

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5172659号
(P5172659)

(45) 発行日 平成25年3月27日(2013.3.27)

(24) 登録日 平成25年1月11日(2013.1.11)

(51) Int.Cl.

A61N 1/368 (2006.01)
A61B 5/0402 (2006.01)

F 1

A 6 1 N 1/368
A 6 1 B 5/04 3 1 O N
A 6 1 B 5/04 3 1 O M

請求項の数 8 (全 12 頁)

(21) 出願番号 特願2008-508847 (P2008-508847)
 (86) (22) 出願日 平成18年3月22日 (2006.3.22)
 (65) 公表番号 特表2008-538981 (P2008-538981A)
 (43) 公表日 平成20年11月13日 (2008.11.13)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/010287
 (87) 国際公開番号 WO2006/115638
 (87) 国際公開日 平成18年11月2日 (2006.11.2)
 審査請求日 平成21年3月17日 (2009.3.17)
 (31) 優先権主張番号 11/113,809
 (32) 優先日 平成17年4月25日 (2005.4.25)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 505003528
 カーディアック ペースメイカーズ、 インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 55112-5798
 ミネソタ、 セントポール、 ハムライン
 アベニュー ノース 4100
 (74) 代理人 100082005
 弁理士 熊倉 賢男
 (74) 代理人 100088694
 弁理士 弟子丸 健
 (74) 代理人 100103609
 弁理士 井野 砂里
 (74) 代理人 100095898
 弁理士 松下 满

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】長期の心房間隔延の処置のための装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

両心室性ペーシング・モードで患者に心臓再同期化治療を実施するための最適のペーシング・パラメータを設定するシステムであって、

両心室性ペーシングを送るための埋め込み可能な心調律管理機器を備え、前記心調律管理機器は、両方の心房および両方の心室のための感知チャネルおよびペーシング・チャネルを備え、かつ、心房事象に続いて、指定された両心室性オフセット間隔 BVO によって分離された左右の心室ペーシングが房室遅延間隔 AVD で与えられるように、前記左右の心室ペーシングを心房トラッキングまたは A V 順次モードでもたらすようにプログラムされており、

さらに、心拍出量を測定するためのセンサと、

プロセッサとを備え、

前記プロセッサは、

(1) 患者の左心房収縮と、左心室収縮との間の時間間隔を測定し、前記間隔は L A - L V 間隔と指定されており、

(2) 前記 L A - L V 間隔を指定された閾値 Th1 と比較し、

(3) 前記 L A - L V 間隔が前記閾値 Th1 未満である場合、左心房ペーシングを開始し、

(4) 房室遅延間隔 AVD 又は両心室性オフセット間隔 BVO を変えることによって房室遅延間隔 AVD および両心室性オフセット間隔 BVO を最適化するとともに、心拍出量

に関連した変数を測定して、前記心拍出量に関連した変数を最大にする房室遅延間隔 A V D 又は前記両心室性オフセット間隔 B V O の値として、最適な房室遅延間隔 A V D 又は両心室性オフセット間隔 B V O を計算し、

(5) 左心房をペーシングするのに使用されるペーシング間隔を調整することによって、L A - L V 間隔を最適化して心拍出量を最大化し、

(6) 房室遅延間隔 A V D を再度最適化する、
ようにプログラムされていることを特徴とするシステム。

【請求項 2】

前記プロセッサは、前記埋め込み可能な心調律管理機器の制御装置であることを特徴とする、請求項 1 に記載のシステム。 10

【請求項 3】

前記プロセッサは、無線の遠隔測定リンクを経由して前記埋め込み可能な心調律管理機器と通信するように構成された外部プログラムであることを特徴とする、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 4】

右心房の感知またはペーシングに続いて、左心房は、指定された心房間遅延間隔、すなわち、A A L 間隔でペーシングされるようになっていることを特徴とする、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 5】

左心室事象に先行して、左心房は、指定されたオフセット間隔でペーシングされるようになっていることを特徴とする、請求項 1 に記載のシステム。 20

【請求項 6】

前記指定された A A L 間隔は、心臓レートによって変わるものになっていることを特徴とする、請求項 4 に記載のシステム。

【請求項 7】

前記指定されたオフセット間隔は、心臓レートによって変わるものになっていることを特徴とする、請求項 5 に記載のシステム。

【請求項 8】

前記プロセッサは、更に、
複数の心臓レートの範囲に関して、最適な房室遅延間隔 A V D 、両心室性オフセット間隔 B V O 、左心房ペーシング間隔を計算し、 30

どの心臓レートの範囲が、現在測定された心臓レートに対応するかを決定し、前記心臓レートの範囲に関して、対応する最適化された房室遅延間隔 A V D 、両心室性オフセット間隔 B V O 、左心房ペーシング間隔を選択する、

ようにプログラムされていることを特徴とする、請求項 1 に記載のシステム。

【発明の詳細な説明】

【関連出願】

【0 0 0 1】

(優先権の主張)

参照により本明細書に組み込まれている、2005年4月25日に出願した米国特許出願第11/113,809号に対して優先権の利益が本明細書によって主張される。 40

【0 0 0 2】

(関連出願)

本出願は、参照によりその開示が本明細書に組み込まれている、「BIASTRAL PACING OPTIMIZATION FOR BIVENTRICULAR PACING」と題された、2004年8月18日に出願した米国特許出願第10/920,698号の一部継続出願である。

【技術分野】

【0 0 0 3】

本発明は、電気治療により心臓病を処置するための方法および装置に関する。

50

【背景技術】**【0004】**

心調律管理機器は、心調律の障害を処置するために、電気刺激を心臓の選択された室に提供する埋め込み可能な機器である。例えば、ペースメーカーは、時間調整されたペーシング・パルスにより、心臓をペーシングする心調律管理機器である。ペースメーカーが使用される最も一般的な状態は、心室レートが遅すぎる徐脈の処置時である。永続的または断続的な房室伝導障害（すなわち、A Vブロック）や洞不全症候群は、永続的なペーシングが示される可能性がある徐脈の最も一般的な原因を表す。適切に機能する場合、ペースメーカーは、最低心臓レートを実行しかつ／または人工的にA V伝導を回復させることによって代謝要求を満たすために、心臓が自ら適切なリズムでペーシングできない点を補う。

10

【0005】

ペーシング治療はまた、心臓機能の異常が、周辺細胞の代謝要求を満たすのに適したレベルを下回る可能性がある、正常な心拍出量を下回る心拍出量を引き起こす臨床的な症状群を指す心不全の処置においても使用される。補われない場合、これは通常、付随する静脈や肺の鬱血による、鬱血性心不全として存在する。心不全は様々な病因による場合があり、虚血性心疾患が最も一般的である。一部の心不全患者は、電気刺激により心室収縮の同期化を改善することによってその心拍出量が改善され得るほどに、心室内および／または心室間の伝導障害（例えば、脚ブロック）に苦しむことが分かっている。これらの問題を処置するために、心臓の再同期化処置（C R T）と称される、心房および／または心室の収縮の調整を改善する試みの際に適切に時間調整された電気刺激を1つまたは複数の心室に提供する、埋め込み可能な心臓機器が開発されている。現在、C R Tの最も一般的な形態は、同時にまたは特定の両心室オフセット間隔によって個々に、また固有の房収縮および／または心房ペーシングの検出に関して特定の房室遅延間隔の後に、両方の心室に刺激パルスを応用する。

20

【発明の開示】**【発明が解決しようとする課題】****【0006】**

一部の患者は、心室伝導の問題があることに加えて、長期の心房間伝導遅延を経験する。長期の心房間遅延は、心房および心室の収縮の同期化を危険にさらし、C R Tの最適の実施を複雑化する可能性がある。本開示が主に関連するのは、この問題である。

30

【0007】

長期の心房間伝導遅延のある患者は、右心房から左心房への刺激の伝導遅延を示す。遅延は、刺激が右心房内の洞房結節で起こる固有の心拍の間に、刺激が右心房のペーシング位置で起こる心房ペーシングされた心拍の間に、または両方の間に存在する場合がある。左心房の伝導遅延は、結果として、心房の収縮期の間に左心室の最適状態に及ばない拡張期充満をもたらし、したがって、心拍出量を減少させる。ペーシング・パルスにより左心室が早期興奮させられ、したがって、心臓周期の間により早く収縮させる場合に、通常の方法でこれらの患者内に心室C R Tを適用すると、左心房と左心室の間の非同期性を悪化させ、左心房の前に左心室を収縮させる可能性さえある。C R Tの最適実施を妨げる他に、そのような逆のA V収縮順序(reversed A V contraction sequence)は、他の悪影響を有する可能性がある。

40

【課題を解決するための手段】**【0008】**

心房間遅延を削減させる1つの方法は、右心房を刺激する代わりに、またはそれに加えて、左心房を刺激する（すなわち、ペーシングする）ことによって、心房を再同期することである。しかし、C R Tの有効性にマイナスの影響を与えることになる心房間遅延の程度を識別することには問題がある。別の問題は、心房の再同期化の有無にかかわらず、C R Tをもたらすためのペーシング・パラメータを適切に指定するために、心房間遅延を評価することである。下に説明されるのは、左心房内と左心室内の電気活動を感知し、L A - L V間隔と呼ばれる、左心房と左心室の収縮間の遅延を測定することによって、心房間

50

遅延を識別し、評価するための方法および装置である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0009】

本明細書に説明されるのは、心室伝導遅延を補い、心室収縮の調整を改善するために、左心室（L V）および／または右心室（R V）に再同期化ペーシングを送るための心調律管理機器のペーシング・パラメータおよび／またはペーシング構成を設定するための方法およびシステムである。本開示の別の態様は、L A - L V間隔を測定することによってC R Tの実施を危険にさらす可能性がある、心房間伝導遅延の識別と評価に関係する。L A - L V間隔が指定された閾値未満であることが分かった場合、L A - L V同期性を回復させるために、患者は左心房ペーシングにより処置される。あるいは、一部の患者は、伝統的な（すなわち、長い）A V遅延間隔を使用して、C R Tにより処置される。

10

【0010】

1. 例示的なハードウェア・プラットフォーム

以下は、本発明を実行するために使用される例示的なハードウェア構成要素の説明である。複数の感知チャネルとペーシング・チャネルを有する埋め込み可能な心調律管理機器またはパルス発生器の構成図が図1に示される。埋め込まれた機器による心臓のペーシングは、心筋との電気接觸内の電極にペーシング・パルスを送ることによる心臓の興奮性電気刺激を必要とする。機器は、通常、患者の胸上の皮下に埋め込まれ、上部静脈系の管を通じて心臓に通されたリードによって電極に接続される。電極は、電極の部位で心臓の電気活動を表すエレクトログラム信号を発生させる感知チャネルに組み込まれ、かつ／または電極部位にペーシング・パルスを送るためのペーシング・チャネルに組み込まれてよい。

20

【0011】

図1の機器の制御装置は、双方向性データ・バスを経由してメモリ12と通信するマイクロプロセッサ10で構成され、メモリ12は、通常、ROM（読み出し専用メモリ）および／またはRAM（ランダム・アクセス・メモリ）を備える。制御装置は、状態機械タイプの設計を使用して、他の種類の論理回路（例えば、離散型構成要素またはプログラム可能な論理アレイ）によって実施されてもよいが、マイクロプロセッサ・ベースのシステムが好ましい。本明細書で使用されるように、制御装置のプログラミングは、特定の機能を実行するように構成される離散型論理回路またはマイクロプロセッサによって実行されるコードを指すものと解釈されるべきである。プログラムされたモードが、感知された事象と時間間隔の終了とに反応して、どのようにペーシング・パルスが出力するかを定義する場合、制御装置は、いくつかのプログラムされたモード内でペースメーカーを動作させることができ可能である。遠隔測定インターフェース80は、外部プログラマ300との通信のために設けられる。外部プログラマは、ペースメーカーに問合せを行い、記憶されたデータを受信し、かつペースメーカーの動作パラメータを直接調整することが可能な、関連するディスプレイ手段と入力手段とを備えた、コンピュータ化された機器である。下で説明されるように、ペーシング・パラメータを設定するためのシステムのいくつかの実施形態では、自動的に設定されるか、または推奨の形態で臨床医に対して提示される、遠隔測定リンクを介して埋め込み可能な機器から受信されたデータから最適のペーシング・パラメータを計算するために外部プログラマを利用することができる。

30

【0012】

図1に示される実施形態は、4つの感知チャネル／ペーシング・チャネルを有し、ペーシング・チャネルは、電極に接続されたパルス発生器で構成され、一方、感知チャネルは電極に接続された感知増幅器で構成される。マイクロプロセッサによって制御されるMOSスイッチング・ネットワーク70は、感知増幅器の入力からパルス発生器の出力に電力を切り替えるために使用される。スイッチング・ネットワーク70は、利用可能な電極の異なる組合せにより、感知チャネルとペーシング・チャネルとを制御装置によって構成させてもよい。チャネルは、心房トラッキング、両心室ペーシング、または単心房の複数位置ペーシングの有無にかかわらず、機器が通常の心室の単一位置ペーシングを与えること

40

50

を可能にする心房チャネルまたは心室チャネルとして構成されてもよい。例示的な構成では、左心房 (L A) 感知チャネル / ペーシング・チャネルは、双極リード 5 3 c のリング電極 5 3 a と先端電極 5 3 b と、感知増幅器 5 1 と、心拍発生器 5 2 と、チャネル・インターフェース 5 0 とを含み、右心房 (R A) 感知チャネル / ペーシング・チャネルは、双極リード 4 3 c のリング電極 4 3 a と先端電極 4 3 b と、感知増幅器 4 1 と、パルス発生器 4 2 と、チャネル・インターフェース 4 0 とを含む。右心室 (R V) 感知 / ペーシング・チャネルは、双極リード 2 3 c のリング電極 2 3 a および先端電極 2 3 b と、感知増幅器 2 1 と、パルス発生器 2 2 と、チャネル・インターフェース 2 0 とを含み、左心室 (L V) 感知 / ペーシング・チャネルは、双極リード 3 3 c のリング電極 3 3 a および先端電極 3 3 b と、感知増幅器 3 1 と、パルス発生器 3 2 と、チャネル・インターフェース 3 0 とを含む。
チャネル・インターフェースは、マイクロプロセッサ 1 0 のポートと双方向に通信し、感知増幅器からの感知信号入力をデジタル化するためのアナログ・デジタル変換器と、感知増幅器の利得値や閾値を調節するために書き込まれることが可能なレジスタと、ペーシング・パルスの出力を制御するためおよび / またはペーシング・パルス増幅器を変更するためのレジスタとを含む。この実施形態では、機器は、ペーシング心拍を出力するためおよび / または固有の心拍を感知するために使用される 2 本の電極を含む双極リードを備える。他の実施形態は、感知とペーシングとのための単極を有する双極リードを用いる。スイッチング・ネットワーク 7 0 は、機器のハウジングまたは容器 6 0 とともに単極リードまたは双極リードの電極を参照することによって、単極感知または単極ペーシングのためのチャネルを構成してもよい。
10

【 0 0 1 3 】

制御装置は、メモリ内に記憶されたプログラムされた指令に従って、機器の動作全体を制御する。制御装置は、感知チャネルからのエレクトログラム信号を解釈して、ペーシング・モードに従って、ペーシングの実施を制御する。エクサーション・レベル・センサ 3 3 0 (例えば、加速度計、分時換気センサ、または代謝要求に関するパラメータを測定するその他のセンサ) は、制御装置が、患者の身体活動の変化に応じて、心房および / または心室のペーシング・レートを適合させることが可能である、これは、レート適合 (rate-adaptive) ペーシング・モードと称される。機器の感知回路は、特定のチャネルの電極によって感知された電圧から心房と心室のエレクトログラム信号を生成する。エレクトログラムは、表面 E K G に類似し、時間的経過と、固有の心拍の間またはペーシングされた心拍の間に生じる心臓の脱分極と再分極とを示す。心房または心室の感知チャネル内のエレクトログラム信号が、指定された閾値を超える場合、制御装置は、心房または心室の感知をそれぞれ検出し、その場合、ペーシング・アルゴリズムは、ペーシングをトリガまたは抑制するために用いられてもよい。
20

【 0 0 1 4 】

一実施形態では、エクサーションレベル・センサは、エキサイタと、インピーダンス測定回路とを有する分時換気センサ (minute ventilation sensor) である。エキサイタは、(例えば、定振幅を有するパルス脈波として) 指定された振幅の励起電流を、胸部内に配置される励起電極に供給する。電圧感知電極は、励起電流が供給される間の電極間の潜在的な差異が、電圧感知電極間の経胸腔インピーダンスを表すように、胸部の選択された領域内に配置される。伝導ハウジングまたは伝導容器は、電圧感知電極のうちの 1 つとして使用されてもよい。インピーダンス測定回路は、インピーダンス信号を駆動するために、電圧感知電極からの電圧感知信号を処理する。インピーダンス信号のさらなる処理は、胸部内または心臓の解剖学的構造内の電圧感知電極の位置に応じて、呼吸活動および / または心血液量を表す信号の駆動を可能にする。(例えば、本発明の譲受人に譲渡され、本明細書に援用される米国特許第 5,190,035 号や第 6,161,042 号を参照されたい。) 呼吸構成要素を除外するためにインピーダンス信号がフィルタ処理される場合、結果は、いずれかの時点での血液量を表す信号であり、したがって、心拍血液量の計算、また心臓レートと組み合わせた場合、心拍出量の計算を可能にする。
30

【 0 0 1 5 】

2. 心臓再同期化ペーシング治療

心臓再動機治療は、徐脈ペーシング・モードと共に最も一般に実施される。徐脈ペーシング・モードは、一定の最低心臓レートを実施するように心房および／または心室をペーシングするために使用されるペーシング・アルゴリズムを指す。非同期型のペーシングにより不整脈を引き起こすリスクのために、徐脈処置用のペースメーカーの大部分は、決められた間隔内で発生する感知された心臓事象がペーシング・パルスをトリガまたは抑制する、いわゆる要求モードで同期的に動作するようにプログラムされる。抑制された要求ペーシング・モードは、感知された固有の活動に従って、ペーシングを制御するために、補充収縮間隔を利用する。抑制された要求モードでは、ペーシング・パルスは、その間、心室による固有の心拍が検出されない、決められた補充収縮間隔の後でだけ、心臓周期の間に心室に送られる。例えば、心室をペーシングするための心室補充収縮間隔は、逆の低いレート限度(lower rate limit)すなわちLRLとともに心臓周期(CC)と呼ばれる心室事象の間で決められる。CC間隔は、それぞれの心室感知または心室ペーシングにより再開される。心房トラッキング・モードとAV順次ペーシング・モードでは、心房事象と心室事象との間で、房室性のペーシング遅延間隔、すなわちAVDと呼ばれる別の心室補充収縮間隔が決められ、その前に心室感知が生じない場合、房室ペーシング遅延間隔の終了時に心室ペーシング心拍が送られる。心房トラッキング・モードでは、房室ペーシング遅延間隔は、心房感知によってトリガされ、心室の感知またはペーシングによって停止される。心房補充収縮間隔はまた、単独でまたは心室のペーシングに加えて、心房をペーシングするように決められてもよい。AV順次ペーシング・モードでは、房室遅延間隔は、心房ペーシングによってトリガされ、心室の感知またはペーシングによって停止される。心房トラッキングとAV順次ペーシングとは、一般に、AVDが心房のペーシングまたは感知により開始するように組み合わされる。CRTで使用される場合、AVDは、心房トラッキングとAV順次ペーシングの場合と同じであってもよく、または異なってもよい。

【0016】

上述のように、心臓再同期化治療は、伝導遅延が補われるよう、1つまたは複数の心室に応用されるペーシング刺激である。直接的に筋収縮性ではないが、再同期化は、結果として、改善されたポンピング効率と、増加された心拍出量とにより、心室のより調整された収縮をもたらすため、心室再同期化ペーシングは、心室間または心室内の伝導障害のある患者の心不全の処置に役立つ。心室再同期化は、左心室伝導障害のある患者の右心室の代わりに左心室など、一部の患者の場合、単一の通常ではない部位でペーシングすることによって実現される。再同期化ペーシングは、両心室オフセット(BVO)間隔と称される(また、LVOオフセット(LVO)間隔またはVV遅延と呼ばれることがある)ペーシング間の間隔で、同時にまたは順次に送られる左右の心室に対するペーシングによる、両心室ペーシングも必要とする。オフセット間隔は、両方の心室を同時にペーシングするためにゼロであってよく、または左右の心室を順次にペーシングするために非ゼロであってよい。本明細書で使用される用語として、マイナスのBVOは右心室の前に左心室をペーシングすることを指し、一方、プラスのBVOは初めに右心室をペーシングすることを指す。例示的な両心室再同期化ペーシング・モードでは、右心房のペーシングと感知は、終了時に、結果として、心室のうちの1つに対するペーシングを送り、また右心室の感知によって停止されるAVD間隔をトリガする。対側性の心室ペーシングは、AVD間隔の終了に関して、指定されたBVO間隔でもたらされる。

【0017】

心臓再同期化治療は、左心室伝導異常によって引き起こされるまたは促される左心室機能障害による心臓障害のある患者の処置に最も一般的に応用される。かかる患者の場合、左心室または左心室の部分は、収縮期の間、通常よりも遅く収縮し、それにより、ポンピング効率を損なう。これは、右心室だけがペーシングされる場合、固有の心拍の間、またペーシングされた心拍の間に発生する可能性がある。かかる患者の場合、心室収縮を再同期化するために、左心室または左心室の部分が、固有の心拍の間または右心室だけペーシングされた心拍の間に、脱分極になるような場合に関連して早期興奮させられるように、

ペーシング治療が適用される。所与の患者の場合、左心室の最適の早期興奮は、両心室ペーシングにより、または左心室だけのペーシングにより得ることが可能である。一般的ではないが、一部の患者は、右脚ブロックなど、右心室伝導欠損を持つ場合があり、その心室収縮の同期化を実現するために、右心室の早期興奮を必要とする。

【0018】

3. 心房伝導障害のある患者のためのCTRペーシングの構成とモード

一部の患者の場合、右心房感知から右心室感知まで測定された固有の房室間隔が正常である場合でさえ、固有の心拍の間に左房室同期性が発生しないほどに心房伝導欠損が存在する。これは、右心房ペーシングと、右心耳ペーシングの通常の位置とによって悪化する。心房間伝導時間の測定は、固有の心房事象の伝導と比べて、右心房ペーシングの場合に増加を示す。加えて、CRT患者の最高20%まで、房間に異常な伝導遅延が存在する可能性がある。本開示の第1の態様は、かかる心房伝導欠損が存在するかどうかを決定し、それに応じて、ペーシング・パラメータを調整することに関係する。心房伝導欠損が存在するかどうかを決定する1つの方法は、「BIA TRIAL PACING OPTIMIZATION FOR BIVENTRICULAR PACING」と題された、同時係属出願第10/920,698号で説明されるように、RA-LA間隔と呼ばれる、右心房の感知またはペーシングと、左心房の感知との間の間隔を測定することである。しかし、左心房と左心室の間の非同期性の程度をより直接的に反映するパラメータは、LA-LV間隔と呼ばれる、左心房収縮と左心室収縮の間の間隔である。

【0019】

LA-LV間隔の測定は、図1に例示されるものなど、両方の心房および両方の心室のために感知チャネル/ペーシング・チャネルを有する、CRTを施すための埋め込み可能な機器によって実施される。一実施形態では、RAリードの標準的な配置の後に、LAリード/カテーテルが、左心房内に、または上部の心房間隔膜（例えば、バックマン束の領域(Backman's bundle region)）に直接的に配置される。LVリードは、次いで、標準的な手法を使用して（例えば、冠状静脈洞内または心静脈内に）配置される。LA-LV遅延間隔は、次いで、洞律動の間および/または右心房のペーシングの間に1つまたは複数の特定レートで、LAリード/カテーテルとLVリードの電極によって生成される感知の間の時間として測定される。代替形態では、2組の電極を有する単一の冠状静脈洞（CS）リードが使用されてもよい。この構成では、1つまたは複数の電極は、LVを感知またはペーシングするために、リードの末端側に存在することになり、一方、1つまたは複数の電極は、左心房を感知またはペーシングするためにCSの開口部付近に処置されることになるように、リードの中央に存在する。LA-LV遅延間隔は、次いで、洞律動の間および/または右心房のペーシングの間に1つまたは複数の特定レートで、末端電極と中央電極によって発生された感知の間の時間として測定されてもよい。さらに別の実施形態では、LA-LV間隔は、LVリードの埋込み手順の間に測定される。この技術では、LVリードは冠状静脈洞の中央部分に一時的に配置されるが、リードは左心房を感知するために埋め込まれている。RAリードも配置される。複数の感知チャネルを備えた、埋め込み可能な機器または外部機器を使用して、一時的に配置されたLVからRAの感知またはペーシングとLA感知との間の時間間隔がRA-LA間隔として測定される。LVリードは、次いで、CSを通じて、LVを感知するために最終的に所望される位置にさらに進められる。RA-LA遅延は、次に、RA感知とLV感知の間の間隔として測定される。LA-LV遅延間隔は、次いで、次のように計算される。

$$LA-LV\text{遅延} = RA-LV\text{遅延} - RA-LA\text{遅延}$$

【0020】

一実施形態では、埋め込み可能な機器は、AVD間隔とBVO間隔とによって指定されるように両心室ペーシングを送るように構成される。必要に応じて、右心房事象によってトリガされる補充収縮間隔であり、結果として、終了時に左心房ペーシングを送る、AA-L間隔と呼ばれる追加的なペーシング・パラメータも、左心房をペーシングするために提供される。測定されたLA-LV間隔が、指定された閾値未満である場合、伝導欠損が左

10

20

30

40

50

右の心房間に存在し、左心房と左心室の間に非同期性を引き起こすことが推測される。したがって、機器は、左心房と左心室の収縮を同期化する（ゼロ A A L 間隔が両方の心房を同時にペーシングする）A A L 間隔で左心房をペーシングするように構成されてもよい。代替形態では、左心房ペーシングのための時間は、左心室事象に基づいてもよい。これは、左心室のペーシングがもたらされる時間に関して指定されたオフセット間隔 V A L で左心房をペーシングすることを必要とする。マイナスの V A L 間隔は、したがって、左心室がペーシングされる前に左心房にペーシングを与え、非心房トリガ・モードと非 A V 順次モード、さらに心房トリガ・モードと A V 順次ペーシング・モードで使用されてもよい。別の実施形態では、左心房ペーシングは、A A L 間隔と V A L 間隔の両方が決められるように、右心房事象と左心室事象とにに基づいてもよい。

10

【0021】

4. 早期興奮タイミング・パラメータの最適調整

患者のための特定の再同期化ペーシングの構成とモードとが選択されると、方法に影響を及ぼすペーシング・パラメータと、早期興奮が応用される範囲とが指定されなければならない。最適な血流力学の履行のために、再同期化ペーシングのためであろうと、通常の徐脈ペーシングのためであろうと、（房室同期性と呼ばれることがある）心室を事前負荷する際に心房の機能を維持するために、心房トラッキング・モードおよび／または A V 順次ペーシング・モードで、心室ペーシングを送ることが望ましい。C R T の目的は、患者の心臓ポンピング機能を改善することであるため、C R T は、通常、心房トラッキング・モードおよび／または A V 順次モードでもたらされ、理想的には、結果として、心房収縮期の間に最適に事前負荷されている後で、収縮期の間に心室が同期化されている、A V D 間隔と B V O 間隔の仕様を必要とする。すなわち、最適の心室間同期性と最適の房室同期性の両方が実現される。本明細書で両心室ペーシングに関して使用される用語として、A V D 間隔は、心房事象（すなわち、心房のうちの 1 つ（通常、右心房）のペーシングまたは感知）と、心室のうちの 1 つを早期興奮させる第 1 の心室ペーシングとの間の間隔を指す。A V D 間隔は、心房の感知によって開始されるか、またはペーシングによって開始されるかによって（すなわち、それぞれ、心房トラッキング・モードと A V 順次ペーシング・モードで）、同じであってもよく、または異なってもよい。早期興奮させられない心室のためのペーシング瞬間は、心房事象の後で、間隔 A V D + B V O でペーシングされるように、B V O 間隔によって指定される。A V D 間隔と B V O 間隔とを指定することは、右心室に関して A V D R と、また左心室に関して A V D L と指定される、各心室のための個々の A V D 間隔を指定することと同じである点を理解されたい。早期興奮させられない心室に対して完全かつ正常に機能する A V 伝導経路を持つ患者の場合、最適の事前負荷を実現するために、早期興奮させられない心室は、あったとしても、その心室が固有に活性化される時間近くでペーシングされることになる。早期興奮させられない心室に対して通常の A V 伝導を持つ患者の場合、最適の A V D 間隔と B V O 間隔は、したがって、固有の房室間隔、および別の心室に関連して 1 つの心室に必要とされる早期興奮の量（すなわち、心室伝導欠損の範囲）の両方に関係する。

20

【0022】

特定の患者のために A V D パラメータと B V O パラメータとを最適に特定するために、埋込みの後に臨床的血流力学試験が実行されてよく、その場合、パラメータは心臓機能が評価されるにつれて変わる。例えば、患者は、結果として、最大左心室圧力変化 (d P / d t)、動脈圧、または心拍出量の測定など、心臓機能を反映するパラメータを測定することによって決定されるような最大の心臓能力となるパラメータの値を決定するために、早期興奮のタイミング・パラメータが変わる間に、再同期化の刺激を与えられてもよい。しかし、臨床的な血流力学試験によって個々の患者のための最適のペーシング・パラメータを決定することは、困難であり、費用がかかる。埋め込み可能な機器によって収集されたデータからそのような最適のペーシング・パラメータが決定されることが可能であれば有利であろう。1 つの手法では、再同期化ペーシング・パラメータの最適な値を計算するために、経胸腔インピーダンスなどの心拍出量に関する変数が使用される。一実施形態で

30

40

50

は、これは、心臓リモデリング、投薬変更、生理的変化による患者の状態に反応して、機器の動作に動的な変化を発生させてもよい。

【0023】

例示的な実施形態では、埋め込み可能な心臓再同期化機器は、指定された房室（A V D）間隔により、心房トラッキング・モードまたはA V順次ペーシング・モードで両心室ペーシングを送るように構成される。この場合、経胸腔インピーダンスまたは心臓内超音波（機器システムに対して外付けまたは一体）などの心拍出量に関する変数を測定する間、A V D間隔（および／またはB V O間隔）は変わる。A V D間隔は、次いで、心拍出量に関する変数を最大化する値に設定されてもよい。A V D間隔は、例えば、心拍出量に関する変数を最大化するA V D間隔の値を導出するために二分探索アルゴリズムを使用して変わる。上述のように、左心房と左心室の最適の同期化を実現するために、通常より大きな心房間の伝導遅延は、左心房をペーシングすることを必要とする場合がある。L A - L V遅延間隔は、したがって、L A - L V間隔が指定された閾値T h 1を超える場合、開始された左心房ペーシングにより、上述の技術によって測定される。加えて、最大心拍出量のためのA V遅延の最適化に続いて、最大心拍出量との関連においてL A - L Vタイミングが最適化されてもよい。

10

【0024】

本明細書で説明されるように再同期化ペーシング・パラメータを設定するための技術はいくつかの異なる方法で実現されてもよい。一実施形態では、ペーシング・パラメータを設定するためのシステムは外部プログラマを含む。例示的な実施形態では、心拍出量に関するパラメータは、経胸腔インピーダンス・センサを備えた埋め込み可能な心臓再同期化機器によって測定され、無線遠隔測定リンクを経由して外部プログラマに送信される。自動的にまたは外部プログラマの指揮下で、埋め込み可能な機器は、次いで、心拍出量に関する変数を測定する間にA V Dおよび／またはB V O間隔を変えて、固有のおよび／または右心房のペーシングされた周期の間にL A - L V間隔を測定する。自動化システムでは、外部プログラマは、次いで、計算された最適なスペーシング・パラメータ値により、埋め込み可能な機器を自動的にプログラムし、一方、半自動のシステムでは、外部プログラマは、計算された最適値を推奨の形態で臨床医に提示する。自動化システムは、A V D間隔とB V O間隔とを変える間に心拍出量データを収集し、L A - L V間隔を測定し、必要に応じて、左心房ペーシングを開始し、心拍出量を最大化する最適なパラメータ値を決定し、次いで、それに応じてパラメータを設定する埋め込み可能な機器だけで構成されてもよい。手動システムと呼ばれてよい別の実施形態では、外部プログラマは、収集された心拍出量データ、対応するA V D間隔とB V O間隔、さらにL A - L V間隔を評価のために臨床医に提示する。特定の規定がない限り、本明細書を通じてペーシング・パラメータの計算と設定のためのシステムの参照は、説明された自動化システム、半自動化システム、または手動システムのいずれかを含むように解釈されるべきである。別の手動システムは、外部の心臓超音波を用いてCOの手動測定を組み込んでもよいが、機器または外部プログラマは、ステップのような形でペーシング・パラメータを最適化する。

20

【0025】

5. ペーシング・パラメータを計算し、ペーシング構成を設定するための例示的なアルゴリズム

30

図2は、両心室ペーシングを送るための埋め込み可能な心調律管理の最適のペーシング・パラメータを計算するための例示的なアルゴリズムを示す。アルゴリズムは、機器制御装置によってまたは外部プログラマによって実行されるコードとして、一部または全部、実施されてもよい。図1に示されるように、埋め込み可能な機器は、両方の心室と両方の心房とのために感知チャネルとペーシング・チャネルとを備えている。機器は、心室ペーシングが、心房事象に続いて、房室遅延間隔A V Dで送られるように、心房トラッキングまたはA V順次モードで、指定された両心室オフセット間隔B V Oによって分離された左右の心室ペーシングを送るためにプログラムされる。ステップS 1で、A V D間隔とB V O間隔は、公称初期値に設定されるか、またはアルゴリズムの事前実行によって設定された

40

50

のような値である。ステップ S 2 で、(ペーシングされたまたは固有の) 心房レートが測定され、安定性に関して試験される。心房レートが安定している場合、L A - L V 間隔がステップ S 3 で測定される。測定された L A - L V 間隔は、単一測定またはいくつかの心拍数にわたって行われた L A - L V 間隔測定の平均であってよい。ステップ S 4 で、L A - L V 間隔は、指定された閾値 T h 1 と比較される。L A - L V 間隔が T h 1 未満である場合、左心房ペーシングがステップ S 5 で開始される。これは、通常の生理的事象を真似る左心室事象に先行して左心房収縮を開始することになる。これは「通常の」心臓ではないため、小さなタイミング変化は心臓効率を改善する可能性がある。例えば、肥大心臓と病理学的に損傷した左側の場合、完全な L A 収縮と、左心室充填の心房増強とを可能にするために、左心房収縮は、「通常の」健康な心臓の場合よりも、より大きな量だけ左心室事象に先行する必要がある可能性がある。アルゴリズムは、次いで、ステップ S 6 に進み、ここで、A V D 間隔および B V O 間隔のために、最適化サブルーチンが実行される。最適化サブルーチンの間、結果として最大心拍出量をもたらす間隔値として選択された間隔の最適値を用いて、心拍出量に関する変数が測定される間に、(A V D または B V O) 間隔は変わる。

【 0 0 2 6 】

あるいは、L A - L V 間隔が T h 1 未満であり、また患者が、通常の A V D 間隔より長い間隔の使用を可能にする完全な自然の A V 伝導を持つない場合、C R T は左心房ペーシングなしで、通常より遅れて左心室を早期興奮する伝統的な A V D 値を用いて行われてもよい。患者が右心室に対して通常の A V 伝導を持つ場合、最適 A V D 値は、通常、固有の房室間隔に非常に近くなり、心房間伝導遅延を補うために、それを超えて延ばされることはできない。他方で、患者が、完全な A V ブロックまたは長期の A V 遅延など、完全な自然の A V 伝導を持たない場合、左心房をペーシングするのではなく、伝統的な A V D 値を用いて、長期の心房間遅延を補うことが所望される場合がある。この手法では、遅延された L A 収縮の場合でさえ、L A - L V 同期性を維持するために、正常と考えられるよりも後で、左心室を早期興奮するために長い A V D 値が使用される。長い A V D 値は、最適の A V D 値を計算するためのアルゴリズムを最大化する心拍出量によっても検出される。A V D 最適化サブルーチンは、最大心拍出量を生み出す A V D 値を検出することによって、心房間遅延が存在しない場合、このサブルーチンが検出することになる最適な A V D 間隔よりも長い A V D 間隔を与えることになる。心拍出量を最大化する最大の責任は左の心房と心室の間の同期性にあるため、最適化サブルーチンは、心房間遅延が存在しない場合、検出されることになる最適 A V D 間隔に心房間遅延を効果的に加える。

【 0 0 2 7 】

別の実施形態では、心拍出量またはその他の心臓機能によって測定されたように最適 A V D を検出した後で、アルゴリズムは、左心房をペーシングするために使用される A A L 間隔または V A L 間隔に応用されたステップアップ / ステップダウン・アルゴリズムを介して、(おそらく、患者の平均測定値に基づいて) 当初 R A を L A タイミングに調整し、したがって、L A - L V 間隔を最適化し、さらに心拍出量を最大化する。アルゴリズムはまた、心房間タイミングを変化させることによって悪影響を与えられていないことを確認するために、A V D 間隔の再最適化により、A D V 間隔および L A - L V 間隔の最適化の後に続いてよい。

【 0 0 2 8 】

図 2 に例示されたアルゴリズムは、定期的にまたは外部プログラマからの命令時に実行されてもよい。いくつかの状況では、ペーシング・パラメータの最適化の間、患者は安定した状態にとどまることが所望される場合がある。かかる最適化手順は、患者が寝ている間に、例えば、医者の施設内で、または埋め込み可能な機器によって自動的に実行されてもよい。これらの値は心臓レートによって異なることが期待されるため、ペーシング・パラメータの最適化は、体操 (トレッドミル試験) の間に実行されてもよい。これは、動的な最適 A V 遅延、および、正常な生理的心臓内で発生するような心房間タイミングの計算を可能にするであろう。このように、A V D 間隔、B V O 間隔、左心房ペーシング間隔の

10

20

30

40

50

ための最適値は、複数の心臓レート範囲に関して計算されてもよい。例えば、アルゴリズムは、第1に、複数の心臓レート範囲のうちどの範囲が現在測定された心房レートに対応するかを決定してよい。最適なAVD間隔、BVO間隔、左心房ペーシング間隔は、次いで、上述のように、特定の心臓レート範囲に関して計算される。機器制御装置は、次いで、現在の心房レートに関して計算されているこれらの最適なAVD間隔、BVO間隔および/または左心房ペーシング間隔の値を使用するようにプログラムされる。

【0029】

本発明は、前述の特定の実施形態に関して説明されているが、多くの代替形態、改変形態、および変更形態が当業者に明らかであろう。他のかかる代替形態、改変形態、および変更形態は、添付の特許請求の範囲の範囲に包括されることが意図される。

10

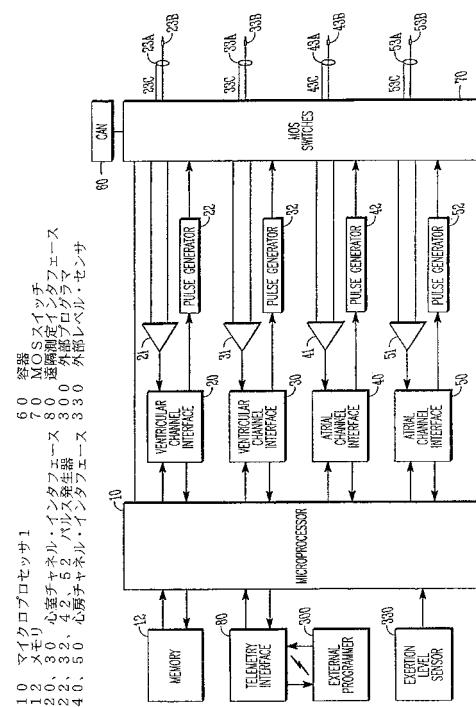
【図面の簡単な説明】

【0030】

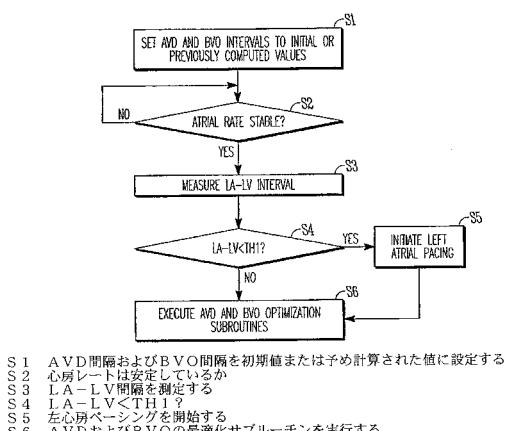
【図1】心臓再同期化治療をもたらすための例示的なハードウェア構成要素の系統図である。

【図2】長期の心房間伝導遅延のある患者の識別と処置のための例示的なアルゴリズムを示す図である。

【図1】



【図2】



フロントページの続き

(74)代理人 100098475

弁理士 倉澤 伊知郎

(72)発明者 ユ, インホン

アメリカ合衆国・55126・ミネソタ州・ショアビュー・キースサン ドライブ・5953

(72)発明者 ディング, ジアン

アメリカ合衆国・55109・ミネソタ州・メイプルウッド・カントリービュー サークル・12
37

(72)発明者 モリス, ミルトン・エム

アメリカ合衆国・55413・ミネソタ州・ミネアポリス・サード アベニュー エヌイー・614

審査官 津田 真吾

(56)参考文献 米国特許出願公開第2004/0019365(US, A1)

特開2001-198228(JP, A)

特表2004-536677(JP, A)

米国特許第06219579(US, B1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61N 1/365

A61N 1/368