

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6905524号
(P6905524)

(45) 発行日 令和3年7月21日(2021.7.21)

(24) 登録日 令和3年6月29日(2021.6.29)

(51) Int.Cl. F I
A 6 1 N 1/36 (2006.01) A 6 1 N 1/36

請求項の数 8 (全 25 頁)

<p>(21) 出願番号 特願2018-529015 (P2018-529015) (86) (22) 出願日 平成28年12月15日 (2016.12.15) (65) 公表番号 特表2018-537200 (P2018-537200A) (43) 公表日 平成30年12月20日 (2018.12.20) (86) 国際出願番号 PCT/US2016/066960 (87) 国際公開番号 W02017/106519 (87) 国際公開日 平成29年6月22日 (2017.6.22) 審査請求日 令和1年11月19日 (2019.11.19) (31) 優先権主張番号 14/969,826 (32) 優先日 平成27年12月15日 (2015.12.15) (33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)</p>	<p>(73) 特許権者 500429332 ケース ウェスタン リザーブ ユニバー シティ CASE WESTERN RESERV E UNIVERSITY アメリカ合衆国、44106、オハイオ州 、クリーブランド、ユークリッド アベニ ュー 10900 (74) 代理人 100128347 弁理士 西内 盛二 (72) 発明者 バドラ, ニロイ アメリカ合衆国、44106、オハイオ州 、クリーブランド ユークリッド アベニ ュー 10900</p>
--	---

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 電気神経伝導ブロックを用いて神経障害を治療するシステム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

システムであって、
コントローラと、波形発生器と、電気接点とを備え、
前記コントローラは、電気神経伝導ブロック (ENC B) の所望の変化に関連する入力
を受け取るように配置され、前記入力、変更すべき ENC B に関連する少なくとも 1 つ
のパラメータを示し、
前記波形発生器は、前記コントローラに接続されて前記入力に基づく信号を受信し、前
記 ENC B に関連する少なくとも 1 つのパラメータを用いて直流波形を生成するように配
置され、前記直流波形が、痛みを引き起こす神経信号の伝送をブロックするように配置さ
れ、
前記電気接点は、前記波形発生器に接続され、痛みを引き起こす前記神経信号の伝送を
ブロックするために前記直流波形を神経に伝送するように配置され、
前記電気接点は、神経に接触するように配置され、前記電気接点は、高電荷容量材料を
含み、前記高電荷容量材料は、前記 ENC B による直流波形によって伝送される電荷での
損傷的電気化学反応生成物の形成を防止し、前記高電荷容量材料は、1 ~ 5 mC / cm²
の電荷注入容量を有することを特徴とするシステム。

【請求項 2】

前記コントローラは、開ループ制御システムの一部を形成することを特徴とする請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 3】

前記コントローラは、前記 E N C B を調整するためにユーザから前記入力を受け取るように配置されることを特徴とする請求項 2 に記載のシステム。

【請求項 4】

前記コントローラは、閉ループ制御システムの一部を形成することを特徴とする請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 5】

前記コントローラは、前記 E N C B を調整するために、生理的パラメータの変化を感知するセンサから前記入力を受け取るように配置されることを特徴とする請求項 4 に記載のシステム。

10

【請求項 6】

前記コントローラは、適切な E N C B が生成されるように、前記入力に基づいてタイミングパラメータ、強度パラメータ、波形パラメータを指定するように配置されることを特徴とする請求項 1 乃至 5 のいずれか 1 項に記載のシステム。

【請求項 7】

前記 E N C B は、単相直流 (D C) 波形、電荷平衡直流 (C B D C) 波形及び実質的な C B D C 波形のうちの少なくとも 1 つを含むことを特徴とする請求項 1 乃至 6 のいずれか 1 項に記載のシステム。

【請求項 8】

前記波形発生器は、E N C B の伝送が停止すると前記神経を介した正常な信号伝送に回復するように、可逆的な E N C B を生成するように配置されることを特徴とする請求項 1 乃至 7 のいずれか 1 項に記載のシステム。

20

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

(政府出資)

この研究は、少なくとも部分的に、健康と人類サービス部、米国国立衛生研究院、国家神経障害や卒中研究所の資金援助番号 R 0 1 - N S - 0 7 4 1 4 9 と資金援助番号 R 0 1 - E B - 0 0 2 0 9 1 の資金援助によってサポートされた。米国政府は、本発明に対して一定の権利を有せる。

30

【0002】

(関連出願)

この出願は、出願番号 1 4 / 9 6 9 , 8 2 6 、出願日 2 0 1 5 年 1 2 月 1 5 日の米国特許の権利を要求し、この特許の全ての内容は、すべての目的のためにここに援用されている。

【技術分野】

【0003】

本開示は、全体的に電気神経伝導ブロック (E N C B) に関し、また、さらに具体的に、損傷的電気化学反応生成物を生成せず、E N C B を用いて神経障害を治療するシステムに関する。

40

【背景技術】

【0004】

多くの神経障害は、1 つ又は複数の神経における異常な伝導によって特徴づけられ、望ましくない神経活動をもたらす。いくつかの場合では、異常な伝導は、異なる末端器官によって実現される痛み、痙攣又は他の病理効果に関する。神経障害の例には、卒中、脳損傷、脊髄損傷 (S C I) 、脳性麻痺 (C P) と多発性硬化症 (M S) 、及び癌、関節置換、子宮内膜症、多汗症、めまい、唾液分泌、斜頸、神経腫瘍、しゃっくりなどが含まれる。伝統的に、これらの神経学的障害は、薬物または侵襲的方法、例えばノイロリズを用いて治療されてきた。これらの神経障害は、一般に臨床的に使用されないが、高周波交流 (H F A C) 波形及び / 又は直流 (D C) 波形の印加により、望ましくない神経活動を停

50

止させるために、末梢軸索における伝導をブロックすることによって治療することもできる。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

H F A C 波形は、電気化学的損傷を引き起こすことなく、局所的、即時的、完全的、可逆的な伝導ブロックを提供することが示されている。しかし、H F A C は、神経内で短い初期反応を生み出す、これは、消滅して止まるのに数秒かかることがある。初期反応は、H F A C 波形又は電極設計の変更だけでは、解消されることができない。隣接電極により短い D C 波形を印加することで初期反応を完全に中和することが可能であるが、D C 波形を何回も印加すると、神経伝導は、損なわれる。伝導損傷は、神経における伝導をブロックするために注入される必要な電荷レベルでの D C 波形によって引き起こされる損傷的電気化学反応生成物の生成によるものであり得る。

10

【0006】

また、H F A C ブロックの代替として D C 波形を使用することができる。実際に、D C 波形は、不利な初期反応又は陽極遮断励起を排除するように設計することができる。しかし、これらの D C 波形は、神経に電気化学的損傷を引き起こす。例えば、損傷は、損傷的電気化学反応生成物（例えば、ラジカル）の形成によって引き起こされることがあり、ここで、界面の電荷注入容量がなくなった時に上記損傷的電気化学反応生成物が生じ得る。電荷注入容量（又は「電荷容量」）は、通常、電極 - 電解質界面の電圧（サイクリックボルタモグラム（C V）における分子酸素と分子水素の特定の生成の間の電圧）ウォーターウィンドウ（water windows）から離れる前に電極が伝送可能な電荷量を指す。

20

【課題を解決するための手段】

【0007】

本開示は、全体的に電気神経伝導ブロック（E N C B）に関し、また、さらに具体的に、損傷的電気化学反応生成物を生成せず、E N C B を用いて神経障害を治療する方法に関する。例えば、電極接点を備える治療伝送装置（例えば、電極）を用いて E N C B を神経に伝送することができ、上記電極接点は、不可逆的な電気化学反応が発生しない場合、所望の神経ブロックに必要な電荷の高電荷容量材料（例えば、上記高電荷容量材料から製作され、それで塗布されるなど）を含む。例として、高電荷容量材料は、白金黒、酸化イリジウム、窒化チタン、タンタル、ポリ（エチレンジオキシチオフェン）等がある。

30

【0008】

本開示の態様は、被験体の痛みを軽減するための方法を含む。当該方法は、痛みに関連する信号を伝達する神経と電氣的に連通するように電極接点を配置することを含む。当該方法は、神経への電気化学的損傷を引き起こすことなく、電極接点により E N C B を神経に印加することを含む。電極接点は、高電荷容量材料を含むことができ、上記高電荷容量材料は、E N C B によって伝送される電荷で損傷する電気化学反応生成物の形成を防止する。当該方法は、さらに、痛みを軽減するために、E N C B で痛みに関連する信号が神経を介して伝送することをブロックすることを含む。

40

【0009】

本開示の別の態様は、被験体における筋肉痙攣を軽減させる方法を含む。当該方法は、筋肉痙攣に関連する信号を伝送する神経と電氣的に連通するように電極接点を配置することを含む。当該方法は、さらに、神経に対する電気化学的損傷を引き起こすことなく電極接点により E N C B を神経に印加することを含む。電極接点は、高電荷容量材料を含むことができ、上記高電荷容量材料は、E N C B によって伝送される電荷で損傷する電気化学反応生成物の形成を防止する。当該方法は、さらに、筋肉痙攣を停止させるために、E N C B で信号が神経を介して伝送することをブロックすることを含む。

【0010】

本開示の別の態様は、被験体における神経障害（例えば、多汗症、めまい、唾液分泌な

50

ど)を治療するための方法を含む。当該方法は、障害に関連する信号を伝送する神経と電氣的に連通するように電極を配置することを含む。当該方法は、さらに、神経への電気化学的損傷を引き起こすことなく、電極接点によりENC Bを神経に印加することを含む。電極接点は、高電荷容量材料を含むことができ、上記高電荷容量材料は、ENC Bによって伝送される電荷で損傷する電気化学反応生成物の形成を防止する。当該方法は、さらに、障害を治療するために、ENC Bで信号が神経を介して伝送することをブロックすることを含む。

【0011】

本開示の別の態様は、波形発生器、コントローラ及び電気接点を備えるシステムを含む。波形発生器は、電気神経伝導ブロック(ENC B)を生成するためのものである。コントローラは、波形発生器に接続されている。コントローラは、ENC Bを調整するために少なくとも1つのパラメータを含む入力を受け取るように構成される。電気接点は、波形発生器に接続されている。電気接点は、神経に接触するように配置される。電気接点は、ENC Bで伝送される電荷で損傷する電気化学製品の形成を防止する高電荷容量材料を含む。電気接点は、ENC Bを神経に伝送して痛みに関連する信号が神経を介して伝送することをブロックするように配置される。

10

【図面の簡単な説明】

【0012】

図面を参照しながら以下の説明を閲読するとき、本開示の上記及び他の特徴は、本開示に係る当業者にとって明らかになる。図面において、

20

【図1】電気化学的損傷をひきおこすことなく、電気神経伝導ブロック(ENC B)を神経に伝送可能な例示的なシステムを示す図である。

【図2】、

【図3】図1に示すシステムによって異なる治療伝送装置が用いられる例を示す図である。

【図4】入力に応じて図1に示す波形発生器の例示的なシステムを示す図である。

【図5】電気化学的損傷をひきおこすことなく、ENC Bを神経に伝送する例示的な方法を示すプロセスフロー図である。

【図6】神経に印加されるENC Bの程度を調整する例示的な方法を示すプロセスフロー図である。

30

【図7】異なるQ値を有するいくつかの白金黒電極接点を示すサイクリックボルタモグラムである。

【図8】神経を損傷することなく、DC ENC Bを用いて神経信号の伝送をブロックするシステムの1つ例を示す図である。

【図9】台形波形のブロッキング相の間に近位刺激によって引き起こされる痙攣をブロックすることを表す説明的DCブロック試験を示す図である。

【図10】DC ENC B後の坐骨神経伝導の活力を説明する図である。

【図11】多相DC ENC B波形の例を示す図である。

【図12】DCプラスHFACノンオンセット・ブロッキング波形を使用する実験装置とENC Bを示す図である。

40

【図13】プリ充電パルス、逆極性のブロッキング相及び最終充電相のDC伝送を示す図である。

【図14】異なる幅のDCブロックが異なるパーセンテージのHFAC初期反応をブロックすることを示し、電気神経伝導ブロック波形が誘発された胃筋肉の筋力に影響することを示す図である。

【図15】、

【図16】それぞれ電流レベルが変化したときに筋肉を活動化させることを回避するためにDC波形において異なる勾配と複数の変換を使用することを示す図である。

【図17】短すぎるため、HFAC初期反応全体をブロックできないDCブロックを示す図である。

50

【図18】ENC Bの潜在的な臨床応用の非限定的な例を示す概略図である。

【発明を実施するための形態】

【0013】

I. 定義

他に限定されない限り、本明細書に使用されている全ての技術用語は、本開示が属する分野の当業者が一般的に理解するものと同じ意味を有する。

【0014】

本開示の上下文において、上下文に他に明白に示さない限り、単数形「1つ」と「前記」は、複数形を含んでもよい。

【0015】

本明細書に使用されている用語「含む」は、説明する特徴、ステップ、操作、素子及び/又はコンポーネントの存在を特定することができるが、1つ又は複数のその他の機能、ステップ、操作、素子、コンポーネント、及び/又は組み合わせを排除しない。

【0016】

本明細書に記載のとおり、用語「及び/又は」は、1つ又は複数の関連する列挙された項目の任意の及びすべての組み合わせを含み得る。

【0017】

また、用語「第1」、「第2」などは、ここで異なる素子を説明するために用いられるが、これらの素子は、これらの用語に制限されない。これらの用語は、1つの素子を他の1つの素子と区別するためのみに用いられる。従って、本開示の教示から離脱しない場合、以下に説明する「第1」素子は、「第2」素子と称されてもよい。特別に示さない限り、操作（又は動作/ステップ）の順番は、特許請求の範囲又は図面に示される順番に限らない。

【0018】

本明細書に使用されているように、用語「神経ブロック」、「神経伝導ブロック」及び「ブロック」は、神経に沿ったある点におけるパルス伝送失敗を指す場合に交換して使用することができる。いくつかの場合では、神経伝導は、神経に沿って進むときに、ある点で動作電位を消滅させることによってブロックすることができる。他のいくつかの場合では、目標神経の活性化閾値を増加させること、及び/又は神経の伝導速度を低下させることで神経伝導をブロックするが、これは、神経伝導の不完全なブロック又は実質的ブロックにつながる。

【0019】

本明細書で使用されているように、動作電位は、神経による伝送が完全に消滅する（例えば、100%消滅する）とき、神経伝導は、「ブロック」される。

【0020】

本明細書で使用されているように、「不完全な神経ブロック」または「実質的な神経ブロック」が生じる場合、神経伝導は、「実質的にブロック」される。用語「不完全な神経ブロック」と「実質的な神経ブロック」は、部分的なブロックを指すことができ、そのうち、100%未満（例えば、約90%未満、約80%未満、約70%未満、約60%未満又は約50%未満）の神経によって進む動作電位は、消滅する。

【0021】

本明細書で使用されているように、用語「電気神経伝導ブロック」又は「ENC B」は、神経における伝導をブロックするのに十分な電界を発生可能な外部電気信号（又は波形）を指すことができる。ENC Bは、直流（DC）波形（電荷平衡二相性、実質的に電荷平衡二相性、又は単相性）及び/又は高周波交流（HFAC）波形を含むことができる。

【0022】

本明細書で使用されているように、用語「DC波形」は、いずれかの極性（例えば、陰極又は陽極）の電流パルスの波形を指すことができる。場合によって、DCを二相波形の第1相として使用することができる。二相波形の第2相は、第1相によって伝送される全電荷の100%を（電荷平衡の二相波形として）逆転させ、又は第1相によって伝送され

10

20

30

40

50

る全電荷の100%未満を逆転させることにより、神経及び/又はDCを伝送するための電極を損傷させる恐れのある損傷的反応生成物の生成を減少させる。他のいくつかの場合、DCは、単相波形として印加することができる。

【0023】

本明細書で使用されているように、交流に関する用語「高周波」（例えば、HFAC）は、約1000ヘルツ（kHz）より高い周波数、例えば約5kHz～約50kHzを指すことができる。

【0024】

本明細書で使用されているように、用語「電氣的連通」は、電界が神経に移転して患者の神経内で神経調節効果（例えば、神経信号の伝送をブロックする）を有する能力を指すことができる。

10

【0025】

本明細書で使用されているように、信号の伝送（又は動作電位の伝導）がブロックされれば、「電気信号」（例えば、制御される電圧又は制御される電流）が神経（又は神経群）の軸索、細胞体または樹状突起）に印加されることができ、且つ神経組織を損傷しない。

【0026】

本明細書で使用されているように、神経に関連する場合、用語「信号伝送」は、動作電位が神経内で伝導することを指すことができる。

【0027】

20

本明細書で使用されているように、用語「治療伝送装置」は、ENCBを神経に伝送するように配置される装置を指すことができる。いくつかの例示では、治療伝送装置1つ又は複数の接点を有する電極を備えることができる。上記1つ又は複数の接点は、高電荷容量材料から製作されてもよく、上記高電荷容量材料は、金属（導線/リード線）における電子を介してイオン装置（電解質では、例えば、間質液で）への電流変換を提供する。いくつかの場合、電極は、接点によって生成される電界を整形することに寄与する。例として、電極は、患者の皮膚表面上に植え込み可能であり、及び/又は位置決めされることができる。

【0028】

本明細書で使用されているように、用語「高電荷容量材料」は、神経を損傷させることなく、電極接点が神経の少なく一部における伝導をブロックするのに必要な電荷を伝送する材料を指すことができる。

30

【0029】

本明細書で使用されているように、用語「Q値」は、損傷的反応生成物の形成を引き起こせる不可逆的な電気化学反応を引き起こす前に、電極接点により伝送可能な電荷の総量の値を指すことができる。例えば、高電荷容量材料は、大きなQ値を有することができ、これにより、不可逆的な電気化学反応を引き起こす前に電極接点により大きな電荷を伝送可能である。

【0030】

本明細書で使用されているように、用語「損傷的反応生成物」は、神経、体の電極接点に近接する別の部分及び/又は電極接点に損傷を与える反応を指すことができる。例えば、損傷的反応生成物は、酸素析出又は水素析出のためであり得る。他の一例として、損傷的反応生成物は、電極接点の材料の溶解に起因し得る。本明細書で使用されているように、損傷的反応生成物を生成することなく、ブロックが生じた場合、ENCBは、「安全」と考えられる。

40

【0031】

本明細書で使用されているように、用語「電極/電解質界面」は、二層界面を指すことができ、当該二層界面では、電極と電解質（例えば、患者の体の領域、例えば、間質液）との間に電位差が確立される。

【0032】

50

本明細書で使用されているように、用語「電極接点の「幾何学的表面積」は、電極接点の2次元表面積、例えば、電極接点の2次元外表面積の長さを幅に乗算して得た電極接点の一方の側における平滑面の表面積を指すことができる。

【0033】

本明細書で使用されているように、用語「電極接点の「有効表面積」と「真の表面積」は、電極接点のサイクリックボルタモグラム（「CV」）の曲線内の面積から推定した表面積を指すことができる。

【0034】

本明細書で使用されているように、用語「波形発生器」は、電気波形（例えば、電荷平衡二相性DC、実質的に電荷平衡の二相性DC、単相DC、HFACなど）を生成可能な装置を指すことができ、ここで、上記電気波形は、ENCBを提供するために電極接点に提供することができる。波形発生器は、例えば、患者の体内及び/又は患者の体外に植え込むことが可能である。

10

【0035】

本明細書で使用されているように、用語「神経システム」は、患者の身体の部分間に電氣的パルス（動作電位とも称される）を伝送する神経細胞と神経組織のネットワークを指す。神経システムは、末梢神経システムと中枢神経システムを含むことができる。末梢神経システムは、運動神経、感覚神経と自律神経及び介在ニューロンを含む。中枢神経システムは、脳と脊髄を含む。本明細書において、用語「神経」と「神経組織」は、1つを指して他の1つを排除すると特別に説明しない限り、末梢神経システム又は中枢神経システムの組織を指すために、互換的に使用することができる。

20

【0036】

本明細書で使用されているように、用語「障害」と「神経障害」は、少なく一部が1つ又は複数の神経における異常な伝導を特徴とする病症又は疾患をさすために互換的に使用することができる。いくつかの場合、異常な伝導は、痛み及び/又は痙攣と関連する可能性がある。神経障害の例には、卒中、脳損傷、脊髄損傷（SCI）、脳性麻痺（CP）と多発性硬化症（MS）、及び癌、関節置換、子宮内膜症、多汗症、めまい、唾液分泌、斜頸、神経腫瘍、しゃっくりなどを含むことができる。

【0037】

本明細書で使用されているように、用語「患者」と「被験体」は、神経障害に罹患している任意の温血生物を指すために、互換的に使用することができる。温血生物の例には、人、豚、ラット、マウス、犬、猫、ヤギ、ヒツジ、馬、サル、猿、ウサギ、牛などを含むことができるが、これらに限らない。

30

【0038】

II. 概説

本開示全体は、電気神経伝導ブロック（ENCB）に関する。ENCBは、例えば痛み、筋肉痙攣状態、多汗症、めまい、唾液分泌などの神経障害の望ましくない神経活動を阻止するために、1つ又は複数の神経における信号伝送（動作電位の「伝導」とも称される）をブロックすることができる。しかし、伝統的に、ENCBは、このような神経障害における望ましくない神経活動を治療するために用いられていない。ENCBの使用に同意しない理由の1つは、望ましくない副作用の発生、例えば、危険な電気化学反応生成物の生成である。本開示の高電荷容量電極接点は、ENCBに使用される電荷のこのような電気化学的損傷を実質的に排除することができる。従って、本開示は、神経、患者の身体又は電極への電気化学的損傷を引き起こすことなく、ENCBを用いて神経障害を治療する方法に関する。

40

【0039】

高電荷容量材料を含む電極接点を備える治療伝送装置（例えば、電極）を使用してENCBを神経に伝送することができる。高電荷容量材料を使用して、本開示の電極接点は、HFAC波形の初期反応特徴がなく、且つDC波形を印加することによる電気化学的損傷がない場合に、ENCBを伝送することができる。通常、高電荷容量電極は、約100μ

50

C以上のQ値を有することができる。言い換えれば、高電荷容量電極は、不可逆的な反応生成物を生成することなく、約100 μ C以上の電荷を伝送することができる。しかし、いくつかの場合、高電荷容量電極は、約1 μ Cと約100 μ Cとの間のQ値を有することができる。他のいくつかの場合、高電荷容量電極は、約10 μ CのオーダのQ値を有することができる。

【0040】

例えば白金又はステンレス鋼から製造された従来の刺激電極に比べ、高電荷容量材料を使用して、より長い時間帯でより多くの電荷を安全に伝送することができる。いくつかの場合、高電荷容量材料は、約1～約5mC/cm²の電荷注入容量(材料により安全に伝送できる電荷密度)を有することができる。これに比べ、研磨されている白金(非高電荷容量材料)は、約0.05mC/cm²の電荷注入容量を有する。高電荷容量材料を含む電極接点では、電極接点の有効表面積は、幾何学的表面積に対して、数桁増加する。従って、例として、DCは、何ら神経損傷もなく、単極神経カフ電極接点により10秒にわたって伝送することができる。従って、本開示は、有効的、可逆的、及び「発症しない」優れたブロックを提供する。

【0041】

III. システム

いくつかの態様では、本開示は、神経障害に関連する目標神経の少なく一部を介して信号伝送をブロックすることによって神経障害を治療するシステム10(図1)に関する。システム10は、神経における信号伝送をブロックするために、神経に電気神経伝導ブロック(ENCB)を印加することができる。有利的に、ENCBは、電気化学的損傷を引き起こす電気化学反応生成物の生成を引き起こすことなく、所要な電荷レベルで伝送することができる。例えば、ENCBは、運動神経ブロック、感覚神経ブロック、自律神経ブロック、中枢神経システムブロック、介在ニューロンブロックなどに使用することができる。他のタイプのブロック(例えば、ノイロリズ)とは、逆に、ENCBが印加されなくなると、神経は、正常な伝導に回復する。

【0042】

システム10は、波形発生器12を含むことができ、波形発生器12は、(例えば、有線接続又は無線接続により)1つ又は複数の電極接点16を含む治療伝送装置14に接続され、且つ治療伝送装置14に電気的に連通する。波形発生器12は、信号が神経を介して伝送することをブロックする電気波形(「ENCB波形」とも称され、又は「ENCB」とも略称する)を生成することができる。いくつかの場合、電気波形は、単相直流(DC)波形、電荷平衡二相DC波形及び/又は実質的に電荷平衡二相DC波形であってもよい。他のいくつかの場合、波形は、高周波交流(HFAC)波形であってもよい。

【0043】

治療伝送装置14は、生成される電気波形を受け取り、1つ又は複数の電極接点16(単極及び/又は双極)によりENCBを神経(「目標神経」又は「神経組織」とも称される)に伝送する。例えば、波形発生器12は、異なる時間に及び/又は異なる電極接点により波形を印加するために、異なる波形を生成することができる。例えば、波形発生器12は、異なる時間に印加するDC波形とHFAC波形を生成する。他の一例として、波形発生器12は、異なる時系列特徴を有する異なる電極接点16によって印加される複数DC波形を生成することができる。

【0044】

少なくとも1つ又は複数の電極接点16が高電荷容量材料を含むことができるため、治療伝送装置14は、不可逆的、損傷的電気化学反応生成物を形成せずENCBを伝送することができる。通常、高電荷容量材料は、電極接点16が不可逆的であり、且つ損傷的反応生成物を形成せず、所望の神経伝導ブロックを伝送するのに必要な電荷を供給できる任意の材料であってもよい。例えば、水素が析出し、又は酸素が析出することなく、ブロックに必要な電荷を伝送することを実現できるように、高電荷容量材料のウォーターウィンドウ(water window)を広くすることができる。高電荷容量材料の非制限性

10

20

30

40

50

の例には、白金黒、酸化イリジウム、窒化チタン、タンタル、ポリ（エチレンジオキシチオフェン）及び適切な組み合わせを含む。

【0045】

いくつかの例では、1つ又は複数の電極接点16は、高電荷容量材料から製作されることができる。他の例では、1つ又は複数の電極接点16は、少なくとも部分的に高電荷容量材料で塗布される導電材料（例えば、白金、ステンレス鋼など）を含むことができる。他の例では、1つ又は複数の電極接点16は、高電荷容量材料から製作される電極接点と少なくとも部分的に高電荷容量材料によって塗布される電極接点を含むことができる。さらに他の例では、1つ又は複数の電極接点16は、高電荷容量材料を含む接点及び高電荷容量材料を含まない他の接点を備えることができる。

10

【0046】

一例では、1つ又は複数の電極接点16は、約 1mm^2 の幾何学的表面積を有することができる。他の一例では、1つ又は複数の電極接点16の幾何学的表面積は、約 3mm^2 ～約 9mm^2 である。いくつかの例では、1つ又は複数の電極接点16のそれぞれは、ほぼ等しい幾何学的表面積を有することができる。他の例では、1つ又は複数の電極接点16は、異なる幾何学的表面積を有することができる。

【0047】

いくつかの場合、治療伝送装置14は、電極であってもよい。いくつかの非制限性の例では、治療伝送装置14は、複数の連続した電極接点16を備える電極（例えば、図2に示す神経カフ電極又は図3に示す平面界面神経電極（FINE））であってもよい。しかし、治療伝送装置14は、示されていない他の構成、例えば螺旋カフ電極又は他の神経カフ電極、メッシュ、直棒状のリード線、パドル型のリード線、マルチディスプレイ接触電極又は貫通性神経内電極を含むディスク型接触電極を有することができる。

20

【0048】

図4には、波形発生器12によって生成される電気波形のパラメータを制御する例示的なシステム40が示されている。システム40は、コントローラ42を備えることができ、コントローラ42は、電気波形を調整及び/又は治療伝送装置14に伝送できるように、入力（少なくとも1つのパラメータを含む）を受け取り、波形発生器12に信号を送信することができる。これにより、適切なENC Bを神経に伝送することができる。例えば、入力に基づき、コントローラ42は、タイミングパラメータ、強度パラメータ、波形パラメータを指定し、及び/又は1つ又は複数の電極接点16のうちのどれかにENC Bを伝送させるかを指定することができる。一例では、コントローラ42は、神経を通る信号伝送の一部（「ブロックの程度を調整する」を阻止するように、強度パラメータを指定することができる。信号伝送の一部のみをブロックすることにより、信号伝送の負の結果を低減又は排除することができる。それとともに神経の他の部分を通る信号の伝送（例えば、筋肉の自発的な移動を可能にするとともに、筋肉の痙攣をブロックする）を可能にする。

30

【0049】

いくつかの場合、コントローラ42は、開ループ制御システムの一部であってもよく、ここで、入力は、患者又は医療専門業者のユーザ入力（それは、医学専門業者がによって予め限定された「安全な」パラメータで限定されることができる）。例えば、アナログ装置（例えば、スイッチ、ダイヤルなど）を介して入力することができる。これにより、ユーザは、アナログ値を入力することができる。他の一例として、デジタル装置（例えば、キーボード、マイクロホンなど）を介して入力ことができ、これにより、ユーザは、数値値を入力することができる。コントローラ42は、入力を解析して、当該入力に基づいて調整したパラメータを含む信号を波形発生器12に送信することができる。

40

【0050】

他の場合では、コントローラ42は、閉ループ制御システムの一部であってもよく、閉ループ制御システムは、ユーザ以外のエンティティからの入力を受け取ることができる。例えば、閉ループ制御システムは、生理的パラメータの変化を感知可能な1つ又は複数のセンサを使用することができる。入力は、検知した変化に基づくことができる。コントロ

50

ーラ 4 2、入力を解析して、当該入力に基づいて調整したパラメータを含む信号を波形発生器 1 2 に送信することができる。

【 0 0 5 1 】

I V . 方法

本開示の別の 1 つの形態は、神経伝導ブロック (E N C B) を用いて神経障害に関連する神経の少なくとも一部を介して信号伝送をブロックすることにより神経障害を治療するための方法を含むことができる。 E N C B は、単相直流 (D C) 波形、平行電荷二相 D C 波形及び / 又は実質的に平衡電荷二相 D C 波形により印加することができる。他の一例として、 E N C B は、高周波交流 (H F A C) 波形を含むことができる。有利的に、負の副作用、例えば E N C B に必要な電荷注入レベルでの電気化学的損傷を引き起こすことなく、 E N C B を印加することができる。

10

【 0 0 5 2 】

図 5 には、電気化学的損傷をひき起こすことなく、 E N C B を神経に伝送する方法 5 0 の例が示されている。図 6 に神経に印加される E N C B の程度を調整する方法 6 0 の例が示されている。例えば、図 1 と図 4 に示すシステムを使用することにより、方法 5 0 と方法 6 0 を応用することができる。図 5 と図 6 の方法 5 0 と方法 6 0 は、フロー図として説明するフローチャートが示されている。簡略化のために、方法 5 0 と方法 6 0 は、連続的に実行されるものとして示される。しかし、本開示は、示される順序によって限定されなく、いくつかのステップは、異なる順序で及び / 又は本明細書に示され、説明される他のステップと同時に進行することができることは、理解および認識されたい。また、示されるすべての形態は、方法 5 0 と方法 6 0 を実施するために必要とされるわけではない。

20

【 0 0 5 3 】

図 5 を参照すると、電気化学的損傷を引き起こすことなく、 E N C B を神経に伝送する方法 5 0 の例が示されている。 5 2 において、治療伝送装置の電極接点 (例えば、治療伝送装置 1 4 の 1 つ又は複数の電極接点 1 6) は、神経障害に関連する信号を伝送する神経に電気的に連通するように配置されることができる。少なくとも 1 つの電極接点は、高電荷容量材料 (例えば、高電荷容量材料から構成され、塗布されることなど) を含むことができる。高電荷容量材料は、不可逆的であり、且つ損傷的の反応生成物を形成することなく、電極接点が伝導ブロックに必要な電荷を伝送することを可能にする。例えば、高電荷容量材料は、材料で不可逆的な電気化学反応が起きる前に電極が少なくとも 1 0 0 μ C を伝送することを可能にする。しかし、いくつかの場合、高電荷容量電極は、約 1 μ C ~ 約 1 0 0 μ C の Q 値を有することができる。他の場合、高電荷容量電極は、約 1 0 μ C のオーダの Q 値を有することができる。高電荷容量材料の非制限的な例には、白金黒、酸化イリジウム、窒化チタン、タンタル、ポリ (エチレンジオキシチオフェン) 及び適切な組み合わせが含まれる。

30

【 0 0 5 4 】

5 4 において、神経に電気化学的損傷を引き起こすことなく、少なくとも 1 つの接点により E N C B を印加することができる。言い換えれば、高電荷容量材料は、不可逆的な電気化学反応が発生して反応生成物を損害させることなく、 1 つ又は複数の接点が神経における伝導をブロックするのに必要な電荷を伝送することを可能とする。 5 6 において、神経障害 (例えば、動作電位的伝導) に関連する信号の伝送をブロックすることにより神経障害を治療することができる。 E N C B は、可逆的であるため、 E N C B の伝送が停止すると、神経を介した正常な信号伝送に回復する。

40

【 0 0 5 5 】

図 6 を参照すると、神経に印加する E N C B の程度を調整するための方法 6 0 の例が示されている。 6 2 において、神経障害 (例えば、動作電位的伝導) に関連する信号が神経を介して伝送することをブロックするために、 E N C B (例えば、波形発生器 1 2 によって第 1 パラメータを有する第 1 レベルで生成される) は、神経 (例えば、治療伝送装置 1 4 を介して) に印加することができる。 6 4 において、入力 (例えば、コントローラ 4 2 までの入力) を受け取ることができる。入力は、ユーザ (例えば、患者、医療専門業者な

50

ど)からのものであってもよく、又は自動的なもの(例えば、1つ又は複数の生理的なパラメータを検知する1つ又は複数のセンサから)であってもよい。言い換えれば、方法60は、開ループ制御及び/又は閉ループ制御として動作することができる。66において、一部の信号の伝送をブロックするために、ENC B(例えば、ENC B的1つ又は複数のパラメータ)を調整することができる。言い換えれば、ENC Bは、神経(又は神経群)を通る動作電位の一部の伝導のみをブロックし、他の一部の動作電位が神経を介して伝導するように調整することができる。

【0056】

V. 例 - 電極構成と波形設計

以下の例には、高電荷容量電極接点の構成、及び神経損傷を引き起こすことなく電極接点により伝送される各種の波形の設計が示されている。所望の電界を組織を通して所望の神経構成に伝送することにより、電極接点は、ENC Bを任意の神経(末梢神経及び/又は中枢神経システム構成を含む)に伝送することができる。具体的な波形の説明は、例であり、実際にENC Bに用いられる波形は、直流電気波形(例えば、平衡電荷二相性、実質的に平衡電荷二相性、又は単相性)及び/又は高周波交流電流(HFAC)波形を含むことができる。

【0057】

高電荷容量電極接点

この例では、神経に対する電気化学的損傷を引き起こすことなく、ENC Bと実現するために、電極接点は、高電荷容量(「Hi-Q」)材料から製作される。Hi-Q材料によって電極接点の電荷注入容量は、著しく増加し、ここで、電荷注入容量は、Q値で量化される。Q値は、材料で不可逆電気化学反応が起こる前に、又は材料のため、不可逆的な化学反応が起こる前に、電極接点が伝送可能な電荷量として定義される。本実験で使用されるHi-Q材料の一例は、白金片(白金黒とも称される)である。これは、多数回(例えば、>100回)繰り返して印加された後でも、神経に対する電気化学的損傷を引き起こすことなく、白金片は、DC神経ブロックを神経に伝送することができることを示す。

【0058】

白金片電極接点は、以下のように構成される。単極神経カフ電極接点は、白金箔を用いて製作される。そして、これらの電極接点に塩化白金酸溶液において白金をメッキして、50~600を超える種々の粗度係数粗度係数を有する白金黒コーティング層を生成する。ウォーターウィンドウを特定することにより白金片に対して安全に伝送できる電荷量を特定するために、0.1Mの H_2SO_4 (図7に示す)で異なる白金黒電極接点に用いられるサイクリックボルタモグラムを生成する。

【0059】

-0.25Vから+0.1Vが標準Ag/AgCl電極接点に対する水素吸着に関連する電荷を計算することにより、白金片電極接点が安全に伝送できる電荷量(Q値)を推定する。これらの白金片電極接点の典型的なQ値の範囲は、2.9mC~5.6mCである。これに対して、標準白金箔電極接点のQ値は、0.035mCである。

【0060】

Sprague-Dawleyラットで急性実験を実施して、白金片電極接点と対照白金電極接点のDC神経ブロックの有効性をテストした。麻酔下で、坐骨神経及び一方の側の腸筋を解剖した。双極刺激電極接点は、坐骨神経の近位および遠位に配置された。近位刺激(PS)は、筋肉痙攣を引き起こし、運動神経ブロックの定量化を可能にする。遠位刺激も筋肉痙攣を引き起こし、上記筋肉痙攣は、DC単極電極接点での神経損傷を計測する尺度として、PSによって引き起こされた筋肉痙攣と比較された。図8に示すように、単極電極接点は、2つの刺激電極接点の間に配置されている。

【0061】

電流制御波形発生器(Keithley Instruments、Solon、Ohio)を用いてDC波形を作成した。図9の下の図(B)に示すように、波形は、二相性

10

20

30

40

50

であり、台形ブロッキング相とそれに続く正方形充電相を含む。ランプアップとダウンは、DC初期放電がないことを確保する。所定の電極接点に対して、伝送する総電荷がQ値より小さくなるように、DCパラメータを選択した。そして、各陰極（ブロッキング）パルスに続くのは、充電相である。上記充電相では、100%の電荷は、100 μ Aに維持された陽極パルスにより電極接点に戻る。

【0062】

白金片電極接点は、伝導ブロックを実現し、また、各電極接点に対して、総電荷を最大のQ値より低く維持する。図9には、ピーク幅0.55mAのDC波形を使用して完全な運動神経ブロックを得る試験が示されている。図9の上の図(A)に示すように、PSによって引き起こされた筋肉痙攣は、DC伝送のプラトー相の間に完全にブロックされた。

10

【0063】

図10には、標準白金電極接点に比べ、5つの白金片電極接点のDC累積投与量の影響が示されている。図9に示すように、DCは、伝送された(下のサブプロット)。各DCのサイクルの後にPSとDSが続き、いくつかの痙攣を生成した(図10に示されていない)。PS/DS比は、急性神経損傷の尺度である。神経は、ブロック電極接点の下の領域を通して正常に伝導する場合、この比は、1に近づかなければならない。白金電極接点は、50mCの伝送後1分未満で神経損傷を示し、その後の30分内で神経は、回復しなかった。白金片電極接点は、累積電荷伝送が最大350mCである各実験の持続時間内で顕著な神経損傷の兆候を示さない。可変Q値を有する他の白金片電極接点を用いて繰り返し実験を行ったところ、類似する結果が得られた。

20

【0064】

多相直流波形ENCB

一例では、ENCB波形は、多相DCを含む。図11に示すように、多相DCは、陰極DC相と相互の陽極DC相を含み、上記陰極DC相と相互の陽極DC相が4つの連続する単極電極接点の間で連続的に循環することにより、神経損傷がなくて、連続的な神経ブロックが存在する。いくつかの場合、多相DCは、電荷平衡であり、又は実質的に電荷平衡であってもよく、これにより、電流駆動を反転させてヘルムホルツ二層(HDL)に対して電荷平衡を行って、ブロッキング時間後に蓄積された電荷を得る。

【0065】

陰極DCを最初に印加する必要がないことが理解されるべきである。このように、多相DCを神経組織に印加することができ、これには、陽極DC電流を印加し、そして相互の陰極DC電流を印加することが含まれる。DCの1つの位相は、完全な、実質的に完全な、又は部分的な神経ブロックを生成するように構成され、また、もう1つの位相は、(例えば、電流を反転させることにより)治療伝送装置に戻る電荷を減少、又は平衡させるように構成される。例示的な多相DCは、神経組織において初期反応を生成できない比較的遅い電流ランプを含む。

30

【0066】

例えば、図11を参照すると、治療伝送装置の4つの電極接点(「1」、「2」、「3」および「4」)によって伝送されるほぼ台形を有する多相DC波形が示されている。各陰極と陽極DC相は、ランプで始まり、ランプで終わり、これは、任意の軸索放電を防止、又は実質的に防止する。例えば、陰極DCのプラトーでは、完全な神経ブロックが存在する。上述のように、陰極DC相は、神経ブロックを引き起こし、この相に続いて、電流が逆転され(陽極DC相)、治療伝送装置が伝送する電荷を平衡させる。陽極充電時間は、陰極ブロック時間にほぼ等しいか、又は適度にそれより長くすることができる。なお、陰極ブロックと陽極充電のサイクルは、なんら神経損傷がなく、順次に神経組織に印加されることができる。同様に、DC相の順序は、逆転させることもでき、陽極DC相は、神経ブロックを引き起こし、陰極DC相は、治療伝送装置によって伝送される電荷を平衡させることができる。

40

【0067】

いくつかの場合、陰極DC相は、以下のように行われる。第1DC幅を有するDCは、

50

神経組織に印加することができる。そして、第1 DCは、第1時間帯内で第2 DC幅まで増加する。第1幅を有するDCは、部分的または完全な神経ブロックを生成するには、不十分である。次に、完全な神経ブロックを生成するのに十分な第2時間帯内で、第2 DC幅がほぼ維持される。第2時間帯の後、第2 DC幅は、第1 DC幅と等しいか又はほぼ等しい第3 DC幅に減少される。

【0068】

いくつかの例では、電極接点のいずれかによって伝送される総正味電荷は、ゼロに等しいか、またはほぼ等しいことができる。有利的に、正味のゼロ電荷を伝送することは、神経組織にとってかなり安全である。しかし、外部要因によって電荷全体が第1相により伝送できないため、波形は、完全な電荷平衡にする必要がなく、実質的に電荷平衡のみとを
10

【0069】

DCとHFACの印加

他の一例では、(DCによって引き起こされる)電気化学的損傷を引き起こすことなく、(HFACによって引き起こされる)「初期反応」を低減又は排除するために、ENC Bは、DCとHFAC波形の組み合わせの伝送を含むことができる。HFACは、安全で、局所的、可逆的な電気神経伝導ブロックを提供することが実証されている。しかし、HFACの開始時に、HFACは、短時間で但激しく起こる初期反応を起こす。当該HFAC初期相の間に、持続時間が短いDCを用いて神経伝導をブロックすることで発症の問題を解消することができるが、DCは、神経ブロックを生成することができ、短い時間帯内で神経組織損傷を引き起こす。Hi-Q直流電極接点を用いることで、DCによって引き起こされる、損傷的電気化学反応生成物による損傷を低減、又は排除することができ
20

【0070】

図12A-Cに示すように、Hi-Q DC電極接点とHFAC電極接点の組み合わせを使用して、成功した非初期ブロックが実証された。図12Aには、DCとHFACを神経に印加するために使用可能な実験装置の例が示されている。図12Cに示すように、HFACのみを印加することは、初期反応につながる。しかし、HFACの前にDCを印加すると、図12Bに示すように、このブロックは、初期反応なしに実現された。このような方法で行う実験では、神経伝導を劣化させることなく、50以上の連続的なブロックセクションを実現した。約2時間をかけてDCブロック(2.4 mA)を繰り返して印加し、累積DC伝送は、1500秒であり、神経伝導の低下は、なかった。図12B(図12Cに比べ)は、HFACとHi-Q DC神経ブロックの組み合わせを使用して初期反応をうまく排除することを示している。
30

【0071】

組み合わせられたHFACとHi-Q DC神経ブロックの一例は、HFACの初期反応全体をブロックするのに十分な時間帯でDCを伝送することを可能にする。これは、通常、1~10秒間に持続するため、時間帯全体にわたってDCが伝送されるべきである。図13に示すように、DCが安全に伝送される総プラトー時間をさらに延長する方法は、「プリ充電」パルスを使用することである。プレチャージパルスは、電極接点の最大電荷容量までのある時間内で所望のブロック効果から逆極性のDC波を伝送することを含む。
40

そして、DC極性を反転させてブロック効果を生じる。しかし、電極接点が反対の極性に「プリ充電」されているため、このブロックは、より長い時間で伝送させることが可能である(例えば、2倍の長さに)。延長されたブロッキング相が終わると、極性は、再びプリ充電相と同じ極性に反転し戻り、この最終相を伝送することにより総電荷を減少させる。ほとんどの場合、この波形の総正味電荷は、ゼロになるが、総正味電荷が完全に平衡でなくても、有益な効果を奏することができる。

【0072】

図14A-Bに示すように、DCのレベルを変えることで、HFACからの初期反応を部分的または完全にブロックすることができる。図14Aは、筋肉活動が抑制される前にHFACを単独で適用することによる大きい初期反応を示す図である。図14Bは、傾斜
50

したDC波形がPSによって誘発されたバリズムを減少させ、HFAC波形によって引き起こされる初期反応を最小化することを示すグラフである。「HFAC」の下のバーは、いつオンになったことを示す。「DC」の下のバーは、DCがゼロから傾斜してブロッキングレベルまで低下し、そして再びゼロ（ゼロDCは、表示されていない）に戻る。顕著な神経ブロックの場合でも、小さな応答を検証することで神経の健康を評価するにも有用である。DCブロックの深さは、このような方法で評価することができる。

【0073】

多勾配変換は、初期反応を回避することに役立つことがあり、特に実際のデバイスにおいて、DC電流幅は、時間の経過に伴い、離散的に変化する（勾配）。これは、図15と16に示され、これは、ラットの坐骨神経の結果を示す。これらの例では、低振幅での神経放電を防止するために、DCは、低勾配で開始する。そして、より速くブロッキング振幅に達するように、勾配を増加させることができる。DCブロック振幅に達すると、ブロックは、HFAC初期反応をブロックするのに必要な持続時間で持続する。DCがブロッキングプラトーに達すると、HFACは、オンになる。HFACは、ブロックするのに必要な振幅に応じてオンにされる。初期反応が完了すると、神経の活性化を防止するために、DCは、まず迅速に、次にゆっくりと低下する。そして、DCは、充電相にゆっくりと移行し、上記充電相で、総電荷注入は、減少する。この例では、充電相は、低振幅であり、100秒以上持続する。HFACブロックは、この時間内の全体で維持されることができ、また、神経ブロックが引き続き必要であれば、DC伝送が完了後に引き続き行われることができる。所望のブロックの全期間が完了すると（場合によって、数時間がかかる可能性がある）、HFACをオフにして神経を正常な伝導状態に戻すことができる。このプロセスは、必要に応じて何度も繰り返すことができ、疾患を治療するために需要に応じて神経ブロックを生成する。

【0074】

図17には、初期反応全体をブロックするために、HFACからの初期反応全体の期間内でDCを維持することが示されている。この例では、（ラット坐骨神経）、初期反応は、約30秒持続した。DC波形（青色トレース）は、最初に初期反応をブロックするが、DCが傾斜してゼロに戻ると、初期反応が明らかになった（～50秒で）。これは、非常に長いDCブロック波形を示し、HFACとDCブロックを組み合わせ、発症しないブロックを実現する。

【0075】

VI、例 - 潜在的な臨床応用

上述した電極と波形設計は、多くの異なる臨床応用に使用することができ、損傷的電気化学反応生成物を生成することなく、ENCB（如何なる外周神経又は中枢神経システム構造にも適用）を用いて神経障害を治療する。ENCBは、可逆的であることが可能であるため、ENCBがオフにされると、刺激された神経における伝導は、回復することができる。

【0076】

ENCBは、患者の多数の異なる神経障害を治療するために使用することができる。例えば、図18には、異なるタイプのENCBは、異なる方式で異なる神経に応用され、斜頸（例えば、開ループ制御）、神経腫瘍痛み（開ループ制御）、しゃっくり（例えば、閉ループ制御）と痙攣状態/関節拘縮（例えば、開ループ制御又は閉ループ制御）を治療することができることが示されている。ENCBの他の使用例には、痛み（例えば、癌性痛み、背痛、関節置換痛み、子宮内膜症痛み及び他のタイプの痛み）、多汗症、めまい及び唾液分泌の治療が含まれる。ENCBのさらに他の使用例には、尿道括約筋の緩和と難治性のしゃっくりの緩和が含まれる。上述したように、これらの神経障害のそれぞれの治療は、負の副作用がなく、高電荷容量材料を含む電極接点を用いて電極接点（例えば、神経の横に配置されるカフ電極の電極接点、又は外部電極の電極接点）により1つ又は複数の波形（DC及び/又はHFAC）を印加することができる。なお、いくつかの場合、ENCBは、他のタイプの神経ブロック、例えば薬理的ブロックまたは熱ブロック（神経の

過熱又は冷却を含む)と組み合わせて、これらの神経障害の治療を促進することができる。

【0077】

痙攣

関節拘縮を防止し、又は逆転させるために、ENC Bは、筋肉痙攣又は痙攣を軽減又は排除するために用いられることができる。これは、特に脳性麻痺、卒中と多発性硬化症、及び脊髄損傷と整形外科手術後の疾患に適用可能である。これらの各場合において、筋肉痙攣と痙攣は、は、重大な合併症であり、関節を収縮させ、患者がリラックスしたいときには、収縮し続ける。時間の経過とともに、このような収縮は、収縮した筋肉の生理的な短縮をもたらす、永続的な関節拘縮および関節の運動範囲の損害を引き起こす。これらの拘縮が起こると、伝統的な治療は、通常損傷性と不可逆性を有し、一般的に効果が良くない。例えば、伝統的な治療方法は、化学的又は外科的に神経繊維を損傷すること、又は腱の外科的切除を含む。

10

【0078】

対照的に、有利的には、ENC Bは、運動神経又は感覚神経上の痙攣信号をブロックして、筋肉を弛緩させるために適用することができる。いくつかの場合、開ループ制御システムを用いてENC Bを印加することができ、ここで、患者にスイッチ又は他の入力装置を与えて、ブロックをオンおよびオフにし、ブロックの程度を制御する。

【0079】

ENC Bは、可逆的であり、患者は、必要に応じて筋肉を弛緩させ、必要に応じてブロックを逆転させることができる。例えば、ENC Bは、夜間の休憩又は個人の動きが少ないときに使用することができ、筋肉完全にリラックスさせるが、個人が動いているときに、停止(逆転)することができる。ENC Bによる治療は、損傷を有さないため、疾患の進行中に早期に治療することができ、拘縮の発生を防止する。

20

【0080】

いくつかの場合、ENC Bは、部分的な神経ブロックを生成するために用いることができ、これは、運動機能を維持することに有益である。部分的なブロックでは、筋繊維への一部であり、全部ではない神経信号は、ブロックされ、筋肉収縮強度は、低下する。これは、痙攣筋肉によく見かける強烈な収縮を引き起こすことなく、痙攣性筋肉の自発的運動を可能にすることができる。この場合、関節が運動範囲の全体内で移動するように、拮抗筋は、十分に強くても良い。

30

【0081】

ENC Bの1つ適用例は、痙攣性脳性麻痺における拘縮を防止/治療することである。脳性麻痺では、痙攣性の足首関節足底屈筋と股内転筋は、拘縮の特徴的なパターンをもたらす、その制限機能は、個人の衛生を困難にし、痛くなる。これらの操作が不可逆的であるため、腱の延長又はノイロリズによる食道の緊張度の解放は、通常、最後の手段のみとして行われる。いくつかの場合、可逆的なENC Bは、股外転筋をリラックスするために、閉鎖神経に印加され、且つ、足首関節の底屈をブロックするために脛後神経(the posterior tibial nerve)に印加される。ENC Bは、患者が運動が必要であるときにブロックをオフにすることができるように、1日を通して数時間にわたって印加することができる。ENC Bの他の1つの応用例は、斜頸であり、それは、胸鎖乳突筋をブロックし、及び場合によっては後頸部筋肉をブロックすることにより、ジストニア、舞蹈病及び痙攣などの病症で生じる不随意運動と痙攣を治療/防止するために使用することができる。

40

【0082】

ENC Bは、複数の方法によって実現することができる。いくつかの場合、急速に誘導され急速に可逆的な神経伝導ブロックを生成するために、電荷平衡又は不平衡HFAC波形(電圧制御又は電流制御)を使用することができる。典型的な波形周波数は、5~50kHzの間であり得る。波形は、連続的であっても中断していてもよく、各パルスは、正方形、三角形、正弦曲線などを含む様々な形状を有することができる。

50

【 0 0 8 3 】

他の場合、一定の時間（例えば、10秒）持続できる1つの極性のプラトーへ増加することを含み、電流が反対の極性に減少する電荷平衡DC波形は、ENC Bに使用することができる。各相のプラトーは、同じであってもよいが、通常、第2相は、第1相の幅の10 - 30%である。総電荷伝送は、ゼロであるか、又は実質的に各相における電荷（例えば、10%未満の電荷不平衡）よりも少ない。波形は、第1相のプラトーの間に脱分極又は過分極の神経ブロックを生成し、場合によっては、第2相のプラトーの間にもブロックする。神経における動作電位の生成を排除するために、しばしば数秒内で電流をゼロからゆっくりプラトーまで増加させる。また、複数電極接点を用いて異なる接点間でサイクルすることにより、DC波形を神経に伝送して、一定の伝導ブロックを維持することができる。

10

【 0 0 8 4 】

他の場合、DC波形とHFAC波形を組み合わせて、各タイプのENC Bの望ましい特徴を有する神経ブロックを生成することができる。最初に電荷平衡DCを確立して、HFACからの通常数秒持続する初期反応をブロックするために使用することができる。初期反応が完了すると、電荷平衡DC波形を終了させることができ（通常、電荷平衡の後）、また、HFAC波形でブロックを維持することができる。

【 0 0 8 5 】

痛み

ENC Bは、例えば、癌、肺炎、神経腫瘍、子宮内膜症、疱疹後神経痛、背痛、頭痛及び関節置換による急性と慢性の痛みを治療するために使用することができる。実際、ノイロリーズ又は化学ブロックの代替として、ENC Bは、痛み感覚につながる任意の神経伝導をブロックすることに使用することができる。注目すべきことに、ENC Bは、可逆的であり、且つ治療の早期に使用することができる。なぜなら、副作用があれば、ブロックをオフにすることによって即座に緩和することができるからである。なお、ENC Bの強度と範囲は、調整することが可能である（例えば、開ループシステムとして）。

20

【 0 0 8 6 】

ENC Bで治療される痛みに応じて、電極接点は、カフ電極の一部、目標神経の近傍に位置する電極接点、パドル型電極、メッシュ型電極などであり得る。いくつかの場合、感覚神経をブロックする代わりに、ENC Bを自律神経（例えば、交感神経節）に伝送することができる。これは、刺激によって感じた鈍い鳴き感覚の副作用を生じさせることができる。

30

【 0 0 8 7 】

ENC Bは、複数の方法によって実現することができる。いくつかの場合、急速に誘導され急速に可逆的な神経伝導ブロックを生成するために、電荷平衡又は不平衡HFAC波形（電圧制御又は電流制御）は、使用することができる。典型的な波形周波数は、5 ~ 50 kHzとの間であり得る。波形は、連続的であっても中断していてもよく、各パルスは、正方形、三角形、正弦曲線などを含む様々な形状を有することができる。

【 0 0 8 8 】

他の場合、一定の時間（例えば、10秒）持続できる1つの極性のプラトーへ増加することを含み、電流が反対の極性に減少する電荷平衡DC波形は、ENC Bに使用することができる。各相のプラトーは、同じであってもよいが、通常、第2相は、第1相の幅の10 - 30%である。総電荷伝送は、ゼロであるか、又は実質的に各相における電荷（例えば、10%未満の電荷不平衡）よりも少ない。波形は、第1相のプラトーの間に脱分極又は過分極の神経ブロックを生成し、場合によっては、第2相のプラトーの間にもブロックする。神経における動作電位の生成を排除するために、しばしば数秒内で電流をゼロからゆっくりプラトーまで増加させる。また、複数電極接点を用いて異なる接点間でサイクルすることにより、DC波形を神経に伝送して、一定の伝導ブロックを維持することができる。

40

【 0 0 8 9 】

50

他の場合、DC波形とHFAC波形を組み合わせ、各タイプのENCBの望ましい特徴を有する神経ブロックを生成することができる。最初に電荷平衡DCを確立して、HFACからの通常数秒持続する初期反応をブロックするために使用することができる。初期反応が完了すると、電荷平衡DC波形を終了させることができ（通常、電荷平衡の後）、また、HFAC波形でブロックを維持することができる。

【0090】

尿道括約筋の弛緩

可逆的なENCBは、指令（例えば、開ループシステムで）に応じて尿道括約筋の弛緩を生成するために使用することができる。1つの重要な応用の例は、脊髄損傷を有する個体のために膀胱が空の状態に排出されることを生じる電気刺激システムを設計することである。これらのシステムでは、仙骨の根を刺激すると、膀胱は、排出されるように、収縮するが、望ましくない括約筋の収縮も生じる。本開示の方法は、膀胱の活性化の間の括約筋活動を防止するために、陰部神経に両側に適用することができる。膀胱が空になった後、このブロックをオフにして自制に回復する。ブロック電極接点は、弱い括約筋を活性化し、自制を改善するための刺激として使用することもできる。仙骨感覚根上の神経伝導ブロックは、自発的な膀胱収縮を防止することにより自制を改善することにも使用することができる。方法は、脊髄損傷における膀胱括約筋の協調不全を制御することにも使用することができる。

10

【0091】

多汗症

可逆的なENCBは、多汗症（手のひらが発汗する）を治療するために、交感神経システムの神経構造（例えば、開ループシステムで）に応用することができる。ENCBは、永続的な手術破壊又は交感神経鎖における繊維の破裂にかかる伝統的な交感神経切除術の可逆的な代替である。交感神経切除術は、永続的であり、不可逆的な副作用（例えば、乾燥皮膚及び交感神経システムの破壊に関連する他の副作用を過度に減少しない）を有する可能性がある。対照的に、ENCBは、任意の神経構造に永続的な損傷を生じさせることなく、同様な理想的な効果を奏することができる。ENCBは、望ましくない副作用を伴わずに、手のひらの発汗の所望の程度の減少を提供するように、必要に応じて応用及び/又は調整することができる。

20

【0092】

一例では、ENCBは、交感神経システムの特定の領域に印加することができる。例えば、十分な強度を有する電界を生じるように、交感神経節内又は交感神経節間で伝送される動作電位をブロック又は下方制御するために、ENCBは、目標交感神経節の近傍に配置される電極接点により印加することができる。他の場合、ENCBは、交感神経鎖の周囲（例えば、神経節、交感神経根又は交感神経節の間の交感神経繊維の周囲）に配置される神経カフ電極により印加することができる。

30

【0093】

ENCBは、複数の方法によって実現することができる。いくつかの場合、急速に誘導され急速に可逆的な神経伝導ブロックを生成するために、電荷平衡又は不平衡HFAC波形（電圧制御又は電流制御）は、使用することができる。典型的な波形周波数は、5～50kHzとの間であり得る。波形は、連続的であっても中断していてもよく、各パルスは、正方形、三角形、正弦曲線などを含む様々な形状を有することができる。

40

【0094】

他の場合、一定の時間（例えば、10秒）持続できる1つの極性のプラトーへ増加することを含み、電流が反対の極性に減少する電荷平衡DC波形は、ENCBに使用することができる。各相のプラトーは、同じであってもよいが、通常、第2相は、第1相の幅の10～30%である。総電荷伝送は、ゼロであるか、又は実質的に各相における電荷（例えば、10%未満の電荷不平衡）よりも少ない。波形は、第1相のプラトーの間に脱分極又は過分極の神経ブロックを生成し、場合によっては、第2相のプラトーの間にもブロックする。神経における動作電位の生成を排除するために、しばしば数秒内で電流をゼロから

50

ゆっくりプラトーまで増加させる。また、複数電極接点を用いて異なる接点間でサイクルすることにより、DC波形を神経に伝送して、一定の伝導ブロックを維持することができる。

【0095】

他の場合、DC波形とHFAC波形を組み合わせて、各タイプのENCBの望ましい特徴を有する神経ブロックを生成することができる。最初に電荷平衡DCを確立して、HFACからの通常数秒持続する初期反応をブロックするために使用することができる。初期反応が完了すると、電荷平衡DC波形を終了させることができ（通常、電荷平衡の後）、また、HFAC波形でブロックを維持することができる。

【0096】

めまい

可逆的なENCBは、めまいを治療するために、内耳の神経構造に印加することができる。例えば、めまいは、メニエール病によって引き起こされることがあり、メニエール病は、自発性のめまいが発症する内耳障害（1つ又は2つの耳に発生する可能性がある）を引き起こす。伝統的に、前庭神経を切開することによりめまいを治療することができる。上記前庭神経を切開することには、内耳における前庭神経を識別して神経を切開しながら、前庭神経に隣接して延伸する蝸牛神経を避けることが含まれる。有利的に、ENCBは、類似する効果を生じさせるために使用することができるが、ENCBは、完全に可逆的であり、聴覚喪失（それが約20%の前庭神経の切除中に発生する）を含む任意の永続的な副作用を排除する。ENCBは、完全に印加され（例えば、1つ又は複数のセンサにより閉ループとして制御されるか、又は医師によって開ループとして制御される）、且つ必要に応じて連続的、又は間欠的に（例えば、患者又は医師によって開ループとして制御させる）一方の耳又は両方の耳に印加されることができる。

【0097】

蝸牛神経をブロックすることを回避するために、ENCBは、遠位に配置される電極接点により伝送することができる。或いは、ENCBを伝送し、前庭神経全体をブロックすることを可能にするために、神経カフ電極は、直接前庭神経枝の周囲に配置することができる。神経カフ電極の周囲の絶縁は、電流が隣接する蝸牛神経に伝達することを防止することができる。前庭神経のブロック期間で聴覚を維持する。別の選択肢として、神経カフ電極は、前庭神経全体の周囲に配置することができ、ENCBを印加することによりめまいを減少するが、明らかな聴覚障害をもたらす。しかし、ENCBが可逆的であるため、聴覚障害は、一時的なものである。

【0098】

ENCBは、複数の方法によって実現することができる。いくつかの場合、急速に誘導され急速に可逆的な神経伝導ブロックを生成するために、電荷平衡又は不平衡HFAC波形（電圧制御又は電流制御）を使用することができる。典型的な波形周波数は、5~50kHzの間であり得る。波形は、連続的であっても中断していてもよく、各パルスは、正方形、三角形、正弦曲線などを含む様々な形状を有することができる。

【0099】

他の場合、一定の時間（例えば、10秒）持続できる1つの極性のプラトーへ増加することを含み、電流が反対の極性に減少する電荷平衡DC波形は、ENCBに使用することができる。各相のプラトーは、同じであってもよいが、通常、第2相は、第1相の幅の10-30%である。総電荷伝送は、ゼロであるか、又は実質的に各相における電荷（例えば、10%未満の電荷不平衡）よりも少ない。波形は、第1相のプラトーの間に脱分極又は過分極の神経ブロックを生成し、場合によっては、第2相のプラトーの間にもブロックする。神経における動作電位の生成を排除するために、しばしば数秒内で電流をゼロからゆっくりプラトーまで増加させる。また、複数電極接点を用いて異なる接点間でサイクルすることにより、DC波形を神経に伝送して、一定の伝導ブロックを維持することができる。

【0100】

10

20

30

40

50

他の場合、DC波形とHFAC波形を組み合わせ、各タイプのENC Bの望ましい特徴を有する神経ブロックを生成することができる。最初に電荷平衡DCを確立して、HFACからの通常数秒持続する初期反応をブロックするために使用することができる。初期反応が完了すると、電荷平衡DC波形を終了させることができ（通常、電荷平衡の後）、また、HFAC波形でブロックを維持することができる。

【0101】

唾液分泌

唾液分泌又は過度に唾液分泌することは、脳性麻痺の小児の1つの主な問題であり、神経変性疾患も伴う。従来の医療管理は、局所用薬剤、経口薬剤及びボツリヌストキシンが用いられるが、好ましくなく。なぜなら、これらの治療は、効果的ではないか、又は望ましいときに唾液分泌の欠如を含む望ましくない副作用を生じるからである。有利的に、ENC Bは、これらの伝統的な治療方法の代替方法として使用することができる。それは、唾液腺の活性化を迅速かつ可逆的に阻止することができるため、必要なときに、唾液の生成を減少させる。ENC Bの利点には、患者又は看護者が必要に応じて唾液腺の活性化をオフにする能力が含まれる。なお、ENC Bは、部分的または不完全なブロックを提供し、唾液分泌を減少させるが、排除することではないため、望ましくない副作用を伴わずに症状を緩和することができる。

【0102】

1つ又は複数の神経を標的とし、唾液分泌を緩和するためのENC Bは、唾液腺の自律的活性化を供給する神経枝に印加することができる。或いは、1つ又は複数の接点を有する線状電極は、所望のブロックを生成するように、目標神経に隣接して配置することができる。このような方法は、手術の設置を簡単にすることができる。ENC Bは、直接各唾液腺又はその近くに印加することができる。

【0103】

ENC Bは、複数の方法によって実現することができる。いくつかの場合、急速に誘導され急速に可逆的な神経伝導ブロックを生成するために、電荷平衡又は不平衡HFAC波形（電圧制御又は電流制御）を使用することができる。典型的な波形周波数は、5～50kHzの間であり得る。波形は、連続的であっても中断していてもよく、各パルスは、正方形、三角形、正弦曲線などを含む様々な形状を有することができる。

【0104】

他の場合、一定の時間（例えば、10秒）持続できる1つの極性のプラトーへ増加することを含み、電流が反対の極性に減少する電荷平衡DC波形は、ENC Bに使用することができる。各相のプラトーは、同じであってもよいが、通常、第2相は、第1相の幅の10～30%である。総電荷伝送は、ゼロであるか、又は実質的に各相における電荷（例えば、10%未満の電荷不平衡）よりも少ない。波形は、第1相のプラトーの間に脱分極又は過分極の神経ブロックを生成し、場合によっては、第2相のプラトーの間にもブロックする。神経における動作電位の生成を排除するために、しばしば数秒内で電流をゼロからゆっくりプラトーまで増加させる。また、複数電極接点を用いて異なる接点間でサイクルすることにより、DC波形を神経に伝送して、一定の伝導ブロックを維持することができる。

【0105】

他の場合、DC波形とHFAC波形を組み合わせ、各タイプのENC Bの望ましい特徴を有する神経ブロックを生成することができる。最初に電荷平衡DCを確立して、HFACからの通常数秒持続する初期反応をブロックするために使用することができる。初期反応が完了すると、電荷平衡DC波形を終了させることができ（通常、電荷平衡の後）、また、HFAC波形でブロックを維持することができる。

【0106】

難治性しゃっくり

横隔神経伝導をブロックすることにより、ENC Bは、難治性しゃっくりを緩和させるために使用可能である。例えば、発生しようとするしゃっくりは、近位の横隔神経に記録

10

20

30

40

50

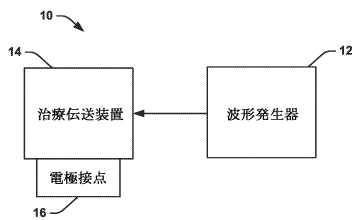
される神経信号により検知することができる。発生しようとするしゃっくりを示す多くの活動は、横隔神経においてより遠位にENC Bを誘発することに使用することができる。あるいくつかの実施例では、正常な呼吸を妨げないように、ブロックは、非常に短い時間帯だけ適用されてしゃっくりを阻止する。ENC Bは、例えばDC波形（高強度材料の電極接点を介して）を含むことができ、ここで、DC波形に続くのは、HFAC波形である。

【0107】

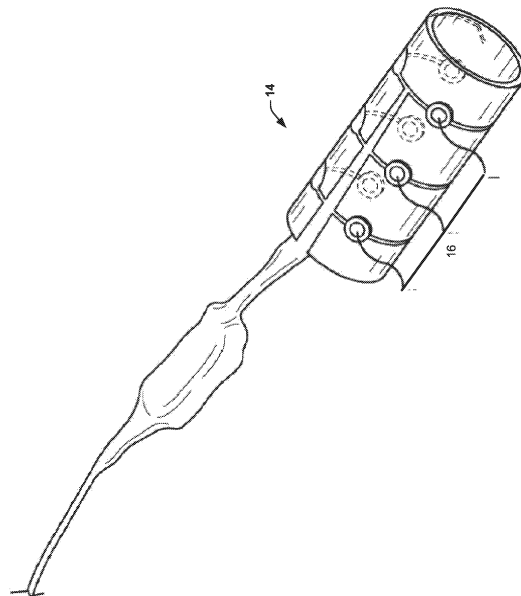
上述した説明と例示は、例を挙げて本発明を説明するためのものに過ぎず、本発明を限定するものではない。例えば、ENC Bは、他の障害、例えば、喘息の合併症（開放性閉気道）又はパーキンソン病の合併症などの治療のために使用することができる。本開示に開示された態様及び実施例のそれぞれは、個別に、又は本開示の他の態様、実施例及び変形と組み合わせて考慮され得る。なお、本開示の実施例のある一部の特徴は、特定の図のみに示されているが、これらの特徴は、他の図面に組み込み、他の実施例を示すことができ、依然として本開示の範囲内に含まれる。また、別途説明しない限り、本発明の方法のステップは、任意の特定の実行順序に限定されない。本開示の精神および内容を組み込んだ開示された実施形態の変更は、当業者には、想到可能であり、このような変更は、本開示の範囲内である。なお、本明細書で引用した全ての参考文献は、その全体が参照により組み込まれる。

10

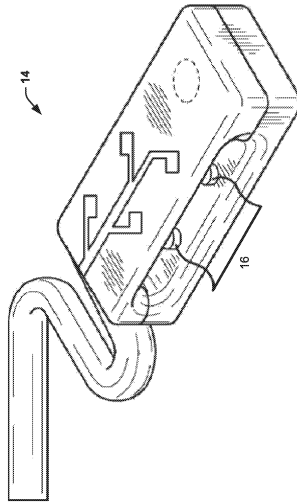
【図1】



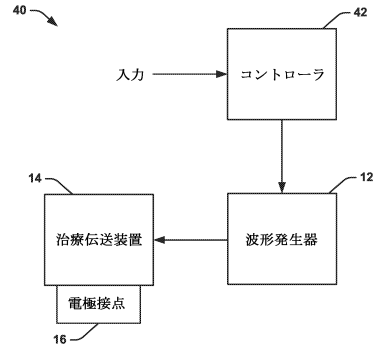
【図2】



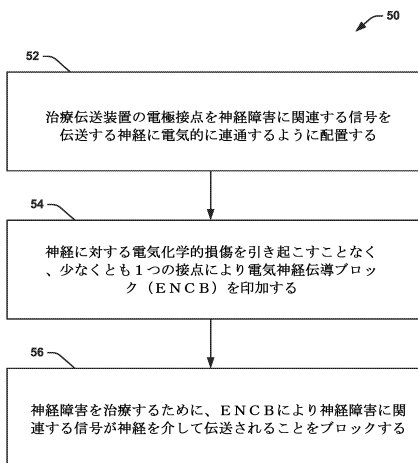
【 図 3 】



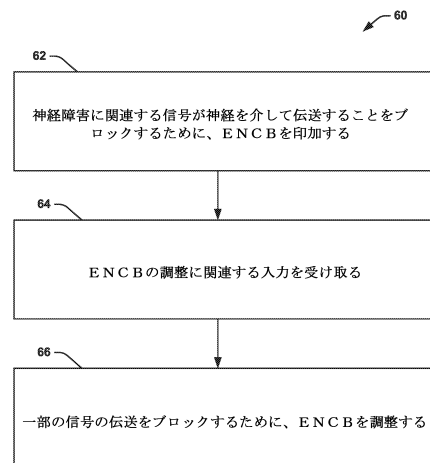
【 図 4 】



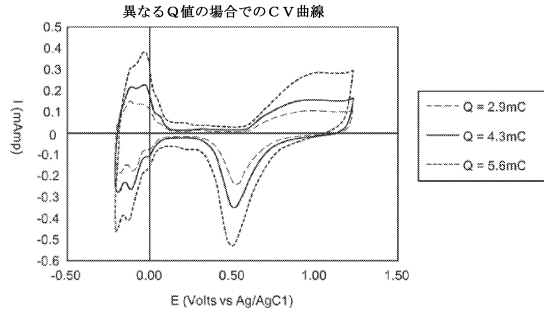
【 図 5 】



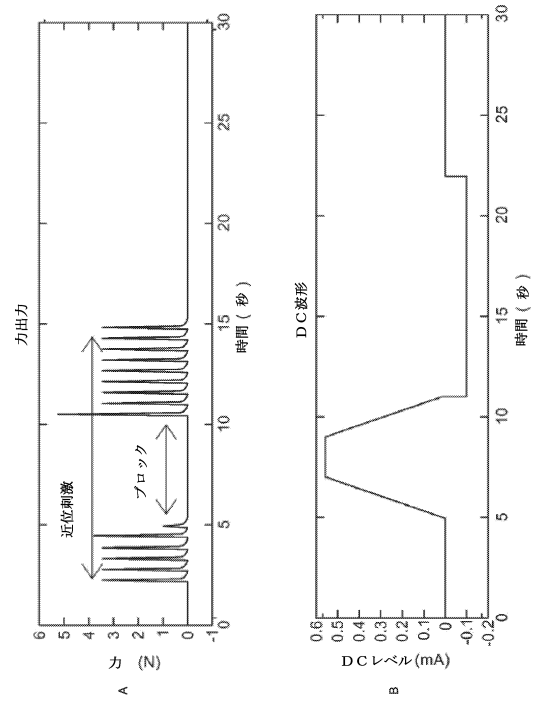
【 図 6 】



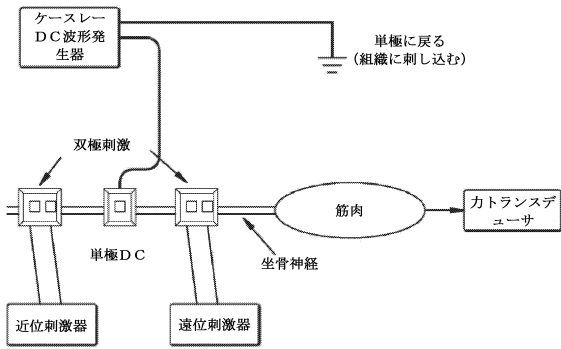
【 図 7 】



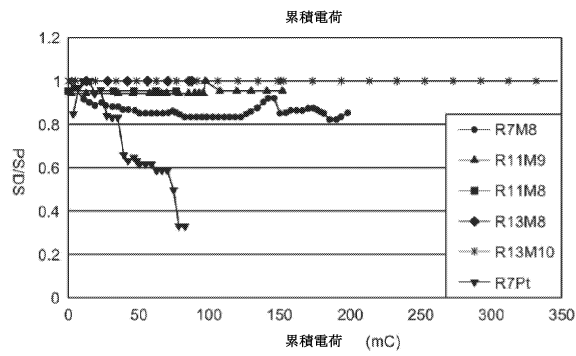
【 図 9 】



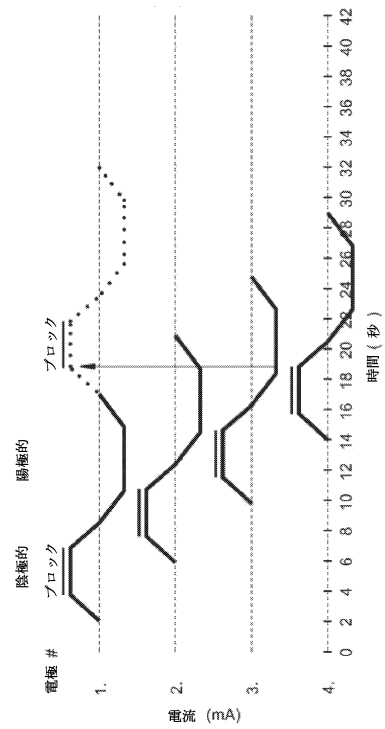
【 図 8 】



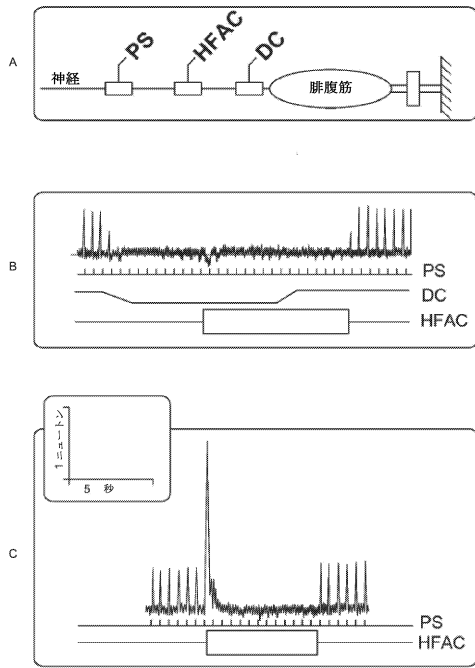
【 図 10 】



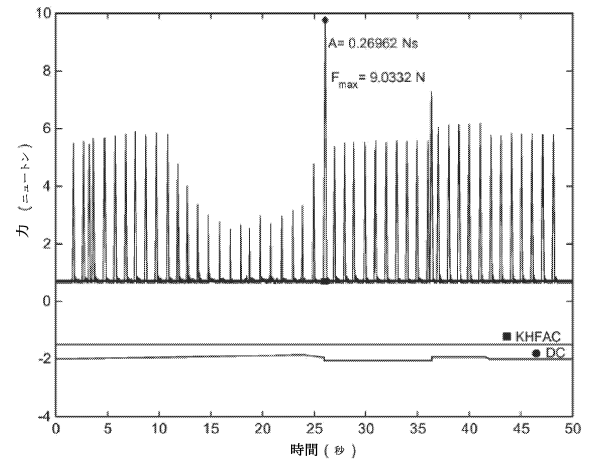
【 図 11 】



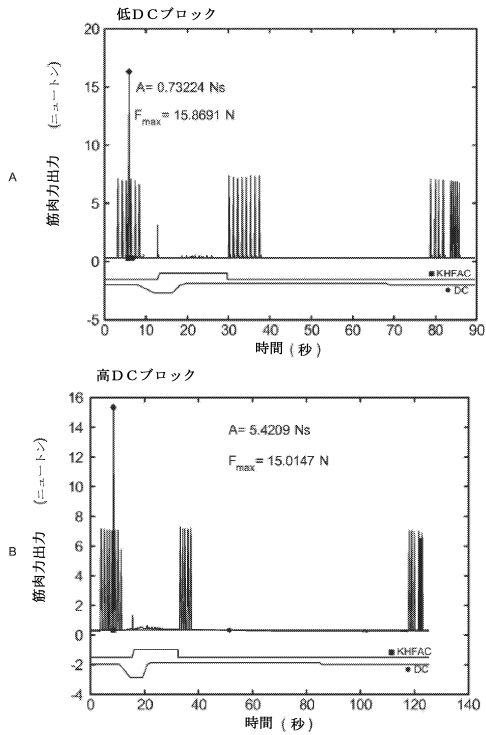
【 図 1 2 】



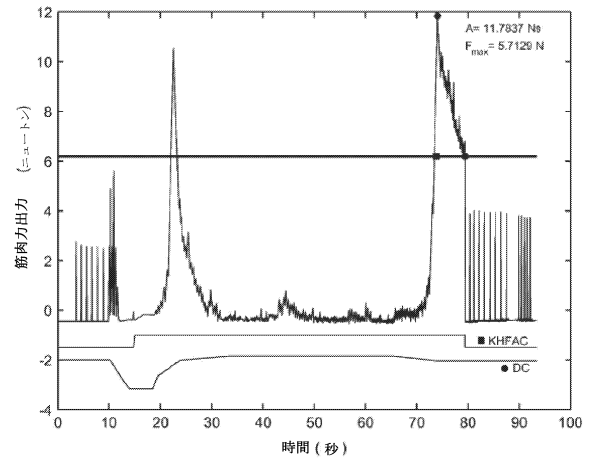
【 図 1 3 】



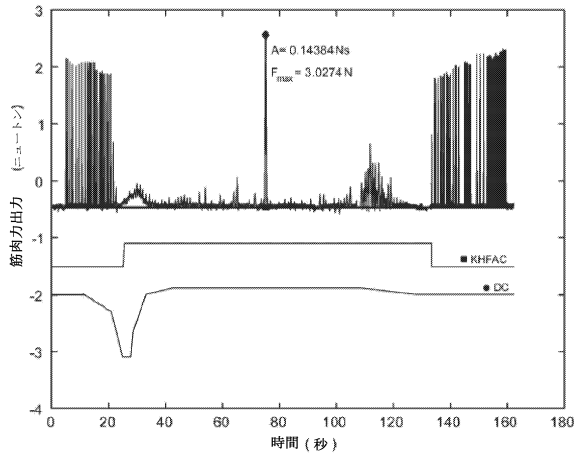
【 図 1 4 】



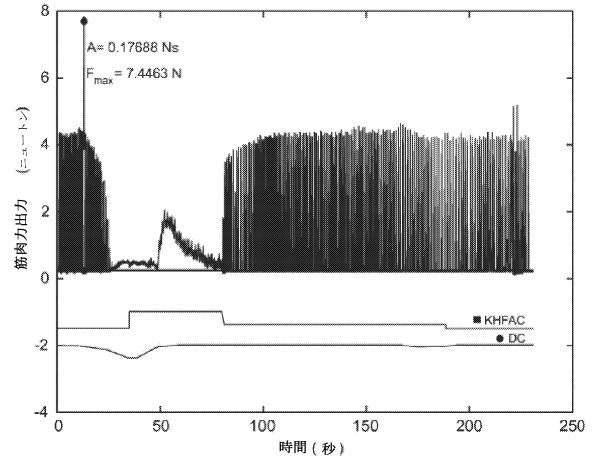
【 図 1 5 】



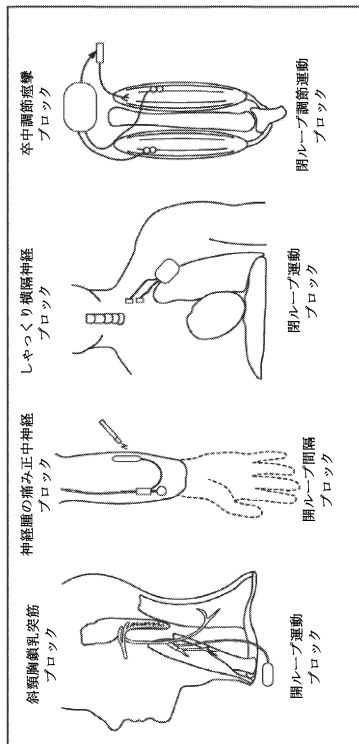
【 図 16 】



【 図 17 】



【 図 18 】



フロントページの続き

- (72)発明者 バドラ, ナレンドラ
アメリカ合衆国、44106、オハイオ州、クリーブランド ユークリッド アベニュー 109
00
- (72)発明者 キルゴア, ケビン・エル
アメリカ合衆国、44106、オハイオ州、クリーブランド ユークリッド アベニュー 109
00
- (72)発明者 レンプカ, スコット
アメリカ合衆国、44106、オハイオ州、クリーブランド ユークリッド アベニュー 109
00
- (72)発明者 ウェーンライト, ジェシー
アメリカ合衆国、44106、オハイオ州、クリーブランド ユークリッド アベニュー 109
00
- (72)発明者 ヴラベッツ, ティナ
アメリカ合衆国、44106、オハイオ州、クリーブランド ユークリッド アベニュー 109
00
- (72)発明者 フランケ, マンフレート
アメリカ合衆国、44106、オハイオ州、クリーブランド ユークリッド アベニュー 109
00

審査官 宮崎 敏長

- (56)参考文献 特表2015-519184(JP, A)
米国特許出願公開第2014/0324129(US, A1)
国際公開第2014/089299(WO, A2)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61N 1/36 - A61N 1/39