(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2014-503306
(P2014-503306A)
(43)公表日　平成26年2月13日(2014.2.13)

| (51)Int.Cl. | | | F I | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|---|
| A61N | 1/32 | (2006.01) | A61N | 1/32 | 4C053 |
| A61N | 1/05 | (2006.01) | A61N | 1/05 | |

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 35 頁）

| | |
|---|---|
| (21)出願番号 | 特願2013-546779 (P2013-546779) |
| (86)(22)出願日 | 平成23年12月22日 (2011.12.22) |
| (85)翻訳文提出日 | 平成25年8月20日 (2013.8.20) |
| (86)国際出願番号 | PCT/IB2011/003280 |
| (87)国際公開番号 | WO2012/090068 |
| (87)国際公開日 | 平成24年7月5日 (2012.7.5) |
| (31)優先権主張番号 | 61/428,469 |
| (32)優先日 | 平成22年12月30日 (2010.12.30) |
| (33)優先権主張国 | 米国 (US) |

(71)出願人　501181075
ザ・ホスピタル・フォー・シック・チルドレン
THE HOSPITAL FOR SICK CHILDREN
カナダ、エム５ジー・１エックス８、オンタリオ、トロント、ユニバーシティ・アベニュー５５５番
(74)代理人　100105957
弁理士　恩田　誠
(74)代理人　100068755
弁理士　恩田　博宣
(74)代理人　100142907
弁理士　本田　淳

最終頁に続く

(54)【発明の名称】非侵襲的電気神経刺激に関する方法および装置

(57)【要約】
本発明は、特定の態様で、虚血および／または再灌流障害および再狭窄を低減するため、ならびに身体パフォーマンスを改善するための、対象における非侵襲的電気神経刺激の使用に関する方法および装置を提供する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
虚血イベントに伴う対象の虚血および再灌流障害の少なくとも一方を低減するために、対象に非侵襲的電気神経刺激を行うこと、
を含む方法であって、前記非侵襲的電気神経刺激が前記虚血イベント後に前記対象に繰り返し行われる方法。
【請求項２】
前記対象が心筋梗塞を有している、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
非侵襲的電気神経刺激が前記心筋梗塞中にも行われる、請求項２に記載の方法。
【請求項４】
前記非侵襲的電気神経刺激が、心筋梗塞中、および前記心筋梗塞後毎日、２日毎、または３日毎に行われる、請求項２に記載の方法。
【請求項５】
前記非侵襲的電気神経刺激が前記心筋梗塞後１ヶ月間継続される、請求項２～４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６】
前記対象が脳卒中を有している、請求項１に記載の方法。
【請求項７】
前記非侵襲的電気神経刺激が前記脳卒中中にも行われる、請求項６に記載の方法。
【請求項８】
前記非侵襲的電気神経刺激が、前記脳卒中中、および前記脳卒中後毎日、２日毎、または３日毎に行われる、請求項６に記載の方法。
【請求項９】
前記非侵襲的電気神経刺激が、前記脳卒中後１ヶ月間継続される、請求項６～８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１０】
前記対象が手術を受けている、請求項１に記載の方法。
【請求項１１】
前記非侵襲的電気神経刺激が前記手術中にも行われる、請求項１０に記載の方法。
【請求項１２】
前記非侵襲的電気神経刺激が前記手術中、および前記手術後毎日、２日毎、または３日毎に行われる、請求項１０に記載の方法。
【請求項１３】
前記非侵襲的電気神経刺激が前記手術後１ヶ月間継続される、請求項１０～１２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１４】
前記手術が心臓血管手術である、請求項１０～１３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１５】
前記非侵襲的電気神経刺激が、神経刺激期間とそれに続く休止期間を１サイクルとして１サイクル、２サイクル、３サイクル、４サイクルまたは５サイクルである、請求項１～１５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１６】
前記神経刺激期間の持続時間が、１分、２分、３分、４分、５分、６分、７分、８分、９分、１０分、１５分、２０分、２５分または３０分以下である、請求項１５に記載の方法。
【請求項１７】
前記休止期間の持続時間が、１分、２分、３分、４分、または５分である、請求項１６に記載の方法。
【請求項１８】

前記非侵襲的電気神経刺激が、５分の神経刺激期間とそれに続く休止期間を１サイクルとして１サイクルである、請求項１５に記載の方法。
【請求項１９】
前記非侵襲的電気神経刺激が、５分の神経刺激期間とそれに続く５分の休止期間を１サイクルとして４サイクルまたは５サイクルである、請求項１５に記載の方法。
【請求項２０】
前記対象がヒトである、請求項１～１９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２１】
前記対象がアンギナを有していない、請求項１～２０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２２】
前記非侵襲的電気神経刺激が経皮的に行われる、請求項１～２１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２３】
前記非侵襲的電気神経刺激が腕または脚で行われる、請求項１～２２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２４】
前記対象にアンジオテンシン変換酵素（ＡＣＥ）阻害剤を投与することをさらに含む、請求項１～２３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２５】
前記対象にアンジオテンシンＩＩ受容体遮断薬を投与することをさらに含む、請求項１～２４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２６】
前記対象に抗血小板療法を投与することをさらに含む、請求項１～２５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２７】
医療介入の後、再狭窄を有するまたは再狭窄が起こる可能性がある対象に非侵襲的電気神経刺激を行うこと、
を含む、対象の再狭窄を低減する方法であって、前記非侵襲的電気神経刺激が、前記医療介入の後、繰り返し行われる方法。
【請求項２８】
前記対象がヒトである、請求項２７に記載の方法。
【請求項２９】
非侵襲的電気神経刺激が、前記医療介入中およびその後に行われる、請求項２７または２８に記載の方法。
【請求項３０】
前記医療介入が血管内ステント留置術である、請求項２７～２９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３１】
前記血管内ステント留置術が動脈ステント留置術である、請求項２７～２９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３２】
前記血管内ステント留置術が静脈ステント留置術である、請求項２７～２９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３３】
前記血管内ステント留置術がベアメタルステント留置術である、請求項２７～２９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３４】
前記血管内ステント留置術が薬剤溶出ステント留置術である、請求項２７～２９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３５】

前記医療介入が血管形成術である、請求項２７～２９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３６】
前記医療介入が非血管ステント留置術である、請求項２７～２９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３７】
前記医療介入が食道ステント留置術、気管ステント留置術、尿管ステント留置術、または胆管ステント留置術である、請求項２７～２９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３８】
前記医療介入の６～２４時間以内に少なくとも１回の非侵襲的電気神経刺激が行われる、請求項２７～３７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３９】
前記非侵襲的電気神経刺激が、神経刺激期間とそれに続く休止期間を１サイクルとして１サイクル、２サイクル、３サイクル、４サイクルまたは５サイクルである、請求項２７～３８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４０】
前記神経刺激期間の持続時間が、１分、２分、３分、４分、５分、６分、７分、８分、９分、１０分、１５分、２０分、２５分または３０分以下である、請求項３９に記載の方法。
【請求項４１】
前記休止期間の持続時間が、１分、２分、３分、４分、または５分である、請求項４０に記載の方法。
【請求項４２】
前記非侵襲的電気神経刺激が、５分の神経刺激期間とそれに続く休止期間を１サイクルとして１サイクルである、請求項３９に記載の方法。
【請求項４３】
前記非侵襲的電気神経刺激が、５分の神経刺激期間とそれに続く５分の休止期間を１サイクルとして４サイクルまたは５サイクルである、請求項３９に記載の方法。
【請求項４４】
前記対象がアンギナを有していない、請求項２７～４３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４５】
前記非侵襲的電気神経刺激が経皮的に行われる、請求項２７～４４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４６】
前記非侵襲的電気神経刺激が腕または脚で行われる、請求項２７～４５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４７】
前記対象に抗血小板剤を投与することをさらに含む、請求項２７～４６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４８】
前記対象に抗炎症剤を投与することをさらに含む、請求項２７～４６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４９】
身体活動のパフォーマンスを向上させるために、心血管症状を有する対象に身体活動の前に遠隔虚血プレコンディショニング療法を行うこと、
を含む身体パフォーマンスを向上させる方法。
【請求項５０】
健常な対象に最大の身体活動の前に非侵襲的電気神経刺激を行うこと、
を含む身体パフォーマンスを向上させる方法。
【請求項５１】
非侵襲的電気神経刺激が、前記身体活動前２４時間以内に行われる、請求項４９または

５０に記載の方法。
【請求項５２】
非侵襲的電気神経刺激が、前記身体活動前２時間以内に行われる、請求項４９または５０に記載の方法。
【請求項５３】
非侵襲的電気神経刺激が、前記身体活動前２０分以内に行われる、請求項４９または５０に記載の方法。
【請求項５４】
非侵襲的電気神経刺激が、神経刺激期間とそれに続く休止期間を１サイクルとして１サイクル、２サイクル、３サイクル、４サイクルまたは５サイクルである、請求項４９～５３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５５】
前記神経刺激期間の持続時間が、１分、２分、３分、４分、５分、６分、７分、８分、９分、１０分、１５分、２０分、２５分または３０分以下である、請求項５４に記載の方法。
【請求項５６】
前記休止期間の持続時間が、１分、２分、３分、４分、または５分である、請求項５４または５５に記載の方法。
【請求項５７】
前記非侵襲的電気神経刺激が、５分の神経刺激期間とそれに続く休止期間を１サイクルとして１サイクルである、請求項５４に記載の方法。
【請求項５８】
前記非侵襲的電気神経刺激が、５分の神経刺激期間とそれに続く５分の休止期間を１サイクルとして４サイクルまたは５サイクルである、請求項５４に記載の方法。
【請求項５９】
前記対象がヒトである、請求項５０～５８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６０】
前記健常な対象がアンギナを有していない、請求項５０～５９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６１】
前記非侵襲的電気神経刺激が経皮的に行われる、請求項４９～６０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６２】
前記非侵襲的電気神経刺激が腕または脚で行われる、請求項４９～６１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６３】
前記方法が、最大の身体活動に約１．５％の改善をもたらす、請求項５０～６２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６４】
前記心血管症状がアンギナではない、請求項４９および請求項５１～６３のいずれか一項に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本開示は、非侵襲的電気神経刺激に関する方法および装置に関する。
【背景技術】
【０００２】
関連出願
本願は、２０１０年１２月３０日に出願され、「ＭＥＴＨＯＤＳ ＡＮＤ ＤＥＶＩＣＥＳ ＲＥＬＡＴＩＮＧ ＴＯ ＮＯＮ－ＩＮＶＡＳＩＶＥ ＥＬＥＣＴＲＩＣＡＬ Ｎ

ＥＲＶＥ　ＳＴＩＭＵＬＡＴＩＯＮ」と題された米国仮特許出願第６１／４２８４６９号明細書の利益を主張し、その内容全体が参照により本明細書に援用される。

【０００３】

虚血性疾患は、先進国における重大な死因となっている。虚血（即ち、組織への血流の停止または重度の低下）とそれに続く再灌流（即ち、組織への血液の再流動）の結果、組織の損傷が生じることが実証されている。虚血および再灌流により微小循環障害が起こり、それに続いて組織損傷および臓器機能障害が起こる。腎臓、心臓、肝臓、膵臓、肺、脳および腸などの臓器は、虚血および再灌流の後、損傷を受けることが知られている。

【図面の簡単な説明】

【０００４】

【図１】シャム（ｓｈａｍ）対照と比較した梗塞サイズに対する非侵襲的電気神経刺激（ダーマトーム刺激）、直接大腿神経刺激（ＦＮ刺激）、計画的機械的遠隔虚血コンディショニング（ｒＩＰＣ）、および電気鍼療法（ＥＡ）の効果を示す棒グラフである。

【図２】シャム対照と比較した、左心室最大収縮期血圧および拡張末期血圧（ＬＶＥＤＰ）に対する非侵襲的電気神経刺激（ダーマトーム刺激）、直接大腿神経刺激（ＦＮ刺激）、計画的機械的遠隔虚血コンディショニング（ｒＩＰＣ）、および電気鍼療法（ＥＡ）の効果を示す棒グラフである。

【図３】シャム対照と比較した、虚血前レベル（ＬＶＤＰ）に対するパーセンテージとして表す左心室最大拡張期血圧に対する非侵襲的電気神経刺激（ダーマトーム刺激）、直接大腿神経刺激（ＦＮ刺激）、計画的機械的遠隔虚血コンディショニング（ｒＩＰＣ）、および電気鍼療法（ＥＡ）の効果を示す棒グラフである。

【図４】シャム対照と比較した、ＬＶ圧力（ｄＰ／ｄｔ$_{max}$）の最大上昇速度に対する非侵襲的電気神経刺激（ダーマトーム刺激）、直接大腿神経刺激（ＦＮ刺激）、計画的機械的遠隔虚血コンディショニング（ｒＩＰＣ）、および電気鍼療法（ＥＡ）の効果を示す棒グラフである。

【図５】シャム対照と比較した、ＬＶ圧力（ｄＰ／ｄｔ$_{min}$）の最大低下速度に対する非侵襲的電気神経刺激（ダーマトーム刺激）、直接大腿神経刺激（ＦＮ刺激）、計画的機械的遠隔虚血コンディショニング（ｒＩＰＣ）、および電気鍼療法（ＥＡ）の効果を示す棒グラフである。

【発明を実施するための形態】

【０００５】

本発明の態様は、虚血イベントに伴うまたは起因する虚血および／または再灌流障害を低減するための、虚血イベント後の非侵襲的電気神経刺激の使用を提供する。虚血イベントは、身体の１つ以上の組織および／または臓器への血流の低下が起こる任意のイベントである。その低下は部分的な場合もあれば、または完全な（即ち、組織および／または臓器への血流の停止）場合もある。重要な実施形態では、虚血イベントは心筋梗塞である。非侵襲的電気神経刺激は、１日でまたは複数日で１回または２回以上行われてもよい。本発明のこれらの態様を使用して、虚血イベントに伴うまたは起因する短期および／または長期の虚血および／または再灌流障害を低減することができる。

【０００６】

従って、一態様では、本発明は、対象の虚血および／または再灌流障害を低減するために対象に非侵襲的電気神経刺激を行うことを含む方法を提供し、虚血および／または再灌流障害は、対象の虚血イベントに伴って起こる。非侵襲的電気神経刺激は、虚血イベント後に少なくとも１回、より好ましくは虚血イベント後に複数回行われる。虚血イベント後に１回行われる場合、それは虚血イベント後３時間超経過して行われる。虚血イベント後に複数回行われる場合、それは虚血イベント後、１時間、２時間、３時間以内またはそれ以上の時間内に少なくとも１回行われてもよい。非侵襲的電気神経刺激は、虚血イベントの３～２４時間後、６～２４時間後、６～１２時間後、または１２～２４時間後の時間内に１回以上行われてもよい。非侵襲的電気神経刺激は、虚血イベント後、最初の２４時間後に１回以上行われてもよい。さらに虚血イベント中にも非侵襲的電気神経刺激を行って

もよい。虚血イベントは、心筋梗塞、脳卒中（ｓｔｒｏｋｅ）、狭窄、心臓血管手術を含むがこれに限定されるものではない手術、または対象の組織および／または臓器に虚血を引き起こす他の医療介入であってもよいが、これらに限定されるものではない。非侵襲的電気神経刺激のタイミングは、以下により詳細に説明するように、虚血イベントの種類に依存することになる。

【０００７】

一実施形態では、対象は心筋梗塞を有している。一実施形態では、対象は心筋梗塞を有した。一実施形態では、心筋梗塞中およびその後に対象に非侵襲的電気神経刺激を行う。一実施形態では、心筋梗塞後に対象に非侵襲的電気神経刺激を行う。心筋梗塞の虚血期および／または再灌流期中に非侵襲的電気神経刺激を行ってもよい。心筋梗塞中にも非侵襲的電気神経刺激を行ったか否かにかかわらず、心筋梗塞後３時間超経過して、しかし心筋梗塞後１日以内、２日以内、３日以内、４日以内、５日以内、６日以内、または７日以内に非侵襲的電気神経刺激を行ってもよい。心筋梗塞後数時間、数日間、または数週間の間に、非侵襲的電気神経刺激を任意の回数繰り返してもよい。幾つかの実施形態では、心筋梗塞中、および心筋梗塞後毎日、２日毎に、または３日毎に非侵襲的電気神経刺激を行う。所定の方法で（例えば、心筋梗塞後、毎日１回）非侵襲的電気神経刺激を行ってもよく、または心筋梗塞後、それを比較的ランダムに行ってもよい。

【０００８】

一実施形態では、対象は脳卒中を有している。一実施形態では、対象は脳卒中を有した。一実施形態では、脳卒中中およびその後に対象に非侵襲的電気神経刺激を行う。一実施形態では、脳卒中後に対象に非侵襲的電気神経刺激を行う。脳卒中の虚血期および／または再灌流期中に非侵襲的電気神経刺激を行ってもよい。脳卒中中にも非侵襲的電気神経刺激を行ったか否かにかかわらず、脳卒中後３時間超経過して、しかし脳卒中後１日以内、２日以内、３日以内、４日以内、５日以内、６日以内、または７日以内に非侵襲的電気神経刺激を行ってもよい。脳卒中後数時間、数日間、または数週間の間に、非侵襲的電気神経刺激を任意の回数繰り返してもよい。幾つかの実施形態では、脳卒中中、および脳卒中後毎日、２日毎に、または３日毎に非侵襲的電気神経刺激を行う。所定の方法で（例えば、脳卒中後、毎日１回）非侵襲的電気神経刺激を行ってもよく、または脳卒中後、それを比較的ランダムに行ってもよい。

【０００９】

一実施形態では、対象は、組織および／または臓器への血流を部分的にもしくは完全に遮断することを必要とする手術、または手術中もしくは手術後にこのような遮断が起こるリスクが高い手術を受けている。手術中およびその後に、または手術後に対象に非侵襲的電気神経刺激を行ってもよい。手術中にも非侵襲的電気神経刺激を行ったか否かにかかわらず、手術後３時間超経過して、しかし手術後１日以内、２日以内、３日以内、４日以内、５日以内、６日以内、または７日以内に非侵襲的電気神経刺激を行ってもよい。手術後数時間、数日間または数週間の間に、非侵襲的電気神経刺激を任意の回数繰り返してもよい。幾つかの実施形態では、手術中、および手術後毎日、２日毎に、または３日毎に非侵襲的電気神経刺激を行う。所定の方法で（例えば、手術後、毎日１回）非侵襲的電気神経刺激を行ってもよく、または手術後、それを比較的ランダムに行ってもよい。手術は緊急手術であってもまたは待機的手術であってもよい。

【００１０】

重要な実施形態では、対象に非侵襲的電気神経刺激を繰り返し行う。幾つかの実施形態では、毎日１回以上、２日毎に１回以上、または３日毎に１回以上、４日毎に１回以上、５日毎に１回以上、６日毎に１回以上、または毎週１回以上、非侵襲的電気神経刺激を行う。幾つかの実施形態では、１ヶ月間毎日、または１ヶ月間１日おきに、１回以上の非侵襲的電気神経刺激を行う。任意の所定の日に、１回、２回、３回、４回、または５回以上の非侵襲的電気神経刺激を行ってもよい。虚血イベント後３時間超経過して非侵襲的電気神経刺激を繰り返し行ってもよい。

【００１１】

対象の寿命を含む、１ヶ月間、２ヶ月間、３ヶ月間、４ヶ月間、５ヶ月間、６ヶ月間、または１年間以上にわたり、非侵襲的電気神経刺激を行ってもよい。

本明細書で使用する場合、および本明細書により詳細に説明するように、単一の非侵襲的電気神経刺激は、神経刺激期間とそれに続く休止期間を１サイクルとして１サイクル以上で構成される。サイクル数は、１サイクル、２サイクル、３サイクル、４サイクル、または５サイクル以上であってもよい。

【００１２】

非侵襲的電気神経刺激は、事実上、非侵襲的処置を受けることができる身体の任意の部位で行うことができる。幾つかの実施形態では、それは経皮的に行われる。幾つかの実施形態では、それは、治療または保護される組織および／または臓器から遠隔の部位で行われる。一例として、対象が心筋梗塞を有している場合、四肢（例えば、腕または脚）で非侵襲的電気神経刺激を行ってもよい。頭皮、顔、耳、胸部および背部を含む胴、手、腕、臀部、脚、または足で非侵襲的電気神経刺激を行ってもよい。繰り返し行う場合、身体の同じ部位または異なる部位で非侵襲的電気神経刺激を行ってもよい。幾つかの実施形態では、身体の異なる部位で同時に２回以上の非侵襲的電気神経刺激を行う。１台の装置を使用して非侵襲的電気神経刺激を行ってもよく、または２台以上の装置を使用してそれを行ってもよい。

【００１３】

虚血イベントは、心筋虚血イベント、脳虚血イベント、例えば、脳卒中、頭部外傷もしくは頸動脈狭窄に起因するもの、腸管虚血イベント、腎虚血イベント、または組織虚血イベント、例えば、心停止、敗血症もしくはショックに起因するものであってもよい。本発明は、以下に限定されるものではないが、アルツハイマー病、パーキンソン病、脳出血、出血性梗塞、高血圧性出血、頭蓋内血管異常の破裂による出血、くも膜下出血（例えば、頭蓋内動脈瘤の破裂による）、高血圧性脳症、心原性血栓塞栓症、脊髄卒中および脊髄損傷、例えば、アテローム性動脈硬化症を含む脳血管の疾患、脈管炎、黄斑変性、および上室性頻脈性不整脈（ｓｕｐｅｒａｖｅｎｔｉｃｕｌａｒ　ｔａｃｈｙａｒｒｈｙｔｈｍｉａ）などの虚血に関連する症状を有する対象の虚血および／または再灌流障害を低減することをさらに考える。

【００１４】

組織および／または臓器への血流を部分的にもしくは完全に遮断することを必要とする手術としては、心臓手術、冠動脈バイパス移植術、心臓弁手術、心臓移植、先天性心疾患の手術などの心臓血管手術、ならびに、血管内ステント留置術、およびバルーン血管形成術を含む血管形成術などの比較的低侵襲性の処置が挙げられるが、これらに限定されるものではない。他の手術としては、肺手術、肝臓手術、腎臓手術、膵臓手術、腸手術、肺移植、肝臓移植、腎臓移植、膵臓移植が挙げられる。

【００１５】

本発明の様々な態様の好ましい実施形態では、対象はヒトである。対象は、難治性アンギナ（ａｎｇｉｎａ）を含むアンギナを起こしていても、または起こしていなくてもよい。対象は、難治性アンギナを含むアンギナの病歴を有しても、または有していなくてもよい。対象は、筋肉痛を含む、さらに背部痛を含む疼痛を起こしていても、または起こしていなくてもよい。対象は、筋肉痛を含む、さらに背部痛を含む疼痛の病歴を有しても、または有していなくてもよい。対象は、ペースメーカー、または心臓律動を制御するおよび／または神経を刺激する他の埋込型装置を有してもまたは有していなくてもよい。

【００１６】

幾つかの実施形態では、対象は、神経刺激の位置、および／または治療されるまたは虚血／再灌流障害から保護される組織および／または臓器の位置に対して局所で行うかまたはそれに対して遠隔で行うかにかかわらず、計画的機械的虚血コンディショニングを受けたおよび／または受けているおよび／または受けることになる。幾つかの実施形態では、虚血イベント中およびその後に行うか、または虚血イベント後に行うかにかかわらず、非侵襲的電気神経刺激と組み合わせて計画的機械的虚血コンディショニングを行う。

【００１７】
本発明の態様は、再狭窄を有するまたは再狭窄を起こす可能性がある対象に非侵襲的電気神経刺激を行うことを含む、対象の再狭窄を低減する方法を提供する。一実施形態では、再狭窄の低減は、対照の対象または母集団と比較して、再狭窄の発生率を低減することを含み得る。一実施形態では、再狭窄の低減は、対象の再狭窄の重症度を低減することを含み得る。重要な実施形態では、対象はヒトである。
【００１８】
一実施形態では、医療介入の後に再狭窄が発生し、医療介入の後に非侵襲的電気神経刺激を行う。非侵襲的電気神経刺激は、医療介入の６～２４時間後、１～７日後、または数週間後もしくは数ヶ月後に行われる。
【００１９】
一実施形態では、医療介入は、対象の体内の狭小部への血管内ステント留置術である。一実施形態では、血管内ステント留置術は動脈ステント留置術である。一実施形態では、血管内ステント留置術は静脈ステント留置術である。一実施形態では、血管内ステント留置術はベアメタルステント留置術である。一実施形態では、血管内ステント留置術は薬剤溶出ステント留置術である。
【００２０】
一実施形態では、医療介入は血管形成術である。
一実施形態では、医療介入は非血管ステント留置術である。一実施形態では、医療介入は、食道ステント留置術、気管ステント留置術、尿道ステント留置術、または胆管ステント留置術である。
【００２１】
非侵襲的電気神経刺激を本明細書に記載の前述のおよび他の対象に１回以上行ってもよい。各非侵襲的電気神経刺激は、神経刺激期間とそれに続く休止期間を１サイクルとして単一サイクルであってもよく、または２サイクル、３サイクル、４サイクル、もしくは５サイクル以上であってもよい。幾つかの実施形態では、神経刺激期間の持続時間は、１分、２分、３分、４分、５分、６分、７分、８分、９分、１０分、１５分、２０分、２５分または３０分以下であってもよい。幾つかの実施形態では、休止期間は約１分、２分、３分、４分、または５分以上であってもよい。
【００２２】
非侵襲的電気神経刺激は、上肢（例えば、腕）または下肢（例えば、脚）を含む、任意の身体位置で行うことができる。このような位置は、虚血イベントまたは再狭窄の部位に対して局所であってもまたは遠隔であってもよい。複数の非侵襲的電気神経刺激を行う場合、同一の位置を使用してもまたは異なる位置を使用してもよい。
【００２３】
前述の様々な方法は、心臓であるかまたは別の臓器もしくは組織であるかにかかわらず、虚血および／または再灌流障害の治療に有用な化学的薬剤または生物学的薬剤を対象に投与することも含んでもよい。対象は、虚血イベントを有する対象もしくは虚血イベントを有した対象、または再狭窄を有する対象もしくは再狭窄を有する可能性がある対象であってもよい。幾つかの実施形態では、薬剤は、アンジオテンシン変換酵素（ＡＣＥ）阻害剤である。発明に好適なＡＣＥ阻害剤の例としては、カプトプリル、エナラプリル、ラミプリル、リシノプリル、キナプリル、フォシノプリル、ベナゼプリル、およびモエキシプリルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。幾つかの実施形態では、薬剤はアンジオテンシンＩＩ受容体遮断薬である。例としては、カンデサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、テルミサルタン、およびバルサルタンが挙げられるが、これらに限定されるものではない。幾つかの実施形態では、本方法の薬剤は抗血小板剤である。例としてはアスピリンおよびクロピドグレルが挙げられる。幾つかの実施形態では、薬剤はスタチンである。様々な実施形態では、前述の特定の薬剤の２種以上を含むがこれに限定されるものではない、２種以上の薬剤を対象に投与してもよい。
【００２４】

本発明の態様は、反復運動を有してまたは有せずに非侵襲的電気神経刺激を使用する、運動競技パフォーマンスを含むがこれに限定されるものではない身体パフォーマンスを向上させる方法を提供する。本発明は、一態様では、身体活動の前に対象に非侵襲的電気神経刺激を行うことを含む、身体パフォーマンスを向上させる方法を提供する。身体活動は最大の身体活動であってもよく、または最大下（ｓｕｂｍａｘｉｍａｌ）身体活動であってもよい。

【００２５】

幾つかの実施形態では、身体活動の２４時間以内、１２時間以内、６時間以内、２時間以内、または２０分以内に非侵襲的電気神経刺激を行ってもよいが、これらに限定されるものではない。本発明のこれらの態様で使用する場合、「以内」という用語は、身体活動「の前」を指す。

【００２６】

本発明の前述および他の態様では、身体活動の前に非侵襲的電気神経刺激を１回以上行ってもよい。例えば、毎日少なくとも１回、または２日毎に、３日毎に、４日毎に、５日毎に、６日毎に、または毎週少なくとも１回、非侵襲的電気神経刺激を行ってもよい。

【００２７】

幾つかの実施形態では、非侵襲的電気神経刺激は、１サイクル、２サイクル、３サイクル、４サイクル、または５サイクル、神経刺激期間とそれに続く休止期間を含む。幾つかの実施形態では、神経刺激期間の持続時間は、１分、２分、３分、４分、５分、６分、７分、８分、９分、１０分、１５分、２０分、２５分または３０分以下であってもよい。幾つかの実施形態では、休止期間は約１分、２分、３分、４分、または５分以上であってもよい。

【００２８】

幾つかの実施形態では、非侵襲的電気神経刺激は、上肢でおよび／または下肢で行われる。本発明の前述および他の全ての態様の幾つかの実施形態では、非侵襲的電気神経刺激は、同時に行うか、連続的に行うか、重複して行うか、または交互に行うかにかかわらず、身体の２つ以上の位置で行われる。

【００２９】

幾つかの実施形態では、対象はヒトである。他の実施形態では、対象は、ウマまたはイヌを含むヒト以外であるが、これらに限定されるものではない。

幾つかの実施形態では、対象は健常な対象である。幾つかの実施形態では、対象は心血管疾患を有してもよい。幾つかの実施形態では、対象は、難治性アンギナを含むアンギナを起こしていないおよび／またはアンギナと診断されなかった。幾つかの実施形態では、対象は、背部痛などの疼痛を起こしていない。幾つかの実施形態では、対象は運動競技選手である。

【００３０】

幾つかの実施形態では、本方法は、約１～２０％、１～１０％、または１～５％の範囲の身体活動の改善をもたらす。一実施形態では、本方法は、約１％、２％、３％、４％または５％の身体活動の改善をもたらす。他の実施形態では、本方法は、約０．５％、約０．６％、約０．７％、約０．８％、約０．９％、約１．０％、約１．１％、約１．２％、約１．３％、約１．４％、または約１．５％の身体活動の改善をもたらす。

【００３１】

別の態様では、本発明は、身体活動のパフォーマンスを向上させるために、身体活動の前に心血管症状を有する対象に非侵襲的電気神経刺激を行うことを含む、身体パフォーマンスを向上させる方法を提供する。幾つかの実施形態では、対象はアンギナを有しておらず、アンギナと診断されなかった。幾つかの実施形態では、対象はアンギナを有するが、非侵襲的電気神経刺激を行う時点で疼痛を起こしていない。腕または脚などの四肢で非侵襲的電気神経刺激を行ってもよい。

【００３２】

別の態様では、本発明は、衣類に（例えば、衣類の層の間に）備えられる非侵襲的電気

神経刺激装置を提供する。一実施形態では、衣類は運動用衣料である。一実施形態では、システムはストラップ、ハーネス、またはベルトを備える。一実施形態では、装置は遠隔（または無線）コントローラで動作する。

【００３３】

別の態様では、本発明は、装置を使用して、健常な対象に、対象による最大の身体活動の前に非侵襲的電気神経刺激を行うことを含む、非侵襲的電気神経刺激装置の使用を提供する。

【００３４】

別の態様では、本発明は、装置を使用して、心血管症状を有する対象に身体活動の前に非侵襲的電気神経刺激を行うことを含む、非侵襲的電気神経刺激装置の使用を提供する。

装置、および非侵襲的電気神経刺激の実施における装置の使用により、対象による身体活動のパフォーマンスが向上する。

【００３５】

一実施形態では、装置は手動装置である。一実施形態では、装置は自動装置である。一実施形態では、装置はストラップ、ハーネス、またはベルトを備える。

一実施形態では、装置は衣類に備えられる。衣類は、水着、ランニングスーツまたはスキースーツであってもよいが、このように限定されるものではない。

【００３６】

本発明の前述のおよび他の態様および実施形態について本明細書により詳細に説明する。

添付の図は、縮尺通りに描くことを意図したものではない。図中、様々な図に示されている同一またはほぼ同一の構成要素はそれぞれ、同様の番号で表される。理解し易いように、全ての図に全ての構成要素を標示しないこともある。

【００３７】

ここで本発明の様々な実施形態を例として、添付の図を参照して説明する。

本発明は、一部には、対象の虚血／再灌流障害を低減または予防するための非侵襲的電気神経刺激の使用に関する。本発明は、一部には、虚血傷害からの組織または臓器の保護において、非侵襲的電気神経刺激が計画的機械的虚血コンディショニングと同程度有効であるという予想外の驚くべき知見に基づく。遠隔虚血コンディショニングを含む計画的機械的虚血コンディショニングは、心臓手術、血管手術および心筋梗塞に伴う虚血および／または再灌流障害を低減することが分かった。実施例から、計画的機械的虚血コンディショニングと非侵襲的電気神経刺激の心臓保護効果は両方とも血液中の１つ以上の因子により媒介され、このような心臓保護を必要とする対象にこのような効果を伝達できることが分かる。非侵襲的末梢神経刺激が、計画的機械的虚血コンディショニングで達成されるものと同程度優れた心臓保護効果を提供できることは、これまで当該技術分野で認識または評価されていなかった。

【００３８】

虚血および／または再灌流障害は、本明細書で使用する場合、虚血イベントに伴う虚血および／または再灌流により対象の体内で受ける傷害を指す。傷害は、心臓、腎臓、肝臓、膵臓、肺、脳、腸、脾臓、および目を含む身体の任意の臓器を含む、任意の部位の傷害であってもよい。本発明の特定の態様により治療される対象は、虚血イベントを起こしたまたは虚血イベントを起こしている対象である。

【００３９】

虚血および／または再灌流障害、および、従って虚血および／または再灌流障害の低減を解剖学的におよび／または機能的に評価することができ、このような評価の種類は、治療または保護される身体または臓器の部位に依存することになる。一例として、観察可能な組織傷害を画像化し、測定することにより、虚血および／または再灌流障害の解剖学的評価を達成することができる。別の例として、患部組織または臓器の機能を測定することにより、虚血および／または再灌流障害の機能的評価を達成することができる。心臓に関して、虚血および／または再灌流障害を、例えば、梗塞サイズで評価してもよく、または

それを、例えば、駆出率を含む１つ以上の血行動態パラメータで評価してもよい。コンピュータ断層撮影法（ＣＴ）、磁気共鳴（ＭＲ）、動脈造影法、陽電子放射断層撮影法（ＰＥＴ）、および、心エコー法を含む超音波などの画像化様式を使用して対象の評価を行うことができる。幾つかの場合、虚血および／または再灌流障害の低減は、対象に長期的効果を提供する。一例として、心臓における虚血および／または再灌流障害の低減は、最終的には心不全の発生率の低下に繋がり得る、またはそれは心不全の発症の遅延に繋がり得る、またはそれは進行する心不全の重症度を低減し得る。従って、本発明は虚血および／または再灌流障害を低減する方法を提供し、これは、短期で現れることもあればまたは長期で現れることもある。

【００４０】

本発明は、虚血および／または再灌流障害から組織および／または臓器を保護すること、またはこのような障害の程度を低減することを考える。虚血および／または再灌流障害は、様々な組織および／または臓器に存在し得ることが分かるであろう。従って、本発明の様々な態様を心筋虚血に関して例示する場合があるが、本明細書に記載の方法は他の種類の組織または臓器の虚血にも広く適用可能である。

【００４１】

本発明は、一般に、身体の組織および／または臓器中に虚血イベントが起こっている対象、またはそれが起こった対象を含む、様々な対象における非侵襲的電気神経刺激の使用に関するが、それらの対象に限定されるものではない。虚血イベントには、心虚血イベント、脳虚血イベント、腎虚血イベント、肺虚血イベント、肝虚血イベント、膵虚血イベント、眼虚血イベント、網膜虚血イベント、および腸管虚血イベント等が含まれるが、これらに限定されるものではない。虚血イベントには、心筋梗塞、および一過性虚血性脳卒中や出血性脳卒中を含む脳卒中などの急性虚血症状、ならびに慢性虚血症状も含まれる。虚血イベントには、手術に伴うまたは手術に起因する虚血も含まれる。虚血は手術中に起こることもあれば、または手術後に起こることもある。身体の位置にかかわらず、どのような手術も高い術後心筋梗塞および脳卒中のリスクを伴う。これは、特に高齢の対象に当てはまる。これは、「二次的（ｃｏｎｓｅｑｕｅｎｔｉａｌ）虚血」と称されることがある。手術は、血管手術、心臓手術、血管内ステント留置術などのステント留置術、バルーン血管形成術などの血管形成術、冠動脈バイパス移植術、心臓弁手術、心臓移植、先天性心疾患の手術を含む心臓血管手術、ならびに、以下に限定されるものではないが、肺移植、肝臓移植、腎臓移植、および膵臓移植などの臓器移植を含む、肺手術、肝臓手術、腎臓手術、膵臓手術、結腸手術、腸手術を含む、待機的手術または緊急手術の場合があるが、これらに限定されるものではない。

【００４２】

本発明は、非侵襲的電気神経刺激に使用により、短期的および／または長期的効果を得ることができることを考える。例えば、心臓に関して、本発明の方法は、短期的効果（例えば、梗塞サイズの低減）ならびに長期的効果（例えば、心不全の可能性および／または重症度の低減、または心不全の発症の遅延もしくは予防）を提供する。本発明の前述のおよび他の態様を本明細書により詳細に記載する。

【００４３】

本明細書で使用する場合、「治療」という用語は、組織および／または臓器に虚血および／または再灌流障害が起こったまたは起こっている対象に対して良い効果または治療効果を有することを意味する。通常、これには、短期および／または長期で評価することができる傷害の低減が含まれる。短期的評価の一例には、虚血イベントに起因する梗塞サイズ（例えば、心筋梗塞後の心筋梗塞サイズ）がある。短期的評価の別の例には、心筋梗塞などの虚血イベント後の血行動態機能（この例は、実施例のセクションに記載されている）がある。場合によっては、非侵襲的電気神経刺激は、全ての評価ではない可能性があるが、１つ以上の評価に良い影響を及ぼし得るものと考えられる。例えば、非侵襲的電気神経刺激の結果として、梗塞サイズは低減できないが、血行動態機能は改善できる可能性がある。本発明は、非侵襲的電気神経刺激がまた、虚血イベントに起因する慢性傷害の可能

性、発症時間、および／または重症度も低減し、長期で現れ得ることをさらに考える。一例として、心筋梗塞後のうっ血性心機能障害／心不全がある。良い効果または治療に有効な効果は、場合によっては、対象を本発明の方法を受けなかった母集団と比較することにより測定することができる。一例として、対象と「未治療」母集団を、心機能障害／心不全の発生率、心機能障害／心不全の発症時間、および心機能障害／心不全の重症度に関して比較することができる。

【００４４】

非侵襲的電気神経刺激

本明細書で使用する場合、非侵襲的電気神経刺激は、神経刺激と、それに続く、対象に電流を印加しない休止期間を１サイクルとした単一サイクルであってもよく、または神経刺激とそれに続く休止期間を１サイクルとした繰り返しサイクルであってもよい。繰り返しサイクルは、神経刺激とそれに続く休止期間を１サイクルとして２サイクル、３サイクル、４サイクル、または５サイクル以上含んでもよい。分かり易くするために、２サイクルの非侵襲的電気神経刺激は、神経刺激期間、休止期間、神経刺激期間、および休止期間からなる。本発明は、幾つかの実施形態では、単一の神経刺激期間が、所望の治療エンドポイント、予防エンドポイント、またはパフォーマンスエンドポイントを達成するのに十分な期間であってもよいことを考える。

【００４５】

神経刺激期間と休止期間はそれぞれ、３０秒～数分または数時間の範囲であってもよい。どちらかの期間または両方の期間の持続時間は、３０秒以下もしくは約３０秒、または１分、２分、３分、４分、５分、６分、７分、８分、９分、１０分、１５分、２０分、２５分、３０分、３５分、４０分、４５分、５０分、５５分もしくは６０分、またはそれより長時間であってもよい。２つの期間は同じ持続時間であっても、または同じ持続時間でなくてもよい。例示的な非侵襲的電気神経刺激は、５分の神経刺激とそれに続く５分の休止を１サイクルとして４サイクルまたは５サイクル含む。別の例示的な非侵襲的電気神経刺激は、４分の神経刺激とそれに続く４分の休止を１サイクルとして４サイクルまたは５サイクル含む。

【００４６】

非侵襲的電気神経刺激装置は、任意の数のパルス振幅（または強度）、パルス幅、およびパルス周波数設定値で操作することができる。一例として、パルス振幅は、通常１～１００ｍＡ、１～９０ｍＡ、１～８０ｍＡ、１～７０ｍＡ、１～６０ｍＡ、１～５０ｍＡ、１～４０ｍＡ、１～３０ｍＡ、１～２０ｍＡ、１～１５ｍＡ、１～１０ｍＡ、１～９ｍＡ、１～８ｍＡ、１～７ｍＡ、１～６ｍＡ、１～５ｍＡ、１～４ｍＡ、１～３ｍＡ、または１～２ｍＡを含む、１～２００ｍＡの範囲であってもよい。パルス周波数は、通常１～１５０Ｈｚ、１～１４０Ｈｚ、１～１３０Ｈｚ、１～１２０Ｈｚ、１～１１０Ｈｚ、１～１００Ｈｚ、１～９０Ｈｚ、１～８０Ｈｚ、１～７０Ｈｚ、１～６０Ｈｚ、１～５０Ｈｚ、１～４０Ｈｚ、１～３０Ｈｚ、１～２０Ｈｚ、１～１０Ｈｚ、１～９Ｈｚ、１～８Ｈｚ、１～７Ｈｚ、１～６Ｈｚ、１～５Ｈｚ、１～４Ｈｚ、１～３Ｈｚ、または１～２Ｈｚを含む、１～３００Ｈｚの範囲であってもよい。パルス幅は、通常１～８００マイクロ秒、１～７００ミリ秒、１～６００ミリ秒、１～５００ミリ秒、１～４００ミリ秒、１～３００ミリ秒、１～２００ミリ秒、１～１００ミリ秒、および１～５０ミリ秒を含む、１マイクロ秒以下～１６００マイクロ秒の範囲であってもよい。装置は、通常４０Ｖ以下、３０Ｖ以下、２０Ｖ以下、１０Ｖ以下、および５Ｖ以下を含む、通常８０Ｖ以下の電圧で動作してもよい。実施例は、パルス振幅が２～３ｍＡであり、パルス周波数が３．１Ｈｚであり、パルス幅が５００マイクロ秒である例示的な設定値を示す。

【００４７】

非侵襲的電気神経刺激は、非侵襲的処置を受けることができる身体上の任意の部位で行うことができる。それは、腕、脚、足、手、胴、胸部、および背部などを含む、身体の任意の外面で行うことができるが、これらに限定されるものではない。それは、遠隔の部位（即ち、虚血および／または再灌流障害が起こっているまたは起こる可能性がある身体の

領域に対して遠位の部位）で行うことができる。換言すれば、電極は、治療される身体の部位に対して遠位に配置されてもよい。一例として、電極は、心臓の傷害を低減するために、脚に配置されてもよい。通常、少なくとも２つの電極を、それらの間に電流が流れることができるように互いに近傍に配置する。身体の同じまたは異なる表面部位で、同じまたは異なる時間に追加の対電極を使用してもよい。

【００４８】

繰り返し非侵襲的電気神経刺激は、身体上の単一の同一の部位で行われても、または複数の異なる部位で行われてもよい。一例として、第１の刺激を右上腕で行った後、第２の刺激を左上腕で行ってもよい。幾つかの実施形態では、非侵襲的電気神経刺激は、胸部では行われない。繰り返し非侵襲的電気神経刺激は２つの部位間で交互に行われてもよく、または３つ以上の部位を循環して行われてもよい。場合によっては、非侵襲的電気神経刺激は、対象の２つの異なる部位で、時間的に重複して（同時を含む）行われてもよい。２つ以上の位置の使用は先験的に決定されてもよく、またはそれはランダムであってもよい。複数の位置を同時に使用する場合、通常、２台以上の装置を使用する。

【００４９】

虚血イベントに対する非侵襲的電気神経刺激のタイミング

本発明の幾つかの態様によれば、非侵襲的電気神経刺激は、虚血イベント中およびその後に行われても、または虚血イベント後に行われてもよい。好ましい実施形態では、非侵襲的電気神経刺激は対象に繰り返し行われ、さらにより好ましくは、虚血イベント後に繰り返し行われる。本発明は、虚血イベント後の繰り返し非侵襲的電気神経刺激が対象に予想外の効果をもたらすことを考える。対象は、虚血イベントの前に非侵襲的電気神経刺激を受けていても、または受けていなくてもよい。以下で、心筋梗塞に関する非侵襲的電気神経刺激のタイミングおよび頻度について説明する。この説明は他の虚血イベントにも適用され、そのように解釈されるべきであると考え、そのように理解されるべきである。

【００５０】

例えば、心筋梗塞中に対象に非侵襲的電気神経刺激を行う場合、それを、心筋梗塞に伴う虚血（即ち、虚血期もしくは虚血期間）中に、または心筋梗塞に伴う再灌流（即ち、再灌流期もしくは再灌流期間）中に、またはその両方の期間中に、同程度または異なる程度、行ってもよい。

【００５１】

例えば、心筋梗塞後（それが心筋梗塞中にも行われたかどうかにかかわらず）、対象に非侵襲的電気神経刺激を行う場合、特に、それを繰り返し行う場合、少なくとも１回の刺激を心筋梗塞の虚血期の終了の３０分以内、１時間以内、２時間以内、３時間以内、４時間以内、５時間以内、６時間以内、８時間以内、１０時間以内、１２時間以内、１８時間以内、または２４時間に行ってもよい。幾つかの実施形態では、少なくとも１回の非侵襲的電気神経刺激は、心筋梗塞後６時間超経過後を含む、心筋梗塞後３時間超経過後に行われる。さらに他の実施形態では、非侵襲的電気神経刺激を心筋梗塞の３６時間、４８時間、または６０時間以内に行ってもよい。心筋梗塞と最初の心筋梗塞後非侵襲的電気神経刺激との間の時間は、１日、２日、３日、４日、５日または６日以上であってもよい。非侵襲的電気神経刺激全体を、ＭＩ後、１ヶ月以下、２ヶ月、３ヶ月、４ヶ月、５ヶ月、６ヶ月、７ヶ月、８ヶ月、９ヶ月、１０ヶ月、１１ヶ月、または１２ヶ月以上を含む任意の期間にわたって行ってもよい、従って継続してもよいが、これらに限定されるものではない。場合によっては、療法は、２年、３年、４年、または５年以下、またはそれより長期間を含む何年かにわたって行われる。さらにまた他の場合、対象の余命にわたり療法を継続する。

【００５２】

幾つかの実施形態では、非侵襲的電気神経刺激は、心筋梗塞の再灌流期中、およびその後毎日、または２日毎に、または３日毎に、またはその後、規定された日に、１回または数回行われる。これを１週間、１ヶ月、数ヶ月、または１年以上継続してもよい。

【００５３】

心筋梗塞に対するタイミングに関する前述の教示は全て、他のどの虚血イベントにも等しく適用され、本発明は他のこのような方法も包含することを理解されたい。

心筋梗塞などの虚血イベント中およびその後に非侵襲的電気神経刺激を行う場合、イベント中に行われる刺激は「最初の」刺激と称されることがあり、イベント後に行われる刺激は、後続の刺激と称されることがある。しかし、イベントの前に対象が予め非侵襲的電気神経刺激を受けていることも可能であり、「最初」の記載は、このような対象を除外することを意味するものではない。

【００５４】

例えば、心筋梗塞後に行われる非侵襲的電気神経刺激は、毎日、１日おき（即ち、２日毎）、３日毎、４日毎、５日毎、６日毎、毎週、またはそれより長い時間間隔で行われてもよい。場合によっては、非侵襲的電気神経刺激を、心筋梗塞後、少なくとも１日に１回、少なくとも２日に１回、少なくとも３日に１回、少なくとも４日に１回、少なくとも５日に１回、少なくとも６日に１回、少なくとも７日に１回行ってもよい。本明細書で使用する場合、「少なくとも１回」とは、例えば、「少なくとも３日に１回」では、３日間で少なくとも１回の非侵襲的電気神経刺激を行うことを意味する。同様に、「少なくとも毎日」とは、毎日１回以上の非侵襲的電気神経刺激を行うことを意味する。

【００５５】

１日で行うか、または複数日で行うかにかかわらず、非侵襲的電気神経刺激を１日１回行っても、または、１日２回、または１日３回以上を含む１日２回以上行ってもよい。

非侵襲的電気神経刺激間の時間は、均一（または同一）であっても、または異なってもよいことが明らかであろう。場合によっては、このようなタイミングは事前に分かるであろう。本発明は、また、ランダムな間隔で複数回の非侵襲的電気神経刺激を行うことも考える。

【００５６】

心筋梗塞

本発明は、過去に１回以上の心筋梗塞を有したことがある対象（即ち、心筋梗塞の病歴を有する対象）に、および本発明の方法により治療する前に心筋梗塞を有したことがない対象に非侵襲的電気神経刺激を使用することを考える。これらの対象は、心筋梗塞時に、またはその直後に（例えば、心筋梗塞の６～１２時間以内に）本発明により治療することができる。

【００５７】

開業医および救急医療従事者を含むがこれらに限定されるものではない当業者は、ＭＩの特徴を熟知しているであろう。ＭＩの症状としては、特に男性では、突然の胸の痛み（左腕または首の左側まで広がることが多い）、息切れ、悪心、嘔吐、動悸、発汗、および不安感が挙げられる。女性の症状は男性の症状と幾分異なり、典型的には、息切れ、衰弱、消化不良および疲労感が挙げられる。このような症状の有無にかかわらず、例えば、心電図、血液マーカー検査（例えば、クレアチンキナーゼ、トロポニンＴまたはＩ）、および、胸部Ｘ線などの心臓造影を使用してＭＩを検出することができる。ＭＩ診断のガイドラインには、ＷＨＯ基準（即ち、２０分超持続する虚血型胸痛の病歴、経時ＥＣＧ追跡における変化、ならびにクレアチンキナーゼＭＢおよびトロポニンなどの血清中心臓マーカーの上昇／低下）が含まれ、このような基準が２つ存在する場合および３つ存在する場合、それぞれＭＩの可能性が高いこと、および確実にＭＩであることを示す。

【００５８】

心筋梗塞の症状は、多くの点で狭心症（即ち、アンギナ）の症状と対比され得る。例えば、心筋梗塞に伴う胸の痛みは、通常、自然発生的に発症し、安静により軽減せず、比較的長く持続し、最終的には観察可能な心臓傷害を伴う。対照的に、アンギナに伴う胸の痛みは、通常、運動などの身体的労作により起こり、安静により軽減し、持続時間が短く（例えば、数分）、永続的な心臓傷害を伴わない。

【００５９】

本発明は、虚血および／または再灌流障害を低減するために心筋梗塞中および／または

心筋梗塞後の非侵襲的電気神経刺激の使用を考える。虚血および／または再灌流障害の低減は、心筋梗塞後の梗塞サイズまたは体積の低減として現れ得る。梗塞サイズを、他の同等の個人の梗塞サイズと、または本発明により治療されなかった同等の個人の母集団を含む母集団の梗塞サイズと比較してもよい。

【００６０】

以下に限定されるものではないが、トロポニン、クレアチンキナーゼ、血清カリウム、血清ナトリウム、および血清塩素などの、対象の血清バイオマーカー濃度を監視してもよい。

【００６１】

本発明をいずれかの特定の作用機序に限定するものではないが、心筋梗塞に関して使用する場合、非侵襲的電気神経刺激は、このような治療を行わない場合に起こり得る左室リモデリングを予防する、またはその程度を制限することができると考えられる。非侵襲的電気神経刺激、特に、繰り返し非侵襲的電気神経刺激により、炎症反応を軽減する、酸化ストレスを低減する、および／または心筋梗塞に伴う肥大化および線維化シグナルを調節することができる。

【００６２】

また、梗塞サイズの観察可能な縮小があるかどうかにかかわらず、心不全の発生率および／または重症度の低減などの長期的治療効果を有し得ることも考えられる。

心不全は、一般に、心臓が血液を全身に拍出するまたは肺うっ血を防止する能力の低下と定義される。心不全はうっ血性心不全と称されることが多く、収縮期または拡張期心機能障害を伴う。それは、通常、徐々に進行し、心臓組織の損傷を引き起こす（例えば、ＭＩ）または心臓組織を通常より多く働かせる（もしくは酷使する）別の症状により誘発されるまたは増悪する場合ある。本明細書で使用する場合、心不全は、心臓による拍出の完全な停止を含むが、これに限定されるものではない。

【００６３】

従って、当業者に理解されるように、心不全は心機能障害の徴候であり、本発明は、心不全が存在する時または存在しない時のリスクの低減、発症の遅延、心機能障害の予防および／または治療を考える。従って、本明細書では心不全の記載は、特記しない限り、心機能障害も包含するものとする。

【００６４】

本発明は、場合によっては、ＭＩを有したまたはＭＩを有している対象の心機能障害／心不全のリスクを低減する方法を提供する。本方法は、ＭＩの結果として起こる心機能障害／心不全の発現および／または重症度を低減することを目的とする。心機能障害／心不全の発現および重症度は、心機能障害／心不全に伴う症状または他の特徴を監視および測定することにより測定することができる。これらについては後述する。本方法により、このような症状を全部または一部予防する、このような症状の全部または一部の発症を遅延する、および／またはこのような症状の全部または一部の重症度を低減することができる。心機能障害／心不全のリスクの低減は、治療される対象の心機能障害／心不全に伴う症状または他の特徴を監視し、対象のこのような症状または特徴の数、発症および重症度を心機能障害／心不全の過去症例母集団（ｈｉｓｔｏｒｉｃａｌ　ｐｏｐｕｌａｔｉｏｎ）のデータと比較することにより判定することができる。例えば、ＭＩを生き延びる対象は、平均的母集団と比較して心機能障害／心不全を発現する可能性が高いことが知られている。本発明の方法は、このような心機能障害／心不全発現の可能性またはリスクを低減することを目的とする。

【００６５】

心機能障害／心不全の症状としては、息切れ（呼吸困難）、通常は異常な水分貯留の結果として起こる足および脚の腫脹（浮腫）、肺水腫、持続性の咳または喘鳴、低い運動耐性、運動していない時でも感じられる全身疲労感、心拍数の増加（または動悸）、食欲不振、記憶喪失（または錯乱）、および悪心が挙げられる。これらの症状の１つ、通常は２つ以上が、心機能障害／心不全を有する対象に現れる。本発明の方法は、これらの症状の

１つ以上の発現の予防、発症の遅延、および／または重症度の低減を目的とする。

【００６６】

心機能障害／心不全は、前述の症状の１つ、通常は２つ以上の発現に基づいて診断することができる。心電図（ＥＣＧまたはＥＫＧ）、心エコー図（「心エコー」）、または心臓カテーテル検査などの検査で、心機能障害／心不全を診断することもできる、または心機能障害／心不全の疑いのある診断の確認を行うこともできる。例えば、心エコー図は、１回の拍動で左心室から駆出される血液の量または分率を測定することができる。これは駆出率と称される。正常な対象では、左心室の血液の約６０％が駆出される。対象には、軽度に低下した駆出率（例えば、４０～４５％）、中程度に低下した駆出率（例えば、３０～４０％）、または重度に低下した駆出率（例えば、１０～２５％）が見られることがある。従って、本発明の幾つかの態様では、本方法は、特に、対象の駆出率が正常である場合、または対象の駆出率の低下が軽度である場合、駆出率を維持することを目的とする。幾つかの態様では、本発明の方法は、最初に見られる駆出率に関わらず、駆出率低下の発生を遅延させることを目的とする。また、ストレステストを使用して心機能障害／心不全を診断してもよく、それらを前述の造影検査の１つ以上と組み合わせてもよい。例えば、ストレステストを心エコー図と組み合わせて、運動時間の前、運動時間中、および／または運動時間の後に、心機能障害／心不全の監視および測定を行ってもよい。開業医、特に心臓病専門医を含む当業者は、これらの試験および心機能障害／心不全の診断におけるその使用に精通しているであろう。

【００６７】

心臓血管手術

本発明の幾つかの態様は、心臓血管手術に起因する虚血および／または再灌流障害を低減するための非侵襲的電気神経刺激の使用を含む。心臓血管手術は心臓および／または血管系で行われてもよい。心臓血管手術の例としては、心臓移植、冠動脈バイパス手術、心臓弁手術、先天性心疾患の手術、頸動脈処置、血管移植、末梢血管手術を含む血管手術、および血管置換術が挙げられるが、これらに限定されるものではない。脈管の損傷を誘発することが知られているまたは誘発する可能性がある他の低侵襲処置も、本発明の文脈では虚血イベントと見なされ、これらにはステント留置術およびバルーン血管形成術（または経皮経管的冠動脈形成術（ＰＴＣＡ））が挙げられる。脈管は動脈または静脈などの血管であってもよい。

【００６８】

手術または非外科的処置は、待機的（および、従って通常計画されたもの）であってもよく、または緊急に行われてもよい。本発明は、手術もしくは処置中およびその後、または手術もしくは処置後に非侵襲的電気神経刺激を行うことを考える。

【００６９】

ステント留置術または挿入は、本明細書に記載の脈管の多くを含む身体の任意の脈管内で、および身体の任意の部位で行われてもよい。一般に、ステント留置術は、動脈内または静脈内の血管内で行われる。ステント留置術は、胆管内、食道内、および気管内で行われてもよい。ステント留置術は、脈管の狭小部を正常な状態にするまたは改善するために、任意の脈管内で使用することができる。ステントは、「ベア」ステント（血管用ステントとして使用されるベアメタルステントなど）および薬剤溶出ステントを含む、任意の種類のものであってよい。薬剤溶出ステントは、本明細書で使用する場合、１種類以上の治療薬でコーティングされているまたは他の方法でそれらを含むステントを指す。他方、ベアステントはこのような薬剤を含まない。ベアステントおよび薬剤溶出ステントは、当該技術分野で公知である。

【００７０】

再狭窄

本発明の幾つかの態様は、再狭窄の予防または治療に関する。再狭窄とは、脈管または他の狭小化した生体構造の再狭小化を指し、拡張術またはステント留置術の後に起こる一般的な合併症である（ステント再狭窄のように称されることがある）。それは、患者の１

０～５０％のいずれかで起こり得る。狭小部を再拡張するために、外科的処置の代わりに、または外科的処置に加えて、非侵襲的電気神経刺激を使用してもよい。

【００７１】

本発明の特定の態様は、再狭窄の発生および重症度を低減するための非侵襲的電気神経刺激の使用を提供する。再狭窄は、血管または生体の管状組織（食道、胆管樹枝状構造（ｂｉｌｉａｒｙ　ｔｒｅｅ）、および気管支等を含むが、これらに制限されるものではない）を開くまたは広げることを目的とした医療処置（または介入）の後に発生することがある。このような処置としては、ステント留置術およびバルーン血管形成術が挙げられるが、これらに限定されるものではなく、それらは共に脈管の損傷を引き起こす可能性がある。

【００７２】

非侵襲的電気神経刺激は、再狭窄を招くおそれがある脈管損傷を有する、または脈管損傷が起こる可能性がある対象に行われてもよい。これらの対象で、脈管損傷を誘発する可能性がある医療処置などのイベントの実施中およびその後、またはイベントの実施後に、非侵襲的電気神経刺激を行う。

【００７３】

本発明により治療される対象には、脈管損傷を誘発したまたは誘発する可能性がある医療介入を受けた対象が含まれる。場合によっては、これらの介入自体は、対象に虚血イベントまたは環境を生じさせない。

【００７４】

脈管損傷を誘発することが知られているまたは誘発する可能性がある医療介入は、身体内の任意の脈管に損傷を生じさせる任意の外科的または非外科的処置であってもよい。脈管は動脈または静脈などの血管であってもよい。本明細書で使用する場合、脈管は、胆管、食道、腸（大腸および小腸を含む）、気管、および尿道などの非血管（例えば、血液以外の流体を運ぶ、または血液の他にも流体を運ぶ脈管）であってもよい。

【００７５】

このような介入の一例には、ステント留置術（または、挿入）がある。ステント留置術または挿入は、本明細書に記載の脈管の多くを含む身体の任意の脈管内で、および身体の任意の部位で行われてもよいが、但し、好ましくは非侵襲的電気神経刺激はステントの位置に対して遠隔で行われる。一般に、ステント留置術は、動脈内または静脈内の血管内で行われる。ステント留置術は、胆管内、食道内、および気管内で行われてもよい。ステント留置術は、脈管の狭小部を正常な状態にするまたは改善するために、任意の脈管内で使用することができる。

【００７６】

ステントは、「ベア」ステント（血管用ステントとして使用されるベアメタルステントなど）および薬剤溶出ステントを含む、任意の種類のものであってよい。薬剤溶出ステントは、本明細書で使用する場合、１種類以上の治療薬でコーティングされているまたは他の方法でそれらを含むステントを指す。他方、ベアステントはこのような薬剤を含まない。ベアステントおよび薬剤溶出ステントは、当該技術分野で公知である。

【００７７】

医療介入の別の例には、血管形成術（または経皮経管的冠動脈形成術（ＰＴＣＡ））がある。再狭窄は、単純なバルーン血管形成術を受けた対象の３０～５０％で起こると報告された。

【００７８】

医療介入中およびその後、または医療介入後に非侵襲的電気神経刺激を行ってもよい。非侵襲的電気神経刺激は、通常、全部または一部、医療介入の後に行われる。このような場合、医療介入の６～２４時間後（６～１２時間後を含む）、１～７日後、数週間後、または数ヶ月後に非侵襲的電気神経刺激を行ってもよい。

【００７９】

幾つかの実施形態では、非侵襲的電気神経刺激は、２日、３日、４日、５日、６日、７

日、８日、９日、１０日、１５日もしくは３０日以上、または１ヶ月、２ヶ月、３ヶ月、４ヶ月、５ヶ月、もしくは６ヶ月以上を含む、複数日で行われる。このような場合、対象は非侵襲的電気神経刺激を、例えば、毎日、２日毎、３日毎、４日毎、５日毎または６日毎、毎週、２週間毎、３週間毎、４週間毎、毎月、２ヶ月毎、３ヶ月毎、４ヶ月毎、５ヶ月毎、６ヶ月毎に受けてもよいことを理解されたい。さらに、非侵襲的電気神経刺激を不定期にまたはランダムに行ってもよい。

【００８０】

従って、本発明の特定の態様は、対象の再狭窄の発生（または発生率）を低減すること、および／または再狭窄の重症度または程度を低減すること、および／または再狭窄に伴う症状を低減または改善することを目的とする。

【００８１】

再狭窄の発生の低減は、治療された対象を、非侵襲的電気神経刺激を受けなかったが他の点で治療された対象と医学的に同等である別の対象、またはより好ましくは対象の母集団と比較することにより判定することができる。この対照群の平均再狭窄時間を治療された対象のものと比較し、対照と比較して治療された対象で再狭窄の発生が遅延していれば、発生が低減していることが分かる。

【００８２】

再狭窄の重症度または程度の低減は、直接測定されても、または間接的に測定されてもよい。例えば、再狭窄の重症度または程度は、例えば、脈管の直径を測定することにより直接測定することができる。間接的測定としては機能的測定を挙げることができる。機能的測定の種類は、損傷した脈管の種類およびその正常な機能に依存する。機能的測定の一例には、脈管の流量および流動性がある。好ましくは、同等であるが治療されなかった対象の病歴データに基づいて、再狭窄が起こる可能性がある場合にこれらの測定を行う。

【００８３】

再狭窄に関する症状の解析は、再狭窄し得る脈管の種類にも依存することになる。血管系で再狭窄が起こる場合、症状としては、心臓および脳の症状を含むがこれらに限定されるものではない血流障害に関連する循環器症状が挙げられる。これらには、異常な疲労、息切れ、および胸部圧迫感を挙げることができる。

【００８４】

再狭窄の指標として生物学的マーカーを測定してもよい。生物学的マーカーの一例にはトロポニンがあり、これは再狭窄があると上昇する。

再狭窄の検出には、画像検査（例えば、ＣＴ、核医学画像法、血管造影法、ドップラー超音波法、ＭＲＡなど）、および運動負荷試験などの機能試験を含む様々な試験が使用可能である。

【００８５】

追加の療法

本発明の幾つかの態様では、非侵襲的電気神経刺激を他の療法または処置と併用してもよい。場合によっては、心臓損傷および／または心機能障害／心不全のリスクまたは重症度を低減する療法または処置が使用される。これらの療法には、線維素溶解剤、抗凝固剤、および血小板機能阻害剤を含む抗血小板薬療法、β遮断薬療法、ＡＣＥ阻害剤療法、スタチン療法、アルドステロン拮抗薬療法（例えば、エプレレノン）、およびω－３－脂肪酸療法が挙げられるが、これらに限定されるものではない。非侵襲的電気神経刺激と重複するか否かにかかわらず、実施形態に応じて、これらの薬剤の１つ以上をＭＩの前、ＭＩ時、またはＭＩの後に投与してもよい。前述の療法および他の好適な療法について以下により詳細に説明する。

【００８６】

線維素溶解剤は、通常、酵素作用でフィブリンを溶解することより、血栓（例えば、血餅）を溶解する薬剤である。例としては、アンクロッド、アニストレプラーゼ、乳酸ビソブリン、ブリノラーゼ、ハーゲマン因子（即ち、第ＸＩＩ因子）フラグメント、モルシドミン、プラスミノーゲン活性化因子、例えば、ストレプトキナーゼ、組織型プラスミノー

ゲン活性化因子（ＴＰＡ）およびウロキナーゼなど、ならびにプラスミンおよびプラスミノーゲンが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【００８７】

抗凝固剤は、血餅の形成に不可欠な因子の産生、蓄積、開裂および／または活性化に負の影響を及ぼすことにより凝固経路を阻害する薬剤である。抗凝固剤としては、クマリンおよびクマリン誘導体（例えば、ワーファリンナトリウム）などのビタミンＫ拮抗体；未分画の形態と低分子量の形態の両方のヘパリンなどのグリコサミノグリカン；アルデパリンナトリウム、ビバリルジン、ブロムインジオン、クマリン、ダルテパリンナトリウム、デシルジン、ジクマロール、リヤポレートナトリウム、ナファモスタットメシレート、フェンプロクモン、スルファチド、チンザパリンナトリウム、Ｘａ因子阻害剤、ＴＦＰＩ因子阻害剤、ＶＩＩａ因子阻害剤、ＩＸｃ因子阻害剤、Ｖａ因子阻害剤、ＶＩＩＩａ因子阻害剤、ならびに他の凝固因子の阻害剤が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【００８８】

血小板機能阻害剤は、成熟した血小板がその正常な生理学的役割（即ち、その正常な機能）を果たす能力を低下させる薬剤である。例としては、アカデシン、アナグレリド、アニパミル、アルガトロバン、アスピリン、クロピドグレル、シクロオキシゲナーゼ阻害剤、例えば、非ステロイド系抗炎症剤および合成化合物ＦＲ－１２２０４７など、ダナパロイドナトリム、塩酸ダゾキシベン、ジアデノシン５’，５’’’－Ｐ１，Ｐ４－四リン酸（Ａｐ４Ａ）類似体、ジフィブロチド（ｄｉｆｉｂｒｏｔｉｄｅ）、塩酸ジラゼプ、１，２－および１，３－グリセリルジニトレート、ジピリダモール、ドーパミンおよび３－メトキシチラミン、硫酸エフェガトラン、エノキサパリンナトリウム、グルカゴン、糖タンパク質ＩＩｂ／ＩＩＩａ拮抗体、例えば、Ｒｏ－４３－８８５７およびＬ－７００，４６２など、イフェトロバン、イフェトロバンナトリウム、イロプロスト、イソカルバサイクリンメチルエステル、イソソルビド－５－モノニトレート、イタジグレル、ケタンセリンおよびＢＭ－１３．１７７、ラミフィバン、リファリジン、モルシドミン、ニフェジピン、オキサグレレート、ＰＧＥ、血小板活性化因子拮抗体、例えば、レキシパファントなど、プロスタサイクリン（$PGI_2$）、ピラジン類、ピリジノールカルバメート、ＲｅｏＰｒｏ（即ち、アブシキマブ）、スルフィンピラゾン、合成化合物であるＢＮ－５０７２７、ＢＮ－５２０２１、ＣＶ－４１５１、Ｅ－５５１０、ＦＫ－４０９、ＧＵ－７、ＫＢ－２７９６、ＫＢＴ－３０２２、ＫＣ－４０４、ＫＦ－４９３９、ＯＰ－４１４８３、ＴＲＫ－１００、ＴＡ－３０９０、ＴＦＣ－６１２およびＺＫ－３６３７４、２，４，５，７－テトラチアオクタン、２，４，５，７－テトラチアオクタン２，２－ジオキサイド、２，４，５－トリチアヘキサン、テオフィリン、ペントキシフィリン、トロンボキサンおよびトロンボキサン合成酵素阻害剤、例えば、ピコタミドおよびスロトロバンなど、チクロピジン、チロフィバン、トラピジルおよびチクロピジン、トリフェナグレル、トリリノレイン、３－置換５，６－ビス（４－メトキシフェニル）－１，２，４－トリアジン、ならびに抗糖タンパク質ＩＩｂ／ＩＩＩａ抗体および米国特許第５，４４０，０２０号明細書に開示されているもの、ならびに抗セロトニン薬、クロプリドグレル；スルフィンピラゾン；アスピリン；ジピリダモール；クロフィブレート；ピリジノールカルバメート；ＰＧＥ；グルカゴン；抗セロトニン薬；カフェイン；テオフィリン、ペントキシフィリン；チクロピジンが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【００８９】

場合によっては、再狭窄などの特定の症状に伴う炎症を低減する療法または処置が使用される。抗炎症剤としては、アルクロフェナク；プロピオン酸アルクロメタゾン；アルゲストンアセトニド；アルファアミラーゼ；アムシナファル；アムシナフィド；アンフェナクナトリウム；塩酸アミプリロース；アナキンラ；アニロラク；アニトラザフェン；アパゾン；バルサラジド二ナトリウム；ベンダザック；ベノキサプロフェン；塩酸ベンジダミン；ブロメライン類；ブロペラモール；ブデソニド；カルプロフェン；シクロプロフェン；シンタゾン（Ｃｉｎｔａｚｏｎｅ）；クリプロフェン；プロピオン酸クロベタゾール；

酪酸クロベタゾン；クロピラク；プロピオン酸クロチカゾン；酢酸コルメタゾン（Ｃｏｒｍｅｔｈａｓｏｎｅ　Ａｃｅｔａｔｅ）；コルトドキソン；デフラザコート；デソニゾ；デスオキシメタゾン；ジプロピオン酸デキサメタゾン；ジクロフェナクカリウム；ジクロフェナクナトリウム；酢酸ジフロラゾン；ジフルミドンナトリウム（Ｄｉｆｌｕｍｉｄｏｎｅ　Ｓｏｄｉｕｍ）；ジフルニサル；ジフルプレドナート；ジフタロン；ジメチルスルホキシド；ドロシノニド；エンドリソン；エンリモマブ；エノリカムナトリウム；エピリゾール；エトドラク；エトフェナメート；フェルビナク；フェナモール；フェンブフェン；フェンクロフェナク；フェンクロラク；フェンドサル；フェンピパロン；フェンチアザク；フラザロン；フルアザコート；フルフェナム酸；フルミゾール；酢酸フルニソリド；フルニキシン；フルニキシンメグルミン；フルオコルチンブチル；酢酸フルオロメトロン（Ｆｌｕｏｒｏｍｅｔｈｏｌｏｎｅ　Ａｃｅｔａｔｅ）；フルクアゾン；フルルビプロフェン；フルレトフェン；プロピオン酸フルチカゾン；フラプロフェン；フロブフェン；ハルシノニド；プロピオン酸ハロベタゾール；酢酸ハロプレドン；イブフェナク；イブプロフェン；イブプロフェンアルミニウム；イブプロフェンピコノール；イロニダップ（Ｉｌｏｎｉｄａｐ）；インドメタシン；インドメタシンナトリウム；インドプロフェン；インドキソール；イントラゾール；酢酸イソフルプレドン（Ｉｓｏｆｌｕｐｒｅｄｏｎｅ　Ａｃｅｔａｔｅ）；イソキセパック；イソキシカム；ケトプロフェン；塩酸ロフェミゾール；ロルノキシカム；エタボン酸ロテプレドール；メクロフェナム酸ナトリウム；メクロフェナム酸；二酪酸メクロリゾン（Ｍｅｃｌｏｒｉｓｏｎｅ　Ｄｉｂｕｔｙｒａｔｅ）；メフェナム酸；メサラミン；メセクラゾン；スレプタン酸メチルプレドニゾロン；モルニフルマート（Ｍｏｒｎｉｆｌｕｍａｔｅ）；ナブメトン；ナプロキセン；ナプロキセンナトリウム；ナプロキソール；ニマゾン；オルサラジンナトリウム；オルゴテイン；オルパノキシン；オキサプロジン；オキシフェンブタゾン；塩酸パラニリン；ペントサンポリ硫酸ナトリウム；フェンブタゾンナトリウムグリセラート；ピルフェニドン；ピロキシカム；ケイ皮酸ピロキシカム；ピロキシカムオラミン；ピルプロフェン；プレドナザート；プリフェロン；プロドール酸；プロカゾン；プロキサゾール；クエン酸プロキサゾール；リメキソロン；ロマザリット；サルコレクス；サルナセジン；サルサレート；サリチル酸誘導体；塩化サングイナリウム；セクラゾン；セルメタシン；スドキシカム；スリンダク；スプロフェン；タルメタシン；タルニフルメート；タロサラート；テブフェロン；テニダップ；テニダップナトリウム；テノキシカム；テシカム；テシミド；テトリダミン；チオピナク；ピバル酸チキソコルトール；トルメチン；トルメチンナトリウム；トリクロニド；トリフルミダート；ジドメタシン；糖質コルチコイド；ゾメピラックナトリウムが挙げられるが、これらに限定されるものではない。好ましい抗炎症剤の１つにはアスピリンがある。

【００９０】

高脂血症治療剤としては、ゲムフィブロジル、コリスチラミン（ｃｈｏｌｙｓｔｙｒａｍｉｎｅ）、コレスチポール、ニコチン酸、プロブコール、ロバスタチン、ならびにフルバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、プラバスタチン、およびシリバスタチン（ｃｉｒｉｖａｓｔａｔｉｎ）などのスタチン類が挙げられる。

【００９１】

直接トロンビン阻害剤としては、ヒルジン、ヒルゲン、ヒルログ、アガトロバン、ＰＰＡＣＫ、トロンビンアプタマーが挙げられる。

糖タンパク質ＩＩｂ／ＩＩＩａ受容体阻害剤には抗体と非抗体の両方があり、ＲｅｏＰｒｏ（アブシキマブ（ａｂｃｉｘａｍａｂ））、ラミフィバン、チロフィバンが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【００９２】

カルシウムチャネル遮断薬には、高血圧、アンギナ、および心不整脈などの幾つかの心血管障害を含む様々な疾患のコントロールに重要な治療価値を有する、化学的に様々な種類の化合物がある（Ｆｌｅｃｋｅｎｓｔｅｉｎ，Ｃｉｒ．Ｒｅｓ．ｖ．５２，（ｓｕｐｐｌ．１），ｐ．１３－１６（１９８３）；Ｆｌｅｃｋｅｎｓｔｅｉｎ，Ｅｘｐｅｒｉｍｅ

ntal Facts and Therapeutic Prospects, John Wiley, New York（１９８３）；McCall, D., Curr Pract Cardiol, v.１０, p.１－１１（１９８５））。カルシウムチャネル遮断薬は、細胞カルシウムチャネルを調節することによりカルシウムが細胞内に入るのを予防または緩徐化する異種群の薬物である。（Remington, The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Edition, Mack Publishing Company, Eaton, PA, p.９６３（１９９５））。現在入手可能で、本発明に有用なカルシウムチャネル遮断薬の大部分は、３つの主要な化学的薬物群、即ち、ニフェジピンなどのジヒドロピリジン類、ベラパミルなどのフェニルアルキルアミン類、およびジルチアゼムなどのベンゾチアゼピン類の１つに属する。本発明に有用な他のカルシウムチャネル遮断薬としては、アムリノン、アムロジピン、ベンシクラン、フェロジピン、フェンジリン、フルナリジン、イスラジピン、ニカルジピン、ニモジピン、ペルヘキシレン、ガロパミル、チアパミルおよびチアパミル類似体（１９９３ＲＯ－１１－２９３３など）、フェニトイン、バルビツレート、ならびにペプチドであるダイノルフィン、ω－コノトキシン、およびω－アガトキシン等、および／またはこれらの薬学的に許容される塩が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【００９３】

β－アドレナリン受容体遮断薬（β－遮断薬としても知られる）は、狭心症、高血圧、および心不整脈におけるカテコールアミンの心血管作用に拮抗する薬物の一種である。β－アドレナリン受容体遮断薬としては、アテノロール、アセブトロール、アルプレノロール、ベフノロール、ベタキソロール、ブニトロロール、カルテオロール、セリプロロール、ヘドロキサロール（ｈｅｄｒｏｘａｌｏｌ）、インデノロール、ラベタロール、レボブノロール、メピンドロール、メチプラノール、メチンドール、メトプロロール、メトリゾラノロール（ｍｅｔｒｉｚｏｒａｎｏｌｏｌ）、オクスプレノロール、ピンドロール、プロプラノロール、プラクトロール、ソタロール、ナドロール、チプレノロール、トマロロール（ｔｏｍａｌｏｌｏｌ）、チモロール、ブプラノロール、ペンブトロール、トリメプラノール、２－（３－（１，１－ジメチルエチル）－アミノ－２－ヒドロキシプロポキシ）－３－ピリデンカルボニトリルＨＣｌ、１－ブチルアミノ－３－（２，５－ジクロロフェノキシ）－２－プロパノール、１－イソプロピルアミノ－３－（４－（２－シクロプロピルメトキシエチル）フェノキシ）－２－プロパノール、３－イソプロピルアミノ－１－（７－メチルインダン－４－イルオキシ）－２－ブタノール、２－（３－ｔ－ブチルアミノ－２－ヒドロキシ－プロピルチオ）－４－（５－カルバモイル－２－チエニル）チアゾール、７－（２－ヒドロキシ－３－ｔ－ブチルアミンプロポキシ）フタリドが挙げられるが、これらに限定されるものではない。前述の化合物は、異性体混合物として使用されても、またはそれらの各左旋性異性体もしくは右旋性異性体の形態で使用されてもよい。

【００９４】

多くの選択的「ＣＯＸ－２阻害剤」が当該技術分野で公知である。これらには、米国特許第５，４７４，９９５号明細書「Ｐｈｅｎｙｌ ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｅｓ ａｓ ｃｏｘ－２ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ」；米国特許第５，５２１，２１３号明細書「Ｄｉａｒｙｌ ｂｉｃｙｃｌｉｃ ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｅｓ ａｓ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ ｏｆ ｃｙｃｌｏｏｘｙｇｅｎａｓｅ－２」；米国特許第５，５３６，７５２「Ｐｈｅｎｙｌ ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｅｓ ａｓ ＣＯＸ－２ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ」；米国特許第５，５５０，１４２号明細書「Ｐｈｅｎｙｌ ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｅｓ ａｓ ＣＯＸ－２ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ」；米国特許第５，５５２，４２２号明細書「Ａｒｙｌ ｓｕｂｓｔｉｔｕｔｅｄ ５，５ ｆｕｓｅｄ ａｒｏｍａｔｉｃ ｎｉｔｒｏｇｅｎ ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ ａｓ ａｎｔｉ－ｉｎｆｌａｍｍａｔｏｒｙ ａｇｅｎｔｓ」；米国特許第５，６０４，２５３号明細書「Ｎ－ｂｅｎｚｙｌｉｎｄｏｌ－３－ｙｌ ｐｒｏｐａｎｏｉｃ ａｃｉｄ ｄｅｒｉｖａｔｉｖｅｓ ａｓ ｃｙｃｌｏｏｘｙｇｅｎａｓｅ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ」；米国特許第５，６０４，２６０号明細書「５－ｍｅｔｈａ

ｎｅｓｕｌｆｏｎａｍｉｄｏ－１－ｉｎｄａｎｏｎｅｓ ａｓ ａｎ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ ｏｆ ｃｙｃｌｏｏｘｙｇｅｎａｓｅ－２」；米国特許第５，６３９，７８０号明細書「Ｎ－ｂｅｎｚｙｌ ｉｎｄｏｌ－３－ｙｌ ｂｕｔａｎｏｉｃ ａｃｉｄ ｄｅｒｉｖａｔｉｖｅｓ ａｓ ｃｙｃｌｏｏｘｙｇｅｎａｓｅ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ」；米国特許第５，６７７，３１８号明細書「Ｄｉｐｈｅｎｙｌ－１，２－３－ｔｈｉａｄｉａｚｏｌｅｓ ａｓ ａｎｔｉ－ｉｎｆｌａｍｍａｔｏｒｙ ａｇｅｎｔｓ」；米国特許第５，６９１，３７４号明細書「Ｄｉａｒｙｌ－５－ｏｘｙｇｅｎａｔｅｄ－２－（５Ｈ）－ｆｕｒａｎｏｎｅｓ ａｓ ＣＯＸ－２ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ」；米国特許第５，６９８，５８４号明細書「３，４－ｄｉａｒｙｌ－２－ｈｙｄｒｏｘｙ－２，５－ｄｉｈｙｄｒｏｆｕｒａｎｓ ａｓ ｐｒｏｄｒｕｇｓ ｔｏ ＣＯＸ－２ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ」；米国特許第５，７１０，１４０号明細書「Ｐｈｅｎｙｌ ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｅｓ ａｓ ＣＯＸ－２ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ」；米国特許第５，７３３，９０９号明細書「Ｄｉｐｈｅｎｙｌ ｓｔｉｌｂｅｎｅｓ ａｓ ｐｒｏｄｒｕｇｓ ｔｏ ＣＯＸ－２ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ」；米国特許第５，７８９，４１３号明細書「Ａｌｋｙｌａｔｅｄ ｓｔｙｒｅｎｅｓ ａｓ ｐｒｏｄｒｕｇｓ ｔｏ ＣＯＸ－２ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ」；米国特許第５，８１７，７００号明細書「Ｂｉｓａｒｙｌ ｃｙｃｌｏｂｕｔｅｎｅｓ ｄｅｒｉｖａｔｉｖｅｓ ａｓ ｃｙｃｌｏｏｘｙｇｅｎａｓｅ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ」；米国特許第５，８４９，９４３号明細書「Ｓｔｉｌｂｅｎｅ ｄｅｒｉｖａｔｉｖｅｓ ｕｓｅｆｕｌ ａｓ ｃｙｃｌｏｏｘｙｇｅｎａｓｅ－２ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ」；米国特許第５，８６１，４１９号明細書「Ｓｕｂｓｔｉｔｕｔｅｄ ｐｙｒｉｄｉｎｅｓ ａｓ ｓｅｌｅｃｔｉｖｅ ｃｙｃｌｏｏｘｙｇｅｎａｓｅ－２ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ」；米国特許第５，９２２，７４２「Ｐｙｒｉｄｉｎｙｌ－２－ｃｙｃｌｏｐｅｎｔｅｎ－１－ｏｎｅｓ ａｓ ｓｅｌｅｃｔｉｖｅ ｃｙｃｌｏｏｘｙｇｅｎａｓｅ－２ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ」；米国特許第５，９２５，６３１号明細書「Ａｌｋｙｌａｔｅｄ ｓｔｙｒｅｎｅｓ ａｓ ｐｒｏｄｒｕｇｓ ｔｏ ＣＯＸ－２ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ」（これらの特許文献は全てＭｅｒｃｋ Ｆｒｏｓｓｔ Ｃａｎａｄａ，Ｉｎｃ．（Ｋｉｒｋｌａｎｄ，ＣＡ）に譲渡されている）に記載のＣＯＸ－２阻害剤が挙げられるが、これらに限定されるものではない。その他のＣＯＸ－２阻害剤は、Ｇ．Ｄ．Ｓｅａｒｌｅ＆Ｃｏ．（Ｓｋｏｋｉｅ，ＩＬ）に譲渡され、「Ｓｕｂｓｔｉｔｕｔｅｄ ｓｕｌｆｏｎｙｌｐｈｅｎｙｌｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｅｓ ａｓ ｃｙｃｌｏｏｘｙｇｅｎａｓｅ－２ ａｎｄ ５－ｌｉｐｏｘｙｇｅｎａｓｅ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ．」と題された米国特許第５，６４３，９３３号明細書にも記載されている。

【００９５】

前述の多くのＣＯＸ－２阻害剤は選択的ＣＯＸ－２阻害剤のプロドラッグであり、薬理活性を有する選択的ＣＯＸ－２阻害剤に生体内で変換することによりその作用を及ぼす。前述のＣＯＸ－２阻害剤プロドラッグから生成される、薬理活性を有する選択的ＣＯＸ－２阻害剤は、１９９５年１月５日公開の国際公開第９５／００５０１号パンフレット、１９９５年７月１３日公開の国際公開第９５／１８７９９号パンフレット、および１９９５年１２月１２日発行の米国特許第５，４７４，９９５号明細書に詳述されている。「Ｈｕｍａｎ ｃｙｃｌｏｏｘｙｇｅｎａｓｅ－２ ｃＤＮＡ ａｎｄ ａｓｓａｙｓ ｆｏｒ ｅｖａｌｕａｔｉｎｇ ｃｙｃｌｏｏｘｙｇｅｎａｓｅ－２ ａｃｔｉｖｉｔｙ」と題された米国特許第５，５４３，２９７号明細書の教示から、当業者は薬剤が選択的ＣＯＸ－２阻害剤であるかまたはＣＯＸ－２阻害剤の前駆体であるか、従って本発明の一部となるかを判定することができるであろう。

【００９６】

アンジオテンシン系阻害剤は、アンジオテンシンＩＩの機能、合成または異化作用を妨げる薬剤である。これらの薬剤としては、アンジオテンシン変換酵素（ＡＣＥ）阻害剤、アンジオテンシンＩＩ拮抗薬、アンジオテンシンＩＩ受容体拮抗薬、アンジオテンシンＩＩの異化作用を活性化させる薬剤、およびアンジオテンシンＩ（これから最終的にアンジオテンシンＩＩが誘導される）の合成を防止する薬剤が挙げられるが、これらに限定され

るものではない。レニン－アンジオテンシン系は、血行動態および水・電解質平衡の調節に関与する。血液量、腎灌流圧、または血漿中$Na^+$濃度を低下させる因子は、レニン－アンジオテンシン系を活性化させる傾向があり、これらのパラメータを上昇させる因子はその機能を抑制する傾向がある。

【００９７】

アンジオテンシンＩＩ拮抗薬は、アンジオテンシンＩＩ受容体に結合し、その活性を妨げることによりアンジオテンシンＩＩの活性を妨げる化合物である。アンジオテンシンＩＩ拮抗薬は周知であり、ペプチド化合物と非ペプチド化合物を含む。大部分のアンジオテンシンＩＩ拮抗薬は、僅かに構造が異なる同族体であり、フェニルアラニンの８位を他の何らかのアミノ酸で置換することによりその作動薬活性が減弱され；生体内での変性を緩徐化する他の置換により安定性を高めることができる。アンジオテンシンＩＩ拮抗薬の例としては、ペプチド性化合物（例えば、サララシン［（$San^1$）（$Val^5$）（$Ala^8$）］アンジオテンシン（１－８）オクタペプチドおよび関連類似体）；Ｎ－置換イミダゾール－２－オン（米国特許第５，０８７，６３４号明細書）；２－Ｎ－ブチル－４－クロロ－１－（２－クロロベンジル）イミダゾール－５－酢酸を含む酢酸イミダゾール誘導体（Ｌｏｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｅｘｐ．Ｔｈｅｒ．２４７（１），１－７（１９８８）参照）；４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－カルボン酸および類似誘導体（米国特許第４，８１６，４６３号明細書）；Ｎ２－テトラゾールβ－グルクロニド類似体（米国特許第５，０８５，９９２号明細書）；置換ピロール、ピラゾール、およびトリアゾール（ｔｒｙａｚｏｌｅｓ）（米国特許第５，０８１，１２７号明細書）；１，３－イミダゾールなどのフェノールおよび複素環誘導体（米国特許第５，０７３，５６６号明細書）；イミダゾ縮合７員環複素環化合物（米国特許第５，０６４，８２５号明細書）；ペプチド（例えば、米国特許第４，７７２，６８４号明細書）；抗アンジオテンシンＩＩ抗体（例えば、米国特許第４，３０２，３８６号明細書）；ビフェニル－メチル置換イミダゾールなどのアラールキルイミダゾール化合物（例えば、欧州特許第２５３，３１０号明細書、１９８８年１月２０日）；ＥＳ８８９１（Ｎ－モルホリノアセチル－（－１－ナフチル）－Ｌ－アラニル－（４，チアゾリル）－Ｌ－アラニル（３５，４５）－４－アミノ－３－ヒドロキシ－５－シクロヘキサペンタノイル－Ｎ－ヘキシルアミド、三共株式会社、東京、日本）；ＳＫＦ１０８５６６（Ｅ－α－２－［２－ブチル－１－（カルボキシフェニル）メチル］１Ｈ－イミダゾール－５－イル［メチラン］－２－チオフェンプロピオン酸、Ｓｍｉｔｈ Ｋｌｉｎｅ Ｂｅｅｃｈａｍ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，ＰＡ）；ロサルタン（ＤＵＰ７５３／ＭＫ９５４，ＤｕＰｏｎｔ Ｍｅｒｃｋ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｃｏｍｐａｎｙ）；レミキリン（Ｒｅｍｉｋｉｒｉｎ）（ＲＯ４２－５８９２，Ｆ．Ｈｏｆｆｍａｎ ＬａＲｏｃｈｅ ＡＧ）；$A_2$作動薬（Ｍａｒｉｏｎ Ｍｅｒｒｉｌｌ Ｄｏｗ）および特定の非ペプチド複素環化合物（Ｇ．Ｄ．Ｓｅａｒｌｅ ａｎｄ Ｃｏｍｐａｎｙ）が挙げられる。

【００９８】

ＡＣＥ阻害剤としては、アミノ酸およびその誘導体、ジ－およびトリ－ペプチドを含むペプチドならびに抗ＡＣＥ抗体が挙げられ、これらはＡＣＥの活性を阻害し、それにより昇圧物質であるアンジオテンシンＩＩの生成を低減するまたはそれが生成されないようにすることによりレニン－アンジオテンシン系に介入する。ＡＣＥ阻害剤は、高血圧、鬱血性心機能障害／心不全、心筋梗塞、および腎臓病を治療するために、医療上使用されてきた。ＡＣＥ阻害剤として有用であることが知られている化合物の種類には、カプトプリル（米国特許第４，１０５，７７６号明細書）およびゾフェノプリル（米国特許第４，３１６，９０６号明細書）などのアシルメルカプトおよびメルカプトアルカノイルプロリン類、エナラプリル（米国特許第４，３７４，８２９号明細書）、リシノプリル（米国特許第４，３７４，８２９号明細書）、キナプリル（米国特許第４，３４４，９４９号明細書）、ラミプリル（米国特許第４，５８７，２５８号明細書）、およびペリンドプリル（米国特許第４，５０８，７２９号明細書）などのカルボキシアルキルジペプチド類、シラザプ

リル（米国特許第４，５１２，９２４号明細書）およびベナザプリル（ｂｅｎａｚａｐｒｉｌ）（米国特許第４，４１０，５２０号明細書）などのカルボキシアルキルジペプチド模倣物、フォシノプリル（米国特許第４，３３７，２０１号明細書）およびトランドロプリル（ｔｒａｎｄｏｌｏｐｒｉｌ）などのホスフィニルアルカノイルプロリン類が挙げられる。

【００９９】

レニン阻害剤は、レニンの活性を妨げる化合物である。レニン阻害剤としては、アミノ酸およびその誘導体、ペプチドおよびその誘導体、ならびに抗レニン抗体が挙げられる。米国特許の対象となっているレニン阻害剤の例は以下の通りである：ペプチドの尿素誘導体（米国特許第５，１１６，８３５号明細書）；非ペプチド結合により結合したアミノ酸（米国特許第５，１１４，９３７号明細書）；ジ－およびトリ－ペプチド誘導体（米国特許第５，１０６，８３５号明細書）；アミノ酸およびその誘導体（米国特許第５，１０４，８６９号明細書および米国特許第５，０９５，１１９号明細書）；ジオールスルホンアミドおよびスルフィニル（米国特許第５，０９８，９２４号明細書）；修飾ペプチド（米国特許第５，０９５，００６号明細書）；ペプチジルβ－アミノアシルアミノジオールカルバメート（米国特許第５，０８９，４７１号明細書）；ピロールイミダゾロン（ｐｙｒｏｌｉｍｉｄａｚｏｌｏｎｅｓ）（米国特許第５，０７５，４５１号明細書）；フッ素および塩素スタチン（ｓｔａｔｉｎｅ）またはスタトン（ｓｔａｔｏｎｅ）含有ペプチド（米国特許第５，０６６，６４３号明細書）；ペプチジルアミノジオール（米国特許第５，０６３，２０８および米国特許第４，８４５，０７９号明細書）；Ｎ－モルホリノ誘導体（米国特許第５，０５５，４６６号明細書）；ペプスタチン誘導体（米国特許第４，９８０，２８３号明細書）；Ｎ－複素環式アルコール（米国特許第４，８８５，２９２号明細書）；抗レニンモノクローナル抗体（米国特許第４，７８０，４０１号明細書）；および他の様々なペプチドおよびその類似体（米国特許第５，０７１，８３７号明細書、米国特許第５，０６４，９６５号明細書、米国特許第５，０６３，２０７号明細書、米国特許第５，０３６，０５４号明細書、米国特許第５，０３６，０５３号明細書、米国特許第５，０３４，５１２号明細書、および米国特許第４，８９４，４３７号明細書）。

【０１００】

ＨＭＧ－ＣｏＡ還元酵素阻害剤としては、スタチン類、例えば、シンバスタチン（米国特許第４，４４４，７８４号明細書）、ロバスタチン（米国特許第４，２３１，９３８号明細書）、プラバスタチンナトリウム（米国特許第４，３４６，２２７号明細書）、フルバスタチン（米国特許第４，７３９，０７３号明細書）、アトルバスタチン（米国特許第５，２７３，９９５号明細書）、セリバスタチン、ならびに米国特許第５，６２２，９８５号明細書、米国特許第５，１３５，９３５号明細書、米国特許第５，３５６，８９６号明細書、米国特許第４，９２０，１０９号明細書、米国特許第５，２８６，８９５号明細書、米国特許第５，２６２，４３５号明細書、米国特許第５，２６０，３３２号明細書、米国特許第５，３１７，０３１号明細書、米国特許第５，２８３，２５６号明細書、米国特許第５，２５６，６８９号明細書、米国特許第５，１８２，２９８号明細書、米国特許第５，３６９，１２５号明細書、米国特許第５，３０２，６０４号明細書、米国特許第５，１６６，１７１号明細書、米国特許第５，２０２，３２７号明細書、米国特許第５，２７６，０２１号明細書、米国特許第５，１９６，４４０号明細書、米国特許第５，０９１，３８６号明細書、米国特許第５，０９１，３７８号明細書、米国特許第４，９０４，６４６号明細書、米国特許第５，３８５，９３２号明細書、米国特許第５，２５０，４３５号明細書、米国特許第５，１３２，３１２号明細書、米国特許第５，１３０，３０６号明細書、米国特許第５，１１６，８７０号明細書、米国特許第５，１１２，８５７号明細書、米国特許第５，１０２，９１１号明細書、米国特許第５，０９８，９３１号明細書、米国特許第５，０８１，１３６号明細書、米国特許第５，０２５，０００号明細書、米国特許第５，０２１，４５３号明細書、米国特許第５，０１７，７１６号明細書、米国特許第５，００１，１４４号明細書、米国特許第５，００１，１２８号明細書、米国特許第４，９９７，８３７号明細書、米国特許第４，９９６，２３４号明細書、米国特許第４，９９

４，４９４号明細書、米国特許第４，９９２，４２９号明細書、米国特許第４，９７０，２３１号明細書、米国特許第４，９６８，６９３号明細書、米国特許第４，９６３，５３８号明細書、米国特許第４，９５７，９４０号明細書、米国特許第４，９５０，６７５号明細書、米国特許第４，９４６，８６４号明細書、米国特許第４，９４６，８６０号明細書、米国特許第４，９４０，８００号明細書、米国特許第４，９４０，７２７号明細書、米国特許第４，９３９，１４３号明細書、米国特許第４，９２９，６２０号明細書、米国特許第４，９２３，８６１号明細書、米国特許第４，９０６，６５７号明細書、米国特許第４，９０６，６２４号明細書および米国特許第４，８９７，４０２号明細書（これらの特許の開示内容は参照により本明細書に援用される）に記載の他の多くのものが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【０１０１】

本発明は、前述の薬剤のいずれかの１種類以上と非侵襲的電気神経刺激との併用を考えるものと理解されたい。

パフォーマンス向上

本発明の他の態様は、対象の身体パフォーマンスを向上させるための非侵襲的電気神経刺激の使用に関する。本発明のこれらの態様は、身体活動またはパフォーマンスのレベルの改善または向上を所望する対象に関する。

【０１０２】

場合によっては、本発明は、さらにより具体的には、運動競技選手を含む運動選手に関する。このような対象には、禁止されたパフォーマンス向上薬物を使用することなく、パフォーマンス時間および／または他の判断エンドポイントを改善するという重圧がかかっている。本発明は、非侵襲的電気神経刺激が禁止物質の投与を含まず、代わりに単に体内で自然に働く固有のプロセスを利用するため、非侵襲的電気神経刺激がこの必要性を満たすことを考える。これらの対象は、スイマー、短距離または長距離トラックランナー、マラソンランナー、スキーヤー、およびサイクリスト等であってもよい。

【０１０３】

本発明のこれらの態様は、運動選手の対象だけに限定されるものではなく、むしろ身体活動を行い、パフォーマンスの改善が所望される任意の対象に適用することができる。対象は、平均の、場合によってはさらに平均未満の運動能力を有していてもよく、それにもかかわらず依然として本明細書に記載の方法に適している。場合によっては、対象は健常者である。幾つかの実施形態では、対象は心機能が不良であっても、心不全を有しても、または運動パフォーマンスを制限し得る他の循環障害を有してもよい。対象は、狭心症を含むアンギナを有してもまたは有していなくてもよい。

【０１０４】

このような対象は好ましくはヒトであるが、ヒト以外の対象も考えられる。このようなヒト以外の対象としては、ウマおよびイヌなどの、激しい競技（例えば、競走）に使用される動物が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【０１０５】

一態様では、本発明は、身体活動の前に対象に非侵襲的電気神経刺激を行うことを含む、身体パフォーマンスを向上させる方法を提供する。別の態様では、本発明は、最大の身体活動の前に健常な対象に非侵襲的電気神経刺激を行うことを含む、身体パフォーマンスを向上させる方法を提供する。本発明の方法は、長期トレーニング療法として使用することができる。同様に、本発明により非侵襲的電気神経刺激を行う装置およびシステムは、トレーニング補助手段として使用することができる。

【０１０６】

「非侵襲的電気神経刺激」で前述したように非侵襲的電気神経刺激を行ってもよい。簡潔に言えば、それは神経刺激期間とそれに続く休止期間を１サイクルとした単一サイクルとして行われてもよく、または、２サイクル、３サイクル、４サイクル、もしくは５サイクルを含むがこれらに限定されるものではない複数のこのようなサイクルであってもよい。各期間の持続時間は、例えば、３０秒以下、１分、２分、３分、４分、５分、６分、７

分、８分、９分、１０分以下、またはそれより長時間を含む約３０秒～数分の範囲であってもよい。神経刺激期間と休止期間の持続時間は同じであっても、または同じでなくてもよい。例示的な非侵襲的電気神経刺激は、５分の神経刺激とそれに続く任意の持続時間の休止期間を１サイクルとして単一サイクル含んでもよい。別の例示的非侵襲的電気神経刺激は、４分または５分以下の神経刺激とそれに続く４分または５分以下の休止を１サイクルとして４サイクルまたは５サイクル含んでもよい。

【０１０７】

ここでも、本明細書に教示したように、非侵襲的電気神経刺激は身体の任意の位置で行うことができる。それは、任意の皮膚表面を含む身体の任意の表面で行うことができる。容易さと簡便さのため、それを腕または脚などの四肢で行ってもよいが、このように限定されるものではない。幾つかの実施形態では、それは胸部では行われない。

【０１０８】

幾つかの実施形態では、非侵襲的電気神経刺激は身体活動の前に行われ、通常、身体活動中には行われない。それを、身体活動前４８時間以内、２４時間以内、１２時間以内、６時間以内、４時間以内、２時間以内、１時間以内、３０分以内、２０分以内、１０分以内、もしくは５分以内、または身体活動の直前に行ってもよい。それを１日にもしくは１日当たり（毎日）、または規定された日に１回以上、数日間、数週間、または数ヶ月間にわたり行ってもよい。２回以上の非侵襲的電気神経刺激を行う場合、それらは、タイミング、およびサイクル数等に関して互いに同一である必要はない。

【０１０９】

本発明の幾つかの態様では、本方法は、最大の身体活動のパフォーマンスを改善することを目的とする。本明細書で使用する場合、最大の身体活動という用語は、対象が最大限の労作を行う活動を意味する。労作レベルは、心拍数範囲、「トークテスト」、およびＢｏｒｇの自覚的運動強度（Ｂｏｒｇ　ｒａｔｉｎｇ　ｏｆ　ｐｅｒｃｅｉｖｅｄ　ｅｘｅｒｔｉｏｎ）（ＲＰＥ）を含む、当該技術分野で公知の多くの方法で測定することができるが、これらに限定されるものではない。最大労作が得られる活動の程度は、年齢および健康状態に基づき、特定の対象によって変わり得る。それにもかかわらず、当該技術分野では、各対象に関して、適度の労作、激しい労作、または最大の労作に相当する活動レベルを決定する方法が存在する。

【０１１０】

以下は、心拍数を使用して所定の個人に関して行われる活動のレベルを決定する方法である。一般に、仮定最大心拍数２２０からその人の年齢を引く。得られる数に、行われる活動のレベルに基づくパーセンテージを掛ける。適度の強度の活動は、「年齢調整された」最大心拍数の約５０～７０％に相当する。激しい強度の活動は、「年齢調整された」最大心拍数の約７０～８５％に相当する。最大の活動は、年齢調整された最大心拍数の８５％より高いものに相当する。

【０１１１】

Ｂｏｒｇ　ＲＰＥを使用する場合、１９または２０のスコアは最大の労作に相当し、１５～１８の範囲のスコアは激しい労作に相当し、１２～１４の範囲のスコアは適度の労作に相当する。

【０１１２】

さらに他の実施形態、特に心血管疾患を有する対象を含む実施形態では、運動が制限されることがある。これらのおよび他の類似の状況では、ＮＹＨＡ（Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ　Ｈｅａｒｔ　Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ）等級２～４の運動強度レベルが考えられる。

【０１１３】

適度の強度の活動の例としては、早歩き（１時間当たり３マイル以上）、ウォーター・エアロビクス、１時間当たり１０マイル未満のサイクリング、社交ダンス、テニス（ダブルス）、および一般的なガーデニングが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【０１１４】

激しい強度の活動の例としては、競歩、ジョギングまたはランニング（例えば、マラソンまたは競走）、何往復もの水泳、テニス（シングルス）、エアロビックダンス、１時間当たり１０マイル以上のサイクリング、バイアスロン、トライアスロン、または他の単一種目もしくは複数種目の競技（例えば、鉄人競技）、深海潜水、フリーダイビング、およびベースダイビング（ｂａｓｅ　ｄｉｖｉｎｇ）などの潜水、縄跳び、重度のガーデニング（例えば、連続的な穴掘りまたは掘り起し）、および、上り坂のまたは重いバックパックを背負ってのハイキング等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【０１１５】

本発明の恩恵を受けることができる活動は、持続時間が短くても（例えば、５分、１０分、２０分、３０分、４０分、または５０分以上を含む６０分以下）、または長くてもよい（例えば、２時間、３時間、４時間、５時間、または６時間以上を含む１時間超）。

【０１１６】

また本発明の方法の恩恵を受けることができる身体活動としては、沿岸警備救助作業（例えば、海上での救助）などの救助作業に関連する活動、ファースト・レスポンダー（ｆｉｒｓｔ－ｒｅｓｐｏｎｄｅｒ）活動に関連する活動（例えば、ビル火災の救助者）、および接近戦の軍事任務に関連する活動等が挙げられる。

【０１１７】

最大強度の活動は、通常、個々の対象の最大能力（即ち、「全力の」試みで行われるのであれば、本明細書に記載の激しい強度の活動のいずれであってもよい。

特定の活動が適度の労作、激しい労作、または最大の労作を必要とするかどうかは個人、およびその身体能力および健康状態に依存するため、本発明は、前述の活動のいずれかに関して行われるパフォーマンスを改善する方法を提供することを理解されたい。

【０１１８】

本発明は、非侵襲的電気神経刺激を使用して、最大下活動に関するパフォーマンスを改善することも考えることも理解されたい。本発明は、例えば、最大下の活動を行う場合、運動競技選手より体力のない対象も非侵襲的電気神経刺激の恩恵を受けることを考える。

【０１１９】

パフォーマンス向上の測定方法は、行われる特定の活動に基づいて変わることになる。例えば、活動が水泳である場合、向上は、特定の距離（例えば、５０メートル、または１００メートル以上）を泳ぐ時間で測定することができる。活動がランニングである場合、向上は、特定の距離（例えば、５０メートル、１００メートル、２００メートル、１マイル、マラソンなど）を走る時間で測定することができる。同様に、活動がサイクリング、およびスピードスケート等である場合、向上は、特定の距離を移動するのにかかる時間で測定することができる。これらの例では、向上は、問題の活動を行うのにかかる時間の短縮として現れることが理解されるであろう。他の好適なエンドポイントおよび読み取り値は当業者に明らかであろう。

【０１２０】

本明細書に記載の方法を使用して達成できるパフォーマンス向上の程度は、個人によって変わり得る。パフォーマンス向上の程度は、通常、非侵襲的電気神経刺激後に達成されるエンドポイントまたは読み取り値とシャム対照との差を使用して測定される。その差とシャム対照の読み取り値との商は、達成された改善を表す。一例として、非侵襲的電気神経刺激なしで行うのに平均１００秒かかる活動では、１％の向上は１秒の短縮となる。

【０１２１】

場合によっては、向上の程度は、０．５％～１％を含む、約０．１％～１％であってもよく、これは依然として統計学的に有意であり、より重要なことには競技に有利である、または生理学的に有意である。さらに他の場合、向上の程度は、１．５％以下、２％以下、２．５％以下、３％以下、３．５％以下、４％以下、４．５％以下、５％以下、１０％以下、２０％以下、３０％以下、４０％以下、５０％以下、またはそれより高くてもよい。

【０１２２】

従って、本発明の様々な態様は、スポーツおよび活動中の健常な個人における、ならびに血流または筋肉の力を制限し得る心臓障害、循環障害、または他の医学的障害により制限される患者（例えば、心不全、末梢血管疾患、肺疾患を有する患者）における運動誘発疲労に対する耐性を改善する方法を提供する。

【０１２３】

計画的機械的虚血コンディショニング

本発明は、計画的機械的虚血コンディショニングを受けた、受けている、または受けるであろう対象に関して、またはそのような対象において、非侵襲的電気神経刺激を使用し得ることをさらに考える。本明細書で使用する場合、計画的機械的虚血コンディショニングは、計画的誘発虚血イベントとそれに続く再灌流イベントを指す。計画的機械的虚血コンディショニングは、単一サイクル（即ち、１回の虚血イベントとそれに続く１回の再灌流イベント）として行われても、または複数のサイクルとして行われてもよい。複数のサイクルとしては、２サイクル、３サイクル、４サイクルまたは５サイクル以上が挙げられるが、これらに限定されるものではない。計画的機械的虚血コンディショニングは、通常、対象の四肢または末梢組織の血流を制限した後、血流制限を取り除き、血液を四肢または組織に再灌流させることにより行われる。計画的機械的虚血コンディショニングは、通常、非侵襲的である。

【０１２４】

血流制限は、通常、収縮期血圧より高い四肢または組織への加圧力（即ち、超収縮期血圧）の形態を取る。それは、収縮期血圧より約５ｍｍＨｇ、約１０ｍｍＨｇ、約１５ｍｍＨｇ、または約２０ｍｍＨｇ以上高くてもよい（大きくてもよい）。収縮期血圧は対象により異なるため、虚血を誘発するのに必要な絶対圧力は対象により異なる。他の実施形態では、圧力を、例えば２００ｍｍＨｇに事前設定してもよい。手動であるかまたは自動であるかにかかわらず、一過性の虚血と再灌流を誘発することができれば、どのような方法または装置を使用して血流制限を達成してもよい。このような装置としては、手動で膨張可能なカフ、止血帯システム、または後述の自動装置が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【０１２５】

誘発される虚血イベントは一過性である。即ち、その持続時間は約１分、約２分、約３分、約４分、または約５分以上であってもよい。同様に、再灌流イベントの持続時間は約１分、約２分、約３分、約４分、または約５分以上であってもよい。

【０１２６】

四肢を使用して行う場合、上肢または下肢の一方または両方を使用してもよいが、上肢の一方または両方が好ましい場合もある。場合によっては、身体の２つの異なる部位で重複してまたは同時に計画的機械的虚血コンディショニングを行う。

【０１２７】

装置

非侵襲的電気神経刺激を行うための装置は当該技術分野で公知である。このような装置の一例には、経皮電気神経刺激システムまたは装置がある。好適な装置は、最小限、２つ以上の電極、周波数電位差計、電流電位差計、および電源装置を備える。操作者は周波数電位差計を使用して、電気信号の周波数を調節する。操作者は電流電位差計を使用して、システムからの出力であり対象に供給される電流を調節する。装置の操作者は、治療される対象を含む最終使用者であってもよいことが明らかであろう。本発明は、非侵襲的に使用される装置を考える。好ましい実施形態では、装置は埋込可能な装置ではなく、対象に埋め込まれない。さらに、このような装置は、ペースメーカー等の、他の埋込可能な装置または埋込型装置に通常接続されない。

【０１２８】

装置は、運動環境で使用するのに特に適していてもよい。一例として、装置は、腕または脚などの身体位置に固定されるように構成されてもよい。一例として、装置を弾性化（ｅｌａｓｔｉｃｉｚｅｄ）ハウジングと結合してもよく、または装置自体が弾性化されて

もよい。その代わりにまたはそれに加えて、装置は、靴下、靴、ランニング用衣料（例えば、ランニングスーツ、ランニングジャケット、またはランニングパンツ）、およびスイミング用衣料（例えば、ファストスキン・スーツ（ｆａｓｔｓｋｉｎ　ｓｕｉｔｓ）などを含む水着）等を含む衣服に、全部または一部、取り付けられてもまたは組み込まれてもよい。フルボディスーツの場合、装置はスーツの（１つ以上の）腕部分および／または（１つ以上の）脚部分にあってもよい。スーツは、電源コードを接続できる、または装置の他の要素（例えば、コントローラ、および電源等）を接続できる外部コードまたは出口を提供するように構成されてもよい。あるいは、スーツは、装置を全部または一部、スーツに含まれる２種の材料間に、または２層間に通すことができるように構成されてもよい。さらに他の実施形態では、支持を提供するために、肩ハーネスおよび／またはベルトを装置と結合してもよい。装置は防水性ハウジングを備えてもよく、またはさもなければ装置は防水性となるように設計されてもよく、または装置は防水性要素を有してもよい。装置は、それを汗などの体液から保護するハウジングを備えてもよい（例えば、それは「防汗性」であってもよい）。前述のおよび他の実施形態では、装置はプラスチックまたは他の耐水性ハウジングを備えてもよい。

【０１２９】

装置を競争種（例えば、イヌ、ウマなど）などの動物に使用する場合、それはこのような用途に好適に構成されてもよい。一例として、装置は、トレーニング中または競技前にこのような動物を保温するのに使用されるカバー（例えば、ケーブ）に入れて提供されてもよいまたはそれに収容されてもよい。

【０１３０】

本明細書で使用する場合、衣類は任意の形態の衣服または衣料である。衣類は、身体活動中または身体活動前の準備運動中に着用される衣服または衣料であってもよい。装置（またはシステム）は、対象に接触するように、衣類の内層または内面に設けられてもよい。装置（またはシステム）は、対象に接触しないように、衣類の層間に設けられてもよい。衣類と結合して設けられる場合、装置（またはシステム）は、電極を備えても、または備えなくてもよい。場合によっては、装置は電源（例えば、電池および／またはコード）を備えない、および／または装置はコントローラを備えない。非侵襲的電気神経刺激を行うとき、装置をコントローラおよび／または電源に接続してもよい。従って、装置の組み込み（コントローラおよび／または電源なし）により、衣類に加わる質量（または重量）が低減または制限され、それにより、トレーニングおよびパフォーマンス時間中ずっと衣類を着用することが可能になる。電極は、場合によっては使い捨てであってもよい。衣類は、持ち運び可能な自蔵式（独立型）コントローラおよび／または持ち運び可能な自蔵式（独立型）電源または電源装置と一緒に提供されてもよい。従って、装置の１つ以上の要素（例えば、電極）は衣類と結合していてもよい（従って、衣類と一体であるまたは衣類の中に組み込まれていると称される）および／または装置の１つ以上の要素（例えば、電源または電源装置）は衣類から物理的に分離していてもよいことが理解されるであろう。本発明は、衣類と、コントローラおよび／または電源もしくは電源装置を含む物理的に分離した装置の要素とを備えるキットを考える。

【０１３１】

本発明は、直接接続または無線による装置の操作をさらに考える。無線操作は、装置の無線制御を含んでもよい。一例として、コントローラは電極から物理的に分離していてもよいが、それらは互いに無線交信していてもよい。この構成は、ある距離を置いて電極を制御することを可能にし、装置の全重量を低減することができる。無線コントローラとしては、スマートフォン、およびプログラムできるおよび／または装置の動作を制御するコンピュータアプリケーションをアップロードできる他の手持ち型無線装置を含む、可搬式装置が挙げられる。無線コントローラはまた、電源を切るおよび／または入れるように電源または電源装置を指示することができる。市販の無線コントローラの非限定例には、ｉＰｈｏｎｅ（商標）、ｉＰｏｄ（商標）、ｉＰａｄ（商標）、およびＢｌａｃｋｂｅｒｒｙ（商標）等がある。明らかになるように、このような無線装置は装置の遠隔制御を可能

にすることになる。このような場合、装置は、衣類を着用する対象（またはその近くにいる人）が遠隔命令を上書きすることを可能にするオーバーライド機構をさらに備えてもよい。

【０１３２】

本発明は、非侵襲的電気神経刺激および計画的機械的虚血コンディショニングを行うことができるハイブリッド装置をさらに考える。このようなハイブリッド装置は、１つ以上のコントローラの制御下にある少なくとも２つの電極とカフ、および任意選択により電源を備えてもよい。

【０１３３】

計画的機械的虚血コンディショニングを行うための装置も、当該技術分野で公知である。このような装置の一例には、血圧計（即ち、対象の血圧を測定するのに通常使用される機器）がある。このような装置の別の例には手動タイプの止血帯がある。ＰＣＴ出願国際公開第８３／００９９５号パンフレット、米国特許出願公開第２００６００５８７１７号明細書、および米国特許出願公開第２００８０１３９９４９号明細書に記載のものなどの装置を使用してもよい。この後者のシステムは、対象の四肢の周囲で収縮するように構成されたカフ、カフに接続され、作動時に対象の四肢の周囲でカフを縮径させ、四肢の血流を低減するアクチュエータ、および、治療プロトコルによりアクチュエータを制御するコントローラを備える。治療プロトコルは、通常、複数の治療サイクルを含み、それはそれぞれ、アクチュエータが四肢の周囲のカフを収縮期血圧より高い圧力になるまで縮径させ、四肢の血流を閉塞するカフ作動期間、アクチュエータが四肢の周囲で縮径したカフを収縮期圧力より高い設定値に維持し、四肢の血流を閉塞する虚血持続期間、アクチュエータがカフを解放し四肢の血流を可能にするカフ解放期間、およびカフを四肢の周囲で弛緩状態に維持し、四肢の血流を可能にする再灌流持続期間を含んでもよい。

【０１３４】

（実施例）

この実施例は、心臓の虚血／再灌流損傷に対する非侵襲的ダーマトーム電気神経刺激、大腿神経刺激、および電気鍼療法の効果を比較する。

【０１３５】

ウサギ対象の後肢の内側に直接、電極パッドを貼付することにより、経皮電気神経刺激（ＴＥＮＳ）装置を使用してダーマトーム刺激を行った。２．０～３．０ｍＡのパルス強度、３．１Ｈｚのパルス周波数、および５００マイクロ秒のパルス幅を有する刺激を送るようにＴＥＮＳ装置を設定した。５分の刺激とそれに続く５分の休止期間を１サイクルとして４サイクル行った。

【０１３６】

電極針をウサギ対象の大腿神経に直ぐ隣接して刺入することにより、ＴＥＮＳ装置を使用して大腿神経刺激を行った。０．５～１．０ｍＡのパルス強度、３．１Ｈｚのパルス周波数、および５００マイクロ秒のパルス幅を有する刺激を送るように、ＴＥＮＳ装置を設定した。５分の刺激とそれに続く５分の休止期間を１サイクルとして４サイクル行った。

【０１３７】

ウサギ対象の両側の内関点に電気鍼療法を適用した。２Ｈｚおよび１５Ｈｚの交流周波数の粗密（ｄｉｓｐｅｒｓｅ－ｄｅｎｓｅ）波を１～２ｍＡの強度レベルで６０分間適用した。四肢の僅かな攣縮を維持するように電流強度を調節した。

【０１３８】

対照のウサギ対象に遠隔虚血コンディショニングを行った。これは、ウサギの後肢での５分の血流閉塞とそれに続く５分の休止期間を１サイクルとして４サイクルで行った。

シャム対照は、他の群と同一の方法で鎮静／麻酔され、剃毛、電極の固定などを有するダーマトーム刺激を受けるものと同一のプロトコルを受けたが、電気刺激は送られなかった。

【０１３９】

これらの様々な処置の後、各対象から血液を採取し、前述の方法を使用して各血液サン

プルから透析液を調製した（Ｓｈｉｍｉｚｕ　ｅｔ　ａｌ．Ｃｌｉｎｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅ，１１７：１９１－２００，２００９）。心臓損傷に対するそれらの効果を試験するため、ドナーウサギの心臓に透析液を灌流した後、各ドナーに３０分の全（ｇｌｏｂａｌ）虚血とそれに続く１２０分の再灌流を行った。以前記載したように（Ｓｔｅｅｎｓｒｕｄ　ｅｔ　ａｌ．Ａｍ　Ｊ　Ｐｈｙｓｉｏｌｏｇｙ　２０１０参照）、虚血および再灌流誘発、心臓採取、および梗塞サイズ推定による心臓損傷の評価を行った。

【０１４０】

結果を図１～５に示す。図示するように、遠隔虚血コンディショニング（ｒＩＰＣ）、ダーマトーム刺激、大腿神経刺激（ＦＮ刺激）、および電気鍼療法（ＥＡ）を受けた対象からの透析液では、シャム対照と比較して梗塞サイズが低減した。この心機能測定、ならびにＬＶＥＤＰ、ＬＶＤＰ、ｄＰ／ｄｔ$_{max}$およびｄＰ／ｄｔ$_{min}$）を含む他の心機能測定で、ダーマトーム刺激は、心臓に対する虚血／再灌流損傷の低減において、遠隔虚血コンディショニングと少なくとも同程度有効であった。この非侵襲的ダーマトーム刺激は、また、幾つかのパラメータに関して、侵襲的大腿神経刺激と同程度有効であった。

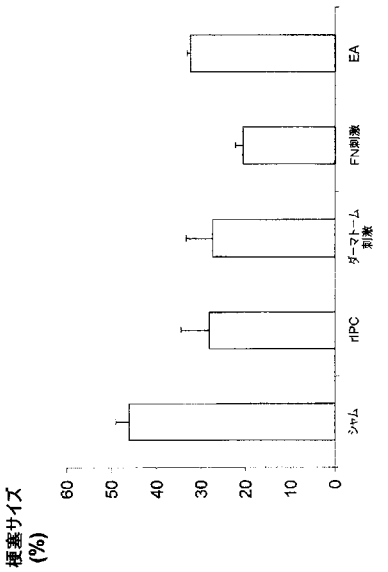
【０１４１】

前述の明細書は、当業者が本発明を実施することを可能にするのに十分であると考えられる。実施例は本発明の１つ以上の態様の例示に過ぎないため、本発明の範囲は記載した実施例により限定されるものではない。他の機能的に同等の実施形態も本発明の範囲に入るものと見なされる。前述の説明から当業者には、本明細書に図示し記載するものの他に本発明の様々な変更形態が明らかになるであろう。本発明の限定のそれぞれは、本発明の様々な実施形態を包含することができる。従って、いずれか１つの要素または要素の組み合わせを含む本発明の限定のそれぞれを本発明の各態様に含み得ることが予想される。本発明の適用は、前述した、または図面に示した構成要素の構成および配置の詳細に限定されるものではない。本発明は、他の実施形態、および様々な方法で実施または実行することが可能である。

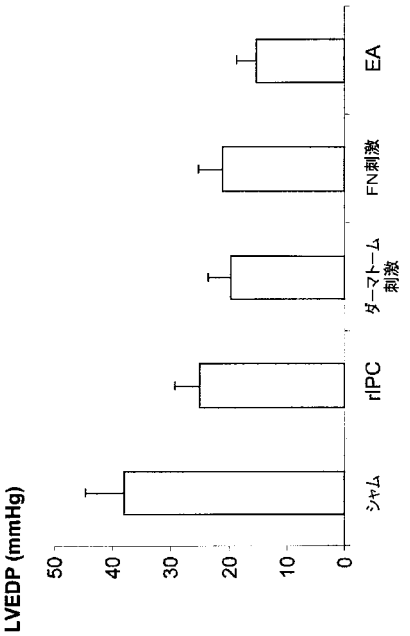
【０１４２】

また、本明細書で使用する語法および用語は、説明を目的とするものであって、本発明を限定するものと見なされるべきではない。本明細書における「含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」、「備える」、または「有する」、「含有する」、「含む（ｉｎｖｏｌｖｉｎｇ）」およびこれらの変形の使用は、その後に記載されるものおよびそれらの均等物ならびに追加のものを包含することを意味する。

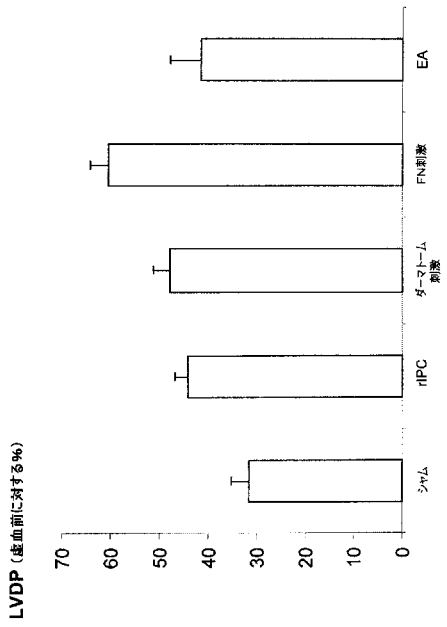
【図１】


梗塞サイズ
(%)
0
10
20
30
40
50
60
シャム
rIPC
ダーマトーム
刺激
FN刺激
EA

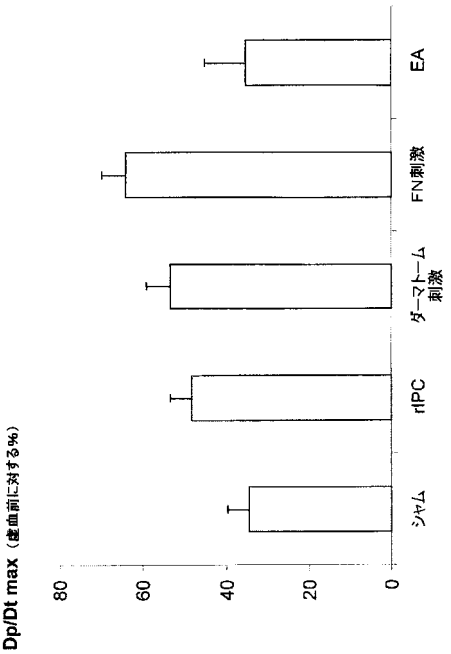
【図２】


LVEDP (mmHg)
0
10
20
30
40
50
シャム
rIPC
ダーマトーム
刺激
FN刺激
EA

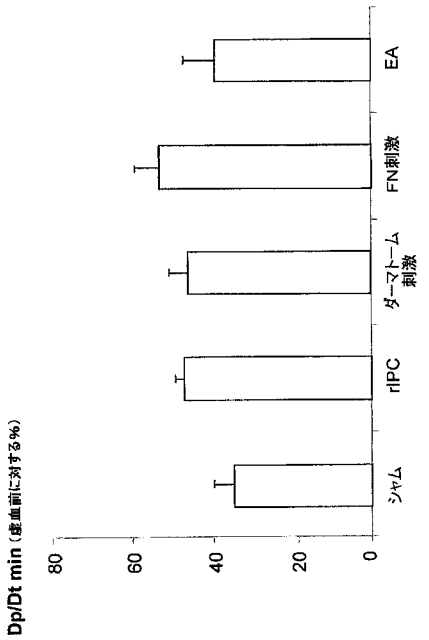
【図３】


LVDP（虚血前に対する%）
0
10
20
30
40
50
60
70
シャム
rIPC
ダーマトーム
刺激
FN刺激
EA

【図４】


Dp/Dt max（虚血前に対する%）
0
20
40
60
80
シャム
rIPC
ダーマトーム
刺激
FN刺激
EA

【図５】



フロントページの続き

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

(72)発明者 レディントン、アンドリュー
カナダ国 Ｍ４Ｖ ２Ｒ５ オンタリオ州 トロント ウォーレン ロード ４４

Ｆターム(参考) 4C053 CC01 JJ03 JJ13 JJ15 JJ23 JJ24