

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6735742号  
(P6735742)

(45) 発行日 令和2年8月5日 (2020. 8. 5)

(24) 登録日 令和2年7月16日 (2020. 7. 16)

(51) Int. Cl.	F I
<b>A 6 1 N</b> 1/375 (2006. 01)	A 6 1 N 1/375
<b>A 6 1 N</b> 1/05 (2006. 01)	A 6 1 N 1/05

請求項の数 16 (全 56 頁)

(21) 出願番号	特願2017-522151 (P2017-522151)	(73) 特許権者	514263148
(86) (22) 出願日	平成27年10月22日 (2015. 10. 22)		オキュリーブ, インコーポレイテッド
(65) 公表番号	特表2017-531529 (P2017-531529A)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 940
(43) 公表日	平成29年10月26日 (2017. 10. 26)		80, サウス サンフランシスコ, オ
(86) 国際出願番号	PCT/US2015/057023		イスター ポイント ブールバード 39
(87) 国際公開番号	W02016/065215		5, スイート 501
(87) 国際公開日	平成28年4月28日 (2016. 4. 28)	(74) 代理人	100094569
審査請求日	平成30年10月22日 (2018. 10. 22)		弁理士 田中 伸一郎
(31) 優先権主張番号	62/067, 416	(74) 代理人	100088694
(32) 優先日	平成26年10月22日 (2014. 10. 22)		弁理士 弟子丸 健
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(74) 代理人	100103610
			弁理士 ▲吉▼田 和彦
		(74) 代理人	100084663
			弁理士 箱田 篤

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ドライアイの治療のための刺激装置及び方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

電気刺激を患者の鼻粘膜に送達するための装置であって、

鼻挿入ブロングを具備する刺激器プローブであって、前記鼻挿入ブロングの遠位部は第1及び第2の電極を備え、前記第1の電極は電流を送達するように構成される、前記刺激器プローブと、

前記鼻挿入ブロングの基部で前記刺激器プローブ上に配置された復帰接点と、

前記第1の電極と第2の電極との間及び前記第1の電極と前記復帰接点との間に送達される電流の量を前記患者が調整できるように構成されるユーザインタフェースと、を備える前記装置。

【請求項 2】

前記第1及び第2の電極はヒドロゲルを含む、請求項1に記載の装置。

【請求項 3】

前記復帰接点はヒドロゲルを含む、請求項2に記載の装置。

【請求項 4】

前記復帰接点は、環状形状を有し、鼻孔で組織に接触するように構成される、請求項1に記載の装置。

【請求項 5】

ドライアイの患者を治療するための、請求項1～4のいずれか1項に記載の装置であって、

前記第 1 の電極を前記患者の鼻粘膜と接触させ、  
前記第 1 の電極からの電流を前記患者の組織を通して復帰接点に送達させる、前記装置。

【請求項 6】

前記第 1 の電極からの電流を更に前記患者の組織を通して第 2 の電極に送達させる、請求項 5 に記載の装置。

【請求項 7】

電流は、前記第 1 の電極から前記復帰接点に、及び前記第 1 の電極から前記第 2 の電極に同時に送達される、請求項 6 に記載の装置。

【請求項 8】

電流は、前記第 1 の電極から前記復帰接点に、及び前記第 1 の電極から前記第 2 の電極に連続的に送達される、請求項 6 に記載の装置。

【請求項 9】

前記第 1 の電極は、鼻腔前部における鼻粘膜と接触する、請求項 5 に記載の装置。

【請求項 10】

前記第 1 の電極は、鼻腔の中鼻甲介または下鼻甲介の前方の位置で鼻粘膜に接触する、請求項 9 に記載の装置。

【請求項 11】

ドライアイの患者を治療するための、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の装置であって、

前記鼻挿入ブロングを前記患者の鼻孔に挿入し、

前記第 1 の電極と前記第 2 の電極を前記患者の中隔の第 1 の側面上の鼻粘膜に接触して配置し、

復帰接点を前記患者の組織に接触して配置し、

前記第 1 の電極から前記第 2 の電極に、及び前記第 1 の電極から前記復帰接点に、電気刺激波形が送達される、前記装置。

【請求項 12】

前記第 1 の電極及び第 2 の電極は、前記鼻挿入ブロングの長さに沿って縦方向に離間されている、請求項 11 に記載の装置。

【請求項 13】

前記第 1 の電極及び第 2 の電極は、前記鼻挿入ブロングの周囲に半径方向に離間されている、請求項 11 に記載の装置。

【請求項 14】

どの電極も前記患者の前記中隔の第 2 の側面上の鼻粘膜に接触して配置されておらず、前記電気刺激波形の送達により両側の流涙をもたらす、請求項 11 に記載の装置。

【請求項 15】

患者の涙液産生を増加させるための装置であって、

前記装置は、単一の鼻挿入ブロングを具備する刺激器プローブと刺激器本体とユーザインタフェースとを有し、

前記鼻挿入ブロングは、第 1 の電極と第 2 の電極を備え、

前記刺激器本体又は刺激器プローブは、復帰接点を備え、但し、前記復帰接点は前記鼻挿入ブロング上に配置されておらず、

前記ユーザインタフェースは、前記第 1 の電極と第 2 の電極との間及び前記第 1 の電極と前記復帰接点との間に送達される電流の量を前記患者が調整できるように構成されている、

前記装置。

【請求項 16】

電気刺激を患者の鼻粘膜に送達するための装置であって、

刺激器プローブ、刺激器本体及びユーザインタフェースを備え、

前記刺激器プローブは、単一の鼻挿入ブロングを具備し、前記鼻挿入ブロングの遠位部

10

20

30

40

50

は第1及び第2の電極を備え、前記第1の電極は電流を送達するように構成されており、  
前記刺激器本体又は刺激器プローブは、復帰接点を有し、但し、前記復帰接点は前記鼻  
挿入ブロング上に配置されておらず、

前記ユーザインタフェースは、前記第1の電極と第2の電極との間及び前記第1の電極  
と前記復帰接点との間に送達される電流の量を前記患者が調整できるように構成されてい  
る、

前記装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願に対する相互対照

本願は、2014年10月22日に出願された米国特許仮出願第62/067,416号（名称「刺激パターン」）の優先権を主張し、この特許の内容は、参照により全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

ドライアイまたは疲れ目の治療に使用する装置及び方法が本明細書に記載される。本方法は、一般に、空間的及び/または時間パターン刺激を、眼部や鼻部に配置されている1つ以上の解剖学的構造に印加することを含む。電気刺激は涙腺を活性化させる反射を誘発し、もしくはは直接、涙腺または涙を産生するために涙腺を刺激する神経を活性化し得る。

【背景技術】

【0003】

ドライアイ疾患（「DED」）は、世界中で何百万人の人がかかる状態である。北米では4千万人を超える人がドライアイのある形態を有し、世界中で何百万以上の人が罹患している。DEDは眼の表面上の天然の涙液膜の破壊により生じ、眼の不快感、視覚障害及び視覚に関連する生活の質の低下を生じ得る。運転、コンピュータの使用、家事及び読書のような日常生活の活動もまた、DEDによってマイナスの影響を受けることが示されてきた。DEDの重症患者は、角膜潰瘍のような深刻な眼の健康を損なう危険があり、中等度～重度のアンギナの生活の質に相当する生活の質の低下を受け得る。

【0004】

DEDは性質上、進行性であり、一般的に眼の表面上を覆う涙液が不十分であることから生じる。この覆っている涙液の不足により、健全な気体の交換及び眼の表面への栄養の運搬が妨げられ、細胞の乾燥を促進し、視界の屈折面の不良を生じる。涙液の覆いの不良は、通常、1）涙腺からの水性涙液の産生不足（例えば、二次的には、閉経後のホルモン欠乏症、自己免疫疾患、レーシック手術等）及び/または2）マイボーム腺の機能障害による水性涙液の過剰な蒸発から生じる。次に、涙液量の不足は、眼表面の炎症を誘発する高浸透圧環境を生じる。この炎症反応は、表面細胞のアポトーシスを誘発し、それにより、次に任意の所与の涙液量の有効性が低下するように眼表面の涙液膜が適切に分配されるのを妨げる。炎症が続き、細胞表面の損傷等をさらに引き起こす悪循環が開始される。さらに、反射的な涙液の活性化を制御する神経性制御ループは、眼の表面にある感覚ニューロンが損傷されているため中断される。その結果、涙液の分泌が減り、病気がさらに進行する結果となる第2の悪循環に発展する（涙液の低下により神経細胞の喪失を引き起こし、その結果、さらに涙液等が低下する）。

【0005】

DEDの治療は広範囲であるが、しかしながら、これらの治療は状態を適切に治療しない。治療の選択肢は、人工涙液の代替、軟膏、ジェル、温湿布、環境改善、局所シクロスポリン、オメガ3脂肪酸の補給、涙点プラグ及び湿度チャンバゴーグルを含む。重度の疾患を有する患者は、さらに涙点焼灼、全身性コリン作動薬、全身性抗炎症剤、粘液溶解剤、自己血清点眼、PROSE強膜コンタクトレンズ及び瞼板縫合で治療し得る。これらの治療の選択肢にもかかわらず、DEDは眼科において治療しにくい疾患の一つであると考えられ続けてきた。したがって、ドライアイに対するより有効な治療を提供することが望

10

20

30

40

50

まれるであろう。

【発明の概要】

【0006】

本明細書に記載されているのは、眼部や鼻部に配置される解剖学的構造に電気刺激を印加することによって、1つ以上の状態（ドライアイ、疲れ目、コンタクトレンズ装着に伴う不快感の低減等）を治療するための方法である。例示的な解剖学的構造には、これらの領域内に神経、筋肉、粘膜組織、パーチャン小体（Paracian corpuscle）、メルケル細胞等のような皮膚の感覚構造を含む。電気刺激は、本明細書に記載されるような特定の標的に送達されると、通常、涙液を産生するための涙腺を活性化する反射回路を開始することを可能にする。反射回路は、直接の神経刺激、または、次に神経を活性化

10

【0007】

より具体的には、電気刺激の送達を空間的に制御することにより、及び／または電氣的波形パラメータを変調して、求心性もしくは遠心性の入力を生成することにより、流涙（涙液の産生）を生成する方法が記載されている。これらの方法は通常、特定の経路を通る電流の流れを方向づけし、及び／または時間の経過とともに現在の経路を変調する。本方法もまた、例えば、頭部の側頭と前頭の領域と同様に、眼瞼及び／または眼瞼の近傍、眉のむずがゆさ、痙攣及び／または震えの感覚のような、感知された感覚異常に対して、波形を最適化し得る。発明者らによる実験により、これらの感覚は流涙に密接に関連していることが分かった。

20

【0008】

本明細書に開示された刺激を用いて、知覚神経が活性化され、脳に入力を送信し流涙を産生すると考えられている。追加的にまたは代替的に、刺激は、眼窩、鼻、口及び／または顔の正面あるいは側面の近傍の筋肉を振動させ、その効果として刺痛、うずき、震えの感覚を生成するために振動させる運動神経を活性化し得、これは反射経路を開始し、それによって流涙させる。

30

【0009】

埋め込み可能な装置または携帯型装置は、電気刺激を印加するときに用いられ得る。一部の携帯型の変形では、装置は刺激器本体及び刺激器プローブを備え得る。刺激器プローブは、刺激器本体に解放可能に接続されてよく、場合によっては、刺激器本体は再利用可能であり、刺激器プローブは使い捨てである。いくつかの変形では、装置は、さらにユーザインタフェースを備え得る。ユーザインタフェースは、刺激の1つ以上のパラメータを調整するために、1つ以上の動作機構を備え得る。追加的にまたは代替的に、ユーザインタフェースは1つ以上のフィードバック要素を備え得る。

【0010】

刺激器プローブを備える携帯型の変形においては、刺激器プローブは1つ以上の鼻挿入プローブを備えてよく、刺激器本体は、制御サブシステムを備え、刺激器プローブを介して患者に送達される刺激を制御してよい。これらの変形のうちいくつかにおいては、刺激器プローブは単一の鼻挿入プローブを備え、その他の変形においては、刺激器プローブは少なくとも2つの鼻挿入プローブを備える。刺激器プローブは、少なくとも1つの電極を備え、また複数の電極を備え得る。電極は、ヒドロゲルを含んでよく、またはその他の変形においては、電極は1つ以上の白金、白金イリジウム、金またはステンレス鋼を含んでよい。装置の変形のいくつかは、刺激器本体または刺激器プローブの復帰接点のような、鼻挿入プローブに配置されていない復帰接点を備え得る。

40

【0011】

解剖学的構造に印加された電気刺激は、通常、波形を定義する複数の波形パラメータを

50

含む。電気刺激の送達は、流涙の増加を誘発することによって、または流涙された涙液の構成成分を修正することによってDEDを治療するのに役立ち、患者が感知した感覚異常を生成し得る。刺激を印加する間及び／または印加した後の患者の快適さと同様に、これらの波形は涙液の量を増加し得る。いくつかの変形では刺激は2相性パルス波形であり、これは対称であってよいが対称である必要はない。2相性パルス波形の周波数は、いくつかの変形においては、30Hzから80Hzの間であり得る。

#### 【0012】

その他の変形においては、本装置は埋め込み可能なマイクロ刺激器及び外部制御装置を含み得る。本明細書に記載の電気刺激を印加するために使用され得る例示的な埋め込み可能な装置は、2012年4月6日に出願された米国特許出願第13/441,806号（名称「刺激装置及び方法」）に開示されており、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。さらに例示的な埋め込み可能な装置と同様に、本明細書に記載の電気刺激を印加するために使用され得る例示的な携帯型装置は、2014年4月18日に開示された米国特許出願第14/256,915号（名称「鼻刺激装置及び方法」）に開示されており、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

10

#### 【0013】

一般的に、本明細書で開示する方法は、涙腺を活性化するために眼部や鼻部の解剖学的構造に電気刺激を印加することを含み、この電気刺激は、複数の波形パラメータ及び電気刺激を使用して涙液の産生を増加することによって定義される。場合によっては、本方法は、特定の解剖学的構造（複数可）を標的とし及び／または時間の経過とともに現在の経路を修正するために刺激の送達を空間的に制御することを含み得る。本方法は、さらに、眼部または鼻部で感知された感覚異常を評価することによって涙腺の活性化を確認することを含み得る。

20

#### 【0014】

刺激される解剖学的構造は、眼部または鼻部の神経、皮膚の感覚細胞（パーチャン小体、メルケル細胞等）、筋肉または粘膜または粘膜下層のような組織であり得る。例えば、解剖学的構造は、鼻毛様体神経、前篩骨神経あるいは後篩骨神経または滑車下神経であり得る。いくつかの変形では解剖学的構造は眼部または鼻部の筋肉である。いくつかの変形では解剖学的構造は、眼部または鼻部の粘膜あるいは粘膜下層表面を含む。場合によっては、解剖学的構造は鼻または眼の無毛皮膚にある皮膚の感覚細胞であってよく、圧力、震え、刺痛、温度または痛みのような機械的な入力を本来感知する。

30

#### 【0015】

さらに、本明細書に記載されるように、刺激のための電流の流れは、空間的に制御され得る。電流は特定の接触の間、したがって組織を通る特定の経路を通して駆動され、時間の経過とともに組織を通る異なる経路を介して駆動されて空間的に刺激のパターンを描き得る。電流ステアリング及び／または波形パラメータの時間パターンは、特定の患者に最適化され、涙腺を活性化して涙液を産生し、その患者の感覚異常を誘発し得る。電流ステアリング及び／または時間パターンは、波形パラメータのうち少なくとも1つが時間の経過とともに変調され、限定されないが成長因子レベル及び／または浸透圧モル濃度を含む臨床マーカのようなその他の要因に基づいても決定され得る。

40

#### 【0016】

刺激波形を定義する複数の波形パラメータは、オン/オフの持続時間、周波数、パルス幅、振幅及び形状からなる群から選択され得る。その他の好適な波形パラメータもまた、使用され得る。例えば、電荷注入は、振幅とパルス幅とを乗じることによって計算されることが可能であり、波形パラメータとして使用され得る。いくつかの変形では複数の波形パラメータは、オン/オフの持続時間、周波数、パルス幅、振幅及び形状からなる群から選択され得る。これらの変形のうちいくつかにおいては、オン/オフの持続時間は約0.1~5.0秒でオン、約0.1秒から約5.0秒でオフの範囲である。これらの変形のうちいくつかにおいては、オン/オフの持続時間は1.0秒でオンになり、1.0秒でオフである。これらの変形のうちいくつかにおいては、オン/オフの持続時間は5.0秒でオ

50

ンになり、5.0秒でオフである。これらの変形のうちいくつかにおいては、周波数は、約10Hzから約200Hzの範囲である。これらの変形のうちいくつかにおいては、周波数は、約30Hzから約150Hzの範囲である。これらの変形のうちいくつかにおいては、周波数は、約50Hzから約80Hzまでの範囲である。いくつかの変形では周波数は30Hzである。いくつかの変形では周波数は70Hzである。いくつかの変形では振幅は、約0.1から約10mAの範囲である。これらの変形のうちいくつかにおいては、最大振幅は約1から約3mAの範囲である。いくつかの変形ではパルス幅及び振幅は、三角形、長方形または正方形の形状を有する波形を生成する。いくつかの変形では電気刺激が継続して印加される。その他の変形においては、電気刺激はオンとオフの周期を有する。

10

#### 【0017】

電流ステアリング及び/または空間あるいは時間パターンの特定の組み合わせは、メモリに記憶された複数の組み合わせを備える刺激器を使用して印加され得る。記憶された組み合わせの選択は不規則であり、既定であるかまたはユーザによって制御され得る。いくつかの例では、記憶された組合せは、患者に最適化された波形であり得る。

#### 【0018】

ドライアイの治療を必要とする患者のための方法が、本明細書に記載される。1つの変形においては、本方法は、患者の鼻粘膜と電極とを接触させることと、電流を患者の組織を通る電極から復帰接点に送達することを含んでよく、電極は刺激器の刺激器プローブの鼻挿入ブロングに配置され、復帰接点は刺激器の刺激器本体に配置され、刺激器プローブは刺激器本体に可逆的に取付可能である。本方法は、さらに電流を患者の組織を通る電極から第2の電極に送達することを含み得る。第2の電極は鼻挿入ブロングに配置され得る。場合によっては、電流は同時に電極から復帰接点及び第2の電極へと送達され、その他においては、電流は電極から復帰接点及び第2の電極へと順次に送達される。電極は、鼻腔前部における鼻粘膜と接触してもよく、場合によっては鼻腔の中鼻甲介または下鼻甲介の前方の位置で鼻粘膜に接触してもよい。

20

#### 【0019】

また、本明細書に記載されているのは、刺激器本体及び刺激器プローブを備える刺激器を使用してドライアイの患者を治療するための方法であり、刺激器プローブは第1の電極と第2の電極とを含む鼻挿入ブロングを備える。本方法は、鼻挿入ブロングを患者の鼻孔に挿入することと、第1の電極と第2の電極を患者の隔膜の第1の側面上の鼻粘膜に接触して配置することと、患者の組織に接触して復帰接点を配置することと、第1の電極から第2の電極に、及び第1の電極から復帰接点へと電気刺激波形を送達することを含み得る。第1及び第2の電極は、鼻挿入ブロングの長さに沿って縦方向に離間されてよく、または鼻挿入ブロングの周囲に半径方向に離間されてよい。本方法のいくつかの変形では、電極は患者の隔膜の第2側面の鼻粘膜に接触して配置されておらず、電気刺激波形の送達により両側の流涙をもたらす。

30

#### 【0020】

患者の涙液の産生を増す方法もまた、本明細書に記載されている。本方法は、少なくとも3つの電気接触を備える装置を使用して患者の組織に電気刺激を送達することを含んでよく、電気刺激は送達される間、少なくとも3つの電気接触の間にある1つ以上の経路を使用し、電気刺激の1つ以上の経路は送達中に時間の経過とともに変化する。電気刺激は少なくとも3つの電気接触の間にある2つの経路を使用してよく、したがって電流の第1の量は第1の経路を通り、電流の第2の量は第2の経路を通る。場合によっては、第2の量に対する第1の量の比率は送達の間時間の経過とともに変化する。場合によっては、比率は装置のユーザインタフェースを使用する患者によって変化し得る。装置は埋め込み可能であってよく、または携帯型であってよい。装置の変形のうちいくつかは単一の鼻挿入ブロングを有し、これは1つの電極、2つの電極またはそれ以上の電極を備え得る。装置のいくつかの変形は、電流を送達するか、または復帰接点としての役割をするように構成される電気接触を具備する刺激器本体を備える。

40

50

## 【 0 0 2 1 】

いくつかの変形では本明細書に記載の方法は、涙腺を活性化するために眼部や鼻部の解剖学的構造にパターン化された電気刺激を印加することと、パターン化された電気刺激を使用して涙液の産生を増加させることを含み、このパターン化された電気刺激は陰極及び陽極のパルス対を有する2相波形を備える。いくつかの変形では、パルス対のサブセットはリーディング陰極パルスと有し、パルス対のサブセットはリーディング陽極パルスと有する。いくつかの変形では、各パルスは持続時間及び振幅を有し、各パルスの振幅に対する持続時間の比率が時間の経過とともに変更可能である。いくつかの変形では、2相波形は荷電平衡化されている。これらの変形のうちいくつかにおいては、指数増加の位相と指数減少の位相を有する機能により、陰極パルスの振幅に対する持続時間の比率は時間とともに変化する。これらの変形のうちいくつかにおいては、鋸波機能により陰極パルスの振幅に対する持続時間の比率は時間とともに変化する。これらの変形のうちいくつかにおいては、正弦波機能により陰極パルスの振幅に対する持続時間の比率は時間とともに変化する。

10

## 【 0 0 2 2 】

いくつかの変形では本明細書に記載の方法は、涙腺を活性化するために被験者の眼部または鼻部に刺激装置を埋め込むことと、刺激装置からパターン化された電気刺激を印加することと、パターン化された電気刺激を使用して涙液の産生を増加させることを含み、涙液の産生は両側である。いくつかの変形では、涙液の産生は被験者の両眼でほぼ等しい。本明細書に記載の方法のいくつかの変形は、涙腺を活性化するために被験者の眼部または鼻部に刺激を送達することを含み、この刺激は電氣的波形であり、パターン化された電気刺激を使用して涙液の産生を増加させることを含み、涙液の産生は両側である。いくつかの変形では、刺激は片側のみに送達される。

20

## 【 0 0 2 3 】

周波数、最高最低振幅及び波形のパルス幅は一定であり得るが、いくつかの変形では、刺激器は、周波数、振幅及び/または波形のパルス幅が変化するように構成され得る。この変形は所定の計画により起こるか、または所定のパラメータ内で不規則に起こるように構成され得る。例えば、いくつかの変形では、波形は、波形の最高最低振幅が時間とともに(例えば、ビート周波数、鋸波機能または指数関数を有する正弦波機能によって)変化するように構成され、いくつかの変形では、波形は、波形の周波数が時間とともに(例えば、正弦波機能、鋸波機能または指数関数によって)変化するように構成されてよく、またはいくつかの変形では、波形は、波形のパルス幅が時間とともに(例えば、正弦波機能、鋸波機能または指数関数によって)変化するように構成され得る。いくつかの変形では、変更可能な基本周波数の矩形刺激パルスが用いられている。その他の変形においては、矩形刺激パルスで記載されたように、矩形刺激パルスが使用され、変調され得る。

30

## 【 0 0 2 4 】

いくつかの変形では、本明細書において記載されている方法は流涙を誘発するための方法を含む。いくつかの変形では本方法は、ドライアイの患者に電気刺激を送達することを含み、電気刺激は携帯型刺激器から送達され、電気刺激は送達中に変化するパルス幅を有する波形を含む。いくつかの変形では本方法は、携帯型刺激器を使用してドライアイの患者に電気刺激を送達することを含み、電気刺激は、少なくとも第1の所定の波形と第2の所定の波形を備える複数の所定の波形のうち1つであってよく、また本方法は、電気刺激を送達する間に電気刺激を第1の所定の波形から第2の所定の波形へと変更することを含む。電気刺激は患者によって第1の所定の波形から第2の所定の波形へと変更され得る。

40

## 【 0 0 2 5 】

いくつかの変形では、本明細書に記載の方法は、ドライアイの患者に装置を提供することを含み、本装置は複数の電氣的波形を患者の解剖学的標的へと送達するように構成され、また本方法は、波形を送達する間に感知された感覚異常の量に基づいて複数の波形のうち1つ以上を選択するように患者に指示することを含む。これらの変形のうちいくつかにおいては、解剖学的標的は鼻粘膜であってもよい。これらの変形のうちいくつかにおいては

50

は、解剖学的標的は前篩骨神経であり得る。これらの変形のその他においては、解剖学的標的は眼部であり得る。これらの変形のうちいくつかにおいては、複数の波形のうち少なくとも1つは時間とともに変化するパルス幅を有し得る。これらの変形のうちいくつかにおいては、パルス幅は指数関数により時間の経過とともに変化し得る。

【0026】

いくつかの変形では本明細書に記載の方法は、パターン化された波形を使用して眼部、眼窩部または鼻部への電気刺激に対する患者の調節を低減する方法を含む。

【0027】

いくつかの変形では本明細書に記載の方法は、異なる解剖学的構造を優先的に活性化することと、刺激装置を埋め込むことを含むことと、2相性パルスを含む波形を送達することと、波形を変調することにより異なる解剖学的構造を活性化する方法を含む。いくつかの変形では、波形は2相性パルスの振幅を調整することにより変調される。いくつかの変形では、波形は2相性パルスである陽極パルスと陰極パルスの順序を調整することによって変調される。

【0028】

電気刺激を患者の鼻粘膜に送達するための装置もまた本明細書に記載されている。装置は鼻挿入ブロングを備える刺激器プローブを備えてよく、鼻挿入ブロングの遠位部は第1及び第2の電極を備える。第1の電極は電流を送達するように構成され得る。装置もまた鼻挿入ブロングの基部で刺激器プローブに配置された復帰接点を備え、また、患者が、第1の電極と第2の電極との間、及び第1の電極と復帰接点間との間に送達される電流の量を調整できるように構成されたユーザインタフェースを備え得る。第1の電極、第2の電極及び/または復帰接点はヒドロゲルを備え得る。いくつかの変形では復帰接点は円環形を有する。復帰接点は鼻孔に、または鼻孔の近傍に組織と接触するように構成され得る。

【0029】

電気刺激をドライアイの患者の鼻粘膜に送達するための装置もまた、第1の鼻挿入ブロング、第2の鼻挿入ブロング及びユーザインタフェースを備え得る。第1の鼻挿入ブロングは第1の鼻孔に挿入されるように構成され、第1の電極を備え得る。第2の鼻挿入ブロングは第2の鼻孔に挿入されるように構成され、第2の電極を備え得る。装置は、2相の荷電平衡化されたパルス波形を送達するように構成されてよく、ユーザインタフェースは患者が波形の振幅：持続時間のアスペクト比を調整できるように構成される。

【0030】

電気刺激波形を生成し印加するためのシステムがさらに本明細書にて開示されている。システムは一般に1つ以上の電極及び制御装置を含んでよく、制御装置は複数のパターン刺激波形を記憶するように構成されたプログラミング可能なメモリを備える。刺激波形は、感知された感覚異常と関連しても関連しなくてもよい。制御装置はまた、複数の刺激の選択肢を介して循環するプログラムを実行するように構成され得る。ユーザインタフェースは、患者が記憶された複数の刺激のうち1つ以上を選択可能なように含まれ、構成され得る。

【0031】

いくつかの変形では刺激器は眼部または鼻部に埋め込まれるように構成されている。これらの変形のうちいくつかにおいては、刺激器は粘膜表面上に配置されるか粘膜下層組織内に配置されるように構成される。刺激器は、例えば1、2、3またはそれ以上の活性電極を備えてよく、鼻腔または洞腔内に配置されるように構成されてもよい。その他の変形においては、制御装置は眼部または鼻部の外部に配置されるように構成される。いくつかの変形では電気刺激は鼻腔または洞腔内に配置された電極によって印加される。いくつかの変形ではパターン化された電気刺激は涙腺近くに埋め込まれた電極によって印加される。変形のいくつかにおいては、システムは、皮膚センサまたは粘膜表面または粘膜下層組織内の皮膚センサを刺激する神経線維を活性化するように構成される。いくつかの変形ではシステムは、皮膚センサまたは眼部、前額部または頭部のこめかみ部分の皮膚及び筋肉などの組織にある皮膚センサを刺激する神経線維を活性化するように構成される。



## 【 0 0 3 2 】

いくつかの変形ではパターン化された電気刺激は、メモリに記憶された複数のパターン刺激波形を備える刺激器によって印加される。これらの変形のうちいくつかにおいては、印加されたパターン刺激は、複数の記憶されたパターン刺激波形から不規則に選択される。これらの変形のうちいくつかにおいては、複数の記憶されたパターン刺激波形は患者に最適化された波形である。いくつかの変形では印加されたパターン刺激は、患者に最適化された波形としてメモリに記憶される。

## 【 0 0 3 3 】

いくつかの変形では本明細書に記載されたシステムは、1つ以上の刺激電極及び制御装置を備え、制御装置は、感知された感覚異常に関連する複数のパターン刺激波形を記憶するように構成されたプログラミング可能なメモリを備える。いくつかの変形では1つ以上の刺激電極は、眼部または鼻部に埋め込まれるように構成されている。これらの変形のうちいくつかにおいては、制御装置は眼部または鼻部の外部に配置されるように構成される。いくつかの変形では1つ以上の刺激電極は、粘膜表面上に配置されるか粘膜下層組織内に配置されるように構成される。いくつかの変形では1つ以上の刺激電極は、鼻腔または洞腔内に配置されるように構成されてもよい。

10

## 【 0 0 3 4 】

いくつかの変形では、プログラム可能なメモリはパターン刺激波形を10個まで記憶することが可能である。いくつかの変形では、システムはさらに、記憶された複数のパターン化された波形のうち1つ以上を選択するためのユーザインタフェースを備える。いくつかの変形では、制御装置は、複数の波形パラメータの選択肢を介して循環するプログラムを実行するように構成され得る。

20

## 【 0 0 3 5 】

いくつかの変形では、本明細書に記載の装置は、ユーザインタフェースを含む刺激器本体を具備する携帯型刺激器と、電極を含む鼻挿入ブロングを具備する刺激器プローブを備える。刺激器は複数の電氣的波形を送達するように構成され、ユーザインタフェースは複数の電氣的波形うち1つを選択するよう構成され得る。波形のそれぞれはパルス形状、最大振幅、パルス幅または時間の経過とともに変調される周波数のうち少なくとも1つを有し得る。これらの変形のうちいくつかにおいては、波形のそれぞれは、パルス形状、最大振幅、パルス幅または時間の経過とともに変調される周波数のうち少なくとも2つを有する。いくつかの変形では、波形のそれぞれは時間の経過とともに変調されるパルス形状を有する。いくつかの変形では、波形は、2相電流制御波形を含む第1の周期を含み、電流制御位相を含む第2の周期を、次に電圧制御位相を備える。

30

なお、本発明としては、以下の態様も好ましい。

## 〔 1 〕

治療が必要な患者のドライアイを治療するための方法であって、

第1の電極で前記患者の鼻粘膜を接触することと、

電流を前記電極から前記患者の組織を通して復帰接点に送達すること、とを含み、

前記電極は刺激器の刺激器プローブの鼻挿入ブロングに配置され、前記復帰接点は前記刺激器の刺激器本体に配置され、前記刺激器プローブは前記刺激器本体に可逆的に取付可能である、前記方法。

40

## 〔 2 〕

電流を前記第1の電極から前記患者の組織を通して第2の電極に送達することをさらに含み、

前記第2の電極は前記鼻挿入ブロングに配置される、〔1〕に記載の方法。

## 〔 3 〕

電流は、前記第1の電極から前記復帰接点と、前記第1の電極から前記第2の電極へと同時に送達される、〔2〕に記載の方法。

## 〔 4 〕

電流は、前記第1の電極から前記復帰接点と、前記第1の電極から前記第2の電極へと

50

連続的に送達される、〔 2 〕に記載の方法。

〔 5 〕

前記第 1 の電極は、前記鼻腔前部における鼻粘膜と接触する、〔 1 〕に記載の方法。

〔 6 〕

前記第 1 の電極は、前記鼻腔の中鼻甲介または下鼻甲介の前方の位置で鼻粘膜に接触する、〔 5 〕に記載の方法。

〔 7 〕

刺激器本体及び刺激器プローブを備える刺激器を使用してドライアイの患者を治療するための方法であって、前記刺激器プローブは、第 1 の電極と第 2 の電極とを備える鼻挿入プローブを具備し、

前記鼻挿入プローブを前記患者の鼻孔に挿入することと、

前記第 1 の電極と前記第 2 の電極を前記患者の隔膜の第 1 の側面上の鼻粘膜に接触して配置することと、

前記患者の組織に接触して復帰接点を配置することと、

前記第 1 の電極から前記第 2 の電極に、及び前記第 1 の電極から前記復帰接点へと電気刺激波形を送達することと、を含む前記方法。

〔 8 〕

前記第 1 の電極及び第 2 の電極は、前記鼻挿入プローブの長さに沿って縦方向に離間される、〔 7 〕に記載の方法。

〔 9 〕

前記第 1 の電極及び第 2 の電極は、前記鼻挿入プローブの周囲に半径方向に離間される、〔 7 〕に記載の方法。

〔 10 〕

電極は、前記患者の前記隔膜の第 2 側面の鼻粘膜に接触して配置されておらず、前記電気刺激波形の送達により両側の流涙をもたらす、〔 7 〕に記載の方法。

〔 11 〕

電気刺激を患者の鼻粘膜に送達するための装置であって、

鼻挿入プローブを具備する刺激器プローブであって、前記鼻挿入プローブの遠位部は第 1 及び第 2 の電極を備え、前記第 1 の電極は電流を送達するように構成される、前記刺激器プローブと、

前記鼻挿入プローブの前記基部で前記刺激器プローブに配置された復帰接点と、

前記第 1 の電極と第 2 の電極との間及び前記第 1 の電極及び前記復帰接点間とのに送達される電流の量を前記患者が調整できるように構成されるユーザインタフェースと、を備える前記装置。

〔 12 〕

前記第 1 及び第 2 の電極はヒドロゲルを含む、〔 11 〕に記載の装置。

〔 13 〕

前記復帰接点はヒドロゲルを含む、〔 12 〕に記載の装置。

〔 14 〕

前記復帰接点は、環状形状を有し、鼻孔で組織に接触するように構成される、〔 11 〕に記載の装置。

〔 15 〕

電気刺激をドライアイの患者の鼻粘膜に送達するための装置であって、

第 1 の鼻孔内に挿入されるように構成された第 1 の鼻挿入プローブであって、前記第 1 の鼻挿入プローブは第 1 の電極を具備する、前記第 1 の鼻挿入プローブと、

前記装置は第 2 の鼻孔内に挿入されるように構成された第 2 の鼻挿入プローブであって、前記第 2 の鼻挿入プローブは第 2 の電極を具備する、前記第 2 の鼻挿入プローブと、ユーザインタフェースと、を備え、

前記装置は、2 相の荷電平衡化されたパルス波形を送達するように構成され、前記ユーザインタフェースは前記患者が前記波形の振幅：持続時間のアスペクト比を調整できるよ

10

20

30

40

50

うに構成される、  
前記装置。

〔 1 6 〕

患者の涙液産生を増加させる方法であって、  
少なくとも 3 つの電気接触を備える装置を使用して患者の組織に電気刺激を送達することを含み、

前記電気刺激は、送達される間、前記少なくとも 3 つの電気接触の間にある 1 つ以上の経路を使用し、

前記電気刺激の前記 1 つ以上の経路は、送達中に時間の経過とともに変化する、  
前記方法。

10

〔 1 7 〕

前記電気刺激は前記少なくとも 3 つの電気接触の間にある 2 つの経路を使用し、  
したがって電流の第 1 の量は前記第 1 の経路を使用し、電流の第 2 の量は前記第 2 の経路を使用し、前記第 2 の量に対する前記第 1 の量の比率は送達の際に時間の経過とともに変化する、〔 1 6 〕に記載の方法。

〔 1 8 〕

前記装置は埋め込み可能である、〔 1 6 〕に記載の方法。

〔 1 9 〕

前記第 2 の量に対する第 1 の量の比率は、前記装置のユーザインタフェースを使用する前記患者によって変化する、〔 1 7 〕に記載の方法。

20

〔 2 0 〕

前記装置は、単一の鼻挿入ブロングを有し、前記鼻挿入ブロングは 2 つの電極を備える、〔 1 6 〕に記載の方法。

〔 2 1 〕

前記装置は、刺激器本体を備え、前記刺激器本体は、電流を送達するか復帰接点として作用するように構成される電気接触を備える、〔 2 0 〕に記載の方法。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 3 6 〕

【図 1】末梢神経系の様々な神経節及び中枢神経系の細胞核で処理される、感覚出力の作用の提示された経路を示す。

30

【図 2 A】例示的な埋め込み可能なマイクロ刺激器を表す。

【図 2 B】例示的な埋め込み可能なマイクロ刺激器を表す。

【図 2 C】例示的な埋め込み可能なマイクロ刺激器を表す。

【図 3】埋め込み可能なマイクロ刺激器用の例示的な外部制御装置を表す。

【図 4 A】例示的な携帯型刺激器を表す。

【図 4 B】例示的な携帯型刺激器を表す。

【図 4 C】例示的な携帯型刺激器を表す。

【図 5 A】例示的な波形を示す。

【図 5 B】例示的な波形を示す。

【図 5 C】例示的な波形を示す。

40

【図 6 A】時間の経過とともに、例示的な振幅の変化を示す。

【図 6 B】時間の経過とともに、例示的な振幅の変化を示す。

【図 6 C】時間の経過とともに、例示的な振幅の変化を示す。

【図 6 D】時間の経過とともに、例示的な振幅の変化を示す。

【図 7 A】時間の経過とともに、例示的なパルス幅の変化を示す。

【図 7 B】時間の経過とともに、例示的なパルス幅の変化を示す。

【図 7 C】時間の経過とともに、例示的なパルス幅の変化を示す。

【図 7 D】時間の経過とともに、例示的なパルス幅の変化を示す。

【図 8】指数関数によるパルス幅の増減を定義する例示的な機能を示す。

【図 9】患者に最適化された波形を決定する際に使用される方法を示すフローチャートを

50

示す。

【図 1 0】例示的な形状の変調を示す。

【図 1 1】例示的なパルス幅の変調を示す。

【図 1 2 A】振幅及び周波数の波形パラメータの例示的な変調を示す。

【図 1 2 B】振幅及び周波数の波形パラメータの例示的な変調を示す。

【図 1 2 C】振幅及び周波数の波形パラメータの例示的な変調を示す。

【図 1 2 D】振幅及び周波数の波形パラメータの例示的な変調を示す。

【図 1 2 E】振幅及び周波数の波形パラメータの例示的な変調を示す。

【図 1 3 A】時間の経過とともに同時に変調される多数のパラメータを示す例示的な波形を表す。

10

【図 1 3 B】時間の経過とともに同時に変調される多数のパラメータを示す例示的な波形を表す。

【図 1 3 C】時間の経過とともに同時に変調される多数のパラメータを示す例示的な波形を表す。

【図 1 3 D】時間の経過とともに同時に変調される多数のパラメータを示す例示的な波形を表す。

【図 1 3 E】時間の経過とともに同時に変調される多数のパラメータを示す例示的な波形を表す。

【図 1 4 A】30 Hz（非パターン化）で印加された刺激で感知された感覚異常を表す。

【図 1 4 B】波形パターンを用いて得られた例示的な動作の感覚異常を示す。

20

【図 1 4 C】波形パターンを用いて得られた別の例示的な動作の感覚異常を示す。

【図 1 4 D】波形パターンによって感知された感覚異常を表す。

【図 1 5】基礎涙液（左、刺激なし）と、30 Hz の非パターン化波形の刺激（中央）と、パターン化され、患者に最適化された刺激波形（右）からの涙液の結果を比較した棒グラフ図である。

【図 1 6 A】刺激のない場合と、30 Hz の非パターン化刺激と、患者に特有のパターン化された波形の両側のシルマースコアを示す。

【図 1 6 B】刺激のない場合と、30 Hz の非パターン化刺激と、患者に特有のパターン化された波形の反対側のシルマースコアを示す。

【図 1 7 A】30 Hz の非パターン化刺激（1 7 A）に対する両側の反応を示す。

30

【図 1 7 B】患者に特有のパターン化された波形（1 7 B）に対する両側の反応を示す。

【図 1 8】ウサギの左前頭神経領域の刺激に対するシルマースコアを示す。

【図 1 9 A】例示的な鼻挿入ブロングの遠位部を示す。

【図 1 9 B】例示的な鼻挿入ブロングの遠位部を示す。

【図 2 0】2つの鼻挿入ブロングを有する例示的な携帯型鼻刺激器の遠位部を示す。

【図 2 1 A】単一の鼻挿入ブロングを有する例示的な携帯型鼻刺激器の斜視図を表す。

【図 2 1 B】単一の鼻挿入ブロングを有する例示的な携帯型鼻刺激器の斜視図を表す。

【図 2 2 A】例示的な鼻挿入ブロングの遠位部を示す。

【図 2 2 B】図 2 2 A の鼻挿入ブロングの断面図を示す。

【図 2 3 A】2つの鼻挿入ブロングを有する例示的な携帯型鼻刺激器の遠位部を示す。

40

【図 2 3 B】図 2 3 A の携帯型鼻刺激器の切り欠き図を示す。

【図 2 4】単一の鼻挿入ブロングを有する例示的な携帯型鼻刺激器の斜視図を表す。

【図 2 5】例示的な鼻挿入ブロングの遠位部を示す。

【図 2 6】単一の鼻挿入ブロングを有する例示的な携帯型鼻刺激器の斜視図を示す。

【図 2 7 A】復帰接点を有する例示的な携帯型鼻刺激器の斜視図である。

【図 2 7 B】復帰接点を有する例示的な携帯型鼻刺激器の斜視図である。

【図 2 7 C】復帰接点を有する例示的な携帯型鼻刺激器の斜視図である。

【図 2 8 A】復帰接点を有する例示的な携帯型鼻刺激器の斜視図である。

【図 2 8 B】復帰接点を有する例示的な携帯型鼻刺激器の斜視図である。

【図 2 9 A】復帰接点を有する例示的な携帯型鼻刺激器の斜視図である。

50

【図 29B】復帰接点を有する例示的な携帯型鼻刺激器の斜視図である。

【図 29C】図 29A 及び図 29B の携帯型鼻刺激器の構成の概略図を示す。

【図 29D】図 29A 及び図 29B の携帯型鼻刺激器の構成の概略図を示す。

【図 29E】図 29A 及び図 29B の携帯型鼻刺激器の構成の概略図を示す。

【図 30A】2つの鼻挿入ブロングを備える例示的な携帯型刺激器を表す。

【図 30B】図 30A の刺激器の電極間における電流の駆動の仕方の変形を表す。

【図 30C】図 30A の刺激器の電極間における電流の駆動の仕方の変形を表す。

【図 30D】図 30A の刺激器の電極間における電流の駆動の仕方の変形を表す。

【図 30E】図 30A の刺激器の電極間における電流の駆動の仕方の変形を表す。

【図 31】単一の鼻挿入ブロングを有する例示的な携帯型刺激器の電極と復帰接点との間における電流の駆動の仕方を表す。 10

【図 32A】2つの鼻挿入ブロングを有する例示的な携帯型刺激器の電極間における電流の駆動の仕方を表す。

【図 32B】2つの鼻挿入ブロングを有する例示的な携帯型刺激器の電極間における電流の駆動の仕方を表す。

【図 32C】図 32A 及び図 32B の刺激器の回路の一部の概略図を示す。

【図 32D】図 32A 及び図 32B の刺激器のための回路の代替的な構成の一部の概略図を示す。

【図 33】電極間において電流がどのように方向付けられているかを表す図 23A 及び図 23B の刺激器の切り欠き図を示す。 20

【発明を実施するための形態】

【0037】

本明細書に記載されているのは、眼部や鼻部に配置される解剖学的構造に電気刺激を印加することによって、1つ以上の状態（ドライアイ、疲れ目、コンタクトレンズ装着に伴う眼の不快感等）を治療するための装置、システム及び方法である。具体的には、本明細書に開示する方法は、一般に、涙腺を活性化するために眼部や鼻部の解剖学的構造に電気刺激を印加することを含み、電気刺激は複数の波形パラメータによって定義される。電気刺激は刺激の送達をする間または刺激の送達後に、涙液の産生を増加するような効果を生じ得る。

【0038】

一般的に、本明細書に記載の方法は、神経、筋肉（したがって間接的に感覚情報を中枢神経系へと戻す筋紡錘と腱紡錘受容体を介した神経）ならびに／または眼の眼窩もしくは鼻粘膜及び粘膜下層の腺を電氣的に刺激すること含む。その手法によって、神経組織はある手法で活性化され得る。例えば、図1を参照すると、発明者は鼻腔内の位置102または眼の位置104で活性化すると、電極が神経を直接活性化する場合には、活動電位を活性化ポイントから逆行的に及び順行的に活性化させ、腺、筋肉が脳への感覚入力をさせるために活性化される場合には、求心性神経に順行的に活性化させるといふ仮説を立てる。矢印106、108、110及び112によって示されるように、脳への感覚入力は、途中でいくつかの神経節を通った後、脳橋の涙腺核に達する。ここで、脳橋の細胞核と同様に、情報がさらに大脳の感覚皮質領域に中継される前に、神経節のそれぞれで神経の計算処理とデータ削減が起こる可能性がある。したがって、神経組織の活性は、直接または間接的に中枢神経系の回路（例えば、脳、脊髄、潜在的に末梢神経系の神経節）に入力に対して反応させ得る。脳幹部118からの出力は、次に涙腺に、矢印114によって示されるように、フィードバックを送信してもよい。

【0039】

例示的な刺激器

本明細書に記載された刺激波形は、埋め込まれた刺激器または埋め込まれていない刺激器（例えば、携帯型）を介して送達され得る。

【0040】

例示的な埋め込み可能なマイクロ刺激器

30

40

50

本明細書に記載された刺激波形が埋め込み可能な刺激器を使用して印加されると、刺激器は、筐体及び、筐体に接続され、一体型のマイクロ刺激器を形成する対応する相補的な可撓性の拡張部を具備するマイクロ刺激器を備え得る。実施例は図2A～図2Cに示されている。そこに示されているように、マイクロ刺激器200は筐体202及び筐体202に接続された可撓性の拡張部204を備え得る。筐体202は、気密封止され、その中に刺激回路の一部またはすべてを含有し得る。マイクロ刺激器200は、米国特許出願第13/441,806号に記載されているように任意の好適な刺激回路を備えてよく、その全体が前述の参照により組み込まれている。筐体202は1つ以上の金属（例えば、チタン）またはその他の生体適合性材料から形成され得る。

#### 【0041】

拡張部204はシリコンのような可撓性材料から形成され、第1の電極206、第2の電極208及びコイル210を備え得る。2つの電極を有するとして示されているが、埋め込み可能な刺激器は、より少ない（例えば1つ）またはより多い（例えば3、4、5、6以上）の電極を有し得る。埋め込み可能な刺激器が複数の電極を備える場合には、組織を通る電極経路は、電流を様々な電極に、または電極から送達することによって制御され、これは時間の経過とともに変化され得る。いくつかの変形では拡張部204は、成形シリコンのような成形された構成要素であり得る。拡張部は、拡張部及び筐体はともに図2A及び図2Bに示されているように一体型となるように、筐体に対応し相補形状であってよい。可撓性の拡張部204は、組織に埋め込まれる際には、解剖学的構造の1つ以上の部分（例えば、眼窩または涙腺）に適合し得る。図2Bは、マイクロ刺激器200の側面図を示す。そこに示されているように、拡張部204の厚さは、筐体202の厚さよりも薄く、筐体202の厚さにまで増加し得る。さらに拡張部204の幅は図2Aに示され、筐体202の幅よりも広く、筐体202の厚さまで減少し得る。

#### 【0042】

電極206及び電極208ならびにコイル210は、1つ以上のフィードスルーを介してマイクロ刺激器の回路に接続され得る。例えば、図2Cは、拡張部204を除去した筐体202の斜視図を示す。そこに示されているように、筐体202は、筐体202を通して延びる複数のフィードスルー212を備え得る。1つ以上の要素（例えば、電極206もしくは電極208またはコイル210のうち1つ）は、フィードスルー212に接続されることによって刺激回路に気密封止して電氣的に接続され得る。さらに、フィードスルー212のいくつかは、フィードスルー212を筐体202から電氣的に絶縁し得る絶縁部材214を備え得る。本明細書に記載された電気刺激を送達し得る、この埋め込み可能な刺激器及びその他の埋め込み可能な刺激器は、米国特許出願第13/441,806号に記載され、その全体が前述で参照により本明細書に組み込まれ、米国特許出願第14/256,915号において、その全体が前述で参照により組み込まれている。

#### 【0043】

刺激器が埋め込み可能なマイクロ刺激器である場合には、システムはさらに制御装置を備えてよく、電力、情報等を送信及び／または受信するためにマイクロ刺激器と通信してよい。例えば、刺激システムが受動的な刺激回路（または別の方法で電池か内部電源装置を含まない刺激回路）を有するマイクロ刺激器を備える変形においては、制御信号は制御装置の出力信号を介して刺激器に電力を供給し得る。制御装置は無線及び／または有線接続でマイクロ刺激器と通信し得る。制御装置は体内に埋め込まれるように構成されるか、または体の外部に残すように構成され得る。制御装置は使い捨て可能であり、再利用可能であり、または部分的に再利用可能であり得る。場合によっては、制御装置は充電式であり得る。

#### 【0044】

図3は例示的な外部制御装置を表す。そこに示されているように、刺激システム300は携帯型装置を備える制御装置302を含む。制御装置302は、埋め込まれたマイクロ刺激器306の近傍に持ち込まれ、埋め込まれたマイクロ刺激器306によって受信された出力信号308を生成し得る。埋め込まれたマイクロ刺激器は、次に本明細書により詳

10

20

30

40

50

細に記載されているように、解剖学的標的を刺激するために使用される刺激信号 310 を生成し得る。本明細書に記載されている電気刺激を送達するために使用され得る本制御装置及びその他の制御装置は、米国特許出願第 13 / 441, 806 号に記載され、その全体が前述で参照により本明細書に組み込まれている。

#### 【0045】

マイクロ刺激器の長さ及び幅は、部分的に涙腺内に、または涙腺の周りに、または、限定されないが鼻毛様体神経または前篩骨神経のような、刺激されるように望まれる涙腺や神経のような所望の組織に隣接して、マイクロ刺激器の一部を配置可能なように選択され得る。これらの埋め込み位置のいくつかは米国特許出願第 13 / 441, 806 号により詳細に記載され、その全体が前述で参照により本明細書に組み込まれ、米国特許出願第 14 / 256, 915 号においては、その全体が前述で参照により本明細書に組み込まれ、2014 年 3 月 12 日に出願された米国特許出願第 14 / 207, 072 号（名称「埋め込み型送達装置、システム及び方法」）においては、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

#### 【0046】

マイクロ刺激器は送達システムを使用して患者に注入可能であり得る。送達システムは、挿入装置（マイクロ刺激器が除去可能に取付可能である導管、シャフト等のような）及び／または切開器具を備え得る。いくつかの変形では、挿入装置は 12 以上の大きさのゲージ針である。その他の変形においては、挿入装置はカニューレを備える。いくつかの変形では、挿入装置はピストンアセンブリを備え、いくつかの変形はばね動力であり得る。マイクロ刺激器は挿入装置に装填され、挿入装置は挿入経路へと挿入され得る。マイクロ刺激器が眼部に埋め込まれるいくつかの変形においては、目尻に解剖学的目標を使用して、送達装置（例えば針）は、涙腺の近傍に配置され、マイクロ刺激器は送達装置を使用して配置され得る。解剖学的目標は、限定されないが、外眼角、眼瞼縁、涙腺の眼瞼葉、眼瞼縁、眼窩の上部から側面部上の骨性突起、血管床等を含む。いくつかの変形では、マイクロ刺激器は、眼瞼を持ち上げること、眼瞼下の結膜を通る挿入経路を形成すること、マイクロ刺激器を挿入経路に前進させることにより埋め込まれ得る。挿入経路は切開器具を使用して形成され得る。いくつかの変形では、挿入経路は挿入器具の切開要素を使用して形成され得る。いくつかの変形では、挿入経路は骨膜と眼窩骨との間に形成され得る。その他の変形においては、挿入経路は骨膜と涙腺との間に形成され得る。マイクロ刺激器は、低侵襲的な回復を促進する 1 つ以上の特徴を有し得る。米国特許出願第 14 / 207, 072 号は、その全体が前述で参照により本明細書に組み込まれ、本明細書に記載されたマイクロ刺激器を埋め込むために使用され得る挿入装置のその他の変形を記載している。

#### 【0047】

##### 例示的な携帯型刺激器

本明細書に記載された刺激器もまた、携帯型であり得る。携帯型刺激器は刺激器本体及び刺激器プローブを備え得る。刺激器プローブは、被験者の鼻孔に挿入されるように構成された少なくとも 1 つの鼻挿入ブロングを備え得る。刺激器本体は、刺激を生成するように構成され、鼻挿入ブロングを介して被験者に送達され得る。刺激器本体は制御サブシステム及び電源を備え、これはともに刺激を生成し制御し得る。

#### 【0048】

携帯型刺激器の 1 つの変形は、図 4A ~ 図 4C に示されている。これらの図は、携帯型刺激器 400 のそれぞれ斜視図、背面切り欠き図、側面切り欠き図をそれぞれ示す。刺激器 400 は刺激器本体 402 及び刺激器プローブ 404 を備える。刺激器本体 402 は、前筐体 438、後筐体 440 及び近位筐体 442 を備え、これはともに嵌合して本体キャビティ 454 を画定し得る。本体キャビティ 454 は制御サブシステム及び電源 452 を含有し得る。

#### 【0049】

以下でより詳細に記載するように、刺激器本体は、刺激の 1 つ以上のパラメータを調整するために、1 つ以上の動作機構を備えるユーザインタフェースを備え得る。動作機構は

、制御サブシステムに情報を提供し、プロセッサ、メモリ及び／または刺激サブシステムを備え得る。いくつかの変形では、動作機構は、図4A及び図4Cに414と416として実施例として示されているように、第1及び第2のボタンを備え得る。いくつかの変形では、第1のボタンを押すと刺激器をオンにし、及び／または刺激波形を変更し得る。一方、第2のボタンを押すと刺激器をオフにし、及び／または刺激波形を変更し得る。追加的にまたは代替的に、ユーザインタフェースは、（例えば、光、音、振動等に基づいて）1つ以上のフィードバック要素を備え得る。図4Aにて示すように、ユーザフィードバック要素は、インジケータ418として示されているように、光をベースにしたインジケータを備え、これはユーザに情報を提供し得る。これらの特徴は本明細書に含まれる携帯型刺激器のそれぞれに存在し得る。

10

#### 【0050】

本明細書に記載されたそれぞれの携帯型刺激器には、いくつかの変形では、刺激器本体及び刺激器プローブは可逆的に取付可能であり得る。刺激器のいくつかまたはすべては使い捨てでよく、刺激器のいくつかまたはすべては再利用可能であり得る。例えば、刺激器プローブが刺激器本体に解放可能に接続される変形においては、刺激器本体は再利用可能であり、刺激器プローブは使い捨てであり定期的に交換され得る。これらの変形のうちいくつかにおいては、刺激器プローブが刺激器本体から分離された後に刺激器本体に再接続される場合に、本装置は被験者に刺激を送達することを防ぐ無効化機構を備える。追加的にまたは代替的に、本装置は、刺激器本体から分離された後に、刺激器プローブが刺激器本体に再接続されるのを防ぐロックアウト機構を備え得る。いくつかの変形では、本装置はさらに、取り外し可能な保護キャップを備える。本明細書に記載された刺激器は、米国特許出願第14/256,915号により詳細に記載されているような追加の特徴を有してよく、その全体が前述で参照により本明細書に組み込まれている。

20

#### 【0051】

本明細書に記載されたそれぞれの携帯型刺激器には、刺激器プローブは少なくとも1つの鼻挿入ブロングを備えてよい。図4A～図4Cに示されている携帯型刺激器の変形は、例えば、刺激器プローブ404は2つの鼻挿入ブロング406及び408を備え得る。鼻挿入ブロングは、患者の鼻孔に挿入されるときに自動調節され得る。刺激器プローブ404はリッジ420をさらに備え、患者がより容易にプローブ404を把持することが可能になり得る。鼻挿入ブロングは、患者の鼻腔に少なくとも部分的に挿入されるように構成され得る。鼻挿入ブロングは刺激器プローブの基板部材から延び、遠位端に遠位部を有する細長い部分を備え得る。鼻挿入ブロングの長さは、望ましくは、ブロングがこの範囲の患者の所望の刺激位置（例えば、鼻骨と上外側軟骨との間の境界面の近くのような鼻柱の上の鼻粘膜）に到達できる十分な長さである。鼻挿入ブロングは、ユーザの鼻腔内に挿入されるときに鼻挿入ブロングが所望の刺激位置に自動調節できるように、ならびに／または通常の使用や挿入の間及び／もしくは急激な動き（例えば、くしゃみ）の間、鼻組織を傷つけないように、可撓性材料（例えば、熱可塑性エラストマーのような可撓性ポリマー、（例えば、熱可塑性エラストマー合金（例えばVersaflex（商標））、熱可塑性ポリウレタン等）、シリコン等）を含み得る。これもまた、ユーザに対する快適性を改善し得る。いくつかの変形では、材料の所望の硬度は、約40D～約90D、約50D～約80D、約60D～約70Dまたは約65Dの間であり得る。鼻組織を傷つけない材料特性を有するのに加え、鼻挿入ブロングの遠位先端には、ブロングを鼻の内部に前進させる間、組織の損傷のリスクを最小化するのに役立つ丸い縁部を有することが望ましい場合がある。

30

40

#### 【0052】

いくつかの変形では、遠位部は、遠位部に近接するブロングの細長い部分の直径（または最大断面寸法）よりも大きな直径（または最大断面寸法）を有し得る。これは遠位部の一部（例えば、後述の1つ以上の電極）が被験者の組織に接触させることを可能にする可能性があり、一方、細長い部分は被験者の組織に接触しない。例えば、遠位部で鼻挿入ブロングの直径は、いくつかの例においては、約3mmから約7mmの間であってよく、一

50



方、細長い部分の直径は、約 1 mm から約 6 mm の間で遠位部に近接し得る。より具体的には、いくつかの変形では、鼻挿入プロングの直径は、約 5 mm でよく、細長い部分の直径は約 3 mm であってよい。細長い部分の近位部は、刺激器プローブの基板部材に向かって外側に膨らみ（すなわち、直径または最大断面寸法が増加する）、いくつかの変形においては、鼻挿入プロングがユーザの鼻の内部に前進され得る距離を制限するためのストップパとして機能し得る。

【 0 0 5 3 】

それぞれの鼻挿入プロングは少なくとも 1 つの電極を備え得る。それぞれの電極はリードに接続されてよく、制御サブシステム及び電源に直接または間接的に接続されてよく、したがって電気刺激は制御サブシステムからリードを通して電極に通じ、米国特許出願第 1 4 / 2 5 6 , 9 1 5 号により詳細に記載され、その全体が前述で参照により本明細書に組み込まれている。

【 0 0 5 4 】

電極は、任意の好適な設計を有していてもよい。例えば、電極は円筒面の円弧を備えてよく、楕円形、球形、卵形等であってもよい。電極は、約 1 mm から約 1 0 mm の間、約 3 mm から約 7 mm の間及び約 5 mm または約 1 0 mm 超のような任意の好適な長さを有していてもよい。電極は、鼻挿入プロングの任意の好適な部分に配置されてよく、複数の電極を備える鼻挿入プロングには、鼻挿入プロングに沿って離間され得る。プロングに沿った電極の位置は、刺激器プローブが鼻の内部に前進される際に、少なくとも部分的に組織に対して電極の配置を決定し得る。いくつかの変形では、電極はプロングに沿った中間位置で配置され得る。電極は、約 0 . 1 mm から約 4 mm の間、約 4 mm、約 8 mm またはプロングの遠位先端から 8 mm 超（例えば、遠位先端から 1 c m）のように、プロングの遠位先端から任意の好適な距離に配置され得る。いくつかの変形では、電極はプロングの遠位先端から約 2 . 5 mm に配置され得る。電極が電流を送達するように構成されるいくつかの変形では、電極は鼻腔内に挿入されるときに、電極は鼻粘膜または刺激されることが所望されるその他の領域に到達できるように、配置され得る。いくつかの変形では、刺激器プローブの基板部材から電流を送達するように構成された電極の縦方向の中心までの距離は、約 2 5 mm から約 4 5 mm の間であってよい（つまり、最も遠い電極の中心は、鼻腔内部に挿入され得る）。その他の変形においては、刺激器プローブの基板部材から少なくとも 1 つの電極の縦方向の中心までの距離は、約 3 0 mm から約 4 0 mm の間であってよい。例えば、いくつかの変形では、刺激器プローブの基板部材から少なくとも 1 つの電極の縦方向の中心までの距離は、約 3 2 . 5 mm であり得る。しかしながら、特に電極が戻り電極として構成されている場合には、電極はその他の位置に配置され得ることを理解すべきである。電極は、鼻挿入プロングの遠位端にも接続され得る。一般に、電極がプロングの遠位端に配置されている場合には、鼻の内部に電極を前進させる間、電極は組織を損傷するリスクを最小化するのに役立つために縁がないか、または丸い縁部を有することが望ましい場合がある。

【 0 0 5 5 】

いくつかの変形では、電極はヒドロゲルを含み、これは 2 0 1 5 年 2 月 2 4 日出願の米国特許出願第 1 4 / 6 3 0 , 4 7 1 号（名称「鼻涙刺激用のポリマー配合」）により詳細に記載され、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。しかしながら、本明細書に記載された電極は、金属（例えば、ステンレス鋼、チタン、タンタル、白金、白金イリジウム、その他のこれらの合金等）、導電性セラミックス（例えば、窒化チタン）液体、ゲル等のような、その他の導電性材料を備え得ることを理解すべきである。いくつかの変形では、電極は、刺激器プローブの電極と組織との間（すなわち、カバーのような、電極のすべてまたは電極の一部）電気接触を促進するように構成された 1 つ以上の材料を備え得る。場合によっては、組織によって提供されるインピーダンスは、少なくとも部分的に鼻腔内の流体のような材料（例えば、粘液）の存在または不在に依存し得る。材料（複数可）は、電極と組織との間の濡れ境界面を提供することによって被験者の組織インピーダンスの影響を最小化するのを促進し、電極によって受けるインピーダンスを正常化するよう

に機能し得る。これはユーザが受ける出力及び感覚を順次正常化し得る。

【0056】

本明細書に記載された刺激器は、刺激器本体の回路に電極（複数可）を電氣的に接続するように構成された少なくとも1つのリードを備え得る。リードは少なくとも部分的に鼻挿入ブロングを通して延び、1つ以上の導電性材料（例えば、ステンレス鋼、チタン、白金、白金イリジウム、その他のこれらの合金等）、導電性セラミックス（例えば、窒化チタン）から形成され、リードの少なくとも一部が電極に接触し、リードと電極との間の伝導経路を提供するように配置され得る。いくつかの変形では、リードはばねを備えてよいが、リードは導電性ループ、支柱等も備え得ることを理解すべきである。

【0057】

図4A～図4Cの例示的な携帯型刺激器400においては、プローブ404は鼻挿入ブロング406上に第1の電極410及び鼻挿入ブロング408上に第2の電極412を備える。図4B中の刺激器400の切り欠き図に示されているように、電極410及び412は、それぞれブロング406及び408内に配置されたリード430及び432に接続されている。リード430及び432は、それぞれコネクタ422及び424に順次接続されている。コネクタ422及び424は、近位の筐体442の内腔408及び410を通して延び、制御サブシステム及び電源452に直接または間接的に接続され得る。したがって電気刺激は制御サブシステムからコネクタ422及び424を通り、リード430及び432を通り、電極410及び412に通じ得る。

【0058】

刺激器400は2つの鼻挿入ブロングを有するように示されているが、それぞれ単一の電極を備え、その他の変形においては、刺激器は単一の鼻挿入ブロングを備えてよく、及び/または鼻挿入ブロングに複数の電極を備えてよい。鼻挿入ブロングに複数の電極を備えるいくつかの変形では、電極は、鼻挿入ブロングの長さに沿って縦方向に離間されてよく、鼻孔に挿入される際には、鼻腔前部内で異なる深さで鼻組織に接触するように構成される。図19Aは、遠位の電極1902及び近位の電極1904を備える、このような鼻挿入ブロング1900の遠位端の例を示す。そこに示されているように、それぞれの電極はばねを備えるリードによって接触されたヒドロゲルを備えるが、電極及びリードは本明細書に記載されているように、その他の構成を有し得ると理解すべきである。図20は、2つの鼻挿入ブロング2006及び2008を備える例示的な携帯型刺激器2000の一部を示し、それぞれは、ブロング上でより近くに配置された第1の電極2010及び2014と、ブロング上でより遠くに配置された第2の電極2012及び2016の、2つのこのような電極を備える。

【0059】

図19A及び図20は、それぞれの電極の長さよりも短い距離で分離される、遠位の電極と近位の電極を示し、電極は任意の好適な距離によって縦方向に分離され得ると理解すべきである。例えば、図19Bは、鼻挿入ブロング1950の遠位端の例を示し、それぞれの電極の長さよりも大きな距離で分離される遠位の電極1952及び近位の距離1954を備える。図21A及び図21Bは、単一の鼻挿入ブロング2106を備える刺激器本体2102及び刺激器プローブ2104を備える別の例示的な刺激器2100を示し、鼻挿入ブロングはブロングに沿って縦方向に離間した2つの電極を備える。図21Aにて示すように、鼻挿入ブロング2106は、第1の電極2110及び第2の電極2112を備えてよく、電極の長さよりも大きな距離で鼻挿入ブロングに沿って縦方向に分離されている。そこに示されているように、それぞれの電極はばねを備えるリードによって接触されたヒドロゲルを備えるが、電極及びリードは本明細書に記載されているように、その他の構成を有し得ると理解すべきである。

【0060】

その他の変形においては、2つ以上の電極が鼻挿入ブロングの長さに沿って同一の縦方向の位置に配置され得る。これらの変形においては、電極は、鼻挿入ブロングが鼻孔内に挿入される際には、鼻腔前部内で同一の深さで異なる位置の鼻組織に接触するように構成

10

20

30

40

50

されるように、鼻挿入ブロングの周囲の異なる位置、すなわち、鼻挿入ブロングの周囲の周りに離間されてよい。例えば、鼻孔内に配置される場合には、電極は鼻の前部に向かい、別の電極は隔膜に向かい得る。場合によっては、それぞれの電極は部分的な円筒（例えば、約10度～180度の円弧）を備え得る。図22Aは、このような鼻挿入ブロング2200の遠位端の例を示し、縦リブ2206によって分離された第1の電極2202及び第2の電極2204を備える。図22Bは、鼻挿入ブロング2200の断面図を示す。図23A及び図23Bは、携帯型刺激器2300の斜視図及び切り欠き図を各々示し、縦リブによって分離されるそれぞれ第1及び第2の電極を有する2つの鼻挿入ブロング2306及び2308を備える。より具体的には、それぞれの鼻挿入ブロングは電極対2310と2312及び電極対2314と2316を各々備える。電極対2310と2312及び電極対2314と2316は、鼻挿入ブロングの長さに沿って同一の縦方向の位置に配置され、周囲の周りで離間されている。別の実施例としては、図24は、単一の鼻挿入ブロング2406を備える刺激器本体2402及び刺激器プローブ2404を備える例示的な刺激器2400を示し、鼻挿入ブロングは、鼻挿入ブロングの周囲に半径方向に離間された第1の電極2410及び第2の電極2412を備える。図22～図24におけるそれぞれの電極はばねを備えるリードで接触されたヒドロゲルを含むと示されているが、電極及びリードは本明細書に記載されるようにその他の構成を有し得ると理解すべきである。

#### 【0061】

なお、その他の変形においては、電極は、鼻挿入ブロングの長さに沿った縦方向と、鼻挿入ブロングの周囲に半径方向の両方に離間され得る。図25は、このような鼻挿入ブロング2500の遠位端の例を示し、これは、縦リブ2508によって分離される遠位の電極2502、第1の電極2504及び第2の電極2506の3つの電極を備える。そこに示されているように、電極2504及び電極2506は、共通の縦方向の位置（すなわち、互いに隣接して水平に配置される）を有し、電極2502に対して近位に配置されている。図26は、単一の鼻挿入ブロング2606を備える刺激器本体2602及び刺激器プローブ2604を備える例示的な携帯型刺激器2600を示し、鼻挿入ブロングは、両方がブロングの長さに沿って縦方向に、またブロングの周囲に半径方向に離間される電極を備える。電極2610は電極2612及び電極2614の遠位に配置され、鼻挿入ブロング2606の周囲に半径方向に離間され、縦リブ2616によって分離される。図25～図26におけるそれぞれの電極は、ばねを備えるリードで接触されたヒドロゲルを含むと示されているが、電極及びリードは本明細書に記載されるようにその他の構成を有し得ると理解すべきである。

#### 【0062】

上記に記載された例は、鼻挿入ブロングに1つ、2つまたは3つの電極を備えるが、鼻挿入ブロングはより多く（例えば、4、5、6またはそれ以上）の電極を有してよく、好適な配置においては鼻挿入ブロングに沿って、及び／または鼻挿入ブロングの周りに半径方向に縦方向に離間され得ることを理解すべきである。場合によっては、それぞれの電極は別々のリードを有し、一方、その他の場合においては、1つ以上の電極は電氣的に接続されたリード（すなわち、同一の電位であり得る）を有し得る。

#### 【0063】

追加的にまたは代替的に、携帯型刺激器のいくつかの変形は、鼻挿入ブロング上に配置されていない復帰接点を備え、代替または追加の電流経路を提供し得る。例えば、携帯型刺激器は刺激器プローブの基板部材または刺激器本体に配置された復帰接点を備え得る。復帰接点は、限定されないが、手または鼻孔の開口部、鼻柱または上唇近くの組織の領域のような、様々な解剖学的部位と接触するように構成され得る。さらに、本明細書に記載される構成においては、復帰接点は代わりに電流を送達するように構成され得ることを理解すべきである。

#### 【0064】

例えば、図27A及び図27Bは、例示的な携帯型鼻刺激器を示し、それぞれは、単一のブロング及び鼻挿入ブロング上に配置されていない復帰接点を備える。示されているの

は、携帯型鼻刺激器 2700 及び 2740 であり、各々は、刺激器本体 2704 及び 2744 上にそれぞれ復帰接点 2702 及び 2742 を有する。このため、復帰接点はユーザの手に接触するように構成されてよく、一方、活性電極 2706、2746 及び 2748 は、鼻粘膜と接触するように構成される。図 27C は、2つの鼻挿入プロングを備える鼻刺激器 2720 を示し、それぞれ電極を備え、刺激器本体 2724 に配置された復帰接点 2722 を備える。図 27A ~ 図 27C に示すように、刺激器本体上に配置された復帰接点を備える携帯型刺激器は、鼻挿入プロング上に配置され、プロング毎に 1つの活性電極（図 27A 及び図 27C）、2つの活性電極（図 27B）、3つの活性電極、4つの活性電極、5つの活性電極、6またはそれ以上の活性電極のような任意の好適な数の電極を備え得る。

10

#### 【0065】

図 27A ~ 図 27C の復帰接点は、それぞれ刺激器本体の周りにバンドを備えるように示されるが、ユーザの手に接触するように構成された復帰接点は任意の好適な形状を有し得る。例えば、復帰接点は、ユーザが刺激器を保持する可能性がある様々な手法に適応するための複数の交差するバンド、または複数のバンドもしくは刺激器本体の周りで離間された同電位の表面を含み得る。復帰接点の全表面積は、電流が最大電圧を超えずに復帰接点を通して駆動されることが可能な点までインピーダンスを低減するのに十分な大きさであることが望ましい場合がある。復帰接点は、限定されないが、金属（例えば、ステンレス鋼、チタン、タンタル、白金、白金イリジウム、その他のこれらの合金等）、導電性セラミックス（例えば、窒化チタン）またはヒドロゲルのような 1つ以上の導電性材料のよ

20

#### 【0066】

その他の変形においては、復帰接点は鼻挿入プロングの基部の近くの刺激器プローブの基板部材上に配置され得る。例えば、図 28A 及び図 28B は、鼻刺激器 2800 及び鼻刺激器 2820 を示し、各々、鼻挿入プロング 2804 及び 2824 の近位端の近くの、刺激器プローブ 2806 及び 2826 上に配置されたそれぞれ復帰接点 2802 及び 2822 を有する。復帰接点 2802 及び 2822 は、鼻挿入プロングの近位端の近くで円環形を有すると示されている。よって、復帰接点は鼻挿入プロングが鼻腔内に挿入される場合に、鼻孔の開口部近くの組織の領域に接触するように構成される。復帰接点を鼻孔の開口部付近に配置させることにより、単一の鼻挿入プロング（すなわち、隔膜のそれぞれの側の少なくとも 1つの電極とは対照的に、隔膜の片面上に 1つ以上の電極）のみを有しながら、隔膜の所望の部分を通る電流の流れを受け取ることが可能であり得る。その他の変形においては、復帰接点は、複数のバンドまたは接点のようなその他の好適な形状を有し得ることを理解すべきである。図 28A 及び図 28B に示すように、鼻挿入プロングの基部近くに配置された復帰接点を備える携帯型刺激器は、プロング毎に 1つの電極（図 28A）、2つの電極（図 28B）、3つの電極、4つの電極、5つの電極、6またはそれ以上の電極のように、鼻挿入プロングに配置された任意の好適な数の電極を有し得る。図 28A 及び図 28B は、単一の鼻挿入プロングを備える刺激器の鼻挿入プロングの近位端近くに配置される復帰接点を示すが、復帰接点もまた、2つの鼻挿入プロングを備える刺激器の 1つまたは両方の鼻挿入プロングの近位端近くに配置され得ることを理解すべきである。

30

40

#### 【0067】

なお、その他の変形においては、復帰接点は鼻挿入プロングの近位端から離れた刺激器プローブの基板部材上に配置され得る。例えば、図 29A 及び図 29B は、第 1の鼻孔内に挿入されるように構成された単一の鼻挿入プロングを備える携帯型刺激器と、皮膚及び/または鼻粘膜に対する第 2の鼻孔の開口部近くの組織の領域に接触するように構成された復帰接点を示す。図 29A は、単一の刺激器プローブ 2908 を備える携帯型刺激器 2900 を表す。刺激器プローブ 2908 は、単一の電極 2906 を有する単一の鼻挿入プロング 2904 を備える。刺激器プローブ 2908 の基板部材 2912 は、復帰接点 2910 を備える。刺激器 2900 は、鼻挿入プロング 2904 が第 1の鼻孔内に挿入される

50

ときに、復帰接点 2910 が第 2 の鼻孔の開口部近くの組織の領域に接触するように構成され得る。図 29B は、2 つの電極 2956 及び 2962 を備える単一の鼻挿入プローブ 2954 を含む刺激器プローブ 2958 を備える同一の携帯型刺激器 2950 と、第 2 の鼻孔の開口部近くの組織の領域に接触するように構成された復帰接点 2960 を備える基板部材 2952 を示す。

#### 【0068】

図 29B に示されている変形では、それぞれの電極または復帰接点が異なる電位であるか、または 2 つが同一の電位であるように、リードは様々な配置を有し得る。例えば、いくつかの変形においては、図 29C に概略的に示されているように、電極 2956、2962 のそれぞれに接続されたリードと、復帰接点 2960 は、分離され得る。その他の変形においては、図 29D に概略的に示されているように、電極及び復帰接点が同一の電位であるように、2 つの電極 2956、2962 のうち 1 つは、復帰接点 2960 を備える共通のリードを有し得る。なお、その他の変形においては、2 つの電極 2956、2962 は、図 29E に示されているように共通のリードを有し得る。抵抗器は必要に応じて、電極と復帰接点との間、または 2 つの電極間に配置され、電流の送達の分配に影響を及ぼし得る。例えば、図 29C は、電極 2962 と復帰接点 2960 との間に配置された抵抗器 2964 を示している。これらの様々な配置は、本明細書でより詳細に記載しているように、電流の空間的な送達に影響を及ぼし得る。

#### 【0069】

##### 空間的制御

本明細書に記載される電極及び復帰接点は、刺激器により刺激の送達が空間的に制御されるのを可能にし得る。すなわち、電流ステアリングは、電極間または復帰接点間の電流の特定の経路を駆動することによって達成されてよく、場合によっては、組織を通る電流の流れの経路（複数可）は時間の経過とともに変化して空間的パターンを達成し得る。それぞれの電極によって送達される電流またはそれぞれの電極へ送達される電流は、場合によっては、個別に制御されてこれらの効果を達成する。例えば、同一のまたは異なる波形は、任意の所与の時間でそれぞれの電極によって送達されるか、または送達されず、それぞれの電極によって送達される刺激は時間の経過とともに変化し得る。電流ステアリングは、電流経路とそれぞれの経路に沿った電流の量の両方を制御することが可能であり得る。電流ステアリングは、刺激によって組織の特定の領域を標的とすることができ、空間的パターンは刺激を被験者が知覚することに影響を及ぼし、調節することを低減し得る。空間的パターンは、神経を活性化して時間の経過とともに組織の変化を提供し得る（例えば、鼻粘膜内の前篩骨神経のような、神経枝の対を変化する）。いくつかの例では、例えばこれは単一の固定された電流経路を有するシステムの物理的運動に類似するものと解釈されることができ、それによって神経線維の対の変更を活性化するために、ユーザが鼻内部の電極を移動させる必要を減らす。

#### 【0070】

いくつかの変形では、例示的な解剖学的標的は、神経、筋肉、粘膜または粘膜下層組織（例えば、鼻や副鼻腔の粘膜または粘膜下層）、無毛または有毛の皮膚における感覚細胞、電氣的に刺激され得る腺または涙腺や腺の血管拡張のプロセスに関連する患者のその他の構造を含み得る。例えば、解剖学的構造としては、涙腺、1 つ以上のマイボーム腺、涙道、皮膚受容器（機械受容器、マイスナー小体、神経腱紡錘、ゴルジ腱器官、ルフィーニ小体、伸張受容器、ルフィーニ小体末端器官、パチニ小体末端器官、毛包受容器、自由神経終末、温度受容器、球状小体またはクラウゼ小体、侵害受容器）、副交感神経、線維と神経突起、交感神経神経、線維と神経突起、涙骨枝、涙腺神経、涙腺動脈と動脈分岐の血管神経、マイボーム腺を刺激する神経線維、涙腺の筋上皮細胞、涙腺の胞状細胞、または涙腺の管状細胞が挙げられるが、これらに限定されない。また、さらに別の変形では、解剖学的構造は滑車下神経である。その他の変形においては、解剖学的構造は、時間の経過とともに力または温度の変化を完治する役割をする皮膚受容器、もしくは皮膚で成長する毛を動かすことによって直接または間接的に皮膚に加えられる力における変化を報告する

皮膚の領域内の対の皮膚受容体、または皮膚に加えられる力あるいは皮膚の毛の変化もしくは粘膜、鼻の粘膜下層あるいは眼の結膜を含む皮膚における温度変化を報告する皮膚受容体を刺激する神経である。

#### 【0071】

場合によっては、本明細書に記載された電気刺激を、涙腺組織を刺激する1つ以上の神経に送達することが望ましい場合がある。その他の場合には、本明細書に記載された電気刺激を鼻粘膜に送達することが望ましい場合がある。これは鼻涙腺反射を活性化することにより流涙を起こし得る。場合によっては、標的の領域は、鼻毛様体神経の前篩骨枝により刺激される組織を含み得る。別の変形では解剖学的構造は後篩骨神経である。場合によっては、鼻粘膜の標的の領域は、鼻柱の上部であり得る。場合によっては鼻の骨の下端近く（すなわち、鼻骨と上外側軟骨との間の境界面の近く）であり得る。このため、刺激は患者の鼻腔内に約20mmから約35mmの間で送達されてよく、場合によっては約25mmから約35mmの間の電極を介して患者の鼻腔に送達され得る。その他の場合では、標的の領域は鼻柱であり得る。刺激は、鼻孔及び鼻甲介の前方内の、鼻腔の前方部分、場合によっては、中鼻甲介の前方の位置、または下鼻甲介の前方の位置に送達されることが望ましい場合がある。刺激は少なくとも部分的に隔膜の組織または隔膜の近くを通して送達されてよく、一部が鼻の前方に向けられるように刺激を方向付けることが好ましい場合がある。これは、鼻隔膜の後部側に向かう神経の活性化を最小限に抑えつつ、隔膜前部の神経（例えば、三叉神経の眼分枝）を選択的に活性化でき、歯を刺激する神経の刺激から起こる可能性のあるマイナスの副作用を低減し、鼻漏を減らし得る。また、嗅覚領域の刺激から生じる可能性のあるマイナスの副作用を低減させるように、場合によっては刺激を方向付けることが望ましい場合がある。

#### 【0072】

これらの標的領域のうち1つ以上の刺激を達成する1つの手法は、電流ステアリングであり得る。例えば、不快感や不要な不愉快な感覚（例えば、歯を刺激する三叉神経の部分）を引き起こし得る領域を刺激するのを避ける一方で、電流は標的神経（例えば、前篩骨神経）が配置されている領域（例えば、隔膜の特定部位）に集中させるように経路内で流れを方向付けられ得る。このように電流を向けることにより、特定の神経の優先的な活性化は、別の方法では優先的な活性化を可能にすることができない波形で達成され得る。

#### 【0073】

1つ以上の鼻挿入プローブを備える携帯式刺激装置において、例えば、電流ステアリングは、同一のプローブ上の電極間で、及び、追加的にまたは代替的に、2つの鼻挿入プローブを備える装置において、異なるプローブ上の電極間で、電流を駆動するために使用され得る。本明細書に記載されるように、携帯型刺激装置はまた、追加的な可能な電流経路を提供する1つ以上の復帰接点を備え得る。空間的な制御は、電流経路とそれぞれの経路に沿った電流の量の両方を制御することが可能であってよく、これらを時間の経過とともに変化させることを可能にし得る。電流経路を制御することにより、特定の組織領域が標的となり得る。いくつかの変形では、電流ステアリングは、埋め込まれまたは一時的に挿入された刺激器を移動させる必要なく、所望の組織の領域に刺激を送達する位置を調整するために使用され得る。

#### 【0074】

場合によっては、電流ステアリングは分離された回路がそれぞれの経路に別の電流源を有することにより達成されてよく、それぞれは共通の接地をせずにフローティングしている。その他の場合、電流ステアリングは、多数の経路のインピーダンス値に基づいた単一の電流源を使用して達成され得る。電流ステアリングもまた、場合によっては、マルチプレクサーを使用して行われ、波形発生装置内に配置され得る。その他の場合、例えば、制御周波数における小さな変化が電極による刺激を選択的に送達できるように、異なる共振周波数を有する受信コイルに接続された異なる電極によって、周波数を選択的に使用して行われ得る。

#### 【0075】

空間的制御の一例として、図 3 0 A は、2つの鼻挿入プロング 3 0 0 2 及び 3 0 0 4 を備える例示的な刺激器 3 0 0 0 を表し、それぞれは2つの電極 3 0 0 6、3 0 0 8 及び 3 0 1 0、3 0 1 2 を各々備える。電流ステアリングは、4つの電極間の様々な経路を介して電流を駆動するために使用されてよく、2つの鼻挿入プロング間、同一の鼻挿入プロング上の電極間、またはその両方を含み、異なる解剖学的標的を刺激する結果となり得る。

【 0 0 7 6 】

図 3 0 B ~ 図 3 0 E は、電流が電極間でどのように方向付けられ得るかの変形を示す。いくつかの変形では、電流はプロング 3 0 0 2 上の1つ以上の電極から、プロング 3 0 0 4 上の1つ以上の電極へと流れるように方向付けられ得る。例えば、図 3 0 B では、電流は電極 3 0 0 6 によって送達され、一方、電極 3 0 0 8 はいかなる電流も送達しない。電極 3 0 0 6 からの電流は、電極 3 0 1 0 と 3 0 1 2 に向けられ、これは、電流の一部（例えば、50%）が電極 3 0 0 6 から電極 3 0 1 0 へと流れ、電流の一部（例えば、50%）は電極 3 0 0 6 から電極 3 0 1 2 へと流れるように、戻り電極として機能する。図 3 0 C において、電流もまた片方の鼻挿入プロングから他方へと駆動されるが、この構成では、電極 3 0 0 6 及び 3 0 0 8 は、ともに電流を送達し、電極 3 0 1 0 及び 3 0 1 2 はともに、合計電流の一部（例えば、50%）が電極 3 0 0 6 から 3 0 1 0 へと流れ、合計電流の一部（例えば、50%）は電極 3 0 0 8 から 3 0 1 2 へと流れるように、戻り電極として機能する。図 3 0 D では電流は片方の鼻挿入プロングから他方へと駆動され、電極 3 0 0 6 及び 3 0 0 8 は、ともに電流を送達し、電極 3 0 1 0 及び 3 0 1 2 は、ともに戻り電極として作用する。しかしながら、図 3 0 C の例とは対照的に、合計電流の一部（例えば、50%）が電極 3 0 0 6 から 3 0 1 2 へと流れ、合計電流の一部（例えば、50%）は電極 3 0 0 8 から 3 0 1 0 へと流れる。電流はこれらの例では経路間で均等に分割される必要はなく、より多くの電流が2つの経路のうち1つを通して方向付けられ得ることを理解すべきである。

【 0 0 7 7 】

図 3 0 B ~ 図 3 0 D の例では、電流は第1のプロング 3 0 0 2 の電極から第2のプロング 3 0 0 4 の電極へと駆動されるのに対して、その他の変形においては、電流は同一のプロングの電極間で方向付けられ得る。例えば、図 3 0 E では、電流は電極 3 0 0 6 によって送達され、同一のプロングの電極 3 0 0 8 とその他のプロングの電極 3 0 1 0 は、戻り電極として作用する。すなわち、電流の一部（例えば、80%）は、第1のプロング 3 0 0 2 の電極 3 0 0 6 から第2のプロング 3 0 0 4 の電極 3 0 1 0 へと流れ、一方、残り（例えば、20%）は、第1のプロング 3 0 0 2 にともに配置された電極 3 0 0 6 から電極 3 0 0 8 へと流れ得る。図 3 0 B ~ 図 3 0 E に示されているそれぞれの構成では、例えば、記載された電流ステアリングは、それぞれの経路に対して別の電流源を有する分離された回路を有することにより達成され、ここで、それぞれは共通の接地をせずにフローティングしている。図 3 0 B ~ 図 3 0 E の電流ステアリングのそれぞれの構成は、刺激される隔膜近く及び隔膜内の異なる解剖学的標的となり得る。

【 0 0 7 8 】

電流はまた、鼻挿入プロングに配置された1つ以上の電極と1つ以上の復帰接点との間に向けられ得る。図 2 9 A 及び図 2 9 B の携帯型鼻刺激器にもどると、図 2 9 C ~ 図 2 9 E の電氣的構成のそれぞれは、電流送達の異なる空間的構成となつてよく、したがって解剖学的標的が刺激される。例えば、図 2 9 C は電極 2 9 6 2 と復帰接点 2 9 6 0 との間に配置された抵抗器 2 9 6 4 を示す。この構成では、電極 2 9 5 6 が電流を送る場合、抵抗器 2 9 6 4 のない構成と比べて、抵抗器 2 9 6 4 の存在により、電極 2 9 5 6 から電極 2 9 6 2 へと駆動される電流が少なくなり、電極 2 9 5 6 から復帰接点 2 9 6 0 へと駆動される電流が多くなる結果となる。その結果、鼻挿入プロング 2 9 5 4 が鼻孔内に挿入される際には電極 2 9 5 6 及び 2 9 6 2 が鼻粘膜と接触しているため、抵抗器 2 9 6 4 がいない構成と比べて、より多くの電流が隔膜を通して駆動され得る。いくつかの変形では、抵抗器は可変であり得る。ユーザが刺激の効果を調整できるように、使用により制御可能であり得る。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 7 9 】

別の実施例として、図 3 1 は、第 1 及び第 2 の電極がユーザの鼻粘膜と接触しつつユーザの手と接触するように構成される復帰接点 3 1 6 0 と同様に、第 1 の電極 3 1 5 4 と第 2 の電極 3 1 5 6 を具備する鼻挿入プロング 3 1 5 2 を備える携帯型刺激器 3 1 5 0 を使用する、多数の経路を介する電流ステアリングを示す。図示されているように、電流は矢印 3 1 6 2 で示されているように、一部（例えば、70%）は、鼻挿入プロング 3 1 5 2 上の電極 3 1 5 6 から電極 3 1 5 4 へと通じ、一方、一部（例えば、30%）は矢印 3 1 6 4 で示されているように刺激器本体 3 1 5 8 上で電極 3 1 5 6 から復帰接点 3 1 6 0 へと通じるように向けられ得る。その結果、低電流密度がその他の領域を通過するのに対し、標的神経（例えば、前篩骨神経）の領域全面が高電流密度になり、それによってより高い電圧が降下する。矢印 3 1 6 2、3 1 6 4 及び本明細書の電流経路を表すその他の矢印は、組織を通る電流の正確な物理的パスを示すことを目的とせず、むしろ、装置に対する電流の原点と帰路であることを理解すべきである。原点から帰路へ通じる際の組織を通る電流の実際のパスは、組織の形状及び特性に依存するであろう。

10

## 【 0 0 8 0 】

電流が向けられるパスは、刺激の送達を空間的にパターン化するために、時間の経過とともに変化され得る。すなわち、例えば第 1 の周期中、電流は経路（複数可）の第 1 のセットを介して駆動され、第 2 の周期中、電流は経路（複数可）の第 2 のセットを介して駆動され得る。これは移動する刺激の知覚を生成し、刺激への患者の調節を低減し得る。例えば、携帯型鼻刺激器 3 0 0 0 は、図 3 0 B ~ 図 3 0 E に示すように、所定のやり方で、不規則に、またはユーザ制御下の何れかで、電流ステアリングパターンを通して循環するように構成され得る。

20

## 【 0 0 8 1 】

別の例としては、図 3 2 A 及び図 3 2 B は、第 1 の鼻挿入プロング 3 2 0 2 及び第 2 の鼻挿入プロング 3 2 0 4 を備える刺激器 3 2 0 0 を示す。第 1 の鼻挿入プロング 3 2 0 2 は、第 1 の電極 3 2 0 6 及び第 2 の電極 3 2 0 8 を備えてよく、一方、第 2 の鼻挿入プロング 3 2 0 4 は単一の電極 3 2 1 0 を備える。刺激器 3 2 0 0 は、電流が第 1 の鼻挿入プロング 3 2 0 2 の電極 3 2 0 6 から第 2 の鼻挿入プロング 3 2 0 4 の電極 3 2 1 0 へと流れる第 1 の構成（図 3 2 A に示す）と、電流が第 1 の鼻挿入プロング 3 2 0 2 の電極 3 2 0 8 から第 2 の鼻挿入プロング 3 2 0 4 の電極 3 2 1 0 へと流れる第 2 の構成（図 3 2 B に示す）を有し得る。第 1 及び第 2 の構成間で切り替えるために、刺激器 3 2 0 0 は、図 3 2 C に概略的に示される、スイッチ 3 2 2 2 を備えてよく、出力 3 2 2 4 の選択を可能にする。これは、電極 3 2 0 6 の選択により電流を送達する結果となる。あるいは、出力 3 2 2 6 の選択を可能にし、これは、電極 3 2 0 8 から電流の送達をする結果となる。図 3 2 C に示された変形はまた、以下に詳細に記載された 2 つの信号発生器 3 2 1 2 及び 3 2 1 4 を示すが、刺激器はより少ないまたはより多い信号発生器を備え得ることを理解すべきである。例えば、図 3 2 D は、単一の信号発生器 3 2 5 2 を備える刺激器のための回路の代替的な構成の一部の概略図を示し、ここからの出力は、マルチプレクサー 3 2 6 0 の切り替えスイッチ 3 2 5 8 及び 3 2 5 0 を介して、第 1 の出力 3 2 5 4 または第 2 の出力 3 2 5 6 へと方向付けられ得る。出力部 3 2 5 4 は、第 1 の電極（例えば、電極 3 2 0 6 ）に進み、出力 3 2 5 6 は、第 2 の電極（例えば、電極 3 2 0 8 ）に進み得る。

30

40

## 【 0 0 8 2 】

異なる電極からの電流送達を切り替えることによって、電流経路は時間の経過とともに変化され、時間の経過とともに異なる組織の領域の刺激を可能にし得る。これは次に調節を低減し及び / または特定の解剖学的領域を標的とするのを可能にし得る。場合によっては、一時的に特定の領域を標的とすることが望ましい場合がある。例えば、CN - V 2 の周期的な一部の活性化により、別の方法で前篩骨神経の刺激中に認識され得るくしゃみをする必要のある知覚を低減し得る。

## 【 0 0 8 3 】

同様に、図 3 3 は図 2 3 A 及び図 2 3 B の刺激器 2 3 0 0 の切り欠き図を示す。図 3 3

50



に示されているように、刺激器 2300 は、電流が様々な経路を介して向けられ得るように構成されることができる。例えば、第 1 の鼻挿入プロングの電極 2312 から流れる電流は、経路 3202 を介して第 2 の鼻挿入プロングの電極 2316 へ、経路 3206 を介して第 2 の鼻挿入プロングの電極 2314 へ、または経路 3204 を介して第 1 の鼻挿入プロングの電極 2310 へ、と駆動され得る。

#### 【0084】

いくつかの変形では、電流は、様々な経路を介して連続的に向けられ得る。この種の空間的パターンは、共有の接地に対して 2 つ以上の電極を駆動するために使用される単一の電流源を備える刺激器において達成され得る。これは例えばマルチプレクサーを使用して実装され得る。電流は、また、様々な経路を介して同時に向けられ得る。この種の電流ステアリングは、複数の独立した、または電氣的に浮遊している電流源を備える刺激器において達成され得る。これらの変形においては、マルチプレクサーもまた、どの電極が各電源から電流を受信するかを制御するために使用され得る。

#### 【0085】

上述した数値は、携帯型鼻刺激器への電流ステアリングの印加を示しているが、電流ステアリングは、本明細書に記載された埋め込み可能な刺激器（例えば、眼部または鼻部に埋め込まれた刺激器）のようなその他の装置の使用とともに印加され得ることを理解すべきである。電極接触点を移動させずに組織の特定の部位を標的とする能力は、組織に対して固定された位置を有する埋め込み可能な刺激器の場合において特に有用であり得る。

#### 【0086】

刺激器が刺激送達の空間的パターンのために構成されているときには、空間的パターンは任意の好適なパラメータを有し得る。例えば、電流の送達は、約 0.5 秒毎、約 1 秒毎、2 秒毎、約 5 秒毎、約 10 秒毎またはそれ以上のように、所定の周波数で 2 つ以上の経路間で切り替えられ得る。その他の変形においては、ユーザは、本明細書に記載されたユーザインタフェースのようなユーザインタフェースを使用する 2 つ以上の経路間で切り替えをすることが可能であり得る。なお、その他の変形においては、経路は個々の患者に対して臨床医によって選択され得る。例えば、刺激器が埋め込み可能な刺激器である場合には、埋め込まれた位置を調節する必要なく、埋め込み後に刺激された組織を調整されることが可能であるように、臨床医は埋め込み後の経路を選択することが可能であり得る。

#### 【0087】

##### 波形

本明細書に記載された刺激器によって送達される電気刺激波形は、特定の治療レジメン及び/または特定の患者用に調整され得る。2 つ以上の経路を介して電流を送達するように構成された刺激器の変形においては、異なる波形が各経路を介して送達され、各経路を介して送達される波形は時間の経過とともに変化され得る。図 32C に戻ると、刺激器は第 1 の波形を生成するように構成された第 1 の信号発生器 3212 と、第 2 の波形を生成するように構成された第 2 の信号発生器 3214 とを備え得る。マルチプレクサー 3230 は対応する第 1 及び第 2 の選択線 3218 と 3220 を有し得る。上記のスイッチ 3222 と組み合わせられて、マルチプレクサー 3230 は、何れかの信号発生器からの波形が鼻挿入プロング 3202 の電極か、または戻り電極 3228 の何れかに送達されることを可能にし得る。図 32C は 2 つの信号発生器及び 2 つの出力のみを示しているが、類似の構成は任意の数の信号発生器及び出力に使用され得ることを理解すべきである。各信号発生器によって生成された波形は、任意の好適なパラメータを有し、本明細書により詳細に記載された波形の何れかであり得る。

#### 【0088】

本明細書でより詳細に記載するように、電気刺激波形の時間パターンが用いられる場合には、形状、周波数、振幅及びパルス幅のような波形パラメータは変調され得る。波形の周波数、パルス幅及び/または振幅は、鋸波、正弦波形状等のように、直線的に、指数的に変調されるか、あるいは、不規則に変調され得る。刺激はまた、時間パターンの一部として遮断され得る。すなわち、刺激はオン/オフの状態、例えば 1 秒オン/1 秒オフ、5

10

20

30

40

50

秒オン / 5 秒オフ等の持続時間であり得る。律動的または非決定的、非律動的な手法の波形の形状（例えば、長方形対三角形対指数）の変調もまた、使用され得る。したがって、時間波形パターンの多くの変形が達成され得る。これらのパラメータの組み合わせは時間の経過とともに繰り返し変化し、また時間パターンであるとも考えられ得ると理解すべきである。場合によっては、不規則な時間パターンが採用され得る。時間パターンは刺激を印加することに対する患者の慣れを防ぐのに役立ち得る（すなわち、刺激する間、刺激の減少に対する患者の反応を防止するのに役立ち得る）。

#### 【 0 0 8 9 】

場合によっては、副作用を最小化するために刺激波形を構成することが望ましい場合がある。場合によっては、より大きな直径の神経（例えば、三叉神経の求心性繊維）の刺激を促進することが望ましい場合があり、これは治療効果を促進する可能性がある。一方、より小さな神経（例えば、a - デルタ繊維、c - 繊維、交感神経及び副交感神経線維）の刺激を低減するが、痛み、不快感または粘液産生を引き起こすことがある。一般に、より小さなパルス幅には、より大きな直径の神経に対する活性化の閾値は、より小さな神経線維に対する活性化の閾値よりも低い可能性がある。逆に、より大きなパルス幅には、より大きな直径の神経に対する活性化の閾値は、より小さな神経線維に対する活性化の閾値よりも高い可能性がある。したがって、場合によっては、より大きな直径の神経を作動することが好ましいパルス幅を選択することが望ましい場合がある。いくつかの変形では、パルス幅は  $50\ \mu\text{s}$  から約  $1200\ \mu\text{s}$  の間であり得る。別の例としては、特定の波形は、歯に通じる三叉神経（例えば、CN V2）の枝の活性化を最小化し得る。これらは  $30\ \mu\text{s}$  から  $300\ \mu\text{s}$  の範囲のパルス幅、 $10\ \text{Hz}$  から  $150\ \text{Hz}$  の範囲の周波数及び  $0.1\ \text{mA}$  から  $5\ \text{mA}$  の範囲の振幅の波形を含み得る。

#### 【 0 0 9 0 】

刺激は、規則的または不規則的な間隔で周期的に送達され得る。突発的な刺激は、規則的または不規則的な間隔で周期的に送達され得る。刺激の振幅、パルス幅または周波数は刺激の経過の間に変調され得る。例えば、刺激の振幅は、時間の経過とともに低振幅から高振幅に増加され得る。その他の変形においては、刺激の振幅は、時間の経過とともに高振幅から低振幅に低減され得る。刺激パルス幅はまた、時間の経過とともに低パルス幅から高パルス幅に増加され得る。刺激パルス幅はまた、時間の経過とともに高パルス幅から低パルス幅に低減され得る。ランプ周期は、1 秒から 15 分の間であり得る。あるいは、ランプ周期は 5 秒から 30 秒の間であり得る。

#### 【 0 0 9 1 】

本明細書に記載された時間パターン刺激波形は、患者の快適さを増すために使用され、及び / または刺激の効果を改善するために使用される。したがって、以下に記載しているのは、快適さ及び / または有効性を増すために単独でまたは組み合わせて使用され得る波形パラメータである。

#### 【 0 0 9 2 】

本明細書に記載された波形は、2 極、3 極、4 極または高極の構成あるいは遠位の戻りを備える単極構成のような多極を介して送達され得ることを理解すべきである。波形は、本明細書でより詳細に記載するように、正弦波、準正弦波、方形波、鋸波、傾斜または三角形の波形、そのランケートされたバージョン（例えば、特定の振幅に達したときに波形が水平状態になる場合）等であり得る。

#### 【 0 0 9 3 】

##### 形状

場合によっては、波形の形状またはその変調は、刺激の快適性及び / または有効性に影響を及ぼす可能性がある。刺激器（電極装置）がパルススペースの電氣的波形を生成するように構成されている場合には、パルスは、任意の好適なパルス（例えば、矩形パルス、半正矢パルス等）であり得る。これらの波形によって送達されるパルスは、2 相、交流の単相（alternating monophasic）または単相等であり得る。パルスが 2 相性である場合、パルスは反対の極性（例えば、第 1 の位相及び第 1 の位相の反対の

極性を有する電荷平衡位相)を有する単相の部分の対を含み得る。2相性パルスの各位相は、電圧制御あるいは電流制御のいずれかであり得る。いくつかの変形では、第1の位相及び2相性パルスの電荷平衡位相は、電流制御であり得る。その他の変形においては、第1の位相及び2相性パルスの電荷平衡位相は、電圧制御であり得る。さらにその他の変形においては、2相パルスの第1の位相は電流制御であり、2相性パルスの第2の位相は、電圧制御またはその逆も同様であり得る。場合によっては、電流制御の両側刺激と電圧制御の電荷平衡の組み合わせは、片側の刺激を可能にすることができ、波形の形状を変調することによって、電極が本明細書に記載されているように、それぞれの鼻孔に配置されている場合には、例えば鼻孔の間に刺激の領域間で切り替えすることを可能にし得る。

【0094】

10

波形が2相性パルスを備えるいくつかの変形においては、2相性パルスによって送達される正味電荷はほぼゼロであるように、2相性パルスが荷電平衡化されるように構成することが望ましい場合がある。いくつかの変形では、第1の位相及び荷電平衡相が同一のパルス幅及び振幅を有するように、2相性パルスは対称であり得る。対称2相性パルスを有することにより、刺激と同じ種類、例えばそれぞれの鼻腔が送達されることができる。第1の位相のパルスは、(鼻の第2の側面に荷電平衡相を提供しつつ)鼻の第1の側面を刺激し、一方、逆位相のパルスは、(鼻の第1の側面に荷電平衡相を提供しつつ)鼻の第2の側面を刺激し得る。

【0095】

20

波形が2相性パルスを備えるその他の変形においては、2相性パルスは非対称であり、第1のパルスの振幅及び/またはパルス幅は、荷電平衡相のものとは異なり得る。2相性パルスが非対称の場合でも、2相性パルスは荷電平衡であってもよい。例えば、陰極パルスはより低い振幅を有するが陽極パルスよりも長い持続時間を有し、または陰極パルスはより高い振幅を有するが陽極パルスよりも短い持続時間を有し得る。どちらの場合も、2相性パルスによって送達される正味電荷はほぼゼロであるように、電荷注入(振幅時間の持続時間)はそれぞれのパルスに等しくてよい。

【0096】

波形の形状は、電極近くの組織を優先的に活性化するために変更され得る。例えば、図5A~図5Cは、2つの電極のうち1つの近くの組織を優先的に活性化するように構成された例示的な波形を示し、優先的な活性化は1つの電極からもう一方の電極に時間の経過とともに移動し得る。刺激器が各鼻孔に電極を有するように構成される携帯型刺激器である変形においては、例えば、この優先的な活性化により2つの鼻孔のうち1つにおける組織の優先的な活性化をすることができ、これは時間の経過とともに変化し得る。例えば、図5Aは、パルスのアスペクト比(振幅:持続時間)が時間の経過とともに変化する2相の荷電平衡波形518の変形を示す。リーディング陰極パルスは、以下の陽極パルスに比べ大きな振幅及び短い持続時間を有する第1のパターンを有する波形を示している。このパターンは510及び514によって示されている周期に見受けられる。波形は、リーディング陰極パルスが、以下の陽極パルスに比べ小さな振幅及び長い持続時間を有する第2のパターンを有している。このパターンは512及び516によって示されている周期に見受けられる。それぞれの周期は任意の好適な持続時間、したがって任意の好適なパルス数を有し得ることを理解すべきである。一例として、各周期は約1秒間継続し得る。その他の例では、各周期は、1秒未満、約1秒~約5秒、約5秒~約10秒、約10秒~約20秒またはそれ以上継続し得る。

30

40

【0097】

いくつかの変形では、波形が2つのアスペクト比の間で急に推移し得る。推移がゆるやかであるその他の変形においては、陰極パルスのアスペクト比が時間の経過とともに増加し、次に時間の経過とともに減少し、陽極パルスのアスペクト比が時間の経過とともに減少し、次に時間の経過とともに増加し得る。図5Bは、アスペクト比の間で徐々に推移する波形520の一例を示す。これらの増減は、直線的な増加と減少、または正弦波の増加と減少のような任意の好適な形状を有し得る。その他の変形においては、この推移は鋸歯

50

の形状を有してよく、陽極パルスのアスペクト比は時間の経過とともに徐々に減少するのに対し、陰極パルスのアスペクト比は時間の経過とともに徐々に増加し、次に陽極パルスのアスペクト比は急激に増加するのに対し、陰極パルスのアスペクト比は急激に減少する。

#### 【0098】

いくつかの変形では、極性は、陰極パルスは第1のパターンと陽極が第1のパターンとの間で前後に切り替えられる。例えば、図5Cは、このような刺激波形522の例証的なバージョンを示す。そこに示されているように、502及び506で示される周期は、陰極パルス、したがって陽極パルスを有してよく、一方、504及び508で示される周期は、陽極パルス、したがって陰極パルスを有してよい。各周期は、任意の好適な持続時間を有し得ることを理解すべきである。一例として、各周期は約1秒間継続し得る。その他の例では、各周期は、1秒未満、約1秒～約5秒、約5秒～約10秒、約10秒～約20秒またはそれ以上継続し得る。いくつかの変形では、各周期は、刺激波形は2つの陽極パルスと2つの陰極パルスの繰り返しパターンを備えるように、1対のパルスの間、継続し得る。

#### 【0099】

パターンは可変の振幅を有するが、持続時間のアスペクト比は均一の電荷注入を有し、このアスペクト比は優先的に2つの電極のうち1つの近くの組織を活性化し得る。すなわち、リーディング陰極パルスが、陽極パルスよりも大きな振幅及び短い持続時間を有する場合、波形は陰極電極近くの組織を優先的に活性化し、リーディング陰極パルスが、陽極パルスよりも小さな振幅及び長い持続時間を有する場合、波形は陽極電極近くの組織を優先的に活性化し得る。本明細書に記載されるようにアスペクト比を変更し、極性を切り替えることで、刺激から生じる流涙反応を増加し、及び/または涙液の組成を変更し得る。これは、極性を切り替えることで刺激に対する患者の調節を低減するためであることと同様に、極性の切り替えることで中枢神経系に認識されるような刺激の非線形につながるためであり得る。さらに、本明細書に記載された、いくつかの刺激器は、ユーザインタフェースを使用することによるように、位置または優先的な活性化の範囲を変更するために、ユーザが2相波形のアスペクト比を変更可能であり得るように構成され得る。一部の患者には、アスペクト比を調整することは、より対称的な波形を知覚し、及び/またはより対称的に両側で治療効果を得る結果となり得る。場合によっては、例えば他方よりも片側の眼のドライアイがより重度である患者においては、非対称の両側の治療効果または片側の治療効果を有することが望ましい場合もある。これらの例では、患者はユーザインタフェースを使用してアスペクト比を調整し所望の非対称の効果を達成し得る。

#### 【0100】

##### 周波数

ドライアイを治療するため、または別のやり方で組織を刺激することで涙液反応を生成するために、本明細書に記載された刺激器は、標的組織（例えば、神経）を刺激するのに好適な周波数で1つ以上の波形を生成するように構成され得る。周波数は刺激の快適性及び/または効果に影響を及ぼし得る。一般に、周波数は、約0.1Hzから約200Hzの間であることが好ましい。これらの変形のうちいくつかにおいては、周波数は、約10Hzから約200Hzの間であることが好ましい。これらの変形のうちいくつかにおいては、周波数は、約30Hzから約150Hzの間であることが好ましい。これらの変形のその他においては、周波数は、約50Hzから約80Hzの間であることが好ましい。これらの変形のその他においては、周波数は、約30Hzから約60Hzの間であることが好ましい。いくつかの変形では、周波数は、約1.5Hz、約10.25Hz、約70Hz、約150Hz、約25Hz、約27.5Hz、約30Hz、約32.5Hz、約35Hz、約37.5Hz、約40Hz、約42.5Hz、約45Hz、約47.5Hz、約50Hz、約52.5Hz、約55Hz、約57.5Hz、約60Hz、約62.5Hzまたは約65Hzであり得る。いくつかの変形では、約145Hzから約155Hzの間のような高周波は、標的組織を刺激/活性化するためには各パルスには高すぎる可能性が

ある。その結果、刺激は不規則な要素を有する患者によって解釈されてよく、これは順次、患者の習慣性を低減するのに役立ち得る。本明細書に記載された周波数は、標的組織を刺激して、涙腺を活性化して涙液を産生する反射回路を開始するために好適であり、及び/または直接、遠心性線維を駆動させ涙腺を刺激させるのに好適である。場合によっては、周波数は本明細書に記載されているように、特定の解剖学的標的を優先的に活性化するために選択され得る。

#### 【0101】

##### 振幅

ドライアイを治療するため、または別のやり方で組織を刺激することで涙液反応を生成するために、本明細書に記載された刺激器は、標的組織（例えば、神経）を刺激するのに好適な電流を送達するように構成され得る。最大振幅またはその変調は、刺激の快適性及び/または有効性に影響を及ぼす可能性がある。刺激が2相性パルスを具備し、2相性パルスの第1の位相が電流制御されている場合には、第1の位相は、約1.0 mAから約10 mAの間の振幅を有することが好ましい場合がある。これらの範囲内の振幅は、標的組織を刺激するのに十分な高さでよいが、任意の組織の顕著な加熱、組織の顕著な消耗等を避けるために十分に低くてよい。いくつかの変形では、振幅は、約1.0 mAから約5.0 mAの間であり得る。その他の変形においては、第1の位相では、約0.1 mA、約0.2 mA、約0.3 mA、約0.4 mA、約0.5 mA、約0.6 mA、約0.7 mA、約0.8 mA、約0.9 mAまたは約1.0 mAの振幅を有し得る。いくつかの変形では、振幅は可変であってよい。例えば、振幅は、約1.3 mAから約1.5 mAの間、約2.2 mAから2.5 mAの間、約3.2 mAから約3.7 mAの間、約4.3 mAから約5.0 mAの間で変化し得る。2相性パルスの第1の位相が電圧制御されると、第1の位相は、約10 mVから約100 Vの間の振幅を有することが好ましい場合がある。

#### 【0102】

刺激器がパルスに基づいた波形を送達するように構成されると、いくつかの変形では、パルスの振幅は、時間の経過とともに一定であり得る。その他の変形においては、パルスの振幅は、時間の経過とともに変化し得る。これは患者の調節を低減し得る。いくつかの変形では、パルスの振幅は最小値から最大値へ（線形、指数等を）増加し、最小値に降下し、必要に応じて繰り返す。いくつかの変形では、パルスの振幅は正弦波の特性に応じて変化し得る。別の変形では図6Aに示されているように、振幅は、単一のパルスに対し、ベースラインの振幅（A）からより高い振幅（B）に周期的に増加し得る。さらに別の変形では、図6B及び図6Cに示されているように、パルスの振幅は、2つのより低い振幅（A、B）間で周期的に増加と減少のパターンにしたがい、単一のパルス（図6B）または複数のパルス（例えば、2つのパルス）（図6C）に対してより高く振幅を周期的に増加し得る。さらに別の変形では、図6Dに示されているように、より高い振幅パルス（複数可）は短い一時停止（すなわち、電流の送達がない）によって先行され得る。これらの種類の振幅変調のそれぞれは、単独で、または任意のその他の種類の振幅変調とともに実行され、患者の調節を低減し得る。

#### 【0103】

振幅が時間と共に変化するいくつかの変形においては、振幅は、約0.1 Hzから約5 Hzの間、約1 Hzから約5 Hzの間、約1 Hzから約2 Hzの間、約2 Hzから約3 Hzの間、約3 Hzから約4 Hzの間または約4 Hzから約5 Hz間のような、患者の調節を低減し、または患者の快適性を増加するのに好適な周波数で変化し得る。いくつかの変形では、振幅は、約1.0 Hz、約1.1 Hz、約1.2 Hz、約1.3 Hz、1.4 Hz、1.5 Hz、1.6 Hz、1.7 Hz、約1.8 Hz、約1.9 Hz、約2.0 Hz、約2.1 Hz、約2.2 Hz、約2.3 Hz、約2.4 Hz、約2.5 Hz、約2.6 Hz、約2.7 Hz、約2.8 Hz、約2.9 Hz、約3.0 Hz、約3.1 Hz、約3.2 Hz、約3.3 Hz、約3.4 Hz、約3.5 Hz、約3.6 Hz、約3.7 Hz、約3.8 Hz、約3.9 Hzまたは約4.0 Hzの周波数で変化し得る。その他の変形においては、刺激波形は、変調された高周波信号（例えば、正弦波）であり、上述した範囲

のビート周波数で変調され得る。そのような変形ではキャリア周波数は、約 1 0 0 H z から約 1 0 0 k H z の間であり得る。

#### 【 0 1 0 4 】

##### パルス幅

ドライアイを治療するため、または別のやり方で組織を刺激することで涙液反応を生成するために、本明細書に記載された刺激器は、波形を送達するように構成され得る。波形の第 1 の位相は、約 1  $\mu$  s から約 1 0 m s の間のパルス幅を有することが好ましい場合がある。これらの変形のうちいくつかにおいては、パルス幅は約 1 0  $\mu$  s から約 1 0 0  $\mu$  s の間であり得る。その他の変形においては、パルス幅は約 1 0 0  $\mu$  s から約 1 m s の間であり得る。なお、その他の変形においては、パルス幅は約 0  $\mu$  s から約 3 0 0  $\mu$  s の間であり得る。なお、その他の変形においては、パルス幅は約 0  $\mu$  s から約 5 0 0  $\mu$  s の間であり得る。上記のように、大きな直径の神経を作動することが好ましいパルス幅を選択することが望ましい場合がある。いくつかの変形では、パルス幅は 5 0  $\mu$  s から約 1 2 0 0  $\mu$  s の間であり得る。別の例としては、3 0  $\mu$  s から 3 0 0  $\mu$  s のパルス幅は、歯に通じる三叉神経（例えば、C N V 2 ）の枝の活性化を最小化し得る。

#### 【 0 1 0 5 】

いくつかの変形では、パルス幅は時間の経過とともに一定であり得る。その他の変形においては、パルス幅は時間の経過とともに変化し得る。時間の経過に応じてパルス幅の変調は、刺激の有効性及び / または快適性を増加し得る。いくつかの変形では、パルス幅は、最小値から最大値へ（線形、指数等を）増加し、最小値に減少し、必要に応じて繰り返す。いくつかの変形では、パルス幅は正弦波の特性に応じて変化し得る。別の変形では図 7 A に示されているように、パルス幅は、単一のパルスに対し、ベースラインのパルス幅（A）からより長いパルス幅（B）に周期的に増加し得る。さらに別の変形では、図 7 B 及び図 7 C に示されているように、パルス幅は、2 つのより短いパルス幅（A、B）間で周期的に増加と減少のパターンにしたがい、単一のパルス（図 7 B）または複数のパルス（例えば、2 つのパルス）（図 7 C）に対してより長いパルス幅（C）に周期的に増加し得る。さらに別の変形では、図 7 D に示されているように、より長いパルス幅のパルス（複数可）は、短い一時停止（すなわち、電流の送達がない）によって先行され得る。これらの種類のパルス幅変調のそれぞれは、単独で、または任意のその他の種類のパルス幅変調と組み合わせて実行され得る。パルス幅変調の任意の形状において、パルス幅は、任意の好適な周波数で異なり得る。いくつかの変形では、パルス幅は、約 0 . 1 H z、約 0 . 2 H z、約 0 . 3 H z、約 0 . 4 H z、約 0 . 5 H z、約 0 . 6 H z、約 0 . 7 H z、約 0 . 8 H z、約 0 . 9 H z、約 1 H z、約 1 . 1 H z、約 1 . 2 H z、約 1 . 3 H z、約 1 . 4 H z または約 1 . 5 H z で変化し得る。いくつかの変形では、約 0 . 5 H z から 1 H z の間の数のパルス幅の変調は、刺激の間に患者の快適性を増加することが望ましい場合があり得る。

#### 【 0 1 0 6 】

いくつかの変形では、パルス幅の増減は刺激器によって実行される関数により定義され得る。例えば、パルス幅は指数的に変化するように関数によって定義され得る。1 つの変形においては、パルス幅を定義する関数は、先頭パルスのパルス幅が時間の経過とともに増加する第 1 の位相と、先頭パルスのパルス幅が時間の経過とともに減少する第 2 の位相の、2 つの位相を含み得る。第 1 の位相の間、ここで先頭パルスのパルス幅が指数関数にしたがって最大パルス幅に近づき、時間  $t$  における、 $PW\{t\}$  は等式

#### 【 数 1 】

$$PW\{t\} = (PW_{max} - PW_{min}) \left(1 - e^{-\frac{t}{\tau}}\right)$$

によって定義され、ここで、 $PW_{max}$  は最大許容パルス幅であり、 $PW_{min}$  は最小許容パルス幅であり、 $\tau$  は、時定数である。

#### 【 0 1 0 7 】

一旦、所定の時間が経過すると（時定数  $\times$  の倍数）、パルス幅変調は、第 2 の位相に入

り得る。第 2 の位相中、先頭パルスのパルス幅は、次の指数等式にしたがって最大値から最小値に指数関数的に減衰する。

【数 2】

$$PW\{t\} = (PW_{max} - PW_{min}) \left( e^{-\left(\frac{t}{\tau}\right)} \right)$$

【0108】

所定の時間が経過すると（時定数の倍数）後、パルス幅変調は第 1 の位相に再度入り、この循環が繰り返され得る。2 次（荷電平衡）パルスのパルス幅は、電荷を十分に平衡するのにしたがって、増減される。PW<sub>max</sub>、PW<sub>min</sub>及びは本明細書に記載されたパルス幅を達成するために任意の好適な値を有するが、一実施例では、波形は 300 μs の PW<sub>max</sub>、0 μs の PW<sub>min</sub> 及び 1/5 μs のを有し得る。その他の変形においては、例えば、PW<sub>max</sub>は、約 100 μs、約 200 μs、約 300 μs、約 400 μs または約 500 μs であり、PW<sub>min</sub>は約 0 μs、約 10 μs、約 50 μs、または約 100 μs であり、は、約 1/3 μs、約 1/4 μs、約 1/5 μs または約 1/6 μs であり得る。パルス幅を指数的に増加し減衰する例示的な関数は、図 8 に示されている。

10

【0109】

オン/オフの周期

場合によっては、本明細書に記載された波形は、連続的な手法で送達され、一方その他の場合、波形はオン周期とオフ周期を有する非連続的な手法で送達され、患者の調節を低減し得る。例示的なオン/オフの持続時間は、限定されないが、1 秒オン/1 秒オフ、1 秒オン/2 秒オフ、2 秒オン/1 秒オフ、5 秒オン/5 秒オフ、0.2 秒オン/0.8 秒オフ、1 秒未満オン/10 秒未満オフを含む。

20

【0110】

例示的な波形

上記の波形パラメータ及びパラメータの変形のいずれも本明細書に記載されるような時間パターン化された波形を生成するために組み合わせられ得ることを理解すべきである。これらの波形は本明細書に記載された刺激器のいずれかによって送達され得る。例えば、波形が 2 相性パルスを備える変形においては、2 相性パルスは任意の好適な周波数、パルス幅及び振幅を有し得る。刺激の振幅、パルス幅及び周波数は、本明細書でより詳細に記載するように、パルスからパルスへ同一であってもよいし、時間の経過とともに変化してよい。これらのパラメータの組み合わせは、刺激の有効性及び/または快適性を増し、場合によっては、より詳細に本明細書に記載されているように、有効性及び/または快適性は、個々の患者によって異なり得る。装置の種類によって分類された例示的な波形パラメータは、以下の表 1 に記載されている。

30

表 1 例示的な波形パラメータ

装置の種類	波形パラメータ				
	標的となる刺激	オン／オフ	周波数 (Hz)	パルス幅 (PW)	振幅 (mA)
眼部の刺激 (埋め込み型)	眼神経 (求心性及び遠心性)	一定オン	30	50 $\mu$ s ~ 1200 $\mu$ s に固定	0.1 ~ 10
		1秒オン／1秒オフ	30		
		5秒オン／5秒オフ	30		
		1秒オン／1秒オフ	70		
		1秒オン／1秒オフ	155		
		一定オン	30 ~ 70 に三角形で変調		
		一定オン	30	三角形に変調 50 $\mu$ s ~ 最大PW 0.5 Hz	
		一定オン	30	三角形に変調 50 $\mu$ s ~ 最大PW 1 Hz	
		一定オン	70	三角形に変調 50 $\mu$ s ~ 最大PW 0.5 Hz	
		一定オン	30		
鼻刺激器 (携帯型または埋め込み型)	内部及び外部の鼻神経 (例えば、前篩骨神経)	一定オン	30	0 $\mu$ s ~ 300 $\mu$ s	0.1 ~ 10
		一定オン	50		
		一定オン	80		
		一定オン	150		
		1秒オン／1秒オフ	30		
		1秒オン／1秒オフ	50		
		1秒オン／1秒オフ	80		
		定数	30		
		1秒オン／1秒オフ	70		
		一定オン	30		

## 【0111】

波形が交流単相のパルス波形である変形においては、刺激器によって送達されるそれぞれのパルスは、単相を有し、連続したパルスは交互極性を有し得る。一般に、交流単相性パルスは、所与の周波数 (30 Hz から 80 Hz の間のように上記の周波数のうち1つ以上) で、対で送達され、対の第1及び第2のパルス間 (例えば、約 100  $\mu$ s から 50  $\mu$ s の間、及び 150  $\mu$ s 等) でパルス間の間隔を有し得る。それぞれのパルスは電流制御されるか、電圧制御されてよく、連続パルスは電流制御及び電圧制御ともにされる必要はない。パルス波形が電荷平衡されているいくつかの変形においては、波形は、対の単相性パルスの送達後、パッシブ方式の電荷平衡相を備え、波形がパルス間で電荷の差を補償することを可能にし得る。



## 【0112】

電気刺激波形を送達するように構成された刺激器が鼻隔膜の両側に電極を置くために配置される場合には、交流単相パルスは鼻組織の両側の刺激を促進し得る。第1の位相のパルスは、（鼻の第2の側面に荷電平衡相を提供しつつ）鼻の第1の側面を刺激し、一方、神経は陽極パルスと陰極パルスで異なって反応し得るため、逆位相のパルスは、（鼻の第1の側面に荷電平衡相を提供しつつ）鼻の第2の側面を刺激し得る。パルス間の間隔は、第1位相によって提供された刺激に時間を与え、逆位相のパルスによって反転される前に、標的神経を活性化／極化し得る。

## 【0113】

本明細書に記載された波形を備える刺激は、本明細書に記載されているもののような刺激器を使用して、その全体が前述で参照により組み込まれる米国特許出願第13/441,806号に記載された治療レジメンによって、これらの解剖学的標的に送達され得る。この米国特許出願は、米国特許出願第14/256,915号によって、その全体が前述で参照により本明細書に組み込まれ得る。

## 【0114】

患者に最適化された波形

本発明者らによる実験によって、場合によっては、刺激によって起こった流涙は特定の患者のための1つ以上の患者に最適化された波形を識別することによって増加されてよく、患者に最適化された波形は本明細書に記載された波形パラメータの組み合わせを備えることが見出された。このため、患者に最適化された波形の識別する方法が必要となる。発明者らによる実験により、これらの感覚は流涙に強固に関連していることが見出された。したがって、感覚異常の患者の認識は、患者に最適化された波形の識別において使用され得る。眼部に埋め込まれたマイクロ刺激器を有する患者において、患者に最適化された波形を得るための例示的な方法は、図9に示されている。刺激の有効性を増すため（例えば、涙液を増加するため）には、この方法をそれぞれ個人に実行することが望ましい場合がある。刺激波形（複数可）及び／または電流ステアリングもまた、限定されないが、成長因子レベル及び／または浸透圧モル濃度を含む、有効性の特定の臨床指標を最適化するように構成され得る。

## 【0115】

そこに示されているように、波形は、波形を備える電気刺激を本明細書に記載された刺激器を使用する患者に送達することによって、患者に最適化された波形であるか否かを判定するために評価され得る。本方法は、第1に最低振幅及び／またはパルス幅で波形を送達することと、振幅及び／またはパルス幅が増大する際に患者に感覚のフィードバックを問うことを含み得る。次に本方法は、電気刺激の送達中に患者が何らかの感覚を感じるか否かを評価することを含み得る。感じていない場合には、（例えば、周波数、振幅、パルス幅、オン／オフ周期またはこれらのパラメータの時間変調のようなパラメータの異なる組み合わせを有する）異なる波形が選択され得る。本方法は、さらに患者に不快感が生じないことを確実にすることを含み得る。患者に不快感がある場合には、本方法は、新しい波形で再開し、または振幅及び／もしくはパルス幅は不快感を軽減するために低減され得る。同様に、本方法は、波形を印加中の感覚が患者に快適であることを確実にすることを含み得る。振幅及び／またはパルス幅は、患者の快適性を達成するように調整され得る。快適性は、患者の眼が双方とも開閉されていることで評価され得る。

## 【0116】

患者が、その日感じられた最も快適な、及び／または実効波形のような波形を認識する場合、及び／または患者が、眼が濡れたと感じる場合、及び／または患者が、特に感覚異常を認識する場合、むずがゆさ及び振動の両方が瞼で動いていると認識する場合、波形は患者に最適化された波形として指定され得る。患者が瞼でむずがゆさを認識するが振動を感じない場合には、振幅及び／またはパルス幅は、むずがゆさ及び／または振動の認識の増大を達成するように調整され得る。患者が振動を認識するが、むずがゆさを認識しない場合には、振幅及び／またはパルス幅は、振動の動きの認識の増大を達成するように調整

され得る（例えば、瞼と眉の間）。刺激の最後を送達した後、患者が感覚（例えば、むずがゆさまたは振動）を感じることが望ましい場合もある。識別された患者に最適化された波形のそれぞれの場合において、より低い振幅及び／またはパルス幅は、同一の感覚がより低い振幅及び／またはパルス幅を使用して達成されることができるとを判定するために試験され得る。電流経路の空間的制御を可能にするように構成された刺激器の変形では、患者の最適化もまた、異なる電流経路または電流経路の組み合わせを試験することを含み得る。

#### 【0117】

図9の方法は眼部に配置された埋め込み可能な刺激器を有する患者に関して記載されているが、類似の方法は、別の領域（例えば、鼻部）の埋め込み可能な刺激器に対して、または携帯型刺激器に対して、1つ以上の患者に最適化された波形を識別するために使用され得ることを理解すべきである。一旦、患者に最適化された波形または波形が識別されると、刺激器は波形（複数可）を送達するように構成され得る。いくつかの変形では、外部装置は識別された波形（複数可）を送達するための刺激器を構成するために使用され得る。システムがパッシブ型の刺激回路を有する埋め込み可能な刺激器とともに使用する制御装置を備える変形においては、制御装置は、識別された刺激波形（複数可）が使用され得る結果となる出力信号を生成するよう構成され得る。

#### 【0118】

##### 複数の波形を有する装置

本明細書に記載される刺激器のいくつかの変形は、臨床医及び／または患者は複数の利用可能な波形から所望の波形を選択し得るように、複数の波形を備えるように構成され得る。例えば、刺激器は、チップに保存される複数の刺激波形を含み得る。例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10または10を超える刺激波形は、チップに保存することができる。1つの変形においては、2から10の刺激波形がチップに保存される。その他の変形においては、2から8の刺激波形、または3から5の刺激波形が装置チップに保存され得る。いくつかの変形では、上記で記載した方法を介してなど、特定の患者のための様々な刺激波形の初期試験に基づいて、刺激器に保存される波形の好ましい組が事前に臨床医によって選択され得る。本明細書に記載されるように、発明者らによる実験により、これらの感覚異常は流涙により強く関連していることを見出したため、患者の強い感覚異常を誘発することが、保存された刺激波形には有用であり得る。その他の変形においては、刺激器は個別の患者に固有のものではない複数の刺激波形で事前に構成され得る。

#### 【0119】

いくつかの変形では、日中に提供されるすべての刺激に対し、異なる波形が保存された複数の波形から不規則に選択され得る。毎回異なる波形を不規則に選択することによって、患者が任意の特定の刺激パターンに対して耐性を発現するリスクが低下され得る。別の実施態様においては、マルチプレクサーは、異なる反復波形から部分を組み合わせるときに、「準非反復」波形を形成するために内部に保存される波形の異なる組み合わせを提供するために使用され得る。異なる波形を1つの組み合わせられた波形に多重送信することにより、波形への慣れはさらに限定される可能性があり得る。複数の可能性のある電流経路を有する刺激器には、同一または異なる波形がそれぞれの経路を介して送達され得る。

#### 【0120】

いくつかの変形では、患者は、例えば、本明細書に記載されたユーザインタフェースのようなユーザインタフェースを使用して、刺激器に保存された複数の刺激波形の中から選択的に選ぶことが可能であり得る。このようなユーザインタフェースを有する変形では、ユーザインタフェースは1つ以上の動作機構を備え、ユーザ（すなわち、患者）が刺激波形を制御することを可能にし得る。例えば、ユーザインタフェースは、限定されないが、ボタン、スライダー、レバー、タッチパッド、ノブまたは筐体の変形可能／圧搾可能な部分のように1つ以上の構造を備え、ユーザが刺激波形を変更することが可能であり得る。

#### 【0121】

異なる波形は、患者が波形の強度の範囲が広がると認識し得るように構成され得る。刺

10

20

30

40

50

激器が異なる形状で波形を送達するように構成される変形においては、患者は、異なる形状（例えば、はじめに陰極パルスをもつ波形からはじめに陽極パルスをもつ波形への切り替え）をもつ波形を選択することによって、本明細書に記載されたように波形によって優先的に刺激される組織を変更することが可能であり得る。いくつかの変形では、患者が少しの間または次の治療期間のために刺激器をオンにすると、刺激器は、最初は患者によって以前に選択された波形をオンにしてよい（例えば、以前の治療期間中に使用された波形、複数の治療期間中に最も一般的に使用されている波形等）。

#### 【0122】

例えば、携帯型鼻刺激器が採用される場合には、ユーザが鼻組織に接触して刺激器の一部を配置した後、ユーザは、複数の刺激波形間で変更することによって、認識される刺激の強度を増加し得る。患者にとっては、不快感を起こさずに、刺激が好ましい感覚異常（例えば、刺痛がする、むずがゆい、チクチクする）を起こすまで刺激の強度を増加することが望ましい場合がある。このため、患者は、適切な刺激強度を自己決定し、所望の結果（例えば、涙液の産生）を達成するのに有効な波形に刺激を自己調整することが可能であり得る。ユーザにとっては、不快感を最小化するために刺激の強度をゆっくりと増加させることが望ましい場合がある。一部の患者は時間の経過とともに感覚レベルを変化させることを好み得る。一部の患者は強い感覚から始め、続いて弱い感覚とすることを望む場合がある。一部の患者は弱い感覚（例えば、軽いむずがゆさ）で始め、続いてより強い一時的な感覚（例えば、非常に短期間の軽い不快感）とすることを好む場合がある。一部の患者は、強弱の感覚が変化する場合には刺激をする間、くしゃみを要する感覚を低減することが可能であり得る。

10

20

#### 【0123】

1つの特定の実施例では、本明細書に記載された刺激器は、本明細書に記載された1つ以上の形状変調、最大振幅変調、パルス幅変調及び周波数変調の組み合わせをそれぞれが有する複数の異なる波形を送達するように構成され得る。

#### 【0124】

1つ以上の波形は、時間の経過とともに変調されるパルス形状を有し得る。図10に示される変形においては、パルス形状は4つの周期の間で循環され得る。第1の周期は、対称位相をもつ2相電流制御波形を備え得る。第2の周期は電流制御単相を備え、次に電圧制御位相を備え得る。これは1つの電極により近い位置を優先的に刺激するのに役立つ。第1の位相は、第1の電極によって供給され、第2の電極によって低下される電流を有し、第2の位相は、第2の電極によって供給され、第1の電極によって低下される電流を有し得る。第3の周期は、対称位相をもつ2相電流制御波形を備え得る（すなわち、第3の周期は第1の周期と同じでもよい）。第4の周期は電流制御単相を備え、次に電圧制御位相を備え得る。第1の位相は、第2の電極によって供給され、第1の電極によって低下される電流を有し得る。一方、第2の位相は、第1の電極によって供給され、第2の電極によって低下される電流を有し得る。それぞれの周期において、パルスは荷電平衡され得る。パルス形状は、約0.1 Hzのような任意の好適な周波数で変調され得る。

30

#### 【0125】

1つ以上の波形は、時間の経過とともに変調されるパルス幅を有し得る。1つの変形においては、電流制御位相のパルス幅は、0  $\mu$ s から300  $\mu$ s で変調され得る。図11に示されているように、また、図8に関してより詳細に記載されているように、変調は、時間の経過とともにパルス幅の増減を記載する指数関数に従い得る。

40

#### 【0126】

1つ以上の波形は、時間の経過とともに変調される最大振幅を有し得る。電流制御位相の振幅変調は、三角形の形状、長方形の形状または任意のその他の好適な形状とほぼ同じであり得る。様々な周波数での例示的な振幅変調は図12A～図12Eに示されており、長方形の形状（図12B）をもつ振幅変調及び三角形の形状（図12C～図12E）とほぼ同じ形状である振幅変調を示す。最大振幅は、約0.5 Hz から約3 Hz の間のような任意の好適な周波数で変調され得る。いくつかのその他の変形においては、図12Aに

50

示されているように、最大振幅は一定であり得ることを理解すべきである。

【0127】

図13A～図13Eはそれぞれ、例示的な波形1310、1320、1330、1340及び1350を表す。これらのパラメータの1つ以上が時間の経過とともに変調され、変調のそれぞれの種類はその他の種類の変調には依存せず、また同時発生である。図13Eのボックス1302、1304及び1306は、それぞれ、形状、パルス幅及び最大振幅の変調を強調する。いくつかの変形においては（例えば、図13B～図13E）、形状、パルス幅及び最大振幅の3つすべては時間の経過とともに変調されるが、波形のその他の変形においては（例えば、図13A）、これらのパラメータのうち1つまたは2つのみが時間の経過とともに変調され得ることを理解すべきである。

10

【0128】

図13A～図13Eのうち5つの波形は刺激器（例えば、図4A～図4Cに関して上記に記載される刺激器400、または図2A～図2Cに関して上記に記載されるマイクロ刺激器200）で利用可能である。刺激器は患者が5つの異なる波形の間から選択するためにユーザインタフェース（例えば、2つのボタンを備えるインタフェース）を使用することが可能である。本装置のいくつかの変形では、装置が治療の期間、追加の治療の期間のためにオンにされ、オフにされるために使用される場合には、装置は、自動的に使用される刺激の設定を継続するためにオンにし得る。

【0129】

図13Aに示されている設定1は、30Hzの刺激周波数、0.7mAの最小刺激電流振幅、0.7mAの最大刺激電流振幅、したがって、最大刺激電流振幅（図12Aにて示されている）において変形がなく、0µsの最小パルス幅、300µsの最大パルス幅、1Hzのパルス幅変調周波数（図11に示されているように、指数関数による上昇及び下降）、位相毎に0µCの最小電荷注入（0µsのパルス幅で）、位相毎の0.45µCの最大電荷注入（0.7mA及び300µsで）、及び図10に関して上述したような変調されたパルス形状を有し得る。

20

【0130】

図13Bに示されているように設定2は、37.5Hzの刺激周波数を有し、1.33mAの最小刺激電流振幅、1.5mAの最大刺激電流振幅、0.17mAの最大刺激電流振幅における変形及び2.1Hzの振幅変調周波数（図12Bにて示されている）、0µsの最小パルス幅、300µsの最大パルス幅、1Hzのパルス幅変調周波数（図11に示されているように、指数関数による上昇及び下降）、位相毎に0µCの最小電荷注入（0µsのパルス幅で）、位相毎に0.21µCの最大電荷注入（1.5mA及び300µsで）、及び図10に関して上述したような変調されたパルス形状を有し得る。

30

【0131】

図13Cに示されているように設定3は、45Hzの刺激周波数を有し、2.17mAの最小刺激電流振幅、2.5mAの最大刺激電流振幅、0.33mAの最大刺激電流振幅における変形及び2.6Hzの振幅変調周波数（図12Cにて示されている）、0µsの最小パルス幅、300µsの最大パルス幅、1Hzのパルス幅変調周波数（図11に示されているように、指数関数による上昇及び下降）、位相毎に0µCの最小電荷注入（0µsのパルス幅で）、位相毎に0.75µCの最大電荷注入（2.5mA及び300µsで）、及び図10に関して上述したような変調されたパルス形状を有し得る。

40

【0132】

図13Dに示されているように設定4は、52.5Hzの刺激周波数を有し、3.2mAの最小刺激電流振幅、3.7mAの最大刺激電流振幅、0.5mAの最大刺激電流振幅における変形及び2.8Hzの振幅変調周波数（図12Dにて示されている）、0µsの最小パルス幅、300µsの最大パルス幅、1Hzのパルス幅変調周波数（図11に示されているように、指数関数による上昇及び下降）、位相毎に0µCの最小電荷注入（0µsのパルス幅で）、位相毎に1.11µCの最大電荷注入（3.7mA及び300µsで）、及び図10に関して上述したような変調されたパルス形状を有し得る。

50

## 【0133】

図13Eに示されているように設定5は、60Hzの刺激周波数を有し、4.3mAの最小刺激電流振幅、5.0mAの最大刺激電流振幅、0.67mAの最大刺激電流振幅における変形及び2.5Hzの振幅変調周波数（図12Eにて示されている）、0μsの最小パルス幅、300μsの最大パルス幅、1Hzのパルス幅変調周波数（図11に示されているように、指数関数による上昇及び下降）、位相毎に0μCの最小電荷注入（0μsのパルス幅で）、位相毎に1.5μCの最大電荷注入（5.0mA及び300μsで）、及び図10に関して上述したような変調されたパルス形状を有し得る。

## 【0134】

これらのパラメータの組み合わせを有する波形を通じて、大きなパラメータ空間が、単純なユーザインタフェース及び限定された数の設定を具備する単一の装置に提供され得る。これは、限定された数の所定の波形を有して、パラメータがそれぞれの患者に個別に調整される波形として個々の患者に有効またはほぼ有効な波形を送達する単一の装置の能力を高め得る。

## 【0135】

## 実施例

以下の実施例はさらに、本明細書にて開示したように、電気刺激パターン及びそれらの効果を示し、その範囲を限定するものとして決して解釈すべきではない。

## 【0136】

## 実施例1：涙腺移植を使用する刺激

眼部にマイクロ刺激器を埋め込まれた患者は、30Hzの非パターン化刺激（制御）及びオン/オフパターン（1秒オン/1秒オフ、2秒オン/2秒オフ及び5秒オフ/5秒オフ）で、異なる周波数（30Hz、70Hz及び155Hz）で試験された。埋め込まれたマイクロ刺激器は、図2A～図2Cに示され、本明細書に記載された特徴を有した。

## 【0137】

刺激の患者の認識は、30Hzの非パターン化波形制御と時間パターン化された波形との間で異なっていた。具体的には、30Hzの非パターン化波形を受信する3人の患者は、波形の認識は刺激の期間中に徐々に弱まると感じ、時間パターン化された波形を受信すると、刺激の期間中に波形が徐々に弱まるとの認識を報告した患者はいなかった。刺激が30Hzで1秒のオン/オフ波形（「パターン1」）の場合は、3人の患者は波形が連続していると認識し、一方、15人の患者は波形が断続的であると認識した。刺激が30Hzで5秒のオン/オフ波形とした（「パターン2」）の場合は、全ての患者が波形を断続的であると認識した。刺激が70Hzで1秒のオン/オフ波形とした（「パターン3」）の場合は、2人の患者は波形が連続していると認識し、一方、10人の患者は波形が断続的であると認識した。患者は、パターン3をその他の波形よりも「より強く」、「より速く」及び「より鋭く」認識したと報告した。刺激が155Hzで1秒のオン/オフ波形とした（「パターン4」）の場合は、患者が波形を連続しているか断続的であるかと認識するか否かは、振幅に依存し、波形が「より弱く」、「より強く」または「苦痛」であるとの報告を含む定性的な認識の範囲におよぶ。

## 【0138】

さらに、患者は感覚異常の質及び/または位置において変化を報告した。図14Aは、30Hzの非パターン化波形を使用した刺激で感じられる感覚異常の領域1402を表す。時間パターン化された波形により、患者は、図14Bに示されているように感覚異常（震え及び/またはむずがゆさという形態で）の動きを感じた（振動及び/または刺痛は矢印1404の方向で瞼に沿って移動した）。患者の中には1つの領域1408において連続的に所定の振動を感じ、図14Cにて示すように、その他の領域1406において、感覚または痙攣を連続して示し、または部分的に現れたり、再度現れたりする。その他の患者は時間パターン化された波形を具備する感覚異常に影響を及ぼす領域において上昇を体験した。時間パターン化された波形は、1つまたは眉毛の両方に沿って及び/または鼻に延在する領域1410として、図14Dに示されている。

## 【0139】

刺激を停止した後の患者の認識もまた、30Hzの非パターン化波形と時間パターン化された波形との間で異なっていた。患者が制御の停止後に感覚異常を認識しなかったのに対して、パターン1、3及び4の停止後、刺痛の感覚の形態の感覚異常を認識したことを患者は報告した。

## 【0140】

30Hzの非パターン化波形制御と比較すると、シルマースコアは時間パターン化された波形とともに上昇した。パターン1では、患者の3分の1はシルマースコアが50%増加した。パターン3では、患者の4分の3が50%～100%増のシルマースコアを有していた。パターン4では、患者の4分の3が100%またはそれ以上、シルマースコアが

10

## 【0141】

時間パターン化された波形のいくつかも、さらなる利点を提供する。例えば、パターン1は、患者の調節を低減しつつも、制御より使う電力が少なかった。また、パターン4は、神経刺激及びブロックの両方を可能にした。

## 【0142】

## 実施例2：涙腺移植を使用する刺激(2)

眼部に埋め込まれたマイクロ刺激器を有する患者においては、シルマー試験により測定すると、基礎涙液(制御1=電気刺激なし)と比べて及び30Hz(非パターン化)(制御2)での刺激と比較すると、時間パターン化された波形の使用は、流涙の増加を生じた。埋め込まれたマイクロ刺激器は、図2A～図2Cに示され、本明細書に記載された特徴を有した。データは以下の表2に示され、基礎涙液(左、刺激なし)と、30Hzの非パターン化波形の刺激(中央)と、時間パターン化され、患者に最適化された刺激波形(右)からの平均の涙液の結果を比較した棒グラフ図が図15に示されている。表2のデータに基づいて基礎涙液の平均値は4.71mm、30Hzで非パターン化刺激に対する平均値は4.96mm、及び時間パターン刺激が使用されたときの平均値は8.29mmであった。全体として、基礎涙液に比べて、30Hzで非パターン化刺激を使用した平均シルマースコアにおける増加は約5%であった。基礎涙液に比べて、時間パターン化された波形を使用した平均シルマースコアにおける増加は約76%であった。したがって、患者に最適化されたパターン化された波形は、30Hzの非パターン化波形よりもずっと大きな

20

30

表2 12人の患者からのシルマースコア

埋め込まれた側	基礎シルマースコア (mm)			30Hz非パターン化シルマースコア (mm)			非パターン化シルマースコア (mm)			パターン化された波形
	左	右	平均	左	右	平均	左	右	平均	
右	8	5	6.5	3	4	3.5	8	5	6.5	約30%で変調された30Hzの振幅
左	3	8	5.5	3	5	4	5	8	6.5	約30%で変調された70Hzの振幅
左	3	2	2.5	3	5	4	3	8	5.5	70Hz、1秒オン、1秒オフ
左	2	3	2.5	5	5	5	5	3	4	約30%で変調された70Hzの振幅
左	12	18	15	10	9	9.5	13	19	16	約100%で変調された30Hzの振幅
左	4	3	3.5	6	6	6	7	7	7	約30%で変調された70Hzの振幅
右	2	3	2.5	3	3	3	8	7	7.5	30Hz、1秒オン、1秒オフ
左	5	7	6	5	5	5	8	8	8	70Hz、1秒オン、1秒オフ
左	2	2	2	2	1	1.5	5	5	5	約30%で変調された70Hzの振幅
右	4	2	3	12	6	9	18	12	15	30Hz、5秒オン、5秒オフ
左	4	2	3	7	2	4.5	7	7	7	30Hz、1秒オン、1秒オフ
左	4	5	4.5	5	4	4.5	7	16	11.5	30Hz～70Hzで不規則に変調された周波数

## 【0143】

時間パターン化された波形はまた、感覚異常は刺激中に感じられず、または一時的な感覚異常を経験しただけの患者において、感覚異常を生成することが可能であった（例えば、たとえ刺激が連続的に供給されたとしても30秒未満、多くの場合10秒未満のみの感覚異常が感知された）。新たに得られまたは再度得られた感覚異常は、さらに流涙の増加及び患者の満足度の改善を伴った。

## 【0144】

患者は多くの場合、刺激中に振動を、刺激の停止中（例えば、1秒オン/1秒オフのパターンを有する波形の一部のオフの間）及び刺激が印加されてから中断した後、数秒または数分間の特定の場合に、刺痛を感じたことを報告した。鼻部でも2例で（鼻の外側及び/または内側）、振動または刺痛が瞼及び眉に沿って物理的に移動したことを感じた患者の報告がいくつかあった。患者の反応は一般に非常に好評であった。

## 【0145】

実施例3：涙腺移植を使用する刺激（3）

19人の患者は、眼部に埋め込まれたマイクロ刺激器を有した。（これらの患者のうち12人は実施例2における患者と同じである。）各患者においては、上記に記載されたように、眼窩の領域で報告された感覚異常を最大化するために、患者のフィードバックを集めつつ、患者に最適化された時間パターン化された波形は、波形周波数、パルス幅及びオン/オフの周期を変調することによって決定された。

## 【 0 1 4 6 】

それぞれの波形は、各々の患者に対して同一の制御装置 / 電源を使用して提供された。各患者について試験した波形は、以下を含む。

- 3 0 H z
- 3 0 H z、1 秒オン、1 秒オフ
- 3 0 H z、5 秒オン、5 秒オフ
- 7 0 H z、1 秒オン、1 秒オフ
- 3 0 H z、1 秒間で 1 0 0 % から 0 % に、そして 1 0 0 % に戻るように変調されたパルス幅
- 3 0 H z、1 秒間で 1 0 0 % から 7 0 % に、そして 1 0 0 % に戻るように変調されたパルス幅
- 7 0 H z、1 秒間で 1 0 0 % から 7 0 % に、そして 1 0 0 % に戻るように変調されたパルス幅
- 5 H z のステップでほぼ直線性形式で 3 0 H z から 7 0 H z まで変調され ( すなわち、周波数変調の増加部分については、3 0 H z、3 5 H z、4 0 H z、5 0 H z、5 5 H z、6 0 H z、6 5 H z、7 0 H z )、1 秒間に上下に変調され ( 1 秒間に 7 0 から 3 0 に、そして 7 0 に戻る ) た周波数
- 5 H z とは別に ( 3 0 H z、3 5 H z、4 0 H z、4 5 H z、5 5 H z、6 0 H z、6 5 H z、7 0 H z ) の周波数で、不規則な手法で 3 0 H z から 7 0 H z に変調された周波数

## 【 0 1 4 7 】

患者は以下を含むそれぞれの波形に対して一連の質問を問われた。

- 波形が不快感を起こしたか否か、
- 波形からの感覚を、3 0 H z の非パターン化波形及び同日に任意のその他の事前に試験された波形を含む、その他の波形と比較してどのようであったか、
- 眼が濡れたという感覚があったか否か、
- むずがゆさ及び振動の組み合わせを感じたか否か、
- 感覚 ( むずがゆさ及び振動 ) は移動しているかのように感じられたか否か ( これは調節の可能性が低いことを示唆する )、及び
- 感覚の位置。

## 【 0 1 4 8 】

患者は、これは、眼窩の涙腺及び前頭神経を活性化に対応する可能性があると考えられたため、上瞼に感覚を感じることが望まれた。眼自体に感覚が近づくにつれより感覚異常の領域が大きくなり、より最適な波形が評価された。さらに、三叉神経 ( C N V 1 ) の眼分岐の感覚経路に対応する位置でむずがゆさ及び振動の感覚が入り混ざって認識された波形が望まれた。これらの位置は、瞼だけでなく、眉、額のこめかみ部分、鼻 ( 特に鼻の内部 ) 及びこめかみの特定の領域も含んだ。

## 【 0 1 4 9 】

各患者においては、3 つのシルマースコアが記録された。任意の刺激がない基礎シルマースコア ( 「基礎シルマー」 )、3 0 H z の非パターン化波形 ( 「3 0 H z シルマー」 ) の印加中の急性シルマースコア、及び各患者に対し患者に最適化されたパターン化された波形の印加中の急性シルマースコア ( 「パターンシルマー」 ) 。

## 【 0 1 5 0 】

平均的な両側の 3 0 H z のシルマースコア及び平均的な両側のパターンシルマースコアは、両方とも平均的な両側の基礎シルマースコアよりも高かった。平均的な両側のパターンシルマースコアは、平均的な両側の 3 0 H z のシルマースコアよりも高かった。平均的な両側のシルマースコアの特定のデータは、図 1 6 A に示されている。そこに示されているように、1 5 人の重症の D E D 患者 ( 基礎シルマースコアが 1 0 m m 未満と定義される ) は、3 0 H z のシルマースコアに対し基礎シルマースコアよりも平均で 2 2 % 増加し、パターンシルマースコアに対し基礎シルマースコアよりも 7 8 % 増加した。



## 【 0 1 5 1 】

30 Hz の非パターン化波形よりも患者に最適化された時間パターン化された波形を使用して刺激される場合には、より多くの患者が両側のシルマースコアの増加を示した。図 17 A 及び図 17 B に示すように、重度の DED 患者 15 人のうち、非反応者の数は、30 Hz の波形を使用した場合の 47 % (図 17 A に示す) から患者に最適化された時間パターン化された波形を使用した場合の 20 % (図 17 B に示す) へと減少した。

## 【 0 1 5 2 】

同じ側 (すなわち、眼移植片と同じ側の眼)、反対側 (すなわち、眼移植片の反対側の眼) 及び両側 (すなわち、両眼の平均) の比較をすると、シルマースコアは、単一の眼移植片から生じる刺激は両側の涙液産生をもたらすことを示すが、患者に最適化された時間パターン化された波形刺激に対する効果はより顕著であった。同じ側の 30 Hz のシルマースコアは、両側の 30 Hz のシルマースコアよりも高いことが見出され、30 Hz の刺激は、反対側の眼に比べて同じ側でより多くの眼の涙液産生をもたらしたことを示した。逆に、反対側の 30 Hz のシルマースコアは、両側の 30 Hz のシルマースコアよりも低いことが見出され、これは 30 Hz の刺激は、同じ側の眼に比べて反対側で眼の涙液産生がより少なかったことを示した。

## 【 0 1 5 3 】

対照的に、同じ側と反対側の両方のパターンシルマースコアは、両側のパターンシルマースコアに類似していることが見出された。これは、時間パターン刺激は、30 Hz での刺激よりも反対側の眼において涙液の産生がより刺激され、その結果、患者に最適化された時間パターン化された波形は、同じ側と反対側の両方の眼における涙液の産生を刺激するうえで等しく効果的であったことを示した。これは、直接駆動 (涙腺神経のみ) に加え、反応駆動 (涙腺及び前頭神経を刺激することによって活性化される) の結果であると仮定した。図 16 B は、重度の DED 患者 15 人に対する反対側のシルマースコアを示す。そこに示されているように、患者は 30 Hz のシルマースコアに対し基礎シルマースコアよりも平均で 9 % 増加し、パターンシルマースコアに対し基礎シルマースコアよりも平均で 82 % 増加した。

## 【 0 1 5 4 】

周波数を切り替えることによって、直線的または不規則な場合のいずれも、患者は振動及びむずがゆさが混じっていることを経験した。1 秒オン / 1 秒オフで 70 Hz の高周波数に変更し、周波数 (5 Hz 単位で 30 Hz から 70 Hz) を変調し、及び / またはパルス幅を変更することによって、特定の患者は、振動に加えてむずがゆさを感じ、むずがゆさを単独で、または振動が移動するように感じ、多くの場合、むずがゆさの感覚が移動するのを伴うことを報告した。患者に最適化された時間パターン化された波形を有する刺激は、患者が、より迅速に、繰り返し埋め込まれたところに連結するために、電源 / 制御装置を保持するための位置を見つけることを可能にしたことも見出された。

## 【 0 1 5 5 】

## 実施例 4 : 鼻粘膜の電気刺激

パターン化された波形は、図 4 A ~ 図 4 C に関して記載されたような装置を使用して被験者の鼻粘膜に送達された。送達された時間パターン化された波形は、1 秒オン / オフ及び 5 秒オン / オフの 30 Hz、70 Hz 及び 155 Hz の波形と同様に、図 13 A ~ 図 13 E に示された波形に含まれ、本明細書に記載されている。被験者がくしゃみをする傾向を減少させつつ非パターン化刺激と同じレベルで涙液を産生することを達成できた。被験者はまた、ほとんどの場合、感覚が改善された感じがする鼻がマッサージされている感覚を報告した。さらに、刺激をするために使用される電荷の最大振幅は短時間だけ印加されるため、被験者は、不快感なく涙液を増加することにつながる鼻を刺激する間に、増加された刺激の振幅を使用することができた。被験者の反応は一般に非常に好評であった。

## 【 0 1 5 6 】

## 実施例 5 : 前頭神経刺激 (ウサギ)

ウサギは左前頭神経に細線電極を埋め込まれ、刺激が 0 . 1 mA から 5 . 0 mA の間の

10

20

30

40

50

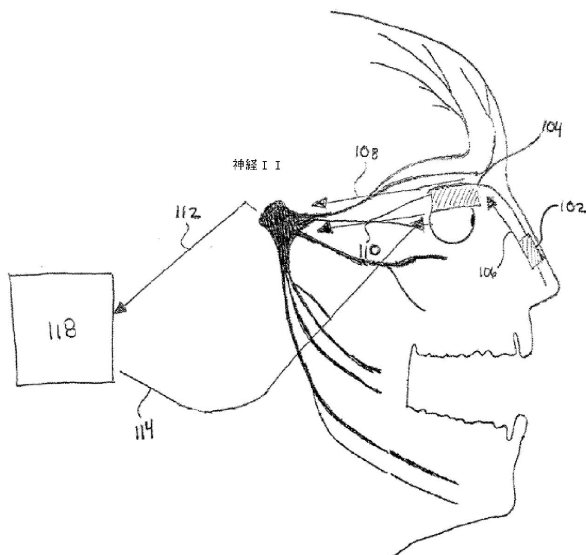
振幅の30Hzで印加された。刺激及びベースラインの測定値がそれぞれ3回繰り返された。以下の表3及び図18に示されているように、増加された流涙が30Hz（非パターン化）波形で観察された一方で、刺激の送達の間、シルマースコアで測定すると、流涙の増加が、それぞれ10秒のオンとオフの周期を有する時間パターン刺激を使用したときに顕著であった。

表 3

刺激なし 刺激された眼		ベースライン		パターン化された波形		30Hz	
		平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差
	右眼	5.5	0.7	7.8	0.4	5.3	3.2
	左眼	5.0	1.4	16.5	2.8	9.0	2.8

10

【図1】



【図2B】

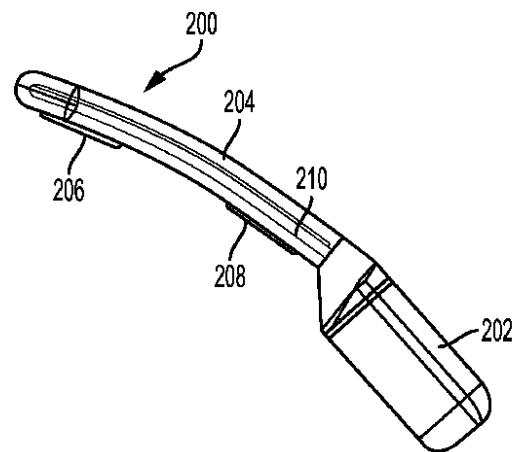


FIG. 2B

【図2A】

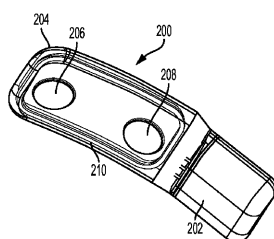


FIG. 2A

【図 2 C】

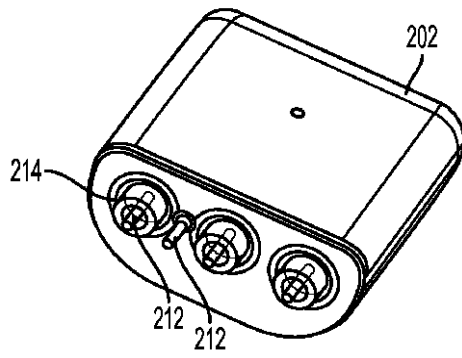


FIG. 2C

【図 3】

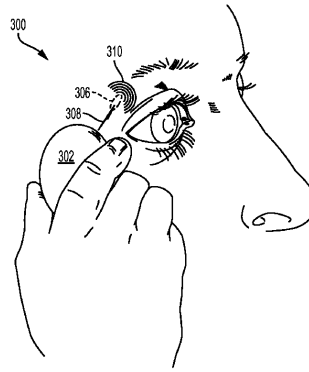


FIG. 3

【図 4 A】

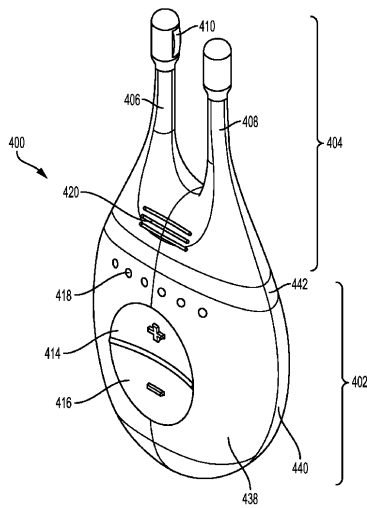


FIG. 4A

【図 4 B】

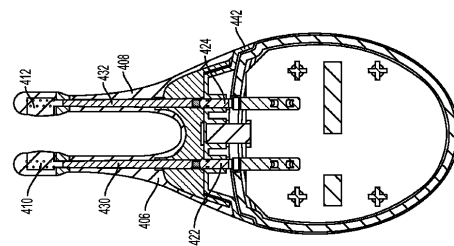


FIG. 4B

【図 4 C】

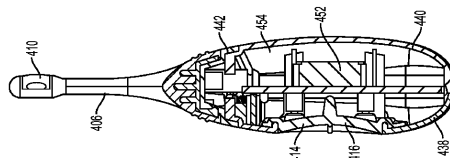
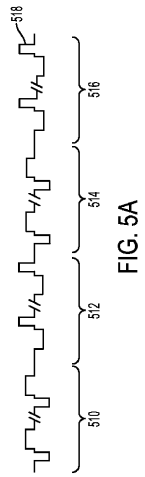
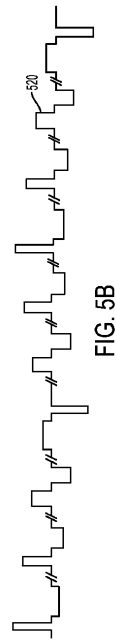


FIG. 4C

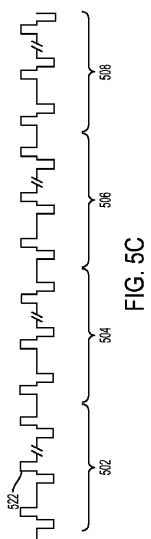
【図 5 A】



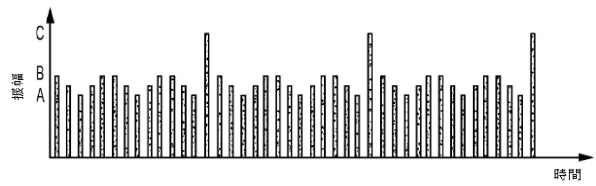
【図 5 B】



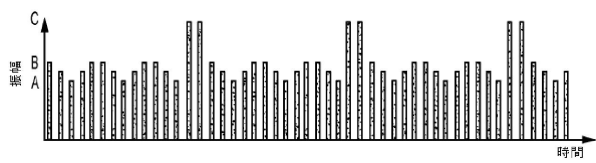
【図 5 C】



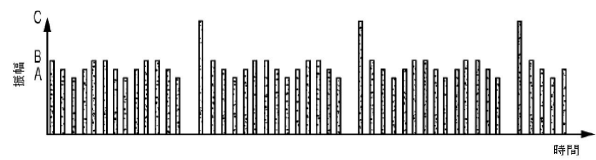
【図 6 B】



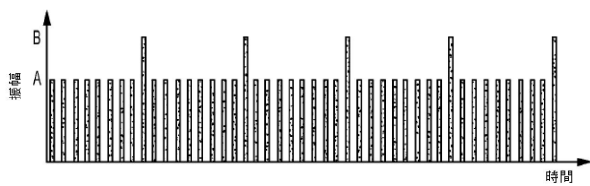
【図 6 C】



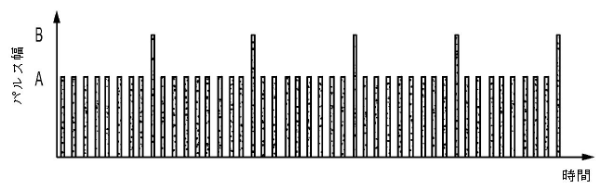
【図 6 D】



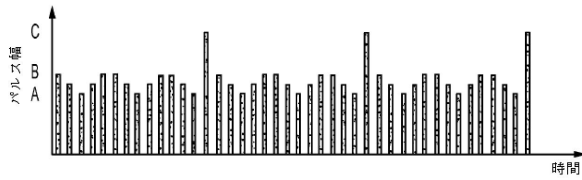
【図 6 A】



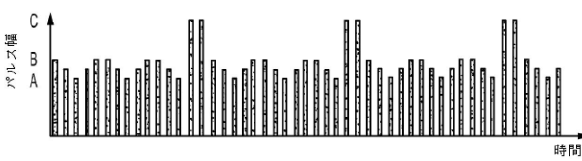
【図 7 A】



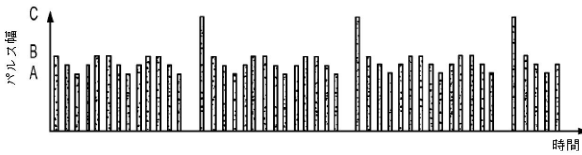
【図 7 B】



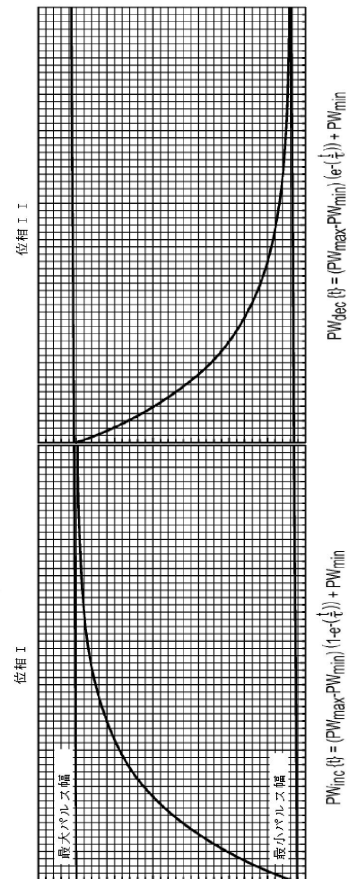
【図 7 C】



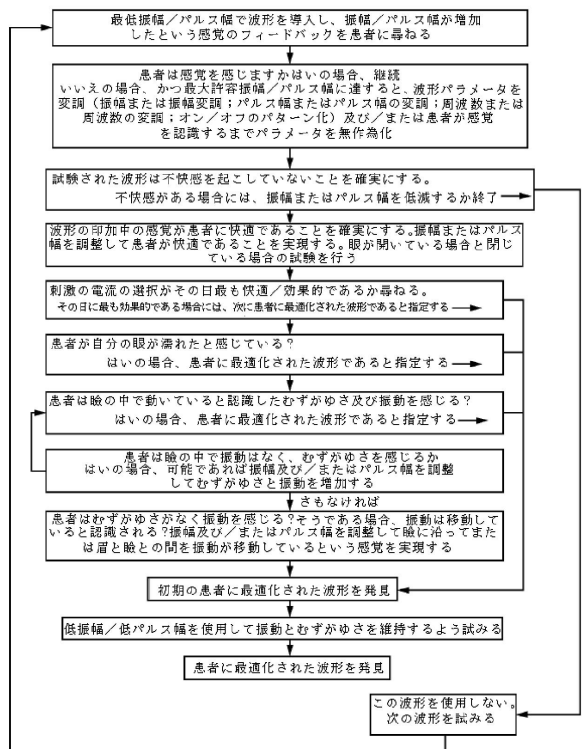
【図 7 D】



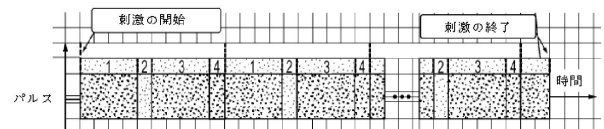
【図 8】



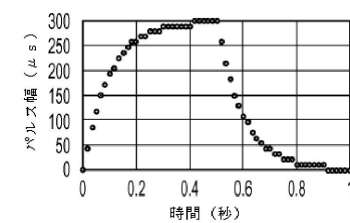
【図 9】



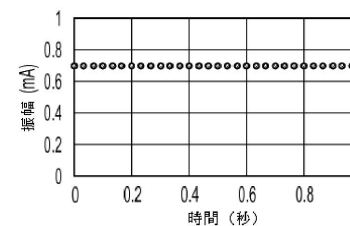
【図 10】



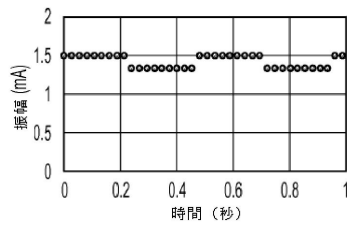
【図 11】



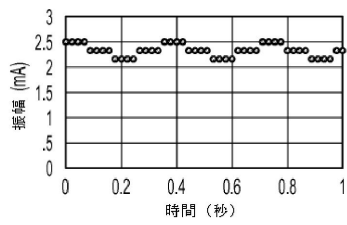
【図 12 A】



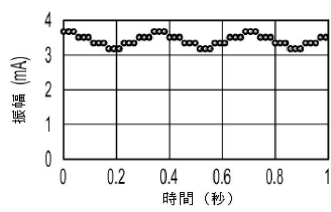
【図 1 2 B】



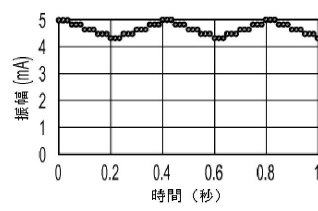
【図 1 2 C】



【図 1 2 D】



【図 1 2 E】



【図 1 3 A】

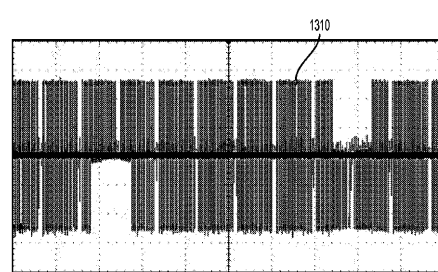


FIG. 13A

【図 1 3 B】

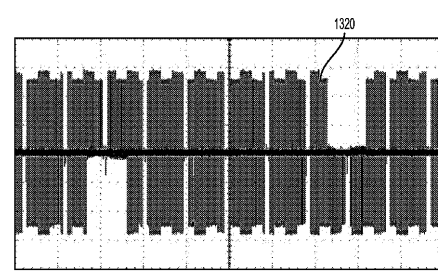


FIG. 13B

【図 1 3 C】

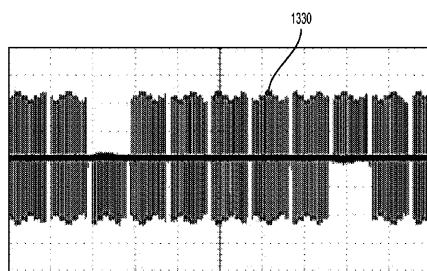


FIG. 13C

【図 1 3 D】

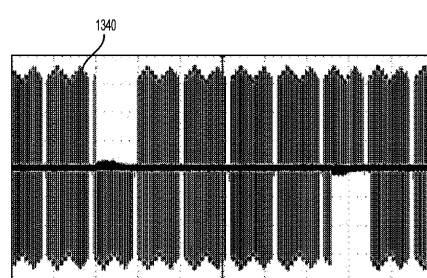


FIG. 13D

【図 1 3 E】

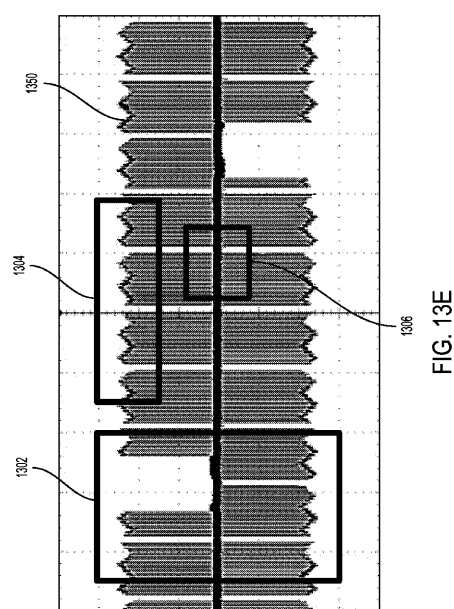


FIG. 13E

【図 14 A】

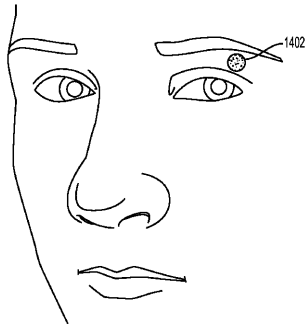


FIG. 14A

【図 14 C】

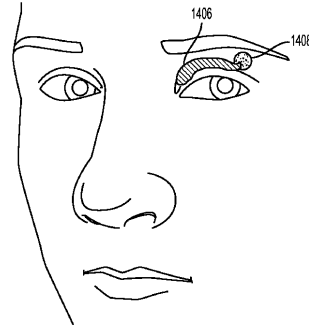


FIG. 14C

【図 14 B】

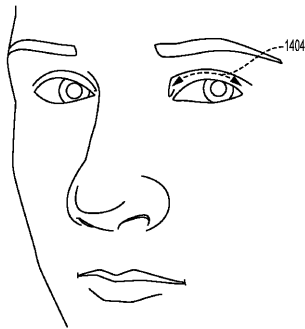


FIG. 14B

【図 14 D】

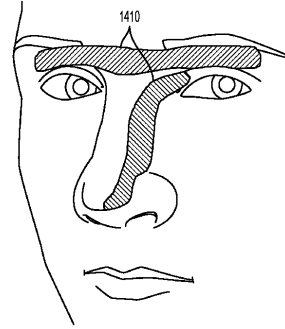
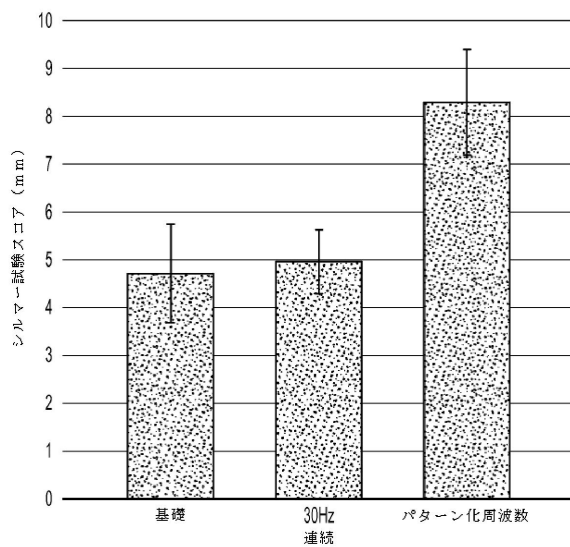


FIG. 14D

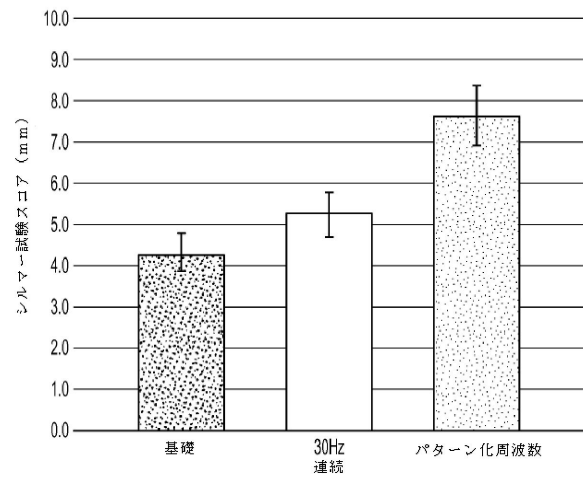
【図 15】

すべてのパターン：パターン化はシルマースコアを増大する

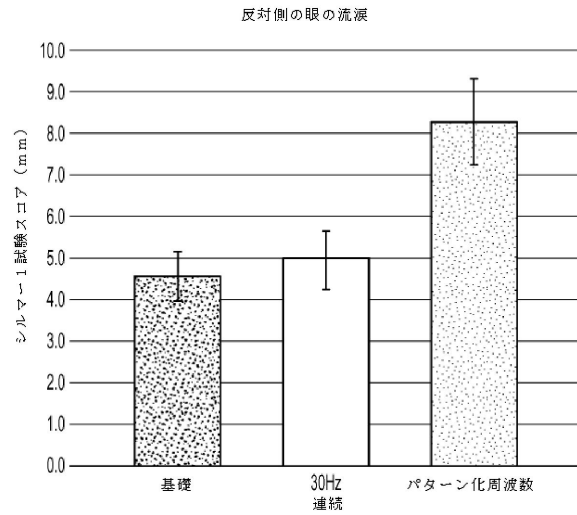


【図 16 A】

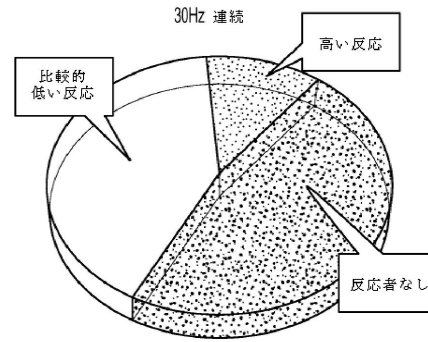
平均合計 ( (左 + 右) / 2 ) 流涙



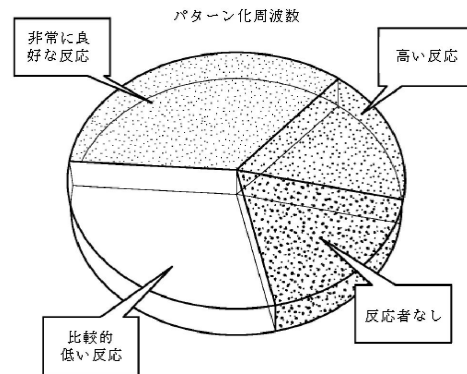
【図 16 B】



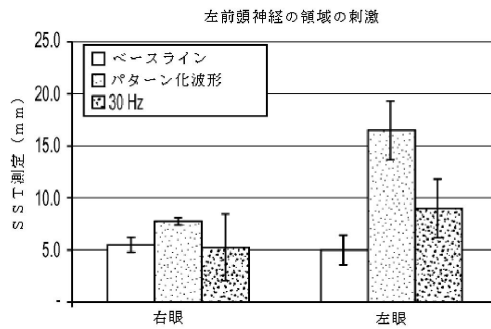
【図 17 A】



【図 17 B】



【図 18】



【図 19 A】

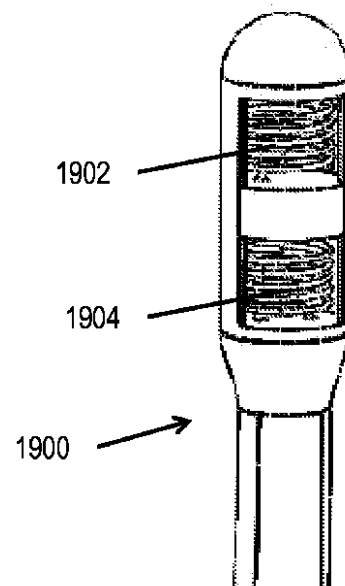


FIG. 19A



【図 19 B】

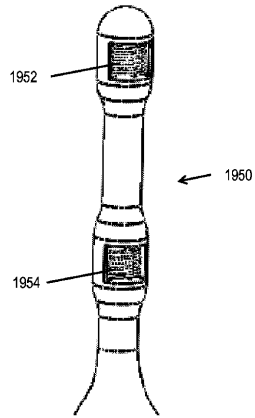


FIG. 19B

【図 20】

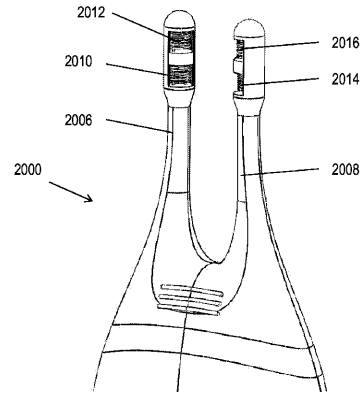


FIG. 20

【図 21 A】

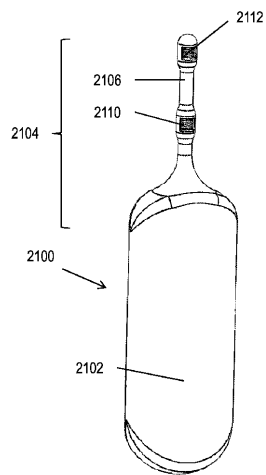


FIG. 21A

【図 21 B】

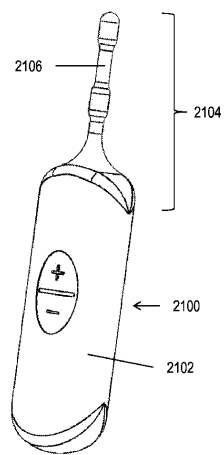


FIG. 21B

【図 2 2 A】

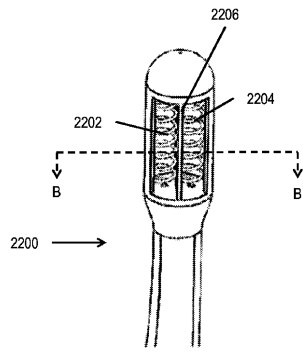


FIG. 22A

【図 2 2 B】

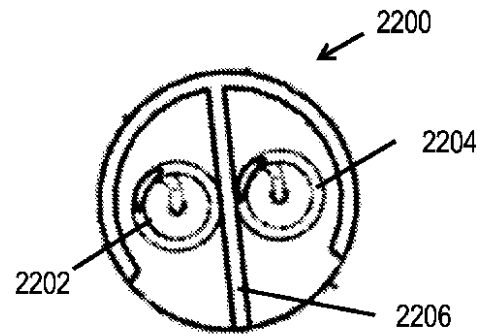


FIG. 22B

【図 2 3 A】

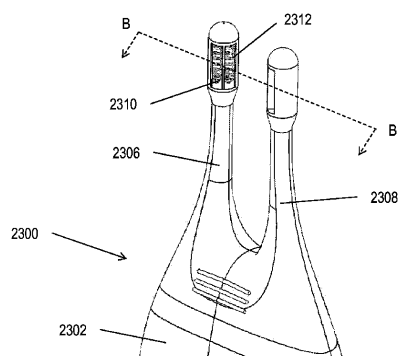


FIG. 23A

【図 2 3 B】

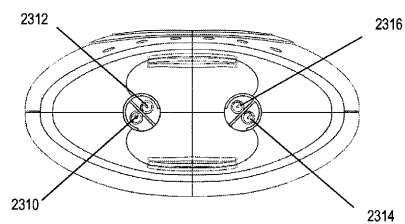


FIG. 23B

【図 2 4】

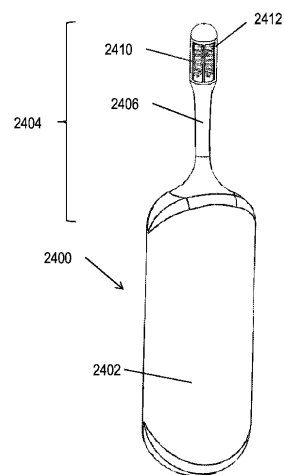


FIG. 24

【図 25】

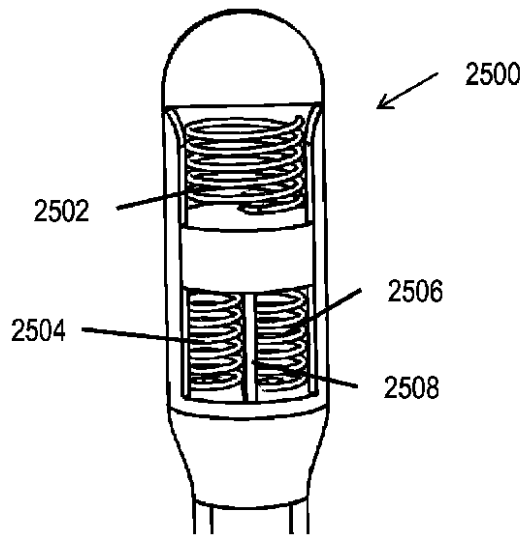


FIG. 25

【図 26】

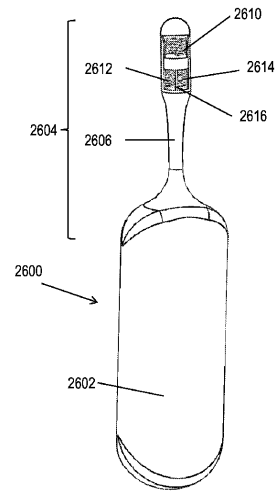


FIG. 26

【図 27A】

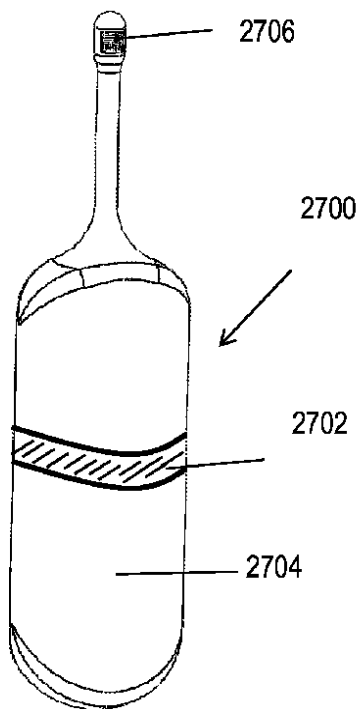


FIG. 27A

【図 27B】

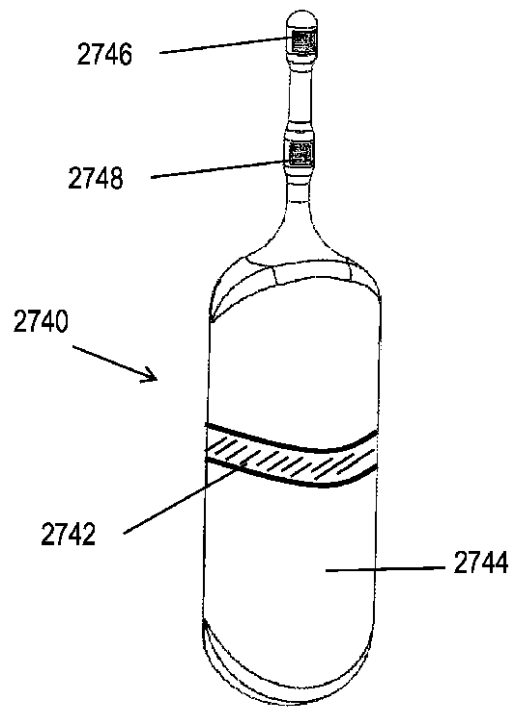
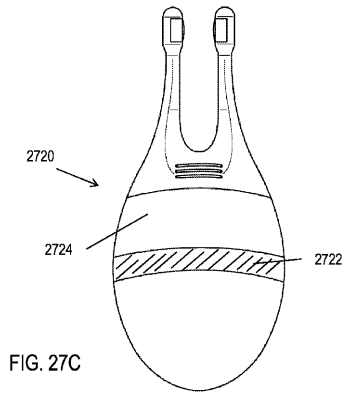
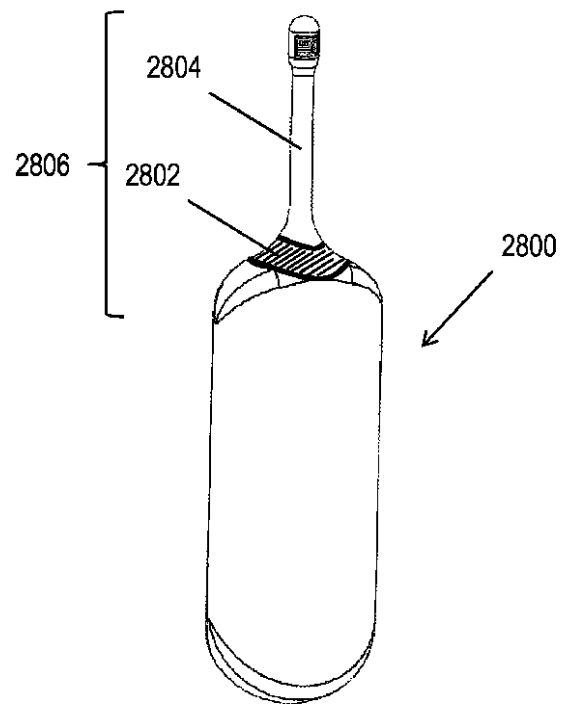


FIG. 27B

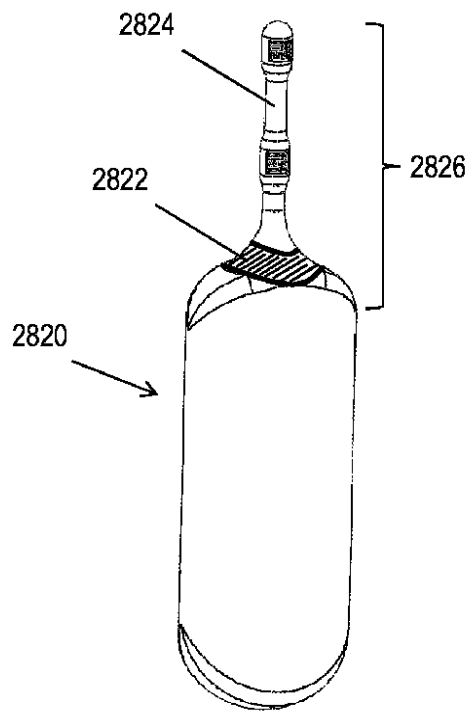
【図 27C】



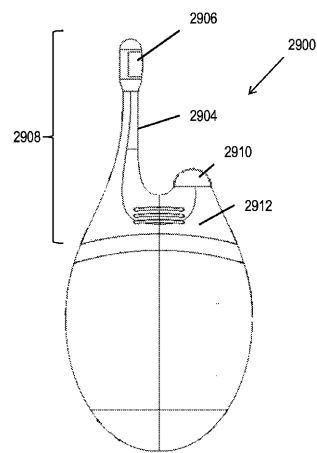
【図 28A】



【図 28B】



【図 29A】



【図 29 B】

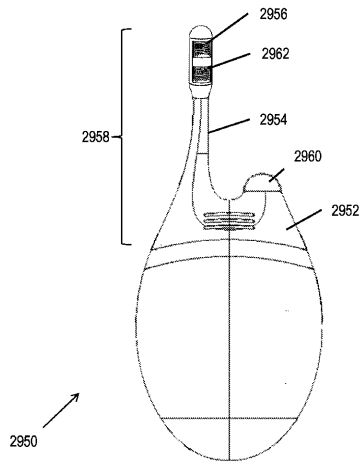


FIG. 29B

【図 29 C】

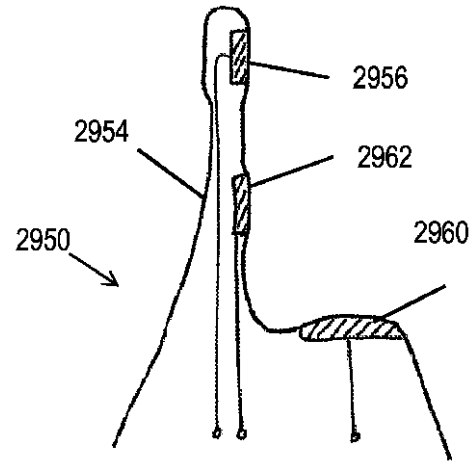


FIG. 29C

【図 29 D】

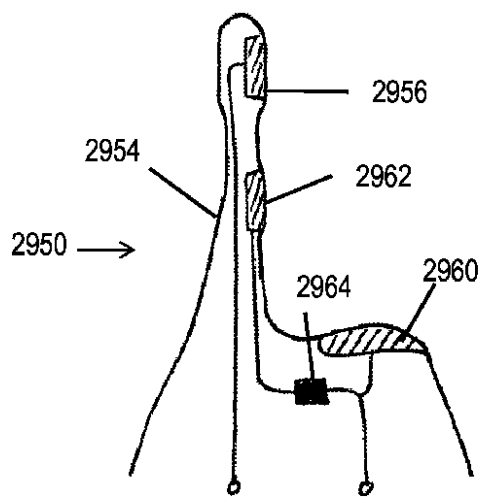


FIG. 29D

【図 29 E】

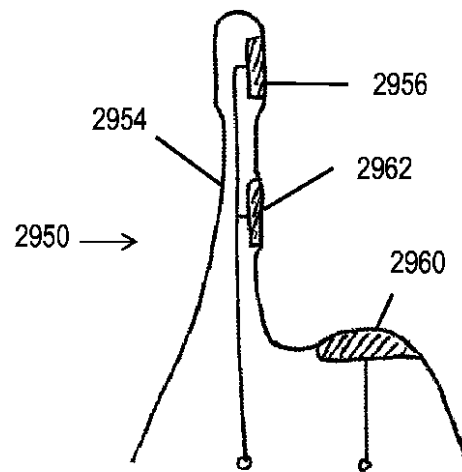


FIG. 29E

【図 30 A】

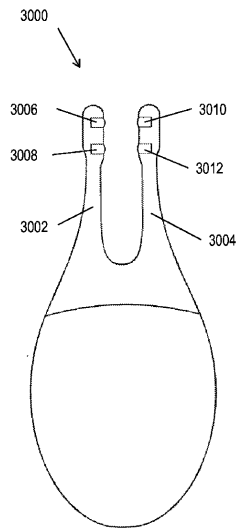


FIG. 30A

【図 30 B】

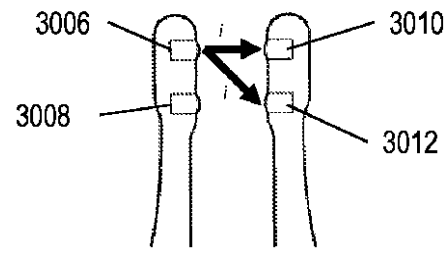


FIG. 30B

【図 30 C】

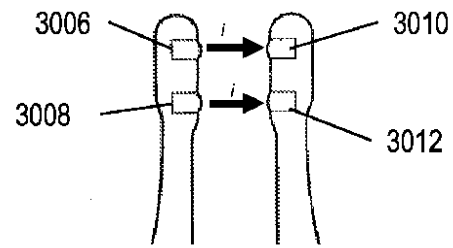


FIG. 30C

【図 30 D】

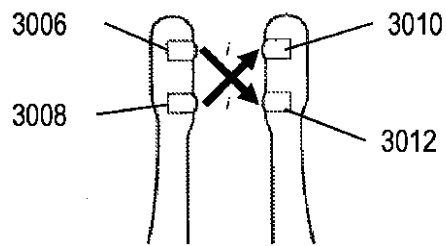


FIG. 30D

【図 30 E】

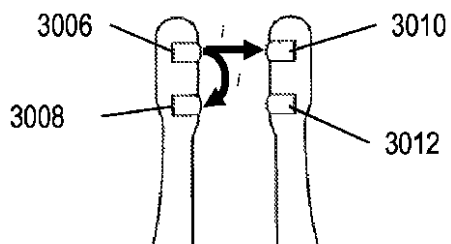


FIG. 30E

【図 31】

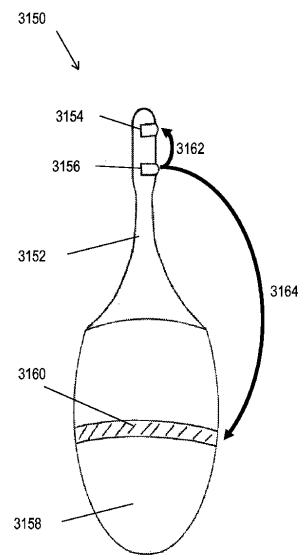
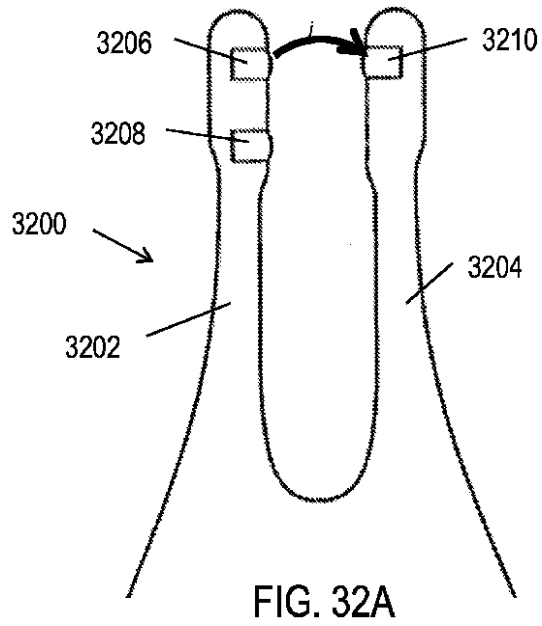
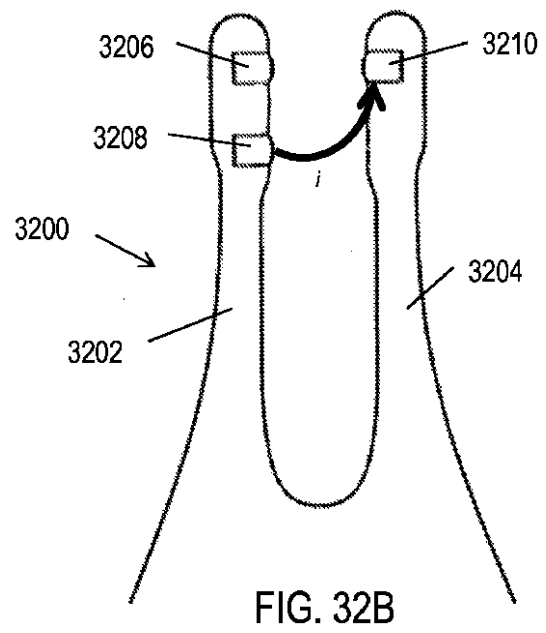


FIG. 31

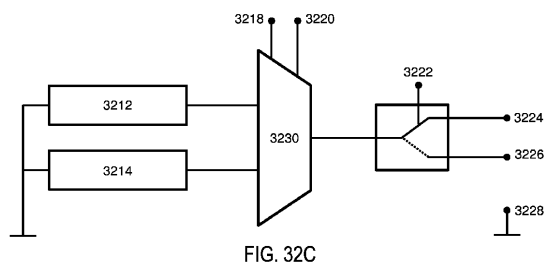
【図 3 2 A】



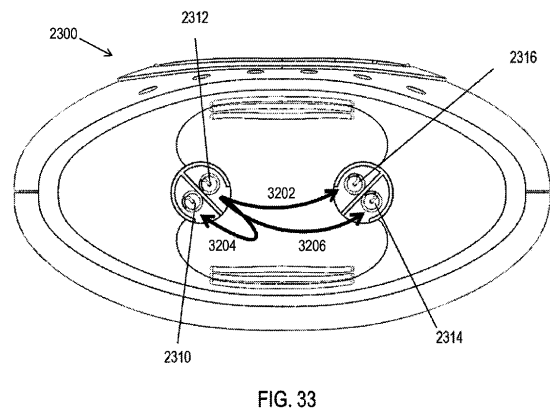
【図 3 2 B】



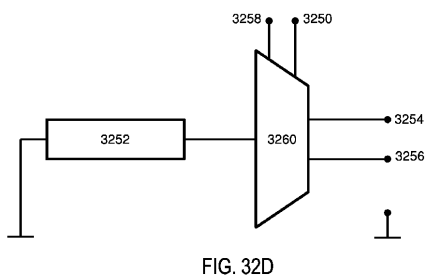
【図 3 2 C】



【図 3 3】



【図 3 2 D】



## フロントページの続き

- (74)代理人 100093300  
弁理士 浅井 賢治
- (74)代理人 100119013  
弁理士 山崎 一夫
- (74)代理人 100123777  
弁理士 市川 さつき
- (74)代理人 100111796  
弁理士 服部 博信
- (74)代理人 100170944  
弁理士 岩澤 朋之
- (72)発明者 フランケ マンフレート  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94061 レッドウッド シティ エル カミノ リアル  
2580 #304
- (72)発明者 ラウディン ジェームズ ドナルド  
アメリカ合衆国 テキサス州 77024 ヒューストン キルツ ドライヴ 203
- (72)発明者 ワードル ジョン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92672 サン クレメンテ アリバ レーン 1802
- (72)発明者 ホールドブルック マーク ジェフリー  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94087 サニーヴェール ダンフォース テラス 76  
5

審査官 白土 博之

- (56)参考文献 米国特許出願公開第2014/0316310(US, A1)  
特表2016-515467(JP, A)  
米国特許出願公開第2012/0323227(US, A1)  
米国特許出願公開第2007/0031341(US, A1)  
特開2006-311917(JP, A)  
特表2014-514070(JP, A)  
国際公開第2014/153218(WO, A1)  
特表昭60-500241(JP, A)

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