

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5191489号
(P5191489)

(45) 発行日 平成25年5月8日(2013.5.8)

(24) 登録日 平成25年2月8日(2013.2.8)

(51) Int.Cl. F 1
A 6 1 B 17/00 (2006.01) A 6 1 B 17/00 3 2 0

請求項の数 3 (全 46 頁)

(21) 出願番号	特願2009-525171 (P2009-525171)	(73) 特許権者	509050122
(86) (22) 出願日	平成19年8月22日 (2007.8.22)		エスヴィアイピー 2 エルエルシー
(65) 公表番号	特表2010-501242 (P2010-501242A)		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94
(43) 公表日	平成22年1月21日 (2010.1.21)		301, パロアルト, アイランドドライブ
(86) 国際出願番号	PCT/IL2007/001047		155
(87) 国際公開番号	W02008/023374	(74) 代理人	100110788
(87) 国際公開日	平成20年2月28日 (2008.2.28)		弁理士 橋 豊
審査請求日	平成22年8月2日 (2010.8.2)	(74) 代理人	100096024
(31) 優先権主張番号	60/839, 413		弁理士 柏原 三枝子
(32) 優先日	平成18年8月23日 (2006.8.23)	(74) 代理人	100125520
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 高橋 剛一
(31) 優先権主張番号	60/860, 806	(74) 代理人	100155310
(32) 優先日	平成18年11月24日 (2006.11.24)		弁理士 柴田 雅仁
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 摂食行動を変更するデバイス及び方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対象の摂食行動を変更するデバイスにおいて、幽門開口部に届く十分な長さを持つテザーを介して胃の組織に取り付け可能なデバイス本体を具え、前記胃の組織から外したときに、当該デバイス本体が、前記幽門開口部を完全に通過するようなサイズと構造であることを特徴とするデバイス。

【請求項 2】

請求項 1 に記載のデバイスにおいて、前記テザーの少なくとも一部の長さが、少なくとも 25%、可逆的にのびることを特徴とするデバイス。

【請求項 3】

請求項 1 に記載のデバイスにおいて、前記デバイス本体の少なくとも一部が、前記胃の組織に取り付けられたときに、胃と十二指腸との間で移動可能であることを特徴とするデバイス。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、対象の摂食行動を変更するのに使用できるデバイス及び方法に関する。

【背景技術】

【0002】

過去 20 年間、成人の肥満が米国では大きな問題となっている。国立健康統計センター

からの最終データは、米国の20歳以上の成人の30%、すなわち、6千万人を超える成人が、肥満であることを示している。肥満は長期にわたる管理を必要とし、治療のゴールは、肥満に関連する健康問題を改善し、発生を防ぐあるいは減らすための体重減少である。

【0003】

薬剤治療、外科的処置、及びインプラント可能なデバイスを含めて、肥満治療のための数々のアプローチがこの分野で知られている。

【0004】

肥満治療用の薬剤は、神経伝達物質の放出と脳への取り込みを変更することによって食欲を抑えるデクスフェンフルアミンやシブトラミンなどの食欲変更薬剤、すい臓でできるリパーゼ（脂肪を分解する酵素）の活性化を阻止するオルリスタット（Orlistat）などの代謝を変化させる薬剤、及び、身体を刺激してより多くの熱を産生することによって体重の減少を刺激するエフェドリンやカフェインなどのエネルギー出力を増加させる薬剤（熱発生薬）、の3つの一般的なカテゴリに分けられる。

10

【0005】

これらの薬剤は有用な治療効果を提供するが、より効果的な肥満治療薬が求められている。このような要求は、非常に多大なビジネスチャンスを生み出すであろうし、将来的には、胃腸または脳の満腹レセプタをターゲットにする、あるいは満腹になる行動を変更するホルモン及び物質（グレリン、CCCK、PYY、オベスタチン、レプチン、グルカゴン、ニューロペプチドY、など）をブロックする/あるいは真似る薬剤が、市場に道を作ることができるとも考えられる。

20

【0006】

深刻な肥満を治療するために行う二つの形式の外科手術が政府委員会によって推奨されている。双方共、理想体重を100ポンド以上オーバーしている深刻な肥満体（例えば、BMI > 40 kg/m²）で、食餌療法、運動あるいは薬剤では有効に体重を減少できない人のためのものである。

【0007】

胃形成術は、胃の大きさを外科的に小さくして、食物の取入れを制限するステップを含む。垂直体胃形成術（VBG）は、85%以上の患者で成功しており、長期間にわたって体重減少が維持されている（Barclay *Obes Surg.* 2004 Nov-Dec; 14(10): 1415-8）。胃バイパス手術（例えば、ルー・ワイ法）は、小さな胃嚢をつくり、これを腸の第2の部分につなげる。胃バイパス手術は、初期の段階では実質的な体重減少をもたらすことができ、約80%の患者が、術後10年間で手術前の体重の少なくとも10%以下を維持する。この手術の効力は、低減した胃の容量で満腹感が増すこと、及び、食べることの抑止力として働く胃内容物の腸への経路に関する「ダンピング」症候群によるものである（Rosenbaum et al. *Obesity NEJM* Volume 337:396-407 August 7, 1997 Number 6）。胃バイパス手術は非常に有効であるが、病的になるリスクが伴い、胃形成術より被害がより大きく、実行が難しい。

30

【0008】

満腹感を変更する様々なデバイスがこの分野では知られている。いくつかのデバイスは、バンド（例えば、ラップバンドその他 *MJA* 2005; 183(6): 310-314）あるいは空間占拠エレメント（例えば、胃内バルーン *Obes Surg.* 2005 Sep; 15(8): 1161-4）を介して胃のサイズあるいは食物の取入れを制限する。その他、神経または筋肉インプラント電極を介して、胃または幽門筋の活性を変更するものもある（Shikora, *Journal of gastrointestinal surgery* Volume 8, Issue 4, Pages 408-412; Xu et al. *Gastroenterology* 2005; 128:43-50）。

40

【0009】

現在では、数多くの治療アプローチが可能であるが、最も長期にわたって効果がある最も効果的なアプローチは、深刻な肥満の人々の治療に限定されている上に、深刻な合併症や死に至ることがある複雑な手術が必要である。

50

【0010】

従って、上述の制限がない摂食行動を変更するデバイスと方法の必要性が広く認識されており、このデバイスと方法を有することは非常に有益となるであろう。

【発明の概要】

【0011】

本発明の一態様によれば、胃の組織に取り付け可能なデバイス本体であって、胃の組織に取り付けたときに、十二指腸及び／又は幽門及び／又は洞の壁領域に間欠的に接触可能なデバイス本体を具える、対象の摂食行動を変更するデバイスを提供する。

【0012】

以下に述べる本発明の好ましい実施例の更なる特徴によれば、前記デバイスは、前記洞と前記十二指腸を通る流れに実質的に影響しないようなサイズと構造を有する。

10

【0013】

ここに述べる好ましい実施例の更なる特徴によれば、前記胃の組織が、胃本体、洞、または幽門である。

【0014】

ここに述べる好ましい実施例の更なる特徴によれば、前記デバイスが更に、前記デバイス本体に取り付けたテザーであって、胃の組織に取り付け可能なテザーを具える。

【0015】

ここに述べる好ましい実施例の更なる特徴によれば、前記胃の組織が、胃本体、洞あるいは幽門である。

20

【0016】

ここに述べる好ましい実施例の更なる特徴によれば、前記テザーの端部は、前記洞または幽門の組織内にあるいは組織を通して固定するように設計されている。

【0017】

ここに述べる好ましい実施例の更なる特徴によれば、前記テザーは、前記胃の組織内にあるいは組織を通して固定するように設計されている。

【0018】

ここに述べる好ましい実施例の更なる特徴によれば、前記テザーは弾性のあるテザーである。

【0019】

ここに述べる好ましい実施例の更なる特徴によれば、前記テザーは、前記テザーを前記胃の組織に取り付ける際に前記洞と前記十二指腸の間で前記デバイス本体が移動可能であるサイズと構成を有する。

30

【0020】

ここに述べる好ましい実施例の更なる特徴によれば、前記デバイス本体は、例えば卵型などの、円筒状である。

【0021】

ここに述べる好ましい実施例の更なる特徴によれば、前記デバイス本体が、少なくとも一の突出部及び／又は陥没部を具える。

【0022】

ここに述べる好ましい実施例の更なる特徴によれば、前記デバイス本体の体積が 4 cm^3 より小さい。

40

【0023】

ここに述べる好ましい実施例の更なる特徴によれば、前記デバイス本体の表面積が 15 cm^2 より小さい。

【0024】

ここに述べる好ましい実施例の更なる特徴によれば、前記テザーは t - パーアンカを介して前記組織を通して取り付け可能である。

【0025】

ここに述べる好ましい実施例の更なる特徴によれば、前記デバイスが更に、前記 t - パ

50

ーアンカが前記胃の組織に浸食をしないようにワッシャエレメントを具える。

【0026】

本発明の別の態様によれば、(a)デバイス本体と；(b)前記デバイス本体に取り付けられた第1の端部と、胃の中の組織に固定可能である第2の端部とを有するテザーであって、前記テザーの第2の端部を前記胃の組織に固定させる際に、十二指腸の組織に接触させることができるようなサイズと構成を有するテザーとを具える、対象の摂食行動変更するデバイスが提供されている。

【0027】

ここに述べる好ましい実施例の更なる特徴によれば、前記デバイス本体は、前記洞及び幽門を通る食物の流れを実質的に妨げないようなサイズと構成を有する。

10

【0028】

ここに述べる好ましい実施例の更なる特徴によれば、前記テザーが非弾性テザーである。

【0029】

ここに述べる好ましい実施例の更なる特徴によれば、前記テザーが弾性テザーである。

【0030】

ここに述べる好ましい実施例の更なる特徴によれば、前記テザーが、前記デバイス本体が前記テザーを前記胃の組織に取り付ける際に前記洞と前記十二指腸の間で移動可能であるサイズと構成を有する。

【0031】

ここに述べる好ましい実施例の更なる特徴によれば、前記デバイス本体が円筒状である。

20

【0032】

ここに述べる好ましい実施例の更なる特徴によれば、前記デバイス本体が、少なくとも一の突出部及び/又は陥没部を具える。

【0033】

ここに述べる好ましい実施例の更なる特徴によれば、前記デバイス本体の体積が 4 cm^3 より小さい。

【0034】

ここに述べる好ましい実施例の更なる特徴によれば、前記デバイス本体の表面積が 15 cm^2 より小さい。

30

【0035】

ここに述べる好ましい実施例の更なる特徴によれば、前記第2の端部は、組織固定を介して、組織中に、あるいは組織を通して前記胃の組織に固定しうる。

【0036】

ここに述べる好ましい実施例の更なる特徴によれば、前記胃の組織が、前記胃の本体、洞、または幽門である。

【0037】

本発明の更なる態様によれば、少なくとも一の組織アンカに取り付けたデバイス本体を具え、当該組織アンカが弾性を有するテザーに取り付けた組織アンカエレメントを具える、インプラント可能なデバイスを提供する。

40

【0038】

本発明の更なる態様によれば、消化管の組織に取り付け可能なデバイス本体であって、消化管の組織に取り付けるときに、十二指腸、幽門、及び/又は洞の壁領域に間欠的に接触可能なデバイス本体を具える、対象の摂食行動を変更するデバイスを提供する。

【0039】

ここに述べる好ましい実施例の更なる特徴によれば、前記デバイス本体が、テザーを介して消化管の組織に取り付けられる。

【0040】

ここに述べる好ましい実施例の更なる特徴によれば、前記テザーの端部が、前記消化管

50

の組織内にまたは組織を通して固定される。

【0041】

本発明の更なる態様によれば、デバイスを必要としている対象の洞または幽門の組織に取り付けるステップであって、当該デバイスが十二指腸及び/又は幽門及び/又は洞の壁領域に間欠的に接触するように構成されているステップを具える、初期において対象に満腹感を生じさせる方法を提供する。

【0042】

本発明の更なる態様によれば、(a)消化管組織内にあるいは組織を通してテザーを固定することができる送達装置と；(b)前記テザーに取り付けたデバイス本体を具え、当該デバイスが、前記消化管組織へ固定するときに、対象の摂食行動を変更することができるデバイスと；
を具える、対象の摂食行動を変更するシステムを提供する。

10

【0043】

ここに述べる好ましい実施例の更なる特徴によれば、前記装置が、ある体積の前記消化管組織を吸引する真空チャンバを具える。

【0044】

ここに述べる好ましい実施例の更なる特徴によれば、前記装置が更に、前記大量の消化管組織内にあるいはそれを通して穴あけを行うことができる組織貫通エレメントを具える。

【0045】

本発明は、安全で最小侵襲手順を用いて、対象の摂食行動を効果的に変更するのに使用することができるデバイス及び方法を提供することによって、現在知られている構造の欠点に成功裏に取り組むものである。

20

【0046】

特に規定されていない限り、ここで用いられている技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者が通常理解する意味と同じ意味である。ここに記載されているものと同じあるいは同等の方法と材料を、本発明の実施あるいは試験において使用することができるが、適宜の方法と材料が以下に記載されている。食い違いがある場合は、定義を含めて特許明細書にあるとおりとする。更に、材料、方法、及び例は、説明の目的のためのものであり、限定を意図するものではない。

30

【図面の簡単な説明】

【0047】

本発明を、添付の図面を参照して例示によってここに記載する。ここで、特に図面を詳細に参照すると、ここに示す詳細は例示によるものであり、本発明の好ましい実施例の説明の目的のものであり、また、この詳細は、本発明の原理及び概念的側面の最も有用で容易に理解できる記載であると考えら得るものを提供するためのものであることを強調する。この点に関して、本発明の基本的理解に必要である以上に詳細に本発明の構造的詳細を示すことを意図するものではなく、図面に伴う記載は、本発明のいくつかの形式がどのように実施されているかを当業者に明らかにするものである。

【図1】図1は、胃 - 十二指腸結合部を図式的に示す図であり、幽門洞(PA)、幽門管(PC)、十二指腸(D)、幽門括約筋(PS)、粘膜下層(SM)、粘膜(MC)、筋肉(mu)及び漿膜(SE)層、及び幽門開口(PO)を示す。

40

【図2】図2a乃至2cは、消化管の腔/幽門/十二指腸部分において明らかである胃が空になった状態を示す従来技術の図である。図2d乃至2fは、図2a乃至2cに示す胃が空になった第3段階における本発明のデバイスの効果を示す図である。

【図3-1】図3a及び3bは、本発明のデバイスの実施例を示す図である。

【図3-2】図3cは、本発明のデバイスの実施例を示す図である。図3dは、インプラントした二つのデバイスを用いた本発明の実施例を示す図であり、一つは洞にデバイス本体を配置したもの、もう一つは十二指腸にデバイス本体を配置したものである。

【図4】図4a乃至4dは、本発明にかかるデバイスのデバイス本体のいくつかの実施例

50

を示す図である。

【図5-1】図5 a乃至5 cは、本発明の教示にしたがって構築したデバイスの追加の実施例を示す図である。

【図5-2】図5 d乃至5 hは、本発明の教示にしたがって構築したデバイスの追加の実施例を示す図である。

【図5-3】図5 i乃至5 nは、本発明の教示にしたがって構築したデバイスの追加の実施例を示す図である。

【図6-1】図6 a乃至6 cは、消化管の十二指腸/幽門/洞部分にある幽門デバイスの追加の実施例を示す図である。

【図6-2】図6 d及び6 eは、消化管の十二指腸/幽門/洞部分にある幽門デバイスの追加の実施例を示す図である。

【図6-3】図6 f及び6 gは、消化管の十二指腸/幽門/洞部分にある幽門デバイスの追加の実施例を示す図である。

【図7】図7 a乃至7 cは、消化管の幽門管及びその他の組織内に、本発明のデバイスの一実施例を配置し、固定するところを示す図である。

【図8】図8 a乃至8 cは、消化管の幽門管及びその他の組織内に、本発明のデバイスの一実施例を配置し、固定するところを示す図である。

【図9】一般的なセンサあるいはアクチュエータを胃壁に固定するための、図8 a乃至8 cの固定技術の使用を示す図である。

【図10】図10 a乃至10 dは、本発明のデバイスのいくつかの実施例を示す図である。インプラントしたデバイスを豚から取り出して、消化管生体構造の図に重ねて写真を取り、胃及び十二指腸に対するデバイスの相対位置を示した。

【図11】図11は、実施例でより完全に説明するように、本発明のデバイスをインプラントした3匹の豚の毎日の体重(キログラム)をグラフに示したものである。

【図12】図12は、実施例でより完全に説明するように、本発明のデバイスをインプラントした3匹の豚の毎日の体重(キログラム)をグラフに示したものである。

【図13】図13は、組織中に固定され、組織を通してテザーが所望しない動きをしないように、テザーに装着したストッパが設けられている一実施例を示す図である。

【図14】図14は、本発明の満腹感誘発デバイスを固定するのに使用するシステムを示す図である。

【図15】図15は、本発明の満腹感誘発デバイスを固定するのに使用するシステムを示す図である。

【図16】図16は、豚の胃の中への本発明のデバイスの固定を示す図である。

【図17】図17は、豚の胃の中への本発明のデバイスの固定を示す図である。

【図18】図18は、豚の胃の中への本発明のデバイスの固定を示す図である。

【図19 a】図19 aは、豚の胃の中への本発明のデバイスの固定を示す図である。

【図19 b】図19 bは、豚の胃の中への本発明のデバイスの固定を示す図である。

【図20】図20は、豚の胃にデバイスを6週間インプラントした後の、本発明に記載した固定具の良性特徴を示す、固定に使用した組織領域の組織構造を示す図である。浸食がなく、深刻な炎症もなく、組織改造もない。図20 a及び20 bでは、バー = 1 mmであり；図20 c乃至20 hでは、バー = 250 μ mであり；区分は、ヘマトキシリン及びエオシン(HE)で染色した。図20 aは、試料を低倍率で示す図である。粘膜が上向になっている。矢印は、サンプルを横切る消化管をしめす。アスタリスクは、T字型インプラントの一本のバーが位置しているスペースを示す。図20 bは、試料を低倍率で示す。消化管が中央にある。四角は、より高倍率とした領域を示す。各四角中の文字は、関連する画像を引用している。図20 cは、粘膜下層中の消化管を中倍率で示す。アスタリスクは、消化管のルーメンを示す。これは、インプラントを配置したところである。ルーメン/インプラントは、やわらかい繊維組織と炎症細胞によって囲まれている。(後者は、この倍率では解像が困難である。)図20 dは、筋層内の消化管を中倍率で示す。アスタリスクは、消化管のルーメンを示す。この領域では、少量の繊維素が消化管の壁に張り付いて

10

20

30

40

50

おり（小さな矢印）、炎症性浸潤がより強い - 中央に粒状の青い染料として見られる。図 20 e は、消化管の壁を高倍率で示す（ルーメンはアスタリスクを付して示されている）。異物への通常の反応であるリンパ組織球性浸潤及び繊維素がある。図 20 f は、胃の筋肉細胞中の多焦点多数血管周囲の単核細胞浸潤と空胞形成を示す筋層を高倍率で示す図である。図 20 g は、消化管直近の粘膜を中倍率で示す。局所的な過形成と粘膜化生を伴う陰窩構造に緩やかなひずみがある。図 20 h は、図 20 g に示すフィールドの一部を高倍率で示す。粘膜過形成と粘膜化生のある小領域から離れて（画像の左半分）、粘膜は本質的に平凡なものであり、壁細胞の正常な相補を含有する。黒いラインは、これらの 2 つの領域間のインターフェースを示す。

【図 21 a】図 21 a は、本発明の教示にしたがって構築したデバイスの送達と位置決めのための装置を示す図である。

10

【図 21 b】図 21 b は、本発明の教示にしたがって構築したデバイスの送達と位置決めのための装置を示す図である。

【図 21 c】図 21 c は、本発明の教示にしたがって構築したデバイスの送達と位置決めのための装置を示す図である。

【図 22】図 22 a 及び 22 b は、豚の幽門括約筋内に消化管デバイスを固定するのに使用する送達装置（図 22 a）と、この手順に続く固定装置（図 22 b）を示す図である。

【図 23 a】図 23 a は、本発明の教示に従って構築した送達デバイスの好ましい構造の動作を示す図である。

【図 23 b】図 23 b は、本発明の教示に従って構築した送達デバイスの好ましい構造の動作を示す図である。

20

【図 23 c】図 23 c は、本発明の教示に従って構築した送達デバイスの好ましい構造の動作を示す図である。

【図 24】図 24 は、ルーメン（例えば、胃）の壁の外側への十分な固定と、固定具の配置のための真空カップの好ましい構造を示す図である。

【図 25 a】図 25 a は、コイル固定具を用いた本デバイスの組織内固定を示す図である。

【図 25 b】図 25 b は、コイル固定具を用いた本デバイスの組織内固定を示す図である。

【図 25 c】図 25 c は、コイル固定具を用いた本デバイスの組織内固定を示す図である。

30

【図 26】図 26 は、例 7 に詳細に説明するように、生きた豚の胃への本発明のデバイスの固定を示す図である。

【図 27】図 27 は、固定したデバイスに沿って回復した豚の胃組織を示す図であり、本発明のアプローチを用いて本発明のデバイスを固定することが、組織の浸食あるいは炎症を引き起こさないことを示している。

【発明を実施するための形態】

【0048】

本発明は、対象の摂食行動を変更するのに使用することができるデバイスと方法に関する。

40

【0049】

本発明の原理と動作は、図面と詳細な説明を参照することでより理解することができる。

【0050】

本発明の少なくとも一の実施例を詳細に説明する前に、本発明は、以下の説明に記載された詳細あるいは例示に限定されるものではないと理解するべきである。本発明は、他の実施例も可能であり、様々な方法で実行することができる。また、ここで用いられている表現や用語は、説明のためのものであり、限定するものではない。

【0051】

幽門は、胃の十二指腸につながった領域である（図 1）。幽門は、胃本体につながる遠

50

位側洞 (DA) あるいは同様に、幽門洞 (PA、図1) と、十二指腸につながる幽門管 (PC、図1) の二つの部分に分けられる。幽門括約筋 (PS、図1) またはバルブは、幽門管の端部におけるリング状平滑筋 (mu、図1) であり、消化管の粘膜下層 (SM、図1) と粘膜 (MC、図1) 層によって取り囲まれている。幽門括約筋は、胃から十二指腸への食物の流れを制御するシステムの一部である。幽門開口 (PO、図1) は、幽門筋 (PS) のリップによって囲まれた開口であり、ある状況の下では、幽門管 (PC) の一部を含むことがある。その直径は、主に、幽門管と括約筋の緊張と弛緩の度合いによって変化する。この開口が完全に開くと、開口の直径は 5 - 25 mm の間で変化することが研究で示されている。

【0052】

10

胃は、分泌された胃酸とペプシンを介して化学的 / 酵素的に食物粒子に分解することによって、及び、蠕動収縮によって機械的に食物粒子に分解することによって、食物の消化に重要な役割を果たしている。

【0053】

正常な消化においては、胃が一杯になると、体と底 (corpus and fundus) の消化腺が、食物の消化を助け、消化酵素の活性体への変換を容易にする強酸である、塩酸を放出する。胃壁、特に、幽門腔領域における筋肉の蠕動収縮は、消化液と食物を混合して、糜粥として知られている半流動物質を作る。糜粥は、糜粥によってトリガされる、腔 - 幽門の協調する動きを介して十二指腸へ移動する。

【0054】

20

洞は、食物粒子を糜粥につぶす中心的役割を果たす。洞 / 幽門 / 十二指腸領域において現れる胃内容排出事象の代表的なシーケンスが図2 a - c に記載されている。これは、ヒトにおける胃内容排出の正確な描写であると考えられるが、本デバイスは、図2 a - c に記載されている特定の胃内容排出シーケンスに機能するように制限されるものではなく、従って、異なる胃内容排出シーケンスにもここに記載するように機能する。

【0055】

図2 a - c は、洞 / 幽門 / 十二指腸領域における胃内容排出の3つの段階を示す図である。これらの段階は、一つの滑らかな一体化した動きにおいて生じるが、このプロセスを説明目的のためにははっきりとした段階に分ける。幽門シリンダの区別できる部分を閉じるタイミングは、洞粘膜襞によって同時につぶされている一方で、食物が十二指腸へ排出されるあるいは、胃へレトロプロパルスされるかどうかを決定するのに重要である。幽門Pが収縮している間 (図2 a)、中間溝の領域中で右側の幽門ループ状筋肉 (幽門Pを囲む) と左側の筋肉ループ (洞収縮波 ACW を形成している) 間に相互作用がある。幽門 (P) が最初に閉じると、逆推進力が生じて破碎した内容物を洞内へ戻すことが生じ、洞収縮波 (ACW) が最初に収縮すると、推進力と十二指腸への排出が生じる。消化の初期段階では (図2 a に示す)、洞収縮波 ACW が、食物を胃の遠位側へと押し、閉じたあるいは閉じている幽門に対して押付ける。図2 b では、洞収縮波 (ACW) が、幽門Pの近位側最小径2乃至3 cm となり、この地点で、洞の粘膜ひだが食物に触れて、擬似憩室 (PD) と呼ばれるスペース内で、つぶしと逆推進と呼ばれるプロセスで、この地点と閉じた幽門 (P) 間にトラップされている糜粥塊によって食物をつぶす (Keet et al., The Pyloric Sphincter Cylinder in Health and Disease, オンライン版、参照)。擬似憩室 (PD) の内容物は、この段階では十二指腸に移送することを意図していない。消化の後の段階で (排出と呼ばれ、図2 c に示す)、幽門が開いて流れを制限しないときに、洞収縮波 (ACW)、洞 (A) と十二指腸 (D) 間の静圧差、及び / 又は幽門管の形成 (図2 c のPCは、幽門管を形成する筋肉を示す) が、擬似憩室 (PD) の内容物を十二指腸 (D) 内に排出する (Keet et al., The Pyloric Sphincter Cylinder in Health and Disease, オンライン版、参照)。

30

40

【0056】

電氣的、ホルモンの、化学的、あるいは筋肉信号の形態をした生理学的反射作用は、過剰に存在する糜粥成分あるいは特徴の変化に反応して十二指腸から開始する。このような

50

信号は、消化管のその他の領域（例えば、幽門や洞）に送り返されて、食物の攪拌及び／又は胃を空にすることを遅らせる、あるいは、停止させることすらある。更に、満腹感をもたせる（ホルモンのあるいは電気的に）信号を脳に送る（Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, pages 784-6; 2006）。

【 0 0 5 7 】

このように、胃の洞 - 十二指腸領域は、消化とフィードバックに重要な役割を果たしている。

【 0 0 5 8 】

本発明の実施を提言する一方で、本発明者は、デバイス本体と洞壁、幽門、あるいは十二指腸間の接触を可能にする態様での胃内におけるデバイスの固定が、大型哺乳動物における摂食率と体重増加の低減につながることを発見した。実施例の記載において説明するように、本デバイスの一実施例を豚にインプラントすると、著しい体重の減少となった（この結果を図式的に要約した図 1 1 - 1 2 を参照）。

【 0 0 5 9 】

このように、本発明の一態様によれば、対象の摂食行動を変更するデバイスが提供される。ここで用いられているように、対象という用語は、動物、好ましくは、例えば、摂食障害または体重に関する障害を有するヒトといった、ヒトなどの哺乳類を意味する。

【 0 0 6 0 】

本発明のデバイスの好ましい実施例は、デバイス本体を具え、これは、洞または幽門の組織に取り付けられたときに、洞 - 十二指腸領域の隣接するまたは対向する壁領域にデバイス本体を間欠的に接触させられるように、洞又は幽門の組織に直接的にあるいは間接的に取り付け可能である。ここで用いられている、「洞 - 十二指腸領域」のフレーズは、近位洞で始まって遠位十二指腸で終わる消化管の一領域内にあるあらゆる粘膜組織を意味する。

【 0 0 6 1 】

洞または幽門の固定が好ましいが、その他の消化管固定部位（例えば、胃本体、基底部、食道括約筋、その他）も想定されることは自明である。

【 0 0 6 2 】

好ましくは、本発明のデバイスの本実施例は、洞、幽門及び十二指腸の近位部分（十二指腸球部）、並びに幽門の十二指腸側内にある粘膜組織に間欠的に接触するように構成されている。

【 0 0 6 3 】

図 3 a - c は、ここでデバイス 1 0 とする、本デバイスの実施例のいくつかの構成を示す。

【 0 0 6 4 】

デバイス 1 0 は、デバイス本体 1 2 とテザー 1 4 を具える。デバイス 1 0 を使用するとき、テザー 1 4 の端部 1 6 が、洞の組織に取り付けられる。このような取り付けは、テザー 1 4 の材料自体、t - パーアンカ、コイル、縫合糸、ステーブル、クリップ、などを介して容易に行うことができる。好ましくは、テザー 1 4 の端部 1 6 を洞組織に挿入して（粘膜、粘膜下層、及び選択的に筋肉と漿膜を介して）、それ自体に結び目を作ってまたはその他のかしめ具でループに固定するか、組織アンカを介して固定する。

【 0 0 6 5 】

組織アンカは、ここでは、組織を通る固定と、組織内固定に分類される。組織内固定は、アンカと係留ロープの部分が組織内に配置されている（たとえば、組織内コイルまたは返しで固定する）との意味である。組織内固定は、図 2 5 a - c に具体的に示されている。組織を通る固定は、アンカがルーメンの外側にあるもの、あるいは、ルーメンの内側にアンカがあり、テザーの部分のみが組織自体の中にあるものを含む。組織を通る固定は、図 1 3 及び図 2 3 a - c に具体的に示されている。組織を通る固定は、内視鏡の動作チャンネルを通る直接的な目視ガイダンスを用いて針を使って行うことができる（図 1 6 - 1 8 参照）。代替的に、真空カップを組織を通る固定に用いても良い。図 2 4 を参照すると、

10

20

30

40

50

送達針 206 の周囲に対称的に配置した真空チャンバを含む装置 200 を用いて、内外固定スキームを行うことができる。真空チャンバ 202 (カップ) 内で針 206 をセンタリングすることで、針 206 は確実に組織 82 内の最も近い経路を通る。このように、消化管内の所定の位置で内視鏡を使って行うことが難しい、組織 82 に普通角でアプローチする必要はない。むしろ、内視鏡の先端をほぼ普通に配置して、真空チャンバ 202 がカップのそこに対して平坦になるように組織に力を加えて、軸針 206 の貫通に垂直になるようにする。針 206 が真空チャンバの中央 202 にないと、針 206 は組織 82 の壁に入るが、真空チャンバ 202 の周囲の組織 82 が針 206 の軸に対して垂直でないので、他方側に貫通しない。

【0066】

組織内固定及び組織を通る固定の双方に好適な組織アンカは、t-バーあるいはきのこ状エレメントであり、これは、組織内に埋め込むか、出口部位の組織に対して並置することができる。このようなアンカを挿入する方法には、開腹手術、腹腔鏡、又はこの分野で知られており、例えば、自然開口経胃的内視鏡術 (natural orifice transgastric endoscopic surgery: NOTES) などの手順用に開発された内視鏡手段がある。本発明のデバイスを固定する更なるアプローチが実施例 5 に記載されている。

【0067】

いずれの場合も、また、更に図 3 a - d を参照すると、テザー 14 は、消化管を移動する間にデバイス本体とテザー 14 に作用する力に耐え得るようにしっかり連結するやり方で、洞の組織に取り付けられる。テザー 14 またはアンカ 16 は、胃又は十二指腸の酸性あるいは胆汁環境の中で設定時間が過ぎた後、分解するあるいは取り外されるように設計することができる。このように、デバイス 10 は、設定時間の後、デバイス自体を除去して、デバイス 10 またはその構成要素が消化管を通過して身体から除去されるように設計することができる。

【0068】

デバイス本体 12 は、広範囲にわたる生体適合性材料で作ることができる。好適な材料の例は、プリウレタンやポリプロピレンなどのポリマ、シリコン、ラテックス、テフロン (商標)、セラミックス、ニチノール、不動態化金属、合金などを挙げることができる。

【0069】

生物膜の形成、カプセル化、浸食、抗原反応を防止するために追加コーティングを用いても良い。従来技術には、このような目的に使用できる物質 (例えば、Baveja et al. Biomaterials, 2004 Sep; 25(20): 5003-12 参照)、または Surfacing (商標) (www.surfacing.com) の例が数多くある。

【0070】

薬剤あるいは薬学的活性剤を含むコーティングがここでは意図されている。活性剤の例には、限定するものではないが、CCK、グレリン、モチリン、などのホルモンがある。代替的に、化学レセプタ (例えば、脂肪あるいは脂肪状物質、糖など) を活性化させるコーティングを用いても良い。効果を長く保つためには、放出不可能なコーティング (例えば、非分解性リンカを介して付着させた) が好ましい。

【0071】

更に、本発明のデバイスは、薬剤、ホルモンなどの薬学的活性剤、小分子あるいはその他のペプチド、並びに、例として、十二指腸の粘膜表面に接触したときに運動性を抑えることが知られている塩酸などの化学物質を、内視鏡を介して再充填できるリザーバであってもよい。

【0072】

図 3 a - d を再度参照すると、デバイス本体 12 は、洞 - 幽門部及び洞 - 十二指腸への糜粥の流れへの直接の影響を最小にするようなサイズと構造を有することが好ましい。好ましくはデバイス本体 12 は、この流れに対して実質的になんら直接影響を与えないようなサイズと構造であることが好ましい。更に、デバイス本体 12 は、テザー 14 あるいは

10

20

30

40

50

固定組織から外れた場合に十二指腸を安全に通過できるように長さや直径が選択されており、これによって、小腸を閉塞するリスクを最小限に抑える。

【0073】

従って、デバイス本体12の体積は、通常0.03 - 1.2 cm³の範囲で選択される。このような体積は、長さ1 - 4 cm、直径0.1 - 2 cmの円筒形状に分散することができる。ここで意図されているその他の形状には、球形、楕円形（例えば、卵型、魚雷型）、ディスク形状、キューブ、三角形、突出した指形状、無定形状、などが含まれる。デバイス本体12の表面は、洞、幽門及びノ又は十二指腸の粘膜組織に当たるせん断力を最小にして、デバイス本体12周囲に胃石が形成される可能性を最小にするように平滑であることが好ましいが、組織をよりよく刺激するために潜在的に畝があることが望ましい。デバイス本体12の表面は、毛細管力を介してデバイス表面に少し糜粥を残すために、多孔であってもよく、くぼみがあってもよく、あるいは、一又はそれ以上のカップ型形状をしていても良く、これによって、糜粥の存在を検知する十二指腸中の化学センサの刺激を引き伸ばして、胃運動性を遅くする。

10

【0074】

デバイス本体12は、限定するものではないが、鋳造、押出し成形、機械加工などを含む公知の製造技術のいずれかを用いて製造することができる。

【0075】

デバイス本体12は、5 - 100のShore A硬度を有するシリコンでできたものが、目下のところ、生体適合性、耐久性、低い表面硬度の点において好ましい。消化管の粘膜下層に接触するデバイスのすべての部分が、曲げ、変形、及び消化管によってデバイスに係る圧力と動きがあっても粘膜表面に浸食が生じないように十分に弾性的に伸張するのに十分柔軟である。

20

【0076】

デバイス本体12は、固定点に対する過剰な動きが好ましくないのであれば、アンカ16で消化管に直接取り付けすることができる。代替的に、テザー14の長さや組成は、デバイス10の意図する機能によって選択される。テザー14の長さは、0.5 cmから10 cmであってもよく、端部16の取り付け部位とデバイス10の機能に大きく左右される。テザー14は、硬質であっても弾性であっても良く、硬質テザー14は、ポリマ（ポリエチレン、PTFE、あるいはナイロン）で作ることができ、弾性テザー14は、シリコン、ポリウレタン、ラテックス、などで作ることができる。弾性テザーは、弾性構造を有しており、例えば、ポリマでできたコイルなどの非弾性材料で作ることもでき、あるいは、シリコンなどの弾性材料で作ることもできる。弾性の第1の部分と非弾性の第2の部分を持つテザーを本発明に用いても良い。

30

【0077】

好ましい実施例では、テザー14がシリコンなどの高弾性材料でできており、ゴムバンドのように伸び、これによって、固定位置外でデバイス10が破れるように働く力を最小限に抑えている。テザー14の典型的な直径は、0.1 mmないし1 cmである。

【0078】

ここに記載されているように、本発明のデバイス10は、デバイス本体12と洞 - 十二指腸領域の壁組織との間の間欠接触を可能とするように構成されている。このような機能性は、デバイス10の3つの構造の一つによって達成することができる。

40

【0079】

図3aは、デバイス本体12を洞と十二指腸内で移動させるあるいは洞と十二指腸間を往復させ、これによって十二指腸、幽門及びノ又は洞の壁組織に間欠的に接触させる構造を示す。

【0080】

テザー14の長さやデバイス本体12のサイズは、デバイス本体12が十二指腸内にあり、十二指腸の最初の10 cm、好ましくは最初の5 cmより遠位側に行かないように選択されることが好ましい。

50

【0081】

デバイス10のこの構造のテザー14とデバイス本体12は、シリコンで製造することが好ましい。テザー14の長さは、0.5cmから10cmで合ってもよく、デバイス本体12は、体積が約4cm³あるいはそれより小さく、及び/又は、表面積が15cm²あるいはそれより小さい円柱形または魚雷型の形状としても良い。デバイス本体12のテザーへの取り付けは、糊付け、ピン止め、などで行うことができる。代替的に、デバイス本体12とテザー14を単一部分として鋳造して、一体構造としても良い。

【0082】

テザー14の長さ、デバイス本体12の形状とサイズに応じて、消化管内の自然の蠕動及び逆流力によってこのデバイス10の構造体が幽門を介して洞と十二指腸内を移動したり、往復運動し、これによって、十二指腸、幽門及び洞の粘膜組織に接触する。

10

【0083】

このような間欠的接触は、消化管の動き（例えば、洞と十二指腸の蠕動、並びに幽門の括約筋の動きなど）、並びに洞から胃本体への、あるいは洞から十二指腸への糜粥の流れ、及び十二指腸から動への胆汁逆流に大きく影響される。洞から十二指腸への糜粥の流れは、デバイス本体12を十二指腸へ運び（Iで示すように）、一方、十二指腸から動への胆汁の逆流がデバイス本体12を洞へ運ぶ（IIで示すように）。対象が食物を摂取すると、このような前後の往復運動が一分間に2、3回生じる。理論に束縛されることなく、本発明者らは、このような往復運動が十二指腸と洞にあるレセプタを活性化し、接触率及び/又は接触量を低減すると考えている。

20

【0084】

図3bは、デバイス10の構造を示しており、デバイス本体12が十二指腸にあって十二指腸と幽門の粘膜組織に間欠的に接触しており、洞の中へ往復移動していない。デバイス10のこの構造では、テザー14が幽門、洞-幽門あるいは十二指腸-幽門組織（粘膜、粘膜下層、及び選択的に筋肉）に取り付けられて、十二指腸と幽門の壁（十二指腸側の）にデバイス本体を間欠的に接触させるのに十分に長い。デバイス本体12は、テザーの寸法に収縮して、テザー14だけ（あるいは複数デバイスが存在する場合は複数のテザー）を伴う消化管組織への接触が、対象の接触行動に所望の変化を生じさせるのに十分なものになる。

【0085】

デバイス10の構造も、特に胆汁が十二指腸から洞へ流れる場合に、幽門の壁（十二指腸側）にバック圧力をかけることができることは自明であろう。十二指腸は一般的に食物片を含まないので、固体物質のこのような圧力あるいは機械的刺激が、固体食物が十二指腸に入るようにして、一般的に消化管の運動を遅くするシグナルを駆動する信号を作ることができる。

30

【0086】

図3cは、デバイス10の構造を示す図であり、ここでは、デバイス本体12が洞にあって洞とおそらく幽門の粘膜組織に接触しており、十二指腸内へ往復していない。

【0087】

この構成では、テザー14は、洞の組織に取り付けられ、デバイス本体が動の壁、並びに幽門の壁（十二指腸側で、選択的に開口）に接触できるように十分に長い。

40

【0088】

本発明のデバイス10は、洞及び/又は十二指腸にある従来技術のデバイスを超えるいくつもの利点を提供している。

【0089】

例えば、米国特許第10/872,910号に記載されている洞で固定したバルーンなどの洞/十二指腸デバイスのほとんどは、米国特許7,066,945号に記載の人工胃石、あるいは米国特許出願第11/300,283号に記載の流れ低減デバイスが、洞、幽門、及び/又は十二指腸を通る流れを直接的に低減することによって、あるいはこれらの領域内のスペースを占領して、その容量を有効に低減することによって機能している。

50

【0090】

非常に対照的に、本発明のデバイス10は、消化管の運動を制御し、消化管のルーメンの刺激、及びこのルーメンの通常の蠕動間隔との干渉から生じる生得の機械的、神経学的及び生化学的フィードバックメカニズムを利用するように設計されている。

【0091】

本発明を、様々なインプラントデバイスを含む構造に利用できることは自明である。

【0092】

図3dは、このようなマルチデバイス10の構造の一例を示す図である。この例では、各々が洞-十二指腸領域の特定の位置に配置されている二つのデバイスが用いられている。第1のデバイス10が十二指腸にあり、第2のデバイスが洞に配置されている。このよ
10

【0093】

マルチ構造のもう一つの例は、2-5のデバイス10構造を具えており、各構造が、体積 1 cm^3 の中空あるいは中実の球形をしている。各デバイスは、洞あるいは十二指腸の一又はそれ以上の組織位置に個々に係留されている。このような球形の表面は、平滑であるか、突起が設けられていても良い。この実施例では、組み合わせたデバイスの有効体積及び表面積が、インプラントされたデバイスの数に比例して増加し、刺激能力を上げる一方で、個々のデバイス10のサイズを最小に保って胃への導入を容易にし、固定を用意に
20

【0094】

上述したデバイスの構造には、テザー14が含まれているが、少なくとも図3c-dに記載のデバイスの場合は、デバイス本体12を組織に直接取り付けることも意図されている。このような直接的な取り付けは、クリップ、ステーブル、パーブ、縫合糸などを用いて実現することができる。

【0095】

デバイス本体12は、十二指腸、洞、および幽門の壁に存在する機械的レセプタを刺激するよう機能することができるので、本発明者らは、機械的レセプタの表面接触と刺激を最大にする一方で、流れの妨げを最小にするデバイス本体12の構造を作った。
30

【0096】

図4a-dは、ひげ(wiskers)(図4a)、柔突起(図4b)、幽門の十二指腸側にバック圧力をかける平坦なディスク(図4c)、スパゲッティまたはリボン状のエクステンション(図4d)を一体化したデバイス本体を含む、このようなデバイス本体12の構造の例をいくつか提供している。図4cに示す例示の構造は、逆止フラップ弁として作用して、括約筋の一方の側から他方へ消化管内容物の逆流を防止することができ、逆流した場合でも、前方向への流れに耐えるように設計されている。デバイス本体12は、表面リザーバとして作用する少なくとも一の凹部を含んでいても良い。

【0097】

デバイス10は、その早い時期に満腹感を誘発する効果を強化するその他のメカニズムをいくつか具えていても良い。
40

【0098】

例えば、デバイス10は、デバイス本体12に配置でき、テザー14の取り付け部位に配置した電源で電力を供給する電極を具えていても良い。このような電源は、電池または内蔵型発電装置(以下に更に述べる)であっても良い。テザー14は、電源で生成した電流をデバイス本体12の表面に配置した電極に流す絶縁ワイヤを具えていても良い。デバイス本体は組織に間欠的に接触するのみなので、電流が組織に周期的に流れる。

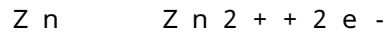
【0099】

電源は、胃の中の酸を用いて電力を生成するように構成することもできる。この実施例では、例えば亜鉛及び銅などの金属片を洞中で互いから分離して、両方を胃酸に暴露させ
50

ている。胃の中の酸と亜鉛との間の化学反応によって電流が生じる。この反応は、以下に従って生じる。

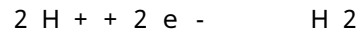
【0100】

アノードでは、亜鉛が酸化され：



【0101】

カソードでは、水素が還元され：



【0102】

亜鉛及び銅片に接続した絶縁ワイヤが、テザーの長さに延びており、デバイス本体12 またはその上の突出部が蠕動と糜粥が通過する間に十二指腸組織にランダムに接触するときに、十二指腸組織を電氣的に刺激する一またはそれ以上のバイポーラ電極で終端している。

10

【0103】

上述の電力を生成する電源は、十二指腸の電氣的刺激に加えて、あるいはこれに代えて幽門または洞を刺激することができる。洞のみの例では、刺激電極は、固定メカニズムの一部であり、あるいは洞の周りを自在に移動し、洞の粘膜表面に接触する個別のフレキシブルな突出部であり、これによって、洞組織の電氣的及び機械的刺激の組み合わせを提供している。

【0104】

20

消化管組織の電氣的刺激は、胃の粘膜、粘膜下層、あるいは筋肉層に埋め込んだ電極を用いて、内視鏡的に導入した電極アンカまたはスクリュを用いて行うことができ、これによって、公知技術における電極位置と刺激パラメータを用いて胃の運動力を変更する（胃不全麻痺の場合は強化する、肥満の場合は遅らせる）のに使用される。この分野では、多くの外付け胃刺激器が知られている。ここに記載したデバイスは、内視鏡を用いて導入しインプラントすることができる。これは、現存の胃電気刺激器において使用されている開腹あるいは腹腔鏡手術より、有意に耐えやすい。

【0105】

上述のデバイスはオープンループ、すなわち、対象が摂食しており胃酸がでていときにのみオンになる。さらに、このデバイスは、交換が必要な、あるいはバッテリーをチャージしなければならない外付け電源が不要である。代替的に、このデバイスは将来使用するために過剰エネルギーを保存しておく搭載バッテリーまたはキャパシタ、刺激パラメータを調整し条件を整えるための搭載電子機器、現在のpH、食物の存在及び成分などのパラメータを検出するセンサとのインターフェース、並びに身体の外からデバイスを制御するための無線通信機能を有することができる。

30

【0106】

ある時点で、鉛が完全に分解され、デバイスに新しい鉛を再度チャージすることもでき、あるいはデバイス全体を交換しても良い。例えば、金属は、本出願に記載の磁気保持メカニズムを用いて経口的に補充することができ、材料置換が可能である。例えば、銅に代えて炭素を用いることができる。その他の金属も使用することができる。例えば、亜鉛に代えてマグネシウム片を使用することで、デバイスが作る電流がほぼ2倍になり（亜鉛を用いた場合の約240μAが、5%のクエン酸中のマグネシウムを用いると約400μAになる）、電圧が上がる（亜鉛で約0.97Vが、5%のクエン酸中のマグネシウムを用いると約1.6Vになる）。濃縮pHが0.8、希釈pHが2-3である胃の塩酸環境では、むしろより高い電圧と電流が適当である。このようなデバイスを2またはそれ以上直列に接続して電圧を上げたり、並列に接続して電流を増やして、有効な刺激を提供するのに必要なレベルにすることができる。

40

【0107】

研究によれば、十二指腸中の酸の存在が、満腹フィードバック信号をトリガし、及び/又は、胃が空にして胃の運動性を遅くすることができることを示している。従って、デバ

50

イス10は、洞から十二指腸へ胃酸を運ぶメカニズムを具え、これによって幽門をバイパスするようにしても良い。このようなメカニズムは、テザー14の取り付け部位に配置したコレクタを具えていても良い。このようなコレクタは、食物粒子あるいは糜粥によって閉塞することなく胃酸を吸収する、ゲル、または、多孔性ポリマ（多孔性PTFEあるいはポリプロピレン）であってもよい。テザー14は、洞を通して回収した胃酸を十二指腸に存在するデバイス本体12の表面へ送り返す導管を具えていても良い。デバイス本体12と十二指腸組織との接触がこの酸を放出させる、あるいは代替的に収縮と上がった圧洞内の力が圧力差を作って、この導管を介して酸を送達する。酸に加えて、上述した導管は、糖、脂肪、及び摂食率と摂食量を下げるダンピング効果を引き起こすその他の成分を含む、液状糜粥を運ぶことができる。代替の実施例では、デバイス10が、糜粥を早い時期に十二指腸に運んで若干のダンピング効果を誘発するために、幽門を正しく封じないような形状の固体テザー14を含むものであっても良い。

10

【0108】

さらなる実施例では、デバイス10が固定可能なバルーンを具えており、このバルーンを洞内に配置して、ガスまたは液体を満たす。テザー14が、この液体またはガスを十二指腸にあるデバイス10の本体12に運ぶ導管を形成している。洞が、洞内のバルーンを収縮させると、液体とガスがテザー14の導管を介して搬送され、本体12を膨張させ、十二指腸を機械的に刺激して、対象の摂食行動に影響を与える。

【0109】

上述したとおり、デバイス10は、おそらく早期に満腹感を誘発し、及び/又は、胃を空にして運動性を遅くする機械的レセプタを活性化することによって、対象の摂食行動を変更するように機能する。

20

【0110】

ここでは、デバイス10をインプラントするのに、開腹手術、腹腔鏡手術、内視鏡手術を含むいくつかのアプローチを意図している。

【0111】

開腹手術のアプローチでは、外科医は、完全切開を行って洞-幽門領域へのアクセスを増やし、テザー14の端部16を洞または幽門組織に固定/縫合する。固定した後、外科医はデバイス本体12を洞または十二指腸領域に配置して、胃と皮膚の切開部を閉じる。

【0112】

腹腔鏡アプローチは、ほとんど同じであるが、開腹手術との主な違いは、3つまたはそれ以上の切開部を作り、腹腔鏡機器を用いて、この切開部を通してデバイスを正しい位置に案内できることである。

30

【0113】

同様に、腹腔鏡と内視鏡を組み合わせた手順を用いることができる。腹腔鏡を導入し位置決めして、固定を所望する胃の外側表面にあてる。この衝突は、内視鏡を用いて胃の内側から見ることができ、内視鏡を操作して衝突地点にデバイスを固定することができる。次いで、腹腔鏡を用いて胃の外側表面上でアンカを操作する（例えば、アンカを胃の中に戻すよう案内する）、あるいは単に、アンカ部位が長時間出血していない、あるいはその他の合併症を有していないことを確認する。

40

【0114】

本発明の内視鏡を用いたデバイス10の配置は、内視鏡-装着/送達ガイドを用いて行うことができる。内視鏡は、膨張可能なバルーンを用いて幽門括約筋の遠位端に一時的に固定され、内視鏡装着ガイドを用いてデバイス10の位置決めと固定を容易にする。この分野で公知の、ガイドを位置決めする代替の方法には、直接目視フィードバック、蛍光透視ガイダンス、及び幽門洞と十二指腸間の電位差またはpH差が含まれる。ガイドは、消化管内視鏡の動作チャネルを介して進めることができる。

【0115】

次いで、デバイス10をインプラント部位に送ることができる、あるいは、デバイスを内視鏡端部の上に予め装填しておいても良い。代替的に、デバイス10を口から摂取して

50

、胃の中に一時的に配置する、あるいは、幽門を通過しないようなサイズにして、胃の中にトラップすることもできる。このような構成のデバイス10は、酸に鋭敏なコーティングでラップして、デバイスを飲み込む対象の食道を保護し、その後、このコーティングが溶けてデバイス10が展開し、その固定メカニズムを露出するようにしても良い。摂取に続いて、ガイドを搭載した内視鏡を用いて、このデバイスを捕捉し、関連組織に位置決めして固定する。このような送達アプローチにおいては、デバイス10が一旦組織に取り付けられると、幽門を通過することができなくてはならない(すなわち、必要があれば、往復運動する、あるいは消化管へ通過して、テザー14が組織から外れた場合に閉塞を生じることなく排泄する)ので、捕捉に続いてデバイスを再構成することが好ましいことは明らかである。摂取を介して送達できるデバイス構造の一例は、洞組織に取り付けたいくつかのデバイスを具えるマルチデバイス構造である。このようなシナリオでは、デバイスを幽門を通過しない十分に大きい単一ユニットとして摂取することができる。洞内にトラップされると、ガイドを用いて各デバイスを分離して個々に位置決めすることができる。位置決めと洞組織への取り付けに続いて、各デバイスは幽門を通過して(必要であれば)往復移動することができ、あるいは、突発的に外れた場合、消化管を通過することができる。

【0116】

デバイス10の送達に使用するアプローチにかかわらず、一旦デバイス10を配置すると、縫合系、ステープル、クリップを用いてあるいはテザーを組織を通して這わせて組織内に固定する、または、部位端部16で組織を出るバックストップ(例えば、tバー)を設ける又は展開させることによって、テザー14を粘膜/粘膜下層、及び選択的に筋肉に取り付ける。このような取り付けは、ガイドの端部に配置したメカニズムによって容易に行うことができる。このメカニズムは、自動縫合メカニズムまたは自動ステープリングメカニズムであっても良い。ガイドのインプラントに続いて、内視鏡を取り出す。

【0117】

上述の外科的アプローチのいずれも、二つの個別の手順を用いて行うことができる。第1の手順では、テザー14のアンカを設定して、続く手順で、デバイス10を固定点に、可逆的にあるいは永久的に、取り付ける。

【0118】

固定点は、洞組織に作った切開部にインプラントしたシリコンループ(リングのような構造の)であってもよい。この切開部は、ループの一部を洞に露出させて閉じる。シリコンの周囲で組織が治癒したら、露出させたループ部分にデバイス位置決め手順を介してデバイス10を取り付ける。上述の構造によって、追加のアンカを配置するあるいは組織に更なる切開または穴あけを行うことなく、迅速な取り付け、取り外し、あるいは、対象の必要に基づいてサイズまたは構造が異なるデバイス本体の交換が可能である。

【0119】

上述のデバイスは、非弾性テザーまたは弾性テザーを用いて胃組織に固定することができる。好ましくは、本発明のデバイスは、弾性コンプライアンス用に構成した少なくとも一のテザーを介して胃組織に固定される。ヒトの組織は動的であり、組織の動きによって生じる力と歪は、非柔軟性縫合系またはテザーは、組織あるいは粘膜などの浸食表面をカットするまたはめくるのに十分に大きい。これは、非柔軟性縫合系またはテザーが、組織の通常の動きを閉じ込めようとする場合に特に見られ、あるいは、それ自体と組織間に相対的な動きをさせないジオメトリにある場合に特に見られる。

【0120】

デバイス本体の固定は、組織内あるいは組織を通る固定機能を提供するのに好適な組織固定エレメントに取り付けた弾性テザーを用いて行われる。この例には、永久的にあるいは取り外し可能に設計されている、t-バー構造、バンプ、コイル、ピッグテール構造(例えば、弛緩状態のときにコイル状のピッグテール構造を形成し、強制的に引っ張られると直線状になる固定エレメント)、かさ、ボール(拡張可能、静的、中空、中実、あるいはワイヤ)、スクリュ、オーガ、あるいは組織内にあるいは組織に対して備わっており、そこにかかる一またはそれ以上の方向の力に対向するその他の構造が含まれる。

10

20

30

40

50

【 0 1 2 1 】

組織固定エレメントは、金属、合金、ポリマなどを含む材料で作ることができる。固定エレメント構造は、硬質、柔軟、あるいは事実上弾性であってよい。固定エレメントは、アンカにかかる力に対向するのに必要な剛性を提供する一方、組織に対して柔軟な非外傷性インターフェースを維持する材料の組み合わせで構成することができ、これによって組織切除を最小に抑える。例えば、t - バー固定エレメントは、硬質プラスチックまたは金属バーまたはワイヤをシリコンで外側被覆することによって構成し、シリコンで被覆したクロスバーとシリコンテザーシステムを有するT形状を形成することができる。外側被覆した金属の使用は、固定エレメントにX線不透過像を提供し、従って撮像技術を用いてこのエレメントの同定が可能である。代替的に、アンカ、テザー、及びデバイスの本体の部分または全体が、製造中に硫酸バリウムなどのX線不透過材料を含んでいてもよい。

10

【 0 1 2 2 】

固定エレメントの装填機能は、構造、サイズ及び材料選択の組み合わせによって決まる。このような装填機能を、使用と固定部位によっては固定エレメントに設計することができることは自明である。

【 0 1 2 3 】

ここで用いられているように、「弾性特性」あるいは「弾性コンプライアンス」のフレーズは、引っ張り力がかかっているときの長さを可逆的に長くするテザーあるいはその一部の能力を意味するのに、交換可能に使用されている。このような長さの増加は、少なくとも10%、好ましくは少なくとも25%、より好ましくは少なくとも50%である。テザーの弾性特性は、テザーの構造、断面、軸上ジオメトリ、及び/又はテザー材料によって提供される。

20

【 0 1 2 4 】

テザーは中空状または中実の糸またはひも状構造であり、一またはいくつかの接合部分を具えている。テザーは、バンジーコードに似た、ねじれたあるいは編んだより小さい弾性フィラメントセットで作ることができる。このような編んだ設計は、細胞の内側成長と宿主細胞へのより良好な一体化を許す。二つの接合部分から構成されたテザーを用いて、ユニークな弾性プロファイルを提供することができる。このプロファイルでは、一方の部分が弾性的に伸縮し、他方は伸縮せず、従って、両部分とも各々が異なる度合いで伸縮する。マルチ部分テザー構造を用いて、本発明のアンカの構造を簡単にすることができる。例えば、固定エレメントとテザーの第1の部分は、単一材料で鋳造して、テザーの第2の部分に糊付け、圧入、オーバー成形、などにて固定することができる。マルチ部分テザーの構成は、異なる部分が異なる環境に露出している場合、例えば、テザーの第1の部分が組織内にあり、別の部分がルーメン内にある場合に使用することができる。テザーの材料は、非弾性であってもよく、さらにテザーは、例えば弾性コイル構造などの弾性を提供するように構成することができる。例えば、テザーは非弾性であり、デバイス本体の回転式のばね負荷ドラムの周りに周回させて、非弾性材料で弾性効果を持たせるようにすることもできる。

30

【 0 1 2 5 】

図13は、組織内に固定された本デバイスの一の好ましい構成を示す。

40

【 0 1 2 6 】

デバイス10は、消化管の組織に固定したデバイス本体12を含む。

【 0 1 2 7 】

デバイス10の好ましい構成では、テザー14（この場合、弾性部分17と非弾性部分からなる）に、組織を通して固定できる固定エレメント13が設けられている。組織を通して固定できるようにするには、固定エレメント13とテザー14を取り付けた非弾性部分19が胃内から胃壁の組織または消化管括約筋（以下に述べる）を通して送られ、アンカエレメント13が展開して、胃の最も外側の組織層（漿膜）に対して、消化管ルーメンに陥入組織ひだを通して、この組織に対して、あるいは、幽門括約筋の十二指腸側また下部食道括約筋の胃側などの括約筋の後ろ側に対して、並置される。

50

【0128】

固定強度を上げるには、組織を通る固定が好ましい。いくつかの組織固定設計で実験を行って、本発明の発明者らは、組織を通る t - バー固定と弾性テザーを用いた胃組織内に固定したデバイス（例えば、胃壁、組織ひだ、あるいは括約筋を介して）によれば、組織貫通部位における組織の壊死とダメージを最小に抑えながら、着実な固定結果となることがわかった（図20a - h参照）。

【0129】

括約筋または組織ひだを通る固定は、固定エレメントが消化管の腔側に維持される点で有利である。この特長によって、固定エレメントが、テザーから外れた場合に消化管内へ放出され、回復できるあるいは身体を傷つけることなく身体の外へと通過する。消化管の腔側へ固定エレメントを保持することは、単純に固定エレメントと胃の外に取り付けたテザーを第1のホールを通して送達し、第2のホールを介してそれを戻すことによって、胃壁への固定でも達成できる。これは、胃壁から組織ひだを形成することによって、あるいは、ステッチ状機能性（例えば図23a - cを参照）を提供するデバイスを用いることによって行うことができる。テザーは、固定エレメントを用いて組織に固定することができ、あるいは、テザーは結び目その他を介して固着させることができる。

【0130】

テザーは、テザー及び/又は固定エレメントの望ましくない方向への移動を制限するストッパ構造を具えていても良い。例えば、図13を参照すると、固定エレメント13が胃の外に、漿膜に対向しているなど、テザー14が胃壁を通して固定される場合、あるいは、テザー14がイン - アウト - イン構造で組織を通して固着されている場合、特に、本発明者らによって、網がアンカ13などの物体を胃の漿膜表面から引っ張る傾向にあることを発見したので、ストッパ20をテザーに設けて、テザーの組織方向における動きを防止することができる。これに加えて、あるいは代替的に、ワッシャを用いて、組織に対向して配置されているアンカ（例えば、t - バーアンカ）が、テザーの引っ張り力の下、組織内に埋め込まれないようにしたり、組織の外で浸食しないようにすることができる。このようなワッシャの一構成が図23a - cに示されており、これについては例5で述べる。

【0131】

本発明のデバイスの別の実施例は、少なくとも部分的に幽門管に存在して、この管の組織領域に接触し及び/又は幽門括約筋が開いているときに幽門管の開口サイズ（例えば、断面積又は体積で規定される）を変更することができるように構成したデバイス本体を具える。好ましくは、このデバイス本体は、また、幽門括約筋が閉じると幽門管の開口サイズを変更することができる。

【0132】

このようなデバイスは、幽門管内にある機械式レセプタを活性化する、幽門括約筋が完全に開くときに幽門管の最大開口サイズを低減させる、及び/又は、幽門括約筋が完全に閉じると幽門管の開口を大きくする（すなわち、完全な閉鎖を防止する）機能がある。

【0133】

図5aは、幽門デバイス100（以下、デバイス100という）を示す図であり、このデバイスは、対向する凹面及び凸面（カシュウナツツのような）で湾曲しており、固定機構（ホックが示されている）を取り付けたデバイス本体102を具える。デバイス本体102は、長さ1 - 4cm（図5aのL）、幅0.5 - 2cm（図5aのW）、及び高さ0.3 - 2cm（図5aのH）の範囲から選択された寸法を有する。デバイス本体102は、シリコン、ポリマ、セラミックス、及び合金又はこれらの組み合わせを含む様々な材料で作ることができる。デバイス本体102は、中実でも中空状でもよく、中空形状はガス、液体（例えば、食塩水）、ゲルあるいは様々な固さの固体で埋めることができる。好ましくは、デバイス本体102は、幽門の領域内に浸食を生じさせないのに十分にやわらかい材料、例えば、低硬度シリコンなどで作ることができる。

【0134】

デバイス100の膨張可能な構造には、デバイス本体102を満たすポートを具えてい

10

20

30

40

50

ても良い。このポートは、薄いシリコンシェルで作ることができ、その少なくとも一の寸法（例えば、高さ）をデバイス100を固定する前に、間に、あるいは後に、調整することができる。デバイス100は、フレキシブルで、膨張可能で、硬質の構成要素の組み合わせからできている。例えば、導管106は、硬質で非崩壊性の外側チューブの内側に配置した膨張可能な内側チューブまたは空気袋で構成して、幽門を通る最小導管直径を可変にセットするが、本体102は膨張可能で、幽門が開いたときの幽門の最大開口が、擬似憩室として知られている幽門に近位の領域の廃水容積を調整可能にふさぐことができる。このように調整が可能であるため、医師は、早期の胃の空腹感の効果と、各患者の事前インプラントの遅くなったあるいは有効性の低い胃の空腹感を最適にしてバランスをとることができる。代替的に、本体102は、取り外し可能なインサートエレメント

10

【0135】

デバイス本体102は、幽門管中の機械的レセプタを、圧力をかける（間欠的に）ことによって活性化する、及び/又は、幽門管の体積を減らすよう作用し、これによって、幽門括約筋が開いたときの幽門管の開口を小さくする。このような減少は、10 - 80%、好ましくは15 - 50%、より好ましくは20 - 40%の範囲で行われる。このような体積の減少は、胃が空腹になるのを遅らせ、対象が満腹感を感じることに寄与する。

20

【0136】

上述したとおり、デバイス100は、幽門括約筋が閉じたときの幽門管の開口サイズを変更するようにも機能する。食物が胃に入ると、繰り返して生じる収縮波を介して洞が食物粒子に分解し、同時に幽門管が閉じて、食物が洞の機械的な動きによって分解するまで部分的に消化した食物が十二指腸へ通過することを防ぐ。上述したとおり、早期の胃の空腹感（ダンピング：dumping）も、早期の満足感に寄与する。デバイス本体102は、幽門括約筋が閉じているときに幽門管を部分的に開いておくことによって、このようなダンピングを容易にするように構成されていることが好ましい。このような機能性を可能にするためには、デバイス本体102に導管106を設けて、デバイス本体102の上部凸表面に軸上に沿って延在させるようにする。導管106は、部分的開溝あるいはチャンネル（図5aに示すような）であっても良く、あるいは、貫通ホールオリフィス（図5bに示す

30

【0137】

導管106の開溝またはチャンネル構造の場合、溝を取り囲むデバイス本体102の材料は、組織によってデバイスに圧力がかかったときに、バックリングを置くのに十分に硬質であることが好ましい。このような硬質性は、固いシリコン、ポリマ、セラミックス、または合金などの材料、または、例えばシリコンラバー、PTFEなどで作られたソフトシェルで被覆したこれらの固い材料の組み合わせによって達成することができる。いくらかの弾性と、溝を取り囲むデバイス本体102の領域中の湾曲する動きは、幽門括約筋が締まってオリフィスが幽門管内に維持される限り、許容されうる。

40

【0138】

開溝/チャンネル設計を有することの明らかな利点の一つは、閉塞が実質的に減ることである。幽門括約筋が閉じてこのような溝が食物粒子で閉塞される場合、次いで生じる幽門括約筋の開放と幽門管が、導管106の溝/チャンネル内にトラップした食物粒子を放出するであろう。

【0139】

上述したとおり、デバイス100は、更に、この構成においてデバイス本体102に取り付けられている固定機構を具える。この固定機構は、デバイス本体を幽門管内及び/又は近傍の組織に固定する働きをする。固定機構を用いて、デバイス本体102を幽門管及び/又は洞内の組織に固定することができ、好ましくは、固定は粘膜下層及び/又は筋肉

50

層に固定される。

【0140】

この固定機構は、粘膜、粘膜下層、及び/又は筋肉などの組織にデバイス本体102を固定するのに使用できるあらゆる機構であっても良い。フック108が図5aに記載の装置に示されている。4個のフックが図5aに記載されているが、任意の数のフックをデバイス本体102の凹面に沿ってパターンに配置したものを組織の固定に使用することができる。デバイス100によって用いることができるその他の固定構造は、一またはそれ以上のピン109を具える。このピンは、デバイス本体102と設けたガイドと組織(幽門Pの最も狭い部分における側面から、図5dに示されている)、デバイス本体102を組織に縫合するのに使用することができる縫合糸、米国特許出願第11/172,082号、10/726,011号及び09/871297号、あるいはこれらの組み合わせに示されているような展開可能なアンカ、に沿って挿入することができる。ピン109は、フレキシブル/弾性材料で作ることができる。この例には、シリコンで被覆したニチノールワイヤあるいは編んだポリエステル縫合糸材料が含まれる。アンカ108は、組織貫通材料で作ることができる。この材料はインプラントの後膨張して、最小の外傷でそれ自体を組織内によりかたく固定する。アンカ108は、外れてしまうことを防止するために、膨張可能な端部を有していても良い。アンカ108は、組織内で互いに相互係止してアンカ機構の強度を高めることができる。このようなアンカは、繊維症誘発材で被覆して局所的な組織の繊維化を誘発し、固定を強化する、及び/又は、抗微生物材で被覆して固定部位の感染症を防止することができる。アンカ108は、弾性材あるいは組織接着剤で被覆して、アンカ周囲の粘膜下層のシーリングを促進し、これによって、酸または胃液が下の筋肉層に流入して潰瘍を形成することを防ぐ。

10

20

【0141】

デバイス100は、幽門及び/又は洞の組織に取り付けることができる一またはそれ以上のアンカを通して幽門管の一方の側に固定することができる。このような片側性の固定あるいは接線固定は、幽門管の開閉によってかかるいくつものラジアル力にデバイスがさらされないという点で有利であり、従って、デバイス100は単純な開/閉サイクルで幽門組織と乗り合わせ、幽門括約筋の機能に影響を与えることなく、むしろ幽門管の開口サイズに影響するのみである。図5eは、開いた幽門中にある胃から開いている幽門Pを斜めに見ているデバイス100を示し、図5fは幽門が閉じた状態を示す。デバイス100は、幽門が開いているとき、有意に半径方向の力を受けておらず、従って、浸食することなくあるいは周辺組織にダメージを与えることなく、それどころかインプラントした状態に留まる。

30

【0142】

図5g-hは、本発明のデバイス100の代替構造を同様に斜めから見た図である。この構成において、デバイス本体102は、幽門P組織中に別々に固定されている、または一体的な固定サポートを介して相互接続することができる3つの半円形部材110を具える。これは、選択的に洞及び/又は十二指腸の中に体積占有エレメントに平行に延びている。各部材110は、幽門管の別の放射状領域に配置されている。図5gにあるように幽門管が開くと、部材110は管を通して部材10の間の領域への流れを制限する。図5hに示すように幽門括約筋が閉じると、部材110が互いに接触し、部材110間にオリフィスが形成され、従って、管は若干開いた状態に維持される。この実施例では、幽門領域におけるすりつぶしと摩擦が、部材110に移り、互いに摩擦させて幽門組織に直接摩擦を生じさせないようにし、これによってこの領域の組織の弱体化を最小限に抑える。

40

【0143】

図5g-hに示す構成に関連する実施例では、デバイス100は、1,000個にいたる部材110からなり、この部材は長さ1-7cmのちいさなスパゲッティヌードル状であり、幽門筋の一方の端部と遠位側洞の他端にアンカ108を用いて係留されている。代替的に、部材110を、幽門か洞の一方の端部にのみ固定して、胃内容物と正常な蠕動運動で自在に伸縮または圧縮することができる。胃の活性を用いた部材110の動きは、洞

50

ノ幽門管ノ十二指腸にある機械的レセプタを活性化して、過食制御フィードバックをもたらす。部材110は、シリコンなどの可撓性材料で作ることができ、単一アンカ108、または下記に述べるようなテザー116とボール118を用いて、粘膜下層または筋肉層の一方の端部にのみ固定する。各部材110は、円形、楕円形、四角形、矩形、三角形、あるいは不規則な断面形状を有していても良く、また、幅、形状及びノ又は長さに沿った厚さが増やす及びノ又はその全長または一部の長さによって適合させるようにしても良い。部材110間のギャップは、糜粥が閉じた幽門を通過できるようにし、幽門開口を部分的に閉塞し、幽門が開いたときに擬似憩室容積を満たすよう作用する。複数部材110の利点は、各部材にかかる力が比較的小さく、従って、固定がより薄くなりおそらく粘膜下層内のみで固定され、従ってより単純なものになる。さらに、いくつかのアンカ108が取れたとしても、十分な部材がその領域に残り、デバイス100の機能を果す。取れた部材110は消化管を傷つけることなく通過する。幽門を通る食物の軸方向の主流にもとづいて、更に部材110が自由にばらけて、幽門が開閉するときに再配置されるので、複数の部材110を具えるデバイス100が食物粒子によって閉塞されない。各部材110が直径1mmであり、最大幽門開口径が平均10mmであるとする、約100個の部材110の量が幽門開口を満たし、効果的に幽門開口を完全に閉塞する。実際は、一つの部材が幽門開口を部分的に閉塞して、おそらく25ないし50個のこの部材110が幽門を25%あるいは50%、それぞれ閉塞する必要がある。アンカ108は、T型アンカの形状であっても良く、あるいは粘膜下層の上をパンチを介して挿入しうるボール118でも良い。これは、胃の筋肉層に固く連結されない。アンカ108は、条虫の固定システムに似た形状をとっても良い。条虫は、条虫の頭に小さな歯を持ち、それが粘膜下層に様々な角度で食い込んで、外れることを防止する。このようなアンカを予め装填しておいて、胃の内部で一度だけ活性化させ、対象が部材110を飲み込んで、部材を活性化させて、更なる介入を行うことなく胃ルーメンに固定することができる。アンカ108は、硬質の針形状エレメントでもよい。このエレメントは、インプラント時に膨張し、固定サポートを提供する。アンカ108は、適所に、強制的に突出させるか、組織に打ち込む、または縫合する、あるいはクリップで留めることができる。アンカ108は、例えば、PLGAなど生体適合性あるいは生体吸収性材料でできたスクリュノラセン状に形成して、粘膜下層あるいは下の筋肉層にねじ込むことができる。生体吸収性材料の場合は、アンカのスクリューヘッドが溶解して、弾性ボール118の後ろに残るようにして、エレメント110を永久に適所に維持するようにしても良い。エレメント110またはテザー116は、弾性整合性を有しており、従って、粘膜下層ないのホール周囲を密封し、下側の筋肉層へ酸または胃液がもれないようにすることができる。本実施例におけるデバイス100のインプラントは、部材110のアンカ108を全部同時に、幽門の近位側組織に押し入れて内視鏡的に行うことができ、幽門開口周囲に半径方向のパターンに予め組み立てられる、あるいは、胃の内部で「マガジン」フォーマットになって、一度に固定される。後者の実施例では、各々長さ2cm、直径1mmの100個の部材110が、中空チューブ内へはじからはじまで一列縦隊にはまると、1.2mmの内径と、2メートルの長さとなり、標準胃内視鏡の動作チャンネル内に合致して、まずこの動作チャンネルの先端に固定側が与えられる。アンカ108は、組織内に固定され、内視鏡は、2cm引き出され、部材110がチューブから引っ張り出されて、アンカ108によって胃組織に係留されたままとなり、次の部材110が内視鏡の動作チャンネルの先端に位置し、このサイクルが幽門領域内に十分な部材110が送達されるまで繰り返される。代替的に、部材110は、例えばシリコンなどの弾性材料でできた連続ロッドであっても良く、これが動作チャンネル内にまたは胃内視鏡内またはそれに沿って別のチューブ内に導入され、各部材110が、筋肉組織内に挿入され、ミシンのように作動する胃内視鏡のチャンネル内で針で筋肉組織内へ固定された部分を有し、胃消化管に固定されたその部分を有し、また、連続ロッドを挿入後より小さいセグメントに切断して、切断端部を缺んで次の位置へ挿入する。部材110を囲む胃組織の弾性力は、アンカ108や、テザー116とボール118を必要とすることなく、組織内に部

10

20

30

40

50

材 110 を固定するのに十分である。組織と固く締まった組織を通して蠕動波が流れると、十分に圧縮して、部材 110 を固くつかみ、部材 110 が組織の外に引っ張られないようにする。更に、部材 110 は、胃ルーメンの外に若干突出させることができ、この場合、胃の漿膜表面を取り巻く網が、胃の外側の部材 110 の端部へラッチして、部材を適所に位置させる。発明者らによって行われた実験は、網が胃壁を通して胃表面から突出している対象を引っ張る作用をすることが記載されている。部材 11 は、突出部を有するか、あるいはその上に網によって胃から外に引っ張り出されないような特性を有していても良く、これによって、部材 110 を固定する、あるいはデバイス全体を固定する。

【0144】

図 5 i - j は、本発明のデバイス 100 の別の代替の構成を示す図である。この構成においては、デバイス本体 102 は柱 / 支柱として形成されており、これは開幽門管の直径に亘るサイズと構成を有し (1 - 2 cm)、幽門 P の組織中にアンカ又はフック 108 を介して一または好ましくは二つの端部 114 においてフレキシブルに取り付けるよう設計されている。このような構成は、半径方向の力を掛けると湾曲 / 曲がる比較的やわらかい材料 (硬度 5 - 60、支柱 A) で作ることができ、あるいは、湾曲 / 曲がり機構 (例えばヒンジ) の付いた硬質材料で作ることもできる。このような構造では、デバイス本体 102 は、開いたときに幽門管をふさぎ (図 5 i)、幽門括約筋が閉じる (図 5 j) と湾曲 / 曲がって管を開いたままにする。

10

【0145】

図 5 i の設計は、管が開いたとき (図 5 k) に閉じて、幽門括約筋が閉じたとき (図 5 j) に管を開いたままにするスリット 116 を用いて変更することができる。

20

【0146】

図 5 m - n は、本発明のデバイス 100 の更に別の実施例を示す図である。この実施例では、デバイス本体 102 は、フック 108 にとりつけたらせんバネ状エレメントとして形成されている。デバイス本体は、弾性材料又は材料の組み合わせ (例えば、シリコンで被覆したニチノール) で作ることができる。このような、螺旋形状は、デバイス本体 102 が移動して、これに取り付けた組織の動きを受けるように構成されている。従って、幽門管が開くと、デバイス本体 102 が幽門管の上に伸びて、各らせんを隣から遠ざけ、一方で、幽門括約筋が閉じると、らせんがコンパクトになって、導管 106 と共に中空チューブを形成することができる。バルキングは、らせん (図 5 I) を形成する材料の厚さによって提供され、一方、導管 106 は、圧縮されたらせん (図 5 m) の特長によって形成される。

30

【0147】

図 6 a は、シリコンラバーなどのやわらかい材料でできている幽門デバイス 100 の最も狭い部分の断面を示す図である。この実施例では、本体 102 と、選択的に導管 106 を具えるデバイス 100 は、単一の弾性あるいは非弾性テザー 116 を通ってアンカ (例えば図 6 a に示すボール 118) にて他端で組織に固定されている。テザー 116 の長さ、剛性、形状、及び本体 102 のサイズと形状に基づいて、デバイス 100 は十二指腸に留まる、幽門管に留まる、洞に留まる、あるいはこれらのいずれかとすべての間で往復運動するように設計されている。この実施例のデバイス 100 は、例えば、シリコンラバーなどの単一材料で作ることができる。テザー 116 は、幽門 P の粘膜下層及び / 又は筋肉の胃側を通してインプラントされ、ボール 118 は、幽門管の十二指腸側に出て、テザー 116 を幽門組織を引っ張り出さないように保持し、デバイス 100 は幽門領域に位置している。テザー 116 は、弾性のものが好ましく、従って、幽門筋肉内部で伸縮する。テザー 116 は、テクスチュア加工されていても良く、あるいは幽門 P 粘膜下層及び / 又は筋肉への接着を強化する材料で被覆するようにしてもよい。本体 102 内では、テザー 116 及び / 又はボール 118 は、ニチノールなど、デバイス 100 の全てあるいは部分の硬さを高める、より剛性の高いフレーム材であってもよい。

40

【0148】

図 6 b は、デバイス 100 の更なる実施例を示す図である。この実施例では、本体 10

50

2 がボール 118 を有する二つの別々のテザー 116 で支持されている。テザー 116 は、幽門 P 筋肉を完全に開いた状態から収縮させないが、幽門領域中に整列している本体 102 を維持のみするように作動するのに十分にフレキシブルである。本体 102 は中実であってもよく、貫通孔導管 2 を有するか、図 6 c に正面斜視図で示すように陥入した導管 106 でできており、幽門が閉じているときでも食物が通過するようになっている。本体 102 は、約 1 mm の膜厚から、約 5 cm の長さで、図 6 b に示すように遠位洞から十二指腸へのびる長チューブへ、あるいはその間のいずれかの長さへ、軸方向の寸法が変わる。第 2 のテザー 116 が、追加あるいは代替的にデバイス 100 を胃の遠位洞領域へ固定することができる。

【0149】

図 6 d は、本発明の更なる実施例を示す図であり、ここではデバイス 10 がテザー 116 とボール 118 を介して幽門筋 P にフレキシブルに相互接続された複数の体積占有本体 102 を見え、遠位洞 DA に位置している。本体 102 は、腔収縮波 (antral contraction wave: ACW) の遠位側の体積でスペースを占有して、部分的に幽門開口をふさぐ、あるいは、幽門開口を通過して近位十二指腸 (D) へ往復運動する。図 6 e は、更なる実施例であり、ここでは本体 102 は、幽門筋 P 内へ二つのテザーを介して固定されているスペース占有物である。この占有物は、半径方向あるいは周方向に分けられており、幽門洞 DA に位置している。本体 102 は、直径 0.5 cm 乃至 10 cm、好ましくは直径 2 cm のサイズであり、例えば医療グレードのシリコンでつくることができる。また、中実でも中空状 (図 6 e に中空が示されている) であっても良く、中空状の場合はガス、液体、げる、あるいは別の固体を満たして、本体 102 に適切なフレキシビリティを与え、この近傍の消化管の複雑で動的なジオメトリに対して調整するようにしても良い。本体 102 は、約 2.5 cm またはそれ以上のサイズであり、幽門開口 (PA) を通過しない。この場合、十二指腸内で糜粥塊を空にするという洞の各試みにおいて、開口または幽門管を間欠的に押し上げて効果的に密封する。代替的に、本体 102 は、直径約 1 cm あるいはそれより小さくなるように十分に小さくして、開幽門を容易に通るようにして、弾性テザー 116 の力によって十二指腸内へ押し戻し、十二指腸と洞の間を往復運動させるようにしても良い。本体 102 は、選択的に導管 106 を含んでおり、本明細書に記載したとおり、糜粥を閉じた幽門を通過させることもできる。テザー 116 とボール 118 もシリコンなどのフレキシブル材料で作ることができ、アンカが正常な蠕動運動の力に対して、本体 102 を正しい位置に維持する。図 6 f は、更なる実施例を示す図であり、デバイス 100 は、中空形状の体積占有本体 102 を見え、この本体は、遠位洞 DA を通り幽門開口 PA を通る移動に対抗するべく、少なくとも一つの位置で固定されている。図 6 f では、このような軸上に別個の 2 つの固定位置が示されている。本体 102 は、幽門筋 (P) と、この例では、腔筋肉 (AN) である洞の一セクションに、弾性テザー 116 とボール 118 を介して、弾性的 / フレキシブルに固定されている。デバイス 100 は、並行にインプラントされたこのような複数のデバイスからできており、幽門管が閉じるとデバイスが互いに、及び管に対して接触して、次いで、管が開くと分かれる。本体 102 は、中実の「テール」あるいは中空状の導管 106 でできており、これは幽門開口 PA を介して遠位側に延びて、むしろ十二指腸内に延びて、この明細書に記載されているようにダンプングを容易にするようにしても良い。

【0150】

図 6 g は、更なる実施例を示す図であり、ここではデバイス 100 が幽門 (P) の遠位腔 (DA) から十二指腸 (D) へ延びる筒状本体エレメント 102 でできている。デバイス 100 は、中実であっても良く、あるいは代替的に、わずかに閉じた幽門を糜粥が通過できるようにするために、陥入した導管 106 (図 6 c のデバイスの断面と同様) を有していても良い。デバイス 100 は、固定ボール 118 付または無の一又はそれ以上のフレキシブルなテザーを用いて固定されており、さらにデバイス 100 を固定している。テザー 116 は、この特許明細書に示す方法を用いて内視鏡的にインプラントすることができる。デバイス 100 が幽門筋内に固定されると、内視鏡を用いて、あるいは正常な蠕動運

10

20

30

40

50

動によって個別に本体エレメント102が幽門を通過して押される。幽門の十二指腸側に入ると、本体エレメント102は幽門を通過して洞に向けて集散的に戻るには大き過ぎ、代替的に、十二指腸壁あるいは幽門の十二指腸側にゆるい圧力をかけて、洞内への十二指腸逆流がある場合でもデバイス100が洞内に戻らないようにする。同時に、テザー116は、デバイス100が蠕動運動に対向して更に十二指腸へ通過することを防止して、デバイス1002を幽門領域に保持する。従って、デバイス100は、幽門開口をバルキングして、これによって胃が空になるのを遅らせ(デバイス100の実体積に基づいて)、幽門がダンプングを含めて正しく密封されないようにする(導管106のサイズと数に基づいて)。この実施例のデバイス100は、内視鏡を介して導入した把持ツールを用いて単純に引き出すことによって、取り出すことができる。この実施例のデバイス100は、例えば、シリコンラバーなどのフレキシブル材料でできた単一ピースで作ることができ、中実でも中空状でもよい。デバイス100は、また、アンカリングまたはこの明細書に記載されている消化管システムの完全な内部へのアンカリングスキームを介して、遠位洞に固定することもできる。

10

【0151】

更なる実施例で、デバイス100を固定する追加のアプローチは、磁気金具を用いることである。例えば、図6a-gを参照すると、テザー11をは本体102に対して遠位側に、埋め込んだあるいは露出させた磁気エレメントまたは金属プレートで終端させることができる。本体102も、その遠位側に磁気エレメントまたは金属プレートを有する。二つのマグネットと、あるいは代替的にマグネットと金属プレートが近位にあるとき、テザー116と本体102が互いにラッチして、接着されて留まり、これによって、デバイス100を組織周囲で輪にする。このラッチは、十二指腸で正確に整列する必要はなくやみくもに生じる。更に、テザー116内の磁気あるいは金属エレメントを鋭くして、自己穴あけ用套管針として用い、後ろから押して組織を通過して進める。このような磁気金具は、固定用のボール118に代えて、あるいはこれに加えて用いることができる。

20

【0152】

代替的に、更なる実施例では、タイのように巻いた舌部が一方のラッチ機構に入るように、テザー116は自己整合ラッチによって本体102にのみラッチさせることができる。治具を用いて、本体102に取り付けたラッチ機構にテザーを整列させることができる。

30

【0153】

代替的に、更なる実施例では、テザー116は、それを通るワイヤあるいはその他の張力部材を有しており、洞側から引っ張ると、組織を通して引っ張られて、中空ボール118を圧縮して平らにし、実質的にボール118の断面積を増やして、ボールが組織から引っ張り出されないようにする。

【0154】

代替的に、更なる実施例では、テザー116を十二指腸側からバックフェース針を用いて導入し、次いで洞に向けて前側に引っ張って、磁気金具あるいは上述のラッチ機構、または従来技術を用いて本体102に連結する。

【0155】

デバイス100は、幽門括約筋が閉じているときに幽門管を部分的にあけておくことができるので、本発明のデバイス100は、十二指腸から胃への逆流を防ぐバルブ機構を具える。このようなバルブ機構は、導管106内に配置されている、あるいはデバイス本体102に組み込まれている一又ははそれ以上のソフトフラップを用いることができる。このようなフラップは、逆流(十二指腸から洞へ)に抵抗できるように設計することができるが、実質的に洞から十二指腸への流れを邪魔するものではない。

40

【0156】

本発明の固定したデバイスの一の実施例の機能を示すために、腔/幽門/十二指腸領域に現れる胃を空にする事象の代表的なシーケンスが、上述の図2a-cによって示される。これらの事象に対するデバイス10の機能は、図2d-fに記載されている。

50

【 0 1 5 7 】

図 2 e に示すようなデバイス 1 0 0 の陥入した断面は、幽門を漏れやすくするよう作用し、擬似憩室 (P D) の未消化内容物のいくらかを早い時期に十二指腸に移動させ (図 2 e に矢印で示す)、これによって満腹感フィードバック信号の時間のずれを低減し、十二指腸の生化学的、栄養的、及びホルモンのフィードバック信号を提供して胃が空になるのを遅らせる。デバイス 1 0 0 の嵩あるいは体積は、擬似憩室 P D 中の糜粥に取って代わり、十二指腸により少ない糜粥が入るようにして、空にする各サイクルの有効性をより低くして、胃が空になるのを遅らせる。

【 0 1 5 8 】

この空にする段階において、患者の幽門中に配置したデバイス 1 0 0 の断面嵩は、幽門を通る糜粥の流れを部分的にブロックあるいは制限するように働き、従って、胃が空になるのを遅らせる。デバイス 1 0 0 の本体は、十分にフレキシブルな、例えば、ガスまたは食塩水を満たした柔軟なシリコーンシェルであり、幽門管 P C の狭いジオメトリに合わせるようにしている。デバイス 1 0 0 は、この出願に記載したいずれかの方法を用いて、幽門 (P) 及び / 又は遠位洞 (A) に固定して、デバイス 1 0 0 を幽門管 (P C) に十二指腸 D に強制されることなく、留まることができる。図 2 a - c のサイクルが繰り返される場合、デバイス 1 0 は、図 2 d に示すもとの形状にもどり、サイクルが繰り返される。

【 0 1 5 9 】

本発明のデバイスは、空腹になる段階および消化の逆推進段階の両方で有効である。デバイスのジオメトリまたは断面を制御することによって、例えば、複数デバイス間の意図的なミスマッチが及び範囲を増やす、デバイス本体の断面陥入を増やす、あるいは、閉じた幽門を通る糜粥の中空ストロー状経路の直径を大きくする、などによってダンピング量を制御することができる。同様に、デバイスの断面積あるいは嵩を増やすことによって空にする間に胃が空になることを遅らせて、流れを遅らせ、あるいは、擬似憩室中の糜粥の量を部分的に移動させる。これらの二つの効果の正しいトレードオフは患者に最適効果を提供することができる。更に、膨張可能なチャンバによってデバイスは調整可能であり、正しいジオメトリはインプラント後にのみ設定され、各患者についてリアルタイムで調整される。

【 0 1 6 0 】

デバイスのさらなる特徴として、デバイス本体による幽門の閉塞が、幽門をブロックしてより良好に密封し、これによって患者の幽門を洞へ流れる胆汁酸によって生じる胆汁の逆流量を低減させる。このデバイスは、潰瘍性胃炎を和らげ、あるいは、吸収不良を起こす、あるいは、より好ましくなく消化した糜粥が十二指腸へ入ることによって生じる十二指腸のフィードバックをトリガする、糜粥の化学的特性を変更する働きをする。

【 0 1 6 1 】

本発明のデバイス 1 0 0 は、幽門領域における伸縮レセプタ機能に影響するように構成することができる。これによって、早期の満腹感が容易に生じる。伸縮レセプタが特に幽門中で高密度であり、洞のレセプタより低レベルの伸縮で応答することを研究が示している (Ramkumar and Schulze et al. Neurogastroentero Motil (2005) 17 (Suppl. 1), 22-30)。迷走神経の運動繊維がエンケファリンとアセチルクロリンを放出することによって、伸縮介在幽門応答、及び、血管作動性の腸ペプチド (V I P) と一酸化窒素 (N O) を介しての抑制応答を、仲立ちする。従って、デバイス本体 1 0 2 は、幽門を物理的に開いたり延ばしたりすること、及び十二指腸と洞組織の閉鎖によって幽門管組織に存在する伸縮レセプタを作用させる。これが、上述のフィードバック機構をトリガして、胃を空にする。

【 0 1 6 2 】

デバイス 1 0 0 は、様々な技術を用いて幽門に挿入することができる。例 1 は、本発明のデバイス 1 0 0 とともに用いることができる、一つの位置決め及び固定アプローチの異なる記載を提供する。

【 0 1 6 3 】

10

20

30

40

50

図9に示すように、例1に記載した柔軟なデザーを固定する一般的な方法は、エレメント136を含めて他のデバイスを固定するのに使用することができる。エレメント136は、センサ、アクチュエータ、電気機械的あるいは化学的刺激器、持続性薬剤あるいは、磁気/常磁性体取り付けポイント(以下により完全に述べる)であっても良く、デザー116のボール118に取り付けて、漿膜138と粘膜下層142の間の筋肉層140内に固定される。筋肉層140に孔を空けることなく粘膜下層142を介して固定を行って、インプラントしたデバイスが粘膜下層とともに移動できるようにすることができる。代替的に、漿膜138を介して同様に固定を行うことができる。このような固定は、例1で述べるように、湾曲バージョンのパンチ132と134を用いて行うことができる。このような固定は、図21-25で述べた方法とデバイスによっても行うことができる。エレメント136は、胃の中に長期にわたって配置する場合に有益であるこの分野で公知のデバイスであっても良い。

10

【0164】

図9に示す構造は、消化管内に活性材を保持するように設計されたシステムの一部として用いることができる。このようなシステムは、3つの部品からできている。すなわち、消化管内にある固定された保持エレメント(図9に示すような)、経口的に取り入れ、固定保持エレメントと相互作用するように設計されたキャリア、及びキャリアに含まれたまたはキャリアとともに製剤された活性剤である。この実施例の一例として、デバイス本体は磁気あるいは常磁性体の保持エレメントを具えており、このエレメントには、自動的に磁性あるいは常磁性体キャリアが取り付けられる。このキャリアは、経口的に導入され、上述の活性剤で被覆されていても、活性剤が埋められていても良い。この実施例では、ここで述べたいずれかの技術を用いて、口から、活性剤の放出が必要な肛門までの消化管のいずれかの地点においてデバイスを目的の消化管に固定する。保持部材の固定に続いて、対象が磁性あるいは常磁性体粒子からなるキャリアを飲み込む。キャリアはナノメートルからセンチメートルまでいずれのサイズでも良く、磁力によってデバイス本体に取り付けられている。例として、固定した保持エレメントは、焼結スチールディスクと、スチールディスクのポアを埋めるマイクロあるいはナノ粒子の磁性材料の上に被覆した活性成分であってもよい。キャリアに含まれるあるいはキャリア周辺の活性剤は、閉ループ態様あるいは開ループ態様で、活性剤をデバイス本体に取り付けることなく飲み込んだ場合に達成されるであろう時間よりも長い時間に亘って消化管内に流出する。活性剤は、やはり、デバイス本体に取り付けたもう一つのこのようなキャリアを後に対象が飲み込むことによって、補充される。

20

30

【0165】

キャリアからの活性剤の放出は、この分野で知られている様々なセンサ、アクチュエータ、持続放出薬剤、及び不活性及び活性持続性薬剤技術を用いた、開(デバイスフィードバックでない)あるいは閉(デバイスフィードバック)ループフィードバック機構を介して制御することができる。放出の制御は、保持デバイス内から、キャリアから、あるいは対象によって本体の内側あるいは外側から発せられた別のコマンドから、行うことができる。例えば、胃酸の酸性が検出されるときに、満腹ホルモンを制御して十二指腸へ放出することができる。代替的に、活性剤を含有するパッケージングあるいはポリマは、制御して分解することができ、これによって、センサ不要で、酸の存在下で活性剤を放出できる。例えば小腸に固定する場合、このようなデバイスを用いて、長時間にわたって開ループが連続する態様で、疾病(例えばクローン病)用の薬剤(例えば、免疫モジュレータ)を放出するのに使用することができる。このような薬剤は胃を通る通路を用意に乗り切ることができない(例えば、ペプチド)し、繰り返す場合、投与は不都合であるか、実用的でない。別の例は、インプラントされたあるいは外付けのグルコースセンサを用いてトリガした、あるいは対象が手動で制御した放出を伴ってデバイス本体に取り付けた制御可能なインスリン持続性薬剤を用いて小腸に放出されたインスリンによって有効になる糖尿病治療を含む。

40

【0166】

50

本発明は、送達の形式に関係なく、どのような薬剤でも調整してキャリアに入れて、都合よく安全に延長されたあるいは制御された放出用の固定保持デバイスによって保持するようにすることができる。磁性あるいは常磁性体の力に加えて、疎水性相互作用、ファン・デル・ワールス力、静電気、コロンバ力 (coulombic)、抗体、ビオチン - アビジン、二重結合、架橋、サイズ排除、親和力、電磁あるいは機械的相互作用 (たとえば、ベルクロ (商標) の形で) といった、その他の力を用いてデバイス本体に活性剤を取り付けることができる。取り付け方法は、制御されたあるいは制御されていない状態で可逆的であっても良い。例えば、活性剤は、設定した時間デバイス本体に付着しているキャリアカプセルまたは粒子内に含ませておいて、自動的に (付着機構の公知のオフレートによって、タイマの動作によって、あるいは例えば、酸によるリンカの分解によって)、あるいは遠隔制御動作を介して分離させることができ、消化管へ導入する次のキャリアカプセル用の場所を作る。代替的に、磁気の場合のように、新しいキャリア粒子を古い空になったキャリア粒子の上に蓄積することができる。処理が終わると、あるいはデバイス本体の結合部位が完全に占有されると、キャリアカプセル、デバイス全体、あるいは、デバイス本体を、この明細書に記載されている技術を用いて消化管から取り除くことができる。更に、活性剤に代えて、保持されるキャリアは、例えば、バイオセンサまたはカメラに消化管の通常の蠕動力が加わっている場合に認められる時間より長い時間消化管のパラメータを測定するために、一時的にバイオセンサあるいはカメラを具えていても良い。RFID、認識タグ、スペース占有デバイス、固定バッテリー付あるいはフロー低減エレメント付の刺激器などのそのほかのデバイスを、可逆的結合スキームを用いて固定保持デバイスに取り付けて、新しいキャリアを単に経口的に摂取することができる。また、このような活性剤保持システムを、例えば、活性剤の長期放出、フローの変更、あるいは脈管システムのパラメータの測定といった、身体内のその他のルーメンに用いて同様の効果を得ることができる。

10

20

【0167】

本発明は様々な摂食に関連する病気、疾患の治療に使用することができる。ここで用いている、「治療」の用語は、病気の進行を実質的に抑制する、遅らせる、回復させる、病気の臨床的あるいは審美的症状の実質的改善、あるいは、病気の臨床的あるいは審美的症状の発現を実質的に防ぐといった事を含む。

【0168】

満腹に関連する症状及び病状は、限定するものではないが、肥満、及び拒食症や過食症などの肥満関連病を含む。更に、本発明のデバイスの使用は、手術前の体重減少の簡単な方法として、また、ダンピング症候群の兆候を管理する調整期間を提供することによって、肥満手術の候補である患者を調整できる。

30

【0169】

摂食障害あるいは肥満以外の症状について本発明から利益を享受する者の例を以下に述べる。

【0170】

胃不全麻痺は、障害、すなわち肥満の主な合併症である衰弱状態の物理的な証拠を伴うことのない、胃の異常な機能である。その他の病因には：(a)パーキンソン及びその他の神経症状、(b)幽門形成手術及びその他の胃の手術に伴う迷走神経切断後の症状、(c)狼瘡や強皮症などの免疫疾患、及び(d)過去の潰瘍による胃の癒痕、が含まれる。これらの症状の現在の治療は、胃腸運動促進薬剤の投与及び電氣的刺激を介して広い範囲のライフスタイル及び食習慣の改善と異なる。図5 a - c に記載のデバイスを用いて幽門を開いておくことは、これらの患者の胃を空にすることを促進し、この疾患の症状を有意に改善する。

40

【0171】

消化性潰瘍疾患 (PUD) は、幽門近くに生じる潰瘍であり、炎症の結果狭窄が生じる。潰瘍の原因を取り除いた後これらの患者は、取り除かれなければ狭くなってしまう幽門を開いておくデバイスの利益を得ることができる。

50

【 0 1 7 2 】

主な開腹手術を行った後の患者は、しばしば、胃内容物排出が遅れる兆候を訴えることがある。これらの患者は、胃分泌物と食物の流れを保つ、開いた幽門括約筋の利益を得ることができる。これらの患者においては、デバイスの必要性は一時的なものであり、従って、デバイスを取り除く能力あるいは時間がたつとデバイスを分解し、取り除くことが良い。

【 0 1 7 3 】

肥厚性幽門狭窄（HPS）の患者は、機械的な胃流出路閉塞に苦しんでおり、幽門を開いておくことができるデバイスから利益を得ることができる。

【 0 1 7 4 】

上述の疾患を治療するために、ここに述べたアプローチの一つを用いて、対象の胃に本発明のデバイスをインプラントすることができる。このデバイスは、治療を行う医師によって評価されたパラメータに基づいて決定される期間インプラントされる。このようなパラメータには、対象の状態（例えば、肥満の重症度）、対象の食習慣、デバイスの意図する目的（例えば、所望される体重減少の度合い）、並びにその他のパラメータが含まれる。いずれの場合も、治療はここに記載したようにデバイスを単純に取り出すことによって、あるいはデバイス自身で除去可能であるようにすることによって（例えば、所定の時間が過ぎると分解するアンカを用いるなど）終了する。

【 0 1 7 5 】

ここに用いられているように、「約」の用語は、 $\pm 10\%$ を意味する。

【 0 1 7 6 】

本発明の更なる目的、利点、及び新規な特徴は、限定を意味するものではない以下の例を参照することで当業者に明らかになる。更に、上記に説明し、特許請求の範囲で請求している様々な実施例と本発明の態様は、各々、以下の例において実験的にサポートされる。

【 0 1 7 7 】

例

上述の説明とともに、非限定的に本発明を説明する以下の例を参照する。

【 0 1 7 8 】

例 1

幽門に取り付けたデバイスの固定

デバイス 100 は、様々な技術を用いて幽門に挿入することができる。例えば、図 7 a を参照すると、図 5 b に記載されているデバイス 100 を、内視鏡の端部において、開いた底部 122 を有するチューブ 120 に送達することができる。このチューブでデバイス 100 の本体 102 がばね 124 に対して装填される。ばね 124 は、そのままでは下側にへこんでいるが、チューブ 120 と保持ループ 126 を通る封入されたチャネルを介してピン 128 によって上側に突出するように保持される。チューブ 120（チューブ 120 内に退避しており、周辺組織にダメージを与えないようになっているアンカ 108 を具える）が幽門 P の狭い頂部に配置され、ピン 128 を引っ張って保持ループ 126 を開放する。このループは、一方で、本体 102 とばね 124 をへこんだ下側位置に開放する。この位置でアンカに力が加わって、幽門組織と幽門 P のアンカデバイス 100 にかみ合う（図 7 b）。チューブ 120 は、デバイス 100 を固定したまま退避して、幽門内に位置する（図 7 c）。同じ技術を用いて、下側食道括約筋などその他の消化管組織領域にデバイスを固定することができる。

【 0 1 7 9 】

図 6 a - c に記載した実施例の場合は、テザー 116 の挿入を、図 8 a - c に示すデバイスを用いて内視鏡による手順を介して行うことができる。テザー 116 とボール 118 は、スチールなどの硬質材料でできたツーピースパンチ 132 と 134 によって支持されている。パンチ 132 と 134 は、パンチとともにボール 118 とテザー 116 を組織層 M（図 8 a）を組織の最後まで貫通させる。次いでパンチのセクション 132 を退避させ

10

20

30

40

50

、次いでパンチのセクション134は組織M内に挿入したテザー116とボール118を残す(図8c)。一つ以上のテザー116が用いられている場合は、このプロセスが繰り返される。

【0180】

デバイス100は、様々なアプローチの一つを用いて除去することができる。デバイス100は、(必要があれば)ボール118を取り外すあるいはボールに過度の力を加えることで単純に引っ張り出して除去することができる。あるいはその他のアンカ設計を使用しても良い。代替的に、ボール118またはテザー116は、内視鏡に装着したクリップ装置を介して止めて、把持器を介してデバイスを除去することができる。

【0181】

例2

本発明の豚へのインプラント

Shosh7-10のマークを付けた、約3乃至4月齢、体重60-70kgの4匹のメスの豚を選んで、シリコンでできた構成が異なる4つの本発明のデバイスをインプラントした。図10a-dは、4匹の豚にインプラントした本発明の4つのデバイスの構成を示す。この図に示す各デバイスは、豚の洞組織に固定して、ここに示す固定位置決めを行った。従って、図10aは、長さ40mm、直径1cmの筒状デバイス本体でできた第1の豚へのインプラント(この研究ではShosh7)を示しており、このインプラントは、固定位置決め具と、デバイス本体が十二指腸に移動できる長さを有するテザーを用いて洞内に固定した。図10bは、デバイス本体の第2の豚(この研究ではShosh8)における同様の位置決めを示す図であり、この本体は、固定位置決め具と、デバイス本体が十二指腸に移動できる長さを有するテザーを伴う複数のブラシ状突起を具える。図10cは、第3の豚(この研究ではShosh9)における、二つのデバイス本体の洞における位置決めを示す。これらの本体は、固定位置決め具とデバイス本体が洞に移動できる長さを有するテザーを伴う複数のブラシ状突起を具える。一方、図10dは、第4の豚(この研究ではShosh8)における、長さ100mmのデバイス本体の洞-十二指腸(幽門を超えて)における位置決めを示す。これらの本体は、固定位置決め具と、デバイス本体と、デバイス本体が洞から十二指腸までに移動できる長さを有するテザーを伴う複数のブラシ状突起を具える。

【0182】

デバイスをインプラントする前に、各豚に麻酔をかけ、標準の電気外科メスを用いて腹部中心線に沿って20cm切開し、胃を露出させる。皮膚の表面まで胃を持ち上げて、小弯部と大弯部間の胃中心側部表面に、幽門近位に3cm、洞に沿って5cm延在する切開部を作る。5番Ethibond(商標)ブレードポリエステル縫合糸にとりつけた湾曲したテーパ状にカットした針を、この切開部を介して胃内腔に挿入し、粘膜、粘膜下層、及び部分的に筋肉層を介して胃の露出対向壁の洞組織に通し、1.5cmのトンネルを通して胃内腔へ再度浮上させた。ブレード縫合糸の端部を直径2mmのShoreA60シリコンでできた弾性テザーに繋いだ。この縫合糸を用いて、組織トンネルを通してテザーを引っ張った。縫合糸のついた針をShoreAシリコン60でできた直径2mmの厚さで、1.5cmの「ワッシャ」を介して挿入させ、テザーをこのワッシャを通して引っ張った。テザーをデバイス(この寸法は上述したとおりである)の他端に取り付けた。デバイスを洞、十二指腸あるいは両方の所望の位置に配置し、ワッシャを、組織トンネルの近位端にある洞組織に触れるまでテザーの上をスライドさせた。弾性テザーを4個のノットに結び、余剰のテザーをカットする、あるいは取り除く。標準吸収性縫合糸を用いて、標準的な技術で胃と腹部を縫合した。外側皮膚を金属クリップで閉じた。

【0183】

結果

固形食餌トライアルに入る前に、4匹の豚に手術後4日の回復期間を与えた。飼育された豚に与える食餌と同じ、ペレット形状の市販の固形食餌(Amber, Israel)をこれらの豚に与えた。

10

20

30

40

50

【 0 1 8 4 】

トライアル期間を通しての4匹の豚の食餌レジメは以下のとおりであった。

(i) 豚に、初回6 : 0 0と2回目14 : 0 0の一日2回給餌した。

(i i) 各食餌において、各豚は2 k g 給餌され、この量は、1回のセッションの豚の摂食キャパシティを越えるものである。従って、実際の摂食量は、豚の食欲によってのみ制限される。

(i i i) 時間ゼロ(2 k g の食餌を豚に与える)から始まり、10分、20分、30分、45分、60分に、消費された食餌量を測定し、記録した。

(i v) 日ゼロから始まり、トライアルに参加した4匹の豚の各々体重を、1週間に2回測定した。

(v) トライアルの21日目に、各豚に内視鏡手術を行って、固定部位からデバイスを放出させ、口を通して豚の胃から内視鏡的に取り出した。

(v i) デバイスが豚の消化管システムにもはや存在しない研究の22 - 33日間に、研究を行った0 - 21日間に用いた同じ食餌プロトコルを用いた。

(v i i) 34日目に、4匹の豚を犠牲死させて、研究を終えた。

【 0 1 8 5 】

対照メス豚(同じ遺伝的由来、同じ年齢及び体重、擬似手術を行った、あるいは行わない)の観察により、体重60 K g の飼育された豚の典型的な毎日の体重増加パターンは、一日あたり600 - 700 g であり、体重90 K g の飼育された豚の典型的な毎日の体重増加パターンは、一日あたり900 - 1,100 g であった。

【 0 1 8 6 】

豚1 - 4 (Shosh7 - Shosh10) のインプラント後の体重増加パターンを、図11(豚の消化管にデバイスが存在している)と図12(デバイスの内視鏡による除去後)にグラフで示す。胃にデバイスをインプラントした0 - 21日間の4匹の豚の毎日の平均体重増加は一日当たり460 g であり、これは、同じ施設の処理を行っていない飼育豚より24% - 36%低い(図11)。胃の中にデバイスがない22 - 33日間mp4匹の豚の毎日の平均体重増加は、一日当たり1,166 g であり、これは、同じ施設の処理を行っていない飼育豚より6% - 29%高い(図11)。従って、豚の消化管におけるデバイスの存在が、豚の体重増加を遅らせた。

【 0 1 8 7 】

例3

生きた豚の胃経路洞固定胃デバイスインプランテーション

【 0 1 8 8 】

シリコンテザーとポリプロピレンT型アンカを有する摂食行動変更デバイスを、二重チャンネル胃カメラを用いてメス豚の胃の洞壁領域に固定した。送出装置と取り付けデバイスを図14 - 15に示す。図15に示すように、デバイスは送出装置のアプリータヘッドに固定されており、デバイスの固定エレメントは送達針に形成した溝の中に固定されている。この針は、胃カメラの作業チャンネル1の中に配置されており、一方、テザーは、作業チャンネル2の中に配置されたスネア状エレメント(保持ループワイヤ)によってアプリータヘッドに対して固定されている。

【 0 1 8 9 】

デバイスを送達するには、送達装置と装填したデバイスを、麻酔をかけた豚の口から食道を通して胃へと案内する。

【 0 1 9 0 】

アプリータ装置と装填したデバイスが胃の中に位置すると、直接目視ガイダンスの下胃壁を通して針を押し(図16)、固定エレメントとアンカのテザーをこの壁組織を通して進め、固定エレメントを展開させる。図15に示す構成では、ゲージ16の皮下注射針は長さ10 cm であり、固定エレメントは直径1 mm、長さ6 mm のポリプロピレンシリンドラでできたt - バーである。展開は、胃カメラのオペレータ側に出ている針の中に配置したブランジャ(押しワイヤ)を介して行われる。針と装填したt - バーアンカが胃

10

20

30

40

50

壁を通過して押されると(図17)、プランジャが展開して針からt-バーアンカを押し出す。t-バーアンカに対するテザーの張力が、組織(漿膜)に整列して、適所に固定する(図18)。

【0191】

アンカが展開した後、針を作業チャンネルに後退させて、デバイスを胃の中に放出する。

【0192】

上述した手順を数匹の豚にうまく行って、送達から取出しまで16週間デバイスを胃壁に固定した(図19a)。図19bは、合併症を起こすことなく、16週間胃の中に存在していた、一匹の豚の胃に固定した3個のデバイスを示す。

【0193】

16週間の終わりに動物を犠牲死させ、固定部位周囲の組織から組織サンプルを採取して、切り分け、スライドにした。

【0194】

図20aは、スライドに載せた組織片の顕微鏡画像であり、固定領域(矢印)を示している。図20bは、図20aに示す組織片の領域を示す図であり、この4領域を、より高い倍率で更に検査した(図20c-h)。組織学的特徴は、不活性の異物に対する典型的な反応である。粘膜及び筋層に観察される変性変化は軽いものであり、軽度の炎症を有する領域に予測される範囲内のものである。従って、本発明のアンカを用いた長期の固定による組織反応は最小であり、副作用はない。

【0195】

例4

生きた豚の幽門固定胃デバイスインプランテーション

図21a-c及び図22aに記載の送達装置を用いて、本発明の摂食行動改変デバイスを、麻酔をかけた40kgのメス豚の幽門括約筋に固定した。図21a-cに符号200で示す送達装置は、一またはそれ以上の作業チャンネル62と、好ましくはカメラ72及び/又は別の内視鏡作業チャンネルから出て後方に曲げることができる(~180°)カメラを有する内視鏡60(遠位先端のみを示す)を具えている。装置200は、固定エレメント13を搬送し、消化管壁組織または括約筋組織を通して送達するよう機能する送達デバイス64(図21a-cにおける針)を具える。送達デバイス64が展開して、作業チャンネル62を通過して作用する。送達デバイス64は、内視鏡の作業チャンネルに引っ込んだとき、内視鏡の作業チップが曲がることを実質的に防止しないように構成することができる。これは、フレキシブルな押し棒にとりつけた短針(例えば10mm)を用いることによって、あるいは、針をニチノールなどの弾性合金で作ることによって達成できる。装置200は更に、内視鏡60の遠位端に装着可能な選択的アラインメントヘッド74を具えている。

【0196】

アラインメントヘッド74はいくつもの機能を有する。第1に、このヘッドによって、装置200のオペレータが、送達デバイス64が押し出されるときに通る経路あるいは作業チャンネル62を見ることができる。第2に、ルーメンの不要な孔から送達デバイス64を防護する。第3に、位置決め補助具を提供し、アンカ13とテザー14の組織82を通る挿入路の深さと長さを制御する。このように、デバイス10は、例えば、括約筋開口の最も狭い部分から既知の距離に配置することができる。第4に、内視鏡60に与えられた送達デバイス64の押し出しに対抗する力を提供する。内視鏡は移動することなくこのような押し出す力に対抗するのに十分に硬質でなく、従って、アンカ13とテザー14の組織82への挿入路の制御と整合がとれない。

【0197】

整合ヘッド74は、好ましくは平坦であり(例えば、厚さ1-3mm)、選択的に透明で、カメラ72を通して見るときのオペレータの視野を妨げないようになっている。整合ヘッド74は、括約筋に容易に入るためにも平坦であり、整合ヘッド74を、括約筋を無理に開くことなく括約筋組織の環状リッジに対して広く適合させることができる。送達デ

10

20

30

40

50

バイス64を、整合ヘッド74に沿って針ストップ78に届くまで摺動させる。整合ヘッド74は、遠位アーム75と選択的に近位アーム80を有しており、組織82周囲（この場合は、括約筋のリッジ）に内視鏡を位置させるのに使用する。整合ヘッド74は、内視鏡の整合ホイールのマニピュレーションとともに、及び/又は、真空手段あるいは、引っ張ることができる螺旋あるいは遠位アーム76と近位アーム80の間で整合ヘッドに連結させた一時的なアンカなどのその他の接近を介して、手段内視鏡のひねりと軸方向の位置決めを用いて組織に対して受動的に位置決めすることができる。消化管のいくつかの領域では、例えば胃の小弯の角度に沿って自然な凹部組織ひだがあり、これを粘膜下層あるいは筋肉を通してアンカで固定する部位として使用することができる。このデバイスは両方ともここに述べた技術を用いて消化管に存在している。遠位アーム76と近位アーム80の間の距離（あるいは、近位アーム80がない場合は内視鏡60の遠位チップとの距離）が、組織82内の送達デバイス64の経路長を決定する。同様に、遠位アーム76と近位アーム80の長さが、対象とする組織を通る挿入深さを決定する。浅い深さ（ほぼ2 - 5 mmの短アーム）によって、粘膜下層での固定が可能であり、深い深さ（ほぼ5 mm以上の長アーム）によれば、筋肉での固定あるいは、漿膜外貫通が可能である。近位アーム80の重要性は、送達デバイス64が、送達デバイス64の針ストップ78又はマーカ84が近位アーム80に整列する（図21b参照）まで、送達デバイス64の組織へのエントリー点をカメラ72で見ることができることである。近位アーム80なしでは、組織82をカメラ72へ押し上げることができ、装置200のオペレータは、送達デバイス64の挿入点を見ることができない。整合ヘッド74の全ての部分が、角が丸いため傷を付けることがなく、選択的に側側フレキシブルであり、消化管ルーメンで操作する間組織を傷つけない。整合ヘッド74の好適な材料の例は、成形プラスチック、あるいはシリコン被覆金属ワイヤである。

【0198】

デバイス10（固定エレメント13、テザー14、及びデバイス本体12）でできたデバイス10は、内視鏡60の外側に沿って、アンカエレメント13と送達デバイス64の間のクサビ嵌合を用いて本体の外側から対象となる領域へ口及び食道を通して、引っ張ることができる。KYなどの潤滑剤を用いて、インプラント部位への経路を通る内視鏡60とデバイス10の摩擦を最小にすることができる。装置200は、選択的に、デバイス10を内視鏡60に固定するエレメント210を具えている。デバイス10は内視鏡60の導入とは別に胃へ導入することができるが、内視鏡60を使用して、デバイス10を胃に搬送することが好ましい。エレメント210は、作業チャンネル62、代替作業チャンネル、または、内視鏡60に沿って延びるアクチュエータ手段から展開可能なスネア又はシースであってもよい。例えば、スネア構造は、チャンネル60の外でワイヤを輪にすることによって、実現することができる。このようなループは、内視鏡60の遠位端の上に置いたカップ（このようなカップは、例えば、ポリースネアや、結紮用に使用する）の外側周囲の孔を通して内視鏡60のオペレータ側端部から引っ張って、テザー14またはデバイス50を内視鏡60の本体に対してあるいはこれに取り付けた遠位カップに対して固定する（かける）ことができる。デバイス10の固定エレメント13が送達デバイス64に送達されると、エレメント210を放出して、装置200からデバイス10を外す。

【0199】

デバイス10を送達するために、図21aに示すように装置200の整合ヘッド74を組織82のリッジ周辺に配置する。組織82を通して、針ストップ78まで、あるいは図21bに示すように、カメラで見たときに、マーカ84が近位アーム80に整列するまで、送達デバイス64を押す。アンカエレメント13は、送達デバイス64の内側ルーメンに沿って延びるフレキシブル押しロッド（図示せず）を用いて押し、内視鏡60のオペレータ側端部で動作させる。送達デバイス64は、内視鏡60の作業チャンネル62に引き戻されて、図21cにあるように、組織80に固定されたデバイス10残して装置200は胃から取り出される。

【0200】

10

20

30

40

50

送達されたデバイス(10)は、消化管の洞及び十二指腸領域を刺激するよう機能し、幽門開口の数cm以内でデバイスを固定する弾性テザーの上で、幽門開口を介して自在に前後に移動する。デバイス本体(図21a-cの符号12)は、直径10mm、長さ25mmのシリコンでできた丸い端部を有する成型シリンダである。アンカとテザーは、Shore A 60硬度の一片のシリコンでできている。テザーは、直径1.5mm、長さ4cmであり、Tアンカは直径1mm、長さ6mmで、長さ4mm直径300ミクロンのニチノールワイヤを有する。このワイヤは、シリコンTの中心を通り、これを強化するとともに、アンカの位置の放射線不透過性マーカを提供する。

【0201】

ここに記載した豚の実験では、送達装置200は、デバイスを送達する長さ4cmのスロット付16ゲージ皮下注射針と、組織を通る針の軌道を案内する整合ヘッドを用いた(図22)。標準内視鏡(オリンパスGIF130)の作業チャンネルを通して、針を送達する一方で、整合ヘッドを内視鏡の先端に装着した。整合ヘッドを十二指腸の中へ幽門括約筋に対して位置させて、図21a-cに記載の技術に従って(ただし、整合ヘッドの近位アームなしで)送達針を幽門括約筋を通して整合ヘッドの遠位端へ押し出した。アンカを放出して、幽門括約筋の十二指腸側に位置させ、テザーを洞側に浮かび上がらせて、デバイス本体に連結する。固定デバイスを図22bに示す。この手順を40kgの別のメス豚に繰り返して、同じ結果を得た。

【0202】

例5

固定アプローチ

図25a-cは、コイルアンカ内のスクリュを介した本発明のデバイスの組織内固定を示す。この場合、アンカエレメント13は、スプリングコイルあるいは柔組織スクリュ、あるいは金属またはポリマでできている。テザー14またはデバイス本体12に取り付けたオーガである。カップ88は、アンカエレメント13の鋭くとがった先から組織を保護し、真空カップとして作用して、真空手段を用いて組織82に内視鏡60の先端を固定するのに用いることができる。図25aは、組織82の固定位置にアプローチしている装置200を示す。図25bは、組織82に接触しているカップ88と、組織82内へネジ入れたアンカエレメント53を有する送達デバイス64を示す。図25cは、アンカエレメント53から取り外して、内視鏡60の作業チャンネル62へ引き戻した送達デバイス64を示す。デバイス10(アンカエレメント13、テザー14及びデバイス本体12からできている)は、ここでは、組織82に固定されている。固定エレメント13も、内視鏡60の作業チャンネル62内に完全にフィットするサイズであり、カップ88は必要ない。デバイス10は、テザー14を切ることは、上述と逆の内視鏡手順を用いてアンカエレメント13を外すことによって取り外すことができる。アンカエレメント13は、PLA、PGA、などからできている。時間がたつとテザー14を、おそらくいくらかの突出部またはその他の固定特性付きで、固定テザー14と、従って組織82内にデバイス10を残して、生物分解するように設計されている。

【0203】

図23a-cは、t-バー固定エレメント13を有するデバイス10の組織中固定を示す図である。これらの図に記載されているケースでは、組織固定は、真空チャンバ204で作られる組織ひだ中で行われる。デバイス本体12は図示されていない。

【0204】

装置200は、内視鏡(図示せず)の上に搭載するように設計されており、本体の外に位置する真空装置から真空チャンバ204へ真空力を伝える真空導管202を具える。装置200は更に、移動可能な組織穴あけエレメント206(例えば針)を具え、これは、テザー14と固定エレメント13を組織ひだを通して搬送するように設計されている。

【0205】

装置200は以下のように使用する。デバイス10を、固定エレメント13を組織穴あけエレメント206の溝の中に配置して、装置200の上に装填し、選択的にデバイス本

10

20

30

40

50

体を装置 200 に、あるいは内視鏡に連結する。内視鏡の上には、テザーが装着されて、組織穴あけエレメント 206 と装置 200 の本体に沿って延びている。デバイス本体 12 は、取り付け機構を用いて装置 200 または内視鏡に連結することができる。これは、内視鏡のチャンネルを通して延びているケーブルによって開放することができる。選択的に、柔軟な（例えばシリコン）ディスク形状のワッシャ 208 を、組織穴あけエレメント 206 の経路にあるチャンバ 204 内に装着する。このワッシャは、組織の浸食あるいは、テザー 14 にかかる張力に起因する小さな t - バー固定エレメント 13 の粘膜下層内へのめくれを防止する働きをする。

【0206】

図 23 a は、対象の胃の中に装置 200 を進める前の構成のデバイス 10 を装着した装置 200 を示す図である。胃の中に入ると、カメラを搭載した内視鏡を用いて、装置 200 と取り付けたデバイス 10 は正しい位置（例えば、洞の壁）へと操作される。代替的に、装置 200 は可視化手段がなくても良く、並行して挿入した別の撮像胃カメラ（例えば、ベビースコープ）を用いて、装置 200 の位置と機能を撮像することができる。真空チャンバ 204 は、洞の粘膜に対して並行に配置され、胃カメラの第 2 の作業チャンネルを介して挿入した、あるいは、単一チャンネルの胃カメラであって、真空ポンプに連結したものを介して、10 ゲージテフロンチューブを用いてそこに 650 mmHg の真空を作る。真空チャンバ 204 は、選択的にチャンバの上側または側部に沿って延びる多重真空チャンネル、あるいは、複数真空ポートを含んでおり、真空チャンバの全長及び全幅に渡って均一に真空にする。このようなチャンネルまたは多重ポートは、真空チャンバで吸引するとき組織で密封されず、従って、真空チャンバ内へ均一量の組織を吸い込むことができる。代替的に、真空チャンバの上側及び側部を、スクリーンまたは多孔メッシュ材付のチャンネルまたはチューブで形成し、真空エントランスポイントをなんら組織でシールすることなく、従って、真空チャンバ 204 のその他の部分に届く真空をブロックすることなく、真空チャンバの体積に沿って、真空力の均一な分散を図ることができる。負圧の真空の下では、深さ 1 - 15 mm、好ましくは 5 - 10 mm の組織ひだが真空チャンバ 204 内に引っ張られ、組織穴あけエレメント 206 は、オペレータによって押されて、固定エレメント 13 と取り付けたテザーを、組織ひだ 82 を通って、ワッシャ 208 を通って、真空チャンバ 204 の遠位端へ押す。組織の穴あけに続いて、内部押し出しロッド（図示せず）を用いて組織穴あけエレメント 206 から固定エレメントをはじき出し、内視鏡の作業チャンネル費へ引き戻す。チャンバ 204 の真空が開放されて、装置 200 が胃から取り出され、図 23 c に示すように、組織ひだ 82 内にワッシャ 208 を介してアンカ 13 で固定したデバイス 10 を後に残す。ワッシャ 208 がテザーとそれにとりつけたデバイス本体を有していても良く、テザー 14 の両端部がアンカエレメント 13 で終端し、これによって、「前側固定」構成を導くことは、想定されている。

【0207】

例 6

生きた豚の洞固定胃デバイスのインプラント

約 2 - 3 月齢、体重 45 - 50 kg の 3 匹の雌豚を選んで、図 23 a - c に示すデバイスのインプラントした。豚に麻酔をかけて、洞組織にデバイス 10 をインプラントするのに使用したオリンパス GIF 2T100 二重チャンネル胃カメラに上述した装置 200 を取り付けた。穴あけエレメント 206 は、長さ 3.5 cm の 18 ゲージ針である。アンカエレメント 13 は、2.5 mm の 00 Etibond（商標）ポリエステルブレード縫合糸にとりつけた、長さ 6 mm の 21 ゲージ皮下注射チューブでできた t - アンカであった。この糸は、t - アンカの中央にあけたホールを通して延びており、側部の一つから出て、ボールに熱成型されており、t - アンカチューブの開口端から戻らない。他端をブレード縫合糸材をより小さな t - アンカに同様に取り付けした。このアンカは、長さ 2.5 cm 直径 1 cm のシリコン魚雷型デバイスに取り付けた、長さ 6 cm、直径 1.5 mm のシリコン弾性テザーに重層成型（over-molded）した。

【0208】

図 2 3 a - c 及び上述の例 5 に記載したインプラントシーケンスを用いて、デバイスをインプラントして。3 匹の豚には、固形摂食トライアルに入る前に外科手術から 4 日間回復期間を与えた。豚は、食肉生産用に飼育した豚に与える食餌と同じ、ペレット形状の市販の固形食餌 (Ambar, Israel) を与えた。

【 0 2 0 9 】

3 匹の豚すべてにおいて、固定エレメントの移動、組織の浸食は検出されなかった。もとの固定位置に残るデバイスは、t - バー固定エレメントと抗浸食ワッシャを用いた組織中固定を用いて、延長された期間胃内にデバイスを維持することができることを示す。

【 0 2 1 0 】

例 7

豚における本発明のデバイスのインプラント

約 3 月齢、体重 4 2 - 4 6 k g の三匹の豚 (2 9 5 、 2 9 6 、 2 9 9) を選択して、本発明の二つの異なるバージョンをインプラントした。デバイスをインプラントする前に、各豚に麻酔をかけた。

【 0 2 1 1 】

この実験では、ワッシャなしの地ステンレススチール t - バー (豚 2 9 5 に内視鏡を用いてインプラントした) と、t - バーアンカと胃の粘膜下層の間にワッシャ (シリコーンディスク) を介在させた t - バーアンカ (豚 2 9 6 と 2 9 9 にインプラントした) の、2 つの固定構造を展開させた。このワッシャは、潜在的な浸食を低減し、粘膜、粘膜下層、及び筋肉層を通して t - バーアンカのトンネルを形成するよう機能する。

【 0 2 1 2 】

両実験の t - バーアンカは、それぞれ、長さ 6 0 m m 、直径 1 . 5 m m のシリコーンテザーに取り付けた、Johnson and Johnson 社の Ethibond (商標) ブレードポリエステル縫合糸 (0 0) に取り付ける。テザーに取り付けたデバイス本体は、長さ 2 5 m m 、直径 1 0 m m のシリコーン魚雷型シリンダに取り付けた。

【 0 2 1 3 】

デバイスを豚の胃の中に 2 週間置いて、次いで、3 匹の豚をそれぞれ麻酔をかけて、診断内視鏡検査を行った。撮像した後に、豚を犠牲死させて、組織学的検査のために胃を取り出した。

【 0 2 1 4 】

結果

2 週間の実験の間、この実験に用いた 3 匹の豚に関連してなんら問題も副作用も生じなかった。図 2 6 には、豚 # 2 9 5 (ワッシャなしの t - バー固定) のアンカと取り付けたデバイスを示す。3 つのデバイス全てが固定されて残り、2 週間の実験を通してインプラント部位に浸食または炎症の兆候は見られなかった。

【 0 2 1 5 】

犠牲死させた動物から取り出した胃の中のデバイス固定も調べた。上述の両アプローチを用いて固定したデバイスは、固定部位に浸食あるいは炎症の兆候なく正しい場所に残っていた。図 2 7 は、t - バーアンカとシリコーンワッシャ (例 5 と図 2 3 a - c の技術を用いて生きた豚に固定した) を介して固定して、デバイスを取り付けた胃を示す図である。取り付け部位周囲の粘膜下層組織は、正常に見え、浸食あるいは炎症の兆候は見られなかった。

【 0 2 1 6 】

取り出した胃の組織を、アンカをインプラントした部位周辺で切り分けて、固定深さが 3 . 5 - 5 m m であることを示した。これは、本発明の固定アプローチが、漿膜に孔を空ける (すなわち、胃の壁を通してアンカを押し出す) ことなく筋肉中固定を可能にすることを示す。所望であれば、より深いカップを用いて、組織のより大きいひだを吸引して、テザーを漿膜の外を通過させ、胃ルーメンへ戻すようにすることができる。

【 0 2 1 7 】

本発明のある特徴は、明確化のために別の実施例のコンテキストで述べているが、単一

10

20

30

40

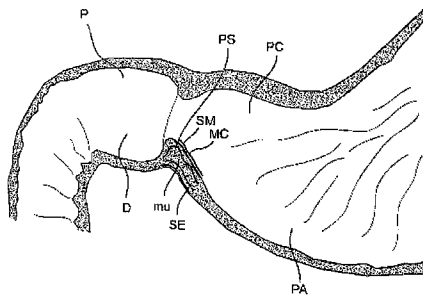
50

の実施例において組み合わせ提供できることは自明である。逆に、本発明の様々な特徴は、簡略化のために、単一の実施例のコンテキストで述べられているが、別々に、あるいは適当なサブコンビネーションで提供することができる。

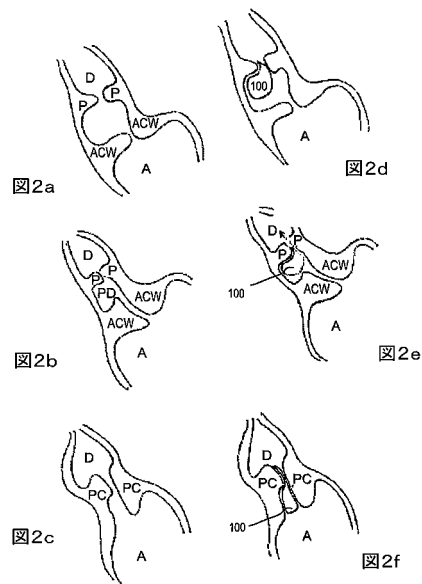
【0218】

本発明は、その特定の実施例に関連させて述べたが、多くの代替、変更、変形が当業者に自明であることは明らかである。従って、本発明の精神及び特許請求の範囲の広い範囲にあるこのような代替、変更、変形をすべて包含することを意図している。この明細書に記載した全ての刊行物、特許、及び特許出願は、全体が、明細書に参照されており、個々の刊行物、特許、または特許出願が、詳細かつ個別にここに参照として組み込まれているのと同じである。更に、この出願のあらゆる参照の引用または特定は、これらの引用が本発明の従来技術として入手できることを承認していると解釈すべきではない。

【図1】



【図2】



【 図 3 - 1 】

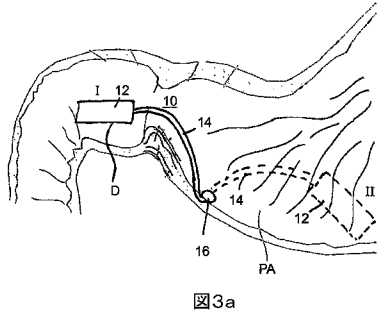


図3a

【 図 3 - 2 】

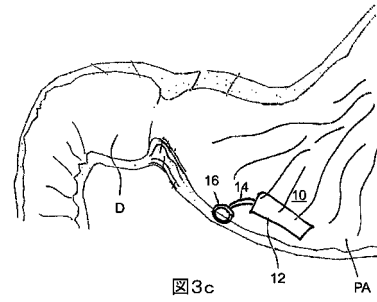


図3c

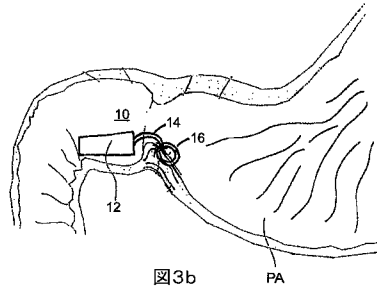


図3b

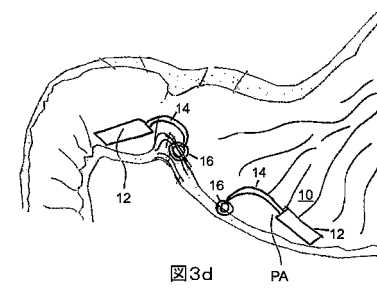


図3d

【 図 4 】

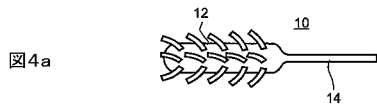


図4a

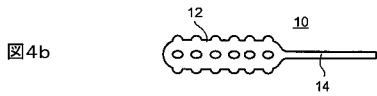


図4b

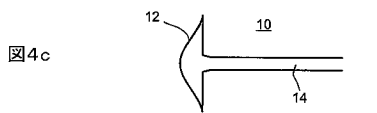


図4c

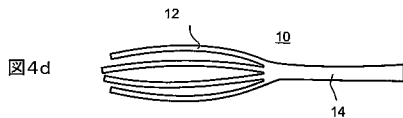


図4d

【 図 5 - 1 】

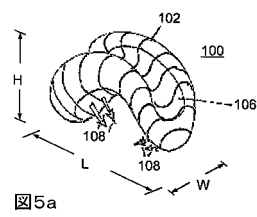


図5a

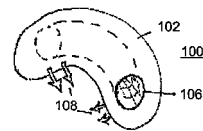


図5b

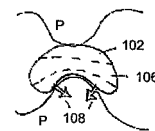
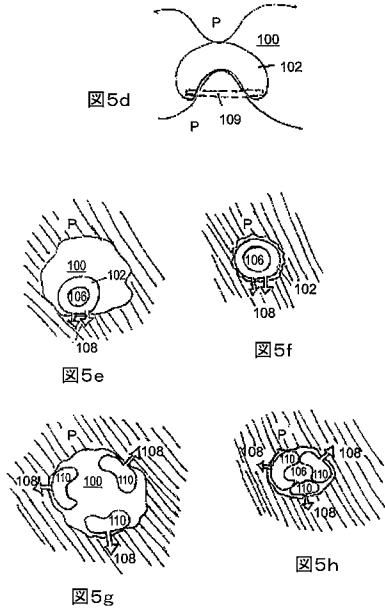
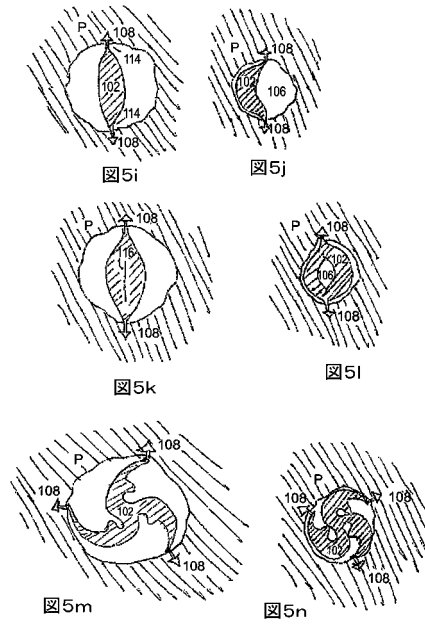


図5c

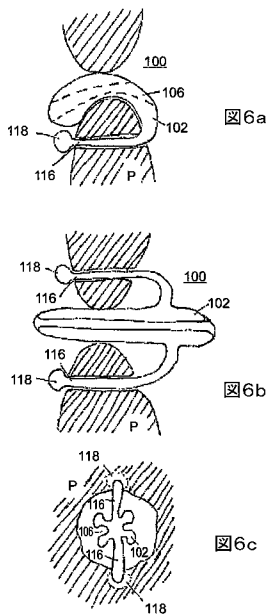
【 図 5 - 2 】



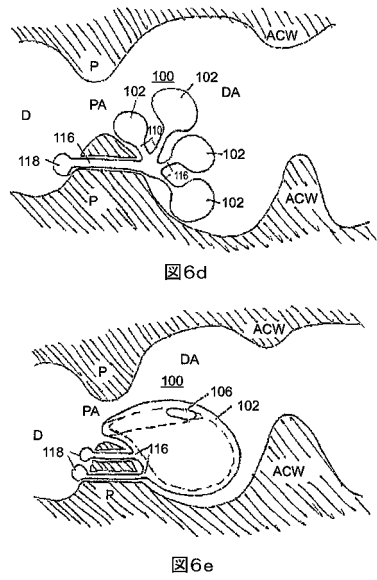
【 図 5 - 3 】



【 図 6 - 1 】



【 図 6 - 2 】



【 図 6 - 3 】

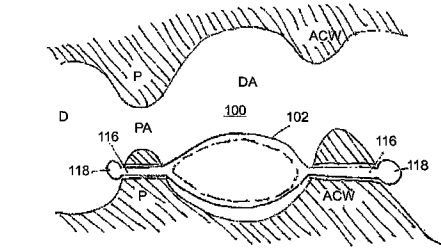


図6f

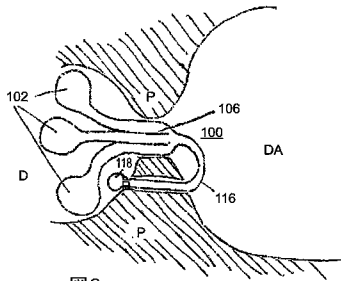


図6g

【 図 7 】

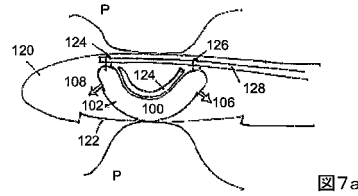


図7a

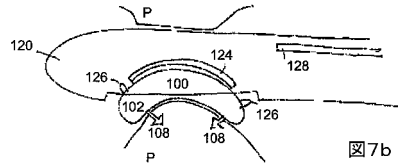


図7b

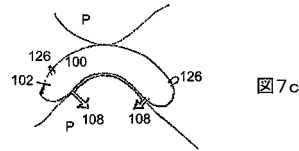


図7c

【 図 8 】

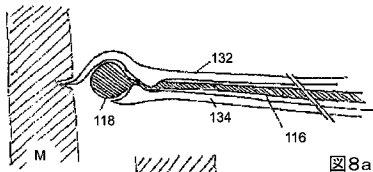


図8a

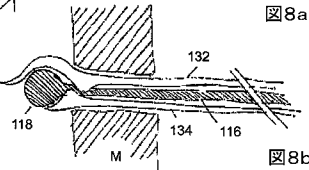


図8b

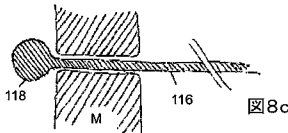
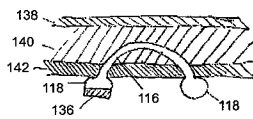


図8c

【 図 9 】



【 図 10 】



図10a



図10b

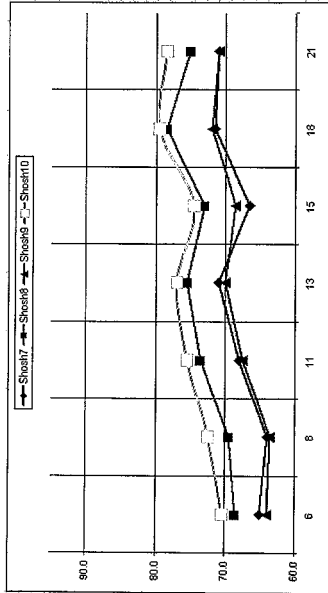


図10c

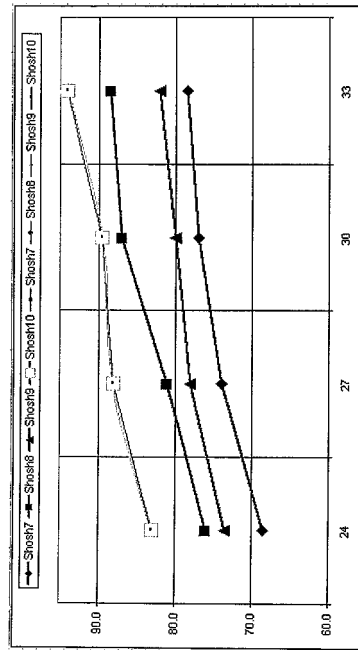


図10d

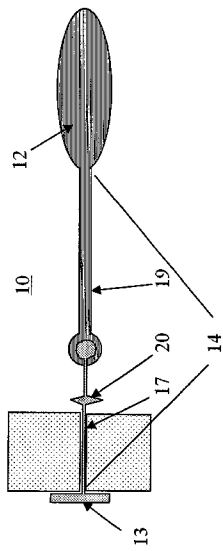
【図 1 1】



【図 1 2】



【図 1 3】



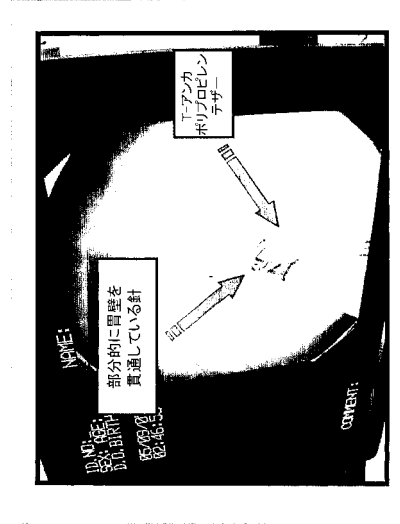
【図 1 4】



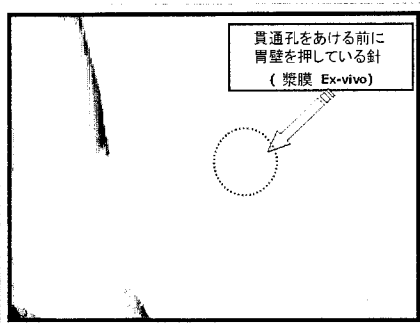
【図15】



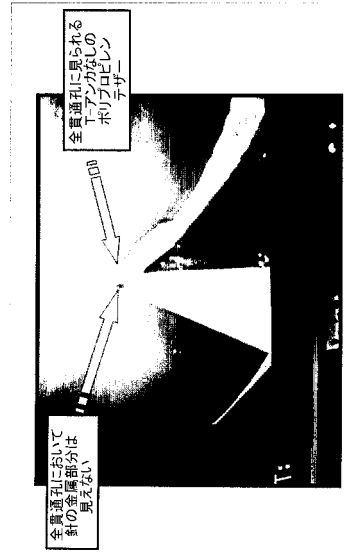
【図16】



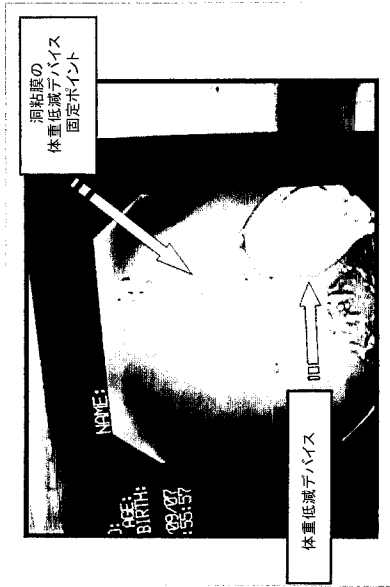
【図17】



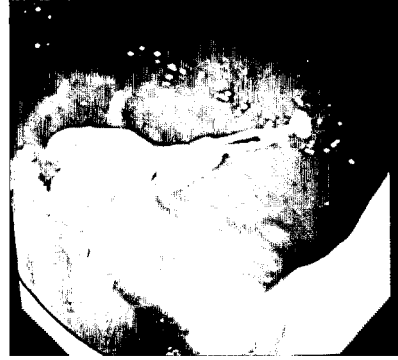
【図18】



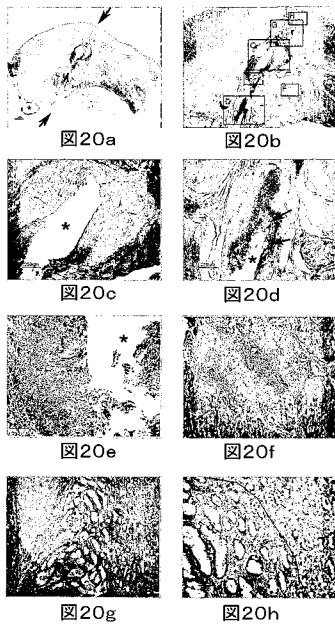
【図19a】



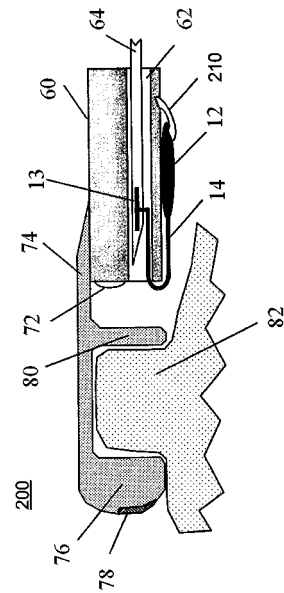
【図19b】



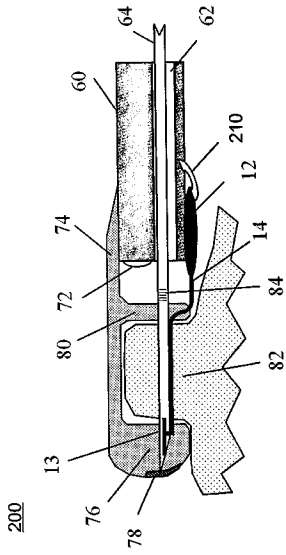
【図20】



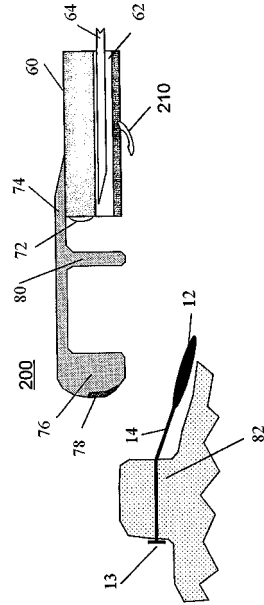
【図21a】



【図 2 1 b】



【図 2 1 c】



【図 2 2】

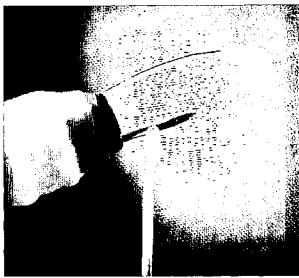
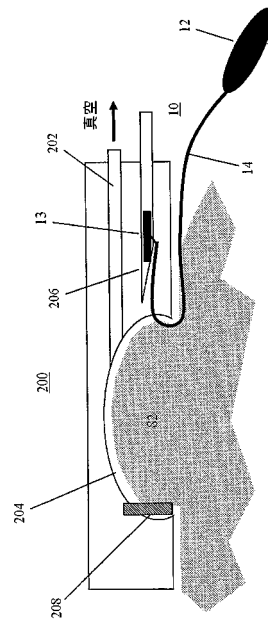


図22a

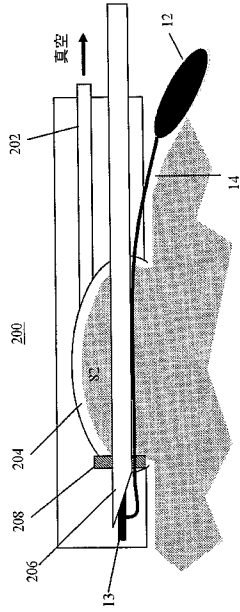


図22b

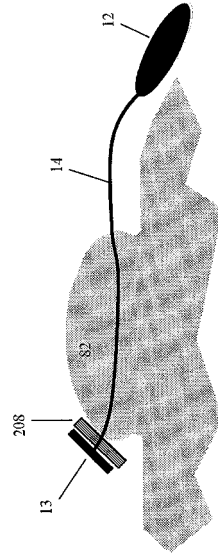
【図 2 3 a】



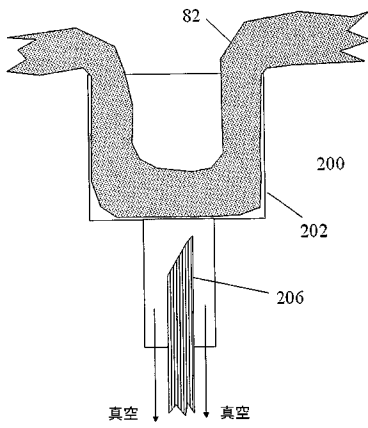
【 図 2 3 b 】



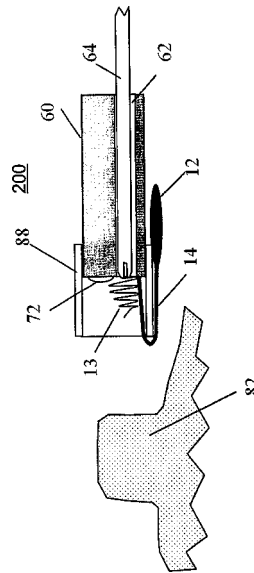
【 図 2 3 c 】



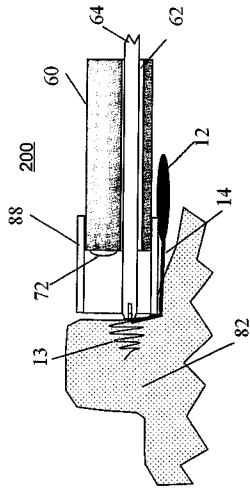
【 図 2 4 】



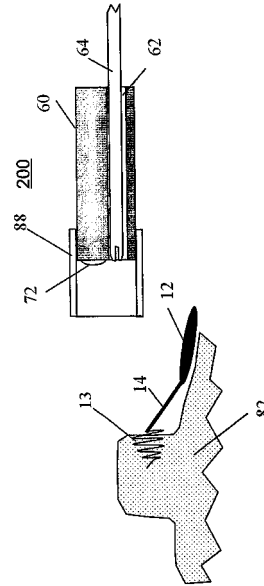
【 図 2 5 a 】



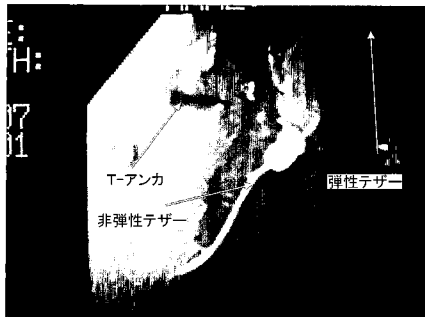
【図 25 b】



【図 25 c】



【図 26】



【図 27】



フロントページの続き

(31)優先権主張番号 60/924,867

(32)優先日 平成19年6月4日(2007.6.4)

(33)優先権主張国 米国(US)

(72)発明者 シャロン, ティーダール

イスラエル国 テル - アビブ 6 2 2 6 1 , ピンカスストリート 6 4

(72)発明者 シャロン, タドモール

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 3 0 1 - 3 1 2 7 , パロアルト, アイランドドライブ
1 5 5

(72)発明者 コトリズキー, ガイ

イスラエル国 クファル - シェマーヤフ 4 6 9 1 0 , ハラカフォトストリート 2 0 エイ

(72)発明者 バルジレイ, アミル

イスラエル国 コハヴイエール 4 4 8 6 4 , ディクラストリート 6

審査官 小宮 寛之

(56)参考文献 国際公開第2005/009288(WO, A2)

米国特許出願公開第2004/0030347(US, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61B 17/00