

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4943841号
(P4943841)

(45) 発行日 平成24年5月30日 (2012.5.30)

(24) 登録日 平成24年3月9日 (2012.3.9)

(51) Int. Cl.		F I	
A 6 1 B	5/05	(2006.01)	A 6 1 B 5/05 B
A 6 1 N	1/36	(2006.01)	A 6 1 N 1/36
A 6 1 B	17/00	(2006.01)	A 6 1 B 17/00 3 2 0
A 6 1 B	5/107	(2006.01)	A 6 1 B 5/10 3 0 0 D

請求項の数 11 (全 32 頁)

(21) 出願番号	特願2006-516810 (P2006-516810)	(73) 特許権者	505396028
(86) (22) 出願日	平成16年6月20日 (2004.6.20)		メタキュアー リミテッド
(65) 公表番号	特表2007-527735 (P2007-527735A)		オランダ領アンチル、クラカオ、ベルフス
(43) 公表日	平成19年10月4日 (2007.10.4)		トラート 6
(86) 国際出願番号	PCT/IL2004/000550	(74) 代理人	100099759
(87) 国際公開番号	W02004/112563		弁理士 青木 篤
(87) 国際公開日	平成16年12月29日 (2004.12.29)	(74) 代理人	100077517
審査請求日	平成19年6月20日 (2007.6.20)		弁理士 石田 敬
(31) 優先権主張番号	60/480, 208	(74) 代理人	100087871
(32) 優先日	平成15年6月20日 (2003.6.20)		弁理士 福本 積
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100087413
(31) 優先権主張番号	60/480, 205		弁理士 古賀 哲次
(32) 優先日	平成15年6月20日 (2003.6.20)	(74) 代理人	100108903
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 中村 和広

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 障害を治療する上で使用するための胃腸方法及び器具

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の：

- 対象の胃の上のそれぞれの部位に結合させるように適合された2つの電極；並びに
 - 電極間に電流を駆動する、
 - ・ 電流にตอบสนองして、部位間の電気インピーダンスを測定する、
 - ・ 測定された電気インピーダンスにตอบสนองしてインピーダンス信号を生成する、
 - ・ 該インピーダンス信号の基線値を計算する、
 - ・ 該インピーダンス信号の計算された変化の分析を実施することによって対象の姿勢の変化を検出する、
 - ・ 前記姿勢変化を検出するとき、前記インピーダンス信号の変化に基づき、前記基線値を修正する、及び
 - ・ 該インピーダンス信号及び修正された基線値に基づき、前記摂食を検出する、
- ように適合された制御ユニット；
- を含む対象の摂食を検出するための器具。

【請求項 2】

前記制御ユニットが、摂食を検出するとき、対象の血液循環にインシュリンを提供するように適合されている、請求項 1 に記載の器具。

【請求項 3】

前記制御ユニットが、摂食を検出するとき、対象の血液循環に対しコレシストケニンを

提供するように適合されている、請求項 1 に記載の器具。

【請求項 4】

前記制御ユニットが、摂食を検出するとき、対象の膵臓に対して電気信号を適用するように適合されている、請求項 1 に記載の器具。

【請求項 5】

前記制御ユニットが、摂食を検出するとき、対象の迷走神経に対して電気信号を適用することによりインシュリン分泌を変調させるように適合されている、請求項 1 に記載の器具。

【請求項 6】

摂食を検出するために、前記制御ユニットは、胃の電氣的測定値を分析し、該分析に基づき、低速波を標示する電氣的事象が発生したか否かを見極めるように適合されている、請求項 1 に記載の器具。

10

【請求項 7】

摂食を検出するために、前記制御ユニットは、以下：
インピーダンス信号に低域通過フィルタを適用する；及び
インピーダンス信号に高域通過フィルタを適用する；
の内のいずれか 1 つを実行するように適合されている、請求項 1 に記載の器具。

【請求項 8】

前記制御ユニットは、摂食を検出するとき、胃の体積を低減させるように適合されている、請求項 1 に記載の器具。

20

【請求項 9】

前記器具は、胃バンドを含み、前記制御ユニットは、胃の体積を低減させ、かつ、胃のまわりの該胃バンドを締めるように適合されている、請求項 1 又は 7 に記載の器具。

【請求項 10】

前記器具は、胃の中に設置するように適合された胃バルーンを含み、前記制御ユニットは、胃の体積を低減させ、かつ、該胃バルーンを膨張させるように適合されている、請求項 1 又は 7 に記載の器具。

【請求項 11】

前記制御ユニットは、胃に対して電気信号を適用するよう適合されている、請求項 1 又は 7 に記載の器具。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願に対するクロスリファレンス

本特許出願は、(a)「障害を治療する上で使用するための胃腸方法及び器具」という題の 2003 年 6 月 20 日付け米国仮特許出願第 60/480,205 号及び (b)「治療、摂食検出、及びグルコースレベル検出用の肝臓装置」という題の 2003 年 6 月 20 日付けの米国仮特許出願第 60/480,208 号からの優先権を請求するものである。これらの出願は両方共、本出願の譲受人に譲渡されており、本書に参考として内含されている。

40

本特許出願は、本出願の譲受人に譲渡され本書に参考として内含されている「治療、摂食検出及びグルコースレベル検出用の肝臓装置」という題の、本書同日付で提供された PCT 出願と関係するものである。

【背景技術】

【0002】

技術分野

本発明は一般に代謝条件の治療、特定的には代謝及び行動条件を治療するための侵襲的技術及び器具に関する。

【0003】

背景技術

50

肥満の侵襲的治療は往々にして、35又は40を上回る肥満度指数(体重/身長²[Kg/m³])をもつ患者に推奨される。このような患者にとっては、その体重は一般に、心臓疾患、糖尿病及び関節炎の危険性の増加に結びつけられる。好ましくは、侵襲的治療には、摂食習慣の改善及び適切な運動による養生法といったようなライフスタイルの変更が伴う。

【0004】

米国特許出願第2002/0161414号として公示され本特許出願の譲受人に譲渡され本書に参考として内含されているFlesler et al.,に対する米国特許出願第09/734,358号は、肥満といった疾病を治療するための器具について記述している。該器具は、患者の胃の本体近辺の単数又は複数のそれぞれの部位に適用されるように適合されている単数又は複数の電極のセットを内含している。適用することによって胃本体の筋肉組織の収縮レベルが増大し約3秒より長い実質的に連続的な期間胃本体の一部分の横断面積が減少することになるような形で設定された信号を胃の本体に適用するべく電極セットを駆動するように、制御ユニットが適合されている。

10

【0005】

本出願の譲受人に譲渡され本書に参考として内含されているPolicker et al.,に対するPCT国際公開第02/082968号は、患者がのみ込んだときにそれを検出し摂取された物質のタイプ及び量を検出する食事評価用胃器具について記述している。器具には、患者の胃底及び胃前底部に結合され内部の電氣的及び機械的活動を測定するように適合されている電極、及びこのような電氣的及び機械的活動を分析し任意には電気エネルギーを適用して患者の組織の活動を修正するための制御ユニットが内含されている。

20

【0006】

本書に参考として内含されているChen et al.,に対する米国特許第5,690,691号は、肥満及びその他の疾病を治療するための胃ペースメーカーについて記述している。該ペースメーカーは、胃腸(GI)管上のさまざまな位置に設置されGI管を通る材料のぜん動運動をペーシングするように段階的な電氣的刺激を送達する多数の電極を内含する。

【0007】

本書に参考として内含されているMintchev et al.,に対する米国特許第6,243,607号は、GI管の一部分のまわりに配置されている多数の電極を含む胃腸電気ペースメーカーについて記述している。該電極は、GI管の該一部分の局所的収縮が管を通して人工的に伝播されて容易に該部分を部分的に空にするような形で、平滑筋を刺激する。好ましくは、該局所的収縮は、2ヶ所以上で該部分の周囲で平滑筋に適用される電氣的刺激を位相固定又はタイムシフトさせることによって、人工的に伝播させられる。

30

【0008】

本書に参考として内含されているCigainaに対する米国特許第5,423,872号は、胃の運動性を低減させかくして肥満又は他の疾病を治療するべく、患者の遠位胃前底部に電気パルスを適用するための器具について記述している。

【0009】

本書に参考として内含されているWernicke et al.,に対する米国特許第5,231,988号は、内因性インシュリンの異常な分泌レベルに原因がある糖尿病その他の全身的な膵臓の内分泌障害を治療し制御するための技術について記述している。患者の身体の中に移植した又はその外部に装着させた電氣的刺激装置は、活動状態にされた時点で、患者の迷走神経上に移植された電極に適用するためのプログラミング可能な電氣的波形を生成するように適合されている。該電氣的波形は、迷走神経を刺激又は阻害してその電氣的活動を変調させ患者の膵臓による天然インシュリンの分泌を増減させるように選択されたパラメータ値を用いてプログラミングされる。刺激装置は、血中グルコース又は症候の直接的測定に応答して患者が手動で選択的に活動化させるか又は、患者の24時間周期サイクル中に予め定められた間隔で及び予め定められた時点で発生するべく活動化をプログラミングすることにより自動的に活動化させられる。代替的には、自動的に活動化は、血中グルコ

40

50

ース濃度を検出するために移植されたセンサーを使用して達成され、糖尿病又は低血糖病のいずれが治療されているのかに応じて患者の血中グルコース濃度が予め定められたレベルを上回るか又はそれよりも低下した時点で引き外しされる。

【0010】

本書に参考として内含されているWernike et al., に対する米国特許第5, 188, 104号及び5, 263, 480号は、摂食障害を軽減するべく患者の迷走神経を刺激するための方法について記述している。

【0011】

本書に参考として内含されているBourgeoisに対する米国特許第6, 104, 955号、6, 091, 992号及び5, 836, 994号、Bardyに対する米国特許第6, 026, 326号及びWingroveに対する3, 411, 507号は、さまざまな生理学的障害を治療するためのGI管に対する電気信号の適用について記述している。

【0012】

共に本特許出願の譲受人に対し譲渡され本書に参考として内含されている「平滑筋コントローラ」という題のBen-Haim et al., に対するPCT国際公開第99/03533号及びその国内段階にある米国特許出願第09/481, 253号は、平滑筋に信号を適用してその挙動を修正するための器具及び方法について記述している。特に、組織内に伝播活動電位を生成することなく活動化信号に対する内部の筋肉組織の反応を修正するべく胃壁上の電極にコントローラが電界を適用する、胃を制御するための器具が記述されている。本特許出願において及びクレーム内では、細胞内に活動電位を誘発することなくその電気的活動化に対する単数又は複数の細胞の応答を修正するためのこのような非興奮性信号の使用は、興奮性組織制御(ETC)と呼ばれている。胃を空にする作業を遅延又は防止させるべく胃に対しETC信号を適用することにより肥満を治療することに関してETC信号の使用が記述されている。さらに、管の一部分対してETC信号を適用して該部分の中で生成される収縮力を増大させることによって、胃腸管の運動性を増大させるための方法が記述されている。

【0013】

本特許出願の譲渡人に対し譲渡され本書に参考として内含されているBen-Haim et al., に対する米国特許第6, 317, 631号は、心臓に対しETC信号を適用することにより心腔の収縮力を修正するための方法について記述している。

【0014】

本書に参考として内含されているMittal et al., に対する米国特許第5, 716, 385号は、胃食道逆流を治療するための横隔膜脚ペースメーカーについて記述している。ペースメーカーには、皮膚を通した横隔膜脚の骨格筋に対し電極を連結することによってか、又は移植により脚横隔膜と接触した状態で設置される単数又は複数の電極が含まれる。横隔膜の自然発生的に間欠的な弛緩の間、電極は、下部食道括約筋の収縮をひき起こすために脚横隔膜の骨格筋を刺激する。

【0015】

本書に参考として内含されているImram et al., に対する米国特許第6, 535, 764号は、胃障害を診断し治療するための技術について記述している。患者の胃の内部に機能的装置が常在し、取付け装置により胃壁にしっかりと固定されている。該機能的装置は、胃又は胃環境のさまざまなパラメータを検知するためのセンサーであってもよいし又は、治療用送達装置であってもよい。1実施形態における機能的装置は、胃電気刺激のための刺激用電極を含む。

【0016】

本書に参考として内含されているKuzmak et al., に対する米国特許第4, 696, 288号は、人体の胃に挿入されその内部で進行するように適合された較正器具について記述している。該較正器具は、各々がオリフィスを有する遠位先端部と近位部分で終結するシングルルーメンチューブを内含する。シングルルーメンチューブは、近位部分から選択された距離のところにある貫通して延びる第1の開口部及び、遠位先端部から予め定められ

10

20

30

40

50

た距離のところであり貫通して延びている第2の開口部、内部のキャビティ及び円形横断面をもち遠位先端部に対し封止関係で操作可能な形で結合されており、かつキャビティ内部の流体の圧力を変動させるべくその外部に加わった力にตอบสนองしてその横断面直径を変動させる能力をもつ細長い薄壁センサー、第2の開口部を囲む、予め選択された場所で前記シングルルーメンチューブの外部をとり囲むバルーン、及びシングルルーメンチューブを通り、第1の開口部を通り、第2の開口部と連絡する細長いチューブ部材を有する。

【0017】

本書に参考として内含されているKuzmak et al., に対する米国特許第4,592,339号は、病的肥満を治療するために胃の中に瘻孔開口部を形成するための胃バンドについて記述している。該バンドは、胃のまわりに侵襲的に設置され、バンドの拡張可能な部分

10

【0018】

本書に参考として内含されているKuzmakに対する米国特許第5,449,368号、第5,226,429号及び5,074,868号は、調整可能な胃バンドについて記述している。バンドの瘻孔開口部のサイズは、流体を胃バンドの拡張性区分内に注入するか又はそこから除去することによって調整可能である。

【0019】

本書に参考として内含されているVincentに対する米国特許第5,601,604号は、病的肥満を治療するために胃のまわりに設置する胃バンドについて記述している。バンドの内部表面は、遠隔注入口を通して膨張させることができる。該バンドは、単一の締付け手段の容易な閉鎖により胃のまわりの包囲位置で侵襲的に設置される。バンドが胃のまわりで締めつけられた後、膨張可能な内部表面内に流体が注入され、かくして胃の瘻孔を狭窄させる。

20

【0020】

本書に参考として内含されているVincent et al., に対する米国特許第5,658,298号は、腹腔鏡手術中にバックル端部と自由端部をもつ結紮又はバンドを締めつけるための工具について記述している。

【0021】

本書に参考として内含されているVincentに対するPCT国際公開第01/83019号は、解剖学的ランドマークの同定を容易にし、外科学切開のための指針を提供するべく外科手術の間体内でバルーンを膨張させることを含めた、患者の体の内外に粒子及び流体を移送するための器具及び方法について記述している。該器具は、バルーンと連絡する膨張ルーメン及び単数又は複数の開口部と連絡する移送ルーメンを内含している。該方法により外科医は胃の中味を空にし、胃の圧力を減らし、バルーンを膨張させ、ランドマークとして該バルーンを用いた胃バンド締付け又は胃バイパスが関与するものといったような手術を実施し、胃に注水して外科手術の終了時に胃の穿孔についてチェックすることができる。

30

【0022】

本書に参考として内含されているKlaiber et al., に対する米国特許第5,938,669号は、肥満と戦うため患者の胃を収縮させるための調整可能な胃バンドについて記述している。胃のまわりに移植され液体が満たされたキャビティを含む既知のタイプの胃バンドが管によって、患者の皮膚下に移植された制御箱及び平衡タンクに連結される。この箱は、患者が担持するモニター及び医師用のコントローラと無線により通信する能力をもつ電子制御ユニット及び電動ポンプを収納している。コントローラは、胃の中の通路の直径を調整するべく胃バンドからタンクまで閉回路内に規定の体積の液体を移送するため遠隔制御によってポンプを操作することができる。モニターは、制御箱から警報を受けとり、信号を送る。

40

【0023】

本書に参考として内含されているForsellに対する米国特許第6,067,991号は、細長い非膨張性制限部材、制限開口部を構成するべく胃又は食道のまわりの少なくとも

50

1つの実質的に閉鎖したループの形に該制限部材を形成させるための形成用装置、及び制限開口部のサイズを変更するためループ内の制限部材を機械的に調整するための術後非侵襲的調整装置を内含する調整可能な胃バンドについて記述している。

【0024】

本書に参考として内含されているForsellに対する米国特許第6,210,347号は、患者の胃又は食道内に瘻孔開口部を形成するための食物摂取制限装置について記述している。該装置は、制限開口部を構成する少なくとも1つの実質的に閉鎖したループの形に形成されるべき細長い制限部材、及び制限開口部のサイズを変えるべくループ内の制限部材を調整するための制御可能な調整装置を含んで成る。該装置は、さらに、病的肥満について患者を治療する上で補助となるよう非侵襲的な要領で患者の身体の外側から調整装置を制御するための無線遠隔制御を含んで成る。

10

【0025】

本書に参考として内含されているForsellに対する米国特許第6,460,543号は、患者の胃又は食道内で瘻孔開口部を形成するための食物摂取制限装置について記述している。該装置は、キャビティの拡張時点でサイズが縮小されキャビティの収縮時点でサイズが拡大される、制限開口部を構成する少なくとも実質的に閉鎖したループの形に形成された拡張・収縮可能なキャビティを形成する細長い制限部材を含んで成る。予め定められた量の作動液を収納し制限部材のキャビティに連結されたタンク及びキャビティを拡張させるべくタンクからキャビティまで流体を分配しキャビティを収縮させるべくキャビティからタンクまで流体を分配するための油圧操作装置が、同様に、病的肥満を患う患者の体内に移植され、非侵襲的な要領で患者の身体の外側から操作される。非膨張性制限部材を代替的に使用して油圧的に調整することもできる。

20

【0026】

本書に参考として内含されているForsellに対する米国特許第6,453,907号は、患者の身体の外から第1の形態のエネルギーを無線伝達するためのエネルギー伝達装置を内含する調整可能な胃バンドについて記述している。該バンドは、制限された瘻孔を変動させるべく第1の形態と異なる第2のエネルギー形態に应答して調整される。エネルギー移行装置が、エネルギー伝達装置によって伝達された第1の形態エネルギーを第2の形態のエネルギーへと移行させるために、患者の体内に移植される。

【0027】

本書に参考として内含されているForsellに対する米国特許第6,454,699号は、胃又は食道の中で上部袋及び制限された瘻孔開口部を形成するべく胃又は食道と係合する、患者の体内に移植された制限装置を内含する食物摂取制限器具について記述している。該器具は、患者の体外のエネルギー源及び体外からエネルギー源から無線エネルギーを放出させるための制御装置を内含する。放出された無線エネルギーは、制限装置の操作に関連して使用され、それを拡大して食物が通過できるようにし、又はそれを収縮させて食物の通過を実質的に妨げる。制限装置は、任意には、患者の少なくとも1つの身体的パラメータを検知するための少なくとも1つの移植されたセンサーを内含しており、その場合、制御装置は、センサーからの信号に应答して制限装置を制御することができる。

30

【0028】

本書に参考として内含されているForsellに対する米国特許出願公報第2003/0066536号は、胃又は食道内で制限された瘻孔開口部を形成するべく患者の体内に移植され胃又は食道と係合する操作可能な制限装置を内含する、食物摂取制限器具について記述している。器具は、制限装置を付勢するためのエネルギー源、及び患者の身体の外側からエネルギー源由来のエネルギーを放出させるための制限装置が含まれる。放出されたエネルギーは、中を食物が通過するのを可能にするか又は実質的に妨げるべく瘻孔開口部のサイズを変動させるために制限装置の操作に関連して使用される。制限器具には任意には、胃の中の圧力を直接又は間接的に検知するための圧力センサーが含まれる。制御装置は圧力センサーからの信号に依って制限装置を制御することができる。

40

【0029】

50

本書に参考として内含されているForsellに対する米国特許出願公報第2001/0011543号は、胃又は食道の中に瘻孔開口部を形成するべくヒトの胃又は食道のまわりに実質的に閉鎖されたループの形で形成された細長い制限部材を内含する。病的な肥満又は胸やけ及び逆流性疾患を治療するための器具について記述している。瘻孔開口部のサイズは、移植された調整装置によって調整可能である。制御装置は、例えば一日の時刻に応じて瘻孔開口部のサイズを縮小又は拡大するべく、調整装置を制御するために利用される。圧力又は位置センサーといったようなセンサーが、水平との関係におけるヒトの方向性又は胃の中の圧力といったようなヒトの身体的パラメータを直接又は間接的に検知することができるような形で、ヒトの身体の中に外科的に移植される。センサーによる検知にตอบสนองして、身体的パラメータの有意な変化が発生したことを制御装置が決定した場合には、該制御装置は、瘻孔開口部のサイズを縮小又は拡大するために調整装置を制御する。

10

【0030】

本書に参考として内含されているCigainaに対するPCT国際公開第01/41671号は、患者の胃の直径の制御及び/又は修正を可能にすることにより肥満を制御するための取外し可能な胃バンドについて記述している。該胃バンドは、細長い本体が胃の一部分のまわりで閉じることができるようにする閉鎖機構を含んでいる。胃バンドは胃電気刺激装置と併用でき、従って病因性肥満の治療の初期段階において強制的痩身を誘発するのに潜在的に有用であるものとして記述されている。かかる電気刺激装置は、取外し可能な胃バンド内に内蔵されているか又は取外し可能な胃バンドから一定の距離のところ位置設定され得る。

20

【0031】

本書に参考として内含されているMosheに対する欧州特許出願公報第1036545A2号は、胃開口部の直径を構成するべく患者の胃の周囲に取付けるための胃バンドについて記述している。該バンドは、外側及び内側表面を含み、ここで内側表面は胃と係合し、少なくとも外側表面はその長手方向軸に沿って実質的に伸張不能な細長い部材により形成されている。細長い部材内に貫通開口部が作られ、予め定められた長さをもつバンドの端部部分を構成するように位置設定されている。バンドの反対側の端部部分は、閉鎖した動作位置でのバンドの所望の内径を調整し反対側の端部部分をバンドの外側表面に締めつけるため、貫通開口部内に挿入可能となるような形状を有している。

30

【0032】

本書に参考として内含されているRobertに対する米国特許第6,511,490号は、病的肥満の治療のため人の体内に移植するために胃バンド締付け装置について記述している。該胃バンド締付け装置には、胃を包囲するべく寸法決定された膨張性バンド部分及びバンド部分内に皮膚を通して注入された膨張流体を誘導するように操作可能である膨張導管が含まれる。バンド部分は、上に第1の締付け手段を伴うヘッド端部と上に第2の締付け手段をもつテール端部そしてその間の膨張性シェルを有するドーナツ状部材である。ドーナツ状シェルの外側表面は、膨張流体が内部に注入された時点でシェルの外向きの拡張を制限するのに役立つ非伸張性の生体適合性材料で補強されている。シェルの内側胃接触表面は、それに付加されそれと一体である開放気泡エラストマ発泡材の層を有する。動作中、バンドが胃を包囲する関係におかれた時点で、シェルの端部上の第1及び第2の締付け手段は、鎖錠関係で係合される。膨張導管と流動的に連絡している皮下移植された注入ポートを用いて、シェル内に膨張流体が注入される。シェルが内向きに拡張するにつれて、それは胃を狭窄させ、胃を区画化する。

40

【0033】

本書に参考として内含されているDargent et al.,に対する米国特許第6,547,801号は、その作動的設定において輪を形成する狭窄部材を含む移植可能な胃狭窄装置について記述している。狭窄部材は、作動的設定において2つの端部が互いに隣接している可とう性バンド及び狭窄部材を起動させるための手段を内含し、連動して一方では可とう性バンドの少なくとも1つの端部がかかる端部をもう1つの端部との関係において移動させ狭窄部材の半径方向変形を生成するための延性要素を内含し、他方では起動用手段が延

50

性要素を引張るための部材を含んでいることを特徴としている。

【 0 0 3 4 】

本書に参考として内含されているBrownに対する米国特許第 5 , 2 5 9 , 3 9 9 号は、流体で満たされた可変体積のブラダーを用いて胃の体積の 1 セグメントを占有することによって肥満患者の体重減少をひき起こすための方法及び器具について記述している。該ブラダーは、胃に対する常設流路を作り出すべく非外科的に設置された経皮的内視鏡胃瘻管を通して胃底を含めた胃の上部部分の中に挿入される。挿入されたブラダーは、予め定められたスキームに従って、ブラダーの内外に流体を圧送するため充填用システムを用いて充填され排出される。充填用システムには、可逆ポンプ、充填用管に連結された 2 方向弁、充填用システムの作用を自動的に制御するための電子制御手段及びバッテリーが含まれる。電子制御手段は、消化サイクル及び血流力学的パラメータを検出するため、患者の体の上に設置された複数のセンサーに連結されている。電子制御手段は、センサーにより検出された情報を収集し、得られた情報及び予め定められた操作スキームに従って充填用システムを管理し、2 方向弁を通して移送される流体の体積及び時刻を記録する。

10

【 0 0 3 5 】

本書に参考として内含されているBangsに対する米国特許第 5 , 2 3 4 , 4 5 4 号は、患者の体重を制御するための方法について記述する。該方法には、胃瘻造設管を通して患者の胃内に経皮的胃内バルーンカテーテルを挿入する段階が含まれている。胃内バルーンカテーテルは、第 1 及び第 2 の端部を有する細長いシャフト手段、第 1 の端部の近くに担持されている第 1 の膨張性バルーン及び第 1 の膨張性バルーンの近くに担持されている第 2 の膨張性バルーンを含み、第 2 のバルーンは第 1 のバルーンよりも少ない膨張体積を有する。バルーンカテーテルはさらに、第 1 及び第 2 の膨張管腔、それぞれ第 1 及び第 2 の膨張管腔及び第 1 及び第 2 のバルーンと連絡し第 2 の端部により担持されている第 1 及び第 2 の膨張ポート、そして前記第 1 及び第 2 の端部の間を通過するドレン用管腔を含んで成る。該方法は、患者の体内で第 1 及び第 2 のバルーンを膨張させ、胃を部分的に充填して満腹感を提供することによって継続する。

20

【 0 0 3 6 】

本書に参考として内含されているGaven et al., に対する米国特許第 4 , 4 1 6 , 2 6 7 号は、胃の体積を減少させることによってヒトにおける肥満を治療するための胃のインサートについて記述している。インサートには、中を通して延びる中央開口部をもつ可とう性ドーナツ状膨張性バルーンが含まれている。バルーンの少なくとも 1 部分は、バルーンを膨張させ針を除去した時点で穿孔を封止するため、針によるその穿孔を容易にする自己封止物質を有する。

30

【 0 0 3 7 】

本書に参考として内含されているDe Hoyos Garzaに対する米国特許第 6 , 4 5 4 , 7 8 5 号は、肥満治療のための経皮的胃内バルーンカテーテルについて記述している。該バルーンは、胃の中に非外科的に設置され、経皮内視鏡胃瘻造設術 (P E G) と一緒に用いられる。バルーンは、そこから導入され排出される流体の量を調節するためのバルブを内含している。

【 0 0 3 8 】

I N A M E D Corporation (サンタバーバラ、カリフォルニア) は、 F D A が認可した肥満治療用の調整可能かつ可逆的な胃バンドである L A P - B A N D (登録商標) システムを製造し販売している。

40

【 0 0 3 9 】

グルカゴン様ペプチド - 1 (G L P - 1) は、食事の早期段階におけるインシュリン分泌の既知のモジュレーターであり、満腹感メディエータである。食事の摂取にตอบสนองして、G L P - 1 は、主として結腸及び遠位小腸内にある L - 細胞によって血液中に分泌される。皮下又は末梢的な G L P - 1 の投与は、一部には第 1 段階のインシュリン応答を回復させグルカゴンを抑制することによって血糖コントロールを改善することが示されてきており、従って、肥満及び非インシュリン依存性真性糖尿病 (N I D D M) のための潜在的治療

50

とみなされている。

【0040】

本書に参考として内含されている「グルカゴン様ペプチド - 1 (GLP - 1) : 非インシュリン依存性真性糖尿病における治療の試行」という題の論文、Eur J Clin Invest 27 (6) : 533 - 6 (1997) において Todd JF et al., は、「GLP - 1 がグルカゴン分泌を抑制し胃が空になるのを遅延させるという両方の利点をもつ」を記している。彼らは、「GLP - 1 が、インシュリン分泌性効果の不在下でさえ血糖コントロールを改善し、NIDDM のための潜在的治療である」という結論を下している。

【0041】

本書に参考として内含されている Di Marclin et al., に対する米国特許第 6, 191, 102 号は、体重を減少させ肥満を治療するためのグルカゴン様ペプチド - 1 化合物を含む薬学組成物について記述している。組成物は、末梢投与される。

10

【0042】

本書に参考として内含されている以下の論文も有利であり得る。

【0043】

Gutniak MNet al., 「内分泌ホルモングルカゴン様ペプチド 1 の皮下注射が NIDDM における食後血糖症を根絶する」、Diabetes Care 17 (9) : 1039 - 44 (1994)。

【0044】

Robertson MD et al., 「人間における食後グルカゴン様ペプチド 1 (7 - 36) アミド濃度に対する結腸の影響」J. Endocrinol 161 (1) : 25 - 31 (1999)。

20

【0045】

Schirra J et al., 「非インシュリン依存性真性糖尿病における皮下グルカゴン様ペプチド - 1 (7 - 36) アミドの抗糖尿病性作用のメカニズム」J. Endocrinol 156 (1) : 177 - 86 (1998)。

【0046】

Todd JF et al., 「皮下グルカゴン様ペプチド - 1 は、早期 2 型糖尿病を患う患者において 3 週間にわたり食後血糖コントロールを改善する」Clin Sci (Lond) 95 (3) : 325 - 9 (1998)。

【0047】

Viltsboll T et al., 「2 型糖尿病患者における無傷の生物活性あるグルカゴン様ペプチド 1 の食後濃度の減少」、Diabetes 50 (3) : 609 - 13 (2001)。

30

【発明の開示】

【0048】

発明の要約

本発明の一部の実施形態においては、肥満を治療するための胃制御器具には、患者の胃の体積を修正するための制御可能な機械的及び / 又は電氣的胃装置、及び患者による摂取を標示する生理学的パラメータを検知するための単数又は複数のセンサーセットが含まれている。該胃装置は、患者に満腹感を感じさせるべく初期胃体積より小さく胃体積を縮小させ、従って一般に患者の食欲を減退させるように適合されている。制御ユニットは、センサーからの単数又は複数の信号を受信し、信号を分析し、分析に応答して実時間で胃体積を修正するべく胃装置を駆動するように適合されている。

40

【0049】

本発明の一部の実施形態においては、胃装置は、胃のまわりに設置され、制御ユニットから受信した信号に応答して実時間で締めつけたり緩めたりされるように適合された胃バンドを含んでいる。バンドの締めつけは、胃の狭窄をひき起こし、ひいては胃の体積を縮小させる。その他の実施形態では、胃装置は、胃の中に設置され制御ユニットから受信した信号に応答して実時間で膨張及び収縮させるように適合されている胃バルーンを含む。バルーンの膨張は、胃の有効体積を低減させ、直接的又は間接的に胃壁の膨満を誘発する。さらにその他の実施形態においては、胃装置は、胃に適用され、胃の一部分の断面積を

50

低減させるべく胃の筋肉の一部分の収縮パターンを修正するための電気信号を適用する単数又は複数の電極セットを含む。

【0050】

本発明の一部の実施形態においては、制御ユニットは、患者による摂食中胃の体積を低減させるように胃装置を駆動するように適合されている。制御ユニットは、単数又は複数の検知されたパラメータの変化に応答して、摂食を検出するべく摂食検出アルゴリズムを利用する。摂食検出アルゴリズムは標準的に、摂食を検出するために、インピーダンスサブアルゴリズム及び電氣的低速波サブアルゴリズムのうち的一方又は両方を利用する。インピーダンスの増加は一般に、摂食の結果としての胃の膨満によって引き起こされる。標準的には、胃底又はその近くに設置された電極を用いたインピーダンス測定が、胃前底部又はその近くに設置された電極を用いたインピーダンス測定に比べ幾分か早く摂食を検出する。胃前底部内の電氣的活動の減少は一般に、食物で胃が充填された結果としての消化活動によって引き起こされる。

10

【0051】

インピーダンス摂食検出サブアルゴリズムは、標準的に、基線インピーダンス値を計算し除去するために低速反応式を用いる。該式は、基線インピーダンス値の計算に対するノイズの効果を削減するべく低速反応式である。このサブアルゴリズムは次に、帯域通過フィルタ効果をもたらしべく測定値に高域通過フィルタ及び低域通過フィルタの両方を適用することにより、粗実時間インピーダンス測定値を処理する。結果としての処理済みインピーダンス値は閾値と比較され、それより大きいことがわかった場合、摂食の標示として解釈される。一部の利用分野については、インピーダンスサブアルゴリズムは、摂食の標示としてではなく患者の姿勢変化の標示としてインピーダンスの突然の実質的变化を解釈する。フィルタ内の少なくとも1つの値（例えば基線インピーダンス値）が、姿勢変化の標示に応じて修正され、かくしてこの時間中にフィルタに非線形的に動作することになる。インピーダンスの突然の実質的变化のこのような解釈は、姿勢変化によって引き起こされる誤った摂食検出を低減させるかもしれない。

20

【0052】

電氣的低速波摂食検出サブアルゴリズムは、患者による摂食を標示する電氣的事象を検出するため実時間電気測定値を分析する。サブアルゴリズムは、連続する最近の電氣的事象の間の平均時間差（ラグ）を計算し、閾値より大きい平均を摂食の標示として解釈する。（一般に、胃前底部内の電氣的低速波の速度低下は、食物による胃の充填によって引き起こされる消化活性の間に起こる）。一部の利用分野については、サブアルゴリズムは同様に、高閾値と平均時間差を比較し、高閾値より大きい平均を、実際の摂食事象よりもむしろ偽摂食検出を標示するものとして解釈する。かかる偽陽性は、平均時間差を誤って増大させる、センサーによる低速波の検出の時折の欠如により引き起こされる可能性がある。

30

【0053】

本発明の一部の実施形態においては、結腸刺激システムには、患者の結腸又は遠位小腸の近くのそれぞれの部位に適用されるように適合されている単数又は複数の電極及び制御ユニットが含まれている。該制御ユニットは、部位に電気信号を適用するように電極を駆動し、L-細胞又はその他の標的組織を刺激するように信号を設定し、これらの細胞又は組織はかかる刺激に応答してグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）の分泌を増大させる。かかるGLP-1分泌は、一般に患者の血糖コントロールを改善し、かくして肥満、NIDDM、心臓疾患及び高血圧を患う患者又はかかる疾病の危険性があると考えられている健康な患者を治療するのに役立つ。一部の利用分野のためには、結腸刺激システムはさらに、摂食検出ユニットを含んで成り、制御ユニットは、摂食検出に応答して信号を適用するべく電極を駆動するように設定される。

40

【0054】

発明人らは、本書に記述されているように小腸の遠位部分又は結腸の刺激が一部のタイプの細胞においてインシュリン感受性のアップレギュレーションを誘発し得るという仮説

50

を立てている。このアップレギュレーションは、(a)刺激に対する間接的応答及び/又は(b)刺激に反応したホルモンの分泌を用いて行なわれ得る。

【0055】

従って本発明の1実施形態に従うと、対象の姿勢変化を検出する方法において、

- 対象の胃の上の2つ以上の部位の間の電気インピーダンスを測定し、それに反応してインピーダンス信号を生成する段階；及び
- 姿勢変化を検出するべくインピーダンス信号を分析する段階、

を内含する方法が提供されている。

【0056】

一部の利用分野のためには、該方法は、

- 対象による潜在的摂食の標示を検出するべくインピーダンス信号をさらに分析する段階；及び
- 姿勢変化が検出されなかった場合にのみ、潜在的節食の標示を摂食の標示として解釈する段階；

を内含する。

10

【0057】

さらに本発明の1実施形態に従うと、対象の摂食を検出するための方法において、

- 対象の胃の上の2つ以上の部位の間の電気インピーダンスを測定し、それに反応してインピーダンス信号を生成する段階；
- 対象の姿勢変化を検出するべくインピーダンス信号を分析する段階；
- 対象による潜在的摂食の標示を検出するべくインピーダンス信号をさらに分析する段階；及び
- 姿勢変化が検出されなかった場合にのみ、潜在的節食の標示を摂食の標示として解釈する段階、

を内含する方法が提供されている。

20

【0058】

さらに本発明の1実施形態に従うと、対象を治療するための方法において、

- 対象の結腸又は遠位小腸に対し電気信号を適用する段階；及び
- 対象を治療するべくグルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)の分泌を増大させるために細胞を刺激するように信号を設定する段階、

を内含する方法が提供されている。

30

【0059】

1実施形態においては、該方法は、対象による摂食を検出する段階を内含し、電気信号を適用する段階には、摂食検出に反応して信号を適用する段階が内含されている。

【0060】

同様に、本発明の1実施形態に従うと、対象の姿勢変化を検出する方法において、

- 対象の胃の上の2つ以上の部位の間の電気インピーダンスを測定し、それに反応してインピーダンス信号を生成する段階；及び
- インピーダンス信号の姿勢分析を実施することにより姿勢変化を検出する段階、

を内含する方法も提供されている。

40

【0061】

一部の利用分野のためには、該方法は、インピーダンス信号の摂食分析を実施することにより、対象による潜在的摂食の標示を検出する段階及び、姿勢分析に反応して、摂食を標示するものとしてインピーダンス信号を解釈する段階を内含する。

【0062】

さらに、本発明の1実施形態に従うと、対象による摂食を検出するための方法において、

- 対象の胃の上の2つ以上の部位の間の電気インピーダンスを測定し、それに反応してインピーダンス信号を生成する段階；
- インピーダンス信号の姿勢分析を実施することにより対象の姿勢変化を検出する段階

50

、
- インピーダンス信号の摂食分析を実施することにより、対象による潜在的摂食の標示を検出する段階；及び
- 姿勢分析にตอบสนองして、摂食を標示するものとしてインピーダンス信号を解釈する段階
、
を内含する方法が提供されている。

【0063】

一部の利用分野のためには、姿勢変化の検出段階には、姿勢変化を標示するものとしてインピーダンス信号内の突然の実質的变化を解釈する段階が内含されている。代替的に又は付加的には、姿勢変化の検出段階には、姿勢変化を標示するものとしてインピーダンス信号内の突然の持続的变化を解釈する段階が内含されている。

10

【0064】

一部の利用分野のためには、該方法は、摂食の検出にตอบสนองした形で対象の血液循環に対しインシュリンを提供する段階を内含する。一部の利用分野のためには、該方法は、摂食の検出にตอบสนองした形で対象の血液循環に対しコレシトケニンを提供する段階を内含する。一部の利用分野のためには、該方法は、摂食の検出にตอบสนองした形で対象の膵臓に対して電気信号を適用する段階を内含する。一部の利用分野のためには、該方法は、摂食の検出にตอบสนองした形で対象の迷走神経に対して電気信号を適用することによりインシュリン分泌を変調させる段階を内含する。

【0065】

20

一部の利用分野のためには、潜在的摂食の標示を検出する段階には、胃の電氣的測定値を分析する段階及び該分析にตอบสนองして、低速波を標示する電氣的事象が発生したか否かを見極める段階が内含されている。

【0066】

一部の利用分野のためには、潜在的摂食の標示を検出する段階には、インピーダンス信号の基線値を計算する段階が内含されている。一部の利用分野のためには、解釈段階には、姿勢分析に対しตอบสนองする形で基線値を修正する段階が内含されている。一部の利用分野のためには、基線値を計算する段階には、基線値を計算するために遅反応式を用いる段階が内含されている。

【0067】

30

一部の利用分野のためには、潜在的摂食の標示を検出する段階には、インピーダンス信号に低域通過フィルタを適用する段階が内含されている。一部の利用分野のためには、潜在的節食の標示を検出する段階には、インピーダンス信号に高域通過フィルタを適用する段階が内含されている。一部の利用分野のためには、解釈段階には、姿勢変化の検出にตอบสนองした形でフィルタ内の少なくとも1つの値を修正する段階が内含されている。

【0068】

1実施形態においては、該方法は、摂食の標示にตอบสนองした形で胃の体積を低減させる段階を内含する。一部の利用分野のためには、胃の体積を低減させる段階には、胃のまわりの胃バンドを締める段階が内含されている。代替的に又は付加的には、胃の体積を低減させる段階には、胃内の胃バルーンを膨張させる段階が内含されている。さらに代替的に又は付加的には、胃の体積を低減させる段階には、胃に対して電気信号を適用する段階及び胃の単数又は複数の筋肉の収縮パターンを修正するように電気信号を設定する段階が内含されている。

40

【0069】

さらに本発明の1実施形態に従うと、
- 対象の結腸及び対象の遠位小腸から成るリストの中から選択された対象の部位に対し電気信号を適用する段階；及び
- 対象を治療するべくグルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) の分泌を増大させるために対象の細胞を刺激するように信号を設定する段階、
を内含する対象の治療方法が提供されている。

50

【 0 0 7 0 】

1 実施形態においては、細胞は、L細胞を内含し、信号を設定する段階には、GLP-1の分泌を増大させるべくL-細胞を刺激するように信号を設定する段階が内含されている。

【 0 0 7 1 】

一部の利用分野のためには、部位には結腸が内含され、信号を適用する段階には、結腸に対して信号を適用する段階が内含されている。代替的に又は付加的には、部位には遠位小腸が内含され、信号を適用する段階には、遠位小腸に対し信号を適用する段階が内含されている。

【 0 0 7 2 】

一部の利用分野のためには、該方法は、肥満、NIDDM、心臓疾患、及び高血圧から成るリストの中から選択された疾病を患う対象を選択する段階を内含しており、信号を適用する段階には、選択された対象の部位に信号を適用する段階が内含されている。

【 0 0 7 3 】

一部の利用分野のためには、信号を適用する段階には、対象による摂食の検出に応答する形でではなく信号を適用する段階が内含されている。

【 0 0 7 4 】

一部の利用分野のためには、信号を適用する段階には、周期的に信号を適用する段階が内含されている。

【 0 0 7 5 】

一部の利用分野のためには、信号を設定する段階には、信号の少なくとも1つのパラメータを実時間で変動させる段階が内含されている。

【 0 0 7 6 】

1 実施形態では、信号を適用する段階には、部位に興奮性組織制御(ETC)信号を適用する段階が内含されている。一部の利用分野のためには、該方法は、部位の自然の電気的活動を検知する段階を内含しており、ETC信号を適用する段階には、検知された自然の電気的活動に反応してETC信号を適用する段階が内含されている。

【 0 0 7 7 】

1 実施形態においては、信号を設定する段階には、摂食の発生、過剰摂食の発生及び血糖値の発生から成るリストの中から選択された発生事実を検出する段階、発生を検出したのに反応して、信号の強度を増大させる段階、が内含されている。一部の利用分野のためには、信号を適用する段階には、パルスバーストの形で信号を適用する段階が内含され、信号の強度を増大させる段階には各バースト内のパルスの周波数を増大させる段階が内含されている。一部の利用分野のためには、信号を適用する段階には、パルスバーストの形で信号を適用する段階が内含され、信号の強度を増大させる段階には連続するバースト間の間隔取りを減少させる段階が内含されている。

【 0 0 7 8 】

1 実施形態においては、信号を適用する段階にはパルスバーストの形で信号を適用する段階が内含されている。一部の利用分野のためには、信号を設定する段階には、約1秒～約10秒の持続時間を有するように連続するバースト間の間隔どりを設定する段階が内含されている。一部の利用分野のためには、信号を設定する段階には、約1Hz～約200Hzの間となるように各バースト内のパルスの周波数を設定する段階が内含されている。一部の利用分野のためには、信号を設定する段階には、約5Hz～約50Hzの間となるように各バースト内のパルスの周波数を設定する段階が内含されている。

【 0 0 7 9 】

一部の利用分野のためには、該方法は、対象による摂食を検出する段階を内含しており、電気信号を適用する段階には、摂食の検出に反応して信号を適用する段階が内含されている。一部の利用分野のためには、摂食の検出に反応して信号を適用する段階には、該摂食の開始と実質的に同時、摂食の開始後約1分～約5分の間及び摂食の開始前約1分～約5分の間から成るリストの中から選択された時点で信号の適用を開始する段階が内含され

10

20

30

40

50

ている。

【0080】

一部の利用分野のためには、摂食を検出する段階には、

- 対象の胃の上の2つ以上の部位の間の電気インピーダンスを測定し、それに応答してインピーダンス信号を生成する段階；
- インピーダンス信号の姿勢分析を実施することにより対象の姿勢変化を検出する段階；
- インピーダンス信号の摂食分析を実施することにより、対象による潜在的摂食の標示を検出する段階；及び
- 姿勢分析に応答して、摂食を標示するものとしてインピーダンス信号を解釈する段階

10

が内含されている。

【0081】

一部の利用分野のためには、摂食を検出する段階には、

- 対象の胃の上の2つ以上の部位の間の電気インピーダンスを測定し、それに応答してインピーダンス信号を生成する段階；
- インピーダンス信号の突然の持続的变化の測定値を閾値に比較する段階；及び
- インピーダンス信号を分析することにより、そして比較段階に応答して、摂食を検出する段階、

が内含されている。

20

【0082】

一部の利用分野のためには、摂食を検出する段階には、胃の電氣的測定値を分析する段階及び分析に応答して、低速波を標示する電氣的事象が発生したか否かを見極める段階が内含されている。

【0083】

本発明の1実施形態に従うと、付加的に、

- 対象の結腸及び対象の遠位小腸から成るリストの中から選択された対象の部位に対し電気信号を適用する段階；及び
 - 該対象を治療する目的で、ペプチドYY (PYY) の分泌を増大させるように対象の細胞を刺激すること及び該対象の細胞によるグレリンの分泌を阻害することから成るリストの中から選択された1つの動作を実施するように信号を設定する段階、
- を内含する対象を治療する方法が提供されている。

30

【0084】

一部の利用分野のためには、細胞にはL - 細胞が内含される。

【0085】

一部の利用分野のためには、部位には結腸が内含され、信号を適用する段階には、結腸に対して信号を適用する段階が内含されている。代替的に又は付加的には、部位には遠位小腸が内含され、信号を適用する段階には、遠位小腸に対し信号を適用する段階が内含されている。

【0086】

一部の利用分野のためには、該方法は、肥満、N I D D M、心臓疾患、及び高血圧から成るリストの中から選択された疾病を患う対象を選択する段階を内含しており、信号を適用する段階には、選択された対象の部位に信号を適用する段階が内含されている。

40

【0087】

一部の利用分野のためには、信号を適用する段階には、対象による摂食の検出に応答する形ではなく信号を適用する段階が内含されている。

【0088】

一部の利用分野のためには、信号を適用する段階には、周期的に信号を適用する段階が内含されている。

【0089】

50

一部の利用分野のためには、信号を設定する段階には、信号の少なくとも1つのパラメータを実時間で変動させる段階が内含されている。

【0090】

1実施形態においては、信号を適用する段階には、部位に興奮性組織制御（ETC）信号を適用する段階が内含されている。一部の利用分野のためには、該方法は、部位の自然の電気的活動を検知する段階を内含しており、ETC信号を適用する段階には、検知された自然の電気的活動にตอบสนองしてETC信号を適用する段階が内含されている。

【0091】

1実施形態においては、信号を設定する段階には、
 - 摂食の発生、過剰摂食の発生及び高血糖値の発生から成るリストの中から選択された発生事実を検出する段階、
 - 発生を検出したのにตอบสนองして、信号の強度を増大させる段階、
 が内含されている。

10

【0092】

一部の利用分野のためには、信号を適用する段階には、パルスバーストの形で信号を適用する段階が内含され、信号の強度を増大させる段階には各バースト内のパルスの周波数を増大させる段階が内含されている。

【0093】

1実施形態においては、信号を適用する段階には、パルスバーストの形で信号を適用する段階が内含され、信号の強度を増大させる段階には連続するバースト間の間隔取りを減少させる段階が内含されている。

20

【0094】

一部の利用分野のためには、信号を適用する段階にはパルスバーストの形で信号を適用する段階が内含されている。

【0095】

一部の利用分野のためには、信号を設定する段階には、約1秒～約10秒の持続時間を有するように連続するバースト間の間隔どりを設定する段階が内含されている。

【0096】

一部の利用分野のためには、信号を設定する段階には、約1Hz～約200Hzの間となるように各バースト内のパルスの周波数を設定する段階が内含されている。一部の利用分野のためには、信号を設定する段階には、約5Hz～約50Hzの間となるように各バースト内のパルスの周波数を設定する段階が内含されている。

30

【0097】

一部の利用分野のためには、該方法は、対象による摂食を検出する段階を内含しており、電気信号を適用する段階には、摂食の検出にตอบสนองして信号を適用する段階が内含されている。

【0098】

一部の利用分野のためには、摂食の検出にตอบสนองして信号を適用する段階には、該摂食の開始と実質的に同時、摂食の開始後約1分～約5分の間及び摂食の開始前約1分～約5分の間から成るリストの中から選択された時点で信号の適用を開始する段階が内含されている。

40

【0099】

さらに付加的には本発明の1実施形態に従うと、対象の姿勢変化を検出する方法において、

- 対象の組織の上の2つ以上の部位の間の電気インピーダンスを測定し、それにตอบสนองしてインピーダンス信号を生成する段階；及び
 - インピーダンス信号の姿勢分析を実施することにより姿勢変化を検出する段階、
 を内含する方法が提供されている。

【0100】

一部の利用分野のためには、該方法は、

50

- インピーダンス信号の摂食分析を実施することにより、対象による潜在的摂食の標示を検出する段階；及び
 - 姿勢分析にตอบสนองして、摂食を標示するものとしてインピーダンス信号を解釈する段階、
- を内含している。

【0101】

- 同様に本発明の1実施形態に従うと、対象による摂食を検出するための方法において、
- 対象の胃の上の2つ以上の部位の間の電気インピーダンスを測定し、それにตอบสนองしてインピーダンス信号を生成する段階；
 - インピーダンス信号の突然の持続的変化の測定値を閾値に比較する段階；及び
 - インピーダンス信号を分析することにより、そして比較段階にตอบสนองして、摂食を検出する段階、
- を内含する方法が提供されている。

10

【0102】

- 一部の利用分野のためには、インピーダンス信号を分析する段階には、インピーダンス信号に対し高域通過フィルタを適用する段階が内含されている。一部の利用分野のためには、インピーダンス信号を分析する段階には、インピーダンス信号の測定値と閾値を比較する段階が内含されている。一部の利用分野のためには、インピーダンス信号を分析する段階には、インピーダンス信号に対し低域通過フィルタを適用する段階が内含されている。

20

【0103】

- 一部の利用分野のためには、変化の測定値を比較する段階には、変化の現測定値と変化の前測定値の間の差異を計算する段階及び該差異の絶対値と閾値を比較する段階が内含されている。

【0104】

- 一部の利用分野のためには、インピーダンス信号を分析する段階は、インピーダンス信号の基線値を計算する段階を内含している。一部の利用分野のためには、基線値を計算する段階には、基線値を計算するために遅反応式を用いる段階が内含されている。一部の利用分野のためには、摂食を検出する段階には、該測定値が閾値より大きい場合に基線値をリセットする段階が内含されている。一部の利用分野のためには、基線値をリセットする段階には、インピーダンス信号の現行値を該基線値に付加する段階が内含されている。

30

【0105】

- さらに、本発明の1実施形態に従うと、対象の姿勢変化を検出するための器具において、
- 対象の胃の上のそれぞれの部位に結合させるように適合された2つの電極；及び
 - 電極間に電流を駆動する、
 - 電流にตอบสนองして、部位間の電気インピーダンスを測定する、
 - 測定された電気インピーダンスにตอบสนองしてインピーダンス信号を生成する、及び
 - インピーダンス信号の姿勢分析を実施することによって姿勢の変化を検出する、
- ように適合された制御ユニット、
- を内含する器具が提供されている。

40

【0106】

- さらに、本発明の1実施形態に従うと、対象の摂食を検出するための器具において、
- 対象の胃の上のそれぞれの部位に結合させるように適合された2つの電極；及び
 - 電極間に電流を駆動する、
 - 電流にตอบสนองして、部位間の電気インピーダンスを測定する、
 - 測定された電気インピーダンスにตอบสนองしてインピーダンス信号を生成する、及び
 - インピーダンス信号の姿勢分析を実施することによって対象の姿勢の変化を検出する、
 - インピーダンス信号の摂食分析を実施することによって対象による潜在的節食の標示

50

を検出する；及び

- 姿勢分析に応答して、摂食を標示するものとしてインピーダンス信号を解釈する、
ように適合された制御ユニットを内含する器具が提供されている。

【0107】

付加的には、本発明の1実施形態に従うと、

- 対象の結腸及び対象の遠位小腸から成るリストの中から選択された対象の部位に対し
結合されるように適合された少なくとも1つの電極；及び

- 少なくとも1つの電極を駆動し、対象を治療するべくグルカゴン様ペプチド-1 (G
LP-1)の分泌を増大させるために対象の細胞を刺激するように信号を設定するように
適合されている制御ユニット、

10

を内含する、対象の治療器具が提供されている。

【0108】

さらに付加的には、本発明の1実施形態に従うと、対象を治療するための器具において

- 対象の結腸及び対象の遠位小腸から成るリストの中から選択された対象の部位に結合
されるように適合された少なくとも1つの電極、及び

- 部位に対し電気信号を適用するべく少なくとも1つの電極を駆動し、該対象を治療す
る目的で、ペプチドYY (PYY) の分泌を増大させるべく対象の細胞を刺激すること及
び対象の細胞によるグレリンの分泌を阻害することから成るリストの中から選択された1
つの動作を実施するように信号を設定するように適合されている制御ユニット、

20

を内含する器具が提供されている。

【0109】

同様に、本発明の1実施形態に従うと、対象の姿勢変化を検出するための器具において

- 対象の組織の上のそれぞれの部位に結合させるように適合された2つの電極；及び

- 電極間に電流を駆動する、
・ 電流に応答して、部位間の電気インピーダンスを測定する、
・ 測定された電気インピーダンスに応答してインピーダンス信号を生成する、及び
・ インピーダンス信号の姿勢分析を実施することによって姿勢の変化を検出する、

30

ように適合された制御ユニット、

を内含する器具が提供されている。

【0110】

さらに、本発明の1実施形態に従うと、対象による摂食を検出するための器具において

- 対象の胃の上のそれぞれの部位に結合させるように適合された2つの電極；及び

- 電極間に電流を駆動する；
・ 電流に応答して、部位間の電気インピーダンスを測定する；
・ 測定された電気インピーダンスに応答してインピーダンス信号を生成する；
・ インピーダンス信号の突然の持続的変化の測定値を閾値と比較する；及び
・ インピーダンス信号を分析することによって及び比較に応答して、摂食を検出する

40

ように適合された制御ユニット、

を内含する器具が提供されている。

【0111】

本発明は、図面と合わせてその実施形態についての以下の詳細な説明考慮することによ
ってさらに十分に理解できることだろう。

【発明を実施するための最良の形態】

【0112】

実施形態の詳細な説明

ここで、本発明のそれぞれの実施形態に従った胃制御器具18の概略図である図1, 2

50

及び3を参照する。器具18は、移植可能な又は外部の制御ユニット90、及び患者の胃20の体積を機械的又は電氣的に修正するように適合された胃装置26を含んで成る。図1に示された実施形態においては、胃装置26は、胃20のまわりに設置され締めつけられて胃20の狭窄をひき起こし、かくして胃20の体積を減少させるように適合されている調整可能な胃バンド32を含む。図2に示されている実施形態においては、胃装置26は、胃バルーンアセンブリ34を含み、そのバルーン36は、胃20の中に設置され胃20の有効体積(すなわち生理学的な満腹感の標示が生成される前の、食物を保持するのに利用可能である胃の体積)を減少させるように膨張させられるように適合されている。図3に示されている実施形態においては、胃装置26は、胃の一部分の横断面積を減少させるべく胃の筋肉の一部分の収縮パターンを修正する目的で、胃の上又は胃の近くのそれぞれの部位に対して増強信号を適用するべく制御ユニット90により駆動されている単数又は複数の電極100を含んで成る。

10

【0113】

器具18は標準的に、患者による摂取を標示する生理学的パラメータを検知するための単数又は複数のセンサーセット68をさらに含んで成る。センサー68は、例えば、胃20の上又は中に設置され自然の胃の電氣的活動に応答して制御ユニット90に電気信号を搬送する単数又は複数の専用の局所的検知電極74、含むことができる。代替的に又は付加的には、センサー68は、胃の上又は中に設置され制御ユニット90に結合されている単数又は複数の機械的センサー70(例えば、加速度計、力変換器、ひずみ計又は圧力計)を含んでいる。さらに代替的に又は付加的には、センサー68は、胃腸管の上又は内部又は患者の身体の上又は内部のその他の場所に設置され制御ユニット90に結合されている単数又は複数の補足的センサー72(例えばpHセンサー、血糖センサー、胃内圧センサー及び/又は聴力センサー)を含む。1実施形態においては、単数又は複数のセンサー68が、胃バンド32の内部表面又はバルーン36の外部表面といったような、胃20の組織と接触することになる胃装置26の表面に固定されている。

20

【0114】

制御ユニット90は、センサー68から単数又は複数の信号を受信し、信号を分析し、分析に応答して胃装置26を駆動して胃の体積減少の規模を実時間で調整するように適合されている。減少させられた胃の体積は、かかる胃の体積の減少が無い場合に感じられるはずであるものに比較して患者が感じる満腹感を増大させ、従って一般的には、肥満を治療するべく患者の食欲を低減させる。標準的には、制御ユニット90及びセンサー68は、患者の体の中に永久的に又は半永久的に設置されるか又は結合される。センサーの数ならびにその位置は、一例として図1~3に示されており、本発明のその他の利用分野におけるセンサー設置については胃20の上又はその近辺のその他の部位が適切である。

30

【0115】

図4は、本発明の1実施形態に従った胃制御器具18の概略的ブロック図である。センサー68は、標準的に、制御ユニット90にフィードバック信号を提供するように結合されている。フィードバック信号は一般に、胃の現在の状態(例えば空か満杯か)及び胃の活動レベル(患者による現在の又は最近の摂取の標示)のさまざまな様相についての情報を制御ユニット90に提供し、制御ユニット90が信号を分析して分析に応じて胃装置26を駆動できるようにする。標準的には、胃の体積減少の規模は、例えば所望の胃収縮レベルの機械的センサー70による標示又は所望の範囲内の患者の血糖レベルの維持の補足的センサー72による標示などの所望の応答を生成する目的でフィードバック信号に反応して制御ユニット90によって調整される。一部の利用分野のためには、オペレータ制御機構71が患者及び/又はヘルスケア提供者が胃装置26の動作のさまざまな様相を制御できるようにしている。

40

【0116】

本発明の1実施形態においては、制御ユニット90は、単数又は複数の検知されたパラメータ内の変化に反応して、患者による摂食を検出するために摂食検出アルゴリズムを利用する。該摂食検出アルゴリズムは標準的には、摂食を検出するため、インピーダンスサ

50

ブアルゴリズム及び電氣的低速波サブアルゴリズムといったサブアルゴリズムのうち的一方又は両方を利用する。インピーダンスの増加は一般的には、摂食の結果としての胃の膨満によって引き起こされる。胃前底部における電氣的活動の速度の低下は一般に、食物で胃を充填した結果としての消化活動によって引き起こされる。

【 0 1 1 7 】

摂食事象を検出した時点で、制御ユニット 90 は、過剰摂食が吐気、おう吐及び / 又は食欲喪失を結果としてもたらずことから患者の摂食能力を制限するべく、胃 20 の体積を減少させるために胃装置 26 を駆動する。摂食の停止は、標準的には、(a) 特定の摂食標示がもはや検出されないこと及び / 又は (b) 本書で記述したものと類似するアルゴリズムを実行したものの胃底圧の低下又は基底低速波速度の回復などを標示する異なる閾値が樹立されること、によって決定される。摂食の停止を識別した時点で、制御機構は胃装置 26 を駆動して、当初の胃の体積を回復させ、例えば胃が逆効果を招くよう再構築されるのを妨げる。代替的に又は付加的には、摂食事象の検出時点で、制御ユニット 90 は、以下のものを適用する：

- ・ 図 9 ~ 11 を参考にして以下で記述されている結腸刺激技術；及び / 又は
- ・ 本書と同一日付で提出された「治療、摂食検出及び血糖値検出用の肝臓装置」という題の前述の米国仮特許出願の中で記述された肝臓門脈刺激技術。

【 0 1 1 8 】

さらに代替的に又は付加的には、摂食事象の検出時点で、制御ユニット 90 は、以下のものを含めた（ただしこれらに制限されるわけではない）当該技術分野において既知の食欲抑制用の単数又は複数の技術を使用する、

- ・ インシュリンポンプを活動化させること；
- ・ コレシストキニン（CCK）ポンプを活動化させること（これは、一部の利用分野のためには、本書に記述されているその他の技術のいくつか又は全てが無い場合に、代謝又は行動障害を治療するために実施される）；
- ・ 本書に参考として内含されているHouben et al., に対する米国特許第 5, 919, 216 号に記述されている技術を用いて膵臓を刺激すること；及び
- ・ 本書に参考として内含されているWernicke et al., に対する米国特許第 5, 188, 104 号、5, 231, 988 号及び / 又は 5, 263, 480 号の中で記述されているように、インシュリン分泌を変調させるべく迷走神経を刺激すること。

【 0 1 1 9 】

制御ユニットは標準的に、例えば 100 ミリセカンド毎に一回サンプリングを行なうことにより、摂食検出アルゴリズムを周期的に呼び出すように設定されている。本発明の 1 実施形態においては、制御ユニット 90 は、摂食検出アルゴリズム及びサブアルゴリズムを状態機械として実装する。

【 0 1 2 0 】

制御ユニット 90 は標準的には、摂食検出アルゴリズムがどのサブアルゴリズムを利用するかをヘルスクエア従事者が特定できるように設定可能である。両方のサブアルゴリズムの使用が特定されている場合、制御ユニットは 2 つのマイクロプロセッサを使用することにより又代替的には単一のマイクロプロセッサをタイムシェアリングすることによって、サブアルゴリズムの両方を基本的に同時に実行する。さらに、このような場合、制御ユニットは標準的にさらに、摂食事象が発生中であることを摂食検出アルゴリズムが決定するために両方のサブアルゴリズムからの標示が必要とされるか否か（すなわち論理 AND オペレーション）又は、一方のサブアルゴリズムからの標示で充分であるか否か（すなわち論理 OR オペレーション）を特定するように設定可能である。AND オペレーションが特定された場合、制御ユニットは標準的にはさらに、以下で図 8 を参考にして記述されるように、2 つのサブアルゴリズムによる摂食検出の間の必要とされるシンクロニーの程度を特定するようにも設定可能である。

【 0 1 2 1 】

本発明の実施形態に従った摂食検出のためのインピーダンスサブアルゴリズム 200 を

例示する流れ図である図5を参照する。インピーダンスサブアルゴリズム200は入力として、専用に胃20の底及び/又は前底部上又は中に標準的に設置されている単数又は複数の局所的検知電極74によって生成されるインピーダンス測定値202を有する(図1~3)。この実施形態においては、局所的検知電極74は、内部を小さな電流が駆動される2つ以上の電極を含む。結果としての電圧降下の同時測定がインピーダンスを生成する。局所的検知電極74が胃底及び胃前底部の上又はその両方の中に設置された場合、制御ユニットは、標準的に、胃底及び/又は胃前底部からのインピーダンスが使用されることをヘルスケア従事者が選択できるように設定可能である。インピーダンス測定値202は、例えば100ms毎に一回といったように周期的に生成されサブアルゴリズム内に入力される。ここでは一連のインピーダンス測定の間が100ms離隔されているものとして一般的に記述されているものの、これは例示を目的としたものであっても制限ではないということに留意されたい。バッテリーの寿命が大きな問題ではない利用分野のためには、10ms毎の測定周期を使用することができる。代替的には、一部の利用分野のためには、インピーダンス測定はほぼ1~10秒毎に実施される。

10

【0122】

インピーダンス測定値202の受信時点で、サブアルゴリズム200はそのインピーダンス測定値を用いて基線計算段階204でインピーダンスの基線値を計算する。サブアルゴリズム200は、標準的に、基線の計算に高周波ノイズが影響を及ぼすのを回避するべく、基線値を計算するために低速反応式を使用する。例えば、サブアルゴリズムは、基線値を計算し更新するために以下の等式を使用する：

20

$$B = [B * (N 1 - 1) + X] / (N 1 * N 3)$$

なお式中、Bは基線値(ゼロに初期化されたもの)、N1は定数、例えば512であり、Xはインピーダンス測定値202、N3は標準的に約1~約10の間の値を有する設定可能なパラメータである。例えばN3は1、2、4及び8から選択された値をもつことができる。N3のより高い値は、基線へのより緩慢な収束を結果としてもたらす。

【0123】

サブアルゴリズム200は、高域通過フィルタステップ206で基線値と測定値を比較することにより、インピーダンス測定値202に対し高域通過フィルタを適用する。標準的には、サブアルゴリズムは、基線値とインピーダンス測定値202から減算し結果としてインピーダンス分散値すなわち基線からのインピーダンス測定値の差異値を得ることによってこの比較を実施する。サブアルゴリズム200の初期化時点で、サブアルゴリズムは、初めてステップ206を実施する前に基線値について適正な収束を得るべく、一定数の周期の間ステップ204をくり返すことができる。一部の利用分野のためには、このステップ204の反復は、サブアルゴリズム200全体を通して各サイクル中に実施される。

30

【0124】

低域通過フィルタステップ208において、サブアルゴリズム200は低域通過フィルタをインピーダンス分散値に適用して、処理済みインピーダンス値を結果として得る。この低域通過フィルタ作業はインピーダンス分散値の分散を平滑化し、スペリアスな高い値をろ過して除去するのに役立つ。例えば、サブアルゴリズム200は、低域通過フィルタ作業を実施するのに以下の等式を使用することができる：

40

$$S = [S * (2^{N4} - 1) + X] / 2^{N4}$$

なお式中、Sは処理済みインピーダンス値(ゼロに初期化されたもの)、であり、N4は、約1と約5の間の値を標準的に有する設定可能なパラメータであり、Xはインピーダンス分散値である。例えばN4は、1、2、3及び4から選択された値を有することができる。N4のさらに高い値は、偽陽性の摂食標示を低減させる傾向をもち、一方さらに低い値は偽陰性を低減させる傾向にある。一般に、値1~4の任意のものが適切である。

【0125】

サブアルゴリズム200は、閾値検定ステップ210において、設定可能な閾値と処理済みインピーダンス値を比較する。該閾値は標準的には、約2オームと約8オームの間に

50

ある。例えば、該閾値は、局所的検知電極 74 が胃食道接合部より下約 2 cm のところで約 2.5 cm 離隔して設置されている場合、約 30 オームと約 40 オームの間であり得る。処理済みインピーダンス値は、インピーダンス測定値 202 と基線値の間の差を表わすことから、閾値は標準的に百分率変化としてではなくむしろ絶対値（すなわちオーム単位）として表現される。処理済みインピーダンス値が閾値より大きいことをサブアルゴリズム 200 が発見した場合、サブアルゴリズムは、摂食検出済みステップ 212 でインピーダンス条件信号を生成する。そうでなければ、サブアルゴリズムは、新しいインピーダンス測定値 202 が生成されるまで待機し、該方法を反復する。（図 8 を参照して以下で記述された AND シンクロニー技術を内含する本発明の実施形態においては、サブアルゴリズムは、インピーダンス摂食検出信号と共に現時刻（ t_z ）を内含する。さらに、サブアルゴリズムは、摂食を検出しない場合、現時刻（ t_{NonZ} ）を含む非インピーダンス信号を生成する。

10

【0126】

本発明の実施形態に従って摂食を検出するためのインピーダンスサブアルゴリズムを例示する流れ図である図 6 を次に参照する。インピーダンスサブアルゴリズム 220 は標準的にサブアルゴリズム 200 と同じステップ 204 ~ 212 を内含する。しかしながらサブアルゴリズム 220 は以下で記述するようにいくつかの付加的なステップを含んでいる。

【0127】

図 5 を参考にして記述した通り、ステップ 208 で低域通過フィルタを適用した後、サブアルゴリズム 220 は、比較ステップ 222 で、サブアルゴリズム 220 を通して先行サイクル中に決定した処理済みインピーダンス値と低域通過フィルタから受理した現行の処理済みインピーダンス値を比較する。以下の等式はこの比較を表わしている：

20

$$d = S_t - S_{t-N5}$$

なお式中、 d は現行の処理済みインピーダンス値と先行する処理済みインピーダンス値の間の差であり、 S_{t-N5} は、 $N5$ 周期前に取られたインピーダンス測定値に基づいて計算された処理済みインピーダンス値である。上述のように、各々の測定周期は 100 ms の持続時間を有する可能性がある。異なる測定周期をもつプロトコルについては、 $N5$ 及びその他のパラメータを必要な変更を加えながら適切に変化させることができる。 $N5$ は、測定周期が 100 ms の持続時間を有する場合、標準的には約 1 ~ 約 500 測定周期の間の値を有する設定可能なパラメータである。例えば $N5$ は、1、5、10、20、30、50、100 及び 200 測定周期の中から選択された値を有する。

30

【0128】

差 d の絶対値は、差異検査ステップ 224 で予め設定された閾値と比較される。該差異が該閾値より大きい場合、リセット基線ステップ 226 でサブアルゴリズム 220 は、基線値に対し現行の処理済みインピーダンス値を付加することにより基線値をリセットする（現行の処理済みインピーダンス値が負である場合、このような付加は基線値を減少させる）。サブアルゴリズム 220 は、新しいインピーダンス測定値 202 が生成されるまで待機し、該方法を反復する。ただし、ステップ 224 において該差異が閾値以下であることを発見した場合には、サブアルゴリズム 220 は、図 5 を参考にして以上で記述した通り、検査ステップ 210 まで進む。

40

【0129】

一部の利用分野のためには、 $N5$ が 1 より大きい場合、サブアルゴリズム 220 は、 $N5$ のインピーダンス測定毎に 1 回だけ、検査ステップ 224 及び 210 を実施する。このようなテスト頻度の減少により、電力消費は減り、かくして胃制御器具 18 のバッテリー作動式実装のバッテリー寿命は延びる。

【0130】

ステップ 222、224 及び 226 の実施は、患者の姿勢変化により引き起こされる摂食検出の誤りを削減するのに役立つ可能性がある。姿勢変化は時として、インピーダンス測定値の突然の実質的変化をひき起こす。かかるインピーダンス変化は、標準的に摂食の

50

開始によって一般に引き起こされる変化（及び結果としての胃体積の漸進的増加）よりも大きく又突然のものであり、一般に患者が新しい姿勢を維持するかぎり続く。ステップ 226 で基線値をリセットすることにより、サブアルゴリズム 220 は基線値の中にインピーダンスの突然の変化を取込む。サブアルゴリズム 220 は、次のサイクルから始めてアルゴリズム全体を通して、ステップ 206 で高域通過フィルタのためにリセットされた基線値を使用する。ステップ 222、224 及び 226 の実施によって引き起こされる可能性のあるあらゆる偽陰性は一般に過渡的であるという点に留意されたい。サブアルゴリズム 220 がひきつづき摂食を検出するまでの短かい遅延は一般に胃制御器具 18 の性能に有意な影響を及ぼさない。

【0131】

ここで、本発明の 1 実施形態に従った摂食検出のための電氣的低速波サブアルゴリズム 300 を例示する流れ図である図 7 を参照する。低速波サブアルゴリズム 300 は入力として、単数又は複数の局所的検知電極 74 により生成された電氣的測定値 302 を有する（図 1 ~ 3）。以上で記述した通り、インピーダンスが測定される利用分野では、これらの局所的検知電極 74 は、インピーダンス測定のために使用されるものと同じ局所的検知電極 74 であってもよいし、或いは又それとは別であってもよい。サブアルゴリズムは、分析ステップ 304 で低速波を標示する電氣的現象が発生したか否かを見極めるために、電氣的測定値を分析する。低速波を検出するための当該技術分野において既知の技術を分析ステップ 304 で利用することができる。現象検査ステップ 306 においては、サブアルゴリズムは、現象を検出しなかった場合、もう一つの電氣測定値 302 が取られるまで待機し、該方法の始めまで戻る。

【0132】

しかしながら、ステップ 306 で現象を検出した場合、サブアルゴリズム 300 はその現象の時刻を時刻記録ステップ 308 で記録する。その後サブアルゴリズムは、現行現象と最近の先行現象の間の時間差（ラグ）を計算し、最近の N6 の時間差（現行時刻差を含む）を、平均計算ステップ 310 で平均する。N6 は標準的には約 1 と約 10 の間の値を有する。例えば、N6 は、1、2、4 及び 6 から選択されるように設定可能であり得る。サブアルゴリズム 300 は、低閾値比較ステップ 312 において、標準的には約 20 秒と約 30 秒の間である低閾値と平均を比較する。一般に、胃前底部における電氣的低速波の速度の低下が、食物での胃の充填によって引き起こされる消化活動の間に起こる。従って、平均が低閾値以上であることを発見した場合、サブアルゴリズム 300 は、かかる発見事実を患者による潜在的節食を標示するものとして解釈し、以下で記述されている高閾値比較ステップ 314 へと進む。一方、平均が低閾値よりも低いことを発見した場合、サブアルゴリズムはもう一つの電氣測定値 302 が取られるまで待機し、該方法の始めまで戻る。

【0133】

高閾値比較ステップ 314 では、サブアルゴリズム 300 は、標準的には約 25 秒と約 80 秒の間、例えば約 60 秒と約 80 秒の間にある高閾値と平均時間差を比較する。（高閾値は標準的に時間差の基底レベルより約 3 倍から 4 倍大きいものである）。この比較は一般に局所的検知電極 74 による低速波の検出の偶発的欠如によって引き起こされ得る誤った摂食検出を削減する。平均が低閾値未満であることを発見した場合、サブアルゴリズムは、摂食検出済みステップ 316 で低速波条件信号を生成する。一方、平均が高閾値以上であることを発見した場合、サブアルゴリズムはもう一つの電氣測定値 302 が取られるまで待機し、該方法の始めまで戻る。一部の利用分野のためには、サブアルゴリズムはステップ 314 を省き、平均が低閾値以上であることをサブアルゴリズムが発見した場合、ステップ 312 からステップ 316 まで直接進む（以下で図 8 を参考にして記述されている AND シンクロニー技術を内含する本発明の実施形態においては、サブアルゴリズムは低速波摂食検出信号と共に現時刻（'Rate）を内含している）。

【0134】

1 つの実施形態においては、以上で記述されている通りの胃の電氣的活動の解釈に基づ

10

20

30

40

50

く摂食検出は、以下のプロトコルのうちの単数又は複数のものによって補足または置換される：

- ・ 低速波の内部での活動電位伝播速度の分析。活動電位伝播速度は標準的には、低速波の持続時間を測定することによって決定される。例えば低速波の平均基底持続時間が5秒である場合には、約7～15%だけ（例えば5.5秒に対し10%だけ）持続時間が延びたことは、間近の摂食の予測又は胃の膨満の標示として解釈される。その後の平均基底持続時間に向かっての持続時間の減少は、摂食停止の標示である。代替的に又は付加的には、持続時間以外の低速波の形態的特長の変化が摂食の開始及び終了を決定するべく分析される。

- ・ 摂食の開始又は間近の開始を標示する胃前底部の収縮の検知。特定の周波数帯域内の検知されたエネルギーの存在の増加は、胃前底部収縮が発生しており摂食が開始したか又は開始しようとしていることの標示として解釈される、ということを表わしている。一部の利用分野のためには、エネルギー帯域は約0.5Hzから約3Hzまでの範囲内にあり、標準的には約1Hzと2Hzの間にある。これに相応して、周波数帯域内の検知されたエネルギーの減少は、摂食の停止を標示するものとして解釈される。

- ・ 自然の胃ペーシング異所性部位の検出。検知された律動不整が異所性部位で開始するものと判定された場合、これは、胃の状態が変化しつつある（例えば、満たされつつあるか又は空になりつつある）ことを標示するものとして解釈される。

- ・ 胃の電気的活動の遠心性神経変調の検知。約5Hzを超える（例えば約5～15Hz）検知された電気的活動の開始は、間近の摂食の予測又は摂食の開始を標示するものとして解釈される。胃の上に設置された電極は、それらが活動電位を伝播する神経の上に直接設置されていない場合でさえこの活動を検出する。

【0135】

一部の利用分野のためには、摂食が始まっていることの制御ユニット90による判定の信頼性を高めるため、摂食の考えられる多数の標示が組合せて分析される。例えば、5つの考えられる標示要素が評価される場合には、摂食の判定は、該標示要素の5つのうちの少なくとも4つが正である場合にのみ行なうことができる。1実施形態においては、標示要素のうち的一部分（例えばインピーダンス変化及び/又は連続する低速波間の間隔の変化）に、他の標示要素よりも高い重みが与えられる。

【0136】

本発明の実施形態に従った「ANDシンクロニー」を適用中の制御ユニット90の状態を概略的に例示するブロック図である図8を参照する。制御ユニット90は、標準的には、インピーダンス及び低速波サブアルゴリズムの両方を使用するため及び必要とされるシンクロニーの程度とANDオペレーションを用いた2つのサブアルゴリズムからの出力を組み合わせるように設定されている場合、これらの状態を実行する。制御ユニットは、2つのサブアルゴリズムが同時に又は互いに或る一定の時間内に摂食を検出した場合にのみ、摂食判定を行なう。ANDシンクロニーを実行するための同等の技術は、本出願を読んだ当業者にとって明白であると思われ、これらも本発明の範囲内に入る。

【0137】

制御ユニット90のデフォルト状態は、待機状態350である。この状態の初期化時点で、制御ユニットは（各々以下で記述する）以下の変数を初期化する：（a）Actual ZはNOに等しくセットされる、（b）¹LastNoZは負の無限（又は-32768といったようなそれを代表する数字）にセットされる。そして（c）¹Rateは負の無限（又は-32768といったようなそれを代表する数字）に等しくセットされる。待機状態では、制御ユニットは、サブアルゴリズム200及び220が信号を生成するか否かを、以下の3つの検査ステップを実質的に同時に実施することによってか又は以下の3つの検査ステップを急速に周期的にくり返すことによって、周期的に又は実質的に恒常的に監視する：

- ・ インピーダンス検査ステップ352で、制御ユニット90は、図5を参照しながら以上で記述された、ステップ212で生成されるようなインピーダンス条件信号について検査する；

10

20

30

40

50

- ・ インピーダンス検査ステップ362で、制御ユニット90は、図5を参照しながら以上で記述されたように生成されるような非インピーダンス条件信号について検査する；そして
- ・ 低速波検査ステップ374で、制御ユニット90は、図7を参照しながら以上で記述された、ステップ316で生成されるような低速波条件信号について検査する。

【0138】

制御ユニットが検査ステップ352でインピーダンス条件信号を検出した場合、制御ユニットはインピーダンス検査状態354へと遷移する。インピーダンス検査状態354に入った時点で、制御ユニット90は、フラグセットステップ356でActual ZフラグをYESに等しくセットする。このフラグは、インピーダンス条件が現在発生中であることを標示する。制御ユニットはこのとき、(図7のステップ316を参照して以上で記述した通り低速波信号と共に値が受理されるまで、負の無限に等しい) $tRate$ を(図5のステップ212を参照して上述されている通り、インピーダンス条件信号と合わせて受理されてきた) tZ から減算する。シンクロニー検査ステップ358で、制御ユニットは、例えば180秒といったように標準的には0秒と約300秒の間であるシンクロニー定数Hと、結果として得られた差を比較する。この差異がHより小さく、制御ユニットがインピーダンス条件及び低速波信号を互いからH秒以内に受理したことを標示した場合、制御ユニットは、摂食事象生成ステップ360で摂食事象を生成し、アルゴリズムを完結させる。一方、この差異がH以上であることを発見した場合、制御ユニットは再び待機状態350まで遷移する。

【0139】

待機状態350にある間、検査ステップ362で非インピーダンス条件信号を検出した場合、制御ユニットは、非インピーダンス状態364に遷移する。Actual Z検査ステップ366で、Actual ZがYESに等しいことを発見した場合、制御ユニットは、Actual Zセットステップ368でActual ZをNOにセットする。さらに、 $tLastNoZ$ セットステップ370で、制御ユニットは、 $tLastNoZ$ を、図5を参照して上述した通りに生成された $tNonZ$ にセットする。かくして、 $tLastNoZ$ は、ここでは、最近の活動状態のインピーダンス条件が終結した時刻を標示する。 $tLastNoZ$ は、比較ステップ372を参照して以下で記述するとおりに使用される。制御ユニットはこのとき、再び待機状態350へと遷移する。

【0140】

待機状態350にある間、検査ステップ374で低速波条件信号を検出した場合、制御ユニットは、低速波検査状態376まで遷移する。制御ユニットは、Actual ZがYESに等しいか否かをActual Z検査ステップ378で検査する。Actual ZがYESに等しく、自ら活動状態インピーダンス条件中に低速波条件信号を受信したことを標示していることを発見した場合には、制御ユニットは、摂食事象生成ステップ360で摂食事象を生成し、アルゴリズムを完結する。一方、Actual ZがYESに等しくないことを発見した場合、制御ユニットは $tRate - tLastNoZ$ がHより低いかなんかを検査ステップ372で検査する。 $tRate - tLastNoZ$ がHよりも低く、最近のインピーダンス事象が現行の低速波の検出からH秒以内に完結したことを標示していることを発見した場合には、制御ユニットは摂食事象生成ステップ360で摂食事象を生成し、アルゴリズムを完結する。そうでなければ、制御ユニットは、再び待機状態350に戻る。

【0141】

一部の利用分野のためには、制御ユニット90は、患者が摂食することを選ぶかもしれないが摂食してはならない時点又は患者の摂食を最小限にとどめるべきである時点で胃体積の削減を誘発するべく、計画に従って胃体積を減少及び/又は回復させるように胃装置26を駆動する。その他の時点、例えば患者が眠っている場合には、制御ユニット90は、胃体積を回復させるように胃装置26を駆動する。代替的に又は付加的には、制御ユニット90は(a)一日のうちの単数又は複数回の食事の間胃体積を削減してこれらの食事中の患者の食欲を削減し、かつ(b)その日の残りの部分の間に食べた食事中は胃体積を回復させて、本書で記述した胃体積削減技術のあらゆる不適切な過剰な使用に由来して一

10

20

30

40

50

部の患者において発生しうる望ましくない副作用（例えば栄養不足）を防止する。

【0142】

代替的に又は付加的には、患者は医師の指示事項、患者の食事の様相又はその他の要因に従って胃の体積削減レベルを活動化、非活動化及び変調させる。例えば、患者は、夕食にスープとサラダを食べ、次にオペレータ制御機構71を用いて制御ユニットを活動化させ、前菜として高カロリーオプションの広い選択肢を提示される前に満腹感を増大させることができる。患者はその後、デザートの高レベルの胃体積削減のための指令を入力し、かくして非常に満腹であると感じ、事実デザートのためのスペースをもたなくなるようにすることができる。この例を通して、胃20が胃装置26によって引き起こされた削減された体積の状態になかったとすれば患者が感じたであろう空腹感を同時に削減又は削除しながらあらゆる栄養上のニーズを十分に満たすよう患者を促すために、発明のこの実施形態を使用することができるということがわかる。

10

【0143】

再び図1を参照する。この実施形態においては、胃バンド32の外周は、制御ユニット90からの入力にตอบสนองして実時間で双方向に調整可能である。胃バンドは標準的に、ただし必然的にではなく、その外周を制御可能な形で調整するために以下の技術のうちの単数又は複数のものを利用する：

- ・ 胃バンド32は、リニアモータ又はロータリモーターといったような、胃バンド32を収縮及び拡張させるように適合されているモーターを含んでいる。例えば、上述の米国特許第6,067,991号及び/又は6,454,699号及び/又は上述の米国特許出願公報第2003/0066536号及び/又は2001/0011543号に記述されているモーター付きの調整技術を使用することができる。

20

- ・ 胃バンド32の少なくとも一部分は、温度感応性材料を含み、その整合性及び/又は長さは、温度変化にตอบสนองして変動する。制御ユニット90は、所望の胃体積を達成するべく材料に温度変化を適用する。

- ・ 胃バンド32は、充填ポートを通して膨張させることのできる部分を含む。例えば、バンドの内部表面は、膨張性部分を含むことができる。標準的には、該部分は、食塩溶液といったような液体で膨張させられる。該膨張性部分は標準的には管によって、患者の皮膚の下に移植されている平衡化タンクに連結されている。バンド32は、制御ユニット90からの入力にตอบสนองしてバンドからタンクへ又はその逆に閉回路で規定体積の液体を移送してバンドの外周を調整するポンプをさらに含んでいる。例えば、上述の米国特許第5,938,669号、6,460,543号、6,453,907号及び/又は6,454,699号及び/又は上述の米国特許出願公報第2003/0066536号及び/又は2001/0011543号に記述されている調整可能なバンド膨張技術を使用することができる。

30

【0144】

代替的に又は付加的には、発明の背景技術で言及された刊行物のうちの単数又は複数のものの中で記述されているその他の技術が、胃バンド32の外周を制御可能な形で調整するために利用される。

【0145】

さらに図2が参照される。バルーン36の体積は、制御ユニット90からの入力にตอบสนองして実時間で双方向に調整可能である。標準的には、胃バルーンアセンブリ34は、管40によりバルーン36に連結された流体タンク38を含む。制御ユニット90からの入力にตอบสนองするバルブ42がバルーン内に導入される又はバルーンから放出される流体の量を制御して、バルーンの体積ひいては、食物を収納するために残る胃20の体積を制御する。一部の実施形態のためには、バルブ42はポンプを含んでいる。上述の米国特許第5,259,399号の中で記述されている調整可能なバルーンの膨張技術を使用することが可能である。代替的に又は付加的には、発明の背景内で言及されている刊行物のうちの単数又は複数のものの中で記述されたその他の技術が、バルーン36の体積を制御可能な形で調整するために利用される。

40

50

【0146】

再度図3を参照する。電極100が適用される部位のうちの少なくともいくつかは、標準的には胃の本体、すなわち、下部食道括約筋と幽門括約筋の間にある胃の部分の上に位置設定される。電極100により適用される増強信号は標準的に、胃の筋肉の収縮を変調させかくして肥満を治療するように設定されている。標準的には、増強信号には、該当する場合、胃の筋肉の収縮を誘発する興奮性信号及び/又は興奮性組織制御(ETC)信号が内含される。ETC信号適用の態様は、標準的に、必要な変更を加えて、Ben-Haim et al., に対する上述のPCT国際公開第99/03533号及びその対応する米国国内段階出願第09/481,253号及び/又は米国特許第6,317,631号の中で記述されている技術に従って実施される。一部の利用分野のためには、ETC信号は、例えば、胃の一部分で活動化が検出されてから指定の遅延が経過した後、胃20の自然の電氣的活動に応答して適用される。これらの適用分野については、必要な変更を加えて、「心臓内部の興奮性組織制御のトリガーベースの調節」という題のイスラエル特許出願第129,257号の中で記述されている器具及び方法を使用することができる。この出願は本発明の譲受人に譲渡され、本書に参考として内含されている。

10

【0147】

標準的には、制御ユニット90は、胃の一部分22の横断面積を低減させる目的で胃20の筋肉の一部分の収縮パターンを作り出すべく、増強信号を適用するように電極100を駆動する。この低減は、増強信号の適用に先立って感じられたものと比べて患者が感じる満腹感を増大させると考えられている。標準的には、増強信号は、胃の横断面積が少なくとも20%削減されるような形で設定されており、この削減は、少なくとも1分間胃の1つの領域内で維持される。一部の利用分野については、横断面積のより大きな又はより少ない削減が望ましい可能性があり、これらは1分を超える又は1分未満の時間、維持されてもよい。

20

【0148】

電極100は、標準的には、検知モードでも作動できる単数又は複数の信号適用電極30を含む。電極100は標準的には、胃の漿膜に結合され、かつ/又は胃の筋肉層に挿入される。代替的に又は付加的には、電極は胃、胃腸管又は患者の体内又は身体上のその他の適切な場所に結合されている。電極の数ならびにその位置は、一例として図3に示されており、胃20の上又はその近くのその他の部位が本発明のその他の利用分野における電極設置に適している。当該技術分野において既知のさまざまなタイプの電極が、患者の身体条件の特定の徴候に基づいて選択されており、これには、ステッチ、コイル、スクリュー、パッチ、バスケット、ニードル及び/又はワイヤ電極、又は、組織内の電気刺激又は検知技術において既知のその他の実質的にあらゆる電極が含まれ得る。

30

【0149】

一部の利用分野のためには、本書に記述されている技術は、上述の米国特許出願公報第2002/0161414号に記述されている技術と組合わせて、本書で記述された技術が実施される。例えば、電極100を含む本発明の実施形態においては、制御ユニット90は、(制御ユニットの動作に関する)その図を参考にして、414特許出願公報に記述された技術を利用することができる。

40

【0150】

一部の利用分野のためには、電極100は、図1及び図2を参考にして以上で記述した機械的胃体積修正技術と組合わせて電氣的刺激を適用する。例えば、これらの機械的技術を単独で使用して達成可能なものよりも大きい胃体積の削減を達成するために、電氣的刺激を適用することができる。1つの実施形態においては、電極100のうちの単数又は複数のものが、(a)胃バンド32の内部表面といったような胃20の組織と接触することになる胃バンド32(図1)又は(b)胃20の組織と摂食することになる胃バルーンアセンブリ34(図2)の表面に固定される。

【0151】

ここで、本発明の1実施形態に従った、患者の結腸402に適用された結腸刺激システ

50

ム 4 0 0 の概略図である図 9 を参照する。システム 4 0 0 は、制御ユニット 4 0 4 及び患者の結腸 4 0 2 又は遠位小腸 4 0 8 の上又はその近くのそれぞれの部位に対して電気信号を適用するため制御ユニット 4 0 4 によって駆動される単数又は複数の電極 4 0 6 を含んで成る。制御ユニット 4 0 4 は、L - 細胞を刺激するように信号を設定し、これらの細胞はかかる刺激に応答してグルカゴン様ペプチド - 1 (G L P - 1) の分泌を増加させる。G L P - 1 のかかる分泌は、一般に患者の血糖コントロールを改善し、従って、インシュリン耐性関連の疾病例えば肥満、N I D D M、心臓疾患及び高血圧症を患う患者又はかかる疾病のリスクがあるとみなされている健康な患者を治療するのに役立つ。一部の利用分野のためには、G L P - 1 の分泌を増大させるための本書に記述された技術及び器具は、代替的に又は付加的に、ペプチド Y Y (P Y Y) の分泌を増大させるためか又はグレリンの分泌を減少させるように適合させられる。

10

【 0 1 5 2 】

既知の較正及び最適化手順を用いて、本特許出願の開示を読了した当業者であれば適切な波形範囲を決定することが可能である。一部の利用分野のためには、電気信号は、パルスバーストの形で適用され、各バースト内のパルスの周波数は標準的に約 1 ~ 2 0 0 H z である。1 実施形態においては、この周波数は約 5 と約 5 0 H z の間にある。各々のバーストは標準的に、約 1 ~ 1 0 秒の間隔どりで次のバーストから離隔されている。一部の利用分野のためには、予め選択されたパラメータが固定されるか又は場合によって変動させられる (例えば、医師の診察時点で)。その他の利用分野のためには、パラメータは実時間で変動させられる。このような 1 つの利用分野においては、摂食、過剰摂食又は高血糖値を検出した場合、制御ユニット 4 0 4 は各バースト内のパルスの周波数を増大させかつ / 又は連続的バースト間の間隔どりを減少させることになる。

20

【 0 1 5 3 】

1 実施形態においては、「平滑筋コントローラ」という題の Ben-Haim et al., に対する上述の P C T 国際公開第 9 9 / 0 3 5 3 3 号及び米国特許出願第 0 9 / 4 8 1 , 2 5 3 号の中で記述されている信号パラメータを用いて結腸に信号が適用される。この実施形態においては、結腸の自然の電氣的活動が標準的に検知され、E T C 信号がそれに応答して適用される。

【 0 1 5 4 】

本発明の 1 実施形態においては、結腸刺激システム 4 0 0 はさらに摂食検出ユニット 4 1 0 を含み、これは、患者による摂食を検出するように適合されている。制御ユニット 4 0 4 は、摂食の検出に応答して電極 4 0 6 を駆動するように設定されている。制御ユニットは標準的に、(a) 摂食の開始と実質的に同時に、(b) 摂食の開始から約 1 分後と約 5 分後の間又は (c) 摂食の開始より約 1 分前と約 5 分前の間で刺激を始めるように電極を駆動する。(以下で記述する摂食検出のための技術のいくつかは間近の摂食の予測を検出することからオプション (c) が可能である)。

30

【 0 1 5 5 】

摂食検出ユニット 4 1 0 は、(a) 上述の技術のうちの単数又は複数のもの、(b) 当該技術分野において既知の摂食検出技術及び / 又は (c) 以下の特許及び特許出願公報のうちの単数又は複数のものの中で記述されている摂食検出技術を用いて摂食を検出する：

40

- ・ 上述 ' 4 1 4 特許出願公報 ;
- ・ 上述の P C T 国際公開第 0 2 / 0 8 2 9 6 8 号 ;
- ・ 本書と同一日に提出された「治療及び摂食検出用の肝臓装置」という題の上述の米国仮特許出願及び / 又は、
- ・ 上述の発明の背景の節で言及された特許、特許出願公報及び / 又は論文。

【 0 1 5 6 】

本発明のもう 1 つの実施形態においては、制御ユニット 4 0 4 は、摂食検出に応答せずに一般には恒常的に電極 4 0 6 を駆動するように設定されている。代替的には、刺激は、1 時間に 1 回 ~ 数回、日中又は夜間の一定の時間の間又は対象からの指令に応答して、といったように周期的に適用される。

50

【0157】

本発明の実施形態に従って実施される実験の間にとられたホルモンレベルの測定値を示すグラフである図10及び図11を参照する。一匹のイヌに麻酔が施され、2つのペーシング電極がイヌの遠位結腸の外表面上に移植された。該電極は、5～200Hzで1～10mAの範囲のパラメータ掃引で非同期化された刺激を適用するように駆動された。

【0158】

イヌに意識がある間、各々24時間の絶食に続く別々の3日間に、測定を行なった。これらの日のうちの2日間は刺激を加え、3日目は対照として用いられた。各々の日について、摂食は時刻0に始まり、約10分間連続した。図10及び11のグラフはそれぞれ、これら3日の同じそれぞれの実験の間に測定された通りのGLP-1レベルとインシュリンレベルをそれぞれ示している。ライン500(図10)及びライン502(図11)は、対照の日にとった測定値を示す。各グラフ中のy軸は、「正規化された単位」とラベル付けされている。これは、GLP-1とインシュリンの基線値(すなわちT=-5分での測定値)がそれぞれのデータセットから減算されたことを表わしている。かくして、該グラフは、GLP-1及びインシュリンの基線からの増加を示す。

【0159】

2日間の刺激日において、刺激は実質的に摂食の開始と同時に(0分後)開始して20分間適用された。ライン504(図10)及びライン506(図11)は、刺激日のうちの1日にとられた測定値を示し、ライン508(図10)及びライン510(図11)はもう1日の刺激日にとられた測定値を示す。ここでわかるように、全3日においてGLP-1とインシュリンのレベルの間には強い相関関係が存在する。結腸刺激はGLP-1及びインシュリンピークを増強させ、かかる刺激が無い場合に発生したものよりも摂食の開始後早い時点で、GLP-1及びインシュリンレベルを上昇させた。特に、GLP-1及びインシュリンレベルは、刺激の開始から10分以内に上昇し、一方対照日における測定応答は、摂食が始まってから30分後まで起こらなかった。

【0160】

当業者であれば、本発明が、特に以上で図示され記述されたものに制限されないことを認識するだろう。むしろ、本発明の範囲は、上述のさまざまな特長の組合せ及び副次的な組合せの両方、ならびに以上の記述を読んだ時点で当業者に明らかとなると思われる、先行技術内に入らないその変形形態及び修正形態を内含する。

【図面の簡単な説明】

【0161】

【図1】図1は、本発明の実施形態に従った調整可能な胃バンドを含む胃制御器具の概略図である。

【図2】図2は、本発明の1実施形態に従った胃バルーンアセンブリを含む胃制御器具の概略図である；

【図3】図3は、本発明の1実施形態に従った、単数又は複数の刺激電極を含む胃制御器具の概略図である；

【図4】図4は、本発明の1実施形態に従った、胃制御器具の概略的ブロック図である；

【図5】図5は、本発明の1実施形態に従った、摂食検出のためのインピーダンスサブアルゴリズムを例示する流れ図である；

【図6】図6は、本発明の1実施形態に従った、摂食検出のためのもう1つのインピーダンスサブアルゴリズムを例示する流れ図である。

【図7】図7は、本発明の1実施形態に従った摂食検出のための電気低速波サブアルゴリズムを例示する流れ図である。

【図8】図8は、本発明の1実施形態に従った「ANDシンクロニー」の適用中の制御ユニットの状態を概略的に例示するブロック図である。

【図9】図9は、本発明の1実施形態に従った患者の結腸に適用された結腸刺激システムの概略図である。

【図10】図10は、本発明の1実施形態に従って実施された実験中に取られたホルモン

10

20

30

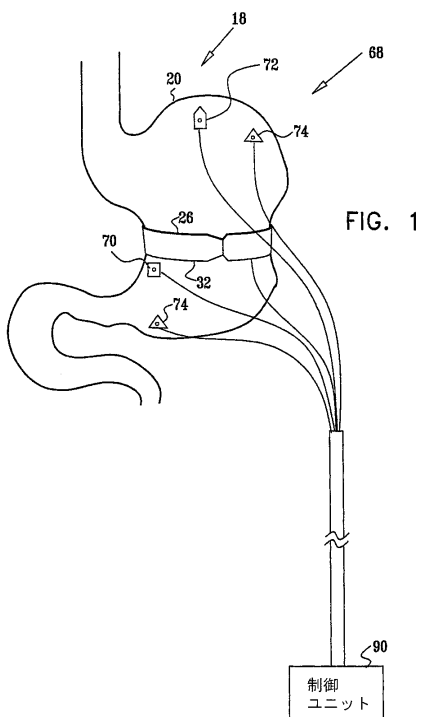
40

50

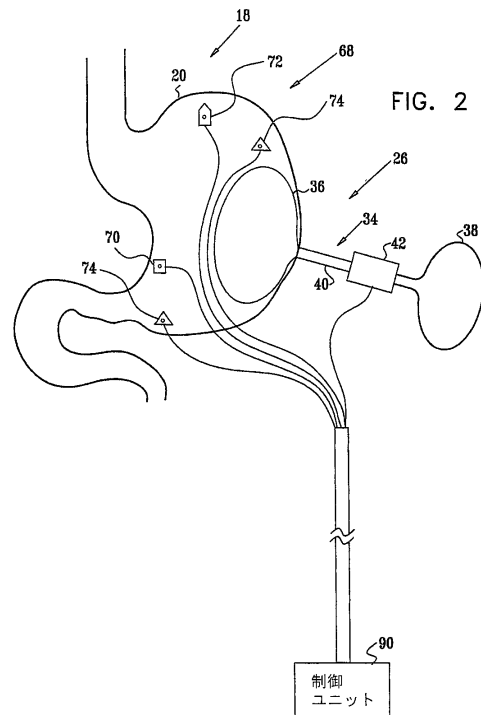
レベルの測定を示すグラフである。

【図 1 1】 図 1 1 は、本発明の 1 実施形態に従って実施された実験中に取られたホルモンレベルの測定を示すグラフである。

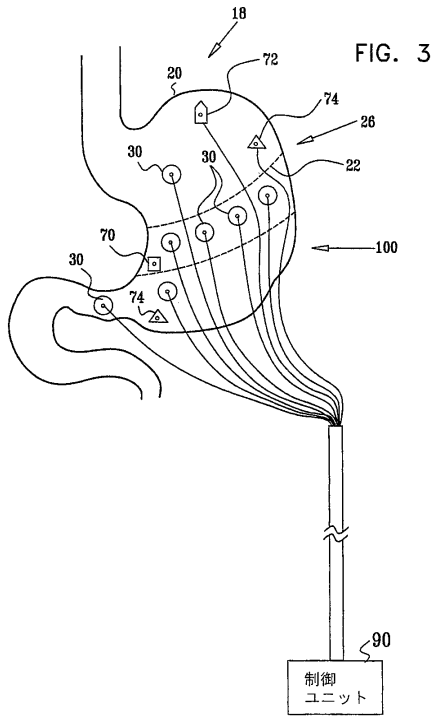
【 図 1 】



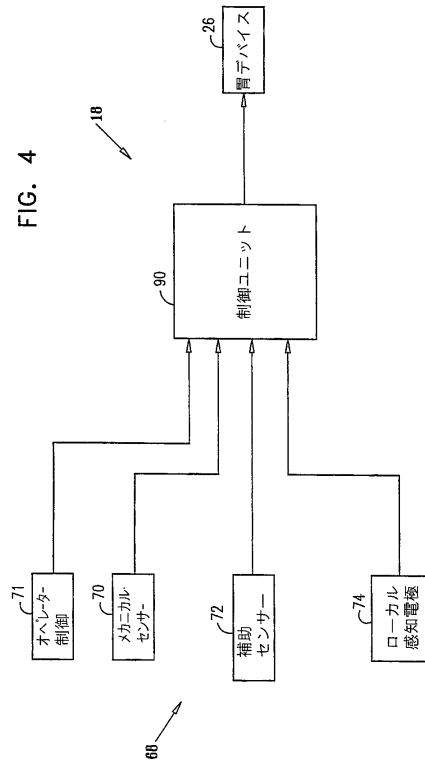
【 図 2 】



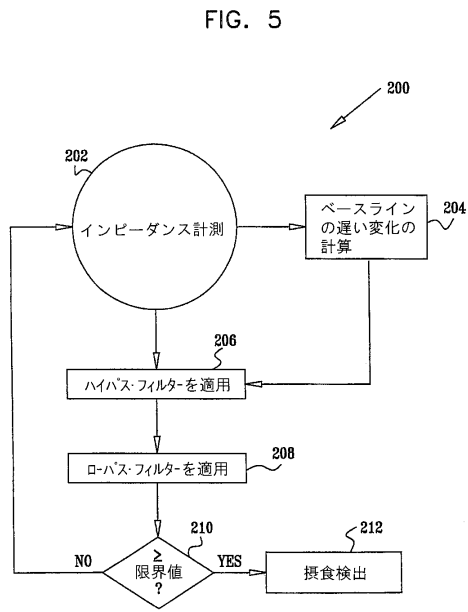
【 図 3 】



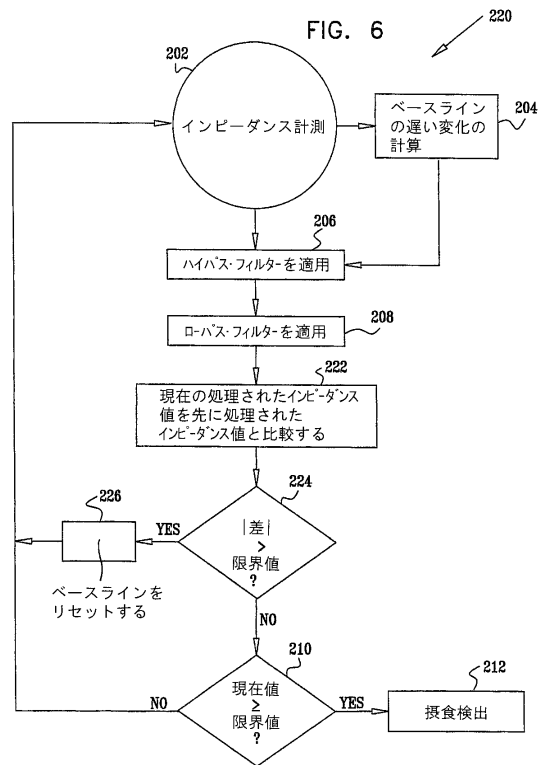
【 図 4 】



【 図 5 】



【 図 6 】



【 図 7 】

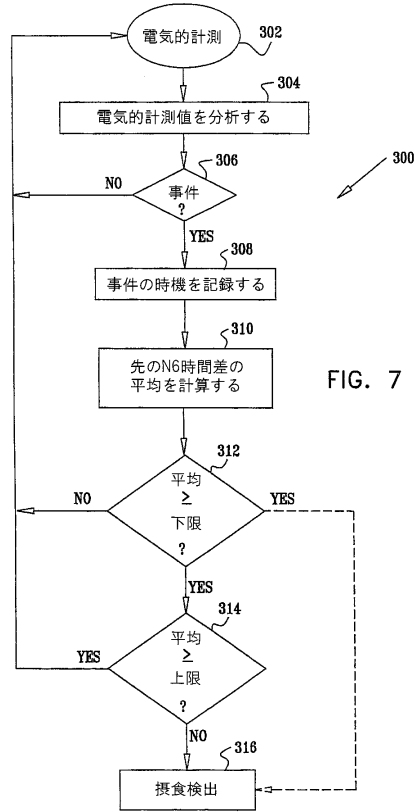


FIG. 7

【 図 8 】

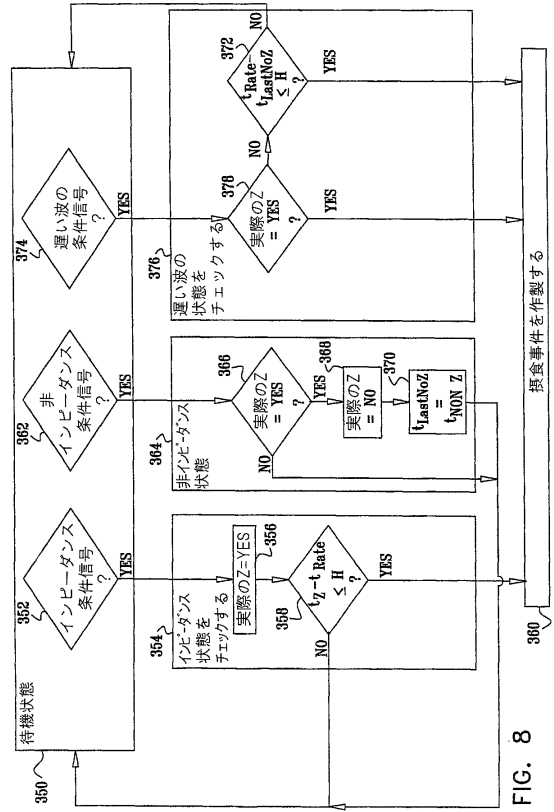


FIG. 8

【 図 9 】

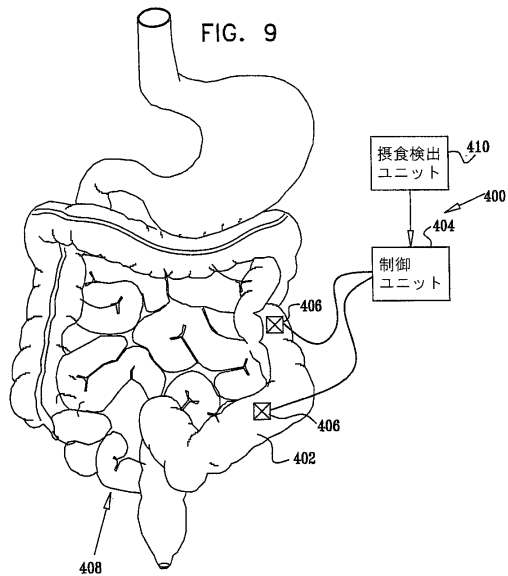


FIG. 9

【 図 10 】

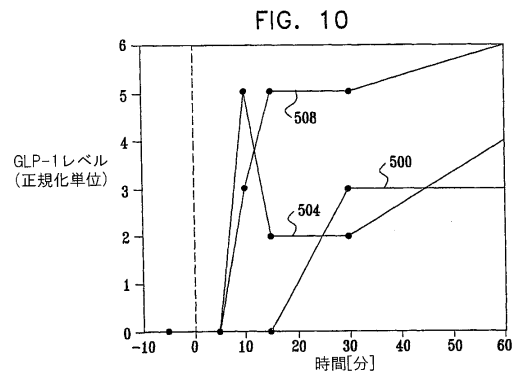


FIG. 10

【 図 11 】

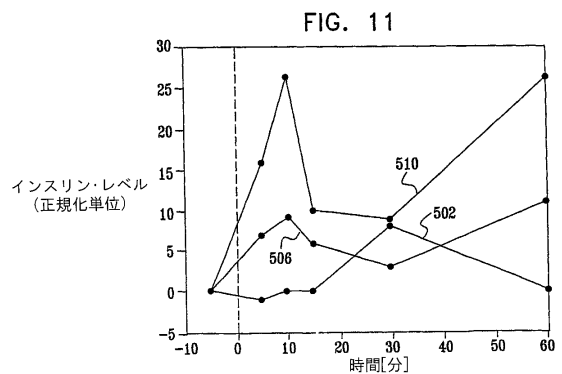


FIG. 11

フロントページの続き

- (74)代理人 100082898
弁理士 西山 雅也
- (72)発明者 ベン ハイム, シュロモ
イスラエル国, 3 8 9 0 0 カエサレア, エフロニ ストリート 8
- (72)発明者 ポリッカー, シャイ
イスラエル国, モシャブ ツア モシェ 4 2 8 1 0
- (72)発明者 アピブ, リカルド
イスラエル国, 3 4 5 2 5 ハイファ, スッコト ストリート 1 1 / 1
- (72)発明者 グラスバーク, オファー
イスラエル国, 3 2 4 4 7 ハイファ, ファログ ストリート 5

審査官 小島 寛史

- (56)参考文献 国際公開第2 0 0 2 / 0 8 2 9 6 8 (W O , A 1)
米国特許第0 6 8 3 2 1 1 4 (U S , B 1)
Nguyen, 外 6 名, Dynamics of esophageal bolus transport in healthy subjects studied using multiple intraluminal impedancometry, American Journal of Physiology, 米国, American physiological society, 1 9 9 7 年 1 0 月, Vol.273, No.4, p.G958-G964

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

A61B 5/05
A61B 5/107
A61B 17/00
A61N 1/36