

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2013-121524

(P2013-121524A)

(43) 公開日 平成25年6月20日(2013.6.20)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 N 1/368 (2006.01)	A 6 1 N 1/368	4 C 0 5 3
A 6 1 N 1/39 (2006.01)	A 6 1 N 1/39	
A 6 1 N 1/05 (2006.01)	A 6 1 N 1/05	

審査請求 有 請求項の数 14 O L (全 26 頁)

(21) 出願番号 特願2013-19149 (P2013-19149)
 (22) 出願日 平成25年2月4日 (2013.2.4)
 (62) 分割の表示 特願2007-548289 (P2007-548289) の分割
 原出願日 平成17年12月13日 (2005.12.13)
 (31) 優先権主張番号 P20040104782
 (32) 優先日 平成16年12月20日 (2004.12.20)
 (33) 優先権主張国 アルゼンチン (AR)

(71) 出願人 505003528
 カーディアック ペースメイカーズ、 インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 5 5 1 1 2 - 5 7 9 8
 ミネソタ、 セントポール、 ハムライン
 アベニュー ノース 4 1 0 0
 (74) 代理人 100068755
 弁理士 恩田 博宣
 (74) 代理人 100105957
 弁理士 恩田 誠
 (74) 代理人 100142907
 弁理士 本田 淳

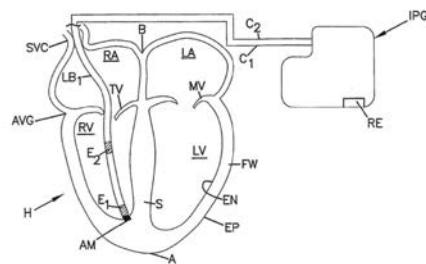
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 心室ペーシング

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 患者の心臓の状態を治療する方法を提供する。
 【解決手段】 患者の心臓の状態を治療する方法および装置は、心臓の右心室 R V に第一の電極 E₁ および第二の電極 E₂ を配置することを含む。基準電極 R E は患者の体内において心臓内部もしくは外部に配置される。第一の信号成分、第二の信号成分、および基準成分を含むペーシング信号が生成される。第一の信号成分と第二の信号成分とは逆の極性を有し、また第一の信号成分および第二の信号成分は基準成分に対し電位を有する。第一の成分は第一の電極に伝導される。第二の成分は第二の電極に伝導される。基準電極は基準成分に接続される。基準成分は電気接地であってもよい。ペーシング信号および電極の配置は、心臓の左心室 L V の収縮を変更させるべく選択される。

【選択図】 図 1



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

患者の心臓の状態を治療する方法であって、前記方法は、
前記心臓の右心室に第一の電極および第二の電極を配置すること、
前記患者の体内において心臓内部もしくは外部に基準電極を配置すること、
第一の信号成分、第二の信号成分、および基準成分を含むペースング信号であって、前記第一の信号成分および第二の信号成分は逆の極性を有し、前記第一の信号成分および第二の信号成分はいずれも基準成分に対し電位を有する、前記ペースング信号を生成すること、

前記第一の成分を前記第一の電極に、前記第二の成分を前記第二の電極に、および前記基準成分を前記基準電極に伝導すること

を含み、前記ペースング信号および前記電極の配置は前記心臓の左心室の収縮を変更させるべく選択される、患者の心臓の状態を治療する方法。

【請求項 2】

前記第一の電極および第二の電極の少なくとも一方は、前記心臓の隔壁に固定される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記基準電極は、前記第一の電極と第二の電極の間の電場を、左心室の同期収縮をより可能とする部位に向けてバイアスすべく配置される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記基準電極は、スイッチによって前記基準成分に接続された複数の基準電極のうちの 1 つである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記基準電極は、前記第一の電極および第二の電極からの電場を前記左心室へ向けて歪曲すべく前記患者の体内に配置される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

患者の心臓の状態を治療するための装置であって、前記装置は、
それぞれ前記心臓の右心室内に配置されるのに適した第一の電極および第二の電極と、
患者の体内において、心臓内部もしくは外部に配置されるのに適した基準電極と、
第一の信号成分、第二の信号成分、および基準成分を含むとともに、前記第一の信号成分および第二の信号成分は逆の極性を有し、前記第一の信号成分および第二の信号成分はいずれも基準成分に対し電位を有する、ペースング信号を生成するための信号発生器と、
を含み、

前記信号発生器は、前記第一の成分を前記第一の電極に、前記第二の成分を前記第二の電極に、および前記基準成分を前記基準電極に伝導すべく結合され、

前記ペースング信号および前記電極の配置は、前記心臓の左心室の収縮を変更すべく選択される、

患者の心臓の状態を治療するための装置。

【請求項 7】

前記伝導が無線により行われる、請求項 6 に記載の装置。

【請求項 8】

前記信号発生器は、前記ペースングを第二のペースングモードに切り替えるための回路をさらに含む、請求項 6 に記載の装置。

【請求項 9】

さらに、前記多数の基準電極のうち前記基準成分に接続される特定の 1 つを選択するためのスイッチを備えた複数の基準電極を含む、請求項 6 に記載の装置。

【請求項 10】

さらに、心房に配置され、かつ心房と心室の連続したペースングを促進するペースング / センシング回路により通電されるのに適した少なくとも 1 つの電極を備えたリードを含む、請求項 6 に記載の装置。

10

20

30

40

50

【請求項 1 1】

さらに、前記左心室に配置され、かつペーシング/センシング回路により通電されるのに適した電極を備えたリードを含む、請求項 6 に記載の装置。

【請求項 1 2】

さらに、除細動療法のための、少なくとも 1 つの大きなショック電極と前記除細動電極系（ショック電極および I P G ハウジングを含むがこれらに限定されない）を通電するためのおよび回路とを備えた除細動リードシステムを含む、請求項 6 に記載の装置。

【請求項 1 3】

前記第一の電極および第二の電極は、前記右心室内に配置されるのに適した複数の電極の一部であり、前記信号発生器は、前記複数の電極のうち 1 つの電極を前記第一の成分に、前記複数の電極のうち第二の電極を第二の成分に選択的に接続するための回路を含む、請求項 6 に記載の装置。

10

【請求項 1 4】

少なくとも 2 つの基準電極を含む、請求項 6 に記載の装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

[関連出願への相互参照]

本出願は、米国を除く全ての国を指定する出願人である米国国内企業アクション・メディカル社（Action Medical, Inc.）、米国のみを指定する出願人である、
 ともにアルゼンチン共和国国籍のダニエル・フェリペ・オルテガ（Daniel Felipe Ortega）、アルベルト・ジャーマン・ジニゲル（Alberto German Gini ger）、米国国籍のチンシェン・ジュー（Qingsheng Zhu）および J. エドワード・シャプランド（J. Edward Shapland）の名において、2005 年 12 月 13 日に PCT 国際特許出願として出願され、アルゼンチン共和国出願番号 P 0 4 0 1 0 4 7 8 2 号（2004 年 12 月 20 日出願）に対し優先権を主張する。

20

【0002】

本発明は、心室ペーシングに関する。より詳しくは、本発明は、患者の右心室に配置した電極によって患者の左心室を同期的にペーシングすることに関する。

30

【背景技術】

【0003】

a. 徐脈のペーシング

経皮的に植え込まれるペーシング電極は、通常、心臓右側の心室（右心房または右心室）にのみ配置される。右側心室へのアクセスは容易である。アクセスは上大静脈腔を通じて右心房へ、次いで右心室内へとなされる。

【0004】

一般的に、左心室内には電極を配置しない。右心室に配置する場合と比べて、直接アクセスできないためだ。左心室の栓子危険は、右心室と比べて大きい点が重要である。電極配置に伴い左心室内に発生しうる栓子は、左心室からの大動脈を通り、脳に直接進入する。すなわち、脳梗塞の危険が大幅に高まる。

40

【0005】

従来、徐脈（心拍度数の低下）治療用ペーシング電極は右心室にのみ配置されてきた。右心房ペーシングに対する理解は進んでおらず、しかも複雑であった。

電気生理学の進歩に伴い、右心房と右心室の両方をペーシングする技術が開発された。こうした二重の心室ペーシングは、右心室のみのペーシングと比べ、血流力学上すぐれた効果をもたらした。

【0006】

二重の心室ペーシングにより、徐脈治療のほか、心室間の同期性を維持できる。近年になって、従来のように右心室から心室ペーシングを行うことで左心室に非同期収縮が発生し、非効率的な機械的収縮や血行力学的能力の低下を招くことが臨床的に立証された。右

50

心室のペーシングを長期間続けると心不全の危険が生じ、あるいは高まることすらわかっている。

【0007】

当初、右心室と右心房の同時ペーシングは、右心房に入る上大静脈を通じて2本の電極リードを導入させることで行われていた。そのうち第一のリードの終端は1つ以上の電極であり、これらの電極は心房の心内膜に取り付けられる。第二のリード（第二のリードも1つ以上の電極を有する）は右心室に進入し、電極が右心室の心内膜に取り付けられる。

【0008】

このような従来型の二重の心室ペーシングは複雑であった。2本のリードを使用すれば、リードの占める血管（例えば上大静脈と頸静脈）の体積は2倍となる。さらに、心房壁への電極の取り付けは信頼性が低かった。

10

【0009】

従来型の二重の心室ペーシングに伴う問題を解決すべく、いわゆる「単一パス」リードが開発された。単一パスリードは、共通リード上に心房用の電極と心室用の電極を有している。

【0010】

右心室と右心房の両方をペーシングするための単一パスリードの一例がアルトゥング（Hartung）への米国特許第6,230,061B1号（2001年5月8日発行）に開示されている。'061特許のリードは、リードと電極が心臓壁に固定されないフローティングリードとして記載されている。'061特許の一実施形態（図4a参照）では、右心房内に配置された2つの電極が右心房をペーシングする。第二実施形態（図4b参照）では、右心室のペーシングを行うため、電極は右心室に配置される。後述するように、'061特許は、逆の極性を有する電極（電極は、皮下に埋設された植込み型パルス発生器上に露出してもよい）を記載している。

20

【0011】

出願人の見解では、'061特許の設計は商業的成功につながっていない。その理由の一つに、断面の小さいリードと、より信頼できる心房への取り付け技術の開発が別々に行われていることが挙げられよう。これらの両方を開発すれば、'061特許が別の方法で解決していた二重の心室ペーシングの問題を解決できる。

【0012】

b. 鬱血性心不全のペーシング

1990年代から、鬱血性心不全（CHF）の治療に心臓ペーシングを行うようになった。CHF患者は左心室からの出力が弱い。

30

【0013】

CHFは極めて重篤な進行性疾病である。薬物療法も行われているが、薬物療法では病気の進行を遅滞させることはできても、進行を止めたり病気を治癒したりはできない。

CHF患者は、衰弱が進んで生活様式が大幅に変わり、最終的には心臓移植を要する致命的な状態に陥る。しかし、多くの患者が心臓移植を受けられず、提供心臓の数も移植を待つ人々を治療するには不十分である。

【0014】

CHF患者の多くは、左心室自由壁（左心室の外周壁）と対向する隔壁（右心室と左心室を分割する壁）の筋肉によって生ずる収縮力にずれが発生し、左心室からの出力が弱くなっている。大動脈弁を通る血流を促進するためには、自由壁と隔壁とが心収縮期に同期的に収縮するのが理想的である。非同期状態では、自由壁が弛緩すると同時に隔壁が収縮することもある。血流を促進するはずの隔壁の収縮エネルギーの少なくとも一部が浪費されてしまう。

40

【0015】

自由壁と隔膜の収縮におけるずれは、心臓の電気伝導系の異常によると考えられている。心臓の伝導系はA-V結節、ヒス束およびプルキンエ繊維を含む。

隔壁上端に位置する洞結節は、心臓ペーシング用の神経介在性（neurally-me

50

d i a t e d) 同期信号を発生する。この信号は、A - V 結節およびヒス束 (隔壁の長さに沿って延出する) を含む特殊ファイバにより伝導され、さらにプルキンエ繊維を通して心臓の筋肉へ伝導される。プルキンエ繊維は隔壁から始まり、心臓頂部を通して、左心室自由壁の内部と上部を含んで心臓外壁へと延出する。

【 0 0 1 6 】

健康な心臓では、自由壁と隔壁との間に同期的収縮が行われるよう、A - V 結節から左心室の自由壁への信号の流れは速い。例えば刺激信号は約 7 0 ~ 9 0 ミリ秒で自由壁に流入する。伝導異常のある患者では、このタイミングが著しく (1 5 0 ミリ秒以上) 遅延し、非同期収縮が発生する。

【 0 0 1 7 】

患者の中には、プルキンエ繊維を通じた伝導経路がブロックされている場合もある。ブロックの場所は極端に局在している場合もあり (いわゆる「左脚ブロック」もしくは L B B)、機能障害組織 (梗塞に起因して発生しうる) の拡大領域を含んでいる場合もある。この場合、隔壁の収縮期において、左心室自由壁の全てもしくは一部が弛緩する。非同期収縮の発生のみならず、自由壁の収縮力の低下が起こる。

【 0 0 1 8 】

非同期収縮への対処として、C H F 患者に左心室の心臓ペーシングによる治療を施してもよい。左心室の心臓ペーシングは、左心室自由壁の筋肉に与える刺激と同期させて隔膜の筋肉に刺激を与えることを含む。壊死組織は刺激に反応しないが、壊死していない組織は収縮し、左心室の出力を高める。

【 0 0 1 9 】

先行技術において、左心室への刺激を行う様々な技術が開発されている。上記理由 (栓子の形成) から、心臓内に配置する電極を左心室中に配置することは回避される。しかし、電極は、外科的配置により心臓の心外膜表面に設置できる。心外膜の電極は左心室自由壁に配置されるとともに、右心室内の隔壁近傍に配置された電極と同期的にペーシングされる。

【 0 0 2 0 】

心外膜に電極を設置するには外科的処置が必要であるため、患者には、右心室電極の経皮的配設 (通常、電気生理学者によりカテーテルラボで行なわれる) と、左心室への心外膜電極の外科的設置 (通常、心臓外科医により外科室で行われる) の 2 種類の処置が施される。こうした二重処置は、医療資源に対する負担でもある。

【 0 0 2 1 】

経皮的処置は、左心室自由壁を刺激する電極の設置のために開発された。経皮的処置においては、電極リードは冠状静脈洞を通じて配設される。静脈系の一部、冠状静脈洞は、右心房から延出し、心外膜表面上もしくはその近傍を覆い、部分的に左心室自由壁と重なる。この経皮的処置では、電極は、リードが冠状静脈洞と右心房と通って植込み型パルス発生器に接続された状態で、左心室自由壁に重なる冠状静脈洞中に配置されたままである。

【 0 0 2 2 】

しかし、冠状静脈洞電極は最適でないことが多い。電極による影響を最も直接的に蒙る自由壁の部分は、電極の設置箇所において冠状静脈洞の直下の組織である。多くの患者にとって、この箇所は、刺激治療を最も必要とする自由壁の場所でない場合もある。従って、結果として行われる治療も最適ではない。さらに、患者の中には冠状静脈洞の直径が極めて小さい人や、冠状静脈洞に極めて屈折した形状の部分があり、冠状静脈洞内への電極の経皮的配置が不可能であるか、非常に困難である人もいる。右心房から冠状静脈洞の中へリードを進入させることは、非常に時間を消費することが多い。成功しても、このような処置は著しい健康管理資源 (カテーテルラボの貴重を含む) を消費する。最後に、上大静脈の空間を最大 3 つのリード (すなわち右心室、右心房および冠状静脈洞内の電極用リード) が通過し、空間を占領する。米国特許出願公開番号第 2 0 0 5 / 0 1 2 5 0 4 1 号 (2 0 0 5 年 6 月 9 日公開) に、上大静脈を通る 3 つのリードが開示されている (図 1 参

10

20

30

40

50

照)。そのうち1つは右心房に、1つは右心室に設けられ、1つは冠状静脈洞を通過して左心室を覆う。

【0023】

右心室中のペースング刺激により左心室をペースングする試みが提案されている。マテイス(Matthis)らへ米国特許第6,643,546B2号(2003年11月4日)は、長さに沿って多数の電極を備えたリードを開示する。リードは右心房に配置され、右心室を通過して延出し、隔壁に沿って肺動脈に到る。この概念では、LV隔壁を刺激する適切な電場を形成するには、配列からの多数の電極を極めて高電圧で同時にパルス化することが必要である。電極が多数存在すること、ならびにペースング電圧が高いことからパルス発生器とバッテリーからの電流出力は極めて高くなる。このような高出力のために製品寿命が極めて短くなってしまふ。このような治療を行う機構を実施するには多数の電極およびそれを支持する電子工学が必要であるため、実際に実現可能であるか否かもわからず、言うまでもなく装置設計/製造と、臨床的実施の両面で非常に複雑である。現在知られている報告書では、心室内における多数の電極による刺激方式に関する機能面・臨床面のいずれの利点も実証されていない。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0024】

【特許文献1】米国特許第6,230,061号明細書

【特許文献2】米国特許出願公開第2005/012,504号明細書

20

【特許文献3】米国特許第6,643,546号明細書

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0025】

好ましい実施形態に関して記述されるように、本発明は、心外膜電極もしくは冠状静脈洞中の電極を必要としない左心室ペースングシステムおよび方法に関する。後述するように、本発明は右心室の隔壁近傍に電極を有する。これらの電極は、隔壁と左心室自由壁の少なくとも一部の両方を刺激するパルス電場を形成する。本発明では、過度のエネルギー需要あるいは電源消費を必要とせずに上記目的を達成する。

【課題を解決するための手段】

30

【0026】

本発明の好ましい実施形態によれば、患者の心臓の状態を治療する方法および装置が提供される。該方法は心臓の右心室に第一の電極および第二の電極を配置することを含む。基準電極は患者の体内において心臓内部もしくは外部に配置される。第一の信号成分、第二の信号成分、および基準成分を含むペースング信号が生成される。第一の信号成分と第二の信号成分とは逆の極性を有し、また第一の信号成分および第二の信号成分は基準成分に対し電位を有する。第一の成分は第一の電極に伝導される。第二の成分は第二の電極に伝導される。基準電極は基準成分に接続される。基準成分は電気接地であってもよい。ペースング信号および電極の配置は、心臓の左心室の収縮を変更させるべく選択される。

【図面の簡単な説明】

40

【0027】

【図1】関連する解剖学的特徴を示し、右心室内に設置されたペースング電極を備えたカテーテルと、皮下配置された植込み型パルス発生器とを概略的に示す心臓の概略断面図である。

【図2】図1において、電極が隔壁と接触している状態を示す図である。

【図2A】隔壁に電極を取り付ける機構を図示した電極リードの断面図である。

【図3】図1において、電極を隔壁に向けて付勢するための、部分的に形状記憶合金で形成された電極リードを示す図である。

【図4】図1において、電極を隔壁に向けて付勢するための電極リードの別の実施形態を示す図である。

50

【図5】図1において、隔壁上に設けられるとともに無線を通じて通電される電極を示す図である。

【図6】図5において、隔壁に埋設された電極を示す図である。

【図7】図4において、多数の電極が隔壁に向けて付勢されている状態を示す、図4のリードを示す図である。

【図7A】図1において、先端電極を隔壁に取り付けるための螺旋構造を有する従来のアクティブ固定リードを示す図である。

【図7B】図1において、ショック電極を示す図である。

【図8】図1（リード本体は図示省略）の電極が通電され電磁場を形成するところを示す、心臓の右心室及び左心室の断面図である。

10

【図9】図8において、リードの0を受けて電場が左心室に向けてシフトした状態を示す図である。

【図10】図8において、外部基準電極の影響により、電場が左心室自由壁に向けて歪曲された状態を示す図である。

【図11】図9において、基準電極が左心室内に配置された状態を示す図である。

【図12】図14において、外部電極が心臓の心外膜表面に配置された状態を示す図である。

【図13】冠状静脈洞内に配置された外部電極を示す図である。

【図14】図9において、図9の電極側から誘電体を加えることで、電場が左心室に向けてバイアスされるべく歪曲された状態を示す図である。

20

【図15】第一の位置における基準電極に反応して電場が自由壁の上端に向けて歪曲された状態を示す図である。

【図16】図15において、基準電極が第二の位置に切り替えられている図である。

【図17】図15において、基準電極が2つの分極電極に置き換えられている図である。

【図18】各種実施形態の第一及び第二の電極により印加されるパルス波形のグラフ表示である。

【図18A】別の波形を示す、図18と同様の図である。

【図18B】2つの電極が基準電極に対し2つの別々の電場を形成している、図18と同様の図である。

【図19】プログラム可能なペーシング構造を有するパルス発生器における望ましいペーシング出力の一部を示す電氣的概略図である。

30

【図20】ペーシング信号を迷走神経に付与しているところを示す本発明の応用を示す、患者の頭部及び首部の側面図である。

【発明を実施するための形態】

【0028】

以下に、図面を参照しながら本発明の好ましい実施形態を記載する。以下の各文献を参照によって本願明細書に援用する：アルトゥング（Hartung）への米国特許第6,230,061B1号（2001年5月8日付）、デンカー（Denker）らへの米国特許第6,907,285号（2004年6月14日付）、米国特許出願公開番号第2004/0153127号（2004年8月5日公開）、マティス（Mathis）らへの米国特許第6,643,546B2号（2003年11月4日付）。

40

【0029】

A．右心室内への電極対の配置

本発明は、隔壁と自由壁の同時収縮を行うため隔壁および左心室自由壁の筋肉組織を刺激するパルス電場を右心室内に形成することに関する。

【0030】

本発明は現在市販の電極リードで実施可能であり、新規なリードで補強可能である。図1は市販のリードを用いて実施された本発明を示す。基準相対方向に関して従来用いられているように、用語「左」および「右」は患者から見た方向である。用語「上方」および「下方」のほか、類似の用語「上」、「下」などは心臓の基部Bを上端とし、心臓Hの頂

50

部 A を下端として使用される。

【0031】

図1には、患者の心臓Hが概略断面図で示されている。心臓Hは、右心房RAおよび左心房LAの上部室を含む。下部室は右心室RVおよび左心室LVである。右心房RAへ通じる様々な静脈血管のうち、上大静脈SVCのみを表示している。また、様々な心臓弁のうち、僧帽弁MV（左心室LVと左心房LAとを分ける弁）と三尖弁TV（右心室RVと右心房RAとを分ける弁）のみを表示している。隔壁Sは右心室RVと左心室LVとを分ける壁であり、左心室LVの自由壁FWとは別個に表示されている。心室に対向する心臓壁組織の表面は心内膜であり、ENと表示される。心臓の外面は心外膜であり、EPと表示される。心臓Hを囲む冠状動脈もしくは心膜は図示していない。

10

【0032】

図1において、電極リードはリード本体LB₁および露出電極E₁、E₂を有する。第一の電極E₁はリード本体LB₁の遠位端近傍に位置する。第二の電極E₂は、リード本体LB₁の、より近位に配置される。遠位端には、第一の電極E₁を心臓Hの筋肉組織に固定するための取付機構AM（枝を備えた受動固定設計もしくは金属螺旋を備えた能動固定設計など）が示されている。電極E₁とE₂の間隔は、第一の電極E₁を右心室RVの頂部に配置し、第二の電極E₂を三尖弁TVの近傍に配置できるように、従来のペースング電極の間隔より大きくしてもよい。ただし、従来の間隔を有する従来のリードは、図7Aに示すように、第一のすなわち遠位の電極を（例えば螺旋取付部材HAにより）隔壁に取り付けて使用される。

20

【0033】

リード本体LB₁はフレキシブルであり、第一の電極E₁および第二の電極E₂に別々に接続される第一のコンダクタC₁と第二のコンダクタC₂を被覆する、生体適合性を有する電気絶縁性被覆を含む。図面では、植込み型パルス発生器IPGまで延設された内部コンダクタC₁、C₂を明示するため、リード本体をSVCのラインで分断して示している。実際には、コンダクタC₁、C₂は長さ方向に沿ってリード本体LB₁の材料内に含まれている。用語「植込み型パルス発生器IPG」は、ペースメーカー、植込み型コンバータ除細動器(ICD)および心臓再同期療法(CRT)（いずれも当該技術で公知である）を含むことが意図される。

【0034】

リード本体の近位端には、通常のリードと同様にピンコネクタ（図示せず）が形成されている。ピンコネクタは、コンダクタC₁、C₂の各々に独自に接続される電気接点を露出している。ピンコネクタは、パルス発生器IPGに着脱可能に接続でき、露出した接点はパルス発生器IPGの回路の独自の接点との間に電氣的導通を形成する。

30

【0035】

なお、先行技術では、上述のように、リードの長さに沿って離間された2つ以上の電極、受動もしくは能動固定などの取付機構およびコンダクタ、および上述のコネクタピンを有する、心室に配置される心臓リードの多数の例が存在することが分かるであろう。本発明はペースング用リードに限定されず、一般的にRVに少なくとも2つの電極を含む先行技術のICDリードでも同様に展開できる。このようなリードは生体適合材料から選択され、患者の体内に慢性的に配置されるべく処理（例えば、殺菌）される。

40

【0036】

植込み型パルス発生器IPGは、患者の体内に移植されるとともにその内部の回路を保護すべく密閉された小さな金属容器である。一般に、このようなパルス発生器は、皮下（例えば患者の皮膚と筋肉層の間の切開空間）に配置される。心臓ペースングの場合、パルス発生器は患者の肩近傍の左右いずれかの胸の上部に配置される。ただし、パルス発生器の配置については制限はなく、医師が選択した箇所に適宜配置できる。

【0037】

パルス発生器は、リードがパルス発生器に接続された後、電極に印加される電気インパルス生成する内部回路を含む。内部回路は、電極E₁、E₂が患者の電気生理学に關す

50

るIPG報告書を得るための感知電極として利用できるよう、感知・増幅回路を含んでもよい。

【0038】

リードは小さな切開部から血管に導入され、血管を通過して右心房RAおよび右心室の図1に示した位置まで進入してもよい。リードの導入はリードの進み具合をX線透視法によって視覚化できる電気生理学ラボで行われるのが一般的である。

【0039】

パルス発生器は電源としてバッテリーを含む。皮下配置の場合、バッテリーの交換は周知の処置である。しかし、電池設計を改良することで、バッテリー交換頻度を低減させたより長持ちするバッテリーが生まれた。あるいは、当該技術で知られているように、バッテリーを取り出さずに再充電することも可能である。

10

【0040】

パルス発生器回路は、電極 E_1 、 E_2 に結合された信号のパラメータを制御する。これらのパラメータとして、例えばパルス振幅、タイミング、パルス持続時間が挙げられる。内部回路は、パルス発生器を医師が特定患者の需要に応じてペーシングパラメータを変更できるように再プログラミングを可能にする回路論理をさらに含む。このようなプログラミングは、外部プログラマから無線を通じてパルス発生器にプログラミング指示を入力することで実行できる。パルス発生器は、通常、発生器ハウジングの外部に露出した接点を有する。パルス発生器はシリコンなどの絶縁体で部分的に被覆されていてもよい。シリコンには、いわゆる単極性ペーシングのためのリターン電極として機能する金属ハウジングの一部を露出するための窓が設けられている。従来の双極型ペーシングでは窓は必要ない。電極はハウジングの回路によって電気接地に接続されるのが最も一般的である。なお、前述のパルス発生器は従来技術において周知であり、パルス発生器自体は本発明の一部ではない。

20

【0041】

好ましい実施形態では植込み型パルス発生器を記載しているが、パルス発生器は外部において、経皮的リードや無線を通じて電極に結合されてもよい。例えば、植込み型電極の制御は横隔膜神経刺激で知られており、アストロテック社(AstroTech Oy:私書箱第28号、FIN-33721、タンペレ、フィンランド(2004年6月))の製品パンフレット「アトロスティム横隔膜神経刺激装置(ATROSTIMPHRENICNERVESTIMULATOR)」によりわかりやすく記載されている。アトロスティム装置では外部コントローラからの信号を植え込まれたアンテナに送信する。

30

【0042】

外部ペーシング機器は、通常は一時的なペーシング療法に利用される。本発明はこの用途にも利点を有すると考えられる。これは、急を要する重篤患者は、従来のRVペーシング法を利用して一時的なペーシングを行うことで非同期的な心臓収縮が起こり、さらに苦しむ可能性があるためだ。必要に応じ、療法に関して患者の適応性をテストするために外部ユニットを使用してもよい。テスト後、その療法の恩恵を受ける患者は、植込み型パルス発生器を導入して長期的な使用を行うことができる。

40

【0043】

B. 左心室を刺激する電場を形成する右心室電極

図1および図8は、両方の電極が右心室に設置され、遠位電極が右心室の頂部に固定された、市販のリードおよび関連する電場を示す。説明を簡単にするため、図8では心室RV、LVのみを示している。また、説明を簡単にするため、図8では電極 E_1 、 E_2 のみを図示し、リード本体LB₁の残りは示していない。

【0044】

従来の双極型リードを本発明と併用してもよいが、電極 E_1 、 E_2 間の間隔が広いと電場は増大するが感知性能が低下する場合がある。このトレードオフは右心室RVに3電極リードを採用することで緩和できる。3電極リードは先端電極と2つのリング電極を有する。リング電極の一方はRV頂部の近傍、他方は心房内の三尖弁近傍の高い位置に配置

50

される。感知は先端と、より近い電極との間で行なわれる。これにより、いわゆる「近い電場」の感知が行われ、心房や骨格筋活動のいわゆる「遠い電場」の感知を避けることができる。ペーシングは、リング電極と、心臓から離れた場所に位置するリターン電極との間で行われてもよい（後述する）。また、先端と最も近いリングとを1つの電極としてリターン電極と組み合わせ、もう一方のリング電極を逆の極性においてリターン電極と組み合わせてもよい。

【0045】

パルス発生器IPGは第一の電極 E_1 および第二の電極 E_2 に印加される第一のパルス波形 W_1 および第二のパルス波形 W_2 を発生する。このような波形 W_1 、 W_2 を図18に示す。一例として、パルス持続時間PDは約0.1~2.0ミリ秒であり、振幅Aは0.1ボルト~10ボルト、あるいは20ボルトであり、パルス間の時間遅れTDは、目標心拍度数（例えば毎分50~200拍）であるが、これらの数値に限定されない。

10

【0046】

図18ではパルス波形を正方形としたが、実際には任意形状としてよい。第一の電極 E_1 は正に帯電したパルスのみを有する。第二の電極 E_2 は、正極 E_1 の正に帯電したパルスと一致するタイミングの負に帯電したパルスを有する。電極 E_1 、電極 E_2 の通電に当たっては直流(DC)パルスの利用が望ましいが、第一の電極 E_1 の正のパルスが第二の電極 E_2 の負のパルスと一致し、第一の電極 E_1 の負のパルスが第二の電極 E_2 の正のパルスと一致するよう、電極 E_1 、電極 E_2 への信号が異相信号となる交流パルスを利用してもよい。

20

【0047】

電極 E_1 、 E_2 が逆のパルスで帯電されている場合、電極 E_1 、 E_2 の間に、電極 E_1 、 E_2 の間に延びる電場軸FA（図8参照）を有する電場が形成されるというのが出願人の現在の理解である。歪曲の影響（外部磁界、外部電極、あるいは例えば血液や組織硬骨の変化により生ずる導電率の非均質化）がなければ、電場は電場軸FAについて対称であり、図面では軸FAの左側（患者から見て左側）の左の電場線LFLおよび右の電場線RFLとして示される電場線により表される。電場線は電場の強さを表す。強さは、電場軸FAからの距離の関数として急激に低下する。

【0048】

図1の実施形態において、電極 E_1 、 E_2 により形成される電場に、隔壁と左心室LVの自由壁FWの両方に対し重大な影響をもたせるため、電極にまたがる電位は実質上高い。しかし、高い電圧はペーシング電極では実際的でなく、通常は除細動療法と関連される。また、このような電圧は、非実地的なバッテリー交換頻度を要する、著しいバッテリー消耗を招くであろう。

30

【0049】

C. 左心室に対する電場影響の改善

図9は、電極 E_1 、 E_2 を右心室RV（図1および図8参照）の内部から移動させ、隔壁に直接配置することに伴う利点を示す。電極 E_1 、 E_2 を移動させることで、電場線が隔壁Sの方向および左心室LVの自由壁FWの方向へシフトされる。ただし、このような改良を施しても、隔壁および左心室自由壁への有効な刺激に要する電圧は高すぎて実際的でないと考えられる。

40

【0050】

本発明では、右心室に設置した電極 E_1 、 E_2 と組み合わせる基準電極REを利用することで左心室LVの有効なペーシングを行う。この作用機構は物理学および生理学には完全にはわかっていないが、左心室LVの隔壁Sに対し電磁場の強度をより深く付勢すべく右心室内の電極 E_1 、 E_2 の間に作られるはずの電磁場を基準電極REが歪曲すると考えられている。この現象は、壁の2つの電極から離れ、基準電極に向かう位置であって、電極 E_1 と基準電極REとの間の電流および電極 E_2 と基準電極REとの間の電流が空間的・時間的に一致する点に、第三の高電流密度スポット（1つまたは複数）を形成することにより発生すると考えられる。このことは図10に示されている。このような現象は

50

、左脚ブロック (L B B B) の患者中の残存する伝導ファイバおよびプルキンエ繊維の活性化を促進し、L B B Bのない患者の体内の正常な活性化と同様のパターンに従う、左心室 L V のより迅速でより一定の活性化をもたらすと考えられる。

【 0 0 5 1 】

基準電極は、植込み型パルス発生器 I P G のハウジングに物理的に取り付けられ (その結果、中性電荷を有し) てもよい。このような電極 R E は図 1 から図 7 B に示されている。なお、基準電極 R E はコンダクタを介して植込み型パルス発生器 I P G に接続できる。基準電極は、例えば心房内の電極や S V C 、 R A もしくは R V に配置される除細動コイル電極など、従来のペースングまたは I C D システムに存在する別の共通電極であってもよい。

10

【 0 0 5 2 】

図 1 0 に示されるように、基準電極 R E を設けた結果、第一の電極 E ₁ と第二の電極 E ₂ との間で電磁場を変形させる作用が生じたと考えられている。このことは、図 1 0 において、左の電場線 L F L が左心室 L V の隔壁 S および自由壁 F W に向けて歪曲されていることで示される。さらに、右の電場線 R F L は軸 F A の方へ圧縮され、図 8 および図 9 の対称表示から、電場が隔壁 S および左心室 L V の自由壁 F W のほうへバイアスされている図 1 0 の非対称表示へ電場が変更される。

【 0 0 5 3 】

第一の電極 E ₁ が隔壁の中央もしくは上部に取り付けられている場合、利用可能な植込み型パルス発生器に関連されたエネルギー準位 (最大 1 0 ボルトあるいは 2 0 ボルト) において、図 7 A のペースング構成により左心室 L V の有効な活性化を達成しうることがわかっている。このような構成では、基準電極 R E は発生器 I P G のハウジング上に設けられ、右肩または左肩近傍に皮下配置される。本発明者らは、図示されるように、図 7 B に類似する配置が用いられる場合には、除細動しきい値を低くするのに電場の再方向付けが有用である場合もあると考える。図 7 B では、心房 R A 近傍の上大静脈 S V C 内および右心室中に、患者に除細動を施すためのショック電極として機能する、(柔軟性をもたせるため) 大きく区分された電極 E ₂ 、 E ₃ が示されている。

20

【 0 0 5 4 】

D . 他の種々の実施形態

図 1 4 は、隔壁 S に対向して電極 E ₁ 、 E ₂ の側に配置された誘電材料 D M によってどのように電場が歪曲されうるかを示している。誘電材料 D M により電場の歪曲が生じ、左の電場線 L F L が隔壁 S および自由壁 F W に向けてバイアスされる。当然ながら、この構成は基準電極が設けられる場合により好ましく作用し、有用性を高める。

30

【 0 0 5 5 】

電極 E ₁ 、 E ₂ を右心室 R V の体積内に配置することは、基準電極 R E (図 1 0 参照) との組み合わせにおいて有効であるが、電極 E ₁ 、 E ₂ を隔壁 S に対し直接移動することで、上記の理由で本発明の治療上の利点をさらに強化する。電極 E ₁ 、 E ₂ を隔壁 S に対して移動する技術が様々に開示されている。

【 0 0 5 6 】

図 2 は、電極 E ₁ 、 E ₂ が隔壁 S に直接配置され、任意の手段により適宜隔壁に対して保持された状態で、右心室 R V 内に配置されたリード本体 L B ₂ を示す。例えば、図 2 A は、電極を隔壁に取り付ける一実施形態を示す。図示されたリード本体 L B ₂ は、電極 (例えば電極 E ₂) 近傍にポート P O を備えた内腔 L U を有する。電極 E ₂ を隔壁 S に当接した状態に固定するための任意の取付機構 (ピグテール・ガイドワイヤーや注入された生体接着剤など) を、内腔 L U およびポート P O を通過させてもよい。また、隔壁の最適な位置へのマッピングを助けるべく植込み型リードを移動させるため、ガイドカテーテルを使用してもよい。最適なリード位置は、表面 E C G パラメータ (例えば Q R S 幅及びノ又は活性化ベクトル) の補助により決定される。

40

【 0 0 5 7 】

図 3 は、隔壁 S に設けられた、取付機構を必要としない電極 E ₁ 、 E ₂ を示す。取付機

50

構の代わりに、リード本体 LB_3 の中間領域 IR が形状記憶材料（例えばニチノール）で形成され、 S 字状に構成されて電極 E_1 、 E_2 を隔壁 S に対し付勢する。

【0058】

図4では、リード本体 LB_4 は、任意のエラストマー材料（形状記憶材料など）から形成できる中間セクション IS によって結合された2つの構成要素 LB_a 、 LB_b を有する。中間セクション IS は2つの構成要素 LB_a 、 LB_b を共線位置合わせされる方向へ付勢すべくバイアスされる。中間セクション IS が右心室 RV の頂部に対して配置された状態で、中間セクション IS のバイアスが電極 E_1 、 E_2 を隔壁 S に対し付勢する。

【0059】

図5は、隔壁 S に個々に配置され、リード本体上に保持されない電極 E_1 、 E_2 を示す。このような実施形態では、電極 E_1 、 E_2 は植込み型パルス発生器 IPG からの無線信号 T_1 、 T_2 によるペーシング波形で通電されてもよい。コントローラから電極への無線通信はデンカー（Denker）らの米国特許第6,907,285号（2004年6月14日付）に記載されている。あるいは、電極 E_1 、 E_2 は、図6に示すようにマイクロ刺激器（microstimulators）として隔壁 S の組織中に直接埋設されてもよい。ヒト組織への移植用マイクロ刺激器は、米国特許出願公開第2004/0153127号（2004年8月5日公開）に記載されている。

【0060】

基準電極 RE は植込み型パルス発生器 IPG のハウジング上に直接配置されてもよいし、既述の如く内部パルス発生器から離間配置されてもよい。望ましくはないが、基準電極 RE は左心室（図11参照）（もしくは図11に点線で示す自由壁 FW の組織内）、あるいは心外膜表面（図12参照）や冠状静脈洞 CS （図13参照）に配置することも可能である。

【0061】

心臓に対して基準電極 RE を配置すると、左心室自由壁 FW のペーシングされる部位の電場歪曲に影響する場合がある。特に、基準電極を皮下配置する場合（処置の侵襲的性質を最小限に留めるので望ましい）、右心室 RV から基準電極への電気導通路は、患者ごとに大幅に異なることがある。

【0062】

さらに、電場歪曲の方向によっては、ペーシングされる左心室 LV の部位が変更されることもある。例えば、図15は、基準電極 RE_1 を心臓上部に配置した結果、左心室隔壁の上端と自由壁 FW に向けて電場が歪曲されることを示す。図16は、基準電極 RE_2 を心臓下部に配置し、隔壁および左心室自由壁 FW の下端側へ電場強度が偏向されることを示す。

【0063】

基準電極は単一の電極であってもよいが、多数の電極を皮下配置してもよい。各電極は、図15および図16に示すように植込み型パルス発生器のスイッチ回路 SW によって接続される。患者の反応は、各々接地されるか植込み型パルス発生器のハウジングに接続された数個の基準電極 RE_1 、 RE_2 により認識できる。その後、特定の患者に最も有効な電極を用いて治療を施すことができる。また、患者の反応は経時的に変化することがあり、植込み型パルス発生器は切り替えられた電極として他の基準電極のいずれかを選択すべく再プログラムすることができる。

【0064】

さらに、右心室内のカテーテル LB_5 はその長さに沿って多数の電極を有していてもよい（図7参照）。これらの電極 E_1 から E_4 の各対は、右心室において左心室のペーシングに最適な適切な電極対が選択されるよう、経時的にオンとオフを切り換えられる。

【0065】

図19は、従来設計または本発明のいずれかにペーシング出力を供給しうる心臓刺激パルス発生器の一部に用いる代表的な回路を概略で示している。図19の回路は、植込み型ペースメーカー、あるいは診断用もしくは治療用の任意の外部刺激システムに応用でき

10

20

30

40

50

る。

【0066】

刺激機器は、体内で3つの電極 E_1 、 E_2 、REに接続される3つの出力端子を有する。電極 E_1 、 E_2 は右心室RV内に配置されており、少なくとも E_1 、 E_2 の一方が隔壁Sと直接接触していることが望ましい。

【0067】

基準電極REは、植込み型パルス発生器IPGのハウジングに電子的に接続可能な不閉電極である。基準電極REは、植込み型パルス発生器に直接配置される電極または上述の如く心臓の内部もしくは外部に配置される任意の他の電極であってもよい。

【0068】

好ましい実施形態では、基準電極は植込み型パルス発生器のハウジングに接地される。図17は、基準電極が心臓の外部に2つの活性電極 AE_1 、 AE_2 を含む別の実施例を示す。活性電極 AE_1 、 AE_2 は、電極 E_1 、 E_2 の波形と逆の極性のパルス波形でペースングされる。これにより、前述の左の電場線LFLに加え、二重の単極性電場 F_1 、 F_2 が形成される。

【0069】

図面では、図18の波形（あるいは説明した他の波形）の振幅は、2つのペースングコンデンサ C_1 および C_2 を帯電させるために図19の左側の4つの極に付与されるバッテリー電圧として点線で示している。説明を容易にするため、帯電回路の詳細と、ペースングおよびセンシング用の他の制御回路の詳細は割愛するが、当業者には周知の事項である。従来のペースング出力ではコンデンサ C_1 のみを帯電させる必要があったが、本発明では C_1 と C_2 の両方を帯電させる必要がある。コンデンサ C_3 および C_4 は、ペースング出力と患者とをつなぐためのコンデンサである。図示および説明を容易にするため、同一振幅および同一タイミングを有する図18からの出力波形を図19に概略で示される設計にも採用する。スイッチ S_1 により、従来の単極性ペースングと、本発明のペースング（スイッチ極 A_1 との接触による）もしくは従来の双極性ペースング（スイッチ極 A_2 との接触による）の間で選択できる。従来のペースングと本発明との間の選択は、図18に示すようなタイミング情報を含むデジタル信号を、 T_1 、あるいは T_1 と T_2 のいずれかに印加すること、すなわちスイッチ S_5 、あるいは S_2 と S_5 とを同時にトグルすることにより行われる。本発明のペースングを行うためにのみスイッチ S_2 を閉止可能とすべく、ANDゲートが使用される。スイッチ S_3 および S_4 は患者と電極とのインタフェースにおいてペースング電荷を再中和することを可能とする。

【0070】

通常、植込み型パルス発生器では、発生器は従来の双極性刺激もしくは単極性刺激を行うか本発明の刺激を行うため、外部プログラマによりプログラム可能であってもよいし、発生器内で自動制御されてもよい。この選択は利用者の選好に基づいて行うこともでき、あるいは患者のQRS群の幅や、刺激と心臓内の遠位領域との伝導間隔などの生理学的要因に基づいて行うこともできる。また、本発明のペースングと従来のペースングとの間の切り換えは、本発明のペースングを高い割合で利用したいという要望により、ペースングの割合によっても決定できる。さらに、進出ブロック（exit block）が存在する場合、あるいは、従来のペースングでは高い出力レベルで心筋の減極を実践できず、犯された心筋にペースング電極が配置されている場合に、従来のペースングに替えて本発明のペースングを利用することができる。先行技術に存在する任意の自動捕捉検出技術を利用すれば、自動決定を行うことができる。また、治療の最適化のための無線ネットワーク対応の切り換え機能も本発明で実施できる。この場合、特定患者の生理学的データが植込み型機器により収集され、無線通信ネットワークを通じて遠隔サーバ/モニタへ送られる。

【0071】

図18は、電極 E_1 と電極 E_2 が逆の極性で同時にパルスされる、好ましい波形を示す。図18Aは図18の波形と同様の構造を有しながら、わずかに位相を外して部分的なオーバーラップ持続時間DOを呈する波形 W_1' 、 W_2' を示す。図18Aでは、時間の少

10

20

30

40

50

なくとも一部が、各電極 E_1 、 E_2 から基準電極 RE への単極性ペーシングを含む。図 18 B に示すように、このペーシングにより、位相の異なる単極性電場 F_1 、 F_2 が生じる。図では 2 つの波形の振幅は等しいが、実際には等しくなくともよい。

【0072】

また、本発明は、(心房、心室の両方における) 頻脈や繊維性攣縮の治療のために電極システムを介して様々な波形の高エネルギーパルスを伝導する除細動療法にも応用できる。本発明は、電場の分配を改善することでより低い除細動しきい値を達成でき、結果として、図 7 B よりわかるように従来の除細動構成と比較して、少なくとも心臓の特定の一部においてより高い電位傾度を生ずることができると考えられる。さらに、本発明は、特定の不整頻拍の停止のため従来のペーシングパルスシーケンスよりも速いペーシングパルスシーケンスが利用される抗頻脈ペーシングにも応用できる。本発明は、電場を広くカバーする点、および心臓(心房と心室の両方)において特定の伝導システムを捕捉できる点で利点を有すると考えられる。

10

【0073】

心臓への適用が本発明の最も好ましい実施形態であるが、電極から離れた位置における高電流密度スポットが対象(一例として神経、筋肉、胃、腸システムおよび皮膚などが挙げられるがこれらに限定されない)を刺激することが有益な他の治療にも応用可能である。例えば、サイバロニクス(Cyberonics)社に譲渡された多数の特許のうちの一つである、ウェルニケ(Wernicke)らへの米国特許第 5,299,569 号(1994年4月5日発行。参照によって本願明細書に援用する)は様々な病気の治療に迷走神経のペーシングを行うことを記載している。ペーシング電極は、例えば首の迷走神経に直接適用される。迷走神経に直接電極を設けることは神経への機械的損傷(例えば圧力ネクロシス)の危険につながる。図 20 は、このような用途への本発明の応用を示す。電極 E_1 、 E_2 は皮下近傍に配置(経皮的あるいは経静脈的に結合)されるが、首の迷走神経 VN には配置されない。基準電極 RE は、神経 VN の対向面に皮下に配置(経皮的あるいは経静脈的に結合)される。電極 E_1 、 E_2 および RE はパルス発生器 IPG に接続される。前述の信号の場合、生じる電場 F は迷走神経を捕捉する。569 特許により完全に記載されているように、信号は、振幅、周波数および他のパラメータを有するべく選択できる。なお、本発明の教示する利点を利用すれば、通常の技術を有する当業者は、器官または神経のペーシングに本発明を応用する別の実施形態に想到するであろう。

20

30

【0074】

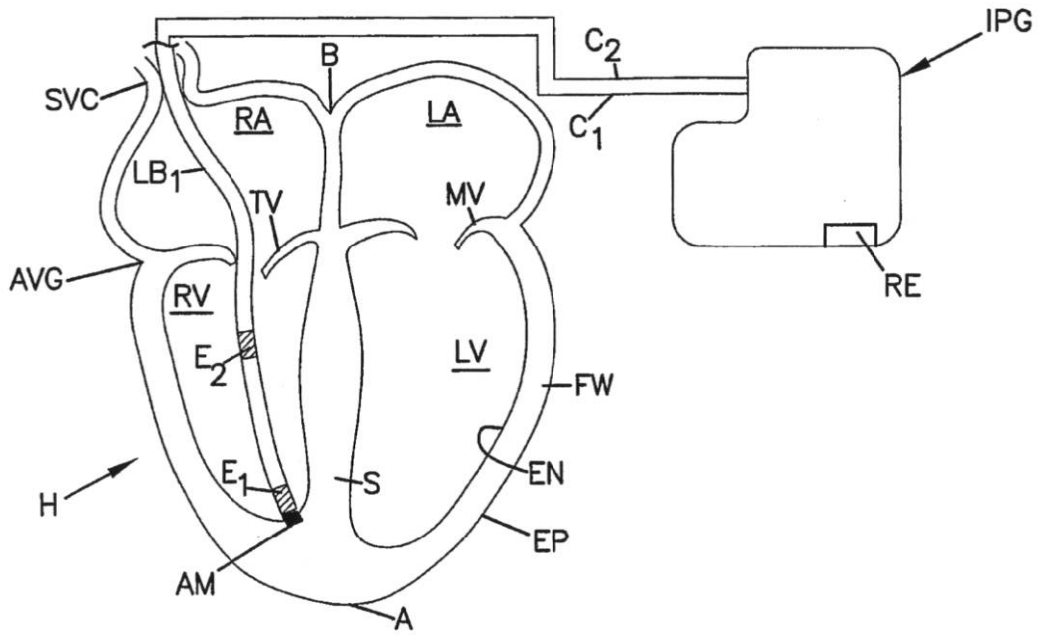
本発明の目的が好ましい実施形態中でいかにして達成されたかを説明した。提示された概念の変更や等価物は、添付の請求項の範囲に含まれることが意図されている。

【符号の説明】

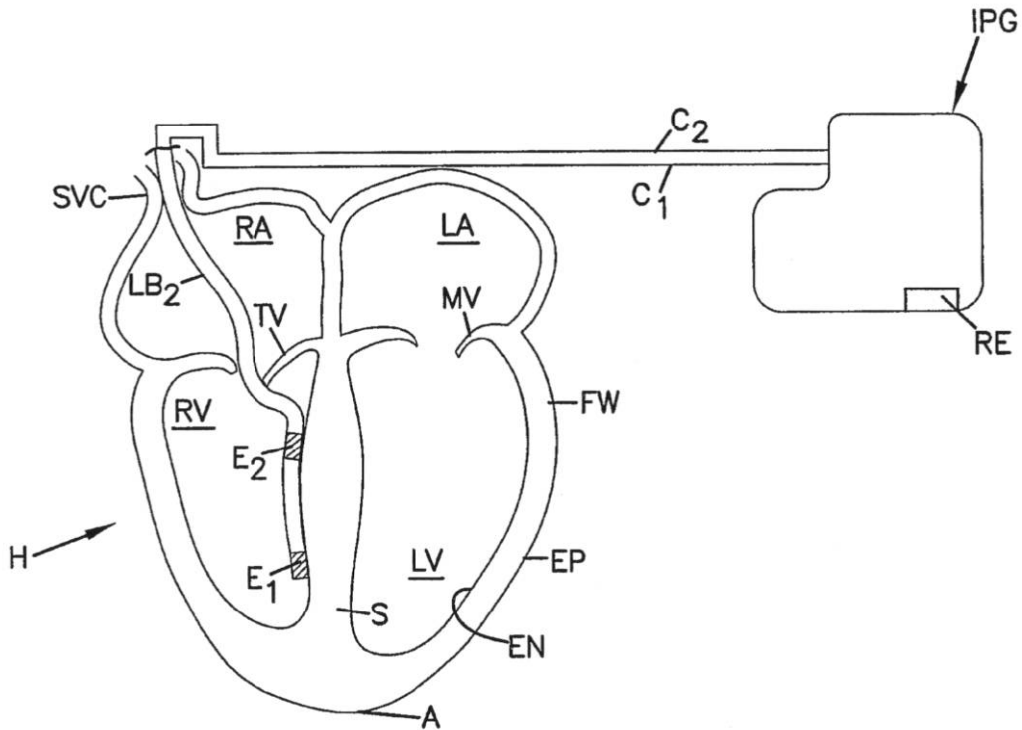
【0075】

E_1 ... 第一の電極、 E_2 ... 第二の電極、LV ... 左心室、RE ... 基準電極、RV ... 右心室。

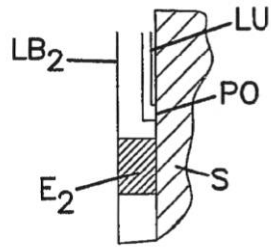
【 図 1 】



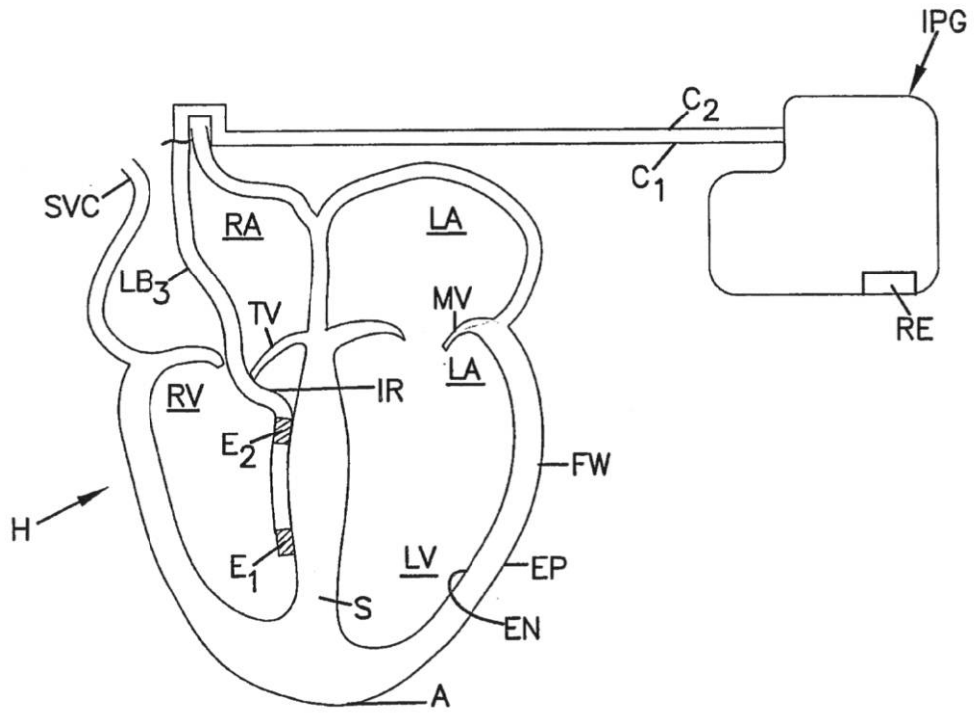
【 図 2 】



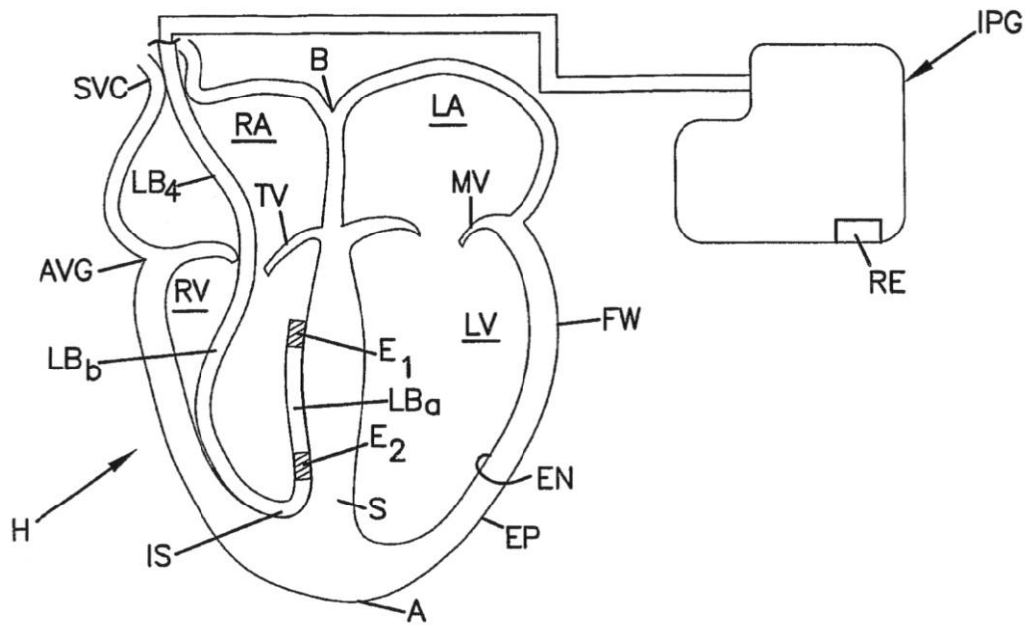
【 図 2 A 】



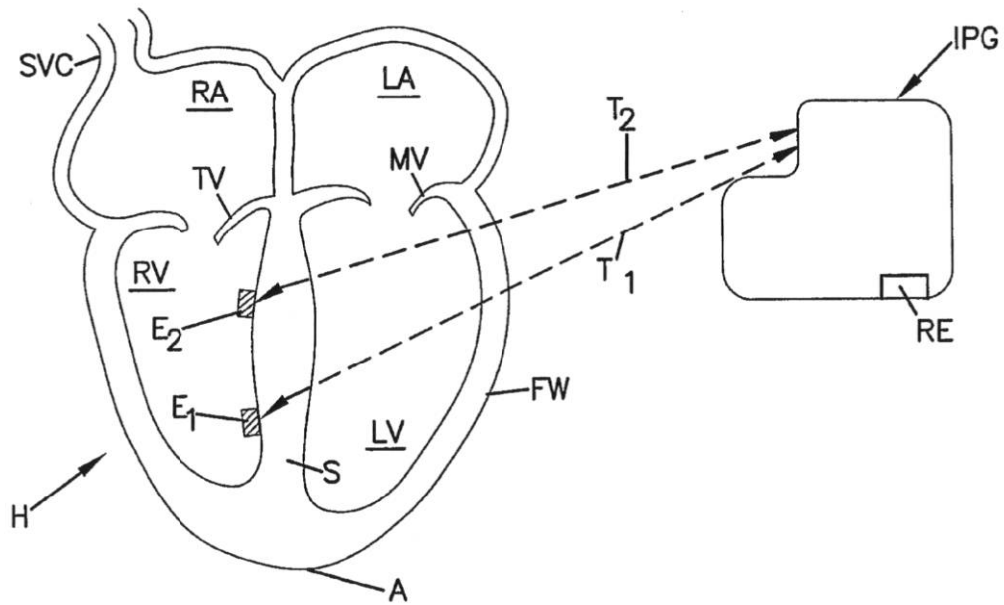
【 図 3 】



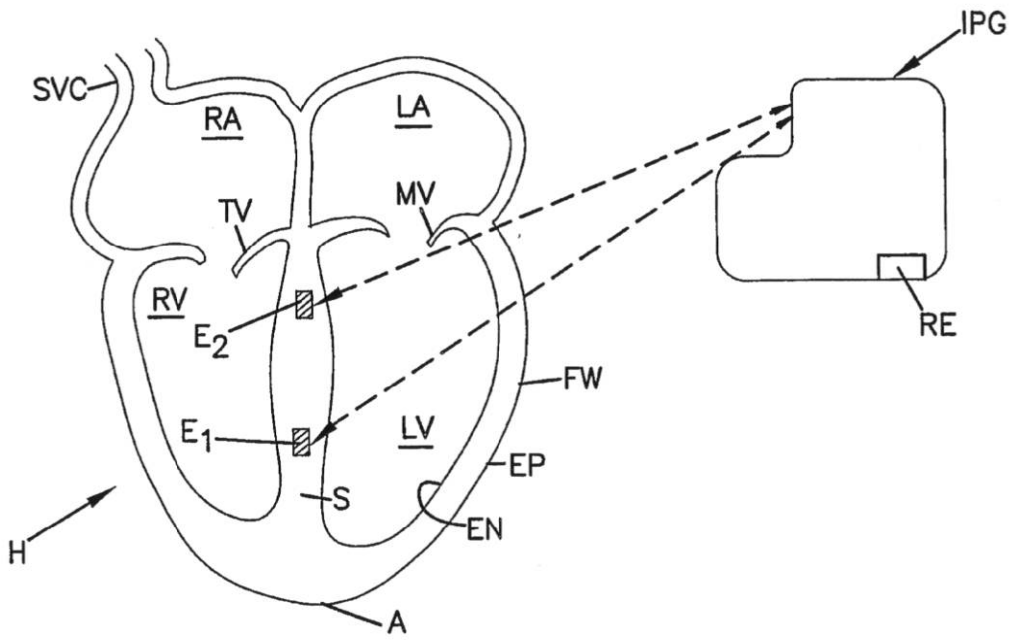
【 図 4 】



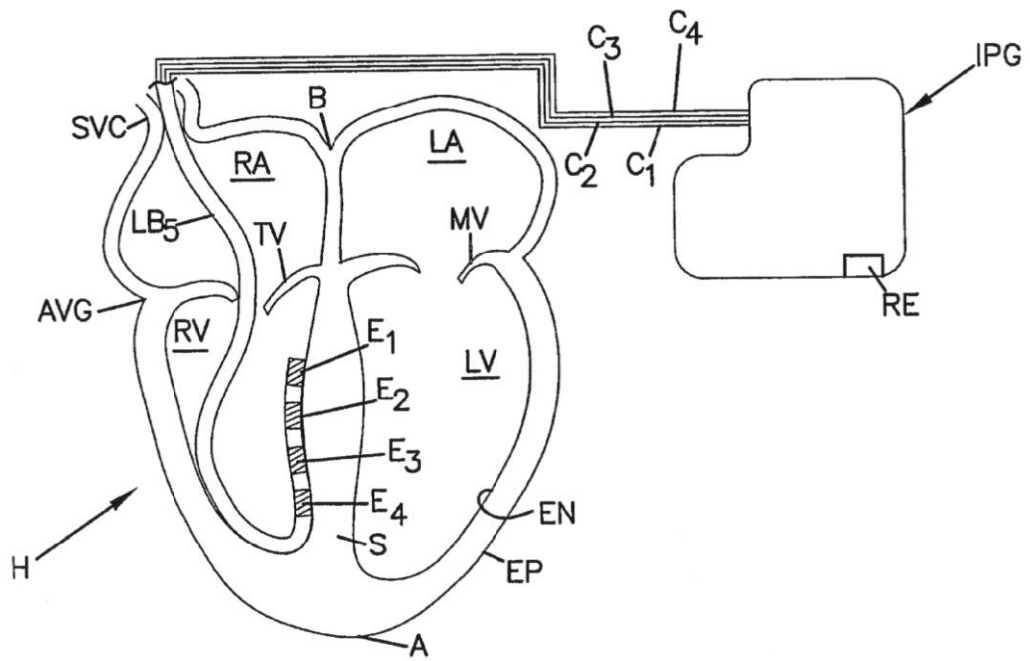
【 図 5 】



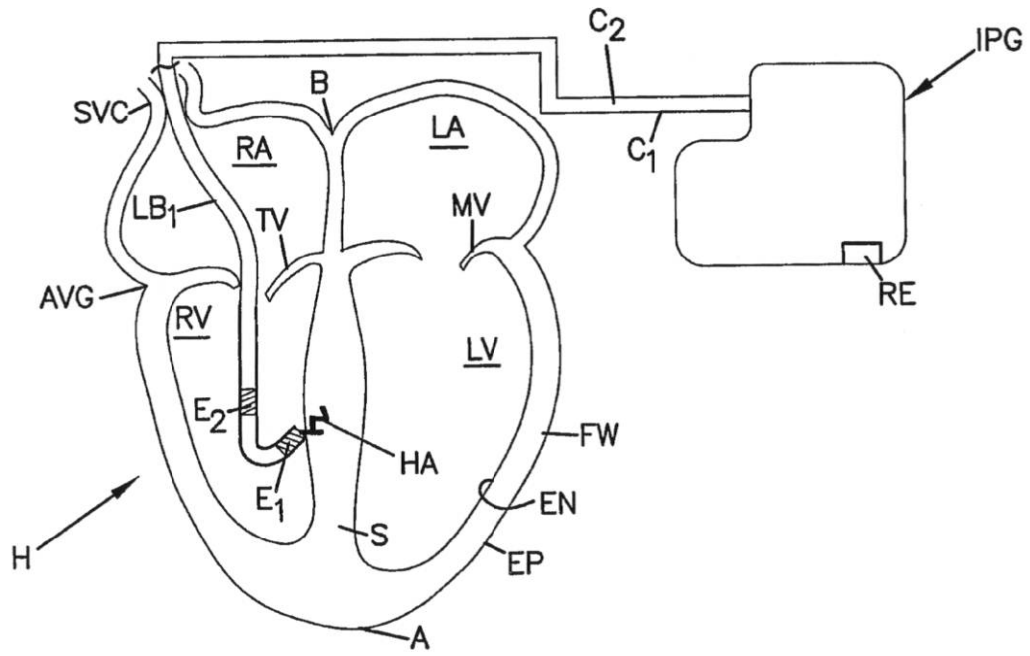
【 図 6 】



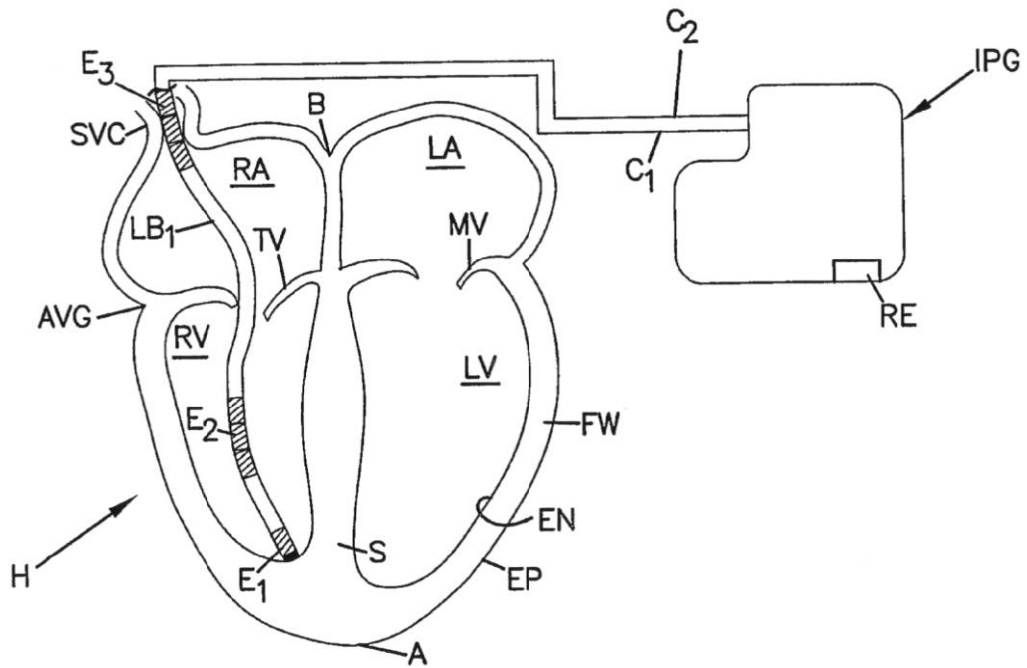
【 図 7 】



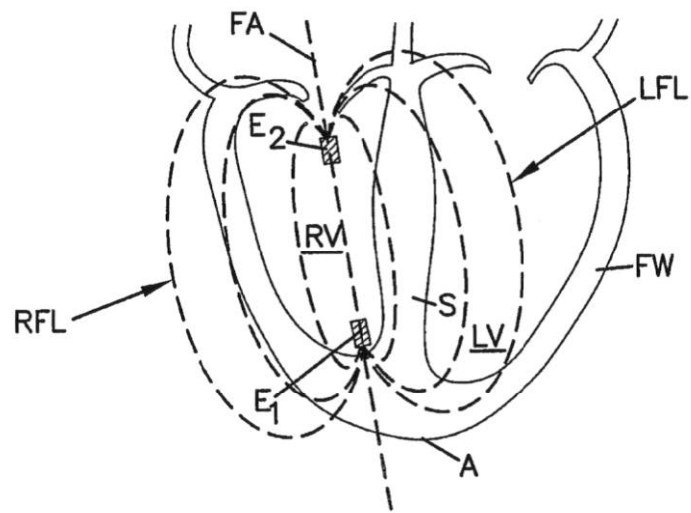
【 図 7 A 】



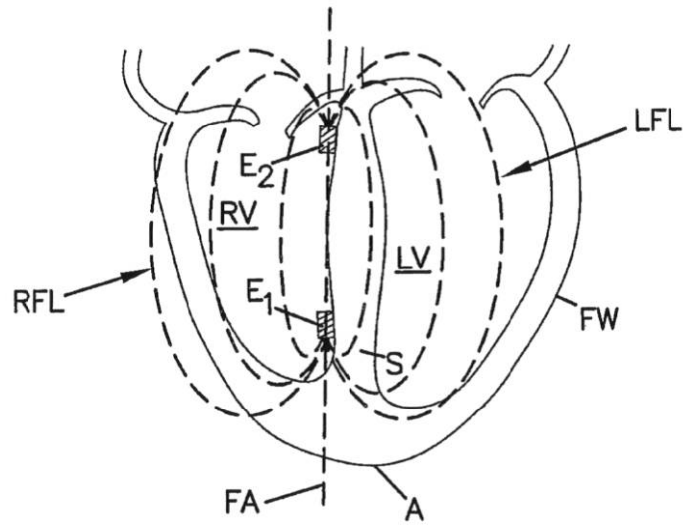
【 図 7 B 】



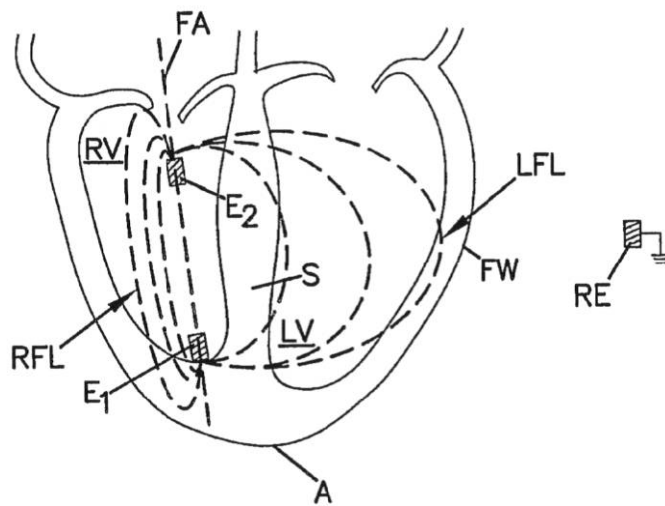
【 図 8 】



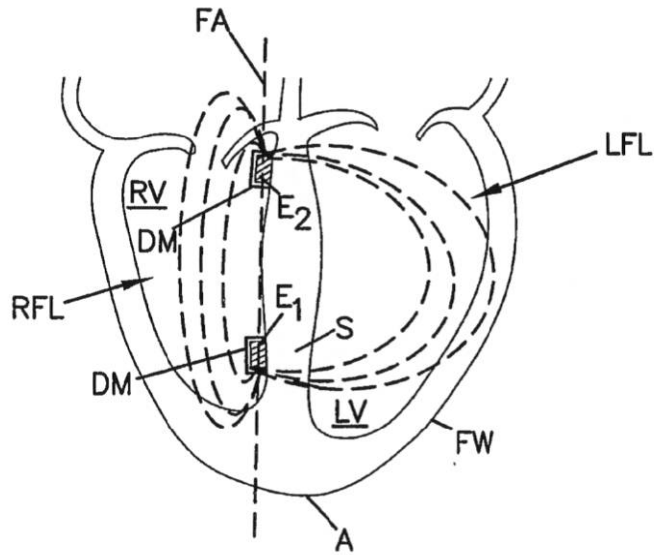
【 図 9 】



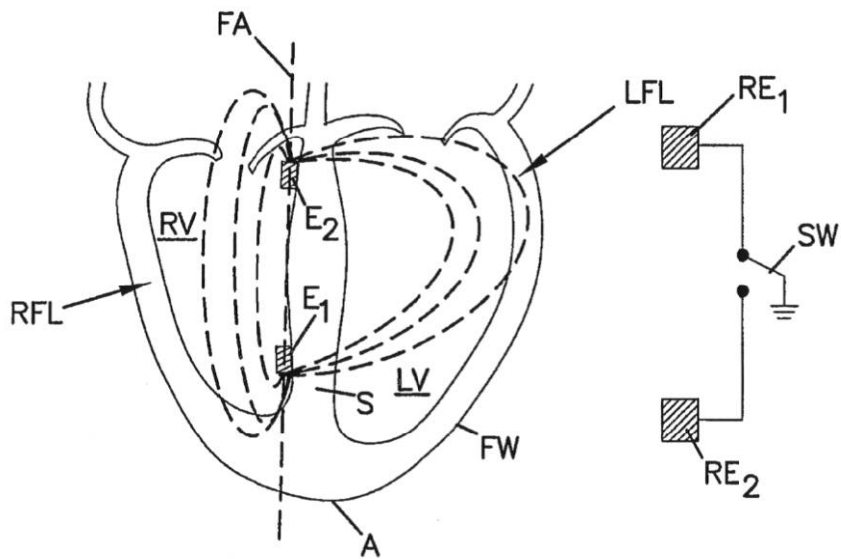
【 図 10 】



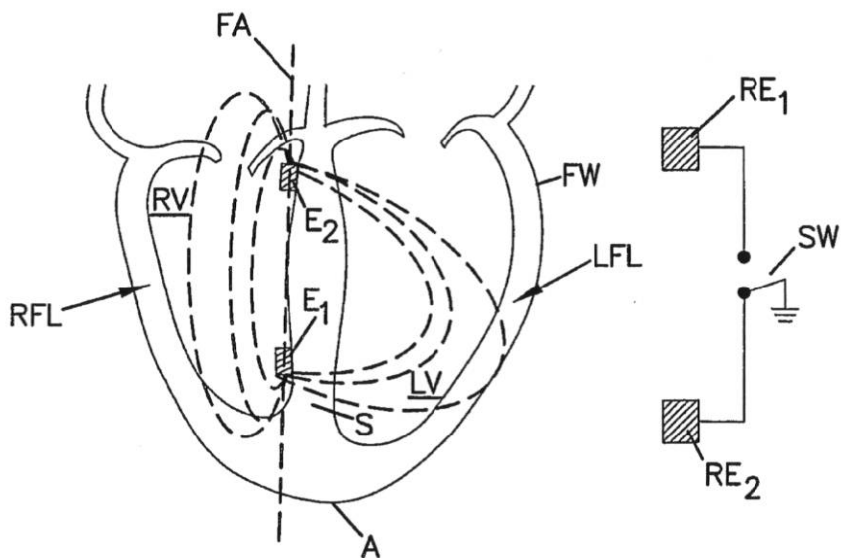
【 図 1 4 】



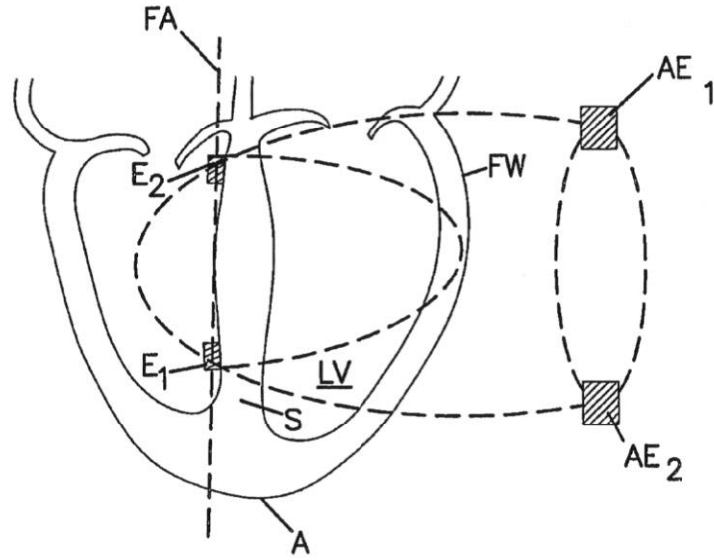
【 図 1 5 】



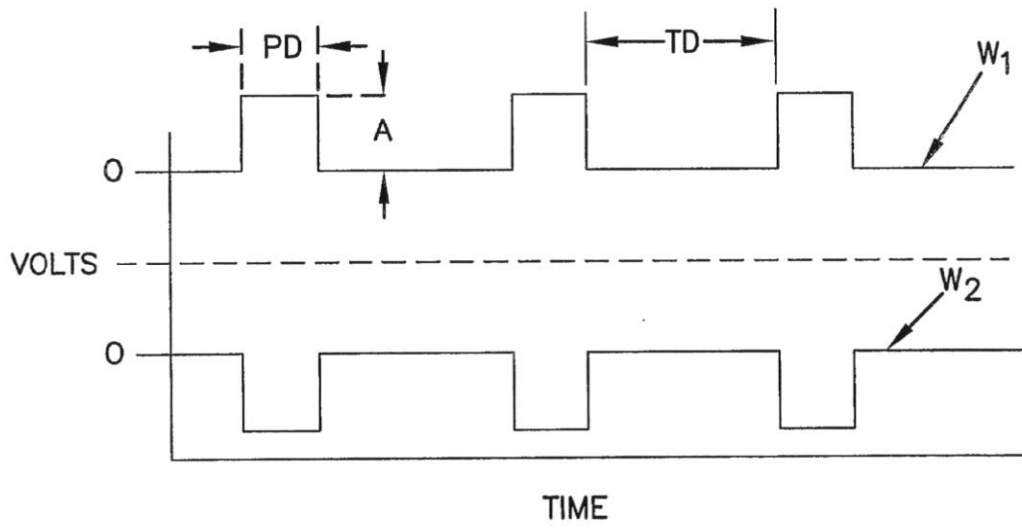
【 図 1 6 】



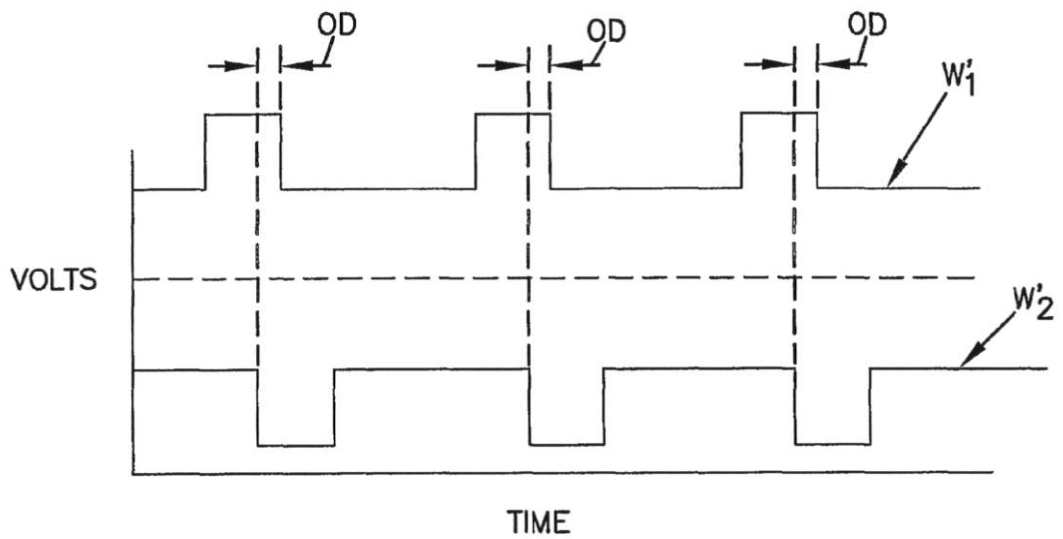
【 図 17 】



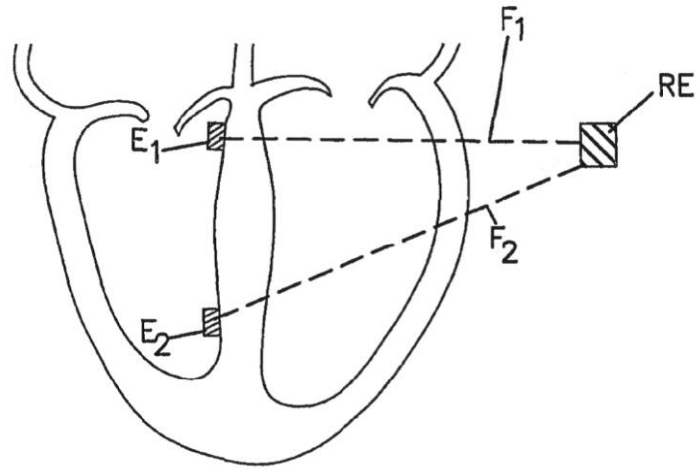
【 図 18 】



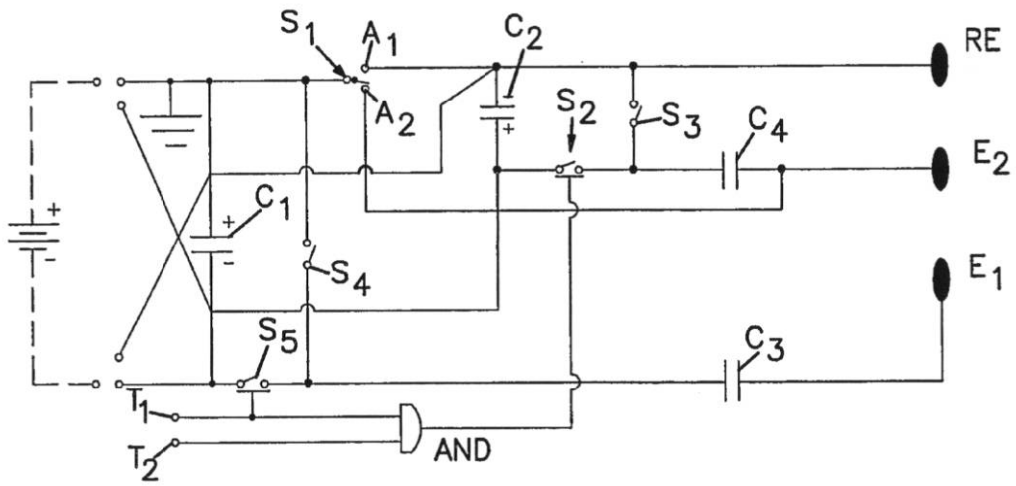
【 図 18 A 】



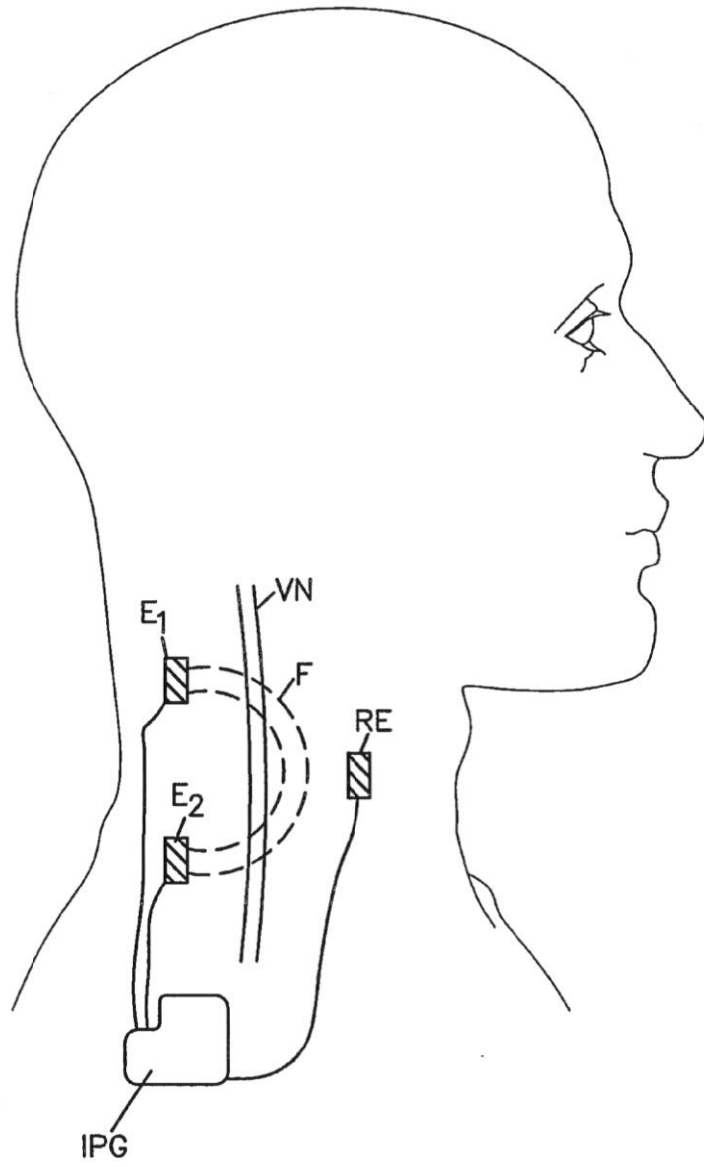
【 図 18 B 】



【 図 19 】



【 図 20 】



フロントページの続き

- (72)発明者 オルテガ、ダニエル、フェリペ
アルゼンチン 1 6 4 4 ブエノス アイレス サン フェルナンド パスツール 1 7 0 3
- (72)発明者 ギニゲル、アルベルト、ゲルマン
アルゼンチン 1 4 2 6 ブエノス アイレス ブエルタ デ オブリガード 1 4 3 3
- (72)発明者 チュ、シンシェン
アメリカ合衆国 1 5 0 9 0 ペンシルバニア州 ウェクスフォード バレービュー コート 1
0 0 0 9
- (72)発明者 シャブランド、ジェイ .、エドワード
アメリカ合衆国 5 5 1 2 7 ミネソタ州 バドネス ハイッ バドネス レイク ドライブ 4
7 0
- Fターム(参考) 4C053 BB35 CC01 JJ23 KK02 KK07