

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4960700号
(P4960700)

(45) 発行日 平成24年6月27日 (2012. 6. 27)

(24) 登録日 平成24年3月30日 (2012. 3. 30)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 N 1/36 (2006. 01)	A 6 1 N 1/36
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00 1 2 5
A 6 1 P 3/10 (2006. 01)	A 6 1 P 3/10

請求項の数 26 (全 39 頁)

(21) 出願番号	特願2006-520981 (P2006-520981)	(73) 特許権者	505396028
(86) (22) 出願日	平成16年7月21日 (2004. 7. 21)		メタキュアー リミティド
(65) 公表番号	特表2006-528019 (P2006-528019A)		オランダ領アンチル、クラカオ、ペルフス
(43) 公表日	平成18年12月14日 (2006. 12. 14)		トラート 6
(86) 国際出願番号	PCT/IL2004/000664	(74) 代理人	100109955
(87) 国際公開番号	W02005/007232		弁理士 細井 貞行
(87) 国際公開日	平成17年1月27日 (2005. 1. 27)	(74) 代理人	100140154
審査請求日	平成19年7月23日 (2007. 7. 23)		弁理士 岩▲崎▼ 孝治
(31) 優先権主張番号	60/488, 964	(74) 代理人	100111785
(32) 優先日	平成15年7月21日 (2003. 7. 21)		弁理士 石渡 英房
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100099759
			弁理士 青木 篤
		(74) 代理人	100081330
			弁理士 樋口 外治

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 疾患を治療し、血糖を制御するために使用するための胃腸処置方法および装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

胃部位の平滑筋の各部位に設置され、胃の筋肉層内に挿入されることができる一組の 1 つ以上の電極と、

血糖値の上昇を低減するように構成されている電気信号を供給するために、前記一組の電極を駆動することができる制御ユニットとを備える治療装置。

【請求項 2】

前記一組の電極が、

胃体部位に移植することができる第 1 の電極および胃前庭部位に移植することができる第 2 の電極、及び、胃基底部に移植することができる第 1 の電極および胃前庭部位に移植することができる第 2 の電極、

より選択される第 1 の電極及び第 2 の電極を備える、請求項 1 記載の装置。

【請求項 3】

前記制御ユニットが、励起可能な組織制御 (E T C) 信号を供給するために、前記電極を駆動することができる、請求項 1 又は 2 に記載の装置。

【請求項 4】

前記制御ユニットが、血液のインスリン・レベルの上昇を低減するように前記電気信号を構成することができる、請求項 1 ~ 3 の何れか 1 項に記載の装置。

【請求項 5】

前記制御ユニットが、複数の各遅波のサイクル中に前記部位に 5 つ以上のパルスを供給す

10

20

るために、前記一組の電極を駆動することができる、請求項 1 ~ 4 の何れか 1 項に記載の装置。

【請求項 6】

前記制御ユニットが、複数の各遅波のサイクル中に前記部位に 1 ~ 5 パルスと、複数の各遅波のサイクル中に前記部位に 1 つのパルスと、より選択されるパルスを供給するために、前記一組の電極を駆動することができる、請求項 1 ~ 5 の何れか 1 項に記載の装置。

【請求項 7】

前記制御ユニットが、前記電気信号の周波数の範囲を 1 ~ 30 Hz、10 ~ 30 Hz、1 ~ 10 Hz、2.5 ~ 7.5 Hz、及び 100 ~ 200 Hz の範囲内より選択されるように構成することができる、請求項 1 ~ 6 の何れか 1 項に記載の装置。

10

【請求項 8】

前記制御ユニットが、前記電気信号の周波数の範囲を 30 ~ 100 Hz の範囲内より選択されるように構成することができる、請求項 1 ~ 6 の何れか 1 項に記載の装置。

【請求項 9】

前記制御ユニットが、前記一組の電極を駆動して前記電気信号をパルスの形で供給し、前記パルスのパルス振幅の範囲を 2 ~ 15 mA、及び、2.5 ~ 7.5 mA より選択されるように構成することができる、請求項 1 ~ 8 の何れか 1 項に記載の装置。

【請求項 10】

前記制御ユニットが、前記一組の電極を駆動してパルス列を成すパルスの形で前記電気信号を供給し、前記パルス列の長さの範囲を 1 ~ 6 秒の長さ、及び、3 ~ 6 秒の長さの範囲より選択されるように構成することができる、請求項 1 ~ 9 の何れか 1 項に記載の装置。

20

【請求項 11】

前記制御ユニットが、前記一組の電極を駆動して前記電気信号を二相パルス列として供給することができる、請求項 1 ~ 10 の何れか 1 項に記載の装置。

【請求項 12】

前記制御ユニットが、前記二相パルスの各位相の持続時間を 1 ~ 10 ms、及び、4 ~ 6 ms の範囲内より選択されるように設定することができる、請求項 11 に記載の装置。

【請求項 13】

前記制御ユニットが、生理的属性を検出し、それに応じて前記電気信号を供給するために前記一組の電極を駆動することができる、請求項 1 ~ 12 の何れか 1 項に記載の装置。

30

【請求項 14】

前記生理的属性を検出するために、前記制御ユニットが、摂食中であることを検出することができる、請求項 13 に記載の装置。

【請求項 15】

前記生理的属性を検出するために、前記制御ユニットが、胃管の属性の検出及び遅波の検出より選択される機能を実行することができる、請求項 13 に記載の装置。

【請求項 16】

前記一組の電極を駆動して前記電気信号を供給するために、前記制御ユニットが、始動パルスを供給するために前記一組の電極を駆動し、

前記始動パルスの終了から少なくとも 100 ms 経過後にパルスのバーストを供給するために前記一組の電極を駆動することができる、請求項 1 ~ 15 の何れか 1 項に記載の装置。

40

【請求項 17】

前記制御ユニットが、前記始動パルスの供給前の 1 分間以内に感知した任意の生理的属性に応じないで、前記始動パルスを供給するために前記一組の電極を駆動することができること、前記始動パルスの供給前の 1 分間以内に遅波の任意の感知に応じないで、前記始動パルスを供給するために前記一組の電極を駆動することができること、及び前記パルスのバーストの周波数を 1 ~ 10 Hz の範囲内に構成することができること、より選択される機能を実行することができる請求項 16 に記載の装置。

【請求項 18】

50

前記制御ユニットが、前記パルスのバーストの周波数を $10 \sim 100 \text{ Hz}$ の範囲内に構成することができる請求項 16 に記載の装置。

【請求項 19】

前記生理的属性を検出するために、前記制御ユニットが患者の胃管の属性を検出することができる、請求項 13 に記載の装置。

【請求項 20】

前記胃管の属性を検出するために、前記制御ユニットが、遅波の表示の検出、及び、摂食の表示の検出より選択された機能を実行することができる、請求項 19 に記載の装置。

【請求項 21】

前記制御ユニットが、前記始動パルスの終了後 4 秒以内に前記パルスのバーストの供給をスタートするために前記一組の電極を駆動することができる、請求項 16 に記載の装置。

10

【請求項 22】

前記制御ユニットが、前記始動パルスの終了後 $100 \sim 500 \text{ ms}$ 間に前記パルスのバーストの供給をスタートするために前記一組の電極を駆動することができる、請求項 21 に記載の装置。

【請求項 23】

前記制御ユニットが、前記始動パルスの持続時間を $50 \sim 500 \text{ ms}$ の範囲内に構成することができる、請求項 16 に記載の装置。

【請求項 24】

前記制御ユニットが、前記持続時間を $50 \sim 150 \text{ ms}$ の範囲内に構成することができる、請求項 23 に記載の装置。

20

【請求項 25】

インスリン分泌の増大以外の機構の仲介によって少なくとも血糖値の一部を低減させるために前記電気信号が選択される、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 26】

前記電気信号は、パルスの持続時間が $1 \sim 10 \text{ ms}$ であり、パルス振幅が $2 \sim 15 \text{ mA}$ であるパルスを含む、請求項 1 に記載の装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

30

(関連出願への相互参照)

本出願は、本特許出願の譲受人に譲渡され、参照により本明細書に組み込むものとする、「疾患を治療し、血糖を制御するための胃腸のための方法および装置」(Gastrointestinal methods and apparatus for use in treating disorders and controlling blood sugar) という名称の 2003 年 7 月 21 日付けの Ben-Haim 他の特許出願第 60/488,964 号からの優先権を主張する。

本発明は、概して、代謝状態の治療に関し、特に代謝および行動状態を治療するための侵襲性技術および装置に関する。

【背景技術】

40

【0002】

肥満に対する侵襲性治療は、多くの場合、肥満指数 (体重 / 身長² [kg / m^2]) が 35 または 40 より大きい患者に対して使用される。このような患者の場合には、患者の体重が増えると、通常、心臓疾患、糖尿病および関節炎にかかる危険が増大する。好適には、侵襲性治療は、食習慣の改善および適当な運動療法のようなライフスタイルの変化と併用することが好ましい。

【0003】

米国特許出願第 2002/0161414 号公報掲載の、本特許出願の譲受人に譲渡され、参照により本明細書に組み込むものとする Fleisler 他の特許出願第 09/734,358 号は、肥満のような状態を治療するための装置を開示している。この装置

50

は、患者の胃の本体付近の1つまたは複数の各部位に取り付けることができる一組の1つまたは複数の電極を含む。制御ユニットは、それを適用すると、約3秒以上のかなりの連続期間中胃の本体の筋組織の収縮のレベルを増大し、胃の本体の一部の横断面積を低減するように構成されている信号を胃の本体に供給するために電極を駆動することができる。

【0004】

本出願の譲受人に譲渡され、参照により本明細書に組み込むものとするPollicker他のPCT第WO 02/082968号公報は、患者が飲み込んだ場合それを検出し、消化した物質のタイプおよび量を検出するダイエット評価胃装置を開示している。この装置は、患者の基底部および前庭部と結合することができ、その内部の電気的および機械的活動を測定することができる電極と、このような電気的および機械的活動を分析し、必要に応じて、患者の組織の活動を修正するために、電気エネルギーを供給するための制御ユニットを含む。

10

【0005】

本出願の譲受人に譲渡され、参照により本明細書に組み込むものとするPollicker他のPCT第WO 02/053093号公報は、患者の摂食に応じてセンサ信号を受信するステップと、センサ信号を分析するステップと、信号の分析に応じて患者の組織内に電流を供給するステップを含む、患者を治療するための方法を開示している。電流は、通常、患者の胃の筋組織に供給される。通常、センサ信号を受信するステップは、患者の胃の筋肉のような筋肉の収縮に応じて発生する電位の変化を感知するステップを含む。

【0006】

20

参照により本明細書に組み込むものとするChen他の米国特許第5,690,691号は、肥満および他の状態を治療する目的の胃のためのペースメーカーを開示している。このペースメーカーは、胃腸(GI)管上の種々の位置に設置され、GI管を通しての物質の蠕動運動を調整する位相電気刺激を供給する複数の電極を含む。

【0007】

参照により本明細書に組み込むものとするMintchev他の米国特許第6,243,607号は、GI管の一部の周囲に配置される複数の電極を含む胃腸のための電気ペースメーカーを開示している。これらの電極は、胃腸管の一部の局部的収縮がそこを通して人工的に伝搬するように平滑筋を刺激して、その部分を部分的に空にするのを容易する。好適には、局部的収縮は、2つ以上の位置の一部の周囲の平滑筋に供給される電気刺激の位相をロックし、時間をシフトすることにより人工的に伝搬することが好ましい。

30

【0008】

参照により本明細書に組み込むものとするCigainaの米国特許第5,423,872号は、胃の運動性を低減し、それにより肥満または他の状態を治療するために、患者の遠位胃前庭部に電気パルスを供給するための装置を開示している。

【0009】

参照により本明細書に組み込むものとするWernicke他の米国特許第5,231,988号は、糖尿病および内発性のインスリンの分泌の異常なレベルによる他の組織的膵臓ホルモン疾患を治療し、制御する技術を開示している。患者の身体に移植した、または患者の身体の外部に装着した電気刺激装置は、作動した場合、患者の迷走神経上に移植してある電極に供給するためのプログラマブルな電気波形を発生することができる。この電気波形は、患者の膵臓による天然のインスリンの分泌を増大したり、低減したりする目的でその電気的活動を変調するために、迷走神経を刺激したり、抑制するように選択されたパラメータの値によりプログラムされる。この刺激装置は、血糖または症状の直接の測定値に応じて、患者により手動で選択的に作動されるか、または所定の時間に、および患者の約24時間間隔のサイクル中の所定の時間間隔で作動するようにプログラムすることにより自動的に作動する。別の方法としては、この自動的作動は、糖尿病または低血糖が治療中であるかどうかにより、患者の血糖濃度が所定のレベルを超えたり、このレベルから下がった場合に、血糖濃度を検出するための移植センサにより行われ、トリガされる。

40

【0010】

50

参照により本明細書に組み込むものとするWernicke他の米国特許第5,188,104号および第5,263,480号は、摂食疾患を軽減するために、患者の迷走神経を刺激するための方法を開示している。

【0011】

参照により本明細書に組み込むものとするBourgeoisの米国特許第6,104,955号、第6,091,992号および第5,836,994号、Bardyの米国特許第6,026,326号、およびWingroveの米国特許第3,411,507号は、種々の生理障害を治療するためのGI管への電気信号の供給を開示している。

【0012】

両方とも本特許出願の譲受人に譲渡され、参照により本明細書に組み込むものとする、「平滑筋コントローラ」(Smooth muscle controller)という名称のBen-Haim他の国際公開第99/03533号公報、およびその国内段階の米国特許出願第09/481,253号は、その行動を修正するために平滑筋に信号を供給するための装置および方法を開示している。もっと詳細に説明すると、コントローラが、組織内に伝搬作用電位を発生しないで、その内部の筋肉組織の反応を作動信号に修正するために、胃壁上の電極に電界を供給する胃を制御するための装置を開示している。本特許出願および特許請求の範囲の場合には、細胞内に行動電位を誘起しないで、1つまたは複数の細胞のレスポンスをその電氣的活動に修正するこのような非刺激信号の使用は、励起可能な組織制御(ETC)と呼ばれる。ETC信号の使用は、胃が空になるのを遅らせるため、または防止するために、胃にETC信号を供給することによる肥満の治療に関連して説明する。さらに、その部分内に発生する収縮力を増大するために、胃腸管の一部にETC信号を供給することにより、胃腸管の運動性を増大するための方法についても説明する。

【0013】

本特許出願の譲受人に譲渡され、参照により本明細書に組み込むものとするBen-Haim他の米国特許第6,317,631号は、心臓にETC信号を供給することにより、心室の収縮力を修正するための方法を開示している。

【0014】

参照により本明細書に組み込むものとする米国特許第5,716,385号は、胃食道の逆流を治療するための大腿部隔膜ペースメーカーを開示している。このペースメーカーは、皮膚を通して大腿部隔膜の骨格筋に電極を移植または接続することにより、大腿部隔膜と接触して設置されている1つまたは複数の電極を含む。隔膜の自発的な間欠的弛緩中、電極は、下部食道括約筋を収縮させるために、大腿部隔膜の骨格筋を刺激する。

【0015】

参照により本明細書に組み込むものとするImran他の米国特許第6,535,764号は、胃疾患を診断し、治療するための技術を開示している。機能的デバイスは、患者の胃の中に位置していて、取り付けデバイスにより胃壁に固定されている。この機能的デバイスは、胃または胃環境の種々のパラメータを感知するセンサであってもよいし、治療を行うデバイスであってもよい。一実施形態の機能的デバイスは、胃に電気刺激を与えるための刺激電極を備える。

【0016】

参照により本明細書に組み込むものとするKuzmak他の米国特許第4,696,288号は、人体の胃内に挿入し、押し込むことができる校正装置を開示している。

【0017】

参照により本明細書に組み込むものとするKuzmak他の米国特許第4,592,339号は、病的肥満を治療するために胃内の小孔開口部を形成するための胃バンドを開示している。このバンドは、侵襲的に胃の周囲に配置され、バンドの拡張することができる部分は、小孔開口部の直径を調整するために使用される。

【0018】

参照により本明細書に組み込むものとするKuzmakの米国特許第5,449,36

10

20

30

40

50

8号、第5,226,429号および第5,074,868号は、調整可能な胃バンドを開示している。バンドの小孔開口部の大きさは、胃のバンドの拡張することができる部分へ流体を注入したり、またはそこから排出したりすることにより調整することができる。

【0019】

参照により本明細書に組み込むものとするV i n c e n tの米国特許第5,601,604号は、病的肥満を治療するために胃の周囲に設置するための胃バンドを開示している。バンドの内面は遠くの充填ポートを通して膨張することができる。バンドは、1つの固定手順の簡単な閉鎖により胃の周囲を取り巻く位置内に侵襲的に設置される。バンドを胃の周囲に固定した後で、流体が膨張することができる内面内に注入され、それにより胃の小孔が収縮する。

10

【0020】

参照により本明細書に組み込むものとするV i n c e n t他の米国特許第5,658,298号は、内視鏡的による外科手術中にバックル端部および自由端部を有するバンドまたは結束を締め付けるためのツールを開示している。

【0021】

参照により本明細書に組み込むものとするV i n c e n tの国際公開第01/83019号公報は、解剖学的目標の識別を容易にし、外科的切開を案内するために、外科的手順中、身体の内面でバルーンを膨らませるステップを含む、患者の身体内にまたはから粒子および流体を移送するための装置および方法を開示している。

【0022】

20

参照により本明細書に組み込むものとするK l a i b e r他の米国特許第5,938,669号は、肥満を治療するために、患者の胃を収縮するための調整可能な胃バンドを開示している。胃の回りに移植され、液体で満たされている空洞を含む周知のタイプの胃バンドは、チューブにより、患者の皮膚の下に移植されている制御ボックスおよび調整リザーバに接続している。このボックスは、電気ポンプ、無線により患者が携行するモニタおよび医者用のコントローラと通信することができる電子制御ユニットを含む。このコントローラは、胃内の通路の直径を調整するために、胃バンドからリザーバまたはその逆に閉鎖回路内で、決まった量の液体を移送するために、遠隔制御によりポンプを動作することができる。モニタは、制御ボックスからアラームを受信し、送信する。

【0023】

30

参照により本明細書に組み込むものとするF o r s e l lの米国特許第6,067,991号は、細長い膨張させることができない制限部材、制限開口部を形成するために、胃または食道の周囲に少なくとも実質的な閉鎖ループに制限部材を形成するための形成デバイス、および制限開口部の大きさを変更するために、ループ内で制限部材を機械的に調整するための術後非侵襲性調整デバイスを含む調整可能な胃バンドを開示している。

【0024】

参照により本明細書に組み込むものとするF o r s e l lの米国特許第6,210,347号は、患者の胃または食道内に小孔開口部を形成するための摂食制限デバイスを開示している。

【0025】

40

参照により本明細書に組み込むものとするF o r s e l lの米国特許第6,460,543号は、患者の胃または食道内に小孔開口部を形成するための摂食制限デバイスを開示している。

【0026】

参照により本明細書に組み込むものとするF o r s e l lの米国特許第6,453,907号は、患者の身体の外から第1の形のエネルギーを無線送信するためのエネルギー送信デバイスを含む調整可能な胃バンドを開示している。

【0027】

参照により本明細書に組み込むものとするF o r s e l lの米国特許第6,454,699号は、胃または食道内に上部ポーチおよび制限された小孔開口部を形成するために、

50

胃または食道と係合する患者内に移植した制限デバイスを含む摂食制限装置を開示している。

【0028】

参照により本明細書に組み込むものとする Forsell の米国特許出願第 2003 / 0066536 号公報は、胃または食道内に制限された小孔開口部を形成するために、患者内に移植され、胃または食道と係合している作動することができる制限デバイスを含む摂食制限装置を開示している。

【0029】

参照により本明細書に組み込むものとする Forsell の米国特許出願第 2001 / 0011543 号公報は、胃または食道内に小孔開口部を形成するために、人間の胃または食道の周囲に実質的な閉鎖ループ内に形成されている細長い制限部材を含む病的肥満または胸やけおよび逆流性疾患を治療するための装置を開示している。

10

【0030】

参照により本明細書に組み込むものとする Cigaina の国際公開第 01 / 41671 号公報は、患者の胃の直径を制御および / または修正することができるようにすることにより、肥満を治療するための除去可能な胃バンドを開示している。この胃バンドは、細長い本体を胃の一部の周囲で閉じることができる閉鎖機構を備える。この胃バンドは、胃の電気刺激装置と一緒に使用することができ、そのため、病的肥満の治療の初期の段階で、強制的にスリムにするステップを含むために潜在的に有用であると記述されている。このような電気刺激装置は、除去可能な胃バンドに内蔵させることもできるし、除去可能な胃バンドから離れた場所に設置することもできる。

20

【0031】

参照により本明細書に組み込むものとする Moshe の欧州特許出願第 1 036 545 A2 号公報は、胃の開口部の直径を形成するために、患者の胃の周囲に取り付けるための胃バンドを開示している。

【0032】

参照により本明細書に組み込むものとする Robert の米国特許第 6,511,490 号は、病的肥満を治療する目的で人体内に移植するための胃バンド・デバイスを開示している。この胃バンド・デバイスは、胃を取り囲むことができる大きさの膨張することができるバンド部分、およびバンド部分内に皮膚を通して注入する膨張流体を導くことができる膨張用コンジットを含む。

30

【0033】

参照により本明細書に組み込むものとする Dargent 他の米国特許第 6,547,801 号は、その動作構成でリングを形成する収縮部材を備える移植可能な胃収縮デバイスを開示している。

【0034】

参照により本明細書に組み込むものとする Brown の米国特許第 5,259,399 号は、流体で満たされている可変容量ブラダで胃の容量の一部を占めることにより、肥満患者の体重を低減するための方法および装置を開示している。

【0035】

参照により本明細書に組み込むものとする Bangs の米国特許第 5,234,454 号は、患者の体重を制御するための方法を開示している。

40

【0036】

参照により本明細書に組み込むものとする Garren 他の米国特許第 4,416,267 号は、胃の容量を低減することにより肥満患者を治療するための胃インサートを開示している。

【0037】

参照により本明細書に組み込むものとする De Hoyos Garza の米国特許第 6,454,785 号は、肥満を治療するための経皮的胃内バルーン・カテーテルを開示している。バルーンは、外科手術によらないで胃内に設置され、経皮内視鏡的胃瘻造設（

50

P E G) により並置することができる。バルーンは、バルーンに導入するまたはバルーンから排出する流体の量を規制するための弁を含む。

【 0 0 3 8 】

I N A M E D 社 (カリフォルニア州サンタ・バーバラ所在) は、肥満の治療のための F D A 承認の調整することができるリバーシブルな胃バンドである L A P - B A N D (登録商標) システムを製造し、販売している。

【 0 0 3 9 】

グルカゴン類似のペプチド - 1 (G L P - 1) は、食事の初期段階のインスリン分泌の周知の調節剤であり、満腹感の仲介剤である。食事の消化に応じて、G L P - 1 が、結腸および遠位小腸内に主として位置する L 細胞により血液内に分泌される。G L P - 1 を皮下または末梢から投与すると、部分的には第 1 段階のインスリン・レスポンスを回復し、グルカゴンを抑制することにより血糖の制御が改善することが分かっている、それにより肥満症およびインスリン非依存性糖尿病 (N I D D M) の潜在的な治療であると見なされている。

【 0 0 4 0 】

参照により本明細書に組み込むものとする Eur J Clin Invest 27 (6)、533 ~ 6 ページ (1997 年) 掲載の「グルカゴン類似のペプチド - 1 (G L P - 1) : インスリン非依存性糖尿病における治療の試み」(Glucagon-like peptide - 1 (G L P - 1) : a trial of treatment in non - insulin - dependent diabetes mellitus) という名称の論文の中で、Todd J F 他は、「G L P - 1 は、グルカゴンの分泌を抑制し、胃が空になるのを遅らせる利点を有する」(G L P - 1 has the advantages of both suppressing glucagon secretion and delaying gastric emptying) と記載している。彼らは、「G L P - 1 は、インスリン治療効果がない場合でも、血糖の制御を改善し、N I D D M の潜在的治療を行う」(G L P - 1 improves glycaemic control even in the absence of an insulinotropic effect and is a potential treatment for N I D D M) と結論している。

【 0 0 4 1 】

参照により本明細書に組み込むものとする Di Marchi 他の特許第 6,191,102 号は、体重を低減し、肥満を治療するためのグルカゴン類似のペプチド - 1 化合物を含む制約組成物を開示している。この組成物は末梢から投与される。

【 0 0 4 2 】

参照により本明細書に組み込むものとする 2003 年 7 月、Diabetes 52 (7)、1627 ~ 34 ページ掲載の「ラットの心臓筋細胞内の収縮誘起脂肪酸トランスロカーゼ / C D 36 の移動は、AMP 作動プロテインキナーゼ・シグナルにより仲介される」(Contraction-induced fatty acid translocase / C D 36 translocation in rat cardiac myocytes is mediated through AMP-activated protein kinase signaling) という名称の論文の中で、Luiken 他は、ラットの心臓の筋細胞の収縮は、脂肪酸トランスロカーゼ (F A T) / C D 36 を移動し、細胞内からの G L U T 4 はサルコレマに保存され、長鎖脂肪酸 (F A) の速度およびグルコース摂取がそれぞれ強化されると記述している。Luiken 他は、細胞内 A M P / A T P は心臓筋細胞の収縮の際に上昇するので、A M P により活性化したプロテインキナーゼ (A M P キナーゼ) の活性化が、収縮を誘起する F A T / C D 36 移動に関連しているかどうかを調査したと記述している。細胞浸透性アデノシン類似の 5 - アミノイミダゾール - 4 - カルボキサミド - 1 - ベータ - D - リボフラノシド (A I C A R) および 4 H z 電気刺激類似のミトコンドリアのインヒビタ・オリゴマイシンは、心臓筋細胞 A M P キナーゼの 3 倍以上の活性化を誘起したと記述している。A I C A R およ

10

20

30

40

50

びオリゴマイシンの両方が、それぞれ1.4倍および2.0倍だけ収縮しない筋細胞内へのF Aの摂取量を刺激したと記述されているが、4 Hz収縮筋細胞においては、効果がみられない。これらの所見は、両方の薬剤が、アセチル - C o Aカルボキシラーゼの磷酸化から明らかなように、AMPキナーゼの活性化を含む、電気刺激と類似の機構によるF A摂食を刺激すると解釈される。さらに、A I C A Rおよびオリゴマイシン両方の刺激作用が、スルフォ - N - スクシンイミジルパルミテートを含む阻止F A T / C D 3 6により打ち消されるが、ワルトマニンを含む禁止ホスファチジルイノシトール3 - キナーゼによっては打ち消されず、F A T / C D 3 6の関与を示しているが、インスリン信号の役割を除外しているとの報告があった。細胞下の分留は、オリゴマイシンが細胞内に蓄積しているF A T / C D 3 6をサルコレマに移動することができることを示していた。L u i k e n 10
他は、AMPキナーゼが、収縮誘起細胞内貯蔵コンパートメントからのF A T / C D 3 6の移動を通しての心臓F Aの使用を規制すると結論している。

【0043】

参照により本明細書に組み込むものとする下記の論文は興味のあるものであると考える

Diabetes Care 17 (9)、1039~44ページ(1994年)掲載のGutniak MK他の、「インクレチン・ホルモン・グルカゴン類似のペプチド1を皮下注射すると、NIDDMの食後の血糖が消滅する」(Subcutaneous injection of the incretin hormone glucagon-like peptide 1 abolishes postprandial glycemia in NIDDM) 20

J Endocrinol 161 (1)、25~31ページ(1999年)掲載の「人間の体内での食後のグルカゴン類似のペプチド1(7-36)アミドの濃度に対する結腸の影響」(The influence of the colon on postprandial glucagon-like peptide 1 (7-36) amide concentration in man)

J Endocrinol 156 (1)、177~86ページ(1998年)掲載のSchirra J他の、「インスリン非依存性糖尿病に対する皮下グルカゴン類似のペプチド1(7-36)アミドの抗糖尿病作用の機構」(Mechanisms of the antidiabetic action of subcutaneous glucagon-like peptide-1 (7-36) amide in non-insulin dependent diabetes mellitus) 30

Clin Sci (Lond) 95 (3)、325~9ページ(1998年)掲載のTodd JF他の「皮下グルカゴン類似のペプチド-1は、初期のタイプ2の糖尿病患者の食後の血糖を3週間で改善する」(Subcutaneous glucagon-like peptide-1 improves postprandial glycaemic control over a 3-week period in patients with early type 2 diabetes)

Diabetes 50 (3)、609~13ページ(2001年)掲載のVilSBoll T他の、「タイプ2の糖尿病患者での、無傷の生物学的に活性のグルカゴン類似のペプチド1の食後の濃度の低減」(Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetic patients) 40

【特許文献1】米国特許出願第2002/0161414号

【特許文献2】米国特許出願第09/734,358号

【特許文献3】米国特許第5,690,691号

【特許文献4】米国特許第6,243,607号

【特許文献5】米国特許第5,423,872号

【特許文献6】米国特許第5,231,988号

【特許文献 7】	米国特許第 5, 188, 104 号	
【特許文献 8】	米国特許第 5, 263, 480 号	
【特許文献 9】	米国特許第 6, 104, 955 号	
【特許文献 10】	第 6, 091, 992 号	
【特許文献 11】	第 5, 836, 994 号	
【特許文献 12】	米国特許第 6, 026, 326 号	
【特許文献 13】	米国特許第 3, 411, 507 号	
【特許文献 14】	国際公開第 99 / 03533 号パンフレット	
【特許文献 15】	米国特許出願第 09 / 481, 253 号	
【特許文献 16】	米国特許第 6, 317, 631 号	10
【特許文献 17】	米国特許第 5, 716, 385 号	
【特許文献 18】	米国特許第 6, 535, 764 号	
【特許文献 19】	米国特許第 4, 696, 288 号	
【特許文献 20】	米国特許第 4, 592, 339 号	
【特許文献 21】	米国特許第 5, 449, 368 号	
【特許文献 22】	第 5, 226, 429 号	
【特許文献 23】	第 5, 074, 868 号	
【特許文献 24】	米国特許第 5, 601, 604 号	
【特許文献 25】	米国特許第 5, 658, 298 号	
【特許文献 26】	国際公開第 01 / 83019 号パンフレット	20
【特許文献 27】	米国特許第 5, 938, 669 号	
【特許文献 28】	米国特許第 6, 067, 991 号	
【特許文献 29】	米国特許第 6, 210, 347 号	
【特許文献 30】	米国特許第 6, 460, 543 号	
【特許文献 31】	米国特許第 6, 453, 907 号	
【特許文献 32】	米国特許第 6, 454, 699 号	
【特許文献 33】	米国特許出願第 2003 / 0066536 号	
【特許文献 34】	米国特許出願第 2001 / 0011543 号	
【特許文献 35】	国際公開第 01 / 41671 号パンフレット	
【特許文献 36】	欧州特許出願第 1 036 545 A2 号	30
【特許文献 37】	米国特許第 6, 511, 490 号	
【特許文献 38】	米国特許第 6, 547, 801 号	
【特許文献 39】	米国特許第 5, 259, 399 号	
【特許文献 40】	米国特許第 5, 234, 454 号	
【特許文献 41】	米国特許第 4, 416, 267 号	
【特許文献 42】	米国特許第 6, 454, 785 号	
【特許文献 43】	米国特許第 6, 191, 102 号	
【特許文献 44】	2003 年 6 月 20 日付けの、「Hepatic device for treatment, eating detection, and glucose level detection」という名称の米国仮特許出願が開示している肝臓門脈刺激技術	40
【特許文献 45】	米国特許第 5, 919, 216 号	
【特許文献 46】	米国特許第 5, 188, 104 号	
【特許文献 47】	第 5, 231, 988 号	
【特許文献 48】	第 5, 263, 480 号	
【特許文献 49】	米国特許第 5, 938, 669 号	
【特許文献 50】	第 6, 460, 543 号	
【特許文献 51】	第 6, 453, 907 号	
【特許文献 52】	第 6, 454, 699 号	
【特許文献 53】	米国特許第 6, 317, 631 号	50

- 【特許文献54】米国特許第6,317,631号
- 【特許文献55】イスラエル特許出願第129,257号
- 【特許文献56】米国仮特許出願第60/259,925号
- 【特許文献57】2003年6月20日付けの「Gastrointestinal methods and apparatus for use in treating disorders」という名称の米国仮特許出願
- 【特許文献58】米国仮特許出願第60/123,532号
- 【特許文献59】PCT特許出願第IL00/00132号
- 【特許文献60】PCT特許出願第IL00/00566号
- 【特許文献61】PCT特許出願第IL03/00736号
- 【特許文献62】米国特許出願第09/914,889号
- 【特許文献63】米国特許出願第10/237,263号
- 【非特許文献1】Eur J Clin Invest 27(6)、533～6ページ(1997年)掲載の「Glucagon-like peptide-1 (GLP-1): a trial of treatment in non-insulin-dependent diabetes mellitus」という名称の論文。
- 【非特許文献2】2003年7月、Diabetes 52(7)、1627～34ページ掲載の「Contraction-induced fatty acid translocase/CD36 translocation in rat cardiac myocytes is mediated through AMP-activated protein kinase signaling」という名称の論文。
- 【非特許文献3】Diabetes Care 17(9)、1039～44ページ(1994年)掲載のGutniak MK他の、「Subcutaneous injection of the incretin hormone glucagon-like peptide 1 abolishes postprandial glycaemia in NIDDM」
- 【非特許文献4】J Endocrinol 161(1)、25～31ページ(1999年)掲載の「The influence of the colon on postprandial glucagon-like peptide 1 (7-36) amide concentration in man」
- 【非特許文献5】J Endocrinol 156(1)、177～86ページ(1998年)掲載のSchirra J他の、「Mechanisms of the antidiabetic action of subcutaneous glucagon-like peptide-1 (7-36) amide in non-insulin dependent diabetes mellitus」
- 【非特許文献6】Clin Sci(Lond) 95(3)、325～9ページ(1998年)掲載のTodd JF他の「Subcutaneous glucagon-like peptide-1 improves postprandial glycaemic control over a 3-week period in patients with early type 2 diabetes」
- 【非特許文献7】Diabetes 50(3)、609～13ページ(2001年)掲載のVilsboll T他の、「Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetic patients」
- 【発明の開示】
- 【発明が解決しようとする課題】
- 【0044】

本発明のいくつかの実施形態の場合には、肥満を治療するための胃制御装置は、患者の胃の容量を修正するための制御可能な機械的および/または電氣的胃デバイス、および患

10

20

30

40

50

者の消化を示す生理学的パラメータを感知するための一組の1つまたは複数のセンサを備える。この胃デバイスは、患者が満腹感を感じるように、それ故、通常患者の食欲を低減するために、最初の胃の容量以下に胃の容量を低減することができる。制御ユニットは、センサから1つまたは複数の信号を受信し、その信号を分析し、またその分析に応じてリアルタイムで胃の容量を修正するために、胃デバイスを駆動することができる。

【課題を解決するための手段】

【0045】

本発明のいくつかの実施形態の場合には、胃デバイスは、胃の周囲に置くことができ、制御ユニットから受信した信号に応じてリアルタイムで締め付けたり、緩めたりすることができる胃バンドを備える。バンドを締め付けると、胃が狭くなり、それにより胃の容量が低減する。他の実施形態の場合には、胃デバイスは、胃の中に置くことができ、制御ユニットから受信する信号に応じてリアルタイムで膨らませたり、萎ませたりすることができる胃バルーンを備える。バルーンが膨張すると、胃の実効容量が低減し、直接的または間接的に胃壁を膨らませる。さらに他の実施形態の場合には、胃デバイスは、胃の一部の横断面積を低減する目的で、胃の筋肉のうちのいくつかの収縮パターンを修正するために、胃に取り付けられ、電気信号を供給する一組の1つまたは複数の電極を備える。

【0046】

本発明のいくつかの実施形態の場合には、制御ユニットは、患者の摂食中に胃の容量を低減するために胃デバイスを駆動することができる。制御ユニットは、1つまたは複数の感知したパラメータの変化に応じて摂食を検出するために摂食検出アルゴリズムを使用する。摂食検出アルゴリズムは、通常、摂食を検出するために下記のサブアルゴリズム、すなわち、インピーダンス・サブアルゴリズム、および電氣的遅波サブアルゴリズムのうちの一方または両方を使用する。インピーダンスの増大は、通常、摂食による胃の膨張により起こる。通常、基底部上または近くに置かれた電極を使用するインピーダンス測定は、前庭部上または近くに置かれた電極によるインピーダンス測定より幾分早く摂食を検出する。前庭部内の電氣的活動の低減は、通常、食物で満たされている胃による消化活動により起こる。

【0047】

インピーダンス摂食検出サブアルゴリズムは、通常、ベースライン・インピーダンス値を計算し、除去するために反応の遅い式を使用する。この式は、ベースライン・インピーダンス値の計算の際のノイズの影響を低減するために反応が遅い。次に、サブアルゴリズムは、帯域フィルタを実行するために、測定値に高域フィルタおよび低域フィルタの両方を適用することにより、生のリアルタイムのインピーダンス測定値を処理する。結果として得られる処理済みのインピーダンス値はしきい値と比較され、しきい値より大きい場合には摂食を示すものと解釈される。いくつかの用途の場合には、インピーダンス・サブアルゴリズムは、インピーダンスの急激な実質的な変化を摂食を表すものとしてではなく、患者の姿勢の変化を示すものと解釈する。フィルタ内の少なくとも1つの値（例えば、ベースライン・インピーダンス値）は、この時間中、フィルタが非直線的に動作しているというように姿勢の変化の表示に応じて修正される。インピーダンスの急激な実質的な変化は、姿勢の変化による摂食の間違った検出を低減することができる。

【0048】

電氣的遅波摂食検出サブアルゴリズムは、患者の摂食を示す電氣的イベントを検出するためにリアルタイムで電気測定値を分析する。このサブアルゴリズムは、連続している最近の電氣的イベント間の平均の時間差（遅れ）を計算し、しきい値より大きい平均を摂食を示すものと解釈する。（通常、前庭部内の電氣的遅波の速度の低減は、食物で満たされている胃による消化活動中に起こる。）いくつかの用途の場合には、サブアルゴリズムは、また、平均時間差を上部しきい値と比較し、上部しきい値より大きい平均を本当の摂食イベントではなく、偽の摂食検出を示すものと解釈する。このような偽陽性は、間違って平均時間差を増大するセンサによる遅波の検出が行われなかった場合に発生することがある。

【 0 0 4 9 】

本発明のいくつかの実施形態の場合には、結腸刺激システムは、制御ユニットおよび患者の結腸または遠位小腸の近くの各部位に設置することができる1つまたは複数の電極を備える。制御ユニットは、上記部位に電気信号を供給するために電極を駆動し、信号を、このような刺激に応じてグルカゴン類似のペプチド - 1 (G L P - 1) の分泌を増大する L 細胞または他の目標組織を刺激するように構成する。 G L P - 1 のこのような分泌は、通常、患者の血糖制御を改善し、それ故、肥満、 N I D D M、心臓疾患および高血圧のようなインスリン抵抗に関連する症状の患者、またはこのような状態になる危険があると思われる健康な患者を治療する働きをする。いくつかの用途の場合には、結腸刺激システムは、さらに、摂食検出ユニットを備えていて、制御ユニットは、電極を駆動して摂食の検出に応じて信号を供給するように構成される。

10

【 0 0 5 0 】

本発明者は、本明細書で説明するように、結腸または小腸の遠い部分を刺激すると、いくつかのタイプの細胞内でインスリンの感度が増大すると仮定する。このインスリンの感度の増大は、(a) 刺激の間接的なレスポンスおよび / または (b) 刺激によるホルモンの分泌によるものであると考える。

【 0 0 5 1 】

本発明のいくつかの実施形態の場合には、胃信号供給システムは、制御ユニットおよび患者の胃の近くの各部位に設置することができる1つまたは複数の電極を備える。制御ユニットは、上記部位に励起可能な組織制御 (E T C) 信号を供給するために電極を駆動し、患者の血糖値を低減するように信号を構成する。患者のこのような血糖制御の改善は、通常、肥満、 N I D D M、心臓疾患および高血圧のようなインスリン抵抗に関連する症状の患者、またはこのような状態になる危険があると思われる健康な患者を治療する際に役に立つ。いくつかの用途の場合、胃刺激供給システムは、さらに、摂食検出ユニット (例えば、本明細書に記載する技術を使用する) を備えていて、制御ユニットは、摂食の検出に応じて信号を供給するために電極を駆動するように構成される。

20

【 0 0 5 2 】

本発明者は、本明細書で説明するように、胃に E T C 信号を供給すると、(a) 組織的に、または (b) あるタイプの細胞内で、インスリンの感度が増大すると仮定する。この感度の増大は、(a) 神経経路のような刺激への間接レスポンスおよび / または (b) 刺激によるホルモンの分泌により起こるものとする。本発明者は、さらに、これらの技術による血糖値の低減は、少なくとも一部は、患者のインスリン分泌の増大以外の機構の仲介によるものと仮定する。もっと詳細に説明すると、本発明者は、グルコースの低減は、インスリンの増大がなくても起こる場合があると仮定する。

30

【 0 0 5 3 】

いくつかの用途の場合、感知した生理学的イベントに応じて E T C 信号を供給する (例えば、遅波の感知の 1 0、1 0 0 または 1 0 0 0 m s 内)。いくつかの用途の場合、(すでに説明したように、非刺激的な) E T C 信号が、人工的に供給した刺激信号の後で供給される (例えば、刺激信号の供給の 1 0、1 0 0、または 1 0 0 0 m s 内)。E T C 信号の供給に関して本発明のいくつかの実施形態について説明するが、これは例示としてのものであって、本発明を制限するものではないことに留意されたい。いくつかの用途の場合、他の信号 (例えば、刺激信号) は、E T C 信号を供給しないで供給される。

40

【 0 0 5 4 】

それ故、本発明のある実施形態は、患者の姿勢の変化を検出するための方法を提供する。この方法は、

患者の胃の上の2つ以上の部位間の電気インピーダンスを測定し、それに応じてインピーダンス信号を発生するステップと、

姿勢の変化を検出するためにインピーダンス信号を分析するステップとを含む。

【 0 0 5 5 】

いくつかの用途の場合、この方法は、

50

さらに患者の潜在摂食の表示を検出するためにインピーダンス信号を分析するステップと、

潜在的摂食の表示を、姿勢の変化が検出されなかった場合だけ、摂食の表示と解釈するステップとを含む。

【 0 0 5 6 】

本発明のある実施形態は、さらに、患者の摂食を検出するための方法を提供する。この方法は、

患者の胃の上の2つ以上の部位間の電気インピーダンスを測定し、それに応じてインピーダンス信号を発生するステップと、

患者の姿勢の変化を検出するために、インピーダンス信号を分析するステップと、

患者の潜在的摂食の表示を検出するためにインピーダンス信号をさらに分析するステップと、

潜在的摂食の表示を、姿勢の変化が検出されなかった場合だけ、摂食の表示と解釈するステップとを含む。

【 0 0 5 7 】

本発明のある実施形態は、さらに、

患者の結腸または遠位小腸に電気信号を供給するステップと、

患者を治療するためにグルカゴン類似のペプチド - 1 (G L P - 1) の分泌を増大するために細胞を刺激するように信号を構成するステップとを含む患者を治療するための方法を提供する。

【 0 0 5 8 】

ある実施形態の場合には、この方法は、患者の摂食を検出するステップを含み、電気信号を供給するステップは、摂食の検出に応じて信号を供給するステップを含む。

【 0 0 5 9 】

本発明のある実施形態は、

患者の胃に電気信号を供給するステップと、

患者を治療するために患者の血糖値を低減するように電気信号を構成するステップとを含む患者を治療するための方法を提供する。

【 0 0 6 0 】

ある実施形態の場合には、この方法は、患者の摂食を検出するステップを含む。この場合、電気信号を供給するステップは、摂食の検出に応じて電気信号を供給するステップを含む。

【 0 0 6 1 】

別の方法としてはまたは追加として、電気信号を供給するステップは、励起可能な組織制御 (E T C) 信号を供給するステップを含む。

【 0 0 6 2 】

さらに、本発明のある実施形態によれば、この方法は、

患者の小腸に電気信号を供給するステップと、

患者を治療するために患者の血糖値を低減するように電気信号を構成するステップとを含む患者を治療するための方法を提供する。

【 0 0 6 3 】

本発明のある実施形態は、さらに、

患者の平滑筋に励起可能な組織制御 (E T C) 信号を供給するステップと、

患者を治療するために患者の血糖値を低減するように E T C 信号を構成するステップとを含む患者を治療するための方法を提供する。

【 0 0 6 4 】

いくつかの用途の場合、E T C 信号を供給するステップは、患者の胃腸管の部位に E T C 信号を供給するステップを含む。ある実施形態の場合には、E T C 信号を供給するステップは、患者の十二指腸部位に E T C 信号を供給するステップを含む。別の方法としてはまたは追加として、E T C 信号を供給するステップは、患者の結腸部位に E T C 信号を供

10

20

30

40

50

給するステップを含む。

【 0 0 6 5 】

本発明のある実施形態は、さらに、
患者の心筋組織に励起可能な組織制御（ E T C ）信号を供給するステップと、
患者を治療するために患者の血糖値を低減するように E T C 信号を構成するステップと
を含む患者を治療するための方法を提供する。

【 0 0 6 6 】

本発明のある実施形態は、さらに、
患者の少なくとも 1 つの胃の部位に電気信号を供給するステップと、
患者を治療するために患者の血糖値の上昇を低減するように電気信号を構成するステッ
プとを含む患者を治療するための方法を提供する。

10

【 0 0 6 7 】

ある実施形態の場合には、電気信号を供給するステップは、励起可能な組織制御（ E T C ）信号を供給するステップを含む。

【 0 0 6 8 】

本発明のある実施形態は、さらに、
患者の少なくとも 1 つの小腸の部位に電気信号を供給するステップと、
患者を治療するために患者の血糖値の上昇を低減するように電気信号を構成するステッ
プとを含む患者を治療するための方法を提供する。

【 0 0 6 9 】

20

本発明のある実施形態は、さらに、
患者の少なくとも 1 つの平滑筋の部位に励起可能な組織制御（ E T C ）電気信号を供給
するステップと、
患者を治療するために患者の血糖値の上昇を低減するように電気信号を構成するステッ
プとを含む患者を治療するための方法を提供する。

【 0 0 7 0 】

ある実施形態の場合には、平滑筋の部位は患者の胃腸管部位を含んでいて、 E T C 電気
信号を供給するステップは、胃腸管の部位に E T C 電気信号を供給するステップを含む。

【 0 0 7 1 】

ある実施形態の場合には、胃腸管部位は患者の十二指腸部位を含んでいて、 E T C 電気
信号を供給するステップは十二指腸部位に E T C 電気信号を供給するステップを含む。

30

【 0 0 7 2 】

ある実施形態の場合には、胃腸管部位は患者の結腸部位を含んでいて、 E T C 電気信号
を供給するステップは結腸部位に E T C 電気信号を供給するステップを含む。

【 0 0 7 3 】

ある実施形態の場合には、少なくとも 1 つの部位は胃体部位および胃前庭部位を含んで
いて、信号を供給するステップは胃体部位と胃前庭部位との間に信号を供給するステップ
を含む。

【 0 0 7 4 】

ある実施形態の場合には、胃体部位は後部胃体部位を含んでいて、信号を供給するステ
ップは後部胃体部位と胃前庭部位との間に信号を供給するステップを含む。

40

【 0 0 7 5 】

ある実施形態の場合には、胃前庭部位は後部胃前庭部位を含んでいて、信号を供給する
ステップは後部胃体部位と後部胃前庭部位との間に信号を供給するステップを含む。

【 0 0 7 6 】

ある実施形態の場合には、胃前庭部位は前部胃前庭部位を含んでいて、信号を供給する
ステップは後部胃体部位と前部胃前庭部位との間に信号を供給するステップを含む。

【 0 0 7 7 】

ある実施形態の場合には、胃体部位は前部胃体部位を含んでいて、信号を供給するステ
ップは前部胃体部位と胃前庭部位との間に信号を供給するステップを含む。

50

【 0 0 7 8 】

ある実施形態の場合には、胃前庭部位は後部胃前庭部位を含んでいて、信号を供給するステップは前部胃体部位と後部胃前庭部位との間に信号を供給するステップを含む。

【 0 0 7 9 】

ある実施形態の場合には、胃前庭部位は前部胃前庭部位を含んでいて、信号を供給するステップは前部胃体部位と前部胃前庭部位との間に信号を供給するステップを含む。

【 0 0 8 0 】

ある実施形態の場合には、少なくとも1つの部位は第1の胃体部位および第2の胃体部位を含んでいて、信号を供給するステップは第1の胃体部位と第2の胃体部位との間に信号を供給するステップを含む。

10

【 0 0 8 1 】

ある実施形態の場合には、第1の胃体部位は後部の第1の胃体部位を含んでいて、信号を供給するステップは後部の第1の胃体部位と第2の胃体部位との間に信号を供給するステップを含む。

【 0 0 8 2 】

ある実施形態の場合には、第2の胃体部位は後部の第2の胃体部位を含んでいて、信号を供給するステップは後部の第1の胃体部位と後部の第2の胃体部位との間に信号を供給するステップを含む。

【 0 0 8 3 】

ある実施形態の場合には、第2の胃体部位は前部の第2の胃体部位を含んでいて、信号を供給するステップは後部の第1の胃体部位と前部の第2の胃体部位との間に信号を供給するステップを含む。

20

【 0 0 8 4 】

ある実施形態の場合には、第1の胃体部位は前部の第1の胃体部位を含んでいて、信号を供給するステップは前部の第1の胃体部位と第2の胃体部位との間に信号を供給するステップを含む。

【 0 0 8 5 】

ある実施形態の場合には、第2の胃体部位は後部の第2の胃体部位を含んでいて、信号を供給するステップは前部の第1の胃体部位と後部の第2の胃体部位との間に信号を供給するステップを含む。

30

【 0 0 8 6 】

ある実施形態の場合には、第2の胃体部位は前部の第2の胃体部位を含んでいて、信号を供給するステップは前部の第1の胃体部位と前部の第2の胃体部位との間に信号を供給するステップを含む。

【 0 0 8 7 】

ある実施形態の場合には、少なくとも1つの部位は第1の胃前庭部位および第2の胃前庭部位とを含んでいて、信号を供給するステップは第1の胃前庭部位と第2の胃前庭部位との間に信号を供給するステップを含む。

【 0 0 8 8 】

ある実施形態の場合には、第1の胃前庭部位は後部の第1の胃前庭部位を含んでいて、信号を供給するステップは後部の第1の胃前庭部位と第2の胃前庭部位との間に信号を供給するステップを含む。

40

【 0 0 8 9 】

ある実施形態の場合には、第2の胃前庭部位は後部の第2の胃前庭部位を含んでいて、信号を供給するステップは後部の第1の胃前庭部位と後部の第2の胃前庭部位との間に信号を供給するステップを含む。

【 0 0 9 0 】

ある実施形態の場合には、第2の胃前庭部位は前部の第2の胃前庭部位を含んでいて、信号を供給するステップは後部の第1の胃前庭部位と前部の第2の胃前庭部位との間に信号を供給するステップを含む。

50

【 0 0 9 1 】

ある実施形態の場合には、第 1 の胃前庭部位は前部の第 1 の胃前庭部位を含んでいて、信号を供給するステップは前部の第 1 の胃前庭部位と第 2 の胃前庭部位との間に信号を供給するステップを含む。

【 0 0 9 2 】

ある実施形態の場合には、第 2 の胃前庭部位は後部の第 2 の胃前庭部位を含んでいて、信号を供給するステップは前部の第 1 の胃前庭部位と後部の第 2 の胃前庭部位との間に信号を供給するステップを含む。

【 0 0 9 3 】

ある実施形態の場合には、第 2 の胃前庭部位は前部の第 2 の胃前庭部位を含んでいて、信号を供給するステップは前部の第 1 の胃前庭部位と前部の第 2 の胃前庭部位との間に信号を供給するステップを含む。

10

【 0 0 9 4 】

本発明のある実施形態は、また、

患者の少なくとも 1 つの心筋組織部位に励起可能な組織制御 (E T C) 電気信号を供給するステップと、

患者を治療するために患者の血糖値の上昇を低減するように、 E T C 電気信号を構成するステップとを含む患者を治療するための方法を提供する。

【 0 0 9 5 】

ある実施形態の場合には、電気信号を構成するステップは、患者の血中インスリン値の上昇を低減するように、電気信号を構成するステップを含む。

20

【 0 0 9 6 】

ある実施形態の場合には、電気信号を供給するステップは、患者の複数の各遅波のサイクル中に、部位に 5 つ以上のパルスを供給するステップを含む。

【 0 0 9 7 】

ある実施形態の場合には、電気信号を供給するステップは、患者の複数の各遅波のサイクル中に、部位に 1 ~ 5 のパルスを供給するステップを含む。ある実施形態の場合には、1 ~ 5 のパルスを供給するステップは、複数の各遅波のサイクル中に、部位に 1 つのパルスを供給するステップを含む。

【 0 0 9 8 】

ある実施形態の場合には、電気信号を供給するステップは、電気信号の周波数が 1 ~ 30 Hz になるように構成するステップを含む。ある実施形態の場合には、周波数を構成するステップは、周波数が 10 ~ 30 Hz になるように構成するステップを含む。ある実施形態の場合には、周波数を構成するステップは、周波数が 1 ~ 10 Hz になるように構成するステップを含む。ある実施形態の場合には、周波数を構成するステップは、周波数が 2 . 5 ~ 7 . 5 Hz になるように構成するステップを含む。

30

【 0 0 9 9 】

ある実施形態の場合には、電気信号を供給するステップは、電気信号の周波数が 30 ~ 200 Hz になるように構成するステップを含む。ある実施形態の場合には、周波数を構成するステップは、周波数が 100 ~ 200 Hz になるように構成するステップを含む。ある実施形態の場合には、周波数を構成するステップは、周波数が 30 ~ 100 Hz になるように構成するステップを含む。ある実施形態の場合には、周波数を構成するステップは、周波数が 60 ~ 100 Hz になるように構成するステップを含む。

40

【 0 1 0 0 】

ある実施形態の場合には、電気信号を供給するステップは、パルスを供給するステップと、パルスのパルス振幅が 2 ~ 15 mA になるように構成するステップとを含む。ある実施形態の場合には、パルス振幅を構成するステップは、パルス振幅が 2 . 5 ~ 7 . 5 mA になるように構成するステップを含む。

【 0 1 0 1 】

ある実施形態の場合には、上記電気信号を供給するステップは、パルス・トレーンの形

50

をしているパルスを供給するステップと、パルス・トレーンの長さ 1 ~ 6 秒になるように構成するステップとを含む。ある実施形態の場合には、パルス・トレーンの長さを構成するステップは、パルス・トレーンの長さが 3 ~ 6 秒の範囲内になるように構成するステップを含む。

【 0 1 0 2 】

ある実施形態の場合には、電気信号を供給するステップは、二相パルスのトレーンを供給するステップを含む。ある実施形態の場合には、二相パルスのトレーンを供給するステップは、二相パルスの各位相の持続時間が 1 ~ 1 0 m s になるように設定するステップを含む。ある実施形態の場合には、持続時間を設定するステップは、二相パルスの各位相の持続時間が、4 ~ 6 m s になるように設定するステップを含む。

10

【 0 1 0 3 】

ある実施形態の場合には、電気信号を供給するステップは、患者の生理的属性を感知するステップと、それに応じて電気信号を供給するステップとを含む。ある実施形態の場合には、患者の生理的属性を感知するステップは、患者が摂食中であることを感知するステップを含む。ある実施形態の場合には、生理的属性を感知するステップは、胃腸管属性を感知するステップを含む。ある実施形態の場合には、胃腸管属性を感知するステップは、遅波を感知するステップを含む。

【 0 1 0 4 】

ある実施形態の場合には、電気信号を供給するステップは、
始動パルスを提供するステップと、
始動パルスが終了した後で少なくとも 1 0 0 m s パルスのバーストを提供するステップとを含む。

20

【 0 1 0 5 】

ある実施形態の場合には、始動パルスを提供するステップは、始動パルスを提供する前の 1 分間の間に感知した患者の任意の生理的属性に反応しない始動パルスを提供するステップを含む。

【 0 1 0 6 】

ある実施形態の場合には、始動パルスを提供するステップは、始動パルスを提供する前の 1 分間の間の遅波の任意の感知に反応しない始動パルスを提供するステップを含む。

【 0 1 0 7 】

ある実施形態の場合には、パルスのバーストを提供するステップは、パルスのバーストの周波数が 1 ~ 1 0 H z の範囲内になるように構成するステップを含む。

30

【 0 1 0 8 】

ある実施形態の場合には、パルスのバーストを提供するステップは、パルスのバーストの周波数が 1 0 ~ 1 0 0 H z の範囲内になるように構成するステップを含む。

【 0 1 0 9 】

ある実施形態の場合には、始動パルスを提供するステップは、患者の生理的属性を感知するステップと、それに応じて始動パルスを提供するステップを含む。ある実施形態の場合には、生理的属性を感知するステップは、患者の胃腸管属性を感知するステップを含む。ある実施形態の場合には、胃腸管属性を感知するステップは、遅波の表示を感知するステップを含む。ある実施形態の場合には、胃腸管属性を感知するステップは、患者の摂食の表示を感知するステップを含む。

40

【 0 1 1 0 】

ある実施形態の場合には、始動パルスの終了後の少なくとも 1 0 0 m s のパルスのバーストを提供するステップは、始動パルスの終了後 4 秒以下の時間にパルスのバーストの供給をスタートするステップを含む。ある実施形態の場合には、パルスのバーストを提供するステップは、始動パルスの終了後 1 0 0 ~ 5 0 0 m s にパルスのバーストの供給をスタートするステップを含む。ある実施形態の場合には、始動パルスを提供するステップは、始動パルスの持続時間を 5 0 ~ 5 0 0 m s に構成するステップを含む。ある実施形態の場合には、持続時間を構成するステップは、持続時間を 5 0 ~ 1 5 0 m s に構成するステッ

50

プを含む。

【 0 1 1 1 】

本発明のある実施形態は、さらに、

患者の少なくとも 1 つの各胃の部位に設置することができる一組の少なくとも 1 つの電極と、

患者の血糖値の上昇を低減するように構成されている電気信号を供給するために、一組の電極を駆動することができる制御ユニットを備える患者を治療するための装置を提供する。

【 0 1 1 2 】

本発明のある実施形態は、さらに、

患者の少なくとも 1 つの各小腸の部位に設置することができる一組の少なくとも 1 つの電極と、

患者の血糖値の上昇を低減するように構成されている電気信号を供給するために、一組の電極を駆動することができる制御ユニットを備える患者を治療するための装置を提供する。

【 0 1 1 3 】

本発明のある実施形態は、さらに、

患者の少なくとも 1 つの各平滑筋の部位に設置することができる一組の少なくとも 1 つの電極と、

患者の血糖値の上昇を低減するように構成されている励起可能な組織制御 (E T C) 電気信号を供給するために、一組の電極を駆動することができる制御ユニットを備える患者を治療するための装置を提供する。

【 0 1 1 4 】

本発明のある実施形態は、さらに、

患者の少なくとも 1 つの各心筋組織の部位に設置することができる一組の少なくとも 1 つの電極と、

患者の血糖値の上昇を低減するように構成されている励起可能な組織制御 (E T C) 電気信号を供給するために、一組の電極を駆動することができる制御ユニットを備える患者を治療するための装置を提供する。

【 0 1 1 5 】

添付の図面を参照しながら、その実施形態の以下の詳細な説明を読めば、本発明をさらにによりよく理解することができるだろう。

【 発明を実施するための最良の形態 】

【 0 1 1 6 】

図 1、図 2 および図 3 を参照すると、これらの図は、本発明のある実施形態による胃制御装置 1 8 の略図である。装置 1 8 は、移植可能なまたは外部制御ユニット 9 0、および患者の胃 2 0 の容量を機械的または電氣的に修正することができる胃デバイス 2 6 を備える。図 1 の実施形態の場合には、胃デバイス 2 6 は、胃 2 0 を狭くするために、胃 2 0 の周囲に設置することができ、締め付けることができる調整可能な胃バンド 3 2 を備える。図 2 の実施形態の場合には、胃デバイス 2 6 は、胃バルーン組立体 3 4 を備える。この胃バルーン組立体のバルーン 3 6 は、胃 2 0 の中に設置することができ、胃 2 0 の実効容量 (すなわち、満腹感の生理的表示が発生する前の食物を保持するために使用することができる胃の容量) を低減するために、膨らませることができる。図 3 の実施形態の場合には、胃デバイス 2 6 は、胃の一部の横断面積を低減する目的で、胃の筋肉のうちのあるものの収縮パターンを修正するために、胃 2 0 の各部位または近くに強調信号を供給するために、制御ユニット 9 0 により駆動される 1 つまたは複数の電極 1 0 0 を備える。

【 0 1 1 7 】

装置 1 8 は、通常、さらに、患者の消化を示す生理学的パラメータを感知するための一組の 1 つまたは複数のセンサ 6 8 を備える。センサ 6 8 は、例えば、通常、胃 2 0 上または内部に設置することができ、自然の胃の電氣的活動に応じて制御ユニット 9 0 に電気信

10

20

30

40

50

号を送る１つまたは複数の専用のローカル感知電極 74 を備えることができる。別の方法としてはまたは追加的に、センサ 68 は、胃 20 上または内部に設置され、制御ユニット 90 に結合される１つまたは複数の機械的センサ 70（例えば、加速度計、カトランスジューサ、歪み計、または圧力計）を備える。さらに、別の方法としてはまたは追加的に、センサ 68 は、患者の胃腸管上または内部にまたは身体の上または内部のどこかに設置され、制御ユニット 90 と結合される１つまたは複数の補助センサ 72（例えば、pH センサ、血糖センサ、胃内圧力センサおよび／またはソノメータ・センサ）を備える。ある実施形態の場合には、１つまたは複数のセンサ 68 が、胃バンド 32 の内面またはバルーン 36 の外面のような、胃 20 の組織と接触する胃デバイス 26 の表面に固定される。

【0118】

制御ユニット 90 は、センサ 68 から１つまたは複数の信号を受信し、信号を分析し、分析に応じて胃の容量の低減の大きさをリアルタイムで調整するために胃デバイス 26 を駆動することができる。低減した胃の容量は、このような胃の容量の低減がない場合に感じる満腹感と比較して、患者が感じる満腹感の感じを増大し、それにより肥満を治療するために患者の食欲を低減する。通常、制御ユニット 90 およびセンサ 68 は、患者の身体に永久にまたは半永久的に移植されるか、または結合される。図 1～図 3 は、例示としてのセンサの数およびその位置を示すが、胃 20 上または胃 20 の付近の他の部位も本発明の他の用途の場合、センサを設置するのに適している。

【0119】

図 4 は、本発明のある実施形態による胃制御装置 18 の簡単なブロック図である。通常、センサ 68 は、信号をフィードバックするために制御ユニット 90 と結合している。フィードバック信号は、通常、制御ユニット 90 が、信号を分析し、その分析に応じて胃デバイス 26 を駆動することができるようにするために、胃の現在の状態（例えば、空腹か満腹か）および胃の活動のレベル（例えば、患者の現在のまたは最近の消化の表示）の種々の側面についての情報を制御ユニット 90 に供給する。通常、胃の容量の低減の程度は、例えば、胃の収縮の所望のレベルの機械的センサ 70 による表示、または所望の範囲内の患者の血糖レベルの維持の補助センサ 72 による表示のような、必要なレスポンスを生み出すために、フィードバック信号に応じて制御ユニット 90 により調整される。いくつかの用途の場合、オペレータ制御装置 71 により、患者および／または医療介護者は、胃デバイス 26 の動作の種々の面を制御することができる。

【0120】

本発明のある実施形態の場合には、制御ユニット 90 は、１つまたは複数の感知したパラメータの変化に応じて、患者の摂食を検出するために摂食検出アルゴリズムを使用する。摂食検出アルゴリズムは、通常、摂食を検出するために下記のサブアルゴリズム、すなわちインピーダンス・サブアルゴリズムおよび電氣的遅波サブアルゴリズムのうち的一方または両方を使用する。インピーダンスの増大は、通常、摂食による胃の膨張により起こる。前庭部内の電氣的活動の速度の低下は、通常、胃が食物により満たされた場合の消化活動により起こる。

【0121】

摂食イベントを検出した場合には、制御ユニット 90 は、患者の摂食機能を制限する目的で、胃 20 の容量を低減するために胃デバイス 26 を駆動する。何故なら、過食すると吐き気、嘔吐および／または食欲の減退を起こすからである。摂食の中止は、通常、（a）摂食の特定の表示がもはや検出されないこと、および／または（b）本明細書に記載するこれらへの類似のアルゴリズムが作動しているが、例えば、基底部の圧力の低減または基本的な遅波の速度の回復を示す異なるしきい値を確立していることにより決定される。摂食の中止を識別した場合には、制御装置は、例えば、胃の逆効果の再モデル化を防止するために、元の胃の容量を回復するように胃デバイス 26 を駆動する。別の方法としては、または追加的に、摂食イベントを検出した場合、制御ユニット 90 は下記のものを適用する。

・図 9～図 11 のところで以下に説明する結腸刺激技術および／または

10

20

30

40

50

・本特許出願の譲受人に譲渡され、参照により本明細書に組み込むものとする2003年6月20日付けの、「治療、摂食検出およびグルコース・レベル検出のための肝臓デバイス」(Hepatic device for treatment, eating detection, and glucose level detection)という名称の米国仮特許出願が開示している肝臓門脈刺激技術。

さらに、別の方法としてはまたは追加的に、摂食イベントを検出した場合には、制御ユニット90は、下記のものを含むがこれらに限定されない当業者であれば周知の1つまたは複数の技術を使用する。

・インスリン・ポンプの作動

・(ある種の用途の場合に、本明細書に記載する他の技術のうちのいくつかまたは全部がない場合、代謝性または行動性疾患を治療するために行われる)コレシストキニン(CCK)ポンプの作動

・参照により本明細書に組み込むものとするHouben他の米国特許第5,919,216号が開示している技術を使用する膵臓の刺激

・参照により本明細書に組み込むものとするWernicke他の米国特許第5,188,104号、第5,231,988号および/または第5,263,480号が開示しているようなインスリン分泌を調整するための迷走神経の刺激。

【0122】

制御ユニットは、通常、例えば、100ミリ秒に1回サンプリングを行うことにより、摂食検出アルゴリズムを周期的に呼び出すように構成される。本発明のある実施形態の場合には、制御ユニット90は、摂食検出アルゴリズムおよびサブアルゴリズムを状態機械として実施する。

【0123】

制御ユニット90は、通常、医療介護人が、どのサブアルゴリズムを摂食検出アルゴリズムが使用するかを指定できるように構成することができる。両方のサブアルゴリズムの使用が指定された場合には、制御ユニットは、例えば、2つのマイクロプロセッサを使用することにより、または別の方法としては、1つのマイクロプロセッサを時間的に共有することにより、両方のサブアルゴリズムを実質的に同時に実行する。さらに、このような場合、制御ユニットは、通常、さらに摂食検出アルゴリズムが摂食イベントが発生していると判断するために、両方のサブアルゴリズムからの表示が必要なかを指定するように(すなわち、論理積演算)、またはサブアルゴリズムの一方からだけの表示で十分なのかを指定するように(すなわち、論理和演算)構成することができる。論理積演算を指定した場合には、制御ユニットは、通常さらに、図8のところで以下に説明するように、2つのサブアルゴリズムによる摂食検出間の共時態の必要な程度を指定するように構成することができる。

【0124】

図5を参照すると、この図は、本発明のある実施形態による摂食を検出するためのインピーダンス・サブアルゴリズム200を示すフローチャートである。インピーダンス・サブアルゴリズム200は、入力として、通常、この目的のために胃20の基底部および/または前庭部上または内に設置される1つまたは複数のローカル感知電極74が発生するインピーダンス測定値202を有する(図1~図3)。この実施形態の場合には、ローカル感知電極74は、小さな電流が流れる2つ以上の電極を備える。合成電圧降下を同時に測定するとインピーダンスを生じる。ローカル感知電極74を基底部および前庭部の両方上または内に設置した場合には、制御ユニットは、通常、医療介護者が、基底部および/または前庭部からのインピーダンスを使用するかどうかを選択することができるように構成することができる。インピーダンス測定値202は、例えば、100ミリ秒に1回というように、周期的に生成され、サブアルゴリズム内に入力される。本明細書においては、連続しているインピーダンス測定値は、通常、100ミリ秒の間隔を有しているが、これは例示としてのものであり、これに限定されないことに留意されたい。電池の寿命が重要でない用途の場合には、測定周期を10ミリ秒にすることができる。別の方法としては、

10

20

30

40

50

ある種の用途の場合には、インピーダンス測定は、1 ~ 10 秒に約 1 回行われる。

【0125】

インピーダンス測定値 202 を受信した場合には、サブアルゴリズム 200 は、ベースライン計算ステップ 204 において、インピーダンスのベースライン値を計算するためにインピーダンス測定値を使用する。サブアルゴリズム 200 は、通常、ベースラインの計算への高周波ノイズの影響を避ける目的で、ベースライン値を計算するために反応の遅い式を使用する。例えば、サブアルゴリズムは、ベースライン値を計算し更新するために下式を使用することができる。

【0126】

【数 1】

$$B = [B * (N1 - 1) + X] / (N1 * N3)$$

【0127】

ここで、B は（ゼロに初期化した）ベースライン値であり、N1 は例えば 512 のような定数であり、X はインピーダンス測定値 202 であり、N3 は通常約 1 ~ 約 10 の範囲のある値を有する構成可能なパラメータである。例えば、N3 は、1、2、4 および 8 から選択した値を有することができる。N3 の値が大きいと、ベースラインへの B の収束が遅くなる。

【0128】

サブアルゴリズム 200 は、高域フィルタ・ステップ 206 のところで、測定値をベースライン値と比較することにより、インピーダンス測定値 202 に高域フィルタを適用する。通常、サブアルゴリズムは、インピーダンス測定値 202 からベースライン値を差し引くことによりこの比較を行い、その結果は、インピーダンス変化値、すなわち、インピーダンス測定値がベースラインから変動する程度となる。サブアルゴリズム 200 を初期化した場合には、サブアルゴリズムは、最初にステップ 206 を実行する前に、ベースライン値上に妥当な収束を行うために、いくつかの周期の間ステップ 204 を反復することができる。ある種の用途の場合、ステップ 204 のこの反復は、サブアルゴリズム 200 を通して各サイクル中に行われる。

【0129】

低域フィルタ・ステップ 208 において、サブアルゴリズム 200 は、インピーダンス変動値に低域フィルタを適用し、その結果は処理済みインピーダンス値になる。この低域濾過は、インピーダンス変動値内の変動を平滑にし、スプリアスの高い値を濾過する働きをする。例えば、サブアルゴリズム 200 は、低域濾過を行うために下式を使用することができる。

【0130】

【数 2】

$$S = [S * (2^{N4} - 1) + \Delta X] / 2^{N4}$$

【0131】

ここで、S は（ゼロに初期化した）処理済みのインピーダンス値であり、N4 は通常約 1 ~ 約 5 の範囲内の値を有する構成可能なパラメータであり、X はインピーダンス変動値である。例えば、N4 は、1、2、3 および 4 から選択した値を有することができる。N4 の値が大きくなると、摂食の偽陽性の表示が低減する傾向があり、一方、この値が小さくなると、偽陰性が低減する傾向がある。通常、値 1 ~ 4 のどれかが適している。

【0132】

サブアルゴリズム 200 は、しきい値チェック・ステップ 210 において、処理済みインピーダンス値を構成可能なしきい値と比較する。このしきい値は、通常、約 2 ~ 約 80 オームの範囲内の値である。例えば、しきい値は、ローカル感知電極 74 を、約 2.5 cm の間隔で、胃と食道の接合部の約 2 cm 下に設置した場合には、約 30 ~ 約 40 オームになる。処理済みのインピーダンス値は、インピーダンス測定値 202 とベースライン値

10

20

30

40

50

との間の差を表しているので、しきい値は、通常、百分率の変化としてではなく、絶対値（すなわち、オーム）で表される。サブアルゴリズム 200 が、処理済みインピーダンス値がしきい値より大きいことを発見した場合には、サブアルゴリズムは、摂食検出ステップ 212 においてインピーダンス状態信号を発生する。そうでない場合には、サブアルゴリズムは、新しいインピーダンス測定値 202 が発生するまで待機し、この方法を反復する。（図 8 のところで以下に説明する論理積共時態技術を含む本発明のある実施形態の場合には、サブアルゴリズムは、インピーダンス摂食検出信号を含む現在の時間（ t_z ）を含む。さらに、サブアルゴリズムが摂食を検出しなかった場合には、サブアルゴリズムは、現在の時間を含む非インピーダンス状態信号（ t_{noz} ）を発生する。）

【0133】

10

図 6 を参照すると、この図は、本発明のある実施形態による摂食を検出するためのインピーダンス・サブアルゴリズム 220 を示すフローチャートである。インピーダンス・サブアルゴリズム 220 は、通常、サブアルゴリズム 200 と同じステップ 204 ~ 212 を含む。しかし、サブアルゴリズム 220 は、以下に説明するように追加のステップを含む。

【0134】

ステップ 208 において、低域フィルタを適用した後で、図 5 のところすでに説明したように、サブアルゴリズム 220 は、低域フィルタから受信した現在の処理済みのインピーダンス値を、比較ステップ 222 において、サブアルゴリズム 220 を通して前のサイクル中に測定した処理済みインピーダンス値と比較する。下式はこの比較を表す。

20

【0135】

【数 3】

$$d = S_t - S_{t-N5}$$

【0136】

ここで、 d は現在および前の処理済みインピーダンス値間の差であり、 S_t は現在の処理済みインピーダンス値であり、 S_{t-N5} は $N5$ 周期前に測定したインピーダンス測定値に基づいて計算した処理済みインピーダンス値である。すでに説明したように、各測定周期は、100 ミリ秒の持続時間を有することができる。異なる測定周期を有するプロトコルの場合には、 $N5$ および他のパラメータは、必要な変更を加えて適当に変更することができる。 $N5$ は、このような測定周期が 100 ミリ秒の持続時間を有する場合には、通常、約 1 ~ 約 500 の測定周期間のある値を有する構成可能なパラメータである。例えば、 $N5$ は、1、5、10、20、30、50、100 および 200 の測定周期から選択した値を有することができる。

30

【0137】

差 d の絶対値は、差チェック・ステップ 224 において予め構成したしきい値と比較される。差がこのしきい値より大きい場合には、リセット・ベースライン・ステップ 226 において、サブアルゴリズム 220 は、ベースライン値に現在の処理済みインピーダンス値を加算することにより、ベースライン値をリセットする。（現在の処理済みインピーダンス値が負数である場合には、このような加算はベースライン値を低減する。）サブアルゴリズム 220 は、新しいインピーダンス測定値 202 が発生するまで待機し、この方法を反復する。しかし、サブアルゴリズム 220 が、ステップ 224 において、差がしきい値より小さいか等しいと判断した場合には、サブアルゴリズムは、図 5 のところすでに説明したように、チェック・ステップ 210 に進む。

40

【0138】

ある種の用途の場合で、 $N5$ が 1 より大きい場合には、サブアルゴリズム 220 は、各 $N5$ インピーダンス測定の度に 1 回だけチェック・ステップ 224 および 210 を実行する。このような頻度低減試験は、通常、電力消費を低減し、そのため胃制御装置 18 の電池式の実施態様の電池の寿命を延ばす。

【0139】

50

ステップ 222、224 および 226 を実行すると、患者の姿勢の変化による摂食の偽の検出が低減する。姿勢が変化すると、場合によりインピーダンス測定値 202 に急激なかなりの変化が起こる。インピーダンスのこのような変化は、通常、摂食の開始（また胃の容量の合成の緩やかな増大）による変化よりも大きくもっと急激であり、また通常、患者が新しい姿勢をとり続けている限り継続する。ステップ 226 においてベースライン値をリセットすることにより、サブアルゴリズム 220 は、インピーダンスの急激な変化をベースライン値内に取り込む。サブアルゴリズム 220 は、次のサイクルからスタートして、アルゴリズム中、ステップ 206 において高域フィルタ用のリセットしたベースライン値を使用する。ステップ 222、224 および 226 の実行による任意の偽陰性は通常一過性のものであることに留意されたい。サブアルゴリズム 220 がその後で摂食を検出する前の短い遅延は、通常、胃制御装置 18 の性能に有意の影響を与えない。

10

【0140】

図 7 を参照すると、この図は、本発明のある実施形態による摂食を検出するための電氣的遅波サブアルゴリズム 300 を示すフローチャートである。遅波サブアルゴリズム 300 は、入力として、1 つまたは複数のローカル感知電極 74 が発生する電気測定値 302 を有する（図 1 ~ 図 3）。インピーダンスを測定する用途の場合には、すでに説明したように、これらのローカル感知電極 74 は、インピーダンス測定のために使用する同じローカル感知電極 74 であってもよいし、違うものであってもよい。サブアルゴリズムは、分析ステップ 304 において、遅波を示す電氣的イベントが発生したかどうかを判断するために、電気測定値を分析する。遅波を検出するための当業者であれば周知の技術を、分析ステップ 304 内で使用することができる。イベント・チェック・ステップ 306 において、サブアルゴリズムが、イベントを検出しなかった場合には、サブアルゴリズムは、もう 1 つの電気測定値 302 が測定されるまで待機し、この方法のスタートに戻る。

20

【0141】

しかし、サブアルゴリズム 300 がステップ 306 においてイベントを検出した場合には、サブアルゴリズムは、時間記録ステップ 308 において、イベントの時間を記録する。次に、サブアルゴリズムは、現在のイベントと最近の前のイベントとの間の時間差（遅れ）を計算し、平均計算ステップ 310 において、最近の N 6 時間差（現在の時間差を含む）を平均する。N 6 は、通常、約 1 ~ 約 10 の範囲内の値を有する。例えば、N 6 が、1、2、4 および 6 から選択されるように構成することができる。サブアルゴリズム 300 は、下部しきい値比較ステップ 312 において、平均を通常は約 20 ~ 約 30 秒の範囲内の下部しきい値と比較する。通常、前庭部内の電氣的遅波の速度の低減は、食物で満たされている胃による消化活動中に起こる。それ故、サブアルゴリズム 300 が、平均が下部しきい値より大きいかまたは等しいと判断した場合には、サブアルゴリズムは、このことを患者の潜在的摂食を示すものと解釈して、以下に説明するように上部しきい値比較ステップ 314 に進む。一方、サブアルゴリズムが、平均が下部しきい値より小さいと判断した場合には、サブアルゴリズムはもう 1 つの電気測定 302 が行われるまで待機し、この方法のスタートに戻る。

30

【0142】

上部しきい値比較ステップ 314 においては、サブアルゴリズム 300 は、平均時間差を、例えば約 60 ~ 80 秒のような、通常約 25 ~ 約 80 秒の範囲内の上部しきい値と比較する。（上部しきい値は、通常、時間差の基本的レベルより約 3 ~ 約 4 倍大きい範囲内にある。）この比較により、通常、ローカル感知電極 74 による遅波の検出の時々欠落による偽の摂食検出が低減する。サブアルゴリズム 300 が、平均が上部しきい値よりも小さいと判断した場合には、サブアルゴリズムは、摂食検出ステップ 316 において、遅波条件信号を発生する。一方、サブアルゴリズムが、平均が上部しきい値よりも大きいかまたは等しいと判断した場合には、サブアルゴリズムはもう 1 つの電気測定値 302 が測定されるまで待機し、この方法のスタートに戻る。ある種の用途の場合には、サブアルゴリズムが、平均が下部しきい値より大きいかまたは等しいと判断した場合には、サブアルゴリズムは、ステップ 314 を省略して、ステップ 312 からステップ 316 に直接進む

40

50

。(図8のところ以下に説明する論理積共時態技術を含む本発明のいくつかの実施形態の場合には、サブアルゴリズムは、遅波摂食検出信号を含む現在の時間 (t_{Rate}) を含む。)

【0143】

ある実施形態の場合には、すでに説明したように、胃の電気的活動の解釈に基づく摂食検出は、下記のプロトコルのうちの1つまたは複数により補足されるか置き換えられる。

・遅波内の行動電位伝搬速度の分析。行動電位伝搬速度は、通常、遅波の持続時間を測定することにより測定される。例えば、遅波の平均の基本的な持続時間は5秒であり、その場合約7～15%の平均の基本的な持続時間より大きい持続時間の増大(例えば、10%で5.5秒)は、胃の膨張または差し迫った摂食の予想の表示と解釈される。平均の基本的な持続時間の方向への持続時間の以降の低減は、摂食の中止を示す。別の方法としてはまたは追加的に、摂食の開始および終了を決定するために、持続時間の他に遅波の形態学的特徴の変化が分析される。

10

・摂食の開始または差し迫った開始を示す前庭部の収縮の感知。特定の周波数帯内の感知エネルギーの増大は、前庭部の収縮が起こっていて、摂食が始まっているか、または始まろうとしていることを示すものと解釈されることを示す。ある種の用途の場合には、エネルギー帯は、約0.5Hz～約3Hzの範囲をカバーしていて、通常約1～2Hzの範囲内にある。それ故、周期的帯内の感知エネルギーの低減は、摂食の中止を示すものと解釈される。

・自然の胃のペースングの正規の場所以外の部位の検出。感知したリズム障害が正規の場所以外の部位でスタートすると判断した場合には、このことは、胃の状態(例えば、満腹または空腹)の変化を示すものと解釈される。

20

・胃の電気的活動の遠心性神経変調の感知。約5Hz以上(例えば、約5～15Hz)の感知した電気的活動のスタートは、差し迫った摂食の予想または摂食のスタートを示すものと解釈される。胃の上に設置されている電極は、電極が行動電位を伝搬する神経上に直接設置されていない場合でも、この活動を検出する。

【0144】

ある種の用途の場合には、摂食が始まっているという制御ユニット90の判断の信頼性を向上するために、摂食の複数の可能な表示と一緒に分析される。例えば、5つの可能なインジケータを評価する場合には、5つのインジケータのうちの少なくとも4つが「YES」である場合だけ摂食であるとの判断が行われる。ある実施形態の場合には、インジケータ(例えば、インピーダンスの変化および/または連続している遅波間の間隔の変化)のうちのいくつかに、他のものよりも高い加重がかけられる。

30

【0145】

図8を参照すると、この図は、本発明のある実施形態による「論理積共時態」の適用中の制御ユニット90の状態を簡単に示すブロック図である。制御ユニット90は、通常、制御ユニットが、インピーダンス・サブアルゴリズムおよび遅波サブアルゴリズムの両方を使用するように構成されている場合、および必要な程度の共時態で論理積演算により2つのサブアルゴリズムからの出力を結合するように構成されている場合、これらの状態を実施する。制御ユニットは、2つのサブアルゴリズムが同時にまたは相互からのある時間内に摂食を検出した場合だけ摂食と判断する。論理積共時態を実施するための等価の技術は、本発明を読んだ当業者には周知のものであり、本発明の範囲内に含まれる。

40

【0146】

制御ユニット90のデフォルト状態は、待機状態350である。この状態を初期化した場合、制御ユニットは、(それぞれについては以下に説明する)下記の変数を初期化する。(a)実際のZは「NO」に等しく設定され、(b) $t_{LastNoz}$ は負の無限大(または-32768のようなそれを表す数)に等しく設定され、(c) t_{Rate} は、負の無限大(または-32768のようなそれを表す数)に等しく設定される。待機状態の際に、制御ユニットは、下記の3つのチェック・ステップをほぼ同時に行うことにより、または下記の3つのチェック・ステップを通して高速で巡回することにより、サブアル

50

ゴリズム 200 および 220 が信号を発生しているかどうかを周期的または実質的に絶えず監視する。

・インピーダンス・チェック・ステップ 352 において、制御ユニット 90 は、図 5 のところで上記のステップ 212 で発生したインピーダンス状態信号をチェックする。

・インピーダンス・チェック・ステップ 362 において、制御ユニット 90 は、図 5 のところで説明したように、発生した非インピーダンス状態信号をチェックする。

・遅波チェック・ステップ 374 において、制御ユニット 90 は、図 7 のところで説明したように、ステップ 316 のところで発生した遅波状態信号をチェックする。

【0147】

制御ユニットが、チェック・ステップ 352 においてインピーダンス状態信号を検出した場合には、制御ユニットは、チェック・インピーダンス状態 354 に移行する。チェック・インピーダンス状態 354 に入った場合には、制御ユニット 90 は、フラグ設定ステップ 356 において、実際の Z フラグを「YES」に等しく設定する。このフラグは、インピーダンス状態が現在発生していることを示す。次に、制御ユニットは、(図 5 のステップ 212 のところすでに説明したように、インピーダンス状態信号と一緒に受信した) t_z から、(図 7 のステップ 316 のところすでに説明したように、遅波信号と一緒にある値を受信するまで、負の無限大に等しい) t_{Rate} を差し引く。共時態チェック・ステップ 358 においては、制御ユニットは、結果としての差を、通常例えば、180 秒のような 0 ~ 約 300 秒の範囲内にある共時態定数 H と比較する。差が H より小さい場合には、相互の H 秒間に、制御ユニットがインピーダンス状態信号および遅波信号を受信したことを示して、制御ユニットは、摂食イベント発生ステップ 360 において摂食イベントを発生し、アルゴリズムを終了する。一方、制御ユニットが、差が H より大きいかまたは等しいと判断した場合には、制御ユニットは待機状態 350 に戻る。

【0148】

待機状態 350 にある場合に、制御ユニットが、チェック・ステップ 362 において、非インピーダンス状態信号を検出した場合には、制御ユニットは、非インピーダンス状態 364 に移行する。実際の Z チェック・ステップ 366 において、制御ユニットが実際の Z が「YES」に等しいと判断した場合には、制御ユニットは、実際の Z 設定ステップ 368 において、実際の Z を「NO」に設定する。さらに、 $t_{LastNoz}$ 設定ステップ 370 において、制御ユニットは、 $t_{LastNoz}$ を図 5 のところすでに説明したように、発生した t_{Nonz} に等しく設定する。それ故、この時点で、 $t_{LastNoz}$ は、最近の能動インピーダンス状態が終了した時間を示す。 $t_{LastNoz}$ は、比較ステップ 372 のところで以下に説明するような方法で使用される。次に、制御ユニットは、待機状態 350 に戻る。

【0149】

待機状態 350 にある場合に、制御ユニットがチェック・ステップ 374 において遅波状態信号を検出した場合には、制御ユニットは、遅波状態のチェック 376 に移行する。制御ユニットは、実際の Z チェック・ステップ 378 において実際の Z が「YES」に等しいかどうかをチェックする。制御ユニットが、実際の Z が「YES」に等しいと判断した場合には、制御ユニットが能動インピーダンス状態の際に遅波状態信号を受信したことを示して、その場合、制御ユニットは、摂食イベント発生ステップ 360 において摂食イベントを発生し、アルゴリズムを終了する。一方、制御ユニットが実際の Z が「YES」と等しくないと判断した場合には、制御ユニットは、チェック・ステップ 372 において、 $t_{Rate} - t_{LastNoz}$ が H より小さいかどうかをチェックする。制御ユニットが、 $t_{Rate} - t_{LastNoz}$ が H より小さいと判断した場合には、最近のインピーダンス・イベントが現在の遅波の検出の H 秒の間に終了したことを示して、その場合、制御ユニットは、摂食イベント発生ステップ 360 において摂食イベントを発生し、アルゴリズムを終了する。そうでない場合には、制御ユニットは待機状態 350 に戻る。

【0150】

ある種の用途の場合には、制御ユニット 90 は、患者が摂食を選択したが、摂食してはならない場合、または患者の摂食を最小限度に制限しなければならない場合に、胃の容量を低減するために、スケジュールに従って胃の容量を低減および/または回復するように胃デバイス 26 を駆動する。例えば、患者が眠っている場合のような他の時間において、制御ユニット 90 は、胃の容量を回復するように胃デバイス 26 を駆動する。別の方法としてはまたは追加的に、制御ユニット 90 は、(a) その日の 1 回または複数回の食事の患者の食欲を減退させるために、上記食事中胃の容量を低減し、(b) ある患者の場合に、本明細書に記載する胃の容量低減技術の任意の不適當な、過度の使用により起こる望ましくない副作用(例えば、栄養の不足)を防止するために、その日の残りの間に食べた食事中胃の容量を回復する。

10

【0151】

別の方法としてはまたは追加的に、患者は、医者の指示、患者のダイエットの側面または他の要因により、胃の容量の低減のレベルを作動したり、作動を中止したりまた調整する。例えば、患者は、夕食の時にスープおよびサラダを取ることができ、その後で、アントレー用に高カロリーの盛りだくさんなメニューを提示する前に満腹感を増進するために、オペレータの制御装置 71 により制御ユニットを作動することができる。その後で、患者は、患者が非常な満腹感を感じ、実際にデザートのための空間がないように、デザート中胃の容量の低減を増大するためのコマンドを入力することができる。この例により、本発明のこの実施形態を、胃 20 が胃デバイス 26 により起こる胃の容量の低減を起こしていない場合、そうでない場合に患者が感じる空腹感を同時に低減または除去しながら、患者にすべての栄養上のニーズを完全に満足させるために使用することができることが分かる。

20

【0152】

再度図 1 を参照すると、この実施形態の場合には、制御ユニット 90 からの入力に応じて、リアルタイムで胃バンド 32 の周囲を 2 つの方向から調整することができる。胃バンドは、通常、その周囲を制御できるように調整するために、下記の技術のうちの 1 つまたは複数を使用するが、必ずしも使用しなくても構わない。

- ・胃バンド 32 は、胃バンド 32 を収縮および拡張することができるリニア・モータまたは回転モータのようなモータを備える。例えば、上記米国特許第 6,067,991 号および/または第 6,454,699 号、および/または上記米国特許出願第 2003/0066536 号公報および/または第 2001/0011543 号が開示しているモータによる調整技術を使用することができる。

30

- ・胃バンド 32 の少なくとも一部は、そのコンプライアンスおよび/または長さが温度の変化に応じて変化する温度感知材料を備える。制御ユニット 90 は、胃を所望の容量にするために材料に温度の変化を供給する。

- ・胃バンド 32 は、充填ポートを通して膨張させることができる部分を備える。例えば、バンドの内面は、膨張させることができる部分を含むことができる。通常、この部分は塩溶液のような液体により膨張する。膨張することができる部分は、通常、チューブにより患者の皮膚の下に移植されている調整リザーバに接続している。バンド 32 は、さらに、バンドの周囲を調整するために、制御ユニット 90 からの入力に応じて、閉鎖回路内の液体の決まった量をバンドからリザーバまたはその逆に移送するポンプを備える。例えば、米国特許第 5,938,669 号、第 6,460,543 号、第 6,453,907 号および/または第 6,454,699 号、および/または上記米国特許出願第 2003/0066536 号および/または第 2001/0011543 号公報が開示している調整可能なバンド膨張技術を使用することができる。

40

【0153】

別の方法としては、または追加的に、「背景技術」で述べた 1 つまたは複数の公報が開示している他の技術も、胃バンド 32 の周囲を制御できるように調整するために使用することができる。

【0154】

50

再度図2について説明する。バルーン36の容量は、制御ユニット90からの入力に応じてリアルタイムで2つの方向から調整することができる。通常、胃バルーン組立体34は、チューブ40によりバルーン36に接続している流体リザーバ38を備える。弁42は、制御ユニット90の入力に応じて、バルーンの容量を、それ故、食物を含むための残りの胃20の容量を制御するために、バルーンに導入されるまたはバルーンから排出される流体の量を制御する。ある種の用途の場合には、弁42はポンプを備える。上記米国特許第5,259,399号が開示している調整可能なバルーン膨張技術を使用することができる。別の方法として、または追加として、「背景技術」のところで述べた文献のうちの1つまたは複数の記載されている他の技術がバルーン36の容量を制御できるように調整するために使用される。

10

【0155】

再度図3について説明する。電極100が設置される部位のうちの少なくともいくつかは、通常、胃の本体上、すなわち、食道下部の括約筋および幽門括約筋の間に位置する胃の一部上に位置する。電極100が供給する強調信号は、通常、胃の筋肉の収縮を調整し、それにより肥満を治療するように構成されている。通常、強調信号は、適当な場合には、励起可能な組織制御(ETC)信号および/または胃の筋肉の収縮を起こす刺激信号を含む。ETC信号供給の種々の態様は、通常、上記PCT第WO 99/03533号公報およびその対応する米国国内段階の特許出願第09/481,253号および/またはBen-Haim他の米国特許第6,317,631号および/または米国特許第6,317,631号に記載されている技術に必要な変更を加えて実行される。ある種の用途の場合には、ETC信号は、例えば、胃の一部の検出した活性化の後の指定の遅れの後で、胃20の自然の電氣的活動に応じて供給される。これらの用途の場合には、「心臓内の励起可能な組織制御のトリガをベースとする規制」(Trigger-based regulation of excitable tissue control in the heart)という名称のイスラエルト特許出願第129,257号が開示している装置および方法に必要な変更を加えて使用することができる。この出願は、本発明の譲受人に譲渡され、参照により本明細書に組み込むものとする。

20

【0156】

通常、制御ユニット90は、胃の一部22の横断面積を低減する目的で、胃20の筋肉のうちのあるものの収縮パターンを生成する目的で、電極100を駆動して強調信号を供給する。この低減は、強調信号を供給する前に感じた満腹感と比較した場合、患者が感じる満腹感を増進すると考えられている。通常、強調信号は、胃の横断面積が、少なくとも20%低減するように構成されていて、この低減は、少なくとも1分間の間胃のある領域内で維持される。ある種の用途の場合には、横断面積のもっと大きいまたはもっと小さい低減が望ましい場合があり、このような低減は1分間より長い間または短い間維持することができることを理解されたい。

30

【0157】

電極100は、通常、感知モードでも動作することができる1つまたは複数の信号供給電極30を備える。電極100は、通常、胃のしょう膜層と結合しているか、および/または胃の筋肉層内に挿入される。別の方法としては、または追加的に、電極は、胃、胃腸管の他の場所、または患者の身体内または上の他の適当な場所と結合している。図3は、電極の数およびその位置を示すが、これらは例示としてのものであって、本発明の他の用途の場合には、胃20上の他の部位またはその付近も電極を設置するのに適している。当業者であれば周知の異なるタイプの電極は、通常、患者の状態の特定の兆候をベースとして選択され、ステッチ、コイル、ネジ、パッチ、バスケット、針および/またはワイヤ電極、または組織内の電気刺激または感知の当業者であれば周知のほぼすべての他の電極を備えることができる。

40

【0158】

ある種の用途の場合には、本明細書に記載する技術は、上記米国特許出願第2002/0161414号公報が開示している技術と組合わせて実行される。例えば、電極100

50

を備える本発明のいくつかの実施形態の場合には、制御ユニット90は、(制御ユニットの動作に関する)図2を参照する特許出願第'414号公報が開示している技術を使用することができる。

【0159】

ある種の用途の場合には、電極100は、図1および図2のところすでに説明した機械的胃容量修正技術と一緒に電気刺激を供給する。例えば、これらの機械的技術だけを使用して達成することができるよりもっと大きな胃容量の低減を行うために、電気刺激を供給することができる。ある実施形態の場合には、電極100のうちの1つまたは複数は、(a)胃バンド32の内面のような胃20の組織と接触する胃バンド32(図1)の表面、または(b)胃20の組織と接触する胃バルーン組立体34(図2)の表面に固定される。

10

【0160】

ここで図9を参照すると、この図は、本発明のある実施形態による患者の結腸402に供給した結腸刺激システム400の略図である。システム400は、制御ユニット404、および患者の結腸402または遠位小腸408上または付近の各部位に電気信号を供給するために、制御ユニット404により駆動される1つまたは複数の電極406を備える。制御ユニット404は、このような刺激に応じて、グルカゴン類似のペプチド-1(GLP-1)の分泌を増大するL細胞を刺激するように信号を構成する。GLP-1のこのような分泌は、通常、患者の血糖制御を改善し、そのため肥満、NIDDM、心臓疾患、および高血圧のようなインスリン抵抗関連症状の患者、またはこのような症状を起こす恐れがある健康な人を治療する働きをする。別の方法としては、または追加的に、GLP-1の分泌は、細胞の増殖を誘起し、それにより膵臓機能を改善する。

20

【0161】

周知の校正および最適化手順を使用して、本特許出願の開示を読んだ通常の当業者であれば適当な波形の範囲を決定することができる。ある種の用途の場合には、電気信号は、パルスのバーストの形で供給される。この場合、各バースト内のパルスの周波数は、通常、約1~200Hzである。ある実施形態の場合には、この周波数は約5~50Hzの範囲内である。各バーストは、通常、後続のバーストから約1~15秒の間隔を有する。ある種の用途の場合には、予め選択したパラメータは、一定のものであるか、または(例えば、内科医のところに行った場合のように)場合により変化する。他の用途の場合には、パラメータはリアルタイムで変化する。このようなある用途の場合には、摂食、過度の摂食または高いグルコース・レベルを検出すると、制御ユニット404は、各バースト内のパルスの周波数を増大するか、および/または連続しているバースト間の間隔を狭くする。

30

【0162】

ある実施形態の場合には、信号は、「平滑筋コントローラ」(Smooth muscle controller)という名称のBen-Haim他の上記PCT特許出願第WO 99/03533号公報および米国特許出願第09/481,253号が開示している信号パラメータにより結腸に供給される。この実施形態の場合には、結腸の自然の電氣的活動が通常感知され、それに応じてETC信号が供給される。

40

【0163】

本発明のある実施形態の場合には、結腸刺激システム400は、さらに、患者の摂食を検出することができる摂食検出ユニット410を備える。制御ユニット404は、摂食の検出に応じて電極406を駆動するように構成されている。制御ユニットは、通常、(a)摂食の開始とほぼ同時に、(b)摂食の開始後約1~約5分の間に、または(c)摂食の開始前約1~約5分の間に刺激をスタートするように電極を駆動する。(以下に説明する摂食検出のための技術のうちのあるものは差し迫った摂食の予想を検出するので、オプション(c)を使用することができる。)

【0164】

摂食検出ユニット410は、(a)上記の技術のうちの1つまたは複数、(b)当業者

50

であれば周知の摂食検出技術、および／または(c)下記の特許および特許出願公報のうちの1つまたは複数が開示している摂食検出技術により摂食を検出する。

- ・上記特許出願第'414号公報
- ・上記PCT第WO 02/082968号公報
- ・上記PCT第WO 02/053093号公報
- ・2003年6月20日付けの「治療および摂食検出のための肝臓デバイス」(Hepatic device for treatment and eating detection)という名称の上記米国仮特許出願
- ・本出願の譲受人に譲渡され、参照により本明細書に組み込むものとする、「摂食習慣の規制」(Regulation of eating habits)という名称の2001年1月5日付けの米国仮特許出願第60/259,925号
- ・本特許出願の譲受人に譲渡され、参照により本明細書に組み込むものとする2003年6月20日付けの「疾患を治療する際に使用するための胃腸のための方法および装置」(Gastrointestinal methods and apparatus for use in treating disorders)という名称の米国仮特許出願
- ・「背景技術」のところで記載した特許、特許出願公報および／または論文。

【0165】

本発明の他の実施形態の場合には、制御ユニット404は、摂食の検出に応じてではなく、ほとんど絶えず電極406を駆動するように構成されている。別の方法の場合には、日中または夜間のある時間内に、1時間に1回から数回というように周期的に、または患者からのコマンドに応じて刺激が供給される。

【0166】

図10および図11を参照すると、これらの図は、本発明のある実施形態によって行った実験の際に測定したホルモンのレベルの測定値を示すグラフである。1匹の犬に麻酔をかけ、犬の遠位結腸の外表面上に2つのペーシング電極を移植した。5～200Hzで1～10mAの範囲内のパラメータ内のスイープにより、非同期刺激を供給するために電極を駆動した。

【0167】

測定は、犬の意識がある状態で、24時間の絶食の後でそれぞれ3日間別々の日に行った。これら3日のうちの2日間に刺激を与え、3日目を対照として使用した。これら3日間の間毎日、摂食を0分からスタートし、約10分間継続した。図10および図11のグラフは、これら3日間の同じ各実験中に測定したGLP-1レベルおよびインスリン・レベルを示す。ライン500(図10)およびライン502(図11)は、対照の日に測定した測定値を示す。各グラフのY軸には「正規化単位」が目盛られている。これは、GLP-1およびインスリンのベースライン値(すなわち、T=-5分の時に測定した値)を、各データ・セットから差し引いたことを示す。それ故、グラフは、GLP-1およびインスリンのベースラインからの増大を示す。

【0168】

刺激を与えた2日間に、(0分時の)摂食の開始とほぼ同時にスタートして20分間刺激を与えた。ライン504(図10)およびライン506(図11)は、刺激を与えた日の一方の日に測定した測定値を示し、一方、ライン508(図10)およびライン510(図11)は、刺激を与えた日の他の日に測定した測定値を示す。図を見れば分かるように、3日間すべてにおいて、GLP-1レベルとインスリン・レベルとの間に強い相関がある。結腸刺激はGLP-1のピークおよびインスリンのピークを高くし、このような刺激を与えなかった場合と比較すると、摂食開始後早い時期にGLP-1レベルおよびインスリン・レベルが上昇した。特に、GLP-1レベルおよびインスリン・レベルは、刺激の開始から10分以内に上昇し、一方、対照日の測定したレスポンスは、摂食をスタートしてから30分まで発生しなかった。

【0169】

図12を参照すると、この図は、本発明のある実施形態による胃20に設置した胃信号供給システム600の略図である。システム600は、制御ユニット602および胃の自然の電氣的活動の検出に応じて、胃20上または付近の各部位に励起可能な組織制御(ETC)信号を供給するために、制御ユニット602が駆動する1つまたは複数の電極604を備える。例えば、電極604は、患者の幽門608の近くのような胃20の前庭部606の前壁部に設置することができる。

【0170】

制御ユニット602は、患者の血糖値を低減するようにETC信号を構成する。患者の血糖制御のこのような改善は、通常、肥満、NIDDM、心臓疾患および高血圧のようなインスリン抵抗に関連する症状の患者、またはこのような状態になる危険があると思われる健康な患者を治療する際に役に立つ。

10

【0171】

ある実施形態の場合には、ETC信号は、Ben-Haim他の上記PCT特許出願第WO 99/03533号公報および米国特許出願第09/481,253号が開示している信号パラメータにより胃に供給される。ある種の用途の場合には、制御ユニット602は、各パルスのそれぞれの位相が、例えば、約8mAのような約3mA~約12mAの範囲内の振幅、および例えば、6msのような約3ms~約10msの範囲内の持続時間を有する、例えば、100のパルスのような約1~約150の範囲内の二相パルスを含む波形を有するようにETC信号を構成する。ある種の用途の場合には、波形は、(通常、1分当たり約3回の)胃20の各遅波の開始の検出の後で供給される。ある種の用途の場合には、予め選択したパラメータは、一定であるか、(例えば、内科医のところに行った場合のように)場合により変化する。他の用途の場合には、パラメータはリアルタイムで変化する。

20

【0172】

本発明のある実施形態の場合には、胃信号供給システム600は、さらに、患者の摂食を検出することができる摂食検出ユニット610を備える。制御ユニット602は、摂食の検出に応じて電極604を駆動するように構成される。制御ユニットは、通常、(a)摂食の開始とほぼ同時に、(b)摂食の開始後、約1~約5分の間に、または(c)摂食の開始前、約1~約5分の間に刺激をスタートするように電極を駆動する。(本明細書に記載する摂食検出のための技術のうちのあるものは差し迫った摂食の予想を検出するので、オプション(c)を使用することができる。)

30

【0173】

摂食検出ユニット610は、(a)上記の技術のうちの1つまたは複数、(b)当業者であれば周知の摂食検出技術、および/または(c)下記の特許および特許出願公報のうちの1つまたは複数が開示している摂食検出技術により摂食を検出する。

- ・上記特許出願第'414号公報
- ・上記PCT第WO 02/082968号公報
- ・上記PCT第WO 02/053093号公報
- ・2003年6月20日付けの「治療および摂食検出のための肝臓デバイス」(Hepatic device for treatment and eating detection)という名称の上記米国仮特許出願
- ・上記米国仮特許出願第60/259,925号
- ・2003年6月20日付けの「疾患を治療するために使用するための胃腸方法および装置」(Gastrointestinal methods and apparatus for use in treating disorders)という名称の上記米国仮特許出願

40

- ・「背景技術」内に記載した特許、特許出願公報および/または論文。

本発明の他の実施形態の場合には、制御ユニット602は、摂食の検出に応じてではなく、ほとんど絶えず電極604を駆動するように構成されている。別の方法としては、日中または夜間のある時間内に、1時間に1回から数回というように周期的にまたは患者が

50

らのコマンドに応じて刺激が供給される。

【 0 1 7 4 】

図 1 3 を参照すると、この図は、本発明のある実施形態によって行った実験の際に測定した血糖値の測定値を示すグラフである。1 匹の犬に麻酔をかけ、犬の前庭部の外部前壁部に幽門から約 2 c m ~ 約 3 c m の間に 2 つの電極を移植した。各パルスの各位相が 8 m A の振幅および 6 m s の持続時間を有する、1 0 0 の二相パルスを含む E T C 信号を供給するように電極を駆動した。この波形を、(1 分間に約 4 ~ 5 回) 犬の胃の各遅波の開始の検出後に供給した。

【 0 1 7 5 】

測定は、犬の意識がある状態で、1 2 時間の絶食の後で毎日ほぼ同じ時間に 2 日間別々の日に行った。これら 2 日のうちの 1 日に E T C 信号を与え、他の日を対照として使用した。これら 2 日間の間毎日、摂食を 0 分からスタートし、約 2 分間継続した。E T C 信号の供給を 0 分にスタートし、約 1 5 分間継続した。測定は、2 日間とも同じグルコース計により行い、2 つの異なる組の測定キットにより各測定値を確認した。

10

【 0 1 7 6 】

鎖線 7 0 0 および実線 7 0 2 は、それぞれ対照日および信号供給日に測定した測定値を示す。図を見れば分かるように、E T C 信号を供給すると、測定期間中すべての点で血糖値がかなり低減した。

【 0 1 7 7 】

図 1 4 を参照すると、この図は、本発明のある実施形態により行った実験中に測定した血糖値の測定値を示すグラフである。図 1 3 のところで説明した犬とは異なる第 2 の犬に麻酔をかけ、2 つの電極を犬の前庭部の外部の前壁部上に移植した。電極は、幽門から約 2 c m ~ 約 3 c m のところに移植した。図 1 3 のところで説明したのと類似の E T C 信号を供給し、同じ実験プロトコルをその後で行った。しかし、図 1 4 にその結果を示す実験の場合には、E T C 信号を約 2 0 分間供給した。

20

【 0 1 7 8 】

鎖線 7 2 0 および実線 7 2 2 は、それぞれ対照日および信号供給日に測定した測定値を示す。図を見れば分かるように、E T C 信号を供給すると、測定期間中血糖値がかなり低減した。

【 0 1 7 9 】

図 1 3 および図 1 4 のところですので既に説明した実験は、胃に E T C 信号を供給するステップを含むが、胃腸管上または内の他の部位に E T C 信号を供給した場合の血糖値の低減は、同様に本発明の範囲内に含まれると見なされる。例えば、E T C 信号は、結腸、または十二指腸のような小腸の部位に供給することができる。別の方法としては、または追加的に、ある種の用途の場合には、E T C 信号を胃腸管でない平滑筋に供給することもできるし、または E T C 信号を心筋組織に供給することもできる。

30

【 0 1 8 0 】

図 1 5 は、本発明のある実施形態により行った実験中に測定した血糖値および血中インスリン・レベルの測定値を示す 2 つの部分からなるグラフである。これらの実験の場合、1 匹のシンクレア・ミニ豚は、前庭部の前側に一対、前庭部の後側に一対、本体の前側に一対、および本体の後側に一対の、その胃に縫合した 4 対の電極を有していた。(これらの実験の場合、任意の所与の対の電極の両方の電極の電位は同じであることに留意されたい。) 前庭部の電氣的活動を、前庭部に縫合した電極の対により記録した信号を合計することにより感知した。前庭部の電氣的活動の通常速度は、それぞれ約 1 4 秒であると測定された。

40

【 0 1 8 1 】

時間ゼロにおいて (図 1 5 に示すように) 、ミニ豚に経口ブドウ糖負荷試験 (O G T T) を行い、同時に 6 0 分の刺激期間をスタートした。刺激期間の始めに、遅波の前庭部の電氣的活動特性を記録し、それに応じて、始動単相パルス (5 m A 、 1 0 0 m s) を、本体上の電極および前庭部上の電極との間に供給した。3 0 0 m s 経過した後で、本体上の

50

電極と前庭部上の電極との間に信号バーストを供給した。信号バーストは、それぞれの二相パルスが正の5msの部分と負の5msの部分を含む二相パルスを含んでいた。各部分の大きさは5mAであった。パルスの反復間隔（連続している各二相パルスのスタート間の持続時間）は、信号バーストの周波数が5Hzになるように200msに設定した。バーストは4秒間持続した。

【0182】

その後、第1の始動パルスの12秒後、すなわち、次の遅波が通常記録されると予想されるよりも約20%早く第2の始動パルスを供給した。すでに説明したように、第2の始動パルスの後で信号バーストが発生した。（実験を行わなかったある実施形態の場合には、10%～30%の範囲内の値を使用した。）測定し、遅波の特性を示した第2の始動パルスおよび/または関連する信号バーストでトリガされた前庭部の電気的活動が発生する。その後、追加の始動パルスおよび信号バーストを、60分の刺激期間の残りの時間の間、12秒間隔で供給した。

10

【0183】

刺激期間の前、中、および後で約7分毎に血液のサンプルを採取した。図15の上のグラフは、15回の実験（対照：n=8；実験グループ：n=7）中に測定したグルコース・レベルを示す。図15の下グラフは、9回の実験（対照：n=5；実験グループ：n=4）中に測定したインスリン・レベルを示す。（これらの実験は、本特許出願の提出日のすぐ前に行ったので、残りの実験からのインスリン・レベルの実験室での分析はまだ入手していなかった。）15回の実験は、（a）上記始動パルスおよび信号バーストを供給した実験プロトコル、および（b）信号を供給しなかった対照プロトコルを交互に使用することにより行った。すべての実験は少なくとも48時間の間隔を置いて行った。

20

【0184】

図15のグルコース・グラフおよびインスリン・グラフの両方の場合、データはベースラインをゼロに設定した状態で示してある。誤差バーは平均の標準誤差を表す。図15は、（本発明のある実施形態により上記のように始動パルスおよび信号バーストを供給した）実験グループが、対照グループと比較した場合、かなり低い血糖値および血中インスリン・レベルを示したことを示す。

【0185】

ある実施形態の場合には、患者内で前庭部の電気的活動は感知されなかったが、患者内の通常の遅波のサイクルよりも10～30%速い間隔で始動パルスおよび信号バーストを供給した。ある種の用途の場合には、始動パルスおよび信号バーストを、任意の測定した胃腸管活動とは無関係に供給する。

30

【0186】

ある実施形態の場合には、図15のところで説明した5msのパルス持続時間の代わりにまたはこれに加えて、パルス持続時間を例えば5～6msのように1～10msに設定する。

【0187】

ある実施形態の場合には、図15のところで説明した5mAのパルスの代わりにまたはこれに加えて、パルスの振幅を2～15mAに設定する。

40

【0188】

ある実施形態の場合には、図15のところで説明した始動パルスおよび信号バースト間の300msの遅延の代わりに、またはこれに加えて、遅延を例えば100～800msのような100～4000msに設定する。

【0189】

ある実施形態の場合には、図15のところで説明した始動パルスの100msのパルス持続時間の代わりにまたはこれに加えて、始動パルスのパルス持続時間を50～500msに設定する。

【0190】

ある実施形態の場合には、図15のところで説明した4秒の信号バーストの持続時間の

50

代わりにまたはこれに加えて、バーストの持続時間を 1 ~ 6 秒に設定する。

【0191】

ある実施形態の場合には、図 15 のところで説明した信号バーストの 5 Hz の周波数の代わりにまたはこれに加えて、信号バーストの周波数を例えば 1 ~ 15 Hz のように 1 ~ 30 Hz に設定する。

【0192】

ある実施形態の場合には、図 15 のところで説明した信号バーストの 5 Hz の周波数の代わりにまたはこれに加えて、信号バーストの周波数を例えば 60 ~ 120 Hz および 80 Hz のように 30 ~ 200 Hz に設定する。

【0193】

ある実施形態の場合には、図 15 のところで説明した始動パルスの後で信号バーストを供給しない。

【0194】

ある実施形態の場合には、前庭部の電気的活動の感知に加えてまたはこの代わりに、本体の電気的活動を感知する。

【0195】

ある実施形態の場合には、信号バーストを本体上の電極と前庭部上の電極との間に供給する。例えば、電極を、(a) 前庭部の後部および本体の後部、(b) 前庭部の後部および本体の前部、(c) 本体の後部および前庭部の前部、および / または (d) 本体の前部および前庭部の前部に設置することができる。

【0196】

別の方法としては、または追加として、信号バーストは、本体の一部（例えば、後部）上の 1 つまたは複数の電極、および本体の他の部分（例えば、前部）上の 1 つまたは複数の電極間に供給される。別の方法としては、または追加として、信号バーストは、前庭部の一部（例えば、後部）上の 1 つまたは複数の電極と、前庭部の他の部分（例えば、前部）上の 1 つまたは複数の電極間に供給される。

【0197】

ある種の用途の場合には、本明細書に記載した技術は、本特許出願の譲受人に譲渡され、参照により本明細書に組み込むものとする下記の文献のうちの 1 つまたは複数に記載してある技術と組合わせて実行される。米国仮特許出願第 60 / 123, 532 号、PCT 特許出願第 IL 00 / 00132 号、PCT 特許出願第 IL 00 / 00566 号、PCT 特許出願第 IL 03 / 00736 号、米国特許出願第 09 / 914, 889 号、または米国特許出願第 10 / 237, 263 号。

【0198】

当業者であれば、本発明は、すでに詳細に図示し、説明したものに限定されないことを理解することができるだろう。それどころか、本発明の範囲は、上記の種々の機能の組合わせおよびサブ組合わせ、および上記説明を読めば当業者であればすぐに思い付く従来技術ではないその変更および修正も含む。

【図面の簡単な説明】

【0199】

【図 1】本発明のある実施形態による調整可能な胃バンドを備える胃制御装置の略図である。

【図 2】本発明のある実施形態による胃バルーン組立体を備える胃制御装置の略図である。

【図 3】本発明のある実施形態による 1 つまたは複数の刺激電極を備える胃制御装置の略図である。

【図 4】本発明のある実施形態による胃制御装置の簡単なブロック図である。

【図 5】本発明のある実施形態による摂食を検出するためのインピーダンス・サブアルゴリズムを示すフローチャートである。

【図 6】本発明のある実施形態による摂食を検出するためのもう 1 つのインピーダンス・

10

20

30

40

50

サブアルゴリズムを示すフローチャートである。

【図 7】本発明のある実施形態による摂食を検出するための電氣的遅波のサブアルゴリズムを示すフローチャートである。

【図 8】本発明のある実施形態による「論理積共時態」の適用中の制御ユニットの状態を簡単に示すブロック図である。

【図 9】本発明のある実施形態による患者の結腸に設置した結腸刺激システムの略図である。

【図 10】本発明のある実施形態により行った実験の際に測定したホルモン・レベルの測定値を示すグラフである。

【図 11】本発明のある実施形態により行った実験の際に測定したホルモン・レベルの測定値を示すグラフである。

10

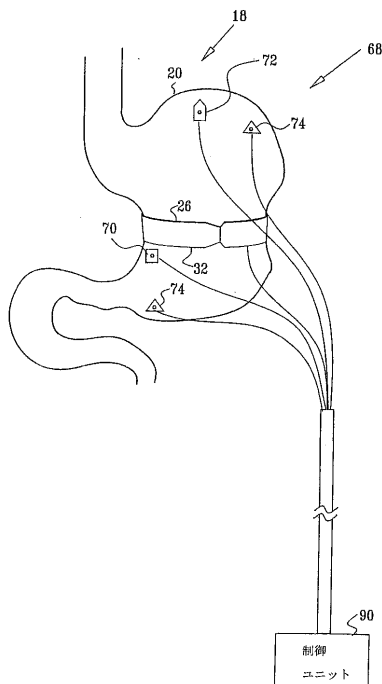
【図 12】本発明のある実施形態による患者の胃に設置した胃信号供給システムの略図である。

【図 13】本発明のある実施形態により行った実験の際に測定した血糖値の測定値を示すグラフである。

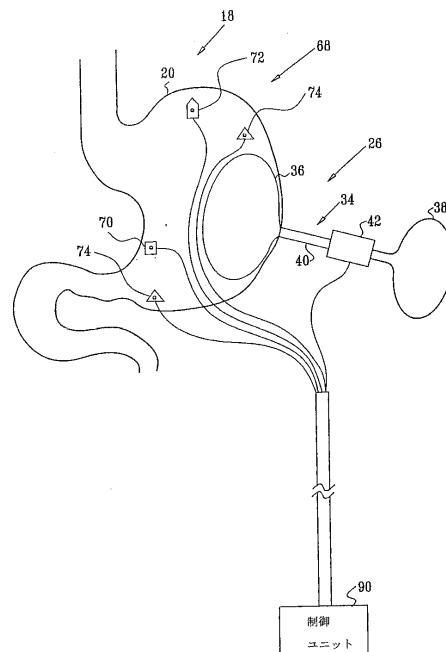
【図 14】本発明のある実施形態により行った実験の際に測定した血糖値の測定値を示すグラフである。

【図 15】本発明のある実施形態により行った実験の際に測定した血糖値およびインスリン・レベルの測定値を示すグラフである。

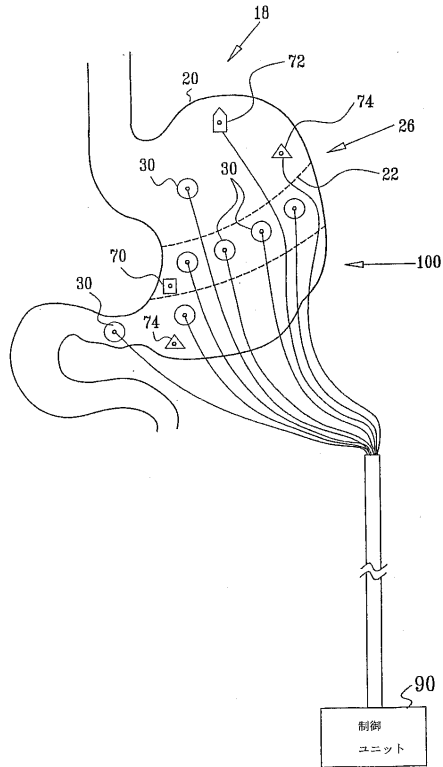
【図 1】



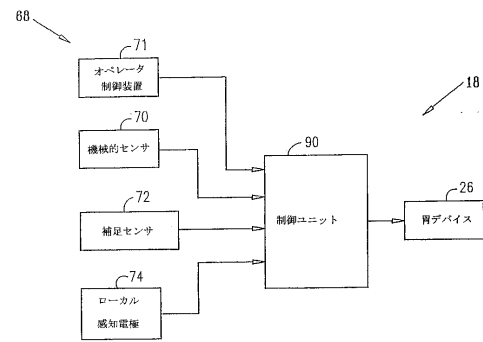
【図 2】



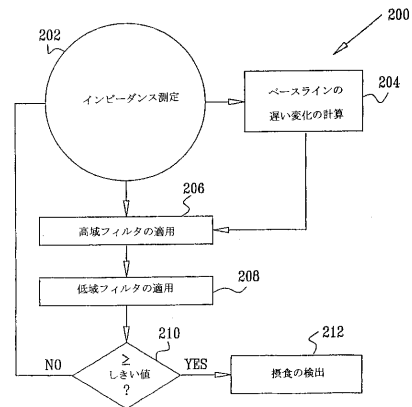
【図 3】



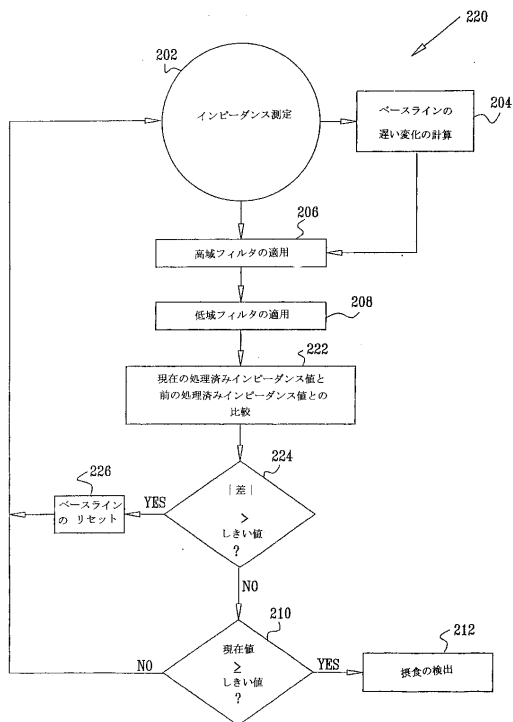
【図 4】



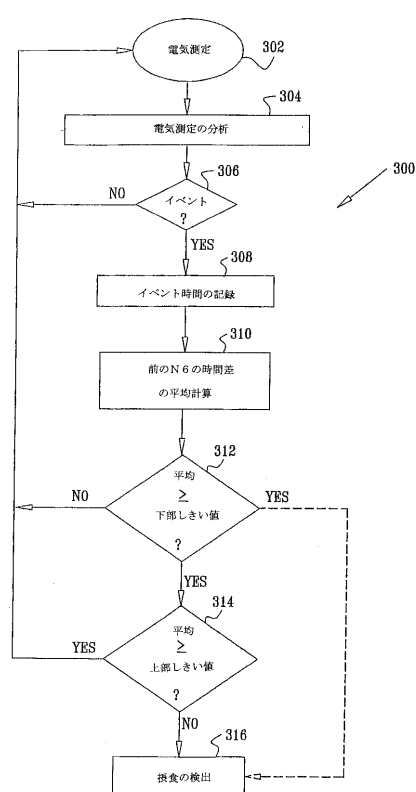
【図 5】



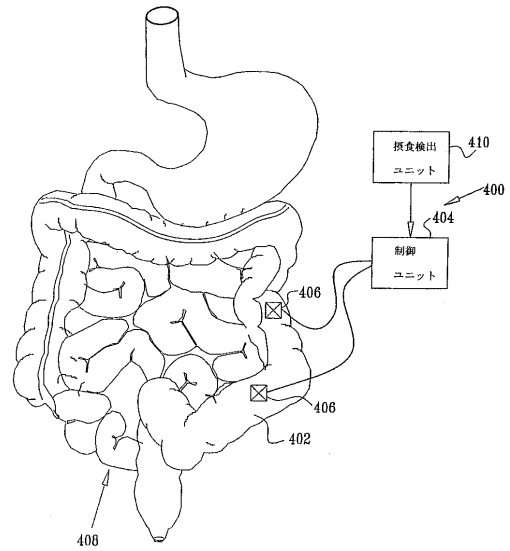
【図 6】



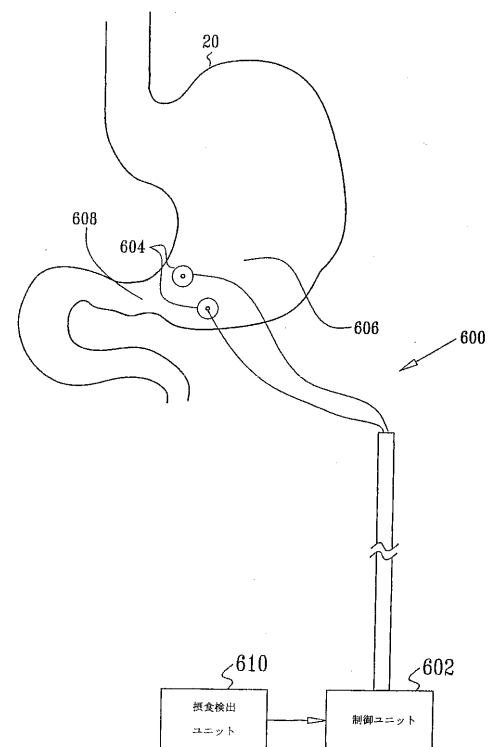
【図 7】



【 図 9 】

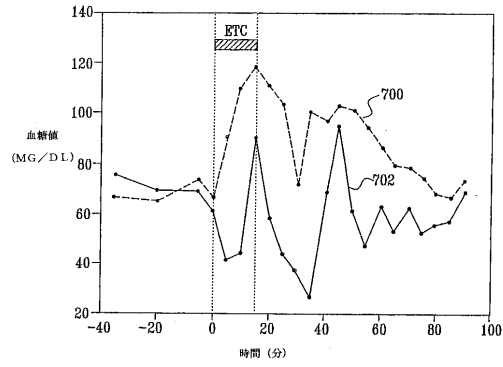


【圖 12】

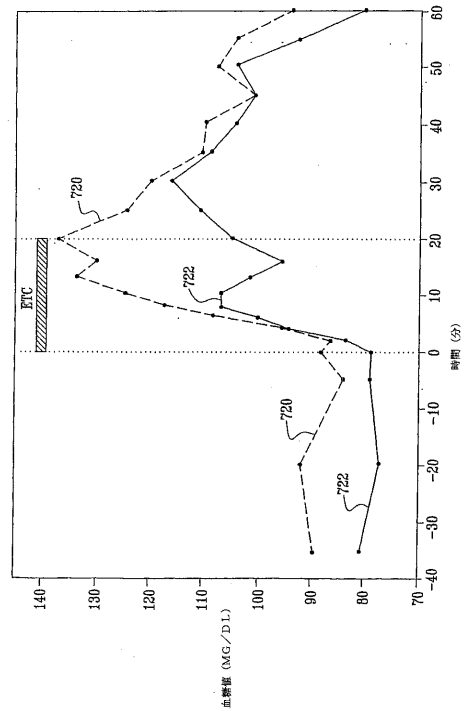


時間 (分)	506 (インスリン・レベル)	510 (インスリン・レベル)	502 (インスリン・レベル)
-10	0	0	0
0	0	0	0
5	7	16	-1
10	9	26	0
15	6	10	0
30	9	8	3
60	11	26	0

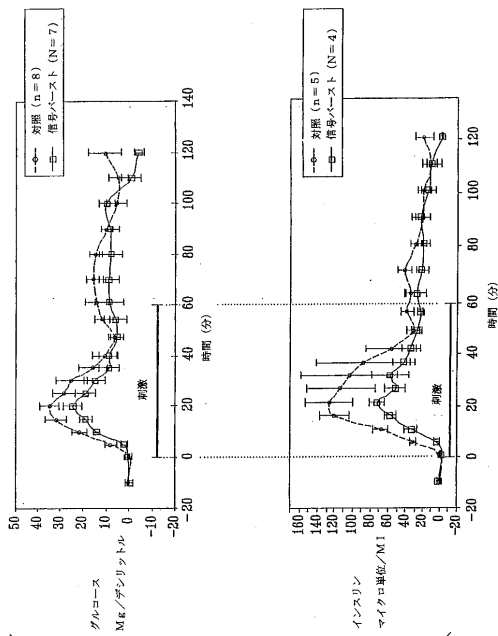
【図 13】



【図 14】



【図 15】



フロントページの続き

- (72)発明者 ベン ハイム, シュロモ
イスラエル国, 3 8 9 0 0 カエサレア, エフロニ ストリート 8
- (72)発明者 ポリッカー, シャイ
イスラエル国, モシャブ ズール モシェ 4 2 8 1 0
- (72)発明者 ビトン, オフィール
イスラエル国, 3 0 9 0 0 ジシュロン ヤーコフ, ハドボラ ストリート ネーブ シャレット
1
- (72)発明者 ハレル, タマル
イスラエル国, 3 4 8 6 2 ハイファ ハツオルレット ダカール ストリート 6

審査官 小宮 寛之

- (56)参考文献 特表2001-513338(JP, A)
特表平07-508662(JP, A)
特表2005-537853(JP, A)
特表平07-503865(JP, A)
特表2004-520887(JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61N 1/00-1/44