

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-502265

(P2023-502265A)

(43)公表日 令和5年1月23日(2023.1.23)

(51)国際特許分類

A 6 1 M 25/10 (2013.01)

F I

A 6 1 M 25/10 5 5 0

テーマコード (参考)

4 C 2 6 7

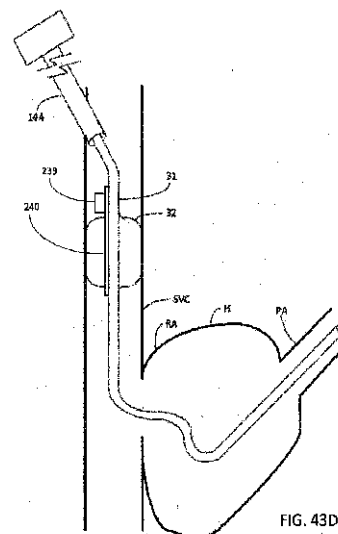
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全81頁)

|                   |                                                                                                                                                                         |         |                                                    |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|----------------------------------------------------|
| (21)出願番号          | 特願2022-529547(P2022-529547)                                                                                                                                             | (71)出願人 | 504311419                                          |
| (86)(22)出願日       | 令和2年11月19日(2020.11.19)                                                                                                                                                  |         | タフツ メディカル センター インコーポレイテッド                          |
| (85)翻訳文提出日        | 令和4年7月15日(2022.7.15)                                                                                                                                                    |         | アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0                                |
| (86)国際出願番号        | PCT/US2020/061386                                                                                                                                                       |         | 2 1 1 1 ポストン ワシントン ストリート 8 0 0                     |
| (87)国際公開番号        | WO2021/102203                                                                                                                                                           | (74)代理人 | 100078282                                          |
| (87)国際公開日         | 令和3年5月27日(2021.5.27)                                                                                                                                                    |         | 弁理士 山本 秀策                                          |
| (31)優先権主張番号       | 62/939,524                                                                                                                                                              | (74)代理人 | 100113413                                          |
| (32)優先日           | 令和1年11月22日(2019.11.22)                                                                                                                                                  |         | 弁理士 森下 夏樹                                          |
| (33)優先権主張国・地域又は機関 | 米国(US)                                                                                                                                                                  | (72)発明者 | カブール, ナビン ケー.                                      |
| (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,最終頁に続く | (72)発明者 | アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 3 3 9, ハノーバー, ホームステッド レーン 9 4 |
|                   |                                                                                                                                                                         | (72)発明者 | カラス, リチャード エイチ. 最終頁に続く                             |

(54)【発明の名称】 心臓病を治療するために上大静脈を選択的に閉塞するシステム及び方法

## (57)【要約】

複数の心周期に及ぶ時間区間にわたって上大静脈を介した血流を少なくとも部分的に閉塞することによって、心不全及び／又は肺高血圧症のような状態を治療するシステム及び方法が、提供される。閉塞器具を伴うカテーテルが、患者の上大静脈の少なくとも部分的な閉塞を提供する駆動機構を作動させるコントローラとともに提供され、これにより、心臓への血液充満圧を低減し、健康な心臓機能性及び改善された心臓性能に向かう患者のFrank-Starling曲線の好ましい変化を誘発する。本システムは、上大静脈の閉塞の度合いを決定するためのセンサを含んでもよい。閉塞システムが、心臓内の容積を低減し、心臓手技を促進するために使用されてもよい。閉塞システムは、VADを展開するステップの中及び／又は後に、過負荷になった心室を緩和するために使用されてもよい。



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

心臓手技を実施するために患者の心臓を変化させる方法であって、前記方法は、  
流動制限部材が上大静脈（SVC）内に配置されるように、前記患者のSVCの中に、  
流動制限部材を備えるカテーテルを挿入することと、  
前記SVC内で前記流動制限部材を作動させることにより、前記SVCを少なくとも部分的に閉塞することと、  
前記患者の心臓に関するパラメータを測定し、測定されたパラメータを生成することと、  
前記測定されたパラメータが所定の閾値を満たすかどうかを決定することと、  
前記測定されたパラメータが前記所定の閾値を満たすと決定された場合、前記患者の心臓において前記心臓手技を実施することと  
を含む、方法。

10

**【請求項 2】**

前記測定されたパラメータが前記所定の閾値を満たすと決定することは、前記心臓手技の任意の部分を実施することの前に起こる、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 3】**

前記SVC内で前記流動制限部材を作動させることは、前記心臓手技の少なくとも一部を実施することと同時に起こる、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 4】**

前記SVC内で前記流動制限部材を作動させることは、前記患者の心臓において前記心臓手技を実施することに先立って起こる、請求項 1 に記載の方法。

20

**【請求項 5】**

前記心臓手技を実施することは、心臓弁においてクリップを埋め込むことを含む、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 6】**

前記心臓手技を実施することは、人工弁輪を埋め込むことを含む、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 7】**

前記心臓手技を実施することは、弁補綴物を埋め込むことを含む、請求項 1 に記載の方法。

30

**【請求項 8】**

前記心臓手技を実施することは、左心室補助人工心臓（LVAD）を埋め込むことを含む、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 9】**

第 2 のカテーテルを前記患者の下大静脈（IVC）を介して前記心臓に導入することであって、前記第 2 のカテーテルは、前記心臓手技を実施するために適合される、ことをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 10】**

第 2 のカテーテルを前記患者の上大静脈（SVC）を介して前記心臓に導入することであって、前記第 2 のカテーテルは、前記心臓手技を実施するために適合される、ことをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

40

**【請求項 11】**

前記第 2 のカテーテルは、前記カテーテルの少なくとも一部に沿って、前記カテーテル内に配置される、請求項 10 に記載の方法。

**【請求項 12】**

前記測定されたパラメータが前記所定の閾値を満たしていないことを決定することと、  
前記測定されたパラメータが所定の閾値を満たしていないことを決定することの後に、  
作動パラメータを改変することと  
をさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

50

## 【請求項 13】

前記患者の心臓に関する第2のパラメータを測定し、第2の測定されたパラメータを生成することと、

前記第2の測定されたパラメータが前記所定の閾値を満たすかどうかを決定することとをさらに含む、請求項12に記載の方法。

## 【請求項 14】

前記第2の測定されたパラメータが所定の閾値を満たすことを確認することをさらに含み、前記第2の測定されたパラメータが前記所定の閾値を満たすことを確認することは、前記患者の心臓において前記心臓手技を実施することの前に起こる、請求項13に記載の方法。

10

## 【請求項 15】

前記心臓手技に先立って、またはその中で、前記流動制限部材を作動解除し、前記SVC内で前記流動制限部材を再作動させることにより、前記SVCを少なくとも部分的に閉塞することをさらに含む、請求項1に記載の方法。

## 【請求項 16】

前記SVC内で前記流動制限部材を作動させることは、迷走神経を刺激し、前記患者の尿流量を増加させる、請求項1に記載の方法。

## 【請求項 17】

前記測定されたパラメータを決定することは、

前記SVC内に配置される第1のセンサから第1の信号を受信することと、

20

前記SVC内に配置される第2のセンサから第2の信号を受信することであって、前記第1のセンサは、前記流動制限部材の近位の前記カテーテル上に配置される電極であり、前記第2のセンサは、前記流動制限部材の遠位の前記カテーテル上に配置される電極である、ことと

を含む、請求項1に記載の方法。

## 【請求項 18】

患者の心臓の容積過負荷を低減する方法であって、前記方法は、

流動制限部材が上大静脈(SVC)内に配置されるように、患者のSVCの中に、流動制限部材を備えるカテーテルを挿入することと、

前記患者の左心室において左心室補助人工心臓(LVAD)を埋め込むことと、

30

前記SVC内で前記流動制限部材を作動させることにより、前記SVCを少なくとも部分的に閉塞することと、

前記LVADを埋め込むことの後に、ある期間、前記流動制限部材を作動解除することと

を含む、方法。

## 【請求項 19】

前記流動制限部材を作動させることは、前記患者の心臓内の圧力を低減する、請求項18に記載の方法。

## 【請求項 20】

前記流動制限部材を作動させることは、右心室内の流体の体積を低減する、請求項18に記載の方法。

40

## 【請求項 21】

前記SVC内で前記流動制限部材を作動させることは、前記LVADを埋め込む間に起こる、請求項18に記載の方法。

## 【請求項 22】

前記SVC内で前記流動制限部材を作動させることは、前記LVADを埋め込むことの後に起こる、請求項18に記載の方法。

## 【請求項 23】

前記流動制限部材を作動させることは、前記SVC内でバルーンを膨張させることを含む、請求項18に記載の方法。

50

## 【請求項 24】

前記カテーテル上に配置される加速度計からの第1の信号を決定することであって、前記第1の信号は、前記SVCを少なくとも部分的に閉塞する前記流動制限部材を示す、こと

をさらに含み、

前記流動制限部材は、前記第1の信号に基づいて作動解除される、請求項18に記載の方法。

## 【請求項 25】

前記流動制限部材上に配置されるセンサから第1の信号を受信することであって、前記第1の信号は、前記SVCと前記流動制限部材との間の接触を示す、こと

をさらに含み、

前記流動制限部材は、前記第1の信号に基づいて作動解除される、請求項18に記載の方法。

## 【請求項 26】

前記流動制限部材の近位の前記カテーテル上に配置される第1の光を使用することから光を生成することと、

前記流動制限部材の遠位の前記カテーテル上に配置される光センサからの第1の信号を決定することと、

前記第1の信号に基づいて、前記流動制限部材の閉塞の度合いを決定することと

をさらに含む、請求項18に記載の方法。

## 【請求項 27】

前記カテーテル及び流動制限部材のうちの1つ以上のものの上に配置される延伸ゲージから第1の信号を受信することであって、前記第1の信号は、前記流動制限部材による閉塞の度合いを示す、こと

をさらに含み、

前記流動制限部材は、前記第1の信号に基づいて作動解除される、請求項18に記載の方法。

## 【請求項 28】

患者の上大静脈(SVC)を閉塞する器具であって、

遠位領域を備え、前記SVC内に配置されるように構成されるカテーテルと、

前記カテーテルの遠位領域上に配置され、選択的に作動されるように構成される流動制限部材と、

圧力スイッチであって、前記圧力スイッチは、前記カテーテルの遠位領域上に配置され、前記流動制限部材の近位に配置される第1の開放端を伴う第1のルーメンと、前記流動制限部材の遠位に配置される第2の開放端を伴う第2のルーメンとを備え、前記圧力スイッチは、前記第1のルーメンと前記第2のルーメンとの間の圧力差を示す信号を生成するように構成される、圧力スイッチと、

コントローラであって、前記コントローラは、前記カテーテルに操作可能に連結され、前記流動制限部材を間欠的に作動させ、前記信号に基づいて前記SVCを少なくとも部分的に閉塞するように構成される、コントローラと

を備える、器具。

## 【請求項 29】

前記コントローラは、前記流動制限部材を、前記信号に基づいて収縮させるように構成される、請求項28に記載の器具。

## 【請求項 30】

前記コントローラは、前記流動制限部材を間欠的に作動させ、所定の第1の時間区間にわたって前記SVCを少なくとも部分的に閉塞し、所定の第2の時間区間にわたって前記流動制限部材を収縮させるように構成される、請求項28に記載の器具。

## 【請求項 31】

前記コントローラは、前記信号に基づいて前記第1の時間区間を変更させるように構成

10

20

30

40

50

される、請求項 30 に記載の器具。

【請求項 32】

前記コントローラは、患者の心拍数に基づいて前記第 1 の時間区間を変更させるように構成される、請求項 30 に記載の器具。

【請求項 33】

前記コントローラは、前記区間中に心臓前負荷を十分に低減し、心臓への血液充満圧の低減、左心室弛緩の増加、左心室キャパシタンスの増加、左心室 1 回拍出量の増加、心筋弛緩の増加、左心室硬直の低減、または心臓緊張の低減のうちの少なくとも 1 つによって測定されるような心臓性能を改善するように構成される、請求項 28 に記載の器具。

【請求項 34】

前記コントローラは、心不全を治療するように構成される、請求項 28 に記載の器具。

【請求項 35】

前記流動制限部材は、膨張可能なバルーンである、請求項 28 に記載の器具。

【請求項 36】

前記流動制限部材は、開放位置と、閉鎖位置とを有するリリース弁を備える、請求項 28 に記載の器具。

【請求項 37】

前記コントローラは、埋め込みのために構成される、請求項 28 に記載の器具。

【請求項 38】

前記コントローラは、前記信号を受信するように構成されるデータ転送回路を備える、請求項 28 に記載の器具。

【請求項 39】

前記データ転送回路は、前記患者への表示のための患者のコンピューティングデバイスに前記信号を通信するように構成される、請求項 38 に記載の器具。

【請求項 40】

前記コントローラは、前記コンピューティングデバイスのセルラー通信能力を介して患者を監視する臨床医に、前記信号に基づいてアラート状態を送信するようにプログラムされる、請求項 28 に記載の器具。

【請求項 41】

前記カテーテルは、患者の心拍数を検出するための 1 つ以上のセンサを備える、請求項 28 に記載の器具。

【請求項 42】

前記コントローラと電気通信しており、前記コントローラに電力を提供するように構成される 1 つ以上の外部電源をさらに備える、請求項 28 に記載の器具。

【請求項 43】

患者の上大静脈（SVC）を閉塞する器具であって、前記器具は、  
前記 SVC 内に配置されるように構成される遠位領域を備えるカテーテルと、  
前記カテーテルの遠位領域上に配置され、選択的に作動されるように構成される流動制限部材と、

前記流動制限部材の近位の前記カテーテル上に配置され、第 1 の信号を出力するように構成される第 1 のセンサと、

前記流動制限部材の遠位の前記カテーテル上に配置され、第 2 の信号を出力するように構成される第 2 のセンサと、

コントローラであって、前記コントローラは、前記カテーテルに操作可能に連結され、前記流動制限部材を間欠的に作動させ、前記第 1 の信号及び前記第 2 の信号に基づいて前記 SVC を少なくとも部分的に閉塞するように構成される、コントローラと  
を備える、器具。

【請求項 44】

前記第 1 のセンサ及び前記第 2 のセンサは、圧力センサであり、前記コントローラは、前記第 1 の信号及び前記第 2 の信号に基づいて差値を決定し、前記差値に基づいて第 1 の

10

20

30

40

50

出力を生成し、前記流動制限部材の閉塞の度合いを示すように構成される、請求項 43 に記載の器具。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願は、その全内容が参照することによって本明細書に組み込まれる、2019年11月22日に出願された、米国仮出願第62/939,524号の優先権を主張する。本願はまた、そのそれぞれの全内容が、参照することによって本明細書に組み込まれる、現在は米国特許第9,393,384号である、2015年8月17日に出願された、米国特許出願第14/828,429号の継続である、現在は米国特許第10,279,152号である、2016年7月6日に出願された、米国特許出願第15/203,437号の継続である、現在は米国特許第10,842,975号である、2019年5月2日に出願された、米国特許出願第16/402,194号に関する。本願はまた、そのそれぞれの全内容が、参照することによって本明細書に組み込まれる、2018年3月13日に出願された、米国仮出願第62/642,569号及び2017年10月24日に出願された、米国仮出願第62/576,529号の優先権を主張し、また、現在は米国特許第9,393,384号である、2015年8月17日に出願された、米国特許出願第14/828,429号の継続である、現在は米国特許第10,279,152号である、2016年7月6日に出願された、米国特許出願第15/203,437号の一部継続である、2016年8月15日に出願された、第PCT/US2016/047055号の国内段階出願である、現在は米国特許第10,758,715号である、2018年2月17日に出願された、米国特許出願第15/753,300号の一部継続でもある、現在は米国特許第10,842,974号である、2018年10月23日に出願された、米国特許出願第16/168,357号に関する。

10

20

【0002】

本開示は、駆出率の低減を伴う患者を含む、心不全に罹患している患者の心機能を改善し、肺高血圧症及び／又は心腎症候群を治療する方法及びシステムに関する。

【背景技術】

【0003】

心不全は、全世界の死亡原因の主要な部分を占めている。心不全は、長期入院を、特に疾患の後期段階に繰り返すことを余儀なくされることが多い。心臓移植を行わない場合、このような患者の長期予後は悪く、薬学的アプローチは一時しのぎに過ぎない。したがって、この疾患の進行を遅らせるか、または逆転させる有効な治療法はほとんどない。

30

【0004】

心不全は、複数の開始イベントのいずれかに起因して起こり得る。心不全は、虚血性心疾患、高血圧症、弁膜症、感染症、遺伝性心筋症、肺高血圧症、または妊娠を含む代謝ストレスの状態の結果として起こり得る。心不全は、明確な原因がなく発症することもあり一特発性心筋症としても知られている。心不全という用語は、左心室不全、右心室不全、または両心室不全を含む。

【0005】

40

心臓は、高血圧または収縮組織の損傷に起因する作業負荷の増加に最初は首尾よく応答することができることが多いが、経時的なこのストレスは、代償性心筋細胞肥大及び心室壁のリモデリングを誘発する。詳細には、最初の心臓傷害後の次の数ヶ月にわたって、心臓の損傷部分は通常、心臓が血液を、筋肉量の減少または収縮性の低下を伴いながら送り出し続けようと奮闘すると、リモデリングを開始することになる。これにより今度は、心筋の過剰運動を招き、その結果、心筋が損傷領域において徐々に薄くなり、拡大し、更に過負荷になる。同時に、損傷心室の駆出率が低下して心拍出量が低下し、平均心室圧及び平均心室容積が心周期全体にわたってより大きくなり、心不全の兆候が認められる。驚くべきことではないが、一旦、患者の心臓がこの進行性の際限のない下方スパイラルに陥ると、患者の生活の質は深刻な影響を受け、罹患リスクが急上昇する。患者のこれまでの身

50

体的状態、年齢、性別、及び生活様式を含む多くの因子によって異なるが、患者が心停止で死亡するか、または脳卒中、腎不全、肝不全、または肺高血圧症を含む多くの併存疾患のいずれかで死亡するまで、患者は、患者及び社会的医療システムにかなりの費用をかけて、1回または数回の入院を経験する可能性がある。

#### 【0006】

現在、心不全の進行を抑えるために前負荷を軽減することを特に目的として器具を利用する解決策は存在しない。薬学的アプローチは、心不全の症状を軽減するための一時しのぎとして利用可能であるが、心不全の進行を阻止するか、または逆転させる薬学的手順は存在しない。更に、既存の薬学的アプローチは、本質的に全身性であり、リモデリングが心臓構造に及ぼす局所的な影響を解消しない。したがって、この疾患に伴う影響が次々に出る心臓リモデリングの進行を阻止することができ、より好ましくは、逆転させることができる心不全治療システム及び方法を提供することが望まれる。

#### 【0007】

本出願人は、先行技術において、心不全を解消しようとする幾つかの試みがなされていることに注目している。本明細書において記載される本出願人による発明に先立って、この疾患を治療するために利用可能かつ効果的な市販の器具は存在しない。以下に、心不全の様々な症状を治療する公知のシステム及び方法の幾つかの公知の例について説明するが、どれも、重度の副作用を引き起こすことなく、左心室拡張末期容積（「LVEDV」）、左心室拡張末期圧（「LVEDP」）、左心室拡張末期直径（「LVEDD」）、右心室拡張末期容積（「RVEDV」）、または右心室拡張末期圧（「RVEDP」）を低減させようとしているようには見えないし、または低減させることができるようにも見えない。

#### 【0008】

例えば、Solarによる米国特許第4,546,759号明細書（特許文献1）には、留置されるように設計されて、遠位バルーンが、上大静脈を間欠的に閉塞し、近位バルーンが、下大静脈を間欠的に閉塞し、中間バルーンが右心室の収縮期の発生に同期して拡張することにより、右心室からの血液の駆出量を増加させるトリプルバルーンカテーテルが記載されている。この特許には、システムが正常な心調律と同期して膨張収縮し、右心室に加わる負荷を軽減して右心室の損傷または欠陥の治療を可能にするように設計されていることが記載されている。この特許には、右心室に流入する血流について提案される調節が、LVEDV、LVEDD、またはLVEDPのいずれかに影響を及ぼすことが記載されていない、または示唆されていないし、当該調節を利用して、急性心不全／慢性心不全の進行を阻止するか、または逆転させるために使用されることが記載されてもいない、または示唆されてもいない。

#### 【0009】

Gelfandによる米国特許出願公開第2006/0064059号明細書（特許文献2）には、急性心筋梗塞後の心筋梗塞サイズ及び／又は心筋リモデリングを、心臓壁のストレスを低減させることにより減少させようとするシステム及び方法が記載されている。この特許に記載されているシステムは、下大静脈内に留置されるように構成される閉塞バルーンを有する近位部分と、三尖弁及び肺動脈弁を通して肺動脈内に留置されるように構成される遠位部分と、を有するカテーテルを含む。当該特許出願には、下大静脈を部分閉塞することにより、システムが心室に流入する血液の量を調節し、その結果、心室への負荷を低減し、より早期の治療を可能にして、心筋梗塞の拡大を抑制することが記載されている。Gelfandによる米国特許出願に記載されているシステムは、カテーテルに取り付けられるセンサ群を含み、これらのセンサが、コントローラにより読み取られて、心臓に流入する血流の調節量、及び他の測定パラメータを所定の限界値内に調整する。この特許出願には、一旦、心臓が、患者の再入院中に通常観察される広範なリモデリングを既に示している場合に、システムを使用して鬱血性心不全を治療する、鬱血性心不全の進行を阻止するか、または逆転させることにより、鬱血性心不全の症状を解消することができることについて記載または示唆されていない。

## 【0010】

Cedenoによる米国特許出願公開第2010/0331876号明細書（特許文献3）には、Gelfandによる米国特許出願に記載されている構造と同様に、鬱血性心不全を、下大静脈内を流れる静脈血の還流を調節することにより治療しようとするシステム及び方法が記載されている。Cedenoによる米国特許出願に記載されているシステムについては、下大静脈内に留置される一定容積のバルーンがIVC（下大静脈）に流入する血流を制限すると記載されている。閉塞の度合いが、血管が吸気中及び呼気中に膨張及び収縮するにつれて変化して、静脈血の還流を正常に行なう。この特許出願には更に、心不全の症状が、特許請求するシステムの使用の3か月以内に改善することが記載されている。Cedenoによる米国特許出願に記載されているシステム及び方法は有望であるように見えるが、このようなシステムの潜在的な欠点を本出願人が自らの研究中に多数見つけ出している。本出願人は、自らの研究中に、下大静脈を完全閉塞することが、左心室容積を低減させるだけでなく、左心室収縮期圧も大幅に低下させてしまっており、全身血圧及び心拍出量を低下させるという知見を得ている。更に、下大静脈の完全閉塞は、腎臓、肝臓、及び腸間膜静脈内の静脈鬱血を助長する可能性があり、静脈鬱血は、鬱血性心不全患者の腎不全の主要な原因となっている。

10

## 【0011】

下大静脈の部分閉塞または完全閉塞を行なうと、心臓への血液充満圧を変化させ、心機能を改善するアプローチには幾つかの大きな制約がある。第1に、IVCには、大腿静脈または内頸静脈を介して到達する必要がある。大腿静脈を介して接近する場合、患者は仰臥位を保つ必要があり、歩行不能になる。頸静脈または鎖骨下静脈を介して接近する場合、装置は上大静脈及び右心房を横切る必要があるため心臓を貫通する必要があり、これにより、潜在的なリスクが発生し易くなり、右心房損傷を伴ない、不整脈を誘発して、心臓ブロックに起因する上室性頻拍または徐脈になる。第2に、Cedenoらにより記述されたIVCアプローチは、幾つかの大きく変動する指標（特に、鬱血性心不全の治療施設における）に依存する：1）心不全患者において拡張することが多いIVC径；b）IVC間欠的閉塞（完全閉塞または部分閉塞）は、腎静脈圧を高めることにより傷害を引き起こし、これにより糸球体濾過率が低下して、腎機能障害を悪化させる；c）HF（心不全）で重大な障害を受けることが多い患者の呼吸能力に対する依存度。HFによるこれまでの呼吸パターンは、断続的な無呼吸期間により定義されるCheynes Stokes呼吸として知られており、IVCが潰れる可能性があり、バルーンが完全閉塞を引き起こして、全身血圧が低下し、腎静脈圧が高くなる；d）心構造または心機能の臨床的改善または有益な変化を確認するために心臓への負荷を持続的に取り除く必要がある場合、IVC閉塞は、持続的なIVC閉塞が血圧及び腎機能を低下させるので有効ではない。第3に、Cedenoにより定義されるアプローチでは、バルーンのカスタマイズを、大きく変化する可能性があるIVCのサイズに応じて行なう必要がある。第4に、多くの心不全患者は、深部静脈血栓症の傾向が大きくなるのでIVCフィルタを所持しており、これが、IVC療法の広範な適用を妨げることになる。

20

30

## 【0012】

肺高血圧症（PH）もまた、全世界の罹患及び死亡原因の主要な部分を占めている。上述したように、心不全は、肺高血圧症の一般的原因であるが、肺高血圧症はまた、原発性肺疾患によって引き起こされる可能性がある。今日では、薬理的治療が、肺動脈収縮期圧（PASP）を低減し、症状を改善し、最終的に、肺高血圧症患者の生存率を改善することができる。しかしながら、コスト及び副作用のような薬理的治療の欠点がある。

40

## 【0013】

静脈還流を調節して心不全を解消する公知のシステム及び方法の前述の欠点に鑑みて、疾患に伴う併存疾患を悪化させるリスクを低減させる急性心不全及び慢性心不全を治療するシステム及び方法を提供することが望まれる。

## 【0014】

更に、急性心不全及び慢性心不全を治療して、心臓リモデリングの進行を阻止するか、

50

または逆転させ、かつ慢性的使用及び／又は歩行時使用に際して実用的であるシステム及び方法を提供することが望まれる。

【0015】

更には、心不全を治療し、かつこの疾患に罹患している患者が生活の質を改善して、入院の必要性、病院の滞在の長さ、及び社会的医療ネットワークに付随する負担を低減することができるシステム及び方法を提供することが望まれる。

【0016】

また、肺高血圧症及び心腎症候群の治療を可能にするシステム及び方法を提供することが望まれる。

【0017】

さらに別の懸念は、過負荷状態の心臓が、リモデリング及び壁の変形、最終的には、弁接合の減退を経験し得ることである。適切な弁接合がなければ、弁は、適切にシールせず、血液が、弁を通して戻るように流動し、逆流をもたらし得る。逆流は、息切れ、疲労、及び頻脈及び／又は粗動を引き起こし得る。逆流を治療するシステム及び方法を提供することが、望ましいであろう。

【0018】

過負荷のさらに別の懸念は、過負荷が逆流のための矯正手技のような心臓手技を複雑にすることである。例えば、クリップが、もはやシールしなくなった弁尖を連結するために使用されてもよい。しかしながら、心腔内の容積が大きすぎる場合、クリップを展開するステップが、尖が遠くに離れすぎている場合があるため、不可能である場合がある。心臓手技を実施するために心臓内の容積を低減するシステムを提供することもまた、望ましいであろう。

【0019】

過負荷はまた、補助人工心臓（VAD）の配設の中及び／又は後に起こることが公知である。例えば、左心室補助人工心臓（LVAD）の配設の中及び／又は後に、右心室が、過負荷になり得る。右心室補助人工心臓（RVAD）が、この問題を解消するために使用されてもよい。しかしながら、RVADは、第2の心臓ポンプを配設するステップ及び／又は展開するステップを伴い、合併症及び感染症のリスクの追加をもたらす。心腔内の容積を低減し、VADを配設するシステムを提供することもまた、望ましいであろう。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0020】

【特許文献1】米国特許第4,546,759号明細書

【特許文献2】米国特許出願公開第2006/0064059号明細書

【特許文献3】米国特許出願公開第2010/0331876号明細書

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0021】

心不全を治療する公知のシステム及び方法の欠点に鑑みて、急性心不全及び／又は慢性心不全を治療するシステム及び方法であって、この疾患に伴う影響が次々に生じることになる心臓リモデリングの進行を阻止することができ、より好ましくは逆転させることができるシステム及び方法を提供することが望まれる。

【0022】

更に、心不全に罹患している患者の心臓リモデリングの進行を阻止するか、または逆転させるシステム及び方法であって、歩行時使用及び／又は慢性的使用に際して実用的であるシステム及び方法を提供することが望まれる。

【0023】

更には、心不全を治療するシステム及び方法であって、腎臓及び肝臓の合併症をもたらす静脈鬱血のような疾患に伴う併存疾患を悪化させるリスクを低減するシステム及び方法を提供することが望まれる。

## 【0024】

また、心不全を治療するシステム及び方法であって、この疾患に罹患している患者が生活の質を向上させることにより、再入院、及びそれに伴う社会的医療ネットワークに掛かる負担の必要性を低減することができるシステム及び方法を提供することが望まれる。

## 【0025】

更に、肺高血圧症を治療し、この疾患に罹患している患者が生活の質を改善することができるシステム及び方法を提供することが望まれる。また、心臓発作、急性心不全、慢性心不全、駆出率が維持された心不全、右心不全、拘束性及び収縮性心筋症、及び心腎症候群（タイプ1-5）を治療するシステム及び方法を提供することが望まれる。

## 【0026】

これら及び他の利点は、本開示によって提供され、これにより、幾つかの心周期を含む時間区間にわたって、上大静脈（「SVC」）を介して心臓への静脈血還流を調節し、心室過負荷を低減し、腎静脈圧を増加させることなく心臓前負荷及び肺動脈圧を低減するシステム及び方法を提供する。本開示の原理によれば、SVCを介する静脈調節が使用され、LVEDP、LVEDV、LVEDD、RVEDP、及び／又はRVEDVを低減し、心室心筋リモデリングを阻止するか、または逆転させることができる。直観に反した方法で、本出願人は、予備動物実験において、SVCの間欠的部分閉塞が、脳血流の停滞または観察可能な有害な副作用につながらないという知見を得ている。より重要なこととして、本出願人による予備動物実験は、SVCの閉塞がRVEDP及びLVEDPの両方の大きな低減をもたらす一方、総心拍出量を改善し、左心室収縮期圧（「LVSP」）の大きな低減を伴わないことを明らかにしている。したがって、前述の公開済のCedeno特許出願に説明されるアプローチと異なり、本開示は、LVSPへの影響を無視できるが、改善された1回拍出量（心拍出量）、及び併存疾患の増加をもたらす静脈鬱血のリスクの低減を伴う、LVEDP、LVEDV、LVEDD、RVEDP、及び／又はRVEDVの有益な低減を提供する。本明細書に記載されるシステム及び方法は、心臓への血液充満圧及び心機能の急激な改善を提供し、急性非代償性心不全のリスクにある患者に利益をもたらす。

## 【0027】

SVC血流（IVC血流ではなく）をターゲットとすることには、幾つかの大きな利点がある。第1に、器具をSVC内に留置することにより、大腿静脈の使用を回避することができ、心臓を貫通することを回避することができる。これにより、急性疾患または慢性疾患を治療する、完全埋め込み型の、しかも携帯型のシステムを開発することができる。第2に、SVC閉塞は、必要とされる除負荷の大きさによって異なるが、間欠的閉塞または持続的閉塞とすることができる。IVC閉塞とは異なり、SVCを持続的に閉塞すると、全身血圧を維持し、心拍出量を改善することができる。これにより、右心室及び左心室の両心室への負荷を取り除いた状態を維持することができ、これにより、血行動態が急激に改善するとともに、長期的な有益な影響を心構造または心機能に与えることができる。第3に、IVC閉塞とは異なり、SVC閉塞は患者の呼吸によって異なることがない。第4に、平均右心房圧または閉塞バルーンにわたる圧力差で駆動されるSVC閉塞の内部レギュレータを展開することにより、SVC器具を各患者の症状に応じてプログラムし、患者個人に合わせることができる。第5に、器具をSVC内に留置することにより、当該器具を、既存のIVCフィルタを装着した患者の体内で使用する事ができる。

## 【0028】

本開示の別の態様によれば、複数の心周期にわたるSVCの部分的または全体的な間欠的閉塞は、心筋を治療させて、心筋の壁応力が減少することにより、心不全の進行の兆候であるリモデリングの進行を阻止するか、または逆転させると予測される。理論に拘束されることを望むものではないが、本出願人は、SVCの間欠的閉塞により心臓が、数時間、数日、数週間、または数ヶ月の期間にわたって当該閉塞が実現される場合に、駆出率が低下した状態の心不全を示すStarling曲線から、心機能が正常であることを一層顕著に示すLVEDP及びLVEDVを有するスターリング曲線に移行することができる

10

20

30

40

50

と考える。したがって、本出願人の予備動物実験は、本発明のシステムを数時間、数日、数週間、または数ヶ月、例えば3～6ヶ月の期間にわたって使用すると、疾患に典型的な下方スパイラルの進行を阻止するだけでなく、心臓の機能が十分回復して、患者が本開示のシステム、薬学的処置、またはこれらの両方のいずれの使用も終わらせることができることを示唆している。

【0029】

本開示の別の態様によれば、SVC内またはSVC上に留置されるように構成される流動制限部材を有するカテーテルと、流動制限部材の作動を制御するコントローラと、を備えるシステムが提供される。コントローラをプログラムして、患者の血行動態の変動を表わす入力を受信し、流動制限部材の作動／作動解除を当該入力に応じて調節することが好ましい。患者の血行動態の変動は、患者の歩行運動により生じ得る。コントローラをカテーテルの埋め込み時にプログラムして、SVCの完全閉塞または部分閉塞を、所定数の心周期または所定の時間区間にわたって、患者の静止時の心拍数に基づいて保持することができ、この事前設定心周期数または時間区間は、コントローラにより患者の心拍数入力に応じて継続的に調整することができる。コントローラは更に、血行動態、例えば血流速度、血液量、心臓への血液充满圧を含む圧力などを表わす検出パラメータを示す信号を、センサ及び／又は電極から受信することができ、コントローラは、事前設定心周期数または時間区間を、検出パラメータ（群）に応じて継続的に調整することができる。

【0030】

1つの好適な実施形態では、カテーテルは、（例えば、患者の左鎖骨下静脈内を介して）血管内に植え込まれて、流動制限部材が、右心房のすぐ近位側のSVC内に留置されるように構成される。カテーテルの近位端に抗菌剤をコーティングするか、または含浸させて、カテーテルを経皮的に通過させる部位における低減された感染のリスクを伴うカテーテルの持続的使用を可能にすることができる。コントローラは、バッテリー給電されることが好ましく、コントローラの作動機構を流動制限部材に操作可能に連結することができる迅速接続継手を含むことが好ましい。好適な実施形態では、コントローラは、十分小さくして、コントローラを患者が肩の周りの装具に装着することができるようにする。患者をベッドまたは緊急治療施設に拘束する公知のシステムとは異なり、本開示のシステムは、患者が歩行して、ほとんどの日常運動を行うことができるので、本発明のシステムを使用して患者の生活の質を向上させ、患者による治療方法の遵守を高めることができる。1つの実施形態では、コントローラは、患者の体内の適切な部位に、例えば鎖骨下の皮下に埋め込まれるように構成される。このような実施形態では、埋め込み可能なコントローラは、外部コントローラ、例えばモバイルデバイスまたはシステム固有のデバイスと双方向に通信を行なうように構成される。外部コントローラは埋め込み可能なコントローラのバッテリーを、例えば各コントローラ内のそれぞれの誘導コイルを介して充電するように構成することができ、検出パラメータを表わすデータを受信することができ、検出パラメータとして、心拍数、血流速度、血液量、心臓への血液充满圧を含む圧力を挙げることができる。1つ以上の外部電源は、埋め込み可能なコントローラと電氣的に通信することができ、更に、電力をコントローラに供給して、埋め込み可能なコントローラのバッテリーを充電するように構成することができる。1つ以上の外部電源は、1つ以上の外部電源の電力量が閾値電力量を下回るとアラートを発することができる。

【0031】

好適な実施形態では、流動制限部材は、カテーテルの遠位領域に取り付けられる、非弾性的または半弾性的バルーンもしくは複数のバルーンを備えて、コントローラが、バルーンを定期的に膨張及び萎ませることによってバルーンを作動させ、SVC及び／又は奇静脈を選択的に完全に、もしくは部分閉塞する。例えば、コントローラをプログラムして、流動制限部材を間欠的に作動させ、複数の心周期にわたり、第1の所定の時間区間にわたってSVCを少なくとも部分閉塞し、第2の所定の時間区間にわたって収縮することができる。第1の所定の時間区間は、第2の所定の時間区間を少なくとも5倍上回ることができる。例えば、第1の所定の時間区間は、4～6分とすることができる一方、第2の所定

の時間区間は、1～30秒である。別の実施形態では、流動制限部材は、例えばコントローラに接続される駆動系によって、展開位置と収縮位置との間で迅速に移行することができる膜で被覆された傘、バスケット、または他の機械的配列を備えることができる。なおも更なる実施形態では、流動制限部材は、流動制限部材が収縮または開放位置にあるとき、SVC内に停滞流動区域を生成しないという条件で、バタフライ弁またはボール弁の形態をとることができる。また更なる実施形態では、流動制限部材は、SVCの外部に適用されるように構成されるカフを備え、膨張されるときにSVCを狭化または閉塞することによって動作する。

#### 【0032】

本発明のシステムは、静脈または動脈の血管系内に留置されるカテーテルに配置されて、患者の心拍数または血圧を測定するセンサを含むことができる。センサは好ましくは、コントローラの入力として使用される出力信号を生成して、流動制限部材により生じる閉塞の度合い、またはタイミングを調整する。別の実施形態では、コントローラは、スポーツ愛好家、例えばFitbitなどの通常使用されるセンサのようなサードパーティ心拍数または血圧センサに、Bluetooth（ブルートゥース（登録商標））のような利用可能な無線規格を利用して、患者のスマートフォンを介して接続されるように構成することができる。この実施形態では、コントローラのコスト、サイズ、及び複雑さは、当該コントローラを市販のサードパーティコンポーネントと一体化することにより低減させることができる。

#### 【0033】

本開示の別の態様によれば、患者の血流を制御する方法では、患者の大静脈に、静脈閉塞器具を挿入して誘導し、閉塞器具を、患者が外から装着する、または患者の体内に植え込まれるコントローラに連結し、静脈閉塞器具を、複数の心周期を含む時間区間にわたって間欠的に作動させることにより、数分、数時間、数日、数週間、または数ヶ月の期間にわたって、心筋のリモデリングの進行を阻止するか、または逆転させる。

#### 【0034】

本開示の別の態様によれば、VADの効率及び機能性を改善し、VADの有害な副作用のリスクを低減するために補助人工心臓（VAD）と併用するシステムが提供される。本システムは、近位端と、遠位領域と、を有するカテーテルを含み、カテーテルは、留置（例えば患者の鎖骨下または頸静脈を介したような血管内留置）されるようにサイズ設定され、かつ形状設定されて、遠位領域が、患者の上大静脈（SVC）内に配置される。本システムはまた、流動制限部材、例えばカテーテルの遠位領域上に配置されるSVC閉塞バルーンであって、選択的に作動され、SVCを少なくとも部分閉塞する、流動制限部材と、カテーテルに操作可能に連結され、流動制限部材を間欠的に作動させ、単一または複数の心周期を含む時間区間にわたってSVCを少なくとも部分閉塞することにより、心臓前負荷及び肺動脈圧を低減し、心臓性能を改善する、コントローラと、を含む。例えば、コントローラは、時間区間中に心臓前負荷を十分に低減し、心臓への血液充満圧の低減、左心室弛緩の増加、左心室キャパシタンスの増加、左心室1回拍出量の増加、心筋弛緩の増加、左心室硬直の低減、または心臓緊張の低減のうちの少なくとも1つによって測定されるような心臓性能を改善することができる。

#### 【0035】

本システムは更に、流動制限部材の近位のカテーテル上に配置される、第1の圧力センサであって、第1の圧力信号を出力する、第1の圧力センサと、カテーテル上に、かつ流動制限部材の遠位に配置される、第2の圧力センサであって、第2の圧力信号を出力する、第2の圧力センサと、を含むことができ、コントローラは、第1の圧力信号と第2の圧力信号との間の差異に対応する第1の信号を生成し、第1の信号は、流動制限部材の閉塞の度合いを示す。別の構成として、本システムは、カテーテル上に配置され、流動制限部材の近位に配置される第1の開放端を伴う、第1のルーメンと、流動制限部材に配置される第2の開放端を伴う、第2のルーメンと、を有する、圧力スイッチを含んでもよい。圧力スイッチは、第1のルーメンと第2のルーメンとの間の圧力差を示す、信号を生成する

ように構成されてもよい。コントローラは、信号を受信し、患者への表示のための患者のコンピューティングデバイスに信号を通信するように構成される、データ転送回路を含んでもよい。

【0036】

コントローラは、第1の信号を使用し、流動制限部材を作動させ、SVCを少なくとも部分閉塞するとき、及び流動制限部材の作動を中止するときを決定することができる。コントローラをまたプログラムして、第1の信号に基づいて、オペレータのための安全信号としてアラームをアクティブ化することができる。また、コントローラをプログラムして、コンピューティングデバイスのセルラー通信能力を介して、患者を監視する臨床医に、アラート状態を送信することもできる。1つの実施形態では、コントローラは、患者内の適切な部位に、例えば鎖骨下の皮下に埋め込まれるように構成される。

10

【0037】

また、コントローラをプログラムして、流動制限部材を間欠的に作動させ、複数の心周期にわたり、第1の所定の時間区間にわたってSVCを少なくとも部分閉塞し、第2の所定の時間区間にわたって収縮することができる。第1の所定の時間区間は、第2の所定の時間区間を少なくとも10倍上回ることができる。例えば、第1の所定の時間区間は、4～6分とすることができる一方、第2の所定の時間区間は、1～10秒である。コントローラをプログラムして、信号に基づいて、または患者の心拍数に基づいて、第1の所定の時間区間を変更させることができる。

20

【0038】

1つの好適な実施形態では、流動制限部材は、膨張可能円筒形バルーンであり、膨張可能円筒形バルーンは、開放位置及び閉鎖位置を有する、膨張可能円筒形バルーンに連結されるリリース弁を有する。リリース弁は、30～60 mmHgの所定の圧力において開放され、流体がSVCを介して患者の右心房まで流れることを可能にすることができる。本システムは更に、流動制限部材の近位のカテーテル上に配置される、奇静脈閉塞バルーンを含むことができる。奇静脈閉塞バルーンは、選択的に作動され、患者の奇静脈を少なくとも部分閉塞することができる。奇静脈閉塞バルーン及びSVC閉塞バルーンは、独立して作動されることができる。また、本システムは、より緩慢な速度におけるVADの動作が、より高い速度におけるVADのみの血行動態応答と同等以上の血行動態応答を達成することを可能にする。

30

【0039】

また、本システムは、左心室補助人工心臓(LVAD)を含むことができ、LVADは、近位端と、遠位領域と、を有するカテーテルを含み、遠位領域は、流入端と、流出端と、を有し、カテーテルは、患者の大腿動脈を介して留置されるようにサイズ設定され、かつ形状設定されて、流入端が、患者の左心室内に配置され、流出端が、患者の大動脈内に配置される。LVADはまた、カテーテルの遠位領域上に配置される、ポンプ、例えばインペラポンプを含み、ポンプは、選択的に作動され、血液を左心室から流入端を介して送り出し、血液を流出端を介して大動脈の中に排出することができ、LVADコントローラが、LVADに操作可能に連結され、ポンプを作動させ、血液を左心室から大動脈に送り出すことにより、左心室の負荷を取り除き、冠動脈及び全身灌流を増加させる。本システムのカテーテルに操作可能に連結されるLVADコントローラは、LVADコントローラがポンプを作動させ、血液を左心室から大動脈に送り出すと同時に、流動制限部材のアクティブ化及び非アクティブ化を調節し、SVCを少なくとも部分閉塞することができる。

40

【0040】

別の構成として、または更に、本システムは更に、右心室補助人工心臓(RVAD)を含むことができ、RVADは、選択的に作動され、血液をSVCからRVADの流入端を介して送り出し、血液をRVADの流出端を介して肺動脈の中に排出し得る、ポンプ、例えばインペラポンプを含む。コントローラはまた、RVADに操作可能に連結され、ポンプを作動させ、血液をSVCから肺動脈に送り出すことにより、右心室の負荷を取り除くことができる。例えば、コントローラは、コントローラがポンプを作動させ、血液をSVC

50

Cから肺動脈に送り出すと同時に、流動制限部材を作動させ、SVCを少なくとも部分閉塞することができる。

【0041】

別の好適な実施形態では、RVADは、近位端と、遠位領域と、を有するカテーテルを有し、遠位領域は、流入端と、流出端と、を有し、カテーテルは、患者の大腿動脈を介して留置されるようにサイズ設定され、かつ形状設定されて、流出端が、患者の肺動脈内に配置され、流入端が、患者のIVC内に配置される。RVADはまた、カテーテルの遠位領域上に配置される、ポンプ、例えばインペラポンプを含み、ポンプは、選択的に作動され、血液をIVCから流入端を介して送り出し、血液を流出端を介して肺動脈の中に排出することができ、RVADコントローラが、RVADに操作可能に連結され、ポンプを作動させ、血液をIVCから肺動脈に送り出すことにより、右心室の負荷を取り除く。本システムのカテーテルに操作可能に連結されるRVADコントローラは、RVADコントローラがポンプを作動させ、血液をIVCから肺動脈に送り出すと同時に、流動制限部材のアクティブ化及び非アクティブ化を調節し、SVCを少なくとも部分閉塞することができる。

10

【0042】

本システムはまた、患者の心臓を変化させ、心臓手技を実施するために使用されてもよい。本アプローチは、流動制限部材が上大静脈(SVC)内に配置されるように、患者のSVCの中に、流動制限部材を備える、第1のカテーテルを挿入するステップと、SVC内で流動制限部材を作動させることにより、SVCを少なくとも部分的に閉塞するステップと、を伴ってもよい。心臓手技は、SVCを少なくとも部分的に閉塞するステップに先立って、その中で、及び／又はその後に、患者の心臓において実施されてもよい。流動制限部材は、心臓手技に先立って、またはその中で、SVC内で作動解除され、再作動されてもよい。流動制限部材の作動は、迷走神経を刺激し、患者の尿流量を増加させ得る。

20

【0043】

患者の心臓に関するパラメータが、測定され、第1の測定されたパラメータを生成してもよく、測定されたパラメータが所定の閾値を満たすかどうかを決定するために使用されてもよい。測定されたパラメータを決定するステップは、SVC内に配置される第1のセンサから第1の信号を受信するステップと、SVC内に配置される第2のセンサから第2の信号を受信するステップと、を含んでもよい。第1のセンサは、電極であってもよく、流動制限部材の近位のカテーテル上に配置されてもよい。第2のセンサもまた、電極であってもよく、流動制限部材の遠位のカテーテル上に配置されてもよい。心臓手技は、測定されたパラメータが、所定の閾値を満たすと決定された場合、実施されてもよい。部分的及び／又は完全なSVC閉塞は、心臓を心臓手技の成功をより受けやすい状態にすることを補助する。心臓手技は、経皮冠動脈インターベンション(PCI)または冠動脈バイパス術(CABG)を使用して、市販のシステム及び／又は冠動脈再建を使用して、心臓補綴物(例えば、人工弁、逆流低減器具、クリップ、リング、補助人工心臓(VAD)等)の埋め込みのような、SVCの部分的／完全閉塞からの明確に異なる手技であり得る。

30

【0044】

第1の測定されたパラメータが、所定の閾値を満たしていると決定されない場合、作動パラメータが、改変されてもよく、第2のパラメータが更に、測定されてもよい。第2のパラメータが、測定され、第2の測定されたパラメータを生成してもよく、第2の測定されたパラメータが所定の閾値を満たすかどうかを決定するために使用されてもよい。心臓手技は、第2の測定されたパラメータが所定の閾値を満たしていると決定された場合、実施されてもよい。

40

【0045】

本システムは更に、下大静脈カテーテル(IVC)を介して心臓に、心臓手技を実施するために適合され得る、第2のカテーテルを挿入するステップを伴ってもよい。第2のカテーテルは、第1のカテーテルの少なくとも一部に沿って、第1のカテーテル内に配置されてもよい。

50

## 【0046】

また、本システムは、患者の心臓の容積過負荷を低減するために使用されてもよい。例えば、流動制限部材（例えば、バルーン）を備えるカテーテルが、流動制限部材がSVC内に配置されるように、患者の上大静脈（SVC）の中に挿入されてもよい。左心室補助人工心臓（LVAD）もまた、患者の左心室において埋め込まれてもよい。流動制限部材は、SVC内で作動されることによって、LVADの埋め込みの中または後に、SVCを少なくとも部分的に閉塞し得る。流動制限部材は、続いて、LVADを埋め込むステップの後のある設定された期間、萎められてもよい。流動制限部材の作動が、心臓内の圧力及び／又は右心室内の血流の体積を低減し得る。

## 【0047】

容積過負荷を低減する方法は、1つ以上のセンサから信号を受信するステップを含んでもよい。本方法は、カテーテル上に配置される加速度計から、SVCを少なくとも部分的に閉塞する流動制限部材を示す、第1の信号を受信するステップを含んでもよい。流動制限部材は、第1の信号に基づいて作動解除されてもよい。別の構成として、本方法は、流動制限部材上に配置されるセンサから、SVCと流動制限部材との間の接触を示す、第1の信号を受信するステップを含んでもよい。別の実施形態では、本方法は、流動制限部材の近位のカテーテル上に配置される光から光を生成するステップと、流動制限部材の遠位のカテーテル上に配置される光センサからの第1の信号を決定するステップと、第1の信号に基づいて、流動制限部材の閉塞の度合いを決定するステップと、を含んでもよい。別の実施形態では、本方法は、カテーテル、流動制限部材、またはカテーテル及び流動制限部材の両方の一部上に設置される、延伸ゲージから信号を受信するステップを含んでもよい。流動制限部材は、受信された信号に基づいて作動解除されてもよい。

## 【0048】

前述の概要は、例示的にすぎず、いかようにも制限することを意図していない。上述される例示的な態様、実施形態、及び特徴に加えて、更なる様態、実施形態、及び特徴が、以下の図面及び詳細な説明を参照することによって明らかとなるであろう。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0049】

本開示の特徴及び利点は、以下に提示される本開示の実施形態についての詳細な説明から添付の図面を参照することにより明らかになるであろう。

## 【0050】

【図1A】図1Aは、心臓の主幹動脈及び主静脈の正面部分破断図である。

## 【0051】

【図1B】図1Bは、大静脈に繋がる主静脈を含む大静脈を示している。

## 【0052】

【図2A】図2Aおよび2Bは、正常な心臓状態、及び疾患心臓の状態に対応するFrank-Starling曲線を示すグラフである。

【図2B】図2Aおよび2Bは、正常な心臓状態、及び疾患心臓の状態に対応するFrank-Starling曲線を示すグラフである。

## 【0053】

【図3】図3は、正常な心機能を有する患者、及び鬱血性心不全に罹患している患者の心周期全体の左心室圧と左心室容積の関係を示す例示的な圧力-容積ループ曲線のグラフである。

## 【0054】

【図4A】図4Aは、本開示の原理に従って構成されるシステムの概略図である。

## 【0055】

【図4B】図4Bは、本開示の原理に従って構成される埋め込み型システムの概略図である。

## 【0056】

【図4C】図4Cは、電源及び充電台の図面である。

【0057】

【図5A】図5Aは、図4A及び図4Bのカテーテルの概略図であり、流動制限部材は、アンカー部材が変化した状態の円筒形バルーンを含み、流動制限部材の拡張状態及び収縮状態をそれぞれ示している。

【図5B】図5Bは、図4A及び図4Bのカテーテルの概略図であり、流動制限部材は、アンカー部材が変化した状態の円筒形バルーンを含み、流動制限部材の拡張状態及び収縮状態をそれぞれ示している。

【0058】

【図6】図6は、図4A及び図4Bのカテーテルの概略図であり、流動制限部材は、機械的に作動し、かつ膜で覆われるバスケットを含む。

【0059】

【図7】図7は、図4A及び図4Bのカテーテルの断面図である。

【0060】

【図8A】図8Aは、拡張状態及び収縮状態としてそれぞれ図示される球状バルーンを含む流動制限部材の概略図である。

【図8B】図8Bは、拡張状態及び収縮状態としてそれぞれ図示される球状バルーンを含む流動制限部材の概略図である。

【0061】

【図9A】図9Aは、拡張状態及び収縮状態としてそれぞれ図示されるばね式プラグを含む流動制限部材の概略図である。

【図9B】図9Bは、拡張状態及び収縮状態としてそれぞれ図示されるばね式プラグを含む流動制限部材の概略図である。

【0062】

【図10A】図10Aは、拡張状態及び収縮状態としてそれぞれ図示されるばね式プラグの別の実施形態を含む流動制限部材の概略図である。

【図10B】図10Bは、拡張状態及び収縮状態としてそれぞれ図示されるばね式プラグの別の実施形態を含む流動制限部材の概略図である。

【0063】

【図11】図11は、下大静脈（IVC）の完全閉塞後のブタモデルの幾つかの連続する心拍数にわたる左心室（LV）圧及びLV容積を示すグラフ及び表を示している。

【0064】

【図12】図12は、上大静脈（SVC）の部分閉塞後のブタモデルの幾つかの連続する心拍数にわたるLV圧及びLV容積を示すグラフ及び表を示している。

【0065】

【図13】図13は、本開示の原理による心不全に罹患しているブタにおいて、上大静脈（SVC）の閉塞時及び解放時の左心室容積とともに圧力が変化する様子を示すグラフである。

【図14】図14は、本開示の原理による心不全に罹患しているブタにおいて、上大静脈（SVC）の閉塞時及び解放時の右心室容積とともに圧力が変化する様子を示すグラフである。

【0066】

【図15】図15～22は、心不全に罹患している被験ブタについての試験結果を示している。

【図16】図15～22は、心不全に罹患している被験ブタについての試験結果を示している。

【図17】図15～22は、心不全に罹患している被験ブタについての試験結果を示している。

【図18】図15～22は、心不全に罹患している被験ブタについての試験結果を示している。

【図19】図15～22は、心不全に罹患している被験ブタについての試験結果を示して

10

20

30

40

50

いる。

【図 2 0】図 1 5 ～ 2 2 は、心不全に罹患している被験ブタについての試験結果を示している。

【図 2 1】図 1 5 ～ 2 2 は、心不全に罹患している被験ブタについての試験結果を示している。

【図 2 2】図 1 5 ～ 2 2 は、心不全に罹患している被験ブタについての試験結果を示している。

【 0 0 6 7 】

【図 2 3 - 1】図 2 3 A は、本開示の原理による、継続的 S V C 閉塞の 1 分間エピソードの萎み時間中の左心室拡張末期圧の臨床圧力変化を示している。図 2 3 B は、本開示の原理による、継続的 S V C 閉塞の 1 分間エピソードの萎み時間中の左心室収縮末期圧の臨床圧力変化を示している。

10

【図 2 3 - 2】図 2 3 C は、本開示の原理による、継続的 S V C 閉塞の 1 分間エピソードの萎み時間中の左心室容積の臨床圧力変化を示している。図 2 3 D は、本開示の原理による、継続的 S V C 閉塞の 1 分間エピソードの萎み時間中の心室 1 回心仕事の臨床圧力変化を示している。

【 0 0 6 8 】

【図 2 4 - 1】図 2 4 A は、本開示の原理による、継続的 S V C 閉塞の 5 分間エピソードの萎み時間中の左心室拡張末期圧の臨床圧力変化を示している。図 2 4 B は、本開示の原理による、継続的 S V C 閉塞の 5 分間エピソードの萎み時間中の左心室収縮末期圧の臨床圧力変化を示している。

20

【図 2 4 - 2】図 2 4 C は、本開示の原理による、継続的 S V C 閉塞の 5 分間エピソードの萎み時間中の左心室容積の臨床圧力変化を示している。図 2 4 D は、本開示の原理による、継続的 S V C 閉塞の 5 分間エピソードの萎み時間中の心室 1 回心仕事の臨床圧力変化を示している。

【 0 0 6 9 】

【図 2 5 - 1】図 2 5 A は、本開示の原理による、継続的 S V C 閉塞の 1 0 分間エピソードの萎み時間中の左心室拡張末期圧の臨床圧力変化を示している。図 2 5 B は、本開示の原理による、継続的 S V C 閉塞の 1 0 分間エピソードの萎み時間中の左心室収縮末期圧の臨床圧力変化を示している。

30

【図 2 5 - 2】図 2 5 C は、本開示の原理による、継続的 S V C 閉塞の 1 0 分間エピソードの萎み時間中の左心室容積の臨床圧力変化を示している。図 2 5 D は、本開示の原理による、継続的 S V C 閉塞の 1 0 分間エピソードの萎み時間中の心室 1 回心仕事の臨床圧力変化を示している。

【 0 0 7 0 】

【図 2 6 - 1】図 2 6 A ～ 2 6 C は、本開示の原理による、継続的 S V C 閉塞の 5 分間エピソード中に観察された肺毛細血管楔入圧の臨床圧力変化を示している。図 2 6 B は、本開示の原理による、継続的 S V C 閉塞の 5 分間エピソード中に観察された肺動脈圧の臨床圧力変化を示している。図 2 6 C は、本開示の原理による、継続的 S V C 閉塞の 5 分間エピソード中に観察された右心房圧の臨床圧力変化を示している。

40

【図 2 6 - 2】図 2 6 A ～ 2 6 C は、本開示の原理による、継続的 S V C 閉塞の 5 分間エピソード中に観察された肺毛細血管楔入圧の臨床圧力変化を示している。図 2 6 B は、本開示の原理による、継続的 S V C 閉塞の 5 分間エピソード中に観察された肺動脈圧の臨床圧力変化を示している。図 2 6 C は、本開示の原理による、継続的 S V C 閉塞の 5 分間エピソード中に観察された右心房圧の臨床圧力変化を示している。

【 0 0 7 1 】

【図 2 7 - 1】図 2 7 A は、本開示の原理による、継続的 S V C 閉塞の 5 分間中の収縮期圧の臨床圧力変化を示している。図 2 7 B は、本開示の原理による、継続的 S V C 閉塞の 5 分間中の拡張期圧の臨床圧力変化を示している。図 2 7 C は、本開示の原理による、継続的 S V C 閉塞の 5 分間中の平均動脈圧の臨床圧力変化を示している。

50

【図 27-2】図 27D は、本開示の原理による、継続的 S V C 閉塞の 5 分間中の平均肺動脈圧の臨床圧力変化を示している。

【図 27-3】図 27E は、本開示の原理による、継続的 S V C 閉塞の 5 分間中の平均肺毛細血管楔入圧の臨床圧力変化を示している。

【0072】

【図 28A】図 28A は、本開示の原理による、継続的 S V C 閉塞の 10 分間中の平均肺動脈圧の臨床圧力変化を示している。

【図 28B】図 28B は、本開示の原理による、継続的 S V C 閉塞の 10 分間中の平均動脈圧の臨床圧力変化を示している。

【0073】

【図 29】図 29 は、本開示の原理による S V C の閉塞前及び閉塞中の心拍出量を示している。

【0074】

【図 30】図 30 は、本開示の原理による S V C の閉塞の有無別の肺動脈収縮期圧を示している。

【0075】

【図 31】図 31 は、本開示の原理による S V C 閉塞が一連の疾患を変化させることが予測される様子の予測的例である。

【0076】

【図 32】図 32 は、円筒形流動制限部材の斜視図である。

【0077】

【図 33】図 33 は、リリース弁を示す円筒形流動制限部材の断面図である。

【0078】

【図 34】図 34A ~ B は、バイナリ及び漸進的リリース弁を有する円筒形流動制限部材の断面図である。

【0079】

【図 35】図 35 は、閉鎖位置におけるリリース弁を有する円筒形流動制限部材の上面図である。

【0080】

【図 36】図 36A ~ B は、開放位置におけるバイナリリリース弁及び漸進的リリース弁を有する円筒形流動制限部材の上面図である。

【0081】

【図 37】図 37A ~ B は、ステントと係合される円筒形流動制限部材の斜視及び切欠図である。

【0082】

【図 38】図 38A ~ B は、膨張及び萎み位置におけるバルーンオクルーダを有する円筒形流動制限部材の上面図である。

【0083】

【図 39】図 39A ~ B は、膨張及び萎み位置における円筒形バルーンオクルーダを有する円筒形流動制限部材の上面図である。

【0084】

【図 40】図 40A ~ B は、リリース弁に連結されるステントの斜視及び切欠図である。

【0085】

【図 41】図 41 は、フィルタに連結される円筒形流動制限部材の切欠図である。

【0086】

【図 42A】図 42A は、センサを伴うカテーテルに連結される円筒形流動制限部材の切欠斜視図であり、図 42B は、例示的な位相曲線である。

【図 42B】図 42A は、センサを伴うカテーテルに連結される円筒形流動制限部材の切欠斜視図であり、図 42B は、例示的な位相曲線である。

【0087】

10

20

30

40

50

【図 4 3】図 4 3 A ~ F は、S V C に進入する導入器シース、S V C 内の流動制限部材、カテーテル、及び 1 つ以上のセンサの図である。

【0 0 8 8】

【図 4 4】図 4 4 は、S V C に配置される導入器シース、導入器シース内に組み込まれる流動制限部材、及び心臓内に配置されるカテーテルの図である。

【0 0 8 9】

【図 4 5】図 4 5 は、S V C 内に配置される奇静脈閉塞バルーン及び第 2 の閉塞バルーンを有する閉塞システムの図である。

【0 0 9 0】

【図 4 6】図 4 6 は、S V C の周囲に巻着される閉塞カフの図である。

10

【0 0 9 1】

【図 4 7】図 4 7 A ~ B は、閉塞カフの外側及び内側の図であり、図 4 7 C ~ D は、閉塞カフの斜視図である。

【0 0 9 2】

【図 4 8】図 4 8 は、本開示の原理に従って構成される別の例示的システムである。

【0 0 9 3】

【図 4 9】図 4 9 は、経弁 L V A D と組み合わせた S V C 閉塞システムを示している。

【0 0 9 4】

【図 5 0】図 5 0 は、経弁 L V A D と組み合わせて使用されるとき S V C 閉塞の除負荷容量の強化を示すグラフである。

20

【0 0 9 5】

【図 5 1】図 5 1 は、経弁 R V A D と組み合わせた S V C 閉塞システムを示している。

【0 0 9 6】

【図 5 2】図 5 2 は、別の経弁 R V A D と組み合わせた S V C 閉塞システムを示している。

。

【0 0 9 7】

【図 5 3】図 5 3 は、L V A D と組み合わせた S V C 閉塞システムを示している。

【0 0 9 8】

【図 5 4】図 5 4 は、L V A D と組み合わせた導入器シース上に配置される流動制限部材を伴う、S V C 閉塞システムを示している。

30

【0 0 9 9】

【図 5 5】図 5 5 は、S V C 内に S V C 閉塞システムを展開し、左心室において V A D を埋め込む例示的方法のフローチャートである。

【0 1 0 0】

【図 5 6】図 5 6 は、大動脈内バルーンポンプ (I A B P) と組み合わせた S V C 閉塞システムを示している。

【0 1 0 1】

【図 5 7】図 5 7 A は、正常な心臓を示している。図 5 7 B は、慢性代償性心を示している。図 5 7 C は、非代償性心を示している。

【0 1 0 2】

40

【図 5 8】図 5 8 は、S V C 内に配置される導入器シース上に配置される流動制限部材を伴う、S V C 閉塞システムを示している。

【0 1 0 3】

【図 5 9】図 5 9 は、S V C 内に配置される導入器シース上に配置される流動制限部材と、I V C を介して弁クリップを展開するための送達カテーテルと、を伴う、S V C 閉塞システムを示している。

【0 1 0 4】

【図 6 0】図 6 0 は、S V C 内で S V C 閉塞システムを展開し、心臓手技を実施する例示的方法のフローチャートである。

【0 1 0 5】

50

【図 6 1】図 6 1 は、S V C 内に配置される導入器シース上に配置される流動制限部材と、I V C を介して人工弁輪を展開するための送達カテーテルと、を伴う、S V C 閉塞システムを示している。

【0 1 0 6】

【図 6 2】図 6 2 は、S V C 内に配置される導入器シース上に配置される流動制限部材と、I V C を介して経カテーテル補綴物を展開するための送達カテーテルと、を伴う、S V C 閉塞システムを示している。

【0 1 0 7】

【図 6 3】図 6 3 は、S V C 内に配置される導入器シース上に配置される流動制限部材と、導入器シース内に配置される送達カテーテルとを伴う S V C 閉塞システムを示している。

10

【発明を実施するための形態】

【0 1 0 8】

本発明の詳細な説明

図 1 A 及び図 1 B を参照しながら、本開示が留置及び操作を行なうために考案されたヒトの解剖学的構造が、本開示のシステム及び方法に関連して記述される。

【0 1 0 9】

詳細には、図 1 A を参照するに、脱酸素血液は、心臓 1 0 に向けて大静脈 1 1 を介して還流し、大静脈 1 1 は、心臓の右心房 1 4 に連結される上大静脈 1 2 及び下大静脈 1 3 を含む。血液は、右心房 1 4 から三尖弁 1 5 を介して右心室 1 6 に移動し、血液は肺動脈 1 7 を介して肺に送り込まれる。酸素化された血液が肺から肺静脈を介して左心房 1 8 に還流する。次に、酸素化された血液は左心室 1 9 に流入し、左心室 1 9 から血液を、大動脈 2 0 を介して体の残りの部位に送り込む。

20

【0 1 1 0】

図 1 B に示されるように、上大静脈 1 2 は、大静脈 1 1 の上部に配置される一方、下大静脈 1 3 は、大静脈の底部に位置する。図 1 B はまた、奇静脈 1 6 及び大静脈に接続する主要静脈のうちの幾つかを示している。本明細書に記述されるように、下大静脈 1 3 の閉塞は、静脈鬱血のリスク、詳細には、患者の心血管状態及び全体的健康を改善せず、悪化させ得る、肝静脈及び／又は副腎静脈の潜在的遮断もしくは拡大のリスクをもたらし得る。

30

【0 1 1 1】

本開示の 1 つの態様によれば、本出願人は、上大静脈（「S V C」）の選択的な間欠的閉塞が、下大静脈（「I V C」）の閉塞よりも少ない潜在的な有害リスクをもたらすと決定した。更に、本出願人による動物及びヒト試験は、S V C を部分または完全閉塞することによって右心室への静脈血の還流を制御することが、有益なこととして、左心室収縮期圧（L V S P）を有害に低減することなく R V E D P、R V E D V、L V E D P、及び L V E D V を低下させることを明らかにしている。

【0 1 1 2】

本出願人は、S V C の選択的な間欠的閉塞が、I V C 閉塞と比較して、「心腎」症候群の主な原因である腎臓の鬱血の悪化のリスクを低減するであろうと理解している。心腎症候群は、心不全患者の容積の過負荷及び神経ホルモン活性化により障害を受けた腎機能である。容積過負荷は、衰弱した心臓が同等の血液を送り出すことができない部位で起こり得、腎臓を介したより少ない血流につながる。腎臓を介する血流が少ないと、血液が、腎臓によってあまり濾過されず、水分が、排尿を介してあまり放出されず、過剰な体積を体内に保持させる。過剰な体積を伴うと、心臓は、ますますより非効率的に送り出し、患者は、最終的に、身体が徐々に鬱血した状態になるにつれて死亡へと向かう。

40

【0 1 1 3】

本出願人は、I V C 閉塞が、概して、閉塞された I V C が腎静脈内の圧力を高めるため、腎臓を介した血流を低減することにより、流体を濾過して取り除く腎臓の能力を低減させると理解している。I V C 閉塞は更に、血液を停滞させ、そうでなければ、脱酸素化さ

50

れた血液が心臓に還流しないように防止する。その結果、腎機能は、過剰に低減され、鬱血を悪化させ得る。しかしながら、SVC閉塞は、最終的に、腎臓への血流を増加させることにより、腎機能を改善する。詳細には、SVC閉塞を介して右心房の中への血流を低減することによって、左心室内の容積は、最終的に低減され、筋線維が正常な範囲内で延伸することを可能にし、収縮性を自然に高め、心臓がより多くの流体を腎臓に送り込むことを可能にする。次に、腎臓は、水分を抽出することができ、水分は、排尿を介して身体から除去されることができる。更に、SVC閉塞中、右心房圧及び容積の急激な低減によって引き起こされる、負圧シンクが右心房内に生成されることを理解されたい。その結果、腎静脈からの血流が、加速されることにより、腎鬱血除去を強化し、腎臓を横断する血流を助長し、尿量を増加させることができる。したがって、SVC閉塞は、心臓及び肺圧力を低減し、鬱血除去を助長することによって、心不全及び／又は心腎症候群患者に利益をもたらすことができる。

10

#### 【0114】

また、SVCへの埋め込みは、上横隔動脈へのデバイス移植を可能にするが、上横隔動脈デバイスへのデバイス移植は、心臓を貫通して右心房を横切ることなく、IVCに使用することはできない。更に、SVCへのオクルーダの埋め込みは、IVCへの埋め込みに必要とされる鼠径部アクセスの必要性を回避し、IVCへの埋め込みは、移動性を制限して、携帯型器具を短期間または長期間の使用に関して非実用的にしている。また、IVC閉塞（時間または度合い）の微小な変化は、前負荷の軽減のより劇的な変化、したがって総心拍出量／全身血圧のより劇的な変化を引き起こす可能性があるのに対し、本開示のシステム及び方法は、予測の通り、静脈還流の減少（前負荷の軽減）を細かく調整することができる。

20

#### 【0115】

本出願人は、ある期間（例えば数分、数時間、数日、数週間、または数カ月）にわたるSVCの間欠的閉塞（すなわち心肺除負荷）が、有益なこととして、患者の心臓が心筋のリモデリングを中断またはそれから回復することを可能にするであろうと理解している。本出願人による動物及びヒト試験は、本システムが、心筋が心不全を示す圧力-1回拍出量曲線から、健康な心臓のものにより密接に類似する圧力-1回拍出量曲線に向かって移行することを可能にすることを示している。

#### 【0116】

一般に、本開示のシステム及び方法は、任意の疾患を治療し、心筋リモデリング、特に、患者が心不全に罹患しているそれらの病状を阻止するか、または逆転させることによって心機能を改善するために使用されることができる。このような病状は、限定ではないが、例えば収縮期心不全、拡張期（非収縮期）心不全、（ADHF）における非代償性心不全患者、慢性心不全、急性心不全及び肺高血圧症、心臓発作、駆出率が維持された心不全、右心不全、拘束性及び収縮性心筋症、及び心腎症候群（タイプ1-5）を含む。本開示のシステム及び方法はまた、急性右または左心室心筋梗塞、肺高血圧症、RV不全、開心術後ショック、または同所性心臓移植（OHTx）後拒絶反応の余波を軽減するための予防法として使用されることができるか、または別様に、心腎用途のために、及び／又は腎機能障害、肝機能障害、またはリンパ性鬱血を治療するために使用されることができる。また、本開示のシステム及び方法は、少なくとも急性増悪を含む、本明細書に記載される種々の病気によって引き起こされる入院を低減することができる。

30

40

#### 【0117】

左心室圧または左心室容積と1回拍出量との間の関係は、Frank-Starling関係または「Starling曲線」と称されることが多く、図2A~2Bに示されている。その関係は、心臓1回拍出量が前負荷、収縮性、及び後負荷に依存することを示している。前負荷は、心臓に還流する血液の体積を指し、収縮性は、心筋が収縮する固有の能力として定義され、後負荷は、血管抵抗及びインピーダンスによって決定される。拡張または収縮機能障害による心不全では、1回拍出量の低減は、左心室内の容積の増加及び圧力の増加につながり、肺水腫をもたらす得る。心室容積及び圧力の増加はまた、作業負

50

荷の増加及び心筋酸素消費量の増加をもたらす。心臓のこのような過剰運動は、心臓が供給及び需要のミスマッチによりますます酸素を奪われる状態になるにつれて、心機能の悪化をもたらす。更に、容積及び圧力が心臓内に蓄積されるにつれて、収縮機能が、心筋の延伸によって悪化する。本病状は、「鬱血性心不全」と呼ばれる。

【0118】

図2を参照するに、一連のStarling曲線が示され、最も上の曲線（曲線1）が正常な心臓の機能を示している。曲線から分かるように、1回拍出量はLVEDPまたはLVEDVの増加とともに増加し、平坦になり始める、すなわち曲線の傾きは、非常に高い圧力または非常に大きな容積になって初めて減少する。中央の曲線（曲線2）が示す急性心筋梗塞（「AMI」）を発症したばかりの患者は、1回拍出量がLVEDVまたはLVEDPの各値で小さくなっている。しかしながら、心臓は梗塞の局所的な影響によって引き起こされる過負荷を丁度受け始めたところであるので、心室全体の心筋収縮性は依然として比較的良好であり、1回拍出量は、LVEDPが低い場合において、またはLVEDVが小さい場合において依然として比較的大きい。これとは異なり、過去に心臓の損傷を起こしている患者は、図2Aの最も下の曲線（曲線3）に示すように、心筋リモデリングが経時的に進行すると、心機能が徐々に低下して作業負荷の増加、及び酸素摂取量の低下を補うようになる。上述したように、これにより、容積及び圧力が心周期の各段階において概してより大きくなることにより心室が拡張するにつれて、1回拍出量が徐々に減少してしまう。曲線1と曲線3を比較して分かるように、1回拍出量は、最終的に心臓が動かなくなるか、または患者が循環器系疾患で死亡するまで、LVEDPまたはLVEDVが上昇するとともに減少し続ける。

【0119】

図2Bは、Frank-Starling曲線、すなわち、曲線6の別の定式化を提供し、健康な心臓及び心不全のものの機能の間の差異を示している。ライン7は、ポイント8まで、正常な健康な心臓についてのFrank-Starling曲線を示している。図2Aに関して説明するように、正常な心臓について、拡張末期容積が増加するにつれて、1回拍出量は、増加する。しかしながら、健康な心臓について、ポイント8を超えて、拡張末期容積の増加は、もはや1回拍出量の増加をもたらさず、拡張末期容積の継続的増加は、1回拍出量の更なる増加をもたらさない。本現象は、平坦な実線がポイント8を超えて実質的に水平に延びることによって示される。図2Bのポイント8を超えて延びる減少する破線9は、心不全の患者についてのFrank-Starling曲線を表している。破線9は、心不全患者について、拡張末期容積の更なる増加が略平坦な1回拍出量をもたらさず、代わりに、1回拍出量が減少することを示している。したがって、HF患者のEDVの増加は、SVの更なる低減をもたらす、心臓機能の下方スパイラルにつながり、最終的に、死亡につながる。図2Bは、部分的に心腔の構造配列によって生じる、「拡張期心室相互作用」と称される現象を反映している。説明するように、例えば、J. Atherton et al. による「Diastolic ventricular interaction in chronic heart failure」（Lancet 1997; 349: 1720-24）と題された記事では、心膜は、機能不全の心臓の心室が拡張し得る範囲を制約する。したがって、右心室拡張末期容積が増加するにつれて、これは、必然的に、左心室の拡張末期容積の低減を引き起こす。その記事で報告されるように、外部の下半身吸引によって引き起こされる右心室拡張期充満の低減は、左心室拡張期充満の増加を可能にする。

【0120】

本出願人は、前述の現象が、好都合なことに、心臓性能を改善するために本開示の文脈で利用され得ると理解している。詳細には、心不全及び肺高血圧症の存在下では、容積過負荷の増加による右心室鬱血は、心室中隔を左心室空洞に向かって押動することにより、LV1回拍出量及び心拍出量を低減し得る。SVCを経由する血流を閉塞することによって、右心室圧及び容積は、低減される。これにより今度は、LV空洞から離れるように心室中隔を変化させ、左心室1回拍出量の増加及び心拍出量の強化を可能にするであろう。

これらの理由から、本開示の原理によるSVC閉塞は好ましくは、拡張期心室相互作用を  
改変し、心拍出量を強化することができる。詳細には、拡張期心不全に関して、本開示の  
原理によるSVC閉塞は、心臓への血液充满圧の低減、LV弛緩（タウ）の増加、LVキ  
ャパシタンスの増加、心筋弛緩の増加、LV硬直の低減、及び心臓緊張の低減を提供する  
ことができる。本開示のSVC閉塞の効果は、したがって、より低いEDVに向かう心不  
全の患者についての図2BのFrank-Starling曲線6の破線9の変化として  
可視化されることができ、これにより、実際には、健康な患者について、心臓性能を上向  
きに、かつポイント8を超えて延びる曲線の平坦部分に向かってより近接するように移動  
させる。HFの患者に本発明の少なくとも部分的な間欠的SVC閉塞を誘発するシステム  
及び方法は、したがって、患者の心臓収縮性を健康な範囲の患者のFrank-Starling曲線に向  
かって移動させることによって心臓機能を改善する。

10

#### 【0121】

図3は、図2Bの曲線1に対応する、正常な心臓に関する圧力-容積ループを「正常（  
normal）」の記号を付けて例示的に示しており、鬱血性心不全に罹患している心臓  
に関する圧力-容積ループを「CHF」の記号を付けて例示的に示している（図2Bの曲  
線3）。各ループについて、拡張末期の心室容積及び心室内圧力が、ループの最も右下隅  
（ポイントA）に対応しているのに対し、各ループの最も左上隅は、収縮期の始まりに対  
応している（ポイントB）。各圧力-容積ループの1回拍出量は、ループ内に囲まれた面  
積に対応している。したがって、最も有益な静脈調節療法は、ポイントAにおける容積及  
び圧力を減少させつつ、ポイントBにおける無視できる減少も引き起こさないことにより  
、1回拍出量を最大化するような静脈調節療法である。

20

#### 【0122】

本開示の1つの態様によれば、本開示のシステム及び方法は、数時間、数日、数週間、  
または数ヶ月の治療経過にわたって患者の心臓のStarling曲線を図2Bの線図上  
で左側に向かって変化させる、または移行させる（または、図3の圧力-容積ループを左  
側に、かつ下方に向かって移動させる）ために考案されている。これは、SVC（上大静  
脈）を間欠的に完全閉塞または部分閉塞して、右心室に流入する血液の量、したがって圧  
力を減少させることにより行なわれ、次に血液を左心室から送り出す必要がある。本出願  
人による予備動物実験は、幾つかの心周期にわたって維持されるこのような間欠的閉塞が  
、心周期全体の心筋の作業負荷及び壁応力を減少させ、心筋酸素消費量を減少させ、収縮  
機能を改善することを示している。

30

#### 【0123】

次に、図4Aを参照しながら、本開示の好ましいシステム30について説明する。シス  
テム30は、流動制限部材32を間欠的に作動させるようにプログラムされるコントロー  
ラ33に接続される流動制限部材32を有するカテーテル31を含む。以下に説明するよ  
うに、システム30は任意であるが、情報を、スマートフォン、ラップトップ、スマート  
ウォッチ、またはタブレット、例えばカリフォルニア州クパティノーにあるApple社  
から販売されているAppleのiPhone（登録商標）5もしくはiPad（登録商  
標）のような従来のコンピューティングデバイス45と互いに双方向に転送するように構  
成することができ、コンピューティングデバイス45に、コントローラ33と通信する、  
及び／又はコントローラ33を制御するための特殊用途アプリケーションがインストール  
されている。

40

#### 【0124】

好ましくは、カテーテル31は、SVC（上大静脈）内に留置されるように構成される  
遠位部分34を有する可撓性チューブを含む。遠位部分34は、使用時に、患者の上大静  
脈12（図1B参照）内に留置されて右心房14に流入する血流を選択的に阻害する流動  
制限部材32を含む。この実施形態では、流動制限部材32は、例えば血管内留置を可能  
にする収縮状態と拡張状態との間で移行することができるバルーンを備える。流動制  
限部材32は好ましくは、流動制限部材32が、SVC内の流れを拡張状態で部分閉塞す  
る、または完全閉塞するようにサイズ設定され、かつ形状設定される。カテーテル31は

50

、駆動機構 36（例えば、モータ、ポンプ）を収容するコントローラ 33 に近位端 35 で連結されて、流動制限部材 32、機構 36 を駆動する信号を制御するようにプログラムされるプロセッサ 37、心拍数または血圧のような患者の生理的パラメータを監視する任意のセンサ 42 を作動させる。

#### 【0125】

コントローラ 33 は、膨張媒体 48（例えば、ガスまたは流体）の供給源を含むことができ、駆動機構 36 は、プロセッサ 37 からのコマンドに応答して、膨張媒体を供給源と流動制限部材 32 との間で移送することができる。流動制限部材 32 が膨張媒体で膨張すると、流動制限部材 32 は、SVC 内を流れる静脈血流を部分閉塞する、または完全閉塞し；膨張媒体が引き抜かれると、流動制限部材 32 が収縮して閉塞を解除することにより、血流が SVC 内を再び流れることができる。流動制限部材 32 はバルーンとすることができ、当該バルーンは好ましくは、弾性的材料または半弾性的材料、例えばバルーンの膨張の度合いを調整して SVC の部分閉塞または完全閉塞を所望の度合いで行なうことができるナイロンを含む。また、カテーテル 31 は、カテーテル 31 の近位端がコントローラ 33 に連結されると流動制限部材 32 のみを膨張させて閉塞を行なうことができるという点で、部分的に外部に位置しているときにフェイルセーフ設計となっている。近位端 35 におけるこのような迅速締結解除継手 40 は、カテーテルをコントローラ 33 から迅速に締結解除することにより洗浄及び／又は緊急処置を可能にする。

10

#### 【0126】

コントローラ 33 は、電源 39（例えば、バッテリー）を更に含むことが好ましく、電源 39 は、プロセッサ 37、駆動機構 36、及びデータ転送回路センサ 38 を動作させるために必要な電力を供給する。コントローラ 33 は、コントローラ 33 を患者の着衣の下に装具に装着できるようなサイズ及び重量に設定されて、システムを患者が歩行しながら使用することができるか、またはコントローラ 33 を患者の体内に植え込むことができるようになっている。以下に本明細書において説明するように、プロセッサ 37 は、コントローラ 33 を動作させるコンピュータソフトウェアを格納するメモリ 41 を含む。コントローラ 33 は、患者の体内の適切な部位に、例えば鎖骨下の皮下に埋め込まれるように構成することができる。このような実施形態では、埋め込み可能なコントローラは、外部コントローラ、例えばコンピューティングデバイス 45 またはシステム特有のデバイスと双方向通信するように構成される。外部コントローラを使用して、埋め込み可能なコントローラのバッテリーを、例えば各コントローラ内の、または各コントローラに連結されるそれぞれの誘導コイルを介して充電することができ、患者の歩行運動から得られる検出パラメータを表わすデータを受信することができ、検出パラメータとして、心拍数、血流速度、血液量、心臓への血液充滿圧を含む圧力を挙げることができる。

20

30

#### 【0127】

1つの実施形態では、データ転送回路 38 は、例えばカテーテル 31 に配置される外部センサからの入力を監視し、当該信号をプロセッサ 37 に供給する。プロセッサ 37 をプログラムして、入力をデータ転送回路 38 から受信し、流動制限部材 32 が拡張状態に維持されている時間区間を調整する、または流動制限部材 32 によって引き起こされる閉塞の度合いを調整する。したがって、例えばカテーテル 31 は、カテーテルの遠位領域 34 内に配置される任意のセンサ 42 を有することによりパラメータ、例えば心拍数、血流速度、血液量、心臓への血液充滿圧及び中心静脈圧を含む圧力を測定することができる。センサ 42 の出力はコントローラ 33 のデータ転送回路 38 に中継され、データ転送回路 38 が、出力がプロセッサ 37 に供給される前に、入力信号を前処理する、例えばセンサ 42 の出力を間引いてデジタル化する。プロセッサ 37 に供給される信号は、流動制限部材の有効性の評価を、例えば閉塞時及び開存時の静脈圧の低下を表示することにより可能にし、当該信号を使用して、患者または臨床医が、どの度合いの閉塞が静脈血還流を患者の鬱血の重篤度に基づいて調節するために必要であるかを判断することができる。また、センサ 43 を流動制限部材 32 の近位側のカテーテル 31 に取り込んでパラメータ、例えば心拍数、血流速度、血液量、心臓への血液充滿圧及び中心静脈圧を含む圧力を測定するこ

40

50

とができる。センサ 4 3 を使用して、部材 3 2 によって引き起こされる閉塞の度合いを、例えば流動制限部材の両端の圧力低下を監視することにより決定することができる。

【0128】

別の例として、カテーテル 3 1 は、患者の心拍数を検出する電極 4 4 を含むことができる。SVC の閉塞が患者の歩行運動に応じて維持されている時間区間を調整することが望ましいと予測され、この調整後の時間区間が通常、検出生理学的パラメータ（群）、例えば心拍数、血流速度、血液量、心臓への血液充満圧及び／又は中心静脈圧を含む圧力により患者の血行動態に反映されることになる。したがって、電極 4 4 は、信号をデータ転送回路 3 8 に供給し、データ転送回路 3 8 が今度は、プロセッサ 3 7 が実行するプログラムルーチンにより使用される当該信号を処理する。例えば、閉塞が、初期のシステムセットアップ中にプログラムされた時間にわたって維持されて、患者が静止していることを反映する場合、例えば流動制限部材が 5 秒間にわたって展開され、次に、再び拡開する前に 2 秒間にわたって解放される場合、閉塞時間区間を 4 秒間以上の時間に短くすることが望ましく、この閉塞時間区間は、心拍数、血流速度、血液量、所定の閾値を上回るか、または下回る心臓への血液充満圧及び／又は中心静脈圧を含む圧力の変化により検出される患者の肉体運動の度合いによって異なる。別の構成として、プロセッサ 3 7 をプログラムして、SVC の部分閉塞または完全閉塞をカテーテルの初期埋め込み時に決定された事前設定数の心周期にわたって維持するようにしてもよい。また、血行動態のようなデータ転送回路 3 8 に供給されるセンサ入力を使用して流動制限部材のデューティサイクルを、患者について検出される運動の度合いに応じて調整することができる。また、所定の閉塞時間区間に対する調整を行なった後に、プロセッサ 3 7 をプログラムして、SVC の部分閉塞または完全閉塞を、事前設定数の心周期にわたって維持することができる。

10

20

【0129】

データ転送回路 3 8 は、データの双方向転送を、例えば無線回路を取り入れてデータをコントローラ 3 3 から外部ユニットに転送することにより行なって表示する、見直す、または調整するように構成することもできる。例えば、データ転送回路はブルートゥース（登録商標）回路を含むことができ、ブルートゥース（登録商標）回路によりコントローラ 3 3 は、患者のコンピューティングデバイス 4 5 と通信することができる。このようにして、コントローラは、システムの機能に関する情報をコンピューティングデバイス 4 5 に直接送信することにより、不可欠な生理学的パラメータまたはシステムパラメータを適切に構成されるモバイルアプリケーションを使用して表示することができる。また、患者は、コンピューティングデバイス 4 5 の画面に表示されるデータを見直して、彼または彼女が、医療支援を受けて機能不全を解消する、またはシステムパラメータを調整する必要があるかどうかを判断することができる。更に、コンピューティングデバイス 4 5 に常駐するモバイルアプリケーションは、アラートを臨床医監視サービスに対して携帯電話ネットワークを介して自動的に開始するように構成することができる。

30

【0130】

任意であるが、データ転送回路 3 8 は、データをコンピューティングデバイス 4 5 上の他のモバイルアプリケーションから受信することと、それに従って、本発明のシステムのコスト及び複雑さを低減させることとを同期するように構成することができる。例えば、生理学的パラメータをリアルタイムで測定する市場モニターであるカリフォルニア州サンフランシスコにある Fitbit 社、肉体運動及び心拍数を測定する Charge HR リストバンドモニターのような多くのサードパーティベンダーが存在する。本開示の 1 つの態様によれば、データ転送回路 3 8 をプログラムして入力をこのようなサードパーティモニターから、コンピューティングデバイス 4 5 に繋がる無線通信を介して受信することができ、当該プロセッサ 3 7 をプログラムして、駆動機構 3 6 の作動を当該入力に応じて制御することができる。この実施形態では、カテーテルは、任意のセンサ 4 2、センサ 4 3、または電極 4 4 を含む必要がないので、カテーテル 3 1 及び継手 4 0 の構成を大幅に簡単にすることができる。

40

【0131】

50

カテーテル 31 は、流動制限部材 32 を SVC 内に固定するように構成されるアンカー部材 46 を含むことができる。アンカー部材 46 は、収縮可能であることにより収縮状態で送り込むことができ、送達器具、例えばシースから解放されると拡開可能である。アンカー部材 46 は、カテーテルに流動制限部材 32 の近位側または遠位側で連結することができる、及び／又は流動制限部材 32 に連結することができる。図 4A に示されるシステムは、効果的なこととして、患者の心臓伸縮性を図 2A に示される健康な範囲の Frank-Starling 曲線に変化させることができる。

#### 【0132】

次に、図 4B を参照するに、コントローラ 33 は、患者の体内の適切な部位に植え込まれるものとして図示されている。図 4B に示すように、外部電源 47 は、埋め込み可能なコントローラの電源 39（例えば、バッテリー）を充電するように構成することができる。例えば、外部電源 47 は、電源 39 をそれぞれの誘導コイルを介して経皮充電することができる。外部電源 47 は、患者が着用する着衣または装具と一体に設けるようにしてもよい。詳細には、外部電源 47 は、外部電源 47 を受け入れるように構成されるポケット内に、または保持具内に収納するようにしてもよい。衣類または装具を患者が着用すると、ポケットまたは保持具は、外部電源 47 をバッテリー 39 に極めて近接して収納して効率的に経皮充電することができるように設計される。1 つよりも多くの外部電源 47 を衣類と一体に設けて余分な電力を供給することができる。1 つ以上の外部電源は、衣類または装具と恒久的に一体に設けることができる、もしくは衣服または装具と着脱可能に係合させて、各外部電源を個々に取り外して、個々に取り付けることができるようにする。例えば、図 4B に示すように、2 つの外部電源 47 は、ベスト 64 の特殊デザインポケットと一体に設けることができる。ベスト 64 は、ベスト 64 に装着されるワイヤ 66 を含むことにより、2 つの外部電源の間の電気通信を可能にする。

#### 【0133】

電源 47 はアラートを、利用可能な電源電圧が特定の電力量閾値に達するか、または特定の電力量閾値を下回るときに発することができる。例えば、電源 47 は、視覚インジケータ及び／又は聴覚インジケータを有することにより、警告を患者または介護者に向けて発することができる。視覚インジケータは、電源 47 の表面に埋め込まれる LED 点灯システムまたはディスプレイとすることができ、LED 点灯システムまたはディスプレイは、利用可能な電源電圧に関する情報を視覚的に表示する。聴覚インジケータは、電源 47 に埋め込まれるスピーカとすることができ、スピーカは、利用可能な電源電圧が所定の閾値に達するとアラートを鳴動させる。電源 47 の利用可能な電源電圧が所定の閾値に達したことを示す信号を更に、または別の構成として、外部デバイス、例えばコンピューティングデバイス 45 に、及び／又はコントローラ 33 に直接送信することができ、次にコントローラ 33 から外部デバイス、例えばコンピューティングデバイス 45 に送信することができ、コンピューティングデバイス 45 をプログラムして、視覚アラートまたは聴覚アラートを開始することができる。更に別の電源 47 は、電力を電源 39 に、1 次電源が電力を使い切ったときに供給して、確実に電力を電源 39 に継続的に供給することができるようにする。電源 47 は、データをプロセッサ 37 から経皮的に送信して、経皮的に受信するメモリを備えるプロセッサを含むことができる。電源 47 のプロセッサを使用して、プロセッサ 37 を再プログラムすることができる、及び／又は動作パラメータに関する情報を格納することにより、外部デバイス、例えばコンピューティングデバイス 45 が後でダウンロードすることができる。

#### 【0134】

各外部電源 47 は、図 4C に示す壁電源コンセントまたは充電台 65 に電気接続される状態で収納されて、外部電源を充電することができる。充電台 65 は、壁電源コンセントに電気接続されるようにすることができ、1 つ以上の外部電源 47 を同時に充電するように構成することができる。電源 39 を所定の電源に継続的に接続することができるためには、外部電源 47 をベストから定期的に取り外して充電して、少なくとも 1 つの外部電源 47 が電源 39 に、他の外部電源 47 が充電台 65 で充電されている間に電気接続される

ようにする。また、本システムが市販の心拍数モニター及びスマートフォン及び／又はタブレットとインターフェースをとることを可能にすることによって、本システムは、コストの低減及び複雑さの低減の両方を提供する。

#### 【0135】

次に、図5A及び図5Bを参照しながら、カテーテル31'の好ましい実施形態について説明するが、カテーテル31'は、アンカー部材が変更されていることを除き、図4A及び図4Bのカテーテル31と同様に構成される。流動制限部材32'が拡開完全閉塞状態である図5Aに示すように、かつ流動制限部材32'が収縮状態である図5Bに示すように、カテーテル31'は、半径方向に拡開するアンカーアーム49を含むことができる。アンカーアーム49は、例えば送達シースから剥き出しになると、半径方向に拡開して、上大静脈12の内壁に接触して流動制限部材32'を上大静脈12内に固定するように構成される。

10

#### 【0136】

次に、図6を参照しながら、閉塞部がワイヤバスケットを含むことができる別の実施形態が説明される。流動制限部材50は、ニッケルチタンまたはステンレススチールのような生体適合性材料により形成することができ、軸線方向または螺旋状に延びる複数のワイヤ51を含み、これらのワイヤ51は、圧縮されると、付勢されて半径方向外側に拡開する。流動制限部材50は好ましくは、生体適合性被膜を含むことにより、生体適合性被膜が、SVCに流入する流れを拡開状態で部分閉塞するか、または完全閉塞するようになる。ワイヤ51は、遠位端52で操作ワイヤ54の遠位端53に連結することができ、リング55に近位端56で取り付けることができる。リング55は、操作ワイヤ54上を摺動するように配置されて、操作ワイヤ54がシース57に対して近位方向に引っ張られると（図5A及び図5B参照）、ワイヤ51が半径方向外側に拡開する。図5Bに示すように、所定の力が操作ワイヤ54の近位端に駆動機構36から加わると、操作ワイヤ54はカテーテルのシース57に対して近位方向に後退し；流動制限部材50を当該流動制限部材の拡開展開状態に移行させる。これとは異なり、駆動機構36が非作動状態になると、ワイヤ51から加わるバネ力により、操作ワイヤ54を近位方向に引っ張るので、ワイヤ51を当該ワイヤの非圧縮変形状態に戻すことができ、操作ワイヤ54に対してほぼ平坦に横たわるようになる。上述したように、流動制限部材50は、「フェイルセーフ」設計を取り入れているので、流動制限部材は、カテーテル31が駆動機構36から連結解除されると、図5Aに示す倒壊収縮状態に再びなる。この実施形態では、駆動機構36はモータとすることができ、当該モータは、リニアモータ、ロータリーモータ、ソレノイドピストン、またはワイヤモータとすることができ、

20

30

#### 【0137】

流動制限部材50は、カテーテル31がコントローラ33から接続解除されると流動制限部材を収縮位置に付勢し、カテーテルがコントローラ33に連結されて、プロセッサが駆動機構36に流動制限部材を拡開する信号を出力したときにのみ、流動制限部材50を拡開展開状態に移行させることができるように構成することができる。

#### 【0138】

次に、図7を参照するに、カテーテル31は好ましくは、少なくとも3つのルーメン60, 61, 62を含む。ルーメン60は、膨張ルーメンとして使用することができる、及び／又は流動制限部材32/50とコントローラ33の駆動機構36との間に延びる操作ワイヤ54を送り込むために使用することができる。ルーメン61により、任意のセンサ42, 43または電極が、データ転送回路38及び任意のルーメン62と連通することができることにより、薬物（例えば、薬剤）を心臓に送り込むことができる。

40

#### 【0139】

動作状態では、流動制限部材32/50を備えるカテーテル31が患者の鎖骨下静脈内に挿入され、患者のSVCに、例えば右心房の入口の近位側の位置に誘導される（図1A参照）。この技術分野で公知の手術法を用いて、流動制限部材32/50を患者の所望の静脈部位に挿入して固定することができる。器具の適切な位置決めは、例えば血管超音波

50

を用いて確認することができる。別の構成として、流動制限部材 32 / 50 を、蛍光透視または超音波誘導のもとで頸静脈にまたはさらには末梢静脈にも挿入して、SVC に誘導することができる。

#### 【0140】

一旦、カテーテル 31 及び流動制限部材 32 / 50 が所望の部位に位置決めされると、コントローラ 33 は所定のプロセスを開始し、このプロセスでは、閉塞部材が拡張及び収縮して、SVC 内に流れ込む血流が、間欠的に閉塞され、再び流れるようになる。流動制限部材が血流を阻害する度合いは、流動制限部材が半径方向に、かつ更に閉塞の時間区間にわたって、例えば心臓が拍動する回数にわたって拡張する度合いを調整することにより調節することができる。例えば、幾つかの実施形態では、流動制限部材は、SVC 内に流れ込む血流をいずれの部位でも、最小 50 % ~ 最大 100 % の範囲で阻害することができる。血流インピーダンスは、この技術分野において公知の方法を用いて、例えば圧力の低下、圧力の変動の低下、を測定することにより確認するか、または超音波を用いて視覚的に確認することができる。

10

#### 【0141】

本開示の 1 つの態様によれば、コントローラ 33 は、メモリ 41 に格納されるソフトウェアを含み、ソフトウェアは、流動制限部材 32 / 50 の連続的な拡張及び収縮のタイミング及び持続時間を制御する。上述のように、プロセッサ 37 により実行されるプログラムルーチンは入力として、患者の心周期を使用することができる。例えば、幾つかの実施形態では、ソフトウェアは、流動制限部材 32 / 50 を作動させて、SVC の部分閉塞または完全閉塞を複数の心周期、例えば被験者の 4 回以上の連続する心拍数にわたって維持するように構成することができる。コントローラ 33 は、入力として、患者の心電図 (ECG) を表わす電極 44 の出力を、データ転送回路 38 を介して受け入れることができる、または別の構成として、コントローラ 33 は、このような入力を、患者のスマートフォン上で実行されるサードパーティ心拍数アプリケーションから無線で受信することができるので、プロセッサ 37 上で実行されるソフトウェアは、システム 30 から供給される閉塞の時間区間及び／又は度合いを患者の心拍数に応じて調整することができる。したがって、例えば患者が肉体運動している場合、流動制限部材により引き起こされる閉塞の期間または度合いを減少させて、酸素を摂取した血液を患者の上肢に、より迅速に補充することができる。それとは異なり、心拍数が、患者が運動していないことを表わしている場合、SVC の閉塞の度合いを高めて、心臓に加わる静止時の作業負荷を低減させることができる。別の構成として、または更に、システム 30 は、入力を、任意のセンサ 42 及び 43、または患者の血圧を表わす血圧計カフのようなサードパーティアプリケーション及びデバイスにより測定される値を、データ転送回路 38 を介して受け入れて、コントローラ 33 が、SVC 内を流れる流れを患者の血圧に応じて調節することができる。

20

30

#### 【0142】

コントローラ 33 をプログラムして、流動制限部材に指示して、検出パラメータが所定範囲から外れると、及び／又は所定閾値を上回るか、または下回ると拡張させることができる。例えば、コントローラ 33 は、流動制限部材に指示して、右心房 (「RA」) 圧が任意のセンサ 42 及び／又は 43 により所定範囲に、例えば 15 ~ 30 mmHg、18 ~ 30 mmHg、20 ~ 30 mmHg、20 ~ 25 mmHg に収まることが検出されると、または所定閾値、例えば 15 mmHg、18 mmHg、20 mmHg、22 mmHg、25 mmHg、30 mmHg を上回ることが検出されると、拡張させることができる。別の例として、コントローラ 33 は、流動制限部材に指示して、平均肺動脈 (「PA」) 圧が任意のセンサ 42 及び／又は 43 により所定範囲に、例えば 15 ~ 30 mmHg、18 ~ 30 mmHg、20 ~ 30 mmHg、20 ~ 25 mmHg に収まることが検出されると、または所定閾値、例えば 15 mmHg、18 mmHg、20 mmHg、22 mmHg、25 mmHg、30 mmHg を上回ることが検出されると、拡張させることができる。所定範囲及び／又は所定閾値は、患者固有とすることができ、コントローラ 33 は、個々の患者についてプログラムすることができ、再プログラムすることができる。

40

50

## 【0143】

次に、図8～図10を参照しながら、SVCを閉塞するために使用されるのに適する静脈内の流動制限部材の別の形態について説明する。この技術分野の当業者には明らかなことであるが、図4～図6は、円筒形の流動制限部材を示しているが、他の形状を用いてもよい。また、図8～図10のアンカー部材を用いた場合について例示されていないが、アンカー部材を取り入れてもよい。図8A、図8B、図9A、図9B、及び図10A、図10Bの各対の図面には、対で提示される図面は、各流動制限部材が、流動制限部材が血流を大きく阻害することがない倒壊収縮状態（図8A、図9A、及び図10A）と、流動制限部材が、SVC内を流れる血流を部分閉塞する、または完全閉塞する拡展開状態（図8B、図9B、及び図10B）と、を有することを示している。

10

## 【0144】

具体的には、図8A及び図8Bを参照すると、カテーテル70は、遠位端72に取り付けられるバルーン71を含む。バルーン71は、円形ボール形状を有するものとして示されている。

## 【0145】

次に、図9A及び図9Bを参照するに、カテーテル80は、生体適合性材料（例えば、ベリリウム）により形成され、かつ先細り円錐形状を有するばね式プラグ82を含む流動制限部材81を含む。ばね式プラグ82は、当該ばね式プラグの倒壊収縮状態で、カテーテル80の遠位端84に配置されるシース83内に捕捉される。更に詳細には、円錐形プラグ82の頂点は、シース83の近位端85に隣接して位置決めされる。カテーテル80を送り込んでいる間、ばね式プラグ82は、シース83内に当該ばね式プラグの低姿勢状態で捕捉されて、血流がSVC内に流入することができる。ばね式プラグ82を拡開するために、力を、操作ワイヤ86を介して加えて、プラグ82をシース83から引き出す。前の実施形態の場合、近位方向の力を操作ワイヤ86の近位端から取り除くと、プラグ81がシース83内に戻る方向に付勢されて、流動制限部材82が当該流動制限部材の倒壊収縮状態に、コントローラ33から接続解除される場合に保持される。

20

## 【0146】

図10A及び図10Bを参照すると、カテーテル90は、ばね式プラグ92の形態を採用する閉塞器具91の更に別の実施形態を示している。ばね式プラグ92は、図9A及び図9Bのプラグ82と同様であり、先細り円錐形状を有し、カテーテル90の遠位端94に配置されるシース93内に装着される。遠位方向の力が、駆動機構36からカテーテル90の近位端に加わると、ばね式プラグ92がシース94の遠位端から押し出され、拡開してSVCを閉塞する。遠位方向の力が取り除かれると、ばね式プラグ92は後退して当該ばね式プラグの倒壊収縮状態になってシース94内に収納されるようになるので、血液がSVC内を殆ど阻害されることがなく流れることができる。

30

## 【0147】

本出願人は、動物実験が、本SVC閉塞システムの方法に従って構成及び動作されるシステムが、心不全を治療する既知のIVCシステムに優る大きな利益を提供するという知見を得ている。心筋梗塞の1週間後のブタモデルに対して実行された予備動物実験が、以下に記載されている。

40

## 【0148】

図11を参照するに、前述の公開済のCedeno特許出願に示唆されるように、下大静脈（IVC）の完全閉塞後のブタモデルの幾つかの連続する心拍数にわたるLV圧及びLV容積の変化が示されている。詳細には、IVCは、約30秒にわたって完全閉塞され、その間、左心室拡張末期圧（ヒステリシスループの右下隅に対応する）及び左心室収縮期圧（ヒステリシスループの左上隅に対応する）が、各連続する心拍数中に減少した。LV圧は、一旦、IVC閉塞が解除されると、閉塞前のレベルまで急速に増加した（すなわち圧力及び容積トレースの最初の半分と類似する）。Cedenoによって提案されるIVC閉塞療法は、収縮期圧を低減するため、療法は、収縮期中の駆出率の低減につながり、患者にとって潜在的に危険な結果を伴い得る。また、IVCの閉塞は、腎静脈及び肝静

50

脈の鬱血をもたらす得、これにより、鬱血性心不全に伴うことが多い合併症をもたらす、改善させるのではなく、悪化させ得る。

【0149】

図12を参照するに、本開示の原理に従って記載されるように、上大静脈（SVC）の部分閉塞後のブタモデルの幾つかの連続する心拍数にわたるLV圧及びLV容積の変化が示されている。詳細には、SVCは、約30秒にわたって部分閉塞され、その間、左心室拡張末期圧（ヒステリシスループの右下隅に対応する）は、減少した一方、左心室収縮期圧（ヒステリシスループの左上隅に対応する）は、各連続する心拍数中に実質的に変化しないままであった。LV圧は、一旦、SVC閉塞が解除されると、閉塞前のレベルまで急速に増加した（すなわち圧力及び容積トレースの最初の半分と類似する）。好都合なことに、SVCを部分閉塞する本開示の方法は、収縮期中の駆出率に殆どまたは全く影響を及ぼさないように見えるが、拡張期中に心室内の壁応力を低減する。更に、以下により詳細に説明するように、SVCの閉塞は、患者によって十分に許容され、腎静脈または肝静脈の鬱血に寄与せず、肝不全及び腎不全を含む鬱血性心不全に伴うことが多い合併症を悪化させないであろう。

10

【0150】

図13～図14は、本開示の原理に従って、圧力が、心不全を治療中のブタの上大静脈（SVC）の閉塞時及び上大静脈の解放時の左心室容積及び右心室容積のそれぞれの心室容積とともに変化する様子を示すグラフである。これらのグラフに示されるように、SVC閉塞により、左心室（LV）容積が大幅に減少し（240mLから220mLに）、LV拡張期圧が低下した（25mmHgから10mmHgに）。SVC閉塞は更に、LV収縮期圧の低下を伴った（94mmHgから90mmHgに）。SVC閉塞は更に、右心室（RV）容量の減少（230mLから210mLに）、拡張期圧の低下（12mmHgから4mmHgに）、及びRV収縮期圧の低下（27mmHgから16mmHgに）を伴った。好都合なことに、本明細書に記載されるシステム及び方法によるSVC閉塞により、全身血圧（LV収縮期圧）に悪影響を与えることなく、両心室の容積が減少して、拡張期（血液充满）圧が低下する。これらの知見は、SVC閉塞は、両心室の相互作用に大きな有益な影響を及ぼす可能性があるもので、両方の心室への拡張期の血液充满圧を低下させることにより、心室コンプライアンスを改善することができ、したがって、心室への血液充满圧を改善することができ、その結果、1回拍出量及び心拍出量が増加し、これが、心不全の患者を治療する際の主たる目的である。

20

30

【0151】

図15は、被験ブタに対する本開示の原理による上大静脈（SVC）閉塞により心機能が改善することを示すグラフを含んでいる。これらのグラフはそれぞれ、下大静脈（IVC）部分閉塞（各グラフの左側）とSVC完全閉塞（各グラフの右側）を比較した結果を示している。これらのグラフは、測定後の左心室（LV）1回拍出量、心拍出量、LV収縮性、LV拡張期圧、LV収縮期圧、及び収縮末期容積を示している。

【0152】

図16は、3匹の被験ブタに対する本開示の原理によるSVC閉塞が、収縮期血圧に悪影響を及ぼすことがないことを示すグラフである。これらのグラフは、IVC完全閉塞（各検討結果の左側）の場合の大静脈完全閉塞（1分間）LV収縮末期圧（mmHg）とSVC完全閉塞（各検討結果の右柱状グラフ）の場合の大静脈完全閉塞（1分間）LV収縮末期圧（mmHg）を比較した結果を示している。IVC閉塞と比較して、SVC閉塞の場合のLV収縮末期圧の低下が小さい。

40

【0153】

図17は、3匹の被験ブタに対する本開示の原理によるSVC閉塞が、LV拡張期充满圧に悪影響を及ぼすことがないことを示すグラフである。グラフは、IVC完全閉塞（各検討結果の左側）の場合の大静脈完全閉塞（1分間）LV拡張末期圧（mmHg）とSVC完全閉塞（各検討結果の右側）の場合の大静脈完全閉塞（1分間）LV拡張末期圧（mmHg）を比較した結果を示している。IVC閉塞と比較して、SVC閉塞の場合のLV

50

拡張末期圧の低下が小さい。

【0154】

図18は、3匹の被験ブタに対する本開示の原理によるSVC閉塞により、LV1回拍出量が改善することを示すグラフである。グラフは、IVC完全閉塞（各検討結果の左側）の場合の大静脈完全閉塞（1分間）LV1回拍出量（mL／拍数）とSVC完全閉塞（各検討結果の右側）の場合の大静脈完全閉塞（1分間）LV1回拍出量（mL／拍数）を比較した結果を示している。IVC閉塞時のLV1回拍出量が減少しているのと比較して、SVC閉塞の場合のLV1回拍出量が増加している。

【0155】

図19は、3匹の被験ブタに対する本開示の原理によるSVC閉塞により、LV収縮性が改善する様子を示すグラフである。グラフは、IVC完全閉塞（各検討結果の左側）の場合の大静脈完全閉塞（1分間）LV収縮性（mmHg／sec）とSVC完全閉塞（各検討結果の右側）の場合の大静脈完全閉塞（1分間）LV収縮性（mmHg／sec）を比較した結果を示している。IVC閉塞時のLV収縮性が低下しているのと比較して、SVC閉塞の場合のLV収縮性が高くなっている。

【0156】

図20は、IVC閉塞（左上）の場合のLV総容積及びLV圧、IVC閉塞（右上）の場合のRV総容積及びRV（右心室）圧、SVC閉塞（左下）の場合のLV総容積及びLV圧、及びSVC閉塞（右下）の場合のRV総容積及びRV圧を示す4つのグラフである。図20は、IVC閉塞と比較して、SVC閉塞により、LV拡張期圧及びRV拡張期圧を、LV収縮期圧を大きく低下させることなく大幅に低下させることができることを示している。

【0157】

図21は、IVC閉塞（左側のグラフ）の場合の被験ブタについて測定された肺動脈圧及び腎静脈圧、及びSVC閉塞（右側のグラフ）の場合の被験ブタについて測定された肺動脈圧及び腎静脈圧を示す2つのグラフである。ライン100が、IVC閉塞の場合の測定後の肺動脈圧を示しているのに対し、ライン102は、IVC閉塞の場合の測定後の腎静脈圧を示している。ライン104が、SVC閉塞の場合の測定後の肺動脈圧を示しているのに対し、ライン106は、SVC閉塞の場合の測定後の腎静脈圧を示している。最大腎静脈圧が、IVC閉塞の場合に22mmHgとして測定されるのに対し、最大腎静脈圧は、SVC閉塞の場合に7mmHgとして測定される。図21は、IVC閉塞と比較して、SVC閉塞により、腎静脈圧を高くすることなく肺動脈圧を低下させることができることを示している。

【0158】

図22は、本開示の原理によるSVC閉塞を受けさせるブタについて測定される左鎖骨下静脈圧及び腎静脈圧を示すグラフである。ライン108が、SVC閉塞の場合の測定後の左鎖骨下静脈圧を示しているのに対し、ライン110は、SVC閉塞の場合の測定後の腎静脈圧を示している。左鎖骨下静脈圧について測定される変化は、SVC閉塞時に5mmHg～12mmHgである。図22は、近位左鎖骨下静脈圧が、SVC閉塞時にノミナルに高くなることを示している。

【0159】

種々の閉塞期間にわたってブタモデルに対して実行された更に別の動物実験の結果が、図23A～26Cに示されている。次に、図23A～23Dを参照しながら、ブタモデルでの継続的SVC閉塞の1分間エピソードの萎み時間中のそれぞれ左心室拡張末期圧、左心室収縮末期圧、左心室容積、及び心室1回心仕事の臨床圧力変化が示されている。詳細には、コントローラは、流動制限部材に1分間にわたってSVCを少なくとも部分閉塞させ、次いで、1秒間にわたって収縮させる、例えば萎ませるようにプログラムされた。図23A～23Dに示されるように、1分間SVC閉塞は、萎み時間後に心室容積の定常状態低減をもたらすために十分ではない場合がある。

【0160】

次に、図 2 4 A ～ 2 4 D を参照しながら、ブタモデルでの継続的 S V C 閉塞の 5 分間エピソードの萎み時間中のそれぞれ左心室拡張末期圧、左心室収縮末期圧、左心室容積、及び心室 1 回心仕事の臨床圧力変化が示されている。詳細には、コントローラは、流動制限部材に 5 分間にわたって S V C を少なくとも部分閉塞させ、次いで、1 秒間にわたって収縮させる、例えば萎ませるようにプログラムされた。図 2 4 A ～ 2 4 D に示されるように、心室容積は、5 分間 S V C 閉塞の結果として、萎み時間後に明確な定常状態低減に到達した。

#### 【 0 1 6 1 】

次に、図 2 5 A ～ 2 5 D を参照しながら、ブタモデルでの継続的 S V C 閉塞の 1 0 分間エピソードの萎み時間中のそれぞれ左心室拡張末期圧、左心室収縮末期圧、左心室容積、及び心室 1 回心仕事の臨床圧力変化が示されている。詳細には、コントローラは、流動制限部材に 1 0 分間にわたって S V C を少なくとも部分閉塞させ、次いで、1 秒間にわたって収縮させる、例えば萎ませるようにプログラムされた。図 2 5 A ～ 2 5 D の図 2 4 A ～ 2 4 D との比較によって、5 分間 S V C 閉塞に優る 1 0 分間 S V C 閉塞の利点は、本モデルでは大きくない。したがって、患者安全性を考慮して、5 分間 S V C 閉塞が、図 2 6 A ～ 2 6 C を参照して以下に記載される T u f t s I R B 承認プロトコルのような初期臨床研究中使用されたが、被験ヒトにおける 1 0 分間閉塞が、図 2 8 A ～ B に関して以下により詳細に記載されている。

#### 【 0 1 6 2 】

動物実験に促されて、本出願人は、予備ヒト試験を実行し、本 S V C 閉塞システムの方法に従って構成及び動作されるシステムが大きな利益を提供することを観察した。図 2 6 A ～ 2 6 C は、T u f t s I R B 承認プロトコルに登録された 3 人のヒト患者の継続的 S V C 閉塞の 5 分間エピソード中に観察された臨床圧力変化を示している。詳細には、3 人の患者は、急性神経及び心臓監視及び 3 0 日神経評価を伴う 5 分間の継続的 S V C 閉塞を受けた（表 1）。

10

20

30

40

50

【表 1】

表1

|             | ベースラインパラメータ |        |        |
|-------------|-------------|--------|--------|
| ベースラインパラメータ | 患者 # 1      | 患者 # 2 | 患者 # 3 |
| 平均右心房圧      | 30          | 21     | 18     |
| 平均肺動脈圧      | 52          | 44     | 28     |
| 肺毛細血管楔入圧    | 50          | 20     | 23     |
| PCPW-RAP圧力差 | 20          | -1     | 5      |
| LV駆出率       | 10-15%      | 35%    | 25%    |
| 収縮期圧        | 130         | 128    | 135    |
| 拡張期圧        | 97          | 72     | 84     |
| 平均動脈圧       | 108         | 90     | 100    |
| 心拍出量        | 2.6         | 4.4    | 3.9    |
| 心拍数         | 73          | 83     | 60     |
| NYHAクラス     | 4           | 4      | 2      |
| 過負荷ステータス    | 重度          | 重度     | 中等度    |

10

20

## 【0163】

図26A～26Cから、及び表1において観察され得るように、肺毛細血管楔入圧（PCWP）、肺動脈圧、及び右心房圧は、SVC閉塞の5分間エピソード中に大きく変化し、バルーンの解放後に残留効果を及ぼした。研究の結果として、全ての患者は、全ての血液充満圧、例えば毛細血管楔入圧（CWP）及び平均肺動脈（PA）圧の低下があったため、血行動態的に利益を享受した。より鬱血した患者は、平均動脈圧（MAP）の増加を経験したことが観察された。これらの血行動態変化の正味の効果は、心肺圧の低減及び腎臓を含む重要な器官を灌流する全身圧の増加である。

30

## 【0164】

前述の予備ブタ及びヒト結果に促されて、本出願人は、2人の新しい患者に加えて、図26A～26Cに関して上述される試験の対象であった3人の患者に対して更に別の試験を実施した。それぞれ心不全を伴う5人のヒト患者は、上述されるSVC閉塞システムを受けさせられた。詳細には、5人の患者は、5分間の継続的SVC閉塞を受けた。5人の患者のベースラインパラメータが、以下の表2に示されている。第3の患者の2のニューヨーク心臓病学会（NYHA）機能分類が最低であった。第3の患者の結果は、SVC閉塞システムの適用が好ましくは、レベル3及びそれを上回る心不全のNYHA機能分類を伴う患者に使用され得ることを示唆している。

40

50

【表 2】

表2

|             | ベースラインパラメータ |       |       |        |       |
|-------------|-------------|-------|-------|--------|-------|
|             | 患者 #1       | 患者 #2 | 患者 #3 | 患者 #4  | 患者 #5 |
| ベースラインパラメータ |             |       |       |        |       |
| 平均右心房圧      | 30          | 21    | 18    | 12     |       |
| 平均肺動脈圧      | 52          | 44    | 28    | 52     | 35    |
| 肺毛細血管楔入圧    | 50          | 20    | 23    | 29     | 29    |
| PCPW-RAP圧力差 | 20          | -1    | 5     | 17     | 7     |
| LV駆出率       | 10-15%      | 35%   | 25%   | 20-25% | 20%   |
| 収縮期圧        | 130         | 128   | 135   | 124    | 164   |
| 拡張期圧        | 97          | 72    | 84    | 79     | 111   |
| 平均動脈圧       | 108         | 90    | 100   | 94     | 128   |
| 心拍出量        | 2.6         | 4.4   | 3.9   | 4.2    | 6.4   |
| 心拍数         | 73          | 83    | 60    | 92     | 89    |
| NYHAクラス     | 4           | 4     | 2 *   | 3      | 3     |
| 過負荷ステータス    | 重度          | 重度    | 中等度   | 不明     | 不明    |

10

20

## 【0165】

図27A～27Eは、閉塞中及びその後の5人の患者のそれぞれのベースライン測定値からの収縮期圧（SP）、拡張期圧（DP）、平均動脈圧（MAP）、平均肺動脈（MPA）圧、及び肺毛細血管楔入圧（PCWP）の変化を示している。図27A～27Dでは、収縮期圧（SP）、拡張期圧（DP）、平均動脈圧（MAP）、及び平均肺動脈（MPA）圧の変化は、5分間の閉塞中に1分毎に示されている。図27Eでは、肺毛細血管楔入圧（PCWP）の変化は、5分間の閉塞時及び閉塞後に示されている。

30

## 【0166】

収縮期圧の変化は、図27Aに示されている。図27Aに示されるように、第1、第2、及び第5の患者は、概して、閉塞中にSPの増加を経験した一方、第3及び第4の患者は、概して、収縮期圧の減少を経験した。拡張期圧の変化は、図27Bに示されている。図27Bに示されるように、SVC閉塞中の拡張期圧は、概して、患者1、2、及び5に関して増加し、概して、患者3及び4に関して減少した。

## 【0167】

平均心房圧の変化は、図27Cに示されている。図27Cに示されるように、平均動脈圧は、概して、患者1、2、及び5に関してSVC閉塞中に増加し、概して、患者3及び4に関して減少した。平均肺動脈圧の変化は、図27Dに示されている。図27Dに示されるように、平均肺動脈圧は、患者毎にSVC閉塞中に減少したが、4分目における第4の患者のデータポイントがないことに留意されたい。肺毛細血管楔入圧（PCWP）の変化は、図27Eにおいて、5分において、及び解放後に示されている。図27Eに示されるように、肺毛細血管楔入圧は、5分のSVC閉塞において全ての患者に関して減少し、閉塞中の患者毎の血液充満圧の低下を示している。

40

## 【0168】

図26A～26Cに関して説明する研究において観察されたように、図27A～27Eに示された研究は、血液充満圧、例えば毛細血管楔入圧（CWP）及び平均肺動脈（PA）圧の低下が存在し、更に、図26A～26Cに関して上述される研究のように、より鬱

50

血した患者は、概して、平均動脈圧（MAP）の増加を経験したため、全ての5人の患者が血行動態的に利益を享受したことを示した。また、多くの場合、患者のうちの少なくとも一部は、オクルーダの解放後に残留効果を有していた。

#### 【0169】

次に、図28A～28Bを参照しながら、図25A～25Dに関して上述される研究と同様に、本出願人はまた、被験ヒトに対する延長されたSVC閉塞の効果を研究した。詳細には、コントローラは、SVC流動制限部材に10分間にわたってSVCを少なくとも部分閉塞させるようにプログラムされた。10分間の閉塞に先立って、SVCは、5分の期間にわたって閉塞され、次いで、5分の期間にわたって静止することを可能にされた。閉塞前（すなわち5分間の静止後）のベースライン測定値からの平均肺動脈圧の変化及び平均心房動脈圧の変化が、閉塞から1～10分の各分において、及び解放後に測定された。図28A～Bに示されるように、5分間の閉塞中に観察された効果は、「心肺除負荷」の効果のいかなる減少も伴わずに10分間の閉塞期間全体を通して持続した。

10

#### 【0170】

図28Aは、平均肺動脈圧の変化を示している。図28Aに示されるように、平均肺動脈圧は、閉塞全体を通して減少し、閉塞の最後の2分の間にその最低レベルにまで到達した。図28Bは、閉塞中の平均動脈圧変化の変化を示している。図28Bに示されるように、平均動脈圧は、概して、閉塞中に減少したが、これは、変動し、1分目においてベースライン測定値を上回って上昇し、次いで、4分目及び5分目において再び上回って上昇した。

20

#### 【0171】

次に、図29を参照しながら、本出願人はまた、更なる心筋リモデリング及び変性の阻止または逆転をもたらす連続する閉塞期間にわたって本開示のシステム及び方法の使用を伴うより広範な試験を実施した。詳細には、成体の雄ブタが、120分にわたって左前下行枝（LAD）を閉塞することによって心臓発作を受けさせられ、閉塞された動脈の再開放が続いた。次いで、SVC閉塞の繰り返しサイクルが、実施され、5分間にわたってSVCを閉塞し、30分にわたって閉塞器具を萎ませた。繰り返しサイクルは、18時間にわたって繰り返され、実施された。SVC閉塞の各サイクル後、心拍出量が測定された。図29は、SVC閉塞の繰り返しサイクルの結果を示している。

#### 【0172】

図29に示されるように、心拍出量は、LAD梗塞後であるが、SVC閉塞治療前にその最低点にあった。1時間の治療後、心拍出量は、ベースラインレベルまで戻った。心拍出量は、1時間の治療から18時間の治療まで徐々に増加し続け、18時間において最大心拍出量に到達した。これらの知見は、急性心臓損傷後、SVCを間欠的に閉塞し、その後、閉塞を中止すること（すなわち回復）によって機械的に低減されている心臓圧力及び容積（すなわち除負荷）が心筋を調節し、運動及び静止の期間を可能にし得ることを初めて示唆している。このように、繰り返しサイクルは、静止が続くインターバルトレーニング高強度ワークアウト（例えばスプリント）に似ている。繰り返しサイクルは、心臓を強化し、心拍出量及び機能を改善する。閉塞対静止の比率が10：1（5分オン、30秒オフ）であるが、他の比率も、有益な結果をもたらすであろうことを理解されたい。例えば、5～20分の閉塞対10～100秒の静止の比率範囲が、有益であり得る。更に、最大で1時間の95%までSVCを閉塞することが有益であり得ることを理解されたい。したがって、本明細書に記載されるSVC閉塞システムは、別の構成として、または更に、梗塞からの心臓への損傷を梗塞後に治療し、心筋除負荷を介して回復を強化するために使用されることができる。

30

40

#### 【0173】

上述のように、本明細書に記載されるSVC閉塞システムは、別の構成として、または更に、SVCの閉塞が肺動脈の圧力の低減をもたらし得るため、肺高血圧症を治療するために使用されることができる。心不全は、肺高血圧症の一般的原因であるが、肺高血圧症は、原発性肺疾患によって引き起こされる可能性がある。SVC閉塞システムは、肺高血

50

圧症の原因が心不全であるかどうかにかかわらず、肺高血圧症を治療するために使用され得ることを理解されたい。

【0174】

次に、図30を参照しながら、本出願人は、心不全による肺高血圧症を伴う5人の患者におけるSVC閉塞システムの埋め込みが、肺動脈収縮期圧(PASP)の大きな低減をもたらすことを観察した。患者は、5分間のSVC閉塞を受けさせられ、心臓圧力及び容積を機械的に低減(すなわち負荷を除去)された。図30に示されるように、SVC閉塞は、50mmHgを上回る高いPASPとして定義される、中程度の肺高血圧症のレベルを下回ってPASPを大きく低減した。したがって、本明細書に記載されるSVC閉塞システムは、肺高血圧症を治療するために埋め込まれることができる。図26Bならびに図27Dに関して上述したように、本出願人はまた、SVC閉塞システムの埋め込みが各患者の平均肺動脈圧の減少をもたらすことを観察した。

10

【0175】

前述の動物及びヒト試験で観察された利益は、連続するSVC閉塞が、限定ではないが、心臓発作、心筋炎、弁膜不全、容積過負荷、または鬱血性心不全による急性心不全、及び多くの他の急性または慢性心臓損傷を含む、任意の心臓損傷を治療するために使用され得ることを示唆している。1つの例では、本明細書に記載されるSVC閉塞システムは、心不全のシステムを急性的に、例えば急性処置設定で阻止するか、または逆転させることにより、図2Aに示されるFrank-Starling曲線を健康な患者を表すライン7に向けて変化させるために使用されることができる。このように、患者は、増加した心臓性能の即時の改善を確認し、一連の治療全体を通して心筋機能の更なる継続的改善を確認するであろう。本システムの効果を延長させるために、SVC閉塞システムは、長期使用のために患者内に埋め込まれることができる。本明細書に記載されるSVC閉塞システムは、患者によって継続的に、かつベッドに限定されるのではなく、歩行設定において埋め込まれる、または装着されることができるため、患者は、急性処置と比較して、はるかに長い期間にわたって本システムの利益を受けることができる。

20

【0176】

図31は、本開示の原理によるSVC閉塞が一連の疾患にわたって変化することが予測される様子の予測的例である。例えば、主要な利益は、より良好な患者血行動態、より早い回復、及び患者の入院日数(LOS)の減少を含む。経時的に、SVC閉塞は、疾患の進行を大きく遅らせることができる。

30

【0177】

次に、図32を参照しながら、別の流動制限部材が示されている。SVCの閉塞の1つの所望されない効果は、閉塞器具の上流の静脈血圧の増加である。高い頭部静脈圧は、種々の不要な効果につながり得ることが周知である。流動制限部材の上流の過剰な圧力蓄積のこのリスクを低減するために、リリース弁が、図33に示されるように、流動制限部材に一体に設けられ、SVCから右心房への流体流動を可能にすることができる。リリース弁は、一方向性であり、右心房の方向における血流のみを可能にすることができる。リリース弁は好ましくは、30~60mmHgのSVC内の圧力において開放するように構成される。しかしながら、リリース弁は、SVC内の他の圧力において開放するように設計及び構成され得ることを理解されたい。

40

【0178】

図32に示される流動制限部材は、図4A-4Bに示されるシステムと類似するシステムと併用されることができる。図32に示されるように、流動制限部材は、円筒形流動制限部材112とすることができる。円筒形流動制限部材112は、流体をカテーテルから円筒形バルーン113に送り込むことによって膨張及び萎まされ得る円筒形バルーン113を含むことができる。流動制限部材112は、SVC内にフィットするようにサイズ設定及び構成することができ、SVCの内壁の輪郭に共形化することができる。流動制限部材112は、カテーテル上でSVCに送り込まれることができる。円筒形バルーン113は、萎み構成においてSVCに導入されることができる。SVCに到着することに応じて

50

、円筒形バルーン 113 は、SVC 内の血流を遮断または制限するように膨張されることができる。

【0179】

円筒形バルーン 113 は、円筒形バルーン 113 が膨張されるときに内部ルーメン 114 を画定することができる。リリーフ弁 115 が開放し、円筒形バルーン 113 が膨張されているとき、血液は、円筒形バルーン 113 を通過することができる。内部ルーメン 114 は、円筒形バルーン 113 の一方の端部から他方まで延びることができる。内部ルーメン 114 は、全体を通して一貫した円筒形状を有し得るが、円筒形バルーン 113 及び内部ルーメン 114 の両方のサイズ及び形状は、変動し得ることを理解されたい。また、内部ルーメン 114 は、バルーンを中心と整合される必要はなく、非円形状を採用することさえできる。

10

【0180】

次に、図 33 を参照しながら、円筒形流動制限部材 112 の切欠図が示されている。図 33 に示されるように、リリーフ弁 115 が、中心ルーメン 114 内の円筒形バルーン 113 の内壁に連結されることができる。リリーフ弁 115 は、中心ルーメン 114 を介した血流を遮断するように協働する単一の流動遮断部材または複数の流動遮断部材（例えば複数の可撓性弁尖）を含むことができる。リリーフ弁 115 は、円筒形流動制限部材 112 の中心に連結されることができる、または別の構成として、円筒形流動制限部材 112 の上流もしくは下流端部に近接して、またはそれに配置されることができる。例えば、リリーフ弁 115 は、患者の右心房から最も遠い円筒形流動制限部材 112 の上流端部に配置されることができる。この構成は、リリーフ弁 115 が中心ルーメン 114 の中心または下流領域内に配置される場合に起こり得る、中心ルーメン 114 内の血液の貯留または血液の淀んだ柱を回避することができる。

20

【0181】

閉鎖位置において図 33 に示されるリリーフ弁 115 は、ある圧力において開放するように設計されることができる。例えば、リリーフ弁 115 は、30～40 mmHg の圧力において開放するように設計されることができる。しかしながら、他の圧力もまた望ましくあり得ることを理解されたい。リリーフ弁 115 が開放するように設計される圧力を下回ると、リリーフ弁 115 は、中心ルーメン 114 を介する流体流動を遮断することができる。リリーフ弁 115 が開放するように設計される圧力を上回ると、リリーフ弁 115 は、内部ルーメン 114 を介した血液の通過を可能にすることにより、頭部静脈圧を低減することができる。

30

【0182】

リリーフ弁 115 は、限定ではないが、エラストマ、剛性または可撓性ポリマー、金属、及びそれらの任意の組み合わせを含む、任意の適切な生体適合性材料から構成することができる。リリーフ弁 115 の機能性は、弁の材料及び設計（すなわち弾性、剛性、厚さ）のみに依存し得る、及び／又は機械的、電氣的、及び／又は磁氣的特徴によって示されることができる。弁が流体が流れることを可能にする閾値は、弁設計によって事前決定されてもよい、及び／又は機械的に調整可能であり得る。

【0183】

次に、図 34A 及び 34B を参照しながら、2つの異なるリリーフ弁設計が、円筒形流動制限部材 112 の内部ルーメン 114 内に示されている。図 34A に示されるバイナリリリーフ弁 116 は、所与の力が印加されるときに略開放位置まで迅速に移行するまで略閉鎖位置を維持する。リリーフ弁 116 が閉鎖位置から開放位置に移行する力は好ましくは、30～60 mmHg であるが、この圧力は、任意の圧力であり得ることを理解されたい。バイナリ（すなわちオン／オフ）機能性を達成するために、バイナリリリーフ弁は、所与の力に応答して移行するように設計される切り欠き区分を含むことができる。開放し、流体が通過することを可能にすることにより、圧力を解放することに応じて、材料の弾性または他の機械的特徴は、バイナリリリーフ弁 116 を閉鎖位置に反跳させることができる。このバイナリ機能性は、種々の他の設計を使用して、及び／又は他の材料を組み込

40

50

むことによって達成され得ることを理解されたい。例えば、図 3 8 A ~ B のリリース弁 1 3 2 もまた、バイナリ機能性を達成することができる。

【0184】

図 3 4 B に示されるような漸進的リリース弁 1 1 7 は、圧力の増加とともに徐々に開放するように設計される。この機能性は、例えば、弁尖が円筒形バルーン 1 1 3 の内壁から内部ルーメン 1 1 4 の中心に向かって移動するにつれて一定の厚さまたは漸進的に薄く断面を有する弁尖によって達成されることができる。しかしながら、圧力の増加にตอบสนองして流体流動の増加を漸進的に可能にする任意の弁設計が、漸進的リリース弁として使用され得ることを理解されたい。

【0185】

次に、図 3 5 を参照しながら、円筒形流動制限部材 1 1 2 の上面図が示されている。閉鎖位置においてここで示されるリリース弁 1 1 5 は、圧力がある閾値を下回ったままである限り、円筒形バルーン 1 1 3 の内部ルーメンを介した血流を防止する。4 つの可撓性弁尖またはフラップを有するリリース弁設計が示されるが、より少ない／より多い弁尖を伴う弁を含む、円筒形バルーン 1 1 3 の内部ルーメン 1 1 4 内に連結され得る任意のリリース弁設計が使用されることができる。

【0186】

次に、図 3 6 A 及び 3 6 B を参照しながら、円筒形流動制限部材 1 1 2 の上面図が示されている。図 3 6 A は、図 3 4 A にも示される、その開放位置におけるバイナリリリース弁 1 1 6 を示している。図 3 6 B は、図 3 4 B にも示される、部分的開放位置における漸進的リリース弁 1 1 7 を示している。上述したように、バイナリリリース弁 1 1 6 は、その設定圧力に到達することに応じて、略開放位置に開放するように設計される。一方、漸進的リリース弁 1 1 7 は、圧力がある閾値を上回って増加するにつれて徐々に開放するように設計される。

【0187】

次に、図 3 7 A 及び 3 7 B を参照しながら、円筒形バルーン 1 1 3 の周囲にステント 1 1 8 を設置することが望ましくあり得る。ステント 1 1 8 は、例えば、電気信号の受信機及び送信機の両方としての役割を果たすことができる。このような使用は、限定ではないが、ECG リード線としての役割を果たすこと、自律アクティビティに関する信号を放出すること、及び神経調節信号を受信することを含む。ステント 1 1 8 は、自己拡張することができ、導電性材料から作製されることができる。ステント 1 1 8 は、円筒形流動制限部材 1 1 2 に一体に設けられることができる、及び／又は円筒形流動制限部材 1 1 2 に可撤式に連結されることができる。

【0188】

次に、図 3 8 A 及び 3 8 B を参照しながら、円筒形流動制限部材 1 3 0 が示されている。これらの図に示されるように、円筒形流動制限部材 1 3 0 は、バルーンオクルーダ 1 3 1 及びリリース弁 1 3 2 を含み、両方が、ステント 1 1 8 に一体に設けられる。リリース弁 1 3 2 及びバルーンオクルーダ 1 3 1 は、ステント 1 1 8 内で相互に隣接して位置する。図 3 8 A は、SVC 内の血流を閉塞する、その膨張位置における円筒形流動制限部材 1 3 0 を示している。図 3 8 B は、SVC を介する血流を可能にする、その萎み位置における閉塞器具を示している。図 3 8 B に示されるように、バルーンオクルーダ 1 3 1 は、リリース弁 1 3 2 に連結されることができ、萎むと、リリース弁 1 3 2 に向かって収縮することができる。リリース弁 1 3 2 は、ステント 1 1 8 にヒンジ接続されることができ、ある圧力が SVC 内で達成されると、血流を可能にするように開放することができる。リリース弁 1 3 2 は、リリース弁に関して上述される技法、設計、及び材料のうちのいずれかを使用して構成することができる。

【0189】

次に、図 3 9 A 及び 3 9 B を参照しながら、円筒形流動制限部材 1 3 3 が示されている。これらの図に示されるように、円筒形流動制限部材 1 3 3 は、円筒形バルーンオクルーダ 1 3 4 及びリリース弁 1 3 5 を含み、両方が、ステント 1 1 8 に一体に設けられる。円

10

20

30

40

50

筒形バルーンオクルーダ 134 は、ステント 118 の形状に共形化するように膨張されることができる。図 39B に示されるように、円筒形バルーンオクルーダ 134 は、外面の一部に沿ってステント 118 に連結される外面を有することができる。リリーフ弁 135 は、円筒形バルーンオクルーダ 134 に連結されることができる。円筒形バルーンオクルーダ 134 は、膨張されると、内部ルーメン 136 を画定することができ、それを通して、血液が、リリーフ弁 135 が開放している場合に通過することができる。

#### 【0190】

図 39A は、膨張構成における円筒形バルーンオクルーダ 134 を伴う円筒形流動制限部材 133 を示している。膨張されると、円筒形バルーンオクルーダ 134 は、SVC 内の血流を制限する。円筒形バルーンオクルーダ 134 が膨張されると、リリーフ弁 135 は、SVC 内のいかなる過剰圧力も緩和するように要求に応じて開放することができる。図 39B は、萎み構成における円筒形流動制限部材 133 を示している。萎むと、円筒形流動制限部材 133 は、SVC を介した血流を可能にする。萎み構成では、円筒形バルーンオクルーダ 134 は、サイズが低減し、円筒形バルーンオクルーダ 134 が連結されるステント壁の部分に向かって移動する。同様に、リリーフ弁 135 は、円筒形流動制限部材 133 が萎み構成にあるとき、ステント 118 に向かって移動する。萎んだときに低減されたサイズを有する円筒形バルーンオクルーダ 134 は、膨張されたバルーンオクルーダ 134 の周囲で、ステント 118 を介して血液が流れることを可能にする。

#### 【0191】

次に、図 40A 及び 40B を参照しながら、円筒形流動制限部材 137 が示されている。円筒形流動制限部材 137 は、ステント 118 と、リリーフ弁 138 と、を含む。図 32～39 に示される閉塞器具と異なり、円筒形流動制限部材 137 は、バルーンを含んでいない。代わりに、リリーフ弁 138 は、図 40B に示されるように、ステント 118 に直接連結されることができる。ステント 118 は、拡張可能ステントとすることができ、SVC の内壁に係留されることができる。リリーフ弁 138 は、図 32～39 に関して上述されるリリーフ弁のうちのいずれかと類似する形態をとり、それと類似する特徴を有することができる。円筒形流動制限部材 137 は、ある閾値圧力が SVC 内で達成されるまで SVC 内の血流を全体的に排除することができ、その点で、リリーフ弁 138 は、SVC から右心房への血流を可能にするように開放することができる。

#### 【0192】

次に、図 41 を参照しながら、図 32 の円筒形流動制限部材 112 が、フィルタ 126 に連結されて示されている。フィルタ 126 は、円筒形流動制限部材 112 の下流に設置されることができる。リリーフ弁 115 が閉鎖されると、血液は、円筒形バルーン 113 の中心ルーメン 114 内に貯留し、停滞した血液柱をもたらし、血栓症につながる可能性がある。リリーフ弁 115 が開放されると、血栓は、右心房に解放される可能性があり、これにより、深刻な問題を引き起こし、さらには死亡を引き起こす可能性がある。フィルタ 126 は、カテーテルによって直接か、または該当する場合、円筒形バルーン 113、リリーフ弁 115、またはステント 118 のような円筒形流動制限部材 112 の構造特徴によってのいずれかで支持されることができ、血栓を捕捉する役割を果たすことができる。例えば、フィルタ 126 は、図 41 に示されるように、円筒形流動制限部材 112 の下流端部において円筒形バルーン 113 に連結されることができる。フィルタ 126 は、本明細書に記載される流動制限部材のうちのいずれかに一体に設けられ得ることを理解されたい。

#### 【0193】

SVC が完全閉塞されているかどうか、または SVC が閉塞されている度合いを決定するために、患者の中に造影剤を注入するステップと、蛍光透視下で造影剤の移動を観察するステップと、を伴う伝統的方法が採用されることができる。別の構成として、圧力センサが、本明細書に説明するような閉塞バルーンに対して配置されることができ、圧力波形が、SVC が閉塞されているかどうかを決定するために分析されることができる。例えば、CardioMEMS<sup>TM</sup> HF System 圧力センサが、Abbott (St.

10

20

30

40

50

Paul, Minnesota) から入手可能である。圧力センサは、例えば、埋め込みコントローラと無線で通信することができる。圧力波形はまた、患者の血液充満圧、拡張期状態、及び／又は他の心臓状態もしくは兆候を決定するために分析されることができる。例えば、波形は、容積過負荷による三尖弁逆流を示す顕著な「C-V」波を検出するために分析されることができる。別の例では、波形は、完全心ブロック、心室頻脈(VT)、または肺高血圧症を示唆する「A」波を検出することができる。本明細書に記載されるシステムは、波形を分析することによって診断監視ツールとして使用されることができる、本明細書に記載されるSVC閉塞技法を使用して、それに応じて応答することができる。

【0194】

図42Aは、圧力波形を生成し得る圧力センサ140を示している。圧力センサ140は、カテーテル31に組み込まれることができ、閉塞バルーンの近位の部位に配置され、頸静脈圧(JVP)を示す圧力測定値を提供することができる。圧力センサ156は任意であるが、閉塞バルーンの遠位のカテーテル31に組み込まれることができる。図42Aに示されるシステムのユーザは、圧力センサ140からの波形読取値を監視し、波形が位相性から非位相性に変化するときを決定することができる。閉塞バルーンが萎まされると、圧力波形は、図42Bの曲線141に示されるように、心拍数と同位相で変動するであろう。閉塞バルーンが膨張されると、圧力波形は、平坦になる。このように、SVCが閉塞されているかどうか、造影剤を注入する必要性なく、かつ患者がカテーテル処置室に入る、またはX線を浴びることなく決定されることができる。また、圧力波形は、流動制限部材を作動させるとき、及び流動制限部材の作動を中止するときを決定するために使用されることができる。

【0195】

SVCの閉塞を決定するためにX線／蛍光透視を使用することに対する別の構成は、閉塞デバイスの対向する側上に2つの圧力センサを採用する。例えば、上述される図4Aは、流動制限部材32を含むカテーテル31と、センサ42と、センサ43と、を有するシステムを示している。図4Aに示されるように、センサ42は、流動制限部材32の遠位に配置され、センサ43は、流動制限部材32の近位に配置される。センサ42及び43は、圧力センサとすることができ、上述したように、例えば、流動制限部材32を横断する圧力差を監視することによって、流動制限部材32によって引き起こされる閉塞の程度を決定するために使用されることができる。圧力差値は、閉塞の量または度合いを示すことができる。また、圧力差は、流動制限部材を作動させるとき、及び流動制限部材の作動を中止するときを決定するために使用されることができる。

【0196】

図4Aは、センサの1つの配列を示すが、センサの他の配列も、関連する情報を取得するために使用され得ることを理解されたい。図43Aに示されるように、別のセンサ配列は、導入器シース144のような送達器具を介して患者の血管系の中に導入され得る、カテーテル31を含む。カテーテル31は好ましくは、SVCの中に延び、右心房を介して心臓に進入し、右心室の中に延び、肺動脈弁を介して肺動脈に進入する。センサ145、146、及び147は、カテーテル31に沿って配置されることができ、センサ145は、流動制限部材32内に配置され、流動制限部材32内の圧力(すなわちバルーン圧力)を測定し、センサ146は、流動制限部材32の遠位の、かつSVC内のカテーテル31に沿って配置され、SVCまたは右心房圧を測定し、センサ147は、センサ146の遠位のカテーテル31に沿って配置されて、センサ147は、肺動脈内に配置され、肺動脈圧を測定する。流動制限部材32の上方または近位の圧力を測定するために、センサ148は、導入器シース144がSVCに進入する、シース144の遠位端上に直接設置される、または別様にそれに組み込まれることができる。センサ148によって測定される圧力は、JVPを示す。カテーテル31は、膨張ルーメン、作動ルーメンとして、及び／又はコントローラと流動制限部材32及び／又はセンサ145、146、及び147との間の電気通信のために使用される、複数のルーメンを含むことができる。導入器シース1

10

20

30

40

50

44はまた、センサ148とコントローラとの間の電気通信のためのルーメンを含むことができる。

【0197】

図43A及び44を参照するに、センサが、流動制限部材によるSVC壁の接触を検出するために使用されてもよい。詳細には、センサ233が、任意であるが、流動制限部材の外部の上（例えば、膨張可能バルーンの外部の上）に配置されてもよい。センサ233は、流動制限部材がSVC壁と接触すると、信号または信号内の変化を生成してもよい。例えば、センサ233は、SVC壁との接触を検出する、圧力センサ及び／又は伝導率センサであってもよい。別の構成として、センサは、任意であるが、SVC壁との接触を検出するために流動制限部材内に配置されてもよい。例えば、センサ145が、流動制限部材内に配置されてもよい。センサ145は、圧力センサであってもよく、SVC壁との接触を示す、流動制限部材内の圧力変化を検出してもよい。さらに別の例では、電極が、任意であるが、図43A及び44に示されるように、流動制限部材の近位及び遠位に配置されてもよい。例えば、センサ148及び146は、流動制限部材が作動されるにつれて継続的に測定され得る、コンダクタンスのような電気パラメータを検出するために使用される、電極であってもよい。電気パラメータの大きな変化が、SVC壁に接触する流動制限部材によって引き起こされる、SVCの完全な閉塞を示し得る。センサ233、145、146、148、及び／又は本明細書に記載される任意の他のセンサの任意の組み合わせも、使用され得ることを理解されたい。

10

【0198】

次に、図43Bを参照しながら、SVC閉塞システムは、別の構成として、導入器シース144のような送達器具内に配置され得る、カテーテル31上に配置され得る、センサ234及び235、及び／又は流動制限部材32上に配置される、センサ236を含んでもよい。センサ234は、流動制限部材の近位に配置されてもよく、センサ235は、流動制限部材の遠位に配置されてもよい。センサ236は、流動制限部材が完全に閉塞されると、センサ236がSVC壁と接触するように、流動制限部材の外側に配置されてもよい。別の構成として、センサ236は、流動制限部材上に印刷されてもよい。センサ234、235、及び236は、アドミタンス、インピーダンス、及びコンダクタンスを測定し、閉塞の度合いを決定してもよい。例えば、センサ236は、流動制限部材32がSVC壁と接触することに応じて検出される電気パラメータの変化に基づいて、流動制限部材がSVC壁に接触していることを示し得る。また、センサ234及び235は、インピーダンスまたはコンダクタンスを測定し、血液がSVCを介して流動しているかどうかを決定してもよい。例えば、インピーダンスは、流動制限部材32が膨張され、したがって、SVCを閉塞すると、増加し得、流動制限部材32が萎められ、したがって、SVCを閉塞しなくなると、減少し得る。インピーダンスの変化は、したがって、SVCが閉塞されていることを示し得る。これらの2つの測定は、次いで、流動制限部材がSVCを完全に閉塞しているかどうかを決定するために使用されてもよい。

20

30

【0199】

センサ236はまた、心臓内の圧力-容積ループを測定するときに、左心室の直径を決定するために使用されてもよい。SVC閉塞システムが、センサ236及びセンサ234及び235の両方を含み得るか、またはセンサ236またはセンサ234及び235のみを含み得ることを理解されたい。

40

【0200】

次に、図43Cを参照しながら、SVC閉塞システムは、別の構成として、流動制限部材がSVCを閉塞しているかどうかを決定するために使用され得る、センサ237及び238を含んでもよい。図4Aに示される実施形態と同様に、センサ237は、流動制限部材32の近位のカテーテル31上に配置されてもよく、センサ238は、流動制限部材32の遠位のカテーテル31上に配置されてもよい。カテーテル31は、導入器シース144を介して患者の血管系の中に導入されてもよい。センサ237及び238は、圧力センサまたは光センサであってもよい。例えば、センサ237及び238は、流動制限部材の

50

近位及び遠位の圧力をそれぞれ継続的に測定し、圧力を示す第1及び第2の信号を生成してもよい。流動制限部材の近位の圧力信号と遠位の圧力信号との間の差異が、SVCの閉塞の度合いを示し得る。別の構成として、センサ237及び238は、一方のセンサが光源としての役割を果たし、別のセンサが、光受光器及び／又は検出器としての役割を果たす状態で、ともに光センサを形成してもよい。例えば、センサ237または238は、血液を通して透過するが、流動制限部材によって遮断される、ある周波数における光を検出し得る。したがって、検出される光の減少は、SVCの部分的または完全な閉塞を示し得る。

#### 【0201】

次に、図43Dを参照しながら、SVC閉塞システムは、別の構成として、圧力スイッチ239を含んでもよい。圧力スイッチ239が、流動制限部材の近位または遠位に配置されてもよく、1つ以上のルーメン240に接続されてもよい。別の構成として、圧力スイッチ239は、流動制限部材32内に配置されてもよい。ルーメン240は、圧力スイッチ239と流体連通してもよく、更に、流動制限部材の近位に配置される、開放端と、流動制限部材の遠位に配置される、別の開放端と、を含んでもよい。ルーメン240は、流動制限部材32を介して延びてもよい、及び／又は導入器シース144のような送達器具内に配置され得る、カテーテル31に沿って配置されてもよい。圧力スイッチ239は、所定の圧力差に到達すると、SVCが閉塞されていることを示し得る、信号を生成してもよい。例えば、圧力スイッチ239は、流動制限部材32の近位のルーメン240の開放端と流動制限部材32の遠位のルーメン240の開放端との間の圧力差を決定し得る。

#### 【0202】

次に、図43Eを参照しながら、SVC閉塞システムは、別の構成として、延伸ゲージ246を含んでもよい。延伸ゲージ246は、延伸ゲージ、応力ゲージ、歪ゲージ、及び／又は材料の応力、歪み、または延伸を示す信号を生成する、任意の他のゲージまたはセンサであってもよい。延伸ゲージ246は、導入器シース144内に配置され得る、またはカテーテル31の一部にわたって、かつ流動制限部材32の一部にわたって延び得る、カテーテル31上のみに配置されてもよい。歪ゲージ246は、力、応力、歪み、材料の延伸のわずかな変化を測定するように構成されてもよい。流動制限部材が、拡張され、SVCを完全に閉塞すると、流動制限部材及び流動制限部材の近位のカテーテルが、近位方向に引っ張られるであろう。近位方向における力または圧力の正の変化の検出は、SVCが完全に閉塞されていることを示し得る。

#### 【0203】

次に、図43Fを参照しながら、SVC閉塞システムは、別の構成として、運動中の変化を検出するための加速度計であり得る、センサ247を含んでもよい。センサ247は、流動制限部材32内、または導入器シース144内に配置され得る、カテーテル31上の流動制限部材32の近位に配置されてもよい。流動制限部材が、拡張され、SVCを完全に閉塞すると、流動制限部材及び流動制限部材の近位のカテーテルは、拡張されていない流動制限部材と比較して、比較的安定した位置に留まり得る。移動の無い状態、または移動の減少の検出は、SVCが完全に閉塞されていることを示し得る。

#### 【0204】

再び図44を参照するに、導入器シース144を含むさらに別の実施形態が記載されている。図44に示される実施形態は、流動制限部材32及びセンサ145及び146もまた導入器シース144に組み込まれることを除き、図43Aのものと類似する。図43Aに示される器具と同様に、センサ148は、流動制限部材32の上方または近位に配置されることができ、JVPを示す流動制限部材32の上方または近位の圧力を測定することができる。センサ145は、流動制限部材32内に配置され、流動制限部材32内の圧力（すなわちバルーン圧力）を測定する。センサ146は、流動制限部材32の遠位にあり、SVC内に配置される、導入器シース144の遠位端の近傍に配置され、SVCまたは右心房圧を測定する。また、図43Aに示される器具と同様に、カテーテル31は、導入器シース144を介して導入され、右心房を介して、かつ肺動脈の中に延びることができ

る。センサ 147 は好ましくは、カテーテル 31 の遠位端に配置されて、これは、肺動脈内に配置され、肺動脈圧を測定する。導入器シース 144 は、膨張ルーメン、作動ルーメンとして、及び／又はコントローラと流動制限部材 32 及び／又はセンサ 145、146、及び 148 との間の電気通信のために使用される、複数のルーメンを含むことができる。カテーテル 31 はまた、センサ 147 とコントローラとの間の電気通信のためのルーメンを含むことができる。

#### 【0205】

図 44 の実施形態では、流動制限部材 32 は、カテーテル 31 の存在と無関係に選択的に膨張及び萎まされることができる。流動制限部材 32 及びセンサ 145、146、及び 148 が導入器シース 144 上に配置される際、SVC を選択的に閉塞するための流動制限部材 32 の膨張及び萎みを伴う療法用治療が、カテーテル 31 の導入を伴わずに達成されることができる。更に、流動制限部材 32 を横断する圧力差が、カテーテル 31 が展開されているかどうかにかかわらず、センサ 148 及び 146 を使用して決定されることができる。

10

#### 【0206】

次に、図 45 を参照しながら、本開示の原理に従って構成される SVC 閉塞システムのさらに別の実施形態が記載されている。カテーテル 31 は好ましくは、2つの閉塞バルーン、すなわち、奇静脈閉塞バルーン 142 と、SVC 閉塞バルーン 143 と、を含む。センサ 129、139、及び 149 はまた、カテーテル 31 上に配置されることができて、センサ 129 は、奇静脈閉塞バルーン 142 の近位に配置され、奇静脈閉塞バルーン 142 の遠位の圧力を測定し、センサ 139 は、奇静脈閉塞バルーン 142 と SVC 閉塞バルーン 143 との間に配置され、奇静脈閉塞バルーン 142 と SVC 閉塞バルーン 143 との間の圧力を測定し、センサ 149 は、SVC 閉塞バルーン 143 の遠位に配置され、SVC 閉塞バルーンの遠位の圧力を測定する。また、センサ 145 は、SVC 閉塞バルーン 143 内に配置され、SVC 閉塞バルーン 143 内の圧力（すなわち SVC 閉塞バルーン圧力）を測定し、センサ 155 は、奇静脈閉塞バルーン 142 内に配置され、奇静脈閉塞バルーン 142 内の圧力（すなわち奇静脈閉塞バルーン圧力）を測定する。更に、奇静脈閉塞バルーン 142 及び SVC 閉塞バルーン 143 を横断する圧力差が、それぞれ、センサ 129 及び 139 と 139 及び 149 とを使用して決定されることができる。圧力差値は、閉塞の量または度合いを示すことができる。

20

30

#### 【0207】

奇静脈 16 は、胸部の後部を SVC の中に排出する。SVC が遮断されているとき、奇静脈は、右心房への別の経路を提供することにより、閉塞された SVC 血流を右心房に戻るように自然に短絡することができる。詳細には、SVC が奇静脈の起点の下方で閉塞されている場合、SVC の閉塞部分の上方に蓄積された圧力は、あるパーセンテージの静脈血を奇静脈を介して胸部の中に逆行させることができる。奇静脈閉塞バルーン 142 は、奇静脈に隣接して SVC 内に配置されることができて、奇静脈閉塞バルーン 142 の膨張は、血流が SVC から奇静脈に流入しないように制限または防止する。SVC 閉塞バルーン 143 は、奇静脈閉塞バルーン 142 の遠位の奇静脈の下方に配置されることができて、SVC 閉塞バルーン 143 の膨張は、SVC を閉塞するが、奇静脈の中への血流を可能にする。カテーテル 31 は、コントローラと奇静脈閉塞バルーン 142 及び SVC 閉塞バルーン 143 との間の膨張ルーメン及び／又は作動ルーメンとして使用される、複数のルーメンを含むことができる。

40

#### 【0208】

奇静脈閉塞バルーン 142 及び SVC 閉塞バルーン 143 は、選択的かつ独立して膨張され、萎まされることができる。例えば、奇静脈閉塞バルーン 142 が萎まされることができる一方、SVC 閉塞バルーン 143 が膨張されることができる、奇静脈閉塞バルーン 142 が膨張されることができる一方、SVC 閉塞バルーン 143 が萎まされる、または両方のバルーンが同時に膨張される、もしくは萎まされることができる。奇静脈閉塞バルーン 142 及び SVC 閉塞バルーン 143 はまた、望ましい右心房への逆流の量に応じて

50

、完全または部分的に膨張されることができる。

【0209】

SVC閉塞バルーン143が膨張され、奇静脈閉塞バルーン142が萎まされているとき、SVCは、SVC閉塞バルーン143の上方で開放し、血液は、奇静脈を介して右心房に進行することを可能にされる。右心房への逆流を更に低減する（前負荷を更に低減する）ことが望ましい場合、奇静脈閉塞バルーン142は、膨張されることにより、奇静脈を閉塞し、これが自然な短絡として作用しないように防止することができる。

【0210】

本開示のシステム及び方法は、上記の例に記載されるように単独で、または心機能を補助するように構成される他の器具と組み合わせて使用されることができる。例えば、本開示の原理によるSVC閉塞は、完全心臓支援または一時的補助のために使用されるかにかかわらず、大動脈内バルーンポンプ（「IABP」）または経皮的もしくは外科手術左心室補助人工心臓（「LVAD」）、右心室補助人工心臓（「RVAD」）、または任意の他の心血管（すなわち心臓、静脈、動脈）ポンプのようなポンプと組み合わせて使用されることにより、それぞれ、心臓前負荷及び後負荷の同期または非同期（静脈及び動脈）除負荷を可能にすることができる。例えば、本開示の原理によるSVC閉塞は、図49を参照して以下に更に詳細に説明するように、Abiomed（登録商標）（Danvers, Massachusetts）から入手可能なImpella（登録商標）心臓ポンプと組み合わせて使用されることができる。図49及び51～54は、例示的RVAD、LVAD、及びIABPシステムと組み合わせられたSVC閉塞システムを示している。

【0211】

本開示のシステムはまた、両心室ペースメーカー及び神経調節器具のような他の器具に連結され得る。例えば、両心室ペースメーカーは、心機能を再同期するように設計され、SVC閉塞が好ましくは、RV及びLV相互作用を改変する場合、これにより、両心室ペーシングをより効率的にすることができる。同様に、SVC閉塞療法は、神経調節器具と併せて使用されることができて、本システムは、遠心性迷走神経を刺激する際に大きな組み合わせられた作用を有することにより、神経調節器具の有効性を強化する。更なる潜在的用途が、患者がLVADを装備された後に右心室不全を明らかにすることにより得る。右心室への静脈還流の量を調整することによって、過負荷を低減することにより、右心室心筋を「調整」し、LVADによって駆出されている強化された静脈還流に耐えることが可能であり得る。

【0212】

流動制限部材32が、SVC内に配置され、SVC内で膨張され、萎まされるものとして上述されるが、本明細書に記載されるようなSVCの療法用閉塞は、別の構成として、SVCを選択的に拘束するためにSVCの外部の周囲に巻着されるカフを使用して達成されることができる。次に、図46を参照しながら、カフ150が、SVCの周囲に巻着されて示されている。図47A～Dに更に示されるように、カフ150は、ストラップ151と、閉塞部材152と、係止部材153と、を含むことができる。閉塞部材152は、ストラップ151に組み込まれることができ、閉塞部材152は、図47Aに示されるストラップ151の外面及び図47Bに示されるストラップ151の内面の両方から外向きに延びる。ストラップ151の内側または内面は、SVCに面する側であり、ストラップ151の外側または外面は、SVCから離れるように面する側である。

【0213】

ストラップ151は、形状が略長方形であり得る。係止部材153は、ストラップ151の1つの側をストラップ151の別の側に可撤式に取り付ける任意の周知のシステムとすることができる。例えば、ストラップ151は、カフ150をSVCに強く固着させる磁気係止部材を有することができる。空気ライン154が、一方の端部上で閉塞部材152に接続し、他方の端部上でコントローラに接続することができる。閉塞部材は好ましくは、弾性性質を有して、これは、空気ライン154が空気または他の流体を閉塞部材152に送り込むと膨張する。閉塞部材152は、膨張されると、ストラップ151の内側か

ら外向きに拡開することができる。

【0214】

再び図46を参照するに、カフ150のストラップ151は、SVCの周囲に巻着され、係止部材153を使用してSVC上に堅く係止されることができる。カフ150をSVC上で定位置に係止することに応じて、閉塞部材152は、空気ライン154を介して流体を送り込むことによって選択的に膨張され、したがって、SVCに向かって拡張されることができる。ストラップ151は、実質的に非弾性であるため、閉塞部材152の膨張は、閉塞部材152の拡張及びSVCの圧縮をもたらすことにより、SVCを介した血流を制限するであろう。したがって、SVCの閉塞は、閉塞部材152が拡張し、SVCの中に侵入し、SVCを内向きに圧潰させるときに達成されることができる。したがって、閉塞部材152を選択的に萎ませ、膨張させることによって、本明細書に記載されるSVCの治療用閉塞が達成されることができる。

10

【0215】

コントローラ33が、流動制限部材32に第1の所定の時間区間にわたってSVCを少なくとも部分閉塞させ、次いで、第2の所定の時間区間、例えば少なくとも1秒、1分未満、または1～30秒にわたって収縮させる、例えば萎ませるようにプログラムされる。好ましくは、第1の所定の時間区間は、1分を上回る、2～8分、または4～6分である。例えば、第1の所定の時間区間は、5分±1分とすることができる。また、第1の所定の時間区間は好ましくは、第2の所定の時間区間を大きく上回って長い。例えば、第1の所定の時間区間は、第2の所定の時間区間よりも少なくとも5倍長い、少なくとも10倍長い、少なくとも20倍長い、または少なくとも30倍長くあり得る。本明細書に記載される幾つかのデータでは、例えば、閉塞時間区間は、5分である一方、収縮時間区間は、10秒である。幾つかの実施形態では、コントローラ33は、流動制限部材32に第1の所定の時間区間中にSVCを完全閉塞させるようにプログラムされる。コントローラ33は、一連の治療全体を通して多くのサイクルにわたって、流動制限部材32を第1の所定の時間区間にわたる閉塞状態から、第2の所定の時間区間にわたる収縮状態に移行させるようにプログラムされることができる。本明細書に更に記載されるように、コントローラ33は、自動的に（例えばセンサ（群）によって検出されるパラメータに応答して）及び／又はユーザ入力に応答して、流動制限部材32に第1の所定の時間区間のタイミングを（例えば第3の所定の時間区間に）調整させる、及び／又は第2の所定の時間区間のタイミングを（例えば第4の所定の時間区間に）調整させるようにプログラムされることができる。当業者によって理解されるであろうように、時間区間の更なる調整が、一連の治療全体を通して行われることができる。

20

30

【0216】

次に、図48を参照しながら、本開示の別の例示的システム30'が記載されている。システム30'は、システム30と類似し、遠位部分34上に配置される流動制限部材32を有するカテーテル31を含む。システム30'は、カテーテル31が近位端35において外部コントローラシステム200に可撤式に連結される点においてシステム30と異なる。例えば、カテーテル31は、病院訪問中にコントローラ33から連結解除され、外部コントローラシステム200に連結されることができ、臨床医は、流動制限部材32の動作を直接監視及び調整することができる。カテーテル31は、流動制限部材32の遠位に、遠位部分34上に配置される任意の遠位浮遊バルーン201を含むことができる。図48に示されるように、遠位浮遊バルーン201は、患者の肺動脈内に配置されることができる。

40

【0217】

外部コントローラシステム200は、膨張源203及び外部コントローラ204に電氣的に連結される、ディスプレイ202、例えばグラフィカルユーザインターフェースを含む。ディスプレイ202は、膨張源203及び外部コントローラ204と通信し、臨床医による見直しまたは調整のためのシステム30'の機能に関する情報、例えば重要な生理学的もしくはシステムパラメータ、または外部コントローラ204によって生成されるア

50

ラートを表示する。臨床医は、ディスプレイ 202 上に表示されるデータを見直し、グラフィカルユーザインターフェースを介して機能不全を解消する、またはシステムパラメータを調整することができる。

#### 【0218】

膨張源 203 は、流動制限部材 32 を作動させる駆動機構、例えばモータ、ポンプを含む。膨張源 203 は更に、膨張媒体、例えばガスまたは流体の供給源を含み、駆動機構は、外部コントローラ 204 からのコマンドに応答して、流動制限部材コネクタ 209 を介して、膨張源 203 と流動制限部材 32 との間で膨張媒体を移送することができる。また、カテーテル 31 は、部分的に外部にあるとき、流動制限部材 32 が、カテーテル 31 の近位端が外部コントローラ 204 に連結されるときのみ閉塞を提供するように膨張されることができ、点において、フェイルセーフ設計を提供する。近位端 35 におけるこのような迅速締結解除連結は、洗浄及び／又は緊急事態のためにカテーテルが外部コントローラ 204 から迅速に締結解除されることを可能にする。

#### 【0219】

外部コントローラ 204 は、膨張源 203 の駆動機構への信号を制御するようにプログラムされるプロセッサと、その上に命令を格納するメモリと、を含む。外部コントローラ 204 はまた、電源、例えばプロセッサ、膨張源 203、及びディスプレイ 202 を動作させるために必要とされる電力を提供するバッテリーを含む。別の構成として、外部コントローラ 204 は、電気エネルギーの供給源、例えば電気コンセントにプラグ接続される電気コードを介して電力を受電することができる。

#### 【0220】

カテーテル 31 は、膨張媒体、例えばガスまたは流体の供給源との流体連通のために近位端 35 において遠位浮遊バルーンコネクタ 205 に連結されることができ、膨張媒体は、外部コントローラ 204 からのコマンドに応答して、膨張媒体の供給源と遠位浮遊バルーン 201 との間で移送されることにより、患者の肺動脈内に遠位浮遊バルーン 201 を係留することができる。カテーテル 31 はまた、近位端 35 において、温度を測定及び監視するために心拍出量 (CO) モニターと通信するためのサーミスタコネクタ 206 に連結され、肺動脈圧を測定及び監視するために CO モニターと通信するための肺動脈圧コネクタ 207 に連結されることができ。

#### 【0221】

外部コントローラ 204 は、右心房圧を測定及び監視するために、右心房圧コネクタ 208 を介して近位端 35 においてカテーテル 31 に連結されることができ。外部コントローラ 204 はまた、膨張源 203 と流動制限部材 32 との間で移送される膨張媒体の量、例えば流動制限部材 32 内の圧力を測定及び監視するために、流動制限部材コネクタ 209 を介して近位端 35 においてカテーテル 31 に連結されることができ。外部コントローラ 204 はまた、シースサイドポートから来る頸静脈圧を測定及び監視するために頸静脈圧コネクタ 210 に連結されることができ。

#### 【0222】

外部コントローラ 204 のプロセッサは、例えばカテーテル 31 上に配置される外部センサからの入力を監視し、その信号をプロセッサに提供する、上述されるようなデータ転送回路を含むことができる。プロセッサは、データ転送回路から入力を受信し、流動制限部材 32 が拡張状態で維持される時間区間を調整する、または流動制限部材 32 によって引き起こされる閉塞の度合いを調整するようにプログラムされる。したがって、例えば、カテーテル 31 は、カテーテルの遠位部分 34 内に配置される 1 つ以上の任意のセンサを有し、パラメータ、例えば心拍数、血流速度、血液量、心臓への血液充満圧及び中心静脈圧を含む圧力を測定することができる。センサの出力は、外部コントローラ 204 のデータ転送回路に中継され、これは、プロセッサに供給される前に、入力信号を前処理し、例えばセンサの出力を間引いてデジタル化することができる。プロセッサに提供された信号は、例えば閉塞及び開存中の低減された静脈圧を示すことによって、流動制限部材 32 の有効性の評価を可能にし、患者の鬱血の重症度に基づいて、静脈血還流を調節するために

要求される閉塞の量を決定するために臨床医によって使用されることができる。当業者によって理解されるであろうように、システム30'は、上述されるような流動制限部材及びセンサの任意の組み合わせを採用することができる。

#### 【0223】

次に、図49を参照しながら、経弁LVADと組み合わせたSVC閉塞システムが記載されている。例えば、カテーテル31の遠位部分34に流動制限部材32を有するSVC閉塞システム30は、上述したように、SVC内に配置され、SVCを少なくとも部分的に間欠的に閉塞することができ、LVADシステム211は、心臓の左側に配置され、完全な血行動態支援を提供することができる。1つの例では、LVADシステム211は、Abiomed（登録商標）（Danvers, Massachusetts）から入手可能なImpella CP（登録商標）心臓ポンプである。LVADシステム211は、例えばカテーテル216の遠位部分上に配置される、流入端212、流出端213、インペラポンプ214、及びアンカー215を含む。例えば、アンカー215は、ピッグテールアンカーとすることができる。動作中、流入端212は、左心室内に配置され、流出端213は、上行大動脈内に配置される。インペラポンプ214が作動される際、左心室内の血液は、流入端212を介して送り出され、流出端213を介して大動脈の中に排出されることにより、血流の自然な経路を模倣し、左心室の負荷を除去し、冠動脈及び全身灌流を増加させる。例えば、インペラポンプ214は、最大5.0L/分の順方向血流を左心室から大動脈に送り込むことができる。当業者によって理解されるであろうように、任意の適切なポンプが使用されることができる。

#### 【0224】

また、LVADシステム211は、カテーテル216に操作可能に連結され、ポンプ214を作動させ、血液を左心室から大動脈に送り出すことにより、左心室の負荷を除去し、冠動脈及び全身灌流を増加させるように構成される、コントローラ217を含む。コントローラ217及びコントローラ33は、同一である、及び／又は同一の筐体ユニットに組み込まれることができ、単一のコントローラが、流動制限部材32及びポンプ214に操作可能に連結される。コントローラ33は、コントローラ217がポンプ214を作動させ、血液を左心室から大動脈に送り出すと同時に、流動制限部材32を作動させ、SVCを少なくとも部分閉塞することができる。

#### 【0225】

図50は、左心室（「LV」）総容積、すなわち、（1）ベースラインモデル、（2）LVADモデル、及び（3）LVAD+SVC閉塞システムモデルのLV圧を実証する、動物モデルで取得された結果を提示している。モデル（3）をモデル（1）及び（2）と比較することから明白であるように、心臓前負荷（「CP」）及び左心室壁張力（「LVWT」）の低減が、経弁LVAD（Abiomed（登録商標）（Danvers, Massachusetts）から入手可能なImpella CP（登録商標）心臓ポンプ）と組み合わせて本明細書に記載されるようなSVC閉塞システムの使用からもたらされ、LVADによって引き起こされる前負荷低減における改善された機能性及び効率を示す。また、経弁LVADは、十分な全身性心血管支援を達成しながらより低い送り出し速度において動作され、したがって、LVADに関する有害事象の潜在性を低減することができる。

#### 【0226】

次に、図51を参照しながら、経弁RVADと組み合わせたSVC閉塞システムが記載されている。例えば、カテーテル31の遠位部分34に流動制限部材32を有するSVC閉塞システム30は、上述したように、SVC内に配置され、SVCを少なくとも部分的に間欠的に閉塞することができ、RVADシステム218は、カテーテル31上の流動制限部材32の遠位に配置され、完全な血行動態支援を提供することができる。1つの例では、RVADシステム218は、Abiomed（登録商標）（Danvers, Massachusetts）から入手可能なImpella RP（登録商標）心臓ポンプである。RVADシステム218は、例えばカテーテル223の遠位部分上に配置される

、流入端 219、流出端 220、インペラポンプ 221、及びアンカー 222 を含む。例えば、アンカー 222 は、ピッグテールアンカーであり得る。動作中、流出端 220 は、肺動脈内に配置され、流入端 219 は、流動制限部材 32 の遠位の SVC 内に配置される。インペラポンプ 221 が作動される際、SVC 内の血液は、流入端 219 を介して送り出され、流出端 220 を介して肺動脈の中に排出されることにより、血流の自然な経路を模倣し、右心室の負荷を除去する。例えば、インペラポンプ 221 は、最大 5.0 L/分の順方向血流を SVC から肺動脈に送り込むことができる。当業者によって理解されるであろうように、任意の適切なポンプが使用されることができる。

#### 【0227】

また、コントローラ 33 は、RVAD システム 218 に操作可能に連結され、ポンプ 221 を作動させ、血液を SVC から肺動脈に送り出すことにより、右心室の負荷を除去するように構成されることができる。したがって、コントローラ 33 は、同時に、流動制限部材 32 を作動させ、SVC を少なくとも部分閉塞し、ポンプ 221 を作動させ、血液を SVC から肺動脈に送り出すことができる。

#### 【0228】

次に、図 52 を参照しながら、別の経弁 RVAD と組み合わせた SVC 閉塞システムが記載されている。例えば、カテーテル 31 の遠位部分 34 に流動制限部材 32 を有する SVC 閉塞システム 30 は、上述したように、SVC 内に配置され、SVC を少なくとも部分的に間欠的に閉塞することができ、RVAD システム 218 は、心臓の右側に配置され、完全な血行動態支援を提供することができる。1つの例では、RVAD システム 218 は、Abiomed（登録商標）（Danvers, Massachusetts）から入手可能な Impella CP（登録商標）心臓ポンプである。RVAD システム 218 は、例えばカテーテル 223 の遠位部分上に配置される、流入端 219、流出端 220、インペラポンプ 221、及びアンカー 222 を含む。例えば、アンカー 222 は、ピッグテールアンカーとすることができる。動作中、流入端 219 は、下大静脈（IVC）内に配置され、流出端 220 は、肺動脈内に配置される。インペラポンプ 221 が作動される際、IVC 内の血液は、流入端 219 を介して送り出され、流出端 220 を介して肺動脈の中に排出されることにより、血流の自然な経路を模倣し、右心室の負荷を除去する。例えば、インペラポンプ 221 は、最大 5.0 L/分の順方向血流を IVC から肺動脈に送り込むことができる。当業者によって理解されるであろうように、任意の適切なポンプが使用されることができる。

#### 【0229】

また、RVAD システム 218 は、カテーテル 223 に操作可能に連結され、ポンプ 221 を作動させ、血液を IVC から肺動脈に送り出すことにより、右心室の負荷を除去するように構成される、コントローラ 224 を含む。コントローラ 224 及びコントローラ 33 は、同一である、及び／又は同一の筐体ユニットに組み込まれることができ、単一のコントローラが、流動制限部材 32 及びポンプ 221 に操作可能に連結される。コントローラ 33 は、コントローラ 224 がポンプ 221 を作動させ、血液を IVC から肺動脈に送り出すと同時に、流動制限部材 32 を作動させ、SVC を少なくとも部分閉塞することができる。

#### 【0230】

次に、図 53 及び 54 を参照しながら、SVC 閉塞システムは、補助人工心臓（VAD）と組み合わせられてもよい。図 53 に示されるように、カテーテル 31 の遠位部分 34 に流動制限部材 32 を有する SVC 閉塞システム 30 は、上述したように、SVC 内に配置され、SVC を少なくとも部分的に間欠的に閉塞することができ、LVAD システム 225 は、心臓の左側に経心尖的に配置され、完全な血行動態支援を提供することができる。別の構成として、図 54 に示されるように、導入器シース 144 の遠位端上に直接設置される、または別様にそれに組み込まれる流動制限部材 32 を有する、SVC 閉塞システム 30' は、SVC 内に配置され、SVC を少なくとも部分的に閉塞してもよく、LVAD システム 225 は、心臓の左側に配置されてもよい。SVC 閉塞システム 30' は、S

10

20

30

40

50

V C 閉塞システム 30 に類似するが、導入器シース 144 の遠位部分上に配置される流動制限部材 32 を伴う、導入器シース 144 を有し得る。

【0231】

1つの例では、LVADシステム225は、HeartWare, Inc. (Miami Lakes, Florida) から入手可能な HeartWare™ HVAD™ System であり得る。LVADシステム225は、例えば左心室の頂点の近傍に埋め込まれ得る、流入端226、流出端227、及びポンプ228を含む。動作中、流入端226は、左心室内に配置されてもよく、流出端227は、上行大動脈内に配置されてもよい。ポンプ228が作動される際、左心室内の血液は、流入端226を介して送り出され、流出端227を介して大動脈の中に排出されることにより、血流の自然な経路を模倣し、左心室の負荷を除去し、冠動脈及び全身灌流を増加させてもよい。

10

【0232】

LVADシステム225はまた、ポンプ228に操作可能に連結され、ポンプ228を作動させ、血液を左心室から大動脈に送り出すように構成され得る、コントローラ229を含んでもよい。コントローラ229及びコントローラ33は、同一である、及び／又は同一の筐体ユニットに組み込まれることができ、単一のコントローラが、流動制限部材32及びポンプ228に操作可能に連結される。コントローラ33は、コントローラ229がポンプ228を作動させ、血液を左心室から大動脈に送り出すと同時に、流動制限部材32を作動させ、SVCを少なくとも部分閉塞することができる。当業者によって理解されるであろうように、任意の好適な補助人工心臓(VAD)が、本明細書に記載されるSVC閉塞システムと併用され得る。

20

【0233】

SVC閉塞システムとVAD(例えば、RVADまたはLVAD)の組み合わせは、VADの要求される流速を低減し、患者において同一の血行動態応答を達成することができる。これにより、ポンプの要求される速度を低下させることにより、より高い流速を生成するために要求されるポンプのより高い速度に伴う潜在的な合併症を低減するであろう。

【0234】

右心室過負荷は、LVADの埋め込みの中または後に起こり得るため、本明細書に記載されるSVC閉塞システム(例えば、SVC閉塞システム30、30'、及び30'')を使用したSVCの閉塞は、右心室内の容積を低減するために使用され得る。例えば、LVADの埋め込みに続くSVCの間欠的閉塞は、LVADが動作速度まで引き上げられている間に右心室の負荷を除去することに役立つ。

30

【0235】

次に、図55を参照しながら、心臓を変化させ、右心室容積を低減する例示的プロセスが、示される。ステップ241において、カテーテルが、SVCの中に挿入されてもよい。カテーテルは、バルーンのような、遠位端上に配置される、流動制限部材を含んでもよい。このステップは、上述のように、カテーテル31、または別の構成として、導入器シース144をSVCの中に配置するステップを伴ってもよい。ステップ242において、流動制限部材が、作動され、SVCを少なくとも部分的に閉塞してもよい。例えば、このステップは、流動制限部材32を作動させ、SVCを少なくとも部分的に閉塞するステップを伴ってもよい。作動は、上述のようにバルーンを膨張させるステップ及び／又はバルーンを間欠的に膨張させる(例えば、5分にわたって膨張させ、30分にわたってバルーンを萎ませる)ステップを伴ってもよい。

40

【0236】

ステップ243において、LVAD器具が、左心室またはその近傍に埋め込まれるか、または別様に展開されてもよい。これは、例えば、LVADシステム225を心臓の左側に経心尖的に配置するステップを伴ってもよい。ステップ243は、ステップ242において流動制限部材が作動された後に起こり得る。別の構成として、ステップ242は、ステップ242の中または前に起こってもよい。ステップ244において、流動制限部材32を制御する医療提供者または技師が、ステップ242において流動制限部材を作動させ

50

た後、ある期間待機してもよい、及び／又はコントローラ 33 をプログラムし、設定された期間待機してもよい。上述のように、ある期間（例えば、5 分）にわたって S V C を少なくとも部分的に閉塞することが、有益であり得る。時間量は、心臓に伴う 1 つ以上のパラメータ（例えば、圧力、容積、負荷）を測定するステップ及び 1 つ以上の測定されたパラメータが所定の閾値範囲内にあることを決定するステップに基づき得る。所定の閾値範囲内にあることに応じて、流動制限部材 32 は、臨床医によって、及び／又はコントローラによって自動的に作動解除されてもよい。ステップ 244 においてある期間待機した後、流動制限器具の作動が、ステップ 245 においてを終わらせられてもよい。例えば、流動制限部材 32 は、設定された期間の後に萎まされる、バルーンであってもよい。上述のように、流動制限部材 32 が、間欠的に作動され、S V C を閉塞してもよい。したがって、ステップ 242、244、及び 245 は、繰り返され、右心室内の血流の体積を低減してもよい。このように、S V C 閉塞器具は、L V A D の埋め込みまたは展開の前、中、及び／又は後に、過負荷状態の右心室を負荷軽減するために使用され得る。

10

#### 【0237】

次に、図 56 を参照しながら、大動脈内バルーンポンプ（I A B P）と組み合わせた S V C 閉塞システムが記載されている。例えば、カテーテル 31 の遠位部分 34 に流動制限部材 32 を有する S V C 閉塞システム 30 は、上述したように、S V C 内に配置され、S V C を少なくとも部分的に間欠的に閉塞することができ、I A B P 230 は、下行大動脈に配置されることができる。I A B P は、流動制限部材 231 と、流動制限部材 231 に連結されるカテーテル 232 と、を含むことができる。流動制限部材 231 は、例えば静脈内留置を可能にする収縮状態と拡張展開状態との間で移行することができるバルーンを備える。流動制限部材 231 は好ましくは、これが拡張状態において大動脈内の血流を部分または完全閉塞するようにサイズ設定され、かつ形状設定される。カテーテル 232 は、近位端においてコントローラ 33 に連結されることができる。コントローラ 33 は、流動制限部材 32 及び流動制限部材 231 を独立して作動させる駆動機構 36 を収容する。図 54 に示されるように、流動制限部材 231 及び流動制限部材 32 は、同一のコントローラに連結されることができ、単一のコントローラが、流動制限部材 32、流動制限部材 231、及びポンプ 221 に操作可能に連結される。しかしながら、流動制限部材 32 及び流動制限部材 231 は、異なるコントローラ及び／又は異なるポンプに連結され得ることを理解されたい。動作中、流動制限部材 231 は、下行大動脈内に配置され、間欠的に膨張し、萎むであろう。膨張は、拡張期と一致するようにタイミングをとられ、萎みは、収縮期と一致するようにタイミングをとられることができる。流動制限部材 231 が萎むにつれて、吸引効果が大動脈内に生成され、収縮期中に左心室から大動脈への血液の移送を促進する。

20

30

#### 【0238】

次に、図 57 A ~ C を参照しながら、正常な心臓、代償性心、及び非代償性心が、それぞれ示され、それぞれが、僧帽弁の断面を示している。図 57 A に示されるように、正常な心臓は、僧帽弁逆流（M R）を発症してしない。実際には、正常な心臓は、正常な前負荷と、正常な左心房（L A）容積と、正常な左心室（L V）容積及び収縮性と、正常な壁応力と、正常な総一回拍出量（T S V）と、正常な前方 1 回拍出量を伴う。図 57 B に示されるように、慢性代償性心が、代わりに、前負荷の増加、L A 容積及び圧力の増加、L V 容積の増加、収縮性の増加、遠心性肥大、T S V の増加を発症するが、正常な壁応力及び F S V を経験する。矢印 250 によって示されるように、このような慢性代償性心は、僧帽弁逆流を発症する。次に、図 57 C を参照しながら、非代償性心が、示されている。図 57 C に示されるように、非代償性心は、前負荷の増加、L V 容積の大幅な増加、収縮性の低下、壁応力の大幅な増加、T S V の低下、及び F S V の低下を発症する。矢印 251 によって示されるように、このような非代償性心は、僧帽弁逆流を発症する。当業者によって理解されるであろうように、三尖弁のような他の心臓弁も、逆流（例えば、三尖弁逆流）をもたらし得る、類似の異常を発症し得る。

40

#### 【0239】

50

本明細書に記載されるSVC閉塞システム（すなわち、SVC閉塞システム30、SVC閉塞システム30'、及びSVC閉塞システム30''）を使用すると、過負荷状態の心臓内の逆流が、治療され得る。例えば、SVC閉塞システムをSVCに導入し、上述のように流動制限部材32を間欠的に作動させる（例えば、5分の閉塞時間区間及び10秒の収縮時間区間）ステップが、心臓内の過負荷を緩和する。心臓内の容積の低減に伴って、接合が、以前は、過負荷に起因してシールし得なかった弁尖によって達成され得る。したがって、本明細書に記載される様式においてSVC閉塞システムを使用するステップが、心臓内の血流過負荷を低減し、最終的には、僧帽弁、大動脈弁、及び／又は三尖弁のような1つ以上の弁内の逆流を低減または排除し得る。

#### 【0240】

SVC閉塞システム30''または本明細書に記載される任意の他の閉塞システムを使用してSVCを閉塞するステップが、尿流量の増加をもたらす、血流過負荷を更に緩和し得ることを理解されたい。例えば、SVC閉塞システム30''または本明細書に記載される任意の他の閉塞システムの使用は、流動制限部材が上大静脈及び／又は上大静脈管-右心房接合部を閉塞し、さらにそれを延伸することによって、迷走神経刺激を引き起こし、尿流量の増加をもたらすように、流動制限部材を作動（例えば、膨張）させるステップを伴ってもよい。また、本明細書に記載される技法及びSVC閉塞システムを使用して血流過負荷を低減するステップは、心臓手技のために適格である患者の数を増加させ得る。例えば、ある度合いの弁尖の分離に起因して弁膜クリップに関する適切な候補ではなかった、過負荷状態の心臓に罹患している患者が、SVC閉塞システムの使用及び心臓内の容積の低減の後、手技に関する適切な候補となり得る。

#### 【0241】

次に、図58を参照しながら、SVC閉塞システム30''が、示されており、図44に示されるシステムに類似している。SVC閉塞システム30''は、遠位部分255と、近位部分256と、を有する、導入器シース144を含んでもよい。導入器シース144は、可撓性の管であってもよい。遠位部分255は、導入器シース144上に配置されるか、または別様にそれに組み込まれる流動制限部材32を含んでもよい。遠位部分255は、SVC内への設置のために構成されてもよい。導入器シース144は、近位端256においてコントローラ33に連結されてもよい。コントローラ33をプログラムして、流動制限部材32を間欠的に作動させることができる。導入器シース144は、1つ以上の内部ルーメンを含んでもよく、また、流動制限部材32を膨張させるための流体ルーメンを含んでもよい。

#### 【0242】

次に、図59を参照しながら、SVC閉塞システム30''が、示され、遠位部分255が、SVC内に配置されている。また、IVCを介して、右心房を介して、かつ左心房の中に延びる、別個の送達カテーテル260も、示される。送達カテーテル260が、例えば、大腿静脈、または任意の他の静脈の中に導入されてもよい。送達カテーテル260は、弁膜クリップ262のような弁膜クリップを送達するために設計された、遠位領域261を有してもよい。弁膜クリップ262は、逆流を治療するために、遠位領域261に可撤式に連結され、弁尖とともに挟着するように設計されてもよい。図59に示されるように、弁膜クリップ262は、僧帽弁尖とともにクリップ留めするために使用されてもよい。1つの例では、弁膜クリップ262は、Abbott Laboratoriesから入手可能なMitralClip<sup>TM</sup>であってもよい。しかしながら、当業者は、弁膜クリップ262が、1つ以上の弁尖を相互に極めて近接するように連結する、任意の器具であり得ることを理解するであろう。

#### 【0243】

上述したように、心臓が、図57B及び57Cに示されるように過負荷状態であるとき、心臓内の容積の増加は、弁尖を分離させ、逆流をもたらす。逆流を治療するために弁膜クリップ262を展開するために、弁尖は、相互から遠くに離れすぎないように分離されてはならない。尖の分離が大きすぎて、弁膜クリップ262を展開することが不可能で

ある場合、心臓内の容積が、SVC閉塞システムを使用して低減されてもよい。例えば、LVEDVが、SVC閉塞システムを採用する間に監視されてもよい。心臓が除負荷された状態で、弁膜クリップ262が、適切に配設され得る。例えば、一旦LVEDVが、ある点まで低減されると、弁膜クリップの埋め込みの成功の改善された尤度が、達成され得る。したがって、本明細書に記載されるSVC閉塞システムは、弁膜クリップの埋め込みを促進する。

#### 【0244】

次に、図60を参照しながら、心臓を変化させ、心臓手技（例えば、僧帽弁クリップの展開）を実施するために心臓の容積を低減する方法が、示される。ステップ271において、カテーテルが、SVCの中に挿入されてもよい。例えば、図59に示されるように、SVC閉塞システム30'が、患者の中に挿入されてもよく、流動制限部材32を有する遠位部分255が、SVC内に配置されてもよい。ステップ272において、流動制限部材が、作動され、SVCを少なくとも部分的に閉塞してもよい。例えば、図58に示され、上記に詳細に記載されるように、コントローラ33が、流動制限部材32を作動させることにより、流動制限部材32を膨張させ、SVCを少なくとも部分的に閉塞してもよい。

10

#### 【0245】

ステップ273において、医療提供者または技師が、患者の心臓に関するデータを生成してもよい。例えば、医療提供者または技師は、蛍光透視法のような医療用撮像法または任意の他の周知のタイプの医療用撮像法を使用し、画像データを生成してもよい。超音波または心電図（ECG）のような、心臓に関するデータを生成するための他の周知の方法も、使用され得る。生成されたデータから、医療提供者または技師は、患者の心臓または容積及び／又は圧力を含む、右心室及び／又は左心室のようなその一部に関する情報を決定してもよい。例えば、医療提供者または技師は、患者の心臓の容積またはその一部（例えば、右心室容積）を決定してもよい。別の構成として、医療提供者または技師は、僧帽弁のような、弁の尖間の間隔を検討してもよい。

20

#### 【0246】

ステップ274において、医療提供者または技師は、生成されたデータまたは生成されたデータに対応するデータが、所定の閾値を満たしているか、または別様に許容範囲内にあることを確認してもよい。例えば、生成されたデータを使用して、医療提供者または技師は、右心室のサイズまたは容積を計算または推測し、サイズまたは容積が所定の閾値を満たしているか、または別様に許容範囲内にあることを確認してもよい。ステップ274を実施した後、ステップ275において、医療提供者または技師は、心臓手技を実施してもよい。例えば、図59に示されるように、医療提供者または技師は、弁膜クリップ262を展開してもよい。

30

#### 【0247】

図60に記載のプロセスが、限定ではないが、弁または心臓補綴物を展開及び／又は配設するステップ、心臓ポンプ（例えば、LVAD）を展開及び／又は配設するステップ、心臓外科手術手技または弁外科手術手技（例えば、四角切除術）、及び／又は経皮冠動脈インターベンション（PCI）または冠動脈バイパス術（CABG）を使用した冠動脈再建を含み得る、種々の他の心臓手技と併せて使用され得る。図60のステップ275において心臓手技を実施するステップは、別の構成として、図61に示されるような、人工弁輪282を展開するステップを伴ってもよい。次に、図61を参照しながら、SVC閉塞システム30'の遠位部分255が、SVC内に配置されてもよく、送達カテーテル280が、例えば、IVCを介して、右心房を介して、かつ左心房の中に延びてもよい。送達カテーテル280が、大腿静脈または任意の他の静脈の中に導入されてもよい。送達カテーテル280は、人工弁輪282を送達するための遠位領域281を有してもよい。1つの例では、人工弁輪282は、Edwards Lifesciencesから入手可能なCarpentier-Edwards Physio IIリングであってもよい。しかしながら、当業者は、人工弁輪282が、弁輪をその適切な寸法に復元するために使

40

50

用される任意のリングまたはバンドであり得ることを理解するであろう。

【0248】

図60のステップ275において心臓手技を実施するステップは、別の構成として、図62に示されるような、弁補綴物292を展開するステップを伴ってもよい。次に、図62を参照しながら、SVC閉塞システム30'の遠位部分255が、SVC内に配置されてもよく、送達カテーテル290が、例えば、IVCを介して、右心房を介して、かつ左心房の中に延びてもよい。送達カテーテル290は、大腿静脈または任意の他の静脈の中に導入されてもよい。送達カテーテル290は、弁補綴物292を送達するための遠位領域291を有してもよい。弁補綴物292は、例えば、経カテーテル人工心臓弁またはステントのような任意の弁補綴物であってもよい。

10

【0249】

図59、61、及び62は全て、IVCを介して延びる、心臓手技を実施するために使用される、送達カテーテルを示すが、送達カテーテルは、別の構成として、SVCを介して延びてもよい。次に、図63を参照しながら、SVC閉塞システム30'の遠位部分255が、示され、遠位部分255が、SVC内に配置されている。送達カテーテル300は、導入器シース144を介して遠位部分255から外に延びた状態で示されている。送達カテーテル260と同様に、送達カテーテル300は、遠位領域302に可撤式に連結され、図59に関して上述されるような弁膜クリップ262と同一の様式において展開される、弁膜クリップ301を送達してもよい。図61に関して記載される、人工弁輪282、限定ではないが、図62に関して記載される生体補綴心臓弁を含む、弁補綴物292、または任意の他の補綴器具、生体補綴器具、または外科手術器具が、導入器シース144を通して延びる送達カテーテルを介して、心臓に送達され得ることを理解されたい。

20

【0250】

これまでの説明は、添付の特許請求の範囲により規定される本発明の範囲を例示するものであり、本発明の範囲を限定するものではないことを理解されたい。他の実施形態は、以下の特許請求の範囲に含まれる。

30

40

50

【図面】  
【図 1 A】

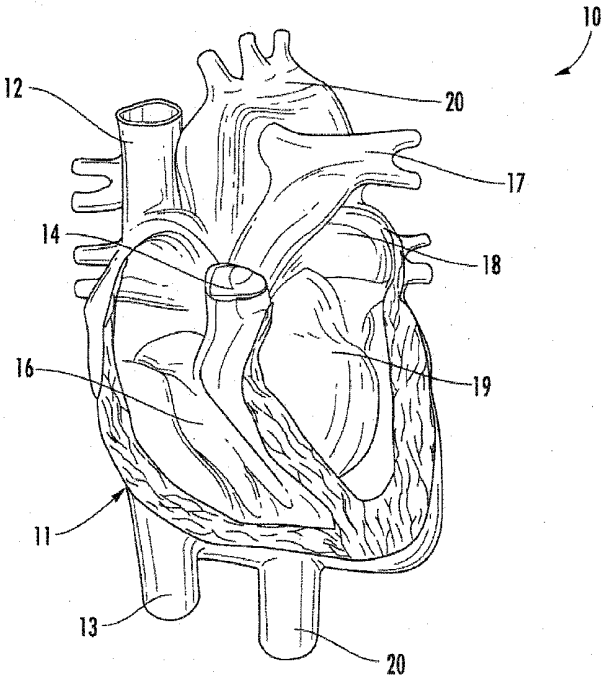


FIG. 1A

【図 1 B】

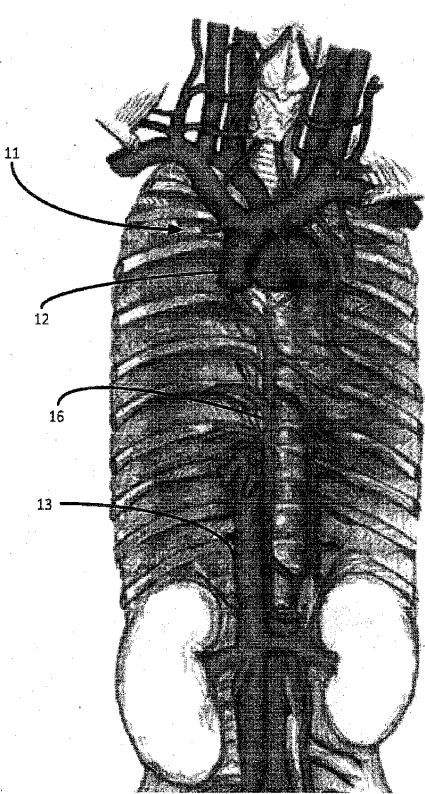


FIG 1B

10

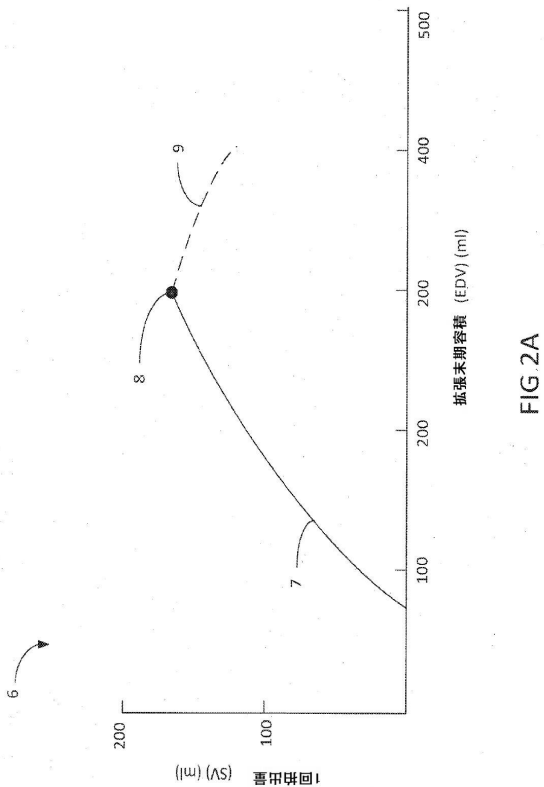
20

30

40

50

【図 2 A】



【図 2 B】

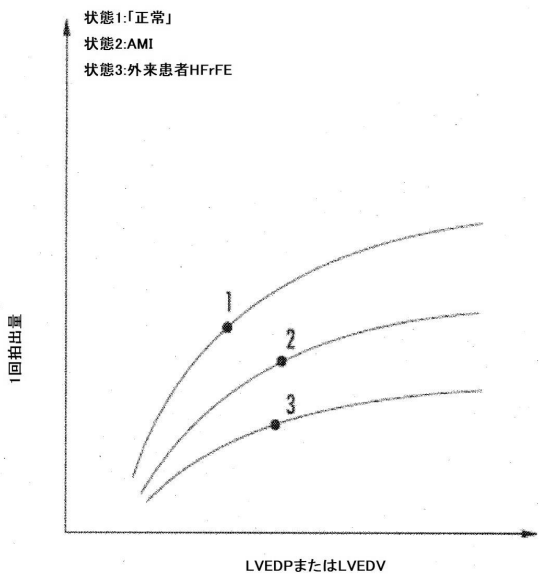


FIG. 2B

【図 3】

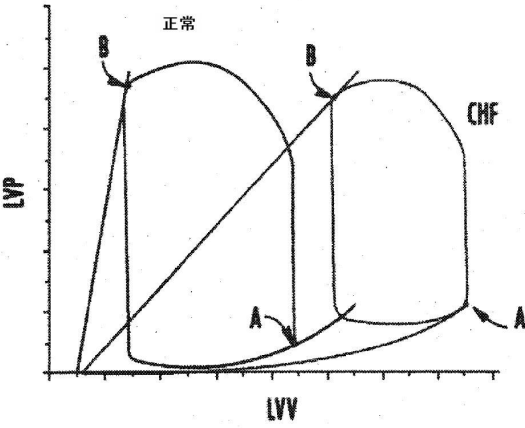


FIG. 3

【図 4 A】

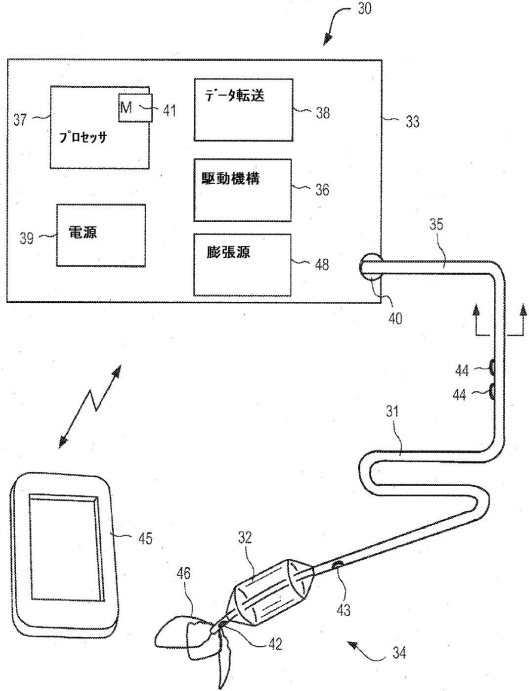


FIG. 4A

【図 4 B】

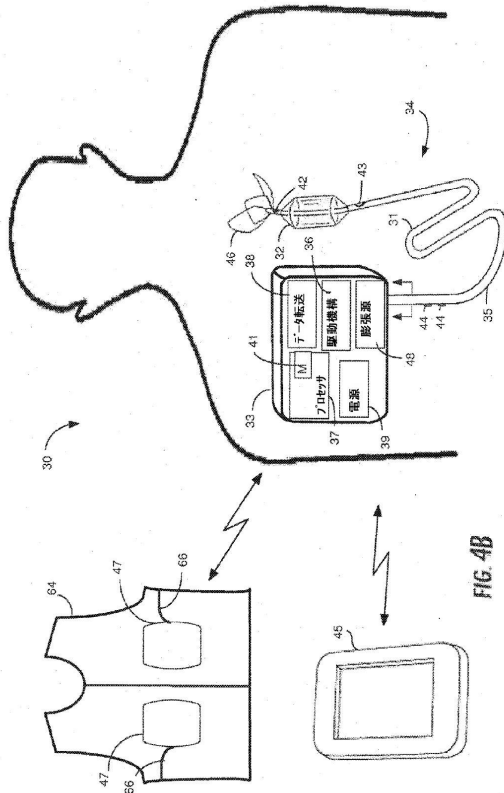


FIG. 4B

【図 4 C】

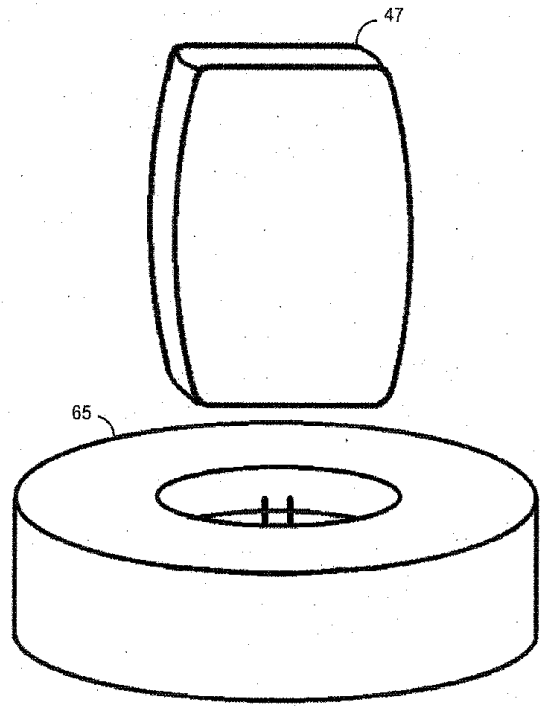


FIG. 4C

【図 5 A】

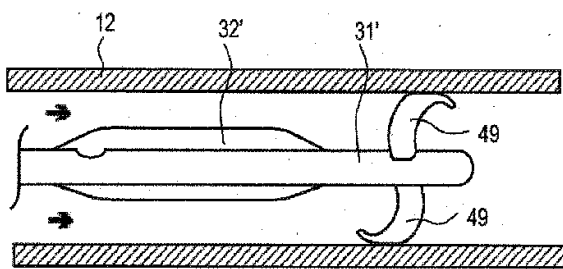


FIG. 5A

【図 5 B】

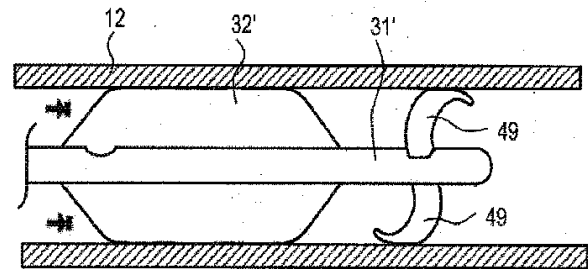


FIG. 5B

10

20

30

40

50

【図 6】

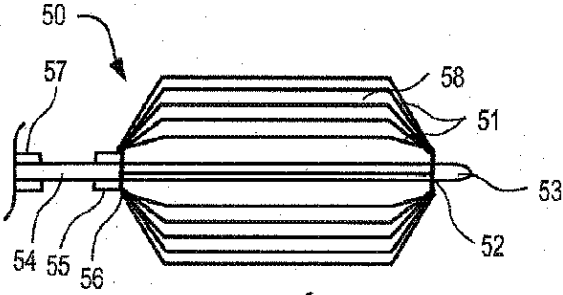


FIG. 6

【図 7】

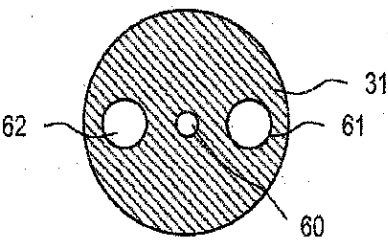


FIG. 7

【図 8 A - 8 B】

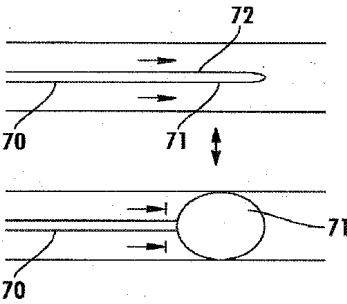


FIG. 8A

FIG. 8B

【図 9 A - 9 B】

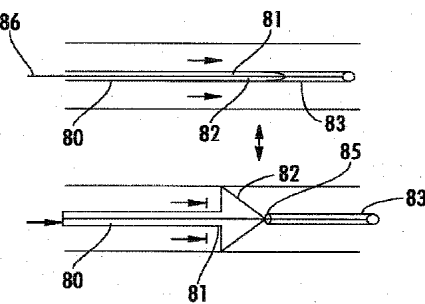


FIG. 9A

FIG. 9B

【図 10 A - 10 B】

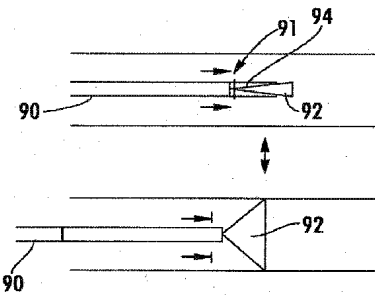


FIG. 10A

FIG. 10B

【図 11】

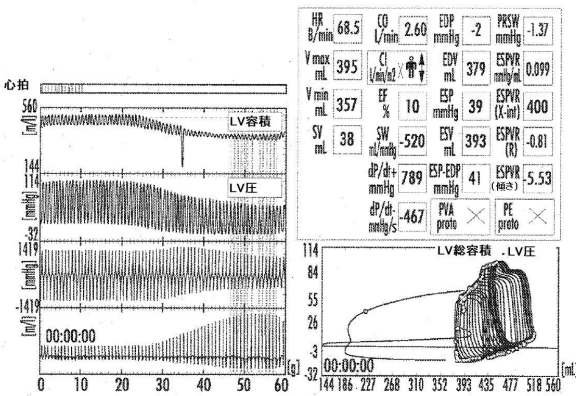


FIG. 11



【図 1 6】

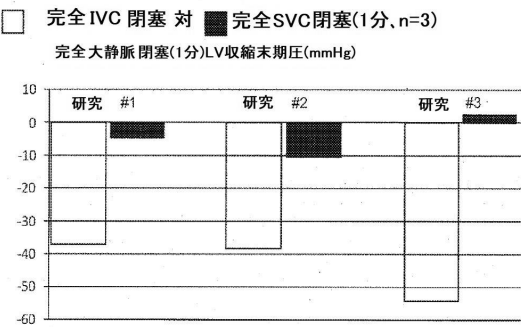


FIG. 16

【図 1 7】

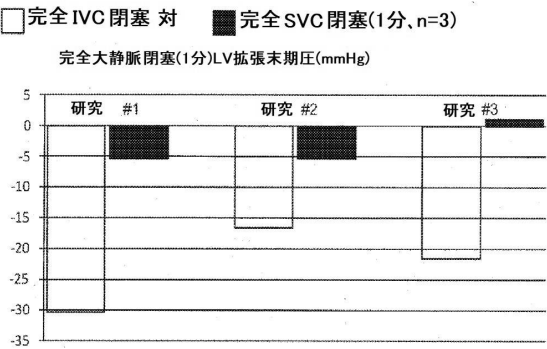


FIG. 17

10

【図 1 8】

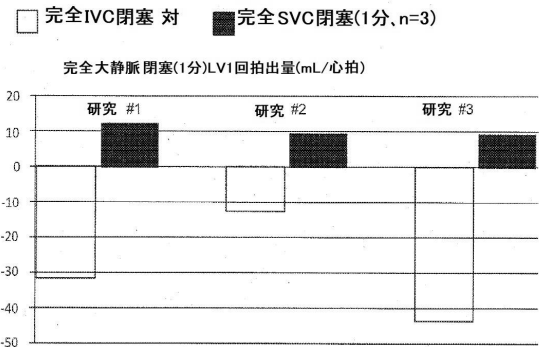


FIG. 18

【図 1 9】

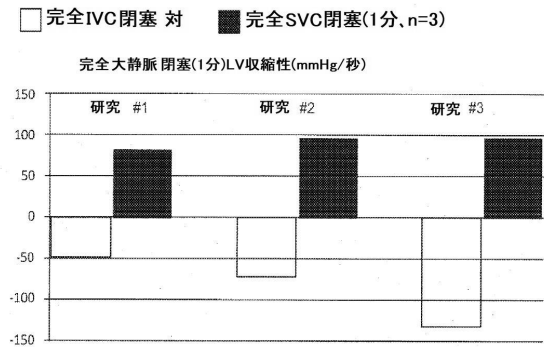


FIG. 19

20

30

40

50

【図 20】

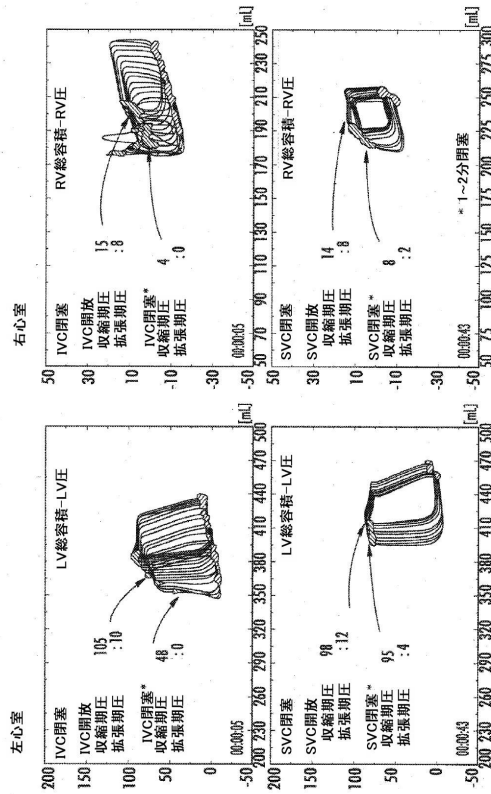


FIG. 20

【図 21】

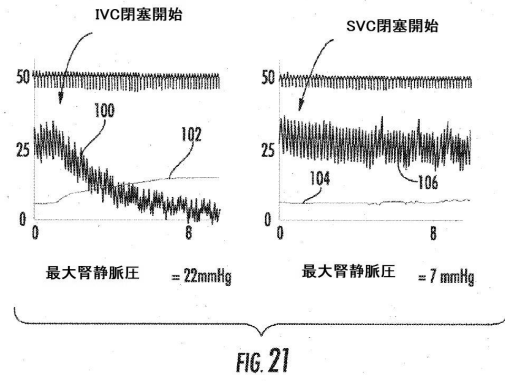


FIG. 21

【図 22】

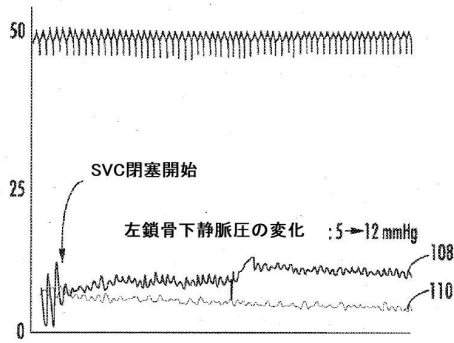


FIG. 22

【図 23-1】

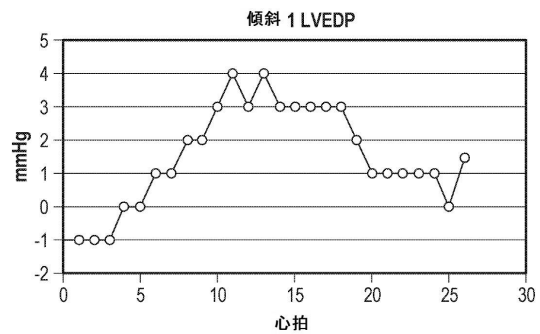


FIG. 23A

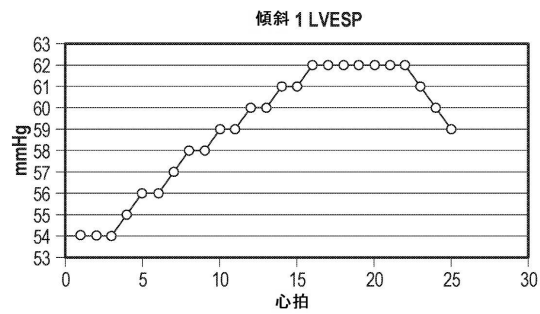
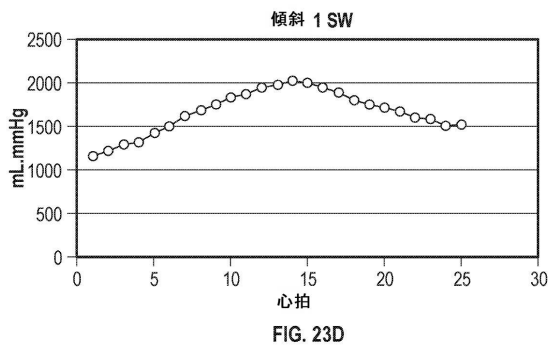
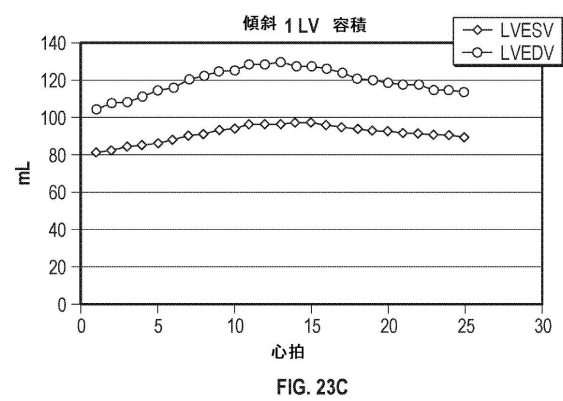
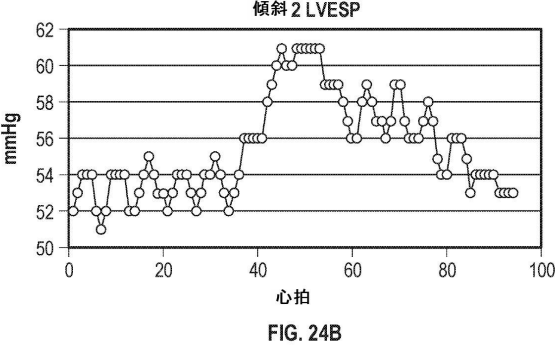
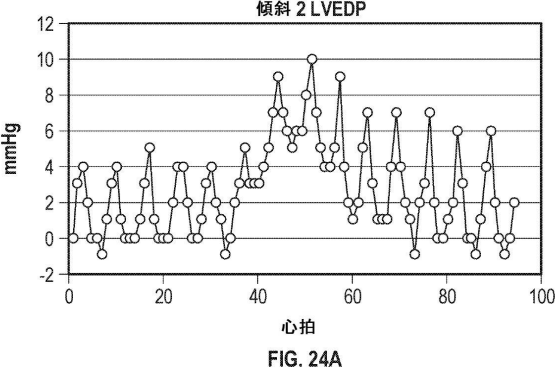


FIG. 23B

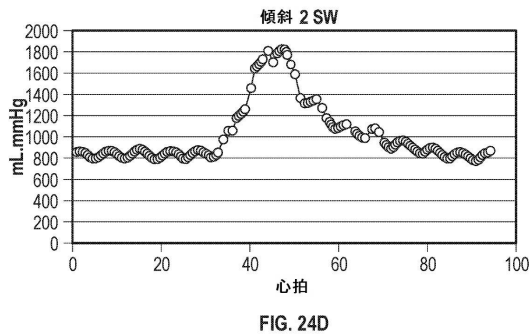
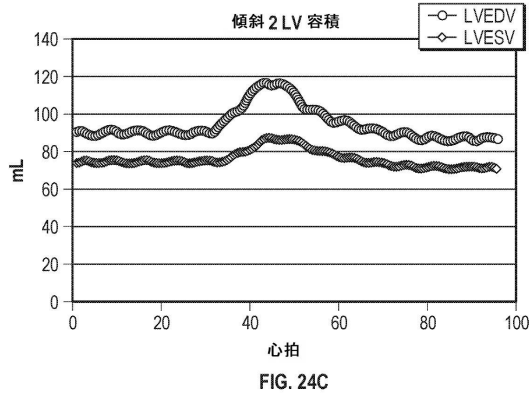
【 図 2 3 - 2 】



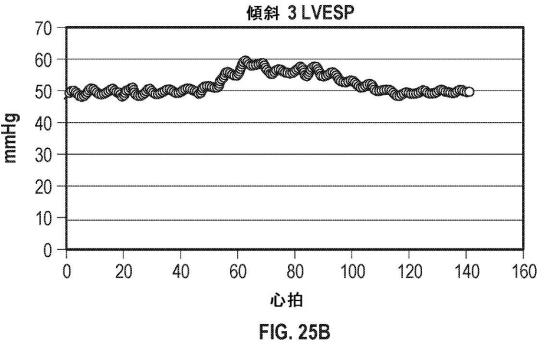
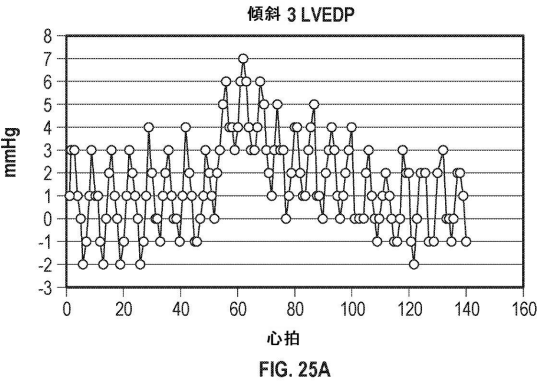
【 図 2 4 - 1 】



【 図 2 4 - 2 】



【 図 2 5 - 1 】



10

20

30

40

50

【図 25 - 2】

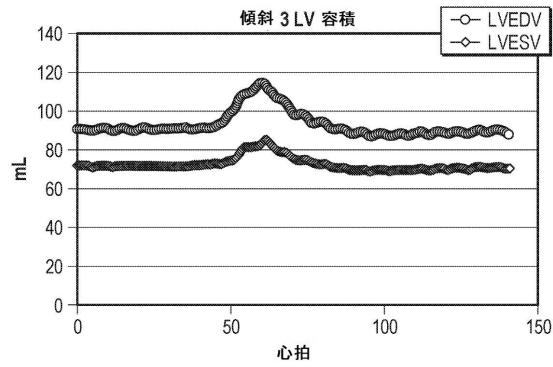


FIG. 25C

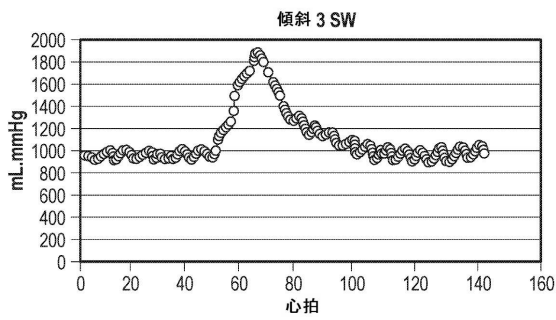


FIG. 25D

【図 26 - 1】

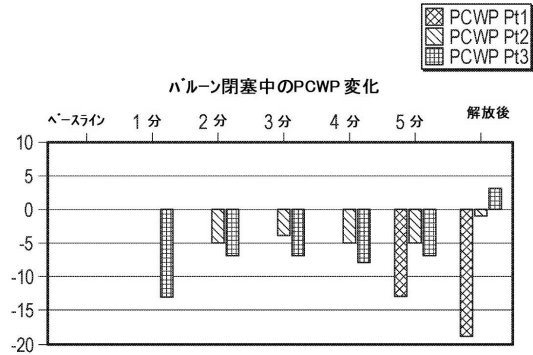


FIG. 26A

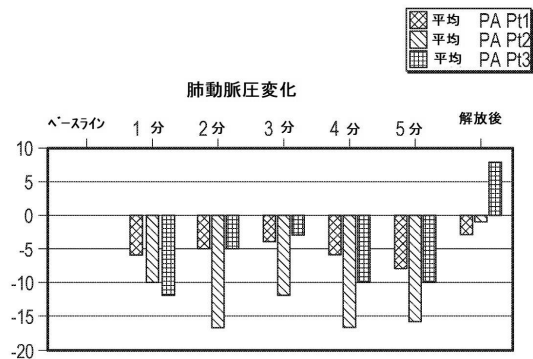


FIG. 26B

【図 26 - 2】

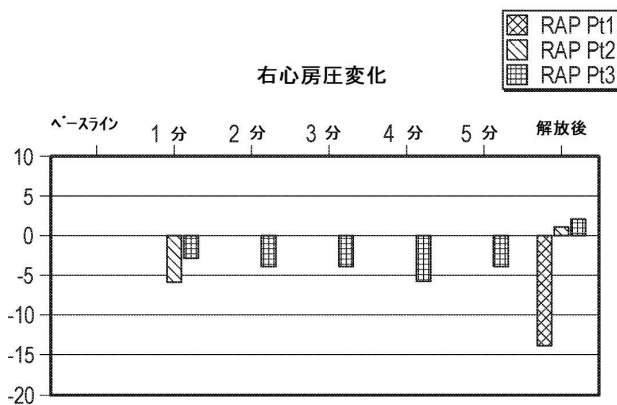


FIG. 26C

【図 27 - 1】

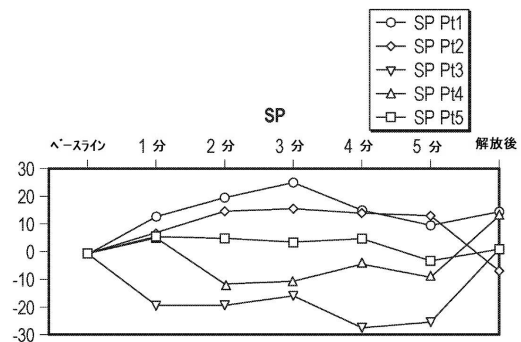


FIG. 27A

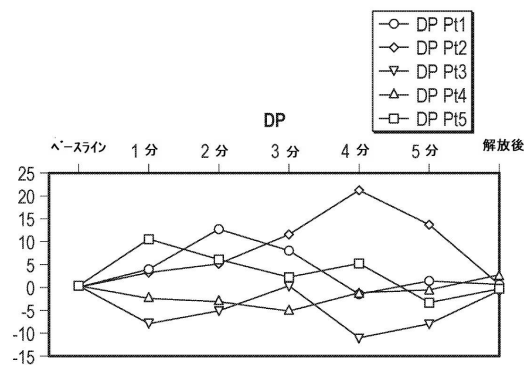


FIG. 27B

10

20

30

40

50

【図 27-2】

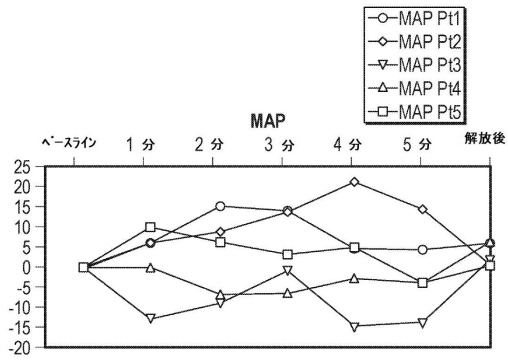


FIG. 27C

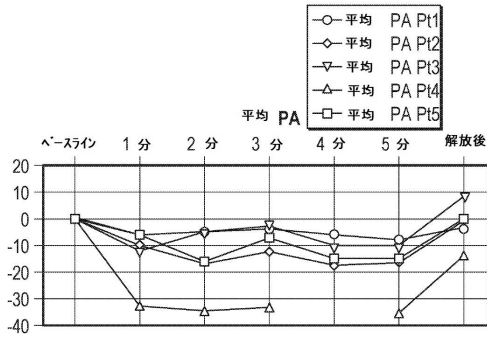


FIG. 27D

【図 27-3】

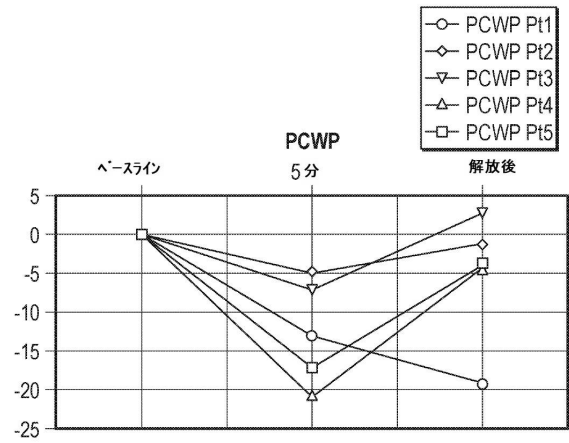


FIG. 27E

【図 28 A】

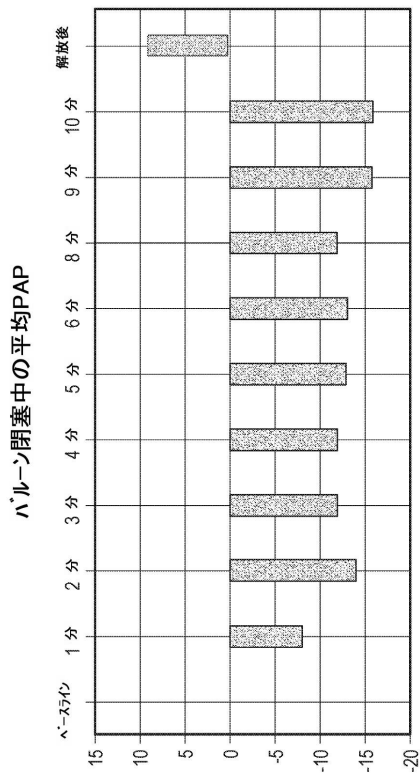


FIG. 28A

【図 28 B】

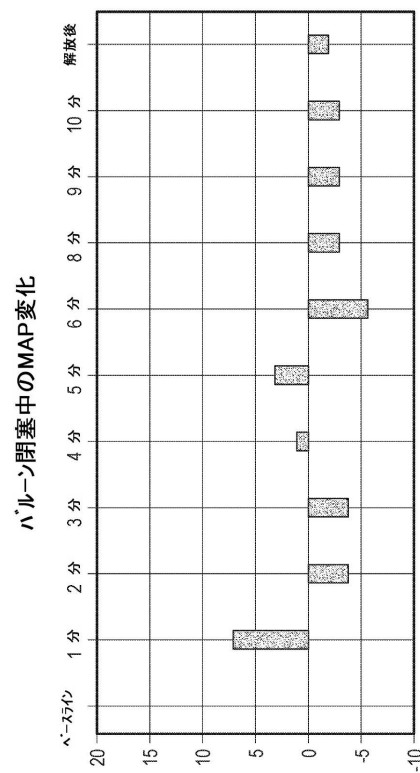


FIG. 28B

10

20

30

40

50

【図 2 9】

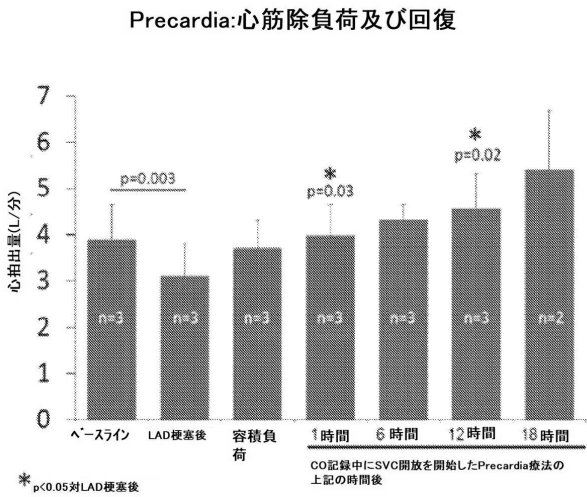


FIG. 29

【図 3 0】

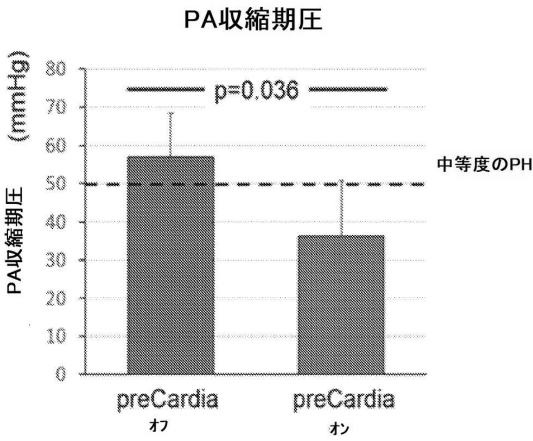


FIG. 30

【図 3 1】

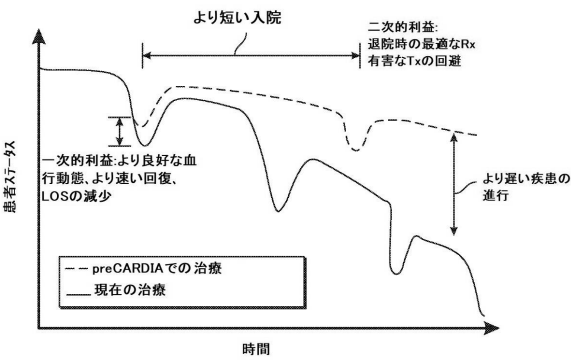


FIG. 31

【図 3 2】

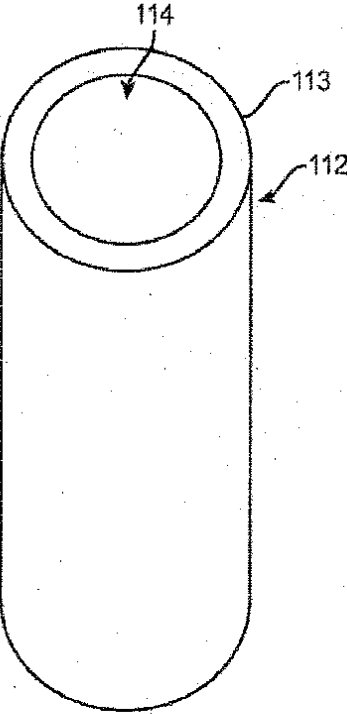


FIG. 32

【図 3 3】

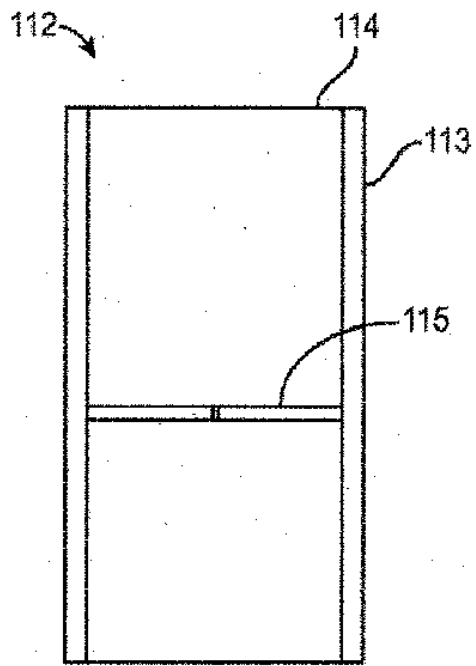


FIG. 33

【図 3 4 A】

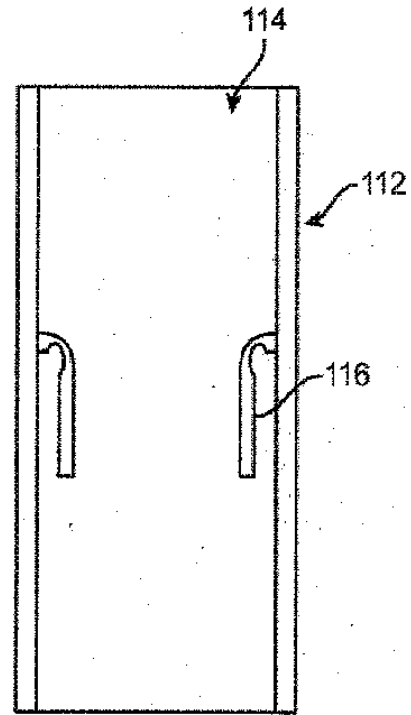


FIG. 34A

【図 3 4 B】

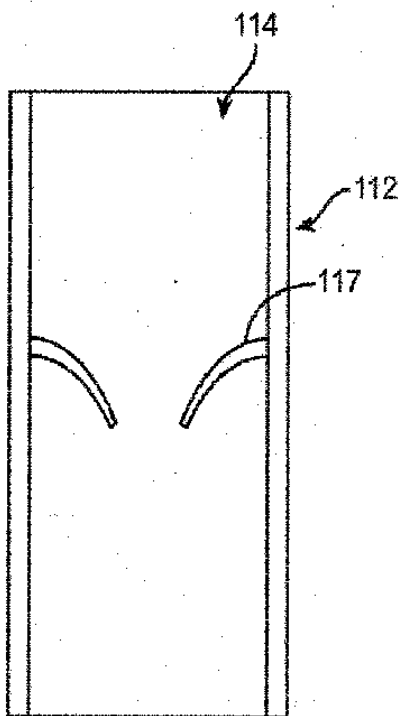


FIG. 34B

【図 3 5】

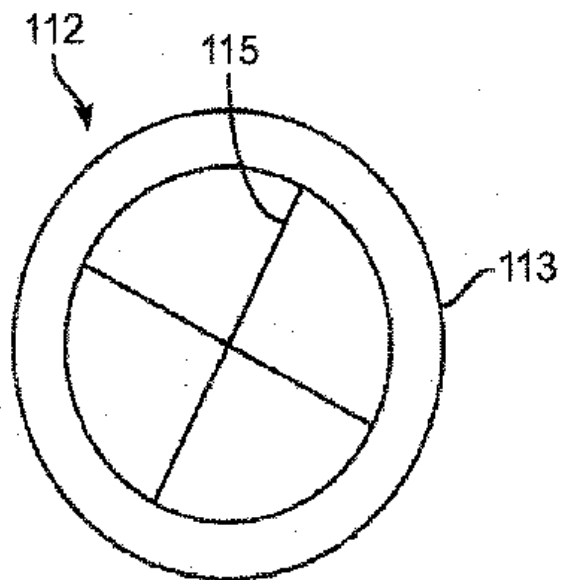


FIG. 35

10

20

30

40

50

【図 36 A】

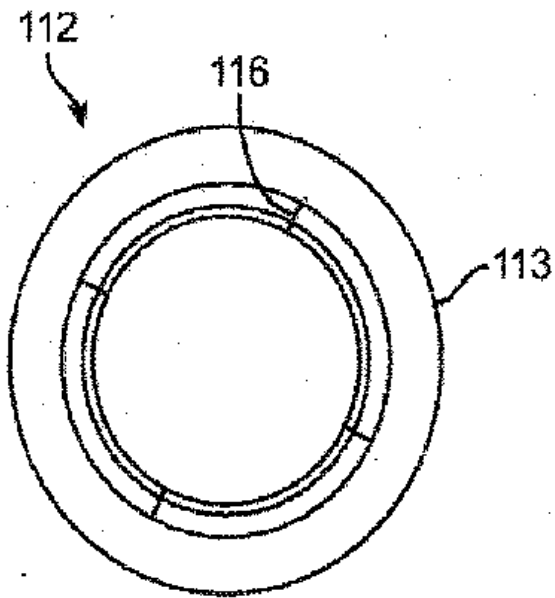


FIG. 36A

【図 36 B】

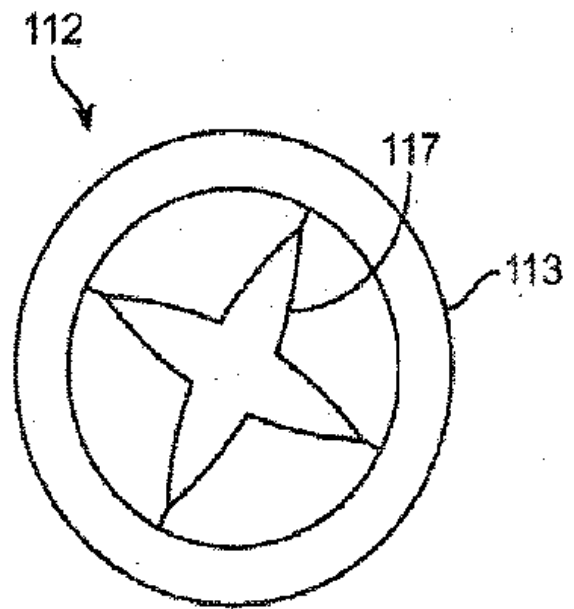


FIG. 36B

10

20

【図 37 A】

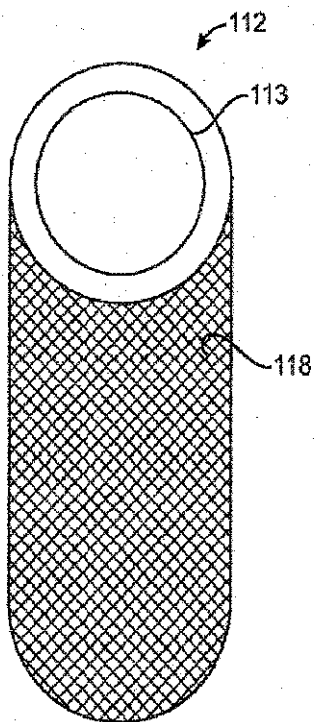


FIG. 37A

【図 37 B】

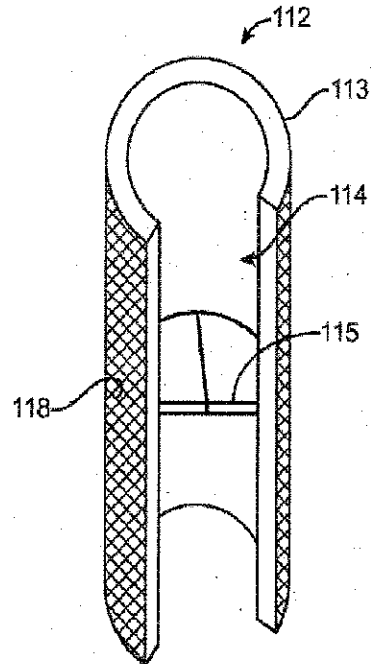


FIG. 37B

30

40

50

【図 38 A】

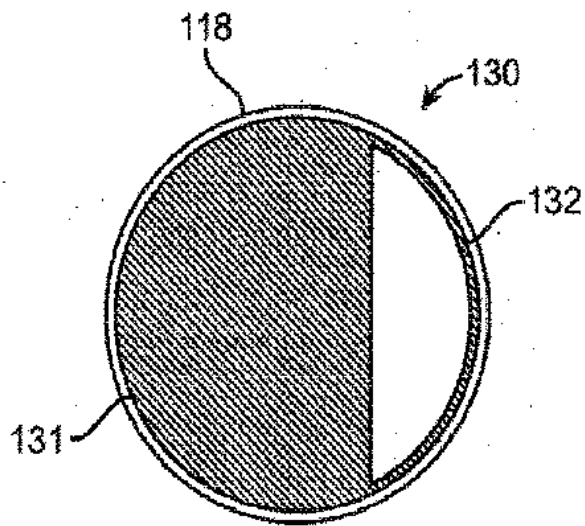


FIG. 38A

【図 38 B】

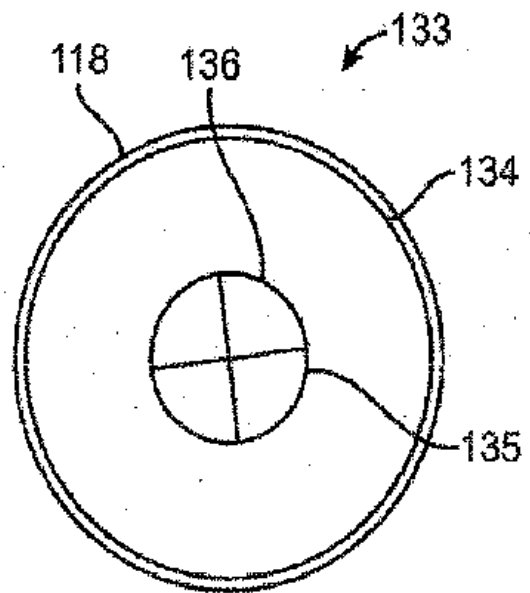


FIG. 38B

【図 39 A】

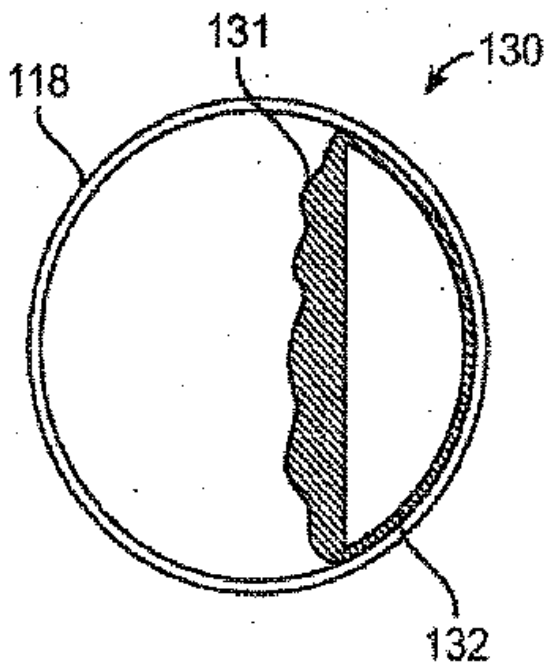


FIG. 39A

【図 39 B】

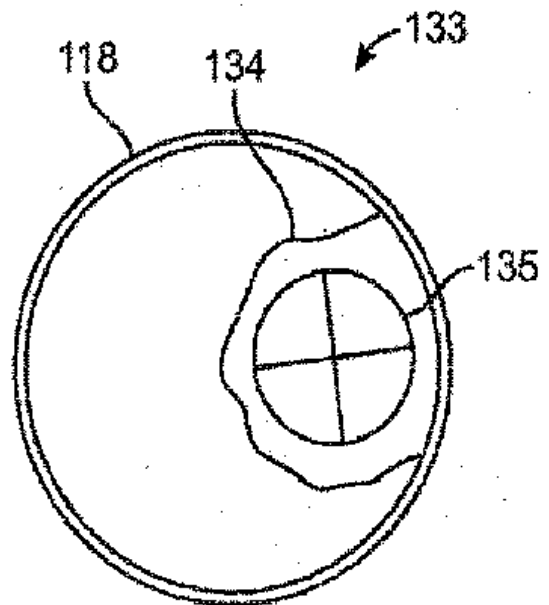


FIG. 39B

10

20

30

40

50

【図 40 A】

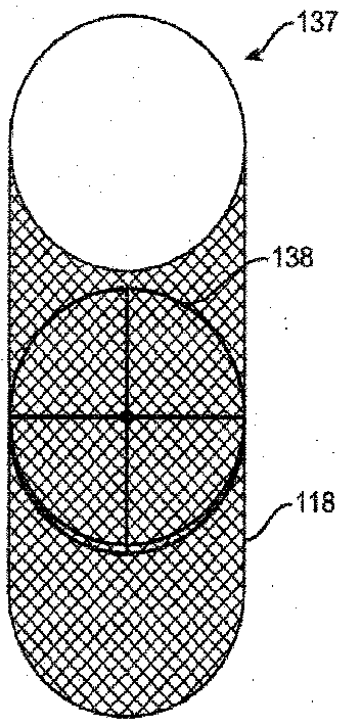


FIG. 40A

【図 40 B】

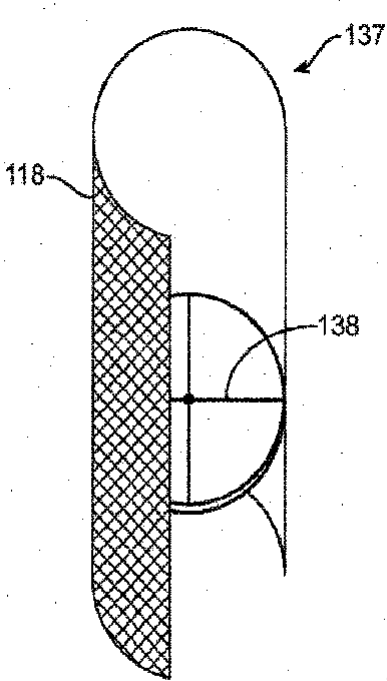


FIG. 40B

【図 41】

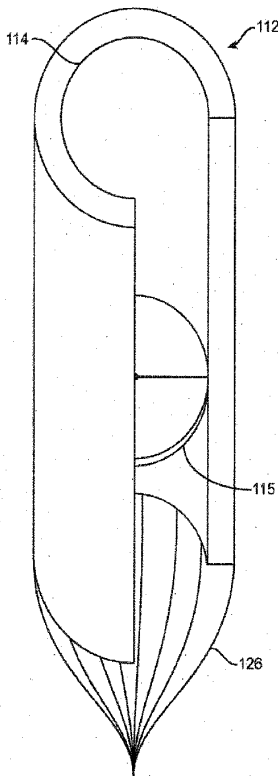


FIG. 41

【図 42 A】

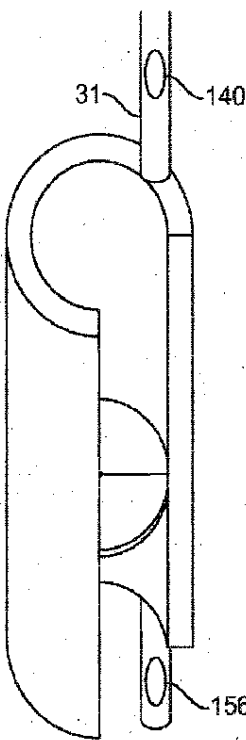


FIG. 42A

10

20

30

40

50

【図 4 2 B】

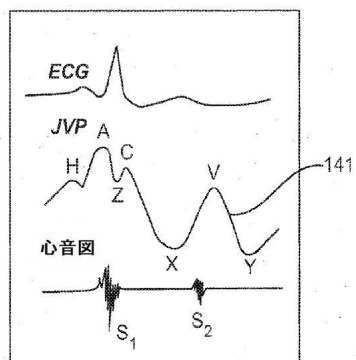


FIG. 42B

【図 4 3 A】

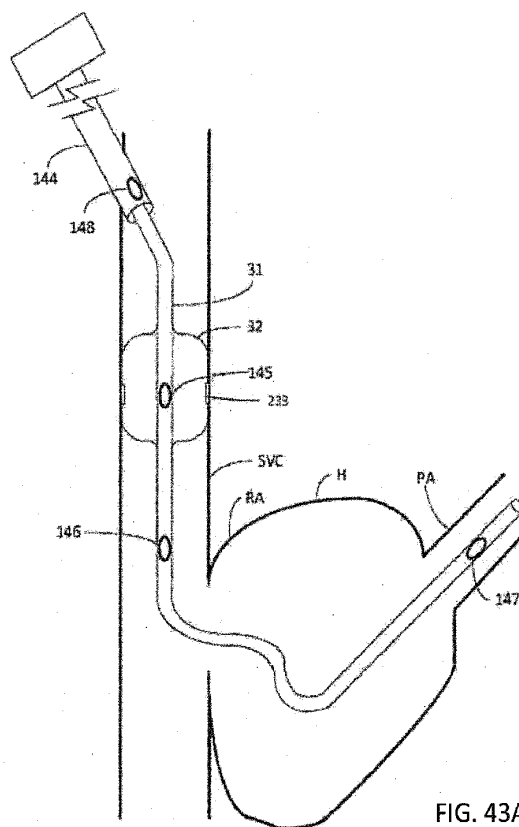


FIG. 43A

【図 4 3 B】

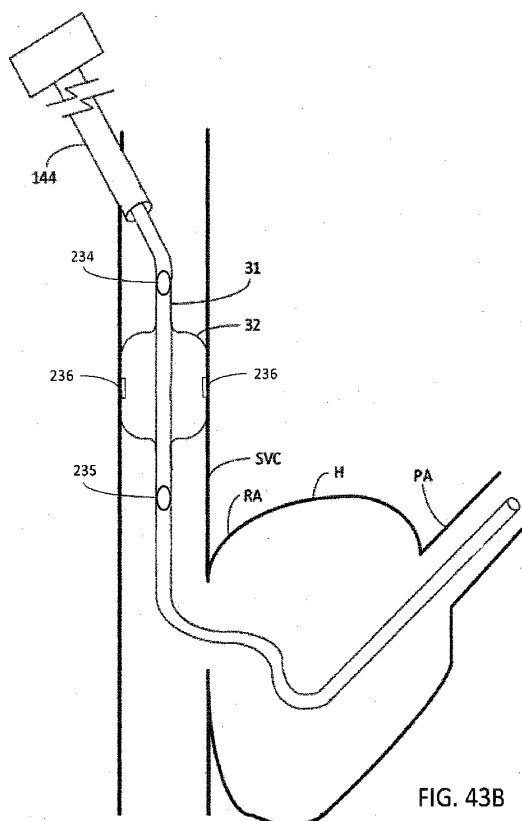


FIG. 43B

【図 4 3 C】

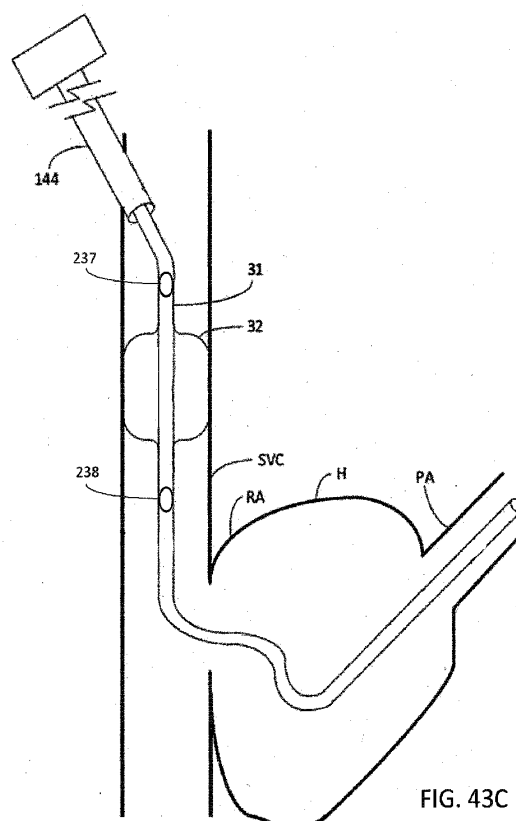


FIG. 43C

10

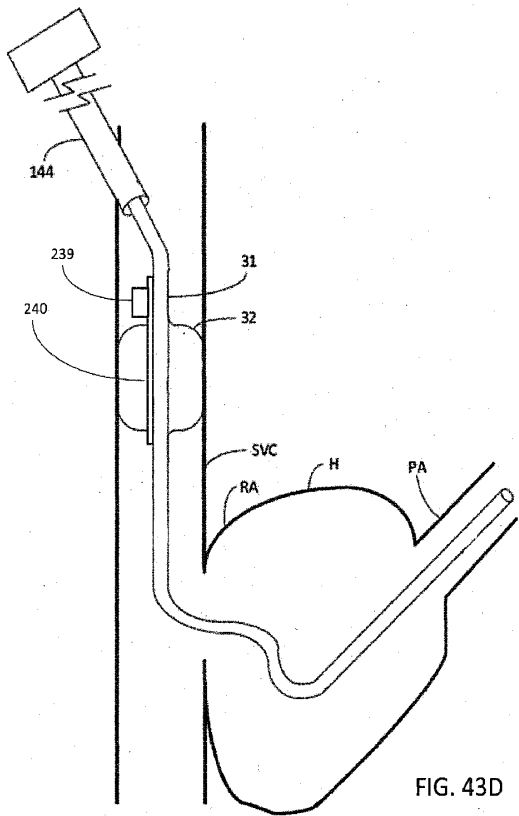
20

30

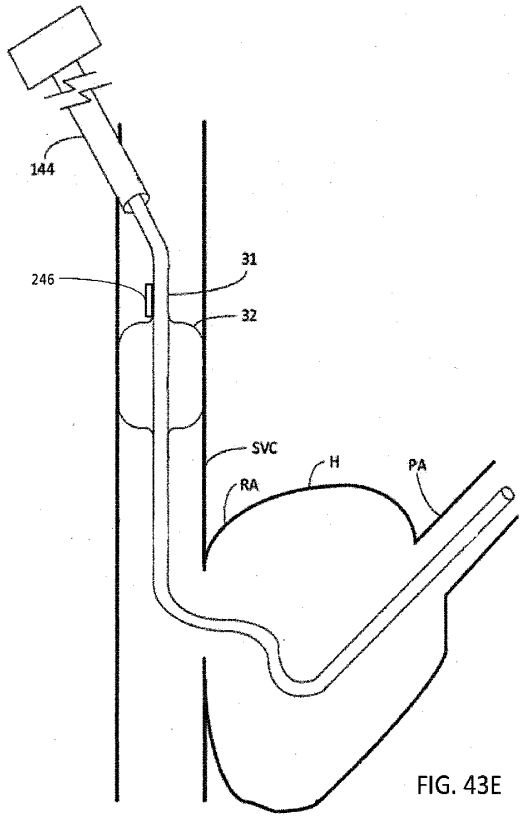
40

50

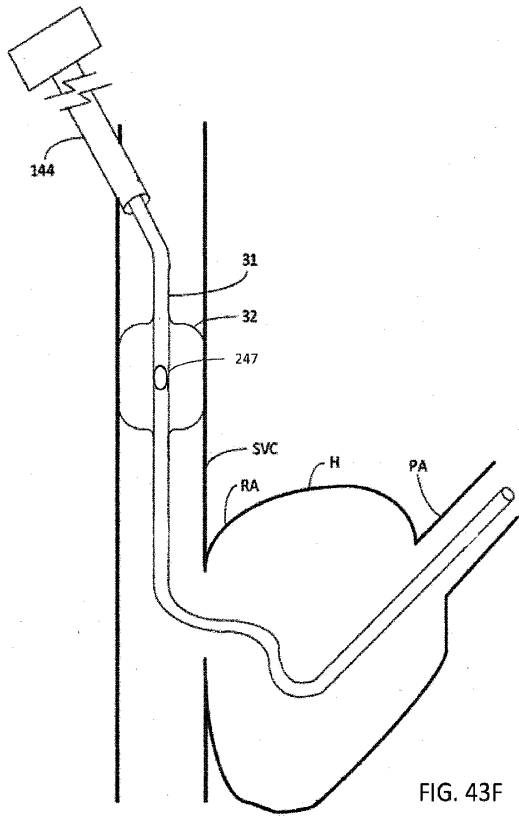
【図 4 3 D】



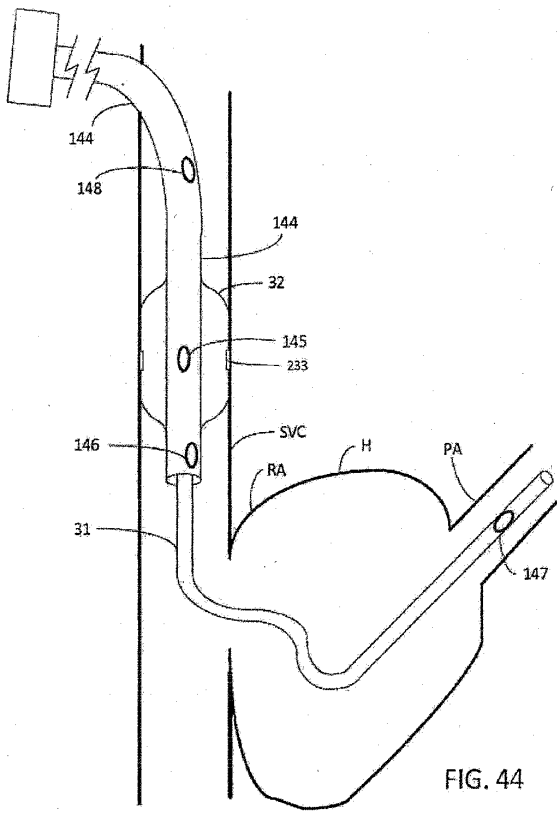
【図 4 3 E】



【図 4 3 F】



【図 4 4】



10

20

30

40

50

【図 45】

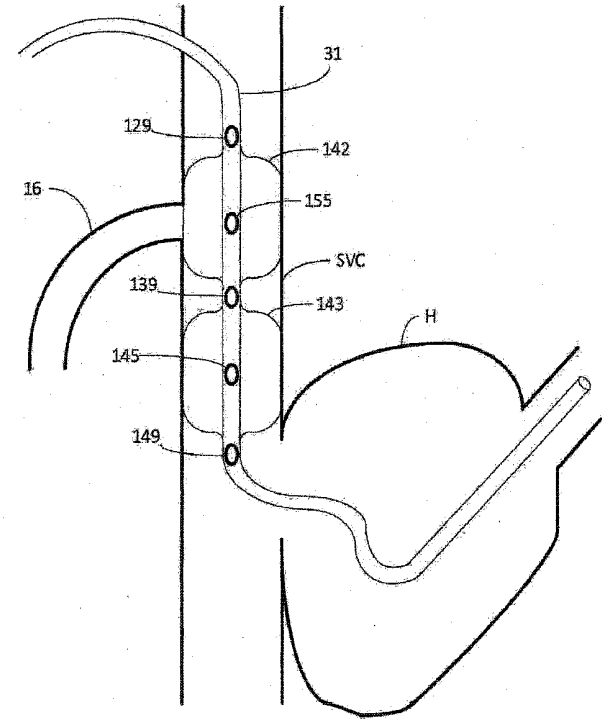


FIG. 45

【図 46】

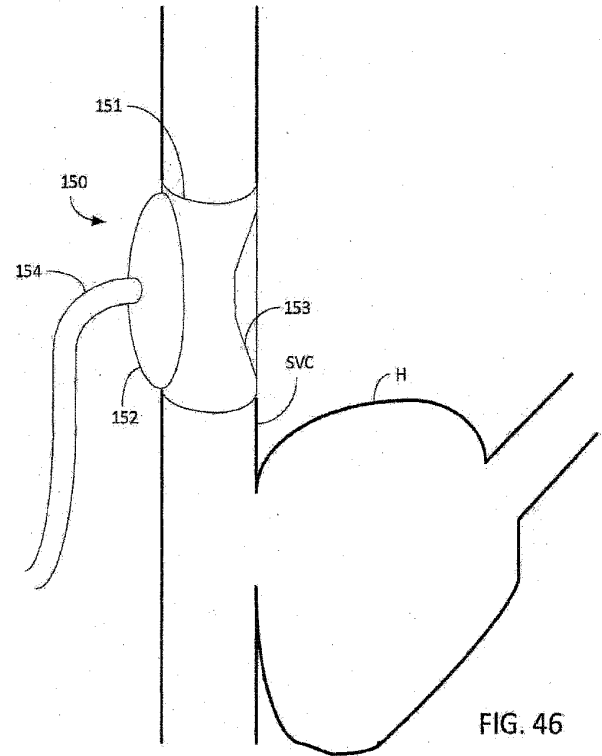


FIG. 46

【図 47 A】

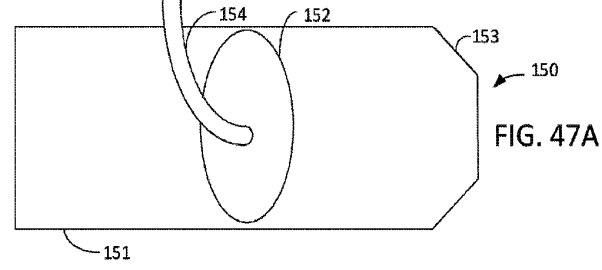


FIG. 47A

【図 47 B】

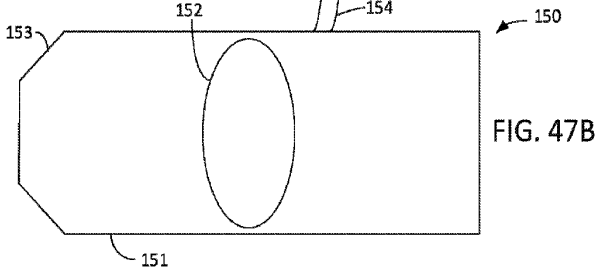


FIG. 47B

10

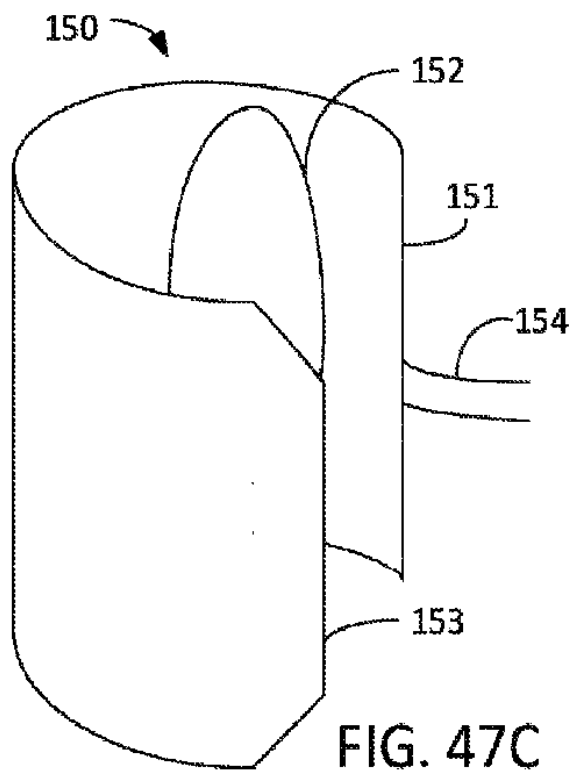
20

30

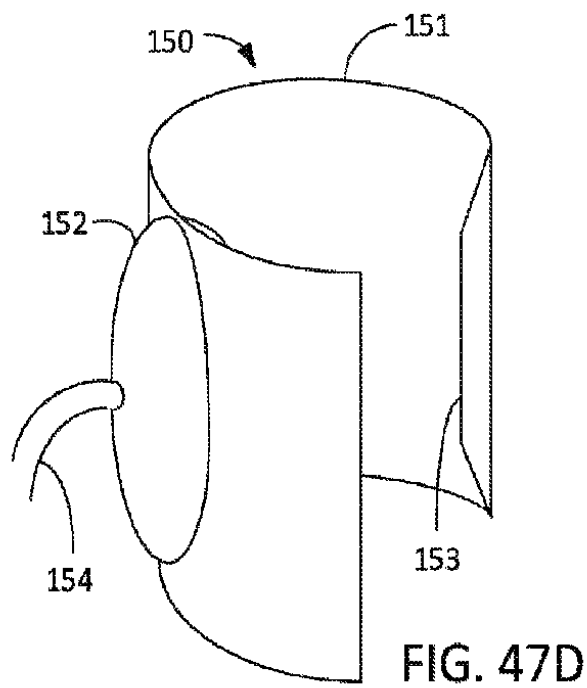
40

50

【図 47 C】



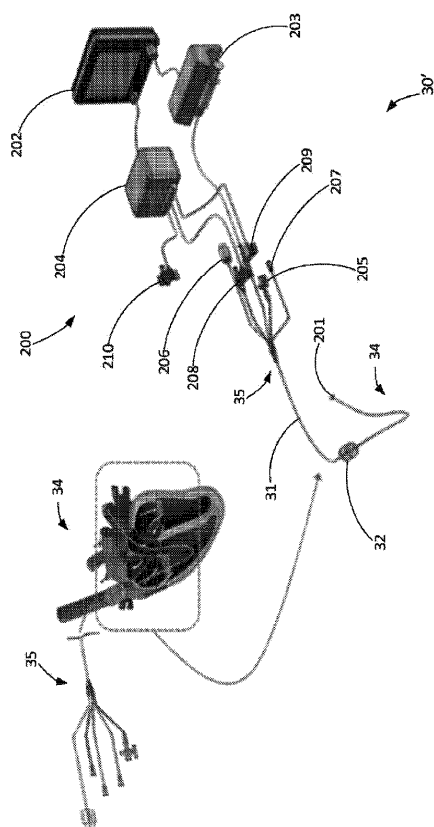
【図 47 D】



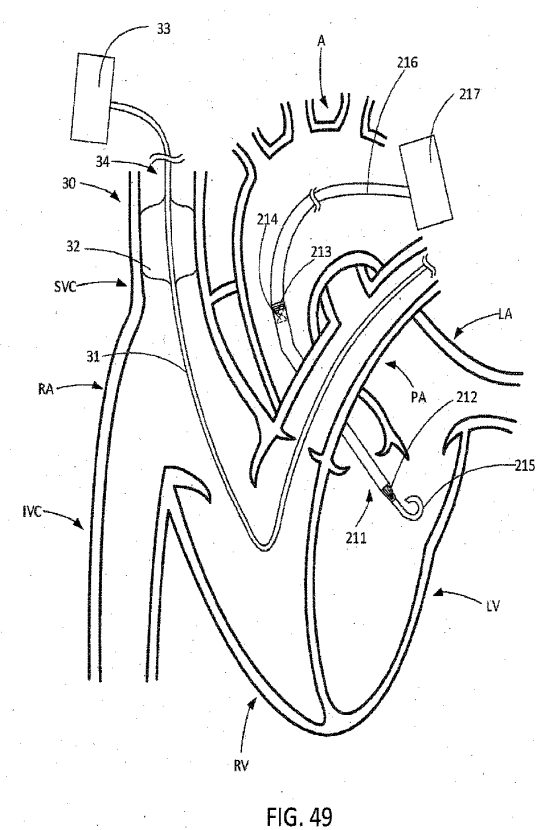
10

20

【図 48】



【図 49】



30

40

50



【図 5 4】

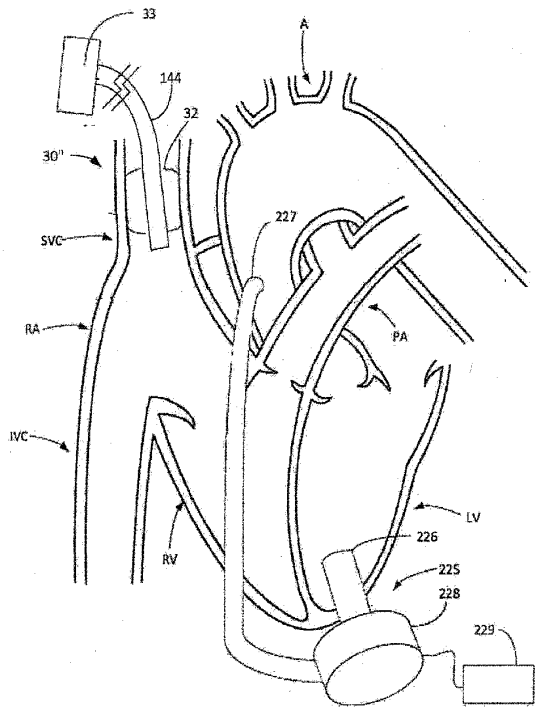


FIG. 54

【図 5 5】

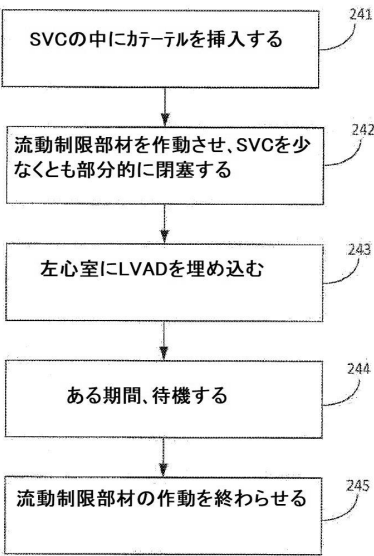


FIG. 55

【図 5 6】

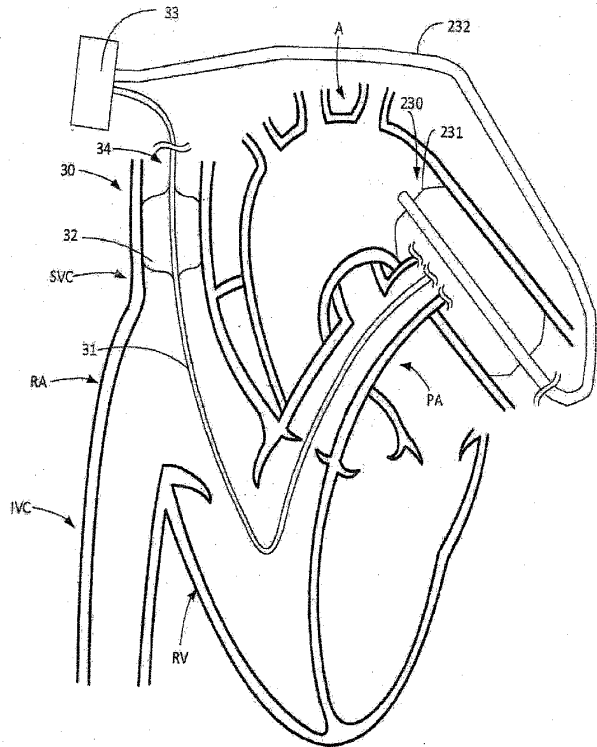


FIG. 56

【図 5 7】

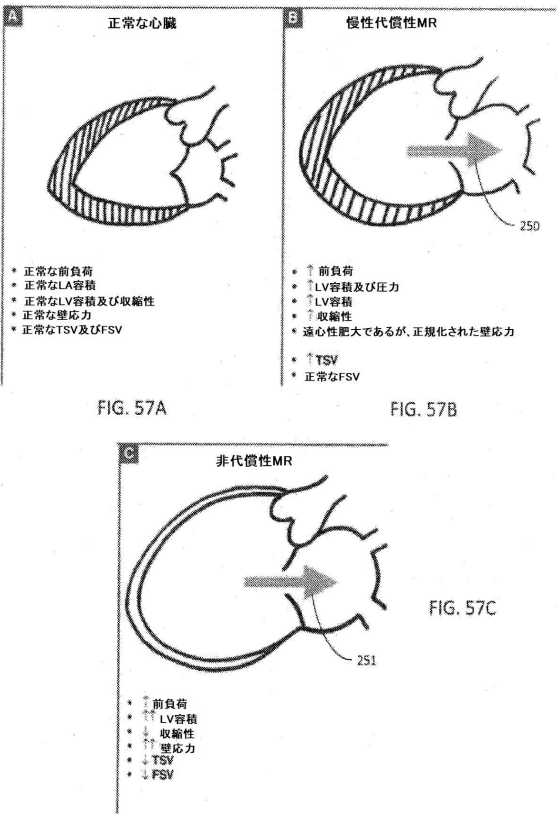


FIG. 57A

FIG. 57B

FIG. 57C

【図 58】

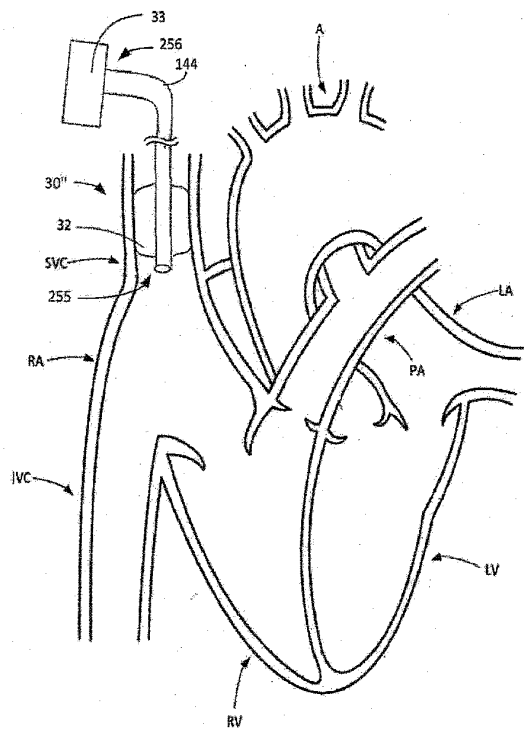


FIG. 58

【図 59】

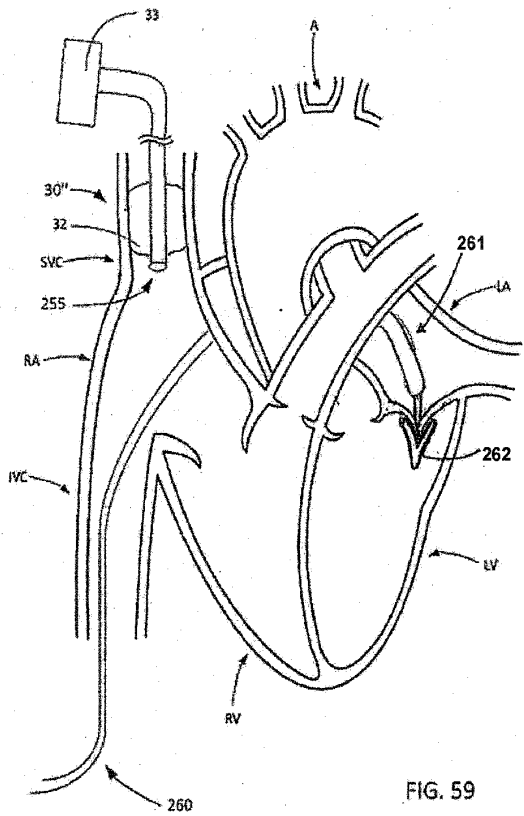


FIG. 59

【図 60】

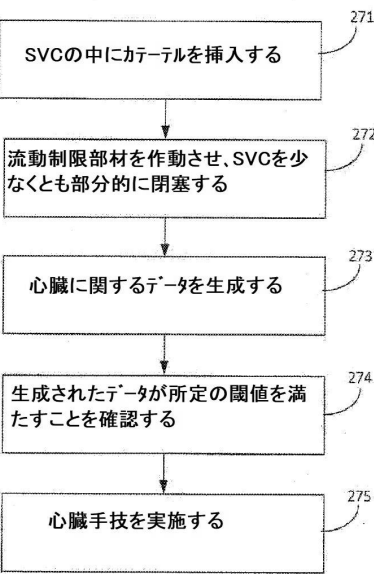


FIG. 60

【図 61】

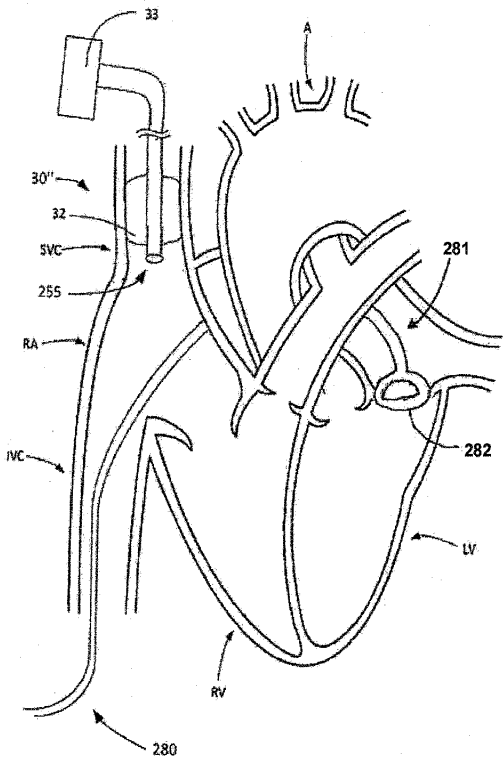


FIG. 61

【図 6 2】

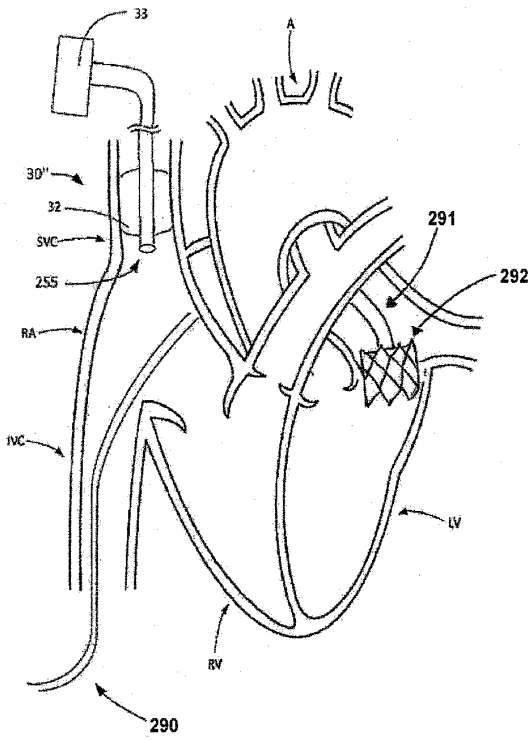


FIG. 62

【図 6 3】

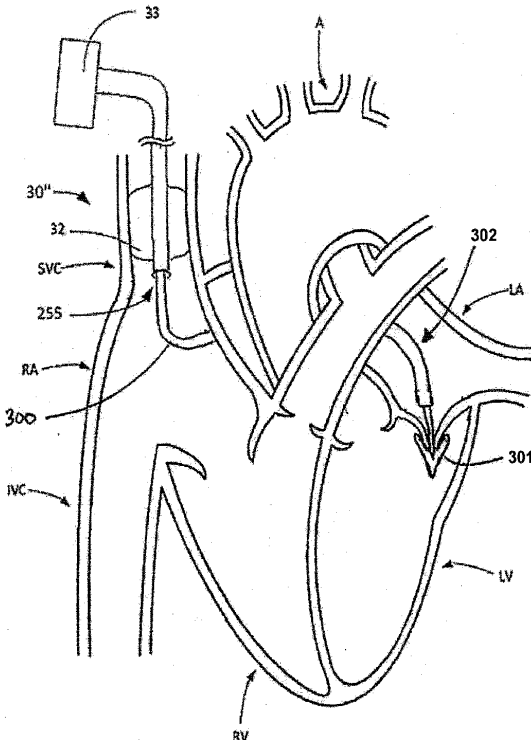


FIG. 63

10

20

30

40

50

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2020/061386

| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>INV. A61M60/833 A61M60/268 A61M60/405 A61M60/427 A61B17/12<br>A61M60/135 A61M60/50<br>ADD.<br>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                    |                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>A61M A61B<br>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched<br>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br>EPO-Internal, WPI Data                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                    |                                                                  |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                    |                                                                  |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                 | Relevant to claim No.                                            |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | WO 2019/083989 A1 (TUFTS MEDICAL CT INC [US]) 2 May 2019 (2019-05-02)<br>claims 1, 2<br>paragraph [0175] - paragraph [0176];<br>figures 43, 44, 45<br>paragraph [0106] - paragraph [0107]<br>----- | 28-44                                                            |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | US 2015/223707 A1 (LUDOPH BAS [NL])<br>13 August 2015 (2015-08-13)<br>paragraph [0105]; figure 2<br>-----                                                                                          | 28                                                               |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | US 2004/022640 A1 (SIESS THORSTEN [DE] ET AL) 5 February 2004 (2004-02-05)<br>paragraph [0025]<br>-----                                                                                            | 28                                                               |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                    |                                                                  |
| * Special categories of cited documents :<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date<br>"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)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>"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<br>"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<br>"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<br>"&" document member of the same patent family |                                                                                                                                                                                                    |                                                                  |
| Date of the actual completion of the international search<br>10 February 2021                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                    | Date of mailing of the international search report<br>18/02/2021 |
| Name and mailing address of the ISA/<br>European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040,<br>Fax: (+31-70) 340-3016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                    | Authorized officer<br>Weiss-Schaber, C                           |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2020/061386

## Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 1-27  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

## Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ US2020/ 061386

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

Continuation of Box II.1

10

Claims Nos.: 1-27

1 Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability 1.1 The application does not meet the requirements of Rule 39.1(iv) PCT because the subject-matter of claims 1-27 comprises a method for treatment of the human or animal body by therapy and is as such excluded from patentability. 1.2 Additionally, the application does not meet the requirements of Rule 39.1(iv) PCT because the subject-matter of claims 1-27 comprises a method for treatment of the human or animal body by surgery and is as such excluded from patentability. 1.3 In particular, the step of inserting a sensing device into the body is considered as entailing health risks even if performed by trained physicians. Hence, such a step is considered as surgical.

20

30

40

50

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2020/061386

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s)                                                                                                                                                       | Publication<br>date                                                                                                                      |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| WO 2019083989 A1                          | 02-05-2019          | CN 111699008 A<br>EP 3700604 A1<br>JP 2021500166 A<br>WO 2019083989 A1                                                                                                           | 22-09-2020<br>02-09-2020<br>07-01-2021<br>02-05-2019                                                                                     |
| US 2015223707 A1                          | 13-08-2015          | CN 104519791 A<br>EP 2879575 A1<br>JP 6235013 B2<br>JP 2015529498 A<br>US 2015223707 A1<br>WO 2014025255 A1                                                                      | 15-04-2015<br>10-06-2015<br>22-11-2017<br>08-10-2015<br>13-08-2015<br>13-02-2014                                                         |
| US 2004022640 A1                          | 05-02-2004          | AU 1703802 A<br>AU 2002217038 B2<br>DE 10060275 A1<br>EP 1339443 A1<br>JP 4347565 B2<br>JP 4493676 B2<br>JP 2004515278 A<br>JP 2007222644 A<br>US 2004022640 A1<br>WO 0245775 A2 | 18-06-2002<br>03-11-2005<br>13-06-2002<br>03-09-2003<br>21-10-2009<br>30-06-2010<br>27-05-2004<br>06-09-2007<br>05-02-2004<br>13-06-2002 |

## フロントページの続き

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,N  
E,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,IT,JO,JP,K  
E,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,N  
G,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,  
TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02038, フランクリン, ポピュラティック ストリート  
100

F ターム (参考) 4C267 AA08 BB27 CC08 DD01