

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6902464号
(P6902464)

(45) 発行日 令和3年7月14日(2021.7.14)

(24) 登録日 令和3年6月23日(2021.6.23)

(51) Int.Cl.

F 1

A61N 1/36	(2006.01)	A 61 N	1/36
A61N 1/05	(2006.01)	A 61 N	1/05
A61N 1/34	(2006.01)	A 61 N	1/34

請求項の数 4 (全 29 頁)

(21) 出願番号	特願2017-511173 (P2017-511173)	(73) 特許権者	514300557 アヴェント インコーポレイテッド アメリカ合衆国ジョージア州30004 · アルファレッタ・ウインドワード パーク ウェイ 5405
(86) (22) 出願日	平成27年8月24日(2015.8.24)	(74) 代理人	110001379 特許業務法人 大島特許事務所
(65) 公表番号	特表2017-525495 (P2017-525495A)	(72) 発明者	スケピス、エリック・エー アメリカ合衆国ジョージア州30004 · アルファレッタ・ウインドワード パーク ウェイ 5405
(43) 公表日	平成29年9月7日(2017.9.7)	(72) 発明者	ショア、フィリップ・エー アメリカ合衆国ジョージア州30004 · アルファレッタ・ウインドワード パーク ウェイ 5405
(86) 國際出願番号	PCT/US2015/046482		
(87) 國際公開番号	W02016/032929		
(87) 國際公開日	平成28年3月3日(2016.3.3)		
審査請求日	平成30年7月4日(2018.7.4)		
審判番号	不服2020-10 (P2020-10/J1)		
審判請求日	令和2年1月6日(2020.1.6)		
(31) 優先権主張番号	62/041,774		
(32) 優先日	平成26年8月26日(2014.8.26)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】選択的神経線維ブロック方法及びシステム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

神経線維活動を選択的にブロックするためのシステムであって、

各々が複数の非絶縁部分を有する 1 若しくは複数の貫皮電極であって、前記 1 若しくは複数の貫皮電極は、パドル、円筒形カテーテルまたは針、ワイヤーフォーム、細径プローブの形態をとり、かつ前記 1 若しくは複数の貫皮電極は、貫皮的に皮膚を通して導入されるように構成された電極アセンブリを含み、貫皮的に皮膚を通して導入されたとき、各貫皮電極の前記非絶縁部分がブロックされるべき標的神経の上に直接配置されるべく構成された、該 1 若しくは複数の貫皮電極と、

各電極に電気的に取り付けられた電子制御システムとを含み、

前記 1 若しくは複数の貫皮電極の各々は、前記標的神経を外因せず延びるように適合され、長さ方向に間隔をおいて配置された前記複数の非絶縁部分を含み、前記複数の非絶縁部分は、第 1 の非絶縁部分をなす中央の非絶縁部分と、前記第 1 の非絶縁部分と異なる第 2 の非絶縁部分をなす 2 つの外側の非絶縁部分とからなる非絶縁部分の組を含み、

前記電子制御システムが、

前記標的神経において運動機能及び / または低閾値感覚機能を提供する A 線維の神経信号伝達がブロックされないように、C 線維の神経信号伝達をブロックするべく、前記標的神経に対して所定の周波数及び振幅で電気的神経ブロック刺激を伝達するように構成されていることを特徴とするシステム。

【請求項 2】

10

20

前記電子制御システムが、約100 kHzないし約1MHzの搬送周波数をさらに含む電気的刺激を与え、かつ該搬送周波数が、神経信号伝達をブロックするために用いられる前記電気的刺激の周波数よりも大きいことを特徴とする請求項1に記載のシステム。

【請求項3】

請求項1に記載のシステムの作動方法であって、

同定された標的神経に対して初期周波数及び振幅で電気的刺激を伝達することによって決定されたA線維またはC線維のうちの一方のみにおいて神経信号伝達をブロックするのに十分な電気的刺激の周波数及び/または振幅の閾値に基づいて、前記システムが、前記標的神経において運動機能及び/または低閾値感覚機能を提供する前記A線維の神経信号伝達がブロックされないように、前記標的神経においてC線維の神経信号伝達をブロックするために、前記標的神経に対して伝達されるべき電気的刺激の所定の周波数及び振幅を決定するステップを含むことを特徴とする方法。10

【請求項4】

前記電気的刺激が、約100 kHzないし約1MHzの搬送周波数をさらに含み、かつ該搬送周波数が、神経信号伝達をブロックするために用いられる前記電気的刺激の周波数よりも大きいことを特徴とする請求項3に記載の作動方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、主に、神経における神経信号伝達を電気的にブロックするための医療機器及び方法に関する。20

【0002】

関連出願

本願は、2014年8月26日に出願された米国仮出願第62/041,774号に基づく優先権を主張する。当該出願は、全文を引用することを以って本明細書の一部となす。

【背景技術】

【0003】

神経インパルスの伝達をブロックするために電気エネルギーを用いて神経を刺激するという一般概念は、当分野で既知である。例として直流(DC)ブロックが挙げられるが、これは陽極ブロックまたは電気ブロック(galvanic block)と呼ばれることも多い。従来のDC刺激は、電荷の不均衡をもたらし、それによって、神経組織と、DC刺激を伝達するために用いられる金属電極とが損傷される可能性がある。30

【0004】

1998年5月26日に発行されたペトリューシカラ(Petruska et al.)による米国特許第5,755,750号明細書“Method and Apparatus for Selectively Inhibiting Activity in Nerve Fibers”(特許文献1)においては、伝統的な電気生理学的刺激が1対の陰極及び陽極を用いること、及び陰極から発生する陽電位が適切な径の末梢神経線維(先ず、より弱い刺激によって大径線維、その後、次第に強くなる刺激で徐々に小さくなる軸索)を刺激することが示されている。特許文献1はまた、ブロック閾値と線維の大きさの関係がそれに関する証拠により線形よりも双曲線である傾向があることを明らかにし、そのような関係が、大径線維における伝導をブロックする一方で、小径線維における伝導を尚も許容する能力にかなり有利に働き得ることも示している。特許文献1には、分極直流(DC)波形を用いてブロックを実行することが記載されている。残念ながら、神経への永久的な損傷を回避するべく、DCを注意深く制御しなければならない。40

【0005】

“High Frequency Stimulation Selectively Blocks Different Types of Fibers in Frog Sciatic Nerve”, IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering, Vol. 19, No. 5, October 2011, L. Joseph and R. J. Butera(非特許文献1)において、執筆者らは、高周波交流波形が、C線維に関して周波数とブロック閾値の単50

調な関係を有し、A線維に関して周波数とブロック閾値の非単調な関係を有することを示している。執筆者らは、大径有髓線維が伝導を許容しつつ小径無髓疼痛線維がブロックする能力により、選択的なブロックを達成するための独自の方法が提供され得ることも示している。

【0006】

これらの文献は、神経線維を選択的にブロックすることが可能であり得ることを述べているが、それを行うための実用的、確実的かつ効果的な方法及び装置を提供していない。例えば、これらの文献は、一部の神経線維を選択的にブロックし、その他はブロックしないように試みるとき、多くの異なる要因が電気的刺激の結果に影響を与える可能性があること、及び神経線維の電気的刺激が首尾一貫した予測可能な結果をもたらさない場合があることを示している。したがって、神経組織を損傷することなく選択的神経ブロックを実行する方法及びシステムが必要とされる。必要となるのは、痛みの感覚または望ましくない反射活動を生じさせることなく選択的神経ブロックを実行することができる方法及びシステムである。確実的かつ効果的に選択的神経ブロックを実行する方法及びシステムも必要とされる。例えば、実質的に標的神経上、標的神経の周囲、または標的神経に隣接して電極を配置することによって、標的神経の選択的ブロックを実行するべく、電気的刺激を直接伝達することができる神経カフまたは神経カラー（nerve collar）を用いて、選択的神経ブロックを実行する方法が必要とされている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献1】米国特許第5,755,750号明細書

【特許文献2】米国特許第5,344,438号明細書

【特許文献3】米国特許第6,981,967号明細書

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】“High Frequency Stimulation Selectively Blocks Different Types of Fibers in Frog Sciatic Nerve”, IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering, Vol. 19, No. 5, October 2011, L. Joseph and R. J. Butera

【非特許文献2】Journal of Neuroscience Methods 64 (1996) 95-103 “Cuff Electrodes For Chronic Stimulation and Recording of Peripheral Nerve Activity”; Loeb, G.E., Peck, R.A.

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

標的神経の選択的ブロックを実行するべく、電気的神経ブロック刺激を貫皮的に伝達するための実用的かつ効果的なシステムまたは装置が必要とされている。貫皮適用は、皮膚に針で穿刺することにより導入可能な、かつ対象とする神経に影響を及ぼすように体内の適切な刺激部位に配置可能な電極を表す。望ましくは、実用的かつ効果的なシステムは、痛みの感覚を生じさせることなく所望の神経を選択的にブロックすることができる。さらに、実用的かつ効果的なシステムは、望ましくない筋肉収縮を引き起こすことなく、かつ／または非標的神経をブロックすることなく、所望の神経を選択的にブロックすることができる。標的神経の選択的ブロックを実行するべく、電気的神経ブロック刺激を貫皮的に伝達するための実用的かつ効果的な方法も必要とされている。

【0010】

標的神経の選択的ブロックを実行するべく、電気的神経ブロック刺激を経皮的に皮膚を通して伝達するための実用的かつ効果的なシステムまたは装置が必要とされている。望ましくは、実用的かつ効果的なシステムは、痛みの感覚を生じさせることなく所望の神経を選択的にブロックすることができる。さらに、実用的かつ効果的なシステムは、望ましくない筋肉収縮を引き起こすことなく、かつ／または非標的神経をブロックすることなく、

10

20

30

40

50

所望の神経を選択的にブロックすることができる。標的神経の選択的ブロックを実行するべく、電気的神経ブロック刺激を経皮的に皮膚を通して伝達するための実用的かつ効果的な方法も必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0011】

神経線維活動を選択的にブロックするためのシステム及び方法を含む本発明を以って、上記の問題に対処する。具体的には、本発明のシステム及び方法によってブロックされる神経線維活動は、末梢神経、すなわち中枢神経系の一部ではない神経で発生し、当該末梢神経には、脳及び脊髄を身体の残りの部分に接続する運動神経及び感覚神経が含まれる。例示的な方法は、標的神経を同定するステップと、標的神経において運動機能及び／または低閾値感覚機能を提供するA線維の神経信号伝達がブロックされないように、標的神経においてC線維の神経信号伝達をブロックするべく、標的神経に対して電気的刺激を伝達するステップとを含む。本発明の一態様では、標的神経に対して電気的刺激を伝達するステップは、先ず、標的神経においてA線維及びC線維の両方の神経信号の神経信号伝達をブロックするべく、標的神経に対して電気的刺激を伝達するステップと、その後、標的神経においてC線維の神経信号伝達がブロックされるように、かつ標的神経において運動機能及び／または低閾値感覚機能を提供するA線維の神経信号伝達がブロックされないように、電気的刺激の振幅及び／または周波数及び／または波形を変更するステップとを含む。本発明の実施に際して電気的刺激は、望ましくは交流であり、より望ましくは電荷平衡高周波交流である。

10

20

【0012】

本発明の一態様によれば、上記方法は、標的神経を同定するステップと、該標的神経に対して初期周波数及び振幅で電気的刺激を伝達するステップと、標的神経においてA線維またはC線維のうちの一方のみにおいて神経信号伝達をブロックするのに十分な電気的刺激の周波数及び／または振幅の閾値を決定するステップと、その後、標的神経において運動機能及び／または低閾値感覚機能を提供するA線維の神経信号伝達がブロックされないように、標的神経においてC線維の神経信号伝達をブロックするべく、標的神経に対して所定の周波数及び振幅で電気的刺激を伝達するステップとを含むことができる。

【0013】

本発明の一態様によれば、標的神経に対して電気的刺激を伝達するステップは、実質的に標的神経上、標的神経の周囲、または標的神経に隣接して電極を配置しかつ標的神経に対して約30kHz以上の周波数及び約25mA未満の振幅で電気的刺激を伝達することによって実行することができる。より望ましくは、電気的刺激は、標的神経に対して約30～100kHzの周波数及び約0.5～15mAの振幅で伝達される。例えば、電気的刺激は、標的神経に対して約30～75kHzの周波数及び約0.5～10mAの振幅で伝達される。

30

【0014】

電極は、神経カフ、カラーなどの形態をとり、かつ観血的手術で導入される電極アセンブリであってよい。カフは、標的神経に接触するように少なくともブロッキング電極を含み、カフ上に配置された刺激電極をさらに含むこともできる。ブロッキング電極は、刺激電極に対して順方向の標的神経に接続することが望ましい。刺激及び／またはブロックに用いられる電極は、単極及び／または多極方式で作動させることができる。単極刺激及び／またはブロックは、リターン電極を陰極電極から或る程度離れて配置する必要がある。刺激及び／またはブロックは、双極または多極方式で伝達する方が好ましく、各電極集合体は、標的神経に接觸させるための陽極領域と、標的神経に接觸させるための陰極領域とを有する。神経カフは、該カフ上に配置された記録電極集合体をさらに含むことができる。より望ましくは、記録電極集合体は、ブロッキング電極に対して順方向の標的神経に接觸するように構成されており、記録電極集合体は、標的神経に接觸させるためのアクティブ電極、不関電極及び基準電極を有する。記録電極集合体は、2つの電極しか用いなくてもよいし、あるいは記録される信号を安定化させるためにより多くの電極を用いてもよいと

40

50

考えられる。本発明の一態様では、電気的刺激の伝達の前に標的神経に局所麻酔薬を投与することができ、該局所麻酔薬は、神経信号伝達をブロックするために用いられる電気的刺激の伝達との関連において開始反応 (onset response) を軽減するのに十分な量を以って投与される。

【0015】

本発明の別の態様では、標的神経への電気的刺激の伝達は、標的神経に対して約 30 kHz 以上の周波数及び約 50 mA 未満の振幅で電気的刺激を伝達するべく貫皮的に導入されるような、パドル、円筒形カテーテルまたは針、ワイヤーフォーム、細径プローブなどの形態をとる電極アセンブリを用いて実行される。例えば、周波数は約 30 ~ 200 kHz、振幅は約 25 ~ 0.5 mA であってよい。貫皮電極は、標的神経と電気的に通信するように配置されることになり、標的神経に物理的に接触することができるが、貫皮電極は、標的神経との直接的な接触を避けることが望ましい。例えば、電極は、標的神経の 2 cm 以内に配置することができる。別の例として、電極は、標的神経の 1 cm 以内に配置することができる。貫皮電極アセンブリは、ブロッキング電極集合体を含む。ブロッキング電極集合体は、単極または多極方式で作動させることができる。単極ブロックに用いられる電極集合体は、単一陰極電極を含み、かつブロック部位から或る程度離間しているリターン電極を有することができる。双極または多極方式で用いられるブロッキング電極集合体は、標的神経に影響を及ぼすための陽極及び陰極領域を有する。本発明の一態様では、神経信号伝達をブロックするために用いられる電気的刺激の伝達の前に、標的神経に局所麻酔薬を投与することができ、該局所麻酔薬は、神経信号伝達をブロックするために用いられる電気的刺激の伝達との関連において開始反応を軽減するのに十分な量を以って投与される。

【0016】

貫皮電極は、該電極に流体を通すための当該電極を貫通するルーメンまたは通路を画定することができ、当該電極から流体を排出させるための、ルーメンまたは通路に連通している開口部をさらに画定することができる。電極アセンブリは、陽極及び陰極に隣接する開口部を画定することが望ましい。電極アセンブリは、流体源、例えばシリンジ及び／または流体ポンプに連通している流体流路に接続させることができ、流体流路は、電極アセンブリを通して患者に対して所定量投与されるべき流体を送達するように構成されている。その代わりに、及び／またはそれに加えて、電極アセンブリは、ボーラス流路に連通しているボーラスリザーバと、流体が電極アセンブリを通して患者に所定量投与されることを選択的に可能にするように構成されたボーラスリザーバと、ボーラスリザーバから流体を送達するように構成されている患者が操作可能なアクチュエータとに接続することができる。ボーラスリザーバは、シリンジの形態及び、インフュージョンポンプと併用される従来のボーラスリザーバなど他の形態をとることができると考えられる。そのような構成では、貫皮電極は、神経ブロック電気的刺激に加えて、液体麻酔薬などの医薬流体を送達するために用いることができる。医薬液体は、所定のボーラス量の麻酔薬、あるいは、抗生物質、抗菌性材料、または電気的刺激の伝達を向上させるための電解液であってよい。医薬液体が電解液であるかまたは電解液を含む場合、該電解液は、液体の状態で注入されるが貫皮電極の開口部から流出した後は実質的に粘性を有するようになるかまたは固体様にすらなる生体吸収性ゲル材料であるかまたはそのような生体吸収性ゲル材料を含むことができる。最後に、電解液の粘性及び型充填特性 (form filling nature) を用いて、電極を適所により良好に安定化させるかまたは固定してマイグレーションを減少させることができる。

【0017】

本発明の別の態様では、標的神経に対して電気的刺激を伝達するステップは、標的神経の上の無傷の皮膚上に 1 若しくは複数の電極を配置しあつ無傷の皮膚を通して標的神経に対して約 30 kHz 以上の周波数及び約 50 mA 未満の振幅で電気的刺激を伝達することによって実行される。例えば、周波数は約 30 kHz ないし最大約 200 kHz、振幅は約 25 ~ 0.5 mA であってよい。一実施形態では、電極は、最適な刺激の深さ、選択性

10

20

30

40

50

、及び／または痛みの感覚の回避を提供するように選択することができる。例えば、従来のTENS電極を用いることができる。他の実施形態では、各電極は、約1.5～100mm²の概ね均一な皮膚接触表面積を有することができる。各電極は、約3.5～40mm²の面積を有する概ね均一な皮膚接触表面を画定することが望ましい。本発明によれば、これらの電極は、1若しくは複数の電極の下に位置する標的神経における神経信号伝達を、痛みの感覚を生じさせることなく、選択的にブロックする。

【0018】

本発明の一態様では、貫皮電極及び／または経皮電極によって伝達される電気的刺激は、約5kHzないし約1メガヘルツ(MHz)の搬送周波数をさらに含むことができ、そうすることにより、搬送周波数は、神経信号伝達をブロックするために用いられる電気的刺激の周波数よりも大きくなる。10

【0019】

本発明は、神経線維活動を選択的にブロックするためのシステムを含む。例えば、上記の方法を実施するためのシステムは、1若しくは複数の電極と、各電極に電気的に取り付けられた電子制御システムとを含み、該電子制御システムは、標的神経において運動機能及び／または低閾値感覚機能を提供するA線維の神経信号伝達がブロックされないように、標的神経においてC線維の神経信号伝達をブロックするべく、標的神経に対して電気的刺激を伝達する。本発明の一態様によれば、電子制御システムは、先ず、標的神経においてA線維及びC線維の両方の神経信号の神経信号伝達をブロックするべく、標的神経に対して、1若しくは複数の電極を用いて、所定の周波数及び／または振幅及び／または波形で電気的刺激を与え、その後、標的神経においてC線維の神経信号伝達がブロックされるように、かつ標的神経において運動機能及び／または低閾値感覚機能を提供するA線維の神経信号伝達がブロックされないように、電気的刺激の振幅、周波数及び／または波形を変更することができる。上記システムの別の態様では、電子制御システムは、先ず、標的神経においてA線維及びC線維の両方の神経信号の神経信号伝達をブロックしない振幅及び／または周波数及び／または波形で電気的刺激を伝達し、その後、標的神経においてC線維の神経信号伝達がブロックされるように、かつ標的神経において運動機能及び／または低閾値感覚機能を提供するA線維の神経信号伝達がブロックされないように、電気的刺激の振幅及び／または周波数及び／または波形を変更することができる。20

【0020】

本システム発明の一態様によれば、電極は、1若しくは複数の電極アセンブリであって、神経カフ、神経カラーまたは神経フックによって、標的神経に対して、望ましくは約30kHz以上の周波数及び約25mA未満の振幅で電気エネルギーを送達するための電極アセンブリを含むことができる。例えば、周波数は約30～100kHz、振幅は約0.5～15mAであってよい。例えば、電気的刺激は、標的神経に対して、約30～75kHzの周波数及び振幅で伝達される。望ましくは、1若しくは複数の電極アセンブリは、刺激電極に対して順方向の標的神経に接触するようにカフ上に配置された刺激電極集合体及びブロッキング電極集合体を有する神経カフまたはカラーを含むことができる。刺激及び／またはブロックに用いられる電極は、単極及び／または多極方式で作動させることができる。単極刺激及び／またはブロックは、リターン電極を陰極電極から或る程度離れて配置する必要がある。刺激及び／またはブロックは、双極または多極方式で伝達することができるが好ましく、各電極集合体は、標的神経に接触させるための陽極領域と、標的神経に接触させるための陰極領域とを有する。各電極は、標的神経に接触させるための陽極領域と、標的神経に接触させるための陰極領域とを有することができる。神経カフは、ブロッキング電極に対して順方向の標的神経に接触するようにカフ上に配置された記録電極集合体をさらに含むことができる。記録電極は、標的神経、不関電極及び基準電極に接触させるためのアクティブ電極を有することができる。30

【0021】

本システム発明の一態様によれば、電極は、標的神経に対して、パドル、円筒形カテーテルまたは針、ワイヤーフォームなどによって、望ましくは約30kHz以上の周波数及40

び約 2.5 mA 未満の振幅で電気エネルギーを貫皮的に送達するべく、1若しくは複数の貫皮電極集合体構造の形態をとることができる。例えば、周波数は約 30 ~ 100 kHz、振幅は約 0.5 ~ 2.5 mA であってよい。別の例として、周波数は約 30 ~ 75 kHz、振幅は約 0.5 ~ 1.5 mA であってよい。望ましくは、貫皮ブロックのための 1若しくは複数の電極集合体は、単極、双極または多極であってよく、かつ神経の近傍に配置された 1、2、3 またはそれ以上の電極を含むことができる。各電極集合体は、陰極領域を有する。単極構成は、或る程度離間して配置されたリターン電極を有し、患者の皮膚上に配置される粘着性電極であってよい。双極及び多極電極構成は、神経の近傍に少なくとも 1 つの陰極及び 1 つの陽極を有する。電極の形状及び大きさ、並びに電極間間隔は、選択的ブロックを可能にするように、神経を取り囲む電場の等電位線を形成するように特定される。
10 例えれば、適切な多極電極は、2 つの陽極に挟まれた中央の陰極電極を含むことができ、ここで、陽極電極は互いに接続されており、効果的に電荷を共有する。これらの電極は、円周状（例えば環状）をなすことができ、かつ 0.25 ~ 1.0 mm の径及び 0.25 ~ 1.0 mm の幅を有することができる。電極間間隔は、0.5 ~ 1.5 mm であってよい。さらに、電極は、神経をブロックすることになる電場の等電位線をより良好に形成するよう、様々なインピーダンスを有することができる。例えれば、陽極及び陰極は、電極アセンブリの外周面 (radial surface) 上の一部のみに存在することができる。電極は、電極表面上の一部のみに陽極及び / または陰極を配置することによって製作することができ、かつ / または陽極及び陰極が電極アセンブリの外周面上の一部のみに存在するように、遮蔽体または絶縁体によって陽極及び陰極を部分的に覆うことができると考えられる。
20

【0022】

本システム発明の別の態様によれば、1若しくは複数の電極は、1若しくは複数の電極の下に位置する標的神経における神経信号伝達を、痛みの感覚を生じさせることなく、望ましくは約 30 kHz 以上の周波数及び約 2.5 mA 未満の振幅で、選択的にブロックするべく、標的神経の上の無傷の皮膚上に配置するための、概ね均一な皮膚接触表面を画定する 1若しくは複数の経皮電極であってよい。一実施形態では、電極は、最適な刺激の深さ、選択性、及び / または痛みの感覚の回避を提供するように選択することができる。例えれば、従来の TENS 電極を用いることができる。他の実施形態では、そのような電極は、概ね均一な皮膚接触表面を画定することになる。各電極の皮膚接触表面は、約 1.5 ~ 1.00 mm² の面積を有することが望ましい。例えれば、概ね均一な皮膚接触表面は、約 3.5 ~ 4.0 mm² の面積を有することができる。電子制御システムは、望ましくは約 5 kHz ないし約 1 MHz の搬送周波数をさらに含む電気的刺激を与えることができ、そうすることにより、搬送周波数は、神経信号伝達をブロックするために用いられる電気的刺激の周波数よりも大きくなる。そのような搬送周波数を上記の貫皮電極とともに用いることもできる。
30

【0023】

本発明はまた、神経線維活動を選択的にブロックするための方法であって、標的神経を同定するステップと、標的神経において C 線維の神経信号伝達がブロックされないように、運動機能及び / または低閾値感覚機能を提供する標的神経において A 線維の神経信号伝達をブロックするべく、標的神経に対して電気的刺激を伝達するステップとを含む方法も含む。該方法の一態様では、標的神経に対して電気的刺激を伝達するステップは、先ず、標的神経に対して、標的神経において A 線維及び C 線維の両方の神経信号の神経信号伝達をブロックするのに十分な周波数、振幅、及び / または波形で電気的刺激を伝達するステップと、その後、標的神経において運動機能及び / または低閾値感覚機能を提供する A 線維の神経信号伝達がブロックされないように、かつ標的神経において C 線維の神経信号伝達がブロックされないように、電気的刺激の周波数、振幅及び / または波形を変更するステップとを含むことができる。上記方法の別の態様では、標的神経に対して電気的刺激を伝達するステップは、先ず、標的神経において A 線維及び C 線維の両方の神経信号の神経信号伝達をブロックしない振幅及び / または周波数及び / または波形で電気的刺激を伝達するステップと、その後、標的神経において運動機能及び / または低閾値感覚機能を提供
40
50

する A 線維の神経信号伝達がブロックされないように、かつ標的神経において C 線維の神経信号伝達がブロックされないように、電気的刺激の振幅及び / または周波数及び / または波形を変更するステップとを含むことができる。

【 0 0 2 4 】

本発明の一態様によれば、方法は、標的神経を同定するステップと、標的神経に電気的刺激を初期周波数及び振幅で伝達するステップと、標的神経において A 線維または C 線維のうちの一方のみにおいて神経信号伝達をブロックするのに十分な電気的刺激の周波数及び / または振幅の閾値を決定するステップと、その後、標的神経において運動機能及び / または低閾値感覚機能を提供する A 線維の神経信号伝達がブロックされないように、標的神経において C 線維の神経信号伝達をブロックするべく、標的神経に対して、所定の周波数及び振幅で電気的刺激を伝達するステップとを含むことができる。10

【 0 0 2 5 】

上記方法によれば、標的神経に対して電気的刺激を伝達するステップは、標的神経上、標的神経の周囲、または標的神経に隣接して電極を配置しかつ標的神経に対して電気的刺激を伝達することによって実行することができる。電気的刺激は、標的神経に接触させるための少なくともブロッキング電極を有する神経カフを用いて伝達することができ、かつカフ上に配置された刺激電極をさらに含むことができる。ブロッキング電極は、刺激電極に対して順方向の標的神経に接触するようにカフ上に配置されていることが望ましい。刺激及び / またはブロックに用いられる電極は、単極及び / または多極方式で作動させることができる。単極刺激及び / またはブロックは、リターン電極を陰極電極から或る程度離れて配置する必要がある。刺激及び / またはブロックは、双極または多極方式で伝達することが好ましく、各電極集合体は、標的神経に接触させるための陽極領域と、標的神経に接触させるための陰極領域とを有する。神経カフは、ブロッキング電極に対して順方向の標的神経に接触するようにカフ上に配置された記録電極をさらに含むことができ、記録電極集合体は、標的神経、不関電極及び基準電極に接触させるためのアクティブ電極を有する。記録電極集合体は、2つの電極しか用いなくてもよいし、あるいは記録される信号を安定化させるためにより多くの電極を用いてもよいと考えられる。20

【 0 0 2 6 】

上記方法によれば、標的神経に対して電気的神経ブロック刺激を伝達するステップは、標的神経の近傍に貴皮電極を配置し、パドル、円筒形カテーテルまたは針、ワイヤーフォームなどによって、望ましくは約 30 kHz 未満の周波数及び約 25 mA 未満の振幅で伝達することによって実行することができる。例えば、周波数は、約 0 kHz (0 kHz より少し上) ないし約 30 kHz 、振幅は約 0 . 5 ~ 25 mA であってよい。望ましくは、貴皮ブロックのための 1 若しくは複数の電極集合体は、単極、双極または多極であってよく、かつ神経の近傍に配置された 1 、 2 、 3 またはそれ以上の電極を含むことができる。各電極集合体は、陰極領域を有する。単極構成は、或る程度離間して配置されたリターン電極を有し、患者の皮膚上に配置される粘着性電極であってよい。双極及び多極電極構成は、神経の近傍に少なくとも 1 つの陰極及び 1 つの陽極を有する。電極の形状及び大きさ、並びに電極間間隔は、選択的高周波ブロックを可能にするように、神経を取り囲む電場の等電位線を形成するように特定される。例えば、適切な多極電極は、2つの陽極に挟まれた中央の陰極電極を含むことができ、ここで、陽極電極は互いに接続されており、効果的に電荷を共有する。これらの電極は、円周状 (例えは環状) をなすことができ、かつ 0 . 25 ~ 3 mm の径及び 0 . 25 ~ 3 mm の幅を有することができる。電極間間隔は、0 . 5 ~ 10 mm であってよい。さらに、電極は、神経をブロックすることになる電場の等電位線をより良好に形成するように、様々なインピーダンスを有することができる。3040

【 0 0 2 7 】

上記方法発明の別の態様によれば、標的神経に対して電気的刺激を伝達するステップは、1若しくは複数の電極の下に位置する標的神経における神経信号伝達を、痛みの感覚を生じさせることなく、選択的にブロックするべく、標的神経の上の無傷の皮膚上に、各々が約 1 . 5 ~ 100 mm² の面積を有する概ね均一な皮膚接触表面を画定する 1 若しくは50

複数の電極を配置し、かつ無傷の皮膚を通して標的神経に対して約30kHz未満の周波数及び約25mA未満の振幅で電気的刺激を伝達することによって実行されることができる。例えば、概ね均一な皮膚接触表面は、約3.5~80mm²の面積を有することができる。上記方法は、約5kHzないし約1MHzの搬送周波数を用いるステップをさらに含むことができ、そうすることにより、搬送周波数は、神経信号伝達をブロックするために用いられる電気的刺激の周波数よりも大きくなる。当該搬送周波数を上記の貫皮電極とともに用いることもできる。

【0028】

直前に説明した方法を実行するための例示的なシステムは、1若しくは複数の電極と、各電極に電気的に取り付けられた電子制御システムとを含み、該電子制御システムは、標的神経においてC線維の神経信号伝達がブロックされないように、標的神経において運動機能及び/または低閾値感覚機能を提供するA線維の神経信号伝達をブロックするべく、標的神経に対して電気的刺激を伝達する。例えば、電子制御システムは、先ず、標的神経においてA線維及びC線維の両方の神経信号伝達をブロックするべく、標的神経に対して、1若しくは複数の電極を用いて、約30kHz未満の周波数で電気的刺激を与え、その後、標的神経において運動機能及び/または低閾値感覚機能を提供するA線維の神経信号伝達がブロックされるように、かつ標的神経においてC線維の神経信号伝達がブロックされないように、電気的神経ブロック刺激の周波数を低下させることができる。別の例では、電子制御システムは、先ず、標的神経に対して、標的神経においてA線維及びC線維の両方の神経信号伝達をブロックしない振幅及び/または周波数及び/または波形で電気的刺激を伝達し、その後、標的神経においてC線維の神経信号伝達がブロックされるように、かつ標的神経において運動機能及び/または低閾値感覚機能を提供するA線維の神経信号伝達がブロックされないように、電気的刺激の振幅及び/または周波数及び/または波形を変更することができる。

【0029】

電子制御システムは、1若しくは複数の電極を介して、標的神経に対して、約30kHz未満の周波数及び約25mA未満の振幅で電気的刺激を与えることが望ましい。例えば、周波数は約10~30kHz、振幅は約0.2~15mAであり得る。

【0030】

本システム発明の一態様によれば、電極は、標的神経に対して電気エネルギーを伝達するための電極アセンブリであってよく、電子制御システムは、電極アセンブリを介して、標的神経に対して、約30kHz未満周波数及び約10mA未満の振幅で電気的刺激を与える。

【0031】

電極アセンブリは、標的神経に接触させるための少なくともブロッキング電極を有する神経カフであってよく、カフ上に配置された刺激電極をさらに含むことができる。ブロッキング電極は、刺激電極に対して順方向の標的神経に接触するようにカフ上に配置されていることが望ましい。刺激及び/またはブロックに用いられる電極は、単極及び/または多極方式で作動させることができる。単極刺激及び/またはブロックは、リターン電極を陰極電極から或る程度離れて配置する必要がある。刺激及び/またはブロックは、双極または多極方式で伝達することが好ましく、各電極は、標的神経に接触させるための陽極領域と、標的神経に接触させるための陰極領域とを有する。神経カフは、ブロッキング電極に対して順方向の標的神経に接触するようにカフ上に配置された記録電極集合体をさらに含むことができ、記録電極集合体は、標的神経、不関電極及び基準電極に接触させるためのアクティブ電極を有する。記録電極集合体は、2つの電極しか用いなくてもよいし、あるいは記録される信号を安定化させるためにより多くの電極を用いてもよいと考えられる。

【0032】

本システム発明の別の態様によれば、電極は、標的神経の近傍に貫皮電極を配置することによって、パドル、円筒形カテーテルまたは針、ワイヤーフォームなどによって、標的

10

20

30

40

50

神経に対して、望ましくは約 30 kHz 未満の周波数及び約 50 mA 未満の振幅で、電気的神経ブロック刺激を伝達するための電極アセンブリであってよい。例えば、周波数は約 0 ~ 30 kHz、振幅は約 0.5 ~ 25 mA であってよい。望ましくは、貫皮ブロックのための 1 若しくは複数の電極集合体は、単極、双極または多極であってよく、かつ神経の近傍に配置された 1、2、3 またはそれ以上の電極を含むことができる。各電極集合体は、陰極領域を有する。単極構成は、或る程度離間して配置されたリターン電極を有し、患者の皮膚上に配置される粘着性電極であってよい。双極及び多極電極構成は、神経の近傍に少なくとも 1 つの陰極及び 1 つの陽極を有する。電極の形状及び大きさ、並びに電極間間隔は、選択的高周波ブロックを可能にするように、神経を取り囲む電場の等電位線を形成するように特定される。例えば、適切な多極電極は、2 つの陽極に挟まれた中央の陰極電極を含むことができ、ここで、陽極電極は互いに接続されており、効果的に電荷を共有する。これらの電極は、円周状（例えば環状）をなすことができ、かつ 0.25 ~ 1.0 mm の径及び 0.25 ~ 1.0 mm の幅を有することができる。電極間間隔は、0.5 ~ 1.0 mm であってよい。さらに、電極は、神経をブロックすることになる電場の等電位線をより良好に形成するように、様々なインピーダンスを有することができる。

【 0033 】

本システム発明の別の態様によれば、1 若しくは複数の電極は、1 若しくは複数の電極の下に位置する標的神経における神経信号伝達を、痛みの感覚を生じさせることなく、選択的にブロックするべく、標的神経の上の無傷の皮膚上に配置するための、概ね均一な皮膚接触表面を画定する経皮電極であってよい。一実施形態では、電極は、最適な刺激の深さ、選択性、及び / または痛みの感覚の回避を提供するように選択することができる。例えば、従来の TENS 電極を用いることができる。他の実施形態では、そのような電極は、概ね均一な皮膚接触表面を画定することになる。各電極の皮膚接触表面は、約 1.5 ~ 100 mm² の面積を有することが望ましい。例えば、概ね均一な皮膚接触表面は、約 3.5 ~ 40 mm² の面積を有することができる。そのような電極を用いて皮膚を通して電気エネルギーを送達する場合には、電気的刺激の周波数は約 30 kHz 未満、振幅は約 50 mA 未満であることが望ましい。電気的神経ブロック刺激は、約 5 kHz ないし約 1 MHz の搬送周波数をさらに含むことができ、そうすることにより、搬送周波数は、神経信号伝達をブロックするために用いられる電気的刺激の周波数よりも大きくなる。当該搬送周波数を上記の貫皮電極とともに用いることもできる。

【 0034 】

本発明はまた、標的神経に対して電気エネルギーを送達するための電極アセンブリも含む。電極アセンブリは、神経カフまたはカラーを含み、かつ刺激電極に対して順方向の標的神経に接触するようにカフ上に配置された刺激電極及びブロッキング電極を有する。各電極は、標的神経に接触させるための少なくとも 1 つの陰極領域と、任意選択で、標的神経に接触させるための 1 若しくは複数の陽極領域とを有することができる。電極アセンブリは、ブロッキング電極に対して順方向の標的神経に接触するようにカフ上に配置された記録電極集合体をさらに含むことができる。記録電極は、標的神経及び基準電極に接触させるためのアクティブ電極を有する。

【 0035 】

本発明はまた、神経カフまたはカラーを用いて神経線維活動を選択的にブロックするための手順を実行するための医療処置キットも含む。キットは、容器を含む。容器は、1 若しくは複数の電極アセンブリをさらに含むことができ、各電極アセンブリは、神経カフまたはカラーを含み、かつ刺激電極に対して順方向の標的神経に接触するようにカフ上に配置された刺激電極及びブロッキング電極を有し、各電極は、標的神経に接触させるための少なくとも 1 つの陰極領域と、任意選択で、標的神経に接触させるための 1 若しくは複数の陽極領域とを有する。容器はまた、神経線維活動を選択的にブロックするべく、1 若しくは複数の電極アセンブリを用いて、標的神経に対して電気的刺激を伝達するための電子制御システムに、1 若しくは複数の電極アセンブリを接続するための電気リードも含む。医療処置キットは、ブロッキング電極に対して順方向の標的神経に接触するようにカフ上

10

20

30

40

50

に配置された 1 若しくは複数の記録電極を含むこともできる。記録電極は、標的神経及び基準電極に接触させるためのアクティブ電極を有する。キットは、神経ブロック手順を可能にするための任意の種類または数の追加品目を含むことができる。例えば、キットは、消毒薬、抗菌ワイプ、スキンプレップ液体またはワイプ、導電性液体またはゲルの 1 若しくは複数の容器を含むことができる。同様に、キットは、ドレープ、部位用ドレッシング材 (site dressing)、テープなどの任意の組合せを含むことができる。

【 0 0 3 6 】

本発明はまた、貫皮電極を用いて神経線維活動を選択的にブロックするための手順を実行するための医療処置キットも含む。キットは、容器を含む。容器は、 1 若しくは複数の電極アセンブリをさらに含み、各電極アセンブリは、標的神経に対して電気エネルギーを貫皮的に送達するための、パドル、円筒形カテーテルまたは針、ワイヤーフォームなどを含む。望ましくは、貫皮ブロックのための 1 若しくは複数の電極集合体は、単極、双極または多極であってよく、かつ神経の近傍に配置された 1、 2、 3 またはそれ以上の電極を含むことができる。各電極集合体は、陰極領域を有する。単極構成は、患者の皮膚上に配置される粘着性電極を含む。双極及び多極電極構成は、少なくとも 1 つの陰極及び 1 つの陽極を有する。容器はまた、神経線維活動を選択的にブロックするべく、 1 若しくは複数の電極アセンブリを用いて、標的神経に対して電気的刺激を伝達するための電子制御システムに、 1 若しくは複数の電極アセンブリを接続するための電気リードも含む。キットは、神経ブロック手順を可能にするための任意の種類または数の追加品目を含むことができる。例えば、キットは、消毒薬、抗菌ワイプ、スキンプレップ液体またはワイプ、導電性液体またはゲルの 1 若しくは複数の容器を含むことができる。同様に、キットは、ドレープ、部位用ドレッシング材、テープなどの任意の組合せを含むことができる。

10

20

30

【 0 0 3 7 】

本発明は、無傷の皮膚を通して電気エネルギーを送達することによって神経線維活動を選択的にブロックするための手順を実行するための医療処置キットも含む。キットは、容器を含む。容器は、 1 若しくは複数の電極をさらに含み、各電極は、概ね均一な皮膚接触表面を画定し、各電極の皮膚接触表面は、約 $1.5 \sim 40 \text{ mm}^2$ の面積を有する。キットはまた、 1 若しくは複数の電極の下に位置する標的神経における神経線維活動を、痛みの感覚を生じさせることなく、選択的にブロックするべく、 1 若しくは複数の電極を用いて、無傷の皮膚を通して、電気的刺激を伝達するための電子制御システムに、 1 若しくは複数の電極を接続するための電気リードも含む。医療処置キットはまた、 1 若しくは複数の陽極を含むこともでき、各陽極は、皮膚接触表面を有する。各陽極の皮膚接触表面は、電極の皮膚接触表面と少なくとも同じ（またはそれよりも大きい）表面積を有することが望ましい。キットは、神経ブロック手順を可能にするための任意の種類または数の追加品目を含むことができる。例えば、キットは、消毒薬、抗菌ワイプ、スキンプレップ液体またはワイプ、導電性液体またはゲルの 1 若しくは複数の容器を含むことができる。同様に、キットは、ドレープ、部位用ドレッシング材、テープなどの任意の組合せを含むことができる。

【 0 0 3 8 】

本発明のこれら及び他の特徴及び利点は、以下の説明及び特許請求の範囲から、それらを添付の図面に照らし合わせて読んだときに、当業者にとってより明らかになるであろう。

40

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 3 9 】

【 図 1 】神経線維活動を選択的にブロックするための例示的なシステムの概略図である。

【 図 2 】神経線維活動を選択的にブロックするべく、標的神経の近傍に電気エネルギーを直接送達するために用いられる例示的な電極アセンブリの斜視側面図である。

【 図 3 】神経線維活動を選択的にブロックするべく、標的神経の近傍に電気エネルギーを直接送達するために用いられる別の例示的な電極アセンブリの斜視側面図である。

【 図 4 】図 3 に示した例示的な電極の詳細を示す斜視側面図である。

50

【図5】神経線維活動を選択的にブロックするべく、無傷の皮膚を通して標的神経に対して電気エネルギーを送達するための例示的なシステムの斜視側面図である。

【図6】神経線維活動（経皮神経ブロックシステム）を選択的にブロックするべく、無傷の皮膚を通して標的神経に対して電気エネルギーを送達するためのシステムにおいて用いられる例示的な電極の斜視側面図である。

【図7】図6に示した例示的な電極の詳細を示す斜視側面図である。

【図8】経皮神経ブロックシステムに用いられる別の例示的な電極の詳細を示す斜視側面図である。

【図9】経皮神経ブロックシステムに用いられる別の例示的な電極の詳細を示す斜視側面図である。

【図10】経皮神経ブロックシステムに用いられる別の例示的な電極の詳細を示す斜視側面図である。

【図11】神経線維活動を選択的にブロックするべく、無傷の皮膚を通して標的神経に対して電気エネルギーを送達するための1若しくは複数の電極及び／または陽極とともに用いることができる例示的な保持器具の斜視側面図である。

【図12】神経線維活動を選択的にブロックするべく、標的神経に対して電気的刺激を伝達するために用いることができる例示的な医療処置キットの上面図である。

【図13】神経線維活動を選択的にブロックするべく、標的神経の近傍に電気エネルギーを直接送達するために用いられる例示的な貫皮電極アセンブリの側面斜視図である。

【図14A】神経線維活動を選択的にブロックするべく標的神経の近傍に電気エネルギーを直接送達するための例示的な貫皮電極の側面斜視図であり、電極の外周面上の一部のみに陽極及び陰極が存在する。

【図14B】神経線維活動を選択的にブロックするべく標的神経の近傍に電気エネルギーを直接送達するための例示的な貫皮電極の側面斜視図であり、電極の外周面上の一部のみに陽極及び陰極が存在する。

【図15】神経線維活動を選択的にブロックするべく、標的神経の近傍に電気エネルギーを直接送達するために用いられる、流体を送達するためのルーメンまたは通路を含む、例示的な貫皮電極アセンブリの垂直断面図である。

【図16】A線維及びC線維に対する様々な神経ブロック周波数の有効性を示すグラフであり、ここでは、実施例1で説明するようにカフ電極を通して神経ブロック刺激が送達された。

【図17】A線維及びC線維に対する様々な神経ブロック周波数の有効性を示すグラフであり、ここでは、実施例2で説明するようにプローブを通して神経ブロック刺激が貫皮的に送達された。

【発明を実施するための形態】

【0040】

定義

【0041】

本明細書において、「A線維」なる語は、伝導速度が約2メートル／秒(m/s)ないし100m/s以上である体性神経系の有髓の求心性または遠心性末梢軸索を指す。A線維は、約1～22マイクロメートル(μm)の径を有し、かつ、及びのA線維を含む。各A線維の周りには、専用のシュワン細胞が巻き付いてミエリン鞘を形成している。ミエリン鞘は、脂質の含有量が多いので、膜抵抗を増加させ、かつミエリンで覆われた2つのセグメント間において或る交点から次の交点へ運ばれる活動電位の高伝導速度に寄与する。一般的に言えば、A線維は、固有受容覚、身体の運動機能、触圧覚に関連し、いくつかの限られた痛覚及び温冷覚にも関連する。

【0042】

本明細書において、「搬送周波数」、「搬送波信号」または「搬送波」なる語は、その振幅、周波数、位相またはいくつかの他の特性が変化するように変調された（すなわち変更された）固定中心周波数を有する波形を指す。周波数は、ヘルツ(Hz)(サイクル毎

10

20

30

40

50

秒)で測定される。本発明のために、搬送周波数は、皮膚のインピーダンス低下させるよう選択され、変調周波数が皮膚の下の神経構造を活性化させることを助ける。搬送周波数は、高周波波形であることが望ましい。

【0043】

本明細書において、「C線維」なる語は、伝導速度が約2m/s未満である体性神経系の無髓末梢軸索を指す。C線維は、約0.3~1.4マイクロメートル(μm)の径を有し、後根及び交感神経線維を含み、主として、痛覚や温冷覚などの感覚、並びにいくつかの限られた機械的受容及び反射反応に関連する。

【0044】

本明細書において、「使い捨て」なる語は、単回のみ使用後に経済的に廃棄することができる程度に安価な製品を指す。「使い捨て」である製品は、通常、単回使用を意図している。「単回使用」なる語は、1回のみ使用し、当該使用後の再使用、再調節、復元または修理を意図しない製品を指す。これらの製品は、汚染または感染の可能性を低下させることによって臨床現場における優位性をもたらす。さらに、これらの製品は、再処理や再使用のための回収及び組立てが不要なので、ワークフローを向上させることができる。

10

【0045】

本明細書において、「神経信号伝達をブロックするのに十分な電気的刺激」または「電気的神経ブロック刺激」または「電気的神経ブロック」なる語は、ニューロンの軸索に到達したときに活動電位が刺激部位を通って伝播するのをブロックする波形の電気エネルギーを指す。

20

【0046】

本明細書において、「無傷の皮膚」なる語は、健康な、破壊されておらず、損傷していない皮膚、または何らかの意味のある方法で、例えば、針、トロカールなどの器具による新たな穿孔、新たな外科的切開によって変えられてはいない皮膚を指す。

【0047】

本明細書において、「変調周波数」、「変調信号」または「変調波」なる語は、神経信号変換をブロックするために用いられる低周波ないし中周波の波形を指す。本発明のために、変調周波数は、効果的かつ安全に神経信号伝達をブロックするべく、電気的神経ブロック刺激を与えるように選択される。

【0048】

30

本明細書において、「神経ブロック」なる語は、神経内のニューロンの軸索に沿ってインパルスが伝わるのを遮断、妨害または防止することを指す。この語は、ニューロンの軸索に沿ってインパルスが伝わるのを遮断、妨害または防止することによって身体の一部において無感覚がもたらされ、神経を動作不能にするような、局所麻酔の形態も含む。

【0049】

本明細書において、「神経カフ」、「神経カラー」及び/または「神経フック」なる語は、電気エネルギーを加えるためまたは神経活動をモニタするための神経線維との電気的インタフェースを提供する電極アセンブリを指す。例示的な神経カフは、例えば、Journal of Neuroscience Methods 64 (1996) 95-103 "Cuff Electrodes For Chronic Stimulation and Recording of Peripheral Nerve Activity"; Loeb, G.E., Peck, R.A. (非特許文献2)に記載されている。神経カフは、螺旋状をなすものであってよく、放射状または軸方向に配列された1若しくは複数の電極を有し、かつ該電極をバックグラウンド電気信号から隔離するように遮蔽することができる。他の例示的な神経カフデバイスは、例えば、1994年9月6日に発行されたテスター・マンら (Testerman et al.) による米国特許第5,344,438号明細書 "Cuff Electrode" (特許文献2) に記載されている。

40

【0050】

本明細書において、「貫皮的 (percutaneous)」及び/または「貫皮的に」なる語は、皮膚の表面を貫通する1若しくは複数の電極を用いて電気的刺激を加えることを指し、皮膚の下の標的神経に対して電気的刺激を伝達するも皮膚の下に配置される。リターン電極または陽極は、皮膚の下または皮膚の表面上に配置され得ると考えられる。

50

【0051】

本明細書において、「貫皮電極（percutaneous electrode）」なる語は、神経生理機能に対して電気的作用を及ぼすために、皮膚から神経の近傍（mmないしcmの距離）へ向けて低侵襲で刺入される電極アセンブリを指す。

【0052】

本明細書において、「痛覚」または「痛みの感覚」なる語は、感覚侵害受容器の活性化によって生じる非常に不愉快な感覚を指す。侵害受容は、急性疼痛の受容を表す。

【0053】

本明細書において、「標的神経」なる語は、運動神経線維及び感覚線維を含む混合神経を指す。さらに、感覚神経線維のみを含む感覚神経及び／または運動神経線維のみを含む運動神経を指すこともある。

10

【0054】

本明細書において、「経皮的（transcutaneous）」及び／または「経皮的に」なる語は、1若しくは複数の電極を用いて、皮膚の表面に対して、非観血的に、皮膚を通過するよう、電気的刺激を加えることを指す。

【0055】

発明の詳細な説明

【0056】

図で示すように、かつ／または本明細書で説明するように、本発明の様々な実施形態を説明する際に、明確さのために特定の用語が用いられる。しかし、本発明は、そのように選択された特定の用語に制限されるものではなく、各特定要素は同様の機能を達成するよう同様に作動する全ての技術的に等価なものを含むことを理解されたい。

20

【0057】

ここで、図1を参照すると、標的神経における神経線維活動を選択的にブロックするべく電気的刺激を伝達するためのシステムが示されている。一般的に言えば、は、神経カフまたはカラーを含むことができる電極アセンブリの形態をとることができる電極を用いて、標的神経に対して電気的刺激を伝達することにより、標的神経における神経線維活動を選択的にブロックすることができる。その代わりに、及び／またはそれに加えて、電気的刺激は、潜在的な標的神経における神経信号伝達をブロックするべく、標的神経に物理的に隣接するように切開、穿孔などによって皮膚を物理的に貫通する器具または電極を用いることなく、無傷の皮膚を通して伝達することができる（すなわち、経皮的または経真皮的に伝達される）。換言すれば、電気的刺激は、潜在的な標的神経における神経信号伝達をブロックするべく、非観血的に、無傷の皮膚に直接伝達される。無傷の皮膚は、無傷の哺乳類の皮膚であってよい。

30

【0058】

上記システムは、1若しくは複数の標的神経に対して所定の周波数及び振幅で所定の電気パルスを制御しあつ伝達するための複数の装置を含む。全体として、上記システム（図1においては概略システム10と呼ばれる）は、システム10の残りの部分（パルス発生器30、ユーザインタフェース40及びコントローラ50を含む）に電気リード「L」によって接続された1若しくは複数の電極20（図1に図示されているが、細部は省略されている）を含むことができる。上記システムは、患者監視システム60及び絶縁型電源システム80を含むこともできる。実験規模のシステムが図示及び説明されているが、よりコンパクトな装置を用いて、所望の電気的刺激を制御しあつ伝達することもできると考えられる。

40

【0059】

主に図2～図4、より具体的には図2を参照すると、標的神経に対して電気エネルギーを直接送達するための例示的な電極20が側面斜視図で示されており、電極20は、電極アセンブリ302であって、神経カフまたはカラー304を含み、刺激電極306に対して順方向の標的神経に接触するようにカフ上に配置された刺激電極306及びブロッキング電極308を有するような、電極アセンブリ302の形態をとっている。各電極は、標

50

的神経「N」に接触させるための陽極領域310と、標的神経「N」に接触させるための陰極領域312とを有する。矢印「A」は、この例示的な神経「N」のための順方向を表している。

【0060】

より具体的には図3を参照すると、ブロッキング電極308に対して順方向の標的神経に接触するようにカフ304上に配置された記録電極314をさらに含む別の例示的な刺激電極20が側面斜視図で示されている。記録電極314は、標的神経及び基準電極(図示せず)に接触させるためのアクティブ電極316も含む。図4は、例示的な標的神経「N」に接触して配置された図2の神経カフまたはカラー304を含む例示的な電極アセンブリ302の側面斜視図である。図4に見られるように、刺激電極306及びブロッキング電極308は、標的神経「N」に接触している。10

【0061】

概略的には図13～図15を、より詳細には図13を参照すると、標的神経に対して電気エネルギーを直接送達するための例示的な電極20が側面斜視図で示されており、電極20は、標的神経に近接して配置された貫皮ブロッキング電極502の形態をとる。双極または多極方式で用いられる各ブロッキング電極502は、標的神経「N」に近接して配置された陽極504及び陰極506を有する。単極貫皮ブロッキング電極は、神経に近接して配置された陰極506と、或る程度離間して(例えば、皮膚の表面上にパッチ電極の形態で)配置されたリターン電極(すなわち陽極)とを有する。双極及び多極電極構成は、神経の近傍に少なくとも1つの陰極及び1つの陽極を有する。電極の形状及び大きさ、並びに電極間間隔は、選択的高周波ブロックを可能にするように、神経を取り囲む電場の等電位線を形成するように特定される。例えば、適切な多極電極は、2つの陽極504に挟まれた中央の陰極電極506を含むことができ、ここで、陽極電極は互いに接続されており、効果的に電荷を共有する。これらの電極は、円周状に配置する(例えば電極の表面上に放射状に配置する)ことができ、かつ0.25～10mmの径及び0.25～10mmの幅を有することができる。例えば、電極は、約0.25～5mmの径及び0.25～5mmの幅を有することができる。別の例として、電極は、約0.25～3mmの径及び0.25～3mmの幅を有することができる。電極間間隔は、0.5～10mmであってよい。さらに、電極は、神経をブロックすることになる電場の等電位線をより良好に形成するよう、様々なインピーダンスを有することができる。2030

【0062】

ここで図14Aを参照すると、神経線維活動を選択的にブロックするべく標的神経の近傍に電気エネルギーを直接送達するための例示的な貫皮電極502の側面斜視図が示されており、電極アセンブリの外周面上の一部のみに陽極504及び陰極506が存在する。図14Aに見られるように、陽極及び陰極が電極アセンブリの外周面上の一部のみに存在するように、陽極504及び陰極506の一部が遮蔽体508によって覆われている。図14Bは、貫皮電極502の外周面510上に配置された小さなプレートまたはタブの形態をとる陽極504及び陰極506を示している。図14Aは、例示的な多極構成の貫皮電極を示しているが、電極は、双極または単極構成をとることもできる。40

【0063】

図15は、例示的な貫皮電極502の垂直断面図であって、流体を送達するためのルーメンまたは通路512が含まれている。貫皮電極502は、該電極に流体を通すための当該電極を貫通するルーメンまたは通路512を画定することができ、当該電極から流体を排出させるための、ルーメンまたは通路512に連通している開口部514をさらに画定することができる。電極アセンブリは、開口部514を陽極504及び陰極506に隣接して画定する望ましい。しかし、これらの開口部514は、他の位置に設けてよい。ルーメンまたは通路512をチューブと一体にするかまたはチューブに接続することにより、ルーメンに流体を送達することができる。送達チューブは、標準的なルアーコネクションまたは同様の接続部を有することができる。

【0064】

この図に見られるように、陽極 504 はリード 520 によって対にされるかまたは結合され、陰極 506 は別のリード 522 によって接続されている。電極アセンブリは、流体ポンプに連通している流体流路に接続させることができ、流体流路は、電極アセンブリを通して患者に所定量投与されるべき流体を送達するように構成することができる。その代わりに、及び／またはそれに加えて、電極アセンブリを、ボーラス流路に連通しているボーラスリザーバに接続することもできる。ボーラスリザーバは、流体が電極アセンブリを通して患者に所定量投与されることを選択的に可能にするように構成することができる。ボーラスリザーバは、該ボーラスリザーバから流体を送達するように構成されている患者が操作可能なアクチュエータを含むことができる。そのような構成では、貫皮電極は、神経ブロック電気的刺激に加えて、液体麻酔薬などの医薬流体を送達するために用いることができる。医薬液体は、ボーラス量の麻酔薬であるか、あるいは抗生物質、抗菌性材料、または電気的刺激の伝達を向上させるための電解液であってよい。例示的な流体ポンプ、流体流路及びボーラス送達構造またはシステムは、2006年1月3日に発行されたマッセンガールら (Massengale et al.) による米国特許第6,981,967号明細書 “Large Volume Bolus Device and Method” (特許文献3) に記載されており、特許文献3は、引用を以って本明細書の一部となす。

【0065】

本システム発明の別の態様によれば、1若しくは複数の電極 20 は、経皮電極 21 であってよい。図5に見られるように、標的神経「N」の上方に、皮膚「SK」の表面「S」に接触して配置された経皮電極 21 が示されている。皮膚の表面「S」と標的神経「N」との間の距離間隔は、距離「D」として示される。距離「D」は、ミリメートル (mm) のオーダーであり、この距離が大きいほど、神経ブロックを達成するためにより強い刺激が必要とされる。経皮電極に軽度の圧力を印加することにより、電極 - 皮膚間距離を減少させ、効果的な刺激強度を低下させ、被験体の快適さを向上させることができる。

【0066】

経皮電極

図6を参照すると、1若しくは複数の例示的な経皮電極 21 の全体形状は、操作者が電極チップを標的神経の近くに正確に配置することを可能にするようなものである。本開示の一態様では、電極は、細長いシャフト 22 であって、一端に概ね均一な皮膚接触表面 26 を画定するチップ 24 を、反対端にハンドル 28 などの支持部をそれぞれ有するものを持むことができる。電気リード「L」は、電極 20 に一体化させるか、または従来の電気コネクタを用いて取り付けることができる。チップ 24 の皮膚接触表面 26 は、導電性表面である。

【0067】

経皮電極 21 は、導電性かつ生体適合性の金属、例えばステンレス鋼から製作される。ハンドル 28 を用いる場合には、ハンドル 28 は、臨床医が快適に握れるように十分に大きなものであって、偶発的な衝撃のリスクを最小限に抑える材料、例えば非導電性プラスチックでできたものであってよい。経皮電極 21 は、電気リードまたはリードワイヤによってパルス発生器 30 に電気的に接続されている。

【0068】

チップ 24 は、鈍端部を有しあつ、球形状、回転橍円体形状、半球形状、または半回転橍円体 (hemi-spheroidal) 形状であることが望ましい。シャフト径は、チップから少なくとも約1インチの距離に関しては、チップ径と同じであるかまたはそれより小さい。そのような基準を満たす1つの可能な電極は、アクソン・システムズ社 (Axon Systems, Inc.) 製のモデル PSP-1000 の椎弓根スクリュー・プローブ電極である。しかし、他の電極構成も考えられる。

【0069】

一般的に言えば、経皮電極 21 は、概ね均一な皮膚接触表面 26 を画定することができる。各経皮電極の皮膚接触表面は、約 1.5 ~ 100 mm² の面積を有することが望ましい。皮膚接触表面は、約 3.5 ~ 20 mm² の面積を有することが望まし

10

20

30

40

50

い。電極のチップは、長円形、楕円形または円形の断面を有することができる。望ましくは、経皮電極 21 のチップ 24 は、円形であり、径が 7 mm 未満、または 5 mm 未満、または最も望ましくは約 2.5 mm 径であってよい。電極が小さければ小さいほど、皮膚の疼痛受容体を活性化する傾向が弱く、制御性が高くなるので、浅層筋群及び非標的神経から適切に離れて電極を配置することが容易になる。

【0070】

本発明の一態様では、チップにおいてより高い場密度を生み出すように、シャフト 22 をテフロン（登録商標）フルオロポリマーまたは他の従来の絶縁材料でコーティングすることができる。比較的小さなチップ 24 は、約 942 mA / cm²（ピーク電流 20 mA；表面積 1.5 mm²）ないし 1 mA / cm²、最も望ましくは 140 mA / cm²（チップ径 2.5 mm；方形波パルス；デューティサイクル 50% で計算）の比較的大きな電流密度に対応する。10

【0071】

図 7 は、電極のシャフト 22 から延出する例示的な電極チップ 24 の図である。電極チップ 24 は、概ね均一な皮膚接触表面 26 を提供するべく、概ね球形状を有する。図 8 は、電極のシャフト 22 から延出する別の例示的な電極チップ 24 の図である。電極のチップ 24 は、概ね均一な皮膚接触表面 26 を提供するべく、概ね回転楕円体形状（例えば偏球）を有する。図 9 は、電極のシャフト 22 から延出するさらに別の例示的な電極チップ 24 の図である。電極チップ 24 は、概ね均一な皮膚接触表面 26 を提供するべく、概ね半球形状を有する。図 10 は、電極のシャフト 22 から延出するさらに別の例示的な電極チップ 24 の図である。電極チップ 24 は、概ね均一な皮膚接触表面 26 を提供するべく、概ね半回転楕円体形状（例えば、偏球の約半分）を有する。当然のことながら、様々な他の形状及び構成を用いることができると考えられる。20

【0072】

一態様では、電極のシャフト 22 は、チップ 24 に向かって、またはチップ近傍において（シャフト 22 の小部分のみを残して）切頂されたものであってよく、かつ刺激手順中に標的神経の上に経皮電極 21 を固定的に配置することができる保持器具 100 に取り付けるかまたは別な方法で接続することができると考えられる。例えば、図 11 は、経皮電極 21 が配置される保持器具 100 の一例を示している。経皮電極 21 は、シャフト 22 及びチップ 24 を有しており、電気リード「L」を介してパルス発生器 30 に接続することができる。保持器具 100 に任意選択の第 2 の経皮電極 21' を組み込んでもよい。任意選択の第 2 の電極 21' は、追加的な電極であるかまたは陽極であってよい。任意選択の第 2 の電極 21' は、シャフト 22' 及びチップ 24' を有しており、電気リード「L'」を介してパルス発生器 30 に接続することができる。追加的な電極は、経皮電極及び/または陽極の形態のものを用いることができると考えられる。保持器具は、図 11 に示されているような帯状体 102 を有することができる。帯状体 102 は、締結要素 104、例えば、粘着性材料またはメカニカルファスナ（例えば、フックアンドループシステム、クリップ、スナップ、ピンなど）を有することができる。30

【0073】

電極集合体は、刺激を単極方式またはモードで伝達することができる。この単極モードでは、1 若しくは複数の刺激電極を標的神経の上に配置し、相対的により大きな表面積を有する第 2 の分散電極を患者の身体の表面に配置することによって、回路が完成する。あるいは、刺激を双極方式またはモードで伝達することができ、上記のシステムは 1 若しくは複数の陽極をさらに含むことができ、各陽極は皮膚接触表面を有する。刺激が双極方式またはモードで伝達される場合、1 若しくは複数の電極（「陰極」とも呼ばれる）が標的神経の上に配置され、1 若しくは複数の陽極が標的神経の上の皮膚上に配置されることによって、陰極陽極間における電気エネルギーの送達が優先的に集中させられる。いずれのモードでも、短絡及びショート回路の可能性を回避するために、電極は、互いから十分に離して配置するべきである。各陽極の皮膚接触表面は、望ましくは、刺激電極の皮膚接触表面と少なくとも同じかまたはそれよりも大きい表面積を有することになる。4050

【 0 0 7 4 】**刺激装置**

電極 2 0 または 2 1 (例えば神経カフまたは経皮電極) は、電気リード「 L 」を介してパルス発生器 3 0 に接続することができる。パルス発生器 3 0 は、バイポーラ定電流刺激装置であることが望ましい。1つの例示的な刺激装置は、英国のディジタイマ社 (Digi timer Ltd.) 製の D I G I T I M E R D S 5 末梢電気刺激装置である。他の定電流及び定電圧のパルス発生器を用いてもよい。例示的なパルス発生器は、米国ロードアイランド州ウェストウォリックのアストロメッド社 (Astro-Med, Inc.) の子会社である (Grass Technologies) 製のモデル S 8 8 x 、 S 4 8 、または S D 9 刺激装置を含むことができる。

単極刺激を用いて神経信号変換をブロックすることもできるが、刺激はそれほど効果的でないであろう。

10

【 0 0 7 5 】**ユーザインターフェース**

上記システムは、ユーザインターフェース 4 0 を用いることもできる。このユーザインターフェース 4 0 は、コントローラ 5 0 とインターラクトしかつ絶縁型システム 8 0 によって電力を供給され得るコンピュータの形態をとることができる。各構成要素については、本明細書で説明する。

【 0 0 7 6 】

コンピュータは、コントローラから伝えられた信号を記録するように、かつコントローラの出力を送出するように設計されたソフトウェアを作動させる。可能なソフトウェアには、ケンブリッジ・エレクトロニック・デザイン社 (Cambridge Electronic Design) (英国) の S P I K E プログラムが含まれる。ソフトウェアは、プログラム可能であり、電気生理学的信号を記録して分析することができ、かつコントローラに刺激を伝達するよう指示することができる。

20

【 0 0 7 7 】**患者監視システム**

任意選択の患者監視システム 6 0 を用いることができる。患者監視システムは、生理学的信号の獲得、増幅及びフィルタ処理を行い、当該信号をコントローラに出力する。任意選択の監視システムは、心電図信号を収集するための心拍数モニタ 6 2 と、筋電図信号を収集するための筋活動モニタ 6 4 を含む。心拍数モニタ 6 2 は、交流 (A C) 増幅器 7 0 A に結合された E C G 電極 6 8 を含む。筋活動モニタ 6 4 は、 A C 増幅器 7 0 B に結合された E M G 電極 7 2 を含む。他の種類のトランスデューサを用いることもできる。上記のように、患者監視システムにより得られた全ての生理学的信号が、 A C 信号増幅器 / コンディショナ (7 0 A 、 7 0 B) を通過する。1つの可能な増幅器 / コンディショナは、米国ロードアイランド州ウェストウォリックのアストロメッド社の子会社であるグラス・テクノロジーズ社製のモデル L P 5 1 1 A C 増幅器である。

30

【 0 0 7 8 】**絶縁型電源システム**

全ての器具は、配電線によって運ばれる出力スパイク及び地絡から保護するために、絶縁型電源装置またはシステム 8 0 によって電力を供給することができる。入手可能な例示的な絶縁型電源システムは、米国ロードアイランド州ウェストウォリックのアストロメッド社の子会社であるグラス・テクノロジーズ社製のモデル I P S 1 1 5 絶縁型医療グレード電源システム (Isolated Medical-grade Power System) である。

40

【 0 0 7 9 】**コントローラ**

コントローラ 5 0 は、患者監視システム 6 0 からの波形データ及びデジタル情報を記録し、かつパルス発生器 3 0 のリアルタイム制御のために波形及びデジタル出力を同時に生成することができる。コントローラ 5 0 は、高速データキャプチャ、独立波形サンプルレート及びオンライン分析を促進するために、オンボードメモリを有することができる。例示的なコントローラ 5 0 は、ケンブリッジ・エレクトロニック・デザイン社 (英国) 製の

50

Power 1401 データ獲得インターフェースユニットであってよい。

【0080】

電気的刺激パラメータ

【0081】

低周波及び中周波刺激

1. 刺激の種類：定電流または定電圧刺激

2. 伝達方式：単相性（モノフェージック）または二相性（バイフェージック）（ロックするために最も望ましい）であってよい。

3. 波形：方形波；正弦波；パルス列

4. パルス周波数：A線維を最小量の刺激強度で選択的にロックするために、パルス周波数は、約0.1Hz（すなわち0Hz以上）ないし約30kHz、望ましくは3～約30kHz、より望ましくは5～約30kHzであってよい。C線維を最小量の刺激強度でロックするために、パルス周波数は、約30kHz（すなわち30kHz以上）ないし約100kHz、望ましくは30～75kHz、より望ましくは40～60kHzであってよい。10

5. パルス持続時間：は、伝導ロックのために、約1000μs未満、または約5μs未満、または最も望ましくは10μsであってよい。

6. 位相持続時間：（二相性パルスのみ）は、伝導ロックのために、約500μs未満、または約2.5μs未満、または最も望ましくは5μsであってよい。

7. 電流：約0.1mA（すなわち0mA以上）ないし約25mAであってよい。一般的に言えば、電気的刺激が標的神経の近傍に直接加えられる（すなわち、神経カフ、カラーまたはプローブを含む電極アセンブリを用いる）場合には、電流は約10mA未満とすべきである。電流が貫皮的に、または経皮的に（すなわち無傷の皮膚を通して）印加される場合には、電流は約25mA未満とすべきである。20

8. 電流密度（経皮電極のみ）：942mA/cm²未満。2.5mm径の半球形状電極チップを用いてロックするための理想的な刺激の電流密度は、約280mA/cm²、最も望ましくは約140mA/cm²であってよい。

9. パルス周期：（1つのパルスの開始から次のパルスの開始までの時間の量であり、位相持続時間、イントラパルス間隔及びインターパルス間隔を含む）は、伝導ロックのために、約1ミリ秒(ms)未満、または0ms、または最も望ましくは約0.02msであってよい。30

10. パルス列：（複数のパルスのバースト）は、数秒ないし数分のオーダーで伝達することができる。各パルス列は、インターバースト間隔（可変、患者固有）であるオフ時間によって隔てられている。

【0082】

高周波刺激

1. 刺激の種類：定電流または定電圧刺激

2. 伝達方式：単相性または二相性（最も望ましい）であってよい。

3. 波形：方形波；正弦波；パルス列

4. パルス周波数：約30kHzないし1MHz、望ましくは45kHzないし1MHzであってよい。40

5. パルス持続時間：約5μs未満、または約0.5μs未満、または最も望ましくは2.5μsであってよい。

6. 位相持続時間：（二相性パルスのみ）パルスの各部分について、約2.5μs未満、または約0.25μs未満、または最も望ましくは1.25μsであってよい。

7. 電流：約0.1mA（すなわち0mA以上）ないし25mAであってよい。一般的に言えば、電気的刺激が標的神経の近傍に直接加えられる（すなわち、神経カフ、カラーまたはプローブを含む電極アセンブリを用いる）場合には、電流は約10mA未満とすべきである。電流が経皮的に（すなわち無傷の皮膚を通して）印加される場合には、電流は約25mA未満とすべきである。50

8. 電流密度（経皮電極のみ）：（2.5 mm 径の半球形状電極チップについて、単位面積（cm²）当たりの電流（mA）の量）約70 mA/cm²未満、最も望ましくは約10 mA/cm²であってよい。

9. パルス列：（複数のパルスのバースト）は、数ミリ秒ないし数秒のオーダーで伝達することができる。各パルス列は、インターバースト間隔（可変、患者固有）であるオフ時間によって隔てられている。

10. パルス周期：（1つのパルスの開始から次のパルスの開始までの時間の量であり、位相持続時間、イントラパルス間隔及びインターパルス間隔を含む）は、約10 μs 未満、または約1 μs 以上、または最も望ましくは約5 μs であってよい。

【0083】

10

本発明はまた、電気的神経ブロック手順のためのキットも含む。図12は、図1～図11に示した種々の構成要素の任意の組合せが提供される任意の形態の適切な容器202を含むキット200を示している。当然のことながら、キット200は、図1～図11に示した物品の全てを含む必要はない。すなわち、コントローラ、パルス発生器、ユーザインターフェース、患者監視システム、增幅器などの構成要素は含まれている必要はないが、適切な電極、例えば、ECG電極及びEMG電極は、キットに含まれていてよい。

【0084】

20

容器202は、例えば、内部に物品が収容される、取り外し可能な密閉カバーを有する適切なトレイであってよい。例えば、キット200の一実施形態は、上記したような1若しくは複数の電極20（例えば、経皮電極21が示されているが、貫皮電極及び／または神経カフ電極をキットに含めてもよい）及び電気リード「L」が入っている容器202を含むことができる。キットは、1若しくは複数の陽極をさらに含むことができる。各陽極は、刺激電極の皮膚接触表面と少なくとも同じ（またはそれよりも大きい）表面積を有する皮膚接触表面を有していることが望ましい。

【0085】

30

本発明は、本明細書に記載の貫皮電極を用いて、または本明細書に記載の神経カフを用いて、または本明細書に記載の経皮電極を用いて、電気的刺激を伝達する手順を実行するために用いられる物品の任意の組合せが入っているキットを含む。例えば、キット200の他の実施形態は、追加のアイテム、例えば、ECG電極68及びEMG電極72、並びに、ドレープ、部位用ドレッシング材、テープ、皮膚マーカなどの任意の組合せを含むことができる。キット200は、導電性液体またはゲル、消毒薬、またはスキンプレップ液体の1若しくは複数の容器204を含むことができる。キット200は、包装済みワイプ206、例えば、導電性液体またはゲルワイプ、抗菌ワイプ、またはスキンプレップワイプを含むことができる。キットは、医薬液体及び／または電解液を含むことができる。例えば、電解液は、液体の状態で注入されるが貫皮電極の開口部から流出した後は実質的に粘性を有するようになるかまたは固体様にすらなる生体吸収性ゲル材料であるかまたはそのような生体吸収性ゲル材料を含むことができる。

【0086】

電気的刺激方法

【0087】

40

本発明はまた、標的神経における神経線維活動を選択的にブロックするための方法も含む。

【0088】

例えば、C線維に関して、上記方法は、標的神経の位置を確認するステップと、電極アセンブリ（例えば、神経カフまたはカラーまたはプローブを含む）を用いて、標的神経の上の皮膚上に、皮膚を通して標的神経の近傍に、あるいは皮膚を通してかつ直接神経上または神経の周囲に、1若しくは複数の電極を配置するステップと、標的神経において運動機能及び／または低閾値感覚機能を提供するA線維の神経信号伝達がブロックされないように、標的神経においてC線維の神経信号伝達をブロックするべく、標的神経に対して、約30 kHz以上の周波数で電気的刺激を伝達するステップとを含む。

50

【 0 0 8 9 】

上記方法は、その最も単純な形態では、選択的神経ブロックの有効性を評価するために、神経ブロック刺激の伝達中における患者（例えばユーザ）の疼痛のフィードバックに依存し得る。その代わりに、及び／またはそれに加えて、上記方法は、選択的神経ブロックの有効性を評価するために、記録電極、例えば上記の例示的な記録電極によって収集されるフィードバック及び／または筋電図信号に依存し得る。本発明の一態様では、標的神経に対して電気的刺激を伝達するステップは、先ず、標的神経において A 線維及び C 線維の両方の神経信号伝達をブロックするべく標的神経に対して電気的刺激を伝達するステップと、その後、標的神経において C 線維の神経信号伝達がブロックされるように、かつ標的神経において運動機能及び／または低閾値感覚機能を提供する A 線維の神経信号伝達がブロックされないように、（望ましくは、電気的刺激の周波数は維持するかまたは増加させつつ）電気的刺激の振幅を減少させるステップとを含む。
10

【 0 0 9 0 】

上記方法を実行する際に、ブロックされるべき特定の神経線維活動にもよるが、電気的神経ブロック刺激は、高周波刺激、低周波刺激、中周波刺激、及びそれらの組合せであつてよい。標的神経において C 線維の神経線維活動を選択的にブロックするために、電気的神経ブロック刺激周波数は、望ましくは 30 kHz よりも大きく（例えば約 30 ~ 100 kHz）、望ましくは、経皮刺激の場合は約 25 mA 未満、神経の近傍における直接的な刺激の場合は約 10 mA 未満であり、かつ正弦波パルス、方形波パルス、及びパルス列であって、特定パラメータの範囲内（例えば、30 kHz 以上かつ 25 mA 未満または 10 mA 未満）で振幅及び周波数が変化するパルスから選択され得る交流である。神経ブロック刺激が経皮的に印加される本発明の一態様では、電気的神経ブロック刺激は、刺激周波数よりも大きい搬送周波数をさらに含むことができ、搬送周波数は、約 100 kHz ないし約 1 MHz、望ましくは 200 kHz ないし約 1 MHz であつてよい。
20

【 0 0 9 1 】

A 線維における神経線維活動を選択的にブロックすることに関して、上記方法は、標的神経の位置を確認するステップと、標的神経の上の皮膚上に、あるいは直接神経上または神経の周囲に、1 若しくは複数の刺激電極を配置するステップと、標的神経において運動機能及び／または低閾値感覚機能を提供する A 線維の神経信号伝達がブロックされるようになつて、かつ標的神経において C 線維の神経信号伝達がブロックされないように、標的神経に対して、電気的神経ブロック刺激を伝達するステップとを含む。
30

【 0 0 9 2 】

上記方法は、その最も単純な形態では、選択的神経ブロックの有効性を評価するために、神経ブロック刺激の伝達中における患者（例えばユーザ）の運動機能及び／または低閾値感覚機能のフィードバックに依存し得る。その代わりに、及び／またはそれに加えて、上記方法は、選択的神経ブロックの有効性を評価するために、記録電極、例えば上記の例示的な記録電極によって収集されるフィードバック及び／または筋電図信号に依存し得る。本発明の一態様では、標的神経に対して電気的神経ブロック刺激を伝達するステップは、先ず、標的神経において A 線維及び C 線維の両方の神経信号伝達をブロックするべく、標的神経に対して所定の周波数で電気的神経ブロック刺激を伝達するステップと、その後、標的神経において運動機能及び／または低閾値感覚機能を提供する A 線維の神経信号伝達がブロックされるように、かつ標的神経において C 線維の神経信号伝達がブロックされないように、電気的神経ブロック刺激の周波数を減少させるステップとを含む。
40

【 0 0 9 3 】

標的神経において A 線維の神経線維活動を選択的にブロックする方法を実施する際に、電気的神経ブロック刺激の周波数は、30 kHz 未満（例えば、約 30 kHz 未満から約 5 kHz に至るまで）であることが望ましく、振幅は、経皮刺激の場合は約 25 mA 未満、神経の近傍に直接的に刺激する場合は約 10 mA 未満（例えば、約 25 mA 未満または 10 mA 未満から約 0.5 mA またはそれ以下に至るまで）であることが望ましい。神経ブロック刺激は、正弦波パルス、方形波パルス、及びパルス列であつて、特定パラメータ
50

の範囲内（例えば、30 kHz未満かつ約25mA未満または10mA未満 - 刺激が経皮的であるか神経の近傍に直接であるかによる）で振幅及び周波数が変化するパルスから選択され得る交流であることが望ましい。神経ブロック刺激が経皮的に印加される本発明の一態様では、電気的神経ブロック刺激は、刺激周波数よりも大きい搬送周波数をさらに含むことができ、搬送周波数は、約100kHzないし約1MHz、望ましくは200kHzないし約1MHzであってよい。

【0094】

本発明の方法は、経皮的に実施される場合には、皮膚上に1若しくは複数の陽極を配置するステップをさらに含むことができる。各陽極は、陽極の皮膚接触表面が刺激電極の皮膚接触表面と少なくとも同じ（またはそれよりも大きい）表面積を有するように、皮膚接触表面を有していることが望ましい。望ましくは、1若しくは複数の陽極は、標的神経の上の皮膚上に、かつ短絡を回避するのに十分な1若しくは複数の刺激電極から離れて配置される。

10

【0095】

一般的に言えば、電流密度の方がより良好に制御されるので、本発明の経皮的方法において、電流によって調節される刺激の使用は、電圧によって調節される刺激よりも有利である。

【0096】

本発明を実施する方法は、皮膚の導電性を高めかつ／またはインピーダンスを低下させるべく、接触媒質、例えば、導電性液体、ゲルまたはペーストであって、皮膚に塗布可能なものの使用をさらに含む。その代わりに、及び／またはそれに加えて、皮膚の導電性を高めかつ／または皮膚のインピーダンスを低下させるために、1若しくは複数の皮膚保湿剤、湿潤剤などを皮膚に塗布することができる。導電性ペーストの例には、コロラド州オーロラのウィーバー・アンド・カンパニー（Weaver and Company）製のTen20（登録商標）導電性ペースト、及びカリフォルニア州フットヒルランチに事務所を構えている日本光電工業株式会社のエレフィックスという名称の導電性ペーストが含まれる。導電性ゲルの例には、ニュージャージー州フェアフィールドのパーク・ラボラトリーズ社（Parker Laboratories, Inc.）のスペクトラ360電極ゲル、またはオハイオ州イートンのエレクトロ・キャップ・インターナショナル社（Electro-Cap International, Inc.）のエレクトロゲル（Electro-Gel）が含まれる。

20

【0097】

電気的神経ブロック刺激

1. 安定した患者用ベッドの近傍において刺激システムを設置する。
2. 患者に快適な仰臥位をとらせる。
3. 患者に任意選択のECG及びEMGを配置する。
4. 心拍数及びEMGモニタリングを開始する。
5. 神経ロケータ（例えば、アンブ（Ambu）（登録商標）Ministim（登録商標）神経刺激装置及びロケータ）を用いることによって、またはブロックするのに用いられる刺激装置に低レベルの刺激を通過させることによって、標的神経の位置を確認する。低刺激振幅を有する遠位筋群における刺激誘発筋収縮（単パルス）は、刺激点がブロックするのに十分近位にあることを示すことになる。
6. ブロッキング電極のチップを神経の近傍に配置する（または神経の最上部を超えて配置し、皮膚に向けてそっと押し、電極と標的神経との間の距離を減少させ、電極と皮膚との間の良好な接触を確実にする）。刺激電極をこの位置に維持する。
7. 標的神経における神経信号伝達を選択的にブロックするべく、被験体に対して、本明細書に記載の刺激パラメータを用いて電気的刺激を加える。搬送波信号が用いられる場合には、神経をブロックする前に最適な搬送波信号を決定する。

30

【0098】

本発明は、以下の実施例を参照することによって、よりよく理解することができる。

【0099】

40

50

実施例 1

【0100】

標的神経の周囲に神経カフを埋め込み、当該標的神経に対して様々な周波数で電気的刺激を伝達することにより、 $n = 5$ のサンプルサイズにわたって A 線維を完全にブロックしかつ C 線維を完全にブロックするようなパラメータを決定した。ブロック前の状態と比較して 75 % 以上のバースト領域の減少を完全なブロックと定義した。結果を図 16 に要約する。図のように、C 線維の選択的ブロックにおいては、約 30,000 Hz 以上、例えば約 30,000 ~ 70,000 Hz の神経ブロック刺激周波数で、刺激強度は A 線維よりも小さく、例えば約 2000 ~ 7000 マイクロアンペア (μA) であった。

【0101】

10

実施例 2

【0102】

次に、後述するように、哺乳類において C 線維（疼痛線維）を貫皮電極により選択的にブロックする能力を実証した。

【0103】

記録：

13 ミリメートル (mm) の絶縁された編線皮下針電極（サウスカロライナ州のリズムリンク社 (RhythmLink) 製）を用いて、大腿二頭筋から一方向に筋電図信号 (EMG) を記録した。信号は、すぐ近くのヘッドステージバンドパスフィルタを通過し (500 ~ 5000 Hz)、増幅され (500 X; LP 511, 米国ロードアイランド州のグラス・テクノロジーズ社製)、デジタル化のためにデータ獲得システム (Power 3 1401, 英国のケンブリッジ・エレクトロニック・デザイン社製) に送られた。

20

【0104】

刺激：

被験体の左足に刺入された皮下針電極を介して電気的刺激を伝達した。陰極刺激電極のチップを足の正中線に配置し、陽極を横方向に刺入した。神経のワインドアップを引き起こすことなく活発な足底の痙攣を生じさせるのに十分な強度 (30 ~ 150 V) で定電圧の単相性方形波パルス (2.5 ミリ秒のパルス持続時間; 0.15 Hz) が伝達された。

【0105】

電気的神経ブロック：

30

下腿の腓腹神経上へ貫皮的に 3 極電極を配置した。中央の電極 (2 mm 幅) は、刺激の開始時に陰極であると考えられ、かつ 2 つの陽極に挟まれていた（各陽極は 2 mm 幅であった）。これらの電極は白金製で、電極間隔は 3 mm であった。ブロックは、様々な周波数 (10, 45, 51 及び 61 kHz) で伝達される定電流の電荷平衡正弦波刺激からなるものであった。ブロック強度は、治験中に変化した (< 30 mA)。

【0106】

40

プロトコル：

電気的刺激を用いて、EMG (複合筋活動電位 (CMAP)) として、よりよく知られている) のバーストを誘発した。CMAP は、脊髄反射によってホストされ、低閾値の皮膚感覚及び侵害受容の活性化によって駆動された。感覚刺激用電極と記録用電極との間に介在する腓腹神経上にブロッキング電極を配置した。各被験体につき複数の試験を行い、持続時間は 120 秒間であった。ブロックは各試験の中心にあり、60 秒間持続した。EMG バーストの目視検査が神経活動の停止をもたらすまで、ブロック強度は増加した。最後に、ブロックの安全性を調査するために、実験の前後に運動閾値を決定した。

【0107】

分析：

各試験を 4 つの 30 秒間のエポックに分けた。得られたデータトレーシングは、漏れ積分器 (DC - オフセット；全波整流、平滑) に近づけるように修正した。Spike 2 (バージョン 8.1；英国のケンブリッジ・エレクトロニック・デザイン社製) ソフトウェアをデータ処理に用いた。試験中に伝達された電気的刺激毎に、得られた EMG の輪郭の

50

以下の面積（別名：ニューログラム）を計算した。感覚線維活性化のタイプは、刺激後の時間によって識別された：A線維及びC線維の活性化は、刺激後、それぞれ4.5～45ミリ秒及び80～450ミリ秒発生した。試験のエポック2～4中に収集された領域を、ブロック前（エポック1）に収集された領域と比較した。

【0108】

結果：

これらのデータは、貫皮的に伝達される電気的刺激によって選択的ブロックを確かに達成することができることを示唆している。データトレーシングは、A線維活動の保存及びC線維活動の完全な消失を示している。図17は、C線維の完全なブロック中に収集された複合C MAP面積の平均を示している。45kHz、51kHz及び60kHzで伝達された貫皮ブロックは、A線維によって運ばれる電位よりも、C線維に沿って伝達される活動電位を妨害することが、棒グラフで示されている。51kHzでは、ブロックにより、A線維活動が40%、C線維活動が80%減少した。10kHzで伝達されたブロックは、選択的ブロックを示さなかった。様々なブロック試験を行う前に収集された運動閾値（平均：1.5V；範囲：1.3～1.7V）及び後に収集された運動閾値（平均：1.4；範囲：1.2～2V）は、試験中に神経が損傷されなかつことを示唆している。

【0109】

実施例3

【0110】

次に、実施例2で用いた貫皮電極の位置及び向きがA線維及びC線維を選択的に神経ブロックする能力に与える影響を実証した。下表1に示すように、貫皮電極の非絶縁部分をブロックされるべき神経の上に直接配置し、51kHzで10.8mAの強度の刺激を与えたとき、完全な（100%）伝達から、第1のブロックについては、A線維は18.30%へ、C線維は7.54%へ、第2のブロックについては、A線維は23.03%へ、C線維は6.57%への神経信号伝達の減少から明らかのように、A線維及びC線維がブロックされた。その後、ブロック刺激を停止したとき、A線維及びC線維の両方に關して、神経信号伝達はブロック前のレベルに戻った。対照的に、貫皮電極の絶縁（非アクティブ）部分をブロックされるべき神経の上に直接配置し（すなわち、非絶縁アクティブ部分を神経から180°に配置し）、51kHzで11.5mAの強度の刺激を与えたとき、完全な（100%）伝達から、第1のブロックについては、A線維は88.57%へ、C線維は101.32%へ、第2のブロックについては、A線維は97.24%へ、C線維は88.54%への神経信号伝達の最小限の増加から明らかのように、A線維及びC線維はブロックされなかつた。このように、実施例3は、貫皮電極の変位またはマイグレーションを最小限に抑えることの重要性を示しており、ここで、電極の非絶縁アクティブ部分は、効果的なブロックを促進するために、ブロックされるべき神経に接触しているべきである。

【0111】

10

20

30

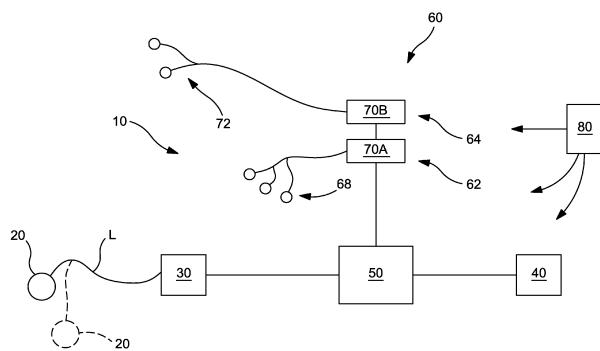
表 1 – 貫皮電極の位置及び向きの重要性

神経上に直接配置された電極の非絶縁部分			
刺激強度	時間間隔	A 線維活動 (%)	C 線維活動 (%)
10.8 mA (ピークトゥピーク) 51 kHz	ブロック前	100.00	100.00
	ブロック1	18.30	7.54
	ブロック2	23.03	6.57
	ブロック後	110.33	117.11
神経から180° 向きを変えた電極の非絶縁部分			
刺激強度	時間間隔	A 線維活動 (%)	C 線維活動 (%)
11.5 mA (ピークトゥピーク) 51 kHz	ブロック前	100.00	100.00
	ブロック1	88.57	101.32
	ブロック2	97.24	88.54
	ブロック後	97.07	114.04

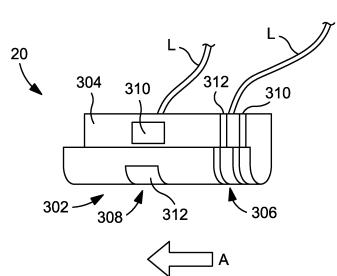
【 0 1 1 2 】

本発明について、その特定の実施形態に関して詳細に説明してきたが、当業者は、上記したことを理解すれば、これらの実施形態の改変形態、変形形態及び等価形態を容易に考案し得るということが理解されよう。したがって、本発明の範囲は、添付の特許請求の範囲及びそれと同等のものとして評価されるべきである。

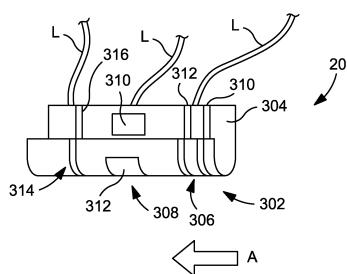
【図1】



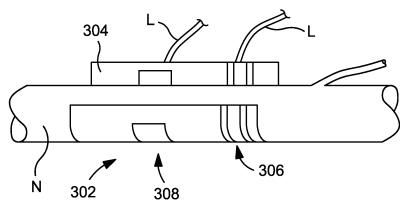
【図2】



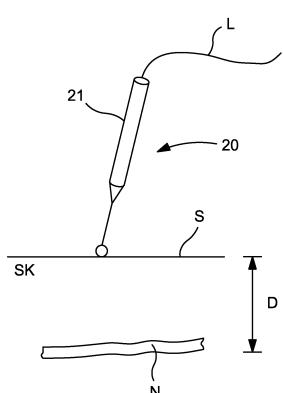
【図3】



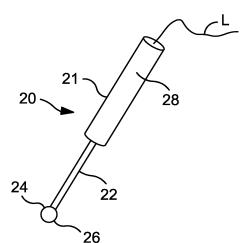
【図4】



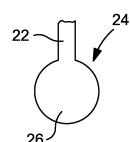
【図5】



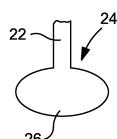
【図6】



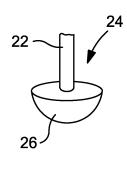
【図7】



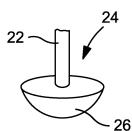
【図8】



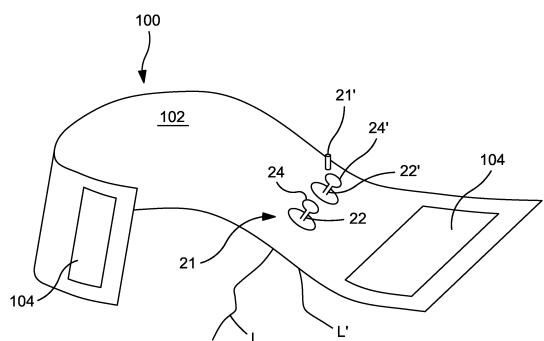
【図9】



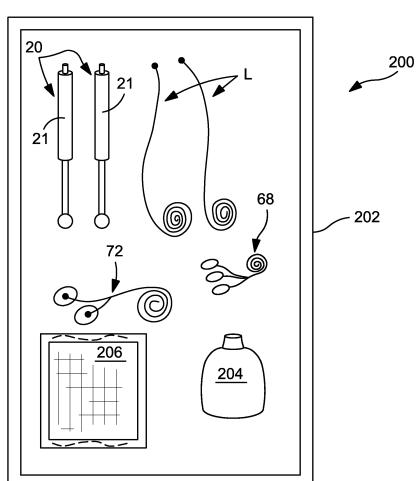
【図10】



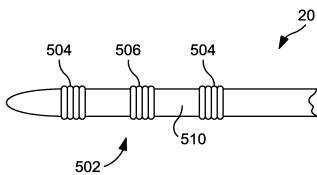
【図11】



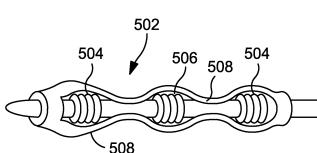
【図12】



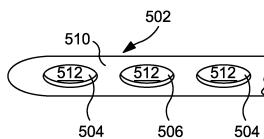
【図13】



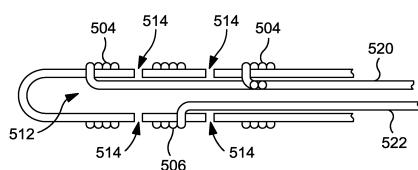
【図14A】



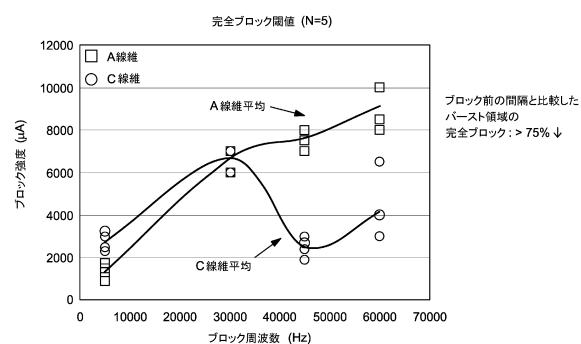
【図14B】



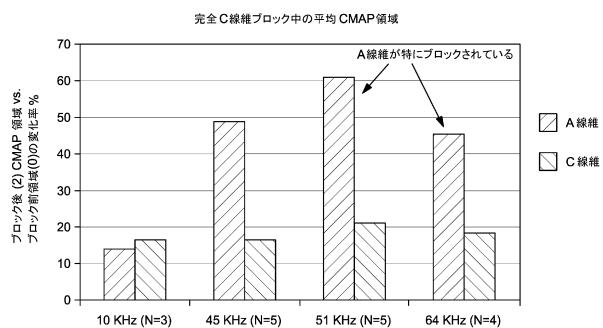
【図15】



【図16】



【図17】



フロントページの続き

- (72)発明者 オラレンショウ、ジェレミー・ディー
アメリカ合衆国ジョージア州30004・アルファレッタ・ウィンドワード パークウェイ 54
05
- (72)発明者 マッセンゲイル、ロジャー・ディー
アメリカ合衆国ジョージア州30004・アルファレッタ・ウィンドワード パークウェイ 54
05
- (72)発明者 ホワイト、ジョシュア・ディー
アメリカ合衆国ジョージア州30004・アルファレッタ・ウィンドワード パークウェイ 54
05

合議体

審判長 佐々木 一浩
審判官 芦原 康裕
審判官 栗山 卓也

- (56)参考文献 特表2011-502586 (JP, A)
米国特許出願公開第2013/0138193 (US, A1)
米国特許出願公開第2008/0132962 (US, A1)
特表2010-519003 (JP, A)
米国特許出願公開第2010/0191311 (US, A1)
米国特許第5755750 (US, A)
米国特許第5344438 (US, A)
米国特許出願公開第2005/0149154 (US, A1)
米国特許出願公開第2002/0156513 (US, A1)
JOSEPH, Laveeta et al., High-Frequency Stimulation Selectively Blocks Different Types of Fibers in Frog Sciatic Nerve, IEEE Transaction on Neural Systems and Rehabilitation Engineering, 米国、IEEE Service Center, 2011年10月5日、Vol. 19、No. 5、pp. 550-557
D.M. Fitzpatrick et al., A nerve cuff design for the selective activation and blocking of myelinated nerve fibres, Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 米国、IEEE、1991年、Vol. 13、No. 2、PP. 906-907、
<DOI: 10.1109/IEMBS.1991.684255>
N.J.M. Rijkhoff et al., Orderly recruitment of motoneurons in an acute rabbit model, Proceedings of the 20th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 米国、IEEE、1998年、Vol. 20、No. 5、pp. 2564-2565、<DOI: 10.1109/IEMBS.1998.744946>

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

A61N1/36
A61N1/34

(29)

JP 6902464 B2 2021.7.14

A61N1/05