

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第2区分

【発行日】平成17年12月22日(2005.12.22)

【公表番号】特表2004-533294(P2004-533294A)

【公表日】平成16年11月4日(2004.11.4)

【年通号数】公開・登録公報2004-043

【出願番号】特願2002-584835(P2002-584835)

【国際特許分類第7版】

A 6 1 B 17/00

A 6 1 F 13/00

A 6 1 L 29/00

A 6 1 L 31/00

【F I】

A 6 1 B 17/00 3 2 0

A 6 1 F 13/00 Z

A 6 1 L 29/00 W

A 6 1 L 31/00 Z

【手続補正書】

【提出日】平成17年4月25日(2005.4.25)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

心臓の心筋に配置されるデバイスであって、該デバイスは、前記心筋における2以上の取り付け位置に取り付く取付け手段と、少なくとも2つの取り付け位置の間の距離値を略所定の値に限定する限定手段とを、具備して構成されることを特徴とするデバイス。

【請求項2】

前記取付け手段は、ボタン状デバイス、貝殻状デバイス、強固化デバイス、抑制デバイス、強制デバイスの少なくとも1つを具備している請求項1に記載のデバイス。

【請求項3】

前記限定手段は、ばね部材、形状記憶合金、生体吸収性物質、流体を吸収する物質、温度が上昇すると短縮する物質のそれぞれのものにおける少なくとも一つのものを具備してなる請求項1に記載のデバイス。

【請求項4】

前記取付け手段は、球状部、傘状のもの、フック状のもの、ひげ状のもの、スクリュー状のものの少なくとも1つを具備している請求項1に記載のデバイス。

【請求項5】

前記取付け手段と限定手段の少なくとも一方の手段は、形状記憶合金、ボタンデバイス、貝殻状デバイス、強固化デバイス、抑制デバイス、強制デバイスの少なくとも一つを具備してなる請求項1に記載のデバイス。

【請求項6】

前記限定手段は、時間経過により少なくとも2つの取り付け位置の間の距離を減少させる減少手段を具備した請求項1に記載のデバイス。

【請求項7】

前記減少手段は、ばね部材、形状記憶合金、生体吸収性物質、流体を吸収する物質、温度

の上昇時に短縮する物質等の少なくとも1つを具備してなる請求項6に記載のデバイス。

【請求項8】

前記デバイスは、遺伝子、幹細胞、生物学的素材、薬物及び治療素材の少なくとも一つを更に包含する請求項1に記載のデバイス。

【請求項9】

心筋組織におけるストレスを減少させるデバイスであって、基部と末端部とを有した略管状本体と、前記基部に配設される第一の自己拡張アンカーと、前記末端部に配設される第二の自己拡張アンカーとを具備してなり、前記管状本体は、前記基部に基部開口をまた前記末端部に末端開口を有する管腔状体を具備してなることを特徴とするデバイス。

【請求項10】

前記ストレスは、生理学的ストレスである請求項9に記載のデバイス。

【請求項11】

前記デバイスは、遺伝子、幹細胞、生物学的素材、薬物、治療素材における少なくとも1つを更に具備した請求項9に記載のデバイス。

【請求項12】

前記デバイスの配置は、前記管状本体を通してその前記基部開口から前記末端部開口へガイド線を位置決めすることにより容易に遂行される請求項9に記載のデバイス。

【請求項13】

前記第一、第二の自己拡張アンカーの少なくとも一つのアンカーは、前記管状本体の壁を通して周方向に相互離設した複数の長い溝を截設し、前記複数の溝の間の管状本体素材の少なくとも一部分を該管状本体の外表面から拡がる球形部分に形成して構成されたことを特徴とする請求項9に記載のデバイス。

【請求項14】

前記第一、第二の自己拡張アンカーの少なくとも一つのアンカーは、前記管状本体の壁を通して周方向に相互離設した複数の長い溝を截設し、前記複数の溝の間の管状本体素材の少なくとも一部分を該管状本体の外表面から伸びるひげ状部分に形成して構成されたことを特徴とする請求項9に記載のデバイス。

【請求項15】

前記管状本体の壁に設けられ、周方向に隔設された複数の長溝を更に具備して構成され、前記第一、第二の自己拡張アンカーにおける少なくとも一つのアンカーは、前記複数の溝の間ににおける管状本体素材の少なくとも一部で形成され、前記管状本体の外部表面から拡張した球状部分と、前記複数の溝の間ににおける管状本体素材の少なくとも一部で形成され、前記管状本体の外部表面から伸びるひげ状部分との少なくとも一方の部分を具備してなる請求項9に記載のデバイス。

【請求項16】

各球状部分及びひげ状部分は、管状形態内へ弾性的に向けて戻り変形可能である請求項15に記載のデバイス。

【請求項17】

前記管状本体は、形状記憶合金によって形成されたことを特徴とする請求項9に記載のデバイス。

【請求項18】

前記基部分と末端部分との間に在る前記管状本体の中間部分に配設される第三の自己拡張アンカーを更に具備したことを特徴とする請求項9記載のデバイス。

【請求項19】

前記管状本体は、あらゆる軸線方向に動き得るよう柔軟に形成されてなる請求項9に記載のデバイス。

【請求項20】

前記管状本体は、さらに伸びに抗するように形成されている請求項19に記載のデバイス。

【請求項21】

前記管状本体は、更に前記の基部分と末端部分との間に中間部分を具備し、前記デバイスは、更に前記管状本体の前記中間部分に位置して設けられた複数の横溝を具備し、前記中間部分はあらゆる軸線方向に柔軟に形成されている請求項9に記載のデバイス。

【請求項22】

前記デバイスは、管状本体の基部分と末端部分との間の中間部に配設されたばね部分を更に具備し、また更に、前記ばね部分に結合された堅固なワイヤー部材と前記ばね部分内に配設された生体吸収性物質を具備した少なくとも一つのスペーサーとの少なくとも一方を具備してなり、前記ワイヤー部材と前記スペーサーは前記ばね部分を予め伸張状態に維持するように構成されている請求項9に記載のデバイス。

【請求項23】

前記デバイスは前記基部分と末端部分との間に配設される中間部分を更に具備し、該中間部分は、前記基部分と末端部分との間をほぼ一定の長さに維持するように形成されている請求項9に記載のデバイス。

【請求項24】

前記ほぼ一定の長さは、前記デバイスが挿通される心臓内進路に一致する該デバイスの長軸線に沿って維持されることを特徴とする請求項23に記載のデバイス。

【請求項25】

前記ほぼ一定の長さは、該デバイスの長軸に沿って維持されることを特徴とする請求項23に記載のデバイス。

【請求項26】

前記デバイスは前記基部分と末端部分との間に配設される中間部分を更に具備し、前記中間部分は該基部分と末端部分との間の距離が所定値を実質的に越えることを阻止するように構成されていることを特徴とする請求項9に記載のデバイス。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【書類名】明細書

【発明の名称】心臓病学および心臓外科分野の医療用のデバイス

【技術分野】

【0001】

本発明は、一般的には介入（インターベンション）心臓病学及び心臓外科分野における医療用デバイス（装置、機器）とこれらを用いた治療方法に関し、更に詳細には、心筋梗塞部位を強化し、心筋梗塞部位を縮小させ、及び／または心臓の梗塞周辺及び／または梗塞部位における壁運動異常を低減させるために行われるカテーテル準拠のミニ開胸術又は開胸システムに関する。また本発明は、僧帽弁逆流及び心臓拡張期の機能不全の治療に用途を有するものである。

なお、本出願は、2001年4月27日に出願された米国仮特許出願第60/286,521号による優先権を主張する出願であり、本願においては、その米国特許出願の内容を、そのまま参照文献として援用するものとする。

【背景技術】

【0002】

毎年110万人以上の米国人が通常は冠状動脈閉塞が原因で心筋梗塞を起こす。これら心筋梗塞の結果、心室機能は直ちに低下し、そしてこれら心筋梗塞はすべての場合、いわゆる「心室リモデリング」というカスケード様に連続する心筋細胞の諸症状を発症させながら拡張する。多くの場合、この進行的な心筋梗塞の拡張と心室リモデリングは、心室の機能衰退と心不全を引き起こす。

【0003】

ポスト心筋梗塞薬剤療法は、このリモデリングを加速する多くの要因を弱めることにな

るかもしれない。近時、医療機器が逐次開発され、外科医には、このリモデリング状況に関してささやかながら介入を支持する工具が提供されつつある。しかしながら、心臓病学者や介入心臓病学者、そして心臓外科医にとって、このリモデリング問題を直接解決するための、これといった医療装置、機器も処置法もないというのが実情である。

#### 【 0 0 0 4 】

心筋梗塞（M I）は、冠状動脈が閉塞状態になり、その結果もはや心臓組織に血液を供給出来なくなると起きる。M Iが起きると、もはや充分な血液を受けられなくなった心臓組織は壊死し、そこには瘢痕組織が残る。M I発症後数秒以内で灌流を起こした心臓細胞はもはや収縮しなくなり、その結果、異常壁運動、梗塞内およびその周辺の高い壁応力そして心室機能の低下が生じる。梗塞拡張及び心室リモデリングは、梗塞組織と正常（健在）心筋層との接合部にかかる高い応力によって引き起こされる。この高い応力は最終的には、いまだ健在な心筋組織の壊死あるいは著しい機能低下を招く。この結果、機能低下した組織の波が最初の梗塞部位から周辺へと拡がっていく。

#### 【 0 0 0 5 】

アメリカ心臓協会（the American Heart Association）に依れば、西暦2000年には合衆国で、約110万人が新たにM Iを発症した。このうち65万人は、初めてのM I発症であり、残りの45万人は再発である。22万人のM I患者が病院に運ばれる途中で死亡した。M I発症後、1年以内で男性患者のうちの25%、そして女性患者のうちの38%が死亡し、6年以内で男性患者の22%、そして女性患者の46%が慢性心臓患者となり、そのうちの67%が障害者となっている。

#### 【 0 0 0 6 】

このM Iの結果は深刻で、障害に繋がることもしばしばである。M Iは発症後直ちに血液循環に影響を及ぼし、梗塞組織及び心筋組織又は心臓組織は次の主要な3段階、つまり、梗塞の拡張（expansion）、梗塞の伸展（extension）そして心室リモデリング等を辿る。すべてのM Iは、これらの経過を辿る。しかし、その応答の度合いと臨床的な重大性とは心筋梗塞の規模と場所に関係がある（参照：Weisman HF, Healy B. "Myocardial infarct Expansion, Infarct Extension, and Reinfarction: Pathophysiological Concepts, " *Progress in Cardiovascular Disease* 1987; 30:73-110; Kelley ST et al., "Restraining Infarct Expansion Preserves Left Ventricular Geometry and Function After A acute Anteroapical Infarction, " *Circulation* 1999, 99:135-142）。

正常な心筋層を広範囲にわたって損傷させた心筋梗塞及び心臓の腹側で起こった心筋梗塞の場合、臨床学的にみて深刻な結果を招き易い。

#### 【 0 0 0 7 】

梗塞の拡張とは、梗塞部位の定着、永続的で不均衡な局部的菲薄化と拡張（肥大）（dilation）をいう。梗塞拡張は、心筋梗塞発症後早い時期に発生する。そのメカニズムは組織層のすべり（slippage）である。梗塞の伸展とは、心筋梗塞発症後に引き続き生じる更なる心筋壊死のことをいい、その結果、梗塞組織の総質量が増加する。梗塞伸展は、心筋梗塞発症後数日後に起こる。梗塞伸展のメカニズムは、梗塞周辺組織部への血液供給量と該組織部で増加する酸素需要量との不均衡であると思われる。

#### 【 0 0 0 8 】

心筋梗塞が起こると、もはや充分な血液を受けられない心筋組織は壊死し、そこは瘢痕組織に置換されることになる。その梗塞組織は、心臓収縮期に収縮動ができず、事実上、心臓収縮期が長期化することとなり、心室機能は直ちに低下する。梗塞組織のこの異常な動きは、未だ正常に生きている梗塞周辺組織への電気的作用の伝達を遅らせ、そしてまたその梗塞周辺組織に対し、更なる応力を加えることになる。こうした要因が個々にあるいは重なり合って、ついには梗塞部位から離れた心筋組織においても心筋の機能不全が観察されるようになる。

#### 【 0 0 0 9 】

梗塞拡張と心室リモデリングとに関連するプロセスは、梗塞組織と正常な心筋（すなわち梗塞周辺部）との接合部に作用する高応力によるものと考えられる。インターベンショ

ン（処置、介入）が行われない場合、これらの高応力は、近隣の心筋細胞を最終的には死滅させるか又はその機能を極度に低下させる。その結果、梗塞周辺部もやがては、初めに生じた梗塞部から時間の経過で外方に成長する。こうして組織障害は連鎖的に最初の梗塞部から周辺へと広がり、その結果、病状は著しく悪化し、さらには鬱血性心不全（以下、CHF）の段階にまで進行するケースもしばしば見受けられる。

#### 【0010】

心室リモデリングとは、心室機能障害に伴う心室の進行性肥大をいう。最初の心筋梗塞（発症）部分から離れた心筋細胞においても機能が低下するようになる。心室リモデリングは通常、心筋梗塞発症後数週間から数年間のうちに生じる。心室リモデリングには様々なメカニズムの可能性があるが、一般的には周辺組織への高応力が大きな要因とされている。梗塞部位の変質した幾何学的態様により、梗塞部位周辺の心筋組織においては、壁応力が正常なものより遙かに大きくなっている。この点が図2に図示されており、同図は、図1図に示される正常な心臓と比べてみると、梗塞部位が自由壁から外部へと突出している状況が示されている。このような突出部は心臓収縮時に最も生じ易い。

#### 【0011】

理論的分析によると、梗塞組織と隣接する心筋境界部分の応力は高いレベルにあることが実証されている（参照：Bogen D.K. et al., "An Analysis Of The Mechanical Disadvantage Of Myocardial Infarction In The Canine Left Ventricle," *Circulation Research* 1980; 47:728-741）。

梗塞周辺部位の応力は正常組織の3～4倍の数値にまで及んだ。この応力増加レベルは、梗塞の大きさとはほとんど無関係であったが、しかし、梗塞が頑固になるに従い、応力の増加レベルは低下したのである。患者の左心室立体画像を同患者の短軸高速映像分析のCT断層写真から作成したところ、その分析により、梗塞組織に近い心筋においては、正常な場合よりも応力指数が高いことが判明した（参照：Lessick J. et al., "Regional Three-Dimensional Geometry And Function Of Left Ventricles With Fibrous Aneurysms; A Cine-Computed Tomography Study," *Circulation* 1991;84;1072-1086）。

#### 【0012】

高い壁応力は直接筋細胞に損傷を与える。他にも可能なメカニズムはあるが、本発明の発明者は骨格筋（skeletal muscle）に関する文献の中で、高い壁応力が細胞の機能低下及び損傷をもたらす可能性を示唆している点に気づいた。本発明者より筋細胞への適用を提案しているこのメカニズムに関しては、以下に詳細に述べる。

#### 【0013】

過激な運動により引き起こされる筋肉損傷は、骨格筋ではなく述べられる現象である。長時間に及ぶ運動は異常な筋短縮(eccentric contraction)を含むか、又は高応力を必要とするから、最もケガに繋がり易い。人間の場合、筋短縮時(異常筋短縮)に骨格筋を伸ばすことになり、このために長い間には筋肉が脆弱となる（参照：McHugh MP, et al, "Electromyographic Analysis Of Exercise Resulting In Symptoms Of Muscle Damage," *Journal of Sports Sciences* 2000; 18:163-72）。通常の筋短縮も含めたステップテストを行った人間の筋生検では、過激な収縮が筋肉損傷を引き起こすことを明らかにした。この損傷は運動後すぐに現れたが、1～2日後にはより顕著になった（参照：Newham DJ et al, "Ultrastructural Changes after Concentric and Eccentric Contraction of Human Muscle," *J. Neurological Sciences* 1983; 61:109-122）。

“細胞論”によれば、最初の筋肉損傷は、高応力の収縮動中に不可逆的な筋節ないしサルコメア(sarcomere)のひずみが生じることに起因する。筋節の長さは異常筋短縮の間、全く一様ではなく、あるものは過度に伸びる為、筋線維がオーバーラップしてしまう。筋短縮の完全性が損なわれていた場合、そこに筋節のひずみが生じるが、これが筋肉損傷の最初の段階とみなされる（参照：McHugh MP, et al, "Exercise-Induced Muscle Damage And Potential Mechanisms For The Repeated Bout Effect," *Sports Medicine* 1999; 27:157-70）。

筋節異常には筋節崩壊、Z波線(wave Z-link)及び筋細糸との間にオーバーラップのない筋節が含まれる（参照：Fielding RA, et al, "Effect Of Prior Exercise On Eccentric Exercise-Induced

Neutrophilla And Enzyme Release," Medicine and Science in Sports and Exercise 2000;32:359-64)。筋原線維の組織崩壊は、しばしば隣接した正常様相の領域部位等の焦点に在って病巣となる(参照: Newham DJ, et al, "Ultrastructural Changes after Concentric and Eccentric Contractions of Human Muscle," J Neurological Sciences 1983;61:109-122)。最も長い筋節が高応力収縮の際、より損傷を受けやすい(参照: Lieber RL and Friden J, "Mechanisms Of Muscle Injury After Eccentric Contractions," Journal of Science and Medicine in Sport 1999;2:253-65)。

#### 【0014】

また、筋肉損傷のみならず、筋力ピーク値も低下する。この筋力疾患は、運動直後に生じ、数日間はこの状態が続く(参照: Lepers R, et al, "The Effects of Prolonged Running Exercise on Strength Characteristics," International Journal of Sports Medicine 2000;21:275-80)。ある研究によれば、高応力に誘発された損傷後、最大筋力は直ちに46%~58%低下した(参照: Warren GL, et al, "Strength Loss after Eccentric Contractions is Unaffected by Creatine Supplementation," Journal of Applied Physiology 2000;89:557-62)。ネズミの場合、運動に誘発された損傷後、筋力ピーク値は直ちに49%落ちたが、3~5日のうちに部分的に回復したものの、14日経っても尚、筋力ピーク値は低下していた(-24%)(参照: Ingalls CP, et al, "Dissociation of Force Production from MHC and Actin Contents in Muscles Injured by Eccentric Contractions," Journal Muscle Research Cellular Motility 1998;19:215-24)。

#### 【0015】

骨格筋に関する文献は、筋肉組織が高応力により著しい損傷を受ける可能性を示唆している。本発明者等は、最初に発症した梗塞組織部位の進行する境界域に沿って、高応力筋短縮が繰り返される場合、この高応力筋短縮を被っている心筋でも、応力に誘導されて損傷する可能性を認識した。梗塞周辺部における高応力により、さもなければ生育できる組織までが壊死または機能障害を起こし、こうして損傷組織規模は進行を続ける。新しい組織が絶えず高応力にさらされているため、その隣接組織も壊死または機能障害を起こし、その結果梗塞周辺部が新たに拡張することになる。

(関連技術の説明)

#### 【0017】

心筋梗塞の先行技術による治療法には、様々なものがあるが、概していずれも満足の行くものではない。心筋梗塞発症の場合、即座に心室細動の防止と処置及び血行動態の安定化を図るのが最も確立した手法である。新しい方法としては、閉塞血管の開通回復という、より積極的な処法が挙げられる。これは、血栓融解処置あるいは血管形成とステントによって開通回復を図るものである。閉塞動脈が最初の梗塞発症後数時間内に開通できれば、組織壊死を減少させることができ、これによって梗塞拡張、伸展および心室リモデリングの規模を縮小させることができる。

#### 【0018】

長期治療には、梗塞部位の遮断、隔離又は除去といった外科治療がある(例えばDor法)。その他の可能な外科方法の場合、開胸の必要があるが、これには梗塞、瘢痕組織に熱を当てて縮小させ、そこに貼布を縫合する方法が含まれる。他の治療方法では、心臓又は心臓の重症部分をジャケットで包むというものがある。一つの研究(参照: Kelley ST, Mialekan R, Gorman JH 3<sup>rd</sup>, Jackson BM, Gorman RC, Suzuki Y, Plappert T, Bogen DK, Sutton MG, Edmunds LH Jr. "Restraining infarct expansion preserves LV geometry and function after acute anteroapical infarction," Circulation 1999;99:135-142)では、「急性梗塞の進行を抑制することで、LV、すなわち左心室の幾何学的形態と安静時機能を維持する。」という仮説のテストを行った。23匹の羊の末端左前下行及び第二対角行冠状動脈のまわりにスネアを設置した。12匹の羊では、心筋梗塞が予想された箇所にマーレックス(Marlex)メッシュを設置することにより、梗塞変形を防止した。スネアを施された動脈には10~14日後に閉塞が生じた。メッシュを施された羊の場合、循環血流動態、拍動及び収縮終期弾性(収縮終期エラスタンス)は梗塞後1週間で梗塞前の数値に戻り、

その後も変化は見られない。心室容積と、駆出分画（すなわち、E F）も梗塞後のはじめの一週間では変化していない。照査動物の場合、腹側根尖心室に動脈瘤が出来、その発達に伴って、左心室拡張は加速し、また循環血流動態及び心室機能の低下が進行する。梗塞後8週目になると、左心室拡張終期圧、心臓拍出量、拡張末期容量、収縮末期容量、駆出分画、拍動そして収縮終期弾性においてはグループ間で大きな格差が見られる（P < 0.01）。それ故、病気の予防的見地から、急性心筋梗塞の拡張を抑制して、左心室の形態と機能とを保持するということが明らかになった。

#### 【0019】

長期治療には、ACE抑制剤（アンギオテンシン変換酵素阻害薬）、ベータ遮断薬、利尿薬、Ca<sup>++</sup>拮抗薬などの薬剤投与も含まれる（参照：Cohn J.N. et al, "Cardiac Remodeling-Concepts And Clinical Implications: A Consensus Paper From An International Forum On Cardiac Remodeling," J Am Coll Cardiol 2000;35:569-82）。これらの薬剤には多重の効果が認められるが、その一方で大動脈の減圧作用もあるために壁応力がわざかであるが病化を来す。これらの薬剤には心室、リモデリングへの経過を遅らせる作用のあることが実証されている（参照：St John Sutton M, Pfeffer MA, Moye L, Plappert T, Rouleau JL, Lamas G, Rouleau J, Parker JO, Arnold MO, Sussex B, Braunwald E, "Cardiovascular Death And Left Ventricular Remodeling Two Years After Myocardial Infarction: Baseline Predictors And Impact Of Long-Term Use Of Captopril: Information From The Survival And Ventricular Enlargement (SAVE) Trial," Circulation 1997; 96:3294-9）。しかしながら、患者に薬剤服用のコンプライアンス、つまり従順性を期待するのは最適条件にほど遠い。公表されたガイドラインと実践には大きな相違が存在する。例えば、周知の冠状動脈疾患を伴う高脂質血症患者の場合、医師遵守は8～39%でしかない（参照：American Journal of Cardiology 83:1303）。

#### 【0020】

長期（長年行われている）治療（Dor Proceduresとして周知のドナー法）などには、梗塞部の遮断、隔離又は除去といった外科治療がある。その他の可能な外科方法の場合には開胸の必要があり、これにはAcorn Cardiovascular Inc. of St. Paul MN（ミネソタ州、セントポールのAcorn Cardiovascular社）製造のCARDIO CAPが含まれる。CARDIOPCAPデバイスとしての線維帯、いわゆる“心臓ラップ”は、左心室、右心室両方の周りを包み込むことで、心臓他域への損傷の拡張を防ぐものである。

#### 【0021】

これらの治療法の進歩にも関わらず、心不全の総数及び頻度は毎年400,000ケース（新ケース）を超える勢いで増加を続けている。これらの新発症のうち約85%は、虚血性心筋梗塞である。

#### 【0022】

細胞移植すなわち末期損傷心臓への細胞挿入により、心筋層の生存細胞島を数週間以上にわたり、守護することが出来る。胚幹（stem 茎）細胞、平滑筋細胞、骨髄細胞、心筋細胞から自知骨格筋原細胞に至るまで様々な異なったタイプの細胞が移植後損傷心臓の中で、見事に生殖し、心機能にも改善が見られた（参照：Hutcheson KA, Atkins BZ, Huenemann MT, Hopkins MB, Glower DD, Taylor DA, "Comparison Of Benefits On Myocardial Performance Of Cellular Cardiomyoplasty With Skeletal Myoblasts And Fibroblasts," Cell Transplant 2000; 9:359-68; Tomita S, Li RK, Weisel RD, Mickle DA, Kim EJ, Sekai T, Jia ZQ, "Autologous Transplantation Of Bone Marrow Cells Improves Damaged Heart Function," Circulation 1999; 100:11247-56; Li RK, Weisel RD, Mickle DA, Jia ZQ, Kim EJ, Sekai T, Tomita S, Schwartz L, Iwanochko M, Husain M, Cusimano RJ, Burns RJ, Yau TM, "Autologous Porcine Heart Cell Transplantation Improved Heart Function After A Myocardial Infarction," J Thorac Cardiovasc Surg 2000; 119:62-8; Scorsin M, Hagege A, Vilquin JT, Fiszman M, Marotte F, Samoui JL, Rappaport L, Schwartz K, Menasche P, "Comparison Of The Effects Of Fetal Cardiomyocyte And Skeletal Myoblast Transplantation On Postinfarction LV Function," J Thorac Card

iovasc. Surg. 2000; 119:1169-75; Pouzet B, Ghostine S, Vilquin JT, Garcin I, Scorsin M, Hagege AA, Duboc D, Schwartz K, Menasche P, "Is Skeletal Myoblast Transplantation Clinically Relevant, In The Era Of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors?" Circulation 2001;104:1223-8)。

このように、複数の細胞株を使用出来る。多くの研究で左心室機能、駆出分画、減少した拡張末期容量及び収縮末期容量における改善が明らかにされているが、これら改善のメカニズムは知られていない。

#### 【 0 0 2 3 】

興味深いことであるが、殆どの研究において、瘢痕化し、硬化した左心室 (LV) における壁厚の増大が明らかにされている。移植平滑筋細胞は、左心室拡張を制限し、心臓機能を改善した。これらの結果は、移植平滑筋細胞が、左心室拡張を抑制し、心室拡張そして収縮時の心筋細胞のオーバーストレッチを阻止する点と矛盾するものではない (参照 : Li RK, Jia ZQ, Weisel RD, Merante F, Mickle DA, "Smooth Muscle Cell Transplantation Into Myocardial Scar Tissue Improves Heart Function, " J.Mol.Cell Cardiol. 1999; 31:513-22)。

#### 【 0 0 2 4 】

ここでEtzion氏とその協力者による研究から引用すると、「これら勇気づけられる研究結果の背後にあるメカニズムは、まだ不明のままである。移植筋細胞の収縮性に対する直接寄与が、我々の組織学的所見に基づいたものとは思われない。この成果は、脈間形成増強及び移植された心筋細胞の持つ弾力性による梗塞拡張の減衰と関係があると思われる。云々・・・・移植心筋細胞の持つ有益な効果は、心室壁が厚くなったためと言えよう。それは、ラプラスの法則 (Laplace's law) によれば、心室壁の厚くなることで、左心室の壁応力を低減させ、これにより梗塞拡張、左心室拡張及び機能劣化が防止できる筈である (参照 : Elzion S, Battler A, Barbash IM, Cagnano E, Zarin P, Granot Y, Kedes LH, Kloner RA, Leor J, "Influence Of Embryonic Cardiomyocyte Transplantation On The Progression Of Heart Failure In A Rat Model Of Extensive Myocardial Infarction, " J. Mol. Cell Cardiol. 2001; 33:1321-30)。

#### 【 0 0 2 5 】

複数細胞株だけでなく、非収縮細胞も左心室機能の改善をも可能とし、また瘢痕の厚さが増えることが定的に観察されていることから、細胞移植による機能改善のメカニズムは梗塞組織の強固化によるものと推論出来る。先の理論分析に従えば、この硬さの増大が心筋壁応力を減少させているはずということになる。

#### 【 0 0 2 6 】

本発明者は、左心室補助デバイス (以下、LVADs) をつけた患者から得られたある観察結果が筋細胞の機能障害、延いては心筋梗塞の病因として、高応力の重要性を示唆している事実に気づいた。LVADsをつけた患者の観察データは、全体及び筋細胞機能障害、延いては心筋梗塞の病因として、高応力が重要であるとする論拠を裏付けるものである。心不全においては、全機能が著しく抑制されるのみならず、個々の筋細胞も又、遺伝子発現およびレセプタ調整の変調により抑制を受ける。心臓移植を待つ患者は、その間にLVADサポートを受けていた。心臓移植の時点で細胞が疾患心臓から隔離される。LVADサポートにより、筋細胞機能、遺伝子発現、そしてレセプタ調整は正常な状態に戻る傾向を示す。LVADは、心筋細胞への壁応力を低減する。言い換えれば、高壁応力は細胞不全を引き起こす重要な因子であり、逆に、壁応力を減少されると、細胞機能の改善につながるということを示すものである。

#### 【 0 0 2 7 】

カテーテルに基づく方式の心臓領域内へのデバイス又は薬剤挿入は、現代医学の粋を駆使した方法であり、虚血心筋層を識別し、カテーテルを左心室内腔へ設置し、デバイスを心筋層の上又は中に挿入し、及び / 又は物質を冠状動脈又は静脈内に注入する。

#### 【 0 0 2 8 】

経皮心筋血管再生術 (略称 : TMR) 及び遺伝子治療により、正常心筋組織と、虚血性

懐死心筋組織と、虚血性健在心筋組織とを評価し、かつ識別するシステムが開発された。

【 0 0 2 9 】

T M Rにおいて最も重要な点は、虚血してはいるものの未だ健在である心筋組織内の灌流を増やし、そして正常心筋組織内にはチャネルを作らないことである。血管再生を促す遺伝子治療の場合でも、虚血性、健在心筋組織の存在を識別することが同様に必要となってくる。これに対し、細胞移植の場合は、虚血性懐死心筋組織に新しい細胞を植付けることである。

【 0 0 3 0 】

様々な技術と方法を用うことにより、今日では臨床医が正常、虚血性懐死と、虚血性健在心筋組織とを評価することができる。これらの方法としては、局部血流量の決定、局部電気的及び機械的活動、細胞核心臓病学、心臓超音波検査法による応力テスト、血管造影法、心室造影法等が挙げられ、またこれらに制限される。

【 0 0 3 1 】

局部血流量の決定：医科学研究者の間では、組織内における血流量割合を検体組織に接触させた探針などのデバイスを加熱し、その探針内又は近くに設置した熱電対により、熱変化を記録していくプロセスによって計測可能なことは周知である。記録された熱変化は組織内の血流量を表示している。すなわち、加熱されたデバイスと熱電対とは、熱が当該組織外に発散する際の割合を関数として血流量を決定する血流量メータとして有効に機能する。

【 0 0 3 2 】

血流量決定のために用いられる加熱探針と熱電対とは、血管内の血流量を測定する目的で 1933 年に F. A. Gibbs により初めて導入された。Gibbs の実験内容は、 Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 31; 141-147, 1933 の標題 "A Thermoelectric Blood Flow Recorder In The Form Of A Needle" の中に記述されている。加熱された探針と熱電対は、その後 C. Schmidt と J.C. Pierson により固体臓器内の血流量を測定するために用いられた。Schmidt's と Pierson の成果は、 the AM. J. Physiol., 108; 241, 1934 の "The intrinsic regulation of the blood flow of medulla oblongata." の中で述べられている。

J. Grayson とその協力者により研究は更に進められたが、これに関しては Nature 215: 767-768, 1967 の標題 "Thermal Conductivity of Normal and Infarcted Heart Muscle" で述べられており、この中で加熱された探針と熱電対が挿入できるところであれば、どの固体、半固体そして液体でもその熱伝導率 (k) の計測がカースロウの公式 (Carslaw's equation) として周知の一定関係に従って可能であることを論証したものである。上記の Carslaw 公式の詳細は、 the Journal of Applied Physiology, Vol. 30, No. 2, February 1971 の記事の中で標題 "Internal Calorimetry Assessment of Myocardial Blood Flow and Heat Production" の項目に詳細に論議されている。

【 0 0 3 3 】

サーミスタ周りの加熱コイルは血流量メータとして有効であるが、これに関しては a Technical Note の "Thermal Transcutaneous Flowmeter, " (by D.C. Harding, et al., published in Med. & Biol. Eng., Vol. 5, 623-626, Pergamon Press, 1967.) の中で述べられている。

【 0 0 3 4 】

血流量メータの中に使われる「加熱された」熱電対又はサーミスタは、本質的には加熱デバイスと直接接觸している組織に熱伝導によって伝熱し、その組織の温度を測定する。従来、液体（血液）灌流量の決定は、加熱された、つまり被加熱デバイスと本質的に接觸している組織を加熱することによって行われていたに過ぎない。

【 0 0 3 5 】

Rosen と Santamore に付与された米国特許第 4,228,805 号の記述によると、所定の繰り返し率 (a predetermined repetition rate)、振幅及び周波数を有するマイクロ波信号を組織体に放射し、一定容量の組織体の温度を所定温度まで上昇させ、それから組織温度の下降率を測定する。この温度下降が同容量の組織体の熱伝導率すなわち液体の灌流を示す。

**【 0 0 3 6 】**

Gambleに付与の米国特許第 6,277,082号は、虚血発見システムを開示しており、それは組織温度を一時的に変え、組織温度が正常温度に戻るまでの変移をモニター観察することにより虚血を発見するシステムで、反応時間の遅い組織部分が血流減少（虚血）部分に対応している。

**【 0 0 3 7 】**

電気的及び機械的活動：この療法は、低磁場エネルギーを発生させる3つの外部基準ポイントを用い、体内にカテーテルを設置する場所を定める。カテーテルの先端は、左心室内心膜の表面に設置される。心臓の全周期に亘るカテーテルのチップの動きに基づき、局部壁の運動が評価される：より大きな動きは正常部位を示し、より少ない運動は虚血部位を示す。カテーテルチップで測定される（単極又は双極）局部心筋の電気的活動は正常心筋層（ピークツーピークの Q R S ボルトがより高い場合）もしくは、虚血性心筋層（ピークツーピークの Q R S ボルトがより低い場合）を示す。高い壁運動スコアーと高い電位を持つ心筋組織は正常組織、低い壁運動スコアーと中程度の電位を持つ心筋組織は、虚血健在組織と考えられる。低い壁運動スコアーと低い電位を持つ心筋組織は虚血・懐死組織と考えられる。

**【 0 0 3 8 】**

単一光子放出型断層撮影法又は S P E C T 技術による心筋灌流画像化を行うための、デュアル - アイソトープ画像化は、通常、安静時画像化には、<sup>201</sup>T<sub>1</sub>（タリウム 201）を、そしてストレス時画像化には<sup>99m</sup>Tc セスタミビ（sestamibi）を用いて行われる。安静状態では、<sup>201</sup>T<sub>1</sub>が静脈内へ投与される。患者は標準 S P E C T カメラに、仰向けの状態で位置する。そして安静時画像化は、タリウム注入の 15 分後に開始される。安静時画像が得られた後、次の画像化は、薬理学的ストレス（すなわちアデノミン投与）を使って行われる。<sup>99m</sup>Tc セスタミビは、血管拡張薬効果のピーク時に投薬される。ストレス画像化は、セスタミビ注入の 60 分後に開始される。患者が非可逆の灌流欠損と疑義されたか又は、その疑いありと決定され安静時での健在組織への灌流はその量を減らしていた場合、安静時タリウムデータの再区分画像化が行われる。これは、再区分活動を表示する 3 ~ 4 時間のタリウムデータを第二回目として入手することにより行われ、その安静時再区分検査の後、患者は、上述した通りにストレス画像化処理を受ける。

**【 0 0 3 9 】**

通常、短軸画像スライスは、左心室の規定、中央そして根尖部を表わすもので、その解釈を行うためにセレクトされる。中央及び基底短軸スライスは、腹側、前壁、前壁中隔、下壁、外側部位を表す4部分に区分されるが、これは左心室電気機械写像によって得られた区分画像と類似している。これら 9 部分の定性評価（正常、治癒可能な欠損、固定欠損）は、レス安静時タリウム及びストレス時セスタミビデータの双方のデータセットにより行われる。

**【 0 0 4 0 】**

心臓超音波検査法は、リアルタイムで一次元、二次元の、更にその後直ぐに三次元の心臓画像を提供する。これらの視覚画像から、局部的な心室壁運動が診断される。心筋梗塞により、局部的な壁運動に異常が生じるが、これは心臓超音波検査法により評価が可能である。更に、心臓超音波検査用対比剤も利用可能で局部的血流を評価するためにも用いることが出来る。

**【 0 0 4 1 】**

心臓カテーテル挿入検査においては、心筋梗塞を招く病変を、異常心臓壁とともに認識することができる。動脈（通常は大腿動脈）経由で、左の主要冠状動脈からカテーテルは挿入され、対比剤は冠状動脈に注入され、心筋梗塞の原因となる病巣すなわち血流の妨害物を認識する。

**【発明の開示】****【発明が解決しようとする課題】****【 0 0 4 2 】**

従って、本発明の主目的は、心筋梗塞のための治療機器、装置及び機械的治療方法を提供することである。

本発明は、梗塞個所を取り巻く心臓組織の劣化進行を防ぐためのインターベンションが成されることを目論んで、好ましくは心筋梗塞発症直後に速やかにインターベンション処置を講ずるように着眼、熟慮したものである。

#### 【0043】

すなわち、梗塞及び／又はその周辺部位を機械的にサポートし、梗塞組織と正常組織との接合個所では高応力が加えられる結果として、梗塞拡張そして心室リモデリングというプロセスが進行するのを防止することにより達成することができる。インターベンションがなされない場合、これら高応力は最終的には心筋細胞の壊死又は、深刻な機能低下をもたらす。最初の梗塞発症箇所から、次々と機能不全組織が伸展して、病状は大きく悪化するのである。

#### 【0044】

現時点では、心筋梗塞伸展の治療のための簡単な機械的方法も、心筋梗塞伸展及び心室リモデリング治療のための、カテーテルに基づく又はミニ開胸術的方法も無い。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0045】

本発明によれば、心筋層における機能不全組織の増殖を阻止するための効果的な機器、装置（デバイス）と方法とが提供される。この治療法は、様々な心臓病理の阻止にも用いることができる。本記載が開示するものは、病的条件を有した心臓の梗塞組織に直接的かつ局部的治療処置を遂行するための機器、装置と方法で、しかも心筋層の目標部分を認識するということを包含し；統いて実質的に認識された当該目標領域の心筋組織の少なくともほぼ一部だけに直接、治療物質を投与して該細胞の持つ機械的諸特性を物理的に変化緩和するものである。

#### 【0046】

本発明の更なる目的は、異常幾何学的形態を低減させ、かつ梗塞およびその周辺組織にかかる壁応力を低減することにある。これは、この後述のように、様々な方法で達成される。梗塞周辺の活動は、本発明の諸態様の適用を通して抑止される。すなわち、本発明の諸態様の適用を通して、梗塞部位は強固化され、それによって梗塞周辺組織の幾何学的形態並びに同組織への壁応力を変えるのである。梗塞部位の強固化には様々な利点があるが、その一つは梗塞組織における収縮期の延長を制限して、左心室の局部的拡張を防ぎ、以って心機能を改善する点である。最終的には、本発明の諸態様の適用により、梗塞部位は効果的に排除又は縮小される。

#### 【0047】

本発明の追加的な目的と効果とは、その一部が後続の説明に記載され、また一部は当該説明から推測、自明となるか、もしくは本発明の実施により認識されるであろう。本発明の目的と効果は、添付請求の範囲の中で特に指摘されている要素と組み合わせにより認識され、達成されるであろう。

#### 【0048】

なお、前述の一般説明及び、下記の詳細説明はともに例示的、説明的に行うものであり、請求の範囲に記載の本発明を限定するものではない。本発明の更なる種々の目的並びに利点は、その一部が、以降の説明に記載され、また、一部はその記載から明らかとなるか、若しくは本発明の実施により教唆されるであろう。本発明の目的と効果は、請求の範囲で特に指摘されている要素と組合せにより認識され、達成されるであろう。

#### 【0049】

添付図面は、本明細書に組み入れられてその一部を構成するが、これらは本発明の実施形態を図示するもので、説明の記述と相俟って本発明の原理を説明するために用いられるものである。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0050】

以下に、添付図面で示す本発明の具体的な実施例について詳細に述べる。図中、同一又は類似部分については同一参照番号が可能な限り用いられる。

本発明は、異常な幾何学的な形態と、梗塞周辺および／若しくは梗塞組織にかかる壁応力とを低減することに寄与するものである。これは、様々な方法で達成されるが、その方法は図示の実施例に基づいて詳細に説明する。

#### 【0051】

本発明は、全般的な命題として、梗塞周辺及び／若しくは梗塞部位における運動を制限し、それによって、梗塞部位は強固になり、異常形態と梗塞周辺組織にかかる壁応力とは変更、改善され、梗塞部位は効果的に排除され、若しくは縮小する。

上述したように、灌流を受けている心筋細胞は、心筋梗塞発症後数秒内でもはや収縮しなくなり、収縮期には細胞は実際には時間伸張する。このために異常な壁運動、梗塞部位およびその周辺の高壁応力、そして虚血部分での膨張が生起される。

#### 【0052】

図1は、心臓10が左心室12と右心室14とを有し、それらの心室が中隔壁16により仕切られている様子を図式的に示す。正常な心臓収縮は、心室壁が中心に向かって運動することにより生起され、これにより左心室から血液が噴出される。左心室の自由壁18は、図1に正常な形状を有して示されている。心筋梗塞が起きると、自由壁18の梗塞組織は、正常な形状を表す点線で示す形状から図2に略示的に図示されるように外側に向かって拡張し、膨張部20を形成する傾向を示す。これは、とりわけ収縮期に顕著である。このため、梗塞周辺部位は異常な幾何学的形態となり、その結果、梗塞周辺部位22の壁応力は正常値よりも高くなる。これら高壁応力は、組織の電気的活動の遅れと相俟って、異常壁運動を引き起こし、更には収縮期の梗塞周辺部位の筋細胞を伸長してしまう。上述の通り、これら高壁応力、変形した幾何学的形態、歪んだ異常収縮が筋細胞の機能不全を引き起こす。

#### 【0053】

本発明の目的の一つは、梗塞周辺及び／若しくは組織の運動抑制、即ち収縮期における梗塞周辺組織の拡張を除去又は制限することである。そうでないと、まだ生存している心筋細胞が梗塞部位の無駄で、かつ異常な壁運動を補償するように、正常時よりも縮まなくてはならず、更にはこうした余分な縮小は壁応力が高くなつたことに対しても発生する。

#### 【0054】

梗塞組織の壁運動の持つ異常性は、正常組織と心筋梗塞組織とのそれぞれの張力、組織長との関係を図表的に示した図3を参照することにより理解されよう。受動的ないし拡張期の相30において、正常な心筋組織の場合、張力と組織長との間には、指數的関係がある。組織の張力が高まるにつれ、組織長が伸長する。能動的短縮時（収縮期）における正常な心筋組織では、該組織の張力が増加し、一方組織長は減少する。この能動的短縮ないし収縮は、結果として張力・長さのループ32を生じる。心筋梗塞組織では、心筋細胞は収縮期にもはや活発に収縮しない。これに代わって、組織は主として受動的に動き、左心室圧と壁応力とが線34で示されるように増加するにつれて、収縮期が長期化し、同線34は、これにより受動的線30の軌跡に非常に接近するようになる。

#### 【0055】

本発明者は、心筋組織の細胞は、応力下にあって伸び、結果的には梗塞部位に曲がりが生じ、これにより梗塞後の心臓機能には連続的な生理的減退があらわれる点を述べておく。図3のbは、毛細血管25に対する正常筋細胞24の関係を示す。応力下では、図3のcに示されているように、筋細胞が長くなりかつ拡張するが、これにより毛細血管は潰され、筋細胞への血流が妨害される。図3のdに示されるように、長い間の応力に反応して筋細胞間には線維組織が最終的に形成され、この結果、心筋細胞は再配列され、壁組織の単位容積当たりの筋細胞は減少する。図3のeは、細胞の伸びにより、点27において曲がりが生じていることを示している。これは、梗塞領域21の境界域に掛かる応力に反応して、心筋細胞の長さ及び直径が共に増加したことが直接の原因である。

#### 【0056】

本発明によれば、局部的な受動的組織の特性は、例えばここで論じられる3つの方法、すなわち強化、抑制(restrain)または強制(constrain)によって変えられる。図4のaは、組織の強化の例を示す。ここでは、張力と長さとの間の正常な指数関係が、非常に強化組織ではほぼ直線34'に変えられている。組織の長さは張力の非常に広い範囲に渡り、ほとんど、もしくは全く変化しておらず、このことは組織の長さが心室内の圧力とはほぼ無関係であることを示している。図4のbは、組織の抑制の例を示す。ここでは、張力と長さとの間の正常な指数関係が、組織の長さが上限に達するまで存在する。組織の長さはこれ以上長くはならないようになっており、張力長さの関係は、ほぼ直線34''になる。組織の長さはこれ以上の値にはほとんど、もしくは全くならない。図4のcは、組織の強制の例を示す。ここでは、張力と長さとの間の正常な指数関係が、線34'''に示されるように、左側へ移動している。すべての長さにおいて、組織をその長さまで引き伸ばす為には高い張力が必要とされる。

#### 【0057】

実際には、ここに開示される組織を強化、抑制または強制するためのデバイスは図4のa、b、cに示される様な理想的な特性をもっておらず、従って効果の組合せが可能となる。例えば、組織が抑制機器を包み、この包み込みで組織は強固になる。機器上のアンカーポイントが更にこの包み込みを加算して、組織を強化させる。このように、以下の記載の機器、装置(以下、簡単のためにデバイスと言う)は、強化、抑えおよび強制の諸要素の組合せが可能となる。

#### 【0058】

組織を強化し、抑えたり又は強制したりするデバイスは2つの主要構成、すなわちアンカーと本体を有する。加えて、デバイスは折曲点を有することも可能である。後述するように、これら折曲点により、デバイスが組織を抑え又は強制することができるようになり、一方、組織を直線構造になるのを強制する事がない。

#### 【0059】

図5のaは、本発明に係るデバイス用の多様な典型的アンカー(錨)を示す。これら典型的アンカー40は、デバイスを組織内に所定位置に保持しておくものである。アンカーは、釣針42、円錐48、傘49、ひげ44もしくはスクリュー46の形態を有する。他のアンカー形状は当業者に知られている。位置保持力を加算するには、図5のbに表示されるように、デバイス50の長さ方向に沿って複数のアンカーが用いられる。このデバイスは、少なくとも1つの本体52、1つのアンカー40を含んでおり、また折曲部54も具備しても良い。アンカーは形状記憶材料から作ることもできる。図5のcに示す強制デバイス及び図5のdに示す組合せデバイスが示すように、多様なタイプのアンカーが、同一デバイス内で使用可能であり、また本体はスプリング56の形態を探っても良い。

#### 【0060】

上述したように、多様な形式のアンカーを同じデバイス内で使用することが可能である。本体52は構造がスプリング状とすることも可能で、ポリマー材料もしくはメタル材料から作られる。このスプリング状の構造は、アンカーポイント同志を互に近づけるように引っ張る;即ち、アンカーポイント間の距離が大きい程、スプリング状本体構造からアンカーポイントが受ける力も大きくなる。折曲点はアンカーポイント間の方向を微小変化させることができる。こうして、組織を強制することができ、なおかつ弓形形態は保持する。

#### 【0061】

図5のdは、心筋組織内の組合せデバイスを示す。このデバイスは多様アンカー、本体部分および折曲点から成る。アンカーおよびデバイスの一部を、正常な非梗塞心筋組織内に取り付けることが可能である。多様アンカー形式がこのデバイスには用いられている。いくつかの本体部分は主に、組織を抑え、その本体部分は縫合糸、ポリマーもしくはメタルワイヤー材料から作られる。他のスプリング状本体部分は主に組織の強制を行って、その本体部分はポリマーもしくはメタル材料から作られる。折曲点により、アンカーポイント

ト間の方向をわずかに変えることができる。これにより、組織は抑えられ及び／若しくは強制され、なおかつ組織は弓状形態を保持する。なお、当業者ならアンカーと本体部分との色々な組合せを達成できることは明らかである。

#### 【 0 0 6 2 】

次に図 6 の a 及び図 6 の b に移る。ここには心筋層 15 が示されていて、その上側には心外膜 15'、下側には心内膜 15" が示されている。梗塞周辺部位 22 に囲まれた梗塞部位 21 に突出部 20 が発症している。デバイス 50 は、心筋層 15 に貫設され、これにより梗塞周辺 22 もしくは梗塞部位 21 の運動を制限する。デバイス 50 は、ここに示された実施例により、「ボタン」もしくは「ハマグリ」と呼ばれる時もあるが、いずれのデバイス 50 も図示されるように配置できる。先に述べられた実施例と同様に、デバイス 50 は、複数のアンカー 40、1 つの本体 52、そして幾つかの折曲点 54 を含んで構成される。デバイスのアンカー及び一部分は、正常な非梗塞心筋組織に配置できる。デバイスは、正常拡張期の長さを抑制することではなく、かつ縮小を制限もしないため、正常組織内機能への影響は、もあるとしてもごくわずかである。本体 52 は、縫合糸、ポリマーもしくはメタルワイヤー材料から作製される。この材料を使用することで、両アンカーポイント相互をより近づけることが可能となり、しかも両アンカーポイント間の最大距離を制限する。折曲点により両アンカーポイント間の方向を変えることができ、これによって、組織は抑えられながらもその間弓状形態は保持される。

#### 【 0 0 6 3 】

図 7 は、所謂ハマグリ又はボタン形状をした抑えデバイスの様々な実施例を示している。これらのハマグリ又はボタンは、心筋層の片側または両側（即ち心内膜と心外膜）から設置できる。これらデバイスが図 6 の a 及び図 6 の b に示されるように、梗塞周辺部位に設置されると、デバイス固有の剛性により、梗塞周辺部位における組織の運動を制限する。また、デバイスとその周辺組織間の癒着により、剛性も一層助長される。図 7 の a から図 7 の g に図示されているこれらデバイスのうちのいくつかは、図 8 に示されているように梗塞組織周辺部意への設置が可能である。図 7 の b は傾斜折曲 54 を示し、図 7 の e はスプリングを装着した実施例を示す。一つの実施例としては、心房及び心室中隔欠損部を塞ぐために用いられる先行技術のハマグリ形状デバイスと類似した図 7 の h に示されるようなデバイスがある。

#### 【 0 0 6 4 】

実際には、これらデバイスは、経皮的な小（ミニ）開胸術の間、若しくは胸腔を開く（approach）間ににおいて設置される。当該経皮法の場合、カテーテルが左もしくは右大腿動脈などの血管に導入され、その後心臓内、例えば左心室内等へと進んでいく。本発明の実際的な適用に供し得る実施例デバイスに関しては、Makower の米国特許第 6071292 号に開示されており、具体的にはその図 7 から図 14 に開示されている。その意味で、上記 Makower 米国特許を、ここではそのまま援用参考文献として記しておく。

#### 【 0 0 6 5 】

梗塞組織を認識し、心臓内のその所在を突き止めなければならない。梗塞心臓組織を認識し、所在を突き止める技術として知られている多くの臨床方法がある。心筋梗塞を引き起こす閉塞冠状動脈も、この既知の方法を用いることにより認識される。閉塞動脈、この閉塞動脈によって灌流される心臓部分、そしてそれにより梗塞した組織も当然に関連して来る。

#### 【 0 0 6 6 】

更に、梗塞を発症した心臓組織には独特な特性がある。すなわち電気活性度が皆無もしくは殆ど皆無であること、電気インピーダンス特性が異なること、異常な壁運動があること、そして代謝活動が異常であること等である。これらの特性は、それぞれ個々に又は組合せで用いて梗塞組織の認識が行われる。一つの方法では、左心室に配置されたカテーテルの先端に電極を有している。カテーテルを左心室の心内膜の境界に置き、局部の電気活性度を記録することにより、梗塞した組織が認識される（即ち、非常に低い電位の観測を介して）（参照：Callans, D.J. et al., "Electroanatomic Left Ventricular Mapping In T

he

Porcine Model Of Healed Anterior Myocardial Infarction:Correlation With Intracardiac Echocardiography And Pathological Analysis," Circulation 1999;100:1744-1750)。

他の方法では、カテーテルの先端近くに幾つか小電極をつける。これら電極は、カテーテル先端近くにある組織の局部電気インピーダンスを測定する。梗塞心筋組織のインピーダンスは、正常な心筋組織のそれと比べると著しく低い(参照:Schwartzman D. et al., "Electrical Impedance Properties Of Normal And Chronically Infarcted Left Ventricular Myocardium," J. Int'l. Cardiac Electrophys. 1999;3:213-224; Cinca J. et al., "Passive Transmission Of Ischemic ST Segment Changes In Low Electrical Resistance Myocardial Infarct Scar In The Pig," Cardiovascular Research 1998;40:103-112)。

繰り返すが、これらの方法は組合せが可能である。局部の電気活性度を測定する電極と同じ電極が電気インピーダンスも測定する。これらの公開内容はここに援用文献として用いられる。

#### 【0067】

梗塞した組織が認識されたなら、カテーテルは梗塞組織と正常組織の境界に配置される。カテーテルは、次に目標となる心内膜へ方向付けられる。図7のbに示されるように折曲位置にあるボタン又はハマグリは、配置用傘は同様である。折曲されたデバイスは、それから心筋層を貫くように挿入される。一度完全に設置され、カテーテルから切り離されたデバイスは、広がって完全に開いた状態になる。デバイスに取り付けられた繋ぎワイヤー(ここには示されていない)は、ボタン又はハマグリを心外膜に対し引っ張るか、もしくはデバイスを元の位置に設置するために用いられ、第二のボタン又はハマグリも心内膜の境界に同様に設置される。2つのボタン又はハマグリ間のワイヤー本体により、デバイスは心外膜、内外膜の境界に接触した状態に保たれる。デバイスは張力が付勢されている心臓壁を抑制するように寸法取りをることができる。デバイスが設置されると、速やかにカテーテルは切り離され、そして取り除かれる。

#### 【0068】

他の実施例では、デバイスは少ないしミニ開胸術により設置される。ミニ開胸術又は最小限の外科手術は、非常に小さい切開か又はアクセス・ポートによって行われる。例えば、3ないし4つのポートを用いて、胸部への接近路を確保するもので、これら複数のポートは、1つはビデオカメラ用、1つは照明用、1つないし2つは、機器用に用いられる。機器用ポートを用いることで、複数の機器使用が可能となる。公知の従来技術機器を、心臓の心外膜に近づくのに用いることが可能で、梗塞組織を認識するために用いられる。次に配置機器が胸部内に設置される。梗塞部位は先に述べた方法でその位置で認識される。デバイスは梗塞組織の境界に位置付けられて設置される。

他の実施例では、デバイスは胸部切開手術中に設置される。これは単独治療として行われるか、又は冠状動脈バイパス手術など他の方法と併合して行われる。

#### 【0069】

図9のaから図9のgは、梗塞部位及び構想周辺部位の運動を制限する他の方法を示したものである。ハマグリまたはボタン形状デバイス50は、心内膜上に設置される。ワイヤーもしくは他の本体部分52は、1本のアンカー40とつながっており、心筋層15を貫通し、図9のc及び図9のbにそれぞれ示される梗塞部位21又は梗塞周辺部位22へと達する。図9のa及び図9のbに示されるように、本体部分52は、梗塞部位をまたぐか、又は貫通した後、心筋層を通り抜けて他のアンカーに結合することができる。

#### 【0070】

ワイヤー本体の本来の剛性は、周辺組織との接着と相俟って、梗塞部位及び梗塞周辺部位の運動を制限する。図9のcに示されるように、ワイヤーは心筋層を通過することができる。

一つの実施例では、この強固定用ワイヤー本体52は、梗塞した心筋組織内に設置され、心外膜の組織に在ることはない。更に、図9のaは、アンカー40が心内膜と直接接触

することを図示しており、図9のbと図9のcは、間接接触も可能であることを図示している。この場合には図9のbに示されているような空間Bがそこに生じる。そのような複数のデバイスは、梗塞部位の周りに、図9のdが示すような房(クラスタ)51様式に設置することが可能である。図9のeは、梗塞周辺22のみを貫通して、デバイス50が設置されている。図9のfは、心筋層15にある図6のaの実施例が図9のbの実施例と組み合わさっていることを示す。このような組合せ設置により、例えば、梗塞周辺組織の運動を抑制すると同時に、梗塞部全域の安定化を図ることができる。本発明に係る全ての実施例に関しては、単一、複数もしくは他の実施例との組合せの形で用いることが出来る。図9のgでは、図9のdに示された房51が、図9のbに図示されたようにには相互連携されていない房51'と並んで配設されているものが図示されている。

#### 【0071】

これらのデバイスは、経皮、ミニ開胸術もしくは開胸腔法により設置される。梗塞組織は先に述べた方法により、その位置が認識される。図10のa及びbは、図9のa及びbで示されたデバイスの変形態様を示す。図10のcには、図10のbに図示されたデバイス50が、心臓10内で梗塞部位21を取り囲むように配設されている。

#### 【0072】

次に、図11のaには、スプリングで張付与がされた本体52'ないしは2つのアンカー40を接合している保持部材を有したデバイス50が示されている。図11のbで示されるように、ばね弾性が負荷された部材を、単独又は先に示したような房状に用いることで、梗塞周辺帯22を安定化させ、そして組織を梗塞部位21の中心方向へ収縮させるか、または拡張を防ぐことが可能となる。例えば、形状記憶材料を使用することで、保持部材は受動的となるか、又は少しでも拡張が少ない状態に戻ろうとする。これにより、梗塞部位を縮小することが可能である。

#### 【0073】

次に図12のaに進む。ここではデバイス50には、梗塞部位及び梗塞周辺部位の運動を抑制する為の更に他の手段があることが示されている。スプリング状本体52"がひとつのアンカー40に取り付けられているデバイス、もしくは取り外し可能なアンカー40'を有するデバイスが、正常な心筋層組織15から、梗塞周辺22部分を横切り、そして図12のb及び図12のcに示されているように、梗塞組織21の中に設置される。スプリング52"のどちらか片端にとりつけられたボタン、錐体又は類似構造のアンカー40'、41'は周辺組織を捕捉する。スプリングは弛緩状態か、もしくは予め伸ばされた状態で設置する。弛緩状態の場合、スプリング状デバイスは、この部分の拡張に抵抗する。予め伸ばされていた場合は、スプリングはスプリングの中央にある硬いワイヤー部材により、バイアスされた付勢状態を保つことが出来る。一度設置されると、このワイヤーは切断されるか又は除去され、これによってスプリングは縮まる。

#### 【0074】

図12のdに他の典型的な実施例が示されているが。生体吸収性物質から出来るスペーサー70をコイルの間に設置することにより、スプリング52"は予め伸ばされた状態に保持される。時間が経つと、その物質は分解・吸収され、スプリングは図12のcに示されるように、その復元力で、矢印Aの方向へ縮小しようとする。一度縮小し始めると、デバイスは拡張に対して抵抗を示すばかりでなく、心臓周期に亘って組織を弾力的に引き合う。一実施例における生体吸収性物質70を有したスプリング52は、例えば図12のdでも判るように、標準臨床用ガイドワイヤーと外観が似ている。生体吸収性物質は異なる吸収率を有することもできる。これらスプリングデバイスのいくつかは梗塞組織内へ設置され、梗塞サイズを縮小させる。両端が互いに引き合い近づこうとする機械的特性を持つ線維でこれらのスプリングは作られ、これにより梗塞組織は縮小させる。この互に引き合う特性は、速やかに(数秒から数時間内に)起きることも及び/若しくは数日から数ヶ月をかけて徐々に現れてくることもある。この互に引き合う特性は梗塞部位のサイズを縮小し、そして梗塞周辺組織の壁応力を低減させる。形状記憶及び/は若しくは体温でのマルテンサイト オーステナイト変化を示す金属も、また使用可能である。

**【 0 0 7 5 】**

これらのデバイスは経皮、ミニ開胸術あるいは開胸腔法のいずれかを用いても設置できる。梗塞組織は先に述べた方法で、その位置が認識される。経皮アプローチの場合、カテーテルが左心室内に配置され、心内膜上に設置され、そして梗塞組織が認識される。スプリング状デバイスは心筋層内に挿入され、予め引き伸ばされた状態で、ワイヤーは取り除かれ、これによってスプリングは組織と一緒に引くようになる。適切に設置された時点では、カテーテルは取り除かれる。これらスプリング状デバイスのいくつかは、梗塞周辺部位及び／若しくは組織内に設置される。ミニ開胸術あるいは開胸腔法の場合、デバイスは同様の技法により設置される。

**【 0 0 7 6 】**

図13から図16は、本発明の更に他の実施形態を示す。

図13及び図15のaは心筋層の横断面を描いたものである。この心筋層の梗塞組織内に、粒子又は棒80が、図13で示されるように単独で、もしくは図15のaで示されるように生体適合性物質製のマトリックス82に入れて注入されている。これら粒子は、それ自体の持つ機械的特性と、被包されることで組織を強固にする。この組織の強固化によって、変更幾何学的形態及び高壁応力組織が減少される。収縮期において外側に突出しそうとする力に抵抗するが、これは言い換えれば、梗塞周辺域近くの変形幾何学的形態を修正もしくは予防するものである。

**【 0 0 7 7 】**

幾つかの実験研究が示すところでは、梗塞部位への細胞移植により、心室機能は改善した(参照: Scorsin, M et al. "Does Transplantation Of Cardiomyocytes Improve Function Of Infarcted Myocardium?": Circulation 1997; 96:II 188-93; Leor J. et al., "Gene Transfer And Cell Transplant: An Experimental Approach To Repair A Broken Heart,". Cardiovascular Research 1997; 35:431-41)。

**【 0 0 7 8 】**

このメカニズムによって、こうした移植が実際に機能することには証拠があることを本発明者等は信じている。梗塞組織に移植された多くの異なったタイプの細胞が心室機能改善に奏功した例が多く観察されてきた。これら細胞の持つ機能そのものが心室機能改善の理由であるかもしれないが、本発明者は更にこれら細胞移植が梗塞部位の強固化及び壁の厚みの増加につながると考えている。この強固化により、図14及び図15のbに示されているように、突出部20は突出部20'まで縮小する。緩やかな縮小の様子は図16のaから図16のd、及び図16のeから図16のfに図示されている。図16のaは適用前の突出部20を示し、図16のbは適用後の同一突出部20を示す。図16のcは、突出部の線維としての収縮、そして図16のdは縮小した突出部20'を示す。

**【 0 0 7 9 】**

先の実施例で述べたように、これらデバイスは経皮、ミニ開胸術又は開胸腔法により装着することができる。梗塞組織は先に述べられた方法でその位置が認識され、次にデバイスが先に述べられた方法で設置される。

**【 0 0 8 0 】**

図17は、心筋層組織を強固にするための本発明の更に他の実施例を図示している。粘性の生体適合性を有するジェル・マトリックスの中に入れた金属粒子などの物質でつくられた移植埋没物(インプラント)90が梗塞組織内に注入される。梗塞組織は注入された物質の特性により、そしてまた身体による同物質の被包により強固になる。加えて、これら包囲された部分は生物学的に相互結合する傾向があり、これによって心筋層をより強固にする。

**【 0 0 8 1 】**

物質は、経皮、ミニ開胸術又は開胸腔法によって注入される。物質は直接梗塞組織内に注入されるか、もしくは冠状動脈又は静脈内へ注入される。梗塞部位は先に述べられた方法により、その位置が認識される。経皮法の場合、カテーテルが左心室内に位置付けられ、そして心内膜の境界に設置される。一実施例では側面に孔のあいた管腔状(ルーメン状

) のガイドワイヤーが梗塞組織内へ進んでいき、ひとたび梗塞組織内に達すると物質が注入される。これら注入は、多くの梗塞部位に何回も繰り返し行われる。心内膜内設置のための経皮搬送法は棒、カプセル、ハマグリ状部材、ボタン状部材又は本発明の他のどの様な実施例の設置にも実施が可能である。

#### 【 0 0 8 2 】

開胸腔法の場合、小さな針が梗塞組織内に挿入され、物質が注入される。類似した方法はミニ開胸法にも適用される。

#### 【 0 0 8 3 】

他の搬送法では、物質は冠状静脈に注入され、そして梗塞組織へ達する。この方法では、右又は左大腿静脈などの静脈経由で、ガイドカテーテルが冠状静脈洞に設置される。ガイドカテーテルは大心臓静脈の中へと進み、そしてより小さいカテーテルが梗塞部位の冠状静脈内に設置される。ガイドワイヤーはこの設置補助のために用いられる。一つの方法では、このカテーテルはバルーン・閉塞カテーテルと類似している。このカテーテルには中央ルーメンと外部バルーンがあり、バルーンが膨らまされることにより冠状静脈を閉塞する。冠状静脈が閉塞された時点で物質が冠状静脈に向けて逆行注入される。物質には、小静脈や毛細血管に埋設又は孔への取り込みを容易にするためのひげ、形状、又はコーティングが施されている。これらは当該物質を梗塞部位に留めておく。

#### 【 0 0 8 4 】

他の実施例では、移植埋没物 90 は 2 つないしそれ以上の先駆 (precursors)、例えば、ハイドロゲルなどの生体適合ポリマー先駆物質等から成る材料により作られる。これら物質は混ぜ合わせると粘性及び / 若しくは固さを増すが、梗塞部位に注入されると、その梗塞部位の強固化を助長する。先駆物質は、注入に先立ち、もしくは現場で混合することが出来る。注入又は灌流される先駆物質には、強固化させるための微粒子物を追加混入することも可能であるし、あるいは先駆物質の単独注入も可能である。注入される物質には、視認性を良くするために、発光性、放射性不透過性あるいは他の対比剤を混入することも可能である。

#### 【 0 0 8 5 】

当該物質それ自体は非吸収性とすることが出来る。該物質は、生体適応性はあるが、梗塞部位への注入あるいは灌流で被包させるほど吸収性はない。金属フィリングなど多くの物質が使用可能である。他の実施例では、様々なプラスチックも含めた非金属が使われている。

超音波及び / 若しくはマイクロ波のような、異なるタイプのエネルギーを容易に吸収する物質も、同様に使用することが出来る。後程本願の中で述べるように、この方法により、金属は梗塞部位を強固化させるのみならず、エネルギー吸収を促進し、組織を加熱し、これによって組織を縮小させる。代表的な物質としては、以下のようないものを含む金属(例:ステンレス鋼、チタン、ニチノ - ル)、非金属及びポリマー(例:熱分解カーボンを含むカーボン、ポリテトラフルオロエチレン、ポリマー、シリコン、ポリウレタン、ラテックス、ポリプロピレン、エポキシ、アクリル、ポリカーボネイト、ポリスルフオネート、PVC)、繊維物質(例:ポリエステル、e P T F E、ポリテトラフルオロエチレン、フェルト)そして天然物質(例:でんぶん、ガット)。もちろん、このリストは単に代表的なものを挙げただけで、どのような生体適合物質でも使用は可能である。

#### 【 0 0 8 6 】

他の実施例では、液体プラスチック材料も使われる。液体プラスチック材料は、冠状静脈に注入され、梗塞組織を徐々に消失させる。物質は凝固し、これにより梗塞組織を強化する。

#### 【 0 0 8 7 】

図 18 の a に示されるように、壊死細胞にだけ結合する物質が梗塞域に注入される。梗塞部位 21 内では、内部細胞要素を持つ壊死筋細胞の壊死が進行するにつれ、間質液に曝される。インプラント、又は、壊死細胞あるいは細胞の壊死と関連する他の要素にのみ結

合し固定化するという特性で当技術分野において知られる物質90'が導入される。この方法ではガイドカテーテルが左又は右冠状動脈の傍に配置される。やや小さいカテーテルが、心筋梗塞に関わっている冠状動脈内を進んで行く。冠状動脈閉塞症部位付近に到達すると、物質は直接、冠状動脈内に注入される。物質は冠状動脈を流下し、梗塞組織に達する。物質は、タンパク質により、若しくは通常は存在しないか又は周辺組織と通常は接触しない他の要素；即ち内細胞要素によって壊死細胞を認識する。物質はこれらタンパク質又は要素と結合し、壊死細胞又は他の要素との連結を構成し、これによりこの組織を固定化する。このことが梗塞組織を強固化し、そしてまた図18のbに示されるように、心筋梗塞の拡張プロセスを防ぐ。

#### 【0088】

臨床医学診療においては、この壊死細胞を固定する方法は、梗塞関連動脈が血管形成術、血栓融解治療、もしくは自然方法(natural means)により再度切開された直ぐ後に適用される。静脈の開通性は標準冠状血管造影撮影法により認識される。左心室の大きさを一時的に縮小するために簡潔な方法が用いられる。これは後負荷低減剤を用いるか、あるいは下大静脈内のバルーン・カテーテルを部分的にふくらませることによって達成される。これによって左心室の大きさは縮小され、こうしてその大きさは梗塞部位のそれまで縮小される。こうした手術の間に、物質は動脈内に注入され、壊死組織を固定し、そして最初に発症した梗塞部位の拡張を防ぐことにより心室リモデリングを防ぐ。特に左心室の容積減少時における組織の強固化により、左心室の収縮機能は直ちに改善される。すなわち梗塞は一層強固にされ、その相対的、絶対的サイズは縮小される。

#### 【0089】

固定された組織は、やがては再吸収されるが、しかし本特許出願に記載の他の方法も心室のリモデリングを防ぐために用いられる。

他の一実施例においては、物質は静脈内に注入された後、体内を循環して梗塞組織に到達し、この組織を固定する。

#### 【0090】

図19のaから図19のfまでは、梗塞組織を固定する他の方法が示している。経皮法により、カテーテルが左心室洞内に挿入され、左心室壁上に配置される。梗塞組織は壁運動、局部電位、局部電気インピーダンスなどいくつかの有効な基準をベースにして検出される。他の技術使用も可能である。位置保持用牙片96のついたカプセル状デバイス92が、心筋層組織15内に挿入される。これらのデバイス上の牙片もしくは他の形態は、デバイスが梗塞組織から離脱するのを防止する。一度挿入されると、これらデバイスはその機械的特性及び周辺組織との癒着ないし固着により硬さを増す。多数のデバイスの梗塞部位及び周辺組織内への装入が可能である。他の方法では、ミニ開胸術又は開胸腔法のどちらかによってデバイスが設置される。デバイスはホッチキス(ステープラ)に類似した装置を使って挿入し、針ピンを使って設置することができる。カプセルは生体吸収性であり、その中にはシリコン、ポリウレタン、PTFE等々の移植可能な生体適合性物質が充填されるか、あるいは先に述べた強固化粒子もしくは薬剤がそのままあるいはマトリックスに入れて詰められる。ここで述べられる他のデバイスは、類似した方法で用いられる。加えて、物質を前もってまたはその後に装入される機械的デバイスと関連させて注入することも可能である。

#### 【0091】

牙片96には外科手術用ホチキスに類似した搬送デバイスを用い、迅速に挿入するためにはスプリング負荷を掛けて装着させることが可能である。加えて、牙片96はニチノールのような、生体吸収性物質あるいは形状記憶物質から作ることが出来る。カプセル92には更に定着性確保のため、キャップ94をつけることも可能である。図19のdに示されるように、キャップ94には、実施例としてダクロン製メッシュ(Dacron mesh)94"によって周りを囲まれたシリコンパッド94'が実施例として設けてある。縫合用孔94'''もまたキャップに設けてある。図19のeは、シート状のキャップ用メッシュ98を示したものだが、このシートは先に述べた複数のデバイスを結合するために用いられる。図1

9のfに示されるように、メッシュ98は、複数のデバイス50を結合して房状形態を形成している。メッシュ状物質は、マイクロ波エネルギーなどの非侵襲性治療や、熱や水分など生体内の状態に陥ると縮む性質を本来的に持っている。吸収性又は生体吸収性の架橋物質(bridging material)もまたマトリックス又は基板物質としても使われ、吸収後にメッシュが収縮する。

#### 【0092】

図19のfは、類似物質で作られた線維98'が複数のデバイス50と結合している様子をも示す。もちろん、複数のアンカーがここで論じられている物質と結合している单一デバイスを作ることも可能である。

図20は、梗塞の大きさを縮小させる他の方法を示す。この方法では、前もって引き伸ばされたワイヤーメッシュ98が心外膜の表面15'から梗塞組織を覆うように設けられる。このワイヤーメッシュ98はデバイス50により梗塞組織の境界に係留されるが、コイルタイプの電極を含むことも可能である。これらコイル及び／若しくはメッシュは、心室収縮の再同期化修正など様々な治療処置に使われ、又メッシュ及び／若しくは電極が除細動のために使われる。

ワイヤーメッシュは、軸方向又は放射状に内方に向け収縮するようバイアスが掛けられるのが望ましい。そしてワイヤーメッシュは、図20に示されるように、ワイヤー間に設置され、生体被吸収性物質から作られたスペーサー99により、予め引き伸ばされた状態に保たれている。メッシュ物質上に設置されるコネクタ-又はスペ-サ-は、予め拡げられている。スペーサー99は被吸収性であるから、溶解するにつれてメッシュ物質98は心筋層組織をメッシュ98の中央部へと引っぱりながら収縮する。このデバイスはミニ開胸術又は開胸法により設置される。

#### 【0093】

前パラグラフにおいては、スプリングのコイル間又はワイヤーメッシュの織り目の間に設置される生体被吸収性物質の用法が述べられたが、これらデバイスは生体被吸収性物質なしでも使用出来る。繊維、スプリング又はメッシュが引き伸ばされた状態で設置される。これは直ちに組織を収縮させ、そしてやがては梗塞部位を一層縮小させる。梗塞組織を固くすることにより、梗塞周辺の異常幾何学的形態及び壁応力が部分的に修正される。

#### 【0094】

本発明の更に他の実施例として、図21のaは、梗塞組織を機械的に遮断するシステムを示している。デバイス50は梗塞組織21付近の心臓10心外膜側に設置される。デバイスはワイヤー100によって連結される形でループ102を形成する。このループはデバイス50が互いに引き合う様に作られている。これらデバイス50のいくつかは、ワイヤー100を締めることで、梗塞組織21のまわりのループ102を効果的に緊縛化して同梗塞組織を機械的に排除できるよう位置に設置することができる。ワイヤー100は、伸縮自在もしくは形状記憶の特性を示しているため、スペーサー99がやがて分解すると、ワイヤー100はその分ループ102を徐々に締め、そして組織を効果的に排除するのである。あるいは、ワイヤー100は、やがて、例えば経胸的又は経皮的緊縛ツールを使って、益々緊縛するようになる。図21bは、梗塞部位21が効果的に排除されている様子を示す。これらのデバイスは、経皮、ミニ開胸術又は開胸腔法により設置される。梗塞は確認され、そしてデバイスが配置される。

#### 【0095】

他の実施例においては、上述したシステムが、他の技術と共に使われて、梗塞を縮小するものである。例えば熱は心筋梗塞の大きさを縮小する(参照: Ratcliffe, M.B. et al. "Radio Frequency Heating Of Chronic Ovine Infarct Leads To Sustained Infarct Area And Ventricular Volume Reduction," J. Thoracic And Cardiovascular Surgery 2000; 119:1194-204; また、米国特許第6,106,520号参照)。熱が梗塞の大きさを縮小すると、上述したデバイスが梗塞部を安定化するために使用され、かつ梗塞組織が再び拡張するのを防止する。上述したいくつかの実施例において、梗塞組織を強固化するために用いた物質が、熱吸収をも増加させるという点に注目を要する。例えば、熱源がマイクロ波発生裝

置で、金属物質又はデバイスが使われる場合、この物質は急速にマイクロ波エネルギーを吸収する。マイクロ波アプリケータが、心臓の外側表面に又は胸部を通して適用され、エネルギーを心臓へ放射する。また、梗塞組織は、正常な血液流量より大幅に少ない点に注目を要する。更に、梗塞組織は、これら金属粒子を埋め込むことにより、そして低い血流水準により、正常な心筋層組織に比べ、温度上昇はより高くなる。この熱によって瘢痕となつた梗塞組織を縮小することができる。もし外部からのマイクロ波エネルギー付与が容易になれば、多くの応用々途が実現する。これらの応用は、毎週、毎日など様々な時点に行われる。他の実施例では、他のエネルギー源が使われる。

#### 【 0 0 9 6 】

他の簡単な方法は一時的に左心室のサイズ（大きさ）を縮小させることである。これは後負荷低減剤を介してか、あるいは下大静脈内のバルーン・カテーテルを部分的にふくらませることにより達成される。これらの方法は、左心室の大きさを縮小させ、その大きさを梗塞部位の大きさまで縮小させる。こうした手術が行われている間に、スプリングデバイスなどを都合好く設置することができる。

#### 【 0 0 9 7 】

これまでの努力は、熱を使って梗塞組織内のコラーゲン線維を変性させ、これによって心筋梗塞の大きさを縮小させることであった。しかし、変性線維は非常に弱くなつており、そのため再拡張(Ratcliff 2000)を防ぐために、あて布を梗塞組織上に縫合しなければならなかつた。本発明では、ここで述べられている熱との組合せデバイスを使用することで、こうした欠点をクリアーしている。先ず、スプリングもしくは線維そのものが組織を縮小する。また熱を使うことでも、梗塞組織を縮小する。スプリングは再拡張に抵抗するように適当に付勢される。

#### 【 0 0 9 8 】

図18は、梗塞組織の大きさを縮小させるシステムを示す。線維もしくは物質が梗塞組織の中へ留置される。この線維は、その長さ方向に沿つて、周辺組織とフィルム接着を形成する何度かの拡張部を有する。これら結節ポイント間の線維は日を追い、あるいは週を追うごとに、徐々に縮小していく。線維が縮小する際に、線維は結節ポイントも一緒に引っぱるために、梗塞組織は縮小し、そして梗塞部の大きさも減少する。

#### 【 0 0 9 9 】

線維は経皮、ミニ開胸術または開胸腔法により留置される。

一度梗塞組織が先に述べた方法により認識されると、梗塞の大きさを縮小させるために何本かの線維が梗塞部位に留置される。

#### 【 0 1 0 0 】

他の実施例では、上述したシステムが他の技術と併用して使われて梗塞の大きさを縮小させる。例えば、熱は心筋梗塞の大きさを縮小する。一度熱が梗塞の大きさを縮小すると、上述したデバイスが梗塞を安定化させるかおよび／若しくは梗塞の大きさを一層縮小するために用いられる。

#### 【 0 1 0 1 】

数週間に亘つて短縮するデバイスがあれば望ましい。図22のaから図22のcまでは、そのようなデバイス50の例を示したものである。デバイスは、膨張性物質58'を内部に含む複数の封入物58を有する。本体52は、ワイヤー又は伸縮性のないポリマーで作られる。膨張前の封入物は図22のbで示されるように橢円形である。例えば、物質が水を吸収すると数週間に亘つて若しくは所定の選択期間に亘つて膨張する。物質が膨張すると、封入物は最初の形、この場合には細長い橢円形から、よりコンパクトな形、この場合は円形もしくは球状へ膨張する。各封入物の長さが短くなり、それ故、図22のcに示されるよう全体の長さも短くなる。

#### 【 0 1 0 2 】

図23は、心筋層組織内の抑制デバイスを示す。デバイスの本体はニチノールで作られる。デバイス50は、直線形に引き伸ばされる。デバイスは、心筋層15内にこの直線の形で挿入される。挿入数週間後に、デバイスは臨界温度（例えば42）にまで熱せられ

る。この温度上昇はマイクロ波エネルギーを用いるなど、数通りの方法、手段により達成される。金属は急速にマイクロ波エネルギーを吸収する。更に、梗塞部位内の低血流は、この梗塞部位内での温度を急速に上昇させる。他のエネルギー源も、同様に使用可能である。一度デバイスがその臨界温度にまで達すると、デバイスは元の形に戻る。この形状変化によりデバイス全体の長さは短くなり、梗塞部位 21 の表面積を減少させ、かつ、壁の厚さは増加させる。

#### 【 0 1 0 3 】

図 24 は、他の方法を示す。デバイスの本体は、ニチノールから作られている。デバイスは直線形に引き伸ばされており、管 110 に封入することでこの形が保たれている。デバイス 50 は、この直線の形で心筋層内へ挿入されている。管 110 は生体被吸収性物質作られる。管には「ゆっくり」から「早く」( S, M, F )までの異なる吸収速度の領域がある。挿入数週間後から管は再吸収され、そしてニチノールはその正常な形に戻る。この形状変化により、デバイス 50 の全長は短くなる。

#### 【 0 1 0 4 】

心筋壁特性に局部的に効果を奏するという本発明の利点のひとつは、梗塞部位の運動を抑えることのみならず強制することであり、これにより時間をかけて損傷部位の縮小が可能となる。また、本発明に係るデバイスでは、デバイス設置後直ちに壁に張力をかけること、又はある程度時間を遅らせてから張力をかけることも可能である。どちらの場合においても必要なことは、デバイスが配置される間は一つの状態にあり、それから後に張力を加える第二状態に入るということである。圧力をかける時間を遅らせるためにとられる方法は幾つかある。

#### 【 0 1 0 5 】

先ず、デバイスは、その配置時にはひとつの状態に留まっており、デバイス作動の時に第 2 状態への変化が可能な物質から作られねばならない。ニッケル - チタニウム合金は、この二状態の特性を示すことで良く知られている。状態変化能力を有するのは、この物質が低温時におけるより不安定な形態(オーステナイト)と、より高温時における、より安定した形態(マルテンサイト)間の、相変換を行うためである。合金の配合を様々に変えることで、物質が変換を行う温度範囲を体温より少し高めに設定することが出来るデバイス、例えばメッシュは、変換温度より低い温度で、所望の形態に形成(又は変形)しておく。デバイスが設置されると、設置後暫くしてから、わずかに熱せられることにより、デバイスはその予め形成された形(ややきつめのメッシュ)に戻り、これにより心筋層組織に張力を加えるのである。

#### 【 0 1 0 6 】

ポリマーも同様に使われるが、これは、加えてメッシュ又は纖維として形成が容易であるという利点を持つ。このため、ポリマーにより損傷組織を縫合あるいはその上に貼り付け、次いで活性化させることができる。ポリウレタンタイプ及びポリノルボルネン( Poly norbornene )を含むポリマーは、室温よりやや高めのガラス遷移温度(  $T_g$  )で、ガラスからゴムへと急激にその相を変化させる物質である。それらは  $T_g$  より高い温度で変形された後、(抑制されている間に)冷やされる。もしも、  $T_g$  以上に熱せられると、急速に元の形に戻ろうとする。以上のことからメッシュ又は線維は、梗塞部位を被うように設置することが出来る。ポリマーは設置されると活性化され、これにより、メッシュが組織に對し張力を加え、組織を収縮させる。

#### 【 0 1 0 7 】

本発明に係る他のデバイスは、上述したスプリングのように本来は張力付勢の状態が可能だが、何らかのメカニズムにより張力が加わらない様、抑制されている。充當時に直ちに張力が付勢されるべきデバイスに関しては、抑制メカニズムを搬送システムに備え付けることにより、デバイスの抑制が達成可能となる。例えば、搬送システムのある部分によつて、スプリングを引き伸ばした状態にしておくことが出来る。心筋層に挿入されるや、抑制部分は取り除かれ、これによつて、スプリングは張力が付勢され、組織を強制する。

#### 【 0 1 0 8 】

デバイスを引き伸ばした形で配置し、少し遅延時間を置いてから張力を付勢するということも可能である。これは、既述した生体被吸収性ポリマーを用いることで達成される。このポリマーが、スプリングのコイルの隙間又は、延伸されたメッシュの隙間に装着され、それらの延伸状態を保っておく。ポリマーが吸収されると、スプリングにはゆっくりと張力が付勢され、これに伴い組織に対し張力を付勢するのである。この適用の可能性が検討されている生体被吸収性ポリマーの幾種かの同属物質がある。これらの物質の大半が、グリコール酸、乳酸、トリメチレン炭酸塩、ポリジオアノン (polydioxanone) 及びカプロラクトン (caprolactone) から抽出されたものである。また、機械的及び生分解的特性が異なっているものは、モノマー含量、処理条件、添加剤等を変えることによって得られる。他の有望な同属物質は、ポリヒドロキシアルカノエート又はフィトヘマグルチンポリマー (PHAポリマー) である。これらは、本発明者の所属するマサチューセッツ州、ケンブリッジのTepha, INC.社によって開発された自然発生の生体高分子である。それらは、他の生体高分子とは異なって、熱弾力性の特質があり、溶融処理が可能である。

#### 【 0 1 0 9 】

他の異なる形態も考えられる。例えば、線維を心筋層内へ移植して、時間の経過でその線維が縮小するものである。一連のこうした線維が設置されると、時間の経過によって梗塞部位をしっかりと強固化し、縮小させる。線維は、結び目、アンカーその他の安定化、固定化のメカニズムを有している。

#### 【 0 1 1 0 】

上述のシステムには他の利点又は作用があり、これらの作用が適用に際しての主な治療上の理由となる。例えば図25のaから図25のbに図示されるように、心筋梗塞21の発症後、心室はリモデリングして、肥大化する。図25のaでは、左心房13から左心室へ向かって充填中の正常な僧帽弁の動きを示している。僧帽弁は、乳頭筋28の拡張及び収縮により制御されており、乳頭筋は腱索23によって僧帽弁に繋がっている。図25のbには、左心室12充填後の心臓が示されており、弁は閉鎖されている。図25のcに図示される梗塞部位21が肥大すると、乳頭筋28部分のほかの梗塞部分と共に、乳頭筋の基部を押し下げて僧帽弁の表面から引き離す。収縮期においては、心臓の増大した圧力が、乳頭筋の基部を更に弁面から遠くへ押しやる。乳頭筋28は、腱索と、そして僧帽弁尖と繋がっており、この弁尖を引っ張ることにより弁小葉が閉鎖するのを妨げる。その結果、いわゆる僧帽弁逆流を発症するが、その場合には、図25のcに矢印Xで示すように、血液が心室から心房へと逆流する。一度僧帽弁逆流が起きると、このプロセスは、傾向として左心室の一層の拡張を誘引し、延いては僧帽弁逆流を一層促進する。この種の連鎖的な経過は、インターベンション措置が講じられないと、場合によっては拡張型心筋症および拍出量の減少を招くことになる。本発明の適用により、図25のdに図示されるように、梗塞部位21は強固化され及び／若しくはその全体の大きさが縮小される。これにより、乳頭基部の膨張を減少させ、従って腱索23に掛かる引張力を低減させて僧帽弁の密閉性を改善する。上記のように、心尖底29で本発明を実施することにより、僧帽弁逆流治療の際には良好なサポートを効果的に乳頭筋に付与することが可能となる。

#### 【 0 1 1 1 】

前述した方法と装置に関しては、梗塞組織を補強することで、乳頭筋の基部の動きを抑制し、それによって図25のcに図示されているように、僧帽弁逆流を阻止する。梗塞部位をより小さい部分21'まで縮小することで、乳頭筋の拡張は逆方向矢印Dへと変わる。そして検索の張力が減少する。更に収縮期には、左心室内の圧力が増大する。この圧力増大は梗塞組織に対してより高い応力を加える。しかしながら、梗塞組織の強化された固さによって左心室中央から外側へそして梗塞組織の僧帽弁面から下部方向へと膨張しようとする動きを阻止し、又は少なくともその膨出を低減する。この動きを低減させることにより、僧帽弁逆流の規模は減少する。これは言換すれば、左心室の逆リモデリングを誘導すること；すなわち左心室が縮小することで、僧帽弁逆流の減少をもたらす。更には、本発明を実施することにより、心尖部分29近くにある乳頭基部を強固にし、これによって、僧帽弁の伸びに対し治療的処置を施し、更には、矢印E方向の短縮すら生じさせ、結果

的に僧帽弁逆流を減少させる。

#### 【 0 1 1 2 】

梗塞組織を強固にするための、本発明に係る更に他の方法は、心筋層内への物質注入である。この物質は心筋層を補強し、その後に続く治療に対して敏感に反応出来るようする。重要な要素は、主要な灌流血管を閉塞せず且つ、心筋層組織内で被包される物質を注入することである。こうした方法のひとつが、金属ミクロ微粒子を梗塞心筋内へ注入するというものである。心筋層内に留まるに十分な大きさ ( $> 10 \mu M$ ) であり、しかしながら大きい血管を閉塞しない程度の大きさ ( $< 25 \mu M$ ) の金属ミクロ微粒子を選ぶことにより梗塞心筋内にミクロ微粒子が散布される。これらミクロ微粒子は、その機械的完全性によって、心筋層を強固にする。ミクロ微粒子が最初に閉じ込められた小血管は、もはや灌流を供給しないためすぐに損傷し、その結果、ミクロ微粒子は梗塞組織内にとり残され留まることになる。ミクロ微粒子は瘢痕組織によって被包され、これによって更に組織を強固にする。これらミクロ微粒子は、梗塞心筋を敏感にし、その後に続くマイクロ波などの熱源に対し反応しやすくする。この梗塞組織を加熱することにより、この組織の縮小がもたらされる。

#### 【 0 1 1 3 】

1987年12月1日発行のLazarowとBoveの米国特許第4,709,703号の記載には、臓器組織灌流を評価するために、放射線不透過金属ミクロ微粒子を使用することが記載されている。放射線不透過ミクロ微粒子が臓器組織内に注入され、その後コンピューター断層撮影 (CT) スキャナーを使って走査する。このCTスキャナーにより、視覚CTイメージ及び／若しくは静的結果が得られるが、これらは臓器灌流の示度及び／若しくは測定値を提供するものである。

#### 【 0 1 1 4 】

金属ミクロ微粒子 ( $15 \sim 18 \mu M$  が好ましい) の搬送は現在の臨床カテーテルにより達成される。多くの患者が梗塞発症後に血管形成術による治療を受ける。

動脈経由、通常は大腿動脈経由で、カテーテルは動脈系統へ導入され、その後X線を頼りに左又は右冠状動脈の近くに位置付けられる。放射線不透過性に差異コントラストのある物質が梗塞を引き起こした冠状動脈障害の位置を識別するために注入される。ガイドワイヤー - が問題の動脈へと進んで行き、冠状動脈障害箇所を通過する。次に血管形成カテーテルがガイドワイヤー - を被うように冠状動脈障害箇所を通過し、それからガイドワイヤーが取り除かれる。工程のこの段階で、金属ミクロ微粒子が血管形成カテーテルの末端ルーメンを通して、直接その問題の動脈内へ注入される。このようにして、ミクロ微粒子はほとんど間違なく梗塞組織へ到達する。また別に、カテーテル、例えばPTCA (経皮経管的冠動脈形成術) カテーテルの中央ルーメンよりもむしろガイドワイヤーがミクロ微粒子を導入するために使うことも可能であるが、その結果、カテーテルが冠状動脈障害又は組織障害箇所を通過する必要がなくなる。残された臨床治療は、日常のケア、一般的には血管形成術、ステント配置による血管形成術、あるいはステント配置のみのいずれかである。

#### 【 0 1 1 5 】

上述した金属ミクロ微粒子の他にも、他のタイプのマイクロ粒子も使用することができる。例えば、マイクロ棒を装入することも可能である。これらマイクロ棒はミクロ微粒子と同一直径 (約  $15 \sim 18 \mu M$ ) である。しかし、マイクロ棒の方が長いため、より多くの物質の注入が可能である。加えて、マイクロ粒子には瘢痕組織の強固化、瘢痕組織の収縮など他の有益な効果を誘発する物質をコーティングすることが出来る。このような物質としては、トランスフォーミング成長因子 (TGF) ベータ1、2または3、コリジン (Collagen)、またはメタロプロテアーゼ反応抑制剤を含むがこれに限定されるものではない。マイクロ粒子は水分を徐々に吸収する物質で作ることにより、その体積と効果が増す。

#### 【 0 1 1 6 】

梗塞発症後の最初の2ヶ月間に、瘢痕組織が収縮、縮小する傾向を示す点に注目されたい。この自然のプロセスが、梗塞部位内にあるミクロ微粒子密度を高める。この高密度化

によって、ミクロ微粒子がもたらした強固化度合いが更に増す。また、あるミクロ微粒子は、全身循環から取り残される点にも注目されたい。この取り残されるミクロ微粒子は10  $\mu$  M以上のミクロ微粒子を使用することで低減できる。取り残されたミクロ微粒子は、他の臓器およびリンパ節に留まる。大きさが25  $\mu$  Mより小さなミクロ微粒子を用いることで他の臓器における虚血性損傷が予防される。

#### 【0117】

心筋梗塞組織へ粒子を注入する他の方法は冠状静脈系によるものである。この方法の利点としては、冠状血流に影響を及ぼすことなく、比較的大きな粒子を静脈系内に注入できることである。動脈と静脈は非常に近接して全身の隅々まで張り巡らされている。心臓、とりわけ左心室もその例外ではない。冠状静脈は主要冠動脈と非常に近接して走っている（参照：Fitzgerald PJ, Yock C, Yock PG, "Orientation of Intracoronary Ultrasonography : Looking Beyond The Artery, "J Am Soc Echocardiogr. 1998; 11:13-19）。

#### 【0118】

左心室血管造影図および血管形成術と同様、この方法には3つの主要要因がある。つまり、冠状静脈洞へ配置されるガイドカテーテル、操作性を帯びたガイドワイヤー及びそのガイドワイヤーを越えて目標静脈まで進め得る柔軟なフレキシブルカテーテルである。現在、臨床的に利用可能なカテーテルとガイドワイヤーの使用が可能であり、実際にこの冠状静脈系の方法は薬剤療法に使われてきている（参照：Corday E, Meerbaum S, Druky JK, "the Coronary Sinus : An Alternative Channel For Administration Of Arterial Blood

And Pharmacologic Agents For Protection And Treatment Of Acute Cardiac Ischemia, " J Am Coll Cardiol 1986;7:711-714）。

#### 【0119】

冠状静脈洞と、その支流には、凹形経路および心室頻脈の電気生理学マップ製作中は、安全にカニューレが挿入される（参照：De Paola AA, Melo WD, Tavora MZ, Martinez EE, "Angiographic And Electrophysiological Substates For Ventricular Tachycardia Mapping Through The Coronary Veins," Heart 1998;79:59-63.）。

#### 【0120】

Herityによる研究（参照：Herity NA Lo ST, Oei F, Lee DP, Ward MR, Filardo SD, Hassan A, Suzuki T, Rezaee M, Carter AJ, Yock PG, Yeung AC, Fitzgerald PJ, "Selective Regional Myocardial Infiltration By The Percutaneous Coronary Venous Route; A Novel Technique For Local Drug Delivery," Catheterization and Cardiovascular Interventions 2000; 51:358-363）においては、アップラツツ、適切に改造されたアンプラツツ、またはホッケー用スティック形の冠状動脈ガイドカテーテル（Cordis社、フロリダ州、マイアミ）は、右心房へと進められ、徐々に引き抜かれ、そして冠状静脈洞の心門（開口）に係合するように後内側へと回転させられた。長さ交換式エキストラサポートガイドワイヤー（0.035"、Terumo社、東京、日本）は、大心臓静脈（GCV）を経由して前室間溝内の左前下向動脈（LAD）と平行している前室間静脈（AIV）へと進められた。これに代えて、後室間溝内を走っている中間心臓静脈（MCV）へガイドワイヤーを指向させ、左心室の後外側壁へ接近させた。上記のガイドカテーテルは、ガイドワイヤー越しに、バルーンチップのスワンガンツ（Swan-Ganz）カテーテルと交換され、その後、上記したAIV又はMCVへと進んだ後、ガイドワイヤーが引き抜かれた。

#### 【0121】

他にも両心室又は左心室ペーシング用のシステムが最近開発され、又、現在開発中である。そのうちの一つのペーシング用システムおよびリード（導線）は次に述べられる「EASYTRACK」システムである。

#### 【0122】

EASYTRACKシステム（参照：models 4510, 4511 and 4512, Guidant, St. Paul, MN）は左心室刺激用の経静脈、冠状静脈、ステロイド溶離、単極ペース/感知リードである。[参照：Purerellner H, Nesser HJ, Winter S, Schwierz T, Hornell H, Maertens S, "Tran

svenous Left Ventricular Lead Implantation With The EASYTRACK Lead System: The European Experience," Am J Cardiol 2000; 86(suppl): 157K-164K.]。このリード（導線）は冠状静脈洞の心門へのアクセスを容易にするため、特殊に設計されたガイドカテーテルによって運ばれる。このカテーテルは内部縫り合わせワイヤー設計を使用することにより、捻り回転が可能となっている。カテーテルの末端は、右心房や冠状静脈洞に損傷を与えないように、柔いチップ状になっている。「EASYTRACK」リードは6スタットクーロン（6Fr）の外径で、開口管の内部導体コイルを有している。このコイルは、標準0.014インチの経皮径腔冠状動脈血管形成ガイドワイヤー上に装着されている。電極先端は、リードの進行時に血管を傷つけないように設計された柔軟なシリコンゴムチップで作られている。

#### 【0123】

このように、多くの臨床カテーテルと搬送システムにより、小型（3Fr）灌流・カテーテルを冠状静脈に位置させることができ。一度、冠状動脈中の責任病変に隣接した近くの冠状静脈に位置するや、金属粒子が該静脈中に注入される。この方法については上でも述べたが、比較的大きな粒子の注入が可能である。加えて、これら金属粒子は棒状に形成できるため注入された粒子の総体積は増し、及び／又は粒子は水分を吸収する物質から作ることもできる。他のバージョンでは、注入カテーテルは前述のスワンガントカテーテルのように、バルーン式閉塞咬合器を備え付けることも出来る。バルーンがふくらみ、冠状静脈を閉塞する、その後粒子が閉塞部位から離れた静脈内へ注入される。

#### 【0124】

注入された殆どの粒子は、小静脈管に留まるか又は封じ込められる（参照：Sloozano J, Taitelbaum G, Chiu RC, "Retrograde Coronary Sinus Perfusion For Myocardial Protection During Cardiopulmonary Bypass," Ann Thorac Surg 1978; 25:201-8）。この過程でフィルターを冠状静脈洞内に設置して、流れ出す粒子を集めることもできる。

#### 【0125】

冠状内接近法と同様に、金属粒子はその機械的一体性により、又瘢痕組織に被包されることにより梗塞組織を強固化することができる。大きな粒子であればある程、梗塞組織を一層強固化することができる。

#### 【0126】

一旦、虚血組織が確認されると、デバイスもしくは物質が直接左心室心筋層内に設置される。ここで述べられているデバイスは、開胸外科手術の間か、最小侵襲性法によるか、又は経皮的方法によって設置される。

#### 【0127】

経皮法を容易にするには3つの主要な要素がある：左心室洞に位置した操向性を帯びたカテーテル、操向性を帯びたガイドワイヤー及びガイドワイヤーの上側を心筋層内へ前進可能な柔軟なカテーテルの三つである。現在、臨床的に入手可能なカテーテルとガイドワイヤーが使用可能である。

#### 【0128】

20年以上前に、経皮法を用い、放射線不透過タンタルコイルが左心室心筋層に設置された。これらの実験研究（参照：Santamore WP, Carey RA, Goodrick D, Bove AA, "Measurement Of Left And Right Ventricular Volume From Implanted Radiopaque Markers," Am J Physiol 1981, 240:H896-H900）において、放射線不透過コイルが左心室の多数のポイントに設置された。X線を用いて各々の放射線不透過マーカーの位置が決定された。次いで、この位置情報が全体的および局部的な左心室機能を評価するために用いられた。頸動脈もしくは大腿動脈経由で、臨床的に入手可能かつ操向性を帯びたカテーテル（胆石除去カテーテル）が、X線を用いて、左心室内に位置付けられた。カテーテルの操向可能性が

功を奏して、カテーテルの先端チップが左心室の目標地点（前、後、自由壁、中隔、基部、尖等）の心内膜壁に押しつけられた。改変され市販入手可能なタンタルムコイルを装着したガイドワイヤーが、操向性を帯びたカテーテルの中央腔に挿入された。ガイドワイヤ

ーの端は改変されて頑丈なセンター・ワイヤーと肩とを有している。この堅い先端は左心室心筋層を確実に把持し、そしてタンタルムコイルを把持するのに役立った。また上記の肩は、ガイドワイヤーを回転させながらコイルを左心室までねじ込むことができるようにした。カテーテルが目標地点に到達した時点で、ガイドワイヤーは押し出されて回され、タンタルムコイルを心筋層内へねじ込んだ。ガイドワイヤーは心筋層にタンタルムコイルを残したまま、取り除かれた。

#### 【 0 1 2 9 】

この時以来、多くの操向性を帯びたカテーテルが開発されて来た。例えばNitzscheの米国特許第5,190,050号、Wilsonの米国特許第5,358,479号、Murphy - Chutorianの米国特許第6,179,809号の中に記載されている。ここではこれらすべての開示を参考として採り入れる。

#### 【 0 1 3 0 】

操向性を帯びたカテーテルに加え、ガイドワイヤーも又、好ましい形状を具有するようにしても良い。 Palemoの米国特許第5,769,796号では、超弾性複合ガイドワイヤーに就いて記載されている。これはカテーテルに使用するための複合ガイドワイヤーであり、患者体内の目標部位に接近するために用いられるものである。ガイドワイヤーの芯部又はガイドワイヤー部分は、ステンレス鋼又は高弾性金属合金から成り、好ましくはニッケル・チタン合金製であり、好ましくは特定の物理的パラメーターを有する。複合ガイドワイヤー組立体（アセンブリ）は、特に、末梢又は軟性細胞がターゲットに接近する場合に有用である。変形体としては、少なくとも超弾性末端部分と中央部と末端部部分との間に超弾性緩り強化部とを有したマルチセクション・ガイドワイヤー組立体がある。

#### 【 0 1 3 1 】

次に、図26のaから図26のc実施例に戻ると、これはデバイスを心臓内に設置した一つの例を示したものである。心筋梗塞部位21は、先に述べた方法により認識、確認される。大腿動脈などの動脈経由で、米国特許第5,876,373号に記載されているような操向性を有したカテーテル60が左心室12内に位置付けられる。カテーテルのチップは、心内膜面15"に対して位置決めされる。アンカー62はカテーテルチップを掴むため、心内膜面15"に配置される。例として“圧縮バネ”で負荷されたデバイス50を装着した搬送カテーテル（操向性を有したカテーテル内部の）は、梗塞組織21内へ進んでいく。一度位置決めされると、搬送カテーテルは引き抜かれる。図26のcに図示されているように、圧縮バネデバイス50が弛緩され、デバイスを押してアンカー40を引き離す。バネデバイス50はこうして、梗塞組織21内に埋設される。操向可能なカテーテル60は心内膜から離れ、必要ならば、他のデバイスを設置するために、再位置決めされる。これらデバイスの強制効果を促すべく、下大静脈内でバルーンを膨らませる等の異なる手段、方法により左心室の容積を一時的に縮減させた間に、同デバイスを設置することができる。

#### 【 0 1 3 2 】

デバイス50の様々な変形態様をこの方法により梗塞組織内に埋設させることが出来る。抑制部品とバネとを組み合わせたデバイスをこの方法により埋設することができる。梗塞組織を強固化する“釣針”型デバイスは、この方法により埋設可能となる。

#### 【 0 1 3 3 】

図27のaと図27のbは、梗塞組織内に抑え用のデバイスを埋没させる方法を更に図解したものである。心筋梗塞部位21の領域は、既述した方法のうちの何れか一つによって、識別、認識される。大腿動脈など動脈経由で米国特許第5,855,577号に記載されているような操向性を帯びた弓形カテーテル60'が左心室12内に位置決めされる。曲線形状は、先端チップを左心室12の心内膜面15'に対してしっかりと位置決めするのに有効である。カテーテル60'の先端の外側側壁には少なくとも一つのガイド孔がある。この孔は鋭角に心内膜面と接している。これにより、デバイスが左心室心筋層に鋭角に挿入される。操向性を有した弓形カテーテルの内部に設置された搬送カテーテル64は抑制デバイス50を梗塞組織内に運搬することができる。一旦、抑制デバイス50が所定位置に

位置決めされると、搬送カテーテル 64 は引き抜かれる。抑制デバイス 50 は、搬送カテーテル 64 が引き抜かれるにつれて解放される抑制デバイス 50 は、こうして梗塞組織 21 に埋め込まれる。第 2、第 3 のデバイスも同様に、カテーテル内のガイド孔 68 を通して梗塞組織に埋め込まれる。操作可能なカテーテルは、必要ならば、追加のデバイスを設置するために再度、位置決めされる。

#### 【 0 1 3 4 】

強固定用途、抑制用途、強制用途或いはそれらの組合せデバイスの様々なバージョンがこの方法により梗塞組織内に埋め込まれる。複数のサイド孔を備えた弓形カテーテルを使うことにより、デバイスは一方向あるいは一直線に設置されることに注目されたい。

#### 【 0 1 3 5 】

図 28 の a および図 28 の b に解説、図示される手法を用いると、心筋層を強固にするための複数の「釣針」または「ツリー(木)」形デバイス 50 は一つの線又は方向性の下に設置することができる。「釣針」形デバイスの形状と寸法は、操作可能な弓形カテーテル 60 の側壁孔 68 間の間隔に整合させてある。一旦、梗塞組織 21 内に埋め込まれると、デバイス 50 同志は、相互接觸又は略接觸状態となる。この極めて接近した状態が、梗塞組織をより強固なものにするのである。時間が経つと、デバイス 50 は瘢痕組織 66 に被包されるが、この瘢痕組織 66 が夫々のデバイス間を結合リンクを形成するのである。

#### 【 0 1 3 6 】

図 29 の a および図 29 の b は、設置カテーテル 64 に抵抗を呈するか又はそれと同様の分離機構を具有させることにより、抑制デバイス 50 は 2 つのアンカー 40 間で梗塞組織 21 を抑制することができる。既述のように、設置カテーテル 64 は梗塞組織 21 内へ押し出される。所定の位置に位置決めされると、同設置カテーテル 64 は、徐々に引き出される。抑制デバイスの末端アンカー 40 は解放され、周辺組織 21 内に埋め込まれる。設置カテーテル 64 が更に取り出されると、設置カテーテル内の摩擦、又は抵抗によってデバイス 50 の解放が遅延させられる。このようにして、末端アンカー 40 は配置カテーテル 64 に向けて引き寄せられ、その結果、周辺組織 21 は設置カテーテル 64 の方へ寄せられる。接近アンカー 40'(一又は複数)は、最後に解放され、そして 2 つのアンカー間で梗塞組織 21 の長さを短縮し、梗塞組織の表面積も縮減させ、かつ壁厚を増加させる。

#### 【 0 1 3 7 】

図 30 は、デバイスを心筋層内に簡単に設置する単純な方法を示したものである。この図は、左心室 12 の円形、短軸沿いの図を示す。エコー画像から、心内膜 15" および心外膜 15' の曲率がデバイス設置前に決定される。この例では、操作性を帯びたカテーテルが前述のようにして、心内膜表面に対して設置される。心内膜表面 15" と同曲率を有するように予め形成された、ガイドワイヤー 61 が心筋層 15 内へ進められる。このように予め形成されていることで、ガイドワイヤー 61 は総円周の 4 分の 1 以上の距離だけ心筋層壁の中央附近に留まる傾向にある。

#### 【 0 1 3 8 】

デバイスの設置は又、心エコー検査誘導を用いることで簡単化される。エコー画像は心筋層機能障害部位の識別、認識を助勢する。加えて、エコー画像は心筋層内へのガイドワイヤー又はカテーテルの位置決めに關しても助勢する。エコー画像は心筋層内におけるこれらガイドワイヤー又はカテーテルの正確な位置決めをリアルタイムで遂行させる。このリアルタイム・画像化により、これらのデバイスの設置がより簡単になる。移植貫通の深さが、カテーテルの先端にある圧力ポートを介して監視できる。該ポートを介して感知した圧力は、ルーメンを通じて送られ、圧力変換器により検出される。左心室洞内の場合は、この圧力ポートが動的左心室圧力を計測する。もしも圧力ポートが浸水して、組織に覆われている場合は、圧力波形は弱められる。

#### 【 0 1 3 9 】

図 31 の a から図 31 の d では、梗塞組織 21 内へ抑制、強制又は強固定デバイス 50 を埋め込むための他の例示的なアレンジメントが図示されている。心筋梗塞部位は上述し

た方法の何れか1つによって識別、確認される。大腿動脈など動脈経由で、米国特許第5,855,577号に記載されているような操向性を備えた弓形カテーテル60'が左心室12の心内膜表面15"に対して位置決めされる。末端の外側弓形側壁には少なくともひとつのガイド孔68を有している。このガイド孔は心内膜表面15"に対して鋭角を成している。これにより、デバイス50は左心室心筋層内へ、角度を成して挿入される。この角度は、米国特許第5,769,796号に記載されたような予め形状を成形されたガイドワイヤー61を使用することでより強調される。上述のように、予め成形されたガイドワイヤー61は、梗塞組織21の中に押し込まれる。湾曲しているために、ガイドワイヤーは壁中央に心内膜表面15"に対し、やや平行な形で位置決めされる。設置する間、心エコー検査法を用いて、ガイドワイヤーの位置付けを更に補助する。搬送カテーテル64はガイドワイヤー上側を進んで行き、そして引き抜かれる。抑制デバイス50は搬送カテーテルを通って梗塞組織中へと進んでいく。一旦位置決めされると、搬送カテーテル64は引き抜かれる。搬送カテーテル64が引き抜かれると、抑制デバイス50は解放され、梗塞組織21に埋め込まれる。デバイス50は梗塞組織21内に、例えば壁中央に心内膜の表面15"に平行に埋め込まれる。第2又は第3のデバイスもそのカテーテルの他のガイド孔を介して梗塞組織21に同様に埋め込まれる。操向可能なカテーテル60'は、要すれば他のデバイスを設置するために再位置決めされる。デバイス50は、組織内のどこにでも位置決めすることが可能であり、図示されているように壁中央に設置される必要はない。

#### 【0140】

ここまで記載してきたのは、心筋梗塞組織を抑制、強制又は補強するためのデバイス設置に関しするものであった。多くの同じ方法を拡張期心不全および僧帽弁逆流の治療デバイスを設置する際にも、使うことができる。拡張期心不全の場合、収縮期心室機能は保護される。しかしながら、低下した拡張期心室コンプライアンスは、左心室拡張期における充填を阻止する。上述の方法を使い、図32のaおよび図32のbは、拡張期心不全を治療するために、拡張期に心臓を拡張する一実施例を図示している。大腿動脈などの動脈を経由して、操向性を帯びたカテーテル60'が左心室に位置付けられる。カテーテル60'のチップは、心内膜の表面15"に対して位置決めされ、かつアンカー62が心内膜に対してカテーテルのチップを保持する。説明の便宜上、"拡張バネ"負荷されて圧縮状態にあるデバイス50を備えた操向可能なカテーテル60'内にある搬送カテーテル64は、心筋層組織15内に進められ。そして、一旦、位置決めされると、搬送カテーテル64が引き抜かれる。拡張バネデバイス50は解放されてアンカー40を相互に引き離すように押圧する。デバイス50は、この時点で心筋層組織15に埋設され、そして心筋層組織を膨張させる(図32のbのH1およびH2点が更に離間される)。このデバイス設置の効果は、左心室の圧力と寸法又は容積を測定することによって評価することができる。目標は左心室拡張末期圧を保持又は減少させながら、左心室拡張末期容積を増加させることである。要するならば、操向可能なカテーテル60'を心内膜15"から離し、他のデバイスを設置するべく、再位置決めされる。この再位置決めは、操向可能なカテーテル60'によって容易となるもので、このカテーテルは、主要アンカーを具備しており、これによってカテーテルがこのアンカー位置を中心に回動できる。これについては米国特許第6,248,112号に示されており、その内容はここに参考文献として援用される。このデバイスの拡張効果を促進するために、左心室容積を静脈内液等の異なる手段、方法で、一時的に増加させている間に、デバイスを設置することができる。加えて、これらデバイスは更に大きな効果を狙って、所定の方向に向け設置することが可能である。

#### 【0141】

僧帽弁逆流は、弁口拡張と弁膜平面から乳頭筋の基部までの長さの伸びによって生じ得る。この伸びは、心臓形腱(cordae tendinae)に張力を加え、弁尖が適切に閉じるのを妨げる。弁口寸法を縮小し、そして/又は弁膜平面から乳頭筋の基部までの長さを短縮することで僧帽弁逆流は減少する。図33のa及び図33のbに示されている方法と同様のやり方を使って僧帽弁逆流の処置デバイス50を設置できる。大腿動脈などの動脈を経由

して、操作可能なカテーテル 60'を左心室内において、同左心室の心内膜表面 15'に対して設置される。図 33 の a に示されるように、予め形状形成がされたガイドワイヤー 61 が組織内 15'へ押し込まれる。同ワイヤーの湾曲性によって、ガイドワイヤー 61 は壁中央位置で、基部から尖方向に心内膜の表面 15'とほぼ平行に位置決めされる。設置の間に心エコー検査法を使うことで、ガイドワイヤー 61 の位置決め作業は、円滑におこなわれる。設置カテーテル 64 はガイドワイヤー 61 の上側を進み、そして同ガイドワイヤーは引き抜かれる。抑制デバイス 50 は搬送カテーテル 64 を通って組織内へと進められる。抑制デバイス 50 にある先端アンカー 40 は解放されて周辺組織に埋め込まれる。設置カテーテルが更に引き抜かれると、設置カテーテル 64 内の摩擦又は抵抗によりデバイス 50 の解放が遅延される。このようにして、先端アンカー 40 は、設置カテーテル 64 の方へと引き寄せられ、それによって周辺組織を設置デバイス 64 の方へと引き寄せる。この作業が行われる間に心エコー図検査法が遂行され、僧帽弁の逆流評価に使用される。デバイス 50 へかかる張力の大きさを調整することで僧帽弁の逆流を減少させることができる。近位アンカー 40'は、最後に解放されて 2 つのアンカー間ににおいて組織は短縮作用を受ける(図中の点 H3、H4 により図示)。僧帽弁膜平面から乳頭筋の基部までの距離が狭められ、これによって僧帽弁逆流を減少させる。もしも、乳頭筋の基部を僧帽弁膜平面まで引き寄せる必要がある場合は、第 2、第 3 のデバイスを同様にして組織内に埋め込むことが可能である。同一接近法を用いることにより、デバイス類は、僧帽弁の開口部寸法を縮小すべく、設置することができる。

#### 【 0 1 4 2 】

一旦、心臓に入ると個々のデバイスないし複数のデバイスが解放される。通常複数のデバイスを設置するシステムの場合、カテーテルにこれらの複数のデバイスを有し、一回に一つのデバイスを切り離すようにして異なる接近手法(摩擦、電気を使った)を用いる。

#### 【 0 1 4 3 】

本発明のいくつかの実施例は、複数のインプラントを有し、同インプラントを順次に複数の場所へ搬送するように構成することができる。複数インプラントの搬送を容易にするために、搬送カテーテルはカテーテル上に偏心的に配置したガイドワイヤー・ルーメンを具有して組み立てるようにもできる。心内膜の表面にガイドワイヤーを係着した後、操作性を帯びたカテーテルがガイドワイヤーの上側を進められて心内膜に対して位置決めされるようになる。複数インプラントを容易に搬送出来るように、搬送カテーテルのガイドワイヤー・ルーメン(内腔)は同カテーテルに対して偏心的に配置しても良い。カテーテルを係着されたガイドワイヤーを軸にして回転させることができ、これにより搬送範囲を単一ガイドワイヤー設置に就いてよりも広くすることができる。

#### 【 0 1 4 4 】

図 34 の a および図 34 の b は、いくつかの抑制用途、強制用途又は強固化用途のデバイス 50 を梗塞組織 21 内に埋設するための手段、方法を示している。心筋梗塞の部位は上述した諸方法の何れか一つの方法によって識別、認識される。大腿動脈などの動脈経由でカテーテルは左心室内に位置決めされる。アンカー付きのガイドワイヤー 61 は、心内膜 15'の表面に対して位置決めされる。そして、同ガイドワイヤー 61 は、心筋層 15'内へ係着、設置される。ガイドワイヤーのチップ(アンカーそれ自体)が、局部的な電気的活性度を測定するために用いられるが、これは、アンカーが所望タイプの組織に在るかどうかを再確認するために行われるものである(例えば、電気作用レベルで梗塞、梗塞周辺、健在組織の何れかを区別できる)。カテーテル 60'は取り除かれ、操作性を帯びた搬送カテーテル 64 が、ガイドワイヤーの上側を進められる。ガイドワイヤー・ルーメン(内腔)は、矢印 J で示すように、この搬送カテーテル内に偏心的に位置決めされている。この偏心的位置により、搬送カテーテルはアンカーポイントを軸として回動することができる。複数デバイスが領域内に移植することが可能となる。搬送カテーテルが心内膜表面 15'に対して位置決めされる。このカテーテルの斜角チップ(beveled tip) 64'により、デバイス 50 を図 34 の a に示されるような角度で、左心室心筋層内へ挿入することが可能となる。抑制用又は強制用デバイス 50 は、搬送カテーテル 64 を介して梗

塞組織 21 内へと進められる。所定位置に一旦位置決めされると、搬送カテーテルは係着されているガイドワイヤー 61 を軸として回動され、別の一つのデバイスが移植される。この方法により、図 34 の b に示すように、たった 1 つのガイドワイヤー設置点 H5 を軸とするだけで複数のデバイスを広範囲に移植される。尚、図 34 の b は、心内膜の表面から心筋層を見た図である。

#### 【 0145 】

図 35 の a および図 35 の b は複数のデバイスを心筋層内へ埋め込み、そしてこれらデバイスを互いに連結するための説明配置を示すものである。図 35 の a にあるように、カテーテル 64 は、左心室内で心内膜表面に対して位置決めされる。カテーテル内のコイル状デバイス 120 は心筋層 15 内へと進められる。カテーテル内では、このコイル状デバイス 120 はまっすぐに伸ばされた形になっている。コイル状デバイスはニチノール等の形状記憶材料で作られる。カテーテル 64 から出ると、コイル状デバイスは、その常態であるコイル状形状を呈するようになる。この方法により、コイルの差し渡し距離は、搬送カテーテルの直径よりも大きくなる。コイル 120 を設置した後、カテーテルは最初のコイルから、コイル直径よりも少ない距離のところまでラジアル方向に移動される。このラジアル方向動作は、連結デバイスを使って制御されるが、この連結デバイスは必要なら後から除去可能である。第二番目のコイル状デバイスは、心筋層へと進められ、最初のコイル状デバイスと絡みつく形になる。このプロセスが繰り返され、図 35 の b に図示されているように、心筋層内には、複数の連結されたコイル状デバイスが残る。

#### 【 0146 】

図 35 の c 及び図 35 の d は、デバイス 120 の連結、結合を容易にする方法を示している。図 35 の b において、搬送カテーテル 64' は複数のオフセットルーメン（内腔）を有している。一本のルーメンを通りコイル状デバイス 120 は心筋層 15 内へと進む。他のルーメンを通って、棒状デバイス 122 が心筋層 15 内へと進められる。ロッド 122 はデバイス 120 のコイル内の所定位置にある。カテーテル 64' は最初のコイルからラジアル方向に動き、次のコイルとロッドを図 35 の d で示されるように心筋層内へ挿入する。第 2 のコイル状デバイス 120 は最初のロッド 122 と絡み合い、このようにしてデバイス間の連結、結合が確実なものにされて行く。この工程は所望数のデバイスが設置されるまで繰り返される。

#### 【 0147 】

次に図 35 の e を参照する。コイル 120 のコイル方向（左巻きねじ、右巻きねじ）は、コイルからコイルへ、左巻 - 右巻 - 左巻（120, 120'）と互い違いに配列し、これによって、デバイス間の連結、結合を促進する。もちろん、本明細書に記載の図示例デバイスは組織を強制するためにも使われ得る。

#### 【 0148 】

次に図 36 の a を参照すると、ここにはクモ状デバイス 50 が示されている。このデバイスには中央締めつけメカニズム 57 と、この中心からアンカー 40 を具有した複数アームが放射状に延設されている。アームは抑制型、強制型又はその組合せ装置等とし得る。図 36 の b に示されるように、装置が例えば矢印 K 方向に中央締め付けメカニズムが締められるにつれて、アームは中心に向け矢印 L 方向に引っ張られる。図 36 の c は、心外膜表面 15' で心筋組織内に移植されたデバイスを示している。図 36 の d では、例えば矢印 K 方向にデバイスを締めつけることにより、アームを矢印 L 方向に引っ張り、そしてアンカーポイントから中央締めつけデバイス 57 までの距離を減少させている。

#### 【 0149 】

図 37 の a から図 37 の d は、心筋層内に埋め込まれる複数アンカーポイント 40 とそのアンカーポイント 40 の本体部分 52 とから成る、抑えないし抑制デバイス 50 を示す。図 37 の b 及び図 37 の c に示されるように、この形式のデバイスは、変形している局部心筋層壁の特性に対して最大限の望ましい効果を得るべく、様々な形態で設置される。図 37 の d に示されるように、これはバネ状本体部分 52 を用いた強制デバイスにすることも可能であり、又本体部分の組合せももちろん可能である。

## 【 0 1 5 0 】

デバイスはポリモルボルレン (polymorborene) 等の形状記憶ポリマーから作ることが可能である。この物質は、その臨界温度を超えると伸びる。そして、再加熱されるまでは、伸びたままの状態を保ち、熱せられたとき元の長さと形に戻る。物質は梗塞組織内へ挿入され、その後に、その挿入部分を熱することで物質は縮まり、それによって梗塞組織を強制する。

## 【 0 1 5 1 】

図 3 8 に示されるように、デバイス 1 3 0 は生体適合性物質から作った線維メッシュを備えて成り、心筋層と縫合することができる。後に再加熱すると、物質は収縮する。その物質のもつ機械的特性により又心筋層と連結、結合していることにより、物質は梗塞組織近くの心筋層の拡大を制限することができる。この方法は、開胸腔法又はミニ開胸手術法により遂行され、その場合には、カテーテル 6 4 を同図の矢印 O 方向から設置されるが、または冠状静脈 (矢印 M) 又は左心室動脈から (矢印 N) のいずれかを使った低侵襲法によってもこの方法は実施し得る。従って、開胸腔手術又は低侵襲法が行われているその間に、物質は心内膜の表面上に注入できる。経皮的方法によって、カテーテル 6 4 は図に示される様に左心室内に位置決めされる。同カテーテルは、心筋梗塞付近の心内膜の表面に對して設置され、そしてガイドワイヤーが心筋層を通り、心外膜腔域へと進められる。搬送方法に關連して既述したように、搬送カテーテルはガイドワイヤーの上側を進められて心外膜腔の中へと押し入れられる。ガイドワイヤーは取り除かれ、そして物質は搬送カテーテルを通り、心臓の心内膜の表面に注入される。冠状静脈法もまた同様に使われる。ガイドワイヤーは冠状静脈洞を通って、梗塞組織に近接した冠状静脈内に設置される。それからガイドワイヤーはルーメンを通り、静脈壁を通って、心外膜腔の域へと押し込められる。搬送カテーテルはガイドワイヤーの上側で、心外膜腔内へと押し入られる。ガイドワイヤーは取り除かれ、物質が搬送カテーテルを通り、心臓の心外膜上へ注入される。搬送カテーテルが冠状静脈系へと引き戻され、少量の物質が冠状静脈に開いた孔を閉塞すべく注入される。

## 【 0 1 5 2 】

本発明は、通常は心筋組織のみで支えている負荷の一部をデバイスそれ自体にも分担させるように、心筋壁内にデバイスを設置し、心筋層組織への応力を減少させるというコンセプトと関連した種々のデバイスをも包含する。心筋層組織内の設置に適した実証的デバイス 5 0 は、図 3 9 に示されるように、一般的には管状の形態をしている。図 4 0 の a および図 4 0 の b は、図 3 9 のデバイスのそれぞれ前面図、側面図である。デバイスは管状の本体 5 2 を具備し、その本体には少なくとも 2 つの拡張可能なアンカー形態 4 0 が、少なくとも両端の各々に一つずつ付いている。アンカー形態 4 0 は管の周囲に間隔をおきながら、管の長さ方向の一部分に細長い切れ込み 4 1 を、管壁を介して切り入れてスロットをつくる。そしてスロット間の切片を図 4 0 の b に示すような突出形状に成形する。切り込みを入れ、そして成形するという同様な方法で、選択的にひげ片を形づくる事もできる。この外形は図 4 1 の a に示されている。管状本体の両端にあるアンカー要素に加え、管状本体の長さに沿っていくつかのアンカー要素を作ることは望ましいと言える。図 4 1 の b には、後退位置にあるアンカー 4 0 が、そして図 4 1 の c には配置されたアンカー 4 0 が示されている。搬送は、カテーテルを基礎にした方法により、又は本願記載の又は周知技術の方法によって遂行される。図 4 1 の d から図 4 1 の f までに図示されているのは、本体 5 2 の変形態様であり、これは、デバイスの端 5 0 'を互いに繋ぎ止めるためのワイヤーもしくは縫合材から構成される。本体部分 5 2 は、ひげ片 4 0 を引っ込んだ位置に留めておくことにも役立つ。中央ルーメンを備えたデバイスの端 5 0 'の搬送はガイドワイヤー上側で実施できる。デバイス

端 5 0 'を離間させようとするときには、本体部分 5 2 は、ひげ片 4 0 から摺動して行き、その結果、ひげ片が設置可能となる。本体 5 2 は、その後はデバイスの端 5 0 'を張力下で互いに縫合する役目をする。このはめ込み式管デザインの他の利点は、カテーテルを介して押し出しが難しい本体部分が、簡単にカテーテルを通って押し出されるという点で

ある。もちろん、本体部分 52 は、ひげ片を畳んだ状態にしておくためには、何らかの機械的手段であっても良く、ここに示されているワイヤー、又は縫合材である必要はない。例えば、はめ込み式の実施例は、デバイスが設置されるまでは、アンカー 40 の上面に乗り上げて、アンカーをその抑制位置に維持する支持面を具備して構成することも可能である。

#### 【 0 1 5 3 】

ひげ型および突出部型アンカーは、構造上、双方ともが弾力的にそり返って元の管状形態に戻ろうとする。この様にしてそり返る場合、デバイスは、直径がデバイスのそれよりそれほど大きくは無いカテーテルのルーメン内部に置かれる。このようなカテーテル内への配置を用いることにより、デバイスを以下で記載のように、心筋層へ容易に設置することができる。

#### 【 0 1 5 4 】

両アンカー要素の間に設けられる管の部分は、図 4 2 に図示するように、管材料に横に細長いスロットないし切り欠きを入れることにより横方向の柔軟性が与えられる。その他多くの切り抜き形状部を形成してデバイスの横方向の柔軟性を変えたり、同様に、縦方向の柔軟性を調整することができる。理論上は、最初、心筋層に設置されると、切り抜き形態では、デバイスが担う名目長さに対して、ある程度の横方向の縮小は許容されることになる。然しながら、切り抜き形態の場合、デバイスの名目長さ以上に縦に長くなることは無いか或いは極めて限られた程度であるようにすべきである。一例としての本実施例においては、例えば、管はニチノールから作られており、その外側径は .045 インチ、壁厚は .005 インチである。スロットの幅は約 .003 インチから約 .005 インチあたりになる可能性があるが、これは約 .012 インチから約 .015 インチの筋かいから形成するためである。全体の長さは、典型的なものとしては約 1.0 から約 2.0 インチである。

#### 【 0 1 5 5 】

心筋層内応力減少のためのその他の管状形体デバイスとしては、図 4 3 に示されるものがあり、綱目物質から成る管状形態である。綱目は丸型か又は、平坦ワイヤーで作られる。端部のアンカー要素 40 は、編み目それぞれの端を、ある長さ非編織に残した状態のもので、図示されるように、編織されてない端は、あみめ（編目）本体側に折り返されている。更に加えるアンカーとしては、図 4 4 図に示されるように、長さの短い素材物質を編み込んで作られる。これに代えてもし、あみめ管が平らなワイヤー 140 でつくられるのなら、図 4 5 に図示するような寸法例では、.004 インチ幅 (W) × .001 インチ厚 (T) となり、あみめ管には、多数の小型アンカー要素 142 が全長に沿って設けられる。管状の編み目には、編み目の両端に縦方向に加えられた力に応じて、伸縮が可能であるという長所がある。編み目を構成しているワイヤーのもつ幾何学的相互作用により、最大引き伸し長さが確立されると、そこから更なる伸びを生起させるために要する力は、劇的に増加することになる。同様な力の劇的な増加は、最短長さ以下への縮小を生起させるためにも必要となってくる。最長と最短との間における伸縮を生起させる力は極めてわずかである。これら伸縮が限界に達するそのメカニズムを本発明者は次のように提唱する。あみ目の長さが伸びると、その直径は減縮し、かつあみ目を構成しているワイヤーのその周方向における互いの距離は、益々接近した状態になってくる。直径のサイズが、もはやワイヤー周方向のワイヤー間の距離がなくなる限界まで来たなら、その後にはもはやそれ以上の伸びは生じない。同様に、あみ目が縮まり、あみ目ワイヤー間の縦の空間が減少し、そして最終的には空間が殆ど無くなると、それ以上の縮小は阻止される。これら 2 つの状態が、略示的に図 4 6 a、4 6 b に示されている。あみ目の持つこの特性を用いて、心筋層のサポートに最大限の効果を發揮させるには、完全に伸ばされた状態であみ目を拡張期の心筋層に挿入することである。そうすれば、短縮期にあみ目は収縮し、正常な収縮機能を妨げることがない。

#### 【 0 1 5 6 】

これら管状デバイスの心筋層内への挿入は、図 4 7 の a から図 4 7 の d に示される工程で達成される。ガイドカテーテル 60 は左心室 12 に挿入され、図 4 7 の a に図示される

よう、所望な設置ポイントに近い地点に設置される。その後、ガイドワイヤー 61 がガイドカテーテルを通して、図 47 の b に示されるような所望の挿入路に従って心筋層 15 内に挿入される。ガイドワイヤーの先端チップを何れのラジアル方向へも偏向可能となる様に構成されたワイヤーを使い、ガイドワイヤー本体側の端に設置された偏向手段を適切に操作することによって、ガイドワイヤー 61 の進路案内を達成することができる。このようなワイヤーは市販品から入手することができる。ワイヤーが所定位置に一旦、設置されると、先端にデバイス 50 を備え付けた配置カテーテル 64 がガイドカテーテルを介して、図 47 の c に図示されるように、ガイドワイヤー 61 の上側を通って挿入されていく。次に、ガイドワイヤーが取り除かれ、スタイレットがデバイスの先端すぐ近くまで挿入される（このデバイスは、まだ配置カテーテルの腔（ルーメン）内に入ったままである）。スタイレットは、配置カテーテルが引き戻される間も、ガイドカテーテル 64 および心筋層 15 に対して固定関係で保持される。そして図 47 の a に図示されるように、デバイスを解放し、係着手段を配置し、図 47 の d に図示のように、心筋層内に固定する。

#### 【 0 1 5 7 】

ガイドワイヤーの進路決定は、図 48 に示されるような構成をした代替えガイドカテーテルを用いることにより容易となる。このガイドカテーテルには 2 つのルーメンを有している。一方のルーメンは、ガイドワイヤー 61 と配置カテーテル 64 を上述と同様の方法で配置するのに用いられる。しかしながら、ガイドワイヤー 61 又は配置カテーテル 64 は、ガイドカテーテルの先端チップまで数センチの所にある側孔を通って、ガイドカテーテル 60 を出ていく。第二のルーメンはガイドワイヤー位置センサー 67 アセンブリを包含し、また側孔からチップまでのガイドカテーテル部分は、実際のガイドワイヤー位置センサーを包含している。このカテーテルの部分は、内部左心室壁（LV壁）に沿って、デバイスの所望径路に最も近い地点に置かれてある。上記センサー・アセンブリは、ガイドカテーテルに対し、自身のルーメン中を動いて行く。このセンサー・アセンブリは、血管内エコー法（IVUS センサー）と同様の方法で構成される超音波画像化アレーが好ましい。患者の外側では、患者に近い側のガイドカテーテルの端で、カテーテルからガイドワイヤーチップまでの距離と、カテーテルからセンサまでの距離とが同じであるようにガイドワイヤーチップが位置センサと共に動けるようにして偏向可能ガイドワイヤーとセンサー・アセンブリとが接続される。そして、ガイドワイヤーが心筋層内へと進んでいる間にガイドワイヤーチップとセンサーは横同士では接近した配置状態に留まっている。このようにして、超音波センサーによって作られた画像は、常にチップの画像となる。ガイドワイヤーの進路決定はかくして単にガイドワイヤーとセンサー・アセンブリとを進めることであり、ワイヤーチップを左心室の内壁および外壁から望ましい距離に位置させるように、超音波画像を監視し、そしてガイドワイヤーの偏向制御を操作することである。超音波画像化システムに接続している超音波発信器を包含するワイヤーを用いることにより、ワイヤーの画像を更に向上させることができる。このようなシステムにおいては、信号はワイヤーから画像化センサーへと送られる、これら信号は、画像化センサーからの発信波の反射によって作られたものよりも遥かに強いのである。

#### 【 0 1 5 8 】

超音波以外の方法も同様にガイドワイヤー・チップの位置決定に用いられるが、これらはコスト削減もしくはシステムのもつ複雑さの簡易化のために考慮されるものである。その方法にはマイクロ波、透視検査、心筋層内圧、電気インピーダンス、電気抵抗そして光学検知等が含まれる。

#### 【 0 1 5 9 】

はめ込み式の管を使用することで、長さを様々に変えられるデバイスも考えられている。これらデバイスのメリットは、心筋層組織の収縮を妨げず、過剰拡張や膨張を制限することにある。

#### 【 0 1 6 0 】

図 49 の a から図 49 の c を参照しながら説明を続ける。このデバイスははめ込み式に入れ子になる二つの同心管から成る。管材としてはニチノール、チタニウムもしくは強化

ステンレスが好ましいが、ポリマーやその他の物質も同様に使うことができる。少なくとも1つのストッパー53が、内側の管52aの外側から外方に突き出て、外側の管52bの壁を貫通して、軸方向に長く切られたスロットに係合する。スロット内のストッパーの係合は2本の管の相対動作を制限し、これにより、デバイス全体の最大伸長を制限している。更に以下のことが示される；

1) 内管52aの壁を通してU形スロットを切り取って作られたストッパーおよび外管52bのスロットが絞み合うように、舌の先端が外にむけてラジアル方向に外側に鋭く曲がりをつけて突き出ているストッパー片53'がある。

2) 図49のbに示されるように、重なりあっていいる管アセンブリの伸びを制限するための代替的方法。ここでは、外管の一端の縁が内部へ湾曲され、内管の一端の縁が、外部へと朝顔形に広がっている。

#### 【0161】

各々の管の一端には、アンカー要素40が作られている。図示の場合、アンカー要素は、管の端の壁に幾つかの長くしたU型スロットを切り抜いて作り、各U型スロットに囲繞された舌片形の管壁素材物質を外側に突き出させて突出片に形成したものである。膨出形のアンカーも、同様な方法で作られる。両タイプのアンカーは歪ませてデバイス全体が、デバイス外管の外径(OD)にほぼ等しい内径(ID)を有するカテーテル内に入るようにできる。

#### 【0162】

このデバイスは位置付けられた後、そのODが内管のIDよりも、わずかに小さいガイドワイヤーの上側に設置し配置させることができる。

#### 【0163】

本発明は、心筋組織にミクロ微粒子を移植して当該組織の強化、抑制又は強制を達成することも意図する。周知の如く、ミクロ微粒子は、様々な技術を介してその充当が可能である。例えば、血流又は組織内への注入、切開外科移植および低侵襲移植などがある。ミクロ微粒子は、拡張性及び/若しくは分解性物質から作られるのが望ましい。これら物質が被包可能であることは、バルキング剤、シアノ基、薬物療法、ペプチド等を用いた様々な治療を通して証明されている。更に、注入可能性の点は、金属、生物学的製剤、非生物学的ポリマー、化学薬品又はコラーゲン等の種々の物質に渡る。

#### 【0164】

最も幅広く利用されている注入剤はおそらくコラーゲンだが、これは、不活性で、また副作用を起こした例もごくまれな安全な物質である。コラーゲンは、シワを伸ばすための皮膚外用薬として、又は口紅の添加剤など化粧品の製造過程で多用されている。

#### 【0165】

総合的に言えば、コラーゲンは尿道括約筋組織弱の老人患者などで、外科手術には耐えられそうもないかも知れない場合には、優れた代用剤を成している。コラーゲンは、また数回、外科手術を受けながらも、まだ尿道筋組織の強化が必要な患者にとっての選択肢でもある。

#### 【0166】

注入可能物質に含まれるものは、コラーゲン(皮膚、骨そして接続組織にある天然プロテイン)、患者体内からとり出した脂肪(自己脂肪)そしてポリテトラフッ素エチレン(PTFE)とバルキング剤としてのDurasphere(登録商標名)(合成化合物)などがある。

#### 【0167】

コラーゲンは崩壊し、時間とともに排泄される天然物質である。Contigen(登録商標)Bard(登録商標)コラーゲンは牛皮から抽出し、精製された移植用コラーゲンである。注輸予定の患者は、治療の28日前にスキンテストを受け、彼等がこの物質に対し感受性があるか否かを決定する。感受性は、注射部位に現れる炎症という形で現れる。

#### 【0168】

予め充填された注射器が尿道周辺へのコラーゲン注入に用いられる。ある医師によると、一連の治療を2、3週間から2、3ヶ月かけて行う。他の医師は、患者にもしも尿失禁

が生じた場合には、追加治療を受けるよう指示を与えていた。結果は患者により、又、医師により実にまちまちである。患者の中には、12ヶ月から18ヶ月もの間治療を続けた者もあり、更に頻繁な治療を必要とした者もいる。又ある者は、3年から5年もの間ドライな状態であった。

#### 【0169】

自己脂肪注入は、固有括約筋欠損症の治療に用いられる。患者の腹壁より脂肪吸引により集められた脂肪は、局部麻酔を行ない、簡単な方法により尿道周囲に注入される。この方法による効果の長期持続性については知られていない。

#### 【0170】

ポリテトラフッ化エチレン(PTFE)は合成化合物であり、尿道上部に注入するミクロポリマーベースの形態で入手できる。PTFE粒子は線維芽細胞の成長を促すが、これにより、尿道組織内の物質を固定し、尿道の閉鎖を助ける。PTFEは合衆国では、失禁治療としては認められていない。これはPTFE粒子が肺、脳そしてリンパ節など体内の他の部分へ移動する虞があるからである。

#### 【0171】

デュラスフィア(Durasphere:登録商標)は微小のカーボン被覆球を含む水性ジェルである。PTFEとは異なり、この物質は体内に吸収されることはない。患者の中には全身麻酔を希望する者もいるが、治療は通常、局部麻酔で行われる。

#### 【0172】

治療化合物をギリアド(Gilead)等のリポソーム内に封入することで、科学者は、従来の搬送方法に勝る非常に有益な利点を供する新しい薬剤搬送システムを発見した。

#### 【0173】

リポソーム技術は、のみならず、治療化合物を全身を通して解放される方法並びに治療化合物が体内に留まる時間に就いての改善を証明した。非リポソーム形体の同一治療に比べ、リポソームは血流に乗ってより長い期間、体内を循環出来る。これにより、治療効果は長期にわたるようになり、また医師、患者双方にとって、薬剤投与法が簡略化される。

#### 【0174】

いくつかのケースでは、リポソームの治療薬は、腫瘍又は感染症部位での蓄積が認識されており、これにより疾患箇所に対してより集中して治療が行われた。リポソーム担体は、健康な組織に対してある種の治療が及ぼす有害作用を軽減し、これによって、一部の薬剤にとってより高い安全性という特性が与えられるものと期待される。

#### 【0175】

グリアデル(Gliadel:登録商標)ウェーハーはユニークな脳腫瘍治療法である；外科手術時に腫瘍部位に充填されたウェーハーがゆっくりと化学治療をおこなうのである。それらは96年9月23日にアメリカ食品医薬品局(FDA)によって認可されており、もはや実験は行われていない。ウェーハーは血流脳関門を迂回し、脳腫瘍部位に直接化学療法薬剤を搬送するために設計された。ウェーハーは外科手術時に腫瘍切除によって作られた隙に充填され、そこに放置される。それらは、やがては自ら“分解”していく、つまり摘出する必要がない。更なる利点として、それらはカルムスチン(BCNU)と呼ばれる薬剤を約2~3週間かけてゆっくりと放出していく点があげられる。

#### 【0176】

双球体(bisphere)形態も又意図された構成であるが、これは層又はシェルの中にシェルを入れたものである。生分解性バイオポリマーから成る内側シェルは、物理的構造を供給し、聴音反応を制御するのに対し、外部層は、生物界面(インターフェース)として機能し、また部位特定ターゲットリガンド(配位子; ligand)の足場(scaffold)を供給する。各層又はシェルは、特定の用途を満たすべく独立的に変形が可能である。核又はペイロード空間に筋灌水等超音波画像化に用いられる窒素などのガスか又は薬剤搬送のためのバイオ治療剤で充填される。

#### 【0177】

二重シェル構造のミクロ微粒子は、種々の薬剤もしくはバイオ治療薬剤を入れておくた

めに設計されたものである。これらは凍結乾燥されており、静脈内注射の前に再形成される。双球体 (Bispheres) は血流により循環し、その様子は標準超音波診断画像化機器を用いることで映像化することが可能である。双球体 (Bispheres) は、目標部位に合焦した特別な超音波 “爆発” 信号とのインソネーション (insonation) により、破碎される。目標部位内にあって破碎する双球体 (bispheres) の潰れは、聴覚的に検出することが可能であり、故にその目標部位において解放されている活性薬剤量に関してのフィードバックを行う。上記双球体を体内における特定部位への薬剤搬送に用いることで、全身への副作用又は有害反応を軽減しながら、局部効能を実質的に高めることができる。

#### 【 0 1 7 8 】

Vasmo, Inc.社のディビジョン (Divisions) である PolyMicrospheres and Advanced Nanotechnologies部門は、ミクロ粒子及びナノ粒子をベースにした薬剤搬送システム開発の先駆者である。このシステムは埋め込まれた化学治療剤やその他の薬剤化合物により、病気に冒された組織に対し長期にわたり薬剤を抑制しながら投与するという搬送システムである。

#### 【 0 1 7 9 】

本発明のミクロス微粒子実施例により、薬剤の抑制放出 (持続投与 ; extended-release 及び時宜投与 ; time-release) の搬送システム及び目標及び部位特異的搬送システムの実現を可能とする。本発明の意図する治療は、次の方法を用いることにより実施が可能である。つまり、2、3例を挙げると、ミクロ微粒子 / ナノ微粒子をベースにした医療デバイス、注入可能なミクロ微粒子及びナノ微粒子、移植可能なミクロ球、積層状 / 被覆ミクロシステム及びナノシステム、ミクロエマルジョン、ヒドロゲル、ミクロ被包及びマトリックス技術、非経口的化学的治療搬送システム等を用いることを介して治療実施が可能である。

#### 【 0 1 8 0 】

本発明の実施において考慮される物質は次のものを含む。

生分解性高分子、ポリラクチド (PLA)、ポリグリコール酸 (PGA)、ラクチドグリコライド コポリマ (PLG)、ポリカプロラクトーン、ラクチド - カプロラクトーン コポリマ、ポリヒドロキシブチレン、ポリアルキルシアノフクリレート、ポリアニドライド、ポニオルトエステル、プロテイン (アルブミン、コラーゲン、ゼラチン)、そしてポリサッカリド (デキストラン、スターチ)。また本発明の実施において考慮される生物適合性ポリマーは次のものを含む。アクリル酸ポリマー及び高ポリマー；メタルメタクリレート、メタクリル酸；ヒドロキシアルキルアクリレート及びメタクリレート；メチレングリコール ジメタクリレート；アクリルアミド、ビスアクリルアミド；セルロース床ポリマー；エチレングリコールポリマー及びコポリマ；オクシエチレン及びオクシプロピレンポリマー；ポリビニルアルコール及びポリビニルアセテート；ポリビニールピロリドン及びポリビニールピリジン。

#### 【 0 1 8 1 】

Defluxは、無菌性の注入可能な充填 (バルキング) 剤であるが、これは非動物性、安定ヒアルロン酸 (17ミリグラム / ミリリットル : mg/ml) 担体ジェル中に懸濁した間橋デキストラン (“dextranomer”、デクストラノマー、50ミリグラム / ミリリットル : mg/ml) のミクロ微粒子から成る物質である。

#### 【 0 1 8 2 】

Defluxは、尿道口に近接した膀胱内に粘膜下組織注射される。

Defluxの注入により、組織のバルク化が促進され、その結果、膀胱の充填及び収縮の間に下部尿管の接合が得られる。Dextranomerミクロ微粒子は、次第に身体自身の接合組織に取り囲まれ、こうして最終的にバルキング効果があらわれる。

#### 【 0 1 8 3 】

液体塞栓は、体液と接触すると固体物質へと重合するシアアクリレート物質であり、本発明の実施に用いることが出来る。

#### 【 0 1 8 4 】

新生体物質の発達は、物質科学と核生物学の複雑な融合を含む。現在、そして将来の研究は、単に新開発の物質のみならず、疾病治療の全く新しい方法をも導入されることになる。興味ある研究が下記の領域で目下行われている。すなわち、バイオリアブソーバブル(bioreabsorbables)、コラーゲン基物質、フィブリン封止剤及びグルー(glues)、ヒアルロン酸誘導体、工学組織そして心臓血管、筋骨格及び外科関連市場のためのその他の製品等の領域で魅力ある研究ワークが実行されている。

#### 【0185】

シルク弾性スponジは創傷治癒及び薬剤搬送用マトリックスを提供するために開発されたポリマーである(Photo courtesy of Protein Polymer Technologies(San Diego))。

#### 【0186】

とりわけ精力的な研究分野は、薬剤抑制搬送である。異なる搬送技術への需要が限界に達しているが、これは、これまでに開発された薬剤が大きく、高分子プロテイン及び酵素であるため、経口投与が出来ないからである。また、目標に向ける放出機構が無いと、薬剤の投与水準にはらつきが生じるため、更に多くの薬剤を投与しなければならない。これが副作用の恐れを高め、また健康管理費用を高騰させることになる。

#### 【0187】

より正確で持続性のある薬剤搬送装置を探求している研究者の中で注目されるのは、マサチューセッツ工科大学の化学及び生物医学工学のRobert Langer, Germeshausen教授である。現在、最も一般的な方法は、薬剤を貯蔵容器に入れ、そこから徐々に溶解させていくか又は、化学的に分解可能なポリマーに合成して、このポリマーの体内分解に伴い薬剤を徐々に放出していくというものである。昨年FDAから認可の下りた脳癌治療のためのGliadelシステムは、この後者の薬剤搬送法を基本原理としたものであるが、この開発にはLangerの寄与が大であった。

#### 【0188】

本発明が意図する他の方法は、生細胞の移植である。同生細胞は移植に耐えるために保護媒体の中に入れられ、他方、これらの生細胞により自然に生成される物質は通過させるものである。こうした方法は、インシュリン搬送のために研究してきた。Islet Technology Inc.社(ミネソタ州、North Oaks)が、精製alginate(海草より抽出)を使いインシュリン製造島細胞を被覆するための専売被包技術を使用している。他社は炭素基ミクロ微粒子を用いている。

他方、Solgene Therapeutics LLC (Westlake Village, CA)は、純粹合成の被包マトリックス・シリカゲルに就いて研究中である。

#### 【0189】

本発明は、更に、骨修復用に様々な形態で利用でき、この骨修復は生体物質にとって、もう一つの重要な市場である。

#### 【0190】

薬剤抑制放出に使用される同じ基礎ポリマーには、又、組織の成長を支える骨格物質としての潜在能力がある。特にその組織が形態形成に適した化合物とともに播種された場合の能力は大である。例えば細胞接合の仕組みや、内皮化(endothelialization)などの調査から得られた情報は、非血栓形成被膜もしくは組織封止剤の特徴を洞察していく上で有効である。

#### 【0191】

例えば、血管内皮は、片側は粘着性コラーゲン膜であるのに対し、反対側の表面は非粘着性で、血液細胞や血小板などの付着を防ぐ。両サイドの膜がプロテインから作られていることから、このことはプロテインがその特性を変化させ得るという点を如実に説明している。接合は積極的プロセスであり、特にある種なエピトープが、活性会合又は接着を促進する特殊トリガー又は、細胞レセプタを探し求めて進化発展してきた。本来その表面が非粘着性であるプロテイン組合せが現実には存在する、つまり細胞結合のデザイン認識因子を該非粘着性プロテインに埋め込むことにより、反対の特性を持つプロテインが作り出されるのである。

**【 0 1 9 2 】**

組織 (tissue) の技術 (エンジニアリング) は異分野提携の科学技術であり、組織機能の回復、維持又は改善のための生物学的同効体ないし同効薬の開発に重点を置いている。最も一般的な組織工学戦略には、隔離細胞又は細胞代用品、組織発生誘導物質、そしてマトリックス上又はマトリックス内に播種された細胞等の活用が含まれる。この分野で実施されるこのような方法は、本発明の実施において様々な形で用いられる。

**【 0 1 9 3 】**

上述の説明は治療の長期間に渡る有効性に重点を置いたものであったが、これらのデバイスは、左心室収縮期機能の改善においても非常に有効である。上述のシステムは全て梗塞周辺部位の壁応力を減少させる。また上述のシステムは梗塞組織の規模を縮小させ、そして / 又は梗塞組織を強固にする。梗塞部位の縮小は全左心室の大きさをも縮小させ、これによって全体の壁応力を低減させる。梗塞部位を強固にすることにより、収縮期における梗塞部位の拡大を解消し又は極小化させることになる。この結果、収縮の効率が高まる、つまり筋細胞の収縮エネルギーのより多くが左心室からの血液拍出エネルギーへと転換されるわけである。

**【 0 1 9 4 】**

梗塞部位の強制又は縮小のための上述したデバイス及び方法は、拡張型心筋症患者の心臓の大きさを縮小するためにも用いられる。心臓の大きさを縮小することにより、筋細胞にかかる壁応力は軽減され、これによって左心室機能も改善される。

**【 0 1 9 5 】**

更にこれまでの説明が心臓や梗塞組織の大きさを縮小させることに焦点が絞られてきたが、その一方で拡張期心不全が原因で心不全が進行している患者もいる。これらの患者の場合には、左心室収縮期機能は正常だが、左心室拡張期機能が異常なのである。こうした状況では、拡張期に心室を充填することは難しい。不十分な充填のもとでは、駆出分画が脆弱になり、左心室は体の酸素需要に見合うだけの血液をポンプ送出することができない。組織を縮小させるために設計された上述のデバイス類は、逆に、組織を拡張させるためにも応用できる。バネ状デバイスがバネを圧縮した形で設置される。一旦設置されると、バネは伸張され、これによって心筋が引き伸ばされる。軸方向又はラジアル方向に広がるメッシュも同じように利用でき、同じく注入されると膨張する物質や、伸びる形状記憶合金も同様の方法で使用できる。これらのデバイスの機械的特性は、そのデバイスのバネ力が、拡張期に現存する壁応力よりも大きく、しかも収縮期に現存する壁応力よりも小さくなるように調節される。このように、デバイスは心臓が拡張期に拡張するのを助け、充填に見られる問題も部分的に解決する。更に、収縮期においては、デバイスは左心室収縮に対する影響を最少限に止めるのである。従って正味効果は、正常な左心室充填と容積、及び正常な心臓拍出量に向けての傾向となる。

**【 0 1 9 6 】**

本発明の記載に当り、左心室を解説用に用いたが、すべての方法及びデバイスは左心室の場合と同様に、右心室にも適用可能であることは言うまでもない。

**【 0 1 9 7 】**

実験参考例を次に記載する。

本発明者等は、本発明に係るデバイスと方法の生理学的效果を予想するために、二つの理論的分析を行った。その結果は、全体的な心機能の改善を証明するものである。

**【 0 1 9 8 】**

最初の研究は、最近コロンビア大学で開発された分析を用いた(参照: Artrip JH, Oz MC, Burkhoff D, "LV Volume Reduction Surgery For Heart Failure: A Physiologic Perspective," J Thorac Cardiovasc Surg 2001; 122:775-82)。

左心室の複合モデルを用い、その心筋層の 20 % に非収縮、虚血性筋肉特性を付与したもの用いて局部壁特性を変動させることの血行力学的効果に就いて予測を行った。心筋層梗塞は、心室機能を低下させた。局部壁の特性を強固化、抑制又は強制により変えると、収縮末期及び拡張末期の圧力 容積の関係は、左方へ移行した。しかしながら、左方移

行は、拡張末期の圧力 - 容積の関係よりも、収縮末期の圧力 - 容積関係で大きかった。このように、全体的なポンプ機能（心室の機械的全作用と拡張末期圧力の関係）への有益性は大きく、失われた機能の約 50 % が回復したのである。

#### 【 0 1 9 9 】

二番目の理論的分析は、循環のランプ・パラメータ・モデル (a lump parameter model) を用いた（参照：Barnea, O, Santamore, WP, "Intra-Operative and Post-Operative Monitoring of IMA Flow: What Does It Mean?", Ann Thorac. Surg. 1997; 63: S12-s17）。このモデルは、循環中の心室容量と共に血流及び圧力を予測するものである。左心室の 20 % 及び 40 % に影響を及ぼす心筋梗塞がシミュレーションされた。図 50 の a に図示されるように、急性心筋層梗塞は左心室機能を低下させた；心臓拍出量に対する拡張末期圧力の関係は、20 % 心筋層梗塞の場合は低下し、そして 40 % 心筋梗塞の場合、著しい低下を示した。梗塞組織における局部壁特性の変化がこの関係においてもまた生理学上非常に重要であることが判明した。

#### 【 0 2 0 0 】

本発明者等はまた、最初の生体内実験を、成豚を使用して遂行した。これは様々なデバイスのコンセプト及び急性の生理学的影響をテストするものであった。豚の左心室内圧力、大動脈流、左心室容積（ソノクリスタルにより測定）及び局部壁運動（ソノクリスタルにより測定）が測定された。本発明に係るデバイスは、確実に局部壁の特性を変えることができた。図 51 は、また更に、虚血性心筋組織とデバイス双方のモデル結果を示したものであるが、心臓周期に沿って、組織長さに対する左心室内圧をプロットしたものである。概して両曲線の左から右への全体的な傾きは、心室内圧が増加すると、局部的に心筋層組織の長さにある程度の伸びが生じることを示している。しかしながら、本発明に係る治療を受けた組織の場合を示す曲線には、総体的な変化が遙かに少なくなっている。更に、絶対的に言えることは、治療を受けた組織（の図表）は、よりコンパクトだということである。治療虚血性組織を示す曲線図表は、未治療虚血性組織のそれよりも完全に左側に位置している。治療組織が未治療虚血性組織よりもより強固であることをこの図表の形が示しているのだが、これは心筋層組織の弾力性によって吸収されるエネルギー量が少ないことを言い表しており、心臓の活動及び機能が改善されたことを言い表している。虚血の無い場合には、デバイスは全体的な左心室機能に何の影響も及ぼさないが、心筋層虚血のある場合、これらの実験は理論的なモデリングによって予想されてきたと同じ全体的心機能における改善を立証した；つまり、急性心筋梗塞は機能を低下させ、これに対し本デバイスは機能を改善したのである。

#### 【 0 2 0 1 】

本発明に係るデバイスは、薬剤、又は治療薬を溶出させるデバイスとしての用途をも意図するものである。心筋梗塞の後、コラーゲンは細胞外マトリックス金属プロテアーゼ（通常、心筋層内に潜在的に存在する酵素）により分解される。金属プロテアーゼは心筋虚血により活性化され、コラーゲンの分解を促す。マトリックス金属プロテアーゼの抑制因子がデバイスから溶離されると、コラーゲンの分解は効果的に抑制又は防止される。傷の治療の多くの場合、瘢痕形成を抑制又は最小限に抑えることが望ましい。しかしながら、心筋梗塞の後では、その逆が良好である。つまり、瘢痕形成を促すことが望ましいのである。転換成長因子ベータ 1、ベータ 2、そしてベータ 3 は、colliginと共に変質して、瘢痕形成と収縮による治癒過程に変調することが知られている。つまり、これら因子を本デバイスから溶離することで瘢痕形成と収縮とを促し、このようにしてデバイスの性能が改善される。

#### 【 0 2 0 2 】

上述した本発明の記載や実施形態を考察することにより、発明の実施形態はその他に多様であることは、当業者なら容易に理解できよう。従って、本明細書の記載、実施形態は単なる例示形態であって、その真の発明の範囲は添付の請求の範囲により定まることを認識すべきである。

#### 【 図面の簡単な説明 】

## 【0203】

【図1】正常な心臓の横断図、

【図2】左心室の自由壁における梗塞部を示す心臓の横断図、

【図3】aは、心臓収縮と拡張の間の張力と心筋組織長との関係を図表を用いて表す図、b～eは、生理学的モデルを提示する略示図、

【図4】a～cは、本発明の諸態様に係る張力と心筋組織長さとの関係を、図表を用いて示す図、

【図5】a～dは、本発明の一実施態様に係る選択的実施例を示す図、

【図6】a、bは、心筋層における本発明の一実施態様に係る実施例の配置を示す図、

【図7】a～hは、本発明の一実施態様に係る他の選択的実施例を示す図、

【図8】心臓の梗塞部位を取り囲む本発明の一実施形態の代表的配置を示す図、

【図9】a～cは、本発明の他の一実施態様に係る選択的実施例を示し、dは心臓の梗塞部位を取り囲む本発明の実施形態の代表的配置を示し、更に、e～gは、本発明の他の選択的実施形態と、その代表的な配置を示す図、

【図10】a、bは、本発明の一実施態様に係る選択的な諸実施例を示したものであり、cは心臓の梗塞部位を取り囲む本発明実施形態の代表的配置を示す図、

【図11】a、bは、本発明の選択的実施例と、その代表的配置を示す図、

【図12】aは、本発明の他の実施態様に係る選択的実施例を示し、b、cは、心臓の中にこれら実施形態を配置する代表例を示し、dは、スペーサーを使った変形例を示す図、

【図13】本発明の他の実施態様における他の実施例と、心臓の梗塞部位における実施形態の代表的な配置例とを示す図、

【図14】本発明に応じた梗塞部位を含む心臓を示す図、

【図15】aは、本発明の更に他の実施態様における他の実施例および心臓梗塞部位への本発明の実施例の代表的配置を示し、bは、本発明に応じた梗塞部位を含む心臓を示した図、

【図16】a～fは、図15のaおよびbの図に示された本発明の実施例に応じた梗塞周辺部位を含む心臓を示す図、

【図17】本発明の更に他の実施形態において、実施例が心内膜に導入される態様を示す図、

【図18】a、bは、懐死細胞又は特異性タンパク質に結合する物質を梗塞部位に注入する本発明の更に他の実施態様を示す図、

【図19】a～eは、本発明の更に他の実施態様に係る更に他の選択的実施例を示した図、

【図20】本発明の更に他の実施態様に係る他の選択的実施例を示す図、

【図21】aは、本発明の更に他の実施態様に係る選択的実施例と、心臓の梗塞部位への本発明実施例の代表的配置を示す図であり、bは本発明の実施例に応じた梗塞部位を含む心臓を示す図、

【図22】a～cは、数週間以上も短縮された本発明の他の実施態様における典型的な実施例を示す図、

【図23】徐々に短縮する機器、装置に関する他の典型的な実施例を示す図、

【図24】徐々に短縮する装置、機器に関する更に他の典型的な実施例を示す図、

【図25】a～dは、僧帽弁閉鎖不全の治療のために、乳頭筋を付加的に用いる本発明の更に他の態様を示す略示図、

【図26】a～cは、挿入方法を含む本発明の他の典型的な実施例を示す模式図、

【図27】a、bは、挿入方法を含む本発明の他の典型的な実施例を示す模式図、

【図28】a、bは、挿入方法を含む本発明の他の典型的な実施例を示す模式図、

【図29】a、bは、挿入方法を含む本発明の更に別の実施例を示す模式図、

【図30】本発明の一実施態様に係るもので、心筋層に挿入されたガイドワイヤーを

図式的に表した略示図、

【図31】a～dは、ガイドワイヤーを用いた挿入方法を含めた本発明の他の典型的な実施例を示す模式図、

【図32】a、bは、挿入方法を含む本発明の他の典型的な実施例を示す模式図、

【図33】a、bは、ガイドワイヤーを用いた挿入方法を含む本発明のほかの典型的な実施例を示す模式図、

【図34】a、bは、コイルを用いた挿入方法を含む本発明の他の典型的な実施例を示す模式図、

【図35】a～eは、コイルを用いた挿入方法を含む本発明の他の典型的な実施例を示した模式図、

【図36】a～dは、締め付け構成を含む本発明の他の典型的な実施例を示す略示図、

【図37】a～dは、本発明の他の例示的な実施例を示した略示図、

【図38】心筋層の表面に配設されたポリマーその他の物質を包含して成る構成を備えた本発明の他の典型的な実施例を示した模式図、

【図39】本発明の他の例示的な実施例を示した斜視図、

【図40】a、bは、図39に示す他の代わりの機器、装置を示した端部外観を示す外観図、

【図41】a～fは、図39に示された実施例と同様の別の実施例機器の外観図を示す外観図ないし部分図、

【図42】図39に示す実施例と同様な別の実施例に係る機器の外観を示す正面図、

【図43】編み目構造を有する本発明の他の実施例を示した斜視図、

【図44】本体の中央部にひげ片を有する図43に示した実施例の変形態様を示す。

【図45】長手方向に沿ったひげ片を含み、図43及び図44にある編み目構造の機器、装置を作るために使用される説明上のワイヤー材の拡張図、

【図46】a、bは、それぞれ圧縮および緊張中の上下点にあるそ編み目物質の挙動を示す部分図、

【図47】a～dは、ガイドワイヤーを用いた心臓内搬送方法を含む本発明の選択的実施例を示す図、

【図48】探針を用いた心臓内搬送方法を含む本発明の更に他の実施例を示す模式図、

【図49】a～cは、スライド自由に配設され、伸縮が自在となる本体を含む本発明の選択的実施例を示す機構図、

【図50】a、bは本発明の性能のいくつかの態様を表すグラフ図、

【図51】本発明の性能に関する他の実施態様のグラフ図。