテープで留めた。最初に、椎骨レベルを計数し、最下胸髄神経および脊髄円錐の領域の上方に集まる焦点のあう視野を特定するためのローカライザとして矢状HASTEシークエンスを行った。脊髄神経の後根入口帯間の間隔を正確に測定するのに十分な分解能で解剖画像を取得するため、高空間分解能のためにCISSシークエンスを選択した。これは高T2強調シークエンスであるが、取得時間には依然として2分5秒が必要であった。この時間の長さは、最初に、屈曲画像化中に過度の動きの低下を引き起こして正確に測定を行うことができなかった。枕およびフォームウェッジを使用すると、ボランティアは、必要とされる2分間の間にじっとしているのに十分な支えが得られた。TR=4.35ms、TE=2.18ms、スライス厚=0.8mm、マトリックスサイズ=192×192、1取得/平均(acquisition per average)、192回の位相符号化工程、視野=200mm、および70度のフリップ角を用いて全ての中立シークエンスおよび屈曲シークエンスを得た。

30

【0103】

図13Bは、関連する解剖学的特徴が特定された冠状画像の一例を示す。画像を冠状面で入手した。測定を支援するために三次元多断面再構成ソフトウェアをCarestream PACSステーションで使用した。T10およびT11神経根を特定した。T10およびT11の後根入口帯(DREZ)間の脊柱管と平行な平面において頭側尾側測定を行った(入口帯の正確な位置は、連続した軸位画像を評価して、脊髄から生じる神経の最も頭側の面を特定することによって確認した)。図13Aに示したように、中立画像および屈曲画像における、この測定値間の差は吻側-尾側軸に沿った脊髄収縮/膨張の尺度である。次に、前の測定と同じ平面に沿ってT10神経根のDREZから、下T10椎弓根のレベルにある脊柱管と垂直な平面のレベルまで頭側尾側測定を行った。後者は、内部で脊髄が動く骨の管の基準点として選択した。これらの測定値間の差は骨の管の中での脊髄の動きに相当する。

40

【0104】

円錐先端部の位置の変化の頭側尾側測定を行った。これを正確に成し遂げるために、最

50

初に、中立画像で、円錐先端部の位置を同じ頭側尾側レベルにある骨脊柱管内の目印を基準にして特定した。次いで、屈曲画像でこの目印を特定し、このレベルから新たな円錐位置のレベルまで頭側尾側測定を行った。これは管内での脊髄の動きに相当する。

【0105】

結果は以下の通りであった。脊髄は屈曲中には吻側に動くはずであり、患者が中立位置にある時には最も尾側の位置にあるはずである。中立位置と屈曲位置との患者全員についての椎弓根から脊髄へのDREZ距離の測定された変化は1.9mm～18.0mmであり、平均および標準偏差は $8.5 \pm 6.0\text{mm}$ であった。中立位置と屈曲位置との患者全員についてのDREZ間距離は-2.0mm～+6.7mmであり、平均および標準偏差は $3.5 \pm 2.6\text{mm}$ であった。吻側-尾側方向への円錐の動きの平均および標準偏差は1.1～11.4mmの全範囲内で $6.4 \pm 4.1\text{mm}$ であることが見出された。これらの所見のフラクショナルバリエーション(fractional variation)(標準偏差÷平均)は非常に大きく、それぞれ、71%、74%、および64%であった。これは、対象1人1人が脊椎を最大限に湾曲させる能力に大きなばらつきがあり、脊髄の機械的特徴に可能性のある対象間のばらつきがあることを反映している。これらの所見は、脊髄の動的運動特性にある患者間の大きなばらつきに装置が対処する必要性あることを強調する。

10

【0106】

完全湾曲サイクルにわたる脊髄の広がり(stretch)の平均 対 軸方向の動きの平均の比は、 $3.5\text{mm}/8.5\text{mm} = 40\%$ であった。患者全員にわたって平均して、脊髄の長さを0.4mm広げるために1mmの正味の軸方向の脊髄のずれが必要であった。脊髄刺激装置は、固定点に対して脊髄/膜の約2cmまでの吻側-尾側方向への全体の動き、すなわち、中立位置から1cmの吻側方向への動きおよび1cmの尾側方向への動きに対処しなければならない。

20

【0107】

図14に示したタイプのプロトタイプ装置(ループ面積 160mm²)を用いて、利用可能な可動域を試験した。これを、人に似せた脊柱管模型の中に入れた特注設計のシリコーン代用脊髄標本に配置した。代用物が1cmの吻側ずれ極値および尾側ずれ極値に達した時に、前記装置は、膜のどちらの端も持ち上がることなく、このレベルの動きに対処することができた。

【0108】

患者間で動きの大きさに大きなばらつき(70%)があったので、屈曲による脊髄の動きに関連する広範囲の脊髄の歪みがあると考えられる。装置の電極搭載部分の中に適切な軸方向コンプライアンスがあると、実質内歪みが広範囲に及ぶ患者において軟膜表面の潜在的な炎症のリスクが小さくなる。歪みの程度が小さい患者では、脊髄とアレイとの間で相対的な動きはほとんどなく、このことは、脊髄とアレイとの間での横滑りのリスクが小さいことを意味している。固定点に対する脊髄の正味の軸方向の移動は、装置の電極搭載部分が持ち上がることなく対処可能な範囲内である。

30

【0109】

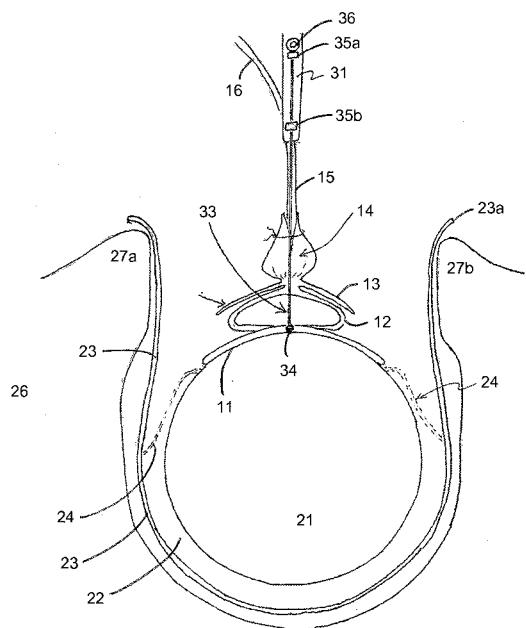
本開示において引用されたそれぞれの、および全ての刊行物および特許文書は、それぞれのこののような刊行物または文書が参照により本明細書に組み入れられるように詳細かつ個々に示されるのと同じ程度に、全ての目的のために、これらの全体が参照により本明細書に組み入れられる。

40

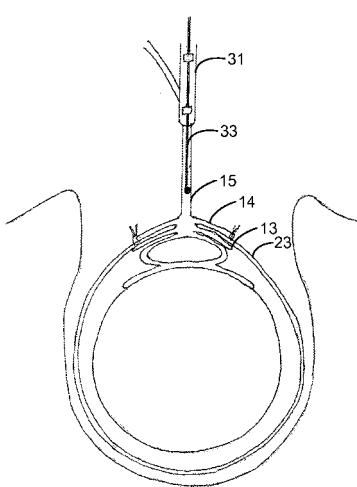
【0110】

本発明は特定の態様に関して説明したが、ある特定の状況または目的の用途に適合するように変化を加え、均等物を代用し、それによって、特許請求の範囲から逸脱することなく本発明の利益を実現することができる。

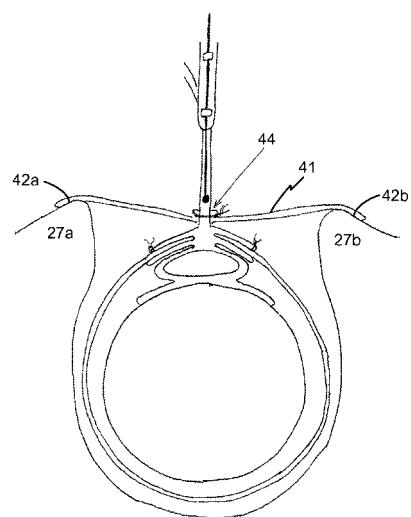
【図 1 A】



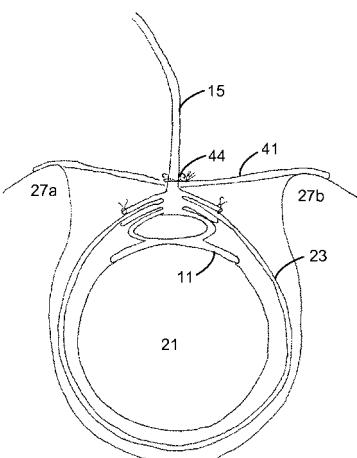
【図 1 B】



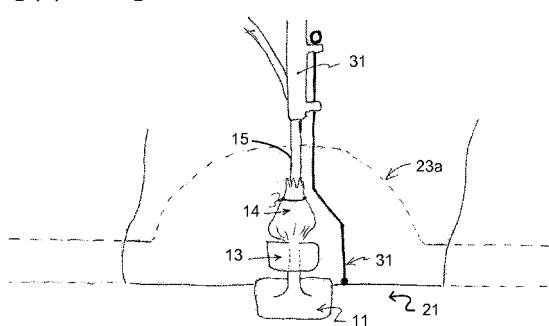
【図 1 C】



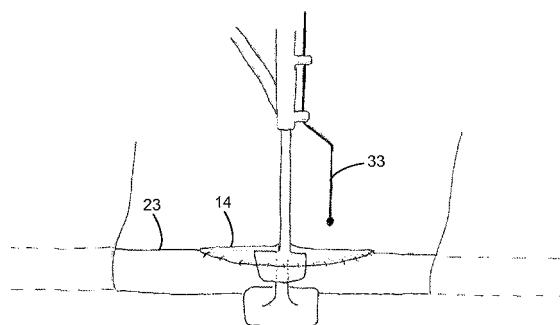
【図 1 D】



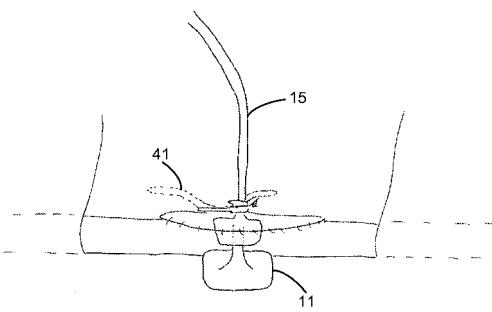
【図 2 A】



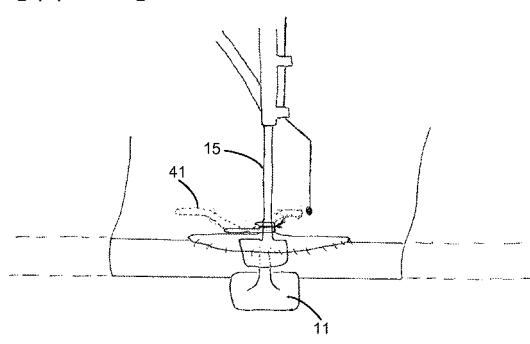
【図 2 B】



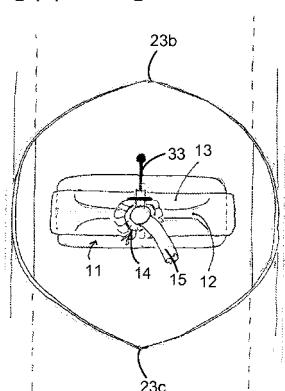
【図 2 D】



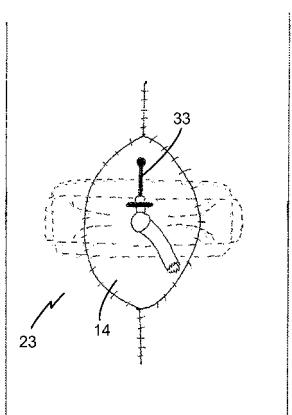
【図 2 C】



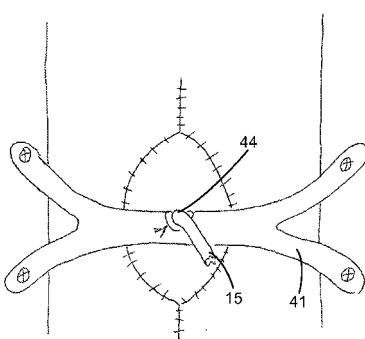
【図 3 A】



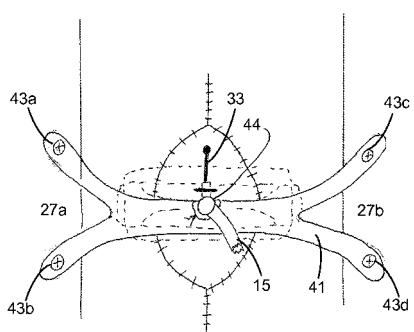
【図 3 B】



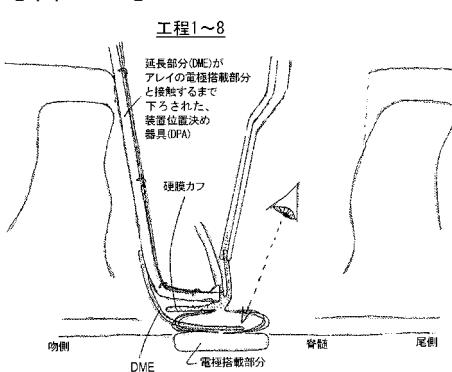
【図 3 D】



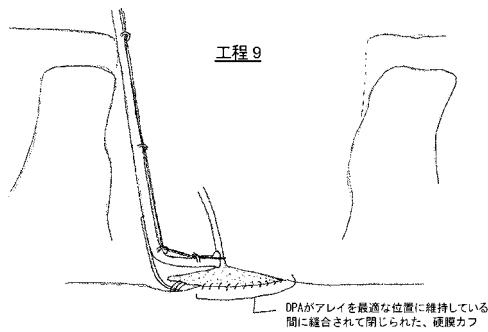
【図 3 C】



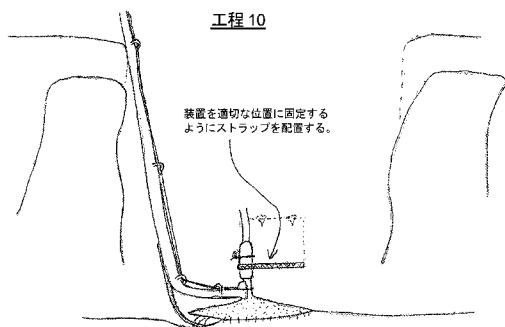
【図 4 A】



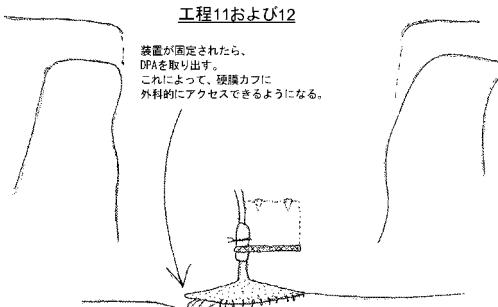
【図 4 B】



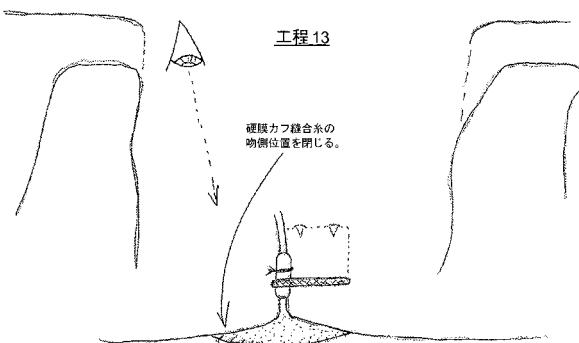
【図 4 C】



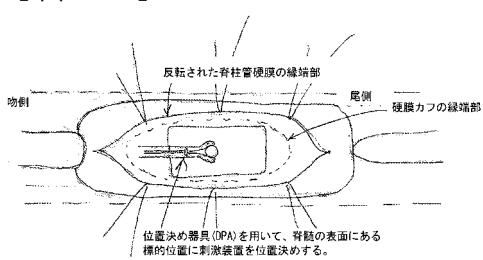
【図 4 D】



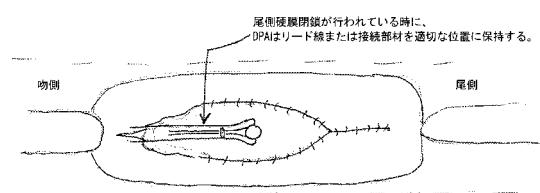
【図 4 E】



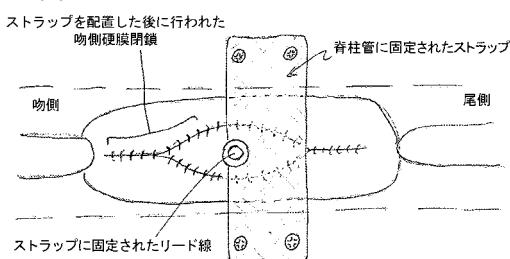
【図 5 A】



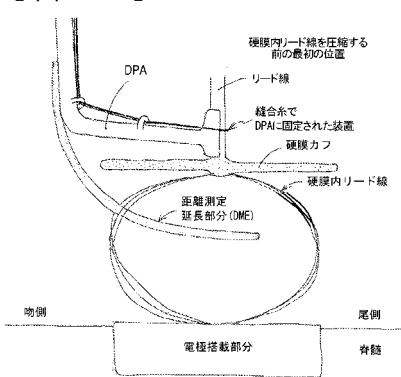
【図 5 B】



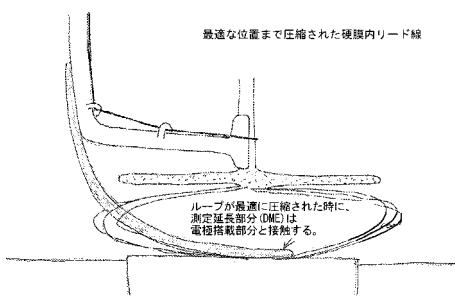
【図 5 C】



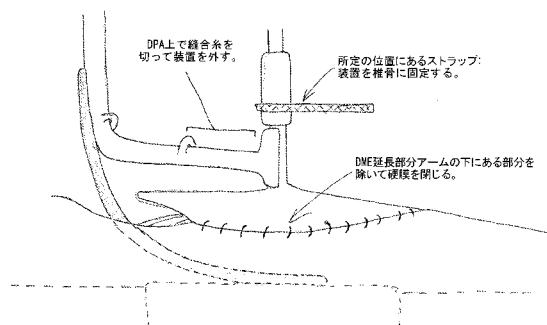
【図 6 A】



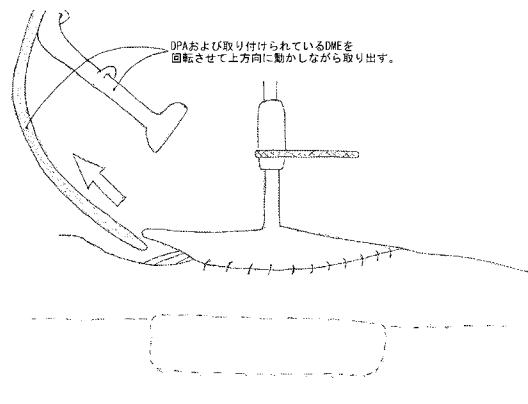
【図 6 B】



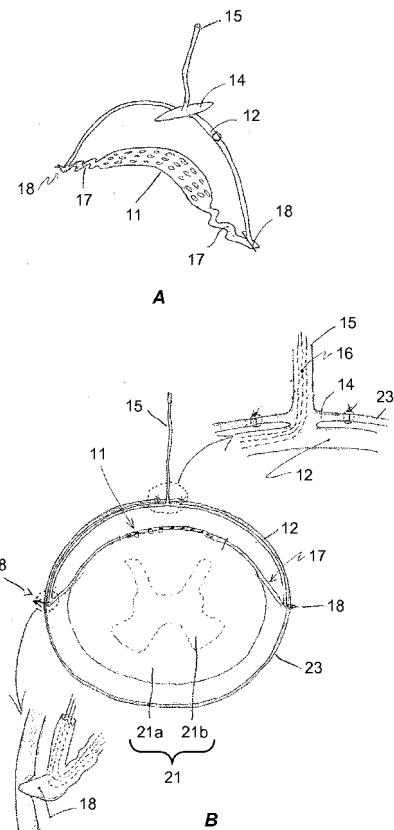
【図 6 C】



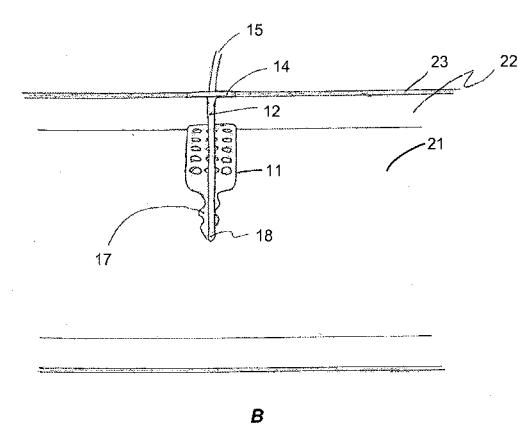
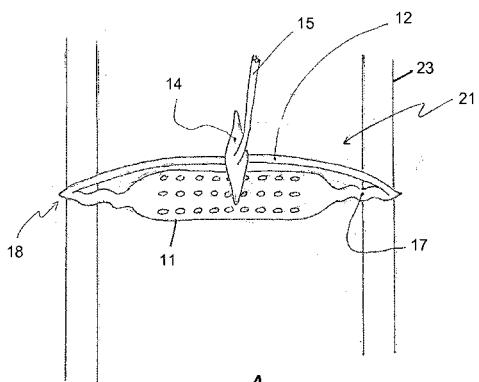
【図 6 D】



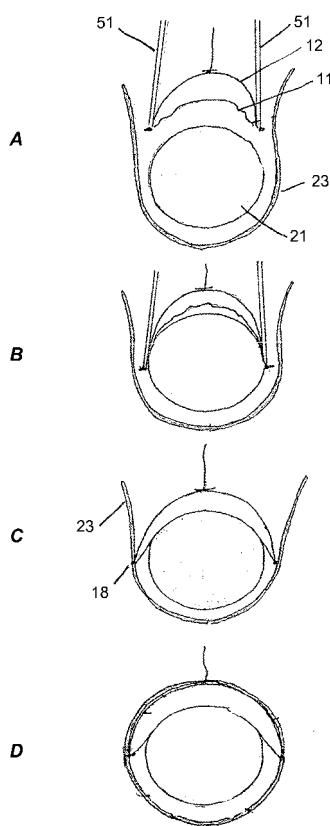
【図 7】



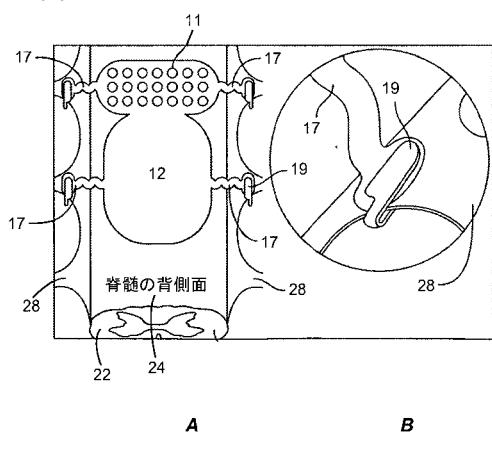
【図 8】



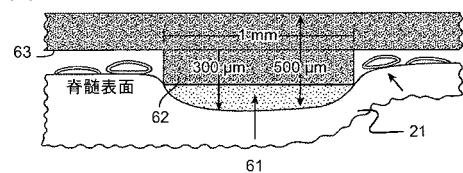
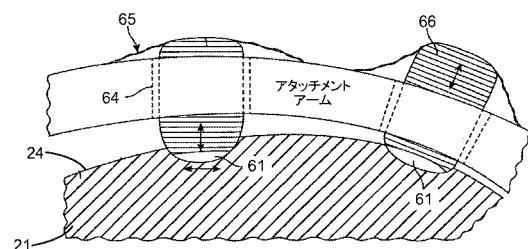
【図 9】



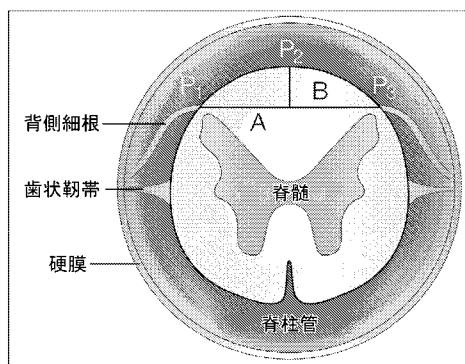
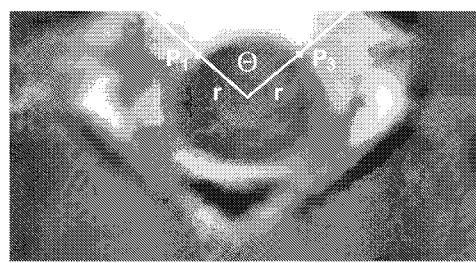
【図 1 0】



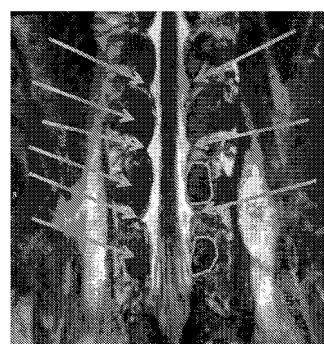
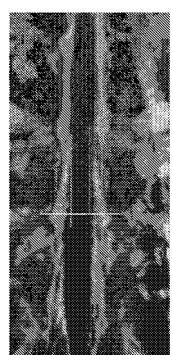
【図 1 1】

**A****B**

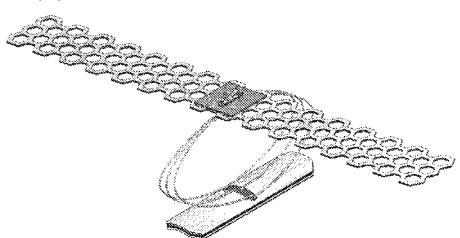
【図 1 2】

**A****B**

【図 1 3】



【図14】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2013/023912																				
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER <i>A61N 1/05 (2006.01) A61N 1/372 (2006.01)</i>																						
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)																						
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) DWI and EPDOC and A61N 1/- and spinal and electrode and array and urge and mount and similar terms.																						
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT																						
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																				
	Documents are listed in the continuation of Box C																					
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex																				
<p>* Special categories of cited documents:</p> <table> <tr> <td>"A"</td> <td>document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td>"T"</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>"E"</td> <td>earlier application or patent but published on or after the international filing date</td> <td>"X"</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>"L"</td> <td>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)</td> <td>"Y"</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>"O"</td> <td>document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td>"&"</td> <td>document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>"P"</td> <td>document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>			"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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	"E"	earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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	"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)	"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	"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&"	document member of the same patent family	"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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																			
"E"	earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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																			
"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)	"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																			
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&"	document member of the same patent family																			
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed																					
Date of the actual completion of the international search 4 June 2013	Date of mailing of the international search report 04 June 2013																					
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaustralia.gov.au Facsimile No.: +61 2 6283 7999	Authorised officer David Melhuish AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. 0262832426																					

INTERNATIONAL SEARCH REPORT C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		International application No. PCT/US2013/023912
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6319241 B1 (KING et al.) 20 November 2001 figures 2 and 3, column 5 line 62 to column 6 line 55	1
A	US 2002/0111660 A1 (ERRICO et al.) 15 August 2002 whole document	1
P,A	US 8295945 B1 (THACKER et al.) 23 October 2012 whole document	1
A	US 2005/0131506 A1 (REZAI et al.) 16 June 2005 whole document	1
A	US 6175769 B1 (ERRICO et al.) 16 January 2001 whole document	1
P,A	WO 2012/065125 A1 (UNIVERSITY OF IOWA RESEARCH FOUNDATION et al.) 18 May 2012 whole document	1
X	WO 1995/032677 A1 (SOFAMOR, SNC.) 07 December 1995 figure 1, page 6 lines 20 to 25	28
A	US 6549810 B1 (LEONARD et al.) 15 April 2003 whole document	30 and 31
Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2009)		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2013/023912

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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

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:

See Supplemental Box for Details

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 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	International application No. PCT/US2013/023912
Supplemental Box	
<p>Continuation of Box III</p> <p>This International Application does not comply with the requirements of unity of invention because it does not relate to one invention or to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.</p> <p>This Authority has found that there are different inventions based on the following features that separate the claims into distinct groups:</p> <ul style="list-style-type: none">• Claims 1 to 27 and 32 to 42 are directed to a device for stimulating the spinal cord comprising a support structure that is secured to an anatomical structure outside the spinal cord and which urges an electrode array towards the spinal cord. The feature of the support structure is specific to this group of claims.• Claims 28 and 29 are directed to a strap for bridging lamina of a vertebra. The feature of the strap is specific to this group of claims.• Claims 30 and 31 are directed to an apparatus for installing an implantable device according to claims 11 to 27 comprising a retractable measuring rod. The feature of the measuring rod is specific to this group of claims. <p>PCT Rule 13.2, first sentence, states that unity of invention is only fulfilled when there is a technical relationship among the claimed inventions involving one or more of the same or corresponding special technical features. PCT Rule 13.2, second sentence, defines a special technical feature as a feature which makes a contribution over the prior art.</p> <p>When there is no special technical feature common to all the claimed inventions there is no unity of invention.</p> <p>In the above groups of claims, the identified features may have the potential to make a contribution over the prior art but are not common to all the claimed inventions and therefore cannot provide the required technical relationship. Therefore there is no special technical feature common to all the claimed inventions and the requirements for unity of invention are consequently not satisfied <i>a priori</i>.</p>	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members		International application No. PCT/US2013/023912	
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
US 6319241 B1	20 Nov 2001	EP 1048317 A2	02 Nov 2000
		EP 1075303 A2	14 Feb 2001
		EP 1075303 B1	19 Oct 2011
		US 6161047 A	12 Dec 2000
		US 6292702 B1	18 Sep 2001
		US 6319241 B1	20 Nov 2001
		US 2001023367 A1	20 Sep 2001
		US 6442435 B2	27 Aug 2002
		US 2002151948 A1	17 Oct 2002
		US 6714822 B2	30 Mar 2004
		US 2001053885 A1	20 Dec 2001
		US 6795737 B2	21 Sep 2004
		US 2004236388 A1	25 Nov 2004
		US 7191018 B2	13 Mar 2007
		US 2004186543 A1	23 Sep 2004
		US 7376468 B2	20 May 2008
		US 2007123954 A1	31 May 2007
		US 7734342 B2	08 Jun 2010
		US 2008161670 A1	03 Jul 2008
		US 8090449 B2	03 Jan 2012
		US 2010241179 A1	23 Sep 2010
		US 2012083866 A1	05 Apr 2012
		WO 9955411 A2	04 Nov 1999
US 2002/0111660 A1	15 Aug 2002	US 2002111660 A1	15 Aug 2002
		US 6546293 B2	08 Apr 2003
US 8295945 B1	23 Oct 2012	US 7099718 B1	29 Aug 2006
		US 7856277 B1	21 Dec 2010
		US 7983766 B1	19 Jul 2011
		US 8295945 B1	23 Oct 2012
		US 2013013044 A1	10 Jan 2013
US 2005/0131506 A1	16 Jun 2005	CA 2474716 A1	07 Aug 2003
		EP 1476221 A2	17 Nov 2004
		JP 2005515851 A	02 Jun 2005
		US 2003222912 A1	04 Dec 2003
		US 7308674 B2	11 Dec 2007

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.
Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members		International application No. PCT/US2013/023912	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
		US 2005131506 A1	16 Jun 2005
		US 7715924 B2	11 May 2010
		WO 03063949 A2	07 Aug 2003
US 6175769 B1	16 Jan 2001	US 6175769 B1	16 Jan 2001
WO 2012/065125 A1	18 May 2012	WO 2012065125 A1	18 May 2012
WO 1995/032677 A1	07 Dec 1995	AU 2417295 A	21 Dec 1995
		EP 0760631 A1	12 Mar 1997
		US 5542946 A	06 Aug 1996
		WO 9532677 A1	07 Dec 1995
		ZA 9504317 A	24 Jan 1996
US 6549810 B1	15 Apr 2003	AU 1934601 A	12 Jun 2001
		AU 782944 B2	08 Sep 2005
		AU 2002324675 B2	04 Oct 2007
		CA 2393104 A1	07 Jun 2001
		CA 2456760 A1	27 Feb 2003
		CN 1553821 A	08 Dec 2004
		EP 1237619 A1	11 Sep 2002
		EP 1237619 B1	15 Sep 2004
		EP 1418979 A2	19 May 2004
		EP 1418979 B1	19 Mar 2008
		HK 1071858 A1	13 Jun 2008
		JP 2004538107 A	24 Dec 2004
		JP 4194039 B2	10 Dec 2008
		JP 2003527891 A	24 Sep 2003
		US 6493592 B1	10 Dec 2002
		US 6516226 B1	04 Feb 2003
		US 6522927 B1	18 Feb 2003
		US 6529776 B1	04 Mar 2003
		US 6539264 B1	25 Mar 2003
		US 6542780 B1	01 Apr 2003
		US 6549797 B1	15 Apr 2003
		US 6549810 B1	15 Apr 2003
		US 6556869 B1	29 Apr 2003

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.
Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/US2013/023912	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
		US 6560491 B1	06 May 2003
		US 6622051 B1	16 Sep 2003
		US 2003195599 A1	16 Oct 2003
		US 6904324 B2	07 Jun 2005
		US 2001021869 A1	13 Sep 2001
		US 6912424 B2	28 Jun 2005
		US 2003135241 A1	17 Jul 2003
		US 7118555 B2	10 Oct 2006
		US 2004015206 A1	22 Jan 2004
		US 2005096717 A1	05 May 2005
		WO 0139829 A1	07 Jun 2001
		WO 03015867 A2	27 Feb 2003
<u>End of Annex</u>			
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001. Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2009)			

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,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,R,S,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,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,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,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC

特許法第30条第2項適用申請有り 平成25年1月14日、<http://scitation.aip.org/content/aip/journal/jap/113/2/10.1063/1.4775835>を通じて発表

(74) 代理人 100142929
弁理士 井上 隆一
(74) 代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光
(74) 代理人 100128048
弁理士 新見 浩一
(74) 代理人 100129506
弁理士 小林 智彦
(74) 代理人 100130845
弁理士 渡邊 伸一
(74) 代理人 100114340
弁理士 大関 雅人
(74) 代理人 100114889
弁理士 五十嵐 義弘
(74) 代理人 100121072
弁理士 川本 和弥
(72) 発明者 ハワード マシュー エイ. サード
アメリカ合衆国 アイオワ州 アイオワ シティ ノース キャピトル ストリート 112 ギ
ルモア ホール 6 ユニバーシティー オブ アイオワ リサーチ ファンデーション内
(72) 発明者 オヤ ヒロユキ
アメリカ合衆国 アイオワ州 アイオワ シティ ノース キャピトル ストリート 112 ギ
ルモア ホール 6 ユニバーシティー オブ アイオワ リサーチ ファンデーション内
(72) 発明者 フィリューン スティーブ
アメリカ合衆国 アイオワ州 アイオワ シティ ノース キャピトル ストリート 112 ギ
ルモア ホール 6 ユニバーシティー オブ アイオワ リサーチ ファンデーション内
(72) 発明者 レディ チャンダン ジー.
アメリカ合衆国 アイオワ州 アイオワ シティ ノース キャピトル ストリート 112 ギ
ルモア ホール 6 ユニバーシティー オブ アイオワ リサーチ ファンデーション内
F ターム(参考) 4C053 CC10 JJ13 JJ26 JJ27

【要約の続き】

