

(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2018-522650

(P2018-522650A)

(43) 公表日 平成30年8月16日 (2018. 8. 16)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 N 1/36 (2006.01)	A 6 1 N 1/36	4 C 0 5 3
A 6 1 B 18/00 (2006.01)	A 6 1 B 18/00	4 C 1 6 0

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 40 頁)

(21) 出願番号	特願2017-567453 (P2017-567453)	(71) 出願人	517447415 イラン, ヤロン イスラエル国, 1 5 2 4 1 0 0 クファー タヴォー, 1 1 アロン ストリート
(86) (22) 出願日	平成28年6月22日 (2016. 6. 22)	(74) 代理人	100114775 弁理士 高岡 亮一
(85) 翻訳文提出日	平成30年1月26日 (2018. 1. 26)	(74) 代理人	100121511 弁理士 小田 直
(86) 国際出願番号	PCT/IL2016/050666	(74) 代理人	100202751 弁理士 岩堀 明代
(87) 国際公開番号	W02017/002104	(74) 代理人	100191086 弁理士 高橋 香元
(87) 国際公開日	平成29年1月5日 (2017. 1. 5)	(72) 発明者	イラン, ヤロン イスラエル国, 1 5 2 4 1 0 0 クファー タヴォー, 1 1 アロン ストリート 最終頁に続く
(31) 優先権主張番号	62/185, 628		
(32) 優先日	平成27年6月28日 (2015. 6. 28)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

(54) 【発明の名称】 胃腸刺激のための装置およびその使用

(57) 【要約】

刺激を刺激カプセルの近くの身体組織に与えるように構成され、供給されるランダム刺激は、刺激パラメータによって特徴付けられる、ランダム刺激供給メカニズム（複数可）、ならびに刺激パラメータを非体系的に設定および変更し、それにより身体組織に与えられる刺激の特性を変更するように構成される、前記物理刺激供給メカニズムと通信する制御回路を含む胃腸刺激装置。アルゴリズムは、患者に適合され得、患者から受信されているデータに応答する学習機構を有し得る。

【選択図】 図 1

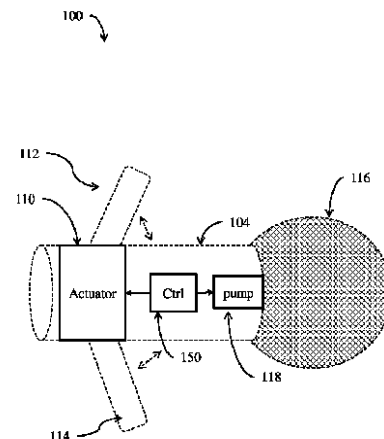


Fig. 1

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

胃腸刺激カプセルであって、

前記刺激カプセルの近くの胃腸管内の標的領域に刺激を印加するように構成され、前記印加された刺激は刺激パラメータによって特徴付けられている、物理刺激供給メカニズムと、

前記刺激パラメータをランダムに設定および変更し、それにより、前記胃腸管内の前記標的領域に印加される前記刺激の前記特性を変更するように構成された、前記物理刺激供給メカニズムと通信する制御回路と

を備え、

前記刺激は、機械的刺激、電気的刺激、磁気刺激、および熱刺激から成る群から選択され、

前記胃腸管内の前記標的領域は被験者の胃腸管壁上の標的領域である、胃腸刺激カプセル。

【請求項 2】

前記機械的刺激は、前記カプセルの振動を通して印加され、かつ前記少なくとも 1 つのパラメータは振動周波数である、請求項 1 に記載の胃腸カプセル。

【請求項 3】

前記制御回路は、前記振動周波数を、生理学的範囲内の値の間でランダムに変更するように構成される、請求項 2 に記載の胃腸カプセル。

【請求項 4】

前記制御回路は、前記刺激パラメータを、前記被験者に関連した情報に基づいて変更するように構成される、請求項 2 に記載の胃腸カプセル。

【請求項 5】

前記制御回路は、携帯電話またはコンピュータまたは同様のものを含む、外部計算装置と通信するようにさらに構成される、請求項 2 に記載の胃腸カプセル。

【請求項 6】

前記制御回路は、前記標的器官の状態または動作を示す信号をセンサーから取得し、前記取得した信号に基づいて刺激を生成するように構成される、請求項 2 に記載の胃腸カプセル。

【請求項 7】

前記制御回路は、前記振動周波数を、生理値を下回る値と上回る値との間でランダムに変更するように構成される、請求項 2 に記載の胃腸カプセル。

【請求項 8】

前記制御回路は、前記振動周波数を、約 0.01 ~ 約 10,000 Hz の範囲の値の間でランダムに変更するように構成される、請求項 2 に記載の胃腸カプセル。

【請求項 9】

前記カプセルは、前記カプセルの回転を通して機械的刺激を印加するように構成され、前記少なくとも 1 つのパラメータは回転周波数である、請求項 1 に記載の胃腸カプセル。

【請求項 10】

前記制御回路は、前記回転周波数を、約 10,000 サイクル/秒 ~ 約 1 サイクル/分の範囲の値の間でランダムに変更するように構成される、請求項 9 に記載の胃腸カプセル。

【請求項 11】

前記カプセルは、膨縮可能なバルーンを通して機械的刺激を印加するように構成される、請求項 1 に記載の胃腸カプセル。

【請求項 12】

カプセル本体を備え、前記カプセル本体は、前記制御回路と、前記カプセル本体に機能的に取り付けられたバルーンとを含み、前記バルーンは、前記制御回路からのコマンドに応答して膨張または収縮し、それにより機械的刺激を被験者の胃腸壁に印加するように機

10

20

30

40

50

能する、請求項 11 に記載の胃腸カプセル。

【請求項 13】

前記少なくとも 1 つのパラメータは、前記バルーンの体積である、請求項 12 に記載の胃腸カプセル。

【請求項 14】

前記制御回路は、前記バルーンの前記体積を、約 10 ml ~ 約 2000 ml の範囲の値の間でランダムに変更するように構成される、請求項 13 に記載の胃腸カプセル。

【請求項 15】

前記カプセルは、電氣的刺激を印加するように構成され、前記少なくとも 1 つのパラメータは、電気パルス周波数および電気パルス強度から成る群から選択される。請求項 1 に記載の胃腸カプセル。

10

【請求項 16】

前記制御回路は、前記電氣的刺激の前記少なくとも 1 つのパラメータを、前記生理学的範囲内の値の間でランダムに変更するように構成される、請求項 15 に記載の胃腸カプセル。

【請求項 17】

前記制御回路は、前記電氣的刺激の前記少なくとも 1 つのパラメータを、生理値を下回る値と上回る値との間でランダムに変更するように構成される、請求項 15 に記載の胃腸カプセル。

【請求項 18】

前記制御回路は、前記電氣的刺激の前記周波数を、約 0.00001 Hz ~ 約 10000 Hz の範囲の値の間で変更するように構成される、請求項 15 に記載の胃腸カプセル。

20

【請求項 19】

前記制御回路は、前記電氣的刺激の前記パルス強度を、約 0.01 mA ~ 約 10000 mA の範囲の値の間で変更するように構成される、請求項 15 に記載の胃腸カプセル。

【請求項 20】

前記カプセルは、前記カプセルが被験者の胃腸管内部で作動される場合に、前記胃腸カプセルの近接周囲で局所的温度変化を生じるようにさらに構成される、請求項 1 ~ 請求項 19 のいずれか 1 項に記載の胃腸カプセル。

【請求項 21】

前記制御回路は、局所的温度変化を、約 3 ~ 約 96 の範囲の値の間で生じるように構成される、請求項 20 に記載の胃腸カプセル。

30

【請求項 22】

被験者の胃腸管内部で作動された場合に、機械的刺激および電氣的刺激から成る群から選択された少なくとも 1 つの物理刺激を、前記被験者の前記胃腸管壁に生じるように構成された胃腸カプセルであって、前記カプセルは、前記カプセルの前記被験者の前記胃腸管内部での作動中に、前記少なくとも 1 つの物理刺激の少なくとも 1 つのパラメータを、生理値を上回る値と下回る値との間で変更するように構成された制御回路を備える、胃腸カプセル。

【請求項 23】

前記カプセルは、前記カプセルの振動を通して機械的刺激を印加するように構成され、前記少なくとも 1 つのパラメータは振動周波数である、請求項 22 に記載の胃腸カプセル。

40

【請求項 24】

前記制御回路は、前記振動周波数を、約 10 Hz を下回る値 ~ 約 100 Hz を上回る値の間で変更するように構成される、請求項 23 に記載の胃腸カプセル。

【請求項 25】

前記カプセルは、電氣的刺激を印加するように構成され、前記少なくとも 1 つのパラメータは、電気パルス周波数および電気パルス強度から成る群から選択される、請求項 22 に記載の胃腸カプセル。

50

【請求項 26】

前記制御回路は、前記電気パルス周波数を、約 0.05 Hz を下回る値～約 1 Hz を上回る値の間で変更するように構成される、請求項 25 に記載の胃腸カプセル。

【請求項 27】

前記制御回路は、前記電気パルス周波数を、約 0.01 mA ～約 10000 mA の範囲の値の間で変更するように構成される、請求項 25 に記載の胃腸カプセル。

【請求項 28】

前記カプセルは、前記カプセルが被験者の胃腸管内部で作動される場合に、前記胃腸カプセルの前記近接周囲で局所的温度変化を生じるようにさらに構成される、請求項 22 ～請求項 27 のいずれか 1 項に記載の胃腸カプセル。

10

【請求項 29】

前記制御回路は、局所的温度変化を、約 4 ～約 96 の範囲の値の間で生じるように構成される、請求項 28 に記載の胃腸カプセル。

【請求項 30】

胃腸カプセルであって、被験者の胃腸管内部で作動される場合に、前記胃腸カプセルの前記近接周囲で局所的温度変化を生じるように構成された、胃腸カプセル。

【請求項 31】

前記温度は、約 4 ～約 96 まで変動する、請求項 30 に記載の胃腸カプセル。

【請求項 32】

前記カプセルは、機械的刺激および電気的刺激から成る群から選択された少なくとも 1 つの物理刺激を、被験者の胃腸壁に印加するようにさらに構成される、請求項 30 に記載の胃腸カプセル。

20

【請求項 33】

刺激装置であって、

被験者の腹部に外部から取り付けるように構成された取付け要素であって、

前記取付け要素は、前記刺激を与えることができる任意のタイプの外部装置を指し、これらには、任意のタイプネックチェーン、腕時計、皮膚上のどこにでも置くことができるパッチ、直腸装置、腕輪、下着の任意のタイプの肌着、任意のタイプのシャツ、パンツ、もしくはソックス、または靴、ヒート、または任意の他の装着可能装置を含み得る、取付け要素と、

30

機械的および/または電気的刺激を、被験者の前記腹部または身体の別の組織/部位の少なくとも 1 つの区域に印加するように構成された刺激モジュールと、

前記装置の作動中に前記機械的および/または電気的刺激の少なくとも 1 つのパラメータをランダムに変更するように構成されたコントローラとを備える、刺激装置。

【請求項 34】

機械的および/または電気的刺激の前記少なくとも 1 つのパラメータをランダムに変更することは、生理値を上回る値と下回る値との間で変更することを含む、請求項 33 に記載の刺激装置。

【請求項 35】

前記取付け要素は、ベルトの形である、請求項 33 に記載の刺激装置。

40

【請求項 36】

前記コントローラは、前記刺激パラメータを、前記被験者に関連した情報に基づいて変更するように構成される、請求項 33 に記載の刺激装置。

【請求項 37】

前記コントローラは、携帯電話またはコンピュータまたは同様のものを含む、外部計算装置と通信するようにさらに構成される、請求項 33 に記載の刺激装置。

【請求項 38】

前記制御回路は、前記標的器官の状態または動作を示す信号をセンサーから取得し、前記取得した信号に基づいて刺激を生成するようにさらに構成される、請求項 33 に記載の

50

刺激装置。

【請求項 39】

前記制御回路は、前記標的器官の状態または動作を示す信号をセンサーから取得し、前記取得した信号に基づいて刺激を生成するように構成される、請求項 33 に記載の刺激装置。

【請求項 40】

前記胃腸カプセルまたは外部装置は、各々がランダムで無秩序な方法で与えられている、刺激のランダムな組合せを誘発するように構成される、請求項 33 に記載の刺激装置。

【請求項 41】

前記使用者から受信されている前記データに基づいて刺激を誘発するようにさらに構成される、請求項 33 に記載の刺激装置。

10

【請求項 42】

前記使用者の体重、BMI、代謝、内分泌、および他の生理学的パラメータに従った、予めプログラムされた患者の適合アルゴリズムに基づく刺激を誘発するようにさらに構成される、請求項 33 に記載の刺激装置。

【請求項 43】

前記制御回路は、前記使用者の前記刺激に対する前記反応に適合するために機械学習機能を適用して、前記生成された刺激をそれに応じて変更するようにさらに構成される、請求項 33 に記載の刺激装置。

【請求項 44】

連続刺激を誘発するようにさらに構成される、請求項 1 ~ 請求項 43 のいずれか 1 項に記載の胃腸カプセルまたは刺激装置。

20

【請求項 45】

間欠性のランダムまたは無秩序な刺激を誘発するようにさらに構成される、請求項 1 ~ 請求項 43 のいずれか 1 項に記載の胃腸カプセルまたは刺激装置。

【請求項 46】

各々が刺激特性をランダムに変更して与えられている、刺激のランダムな組合せを誘発するようにさらに構成される、請求項 1 ~ 請求項 43 のいずれか 1 項に記載の胃腸カプセルまたは刺激装置。

【請求項 47】

使用者によって提供されたデータに基づいて刺激を誘発するようにさらに構成される、請求項 1 ~ 請求項 43 のいずれか 1 項に記載の胃腸カプセルまたは刺激装置。

30

【請求項 48】

体重、BMI、代謝パラメータ、および内分泌を含むリストから選択されたパラメータに基づく、予めプログラムされた患者固有のアルゴリズムに従って誘発するようにさらに構成される、請求項 1 ~ 請求項 43 のいずれか 1 項に記載の胃腸カプセルまたは刺激装置。

【請求項 49】

前記カプセルの作動は、前記カプセルが前記胃腸管内の標的領域に到達すると作動されるように、その摂取後の定義された期間の後に開始するように設定される、請求項 1 ~ 請求項 43 のいずれか 1 項に記載の胃腸カプセルまたは刺激装置。

40

【請求項 50】

前記カプセルは、伸びて、前記カプセルを前記胃腸管内の選択した位置にしっかりと固定するように構成された 1 本以上のアームをさらに備える、請求項 1 ~ 請求項 43 のいずれか 1 項に記載の胃腸カプセルまたは刺激装置。

【請求項 51】

胃、十二指腸、小腸、大腸および結腸から成る群から選択された前記胃腸管の少なくとも一部を刺激するように構成される、請求項 1 ~ 請求項 50 のいずれか 1 項に記載の胃腸カプセルまたは刺激装置。

【請求項 52】

50

肥満症または過体重の治療で使用するための、請求項 1 ~ 請求項 50 のいずれか 1 項に記載の胃腸カプセルまたは刺激装置。

【請求項 53】

食事制限または長期間にわたる減量を可能にするための手法に対する身体の順応を防ぐために、前記食事制限、任意のタイプのダイエット内視鏡または侵襲的手法、と併用して、前に、または後に使用される場合、体重の再増加を防止するために使用される、請求項 1 ~ 請求項 50 のいずれか 1 項に記載の胃腸カプセルまたは刺激装置。

【請求項 54】

食事制限または長期間にわたる減量を可能にするための手法に対する身体の順応を防ぐために、前記食事制限、任意のタイプのダイエット内視鏡または侵襲的手法、と併用して、前に、または後に使用される場合に、体重の再増加を防止するために使用される、請求項 1 ~ 請求項 50 のいずれか 1 項に記載の胃腸カプセルまたは刺激装置。

10

【請求項 55】

胃不全麻痺、便秘および腸偽閉塞から成る群から選択された胃腸疾患または障害の前記治療で使用するための、請求項 1 ~ 請求項 50 のいずれか 1 項に記載の胃腸カプセルまたは刺激装置。

【請求項 56】

炎症性疾患、感染性疾患、自己免疫性疾患、代謝性疾患および悪性疾患から成る群から選択された臨床状態を治療するための方法であって、

20

胃腸カプセルを被験者の胃腸管内に導入することと、

前記胃腸管の内部で作動される場合、前記カプセルを、機械的刺激、電氣的刺激および局所的な温度変化から成る群から選択された少なくとも 1 つの物理刺激を胃腸管壁に印加するように構成することと、

前記刺激を印加するために前記カプセルを作動させることと、

前記刺激の特性をランダムに変更し、それにより前記刺激に対する習慣化効果を軽減することと

を含む、方法。

【請求項 57】

前記炎症性疾患は、炎症性腸疾患である、請求項 56 に記載の方法。

【請求項 58】

30

前記感染性疾患は、前記胃腸管の感染症である、請求項 56 に記載の方法。

【請求項 59】

前記感染性疾患は、全身感染症である、請求項 56 に記載の方法。

【請求項 60】

前記代謝性疾患は糖尿病である、請求項 56 に記載の方法。

【請求項 61】

前記悪性疾患は、前記胃腸管の悪性腫瘍である、請求項 56 に記載の方法。

【請求項 62】

前記胃腸管の前記悪性腫瘍は、前癌状態、ポリープ、原発腫瘍および続発性腫瘍から成る群から選択される、請求項 61 に記載の方法。

40

【請求項 63】

前記悪性疾患は、前記胃腸管以外の 1 つ以上の身体部位の悪性腫瘍である、請求項 56 に記載の方法。

【請求項 64】

ダイエット処置に続く体重の再増加を防ぐために適用される、請求項 56 ~ 請求項 64 のいずれかに記載の方法。

【請求項 65】

炎症性疾患、感染性疾患、自己免疫性疾患、代謝性疾患および悪性疾患から成る群から選択された臨床状態を治療するための方法であって、

刺激装置を被験者の身体上の位置に置くことと、

50

作動される場合に、前記刺激装置を、機械的刺激、電気的刺激および局所的な温度変化から成る群から選択された少なくとも1つの物理刺激を胃腸管壁に印加して、刺激を印加するように構成することと、

前記刺激を与えるために前記装置を作動させることと、

前記刺激の特性をランダムに変更し、それにより前記刺激に対する習慣化効果を軽減することと

を含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

本発明は、人体が規則的な刺激に順応するのを防ぐための機械的および電気的刺激を含む様々な刺激を用いて胃腸管および任意選択として他の器官を刺激するように構成された医療機器に関する。

【背景技術】

【0002】

腸 - 脳軸は、脳と胃腸（GI）機能を統合する双方向の神経液性情報伝達系である。腸 - 脳軸は、例えば、満腹、食物摂取、グルコースおよび脂肪代謝の調節、ならびにインスリン分泌を含む、数多くの生理的プロセスに関与している。加えて、腸が神経 - ホルモン経路を通して様々な身体機能に影響を及ぼす、腸 - 身体情報伝達軸も存在することを示す研究結果が増えている。

20

【0003】

迷走神経は、その求心性神経および遠心性神経を通して、これらの情報伝達系における主要な導管の1つであると考えられている。例えば、迷走神経は、抗炎症性反応に関与していることが示されている。炎症の様々な実験モデルにおいて電極を使用して左頸部迷走神経幹（頸部内）を刺激すると、抗炎症となることが研究で証明されている。これらの効果は、迷走神経からのアセチルコリンの末梢放出およびそれに続くマクロファージの活性化を通して媒介されることが考えられている。

【0004】

食欲および満腹に関して、消化管およびその内容物が、食欲および満腹制御に関与する媒介信号で重要な役割を果たすことが知られている。例えば、消化管における内因性および外因性感覚神経は、内臓膨満感（一般に、管腔内容物の量に対応する）、摂取材料の化学組成および温度、ならびに腸の粘膜面に沿ったその移動に関する情報を提供する。この入力、腸運動、血流、分泌および吸収を制御する信号を生成し、正常な消化にとって不可欠である。加えて、身体の栄養状態に回答して、腸または、すい臓などの、他の器官から分泌されるホルモンが、食欲および満腹制御に関与する。

30

【0005】

腸 - 脳軸の操作は、以前は、食欲および食物吸収を制御するための手段と考えられた。腸 - 脳軸の操作は、胃腸（GI）運動を制御する手段とも考えられた。胃腸管の壁またはその区域、例えば、胃壁に印加される機械的刺激は、消化器系で調節されるプロセスに影響を及ぼすことができ、かかる操作を誘発するために使用できることが示された。

40

【0006】

例えば、胃および腸の電気刺激は、埋込み型胃ペースメーカーを使用して、肥満および胃腸運動障害の治療に対して提案されてきた。電気刺激は、通常、例えば、胃壁の筋系に埋め込まれた、電極を用いて送達され、それは、腹部の皮下に配置された刺激装置に接続されている。胃の運動障害の治療のため、装置は通常、胃腸筋電性活動を刺激する目的で、電気パルスで胃および/または胃筋に送達し、それにより、胃腸管の運動を変えるように設定される。肥満の治療において、胃刺激の目標は、通常、胃壁、腸または迷走神経の電気刺激を通して、早期の満腹感を引き起こして、食欲を減退させることである。ペースメーカーは、空腹または満腹に関連したホルモンの分泌における変化を誘発するとされている。

50

【 0 0 0 7 】

別の例は、胃内バルーンであり、それは、患者の胃内に内視鏡的に配置されて、6か月間膨張したままにされる、液体充填または空気充填されるバルーンである。

【 0 0 0 8 】

従って、胃腸管および任意選択として他の人体器官の異なる部位を刺激するためのさらに効果的な手段に対する必要性がある。例えば、制御手段と共に刺激機能の最適化された組合せを有して、消化器系に関連する様々な臨床適用、および消化器系外部の身体部位に關与する臨床症状において、長期にわたる永続的影響を達成するために利用され得る、外部装置または摂取可能な装置を有することは非常に有益であろう。

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 9 】

以下の実施形態およびその態様は、範囲の制限ではなく、例示および説明を目的とする、システム、ツールおよび方法と共に、記述および例証する。様々な実施形態では、上述の問題の1つ以上が緩和または除去されているが、他の実施形態は他の利点または改善を対象とする。

【 0 0 1 0 】

いくつかの症状に対して、人体内の標的部位に刺激を与える／加えることは、治療に影響を及ぼすか、またはその症状を管理するために利用され得ることが明らかになっている。かかる刺激は、機械的、電気的および／または熱的であり得、パルス、交流波または他のパターンなどの、ある刺激パターンによって提供できる。

【 0 0 1 1 】

人体および他の生物は、習慣化のメカニズムを有しており、それは、生物が刺激に対する応答を、度重なる提示の後、減少または停止する、学習の一形式である。本質的に、生物は反応を減少させるように学習するか、または刺激に反応するのを停止さえし、それは、刺激を生物学的に不適切であるか、またはあまり適切でないものにする。

【 0 0 1 2 】

結果として、繰返しパターンを利用して刺激を与えると、標的器官が刺激治療に対してあまり反応しなくなり、それにより、治療の有効性を低下させる結果となり得る。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 3 】

本開示は、いくつかの態様に従い、胃腸管などの、標的器官を刺激可能な医療機器、および人体器官の処置への順応を克服するための様々な臨床症状の治療に対するその使用を提供する。好都合に、本明細書で開示する装置は、いくつかの実施形態に従って、それらの動作中に刺激のパラメータを変更するように構成され；本明細書で開示されるものは、それらの動作中に刺激のパラメータをランダムに変更するように構成される。その上、人体内のほとんどの器官は、規則的なパターンに従って機能する。規則的な電気的、内分泌学的、サイトカインパターンなどの、規則的なパターン、または任意の他のタイプのパターンが、人体器官の習慣化と関連付けられる。不規則で無秩序なパターンがこの習慣化に影響を及ぼすことが示唆されている。

【 0 0 1 4 】

作用メカニズムの任意の特定の理論に縛られることを望むものではないが、本開示の装置によって印加される刺激のランダム（無秩序な）力学は、人体／標的器官が供給された刺激に適応および／または順応するのを回避／軽減するように構成され、それは、長期に渡るそれらの影響を防ぎ、かつ／または反応性を低減し得ると考えられる。刺激のランダム力学（random dynamics）は、標的器官への持続的で長期にわたる効果を可能にし、いくつかの実施形態に従い、体重の再増加を防ぐか、または他の治療効果を与えるのに役立つ。

【 0 0 1 5 】

好都合に、刺激パラメータを変更すると、標的部位で習慣化が生じるのを低減および／

10

20

30

40

50

または防ぎ、それにより、提供された治療の有効性を高め得る。いくつかの実施形態によれば、刺激パラメータを変更することは、ランダムに、または無秩序な方法で疑似ランダムに行われ得る。

【0016】

いくつかの実施形態によれば、刺激パラメータには、頻度、間欠性、振幅、変化、刺激信号の形状、上り傾斜 (rise slope)、下降傾斜 (fall slope) および同様のものを含み得る。電氣的、熱的、および同様のものなどの、いくつかのタイプの刺激のランダムな無秩序の組合せは、標的部位が刺激に順応するのをさらに防ぎ得る。

【0017】

いくつかの実施形態では、胃腸 (GI) 刺激カプセルまたはベルトなどの外部装着型装置が提供され、被験者の胃腸管に沿って推進する呑み込めるカプセルなどは、飲み込まれた後、例えば、機械的および/もしくは電氣的刺激、または任意の他のタイプの刺激を胃腸管の壁に加える。他の実施形態では、様々な刺激を外側から誘発する、ベルトなどの、外部装置が提供される。

【0018】

いくつかの実施形態では、本開示は、例えば、炎症性および感染性疾患を含む、疾患を、本明細書で開示する装置を使用して、治療するための方法を提供する。本開示は、かかる装置によって誘発される全身性の有益な効果が、消化器系外部の器官および身体部位に影響を及ぼす疾患を含め、様々な疾患の治療に対して利用できることを開示する。いくつかの例示的な実施形態では、本開示は、炎症性、感染性、自己免疫性および悪性疾患または障害の治療における胃腸カプセルの使用を開示する。いくつかの実施形態によれば、本開示は、たとえ使用者が病気でなくても、使用者の身体における機能および/または状態を高めるための胃腸カプセルの使用を開示する。

【0019】

本開示は、いくつかの実施形態に従い、胃腸運動障害および/または肥満の効率的な治療に対して特に有用であり得、また、他の疾患または障害の治療に対しても使用され得る胃腸刺激カプセルまたはベルトを提供する。本明細書で開示する改善された胃腸カプセルおよびベルトは、機械的および/もしくは電氣的刺激、ならびに/または胃腸管内での温度変化の誘発またはこれらの刺激のいずれかの任意のタイプのランダムな組合せを含む、様々な刺激を被験者の胃腸管に加えるように構成される。改善された胃腸カプセルまたはベルトは、習慣化を低減/防ぐために、それらの動作中における刺激パラメータの動的変化に対してさらに構成され、それにより、長期間にわたる反応性を獲得して、例えば、効果的な長期減量、または長期間の適切な胃腸運動を達成する。本開示は、最初に、胃腸障害および肥満の治療のために、胃腸管内でランダムな方法での温度変化の使用を開示する。

【0020】

本明細書、および本出願全体を通して、用語「ベルト (belt)」は任意の装着可能装置と交換可能であり得る。

【0021】

一態様によれば、本開示は、被験者の胃腸管内部で作動された場合に、機械的刺激および電氣的刺激から成る群から選択された少なくとも1つの物理刺激を、被験者の胃腸管壁 (またはその区域) に加えるように構成された胃腸カプセルまたは外部装着型ベルトを提供する。いくつかの実施形態によれば、前記カプセルまたはベルトは、被験者の胃腸管内部でのカプセルの動作中に、前記少なくとも1つの物理刺激の少なくとも1つのパラメータを変更するように構成されたコントローラを含む。いくつかの実施形態によれば、コントローラは、刺激の少なくとも1つのパラメータを動的に変更するように構成される。いくつかの実施形態によれば、コントローラは、刺激の少なくとも1つのパラメータをランダム/疑似ランダムに変更するように構成される。いくつかの実施形態によれば、コントローラは、いくつかのタイプの刺激のいくつかのパラメータのランダムな組合せをランダム/疑似ランダムに変更するように構成される。

【0022】

本明細書では、「少なくとも1つのパラメータをランダムに変更するように構成された」は、コントローラに言及する場合、コントローラは、刺激のパラメータ（複数可）を、ランダムに、または疑似ランダムに選択された値の間で変更するように構成されることを意味する。例えば、コントローラは、振動刺激の周波数を第1の周波数と第2の周波数との間で変更するように構成でき、第2の周波数は、アルゴリズムに従ってコントローラによりランダムに選択される。いくつかの実施形態では、第1の周波数もコントローラによりランダムに選択される。代替として、または追加として、その用語は、コントローラは、被験者の胃腸管内部でのカプセルの動作中のランダムな時点において、刺激のパラメータ（複数可）を変更するように構成されることを意味する。例えば、コントローラは、例えば、カプセルの作動後（カプセルによる刺激印加の開始後）約0.1～60分間、振動刺激の周波数を第1の周波数と第2の周波数との間で変更するように構成でき、時間はコントローラによってランダムに選択される。同様に、コントローラの独自のアルゴリズムにより、異なるタイプの刺激の任意の組合せも選択でき、これらのタイプの刺激の各々は、単独でランダムに制御されている。従って、いくつかの実施形態によれば、アルゴリズムは、各タイプの刺激のパラメータが、第1のビートから次のビートにランダムに決定されている、刺激のランダムな無秩序パターンの組合せを提供し得る。いくつかの実施形態では、カプセルまたはベルトは、カプセルまたはベルトの振動を通して機械的刺激を与えるように構成され、少なくとも1つのパラメータは振動周波数である。

10

【0023】

数十Hzの範囲の振動周波数が、胃および/または腸の蠕動運動の正常な周波数に対応する。いくつかの実施形態では、コントローラは、振動周波数を生理学的範囲内の値の間でランダムに変更するように構成される。他の実施形態では、コントローラは、振動周波数を、生理値を下回る値と上回る値との間でランダムに変更するように構成される。いくつかの実施形態では、コントローラは、振動周波数を、約0.01～約10,000Hz以上の範囲の値の間でランダムに変更するように構成される。いくつかの実施形態では、コントローラは、振動周波数を、約0.01～約5,000Hzの範囲の値の間で、例えば、約0.1～1000Hzの間でランダムに変更するように構成される。各可能性は、本開示の別個の実施形態を表す。いくつかの実施形態では、コントローラは、振動周波数を、約1～約500Hzの範囲の値の間でランダムに変更するように構成される。いくつかの実施形態では、コントローラは、振動周波数を、約1～約50Hzの範囲の値の間でランダムに変更するように構成される。

20

30

【0024】

本明細書では、用語「約（about）」は、測定可能な値に言及する場合、指定された値から+/-10%、より好ましくは+/-5%、さらにより好ましくは+/-1%、もっとより好ましくは+/-0.1%の変動を包含し、かかる変動は意図する目的を達成するために適切である。

【0025】

いくつかの実施形態では、カプセルまたはベルトは、カプセルまたはベルトの回転を通して機械的刺激を印加するように構成され、少なくとも1つのパラメータは回転周波数である。いくつかの実施形態では、コントローラは、回転周波数を、約10,000サイクル/秒～1サイクル/分の範囲の値の間でランダムに変更するように構成される。いくつかの実施形態では、コントローラは、回転周波数を、約10,000サイクル/秒を上回る値と約1サイクル/分を下回る値との間でランダムに変更するように構成される。

40

【0026】

いくつかの実施形態によれば、カプセルまたはベルトは、カプセルもしくはベルトの、またはカプセルもしくはベルト内の、機械的運動を通して、例えば、カプセルまたはベルトの回転または振動を通して、機械的刺激を印加するように構成される。いくつかの実施形態によれば、機械的運動のパターン、例えば、振動方向、回転軸またはその他は、変更され得る。

50

【0027】

いくつかの実施形態では、カプセルまたはベルトは、膨縮可能バルーンを用いて、機械的刺激を印加するように構成される。いくつかの実施形態では、かかるカプセルまたはベルトは、コントローラを含むカプセルまたはベルト本体、および前記カプセル本体に機能的に取り付けられたバルーンを含み、前記バルーンは、コントローラからの命令に応答して膨張または収縮し、それにより機械的刺激を被験者の胃腸壁に加えるように機能する。これらの実施形態によれば、少なくとも1つのパラメータは、バルーンの体積であり、バルーンの体積は、カプセルまたはベルトの動作中ずっと一定のままではないことを意味する。いくつかの実施形態では、バルーンは、膨張時に、胃壁または腸壁（またはそれらの一部）に接触するように構成される。いくつかの実施形態では、バルーンの体積は、約10ml～約2000mlの範囲の値の間、例えば、約300ml～約800ml、例えば、約400～700mlの間で、ランダムに変更される。各可能性は、本開示の別個の実施形態を表す。

10

【0028】

いくつかの実施形態では、カプセルは、振動、回転またはそれらの組合せを通して、任意選択で、振動、回転、膨縮可能なバルーンまたはそれらの組合せを通して、機械的刺激を印加するように構成される。

【0029】

いくつかの実施形態では、カプセルは、電気的刺激を印加するように構成され、少なくとも1つのパラメータは、電気パルス周波数および電気パルス強度またはそれらの組合せから成る群から選択される。各可能性は、本開示の別個の実施形態を表す。

20

【0030】

正常な胃腸筋電周波数は3サイクル/分である（0.05Hzに対応する）。いくつかの実施形態では、コントローラは、電気的刺激のパラメータ（複数可）を、生理学的範囲内の値の間でランダムに変更するように構成される。他の実施形態では、コントローラは、電気的刺激のパラメータ（複数可）を、生理値を下回る値と上回る値との間でランダムに変更するように構成される。

【0031】

いくつかの実施形態では、電気パルス周波数は、約0.01～約4000Hzまたは実際に約10000Hzまでの範囲の値の間で変更される。他の実施形態では、電気パルス周波数は、約0.00001～10000Hzの範囲の値の間で変更される。

30

【0032】

いくつかの実施形態では、電気パルス強度は、約0.01～約10000mAの範囲の値、例えば、約0.01～約500mAの間で変更される。

【0033】

いくつかの実施形態では、電気パルスの周波数は、0.0001秒に1回～数時間に1回の範囲の値の間で変更される。

【0034】

いくつかの実施形態では、カプセルまたはベルトは、カプセルが被験者の胃腸管内部で作動される場合、胃腸カプセルの近接周囲で局所的な温度変化を生じるようにさらに構成される。

40

【0035】

これらの実施形態に従ったカプセルまたはベルトは、体温下降作用または体温上昇作用を生じ得る。いくつかの実施形態では、温度は、約4～約96℃まで変動する。いくつかの実施形態では、温度変化は、短期間に、例えば、数秒以下で引き起こされる。

【0036】

別の態様によれば、本開示は、被験者の胃腸管内部で作動された場合に、機械的刺激および電気的刺激から成る群から選択された少なくとも1つの物理刺激を、被験者の胃腸管壁（またはその区域）に加えるように構成された胃腸カプセルまたはベルトを提供し、前記カプセルは、被験者の胃腸管内部でのカプセルの作動中に、前記少なくとも1つの物理

50

刺激の少なくとも1つのパラメータを、生理値を上回る値と下回る値との間で変更するように構成されたコントローラを含む。

【0037】

いくつかの実施形態では、カプセルは、カプセルの振動を通して機械的刺激を印加するように構成され、少なくとも1つのパラメータは振動周波数である。

【0038】

いくつかの実施形態では、コントローラは、振動周波数を、約10Hzを下回る値～約100Hzを上回る値の間、例えば、約0.01～10Hzの範囲の値～約100～10,000Hzの範囲の値の間で、変更するように構成される。

【0039】

いくつかの実施形態では、カプセルは、電気的刺激を印加するように構成され、少なくとも1つのパラメータは、電気パルス周波数および電気パルス強度から成る群から選択される。いくつかの実施形態によれば、電気的刺激は、電場刺激、磁場刺激、電磁刺激またはそれらの任意の組合せを含み得る。各可能性は、本開示の別個の実施形態を表す。

【0040】

いくつかの実施形態では、コントローラは、電気パルス周波数を、約0.05Hzを下回る値～約1Hzを上回る値の間、例えば、約0.00001～0.05Hzの範囲の値～約1～10,000Hzの範囲の値の間で、変更するように構成される。

【0041】

いくつかの実施形態では、コントローラは、電気パルス周波数を、約0.01mA～約10000mAの範囲の値の間で変更するように構成される。

【0042】

いくつかの実施形態では、カプセルまたはベルトは、カプセルまたはベルトが被験者の胃腸管内部で作動される場合、胃腸カプセルの近接周囲で局所的温度変化を生じるようにさらに構成される。いくつかの実施形態では、コントローラは、局所的温度変化を約4～約96の範囲の値の間で生じるように構成される。

【0043】

いくつかの実施形態では、コントローラは、少なくとも1つのパラメータまたはいくつかのパラメータの任意のタイプの組合せをランダムで無秩序な方法で変更するように予めプログラムされるように構成される。いくつかの実施形態では、コントローラは、各タイプの刺激に対して、少なくとも1つのパラメータをランダムで無秩序な方法で変更するように予めプログラムされるように構成される。

【0044】

他の実施形態では、コントローラは、少なくとも1つのパラメータを変更するために外部ソースからコマンドを受信するように構成される。

【0045】

別の態様によれば、本開示は、被験者の胃腸管内部で作動される場合に、胃腸カプセルまたはベルトの周囲で局所的温度変化を生じるように構成された胃腸カプセルまたはベルトを提供する。

【0046】

いくつかの実施形態では、温度は、約4～約96まで変動する。いくつかの実施形態では、カプセルまたはベルトは、温度変化を短期間に、例えば、約数秒以下で引き起こすように構成される。

【0047】

いくつかの実施形態では、コントローラは、局所的温度変化を生じるように予めプログラムされるように構成される。

【0048】

他の実施形態では、コントローラは、局所的温度変化を生じるために、外部ソースからコマンドを受信するように構成される。

【0049】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、コントローラは、体重、代謝および心血管系の状態を含む被験者の生理的パラメータ、ならびに任意の他の生理的パラメータに従って予めプログラムされるように構成される。コントローラは、これらのパラメータに基づき、従って、患者に適合した、アルゴリズムを提供する。

【0050】

いくつかの実施形態では、コントローラは、例えば、生物学的指標を検知することにより、標的器官からデータを受信するように構成される。

【0051】

いくつかの実施形態では、コントローラは、生成された刺激が、身体内の種々の器官から受信しているデータに基づいて変更されるように、学習機構を有するように構成される。

10

【0052】

いくつかの実施形態では、カプセルまたはベルトは、機械的刺激および電気的刺激から成る群から選択された少なくとも1つの物理刺激を、被験者の胃腸壁（またはその区域）に加えるようにさらに構成される。

【0053】

いくつかの実施形態では、本開示のカプセルまたはベルトは、伸びて、カプセルを胃腸管内の選択した位置にしっかりと固定するように構成された1本以上のアームをさらに含む。

【0054】

いくつかの実施形態では、カプセル本体に対するアームの位置は、カプセルの作動中、開位置と閉位置との間で変更できる。いくつかの典型的な実施形態では、アームを広げることができる範囲は、0%（アームを閉じて、カプセル本体に沿って置かれている）～100%（カプセル本体と垂直に、アームを外側に伸ばしている）まで変動する。いくつかの実施形態では、アームが広がる範囲は、胃腸管内の特定の標的部位の直径に従って決定される。

20

【0055】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示するカプセルの作動または起動は、カプセルが胃腸管内の標的領域に到達すると起動されるように、その摂取直後の定められた期間後に開始するように設定される。遅延は、数秒～数時間までの範囲にできる。例えば、胃内での起動のために、カプセルは、摂取後、1～10秒以内、または15分以内に自動的に起動するようにプログラムされ得る。

30

【0056】

さらに別の態様によれば、本開示は刺激装置を提供し、刺激装置は、被験者の腹部または、頭部、首、腕、および脚を含む人体の任意の他の部位に外部から取り付けられるように構成された取付け要素、刺激、例えば、機械的および/または電気的刺激を、被験者の腹部または任意の他の器官の少なくとも一部に与えるように構成された刺激モジュール、ならびに装置の作動中に前記機械的および/もしくは電気的刺激の少なくとも1つのパラメータ、またはパラメータの任意のランダムな組合せをランダムに変更するように構成されたコントローラを含む。いくつかの実施形態によれば、機械的および/もしくは電気的刺激の少なくとも1つのパラメータ、またはパラメータの任意のランダムな組合せをランダムに変更することは、生理値を上回る値と下回る値との間で変更することを含む。いくつかの実施形態によれば、取付け要素は、ベルト、ストラップ、ステッカーまたはそれらの任意の組合せの形である。

40

【0057】

さらに別の態様によれば、本開示は、被験者の腹部または身体の任意の他の器官に取り付けて、機械的刺激および電気的または任意の他のタイプの刺激から成る群から選択された少なくとも1つの物理刺激を被験者の身体の区域に加えるように構成された外部装置を提供し、前記装置は、装置の作動中に、前記少なくとも1つの物理刺激の少なくとも1つのパラメータをランダムに変更するように構成されたコントローラを含む。

50

【 0 0 5 8 】

さらに別の態様によれば、本開示は、被験者の腹部または任意の他の器官に取り付けて、機械的刺激および電氣的刺激から成る群から選択された少なくとも1つの物理刺激、またはこれらの刺激の任意のランダムな組合せを被験者の腹部または任意の他の器官に加えるように構成された外部装置を提供し、前記装置は、装置の作動中に、前記少なくとも1つの物理刺激の少なくとも1つのパラメータを、生理値を上回る値と下回る値との間で変更するように構成されたコントローラを含む。

【 0 0 5 9 】

いくつかの実施形態では、被験者の腹部、または任意の他の器官に取り付けるように構成された外部装置は、ベルトの形である。

10

【 0 0 6 0 】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示する装置は、連続刺激を誘発するように構成される。他の実施形態では、装置は、間欠刺激を誘発するように構成される。本明細書では、「間欠刺激 (i n t e r m i t t e n t s t i m u l a t i o n) 」は、休止 (「オフ」期間) を差し挟んだ作動期間 (「オン」期間) で特徴付けられた刺激を示す。これらの実施形態によれば、少なくとも1つの変更されたパラメータは、「オン」および「オフ」期間を含む。振動および/または回転によって印加される機械的刺激に対して、「オン」期間は、カプセルまたはベルトが振動および/または回転する期間である。機械的刺激がバルーンを通して印加される場合、「オン」期間は、バルーンが膨張している期間を指す。電氣的刺激に対して、「オン」期間は、電気パルスが供給される期間を指す。

20

【 0 0 6 1 】

作動期間は、数分の1秒~数十分まで変動し得る。休止も、数分の1秒~数十分または時間まで変動し得る。

【 0 0 6 2 】

いくつかの実施形態では、コントローラは、少なくとも1つのパラメータをランダムに変更するように予めプログラムされるように構成される。

【 0 0 6 3 】

いくつかの実施形態では、コントローラは、各パラメータがランダムで無秩序な方法で毎秒~数分または数時間毎に変更されている、パラメータの組合せをランダムに変更するように予めプログラムするように構成される。

30

【 0 0 6 4 】

他の実施形態では、コントローラは、少なくとも1つのパラメータをランダムな値に変更するために、外部ソースからコマンドを受信するように構成される。

【 0 0 6 5 】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示する装置は、口、食道、胃、十二指腸、小腸、大腸、結腸および直腸から成る群から選択された胃腸管の少なくとも一部を刺激するように構成される。各可能性は、本開示の別個の実施形態を表す。

【 0 0 6 6 】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示する装置は、標的器官の活性度に関連した測定値を取得するためのセンサー (複数可) を利用することにより、標的器官からデータを受信するように構成される。

40

【 0 0 6 7 】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示する装置は、標的器官から受信しているデータに基づいてアルゴリズムを変更するように構成される。

【 0 0 6 8 】

いくつかの実施形態では、本装置は、肥満または過体重の治療のために使用される。

【 0 0 6 9 】

追加の実施形態では、カプセルまたはベルト装置は、胃不全麻痺、便秘および腸偽閉塞から成る群から選択された胃腸疾患または障害の治療で使用される。各可能性は、本開示の別個の実施形態を表す。

50

【 0 0 7 0 】

いくつかの実施形態では、本明細書では、肥満および胃腸運動障害から成る群から選択された臨床状態を、それを必要としている被験者において治療するための方法が提供され、本方法は、本明細書で説明する胃腸カプセルを被験者の胃腸管内に導入すること、および胃腸カプセルを作動させることを含む。

【 0 0 7 1 】

追加の実施形態では、炎症性疾患、感染性疾患、自己免疫性疾患、代謝性疾患および悪性疾患から成る群から選択された臨床状態を治療するための方法が提供され、本方法は、胃腸カプセルを、それを必要としている被験者の胃腸管内に導入することであって、前記カプセルまたはベルトは、胃腸管の内部で作動される場合、少なくとも1つの物理刺激を胃腸管壁に加えるように構成され、少なくとも1つの物理刺激は、機械的刺激、電氣的刺激および局所的な温度変化から成る群から選択され；ならびに、前記胃腸カプセルまたはベルトを作動させることを含む。

10

【 0 0 7 2 】

いくつかの実施形態では、炎症性疾患、感染性疾患、自己免疫性疾患、例えば、糖尿病1型および2型、粥状動脈硬化を含む代謝性疾患、ならびに任意のタイプの心疾患、ならびに悪性疾患から成る群から選択された臨床状態を治療するための方法が提供され、本方法は、外部装置を被験者の腹部に取り付けることであって、前記外部装置は、前記区域に取り付けられて作動される場合、機械的刺激および電氣的刺激から成る群から選択された少なくとも1つの物理刺激を被験者の腹部の区域に加えるように構成され；ならびに前記外部装置を作動させることを含む。

20

【 0 0 7 3 】

いくつかの実施形態では、臨床状態は、炎症性疾患である。いくつかの実施形態では、炎症性疾患は、炎症性腸疾患である。いくつかの実施形態では、炎症性疾患は、TNF媒介炎症性疾患である。

【 0 0 7 4 】

いくつかの実施形態では、臨床状態は、感染性疾患である。治療できる感染性疾患は、細菌性、ウイルス性、真菌性および寄生虫感染症を含む。各可能性は、本開示の別個の実施形態を表す。いくつかの実施形態では、感染性疾患は、胃腸管の感染症（慢性または急性）である。他の実施形態では、感染性疾患は、胃腸管外部の感染症である。いくつかの実施形態では、感染性疾患は、全身感染症である。

30

【 0 0 7 5 】

いくつかの実施形態では、臨床状態は、自己免疫性疾患である。

【 0 0 7 6 】

いくつかの実施形態では、臨床状態は、代謝性疾患である。いくつかの実施形態では、代謝性疾患は糖尿病である。

【 0 0 7 7 】

いくつかの実施形態では、臨床状態は、悪性疾患である。いくつかの実施形態では、悪性疾患は、腸の悪性腫瘍などの、胃腸管の悪性腫瘍である。いくつかの実施形態では、腸の悪性腫瘍は、前癌状態、ポリープ、原発腫瘍および続発性腫瘍から成る群から選択される。各可能性は、本開示の別個の実施形態を表す。

40

【 0 0 7 8 】

他の実施形態では、悪性疾患は、胃腸管以外の身体部位の、胃腸管外部の悪性腫瘍である。

【 0 0 7 9 】

いくつかの実施形態では、悪性疾患は、胆嚢の悪性腫瘍である。追加の実施形態では、悪性疾患は、膵臓の悪性腫瘍である。

【 0 0 8 0 】

いくつかの実施形態では、カプセルは、振動、回転またはそれらの組合せを通して機械的刺激を加えるように構成される。

50

【 0 0 8 1 】

いくつかの実施形態では、カプセルまたはベルトは、カプセルの振動を通して機械的刺激を加えるように構成される。いくつかの実施形態では、振動周波数は、約 0 . 0 1 ~ 約 1 0 , 0 0 0 H z の範囲、例えば、約 0 . 1 ~ 1 0 0 0 H z の間である。いくつかの実施形態では、振動周波数は、約 1 0 ~ 1 0 0 H z の範囲である。いくつかの実施形態では、カプセルは、その作動中に振動周波数を変更するように構成される。

【 0 0 8 2 】

いくつかの実施形態では、カプセルまたはベルトは、カプセルの回転を通して機械的刺激を加えるように構成される。いくつかの実施形態では、回転周波数は、約 1 0 , 0 0 0 サイクル / 秒 ~ 約 1 サイクル / 分の範囲である。いくつかの実施形態では、カプセルは、その作動中に回転周波数を変更するように構成される。

10

【 0 0 8 3 】

いくつかの実施形態では、カプセルまたはベルトは、電氣的刺激を加えるように構成される。いくつかの実施形態では、電氣的刺激は、約 0 . 0 1 ~ 4 0 0 0 H z の範囲、例えば、約 0 . 0 1 ~ 1 0 0 0 H z の間の周波数によって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、電氣的刺激は、約 0 . 0 1 ~ 5 0 0 m A の範囲の強度によって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、カプセルまたはベルトは、その作動中に、電氣的刺激の周波数および / または強度を変更するように構成される。各可能性は、本開示の別個の実施形態を表す。

【 0 0 8 4 】

いくつかの実施形態では、カプセルまたはベルトは、胃腸管内でカプセルの近接周囲に局所的な温度変化を生じるように構成される。いくつかの実施形態では、局所的な温度変化は、約 4 ~ 約 9 6 の範囲である。いくつかの実施形態では、温度変化は、短期間で、例えば、数秒以下で引き起こされる。

20

【 0 0 8 5 】

いくつかの実施形態では、カプセルまたはベルトは、連続刺激を加えるように構成される。他の実施形態では、カプセルは、間欠刺激を加えるように構成される。

【 0 0 8 6 】

いくつかの実施形態では、カプセルまたはベルトの起動は、カプセルが胃腸管内の標的領域に到達すると起動されるように、その摂取直後の定められた期間後に開始するように設定される。

30

【 0 0 8 7 】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示する装置で生じた物理刺激は、食欲減退、胃腸管全体での吸収低下、胃腸運動の増加、胃腸運動の減少、インクレチンおよび / もしくはインスリン、または任意の他のタイプのホルモンの分泌、局所的もしくは脳連結された神経細胞経路の変化および細菌過剰繁殖の抑制から成る群から選択された少なくとも 1 つの生理的作用を誘発する。各可能性は、本開示の別個の実施形態を表す。

【 0 0 8 8 】

いくつかの実施形態では、それを必要としている被験者内で胃腸運動を増加させるための方法が本明細書で提供され、本方法は、本明細書で説明する胃腸カプセルを被験者の胃腸管に挿入して作動させることを含む。

40

【 0 0 8 9 】

追加の実施形態では、それを必要としている被験者の胃腸管全体で吸収不良を誘発するための方法が本明細書で提供され、本方法は、本明細書で説明する胃腸カプセルを被験者の胃腸管に挿入して作動させることを含む。

【 0 0 9 0 】

追加の実施形態では、それを必要としている被験者の胃腸管内での細菌過剰繁殖を治療するための方法が本明細書で提供され、本方法は、本明細書で説明する胃腸カプセルを被験者の胃腸管に挿入して作動させることを含む。

【 0 0 9 1 】

50

いくつかの例示的な実施形態では、本方法は、クロストリジウムディフィシル感染症の治療に対して適用される。任意の特定の理論または作用メカニズムに縛られることなく、クロストリジウムディフィシル感染症は、慢性または急性に関わらず、腸の運動を、直接的に、または局所的もしくは全身的に放出されるホルモンもしくは任意の他のタイプのメディエータの誘発によって、変更することにより抑制されることが考えられる。

【0092】

さらに追加の実施形態では、それを必要としている被験者における腸内マイクロバイオータの変化に関連した疾病または障害を治療するための方法が本明細書で提供され、本方法は、本明細書で説明する胃腸カプセルまたはベルトを被験者の胃腸管に挿入して作動させることを含む。

10

【0093】

さらに追加の実施形態では、被験者における胃腸運動障害を診断するための方法が本明細書で提供され、本方法は、本明細書で説明する胃腸カプセルを被験者の胃腸管に挿入して作動させること、および被験者の前記胃腸管内での胃腸カプセルの動きを監視することを含む。

【0094】

任意の特定の理論または作用メカニズムに縛られることなく、本明細書で説明する装置によって生じる有益な効果は、とりわけ、胃腸運動自体を変更することにより、ならびに／または局所的もしくは全身的に放出されるホルモンおよび／もしくは他のメディエータの誘発によって、挽き起こされることが考えられる。従って、局所的および全身的の両方の効果が達成できる。本明細書で説明する装置によって生じる刺激は、胃腸管の迷走神経、および／または任意のタイプの交感神経もしくは副交感神経支配に影響を及ぼすことができ、それにより、胃腸管内、および身体他の部位において、有益な効果を生じるとさらに考えられる。本明細書で説明する装置によって生じる刺激は、例えば、免疫細胞からのケモカインおよびサイトカイン分泌を変更するために、免疫系に及ぼすことができ、それにより、胃腸管内、および身体他の部位において、有益な効果を生じるとさらに考えられる。

20

【0095】

本装置によって提供される前述のタイプの信号の各々に対して、本装置によって印加される刺激のランダム力学は、標的器官もしくは脳、または脳-腸軸が、供給された信号に順応する能力に打ち勝ち、従って、その作用を防ぐための方法を提供する。脳または胃腸管の任意の部位の刺激に対する順応を防ぐための方法も提供し、それにより、長期にわたる効果を可能にする。いくつかの実施形態によれば、開示する治療方法および装置は、体重減少のために使用される食事または手順または装置などの、減量プロセスに続く体重の再増加を防ぐために使用され得る。

30

【0096】

刺激のランダム化は、刺激の速度および振幅の両方のランダム化を含み得る。

【0097】

本開示のこれらおよびさらなる態様ならびに特徴は、以下の図、詳細な記述およびクレームから明らかになる。

40

【図面の簡単な説明】

【0098】

【図1】いくつかの実施形態に従った刺激カプセルを概略的に示す。

【図2】いくつかの実施形態に従った、外部刺激装置を概略的に示す。

【図3】いくつかの実施形態に従った、外部コントローラおよび刺激装置の設定を概略的に示す。

【図4】a。いくつかの実施形態に従った、バルーンを備えた刺激カプセルを第1の状態を概略的に示す。b。いくつかの実施形態に従った、バルーンを備えた刺激カプセルを第2の状態を概略的に示す。

【図5】いくつかの実施形態に従った、磁氣的に作動される振動刺激カプセルを概略的に

50

示す。

【図 6】いくつかの実施形態に従った、電極を備えた刺激カプセルを概略的に示す。

【図 7】いくつかの実施形態に従った、刺激装置のブロック図を示す。

【図 8】いくつかの実施形態に従った、刺激方法の流れ図を示す。

【図 9】いくつかの実施形態に従った、第 1 の実験結果を示す。

【図 10】いくつかの実施形態に従った、第 2 の実験結果を示す。

【図 11】いくつかの実施形態に従った、第 3 の実験結果を示す。

【発明を実施するための形態】

【0099】

人体内のほとんどの器官は、規則的な一定のリズムで機能する。規則的な刺激を人体器官に提供することは、ある期間内での器官の順応に関連する。同様のメカニズムは、食事療法に続く体重の再増加を引き起こす。

10

【0100】

食事ならびに内視鏡的および外科的方法の両方は、長期にわたって減量を維持できない。長期間続く減量および体重再増加の防止は、従って、主要な問題である。ほとんどの食事療法は短期間に対してのみ効果的である。

【0101】

ダイエットは、減量を目的として、少なくとも一部エネルギー摂取の制限を通して、負のエネルギー収支を作り出すための意図的な努力として定義される。代謝経路によるダイエット（丸薬を使用した体重を制御する試み）- 除脂肪組織の減少および除脂肪体重のキログラムあたりの代謝率の低下。生物学的に、人体は、ダイエットプロセスを飢餓として経験する。従って、人体は、根本の生命保存に適した状態に移行し、その状態で、代謝速度が低下して、食物渴望が増大する。ダイエットのたびに、身体は学習および順応して、体重増加に戻る結果となる。行動上の経路によるダイエット（制御された食習慣）- 空腹感および食物の報酬価値の増大。この方法は、生得の空腹感と満腹の合図を分離し、空腹感なしで食べやすくして、生物学的摂食合図を信用しなくなる。除脂肪組織の最小限の減少で減量を促進するために、高水準のタンパク質および最小限の炭水化物と共に、十分な栄養を確保するためにビタミン、ミネラル、電解質および脂肪酸を補った、1日800 kcalを供給する超低エネルギー食事（VLED）が使用される。しかし、全ては身体順応および患者の大部分における体重再増加と関連する。多くの食事療法について、ダイエットする全ての人の90%は、3年の間に体重が再増加した。胃のサイズを減少させるための内視鏡的または外科的手順、胃を充填するための胃内バルーン、およびスリーブ状胃切除術、胆膵路転換手術、胃バイパス手術などの、肥満外科手術は、減量を達成するが、長期間にわたる体重管理には成功していない。

20

30

【0102】

食欲調節は、いくつかの食欲促進および食欲抑制ペプチドホルモンを伴う。グレリン産生細胞が胃腸管全体で確認されるが、胃底部の腸内分泌細胞がその産生の主な発生源である。グレリンは、唯一の腸循環（circulating gut）食欲促進ホルモンである。それはエネルギー代謝を制御して、空腹信号として機能する。グレリン投与は、エネルギー摂取を増大させて、体重増加を引き起こす。急性状況では、そのレベルは、空腹によって高められ、食事後、または経口グルコース負荷試験後、抑制される。慢性状態では、そのレベルは、肥満の被験者で増大し、痩せた被験者では低い。グレリンレベルは、生理的ストレス下で高まる。グレリン系は、エネルギー恒常性、脂肪生成、インシュリン調節、食物ストレス誘発食物摂取と関連した報酬に関与する。

40

【0103】

グレリンは、動的に調節される末梢空腹信号である。迷走神経求心路は、摂食行動に影響を及ぼすために、摂取した栄養素に関する情報がそれを經由して中枢神経系（CNS）に到達する神経路である。グレリンは、腸栄養素をCNSに信号通知し、エネルギー消費を低下させながら、食物摂取を増加させる。CNSでは、グレリンは、視床下部および辺縁系、食欲およびエネルギー消費を調節する既知の領域、に作用する。視床下部における

50

その効果は、恒常性経路によって伝えられて、空腹を信号通知し、食物摂取および体脂肪蓄積を増大させて、体重増加を促進する。視床下部内のAMP活性化プロテインキナーゼ（AMPK）はエネルギー収支を調節する。グレリンは、メラノコルチンおよび内在性カンナビノイド系を含む、神経内分泌リンクのネットワークを通してその効果を発現する。視床下部核、海馬、扁桃体、尾側脳幹、および中脳ドパミン作動性神経は、グレリンの食欲促進作用に關与する。唯一の既知のグレリン受容体は、CNSのいくつかの別個の領域内にある成長ホルモン分泌促進因子受容体（GHSR）である。

【0104】

グレリンは、中枢的に、かつ胃腸管に影響を及ぼすことにより、作用して、骨格筋増殖および脂肪分解を増大させ、タンパク質分解、および体脂肪利用を低下させる。グレリン投与は、げっ歯類およびヒトの両方において血糖値上昇を引き起こす。それは、膵臓からのインスリン放出を抑制し、肝臓のグルコース産生を増大させ、筋肉および脂肪組織内でのグルコース処分を防いで、高血糖症および耐糖能障害を引き起こす。グレリンは、食物摂取を調節するために、神経ペプチドY（NPY）ニューロンを刺激するが、プロオピオメラノコルチンニューロンではない。

10

【0105】

グレリンは、満腹信号を伝達するための唯一の末梢ホルモンであるので、その信号通知を抑制することは、抗肥満治療のための標的として評価されている。グレリンの有効性が、食欲不振、負のエネルギー収支、全身性炎症、および胃不全麻痺を伴う疾患、癌、悪液質、循環器疾患、慢性心不全、慢性腎不全、化学療法、関節炎、ならびに炎症性腸疾患において検査された。グレリンアゴニストが、運動性低下障害の治療のために開発されており、ペプチド模倣TZP-102は、糖尿病性胃アトニーに対する第2相臨床試験中である。

20

【0106】

体重減少は、食欲およびエネルギー消費に変化を生じて、体重の再増加を促進する。減量中のグレリン増加が再増加と関連するかどうかは不明瞭である。循環するグレリンが体重減少に対する順応反応に關与する場合、そのレベルはダイエットと共に変化するはずである。食事制限は多くの場合、当初の体重減少という結果になるが、肥満のダイエットする人の大部分は、減少した体重を維持できない。ダイエットによって引き起こされた減量は、空腹感の代償性増加、体重の再増加を促進するグレリン抑制の低下をもたらす。グレリンレベルの上昇を含む、減量を伴う代償性代謝変化は、体重の再増加の一因となり、長期にわたる減量の維持を困難にする。最近行われた再調査では、意図的な減量中にグレリン、レプチン、およびインスリンが変化すると、追跡調査期間に体重の再増加が促進されることが示された。

30

【0107】

高脂肪食を12週間摂取すると、弓状神経ペプチドY（NPY）/アグーチ関連タンパク質（AgRP）ニューロン内にグレリン抵抗性を生じる。ダイエットによって引き起こされた肥満のグレリン欠損マウスは、カロリー制限した減量後の体重の再増加が、野生型マウスと比べて少なく、グレリンは、カロリー制限による減量後の体重増加のリバウンドを媒介するという考えをさらに支持する。

40

【0108】

グレリンレベルは、痩せたげっ歯類で空腹によって上昇し、ヒトで食事前に高まって、摂食開始におけるグレリンの重要な役割を示唆する。しかし、肥満のヒトでは、循環するグレリンレベルは、痩せた個人と比べて、著しく低下することが分かった。肥満による中枢グレリン抵抗性は、挙動および胃からの障害性グレリン分泌を制御する。減量するとグレリン分泌および機能が回復する。グレリン抵抗性は、食物が入手可能な間、より高い体重の設定値を保つメカニズムであることが示唆された。グレリン分泌は、肥満マウスで低下したが、その日周制御は失われた。空腹および再摂食時にグレリン分泌における変化は見られなかった。外因性グレリンの食欲促進効果に対する感応性は、固形飼料または除脂肪食（lean fat diet）を与えられた痩せたマウスと比べた場合、肥満マウス

50

スで低下した。肥満マウスのグレリンに対する非感応性は、減量すると改善した。

【0109】

1年のランダム化対照試験では、低減カロリー食または運動を通して達成された、より大きな減量は、過体重または肥満の閉経後女性におけるグレリンレベルの上昇と関係があった。総グレリンにおける変化は、レプチン、インスリンおよびインスリン抵抗性における変化と逆の関連を示し、アディポネクチンにおける変化と正の関連を示した。12か月の追跡調査期間のあるランダム化臨床試験で、肥満のメキシコ系アメリカ人女性が食事制限、運動およびオルリスタットを含むインターベンションに従うと、グレリンレベルが6か月で上昇したが、減量グループでは12か月で基準値に戻った。基準グレリン濃度は、12か月後に達成した減量の度合いに直接関連した。データから、グレリンは、対抗制御的メカニズムとして減量に応答して増加することが示唆された。低炭水化物朝食、または高炭水化物およびタンパク質の朝食の等カロリーの食事を無作為に割り付けた193人の肥満の成人男性および女性の調査で、高炭水化物およびタンパク質の朝食では、ダイエットで引き起こされた空腹感、欲求およびグレリン抑制における代償性変化を減少させることにより体重の再増加を防いだ。

10

【0110】

集団ベース研究で、体重の減少および再増加の反復的な循環は将来の体重増加と関連し得ることが示唆される。横断的研究で、頻繁な減量の履歴と、159人の体重が安定した過体重の閉経後女性における血清グレリンを含む、バイオマーカーとの間の関連性を評価した。101bを超える頻繁な意図的減量によって特徴付けられる、より高い度合いの体重循環は、より高濃度のグレリンを含む、食欲を刺激するホルモン特性と関連した。8週間の低カロリー食プログラムを受けて、食事療法の終了後6か月で体重が再増加した人(> / = 10%の体重減少再増加)および再増加していない人(< 10%の体重減少再増加)として分類された、88人の過体重/肥満の患者の別の調査で、再増加した人は、再増加していない人よりも高い基準値および治療後のレプチン/グレリン比(L/G)を示した。基準値において、より高い血漿レプチンおよびより低いグレリンレベルの被験者は、減った体重が戻りやすい。

20

【0111】

BioEnterics胃内バルーンで治療した43人の患者の前向き研究では、非病的な肥満患者におけるグレリンハイパー反応は、より短期間での治療効率と特徴付けられて、肥満の体重が再増加する傾向があった。スリーブ状胃切除術(SG)後の5年間の経過観察では、著しい体重の再増加および重度の逆流が何人かの患者で記述された。グレリンレベルは手術後、低いまま維持された。グレリンレベルは、胃切除術後低下し、手術後12か月まで戻らなかった。この試験では、食欲スコアは12か月までに著しく増大した。胃バイパス後のダイエットで引き起こされた当初の体重の17%の体重減少は、24時間のグレリン特性に対する曲線下の領域での24%の増加と関連付けられた。胃バイパスは、著しく抑制されたグレリンレベルと関連し、術式の減量効果に寄与した。

30

【0112】

体重の再増加は、ルーワイ胃バイパス術(RYGB)後の大きな懸案事項である。24人の患者の調査では、RYGB後に体重が再増加した患者における消化管ホルモンの分泌は、満足のいく体重結果の患者におけるものとは異なっていた。食物刺激の後、GIPおよびGLP-1のレベル低下は、体重再増加の過程における消化管ホルモンの影響を示し得る。グレリン分泌には違いがなかった。45人の患者の経過観察では、手術前のグレリンレベルが高ければ、RYGB後に体重が再増加しやすい患者を特定し得る。別の調査では、手術前のグレリン、インスリン、およびレプチンの測定は、RYGBP後の長期間にわたる体重の減少または再増加の予測因子として有用ではない。

40

【0113】

SHAPE (Screened Health Assessment and Pacer Evaluation) 試験は、減量のための埋込み式胃刺激装置(IGS)の効力を判断するための、24か月のランダム化多施設プラセボ対照試験であった。24か

50

月で、対照群は、投与群における体重減少と著しく異なって、基準値からの体重増加を示した。12か月で、空腹時グレリンが、対照群ではなく、投与群で、著しく増加した。血漿グレリンの食後抑制または空腹時および食後 PYY レベルにおいて著しい変化は観察されなかった。データから、IGS は、体重減少と関連した空腹時血漿グレリンレベルが上昇するのを防がないことが示唆された。

【0114】

本開示は、いくつかの実施形態によれば、胃腸管または人体内の任意の他の器官などの、標的器官を刺激するための装置を提供する。いくつかの実施形態では、物理刺激を胃腸管の異なる部位の壁に加えることが可能な、胃腸カプセルが提供される。

【0115】

他の実施形態では、被験者によって装着され、装着時に、物理刺激を、胃腸管の一部などの、標的器官に加えるように構成されたベルトなどの、外部装置が提供される。

【0116】

いくつかの実施形態によれば、本明細書で開示する装置は、刺激のカオス力学（無秩序リズム）によって特徴付けられ、それらの作動中、刺激のパラメータをランダムに変更するように構成されることを意味する。いくつかの実施形態では、用語「無秩序な（chaotic）」および「ランダム」/「ランダムに」は、区別しないで使用することができる。いくつかの実施形態によれば、無秩序/ランダムタイプの刺激は、異なるパターン、異なる振幅または異なるリズムの刺激により、各々単独で、または全部一緒に、誘発され得る。いくつかの実施形態によれば、本明細書で開示する装置は、刺激のカオス力学（無秩序リズム）によって特徴付けられ、各々がランダムな方法で変更されている、様々なタイプの刺激の異なる組合せをランダムに選択するように構成され得ることを意味する。いくつかの実施形態によれば、無秩序/ランダムタイプの刺激の組合せは、異なるパターン、異なる振幅または異なるリズムの刺激により、各々単独で、または全部一緒に、誘発され得る。

【0117】

本明細書では、「胃腸カプセル」は、胃腸管内で推進して作動するカプセルを指す。本明細書では、用語「胃腸の（gastrointestinal）」は、口、食道、胃、十二指腸、小腸、大腸、ならびに結腸および直腸を指す。胃腸カプセルは、胃腸管の異なる部位に直接刺激を印加する。しかし、当然のことながら、直接的で局所的な刺激から生じる効果は、胃腸管または消化器系に制限されない。全身作用は、消化器系内および消化器系外部の身体部位に影響を及ぼす結果となり得る。

【0118】

本明細書では、用語「ベルト」は、刺激を与えることができる任意のタイプの外部装置を指す。これらには、ネックチェーン、腕時計、皮膚上のどこにでも置くことができるパッチ、直腸装置、腕輪、下着の任意のタイプの肌着、任意のタイプのシャツ、パンツ、もしくはソックス、もしくは靴、ヒート（heat）、などの任意のタイプの装着可能装置、または任意の他の装着可能装置を含む。

【0119】

本明細書、および本開示全体で、用語「ランダム」、「疑似ランダム」および「動的」および「無秩序な」は、置き換え可能であり得、少なくとも標的器官/領域での刺激に対する習慣化効果を防ぐか、または低減する程度まで、任意の、または非体系的な、刺激パラメータ（複数可）における変化を指す。

【0120】

いくつかの実施形態によれば、ランダム/疑似ランダムな、変化は、刺激の一部に適用され得、必ずしも他には適用されない。例えば、刺激信号は、複数の周波数を含み得、ランダム/疑似ランダムな変化は、周波数の一部に適用され得、他の周波数には適用されない。

【0121】

いくつかの実施形態によれば、刺激は、異なる時に適用されている異なるセクション/

10

20

30

40

50

間隔を含み得る。いくつかの実施形態によれば、いくつかのセクション／間隔における刺激パラメータ（複数可）は、ランダムに変更／修正され得るが、他のセクション／間隔ではそうではない。

【0122】

例えば、いくつかの実施形態では、本開示のカプセルまたはベルトは、例えば、胆嚢、肝臓、および膵臓を含む、胃腸管と直接的または間接的に関連した器官に間接的な効果を誘発し、カプセルはこれらの器官内で作動しないが、これらの器官に影響を及ぼす全身作用を誘発し得ることを意味する。これらの装置は、胃腸管の一部ではない身体内の他の器官にも効果を及ぼすことができる。

【0123】

本開示のいくつかの実施形態に従った装置は、刺激の長さ、強度および頻度などのパラメータに対する最適制御のための手段、ならびに温度変化を含む刺激を誘発するための新規の手段を含む。本装置は、特定の必要性に従って選択および変更できる、低および／または高頻度で作動し得る。本開示のいくつかの実施形態に従った装置は、消化器系または身体内の任意の他の器官系内で調節される様々なプロセスに影響を及ぼし得る局所的な物理刺激を生じる。局所的な物理刺激は、反射弓および消化器系に關与する制御経路を活性化すると考えられる。本開示は、かかる装置の方法および様々な臨床および診断適用での使用をさらに提供する。

【0124】

胃腸刺激カプセル

本開示の実施形態に従ったカプセルは、好ましくは、必要としている被験者によって飲み込み可能で、摂取される。摂取後、カプセルは、胃腸管の正常な蠕動運動によって胃腸管を通して進んで、自然に排出される。

【0125】

代替として、カプセルは、侵襲的手法、内視鏡手術、腹腔鏡手術および／または外科的開腹術を使用して、胃腸管内に挿入されるように構成され得る。

【0126】

カプセルは、機械的刺激、電気的刺激、温度／熱変化、またはその組合せを誘発するように構成される。

【0127】

いくつかの実施形態では、機械的刺激は、カプセルにより、振動、回転またはその組合せを通して印加される。機械的振動および／もしくは回転は、胃腸管の区域内に含まれる粥状液内で励起され得、かつ／またはカプセルを振動／回転させることにより胃腸管壁に直接印加され得る。従って、機械的刺激を誘発するために、カプセルの胃腸管内表面との直接接触は必要とされなくてもよい。機械的刺激を誘発するためのカプセルの運動は、当技術分野で周知のように、カプセル内に埋め込まれた要素によって達成される。

【0128】

カプセルを構成する要素は、典型的には、生体適合性で、非侵襲的である。それらは、金属もしくはプラスチック、またはそれらの組合せをなどの、任意の適切な材料を含み得る。

【0129】

本開示の実施形態に従ったカプセルは、典型的には、カプセルの全ての電気要素に電力を供給するために、電池などの、電源を含む。いくつかの実施形態によれば、電源は再充電可能および／または交換可能であり得る。

【0130】

カプセルは丸または卵形であり得る。典型的には、カプセル本体の直径は、約 8 ~ 15 mm の範囲である。カプセル本体の典型的な長さは、約 10 ~ 20 mm の範囲である。アームが含まれる場合、それらの長さは典型的には最大で約 50 mm までである。

【0131】

ここで図 1 を参照すると、本開示のいくつかの実施形態に従ったカプセルの概略図が示

10

20

30

40

50

されている。カプセル 100 は、1 つ以上のアーム 112 および 114 などの刺激供給メカニズムを利用して、機械的刺激および / または電気的刺激および / または温度 / 熱変化を誘発可能なカプセル本体 104、ならびに 1 つ以上のアーム 112 または 114 をカプセル本体 104 に対して動かすようにアクチュエータ 110 の動作を指示するための制御回路 150 などの、コントローラを備える。いくつかの実施形態によれば、アーム 112 または 114 のカプセル本体 104 に対する位置は、制御されて、開から閉へ変更でき、逆の場合も同じである。いくつかの実施形態によれば、カプセル 100 は、カプセル本体 104 に機能的および機械的に連結された膨縮可能バルーン 116 をさらに備え、その膨縮は、バルーン 116 にガスおよび / または流体をポンプで注入し、かつポンプで出すように構成されるポンプ 118 を用いて制御される。いくつかの実施形態によれば、ポンプ 118 およびバルーン 116 は、ガスをバルーン 116 に、およびバルーン 116 から供給するために、カプセル本体 104 内のガス容器に連結され得る。

10

【0132】

外部装置

本開示の実施形態に従った外部装置は、好ましくは、被験者の身体に取り付けられる。いくつかの実施形態では、外部装置は、被験者によって、その被験者の腰または胸の周囲に装着されるように構成されたベルトの形である。いくつかの実施形態では、外部装置は、パッチもしくは腕時計もしくは腕輪または、帽子、ソックス、靴を含む、任意のタイプの装着可能物の形である。取付け後、外部装置は、機械的刺激などの、少なくとも 1 つの物理刺激を誘発するように操作される。いくつかの実施形態では、機械的刺激は、振動、圧力または他の機械的刺激の誘発を通して、印加される。いくつかの実施形態では、刺激は、温度の変化、または光、もしくは任意の他のタイプのエネルギー伝達を含む、本装置によって生成できる任意の他のタイプの生理学的信号を通して印加される。

20

【0133】

ここで図 2 を参照すると、本開示のいくつかの実施形態に従った外部装置 200 の概略図が、被験者の腰または胸の周囲に取り付けるように構成されたベルトの形で示されている。装置 200 は、機械的刺激を誘発可能な刺激ユニット 210 をさらに備える。刺激ユニット 210 は、刺激のパラメータを制御するように構成された内部コントローラ（図示せず）を備える。装置 200 は、ストラップ 270 など、被験者の身体にそれを取り付けるための手段をさらに備える。

30

【0134】

いくつかの実施形態によれば、コントローラは、本装置（カプセルまたは装着可能）内に組み込むことができるか、または代替として、コントローラは刺激供給ユニット（複数可）と通信する外部処理回路を含み得、かかるコントローラには、携帯電話またはタブレット、デスクトップ、ラップトップ、サーバーまたは同様のものなどの、モバイル機器を含み得る。いくつかの実施形態では、外部コントローラは、胃腸カプセルまたはベルトと通信し得る。

【0135】

ここで図 3 を参照すると、いくつかの実施形態に従った、モバイル機器 380 などの外部コントローラ、および刺激装置 310 の設定 300 が概略的に示されている。いくつかの実施形態によれば、モバイル機器 380 は、無線通信リンク 390 を経由して刺激装置 310 と通信するように構成されている。いくつかの実施形態によれば、無線通信リンク 390 は、Wi-Fi、Bluetooth、IR、NFC、または同様のものであり得る。

40

【0136】

いくつかの実施形態によれば、ランダム化 / 変更技術 / アルゴリズムは、使用者特性および / または以前の学習に基づいて構成可能であり得る。いくつかの実施形態によれば、技術（複数可）は、使用者の代謝率、年齢、他の健康状態に基づき得る。

【0137】

いくつかの実施形態によれば、コントローラは、刺激のランダムな組合せを生成する組

50

込みアルゴリズムを有する。

【0138】

いくつかの実施形態によれば、コントローラは、標的器官内で生成されたデータの受信機でもある。

【0139】

いくつかの実施形態によれば、コントローラは、標的器官から受信するデータに基づいて供給する刺激のタイプを変更できる自己学習アルゴリズムを有する。

【0140】

いくつかの実施形態によれば、これらの変更は即座に行うことができ、従って、直後の刺激は、内部学習機構に従って既に変更されている。

【0141】

他の器官への刺激の誘発

いくつかの実施形態では、刺激のカオス力学によって特徴付けられる刺激装置が、胃腸管以外の器官に対する刺激を誘発するために使用され得る。

【0142】

いくつかの実施形態では、刺激装置は、内視鏡手術を含む侵襲的手法、放射線手法、または腹腔鏡手術を含む外科的手法を使用して、標的器官内に挿入されるように構成される。

【0143】

いくつかの実施形態では、刺激装置は、機械的刺激、電気的刺激および温度変化から成る群から選択された少なくとも1つの物理刺激を誘発し得る。各可能性は、本開示の別個の実施形態を表す。

【0144】

ここで図4aを参照すると、いくつかの実施形態に従った、バルーン412を備えた刺激カプセル400が第1の状態では概略的に示されている。いくつかの実施形態によれば、刺激カプセル400は、圧力印加および/または体積空間の充填によって、バルーン412の膨縮によって、刺激を与えるように構成される。いくつかの実施形態によれば、膨縮は、制御回路450によって制御されるポンプ410を利用して実行され、制御回路450は、膨縮により動的なランダム化した/非体系的な方法で刺激パターンを印加するように構成される。図に示すように、バルーン412は、収縮した状態である。

【0145】

ここで図4bを参照すると、いくつかの実施形態に従った、本質的に図4aに開示する刺激カプセル400のような、第2の状態におけるバルーン413を備えた、刺激カプセル401が概略的に示されている。図に示すように、バルーン413は、膨張した状態であり、圧力が、刺激カプセル401の周囲の組織に印加され得る。

【0146】

いくつかの実施形態によれば、カプセルまたは外部装置は、刺激をその物理的運動によって印加/提供するように構成され得る。例えば、物理的運動には、振動、回転または同様のものを含み得る。

【0147】

ここで図5を参照すると、いくつかの実施形態に従い、磁気的に作動された振動刺激カプセル500が概略的に示されている。いくつかの実施形態によれば、刺激カプセル500は、磁気要素、例えば、カプセル本体504内のエンクロージャ510内の磁気シャフト518などの、磁気細長要素/部材、の運動によって達成された、振動によって刺激を提供し、それにより、カプセル本体504の運動に制御されたペースで影響を及ぼすように構成される。

【0148】

いくつかの実施形態によれば、磁気シャフト518の運動は、例えば、電磁石514および512などの、磁場変更要素のアクティブ化により、その周囲の磁場における変化によって作動され得、電磁石514および512は、動作変更信号を適用するコントローラ

10

20

30

40

50

５５０によって制御される。いくつかの実施形態によれば、カプセル５００およびその中の構成要素は、カプセル本体５０４内の電池５５４で供給される電力によって作動され得る。

【０１４９】

いくつかの実施形態によれば、カプセルの物理的運動を達成するための他のメカニズム、例えば、細長シャフトを機械的に回転させるように構成されたアクチュエータ（電気モーター）、が利用され得る。いくつかの実施形態によれば、細長シャフトの回転は、細長シャフトの質量中心を通過しない回転軸に関して行われ得る。

【０１５０】

ここで図６を参照すると、いくつかの実施形態に従った、第１の電極６１２および第２の電極６１４などの、電極を備えた刺激カプセル６００が概略的に示されている。いくつかの実施形態によれば、第１の電極６１２および第２の電極６１４は、刺激カプセル６００の環境と電氣的に接触するために少なくとも一部露出させて、カプセル本体／ハウジング６０４上に組み立てられるか、またはそれと一緒に一体的に形成される。いくつかの実施形態によれば、第１の電極６１２および第２の電極６１４は、処理回路６５０などの、コントローラから受信したパラメータ構成に基づいて刺激信号を生成するように構成される信号生成器６１０によって刺激信号が提供される。いくつかの実施形態によれば、処理回路６５０は、習慣化を防ぐために、準ランダムまたは非体系的刺激を生成するためにパラメータを変更するように構成される。

【０１５１】

ここで図７を参照すると、いくつかの実施形態に従った、刺激装置７００のブロック図が示されている。一般に、いくつかの実施形態によれば、刺激装置７００は、コントローラ７５０を含み得、コントローラ７５０は、刺激供給メカニズム７１２を操作するように構成されるアクチュエータ（任意選択）７１０に供給されるランダムに変わる信号を生成するための信号生成器７５２をその中に組み込んでいてもよい。任意選択として、いくつかの実施形態によれば、刺激装置７００は、刺激の効果を示す測定値を取得するためのセンサー７３０を含み得る。いくつかの実施形態によれば、センサー７３０は、温度センサー、またはある分子を検出するように構成された検出器を含み得、測定値は、次いで、刺激パラメータをそれに基づいて変更するためにコントローラ７５０に送り返され得る。いくつかの実施形態によれば、コントローラは、例えば、器官の作動または状態を示すパラメータの測定によって、標的器官からデータを受信するように構成された受信機も含む。いくつかの実施形態によれば、組込みアルゴリズムは、生成された刺激を、コントローラによって器官から受信／測定されているデータに基づいて変更できる内部学習機構を有し得る。

【０１５２】

いくつかの実施形態によれば、コントローラは、受信したデータに基づいてフィードバックループを生成できる。

【０１５３】

いくつかの実施形態では、胃腸カプセルまたは外部装置は、被験者の体重、ＢＭＩ、代謝、内分泌、および他の生理学的パラメータに基づく、予めプログラムされた患者の適合アルゴリズムに基づく刺激を誘発するように構成される。

【０１５４】

ここで図８を参照すると、いくつかの実施形態に従った、刺激方法８００の流れ図が示されている。いくつかの実施形態によれば、方法８００は、刺激カプセルを使用者に提供する（ステップ８０２）ことで始まり、次いで、カプセルを標的器官または領域に向かわせ（ステップ８０４）、次いで、刺激パラメータが設定されて（ステップ８０６）、刺激が標的領域に供給される（ステップ８０８）。いくつかの実施形態によれば、さらなる刺激が必要な場合（ステップ８１０）、刺激パラメータが変更され得（ステップ８１２）、習慣化効果を軽減するか、排除するために、最近変更されたパラメータに基づいて、刺激が印加され得る（ステップ８０８）。そうでない場合、刺激は終了され得（ステップ８１

4)、カプセルは除去され得る(ステップ816)。

【0155】

治療的有用性

任意の特定の理論または作用メカニズムに縛られることなく、本明細書で開示する装置によって印加される局所的刺激は、全身作用を誘発すると考えられる。例えば、本明細書で開示する胃腸カプセルまたは外部刺激装置によって誘発された局所的な刺激は、胃腸管壁から低分子ペプチド、ホルモン、サイトカインおよび/または他の分子の放出を誘発すると考えられる。加えて、刺激は、腸内の免疫系と関連した細胞から、かかる分子の放出を誘発し得る。このように、カプセルによって印加された刺激は、局所的および全身の両方の作用となり得る。刺激は、腸の神経系の機能を変更(抑制または活性化)し得る。これは、腸の交感または副交感神経系の迷走神経および/または他の部分を変化させることによって達成できる。

10

【0156】

刺激に応答して、腸内で放出された分子は、脳に到達して、食欲抑制を含む様々な作用をもたらし得る。分泌された分子も、腸壁自体の様々な部位に作用して、吸収の低下となり得る。分泌された分子は、腸壁自体の様々な部位に作用して、運動の抑制または促進のいずれかで、それらの運動も変更し得る。分泌された分子は、脳の様々な部位にも作用して、さらに分子を分泌するか、または、食欲の促進もしくは抑制もしくは変更のいずれかで、腸の運動を変更する神経細胞経路を活性化し得る。加えて、本明細書で開示する装置によって媒介される刺激は、胃腸管運動を制御する制御経路に影響を及ぼし得る。運動の増加は、それ故、カプセルの胃腸管壁との直接的な接触の結果として、および全身作用の結果として、達成できる。本開示に従った装置によって媒介される運動の増加は、カプセルにごく近接している領域に限定されない。

20

【0157】

本開示の実施形態に従った装置は、消化器系と関連した様々な臨床状態、例えば、肥満症および/または胃腸運動障害、の治療において有用であり得る。

【0158】

本開示の一態様によれば、本明細書で、それを必要としている被験者において肥満を治療するための方法が提供され、本方法は、本開示の実施形態に従った胃腸カプセルを被験者の胃腸管に挿入して作動させることを含む。

30

【0159】

別の態様によれば、本開示は、それを必要としている被験者において胃腸運動障害を治療するための方法を提供し、本方法は、本開示の実施形態に従った胃腸カプセルを被験者の胃腸管に挿入して作動させることを含む。

【0160】

胃腸運動障害の限定されない例には、下痢、便秘、イレウスおよび胃不全麻痺を含む。

【0161】

さらに別の態様によれば、本開示は、それを必要としている被験者において胃腸運動を増加させるための方法を提供し、本方法は、本開示の実施形態に従った胃腸カプセルを被験者の胃腸管に挿入して作動させることを含む。

40

【0162】

本開示の実施形態に従ったカプセルによって誘発された胃腸運動の増加、特に、小腸運動の増加は、移行時間(transition time)の増加または減少に起因して吸収障害を誘発し得る。

【0163】

さらに別の態様によれば、本開示は、それを必要としている被験者の胃腸管全体にわたる吸収障害を誘発するための方法を提供し、本方法は、本開示の実施形態に従った胃腸カプセルを被験者の胃腸管に挿入して作動させることを含む。

【0164】

本開示の実施形態に従ったカプセルによって誘発された胃腸運動の増加、特に、小腸運

50

動の増加は、細菌過剰繁殖の症例を支援し得る。これは、局所的もしくは全身的に放出されるホルモンもしくは任意のタイプのメディエータの誘発によって腸の運動を変更することにより、または局所的もしくは脳に連結された神経細胞経路のいずれかを変更することにより、達成され得る。

【0165】

別の態様によれば、本開示は、それを必要としている被験者の胃腸管での細菌過剰繁殖を治療するための方法を提供し、本方法は、本開示の実施形態に従った胃腸カプセルを被験者の胃腸管に挿入して作動させることを含む。

【0166】

別の態様によれば、本開示は、それを必要としている被験者の胃腸管での感染症を治療するための方法を提供し、本方法は、本開示の実施形態に従った胃腸カプセルを被験者の胃腸管に挿入して作動させることを含む。

10

【0167】

別の態様によれば、本開示は、それを必要としている被験者の胃腸管において、炎症性腸疾患を含む、炎症性疾患を治療するための方法を提供し、本方法は、本開示の実施形態に従った胃腸カプセルを被験者の胃腸管に挿入して作動させることを含む。

【0168】

別の態様によれば、本開示は、それを必要としている被験者において胆嚢、膵臓、または胃腸管と直接もしくは間接的に関連した他の器官の疾患を治療するための方法を提供し、本方法は、本開示の実施形態に従った胃腸カプセルを被験者の胃腸管に挿入して作動させることを含む。

20

【0169】

別の態様によれば、本開示は、それを必要としている被験者の胃腸管において、前癌状態、ポリープ、原発もしくは続発性腫瘍および転移を含む、癌状態を治療するための方法を提供し、本方法は、本開示の実施形態に従った胃腸カプセルを被験者の胃腸管に挿入して作動させることを含む。

【0170】

いくつかの実施形態では、本明細書で説明する方法は、膵癌、急性または慢性膵炎、前癌性ポリープ、バレット食道、胃腸管の任意の部位の原発または続発性腫瘍から成る群から選択された疾患の治療のために適用される。各可能性は、本開示の別個の実施形態を表す。

30

【0171】

本明細書で説明する方法は、腸内マイクロバイームおよび/もしくは腸内細菌叢攪乱の細菌移行もしくは変化に関連するか、またはそれによって増大される疾患、免疫系が関与する疾病の治療に対しても適用され得、免疫系が関与する疾病は、慢性肝疾患およびアルツハイマー病、肝性脳症、ADHD、メタボリックシンドローム、1型および2型両方の糖尿病、アテローム性動脈硬化症または慢性疲労症候群、NASH、肥満症、肝性脳症および潜在的にいくつかの免疫介在性障害の中でとりわけ、円形脱毛症、ループス、強直性脊椎炎、メニエール病、抗リン脂質抗体症候群、混合性結合組織病、自己免疫性アジソン病、多発性硬化症、自己免疫性溶血性貧血、重症筋無力症、自己免疫性肝炎、尋常性天疱瘡、ベーチェット病、悪性貧血、水疱性類天疱瘡、リウマチ性多発関節炎、心筋症、多発性軟骨炎、グルテン性腸症 - 皮膚炎、多腺性症候群、慢性疲労症候群(CFIDS)、リウマチ性多発筋痛症、慢性炎症性脱髄性多発神経炎、多発性筋炎および皮膚筋炎、慢性炎症性多発ニューロパチー、原発性無ガンマグロブリン血症、チャージストラウス症候群、原発性胆汁性肝硬変、癩痕性類天疱瘡、乾癬、クレスト症候群、レイノー現象、寒冷凝集素症、ライター症候群、クローン病、リウマチ熱、円板状ループス、関節リウマチ、本態性混合型、クリオグロブリン血症サルコイドーシス、線維筋痛症、強皮症、グレーブス病、シェーグレン症候群、ギランバレー症候群、全身硬直症候群、橋本甲状腺炎、高安動脈炎、特発性肺線維症、側頭動脈炎/巨細胞性動脈炎、特発性血小板減少症紫斑病(ITP)、潰瘍性大腸炎、IGA腎症、ぶどう膜炎、インスリン依存性糖尿病(1型)、血管炎

40

50

、扁平苔癬、および白斑を含むが、それらに限定されない。本明細書で説明する方法はまた、細胞、組織もしくは臓器移植、例えば、腎臓、肝臓、および心臓移植に関連した異常もしくは望まない免疫応答に関連した障害、例えば、移植片対宿主病（GVHD）、を治療するため、または同種移植片拒絶を防ぐためにも、カプセルを使用して様々な経路を変更することにより、適用され得る。各可能性は、本開示の別個の実施形態を表す。

【0172】

本開示の胃腸カプセルによって印加できる任意のタイプの前述した刺激に対して、永続的効果は、刺激のパラメータのランダム性により、すなわち、カプセルの作動中に刺激のパラメータを、例えば、強度および頻度に関して、ランダムに変更することにより、達成できる。任意の特定の理論または作用メカニズムに縛られることなく、刺激パラメータのランダム性は、カプセルによって達成される生理的効果に内在するメカニズムのタイプを変更し得、カプセルのその標的器官への効果に対する任意のタイプの耐性を克服可能であり得る。

10

【0173】

カプセルは、所望の効果を最適化するために、食事と一緒に、食前または食後に摂取され得る。カプセルを摂取するタイミングは、例えば、治療する状態に応じて、決定され得る。

【0174】

いくつかの実施形態では、本開示の実施形態に従ったカプセルは、診断目的で使用され得る。例えば、胃腸管内でのカプセルの動きは監視され得、このようにして、運動の阻害または低下領域に位置付けるのを支援し得る。これらの実施形態によれば、カプセルは、カプセルの状態を外部受信機に送信するように構成された、記録装置および/または送信機をさらに備える。

20

【0175】

従って、別の態様によれば、本開示は、被験者における胃腸運動障害を診断するための方法を提供し、本方法は、本開示の実施形態に従った胃腸カプセルを被験者の胃腸管に挿入して作動させること、および前記被験者の胃腸管内での胃腸カプセルの動きを監視することを含む。

【0176】

いくつかの実施形態では、本開示の実施形態に従ったカプセルは、消化管内の任意の材料および物質のための送達系として利用され得る。

30

【0177】

かかる物質の限定されない例には、化学療法薬、細胞傷害性抗炎症薬および抗生物質製剤を含む。カプセルは、特定の部位内での物質の放出（物質の放出制御）のための作動システムを含み得る。物質の放出は遠隔に制御され得る。

【0178】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示する刺激装置は、心臓、脳、腎臓、筋肉、神経、泌尿器系、肺、肝臓および/または脾臓に影響を及ぼす疾患または障害の治療で使用され得る。

【0179】

いくつかの実施形態では、それを必要としている被験者において、炎症性疾患、感染性疾患、自己免疫性疾患、代謝性疾患および悪性疾患から成る群から選択された臨床状態を治療するための方法が提供される。いくつかの実施形態では、本方法は、本明細書で開示する内部刺激装置を標的器官内に導入することを含む。他の実施形態では、本方法は、本明細書で開示する外部装置を被験者の身体に取り付けることを含む。

40

【0180】

いくつかの実施形態では、カプセルまたはベルトは、体重の再増加を防ぎ、また、処置に対する人体の順応を防ぎ、従って、これらの処置に続く体重の再増加を防ぐために、任意のタイプの食事制限、または減量処置に対する補助治療として使用できる。

【0181】

50

いくつかの実施形態では、カプセルまたはベルトは、肥満外科手術、胃内バルーン、胃ステープルの使用、胃内容排出を含むがそれらに限定されない任意のタイプの減量処置、または任意の他のタイプの食事療法、の前、併用して、または後に使用される場合、体重の再増加を防ぐ。

【0182】

いくつかの実施形態では、胃腸カプセルまたは外部装置は、被験者から受信しているデータに基づく刺激を誘発するように構成される。

【0183】

いくつかの実施形態では、胃腸カプセルまたは外部装置は、被験者の体重、BMI、代謝、内分泌、および他の生理学的パラメータに基づく、予めプログラムされた患者の適合アルゴリズムに基づく刺激を誘発するように構成される。

10

【0184】

いくつかの実施形態では、コントローラは、各パラメータがランダムで無秩序な方法で毎秒〜数分または数時間毎に変更されている、パラメータの組合せをランダムに変更するように予めプログラムするように構成される。

【0185】

いくつかの実施形態によれば、本明細書で開示する装置は、刺激のカオス力学（無秩序リズム）によって特徴付けられ、各々がランダムな方法で変更されている、様々なタイプの刺激の異なる組合せをランダムに選択するように構成されることを意味する。いくつかの実施形態によれば、無秩序／ランダムタイプの刺激の組合せは、異なるパターン、異なる振幅または異なるリズムの刺激により、各々単独で、または全部一緒に、誘発され得る。いくつかの実施形態では、本明細書で開示する装置は、標的器官からデータを受信するように構成される。

20

【0186】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示する装置は、標的器官から受信しているデータに基づいてアルゴリズムを変更するように構成される。

【0187】

いくつかの実施形態によれば、コントローラは、受信したデータに基づいてフィードバックループを生成できる。

【0188】

いくつかの実施形態によれば、胃腸カプセルまたは外部装置は、被験者の体重、BMI、代謝、内分泌、および他の生理学的パラメータに基づく、予めプログラムされた患者の適合アルゴリズムに基づく刺激を誘発するように構成される。

30

【0189】

いくつかの実施形態では、カプセルまたはベルトは、体重の再増加を防ぎ、また、処置に対する人体の順応を防ぎ、従って、これらの処置に続く体重の再増加を防ぐために、任意のタイプの食事制限、または減量処置に対する補助治療として使用できる。

【0190】

いくつかの実施形態では、カプセルまたはベルトは、肥満外科手術、胃内バルーン、胃ステープルの使用、胃内容排出を含むがそれらに限定されない任意のタイプの減量処置、または任意の他のタイプの食事療法、の前、併用して、または後に使用される場合、体重の再増加を防ぐ。

40

【0191】

いくつかの実施形態では、胃腸カプセルまたは外部装置は、被験者から受信しているデータに基づく刺激を誘発するように構成される。

【0192】

いくつかの実施形態では、胃腸カプセルまたは外部装置は、被験者の体重、BMI、代謝、内分泌、および他の生理学的パラメータに基づく、予めプログラムされた患者の適合アルゴリズムに基づく刺激を誘発するように構成される。

【0193】

50

本明細書では、記述「器官からデータを受信する」は、器官の状態または機能に関連したセンサーから測定値を取得することを指す。

【0194】

いくつかの実施形態によれば、装置は、使用者に関連したパラメータのセットに基づいて刺激を与えるように構成される。いくつかの実施形態によれば、パラメータは、健康状態、治療目標、治療の以前の履歴、健康全般、性別、年齢、体重、身長、体脂肪率などを含み得る。

【0195】

いくつかの実施形態によれば、装置は、機械学習機能を利用し得、機械学習機能では、刺激特性の変更は、以前の刺激から取得された習慣化パターンおよび挙動に基づいて低習慣化を達成するために行われ得る。

10

【0196】

特定の実施形態の前述の記述では、他者が、現在の知識を適用することにより、過度の実験なしで、また類概念から逸脱することなく、容易にかかる特定の実施形態を様々な用途に対して変更し、かつ／または適合でき、従って、かかる適合および変更は、開示する実施形態の意味および同等物の範囲内であると理解されるべきであり、そのように理解されることを意図する。当然のことながら、本明細書で採用する表現および用語は、制限ではなく、説明を目的としている。開示する様々な化学構造および機能を実行するための手段、材料、およびステップは、本開示から逸脱することなく様々な代替形式を取り得る。

【0197】

20

いくつかの実施形態によれば、刺激変更のランダム性（無秩序な刺激）は、刺激技法ごとに刺激特性を無秩序／ランダムに変更、刺激の異なる技法／メカニズム間で無秩序／ランダムに変更、複数の刺激技法を一時に利用、またはそれらの任意の組合せにより、達成され得る。

【実施例】

【0198】

【実施例1】

【0199】

マウス：4匹のC57BL、オス、12週齢

12時間の絶食に続いて、1グループのマウスを外部の身体刺激に5分間さらし、別のグループは対照群として刺激にさらさなかった。刺激は、それらの上腹部に取り付けた外部ローターを使用して供給した。マウスのグレリンレベルを測定／追跡した。測定は、以下のように行った。

30

【表1】

時間	動作
0	ホルモンのために採血
腹部への5分間のローター	ホルモンのために採血

【0200】

40

試料の準備

血液を抗凝血剤の入った試験管に入れ、グレリンホルモンを安定化するためにAEBSFを添加して、1mg/mlの最終濃度にし、30分間凝固させた。2000～3000gで、15分間4℃で、遠心分離する。血清を新しい試験管に取る。HCIで酸性化して0.05Nの最終濃度にする。試料は、グレリン分析用に準備が整っている。

【0201】

ここで図9を参照すると、いくつかの実施形態に従った、第1の実験結果900が示されている。結果900は、5分間の外部身体刺激後、対照と比べて、それぞれ499から82pg/mlにグレリンレベルが低下したことを示している。データから、外部の胃刺激はグレリンレベルを低下できることが示唆される。

50

【実施例 2】

【0202】

マウス：4匹のC57BL、オス、12週齢

12時間の絶食に続いて、数匹のマウスを外部の身体刺激に5分間さらし、他は刺激にさらさずに、対照群を形成した。刺激は、マウスの上腹部に取り付けた外部ローターを使用して印加し、その1つのグループは、規則的な方法で刺激し、他のグループは不規則で無秩序な方法で刺激した。

【0203】

マウスのグレリンレベルを測定／追跡した。測定は、以下のように行った。

【表 2】

10

時間	動作
0	ホルモンのために採血
腹部への5分間のローター	ホルモンのために採血

【0204】

試料の準備

血液を抗凝血剤の入った試験管に入れ、グレリンホルモンを安定化するためにAEBSFを添加して、1mg/mlの最終濃度にし、30分間凝固させた。2000～3000gで、15分間4℃で、遠心分離する。血清を新しい試験管に取る。HClで酸性化して0.05Nの最終濃度にする。試料は、グレリン分析用に準備が整っている。

20

【0205】

ここで図10を参照すると、いくつかの実施形態に従った、第2の実験結果1000が示されている。結果1000は、規則的リズムを使用して、5分間の外部身体刺激後、対照と比べて、それぞれ1237から800pg/mlにグレリンレベルが低下したことを示している。しかし、不規則で無秩序なリズムを使用すると、グレリンレベルは602pg/mlにさらに低下した。データから、不規則で無秩序な外部胃刺激は、グレリンレベルの低下により良い効果をもたらすことが示唆される。

【実施例 3】

【0206】

30

マウス：4匹のC57BL、オス、12週齢

12時間の絶食に続いて、数匹のマウスを外部の身体刺激に5分間さらし、他は刺激にさらさずに、対照群を形成した。刺激は、マウスの上腹部に取り付けた外部ローターを使用して印加し、1つのグループのマウスは、規則的な方法で刺激を受け、別のグループは不規則で無秩序な方法で刺激を受けた。

【0207】

マウスのグレリンレベルを測定／追跡した。測定は、以下のように行った。

【表 3】

40

時間	動作
0	ホルモンのために採血
腹部への5分間のローター	ホルモンのために採血

【0208】

試料の準備

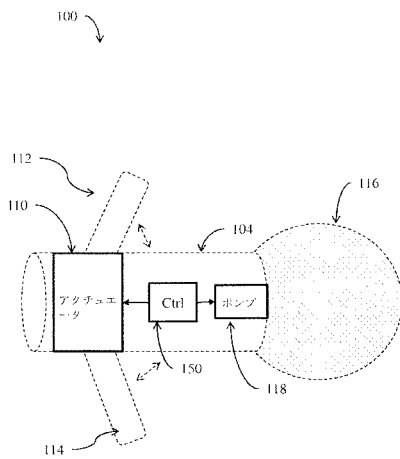
血液を抗凝血剤の入った試験管に入れ、グレリンホルモンを安定化するためにAEBSFを添加して、1mg/mlの最終濃度にし、30分間凝固させた。2000～3000gで、15分間4℃で、遠心分離する。血清を新しい試験管に取る。HClで酸性化して0.05Nの最終濃度にする。試料は、グレリン分析用に準備が整っている。

【0209】

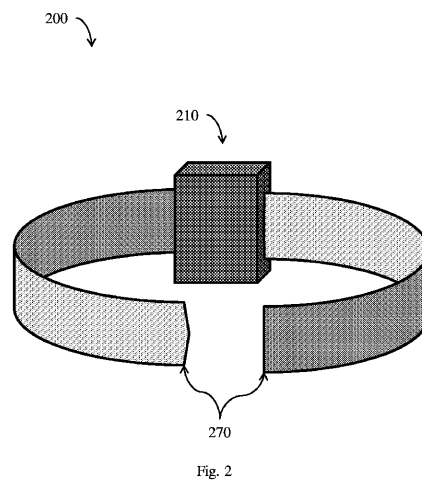
50

ここで図 1 1 を参照すると、いくつかの実施形態に従った、第 3 の実験結果 1 1 0 0 が示されている。結果 1 1 0 0 は、規則的リズムを使用して、5 分間の外部身体刺激後、対照と比べて、それぞれ 3 4 0 から 1 8 4 p g / m l にグレリンレベルが低下したことを示している。しかし、不規則で無秩序なリズムを使用すると、グレリンレベルは 1 3 4 p g / m l にさらに低下した。データから、不規則で無秩序な外部胃刺激は、グレリンレベルの低下により良い効果をもたらすことが示唆される。

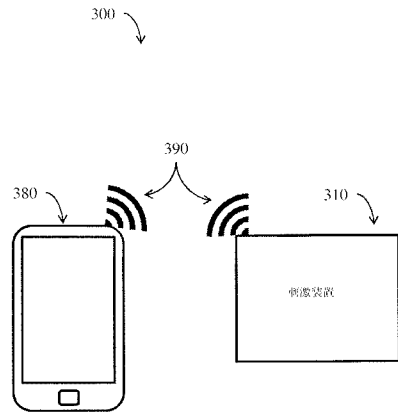
【 図 1 】



【 図 2 】



【図 3】



【図 4】

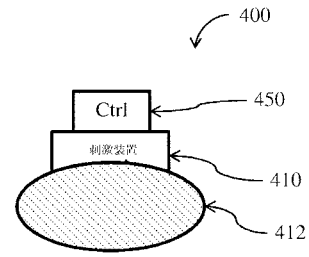


図 4 a

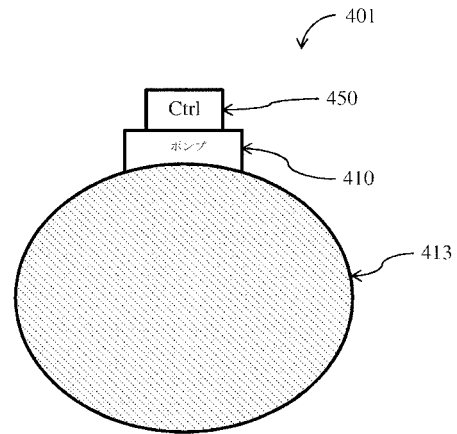
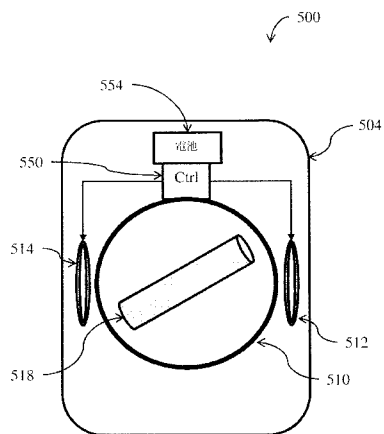
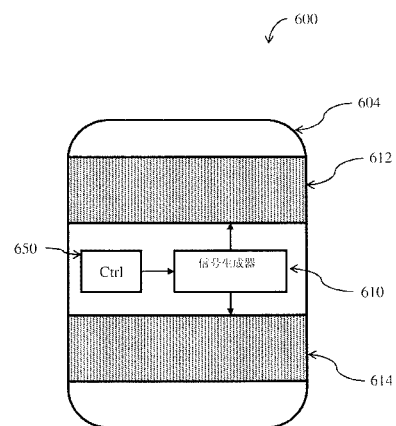


図 4 b

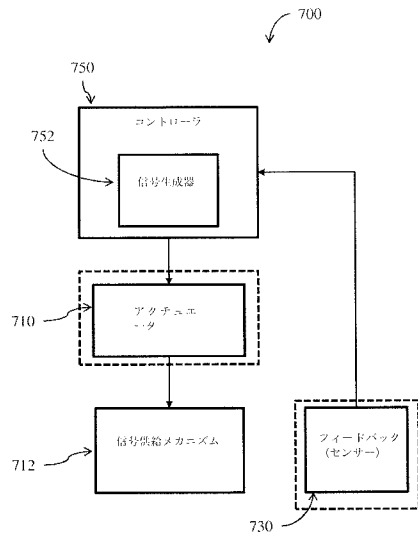
【図 5】



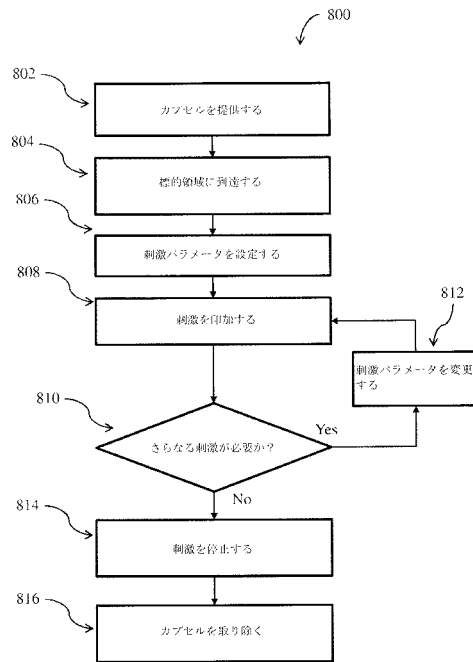
【図 6】



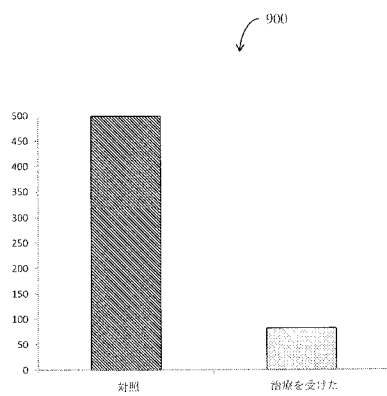
【図 7】



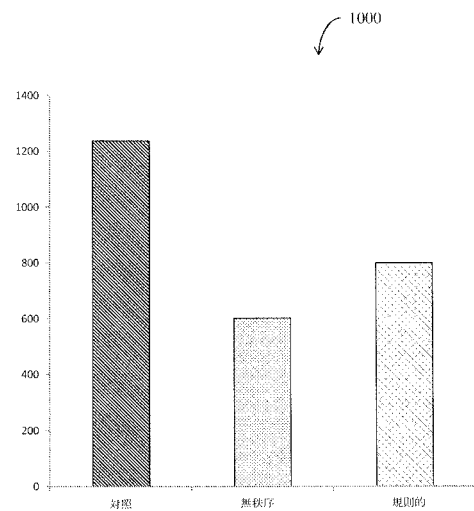
【図 8】



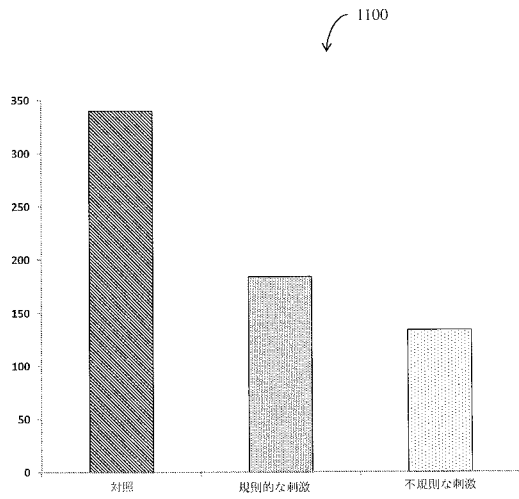
【図 9】



【図 10】



【図 11】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/IL2016/050666												
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC (2016.01) A61N 1/36 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC														
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC (2016.01) A61N 1/36 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Databases consulted: THOMSON INNOVATION, Esp@cenet, Google Patents, FamPat database, PatBase														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">Category*</th> <th style="width: 60%;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="width: 30%;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>US 2006270899 A1 Amirana 30 Nov 2006 (2006/11/30)</td> <td>1-65</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 2007203521 A1 Dobak et al. 30 Aug 2007 (2007/08/30)</td> <td>1-65</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 5724996 A Piumi 10 Mar 1998 (1998/03/10)</td> <td>33-35,65</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y	US 2006270899 A1 Amirana 30 Nov 2006 (2006/11/30)	1-65	Y	US 2007203521 A1 Dobak et al. 30 Aug 2007 (2007/08/30)	1-65	Y	US 5724996 A Piumi 10 Mar 1998 (1998/03/10)	33-35,65
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
Y	US 2006270899 A1 Amirana 30 Nov 2006 (2006/11/30)	1-65												
Y	US 2007203521 A1 Dobak et al. 30 Aug 2007 (2007/08/30)	1-65												
Y	US 5724996 A Piumi 10 Mar 1998 (1998/03/10)	33-35,65												
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ 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 Oct 2016		Date of mailing of the international search report 13 Oct 2016												
Name and mailing address of the ISA: Israel Patent Office Technology Park, Bldg.5, Malcha, Jenusalem, 9695101, Israel Facsimile No. 972-2-5651616		Authorized officer COHEN Galit Telephone No. 972-2-5651806												

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/IL2016/050666

Patent document cited search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication Date
US 2006270899 A1	30 Nov 2006	US 2006270899 A1	30 Nov 2006
US 2007203521 A1	30 Aug 2007	US 2007203521 A1	30 Aug 2007
		US 7702386 B2	20 Apr 2010
		AU 2004216247 A1	10 Sep 2004
		AU 2004216247 B2	28 Jan 2010
		AU 2004216247 B8	13 May 2010
		AU 2010201688 A1	20 May 2010
		CA 2516988 A1	10 Sep 2004
		CA 2639996 A1	02 Aug 2007
		CA 2654834 A1	21 Dec 2007
		EP 1596928 A2	23 Nov 2005
		EP 1596928 A4	09 Mar 2011
		EP 1778341 A1	02 May 2007
		EP 1778341 A4	02 Feb 2011
		EP 1984067 A2	29 Oct 2008
		EP 1984067 A4	15 Apr 2009
		EP 2106275 A2	07 Oct 2009
		JP 2006521837 A	28 Sep 2006
		JP 4469368 B2	26 May 2010
		JP 2008509794 A	03 Apr 2008
		US 2003181959 A1	25 Sep 2003
		US 7236822 B2	26 Jun 2007
		US 2003181958 A1	25 Sep 2003
		US 7239912 B2	03 Jul 2007
		US 2004230255 A1	18 Nov 2004
		US 7551964 B2	23 Jun 2009
		US 2005065575 A1	24 Mar 2005
		US 7689276 B2	30 Mar 2010
		US 2006190053 A1	24 Aug 2006
		US 7689277 B2	30 Mar 2010

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/IL2016/050666

Patent document cited search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication Date
		US 2007219596 A1	20 Sep 2007
		US 7937144 B2	03 May 2011
		US 2008033511 A1	07 Feb 2008
		US 7937145 B2	03 May 2011
		US 2007225768 A1	27 Sep 2007
		US 8024035 B2	20 Sep 2011
		US 2010249889 A1	30 Sep 2010
		US 8145299 B2	27 Mar 2012
		US 2011319969 A1	29 Dec 2011
		US 8340760 B2	25 Dec 2012
		US 2011238128 A1	29 Sep 2011
		US 8838231 B2	16 Sep 2014
		US 2009259279 A1	15 Oct 2009
		US 2010145408 A1	10 Jun 2010
		US 2010234907 A1	16 Sep 2010
		US 2010241189 A1	23 Sep 2010
		US 2011178568 A1	21 Jul 2011
		US 2011208271 A1	25 Aug 2011
		US 2012053660 A1	01 Mar 2012
		WO 2004075974 A2	10 Sep 2004
		WO 2004075974 A3	27 Apr 2006
		WO 2006023498 A1	02 Mar 2006
		WO 2007087332 A2	02 Aug 2007
		WO 2007087332 A3	24 Jan 2008
		WO 2007146287 A2	21 Dec 2007
		WO 2007146287 A3	02 Apr 2009
US 5724996 A	10 Mar 1998	US 5724996 A	10 Mar 1998
		EP 0830875 A2	25 Mar 1998
		EP 0830875 A3	14 Apr 1999
		IT BO960478 D0	24 Sep 1996

International application No.
PCT/IL2016/050666

Patent document cited search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication Date
		IT BO960478 A1	24 Mar 1998
		IT 1286236 B1	08 Jul 1998

フロントページの続き

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1 . B L U E T O O T H

Fターム(参考) 4C053 JJ18

4C160 MM43

专利名称(译)	用于胃肠道刺激的装置及其用途		
公开(公告)号	JP2018522650A	公开(公告)日	2018-08-16
申请号	JP2017567453	申请日	2016-06-22
申请(专利权)人(译)	伊朗，亚龙		
[标]发明人	イランヤロン		
发明人	イラン,ヤロン		
IPC分类号	A61N1/36 A61B18/00		
CPC分类号	A61F7/00 A61F7/12 A61F2007/0022 A61F2007/0093 A61F2007/0094 A61F2007/0228 A61H9/0078 A61H11/00 A61H15/00 A61H23/004 A61H23/0218 A61H2015/0042 A61H2023/0209 A61H2201/0103 A61H2201/0207 A61H2201/0214 A61H2201/0228 A61H2201/1207 A61H2201/1628 A61H2201/165 A61H2201/1685 A61H2201/5007 A61H2201/5012 A61H2201/5035 A61H2205/02 A61H2205/04 A61H2205/06 A61H2205/083 A61H2230/08 A61H2230/70 A61H2230/80 A61N1/0509 A61N1/36002 A61N1/36007 A61N1/36034 A61N1/36053 A61N1/36139 A61N1/3756 A61N2/006 A61F5/0026 A61F5/003 A61F5/0046 A61F2007/0095 A61H23/02 A61H2011/005 A61H2201/501 A61H2201/5082 A61H2230/705 A61H2230/805		
FI分类号	A61N1/36 A61B18/00		
F-TERM分类号	4C053/JJ18 4C160/MM43		
代理人(译)	Iwahori明代		
优先权	62/185628 2015-06-28 US		
其他公开文献	JP2018522650A5		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

配置和递送以在刺激胶囊附近提供身体组织的随机刺激的特征在于刺激参数，随机刺激递送机制和非系统地设置和改变刺激参数。 以及一种胃肠刺激器，包括与所述物理刺激传递机构连通的控制电路，所述控制电路构造成改变提供给身体组织的刺激的性质。 该算法可以适合患者并且具有响应于从患者接收到的数据的学习机制。 [选型图]图1

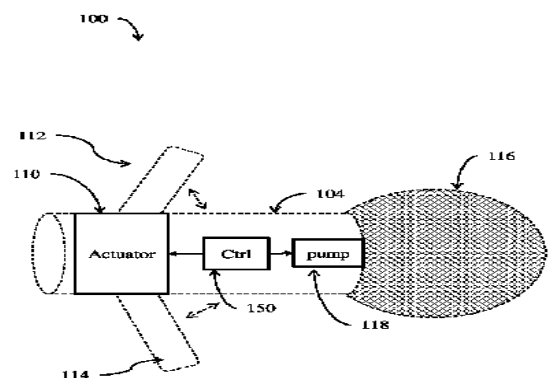


Fig. 1