

(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2019-523660

(P2019-523660A)

(43) 公表日 令和1年8月29日(2019.8.29)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 F 7/00 (2006.01)	A 6 1 F 7/00 3 3 0	4 C 0 3 8
A 6 1 M 21/02 (2006.01)	A 6 1 M 21/02 G	4 C 0 9 9
A 6 1 B 5/16 (2006.01)	A 6 1 B 5/16 1 3 0	4 C 1 1 7
A 6 1 B 5/00 (2006.01)	A 6 1 B 5/00 G	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 72 頁)

(21) 出願番号 特願2018-560127 (P2018-560127)
 (86) (22) 出願日 平成29年5月16日 (2017.5.16)
 (85) 翻訳文提出日 平成31年1月15日 (2019.1.15)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2017/032964
 (87) 国際公開番号 WO2017/201088
 (87) 国際公開日 平成29年11月23日 (2017.11.23)
 (31) 優先権主張番号 62/337,279
 (32) 優先日 平成28年5月16日 (2016.5.16)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(71) 出願人 517260607
 イービービー セラピューティクス インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 ペンシルバニア州 15222 ビッツバーグ スモールマン ストリート 2555 스위트 100
 ザ オフィシーズ アット 3 クロッシングス
 (74) 代理人 100094569
 弁理士 田中 伸一郎
 (74) 代理人 100088694
 弁理士 弟子丸 健
 (74) 代理人 100103610
 弁理士 ▲吉▼田 和彦

最終頁に続く

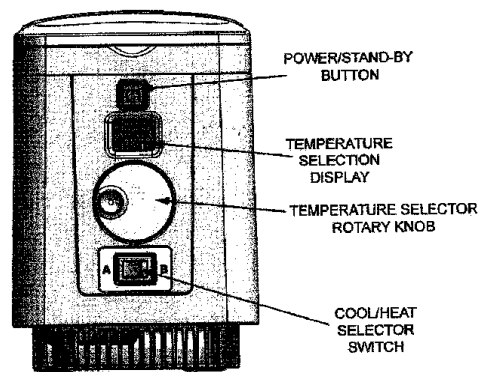
(54) 【発明の名称】 不眠症治療のための副交感神経系を刺激する前頭部冷却方法及び装置

(57) 【要約】

前臨床試験及び臨床試験において、自律神経系（副交感神経及び交感神経系）が睡眠覚醒サイクルにわたって確実な変化を示すことが示された。最も重要なことは、睡眠中に、副交感神経系が、その休息調節における役割に一致する活動の増加を示すことである。さらに、不眠症を抱える患者は、睡眠中に、神経生物学的「過覚醒」モデルに一致する副交感神経活動の低下及び/又は交感神経活動の増加を示す。本明細書では、潜水反射に应答して副交感神経系を活性化する方法及び装置について説明し、驚くべきことに、潜水反射の持続は睡眠の改善をもたらす。本明細書で説明する装置及び方法は、この反射を特異的に及び/又は選択的に活性化させ、不眠症患者の睡眠調整における治療的役割を果たすことができる。

【選択図】 図 1 A

FIG. 1A



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

睡眠潜時を短縮し、睡眠の深さを深め、及び / 又は被験者の睡眠時間を延ばす装置であつて、

被験者の前頭部に装着されるように適合された、熱伝達面 (2 0 0 9) を有する前頭部アプリケーション (2 0 0 3、2 0 0 3 ') と、

前記熱伝達面を冷却するように構成された 1 又は 2 以上の冷却ユニット (2 0 0 5、2 0 1 5 ') と、

前記 1 又は 2 以上の冷却ユニットに電氣的に結合されて、前記 1 又は 2 以上の冷却ユニットの出力及び駆動冷却を調節するように構成されたコントローラ (2 0 0 1、2 0 0 1 ') と、

前記被験者からの生理的パラメータを検出するように構成された 1 又は 2 以上のセンサ (2 0 0 7、2 0 0 7 ') と、

を備え、前記 1 又は 2 以上のセンサは、前記コントローラに結合され、前記コントローラは、前記 1 又は 2 以上のセンサによって検出された前記生理的パラメータから前記被験者が潜水反射を体験しているかどうかを判定し、前記判定に基づいて前記熱伝達領域の温度又は前記熱伝達領域の冷却タイミングの一方又は両方を調整するように構成される、ことを特徴とする装置。

【請求項 2】

前記 1 又は 2 以上のセンサは、身体の動き、呼吸数、心拍数、電気皮膚反応、血中酸素濃度、心電図 (E C G) 信号及び脳電図 (E E G) 信号のうちの 1 つ又は 2 つ以上を検出するように構成される、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 3】

前記コントローラは、前記被験者が潜水反射を体験しているかどうかを心拍数の低下に基づいて判定するように構成される、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 4】

前記コントローラは、前記アプリケーションの前記熱伝達面の温度を潜水反射が検出されるまで低下させるように構成される、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 5】

前記コントローラは、前記アプリケーションの前記熱伝達面の温度を、前記潜水反射応答が検出された温度又は該温度未満に維持期間にわたって維持した後、前記アプリケーションの前記熱伝達面の前記温度を待機期間にわたって待機温度に上昇させるように構成される、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 6】

前記前頭部アプリケーションを前記被験者の頭部に保持するための止め具 (2 0 1、2 0 3 3) をさらに備える、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 7】

前記 1 又は 2 以上の冷却ユニットは、熱電冷却器 (2 0 1 5 ') を含む、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 8】

前記 1 又は 2 以上の冷却ユニットは、前記前頭部アプリケーションを通過する流体を冷却するように構成される、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 9】

前記 1 又は 2 以上の冷却ユニットは、前記前頭部アプリケーション内に存在して前記熱伝達面と連通する、

10

20

30

40

50

請求項 1 に記載の装置。

【請求項 1 0】

前記コントローラは、前記温度を 0 ~ 30 に制御するように構成される、
請求項 1 に記載の装置。

【請求項 1 1】

前記 1 又は 2 以上のセンサは、前記前頭部アプリケータの一部である、
請求項 1 に記載の装置。

【請求項 1 2】

前記前頭部アプリケータの前記熱伝達面を覆って配置されるように適合された、熱伝導
面を有するカバーをさらに含む、

請求項 1 に記載の装置。

10

【請求項 1 3】

被験者の前頭皮質及び前頭前皮質の一方又は両方に非侵襲的に低体温療法を適用すること
によって睡眠潜時を短縮し、睡眠の深さを深め、及び/又は前記被験者の睡眠時間を延ば
す方法であって、

前記被験者の前頭皮質及び前頭前皮質の一方又は両方の上に、前記被験者の皮膚と連通
する熱伝達領域を含むアプリケータを配置するステップと、

睡眠潜時を短縮すること、睡眠の深さを深めること、及び前記被験者の睡眠時間を延ば
すことのうちの 1 つ又は 2 つ以上を行うために、前記熱伝達領域を冷却して潜水反射を誘
発するステップと、

を含むことを特徴とする方法。

20

【請求項 1 4】

前記被験者の皮膚と前記熱伝達領域との間の接触を少なくとも 15 分にわたって維持す
るステップをさらに含む、

請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記アプリケータを配置するステップは、前記アプリケータを適所に固定するステップ
を含む、

請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記アプリケータを配置するステップは、前記アプリケータを接着固定するステップを
含む、

請求項 1 3 に記載の方法。

30

【請求項 1 7】

前記アプリケータを配置するステップは、前記アプリケータを前記被験者の前頭部領域
上のみに固定するステップを含む、

請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 8】

冷却するステップは、0 ~ 25 に冷却するステップを含む、

請求項 1 3 に記載の方法。

40

【請求項 1 9】

冷却するステップは、10 ~ 15 に冷却するステップを含む、

請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 2 0】

冷却するステップは、前記アプリケータに冷却液を通すステップを含む、

請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 2 1】

冷却するステップは、熱電冷却器を介して冷却するステップを含む、

請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 2 2】

50

冷却するステップは、前記熱伝達領域の前記温度を少なくとも5分にわたって周囲温度から前記第1の温度に降下させるステップを含む、
請求項13に記載の方法。

【請求項23】

冷却するステップは、前記熱伝達領域を第1の温度に維持するステップを含む、
請求項13に記載の方法。

【請求項24】

前記第1の温度を維持するステップは、前記第1の温度を少なくとも20分にわたって維持するステップを含む、
請求項23に記載の方法。

10

【請求項25】

前記被験者が潜水反射を体験していると判定するステップをさらに含む、
請求項13に記載の方法。

【請求項26】

前記潜水反射の前記判定に基づいて、前記熱伝達領域の前記温度又は前記熱伝達領域の前記冷却のタイミングの一方又は両方を調整するステップをさらに含む、
請求項25に記載の方法。

【請求項27】

前記熱伝達領域を冷却するステップは、前記熱伝達領域を前記潜水反射が検出されるまで徐々に冷却するステップを含む、
請求項25に記載の方法。

20

【請求項28】

前記熱伝達領域の前記温度を第2の温度に変化させるステップをさらに含む、
請求項13に記載の方法。

【請求項29】

前記アプリケーションに冷却液を通して、前記熱伝達領域が前記第1の温度と30との間の第2の温度に冷却されるようにするステップをさらに含む、
請求項13に記載の方法。

【請求項30】

前記第2の温度は、約20～約25である、
請求項29に記載の方法。

30

【請求項31】

前記第2の温度を第2の時間にわたって維持するステップをさらに含む、
請求項29に記載の方法。

【請求項32】

前記第2の温度は、前記温度を睡眠周期に基づいて調整することによって維持される、
請求項31に記載の方法。

【請求項33】

前記第2の温度は、前記温度をユーザ選択可能入力の被験者選択に基づいて調整することによって維持される、
請求項31に記載の方法。

40

【請求項34】

睡眠潜時を短縮し、睡眠の深さを深め、及び/又は被験者の睡眠時間を延ばす前記方法は、不眠症を抱える被験者において睡眠潜時を短縮し、睡眠の深さを深め、及び/又は被験者の睡眠時間を延ばす方法である、
請求項13に記載の方法。

【請求項35】

被験者の前頭皮質及び前頭前皮質の一方又は両方に非侵襲的に低体温療法を適用することによって睡眠潜時を短縮し、睡眠の深さを深め、及び/又は前記被験者の睡眠時間を延ばす方法であって、

50

前記被験者の前頭皮質及び前頭前皮質の一方又は両方の上に、前記被験者の皮膚と連通する熱伝達領域を含むアプリケーションを配置するステップと、

前記熱伝達領域を、潜水反射を誘発するのに十分なほど冷却するステップと、

前記潜水反射が睡眠潜時を短縮し、睡眠の深さを深め、被験者の睡眠時間を延ばすように、前記被験者の皮膚と前記熱伝達領域との間の接触を維持するステップと、を含むことを特徴とする方法。

【請求項 36】

被験者の前頭皮質及び前頭前皮質の一方又は両方に非侵襲的に低体温療法を適用することによって睡眠潜時を短縮し、睡眠の深さを深め、及び/又は前記被験者の睡眠時間を延ばす方法であって、

前記被験者の前頭皮質及び前頭前皮質の一方又は両方の上に、前記被験者の皮膚と連通する熱伝達領域を含むアプリケーションを配置するステップと、

前記被験者が潜水反射を体験するまで前記熱伝達領域を冷却するステップと、

前記潜水反射が睡眠潜時を短縮し、睡眠の深さを深め、被験者の睡眠時間を延ばすように、前記被験者の皮膚と前記熱伝達領域との間の接触を維持するステップと、を含むことを特徴とする方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

〔関連出願との相互参照〕

本特許出願は、2016年5月16日に提出された米国仮特許出願第62/337,279号に対する優先権を主張するものであり、この文献はその全体が引用により本明細書に組み入れられる。

【0002】

本特許出願は、2015年6月24日に提出された「睡眠調整のための装置及び方法 (APPARATUS AND METHOD FOR MODULATING SLEEP)」という名称の米国特許出願第14/749,590号に関連することができる。本特許出願は、2015年11月11日に提出された米国特許出願第14/938,705号 (US-2016-0128864) にも関連することができる。これらの各特許出願及び特許は、その全体が引用により本明細書に組み入れられる。

【0003】

〔引用による組み入れ〕

本明細書に掲載する全ての出版物及び特許出願は、各個々の出版物又は特許出願が引用により組み入れられている旨が明確かつ個別に示されているかのように全体が引用により本明細書に組み入れられる。

【0004】

本明細書で説明する装置及び方法は、不眠症などの睡眠に影響を及ぼす病気を患った被験者を含む被験者の入眠を短縮し、睡眠維持を改善し、睡眠時間を延ばし、浅い睡眠に対して深い睡眠を増加させることを含む睡眠の改善に使用することができる。従って、本明細書で説明する装置及び方法は、不眠症などの睡眠障害の治療に使用することができる。

【背景技術】

【0005】

不眠症は、ほとんどの場合、十分な睡眠の機会がある個人が容易に眠りにつくことができず、眠り続けることができず、又は良質な眠りが得られないこととして説明される。米国では、人口に基づく慢性又は一過性不眠症の推定値が、米国内の人口の10~40%、すなわち3千万人~1億2000万人の成人に及ぶ。ヨーロッパ及びアジアでも同様の罹患推定値が報告されている。研究全般にわたり、45~64歳と85歳以上という2つの年齢ピークが存在する。夫と離婚又は死別した教育水準の低い女性では、睡眠障害を訴える可能性が男性よりも1.3~2倍高い。米国では、不眠症による直接的な医療費、機能障害、精神健康問題リスクの増加、生産性の損失、労働者の長期欠勤及び過度の医療利用

10

20

30

40

50

における経済的負担が1000億ドルに迫る勢いである。不眠症は、その症状の発現がない医療従事者が起こす医療ミスの数2倍を上回る医療ミスをもたらす国民的健康問題として認識されている。しかしながら、現在利用できる不眠症治療は、様々な理由で完全に満足できるものではない。催眠鎮静薬は、中毒/依存症、記憶障害、錯乱性覚醒、夢遊病、並びに転倒及び腰部骨折の原因となり得る協調運動問題の可能性などの深刻な副反応を伴うため、不眠症問題の完全な解決法ではない。不眠症患者の大半は、自身の不眠症症状に対して非薬剤的アプローチを好む。認知行動療法は、効果的ではあるものの、どこでも利用できるわけではなく常に健康保険が適用されるとは限らない高価で労働集約的な治療である。様々な薬剤及び装置を含む不眠症治療のための店頭アプローチは、不眠症患者における有意な効果及び潜在的に危険な副作用の影響を実証する臨床研究が十分に行われていない。従って、安全で効果的で非侵襲的で非薬剤的な不眠症治療装置に対する大きなニーズが存在する。

10

【0006】

最近では、睡眠の神経生物学及び不眠症の神経生物学において、革新的な不眠症治療をもたらす得る進歩が成されてきた。相当量の証拠が、睡眠が回復機能に役立ち得ることを示唆している。睡眠恒常性のEEGマーカーは、デルタ周波数範囲(1~4Hz)のEEGスペクトルパワーである。恒常的睡眠衝動は、覚醒中に消耗した脳グリコーゲン貯蔵の補充を通じた脳エネルギー代謝の回復を伴うことができる。この機能は、何らかの部位特異性(regional specificity)を有することができる。デルタEEGスペクトルパワー範囲のEEGスペクトルパワーは、前頭部において優位であることが報告されている。睡眠不足後のデルタパワーの増加が前頭部において優位であることも報告されている。この大脳皮質領域は、睡眠遮断後に優先的に損なわれる覚醒実行機能において大きな役割を果たす。このような根拠は、最適な実行行動には睡眠が必須であり、このメカニズムが前頭皮質に關与することを示唆するものである。

20

【0007】

様々な生理学的レベルでの「過覚醒」は、現在の主な病態生理学的不眠症モデルを表す。不眠症患者では、健康な被験者と比較した覚醒時及び睡眠時にわたる全体的な脳代謝の増加、安静代謝率、HRVにおける心拍及び交感神経迷走神経の緊張、夕方及び睡眠早期のコルチゾール分泌、NREM睡眠中のEEG活動、入眠後の高レベル覚醒に関連する、特に前頭皮質における皮質ブドウ糖代謝レベルの増加、入眠期間付近の正常な中核温度の降下障害、及びしばしば「競争的」な、止められない、睡眠集中的なものとして記述される、不眠症患者の睡眠前思考に基づく認知的過覚醒が見られることが示されている。最新の証拠では、不眠症患者が、睡眠及びベッドに関する刺激に向けられる選択的注意を示し、これによって条件覚醒、睡眠不足及び覚醒機能の低下という自己強化的なフィードバックループに陥る可能性があることも示唆されている。不眠症患者では、NREM睡眠中に腹側正中の前頭前皮質における代謝の増加に相関してベータEEGスペクトルパワーが増加することが示されている。不眠症患者における睡眠の改善は、機能的神経画像検査によって測定される前頭前皮質機能の改善に関連付けられてきた。

30

【0008】

従って、正常な睡眠機能にとっては、前頭前皮質における代謝の低下が重要であると思われる、この部位における代謝亢進が不眠症患者の正常な睡眠機能を妨げている可能性がある。前頭前皮質における代謝の上昇を抑えることを目的とした治療介入が不眠症患者の睡眠を改善することができる。

40

【0009】

数連の証拠は、頭皮に冷却刺激を付与すると、刺激下の皮質の代謝を抑えられることを示唆している。研究では、動物でも人間でも、頭皮に冷却刺激を付与すると、下にある皮質の脳温度が低下することが示されている。豚の研究では、たとえ15度Cの弱い表面冷却であっても、頭皮及び脳表が35度Cに冷却されることに関連付けられる。この研究では、表面对深部脳組織に対する注目すべき差動的な表面冷却効果が見られ、脳表組織の方が深部脳組織よりも低く冷却された。人間の研究では、Wang他が、全頭冷却ヘルメッ

50

トを着用した被験者の脳表温度を1時間以内に平均1.84度C低下させることができた。医用生体工学モデルでは、選択的な頭部表面の冷却によって脳灰皮質の冷却を達成できることが示されている。これらの数連の証拠は、頭皮における冷却刺激の付与が下にある大脳皮質の代謝の低下に関連するという概念を裏付けるものである。

【0010】

脳低温療法は、神経保護効果に起因する他の内科的疾患を治療するために以前から使用されていた治療介入である。頭部外傷、脳卒中及び心肺手術中の神経障害などの、全体的及び局所的虚血性及びその他の神経毒事象後の治療的低体温は、制御された動物及び人間の研究において有益な結果を示してきた。臨床前研究は、脳冷却の神経保護効果を多く示してきた。これらの効果としては、代謝、pH、神経伝達レベル、遊離脂肪酸、血液脳関門、浮腫、グルコース代謝、脳血流、フリーラジカル活性、脂質過酸化反応、カルシウム蓄積、タンパク質合成、タンパク質キナーゼC活性、白血球蓄積、血小板機能、NMDA神経毒性、成長因子、細胞骨格タンパク質、カルシウム依存タンパク質リン酸化、熱ショックタンパク質、前初期遺伝子、NOS活動及びMMP発現が挙げられる。脳低温療法の神経保護的利点は、不眠症を含む睡眠障害を患う患者の助けになることができると考えられる。睡眠障害に関連する有害事象の病態生理的モデルは、睡眠障害を有する潜在的神経毒性に焦点を当て始めている。この神経毒性が不眠症において生じ得ることは、不眠症患者における夕方及び睡眠早期の副腎皮質機能亢進、並びに神経機能に対する副腎皮質機能亢進の既知の悪影響についての研究結果によって示唆されている。1つの予備研究では、不眠症患者における海馬容積の減少が示された。これは、神経毒因子の結果による可能性

10

20

【0011】

不眠症患者の前頭皮質の代謝亢進を睡眠前の期間及び睡眠中の両方で低下させれば、不眠症患者が訴える認知的過覚醒を抑えることができる。認知的過覚醒の大脳機能局在は、その実行機能及び默想的認知における役割を考えると、前頭前皮質に生じると仮定される。

【0012】

前頭部頭皮領域に冷却刺激を付与すると、入眠に関連する体温調節の規範的变化を促すこともできる。(遠位部と近位部との間の皮膚温勾配(DPG)によって測定される)遠位皮膚領域の選択的血管拡張を通じた熱損失は、24時間周期での中核温度(CBT)及び眠気の調節にとって極めて重要なプロセスであると思われる。消灯前のDPGの増加は素早い入眠を促し、体温調節系と覚醒(眠気)系との間の関連性を示唆するものとして注目されてきた。上述したように、不眠症患者では、入眠期間前後における正常な中核温度降下の機能障害が示されている。従って、特に末梢を通じた熱損失をもたらす装置が不眠症患者の睡眠を改善することができる。

30

【0013】

最新の研究では、不眠が、特に前頭皮質における脳代謝活動の増加に関連し得ることが示されている。以前に引用により組み入れていた、2007年4月20日に出願された「神経疾患治療のための非侵襲性局所的脳熱刺激方法及び装置(Method and Apparatus of Noninvasive, Regional Brain Thermal Stimuli for the Treatment of Neurological Disorders)」という名称の米国特許出願第11/788,694号、現在の米国特許第8,236,038号には、神経疾患治療のための非侵襲性局所的脳熱刺激方法及び装置が記載されている。機能的神経画像研究では、睡眠中の不眠症患者の、特に低温パッドの下側の前頭皮質の脳代謝活動が、脳の前頭皮質上の頭皮に低温刺激を付与する非侵襲性装置(「前頭部低体温法」)によって低下したことが示されている。これらの研究では、前頭部低体温法が不眠症患者の臨床管理に役立ち得ることが示唆されているが、装置を適用するための最も適切なパラメータは未だ完全に解明されていない。

40

【0014】

50

前頭部低体温法を用いた予備データでは、装置を適用する頭皮下の脳皮質部位における相対的代謝が低下することが示唆されている。装置の適用は、必ずしも不眠症の病状に限定されるものではなく、それぞれが不眠症を原因要素とし得る、又は独自の異常な脳代謝パターンを特徴とし得る様々な精神神経疾患にも適用することができる。

【0015】

いくつかの疾患は、前頭部冷却装置を用いた治療の恩恵を受けることができる併発状態及び/又は比較的特異的な脳代謝の変化として不眠症を伴うことが分かっている。これらの患者は既に他の複数の薬物療法を受けていることが多く、そのうちのいくつかには療法自体に睡眠効果があるので、これらの併発状態は薬物治療をさらに困難なものにする。併発する不眠症自体は、いずれかの治療形態を用いた研究がほとんど成されていない。鬱病は、入眠障害、睡眠障害、早朝覚醒又は非回復的睡眠を含む重度の睡眠障害を伴う。機能的神経画像研究では、正常な前頭前皮質代謝の低下が覚醒からNREM睡眠に掛けて変化することが示されている。米国における鬱病の生涯有病率は17.1%、すなわち現在では5200万人であり、これが大きな問題であることを示唆している。慢性疼痛を有する患者における睡眠問題の神経生物学は、不眠症の患者のそれとかなりの重複部分を共有し、前頭部冷却装置から恩恵を受けることができる別の疾患を示唆する。睡眠を妨げる痛みの最も一般的な原因としては、腰痛(年間1000億ドルを超えると推定される社会的コスト)、頭痛(これらの患者の50%は睡眠障害が頭痛を引き起こし、片頭痛患者の71%が片頭痛によって睡眠から覚醒する)、線維筋痛、及び関節炎(変形性関節症、関節リウマチ及び狼瘡などの自己免疫疾患)が挙げられる。米国における慢性疼痛有病率の推定値は、10.1%が腰痛であり、7.1%が脚部/足の痛みであり、4.1%が腕/手の痛みであり、3.5%が頭痛である。回答者の11.0%及び3.6%が慢性の局所的な痛み及び幅広い痛みをそれぞれ訴えている。米国国勢調査データに基づけば、これは5000万人を超えるさらなる市場に転換される。外傷後ストレス症候群(PTSD)を患う患者の70~91%が入眠障害又は睡眠障害を伴う。PTSDにおける睡眠問題の治療は、関連する有害事象を有する薬物療法の管理を中心に展開されてきた。全米併存疾患調査(NCS)の一部として行われた研究では、米国におけるPTSDの生涯有病率が7.8%、すなわち現在では2300万人を超える市場であると報告されている。

【0016】

被験者の皮膚(例えば、前頭)を、恐らくは下にある脳領域の冷却を伴う機構を活用して冷却することによって睡眠を改善できることが証明されている。この臨床的に証明された効果は、一般に被験者の前頭部を冷却するよりも(周囲温度に比べて)温めた方が睡眠に悪影響を与えることを示唆することができる。しかしながら、今日に至るまで、被験者の皮膚、特に被験者の前頭部に高温を付与する効果に関連する研究はいささか不確定的である。

【0017】

この装置は、主要な単独の不眠症療法とは別に、従来 of 催眠鎮静薬による不眠症療法又は認知行動的不眠症療法の部分応答者である不眠症患者にも恩恵をもたらすことができる。臨床試験データは、承認済みの睡眠薬が患者の約2/3において統計的に有意な改善を示すことを示唆しているが、完全な症状の寛解を報告する患者はこれよりも大幅に少ない。このことは、睡眠薬を処方された患者の約2/3がこれらの治療の非応答者又は部分応答者であり、従って本明細書で説明する装置及びシステムなどの前頭部冷却不眠症装置を用いた補助療法から恩恵を受けられることを示唆するものである。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0018】

【特許文献1】米国特許出願第62/337,279号明細書

【特許文献2】米国特許出願第14/749,590号明細書

【特許文献3】米国特許出願第14/938,705号明細書

【発明の概要】

10

20

30

40

50

【発明が解決しようとする課題】**【0019】**

最近では、睡眠の神経生物学及び不眠症の神経生物学において、革新的な不眠症治療をもたらす進歩が成されてきた。しかしながら、上述したニーズに対処できる方法及び装置を提供することが有益と思われる。

【課題を解決するための手段】**【0020】**

本明細書で説明する方法及び装置は、領域を絞った形で脳代謝を変化させる領域選択的な脳の冷却又は加温を非侵襲的に行い、これによって（限定ではないが）不眠症を含む領域特有の脳機能の変化を特徴とする神経疾患を治療することができる。これらの方法及び装置は、一般に睡眠を改善するために使用することができる。

10

【0021】

一般に、本明細書では、前頭前皮質を冷却することによってこの脳領域の代謝を低下させるために、前頭前皮質上の皮膚に高度に制御されたパラメータ内の低体温療法を施す方法、装置及びシステムについて説明する。以下で詳細に説明するように、前頭前皮質の低体温療法は不眠症を改善することができる。従って、本明細書で説明する治療法の多くでは、装置又はシステムが、患者の皮膚、特に前頭前皮質上の皮膚に接触するように又は熱的に接触して配置されるように構成された熱伝達領域（例えば、パッドなど）を有するアプリケーションを含む。このアプリケーションはマスク又は衣服とすることができ、冷却液（例えば、冷却水）又は固体（例えば、ペルチェ素子）又はこれらの何らかの組み合わせを含むいずれかの適切な手段によって熱伝達領域を冷却及び温度制御することができる。

20

【0022】

具体的に言えば、本明細書では、被験者の前頭部に対する冷却の適用を制御して潜水反射（又は部分的潜水反射）を誘発し、この潜水反射に基づいて冷却の適用を調節することによって睡眠潜時を短縮し、睡眠の深さを深め、及び/又は被験者の睡眠時間を延ばす方法及び装置について説明する。

【0023】

例えば、本明細書で説明する装置は、いずれも被験者の前頭部に装着されるように適合された、被験者の皮膚に直接、或いはスリーブ又はカバーを通じて適用される熱伝達面を有する前頭部アプリケーションと、熱伝達面を冷却するように構成された1又は2以上の冷却ユニットと、1又は2以上の冷却ユニットに電氣的に結合されて、1又は2以上の冷却ユニットの出力及び駆動冷却を調節するように構成されたコントローラと、被験者からの生理的パラメータを検出するように構成された1又は2以上のセンサとを含み、1又は2以上のセンサはコントローラに結合され、コントローラは、1又は2以上のセンサによって検出された生理的パラメータから被験者が潜水反射を体験しているかどうかを判定し、この判定に基づいて熱伝達領域の温度又は熱伝達領域の冷却タイミングの一方又は両方を調整するように構成される。

30

【0024】

一般に、1又は2以上のセンサは、潜水反射を示す生理的パラメータを検出するセンサとすることができ、或いは本明細書で詳細に説明するように、又は当業で周知のように、これらのセンサから潜水反射を判定することができる。例えば、1又は2以上のセンサは、身体の動き、呼吸数、心拍数、電気皮膚反応、血中酸素濃度、心電図（ECG）信号及び脳電図（EEG）信号のうちの1つ又は2つ以上を検出するように構成することができる。コントローラは、被験者が潜水反射を体験しているかどうかを、潜水反射を示す短期間（例えば、数分以内）心拍数の低下に基づいて判定するように構成することができる。

40

【0025】

一般に、コントローラは、ちょうど潜水反射を誘発するように温度を調整することによって前頭部アプリケーションの温度を調節することができる。例えば、コントローラは、アプリケーションの熱伝達面の温度を潜水反射が検出されるまで低下させるように構成することができる。アプリケーションは、潜水反射が検出されると、治療時間にわたって温度をこの潜水

50

反射閾値温度（或いはこの温度の少し下又は少し上に）に保持することができる。例えば、コントローラは、アプリケーションの熱伝達面の温度を、潜水反射応答が検出された温度又はこの温度未満に維持期間にわたって維持した後、アプリケーションの熱伝達面の温度を待機期間にわたって待機温度に上昇させるように構成することができる。

【0026】

これらの装置は、いずれも前頭部アプリケーションを被験者の頭部に保持するための止め具を含むことができる。

【0027】

1又は2以上の冷却ユニットは、1又は2以上の熱電冷却器、及び/又はファン、及び/又はヒートシンクなどを含むことができる。いくつかの形態では、（単複の）冷却ユニットが、前頭部アプリケーションの一部として含まれる。例えば、1又は2以上の冷却ユニットは、熱伝達面と連通する前頭部アプリケーション内に存在することができる。或いは、1又は2以上の冷却ユニットは、アプリケーション内を循環して熱伝達領域を冷却する流体を冷却する別個のハウジングの一部とすることもできる。例えば、1又は2以上の冷却ユニットは、前頭部アプリケーションを通過する流体を冷却するように構成することができる。冷却ユニットは、管体を介してアプリケーションに接続することができる。

10

【0028】

同様に、着用可能な前頭部アプリケーションに1又は2以上のセンサ及び/又はコントローラを組み込むこともできる。例えば、1又は2以上のセンサは、前頭部アプリケーションの一部とすることができる。

20

【0029】

本明細書では、被験者の前頭皮質に非侵襲的に低体温療法を適用することによって不眠症を治療する方法についても説明する。この方法は、被験者の皮膚と連通する熱伝達領域を含むアプリケーションを前頭前皮質上に配置するステップと、熱伝達領域を、不快感又は睡眠からの覚醒を引き起こすことなく被験者が耐え得る最低温度から成る第1の温度に冷却するステップと、目標就寝時間前の少なくとも15分に及ぶ第1の期間にわたって第1の温度を維持するステップと、目標就寝時間後の少なくとも15分に及ぶ第2の期間にわたって第2の温度を維持するステップとを含むことができる。

【0030】

いくつかの形態では、第1の温度が約10 ~ 約18 である。いくつかの形態では、第1の温度（最低耐容温度）が、被験者による装着時にアプリケーションが適用できる刺激（又は覚醒）を引き起こさない最低温度に対応し、この温度は、体験的又は実験的に決定することができる。例えば、方法は、被験者のための第1の温度を決定するステップを含むことができる。

30

【0031】

アプリケーションを配置するステップは、アプリケーションを適所に固定するステップを含むことができる。例えば、アプリケーションは、ストラップによって適所に保持することができる。いくつかの形態では、アプリケーションが接着固定される。一般に、アプリケーションを配置するステップは、被験者のちょうど前頭部領域上にアプリケーションを固定するステップを含むことができる。いくつかの形態では、アプリケーションが前頭部領域に制限される。

40

【0032】

いくつかの形態では、熱伝達領域を第1の温度に冷却するステップが、熱伝達領域の温度を少なくとも5分、10分、15分などにわたって周囲温度から第1の温度に（徐々に低下させるステップを含め）低下させるステップを含む。

【0033】

第1の温度を維持するステップは、熱伝達領域を少なくとも30分、1時間などにわたって第1の温度に保持するステップを含むことができる。

【0034】

いくつかの形態では、第1の温度が第2の温度と同じ温度（例えば、10 ~ 18 ）である。しかしながら、いくつかの形態では、方法が、熱伝達領域の温度を第2の温度に

50

変化させるステップを含む。一般に、第2の温度は、第1の温度と30との間の温度とすることができる。例えば、第2の温度は、約20～約25とすることができる。第2の時間にわたって第2の温度を維持するステップは、1時間、2時間、3時間、4時間、6時間、8時間又は睡眠時間全体を上回る時間にわたって第2の温度を維持するステップを含むことができる。いくつかの形態では、方法が、患者の睡眠サイクルのフィードバックに基づいて第2の温度を調整するステップをさらに含む。

【0035】

本明細書では、被験者の前頭皮質に非侵襲的に低体温療法を適用することによって不眠症を治療する方法であって、被験者の皮膚と連通する熱伝達領域を含むアプリケーションを前頭前皮質上に配置するステップと、熱伝達領域を、不快感又は睡眠からの覚醒を引き起こすことなく被験者が耐え得る最低温度から成る第1の温度に冷却するステップと、目標就寝時間前の少なくとも15分にわたって第1の温度を維持するステップと、目標就寝時間後の少なくとも30分にわたって第1の温度を維持するステップと、少なくとも30分にわたって温度を第1の温度と30との間の第2の温度に維持するステップとを含む方法についても説明する。

10

【0036】

本明細書では、被験者の前頭皮質に非侵襲的に低体温療法を適用することによって入眠を短縮する方法であって、被験者の皮膚と連通する熱伝達領域を含むアプリケーションを前頭前皮質上に配置するステップと、熱伝達領域を約10～約18の第1の温度に冷却するステップと、目標就寝時間前の少なくとも15分間に及び第1の期間にわたって第1の温度を維持するステップとを含む方法についても説明する。

20

【0037】

本明細書では、被験者の前頭皮質に非侵襲的に低体温療法を適用することによって被験者の睡眠を持続させる方法であって、被験者の皮膚と連通する熱伝達領域を含むアプリケーションを前頭前皮質上に配置するステップと、目標就寝時間後に、熱伝達領域を、不快感又は睡眠からの覚醒を引き起こすことなく被験者が耐え得る最低温度から成る第1の温度に維持するステップと、目標就寝時間後の少なくとも30分に及び第1の期間にわたって第1の温度を維持するステップとを含む方法についても説明する。例えば、第1の温度は約10～約18とすることができる。

30

【0038】

一般に、(例えば、睡眠潜時を短縮することによって、及び/又は睡眠時間を延ばすことによって)不眠症を治療する方法は、とりわけ前頭皮質上の皮膚を冷却することによる非侵襲的冷却によって実行することができる。いくつかの形態では、この冷却が前頭部領域に制限される。一般に、本明細書で説明するシステム及び装置は、適用する低体温療法のプロファイルを、温度と投与タイミングの両方が制御されるように制御する。システムは、複雑な投与計画を適用するように構成できるとともに、患者からのフィードバックに基づいて投与計画を修正又は選択するようにさらに構成することができる。フィードバックは、(例えば、制御入力を調整又は変更することによって)患者が選択することも、或いは睡眠レベル又はREM/NREM状態などの患者からの生理的パラメータを検出する1又は2以上のセンサに基づくこともできる。

40

【0039】

以下で詳細に説明するように、本明細書で説明する低体温療法を適用する装置及びシステムは、一般に熱伝達領域を有する(例えば、被検者に固定又は装着される)アプリケーションを含む。熱伝達領域は冷却される。熱伝達領域は、被験者の前頭皮質上の皮膚に接触して配置される。一般に、アプリケーション及び熱伝達領域は、被験者が(眠気を高めるために)睡眠中又は睡眠前に快適かつ安全に装置を装着できるように構成される。システム全体は、(睡眠を妨げないように)静音であるように構成することができる。上述したように熱伝達領域の温度を調節する1又は2以上のコントローラを含むことができる。コントローラは、マイクロコントローラ(専用ハードウェア、ソフトウェア、ファームウェアなどを含む)とすることができる。いくつかの形態では、システムが、被験者によって毎晩装着

50

されるように構成され、従って洗濯できる、使い捨ての、又は交換式の皮膚接触領域を含むことができる。例えば、熱伝達領域は、使用する毎に毎晩交換できる使い捨ての材料又はカバーで覆うことができる。いくつかの形態では、患者情報及び/又はシステムの性能情報を受け取る1又は2以上のセンサを含むこともでき、この情報をコントローラに提供して温度の調節に使用することができる。全体的に、システムは、軽量で使い勝手の良いものとすることができる。

【0040】

本明細書で説明する本発明の他の特徴については、以下で図面を参照しながらさらに詳細に概説する。本明細書では、不眠症治療のために副交感神経系を刺激するように適合された前頭部冷却装置及び方法について説明する。この装置は、睡眠期間前及び/又は睡眠期間中に適用されて睡眠を改善できる、患者の前頭部に適用される冷却キャップを含むことができる。前頭部冷却システムの実施形態例は、睡眠中に最適に使用できるように設計される。本明細書で説明する温度設定/アルゴリズムは、装置を用いた調査研究に基づいて不眠症患者の睡眠を修正/改善するとともに、副交感神経系からのフィードバックを含めて副交感神経系を調節するように特異的に構成される。

10

【0041】

自律神経系と睡眠との間には既知の関係が存在する。自律神経系は、意識的な制御を伴わずに身体機能を制御する。自律神経系には複数の要素が存在するが、主に交感神経系(SNS)と副交感神経系(PNS)とに分けることができる。単純に言えば、交感神経系は、緊急事態及びストレスに対する身体的闘争・逃走反応を可能にするものである。副交感神経系は、我々の休息及び消化を可能にする。交感神経系は、すばやく反応する動員系と考えることができ、副交感神経系は、ゆっくり活性化される制動系と考えることができる。睡眠に関しては、入眠と共にPNS活動が高まり、NREM睡眠全体を通じて高水準に留まることを示すデータがある。REM睡眠中には、PNS活動が覚醒値に戻るが、わずかに高く維持される。同様に、NREM睡眠中にはSNS活動が低下する。REM睡眠中には、SNS活動が覚醒レベルよりも高まる。このデータは、覚醒とNREM及びREM睡眠との間に自律平衡が変動することを示唆し、覚醒及びREM睡眠中の相対的交感神経優位性、及びNREM睡眠中の相対的副交感神経優位性を示す。

20

【0042】

様々な生理学的レベルの「過覚醒」は、現在の主な不眠症の病態生理学的モデルを表す。不眠症患者では、健康な被験者と比較した覚醒時及び睡眠時にわたる全体的な脳代謝の増加、安静代謝率、心拍変動(HRV)における心拍及び交感神経迷走神経の緊張、夕方及び睡眠早期のコルチゾール分泌、NREM睡眠中のベータ脳波(EEG)活動、入眠後の高レベル覚醒に関連する、特に前頭皮質における皮質ブドウ糖代謝レベルの増加、入眠期間付近の正常な中核温度の降下障害、及びしばしば「競争的」な、止められない、睡眠集中的なものとして記述される、不眠症患者の睡眠前思考に基づく認知的過覚醒が見られることが示されている。

30

【0043】

心拍変動(HRV)によって測定される心臓自律系の緊張は、睡眠障害及び睡眠疾患が疾病率及び死亡率に潜在的に影響を与え得る生理学的秩序として同定されている。心拍変動は、副交感神経の緊張測定として解釈される高周波数帯(HF-HRV)のパワーがNREM睡眠の深さに相関する睡眠の関数として変動し、NREM段階において最も高い。対照的に、REM睡眠段階及び浅いNREM睡眠段階は、HF-HRV帯のパワーが減少することを特徴とする。心拍変動は、不眠症を含む睡眠障害の関数として変動することもできる。全てではないが一部の研究では、不眠症患者では良く眠れる対照に比べてHF-HRVパワーが低いことが報告されている。不眠症患者は、交感神経迷走神経の緊張指数として解釈される高い低-高周波数パワー(LF:HF-HRV)比率を示すこともある。睡眠に関連するHRVの変化は、他の生理学的変化にも関連する。例えば、健康な若年層における実験的睡眠抑制後のNREM睡眠中の交感神経系の緊張の高まりは、低ブドウ糖耐性、低甲状腺刺激ホルモン濃度、及びコルチゾールレベルの上昇に関連付けられてい

40

50

る。最後に、睡眠中のHRV変動は、PTSD、アルコール依存症及び極度のストレスなどの状態に一致することが分かっている。

【0044】

自律神経系活動と睡眠及び不眠症との間の関係を考えれば、これらの関係に影響を与えるように設計された治療介入の開発が、不眠症治療のための治療介入の設計において有益となり得る。

【0045】

自律神経系を調節できる1つの方法は、潜水反射として知られている原始的自律神経系反応を通じたものである。潜水反射は、身体を冷水に浸すことによって引き起こされ、心臓迷走神経活動、副交感神経系の一次的遠心性神経の活動増加に起因する心拍数(HR)の低下を特徴とし、多くの場合、末梢への交感神経出力増加に起因する選択的血管床の血管収縮に関連付けられる。潜水反射は、既知の最も強力な自律反射と考えられている。生理学者の間では、潜水徐脈が広く研究され議論されてきた。

10

【0046】

潜水徐脈は、両生類から哺乳動物までの全ての空気呼吸する脊椎動物に見られる。潜水反射は、三叉神経-心臓反応及び眼球-心臓反応と共に、三叉神経-迷走神経反射の下位群を表す。

【0047】

潜水反射は、呼吸器系と心臓血管系とを統合する複雑な神経網によって制御される。この反射は、主に三叉神経の求心性線維、とりわけ前頭部、眼窩周囲領域及び鼻腔に位置する求心性線維の受容体の刺激によって生じる。潜水反射の開始には、冷受容器が主に関与していると思われる。この点において、顔以外の身体部分の皮膚の冷受容器を刺激しても、HRの減速は生じない。潜水反射の中心回路が脳幹に内在することは、除脳標本においても徐脈反応が維持されるという事実によって実証されている。この回路の生理学的背景が研究テーマになることはほとんどなかった。一部のデータでは、局所麻酔薬又はキヌレン酸の注入によって心臓反応を遮断できるため、この回路の最初の中継は腹部表面延髄背角に位置することが示唆されている。従って、迷走神経を介した徐脈及び交感神経を介した血管収縮は、下部脳幹内の三叉神経系によって仲介される可能性がある。しかしながら、三叉神経系と脳幹の自律神経系との間の関係は未知である。

20

【0048】

人間の潜水反射は徐脈を伴い、多くの場合、心拍出量(CO)の低下及び選択的な血管床の血管収縮、血圧(BP)上昇及び周辺毛細血管床への血流低下を招く。人間の潜水反射は、冷水に顔を浸すことによってシミュレートすることができ、この検査法は「模擬潜水反射」又は「寒冷昇圧試験」として知られており、我々の潜水反射の知識のほとんどはこの手順によって取得されたものである。徐脈反応を引き出すには、前頭部、眼及び鼻を直接冷水に接触させれば十分である。無呼吸顔面浸水(apneic face immersion)に対する徐脈反応は個人間で大きく異なり、一般にHRの低下は15~40%であるが、20拍/分未満の徐脈を発現する健康な人々の割合は少ない。HRの低下は、迷走神経系が担う役割を実証するアトロピンを用いた前治療によって防がれる。健康な人々の間では、BPの増加も大きく異なる。全身浸水後にも同様の可変HR低下が観察され、HRは、浸水直後に下降した後安定する傾向にあるが、長期潜水中には20~30拍/分に下降することもある。「息こらえ段階(struggle phase)」に達すると、HRはさらに低下し、心臓収縮BPは220~300mmHgに上昇することができる。再出現後には、HR及びBPはかなり急速に正常化する。

30

40

【0049】

ほとんどの証拠では、潜水徐脈の大きさには水と空気の両方の温度が逆方向に大きく影響し、すなわち水温が低く気温が高いほど徐脈反応も顕著であることが示されている。顔の冷受容器は、冷水(10~15C)への浸水によって最も強く励起され、温度を15~35の間で変化させても徐脈反応にはほとんど影響がない。しかしながら、全身を超冷水(~0C)に浸水させると、逆説的反應、すなわち徐脈ではなく頻脈、いわゆる「低温

50

衝撃反応」が誘発されることがある。これには、交感神経系を刺激する皮膚の冷受容器からの大きな求心性の動因が関与している可能性が高い。

【0050】

迷走神経系は、動物の心調整のための主要遠心性神経経路である。アトロピンによる前治療後には、潜水中のHRが高く、変化しなかった。さらに、密封状態では、浸水後に高迷走神経緊張の発現である際立ったHRの振動(10~20%)が観察された。

【0051】

顔面冷却と副交感神経系の活動との間の関係は報告されているものの、睡眠時の前頭部冷却を介して副交感神経系の活動を選択的に変化させる影響については明らかになっていない。

10

【0052】

身体領域の中でも前頭部は、潜水反射に影響を与える大きな役割を果たせることを示唆する固有の生理学的及び神経構造的特性を有する。温点及び冷点の分布は、全ての身体部位のうちで顔面及び前頭部上が最も高いことが示されている。温度感覚も、全ての身体部位のうちで前頭部が最も高いことが示されている。1つの研究では、生理学的体温調節反応の決定において特定の領域が他の領域よりも高い温度感度を示すかどうかを判断するために、選択した皮膚領域に熱放射を適用した。各皮膚領域の感度係数を計算することにより、照射皮膚の温度及び照射皮膚の範囲の変化に大腿部発汗率の変化を関連付けた。大腿部からの発汗率変化の影響によって測定した顔の温度感度は、胸部、腹部及び大腿部の約3倍であることが認められた。下肢は、大腿部の温度感度の約1/2であることが認められた。他の研究では、全ての身体部位のうちで顔面の温度感度が最も高いことが報告されている。さらに、無毛(無毛性)皮膚の熱伝達関数及び熱伝達効率が、非常に高い血液灌流率の能力及び動的血流調節という新規能力に基づいて全身内でたぐいまれであることを考えると、無毛皮膚を含む前頭部は、体温調節に対する身体反応において大きな役割を果たすことが分かった。

20

【0053】

これらの数連の証拠は、前頭部上の頭皮における冷却刺激の適用が、副交感神経系の反射活動を介した不眠症患者の睡眠改善に関連し得るという概念を裏付けるものである。従って、前頭部上の皮膚温を変化させる医療装置は、不眠症患者の睡眠を調節するための非常に精度の高い非侵襲的な方法である可能性がある。

30

【0054】

これまで、このような装置の適用及びこの効果が生じ得る特定の温度についての記述はない。

【0055】

本発明の新規特徴については、以下の特許請求の範囲に具体的に示す。本発明の原理を利用した例示的な実施形態を示す以下の詳細な説明及び添付図面を参照することにより、本発明の特徴及び利点をさらに良く理解できるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0056】

【図1A】前頭部温度を周囲温度に対して調節(例えば、冷却)ことによって睡眠を改善する装置の一部の1つの形態を示す図である。

40

【図1B】前頭部温度を周囲温度に対して調節(例えば、冷却)ことによって睡眠を改善する装置の一部の1つの形態を示す図である。

【図1C】前頭部温度を周囲温度に対して調節(例えば、冷却)ことによって睡眠を改善する装置の一部の1つの形態を示す図である。

【図1D】前頭部温度を周囲温度に対して調節(例えば、冷却)ことによって睡眠を改善する装置の一部の1つの形態を示す図である。

【図1E】前頭部温度を周囲温度に対して調節(例えば、冷却)ことによって睡眠を改善する装置の一部の1つの形態を示す図である。

【図1F】前頭部温度を周囲温度に対して調節(例えば、冷却)ことによって睡眠を改善

50

する装置の一部の1つの形態を示す図である。

【図1G】前頭部温度を周囲温度に対して調節（例えば、冷却）ことによって睡眠を改善する装置の一部の1つの形態を示す図である。

【図1H】前頭部温度を周囲温度に対して調節（例えば、冷却）ことによって睡眠を改善する装置の一部の1つの形態を示す図である。

【図1I】前頭部温度を周囲温度に対して調節（例えば、冷却）ことによって睡眠を改善する装置の一部の1つの形態を示す図である。

【図1J】前頭部温度を周囲温度に対して調節（例えば、冷却）ことによって睡眠を改善する装置の一部の1つの形態を示す図である。

【図2A】前頭部温度を調節することによって睡眠を改善する装置のアプリケーション部分の1つの形態を示す図である。

【図2B】図1A～図1Gの装置と共に使用できる、全頭部温度を調節することによって睡眠を改善する装置のアプリケーションの1つの形態を示す図である。

【図3】本明細書で説明する睡眠改善装置のアプリケーションの適用方法の1つの形態を示す図である。

【図4A】図1A～図1Jに示す装置などの睡眠改善装置の一部と共に使用できる、又はこのような装置の一部として含めることができる、流体（例えば、水など）を満たすことができるカートリッジ（容器）を示す斜視図である。

【図4B】図4Aのカートリッジ（容器）の分解図である。

【図4C】睡眠改善装置と連動するカートリッジ内のバルブを示すカートリッジの断面図である。

【図4D】図4Cのバルブ部分の拡大図である。

【図4E】（図1Dに示すものと同様の）装置に挿入されたカートリッジを示す図である。

【図4F】水の漏出を防いで空気の排出を可能にするように密封された通気孔（例えば、疎水性通気孔又はシール）を含むノブの拡大分解図である。このノブは、例えば輸送時には閉位置にロックし、或いは装置への挿入時には開くことができる。開位置では、ノブ上の延長「ウイング」が装置に係合してカートリッジを装置内にしっかりと保持する一方でカートリッジ底部のバルブを開くように力を付与し、この位置では通気孔が開いてカートリッジ内に空気を取り込むことができる。カートリッジは、ほぼ満たした状態で（例えば、熱膨張を許容するように90%を満たし、10%を空にして）輸送することができる。

【図4G】カートリッジの組み立てたノブの断面図である。

【図4H】空気を通して流体を遮断する（円形の薄膜として示す）疎水性カバー内に開口する通気領域を示す、図4Gの組み立てたカートリッジの部分的破断図である。

【図5】図1A～1Gに示すような前頭部温度を調節する装置の概略図である。

【図6】本明細書で説明する装置の使用を示す図である。

【図7A】不眠症における覚醒中及び睡眠中の全脳代謝の増加を示すグラフである。

【図7B】不眠症患者が覚醒から睡眠まで大きな相対代謝の低下を示さない脳領域を示す図である。

【図7C】不眠症患者における相対代謝が低下した脳領域を示す図である。

【図8A】限局的な前頭部冷却治療を用いて治療した患者及び治療していない患者の平均中核温度の経時的変化を示すグラフである。

【図8B】前頭部低体温法を用いた治療を受けている不眠症患者のPETスキャン及び前頭前代謝亢進の逆転を示す図である。

【図9A】本明細書で説明する前頭前低体温法を用いて治療した不眠症患者の自覚的覚醒の減少を示すグラフである。

【図9B】前頭前低体温法を用いて治療した患者の（対照と比べた）全脳代謝の減少を示すグラフである。

【図9C】前頭前低体温法を用いて治療した不眠症患者の自覚的眠気の増加を示すグラフである。

10

20

30

40

50

【図 9 D】前頭前低体温法を用いて治療した患者の入眠後の覚醒の減少を示すグラフである。

【図 9 E】前頭前低体温法を用いて治療した患者の睡眠中のデルタパワーの増加を示すグラフである。

【図 9 F】前頭前低体温法を用いて治療した患者の局所的代謝の低下を示す PET スキャンの対照比較図である。

【図 10 A】低体温法を適用する装置のヘッドピースの 1 つの形態を示す図である。

【図 10 B】被験者の頭部に適用されたヘッドピースを示す図である。

【図 11 A】不眠症患者において前頭前低体温法を適用する装置の 1 つの形態が入眠時間に与える影響を非不眠症患者と比較した図である。

10

【図 11 B】不眠症患者において前頭前低体温法を適用する装置の 1 つの形態が入眠後の覚醒に与える影響を非不眠症患者と比較した図である。

【図 11 C】不眠症患者において前頭前低体温法を適用する装置の 1 つの形態が夜間前半の覚醒に与える影響を非不眠症患者と比較した図である。

【図 11 D】不眠症患者において前頭前低体温法を適用する装置の 1 つの形態が夜間後半の覚醒に与える影響を非不眠症患者と比較した図である。

【図 11 E】不眠症患者において前頭前低体温法を適用する装置の 1 つの形態が全睡眠時間に与える影響を非不眠症患者と比較した図である。

【図 11 F】不眠症患者において前頭前低体温法を適用する装置の 1 つの形態が睡眠効率に与える影響を非不眠症患者と比較した図である。

20

【図 11 G】不眠症患者において前頭前低体温法を適用する装置の 1 つの形態がステージ 1 睡眠の割合に与える影響を非不眠症患者と比較した図である。

【図 11 H】不眠症患者において前頭前低体温法を適用する装置の 1 つの形態がステージ 2 睡眠の割合に与える影響を非不眠症患者と比較した図である。

【図 11 I】不眠症患者において前頭前低体温法を適用する装置の 1 つの形態がステージ 3 / 4 睡眠の割合に与える影響を非不眠症患者と比較した図である。

【図 11 J】不眠症患者において前頭前低体温法を適用する装置の 1 つの形態が REM 睡眠の割合に与える影響を非不眠症患者と比較した図である。

【図 11 K】不眠症患者において前頭前低体温法を適用する装置の 1 つの形態が夜間全体のデルタカウント数に与える影響を非不眠症患者と比較した図である。

30

【図 11 L】不眠症患者において前頭前低体温法を適用する装置の 1 つの形態が夜間全体のスペクトルパワーに与える影響を非不眠症患者と比較した図である。

【図 12】(制御装置として使用される)前庭睡眠システムの概略図である。

【図 13】睡眠調節のために被験者の顔を冷却する装置及び方法の有効性を調べる一研究例の主要評価項目の変化、ITT 集団 (N = 106) を示す表 (表 1) である。

【図 14】あらゆるステージの睡眠潜時、ITT 集団 (N = 106) を示す表 (表 2) である。

【図 15】ステージ 1 の NREM 睡眠潜時、ITT 集団 (N = 106) を示す表 (表 3) である。

【図 16】ステージ 2 の NREM 睡眠潜時、ITT (N = 106) を示す表 (表 4) である。

40

【図 17】基準夜間又は装置夜間のいずれかにステージ 3 の睡眠を体験しなかった被験者 (N = 97) を除く、ステージ 3 NREM 睡眠潜時、ITT 集団を示す表 (表 5) である。

【図 18】ステージ 1、2 及び 3 の NREM 睡眠潜時、ITT 集団 (N = 106) を図式的に示す図である。

【図 19】本明細書で説明する睡眠システムのステージ 1、2 及び 3 の NREM 睡眠潜時、調整後の偽装との差分、ITT (N = 106) を図式的に示す図である。

【図 20 A】循環冷却液を使用する図 5 及び図 6 に示すアプリケーションと同様の、被験者がいつ潜水反射を体験しているかを検出 / 検知する 1 又は 2 以上のセンサを含む本明細書で

50

説明する睡眠改善装置例の概略図である。

【図 2 0 B】被験者がいつ潜水反射を体験しているかを検出 / 検知する 1 又は 2 以上のセンサを含む本明細書で説明する睡眠改善装置例の概略図である。図 2 0 B では、前頭部アプリケーションが、(単複の)温度フィードバックセンサと、潜水反射を検出するために使用できる、患者の生理的パラメータを検出するセンサとを含むセンサ及びコントローラ(プロセッサ)と共に(熱伝達面と熱連通する)アプリケーションに組み込まれた複数の熱電冷却器を含む。

【図 2 1 A】本明細書で説明する、図 2 0 B に概略図に示す装置と同様の睡眠改善装置の実施形態を示す図である。

【図 2 1 B】被験者に装着された図 2 1 A の装置を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0057】

本明細書では、睡眠調節のために患者の前頭部領域の温度を特異的に制御する(機器及びシステムを含む)装置について説明する。例えば、本明細書では、患者の前頭部に冷却温度を提供するように構成された装置及び方法について説明する。この温度は、睡眠潜時を短縮し、睡眠の深さを深め、及び / 又は被験者の睡眠時間を延ばすために所定の期間とすることができる一定期間にわたって患者に潜水反射をもたらすほど十分な低温(例えば、いくつかの形態では約 10 ~ 15) 又はその他の冷却温度(例えば、約 0 ~ 30、約 0 ~ 25、約 0 ~ 24、約 0 ~ 23、約 0 ~ 22、約 0 ~ 21、約 0 ~ 20、約 0 ~ 19、約 0 ~ 18、約 0 ~ 17 など)とすることができる。いくつかの形態では、被験者を、不眠症を患った被験者としてすることができる。

【0058】

周囲温度に比べて前頭部温度を高めることによって睡眠を改善する装置

一般に、本明細書で説明する、前頭部温度を(周囲温度に比べて)高めることによって睡眠を改善する装置は、いずれも被験者の前頭部に適合して睡眠前及び / 又は睡眠中に装着できるアプリケーション(例えば、パッドなど)を含むことができる。図 2 A に、アプリケーションの 1 つの形態を示す。この例では、アプリケーションが、(見えない)前頭部に接して装着される皮膚接触面と、装置が被験者にフィットするように調整できる 1 対のサイドストラップ 201、201' (固定具)とを含む。アプリケーションは、アプリケーションの皮膚接触面の温度を制御する温度調節器に接続し、又はこのような温度調節器を含む。温度調節器は、適用温度の継続時間を調節するタイミングコントロールを含むこともできる。アプリケーションは、含まれる固定具(例えば、ストラップ、接着剤、キャップなど)によって適所に固定することができる。温度調節器によって制御されるパラメータを設定する 1 又は複数のコントロールを含めることもでき、一般にユーザ又は寝室を共にする人物(bedmate)は、このコントロールを通じて本明細書で説明するような動作パラメータ又は動作モードを選択することができる。いくつかの形態では、システムが、使い捨て要素及び / 又は再利用可能要素を含むことができる。例えば、アプリケーションの皮膚接触面は、アプリケーション(再利用可能要素)の残り部分に取り付けることができる使い捨て式とすることができる。

【0059】

例えば、いくつかの形態では、周囲温度に比べて前頭部を温めることによって睡眠を改善する装置が、様々な温度の流体を循環させる、前頭皮質上の頭皮領域にフィットする独自のサイズのヘッドピースと、ヘッドピースに流体を循環させるための電力及び加温を供給するプログラム可能な加温室 / ポンプとを含むことができる。

【0060】

周囲温度に比べて前頭部温度を高めることによって睡眠を改善する装置の一例では、装置が、温度調節器ユニットと、(前頭部パッドと呼ばれることもある)高温アプリケーション / ホースアセンブリと、高温アプリケーションを前頭皮質に接触させて適所に維持するヘッドギアとを含む。上述したように、本明細書で説明する装置は、就寝中の被検者が装着する

10

20

30

40

50

ことができ、従って快適であるとともに安全かつ効果的であるように適合させることができる。流体を含む（循環液を含む）形態では、装置を、流体の損失／漏出を防ぐように構成することができる。周囲温度に比べて前頭部の温度を高めることによって睡眠を改善する装置は、例えばアプリケーションの皮膚接触面を直接加熱する（抵抗加熱を含む）ことによって循環液を伴わずに使用することもできる。周囲温度に比べて前頭部の温度を低下させる（又は高める）ことによって睡眠を改善する装置は、例えばアプリケーションの皮膚接触面を直接冷却する（電熱冷却器、ファンなどの対流冷却器などを含む）ことによって循環液を伴わずに使用することもできる。

【0061】

例えば、温度調節器ユニットは、熱電モジュール（TEC）を利用してアプリケーションを直接加熱（又は冷却）することも、又は高温アプリケーションの移送線を通じて圧送される伝熱流体（TTF）を加熱することもできる。温度調節器ユニットの一部として、抵抗発熱コイル、化学的加熱（例えば、発熱反応）、高比熱容量材料又は相変化材料などの他の加熱器を使用することもでき、（化学冷却器を含む）他の冷却器を使用することもできる。

10

【0062】

1つの形態では、装置が、アプリケーションを加熱するTTF（流体）と共に動作するように構成される。このような温度調節器ユニットの主要構成要素は、1又は2以上の熱交換器と、ヒートシンクと、TECと、ポンプと、ファンと、電子制御回路と、ソフトウェアと、ユーザインターフェイスと、TTF容器と、ユニットエンクロージャと、流入電力のための接続部と、高温アプリケーションのTTF接続部とを含むことができる。図2Bに、断熱材5によって覆われた管体4を含むTTFベースユニットと共に使用するアプリケーションの形態を示しており、管体4は、皮膚接触面201を有するヘッドギア（止め具2033の一例）も含むアプリケーションの熱伝達領域2を接続する。いくつかの形態では、止め具を、被検者の頭部、帽子、フード、ストラップ又はヘッドバンドなどにアプリケーションを保持するように構成された接着剤とすることができる。

20

【0063】

いくつかの形態では、これらの構成要素を、TECの片側に（単複の）ヒートシンクが熱的に接触して配置され、TECのヒートシンクとは反対側に熱交換器が熱的に接触して配置されるようにして組み立てることができる。熱交換器は、この目的のためのあらゆる既知の材料及び設計で構成することができる。組み立て部分は、熱交換器に対する寄生性の熱負荷を抑えるように断熱することができる。温度調節器ユニットは、TTFの温度を所望のレベルに制御するように加温（又は冷却）モードで動作させることができる。温度調節器は、ポンプを利用して熱交換器及び高温アプリケーションにTTFを循環させる。ポンプは、あらゆる適切なタイプのもの、すなわち、遠心ポンプ、ピストンポンプ、ギアポンプ、ダイヤフラムポンプなどとすることができる。TTF容器は、いずれかの理由で失われたTTFを補充するために、さらなるTTFを供給するように組み込まれる。この容器は、温度調節器ユニット内の一体型充填可能要素とすることも、或いは交換式カートリッジとして構成することもできる。容器の配管接続は、容器内のTTFの容量が熱交換器及び高温アプリケーションのTTF循環回路内に連続して存在しないように設計することができる。この設計は、サイドストリーム容器と呼ばれる。図1A～図1Jに、本明細書で説明するTTFと共に使用する温度調節器装置の1つの形態を示す。

30

40

【0064】

このサイドストリーム構成は、容器内に保持されたTTFを加熱／冷却する必要性を排除することにより、循環するTTFを温度調節器が所望の温度に素早く加熱／冷却することを効果的に可能にする。（後述する図4A～図4Hに例を示す）容器又は交換式カートリッジは、ユーザの利便性にとって望ましい容量を供給するのに必要なサイズとすることができる。交換式カートリッジは、ユーザがTTFを漏出させることなく温度調節器にカートリッジを係合又は取り外しできるようにするバルブシステムを含むように構成することができる。カートリッジは、カートリッジからTTLが排出される際に吸気を可能にする一方向性通気孔を含むように構成することができる。この構成は、カートリッジからT

50

TTFが排出されて、環回路内に背圧が生成された場合に再びカートリッジ内に侵入しないようにすることができる。カートリッジ内でこの種の一方方向性通気孔を利用する場合には、回路内に閉じ込められた空気を排出するための別個の換気口を循環回路内に配管することができる。別のカートリッジ構成は、温度調節器内への2つの接続点を利用する。1つの接続部は、循環回路内に閉じ込められた空気をカートリッジ内に放出して、TTFを第2の接続点から循環回路内に流出できるようにする。接続バルブは、あらゆる数の既知の構成で設計することができる。1つのこのような実装は、各嵌め合い接続要素にチェックバルブを利用する。これにより、取り外したカートリッジ、又は温度調節器内の嵌め合い接続点からTTFを漏出させることなくカートリッジの係合又は取り外しを行う手段をもたらしることができる。別の形態では、カートリッジが、中空針で穿刺することができるゴムタイプの材料で密封される。穿刺すると、TTFが循環回路との間に流体接続を形成する。カートリッジを取り外すと針が引き抜かれ、ゴムタイプの材料が再び穿刺孔を密封してカートリッジからTTFが漏れるのを防ぐ。この針は、カートリッジを取り外した時に針の入り口上に滑り込むバネ付勢された滑動式のゴムタイプ材料シールと共に設計される。別の形態は、公知のボールタイプ又はリングシールタイプのチェックバルブを利用する。カートリッジのサイズ及び形状は、必要な容量、望ましい表面的工業設計、及びエンクロージャ内の利用可能な空間によって決定される。カートリッジは、温度調節器内に係合すると、いずれかのラッチ機構によって適所に保持される。別の実施形態では、カートリッジの換気口が双方向であり、ゴアテックスなどの材料で構成することができる。このような材料は、空気を通す一方でTTFの通過を防ぐ。

10

20

【0065】

いくつかの形態では、カートリッジが、カートリッジ内の流体を保持するライナを含むことができ、このライナは、流体の除去時には折り畳まれ、カートリッジへの流体の追加時には広がることができる。折り畳み式ライナ（バッグ又はホルダ）を含む形態では、カートリッジが流体内への通気孔を不要とし又は含まないこともでき、ライナによって保持された流体容器を環境から隔離して漏れの可能性を低減することができる。

【0066】

カートリッジ及び係合バルブは、ユーザがカートリッジを補充する可能性を回避又は最小化するように設計される。この設計は、ユーザが冷却ユニットのために特異的に考案されたTTFのみを利用することを保証する。

30

【0067】

TTFは、限定するわけではないが、蒸留水、抗菌薬、凝固点を低下させる成分及び湿潤剤から成ることができる。他のTTF成分を使用することもできる。全てのTTFは、IEC60601の生体適合性要件及びFDA要件に準拠することができる。

【0068】

図4A～図4Hに、図1A～図1Jに示す装置などの睡眠改善装置と共に使用できる、又はこのような装置の一部として含めることができるカートリッジ（容器）400を示す。図4Aは、TTF（例えば、水など）で満たすことができるカートリッジの斜視図である。一般に、このカートリッジは、密封（完全に閉じられた）構成で予荷重を掛けて輸送することができる。装置に挿入すると、カートリッジの上部は、カートリッジからTTFが漏出するのを防ぎながらカートリッジ内に空気を取り込むように開くことができるノブ又はハンドル403を含み、カートリッジの底部は、装置に開口することができるコネクタ及びノブ又はバルブ405を含むことができる。図4Bは、（回転ハンドル407、疎水性フィルタ又はダイアフラム409及び吸気口（air port）411を有する）ノブ領域と、（付勢部（bias）413、変位部材又はピン415、外側ハウジング417及び1又は2以上のリングを含む）バルブとを含む、図4Aのカートリッジの分解図である。図4Cは、睡眠改善装置と連動するカートリッジのバルブ部分を示すカートリッジの断面図である。図4Dは、付勢部（ばね413）が変位してカートリッジから装置に流体が流入するようになるまで、外側ハウジング417を貫いて形成されたチャネル内の遮断位置に保持されるピン415を外側ハウジングがどのように取り囲むかを示す、図4

40

50

Cのバルブ部分の拡大図である。図4Eには、図1Dにも示す装置に挿入されたカートリッジを示す。図4Fは、TTFの漏出を防ぎながら空気の入出りを可能にするように閉じて密封することができる、或いはノブ407を回転させることによって、空気透過性流体バリア（例えば、疎水性膜409）を通じてカートリッジの外側からの空気の通過を可能にする（ただし流体は通過させない）ように開くことができる、通気孔ハウジング411上の複数の通気孔形成要素を含むノブ407の拡大分解図である。ノブは、例えば輸送時には閉位置にロックすることができ、或いは装置への挿入時には開くことができる。開位置では、ノブ上の延長「ウイング」408、408'が装置に係合してカートリッジを装置内にしっかりと保持する一方でカートリッジ底部のバルブを開くように力を付与することができる、この位置では通気孔が開いてカートリッジ内に空気を取り込むことができる。カートリッジは、ほぼ満たした状態で（例えば、熱膨張を許容するように90%を満たし、10%を空にして）輸送することができる。図4Gは、カートリッジの組み立てたノブの断面図である。図4Hは、空気を通して流体を遮断する（円形の薄膜として示す）疎水性カバー内に開口する通気領域を示す、図4Gの組み立てたカートリッジの部分的破断図である。

10

20

30

40

50

【0069】

制御回路は、温度調節器ユニットの冷却又は加熱を制御するソフトウェアを利用することも又はしないこともできる。制御回路は、循環回路内又はその近傍に配置された1又は2以上のサーミスタを利用してTTFの温度を測定し、必要に応じてTECへの電力を調整して循環回路内のTTFを所望の温度に維持することができる。また、制御回路は、ヒートシンク上に配置された1又は2以上の熱制御スイッチを利用するとともに、場合によっては一方又は両方の構成要素の温度が所望の閾値から外れている場合に熱交換器を安全スイッチとして利用することもできる。制御回路は、パルス幅変調（PWM）を利用してTEC、ポンプ及びファンに電力を供給することができる。ソフトウェアを利用して、システムの全側面を制御する制御アルゴリズムを提供することもできる。このソフトウェアは、TECに供給される電力を、TTFのあらゆる所望の冷却曲線を生成するように制御することができる。1つの形態では、電力の発生と共にTTFがさらに急速に冷却され、実際のTTF温度と目標TTF温度との差分が小さくなるにつれて温度変化率が低下するようにTECに電力を付与することができる。他の温度曲線を検討することもできる。また、TTF温度は、ユーザの生理学的測定値又は時間によって制御することができる。制御回路は、冷却ユニットにユーザインターフェイスを提供することもできる。考えられる形態は、限定するわけではないが、オン/オフスイッチ、加熱/冷却モードセレクトスイッチ、TTFの目標温度又は実際の温度の温度ディスプレイを含むこともできる。制御回路は、ディスプレイの照明を制御することもできる。いくつかの形態では、制御回路が、容器又はカートリッジ内のTTFレベルをモニタしてユーザに表示することができる。制御回路は、TTFレベルが低いこと又は空であることを検出した場合にユニットを停止させることもできる。

【0070】

図5に、上述した装置と同様の装置の概略図例を示す。この例では、装置が、カートリッジ（例えば、冷却経路内の流体の容量に基づいて必要時に少容量冷却流体通路を満たすために使用できる容器）から補充を受ける少容量冷却流体通路を含む。この冷却経路は、1又は2以上のTECによって冷却される冷却プレートを通過する。TECは、ヒートシンク、及び/又は1又は複数のファンによって冷却される。容器（右側）は、手動又は自動で補充される容器とすることができる。例えば、この容器は、図4A～図4Hで説明したようなカートリッジとすることもできる。その後、この流体通路は、患者が装着するアプリケーション2003（図6を参照）に（ポンプを介して）至ることができる。システムは、ユーザインターフェイス及び/又はディスプレイを含む、コントローラ2001（例えば、プロセッサを含むことができるPCA）内の電子機器によって制御することができる。装置は、電池又は壁面コンセントによって給電を受けることができる。

【0071】

エンクロージャは、システムの全ての内部要素を搭載する手段を提供し、ファン空気の吸気口及び排気口を提供する。ファンの吸気口及び排気口は、損傷をもたらす可能性がある構成要素にユーザが接触するのを防ぐように設計されたエンクロージャ内のグリッドシステムを通じて方向を定めることができる。さらに、グリッドは、望ましいと分かった方向にユーザが空気流を向けられるように設計することもできる。エンクロージャは、便利に配置されたユーザインターフェイス、容器の補充又はカートリッジの交換、残りのTTFレベルを判断するための視覚的手段、流入電力のための接続点、循環回路の高温アプリケーション/ホースアセンブリの入口及び出口のための接続点、並びに他のいずれかの所望の接続点を可能にする。

【0072】

高温アプリケーション/ホースアセンブリの入口/出口コネクタ、及び温度調節器エンクロージャコネクタは、レギュレータアセンブリに対する高温アプリケーション/ホースアセンブリの接続及び取り外しをいずれの構成要素からもTTFを漏出させることなく可能にするチェックバルブを利用する。アセンブリのホース部分は、ホースアセンブリ上の凝結を回避し、又は所望の周囲温度及び湿度状態にまで最小化するほど十分に断熱される。システムの高温アプリケーション要素は、少なくとも2層の柔軟なゴム状材料間にシールを形成するように設計することができる。このシールは、超音波溶接、RF溶接、接着又は化学溶接などのあらゆる既知の技術によって形成することができる。柔軟な材料層は、柔軟性、準抛性、浸透性、ユーザにとっての快適性などの所望の材料特性を示す、ウレタン又はビニールシートなどの様々な既知の材料から選択される。この材料は、生体適合性であることが望ましい。層間に形成されるシールは、アプリケーションがユーザの皮膚に接触している間にTTFが循環する流路又は流通路を形成する。高温アプリケーションは、このように使用される時には熱交換器として機能する。温度調節器によって温度制御されたTTFは、アセンブリのホース部分を通じて、ユーザの皮膚に接触している高温アプリケーションに圧送される。TTFの選択温度及びユーザの皮膚温に応じて、ユーザとの間で熱エネルギーが伝達される。アプリケーションの層間にシールを形成することによって形成されるチャンネルの設計及び全長は、伝達されるエネルギーの量に影響を与える。アプリケーション内のチャンネル及び循環経路の設計は、アプリケーション内の温度変化にも影響を与える。チャンネルは、アプリケーション全体にわたって均一な温度分布を維持するように設計されることが望ましい。高温アプリケーションへのホースの入口及び出口接続部は、恒久的なものとするとも、又は取り外しできるタイプの接続部を利用することもできる。アプリケーション内のチャンネルの設計は、チャンネル内に所望の圧力、温度又は流れを生じるように様々なサイズ又は断面積を有することができる。また、流路内の小さな溶接スポット又は溶接点を用いて、圧力下におけるチャンネルの膨張を制御することもできる。アプリケーションの外周は、前頭皮質/前頭前皮質に近接するユーザの所望の頭蓋骨部分に合わせてアプリケーションの輪郭が形成されるように設計される。一般に、この領域は、左右のこめかみ領域、並びに眉毛と頭部の中心との間に定められる領域を含む領域として定義される。アプリケーションの外周は、アプリケーションがユーザの頭部の所望の接触範囲内により良く適合できるようにする様々な切れ目、切り込み又はその他の形状定義を含むこともできる。図2Bに示すアプリケーションの1つの形態は、説明した設計の態様を示す。

【0073】

図3に示すように、高温アプリケーションは、ヘッドギアシステムを用いて被験者の頭部に接触させて保持することができる。ヘッドギア要素の1つの形態では、一連の調整可能なストラップを用いてユーザに対するアプリケーションの接触圧を選択的に調整する。他の形態のヘッドギアは、調整機能を使用せずに弾性タイプの材料で構成することもできる。材料の弾性は、高温アプリケーションに接触圧を与える。他の形態は、両特徴、すなわち調整可能なストラップと弾性材料とを利用する。いくつかの形態では、高温アプリケーションを恒久的にヘッドギアと一体化することができ、他の形態では、高温アプリケーションをヘッドギアから取り外し可能とすることができる。

【0074】

10

20

30

40

50

上述したように、装置のアプリケーション部分は、一般に被験者の前頭部に接するように構成された皮膚接触領域を含む。皮膚接触領域は、一般に熱伝達領域を含む。温度は、被験者の前頭部領域であることが好ましい熱伝達領域上でのみ能動的に調節される。アプリケーションは、被験者の他の頭部領域又は顔面領域が熱伝達領域に接触しないように構成することができ、従って温度調節は前頭部のみに適用されて、眼窩、頬、首、後頭部、髪の毛の生え際などの他の領域には適用されないようにすることができる。従って、いくつかの形態では、アプリケーションが前頭部のみでなく他の領域に対する接触又は被覆を行うこともできるが、熱伝達領域は、前頭部のみに接触して眼（眼窩周囲及び眼窩部）又は頬の領域には接触しないようにすることができる。

【0075】

一般に、アプリケーションは、装着者の快適性を高めるように構成することができる。例えば、アプリケーションは、睡眠中に快適に装着できるように、比較的薄い厚み（例えば、5 cm未満、2 cm未満、1 cm未満など）を有することができる。アプリケーションは、様々な患者の頭部周囲に適合するように調整することができる。

【0076】

一般に、本明細書で説明する装置は、いずれも被験者の周囲温度よりも高い温度を付与するように構成することができる。いくつかの形態では、このことが、アプリケーションの患者接触（皮膚接触）面を0 ~ 25 の温度（例えば、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、又はこれらの間のいずれかの中間温度）に制御することを意味する。この温度は、範囲内（例えば、約10 ~ 15 など）で一定に保持することも、或いは変化する（又は変化を可能にする）こともできる。

【0077】

いくつかの形態では、付与する温度を相対的周囲温度に基づいて決定することができる。例えば、付与する温度は、周囲温度よりも所定の量（Temp）だけ低く（例えば、周囲よりも0.5 低く、周囲よりも1 低く、周囲よりも1.5 低く、周囲よりも2 低く、など）設定することができる。

【0078】

装置の動作方法及び実験結果

図3に、被験者の頭部にアプリケーションを適用する1つの方法を示す。アプリケーションは、被験者が自身の頭部に容易に適用することができる。アプリケーションは、一般に就寝の直前又は少し前に適用することができる。図3(1)には、アプリケーションの一例を示す。（患者と呼ぶこともできる）被験者は、図3(2)~図3(5)に示すように自身の前頭部に装置を適用して、図3(6)~図3(9)に示すように、装置が快適かつ安全なように装置のストラップ（例えば、留め具）を調整することができる。この例では、アプリケーションがTTFを含み、従ってアプリケーションからは、図3Aには示していない、図1A~図1Jに示すベースユニットに管体が延びる。このアプリケーションの形態は、装置からベースユニットに延びる1又は複数の管体を含むことができ、これらの管体は、被験者の頭部上のアプリケーションと共に調整することができる。装着すると、被験者は就寝することができる。

【0079】

上述したように、睡眠の回復的側面は、異型連合皮質、特に前頭部領域に局所的に関連し得ることが示唆されている。本明細書で説明する検査は、この局所的な脳代謝相関を明らかにする。第1の検査では、健康な被験者において覚醒と睡眠との間に生じる局所的脳代謝の変化を識別した。14人の健康な被験者（年齢21~49歳の10人の女性と4人の男性）に、覚醒中及びNREM睡眠中に同時EEG睡眠検査及び[18F]フルオロ2デオキシDグルコース（[18F]-FDG）陽電子放出断層撮影（PET）スキャンを行った。覚醒からNREM睡眠まで、全脳グルコース代謝が著しく低下した。覚醒からNREM睡眠までの局所的代謝の相対的低下は、異型前頭皮質、頭頂葉皮質及び側頭皮質、並びに視床下部及び視床前部に見られた。これらの検査結果は、覚醒中の意識的行動にお

10

20

30

40

50

ける本質的実行機能を援助する、主に皮質におけるNREM睡眠の回復的役割に一致する。第2の検査では、一晚の睡眠遮断後の通常のNREM睡眠と回復的NREM睡眠との間に生じる局所的脳代謝の変化を識別した。この検査では、睡眠遮断を通じた被験者内計画において、恒常的な睡眠の必要性又は睡眠衝動を調節した。4人の健康な若い成人男性被験者(平均年齢 + s.d = 24.9 ± 1.2歳)に、正常な夜間睡眠後、及び再び36時間の睡眠遮断後に[18F]フルオロ2デオキシDグルコース陽電子放出断層撮影([18F]-FDG PET)評価を用いてNREM睡眠を体験させた。絶対局所的脳グルコース代謝データと相対局所的脳グルコース代謝データとを取得して解析した。被験者の回復的NREM睡眠は、基準NREM睡眠に対して、(1)徐波活動(電気生理学的睡眠衝動マーカ)の増加、(2)全脳代謝の全体的低下、及び(3)一部が頭頂葉皮質及び側頭皮質に延びる広い前頭皮質領域におけるグルコース代謝の相対的低下を伴った。これらの結果は、睡眠遮断後の睡眠の恒常的回復機能が、全脳代謝の全体的低下と、前頭皮質、並びに関連する頭頂葉皮質及び側頭皮質の広い領域のさらなる相対的低下とに関連することを実証するものである。換言すれば、睡眠遮断は、NREM睡眠中に標準的に見られる脳代謝の低下を顕著なものにする。従って、健康な睡眠又は睡眠遮断後の回復的睡眠に見られるパターンと同様のパターンで代謝を変化させる医療装置が不眠症患者に恩恵をもたらすことができる。

10

【0080】

この仮説を試験するために、不眠症患者の検査を行って、これらの正常な脳代謝の変化が不眠症患者ではどのように妨げられるようになるかを調査した。[18F]フルオロ2デオキシDグルコース陽電子放出断層撮影(PET)を用いて、不眠症患者及び健康な被験者に覚醒中及びNREM睡眠中の局所的脳グルコース代謝診断を行った。不眠症患者では、図7Aに示すように睡眠中及び覚醒中に全体的な脳グルコース代謝の増加が示された。集団×状態相互作用解析により、不眠症被験者では、(図7B及び図7Cに示すような)上行性網様体賦活系、視床下部、視床、島皮質、扁桃及び海馬、並びに前帯状皮質及び内側前頭前皮質における覚醒からNREM睡眠までの相対的な代謝の低下が健康な被験者よりも少ないことが確認された。不眠症の被験者は、覚醒中に、健康な被験者に対して、前頭皮質の広い領域、左大脳半球上側、頭頂葉皮質及び後頭皮質、視床、視床下部及び脳幹網様体における相対的代謝を示した。この検査では、不眠症患者の自覚的に妨げられる睡眠が脳代謝の増加に関連することが実証された。不眠症患者の入眠障害は、覚醒から睡眠までの覚醒メカニズムの活動低下不全に関連し得る。さらに、不眠症患者の日中倦怠感、不十分な睡眠に起因する前頭前皮質の活動低下を反映することができる。これらの検査結果は、不眠症の神経生理学において相互作用する神経回路網を示唆する。これらの神経回路網は、一般的覚醒系(上行性網様体及び視床下部)、感情制御系(海馬、扁桃及び前帯状皮質)、及び認知系(前頭前皮質)を含む。とりわけ、上行性覚醒系は、より原始的な脳幹及び視床下部覚醒中枢のフィードバック及び調節を行うことができる皮質レベルの認知的覚醒を伴う皮質領域と機能的に関連する。この神経回路網の1又は2以上の部分の代謝を変化させる医療装置は、不眠症患者に恩恵を与えて安らかな睡眠をもたらすことができる。

20

30

【0081】

初期不眠症患者における入眠後覚醒(WASO)の脳代謝相関を解明するために、回復的睡眠及び認知的覚醒における前頭前皮質の役割を考えると、WASOを有する不眠症患者は特にこの脳領域の相対的代謝の増加を示すであろうという仮説を試験する第2の検査を不眠症患者において行った。DSM-IVの初期不眠症基準を満たした15人の患者に1週間の睡眠日誌(自覚的)を付けさせ、[18F]フルオロ2デオキシDグルコース陽電子放出断層撮影(PET)を用いたWASOの睡眠ポリグラフ計(他覚的)評価及びNREM睡眠中の局所的脳グルコース代謝評価を行った。自覚的WASO及び他覚的WASOは、いずれも前頭、前側頭葉及び前帯状分布における橋被蓋及び視床皮質系のNREM睡眠に関する脳グルコース代謝と正に相関した。これらの効果は、睡眠中の覚醒系活動、及び/又は目標指向行動、矛盾の監視、感情認識、不安及び恐怖に関連する高次認知過程

40

50

活動の増加に起因することができる。これらの過程は、前頭前皮質の活動によって調節されると考えられる。睡眠中における正常な前頭前皮質の相対的代謝の低下を促す医療装置が、不眠症患者に恩恵をもたらすことができる。

【0082】

上述したように、脳低温療法は、脳の代謝活動を低下させる手段として他の医療分野でも利用されてきた。理論的モデルでは、頭皮表面に冷却刺激を与えると下にある表面皮質が冷却され、その後この領域の代謝が低下することが示唆される。これらの観察結果は、前頭前皮質領域上の頭皮に局所的冷却をもたらす医療装置が、不眠症患者におけるこの領域の代謝亢進を低下させて、不眠症患者のさらに容易な睡眠への移行及びその後の夜間の安らかな睡眠の獲得を可能にするという可能性を高めるものであった。また、これらの皮質効果が脳幹及び視床下部中枢に睡眠/覚醒調節の下流効果を与えることができるとも考えられる。

10

【0083】

不眠症及び睡眠に関連する現象の治療方法として、前頭前皮質上の皮膚に対して行う低体温法の適用を試験するように装置を構成した。この装置自体に、様々な温度の流体を循環させる、前頭皮質上の頭皮領域に適合する特注サイズのヘッドピースと、冷却をもたらしてヘッドピースに流体を循環させるための電力を供給するプログラム可能な冷却チャンバ/ポンプとを含めた。装置が不眠症患者の前頭前皮質の脳代謝を低下させたかどうかを判定する検査を行った。この検査では、積極的な治療(14の装置)と、正常温度の対照装置(対照)とを比較した。結果判定法には、[18F]-FDG PETによって測定した睡眠中の局所的脳代謝を含めた。148人の被験者を選別し、12人が睡眠検査を完了し、8人が全てのPET撮像検査を完了した。データでは、この装置が、特にその下部の前頭前皮質の脳代謝を低下させたことが示された。図8A及び図8Bに示す検査結果の一部には、全脳代謝の低下、特に前頭前皮質における相対的局所代謝の低下(図8Bの強調領域)、就寝前60分間にわたって装置を装着していた間の眠気の増加及び覚醒の低下、覚醒分数の低下、EEGデルタスペクトルパワーの増加、及び入眠期間前後の中核温度の低下に向かう傾向が示されている(図8A)。

20

【0084】

図9A~図9Fに、この検査のさらなる検査結果の一部を示す。以下では、これらの結果を達成するために用いた検査及びこの検査の設計パラメータについてさらに詳細に説明する。

30

【0085】

大いに驚くべきことに、12人中9人(75%)の不眠症患者が装置の肯定的な自覚効果を報告している。全ての被験者が自身の体験に基づいて装置のさらなる開発を促し、全ての被験者が自身の不眠症治療の治療概念を容易に理解し/受け入れた。被験者からは、(1)明らかに薬よりも装置の方が好ましく、(2)装置によって就寝前の邪念が減少し、(3)装置によって睡眠の維持が容易になり、(4)起きたら朝であったという自覚的な驚きを体験し、(5)睡眠によって爽快感が得られた、との報告もあった。

【0086】

図9Aに示すように、就寝前に装置を装着している間、前頭/前頭前低体温療法を用いて治療した患者の自覚的覚醒は低下した。図9Aでは、x軸が、被験者が装置を装着して就寝する前の60分間を表す。y軸は、患者が就寝する時間まで15分の増分で測定した自覚的覚醒評価(0=覚醒なし、3=最大覚醒)を表す。図9Bは、一次性不眠症患者における(就寝前60分間にわたって14度Cの装置を装着し、入眠後20~40分における測定時点まで睡眠中にも継続する)実機条件と、(就寝前60分間にわたって常温の30度Cの装置を装着し、入眠後20~40分における測定時点まで睡眠中にも継続する)対照条件という2つの条件間の、NREM睡眠中にPETスキャンによって測定した全脳代謝の低下を示すグラフである。図9Cは、前頭前低体温法を用いて治療した不眠症患者の自覚的眠気の増加を示すグラフである。図9Cでは、x軸が、被験者が装置を装着して就寝する前の60分間を表す。y軸は、15分の増分で測定した眠気の自覚的評価(0=

40

50

眠気なし、3 = 最大眠気)を表す。図9Dは、一次性不眠症患者における(就寝前60分間にわたって14度Cの装置を装着し、睡眠中も40分間の測定にわたって継続する)実機条件と、(就寝前60分間にわたって常温の30度Cの装置を装着し、睡眠中も40分間の測定にわたって継続する)対照条件という2つの条件中の、睡眠の最初の40分間の入眠後の覚醒分数の減少を示すグラフである。図9Eは、一次性不眠症患者における(就寝前60分間にわたって14度Cの装置を装着し、40分における測定の終了時間まで睡眠中にも継続する)実機条件と、(就寝前60分間にわたって常温の30度Cの装置を装着し、40分における測定の終了時間まで睡眠中にも継続する)対照条件という2つの条件間の、NREM睡眠の最初の40分間中の自動EEGデルタパワー(y-軸)の増加を示すグラフである。図9Fには、一次性不眠症患者における(就寝前60分間にわたって14度Cの装置を装着し、入眠後20~40分におけるPET測定の時点まで睡眠中にも継続する)実機条件と、(就寝前60分間にわたって常温の30度Cの装置を装着し、入眠後20~40分におけるPET測定の時点まで睡眠中にも継続する)対照条件という2つの条件間の、NREM睡眠中の局所的脳代謝の比較結果を示す。2つの異なる脳断面に青色で強調表示した脳領域は、実機条件と対照条件とを比較して代謝が大きく低下した脳領域、特に装置を配置した領域の下部の前頭皮質を示す。

10

【0087】

不眠症治療のために延長期間(例えば、一晚)にわたって前頭部低体温法を施す医療装置の忍容性及び有効性を判定するさらなる検査を行った。これらの検査は、治効に関連する特定の熱エネルギー伝達パラメータを定義する目的でも行った。

20

【0088】

中年の不眠症患者の自覚的及び他覚的睡眠測定、並びに忍容性を4つの前頭部低体温法介入条件にわたって収集した。これらの条件は、(1)「装置なし」の対照、(2)「常温」30、及び毎時7ガロンの流速の装置、(3)22、及び毎時7ガロンの流速の装置、(4)14、及び毎時7ガロンの流速の装置、のような2つの活性「用量」と1つの中性「用量」の前頭部冷却装置の温度設定、及び装置なしの対照を含む。活性用量の流速に基づけば、10~25W(電力)の熱伝達率で前頭部から熱エネルギーが除去される。図10A及び図10Bに、実験装置のアプリケータ(例えば、ヘッドピース)の表面積を示す。

30

【0089】

この検査には、12人の不眠症患者が参加した。自宅での少なくとも2晩の不介入睡眠によって隔てられた2晩の期間にわたって各介入を適用した。条件の提示順は、適応を制御して1つの条件から次の条件に効果を引き継ぐために被験者全体にわたって無作為化した。主な選択基準には、DSM-IVの一次性不眠症診断、年齢18~65才を含めた(年齢範囲は、最も不眠症の多い年齢を含みながら、検査の解釈を狂わせる可能性がある睡眠及び局所的脳代謝への加齢効果を最小化する)。被験者は、アルコールを飲まない状態を保ち、睡眠に影響を与え得る薬剤を避けた。不眠症は、睡眠障害国際分類第2版に記載の「一般不眠症基準」、及び不眠症研究診断基準における「不眠障害」の基準に従って定義した。これらの基準は、(1)寝付きの困難さ、睡眠維持の困難さ、早過ぎる覚醒又は非回復的睡眠の訴え、(2)十分な睡眠機会、及び(3)睡眠の不満に関連する少なくとも1種類の日中の機能障害の証拠を必要とする。本発明者らは、少なくとも1カ月の最低継続基準を設定して、ほぼ毎日睡眠の不満が示されることを必要とすることにより、精神疾患の分類と診断の手引き第4版の「一次性不眠」の基準にも従った。本発明者らは、最低レベルの概括重症度と、他の公開データとの比較可能性とを保証するために、不眠重症度質問票上の不眠症参加者スコア>14を必要とした。さらに、本発明者らは、これらの被験者の審査及び基準睡眠日誌が、上記の診断基準及び定量的不眠症基準勧告(recommendations for quantitative insomnia criteria)に一致する、夜間の少なくとも50%において30分>の入眠後覚醒状態及び85%<の睡眠効率を示すことも必要とした。

40

【0090】

50

一次除外基準には、DSM-IVの気分障害、不安障害、精神障害及び物質使用障害を含む現在の主な症候群的精神疾患などの、睡眠、脳機能又は認知に単独に影響を及ぼし得る神経精神疾患を含めた。特定の除外診断には、大鬱病性障害、気分変調性障害、双極性障害、パニック障害、強迫性障害、全般性不安障害、あらゆる精神障害及びあらゆる現在の物質使用障害を含めた。これらの領域の重症候群性の症状又は障害（例えば、軽度鬱病、限られた症状のパニック発作）の被験者については除外しなかった。本発明者らは、単一恐怖症、社交不安症、過食症又は物質使用障害、特定の学習障害又は人格障害の被験者についても除外しなかった。精神疾患については、DSM-IVの構造的臨床面接基準（SCID）を用いて評価した。他の除外基準は、重度の心疾患、肝臓疾患、腎臓疾患、内分泌疾患（例えば、糖尿病）、血液疾患（例えば、ポルフィリン症又はいずれかの出血異常）、その他の損傷、不安定な病状又は差し迫った手術、中枢神経系障害（例えば、頭部外傷、発作性疾患、多発性硬化症、腫瘍）、活性消化性潰瘍、炎症性大腸炎及び関節炎を含む不安的な病状を含む。睡眠又は健全性に影響を与えない十分に管理された健康状態（例えば、十分に管理された甲状腺疾患、ぜんそく又は潰瘍）の個人については除外しなかった。本発明者らは、妊娠中、授乳中、又は性的に活発でありながら有効な避妊法を使用していない女性を除外した。選択基準を満たして特定の除外基準を有していない被験者には、思いも寄らない病状を除外するために、医師助手によって行われる完全な病歴及び健康診断、並びに一連の日常検査を受けさせた。隠れた鎮静剤使用を調べるために、特異的試験には、空腹時ブドウ糖、完全血球算定、肝機能検査、血清生化学検査、甲状腺機能検査、尿検査及び尿中薬物スクリーニングを含めた。他の除外基準には、不規則な睡眠スケジュール、診断的睡眠検査からの夜間の少なくとも10%にわたるAHI（無呼吸低呼吸指数）>20及び酸素ヘモグロビン不飽和化<90%、睡眠又は覚醒機能への影響が分かっている薬物（例えば、睡眠薬、ベンゾジアセピン、抗鬱薬、抗不安薬、抗精神病薬、抗ヒスタミン剤、充血除去剤、遮断薬、副腎皮質ステロイド）の使用、或いは1日1杯を上回るアルコール飲料、又は週7杯を上回るアルコール飲料の摂取を含めた。

10

20

30

40

50

【0091】

被験者には、それぞれを少なくとも2日間隔てた4回の離れた機会に2晩続けて通常就寝時間（GNT）の約2～3時間前に睡眠検査室に報告を行うように求めた。被験者には、毎晩夜通しで検査した後、毎朝起きた後に次の夕方に戻るまで睡眠検査室から離れることを許可した。被験者には、睡眠検査室に到着した時点で以下のような検査を準備した。被験者は、まず（後述する）温度監視用の錠剤を最後の飲料と共に摂取する。その後の3時間にわたってn.p.oの状態を保った後、残りの検査に必要な水を許可される。被験者は、錠剤からの信号を受け取るために、モニタリング装置を含むベルトバックを装着した。また、後述するように、睡眠ポリグラフィー検査、EKG（心電図）及び皮膚温をモニタするために電極及びサーミスタを装着した。就寝時間（GNT）の約60分前に、睡眠検査室の寝室の快適な椅子に着席させた。この時点で、（後述する）質問表及び評定尺度への記入を行った。質問表の完了後からGNT（装置なし条件での被験者のGNT）の45分前までは、全ての記録装置が適切な信号を記録していることを技術者らが確実にし、その後GNTの45分前に（装置なし条件を除いて）摂氏30度の温度（正常体温）の（後述する）温度制御用前頭部パッドを適用させた。技術者らは、温度制御用前頭部パッドを適用させた後に、水浴温度をその夜間検査にとって望ましい、その晩の残りの睡眠期間にわたって持続する評価項目（摂氏14度、又は22度、又は30度）に設定した。10～15分後に所望の温度との平衡が生じた。被験者らは、装置を適用された後、GNTまで15分毎に以下に定義するような評定尺度を完了した。GNTにおける最後の評定尺度の完了後、被験者にベッドに入るように求め、残りの夜間にわたってモニタリング用電極及びサーミスタが適所にある状態でいつもの起床時間（GMT）まで邪魔することなく眠らせた。GMTの時点で記録装置及び前頭部冷却装置を取り外し、睡眠後評価を含む朝の質問表に記入させ、次の夜間検査のために戻って来るまでその日の間被験者を自由にさせた。

【0092】

検査では、温度用量を無作為化した。3つの装置介入の水浴温度には、摂氏14度、22度及び30度を含めた。10～25W（電力）の熱伝達率において、マスク内の流速は毎時7ガロンであった。低温（約14℃）は、被験者が低温刺激を冷たいと感じるが、不快感を感じる程度まで不快な冷たさではない限度として決定したものである。30℃の温度は、被験者が「常温」として、すなわち冷たくも暖かくもないと感じる温度として選択し、22℃の温度は、1つのさらなる温度範囲を提供するためにこれらの2つの間の中間として選択したものである。あらゆる適用順序効果を排除するために、前頭部低体温水浴の3つの温度条件及び装置なし条件の順序は被験者全体にわたって無作為化した。予備検査では、これらの温度範囲が良好な耐容性を示し有害事象を伴わないことが示されている。

10

【0093】

睡眠検査室では、毎晩前頭部低体温法又は装置なしを適用しながら睡眠ポリグラフィー検査をモニタした。被験者がGNTからGMTまで眠っている間、一晚にわたってEEG睡眠をモニタして、睡眠潜時、睡眠維持及びその後の睡眠中のデルタEEGスペクトルパワーの測定に対する異なる温度レベルの前頭部低体温法の効果を評価した。これら全てを目的とする睡眠ポリグラフEEGモニタージュは、単一のEEGチャンネル（C4/A1-A2）と、A1-A2を参照する両側EOGと、双曲オトガイEMGとで構成した。覚醒及び睡眠の深さの測定としてシータ及びデルタ周波数帯のEEGスペクトルパワーに重点を置いてEEGの手動及び自動採点を行った。

20

【0094】

他のあらゆる夜間睡眠前に行った睡眠障害審査の夜間の睡眠モニタージュには、単一のEEGチャンネル（C4/A1-A2）と、A1-A2を参照する両側EOGと、双曲オトガイEMG（筋電図）と、単一リードEKG（心電図）と、前腓骨EMGとを含めた。O₂送出的ための標準的な鼻カニューレから成る鼻圧変換器技術によって鼻の気流をモニタし、O₂源に取り付ける代わりに圧カトランスデューサーに取り付けて鼻穴の圧カスイングを検出した。口の前に配置したサーミスタを用いて口腔気流も記録した。それぞれが埋め込み電線コイルを含む胸郭の周囲及び腹部の周囲の2つの伸縮性バンドを使用する呼吸インダクタンスプレチスモグラフィー（R.I.P.）によって呼吸努力を記録した。呼吸努力によって2つの胸壁「区画（compartment）」の外周が変化すると、埋め込みワイヤが伸びて信号を生成する。パルスオキシメトリ（Ohmeda社、Biox3700、最速反応時間）による標準的な方法でSpO₂を非侵襲的に記録した。

30

【0095】

視覚的睡眠段階採点も行った。科学技術者が長期にわたって確実に一貫性を維持できるように、主席研究員が視覚的睡眠段階の検者間信頼性採点を年に4回実施した。時期毎の睡眠段階の一致（Epoch-by-epoch agreement in sleep staging）を毎月測定し、フライスの修正k統計量（Fleiss' modified kappa statistic）、級内相関及び時期の絶対一致%（absolute % agreement in epochs）によって特徴付けた。REM及び覚醒のk統計値は80%の値を有し、級内相関は>.85であり、一致%は>90%である。睡眠潜時、睡眠時間及び睡眠効率といった視覚的に採点された睡眠測定を取

40

【0096】

睡眠潜時（SL）は、就寝時間（GNT）と、ステージ2～4NREM又はREM睡眠の、途中の覚醒時間が1分を超えない最初の連続10分間の時期との間の間隔である。SLは分で表される。睡眠時間（TSA）は、入眠後にNREM睡眠又はREM睡眠のあらゆる段階において費やされた合計時間である。TSAは分で表される。睡眠効率（SE）は、総記録時間に対する睡眠時間の比率に100を乗算したものである。SEはパーセンテージとして表される（SE = [TSA / TRP] X 100）。

【0097】

パワースペクトル解析を用いて、睡眠EEGの周波数成分を0.25～50Hzから定

50

量化した。睡眠 EEG のスペクトル解析を行うソフトウェアを社内で開発した。睡眠 EEG の重複しない 4 秒期 (non-overlapping 4-second epochs) の高速フーリエ変換 (FFT) を使用して修正ピリオドグラムが計算される。一定時間にわたるアーチファクトを含まない 4 秒スペクトルの平均値として 1 分間 EEG スペクトルが取得される。これらの 1 分間スペクトルは、ハンドスコア (hand score) と時間的に整合して、様々な時間間隔 (例えば、第 1 の NREM 期間) にわたる平均スペクトルの計算を可能にする。統計的解析データをさらに低減するために、スペクトルを望む通りに (例えば、0.5 ~ 4 Hz のデルタ帯域に) 帯域化する (banded) ことができる。このソフトウェアは、高周波数 (主に筋肉) アーチファクトを排除する自動検出ルーチンを含む (Bruuner 他、1996 年)。パワースペクトル解析を用いた信号処理を完了した。パワースペクトル解析を用いて、周波数範囲全体にわたる EEG パワーを定量化した。全体的なプログラムの検査にわたる従属測度としてデルタ帯域のパワーを使用した。例えば、デルタパワーは、就寝前覚醒の関数として指数的に上昇し、NREM 睡眠の発現中に指数的に低下し、加齢及び多くの睡眠障害の関数として低下する恒常的睡眠衝動を反映すると考えられる。デルタパワーは、NREM 睡眠中の 0.25 ~ 4.0 Hz の周波数範囲におけるマイクロ V²/Hz として表される。

10

20

30

40

50

【0098】

この例の温度アプリケーション (ヘッドピース) は、循環液 (この例では H₂O) の温度制御によって温度調節される。管体によってヘッドピースに接続された水槽内で内部流体の温度をモニタして調節した。この温度を水槽によってモニタし、ポリグラフ上に記録される信号に変換した。

【0099】

睡眠検査室における夜間検査にわたって継続的に中核温度を記録するために飲み込んだ温度評価錠剤 (Vital sense (登録商標) システム) によって被験者の温度を測定した。この錠剤は、小型無線送信機を用いて中核温度を測定し、被験者が装着したベルトパックに情報を送信した。被験者の体内を通過した錠剤は消化されず、その後排便と共に排出された。この装置は、米国食品医薬品局 (FDA) によって安全と認められている [510 (k) 番号 K033534]。每晚、錠剤が通過していないことを示す活性信号を求めてシステムをチェックした。信号が検出されなかった場合には、新たな錠剤を開始して飲み込んだ。サーミスタを用いて、前頭部低体温法の適用前及び適用中の (1) パッドの下部の前頭部頭皮、(2) 後頭部頭皮、及び (3) 利き手とは逆の手の甲の皮膚温も記録した。サーミスタは、前頭部低体温法の適用前及び適用中の周囲の室温も測定した。

【0100】

上述したように、この検査では、前頭部低体温法を適用する装置に、本出願では前頭部低体温法を適用するように特異的に設計された温度制御装置を含めた。この特注の冷却装置は、温度制御された水を循環させて、水槽から患者の前頭部上のパッドに圧送した。このパッドは、前頭前皮質に重なる前頭部上の目標領域を覆うように 2 つの薄板状のビニールシートから特注成形したものである。残りの頭部は、パッドを固定して管体を保持する薄いナイロンのスパンデックスキャップを除いて露出させた。この例示的なシステムでは、皮膚とパッドとの間の薄いヒドロゲルの層が熱伝導率を高め、最小限の空隙しか伴わずにパッドを前頭部に接触させて保持した。

【0101】

この検査で使用した装置には、循環するプログラム可能な検査室水槽 (例えば、Polyscience 社: Polyscience Programmable Model 9112) を含めた。システムは、プログラム可能とした。ヘッドピースには、規定の流れパターンと冷却対象の頭部の表面積に一致する境界とを有するように生産された特注形状のビニールラミネート (図 10A を参照) を含めた。ヒドロゲル接着剤を用いて、過度の圧力を適用することなくパッドをぴったりと前頭部に接触させて保持することができる。接着剤は、接触する表面積を増やして高効率の熱伝導面をもたらすこともできる。

【0102】

この例では、ヘッドピース400の温度アプリケータを保持装置（図示せず）と共に使用して、被験者の頭部に温度アプリケータを保持した。この例では、このヘッドホルダを、ラミネートを覆って配置されて睡眠前及び睡眠中に頭部上のラミネートの位置を保つ薄いナイロンスパンデックスキャップとした。アプリケータ400は、患者の頭部に接触して装着されるように構成された熱伝達領域（表面402）を含む。上述したように、前頭部との間の熱的接触の形成に役立つように接着剤（例えばヒドロゲル、図示せず）を含めることができる。図4に示すアプリケータ400は、冷却された（冷却用）熱伝導液が移動するチャンネル405を含み、この例では、アプリケータを通じて伝熱流体を圧送するために入口407及び出口409を含めることができる。この例では、アプリケータが、アプリケータの温度をモニタするサーミスタを含む少なくとも1つのセンサ411も含み、この情報は、アプリケータの温度を調節するシステムにフィードバックすることができる。

10

【0103】

この解析では、無作為順に定められた被験者内計画において、前頭部低体温法の活性温度及び制御温度の範囲にわたって不眠症の人物と不眠症でない人物との間の睡眠の違いを試験した。解析した主な集団差は、様々な治療介入にわたって不眠症患者を比較する被験者内治療介入検査であった。多変量共分散解析は、年齢及び性別などの既知の共変量を制御しながら集団間の複数の測度を比較するために使用される混成方法である。治療介入にわたる測度の違いを検討するモデルに反復領域を追加した。これらの結果を、前頭部を覆う同一の伝熱パッドを用いて同一流速で循環する水の、基準から常温、22の温度、14の温度に掛けて線形効果があるかどうかについて試験した。図11A～図11Lに表示する図式的結果に、年齢及び性別が一致する歴史的対照被験者のデータを示して標準的睡眠との関係を示す。

20

【0104】

検査した12人の一次性不眠症被験者（9人の女性／3人の男性、44.62 + 12.5年の平均年齢 + s.d.）を、年齢及び性別が一致する12人の健康な歴史的対照被験者と比較した場合、結果には、特に（14のパラメータに近い）低温において低体温療法への著しい影響が見られる。図11A～図11Lに示すグラフには、同じ検査室環境で検査した健康な対照被験者の規範測度に対する比較も示す。

30

【0105】

これらの結果は、前頭前皮質に隣接する被験者の皮膚に非侵襲的に付与した熱効果（低体温効果）に温度依存効果があることを示す。この効果は、GNT前の一定時間、及び睡眠中の夜間全体又は夜間の一部を含むGNT後の一定時間にわたって治療を適用する上で時間依存性とすることもできる。以下、これらの効果及びパラメータを示す。

【0106】

例えば、通常、システムは、前頭前皮質の上方の（隣接する）患者の皮膚に（非侵襲的に）、不快なほど冷たいとは知覚されない温度（例えば、典型的には14などの約10以上）で長期間にわたって低体温療法を適用する。通常、この療法は、図11Aに示すように入眠までの時間を短縮する。図11Aでは、冷却（22の適度な冷却と14の最大冷却の両方）を受けた不眠症患者の入眠時間が未治療の被験者よりも有意に短かった。この効果は、温度依存性であるとも思われ、14で大幅に冷却（「最大冷却」）した方が入眠が速かった。

40

【0107】

システムは、不眠症患者の素早い入眠に役立つことに加えて、図11B～図11Eに示すように睡眠時間も改善して延ばし、この効果も温度依存性であった。例えば、低体温療法は入眠後の覚醒も低下させ、図11B、図11C及び図11Dでは、不眠症患者が入眠後に覚醒した時間が、図11Cに示すようにとりわけ夜間の前半で正常対照内に低下した。この準備作業は、夜間前半での効果については後半に比べて決定的ではないが、少なくとも夜間前半（例えば、予想睡眠期間）に例えば約2～6時間にわたって低体温療法を行

50

うことが十分に効果的であり、この時点を超えると効果が薄れることを示唆する。或いは、患者の睡眠をさらに調節するために、睡眠中の後の方で付与温度を上下に変化させることも有益となり得る。

【0108】

低体温療法は、(図11Eに示すように)総睡眠時間を延ばすとともに、全体的な睡眠効率を「正常」範囲内まで高めた(図11F)。また、図11G~図11Iに示すように、低体温療法は、EEG睡眠段階をさらに深い睡眠段階に移行させる。また、これらの実験では、低体温療法が、徐波睡眠を健康レベルに向けて増加させる(図11J~図11L)。

【0109】

上記の効果は、とりわけ早期適用期間(例えば、入眠及び早期維持)中には用量依存性的のように思われ、常温から摂氏22度、摂氏14度に掛けて改善レベルが高くなる。従って、望ましい睡眠のタイプに応じて、夜間睡眠にわたって調節的に温度を変化させて睡眠を特徴的に変化させることができる。温度を変化させることにより、システムの電力要件を抑えることもできる。実現された睡眠のタイプに関する情報を伝えるフィードバックを用いて、リアルタイムで温度アルゴリズムを微調整することもできる。

【0110】

装置及びシステム

本明細書では、前頭前皮質上の皮膚に低体温療法を提供する様々な装置及びシステムについて説明する。一般に、これらの装置は、前頭前皮質上の皮膚を冷却するように構成された少なくとも1つの熱伝達領域(例えば、伝熱パッド)を含む。

【0111】

この熱伝達領域は、とりわけ以下で詳細に説明するあらゆる適切な構成とすることができる。例えば、伝熱パッドは、脳の前頭皮質上の前頭部領域を覆うように成形することができる。上述したように、前頭皮質は、睡眠遮断検査に基づく睡眠の回復的側面をもたらすために重要と考えられる。睡眠遮断後には、徐波睡眠の量、恒常的睡眠機能の相関が回復睡眠において増加する。徐波の増加は、前頭皮質において局所的に最大になる。前頭皮質は、睡眠遮断後の夜間回復睡眠中には通常の睡眠よりも大きな代謝活動の低下を示すことも分かってきた。睡眠遮断に関する認知障害は、前頭皮質機能に関連すると思われる領域で観察されてきた。脳撮像及び上述したEEG睡眠調査研究では、前頭皮質と同様の形状の前頭部に冷却刺激を付与すると下にある前頭皮質の代謝活動が低下し、このことが不眠症患者の徐波睡眠の増加、睡眠潜時の短縮、入眠後覚醒の減少、夜間睡眠時間の増加に関連することが示されている。最後に、不眠症患者は、夜間睡眠中に目が覚める傾向に関連して睡眠中に全脳代謝及び前頭皮質代謝が高くなることが示されている。

【0112】

いくつかの形態では、熱伝達領域を、睡眠に役立つように前頭皮質上の頭皮領域に熱伝達を向けるマスク、衣類又はその他の装置の一部とすることができる。いくつかの形態では、熱伝達領域が、前頭皮質の全部又は一部を覆うように制限される。従って、いくつかの形態では、システムが、熱伝達領域を皮膚領域(例えば、前頭部)に制限するように構成される。

【0113】

いくつかの形態では、熱伝達領域(例えば、パッド)の形状が、夜間睡眠にわたるヘアスタイル/パターンの乱れを最小限に抑えるように、パッドを装着する個人の生え際の重なりを最小化するような特注形状である。この構成では、この形状が、ヘアスタイルとの相互作用を最小限に抑えるために利用可能な、髪に覆われていない皮膚範囲を最大化する。

【0114】

熱伝達領域は、空冷又は水冷及び固体冷却(例えば、ペルチェ素子)、又はこれらの何らかの組み合わせを含むあらゆる適切な機構によって温度調節することができる。熱電圧領域が流体(例えば、水又はその他の冷却液)である形態では、システムが、装置の残り

10

20

30

40

50

部分から分離して配置できる冷却液容器を含むことができる。例えば、この冷却液容器には、管体によって（前頭前皮質領域上の患者の皮膚に接触する熱伝達領域を含む）マスク又は高温アプリケータを接続することができる。この冷却液を熱伝達領域に圧送して皮膚を冷却し、従って前頭前皮質に低体温療法を適用することができる。一般に、熱伝達領域の冷却には、非流体法又は非熱電法を含むあらゆる適切な方法を使用することができる。例えば、熱伝達領域は、気体、又は流体／気体の相変化、或いは他の化学的吸熱反応によって冷却することもできる。

【 0 1 1 5 】

管体を含む形態では、睡眠中の快適性が最適化されるように管体を配置することができる。例えば、いくつかの形態では、患者が頭部に装置を装着して眠っている時に患者の眼を妨げないように、或いは患者の頭部又は首部に絡み付クリスクを負わないように、伝熱流体をマスクに導く管体を患者から離れて接続されるように構成することができる。いくつかの形態では、熱伝達領域が、マスク又はアプリケータの前頭部領域の中心から出てくる入口／出口管体によって冷却液源に接続される。人々は、側頭部及び後頭部が寝台面又は枕に接するように横向き又は仰向けになって眠る傾向にある。

10

【 0 1 1 6 】

或いは、いくつかの形態では、あらゆる入口／出口管体がマスクの頂部から延びて、人々が顔を下向きにして寝る時に有用となり得る。管体は、マスクに対して旋回し、屈曲し、回転し、又は撓むように形成することができる。例えば、アプリケータと管体との間の接合部を回転及び／又は旋回接合部として（特に、より硬質のアプリケータ及びそれを取り囲む管体領域と比べて）柔軟性を持たせることができる。

20

【 0 1 1 7 】

熱伝達領域は、あらゆる適切な方法で患者の頭部に接続して保持することができる。同様に、アプリケータから延びるあらゆる管体も、頭頂部に広がって頭部の中心から出るように固定又は保持することができる。一般に頭頂部は寝台面又は枕に接触しないので、コネクタ及び管体の別の構成が前頭部を覆って頭頂部から出ることもできる。別の構成では、こめかみを覆う側面を越えて出てくる入口／出口管体が、耳の周囲から後頭部に掛けて横切るように成形又は構成される。従って、1つの構成では、管体及びコネクタがこめかみの上側及び耳の周囲から後頭部に掛けて横切る。この構成では、睡眠中に管体及びコネクタ上に頭部が載った時の不快感を最小限に抑えるように、あらゆる管体及びコネクタを比較的平らに形成することができる。管体は、漏れたり潰れたりして熱伝達を制限しないように構成することもできる。最後に、管体は断熱することもできる。

30

【 0 1 1 8 】

本明細書で説明するシステムは、被験者が毎晩装着するように構成することができ、従って洗濯できる、使い捨ての、又は交換式の皮膚接触領域を含むことができる。いくつかの形態では、アプリケータ全体が使い捨てであり、他の形態では、一部のみが使い捨てである。例えば、熱伝達領域は、使用毎に毎晩交換できる使い捨ての材料又はカバーで覆うことができる。一般に、この使い捨て領域（例えば、カバー）は、熱伝達領域が前頭皮質上の皮膚に効果的に低体温療法を適用できるように、全体又は一部にわたって熱を伝達するように適合される。いくつかの形態では、このカバーが、使い捨てのバイオゲルカバーとして構成される。

40

【 0 1 1 9 】

いくつかの形態では、側部管体が、後頭部の周囲に延びる1又は2以上のアプリケータ固定用ストラップと一体化される。これらの形態では、いずれもストラップを利用してマスクを頭部上に保持し、マスクからの余分な管体／コネクタ／材料を最小限に抑えるために、管体及びコネクタをストラップに一体化することができる。

【 0 1 2 0 】

いくつかの形態では、システムが、頭頂部からキャップが浮かび上がるのを防ぐのに役立つ顎ストラップを含む。この構成では、マスクの両側から材料片が出てきて装着者の顎の下を包む。この目的は、夜間睡眠にわたる姿勢の変化中に起きる可能性がある頭頂部が

50

らのマスクの離脱を防ぐことである。いくつかの形態では、アプリケーション前面のストラップ締めを用いて調整を容易にし、枕に載っている後頭部との干渉を最小限に抑えることができる。締め具又は留め具には、ベルクロ（登録商標）、接着剤、スナップ及び他のタイプの留め具などの、とりわけ不快感を生じる恐れがあるマスク又はストラップ領域のあらゆる嵩張りを最小限に抑えるあらゆる適切な材料を使用することができる。一例では、頭部を寝台面に横たえた時にマスクの快適性を妨げない前頭部領域に留め具が存在する。

【0121】

いくつかの形態では、システムが、一般に前頭部形状を同様のサイズの前頭部に近似させる1又は2以上の型、及び個人の固有の頭部サイズに合わせた特定の前頭部成形品を含むことができる。例えば、マスクに使用する材料は、頭部の一般的形状に合わせて特異的に成形することができ、より具体的には、睡眠に役立てるためにマスクを使用する各個人向けに成形することができる。一般に、熱伝達領域は、下にある皮質への熱伝達効率を高めるために頭部表面（皮膚）に対する熱伝達領域の表面接触を最大化するように構成された表面を有することができる。この構成は、非可鍛性材料を用いて固定サイズの型を生成するようないずれかの恒久的手段、又は何らかの可鍛性材料を頭部に配置した後に表面特徴に合わせて一時的に成形できるいずれかの手段によって行うことができる。一例として、下にある頭部、発泡体又は形状記憶材料などの形状に一致するように膨張又は拡張することができる、気体又は流体で満たされた空洞を有する何らかの形態の拡張性材料を挙げることができる。

【0122】

例えば、いくつかの形態では、アプリケーションが、快適性を高め、表面接触を増大させて熱伝達を最大化するように、キャップに組み込まれた1又は2以上の注入/真空チャンバを含む。注入又は真空チャンバをマスクに組み込み、頭部形状に合わせてマスク材料を形成するように膨張又は収縮させることができる。マスクを頭部に配置した後に、マスクの裏面のチャンバから流体又は気体を除去し、又は何らかの外層に流体又は気体を注入することによってマスクを皮膚に密着させ、前頭部の自然な湾曲を与えることによって、マスクが頭部上に留まることができる接着シールを形成することができる。1つの形態では、アプリケーション（例えば、マスク）が、前頭部形状のみを使用して注入/真空チャンバ及び/又は粘着性材料を用いてアプリケーションの位置を維持するストラップレス設計を有する。この構成では、粘着性材料、或いはマスク内の何らかの材料の膨張/縮小又は一時的可鍛性の何らかの組み合わせによって生じる何らかの形の一時的な粘着性が、マスクを適所に保持するためのさらなるストラップ又はカバーを必要とせずにマスクを固定するという目的に役立つことができる。このアプリケーションのストラップレス構成は、一部の睡眠中の個人が横を向いて眠っている時に側頭部と後頭部の間に材料が入り込まないように快適性を高めることができる。

【0123】

いくつかの形態では、睡眠前及び睡眠中に眼窩前頭皮質の代謝を低下させるために、光の遮断及び/又は眼窩前頭皮質のさらなる冷却を行う一体型アイパッドを含めることができる。

【0124】

別の構成では、前頭皮質上の頭部領域を覆うことに加えてさらなる材料が下方に延びて眼の上の眼窩を覆うようにマスクを形成することができる。この材料は、複数の機能を果たすことができる。まず、この材料は、下にある眼窩前頭皮質を冷却することによって、睡眠を助長する前頭皮質領域の代謝低下を促す、という目的で眼窩が冷却されるように熱伝達材料を組み込むことができる。この材料の別の機能は、脳覚醒に対する既知の光の影響を考えると睡眠を妨げる可能性がある視覚的感覚刺激を遮断することである。この材料の別の機能として、この頭部領域の熱伝達が冷却される感覚によって生じるリラックス効果、ストレス及び不安低減効果をもたらすことができる。これにより、これ自体が、下にある脳の代謝への影響に加えて睡眠を促すことができる。いくつかの形態では、アプリケーションが、熱伝達領域の周囲に、不要及び不快となり得る（眼の眼窩を含む）隣接領域の冷

10

20

30

40

50

却を防ぐ断熱体を含むことができる。

【0125】

いくつかの形態では、装置が、睡眠中に騒音の遮断及び/又はオーディオ入力の供給を行う一体型イヤパッドのオプションを含むことができる。例えば、アプリケーションは、前頭皮質上の頭部領域を覆うことに加え、さらなる材料が下方に延びて耳を覆うように構成することができる。この材料は、複数の機能を果たすことができる。まず、この材料は、下にある眼窩前頭皮質を冷却することによって、睡眠を助長する前頭皮質領域の代謝低下を促す、という目的で耳腔、耳道及び耳洞が冷却されるように熱伝達材料を組み込むことができる。これとは別に、又はこれに加えて、この材料は、脳覚醒に対する既知の音の影響を考えると睡眠を妨げる可能性がある聴覚的感覚刺激を遮断することができ、及び/又はこの頭部領域の熱伝達が冷却される感覚によって生じるリラクゼーション効果、ストレス及び不安低減効果をもたらすことができる。これにより、下にある脳の代謝への影響に加えて睡眠を促すことができる。

10

【0126】

いくつかの形態では、アプリケーションが、睡眠前及び睡眠中に脳代謝を低下させることによって睡眠の質を高めるために、睡眠前及び睡眠中に頸動脈に熱的刺激を与えて脳を冷却する一体型首パッドを含む(又は一体型首パッドと共に使用されるように構成する)ことができる。頸部には、首の皮膚の表面近くに複数の動脈が走っている。別の構成では、前頭皮質上の頭部領域を覆うことに加えてさらなる材料が下方に伸びて頸部を覆うようにマスクを構成することができる。この材料は、複数の機能を果たすことができる。まず、この材料は、脳全体に血液を供給する下にある動脈を冷却することによって、睡眠を助長する全脳代謝の低下を促す、という目的で頸部が冷却されるように熱伝達材料を組み込むことができる。この材料の別の機能として、この頭部領域の熱伝達が冷却される感覚によって生じるリラクゼーション効果、ストレス及び不安低減効果をもたらすことができる。

20

【0127】

別の構成では、前頭皮質上の頭部領域を覆うことに加えてさらなる材料が下方に伸びて側頭部及び後頭部を覆うようにマスクを形成することができる。このさらなる材料は、脳幹、小脳及び後頭皮質などの下にある脳領域を冷却することによって、睡眠を助長できるこれらの脳領域の代謝の低下を促す、という目的で頸部が冷却されるように熱伝達材料を組み込むことができる。この材料は、この頭部領域の熱伝達が冷却される感覚によって生じるリラクゼーション効果、ストレス及び不安低減効果をもたらすこともできる。これにより、これ自体が、下にある脳の代謝への影響に加えて睡眠を促すことができる。

30

【0128】

いくつかの形態では、システムを、脳幹/視床下部の代謝活動を冷却し/低下させて睡眠を促す目的で、睡眠前及び睡眠中に鼻腔/中咽頭に冷却刺激を与えるように構成することができる。例えば、別の構成では、脳幹上部、視床下部及び眼窩前頭皮質などの下にある脳領域を冷却することによって、睡眠を助長できるこれらの脳領域の代謝の低下を促すために、鼻腔領域/喉及び鼻道の奥深くの中咽頭領域に熱伝達をもたらす方法を適用することができる。

【0129】

一般に、これらの装置及びシステムは、睡眠中の患者が装着するように意図された他のあらゆる装置と組み合わせて使用することができる(また、このような装置の一部として一体化することができる)。例えば、呼吸治療装置(例えば、人工呼吸器、酸素吸入器、CPAP機など)は、本明細書で説明したような睡眠の改善に役立つ及び/又は睡眠障害を治療する統合冷却システムを含むことができる。

40

【0130】

上述したように、一般に、本明細書で説明するシステムは、患者及びシステムコンポーネント(例えば、熱伝達領域)の一方又は両方をモニタするための1又は2以上のセンサを含むことができる。いくつかの形態では、システムが、(皮膚温を測定する)温度センサ又は(例えば、EEGパラメータを測定する)電極などを含む、アプリケーション上の様々

50

なパラメータを測定するように構成される。システムは、患者／医師にフィードバックを提供するように、及び／又はシステムの活動を修正するためにシステム（例えば、コントローラ）にフィードバックを提供するように構成することができる。

【0131】

また、いくつかの形態では、本明細書で説明するシステム及び装置が、快適性、リラックス感及び／又は睡眠を改善できるさらなる治療法又は非治療法を含むことができる。例えば、本明細書で説明するシステムは、皮膚上に振動／リズム／動きの感覚を引き起こす1又は2以上の振動動作又は機構を含むことができる。装置の1つの構成では、睡眠を促し及び／又はリラックス目的、不安又はストレス低減目的を生じることができる、他の箇所で注記したように睡眠を促して装置の他の効果を増大させることができる物理的感覚を生み出すことができる。例えば、流体チャンネル内の物理的乱流を許可又は生成することができる。この装置の構成では、伝熱パッドのチャンネル内の流体の方向及び動きが、装着者にとって肯定的な装置の感覚を促すことができる心地良い効果、リラックス効果、鎮静効果、ストレス低減効果、マッサージ様効果をもたらすように構成される。同様に、流体のポンプ圧のリズミカルな変化を、快適性、心地良さ、マッサージ感覚のために最適化することもできる。この装置の構成では、ポンプ内の圧力サイクルを交互にする様々な構成によって伝熱パッドのチャンネル内の流体の方向及び動きを変化させることができ、これによって装着者にとって肯定的な装置の感覚を促すことができる心地良い効果、リラックス効果、鎮静効果、ストレス低減効果、マッサージ様効果をもたらすことができる。

10

【0132】

いくつかの形態では、システムが、快適性及び／又は効果の改善に役立つように匂い又は香りによる刺激を含むことができる。例えば、アロマの添加は、主観的にリラックス／睡眠と調和することができる。この装置の構成では、様々な香りによって伝熱パッドの匂いを変化させることにより、装着者にとって肯定的な装置の感覚を促すことができる心地良い効果、リラックス効果、鎮静効果、ストレス低減効果、マッサージ様効果をもたらすことができる。

20

【0133】

上述したように、システムは、装置を使用する際に直接的又は間接的な音響変調を含むことができる。一般に、システムは、（たとえイヤホン／ヘッドホンなどを含まない形態でも、アプリケーションの一部又は近隣装置の一部として）主観的にリラックス感／睡眠と調和する音を発することができる。この装置の構成では、伝熱パッド、又は（遠隔的な冷却液源を有する装置では）伝熱パッドに接続する遠隔装置に音を追加することにより、装着者にとって肯定的な装置の感覚を促すことができる心地良い効果、リラックス効果、鎮静効果、ストレス低減効果、マッサージ様効果をもたらすことができる。上述したように、装置は、睡眠の妨げになり得る望ましくない環境騒音を遮断するために、伝熱パッドに一体化されたイヤパッド又はプラグを含むことができる。装置の別の形態では、システムを、白色雑音又は遮断雑音を発することによって、睡眠中の個人の環境内の様々な断続的騒音を相殺するように構成することができる。

30

【0134】

コントローラ

本明細書で説明するシステムは、いずれも熱伝達領域の温度を調節することによって低体温療法を提供するコントローラを含むことができる。一般に、この（低体温コントローラと呼ぶこともできる）コントローラは、適用温度とそのタイミング（又は時間コース）の両方を制御することができる。通常、コントローラは、冷却を適用する1又は2以上の時間コースに従うことを含め、所定の時間にわたって熱伝達領域に1又は2以上の温度を適用するように構成することができる。コントローラは、ユーザ選択可能な入力（タイミング、オン／オフの制御など）、及びフィードバック（例えば、皮膚表面からの、又は後述する他のシステムフィードバック）を含む複数の入力を含むことができる。

40

【0135】

活性化のための用量又は時間コースは、睡眠時熱伝達のタイムライン又はアルゴリズム

50

と呼ぶことができる。例えば、いくつかの形態では、システムが、一定の時間コースを提供するように構成される。1つの構成では、使用期間にわたって変動することなく一貫した熱伝達率を維持することができる。例えば、システムは、睡眠前にのみ用量を投与するように構成することができる。1つの構成では、熱伝達アプリケーションが、就寝前に45分～1時間にわたって治療を適用して入眠過程を促すことができる。例えば、システムは、入眠を促すために熱伝達領域を約14℃に冷却するように構成することができ、この温度は、患者の快適性に基づいてさらに高い温度（例えば、最大30℃）に調整することも、又は一定温度にしておくこともできる。同様に、システムは、最終的な温度（例えば、10℃、14℃など）まで下降して被験者をその温度に順応させるように構成することもできる。この用途では、入眠に対する効果のみが望ましい場合、ある人物がベッドに入った時点で装置を取り外すこともできる。

10

【0136】

いくつかの形態では、システムを、患者がベッドに入った時にのみ使用して患者が眠った後も動作するように構成又は適合させることができる。1つの構成では、患者がベッドに入った時にアプリケーションを装着又は適用し、夜間睡眠の一部又は全体にわたって低体温療法を適用して（夜間睡眠全体を含めて）睡眠過程を促すこともできる。この構成では、夜間の前半に深い睡眠を促して夜間の後半には効果を弱める上で、14℃又はその他の低温（例えば、10℃）が最大限の効果を発揮することができ、それよりも高温では効果が低くなる。

【0137】

20

いくつかの形態では、システムを、所望の睡眠時間（GNT）前と最初に寝付いた後の両方に低体温療法を施すように構成することができる。例えば、1つの構成では、入眠過程を促すために就寝の45分～1時間前に伝熱パッドを適用し、夜間睡眠にわたる睡眠過程を促すために夜間睡眠全体を通じて適用したままにしておくことができる。従って、コントローラは、最初に（例えば、約14℃などの入眠温度に下降し、30分～1時間などの所定の期間にわたって温度を維持する）入眠時間コースを適用し、その後（例えば、睡眠の最初の2～4時間又は残りの夜間にわたって約14℃などの比較的低い温度に温度を維持し、又はその後徐々に温度を高レベルに上昇させる）睡眠維持時間コースに遷移するように構成することができる。維持時間コースは、夜間全体にわたって深い睡眠を維持することができ、最大30℃のさらに高い温度では促進度合いが低くなる。

30

【0138】

従って、形態によって時間コースが一定の場合もあれば、（睡眠期間にわたる温度変化を含めて）時間コースが可変の場合もある。例えば、1つの構成では、使用期間全体にわたって、変化を規定した可変熱伝達率を提供することができる。装置温度の変化は直ちに皮膚表面で感知されるが、頭部表面に冷却刺激を適用する時点と、この冷却が下にある皮膚質に到達する時点との間には遅延が存在する。従って、可変時間コースアルゴリズムは、適用時点と、皮膚表面における温度感覚に対する所望の効果、又は下にある脳の温度に対する所望の効果及び結果として得られる脳代謝に対する効果が現れる時点との間に構築される異なる遅延を含むことができる。1つの構成では、システムの可変時間コースアルゴリズムに約30分の遅延が組み込まれることもある。

40

【0139】

いくつかの形態では、本明細書で説明するシステムが、寝付く前に使用されるように構成される（予備冷却装置又はシステムと呼ぶことができる）。従って、装置及び動作方法は、眠気を高めるために又は患者の睡眠潜時を短縮するために装着されるように特異的に構成することができる。装置は、本明細書で説明する睡眠前冷却に適したタイミングコントロールを含めることによって適合させることができる。いくつかの形態では、システムを、長い睡眠期間と短い睡眠期間とを区別するように構成することができ、例えば、「昼寝」（短い睡眠）又は長時間睡眠を促すように構成することができる。いくつかの形態では、システムが、睡眠期間を選択するためのコントロール（及びタイマ）を含むことができ、適用する低体温療法をコントロールに基づいて変化させることができる。昼寝モード

50

では、システムが、最初に（例えば、10 ~ 18 までの）高レベルの冷却を行って、第1の期間後に高温（例えば、24、又は約20 ~ 28 の何らかの温度）に移行し、又は熱的に「常温」（例えば、約30）に移行することができる。いくつかの形態では、システム又は装置が、6 ~ 8時間の睡眠時間装置とは対照的に「昼寝」装置として構成される。

【0140】

上述したように、いくつかの形態では、システムが1又は2以上の下降時間コースを含む。例えば、就寝の45分 ~ 1時間前に約30の常温で熱伝達領域を適用し、その後下降速度を皮膚表面快適レベルに調整しながらこの温度をものの数分間に約14（例えば、10 ~ 25）まで下降させて入眠過程を促すことができる。同様に、最初に中間快適皮膚温の装置を適用した後に時間と共に温度を下降させて所望の最終的な終点温度を達成することによって、あらゆる設定温度を達成することもできる。

10

【0141】

いくつかの形態では、所定の値又はフィードバックに基づいて時間コースを変更することができる。例えば、NREM及びREM睡眠段階発生の確率と協調して熱伝達の時間コースを変更することを含むことができる睡眠維持時間コースを適用することができる。脳温度、並びに脳血流及び脳代謝は、夜間睡眠にわたって特異的に変化し、個人が体験中の睡眠段階と睡眠開始からの継続時間とに依存する。NREM睡眠段階は、浅いステージ1の睡眠と、深いステージ2の睡眠と、最も深い段階の徐波睡眠とを含み、夜間の前半には徐波睡眠が優勢になる。REM睡眠は、夜間全体にわたって60 ~ 90分毎に周期的に発生し、夜間の後半部分には徐々に長く強いREM期間が発生する。脳温度、脳血流及び脳代謝は、深いNREM睡眠では低下してREM睡眠では上昇する傾向にある。これらの変化が起きる程度は、睡眠にとって機能的に重要と考えられている。従って、冷却装置は、正常な睡眠サイクルの時間コースを模倣する又はこれに従う時間コースを適用することによってREM睡眠の深化を促すことができる。この結果、前頭皮質の代謝活動が低下し、結果的に徐波睡眠が増加するようになる。

20

【0142】

従って、可変熱伝達時間コースの1つの構成では、徐波睡眠が最大になりやすい夜間の早い時期に最大冷却を集中させ、REM睡眠及び自然な脳温度上昇が発生する夜間終期に向けて冷却度合いを抑えることができる。従って、1つのアルゴリズム（例えば、時間コース）は、不快感を伴わずに耐えられる（例えば、夜間の初めは約10 ~ 約14、夜間睡眠の終わりまでに中間30に上昇する）最大冷却温度での熱伝達を含むことができる。この上昇は、夜間全体にわたって線形的とすることも、又は夜間全体にわたる標準的な徐波睡眠発生曲線によって明らかになる徐波睡眠の発生確率が高い期間に最大冷却が集中する曲線成分を有することもできる。

30

【0143】

例えば、鬱病などの一部の疾患では、REM睡眠に特徴的な変化があることが分かっている。上記の用量決定調査研究では、熱伝達マスクの温度を変化させるとREM睡眠の発生に予測可能な影響が及ぶことが示されている。従って、1つのアルゴリズムは、REM睡眠の発生を治療的に標的化するように意図された夜間全体にわたる可変熱伝達を含むことができる。例えば、夜間の最初の1/3にREM睡眠の継続期間及び強度が高く集中すると思われる鬱病では、この期間にわたって最大許容冷却温度（例えば、14）の温度を有する時間コースを使用すると、異常なREM睡眠の発生が抑えられると予想されるのに対し、夜間後半に常温を使用すると、この夜間部分におけるREM睡眠の生成が正常に近付くと予想される。

40

【0144】

同様に、REM睡眠及びNREM睡眠の変化は、様々な精神神経疾患でも生じることがある。アプリケーションの熱伝達領域の温度を変化させて、特定の疾患に直接関連する深いNREM睡眠又はREM睡眠の個別の側面を促進又は減退させるという一般的原理には、疾患に特有の治療的有用性があると予想される。

50

【0145】

上記で簡単に述べたように、システムは、適用する低体温療法を調節するための、コントローラへのフィードバックを含むことができる。驚くべきことであるが、上述したように、適用する低体温療法を変化させると睡眠生理学に対して予測可能な影響が及ぶ。従って、睡眠生理学の変化を測定し、これらをフィードバックループに組み込むことによって熱伝達を変化させることができる。このように、適用する熱伝達の量をリアルタイムで調整して何らかの望ましい生理的効果を達成することができる。

【0146】

1つの構成では、使用期間にわたる身体生理機能の変化からのフィードバックに関連する規定の変化を含む可変熱伝達率を使用期間全体にわたって提供することができる。生理学的測定値をモニタし、この生理学的測定値のレベルに従ってリアルタイムで熱伝達を調整することができる。例えば、システムは、EEG周波数、心拍変動、筋緊張又はその他の機構などのいずれかのREM/NREM睡眠評価法によって評価されたREM睡眠又はNREM睡眠の有無に基づくフィードバックを含むことができる。従って、装置又はシステムは、睡眠サイクルの少なくとも何らかの指標をもたらす1又は2以上のセンサ（電極など）を含むことができ、コントローラは、この情報を入力又はモニタすることにより、検出されたREM/NREMの状態に基づいて適用用量を調節することができる。この認識された状態を予想される又は望ましい状態と比較することにより、適用する低体温療法を変更することができる。

【0147】

いくつかの形態では、これに加えて、又はこれとは別に、システムが、EEG波解析又はその他の機構によって測定される徐波睡眠の深さをモニタし、及び/又はこれに反応することもできる。同様に、システムは、HR変動又はその他の機構によって測定される自律的覚醒の度合いをモニタし、及び/又はこれに応答することもできる。適用する低体温療法を調節するために（別個に又は組み合わせで）モニタできる、及び/又はシステムにフィードバックできる他の特徴例には、電気皮膚反応、皮膚温、睡眠中の眼球運動及び睡眠中の総身体動作がある。例えば、皮膚温は、装置の下にある頭部の皮膚、又は装置の下にない他の何らかの頭部の皮膚、又は末梢皮膚温、又は（内部的に又は何らかの外部手段によって測定される）中核温度、又は頭部及び末梢の体温調節を評価する何らかの組み合わせ測度、又は中核温度対末梢温度の測度において測定することができる。眼球運動又は身体動作は、光学的に、或いは1又は2以上のモーションセンサ又は（加速度計を含む）位置センサを通じてモニタすることができる。

【0148】

本明細書で説明するシステム及び装置の多くでは、装置を着用した被験者（及び/又は医師又はその他の専門家）が制御を調整することができる。いくつかの形態では、装置を着用した人物が、使用期間にわたる熱伝達率を修正し、この変化を主観的フィードバックにリンクさせることができる。例えば、装置を着用した人物は、装置を制御することにより、自身の即時快適性及び治療ニーズに従って何らかのわずかな増分で温度を上下に調整することができる。

【0149】

別の構成では、個人が自身の就寝時間及び所望の起床時間を設定し、予めプログラムされたアルゴリズムをこれらの時点で開始及び停止するように入力して、この時間にわたって相対的に増分調整が発生するようにすることができる。これらの自動時間計算は、あらゆる規定時間にわたるあらゆる可変熱伝達率スケジュールのために実装することができる。

【0150】

一般に、アプリケーション（例えば、アプリケーションの熱伝達領域）の下側の皮膚温をモニタすることもできる。システム及び/又は装置は、アプリケーションを通じて皮膚に所定の温度を適用することができるが、皮膚温は必ずしもこの温度に冷却されるわけではなく、典型的にはこれよりも高い。いくつかの形態では、熱伝達領域の下側の皮膚温をモニタし、及

10

20

30

40

50

び / 又はコントローラにフィードバックして適用温度を調節することができる。上述したように、皮膚とアプリケーションとの間の熱的接触は最適化又は調節することができる。例えば、アプリケーション（とりわけ熱伝達領域）を形成する材料は、適用温度を決定するように最適化又は別様に選択することができる。1つの形態では、皮膚に接触する伝熱パッドの裏地が、接触表面積を増やして熱伝達特性を高めることができるヒドロゲルである。別の構成では、この裏地を、夜間を通じた接触時に皮膚に対して活性化できる皮膚科学製品と組み合わせる。別の構成では、内側裏地を、毎晩、又は夜間睡眠にわたる適用時に皮膚に効果をもたらすことができる低頻度で回復させることができる。

【0151】

冷却チャンバ、あらゆる管体及びヘッドギアは、日中の未使用時には次の夜間使用時まで保管しておくことができる。いくつかの形態では、装置が自給式（例えば、特に固体装置については電池式）である。従って、装置は、未使用時に再充電することができる。1つの構成では、外観を魅力的にするために、やはり機能的（例えば、再充電、消毒、保護など）とすることができる収納箱に設備全体を収容することができる。管体を含む形態では、魅力的な外観を維持するために、未使用時には管体を自動的に保管領域（例えば、箱）内に収納することができる。いくつかの形態では、装着者に害を及ぼし得る微生物の成長可能性を最小限に抑えるように、アプリケーションが防腐剤と共に、及び / 又は殺菌清浄及び殺菌保存を可能にする環境内に保管される。

10

【0152】

装置は、夜間の使用を意図されているので、制御は、微光環境での使用向けに最適化することができる。装置を使用する被験者は、照明が暗いと予想される夜間に装置を操作する必要があり、従っていくつかの形態では、個人が操作する必要がある装置又はシステムの制御機能が、個人が装置に接近した時にのみ点灯する。

20

【0153】

装置の別の構成では、制御機能を、睡眠に最小限しか干渉しない照明レベルで構成することができる。装置の別の構成では、制御機能を音声作動式とすることができる。装置の別の構成では、制御機能が、制御ボタンがどこに位置するかが暗闇の中でも個人に分かるように、手探りで識別できて装置の他の部分と差別化できる物理的特徴を有する。

【0154】

一般には、装置又はシステムの使用を記録（及び / 又は解析）する1又は2以上の特徴を含めることが特に望ましい。例えば、患者の臨床管理では、医療提供者が、ケアを最適化できるように複数回の夜間使用にわたって患者及び / 又は装置の特定のパラメータを知りたいと望むことがある。いくつかの形態では、システム又は装置が、特定のパラメータを自動的に記録して医療提供者が後で表示できるようにこれらを記憶することができるメモリ（例えば、メモリカード又はメモリチップ）を含む。例えば、コントローラの動作を記録することができる。

30

【0155】

装置ユーザは、自身のケアをモニタする際に、ケアを最適化できるように複数回の夜間使用にわたって患者及び / 又は装置の特定のパラメータを知りたいと望むことがある。従って、装置の1つの構成では、メモリが特定のパラメータを自動的に記録して、後で表示できるようにこれらを記憶することができる。この情報を、電話又はインターネット又は何らかの無線技術を通じて医療提供者のオフィス又は他の何らかの中央データベースに転送することにより、誰かが情報を再検討し、これに応じて推奨される治療調整を行うことができる。記憶できる情報の例としては、以下に限定するわけではないが、装置の温度、皮膚温、中核温度、自律的変動の測度、NREM睡眠によって評価される睡眠の深さ、離散周波数帯、REM睡眠又は他の睡眠段階におけるEEGパワー、夜間全体にわたる活動及び / 又は覚醒期間、睡眠の深さ / 心地良さ / 満足感の主観的測度、及び睡眠時間を挙げることができる。

40

【0156】

いくつかの形態では、この情報を自動的に収集することができ、他の形態では、被験者

50

又はサードパーティが入力することができる。

【0157】

指標及び動作方法

上述したように、本明細書で説明するシステム及び装置は、一般に睡眠障害の治療に使用することができる。特に、これらのシステム及び方法は、不眠症の治療に使用することができる。従って、本明細書で説明するシステム及び装置は、睡眠を促すために使用することができる。例えば、本明細書で説明するシステム及び装置は、睡眠潜時（例えば、眠りに落ちるまでの時間）を減少させ、及び/又は睡眠時間を増やすために使用することができる。

【0158】

動作中、睡眠を調節する（例えば、睡眠時間を増やす）方法は、（患者と呼ぶこともできる）被験者の前頭部又は頭皮の、前頭皮質の領域及び（いくつかの形態では）関連する領域を覆う領域内に熱伝達領域を位置付け及び/又は固定するステップを含むことができる。その後、システム又は装置は、皮膚に低体温療法（例えば、冷却）を適用して、下にある前頭皮質及び関連する領域の代謝活動を低下させ、これによって睡眠を促進又は調節することができる。

【0159】

上述したように、いくつかの形態では、システム及び装置を入眠に役立つように睡眠前に適用することができる。例えば、システムは、熱伝達領域を、望ましい就寝時間（GNT、望ましい眠りに付く時間）前の一定期間（例えば、15分、30分、45分、60分など）にわたって前頭前領域上の皮膚に接触させて適用するステップを含むことができる。局所低体温法は、眠気を高めて睡眠潜時を短縮するように、単独で、或いは他のリラクセス法及び/又は睡眠前治療と共に使用することができる。

【0160】

いくつかの形態では、使用法が、（限定するわけではないが、）夜間にわたって徐波睡眠を増やす方法、睡眠維持を高める方法、覚醒を減少させる方法及び/又は睡眠時間を増やす方法を含むことができる。一般に、これらの方法の各々は、被験者の前頭前皮質上の皮膚から熱エネルギーを移動させるように（熱伝達領域を含む）アプリケーションを接触させて配置するステップを含むことができる。その後、システムは、被験者が苦痛又は組織損傷などの（覚醒を含む）不快感を伴わずに耐えることができる最低温度などの温度まで冷却することを含む治療計画を実行することができる。通常、この温度は、約10 ~ 約25（例えば、11、12、13、14、15、16など）とすることができる。温度は、ゆっくりと（例えば、線形傾斜などの傾斜で）又はより素早く低下させることができる。治療計画は、この第1の目標温度を（いくつかの例では、1時間、2時間、3時間、4時間、5時間などの所定の期間とすることができる）第1の期間にわたって保持することができる、又は患者フィードバック及び/又は制御設定に基づいて決定することができる。その後、1つ又は一連の用量設定において温度を上昇及び/又は低下させることができる。いくつかの形態では、この用量が、睡眠の維持に役立つように最初は低い値から夜遅くにはわずかに高い温度まで温度を上昇させる所定の治療パラメータに従う。

【0161】

本明細書で説明する方法は、いずれも不眠症の治療に使用することができるが、これらの方法は、非不眠症被験者においても、一般に健康な睡眠を改善するために使用することができる。とりわけ、これらの方法、装置及びシステムは、不眠を感じている個人の睡眠を改善するために使用することができる。

【0162】

さらに、本明細書で説明するシステム及び装置は、以下に限定するわけではないが、鬱病、気分障害、不安障害、薬物乱用、心的外傷後ストレス障害、精神障害、躁鬱病、人格障害、及び不眠を感じているあらゆる神経精神病的患者などの神経精神病疾患を患う個人の睡眠を治療して改善する方法の一部として使用することもできる。

【0163】

10

20

30

40

50

睡眠時間の短縮及び睡眠障害は、複数の疾患における共存症として関連することが分かっており、従って本明細書で説明する装置及びシステムは、睡眠の調節及び改善に部分的に役立つことによってこのような疾患の軽減に役立つように使用することができる。例えば、本明細書で説明する装置及びシステムは、慢性疼痛を含む疼痛、片頭痛を含む頭痛、心臓疾患、内分泌疾患、肺疾患及び耳鳴りの症状がある患者の睡眠を改善するために使用することができる。

【0164】

システム及び装置は、リラックス感を高めて覚醒機能を改善するために覚醒中の被験者に使用することもできる。この治療計画は、睡眠の改善及び/又は睡眠の延長に使用される治療計画に類似することも、或いはこのような治療計画とは異なることもできる。例えば、本明細書で説明する装置及びシステムは、耳鳴り及び慢性疼痛の体験及び苦痛を低減し、精神集中及び認知的集中を高め、主観的リラックス感をもたらし、主観的安堵感をもたらし、主観的快適感をもたらし、主観的ストレス軽減感をもたらし、鬱病患者的の気分を高め、不安障害患者の恐れ、不安を軽減し、邪念を抑え、及び/又は強迫観念及び拳動を抑えることを含め、覚醒中に前頭皮質の代謝活動を低下させることによって覚醒機能を改善するために使用することができる。

10

【0165】

このような非睡眠形態では、適用する冷却の継続時間及びレベルの被験者制御を含むシステムの被験者制御を可能にすることが有用となり得る。いくつかの形態では、異なる用途のための所定の設定をシステムの一部として含めることができる。

20

【0166】

本明細書で説明するシステム及び装置の別の応用は、体温調節及び発熱緩和を含む。これらの装置及びシステムは、全身発熱を緩和するために使用することができ、とりわけ、限定するわけではないが感染症を含む様々な原因によって中核温度が上昇した個人の発熱制御に利用することができる。いくつかの形態では、本明細書で説明するシステム及び装置を、概日リズム障害(「CRD」)の光線療法のためのシステムと併用し、又は併用する(又はこのようなシステムを組み込む)ように構成することができる。

【0167】

また、本明細書で説明する装置及びシステムは、概日リズムを変化させるために使用することができ、従って交替勤務障害、位相前進型及び位相遅延型概日リズム障害などの概日リズム障害における使用に応用することもできる。

30

【0168】

上述した発明については、理解の明確さを目的にほんの例証及び一例としていささか詳細に説明したが、当業者には、本発明の教示に照らして、添付の特許請求の範囲又は趣旨から逸脱することなく本発明にいくつかの変更及び修正を行えることが容易に明らかである。

【0169】

臨床例 - 副交感神経調節

本明細書で説明した前頭部領域を特異的に冷却するように設計された装置、これらの装置を使用できる特定の温度、並びに患者の睡眠を改善するための温度範囲及び温度プロファイルにおけるこれらの装置(システム、装置など)の有益な効果は、大規模臨床試験の一部として不眠症患者の治療において有効であることが示された。

40

【0170】

上述したように、前頭部冷却は、睡眠促進を行うことができる副交感神経系の活性化に向けた間接的経路をもたらすことができる。前頭部上の頭皮に局所的冷却をもたらす医療装置は、不眠症患者の睡眠を改善して容易な睡眠への移行、及びその後の夜間全体にわたる安らかな睡眠の獲得を可能にする。

【0171】

装置が不眠症患者の睡眠を改善したかどうかを判定する検査を行った。

【0172】

50

臨床検査

本発明者らは、米国内の7つの臨床現場で行われた116人の被験者の多施設無作為化偽装制御検査 (randomized, multi-center, sham-controlled trial) を完了した。この検査は、優秀な安全性プロフィールを示し、治療群における有害事象 (AE) はたった5件であった。いずれのAEも深刻なものではなく、3件の頭痛についてのAEのみが、本明細書で説明した (便宜上、「Cerveve睡眠システム」又は単純に「睡眠システム」と呼ぶことができる) 睡眠システムに「恐らく」又は「場合により」関連すると考えられた。

【0173】

先験的定義として、106人の被験者のITT集団に対して共通主要 (co-primary) 有効性解析を行った。主要有効性解析の目的は、2つの共通主要エンドポイント測度持続睡眠潜時 (co-primary endpoint measures persistent sleep latency) (最初の10分の睡眠開始までの時間) の治療群間における差分を絶対分及び睡眠効率で評価することであった。主要解析の解釈を拡大するために、これらの主要解析をさらなる集団及び関連するエンドポイント測度に対する二次解析によって補足した。臨床試験を上手くいったと見なすには、いずれかの共通主要エンドポイントを達成しなければならなかった。2つのテストを同時に行う多様性を制御するために、個々のテスト毎に $\alpha = 0.025$ の有意水準を使用した。

10

【0174】

この応用をサポートする主要検査は、116人の不眠症被験者において14~16の温度の睡眠システムを用いた治療と偽装装置とを比較する多施設予測盲検無作為化並行検査 (multi-center prospective, blinded, randomized parallel study) である。14~16の温度は、副交感神経反応を刺激することが分かっている温度範囲と一致する。この検査では、14~16の温度が偽装装置に比べて安全かつ有効であることが実証された。

20

【0175】

この検査は、一次性不眠症患者において睡眠システムを用いた治療と偽装装置とを比較する多施設予測盲検無作為化並行検査として設計した。2晩の基準PSG (睡眠ポリグラフィ的に記録した) 睡眠の完了後に、14~16の温度の睡眠システム、又は動作不能な睡眠システム装置 (「前庭睡眠システム」) から成る偽装装置のいずれかを用いてさらなる2晩のPSG睡眠検査を並行して受けるように被験者を無作為抽出した。さらに以下で説明するように、被験者には装置が動作不能であることを知らせておらず、このデータは、事実上被験者らに治療が正しく分からないことを実証する。116人の被験者全員を7つの治験現場に登録した (積極的治療が58人と偽装が58人)。

30

【0176】

この検査には、2つの主要エンドポイント及び仮説が存在した。

【0177】

睡眠ポリグラフィ検査 (PSG) 中に、睡眠脳電図 (EEG) に基づく睡眠潜時を取得した。科学的仮説では、基準評価から14~16条件までのPSG睡眠潜時の低下の方が、偽装前庭刺激装置制御を用いた基準評価からの低下よりも大きくなる。

40

【0178】

PSG中に、睡眠EEGに基づく睡眠効率 (総睡眠時間/ベッド内の時間) を取得した。科学的仮説では、14~16条件を用いた基準評価からのPSG睡眠効率の上昇の方が、偽装前庭刺激装置制御を用いた基準評価からの上昇よりも大きくなる。

【0179】

終夜PSG中の睡眠EEGは、催眠鎮静薬の有効性を確認するための究極の判断基準である。一般に、不眠症患者は、眠りに就くことができない、及び/又は夜間全体にわたって眠り続けることができない、のいずれかである。本分野では、治療介入に関連して患者の眠りに就く能力を改善できたかどうかを評価するための睡眠潜時のPSG測度が、この不眠症の側面を評価するための業界標準として認識されている。本分野では、夜間全体に

50

わたる総睡眠継続時間/ベッド内の時間として定義される睡眠効率のPSG測度が、不眠症患者における夜間全体にわたって眠り続けることの困難さを評価するための業界標準として認識されている。

【0180】

偽装装置の説明

偽装装置は「前庭睡眠システム」と呼ばれ、図12に概略的に示す3つの構成要素を含んでいた。

【0181】

患者の耳の後ろに電極パッド103を配置し、患者の前庭神経に前庭制御ボックスからの電流を送信した。これらは、医療業界における他の診断テストにも使用される典型的なパッドである。なお、この検査では、この装置は偽装であり、電流は送出されなかった。

【0182】

前庭制御ボックス(前庭刺激器)105は、設定1~5を通じて前庭刺激の知覚強度を制御するとともに、治療のオン/オフを切り替えた。前庭制御ボックス(前庭刺激器)105は、ユニットのオン/オフを切り替えるとともに治療の知覚強度を変更できるセレクトスイッチ106で構成された特別設計のボックスとした。この制御は、前庭刺激の知覚強度を調整するために使用した。

【0183】

電極パッド及び前庭制御ボックスと共に記録装置107を使用して、睡眠システムを用いて体験されるものと同レベルの雑音生成及び医療的信頼性度合いを実現した。偽装装置では、記録装置を、両装置に同じ雑音を生成するファンの動作を含め、睡眠システムにおいて使用される臨床ユニットと同一にした。記録装置の流体コネクタには、装置内を循環する流体が睡眠システムと同一になるように流体戻り管を取り付けたが、この流体戻り管は前頭部パッドに接続されていないので、被験者は内部を循環する流体の影響を全く受けなかった。前庭制御ボックスは、シリアルデータ線を介して記録装置に接続した。なお、記録装置にデータは送信されず、検査の盲目性を高めるためにこの設定を使用した。

【0184】

検査法

この検査は、多施設予測盲検無作為化並行設計検査であった。電話審査を使用して、最初に選択基準/除外基準を満たさない人々を排除した。審査過程を継続することに同意した、電話審査評価に基づく適格な潜在的被験者には訪問1を予定した。あらゆる検査関連手順の実施前に、クリニック訪問1の時点で診療同意(informed consent)を得た。同意に署名した被験者は、検査に参加するものと見なした。被験者には、訪問1における初期資格の判定時に、自宅で完成させるべき1週間の睡眠日誌を提供した。この睡眠日誌は、睡眠効率に基づいて継続する資格を判断するために、連続7日間で完成させて現場に戻されなければならなかった。被験者には、睡眠日誌測度に関する選択基準/除外基準を満たした場合、睡眠潜時値>15及び睡眠効率値<85によって判断される睡眠障害の不在及び不眠症の存在を含めて選択PSG睡眠基準/除外PSG睡眠基準を満たすかどうかを判定するために、2晩の基準PSG検査を予定した。PSGの採点は、基準PSGの夜間と装置夜間PSGとの間を3~7晩しか空けないという検査タイムラインを被験者が確実に継続できるように段階的に行った。不眠症の症状は時間と共に変化し得るので、基準PSGの夜間と装置PSGの夜間との間で患者の臨床状態を比較できるように評価間の時間の制限を行った。Henry Ford病院の中央採点サービスを使用して、全ての現場にわたって標準化された形で全ての記録を採点した。現場におけるPSGデータをCDディスクに保存し、最終的な採点のために中央採点サイトに送信した。この全工程には、基準PSGと装置PSGとの間に認められる時間よりも長い時間が掛かるので、各個々の現場には、被験者がPSG選択基準/除外基準を満たして検査に無作為抽出されるか否かを推定するために基準PSGの簡易審査スコア(quick screen score)を提供するように求めた。中央採点サイトは、被験者がPSG基準選択/除外PSG基準を満たしたことを検証するために、後でこれらの記録に採点を行った。被

10

20

30

40

50

験者は、簡易スコアによって適格と見なされた場合、偽装前庭睡眠システム装置（制御）又は14～16の温度の睡眠システム装置という2つの条件の一方を受けるように無作為抽出した。各被験者は、無作為抽出されると、その無作為抽出された条件で連続2晩を過ごした。被験者は、ベッド内で合計8時間を過ごし、ベッド内の全ての時間にわたって装置を使用する見通しであった。偽装装置の夜間とアクティブ装置の夜間は、いずれも自宅での非介入的睡眠による基準検査から3～7晩だけ隔てた。

【0185】

偽装装置では、乳様突起の高さの皮膚に左右対称に偽装電極を配置した。被験者に電極パッチを適用した5分後に、装置を（1～5のオプションから）3の偽装設定に設定した。25分後、治療強度を快適性に従って設定1（より強度の低い治療）から5（より強度の高い治療）のいずれかに最大調整できる旨を患者に知らせた。設定が選択されると、残りの夜間にわたってさらなる調整は許可しなかった。なお、装置は、どの設定においても全く電気刺激を与えなかった。全ての設定が「偽装」設定であった。

10

【0186】

アクティブ装置条件では、被験者の頭部に前頭部パッド及びヘッドピースを30（設定A）で配置した。被験者にヘッドギア及び前頭部パッドを適用した5分後に、条件を15（レベル「3」の設定B）に設定した。装置をアクティブモードに設定した時点と所望の15を達成した時点との間には25分の時間遅延が存在した。25分後、快適性に従って温度を最大の5（より暖かい設定）又は最低の1（より冷たい設定）に最大調整できる旨を患者に知らせた。設定が選択されると、残りの夜間にわたってさらなる調整は許可しなかった。

20

【0187】

選択基準

この検査の選択基準は以下の通りとした。

1. 年齢 22。
2. 診療同意に署名。
3. DSM-IVの一次性不眠症診断基準、ICSDの一般不眠症基準及びRDCの不眠症疾患基準を満たす不眠症の診断。これらの基準は以下を含む。
4. 寝付き、睡眠継続の困難さ、早過ぎる目覚め、又は非回復的睡眠の訴え。
5. 十分な睡眠機会。
6. 日中の機能障害の証拠。
7. 少なくとも>1カ月の最低継続時間基準。
8. 睡眠に関する訴えがほとんど毎日あること。
9. 被験者は、飲酒を控えるとともに検査中に睡眠に影響を与え得る薬物を避けることに同意しなければならない。
10. 不眠症深刻度指数>14。
11. 睡眠-覚醒日誌が、連続7日間にわたり夜間の少なくとも50%において睡眠効率<85%を実証すること。

30

【0188】

除外基準

- 除外基準は以下の通りとした。
1. DSM-IVの気分障害、不安障害、精神障害及び物質使用障害を含む現在の主な症候群的精神疾患などの、睡眠、脳機能又は認知に単独に影響を及ぼし得る神経精神疾患。
 2. 特定の除外診断が、大鬱病性障害、気分変調性障害、双極性障害、パニック障害、強迫性障害、全般性不安障害、あらゆる精神障害及びあらゆる現在の物質使用障害、重度の心疾患、肝臓疾患、腎臓疾患、内分泌疾患（例えば、糖尿病）、血液疾患（例えば、ポルフィリン症又はいずれかの出血異常）、その他の損傷、不安定な病状又は差し迫った手術、中枢神経系障害（例えば、頭部外傷、発作性疾患、多発性硬化症、腫瘍）、活性消化性潰瘍、炎症性大腸炎及び（関節炎が睡眠に影響する場合には）関節炎を含む不安的な病状を含む。

40

50

3. レイノー病。
4. 交替勤務従業員を含む不規則な睡眠スケジュール。
5. 睡眠障害審査の夜間又は基準 P S G 睡眠の夜間における持続睡眠潜時 < 15 分。
6. 睡眠障害審査の夜間又は基準 P S G 睡眠の夜間における睡眠効率 > 85 %。
7. 睡眠障害審査の夜間からの A H I (無呼吸 - 低呼吸指数) > 10 及び / 又は周期的四肢運動覚醒指数 (P L M A I) > 15 。
8. 肥満度指数 > 34 。
9. 睡眠又は覚醒機能に影響を与えることが知られている薬剤 (例えば、睡眠薬、ベンゾジアゼピン、抗鬱薬、抗不安薬、抗精神病薬、抗ヒスタミン剤、充血除去剤、ブロッカー、副腎皮質ステロイド) の使用。血液脳関門を横切らないブロッカーは認められる。
10. 検査参加前の 1 日 1 杯を上回るアルコール飲料、又は週 7 杯を上回るアルコール飲料の摂取。
11. 検査参加前のカフェイン入り飲料 > 4 / 日、又は 4 杯を上回るコーヒーに相当する量。
12. 英語を読むこと又は理解することができないこと。
13. 睡眠システムを用いた別の調査研究への無作為抽出経験。

10

20

30

40

50

【0189】

標準多現場睡眠ポリグラフィ検査 (P S G) 及びデータ採点

Henry Ford 病院中央採点サービス (H F H - C C S) が、総合的 P S G 検査の手引きを現場に提供した。また、Henry Ford 病院中央採点サービスは、P S G データの集中型採点も行った。全ての現場が、P S G の収集開始に先行しなければならない患者準備手順、標準的記録モニタージュ手順、正しい器具較正手順及び生物較正手順を含む標準睡眠プロトコルに従った。記録電極を適切に取り付け直す時間及び患者の夜中のトイレ休憩中における記録方法を含む P S G のモニタリング方法に関する標準化された一連の説明書を提供した。

【0190】

米国睡眠医学会 (A A S M) による睡眠及び関連事象の採点マニュアル (2007) に規定される標準的 P S G モニタージュを以下のように使用した。

- ・左眼電図 (E 1 / M 2)
- ・右眼電図 (E 2 / M 1)
- ・顎下筋電図 (あご 1 / あご 2)
- ・顎下筋電図 (あご 2 / あご 3)
- ・脳電図 (C 3 / M 2)
- ・脳電図 (O 1 / M 2)
- ・脳電図 (F 4 / M 1)
- ・脳電図 (C 4 / M 1)
- ・及び心電図 (E C G)
- ・また、睡眠障害審査の夜間 (S N 1) のために以下を追加した。
- ・鼻 / 口腔熱センサ (T F L O W)
- ・左前脛骨筋電図 (L L E G)

【0191】

睡眠検査室及び臨床手順

被験者には、それぞれを少なくとも 3 ~ 7 日間隔てた 2 回の離れた機会に 2 晩続けて予定就寝時間 (G N T) の約 2 ~ 3 時間前に睡眠検査室に報告を行うように求めた。就寝時間は、自宅のベッドにおける睡眠日誌時間の中間点の 4 時間前を睡眠 - 覚醒日誌が完成する 1 週間にわたって平均化したものとして決定した。起床時間は、自宅のベッドにおける睡眠日誌時間の中間点の 4 時間後として決定した。以下の P S G スケジュールに従った。

【0192】

審査 (S N 1 及び S N 2)

睡眠条件

- ・記録は、温度調節（68～72°F）した個別の快適な暗い防音室で行った。
- ・各睡眠施設には標準温度計を備え、寝室において各被験者の室温を毎晩記録した。
- ・被験者には、アルコール摂取を調べるために呼気検査を求め、陽性の場合には検査続行不可能とした。
- ・被験者には、薬物使用を調べるために尿検査を求め、陽性の場合には検査続行不可能とした。
- ・被験者に併用薬に関する質問を行って、ピッツバーグの自宅睡眠日誌の研究室版を完了した。
- ・被験者には、睡眠パラメータをモニタするために電極を取り付けた。
- ・以下の装置夜間と同様に、被験者には、就寝時間（GNT）の55分前に検査室の寝室内の快適な椅子に静かに座り、携帯電話又はコンピュータの使用又はテレビの視聴などの潜在的に刺激になる活動を行わないように求めた。この時間中、被験者には検査職員との接触を制限した。
- ・PSG SN1の被験者を睡眠時無呼吸及び周期的四肢運動障害（訪問2）について審査した。
- ・睡眠専門クリニックが、睡眠潜時、睡眠効率、AHI及びPLMAIについて現場毎に「素早く」採点し、検査が選択基準を満たしている場合にはSN2を予定した。
- ・PSG SN2の被験者については、装置を使用することなくぐっすりと眠らせて基準EEG睡眠測度を収集した（クリニック訪問3）。個々の現場毎に睡眠潜時及び睡眠効率について記録を「素早く採点」し、この記録を検証のために中央採点サイトに送信した。
- ・睡眠専門クリニックの職員が、睡眠潜時及び睡眠効率についてSN2の簡易採点を行った。検証のために、PSG記録をHenry Ford病院中央採点サイトに送信した。Henry Ford病院の採点を最終的な採点として採用し、これを用いて修正ITT集団への選択を決定した。現場からの簡易採点測度が、被験者を検査に無作為抽出すべきであると誤って決定した場合、食い違いはあるものの被験者をITT集団に残すことを示すプロトコル逸脱を入力した。現場のPIが、最終的な資格を決定した。

10

20

30

40

50

【0193】

無作為抽出法及び盲目化

全ての参加基準が満たされた場合、いずれかの装置を使用する最初の夜間前に無作為抽出を行った。被験者を、1)偽装装置の対照、又は2)14～16の治療装置、という2つの条件の一方に無作為抽出した。研究センターは、全ての研究センターにわたる設定順のバランスを保証するように被験者の無作為化を階層化した。

【0194】

基準夜間と装置夜間との間の自宅夜間

被験者は、基準夜間の完了及び装置夜間への無作為抽出後に、3～7晩にわたって自宅で睡眠を取った。この時間中、被験者には、睡眠施設訪問の合間における睡眠パターン及び薬剤使用を文書化するために睡眠・覚醒日誌を完成させるように求めた。

【0195】

検査装置夜間1～2（DN1及びDN2）

- ・睡眠条件
- ・記録は、温度調節（68～72°F）した個別の快適な暗い防音室で行った。
- ・各睡眠施設には標準温度計を備え、寝室において各被験者の室温を毎晩記録した。
- ・被験者には、アルコール摂取を調べるために呼気検査を求め、陽性の場合には検査続行不可能とした。
- ・被験者に併用薬に関する質問を行って、装置夜間1～2のためのピッツバーグの自宅睡眠日誌の研究室版を完了した。
- ・被験者には、薬物使用を調べるために尿検査を求め、陽性の場合には検査続行不可能とした。
- ・被験者には、睡眠パラメータをモニタするために電極を取り付けた。

【0196】

熱装置夜間

- ・ヘッドギア及び前頭部パッドに、「シャーピー」を用いて被験者識別子を直接書いた。
- ・30 の温度（設定 A）を達成するために必要な時間を見越して、就寝時間の 65 分前に装置をオンに切り替えた。
- ・装置夜間（DN1、DN2）における GNT の 60 分前に、被験者を快適な椅子に座らせ、技術者が、30 の温度（設定 A）の（上述した）前頭部パッドを取り付けたヘッドギアを支援及び / 又は適用した。
- ・被験者に前頭部パッドが配置されると直ぐに、被験者の正面顔写真、側面顔写真及び頭頂部写真を撮影した。写真は、内部目的のみに使用した。
- ・技術者は、被験者に装置を配置した後に、装置を 15 （設定 B、「3」）に設定した。
- ・被験者には、検査室の寝室内の快適な椅子に静かに座り、携帯電話又はコンピュータの使用又はテレビの視聴などの潜在的に刺激になる活動を行わないように求めた。この時間中、被験者には検査職員との接触を制限した。25 分後に、技術者が 1 回だけ ± 1 変化させる（「1」に下げると冷たくなり、又は「5」に上げると温かくなる）機会を与えた。いずれかの設定変更を行った後、被験者はさらに 25 分間座り続けた。
- ・GNT：25 分経過後に、被験者は睡眠期間を開始した。睡眠期間は、消灯から点灯までと定義した。被験者には、GNT 前の合計 60 分にわたって頭部に装置を装着することとした。
- ・被験者は、合計 8 時間にわたってベッドに入った。
- ・被験者には、ベッド内の 8 時間にわたって装置を外さないように求めた。

10

20

30

40

50

【0197】

偽装前庭刺激の夜間

- ・装置夜間（DN1、DN2）における GNT の 60 分前に、被験者を快適な椅子に座らせ、技術者が前庭刺激装置を支援及び / 又は適用した。前庭刺激電極を臨床ユニットに接続し、臨床ユニットをオンにした（設定 A）。
- ・前庭睡眠システムが被験者に配置されると、被験者の正面顔写真、側面顔写真及び頭頂部写真を撮影した。写真は、内部目的のみに使用した。
- ・被験者には、検査室の寝室内の快適な椅子に静かに座り、携帯電話又はコンピュータの使用又はテレビの視聴などの潜在的に刺激になる活動を行わないように求めた。この時間中、被験者には検査職員との接触を制限した。25 分後に、技術者が 1 回だけ設定 1（より強度の低い刺激）又は設定 5（より強度の高い刺激）のいずれかに変更する機会を与えた。いずれかの設定変更を行った後、被験者はさらに 25 分間座り続けた。
- ・GNT：25 分経過後に、被験者は睡眠期間を開始した。睡眠期間は、消灯から点灯までと定義した。被験者には、GNT 前の合計 60 分にわたって装置を装着することとした。
- ・被験者は、合計 8 時間にわたってベッドに入った。
- ・被験者には、ベッド内の 8 時間にわたって装置を外さないように求めた。
- ・夜間睡眠の後、被験者から前庭刺激装置を取り外した。

【0198】

装置夜間後の朝

- ・被験者は、最初の覚醒時に朝の質問表を完成させた。
- ・ヘッドギア / 前庭刺激装置を取り外した。
- ・被験者は、両方の装置夜間を完了した場合、次に予定された夜間検査のために戻って来るまで、又は終了訪問のために戻って来るまで自由にさせた。

【0199】

有害事象の定義

偽装前庭刺激条件では刺激が送出されなかった。従って、あらゆる AE は、皮膚の適所に不活性電極が存在するという感覚に関連するものであり、上述したような睡眠をモニタするための EEG 電極の配置に関する影響と異なるものではないと予想される。しかしな

がら、盲目性を保護するために、被験者には、前庭刺激装置の作動時に観察される潜在的なAEについて知らせておいた。

【0200】

統計的計画

共通主要有効性エンドポイント

PSGデータから、睡眠潜時及び睡眠効率という2つの共通主要有効性エンドポイントを取得した。

【0201】

睡眠潜時は、消灯時から持続睡眠の最初の10分までの分数として定義される。時間が短ければ短いほど良好である。基準睡眠潜時は、装置を使用しない基準条件での睡眠検査室における2晩からの睡眠潜時の結果の平均値として計算した。治療設定睡眠潜時の結果は、14～16設定の睡眠システムを用いた睡眠検査室における2晩からの睡眠潜時の結果の平均値として計算した。偽装設定睡眠潜時の結果は、偽装前庭刺激システムを用いた睡眠検査室における2晩からの睡眠潜時の結果の平均値として計算した。

10

【0202】

睡眠効率は、総観察（PSG記録）時間に対する睡眠時間の比率をパーセンテージで表したものと定義した。基準睡眠効率は、装置を使用しない基準条件での睡眠検査室における2晩からの睡眠効率の結果の平均値として計算した。治療設定睡眠効率の結果は、14～16設定の睡眠システムを用いた睡眠検査室における2晩からの睡眠効率の結果の平均値として計算した。偽装設定睡眠効率の結果は、偽装前庭刺激システムを用いた睡眠検査室における2晩からの睡眠効率の結果の平均値として計算した。

20

【0203】

被験者数及び被験者の割合を示す頻度表を用いてカテゴリデータをまとめた。マクネマーのカイ二乗を用いて、二変量反応変数の変化を評価した。平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値によって連続型変数をまとめた。t-検定を用いて変化をパラメータ的に解析した。信頼区間を生成し、全ての試験のp値を報告した。SASシステムを用いて全ての解析を実行した。

【0204】

2つの主要評価項目及び2つの形式上の副次的評価項目の一般的な仮説検定の形は以下のようになり、

30

$$H_0: \mu_{TRT} = \mu_{CTL}$$

$$H_0: \mu_{TRT} > \mu_{CTL}$$

ここでの μ_{TRT} は、治療群に関連する平均被験者内変化であり、 μ_{CTL} は、対照群に関連する平均被験者内変化である。

【0205】

睡眠潜時及び睡眠効率の一次解析では、複数の帰属モデルを用いて解析を行って基準値を調整した。

【0206】

図13（表1）に示すように、偽装グループと比べた調整後の治療群の睡眠潜時変化の差分は、ほぼ統計的に有意な8分である（ $p = 0.092$ ）。基準からの相対的変動の差分は20%であり、統計的に有意であった（ $p = 0.013$ ）。本発明者らは、以下、ステージ1、2及び3NREM睡眠潜時に対する睡眠システムの影響を示すさらなる補助的解析を行って、これらの睡眠システムの理論的效果に正当性があるどうかを実証する。

40

【0207】

図14（表2）に、ITT集団（ $N = 106$ ）の「いずれかの睡眠段階までの時間」の測度結果を示す。「いずれかの睡眠段階までの時間」の測度に対する睡眠システムの影響は統計的に有意である。ITT集団に関する睡眠システム群の「いずれかの睡眠段階までの時間」又は「睡眠潜時」の平均絶対水準は、基準時が49.2分及び装置装着時が21.9分であった。偽装装置群のいずれかの睡眠段階までの平均時間は、基準時が41.7分及び偽装装置装着時が31.9分であった。差分推定値は、-12.4（95%CI：

50

- 20.8、- 4.1) であり、 $p = 0.004$ であった。個々の被験者の基準に対する装置装着時のいずれかの睡眠段階までの時間の变化(の割合)に関しては、基準から装置への睡眠システム群におけるいずれかの睡眠段階までの時間の变化率が50.2%の低下であり、偽装群におけるいずれかの睡眠段階までの時間の变化率が7.6%の低下であった。差分推定値は、- 39.0 (95% CI: - 66.4、- 11.6) であり、 $p = 0.006$ であった。

【0208】

(図15の表3に示す)ITT集団では、「ステージ1 NREM睡眠潜時」という測度に対する睡眠システムの影響が統計的に有意である。この解析結果と「いずれかの睡眠段階までの時間」という測度の解析結果との類似性は、これらが同じ事象を測定していることを示唆する。このように予測すべき理由は、一般に個人が覚醒から遷移する最初の睡眠段階がステージ1の睡眠だからである。従って、睡眠システムは、不眠症患者における入眠を加速させる。

10

【0209】

(図16の表4に示す)ITT集団では、「ステージ2 NREM睡眠潜時」という測度に対する睡眠システムの影響が統計的に有意である。一般に、ステージ2 NREM睡眠は、個人がステージ1 NREM睡眠から遷移する第2の睡眠段階である。活性群は、睡眠システムの元で偽装群よりも大幅に早くステージ2 NREM睡眠に入る。この解析は、睡眠システムが眠気又は浅いステージ1 NREM睡眠のみに影響を与えるだけでなく、患者が寝付いてから十分に後の後続の睡眠の深さの加速化にも有意義な影響を与え続けることを実証する。

20

【0210】

ステージ3 NREM睡眠潜時の解析は、患者が夜間のいずれかの時点で常にステージ3 NREM睡眠を示すとは限らないという事実によって複雑になる。このため、本発明者らは、これらの患者を解析から除外し、夜間の何らかの時点でステージ3睡眠に突入した被験者のみを解析した。全サンプルにおいて、アクティブ装置条件の3人の被験者、及び偽装条件の6人の被験者が、基準夜間又は装置夜間のいずれにおいてもステージ3睡眠を体験しなかった。

【0211】

図17(表5)に示すように、「ステージ3 NREM睡眠潜時」という測度に対する睡眠システムの影響は一方向に有益である。いずれの場合においても、アクティブ条件においてステージ3 NREM睡眠の発生が遅れるという逆方向の影響はない。一般に、ステージ3 NREM睡眠は、個人がステージ2 NREM睡眠から移行する第3の睡眠段階であり、従ってステージ3 NREM睡眠潜時が若干長いということは、患者が最初にステージ1 NREM睡眠及びステージ2 NREM睡眠の状態になった後でステージ3 NREM睡眠に突入することを示唆する。しかしながら、アクティブ群は、睡眠システムの元で偽装群よりも早くステージ3 NREM睡眠に突入する。

30

【0212】

慎重を期すために、第2の解析では、ステージ3の睡眠を体験しなかった全ての被験者のステージ3までの時間に480分の値を割り当てた。この時間は、ステージ3睡眠が存在しない夜間全体(8時間)にわたる総就床時間を表す。ITT集団では、ステージ3 NREM睡眠潜時の分数での差分推定値が- 15.6 (- 48.8、17.5)、 $p = .352$ であり、ステージ3 NREM睡眠潜時のパーセントでの差分推定値が- 19.6 (- 39.1、- 0.0)、 $p = .050$ であった。mPP集団では、ステージ3 NREM睡眠潜時の分数での差分推定値が- 16.8 (- 50.9、17.2)、 $p = .329$ であり、ステージ3 NREM睡眠潜時のパーセントでの差分推定値が- 21.0 (- 40.9、- 1.0)、 $p = .039$ であった。この第2の一連の解析では、夜間にステージ3 NREM睡眠に入ることがなかった個人に480分を割り当てたことを含め、「ステージ3 NREM睡眠潜時」の数字を任意に割り当てた結果、ステージ3 NREM睡眠潜時の変動度合いが高くなっている。

40

50

【0213】

図7及び図8に、これらの結果のグラフ表現を示す。第1のグラフは、基準、偽装群及びアクティブ群の平均値を示し、第2のグラフは、あらゆる基準の差分について調整した偽装装置に対するアクティブ装置のさらなる恩恵を示す。

【0214】

従って、全てのNREM睡眠段階にわたり、これらの睡眠段階までの時間の短縮に対して睡眠システムが有益な影響を与えているという証拠が存在する。このことは、浅いステージ1NREM睡眠だけでなく、深いステージ2及びステージ3NREM睡眠にも当てはまる。発明者らは、あらゆる睡眠段階までの時間を改善する上で観察された差分が、寝付いてから次第に深い眠りの状態になるという夜間に展開される過程全体に対する睡眠システムの有益な影響、すなわち幅広い睡眠衝動に対する影響を反映するものであることがこれらの検査結果によって示唆されていると解釈する。

10

【0215】

本節において説明した例示的な検査では、睡眠システムが、臨床ユニット、前頭部パッド及びヘッドギアという3つの構成要素で構成された冷却装置である。睡眠システムは、不眠症治療の睡眠測度を改善することが示される。これらの構成要素については上述したが(図1A~図5を参照)、再び以下で簡単に説明する。臨床ユニットについては、図1A~図1Jに示している。臨床ユニットは、流体を冷却してユニットから前頭部パッドに流体を移送する。いくつかの形態における臨床ユニットは、固体電熱素子を利用して精製水及びアルコールから成る伝熱流体を冷却する。このユニットは、ユーザがユニットをオン及びオフに切り替えて温度を14~16に調整できるようにするユーザインターフェイスを有する。このユニットは、伝熱流体を管体及び前頭部パッドに循環させるためのポンプを含む。臨床ユニットは、DC電源によって給電され、一体型制御装置(CU)及びそのファームウェアによって制御される。CUは、サーミスタが検知したフィードバック入力に従って各構成要素へのDC電力をパルス幅変調(PWM)することによって冷却器、ポンプ及びファンを制御する。

20

【0216】

睡眠システムの臨床ユニット(CU)は、流体温度を設定の20分以内に温度設定点に調節して流体温度を14~16に設定できるという機能を含むとともに、臨床ユニット又はそのいずれかの構成要素のあらゆるタイプの故障状態のリスクを軽減する内蔵型安全機構を含む。

30

【0217】

睡眠システムのヘッドギア及び前頭部パッドは、睡眠システムの着用可能部分を含むことができる。この着用可能部分は、患者の頭部に接する前頭部パッドと、前頭部パッドを適所に保持するヘッドギアと、睡眠システムの臨床ユニットに接続する6フィートの断熱管体部分とで構成される。図2A~図2Bに、ヘッドギア及び前頭部パッドの例を示す。前頭部パッドは、前頭前皮質を覆う前頭部上の目標領域を覆うように成形された設計部品である。残りの頭部は、パッドを保持して管体を固定するように特殊設計されたヘッドギアを除いて覆われないままにされる。前頭部パッドは、他の一般的な医療製品で使用されるBayer PT9200などのウレタン膜シートから製造することができる。

40

【0218】

ヘッドギア(図2A)は、管体を再循環する一定流量の冷却液を含む前頭部パッドをユーザの前頭部の適所に固定する機構を提供することができる。ヘッドギアは、衣料等級のライクラベースの材料から製造することができる。

【0219】

上記の結果は、本明細書で説明した装置及び方法が、寝付くまでの時間(睡眠潜時)を短縮し、及び/又はEEG睡眠段階をさらに深い睡眠段階に移行させることによって、不眠症患者を効果的に治療できることを示すものである。上記の調査研究及び装置を着用した人々からのフィードバックは、上述したように睡眠を調節する伝熱パッドの局所的適用を裏付けるものである。

50

【0220】

装置の1つの構成では、伝熱パッドが、無毛（無毛性）皮膚上の前頭部領域を覆うように成形される。上述したように、また上記の調査結果が示すように、この顔面領域は、体表のうちで最も温度感受性が高く、この機能に特化した神経及び血管を供給し、睡眠応用中に睡眠への干渉を最小限に抑えてパッドを配置するのに便利な表面を前頭部がもたらすことを考えると、迷走神経反応を引き起こす温度情報を提供するために身体領域の中でも比類なく重要と考えられる。

【0221】

熱伝達を前頭部の頭皮領域に向けるマスクの構成は、睡眠にとって有益と考えられる。上記の研究結果は、この主張の妥当性を裏付けるものである。

10

【0222】

本開示に含まれる冷却循環液を介した熱伝達とは無関係に前頭部皮膚温を変化させる他の電氣的又は機械的方法も存在し得る。例えば、（例えば、頭部装着装置と一体化されたTECによって）前頭部を直接冷却することができる。本明細書で説明する方法は、説明したものと同じ下にある脳機構によって、これらの領域の冷却を行う異なる方法を単純に利用して睡眠を改善する目的で、この仮特許出願に示される領域及び方法で利用することもできる。

【0223】

前頭部領域を覆う領域の頭皮上で装置を使用すると、休息又は睡眠を促す副交感神経信号が供給されると予想される。睡眠前の装置の適用は、入眠に役立つことが示された。睡眠中の装置の適用は、夜間にわたって徐波睡眠を増やし、睡眠維持を改善し、覚醒を低減し、睡眠時間を増やすことが示された。

20

【0224】

図6に、実証効果をもたらした前頭皮質の領域を覆う表面領域の1つの構成を示す。上記の効果に基づけば、この装置は、限定するわけではないが、少なくとも健康な睡眠の改善、不眠症患者の睡眠の改善、不眠を体験している人々の睡眠の改善、限定するわけではないが、鬱病、気分障害、不安障害、薬物乱用、心的外傷後ストレス障害、精神障害、躁鬱病及び人格障害、及び不眠を体験しているあらゆる神経精神病患者などの神経精神疾患を患う人々の睡眠の改善、慢性疼痛を含む痛み及び片頭痛を含む頭痛を患う患者の睡眠の改善、不眠症及び/又は不眠を体験している閉経期年齢前後の女性の睡眠の改善、心疾患、内分泌疾患及び肺疾患などの他の内科的疾患後の不眠又は不眠症を抱える患者の睡眠の改善、並びに限定するわけではないが耳鳴りを含む不眠又は不眠症が発生する神経疾患を抱える患者の睡眠の改善といった条件における睡眠の改善に対して同様の効果がある。

30

【0225】

本明細書では、睡眠時の様々な熱伝達率及び熱伝達タイムライン又は熱伝達アルゴリズムについても説明する。例えば、上記の検査では、14～16℃の温度が不眠症患者の睡眠を改善したことが示された。10～15の範囲でも、不眠症患者の睡眠の改善に同様の効果を発揮することができる。さらに、（本明細書で説明したように）制御された方法での潜水反射の誘発を用いて上述したように睡眠を改善することもできる。

【0226】

装置の温度は、使用期間にわたる変動を伴わずに一定に維持することができる。1つの構成では、就寝前に伝熱パッドを適用して入眠過程を促すことができる（例えば、45分～1時間、5分～10分、5分～20分、5分～25分、5分～30分、5分～35分、5分～40分、5分～45分、5分～50分、5分～1時間など）。入眠を促す上では、摂氏14～16°が有効となり得る。神経伝達が数秒以内に行われることを考えると、ベッドに入る時間間際に装置を適用しても同様の効果があると予想することができる。

40

【0227】

入眠に対する効果のみを望む場合には、人がベッドに入った時点で装置を取り外すことができる。

【0228】

50

1つの構成では、人がベッドに入った時点の後に夜間睡眠全体を通じて伝熱パッドを適用して、夜間睡眠全体にわたって睡眠過程を促すことができる。この構成では、調査研究により、より深い睡眠を促す上で摂氏14～16度が有効となり得ることが示された。

【0229】

1つの構成では、ベッドに入る前に伝熱パッドを適用して入眠過程を促し、夜間睡眠全体を通じてそのままにして、夜間睡眠全体にわたって睡眠過程を促すことができる。この構成では、調査研究により、入眠を促して夜間全体にわたって深い睡眠を維持する上で摂氏14～16度が有効であることが示された。

【0230】

別の構成では、規定の変化を含む可変温度の適用を使用期間にわたって行うことができる。NREM及びREM睡眠段階が発生する確率に合わせて温度の時間コースを変化させる。副交感神経系及び交感神経系の活動は、夜間睡眠全体にわたって特徴的に変化し、個人が体験中と思われる睡眠段階及び睡眠開始からの継続時間に依存することが分かっている。NREM睡眠段階は、浅いステージ1の睡眠と、深いステージ2の睡眠と、最も深い段階の徐波睡眠とを含み、夜間の前半には徐波睡眠が優勢になる。REM睡眠は、夜間全体にわたって60～90分毎に周期的に発生し、夜間の後半部分には徐々に長く強いREM期間が発生する。副交感神経活動は、深いNREM睡眠では低下してREM睡眠では高まる傾向にある。これらの変化が起きる程度は、睡眠にとって機能的に重要と考えられている。

10

【0231】

14～16℃における装置の最大効果は、副交感神経系の活性化に対する仮説的作用機構から予測されるようなNREM睡眠の深まりを促すことができる。

20

【0232】

従って、可変熱伝達時間コースの1つの構成では、徐波睡眠が最大になりやすい夜間の早い時期に最大適用を集中させ、REM睡眠が発生する夜間終期に向けて適用度合いを抑えることができる。

【0233】

REM睡眠及びNREM睡眠の変化は、様々な精神神経疾患でも生じることがある。熱伝達マスクの温度を変化させて、特定の疾患に直接関連する深いNREM睡眠又はREM睡眠の個別の側面を促進又は減退させるといった一般的原理には、疾患に特有の治療的有用性があると予想される。

30

【0234】

マスクの温度特性を変化させると、睡眠生理学に予測可能な影響を与えることが示された。従って、睡眠生理学の変化を測定し、これらをフィードバックループに組み込むことによって熱伝達を変化させることができる。このように、適用する温度をリアルタイムで調整して何らかの望ましい生理的効果を達成することができる。

【0235】

従って、1つの構成では、使用期間にわたる身体生理機能の変化からのフィードバックに関連する規定の変化を含む可変温度を、使用期間全体にわたって提供することができる。

40

【0236】

EEG周波数、心拍変動、筋緊張又はその他の手段などのいずれかのREM/NREM睡眠評価法によって当業者が評価したREM睡眠又はNREM睡眠の有無、EEG波解析又はその他の機構によって測定される徐波睡眠の深さ、HR変動又はその他の手段によって測定される自律的覚醒の度合い、電気皮膚反応、装置の下にある頭部の皮膚、又は装置の下にない他の何らかの頭部の皮膚の皮膚温、又は末梢皮膚温、又は(内部的に又は何らかの外部手段によって測定される)中核温度、又は頭部及び末梢の体温調節を評価する何らかの組み合わせ測定、又は中核温度対末梢温度の測定といった生理学的測定値をモニタし、この生理学的測定値のレベルに従ってリアルタイムで温度を調整することができる。

【0237】

50

装置を着用した人物は、使用期間にわたる温度を修正し、この変化を主観的フィードバックにリンクさせることができる。

【0238】

1つの構成では、装置を着用した人物が、装置を制御することにより、自身の即時快適性及び治療ニーズに従って何らかのわずかな増分で温度を上下に調整することができる。別の構成では、個人が自身の就寝時間及び所望の起床時間を設定し、予めプログラムされたアルゴリズムをこれらの時点で開始及び停止するように入力して、この時間にわたって相対的に増分調整が発生するようにすることができる。これらの自動時間計算は、あらゆる規定時間にわたるあらゆる可変熱伝達率スケジュールのために実装することができる。

【0239】

1つの構成では、皮膚に接触する伝熱パッドの裏地が、接触表面積を増やして熱伝達特性を高めることができるヒドロゲルである。適切な温度伝達特性を有する他の材料を使用することもできる。

【0240】

別の構成では、この裏地を、夜間を通じた接触時に皮膚に対して活性化できる皮膚科学製品と組み合わせる。

【0241】

別の構成では、内側裏地を、毎晩、又は夜間睡眠にわたる適用時に皮膚に効果をもたらすことができる低頻度で回復させることができる。

【0242】

患者の臨床管理では、医療提供者が、ケアを最適化できるように複数回の夜間使用にわたって患者及び/又は装置の特定のパラメータを知りたいと望むことがある。

【0243】

従って、装置の1つの構成では、何らかのメモリカード又はメモリチップが、特定のパラメータを自動的に記録して医療提供者が後で表示できるようにこれらを記憶する。

【0244】

装置ユーザは、自身のケアをモニタする際に、ケアを最適化できるように複数回の夜間使用にわたって患者及び/又は装置の特定のパラメータを知りたいと望むことがある。

【0245】

従って、装置の1つの構成では、何らかのメモリカード又はメモリチップが、特定のパラメータを自動的に記録して、後で表示できるようにこれらを記憶する。

【0246】

装置の別の構成では、この情報を、電話又はインターネット又は何らかの無線技術を通じて医療提供者のオフィス又は他の何らかの中央データベースに転送することにより、誰かが情報を再検討し、これに応じて推奨される治療調整を行うことができる。

【0247】

記憶できる情報の例としては、以下に限定するわけではないが、装置の温度、皮膚温、中核温度、自律的変動の測定、NREM睡眠によって評価される睡眠の深さ、離散周波数帯、REM睡眠又は他の睡眠段階におけるEEGパワー、夜間全体にわたる活動及び/又は覚醒期間、睡眠の深さ/心地良さ/満足感の主観的測定、睡眠時間などを挙げるることができる。

【0248】

潜水反射の検出及びフィードバック

本明細書で説明した方法及び装置では、いずれも患者の睡眠サイクルに従って治療を調整することができる。これとは別に、又はこれに加えて、本明細書で説明した方法及び装置では、いずれも被験者の自律神経系の状態(例えば、交感神経と副交感神経との割合)に基づいて、及び/又は被験者の副交感神経及び/又は交感神経系の反応に基づいて治療を調整することもできる。例えば、これらの方法及び装置は、患者の自律神経系反応の指標を測定するための1又は2以上のセンサを含むことができ、このセンサデータをコントローラ/プロセッサが解釈し、これを用いて、アプリケーションが被験者の頭部に適用する治

10

20

30

40

50

療の温度及び／又はタイミングの一方又は両方を調整することができる（例えば、フィードバック）。

【0249】

自律神経系の指標は、例えば心拍数、心拍変動、血圧、電気皮膚反応、又は限定するわけではないが潜水反射を含む自律機能、とりわけ副交感神経機能をモニタすることが分かっている他のいずれかの指標などのあらゆる適切なものを使用することができる。治療にモニタを追加し、フィードバックを提供して、装置の温度をより能動的な又は治療効果のあるものに調整することができる。

【0250】

潜水反射は、末梢血管収縮、徐脈率、酸素維持のための重要臓器への血液再誘導、脾臓に貯えられた赤血球の放出及び心調律の不規則性を検出することによって検出することができる。従って、本明細書で説明した方法及び装置のいずれかでは、被験者の潜水反射を検出及び／又は特徴付ける1又は2以上のセンサを使用することができる。例えば、通常、潜水反射は、数分以内（例えば、5分以内、4分以内、3分以内、2分以内、60秒以内、55秒以内、50秒以内、45秒以内、40秒以内、35秒以内、30秒以内、25秒以内、20秒以内、15秒以内、10秒以内など）に5～35%（例えば、10～25%）の心拍数の変化を引き起こすことがある。従って、本明細書で説明した装置は、いずれも心拍数を検出するように構成されたセンサを含むことができ、この（単複の）センサは、アプリケーション上に存在することができ、或いはアプリケーションから分離されて装置のプロセッサと通信することができる。例えば、被験者は、装置と通信するウェアラブルセンサを装着することができる。心拍数を検出するためのセンサは、電気（例えば、ECG）センサ、光学センサ（例えば、パルスオキシメトリセンサ）、振動／モーションセンサ（例えば、加速度計）などを含むことができる。これとは別に、又はこれに加えて、末梢血管収縮を検出するための1又は2以上のセンサを使用して装置に一体化し、又は装置と通信するようにすることもできる（例えば、手／腕／指及び前頭部などの1又は好ましくは2以上の位置からのパルスオキシメトリ）。赤血球レベルの変化を非侵襲的に検出し、これを用いて潜水反射の存在及び／又は大きさを検出することもできる。

【0251】

図20Aに、潜水反射を検出し、潜水反射を示す検出パラメータに基づいて適用する治療（例えば、パッドの冷却）を調整する例示的な装置を示す。図20Aでは、装置2000が、熱的に制御可能な皮膚接触面2009を有するアプリケーション2003を含む。このアプリケーションは、（1又は2以上の管体を介して）ベースに接続された、流体の冷却／加温を行う循環液アプリケーションを含む上述したいずれかのアプリケーションに対応することができる、これとは別に、又はこれに加えて、前頭部を直接冷却するために使用できる熱電冷却器を含むこともできる。冷却は、直接皮膚に適用することも、又は伝熱パッド、カバーなどを介して適用することもできる。装置は、（例えば、図20Aに示すように前頭部アプリケーション2003内を循環する流体を加熱／冷却する、又はウェアラブルアプリケーションに（例えば、図示していない熱電冷却器として）統合できる、）アプリケーションから分離できる加熱／冷却ユニット2005を含むこともできる。これらの装置は、いずれも冷却／加熱ユニット内及び／又は前頭部アプリケーションの温度を調節するアプリケーション内に1又は2以上の温度センサ2011を含んで、プロセッサ／コントローラ2001にフィードバックを提供することができる。

【0252】

図示のような前頭部アプリケーションの一部を含む装置の一部として1又は2以上のセンサ2007を含めることができ、或いはこれらのセンサをアプリケーション（例えば、2005'）から分離することもできる。上述したように、これらのセンサは、心拍数、心拍変動、血圧、脳電図、心電図、電気皮膚反応などのうちの1つ又は2つ以上を検出することができる。センサは、プロセッサ／コントローラ2001にデータを提供することができ、プロセッサ／コントローラ2001は、このデータを解釈して患者の副交感神経反応又は状態を判定することができる。装置は、患者が潜水反射を体験しているかどうか、又は患

10

20

30

40

50

者が体験している潜水反射がどれほど強いものであるかを判定し、これに従ってタイミング及び温度を調整するように構成することができる。

【0253】

例えば、本明細書で説明した方法及び装置は、いずれも単独で又は潜水反射の指標と共に、EEG、HRV及び/又はその他の睡眠モニタリング技術に基づいて装置の温度及び/又はタイミングを調整するように構成することができる。装置は、睡眠期間中に適用する温度を、睡眠状態又は睡眠段階（例えば、覚醒、NREM（ステージ1、ステージ2、ステージ3）、REMなど）及び潜水反射を反映するフィードバックを含むフィードバック信号に基づいて変化させることができる。いくつかの形態では、装置が、1又は2以上のセンサによって判定される被験者の潜水反射を達成及び維持するためにアプリケーションの温度を調整することができる。

10

【0254】

1つの例では、アプリケーションの温度を心拍数に基づいて制御することができる。例えば、プロセッサは、心拍数をモニタして、所定の期間内（例えば、5分、4分、3分、2分、1分など）に初期心拍数が10%を上回って（例えば、10~35%）低下した、潜水反射を示すことができる変化を識別することができる。まだ眠っていない被験者では、潜水反射が検出されるまで（例えば、37°Cなどの体温又は室温から）徐々に下降する温度にアプリケーションを冷却することができる。（HR、HRV、血圧、血管収縮、赤血球上昇などの1又は2以上の指標を用いて）潜水反射が検出されると、その温度を安定して保持することができる。従って、潜水反射の誘発までの反応温度は患者によってさらに低いことも又はさらに高いこともあるので、この手順によって冷却温度を各患者/被験者に合わせてセッション間の個々の被験者のためにカスタマイズすることができる。

20

【0255】

これに加えて、又はこれとは別に、潜水反射の検出を用いて治療の温度調節適用タイミングを開始することもできる。例えば、所定の維持期間（例えば、10分、15分、20分、25分、30分、35分など）にわたって潜水反射応答が確認された温度又はこの温度未満に装置の温度を保持した後に、第2の所定の（例えば、待機）期間にわたって第2の（例えば、待機）温度に上昇させることができる。その後、装置又は方法は、冷却器温度（例えば、最初の反復と同じ温度とすることができる、又は患者をモニタすることによって決定できる、潜水反射を誘発する温度）及び待機温度を通じて1回又は2回以上循環することができる。

30

【0256】

いくつかの形態では、被験者を潜水反射に維持するために、例えばサイクル内で温度を調整することができる。これらの装置は、いずれも被験者の前頭部に前頭部アプリケーションを保持するための止め具2033（例えば、図2A及び図2Bを参照）を含むことができる。

【0257】

一般に、装置のプロセッサ/コントローラ2001は、1又は2以上のセンサからデータを受け取り、解析して解釈することができる。上述したように、プロセッサは、装置の一部とすることも、或いはいくつかの形態では、装置が通信するスマートフォンプロセッサなどのように装置と分離する（例えば、引き離す）こともできる。

40

【0258】

本明細書で説明する（ユーザインターフェイスを含む）方法は、いずれもソフトウェア、ハードウェア又はファームウェアとして実装することができ、プロセッサによる実行時に、以下に限定するわけではないが、表示するステップ、ユーザと通信するステップ、解析するステップ、（タイミング、周波数、強度などを含む）パラメータを修正するステップ、決定するステップ、又は警告するステップなどを含むステップのいずれかの実行をプロセッサに制御させる、プロセッサ（例えば、コンピュータ、タブレット、スマートフォンなど）が実行できる命令セットを記憶する非一時的なコンピュータ可読記憶媒体として説明することができる。

50

【0259】

図20Bは、睡眠潜時を短縮し、睡眠の深さを深め、及び/又は被験者の睡眠時間を延ばす装置の別の形態の概略図である。この形態は、図20Aに図示して上述した形態に類似するが、図20Aの装置の多くの要素が独立せずに、被験者の前頭部に装着されるように適合された前頭部アプリケーション2003'に一体化される。アプリケーションは、熱伝達面2009'を含むとともに、(例えば、サーミスタとすることができる)1又は2以上の温度(フィードバック/制御)センサ2011'、及び/又は被験者からの生理的パラメータを検出して潜水反射を検出するための1又は2以上のセンサ2007を含むことができる。一方で、アプリケーションは、熱伝達面を冷却するように構成された1又は2以上の冷却ユニット2015'を含むこともでき、これらの1又は2以上の冷却ユニットは、アプリケーション内に存在して熱伝達面と直接的に連通することができる。アプリケーションは、冷却/加熱ユニット2015'(例えば、TEC)を制御するコントローラ2001'(例えば、1又は複数のプロセッサ)を含むこともできる。コントローラは、1又は2以上の冷却ユニットに電氣的に結合することができ、1又は2以上の冷却ユニットの出力及び駆動冷却(drive cooling)を調節するように構成することができる。前頭部アプリケーションの一部としてバッテリー(例えば、充電式バッテリー、図示せず)を含めることもできる。

10

【0260】

図20Bに示す形態に関して説明したように、通常、1又は2以上のセンサ2007、2007'は、被験者からの生理的パラメータを検出するように構成されてコントローラに結合される。本明細書で説明したあらゆるセンサ(例えば、光学センサ、電気センサ、機械的センサ/振動センサなど)を使用することもできる。通常、コントローラは、1又は2以上のセンサによって検出された生理的パラメータから被験者が潜水反射を体験しているかどうかを判定し、この判定に基づいて熱伝達領域の温度又は熱伝達領域の冷却タイミングの一方又は両方を調整できるように構成される。

20

【0261】

アプリケーションは、任意に装置に対して結合又は分離できる止め具2033によって前頭部に固定することができる。

【0262】

図21A及び図21Bに、睡眠を改善する(例えば、睡眠潜時を短縮し、睡眠の深さを深め、及び/又は被験者の睡眠時間を延ばす)装置の例を示す。図21Aに示す装置2003'は、図21Bに示すように、頭部及び前頭部上に装置を固定するための、この例ではストラップである止め具2033と一体化される。これに加えて、又はこれとは別に、止め具は、接着剤(例えば、解除可能な皮膚接着剤)、キャップ又はヘッドバンドなどとすることもできる。図21Aの装置2003'は、装置の内部皮膚接触面に沿って配置された複数の小型の薄い熱電温度レギュレータ2015'(冷却/加熱ユニット)を含む。ストラップは、あらゆる適切なものを使用することができ、異なる頭部サイズに適合するように調整可能とすることができる。装置は、上述したように、潜水反射の検出を可能にする生理学的特性を検出するための1又は2以上のセンサ2007を含むこともできる。図21Bには、装置2003'を装着してベッドに横になった被験者を示す。

30

40

【0263】

本明細書では、ある特徴部又は要素が別の特徴部又は要素「上(on)」に存在すると示している場合、この特徴部又は要素は、他の特徴部又は要素上に直接存在することも、或いは介在する特徴部及び/又は要素が存在することもできる。対照的に、ある特徴部又は要素が別の特徴部又は要素「上に直接(directly on)」存在すると示している場合、介在する特徴部又は要素は存在しない。また、ある特徴部又は要素が別の特徴部又は要素に「接続(connected)」され、「取り付け(attached)」られ、又は「結合(coupled)」されていると示す場合、この特徴部又は要素は、他の特徴部又は要素に直接接続し、取り付け、又は結合することも、或いは介在する特徴部又は要素が存在することもできると理解されるであろう。対照的に、ある特徴部又は要

50

素が別の特徴部又は要素に「直接接続 (directly connected)」され、「直接取り付 (directly attached)」られ、又は「直接結合 (directly coupled)」されていると示す場合、介在する特徴部又は要素は存在しない。1つの実施形態に関して説明又は図示した特徴部及び要素は、他の実施形態に適用することもできる。また、当業者であれば、別の特徴部に「隣接 (adjacent)」して配置された構造又は特徴部についての言及は、隣接する特徴部の上側又は下側に重なり合う部分を有することもできると理解するであろう。

【0264】

本明細書で用いた用語は、特定の実施形態を説明するためのものにすぎず、本発明の限定を意図するものではない。例えば、本明細書で使用する単数形の「1つの (英文不定冠詞)」及び「その (英文定冠詞)」は、その文脈で別途明確に示していない限り、複数形も含むように意図される。さらに、「備える、含む (comprises 及び / 又は comprising)」という用語は、本明細書で使用する場合、上述した特徴、ステップ、動作、要素及び / 又はコンポーネントの存在を示すが、1又は2以上の他の特徴、ステップ、動作、要素、コンポーネント、及び / 又はこれらの群の存在又は追加を除外するものではないと理解されたい。本明細書で使用する「及び / 又は (and / or)」という用語は、関連する列挙した項目のうちの一つ又は2つ以上のありとあらゆる組み合わせを含み、「 / 」として省略することもできる。

【0265】

本明細書では、説明を簡単にするために、「下方の (under)」、「下位の (below)」、「下側の (lower)」、「上方の (over)」、「上側の (upper)」などの空間的相対語を用いて、図に示す1つの要素又は特徴部と別の (単複の) 要素又は特徴部との関係を説明していることがある。これらの空間的相対語は、図に示す方向に加え、使用中又は動作中の装置の異なる方向も含むものであると理解されたい。例えば、図の装置を逆さにした場合、他の要素又は特徴の「下」又は「下方に」あるものとして説明した要素は、他の要素又は特徴の「上方に」配向されるようになる。従って、「下方の」という例示的な用語は、上方の配向と下方の配向とをいずれも含むことができる。装置を別様に配向する (90度又はその他の配向に回転させる) こともでき、本明細書で使用する空間的相対語は、それに応じて解釈することができる。同様に、本明細書における「上向きに (upwardly)」、「下向きに (downwardly)」、「垂直な (vertical)」及び「水平な (horizontal)」などの用語は、別途具体的に示していない限り説明目的で使用するものにすぎない。

【0266】

本明細書では、様々な (ステップを含む) 特徴部 / 要素を説明するために「第1の (first)」及び「第2の (second)」という用語を使用していることがあるが、その文脈で別途指示していない限り、これらの特徴部 / 要素をこれらの用語によって限定すべきではない。これらの用語は、1つの特徴部 / 要素を別の特徴部 / 要素と区別するために使用することができる。従って、本発明の教示から逸脱することなく、後述される第1の特徴部 / 要素を第2の特徴部 / 要素と呼ぶことも、同様に後述される第2の特徴部 / 要素を第1の特徴部 / 要素と呼ぶこともできる。

【0267】

本明細書及び以下の特許請求の範囲全体を通じ、文脈上他の意味に解すべき場合を除き、「comprise (含む・備える)」という単語、並びに「comprises」及び「comprising」などの変化形は、方法及び物品 (例えば、装置及び機器を含む構成及び装置) において様々な構成要素を合わせて使用できることを意味する。例えば、「comprising」という用語は、記述するあらゆる要素又はステップが含まれることを意味するが、他のあらゆる要素又はステップが除外されることを意味するものではないと理解される。

【0268】

一般に、本明細書で説明した装置及び方法は、いずれも包括的なものとして理解すべき

10

20

30

40

50

であるが、構成要素及び／又はステップの全部又は一部を排他的なものとし、様々な構成要素、ステップ、下位構成要素又は下位ステップ「から成る (c o n s i s t i n g o f) 」、或いはこれら「から基本的に成る (c o n s i s t i n g e s s e n t i a l l y o f) 」として表すこともできる。

【 0 2 6 9 】

全ての数字は、実施例における使用を含め、明細書及び特許請求の範囲で使用する場合、別途明確に指定していない限り、たとえ明確に記載されていなくても「約 (a b o u t) 」又は「近似的に (a p p r o x i m a t e l y) 」という単語が前置きされているかのように読むことができる。「約」又は「近似的に」という表現は、大きさ及び／又は位置を説明する際に、説明する値及び／又は位置が予想される適正な値及び／又は位置の範囲内に存在することを示すために使用することができる。例えば、ある数値は、記載する値 (又は値の範囲) の $\pm 0.1\%$ 、記載する値 (又は値の範囲) の $\pm 1\%$ 、記載する値 (又は値の範囲) の $\pm 2\%$ 、記載する値 (又は値の範囲) の $\pm 5\%$ 、記載する値 (又は値の範囲) の $\pm 10\%$ などの値を有することができる。また、本明細書に示すあらゆる数値は、その文脈で別途指示していない限り、約その値又は近似的にその値を含むものとして理解されたい。例えば、「10」という値を開示する場合には、「約10」も開示される。本明細書に記載するあらゆる数字範囲は、本明細書に含まれる全ての部分範囲を含むように意図される。また、当業者であれば適切に理解するように、ある値を開示する際には、その値「以下 (l e s s t h a n o r e q u a l t o) 」、その値「以上 (g r e a t e r t h a n o r e q u a l t o) 」、及び値間の考えられる範囲も開示されたと理解されたい。例えば、「X」という値を開示する場合には、「X以下」及び「X以上」(例えば、この場合のXは数値である) も開示される。また、本出願全体を通じて、データは複数の異なるフォーマットで示しており、このデータは、終点及び始点、並びにデータ点のあらゆる組み合わせ範囲を表すと理解されたい。例えば、特定のデータ点「10」及び特定のデータ点「15」を開示している場合には、10及び15超、10及び15以上、10及び15未満、10及び15以下、10及び15と同等、並びに10と15との間が開示されていると考えられる、と理解されたい。また、2つの特定のユニット間の各単位も開示されていると理解されたい。例えば、10及び15を開示している場合には、11、12、13及び14も開示される。

10

20

30

【 0 2 7 0 】

以上、様々な例示的な実施形態について説明したが、様々な実施形態には、特許請求の範囲に記載する本発明の範囲から逸脱することなくあらゆる多くの変更を行うことができる。例えば、説明した様々な方法ステップの実行順は、別の実施形態では変更できる場合が多く、他の実施形態では1又は2以上の方法ステップが完全に省略されることもある。様々な装置及びシステムの実施形態の任意の特徴を含むことができる実施形態もあれば、そうでない実施形態もある。従って、上記の説明は、主に例示目的で示したものであり、特許請求の範囲に示す本発明の範囲を限定するものではないと解釈されたい。

【 0 2 7 1 】

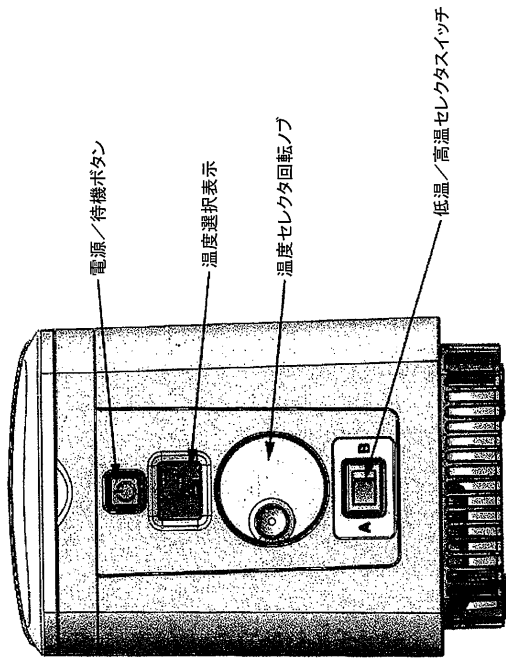
本明細書に含まれる実施例及び説明例は、本主題を実施できる特定の実施形態を限定ではなく一例として示すものである。上述したように、他の実施形態の利用及び導出を行うことによって、本開示の範囲から逸脱することなく構造的及び論理的な置換及び変更を行うこともできる。本明細書では、このような発明主題の実施形態を実際に1つよりも多く開示している場合、これらの実施形態を、本出願の範囲をあらゆる単一の発明又は発明概念に自発的に限定することを意図せずに、単に便宜上「発明」という用語によって個別に又はまとめて参照することができる。従って、本明細書では特定の実施形態を図示し説明したが、図示の特定の実施形態の代わりに同じ目的を達成するように計算されたあらゆる構成を使用することができる。本開示は、様々な実施形態のありとあらゆる適応例又は変形例を対象とするように意図される。上記の説明を再考察すれば、当業者には、上記の実施形態の組み合わせ、及び本明細書で具体的に説明していない他の実施形態が明らかになるであろう。

40

50

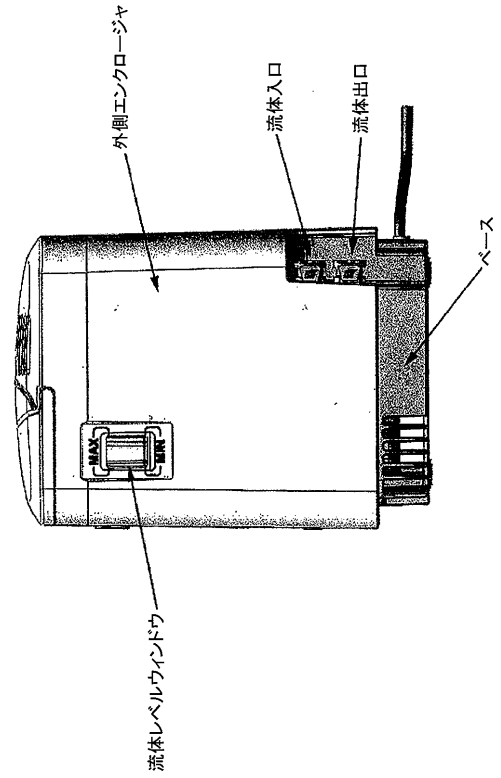
【 図 1 A 】

FIG. 1A



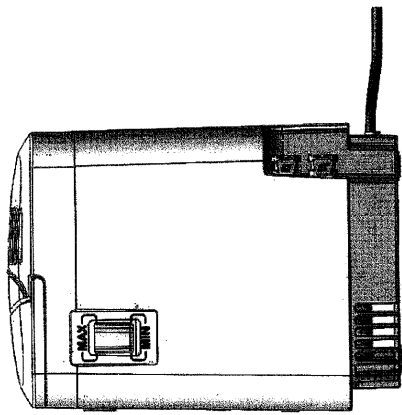
【 図 1 B 】

FIG. 1B



【 図 1 C 】

FIG. 1C



【 図 1 D 】

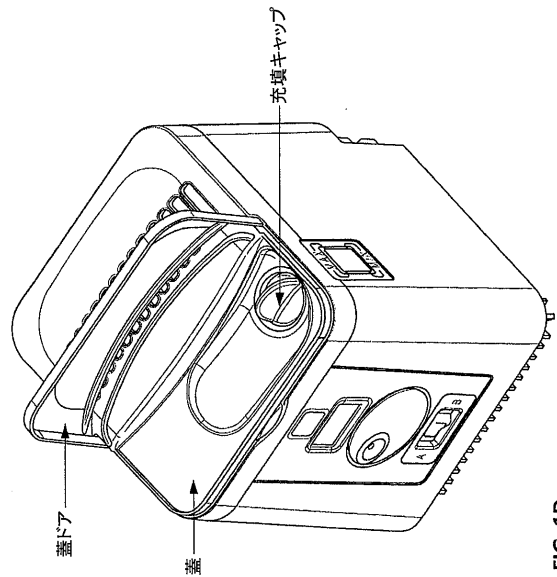


FIG. 1D

【 図 1 E 】

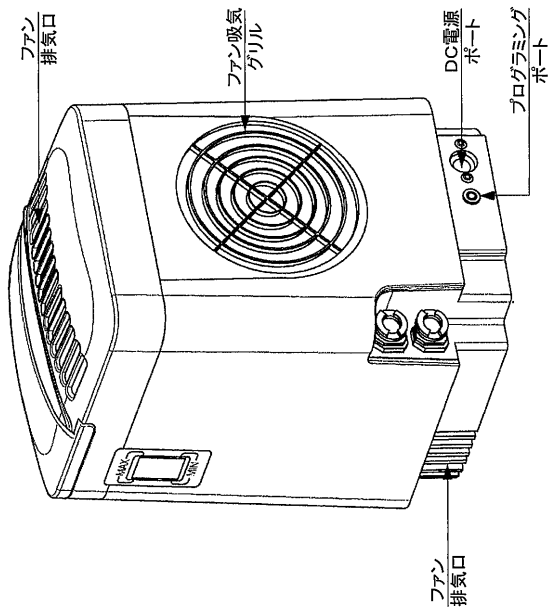


FIG. 1E

【 図 1 F 】

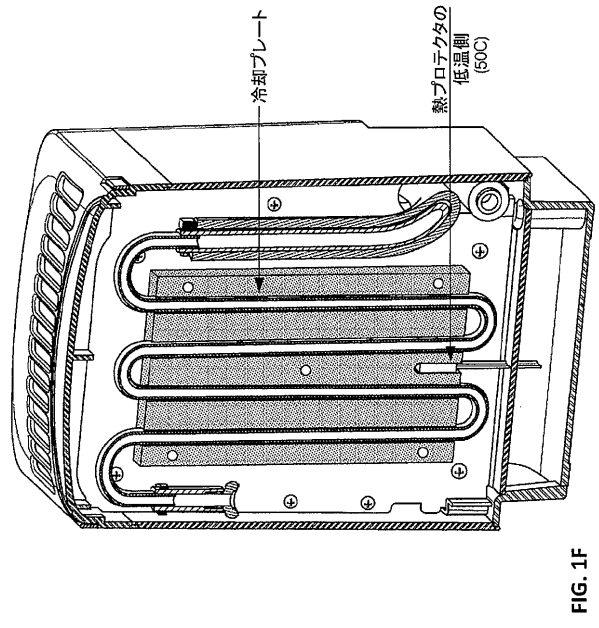


FIG. 1F

【 図 1 G 】

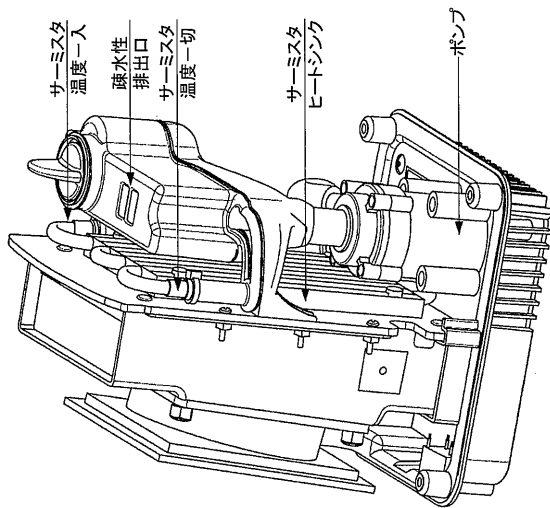


FIG. 1G

【 図 1 H 】

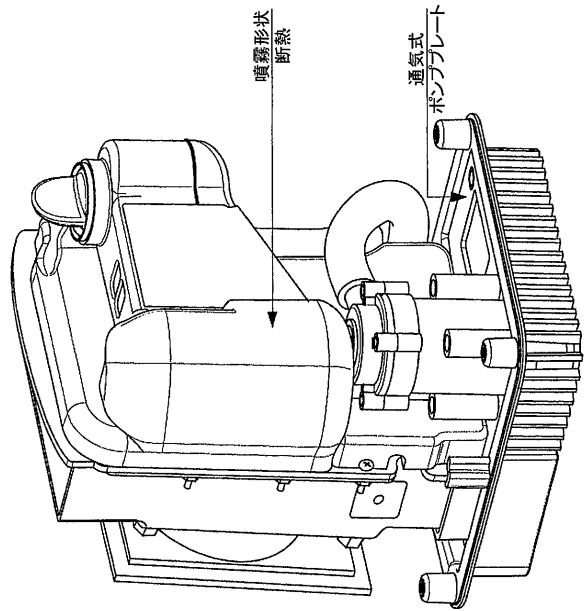


FIG. 1H

【 図 1 I 】

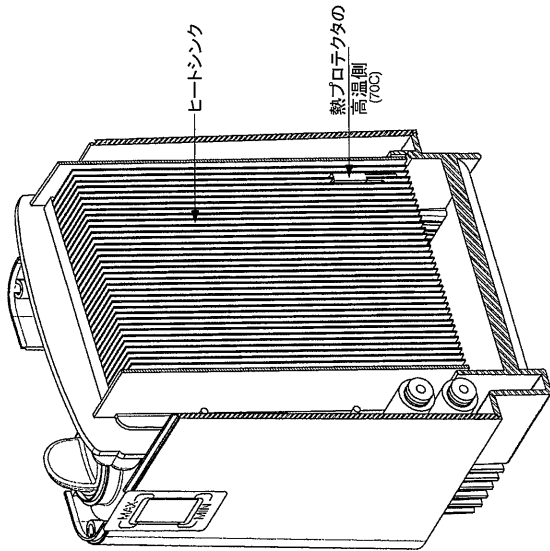


FIG. 1I

【 図 1 J 】

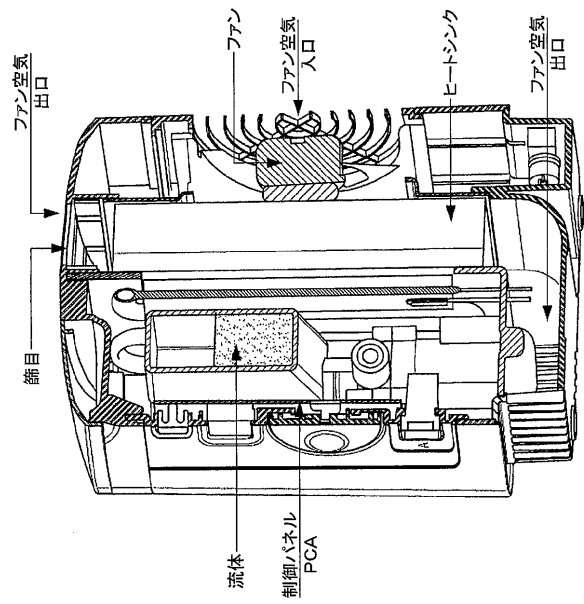


FIG. 1J

【 図 2 A 】

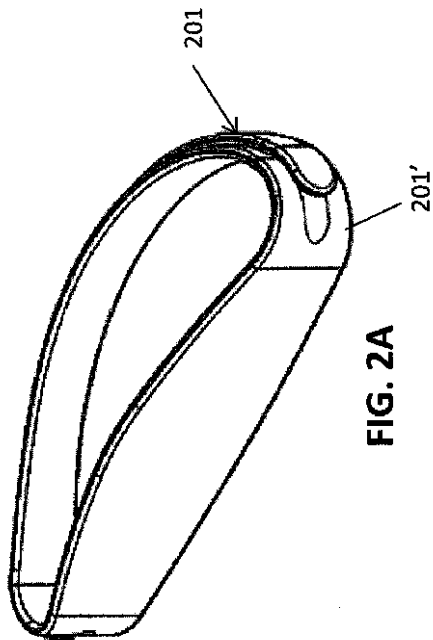


FIG. 2A

【 図 2 B 】

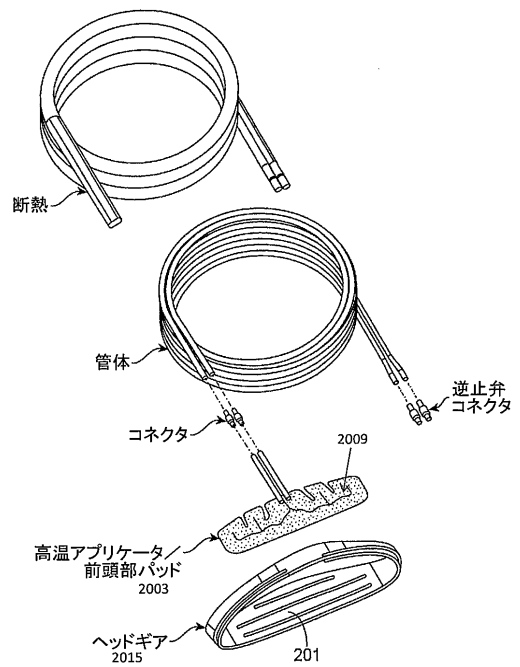


FIG. 2B

【 図 3 】

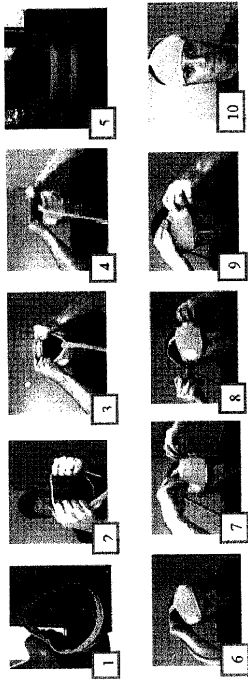


FIG. 3

【 図 4 A 】

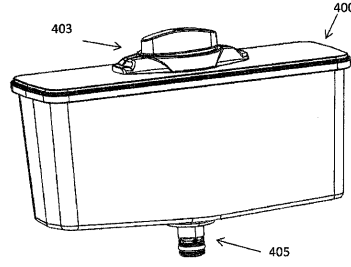


FIG. 4A

【 図 4 B 】

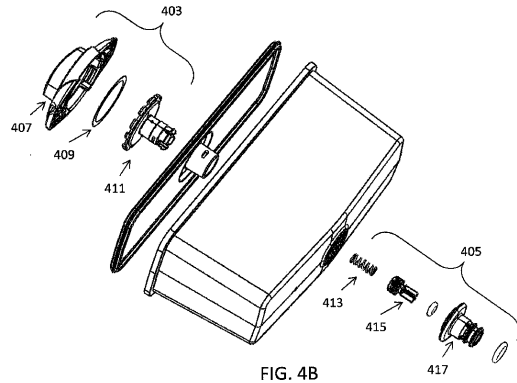


FIG. 4B

【 図 4 C 】

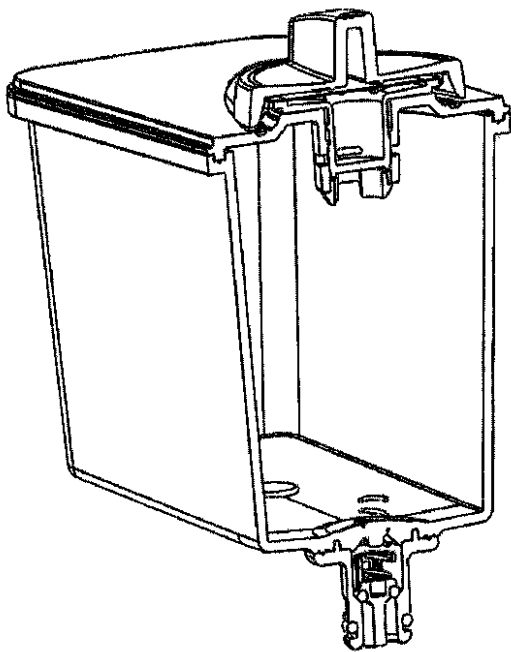


FIG. 4C

【 図 4 D 】

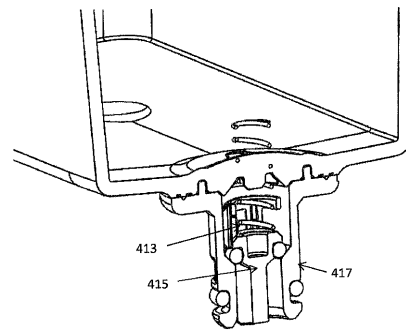


FIG. 4D

【 図 4 E 】

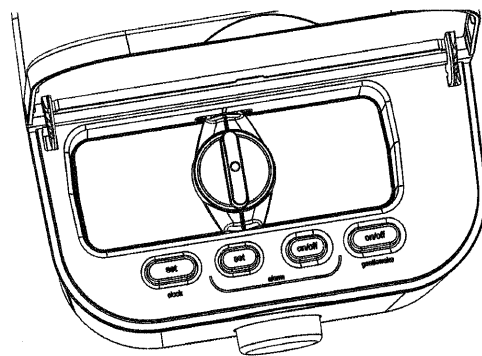
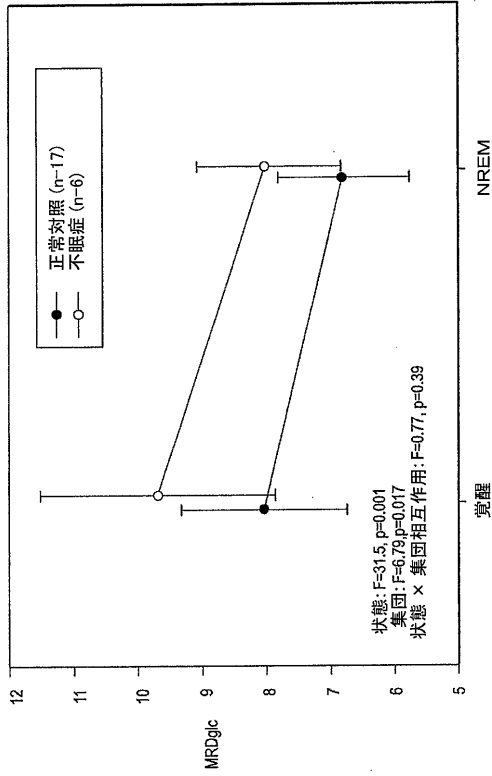


FIG. 4E

【 図 7 A 】



【 図 7 B 】

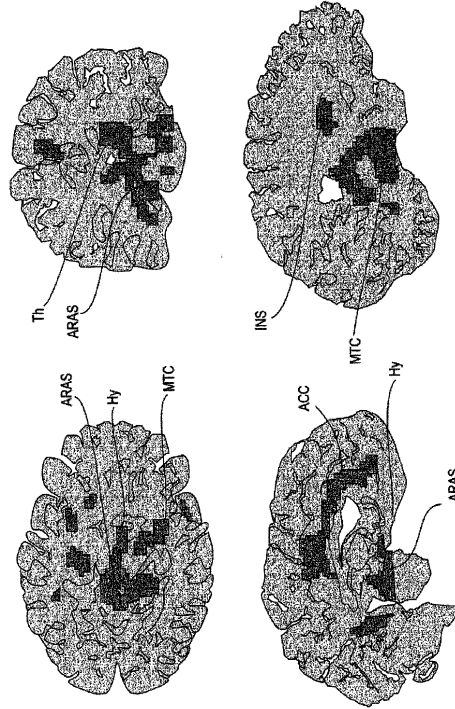


FIG. 7A

FIG. 7B

【 図 7 C 】

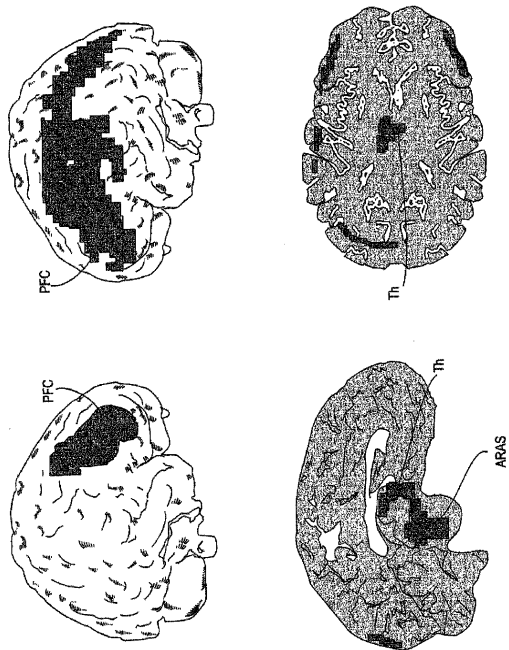


FIG. 7C

【 図 8 A 】

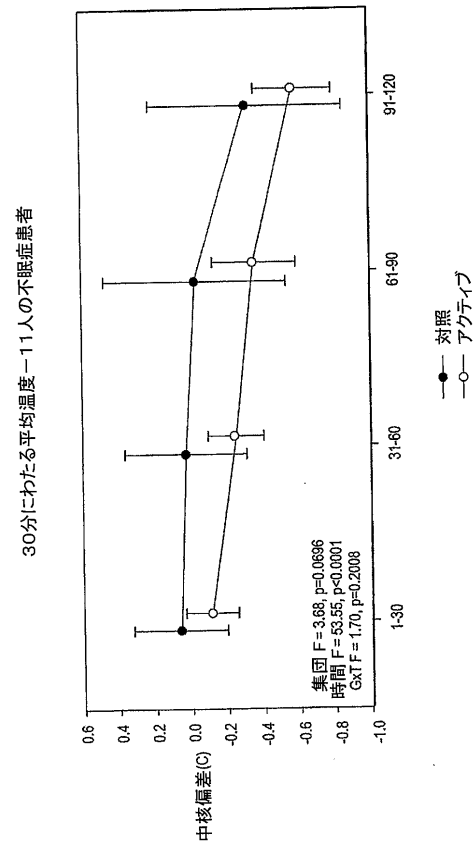
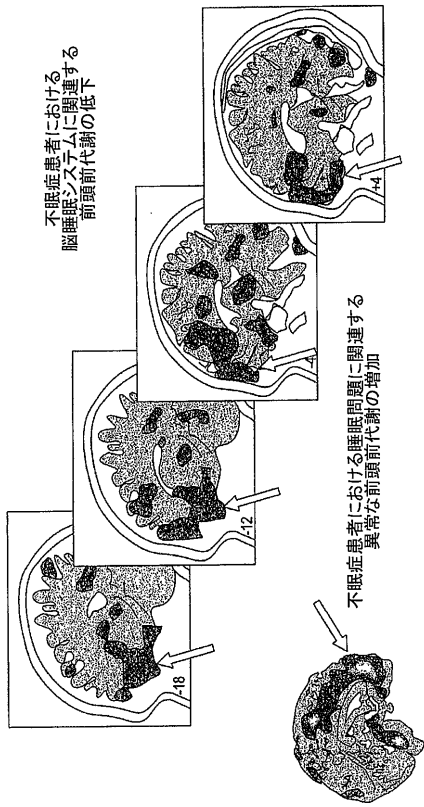


FIG. 8A

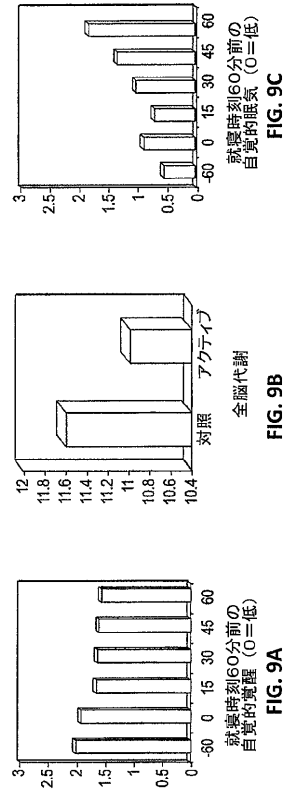
【 図 8 B 】



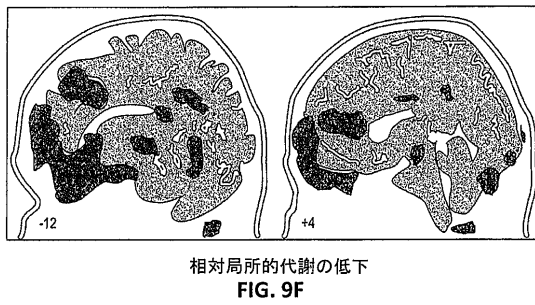
不眠症患者における前頭前代謝亢進の逆転

FIG. 8B

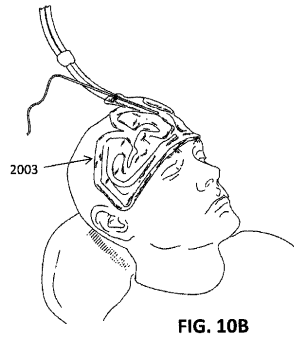
【 図 9 A - E 】



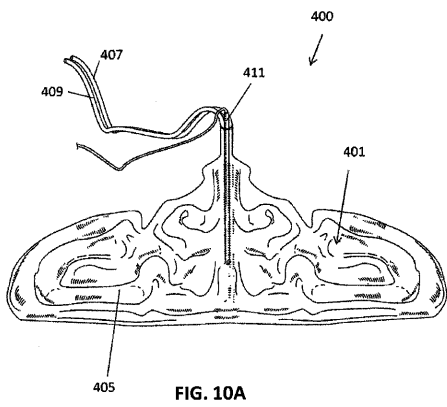
【 図 9 F 】



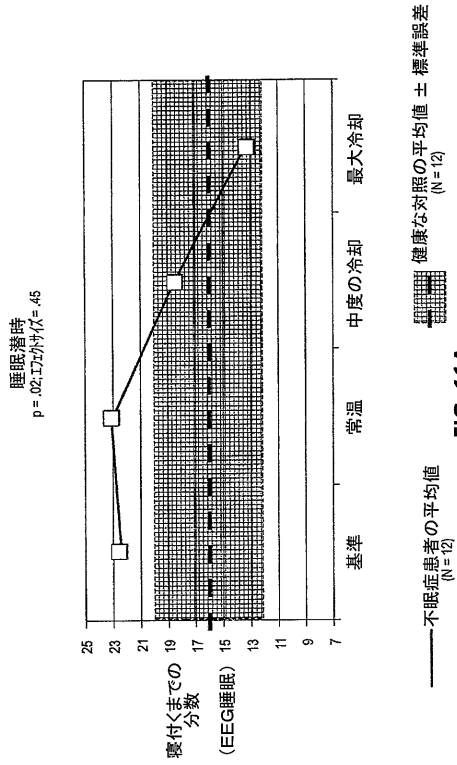
【 図 10 B 】



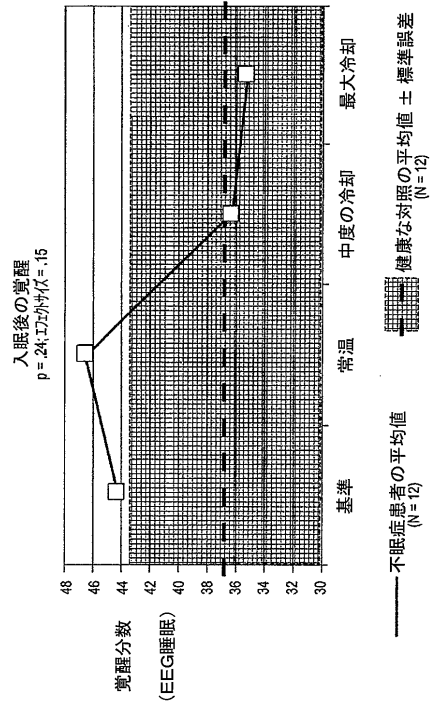
【 図 10 A 】



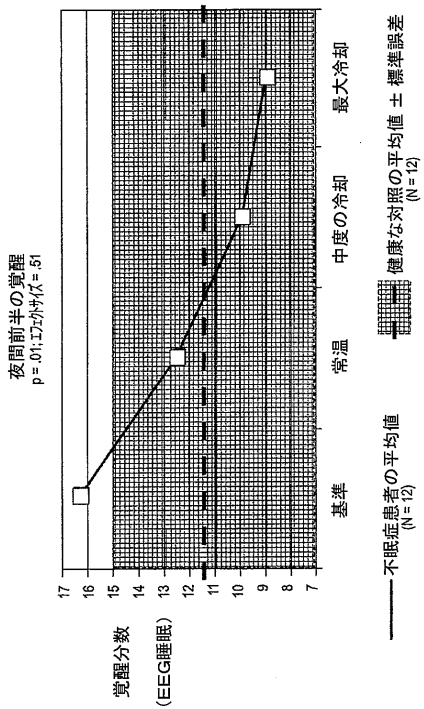
【 図 1 1 A 】



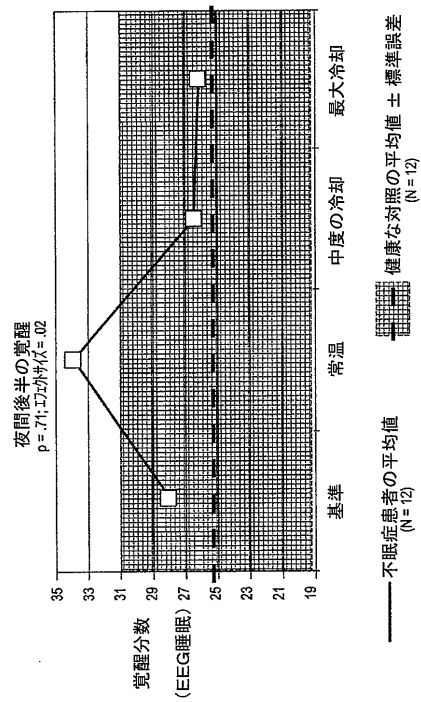
【 図 1 1 B 】



【 図 1 1 C 】



【 図 1 1 D 】



【 図 1 1 E 】

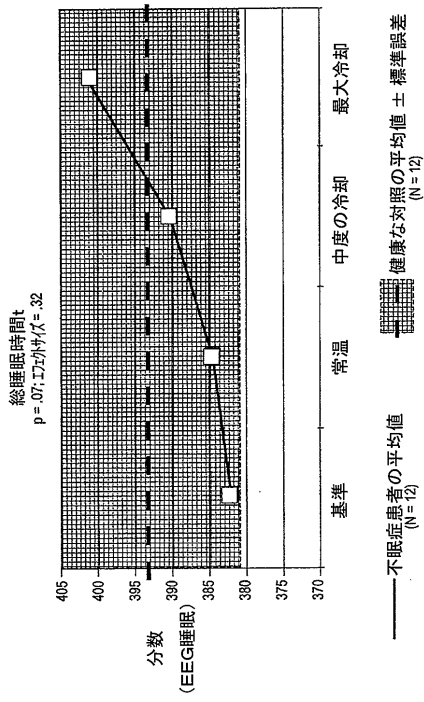


FIG. 11E

【 図 1 1 F 】

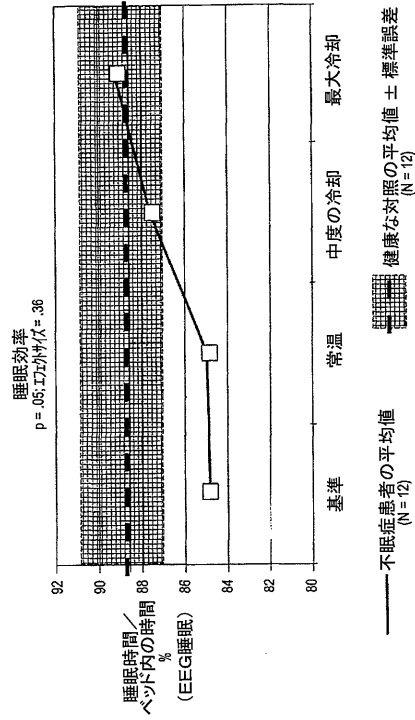


FIG. 11F

【 図 1 1 G 】

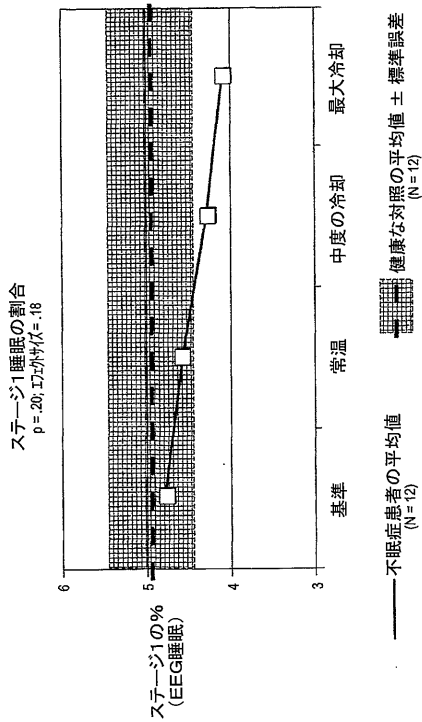


FIG. 11G

【 図 1 1 H 】

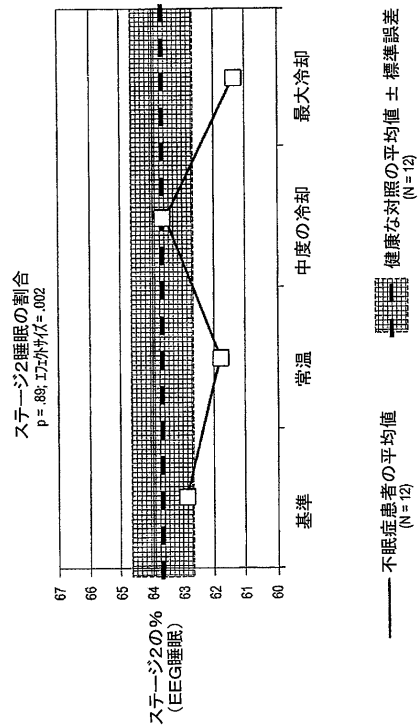


FIG. 11H

【 図 1 1 I 】

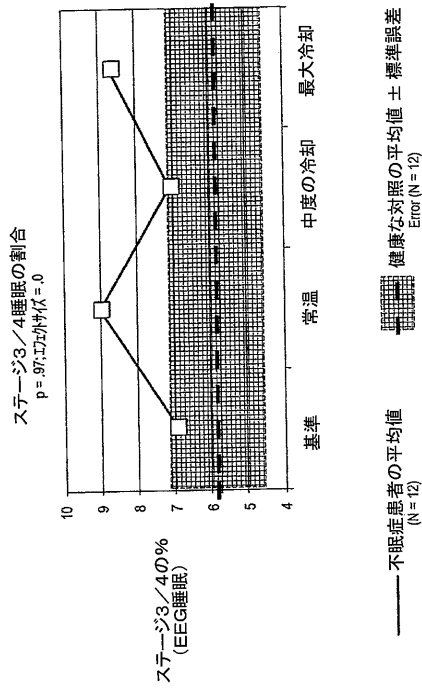


FIG. 11I

【 図 1 1 J 】

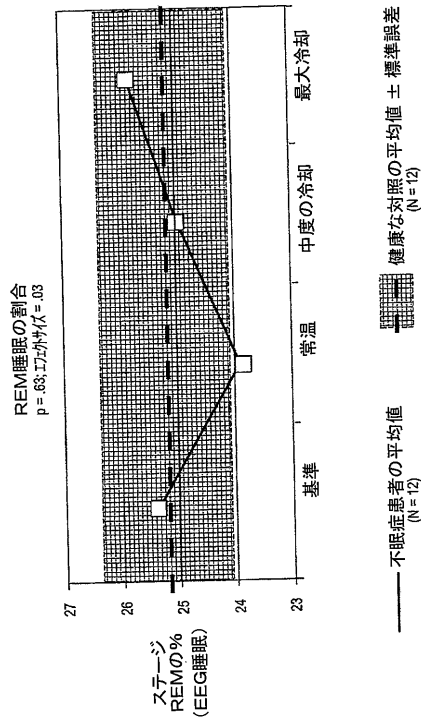


FIG. 11J

【 図 1 1 K 】

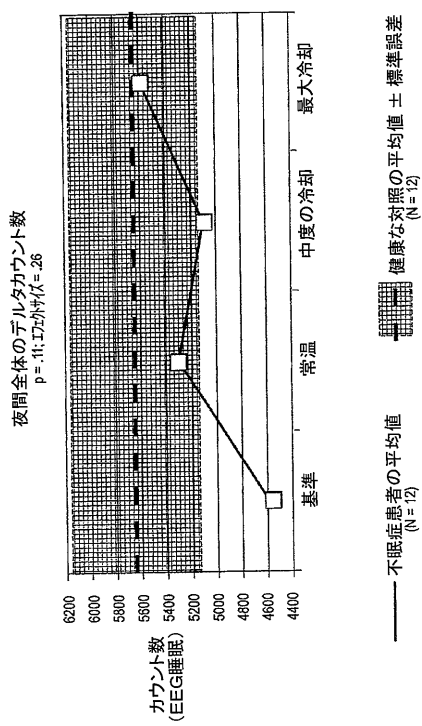


FIG. 11K

【 図 1 1 L 】

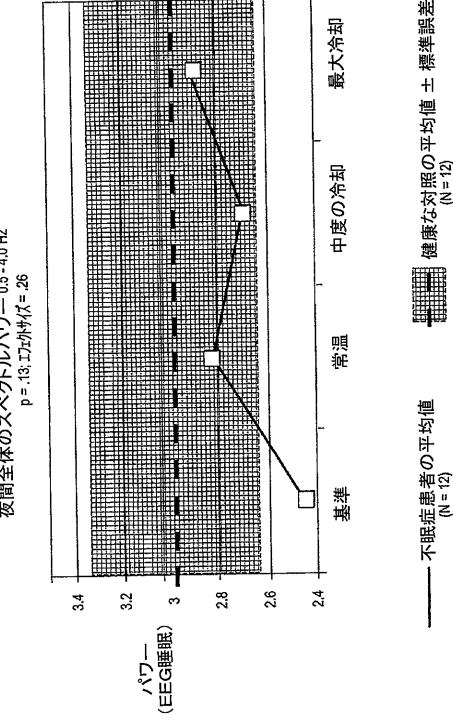
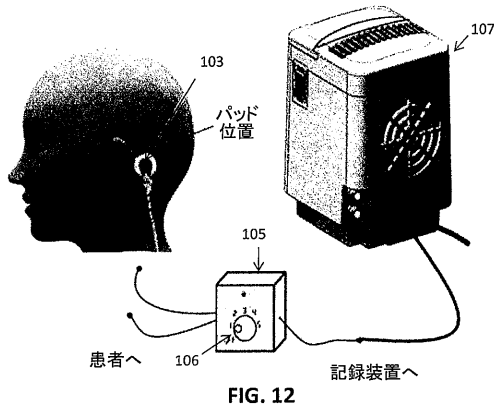


FIG. 11L

【 図 1 2 】



【 図 1 3 】

変数	統計値	前頭部睡眠システム	前庭睡眠システム	差分推定値 (95%信頼区間)	P値
基準睡眠潜時	n 平均値 ± 標準中央範囲	54 69.7 ± 38.55 62.4 17.0, 251.3	52 63.3 ± 32.44 50.0 16.8, 145.0	6.5 (-7.3, 20.2)	0.353
装置での睡眠潜時	n 平均値 ± 標準中央範囲	53 34.8 ± 26.27 28.5 1.8, 123.0	50 40.4 ± 27.45 33.1 1.0, 116.0	-5.6 (-16.1, 4.9)	0.295
基準からの睡眠潜時変化	n 平均値 ± 標準中央範囲	53 -34.8 ± 33.96 -31.8 -185.25, 8	50 -23.0 ± 32.24 -33.1 -90.3, 49.8	-7.9 (-18.4, 2.6)	0.092
基準からの睡眠潜時変化率	n 平均値 ± 標準中央範囲	53 -48.1 ± 30.73 -51.0 -96.6, 33.6	50 -26.8 ± 50.91 -33.7 -96.3, 141.8	-19.8 (-37.7, -1.9)	0.013
基準睡眠効率	n 平均値 ± 標準中央範囲	54 68.3 ± 10.57 70.9 40.6, 83.1	52 70.4 ± 9.97 70.6 34.3, 85.0	-2.2 (-6.1, 1.8)	0.283
装置での睡眠効率	n 平均値 ± 標準中央範囲	53 80.3 ± 9.53 82.2 50.9, 96.9	50 80.7 ± 9.63 82.7 49.3, 95.2	-0.4 (-4.1, 3.4)	0.850
基準からの睡眠効率変化	n 平均値 ± 標準中央範囲	53 12.3 ± 9.80 11.8 -7.3, 29.6	50 10.4 ± 12.24 9.4 -28.1, 42.2	0.5 (-3.4, 4.5)	0.759
基準からの睡眠効率変化率	n 平均値 ± 標準中央範囲	53 19.9 ± 17.28 16.6 -10.0, 57.0	50 17.4 ± 24.65 13.1 -36.3, 123.0	-0.6 (-7.1, 5.9)	0.830

FIG. 13

【 図 1 4 】

変数	統計値	前頭部睡眠システム	前庭睡眠システム	差分推定値 (95%信頼区間)	P値
いすれかのステージン1までの基準睡眠潜時	n 平均値 ± 標準中央範囲	54 49.2 ± 29.82 48.3 9.0, 138.0	52 41.7 ± 27.47 38.1 3.5, 124.3	7.6 (-3.5, 18.6)	0.177
装置でのいすれかのステージン1までの睡眠潜時	n 平均値 ± 標準中央範囲	53 21.9 ± 19.81 16.8 0.5, 94.8	50 31.9 ± 27.89 23.5 1.0, 110.5	-9.9 (-19.4, -0.5)	0.039
いすれかのステージン1までの睡眠潜時の基準からの変化	n 平均値 ± 標準中央範囲	53 -26.8 ± 27.67 -24.5 -121.34, 5	50 -10.7 ± 26.58 -8.1 -83.5, 69.5	-12.4 (-20.8, -4.1)	0.004
いすれかのステージン1までの睡眠潜時の基準からの変化率	n 平均値 ± 標準中央範囲	53 -50.2 ± 45.98 -58.7 -98.6, 184.0	50 -7.6 ± 90.95 -24.0 -94.1, 360.9	-39.0 (-66.4, -11.6)	0.006

FIG. 14

【 図 1 5 】

変数	統計値	前頭部睡眠システム	前庭睡眠システム	差分推定値 (95%信頼区間)	P値
基準ステージン1時間	n 平均値 ± 標準中央範囲	54 49.2 ± 29.82 48.4 9.0, 138.0	52 41.7 ± 27.47 38.1 3.5, 124.3	7.6 (-3.5, 18.6)	0.177
装置での睡眠潜時	n 平均値 ± 標準中央範囲	53 22.0 ± 19.73 16.8 0.5, 94.8	50 31.9 ± 27.89 23.5 1.0, 112.5	-9.9 (-19.4, -0.4)	0.040
ステージン1睡眠潜時の基準からの変化	n 平均値 ± 標準中央範囲	53 -26.7 ± 27.42 -24.5 -121.34, 5	50 -10.7 ± 26.58 -8.1 -83.5, 69.5	-12.4 (-20.7, -4.1)	0.004
ステージン1睡眠潜時の基準からの変化率	n 平均値 ± 標準中央範囲	53 -50.2 ± 45.89 -58.7 -98.6, 184.0	50 -7.6 ± 90.95 -24.0 -94.1, 360.9	-38.9 (-66.4, -11.5)	0.006

FIG. 15

【 図 1 6 】

変数	統計値	前頭部睡眠システム	前庭睡眠システム	差分定値 (95%信頼区間)	P値
基準 ステージN2 睡眠潜時	n 平均値 ± 標準中央範囲	54 57.9 ± 30.33 55.1 10.0, 141.0	52 51.0 ± 32.52 43.4 5.8, 131.5	6.3 (-5.8, 18.4)	0.305
装置での ステージN2 睡眠潜時	n 平均値 ± 標準中央範囲	53 27.6 ± 21.98 20.5 2.0, 95.5	50 37.1 ± 28.13 31.6 2.0, 117.8	-9.5 (-19.3, 0.4)	0.059
ステージN2 睡眠潜時の 基準からの変化	n 平均値 ± 標準中央範囲	53 -29.3 ± 26.13 -24.5 -106.27.5	50 -15.1 ± 29.76 -10.3 -91.5, 65.0	-11.5 (-19.9, -3.1)	0.008
ステージN3 睡眠潜時の 基準からの変化	n 平均値 ± 標準中央範囲	53 -49.0 ± 31.26 52.4 -98.1, 40.4	50 -13.4 ± 31.26 27.6 -93.0, 291.3	-33.4 (-54.0, -12.7)	0.002

FIG. 16

【 図 1 8 】

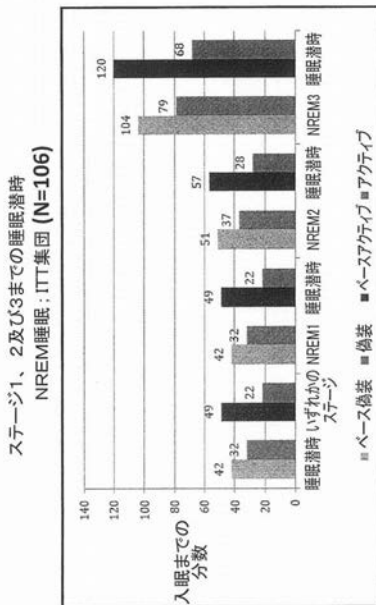


FIG. 18

【 図 1 7 】

変数	統計値	前頭部睡眠システム	前庭睡眠システム	差分定値 (95%信頼区間)	P値
基準 ステージN3 睡眠潜時	n 平均値 ± 標準中央範囲	51 117.9 ± 77.88 63.5 24.8, 334.0	46 103.4 ± 51.13 94.0 29.8, 281.3	14.5 (-12.4, 41.4)	0.286
装置での ステージN3 睡眠潜時	n 平均値 ± 標準中央範囲	50 67.4 ± 61.56 49.0 9.3, 311.3	44 77.5 ± 64.87 66.5 15.5, 292.5	-10.1 (-38.0, 15.8)	0.442
ステージN3 睡眠潜時の 基準からの変化	n 平均値 ± 標準中央範囲	50 -50.9 ± 61.86 -41.5 -386.34.8	44 -26.5 ± 63.77 -27.9 -206, 199.3	-17.4 (-39.4, 4.7)	0.122
ステージN3 睡眠潜時の 基準からの変化	n 平均値 ± 標準中央範囲	50 -39.8 ± 38.19 -91.3, 22.3	44 -20.7 ± 37.24 -86.2, 213.7	-17.8 (-35.9, 0.4)	0.055

FIG. 17

【 図 1 9 】

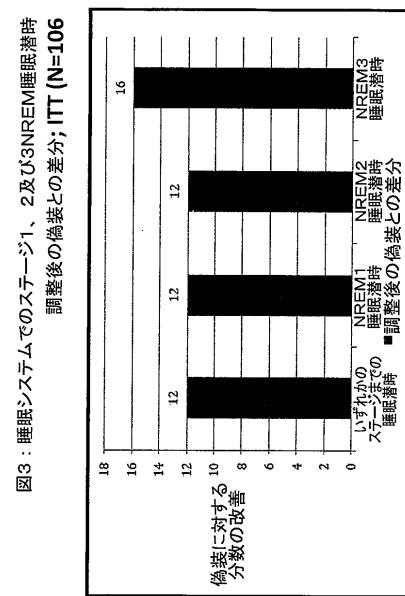


FIG. 19

【図20A】

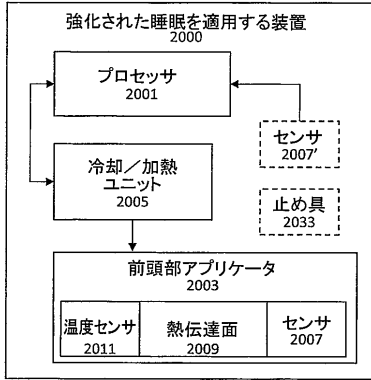


FIG. 20A

【図20B】

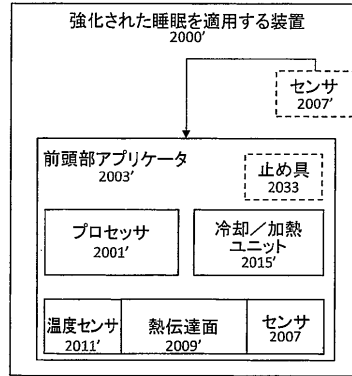


FIG. 20B

【図21A】

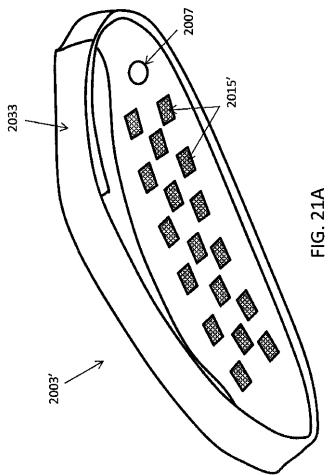


FIG. 21A

【図21B】

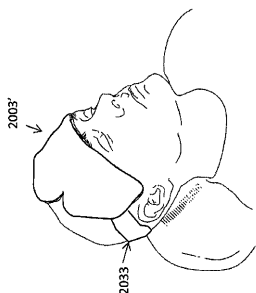


FIG. 21B

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No.
 PCT/US2017/032964

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61B 5/01; A61B 5/0205; A61F 7/00; A61F 7/02; A61F 7/10; A61M 21/00; A61M 21/02 (2017.01) CPC - A61B 5/0205; A61F 7/02; A61F 7/10; A61F 2007/0054; A61F 2007/0056; A61F 2007/0075; A61F 2007/0086; A61F 2007/0095; A61M 2021/0066 (2017.05)		
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) See Search History document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC - 600/484; 607/96; 607/104; 607/108; 607/109 (keyword delimited)		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4,466,439 A (MOORE) 21 August 1984 (21.08.1984) entire document	1-7, 9-12
Y		8, 13-25, 28, 34
Y	US 2015/0018905 A1 (NOFZINGER et al) 15 January 2015 (15.01.2015) entire document	8, 13-25, 28, 34
A	US 2015/0352314 A1 (CERÉVE INC) 10 December 2015 (10.12.2015) entire document	1-36
A	US 2009/0024043 A1 (MACLEOD et al) 22 January 2009 (22.01.2009) entire document	1-36
A	US 2012/0310312 A1 (YEE) 06 December 2012 (06.12.2012) entire document	1-36
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* 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 13 July 2017		Date of mailing of the international search report 14 AUG 2017
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Blaine R. Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

フロントページの続き

(81)指定国・地域 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, DJ, 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, KH, KN, KP, KR, KW, 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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. ゴアテックス

(74)代理人 100095898

弁理士 松下 満

(74)代理人 100098475

弁理士 倉澤 伊知郎

(74)代理人 100130937

弁理士 山本 泰史

(74)代理人 100196221

弁理士 上瀧口 雅裕

(72)発明者 ノフツィンガー エリック エイ

アメリカ合衆国 ペンシルバニア州 15222 ピッツバーグ スモールマン ストリート 2
555 스위트 100 ザ オフィシーズ アット 3 クロッシングス

Fターム(参考) 4C038 VA15 VB02

4C099 AA02 CA03 EA02 EA05 EA08 GA08 JA02 NA02 NA09 PA04
4C117 XB18 XD03 XE13 XE17 XE18 XE19 XE24 XE26 XE37

专利名称(译)	用于刺激副交感神经系统治疗失眠的前额头冷却方法和装置		
公开(公告)号	JP2019523660A	公开(公告)日	2019-08-29
申请号	JP2018560127	申请日	2017-05-16
[标]发明人	ノフツインガーエリックエイ		
发明人	ノフツインガー エリック エイ		
IPC分类号	A61F7/00 A61M21/02 A61B5/16 A61B5/00		
CPC分类号	A61B5/0205 A61B5/4836 A61F7/00 A61F7/007 A61F7/0085 A61F7/02 A61F2007/0007 A61F2007/0054 A61F2007/0056 A61F2007/0075 A61F2007/0226 A61F2007/0228 A61M21/02 A61M2021/0066 A61M2230/04 A61M2230/10 A61M2230/42 A61M2230/63		
FI分类号	A61F7/00.330 A61M21/02.G A61B5/16.130 A61B5/00.G		
F-TERM分类号	4C038/VA15 4C038/VB02 4C099/AA02 4C099/CA03 4C099/EA02 4C099/EA05 4C099/EA08 4C099/GA08 4C099/JA02 4C099/NA02 4C099/NA09 4C099/PA04 4C117/XB18 4C117/XD03 4C117/XE13 4C117/XE17 4C117/XE18 4C117/XE19 4C117/XE24 4C117/XE26 4C117/XE37		
代理人(译)	田中真一郎 ▲▼吉尔场和彦 山本泰史 上述泻湖口雅博		
优先权	62/337279 2016-05-16 US		
其他公开文献	JP2019523660A5		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

临床前和临床研究表明，自主神经系统（副交感神经和交感神经系统）在睡眠-觉醒周期中显示出某些变化。最重要的是，在睡眠期间，副交感神经系统的活动增强，与其在休息调节中的作用一致。另外，失眠患者在睡眠期间表现出副交感减少和/或交感活动增加，这与神经生物学“超清醒”模型一致。本文描述了响应潜水反射而激活副交感神经系统的方法和装置，并且令人惊讶地，持续的潜水反射可改善睡眠。本文所述的装置和方法可以特异性和/或选择性地激活该反射，并且在失眠患者的睡眠调节中起治疗作用。 [选型图]图1A

