

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2021-520942

(P2021-520942A)

(43) 公表日 令和3年8月26日 (2021. 8. 26)

(51) Int. Cl.

A 6 1 N 1/36 (2006.01)

F 1

A 6 1 N 1/36

テーマコード (参考)

4 C 0 5 3

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 38 頁)

(21) 出願番号 特願2020-556963 (P2020-556963)
 (86) (22) 出願日 平成31年4月15日 (2019. 4. 15)
 (85) 翻訳文提出日 令和2年12月14日 (2020. 12. 14)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2019/027471
 (87) 国際公開番号 W02019/204198
 (87) 国際公開日 令和1年10月24日 (2019. 10. 24)
 (31) 優先権主張番号 62/658, 147
 (32) 優先日 平成30年4月16日 (2018. 4. 16)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(71) 出願人 504279968
 ユニバーシティ オブ ピッツバーグ –
 オブ ザ コモンウェルス システム
 オブ ハイヤー エデュケーション
 アメリカ合衆国 1 5 2 6 0 ペンシルバ
 ニア州, ピッツバーグ, サッカレイ アヴ
 ェニュー 1 3 0, ガードナー スティール
 カンファレンス センター ファース
 ト フロア
 (74) 代理人 100107342
 弁理士 横田 修孝
 (74) 代理人 100155631
 弁理士 榎 保孝
 (74) 代理人 100137497
 弁理士 大森 未知子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 閾値下強度における電気パルスによる神経ブロック

(57) 【要約】

電気刺激を神経またはニューロンに与えることにより神経またはニューロンをブロックする方法が本明細書にて提供される。ここで、電気刺激は、神経伝導またはニューロン興奮のブロックを生じるのに十分な長さの時間にわたって神経またはニューロンの興奮閾値未満の強度を有する。

【選択図】 図 1 5

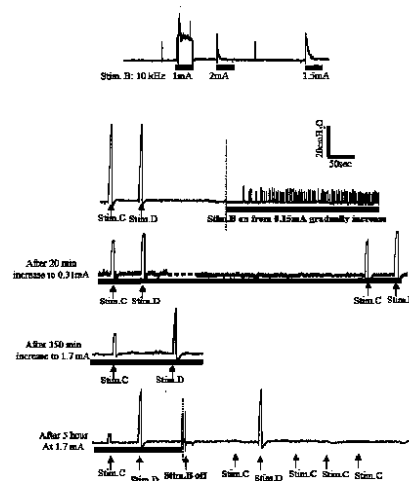


FIG. 15

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

神経またはニューロンをブロックする方法であって

前記神経またはニューロンに電気刺激を与えることを含み、前記電気刺激は、神経伝導またはニューロン興奮のブロックを生じるのに十分な長さの時間にわたって神経またはニューロンの興奮を引き起こさない強度を有する、方法。

【請求項 2】

前記電気刺激の前記強度は、前記神経またはニューロンの初期興奮閾値未満であり、場合によっては前記電気刺激の前記強度は、痛み閾値未満である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記電気刺激は、 $0.01\text{ mA} \sim 10\text{ mA}$ および／または $1\text{ mV} \sim 10,000\text{ mV}$ の強度で送達される、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記電気刺激は、 $1\text{ Hz} \sim 50\text{ kHz}$ 、場合によっては $100\text{ Hz} \sim 1.2\text{ kHz}$ の周波数で送達される、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 5】

前記電気刺激は、1 分～1 4 日、場合によっては 30 分～2 時間、場合によっては 1 分～7 日、場合によっては 1 分～5 日の期間にわたって送達される、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 6】

前記電気刺激は、少なくとも 1 分間にわたって神経伝導またはニューロン興奮をブロックし、続いて該電気刺激を停止させる、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 7】

前記電気刺激は、二相性電気パルスを含む、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 8】

前記二相性パルスは、前記二相性パルスの正の位相と負の位相との間で対称である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記二相性パルスは、前記二相性パルスの前記正の位相と前記負の位相との間で非対称である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 10】

前記電気刺激は、電荷平衡にある電気パルスを含む、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 11】

前記電気刺激が少なくとも 5 分間与えられる、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 12】

前記電気刺激は、前記神経またはニューロンの前記初期興奮閾値を第 1 の増加した興奮閾値まで増加させるのに十分な長さの時間にわたって前記神経またはニューロンの前記初期興奮閾値未満の強度で与えられる、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 13】

前記神経またはニューロンの前記第 1 の増加した興奮閾値を第 2 の増加した興奮閾値まで増加させるのに十分な長さの時間にわたって、前記神経またはニューロンの前記初期興奮閾値より大きくかつ前記神経またはニューロンの前記第 1 の増加した興奮閾値未満である第 1 の増加した強度の電気刺激にいたるまで前記電気刺激の前記強度を増加させることをさらに含む、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

前記神経またはニューロンの前記第 2 の興奮閾値を第 3 の増加した興奮閾値まで増加させるのに十分な長さの時間にわたって、前記神経またはニューロンの前記第 1 の増加した興奮閾値より大きくかつ前記神経またはニューロンの前記第 2 の増加した興奮閾値未満である第 2 の増加した強度の電気刺激にいたるまで前記第 1 の増加した強度の電気刺激の該強度を増加させることをさらに含み、また場合によっては前記神経またはニューロンの前

10

20

30

40

50

記興奮閾値をさらに増加させるのに十分な長さの時間にわたって前記第2の増加した強度の電気刺激の該強度を1回または複数回追加的に増加させることを含む、請求項13に記載の方法。

【請求項15】

前記第1の増加した強度の電気刺激、前記第2の増加した強度の電気刺激および／または追加の増加した強度の刺激は、0.01mA～10mAおよび／または1mV～10,000mVの強度を有する、請求項13または14に記載の方法。

【請求項16】

前記第1の増加した強度の電気刺激、前記第2の増加した強度の電気刺激および／または追加の増加した強度の刺激は、1Hz～50kHz、場合によっては100Hz～1.2kHzの周波数で送達される、請求項13または14に記載の方法。

10

【請求項17】

前記第1の増加した強度の電気刺激、前記第2の増加した強度の電気刺激および／または追加の増加した強度の電気刺激は、100ミリ秒～14日、場合によっては100ミリ秒～10分、場合によっては1分～14日、場合によっては30分～2時間、場合によっては1分～7日、場合によっては1分～5日の期間にわたって送達される、請求項13または14に記載の方法。

【請求項18】

前記初期興奮閾値を前記第1または第2または第3または追加の増加した興奮閾値に増加させた結果、前記神経は活動電位を伝導することがブロックされるか、または前記ニューロンは活動電位を生成することがブロックされる、請求項12～14のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項19】

一旦神経伝導またはニューロン興奮のブロックが達成されると、少なくとも1分間、場合によっては少なくとも5分間、10分間、15分間、または30分間、前記電気刺激を与えることを停止することをさらに含み、前記神経伝導またはニューロン興奮のブロックは、前記期間中維持されるものであり、前記期間が終了した後、同じまたはより低い強度で前記神経またはニューロンの電気刺激を再開して、神経伝導またはニューロン興奮の前記ブロックを継続または延長する、請求項1、2および12～14のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項20】

一旦神経伝導またはニューロン興奮のブロックが達成されると、前記電気刺激の前記強度および／または周波数を変更することにより、場合によっては前記電気刺激の前記強度を減少させるかまたは前記電気刺激の前記周波数を増加させることによって、前記ブロックを維持することをさらに含む、請求項1、2および12～14のいずれか一項に記載の方法。

【請求項21】

コントローラと、

前記コントローラと通信するパルス発生器と、

神経またはニューロンを取り囲むかまたは神経またはニューロンに接触して配置されるように構成され、前記パルス発生器と電氣的に通信する電極とを備えるデバイスであって、

40

前記デバイスは、前記神経またはニューロンに電気刺激を与えるように構成され、前記電気刺激は、前記神経またはニューロンの初期興奮閾値未満の強度であり、場合によっては前記電気刺激の前記強度は、神経伝導またはニューロン興奮のブロックを生じるのに十分な長さの時間にわたって前記神経またはニューロンの痛み閾値未満である、デバイス。

【請求項22】

前記パルス発生器は、0.01mA～10mAおよび／または1mV～10,000mVの強度で前記電極を通して電気刺激を送達するように構成される、請求項21に記載のデバイス。

50

【請求項 23】

前記パルス発生器は、100ミリ秒～14日、場合によっては100ミリ秒～10分、場合によっては1分～14日、場合によっては30分～2時間、場合によっては1分～7日、場合によっては1分～5日の期間にわたって、1Hz～50kHz、場合によっては100Hz～1.2kHzの周波数で前記電極を介して電気刺激を送達するように構成されており、前記電気刺激は二相性の電荷平衡にある電気パルスを含む、請求項21に記載のデバイス。

【請求項 24】

前記コントローラは、前記神経またはニューロンの前記初期興奮閾値を第1の増加した興奮閾値まで増加させるのに十分な長さの時間にわたって前記神経またはニューロンの前記初期興奮閾値未満の強度で電気刺激を与えるように前記パルス発生器に指示するようにプログラムされているかまたは構成されている、請求項21に記載のデバイス。

【請求項 25】

前記コントローラは、前記神経またはニューロンの前記第1の増加した興奮閾値を第2の増加した興奮閾値まで増加させるのに十分な長さの時間にわたって前記神経またはニューロンの前記初期興奮閾値より大きくかつ前記神経またはニューロンの前記第1の増加した興奮閾値未満である第1の増加した強度の電気刺激にいたるまで前記電気刺激の前記強度を増加するように、前記パルス発生器に指示するようにさらにプログラムされているかまたは構成されている、請求項24に記載のデバイス。

【請求項 26】

前記コントローラは、前記神経またはニューロンの前記第2の興奮閾値を第3の増加した興奮閾値まで増加させるのに十分な長さの時間にわたって前記神経またはニューロンの前記第1の増加した興奮閾値より大きくかつ前記神経またはニューロンの前記第2の増加した興奮閾値未満である第2の増加した強度の電気刺激にいたるまで前記第1の増加した強度の電気刺激の該強度を増加させるように、また場合によっては前記神経またはニューロンの前記興奮閾値をさらに増加させるのに十分な長さの時間にわたって前記第2の増加した強度の電気刺激の該強度を1回または複数回追加的に増加させるように、前記パルス発生器に指示するようにさらにプログラムされているかまたは構成されている、請求項25に記載のデバイス。

【請求項 27】

前記コントローラは、一旦神経伝導またはニューロン興奮のブロックが達成されると、少なくとも1分間、場合によっては少なくとも5分間、10分間、15分間、または30分間、前記電気刺激を与えることを停止するように、前記パルス発生器に指示するようにプログラムされているかまたは構成されており、前記神経伝導またはニューロン興奮の前記ブロックは前記期間中維持されるものであり、前記期間が終了した後、同じまたはより低い強度で前記神経またはニューロンの電気刺激を再開して、前記神経伝導またはニューロン興奮の前記ブロックを継続または延長するように、前記パルス発生器に指示するようにプログラムされているかまたは構成されている、請求項21および24～26のいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 28】

前記コントローラは、一旦神経伝導またはニューロン興奮のブロックが達成されると、場合によっては前記電気刺激の前記強度を減少させるかあるいは前記電気刺激の前記周波数を増加させることにより、前記電気刺激の前記強度および／または周波数を変更するように前記パルス発生器に指示するようにプログラムされているかまたは構成されている、請求項21および24～26のいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 29】

コントローラと、

前記コントローラと通信するパルス発生器と、

前記パルス発生器と電氣的に通信する1つまたは複数の皮膚表面電極または磁気コイルとを備えるデバイスであって、

前記パルス発生器および前記１つまたは複数の皮膚表面電極または磁気コイルは、神経またはニューロンに電気刺激を与えるように構成されており、前記電気刺激は、神経伝導またはニューロン興奮のブロックを生じるのに十分な長さの時間にわたって前記神経またはニューロンの初期興奮閾値未満の強度を有し、場合によっては前記電気刺激の強度が前記神経またはニューロンの痛み閾値未満である、デバイス。

【請求項３０】

前記パルス発生器は、 $0.01\text{ mA} \sim 10\text{ mA}$ および／または $1\text{ mV} \sim 10,000\text{ mV}$ の強度で前記１つまたは複数の皮膚表面電極または磁気コイルを通して電気刺激を送達するように構成される、請求項２９に記載のデバイス。

【請求項３１】

前記パルス発生器は、 $100\text{ ミリ秒} \sim 14\text{ 日}$ 、場合によっては $100\text{ ミリ秒} \sim 10\text{ 分}$ 、場合によっては $1\text{ 分} \sim 14\text{ 日}$ 、場合によっては $30\text{ 分} \sim 2\text{ 時間}$ 、場合によっては $1\text{ 分} \sim 7\text{ 日}$ 、場合によっては $1\text{ 分} \sim 5\text{ 日}$ の期間にわたって、 $1\text{ Hz} \sim 50\text{ kHz}$ 、場合によっては $100\text{ Hz} \sim 1.2\text{ kHz}$ の周波数で前記１つまたは複数の皮膚表面電極または磁気コイルを介して電気刺激を送達するように構成されており、前記電気刺激は二相性の電荷平衡にある電気パルスを含む、請求項２９に記載のデバイス。

【請求項３２】

前記コントローラは、前記神経またはニューロンの前記初期興奮閾値を第１の増加した興奮閾値まで増加させるのに十分な長さの時間にわたって前記神経またはニューロンの前記初期興奮閾値未満の強度で電気刺激を与えるように前記パルス発生器に指示するようにプログラムされているかまたは構成されている、請求項２９に記載のデバイス。

【請求項３３】

前記コントローラは、前記神経またはニューロンの前記第１の増加した興奮閾値を第２の増加した興奮閾値まで増加させるのに十分な長さの時間にわたって前記神経またはニューロンの前記初期興奮閾値より大きくかつ前記神経またはニューロンの前記第１の増加した興奮閾値未満である第１の増加した強度の電気刺激にいたるまで前記電気刺激の前記強度を増加するように前記パルス発生器に指示するようにさらにプログラムされているかまたは構成されている、請求項３２に記載のデバイス。

【請求項３４】

前記コントローラは、前記神経またはニューロンの前記第２の興奮閾値を第３の増加した興奮閾値まで増加させるのに十分な長さの時間にわたって前記神経またはニューロンの前記第１の増加した興奮閾値より大きくかつ前記神経またはニューロンの前記第２の増加した興奮閾値未満である第２の増加した強度の電気刺激にいたるまで前記第１の増加した強度の電気刺激の該強度を増加させるように、また場合によっては前記神経またはニューロンの前記興奮閾値をさらに増加させるのに十分な長さの時間にわたって前記第２の増加した強度の電気刺激の該強度を１回または複数回追加的に増加させるように、前記パルス発生器に指示するようにさらにプログラムされているかまたは構成されている、請求項３３に記載のデバイス。

【請求項３５】

前記コントローラは、一旦神経伝導またはニューロン興奮のブロックが達成されると、少なくとも１分間、場合によっては少なくとも５分間、１０分間、１５分間、または３０分間、前記電気刺激を与えることを停止するように、前記パルス発生器に指示するようにプログラムされているかまたは構成されており、神経伝導またはニューロン興奮の前記ブロックは前記期間中維持されるものであり、前記期間が終了した後、同じまたはより低い強度で前記神経またはニューロンの電気刺激を再開して、神経伝導またはニューロン興奮のブロックを継続または延長するように、前記パルス発生器に指示するようにプログラムされているかまたは構成されている、請求項２９および３２～３４のいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項３６】

前記コントローラは、一旦神経伝導またはニューロン興奮のブロックが達成されると、

場合によっては前記電気刺激の前記強度を減少させるかあるいは前記電気刺激の前記周波数を増加させることにより、前記電気刺激の前記強度および／または周波数を変更するように前記パルス発生器に指示するようにプログラムされているかまたは構成されている、請求項 29 および 32～34 のいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 37】

患者の末梢疼痛を軽減する方法であって、

末梢神経または中枢ニューロン群に電気刺激を与えることを含み、前記電気刺激は、神経伝導またはニューロン興奮のブロックを生じるのに十分な長さの時間にわたって神経またはニューロンの興奮を引き起こさない強度であり、これにより末梢疼痛を軽減する、方法。

10

【請求項 38】

前記電気刺激の前記強度は前記神経またはニューロンの初期興奮閾値未満であり、場合によっては前記電気刺激の前記強度は痛み閾値未満である、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 39】

前記電気刺激は、0.01 mA～10 mA および／または 1 mV～10,000 mV の強度で送達される、請求項 37 または 38 に記載の方法。

【請求項 40】

前記電気刺激は、1 Hz～50 kHz、場合によっては 100 Hz～1.2 kHz の周波数で送達される、請求項 37 または 38 に記載の方法。

【請求項 41】

前記電気刺激は、100 ミリ秒～14 日、場合によっては 100 ミリ秒～10 分、場合によっては 1 分～14 日、場合によっては 30 分～2 時間、場合によっては 1 分～7 日、場合によっては 1 分～5 日の期間にわたって送達される、請求項 37 または 38 に記載の方法。

20

【請求項 42】

前記電気刺激は、前記神経／ニューロンの初期興奮閾値を第 1 の増加した興奮閾値まで増加させるのに十分な長さの時間にわたって前記神経またはニューロンの前記初期興奮閾値未満の強度で与えられる、請求項 37 または 38 に記載の方法。

【請求項 43】

前記神経またはニューロンの前記第 1 の増加した興奮閾値を第 2 の増加した興奮閾値まで増加させるのに十分な長さの時間にわたって前記神経またはニューロンの前記初期興奮閾値より大きくかつ前記神経またはニューロンの前記第 1 の増加した興奮閾値未満である第 1 の増加した強度の電気刺激にいたるまで前記電気刺激の前記強度を増加させることをさらに含む、請求項 38 に記載の方法。

30

【請求項 44】

前記神経またはニューロンの前記第 2 の興奮閾値を第 3 の増加した興奮閾値まで増加させるのに十分な長さの時間にわたって前記神経またはニューロンの前記第 1 の増加した興奮閾値より大きくかつ前記神経またはニューロンの前記第 2 の増加した興奮閾値未満である第 2 の増加した強度の電気刺激にいたるまで前記第 1 の増加した強度の電気刺激の該強度を増加させることをさらに含み、また場合によっては前記神経またはニューロンの前記興奮閾値をさらに増加させるのに十分な長さの時間にわたって前記第 2 の増加した強度の電気刺激の該強度を 1 回または複数回追加的に増加させることを含む、請求項 43 に記載の方法。

40

【請求項 45】

一旦神経伝導またはニューロン興奮のブロックが達成されると、少なくとも 1 分間、場合によっては少なくとも 5 分間、10 分間、15 分間、または 30 分間、前記電気刺激を与えることを停止することをさらに含み、前記神経伝導またはニューロン興奮のブロックは、前記期間中維持されるものであり、前記期間が終了した後、同じまたはより低い強度で前記神経またはニューロンの電気刺激を再開して、神経伝導またはニューロン興奮のブロックを継続または延長する、請求項 37、38 および 42～44 のいずれか一項に記載

50

の方法。

【請求項 46】

一旦神経伝導またはニューロン興奮のブロックが達成されると、前記電気刺激の前記強度および／または周波数を変更することにより、場合によっては前記電気刺激の前記強度を減少させるか、または前記電気刺激の前記周波数を増加させることによって、前記ブロックを維持することをさらに含む、請求項 37、38 および 42～44 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【関連出願の相互参照】

【0001】

本出願は、2018年4月16日に提出された米国仮出願第62／658,147号の優先権の利益を主張するものであり、この出願は全体として引用することにより本明細書の一部とされる。

【0002】

連邦政府の支援を受けた研究に関する声明

本発明は、アメリカ国立衛生研究所(National Institutes of Health)から授与された助成金番号DK068566の下で政府の支援を受けて行われたものである。政府は本発明において一定の権利を有する。

【技術分野】

【0003】

本明細書が提供するものは、神経ブロックの方法および関連デバイスであり、より具体的には、閾値下(sub-threshold)電気パルスを神経またはニューロンに印加することによって神経伝導またはニューロン興奮をブロックする方法およびそのような方法を実行するためのデバイスである。

【背景技術】

【0004】

神経伝導またはニューロン興奮をブロックすることは、慢性的な痛み、肥満、心不全、膀胱機能障害または脊髄損傷後の痙攣などを含む多くの疾患を治療するために幅広く臨床応用されている。しかし、現在、電氣的神経ブロックは臨床応用ではキロヘルツの電気パルスを使用しており、このようなキロヘルツのパルスは神経興奮を誘発するための最小強度超の刺激強度を持たなければならないため、すなわち超閾値強度を有するため、常に初期の神経興奮を生じさせることになる。初期の神経興奮は問題があり、例えば、それが初期の強い痛みや痛みをブロックすることができる前に危険な筋収縮による身体損傷の可能性を引き起こすことになる。また、それが多くの患者にとって耐えられない麻痺感覚(振動、圧迫感、しびれなど)も生じる。

【0005】

したがって、従来技術では、このようなブロックを提供するために現在必要とされる超閾値強度のパルスの使用に伴う欠点を回避しながら、状態を緩和またはさもなければ治療する神経伝導をブロックする方法が必要である。

【発明の概要】

【0006】

上記の必要性に鑑み、本明細書で開示される方法は、閾値下強度を用いた電気パルスによって神経／ニューロンをブロックするための新規な方法であって、例えば、この強度は、神経／ニューロンを興奮させるのに必要な最小強度未満である。神経／ニューロンをブロックすることにより、そのような神経に沿ってまたはニューロンを介して伝達される痛みの信号などの信号をブロックして痛みを軽減または排除することによって治療することができる。

【0007】

従って、本明細書で提供される方法は、神経またはニューロンに電気刺激を与えることによって神経またはニューロンをブロックする方法であって、この電気刺激は、神経伝導

10

20

30

40

50

またはニューロン興奮のブロックを生じるのに十分な長さの時間にわたって神経またはニューロンの興奮を引き起こさない強度を有する。

【0008】

また、本明細書で提供されるデバイスは、コントローラと、コントローラと通信するパルス発生器と、パルス発生器と電氣的に通信する電極とを備えるデバイスであって、このデバイスは、神経／ニューロンに電気刺激を与えるように構成され、電気刺激は、神経伝導またはニューロン興奮のブロックを生じるのに十分な長さの時間にわたって神経／ニューロンの初期興奮閾値を増加させるように構成された強度を有する。

【0009】

また、本明細書で提供されるデバイスは、コントローラと、コントローラと通信するパルス発生器と、パルス発生器と電氣的に通信する1つまたは複数の皮膚表面電極または磁気コイルとを備えるデバイスであって、パルス発生器および1つまたは複数の皮膚表面電極または磁気コイルは、神経またはニューロンに電気刺激を与えるように構成されており、電気刺激は、神経伝導またはニューロン興奮のブロックを生じるのに十分な長さの時間にわたって神経またはニューロンの初期興奮閾値未満の強度を有する。

【0010】

また、本明細書に提供される方法は、末梢神経または中枢ニューロン群に電気刺激を与えることによって患者の末梢疼痛を軽減する方法であって、電気刺激は、神経伝導またはニューロン興奮のブロックを生じるのに十分な長さの時間にわたって神経またはニューロンの興奮を引き起こさない強度であり、これにより末梢疼痛を軽減する。

【0011】

さらなる実施形態または態様は、以下の項目において提供される。

【0012】

項目1：患者の神経またはニューロンをブロックする方法であって、神経／ニューロンのブロックを生じるのに十分な長さの時間にわたって神経またはニューロンに閾値下電気パルスを与えることを含む（すなわち、神経またはニューロン上または近傍に前記電気パルスを与えることによる）、方法。

【0013】

項目2：電気パルスは二相性である、項目1に記載の方法。

【0014】

項目3：二相性パルスは、二相性パルスの正の位相と負の位相との間で対称である、項目2に記載の方法。

【0015】

項目4：二相性パルスは、二相性パルスの正の位相と負の位相との間で非対称である、項目2に記載の方法。

【0016】

項目5：電気パルスは電荷平衡にある、項目1に記載の方法。

【0017】

項目6：電気パルスは、ある期間パルスを印加した後に神経伝導をブロックするかまたはニューロン興奮をブロックするために細胞内および細胞外イオン濃度を变化させるのに十分な高い周波数を有する、項目1～5のいずれかに記載の方法。

【0018】

項目7：電気パルスの周波数は、電気パルスによって变化された細胞内および細胞外イオン濃度を回復するために、神経またはニューロンのナトリウム－カリウムポンプの速度よりも速くなされている、項目1～6のいずれかに記載の方法。

【0019】

項目8：電気パルスの周波数は神経をブロックするために1 Hz よりも大きい、項目1～7のいずれかに記載の方法。

【0020】

項目9：電気パルスの周波数は1 Hz ～50 kHz の範囲内にある、項目1～7のい

10

20

30

40

50

れかに記載の方法。

【0021】

項目10：電気パルスの周波数は神経をブロックするために1Hzよりも大きい、項目1～7のいずれかに記載の方法。

【0022】

項目11：電気パルスの周波数は1Hz～50kHzの範囲内にある、項目10に記載の方法。

【0023】

項目12：閾値下電気パルスが少なくとも1分間印加される、項目1～6のいずれかに記載の方法。

【0024】

項目13：閾値下電気パルスが5分～300分の範囲内の時間にわたって印加される、項目12に記載の方法。

【0025】

項目14：閾値下電気パルスが5時間～5日の範囲内の時間にわたって印加される、項目12に記載の方法。

【0026】

項目15：閾値下電気パルスは、神経またはニューロンの初期興奮閾値を第1の増加した興奮閾値まで増加させるのに十分な適切な時間にわたって神経またはニューロンの初期興奮閾値未満の強度で印加され、その後、閾値下電気パルスの強度は、神経またはニューロンの初期興奮閾値より大きくかつ神経またはニューロンの第1の増加した興奮閾値未満まで上昇され、さらに第1の増加した興奮閾値を第2の増加した興奮閾値まで上昇させる長さの時間にわたって印加される、項目1～14のいずれかに記載の方法。

【0027】

項目16：神経またはニューロンの第1の増加した興奮閾値を第2の増加した興奮閾値まで上昇させた後、閾値下電気パルスの強度を、神経またはニューロンの第1の増加した興奮閾値より大きくかつ神経またはニューロンの第2の増加した興奮閾値未満まで上昇させ、さらに第2の増加した興奮閾値を第3の増加した興奮閾値まで上昇させる長さの時間にわたって閾値下電気パルスを印加させることをさらに含む、項目15に記載の方法。

【0028】

項目17：電気パルスの強度を2つ以上のステップで増加させることにより、神経またはニューロンの興奮閾値を上昇させることを含み、各ステップは、神経またはニューロンの興奮閾値の増加を引き起こすのに適した時間にわたって、閾値下電気パルスを印加し、これにより興奮閾値を初期強度から増加した強度に増加させることと、閾値下電気パルスを初期強度より大きくかつ上記増加した強度未満の強度に増加させることとを含む、項目1～14のいずれかに記載の方法。

【0029】

項目18：神経またはニューロンの興奮閾値の増加を引き起こす時間は、少なくとも1分、少なくとも5分、少なくとも10分、少なくとも15分、または少なくとも30分である、項目15～17のいずれかに記載の方法。

【0030】

項目19：閾値下電気パルスの強度は、患者が麻痺感覚を感じるまでパルスの強度を上げて印加することにより決定され、閾値下電気パルスがその強度で印加されるか、または前記電気パルスの強度が、麻痺感覚を感じる強度の99%、95%、または90%のように、麻痺感覚を感じる最大レベルまで下げられる、項目1～18のいずれかに記載の方法。

【0031】

項目20：筋収縮または生理学的応答を誘発するための閾値下電気パルスの強度が、筋収縮または生理学的応答が発生するまでパルスの強度を上げて印加することによって決定され、閾値下電気パルスが、筋収縮または生理学的応答が発生する強度の99%、95%

10

20

30

40

50

、または90%のように、その強度未満のレベルで印加される、項目1～18のいずれかに記載の方法。(生理学的応答は、血圧、心拍数、体温、または他の自律神経応答とすることができる)。

【0032】

項目21：閾値下電気パルスは、一旦神経ブロックが達成されると、少なくとも1分間、5分間、10分間、15分間、または30分間停止され、この停止期間中、神経ブロックが維持される、項目1～20のいずれかに記載の方法。停止期間の終了時には、神経ブロックを継続するために、神経を興奮させることなく以前に停止した強度以下で電気パルスを再び印加することができる。停止と開始を繰り返すことにより、電気エネルギーを節約しながら所望の期間、神経ブロックを維持することができる。

10

【0033】

項目22：固定されたまたは調整可能な出力を有する電源と、電源に接続された1つまたは複数の導電性リードと、項目1～21のいずれかに記載の閾値下電気パルスを印加するように構成された1つまたは複数の電極などの1つまたは複数の電気接点とを備える電気刺激デバイス。

【0034】

項目23：1Hz～50kHzの間の周波数または周波数範囲を有する固定出力と、0.01mA～10mAの間または1mV～10,000mVの間の出力強度とを有する、項目22に記載のデバイス。

【0035】

項目24：埋め込み可能なデバイスとして構成され、電池などの電源と、外部のコンピューティング装置から制御コマンドを受信し、出力周波数、出力強度、出力波形、電源の状態、刺激パターン、および/または刺激履歴などの状態データをデバイスから送信するための有線または無線受信機とをさらに備えている、項目22または23に記載のデバイス。

20

【0036】

項目25：ストラップ、フックアンドループファスナ、ベルト、または着用可能な衣類の一片などにより患者の上または近傍に配置される外部デバイスとして構成され、1つまたは複数の埋め込み可能な電極、分離界面神経電極(SINE)、患者の皮膚に電流を伝達するための表面電極、または磁気神経刺激のための電磁石をさらに備える、項目22または23に記載のデバイス。

30

【0037】

項目26：電源装置の電気パルス出力を制御するためのコントローラとコンピュータ読み取り可能な命令とを含む、項目22～25のいずれかに記載のデバイス。

【0038】

項目27：電気パルスが二相性である、項目22～26のいずれかに記載のデバイス。

【0039】

項目28：二相性パルスは、二相性パルスの正の位相と負の位相との間で対称である、項目27に記載のデバイス。

【0040】

項目29：二相性パルスは、二相性パルスの正の位相と負の位相との間で非対称である、項目27に記載のデバイス。

40

【0041】

項目30：電気パルスは電荷平衡にある、項目22～26のいずれかに記載のデバイス。

【0042】

項目31：電気パルスは、ある期間パルスを印加した後に神経伝導をブロックするかまたはニューロン興奮をブロックするために細胞内および細胞外イオン濃度を変化させるのに十分高い周波数を有する、項目22～30のいずれかに記載のデバイス。

【0043】

50

項目 3 2 : 電気パルスの周波数は、電気パルスによって変化された細胞内および細胞外イオン濃度を回復するために、神経細胞またはニューロンのナトリウム-カリウムポンプの速度よりも速い、項目 3 1 に記載のデバイス。

【 0 0 4 4 】

項目 3 3 : 電気パルスの周波数は神経をブロックするために 1 H z よりも大きい、項目 2 2 ~ 3 2 のいずれかに記載のデバイス。

【 0 0 4 5 】

項目 3 4 : 電気パルスの周波数は 1 H z ~ 5 0 k H z の範囲内にある、項目 2 2 ~ 3 2 のいずれかに記載のデバイス。

【 0 0 4 6 】

項目 3 5 : 電気パルスの周波数は神経をブロックするために 1 H z よりも大きい、項目 2 2 ~ 3 2 のいずれかに記載のデバイス。

【 0 0 4 7 】

項目 3 6 : 電気パルスの周波数は 1 H z ~ 5 0 k H z の範囲内にある、項目 3 5 に記載のデバイス。

【 0 0 4 8 】

項目 3 7 : 閾値下電気パルスは少なくとも 1 分間印加される、項目 2 2 ~ 3 6 のいずれかに記載のデバイス。

【 0 0 4 9 】

項目 3 8 : 閾値下電気パルスは 5 分 ~ 3 0 0 分の範囲内の時間にわたって印加される、項目 3 7 に記載のデバイス。

【 0 0 5 0 】

項目 3 9 : 閾値下電気パルスは 5 時間 ~ 5 日間の範囲内の時間にわたって印加される、項目 3 7 に記載のデバイス。

【 0 0 5 1 】

項目 4 0 : 閾値下電気パルスは、神経またはニューロンの初期興奮閾値を第 1 の増加した興奮閾値まで増加させるのに十分な適切な時間にわたって神経またはニューロンの初期興奮閾値未満の強度で印加され、閾値下電気パルスの強度は、その後、神経またはニューロンの初期興奮閾値より大きくかつ神経またはニューロンの第 1 の増加した興奮閾値未満まで上昇され、さらに第 1 の増加した興奮閾値を第 2 の増加した興奮閾値まで上昇させる長さの時間にわたって閾値下電気パルスが印加される、項目 2 2 ~ 3 9 のいずれかに記載のデバイス。

【 0 0 5 2 】

項目 4 1 : 神経またはニューロンの第 1 の増加した興奮閾値を第 2 の増加した興奮閾値まで上昇させた後、閾値下電気パルスの強度を、神経またはニューロンの第 1 の増加した興奮閾値より大きくかつ神経またはニューロンの第 2 の増加した興奮閾値未満まで上昇させ、さらに第 2 の増加した興奮閾値を第 3 の増加した興奮閾値まで上昇させる

長さの時間にわたって印加させることをさらに含む、項目 4 0 に記載のデバイス。

【 0 0 5 3 】

項目 4 2 : 電気パルスの強度を 2 つ以上のステップで増加させることにより、神経またはニューロンの興奮閾値を上昇させることを含み、各ステップは、神経またはニューロンの興奮閾値の増加を引き起こすのに適した時間にわたって、閾値下電気パルスを印加し、これにより興奮閾値を初期強度から増加した強度に増加させることと、閾値下電気パルスを、初期強度より大きくかつ増加した強度未満となる強度に増加させることとを含む、項目 2 2 ~ 3 9 のいずれかに記載のデバイス。

【 0 0 5 4 】

項目 4 3 : 神経またはニューロンの興奮閾値の増加を引き起こす時間は、少なくとも 1 分、少なくとも 5 分、少なくとも 1 0 分、少なくとも 1 5 分、または少なくとも 3 0 分である、項目 4 0 ~ 4 2 のいずれかに記載のデバイス。

10

20

30

40

50

【0055】

項目44：閾値下電気パルスの強度は、患者が麻痺感覚を感じるまでパルスの強度を上げて印加することにより決定され、閾値下電気パルスがその強度で印加されるか、または前記電気パルスの強度が、麻痺感覚を感じる強度の99%、95%、または90%のようにして、麻痺感覚を感じる最大レベルまで下げられる、項目22～43のいずれかに記載のデバイス。

【0056】

項目45：筋収縮または生理学的応答を誘発するための閾値下電気パルスの強度が、筋収縮または生理学的応答が発生するまでパルスの強度を上げて印加することによって決定され、閾値下電気パルスが、筋収縮または生理学的応答が発生する強度の99%、95%、または90%のようにして、その強度未満のレベルで印加される、項目22～44のいずれかに記載のデバイス。（生理学的応答は、血圧、心拍数、体温、または他の自律神経応答とすることができる）。

10

【0057】

項目46：閾値下電気パルスが、一旦神経ブロックが達成されると、少なくとも1分間、5分間、10分間、15分間、または30分間停止され、この停止期間中、神経ブロックが維持される、項目22～45のいずれかに記載のデバイス。停止期間の終了時には、神経ブロックを継続するために、神経を興奮させることなく以前に停止した強度以下で電気パルスを再び印加することができる。停止と開始を繰り返すことにより、電気エネルギーを節約しながら所望の期間、神経ブロックを維持することができる。

20

【0058】

項目47：電気パルスは項目22～46のいずれかに記載のデバイスにより生成される項目1～21のいずれかに記載の方法。

【0059】

項目48：固定されたまたは調整可能な出力を有する電源と、電源に接続された1つまたは複数の導電性リードと、項目1～21および47のいずれかに記載の閾値下電気パルスを印加する、1つまたは複数の電極などの1つまたは複数の電気接点とを備える電気刺激デバイスの使用。

【0060】

項目49：神経またはニューロンをブロックする方法であって、神経またはニューロンに電気刺激を与えることを含み、電気刺激は、神経伝導またはニューロン興奮のブロックを生じるのに十分な長さの時間にわたって神経またはニューロンの興奮を引き起こさない強度を有する、方法。

30

【0061】

項目50：電気刺激の強度は、神経またはニューロンの初期興奮閾値未満であり、場合によっては電気刺激の強度は痛み閾値未満である、項目49に記載の方法。

【0062】

項目51：電気刺激は、0.01mA～10mAおよび/または1mV～10,000mVの強度で送達される、項目49または50に記載の方法。

【0063】

項目52：電気刺激は、1Hz～50kHz、場合によっては100Hz～1.2kHzの周波数で送達される、項目49～51のいずれかに記載の方法。

40

【0064】

項目53：電気刺激は、100ミリ秒～14日、場合によっては100ミリ秒～10分、場合によっては1分～14日、場合によっては30分～2時間、場合によっては1分～7日、場合によっては1分～5日の期間にわたって送達される、項目49～52に記載の方法。

【0065】

項目54：電気刺激は、少なくとも1分間において神経伝導またはニューロン興奮をブロックすることになり、続いて該電気刺激を停止させる、項目49～53に記載の方法。

50

【0066】

項目55：電気刺激が二相性電気パルスである、項目49～54のいずれかに記載の方法。

【0067】

項目56：二相性パルスは、二相性パルスの正の位相と負の位相との間で対称である、項目49～55のいずれかに記載の方法。

【0068】

項目57：二相性パルスは、二相性パルスの正の位相と負の位相との間で非対称である、項目49～56のいずれかに記載の方法。

【0069】

項目58：電気刺激は、電荷平衡にある電気パルスを含む、項目49～57のいずれかに記載の方法。

【0070】

項目59：電気刺激が少なくとも5分間与えられる、項目49～58のいずれかに記載の方法。

【0071】

項目60：電気刺激は、神経またはニューロンの初期興奮閾値を第1の増加した興奮閾値まで増加させるのに十分な長さの時間にわたって神経またはニューロンの初期興奮閾値未満の強度で与えられる、項目49～59のいずれかに記載の方法。

【0072】

項目61：神経またはニューロンの第1の増加した興奮閾値を第2の増加した興奮閾値まで増加させるのに十分な長さの時間にわたって神経またはニューロンの初期興奮閾値より大きくかつ神経またはニューロンの第1の増加した興奮閾値未満である第1の増加した強度の電気刺激にいたるまで電気刺激の強度を増加させることをさらに含む、項目49～60に記載の方法。

【0073】

項目62：神経またはニューロンの第2の興奮閾値を第3の増加した興奮閾値まで増加させるのに十分な長さの時間にわたって神経またはニューロンの第1の増加した興奮閾値より大きくかつ神経またはニューロンの第2の増加した興奮閾値未満である第2の増加した強度の電気刺激にいたるまで第1の増加した強度の電気刺激の該強度を増加させることをさらに含み、また場合によっては神経またはニューロンの興奮閾値をさらに増加させるのに十分な長さの時間にわたって第2の増加した強度の電気刺激の該強度を1回または複数回追加的に増加させることを含む、項目49～61に記載の方法。

【0074】

項目63：第1の増加した強度の電気刺激および第2の増加した強度の電気刺激は、0.01mA～10mAおよび／または1mV～10,000mVの強度を有する、項目49～62のいずれかに記載の方法。

【0075】

項目64：第1の増加した強度の電気刺激および第2の増加した強度の電気刺激は、1Hz～50kHz、場合によっては100Hz～1.2kHzの周波数で送達される、項目49～63のいずれかに記載の方法。

【0076】

項目65：第1の増加した強度の電気刺激、第2の増加した強度の電気刺激および追加の増加した強度の刺激は、100ミリ秒～14日、場合によっては100ミリ秒～10分、場合によっては1分～14日、場合によっては30分～2時間、場合によっては1分～7日、場合によっては1分～5日の期間にわたって送達される、項目49～64のいずれかに記載の方法。

【0077】

項目66：初期興奮閾値を第1または第2または第3または追加の増加した興奮閾値に増加させた結果、神経は活動電位を伝導することがブロックされるか、またはニューロン

10

20

30

40

50

は活動電位を生成することがブロックされる、項目49～65のいずれかに記載の方法。

【0078】

項目67：一旦神経伝導またはニューロン興奮のブロックが達成されると、少なくとも1分間、場合によっては少なくとも5分間、10分間、15分間、または30分間、電気刺激を与えることを停止することをさらに含み、神経伝導またはニューロン興奮のブロックは、期間中維持されるものであり、期間が終了した後、同じまたはより低い強度で神経またはニューロンの電気刺激を再開して、神経伝導またはニューロン興奮のブロックを継続または延長する、項目49～66のいずれかに記載の方法。

【0079】

項目68：一旦神経伝導またはニューロン興奮のブロックが達成されると、電気刺激の強度および／または周波数を変更することにより、場合によっては電気刺激の強度を減少させるかまたは電気刺激の周波数を増加させることによって、ブロックを維持することをさらに含む、項目49～67のいずれかに記載の方法。

【0080】

項目69：コントローラと、コントローラと通信するパルス発生器と、神経またはニューロンを取り囲むかまたは神経またはニューロンに接触して配置されるように構成され、パルス発生器と電氣的に通信する電極とを備えるデバイスであって、デバイスは神経またはニューロンに電気刺激を与えるように構成され、電気刺激は神経またはニューロンの初期興奮閾値未満の強度であり、場合によっては電気刺激の強度は神経伝導またはニューロン興奮のブロックを生じるのに十分な長さの時間にわたって神経またはニューロンの痛み閾値未満である、デバイス。

【0081】

項目70：パルス発生器は、0.01mA～10mAおよび／または1mV～10,000mVの強度で電極を通して電気刺激を送達するように構成される、項目69に記載のデバイス。

【0082】

項目71：パルス発生器は、100ミリ秒～14日、場合によっては100ミリ秒～10分、場合によっては1分～14日、場合によっては30分～2時間、場合によっては1分～7日、場合によっては1分～5日の期間にわたって、1Hz～50kHz、場合によっては100Hz～1.2kHzの周波数で電極を介して電気刺激を送達するように構成されており、電気刺激は二相性の電荷平衡にある電気パルスを含む、項目69または70に記載のデバイス。

【0083】

項目72：コントローラは、神経またはニューロンの初期興奮閾値を第1の増加した興奮閾値まで増加させるのに十分な長さの時間にわたって神経またはニューロンの初期興奮閾値未満の強度で電気刺激を与えるようにパルス発生器に指示するようにプログラムされているかまたは構成されている、項目69～71のいずれかに記載のデバイス。

【0084】

項目73：コントローラは、神経またはニューロンの第1の増加した興奮閾値を第2の増加した興奮閾値まで増加させるのに十分な長さの時間にわたって神経またはニューロンの初期興奮閾値より大きくかつ神経またはニューロンの第1の増加した興奮閾値未満である第1の増加した強度の電気刺激にいたるまで電気刺激の強度を増加するようにパルス発生器に指示するようにさらにプログラムされているかまたは構成されている、項目69～72のいずれかに記載のデバイス。

【0085】

項目74：コントローラは、神経またはニューロンの第2の興奮閾値を第3の増加した興奮閾値まで増加させるのに十分な長さの時間にわたって神経またはニューロンの第1の増加した興奮閾値より大きくかつ神経またはニューロンの第2の増加した興奮閾値未満である第2の増加した強度の電気刺激にいたるまで第1の増加した強度の電気刺激の該強度を増加させるように、また場合によっては神経またはニューロンの興奮閾値をさらに増加

させるのに十分な長さの時間にわたって第2の増加した強度の電気刺激の該強度を1回または複数回追加的に増加させるように、パルス発生器に指示するようにさらにプログラムされているかまたは構成されている、項目69～73のいずれかに記載のデバイス。

【0086】

項目75：コントローラは、一旦神経伝導またはニューロン興奮のブロックが達成されると、少なくとも1分間、場合によっては少なくとも5分間、10分間、15分間、または30分間、電気刺激を与えることを停止するように、パルス発生器に指示するようにプログラムされているかまたは構成されており、神経伝導またはニューロン興奮のブロックは期間中維持されるものであり、期間が終了した後、同じまたはより低い強度で神経またはニューロンの電気刺激を再開して神経伝導またはニューロン興奮のブロックを継続または延長するように、パルス発生器に指示するようにプログラムされているかまたは構成されている、項目69～74のいずれかに記載のデバイス。

10

【0087】

項目76：コントローラは、一旦神経伝導またはニューロン興奮のブロックが達成されると、場合によっては電気刺激の強度を減少させるかあるいは電気刺激の周波数を増加させることにより、電気刺激の強度および／または周波数を変更するようにパルス発生器に指示するようにプログラムされているかまたは構成されている、項目69～75のいずれかに記載のデバイス。

【0088】

項目77：コントローラと、コントローラと通信するパルス発生器と、パルス発生器と電氣的に通信する1つまたは複数の皮膚表面電極または磁気コイルとを備えるデバイスであって、パルス発生器及び1つまたは複数の皮膚表面電極または磁気コイルは、神経またはニューロンに電気刺激を与えるように構成されており、電気刺激は、神経またはニューロンの初期興奮閾値未満の強度であり、場合によっては電気刺激の強度は神経伝導またはニューロンの興奮のブロックを生じるのに十分な長さの時間にわたって神経またはニューロンの痛み閾値未満である、デバイス。

20

【0089】

項目78：パルス発生器は、0.01mA～10mAおよび／または1mV～10,000mVの強度で1つまたは複数の皮膚表面電極または磁気コイルを通して電気刺激を送達するように構成される、項目77に記載のデバイス。

30

【0090】

項目79：パルス発生器は、100ミリ秒～14日、場合によっては100ミリ秒～10分、場合によっては1分～14日、場合によっては30分～2時間、場合によっては1分～7日、場合によっては1分～5日の期間にわたって、1Hz～50kHz、場合によっては100Hz～1.2kHzの周波数で1つまたは複数の皮膚表面電極または磁気コイルを介して電気刺激を送達するように構成されており、電気刺激は二相性の電荷平衡にある電気パルスを含む、項目77または項目78に記載のデバイス。

【0091】

項目80：コントローラは、神経またはニューロンの初期興奮閾値を第1の増加した興奮閾値まで増加させるのに十分な長さの時間にわたって神経またはニューロンの初期興奮閾値未満の強度で電気刺激を与えるようにパルス発生器に指示するようにプログラムされているかまたは構成されている、項目77～79のいずれかに記載のデバイス。

40

【0092】

項目81：コントローラは、神経またはニューロンの第1の増加した興奮閾値を第2の増加した興奮閾値まで増加させるのに十分な長さの時間にわたって神経またはニューロンの初期興奮閾値より大きくかつ神経またはニューロンの第1の増加した興奮閾値未満である第1の増加した強度の電気刺激にいたるまで電気刺激の強度を増加するようにパルス発生器に指示するようにさらにプログラムされているかまたは構成されている、項目77～80のいずれかに記載のデバイス。

【0093】

50

項目 8 2 : コントローラは、神経またはニューロンの第 2 の興奮閾値を第 3 の増加した興奮閾値まで増加させるのに十分な長さの時間にわたって神経またはニューロンの第 1 の増加した興奮閾値より大きくかつ神経またはニューロンの第 2 の増加した興奮閾値未満である第 2 の増加した強度の電気刺激にいたるまで第 1 の増加した強度の電気刺激の該強度を増加させるように、また場合によっては神経またはニューロンの興奮閾値をさらに増加させるのに十分な長さの時間にわたって第 2 の増加した強度の電気刺激の該強度を 1 回または複数回追加的に増加させるように、パルス発生器に指示するようにさらにプログラムされているかまたは構成されている、項目 7 7 ~ 8 1 のいずれかに記載のデバイス。

【 0 0 9 4 】

項目 8 3 : コントローラは、一旦神経伝導またはニューロン興奮のブロックが達成されると、少なくとも 1 分間、場合によっては少なくとも 5 分間、1 0 分間、1 5 分間、または 3 0 分間、電気刺激を与えることを停止するように、パルス発生器に指示するようにプログラムされているかまたは構成されており、神経伝導またはニューロン興奮のブロックは期間中維持されるものであり、期間が終了した後、同じまたはより低い強度で神経またはニューロンの電気刺激を再開して神経伝導またはニューロン興奮のブロックを継続または延長するように、パルス発生器に指示するようにプログラムされているかまたは構成されている、項目 7 7 ~ 8 2 のいずれかに記載のデバイス。

【 0 0 9 5 】

項目 8 4 : コントローラは、一旦神経伝導またはニューロン興奮のブロックが達成されると、場合によっては電気刺激の強度を減少させるかあるいは電気刺激の周波数を増加させることにより、電気刺激の強度および／または周波数を変更するようにパルス発生器に指示するようにプログラムされているかまたは構成されている、項目 7 7 ~ 8 3 のいずれかに記載のデバイス。

【 0 0 9 6 】

項目 8 5 : 患者の末梢疼痛を軽減する方法であって、末梢神経または中枢ニューロン群に電気刺激を与えることを含み、電気信号は神経伝導またはニューロン興奮のブロックを生じるのに十分な長さの時間にわたって神経またはニューロンの興奮を引き起こさない強度であり、これにより末梢疼痛を軽減する、方法。

【 0 0 9 7 】

項目 8 6 : 電気刺激の強度は、神経またはニューロンの初期興奮閾値未満であり、場合によっては電気刺激の強度は痛み閾値未満である、項目 8 6 に記載の方法。

【 0 0 9 8 】

項目 8 7 : 電気刺激は、0 . 0 1 m A ~ 1 0 m A および／または 1 m V ~ 1 0 , 0 0 0 m V の強度で送達される、項目 8 5 または項目 8 6 に記載の方法。

【 0 0 9 9 】

項目 8 8 : 電気刺激は、1 H z ~ 5 0 k H z 、場合によっては 1 0 0 H z ~ 1 . 2 k H z の周波数で送達される、項目 8 5 ~ 8 7 のいずれかに記載の方法。

【 0 1 0 0 】

項目 8 9 : 電気刺激は、1 0 0 ミリ秒 ~ 1 4 日、場合によっては 1 0 0 ミリ秒 ~ 1 0 分、場合によっては 1 分 ~ 1 4 日、場合によっては 3 0 分 ~ 2 時間、場合によっては 1 分 ~ 7 日、場合によっては 1 分 ~ 5 日の期間にわたって送達される、項目 8 5 ~ 8 8 のいずれかに記載の方法。

【 0 1 0 1 】

項目 9 0 : 電気刺激は、神経またはニューロンの初期興奮閾値を第 1 の増加した興奮閾値まで増加させるのに十分な長さの時間にわたって神経またはニューロンの初期興奮閾値未満の強度で印加される、項目 8 5 ~ 8 9 のいずれかに記載の方法。

【 0 1 0 2 】

項目 9 1 : 神経またはニューロンの第 1 の増加した興奮閾値を第 2 の増加した興奮閾値まで増加させるのに十分な長さの時間にわたって神経またはニューロンの初期興奮閾値より大きくかつ神経またはニューロンの第 1 の増加した興奮閾値未満である第 1 の増加した

10

20

30

40

50

強度の電気刺激にいたるまで電気刺激の強度を増加させることをさらに含む、項目 85～90 に記載の方法。

【0103】

項目 92：神経またはニューロンの第 2 の興奮閾値を第 3 の増加した興奮閾値まで増加させるのに十分な長さの時間にわたって神経またはニューロンの第 1 の増加した興奮閾値より大きくかつ神経またはニューロンの第 2 の増加した興奮閾値未満である第 2 の増加した強度の電気刺激にいたるまで第 1 の増加した強度の電気刺激の該強度を増加させることをさらに含む、また場合によっては神経またはニューロンの興奮閾値をさらに増加させるのに十分な長さの時間にわたって第 2 の増加した強度の電気刺激の該強度を 1 回または複数回追加的に増加させることを含む、項目 85～91 に記載の方法。

10

【0104】

項目 93：一旦神経伝導またはニューロン興奮のブロックが達成されると、少なくとも 1 分間、場合によっては少なくとも 5 分間、10 分間、15 分間、または 30 分間、電気刺激を与えることを停止することをさらに含む、神経伝導またはニューロン興奮のブロックは、期間中維持されるものであり、期間が終了した後、同じまたはより低い強度で神経またはニューロンの電気刺激を再開して、神経伝導またはニューロン興奮のブロックを継続または延長する、項目 85～92 のいずれかに記載の方法。

【0105】

項目 94：一旦神経伝導またはニューロン興奮のブロックが達成されると、電気刺激の強度および／または周波数を変更することにより、場合によっては電気刺激の強度を減少させるかまたは電気刺激の周波数を増加させることによって、ブロックを維持することをさらに含む、項目 85～93 のいずれかに記載の方法。

20

【図面の簡単な説明】

【0106】

【図 1】図 1A～1C は、本明細書に記載されているような神経ブロックに使用するための外部システム（図 1A および 1B）、ならびに埋め込み可能なシステム（図 1C）の様々な態様の概略図である。

【図 2】図 2 は、カエル坐骨神経－筋の調製物を示している。

【図 3】図 3 は、高周波二相性刺激（HFB S）による筋の痙攣の強度依存性ブロックを示しており、刺激持続時間を黒いバーで示している。

30

【図 4】図 4 は、HFB S 電極部位に局在した HFB S ブロックを示している。

【図 5】図 5 は、長時間（2 分）の HFB S 刺激後の筋痙攣応答の回復を示しており、刺激の持続時間を黒いバーで示している。

【図 6】図 6 は、刺激後のブロックの持続時間が、高周波二相性刺激の強度および持続時間に依存することを示している。＊一元配置分散分析によって有意に異なる。＃二元配置分散分析によって有意に異なる。

【図 7】図 7 は、高周波二相性刺激によって誘発される伝導ブロックをシミュレートするためのカエル有髄軸索モデル（フランケンハウザー－ハクスリーモデル（Frankenhaeuser-Huxley model））を示している。

【図 8】図 8 は、異なる強度での高周波二相性刺激によって誘発された軸索に沿った活動電位の伝播を示している。A. 2.6 mA、B. 5 mA、刺激：8 kHz、軸索径：5 μ m、温度：37 °C

40

【図 9】図 9 は、ブロック閾値が刺激周波数と軸索径に依存することを示している。

【図 10】図 10 は、軸索伝導をブロックするのに必要な最小刺激周波数が温度にともなって変化することを示している。刺激強度はブロック閾値にある。軸索径：10 μ m

【図 11】図 11 は、神経伝導ブロックが発生したときのブロック電極近傍の膜電位、イオン電流、およびイオンチャネルの活性化／不活性化の伝播を示す。（e）の凡例は、ブロック電極に対する各ノードの距離（0.0 mm のノードはブロック電極の下にある）を示している。Na⁺チャネルの m 活性化、Na⁺チャネルの h 不活性化、および K⁺チャネルの n 活性化。

50

【図 1 2】図 1 2 は、高周波二相性刺激により誘発された初期活動電位後のブロック電極下の膜電位、イオン電流、イオンチャネルの活性化／不活性化の変化を示す。刺激波形は、タイミングを示すために再スケーリングされ、背景にプロットされる。Na⁺チャネルの m 活性化、Na⁺チャネルの h 不活性化、K⁺チャネルの n 活性化。

【図 1 3】図 1 3 は、ブロッキング電極下の軸索節におけるカリウムチャネル活性化（n）への温度の影響を示す図である。刺激：4 kHz

【図 1 4】図 1 4 は、陰部神経に閾値下ブロック刺激を与えるための実験デバイスを示している。ブロック刺激は、三極カフ電極（Stim. B）を用いて、陰部神経に与えられ、中心部位（Stim. C）のバイポーラフック電極によって誘発された活動電位の伝播をブロックする。別のバイポーラフック電極は、外尿道括約筋（EUS）がブロックされ、単に疲労していないことを確認するために遠位部位（Stim. D）に配置される。尿道は、EUS の収縮が尿道圧の増加によって記録できるように注入ポンプによってゆっくりと灌流される。

【図 1 5】図 1 5 は、刺激強度を非常に低い強度から徐々に増加させてイオン濃度を変化させることにより、神経を興奮させるための閾値値を増加させ、結果的に神経伝導をブロックできることを示している。

【発明を実施するための形態】

【0107】

本出願で特定された様々な範囲での数値の使用は、特に明記しない限り、記載された範囲内の最小値および最大値の両方の前に「約」という単語が付いているかのように近似値として記載されるものとする。このようにして、記載された範囲の上下のわずかな変動を用いて、その範囲内の値と実質的に同じ結果を実現することができる。また、特に明記しない限り、これらの範囲の開示は、最小値と最大値の間のすべての値を含む連続的な範囲として意図されている。本明細書で提供される定義については、それらの定義は、それらの単語または語句の語形、同義語、および文法的変形を指すものとする。

【0108】

本願に付随する図は、その性質上、代表的なものであり、特に明記しない限り、特定の縮尺や方向性を暗示するものと解釈されるべきではない。以下の説明の目的のために、「上」、「下」、「右」、「左」、「垂直」、「水平」、「頂部」、「底部」、「横」、「縦」、およびそれらの派生的な用語は、図面中で方向付けられることで本発明に関するものとする。しかしながら、本発明は、反対に明示的に指定されている場合を除き、多様な代替的な変形例およびステップ順を想定してもよいことが理解されよう。したがって、本明細書に開示された実施形態に関する特定の寸法および他の物理的特性は、限定的なものとはみなされてはならない。

【0109】

本明細書で使用される「備える、含む」などの用語はオープンエンドである。「本質的に構成される」という用語は、指定された材料またはステップならびに特許請求された発明の基本的および新規な特徴に物質的に影響を与えないものにクレームの範囲を限定する。「からなる」という用語は、請求項内で特定されていない要素、ステップ、または成分を除外する。

【0110】

本明細書で使用される「1つ（a）」および「1つ（an）」という用語は、1つ以上を指す。

【0111】

本明細書で使用される「患者」という用語は、ヒトを含む任意の哺乳類であり、「ヒト患者」という用語は、任意のヒトである。

【0112】

本明細書で使用される「通信」および「通信する」という用語は、1つまたは複数の信号、メッセージ、コマンド、または他のタイプのデータの受信、送信、または転送を指す。あるユニットまたはデバイスが他のユニットまたはデバイスと通信していることは、あ

10

20

30

40

50

るユニットまたはデバイスが他のユニットまたはデバイスからデータを受信し、かつ／または他のユニットまたはデバイスにデータを送信することができることを意味する。通信は、直接または間接的な接続を使用することができ、本質的には有線および／または無線とすることができる。さらに、送信されるデータが第1および第2のユニット間またはデバイス間で変更、処理、ルーティングなどが可能であるにもかかわらず、2つのユニットまたはデバイスは互いに通信状態にあり得る。例えば、第1のユニットがデータを受動的に受信しかつ第2のユニットにデータを能動的に送信しないにもかかわらず、第1のユニットは第2のユニットと通信状態にあり得る。別の例として、仲介ユニットが第1のユニットからのデータを処理しかつ処理されたデータを第2のユニットに送信する場合でも、第1のユニットは第2のユニットと通信状態にあり得る。多数の他の配置が可能であることが理解されるであろう。例えば、TCP/IP（HTTPおよび他のプロトコルを含む）、WLAN（802.11a/b/g/nおよび他の無線周波数ベースのプロトコルおよび方法を含む）、アナログ送信、Global System for Mobile Communications（GSM）、3G/4G/LTE、BLUETOOTH、ZigBee、EnOcean、TransferJet、無線USB、および当業者に知られているような既知の電子通信プロトコルおよび／またはアルゴリズムを使用することができる。

10

【0113】

本明細書で使用される、神経またはニューロンの「興奮閾値」とは、活動電位を開始するためにニューロンおよび／または神経膜を脱分極させなければならない最小レベルのことであり、その結果、神経またはニューロンが興奮し、例えば、活動電位の開始および活動電位の伝播となり、これによって神経またはニューロンにおける信号の伝播が生じる。本明細書では、「神経」および「ニューロン」という用語は、特に興奮閾値に関して互換的に使用されるが、当業者であれば、ニューロンは、活動電位が生成される細胞体を指し、神経は、活動電位が伝導される軸索を指すことを理解するであろう。また当業者であれば、ニューロンにおける興奮をブロックするのに十分な刺激パラメータが神経における伝導をブロックするのに適していると考えられることも理解するであろう。神経またはニューロンの膜電位の脱分極は、結果的に膜電圧を、例えば70ミリボルト（mV）から+40mVに上昇させる。

20

【0114】

本明細書で使用される「閾値下脱分極」または「閾値下刺激」という用語は、神経またはニューロンの膜電圧を安静時の膜電位（例えば、-70mV）から神経またはニューロンが興奮しない、例えば活動電位が開始されないまたは実施されないような興奮閾値未満のレベルまで増加させるのに十分な程度の刺激を意味する。なお、同一の神経幹において、運動神経線維および感覚神経線維は、異なる興奮閾値を有するが、非限定的な実施形態または態様においては、興奮閾値は、-55mVまたは-45mVの範囲であり、その間のすべてのサブレンジが含まれる。また同じ感覚神経でも、麻痺または痛みを誘発するための興奮閾値は異なる。したがって、本明細書で使用される閾値下とは、刺激強度が、どの応答（筋収縮、麻痺、または痛み）をブロックするかに応じて、筋収縮、麻痺、または痛みを誘発するレベル未満であることを意味する。非限定的な実施形態または態様において、本明細書に記載される閾値下刺激は、膜電圧を安静時（-70mV）から-55mV以下の電圧まで増加させる。当業者であれば、例えば特定の態様において、電気刺激の二相性パルスの使用によってニューロン／神経がわずかに脱分極（興奮閾値未満に）され、次いで過分極され得ることを理解するであろう。

30

40

【0115】

電気パルスの「強度」は、神経またはニューロンに印加される電圧または電流（例えば、ミリアンペアまたはmA）のいずれかに比例しかつ指しており、強度の増加は、神経またはニューロンに印加される電圧の増加または電流の増加に比例する。

【0116】

態様において、本明細書で提供される方法は、患者の神経またはニューロンをブロック

50

する方法であって、電気刺激を神経またはニューロンに与えることを含み、電気刺激は、神経またはニューロンのブロックを生じることが可能な長さの時間にわたって、神経／ニューロンの膜電位を安静時電位（例えば -70 mV ）から神経／ニューロンの興奮閾値未満の値まで増加させるように構成された閾値下刺激である。前述したように、所与の神経／ニューロンの興奮閾値は変化し得、当業者であれば、様々な強度の刺激を与えて、活動電位が生成または実施されない閾値を決定することにより、興奮閾値を決定することができる。非限定的な態様では、ニューロンの興奮閾値は -55 mV であり、よってこのような態様では、刺激はニューロンの膜電位を -55 mV 未満の値まで増加させる。態様において、閾値下電気刺激によって誘発されるブロックは刺激後ブロックを含む。

【0117】

本明細書で使用される「刺激後ブロック」とは、電気刺激の停止を越えて延長する神経ブロックを意味し、電気刺激の長さおよび強度に応じて、数秒から数時間、数日、数週間、数ヶ月、または数年までその間の増分も含めて持続させることができる。態様において、刺激後ブロックは、少なくとも1分間持続する。態様において、刺激後ブロックは、刺激の停止後、少なくとも1分間、場合によっては少なくとも5分間、10分間、15分間、または30分間維持することができ、その時点で刺激を再び与えることができる。再度与える刺激は、イオンの枯渇や長時間の閾値下刺激、特に、本明細書に記載されるように、興奮閾値を増加させるために段階的に与えられた長時間の閾値下刺激によって実現された興奮閾値の増加に起因して、ブロックを開始するために使用された初期の強度よりも高い強度のものとすることができる。態様では、刺激後ブロックが実現された後、電気刺激の周波数および／または強度を変更することができる。すなわち、刺激後ブロックを実現した後、刺激の周波数を増加させることができ、かつ／または刺激の強度を減少させることができる。

【0118】

電気刺激は、刺激が閾値下刺激である限り、任意の適切な特性を有し得る電気パルスを含むことができる。このように、「電気刺激」および「電気パルス」という用語は、本明細書において互換的に使用される。当業者であれば認識されるように、電気パルスの特性は、限定されないが、振幅（信号電圧または電流のレベルまたは大きさを指す、パルス強度）、電圧、アンペア数、持続時間、周波数、極性、位相、相対的なタイミング、および二相性刺激における正および負のパルスの対称性、および／または波形（例えば、正方形、正弦、三角形、鋸歯またはそれらの変形もしくは組み合わせ）は、患者または患者の団体において所望の閾値下刺激および結果としての刺激後ブロックを提供するために変化させてもよい。電気信号の他の特性（例えば、限定されないが、振幅、電圧、アンペア数、持続時間、極性、位相、相対的なタイミング、および二相性刺激における正および負のパルスの対称性、ならびに／または波形）が有用な範囲内にある限り、パルス周波数の変調は、神経またはニューロンの閾値下誘導ブロックの所望の結果を実現する。

【0119】

上述したように、所望の応答を生成するために使用される電気信号の一つの特徴は、電気パルスの周波数である。なお、有効な範囲（例えば、記載された効果を生じ得る周波数）は、被験者によって異なる場合があり、その制御因子が所望の結果を実現しているが、特定の非限定的な例示的範囲は、刺激またはパルスが標的の神経／ニューロンにおいて活動電位を誘発しないか、または神経／ニューロンの継続的な発火が回避されるように少数の活動電位のみを誘発することを条件として、以下の通りであってもよい。態様において、神経をブロックする場合、有用な周波数は、 1 Hz （ヘルツ）より大きい範囲、約 1 Hz から約 50 kHz （キロヘルツ）までの範囲、または $0.5\text{ kHz} \sim 50\text{ kHz}$ の範囲である。また態様において、神経／ニューロンをブロックする場合、それらの周波数は、 1 Hz より大きい範囲、約 1 Hz から約 50 kHz までの範囲、 $0.5\text{ kHz} \sim 50\text{ kHz}$ の範囲である。態様において、範囲は、より典型的には $5\text{ Hz} \sim 10\text{ kHz}$ であってもよい。態様において、刺激は、 $1\text{ kHz} \sim 4\text{ kHz}$ 、それらの間のすべてのサブレンジを含む範囲で与えられる。態様において、刺激は、 $\leq 1.5\text{ kHz}$ 、または $\leq 1.2\text{ kHz}$

z、または100Hzから1kHzの間で、その間のすべてのサブレンジを含んで与えられる。以下のデータは、少なくとも5kHzからの範囲を示し、いくつかの実施例では10kHzのパルスが好ましい。

【0120】

上述のように、閾値下電気パルスは、電気刺激の強度によって決定され、これは、哺乳類の組織のような安定したまたは比較的安定した抵抗の媒体において、オームの法則に基づいて、電流（I、典型的にはmAで測定される）または電圧（V、典型的にはmVで測定される）に関連して特徴付けられることができる。したがって、刺激の強度は、VおよびIの両方の問題であり、このため、両方とも、例えば、刺激の強度の増加に比例してまたは実質的に比例して増加することが理解されるべきである。このように、パルスの1つの特徴は、神経をブロックすることが可能な閾値下刺激を生じるために印加される電流である。閾値下刺激は、0.01mA～10mAの典型的な範囲で実現することができる。以下の実施例に示すように、0.01mA～1mAの範囲は、閾値下刺激を提供するために多くの例において有効であり得る。パルスの別の特徴は、電圧である。閾値下神経刺激は、以下の実施例に示すように、1～10,000mV、例えば100～10,000mVの典型的な範囲で実現することができる。神経／ニューロン興奮閾値が増加するまで一定期間、閾値下強度の電気刺激を与えることによって興奮閾値が着実に増加する（上述した、および以下でより詳細に説明する）態様では、その後、刺激の強度がより高いレベルまで増加されるが、増加した興奮閾値未満において、一定期間後に有意な刺激後ブロック期間を実現することができる。休憩あるいは刺激後ブロックを実現するために電気刺激が与えられないか、または必要以下の周波数で与えられる期間を導入することができる。その後、刺激はブロックを維持するために再導入することができる。態様において、この再導入された刺激は、初期ブロックを提供するのに必要な刺激と比較して、低減された強度および／または増加された周波数とすることができる。

【0121】

本明細書に記載されているように、神経またはニューロンの興奮閾値は、閾値下刺激の十分な期間の後に増加し得、このようにして、閾値下刺激の限界を増加することができる。すなわち、初期の時点では、神経やニューロンを閾値下刺激に曝露した後、膜電位が-70mVから-55mVまで上昇することは、神経やニューロンを脱分極させて活動電位を生じさせるのに十分であり得るが、神経の興奮閾値が刺激の持続時間や強度に応じて、-55mVから-45mVまであるいはそれ以上に上昇する可能性がある。興奮閾値のかかる増加は、以下の実施例に示すように、閾値下刺激の増加とともに繰り返すことが可能である。従って、特定のI（電流）およびV（電圧）は、第1段階のブロックに有用であるかもしれないが、IおよびVの一方または両方は、活動電位の発火を引き起こす懸念なく十分な持続時間の閾値下刺激に続いて増加させることができる。

【0122】

上述のように、所望の閾値下ブロック効果が実現される限り、パルスの波形は変化してもよい。当業者は他のタイプの電気刺激も本発明に従って使用され得ることを理解するであろう。単相性刺激または二相性刺激、あるいはそれらの混合を使用してもよい。電流の印加による神経への損傷は、従来技術で知られているように、長時間使用のいくつかの例において神経を損傷し得る単相性パルスまたは波形とは対照的に、神経（複数可）へ二相性パルスまたは二相波形の印加によって最小化され得る。「二相電流」、「二相性パルス」、または「二相波形」とは、等しいまたは実質的に等しい正味電荷（したがって、二相および電荷平衡）であってもよい逆極性の2つ以上のパルスを指し、対称的であっても非対称であってもまたは実質的に対称的であってもよい。これは、例えば、ターゲット電極に印加される正味の電荷がゼロまたはほぼゼロとなるように、電極を介して1つまたは複数の正のパルスを印加し、続いて典型的には正のパルスと同じ振幅および持続時間の1つまたは複数の負のパルスを印加することによって、またはその逆によって達成される。電荷平衡二相性刺激の場合、二相性パルスペア（正と負のパルスの組み合わせ）による正味の印加電荷がほぼゼロである限り、反対の極性のパルスは異なる振幅、プロファイル、ま

たは持続時間を有し得る。

【0123】

波形は、これらに限定されないが、正弦波、正方形、長方形、三角波、鋸歯状、直線波、パルス波、指数関数、頂部が切り取られた指数関数、または減衰正弦波の形を含む任意の有用な形状であってもよい。パルスは、刺激期間にわたって増加してもよいし、減少してもよい。態様においては、波形は矩形である。パルスは、必要に応じて連続的または間欠的に印加されてもよい。以下に示すように、特定の電圧または電流で、特定の時間の間、神経またはニューロンを刺激すると、刺激後の神経ブロックが引き起こされる。したがって、刺激は、時間、日、週、月、または年の観点からより長続きするブロック／緩和を実現するために、短い期間（例えば、1～10分）またはより長い期間（例えば、360分またはそれ以上、日、週、月、または年）与えられてもよい。態様においては、刺激は、少なくとも5分間与えられる。態様においては、刺激は、30分～2時間与えられ、それらの間の全てのサブレンジを含む。特定の態様では、刺激は、少なくとも70分、少なくとも80分、または少なくとも90分にわたって与えられる。態様においては、パルスは、100ミリ秒～14日、場合によっては100ミリ秒～10分、場合によっては1分～14日、場合によっては30分～2時間、場合によっては1分～7日、場合によっては1分～5日の期間にわたって与えられ、その間のすべてのサブレンジを含む。上述したように、刺激は、連続的または間隔刺激プロトコル中に、間欠的に（すなわち、パルスは、任意の期間に刺激間隔中に交互にオンおよびオフされて）与えられてもよい。例えば、刺激は、例えば、1～10分またはそれ以上（例えば、時間、日、週、月、年）の間隔にわたって5秒間オンおよび5秒間オフとして与えられてもよい。パルスの間欠的な印加の他の例は、360分までの時間にわたって1～90秒のオンおよび1～90秒のオフであってもよい。他のパルスパラメータが許容可能な限度内にある限り、抑制は一時的であり、関係するニューロン／神経を損傷しない。例えば、パルスの間欠的な印加は、すなわち、パルスが所望の効果を有している限り、かつ患者が望む限り（すなわち、患者に苦痛を与えないかまたは有害でない限り）連続的であってもよい。一態様において、刺激は、例えば、重度の症状、または臨床医または患者が所望する程度の間欠的で短期的な刺激に応答しない症状を治療するために、連続的に提供される。

【0124】

上述しかつ以下実証するように、態様において、神経またはニューロンの興奮閾値強度が増加するように、閾値下電気刺激が適切な時間中に神経またはニューロンに与えられる。このように、十分な持続時間に閾値下電気パルスを印加した後、電気パルスの強度は、初期の閾値強度より大きい、新たに増加した閾値強度未満となるように段階的に増加することができる。適切な時間の長さは1分より大きく（比較対象としては、Miles, J.D., et al. Effects of ramped amplitude waveforms on the onset response of high-frequency mammalian nerve block (2007) J. Neural Eng. 4 (2007) 390-398を参照、ここでは、神経に印加される電圧が時間の経過とともに0Vから10Vにランプされ、ステップは100ナノ秒から60秒の持続時間の範囲であり、そのようなランプパラメータを見つけることは発症応答を防ぐことができなかつたことを見出した）、2、3、4、5、6、7、8、9、10、または15分より大きく、それらの間の増分を含み、態様においては、2分より大きく、5分より大きく、さらに10分より大きくなされている。非限定的な実施形態または態様において、興奮閾値を増分的に増加させるためのステップは、時間の範囲内で、例えば、これらに限定されないが、1時間、2時間、3時間、またはそれ以上の時間の範囲の持続時間内とすることができる。

【0125】

態様において、興奮閾値は、ニューロンおよび／または神経の長時間に続くブロックを提供するために繰り返し増加させることができる。態様において、刺激は、ニューロンの初期興奮閾値を第1の増加した興奮閾値（例えば、 $>-55\text{ mV}$ ）まで増加させるのに十分な長さの時間にわたってニューロンの初期興奮閾値未満の強度（例えば、 -55 mV 未満）で与えられる。その後、ニューロンの膜電位をニューロンの初期興奮閾値より高くか

つニューロンの第1の増加した興奮閾値未満とするように構成された第1の増加した強度の電気刺激を与えることができる。ニューロンの第1の増加した興奮閾値を第2の増加した興奮閾値まで増加させるのに十分な長さの時間にわたってこの第1の増加した強度の電気刺激を与えることができる。その後、第2の増加した強度の電気刺激をニューロンに与えることができ、ここで、第2の増加した強度の電気刺激は、ニューロン興奮閾値をニューロンの第1の増加した興奮閾値よりも高くかつニューロンの第2の増加した興奮閾値よりも低い値に増加させるように構成される。第2の増加した強度の電気刺激は、ニューロンの第2の興奮閾値を第3の増加した興奮閾値に増加させるのに十分な長さの時間にわたって与えることができる。このプロセスは任意の回数繰り返すことができる。理論に拘束されることを望まないが、細胞内区画と細胞外区画との間のイオン濃度（例えば、ナトリウムおよびカリウム）が有意に再構成されるため、そのように段階的に興奮閾値を増加することを通じて長時間的なブロックを達成できると考えられている。

10

【0126】

非限定的な態様として、興奮閾値が1kHzで1mAである場合、二相性パルス、つまり0.9mAの閾値下電流が30分から2時間などの適切な時間印加され、その時点で興奮閾値は2mAに増加する。またその時点で、閾値下電流は1.9mAに上昇し、30分から2時間などの適切な時間印加されて、興奮閾値をさらに増加させ、その時点で興奮閾値は5mAに増加する。興奮閾値の段階的な増加は、態様によっては、刺激の停止を超えて持続することができる刺激後神経ブロックを含む、所望の長さの神経ブロックが達成されるまで繰り返すことができる。

20

【0127】

興奮閾値を増加させることができる（例えば、段階的に）時間枠は、変化させることができる。態様においては、増加が急速であるために強度の増加は小さい（例えば、10μAのようなμAスケールで）という但し書きがあるが、増加（例えば、各ステップで）は、例えばミリ秒スケール（1ミリ秒、10ミリ秒、100ミリ秒、およびそれらの間のすべての範囲）で制限なく迅速に発生させることができる。態様において、各ステップの持続時間は、時間とともに増加し、例えば、各ステップは、1ミリ秒、10ミリ秒、100ミリ秒、1秒、10秒、1分、10分、30分、時間（複数可）、日（複数可）、週（複数可）、月（複数可）、年（複数可）などとし得る。

【0128】

態様においては、本明細書で提供される方法はまた、患者の痛みを治療、軽減、または除去する方法であって、神経またはニューロンに電気刺激を与えることを含み、この電気刺激は、神経またはニューロンのブロック、いくつかの態様では刺激後ブロックを生じることが可能な時間にわたって、ニューロンの膜電位を安静時電位（例えば-70mV）からニューロン興奮閾値未満の値まで増加させるように構成された閾値下刺激であり、これにより痛みを軽減または除去する方法である。態様においては、痛みは四肢からのものであり、本方法はその四肢を支配するニューロン（中枢）または神経（末梢）を刺激することを含む。態様においては、切断された四肢の幻肢痛を経験している患者において、閾値下電気パルスは、さもなければ欠損した四肢を支配する1つまたは複数の神経に適用される。一態様においては、神経ブロック、すなわち幻肢痛の消失を実現する単一の強度で閾値下電気パルスを印加する。別の態様においては、神経ブロックが達成されるまで、すなわち痛みが消失するまで、本明細書に記載されているように、閾値下電気パルスが段階的に増加する方法で印加される。態様においては、本明細書に記載された閾値下電気パルスは、患者に麻痺感覚を生じさせてもよいし、生じさせなくてもよい。態様においては、患者は、閾値下電気パルスが任意の方法で、例えば、一定または段階的に増加する方法で印加されたときに、いくつかの麻痺効果を経験してもよいが、患者は、典型的な発症応答に関連する急性の筋痙直または痛みを経験しない。

30

40

【0129】

実際には、閾値下電気パルスは、患者の神経に印加することができ、麻痺を経験するまで増加させ、その後麻痺効果を除去するためにわずかに減少させることができるか、ある

50

いは許容可能であれば、電気パルスは減少させず、麻痺効果が消失するまで継続させる。麻痺が存在する場合、それは十分な長さの時間の刺激後に消える場合があり、その事象は、例えば、患者および／または臨床医に対して閾値下ブロックが有効であることを示す信号として使用することができ、印加電流の強度は再び麻痺が経験されるまで増加させることができる。あるいは、印加電流は、5分、10分、15分、20分、25分、30分、45分、60分、またはその間の増分などの適切な時間が経過した後、段階的に増加させることができる。閾値下電気パルスの段階的な増加は、神経ブロックが達成されるまで継続することができ、これは、幻肢痛の消失などの痛みの消失に対応し、その時点でブロック電流は、場合によっては数分（例えば、5分、10分、15分、20分、30分、45分、または60分）から数時間（例えば、2時間、4時間、6時間、12時間、または24時間）、数日、またはさらには数週間、数ヶ月、または数年までの範囲の適切な長さの時間において維持される。

10

【0130】

非限定的な実施形態または態様においては、記載された閾値下ブロック方法は、刺激後のブロックをもたらす、つまり一旦ブロックが達成されるとブロック用電気パルスを一定時間停止させ、刺激を段階的に増加させる必要なく完全なブロック強度で再始動させることができるということを意味する。このように、初期の刺激の後、ブロック用電気パルスは、例えば、完全なブロック強度でブロックを維持するために周期的に、例えば1時間毎に2～15分間、または、15分間にオンおよび15分間にオフとして印加することができる。特に、個々の、神経、ニューロン、刺激デバイス、および刺激パラメータがブロックパルスの各印加の頻度や印加時間を決定する可能性が高いことを考慮すると、適切かつ最適なブロックタイミングパラメータは、ケースバイケースで決定することができる。

20

【0131】

図面を参照すると、また本明細書で提供されるデバイスは、刺激後の神経／ニューロンブロックを誘発するのに十分な方法で閾値下刺激を与えるためのデバイスである。図1Aは、本明細書に記載された方法の態様において有用な電気刺激デバイス10の非限定的な一実施形態または態様の一般的な概略図を提供する。デバイス10は、電源またはパルス発生器20を備える。電源／パルス発生器20は、固定出力であってもよく、または、例えば、本明細書に記載されているような有用な範囲内で調整可能であってもよい。デバイス10は、第1の神経カフ31を有する第1の導電性リード30と、第2の神経カフ36を有する第2の導電性リード35とを含む。導電性リード30および35は、神経カフ31および36を接続するための単一のリードに結合することができる。実施形態（図示せず）では、神経カフ31および36はまた、単一のカフに結合することができ、あるいは導電性リード30および35上に配置されたあるいは導電性リード30および35の両方を結合する単一のリード上に配置された導電性金属／電極により完全に無くして置換することができる。導電性リード30および35は、電源／パルス発生器20に直接配線されていてもよく、あるいは各々が電源／パルス発生器20と各神経カフとの間に連続した電氣的接続を生じるための複数のリードおよび電氣的コネクタ、留め具、端子、またはクリップから構成されていてもよい。神経37もまた図中に描かれている。皮膚38もまた図示されており、このように、デバイス10は外付けであり、手で持っているかまたは身体に装着されたデバイスであり得るが、例えば、フックアンドループファスナバンドのようなベルトまたはストラップによって所定の位置に保持されており、態様においては、デバイス10は埋め込み可能なデバイスであり得る（以下でより詳細に説明される）。図1Aでは、これらリードは逆極性であり、本明細書に記載された電気波形を適用するための回路を共に形成する。異なるリード、プローブ、電極または電気接点あるいはそれらの組合せを有する代替設計は、当業者には明らかであろう。本明細書で使用される「電気接点」とは、患者の皮膚など、患者の神経または組織に電流を直接印加するのに有用な構造を包含する。磁場、ひいては誘導を介した電流を生成するための構造は、電気接点とはみなされない。それにもかかわらず、態様において、誘導プローブ、すなわち、電流を生成することができる磁場を生成することができる構造物は、本明細書に記載の電気パルスを生成

30

40

50

するために使用されてもよい。

【0132】

図1Bは、神経ブロックのためのデバイス10の別の態様を模式的に示しており、図1Aのデバイスと同様に、外部電源を有する。図1Bにおいて、図1Aの参照番号と比較して同様な参照番号は、デバイス10の同様な要素を指す。しかしながら、表面電極31aおよび36aは、図1Aの神経カフ31および36に取って代わり、刺激は経皮的である。図示されていない代替的な態様では、表面電極31aおよび36aは、神経37におけるインパルスの磁気誘導刺激のための電磁石に置き換えられる。

【0133】

図1Cは、埋め込まれる神経ブロックデバイス110のさらなる態様を示し、埋め込み可能なハウジング112を含む。ハウジング112は、第1の神経カフ131に接続された第1のリード130に接続された電源／パルス発生器120と、神経137を刺激するための第2のカフ136に接続された第2のリード135とを備える、デバイスの様々なサブユニットを含む。皮膚138は、文脈のために図中に描かれている。導電性リード130および135は、神経カフ131および136を接続するための単一のリードに結合することができる。上述したように、態様（図示せず）においては、神経カフ131および136はまた、単一のカフに結合することができ、あるいは導電性リード130および135上に配置された、あるいは導電性リード130および135の両方を結合する単一のリード上に配置された導電性金属／電極により完全に無くして置換することができる。単極刺激の場合、カフ／電極の一方は、ハウジング112上に配置され得る。ハウジングは、プラスチック、金属、炭素繊維、またはセラミック材料などの埋め込み可能なデバイスで使用するための医療分野で知られている生体適合性材料、あるいは生体適合性ポリマーまたはヒドロゲルで被覆された金属またはプラスチックハウジングなどのポリマー被覆材料で構成されていてもよい。ハウジング112はまた、プロセッサ140、一時データストレージ（例えば、RAM）を含むストレージモジュール142、およびフラッシュメモリまたはソリッドステートドライブなどの非一時データストレージを含む、デバイス110の様々な接続されたサブユニットと、磁気誘導によって場合によっては再充電可能なバッテリー144とを含む。プロセッサ140はまた、例えば近接場通信によってまたはBluetooth、Wi-Fi、またはセルラーネットワークを介して、スマートフォン、タブレット、ラップトップ、パーソナルコンピュータ、スマートウォッチ、ワークステーション、サーバー、またはコンピュータネットワークなどの外部コンピュータまたはコンピュータネットワークと無線で通信するための無線通信モジュール150に接続することができる。

【0134】

図1A～1Cのデバイスは、電池で動力供給され、場合によってはこの電池は充電式である。デバイスが埋め込まれる場所では、デバイスを既知のようにワイヤレス、例えば磁気誘導充電方法によって充電することができる。図1Aおよび／または図1Bのデバイスはまた、データを送信するため、かつスマートフォン、タブレット、ラップトップ、パーソナルコンピュータ、ワークステーション、サーバー、またはコンピュータネットワーク上のコントローラアプリまたはソフトウェアなどの別個のコンピューティングデバイスから指示を受信するための、無線通信インターフェースまたはモジュールなどの通信インターフェースを含むことができる。コンピュータおよびソフトウェア工学の分野における当業者であれば理解するであろうが、本明細書に記載されているような電気刺激および神経ブロックを提供するデバイスおよびシステムを制御するために、多数の潜在的なデバイスおよびシステムの構成および実施スキームを使用することができる。

【0135】

図1Cを参照すると、例えば、図1Aおよび／または図1Bのデバイス10などのデバイスの態様に等しく適用されるが、デバイス110は電源の電気パルス出力に関する機能を実行するためのコントローラを備える。いくつかの例では、コントローラは、ベースラインプロセッサ、メモリ、および通信能力を含む中央処理エンジンである。例えば、コン

ントローラは、コンピュータ可読メモリを備え、メモリに記憶されているかまたは他のソースから受信した命令を実行するように構成された適切なプロセッサであり得る。コンピュータ可読メモリは、例えば、ディスクドライブ、ソリッドステートドライブ、光学ドライブ、テープドライブ、フラッシュメモリ（例えば、不揮発性コンピュータ記憶チップ）、カートリッジドライブ、および新しいソフトウェアをロードするための制御要素であり得る。

【0136】

いくつかの実施例では、コントローラは、本明細書では「プログラミング命令」と指すように、プログラムされた通りにデバイスが相互作用して動作するように独立または集合的に指示するプロセッサによって実行可能なプログラム、コード、一連の命令、またはそれらのいくつかの組み合わせを含む。いくつかの実施例では、コントローラは、本開示を通して記載されるように、閾値下電気パルスを開始するように電源／パルス発生器に命令を発行し、かつ神経／ニューロンのブロック、状態によっては刺激後ブロックを誘発するのに十分な方法で（例えば、閾値下刺激、興奮閾値を増加させるために刺激を繰り返し増加させること等）、電源の出力パラメータを制御するように構成される。当業者であれば、本明細書に開示されたデバイス10および110に関連するプロセッサが、本開示全体を通して一般的に記載されているように、適切な閾値下刺激を送達するようにプログラムされ得ることを理解するであろう。いずれの場合においても、コントローラは、デバイスにプログラムされた、または外部ソースからの電気パルスパラメータを受信して処理するように構成され、場合によっては電源が所望の出力を生成しているかどうかを判断するためのフィードバックとして、電源から得られたデータを出力するように構成されている。処理は、可読性を向上させるために、捕捉された信号から信号のアーティファクト、ノイズ、ベースライン波形、または他の項目を除去するためのフィルタおよび他の技術を適用することを含むことができる。

【0137】

上記に加えてさらに、デバイス10および110は、プロセッサ140によって実行されると、ニューロンの初期興奮閾値未満の強度（例えば、 -55 mV 未満）で、ニューロンの初期興奮閾値を第1の増加した興奮閾値（例えば、 $>-55\text{ mV}$ ）まで増加させるのに十分な長さの時間にわたって電源／パルス発生器120に電気刺激を印加させる命令をプログラミングすることを含む得る。これらのパラメータは上述したが、 1 Hz から 50 kHz の間で 0.01 mA から 10 mA の強度でおよび／または 1 mV から $10,000\text{ mV}$ の間で数秒から数日の持続期間にわたって、すべてのパラメータについてそれらの間のサブレンジを含むが、刺激することを含むことができる。

【0138】

前述したように、プロセッサ140は、その後、電源／パルス発生器120が、神経／ニューロンの初期興奮閾値よりも高くかつ神経／ニューロンの第1の増加した興奮閾値未満であるニューロンの興奮閾値を増加させるように構成された第1の増加した強度の電気刺激を与えるように指示することができる。この第1の増加した強度の電気刺激は、神経／ニューロンの第1の増加した興奮閾値を第2の増加した興奮閾値へ増加させるのに十分な長さの時間にわたって与えることが可能である。その後、プロセッサ140は、電源／パルス発生器120に第2の増加した強度の電気刺激を神経／ニューロンに与えるように指示することができ、ここで、第2の増加した強度の電気刺激は、神経／ニューロン興奮閾値の膜電位を、神経／ニューロンの第1の増加した興奮閾値よりも高くかつ神経／ニューロンの第2の増加した興奮閾値よりも低い値に増加させるように構成される。第2の増加した強度の電気刺激は、神経／ニューロンの第2の増加した興奮閾値を第3の増加した興奮閾値へ増加させるのに十分な長さの時間にわたって与えることが可能である。このようにプログラムされたまたは構成されたデバイス10および110を有することで、前に説明したように、超閾値の刺激を与えることで、少なくとも不快／不便となり、過度に痛みを誘発する可能性がある過去のデバイスよりも機能を改善することになる。状態において、コントローラは、一旦神経伝導またはニューロン励起のブロックが達成されると、場

合によっては電気刺激の強度を減少させるか、または電気刺激の周波数を増加させることによって、電気刺激の強度および／または周波数を変更するように、パルス発生器に指示するようにプログラムされるかまたは構成されることができる。ブロックが達成されたかどうかを判断するために、様々なセンサおよびデバイスを利用することができる。例えば、上述しかつ以下の実施例で図示したように、デバイスは、1つ以上の接点、リード、またはカフを含むことができる。態様において、接点／リード／カフのうちの1つは、ブロックされた接触／リード／カフの近位に配置することができ、ブロックはブロックの近位に印加された刺激パルスがブロックする接点／リード／カフの位置から遠位に活動電位の伝達をもたらすかどうかによって決定され得る。

【0139】

以下の例示的な実施例は、閾値下強度での長時間の高周波（kHz）の二相性刺激（HFB S）がブロック対象の神経内でイオン濃度をゆっくりと変化させることによって神経伝導をブロックすることができることを示している。

【0140】

実施例1—HFB Sにより誘発された刺激後神経ブロック

図2は、単離された坐骨神経をバイポーラフック電極（Stim. A = 0.5 Hz 単一パルス）で刺激し、三極カフ電極（Stim. B = 1~10 kHz HFB S）でブロックすることを示している。カエル坐骨神経一筋の調製物を、浴中でリンゲル液に浸漬させる。

【0141】

低強度（1~6 mA）の10 kHzのHFB Sは強い筋収縮を誘発するが、この筋収縮はHFB Sの強度がより高いレベル（8~10 mA）に増加するにつれて減少し、初期の筋痙攣になる（図3、パネルA参照）。HFB Sの終了時に測定された筋収縮力は、5~10 kHzのHFB Sで4~6 mAの間の最小強度（すなわち、ブロック閾値）で完全な神経ブロックが起こることを示している（図3、パネルB）。なお、10 kHzは、Stim. Aによって誘発された0.5 Hzでの筋痙攣をブロックするために5 kHzよりもわずかに高い刺激強度を必要とする（図3、パネルB）。図3では、HFB Sの終了時に測定された力を、各実験試行中の最大応答に正規化した。Stim. BがStim. Aによって誘発された筋痙攣を完全にブロックした後、Stim. Bの遠部位にあるStim. Cは依然として筋痙攣を誘発しており（図4）、神経筋接合部のブロックの可能性を除外しつつ、神経ブロックがStim. B電極で局所的に起こることを示している。10秒の第2のHFB Sの終了後に、神経伝導が速やかに回復し、0.5 HzのStim. Aによって誘発された筋肉の痙攣が数秒以内に再発し（図3、パネルA）、すなわち刺激後のブロックが観察されなかった。

【0142】

しかし、HFB Sが10秒以上持続した場合には、刺激後ブロックが観察された（図5）。HFB Sを終了した後、神経伝導の回復は、2つの異なる期間で構成された。第1の期間では、完全なブロックが維持され、0.5 HzのStim. Aによって筋肉の痙攣が誘発されなかった。この期間は絶対回復期と称される（図5）。第2の期間では、0.5 HzのStim. Aによって誘発された筋痙攣が部分的に回復していた（図5）。全回復期間は、筋痙攣の応答が刺激前のレベルの約95%に回復するのに必要な刺激後の持続時間として定義される（図5）。16匹中13匹の動物で突然回復が起こったことは注目に値する（図5参照）。刺激後ブロックの持続時間は、刺激の持続時間および強度に比例する（図6）。

【0143】

実施例2—モデル解析で明らかになった急性HFB Sブロックの基礎となるメカニズム

図7は、40 mmの長さの有髄軸索が、節間長 $\Delta x = 100 d$ （ここで、 d は軸索径）でモデル化されていることを示している。各ノード（結節長 $L = 2.5 \mu m$ ）は、膜静電容量（ C_m ）と可変膜抵抗（ R_m ）によってモデル化される。軸索までの1 mmの距離に2つの単極点電極（無限遠に不関電極を持つ）が配置される。1つの単極点電極はHFB

10

20

30

40

50

Sが送達される場所である、軸索に沿った25 mmの位置にあるブロック電極である。他方の単極点電極は5 mmの位置にある試験電極であり、单相の単一パルス（0.5 mA～2 mAの強度範囲でパルス幅0.1 ms）を送出して活動電位を誘発し、この活動電位がブロック電極の部位を伝搬し得るかどうかを試験するものである。試験電極は常にカソード（負のパルス）であり、ブロック電極は常にカソード相を第一とする二相性パルスを送出する。

【0144】

軸索が無限の均質媒体（抵抗率 $\rho_e = 300 \Omega \text{ cm}$ ）にあると仮定する。均質媒体中に軸索が存在することによって誘発される小さな影響を無視した後、軸索に沿ったn番目のノードでの細胞外電位 $V_{e,n}$ は次のように計算できる。

10

【数1】

$$V_{e,n}(t) = \frac{\rho_e}{4\pi} \left[\frac{I_{block}(t)}{\sqrt{(n\Delta x - x_0)^2 + z_0^2}} + \frac{I_{test}(t)}{\sqrt{(n\Delta x - x_1)^2 + z_1^2}} \right]$$

ここで、 $I_{block}(t)$ はブロック電極（位置 $x_0 = 25 \text{ mm}$ 、 $z_0 = 1 \text{ mm}$ ）に送達されたHFB S電流であり、 $I_{test}(t)$ はテスト電極（位置 $x_1 = 5 \text{ mm}$ 、 $z_1 = 1 \text{ mm}$ ）に供給された単一のテストパルスである。n番目のノードにおける膜電位 V_n の変化は、次のように示される。

20

【数2】

$$\frac{dV_n}{dt} = \left[\frac{d\Delta x}{4\rho_i L} \left(\frac{V_{n-1} - 2V_n + V_{n+1}}{\Delta x^2} + \frac{V_{e,n-1} - 2V_{e,n} + V_{e,n+1}}{\Delta x^2} \right) - I_{i,n} \right] / C_m$$

ここで、 $V_n = V_{a,n} - V_{e,n} - V_{rest}$ において、 $V_{a,n}$ はn番目のノードにおける細胞内電位であり、 $V_{e,n}$ はn番目のノードにおける細胞外電位であり、 V_{rest} は安静時膜電位であり、 ρ_i は軸索原形質の抵抗率（ $100 \Omega \text{ cm}$ ）であり、 C_m は膜の容量（ $2 \mu \text{ F} / \text{cm}^2$ ）であり、 $I_{i,n}$ はフランケンハウザーハクスリー方程式によって示されるn番目のノードにおけるイオン電流である。イオン電流 $I_{i,n}$ を示すパラメータは、先行研究に見られる。モデルは、0.001 msの時間ステップと初期条件 $V_n = 0$ でルンゲクッタ（Runge-Kutta）法により解いた。モデル化された軸索の2つの端部には密閉境界条件（縦方向電流なし）が用いられた。この軸索モデルの温度パラメータを設定することで、シミュレーションを15℃～37℃の温度で行うことができる。

30

【0145】

図8は、図7に示すように有髄軸索モデルによってシミュレートされた、典型的な神経発火パターンおよびHFB Sによって誘発された伝導ブロックを示す。低強度（2.6 mA）では、HFB Sは活動電位の反復的な発火を引き起こしたが（図8、パネルA）、より高い強度（5 mA、図8、パネルB）では、初期の活動電位のみが誘発された。図8、パネルBにおいてHFB Sが開始した3 msで試験パルスを試験電極によって印加したが、図8、パネルAにおいては印加しなかった。テストパルスはブロック電極に向かって伝播する活動電位を発生させ、HFB S（8 kHz）はブロック電極での活動電位の伝播を順調にブロックした（図8、パネルB）。これらのシミュレーション結果は、図3に示されたカエルの坐骨神経一筋の調製物から得られた結果と非常によく一致している。

40

【0146】

モデルシミュレーションはまた、ブロック閾値がHFB S周波数および軸索径に依存することを示している（図9）。小さな軸索は大きな軸索よりも高い強度でブロックする必要があるが、一方周波数が高いほど同じ直径の軸索をブロックするにはより高い強度も必

50

要となる。周波数依存性は、カエルの坐骨神経一筋の調製物において観察され（図3B）、ここでは、神経伝導を完全にブロックするためには、10kHzが5kHzよりも高い刺激強度を必要とする。直径依存性はまた、より高い刺激強度が小径の軸索をブロックするために必要であることを示す動物の先行研究でも報告されていた。より重要なことには、このモデル解析では、20℃で4kHzの最小ブロック周波数が明らかになり（図9）、これは約4–5kHzの最小ブロック周波数を示した動物の先行研究と非常によく一致している。

【0147】

この軸索モデルは、最小ブロック周波数が温度とともに変化することをさらに明らかにした（図10）。20–27℃の温度では、最小ブロック周波数は約4–5kHzである。それより低い温度（15℃）では、最小ブロック周波数は、3kHzに減少し、一方、体温（37℃）では6kHzに増加し得た。単離されたカエルの坐骨神経を用いた先行研究では、室温で3kHz–5kHzの間の最低周波数で一貫したブロックを達成することができたことが報告された。残念なことに、その研究では特定の室温が定義されていなかった。室温が15℃–27℃の間で変化し得ると仮定すると、単離されたカエルの坐骨神経で得られた3–5kHzの最小ブロック周波数は、図10に示すこれらのシミュレーション結果と非常によく一致する。加えて、猫を用いた先行研究では、体温（37℃）においてHFBsが陰部神経をブロックする最小ブロック周波数が約6kHzであることが示されており、これはまた猫の陰部神経が哺乳類の有髄軸索であるのに対し、カエルの坐骨神経が両生類の有髄軸索で構成されているとしても、シミュレーション結果と非常によく一致する。

【0148】

HFBsブロックの可能なメカニズムを理解するために、神経伝導ブロックが起こる際のブロック電極付近の膜電位、イオン電流およびイオンチャネルの活性化／不活性化の変化を調べた。図11に、図7の軸索モデルを用いたシミュレーション結果を示す。ブロック電極から0–5mmの距離にある6つのノードを連続して調べた（0.0mmのノードはブロック電極の下にある）。図11、パネルa–cでは、活動電位、ナトリウム電流、およびカリウム電流の全てはそれらの振幅が徐々に減衰しているにもかかわらず、ブロック電極に向かって伝播していることが示されている。この伝播は、ブロック電極の下ノード（0.0mm）で完全に消失し、ここで、軸索膜は大きなナトリウムおよびカリウム電流で交互に脱分極および過分極される。膜電位とイオン電流の挙動は、図11、パネルd–fに示すように、ナトリウムおよびカリウムのチャネルの活性化／不活性化によってさらに説明することができる。活動電位がブロック電極に向かって伝播すると、ナトリウムチャネルの活性化（m）も各ノードで変化し、ブロック電極下のノードで振動的になる（図11、パネルd）。一方、ブロック電極までの距離が1.0mmおよび2.0mmのノードでは、ナトリウムチャネルの不活性化（h）が高いレベル（低い値）に保たれている（図11、パネルe）。ブロック電極下では、ナトリウムチャネルの不活性化（h）が振動的になる。ナトリウムチャネルの活性化（m）と不活性化（h）の組み合わせ（図11、パネルdおよびe）は、ブロック電極に近いノードでナトリウム電流の振幅が徐々に減衰し、最終的にはブロック電極下でノード（0.0mm）でパルス状の内向き電流になることを判定している（図11、パネルb）。したがって、軸索モデルは、伝導ブロックが起こるときにナトリウムチャネルが完全にブロックされることを示している。しかし、このモデルは、活動電位によって誘導されたカリウム活性化（n）の変化がブロック電極に近いノードではカリウムチャネルが常に活性化されるため、徐々に消失することを示している（図11、パネルf）。カリウムチャネル活性化のレベルは、ブロック電極下のノード（0.0mm）で最大となり、結果的に大きなパルス状の外向きのカリウム電流となる（図11、パネルc）。この大きな外向きのカリウム電流は、大きな内向きのナトリウム電流に対向して、ブロック電極下のノード（0.0mm）が非励起となり、活動電位伝播のブロックにつながる。

【0149】

図12は、どのようにしてブロック電極下のノード(0.0mm)がHFB Sによって非励起状態に駆動されるかを示している。またHFB Sの波形は、タイミングを示すために背景にもプロットされる。図12、パネルbに示すように、初期活動電位の後、カリウムチャンネルが活性化され(nが約0.4)、結果的にパルス状の外向きのカリウム電流が生じる(図12、パネルa)。一方、ナトリウムチャンネルの活性化(m)と不活性化(h)の両方は振動的になり、結果的にパルス状の内向きのナトリウム電流が生じる(図12、パネルa)。しかし、脱分極相(カソード/負のパルス、図12、パネルa参照)の際中には、カリウムチャンネルが既に開いているため、カリウム電流はナトリウム電流と同じくらい速く増加し、これによりナトリウム電流に対するカリウム電流の発生の遅延がなくなり、それによりノードが非励起となる。カリウム電流とナトリウム電流の間の遅延は、活動電位の生成に重要であり、刺激の開始時の第1のパルスで見ることができる(図12、パネルa)。これはまた、HFB Sが膜を交互に脱分極および過分極しているにもかかわらず(図12、パネルa)、初期の活動電位後に活動電位を生成することができない理由を説明する(図8、パネルB参照)。したがって、軸索モデルによれば、HFB Sによって誘発される伝導ブロックが、ブロック電極下のカリウムチャンネルの一定の活性化によるものであることが明らかになる。

10

【0150】

温度と最小ブロック周波数との関係(図10参照)は、HFB Sが神経ブロックを引き起こす一定の脱分極を誘発するという仮説によっては説明できない。しかしながら、それはイオンチャンネルの動態によって説明することができる。図13は、4kHzの刺激周波数でカリウムチャンネルの活性化(n)が温度とともにどのように変化するかを示している。温度が37℃から15℃に変化すると、カリウムチャンネルの動態は遅くなる。したがって、カリウムチャンネルの活性化(n)は、振動からより高いレベル(約0.6)の一定の活性化に変化する。15℃や20℃の温度では、カリウムチャンネルの活性化(n)が一定になるため、神経伝導のブロックが観察され得る。これは、低周波数(<4kHz)が低温(例えば、<20℃)でのみ神経伝導をブロックすることができる理由を説明している(図10)。

20

【0151】

加えて、n番目のノードにおけるイオン電流 $I_{i,n}$ (図7参照)はフランケンハウザー-ハクスリーモデルの代わりにChiu-Ritchie-Rogart-Stagg-Sweeney(CRRSS)モデルで示すと、37℃における最小ブロック周波数は15kHzまで増加する。これは、CRRSSモデルが膜動態内のカリウム電流を欠いたウサギの有髄神経に由来するためである。モデル内にカリウムチャンネルがない場合、15kHz超の周波数が必要となるが、これは速いナトリウムチャンネル動態と、神経伝導ブロックを誘発するためにナトリウムチャンネルを不活性化させるために高い周波数が必要であるということに整合する。CRRSSモデルの結果はさらに、最小ブロック周波数を4~5kHzであると決定するのはカリウムチャンネルの動態であると示している。

30

【0152】

これらのシミュレーション研究は、刺激開始後の数秒以内にHFB Sによって生じ得る急性神経ブロックの基礎となるメカニズムを明らかにしただけでなく(図4、11および12参照)、動物研究で観察された刺激後の神経ブロックの基礎となるメカニズムにも重要な示唆を有している(図5および6)。HFB Sは各二相性刺激パルスの間に外向きのカリウム電流と内向きのナトリウム電流を発生させるので(図12)、長時間わたるHFB Sは、細胞内および細胞外イオン濃度を変化させる累積的な効果を確実に生じる。したがって、長時間のHFB Sの間のある時点では、細胞内および細胞外イオン濃度への累積的な効果は、軸索伝導ブロックを引き起こすのに十分な大きさになる。この軸索伝導ブロックは、イオンポンプが長時間のHFB Sによって変化したイオン濃度をゆっくりと回復させる時間を必要とするため、長時間のHFB Sを終了した後も維持され、刺激後ブロックを引き起こす(図5および6参照)。より重要なことに、閾値下HFB Sがパルス状のナトリウムおよびカリウム電流を生成することもできるため(図12)、HFB Sは刺激

40

50

後ブロックを引き起こすような超閾値強度を有することを必要とはしないが、軸索伝導ブロックを生じるのに十分なイオン濃度の変化を蓄積するためには超閾値HFBSよりも長い時間を必要とするだろう。本明細書に提示された結果は、急性および刺激後のブロックの基礎となるメカニズムが異なることを明らかにしている。

【0153】

実施例3 ー 閾値下高周波二相性刺激(kHz)による陰部神経ブロック

本実施例の目的は、高周波(10kHz)二相性刺激(HFBS)の興奮閾値が猫の陰部神経において時間とともに増加し得ることを示すことであった。

【0154】

実験準備

1匹の猫を手術中にイソフルラン(2-5%酸素)で麻酔し、データ収集中に α -クロラロース麻酔(初期65mg/kg、静脈内に必要に応じて補充)に切り替えた。右橈側皮静脈をカテーテルで留置し、体液または麻酔薬を投与した。気道は気管切開によって開存性を保った。血圧をモニターするために右頸動脈にカテーテルを挿入した。パルスオキシメーター(9847V;NONIN Medical, Plymouth, MN)を舌に装着し、心拍数と血中酸素をモニターした。

【0155】

腹部切開を介して、カテーテルを遠位尿道に挿入し、生理食塩水でゆっくりと(1ml/分)尿道を灌流し、陰部神経刺激によって誘発された外尿道括約筋(EUS)の収縮によって引き起こされる尿道内圧の上昇を記録した(図14)。尿管を結紮し、切断し、および外部に排水した。左陰部神経は、HFBS(図14のStim. B)を送達するために三極カフ電極(NEC113、Micro Probes Inc、米国メリーランド州ゲーサーズバーグ(Gaithersburg))を埋め込まれるために尾の横側の坐骨切欠部における3~4cmの切開を介して露出させた。2つのフック電極を三極カフ電極の中央(Stim. C)と遠位(Stim. D)に配置した。右陰部神経も露出させ、同じ3セットの電極を埋め込んだ。EUSの反射神経の活性化を防ぐために、陰部神経を中央部で横に切断した(図14)。刺激装置(Grass S88、Grass Technologies、米国ロードアイランド州)によって生成された刺激パルス(20Hz、0.2ms)を、刺激アイソレータ(SIU5、Grass Technologies、米国ロードアイランド州)を介してフック電極(Stim. CまたはStim. D)に送達し、 $>30\text{ cmH}_2\text{O}$ の尿道内圧を誘発させた。LabViewプログラム(National Instrument、米国テキサス州)を実行しているコンピュータによって生成されたHFBS(パルス間隔のない6または10kHzの方形波、図14参照)を、刺激アイソレータ(A395、World Precision Instruments、米国フロリダ州)を介して三極カフ電極に送達し、陰部神経伝導をブロックし、かつStim. Cによって誘発されたEUS収縮を抑制した(図14)。

【0156】

結果

図15は、Stim. Bで10kHzのHFBSを印加する前にStim. CとStim. Dが同じEUS収縮を誘発したことを示している。その後、Stim. Bを0.15mAの閾値下強度で開始し5時間超にわたって印加した。0.15mAの閾値下強度を、第1の数分間の刺激の間に0.16~0.2mAに徐々に増加させたとき、それは不規則な弱いEUSの痙攣を誘発したが、20分間の刺激の間にHFBSが徐々に興奮閾値を増加させると消失した。その後、HFBSの強度を1.7mAまで150分間さらにゆっくりと増加させてもEUS収縮を誘発しなかったが、Stim. Cで誘発された(Stim. Dでは誘発されなかった)EUS収縮を大幅にブロックし、Stim. Bの部位で局所的に陰部神経の伝導ブロックを示した。HFBSを1.7mAで5時間維持すると、細胞内/細胞外イオン濃度がさらに変化し、その結果、陰部神経がさらにブロックされ、それによりStim. Cによって誘発されたEUS収縮がさらに低減するが、Stim. Dによって誘発されたEUS収縮が依然として強かった(神経がブロックされたことを示し、

誘発された収縮の顕著な変化に寄与したのは単に筋肉疲労ではなかったことを示している）。H F B S の終了後、陰部神経ブロックは数時間維持された。

【0157】

図15の結果から明らかなように、閾値下H F B Sは、時間とともに神経の興奮閾値を徐々に増加させることができ、H F B Sの強度は常に増加される興奮閾値より低く維持されながら徐々に増加させることができることが示される。最終的には、H F B S強度は、陰部神経伝導をブロックするのに十分な高さまで増加することができ、このブロックはH F B Sの終了後、すなわちH F B S後のブロックで多くの時間にわたって持続される。

【0158】

考察

猫を対象としたこの研究では、筋肉を疲労させるのではなく、H F B S後のブロックが陰部神経上で局所的に起こり得ることが確認された（図15）。

【0159】

我々のこれまでのコンピュータシミュレーションによる研究では、無髄モデル（ホジキン－ハクスリーモデル）と有髄モデル（フランケンハウザー－ハクスリーモデル）の軸索モデルを用いており、H F B Sの各パルスが内向きのナトリウム電流と外向きのカリウム電流を誘発し、細胞内のナトリウムイオンと細胞外のカリウムのイオン濃度を確実に増加させることを示している。この研究で使用したH F B Sは、方形パルス間の間隔を空けずに連続した波形を有しており（図14）、ナトリウム－カリウムポンプがイオン濃度を回復させる時間がない。したがって、H F B Sは、長期間継続すると、細胞内ナトリウム濃度と細胞外カリウム濃度を軸索伝導のブロックに十分な高いレベルまで蓄積的に上昇させる。

このブロックは、H F B Sの終了後も、ナトリウム－カリウムポンプが正常なイオン濃度に回復するまで維持される。したがって、H F B S後のブロックの回復期間は以下の点に依存する：1．ナトリウム－カリウムポンプの速度および／または2．イオン濃度の総増加量。

【0160】

また、図15に示すように、10kHzのH F B Sによって誘発される初期神経発火は、H F B Sが継続するにつれて防止することができる。H F B Sはイオン濃度を徐々に変化させるため、興奮閾値は時間とともに増加する。したがって、閾値下H F B Sの強度は、刺激の数分後または数時間後に新たな閾値下レベルまで増加させることができる。同様に、新たな閾値下は刺激時間とともにさらに増加され、H F B Sの強度は神経を興奮させることなく常に閾値下レベルに維持されながら、繰り返し増加させることができる。最終的には、H F B Sは、神経伝導ブロックを引き起こすイオン濃度の大きな変化を生じるのに十分に高い強度に達し得る。

【0161】

本研究では、猫の陰部神経を用いて、H F B S後のブロックが長時間のH F B Sによって生じる細胞内／細胞外イオン濃度の変化によるものであるという仮説を支持する科学的証拠を提供している。H F B Sブロックのメカニズムを理解することは、神経伝導をブロックする新しい方法を開発することや、慢性疾患を治療するためのH F B Sの現在の臨床応用を改善するために重要である。

【0162】

以上、本発明について、特定の例示的な実施形態、分散性組成物およびその使用を参照して説明したが、本発明の趣旨及び範囲から逸脱することなく、例示的な実施形態のいずれかの様々な置換、修正、または組合せを行えることが当業者によって認識されるであろう。したがって、本発明は、例示的な実施形態の記述によって限定されるものではない。

10

20

30

40

【図 1 A】

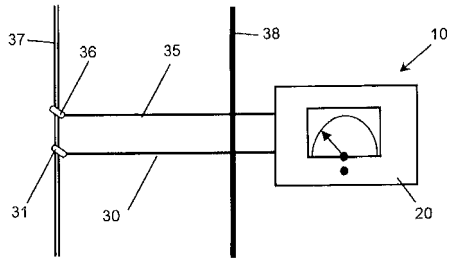


図 1A

【図 1 B】

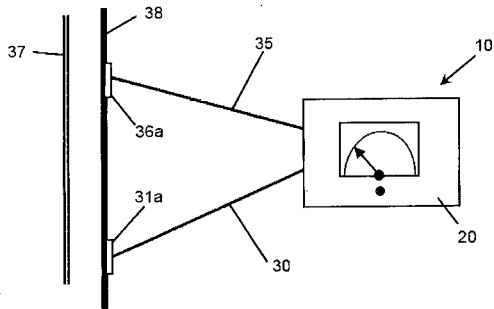


図 1B

【図 1 C】

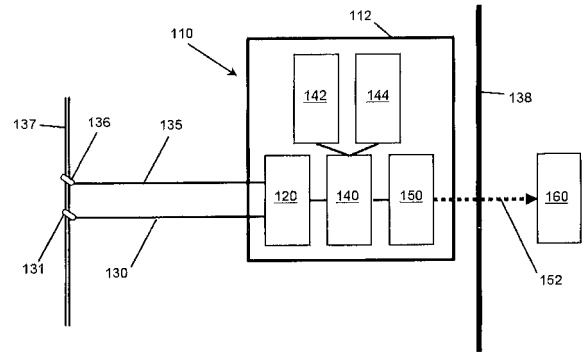
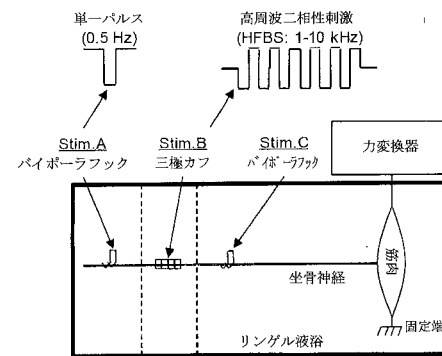
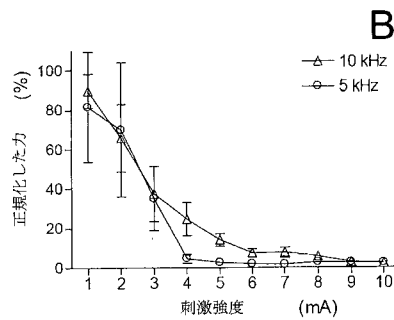
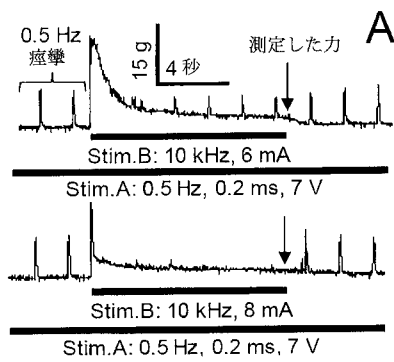


図 1C

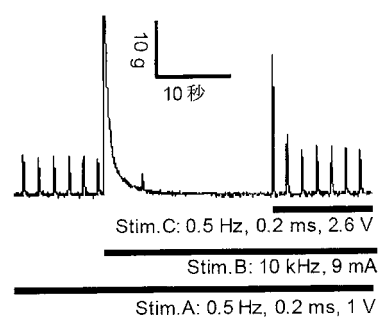
【図 2】



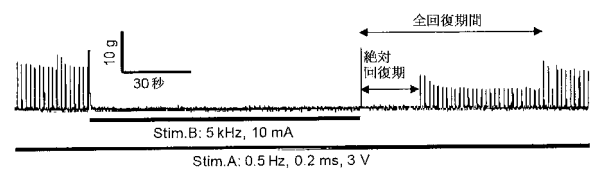
【図 3】



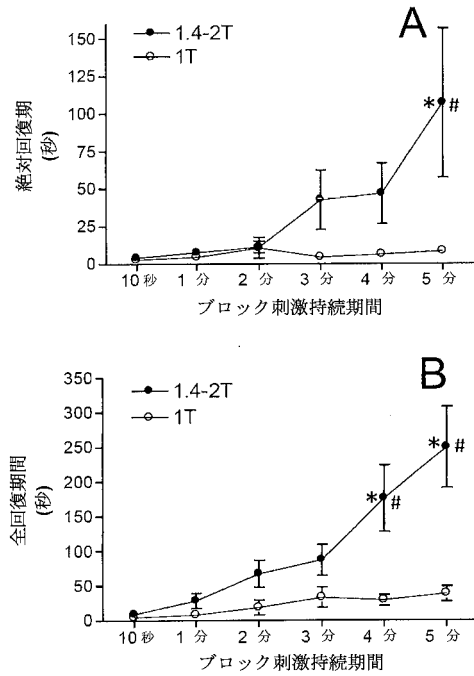
【図 4】



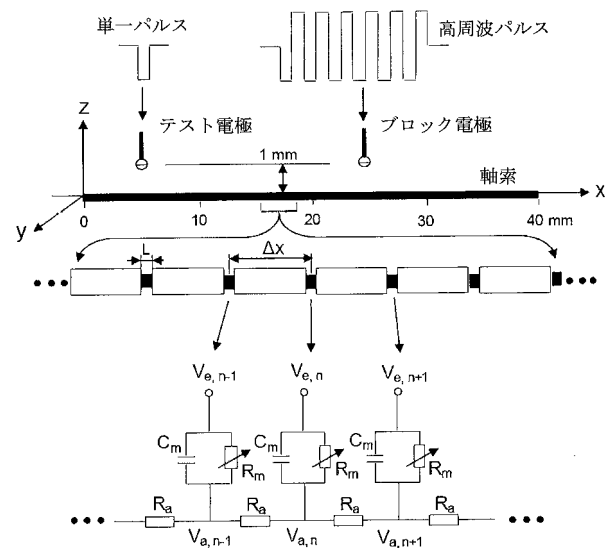
【図 5】



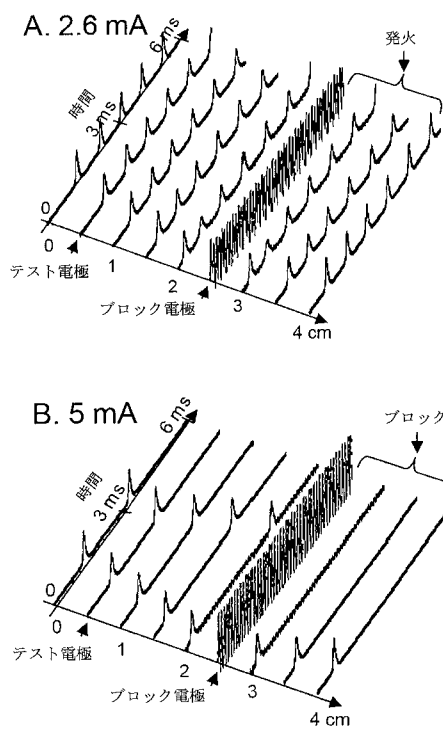
【図 6】



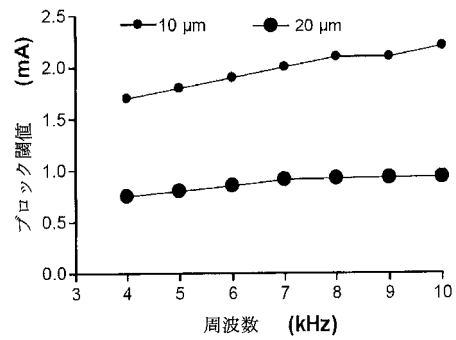
【図 7】



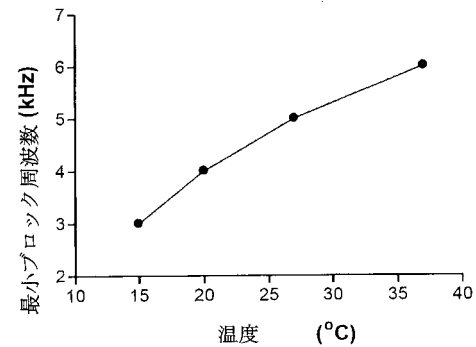
【図 8】



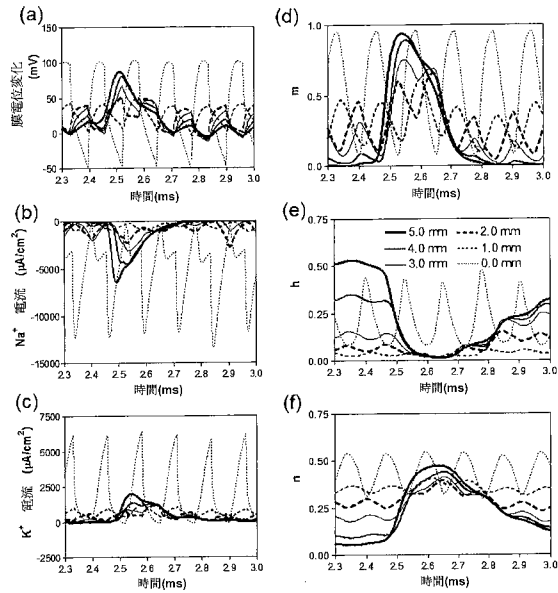
【図 9】



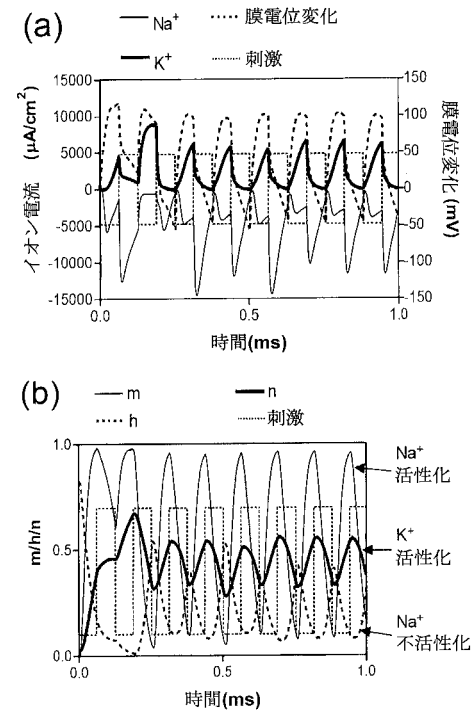
【図 10】



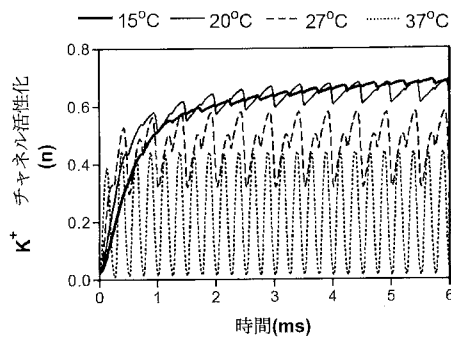
【図 1 1】



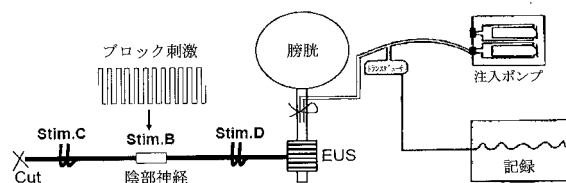
【図 1 2】



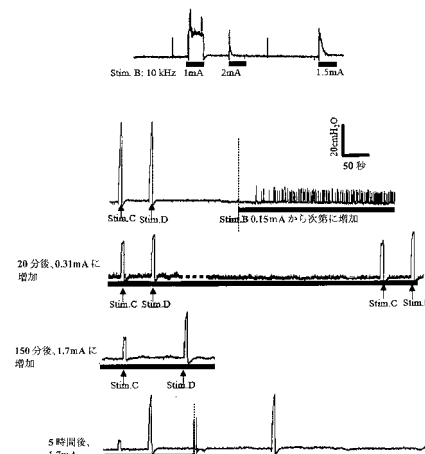
【図 1 3】



【図 1 4】



【図 1 5】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2019/027471

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61N 1/36; A61N 1/00; A61N 1/05; A61N 1/18; A61N 1/372 (2019.01) CPC - A61N 1/36014; A61N 1/0456; A61N 1/05; A61N 1/36021; A61N 1/3615 (2019.05)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC - 600/14; 607/2; 607/46; 607/72; 607/115; 607/118 (keyword delimited)		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2004/0127953 A1 (KILGORE et al) 01 July 2004 (01.07.2004) entire document	1-7, 9, 10, 12, 18, 20-24, 28-32, 36-42
Y		8, 11, 13-17, 19, 25-27, 33-35, 43, 44
Y	US 2010/0036454 A1 (BENNETT et al) 11 February 2010 (11.02.2010) entire document	8
Y	US 2008/0065158 A1 (BEN-EZRA et al) 13 March 2008 (13.03.2008) entire document	11
Y	US 2018/0085580 A1 (ELIRA, INC.) 29 March 2018 (29.03.2018) entire document	13-17, 25, 26, 33, 34, 43, 44
Y	US 2013/0035740 A1 (SHARMA et al) 07 February 2013 (07.02.2013) entire document	19, 27, 35
A	US 2006/0190053 A1 (DOBAK) 24 August 2006 (24.08.2006) entire document	1-44
A	US 2015/0265836 A1 (ELECTROCORE, LLC) 24 September 2015 (24.09.2015) entire document	1-44
A	US 2013/0158627 A1 (NEUROMETRIX, INC. et al) 20 June 2013 (20.06.2013) entire document	1-44
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 17 June 2019		Date of mailing of the international search report 02 JUL 2019
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Blaine R. Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2019/027471

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 45, 46
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. B L U E T O O T H
2. Z I G B E E
3. E n O c e a n
4. T r a n s f e r J e t

(74)代理人 100207907

弁理士 赤羽 桃子

(74)代理人 100217294

弁理士 内山 尚和

(72)発明者 チャンフェン、タイ

アメリカ合衆国ペンシルバニア州、ウェックスフォード、マッターホーン、ドライブ、2 4 7 0

Fターム(参考) 4C053 BB01 JJ02 JJ05 JJ06 JJ21