

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6193997号
(P6193997)

(45) 発行日 平成29年9月6日(2017.9.6)

(24) 登録日 平成29年8月18日(2017.8.18)

(51) Int.Cl.

F 1

A 6 1 M 25/00	(2006.01)	A 6 1 M 25/00	5 4 0
A 6 1 M 25/04	(2006.01)	A 6 1 M 25/04	
A 6 1 M 25/092	(2006.01)	A 6 1 M 25/092	5 0 0

請求項の数 9 (全 15 頁)

(21) 出願番号 特願2015-527497 (P2015-527497)
 (86) (22) 出願日 平成25年8月8日(2013.8.8)
 (65) 公表番号 特表2015-524736 (P2015-524736A)
 (43) 公表日 平成27年8月27日(2015.8.27)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2013/054188
 (87) 國際公開番号 WO2014/028306
 (87) 國際公開日 平成26年2月20日(2014.2.20)
 審査請求日 平成28年8月5日(2016.8.5)
 (31) 優先権主張番号 13/586,746
 (32) 優先日 平成24年8月15日(2012.8.15)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 507328645
 アボット カーディオバスキュラー システムズ インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 95054 サンタ クララ レイクサイド
 ドライブ 3200
 (74) 代理人 100114775
 弁理士 高岡 亮一
 (74) 代理人 100121511
 弁理士 小田 直
 (74) 代理人 100191086
 弁理士 高橋 香元

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】血管壁内へ直接薬剤を送達する針カテーテル

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

カテーテル(12)と、ハイポチューブ(20)と、複数の位置決めワイヤ(28)と及び引張構成要素(100)と、を備える血管内処置用システム(10)であって、

前記カテーテル(12)は、前記ハイポチューブ(20)を受け入れるよう構成された内腔(18)を形成する細長い軸を有し、且つ前記内腔(18)は前記カテーテルの外側の側壁の遠位開口部(24)で終了し、

前記ハイポチューブ(20)は、前記内腔に摺動可能に受け入れられ、前記ハイポチューブ(20)は、鋭くした遠位先端部(22)を有し、且つ前記カテーテル(12)に対して、前記遠位先端部(22)が前記内腔(18)内に完全に収容される引っ込められた状態と、及び前記遠位先端部(20)が前記遠位開口部(24)から突出する進められた状態とを有する様に構成され、

前記複数の位置決めワイヤ(28)は、前記カテーテル(12)に対して外側に伸びており、且つ前記位置決めワイヤ(28)が、前記カテーテル(12)に対して、各位置決めワイヤ(28)が前記カテーテル(12)の外壁に対して疊まれた、血管内送達用の拡張していない状態と、及び各位置決めワイヤ(28)がカテーテル軸から半径方向に離れて伸長する想像上の面に沿って前記カテーテル(12)から離れて曲がり、血管内で前記カテーテル(12)の位置決め用の拡張状態と、を有するよう構成され、

前記想像上の面は、前記カテーテル軸の周囲に180°以下の角度を持つ弧の範囲に全て収容され、

10

20

前記引張構成要素(100)は、前記カテーテル(12)の内腔(16)の内部に摺動可能に受け入れられ、各位置決めワイヤ(28)の遠位端(106)が、前記引張構成要素(100)と接続され、それによって、引張構成要素(100)の近位移動が前記位置決めワイヤ(28)を曲げて拡張状態をとり、且つ前記引張構成要素(100)がガイドワイヤ(17)を受け入れるように内腔(102)を形成し、

前記位置決めワイヤ(28)は、拡張状態において、前記弧の中心が遠位開口部(24)の位置の直径方向に反対側であるように、曲げられた前記位置決めワイヤ(28)を前記カテーテル(12)に対して位置付ける、
ことを特徴とする、血管内処置用システム(10)。

【請求項2】

10

軸圧縮力を受けて各位置決めワイヤを取り付けるための手段であって、それによって前記各位置決めワイヤが前記拡張状態で前記カテーテルから離れて屈曲する、手段を更に備える、請求項1に記載のシステム。

【請求項3】

前記軸圧縮力を受けて各位置決めワイヤを取り付けるための手段は、各位置決めワイヤの遠位端に取り付けられる引張構成要素を更に備え、前記引張構成要素は、前記カテーテルに対して近位移動するように構成される、請求項2に記載のシステム。

【請求項4】

前記ハイポチューブを前記引っ込められた状態から遠位に前記進められた状態に移動する手段をさらに備える、請求項1に記載のシステム。

20

【請求項5】

前記ハイポチューブを前記引っ込められた状態から遠位に前記進められた状態に移動する手段が、ラックおよびピニオンを含む、請求項4に記載のシステム。

【請求項6】

前記複数の位置決めワイヤが合計4本である、請求項1に記載のシステム。

【請求項7】

前記カテーテルを通って伸長する複数の位置決め内腔を更に備え、前記位置決めワイヤの長さの少なくとも一部に対して前記位置決め内腔を通って前記位置決めワイヤが伸長する、請求項1に記載のシステム。

【請求項8】

30

前記位置決めワイヤによって占拠された仮想的な放射平面が前記細長い軸の周囲に120°以下の角度を持つ弧の範囲内で全て収容される、請求項1に記載のシステム。

【請求項9】

前記位置決めワイヤは前記カテーテルに外側に伸長しており、かつ、外側に伸長する前記ワイヤの長さの中心が、前記カテーテルの軸方向で前記遠位開口部(24)と一致するように構成される、請求項1に記載のシステム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一般的には疾患を治療する医療装置、システム、および方法に関する。とりわけ本発明は、血管内に送達される化合物または薬剤による神経調節を達成するシステムおよび方法に関する。

40

【背景技術】

【0002】

高血圧症、すなわち高血圧は、世界の成人人口の大部分に影響を及ぼしている。腎臓または腎血管で、高血圧は腎動脈の狭小化による腎臓の低灌流によって引き起こされる。腎臓は、塩分および水分を維持するよう身体に信号を送るホルモンを出すことにより反応し、血圧の上昇を引き起こす。腎動脈は、動脈損傷またはアテローム性動脈硬化により狭小しうる。レニン・アンジオテンシン・アルドステロン経路を調節する、または身体から過剰な液体を取り除き血圧を下げる効果的な薬剤治療法にもかかわらず、多くの高血圧患

50

者が抵抗性疾患に悩まされている。

【0003】

抵抗性高血圧は、患者を薬物治療だけで高血圧をコントロールできないときに引き起こされる一般的な臨床的問題である。抵抗性高血圧は、高齢で肥満の人々には特に問題である。これら両方の人口統計は増加しつつある。これらの患者では症状は明確でないが、彼らが血圧をコントロールできないとき心血管のリスクは非常に増大する。

【0004】

交感神経系(SNS)は、末梢神経系および中枢神経系の両方の一部である一連の相互接続した神経細胞を通して作動する。化学的シナプスを通して、交感神経系は化学的連鎖反応を生じる化学的メッセンジャを放出することが可能であり、それが最終的に生理学的反応を誘発させる。従って、交感神経系を通して移動するメッセージは、血管緊張の上昇調節および下降調節(それぞれ血管収縮および血管拡張)を含む多くの身体機能の変化を誘発しうる。血管収縮は、アンジオテンシンIの放出およびそのアンジオテンシンIIへの転換により誘発されうる。アンジオテンシンIIは血管の狭窄を直接引き起こし、それからそれが体血圧を上げる。特定の状況でこの体血圧の上昇は高血圧に現れ、腎臓の血流の阻害、アテローム性動脈硬化の促進、および肥大の刺激を含む有害な影響を多数のプロセスに有しうる。

10

【0005】

腎臓の交感神経の活動亢進によっても、高血圧は引き起こされる。腎臓の交感遠心性神経および求心性神経は、大動脈から腎臓につながる動脈の外側に沿って長手方向に通常走る。これらの神経は、全身性高血圧の発生および維持管理に非常に重要である。これらの神経を切断することにより、血圧を下降可能であることが示された。

20

【0006】

交感神経系の機能と多くの生命を脅かす疾患の間の強い相関に注目すると、治療の可能性は交感神経系の活動をコントロールすべきであろうという強い示唆が存在する。実際に、研究は求心性神経の刺激が交感神経の活動および関連する血圧に大きな影響を有することを示した(Aars, et al., Reflex Changes in Sympathetic Activity and Arterial Blood Pressure Evoked by Afferent Stimulation of Renal Nerve (1970))。さらに特許公開は、交感神経を切断、そうでなければ心臓組織を刺激するよう意図されたカテーテル装置を開示し、さらにそのような切断が心細動、頻脈または心不整脈を有益に治療することを開示した。例えば、米国特許第6,292,695号(2001年発行)を見られたい。

30

【0007】

経皮的または内視鏡的介入処置は、米国および世界中の他の国々で非常に一般的である。バルーン血管形成、ステント配置、アテレクトミー、血栓の回復、光線力学療法および薬剤送達のような処置に、血管内カテーテルシステムが使用される。これらの処置の全ては、観血的手術の必要なしに身体の深いくぼみへのアクセスを提供するため、動脈、静脈、または身体の他の内腔内へのカテーテルの配置を含む。

【0008】

40

腎動脈の閉塞が薬物治療でコントロールできない高血圧を引き起こすケースで、他の可能性がある療法は腎動脈のバルーン血管形成を含む。まれなケースで、薬物治療の代替として外科的バイパス移植を検討してもよい。腎臓の血管形成が血圧降下に有効でありうる一方で、血管形成は弾性反跳、切開および新生内膜増殖により結果として生じる再狭窄に悩まされる。腎臓ステントは結果を改善するかもしれないが、また新生内膜増殖により動脈の再狭窄または再狭小化につながる。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

過去に外科的方法で腎臓の除神経が実行されてきたが、最近は加熱および高周波切断を

50

用いて腎動脈内から神経を破壊するカテーテルベースの療法が研究されてきた。

【0010】

カテーテルベースの高周波（RF）除神経は治療効果を有するように見えるが、どんな長期間の影響がRF処置による血管壁および神経へ引き起こされる永久的な損傷から生じるかは分からぬ。高周波エネルギーは、血管壁内に熱を生じることにより除神経を行う。RFプローブが動脈の内層に接触し、RFエネルギーが組織を通して伝達される。

【0011】

しかし、交感神経系の活動を妨げるカテーテルによる切断は、欠点を有する。例えば、神経束の切断は矛盾または不完全であるかもしれない。またカテーテル法は最小の侵襲であると考えられるが、体外の手段を通してのような非侵襲的方法で療法を達成するのが望ましいであろう。さらに、交感神経系がカテーテルが到達不可能な領域の血管壁の外側にも存在することを考えると、交感神経系の特定の領域はカテーテル法で達成するには困難または不可能であるかもしれない。

10

【0012】

これらの全ての理由のため、腎動脈の外膜／血管周囲／動脈周囲の領域内へ、神経機能を調整可能な他の薬剤を含む交感神経抑制薬または交感神経遮断薬を送達して、生物学的および可逆性の除神経を達成し、一方で血管への損傷を生じず、または潜在する血管疾患を悪化させない、追加されたおよび改善されたシステムおよび方法を提供するのが望ましいであろう。結果として、交感神経系のあらゆる場所を療法の対象とするのを可能にする、非侵襲的な方法で交感神経系の求心性および遠心性活動を妨げる手段のニーズが存在する。

20

【0013】

先行技術のさらなる態様で、患者の血管の解剖学的構造内の深い場所から患者に薬物および薬剤を注入するシステムが知られる。通常これらのシステムは、膨らませるのが可能なまたは拡張可能な手段を用いてカテーテルを血管の半径方向の中心の固定された位置に設置し、針がカテーテルから突出し血管壁の組織に貫入するよう進められる。そのような先行技術システムに伴う問題は、針がどれくらい深く組織内に進んだか判断するのに内科医が通常困難を有することである。針が血管壁に到達する前に、まずカテーテルから半径方向に特定の距離を進み、血管内の領域を通らなければならぬので、この問題が生じる。血管の局所的な解剖学的構造によって、この距離は予測できず、蛍光透視法を用いて適切な精度では分からぬ。よって、針先端部がカテーテル外部の壁からどれだけ伸びたか内科医が正確に分かる場合でも、カテーテルと血管壁の間の距離が分からぬので、先端部が組織内にどれだけ貫入されたか内科医は算定できない。

30

【0014】

結果として、内科医が正確に分かる距離で血管壁内に針を挿入するのに使用しうる注入カテーテルの当業界にニーズが存在する。本発明は、これらおよび他のニーズに対処する。

【課題を解決するための手段】

【0015】

本発明は、血管内治療システムである。それは、ハイポチューブを受け入れるよう構成された内腔を形成する細長い軸を有するカテーテルを備える。内腔は、カテーテルの外側の側壁の遠位開口部で終了する。ハイポチューブは内腔内に摺動可能に受け入れられ、鋭くした遠位先端部を有し、かつカテーテルに対して遠位先端部が内腔内に完全に収容される引っ込められた状態、および遠位先端部が遠位開口部から突出する進められた状態を有するよう構成される。

40

【0016】

複数の位置決めワイヤが、カテーテルの外部を伸び、カテーテルに対して、それぞれのワイヤがカテーテルの外壁に対して畳まれた血管内の送達のための拡張されていない状態、およびそれぞれのワイヤがカテーテルから離れて、細長い軸から離れて半径方向に伸びる想像上の面に沿って曲げられた血管内のカテーテルの位置決めのための拡張状態を有す

50

るよう構成される。この構成のもとで、曲げられたワイヤにより占められた全ての想像上の半径方向の面が、180度以下の細長い軸の周辺の角度を持つ弧の内に含まれる。望ましくは、拡張状態の曲げられたワイヤが、角度を持つ弧が遠位開口部の位置の実質的に直徑方向に反対側である中心を有するように、カテーテルに対して位置付けられる。この構成のもとで、位置決めワイヤに拡張状態をとらせることはワイヤに血管壁の1つの側に対して圧迫させ、よって遠位開口部が血管壁と接触するように血管の直径方向に反対側の壁に対して押させる。よって、ハイポチューブの鋭くした先端部が遠位開口部から伸びる状態を引き起こされたとき、それはカテーテルと血管壁の間の距離を全くカバーすることなく、血管壁を通って血管周囲の領域に直接貫入させられる。

【0017】

10

システムはさらに、軸方向の圧迫力を受けてそれぞれの位置決めワイヤを取り付け、それによってそれぞれのワイヤが拡張状態でカテーテルから離れて曲げられる手段を有する。いくつかの実施形態では、軸方向の圧迫力を受けてそれぞれの位置決めワイヤを取り付ける手段がラックおよびピニオンを備え、ラックがそれぞれのワイヤの近位端部を遠位方向へ移動するよう構成される。他の実施形態では、軸方向の圧迫力を受けてそれぞれの位置決めワイヤを取り付ける手段が、それぞれのワイヤの遠位端部が付着される引張構成要素を有し、引張構成要素は関係カテーテル内を近位に移動するよう構成される。引張構成要素をカテーテルの内腔内に摺動可能に受け入れてもよく、それぞれの位置決めワイヤの遠位端部が引張構成要素に接合し、それによって引張構成要素の近位移動がワイヤが曲がり拡張状態をとる状態を起こしてもよい。いくつかの実施形態では、引張構成要素はガイドワイヤを受け入れる内腔を形成してもよい。

【0018】

20

システムはさらに、ハイポチューブを引っ込められた状態から遠位に進められた状態に移動する手段を有する。いくつかの実施形態では、ハイポチューブを引っ込められた状態から遠位に進められた状態に移動する手段が、ラックおよびピニオンを含む。1つの実施形態では、複数の位置決めワイヤは合計4本である。さらなる実施形態で、システムはカテーテルを通して伸びる複数の位置決め内腔をさらに有してもよく、それぞれのワイヤがワイヤの長さの少なくとも一部の間を位置決め内腔を通って伸び、ワイヤが第1の長さをカテーテルの外部へ伸び、遠位開口部が第1の長さに沿って実質的に中ほどの位置に位置付けられる。この構成のもとで、ハイポチューブの遠位先端部が血管壁に貫入しうるよう 30 に、位置決めワイヤによりカテーテルに加えられた力は遠位開口部に集中され、カテーテルは血管壁に対してきっちりと押し入れられ、ユーザは、カテーテルから現れるハイポチューブの長さ全体が血管壁を通って血管周囲の領域に貫入するのを確信しうる。

【0019】

別の実施形態では、本発明は医学的状態について患者を治療する方法である。方法は、細長い軸を有するカテーテルを患者の血管内に進めるステップを含む。カテーテルに軸に垂直に向けられた力が加えられ、それによってカテーテルの外部の側壁を血管壁と接触させる。鋭くした遠位先端部を有するハイポチューブがカテーテル内の内腔の開口部を通して進められ、それによってカテーテルの外部の側壁が血管壁と接触した箇所で血管壁に鋭くした先端部で貫入する。この力が加えられると、薬剤がハイポチューブを通しておよび血管壁を通して血管周囲の領域内へ注入される。この構成のもとで、ハイポチューブの鋭くした遠位先端部が血管壁を通ってカテーテルが血管壁と接触した箇所で貫入し、従ってカテーテルから伸びるハイポチューブの長さ全体が血管周囲の領域内に伸びるのをユーザは確信しうる。よって、ユーザはハイポチューブによる貫入の完了範囲を知っていると確信しうる。いくつかの実施形態では、カテーテルに力を加えるステップが、軸方向の圧縮力をカテーテルの外部に沿って伸びる複数のワイヤに加え、ワイヤをゆがませカテーテルから半径方向に離れて湾曲させることを含む。他の実施形態では、軸方向の圧縮力を複数のワイヤに加えるステップが、ワイヤの近位端部をカテーテルの遠位端部の方へ移動することを含み、さらに他の実施形態では、軸方向の圧縮力を複数のワイヤに加えるステップが、ワイヤの遠位端部をカテーテルの近位端部の方へ移動することを含む。

40

50

【0020】

本発明のこれらおよび他の利点は、図および望ましい実施形態の簡単な説明を踏まえるとき、より十分に理解されるであろう。

【図面の簡単な説明】**【0021】**

【図1】本発明のいくつかの実施形態で使用してもよいプロセスの概略図である。

【図2】本発明の実施形態で使用してもよい化学化合物の概略図である。

【図3】本発明で使用してもよいカテーテルシステムの実施形態の透視図である。

【図4】図3に示されたシステムで使用してもよいハンドルの透視図である。

【図5】図4のハンドル表示の構成要素の斜視図である。

10

【図6】拡張状態で示された、本発明の機能を有するカテーテルの遠位構成要素の1つの実施形態の側面立面図である。

【図7】背景に示された血管環境内の、図6に示された実施形態の断面図である。

【図8】畳まれた状態で示された、図6の実施形態の側面立面図である。

【図9】実質的に線A-Aに沿って得た、図6の実施形態の断面図である。

【図10】実質的に線C-Cに沿って得た、図8の畠まれた状態で示された実施形態の断面図である。

【図11】拡張状態で示された、本発明の機能を有するカテーテルの遠位構成要素のさらなる実施形態の断面図である。

【図12】実質的に線D-Dに沿って得た、図11の実施形態の断面図である。

20

【発明を実施するための形態】**【0022】**

本出願は本発明の実施形態を開示し、患者の腎動脈を取り囲む交感神経系へ物質を導入するシステムおよび方法を記載する。いくつかの実施形態では、物質は局在的に一重項酸素を発生可能であり、それが次に交感神経系に細胞毒性を有し、腎動脈を取り囲む神経系を除神経または変調するため送達される。

【0023】

システムのいくつかの実施形態の構成要素は、以下を有してもよい。

【0024】

(a) 溶媒マトリックスの溶液の形態、または代替的にバイオポリマーまたは非生分解性ポリマーのナノ粒子またはミクロ粒子の形態の光感作性薬剤

30

【0025】

(b) 増感剤または微粒子剤を患者の腎動脈の動脈周囲／外膜周囲の領域内へ注入するよう構成された注入カテーテル

【0026】

(c) 増感剤により吸収されるであろう光を同一の波長で生成可能で、さらに患者の腎動脈内へ挿入可能な光カテーテル

【0027】

本発明のシステムおよび方法の適用において、いくつかの実施形態は、患者の腎動脈を取り囲む所望の位置内への光増感剤の注入、それに続く注入された光増感剤に向かう動脈壁を貫通するカテーテルからの光エネルギーの印加を含み、それで増感剤の神経毒性効果が活性化され、腎動脈を取り囲む神経を切断または変調する効果を有する。次に本発明の構成要素および方法を、より詳細に記載する。

40

【0028】

光線力学療法は、感光剤、光、および組織の酸素の3つの構成要素の間の相互作用を含む方法である。感光剤は、ポルフィリンまたは同様の構造の化学薬品を含む。それらを、局所的または全身的に導入可能である。治療濃度では、多くの光増感剤は分離状態で識別可能な効果を有さないが、増感剤の吸収特性に合致する波長の光を局所に当てる必要がある。増感剤の送達に続く光の送達のタイミングが、所望の生物学的反応を得るのに非常に重要であり、また個々の増感剤の薬物動態で変わる。

50

【0029】

この結果を提示するため、光 - 通常はレーザからの赤色光の形態で - が、初期のレーザ血管形成の特徴であった熱の影響を防ぐ出力レベルで送達される。適切な出力レベルおよび波長で当たられた光にさらされるとき、光増感剤は電子的励起状態に転換され、そのエネルギーを、一重項酸素を発生させるために組織の酸素に、または他のフリーラジカル中間体を生じるために他の生体分子へ移すことが可能である。一重項酸素および他の活性種の半減期 (0.6×10^{-6} 秒) および拡散距離 ($0.1 \mu\text{m}$) の短さは、細胞効果がこれらの種が生成される箇所に極度に局在的であることを意味する。細胞膜内へ含浸された光増感剤の活性化は、腫脹、プレブ形成、および小胞の減少、ならびに Na^+ / K^+ アデノシントリホスファターゼのような膜伝達系の阻害をもたらす。影響される他の箇所は、ミトコンドリア、ゴルジ装置、粗面小胞体およびリソソームを含む。細胞毒性は細胞および細胞下レベルで調整され、アポトーシスまたは壊死により起こりうる。

10

【0030】

これらの作用を概略的に図1に示し、ここで光線力学療法の作用のメカニズムを例示する。光感作性薬剤が、特定の波長の光により活性化される。励起状態で光増感剤は組織の酸素と反応し、種々の反応性酸化種を生じ、細胞および組織の損傷につながる特定の細胞および細胞外の影響を誘発する。

【0031】

本発明の実施形態で使用されるレーザ波長は、動脈内に位置する光源から動脈組織に貫入するのに十分に長いように選択されるのが望ましい。通常は、レーザ波長が増すと組織内へのレーザの貫入の深さが増す。レーザの放射波長は、 $400 \sim 900 \text{ nm}$ の範囲で構成されるのが望ましい。量子収量（すなわち光エネルギーの光子が三重項酸素を一重項酸素に変換する生成量）が比較的高い光増感剤が多くあるので、波長は $500 \sim 800 \text{ nm}$ の範囲内であるのがより望ましい。本発明の実施形態で使用される光増感剤は、以下の1つまたは複数から選択されるのが望ましい。

20

- a . ヘマトポルフィリン誘導体 (HPD)
- b . ポルフィリン
- c . ベンゾポルフィリン誘導体-塩基酸環A (BPD-MA)
- d . フタロシアニンおよびナフタロシアニン
- e . テキサフィリン
- f . カチオン性フラーレン
- g . 2-[1-ヘキシルオキシエチル]-2-デビニル-ピロフェオホルビド-a (HPH)
- h . クロリンおよびバクテリオクロリン

30

【0032】

図2は、これらおよび他の化学構造、およびいくつかの臨床的に知られた光増感剤の特性を例示する。疎水性および両親媒性光増感剤は一般的に、疎水性環境の一重項酸素の寿命がより長いので、光不活性化へ細胞を増感するのにより効率的であり、細胞膜を通したおよびその内へのそのような光増感剤の貫入がより容易であることを述べるべきである。生物学的環境で、イオン種として多くの光増感剤が存在してもよく、これらのいくつかが疎水性であってもよいこともまた述べるべきである。

40

【0033】

本発明のシステムおよび方法のいくつかの実施形態の構成要素として使用するのに適切な注入カテーテルを、ここに記載する。そのようなカテーテルは、患者の腎動脈内に常駐するカテーテルの遠位端部まで最小の侵襲的手段で挿入されうるサイズおよび柔軟性で構成される。そのようなカテーテルの遠位端部は、2つの状態を有しうる注入針を装備する。第1の状態で針はカテーテル内の内腔内に摺動して引っ込められ、カテーテルが針からの干渉なしに腎動脈内へおよび腎動脈を通して導入されることを可能にする。第2の状態で針をカテーテルから伸ばして腎動脈の壁に貫入させてもよく、その位置から適切な光感

50

作性薬剤を針を介して腎動脈を取り囲む領域内に注入してもよい。

【0034】

図3～図12を参照すると、システムおよび方法のいくつかの実施形態が示されている。カテーテルシステム全体の実施形態の一般的な概念が図3に見られ、通常は番号10で示す。システム10は、近位に位置するハンドル14により操作可能な遠位に位置する柔軟なカテーテル12を有する。

【0035】

カテーテル12は、その遠位部分が患者の血管内、望ましくは腎動脈内に位置付け可能であるように、患者の脈管内に最小の侵襲的手段で挿入可能なサイズおよび柔軟性で構成される。第1の実施形態のカテーテル12は、これから記載する機能を可能にするよう、カテーテル内に軸方向に配置された複数の内腔を有する。カテーテルが脈管内に予め導入されたガイドワイヤ上を通過することが可能であるように、既知の構成のガイドワイヤ17を受け入れる大きさである第1の内腔16が提供される。（ガイドワイヤ17は図9、図10に示されるが、明確にするため図6、図7、図8、図11、および図12には図示しない）いくつかの実施形態では、カテーテルをオーバーザワイヤ（OTW）タイプのガイドワイヤとして構成してもよいが、それを迅速交換タイプのガイドワイヤとして構成してもよい。

10

【0036】

カテーテル12は、内部の内腔21を有する鋭くしたハイポチューブ20を受け入れる大きさである第2の内腔18を有する。内部の内腔は、カテーテル12の近位部から遠位部へ伸びる。ハイポチューブは、鋭くした遠位先端部22と共に皮下注射器として機能するよう構成される。引っ込められた状態で、針の先端部は第2の内腔18に沿ってカテーテル12の本体内へ引き入れられ、カテーテルが患者の脈管を通して前進するのを容易にする。カテーテル12が脈管内の所望の位置に到達すると、例えば、図7、図9、図11、および図12に見られるように、カテーテルの外面上の開口部24から正確な距離”D”を伸びるように、ハイポチューブを（後述するハンドル14内の前進手段によって）内腔18に沿って数ミリメートル進めてよい。この伸びた状態で、針の先端部は、動脈（図7で”V”で示す）を取り囲む動脈周囲の領域（図7で”P.V.”で示す）の組織内の所望の位置に針の先端部を正確に位置決めるため、血管壁に貫入するよう構成される。

20

【0037】

第1および第2の内腔16、18に加え、カテーテル12の長さに沿って伸びるさらなる内腔のセットが含まれる。いくつかの実施形態では、さらなる内腔のセットは、合計で3つから5つの間、最も望ましくは合計4つの内腔を有し、図で番号26a、26b、26c、および26d（または総称して26）で示す。

30

【0038】

それぞれの位置決め内腔に沿って伸びるのは位置決めワイヤであり、識別番号28a、28b、28c、28d（または総称して28）に対応する。それぞれの位置決めワイヤはニッケルチタン合金のような形状記憶合金で製造されるのが望ましく、カテーテルの遠位端部近辺でその関連する内腔から現れるよう、およびそれぞれのワイヤの遠位先端部がカテーテルの本体に固定して取り付けられる前に、カテーテルの外部に沿って（図6、図8で示されるような）短い距離”E”を伸びるよう構成される。長さ”E”およびカテーテルの外部に沿って伸びるそれぞれの位置決めワイヤの位置は、カテーテル内の針開口部24がこの長さのおよそ中間点で位置決められるように構成される。この構成のもと、位置決めワイヤ28のそれぞれに圧縮する軸方向の力が加えられたとき、ワイヤはそれらがカテーテルの外側に位置決められる領域内でゆがみ、図6、図7、および図9に示されるようにカテーテルから離れて半径方向に伸びる。この実施形態では、後でより十分に説明するように、位置決めワイヤの近位端部をそれらの遠位端部へ押すことによって、圧縮する軸方向の力が位置決めワイヤ28に加えられるように、カテーテル12が構成される。

40

【0039】

いくつかの実施形態では、位置決め内腔の外側を（距離E上を）伸びるそれぞれの位置

50

決めワイヤの一部が、想像上の面（「端と端を合わせて」見られる半径方向に伸び、カテーテル軸に沿って実質的に軸から離れて伸びる面P、Q、R、およびSとして図9に示す）に沿って細長いカテーテルから離れて半径方向に曲がる状態にさせられるように、位置決めワイヤをカテーテル12に対して構成してもよい。この実施形態のもとで、全ての位置決めワイヤは、カテーテルから離れて曲げられたとき、位置決めワイヤに占有された全ての想像上の半径方向の面が（図9で角度 α で示される）180度を超えない、望ましくは120度を超えない細長い軸の周辺の角度を持つ弧の内に含まれるようにカテーテルに対して構成される。望ましくは、（図9で角度 β で示される）近接したワイヤから1つのワイヤを切り離す弧の内の角度は、ワイヤが弧の内に均一に広げられるように、全て等しい。さらに図9で例示されるように、角度を持つ弧の中心が遠位開口部24の位置の実質的に直径方向に反対側であるように、曲げられた位置決めワイヤをカテーテルに対して位置付けてもよい。およびさらに望ましくは、図6で見られるように、位置決めワイヤがカテーテル外部で伸びる距離（距離E）の中心が、カテーテル24の軸方向に開口部と実質的に一致するよう構成される。この構成を、位置決めワイヤを単に拡張させることによって、内科医が針20の配置前に針穴24を血管壁に直接接触して位置決めることを可能にするため使用してもよい。10

【0040】

図11および図12に例示された他の実施形態で、カテーテル12'が示される。この実施形態では、位置決めワイヤ28a、28b、28c、28dが、それらの遠位端部を引き、一方で近位端部を固定して保持することによる圧迫で配置されるよう構成される。カテーテル12'のこの実施形態では、カテーテルの近位端部から遠位先端部104へ伸びる引張構成要素100を摺動可能に受け入れるよう構成された直径を有する内腔16'が提供される。引張構成要素は、ガイドワイヤを受け入れるよう構成された内部の内腔102を形成する（図11、および図12では図示せず）。引張構成要素はカテーテルの遠位先端部を越えて伸び、位置決めワイヤの遠位端部ははんだ付けのような適切な手段によって引張構成要素100の遠位先端部106に近接して接合される。この構成のもとで、カテーテルは2つの状態を有する。第1の状態（図内で図示せず）で引張構成要素100は、位置決め構成要素がカテーテル12'に対して平坦な状態になるまで遠位に伸ばされ、それによって外形を縮小しカテーテルが血管内へ挿入されるのを可能にする。図11および図12に例示される第2の状態で、引張構成要素100は近位に引っ込められる。前述したようにこの動作は位置決めワイヤ28a、28b、28c、28dがゆがんでカテーテル軸から離れて半径方向に外側に広がる状態を起こし、結果として利点を生じる。この実施形態では、位置決めワイヤがカテーテルの近位端部への全ての距離へ伸びることは重要でないことが理解されるだろう。それどころか、それらを開口部24'の後方の軸方向の短い距離のカテーテルに固定して取り付けてもよい。20

【0041】

いくつかの実施形態では、カテーテルは、カテーテルの長さの内に挿入された半透明部分50を有してもよい（図6および図7）。半透明部分50を、針開口部24を有するようにカテーテルの長さに沿って位置してもよい。半透明部分は、半透明のアクリルのような光学的に透明または実質的に透明な素材で製造される。後述するように、カテーテルは、その内腔からガイドワイヤまたはハイポチューブのどちらかが引き抜かれることを可能にするよう、および光ファイバケーブル（図内で示さず）が空いた内腔内へ半透明部分50までの全ての距離に挿入されることを可能にするよう構成される。光ファイバケーブルの長さを、ケーブルの遠位先端部がカテーテルの半透明部分に到達すると、ケーブルがカテーテル内のその全移動距離に達してそれ以上移動できないように構成してもよい。この段階で、半透明部分50およびケーブル7の先端部は、位置合わせされ使用準備ができる。それから光エネルギー源（いくつかの実施形態ではレーザ）を光ファイバケーブルの近位端部に加え、それによって遠位先端部への全ての距離への全内反射の公知の原理により移動することは、それが光拡散反射器の動作を受けてそれがケーブルから現れうることであった。光拡散反射器を針開口部24に近接した血管壁の領域内へ光を集束するよう304050

構成してもよく、またはそれを血管壁周辺の円周路内へ光を集束するよう構成してもよい。これらの構成要素の使用は、さらに後述する。

【0042】

注入システムの近位端部のハンドル組立体14は、(カテーテル内腔内の流動性向上剤および/または洗浄液の)液体源に接合するよう構成され、第1の内腔16および第2の内腔18への通路を提供する。

【0043】

ハンドル14は、
カテーテルの遠位端部を血管内の所望の位置に固定するため位置決めワイヤをカテーテルから離れて湾曲するのが望まれるとき、位置決めワイヤ28a、28b、28c、28dが軸方向に圧縮する負荷を受けて取り付けられる状態を起こすよう構成された位置決め手段もまた有する。位置決め手段は、第1のラック52とピニオン54の組み合わせを有する。第1のピニオンはハンドルの外形から充分露出され、ユーザがピニオンを親指で回転し、それによってラック52を遠位に伸ばすことを可能にする。
10

【0044】

1つの実施形態では、第1のピニオンの前方回転が位置決めワイヤを遠位に伸ばし、それによってそれらを軸方向に圧縮する負荷を受けて取り付けさせ、血管壁に対してカテーテルを押すのに適切にカテーテルの遠位端部でゆがませることによって外側に広がる状態を起こすよう、位置決めワイヤは動作可能にラックに接合される。後方回転は、位置決めワイヤを、カテーテルを引き抜くのに適切なカテーテルに近接した畳まれた状態に戻らせる。
20

【0045】

図11および図12に例示された別の実施形態では、第1のピニオン54の後方回転が引張構成要素を近位に伸ばし、それによって位置決めワイヤを軸方向に圧縮する負荷を受けて取り付け、よってそれらが血管壁に対してカテーテルを押すのに適切に、カテーテルの遠位端部でゆがませることによって外側に広がる状態を起こすように、引張構成要素100を動作可能にラックに接合してもよい。前方回転は、位置決めワイヤを、カテーテルを引き抜くのに適切なカテーテルに近接した畳まれた状態に戻らせる。

【0046】

ハンドル組立体14はさらに、カテーテルが血管内の所望の位置で位置決められると針ハイポチューブ20を進めるよう構成された血管壁貫入手段を有する。血管壁貫入手段は、これもユーザの親指の回転により作動する第2のラック56とピニオン58の組み合わせを有する。このケースでは、ラック56はハイポチューブ20に動作可能に接合され、前方回転がハイポチューブを遠位に進ませ、後方回転がそれを近位に引き抜かせる。
30

【0047】

図に見られるように、2つのピニオンギア54、58は、軸方向にわずかに離れて互いに近接して位置決められ、ユーザに移動の容易性および柔軟性をもたらす。

【0048】

いくつかの実施形態では、使用中に、カテーテルシステムを以下のように適用してもよい。まず第1のガイドワイヤを、患者の脈管の所望の位置へ既知の方法で通してもよい。それからカテーテル12を、薄型の構成(GIS.8、10)で経皮的にガイドワイヤ上に通してもよく、その構成では、カテーテルの先端部が患者の血管の所望の位置に到達するまで、針20の遠位先端部22がカテーテル内へ引っ込められ、位置決めワイヤ28が畳まれた状態である。カテーテルの位置決めは、既知の蛍光透視法により達成されうる。望ましくは、内科医が動脈内の針開口部の位置を観察しうるように、針開口部24を放射線不透過マーク(図示せず)で目立たせてもよい。針開口部24が脈管内の所望の位置で正確に位置決められたとき、第1のピニオン54を前方に回転させてカテーテル内の位置決めワイヤを進めてもよい。図6、図7、および図9に見られるように、この動作は位置決めワイヤをカテーテルから離れて半径方向に広げ、それによって針開口部24を形成するカテーテルの部分を腎動脈の壁上に直接押す。第1のピニオンを既知の手段によって
40
50

適切な位置に固定し、ピニオンが回転するのを一時的に抑制し、よって位置決めワイヤがその広げられた構成を失うのを抑制してもよい。図11および図12の別の実施形態では、ユーザはピニオンを後方に回転して引張構成要素100を引っ込め、それによって位置決めワイヤ28をゆがませて外側に広げ、前述の実施形態と同様の結果を得てもよい。同一の目的のため、同様の固定手段を使用してもよい。よって、血管のサイズに合うように、広げられた構成の程度を選択し、固定しうる。

【0049】

この地点で、ユーザは第2のピニオン58を前方に回転し、それによって針20を内腔18に沿って遠位に進めてよい。第2のピニオン58は、針先端部がカテーテルから伸びた距離、よって針先端部が動脈周囲／血管周囲の領域”P.V.”（図7）内に進んだ距離を正確に示すマークを有してもよい。10

【0050】

このカテーテル構成が提供する1つの利点は、図7で示されるように内腔開口部24が血管壁と直接接触するので、血管組織内へ針が貫入したに違いない正確な深さ”D”を内科医が知ることを可能にすることである。よって、全ての針の移動が血管組織内で行われる。この様子は、針が大きさが内科医に正確に分からず血管の半径方向の中心の位置から移動を開始する先行技術の特徴を解消する。従って、そのような先行技術注入装置を使用する内科医は針先端部がどれだけカテーテルの外側を移動したか分かるかもしれないが、針先端部はカテーテルと血管壁の間の分からず距離をまずカバーしなければならないので、ユーザは必ずしも針先端部がどれだけ血管壁内を移動したかは分からない。20

【0051】

針先端部22が所望の組織の深さ”D”に進められると、選択された薬剤が既知の圧力注入手段によりハイポチューブ20を通して動脈周囲の領域内へ注入される。1つの実施形態では、薬剤は、患者の組織内の急速すぎる分散を防ぐよう、粘性の液と組み合わせて調製される。さらなる様子で、薬剤をナノ粒子または他のミクロ粒子によって粒子の形態で送達してもよい。

【0052】

いくつかの実施形態では、システムの使用は、後述の追加ステップを含んでもよい。薬剤が血管周囲の領域内に注入されると、カテーテル12を脈管から取り除くことなく針20をその内腔18から引き抜いてもよく、光ファイバケーブル（図示せず）を、光ケーブルの遠位先端部がカテーテルの半透明部分50内に位置するまで、空の内腔内に進めてよい。この段階で、望ましくはレーザエネルギーの形態の光エネルギーを光ケーブルの近位端部内へ向けてもよく、結果として光エネルギーがケーブルの遠位先端部から現れ、カテーテルの半透明部分を通じて血管壁およびそれ故に血管を取り囲む組織内へ通る。前述のような光活性化の処理により、動脈周囲の領域に注入された薬剤を活性化し、腎神経にその神経毒性効果を提供し、それによって所望の神経調節効果を提供してもよい。30

【0053】

カテーテルを、例えばポリエチレン、ポリビニルクロリド、ポリエステル、ポリアミド、ポリイミド、ポリウレタン、および複合材料のようなすでに血管内カテーテルで有用であることが分かっている材料を押出およびネッキングすることによって、従来の技術により形成可能である。種々の構成要素を、融着または接着剤の使用のような従来の接着方法を用いて密着してもよい。カテーテル軸の設計について従来知られるような、チューブの1つまたは複数の層または区画で形成される1つまたは複数のチューブ状部材を含んだ、さまざまな適切な構成を使用可能である。40

【0054】

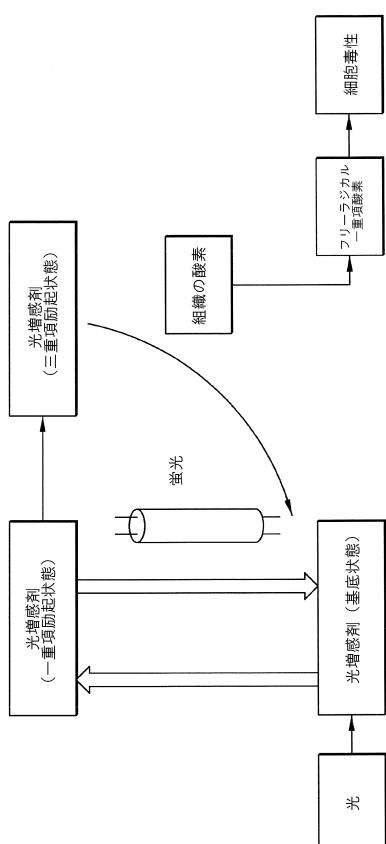
「カテーテル」の語は、患者の脈管を通して経皮的に進むよう構成された細長形の構造を通常有するさまざまな装置設計をいうと理解すべきである。本発明を特定の実施形態に関して本明細書に記載したが、その範囲から逸脱することなく種々の修正および改良を本発明になしうることを、当業者は理解するだろう。また、本発明の1つの実施形態の個々の機能を本明細書に述べ、または1つの実施形態の図に示し、他の実施形態ではそうしな50

かったかもしれないが、1つの実施形態の個々の機能を他の実施形態の1つまたは複数の機能、または複数の実施形態からの機能と組み合わせてもよいことは明らかであるはずである。

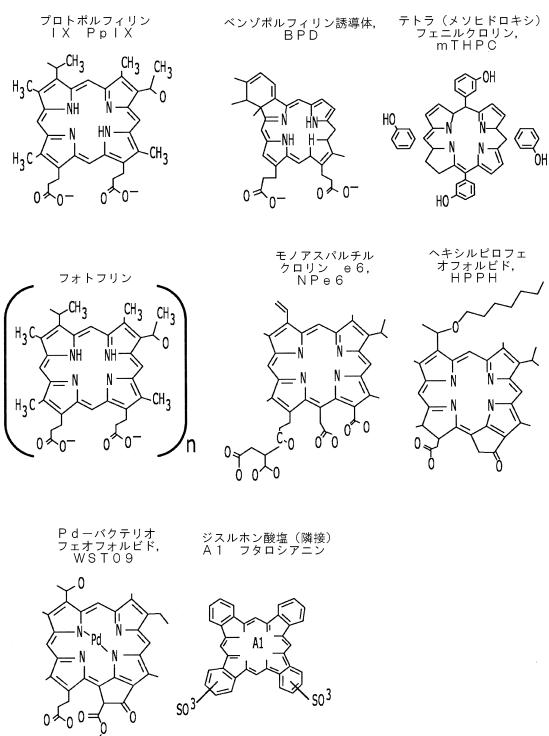
【 0 0 5 5 】

もちろん本発明を、本発明の本質的な特性から逸脱することなく本明細書で述べた以外の他の特定の方法で実行してもよい。従って示された実施形態は、全ての点で一例であつて制限するものではないとして考えられるべきであり、本発明の範囲を以下の請求項に記載する。

〔 1 〕



(2)



【図3】

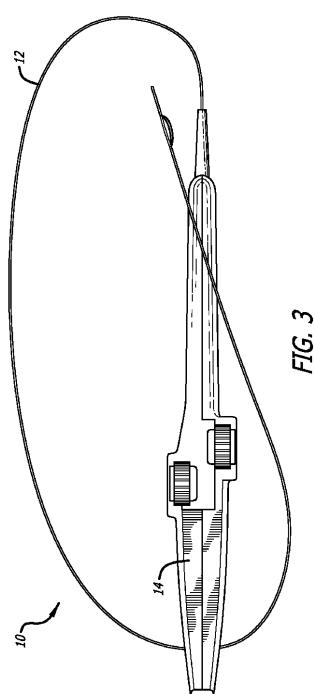


FIG. 3

【図4】

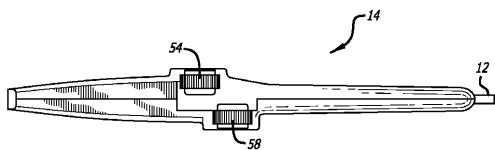


FIG. 4

【図5】

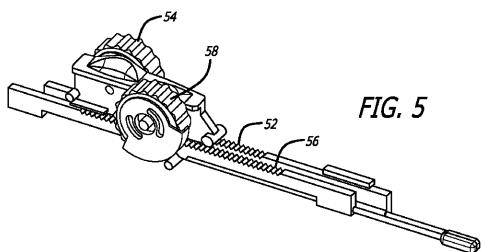


FIG. 5

【図6】

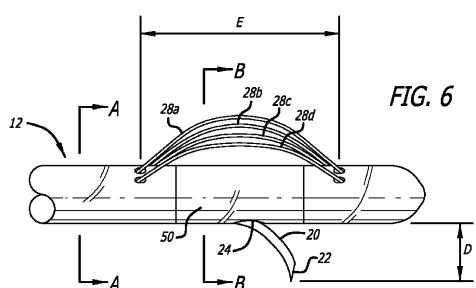


FIG. 6

【図7】

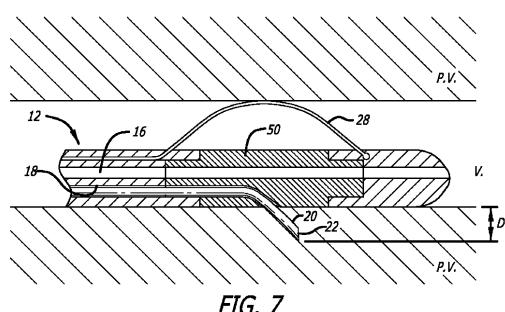


FIG. 7

【図9】

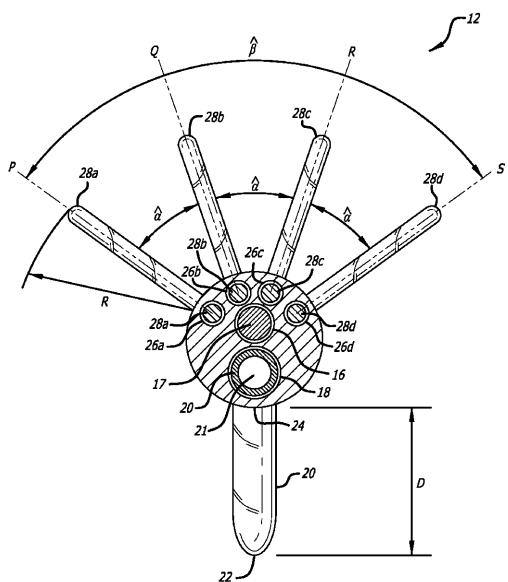


FIG. 9

【図8】

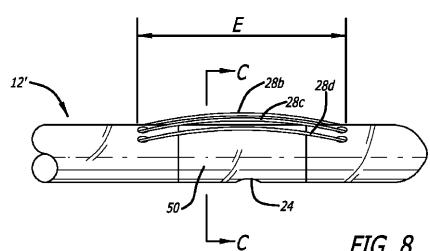


FIG. 8

【図10】

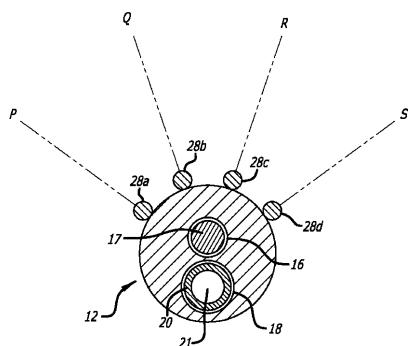


FIG. 10

【図11】

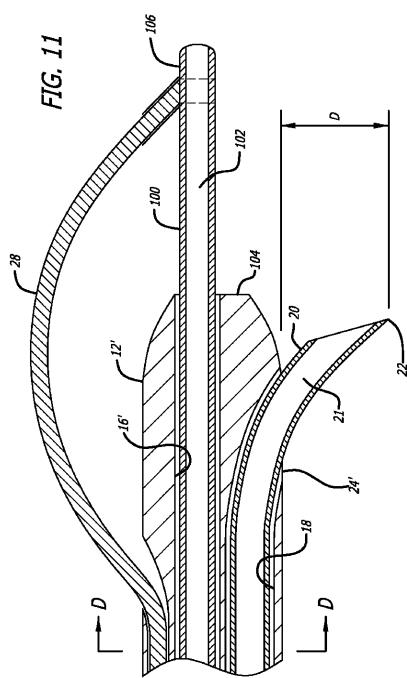


FIG. 11

【図12】

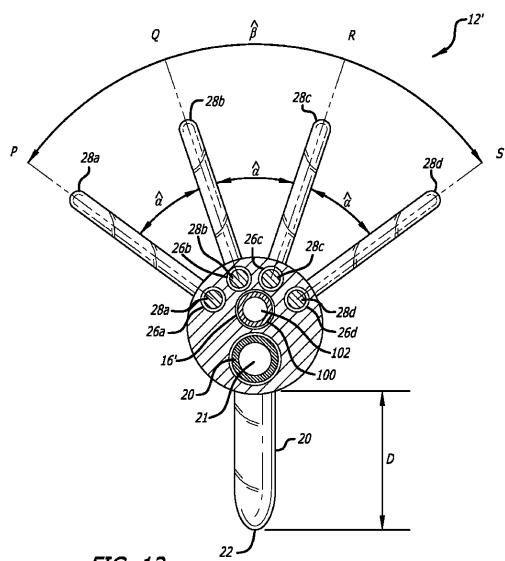


FIG. 12

フロントページの続き

(72)発明者 マガナ , ジーザス

アメリカ合衆国 , カリフォルニア州 95054 , サンタ クララ , 3200 レイクサイド ド
ライブ

(72)発明者 コンシニ , ポール

アメリカ合衆国 , カリフォルニア州 95054 , サンタ クララ , 3200 レイクサイド ド
ライブ

審査官 鈴木 崇文

(56)参考文献 米国特許出願公開第2005/0148929(US, A1)

米国特許第06726677(US, B1)

特表2002-514111(JP, A)

特表2008-540060(JP, A)

特開2012-020105(JP, A)

米国特許出願公開第2005/0096590(US, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

A61M 25/00

A61M 25/04

A61M 25/092

A61M 25/10

A61M 5/158