

(11) 特許出願公表番号

**特表2018-508329**

(P2018-508329A)

(43) 公表日 平成30年3月29日(2018.3.29)

(51) Int. Cl.	F 1	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 N 1/36 (2006.01)</b>	A 6 1 N 1/36	4 C 0 5 3
<b>A 6 1 N 1/20 (2006.01)</b>	A 6 1 N 1/20	4 C 0 8 2
<b>A 6 1 N 7/00 (2006.01)</b>	A 6 1 N 7/00	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 N 5/06 (2006.01)</b>	A 6 1 N 5/06	4 C 0 8 5
<b>A 6 1 K 45/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 6
	審査請求 未請求 予備審査請求 未請求	(全 39 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-562969 (P2017-562969)
(86) (22) 出願日	平成28年2月24日 (2016. 2. 24)
(85) 翻訳文提出日	平成29年10月20日 (2017. 10. 20)
(86) 国際出願番号	PCT/US2016/019234
(87) 国際公開番号	W02016/138066
(87) 国際公開日	平成28年9月1日 (2016. 9. 1)
(31) 優先権主張番号	62/119, 998
(32) 優先日	平成27年2月24日 (2015. 2. 24)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(71) 出願人 517292066  
ガルヴァーニ バイオエレクトロニクス  
リミテッド  
イギリス ミドルセックス ティーダブリ  
ュー8 9ジーエス プレントフォード  
グレート ウェスト ロード 980

(71) 出願人 399005046  
ザ ジョンズ ホプキンズ ユニヴァーシ  
ティー  
アメリカ合衆国 メリーランド州 212  
18 ボルティモア ノース チャールズ  
ストリート 3400

(74) 代理人 100094569  
弁理士 田中 伸一郎

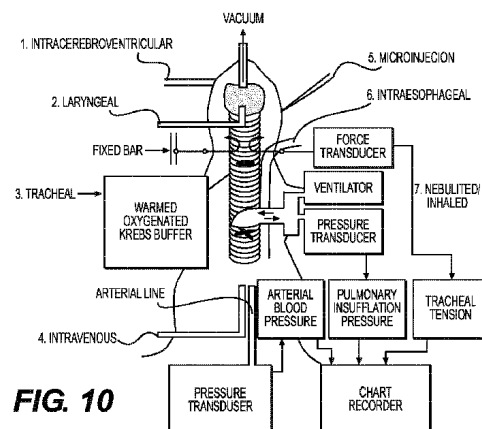
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 神経変調デバイス

(57) 【要約】

本発明は、気管支収縮を阻止又は改善することができるデバイス及び方法を提供する。特に、本発明は、シグナルが迷走神経又は迷走神経の肺枝に送出されるデバイス及び方法を提供する。シグナルは、気管支収縮を治療し、かつ気管支収縮を阻止及び／又は改善することができる。

【選択図】図 10



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

患者の迷走神経の神経活動を抑制するための装置であって、

各々が前記患者の迷走神経にシグナルを印加するように構成された 1 又は 2 以上の変換器と、

前記 1 又は 2 以上の変換器に結合されて、該 1 又は 2 以上の変換器の各々によって印加される前記シグナルを該シグナルが前記迷走神経の前記神経活動を抑制して前記患者内の副交感神経性緊張反応を低減するように制御するコントローラと、

を含むことを特徴とする装置。

**【請求項 2】**

患者内の気管支収縮を治療するための装置であって、

各々が前記患者の迷走神経にシグナルを印加するように構成された 1 又は 2 以上の変換器と、

前記 1 又は 2 以上の変換器に結合されて、該 1 又は 2 以上の変換器の各々によって印加される前記シグナルを該シグナルが前記迷走神経の前記神経活動を抑制し、それによって前記患者内の副交感神経性緊張を低減して気管支収縮を軽減するように制御するコントローラと、

を含むことを特徴とする装置。

**【請求項 3】**

前記 1 又は 2 以上の変換器の各々によって印加される前記シグナルは、非破壊的シグナルであることを特徴とする請求項 1 又は請求項 2 に記載の装置。

**【請求項 4】**

前記シグナルは、前記迷走神経内の神経活動を少なくとも部分的に抑制し、任意的に該神経内の神経活動を完全に抑制することを特徴とする請求項 1 から請求項 3 のいずれか 1 項に記載の装置。

**【請求項 5】**

前記シグナルは、前記神経内の神経活動を少なくとも部分的に遮断し、任意的に該神経内の神経活動を完全に遮断することを特徴とする請求項 4 に記載の装置。

**【請求項 6】**

前記 1 又は 2 以上の変換器の各々によって印加される前記シグナルは、電気シグナル、光シグナル、超音波シグナル、機械的シグナル、及び熱シグナルから独立に選択されることを特徴とする請求項 1 から請求項 5 のいずれか 1 項に記載の装置。

**【請求項 7】**

前記 1 又は複数のシグナルは、電気シグナルであり、該シグナルを印加するように構成された前記 1 又は 2 以上の変換器は、電極であることを特徴とする請求項 6 に記載の装置。

**【請求項 8】**

前記シグナルは、キロヘルツ周波数の交流（AC）波形を含むことを特徴とする請求項 7 に記載の装置。

**【請求項 9】**

前記シグナルは、電荷均衡式直流（DC）波形を含むことを特徴とする請求項 7 又は請求項 8 に記載の装置。

**【請求項 10】**

前記シグナルは、実質的に順番に、

（i）DC ランプ、及びそれに続いてプラトー及び電荷均衡を印加する段階と、

（ii）波形が印加される期間中に波形の振幅が増大する第 1 の AC 波形を印加する段階と、

（iii）前記第 1 の波形よりも低い周波数及び / 又は小さい振幅を有する第 2 の AC 波形を印加する段階と、

を含む、

10

20

30

40

50

ことを特徴とする請求項 7 から請求項 9 のいずれか 1 項に記載の装置。

【請求項 1 1】

前記シグナルが 1 又は 2 以上の A C 波形を含むときに、該 1 又は 2 以上の A C 波形は、各々が 5 ~ 25 k H z、任意的に 10 ~ 25 k H z、任意的に 15 ~ 25 k H z、任意的に 20 ~ 25 k H z の周波数を有することを特徴とする請求項 7 から請求項 10 のいずれか 1 項に記載の装置。

【請求項 1 2】

前記シグナルは、1 ~ 15 V、3 ~ 15 V、5 ~ 15 V、任意的に 10 ~ 15 V の電圧を有することを特徴とする請求項 7 から請求項 11 のいずれか 1 項に記載の装置。

【請求項 1 3】

前記電圧は、3 V、5 V、10 V、及び 15 V から選択されることを特徴とする請求項 12 に記載の装置。

【請求項 1 4】

副交感神経性緊張の前記低減は、気道平滑筋緊張の低下、血中酸素飽和度の増大、血中二酸化炭素濃度の低下、呼吸数の低下、全肺気量の増加、及び努力肺活量の増加のうちの 1 又は 2 以上から選択される生理学的反応を生成することを特徴とする請求項 1 から請求項 13 のいずれか 1 項に記載の装置。

【請求項 1 5】

前記迷走神経内の活動電位又は活動電位のパターンが、前記シグナルの前記印加の前よりも健常者によって示されるものにより厳密に似ていることを特徴とする請求項 1 から請求項 14 のいずれか 1 項に記載の装置。

【請求項 1 6】

前記患者内の 1 又は 2 以上の生理学的パラメータを検出する検出器要素を更に含むことを特徴とする請求項 1 から請求項 15 のいずれか 1 項に記載の装置。

【請求項 1 7】

前記コントローラは、前記検出器要素に結合され、かつ前記生理学的パラメータが事前定義閾値に適合するか又はそれを超えることが検出されたときに前記 1 又は 2 以上の変換器の各々に前記シグナルを印加させることを特徴とする請求項 16 に記載の装置。

【請求項 1 8】

前記検出される生理学的パラメータのうちの 1 又は 2 以上が、副交感神経性緊張、A S M 緊張、血中酸素飽和度、血中二酸化炭素濃度、呼吸数、全肺気量、及び努力肺活量から選択されることを特徴とする請求項 16 又は請求項 17 に記載の装置。

【請求項 1 9】

前記神経活動が変調される前記迷走神経は、迷走神経の少なくとも 1 つの肺枝、任意的に迷走神経の少なくとも 1 つの肺枝の遠心性線維であることを特徴とする請求項 1 から請求項 18 のいずれか 1 項に記載の装置。

【請求項 2 0】

前記 1 又は 2 以上の変換器が前記シグナルを印加する結果としての神経活動の前記変調は、実質的に永続的であることを特徴とする請求項 1 から請求項 19 のいずれか 1 項に記載の装置。

【請求項 2 1】

神経活動の前記変調は、一時的であることを特徴とする請求項 1 から請求項 20 のいずれか 1 項に記載の装置。

【請求項 2 2】

神経活動の前記変調は、是正的であることを特徴とする請求項 1 から請求項 21 のいずれか 1 項に記載の装置。

【請求項 2 3】

前記患者内への少なくとも部分的な埋め込みに、任意的に該患者内への完全な埋め込みに適切であることを特徴とする請求項 1 から請求項 22 のいずれか 1 項に記載の装置。

【請求項 2 4】

10

20

30

40

50

患者のCOPD又は喘息を治療する方法であって、

i . 前記患者内に請求項1から請求項23のいずれか1項に記載の装置を埋め込む段階と、

i i . 前記装置の少なくとも1つの変換器を前記患者の迷走神経とシグナリング接触して位置決めする段階と、

i i i . 前記装置を起動する段階と、

を含むことを特徴とする方法。

【請求項25】

段階(i i)は、第1の変換器を前記患者の第1の迷走神経とシグナリング接触して位置決めする段階と、第2の変換器を該患者の同側又は反対側迷走神経とシグナリング接触して位置決めする段階とを更に含むことを特徴とする請求項24に記載の方法。

【請求項26】

前記第1及び第2の変換器は、同じ装置の一部であることを特徴とする請求項25に記載の方法。

【請求項27】

前記1又は複数の迷走神経は、各々が迷走神経の少なくとも1つの肺枝、任意的に迷走神経の該少なくとも1つの肺枝の遠心性線維であることを特徴とする請求項24から請求項26のいずれか1項に記載の方法。

【請求項28】

患者のCOPD又は喘息を治療する方法であって、

前記患者の迷走神経の一部又は全部にシグナルを印加して該患者内の該神経の神経活動を変調する段階、

を含むことを特徴とする方法。

【請求項29】

前記シグナルは、迷走神経の肺枝に、任意的に迷走神経の肺枝の遠心性線維に印加されることを特徴とする請求項28に記載の方法。

【請求項30】

前記シグナルは、該シグナルを印加するように構成された1又は2以上の変換器を含む神経変調デバイスによって印加されることを特徴とする請求項28又は請求項29に記載の方法。

【請求項31】

前記神経変調デバイスは、前記患者内に少なくとも部分的に埋め込まれ、任意的に該患者内に全体的に埋め込まれることを特徴とする請求項30に記載の方法。

【請求項32】

前記病態の治療が、測定可能生理学的パラメータの改善によって示され、

前記測定可能生理学的パラメータは、副交感神経性緊張、ASM緊張、血中酸素飽和度、血中二酸化炭素濃度、呼吸数、全肺気量、努力肺活量、前記シグナルが印加される前記神経内の神経活動のプロファイルのうちの少なくとも1つである、

ことを特徴とする請求項28から請求項31のいずれか1項に記載の方法。

【請求項33】

前記シグナルを印加する結果としての神経活動の前記変調は、該シグナルが印加される前記神経内の神経活動の少なくとも部分的な抑制、任意的に該シグナルが印加される該神経内の神経活動の完全な抑制であることを特徴とする請求項28から請求項32のいずれか1項に記載の方法。

【請求項34】

前記シグナルを印加する結果としての神経活動の前記変調は、該シグナルが印加される前記神経内の神経活動の少なくとも部分的な遮断、任意的に神経活動の完全な遮断であることを特徴とする請求項33に記載の方法。

【請求項35】

神経活動の前記変調は、実質的に永続的であることを特徴とする請求項28から請求項

10

20

30

40

50

34のいずれか1項に記載の方法。

【請求項36】

神経活動の前記変調は、一時的であることを特徴とする請求項28から請求項34のいずれか1項に記載の方法。

【請求項37】

神経活動の前記変調は、是正的であることを特徴とする請求項28から請求項34のいずれか1項に記載の方法。

【請求項38】

前記印加されるシグナルは、非破壊的シグナルであることを特徴とする請求項28から請求項37のいずれか1項に記載の方法。

10

【請求項39】

前記印加されるシグナルは、電気シグナル、光シグナル、超音波シグナル、機械的シグナル、又は熱シグナルであることを特徴とする請求項28から請求項38のいずれか1項に記載の方法。

【請求項40】

前記シグナルは、電気シグナルであり、かつキロヘルツ周波数の交流(AC)波形を含むことを特徴とする請求項39に記載の方法。

【請求項41】

前記シグナルは、電気シグナルであり、かつ電荷均衡式直流(DC)波形を含むことを特徴とする請求項39又は請求項40に記載の方法。

20

【請求項42】

前記シグナルは、電気シグナルであり、かつ実質的に順番に、

(i) DCランプと、それに続いてプラトー及び電荷均衡を印加する段階と、

(ii) 波形が印加される期間中に波形の振幅が増大する第1のAC波形を印加する段階と、

(iii) 前記第1のAC波形よりも小さい振幅及び/又は低い周波数を有する第2のAC波形を印加する段階と、

を含むことを特徴とする請求項39から請求項41のいずれか1項に記載の方法。

【請求項43】

前記シグナルが1又は2以上のAC波形を含むときに、該1又は2以上のAC波形は、各々が5~25kHz、任意的に10~25kHz、任意的に15~25kHz、任意的に20~25kHzの周波数を有することを特徴とする請求項40から請求項42のいずれか1項に記載の方法。

30

【請求項44】

前記シグナルは、1~15V、3~15V、5~15V、任意的に10~15Vの電圧を有することを特徴とする請求項41から請求項43のいずれか1項に記載の方法。

【請求項45】

前記電圧は、3V、5V、10V、及び15Vから選択されることを特徴とする請求項44に記載の方法。

【請求項46】

40

前記患者の1又は2以上の生理学的パラメータを検出する段階を更に含み、

前記シグナルは、前記検出された生理学的パラメータが事前定義閾値に適合するか又はそれを超えるときにのみ印加される、

ことを特徴とする請求項28から請求項45のいずれか1項に記載の方法。

【請求項47】

1又は2以上の検出される生理学的パラメータが、副交感神経性緊張、ASM緊張、血中酸素飽和度、血中二酸化炭素濃度、呼吸数、全肺気量、及び努力肺活量から選択されることを特徴とする請求項46に記載の方法。

【請求項48】

前記1又は2以上の検出された生理学的パラメータは、前記患者の神経内の活動電位又

50

は活動電位のパターンを含み、

前記活動電位又は活動電位のパターンは、気管支収縮に関連付けられる、  
ことを特徴とする請求項 4 6 又は請求項 4 7 に記載の方法。

【請求項 4 9】

前記活動電位は、前記患者の迷走神経、任意的に迷走神経の少なくとも 1 つの肺枝、任意的に該患者の迷走神経の少なくとも 1 つの肺枝の遠心性線維におけるものであることを特徴とする請求項 4 8 に記載の方法。

【請求項 5 0】

前記シグナルは、前記 1 又は 2 以上の生理学的パラメータを検出するように構成された 1 又は 2 以上の検出器を更に含む神経変調デバイスによって印加されることを特徴とする請求項 2 8 から請求項 4 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 5 1】

第 1 のシグナルが、前記患者の第 1 の迷走神経の一部又は全部に、任意的に該第 1 の迷走神経の少なくとも 1 つの肺枝に印加され、第 2 のシグナルが、該患者の同側又は反対側迷走神経の一部又は全部に、任意的に該同側又は反対側神経の少なくとも 1 つの肺枝に印加されることを特徴とする請求項 2 8 から請求項 5 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5 2】

前記第 1 のシグナル及び第 2 のシグナルは、独立に選択されることを特徴とする請求項 5 1 に記載の方法。

【請求項 5 3】

20

前記第 1 のシグナル及び前記第 2 のシグナルは、同じシグナルであることを特徴とする請求項 5 2 に記載の方法。

【請求項 5 4】

前記シグナルが神経変調デバイスによって印加されるときに、各シグナルが、同じ神経変調デバイスによって印加されることを特徴とする請求項 5 1 から請求項 5 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5 5】

前記シグナルが神経変調デバイスによって印加されるときに、各シグナルが、異なる神経変調デバイスによって印加されることを特徴とする請求項 5 1 から請求項 5 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 5 6】

前記患者に抗炎症薬を投与する段階を更に含むことを特徴とする請求項 2 8 から請求項 5 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5 7】

前記抗炎症薬は、吸入によって投与されることを特徴とする請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 5 8】

前記抗炎症薬は、ステロイド、非ステロイド抗炎症薬、抗体、又はサイトカインであることを特徴とする請求項 5 6 又は請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 5 9】

前記ステロイドは、プロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、シクレソニド、フルニソリド、プロピオン酸フルチカゾン、モメタゾン、及びトリアムシノロンアセトニドから構成される群から選択されることを特徴とする請求項 5 9 に記載の方法。

40

【請求項 6 0】

COPD、喘息、又は慢性咳を治療する方法に使用するための抗炎症薬であって、

前記方法は、患者の迷走神経の一部又は全部にシグナルを印加して該患者内の該神経の神経活動を変調する段階と、該患者に抗炎症薬を投与する段階とを含む、

ことを特徴とする抗炎症薬。

【請求項 6 1】

請求項 6 0 に記載の方法に使用するための抗炎症薬であって、

ステロイド、非ステロイド抗炎症薬、抗体、又はサイトカインである、

50

ことを特徴とする抗炎症薬。

【請求項 6 2】

請求項 6 1 に記載の方法に使用するための抗炎症薬であって、

ステロイドが、プロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、シクレソニド、フルニソリド、プロピオン酸フルチカゾン、モメタゾン、及びトリアムシノロンアセトニドから構成される群から選択される、

ことを特徴とする抗炎症薬。

【請求項 6 3】

前記患者は、哺乳類患者、任意的にヒト患者であることを特徴とする請求項 1 から請求項 6 2 のいずれか 1 項に記載の装置又は方法。

10

【請求項 6 4】

患者の C O P D、喘息、又は慢性咳、特に C O P D 関連又は喘息関連の気管支収縮を治療する際に使用するための神経変調電気波形であって、

前記患者の迷走神経、好ましくは該迷走神経の肺枝に印加されたときに波形が該神経内の神経シグナリングを抑制するような 5 ~ 2 5 k H z の周波数を有する A C 波形である、ことを特徴とする神経変調電気波形。

【請求項 6 5】

患者の C O P D、喘息、又は慢性咳、特に C O P D 関連又は喘息関連の気管支収縮を該患者の迷走神経、好ましくは該迷走神経の肺枝、より好ましくは該迷走神経の該肺枝の遠心性線維内の神経活動を変調することによって治療するための神経変調デバイスの使用。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、医療デバイスに関し、より具体的には、神経変調療法を実行する医療デバイスに関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

喘息及び C O P D における主要な症状は、肺内への制限された空気流れを招く気管支収縮によって引き起こされる息切れ及び呼吸困難である。これらのような病態では、これらの気道を取り囲む気道平滑筋 ( A S M ) の収縮に起因して気管支及び細気管支の直径サイズが縮小されるので、空気流れが制限を受けるようになる。殆どがコリン作用性神経及び A S M の対応する受容体を通じた過度の副交感神経シグナリングが、そのような病理学的気管支収縮に寄与すると考えられる。

30

【0 0 0 3】

小さい分子の「気管支拡張薬」は、交感神経伝達物質 (例えば、ノルエピネフリン及びエピネフリン等のカテコールアミン) 受容体に対する作動薬として又は副交感神経伝達物質であるアセチルコリンに対する拮抗剤としてのいずれかで作用することによって気道平滑筋の収縮を逆転させる。例えば、ベータアドレナリン受容体作動薬 (例えば、サルブタモール) は、活性化された時に気道平滑筋の弛緩をもたらす気道平滑筋内のベータ 2 アドレナリン受容体を活性化することによって気管支拡張剤として作用する。抗ムスカリン気管支拡張剤 (抗コリン作動薬としても公知) は、気道平滑筋内でそうでなければ活性化アセチルコリン媒介性副交感神経シグナリング時に気管支収縮をもたらすことになるムスカリン受容体を遮断することによって作用する。

40

【0 0 0 4】

気管支拡張性シグナリングと気管支収縮性シグナリングの間の均衡を加減することにより、喘息及び C O P D 等の気管支収縮によって特徴付けられる疾患のいくつかの治療に対する基礎が形成されている。20 世紀初頭には、肺を神経支配する神経を切断する除神経が、これらの疾患に対する治療手法として研究された。しかし、そのような方法は複雑であり、迷走神経が肺及び呼吸に加えて多くの臓器及び身体を制御していることで重大な副作用をもたらしている。神経の部分的又は全体的な融除等の破壊的处理によって神経シ

50

グナリングにおける均衡に影響を及ぼす近年の試みは類似の欠点を有する場合がある。更に別の手法は、副腎髄質にシグナルを伝達し、それによって気管支拡張をもたらすカテコールアミンの放出を引き起こすように迷走神経の求心性神経枝を刺激することであった（全体が引用によって本明細書に組み込まれているHoffmann他著「神経変調（Neuromodulation）」、2012年、第15巻：527536）。しかし、循環するカテコールアミンの系統的な増加は、心拍数増大及び血圧増大等の関連する副作用を有する可能性が高い。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

10

【特許文献1】US 7,389,145

【特許文献2】US 8,731,676

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】Hoffmann他著「神経変調（Neuromodulation）」、2012年、第15巻：527536

【非特許文献2】Mazzone及びCanning、Curr. Protoc. Pharmacol. 2002年5月1日；第5章：ユニット5.26

【非特許文献3】Frieda A. Koopman他著「リウマチ性関節炎を有する患者における埋込可能迷走神経刺激デバイスを用いたコリン作用性抗炎症経路の刺激の予備研究（Pilot Study of Stimulation of the Cholinergic Anti-Inflammatory Pathway with an Implantable Vagus Nerve Stimulation Device in Patients with Rheumatoid Arthritis）」、Arthritis & Rheumatism、第64巻、第10号（相補）、S195ページ（要約番号451）、2012年10月

20

【非特許文献4】Patberg他（引用によって本明細書に組み込まれている「動物実験における常套手法としての局所冷却による末梢神経内のインパルス伝達の遮断（Blocking of impulse conduction in peripheral nerves by local cooling as a routine in animal experimentation）」、Journal of Neuroscience Methods、1984年；10：267～275

30

【非特許文献5】Duke他、J Neural Eng. 2012年6月；9（3）：036003、「電気-光混成刺激に応答する空間的かつ時間的変動（Spatial and temporal variability in response to hybrid electro-optical stimulation）」

【非特許文献6】Ritter LM他著「発作を抑止し、てんかん発生の機構を調査するためのオプトジェネティクスツール（Optogenetic tools to suppress seizures and explore the mechanisms of epileptogenesis）」、Epilepsia、2014年10月9日。doi：10.1111/epi.12804。WONOE P評価

40

【非特許文献7】Kramer RH他著「天然神経細胞シグナリング蛋白質の制御のためのオプトジェネティクス薬理作用（Optogenetic pharmacology for control of native neuronal signaling proteins）」、Nat Neurosci、2013年7月；16（7）：816-23。doi：10.1038/nn.3424

【非特許文献8】Boyden ES 2005年

【非特許文献9】Land BB 2014年

【非特許文献10】Robert Fern及びP. J. Harrison著「単離されたカエルの坐骨神経の有髄軸索内の伝達に対する圧縮効果（The effects o

50



f compression upon conduction in myelinated axons of the isolated frog sciatic nerve)」、Br. j. Anaesth (1975年)、47、1123

【非特許文献11】Bhadra及びKilgore、IEEE Transactions on Neural systems and rehabilitation engineering、2004年、12(3)、313～324ページ

【非特許文献12】Kilgore及びBhadra著「医療及び生体の工学及びコンピュータ(Medical and Biological Engineering and Computing)」、2004年

【非特許文献13】Bhadra, N. 他、Journal of Computational Neuroscience、2007年、22(3)、313～326ページ

【非特許文献14】Canning 他、Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2002年8月; 283(2): R320-30

【非特許文献15】Mazzone 及びCanning、Curr Protoc Pharmacol. 2002年5月1日; 第5章: ユニット5.26; Auton Neurosci. 2002年8月30日; 99(2): 91～101

【非特許文献16】Hoffmann 他、神経変調、2012年; 15; 527～536

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

気管支収縮を軽減する追加の方法が望ましいと考えられる。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明は、喘息及び/又はCOPDの症状としての気管支収縮を治療するための上述の大雑把で時間を消費するか又は具体性の低い介入に対して改善を図るものである。本発明は、気管支収縮を阻止又は改善することができるデバイス及び方法を提供する。これらの方法又はデバイスは、反応的に又はオンデマンドで作用することができ、神経細胞の構造及び機能を維持することができ、かつ最小の肺外副作用に関連付けられることになる。特に、本発明は、シグナルを迷走神経又はその肺枝に送出するデバイス及び方法を提供する。シグナルは、通常は気管支収縮をもたらす副交感神経内の神経活動を変調する。シグナルは、ASMの収縮前及び/又は中の印加時に気管支収縮を治療することができる。従って、そのようなシグナルは、気管支収縮を阻止及び/又は改善することができる。

【0009】

従って、第1の態様では、本発明は、患者の迷走神経(「vagus nerves」又は「vagal nerves」、これらの用語は交換可能に使用することができる)の神経活動を変調するための装置を提供し、装置は、各々が患者の迷走神経にシグナルを印加するように構成された1又は2以上の変換器と、1又は2以上の変換器に結合されて、1又は2以上の変換器の各々によって印加されるシグナルをこのシグナルが迷走神経の神経活動を変調して患者内に生理学的反応を生成するように制御するコントローラを含む。

【0010】

ある一定の実施形態では、シグナルは電気シグナルである。ある一定のそのような実施形態では、シグナルは、キロヘルツ周波数、任意的に5～25kHz、任意的に10～25kHz、任意的に15～25kHz、任意的に20～25kHzのAC電流を含む。ある一定の実施形態では、シグナルは、迷走神経内の神経活動を少なくとも部分的に抑制し、任意的に神経内の神経活動を完全に抑制する。ある一定の実施形態では、神経は迷走神経の肺枝であり、任意的に迷走神経の肺枝の遠心性神経線維である。

【0011】

ある一定の実施形態では、生理学的反応は、副交感神経性緊張の低減、気道平滑筋緊張の低下、血中酸素飽和度の増大、血中二酸化炭素濃度の低下、呼吸数の低下、全肺気量の

10

20

30

40

50

増加、努力肺活量の増加、健常者が示すものにシグナルの印加前よりも近似する迷走神経内の活動電位又は活動電位パターンのうちの1又は2以上である。

【0012】

ある一定の実施形態では、装置は、COPD及び/又は喘息、並びに慢性咳、特にCOPD関連及び喘息関連の気管支収縮を治療するために使用することができる。

【0013】

第2の態様では、本発明は、患者内に第1の態様による装置を埋め込む段階と、装置の少なくとも1つの変換器を患者の迷走神経とシグナリング接触して位置決めする段階と、装置を起動する段階とを含む患者のCOPD及び/又は喘息、特にCOPD関連及び喘息関連の気管支収縮を治療する方法を提供する。ある一定の実施形態では、第1の変換器は、患者の第1の迷走神経（例えば、左の迷走神経）とシグナリング接触して位置決めされ、第2の変換器は、患者の反対側（例えば、右の迷走神経）の迷走神経とシグナリング接触して位置決めされる。これに代えて、第1の変換器と第2の変換器は、同じか又は同側の迷走神経上に位置決めすることができる。ある一定の実施形態では、1又は2以上の迷走神経の各々は、迷走神経の1つの肺枝（又は複数の枝）であり、任意的に迷走神経の1つの肺枝（又は複数の枝）の遠心性線維である。

10

【0014】

第3の態様では、本発明は、患者のCOPD、喘息、又は慢性咳を治療する方法を提供し、本方法は、患者内の迷走神経の神経活動を変調するために患者の神経の一部又は全部にシグナルを印加する段階を含む。ある一定の実施形態では、シグナルは、迷走神経の肺枝に印加され、任意的に迷走神経の肺枝の遠心性線維に印加される。ある一定の実施形態では、シグナルは、それを印加するように構成された1又は2以上の変換器を含む神経変調デバイスによって印加される。ある一定の実施形態では、神経変調デバイスは、患者内に少なくとも部分的に埋め込まれ、任意的に患者内に全体的に埋め込まれる。ある一定の実施形態では、シグナルを印加する結果としての神経活動の変調は、シグナルが印加される神経内の神経活動の少なくとも部分的な抑制であり、任意的にシグナルが印加される神経内の神経活動の完全な抑制である。ある一定の実施形態では、シグナルは電気シグナルである。ある一定のそのような実施形態では、シグナルは、キロヘルツ周波数、任意的に5～25kHz、任意的に10～25kHz、任意的に15～25kHz、任意的に20～25kHzのAC電流を含む。

20

30

【0015】

第4の態様では、本発明は、患者のCOPD、喘息、及び慢性咳、特にCOPD関連又は喘息関連の気管支収縮を治療する際の使用のための神経変調電気波形を提供し、波形は、患者の迷走神経、好ましくは、迷走神経の肺枝に印加された時に神経内の神経シグナリングを抑制するような5～25kHzの周波数を有するAC波形である。

【0016】

第5の態様では、本発明は、患者のCOPD、喘息、又は慢性咳、特にCOPD関連又は喘息関連の気管支収縮を患者の迷走神経内、好ましくは、迷走神経の肺枝内、より好ましくは、迷走神経の肺枝の遠心性線維内の神経活動を変調することによって治療するための神経変調デバイスの使用を提供する。

40

【0017】

第6の態様では、本発明は、患者のCOPD、喘息、又は慢性咳、特にCOPD関連又は喘息関連の気管支収縮を治療する方法に使用するための抗炎症薬、特に吸入抗炎症薬、特に吸入ステロイドを提供し、本方法は、患者内の迷走神経の神経活動を変調するために患者の神経の一部又は全部にシグナルを印加する段階と、抗炎症薬を患者に投与する段階とを含む。

【0018】

本発明の全ての態様の好ましい実施形態では、患者は人間である。

【図面の簡単な説明】

【0019】

50

【図 1】気管支樹の迷走神経支配を示す概略図である。矢印は、右迷走神経の肺枝を示す。

【図 2】本発明による装置、デバイス、及び方法をどのように実施することができるかを示す概略図である。

【図 3】迷走神経に印加された遮断シグナル（交流 25 kHz、5 V）による迷走神経内の神経伝達の遮断を示す図である。遮断は、完全可逆である。

【図 4】迷走神経に印加された遮断シグナル（交流、25 kHz、15 V）が生体外で神経活性化によって誘導された気道平滑筋収縮（気管支収縮）を完全に阻止した（A）及びほぼ完全に逆転させた（B）図である。

【図 5】生体内で迷走神経によって誘導された気管支痙攣（肺膨張圧の増大として測定された）を示す図である。

【図 6】迷走神経に印加された遮断シグナル（交流、5 kHz、5 V）による生体内の迷走神経を通じた気管支収縮の遮断を示す図である。

【図 7】迷走神経の肺枝に印加された遮断シグナル（交流、5 kHz、3 V）による迷走神経の肺枝内の肺神経線維の完全可逆遮断を示す図である。

【図 8】A 波（上側パネル）及び C 波（下側パネル）の複合活動電位（ $\mu A$ ）が印加前（左）、印加中（中央）、及び遮断シグナルが停止された後（右）に記録された直流（DC）遮断シグナルの印加による生体外モルモット迷走神経内の複合活動電位振幅の抑制を示す図である。

【図 9】キロヘルツ周波数遮断シグナルの印加による生体外ヒト胸迷走神経枝内の複合活動電位振幅の抑制を示す図である。

【図 10】麻酔をかけたモルモットにおける迷走神経を通じた気道平滑筋緊張を評価する方法（Mazzone 及び Canning, Curr. Protoc. Pharmacol. 2002 年 5 月 1 日；第 5 章：ユニット 5.26 に記載されている）の概略図である。

【図 11】左右の迷走神経への遮断シグナルの印加又は気道平滑筋へのアトロピンの直接投与による生体内のモルモット気道平滑筋の抑制を示す図である。上側トレースは、気道平滑筋緊張の記録である。中段トレースは、血圧の記録であり、下側トレースは、心拍数の記録である。

【図 12】麻酔をかけたモルモット（ $n = 4 \sim 5$ ）におけるベースライン気道音、心拍数、及び血圧に対する左右の迷走神経に印加された神経変調シグナル（KFAc、交流、20 kHz、5 ~ 7 mA、 $n = 5$ ）の影響を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0020】

下記で別途定めない限り、本明細書に使用する用語には、当業者が理解する当業技術における従来定義が与えられる。いずれかの矛盾又は疑問の場合に、本明細書で提供する定義が優先するものとする。

【0021】

本明細書に使用する場合に、シグナルの印加は、意図するシグナル効果を実施するのに適する形態におけるエネルギー伝達と同等とすることができる。すなわち、1 又は複数の神経へのシグナル印加は、所期効果を実施するための神経への（からの）エネルギー伝達と同等とすることができる。例えば、伝達されるエネルギーは、電気エネルギー、機械（超音波等の音響を含む）エネルギー、電磁（例えば、光）エネルギー、磁気エネルギー、又は熱エネルギーとすることができる。本明細書に使用するシグナル印加は薬剤介入を含まないことに注意されたい。

【0022】

本明細書に使用する場合に、「非破壊的シグナル」は、印加された時に根底にある神経シグナリング機能を不可逆に損傷しない上記に定めたシグナルである。すなわち、非破壊的シグナルの印加は、このシグナルの印加が停止した時に活動電位を伝達する 1 又は複数の神経（又はその線維）の機能をこの伝達が実際には非破壊的シグナルの印加の結果とし

10

20

30

40

50

て抑制又は遮断される場合であっても維持する。神経の少なくとも一部分の融除及び焼灼が破壊的シグナルの例である。

【0023】

本明細書に使用する場合に、神経の「神経活動」は、神経のシグナリング活動、例えば、神経内の活動電位の振幅、周波数、及び／又はパターンを意味するように理解される。

【0024】

本明細書に使用する神経活動の変調は、神経のシグナリング活動が、ベースライン神経活動、すなわち、いずれかの介入の前の患者内の神経のシグナリング活動から変更されることを意味するように理解される。そのような変調は、神経活動をベースライン活動と比較して増強する、抑制（例えば、遮断）する、又は他に変化させることができる。

10

【0025】

神経活動の変調が神経活動の増強である場合に、これは、全体神経の全シグナリング活動の増強、又は神経の神経線維の部分集合の全シグナリング活動が神経の当該部分におけるベースライン神経活動と比較して増強されることとすることができる。

【0026】

神経活動の変調が神経活動の抑制である場合に、そのような抑制は、部分的抑制とすることができる。部分的抑制は、全体神経の全シグナリング活動が部分的に低減されるようなもの、神経の神経線維の部分集合の全シグナリング活動が完全に低減されるようなもの（すなわち、神経の線維の当該部分集合内で神経活動が存在しない）、又は神経の神経線維の部分集合の全シグナリングが介入の前の神経の線維の当該部分集合内の神経活動と比較して部分的に低減されるようなものとすることができる。神経活動の変調が神経活動の抑制である場合に、これは、神経内の神経活動の完全抑制も包含する。

20

【0027】

神経活動の抑制は、神経活動に対する遮断とすることができる。そのような遮断は、部分遮断、すなわち、神経の神経線維の部分集合内の神経活動の遮断とすることができる。これに代えて、そのような遮断は、完全遮断、すなわち、全体神経にわたる神経活動の遮断とすることができる。神経活動に対する遮断は、神経活動が遮断点を通して続行するのを遮断することと理解される。すなわち、遮断が印加された状態で、活動電位は、神経又は神経線維の部分集合に沿って遮断点まで進行することはできるが、遮断を超えて進行することはできない。

30

【0028】

神経活動の変調は、活動電位のパターンの変更とすることができる。活動電位のパターンは、必ずしも全体の周波数又は振幅を変化させることなく変調することができることは認められるであろう。例えば、神経活動の変調は、活動電位パターンが、疾患状態ではなく健康状態に近似するように変更されるようなものとすることができる。

【0029】

神経活動の変調は、様々な他の方法で神経活動を変更する段階、例えば、神経活動の特定の部分を増強又は抑制する段階、及び／又は新しい活動要素、例えば、特に時間間隔、特に周波数帯域を特定のパターンに従って刺激する段階などを含むことができる。神経活動のそのような変更は、例えば、ベースライン活動に対する増強及び／又は低下の両方を表すことができる。

40

【0030】

神経活動の変調は一時的とすることができる。本明細書に使用する場合に、「一時的」は、神経活動の変調（それが増強、抑制、遮断、又は神経活動の他の変調、又はベースライン活動に対するパターン変化のいずれであるかに関わらず）が永続的なものではないことを意味するように理解される。すなわち、シグナル停止に続く神経活動は、シグナルが印加される前、すなわち、変調の前の神経活動と実質的に同じである。

【0031】

神経活動の変調は永続的とすることができる。本明細書に使用する場合に、「永続的」は、神経活動の変調（それが増強、抑制、遮断、又は神経活動の他の変調、又はベースラ

50

イン活動に対するパターン変化のいずれであるかに関わらず)が長引く効果を有することを意味するように理解される。すなわち、シグナル停止後に、神経内の神経活動は、シグナルが印加されていた時と実質的に同じに留まり、すなわち、その後の変調は実質的に同じである。

#### 【0032】

神経活動の変調は、是正的なものとして行うことができる。本明細書に使用する場合に、「是正的」は、神経活動の変調(それが増強、抑制、遮断、又は神経活動の他の変調、又はベースライン活動に対するパターン変化のいずれであるかに関わらず)が神経活動を健常者における神経活動パターンに向けて変更することを意味するように理解される。すなわち、シグナル停止後に、神経内の神経活動は、健常者において観察される神経内の活動電位パターンに変調の前よりも近似し、好ましくは、健常者において観察される神経内の活動電位パターンに実質的に酷似する。

10

#### 【0033】

シグナルによって引き起こされるそのような是正の変調は、本明細書で定めるいずれかの変調と行うことができる。例えば、シグナルの印加は、神経活動に対する遮断をもたらすことができ、シグナル停止後に、神経内の活動電位パターンは、健常者において観察される活動電位パターンに似る。更に別の例として、シグナルの印加は、神経活動が健常者において観察される活動電位パターンに似るような変調をもたらすことができ、シグナル停止後に、神経内の活動電位パターンは、健常者において観察される活動電位パターンに似る。

20

#### 【0034】

本明細書に使用する場合に、気管支収縮と気管支痙攣は、気道平滑筋(ASM)の異常収縮を意味するために交換可能に使用される。当業者は、健常者には定常的に発生する背景レベルのASM収縮が存在することを認めるであろう。ASMの異常収縮は、この背景レベルよりも大きいレベルの収縮である。気管支収縮は、急性又は慢性の一時的又は永続的なものとして行うことができる。気道平滑筋(ASM)の異常収縮は、例えば、息切れ又は喘鳴によって特徴付けることができる。気道平滑筋(ASM)の異常収縮の原因は、肺炎症、肺感染、ストレス、感覚刺激、及びアレルゲンを含む(しかし、これらに限定されない)。気管支収縮は、慢性閉鎖性肺疾患(COPD)と喘息の両方の症状のうちの一方向ある。

30

#### 【0035】

本明細書に使用する場合に、健常者の迷走神経内の神経活動は、気管支収縮を受けていない患者が示す神経活動である。

#### 【0036】

本明細書に使用する場合に、「測定可能生理学的パラメータの改善」は、いずれか所与の生理学的パラメータに関して、改善が、当該値に対する正常値又は正常範囲に向う、すなわち、健常者において予想される値に向う患者内の当該パラメータの値の変化であることを意味するように理解される。

#### 【0037】

例えば、喘息又はCOPDを被る患者において、測定可能パラメータの改善は、副交感神経性緊張の低減、気道平滑筋緊張の低下、血中酸素飽和度の増大、血中二酸化炭素濃度の低下、呼吸数の低下、全肺気量の増加、努力肺活量の増加と行うことができる。

40

#### 【0038】

生理学的パラメータは、患者の神経内の活動電位又は活動電位パターンを含むことができる。そのようなパラメータの改善は、健常者が示すものに介入の前よりも近似する神経内の活動電位又は活動電位パターンによって特徴付けられる。

#### 【0039】

本明細書に使用する場合に、生理学的パラメータは、パラメータが、介入が実施されなかった場合に被検体又は患者が示すそのパラメータの平均値から変調の結果として変化しない場合に、すなわち、当該パラメータに対するベースライン値から逸脱しない場合に、

50

神経活動の変調による影響を受けない。

【0040】

当業者は、個人におけるいずれかの神経活動又は生理学的パラメータに対するベースラインが固定値又は特定値である必要はなく、正常範囲で変化することができるか又は関連する誤差及び信頼区間を有する平均値とすることができることを認めるであろう。ベースライン値を決定するための適切な方法は、当業者には公知であろう。

【0041】

本明細書に使用する場合に、測定可能生理学的パラメータは、検出時に患者が示した当該パラメータに対する値が決定される時に患者内で検出される。

【0042】

生理学的パラメータに対する「事前定義閾値」は、介入が適用される前に被検体又は患者によってこの値又はそれよりも大きい値が示されなければならない当該パラメータに対する値である。いずれか所与のパラメータに対して、この閾値は、差し迫った又は現在進行中の気管支痙攣を示す値とすることができる。そのような事前定義閾値の例は、閾値副交感神経性緊張よりも強い又は健康者における副交感神経性緊張よりも強い副交感神経性緊張（神経バイオマーカー、血行動態（例えば、心拍数、血圧、心拍変化）バイオマーカー、又は循環血漿/尿バイオマーカー）、閾値ASM緊張よりも大きい又は健康者におけるASM緊張よりも大きいASM緊張、健康者の特性よりも低い血中酸素飽和度、健康者の特性よりも高い血中二酸化炭素濃度、健康者の特性よりも小さい全肺気量、健康者の特性よりも小さい努力肺活量を含む。いずれか所与のパラメータに対する適切な値は、単純に当業者によって決定することになる。

【0043】

所与の生理学的パラメータに対するそのような閾値は、患者が示す値が閾値を超えた場合に、すなわち、示された値が、当該パラメータに関する正常値又は健康値から事前定義閾値よりも大きくずれる場合に超えられる。

【0044】

本明細書に使用するCOPDの治療及び喘息の治療は、少なくともこれらの病態に関する気管支収縮の治療によって特徴付けられる。治療は、予防的又は治療的なものとして行うことができる。予防処置は、患者が治療前よりも低い頻度又は重篤度の気管支収縮発作しか示さないことによって特徴付けることができる。治療処置は、現在進行中の気管支痙攣の改善によって特徴付けることができる。例えば、治療処置は、患者が気管支収縮を体験している時に適用され、気管支収縮の少なくとも部分的な緩和、好ましくは、気管支収縮の完全な緩和（すなわち、健康レベルへの復帰）をもたらす。

【0045】

本明細書に使用する「神経変調デバイス」は、神経の神経活動を変調するように構成されたデバイスである。本明細書で説明する神経変調デバイスは、シグナルを神経に有効に印加することができる少なくとも1つの変換器を含む。神経変調デバイスが患者内に少なくとも部分的に埋め込まれる実施形態では、患者内に埋め込むべきデバイスの要素は、そのような埋め込みに適するように構成される。そのような適切な建築は、当業者には公知であろう。実際に、リウマチ性関節炎の治療に向けて臨床開発中のSet Point Medicalの迷走神経刺激器（Frieda A. Koopman他著「リウマチ性関節炎を有する患者における埋込可能迷走神経刺激デバイスを用いたコリン作用性抗炎症経路の刺激の予備研究（Pilot Study of Stimulation of the Cholinergic Anti-Inflammatory Pathway with an Implantable Vagus Nerve Stimulation Device in Patients with Rheumatoid Arthritis）」、Arthritis & Rheumatism、第64巻、第10号（相補）、S195ページ（要約番号451）、2012年10月）、及び過活動膀胱の治療において仙骨神経変調に向けて利用される完全埋込可能デバイスであるINTERSTIM（登録商標）デバイス（Medtronic, Inc）等の様々な完全

10

20

30

40

50

埋込可能神経変調デバイスが現在利用可能である。

【0046】

本明細書に使用する場合に、「埋め込まれる」は、患者の身体内に少なくとも部分的に位置決めされることを意味するように理解される。部分埋め込みは、デバイスの一部分のみが埋め込まれること、すなわち、患者の身体内にデバイス一部分しか埋め込まれず、デバイスの他の要素が患者の身体の外にあることを意味する。全体的に埋め込まれることは、デバイス全体が患者の身体に位置決めされることを意味する。

【0047】

本明細書に使用する場合に、DC電流に関して「電荷均衡」は、DC電流が印加されていることの結果としていずれかの組織（例えば、神経）内に導入される正又は負の電荷が、全体的な（すなわち、差し引きの）中立状態をもたらすために反対の電荷の導入によって均衡させられることを意味するように理解される。

【0048】

本明細書に示すように、COPD関連及び喘息関連の気管支収縮等の気管支収縮は、迷走神経、すなわち、第10脳神経（CN X）及びその枝から最終的に派生する神経又は神経線維の神経活動の変調によって緩和及び／又は阻止することができることが明らかになっている。驚くべきことに、この気管支収縮を治療するためには迷走神経の肺枝の神経活動を変調することが特に有利である。そうすることにより、迷走神経によって制御される他の身体組織に対する望ましくない副作用可能性が限られる。更に、本明細書では、驚くべきことに、迷走神経の肺枝のエフェクター線維が気道平滑筋（ASM）に対して直接作用する神経線維であるので、これらの神経線維を変調することが有利であることが明らかになっている。従って、これらの神経線維にターゲットを定めることによって神経変調に関連付けられた副作用及び交差反応性を更に制限することが意図される。

【0049】

従って、迷走神経内の副交感神経活動を変調する神経変調デバイスは、COPD及び喘息に対する有効な治療を提供することになる。

【0050】

そのようなデバイスは、気管支収縮、COPD、及び慢性咳の治療に向けて薬理的手法と有利に併用することができる。特に、そのようなデバイスは、吸入治療薬の良好な送出を可能にすることになる。一部の実施形態では、吸入によって送出される治療薬は、プロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、シクレソニド、フルニソリド、プロピオン酸フルチカゾン、モメタゾン、トリアムシノロンアセトニド等の吸入可能抗炎症薬とし、任意的にステロイドとすることができる。これに代えて、そのようなデバイスは、ステロイド性又は非ステロイド性の抗炎症薬、抗炎症効果を有する治療抗体、及び／又は抗炎症効果を有するサイトカインの投与と併用することができる。各々そのような投与は従来手段によるとすることができる。

【0051】

従って、本発明の第1の態様により、患者の迷走神経の神経活動を変調するための装置を提供し、装置は、神経にシグナルを印加するように構成された1又は2以上の変換器、任意的に少なくとも2つのそのような変換器と、1又は複数の変換器に結合されて、シグナルが神経の神経活動を変調して患者内の生理学的反応を生成するように1又は2以上の変換器によって印加されるシグナルを制御するコントローラとを含む。

【0052】

ある一定の実施形態では、1又は2以上の変換器によって印加されるシグナルは非破壊的シグナルである。

【0053】

ある一定のそのような実施形態では、1又は2以上の変換器によって印加されるシグナルは、電気シグナル、光シグナル、超音波シグナル、又は熱シグナルである。装置が少なくとも2つの変換器を有する実施形態では、変換器の各々が印加するように構成されるシグナルは、電気シグナル、光シグナル、超音波シグナル、及び熱シグナルから独立に選択

10

20

30

40

50

される。すなわち、各変換器は、異なるシグナルを印加するように構成することができる。これに代えて、ある一定の実施形態では、各変換器は、同じシグナルを印加するように構成される。

【0054】

ある一定の実施形態では、1又は2以上の変換器の各々は、1又は2以上の電極、1又は2以上の光子源、1又は2以上の超音波変換器、1又は2以上の熱源、又はシグナルを達成するように位置決めされた1又は2以上の他のタイプの変換器で構成することができる。

【0055】

ある一定の実施形態では、1又は2以上の変換器によって印加される1又は複数のシグナルは、電気シグナル、例えば、電圧又は電流である。ある一定のそのような実施形態では、印加シグナルは、電荷均衡式直流波形等の直流(DC)波形、又は交流(AC)波形、又はDC波形とAC波形の両方を含む。ある一定の実施形態では、シグナルは、キロヘルツ周波数のAC波形を含む。

10

【0056】

ある一定の実施形態では、シグナルは、DCランプと、それに続くプラトー及び電荷均衡と、それに続く印加期間中に振幅が増大する第1のAC波形と、それに続く第1のAC波形よりも小さい振幅及び/又は低い周波数を有する第2のAC波形とを含む。ある一定のそのような実施形態では、DCランプ、第1のAC波形、及び第2のAC波形は実質的に順番に印加される。

20

【0057】

シグナルが1又は2以上のAC波形を含むある一定の好ましい実施形態では、各AC波形は、5~25kHz、任意的に10~25kHz、任意的に15~25kHz、任意的に20~25kHzのAC波形から独立に選択される。ある一定の好ましい実施形態では、シグナルは5kHzのAC波形シグナルを含む。ある一定の別の好ましい実施形態では、シグナルは25kHzのAC波形を含む。

【0058】

ある一定の実施形態では、シグナルは、1~20Vの電圧を有するDC波形及び/又はAC波形を含む。ある一定の好ましい実施形態では、シグナルは、1~15V、3~15V、5~15V、任意的に10~15Vの電圧を有する。ある一定の好ましい実施形態では、電圧は、3V、5V、10V、及び15Vから選択される。

30

【0059】

ある一定の好ましい実施形態では、シグナルは、5kHz 3VのAC波形、5kHz 15VのAC波形、25kHz 5VのAC波形、又は25kHz 10VのAC波形を含む。

【0060】

当業技術ではこれまで高い周波は、神経を損傷する可能性がある望ましくないDC効果をもたらし、活動電位を伝達する機能を阻害すると考えられていたので、神経に印加される高周波ACシグナルは欠点であると考えられていた。本明細書では、驚くべきことに、上記に示した高周波電気シグナルが、神経を損傷することなく神経の神経活動を有効に変調することができることが明らかになっている(シグナル停止に続く神経活動の回復によって示されるように(実施例を参照されたい))。

40

【0061】

1又は2以上の変換器によって印加されるシグナルが電気シグナルである実施形態では、1又は2以上の変換器のうちの少なくとも1つは、電気シグナルを印加するように構成された電極である。ある一定のそのような実施形態では、全ての変換器は、電気シグナルを印加し、任意的に同じ電気シグナルを印加するように構成された電極である。

【0062】

1又は2以上の変換器によって印加されるシグナルが熱シグナルであるある一定の実施形態では、シグナルは、神経の温度を低下させる(すなわち、神経を冷却する)。ある一

50



定の別の実施形態では、シグナルは、神経の温度を上昇させる（すなわち、神経を加熱する）。ある一定の実施形態では、シグナルは、神経に対して加熱と冷却の両方を行う。

【0063】

1又は2以上の変換器によって印加されるシグナルが熱シグナルである実施形態では、1又は2以上の変換器のうちの少なくとも1つは、熱シグナルを印加するように構成された変換器である。ある一定のそのような実施形態では、全ての変換器は、熱シグナルを印加し、任意的に同じ熱シグナルを印加するように構成される。

【0064】

ある一定の実施形態では、1又は2以上の変換器のうちの1又は2以上は、熱シグナルを印加するように構成されたペルチェ素子を含み、任意的に1又は2以上の変換器の全てがペルチェ素子を含む。ある一定の実施形態では、1又は2以上の変換器のうちの1又は2以上は、熱シグナルを印加するように構成されたレーザダイオードを含み、任意的に1又は2以上の変換器の全てが、熱シグナルを印加するように構成されたレーザダイオードを含む。ある一定の実施形態では、1又は2以上の変換器のうちの1又は2以上は、熱シグナルを印加するように構成された電気抵抗要素を含み、任意的に1又は2以上の変換器の全てが、熱シグナルを印加するように構成された電気抵抗要素を含む。

10

【0065】

ある一定の実施形態では、1又は2以上の変換器によって印加されるシグナルは機械的シグナルであり、任意的に超音波シグナルである。ある一定の別の実施形態では、1又は2以上の変換器によって印加される機械的シグナルは圧力シグナルである。

20

【0066】

ある一定の実施形態では、1又は2以上の変換器によって印加されるシグナルは電磁シグナルであり、任意的に光シグナルである。ある一定のそのような実施形態では、1又は2以上の変換器は、光シグナルを印加するように構成されたレーザ及び/又は発光ダイオードを含む。

【0067】

ある一定の実施形態では、患者内に生成される生理学的反応は、副交感神経性緊張の低減、気道平滑筋緊張の低下、血中酸素飽和度の増大、血中二酸化炭素濃度の低下、呼吸数の低下、全肺気量の増加、努力肺活量の増加、ピーク呼気流の増加、呼吸困難の低減、咳の低減、及び健常者が示すものに介入の前よりも近似する迷走神経内の活動電位パターン

30

【0068】

ある一定の実施形態では、装置は、患者内の1又は2以上の生理学的パラメータを検出するための検出器要素を更に含む。そのような検出器要素は、1又は2以上の生理学的パラメータを検出するように構成することができる。すなわち、そのような実施形態では、各検出器は、1よりも多い生理学的パラメータ、例えば、全ての検出される生理学的パラメータを検出することができる。これに代えて、そのような実施形態では、1又は2以上の検出器要素の各々は、検出される1又は2以上の生理学的パラメータのうちの個別のパラメータを検出するように構成される。

【0069】

そのようなある一定の実施形態では、コントローラは、1又は2以上の生理学的パラメータを検出するように構成された検出器要素に結合され、生理学的パラメータが事前定義閾値に適合するか又はそれを超えることが検出された時に1又は複数の変換器にシグナルを印加させる。

40

【0070】

ある一定の実施形態では、1又は2以上の検出される生理学的パラメータは、副交感神経性緊張、A S M緊張、血中酸素飽和度、血中二酸化炭素濃度、呼吸数、全肺気量、及び努力肺活量から選択される。

【0071】

ある一定の実施形態では、1又は2以上の検出される生理学的パラメータは、患者の神

50

経内の活動電位又は活動電位パターンを含み、活動電位又は活動電位パターンは気管支収縮に関連付けられる。ある一定のそのような実施形態では、神経は迷走神経である。ある一定のそのような実施形態では、神経は迷走神経の肺枝である。ある一定の実施形態では、活動電位又は活動電位パターンは、迷走神経の遠心性線維内、好ましくは、迷走神経の肺枝の遠心性線維内で検出される。これに代えて、ある一定の実施形態では、活動電位又は活動電位パターンは、迷走神経の求心性線維内、好ましくは、迷走神経の肺枝の求心性線維内で検出される。

#### 【0072】

上述の生理学的パラメータのうちのいずれか2又は3以上を並行又は連続して検出することができることは認められるであろう。例えば、ある一定の実施形態では、コントローラは、迷走神経の肺枝内の活動電位パターンを検出し、更に患者の血中酸素飽和度を検出するように構成された1又は複数の検出器に結合される。

10

#### 【0073】

本発明者は、迷走神経の神経活動の変調により、すなわち、第10脳神経(CN X)及びその枝から最終的に派生する神経内の神経活動を変調することによって気管支収縮を緩和及び/又は阻止することができることを明らかにした。驚くべきことに、COPD又は喘息に関連付けられた気管支収縮を治療するためには迷走神経の肺枝の神経活動を変調することが特に有利である。そうすることにより、迷走神経によって制御される他の身体組織に対する望ましくない副作用可能性が限られることになる。更に、迷走神経の肺枝のエフェクター線維がASMに対して直接作用する神経線維であるので、これらの神経線維を変調することが有利であることになる。従って、これらの神経線維にターゲットを定めることによって神経変調に関連付けられた副作用及び交差反応性を更に制限することが意図される。

20

#### 【0074】

従って、ある一定の実施形態では、シグナルは、迷走神経の肺枝に印加される。ある一定の好ましい実施形態では、シグナルは、迷走神経の肺枝の遠心性線維に印加される。ある一定の実施形態では、シグナルは、患者の左側で指定される神経、患者の右側で指定される神経、又はこれらの両方に印加される。任意的なシグナルを患者の同じ側にある1よりも多い点に印加することができる。

#### 【0075】

ある一定の実施形態では、シグナルを印加する結果としての神経活動の変調は、シグナルが印加された1又は複数の神経内の神経活動の増強である。すなわち、そのような実施形態では、シグナルの印加の結果として、1又は複数の神経の少なくとも一部分が、神経のうちのこの部分内のベースライン神経活動と比較して増強される。そのような活動の増強は、全体の神経にわたって同等なものとすることができ、この場合に、神経活動は1又は複数の神経を通して増強されることになる。従って、ある一定のそのような実施形態では、シグナルを印加する結果は、1又は複数の神経内の神経活動の増強である。ある一定の実施形態では、シグナルを印加する結果は、1又は複数の神経にわたる神経活動の増強である。

30

#### 【0076】

ある一定の実施形態では、シグナルを印加する結果としての神経活動の変調は、1又は複数の神経内の活動電位パターンに対する変更である。ある一定のそのような実施形態では、神経活動は、1又は複数の神経内で得られる活動電位パターンが健常者において観察される1又は複数の神経内の活動電位パターンに似るように変調される。

40

#### 【0077】

更に、本明細書では、驚くべきことに、抑制シグナルを印加することによって肺膨張圧が回復する(図6)ので、患者の迷走神経内の神経活動を抑制することが、気管支収縮を治療するのに特に有効であることが明らかになっている。

#### 【0078】

従って、ある一定の実施形態では、シグナルを印加する結果としての神経活動の変調は

50

、 1 又は複数の神経のうちでシグナルが印加された部分内の神経活動の抑制である。すなわち、そのような実施形態では、シグナルの印加の結果として、神経活動は、シグナルが印加される前の神経の当該部分内の神経活動と比較して低減される。

【 0 0 7 9 】

ある一定の実施形態では、シグナルを印加する結果としての神経活動の抑制は、 1 又は複数の神経のうちでシグナルが印加された部分内の神経活動に対する遮断である。すなわち、そのような実施形態では、シグナルの印加は、活動電位が遮断点を超えて進行するのを遮断する。ある一定のそのような実施形態では、変調は部分遮断であり、すなわち、神経活動は、神経のうちでシグナルが印加された部分、例えば、神経線維の部分集合内で遮断される。ある一定の別の実施形態では、変調は完全遮断であり、すなわち、神経活動は、シグナルが印加された神経の全てにおいて遮断される。

10

【 0 0 8 0 】

本発明者は、ある一定のシグナル（例えば、いずれかの高周波 A C シグナル）の印加が、一部の場合は神経の初期刺激、いわゆる開始効果をもたらすことを明らかにした。この開始効果は、シグナルが神経活動を抑制することが意図される一部の事例では望ましくない場合がある。

【 0 0 8 1 】

従って、ある一定の実施形態では、神経に印加されるシグナルは、神経活動を抑制（例えば、遮断）し、開始効果を制限又は阻止するシグナルである。

【 0 0 8 2 】

開始効果を制限又は阻止するそのようなシグナルの例は、上述のように、D C ランプと、それに続くプラトー及び電荷均衡と、それに続く印加期間中に振幅が増大する第 1 の A C 波形と、それに続く第 1 の A C 波形よりも小さい振幅及び / 又は低い周波数を有する第 2 の A C 波形とを含む。

20

【 0 0 8 3 】

ある一定の好ましい実施形態では、神経に印加されるシグナルは、神経内の神経活動が抑制、好ましくは、遮断されるようなキロヘルツ周波数の A C 波形を含む電気シグナルである。そのような特定の好ましい実施形態では、神経は、迷走神経の肺枝、好ましくは、迷走神経の肺枝の遠心性線維である。ある一定の好ましい実施形態では、シグナルは、5 k H z 3 V の A C 波形、任意的に 5 k H z 1 5 V の A C 波形、任意的に 2 5 k H z 5 V の A C 波形、任意的に 2 5 k H z 1 0 V の A C 波形を含む。

30

【 0 0 8 4 】

神経活動の変調は、様々な他の方法で神経活動を変更する段階、例えば、神経活動の特定の部分を増強又は抑制する段階、及び新しい活動要素、例えば、特に時間間隔、特に周波数帯域を特定のパターンに従って刺激する段階などを含むことができる。神経活動のそのような変更は、例えば、ベースライン活動に対する増強及び / 又は低下の両方を表すことができる。

【 0 0 8 5 】

ある一定の実施形態では、コントローラは、シグナルを断続的に印加させる。ある一定のそのような実施形態では、コントローラは、シグナルを第 1 の期間にわたって印加させ、次いで、第 2 の期間にわたって停止させ、更に第 3 の期間にわたって再度印加させ、次いで、第 4 の期間にわたって停止させる。そのような実施形態では、第 1、第 2、第 3、及び第 4 の間隔は順次連続して進行する。一連の第 1、第 2、第 3、及び第 4 の間隔は、1 つの印加サイクルになる。ある一定のそのような実施形態では、シグナルは、フェーズで印加されるように複数の印加サイクルが連続して進行することができ、これらのフェーズ間ではシグナルが印加されない。

40

【 0 0 8 6 】

そのような実施形態では、第 1、第 2、第 3、及び第 4 の間隔の持続時間は独立に選択される。すなわち、各期間の持続時間は、他の期間のうちのいずれかと同じか又は異なるとすることができる。ある一定のそのような実施形態では、第 1、第 2、第 3、及び第 4

50

の間隔の各々の持続時間は、5秒(5s)から24時間(24h)まで、30sから12hまで、1minから12hまで、5minから8hまで、5minから6hまで、10minから6hまで、10minから4hまで、30minから4hまで、1hから4hまでのうちからのいずれかの時間である。ある一定の実施形態では、第1、第2、第3、及び第4の間隔の各々の持続時間は、5s、10s、30s、60s、2min、5min、10min、20min、30min、40min、50min、60min、90min、2h、3h、4h、5h、6h、7h、8h、9h、10h、11h、12h、13h、14h、15h、16h、17h、18h、19h、20h、21h、22h、23h、24hである。

【0087】

10

コントローラがシグナルを断続的に印加させるある一定の実施形態では、シグナルは、毎日特定の時間量にわたって印加される。ある一定のそのような実施形態では、シグナルは、毎日10min、20min、30min、40min、50min、60min、90min、2h、3h、4h、5h、6h、7h、8h、9h、10h、11h、12h、13h、14h、15h、16h、17h、18h、19h、20h、21h、22h、23hにわたって印加される。ある一定のそのような実施形態では、シグナルは、指定時間量にわたって連続的に印加される。ある一定の別のそのような実施形態では、シグナルは、合計印加時間が指定時間に等しいことを前提として1日にわたって非連続的に印加することができる。

【0088】

20

コントローラがシグナルを断続的に印加させるある一定の実施形態では、シグナルは、患者が特定の生理学的状態にある時にのみ印加される。ある一定のそのような実施形態では、シグナルは、患者が気管支痙攣状態にある時にのみ印加される。

【0089】

ある一定のそのような実施形態では、装置は、患者のステータス(例えば、患者が気管支痙攣を体験していること)を患者又は医者が示すことを可能にする通信要素又は入力要素を更に含む。別の実施形態では、装置は、患者のステータスを検出するように構成された検出器を更に含み、シグナルは、患者が特定の状態にあることを検出器が検出した時にのみ印加される。

【0090】

30

ある一定の別の実施形態では、コントローラは、シグナルを永続的に印加させる。すなわち、開始された状態で、シグナルは1又は複数の神経に連続的に印加される。シグナルが一連のパルスである実施形態では、パルス間の間隙は、シグナルが連続的に印加されないことを意味するわけではないことは認められるであろう。

【0091】

装置のある一定の実施形態では、シグナルの印加によって引き起こされる神経活動の変調(それが増強、抑制、遮断、又は神経活動の他の変調のいずれであるかに関わらず)は一時的である。すなわち、シグナル停止後に、1又は複数の神経内の神経活動は、1秒~60秒以内、1分~60分以内、1時間~24時間以内、任意的に1時間~12時間以内、任意的に1時間~6時間以内、任意的に1時間~4時間以内、任意的に1時間~2時間以内に実質的にベースライン神経活動に向けて復帰する。ある一定のそのような実施形態では、神経活動は、実質的に完全にベースライン神経活動に復帰する。すなわち、シグナル停止に続く神経活動は、シグナルが印加される前、すなわち、変調前の神経活動と実質的に同じである。

40

【0092】

ある一定の別の実施形態では、1又は複数のシグナルの印加によって引き起こされる神経活動の変調は実質的に持続的である。すなわち、シグナル停止後に、1又は複数の神経内の神経活動は、シグナルが印加されていた時と実質的に同じに留まり、すなわち、変調中の神経活動と変調に続く神経活動とは実質的に同じである。

【0093】

50

ある一定の実施形態では、シグナルの印加によって引き起こされる神経活動の変調は、部分的に是正的、好ましくは、実質的に是正的である。すなわち、シグナル停止後に、1又は複数の神経内の神経活動は、健常者において観察される神経内の活動電位パターンに変調前よりも近似し、好ましくは、健常者において観察される神経内の活動電位パターンに実質的に酷似する。そのような実施形態では、シグナルによって引き起こされる変調は、本明細書において定めるいずれかの変調とすることができる。例えば、シグナルの印加は、神経活動に対する遮断をもたらすことができ、シグナル停止後に、1又は複数の神経内の活動電位パターンは、健常者において観察される活動電位パターンに似る。更に別の例として、シグナルの印加は、神経活動が健常者において観察される活動電位パターンに似るようなかつシグナル停止後に1又は複数の神経内の活動電位パターンが健常者において観察される活動電位パターンに似るような変調をもたらすことができる。そのような是正効果が正のフィードバックループの結果であり、すなわち、喘息又はCOPDによって引き起こされる気管支収縮の根底にある素因が、デバイス及び本請求の方法における使用結果として治療されると仮定する。

10

**【0094】**

ある一定の実施形態では、装置は、患者内への少なくとも部分的な埋め込みに適している。ある一定のそのような実施形態では、装置は、患者内に全体的に埋め込まれるのに適している。

**【0095】**

ある一定の実施形態では、装置は、1又は2以上の電源要素、例えば、バッテリー、及び/又は1又は2以上の通信要素を更に含む。

20

**【0096】**

第2の態様では、本発明は、患者のCOPD又は喘息、特にCOPD又は喘息に関連付けられた気管支収縮を治療する方法を提供し、本方法は、患者内に第1の態様による装置を埋め込む段階と、装置の少なくとも1つの変換器を患者の迷走神経とシグナリング接触して位置決めする段階と、装置を起動する段階とを含む。そのような実施形態では、変換器は、シグナルを神経に有効に印加できるように位置決めされた時に神経とシグナリング接触している。装置は、コントローラによって決定された通りにシグナルが印加されるような作動状態にある時に起動される。

**【0097】**

ある一定のそのような実施形態では、第1の変換器は、患者内の第1（例えば、左）の迷走神経の神経活動を変調するためにこの患者のこの第1（例えば、左）の神経とシグナリング接触して位置決めされ、第2の変換器は、患者内の反対側（例えば、右）の迷走神経の神経活動を変調するためにこの患者のこの反対側（例えば、右）の神経とシグナリング接触して位置決めされる。これに代えて、第1及び第2の変換器は、同じ（同側の）迷走神経上の異なる部位とシグナリング接触して位置決めすることができる。ある一定のそのような実施形態では、第1及び第2の変換器は、第1の態様による1つの装置の一部である。別のそのような実施形態では、第1の変換器と第2の変換器とは、第1の態様による個別の装置の一部である。

30

**【0098】**

ある一定の実施形態では、1又は複数の迷走神経は、迷走神経の肺枝である。ある一定のそのような実施形態では、装置は、迷走神経の肺枝の遠心性線維とシグナリング接触している。

40

**【0099】**

本発明の全ての態様の実施（上記と下記の両方で解説する）は、図2A～図2Cを参照することによって更に深く認められるであろう。

**【0100】**

図2A～図2Cは、本明細書で説明する様々な方法のうちのいずれかを実施するために患者内に埋め込まれる、患者上に位置付けられる、又は他に患者に対して配置される1又は2以上の神経変調デバイスを用いて本発明をどのように実施することができるかを示し

50

ている。このようにして、少なくとも1つの迷走神経内、例えば、迷走神経の肺枝内、任意的に迷走神経の肺枝の遠心性線維内の神経活動を変調することによって患者のCOPD又は喘息、特にこれらに関連付けられた気管支収縮を治療するために1又は2以上の神経変調デバイスを使用することができる。

#### 【0101】

図2B～図2Cの各々において、左右の気管支の各々に対して個別の神経変調デバイス100が設けられているが、本明細書で解説するように左右の気管支の一方だけに対してデバイスを設けるか又は使用することができる。各そのような神経変調デバイスは、1又は複数のそれぞれの神経の神経変調をもたらすために、患者内に完全又は部分的に埋め込む又は位置付けることができる。左右の神経変調デバイス100の各々は、独立に作動することができ、又は互いに通信して作動することができる。

10

#### 【0102】

図2Aは、互いに単一ユニット内にグループ分けされて患者内に埋め込まれたいくつかの構成要素又は機能をデバイスが含む埋め込まれた神経変調デバイス100の構成要素を更に略示している。第1のそのような要素は、患者の迷走神経90の近くに示す変換器102である。変換器102は、コントローラ要素104によって作動させることができる。デバイスは、通信要素106、検出器要素108、電源要素110など等の1又は2以上の更に別の要素を含むことができる。

#### 【0103】

各神経変調デバイス100は、必要とされる神経変調を独立に又は1又は2以上の制御シグナルに応答して実施することができる。そのような制御シグナルは、1又は2以上の検出器要素108の出力に応答して、及び/又は通信要素を用いて受信された1又は2以上の外部送信源からの通信に応答してコントローラ104がアルゴリズムに従って供給することができる。本明細書で解説するように、検出器要素は、様々な異なる生理学的パラメータに応答性を有することができる。

20

#### 【0104】

図2Bは、図2Aの装置を別様に分配することができるいくつかの方式を示している。例えば、図2Bでは、神経変調デバイス100は、迷走神経90の近くに埋め込まれた変換器102を含むが、コントローラ104、通信要素106、及び電源110等の他の要素は、同じく埋め込むことができるか又は患者が携帯することができる個別の制御ユニット130に実施される。この場合に、制御ユニット130は、例えば、シグナル及び/又は電力を変換器に送出するための電気線及び/又は光ファイバを含むことができる接続部132を通して神経変調デバイスの両方のもの内の変換器を制御する。

30

#### 【0105】

図2Bの配置では、1又は2以上の検出器108は、制御ユニットとは個別に設けられるが、1又は2以上のそのような検出器は、同じく又は代わりに制御ユニット130、及び/又は神経変調デバイス100の一方又は両方内に位置付けることができる。検出器は、患者の1又は2以上の生理学的パラメータを検出するために使用することができ、次いで、コントローラ要素又は制御ユニットは、例えば、検出された生理学的パラメータが事前定義閾値に適合した時又はそれを越えた時にのみ検出されたパラメータに応答して変換器にシグナルを印加させる。そのような目的で検出することができる生理学的パラメータは、副交感神経性緊張、ASM緊張、血中酸素飽和度、血中二酸化炭素濃度、呼吸数、全肺気量、及び努力肺活量を含む。同様に、検出される生理学的パラメータは、患者の神経内、例えば、迷走神経内、任意的に迷走神経の肺枝又はその遠心性線維内の活動電位又は活動電位パターンとすることができ、この場合に、活動電位又は活動電位パターンは気管支痙攣に関連付けられる。

40

#### 【0106】

様々な機能要素を神経変調デバイス、制御ユニット130、及び他の場所内に位置付けてグループ分けすることができる様々な他の方法が当然ながら可能である。例えば、図2Bの1又は2以上のセンサは、図2A又は図2Cの配置又は他の配置で使用することがで

50

きる。

【0107】

図2Cは、図2A又は図2Bの装置の一部の機能が患者内に埋め込まれずに設けられるいくつかの方式を示している。例えば、図2Cでは、当業者に馴染み深い方式で装置の埋め込み要素に電力を供給することができる体外電源140が設けられ、体外コントローラ150が、コントローラ104の機能の一部又は全部を提供し、装置の他の制御態様を提供し、装置からのデータ読み取りを可能にし、及び/又はデータ入力機構152を提供する。データ入力機構は、例えば、患者の呼吸ステータス（例えば、患者が気管支痙攣を体験しているか否か、患者の努力肺活量）に関するデータを入力するために患者又は他の操作者が様々な方式で 사용할 ことができる。

10

【0108】

各神経変調デバイスは、迷走神経、その肺枝、又はこの肺枝の遠心性線維に一般的に神経への（又はそこから）エネルギーの伝達を含むようなシグナルを印加する段階を一般的に含む1又は2以上の物理的作動モードを用いて必要とされる神経変調を実施するように適応させることができる。既に解説したように、そのようなモードは、電気シグナル、光シグナル、超音波シグナル又は他の機械的シグナル、熱シグナル、磁気シグナル又は電磁シグナルを用いて、又は必要とされる変調を実施するためのあらゆる他のエネルギー使用によって1又は複数の神経を変調する段階を含むことができる。そのようなシグナルは、非破壊的シグナルとすることができる。そのような変調は、1又は複数の神経内の神経活動を増強する段階、抑制する段階、遮断する段階、又は他にそのパターンを変化させる段階を含むことができる。この目的に対して、図2Aに示す変換器90は、1又は2以上の電極、1又は2以上の光子源、1又は2以上の超音波変換器、1又は2以上の熱源、又は必要とされる神経変調を実施するように位置決めされた1又は2以上の他のタイプの変換器で構成することができる。

20

【0109】

神経変調デバイス又は神経変調装置は、変換器を用いて電圧又は電流、例えば、電荷均衡式直流等の直流（DC）、AC波形、又はこれらの両方を印加することによって迷走神経、その肺枝、又はこの肺枝の遠心性線維の神経活動を抑制するように位置決めすることができる。デバイス又は装置は、変換器を用いてDCランプを印加し、次いで、印加期間中に振幅が増大する第1のAC波形を印加し、更に第2のAC波形を印加する。

30

【0110】

シグナルが1又は2以上のAC波形を含むある一定の好ましい実施形態では、各AC波形は、5～25kHz、任意的に10～25kHz、任意的に15～25kHz、任意的に20～25kHzのAC波形から独立に選択される。ある一定の好ましい実施形態では、シグナルは、5kHzのAC波形シグナルを含む。ある一定の別の好ましい実施形態では、シグナルは、25kHzのAC波形を含む。

【0111】

ある一定の実施形態では、シグナルは、1～20Vの電圧を有するDC波形及び/又はAC波形を含む。ある一定の好ましい実施形態では、シグナルは、1～15V、3～15V、5～15V、任意的に10～15Vの電圧を有する。ある一定の好ましい実施形態では、電圧は、3V、5V、10V、及び15Vから選択される。

40

【0112】

ある一定の好ましい実施形態では、シグナルは、5kHz 3VのAC波形、5kHz 15VのAC波形、25kHz 5VのAC波形、又は25kHz 10VのAC波形を含む。

【0113】

一般的に神経変調の熱的方法は、シグナル伝播を抑制するために神経の温度を操作する。例えば、Patberg他（引用によって本明細書に組み込まれている「動物実験における常套手法としての局所冷却による末梢神経内のインパルス伝達の遮断（Blocking of impulse conduction in peripheral n

50

erves by local cooling as a routine in a animal experimentation)」、Journal of Neuroscience Methods、1984年；10：267～275）は、最大でも数十秒の開始部しか伴わない可逆性と即効性の両方のものであるシグナリングの遮断が、開始反応なく冷却によってどのように行われるかを解説している。伝達を遮断するために神経加熱を使用することができ、一般的に加熱は、例えば、高速、可逆、かつ空間的に非常に局所化された加熱効果を与えるために使用することができるレーザダイオード又は電気抵抗要素等の熱源からの赤外線放射線を用いて小型の埋込可能な又は局所化された変換器又はデバイスに実施することが容易である（例えば、引用によって本明細書に組み込まれているDuke他、J Neural Eng. 2012年6月；9（3）：036003、「電気 - 光混成刺激に応答する空間的かつ時間的変動（Spatial and temporal variability in response to hybrid electro-optical stimulation）」を参照されたい）。加熱又は冷却のいずれか又はこれらの両方は、ペルチェ素子を用いて提供することができる。

#### 【0114】

オプトジェネティクスは、後に細胞機能を変調するために光によって活性化することができる感光特徴を示すように細胞を遺伝子操作で変調する技術である。神経発火を抑制するために使用することができる多くの異なるオプトジェネティクスツールが開発されている。神経活動を抑止するためのオプトジェネティクスツールのリストが編纂されている（引用によって本明細書に組み込まれているRitter LM他著「発作を抑止し、てんかん発生の機構を調査するためのオプトジェネティクスツール（Optogenetic tools to suppress seizures and explore the mechanisms of epileptogenesis）」、Epilepsia、2014年10月9日、doi：10.1111/epi.12804、WONOE P評価）。アクリルアミン - アゾベンゼン - 第四級アンモニウム（AAQ）は、多くのタイプのK<sup>+</sup>チャネルを遮断するフォトクロミック配位子であり、K<sup>+</sup>チャネル遮断の解除は発火を抑制する（引用によって本明細書に組み込まれているKramer RH他著「天然神経細胞シグナリング蛋白質の制御のためのオプトジェネティクス薬理作用（Optogenetic pharmacology for control of native neuronal signaling proteins）」、Nat Neurosci、2013年7月；16（7）：816 - 23、doi：10.1038/nn.3424）。チャネルロドプシン - 2を適応化し、それをレンチウイルスを有する哺乳類神経細胞内に導入することにより、抑制性シナプス伝達を制御することができる（Boyden ES 2005年）。レーザ又は発光ダイオード等の体外光源を使用する代わりに、ホタルルシフェラーゼに基づく遺伝子を導入することによって光を体内で生成することができる（Land BB 2014年）。体内生成光は、抑制を生成するのに十分である。

#### 【0115】

神経変調の機械的形態は、埋め込み超音波変換器の代わりに体外超音波変換器を用いて都合良く実施することができる超音波の使用を含むことができる。他の形態の機械的神経変調は、圧力の使用を含む（例えば、引用によって本明細書に組み込まれているRobert Fern及びP. J. Harrison著「単離されたカエルの坐骨神経の有髄軸索内の伝達に対する圧縮効果（The effects of compression upon conduction in myelinated axons of the isolated frog sciatic nerve）」、Br. j. Anaesth（1975年）、47、1123を参照されたい）。

#### 【0116】

一部の電気形態の神経変調は、1又は2以上の電極を用いて神経に印加される直流（DC）又は交流（AC）を使用することができる。DC遮断は、DC波形振幅を徐々に起動



することによって達成することができる (Bhadra 及び Kilgore、IEEE Transactions on Neural systems and rehabilitation engineering、2004 年、12 (3)、313~324 ページ)。一部の AC 技術は、可逆遮断を提供するための HFAC 又は KHFAC (高周波数又はキロヘルツ周波数) を含む (例えば、内容が全ての目的で引用によって本明細書に組み込まれている Kilgore 及び Badra 著「医療及び生体の工学及びコンピュータ (Medical and Biological Engineering and Computing)」、2004 年を参照されたい)。Kilgore 及び Bhadra の研究では、提案された波形は、3~5 kHz の正弦波又は矩形波であり、遮断が引き起こされた典型的なシグナル振幅は、ピーク間で 3~5 ボルト又は 0.5~2.0 ミリアンペアであった。

10

#### 【0117】

一般的に、HFAC は、100% の負荷サイクルで 1 kHz と 50 kHz の間の周波数で印加することができる (引用によって本明細書に組み込まれている Bhadra, N. 他、Journal of Computational Neuroscience、2007 年、22 (3)、313~326 ページ)。5~10 kHz の周波数を有する波形の印加によって神経の活動を選択的に遮断する方法は、US 7,389,145 (引用によって本明細書に組み込まれている) に記載されている。同じく US 8,731,676 (引用によって本明細書に組み込まれている) は、5~50 kHz 周波数の波形を神経に印加することによって感覚神経の痛みを改善する方法を記載している。

20

#### 【0118】

上記で解説した技術は、主として神経細胞活動の遮断に関するものである。様々な方式で活動を増強するか又は他に活動を加減することによる変調を必要とする場合に、当業者によって理解されるように、電気シグナルを与えて活動を様々な方式で刺激するために神経又はその特定の部分に隣接するか又はそれと接触している、例えば、特定の神経線維と接触している電極を使用することができる。

#### 【0119】

第3の態様では、本発明は、患者の COPD 又は喘息、特に COPD 又は喘息に関連付けられた気管支収縮を治療する方法を提供し、本方法は、患者内の神経の神経活動を変調するためにこの患者の迷走神経の一部又は全部にシグナルを印加する段階を含む。ある一定の実施形態では、シグナルは、迷走神経の肺枝に印加される。ある一定の実施形態では、シグナルは、迷走神経の肺枝の遠心性線維に印加される。

30

#### 【0120】

ある一定の実施形態では、シグナルは、シグナルを印加するように構成された 1 又は 2 以上の変換器を含む神経変調デバイスによって印加される。ある一定の好ましい実施形態では、神経変調デバイスは、患者内に少なくとも部分的に埋め込まれる。ある一定の好ましい実施形態では、神経変調デバイスは患者内に全体的に埋め込まれる。

#### 【0121】

ある一定の実施形態では、COPD 又は喘息、特に COPD 関連又は喘息関連の気管支収縮の治療は予防処置である。すなわち、本発明の方法は、気管支収縮発作の頻度を低減する。ある一定の好ましいそのような実施形態では、本方法は、気管支収縮の開始を阻止する。

40

#### 【0122】

ある一定の実施形態では、COPD 又は喘息、特に COPD 関連又は喘息関連の気管支収縮の治療は治療処置である。すなわち、本発明の方法は、気管支収縮発作の深刻度を少なくとも部分的に緩和又は改善する。ある一定のそのような実施形態では、本発明の方法は、気管支収縮発作を完全に緩和し、すなわち、本方法の使用によって発作は停止し、患者は正常に呼吸することができる。

#### 【0123】

ある一定の実施形態では、COPD 又は喘息、特に COPD 関連又は喘息関連の気管支

50

収縮の治療は、測定可能生理学的パラメータの改善、例えば、副交感神経性緊張の低減、気道平滑筋緊張の低下、血中酸素飽和度の増大、血中二酸化炭素濃度の低下、呼吸数の低下、全肺気量の増加、努力肺活量の増加によって示される。

【0124】

いずれか所与のパラメータに対する値を決定するのに適する方法は、当業者には明らかであろう。

【0125】

ある一定の実施形態では、病態の治療は、シグナルが印加された1又は複数の神経内の神経活動のプロファイルの改善によって示される。すなわち、病態の治療は、神経内の神経活動が健常者内の神経活動に近づくこと、すなわち、神経内の活動電位パターンが健常者によって示されるものに介入の前よりも近似することによって示される。

10

【0126】

ある一定の実施形態では、シグナルを印加する結果としての神経活動の変調は、シグナルが印加された1又は複数の神経内の神経活動の抑制である。すなわち、そのような実施形態では、シグナルの印加の結果として、神経の少なくとも一部分内の神経活動が、シグナルが印加される前の神経のこの部分内の神経活動と比較して低減される。従って、ある一定の実施形態では、シグナルを印加する結果は、1又は複数の神経内の神経活動の少なくとも部分的な抑制である。ある一定の実施形態では、シグナルを印加する結果は、1又は複数の神経内の神経活動の完全な抑制である。

20

【0127】

ある一定の実施形態では、シグナルを印加する結果としての神経活動の抑制は、シグナルが印加される神経内の神経活動に対する遮断である。すなわち、そのような実施形態では、シグナルの印加は、活動電位が、シグナルが印加された神経の部分内の遮断点を超えて進行するのを遮断する。ある一定のそのような実施形態では、変調は部分遮断であり、すなわち、神経活動は、神経のうちでシグナルが印加された部分、例えば、神経線維の部分集合内で遮断される。ある一定の別の実施形態では、変調は完全遮断であり、すなわち、神経活動は、シグナルが印加された神経の全てにおいて遮断される。

【0128】

ある一定の実施形態では、神経に印加されるシグナルは、神経活動を抑制し（例えば、遮断）、かつ開始効果を制限又は阻止するシグナルである。

30

【0129】

開始効果を制限又は阻止するそのようなシグナルの例は、DCランプと、それに続くプラトー及び電荷均衡と、それに続く印加期間中に振幅が増大する第1のAC波形と、それに続く第1のAC波形よりも小さい振幅及び/又は低い周波数を有する第2のAC波形とを含む。

【0130】

ある一定の実施形態では、シグナルを印加する結果としての神経活動の変調は、1又は複数の神経内の神経活動の増強である。すなわち、そのような実施形態では、シグナルの印加の結果として、神経の少なくとも一部分内の神経活動が、神経のうちのこの部分内のベースライン神経活動と比較して増強される。

40

【0131】

ある一定の実施形態では、シグナルを印加する結果としての神経活動の変調は、シグナルが印加される1又は複数の神経内の活動電位パターンへの変更である。ある一定のそのような実施形態では、神経活動は、1又は複数の神経内で得られる活動電位パターンが健常者において観察される神経内の活動電位パターンに似るように変調される。

【0132】

ある一定の実施形態では、シグナルは断続的に印加される。ある一定の実施形態では、シグナルは第1の期間にわたって印加され、次いで、第2の期間にわたって停止され、更に第3の期間にわたって再度印加され、次いで、第4の期間にわたって停止される。そのような実施形態では、第1、第2、第3、及び第4の間隔は順次連続して進行する。一連

50

の第1、第2、第3、及び第4の間隔は、1つの印加サイクルになる。ある一定のそのような実施形態では、シグナルは、フェーズで印加されるように複数の印加サイクルが連続して進行することができ、これらのフェーズ間ではシグナルが印加されない。

【0133】

そのような実施形態では、第1、第2、第3、及び第4の間隔の持続時間は独立に選択される。すなわち、各期間の持続時間は、他の期間のうちのいずれかと同じか又は異なるとすることができる。ある一定のそのような実施形態では、第1、第2、第3、及び第4の間隔の各々の持続時間は、5秒(5s)から24時間(24h)まで、30sから12hまで、1minから12hまで、5minから8hまで、5minから6hまで、10minから6hまで、10minから4hまで、30minから4hまで、1hから4hまでのうちのいずれかの時間である。ある一定の実施形態では、第1、第2、第3、及び第4の間隔の各々の持続時間は、5s、10s、30s、60s、2min、5min、10min、20min、30min、40min、50min、60min、90min、2h、3h、4h、5h、6h、7h、8h、9h、10h、11h、12h、13h、14h、15h、16h、17h、18h、19h、20h、21h、22h、23h、24hである。

10

【0134】

シグナルが断続的に印加されるある一定の実施形態では、シグナルは、毎日特定の時間量にわたって印加される。ある一定のそのような実施形態では、シグナルは、毎日10min、20min、30min、40min、50min、60min、90min、2h、3h、4h、5h、6h、7h、8h、9h、10h、11h、12h、13h、14h、15h、16h、17h、18h、19h、20h、21h、22h、23hにわたって印加される。ある一定のそのような実施形態では、シグナルは、指定時間量にわたって連続的に印加される。ある一定の別のそのような実施形態では、シグナルは、合計印加時間が指定時間に等しいことを前提として1日にわたって非連続的に印加することができる。

20

【0135】

シグナルが断続的に印加されるある一定の実施形態では、シグナルは、患者が特定の状態にある時にのみ印加される。ある一定のそのような実施形態では、シグナルは、患者が気管支痙攣状態にある時にのみ印加される。そのような実施形態では、患者のステータス(例えば、患者が気管支痙攣を体験していること)を患者が示すことができる。別のそのような実施形態では、患者のステータスは、患者からのいずれの入力とも独立に検出することができる。シグナルが神経変調デバイスによって印加されるある一定の実施形態では、デバイスは、患者のステータスを検出するように構成された検出器を更に含み、シグナルは、患者が特定の状態にあることを検出器が検出した時にのみ印加される。

30

【0136】

本発明による方法のある一定の実施形態では、本方法は、患者の1又は2以上の生理学的パラメータを検出する段階を更に含み、シグナルは、検出された生理学的パラメータが事前定義閾値に適合した時又はそれを超えた時にのみ印加される。1よりも多い生理学的パラメータが検出されるそのような実施形態では、シグナルは、検出されたパラメータのうちのいずれか1つがその閾値に適合した時又はそれを超えた時に印加するか又は検出されたパラメータの全てがこれらの閾値に適合した時又はそれを超えた時にのみ印加することができる。シグナルが神経変調デバイスによって印加されるある一定の実施形態では、デバイスは、1又は2以上の生理学的パラメータを検出するように構成された少なくとも1つの検出器要素を更に含む。

40

【0137】

ある一定の実施形態では、1又は2以上の検出される生理学的パラメータは、副交感神経性緊張、ASM緊張、血中酸素飽和度、血中二酸化炭素濃度、呼吸数、全肺気量、及び努力肺活量から選択される。

【0138】

50

同様に、ある一定の実施形態では、検出される生理学的パラメータは、患者の神経内、例えば、迷走神経内、任意的に迷走神経の肺枝又はその遠心性線維内の活動電位又は活動電位パターンとすることができ、この場合に、活動電位又は活動電位パターンは気管支痙攣に関連付けられる。

【0139】

上述の生理学的パラメータのうちのいずれか2又は3以上を並行又は連続して検出することができることは認められるであろう。例えば、ある一定の実施形態では、迷走神経の肺枝の遠心性線維内の活動電位パターンは、血中酸素飽和度と同時に検出することができる。

【0140】

ある一定の実施形態では、シグナルは永続的に印加される。すなわち、開始された状態で、シグナルは1又は複数の神経に連続的に印加される。シグナルが一連のパルスである実施形態では、パルス間の間隙は、シグナルが連続的に印加されないことを意味するわけではないことは認められるであろう。

【0141】

本方法のある一定の実施形態では、シグナルの印加によって引き起こされる神経活動の変調（それが増強、抑制、遮断、又は神経活動の他の変調のいずれであるかに関わらず）は一時的である。すなわち、シグナル停止後に、1又は複数の神経内の神経活動は、1秒～60秒以内、1分～60分以内、1時間～24時間以内、任意的に1時間～12時間以内、任意的に1時間～6時間以内、任意的に1時間～4時間以内、任意的に1時間～2時間以内に実質的にベースライン神経活動に向けて復帰する。ある一定のそのような実施形態では、神経活動は、実質的に完全にベースライン神経活動に復帰する。すなわち、シグナル停止に続く神経活動は、シグナルが印加される前、すなわち、変調前の神経活動と実質的に同じである。

【0142】

ある一定の別の実施形態では、シグナルの印加によって引き起こされる神経活動の変調は実質的に持続的である。すなわち、シグナル停止後に、1又は複数の神経内の神経活動は、シグナルが印加されていた時と実質的に同じに留まる、すなわち、変調中の神経活動と変調に続く神経活動とは実質的に同じである。

【0143】

ある一定の実施形態では、シグナルの印加によって引き起こされる神経活動の変調は、部分的に是正的、好ましくは、実質的に是正的である。すなわち、シグナル停止後に、1又は複数の神経内の神経活動は、健常者において観察される活動電位パターンに変調前よりも近似し、好ましくは、健常者において観察される活動電位パターンに実質的に酷似する。そのような実施形態では、シグナルによって引き起こされる変調は、本明細書において定めるいずれかの変調とすることができ、例えば、シグナルの印加は、神経活動に対する遮断をもたらすことができ、シグナル停止後に、1又は複数の神経内の活動電位パターンは、健常者において観察される活動電位パターンに似る。更に別の例として、シグナルの印加は、神経活動が健常者において観察される活動電位パターンに似るようなかつシグナル停止後に神経内の活動電位パターンが健常者において観察される活動電位パターンに似るような変調をもたらすことができる。そのような是正効果は、正のフィードバックループの結果であると仮定する。

【0144】

ある一定のそのような実施形態では、最初に印加された状態で、シグナルは、上述の実施形態で説明したように断続的又は永続的に印加することができる。

【0145】

ある一定の実施形態では、シグナルは、患者内の1又は複数の神経内の神経活動を変調するために、この患者の迷走神経の1又は2以上の肺枝、好ましくは、これらの1又は複数の神経の遠心性神経線維に印加される。

【0146】

10

20

30

40

50

当業者に公知であるように、哺乳動物は、各々が迷走神経の肺枝によって神経支配される左右の気管支樹を有する。従って、ある一定の実施形態では、シグナルは両側に印加される。すなわち、そのような実施形態では、シグナルは、患者の左右両側にある迷走神経の肺枝にシグナルが印加された神経内の神経活動が変調されるように印加され、すなわち、変調は両側性のものである。そのような実施形態では、各神経に印加されるシグナル、従って、変調のタイプ及び程度は、他方の1又は複数の神経に印加されるものから独立に選択される。ある一定の実施形態では、右の1又は複数の神経に印加されるシグナルは、左の1又は複数の神経に印加されるシグナルと同じである。ある一定の別の実施形態では、右の1又は複数の神経に印加されるシグナルは、左の1又は複数の神経に印加されるシグナルとは異なっている。

10

**【0147】**

変調が両側性のものであるある一定の実施形態では、各シグナルは、シグナルを印加するための1又は2以上の変換器を含む神経変調デバイスによって印加される。ある一定のそのような実施形態では、全てのシグナルは、1つが左の神経にシグナルを印加し、1つが右の神経にシグナルを印加する少なくとも2つの変換器を有する同じ神経変調デバイスによって印加される。ある一定の別の実施形態では、各シグナルは、個別の神経変調デバイスによって印加される。

**【0148】**

ある一定の実施形態では、印加シグナルは非破壊的シグナルである。

20

**【0149】**

本発明による方法のある一定の実施形態では、印加シグナルは、電気シグナル、電磁シグナル（任意的に光シグナル）、機械的（任意的に超音波）シグナル、熱シグナル、磁気シグナル、又はあらゆる他のタイプのシグナルである。

**【0150】**

例えば、変調が両側性のものである場合に1よりも多いシグナルを印加することができるある一定のそのような実施形態では、各シグナルは、電気シグナル、光シグナル、超音波シグナル、及び熱シグナルから独立に選択することができる。2つのシグナルが1つの変調デバイスによって印加されるそのような実施形態では、2つのシグナルは、同じタイプのシグナルとすることができ、又は電気シグナル、光シグナル、超音波シグナル、及び熱シグナルから独立に選択される異なるタイプのシグナルとすることができ、各々が個別の神経変調デバイスによる2つのシグナルが印加される実施形態では、2つのシグナルは、同じタイプのシグナルとすることができ、又は電気シグナル、光シグナル、超音波シグナル、及び熱シグナルから独立に選択される異なるタイプのシグナルとすることができ

30

**【0151】**

シグナルが少なくとも1つの変換器を含む神経変調デバイスによって印加されるある一定の実施形態では、変換器は、1又は2以上の電極、1又は2以上の光子源、1又は2以上の超音波変換器、1又は2以上の熱源、又はシグナルを達成するように位置決めされた1又は2以上の他のタイプの変換器で構成することができる。

**【0152】**

ある一定の実施形態では、シグナルは、電気シグナル、例えば、電圧又は電流である。ある一定のそのような実施形態では、シグナルは、電荷均衡式DC波形等の直流（DC）波形、又は交流（AC）波形、又はDC波形とAC波形の両方を含む。

40

**【0153】**

ある一定の実施形態では、シグナルは、DCランプと、それに続くプラトー及び電荷均衡と、それに続く印加期間中に振幅が増大する第1のAC波形と、それに続く第1のAC波形よりも小さい振幅及び/又は低い周波数を有する第2のAC波形とを含む。ある一定のそのような実施形態では、DCランプ、第1のAC波形、及び第2のAC波形は、実質的に順番に印加される。そのようなシグナルは、神経活動を抑制（例えば、遮断）するのに使用されるキロヘルツ周波AC波形に関連付けられることができる開始効果を制限又は

50

阻止するのに有利であることになる。

【0154】

シグナルが1又は2以上のAC波形を含むある一定の好ましい実施形態では、各AC波形は、5～25kHz、任意的に10～25kHz、任意的に15～25kHz、任意的に20～25kHzのAC波形から独立に選択される。ある一定の好ましい実施形態では、シグナルは、5kHzのAC波形シグナルを含む。ある一定の別の好ましい実施形態では、シグナルは、25kHzのAC波形を含む。

【0155】

ある一定の実施形態では、シグナルは、1～20Vの電圧を有するDC波形及び/又はAC波形を含む。ある一定の好ましい実施形態では、シグナルは、1～15V、3～15V、5～15V、任意的に10～15Vの電圧を有する。ある一定の好ましい実施形態では、電圧は、3V、5V、10V、及び15Vから選択される。

10

【0156】

ある一定の好ましい実施形態では、シグナルは、5kHz 3VのAC波形、5kHz 15VのAC波形、25kHz 5VのAC波形、又は25kHz 10VのAC波形を含む。

【0157】

シグナルが熱シグナルであるある一定の実施形態では、シグナルは、神経の温度を低下させる(すなわち、神経を冷却する)。ある一定の別の実施形態では、シグナルは、神経の温度を上昇させる(すなわち、神経を加熱する)。ある一定の実施形態では、シグナルは、神経に対して加熱と冷却の両方を行う。

20

【0158】

シグナルが機械的シグナルであるある一定の実施形態では、シグナルは超音波シグナルである。ある一定の別の実施形態では、機械的シグナルは圧力シグナルである。

【0159】

第4の態様では、本発明は、患者のCOPD又は喘息、特にCOPD関連又は喘息関連の気管支収縮を治療する際の使用のための神経変調電気波形を提供し、波形は、患者の迷走神経、好ましくは、その肺枝に印加された時に波形が神経内の神経シグナリングを抑制するような5～25kHzの周波数を有するキロヘルツ交流(AC)波形である。ある一定の実施形態では、波形は、神経に印加された時に気管支収縮を緩和又は阻止する。

30

【0160】

第5の態様では、患者のCOPD又は喘息、特にCOPD関連又は喘息関連の気管支収縮を患者の迷走神経内、好ましくは、その肺枝内、より好ましくは、迷走神経のこの肺枝の遠心性線維内の神経活動を変調することによって治療するための神経変調デバイスの使用を提供する。

【0161】

本発明の全ての態様の好ましい実施形態では、被検体又は患者は、哺乳動物、より好ましくは、人間である。

【0162】

本発明の全ての態様の好ましい実施形態では、1又は複数のシグナルは、指定された神経又は神経線維に実質的に専ら印加され、他の神経又は神経線維には印加されない。

40

【0163】

上述の詳細説明は、説明及び例示の目的で提示したものであり、添付の特許請求の範囲を限定するように意図したものではない。当業者には本明細書で例示した現時点で好ましい実施形態における多くの変形が明らかであろうし、これらの変形は、添付の特許請求の範囲及びそれらの均等物の範囲に留まる。

【0164】

実施例

【実施例1】

【0165】

50

実施例 1：気管支収縮の生体外モデル

迷走神経を通じた気管支収縮を研究する方法は、他の文献で詳細に記載されている (Canning 他、Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2002 年 8 月; 283 (2): R320-30)。気道及び関連の神経を無関係な全ての組織を取り除いて解剖し、加温酸素注入 Krebs 緩衝液を用いて絶えず灌流される水ジャケット付き解剖皿に置く。関連する神経に傷を付けないように主幹気管支を単離する。気管支のいずれの側にもスターラップを置き、1つを記録チャンバの底部に固定し、第2のものを等尺性力変換器に取り付ける。関連の迷走神経を双極電極を用いて電氣的に刺激し (0.1 ~ 64 Hz)、筋肉の収縮がもたらされる。

## 【0166】

単離された生体外モルモット迷走神経 - 気管支調製において、全体迷走神経の低周波電気刺激が節前副交感神経を活性化し、それによって気管支の急激なコリン作用性収縮がもたらされる。生体外モルモットモデル内に気管支収縮を誘起するのに最適なシグナルは、2分毎に10sにわたる16Hz、10Vのシグナルである。そのような刺激は、迷走神経内にASMの収縮をもたらす複合活動電位を誘導する (図3A)。

## 【0167】

迷走神経への電気シグナル (25kHz、5V) の印加は、誘導活動電位を遮断することができる (図3B)。低周波刺激シグナルが印加される場合に、シグナルが印加されなくなっても活動電位を変わずに誘導することができるので、活動電位に対するこの高周波キロヘルツ遮断は一時的である

## 【0168】

気道平滑筋 (ASM) 収縮を阻止し、逆転させる際のキロヘルツ電気遮断の効果を生体外モデルで例証した (図4)。25kHz 15Vの神経変調遮断シグナルを収縮誘導刺激 (16Hz、10s) の前及び最中に印加すると、ASM収縮が阻止された (図4A)。同様に、永続的誘導ASM収縮の期間中に同じキロヘルツ遮断 (25kHz、15V) を印加すると、収縮のレベルは、正常な非誘導レベルに復帰した (図4B)。

## 【実施例 2】

## 【0169】

実施例 2：全体迷走神経及び胸枝内の複合活動電位伝達に対するKFACの生体外評価  
モルモットから取得した迷走神経及びヒト臓器ドナーから取得した迷走神経胸枝を周囲の組織を取り除くように解剖した。切断した迷走神経又は枝の一端を単一矩形パルスを送出する刺激器に接続された吸引電極を通して刺激した。迷走神経又は胸枝神経の他端において従来の記録吸引電極を用いて複合活動電位を記録した。得られたシグナルを増幅し (AM Systems、Model 1800)、オシロスコープ上に表示し、コンピュータ上に格納した。刺激電極と記録電極の間への神経変調電気シグナルの印加中に、複合活動電位における波の振幅は、神経変調シグナルの印加の前に記録した振幅と比較して低減した (図8、直流、及び図9、交流)。この抑制効果は、神経変調シグナルの印加を停止した時には不在である (図8及び図9)。これは、シグナルの印加が神経を不可逆に損傷しなかったことを示している。

## 【実施例 3】

## 【0170】

実施例 3：気管支収縮の生体内モデル

麻酔をかけたモルモットにおいて迷走神経を通じた気管支収縮を研究する方法は、他の文献で詳細に記載されており (Mazzone 及び Canning、Curr Protoc Pharmacol. 2002 年 5 月 1 日; 第5章: ユニット5.26; Auton Neurosci. 2002 年 8 月 30 日; 99 (2): 91~101)、かつ図10に示している。モルモットにウレタン (1.5g/kg ip) を用いて麻酔をかけた。気管及び迷走神経は、頸部正中切開によって目視可能にされる。気管にカニューレ挿入し、定容量人工呼吸器 (6mL/kg 体重) に接続する。次いで、これらの動物をサクシニルコリン (2.5mg/kg sc) を用いて麻痺させる。心血管パラメータをモニ

10

20

30

40

50

タするために及び薬品送出のために動脈及び静脈にカニューレ挿入する。迷走神経を双極電極上に置く。気管カニューレのサイドポートに接続された圧力変換器を用いて肺膨張圧をモニタする。気管支痙攣を肺膨張圧の百分率増大として記録する。

#### 【0171】

同じく気管支収縮の生体内モルモットモデルを開発した。麻酔をかけ、麻痺させて機械的に人工呼吸させたモルモットの迷走神経の肺枝を露出して電極を付加した。気管支収縮を誘導するために10sにわたる16Hz、10Vの刺激シグナルを露出した迷走神経に印加した。気管支収縮は、増強した副交感神経活動を示す肺膨張圧(PIP)の増大によって示された(図5A及び図5B)。同じく7sにわたる25Hzの刺激も気管支収縮を誘導することができる(全体が引用によって本明細書に組み込まれているHoffmann他、神経変調、2012年;15;527~536)。

10

#### 【0172】

気管支収縮を示すPIPの増大を誘導する低周波(16Hz)刺激シグナルの機能を図6(対照)に同じく示している。迷走神経の肺枝に神経変調電気シグナル(5kHz、15Vのキロヘルツ遮断)を印加すると、気管支収縮誘導のPIP増大が阻止される(図6、遮断)。神経変調遮断が印加されなくなると、この動物は、低周波刺激に対する実質的に正常な収縮反応を示すので、この効果は一時的である(図6、回復)。これは、シグナルの印加が、活動電位を伝播させる神経の機能に悪影響を及ぼさなかったことを示している。

20

#### 【0173】

同じく迷走神経活動の高周波電気遮断を埋め込み電極を用いて達成することができる。右の迷走神経の1又は2以上の肺枝上に位置決めされたトンネル電極又はスリングカフ電極(例えば、MicroProbes(登録商標)及びCortec(登録商標)によって生産されているもの)は、キロヘルツ電気遮断シグナル(5kHz、3V)を印加することによって誘導活動電位を遮断することができた(図7)。

#### 【実施例4】

#### 【0174】

##### 実施例4：ベースライン気道平滑筋緊張の生体内モデル

図10に示す方法を用いて、等尺性張力を測定した気管の部分(喉頭の後部にある第6及び第7の気管輪)を加温し(37)、酸素注入したKrebs緩衝液で灌流し、これを気管へのアトロピン(1μM)の選択的送出に用いた。副交感迷走神経の定常的に発生する緊張活動は、気道平滑筋のベースライン緊張をもたらす。左右両方の迷走神経にアトロピンを投与するか又は神経変調電気シグナル(交流20kHz、7mA)を印加すると、ベースライン気道平滑筋緊張の低下が見られる(図11)。この効果は、シグナル印加が停止されるまで維持され、停止時に、ベースライン緊張は、その治療前のレベルに向けて増大する(図11)。この抑制の大きさは、アトロピンの投与からもたらされる抑制の77±8%であった(図11及び図12)。しかし、ベースライン気道平滑筋緊張の抑制の開始は、アトロピンを用いた治療に続いて見られるものよりも早かった(図11)。神経変調シグナルは、心拍数又は血圧に対してごく僅かな効果しか持たなかった(図12)。

30

#### 【符号の説明】

40

#### 【0175】

- 1 脳室内
- 2 喉頭
- 3 気管
- 4 静脈内
- 5 微量注入



【 図 1 】

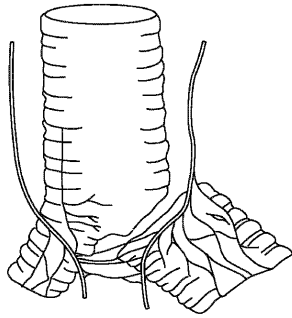
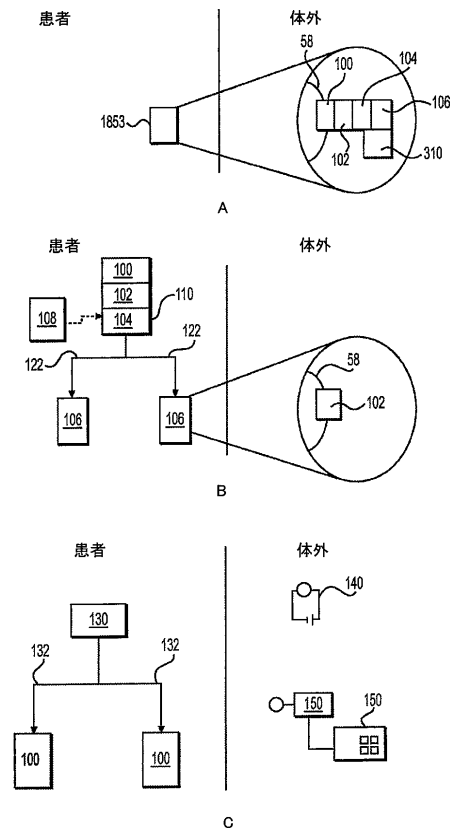
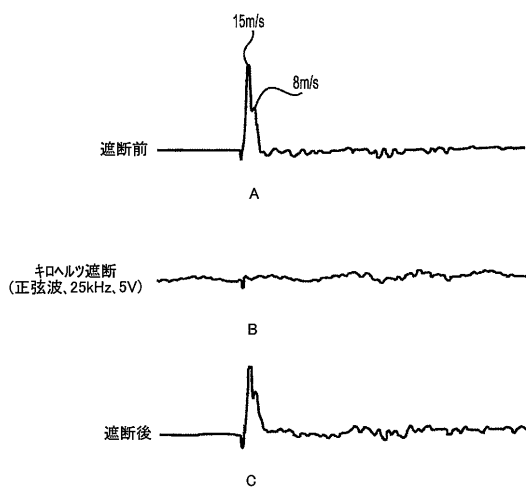


FIG. 1

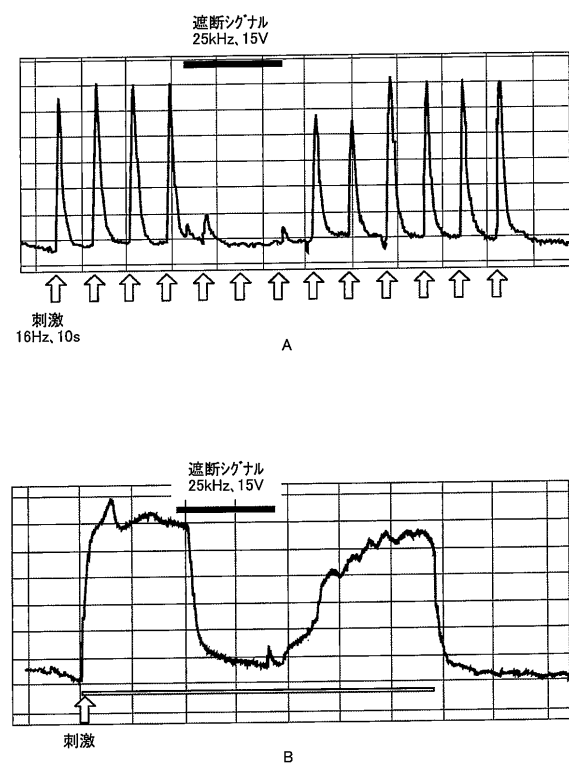
【 図 2 】



【 図 3 】



【 図 4 】



【 図 5 A 】

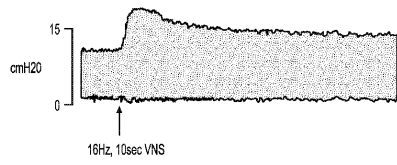


FIG. 5A

【 図 5 B 】

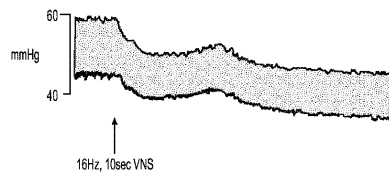
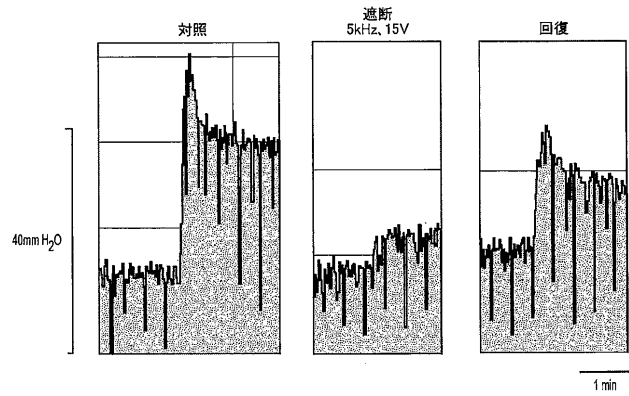
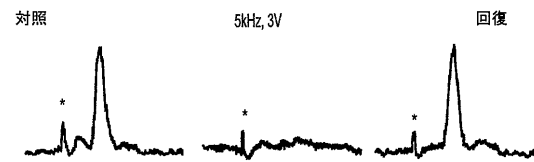


FIG. 5B

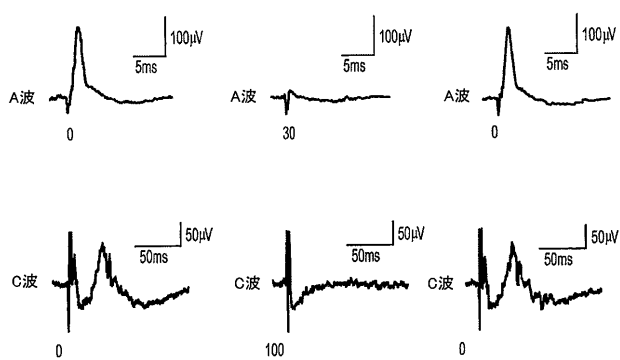
【 図 6 】



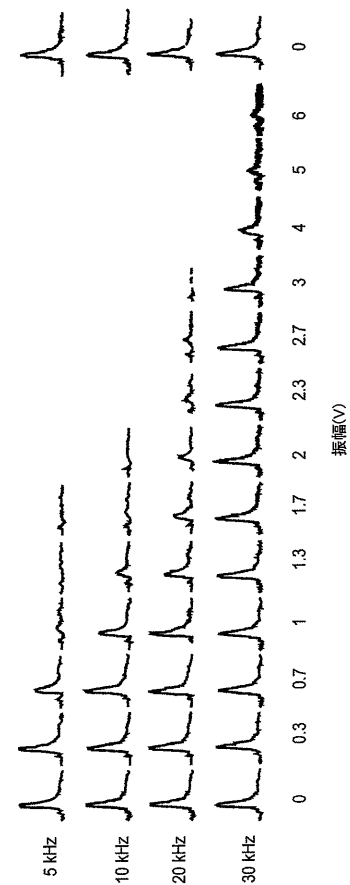
【 図 7 】



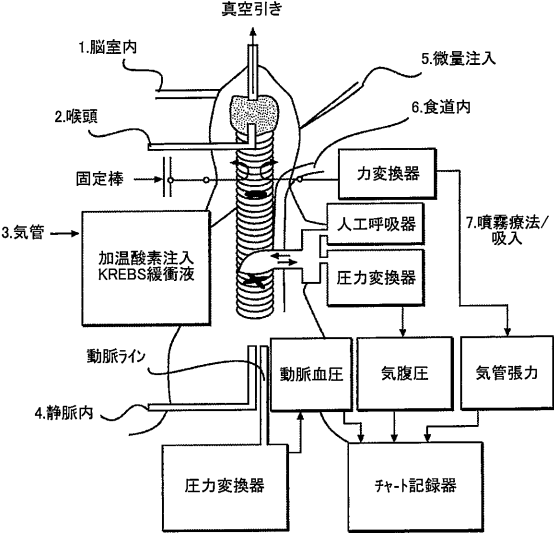
【 図 8 】



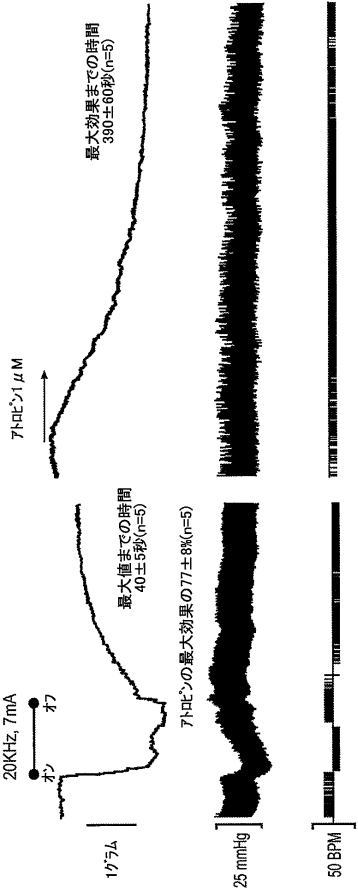
【 図 9 】



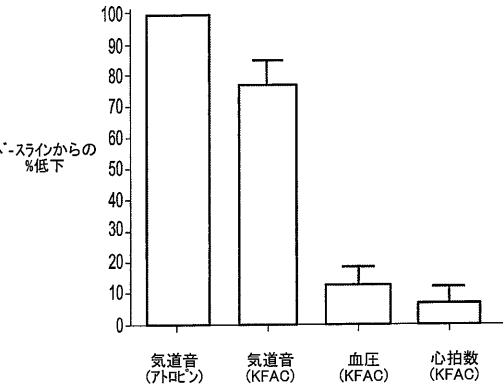
【 図 1 0 】



【 図 1 1 】



【 図 1 2 】



## 【 国際調査報告 】

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>		International application No. PCT/US 16/19234
<b>Box No. II    Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)</b>		
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:		
1. <input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:	
2. <input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:	
3. <input checked="" type="checkbox"/>	Claims Nos.: 4-27, 32-59, 63 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
<b>Box No. III    Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)</b>		
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:		
1. <input type="checkbox"/>	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.	
2. <input type="checkbox"/>	As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.	
3. <input type="checkbox"/>	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:	
4. <input type="checkbox"/>	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:	
Remark on Protest	<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee. <input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation. <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 16/19234

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(B) - A61N 1/36 (2016.01) CPC - A61N 1/3611, A61N 1/36053, A61N 1/36171, A61N 1/3601 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(B) - A61N 1/36 (2016.01) CPC - A61N 1/3611, A61N 1/36053, A61N 1/36171, A61N 1/3601 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched (IPC) 607/42; 607/116, 118; (CPC) A61N 1/36, A61N 1/3605 (Search term limited; see below) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWest (PGPB, USPT, EPAB, JPAB); Google; PatBase (All); Search Terms: vagus, vagal, block*, inhibit*, stimulat*, modulat*, neuromodulat*, pulmonary branch, fiber, treat*, inhibit*, control*, COPD, asthma, cough, bronchoconstriction, administer*, deliver*, steroid, anti-inflammatory, drug, medication, pharmaceutical, medicine, beclom		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2014/0222124 A1 (ERRICO et al.) 07 August 2014 (07.08.2014) Entire document, especially Abstract, para[0002], para[0006], para[0065]- para[0067], para[0071]- para[0076] and FIG. 3.	1-3, 28-31, 64-65
X	US 2014/0186341 A1 (MAYSE) 03 July 2014 (03.07.2014) Entire document, especially Abstract, para[0027]- para[0028], para[0061], para[0102]- para[0104].	60-62
A	US 2011/0301587 A1 (DEEM et al.) 08 December 2011 (08.12.2011) Entire document.	1, 1-3, 28-31, 60-62, 64-65
A	US 7,747,324 B2 (ERRICO et al.) 29 January 2010 (29.01.2010) Entire document.	1, 1-3, 28-31, 60-62, 64-65
A	US 2007/0027496 A1 (PARNIS et al.) 01 February 2007 (01.02.2007) Entire document.	1, 1-3, 28-31, 60-62, 64-65
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* 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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 28 April 2016 (28.04.2016)		Date of mailing of the international search report 23 MAY 2016
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. 571-273-8300		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-1774

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	4 C 1 6 0
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 P 11/14 (2006.01)	A 6 1 P 11/14	
A 6 1 P 25/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/02	1 0 7
A 6 1 K 31/56 (2006.01)	A 6 1 K 31/56	
A 6 1 K 31/573 (2006.01)	A 6 1 K 31/573	
A 6 1 K 31/58 (2006.01)	A 6 1 K 31/58	
A 6 1 K 38/19 (2006.01)	A 6 1 K 38/19	
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	D
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	N
	A 6 1 P 29/00	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, 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, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, 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, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(74)代理人 100088694  
弁理士 弟子丸 健

(74)代理人 100103610  
弁理士 吉 田 和彦

(74)代理人 100067013  
弁理士 大塚 文昭

(74)代理人 100086771  
弁理士 西島 孝喜

(74)代理人 100109070  
弁理士 須田 洋之

(74)代理人 100109335  
弁理士 上杉 浩

(74)代理人 100120525  
弁理士 近藤 直樹

(74)代理人 100158551  
弁理士 山崎 貴明

(72)発明者 カニング ブレンダン ジェイ  
アメリカ合衆国 メリーランド州 2 1 2 1 8 - 2 6 9 5 ボルティモア ノース チャールズ  
ストリート 3 4 0 0

(72)発明者 カー マイケル ジョン  
アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 1 9 4 0 6 - 0 9 3 9 キング オブ ブルシア スウェデ  
ランド ロード 7 0 9

(72)発明者 コラリク マリアン  
アメリカ合衆国 メリーランド州 2 1 2 1 8 - 2 6 9 5 ボルティモア ノース チャールズ  
ストリート 3 4 0 0

F ターム(参考) 4C053 GG10 JJ02 JJ21

4C082 PA06 PC10 PE10  
4C084 AA02 AA03 AA17 BA44 DA01 MA57 NA05 NA06 ZA281 ZA591  
ZB111 ZB112 ZC751  
4C085 AA13 AA14 CC23 EE01 GG10  
4C086 AA01 DA08 DA10 DA12 MA01 MA04 MA57 NA05 NA06 ZA28  
ZA59 ZB11 ZC75  
4C160 MM08