

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5201742号
(P5201742)

(45) 発行日 平成25年6月5日(2013.6.5)

(24) 登録日 平成25年2月22日(2013.2.22)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 N 1/368 (2006.01)

A 6 1 N 1/368

請求項の数 13 (全 14 頁)

(21) 出願番号	特願2009-540244 (P2009-540244)	(73) 特許権者	505003528
(86) (22) 出願日	平成19年12月3日 (2007.12.3)		カーディアック ペースメーカーズ, イ
(65) 公表番号	特表2010-511479 (P2010-511479A)		ンコーポレイテッド
(43) 公表日	平成22年4月15日 (2010.4.15)		アメリカ合衆国 5 5 1 1 2 - 5 7 9 8
(86) 国際出願番号	PCT/US2007/024730		ミネソタ, セントポール, ハムライン
(87) 国際公開番号	W02008/070020		アベニュー ノース 4 1 0 0
(87) 国際公開日	平成20年6月12日 (2008.6.12)	(74) 代理人	100082005
審査請求日	平成22年11月17日 (2010.11.17)		弁理士 熊倉 禎男
(31) 優先権主張番号	11/566,896	(74) 代理人	100088694
(32) 優先日	平成18年12月5日 (2006.12.5)		弁理士 弟子丸 健
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100103609
			弁理士 井野 砂里
		(74) 代理人	100095898
			弁理士 松下 満

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 心臓血管作用療法のための器械

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

心臓用器械であって、
電気回路を収納する植込み型ハウジングと、
冠動脈に近接して配置されるようになった血管作用刺激電極と、
前記血管作用刺激電極に接続可能であり、血管作用刺激パルスを出力するパルス発生器と、

心臓電氣的活動度をセンシングするセンシングチャンネルと、

心臓血流を測定するインピーダンスセンサと、

血管作用刺激パルスを送り出されない通常モード又は血管作用刺激パルスが前記冠動脈の血管拡張を生じさせるような仕方で送り出される血管拡張モードで動作するようプログラムされたコントローラと、を有し、

前記コントローラは、前記血管拡張モードにおいて、前記血管作用刺激パルスを送り出すようプログラムされ、前記血管作用刺激パルスの送り出しは、測定された心臓血流から決定される機械的心室拡張と同時に起こるように調時される、心臓用器械。

【請求項 2】

前記コントローラは、前記センシングされた心臓電氣的活動度から心拍数を測定し、前記心拍数が特定の患者に心筋虚血があることを指示する値に達している場合、前記通常モードから前記血管拡張モードに切り替わるようプログラムされている、請求項 1 記載の器械。

10

20

【請求項 3】

患者により操作されるスイッチを更に有し、

前記コントローラは、前記患者操作式スイッチの作動時に前記通常モードから前記血管拡張モードに切り替わるようプログラムされている、請求項 1 又は 2 記載の器械。

【請求項 4】

テレメトリトランシーバを更に有し、

前記コントローラは、前記通常モードから前記血管拡張モードへの切り替えのためのテレメトリ指令を受け取った際に、前記通常モードから前記血管拡張モードに切り替わるようプログラムされている、請求項 1 ~ 3 のうちいずれかーに記載の器械。

【請求項 5】

患者の心筋虚血の発生に相関させることができる変数をセンシングするセンサを更に有し、

前記コントローラは、前記センシングされた変数が心筋虚血の発生を指示している場合、前記通常モードから前記血管拡張モードに切り替わるようプログラムされている、請求項 1 ~ 3 のうちいずれかーに記載の器械。

【請求項 6】

心筋虚血の存在に相関させることができる前記センシングされた変数は、センシングされた心臓電氣的活動度、毎分換気量、及び活動レベルに由来する特徴を含む群から選択される、請求項 5 記載の器械。

【請求項 7】

前記コントローラは、指定された心臓拡張出口条件の発生時に前記血管拡張モードから前記通常モードに切り替わるようプログラムされ、前記出口条件は、心筋虚血の存在の非検出、経過時間、患者操作式スイッチの作動、及び前記モードを終了させるテレメトリ指令の受け取りを含む群から選択される、請求項 1 ~ 6 のうちいずれかーに記載の器械。

【請求項 8】

前記コントローラは、更に、前記冠動脈の血管収縮を生じさせる仕方で前記センシングされた心臓電氣的活動度から求められた心臓不応期中に血管作用刺激パルスを送り出される血管収縮モードで動作するようプログラムされている、請求項 1 ~ 6 のうちいずれかーに記載の器械。

【請求項 9】

前記コントローラは、規定されたスケジュールに従って前記通常モード又は前記血管拡張モードから前記血管収縮モードに間欠的に切り替わるようプログラムされている、請求項 8 記載の器械。

【請求項 10】

前記コントローラは、測定された心拍数又は労作レベルを反映した他の変数が指定されたしきい値よりも大きい場合、前記血管収縮モードから出るようプログラムされている、請求項 8 記載の器械。

【請求項 11】

前記コントローラは、前記センシングされた心臓電氣的活動度から求められた心臓不応期中、血管作用刺激パルスを送り出すようプログラムされている、請求項 1 ~ 10 のうちいずれかーに記載の器械。

【請求項 12】

ストラットに 1 つ又は 2 つ以上の血管作用刺激電極が設けられたステントを有するリードを更に有し、前記ストラットは、膨張して静脈壁に当たり、かくして前記電極を隣接の動脈壁に押し付ける、請求項 1 ~ 11 のうちいずれかーに記載の器械。

【請求項 13】

前記リードは、前記血管作用刺激電極を前記隣接の動脈壁に押し付けるように操縦可能な操向性先端部を有する、請求項 12 記載の器械。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

20

30

40

50

【 0 0 0 1 】

本発明は、心リズム管理器械、例えばペースメーカ及び他の植込み型器械に関する。

【 0 0 0 2 】

〔関連出願の説明〕

本願は、2006年12月5日に出願された米国特許出願第11/566,896号の優先権主張出願であり、この米国特許出願を参照により引用し、この記載内容を本明細書の一部とする。

【背景技術】

【 0 0 0 3 】

心筋虚血は、心筋層（即ち、心筋）の一領域への血液供給が非常に損なわれてこの領域に酸化代謝のための適度の酸素が供給されない病態を意味している。虚血は、灌流が減少しない低酸素症とは異なり、代謝副産物除去の減少が伴う。心臓は、血液によって送られた酸素による物質の酸化から殆どのエネルギーを発生させる好気性（有気性）器官である。心臓は、ほんの僅かな酸素不足を生じる場合があり、従って、血液供給の分断に対しては極めて敏感である。心筋虚血は、心筋酸素需要の増大、心筋酸素供給の減少又はこれら両方の結果として、酸素供給と酸素需要のアンバランスが存在する場合に生じる。心筋虚血により、多くの患者は、狭心症と呼ばれる胸部の疼痛又は不快感を経験する。狭心症は、より重篤な状況、例えば心臓発作又は心臓不整脈を招く場合のある不十分な心筋灌流の有用な警告としての役目を果たす。

【 0 0 0 4 】

冠動脈疾患（C A D）は、血液を心筋層に供給する冠動脈がアテローム硬化プラークの堆積により硬化状態になると共に狭窄状態になった場合に起こる。アテローム硬化プラークは、動脈の壁内の炎症反応部位であり、リポド及び結合組織包によって包囲された炎症細胞を含むコアで構成されている。心筋梗塞（M I）又は心臓発作は、冠動脈内のアテローム硬化プラークが破裂し、それによりプラークのトロンボン形成度が高いリポドコアを血液にさらすことにより動脈内に血液の凝固（血栓症）が生じた場合に起こる。冠動脈血流量に対する完全な又はほぼ完全な閉塞は、心臓組織の相当広い領域を損傷させ、通常、効果的なポンピング（心ポンプ機能）を阻止する異常な心リズムに起因する突然死を引き起こす場合がある。

【 0 0 0 5 】

C A Dに起因する冠動脈閉塞が存在すると、例えば身体労作又は情緒窮迫により引き起こされる心筋酸素要件の増大により、酸素供給及び酸素需要に一時的なアンバランスが生じる場合がある。かかる需要虚血が労作性狭心症又は慢性安定狭心症と呼ばれる状態を引き起こす場合がある。他の状況では、供給虚血と呼ばれる場合のある血流の突然の減少に起因してアンバランスが急性的に生じる場合がある。急性血流分断は、不安定狭心症と呼ばれる状態を引き起こす冠血管痙攣に次いで生じる場合がある。上述したように、急性血流分断は、M Iを生じさせる冠動脈血栓症にも起因して生じる場合がある。心筋虚血は、酸素需要の増大と供給減少の両方に起因して生じる場合が多い。

【発明の概要】

【 0 0 0 6 】

本発明によれば、心臓用器械であって、電気回路を収納する植込み型ハウジングと、冠動脈に近接して配置されるようになった血管作用刺激電極と、血管作用刺激電極に接続可能であり、血管作用刺激パルスを出力するパルス発生器と、心臓電氣的活動度をセンシング（検知）するセンシングチャネルと、血管作用刺激パルスが送り出されない通常モード又は血管作用刺激パルスが冠動脈の血管拡張を生じさせるような仕方で送り出される血管拡張モードで動作するようプログラムされたコントローラとを有することを特徴とする心臓用器械が提供される。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 0 7 】

【図1】例示のペースング器械の物理的構成を示す図である。

【図 2】例示の器械のコンポーネントを示す図である。

【図 3】例示の器械の電子回路のブロック図である。

【図 4】血管作用刺激電極の例示の配置場所を示す図である。

【図 5 A - 5 B】血管作用刺激リードの例示の実施形態を示す図である。

【図 6】血管作用モードに切り替わるための入口及び出口条件を採用した例示のアルゴリズムを示す図である。

【図 7】通常モード、血管収縮モード及び血管拡張モード相互間で切り替わる例示のアルゴリズムを示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0008】

10

心筋虚血は、通常、心筋灌流を増大させるか心筋酸素需要を減少させるかのいずれかを行うよう作用する薬剤で治療される。外科的血管再生（血行再建）手技も又、血液供給を増大させるために実施される場合がある。本明細書では、例えば植込み型心臓用器械により送り出されて 1 本又は 2 本以上の冠動脈の血管拡張及び（又は）血管収縮を生じさせることができる電気刺激を採用した心筋虚血を治療するための別のインターベンションが開示される。

【0009】

冠動脈の血管作用電気刺激

本明細書で用いられる「血管作用療法」は、血管収縮か血管拡張かのいずれかを生じさせる仕方で血管に及ぼされる電気刺激である。動脈に及ぼされた電気刺激パルスは、これらパルスが或る周波数で及ぼされたときに動脈の収縮を生じさせ、パルスが別の周波数で及ぼされた場合に動脈の拡張を生じさせようということが実験的に判明した。例えば、大動脈刺激を含む実験において判明したことからして、低い周波数（例えば、約 1 Hz）の刺激により拡張が生じ、高い周波数（例えば、約 16 Hz）の刺激により収縮が生じる。血管拡張又は血管収縮を生じさせる刺激パラメータは、特定の動脈及び特定の患者に応じて様々な場合がある。本明細書では、血管拡張及び（又は）血管収縮を生じさせるために 1 本又は 2 本以上の冠動脈を刺激するよう構成されるのが良い植込み型パルス発生器器械及びリードシステムが開示される。この器械は、狭心症の症状を緩和すると共に（或いは）心筋梗塞を予防するために血管拡張刺激を送り出すことができ、心筋虚血を指示する 1 つ又は 2 つ以上のセンシングされた変数に回答して且つ（或いは）テレメトリ（遠隔計測）法又は他の手段により受け取った指令に回答して血管拡張刺激を送り出すことができる。この器械は、規定されたスケジュールに従って且つ（或いは）心臓に意図的にストレスを及ぼしてこれを前準備するために 1 つ又は 2 つ以上のセンシングされた変数に回答して、血管収縮刺激を間欠的に送り出すことができる。この血管収縮は、運動に類似した治療効果を生じさせるために間欠的虚血を生じさせる。心筋虚血のかかる間欠的出来事により、心臓は、自然に発生する虚血の次の出来事に良好に耐えると共に（或いは）血管新生を引き起こして心臓の血液供給を向上させることができる。

【0010】

植込み型パルス発生器が血管作用療法を心臓に提供するようにするためには、刺激電極を冠動脈上で心外膜に直接位置決めする場合がある。別の方式では、刺激リードを標的動脈、例えば左回旋冠動脈又は左前下行枝冠動脈に近接して冠静脈洞又は心静脈内に配置する。刺激電極は又、同様な方法を用いて右冠動脈を標的にするために右心室内に配置される場合がある。次に、心筋血流を（例えば、冠動脈造影法又は心電図により）モニタしながら刺激パラメータを調節して特定の患者に血管収縮及び（又は）血管拡張を生じさせる上で最適なパラメータを確認するのが良い。かかる刺激パラメータとしては、パルス周波数、刺激極性（陽極又は陰極）、パルス振幅、パルス幅、刺激ベクトル及び刺激バースト持続時間が挙げられる。刺激は、収縮期又は拡張期中に選択的に起こるよう心臓周期により調時される場合がある。収縮期及び拡張期に関する情報は、局所電位図信号、インピーダンス測定値、心音、圧力信号又は ECG から得ることができる。

【0011】

50

上述したように、植込み型心臓用器械は、冠動脈に近接した部位に配置される１つ又は２つ以上の電極を備えるのが良い。この場合、この器械は、冠動脈の拡張を生じさせる仕方で刺激パルスを送り出す血管拡張モードで動作するようプログラムされているのが良い。一実施形態では、心臓がセンシングされた心臓電氣的活動度によって求められた不応（無反応）期にある間に刺激パルスを送り出すのが良い。別の実施形態では、心臓が不応期にある間に刺激を送り出すことに加えて又はこれに代えて、刺激パルスをこれが局所電位図信号、インピーダンス測定値、心音又は圧力信号から求められた収縮期又は拡張期中に選択的に生じるよう心臓周期により調時されるのが良い。血管拡張により、心筋血流が増大すると共に存在している場合のある虚血が減少する。この器械は、血管拡張モードが終了すると、器械が通常モードに戻る場合、血管拡張モードで間欠的に動作するようプログラムされているのが良い。通常モード及び（又は）血管拡張モードでは、器械は、追加の療法、例えば除脈又は心臓再同期ペーシング及び（又は）抗頻脈性不整脈療法、例えば抗頻脈ペーシング及び心臓除細動／細動除去を付随して施すことができる。この器械は、次の１つ又は２つ以上の入口条件、例えば、１）狭心症が起きたときに患者が操作することができる患者操作式スイッチの作動、２）モードを開始させるためのテレメトリ指令の受け取り及び（又は）３）心筋虚血の存在と相関関係のある被センシング変数に従って器械により心筋虚血の存在がセンシングされたことに従って、通常モードから血管拡張モードに切り替わることができる。心筋虚血を反映する被センシング変数の例としては、センシングされた心臓電氣的活動度、非電氣的手段（例えば、心音又は圧力信号）及び（又は）需要虚血のある患者では、労作レベルに関連した変数、例えば心拍数、毎分換気量及び活動レベルに由来する特徴が挙げられる。血管拡張モードは又、出口条件と称される１つ又は２つ以上の指定されたイベント又は条件の検出時に終了するようになっている場合がある。かかる出口条件としては、例えば、心筋虚血の存在の非検出、経過時間、患者操作式スイッチの作動及び（又は）モードを終了させるテレメトリ指令の受け取りが挙げられる。

【 ０ ０ １ ２ 】

上述したように、心筋虚血の治療における血管作用療法の別の使用は、低レベルの心筋虚血を間欠的に生じさせることによって心臓に意図的にストレスを加え、それにより血管新生を促進すると共に場合によっては心臓を前準備して次の虚血出来事の影響に良好に耐えるようにすることである。したがって、この器械は、通常モード又は血管拡張モードから、血管収縮を生じさせる仕方で刺激を１つ又は２つ以上の冠動脈部位に送り出す血管収縮モードに間欠的に切り替わるよう構成されているのが良い。上述の血管拡張刺激の場合と同様、心臓不応期中に血管収縮刺激を送り出すのが良く且つ（或いは）心臓周期によりこれを調時して血管収縮刺激が収縮期又は拡張期中で選択的に起こるようにするのが良い。血管収縮モードへの間欠的切り替えは、１つ又は２つ以上の入口条件又は１つ又は２つ以上の出口条件に従って制御されるのが良く、この場合、かかる入口及び出口条件は、経過時間、心拍数、加速度計により測定された活動レベル及び毎分換気量が挙げられる。血管収縮モードは、低レベル心筋虚血を生じさせるよう設計されているので、患者が休息状態にあり、代謝需要の増大又は血液供給の減少という理由で虚血出来事を経験していない場合にのみ血管収縮モードを採用することが望ましい。例えば、血管収縮モードに入る入口条件は、測定心拍数及び（又は）労作レベルが或る指定されたしきい値よりも低いことであるのが良く、血管収縮モードを終了させる出口条件は、測定心拍数及び（又は）労作レベルが或る指定されたしきい値よりも高いことであるのが良い。追加の入口及び出口条件は、血管収縮モードに一日の或る特定の時点でのみ入り且つ（或いは）かかる血管収縮モードの持続時間が制限されるよう規定されたスケジュールに基づく経過時間であるのが良い。

【 ０ ０ １ ３ 】

例示の植込み型器械

図１は、血管作用療法及びに場合によっては他形式の療法を心臓に施す植込み型パルス発生器１００を示している。植込み型心臓用器械、例えばペースメーカは、代表的には、

10

20

30

40

50

リードがこの器械を心腔内に配置されていて、センシング及び（又は）刺激のために用いられる電極に接続するよう心臓内に静脈内的に通された状態で患者の胸部内に皮下的に又は筋下的に配置される。電極は、種々の手段によって心外膜上に位置決めされても良い。図1は、2本のリード200、300を備えた例示の器械を示しており、各リードは、電極201、202及び電極301～304をそれぞれ備えた多極（即ち、多電極型）リードである。電極201、202は、心臓電気的活動度をセンシングすると共に場合によってはペースング療法を提供するために右心室内に配置される。電極301～304は、左回旋冠動脈を刺激するために冠静脈洞内に配置される。器械は、追加の動脈部位を刺激すると共に（或いは）ペースング療法を1つ又は2つ以上の心筋部位に提供するために追加のリード及び（又は）電極及び（又は）ペースングベクトルを備えている場合がある。器械は、1つ又は2つ以上のセンシングチャネルにより固有の心臓電気的活動度をセンシングし、血管作用刺激（又はペースングパルス）を、1つ又は2つ以上の刺激チャネルを介して送り出し、各かかるチャネルは、電極のうちの1つ又は2つ以上、ペースング形態（即ち、単極又は双極）及びペースングベクトルを有する。プログラム可能な電子コントローラが、経過時間及び（又は）センシングされた心臓電気的活動度（即ち、ペースングパルスの結果としてではない固有の心拍動）に応答して、血管作用刺激パルス及び（又は）ペースングパルスの送り出しを制御する。上述したように、血管作用刺激パルスを心臓が不応期にある間に送り出すことが望ましい場合がある。心臓の不応期は、心室センス（sense）又は心室ペース（pace）に続く指定された時間として定めることができる。関心のある心臓血管に応じて、刺激は、不応期以外の血管中の流れパターンに基づく場合がある。かかる流れパターンは、心臓電気的活動度から推定でき又は血流を測定するためのインピーダンスセンサにより測定できる。血管作用刺激は又、心臓血流を表わすインピーダンス測定値から求められる機械的心臓周期の特定の部分に対して調時関係をなして送り出すことができる。冠血管血流は、例えば拡張期に最も多く、この期間中、冠血管を拡張し又は収縮させることが望ましい場合がある。

【0014】

図2は、植込み型器械100のコンポーネントを詳細に示すと共に例示のモニタ/プログラミングシステムを示している。植込み型器械100は、患者の胸部内に皮下又は筋下的に配置される気密封止ハウジング130を有している。ハウジング130は、導電性金属、例えばチタンで作られるのが良く、このハウジングは、電気刺激を送り出し又は単極構成でセンシングする電極としての役目を果たすことができる。絶縁材料で作られるのが良いヘッダ140が、リード200、300を受け入れるためにハウジング130に取り付けられており、これらリードは、この場合、パルス発生回路及び（又は）センシング回路に電氣的に接続されるのが良い。ハウジング130内には、本明細書において説明する装置に機能性を与える電子回路132が収容されており、かかる電子回路132は、電源、センシング回路、パルス発生回路、器械の動作を制御するプログラム可能電子コントローラ及び外部プログラマ又は遠隔モニタ装置190と通信できるテレメトリトランシーバを有するのが良い。外部プログラマは、器械100と無線通信し、かかる外部プログラマにより、臨床医は、データを受け取り、コントローラのプログラミングを変えることができる。遠隔モニタ装置も又、テレメトリ法を介して器械100と通信し、患者管理サーバ196と通信するネットワーク195（例えば、インターネット接続）に更にインタフェース可能であり、かかる患者管理サーバにより、臨床従事者は、遠隔の場所において、遠隔モニタ装置から情報を受け取ったり指令を出したりすることができる。コントローラは、特定の条件が検出されると（例えば、測定パラメータが指定された限界値を超え又はこれを下回ると）、器械が警告メッセージを遠隔モニタ装置に送ると共に患者管理サーバに送って臨床従事者に警報を出すようプログラムされているのが良い。

【0015】

回路132のブロック図が、図3に示されている。バッテリー22が、回路に電力を供給する。コントローラ10は、プログラムされた命令及び（又は）回路形態に従って、器械の全体的動作を制御する。コントローラは、マイクロプロセッサを利用したコントローラ

10

20

30

40

50

として具体化されるのが良く、かかるコントローラは、マイクロプロセッサ及びデータとプログラムを記憶するメモリを有し、専用ハードウェアコンポーネント、例えばASIC（例えば、有限状態機械）を備えた状態で具体化され、又はこれらの組み合わせとして具体化される。コントローラは、経過時間及びスケジュールイベントを測定するために用いられるタイマを具体化するタイミング回路、例えば外部クロックを更に有する。本明細書で用いる「コントローラのプログラミング」という表現は、マイクロプロセッサによって実行されるコード又は特定の機能を実行するハードウェアコンポーネントの特定の構成を意味している。センシング回路30及びパルス発生回路20が、コントローラにインタフェースされており、かかる回路30, 20により、コントローラは、センシング信号を解釈し、刺激パルスの送り出しを制御する。センシング回路30は、センシング電極から心房及び（又は）心室電位図信号を受け取り、このセンシング回路は、センシング増幅器、センシング増幅器からのセンシング信号入力をデジタル化するアナログ-デジタル変換器及びセンシング増幅器の利得及びしきい値を調節するために書き込み可能なレジスタを有している。パルス発生回路20は、血管作用刺激又はペーシングのために配置された電極に刺激パルスを送り出し、このパルス発生回路は、容量型ディスチャージパルス発生器、パルス発生器を制御するレジスタ及び刺激パラメータ、例えばパルスエネルギー（例えば、パルス振幅及び幅）及び周波数を調節するレジスタを有する。刺激パラメータを調節するには、標的動脈の血管収縮及び（又は）血管拡張を生じさせるのに適したパラメータを求めるための電気生理学的且つ（或いは）血管造影的試験に従ってテレメトリインタフェースを介して器械をプログラミングするのが良い。パルス発生回路は、抗頻脈性不整脈の検出時に、ショック電極を介して細動除去/心臓除細動ショックを送り出すショックパルス発生器を更に有するのが良い。テレメトリトランシーバ80が、コントローラにインタフェースされており、かかるテレメトリトランシーバにより、コントローラは、外部プログラマ及び（又は）遠隔モニタユニットと通信することができる。磁気作動式又は接触作動式スイッチ24も又患者が或る特定の状態又はイベントを信号により植込み型器械に送ることができるようコントローラにインタフェースされた状態で示されている。また、ペーシング又は血管作用刺激、例えば活動レベル（例えば、加速度計）、心拍数、毎分換気量、心臓血流を指示すると共に（或いは）心臓周期のタイミングを指示する胸部インピーダンス、心臓出力、血圧、血液中酸素、血液pH、血液酵素（例えば、CK-MB、トロポニン等）及び心筋収縮性（例えば、動脈圧力センサにより測定された最大 dP/dt によって指示される）を制御するために使用できる生理学的変数をセンシングする1つ又は2つ以上のセンサ25がインタフェースされている。

【0016】

刺激チャンネルは、電極に接続されたパルス発生器で構成され、センシングチャンネルは、電極に接続されたセンス増幅器で構成されている。電極 $40_1 \sim 40_N$ が図示されており、この場合、Nは、或る整数である。電極は、互いに同一又は異なるリード上に位置するのが良く、かかる電極は、MOSスイッチマトリックス70に電氣的に接続されている。スイッチマトリックス70は、コントローラにより制御され、このスイッチマトリックスは、センシング又は刺激チャンネルをそれぞれ構成するために、センス増幅器の入力又はパルス発生器の出力に選択された電極を切り替えるために用いられる。器械は、センシング又は刺激チャンネル及びベクトルを形成するよう恣意的に組み合わせ可能な任意の数のパルス発生器、増幅器及び電極を備えるのが良い。刺激チャンネルは、血管作用刺激チャンネル又はペーシングチャンネルとして構成されるのが良い。図3に示す器械は、電極の配置場所に応じて、心房又は心室センシング/ペーシングチャンネルか血管作用刺激チャンネルかのいずれかであるのが良い多数のセンシング及び（又は）刺激チャンネルを備えた状態で構成されるのが良い。また、刺激チャンネルは、送り出される刺激パルスのタイミング及び種類に応じて、血管作用刺激チャンネル又はペーシングチャンネルのいずれかとして働くことが可能である。刺激及びセンシングチャンネルの構成は、テレメトリインタフェースを介して通信する外部プログラマにより且つ種々の動作モードへの切り替え又はこれら種々の動作モードからの切り替え時に器械によって自動的に実施可能である。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 7 】

また、スイッチマトリックス 70 により、利用可能な植込み電極のうちの選択されたものを単極構成か双極構成かのいずれかでセンシング及び（又は）刺激チャンネル内に組み込むことができる。双極センシング又は刺激構成は、電位のセンシング又は 2 つの密に間隔を置いた電極相互間の刺激パルスの出力を意味し、この場合、2 つの電極は、通常、同一のリード上に位置する（例えば、双極リードのリング及び先端電極又は多極リードの 2 つの選択された電極）。単極センシング又は刺激構成は、センシングされた電位又は電極により出力された刺激パルスを導電性器械ハウジング又は別の遠くに位置する電極に対して参照する場合である。

【 0 0 1 8 】

心筋虚血の検出

心筋層の一領域への血液供給が損なわれた場合、酸素及び他の栄養素の供給は、心筋細胞の代謝プロセスがこれらの通常の分極状態を維持するには不十分になる場合がある。したがって、心臓の虚血領域は、心臓周期の少なくとも一部分の間、異常に脱分極状態になり、それにより、電流が心臓の虚血領域と普通に分極された領域相互間で流れ、これは損傷電流と呼ばれる。損傷電流は、永続的に脱分極状態になっている梗塞部により又は心臓周期の全体又は一部分中に異常に脱分極状態のままである虚血領域によって生じる場合がある。虚血及び梗塞は、脱分極の大きさ及び脱分極が心筋層中を移動する速度に影響を及ぼす場合がある。これら影響の全ての結果として、表面心電図か心臓内電位図かのいずれかによって反映される心臓興奮によって生じる電位に異常な変化が生じる。したがって、器械は、心臓電氣的活動度に関連づけられた 1 つ又は 2 つ以上の被センシング変数から心筋虚血の存在を検出するよう構成されているのが良い。

【 0 0 1 9 】

器械は、固有の心拍動又はペースングされた心拍動中に集められた電位図の形態学的分析から心臓虚血を検出するよう構成されているのが良く、後者の心拍動は、誘発反応と呼ばれる場合がある。上述したように、損傷電流の結果として、心臓内電位図により測定された電位の異常な変化が生じる。心室の異常な脱分極は、心臓周期全体にわたって続く場合、心室心筋層の残部が脱分極した場合にのみゼロ電位が測定され、これは、電位図の Q R S 群の終端から T 波との間の時間に相当しており、S T（エスティー）波と呼ばれている。電位図の T 波によりはっきりと示される心室の脱分極後、測定電位は、損傷電流の影響を受け、虚血又は梗塞領域の存在場所に応じて、S T 波に対してプラスに又はマイナスにシフトされるようになる。しかしながら、伝統的には、異常な損傷電流が電位図又は心電図により検出されたときにシフトされると見なされるのが、S T 波である。心臓周期全体にわたっては続かない虚血領域により生じる損傷電流は、S T 波の一部をシフトするに過ぎない場合があり、その結果、S T 波の異常な勾配が生じる。また、虚血が心室領域に長時間の脱分極を生じさせる場合にも損傷電流が生じる場合があり、その結果、再分極波の方向が変化したときに異常な T 波が生じる。器械が虚血を表わす電位図中の変化をセンシングするため、記録された電位図を分析し、これを基準電位図と比較し、基準電位図は、記録電位図全体が電位図を表わす特定の基準値かのいずれかであるのが良い。或る特定の患者が電位図において常時損傷電流を示す場合があるので（例えば、C A D に起因して又は電極植込みの結果として）、コントローラは、基準電位図と比較して、記録された電位図中の損傷電流の増大を探すことによって虚血をセンシングするようプログラムされているのが良く、基準電位図は、損傷電流を示している場合があり又はこれを示していない場合がある。記録された電位図中の損傷電流の増大を探す一手法は、S T 波振幅及び（又は）勾配を基準電位図の振幅及び勾配と比較することである。例えば S T 波の開始及び終了を識別するために第 1 及び第 2 導関数を用いる分析のために種々のディジタル信号処理技術を用いることができる。損傷電流を探す別の手法では、例えば、記録電位図と基準電位図を相互相関させてこれらの類似度を見極める。この場合、電位図は、信号を基準電位図に相互相関する整合フィルタ中に電位図信号を通すことにより電位図を暗黙的に記録する場合がある。また、S T 波を積分しても良く、その結果、積分値を基準値と比較して損

10

20

30

40

50

傷電流の増大が存在しているかどうかを判定する。

【 0 0 2 0 】

上述したように、他の被センシング変数も又、特に労作性狭心症のある患者では心筋虚血の存在を表わしている場合がある。したがって、器械は、心臓電氣的活動度に基づく上述の技術に加えて又はこれに代えて、被センシング変数、例えば心拍数、活動レベル、局所心臓運動、局所組織インピーダンス及び毎分換気量から或る程度の蓋然性を持って心筋虚血の存在をセンシングするようプログラムされているのが良い。検出方式に特異性を追加するため、例えば、器械は、損傷電流がセンシングされ、患者の心拍数及び（又は）労作レベル（活動レベル又は毎分換気量によって測定される）が指定されたしきい値よりも高い場合にのみ心筋虚血を検出するようプログラムされるのが良い。

10

【 0 0 2 1 】

例示の具体化例

血管作用療法を実施するため、心臓用器械を刺激電極が1本又は2本以上の冠動脈の近くに配置された状態で患者の体内に植え込む。冠動脈430の枝に近接して位置するよう冠静脈洞又は心静脈420内に挿入されたリード410に組み込まれている双極刺激電極400の一例を示している。リード410は、刺激電極を刺激されるべき冠動脈に隣接した静脈内に位置決めしやすくするための機械的手段を有するのが良い。図5Aは、リードがステント520を有し、電極500がストラット510に設けられ、ストラットが膨張して静脈壁に当たり、かくして電極を隣接の動脈壁に押し付けるようになった一実施形態を示しており、図5Bは、リード410が電極400を隣接の動脈壁に押し付けるような仕方で操縦可能な操向性先端部460を有している別の実施形態を示している。刺激リードも又、微小血管機能不全を有することが判定された領域の心筋層中に配置されるのが良い。狭心症の症状のある患者の中には、かかる患者の主要な動脈中に閉塞性病変部をもっていない患者が存在する。しかしながら、問題は、これら患者の微小血管内循環についてこれらの患者に生じる。これら患者の心筋毛細血管床を標的にすることによりこれら患者に血管モジュレーション療法を適用することができる。

20

【 0 0 2 2 】

血管作用刺激電極の植込み及び適切な配置後、次に、血管収縮及び（又は）血管拡張刺激を送り出すのに適当な刺激パラメータにより器械をプログラムするのが良い。かかる刺激パラメータとしては、パルス周波数、刺激極性（陽極又は陰極）、パルス振幅、パルス幅、刺激ベクトル及び刺激バースト持続時間が挙げられる。適当なパラメータを選択するため、例えば冠動脈造影法、超音波流量センシング法、灌流スキャン法、磁気共鳴造影法又は心電図記録法によって患者の冠血管血流をモニタしながら種々の刺激パラメータを試みるのが良い。次に、血管拡張及び（又は）血管収縮モードに適した刺激パラメータを器械にプログラムするのが良い。器械は、更に、適宜送り出された血管作用療法の量を増大させ又は減少させるために器械によりセンシングされ、心筋虚血に関連づけられた1つ又は2つ以上の変数に従って、血管拡張及び（又は）血管収縮モードに合わせて刺激パラメータを自動的に調節するようプログラムされているのが良い。この目的のためにルックアップテーブルを構成するのが良く、このルックアップテーブルは、刺激パラメータが変化しているときに被センシング変数及び冠血管血流をモニタすることによりセンシングされた変数の種々の値を刺激パラメータの種々の値にマップする。この場合、器械は、被センシング変数に従って血管拡張又は血管収縮モードのいずれかで閉ループ方式で刺激パラメータを自動的に調節するよう構成されているのが良い。

30

40

【 0 0 2 3 】

血管作用療法を施す例示の植込み型心臓用器械は、冠動脈に近接して心内膜的又は心筋的に配置可能な刺激電極を有する1本又は2本以上のリードを備えている。この場合、そのように配置される刺激電極は、1本又は2本以上の血管作用刺激チャンネル内に構成される。刺激を局所化するため、刺激チャンネルは、好ましくは、双極刺激を標的動脈部位に送り出すよう構成される。血管作用刺激チャンネルに関する例示の電極配置では、1対の双極刺激電極を、冠静脈洞又は左冠動脈の枝を刺激するよう冠静脈洞と連通した心静脈内に配

50

置する。次に、器械は、血管作用刺激チャネルを通して刺激パルスを送り出すのが良く、この場合、刺激パラメータは、血管拡張か血管収縮かのいずれかを生じさせるよう選択される。心筋捕捉を阻止するため、血管作用刺激パルスを心臓が不応期にある期間中、検出された心臓電氣的活動度と同期して送り出すのが良い。この目的のため、血管作用刺激に用いられた同一の電極又は互いに異なる電極を単極又は双極心室センシングチャネル中に組み込むのが良い。次に、血管作用刺激パルスを心室センス（即ち、R波）の検出に続く指定された期間中、パルスのバーストとして送り出すのが良い。器械が心室ペーシング療法をも送り出す場合、血管作用刺激パルスのバーストを同様に、心室ペーシングパルス後の指定された期間中に送り出すのが良い。

【0024】

器械は、血管拡張又は血管収縮刺激パルスを連続的に送り出すよう構成できるが、大抵の場合、かかる刺激を間欠的に送り出すよう器械を構成することが好ましい。したがって、器械は、血管作用療法が施されない通常モードか、血管作用刺激パルスが送り出される血管拡張及び（又は）血管収縮モードかのいずれかで動作するよう構成されているのが良い。器械は又、通常モード及び（又は）血管作用モードで動作するとき、他の種類の療法、例えば除脈ペーシング又は心臓再同期化ペーシングを送り出しても良い。血管拡張又は血管収縮モードにあるとき、全ての心臓周期に関し又は心臓周期の或る指定された部分（例えば、3つ目毎の心臓周期）について心室センス又は心室ペース後の不応期中に送り出しても良い。血管収縮及び（又は）血管拡張モードをデューティサイクルするため、器械は、モードへの入出を制御する際に1つ又は2つ以上の入口及び（又は）出口条件を用いるよう構成されるのが良い。入口又は出口条件は、例えば、経過時間（例えば、1日のうちの指定された時間又は特定のイベントからの経過時間）、患者によるスイッチ（例えば、器械コントローラにインタフェースされた磁気作動式又は接触作動式スイッチ）の作動、テレメトリ法により受け取った指令又は指定された範囲内又は範囲外の被測定変数であって良い。かかる被測定変数の例としては、心筋虚血を示す電位図、心拍数、活動レベル、毎分換気量、心臓出力、血圧、血液中酸素、血液pH及び心筋収縮性（例えば、動脈圧力センサにより測定された最大 dP/dt によって指示される）に由来する特徴が挙げられる。複数の入口及び（又は）出口条件も又、互いに論理和演算し又は論理積演算して複合出口又は入口条件を形成するのが良い。図6は、器械コントローラが通常モードから血管収縮及び血管拡張モードのうちの一方に切り替わるよう実行する例示のアルゴリズムを示している。ステップ601では、器械は、特定の血管作用モードへの切り替えに関する入口条件を満たしているかどうかを判定する。もしそうであれば、器械は、ステップ602において、その血管作用モードに関する出口条件を満たしているかどうかを確認する。もしそうであれば、器械は、ステップ601に戻る。もしそうでなければ、ステップ603において、血管作用モードへのモード切り替えを実行し、そしてステップ604に進んで出口条件についてモニタする。出口条件を満たしている場合、器械は、ステップ605において、通常モードに戻り、そしてステップ601に戻って入口条件についてモニタする。

【0025】

例示の実施形態において、器械は、心筋虚血の発生に相関させることができる変数をセンシングする1つ又は2つ以上のセンサを備え、センシングされた変数に従って心筋虚血の存在又は不存在をセンシングするようプログラムされる。センサは、電位図を記録し、心拍数を測定する心臓センシングチャネル、活動レベル又は局所心臓運動を測定する加速度計、虚血中に生じる組織インピーダンスの局所変化に敏感なインピーダンスセンサ及び（又は）毎分換気量センサであるのが良い。この場合、器械は、血管作用療法が施されていないときに通常モードで動作し、センシングされた条件及び（又は）患者開始指令に回答して血管拡張モード及び（又は）血管収縮モードに切り替わるよう構成される。例えば、器械は、規定されたスケジュールに従うが、被センシング変数により心筋虚血が存在していないことが分かった場合にのみ、血管収縮モードに間欠的に切り替えることができる。例えば、器械は、患者の動作レベル（例えば、心拍数、活動レベル及び（又は）毎分換

10

20

30

40

50

気量が反映している)をセンシングすることができ、センシングされた変数が指定範囲内に存在する場合にのみ血管収縮モードに間欠的に切り替わるよう構成されているのが良い。この場合、コントローラは、被センシング変数により、心筋虚血が存在していることが分かった場合にはいつでも血管拡張モードに切り替わり、センシングされた変数により心筋虚血が存在していないことが分かった場合にはいつでも血管収縮モードか通常モードかのいずれかで間欠的に動作するようプログラムされている。器械は又、被センシング変数により心筋虚血が存在していることが分かった場合に通常モードから血管拡張モードに切り替わるよう構成されていても良い。図7は、通常モードと血管収縮及び血管拡張モードとの間で切り替わるようコントローラによって実行される例示のアルゴリズムを示している。ステップ701では、器械は、通常モードで動作し、かかる通常モードでは、或る種のペーシング療法(例えば、除脈又は再同期化ペーシング)を送り出すこと又はペーシングを全く送り出さないことを必然的に伴う場合がある。ステップ702において、器械は、虚血が存在しているかどうかをチェックする。心筋虚血が検出された場合、器械は、虚血が存在する限り、ステップ703において血管拡張モードで動作する。心筋虚血が存在していない場合、ステップ704において、器械は、血管収縮モードに切り替わる時期であるかどうかを確認する。もしそうであれば、器械は、ステップ705において、測定された労作レベルが、患者が休息状態にあることを指示する指定された値を下回っているかどうかを判定する。患者が休息状態にある場合、器械は、ステップ706において血管収縮モードで動作し、ステップ707において決定される指定された持続時間が経過するまでそのモードのままである。別の実施形態では、患者は、器械を血管収縮モードに、心筋虚血の症状を呈したときに血管拡張モードに、及び(又は)通常モードに切り替える手段を備える。かかる手段は、例えば、器械コントローラにインタフェースされた患者操作式スイッチ、例えば磁気作動式又は接触作動式スイッチであるのが良い。患者は、選択されたモードに切り替わる指令を出すために、テレメトリ法により、例えば遠隔モニタから器械に通信する手段を更に備えるのが良い。

【0026】

別の実施形態では、虚血状態になりやすい心筋領域(脆弱領域)を解剖学的に突き止める。虚血野を多くの手段で突き止めることができ、かかる手段としては、超音波画像化、PETスキャン法、タリウムスキャン法及びMRI灌流スキャン法が挙げられる。次に、刺激リード(例えば、ねじ込みリード)を巧妙に配置して突き止められた脆弱領域に刺激を送る心筋毛細血管床を刺激する。この場合、器械は、心筋虚血がセンシングされたとき、血管拡張刺激を毛細血管床に送り出すようプログラムされているのが良い。本明細書において説明したような血管作用療法は又、治療効果を得るために領域壁ストレスを変えるペーシング療法と組み合わせることができる。例えば、ペーシングされた部位の近くの心筋層の領域を収縮期中に予備興奮させ、ペーシングされた部位から見て遠くに位置する心筋層の領域が壁ストレス及び代謝需要の増大を示している間、壁ストレス及び代謝需要の減少を呈するようにする。かかる予備興奮ペーシングは、状態調節目的で特定の心筋領域に意図的にストレスを及ぼすよう用いられるのが良く、血管収縮刺激と組み合わせ可能である。予備興奮ペーシングは又、例えば心筋虚血がセンシングされたときに易損性心筋領域から機械的に負荷を除くよう使用可能であり、血管拡張刺激と組み合わせ可能である。

【0027】

本発明を上述の特定の実施形態と関連して説明した。理解されるべきこととして、これら実施形態は、有利であると考えられる任意の仕方互いに組み合わせ可能である。また、多くの置換例、変形例及び改造例が、当業者には明らかであろう。かかる他の置換例、変形例及び改造例は、特許請求の範囲に記載された本発明の範囲内に属するものである。

【図 1】

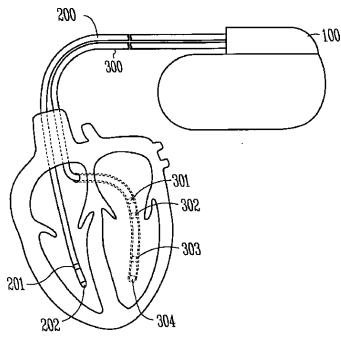


Fig. 1

【図 2】

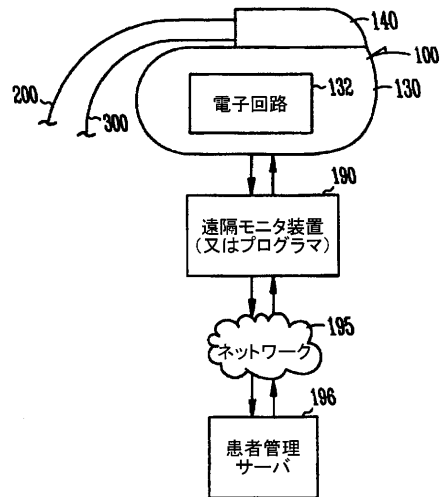


Fig. 2

【図 3】

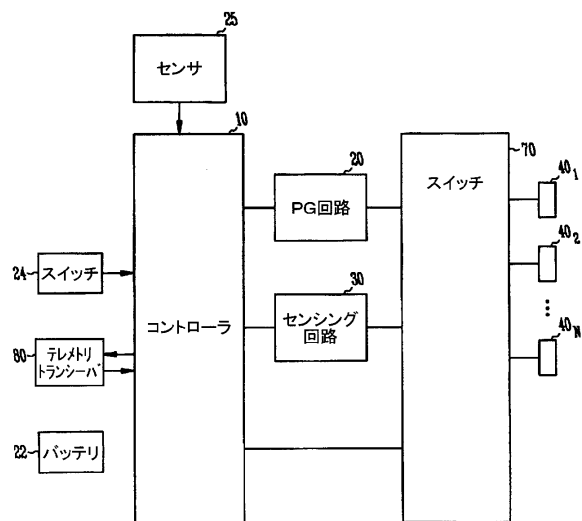


Fig. 3

【図 4】

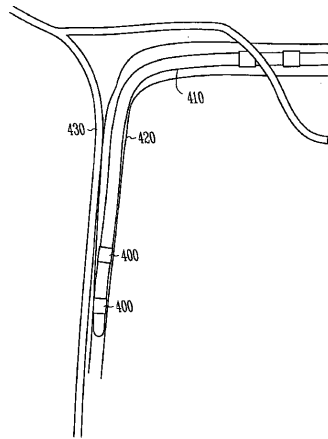


Fig. 4

【図 5 A】

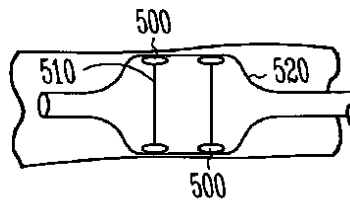


Fig. 5A

【図5B】

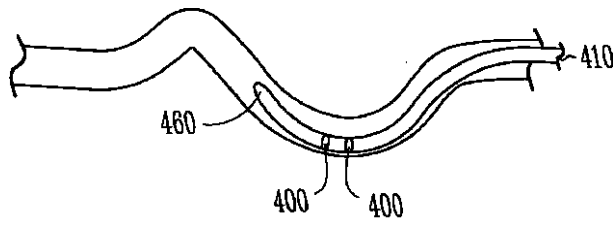


Fig. 5B

【図6】

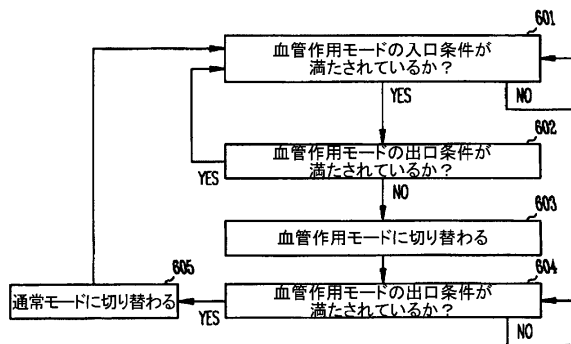


Fig. 6

【図7】

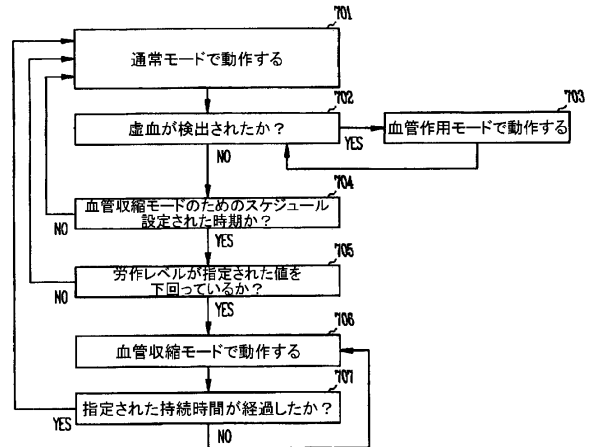


Fig. 7

フロントページの続き

(74)代理人 100098475

弁理士 倉澤 伊知郎

(72)発明者 シュロス アラン シー

アメリカ合衆国 ミネソタ州 5 5 1 1 6 セント ポール コレット プレイス 1 1 2 1

(72)発明者 アルコット - クリシュナムルティ シャンタ

アメリカ合衆国 ミネソタ州 5 5 1 2 7 ヴァドネス ハイツ ヘムロック プレイス 1 3 4

(72)発明者 ウォーカー ジョセフ

アメリカ合衆国 ミネソタ州 5 5 1 2 6 ショアヴィュー タングルウッド ドライヴ 6 6 0

審査官 武山 敦史

(56)参考文献 国際公開第 2 0 0 7 / 0 1 3 0 6 5 (W O , A 2)

国際公開第 2 0 0 6 / 1 2 4 7 2 9 (W O , A 2)

米国特許出願公開第 2 0 0 5 / 0 1 4 3 7 8 5 (U S , A 1)

米国特許出願公開第 2 0 0 3 / 0 0 8 3 6 9 8 (U S , A 1)

米国特許第 0 6 3 9 7 1 0 9 (U S , B 1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61N 1/36-1/378