

(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2018-523542

(P2018-523542A)

(43) 公表日 平成30年8月23日(2018.8.23)

(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 48 頁)

(21) 出願番号 特願2018-509502 (P2018-509502)
 (86) (22) 出願日 平成28年8月18日 (2016.8.18)
 (85) 翻訳文提出日 平成30年4月12日 (2018.4.12)
 (86) 國際出願番号 PCT/IB2016/054957
 (87) 國際公開番号 WO2017/033101
 (87) 國際公開日 平成29年3月2日 (2017.3.2)
 (31) 優先権主張番号 62/208,057
 (32) 優先日 平成27年8月21日 (2015.8.21)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 517155196
 ガルバニ バイオエレクトロニクス リミテッド
 イギリス国 ティーダブリュ8 9ジーエス ミドルセックス, プレントフォード,
 グレイト ウエスト ロード 980
 (74) 代理人 110002572
 特許業務法人平木国際特許事務所
 (72) 発明者 カー,マイケル ジョン
 アメリカ合衆国 19406-0939
 ペンシルバニア州, キング オブ ブルシア, スウェードランド ロード 709

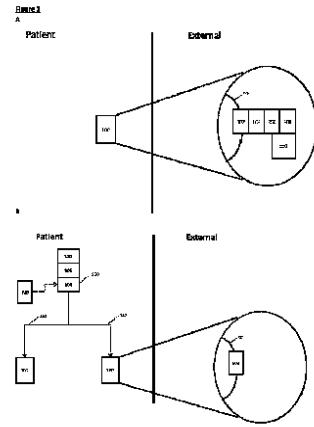
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】神経調節デバイス

(57) 【要約】

本発明は、除神經、アブレーション、又は神經活性のプロックに基づく技術とは対照的に、神經活性を刺激することによって、気管支収縮を防止又は改善することができる、デバイス及び方法を提供する。本発明による方法及びデバイスは、応答的に又は要求に応じて作用してもよく、神經構造及び機能を保存することができ、最小限の副作用と関連付けられる。特に、本発明は、迷走神經の神經活性を刺激するために、信号が迷走神經に、例えば頸部迷走神經又は肺枝の迷走神經に送達される、デバイス及び方法を提供する。

【選択図】図2



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

患者の迷走神経における神経活性を刺激する装置であって、
前記患者の前記迷走神経に信号を印加するようにそれぞれ構成された一つ以上のトランスデューサと、

前記一つ以上のトランスデューサに連結され、前記一つ以上のトランスデューサそれぞれによって印加される前記信号を制御して、前記信号が前記神経の神経活性を刺激して前記患者の生理学的応答を生じさせるようにする、コントローラとを備える、装置。

【請求項 2】

前記信号が、前記神経の求心性線維における神経活性を選択的に刺激する、請求項 1 に記載の装置。 10

【請求項 3】

前記信号が、前記神経の求心性A線維における神経活性を選択的に刺激する、請求項 1 又は 2 に記載の装置。

【請求項 4】

前記一つ以上のトランスデューサそれぞれによって印加される前記信号が、電気信号、光信号、超音波信号、及び熱信号から、独立して選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 5】

前記信号が電気信号であり、前記信号を印加するように構成された前記一つ以上のトランスデューサが電極である、請求項 4 に記載の装置。 20

【請求項 6】

前記信号が、1Hz ~ 1kHz、場合により1 ~ 500Hz、場合により1 ~ 200Hz、場合により50 ~ 1 50Hz、場合により100Hzの範囲の周波数を有する直流(DC)波形を含む、請求項 5 に記載の装置。

【請求項 7】

前記信号が、0.005 ~ 0.1ms、場合により0.01 ~ 0.05、場合により0.01 ~ 0.04ms、場合により0.01 ~ 0.03ms、場合により0.01 ~ 0.02ms、場合により0.01ms、0.02ms、又は0.04msのパルス持続時間有する一つ以上のDC波形を含む電気信号である、請求項 5 又は 6 に記載の装置。 30

【請求項 8】

前記信号が、1 ~ 8000 μ A、場合により1 ~ 6000 μ A、場合により1 ~ 4000 μ A、場合により10 ~ 4000 μ A、場合により10 ~ 3000 μ A、場合により10 ~ 2000 μ A、場合により20 ~ 1000 μ A、場合により20 ~ 500 μ A、場合により50 ~ 250 μ Aの電流を有する、請求項 5 ~ 7 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 9】

前記生理学的応答が、気管支収縮の治療、副交感神経系の緊張の低減、交感神経系の緊張の増加、気道平滑筋の緊張の減少、血中酸素飽和度の増加、血中二酸化炭素濃度の減少、一回中間呼気流量の増加、呼吸数の減少、合計肺容量の増加、強制呼気量の増加、呼気時間の増加、及び健康な個人が示すものを信号の印加前よりも密に模倣した迷走神経の活動電位又は活動電位パターンのうち一つ以上である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の装置。 40

【請求項 10】

前記患者の一つ以上の生理学的パラメータを検出する、前記コントローラに連結された検出要素をさらに備える、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 11】

前記生理学的パラメータが予め定義された閾値を満たすか又は上回ったとき、前記検出器によって、前記一つ以上のトランスデューサがそれぞれ前記信号を印加する、請求項 1 0 に記載の装置。

【請求項 12】

50

前記検出される生理学的パラメータの一つ以上が、副交感神経系の緊張、交感神経系の緊張、ASMの緊張、胸膜内圧力、血中酸素飽和度、血中二酸化炭素濃度、中間呼気流量、呼気時間、呼吸数、合計肺容量、及び強制呼気量から選択される、請求項10又は11に記載の装置。

【請求項13】

前記一つ以上の検出される生理学的パラメータが、前記患者の神経の活動電位又は活動電位パターンを含み、前記活動電位又は活動電位パターンが気管支収縮と関連付けられる、請求項10～12のいずれか一項に記載の装置。

【請求項14】

前記活動電位が、前記患者の迷走神経におけるものであり、場合により、前記患者の頸部迷走神経又は前記患者の迷走神経の肺枝におけるものである、請求項13に記載の装置。

10

【請求項15】

前記信号が印加される前記迷走神経が、頸部迷走神経又は迷走神経の肺枝である、請求項1～14のいずれか一項に記載の装置。

【請求項16】

前記一つ以上のトランスデューサが前記信号を印加する結果としての神経活性における前記刺激が、実質的に継続性である、請求項1～15のいずれか一項に記載の装置。

20

【請求項17】

神経活性における前記刺激が一時的である、請求項1～15のいずれか一項に記載の装置。

【請求項18】

神経活性の調節が矯正的である、請求項1～15のいずれか一項に記載の装置。

【請求項19】

前記患者に少なくとも部分的に埋め込むのに適しており、場合により前記患者に完全に埋め込むのに適している、請求項1～18のいずれか一項に記載の装置。

30

【請求項20】

患者の気管支収縮を治療する方法であって、

i. 請求項1～19のいずれか一項に記載の装置を前記患者に埋め込むステップと、

ii. 前記装置の少なくとも一つのトランスデューサを、前記患者の迷走神経と信号伝達可能に接触させて位置決めするステップと、

iii. 前記装置を活性化させるステップとを含む、方法。

【請求項21】

ステップ(ii)が、第1のトランスデューサを前記患者の左側迷走神経と信号伝達可能に接触させて位置決めすることと、第2のトランスデューサを前記患者の右側迷走神経と信号伝達可能に接触させて位置決めすることとをさらに含み、第1の信号が前記第1のトランスデューサによって前記患者の左側迷走神経に印加され、第2の信号が前記第2のトランスデューサによって前記患者の右側迷走神経に印加される、請求項20に記載の方法。

【請求項22】

前記第1及び第2のトランスデューサが、請求項1～19のいずれか一項に記載の同じ装置の一部である、請求項21に記載の方法。

40

【請求項23】

前記第1の信号及び前記第2の信号が独立して選択される、請求項21又は22に記載の方法。

【請求項24】

前記第1の信号及び前記第2の信号が同じ信号である、請求項21又は22に記載の方法。

50

【請求項25】

前記迷走神経がそれぞれ、頸部迷走神経又は迷走神経の肺枝である、請求項20～24のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 6】

気管支収縮を治療する前記方法がCOPD又は喘息を治療する方法である、請求項20～25のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 7】

患者の迷走神経に信号を印加して、前記患者の前記神経の神経活性を刺激するステップを含む、患者の気管支収縮を治療する方法。

【請求項 2 8】

前記信号が、前記信号が印加される前記神経の求心性線維における神経活性を選択的に刺激する、請求項27に記載の方法。

【請求項 2 9】

前記信号が、前記信号が印加される前記神経の求心性A線維における神経活性を選択的に刺激する、請求項27又は28に記載の方法。

【請求項 3 0】

前記信号が頸部迷走神経又は迷走神経の肺枝に印加される、請求項27～29のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 1】

前記信号が、前記信号を印加するように構成された一つ以上のトランスデューサを備える神経調節デバイスによって印加される、請求項27～30のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 2】

前記神経調節デバイスが、前記患者に少なくとも部分的に埋め込まれ、場合により前記患者に完全に埋め込まれる、請求項31に記載の方法。

【請求項 3 3】

症状の治療が測定可能な生理学的パラメータの改善によって示され、前記測定可能な生理学的パラメータが、副交感神経系の緊張、交感神経系の緊張、ASMの緊張、血中酸素飽和度、血中二酸化炭素濃度、一回中間呼気流量、呼気時間、呼吸数、合計肺容量、強制呼気量、前記信号が印加される前記神経における神経活性プロファイルのうち少なくとも一つである、請求項27～32のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 4】

神経活性の調節が実質的に継続性である、請求項27～33のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 5】

神経活性の調節が一時的である、請求項27～33のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 6】

神経活性の調節が矯正的である、請求項27～33のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 7】

印加される前記信号が、電気信号、光信号、又は超音波信号である、請求項27～36のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 8】

前記信号が電気信号であり、前記信号が神経調節デバイスによって印加される場合、前記信号を印加するように構成された前記一つ以上のトランスデューサが電極である、請求項37に記載の方法。

【請求項 3 9】

前記電気信号が、1Hz～1kHz、場合により1～500Hz、場合により1～500Hz、場合により1～200Hz、場合により50～150Hz、場合により100Hzの範囲の周波数を有する直接(DC)波形を含む、請求項38に記載の方法。

【請求項 4 0】

前記信号が、0.005～0.1ms、場合により0.01～0.05、場合により0.01～0.04ms、場合により0.01～0.03ms、場合により0.01～0.02ms、場合により0.01もしくは0.02ms、又は0.04msのパルス持続時間を有する一つ以上のDC波形を含む、請求項38～39のいずれか一項

10

20

30

40

50

に記載の方法。

【請求項 4 1】

前記信号が、1～8000 μA、場合により1～6000 μA、場合により1～4000 μA、場合により10～4000 μA、場合により10～3000 μA、場合により10～2000 μA、場合により20～1000 μA、場合により20～500 μA、場合により50～250 μAの電流を有する、請求項 3 8～4 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 2】

前記患者の一つ以上の生理学的パラメータを検出するステップをさらに含み、前記信号が、前記検出された生理学的パラメータが予め定義された閾値を満たすか又は上回るときのみ印加される、請求項 2 7～4 1 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 4 3】

一つ以上の検出される生理学的パラメータが、副交感神経系の緊張、交感神経系の緊張、ASMの緊張、胸膜内圧力、血中酸素飽和度、血中二酸化炭素濃度、中間呼気流量、呼気時間、呼吸数、合計肺容量、及び強制呼気量から選択される、請求項 4 2 に記載の方法。

【請求項 4 4】

前記一つ以上の検出される生理学的パラメータが、前記患者の神経の活動電位又は活動電位パターンを含み、前記活動電位又は活動電位パターンが気管支収縮と関連付けられる、請求項 4 2 又は 4 3 に記載の方法。

【請求項 4 5】

前記検出される活動電位が、前記患者の迷走神経におけるものであり、場合により、前記患者の頸部迷走神経又は迷走神経の肺枝におけるものである、請求項 4 4 に記載の方法。

20

【請求項 4 6】

前記信号が神経調節デバイスによって印加され、前記神経調節デバイスが、前記一つ以上の生理学的パラメータを検出するように構成された一つ以上の検出器をさらに備える、請求項 4 2～4 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 7】

第1の信号が前記患者の左側迷走神経に印加され、第2の信号が前記患者の右側迷走神経に印加される、請求項 2 7～4 6 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 4 8】

前記第1の信号及び前記第2の信号が独立して選択される、請求項 4 7 に記載の方法。

【請求項 4 9】

前記第1の信号及び前記第2の信号が同じ信号である、請求項 4 8 に記載の方法。

【請求項 5 0】

前記信号が神経調節デバイスによって印加され、各信号が同じ神経調節デバイスによって印加される、請求項 4 7～4 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 1】

前記信号が神経調節デバイスによって印加され、各信号が異なる神経調節デバイスによって印加される、請求項 4 7～4 9 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 5 2】

前記信号が片側に印加される、請求項 2 7～4 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 3】

気管支収縮を治療する前記方法が喘息又はCOPDを治療する方法である、請求項 2 7～5 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 4】

気管支拡張薬を前記患者に投与するステップをさらに備える、請求項 2 7～5 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 5】

患者の気管支収縮を治療する方法で使用される気管支拡張薬であって、前記方法が、

i. 前記患者の迷走神経に信号を印加して、前記迷走神経の神経活性を刺激するステップ

50

と、

ii. 気管支拡張薬を患者に投与するステップとを含む、気管支拡張薬。

【請求項 5 6】

前記気管支拡張薬が抗コリン作用性化合物又は アドレナリン受容体作動薬である、請求項 5 5 に記載の気管支拡張薬。

【請求項 5 7】

前記信号が、前記信号を印加するように構成された一つ以上のトランスデューサを備える神経調節デバイスによって印加され、場合により、前記神経調節デバイスが前記患者に少なくとも部分的に埋め込まれ、場合により前記患者に完全に埋め込まれる、請求項 5 5 又は 5 6 に記載の気管支拡張薬。

10

【請求項 5 8】

前記信号が、前記信号が印加される前記神経の求心性線維における神経活性を選択的に刺激する、請求項 5 5 ~ 5 7 のいずれか一項に記載の気管支拡張薬。

【請求項 5 9】

前記信号が、前記信号が印加される前記神経の求心性A線維における神経活性を選択的に刺激する、請求項 5 5 ~ 5 8 のいずれか一項に記載の気管支拡張薬。

【請求項 6 0】

前記信号が頸部迷走神経又は迷走神経の肺枝に印加される、請求項 5 5 ~ 5 9 のいずれか一項に記載の気管支拡張薬。

【請求項 6 1】

前記信号が電気信号であり、前記信号が神経調節デバイスによって印加される場合、前記信号を印加するように構成された前記一つ以上のトランスデューサが電極である、請求項 5 5 ~ 6 0 のいずれか一項に記載の気管支拡張薬。

20

【請求項 6 2】

前記電気信号が、1Hz ~ 1kHz、場合により1 ~ 500Hz、場合により1 ~ 200Hz、場合により50 ~ 150Hz、場合により100Hzの範囲の周波数を有する直接(DC)波形を含む、請求項 6 1 に記載の気管支拡張薬。

【請求項 6 3】

前記電気信号が、0.005 ~ 0.1ms、場合により0.01 ~ 0.05、場合により0.01 ~ 0.04ms、場合により0.01 ~ 0.03ms、場合により0.01 ~ 0.02ms、場合により0.01もしくは0.02ms、又は0.04msのパルス持続時間を有する一つ以上のDC波形を含む、請求項 6 1 ~ 6 2 のいずれか一項に記載の気管支拡張薬。

30

【請求項 6 4】

前記電気信号が、1 ~ 8000 μ A、場合により1 ~ 6000 μ A、場合により1 ~ 4000 μ A、場合により10 ~ 4000 μ A、場合により10 ~ 3000 μ A、場合により10 ~ 2000 μ A、場合により20 ~ 1000 μ A、場合により20 ~ 500 μ A、場合により50 ~ 250 μ Aの電流を有する、請求項 6 1 ~ 6 3 のいずれか一項に記載の気管支拡張薬。

【請求項 6 5】

前記患者が哺乳類の患者であり、場合によりヒトの患者である、請求項 1 ~ 6 4 のいずれかに記載の装置、方法、又は気管支拡張薬。

40

【請求項 6 6】

患者の気管支収縮を、例えばCOPDに関連する又は喘息に関連する気管支収縮を治療するのに使用される神経調節性電気波形であって、前記波形が1 ~ 1000Hzの周波数を有する直流(DC)波形であって、前記患者の迷走神経に印加されると、前記波形が前記神経における神経信号伝達を刺激し、場合により前記神経の求心性線維における神経活性を選択的に刺激し、より好ましくは求心性A線維における神経活性を選択的に刺激する、神経調節性電気波形。

【請求項 6 7】

患者の迷走神経の神経活性を刺激することによる、場合により前記迷走神経の求心性線維における神経活性を選択的に刺激することによる、また場合により前記迷走神経の求心

50

性A線維における神経活性を選択的に刺激することによる、前記患者の気管支収縮を、例えばCOPDに関連する又は喘息に関連する気管支収縮を治療する、神経調節デバイスの使用。

【請求項 6 8】

患者の気管支収縮を治療するのに使用される気管支拡張薬であって、前記患者が埋め込まれた請求項1～19のいずれか一項に記載の装置を有する、気管支拡張薬。

【請求項 6 9】

請求項1～19のいずれか一項に記載の複数の装置を備える、神経調節システム。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、神経調節デバイスに関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

肺への空気の通過は、径が一定ではない誘導気道を介して行われるが、誘導気道の壁に位置する気道平滑筋(ASM)の緊張の変化によって調節することができる。緊張の度合いは、主に、アセチルコリンを放出して収縮を引き起こす副交感神経の制御下にある。緊張の度合いは、気道平滑筋に対するアセチルコリンの相互作用をブロックする薬物によって、筋肉の弛緩が生じ、結果として気道の径が増大して、気流に対する抵抗が低下するよう、安静条件下で存在する。この気管支拡張作用は、喘息及び慢性閉塞性肺疾患(COPD)等の気道疾患患者にとって有益である。

20

【0 0 0 3】

小分子「気管支拡張薬」は、交感神経伝達物質(例えば、ノルエピネフリン及びエピネフリン等のカテコールアミン類)の作動薬として作用することによって、又は副交感神経伝達物質の拮抗薬として作用することによって、気道平滑筋の収縮を逆転させる。例えば、アドレナリン受容体作動薬(例えば、サルブタモール)は、活性化させると軌道平滑筋の弛緩を引き起こす、気道平滑筋の2アドレナリン受容体を活性化させることによって、気管支拡張薬として作用する。抗ムスカリントン気管支拡張薬(抗コリン作用薬としても知られている)は、その作用がなければアセチルコリンが媒介する副交感神経系信号伝達を介して活性化されると気管支収縮を引き起こす、気道平滑筋のムスカリントン受容体をブロックすることによって作用する。

30

【0 0 0 4】

気管支拡張と気管支収縮性信号伝達との均衡を調節することで、喘息及びCOPD等、気管支収縮によって特徴付けられる、多数の疾患治療に対する基礎が形成されてきた。20世紀初頭には、除神経(肺を神経支配する神経の切断)が、これらの疾患に対する治療法として調査された。しかしながら、かかる方法は未完成であり、可能性としては、迷走神経が肺及び呼吸以外にも多数の器官及び身体機能を制御しているという理由で、顕著な副作用をもたらすものであった。神経の部分的又は全体的なアブレーション等の破壊的プロセスによって、神経信号伝達の均衡に影響を与えるための現代の試みは、同様の欠点を有することがある。

40

【0 0 0 5】

気道を神経支配する副交感神経の活性レベルは、感覚器終末が誘導気道及び肺に位置する迷走神経で運ばれる感覚神経の三つの明確な部分集合からの入力によって、増加又は減少させることができる(非特許文献1、参照により本明細書に援用)。副交感神経の活性増加と関連して活性化される二つの感覚神経のサブタイプは、刺激薬によって選択的に活性化され、速順応性受容器(RAR)及びC線維として知られている。RAR及び/又はC線維は気管支収縮と関連付けられる。対照的に、遅順応性受容器(SAR)は、刺激薬では活性化されず、肺膨張時の気道の伸展によって活性化される。一般に、吸気作用を伴うSARによる活性の増加によって、吸気作用の終了及び呼気作用の促進による、呼吸に対する吸気阻害効果

50

が働くことが認められている。これは、ヘリング・プロイエル反射として知られている。この反射は、意識がある動物及び麻酔下の動物に存在し、ヒトの乳児で実証することができる(非特許文献2、参照により本明細書に援用)。しかしながら、SAR活性の明確な証拠があるものの、成人の呼吸を調節する役割は果たさない(非特許文献3、参照により本明細書に援用)。肺伸展は、気管支拡張作用とも関連付けられ、ヘリング・プロイエル反射の原因であるSARが媒介する(非特許文献4、参照により本明細書に援用)。ヘリング・プロイエル反射とは異なり、肺伸展が誘発する気管支拡張作用は、健康なヒトに存在するが、喘息(非特許文献5、参照により本明細書に援用)、及びCOPD(非特許文献6、参照により本明細書に援用)等の肺疾患では大幅に低減され、これは、SARに関連する活性の増加によって、この反射性気管支拡張作用を回復させることができ、臨床上の利益であり得ることを示唆している。

10

【0006】

SARは、肺のC線維及びRARとは全く対照的に、化学的又は薬理学的刺激に対して選択的に反応することが知られていない。SARに関連する線維は、それらの電気生理学的性質の点でも、RARに関連する線維及びC線維とは異なり、特に、SARは、C線維よりも伝導が大幅に高速な迷走神経線維から派生する傾向があり、また集団としてはRARよりも伝導が高速である傾向があるが、SARの伝導速度範囲の下端とRARの伝導速度の高速端とは重複している。最高速のSARとRAR及びC線維の大部分との間におけるこの伝導速度の差が重要である。これらの求心性神経のサブタイプは三つとも全て迷走神経を通るが、SARに関連する線維は最高速の伝導線維に含まれる。

20

【0007】

特許文献1は、電気信号を使用して喉頭神経の「欠乏阻止(depletion block)」をもたらすことについて記載している。特許文献1によれば、「欠乏阻止」は、神経がシナプス後膜に有效地に信号伝達できなくなるようにするために、シナプス前神経の活動電位の数を増加させることによって誘発される。したがって、電気信号の機能的効果は、有効な神経活性を阻害(ブロック)することである。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【特許文献1】米国特許出願公開第2015/0202437号明細書

30

【非特許文献】

【0009】

【非特許文献1】Coleridge HM, Coleridge JC. Annu Rev Physiol. 1994;56:69-91

【非特許文献2】Hassan A, Gossage J, Ingram D, Lee S, Milner AD. J Appl Physiol. 2001; 90:763-769

【非特許文献3】Guz A, Trenchard DW. J Physiol. 1971 Mar;213(2):329-43

【非特許文献4】Widdicombe JG, Nadel JA. J Appl Physiol. 1963 Jul;18:681-6

【非特許文献5】Kapsali T, Permutt S, Laube B, Scichilone N, Togias A. J Appl Physiol (2000).;89(2):711-20

【非特許文献6】Scichilone N, La Sala A, Bellia M, Fallano K, Togias A, Brown RH, Midiri M, Bellia V. J Appl Physiol (2008).;105(3):832-8

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

本発明は、除神経、アブレーション、又は神経活性のブロックに基づく技術とは対照的に、神経活性を刺激することによって、気管支収縮を防止又は改善することができる、デバイス及び方法を提供する。本発明による方法及びデバイスは、応答的に又は要求に応じて作用してもよく、神経構造及び機能を保存することができ、最小限の副作用と関連付けられる。特に、本発明は、迷走神経の神経活性を刺激するために、信号が迷走神経に、例えば頸部迷走神経又は肺枝の迷走神経に送達される、デバイス及び方法を提供する。

50

【課題を解決するための手段】**【0011】**

本発明のデバイス及び方法の特定の利点は、迷走神経に印加される信号が、遠心性迷走神経線維よりも優先して、迷走神経の求心性線維における神経活性を選択的に刺激できるという点である。遠心性迷走神経線維の望ましくない交差刺激は、意図しない下流側での副作用に結び付く傾向がある。したがって、意図される治療効果を誘発することができる一方で、遠心性線維の交差刺激によって生じる望ましくない副作用は低減するのには、選択的刺激が有利である。

【0012】

本発明のデバイス及び方法のさらなる利点は、迷走神経に印加される信号が、A 及びC 線維よりも優先して、迷走神経のA線維における神経活性を選択的に刺激できるという点である。図1に示されるように、迷走神経の複合活動電位は三つの波を備え、第1の波はA 線維が有する活動電位成分を示している。A線維は、比較的厚く有髓なので、高い伝導速度を有する。第2の波は、A 線維が有する活動電位成分を示している。A 線維は有髓であるが、A 線維の方が厚いので、A線維よりも低い伝導速度を有する。第3の波は、C線維が有する活動電位成分を示している。C線維は、薄く無髓なので、A 線維よりも低い伝導速度を有する(Carr MJ and Undem BJ, *Respiration* (2003); 8, 291-301、全体を参照により本明細書に援用)。上述したように、SARに関連する信号伝達は、主として、高伝導速度線維(主にA線維神経活性)と関連付けられ、RARに関連する線維は、低伝導速度線維(主にA 線維神経活性)を有する。

10

20

30

40

【0013】

求心性迷走神経線維、特にA線維の神経活性を刺激することによって、本発明は気管支収縮を低減することができる(実施例を参照)。理論に束縛されることを望まないが、この作用は、肺のゆっくりと活性化する受容体(SAR)に関連する信号伝達の増加によるものであると仮定される。求心性迷走神経活性、特に求心性迷走神経A線維を刺激することによって、本発明は、SARに関連する信号伝達を増加させて、気道平滑筋(ASM)の弛緩をもたらし、それによって気管支収縮を緩和又は防止すると仮定される。遠心性線維よりも優先して求心性線維を選択的に刺激することには、望ましくない収縮前遠心性信号伝達及び下流の副作用が低減されるという利点がある。求心性A 線維よりも優先して求心性A線維を選択的に刺激することには、高伝導速度線維を選択的に刺激することで、気管支収縮と関連付けられる、RARに関連する求心性信号伝達が何らかの形で寄与することが低減又は回避されるので、さらなる利点がある。したがって、A 線維の神経活性対求心性A線維の活性の増加を低減することで、SARに関連する気管支拡張作用がさらに増加する。

【0014】

したがって、第1の態様では、本発明は、患者の迷走神経の神経活性を刺激する装置であって、患者の前記迷走神経に信号を印加するようにそれぞれ構成された一つ以上のトランスデューサと、一つ以上トランスデューサに連結され、一つ以上のトランスデューサそれぞれに印加される信号を制御して、信号が前記神経の神経活性を刺激して患者の生理学的応答を生じさせるようにする、コントローラとを備える、装置を提供する。特定の実施形態では、信号は、信号が印加される神経の求心性線維における神経活性を選択的に刺激し、場合により、神経の求心性A線維における神経活性を選択的に刺激する。

【0015】

第2の態様では、本発明は、患者の気管支収縮を、場合によりCOPDに関連する又は喘息に関連する気管支収縮を治療する方法であって、(i)第1の態様による装置を患者に埋め込むステップと、(ii)装置の少なくとも一つのトランスデューサを、患者の迷走神経と信号伝達可能に接触させて位置決めするステップと、(iii)装置を活性化させるステップとを含む、方法を提供する。

【0016】

第3の態様では、本発明は、患者の気管支収縮を、場合によりCOPDに関連する又は喘息に関連する気管支収縮を治療する方法であって、前記患者の迷走神経に信号を印加して、

50

患者の前記神経の神経活性を刺激するステップを含む、方法を提供する。特定の実施形態では、信号は、信号が印加される神経の求心性線維における神経活性を選択的に刺激し、場合により、神経の求心性A線維における神経活性を選択的に刺激する。

【0017】

第4の態様では、本発明は、患者の気管支収縮を治療する方法で使用される気管支拡張薬を提供し、方法は、(i)前記患者の迷走神経に信号を印加して、前記迷走神経の神経活性を刺激するステップと、(ii)気管支拡張薬を患者に投与するステップとを含む。特定の実施形態では、気管支拡張薬は、抗コリン作用性化合物又はアドレナリン受容体作動薬である。特定の実施形態では、信号は、信号が印加される神経の求心性線維における神経活性を選択的に刺激し、場合により、神経の求心性A線維における神経活性を選択的に刺激する。

10

【0018】

第5の態様では、本発明は、患者の気管支収縮を、例えばCOPDに関連する又は喘息に関連する気管支収縮を治療するのに使用される神経調節性電気波形を提供し、波形は1~1000Hzの周波数を有する直流(DC)波形であって、患者の迷走神経に印加されると、波形が神経における神経信号伝達を刺激し、場合により神経の求心性線維における神経活性を選択的に刺激し、より好ましくは求心性A線維における神経活性を選択的に刺激する。

20

【0019】

第6の態様では、本発明は、患者の迷走神経の神経活性を刺激することによる、場合により迷走神経の求心性線維における神経活性を選択的に刺激することによる、また場合により迷走神経の求心性A線維における神経活性を選択的に刺激することによる、患者の気管支収縮を、例えばCOPDに関連する又は喘息に関連する気管支収縮を治療する神経調節デバイスの使用法を提供する。

20

【0020】

第7の態様では、本発明は、第1の態様による装置が埋め込まれた患者の気管支収縮を治療するのに使用される気管支拡張薬を提供する。

30

【0021】

第8の態様では、本発明は、第1の態様による複数の装置を備える神経調節システムを提供する。かかるシステムでは、各装置は、少なくとも一つの他の装置、場合によりシステム内の全ての装置と通信するように配置されてもよい。特定の実施形態では、システムは、使用の際、装置が患者の迷走神経の求心性線維における神経活性を左右対称的に調節するように位置決めされるようにして配置される。

30

【0022】

本発明の全ての態様の好ましい実施形態では、患者はヒトである。

【図面の簡単な説明】

【0023】

【図1】Sprague Dawleyラットの左側迷走神経の例示的な複合活動電位(CAP)を記録したものであり、300 μmのカフ(CorTec)を用いて刺激を行い、35 °Cに温めた浴槽を用い、カソードと初期記録電極との間の伝導距離を約20mmとし、A、A'、並びにC1及びC2をラベリングした図である。

40

【図2】本発明による装置、デバイス、及び方法を実施することができる方法を示す概略図である。

【図3】Sprague Dawleyラットの左側迷走神経における強度/持続時間をプロットした図(n=3)であり、300 μmのカフ(CorTec)を用いて刺激を行い、35 °Cに温めた浴槽を用いたもので、A)現尺、B)縮尺、C)対数縦座標/横座標尺であり、A線維(円)、A'線維(四角)、C線維(三角)を示した図である。

【図4】Sprague Dawleyラットの左側迷走神経のA線維(円)及びA'線維(四角)の対数的電流応答曲線を示す図であり、パルス持続時間はA)0.01msec、B)0.02msec、n=5であり、300 μmのカフ(CorTec)を用いて刺激を行い、35 °Cに温めた浴槽を用いた図である。

40

【図5】Sprague Dawleyの右側迷走神経のA線維(円)、A'線維(四角)、C線維(菱形)の対

50

になった対数的電流応答曲線と、遠心性副交感神経系収縮(三角、0.8Hz単位で100Hz、350 msec列)とを示す図であり、パルス持続時間は(A)0.01msec、(B)0.2msec、n=3であり、300 μ mのカフ(CorTec)を用いて刺激を行い、35°で灌流した浴槽を用いた図である。

【図6】(A)肺の総容積(V_T 、ml)、及び(B)気流(ml/sec)の変化を示す代表的な記録図であり、縦線はEF₅₀が決定される呼気中間地点を示す図である。

【図7】図7Aは、ラットの右側迷走神経の電気刺激に応答した中間呼気流量(EF50)の変化を示す代表的な実験記録を示す図であり、バーは、周波数100Hzにおけるパルス幅0.01msを有する60 μ Aの電気刺激の印加を示す図、図7Bは、ラットの右側迷走神経の電気刺激に応答した呼気時間(T_E)の変化を示す代表的な実験記録を示す図であり、バーは、周波数10Hzにおけるパルス幅0.01msを有する60 μ Aの電気刺激の印加を示す図である。

【図8】ラットの T_E の50%変化を誘発する電流量に対する刺激周波数の効果を示すグループデータであり、右側頸部迷走神経に対する刺激(パルス幅0.01ms、電流振幅80～480 μ A)、平均±SEM、n=3のデータを示す図である。

【図9】図9Aは、右側迷走神経の電気刺激がベースラインと比較して中間呼気流量(EF50)を増加させることを示すグループデータであり、図9Bは、右側迷走神経の電気刺激がベースラインと比較して呼気時間(T_E)を増加させることを示すグループデータであり、平均±SDであり、対応のあるt検定を使用して統計比較を行い、*、P<0.05、n=6であるデータを示す図である。

【図10】一回呼吸量に対するより高い刺激強度の影響を示す実験記録の図であり、11回の深い呼吸(吐息)を誘発し、図7と同じラットで記録を行ったものであり、バーは、周波数100Hzにおけるパルス幅0.01msを有する90 μ Aの電気刺激の印加を示す図である。

【図11】短いパルス幅の電気パルスを使用して頸部迷走神経を刺激することによって、アトロピンに匹敵する気管の弛緩をもたらしたものであり、図11Aは、肺外気管筋に埋め込まれた聴力計結晶(sonomicrometry crystals)を使用して測定した、気道の寸法に対する左右対称的な迷走神経刺激の効果を示す急性調製物としてのイヌ(24.8kg)における代表的な記録図であり、初期の上方に遷移する偏向は結晶対の間の距離が増加していることを示し、気管の弛緩を示唆しており、バーは、電気刺激の持続時間(パルス幅0.01ms、20Hz、8mA)を示し、図11Bは、気管筋の弛緩に対するアトロピンの効果を示す同じイヌ調製物における代表的な記録図であり、矢印は、アトロピンが予充填されたカテーテルを生理食塩水ですすいだことを示す((300 μ g/kgの静注)、図である。

【発明を実施するための形態】

【0024】

本明細書で使用する用語には、以下に別段の定義がない限り、当業者によって理解されるようなそれらの従来の定義が与えられる。何らかの不一致又は疑義がある場合、本明細書で提供される定義が優先するものとする。

【0025】

本明細書で使用するとき、信号の印加は、信号の意図される作用を実施するために適切な形態のエネルギーを伝達することと同等であってもよい。すなわち、神経に信号を印加することは、意図される作用を実施するために神経に(又は神経から)エネルギーを伝達することと同等であってもよい。例えば、伝達されるエネルギーは、電気、機械(超音波等の音響を含む)、電磁(例えば、光学)、磁気、又は熱エネルギーであってもよい。信号の印加は、本明細書で使用されるとき、治療的介入を含まないことに留意されたい。

【0026】

本明細書で使用するとき、「トランスデューサ」は、電極、ダイオード、ペルチェ素子、又は超音波トランスデューサ等、神経又は叢に信号を印加する任意の要素を意味するものと理解される。

【0027】

本明細書で使用するとき、「非破壊的信号」は、上記に定義したように、印加されたときに、根本的な神経信号伝導能力を不可逆的に損傷しない信号である。すなわち、非破壊的信号の印加は、活動電位の伝導が実際には非破壊的信号の印加の結果として阻害又はブ

10

20

30

40

50

ロックされた場合であっても、信号の印加が中止されたときにそれを伝導する、神経(又はその線維)の能力を維持する。神経の少なくとも一部のアブレーション及び焼灼は、破壊的信号の例である。

【0028】

本明細書で使用するとき、神経の「神経活性」は、神経における活動電位の振幅、周波数、及び/又はパターン等、神経の信号伝達活性を意味するものと理解される。

【0029】

神経活性の調節は、本明細書で使用するとき、神経の信号伝達活性が、ベースラインの神経活性、すなわち何らかの介入が行われる前の患者の神経の信号伝達活性から、変更されることを意味するものと理解される。かかる調節は、ベースライン活性と比較して、神経活性を増加させるか、阻害(例えば、ブロック)するか、又は別の形で変化させることがある。

10

【0030】

神経活性の調節が神経活性の刺激である場合、これは、神経の該当部分におけるベースラインの神経活性と比較して、全神経の信号伝達活性全体が増加すること、又は神経における神経線維の部分集合の信号伝達活性全体が増加することであり得る。疑義を回避するため、神経活性の刺激は、本明細書で使用するとき、信号伝達活性の機能的増加をもたらす機能的刺激を意味するものと理解される。すなわち、刺激された神経における信号伝達活性の増加は、シナプスで連結された細胞(例えば、神経)に有効に伝達することができ、それに対応して、シナプスで連結された細胞の活性が増加する。神経活性の刺激は、本明細書で使用するとき、活動電位周波数を過正常レベルまで増加した結果としての阻害調節であったとしても、有効なシナプス型信号伝達を阻害(例えば、ブロック)することを意図した神経活性の調節は包含されないものとする。

20

【0031】

したがって、本明細書の言語においては、米国特許出願公開第2015/0202437号明細書は、気管支拡張作用をもたらす迷走神経の刺激については記載していないことに留意されたい。

【0032】

神経活性の調節はまた、活動電位のパターンの変更であってもよい。活動電位のパターンは、必ずしも全体の周波数又は振幅を変化させなくても、調節できることが認識されるであろう。例えば、神経活性の調節は、活動電位のパターンが疾患状態ではなく健康な状態をより密に模倣するように変更されるものであってもよい。

30

【0033】

神経活性の調節は、例えば、特定のパターン等にしたがって、神経活性の特定の部分を増加もしくは阻害すること、及び/又は活性の新しい要素を、例えば特に時間間隔、特に周波数帯を刺激すること等、他の様々な方法で神経活性を変更することを含んでもよい。かかる神経活性の変更は、例えば、ベースライン活性に対する増加及び/又は減少の両方を表してもよい。

【0034】

神経活性の調節は、特定の神経線維に対して選択的であってもよい。本明細書で使用するとき、「選択的調節」、例えば「選択的刺激」は、信号が、神経線維の他の分類と比較して、神経線維の標的の分類における神経活性を優先的に増加させることを意味するのに使用される。かかる選択的調節は、神経活性の調節を示す他の分類の神経線維の比率と比較した、神経活性の調節を示す標的神経線維の比率の増加によって特徴付けられる。例えば、求心性神経線維の選択的刺激は、遠心性神経線維と比較して、遠心性神経線維よりも求心性神経線維が高い比率で、神経活性の増加をもたらす。実質的に、選択的刺激は、非標的神経線維の10%以下で神経活性が増加したとき、標的神経線維の少なくとも70%で神経活性が増加することによって特徴付けられる。

40

【0035】

神経活性の調節は一時的であってもよい。本明細書で使用するとき、「一時的」とは、

50

調節された神経活性(ベースライン活性に対する、神経活性の増加、阻害、ブロック、もしくは他の調節、又はパターンの変化のいずれであるかにかかわらず)が恒久的ではないことを意味するものと理解される。すなわち、信号の停止後の神経活性は、信号が印加される前、すなわち調節前の神経活性と実質的に同じである。

【0036】

神経活性の調節は継続性であってもよい。本明細書で使用するとき、「継続性」とは、調節された神経活性(ベースライン活性に対する、神経活性の増加、阻害、ブロック、もしくは他の調節、又はパターンの変化のいずれであるかにかかわらず)が長期の効果を有することを意味するものと理解される。すなわち、信号が停止されたとき、神経の神経活性は、信号が印加されていたときと実質的に同じままであり、すなわち、調節中及び調節後の神経活性は実質的に同じである。

10

【0037】

神経活性の調節は矯正的であってもよい。本明細書で使用するとき、「矯正的」とは、調節された神経活性(ベースライン活性に対する、神経活性の増加、阻害、ブロック、もしくは他の調節、又はパターンの変化のいずれであるかにかかわらず)が、健康な個人の神経活性のパターンに向かって神経活性を変更することを意味するものと理解される。すなわち、信号が停止されたとき、神経の神経活性は、調節前の健康な対象で観察される神経の活動電位のパターンをより密に模倣し、好ましくは、健康な対象で観察される神経の活動電位のパターンを実質的に完全に模倣する。

20

【0038】

信号によって引き起こされるかかる矯正的調節は、本明細書で定義されるような任意の調節であることができる。例えば、信号の印加は神経活性のブロックをもたらすことがあり、信号が停止されたとき、神経の活動電位のパターンは健康な対象で観察される活動電位のパターンを模倣する。さらなる例として、信号の印加は、神経活性が健康な対象で観察される活動電位のパターンを模倣するような調節をもたらすことがあり、信号が停止されたとき、神経の活動電位のパターンは健康な個人で観察される活動電位のパターンを模倣する。

20

【0039】

本明細書で使用するとき、「迷走神経」は、第10脳神経(CN X)及びその枝から最終的に派生する神経又は神経線維を指すものと理解される。迷走神経は、迷走神経枝、例えば頸部迷走神経又は肺迷走神経であってもよい。当業者には認識されるように、迷走神経は左側及び右側成分を有する。したがって、「迷走神経」は、指定されない限り、左側又は右側どちらかの迷走神経を指すことができる。

30

【0040】

本明細書で使用するとき、迷走神経の「A線維」、「A 線維」、及び「C線維」は、全体を参照により本明細書に援用するCarr MJ and Undem BJ, *Respirology* (2003); 8, 291-301で定義されているような、また特に、A線維(A 線維とも呼ばれる)、A 線維、及びC線維の定義を参照して、複合活動電位の三つの波それぞれを有する線維の分類を指すものと理解される。A線維は複合活動電位の第1の波を有するもの、A 線維は複合活動電位の第2の波を有するもの、C線維は複合活動電位の第3の波を有するものである(図1)。複雑に混合された神経の複合活動電位の相対伝導速度は、A線維、A 線維、C線維の順で減少する。一般的に、C線維は薄い無髓線維、A 線維は薄い有髓線維、A線維は厚い有髓線維である。

40

【0041】

本明細書で使用するとき、気管支収縮及び気管支痙攣は、気道平滑筋(ASM)の異常な収縮を意味するのに交換可能に使用される。当業者であれば、健康な個人の場合、継続しているASM収縮の背景レベルが存在することを認識するであろう。ASMの異常な収縮は、この背景レベルを上回る収縮レベルである。気管支収縮は、急性又は慢性、一過性又は持続性であり得る。気道平滑筋(ASM)の異常な収縮は、例えば、呼吸又は喘鳴の短さによって特徴付けられる。気道平滑筋(ASM)の異常な収縮の原因としては(非限定的に)、肺炎症、肺

50

感染症、ストレス、感覚刺激、及びアレルゲン等が挙げられる。気管支収縮は、慢性閉塞性肺疾患(COPD)及び喘息の両方の症状の一つである。

【0042】

本明細書で使用するとき、健康な個人の迷走神経における神経活性は、気管支収縮を起こしていない患者が示す神経活性である。

【0043】

本明細書で使用するとき、「測定可能な生理学的パラメータの改善」は、任意の所与の生理学的パラメータに関して、改善が、患者のそのパラメータ値が正常値又はその値の正常範囲に向かう、すなわち健康な個人における期待値に向かう変化であることを意味するものと理解される。

10

【0044】

一例として、気管支収縮を患っている患者の場合、測定可能なパラメータの改善は、副交感神経系の緊張の低減、気道平滑筋の緊張の減少、血中酸素飽和度の増加、血中二酸化炭素濃度の減少、一回中間呼気流量の増加、呼吸数の減少、合計肺容量の増加、強制呼気量の増加であってもよい。

【0045】

生理学的パラメータは、患者の神経における活動電位又は活動電位パターンを含んでもよい。かかるパラメータの改善は、健康な個人が示すものを介入前よりも密に模倣する、神経における活動電位又は活動電位パターンによって特徴付けられる。

20

【0046】

本明細書で使用するとき、生理学的パラメータは、介入が行われなかった場合に対象又は患者が示すそのパラメータの平均値から、調節の結果としてパラメータが変化しない場合、神経活性の調節による影響を受けず、すなわちそのパラメータのベースライン値を逸脱しない。

【0047】

当業者であれば、個人における任意の神経活性又は生理学的パラメータに対するベースラインは、必ずしも固定値又は特定値でなくてもよいが、正常範囲内で摂動する場合があり、又は関連する誤差及び信頼区間を有する平均値であってもよい。ベースライン値を決定する適切な方法は、当業者には良く知られている。

30

【0048】

本明細書で使用するとき、測定可能な生理学的パラメータは、検出時に患者が示すそのパラメータの値が決定されるときに、患者において検出される。検出器は、かかる決定を行うことができる任意の要素である。

【0049】

本明細書で使用するとき、患者は、気管支拡張薬治療(例えば、抗コリン作用性又はアドレナリン受容体作動薬治療)が患者の気管支収縮の症状を有効に管理しない場合、気管支拡張薬治療に対して無反応である。かかる無反応性は、急性(例えば、重篤な喘息発作のとき)又は慢性(例えば、長期の無反応者)であり得る。

【0050】

生理学的パラメータに対する「予め定義された閾値」は、介入が加えられる前の対象又は患者によってその値以上が示されなければならない、そのパラメータの値である。任意の所与のパラメータに対して、閾値は、差し迫った又は進行中の気管支痙攣を示す値であってもよい。かかる予め定義された閾値の例としては、閾値の副交感神経系の緊張よりも高いか又は健康な個人の副交感神経系の緊張よりも高い、副交感神経系の緊張(神経、血行動態(例えば、心拍、血圧、心拍の可変性)、もしくは循環する血漿/尿の生体マーカー)、閾値のASMの緊張よりも高いか又は健康な個人のASMの緊張よりも高いASMの緊張、健康な個人の特性よりも低い血中酸素飽和度、健康な個人の特性よりも高い血中二酸化炭素濃度、健康な個人の特性よりも低い中間呼気流量、健康な個人の特性よりも低い合計肺容量、健康な個人の特性よりも低い強制呼気量が挙げられる。任意の所与のパラメータに対する適切な値は、単純に当業者によって決められるであろう。

40

50

【0051】

所与の生理学的パラメータに対するかかる閾値は、患者がその閾値を上回る場合に、すなわち提示される値がそのパラメータに対する正常又は健康値から逸脱して、予め定義された閾値よりも高い場合に超過する。

【0052】

10 気管支収縮の処置は、本明細書で使用するとき、予防的又は治療的であってよい。予防的処置は、患者が示す気管支収縮エピソードの頻度又は重症度が治療前よりも低くなることによって特徴付けられてもよい。治療的処置は、進行中の気管支痙攣の寛解によって特徴付けられてもよい。例えば、治療的処置は、患者が気管支収縮を起こしているときに適用され、気管支収縮を少なくとも部分的に緩和し、好ましくは気管支収縮を完全に緩和する(すなわち、健康な表現型に戻る)。COPDの治療及び喘息の治療は、本明細書で使用するとき、前記症状と関連付けられた気管支収縮の治療によって少なくとも特徴付けられる。

【0053】

20 「神経調節デバイス」又は「神経調節装置」は、本明細書で使用するとき、神経の神経活性を調節するように構成されたデバイスである。「デバイス」及び「装置」は、本明細書では交換可能に使用される。本明細書に記載される神経調節デバイスは、信号を神経に有効に印加することができる少なくとも一つのトランスデューサを備える。神経調節デバイスが少なくとも部分的に患者に埋め込まれる実施形態では、患者に埋め込まれるデバイスの要素は、かかる埋め込みに適するように構築される。かかる適切な構築は当業者には良く知られている。実際には、リウマチ性関節炎の治療用に臨床展開されているSetPoint Medical製の迷走神経刺激器(Arthritis & Rheumatism, Volume 64, No. 10 (Supplement), page S195 (Abstract No. 451), October 2012. "Pilot Study of Stimulation of the Cholinergic Anti-Inflammatory Pathway with an Implantable Vagus Nerve Stimulation Device in Patients with Rheumatoid Arthritis", Frieda A. Koopman et al)、及び過活動膀胱の治療において仙骨神経に利用される完全埋め込み可能なデバイスであるINTERSTIM(商標)デバイス(Medtronic, Inc)等、様々な完全に埋め込み可能な神経調節デバイスが現在利用可能である。

【0054】

30 本明細書で使用するとき、「埋め込まれた」は、少なくとも部分的に患者の体内に位置決めされることを意味するものと理解される。部分埋め込みは、デバイスの一部のみが埋め込まれ、すなわちデバイスの一部のみが患者の体内に位置決めされ、デバイスの他の要素は患者の体外にあることを意味する。完全埋め込みは、デバイス全体が患者の体内に位置決めされることを意味する。疑義を回避するため、「完全に埋め込まれ」ているデバイスは、独立して形成され患者の体外にある、デバイスとは独立しているが実際にはその機能に有用である、追加の要素(例えば、遠隔無線充電ユニット、もしくは又は遠隔無線手動オーバーライドユニット)を除外しない。

【0055】

40 本明細書に示されるように、COPDに関連する及び喘息に関連する気管支収縮等の気管支収縮は、迷走神経の、すなわち第10脳神経(CN X)及びその枝から最終的に派生する神経又は神経線維の、神経活性を刺激することによって、緩和及び/又は防止できることが特定されている。さらに、本明細書では、任意の所与のパルス持続時間に対する電気信号の電流に基づいて、異なる迷走神経線維の分類を選択的に刺激できることが実証されている。求心性線維はより低い刺激閾値を有するので、求心性神経線維は遠心性神経線維よりも優先して選択的に刺激されてもよい。同様に、求心性線維のうち、A線維はA 及びC線維よりも低い刺激閾値を有するので、A線維はA 線維及びC線維よりも優先して選択的に刺激されてもよい(実施例及び図3を参照)。求心性迷走神経線維又は迷走A線維の意図される選択的刺激を達成するのに要する精密な信号パラメータ(例えば、電流/電圧)は、神経サイズの固有のばらつき及びトランスデューサの相対的位置決めにより、患者ごとに異なることが認識されるであろう。しかしながら、本明細書で提示される情報に鑑みて、当

業者であれば、意図される選択的刺激を達成するのに適切な信号パラメータ(例えば、電流/電圧)を選択することができるであろう。例えば、当業者は、神経刺激によって誘発される神経活性プロファイルを監視するのに適した方法を認識している。さらなる例により、選択的求心性線維刺激を達成するパラメータは、対象が示す気管支拡張作用によって、例えばそれらのEF50の増加及び/又は呼気時間の増加によって示されるであろう。A線維よりも求心性A線維を優先する選択的刺激は、さらに、より有効な気管支拡張作用、及び/又はRAR活性に関連する深い呼吸がないことによって示すことができる。

【0056】

さらに、本明細書では、選択的刺激の目的で、A及びC神経線維に対する求心性A線維の差異が、短いパルス持続時間において増大されることが実証されている。特に、A線維の刺激閾値とA神経線維の刺激閾値との間の絶対差(全てのパルス持続時間で観察される)は、0.06ms以下のパルス持続時間で拡幅される(図3を参照)。A線維と比較したA線維の刺激閾値の距離の拡幅は、パルス持続時間が短くなるほど顕著であり、0.01msで最大ギャップが観察された(図3)。神経調節性デバイスを患者に適合させると、刺激閾値間のこの拡幅されたギャップによって、所望の選択刺激を得るために、信号パラメータをより簡単に調整することができるようになる。例えば、パルス持続時間がより短いと、デバイスによって正確に適用することができる電流の分解能を、差分及び選択的刺激を達成するために高くする必要がない。

10

【0057】

驚くことに、前記気管支収縮を治療するのに、迷走神経の求心性線維における神経活性を刺激することが特に有利である。そのことによって、迷走神経によって制御される他の身体組織に対する望ましくない副作用の可能性が制限される。さらに、本明細書では、A及びC線維よりも優先して迷走神経の求心性A線維を選択的に刺激することによって、RARに関連する信号伝達の交差刺激が回避されるので、この選択的刺激がより有利であることが特定される。したがって、求心性A線維を標的にすることによって、神経調節と関連付けられた副作用及び交差反応性をさらに制限すること、並びにより有効な気管支収縮の治療を達成することが意図される。

20

【0058】

したがって、迷走神経の神経活性を刺激する神経調節デバイスは、気管支収縮、例えばCOPD又は喘息に関連する気管支収縮の、有効な治療を提供することになる。

30

【0059】

かかるデバイスは、有利には、気管支拡張薬、例えば、抗コリン作用薬(例えば、アトロピン、アンフェプタモン)又は2受容体作動薬(例えば、サルブタモール)と併せて使用することができる。例えば、本発明によるデバイス及び方法は、進行中の喘息又はCOPDを治療するのに気管支拡張薬を長期にわたって服用している患者が使用することができる。本発明のデバイス又は方法を使用することによって、気管支拡張薬の投与の量及び/又は頻度を低減することができ、それによって患者のコンプライアンスを改善することが予期される。

【0060】

本発明によるデバイス及び方法はまた、有利には、気管支拡張薬に対して無反応の、又は気管支拡張薬を投与することができない患者によって使用されてもよい。かかる患者群の例は、困難な又は不安定型の喘息患者である。重篤な喘息発作を起こしているかかる患者は、吸入した気管支拡張薬に対する反応が不十分である場合が多い。本発明によるデバイス及び方法は、薬物療法を補足するか、増強するか、又はそれに換わって、かかる無反応患者に使用することができる。

40

【0061】

したがって、本発明の第1の態様によれば、患者の迷走神経の神経活性を刺激する装置であって、患者の前記迷走神経に信号を印加するようにそれぞれ構成された一つ以上のトランスデューサと、一つ以上トランスデューサに連結され、一つ以上のトランスデューサそれぞれに印加される信号を制御して、信号が前記神経の神経活性を刺激して患者の生理

50

学的応答を生じさせるようにする、コントローラとを備える、装置が提供される。

【0062】

特定の実施形態では、一つ以上のトランスデューサによって印加される信号は非破壊性信号である。

【0063】

特定のかかる実施形態では、一つ以上のトランスデューサによって印加される信号は、電気信号、光信号、超音波信号、又は熱信号である。装置が少なくとも二つのトランスデューサを有する実施形態では、トランスデューサそれぞれが印加するように構成される信号は、電気信号、光信号、超音波信号、及び熱信号から、独立して選択される。すなわち、各トランスデューサは異なる信号を印加するように構成されてもよい。あるいは、特定の実施形態では、各トランスデューサは同じ信号を印加するように構成される。

10

【0064】

特定の実施形態では、一つ以上のトランスデューサはそれぞれ、一つ以上の電極、一つ以上の光子源、一つ以上の超音波トランスデューサ、一つ以上の熱源、又は信号を有効にするように構成された一つ以上の他のタイプのトランスデューサで構成されてもよい。

【0065】

特定の実施形態では、一つ以上のトランスデューサによって印加される信号は、電気信号、例えば電圧又は電流である。かかる実施形態では、電気信号を印加するように構成された一つ以上のトランスデューサは、電極、例えばワイヤ電極又はカフ電極である。特定のかかる実施形態では、印加される信号は、電荷平衡直流波形等の直流(DC)波形、又は交流(AC)波形、又はDC及びAC両方の波形を含む。特定の実施形態では、信号は、キロヘルツ未満の周波数のDC波形を含む。

20

【0066】

特定の実施形態では、DC波形又はAC波形は、方形、正弦、三角、又は複合波形であってもよい。あるいは、DC波形は定振幅波形であってもよい。特定の実施形態では、電気信号は、電圧が変動するDC方形波形である。

【0067】

信号が電気信号である特定の実施形態では、電気信号は、0.005～0.1ms、場合により0.01～0.06ms、場合により0.01～0.05ms、場合により0.01～0.04msのパルス持続時間有する。特定の好ましい実施形態では、信号は、0.01～0.03ms、より好ましくは0.01～0.02msのパルス持続時間有する。

30

【0068】

信号が電気信号である特定の実施形態では、信号は、0.1ms以下、場合により0.06ms以下、場合により0.05ms以下、場合により0.04ms以下、場合により0.03ms以下、場合により0.02ms以下、場合により0.01ms以下のパルス持続時間有する。特定の好ましい実施形態では、信号は、0.01ms又は0.02ms又は0.04msのパルス持続時間有する。

【0069】

特定の実施形態では、信号は、100Hz、パルス持続時間0.01msのDC方形波形、又は100Hz、パルス持続時間0.02msのDC方形波形を含む。他の特定の実施形態では、信号は、少なくとも200Hz、パルス持続時間0.01msのDC方形波形を含む。特定の実施形態では、信号は、50～500Hz、パルス持続時間0.01msのDC方形波形を含む。特定の実施形態では、信号は、20～200Hz、パルス持続時間0.01msのDC方形波形を含む。

40

【0070】

信号が一つ以上のDC波形を含む特定の好ましい実施形態では、各DC波形は、1Hz～1kHz、場合により1～500Hz、場合により1～200Hzの範囲の周波数を有するDC波形から、独立して選択される。特定の好ましい実施形態では、信号は、50～150Hzの周波数を有するDC波形を含む。特定の好ましい実施形態では、信号は、100Hzの周波数を有するDC波形を含む。

【0071】

意図される刺激を達成するのに必要な印加電気信号の電流振幅は、電極の位置決め、及

50

び関連する電気生理学的特性(例えば、インピーダンス)に応じて決まるであろうことが、当業者には認識されるであろう。所与の対象において意図される刺激を達成するのに適切な電流振幅を決定することは、当業者の能力の範囲内にある。例えば、当業者は、神経刺激によって誘発される神経活性プロファイルを監視するのに適した方法を認識している。

【0072】

特定の実施形態では、電気信号は、1~8000 μA、1~7000 μA、1~6000 μA、1~5000 μA、1~4000 μA、10~4000 μA、10~3000 μA、10~2000 μA、場合により20~1000 μA、場合により20~500 μA、場合により50~250 μAの電流を有するDC波形及び/又はAC波形を含む。特定の実施形態では、電気信号は、少なくとも10 μA、20 μA、少なくとも50 μA、少なくとも60 μA、少なくとも70 μA、少なくとも80 μA、少なくとも90 μA、少なくとも100 μA、少なくとも110 μA、少なくとも150 μA、少なくとも180 μA、少なくとも200 μA、少なくとも220 μA、少なくとも250 μA、少なくとも300 μA、少なくとも400 μA、少なくとも500 μA、少なくとも600 μA、少なくとも700 μA、少なくとも800 μA、少なくとも900 μA、少なくとも1000 μA、少なくとも1200 μA、少なくとも1500 μA、少なくとも2000 μA、少なくとも3000 μA、少なくとも4000 μA、少なくとも5000 μA、少なくとも6000 μA、少なくとも7000 μA、少なくとも8000 μAの電流を有する。特定の実施形態では、電気信号は、80~480 μAの電流を有するDC波形及び/又はAC波形を含む。特定の代替実施形態では、電気信号は、8mAの電流を有するDC波形及び/又はAC波形を含む。

10

【0073】

特定のかかる実施形態では、全てのトランスデューサが電気信号を、場合により同じ電気信号を印加するように構成された電極である。

20

【0074】

一つ以上のトランスデューサによって印加される信号が熱信号である特定の実施形態では、信号は、神経の温度を低減する(すなわち、神経を冷却する)。特定の代替実施形態では、信号は、神経の温度を増加させる(すなわち、神経を加熱する)。特定の実施形態では、信号は神経の加熱及び冷却の両方を行う。

【0075】

一つ以上のトランスデューサによって印加される信号が熱信号である実施形態では、一つ以上のトランスデューサのうち少なくとも一つは、熱信号を印加するように構成されたトランスデューサである。特定のかかる実施形態では、全てのトランスデューサが熱信号を、場合により同じ熱信号を印加するように構成される。

30

【0076】

特定の実施形態では、一つ以上のトランスデューサのうち一つ以上が熱信号を印加するように構成されたペルチェ素子を含み、場合により、一つ以上のトランスデューサ全てがペルチェ素子を含む。特定の実施形態では、一つ以上のトランスデューサのうち一つ以上が熱信号を印加するように構成されたレーザダイオードを含み、場合により、一つ以上のトランスデューサ全てが熱信号を印加するように構成されたレーザダイオードを含む。特定の実施形態では、一つ以上のトランスデューサのうち一つ以上が熱信号を印加するように構成された電気抵抗要素を含み、場合により、一つ以上のトランスデューサ全てが熱信号を印加するように構成された電気抵抗要素を含む。

40

【0077】

特定の実施形態では、一つ以上のトランスデューサによって印加される信号は、機械的信号、場合により超音波信号である。特定の代替実施形態では、一つ以上のトランスデューサによって印加される機械的信号は圧力信号である。

【0078】

特定の実施形態では、一つ以上のトランスデューサによって印加される信号は、電磁信号、場合により光信号である。特定のかかる実施形態では、一つ以上のトランスデューサは、光信号を印加するように構成されたレーザ及び/又は発光ダイオードを含む。

【0079】

特定の実施形態では、患者において生成される生理学的応答は、気管支収縮の緩和もし

50

くは防止、副交感神経系の緊張の低減、交感神経系の緊張の増加、気道平滑筋(ASM)の緊張の減少、血中酸素飽和度の増加、血中二酸化炭素濃度の減少、呼吸数の減少、合計肺容量の増加、中間呼気流量の増加、呼気時間の増加、強制呼気量の増加、及び健康な個人が示すものを介入前よりも密に模倣した迷走神経の活動電位のパターンのうち一つ以上である。

【0080】

特定の実施形態では、装置は、患者における一つ以上の生理学的パラメータを検出する検出要素をさらに含む。かかる検出要素は、一つ以上の生理学的パラメータを検出するように構成されてもよい。すなわち、かかる実施形態では、各検出器は、検出された生理学的パラメータのうち一つを超える、例えば二つ、三つ、四つ、又は全ての生理学的パラメータを検出してもよい。あるいは、かかる実施形態では、一つ以上の検出要素はそれぞれ、検出される一つ以上の生理学的パラメータのうち別個のパラメータを検出するように構成される。

10

【0081】

かかる特定の実施形態では、コントローラは、一つ以上の生理学的パラメータを検出するように構成され、生理学的パラメータが予め定義された閾値を満たすか又は上回ることが検出されると、トランステューサによって信号を印加させる。

【0082】

特定の実施形態では、一つ以上の検出される生理学的パラメータは、副交感神経系の緊張、交感神経系の緊張、ASMの緊張、血中酸素飽和度、血中二酸化炭素濃度、中間呼気流量、呼気時間、呼吸数、合計肺容量、及び強制呼気量から選択される。

20

【0083】

特定の実施形態では、一つ以上の検出される生理学的パラメータは、患者の神経の活動電位又は活動電位パターンを含み、活動電位又は活動電位パターンは気管支収縮と関連付けられる。特定のかかる実施形態では、神経は迷走神経である。特定のかかる実施形態では、神経は、頸部迷走神経又は迷走神経の肺枝である。特定の実施形態では、活動電位又は活動電位パターンは、迷走神経の遠心性線維、好ましくは頸部迷走神経又は迷走神経の肺枝の遠心性線維で検出される。あるいは、特定の実施形態では、活動電位又は活動電位パターンは、迷走神経の求心性線維、好ましくは頸部迷走神経又は迷走神経の肺枝の求心性線維で検出される。

30

【0084】

示される生理学的パラメータのうち任意の二つ以上が、並行して又は連続して検出されてもよいことが、認識されるであろう。例えば、特定の実施形態では、コントローラは、患者の頸部迷走神経の活動電位パターン並びに血中酸素飽和度を検出するように構成された、検出器に連結される。

【0085】

本発明者らは、気管支収縮は、迷走神経の神経活性を刺激することによって、すなわち第10脳神経(CN X)及びその枝から最終的に派生する神経の神経活性を刺激することによって、緩和及び/又は防止できることを特定している。特定の実施形態では、信号が印加される神経は、頸部迷走神経であるか、あるいは肺迷走神経である。

40

【0086】

驚くことに、気管支収縮、例えばCOPD又は喘息と関連付けられた気管支収縮を治療するのに、迷走神経の求心性線維における神経活性を刺激することが特に有利である。さらに、気管支収縮を治療するのに、迷走神経の求心性A線維における神経活性を選択的に刺激することが有利である。

【0087】

迷走神経のかかる刺激、特に求心性線維の選択的刺激、及びさらに選択的に、A線維は、迷走神経によって制御される他の身体組織に対する望ましくない副作用の可能性を制限する。したがって、これらの神経線維を標的にすることによって、神経調節と関連付けられた副作用及び交差反応性をさらに制限することが意図される。

50

【0088】

信号を印加した結果としての神経活性の刺激は、信号が印加される神経の神経活性を増加させる。すなわち、かかる実施形態では、信号の印加により、信号が印加される神経の少なくとも一部(例えば、神経の神経線維の特定の分類)における神経活性が、神経のその部分におけるベースライン神経活性と比較して増加する。神経活性のかかる刺激は、神経全体にわたって均等であることができ、その場合、神経活性は神経全体にわたって増加するであろう。疑義を回避するため、神経活性の刺激は、本明細書で使用するとき、示される神経又は神経線維における信号伝達活性の機能的増加を意味するものと理解される。

【0089】

したがって、特定の実施形態では、信号は、迷走神経の求心性線維における神経活性を刺激し、好ましくは選択的に刺激する。特定の好ましい実施形態では、信号は、神経活性を刺激し、好ましくは迷走神経の求心性A線維における神経活性を刺激する。特定の好ましい実施形態では、信号は、迷走神経の求心性線維における神経活性を実質的に選択的に刺激する。特定の好ましい実施形態では、信号は、迷走神経の求心性A線維における神経活性を実質的に選択的に刺激する。

10

【0090】

特定の実施形態では、信号は、患者の左側にある指定の神経、患者の右側にある指定の神経、又は両方に印加される。すなわち、特定の実施形態では、信号は片側に、あるいは左右対称的に印加される。

20

【0091】

特定の実施形態では、神経に対する信号の印加は、神経の全て又は一部における活動電位パターンに対する変更である、神経活性の調節をもたらす。特定のかかる実施形態では、神経活性は、結果として得られる神経の活動電位パターンが、健康な対象で観察される神経の活動電位パターンを模倣するように調節される。

30

【0092】

神経活性の調節は、例えば、特定のパターン等にしたがって、活性の特定の部分を増加もしくは阻害すること、及び活性の新しい要素を、例えば特に時間間隔、特に周波数帯を刺激すること等、他の様々な方法で神経活性を変更することを含んでもよい。かかる神経活性の変更は、例えば、ベースライン活性に対する増加及び/又は減少の両方を表してもよい。

30

【0093】

特定の実施形態では、コントローラは信号を断続的に印加させる。特定のかかる実施形態では、コントローラは、第1の期間は信号を印加し、次に第2の期間は停止し、第3の期間は再び印加し、第4の期間は停止する。かかる実施形態では、第1、第2、第3、及び第4の期間は継続的及び連続的に進行する。一連の第1、第2、第3、及び第4の期間を合計して一つの印加サイクルとなる。特定のかかる実施形態では、複数の印加サイクルは連続的に進行することができるので、信号は段階で印加され、その段階の間は信号が印加されない。

30

【0094】

かかる実施形態では、第1、第2、第3、及び第4の期間の持続時間は独立して選択される。すなわち、各期間の持続時間は、他の任意の期間と同じであるか又は異なってもよい。特定のかかる実施形態では、第1、第2、第3、及び第4の期間それぞれの持続時間は、5秒(5s)～24時間(24h)、30s～12h、1分(1min)～12h、5min～8h、5min～6h、10min～6h、10min～4h、30min～4h、1h～4hのいずれかの時間である。特定の実施形態では、第1、第2、第3、及び第4の期間それぞれの持続時間は、5s、10s、30s、60s、2min、5min、10min、20min、30min、40min、50min、60min、90min、2h、3h、4h、5h、6h、7h、8h、9h、10h、11h、12h、13h、14h、15h、16h、17h、18h、19h、20h、21h、22h、23h、24hである。

40

【0095】

コントローラが信号を断続的に印加させる特定の実施形態では、信号は、一日当たり特定の時間量にわたって印加される。特定のかかる実施形態では、信号は、一日当たり10mi

50

n、20min、30min、40min、50min、60min、90min、2h、3h、4h、5h、6h、7h、8h、9h、10h、11h、12h、13h、14h、15h、16h、17h、18h、19h、20h、21h、22h、23hにわたって印加される。特定のかかる実施形態では、信号は、特定の時間量にわたって連續して印加される。特定の代替のかかる実施形態では、信号は、合計の印加時間量対指定の時間を所与として、一日にわたって不連續的に印加されてもよい。

【0096】

コントローラが信号を断続的に印加させる特定の実施形態では、信号は、患者が特定の生理学的状態にあるときのみ印加される。特定のかかる実施形態では、信号は、患者が気管支痙攣の状態にあるときのみ印加される。

【0097】

特定のかかる実施形態では、装置は、通信要素、すなわち入力要素をさらに備え、それを介して患者の状態(例えば、気管支痙攣を起こしていること)を患者又は医師が示すことができる。代替実施形態では、装置は、患者の状態を検出するように構成された検出器をさらに備え、信号は、患者が特定の状態にあることを検出器が検出したときのみ印加される。

【0098】

特定の代替実施形態では、コントローラは信号を恒久的に印加させる。すなわち、開始された後では、信号が連続して神経に印加される。信号が一連のパルスである実施形態では、パルス間のギャップは、信号が連続的に印加されていないことを意味するものではないことが認識されるであろう。

【0099】

装置の特定の実施形態では、信号の印加によって引き起こされる神経活性の調節は一時的である。すなわち、信号が停止されたとき、神経の神経活性は、1~60秒以内、又は1~60分以内、又は1~24時間以内、場合により1~12時間以内、場合により1~6時間以内、場合により1~4時間以内、場合により1~2時間以内に、ベースラインの神経活性に向かって実質的に戻る。特定のかかる実施形態では、神経活性はベースライン神経活性まで実質的に完全に戻る。すなわち、信号の停止後の神経活性は、信号が印加される前、すなわち調節前の神経活性と実質的に同じである。

【0100】

特定の代替実施形態では、信号の印加によって引き起こされる神経活性の調節は実質的に継続性である。すなわち、信号が停止されたとき、神経の神経活性は、信号が印加されていたときと実質的に同じままであり、すなわち、調節中及び調節後の神経活性は実質的に同じである。

【0101】

特定の実施形態では、信号の印加によって引き起こされる神経活性の調節は部分的に矯正的、好ましくは実質的に矯正的である。すなわち、信号が停止されたとき、神経の神経活性は、調節前の健康な対象で観察される神経の活動電位のパターンをより密に模倣し、好ましくは、健康な対象で観察される神経の活動電位のパターンを実質的に完全に模倣する。かかる実施形態では、信号によって引き起こされる調節は、本明細書で定義されるような任意の調節ができる。例えば、信号の印加は神経活性の刺激をもたらすことがあり、信号が停止されたとき、神経の活動電位のパターンは健康な個人で観察される活動電位のパターンを模倣する。かかる矯正的効果は、正のフィードバックループの結果であると仮定され、すなわち、例えば喘息又はCOPDの結果としての気管支収縮の根底をなす原因又は素因が、デバイス及び請求される方法の結果として治療される。

【0102】

特定の実施形態では、装置は、患者に少なくとも部分的に埋め込むのに適している。特定のかかる実施形態では、装置は全体的に患者に埋め込まれるのに適している。

【0103】

特定の実施形態では、装置は、一つ以上の電源要素、例えば電池、及び/又は一つ以上の通信要素をさらに備える。

10

20

30

40

50

【0104】

特定の実施形態では、患者は気管支拡張薬治療に対して無反応である。すなわち、気管支拡張薬治療は、それ自体では、患者の気管支収縮を完全に治療するのに不十分である。したがって、本発明によるデバイスを用いた患者の迷走神経における神経活性の刺激は、気管支拡張薬療法に対する補助又は代替として使用されてもよい、追加の治療的選択肢をもたらす。特定の実施形態では、患者は、「困難な喘息」又は不安定型の喘息を患っている患者である。かかる患者は、例えば重篤な喘息発作を起こしているとき、気管支拡張薬療法に対して無反応である。したがって、本発明によるデバイスは、かかる患者において特に有利であって、気管支拡張薬療法に対する補助又は代替となることが期待される。

【0105】

第2の態様では、本発明は、患者の気管支収縮、特にCOPD又は喘息と関連する気管支収縮を治療する方法であって、第1の態様による装置を埋め込むステップと、装置の少なくとも一つのトランスデューサを、患者の迷走神経と信号伝達可能に接触させて位置決めするステップと、装置を活性化させるステップとを含む、方法を提供する。かかる実施形態では、トランスデューサは、信号を神経に有效地に印加できるように位置決めされたとき、神経と信号伝達可能に接触している。装置は、コントローラによって決定されたように信号が印加されるようにして、装置が動作状態にあるときに活性化される。

【0106】

特定のかかる実施形態では、第1のトランスデューサは、前記患者の左側迷走神経と信号伝達可能に接触して、患者の前記左側神経の神経活性を刺激するように位置決めされ、第2のトランスデューサは、前記患者の右側迷走神経と信号伝達可能に接触して、患者の前記右側神経の神経活性を刺激するように位置決めされる。特定のかかる実施形態では、第1及び第2のトランスデューサは、第1の態様による一つの装置の一部である。代替のかかる実施形態では、第1及び第2のトランスデューサは、第1の態様による別個の装置の一部である。

【0107】

特定の実施形態では、迷走神経は、頸部迷走神経又は迷走神経の肺枝である。特定の実施形態では、装置は、迷走神経の求心性線維と、場合により迷走神経の求心性A線維と信号伝達可能に接触している。

【0108】

特定の実施形態では、方法は、気管支拡張薬を患者に投与することをさらに含む。特定のかかる実施形態では、気管支拡張薬は、抗コリン作用性化合物(例えば、アトロピン又はアンフェブタモン)又はアドレナリン受容体作動薬(例えば、サルブタモール)である。

【0109】

特定の実施形態では、患者は気管支拡張薬治療に対して無反応である。すなわち、気管支拡張薬治療は、それ自体では、患者の気管支収縮を完全に治療するのに不十分である。したがって、本発明による患者の迷走神経における神経活性の刺激は、気管支拡張薬療法に対する補助又は代替として使用されてもよい、追加の治療的選択肢をもたらす。特定のかかる実施形態では、本発明の方法は、気管支拡張薬を患者に投与することをさらに含む。特定のかかる実施形態では、気管支拡張薬は、抗コリン作用性化合物(例えば、アトロピン又はアンフェブタモン)又はアドレナリン受容体作動薬(例えば、サルブタモール)である。かかる実施形態では、本発明の方法は、組み合わせ効果による有効な治療であることが期待される。特定の実施形態では、患者は、「困難な喘息」又は不安定型の喘息を患っている患者である。かかる患者は、例えば重篤な喘息発作を起こしているとき、気管支拡張薬療法に対して無反応である。したがって、本発明による方法は、かかる患者において特に有利であって、気管支拡張薬療法に対する補助又は代替となることが期待される。

【0110】

本発明の全ての態様(上述したもの及び後述するものの両方)の実践については、図2A~

10

20

30

40

50

2Cを参照してさらに理解されるであろう。

【 0 1 1 1 】

図2A～2Cは、本明細書に記載する様々な方法のいずれかを実施するために、患者に埋め込まれるか、体表に配置されるか、又は別の形で患者に対して配設される一つ以上の神経調節デバイスを使用して、本発明をどのようにして有効にすることができるかを示している。このように、一つ以上の神経調節デバイスを使用して、少なくとも一つの迷走神経の、例えば頸部迷走神経又は迷走神経の肺枝の神経活性を刺激することによって、場合により迷走神経の求心性線維における神経活性を選択的に刺激することによって、場合により迷走神経の求心性A線維における神経活性を選択的に刺激することによって、場合により迷走神経の求心性線維における神経活性を実質的に選択的に刺激することによって、場合により迷走神経の求心性A線維における神経活性を実質的に選択的に刺激することによって、患者の気管支収縮、例えばCOPD又は喘息と関連する気管支収縮を治療することができる。

【 0 1 1 2 】

図2B～2Cにおいて、左側及び右側迷走神経それぞれに対して別個の神経調節デバイス100が提供されているが、本明細書で考察するように、デバイスは、左側及び右側迷走神経の一つのみに対して提供又は使用することができる。かかる神経調節デバイスはそれぞれ、それぞれの神経の神経調節をもたらすように、患者に完全にもしくは部分的に埋め込まれるか、又は別 の方法で配置されてもよい。左側及び右側神経調節デバイス100はそれぞれ、独立して動作してもよく、又は互いに連通して動作してもよい。

【 0 1 1 3 】

図2Aはまた、デバイスが、単一のユニット内でグループ化され、患者に埋め込まれたいくつかの要素、構成要素、又は機能を備える、埋め込まれた神経調節デバイス100の構成要素を概略的に示している。第1のかかる要素は、患者の迷走神経90に近接して示されているトランスデューサ102である。トランスデューサ102はコントローラ要素104によって操作されてもよい。デバイスは、通信要素106、検出要素108、電源要素110等、一つ以上のさらなる要素を備えててもよい。

【 0 1 1 4 】

各神経調節デバイス100は、独立して、又は一つ以上の制御信号に応答して、求められる神経調節(すなわち、刺激)を実施してもよい。かかる制御信号は、アルゴリズムにしたがって、一つ以上の検出要素108の出力に応答して、及び/又は通信要素を使用して受信した一つ以上の外部ソースからの通信に応答して、コントローラ104によって提供されてもよい。本明細書で考察するように、検出要素は様々な異なる生理学的パラメータに応答することができる。

【 0 1 1 5 】

図2Bは、図2Aの装置が異なるように分配されてもよいいくつかの形を示している。例えば、図2Bでは、神経調節デバイス100は、迷走神経90の近くに埋め込まれたトランスデューサ102を備えるが、コントローラ104、通信要素106、及び電源110等の他の要素は、やはり患者に埋め込まれるか、又は患者が携行してもよい、別個の制御ユニット130に実装されている。それにより、制御ユニット130は、例えば、トランスデューサに信号及び/又は電力を送達する電気ワイヤ及び/又は光ファイバーを備えてもよい接続132を介して、両方の神経調節デバイスのトランスデューサを制御する。

【 0 1 1 6 】

図2Bの構成では、一つ以上の検出器108が制御ユニットとは別個に位置するが、一つ以上のかかる検出器をさらに、又は代わりに、制御ユニット130内、及び/又は神経調節デバイス100の一方もしくは両方に配置することができる。検出器は、患者の一つ以上の生理学的パラメータを検出するのに使用されてもよく、それにより、コントローラ要素又は制御ユニットは、例えば検出された生理学的パラメータが予め定義された閾値を満たすか又は上回る場合のみ、検出されたパラメータに応答してトランステューサに信号を印加させる。かかる目的のために検出することができる生理学的パラメータとしては、副交感神経

系の緊張、交感神経系の緊張、ASMの緊張、血中酸素飽和度、血中二酸化炭素濃度、中間呼気流量、呼気時間、呼吸数、合計肺容量、及び強制呼気量が挙げられる。同様に、検出された生理学的パラメータは、患者の神経、例えば迷走神経、場合により頸部迷走神経又は迷走神経の肺枝の、活動電位又は活動電位パターンであることができ、活動電位又は活動電位パターンは気管支痙攣と関連付けられる。

【0117】

当然ながら、様々な機能的要素を配置し、神経調節デバイス、制御ユニット130、及び別の場所内へとグループ化することができる、様々な他の方法が可能である。例えば、図2Bの一つ以上のセンサは、図2Aもしくは2C又は他の配置で使用することができる。

【0118】

図2Cは、図2A又は2Bの装置の一部の機能性が患者に埋め込まれずに提供される、いくつかの形を示している。例えば、図2Cでは、当業者には知られた形で装置の埋め込まれた要素に電力を提供することができる外部電源140が提供され、外部コントローラ150は、コントローラ104の機能性の一部又は全てを提供し、且つ/又は装置の制御の他の態様を提供し、且つ/又は装置からのデータ読み出しを提供し、且つ/又はデータ入力機構152を提供する。データ入力機構は、例えば、患者の呼吸状態に関するデータ(例えば、気管支痙攣を起こしている場合の強制呼気量)を入力するのに、患者又は他のオペレータが様々な形で使用することができる。

【0119】

各神経調節デバイスは、一般的に、迷走神経、頸部迷走神経、もしくは迷走神経の肺枝、又はそれらの求心性線維に、神経へ(又は神経から)のエネルギー移動が一般的に関与する信号を印加することを伴う、一つ以上の物理的動作モードを使用して、求められる神経調節(すなわち、刺激、例えば選択的刺激)を実施するように適合されてもよい。上述したように、かかるモードは、電気信号、光信号、超音波もしくは他の機械的信号、熱信号、磁気もしくは電磁信号、又は求められる調節を実施する他のエネルギー利用を使用して、神経を刺激することを含んでもよい。かかる信号は非破壊性信号であってもよい。この目的のため、図2Aに示されるトランスデューサ102は、一つ以上の電極、一つ以上の光子源、一つ以上の超音波トランスデューサ、一つ以上の熱源、又は求められる神経調節(すなわち、神経活性の刺激)をもたらすように配置された一つ以上の他のタイプのトランスデューサで構成することができる。好ましくは、デバイスは、電気信号を印加するように構成された一つ以上の電極、例えばワイヤ電極又はカフ電極で構成される。

【0120】

神経調節デバイス又は装置は、トランスデューサを使用して電圧又は電流を、例えば電荷平衡直流等の直流(DC)波形、又はAC波形、又は両方を印加することによって、迷走神経、頸部迷走神経、もしくは迷走神経の肺枝、又はその求心性線維もしくはそのA線維の神経活性を刺激するように配置されてもよい。疑義を回避するため、神経活性の刺激は、本明細書で使用するとき、示される神経又は神経線維における信号伝達活性の機能的増加を意味するものと理解される。

【0121】

特定の実施形態では、DC波形又はAC波形は、方形、正弦、三角、又は複合波形であってもよい。あるいは、DC波形は定振幅波形であってもよい。特定の実施形態では、電気信号は、電圧が変動するDC方形波形である。

【0122】

特定の実施形態では、電気信号は、1Hz～1kHz、場合により1～500Hz、場合により1～200Hz、場合により50～150Hz、場合により100Hzの範囲の周波数を有するDC波形である。

【0123】

信号が電気信号である特定の実施形態では、電気信号は、0.005～0.1ms、場合により0.01～0.06ms、場合により0.01～0.05ms、場合により0.01～0.04msのパルス持続時間有する。特定の好ましい実施形態では、信号は、0.01～0.03ms、より好ましくは0.01～0.02msのパルス持続時間有する。

【0124】

信号が電気信号である特定の実施形態では、信号は、0.1ms以下、場合により0.06ms以下、場合により0.05ms以下、場合により0.04ms以下、場合により0.03ms以下、場合により0.02ms以下、場合により0.01ms以下のパルス持続時間有する。特定の好ましい実施形態では、信号は、0.01ms又は0.02ms又は0.04msのパルス持続時間有する。

【0125】

特定の好ましい実施形態では、信号は、100Hz、パルス持続時間0.01msのDC方形波形、又は100Hz、パルス持続時間0.02msのDC方形波形を含む。他の特定の実施形態では、信号は、少なくとも200Hz、パルス持続時間0.01msのDC方形波形を含む。特定の実施形態では、信号は、50～500Hz、パルス持続時間0.01msのDC方形波形を含む。特定の実施形態では、信号は、20～200Hz、パルス持続時間0.01msのDC方形波形を含む。

10

【0126】

意図される刺激を達成するのに必要な印加電気信号の電流振幅は、電極の位置決め、及び関連する電気生理学的特性(例えば、インピーダンス)に応じて決まるであろうことが、当業者には認識されるであろう。所与の対象において意図される刺激を達成するのに適切な電流振幅を決定することは、当業者の能力の範囲内にある。例えば、当業者は、神経刺激によって誘発される神経活性プロファイルを監視するのに適した方法を認識している。さらなる例により、選択的求心性線維刺激を達成するパラメータは、対象が示す気管支拡張作用によって、例えはそれらのEF50の増加、及び/又は呼気時間の増加、及び/又は呼吸数の減少、及び/又は強制呼吸量(FEV)の増加、及び/又は気管筋の弛緩によって示されるであろう。A線維よりも求心性A線維を優先する選択的刺激は、さらに、より有効な気管支拡張作用、及び/又はRAR活性に関連する深い呼吸がないことによって示すことができる。

20

【0127】

A線維よりも求心性A線維を優先する選択的刺激は、さらに、より有効な気管支拡張作用、及び/又はRAR活性に関連する深い呼吸がないことによって示すことができる。

【0128】

特定の実施形態では、電気信号は、1～8000 μA、1～7000 μA、1～6000 μA、1～5000 μA、1～4000 μA、10～4000 μA、10～3000 μA、10～2000 μA、場合により20～1000 μA、場合により20～500 μA、場合により50～250 μAの電流を有するDC波形及び/又はAC波形を含む。特定の実施形態では、電気信号は、少なくとも10 μA、少なくとも20 μA、少なくとも50 μA、少なくとも60 μA、少なくとも70 μA、少なくとも80 μA、少なくとも90 μA、少なくとも100 μA、少なくとも110 μA、少なくとも150 μA、少なくとも180 μA、少なくとも200 μA、少なくとも220 μA、少なくとも250 μA、少なくとも300 μA、少なくとも400 μA、少なくとも500 μA、少なくとも600 μA、少なくとも700 μA、少なくとも800 μA、少なくとも900 μA、少なくとも1000 μA、少なくとも1200 μA、少なくとも1500 μA、少なくとも2000 μA、少なくとも3000 μA、少なくとも4000 μA、少なくとも5000 μA、少なくとも6000 μA、少なくとも7000 μA、少なくとも8000 μAの電流を有する。特定の実施形態では、電気信号は、80～480 μAの電流を有するDC波形及び/又はAC波形を含む。特定の代替実施形態では、電気信号は、8mAの電流を有するDC波形及び/又はAC波形を含む。

30

【0129】

光遺伝学は、光感受性の特徴を発現するように細胞を遺伝子操作する技術であり、その特徴を次に、光を用いて活性化させて、細胞機能を調節することができる。神経発火を調節するのに使用することができる、多くの様々な光遺伝ツールが開発してきた。神経調節の機械的形態としては、埋め込まれる代わりに外部にある超音波トランステューサを使用して便利に実現されてもよい、超音波の使用を挙げることができる。機械的な神経調節の他の形態としては、圧力の使用が挙げられる(例えば、"The effects of compression upon conduction in myelinated axons of the isolated frog sciatic nerve" by Robert Fern and P. J. Harrison Br. j. Anaesth. (1975), 47, 1123、参照により本明細書に援用)。

40

50

【0130】

上述した技術は、主に神経活性の刺激に関する。神経活性を阻害もしくはブロックするか、又は別の様々な方法で活性を調節することによる調節が求められる場合、当業者には認識されるように、神経、又は神経の特定の部分に隣接するか又は接触している、例えば特定の神経線維と接触している電極を使用して、様々な形で活性を阻害する電気信号を付与してもよい。

【0131】

第3の態様では、本発明は、患者の気管支収縮、例えばCOPD又は喘息と関連する気管支収縮を治療する方法であって、前記患者の迷走神経の一部又は全体に信号を印加して、患者の前記神経における神経活性を刺激することを含む、方法を提供する。特定の実施形態では、信号は、頸部迷走神経又は迷走神経の肺枝に印加される。

10

【0132】

特定の実施形態では、信号は、迷走神経の求心性線維における神経活性を刺激し、好ましくは選択的に刺激する。特定の好ましい実施形態では、信号は、神経活性を刺激し、好ましくは迷走神経の求心性A線維における神経活性を刺激する。特定の好ましい実施形態では、信号は、迷走神経の求心性線維における神経活性を実質的に選択的に刺激する。特定の好ましい実施形態では、信号は、迷走神経の求心性A線維における神経活性を実質的に選択的に刺激する。

【0133】

特定の実施形態では、信号は、信号を印加するように構成された一つ以上のトランステューサを備える神経調節デバイスによって印加される。特定の好ましい実施形態では、神経調節デバイスは患者に少なくとも部分的に埋め込まれる。特定の好ましい実施形態では、神経調節デバイスは患者に全体的に埋め込まれる。

20

【0134】

特定の実施形態では、気管支収縮、例えばCOPDに関連する又は喘息に関連する気管支収縮の治療は、予防的治療である。すなわち、本発明の方法は、気管支収縮エピソードの頻度を低減する。特定の好ましいかかる実施形態では、方法は気管支収縮の発症を防止する。

【0135】

特定の実施形態では、気管支収縮、例えばCOPDに関連する又は喘息に関連する気管支収縮の治療は、治療的治療である。すなわち、本発明の方法は、気管支収縮エピソードの重症度を少なくとも部分的に緩和又は改善する。特定のかかる実施形態では、本発明の方法は、気管支収縮エピソードを全体的に緩和し、すなわち、方法を使用することによってエピソードが止まり、患者が正常に呼吸することができる。

30

【0136】

特定の実施形態では、気管支収縮、例えばCOPDに関連する又は喘息に関連する気管支収縮の治療は、測定可能なパラメータの改善、例えば副交感神経系の緊張の低減、交感神経系の緊張の増加、気道平滑筋の緊張の減少、血中酸素飽和度の増加、血中二酸化炭素濃度の減少、中間呼気流量の増加、呼気時間の増加、呼吸数の減少、合計肺容量の増加、強制呼気量の増加によって示される。

40

【0137】

任意の所与のパラメータの値を決定する適切な方法が、当業者によって認識されるであろう。

【0138】

特定の実施形態では、症状の治療は、信号が印加される神経における神経活性のプロファイルの改善によって示される。すなわち、症状の治療は、神経の神経活性が健康な個人の神経活性に近づくことによってすなわち、神経の活動電位パターンが、健康な個人が示すものを介入前よりも密に模倣することによって示される。

【0139】

信号を印加した結果としての神経活性の刺激は、信号が印加される神経の神経活性を増

50

加させる。すなわち、かかる実施形態では、信号の印加により、信号が印加される神経の少なくとも一部(例えば、神経の神経線維の特定の分類)における神経活性が、神経のその部分におけるベースライン神経活性と比較して増加する。神経活性のかかる刺激は、神経全体にわたって均等であることができ、その場合、神経活性は神経全体にわたって増加するであろう。疑義を回避するため、神経活性の刺激は、本明細書で使用するとき、示される神経又は神経線維における信号伝達活性の機能的増加を意味するものと理解される。

【0140】

したがって、特定の実施形態では、信号は、迷走神経の求心性線維における神経活性を刺激し、好ましくは選択的に刺激する。特定の好ましい実施形態では、信号は、神経活性を刺激し、好ましくは迷走神経の求心性A線維における神経活性を刺激する。

10

【0141】

特定の実施形態では、信号は、患者の左側にある指定の神経、患者の右側にある指定の神経、又は両方に印加される。つまり、特定の実施形態では、信号は片側に、あるいは左右対称的に印加される。

【0142】

特定の実施形態では、信号は断続的に印加される。特定のかかる実施形態では、信号は、第1の期間は印加され、次に第2の期間は停止され、第3の期間は再び印加され、次に第4の期間は停止される。かかる実施形態では、第1、第2、第3、及び第4の期間は継続的及び連続的に進行する。一連の第1、第2、第3、及び第4の期間を合計して一つの印加サイクルとなる。特定のかかる実施形態では、複数の印加サイクルは連続的に進行することができるので、信号は段階で印加され、その段階の間は信号が印加されない。

20

【0143】

かかる実施形態では、第1、第2、第3、及び第4の期間の持続時間は独立して選択される。すなわち、各期間の持続時間は、他の任意の期間と同じであるか又は異なってもよい。特定のかかる実施形態では、第1、第2、第3、及び第4の期間それぞれの持続時間は、5秒(5s)～24時間(24h)、30s～12h、1分(1min)～12h、5min～8h、5min～6h、10min～6h、10min～4h、30min～4h、1h～4hのいずれかの時間である。特定の実施形態では、第1、第2、第3、及び第4の期間それぞれの持続時間は、5s、10s、30s、60s、2min、5min、10min、20min、30min、40min、50min、60min、90min、2h、3h、4h、5h、6h、7h、8h、9h、10h、11h、12h、13h、14h、15h、16h、17h、18h、19h、20h、21h、22h、23h、24hである。

30

【0144】

信号が断続的に印加される特定の実施形態では、信号は、一日当たり特定の時間量にわたって印加される。特定のかかる実施形態では、信号は、一日当たり10min、20min、30min、40min、50min、60min、90min、2h、3h、4h、5h、6h、7h、8h、9h、10h、11h、12h、13h、14h、15h、16h、17h、18h、19h、20h、21h、22h、23hにわたって印加される。特定のかかる実施形態では、信号は、特定の時間量にわたって連続して印加される。特定の代替のかかる実施形態では、信号は、合計の印加時間量対指定の時間を所与として、一日にわたって不連続的に印加されてもよい。

【0145】

信号が断続的に印加される特定の実施形態では、信号は、患者が特定の状態にあるときのみ印加される。特定のかかる実施形態では、信号は、患者が気管支痙攣の状態にあるときのみ印加される。かかる実施形態では、患者の状態(例えば、気管支痙攣を起こしている)は、患者によって示すことができる。代替のかかる実施形態では、患者の状態は、患者による任意の入力から独立して検出することができる。信号が神経調節デバイスによって印加される特定の実施形態では、デバイスは、患者の状態を検出するように構成された検出器をさらに備え、信号は、患者が特定の状態にあることを検出器が検出したときのみ印加される。

40

【0146】

本発明による方法の特定の実施形態では、方法は、患者の一つ以上の生理学的パラメータを検出するステップをさらに含み、信号は、検出された生理学的パラメータが予め定義

50

された閾値を満たすか又は上回るときのみ印加される。一つを超える生理学的パラメータが検出されるかかる実施形態では、信号は、検出されたパラメータの任意の一つがその閾値を満たすか又は上回ったとき、あるいは検出されたパラメータ全てがそれらの閾値を満たすか又は上回るときのみ印加される。信号が神経調節デバイスによって印加される特定の実施形態では、デバイスは、一つ以上の生理学的パラメータを検出するように構成された少なくとも一つの検出要素をさらに備える。

【0147】

特定の実施形態では、一つ以上の検出される生理学的パラメータは、副交感神経系の緊張、交感神経系の緊張、ASMの緊張、血中酸素飽和度、血中二酸化炭素濃度、中間呼気流量、呼気時間、呼吸数、合計肺容量、及び強制呼気量から選択される。

10

【0148】

同様に、特定の実施形態では、検出された生理学的パラメータは、患者の神経、例えば迷走神経、場合により頸部迷走神経もしくは迷走神経の肺枝又はそれらの求心性線維の、活動電位又は活動電位パターンであることができ、活動電位又は活動電位パターンは気管支痙攣と関連付けられる。

【0149】

示される生理学的パラメータのうち任意の二つ以上が、並行して又は連続して検出されてもよいことが、認識されるであろう。例えば、特定の実施形態では、迷走神経の肺枝の遠心性線維における活動電位パターンは、血中酸素飽和度と同時に検出することができる。

20

【0150】

特定の実施形態では、信号は恒久的に印加される。すなわち、開始された後では、信号が連続して神経に印加される。信号が一連のパルスである実施形態では、パルス間のギャップは、信号が連続的に印加されていないことを意味するものではないことが認識されるであろう。

【0151】

方法の特定の実施形態では、信号の印加によって引き起こされる神経活性の刺激は一時的である。すなわち、信号が停止されたとき、神経の神経活性は、1~60秒以内、又は1~60分以内、又は1~24時間以内、場合により1~12時間以内、場合により1~6時間以内、場合により1~4時間以内、場合により1~2時間以内に、ベースラインの神経活性に向かって実質的に戻る。特定のかかる実施形態では、神経活性はベースライン神経活性まで実質的に完全に戻る。すなわち、信号の停止後の神経活性は、信号が印加される前、すなわち調節前の神経活性と実質的に同じである。

30

【0152】

特定の代替実施形態では、信号の印加によって引き起こされる神経活性の刺激は実質的に継続性である。すなわち、信号が停止されたとき、神経の神経活性は、信号が印加されていたときと実質的に同じままであり、すなわち、刺激中及び刺激後の神経活性は実質的に同じである。

【0153】

特定の実施形態では、信号の印加によって引き起こされる神経活性の刺激は部分的に矯正的、好ましくは実質的に矯正的である。すなわち、信号が停止されたとき、神経の神経活性は、刺激前の健康な対象で観察される活動電位のパターンをより密に模倣し、好ましくは、健康な対象で観察される活動電位のパターンを実質的に完全に模倣する。例えば、信号の印加は神経活性を刺激し、信号が停止されたとき、神経の活動電位のパターンは健康な対象で観察される活動電位のパターンを模倣する。かかる矯正的効果は、正のフィードバックループの結果であると仮定される。

40

【0154】

特定のかかる実施形態では、最初に印加された後で、上記実施形態で記載したように、信号は断続的又は恒久的に印加される。

【0155】

50

特定の実施形態では、信号は、前記患者の一つ以上の頸部迷走神経又は迷走神経の肺枝に印加される。特定の実施形態では、信号は、求心性線維、好ましくは求心性A線維を選択的に刺激する。

【0156】

特定の実施形態では、信号は左右対称的に印加される。すなわち、かかる実施形態では、信号は、患者の左側及び右側両方の迷走神経に印加されるので、神経活性は信号が印加された神経において刺激され、すなわち刺激は左右対称的である。かかる実施形態では、各神経に印加される信号、したがって刺激の程度は、他の神経に印加されるものとは独立して選択される。特定の実施形態では、右側の神経に印加される信号は、左側の神経に印加される信号と同じである。特定の代替実施形態では、右側の神経に印加される信号は、左側の神経に印加される信号とは異なる。

10

【0157】

調節が左右対称的である特定の実施形態では、各信号は、信号を印加する一つ以上のトランスデューサを備える神経調節デバイスによって印加される。特定のかかる実施形態では、全ての信号が同じ神経調節デバイスによって印加され、そのデバイスは、一つは左側の神経に信号を印加し、一つは右側の神経に信号を印加する、少なくとも二つのトランスデューサを有する。特定の代替実施形態では、各信号は別個の神経調節デバイスによって印加される。

20

【0158】

特定の実施形態では、印加される信号は非破壊性信号である。

【0159】

本発明による方法の特定の実施形態では、印加される信号は、電気信号、電磁信号(場合により、光信号)、機械的(場合により、超音波)信号、熱信号、磁気信号、又は他の任意のタイプの信号である。

【0160】

一つを超える信号が印加されてもよい特定のかかる実施形態では、例えば調節が左右対称的であるとき、各信号は、電気信号、光信号、超音波信号、及び熱信号から、独立して選択されてもよい。二つの信号が一つの調節デバイスによって印加されるかかる実施形態では、二つの信号は、同じタイプの信号であってもよく、又は電気信号、光信号、超音波信号、及び熱信号から、独立して選択される、異なるタイプの信号であってもよい。二つの信号がそれぞれ別個の神経調節デバイスによって印加される実施形態では、二つの信号は、同じタイプの信号であってもよく、又は電気信号、光信号、超音波信号、及び熱信号から、独立して選択される、異なるタイプの信号であってもよい。

30

【0161】

信号が少なくとも一つのトランスデューサを備える神経調節デバイスによって印加される特定の実施形態では、トランスデューサは、一つ以上の電極、一つ以上の光子源、一つ以上の超音波トランスデューサ、一つ以上の熱源、又は信号を有効にするように構成された一つ以上の他のタイプのトランスデューサで構成されてもよい。

【0162】

特定の実施形態では、信号は電気信号、例えば電圧又は電流であり、トランスデューサは電極、例えばワイヤ電極又はカフ電極である。特定のかかる実施形態では、信号は、電荷平衡DC波形等の直流(DC)波形、又は交流(AC)波形、又はDC及びAC両方の波形を含む。

40

【0163】

特定の実施形態では、DC波形又はAC波形は、方形、正弦、三角、又は複合波形であってもよい。あるいは、DC波形は定振幅波形であってもよい。特定の実施形態では、電気信号は、電圧が変動するDC方形波形である。

【0164】

特定の実施形態では、電気信号は、1Hz～1kHz、場合により1～500Hz、場合により1～200Hz、場合により50～150Hz、場合により100Hzの範囲の周波数を有するDC波形である。

【0165】

50

信号が電気信号である特定の実施形態では、電気信号は、0.005～0.1ms、場合により0.01～0.06ms、場合により0.01～0.05ms、場合により0.01～0.04msのパルス持続時間有する。特定の好ましい実施形態では、信号は、0.01～0.03ms、より好ましくは0.01～0.02msのパルス持続時間有する。

【0166】

信号が電気信号である特定の実施形態では、信号は、0.1ms以下、場合により0.06ms以下、場合により0.05ms以下、場合により0.04ms以下、場合により0.03ms以下、場合により0.02ms以下、場合により0.01ms以下のパルス持続時間有する。特定の好ましい実施形態では、信号は、0.01ms又は0.02ms又は0.04msのパルス持続時間有する。

【0167】

特定の好ましい実施形態では、信号は、100Hz、パルス持続時間0.01msのDC方形波形、又は100Hz、パルス持続時間0.02msのDC方形波形を含む。他の特定の実施形態では、信号は、少なくとも200Hz、パルス持続時間0.01msのDC方形波形を含む。特定の実施形態では、信号は、50～500Hz、パルス持続時間0.01msのDC方形波形を含む。特定の実施形態では、信号は、20～200Hz、パルス持続時間0.01msのDC方形波形を含む。

【0168】

意図される刺激を達成するのに必要な印加電気信号の電流振幅は、電極の位置決め、及び関連する電気生理学的特性(例えば、インピーダンス)に応じて決まるであろうことが、当業者には認識されるであろう。所与の対象において意図される刺激を達成するのに適切な電流振幅を決定することは、当業者の能力の範囲内にある。例えば、当業者は、神経刺激によって誘発される神経活性プロファイルを監視するのに適した方法を認識している。さらなる例により、選択的求心性線維刺激を達成するパラメータは、対象が示す気管支拡張作用によって、例えばそれらのEF50の増加、及び/又は呼気時間の増加、及び/又は呼吸数の減少、及び/又は強制呼吸量(FEV)の増加、及び/又は気管筋の弛緩によって示されるであろう。A線維よりも求心性A線維を優先する選択的刺激は、さらに、より有効な気管支拡張作用、及び/又はRAR活性に関連する深い呼吸がないことによって示すことができる。

【0169】

特定の実施形態では、電気信号は、1～8000 μA、1～7000 μA、1～6000 μA、1～5000 μA、1～4000 μA、10～4000 μA、10～3000 μA、10～2000 μA、場合により20～1000 μA、場合により20～500 μA、場合により50～250 μAの電流を有するDC波形及び/又はAC波形を含む。特定の実施形態では、電気信号は、少なくとも10 μA、少なくとも20 μA、少なくとも50 μA、少なくとも60 μA、少なくとも70 μA、少なくとも80 μA、少なくとも90 μA、少なくとも100 μA、少なくとも110 μA、少なくとも150 μA、少なくとも180 μA、少なくとも200 μA、少なくとも220 μA、少なくとも250 μA、少なくとも300 μA、少なくとも400 μA、少なくとも500 μA、少なくとも600 μA、少なくとも700 μA、少なくとも800 μA、少なくとも900 μA、少なくとも1000 μA、少なくとも1200 μA、少なくとも1500 μA、少なくとも2000 μA、少なくとも3000 μA、少なくとも4000 μA、少なくとも5000 μA、少なくとも6000 μA、少なくとも7000 μA、少なくとも8000 μAの電流を有する。特定の実施形態では、電気信号は、80～480 μAの電流を有するDC波形及び/又はAC波形を含む。特定の代替実施形態では、電気信号は、8mAの電流を有するDC波形及び/又はAC波形を含む。

【0170】

信号が熱信号である特定の実施形態では、信号は、神経の温度を低減する(すなわち、神経を冷却する)。特定の代替実施形態では、信号は、神経の温度を増加させる(すなわち、神経を加熱する)。特定の実施形態では、信号は神経の加熱及び冷却の両方を行う。

【0171】

信号が機械的信号である特定の実施形態では、信号は超音波信号である。特定の代替実施形態では、機械的信号は圧力信号である。

【0172】

特定の実施形態では、方法は、気管支拡張薬を患者に投与することをさらに含む。特定

10

20

30

40

50

のかかる実施形態では、気管支拡張薬は、抗コリン作用性化合物(例えば、アトロピン又はアンフェブタモン)又はアドレナリン受容体作動薬(例えば、サルブタモール)である。

【0173】

特定の実施形態では、患者は気管支拡張薬治療に対して無反応である。すなわち、気管支拡張薬治療は、それ自体では、患者の気管支収縮を完全に治療するのに不十分である。したがって、本発明による患者の迷走神経における神経活性の刺激は、気管支拡張薬療法に対する補助又は代替として使用されてもよい、追加の治療的選択肢をもたらす。特定のかかる実施形態では、本発明の方法は、気管支拡張薬を患者に投与することをさらに含む。特定のかかる実施形態では、気管支拡張薬は、抗コリン作用性化合物(例えば、アトロピン又はアンフェブタモン)又はアドレナリン受容体作動薬(例えば、サルブタモール)である。かかる実施形態では、本発明の方法は、組み合わせ効果による有効な治療であることが期待される。特定の実施形態では、患者は、「困難な喘息」又は不安定型の喘息を患っている患者である。かかる患者は、例えば重篤な喘息発作を起こしているとき、気管支拡張薬療法に対して無反応なことがある。したがって、本発明による方法は、かかる患者において特に有利であって、気管支拡張薬療法に対する補助又は代替となることが期待される。

10

【0174】

第4の態様では、本発明は、患者の気管支収縮を治療する方法で使用される気管支拡張薬を提供し、方法は、

20

- i. 前記患者の迷走神経に信号を印加して、前記迷走神経の神経活性を刺激するステップと、
- ii. 気管支拡張薬を患者に投与するステップとを含む。

【0175】

特定の実施形態では、方法で使用される気管支拡張薬は、抗コリン作用性化合物(例えば、アトロピン又はアンフェブタモン)又はアドレナリン受容体作動薬(例えば、サルブタモール)である。

30

【0176】

特定の実施形態では、ステップ(i)及び(ii)は実質的に連続的に適用され、あるいはステップは同時に適用される。特定の実施形態では、ステップ(i)はステップ(ii)の前に実施される。特定の実施形態では、ステップ(ii)はステップ(i)の前に実施される。

30

【0177】

特定の実施形態では、信号は、頸部迷走神経又は迷走神経の肺枝に印加される。特定の実施形態では、信号は、迷走神経の求心性線維に印加される。

【0178】

特定の実施形態では、信号は、迷走神経の求心性線維における神経活性を刺激し、好ましくは選択的に刺激する。特定の好ましい実施形態では、信号は、神経活性を刺激し、好ましくは迷走神経の求心性A線維における神経活性を刺激する。特定の好ましい実施形態では、信号は、迷走神経の求心性線維における神経活性を実質的に選択的に刺激する。特定の好ましい実施形態では、信号は、迷走神経の求心性A線維における神経活性を実質的に選択的に刺激する。

40

【0179】

特定の実施形態では、信号は、信号を印加するように構成された一つ以上のトランスデューサを備える神経調節デバイスによって印加される。特定の好ましい実施形態では、神経調節デバイスは患者に少なくとも部分的に埋め込まれる。特定の好ましい実施形態では、神経調節デバイスは患者に全体的に埋め込まれる。

【0180】

特定の実施形態では、気管支収縮、例えばCOPDに関連する又は喘息に関連する気管支収縮を治療する方法は、予防的治療である。すなわち、治療の方法は、気管支収縮エピソードの頻度を低減する。特定の好ましいかかる実施形態では、方法は気管支収縮の発症を防

50

止する。

【0181】

特定の実施形態では、気管支収縮、例えばCOPDに関連する又は喘息に関連する気管支収縮の治療は、治療的治療である。すなわち、治療の方法は、気管支収縮エピソードの重症度を少なくとも部分的に緩和又は改善する。特定のかかる実施形態では、方法は、気管支収縮エピソードを全体的に緩和し、すなわち、エピソードが止まり、患者が正常に呼吸することができる。

【0182】

特定の実施形態では、気管支収縮、例えばCOPDに関連する又は喘息に関連する気管支収縮の治療は、測定可能なパラメータの改善、例えば副交感神経系の緊張の低減、交感神経系の緊張の増加、気道平滑筋の緊張の減少、血中酸素飽和度の増加、血中二酸化炭素濃度の減少、中間呼気流量の増加、呼気時間の増加、呼吸数の減少、合計肺容量の増加、強制呼気量の増加によって示される。

10

【0183】

任意の所与のパラメータの値を決定する適切な方法が、当業者によって認識されるであろう。

【0184】

特定の実施形態では、症状の治療は、信号が印加される神経における神経活性のプロファイルの改善によって示される。すなわち、症状の治療は、神経の神経活性が健康な個人の神経活性に近づくことによってすなわち、神経の活動電位パターンが、健康な個人が示すものを介入前よりも密に模倣することによって示される。

20

【0185】

信号を印加した結果としての神経活性の刺激は、信号が印加される神経の神経活性を増加させる。すなわち、かかる実施形態では、信号の印加により、信号が印加される神経の少なくとも一部(例えば、神経の神経線維の特定の分類)における神経活性が、神経のその部分におけるベースライン神経活性と比較して増加する。神経活性のかかる刺激は、神経全体にわたって均等であることができ、その場合、神経活性は神経全体にわたって増加するであろう。疑義を回避するため、神経活性の刺激は、本明細書で使用するとき、示される神経又は神経線維における信号伝達活性の機能的増加を意味するものと理解される。

30

【0186】

したがって、特定の実施形態では、信号は、迷走神経の求心性線維における神経活性を刺激し、好ましくは選択的に刺激する。特定の好ましい実施形態では、信号は、神経活性を刺激し、好ましくは迷走神経の求心性A線維における神経活性を刺激する。

【0187】

特定の実施形態では、信号は、患者の左側にある指定の神経、患者の右側にある指定の神経、又は両方に印加される。つまり、特定の実施形態では、信号は片側に、あるいは左右対称的に印加される。

【0188】

特定の実施形態では、信号は断続的に印加される。特定のかかる実施形態では、信号は、第1の期間は印加され、次に第2の期間は停止され、第3の期間は再び印加され、次に第4の期間は停止される。かかる実施形態では、第1、第2、第3、及び第4の期間は継続的及び連続的に進行する。一連の第1、第2、第3、及び第4の期間を合計して一つの印加サイクルとなる。特定のかかる実施形態では、複数の印加サイクルは連続的に進行することができるので、信号は段階で印加され、その段階の間は信号が印加されない。

40

【0189】

かかる実施形態では、第1、第2、第3、及び第4の期間の持続時間は独立して選択される。すなわち、各期間の持続時間は、他の任意の期間と同じであるか又は異なってもよい。特定のかかる実施形態では、第1、第2、第3、及び第4の期間それぞれの持続時間は、5秒(5s)~24時間(24h)、30s~12h、1分(1min)~12h、5min~8h、5min~6h、10min~6h、10min~4h、30min~4h、1h~4hのいずれかの時間である。特定の実施形態では、第1、第2、第3

50

、及び第4の期間それぞれの持続時間は、5s、10s、30s、60s、2min、5min、10min、20min、30min、40min、50min、60min、90min、2h、3h、4h、5h、6h、7h、8h、9h、10h、11h、12h、13h、14h、15h、16h、17h、18h、19h、20h、21h、22h、23h、24hである。

【0190】

信号が断続的に印加される特定の実施形態では、信号は、一日当たり特定の時間量にわたって印加される。特定のかかる実施形態では、信号は、一日当たり10min、20min、30min、40min、50min、60min、90min、2h、3h、4h、5h、6h、7h、8h、9h、10h、11h、12h、13h、14h、15h、16h、17h、18h、19h、20h、21h、22h、23hにわたって印加される。特定のかかる実施形態では、信号は、特定の時間量にわたって連続して印加される。特定の代替のかかる実施形態では、信号は、合計の印加時間量対指定の時間を所与として、一日にわたって不連続的に印加されてもよい。

10

【0191】

信号が断続的に印加される特定の実施形態では、信号は、患者が特定の状態にあるときのみ印加される。特定のかかる実施形態では、信号は、患者が気管支痙攣の状態にあるときのみ印加される。かかる実施形態では、患者の状態(例えば、気管支痙攣を起こしている)は、患者によって示すことができる。代替のかかる実施形態では、患者の状態は、患者による任意の入力から独立して検出することができる。信号が神経調節デバイスによって印加される特定の実施形態では、デバイスは、患者の状態を検出するように構成された検出器をさらに備え、信号は、患者が特定の状態にあることを検出器が検出したときのみ印加される。

20

【0192】

第4の態様の特定の実施形態では、気管支拡張薬は、患者の一つ以上の生理学的パラメータを検出するステップをさらに含む治療の方法で使用され、信号は、検出された生理学的パラメータが予め定義された閾値を満たすか又は上回るときのみ印加される。一つを超える生理学的パラメータが検出されるかかる実施形態では、信号は、検出されたパラメータの任意の一つがその閾値を満たすか又は上回ったとき、あるいは検出されたパラメータ全てがそれらの閾値を満たすか又は上回るときのみ印加される。信号が神経調節デバイスによって印加される特定の実施形態では、デバイスは、一つ以上の生理学的パラメータを検出するように構成された少なくとも一つの検出要素をさらに備える。

30

【0193】

特定の実施形態では、一つ以上の検出される生理学的パラメータは、副交感神経系の緊張、交感神経系の緊張、ASMの緊張、血中酸素飽和度、血中二酸化炭素濃度、中間呼気流量、呼気時間、呼吸数、合計肺容量、及び強制呼気量から選択される。

【0194】

同様に、特定の実施形態では、検出された生理学的パラメータは、患者の神経、例えば迷走神経、場合により頸部迷走神経もしくは迷走神経の肺枝又はそれらの求心性線維の、活動電位又は活動電位パターンであることができ、活動電位又は活動電位パターンは気管支痙攣と関連付けられる。

【0195】

示される生理学的パラメータのうち任意の二つ以上が、並行して又は連続して検出されてもよいことが、認識されるであろう。例えば、特定の実施形態では、迷走神経の肺枝の遠心性線維における活動電位パターンは、血中酸素飽和度と同時に検出することができる。

40

【0196】

特定の実施形態では、信号は恒久的に印加される。すなわち、開始された後では、信号が連続して神経に印加される。信号が一連のパルスである実施形態では、パルス間のギャップは、信号が連続的に印加されていないことを意味するものではないことが認識されるであろう。

【0197】

特定の実施形態では、信号の印加によって引き起こされる神経活性の刺激は一時的であ

50

る。つまり、信号が停止されたとき、神経の神経活性は、1~60秒以内、又は1~60分以内、又は1~24時間以内、場合により1~12時間以内、場合により1~6時間以内、場合により1~4時間以内、場合により1~2時間以内に、ベースラインの神経活性に向かって実質的に戻る。特定のかかる実施形態では、神経活性はベースライン神経活性まで実質的に完全に戻る。すなわち、信号の停止後の神経活性は、信号が印加される前、すなわち調節前の神経活性と実質的に同じである。

【0198】

特定の代替実施形態では、信号の印加によって引き起こされる神経活性の刺激は実質的に継続性である。すなわち、信号が停止されたとき、神経の神経活性は、信号が印加されていたときと実質的に同じままであり、すなわち、刺激中及び刺激後の神経活性は実質的に同じである。

10

【0199】

特定の実施形態では、信号の印加によって引き起こされる神経活性の刺激は部分的に矯正的、好ましくは実質的に矯正的である。すなわち、信号が停止されたとき、神経の神経活性は、刺激前の健康な対象で観察される活動電位のパターンをより密に模倣し、好ましくは、健康な対象で観察される活動電位のパターンを実質的に完全に模倣する。例えば、信号の印加は神経活性を刺激し、信号が停止されたとき、神経の活動電位のパターンは健康な対象で観察される活動電位のパターンを模倣する。かかる矯正的効果は、正のフィードバックループの結果であると仮定される。

20

【0200】

特定のかかる実施形態では、最初に印加された後で、上記実施形態で記載したように、信号は断続的又は恒久的に印加される。

【0201】

特定の実施形態では、信号は、前記患者の一つ以上の頸部迷走神経又は迷走神経の肺枝に印加される。特定の実施形態では、信号は、神経の求心性線維、好ましくは神経の求心性A線維を選択的に刺激する。

30

【0202】

特定の実施形態では、信号は左右対称的に印加される。すなわち、かかる実施形態では、信号は、患者の左側及び右側両方の迷走神経に印加されるので、神経活性は信号が印加された神経において刺激され、すなわち刺激は左右対称的である。かかる実施形態では、各神経に印加される信号、したがって刺激の程度は、他の神経に印加されるものとは独立して選択される。特定の実施形態では、右側の神経に印加される信号は、左側の神経に印加される信号と同じである。特定の代替実施形態では、右側の神経に印加される信号は、左側の神経に印加される信号とは異なる。

40

【0203】

調節が左右対称的である特定の実施形態では、各信号は、信号を印加する一つ以上のトランスデューサを備える神経調節デバイスによって印加される。特定のかかる実施形態では、全ての信号が同じ神経調節デバイスによって印加され、そのデバイスは、一つは左側の神経に信号を印加し、一つは右側の神経に信号を印加する、少なくとも二つのトランスデューサを有する。特定の代替実施形態では、各信号は別個の神経調節デバイスによって印加される。

【0204】

特定の実施形態では、印加される信号は非破壊性信号である。

【0205】

特定の実施形態では、印加される信号は、電気信号、電磁信号(場合により、光信号)、機械的(場合により、超音波)信号、熱信号、磁気信号、又は他の任意のタイプの信号である。

【0206】

一つを超える信号が印加されてもよい特定のかかる実施形態では、例えば調節が左右対称的であるとき、各信号は、電気信号、光信号、超音波信号、及び熱信号から、独立して

50

選択されてもよい。二つの信号が一つの調節デバイスによって印加されるかかる実施形態では、二つの信号は、同じタイプの信号であってもよく、又は電気信号、光信号、超音波信号、及び熱信号から、独立して選択される、異なるタイプの信号であってもよい。二つの信号がそれぞれ別個の神経調節デバイスによって印加される実施形態では、二つの信号は、同じタイプの信号であってもよく、又は電気信号、光信号、超音波信号、及び熱信号から、独立して選択される、異なるタイプの信号であってもよい。

【0207】

信号が少なくとも一つのトランスデューサを備える神経調節デバイスによって印加される特定の実施形態では、トランスデューサは、一つ以上の電極、一つ以上の光子源、一つ以上の超音波トランスデューサ、一つ以上の熱源、又は信号を有効にするように構成された一つ以上の他のタイプのトランスデューサで構成されてもよい。

10

【0208】

特定の実施形態では、信号は電気信号、例えば電圧又は電流であり、トランスデューサは電極、例えばワイヤ電極又はカフ電極である。特定のかかる実施形態では、信号は、電荷平衡DC波形等の直流(DC)波形、又は交流(AC)波形、又はDC及びAC両方の波形を含む。

【0209】

特定の実施形態では、DC波形又はAC波形は、方形、正弦、三角、又は複合波形であってもよい。あるいは、DC波形は定振幅波形であってもよい。特定の実施形態では、電気信号は、電圧が変動するDC方形波形である。

20

【0210】

特定の実施形態では、電気信号は、1Hz～1kHz、場合により1～500Hz、場合により1～200Hz、場合により50～150Hz、場合により100Hzの範囲の周波数を有するDC波形である。

【0211】

信号が電気信号である特定の実施形態では、電気信号は、0.005～0.1ms、場合により0.01～0.06ms、場合により0.01～0.05ms、場合により0.01～0.04msのパルス持続時間を有する。特定の好ましい実施形態では、信号は、0.01～0.03ms、より好ましくは0.01～0.02msのパルス持続時間を有する。

【0212】

信号が電気信号である特定の実施形態では、信号は、0.1ms以下、場合により0.06ms以下、場合により0.05ms以下、場合により0.04ms以下、場合により0.03ms以下、場合により0.02ms以下、場合により0.01ms以下のパルス持続時間を有する。特定の好ましい実施形態では、信号は、0.01ms又は0.02ms又は0.04msのパルス持続時間を有する。

30

【0213】

特定の好ましい実施形態では、信号は、100Hz、パルス持続時間0.01msのDC方形波形、又は100Hz、パルス持続時間0.02msのDC方形波形を含む。他の特定の実施形態では、信号は、少なくとも200Hz、パルス持続時間0.01msのDC方形波形を含む。特定の実施形態では、信号は、50～500Hz、パルス持続時間0.01msのDC方形波形を含む。特定の実施形態では、信号は、20～200Hz、パルス持続時間0.01msのDC方形波形を含む。

【0214】

意図される刺激を達成するのに必要な印加電気信号の電流振幅は、電極の位置決め、及び関連する電気生理学的特性(例えば、インピーダンス)に応じて決まるであろうことが、当業者には認識されるであろう。所与の対象において意図される刺激を達成するのに適切な電流振幅を決定することは、当業者の能力の範囲内にある。例えば、当業者は、神経刺激によって誘発される神経活性プロファイルを監視するのに適した方法を認識している。さらなる例により、選択的求心性線維刺激を達成するパラメータは、対象が示す気管支拡張作用によって、例えばそれらのEF50の増加、及び/又は呼気時間の増加、及び/又は呼吸数の減少、及び/又は強制呼吸量(FEV)の増加、及び/又は気管筋の弛緩によって示されるであろう。A線維よりも求心性A線維を優先する選択的刺激は、さらに、より有効な気管支拡張作用、及び/又はRAR活性に関連する深い呼吸がないことによって示すことができる。

40

50

【0215】

特定の実施形態では、電気信号は、1~8000 μA、1~7000 μA、1~6000 μA、1~5000 μA、1~4000 μA、10~4000 μA、10~3000 μA、10~2000 μA、場合により20~1000 μA、場合により20~500 μA、場合により50~250 μAの電流を有するDC波形及び/又はAC波形を含む。特定の実施形態では、電気信号は、少なくとも10 μA、少なくとも20 μA、少なくとも50 μA、少なくとも60 μA、少なくとも70 μA、少なくとも80 μA、少なくとも90 μA、少なくとも100 μA、少なくとも110 μA、少なくとも150 μA、少なくとも180 μA、少なくとも200 μA、少なくとも220 μA、少なくとも250 μA、少なくとも300 μA、少なくとも400 μA、少なくとも500 μA、少なくとも600 μA、少なくとも700 μA、少なくとも800 μA、少なくとも900 μA、少なくとも1000 μA、少なくとも1200 μA、少なくとも1500 μA、少なくとも2000 μA、少なくとも3000 μA、少なくとも4000 μA、少なくとも5000 μA、少なくとも6000 μA、少なくとも7000 μA、少なくとも8000 μAの電流を有する。特定の実施形態では、電気信号は、80~480 μAの電流を有するDC波形及び/又はAC波形を含む。特定の代替実施形態では、電気信号は、8mAの電流を有するDC波形及び/又はAC波形を含む。

10

【0216】

特定の実施形態では、患者は気管支拡張薬治療に対して無反応である。すなわち、気管支拡張薬治療は、それ自体では、気管支収縮を治療するのに不十分である。したがって、気管支拡張薬の使用を、患者の迷走神経における神経活性の刺激と併用することが、組み合わせ効果による有効な治療であることが期待される。特定の実施形態では、患者は、「困難な喘息」又は不安定型の喘息を患っている患者である。

20

【0217】

第5の態様では、本発明は、患者の気管支収縮を、例えばCOPDに関連する又は喘息に関連する気管支収縮を治療するのに使用される神経調節性電気波形を提供し、波形は1~1000Hzの周波数を有する直流(DC)波形であって、患者の迷走神経に印加されると、波形が神経における神経信号伝達を刺激し、好ましくは神経の求心性線維における神経活性を選択的に刺激し、より好ましくは求心性A線維における神経活性を選択的に刺激する。特定の実施形態では、波形は、神経に適用されると、気管支収縮を緩和又は防止する。疑義を回避するため、神経活性の刺激は、本明細書で使用するとき、示される神経又は神経線維における信号伝達活性の機能的増加を意味するものと理解される。

30

【0218】

第6の態様では、本発明は、患者の迷走神経の神経活性を、好ましくは頸部迷走神経又は迷走神経の肺枝を、より好ましくは前記迷走神経の求心性線維を、より好ましくは前記迷走神経の求心性A線維を刺激することによる、患者の気管支収縮を、特にCOPDに関連する又は喘息に関連する気管支収縮を治療する神経調節デバイスの使用法を提供する。疑義を回避するため、神経活性の刺激は、本明細書で使用するとき、示される神経又は神経線維における信号伝達活性の機能的増加を意味するものと理解される。

【0219】

第7の態様では、第1の態様による装置が埋め込まれた患者の気管支収縮を治療するに使用される、気管支拡張薬が提供される。

40

【0220】

特定の実施形態では、気管支収縮の治療に使用される気管支拡張薬は、抗コリン作用性化合物(例えば、アトロピン又はアンフェブタモン)又はアドレナリン受容体作動薬(例えば、サルブタモール)である。

【0221】

特定の実施形態では、気管支収縮、例えばCOPDに関連する又は喘息に関連する気管支収縮の治療は、予防的治療である。すなわち、治療は気管支収縮エピソードの頻度を低減する。特定の好ましいかかる実施形態では、治療は気管支収縮の発症を防止する。

【0222】

特定の実施形態では、気管支収縮、例えばCOPDに関連する又は喘息に関連する気管支収縮の治療は、治療的治療である。すなわち、治療は、気管支収縮エピソードの重症度を少

50

なくとも部分的に緩和又は改善する。特定のかかる実施形態では、治療は、気管支収縮エピソードを全体的に緩和し、すなわち、エピソードが止まり、患者が正常に呼吸することができる。

【0223】

特定の実施形態では、気管支収縮、例えばCOPDに関連する又は喘息に関連する気管支収縮の治療は、測定可能な生理学的パラメータの改善、例えば副交感神経系の緊張の低減、交感神経系の緊張の増加、気道平滑筋の緊張の減少、血中酸素飽和度の増加、血中二酸化炭素濃度の減少、中間呼気流量の増加、呼気時間の増加、呼吸数の減少、合計肺容量の増加、強制呼気量の増加によって示される。

【0224】

任意の所与のパラメータの値を決定する適切な方法が、当業者によって認識されるであろう。

【0225】

特定の実施形態では、症状の治療は、信号が印加される神経における神経活性のプロファイルの改善によって示される。すなわち、症状の治療は、神経の神経活性が健康な個人の神経活性に近づくことによってすなわち、神経の活動電位パターンが、健康な個人が示すものを介入前よりも密に模倣することによって示される。

【0226】

特定の実施形態では、患者は気管支拡張薬治療に対して無反応である。すなわち、気管支拡張薬治療は、それ自体では、気管支収縮を治療するのに不十分である。したがって、気管支拡張薬の使用を、第1の態様によるデバイスと併用することが、組み合わせ効果による有効な治療であることが期待される。特定の実施形態では、患者は、「困難な喘息」又は不安定型の喘息を患っている患者である。

【0227】

第8の態様では、第1の態様による複数のデバイスを備える神経調節システムが提供される。かかるシステムでは、各デバイスは、少なくとも一つの他のデバイス、場合によりシステム内の全てのデバイスと通信するように配置されてもよい。特定の実施形態では、システムは、使用の際、デバイスが患者の迷走神経の求心性線維における神経活性を左右対称的に調節するように位置決めされるようにして配置される。

【0228】

かかる実施形態では、システムは、システムの装置と通信するように配置された追加の構成要素、例えば、プロセッサ、データ入力機構、及び/又はデータ表示モジュールをさらに備えてもよい。特定のかかる実施形態では、システムはプロセッサをさらに備える。特定のかかる実施形態では、プロセッサは移動デバイス(例えば、スマートフォン)又はコンピュータ内に備えられる。

【0229】

本発明の全ての態様の好ましい実施形態では、対象又は患者は哺乳類、より好ましくはヒトである。

【0230】

本発明の全ての態様の好ましい実施形態では、信号は、指定された神経に実質的に排他的に印加され、他の神経には印加されない。

【0231】

上述の詳細な説明は、説明及び例証として提供してきたものであり、添付の特許請求の範囲を限定しようとするものではない。本明細書に例証する本発明の好ましい実施形態の多くの変形が、当業者には明白となり、添付の特許請求の範囲及びそれらの等価物の範囲内にある。

【実施例】

【0232】

生体外方法

複合活動電位記録

10

20

30

40

50

未処置のオスSprague-Dawleyラットを、IACUC認証プロトコルにしたがってCO₂窒息によって安楽死させた。節神経節及び頸神経節から鎖骨下動脈までの30~40mmに及ぶ左側又は右側迷走神経を、頸動脈と共に処置のために除去した。組織を、95% O₂:5% CO₂で平衡化したKrebs-Henseleit緩衝液(mM): NaCl(113.0)、KCl(4.8)、CaCl₂(2.5)、KH₂PO₄(1.2)、MgSO₄(1.2)、NaHCO₃(25.0)、デキストロース(5.55)で検定し処理した。解剖顕微鏡下で、迷走神経を頸動脈、結合組織、及び脂肪から分離し、部分的に脱鞘した。組織を、グリース封入した水ジャケット付きのマーシュガングリオン浴(marsh ganglion bath) (タイプ858、Harvard Apparatus, Holliston, MA, U.S.A.)に移送し、外科用絹糸(5.0)を用いて取り付けた。全てのチャンバに新しい検定緩衝液を充填し、記録前に35~37℃で30~60分間平衡化させた。

10

【0233】

プラチナのフック電極又は300 μmのプラチナ/インジウムシリコーンのカフ電極(CorTec GmbH, Freiberg, Germany)を用いて、頸部迷走神経に対して刺激を実施した。方形パルス刺激器(Grass model S48; Natus Neurology Inc., Warwick, RI, U.S.A.)を用いて、周波数、パルス持続時間(PD)、及び電圧を変えて刺激を発生させ、変圧器刺激隔離ユニット(Grass model SIU5; Natus Neurology Inc., Warwick, RI, U.S.A.)を用いてアースから隔離した。アノードを遠位側に配向した。電極と直列の100Ω抵抗器の両端で電圧を測定して、電流出力を計算した。Ag/AgClのフック電極を使用する、マイクロ電極AC増幅器(A-M Systems model 1800, Carlsborg, WA, U.S.A.)を用いて、近心側迷走神経に対する複合活動電位を記録した。低域カットオフ周波数10Hz及び高域カットオフ周波数1kHzで差動信号をフィルタ処理した。Ag/AgClのフック電極を介して、刺激用カソードと記録用電極との中間で組織をアースした。組織の生存度を確認した後、浴を排水し、予め温めた鉛油を迅速に充填し、記録を開始した。

20

【0234】

アナログ・デジタルコンバータ(Power1401 625kHz; Cambridge Electronic Design Ltd., Cambridge, England, UK)及びSpike 2ソフトウェア(v5.21, Cambridge Electronic Design Ltd)を使用して、10kHzでアナログ信号をデジタル化した。Graphpad Prism (v5.03, GraphPad Software, San Diego California USA)で非線形回帰を実施した。

30

【0235】

閾値電流強度/持続時間のプロットを、次式に当てはめた。

$$I_{threshold} = I_{rheobase} / (1 - e^{-PD/\lambda})$$

式中、クロナキシーアルニス $=\ln 2^*$ である。

【0236】

選択パルス持続時間における個々の線維群に対する電流応答曲線を正規化し、対数換算した電流に対してプロットした。結果を、上端及び下端をそれぞれ100及び0に制限した4パラメータのS字曲線、及び比較器データセットに対する共有勾配に当てはめた。A線維加入量10%で活性化したA線維の比率、並びに50%の応答(150)を漸増させるのに要する電流を報告している。

【0237】

気管収縮の研究

未処置のオスSprague-Dawleyラットを、IACUC認証プロトコルにしたがってCO₂窒息によって安楽死させた。組織を、95% O₂:5% CO₂で平衡化したKrebs-Henseleit緩衝液(mM): NaCl(113.0)、KCl(4.8)、CaCl₂(2.5)、KH₂PO₄(1.2)、MgSO₄(1.2)、NaHCO₃(25.0)、デキストロース(5.55)で検定し処理した。

40

【0238】

迷走神経節を有する右側迷走神経を、右頸動脈、気管(喉頭を一部有する)、食道、心臓、及び肺と共に一括して除去した。顕微鏡下で、結合組織及び脂肪を剥皮し、部分的に脱鞘して、気管(喉頭から第1分岐点まで)を残して迷走神経のみが無傷であるようにして、組織標本を処理した。迷走神経及び気管の両方で反回神経を無傷で残した状態で、鎖骨下動脈及び食道を除去するように対処した。気管に対する迷走神経支配を損なわないように

50

、肺、心臓、及び大動脈を慎重に除去した。次に、平滑筋の反対側で気管を切り開き、KR EBS緩衝液で洗い流した。

【0239】

組織を、注文製の2チャンバ型灌流組織浴に移送し、それに取り付けた。下神経節を、浴間開口部を通して小さい方のチャンバに供給し、グリースで封止し、遠位側の迷走神経及び気管は大きい方のチャンバに入れた。気管の左側で、小さいストリップ(二つの環状軟骨)を平滑筋まで切断し、外科用絹糸(5.0)を用いて、歪みゲージ増幅器(Grass AC/DC strain gauge amplifier Model P122, Natus Neurology Inc., Warwick, RI, U.S.A)に接続された、予め校正した力トランスデューサ(Grass Force-displacement transducer FT03, Natus Neurology Inc., Warwick, RI, U.S.A)に結んだ。基礎張力は1.5~2gに設定した。全てのチャンバに新しい検定緩衝液を充填し、記録前に35~37℃で30~60分間平衡化させた。

10

【0240】

近位側頸部迷走神経に対する対になつた複合活動電位記録を、「複合活動電位記録」で記載したように実施した。収縮刺激を350msecの0.8Hz列に印加して、ラットの呼吸を再現した。パルス周波数は10~100Hzの範囲であった。

【0241】

選択パルス持続時間における個々の線維群及び収縮に対する電流応答曲線を正規化し、対数換算した電流に対してプロットした。結果を、4パラメータのS字曲線に当てはめた。

20

【0242】

生体外の結果

波特性

CorTecのマイクロカフを利用したラットの左側迷走神経の電気励起(35℃)によって、文献で報告されているものと一致する三つの明確な複合活動電位波が生成された(Woodbury D. and Woodbury J., Effects of vagal stimulation on experimentally induced seizures in rats. Epilepsia 31 (1990)7-19; Erlanger J, Gasser HS. The action potential in fibers of slow conduction in spinal roots and somatic nerves. Am J Physiol 1930; 92:43-82; Mollet L, et al. Electrophysiological responses from vagus nerve stimulation in rats. Int J Neural Syst. 2013 Dec;23(6):1350027; Carr MJ, Undem BJ. Bronchopulmonary afferent nerves. Respirology. 2003 Sep;8(3):291-301、それ

30

ぞれ全体を参照により本明細書に援用)。

【0243】

波は、標準的な求心性感覚線維の命名法にしたがつて、A₊、A₋、及びCと指定され、A₊線維は、いくつかの文献で言及されるB線維と対応/重複する(Mollet L, et al. 及びCarr MJ, Undem BJ., op. cit.)。観察された有髓A線維の伝導速度は66.7~8.8m/sの範囲で、平均ピーク速度が30.6m/s、A₊線維の伝導速度は13.7~4.1m/sの範囲で、平均ピーク速度が6.6m/sであった。無髓C線維の活性化によって、单一の波で二つの明確なピークがもたらされ、伝導速度は1.3~0.5m/sの範囲、平均ピーク速度は1.0及び0.7m/sであった。ラットにおける二重ピークのC波は、Woodbury and Woodbury(1990年)によって過去に説明されている。典型的な記録が図1に示されている。

40

【0244】

強度/持続時間曲線

電流閾値強度/持続時間のプロットが図3に示されている。求心性A線維及びA₊線維は、0.044msec(95% CI:0.025~0.062)及び0.047msec(95% CI:0.028~0.067)でそれぞれ同様のクロナキシーを有する。閾値A₊/A比は、全てのパルス持続時間にわたつて約3倍である。試験した最小のPD(0.01msec)では、A₊/A比は3.04(A₊線維閾値:164 μA、A線維閾値:54 μA)であるが、スペクトラムの他端では、A₊及びA₋線維に対する基電流はそれぞれ、8.2 μA(95% CI:5.3~11.1)及び22.6 μA(95% CI:14.7~30.4)と計算され、A₊/A比は2.75である。これが、図3Cに図式的に実証されており、縦座標を対数スケールに変換し、A₊及びA₋線維閾値に適合する平行なオフセット曲線が得られている。C線維のクロナキシー及び基

50

電流はそれぞれ、0.088msec(95% CI:0.011～0.166)及び139 μ A(95% CI: 30.0～248.6)と計算される。C曲線内の二つのピークは同時であり、したがって単一の閾値が報告されている。全ての事例において、閾値は、約5～10%の最大応答でノイズと識別可能であった。

【0245】

CorTecカーフ300 μ mを用いた電流応答曲線(IRC)

図4のIRCは、0.01及び0.02msecのパルス持続時間(PD)に対して準最大刺激から過最大刺激にまで及んだ。パルス持続時間0.01msecのA及びA₁線維はそれぞれ、82 μ A(95% CI:72.5～91.8 μ A)及び238 μ A(95% CI:215～264 μ A)のI₅₀を有していた。平均で、0.01msecのPDでは、A₁線維10%の係合に先立って、A線維の79%(95% CI:72～86%)が活性化されていた。PDを0.02msecまで増加させたとき、A線維(47 μ A(95% CI:43～52 μ A)及びA₁線維(136 μ A(95% CI:123～151 μ A))の両方に関してI₅₀が左側へシフトするのにかかわらず、選択性ウインドウはそのまま(A₁線維10%でA線維88%(95% CI: 82～95%))である。

【0246】

気管収縮の研究

図5の対の研究では、0.01及び0.2msecのPD両方に関して、気管における迷走神経誘発性の副交感神経系遠心性収縮(0.01msec I₅₀: 1.62mA(95% CI:1.32～1.99mA), 0.2msec I₅₀: 169 μ A(95% CI: 139～205 μ A)は、A₁線維活性化に求められる電流(0.01msec I₅₀:437 μ A(95% CI: 364～524 μ A), 0.2msec I₅₀:94 μ A(95% CI:78.4～113 μ A)を上回る、ただしC線維に対して求められる電流(0.2msec I₅₀: 364 μ A(95% CI:314～421 μ A)を下回る電流で蓄積する。A線維は、副交感神経系遠心性収縮の蓄積前に、完全に活性化される(0.01msec I₅₀: 124 μ A(95% CI:108～142 μ A), 0.2msec I₅₀:23.3 μ A(95% CI:20.3～26.8 μ A))。

【0247】

生体内方法

ラットにおける気管カニューレ挿入及び電極配置

若いオスのSprague-Dawleyラット(360～422g)をウレタン(1.2g/kg腹腔内投与)で麻酔にかけ、引っ込め反射を無効にするために追加用量を与えた。正常な体温を維持する助けるため、動物を加熱パッド上に配置した。気管開口術を介して気管カニューレを配置し、加熱した呼吸気流計(model 8420B; Hans Rudolph Inc., Shawnee, KS, U.S.A.)を取り付けることによって、動物に自発呼吸をさせた。圧力差トランスデューサ(MP45-14; Validyne Engineering Corp.; Northridge, CA, U.S.A.)を使用して、呼吸気流計の両端間での圧力差を測定して、呼吸流量信号を生成した。アナログ・デジタルコンバータ(Power1401; Cambridge Electronic Design Ltd., Cambridge, England, UK)を使用して、100Hzでアナログ信号をデジタル化し、Spike2ソフトウェア(Cambridge Electronic Design Ltd)を使用して統合して一回呼吸量を生成した。流量及び容量信号を使用して、気管支緊張の指標である中間呼気流量(EF₅₀)を含む一呼吸単位の呼吸パラメータを、Spike2ソフトウェアを用いて導き出した。呼吸流量信号を実験日ごとに校正した。

【0248】

頸部迷走神経にアクセスするため、外科的アプローチを行った。特注の双極カーフ電極(CorTec GmbH, Freiberg, Germany)を右側迷走神経上に配置した。刺激隔離ユニット(Model 2200; A-M Systems, Carlsborg, WA, U.S.A.)に取り付けられた方形パルス刺激器(Grass model S48; Natus Neurology Inc., Warwick, RI, U.S.A.)を使用して、神経を電気的に刺激して、定電流を送達した。

【0249】

イヌへの聴力計結晶埋め込み及び電極配置

雑種のイヌ(24.8～28.5kg)にジアゼパムを前投薬した。ケタミン及びデクスマメトミジンを使用して麻酔を誘導し維持した。循環水ブランケットを利用して温度を維持した。気管には経口で挿管した。イヌは自発呼吸していたか、又は人工呼吸させた(10～20mL/kg、8～30呼吸/分)。頸部及び鼠蹊部の手術部位をクリップ留めし、調製し、ひだ寄せした。薬物投与のため、静脈カテーテルを大腿静脈内に配置した。血行動態及び心臓を直接測定し、血液ガス分析用に血液サンプリングを行うため、大腿動脈及び/又は頸動脈内に動脈

カテーテルを配置した。

【0250】

内側又は右側頸部領域に約12cmの切開部を作った。解剖によって頸動脈鞘を約6cm開いて、迷走神経を隔離した。三つ以下のカフ電極(CorTec GmbH, Freiberg, Germany)を各迷走神経上に配置した。気管筋が露出するように気管を後屈させた。気管までの反回神経支配が中断されるのを回避するように対処した。気管筋を覆う筋膜に、中央又は遠位の肺外気管のレベルで、一つが気管軟骨への各切開部に近い、二つの小さい1~2mmの切開部を作った。解剖によって気管に約2mmのポケットを形成した。直径1mmの聴力計結晶(Sonometrics Corp., London, Ontario, Canada)を各ポケット内に配置し、結晶を完全に埋め込むように縫合糸で閉じた。二対以下の聴力計結晶を配置した。

10

【0251】

刺激隔離ユニット(Model 2200; A-M Systems, Carlsborg, WA, U.S.A.)に取り付けられた方形パルス刺激器(Grass model S48; Natus Neurology Inc., Warwick, RI, U.S.A.)を使用して、神経を電気的に刺激して、定電流を送達した。聴力計結晶のリード線を増幅器(Universal Dimension Gauge, Sonometrics Corp., London, Ontario, Canada)に取り付け、信号をオシロスコープ(Tektronix, Inc., Beaverton, OR, U.S.A.)に表示した。Spike2ソフトウェア(Cambridge Electronic Design Ltd., Cambridge, England)を実行するPower 1401増幅器(Cambridge Electronic Design Ltd., Cambridge, England)を使用して、データをデジタル化し分析した。

20

【0252】

電気刺激パラメータ

ラットの場合、パルス幅は0.01msに設定した。刺激速度は50~500Hzに設定し、電流振幅は80~480μAに設定した。イヌの場合、パルス幅は0.01msに設定し、刺激速度は20~200Hzに設定し、電流振幅は100μA~16mAに設定した。刺激の持続時間は2分以下であった。

【0253】

データ分析

電気刺激に先立つ40回の連続呼吸の中間呼気流量(EF50、例えば図6)値を平均化し、刺激発生後の60sで得られた40回の連続呼吸の平均と比較した。呼気時間(TE)値は、刺激発生後の5回の呼吸を平均したものであった。対応のあるt検定を使用して統計比較を行った。P値<0.05は有意であると考察した。

30

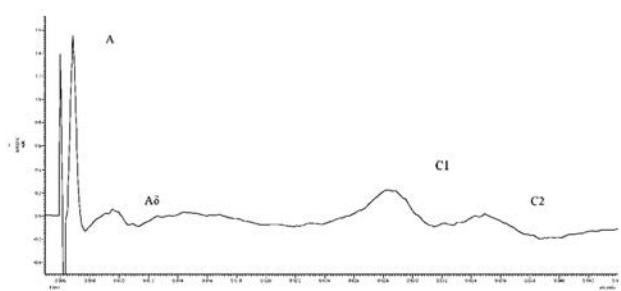
【0254】

結果

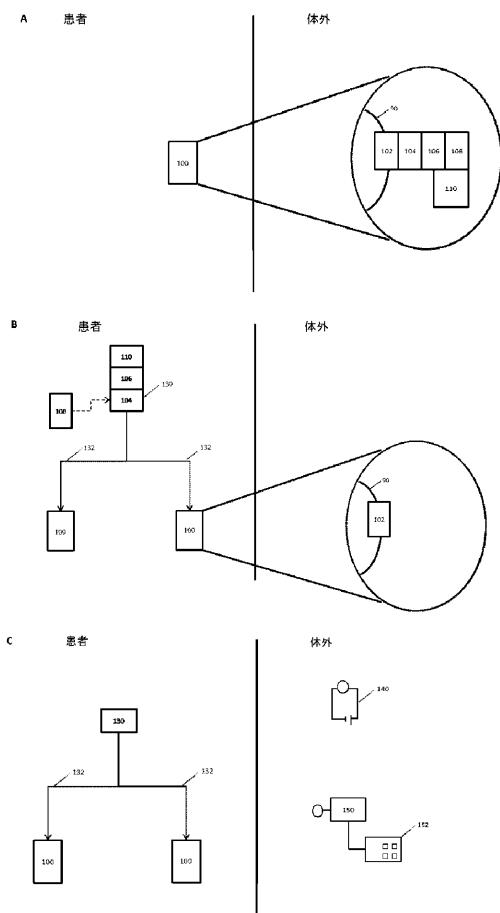
頸部右側迷走神経に対する電気刺激によって、刺激発生後約1分のプラトーに達するEF50の増加が誘発され、刺激の持続時間の間維持された(図7A)。電気刺激はまた、呼気時間(TE)を延長させ、刺激発生の直後は最も長く、次の30sにわたって短縮され、刺激の持続時間の間プラトーに達した(図7B)。ラットによるデータから、50%の呼気時間変化をもたらす有効量は、右側迷走神経刺激を使用して評価される周波数に依存し、最大変化は200Hz以上で観察されることが明らかになった(図8, n=3)。グループデータから、維持されたEF50($31.5 \pm 20.6 \text{mL/s}$)はベースライン($24.4 \pm 14.9 \text{mL/s}$; 図9A; P<0.05, n=6)よりも大幅に大きいことが明らかになった。同じ期間($0.57 \pm 0.09 \text{s}$)のTEも、ベースライン($0.39 \pm 0.08 \text{s}$; 図9B; P<0.01; n=6)の場合よりも大幅に大きかった。より大きい電流振幅刺激では、深い呼吸が誘発されたが、これは求心性A線維の活性化と一致している(図10)。ソノミクロメトリーを使用して気管寸法を直接測定して、イヌの迷走神経の左右対称刺激によって、アトロピン(図11B)と同様の手法で気管(図11A)の弛緩が誘発された。

40

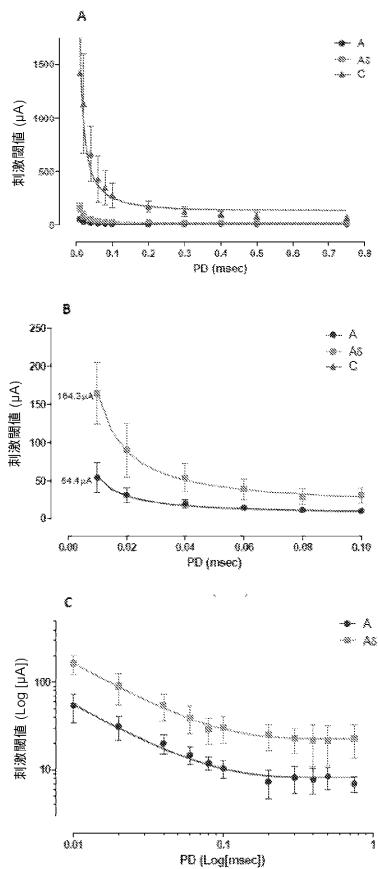
【図1】



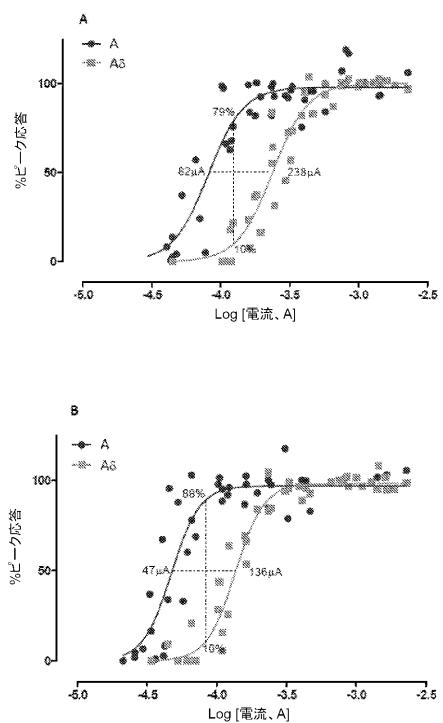
【図2】



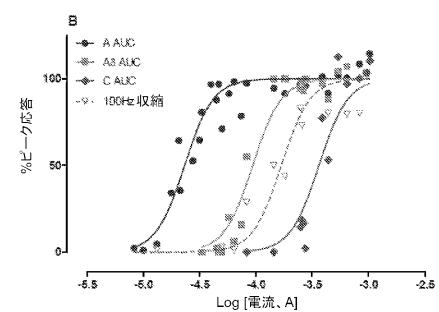
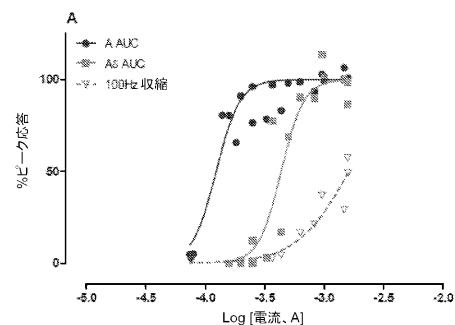
【図3】



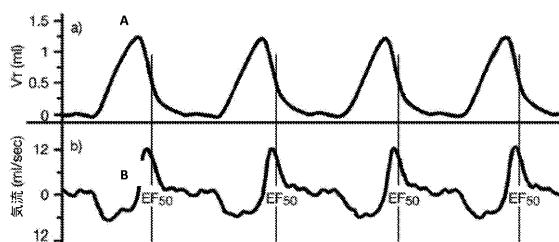
【図4】



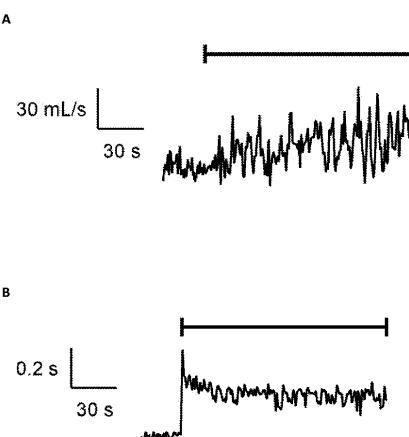
【図5】



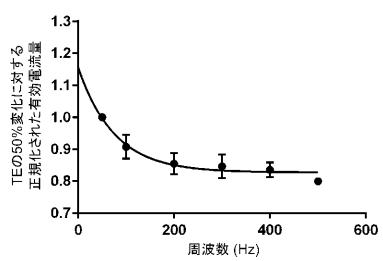
【図6】



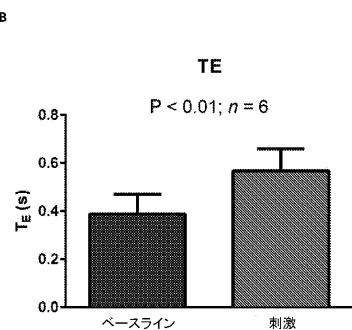
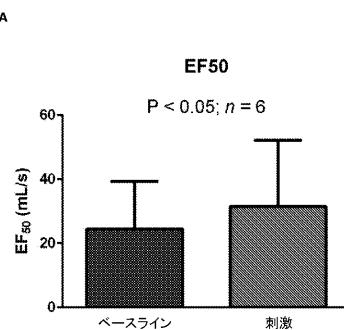
【図7】



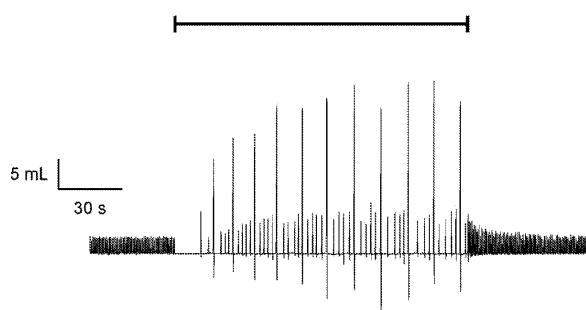
【図8】



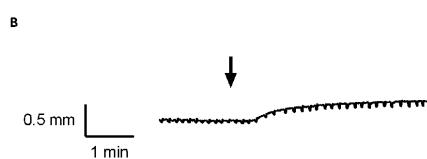
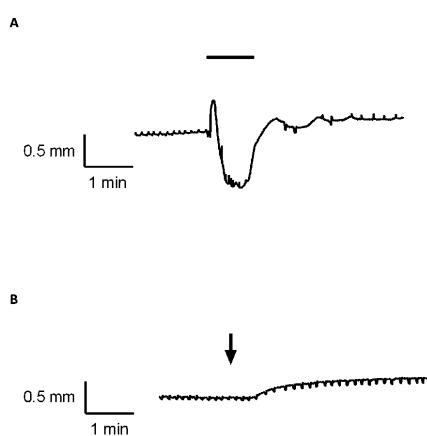
【図9】



【図 1 0】



【図 1 1】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/IB2016/054957

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61N1/36 A61B5/04 ADD.

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) A61N A61B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2015/202437 A1 (FRANKE MANFRED [DE] ET AL) 23 July 2015 (2015-07-23) cited in the application the whole document	1-19,55, 57-66, 68,69 56
Y	US 8 483 831 B1 (HLAVKA EDWIN J [US] ET AL) 9 July 2013 (2013-07-09) column 11, lines 10-35	56
X	US 2010/217347 A1 (SWOYER JOHN M [US] ET AL) 26 August 2010 (2010-08-26) the whole document	1-19
X	US 2007/027496 A1 (PARNIS STEVEN M [US] ET AL) 1 February 2007 (2007-02-01) the whole document	1

<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.	<input checked="" type="checkbox"/> 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

18 October 2016

Date of mailing of the international search report

25/10/2016

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schöffmann

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2016/054957

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.: **20-54, 67**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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 an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2016/054957

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 2015202437	A1 23-07-2015	US	2015202437 A1	23-07-2015
		US	2015202441 A1	23-07-2015
		US	2015202444 A1	23-07-2015
		US	2015202446 A1	23-07-2015
US 8483831	B1 09-07-2013	US	8483831 B1	09-07-2013
		US	8489192 B1	16-07-2013
		US	2013345700 A1	26-12-2013
		US	2014236148 A1	21-08-2014
		US	2015366603 A1	24-12-2015
US 2010217347	A1 26-08-2010	NONE		
US 2007027496	A1 01-02-2007	US	2007027496 A1	01-02-2007
		US	2011178569 A1	21-07-2011
		US	2012221087 A1	30-08-2012
		US	2014371809 A1	18-12-2014

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,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,R0,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,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,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,TZ,UA,UG,US

(72)発明者 ハンスバーガー, ジェラルド イー.

アメリカ合衆国 19406 ペンシルバニア州, キング オブ プルシア, スウェーデランド
ロード 709

(72)発明者 クォン, ケヴィン ケー.

アメリカ合衆国 19406 ペンシルバニア州, キング オブ プルシア, スウェーデランド
ロード 709

F ターム(参考) 4C053 JJ02 JJ03 JJ04 JJ27