

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-542838

(P2013-542838A)

(43) 公表日 平成25年11月28日(2013.11.28)

(51) Int.Cl.

A61N 1/36 (2006.01)

F I

A61N 1/36

テーマコード (参考)

4C053

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 39 頁)

(21) 出願番号 特願2013-539971 (P2013-539971)  
 (86) (22) 出願日 平成23年11月16日 (2011.11.16)  
 (85) 翻訳文提出日 平成25年7月11日 (2013.7.11)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2011/060989  
 (87) 国際公開番号 W02012/068247  
 (87) 国際公開日 平成24年5月24日 (2012.5.24)  
 (31) 優先権主張番号 61/414,293  
 (32) 優先日 平成22年11月16日 (2010.11.16)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 61/433,652  
 (32) 優先日 平成23年1月18日 (2011.1.18)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 61/433,649  
 (32) 優先日 平成23年1月18日 (2011.1.18)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 503115205  
 ザ ボード オブ トラストィーズ オブ  
 ザ レランド スタンフォード ジュニ  
 ア ユニバーシティー  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 943  
 06-1850, パロ アルト, エル カ  
 ミーノ レアル 1705  
 (74) 代理人 100108453  
 弁理士 村山 靖彦  
 (74) 代理人 100064908  
 弁理士 志賀 正武  
 (74) 代理人 100089037  
 弁理士 渡邊 隆  
 (74) 代理人 100110364  
 弁理士 実広 信哉

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ドライアイを治療するためのシステムおよび方法

## (57) 【要約】

刺激システムは、ドライアイの治療のため患者体内の解剖学的標的を刺激する。刺激システムは、コントローラおよび微小刺激装置を備えることができる。コントローラは、微小刺激装置の外部、または内部に実装することができる。さまざまな実施形態において、コントローラおよび微小刺激装置の構成要素は、単一のユニット内に、別々のデバイス内に実装することができる。別々に実装される場合、コントローラおよび微小刺激装置は、ワイヤレス方式で、または有線接続を介して、通信することができる。微小刺激装置は、コントローラから受け取った信号からパルスを発生させ、その信号を1つまたは複数の電極を介して解剖学的標的に印加することができる。さまざまな実施形態において、微小刺激装置は、信号を整形もしくは修正するインテリジェンス機能またはロジックを有しておらず、むしろ、コントローラから受信した信号に基づきパルスを発生させるように構成された受動型デバイスである。さまざまな実施形態において、微小刺激装置は、信号を整形または修正するためのインテリジェンス機能を備える。

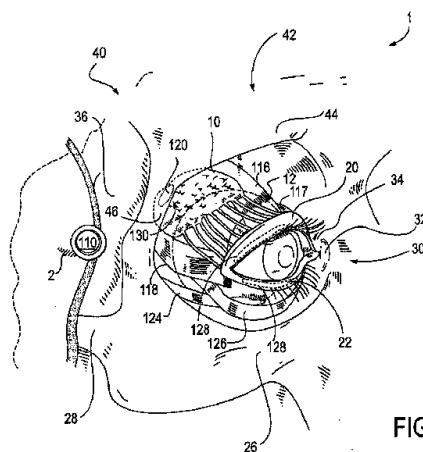


FIG. 2A

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

長さ約0.6cmから約1.5cm、および幅約1mmから約1.5mmを有すると共に、受動型刺激回路を備えた、目の病状を治療するための埋め込み可能な微小刺激装置。

**【請求項 2】**

形状適合性を有する請求項1に記載の埋め込み可能な微小刺激装置。

**【請求項 3】**

柔軟である請求項1に記載の埋め込み可能な微小刺激装置。

**【請求項 4】**

1つまたは複数の固定要素を備える請求項1に記載の埋め込み可能な微小刺激装置。

10

**【請求項 5】**

前記1つまたは複数の固定要素は、1つまたは複数のフック、バンプ、もしくはアンカーを含む請求項4に記載の埋め込み可能な微小刺激装置。

**【請求項 6】**

1つまたは複数のコーティングを備える請求項1に記載の埋め込み可能な微小刺激装置。

**【請求項 7】**

前記コーティングは、粘着性を有する請求項6に記載の埋め込み可能な微小刺激装置。

**【請求項 8】**

前記回路は、1つまたは複数の電気的安全機能をさらに備える請求項1に記載の埋め込み可能な微小刺激装置。

20

**【請求項 9】**

前記1つまたは複数の安全機能は、1つまたは複数の電流制限整流器を備える請求項8に記載の埋め込み可能な微小刺激装置。

**【請求項 10】**

前記1つまたは複数の安全機能は、1つまたは複数のツェナーダイオードを備える請求項8に記載の埋め込み可能な微小刺激装置。

**【請求項 11】**

前記電気的安全機能は、刺激構成要素によって放出される電圧を制限するための電圧制限回路を備える請求項8に記載の埋め込み可能な微小刺激装置。

**【請求項 12】**

30

前記電気的安全機能は、刺激構成要素によって放出される電流を制限するための電流制限回路を備える請求項8に記載の埋め込み可能な微小刺激装置。

**【請求項 13】**

前記電気的安全機能は、刺激構成要素によって放出される電荷を制限するための電荷出力制限回路を備える請求項8に記載の埋め込み可能な微小刺激装置。

**【請求項 14】**

コントローラに結合される請求項1に記載の埋め込み可能な微小刺激装置。

**【請求項 15】**

12ゲージ以上の針で目の中に注入可能である請求項1に記載の埋め込み可能な微小刺激装置。

40

**【請求項 16】**

前記受動型刺激回路は、タンク回路を備える請求項1に記載の埋め込み可能な微小刺激装置。

**【請求項 17】**

気密封止型である請求項1に記載の埋め込み可能な微小刺激装置。

**【請求項 18】**

侵襲の少ない取出しを補助するための1つまたは複数の機能を備える請求項1に記載の埋め込み可能な微小刺激装置。

**【請求項 19】**

前記受動型刺激回路は、可変抵抗素子または可変容量素子を備える請求項1に記載の埋

50

め込み可能な微小刺激装置。

【請求項 20】

前記受動型刺激回路は、1つまたは複数の電極を備える請求項1に記載の埋め込み可能な微小刺激装置。

【請求項 21】

前記1つまたは複数の電極は、接点であり、前記微小刺激装置内に挟み込まれ、柔軟なリードに結合されるか、または剛体のリードに結合される請求項20に記載の埋め込み可能な微小刺激装置。

【請求項 22】

前記1つまたは複数の電極は、白金、イリジウム、白金イリジウム、酸化イリジウム、窒化チタン、タンタル、またはこれらの組合せを含む請求項1に記載の埋め込み可能な微小刺激装置。

10

【請求項 23】

前記コーティングは、生体吸収性を有する請求項6に記載の埋め込み可能な微小刺激装置。

【請求項 24】

前記微小刺激装置の前記長さとは前記幅は、前記微小刺激装置の一部を涙腺に隣接して配置できるように選択される請求項1に記載の埋め込み可能な微小刺激装置。

【請求項 25】

前記微小刺激装置の前記長さとは前記幅は、前記微小刺激装置全体を涙腺に隣接して配置できるように選択される請求項1に記載の埋め込み可能な微小刺激装置。

20

【請求項 26】

前記微小刺激装置の前記長さとは前記幅は、前記微小刺激装置を涙腺上に、涙腺の中に部分的に入れて、涙腺の中にすっぽり入れて、または涙腺のあたりに配置できるように選択される請求項1に記載の埋め込み可能な微小刺激装置。

【請求項 27】

涙腺組織を神経支配する1つまたは複数の神経を刺激することによってドライアイを治療するための方法であって、

微小刺激装置を前記涙腺に隣接して埋め込む段階と、  
刺激を前記涙腺に施す段階と

30

を含む方法。

【請求項 28】

前記微小刺激装置は、前記涙腺に隣接し、患者の目の眼窩内に完全に埋め込まれる請求項27に記載の方法。

【請求項 29】

前記微小刺激装置は、前記涙腺に隣接し、前記涙腺と直接接触している請求項27に記載の方法。

【請求項 30】

前記微小刺激装置は、前記涙腺に隣接し、前記涙腺内に少なくとも部分的に侵入している請求項27に記載の方法。

40

【請求項 31】

前記微小刺激装置は、前記涙腺に隣接し、前記涙腺内に完全に埋め込まれるか、または前記涙腺内に完全に入っている請求項27に記載の方法。

【請求項 32】

前記涙腺に隣接するということは、前記涙腺のあたりにあるか、前記涙腺内にすっぽり入っているか、または前記涙腺内に部分的に入っていることである請求項27に記載の方法。

【請求項 33】

前記微小刺激装置は、前記目の前記眼窩内に完全に埋め込まれる請求項27に記載の方法。

50

**【請求項 3 4】**

前記刺激は、前記涙腺を神経支配する前記1つまたは複数の神経を選択的に刺激する請求項27に記載の方法。

**【請求項 3 5】**

前記刺激は、前記目を垂直または水平方向に移動することなく前記涙腺を神経支配する前記1つまたは複数の神経を選択的に刺激する請求項34に記載の方法。

**【請求項 3 6】**

前記刺激は、眼筋を刺激することなく前記涙腺を神経支配する前記1つまたは複数の神経を選択的に刺激する請求項34に記載の方法。

**【請求項 3 7】**

前記刺激は、上直筋、外直筋、上眼瞼挙筋、網膜、または対応する運動神経を刺激することなく前記涙腺を神経支配する前記1つまたは複数の神経を選択的に刺激する請求項34に記載の方法。

**【請求項 3 8】**

自律遠心性神経線維は、知覚求心性線維上で選択的に刺激される請求項34に記載の方法。

**【請求項 3 9】**

自律遠心性神経線維は、A 痛覚線維上で選択的に刺激される請求項34に記載の方法。

**【請求項 4 0】**

自律遠心性神経線維は、C痛覚線維上で選択的に刺激される請求項34に記載の方法。

**【請求項 4 1】**

前記刺激は、前記涙腺を神経支配する前記1つまたは複数の神経を刺激するだけである請求項27に記載の方法。

**【請求項 4 2】**

前記埋め込みの段階の後、前記微小刺激装置は、前記涙腺に対する窩内に埋め込まれる請求項27に記載の方法。

**【請求項 4 3】**

前記埋め込みの段階の後、前記微小刺激装置は、埋め込み後の前記涙腺に対する窩に形状適合する請求項27に記載の方法。

**【請求項 4 4】**

前記微小刺激装置は、埋め込み後の涙腺の外側面に形状適合する請求項27に記載の方法。

**【請求項 4 5】**

前記埋め込みの段階は、前記微小刺激装置を前記涙腺に対する窩の外側面に形状適合させる段階をさらに含む請求項27に記載の方法。

**【請求項 4 6】**

前記埋め込みの段階の後、前記微小刺激装置は、前記涙腺に対する窩の外側面に形状適合することができる請求項27に記載の方法。

**【請求項 4 7】**

前記微小刺激装置は、12ゲージ以上の針を使用して埋め込まれる請求項27に記載の方法。

**【請求項 4 8】**

前記微小刺激装置を12ゲージ以上の針内に装填する段階と、  
前記針の先端部を前記眼の目頭における解剖学的ランドマークを使用して挿入する段階と、  
前記針を前記涙腺に近接して位置決めする段階と、  
前記針を使用して前記微小刺激装置を配備する段階と  
をさらに含む請求項27に記載の方法。

**【請求項 4 9】**

前記解剖学的ランドマークは、前記眼窩の上外側面内に入り眼窩隔膜を通る前記眼窩の

10

20

30

40

50

側頭面である請求項48に記載の方法。

【請求項50】

前記刺激は、約500  $\mu$ Aから約25mAの間のパルス振幅を有する電流を含む請求項27に記載の方法。

【請求項51】

前記刺激は、パルス振幅、パルス幅、およびパルス周波数を含み、前記パルス振幅、パルス幅、またはパルス周波数のうちの1つまたは複数は、治療期間にわたって変化する請求項27に記載の方法。

【請求項52】

前記刺激は、約2Hzから約270Hzの間のパルス周波数を有する請求項27に記載の方法。

10

【請求項53】

前記刺激は、約30Hzから約40Hzの間のパルス周波数を有する請求項27に記載の方法。

【請求項54】

前記刺激は、約50  $\mu$ 秒から約2700  $\mu$ 秒の間のパルス幅を有する電流を含む請求項27に記載の方法。

【請求項55】

前記埋め込みの段階は、前記眼窩の特徴に基づき埋め込みのための挿入点を識別する段階をさらに含む請求項27に記載の方法。

【請求項56】

前記刺激は、測定された変数に応答して調節される請求項27に記載の方法。

20

【請求項57】

前記刺激は、バーストで施される請求項27に記載の方法。

【請求項58】

前記刺激は、約500  $\mu$ 秒から約1000  $\mu$ 秒の間のパルス幅を有する電流を含む請求項27に記載の方法。

【請求項59】

コントローラを前記微小刺激装置に近接するように位置決めする段階をさらに含む請求項27に記載の方法。

【請求項60】

前記コントローラを使用して磁界を発生させる段階をさらに含む請求項59に記載の方法。

30

【請求項61】

前記磁界は、使用者からの入力に基づき調節される請求項60に記載の方法。

【請求項62】

前記磁界は、前記微小刺激装置に結合する程度に基づき調節される請求項60に記載の方法。

【請求項63】

前記磁界は、前記刺激を発生させるように前記微小刺激装置に結合される請求項60に記載の方法。

【請求項64】

前記磁界は、バーストで生成される請求項60に記載の方法。

40

【請求項65】

前記磁界は、約10kHzから約100MHzまでの周波数を有する請求項60に記載の方法。

【請求項66】

前記磁界は、約100kHzから約5MHzまでの周波数を有する請求項60に記載の方法。

【請求項67】

ドライアイを治療するためのシステムであって、  
眼窩内に埋め込むように構成された微小刺激装置と、  
前記微小刺激装置に結合する磁界を発生させるためのコントローラと  
を備えるシステム。

50

## 【請求項 68】

前記コントローラは、ハンドヘルドデバイス内に入れられている請求項67に記載のシステム。

## 【請求項 69】

前記コントローラは、粘着材内に少なくとも部分的に収容される請求項67に記載のシステム。

## 【請求項 70】

前記コントローラは、粘着材に結合される請求項67に記載のシステム。

## 【請求項 71】

前記コントローラは、柔軟性を有する請求項67に記載のシステム。

10

## 【請求項 72】

前記コントローラは、形状適合性を有する請求項67に記載のシステム。

## 【請求項 73】

前記コントローラは、柔軟性もしくは形状適合性を有する材料に結合されるか、または少なくとも部分的に収容される請求項67に記載のシステム。

## 【請求項 74】

前記微小刺激装置は、約0.6cmから約1.5cmまでの長さ、および約1mmから約1.5mmまでの幅を有し、前記コントローラによって生成される前記磁界を受けるように構成された受動型刺激回路を備える請求項67に記載のシステム。

## 【請求項 75】

前記微小刺激装置は、柔軟性を有する請求項67に記載のシステム。

20

## 【請求項 76】

前記微小刺激装置は、形状適合性を有する請求項67に記載のシステム。

## 【請求項 77】

前記コントローラは、前記微小刺激装置の1つまたは複数の動作パラメータを検出することができる請求項67に記載のシステム。

## 【請求項 78】

前記コントローラの少なくとも一部は、使い捨てである請求項67に記載のシステム。

## 【請求項 79】

前記コントローラは、再充電可能である請求項67に記載のシステム。

30

## 【請求項 80】

前記コントローラは、眼鏡フレームに結合されるか、または少なくとも部分的に収容される請求項67に記載のシステム。

## 【請求項 81】

前記コントローラは、腕時計に結合されるか、または少なくとも部分的に収容される請求項67に記載のシステム。

## 【請求項 82】

涙腺組織を神経支配する1つまたは複数の神経を刺激することによってドライアイを治療するための方法であって、

40

1つまたは複数の刺激電極を前記涙腺に隣接して位置決めする段階と、  
刺激を前記涙腺に施す段階と

を含む方法。

## 【請求項 83】

前記微小刺激装置は、前記涙腺に隣接して、患者の目の眼窩内に完全に埋め込まれる請求項82に記載の方法。

## 【請求項 84】

前記微小刺激装置は、前記涙腺に隣接し、前記涙腺と直接接触している請求項82に記載の方法。

## 【請求項 85】

前記微小刺激装置は、前記涙腺に隣接し、前記涙腺内に少なくとも部分的に侵入してい

50

る請求項82に記載の方法。

【請求項 8 6】

前記微小刺激装置は、前記涙腺に隣接し、前記涙腺内に完全に埋め込まれるか、または前記涙腺内に完全に入っている請求項82に記載の方法。

【請求項 8 7】

前記涙腺に隣接するということは、前記涙腺のあたりにあるか、前記涙腺内にすっぽり入っているか、または前記涙腺内に部分的に入っていることである請求項82に記載の方法。

【請求項 8 8】

前記微小刺激装置は、前記目の前記眼窩内に完全に埋め込まれる請求項82に記載の方法。

10

【請求項 8 9】

前記1つまたは複数の電極は、パルス発生器に電氣的に結合される請求項82に記載の方法。

【請求項 9 0】

前記パルス発生器は、埋め込み可能である請求項82に記載の方法。

【請求項 9 1】

前記パルス発生器は、前記1つまたは複数の刺激電極に近接して埋め込み可能である請求項82に記載の方法。

【請求項 9 2】

20

前記パルス発生器は、側頭骨に近接して埋め込み可能である請求項91に記載の方法。

【請求項 9 3】

前記パルス発生器は、鎖骨下部ポケット内に埋め込み可能である請求項82に記載の方法。

【請求項 9 4】

前記パルス発生器は、皮下腹部ポケット内に埋め込み可能である請求項82に記載の方法。

【請求項 9 5】

コントローラを前記パルス発生器に近接するように位置決めする段階をさらに含む請求項82に記載の方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

本出願は、2010年11月16日に出的願した米国仮出願第61/414,293号、2011年1月18日に出的願した米国仮出願第61/433,645号、2011年1月18日に出的願した米国仮出願第61/433,649号、および2011年1月18日に出的願した米国仮出願第61/433,652号の利益を主張するものである。前記の出的願は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0 0 0 2】

文献の引用

40

本明細書で言及されているすべての刊行物および特許出的願は、それぞれの個別の刊行物または特許出的願が、具体的かつ個別に指示されて参照により本明細書に組み込まれる場合と同程度に参照により本明細書に組み込まれる。

【0 0 0 3】

本発明は、一般に、刺激システム(stimulation system)およびその使用法に関する。さまざまな点において、本発明は、ドライアイ症候群の治療のため流涙のプロセスに係る解剖学的構造を刺激するデバイスおよび技術を対象とする。

【背景技術】

【0 0 0 4】

重症ドライアイは、世界中の数百万人もの患者に影響を及ぼし、患者によっては目の機

50

能を損なう可能性のある、衰弱性疾患である。これらの数百万人もの人が最重症型を患っている。この疾患は、多くの場合、重度の眼の不快感を与え、その結果、生活の質を劇的に転換し、眼表面の健康の低下を誘発し、実質的に視力を低下させ、失明を引き起こす恐れもある。重症ドライアイを患っている患者は、光および風に対する過敏症を発症し、屋外で過ごすかなりの時間を妨げ、不快感のせいで読書したり、運転したりすることができないことも多い。ドライアイ疾患に対する治療法はなく、現在の治療オプションは重症の人々にほとんど緩和をもたらさない。現在のオプションとしては、人工涙液、涙点プラグ、湿度ゴーグル、局所シクロスポリン、および瞼板縫合術が挙げられる。これらの治療手段はいずれも、疾患の十分な軽減もしくは治療を成し遂げていない。必要なのは、重症ドライアイ疾患を患っている患者の十分な涙液産生を回復させるためのシステムである。

10

#### 【発明の概要】

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0005】

一実施形態では、本発明は、長さ約0.6cmから約1.5cm、および幅約1mmから約1.5mmを有し、受動型刺激回路を備えた目の病状を治療するための微小刺激装置(microstimulator)に関する。微小刺激装置は、形状適合性を有し、柔軟であり、1つまたは複数の固定要素を有することができる。1つまたは複数の固定要素は、1つまたは複数のフック、バープ、およびアンカーを含み得る。微小刺激装置は、接着性および生体吸収性であってもよい1つまたは複数のコーティングを有することができる。

#### 【0006】

受動型刺激回路は、タンク回路を備え、1つまたは複数の電気的安全機能を有することができる。電気的安全機能は、1つまたは複数の電流制限整流器および1つまたは複数のツェナーダイオードを含み得る。電気的安全機能は、刺激構成要素によって放出される電圧を制限するための電圧制限回路を備えることができる。電気的安全機能はまた、刺激構成要素によって放出される電流を制限するための電流制限回路および刺激構成要素によって放出される電荷を制限するための電荷出力制限回路も備えることができる。

20

#### 【0007】

微小刺激装置内の受動型刺激回路はまた、可変抵抗素子、可変容量素子、および1つまたは複数の電極も備えることができる。受動型刺激回路の1つまたは複数の電極は、接点とすることができ、微小刺激装置内で挟み込むことができ、柔軟なリードに結合され得、剛体のリードに結合され得る。1つまたは複数の電極は、白金、イリジウム、白金イリジウム、酸化イリジウム、窒化チタン、タンタル、またはこれらの組合せを含むことができる。

30

#### 【0008】

微小刺激装置は、コントローラに結合され、気密封止され得る。微小刺激装置は、12ゲージ以上の針で患者の眼の中に挿入可能であり得る。微小刺激装置は、侵襲の少ない取出しを補助するための1つまたは複数の機能を有することが可能である。微小刺激装置の長さとは幅は、微小刺激装置の一部を涙腺に隣接して配置できるように選択され得る。微小刺激装置の長さとは幅は、微小刺激装置全体を涙腺に隣接して配置できるように、かつ微小刺激装置を涙腺上に、または部分的に中に、またはすっぽり中に、またはその周りに配置できるようにも選択され得る。

40

#### 【0009】

一実施形態では、涙腺組織を神経支配する1つまたは複数の神経を刺激することによってドライアイを治療するための方法は、微小刺激装置を涙腺に隣接する位置に埋め込む段階と刺激を涙腺に施す段階とを含む。微小刺激装置は、涙腺に隣接し、患者の目の眼窩内に完全に埋め込むことができる。微小刺激装置は、涙腺に隣接し、涙腺と直接接触していてもよい。微小刺激装置は、涙腺に隣接し、涙腺内に少なくとも部分的に侵入していてもよい。微小刺激装置は、涙腺に隣接し、涙腺内に完全に埋め込まれるか、または涙腺内に完全にすっぽり入っていてもよい。涙腺に隣接するということは、涙腺の周りにある、涙腺内にすっぽり入っている、または涙腺内に部分的に入っているということを含み得る。

50



微小刺激装置は、目の眼窩内に完全に埋め込まれてもよい。

【0010】

微小刺激装置によって与えられる刺激は、涙腺を神経支配する1つまたは複数の神経を選択的に刺激することができる。この刺激は、目を垂直もしくは水平方向にまたは回転するように移動することなく、眼筋を刺激することなく、かつ上直筋、外直筋、上眼瞼挙筋、網膜または対応する運動神経を刺激することなく、涙腺を神経支配する1つまたは複数の神経を選択的に刺激することができる。自律遠心性神経線維は、知覚求心性線維またはA痛覚線維上で、またはC痛覚線維上で選択的に刺激され得る。さまざまな実施形態において、この刺激は、涙腺を神経支配する1つまたは複数の神経のみを刺激することができる。

10

【0011】

埋め込み段階の後、微小刺激装置は、涙腺に対する窩内に埋め込まれ、埋め込み後に、涙腺に対する窩の形状に適合し得る。微小刺激装置は、埋め込み後に、涙腺の外側面に形状適合し得る。埋め込み段階は、微小刺激装置を涙腺の外側面に形状適合させる段階をさらに含むことができる。埋め込み段階の後、微小刺激装置は、涙腺に対する窩の外側面に形状適合することが可能である。

【0012】

微小刺激装置は、12ゲージ以上の針を使用して埋め込むことができる。微小刺激装置は、12ゲージ以上の針内に装填され、微小刺激装置の針先端部は、目頭における解剖学的ランドマークを使用して挿入され、針は、涙腺に近接する位置に置かれ、微小刺激装置は、この針を使用して配備され得る。解剖学的ランドマークは、眼窩の上外側面内に入り、眼窩隔膜を通る眼窩の側頭面とすることができる。この刺激は、約500  $\mu$ Aから約25mAの間のパルス振幅を有する電流を含み得る。この刺激は、パルス振幅、パルス幅、およびパルス周波数、ならびに治療期間にわたって変化し得るパルス振幅、パルス幅、またはパルス周波数のうちの1つまたは複数を含み得る。この刺激は、約2Hzから約270Hzの間、または約30Hzから約40Hzの間のパルス周波数を有することができる。この刺激は、約50  $\mu$ 秒から約2700  $\mu$ 秒の間のパルス幅を有する電流を含み得る。

20

【0013】

埋め込み段階は、眼窩の特徴に基づき埋め込みのための挿入点を識別する段階をさらに含むことができる。刺激は、バーストで送ることができ、測定された変数に応答して調節することができる。この刺激は、約500  $\mu$ 秒から約1000  $\mu$ 秒の間のパルス幅を有する電流を含み得る。コントローラは、微小刺激装置に近接して位置決めされ、磁界を発生させることができる。磁界は、使用者からの入力に基づき、また微小刺激装置への結合の程度に基づき調節することができる。磁界は、バーストで発生させることができ、刺激を発生させるように微小刺激装置に結合され得る。磁界は、約10kHzから約100MHzまでの周波数を有することができる。磁界は、約100kHzから約5MHzまでの周波数を有することができる。

30

【0014】

一実施形態では、ドライアイを治療するためのシステムは、目の眼窩内への埋め込みを行うように構成された微小刺激装置および微小刺激装置に結合する磁界を発生させるためのコントローラを備えることができる。コントローラは、ハンドヘルドデバイス内に入れられていてもよい。コントローラは、少なくとも部分的に接着材内に収容され、結合され得る。コントローラは、柔軟性および形状適合性を有するものとしてもよい。コントローラは、柔軟性または形状適合性を有する材料に結合されても、または少なくとも部分的にその中に収容されてもよい。微小刺激装置は、約0.6cmから約1.5cmの長さ、および約1mmから約1.5mmの幅を有することができ、コントローラによって生成される磁界を受けるように適合された受動型刺激回路を備えることができる。微小刺激装置は、柔軟性、形状適合性を有し、微小刺激装置の1つまたは複数の動作パラメータを検出することができ得る。コントローラの少なくとも一部は、使い捨て可能、かつ充電可能であってもよい。コントローラは、眼鏡フレーム、腕時計、または他の物体に結合されても、または少なくとも部分的にその中に収容されてもよい。

40

50

## 【0015】

一実施形態では、涙腺組織を神経支配する1つまたは複数の神経を刺激することによってドライアイを治療するための方法は、1つまたは複数の刺激電極を涙腺に隣接するように位置決めする段階と、刺激を涙腺に施す段階とを含み得る。微小刺激装置は、涙腺に隣接し、患者の目の眼窩内に完全に埋め込まれ得る。微小刺激装置は、涙腺に隣接し、涙腺と直接接触し、涙腺に隣接し、涙腺内に少なくとも部分的に侵入し、涙腺に隣接し、涙腺内に完全に埋め込まれても、または涙腺内に完全にすっぽり入っていてもよい。涙腺に隣接するということは、涙腺の周りにある、涙腺内にすっぽり入っている、または涙腺内に部分的に入っていることとすることができる。微小刺激装置は、目の眼窩内に完全に埋め込まれてもよい。1つまたは複数の電極は、埋め込み可能であり得るパルス発生器に電気的に結合される。パルス発生器は、1つまたは複数の刺激電極に近接して埋め込み可能であってもよい。パルス発生器は、側頭骨、鎖骨下部ポケット、および皮下腹部ポケットに近接して埋め込み可能であってもよい。この方法は、コントローラをパルス発生器に近接するように位置決めする段階をさらに含むことができる。

10

## 【0016】

一実施形態では、微小刺激装置は、コイル、ハウジング、および一對の電極を備えることができる。コイルは、ある長さを有する複数の巻線に変えられた電線から形成され、誘導磁界に応答して出力信号を生成することができる。微小刺激装置は、コイルから出力を受け取り、出力に応答する信号を生成するように電気的に結合され得る。ハウジングは、回路およびコイルを取り囲んでおり、眼窩内に、眼窩内の目に隣接する位置に配置されるように適合され構成され得る。この一對の電極は、ハウジングから延び、信号を受け取るように構成され得る。

20

## 【0017】

一對の電極およびハウジングは、針の内腔を通して注入する形状をとり得る。ハウジングは、涙腺に隣接して配置され、信号により涙腺を選択的に刺激できるように眼窩内に配置され、一對の電極を涙腺上に、涙腺内に、または涙腺のあたりに位置決めするように涙腺の近くの窩内に配置されるように構成され得る。

## 【0018】

ハウジングは、目の筋肉に近接することなく涙腺に近接して配置されるように構成され得る。ハウジングは、涙腺に対する窩の湾曲に少なくとも部分的に形状適合する湾曲、または涙腺の外面に少なくとも部分的に形状適合する湾曲を有することができる。

30

## 【0019】

微小刺激装置は、第2のコイル、第2の整流および同調回路をさらに備えることができる。第2のコイルは、ハウジング内にあり、これは第2のコイルにほぼ直交する向きを有することができる。第2の整流および容量性回路は、ハウジング内にあり、第2のコイルに結合され、これにより、第2の整流および容量性回路は、第2の信号を生成するように構成され得る。セレクタースイッチは、ハウジング内にあり、第1の信号および第2の信号を受け取り、第1の信号および第2の信号のうちの一方を一對の電極に供給するように接続され得る。セレクタースイッチは、第1の信号および第2の信号の比較結果に基づき第1の信号および第2の信号のうちのどちらを電極に送るかを決定することができる。これら2つの信号からの電流は、セレクタースイッチを使用せずに総和することができる。コイルからの信号は、外部コイルから相互インダクタンスを通じて発生し得る、誘導磁界に対応する周波数を有することができる。誘導磁界は、外部コントローラによって発生し得る。

40

## 【0020】

コイル内に発生する信号は、外部コントローラによって生成される誘導磁界の周波数にほぼ等しい周波数を有する。外部コントローラによって生成される誘導磁界は、使用者による入力に基づく周波数を有することができる。外部コントローラは、ハンドヘルドデバイス内に収容され、使い捨て型とすることができる。外部コントローラは、接着性パッチ、眼鏡、およびヘッドセットのうちの1つの中に収容され得る。回路は、電圧を蓄積するためのコンデンサおよび電流信号を整流するためのダイオードを備えることができる。こ

50

の回路は、並列接続されたダイオードと抵抗器を含み得る整流回路を含むことができる。信号は、0.1Vから0.25Vの間の振幅の電圧、10  $\mu$ Aから25mAの間の振幅の電流、および2Hzから1000Hzまでの周波数の交流を有することができる。一対の電極は、タインを含み得るリードに接続され得る。

#### 【0021】

一実施形態では、微小刺激装置を目に隣接して埋め込む方法は、アクセスデバイスを経皮的に眼窩内に挿入する段階を含むことができる。微小刺激装置をこのアクセスデバイスに通して、眼窩の上外側面に近接する位置に進入させることができる。微小刺激装置を使って刺激信号を目の一部に施すことができる。挿入段階の前に、挿入点を、挿入点と眼窩上の特徴との関係に基づきアクセスデバイス用に挿入することができる。進入後、微小刺激装置は、涙腺の眼窩内に位置決めされ、微小刺激装置の少なくとも1つの電極は、涙腺上に、または涙腺内に、または涙腺に隣接して位置決め可能であり、微小刺激装置の電極は、涙腺上に、または涙腺内に、または涙腺に隣接して位置決めされる。

10

#### 【0022】

目の中で涙液産生が増大し得る。涙腺の血管拡張は、片側にまたは両側に起こり得る。進入後、微小刺激装置の電極は、涙腺に関連付けられている神経構造上に、またはその神経構造内に、またはその神経構造に隣接して位置決め可能である。信号は、印加している間、涙腺を刺激するだけであるか、目の筋肉上の涙腺を選択的に刺激することができるか、または目の筋線維を刺激することなく涙腺を選択的に刺激することができる。進入後、微小刺激装置の電極は、涙腺に関連付けられている神経構造に隣接して位置決めされ、目の筋肉から相隔着て並べられる。目の筋肉は、直筋または斜紋筋または眼瞼挙筋とすることができる。微小刺激装置は、涙腺に隣接し、上直筋または外直筋または眼瞼挙筋から相隔着て並べることが可能である。信号は、涙腺に近接する直筋または斜紋筋または挙筋を活性化することなく涙腺を刺激することができる。

20

#### 【0023】

一実施形態では、微小刺激装置を使用するための方法は、患者の目の眼窩に微小刺激装置を受け入れる段階を含み得る。磁界は、コントローラなどの外部電源から微小刺激装置によって受入れられ得る。電流は、磁界から微小刺激装置によって発生し得る。電流を患者に印加して、患者の目の中に涙液を産生させるか、または涙腺の血管拡張を生じさせることができる。

30

#### 【0024】

一実施形態では、微小刺激装置を使用するための方法は、患者の眼窩内に刺激デバイスを埋め込む段階を含み得る。電源を伴うコントローラを患者の皮膚の外部に配置し、微小刺激装置と通信させることができる。磁界は、コントローラから微小刺激装置に印加され得る。電流は、磁界から微小刺激装置内に発生し得る。電流を印加することで、患者の目の中に涙液を産生させることができる。

#### 【0025】

一実施形態では、ドライアイ症候群を患っている患者を治療するためのシステムは、微小刺激装置およびコントローラを備えることができる。微小刺激装置は、磁界に対し応答性を有し、患者の目の眼窩内に配置され得る。微小刺激装置は、磁界に基づき電流を発生させ、その電流を患者に印加して患者の目の中に涙液を産生するように構成され得る。コントローラは、磁界を発生させ、微小刺激装置の近くの位置に配置されるように構成され得る。

40

#### 【0026】

一実施形態では、ドライアイ症候群を患っている患者を治療するための方法は、位置決めデバイスを使用して患者の目の眼窩内に微小刺激装置を挿入することから始めることができる。電源を備え得るコントローラを患者の皮膚の外部に、微小刺激装置と近接して配置することができる。磁界は、コントローラによって微小刺激装置に印加することができる。電流は、磁界から微小刺激装置によって発生し得る。次いで、電流を患者に印加することで、患者の目の中に涙液を産生させることができる。

50

一実施形態では、微小刺激装置を使用するための方法は、微小刺激装置を涙腺上に、または涙腺内に、または涙腺に隣接して位置決めされている多電極リードに接続することから始めることができる。1つまたは複数の電極を多電極リードから選択して、患者の目の中の涙液産生を活性化することができる。

【0027】

本発明の新規性のある特徴は、以下の請求項において詳細に説明される。本発明の特徴および利点については、付属の図面に示されている、本発明の原理が利用されている例示的な実施形態を取りあげた、以下の詳細な説明を参照することにより、より詳しく理解されよう。

【図面の簡単な説明】

10

【0028】

【図1】コントローラおよび微小刺激装置を含んだ患者の涙器の概略側面図である。

【図2A】コントローラおよび微小刺激装置を含んだ患者の頭蓋骨の眼窩内の目の斜視図である。

【図2B】微小刺激装置を有する患者の頭蓋骨の正面図である。

【図2C】患者の頭蓋骨の眼窩内の目の中央断面図である。

【図2D】図2Cの眼窩内の微小刺激装置の拡大断面図である。

【図2E】患者の頭蓋骨の眼窩内の目の別の中央断面図である。

【図2F】微小刺激装置を有する涙腺に対する窩の別の拡大断面図である。

【図2G】患者の頭蓋骨の眼窩内の目の別の中央断面図である。

20

【図2H】微小刺激装置を有する上眼窩の下縁の別の拡大断面図である。

【図2I】患者の頭蓋骨の眼窩内の目の別の中央断面図である。

【図2J】図2Iにおいて埋め込まれた微小刺激装置を有する上眼窩の別の拡大断面図である。

【図3】刺激システムとともに使用するための例示的なコントローラの図である。

【図4A】刺激システムとともに使用するための例示的なパルス発生器の図である。

【図4B】患者の目の近くの図4Aの刺激システムの構成要素の拡大図である。

【図5】受動型刺激回路を有する微小刺激装置を伴うコントローラを例示する図である。

【図6A】電源、および刺激制御回路を有する微小刺激装置を例示する図である。

【図6B】患者に埋め込まれたパルス発生器を例示する図である。

30

【図7】刺激システムとともに使用するための別の例示的なコントローラの図である。

【図8A】ワイヤレス刺激システムのブロック図である。

【図8B】有線刺激システムのブロック図である。

【図8C】刺激システムを実装するための例示的な回路の図である。

【図9A】刺激システムとともに使用するための基本的な微小刺激装置を例示する図である。

【図9B】刺激システムとともに使用するための湾曲した基本的な微小刺激装置を例示する図である。

【図9C】刺激システムとともに使用するための平面状の曲げやすい微小刺激装置を例示する図である。

40

【図9D】刺激システムとともに使用するための別の例示的な微小刺激装置を示す図である。

【図9E】刺激システムとともに使用するための柔軟性のあるセグメント分割微小刺激装置を例示する図である。

【図9F】柔軟な導管セグメント分割微小刺激装置を例示する図である。

【図9G】再捕捉ループを有する微小刺激装置を例示する図である。

【図9H】再捕捉磁石を有する微小刺激装置を例示する図である。

【図9I】刺激システムとともに使用するための例示的な微小刺激装置の側面図である。

【図9J】刺激システムとともに使用するための基本的な微小刺激装置の断面図である。

【図9K】パルス発生回路に結合された電極を有する微小刺激装置を例示する図である。

50

- 【図 9 L】電極を有する微小刺激装置を例示する図である。
- 【図 9 M】電極に挟まれた微小刺激装置を例示する図である。
- 【図 9 N】電極を有する別の微小刺激装置を例示する図である。
- 【図 9 O】リードを介して電極に接続されている別の微小刺激装置を例示する図である。
- 【図 9 P】固定要素を有する微小刺激装置を例示する図である。
- 【図 9 Q】固定要素を持つ別の微小刺激装置を例示する図である。
- 【図 10 A】例示的な微小刺激装置を伴う患者の目の斜視図である。
- 【図 10 B】別の例示的な微小刺激装置を伴う患者の目の斜視図である。
- 【図 10 C】例示的な微小刺激装置を伴う患者の目の別の斜視図である。
- 【図 11】微小刺激装置を配備するための挿入領域を例示する図である。
- 【図 12 A】微小刺激装置を配備するための挿入デバイスの側面図である。
- 【図 12 B】微小刺激装置を配備するための挿入デバイスの別の側面図である。
- 【図 13】微小刺激装置または多電極リードに対する例示的な埋め込みゾーンを示す図である。
- 【図 14】微小刺激装置または多電極リードに対する別の例示的な埋め込みゾーンを示す図である。
- 【図 15】解剖学的標的を刺激するための方法の流れ図である。
- 【図 16 A】コンタクトレンズとともに実装される微小刺激装置を例示する図である。
- 【図 16 B】図16Aの微小刺激装置とともに使用するための誘導コイルの拡大図である。
- 【図 17】涙嚢刺激を閉ループ制御することで実装される微小刺激装置を例示する図である。

10

20

30

40

50

【発明を実施するための形態】

【0029】

本発明は、ドライアイの治療のため患者体内の解剖学的標的を刺激するための刺激システムに関するものである。刺激システムは、コントローラおよび微小刺激装置を備えることができる。コントローラは、微小刺激装置の外部、または内部に実装することができる。さまざまな実施形態において、コントローラおよび微小刺激装置の構成要素は、単一のユニット内に、または別々のデバイス内に実装することができる。別々に実装される場合、コントローラおよび微小刺激装置は、ワイヤレス方式で、または有線接続を介して、通信することができる。微小刺激装置は、コントローラから受け取った信号からパルスを生じ、その信号を1つまたは複数の電極を介して解剖学的標的に印加することができる。さまざまな実施形態において、微小刺激装置は、信号を整形するか、または修正するインテリジェンス機能もしくはロジックを有しておらず、むしろ、コントローラから受信した信号に基づきパルスを生じさせるように構成された受動デバイスである。他の埋め込み可能な刺激デバイスとは異なり、本発明の微小刺激装置の受動要素は、安価な実装を可能にする。本発明の微小刺激装置は、ASIC、シリコン個片、および他の高価な構成要素などの多数の集積化構成要素を備えない。電池、ASIC、および他の構成要素を有するのとは対照的に、本発明の微小刺激装置は、電荷を送出するための散逸回路を有するのみである。さまざまな実施形態において、微小刺激装置は、信号を整形または修正するためのインテリジェンス機能を備える。さまざまな実施形態において、異なる周波数、振幅、および周期特性を有する波形は、患者の異なる解剖学的標的を刺激することができる。

【0030】

解剖学的標的としては、微小刺激装置によって刺激され得る流涙または腺拡張のプロセスに関わる患者の神経、組織、腺、または他の構造が挙げられる。例えば、解剖学的標的として、限定はしないが、涙腺、1つまたは複数のマイボーム腺、涙管、副交感神経、線維および軸索、交感神経、線維および軸索、涙管枝、涙腺神経、涙腺動脈およびその枝の血管周囲神経、マイボーム腺を神経支配する神経線維、涙腺の筋上皮細胞、涙腺の腺房細胞、涙腺の導管細胞が挙げられる。

【0031】

次に、本発明の例示的な実施形態を詳細に参照するが、諸例は、添付図面に示されてい

る。本発明は、例示的な実施形態に関して説明されるが、本発明をそれらの実施形態に限定することを意図していないことは理解されるであろう。むしろ、本発明は、添付の特許請求の範囲によって定められる本発明の精神と範囲のうちにあるものとしてよい、代替形態、修正形態、および等価形態をカバーすることが意図されている。

【0032】

図1～図17は、微小刺激装置を説明しており、微小刺激装置に係る。微小刺激装置へのそれぞれの参照は、例示的であることを意図されている。本発明の微小刺激装置は、例示的な微小刺激装置、それぞれの例示的な微小刺激装置の各部の組合せとして、または構成要素を追加して、もしくは減らして実装されてもよい。

【0033】

図1は、コントローラおよび微小刺激装置を入れた患者の涙器の概略側面図である。図1は、上眼瞼20および下眼瞼22を有する目30を含む。涙器は、涙液産生および排出のための眼窩の構造を含む生理学的システムである。涙器は、涙腺10、導管12、涙点16、涙管18、および鼻涙管24を備える。涙腺10は、涙14(涙液)を分泌し、涙14は導管12を通して目30と眼瞼20および22との間の空間内に流れ込む。目30が瞬きすると、涙14は、目30の表面に広がる。涙14は涙湖(図示せず)内に集まり、毛管作用によって涙点16内に引き込まれる。涙14は、眼瞼20および22の内角のところの涙小管(図示せず)を貫流し、涙管18内に入り、鼻涙管24へ排出され、最終的に鼻腔内に引き続き入る。

【0034】

微小刺激装置120は、図1に示されているように眼窩内に、眼窩内で目30に隣接するように位置決めされ得る。微小刺激装置120は、涙腺10上に、または涙腺10内に、または涙腺10に隣接して配置され得る。さまざまな実施形態において、微小刺激装置120は、涙腺(図2に例示されている)の窩内に埋め込まれる。微小刺激装置120は、涙腺10を神経支配する1つまたは複数の神経を刺激することができる。微小刺激装置120は、波形112を受け取り、出力信号114を出して、患者の1つまたは複数の解剖学的標的を刺激することができる。さまざまな実施形態において、微小刺激装置120は、涙腺10を神経支配する1つまたは複数の神経を選択的に刺激する。それに加えて、微小刺激装置120は、直接的とは反対に間接的に、涙腺10を神経支配する1つまたは複数の神経を刺激することができる。

【0035】

神経の直接刺激は、刺激すべき神経と直接接触している電極を介して低振幅電氣的刺激を施す段階を含む。これらの電極は、軸索の鞘上に、または組織または腺を神経支配する神経の部分から離して配置され得る。直接的神経刺激装置の一例は、円筒形ポリマー鞘の内壁上に載る電極を備える神経カフである。神経カフは神経の周りに巻かれ、電極を刺激すべき神経の孤立部分と直接接触させる。神経の間接刺激は、刺激すべき神経に接近しているが、直接接触していない、電極を介して低振幅電氣的刺激を施す段階を含む。神経束の、または神経叢の、または組織もしくは腺を神経支配する、神経は、他の神経もしくは構造から孤立しない。孤立しない標的神経もしくは構造は、電氣的選択性を使用することによって間接的に刺激され得る。

【0036】

涙腺10は、複数の神経による神経支配を受け得る。これらの神経は、涙管枝、涙腺神経、涙腺動脈の血管周囲神経、ならびに涙腺およびその関連する血管系を神経支配する交感神経線維および軸索を含み得る。

【0037】

コントローラ110は、微小刺激装置120に電力を供給することができる。コントローラ110は、ワイヤレス方式で、または有線接続を通じて、微小刺激装置120に電力を供給することができる。電力は、磁界、電子信号を通じて、または他の何らかの手段により供給することができる。コントローラ110は、患者の皮膚2の外部に実装されるか、または患者1の体内に実装され得る。コントローラ110および微小刺激装置は、図3～図8に関してさらに詳しく説明される。

【0038】

図2Aは、コントローラおよび微小刺激装置を入れた患者の頭蓋骨の眼窩内の目の斜視図である。図2Aは、図1に示されているような目30、上眼瞼20、下眼瞼22、涙腺10、導管12、微小刺激装置120、およびコントローラ110を含む。上眼瞼20および下眼瞼22の縁は、マイボーム腺128を含む。マイボーム腺128は、目の涙液膜の蒸発速度を遅くする脂質からなる油性物質であるマイバムの供給を担う脂腺である。

【0039】

後涙囊稜34は、涙骨の眼窩表面を2つの部分に分ける縦隆線である。後涙囊稜34の前に、前頭突起46と一体になる縦溝がある。

【0040】

涙腺窩と称されることもある眼窩内の2つの骨陥凹部がある。第1のものは、前頭骨のそれぞれの眼窩板の下部表面に配置された滑らかな凹んだ浅い陥凹部である。この陥凹部は涙腺を包んでおり、涙腺130に対する窩と称される。第2のものは、眼窩の内壁を形成する、涙骨上の滑らかなより深く凹んだ陥凹部である。この陥凹部は涙囊を包んでおり、涙囊32に対する窩と称される。

【0041】

眼窩上突起44は、眼窩上動脈および神経に対する前頭骨内の通路である。眼窩上突起44は、前頭骨内の眼窩の上側および内側縁に配置されている。頭蓋骨40の眼窩は、骨膜で裏打ちされており(図2C~図2Jに例示されている)、目30、目30の移動のための外眼筋、静脈(図示せず)、動脈(図示せず)、および眼窩を横切って顔面および涙腺10内に入る神経(図示せず)を含む。外眼筋は、外直筋118、内直筋(図示せず)、上直筋116、下直筋124、上斜筋117、下斜筋126、および上眼瞼挙筋(図示せず)を含む。外直筋118は目を鼻から遠ざかるように外転し、内直筋は目を鼻の方へ外転する。外直筋118および内直筋は、目を水平面内でのみ移動する。上直筋116、下直筋124、上斜筋117、および下斜筋126は、垂直運動を制御する。上眼瞼挙筋は、ちょう形骨36上で始まり、上眼瞼20を持ち上げる役割を果たす。

【0042】

頬骨突起26は、頬骨28と関節でつながる上顎(図示せず)からの粗い突出部である。頭蓋骨40および眼窩の骨は、図2Bでさらに説明されている。

【0043】

図2Bは、微小刺激装置が入っている患者の頭蓋骨の正面図である。頭蓋骨40の正面図は、左右の眼窩を含む。図2Bの右眼窩は、図1および図2Aに関して説明されている涙腺10および眼窩上突起44に関する微小刺激装置120の近似的位置を強調したものである。図2Bの左眼窩は、頭蓋骨40の骨に関して眼窩の解剖学的構造を強調したものである。左眼窩の外側は、図1および図2Aに関してすでに説明されているような後涙囊稜34、眼窩上突起44、前頭突起46、ちょう形骨36、および頬骨28を含む。

【0044】

左眼窩の内側は、上眼窩裂33、下眼窩裂35、涙腺130に対する窩、および涙囊32に対する窩を備える。上眼窩裂33を通る構造は、脳神経(CN)III、IV、およびVI、涙腺神経、前頭神経、鼻毛様体神経、中硬膜動脈の眼窩枝、涙腺動脈の反回枝、上眼窩静脈、ならびに上眼静脈を含む。下眼窩裂35を通る構造は、眼窩下神経、頬骨神経、涙腺への副交感神経、眼窩下動脈、眼窩下静脈、および翼突筋静脈叢への下眼静脈枝を含む。

【0045】

上眼窩裂33および下眼窩裂35を通る構造は、微小刺激装置120によって刺激され得る。さまざまな実施形態において、刺激は、パルス振幅、パルス幅、パルス周波数、または刺激信号の他の特性を変化させることによってこれらの構造に選択的に施すことができる。

【0046】

図2Cは、患者の頭蓋骨の眼窩内の目の中央断面図である。図2Cの図は、図2Bに例示されている図の線2Cに対応している。図2Cは、上眼瞼20および下眼瞼22を伴う目30、上直筋116、外直筋118、下直筋124、涙腺10、および図2Aの微小刺激装置120を含む。頬骨の眼窩突起42は、厚く強い板であり、眼窩縁から後方、および内側に突き出る。微小刺激装置120

は、涙腺130に対する窩を形成する骨の部分と骨膜122との間に位置決めされ得る。健康な目の眼窩の骨膜122はぴったり付着しているものとしてよい。病的な目の場合、骨膜122は緩く付着しており、下の骨から浮き上がっていることがある。

【0047】

図2Dは、図2Cの眼窩内の微小刺激装置の拡大断面図である。図2Dは、涙腺130に対する窩を形成する骨の部分と骨膜133との間に位置決めされた微小刺激装置120を含む。この骨は、皮質組織132および海綿状組織134を含む。皮質組織132および海綿状組織134は、骨を形成する2種類の骨組織である。

【0048】

図2Eは、患者の頭蓋骨の眼窩内の目の別の中央断面図である。図2Eの図は、図2Bに例示されている図の線2Eに対応している。図2Cは、側面図であり、図2Eに比べて中央よりである。図2Eは、上眼瞼20および下眼瞼22を伴う目30、上直筋116、外直筋118、下直筋124、涙腺10、および図2A～図2Dの微小刺激装置120を含む。図2Eは、涙腺130に対する窩も含む。微小刺激装置120は、図2Cおよび図2Dのように骨膜133と涙腺130に対する窩を形成する骨の部分との間に位置決めされているように図示されている。

【0049】

図2Fは、微小刺激装置を有する涙腺130に対する窩の別の拡大断面図である。図2Fは、涙腺130に対する窩を形成する骨の部分と涙腺10に隣接する骨膜133との間に位置決めされた微小刺激装置120を含む。図2C～図2Dの皮質組織132および海綿状組織134も図2Fに例示されている。

【0050】

図2Gは、患者の頭蓋骨の眼窩内の目の別の中央断面図である。図2Gの図は、図2Bに例示されている図の線2Gに対応している。図2Hは、微小刺激装置を有する上眼窩の下縁の別の拡大断面図である。図2G～図2Hは、微小刺激装置が骨膜133と涙腺10との間に位置決めされているように図示されていることを除き図2C～図2Dに類似している。涙腺10は、図2I～図2Jの中央よりの図に示されている。

【0051】

図2Iは、患者の頭蓋骨の眼窩内の目の別の中央断面図である。図2Iの図は、図2Bに例示されている図の線2Iに対応している。図2Jは、微小刺激装置を有する上眼窩の下縁の別の拡大断面図である。図2I～図2Jは、微小刺激装置が骨膜133と涙腺10との間に位置決めされているように図示されていることを除き図2E～図2Fに類似している。

【0052】

刺激システムは、コントローラおよび微小刺激装置を備えることができる。コントローラおよび微小刺激装置の構成要素は、単一のデバイスとして、または別々に実装することができる。別々に実装される場合、コントローラおよび微小刺激装置は、ワイヤレス方式で、または有線接続を介して、通信することができる。図1、図2A、図3～図7は、コントローラおよび微小刺激装置のさまざまな構成を備える刺激システムの実施形態を例示している。コントローラは、接着材内に収容することができる。例えば、コントローラは、患者の皮膚の外面に形状適合するように設計された包帯もしくは柔軟なバンドエイドに付着させることができる。さまざまな実施形態において、接着材の色は、患者の肌の色合いにマッチするか、または半透明であるなど見栄えの良いうように設計され得る。さまざまな実施形態において、コントローラは、少なくとも部分的に接着材内に収められ得る。接着材は、断面が薄く、ポリマー中に埋設することができる。ポリマーは、接着材の表面と一体になるものであってよい。接着材は、柔軟な基材の表面に装着され得る。柔軟な基材は、基材の別の表面に装着されたコントローラなどの構成要素を収容することができる。構成要素は、コーティングし、基材内に植え込むことができ、また渦電流に曝されないように包帯に合わせて選択することができる。また、コントローラは、接着材に結合されるか、または柔軟性または形状適合性を有する材料に結合されるか、もしくは少なくとも部分的にその中に収められ得る。コントローラは、さらに腕時計に結合されるか、または少なくとも部分的にその中に収められ得る。コントローラは、使い捨て型とすることができる。



コントローラは、再充電可能であってもよい。

【0053】

図3は、刺激システムとともに使用するための例示的なコントローラの図である。図3の刺激システムは、微小刺激装置120とは別に実装されるコントローラ110を備える。コントローラ110は、微小刺激装置を埋め込んだ患者が着用する眼鏡フレーム52内に埋設される。コントローラは、さらに眼鏡フレームに結合されるか、または少なくとも部分的にその中に収められ得る。コントローラ110は、微小刺激装置120に近くなるようにフレーム内に位置決めされる。眼鏡フレーム52内のコントローラ110は、微小刺激装置120に印加され得る波形112を発生し、次いでこれを使用して解剖学的標的を刺激するために使用される信号を発生させることができる。コントローラは、図3に関して説明されている、また本明細書の別のところで説明されているものに加えてさまざまな物体内に実装され得る。

10

【0054】

図4Aは、刺激システムとともに使用するための例示的なパルス発生器の図である。図4の刺激システムは、多電極リードを有するパルス発生器172を備える。さまざまな実施形態において、電極リードは単極であるものとしてよい。パルス発生器は、患者体内、例えば、患者の鎖骨の近くに実装することができ、それにより、埋め込み可能なパルス発生器を形成することができる。リードは、患者の体内においてパルス発生器172から患者の頭部内に装着されている微小刺激装置120まで延びることが可能である。

【0055】

図4Bは、患者の目の近くの図4Aの刺激システムの構成要素の拡大図である。図4Aの刺激システムの構成要素は、電極113およびリード111を備える。電極の組成としては、限定はしないが、白金、イリジウム、白金イリジウム、酸化イリジウム、スパッタリングされた酸化イリジウム、窒化チタン、タンタル、およびこれらの組合せとすることができる。電極113は、リード111に付着され、多電極リードを形成する。多電極リードは、電極が涙腺に隣接するか、または涙腺内にあるように位置決めされる。電極113のそれぞれは、1つまたは複数の所望の解剖学的標的を刺激するように選択的に活性化され得る。例えば、電極1、3、および4は、第1の解剖学的標的を刺激するように活性化され、電極2および5は、第2の解剖学的標的を刺激するように活性化され得る。この1つまたは複数の解剖学的標的を、電極の異なる組合せによって刺激し、患者の目の中に涙を産生するか、または涙腺に血管拡張を引き起こすことができる。

20

30

【0056】

図5は、受動型刺激回路を有する微小刺激装置を伴うコントローラを例示する図である。コントローラ110は、図5に示されているように側頭骨の乳様突起部72の近くの患者の耳に付けることができる。さまざまな実施形態において、コントローラ110は、側頭骨の乳様突起部72の耳の後に付ける粘着性パッチとして実装され得る。コントローラ110は、微小刺激装置120に波形112をワイヤレス方式で伝えることができる。微小刺激装置は、ワイヤレス波形を受け取り、次いで、受動型刺激回路を起動する。次いで、受動型刺激回路は、例えば、整流信号を発生させ、その信号を1つまたは複数の電極を介して1つまたは複数の解剖学的標的に印加することによってその波形を処理することができる。

【0057】

40

図6Aは、電源および刺激制御回路を有する微小刺激装置を例示する図である。電源は、電池170として実装され得る。電池170は、インテリジェンス機能およびロジック回路を備えていてもよいし、備えていなくてもよい。電池170は、微小刺激装置168に電力を供給することができる。微小刺激装置168は、電池170から電力を受け、信号を発生し、その信号をリード経由で電極113に送信することができる。微小刺激装置は、患者の体内、例えば、患者の側頭骨の乳様突起部72内に埋め込むことができる。微小刺激装置は、骨の一部を取り除くことなく、皮膚の真下に皮下的に位置決めされても、または骨の一部を取り除いた皮下的なものであってもよい。取り除いても、または取り除かなくてもよい骨の部分は、側頭骨の乳様突起部分を含み得る。微小刺激装置は、皮膚にトンネルを掘ってリードを経皮的に通した状態で、皮膚の外部に位置決めされてもよい。

50

## 【 0 0 5 8 】

図6Bは、患者に埋め込まれたパルス発生器を例示する図である。図6Bのパルス発生器172は、電源を備えることができ、また患者の側頭骨の乳様突起部72内に埋め込むことができる。パルス発生器172は、解剖学的標的を刺激するための信号を発生し、その信号をリード111経由で1つまたは複数の電極113に伝えることができる。

## 【 0 0 5 9 】

図7は、刺激システムとともに使用するための別の例示的なコントローラの図である。図7の刺激システムは、コントローラ110および、波形112を受け取り、信号114を出力して涙腺などの、患者の1つまたは複数の解剖学的標的を刺激する微小刺激装置120を備える。コントローラ110は、微小刺激装置120および患者の身体の外部に実装することができる。さまざまな実施形態において、図7のコントローラ110は、ハンドヘルドデバイスとして実装することができる。ハンドヘルドコントローラ110は、涙腺または他の解剖学的標的を刺激するために微小刺激装置に波形112をいつ印加すべきかを指示するように操作することができる。ハンドヘルドコントローラは、コントローラが自動的に動作するようにオフィスまたは他の場所にいる医療従事者もしくは他の人によって事前にセットされ得る。ハンドヘルドコントローラは、患者が手動で構成することもできる。

## 【 0 0 6 0 】

図8Aは、ワイヤレス刺激システムのブロック図である。図8Aのワイヤレス刺激システム100は、コントローラ110および微小刺激装置120を備える。コントローラ110は、ハウジング119およびコントローラ回路115を備えることができる。コントローラ回路115は、出力信号112を発生させ、その信号を微小刺激装置120に送信する。送信される信号は、無線周波数の磁気波であってもよく、空気、組織、および他の材料を通して微小刺激装置120にワイヤレス方式で送信され得る。コントローラ回路115は、図8Cに関して以下でさらに詳しく説明される。

## 【 0 0 6 1 】

微小刺激装置120は、1つまたは複数の電極113およびパルス発生回路121を備える。微小刺激装置120は、コントローラ110によって生成される信号を受け取るなどのために、患者体内に埋め込まれ、コントローラ110に関して位置決めされ得る。パルス発生回路121は、コントローラ回路115によって生成された信号を受け取り、その受け取った信号からパルスを発生させる。パルスは、直流平衡であるか、または他の信号であってもよく、例えば涙腺などの、解剖学的標的123に印加することができる。1つまたは複数の解剖学的標的を刺激するための出力信号114は、パルス発生回路121に結合された1つまたは複数の電極113を介して印加され得る。

## 【 0 0 6 2 】

微小刺激装置120によって生成されたパルスによって刺激されたときに、解剖学的標的123は、例えば患者に涙を生じさせるなど、所望の内分泌学的結果129をもたらす。所望の内分泌学的結果129の別の例として、限定はしないが、流体、電解質、およびタンパク質の分泌、血管拡張、涙の量の増大、涙の質の向上、表面健康状態の改善、涙オスモル濃度の減少、および眼の炎症の軽減をもたらす1つまたは複数の解剖学的標的の刺激が挙げられる。マイボーム腺128の場合、脂質が分泌され得る。微小刺激装置120は、図8Cに関して以下でさらに詳しく説明される。

## 【 0 0 6 3 】

図8Bは、有線刺激システムのブロック図である。図8Bの有線刺激システム100は、コントローラ110および微小刺激装置120を備える。図8Bのコントローラ110は、ハウジング119および、図8Aのコントローラに類似するコントローラ回路115を備えることができる。図8Bのコントローラ110は、図8Bのコントローラ110が導線もしくは他の媒体などの、有線伝送線路を介して出力信号112を微小刺激装置120に送信するという点で図8Aのコントローラと異なる。導線もしくは他の媒体を、コントローラ110に取り付けて、患者の身体を通して引き回し微小刺激装置120に接続することができる。

## 【 0 0 6 4 】

10

20

30

40

50

コントローラ110と微小刺激装置120との間のリード111は、トンネルさせることができる。トンネリング経路は、デバイスが埋め込まれる場所に左右され得る。さまざまな実施形態において、トンネリング経路は、耳領域(側頭骨の上)から眼窩の側頭面へ進み、眼窩の上外側面内に入り、眼窩隔膜を通り、解剖学的標的に到達し得る。

【0065】

コントローラおよび微小刺激装置は、図8A～図8Bに例示されているものに加えて、図示されている構成と他の構成の組合せを含む、構成を有することができる。例えば、埋め込み可能パルス発生器(IPG)は、コントローラおよびパルス発生器を単一のデバイスとして備えることができる。IPGは、1つまたは複数のリードを介して1つまたは複数の電極に接続され得る。したがって、患者体内に埋め込まれるIPGは、使用者の体内の1つの場所に配備され、これを使用して、IPGに接続された1つまたは複数の電極の場所に対応する、患者体内の異なる場所の1つまたは複数の解剖学的標的を刺激することができる。

10

【0066】

微小刺激装置120は、パルス発生回路121を備える。微小刺激装置は、患者体内に埋め込まれ、コントローラ110に取り付けられた有線接続部に接続され得る。図8Aの回路121と同様に、図8Bのパルス発生回路121は、コントローラ回路115によって生成された信号を受け取り、その受け取った信号からパルスを発生し、そのパルスを、例えば涙腺などの解剖学的標的に印加する。微小刺激装置120によって生成されたパルスによって刺激されたときに、解剖学的標的は、例えば患者に涙を生じさせるなど、所望の内分泌学的結果129をもたらす。

20

【0067】

図8Cは、刺激システムを実装するための例示的な回路の図である。図8Cの回路は、コントローラ回路115およびパルス発生回路121を備える。コントローラ回路115は、電源136、入力モジュール138、およびコントローラ140を備えることができる。電源136は、コントローラ140への電圧源、電流源、または他の電源を構成するものとしてよい。この電源は、定電圧もしくは定電流、または交流電圧もしくは交流電流とすることができる。コントローラ140は、微小刺激装置の1つまたは複数の動作パラメータを検出することができる。図8Cのコントローラ回路115は、本明細書の他の図に関して説明されているコントローラ110を実装するために使用することができる。

【0068】

30

入力138は、コントローラ140に1つまたは複数の入力信号を供給するものであってよい。出力信号は、患者、医療従事者、または他の外部人材などの使用者から受け取った入力から生成され得る。例えば、使用者による入力は、ボタン押下、スライドバーによる入力、または刺激を涙腺などの1つまたは複数の解剖学的標的に施すかどうか、および/または施す刺激の種類を指示する他の入力とすることができる。入力信号は、入力モジュール138の内部のロジックから生成することもできる。例えば、入力モジュール138は、刺激を涙腺に、定期的に、一定でなく傾きを付けて、連続的に、パターンに従って、涙液産生が低下もしくは減少した状態を検出したことに応答して、または他の何らかの状態、施すためのロジックを備えることができる。さまざまな実施形態において、痛覚の活性化を防ぐために、刺激に一定とならないよう傾きを付けることができる。

40

【0069】

コントローラ140は、電源136から電力を受け取り、入力モジュール138から入力信号を受け取って、出力信号を生成することができる。出力信号は、コントローラ140に結合された誘導コイルである、コントローラコイル142に印加される電圧信号または電流信号とすることができる。出力信号は、入力モジュール138から受け取った入力およびコントローラ140から受け取った電力に基づき周波数、振幅、周期、および/または位相を変化させることができる。出力信号がコントローラコイル142に印加されると、コイル142は、出力信号およびコイルに基づく無線周波数および振幅を有する磁気波を発生し得る。

【0070】

パルス発生回路121は、微小刺激装置コイル144、ダイオード146および/または抵抗器14

50

8からなる整流回路、および同調コンデンサ150を備えることができる。微小刺激装置コイル144(誘導コイル)の一端は、同調コンデンサ150の第1の端部、抵抗器148の第1の端部、およびダイオード146の第1の端部に接続される。抵抗器148およびダイオード146は、並列に接続され、この並列回路の第1の端部は同調コンデンサ150および微小刺激装置144に接続され、並列回路の第2の端部は第1の電極113に接続される。微小刺激装置コイル144の第2の端部は、同調コンデンサ150の他方の端部および第2の電極113に接続される

#### 【0071】

整流回路は、1つまたは複数の電気的安全機能を実装することができる。電気的安全機能は、電荷注入を制限するための電極113と直列につながるコンデンサなどの1つまたは複数の要素、DC電荷平衡刺激を確実にするための電極113と直列につながるコンデンサなどの1つまたは複数の要素、容量放電によるDC電荷平衡刺激を可能にするための電極113および/または直列コンデンサと並列につながる1つまたは複数の抵抗器、最大刺激電流振幅を制限するための電極113と直列につながる1つまたは複数の電流制限ダイオード、最大出力電圧を制限するための1つまたは複数のツェナーダイオードを備えることができる。電極と並列につながる抵抗器は組織の負荷インピーダンスより大きなインピーダンスを有し、これにより電力効率の高い刺激を確実に与える。抵抗器を電極113と並列に使用する場合、抵抗器148は使用できない。電流制限ダイオードは、ダイオード146であってよい。ツェナーダイオードは、損傷を与える、または不快な、刺激振幅が発生するのを防ぐように選択されたターンオン電圧を有することができる。

#### 【0072】

電極113は、涙腺などの患者の組織152を含み得る、1つまたは複数の解剖学的標的に接続される。組織152は、キャパシタンスおよび抵抗に関して記述することができるインピーダンスを有することができる(図8Cの組織ブロック152内のコンデンサのアイコンおよび抵抗器のアイコンによって例示されている)。さまざまな実施形態において、パルス発生回路121は、受動型刺激回路とすることができる。受動型刺激回路は、タンク回路を含んでもよい。受動型刺激回路は、1つまたは複数の可変抵抗素子、可変容量素子、可変インダクタンス素子、可変非線形素子、および1つまたは複数の電極を備えることができる。可変抵抗素子、容量素子、誘導素子、または非線形素子は、共振周波数などのパルス発生回路121の特性、または例えば振幅などの刺激パラメータを変えるために使用され得る。可変抵抗素子、容量素子、誘導素子、または非線形素子は、微小刺激装置120にエネルギーを送ることを通じて変更され得る。可変抵抗素子、容量素子、誘導素子、または非線形素子は、可逆的变化、または不可逆的变化が可能である。

#### 【0073】

動作に際して、コントローラコイル142によって生成される磁界が、微小刺激装置コイル144に印加される。微小刺激装置コイル144は、印加される磁界の結果として電流 $i_{coil}$ を発生させる。生成される電流は同調コンデンサ150に印加される。磁界の振幅が変化すると、同調コンデンサは電荷を蓄積する。抵抗器148とダイオード146との整流回路に印加される電流は、整流回路に接続された電極113のところにパルスを発生させる。電流 $i_{load}$ が、組織、または解剖学的標的を通して発生する。負荷電流は、整流回路の反対側の同調コンデンサの他方の端部に接続されている第2の電極に流れる。

#### 【0074】

同調コンデンサにより、微小刺激装置の外部からデバイスを同調させることができる。可変コンデンサは、刺激装置の出力を修正するように調節することが可能である。さまざまな実施形態において、微小刺激装置は、同調抵抗器を備えることができる。可変コンデンサと同様に、同調抵抗器も刺激装置の出力を修正するように刺激装置の外部から調節することができる。外部同調は、使用者による入力を受け取るか、またはコントローラ110もしくはコントローラ回路115によって制御されるデバイスによって実行され得る。

#### 【0075】

さまざまな実施形態において、パルス発生回路121のところに実装されたインテリジェンス機能もしくはロジックはない。パルス発生回路121は、複数のコイルを含んでいても

10

20

30

40

50

よい。これらの複数のコイルは、複数の同調回路を含むことができる。複数のコイルからの電流は、整流器を使用して総和することができる。パルス発生回路121は、複数のツェナーダイオードを含んでいてもよい。パルス発生回路121は、コントローラ110がパルス発生回路121の動作パラメータを検出することを可能にする要素を含むことができる。パルス発生回路121は、全波整流回路を含んでいてもよい。特にコントローラコイル142によって、パルス発生回路121で発生した波形112は、電極113によって組織152に印加される信号の周波数および振幅を決定する。例えば、使用者が刺激電流の周波数または振幅を調節するための入力を行うと、コントローラは、送信された波形112の振幅、パースト幅、またはパースト周波数をしかるべく調節することによって応答する。電極113によって組織152に印加される信号の周波数および振幅は、パルス発生回路の構成要素では決定されない。電極113によって組織152に印加される信号の振幅は、コントローラコイル142によって伝えられる磁界の周波数を修正するように調節することもできる。

10

#### 【0076】

微小刺激装置は、いくつかの形状および形態をとり得る。図9A～図9Jは、本発明の技術の刺激システムとともに使用するための例示的な微小刺激装置を例示している。図9A～図9Jの微小刺激装置のそれぞれは、パルス発生回路121を備えることができる。

#### 【0077】

図9Aは、刺激システムとともに使用するための基本的な微小刺激装置を例示している。図9Aの微小刺激装置120は、本体部と2つの端部とを備えるカプセルに似た形状をとる。本体部は、円筒形、正方形、長方形、台形、または他の形状の断面および丸形の、先の尖った、または他の形状の端部を備える比較的真っ直ぐな形状とすることができる。基本的にカプセル形の微小刺激装置120は、デバイスの湾曲端の一方に、またはデバイスの長さによって電極を備えることができる(図9Aに電極は例示されていない)。基本的な微小刺激装置は、患者体内の1つまたは複数の解剖学的標的を刺激するための受動型パルス発生回路を備えることができ、気密封止型とすることができる。

20

#### 【0078】

微小刺激装置120は、涙腺の付近に微小刺激装置120を埋め込むのを補助するためのコーティングもしくは被覆を備えることができる。例えば、コーティングは、微小刺激装置120が一定の位置を維持するのを助ける粘着性コーティングとすることができる。コーティングを有することに加えて、微小刺激装置120は、柔軟性および形状適合性を有するものとしてよい。さまざまな実施形態において、コーティングは、生体吸収性を有する。さまざまな実施形態において、コーティングは、微小刺激装置120のカプセル化または安定化を容易にする。

30

#### 【0079】

図9Bは、刺激システムとともに使用するための湾曲した基本的な微小刺激装置を例示する図である。図9Bの微小刺激装置は、電極を備え、図9Aの微小刺激装置に類似する形状の断面および端部を備える本体部を有するものとしてよい。図9Aの微小刺激装置とは異なり、図9Bの微小刺激装置120の本体部は湾曲していてもよい。微小刺激装置本体部120の湾曲は、涙腺に対する窩など、患者の解剖学的構造に形状適合するように構成され得る。患者体内に湾曲した基本的な微小刺激装置120を実装する段階は、図10Bに関して以下でさらに詳しく説明される。

40

#### 【0080】

図9Cは、刺激システムとともに使用するための平面状のしなやかな微小刺激装置を例示している。微小刺激装置120は、患者体内に挿入されているときに第1の形態を有し、患者体内の位置が最終的に決まったときに第2の形態を有するように操作され得る。例えば、図9Cの微小刺激装置は、針を通して埋め込まれると展開され得る平面状構造とすることができる。微小刺激装置は、涙腺に対する窩など、患者の解剖学的構造に形状適合するように展開し得る。患者体内に平面状のしなやかな微小刺激装置120を実装する段階は、図10Aに関して以下でさらに詳しく説明される。

#### 【0081】

50

図9Dは、刺激システムとともに使用するための別の例示的な微小刺激装置を示している。図9Dの微小刺激装置120は、図2A～図2Jの涙腺130に対する窩など、患者の解剖学的構造に形状適合する形状を有する柔軟なデバイスである。図9Dの微小刺激装置120は、一方の方向の第1の湾曲と、第2の方向の第2の湾曲とを含む。図9Dに例示されている実施形態では、デバイスの湾曲は、単一平面内に形成される。さまざまな実施形態において、湾曲は、複数の平面内に延在し得る。

#### 【0082】

図9Eは、刺激システムとともに使用するための柔軟性のあるセグメント分割微小刺激装置を例示している。柔軟なセグメント分割微小刺激装置は、複数の電極113を備えることができる。例えば、図9Eの微小刺激装置120は、本体部セグメントで隔てられている4つの電極を備えることができる。電極は、涙腺10などの1つまたは複数の解剖学的標的を刺激するためのパルス発生回路の一部として実装することができる。電極およびセグメントは、図2A～図2Jの涙腺130に対する窩など、患者の解剖学的構造に形状適合し得る湾曲した形状を形成するように組み合わせることができる。患者体内に柔軟なセグメント分割された微小刺激装置120を実装する段階は、図10Cに関して以下でさらに詳しく説明される。

10

#### 【0083】

図9Fは、柔軟な導管セグメント分割微小刺激装置120を例示する図である。図9Fの柔軟な導管セグメント分割微小刺激装置120は、本体部セグメントによって隔てられている複数の電極を有するという点で図9Eの微小刺激装置120に類似している。図9Fのデバイスのそれぞれの電極は、例えば図8Cの回路121などのパルス発生回路の一部として実装され得る。導管セグメント分割微小刺激装置120は、デバイスの全体的形状が単一の湾曲部を形成しないという点で図9Eのデバイスと異なる。むしろ、図9Fの柔軟な導管セグメント分割微小刺激装置120の全体的形状はいくぶんギザギザであり、それぞれの電極が他の電極とほぼ平行に延びていることができる。

20

#### 【0084】

図9G～図9Hの実施形態は、侵襲の少ない取出しを補助するための機能を備える。図9Gは、再捕捉ループを有する微小刺激装置120を例示している。図9Gの微小刺激装置は、電極を備え、図9Aの微小刺激装置に類似する形状の断面および端部を備える本体部を有するものとしてよい。図9Gの微小刺激装置120は、再捕捉ループ160も備えることができる。再捕捉ループ160は、図9Gに例示されているように微小刺激装置120の端部に、またはデバイス120の本体部にそって位置決めされ得る。再捕捉ループは、開口を形成するアームによって形成され得る。アームは、挿入デバイスおよび/または引抜きデバイスによって係合され、患者体内への微小刺激装置120の挿入および引抜きを行うことができる。

30

#### 【0085】

図9Hは、再捕捉磁石162を有する微小刺激装置120を例示している。図9Hの微小刺激装置は、電極を備え、図9Aの微小刺激装置に類似する形状の断面および端部を備える本体部を有するものとしてよく、端部(図9Hに例示されているような)に、またはデバイスの本体部にそって実装された再捕捉磁石162も備えることができる。再捕捉磁石162は、逆帯電した金属デバイスとともに挿入デバイスおよび/または引抜きデバイスによって係合され、患者体内への微小刺激装置120の挿入および引抜きを行うことができる。

40

#### 【0086】

微小刺激装置をコントローラとともに使用して、涙腺などの解剖学的標的を刺激することができる。解剖学的標的を刺激するために、微小刺激装置のサイズを適宜変更しなければならない。図9I～図9Jは、涙腺などの解剖学的標的とともに使用するのに適している寸法を有する微小刺激装置およびコントローラを例示している。

#### 【0087】

図9Iは、刺激システムとともに使用するための例示的な微小刺激装置の側面図である。図9Iの微小刺激装置は、電極を備え、図9Aの微小刺激装置に類似する形状の断面および端部を備える本体部を有するものとしてよい。図9Iの微小刺激装置は、一方の端部の外縁から第2の端部の外端に延在する長さを有するものとしてよい。さまざまな実施形態におい

50

て、微小刺激装置の長さは、約6.0から15ミリメートルとすることができる。微小刺激装置の幅は、約1から1.5ミリメートルとすることができる。さまざまな実施形態において、微小刺激装置の長さは、約10ミリメートルとすることができる。微小刺激装置の幅は、約1.5ミリメートルとすることができる。

【0088】

図9Jは、刺激システムとともに使用するための基本的な微小刺激装置の断面図である。さまざまな実施形態において、微小刺激装置は、図9Iのデバイスと類似のものでもよく、約1~1.5ミリメートルの幅を有することができる。さまざまな実施形態において、微小刺激装置は、図9Iのデバイスと類似のものでもよく、約1.5ミリメートルの幅を有することができる。

10

【0089】

微小刺激装置は、微小刺激装置の一部または微小刺激装置全体を涙腺に隣接して配置できるように選択された長さおよび幅を有することができる。微小刺激装置は、微小刺激装置を涙腺上に、または部分的に涙腺内に、または涙腺内に、または涙腺のあたりに配置できるように選択された長さおよび幅を有することもできる。微小刺激装置は、涙腺に比べて小さくてもよい。さまざまな実施形態において、微小刺激装置は、涙腺の一部に比べて小さい。微小刺激装置は、涙腺または涙腺に対する窩の長さを延長するサイズとすることができる。さまざまな実施形態において、微小刺激装置は、涙腺または涙腺に対する窩の長さより小さくてもよい。

【0090】

20

微小刺激装置は、異なる種類のリードおよび電極を有することができる。異なる電極を備える微小刺激装置が、図9K~図9Qに例示されている。図9Kは、パルス発生回路に結合された電極113を有する微小刺激装置120を例示している。パルス発生回路の構成要素は、図9Kに例示されている数より増やしたり、または減らしたりすることができる。電極113は、微小刺激装置120の端部のところでパルス発生回路に結合され得る。

【0091】

図9Lは、電極を有する微小刺激装置を例示している。電極113は、小さな丸い接点を介して微小刺激装置120に取り付けられる。これらの接点で、電極113が微小刺激装置120の外側に取り付けられる。図9Mは、電極113を挟み込んだ微小刺激装置を例示している。電極113は、微小刺激装置120の端部で挟み込まれ、円形パターンで構成され得る。電極は、微小刺激装置120の両端にあってもよい。

30

【0092】

図9Nは、電極113を有する別の微小刺激装置を例示している。図9Nの電極113は、柔軟なリード111に取り付けられている。したがって、リードは、湾曲することができ、操作して異なる形状にすることができる。リードは1つまたは複数あってよい。1つまたは複数の電極は、デバイスの本体部内に一体化することができる。図9Oは、リード111を介して電極113に接続されている別の微小刺激装置を例示している。リード111は、剛体であり、一般的に、単一の形状を維持する。リードは1つまたは複数あってよい。1つまたは複数の電極は、デバイスの本体部内に一体化することができる。

【0093】

40

図9Pは、固定要素を有する微小刺激装置120を例示している。固定要素230は、フック、バンプ、またはアンカーを備えることができ、微小刺激装置の位置を患者体内に埋設されている間、維持するように構成され得る。図9Pの実施形態において、固定要素230は、微小刺激装置の長さから延在するバンプであり、そこから外へ向かい、下方に湾曲している。バンプは図9Pに示されているが、固定要素230を実装するのに、他の形状を使用することもできる。

【0094】

図9Qは、固定要素を持つ別の微小刺激装置120を例示している。固定要素230は、微小刺激装置120と電極113との間でリード111上に配置される。

【0095】

50

微小刺激装置は、涙腺などの解剖学的標的上に、または解剖学的標的に隣接して位置決めされ得る。図10A～図10Cは、患者の涙腺上に、または涙腺に隣接して位置決めされている微小刺激装置の例示的な実施形態を示している。

【0096】

図10Aは、例示的な微小刺激装置を伴う患者の目の斜視図である。図10Aの微小刺激装置120は、図9Cに関して上で説明されている平面状のしなやかな微小刺激装置に類似している。この平面状のしなやかなデバイスは、涙腺上に、または涙腺に隣接して位置決めされ、微小刺激装置の表面が涙腺の表面の一部に広がって覆うように展開されている。

【0097】

図10Bは、別の例示的な微小刺激装置を伴う患者の目の斜視図である。図10Bの微小刺激装置120は、図9Bに関して上で説明されている基本的な湾曲した微小刺激装置120に類似している。この基本的な湾曲したデバイスは、涙腺10上に、または涙腺10に隣接して位置決めされ、図2A～図2Jの涙腺130に対する窩など、患者の解剖学的構造に形状適合するように湾曲する。

【0098】

図10Cは、例示的な微小刺激装置を伴う患者の目の別の斜視図である。図10Cの例示的な柔軟なセグメント分割微小刺激装置120は、本体部セグメントで隔てられている複数の電極113を備えることができる。電極のそれぞれは、パルス発生回路の一部として実装することができ、涙腺10などの解剖学的標的を刺激するためのパルスを印加することができる。さまざまな実施形態において、電極およびセグメントは、図2A～図2Jの涙腺130に対する窩など、患者の解剖学的構造に形状適合し得る湾曲した形状を形成するように組み合わせることができる。

【0099】

図11は、微小刺激装置を配備するための挿入領域を例示している。挿入デバイス220を使用して、微小刺激装置120を患者体内に埋め込むことができる。挿入デバイス220は、図2A～図2Jの涙腺130に対する窩の近くの挿入領域を通して微小刺激装置120を挿入することができる。微小刺激装置120は、患者体内に位置決めされている間に挿入デバイス220内に固定することができる。挿入デバイスが微小刺激装置120を患者体内の所望の場所に位置決めした後、挿入デバイスは、微小刺激装置120を患者体内に配備することができる。

【0100】

図12Aは、微小刺激装置を配備するための挿入デバイスの側面図である。挿入デバイス220は、ハウジング224、遠位端226、およびデバイス軸228を備える。微小刺激装置120は、挿入デバイス220の遠位端226の近くに固定される。挿入デバイス220は、微小刺激装置120が図示されているように固定されている間に、患者体内の涙腺などの解剖学的標的のところに、または解剖学的標的に隣接して微小刺激装置120を位置決めすることができる。さまざまな実施形態において、挿入デバイス220は、12ゲージ以上の針である。さまざまな実施形態において、挿入デバイス220は、微小刺激装置120を安全にかつ正確に送達しやすい場所に挿入デバイスを位置決めするための要素を収容している。挿入デバイスは、微小刺激装置120を無針カニューレ内に収納することができる。挿入デバイスは、挿入を補助する1つまたは複数のエネルギー蓄積デバイス、例えば、バネを収容することができる。挿入デバイスは、埋め込みを行う医師がプランジャーまたはボタンなどの微小刺激装置の挿入もしくは配備をトリガーする際に使用する要素を収容することができる。

【0101】

図12Bは、微小刺激装置を配備するための挿入デバイスの別の側面図である。図12Bの挿入デバイスは、微小刺激装置120が挿入デバイス220の遠位端の外側に位置することを除き、図12Aのと類似している。微小刺激装置120は、軸228をデバイスハウジング224に通すことによって遠位端の外的位置に変位させることができる。微小刺激装置120を取り付けるときに、微小刺激装置120は涙腺などの解剖学的標的上に、または解剖学的標的に隣接して配置され得るが、その際に、挿入デバイス220の遠位端が標的の近くに位置決めされる。

。

10

20

30

40

50



## 【0102】

図13は、微小刺激装置または多電極リードに対する例示的な埋め込みゾーンを例示している。微小刺激装置120または多電極リードは、上直筋116と外直筋118との間の眼窩の涙腺130に対する窩内に位置決めされ得る。微小刺激装置または多電極リードは、外眼筋を完全に活性化することなく涙腺10などの解剖学的標的を選択的に刺激することができる。例えば、涙腺の刺激は、目を水平または垂直方向に移動することになる外眼筋を係合することなく流涙または腺血管の血管拡張を引き起こすのに十分なものとすることができる。

## 【0103】

図14は、微小刺激装置または多電極リードに対する別の例示的な埋め込みゾーンを示している。図14は、流涙のプロセスに特有の解剖学的標的のうちの1つまたは複数への接近をもたらす頭蓋骨の骨構造および領域を例示している。骨構造および領域のいくつかとして、限定はしないが、ちょう形骨36、下眼窩裂35、眼窩下孔62、上顎軸64、鼻腔上顎領域66、鼻腔68、涙嚢32に対する窩、後涙嚢稜34、眼窩上突起70の下内側面、上眼窩裂33、および涙腺130に対する窩が挙げられる。

## 【0104】

図15は、解剖学的標的を刺激するための方法の流れ図である。さまざまな実施形態において、この方法は、涙腺組織を神経支配する1つまたは複数の神経を刺激することによってドライアイを治療することができる。最初に、段階182で、挿入デバイスを使用して微小刺激装置を埋め込むことができる。微小刺激装置は、涙腺のあたりに埋め込まれるか、または涙腺に近接して埋め込まれるか、または涙腺内に完全に埋め込まれるか、または涙腺内に部分的に埋め込まれるものとしてよい。さまざまな実施形態において、微小刺激装置は、涙腺に対する窩内に埋め込むことができる。埋め込まれた後、微小刺激装置は、涙腺に対する窩に形状適合するものとしてよい。微小刺激装置は、埋め込み後に、涙腺の外側面に形状適合し得る。微小刺激装置は、12ゲージ以上の針を使用して埋め込むことができる。挿入デバイスは、段階184で、患者から取り外すことができる。

## 【0105】

段階186で、波形信号を発生させることができる。波形信号は、コントローラによって発生し得る。波形は、閉ループ制御に基づき自動的に、またはコントローラが受け取った使用者による入力に基づき生成され得る。段階188で、刺激信号を波形信号から発生させることができる。刺激信号は、コントローラが発生し、微小刺激装置が受け取った変換結果に基づき微小刺激装置によって発生し得る。次いで、段階190で、刺激信号を解剖学的標的に印加することができる。さまざまな実施形態において、目の眼窩内に完全に埋め込まれている微小刺激装置から刺激を涙腺に施すことができる。この刺激は、涙腺を神経支配する1つまたは複数の神経を選択的に刺激することができる。さまざまな実施形態において、この刺激は、涙腺を神経支配する1つまたは複数の神経を刺激するだけである。

## 【0106】

刺激は、電氣的に選択的であるものとしてよく、目を垂直または水平方向に移動することなく涙腺を神経支配する1つまたは複数の神経を刺激することができる。さまざまな実施形態において、この刺激は、図2Bおよび図13に関して説明されている眼筋を刺激することなく涙腺を神経支配する1つまたは複数の神経を選択的に刺激する。自律遠心性神経線維は、知覚求心性線維およびA 痛覚線維上で選択的に刺激され得る。遠心性神経線維は、C痛覚線維上で選択的に刺激され得る。

## 【0107】

この刺激は、約500  $\mu$ Aから約25mAの間のパルス振幅を有する電流を含むものとしてよい。刺激は、パルス振幅、パルス幅、およびパルス周波数を含み得る。パルス振幅、パルス幅、またはパルス周波数のうちの1つまたは複数は、治療期間において変化し得る。刺激は、約2Hzから約200Hzの間のパルス周波数を有することができる。パルス周波数は、約30Hzから約40Hzまでの範囲内とすることができる。この刺激は、約500  $\mu$ 秒から約2000  $\mu$ 秒の間のパルス幅を有する電流を含むものとしてよい。

## 【0108】

デバイスを埋め込む段階は、眼窩の特徴に基づき埋め込みのための挿入点を識別する段階を含むことができる。さまざまな実施形態において、刺激は、測定された変数に応答して調節することができる。この刺激は、バーストで送ることができ、約500  $\mu$  秒から約100 0  $\mu$  秒の間のパルス幅を有する電流を含み得る。コントローラは、微小刺激装置に近接する位置に置くことができる。この刺激は、パターン化して送ることができる。パターン化された刺激を使用することで、患者の快適さを確実にすることができる。パターン化された刺激を使用することで、刺激の効力を高めることができる。刺激は、規則正しい間隔で、または不規則な間隔で、周期的に送ることができる。刺激バーストは、規則正しい間隔で、または不規則な間隔で、周期的に送ることができる。刺激の振幅、パルス幅、または周波数は、刺激を与えているときに修正することができる。例えば、刺激振幅に、一定期間にわたって、低い振幅からそれより高い振幅へと傾斜を付けることができる。刺激振幅は、一定期間にわたって、高い振幅からそれより低い振幅へと傾斜を付けることができる。刺激パルス幅は、一定期間にわたって、低いパルス幅からそれより高いパルス幅へと傾斜を付けることができる。刺激パルス幅は、一定期間にわたって、高いパルス幅からそれより低いパルス幅へと傾斜を付けることができる。傾斜期間は、1秒から15分の間とすることができる。傾斜期間は、5秒から30秒の間とすることができる。刺激は、夜間に施すことができる。刺激は、夜間にのみ送ることができる。刺激は、非常に高い周波数のパルスからなり、これにより、標的組織の活性を阻害することができる。これらの非常に高い周波数のパルスは、1000Hzから100,000Hzの間の周波数とすることができる。

10

20

30

40

50

【0109】

磁界は、コントローラによって発生し得る。磁界は、刺激を発生させるように微小刺激装置に結合され得る。磁界は、バーストで発生させることができ、約10kHzから約100MHzまで、または100kHzから約10MHzまでの周波数を有することができる。

【0110】

さまざまな実施形態において、本発明の方法は、涙腺組織を神経支配する1つまたは複数の神経を間接的に刺激することによってドライアイを治療するための方法を含む。最初に、1つまたは複数の刺激電極を、涙腺に隣接するか、または涙腺内にあるように位置決めすることができる。刺激を涙腺に施すことができ、1つまたは複数の電極は、パルス発生器に電氣的に結合される。パルス発生器は、1つまたは複数の刺激電極に近接して、側頭骨に近接して、鎖骨下部ポケット内に、および皮下腹部ポケット内に埋め込み可能であるものとしてよい。コントローラは、パルス発生器に近接して位置決めされ得る。

【0111】

図16Aは、コンタクトレンズとともに実装される微小刺激装置を例示している。図16Aの実施形態は、虹彩200の上に位置決めされ、電極113を有するコンタクトレンズを備える。コンタクトレンズ刺激装置は、角膜と接触しており、その内面は角膜および/または結膜の形状に適合する。

【0112】

1つまたは複数の電極113のそれぞれは、コンタクトレンズの外縁204のところに位置決めされ得る。デバイスは、2つまたはそれ以上の電極113を収容し、電流を目の表面に印加して流れを活性化し流量を増やす。これらの線維の活性化の結果、反射流涙が生じる。患者の上眼瞼20および下眼瞼22は、両方とも、コンタクトレンズを覆って閉じることが可能である。

【0113】

コンタクトレンズ刺激装置は、電池/エネルギー蓄積ユニットを有することができる。刺激装置は、眼瞼内に置かれた磁石によって電力を供給され得る。刺激装置は、コイルを備える外部電源による連続的もしくは間欠的な電力供給を外部から受けることもできる。コイルは、コイル202の誘導対の一部であってよい。図16Bは、図16Aの微小刺激装置とともに使用するための誘導コイル202の拡大図である。誘導コイル202を使用する電源を、ハンドヘルドデバイス、サングラス、または図3、図5、および図7で説明されているような他のデバイスに実装することが可能である。微小刺激装置は、目の瞬きで活性化すること

ができ、この場合、瞬き検出機構を微小刺激装置とともに使用する。

【0114】

図17は、涙嚢刺激を閉ループ制御することで実装される微小刺激装置を例示している。図17の環境は、涙腺10、刺激装置206、および眼球システムを含む。刺激装置206は、患者の眼球上に位置決めされたセンサー208を有することができる。刺激装置206は、センサー208および刺激リード210に接続することができる。刺激装置リード210は、刺激装置206と涙腺10などの1つまたは複数の解剖学的標的との間に延在し得る。1つまたは複数の信号によって刺激されると、上眼瞼20の下に涙が産生され、患者の目アセンブリの虹彩200の上に移動し得る。

【0115】

閉ループ刺激は、涙液産生の要件に関する情報を提供する状態(濡れを検出するための表面インピーダンス)を検出し、状態信号を生成することによって機能する。次いで、デバイスは、この状態信号への応答として出力を変調して、涙液産生における出力を修正する。この状態を検出する段階は、1つまたは複数の変数の測定を含むものとしてよい。閉ループ刺激で使用するための測定された変数は、涙液伝導度、涙液量、および腺伝導度のうちの1つまたは複数を含むことができる。感知要素は、埋め込み可能な微小刺激装置の一部であってよいが、または埋め込まれている微小刺激装置と別になっていることも可能である(例えば、コンタクトレンズ、コントローラの一部など)。刺激出力の調節は、アルゴリズムに基づいてもよい。

【0116】

特定の微小刺激装置埋め込み部位が上で例示され、説明されているが、他の埋め込み部位および微小刺激装置と涙腺と周囲解剖学的構造との間の相対的位置も可能である。患者治療条件と人体解剖学的構造との間に違いがある場合、多くの代替的微小刺激装置の配置および標的組織とのさまざまな相互作用の程度も、本開示の範囲内で企図される。そのようなものとして、微小刺激装置は、微小刺激装置の全部または一部が涙腺などの標的組織に隣接するか、標的組織上にあるか、標的組織内にあるか、または標的組織内にすっぽり入っているように位置決めされ得る。微小刺激装置の全部または一部は、本体部、ケーシング、または他の電氣的に能動的でない要素もしくは電極などの電氣的に能動的な要素を指す。これらの相対的位置のそれぞれは、涙腺または他の標的構造への間隔および侵襲性に関して理解され得る。隣接する位置決めは、直接的物理的接触の範囲内にはないが、微小刺激装置の能動的な要素の刺激ゾーン内にある配置を指す。上にある位置決めは、涙腺または刺激標的と物理的に接触している配置を指す。中にある位置決めは、微小刺激装置の少なくとも一部の侵入または固定による挿入を指す。したがって、涙腺内または刺激標的の内というのは、1つまたは複数の侵入要素の使用を包含し、これは電極のような電氣的に能動的な要素または気密封止ハウジング、ケーシング、または1つもしくは複数の固定要素(つまり、タイン、パーブ、フックおよび同様のもの)のような電氣的に受動的な要素を含む。上記を鑑みて、内に(すっぽり)入っているというのは、微小刺激装置が、埋め込みの場所または位置の中に完全に入っていることを意味する。例えば、微小刺激装置は、眼窩内に完全に入っている場合に眼窩内にすっぽり入っていると考えることができる。それに加えて、または代替的に、微小刺激装置は、腺内に完全に埋め込まれている場合に涙腺内にすっぽり入っていると考えることができる。例えば、微小刺激装置は、微小刺激装置を眼窩内の位置だけでなく実際には涙腺それ自体の中にすっぽり入るように注入するために使用される針内に保持され得る。すっぽり中に埋め込む段階は、例えば図12Aおよび図12Bにおいて上で説明されているデバイスおよび技術を使用して達成され得る。

【0117】

微小刺激装置の配置のさらなる変更形態が、周囲構造とともに標的組織に相対的な微小刺激装置の物理的配置に関して可能である。これは、刺激システムが埋め込まれる分野の場合であることが多く、所望の変調または刺激の結果を得るための標的構造に隣接する微小刺激装置の最適な配置は、隣接する構造を意図せず傷つけたり、不要な刺激を施すことを防ぐように張力がかけられる。特定の一例では、涙腺の活動を高めるように微小刺激装

10

20

30

40

50

置を配置して、不注意に筋肉発火を引き起こしてしまい、眼瞼が閉じるか、またはチラチラ動くか、または他の例では、望ましくない眼球運動が生じることになる。これらの例は両方とも、涙器刺激の際に回避すべき有害反応を例示している。本発明の実施形態は、電気的選択性または物理的選択性の一方または両方を使用することで標的組織に対して選択的であると考えることができる。電気的選択性は、印加される神経調節信号の1つまたは複数の電気的変数もしくは態様の調節を行って微小刺激装置の配置、強度、神経線維型の動員もしくは刺激ゾーンを制御する段階を含む。物理的選択性は、刺激標的に近接する体内にすっぽり入っている微小刺激装置の配置または位置をさすが、隣接する組織も企図している。いくつかの場合において、微小刺激装置は、刺激電流が印加されたときに、細胞活動を誘発するのに十分な電界を標的組織内に発生するように配置される。あるいは、非標的組織における電界は、望ましくない運動反応(つまり、本明細書で説明されているような眼瞼の震えまたは眼球運動)などの有害効果を引き起こすには不十分である。

10

#### 【0118】

図13を参照して、目116、118の直筋に関する涙腺38の配置を考慮する。図示されている一例では、微小刺激装置は、刺激ゾーン38の内側部分内の涙腺10にそって位置決めされ得る。このような位置は、隣接する筋肉上の腺に対する物理的選択性を有することになる。使用される刺激パターンは、隣接する筋肉に到達するエネルギーの量がないか、低い、または感知できないくらい小さい状態で刺激信号が腺による活動を誘発するように考案することも可能である。ここで、エネルギーの量がないか、低い、または感知できないくらい小さいということは、望ましくない運動反応などの望ましくない結果をもたらすレベルより低い量に関係する。患者に対する特定の治療または解剖学的状態を考慮すると、微小刺激装置は、標的埋め込み部位に関して多数の異なる向きのうちのどれかに位置決めすることができる。さらに、電気的刺激パターンは、結果として生じる配置、神経標的への近接性、および回避すべき刺激効果に応じて調節することができる。このような埋め込みの向きは、例えば、刺激もしくは神経調節標的の上側面上の向き、または上側面にそった向き、刺激もしくは神経調節標的の外側面上の向き、もしくは外側面にそった向き、刺激もしくは神経調節標的の内側面上の向き、もしくは内側面にそった向き、刺激もしくは神経調節標的の尾側面上の向き、もしくは尾側面にそった向き、または刺激もしくは神経調節標的の背側面上の向き、もしくは背側面にそった向きを含む。

20

#### 【0119】

本発明の特定の実施形態の前記説明は、例示および説明を目的として提示されている。これらは、網羅的であること、または本発明を開示した正確な形態だけに限定することが意図されておらず、上記の教示を鑑みて多くの修正形態および変更形態が可能であることは明らかである。これらの実施形態は、本発明の原理およびその実用的用途を最もよく説明するために選択され、記述されており、それにより、当業者は、考え付く特定の用途に適しているようなさまざまな修正形態とともに本発明およびさまざまな実施形態を最もよく利用することができる。本発明の範囲は、添付の特許請求の範囲およびその等価物により定義されることが意図されている。

30

#### 【符号の説明】

#### 【0120】

- 1 患者
- 2 患者の皮膚
- 10 涙腺
- 12 導管
- 14 涙
- 16 涙点
- 18 涙管
- 20 上眼瞼
- 22 下眼瞼
- 24 鼻涙管

40

50

26	頬骨突起	
28	頬骨	
30	目	
32	涙嚢	
33	上眼窩裂	
34	後涙嚢稜	
35	下眼窩裂	
36	ちょう形骨	
40	頭蓋骨	
42	眼窩突起	10
44	眼窩上突起	
46	前頭突起	
52	眼鏡フレーム	
72	乳様突起部	
110	コントローラ	
111	リード	
112	波形	
113	電極	
114	出力信号	
115	コントローラ回路	20
116	上直筋	
117	上斜筋	
118	外直筋	
119	ハウジング	
120	微小刺激装置	
121	パルス発生回路	
122	骨膜	
123	解剖学的標的	
124	下直筋	
126	下斜筋	30
128	マイボーム腺	
129	内分泌学的結果	
130	涙腺	
132	皮質組織	
133	骨膜	
134	海綿状組織	
136	電源	
138	入力モジュール	
140	コントローラ	
142	コントローラコイル	40
144	微小刺激装置コイル	
146	ダイオード	
148	抵抗器	
150	同調コンデンサ	
152	組織	
160	再捕捉ループ	
162	再捕捉磁石	
168	微小刺激装置	
170	電池	
172	パルス発生器	50

- 200 虹彩
- 202 コイル
- 204 外縁
- 206 刺激装置
- 208 センサー
- 210 刺激リード
- 220 挿入デバイス
- 224 ハウジング
- 226 遠位端
- 228 デバイス軸
- 230 固定要素

10

【図 1】

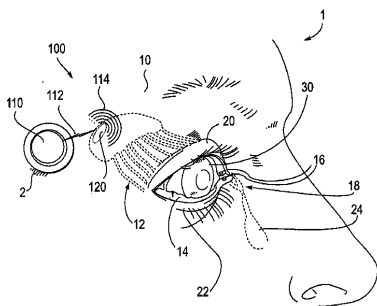


FIG. 1

【図 2 A】

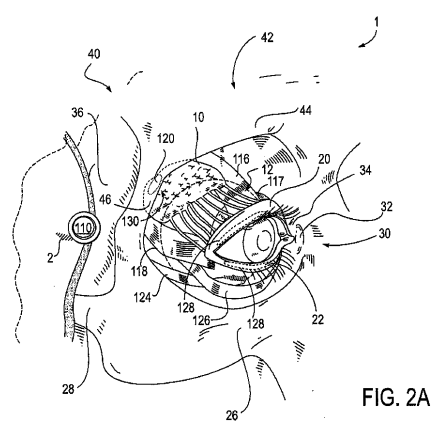


FIG. 2A

【 図 2 B 】

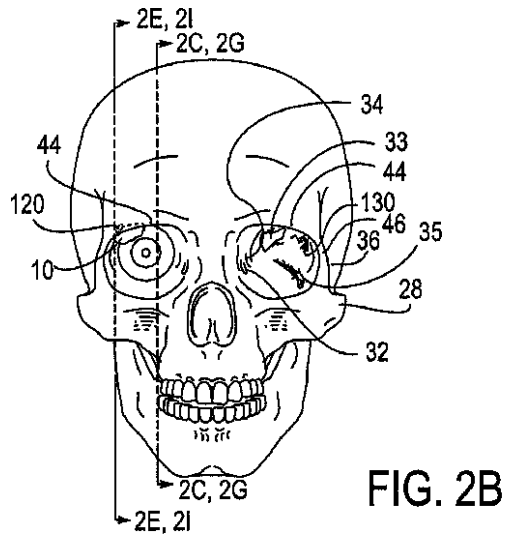


FIG. 2B

【 図 2 C 】

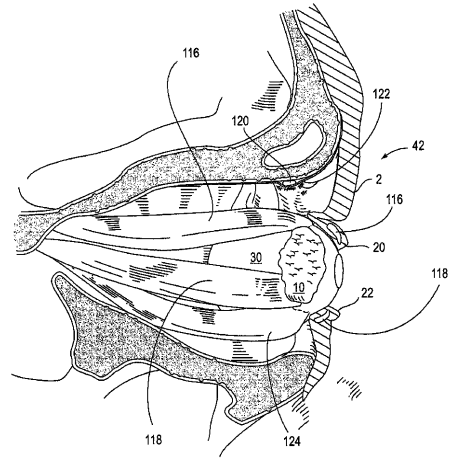


FIG. 2C

【 図 2 D 】

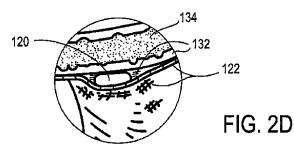


FIG. 2D

【 図 2 E 】

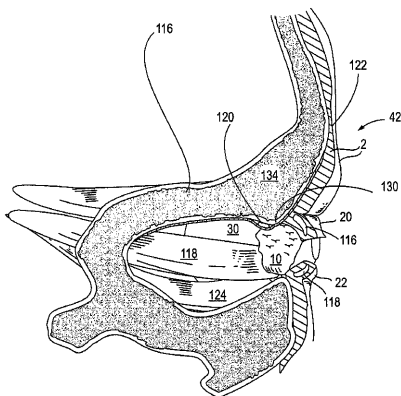


FIG. 2E

【 図 2 G 】

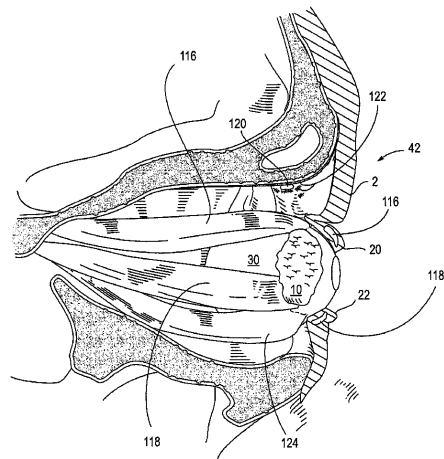


FIG. 2G

【 図 2 F 】

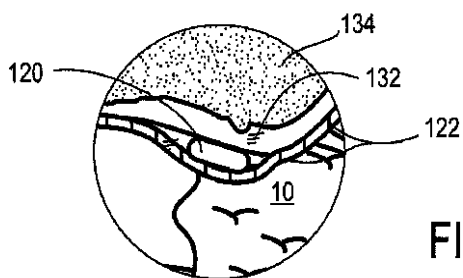


FIG. 2F

【 図 2 H 】

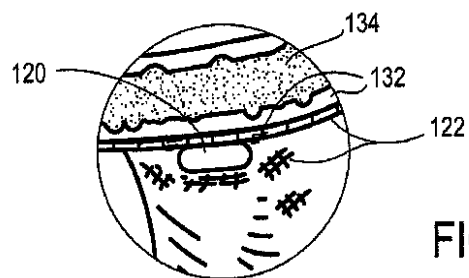


FIG. 2H

【図 2 I】

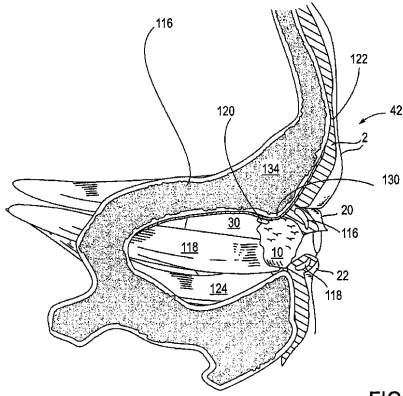


FIG. 2I

【図 2 J】

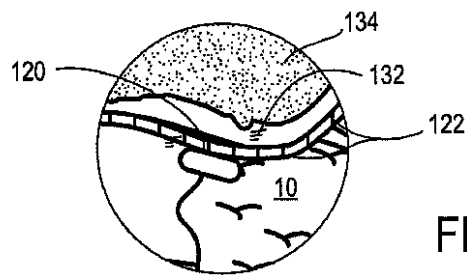


FIG. 2J

【図 3】

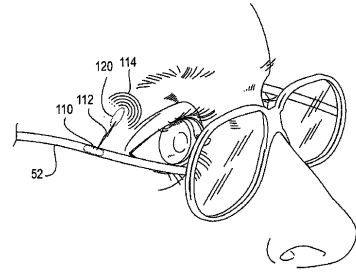


FIG. 3

【図 4 A】

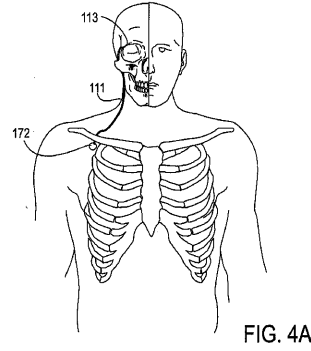


FIG. 4A

【図 4 B】

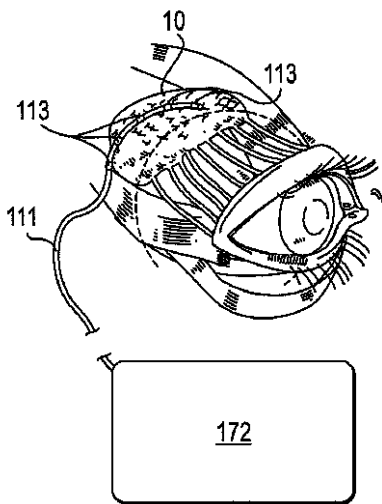


FIG. 4B

【図 6 A】

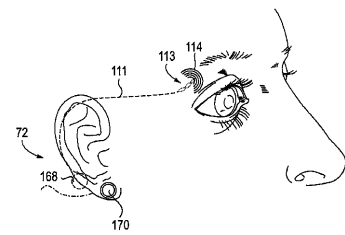


FIG. 6A

【図 6 B】

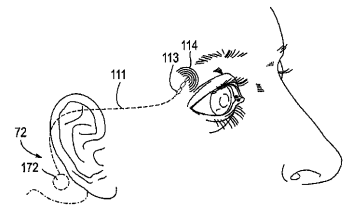


FIG. 6B

【図 5】

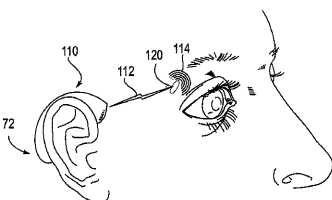


FIG. 5



【図 7】

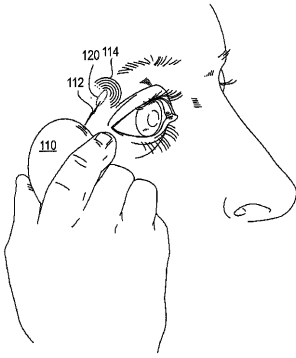


FIG. 7

【図 8 A】

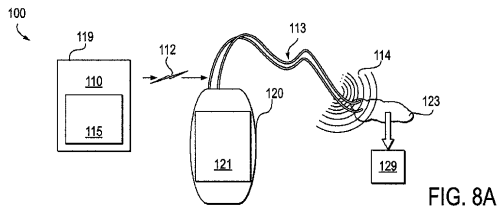


FIG. 8A

【図 8 B】

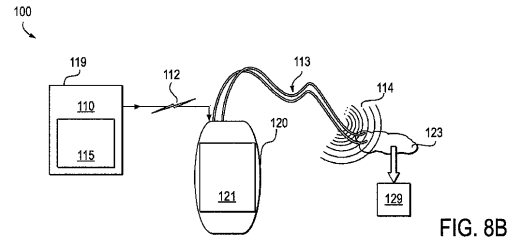


FIG. 8B

【図 8 C】

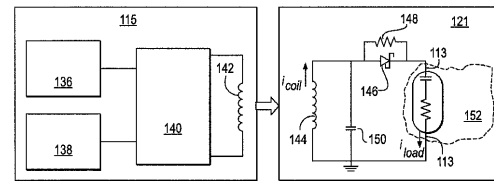


FIG. 8C

【図 9 A】

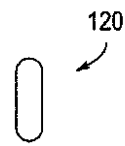


FIG. 9A

【図 9 B】

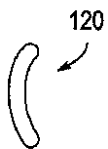


FIG. 9B

【図 9 C】

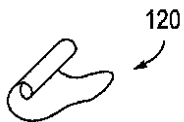


FIG. 9C

【図 9 D】

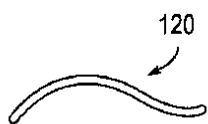


FIG. 9D

【図 9 E】

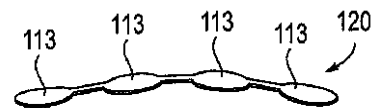


FIG. 9E

【図 9 F】

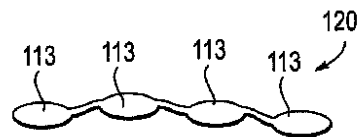


FIG. 9F

【図 9 G】

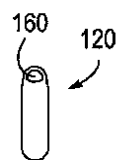


FIG. 9G

【図 9 H】

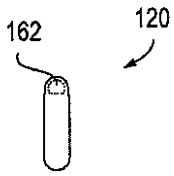


FIG. 9H

【図 9 I】



FIG. 9I

【図 9 J】

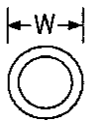


FIG. 9J

【図 9 K】

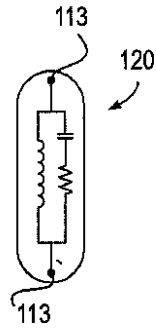


FIG. 9K

【図 9 L】

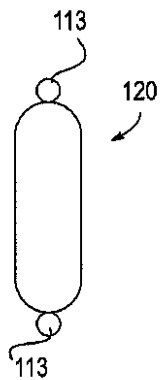


FIG. 9L

【図 9 M】

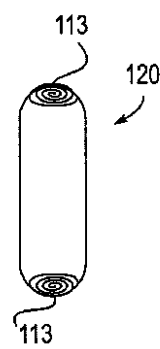


FIG. 9M

【図 9 N】

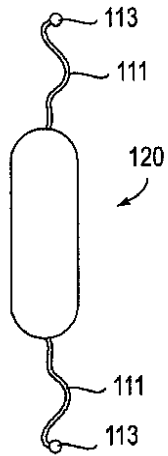


FIG. 9N

【図 9 O】

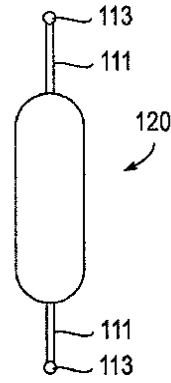


FIG. 9O

【図 9 P】

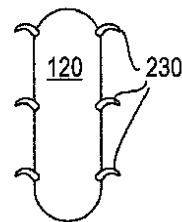


FIG. 9P

【図 9 Q】

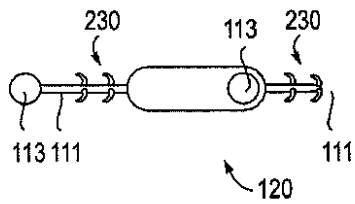


FIG. 9Q

【図 10 C】

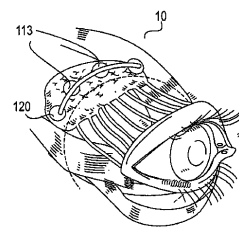


FIG. 10C

【図 10 A】

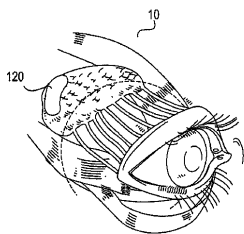


FIG. 10A

【図 11】

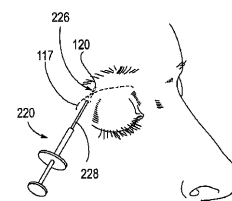


FIG. 11

【図 10 B】

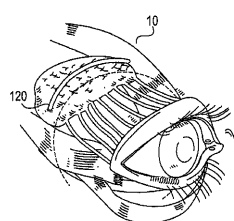


FIG. 10B

【図 12 A】

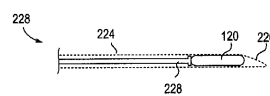


FIG. 12A

【図 12 B】

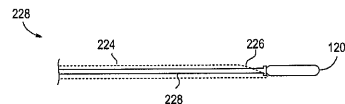


FIG. 12B

【図 13】

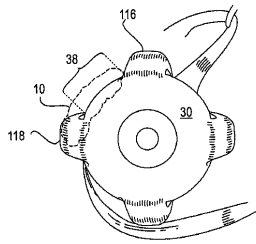


FIG. 13

【図 14】

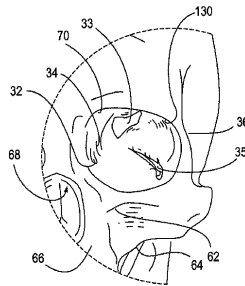


FIG. 14

【図 15】

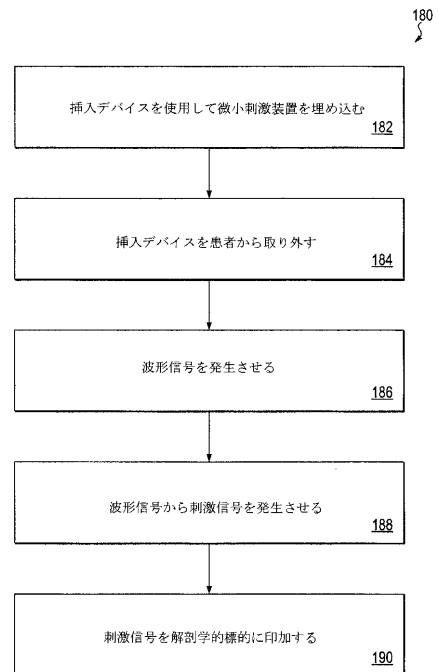


FIG. 15

【図 16 A】

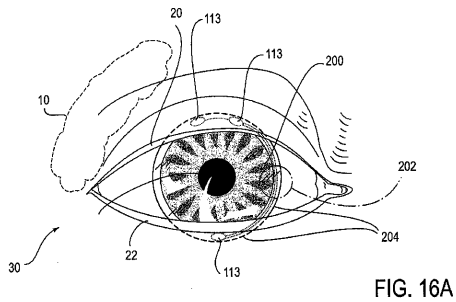


FIG. 16A

【図 16 B】

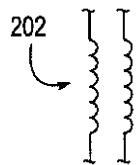


FIG. 16B

【図 17】

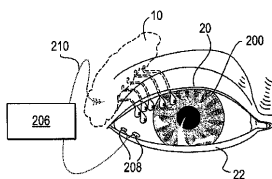


FIG. 17

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2011/060989

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A61N 1/36 (2012.01)

USPC - 607/53

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC(8) - A61N 1/00, 1/04, 1/05, 1/18, 1/32, 1/36 (2012.01)

USPC - 324/693, 694; 604/294; 607/1, 53, 54; 623/11.11, 24, 905

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

PatBase

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2003/0045909 A1 (GROSS et al) 06 March 2003 (06.03.2003) entire document	27, 29-32, 34-46, 50, 51, 54, 56-59, 82, 84-87, 89-91, 95
-		
Y		24-26, 28, 33, 47-49, 52, 53, 55, 60-66, 77, 83, 88, 92-94
X	US 2003/0233134 A1 (GREENBERG et al) 18 December 2003 (18.12.2003) entire document	1-3, 6, 7, 14, 17, 20-23
-		
Y		4, 5, 8-13, 15, 16, 18, 19, 24-26, 67-81
Y	US 4,628,933 A (MICHELSON) 16 December 1986 (16.12.1986) entire document	4, 5
Y	US 2002/0188331 A1 (FANG et al) 12 December 2002 (12.12.2002) entire document	8-13, 19, 68, 78, 79
Y	US 2003/0120323 A1 (MEADOWS et al) 26 June 2003 (26.06.2003) entire document	15, 47-49
Y	US 2009/0099626 A1 (DE JUAN, JR. et al) 16 April 2009 (16.04.2009) entire document	16
Y	US 5,090,422 A (DAHL et al) 25 February 1992 (25.02.1992) entire document	18

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 February 2012

Date of mailing of the international search report

23 FEB 2012

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents  
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450  
Facsimile No. 571-273-3201

Authorized officer:

Blaine R. Copenheaver

PCT Helpdesk: 571-272-4300  
PCT OSP: 571-272-7774

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2011/060889

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2006/0095108 A1 (CHOWDHURY et al) 04 May 2006 (04.05.2006) entire document	28, 33, 49, 55, 67-81, 83, 88
Y	US 2002/0035358 A1 (WANG) 21 March 2002 (21.03.2002) entire document	52, 53, 60-66
Y	US 2008/0021515 A1 (HORSAGER et al) 24 January 2008 (24.01.2008) entire document	80
Y	US 2001/0020177 A1 (GRUZDOWICH et al) 06 September 2001 (06.09.2001) entire document	81
Y	US 2005/0004621 A1 (BOVEJA et al) 06 January 2005 (06.01.2005) entire document	92-94

## フロントページの続き

(31)優先権主張番号 61/433,645

(32)優先日 平成23年1月18日(2011.1.18)

(33)優先権主張国 米国(US)

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

(72)発明者 ダグラス・マイケル・アッカーマン

アメリカ合衆国・カリフォルニア・94306-1106・パロ・アルト・エル・カミノ・リアル  
・1705・スタンフォード・ユニバーシティ・オフィス・オブ・テクノロジー・ライセンシング

(72)発明者 ダニエル・パランカー

アメリカ合衆国・カリフォルニア・94306-1106・パロ・アルト・エル・カミノ・リアル  
・1705・スタンフォード・ユニバーシティ・オフィス・オブ・テクノロジー・ライセンシング

(72)発明者 ジェイムズ・ラウディン

アメリカ合衆国・カリフォルニア・94306-1106・パロ・アルト・エル・カミノ・リアル  
・1705・スタンフォード・ユニバーシティ・オフィス・オブ・テクノロジー・ライセンシング

(72)発明者 ガレット・ケイル・スミス

アメリカ合衆国・カリフォルニア・94306-1106・パロ・アルト・エル・カミノ・リアル  
・1705・スタンフォード・ユニバーシティ・オフィス・オブ・テクノロジー・ライセンシング

(72)発明者 ヴィクター・ウェイン・マックレイ

アメリカ合衆国・カリフォルニア・94306-1106・パロ・アルト・エル・カミノ・リアル  
・1705・スタンフォード・ユニバーシティ・オフィス・オブ・テクノロジー・ライセンシング

(72)発明者 ブランドン・マクナリー・フェルキンズ

アメリカ合衆国・カリフォルニア・94306-1106・パロ・アルト・エル・カミノ・リアル  
・1705・スタンフォード・ユニバーシティ・オフィス・オブ・テクノロジー・ライセンシング

Fターム(参考) 4C053 JJ02 JJ03 JJ13 JJ18