

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4692902号
(P4692902)

(45) 発行日 平成23年6月1日(2011.6.1)

(24) 登録日 平成23年3月4日(2011.3.4)

(51) Int.Cl.

A 61 F 2/06 (2006.01)

F 1

A 61 F 2/06

請求項の数 8 (全 18 頁)

(21) 出願番号 特願2006-513369 (P2006-513369)
 (86) (22) 出願日 平成16年4月28日 (2004.4.28)
 (65) 公表番号 特表2006-524556 (P2006-524556A)
 (43) 公表日 平成18年11月2日 (2006.11.2)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2004/012973
 (87) 國際公開番号 WO2004/096095
 (87) 國際公開日 平成16年11月11日 (2004.11.11)
 審査請求日 平成19年4月19日 (2007.4.19)
 (31) 優先権主張番号 60/466,226
 (32) 優先日 平成15年4月28日 (2003.4.28)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 511030459
 キップス・ペイ・メディカル・インコーポ
 レーテッド
 アメリカ合衆国ミネソタ州55447, ミ
 ネアポリス, アナポリス・レイン 340
 5, スイート 200
 (74) 代理人 100140109
 弁理士 小野 新次郎
 (74) 代理人 100075270
 弁理士 小林 泰
 (74) 代理人 100080137
 弁理士 千葉 昭男
 (74) 代理人 100096013
 弁理士 富田 博行

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】柔軟な静脈移植体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

弾性的で管状の編んだワイヤ又は纖維のメッシュの形態をした外部静脈支持体を、健常な動脈のコンプライアンス特性を模擬する静脈移植体を形成し得るよう静脈部分の管腔外面と支持可能に接触する状態で有する外科用インプラントであつて、

該管状の外部静脈支持体は、当該支持体の周方向に交互に配置されたループを有する横糸を管状に編んだパターンに、單一の超弾性のワイヤ又は纖維で形成され、3ないし30% / 100 mmHg の範囲の非直線状のコンプライアンスを提供する要領にて弾性的に半径方向に膨張可能である、外科用インプラント。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の外科用インプラントにおいて、

前記ワイヤ又は纖維のメッシュは金属ワイヤーにて出来ている、外科用インプラント。

【請求項 3】

請求項 2 に記載の外科用インプラントにおいて、

前記金属ワイヤーは、ステンレス鋼又はコバルトクロム合金で出来ている、外科用インプラント。

【請求項 4】

請求項 2 に記載の外科用インプラントにおいて、

前記金属ワイヤーは形状記憶合金である、外科用インプラント。

【請求項 5】

10

20

請求項 1 に記載の外科用インプラントにおいて、
前記繊維メッシュは重合系である、外科用インプラント。

【請求項 6】

請求項 1 に記載の外科用インプラントにおいて、
前記メッシュは、静脈部分の管腔外面に接合される、外科用インプラント。

【請求項 7】

請求項 1 に記載の外科用インプラントにおいて、
前記管状繊維メッシュはけん縮した繊維で出来ている、外科用インプラント。

【請求項 8】

請求項 7 に記載の外科用インプラントにおいて、

10

前記管状繊維メッシュは、前記管状メッシュに形成された後、けん縮した繊維にて出来
ている、外科用インプラント。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、静脈部分と、移植体に対し健常な自然の動脈の特性に類似する機械的コンプ
ライアン特性を付与するよう選ばれた支持シースとを有する静脈移植体に関する。

【背景技術】

【0002】

色々な型式の血管補綴具が既知又は利用可能である。使用されている商業的に利用可能な合成血管移植体は、膨張ポリテトラフルオロエチレン(e - P T F E)又は織り、編み又はベロア(v e l o u r)デザインのポリエチレンテレフタレート(P E T)又はダクロン(D a c r o n)(登録商標名)から一般に製造されている。これらの補綴用血管移植体には各種の短所がある。小径の動脈を修復し又は交換するために使用されるとき、これらの移植体は、血栓又は捩れ(k i n k i n g)による閉塞によって、又は吻合又は新生内膜過形成(動脈と移植体との間の境界面における過豊の細胞成長)によって機能しなくなる可能性がある。別の問題点は、受容体静脈と合成血管補綴材との間の膨張及び収縮の不適合を伴い、その結果、吻合部の裂け、刺激を受けた過豊な細胞の応答、流れパターンの乱れ及び応力増大が生じ、移植体の機能喪失につながる可能性がある。

20

【0003】

30

また、これらの用途にて自家伏在の静脈移植体を使用することによる問題も存在する。冠状動脈内の詰まり箇所をバイパスするため自家伏在の静脈移植体を使用することは、十分に確立した手法となっている。しかし、それが長期間に亘って成功することは制限されている。文献には、冠状位置において、10ないし12年後、静脈移植体の開通率は低下する(45ないし63%)ことが記載されている。これらの機能喪失は、著しく増大した内部圧力に応答して、すなわち静脈が動脈として作用することが要求されるとき、植え込んだ静脈の再造形に起因するものと考えられる。全体として、動脈は、著しい筋肉組織を有し、増大した内部圧力に応答して直径方向に膨張することができる一方にて、通常の動脈圧力の変化に耐えることができる。他方にて、静脈は、動脈圧力の変化に耐える必要はなく、また、かなりの膨れを伴うことなく、より高い動脈圧力に耐えることは相対的できない。この点に関して、名目的な静脈圧力の下、見られる名目的な静脈直径は、動脈圧力に曝されるとき、約2倍となるのが分かる。

40

【0004】

静脈部分のインプラント内にてこれらの増大程度にて内腔直径が増大することに伴い、接線方向応力が増大する。接線方向応力は、内腔の半径と肉厚との比に比例することが分かっている。健常な動脈において、この比は、多数の種にて一定である。しかし、静脈内ではそうではない。静脈の平滑筋細胞はそれらの成長速度を増大させ且つ、接線方向応力のかかる増大に応答して細胞外マトリックス成分を浸出させると考えられる。このことは、再造形応答を生じさせ、静脈は内腔半径・肉厚の比、従って、接線方向応力を減少させようとする傾向となる可能性がある。しかし、これらの反応は、静脈内にて過度に補償し

50

、その結果、新生内膜過形成の現象を生じさせ、著しく厚くなり且つ、硬い移植体の壁を生じさせると考えられる。静脈部分の拡張が続くと、それに伴う静脈と動脈直径との不適合は、流れパターンの乱れに到る可能性があり、このことは、血栓を形成する上にて好都合であろう。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

先行技術におけるかかる機能喪失を減少させ又は解消する静脈移植体が必要とされる。

静脈部分は、適宜な可撓性の半径方向に弾性的な管状支持体により外側にて支持されるならば、置換すべき動脈と全く同一の要領にて機能することができる事が分かった。10 すなわち、該静脈部分は、移植体の機能喪失に到る不当な膨れ又は不適合現象の悪化を生ずることなく機能する。別段の記載がない限り、「コンプライアンス」という語は、血管が血管圧力の所定の変化に応答して半径方向に膨張するとき、血管の直径が変化する比を意味し、また、以下に説明するコンプライアンスの値は、動力学的生体外試験から得られるものである。以下に更に詳細に説明するように、静脈移植体のコンプライアンスは、外部の半径方向に弾性的な支持体のコンプライアンスに大部分、依存する。

【課題を解決するための手段】

【0006】

従って、本発明は、1つの実施の形態において、その内部にて、静脈移植体を形成し得るよう静脈部分を支持することのできる可撓性の弾性的な全体として管状の外部支持体に関する。該管状支持体は、動脈のコンプライアンス特性を模擬する要領にて弾性的に半径方向に膨張することができ、また、3ないし30% / 100 mmHg の範囲におけるコンプライアンス数値が適している。管状支持体は、必要とされるコンプライアンス特性を示すよう形成された編み又は織った纖維メッシュにて形成することができる。20

【0007】

本発明は、特定の実施の形態において、動脈の一部分を置換するための静脈移植体を提供する。移植体は、可撓性の弾性的な全体として管状の外部支持体と、該管状支持体内に保持された静脈部分であって、該管状支持体と接触し且つ、該管状支持体により支持された管腔外面を有する上記静脈部分とを備え、該静脈移植体は、動脈のコンプライアンス特性を模擬する要領にて弾性的に半径方向に膨張することができる。30 3ないし30% / 100 mmHg の範囲のコンプライアンス数値が適している。管状支持体は、編み、編み組みし又は織ったメッシュのような纖維メッシュの形態をとることができ、その纖維は、所望であるならば、適宜に纏め、必要とされる弹性及びコンプライアンスを提供することができる。

【0008】

その他の実施の形態において、本発明は、動脈の一部分を置換するときに使用される静脈移植体を製造する方法に関する。静脈の一部分が提供され、該静脈の一部分は、静脈部分の管腔外面と支持状態に接触する、全体として管状の支持体内に鞘状に収納されている。該支持体は、動脈のコンプライアンス特性を模擬するコンプライアンス特性を有するよう形成される移植体を提供するのに十分可撓性であり且つ、半径方向に弾性的である。40 静脈部分を管状支持体内に鞘状に収納することは、静脈部分がその内部に配置された内部通路を有するアプリケータの外面にて全体として管状の支持体を支持し、また、アプリケータを除去して管状支持体が静脈部分の管腔外面と支持可能に接触するのを許容することにより、実現することができる。管状支持体内の軸方向への寸法変化は、静脈移植体に対し動脈コンプライアンスの特性を模擬する所望のコンプライアンス特性を提供するよう必要に応じて制御することができる。

【0009】

本発明のその他の実施の形態は、形状記憶合金にて形成された可撓性の弾性的で且つ、全体として管状の外部支持体と、該管状支持体内に保持された静脈部分であって、該管状支持体と接触し且つ、該管状支持体により支持された管腔外面を有する上記静脈部分とを50

備える静脈移植体に関する。形状記憶支持体は、形状記憶材料が第一の拡大した形態にあるとき、静脈部分の周りに配置することができる。管状支持体は、温度上昇等によって支持体が第一の形態と異なる第二の形態に変態するとき、静脈の外管腔面と支持可能に接触する。その第二の形態における形状記憶支持体は、超弾性性質を示し且つ、任意の事象にて、静脈移植体に対し動脈のコンプライアンス特性を模擬するコンプライアンス特性を提供するのに十分可撓性で且つ、弹性的である。 $3 \text{ ないし } 30\% / 100 \text{ mmHg}$ の範囲のコンプライアンス数値が適当である。管状支持体は、編み又は織ったメッシュのような形状記憶合金で出来たワイヤメッシュの形態をとることができ、該ワイヤーは、所望であるならば、必要とされる弾性及びコンプライアンスを提供し得るよう適宜にけん縮することができる。

10

【発明を実施するための最良の形態】

【0010】

当該出願人は、動脈の位置にて利用される静脈移植体が経験する増大した圧力に関係する従来の方法及び装置には顕著な短所があることを認識した。増大した圧力の結果、動脈の回路にて静脈移植体が過度に拡張し、その結果、静脈の閉塞を生じさせる内膜過形成が発現することになる。

【0011】

内膜過形成は、静脈移植体の機能喪失の主な理由であると考えられている。この点に関して、VSMCとして知られた下方の血管平滑筋細胞の増殖に対して保護するような要領にて無傷の内皮が作用することが知られている。無傷の内皮はまた、VSMCの収縮性の応答性にても役割を果たす。VSMCは、非増殖状態を維持することを含む、内皮の細胞に対する長期間の生理学的效果を伴う因子を解放することも判明している。これと比較して、静脈移植体内の内膜過形成の発症は、動脈圧下の拡張、最大能力への過度の延伸、内皮細胞の境界の混乱、内部弹性膜の破断、内膜層内への平滑筋細胞の移行及びこれに伴う不均衡な増殖、媒体の萎縮及び強度の更なる圧密化、及び外傷性媒体の壊死及び萎縮並びに病原的表面及び壁の応力及び歪みに伴う移植体の動脈硬化という一連の順序に従う。これら現象の結果、6年以内で静脈移植体の開通性が低下する可能性がある。かかる移植体にて約16ヶ月から内膜過形成が観察される一方、約18ヶ月にて吻合部の内膜過形成が生じ、約45ヶ月にて動脈硬化が生じる。

20

【0012】

静脈移植体の拡張を抑止し得る設計とされた金属又は重合系外部構造体を使用することにより、これらの問題点の幾つかを解決しようと試みた者もいる。図1のグラフには、血管の直径対血圧が示されており、 D_0 は、零圧力における血管の直径を示す。このグラフに示すように、線16は、人間の通常の心拡張期血圧、すなわち下の血圧(80 mmHg)を示し、線18は、及び通常の心収縮期血圧、すなわち上の生理学的血圧(120 mmHg)を示す。点21は、 100 mmHg における動脈の直径(D_A)を示し、点23は、 100 mmHg の同一の圧力における静脈の直径(D_V)を示す。ステント挿入無しの自然の動脈は、線32にて示した圧力負荷に反応し、また、ステント挿入無しの静脈は、線35にて示した同一の負荷に反応する。静脈移植体に対し既知のステントを使用する結果、線35は矢印38で示した方向に動き、その結果、圧力負荷を加えた静脈と非柔軟なステントとの組み合わせの応答性を示す、線42で示したおおよそのプロフィールとなる。このことは、過剰拡張を防止し、また、これに伴って多少の利点が生じるが、その結果、更なる不健常な合併症を招来する可能性がある。また、静脈-ステントの組み合わせ装置が、中間-移植領域における拡張及び内膜過形成の一部を制限することが判明している限り、これらは、吻合部における内膜過形成を防止することはできない。このことは、動脈の循環血管組織内に移植された静脈移植体にとって重大な問題となる可能性がある。これらの問題点を解消しようとする従来の試みは、これらの状況にて使用される静脈の影響を完全に認識していない。従って、その長期の開通性に影響を与えるであろう静脈-移植体の設計におけるファクタは、見逃されてきた。

40

【0013】

50

適正な再造形における1つの重要な因子は、適正に周期的に伸延する因子である。当該出願人は、この着想を本発明の静脈 - ステント移植体に組み込むことができる。同様の要領にて、血管平滑筋細胞内における血管内皮成長因子（V E G F）の役割は、好ましい動脈静脈 - ステント移植体の設計にとって極めて重要であろう。低濃度のV E G Fは、動脈の内腔内皮層を保存し且つ、修復する上で役目を果たすことができる事が知られている。更に、V E G Fの受容体K D Rの作用は、周期的な伸延により行われることが示唆されている。当該出願人は、血管平滑筋細胞の生理学的伸延によりV E G F発現をアップレーション（u p r e g u l a t i o n）する現象は、改良された制御可能な周期的伸延の特徴を有する静脈 - ステント移植体を再設計する1つの理由であると考える。

【0014】

10

更なる考慮事項は、発現及び再造形中、特に、平滑筋細胞の方位に関して、かかる細胞の構造及び編成に対する引張り応力 / 歪みの影響である。より広い局所解剖学的意味において、このことは、移植体 - 受容体の直径が不適合となる位置における渦巻状の血流を誘発することを含んで、血液が既知の静脈移植体における局所的内膜過形成の生成に果たす役割にも関する。

【0015】

これらの考慮事項及び欠点は、健常な動脈のものを模擬するコンプライアンス特性を示す静脈移植体が提供される、本発明の色々な構造体及び方法にて対処することができる。所望の結果に少なくとも近づき得るよう動脈の半径方向への膨張及び収縮を模擬する要領にて移植体の半径方向への膨張及び収縮が許容され、この場合、静脈移植体、隣接する動脈端部又は断端へのその接続部分、及び隣接する動脈部分は、同様の要領にて膨張し且つ、収縮し、これにより吻合部のコンプライアンスの不適合を実質的に回避する傾向となる。このことは、支持体内に保持された静脈部分の管腔外面と係合する可撓性、弾性的で且つ、全体として管状の外部支持体を使用することを通して実現され、該支持体は、移植体に対し動脈のコンプライアンス特性を付与する機能を果たすように製造される。

20

【0016】

コンプライアンス特性

上述したように、コンプライアンスは、半径方向に向けた血管の直径の変化と血圧の所定の変化との比であり、以下に説明するコンプライアンス値は、動的生体外試験から得たものである。コンプライアンス値は、本明細所にて、通常の血液の範囲内、すなわち約80 mmHgないし約120 mmHgの範囲にて測定された血圧の100 mmHg変化当たりの血管の内径の変化率として説明する。実験室において、使用を予定する管状支持体が配置される細長いバルーン構造体を使用することにより、コンプライアンスを測定することが便宜である。約37°の蒸留水をバルーン内に圧送して、バルーンを拡張させ、また、バルーン内の圧力を通常の拍動の血液流を模擬し得るように分当たり約72サイクルの周期にて0 mmHgと140 mmHgの範囲にて周期的に作用させる。内部容積の変化は、0 mmHgないし140 mmHgの範囲にて測定し、圧力 / 容積データを提供する。このデータからバルーン単独の場合の方法を繰り返すことで得られる圧力データが得られ、また、得られる圧力 / 容積データから80ないし120 mmHgの範囲にある管状支持体の内径の変化率を計算することができる。この半径方向コンプライアンス値は% / 100 mmHgとして表現することが便宜であろう。

30

【0017】

40

植え込んだ静脈移植体のコンプライアンスは、超音波技術を使用して生体内にて測定することができ、この場合、静脈移植体は断面図にて視覚化し、血圧が変化する血管寸法の変化を少なくとも1つ、通常、多数回の心臓サイクルにて記録する。静脈移植体の断面管腔面積は、1つの心臓サイクルについて最小の断面形態及び最大の断面形態に対し測定する。静脈移植体の管腔の最小断面形態は、心拡張期血圧と関係する一方、最大断面形態は、心収縮期血圧と関係する。心拡張期血圧及び心収縮期血圧に対する断面管腔面積の値を使用して、管腔直径の値及び静脈移植体のコンプライアンスを計算する。生体内にて測定された静脈移植体のコンプライアンス値は、実験室内にて測定されたコンプライアンス値

50

よりもしばしば僅かに大きく、本明細所にて説明するコンプライアンス値は、上述した生体外測定値から得られた実験室値である。

【0018】

図2は、自然の動脈構造体と本発明の補綴用静脈移植体構造体との関係を示すのに有用な血管組織の断面図である。動脈98の自然の外膜層95は、自然の動脈の物理的性質に寄与する2つの主要な組織型式、すなわちエラスチン及びコラーゲンから成っている。これら2つの柔軟な組織の成分の物理的性質は、以下の表1に掲げてある。

表1

柔軟な組織	弾性率(Pa)	最大歪み(%)	
エラスチン	4×10^5	130	10
コラーゲン	1×10^9	2 - 4	

上記の表に示すように、これら2つの柔軟な組織の型式は、物理的性質と大きく相違する。エラスチンは極めて弾性的であり、これと比較してコラーゲンは極めて硬い。これら2つの組織の型式は、外膜層内にて組み合わせて非直線状の弾性的応答性を生じさせる。図3に示すように、エラスチン101とコラーゲン104(より大きい歪みのときより大きい役割を果たす)の特徴の組み合わせた効果の結果、約80ないし120mmHgの範囲にて自然の動脈の生理学的压力範囲内にある非直線状の応答曲線(負荷状態を参照番号135、非負荷状態を参照番号137で表示)となる。動脈のこの拍動性膨張及び収縮の特徴は、任意の補綴用移植体の精密な物理的コンプライアンスを必要とする、すなわち血圧の変化の下、拡張し且つ新形態をとる自然の動脈の力学及びタイミングを補綴用装置が正確に模擬することを必要とする。

【0019】

工学的観点から、本発明の静脈ステント移植体を製造するとき設計上の視点から見ると、次の関係が役立つであろう。

この場合、 C_d はコンプライアンス、Pは血圧、Dは血管の直径、Dは心収縮期と心拡張期の間の直径の変化を表わす。

【0020】

【数1】

$$C_d = \frac{\Delta D}{D_{diastolic} \Delta P} \times 100 \times 100 \text{ mmHg}$$

【0021】

血管の強度は、強度指数()として表わし、また、以下に表した曲率と直径との変化の測定値である。

【0022】

【数2】

$$\beta = \frac{\ln \frac{P_{systolic}}{P_{diastolic}}}{\frac{\Delta D}{D_{diastolic}}} = D_{diastolic} \frac{\ln P_{systolic} - \ln P_{diastolic}}{\Delta D}$$

【0023】

血管の関係した特徴は、強度の測定値と考えられる弾性率(K)であり、次式のように表わされる。

【0024】

【数3】

$$K \approx \frac{V_{diastolic} \Delta P}{\Delta V} \propto \frac{D_{diastolic} \Delta P}{\Delta D} \propto \frac{1}{C}$$

【0025】

10

20

30

40

50

この場合、Cはコンプライアンスである。一例として、直径方向コンプライアンスの項として、

【0026】

【数4】

$$K = D_{diastolic} \frac{P_{systolic} - P_{diastolic}}{D_{systolic} - D_{diastolic}} = D_{diastolic} \frac{\Delta P}{\Delta D}$$

【0027】

図4には、上記の等式にて規定した弾性率(K)は心収縮期血圧と心拡張期血圧との間に直線状目盛り(図4の左側のY軸)に示した圧力-直径曲線PD₁の割線S₁に比例することが示されている。割線S₁の勾配(P_{systolic} - P_{diastolic}) / (D_{systolic} - D_{diastolic})は、その圧力範囲における圧力-直径曲線PD₁の勾配と良好に近似する。弾性率(K)に対する上記の等式から、弾性率(K)は、割線S₁の勾配に等しくないが、ファクタD_{diastolic}だけ勾配に比例することが理解できる。コンプライアンス(C_d)は、弾性率(K)にほぼ比例し、従って、心拡張期血圧と心収縮期血圧との間の圧力-直径曲線PD₁の割線S₁の逆数にほぼ比例する。

【0028】

硬度指数()は、圧力-直径曲線を対数圧力目盛り(図4の右側のy軸)に示したとき、心拡張期血圧と心収縮期血圧との圧力-直径曲線PD₂の割線S₂に比例する。割線S₂の勾配は、(ln P_{systolic} - ln P_{diastolic}) / (D_{systolic} - D_{diastolic})であり、その圧力範囲における圧力-直径曲線PD₂の勾配に良好に近似する。この場合にも、硬度指数()に対する上記の等式から、硬度指数()は割線S₂の勾配に等しくないが、ファクタD_{diastolic}だけ該勾配に比例することが理解できる。

【0029】

自然の人間の血管のコンプライアンスのデータは、血管の型式及び血管の年齢(すなわち、患者の年齢)により分類される。例えば、一般的な頸動脈は、約6.6% / 100mmHgコンプライアンス値を有する。表面の大腿部動脈及び大腿部動脈に対する値は、6ないし10% / 100mmHgである。しかし、伏在静脈の値は、約4.4% / 100mmHgである一方、大動脈は、その位置に依存して、全体として約20ないし50% / 100mmHgの範囲にある。また、体内の位置に従った移植体の長さを考慮しなければならず、移植体の長さが長さ方向に顕著に相違することは珍しいことではない。色々な動脈の直径は時間と共に変化し、この変化は、全体的なコンプライアンス値に大きく影響することも知られている。図1に戻ると、線80は、本発明の静脈移植体の特定の実施の形態が模倣(emulate)しようとする圧力-直径のデータを示し、この場合、自然の動脈のコンプライアンス特性(線32)は、正確に模擬される。

【0030】

支持材料及び製造

半径方向に弹性的な支持体は、必要とされるコンプライアンスを有する管状構造体の形状となる能力を有する任意の生物学的に受容可能な材料にて製造することができる。ポリウレタン、ポリエチレンテレフタート、ポリプロピレン及びポリテトラフルオロエチレンのような、重合系纖維を採用することができ、ステンレス鋼及びコバルト-クロム合金のような金属で出来たワイヤーを使用することを通じて良好な結果を得ることができる。ニチノール(nitinol)のような形状記憶合金で出来たワイヤーは、有益に使用することができる。形状記憶要素又はフィラメントは、次の表に例示された1つ又はより多くの形状記憶材料で出来たものとすることができます、これは、限定的なリストであるとみなすべきではないことが理解される。また、ポリマーは、生物分解性であるかどうかは自由であることを認識して、生体適合性を向上させ得るよう任意の金属又は金属合金は、ポリマーにて被覆することができる。

【0031】

合金

ポリマー

10

20

30

40

50

A g - C d	オリゴ(シグマ-カプロラクトン)ジメタクリレートと N-アクリル酸ブチルに基づく2成分システム
A u - C d	ポリウレタン
C u - A l - N i	ポリノルボレネス(poly norbornenes)
C u - S n	ポリ(エチレンオキシド)とポリ(エチレンテレフタレート)(E O E T共ポリマー)とから成るポリ(エーテルエステル)
C u - Z n	エチレンビニルアセテート共ポリマー
C u - Z n - S i	ポリスチレンポリブタジエン共ポリマー

10

C u - Z n - S n	
C u - Z n - A l	
I n - T i	
N i - A l	
N i - T i	
F e - P t	
M n - C u	
F e - M n - S i	

形状記憶合金に関して、その他の設計上、考慮すべき事項は、温度、異なる直径及び半径方向コンプライアンス、形状変態の寸法上の変化、及びワイヤーの太さを含む。全体として、形状記憶合金及び形状記憶ポリマーは、自動復元性応答を保証するため生理学的温度、すなわち37以下の中間温度を有することができる。好ましくは、変態温度は、室温以上であり、貯蔵目的のため形状記憶材料の補強部を冷凍する必要がないことを保証するようにする。このため、理想的な形状記憶変態温度は、21ないし37の範囲にあるものと考えられる。この遷移は、2方向又は1方向遷移の何れかであり、現在の好ましい実施の形態は、2方向遷移を含むものとする。この遷移温度範囲は、短い、すなわち0.5とするか、又は長い遷移温度範囲、すなわち10とし、ここにおいて、形状は、この温度範囲に亘って比例的に復帰する。例えば、25にて100%完全な所望の温度遷移の場合、この遷移が20にて開始するならば、このことは、5の温度範囲を提供することになる。形状記憶材料が変態寸法変化を経験することに起因する半径方向直径の変化は、5%ないし30%の範囲にあることが好ましい。

20

【0032】
形状記憶合金を利用する管状支持体の1つの実施の形態は、図5及び図6に示されている。図5には、1つ又はより多くの形状記憶材料要素165にて出来た動脈補強用の管状支持体77が示されている。これらの要素は編み組みされているが、静脈の一部分の周りに配置し、動脈移植体を形成し得る設計とされた全体として管状の構造体となるように編んでもよい。この例において、形状記憶合金が採用されており、その理由は、温度誘発の相変化を受けるその能力ではなくて、そのいわゆる「超弾性」の性質のためであり、オーステナイトから応力誘発によるマルテンサイトへの多少の相変化が生じることもある。図5において、編み組んだ管は、静脈部分を表わすものとして中空のプラスチックストロー上に配置されており、また、軸方向に圧縮されて直径を増大させている。図6に示すように、編み組んだ管を軸方向に伸ばすことにより、管の直径は縮小し、静脈部分に対する支持体を提供する。

30

【0033】
図5及び図6に示した形状記憶編み組み材料は、その相変態性質のため使用されるならば、構造体内に静脈部分86を受け入れ得るよう容易に操作できる第一の形態(これは、マルテンサイト相とすることができる)と、静脈部分に対する支持体を提供し得るよう「記憶した」狭小な直径の形態を有する第二の形態(図6に示すように、これは、より高温度のオーストナイト相とすることができる)とにて供給することが可能である。構造体の内面170と静脈部分86の管腔外面175との接触は、図7にも示されている。形状記

40

50

憶材料の弾性は、組成、焼戻し方法、ワイヤーの直径等を変化させることにより制御し、この材料にて出来た管状支持体が受容体動脈のコンプライアンス値を模擬し（静脈部分の最小の物理的値と組み合さったとき）、静脈移植体・動脈の相互作用を最適化し得るようにする。このコンプライアンスを模擬する特徴は、膨張、リコイル、タイミング及び組織の再造形の要素を含む。この例において、静脈・ステントのコンプライアンス値は、健常な自然の動脈の値を模擬し得るよう慎重に選ばれる。形状記憶ワイヤーは、これらの図面にて編み組んだものとして示される一方、これらのワイヤーは、編んだものでもよく、实际上、この編んだ形態は、特定の有利な効果を提供するものと考えられる。

【0034】

半径方向に弹性的な管状支持体は、ステンレス鋼、及びコバルト・クロム合金のような金属ワイヤーにて編むことができる。直径約25ないし150μmの範囲の金属ワイヤーは、編んだ支持体に適しており、35ないし50μmの範囲の直径が特に有用であるが、より大きい又はより小さい直径を所望に応じて採用することができる。編み組んだ管状支持体の場合、直径約37ないし約170μmの範囲の金属ワイヤーが適しているが、より大きい又はより小さい直径が採用できる。

10

【0035】

編み方法は、例えば、ラムニッティングマシーンコーポレーション（Lamb Knitting Machine Corporation）が製造した LX96 編み機を使用して既知の方法により行うことができる。好ましい半径方向コンプライアンス及び管状寸法上の性質は、図21に示すように、大きいループと小さいループとを周方向に交互に配置することによりループを提供する要領にて管状支持体を編むことにより形成することができる。この図において、小さいループ250は、大きいループ251と共に周方向に交互に配置する状態に示されている。かかる交互に配置するループの寸法は、典型的に、各寸法の隣接するループが長手方向軸線内にて整合されるとき、管状支持体に沿って軸方向に伸びる長手方向縞として見える状態を示す。ループの閉止端の各々は、円形又は全体として四角形の形状とし或いは、その間に変化させることができ、また、ループの側部は、外方に曲がり、平行にし又は内方に曲がるようにすることができる。後者の設計は、ばねのように作用し且つ、管状構造体の全体寸法を安定化させるのを助け、また、そのコンプライアンス特性を維持する点にてかなり有利な効果を有することが示されている。

20

【0036】

30

次に、編み又は編み組んだ管状支持体は、けん縮し、例えば、管状支持体の円周の周りを伸びる（すなわち、図17に示した要領にて）けん縮部を提供することができる。これを行う1つの方法は、軸方向溝付きのマンドレルを使用することにより行われ、このマンドレルは、管内に挿入され且つ、管の壁に対して外方に押し付けられ壁を相補的な形状の外側雌型鋳型に対して押し付け、編み又は編み組んだワイヤーを曲げて且つ、周方向けん縮部を形成し、該けん縮部は、支持体の軸方向に伸びるマンドレルの溝又は隆起したリッジの各々に起因する。

【0037】

管状支持体に対して各種の金属又はポリマーを使用して柔軟な静脈移植体を幾つかの方法にて提供することができる。実施の形態は、編んだ形態にて有益に提供することができる。図8及び図9には、編み組んだ形態の材料165が示され、また、図10及び図11には、編んだ形態の材料165が示されている。管状支持体の物理的特徴は、編み又は編み組んだ構造体を構成する要素上に形成された整形し且つ、関係する構造体の型式により可能とすることができます。編み組み又は編み組んだ構造体とする前に、形成された斜めけん縮部（図12、図13に示す）と、丸味を付けたけん縮部（図14に示す）とを実現し得るよう材料165をけん縮するステップを含む技術は、許容可能な結果を提供するものと考えられる。予め編んだ形態に適したけん縮技術は、図15（斜めけん縮）、及び図16（丸形けん縮）にて示されている。編み組み又は編み組んだ形状記憶材料165の特定の性能特性を実現するための別の技術は、編み組み又は編んだ後に、すなわち編み組み又は編んだ後、けん縮を行うことである。図17には、編み組んだ形態にて形成された材料165の

40

50

1つの実施の形態が示されており、また、この形態は、所望のけん縮特性を実現し得るよう玉冠状パターンを形成するため施される編み組んだ後のけん縮工程を有する。

【0038】

けん縮角度及びピッチ密度は、管状支持体の現在の設計による特定の実施の形態における重要な可変値であろう。しかし、本発明の特定の有利な効果は、けん縮を使用せずに実現することが可能である。けん縮角度の範囲は、補強ワイヤー又は編み組んだ付設線に対し約10°ないし85°であることが好ましい。けん縮寸法は、0.01ないし5mmの長さにて相違するものとすることができます。編み組んだすなわちヘリカルなワイヤーは、静脈移植体の軸方向長さに対し約5ないし85°の範囲にて変化するピッチ角度を有することが望ましい。

10

【0039】

当該出願人は、編み組み又は編む前又はその後の何れにてけん縮することに関する特定のけん縮技術を開発した。例えば、編み組み後のけん縮において、既存の技術に従って材料の編み組み部が製造され、その後、編み組んだ後のけん縮工具を使用して肉眼的長手方向けん縮が管状メッシュに付与される。しかし、ステントの材料及び特定の形態に従って、編み組んだ管の編み組み後けん縮が十分なコンプライアンスを実現しないならば、その後に、代替的な方法が可能である。1つの例は、編み組み前けん縮を行ない、これにより、形状記憶材料の記憶をけん縮した形態に設定し、その後、編み組む前に、材料を真直ぐにすることである。このようにして、生理学的温度に曝されたとき、けん縮が誘発される。

20

【0040】

外部管状支持体は、健常な動脈特性に適合し又は模擬し、このため、受容体動脈の動脈圧力に順応させるべく静脈移植体の物理的及び幾何学的性質を調節する。従って、この結果、静脈移植体の管腔と受容体動脈とが実質的に適合し、静脈移植体と受容体動脈のコンプライアンスが実質的に適合し、静脈移植体と受容体動脈との半径対肉厚の比(r/wt)が実質的に適合する。上述したように、静脈-ステントのコンプライアンスを最適化することは、静脈-ステント移植体は、非直線状の補強に関して動脈の振舞いを模擬し、血圧の上昇に伴う直径の増大は、最高圧力にて「固定され」、次に、適宜な要領にて動的反跳を実証する。

30

【0041】

編み又は編み組んだ管状支持体を利用する静脈移植体を全体として直角又は貝殻状の形状にて端部同士を合わせた吻合部に適した角度にて切除するとき、支持体の端部はほつれを生ずるであろう(例えば、図17参照)。かかるほつれを解消するため、特定の方法及び構造が役立つ。1つの実施の形態において、生体吸収性又は生物分解性材料で出来た可調節リング210が図18に示すように、材料165の一部分の周りにて全体として周方向に且つ、外面217と接触する位置に配置される。リングの数は、必要に応じて変更することができる。リングの位置は、静脈及び管状支持体を切除する必要がある吻合部の位置に合わせて調節することができる。切除又は縫合はリングを通じて行ない、リングは所望に応じて、所定の時間に亘り吸収し又は分解するようにすることができる。

40

【0042】

切除するとき、編み又は編み組んだ管状支持体のほつれを防止する構造体の別の実施の形態は、纖維メッシュに対しポリマー被覆を使用することである。この特徴はまた、ステントの継手及び要素の接触領域が接着するのを防止するとき、有利な効果を提供する。しかし、補強構造体として半径方向に柔軟な管状支持体を使用することは、静脈部分の外管腔面を支持体の向き合う内面に接着するというステップを有益に含む。この取り付け又は接続は、接着剤又は接続特性を有する糊又はその他の材料を使用して実現することができる。1つの実施の形態において、接着剤又は接続特性を有するフィブリン糊又はその他の材料を静脈(図20にて参考番号283にて例示)及び(又は)管状支持体の所定の部分に噴霧することができる。別の実施の形態は、材料を管状支持体の管腔面の所定の部分に配置し、これらの部分が静脈と接触するとき、接触接着及び(又は)接合特性を提供する

50

ステップを含む。しかし、糊又はその他の材料は、管状支持体の機能を阻止してはならない。管状支持体と静脈部分の管腔外面との接触は、支持体の長さに沿って妥当な程度に均一であり、静脈の管腔外壁に対する支持体の遙かに大きい力の領域が回避されるようとすることが望ましい。

【0043】

当該出願人は、半径方向に柔軟な管状支持体と静脈部分との組み立てを容易にする装置が必要とされることを更に認識した。かかるアプリケータは、ステント管腔を不鮮明にせず、また、静脈への挿入を容易にすることを許容することが望ましい。編み組んだ形態におけるように、長さ方向に圧縮することにより直径が増大する設計は、管状支持体が静脈上にて容易に滑動するのを許容することが更に認識される。図19には、編み組んだ支持体284を静脈86に取り付けるためアプリケータ279と組み合わせたこの着想が示されている。静脈をステントに接続する時点にて慎重に管理しなければならないこの長手方向への編み組み部の収縮現象（図5、図6に先に図示）は、上述したように、アプリケータ279の目標を実現するのに極めて有用であろう。このアプリケータはまた、ほつれ防止リング210を配置することも容易にする。1つの実施の形態において、アプリケータを使用する方法は、ステントを長手方向に収縮させる手段を提供するステップと、ステントを収縮位置に保持し、増大したステントの直径となるようにするステップと、静脈をステント管腔内に挿入するステップと、ステントが静脈の所望の部分上を滑動する迄、静脈を挿入すると同時に、ステントを長手方向に拡張させるステップとを備えている。更なる設計上の考慮事項は、ステントが長手方向に過剰に拡張し、又は収縮状態にて静脈に固定されず、所定の物理的なステントの特性が有効であるままにすることを保証しなければならないことである。10

【0044】

図20には、内部通路を有するアプリケータ281の表面の外面に沿って管状支持体185が受け入れられ、また、静脈部分86をアプリケータ通路内から通す間、管状支持体が静脈部分の管腔外面に押し付けられる実施の形態が示されている。アプリケータは、ソーダストローに類似する薄肉厚の管とすることができます。20

【0045】

支持体は、特定の所望のコンプライアンスと関係した所定の長さにて静脈に取り付けられることが重要である。長さを画成する支持体の特徴又はシステムは、所定の支持体の長さを保証する必要がある。このことは、編み組んだ支持体に関して特に真であり、また、支持体が軸方向に伸びる程度に半径方向弾性が依存する程度が少ない編んだ支持体にとって多分、重要性は低いであろう。30

【0046】

編み組んだ支持体において、また、程度は遙かに少ないものの、編んだ支持体において、コンプライアンス及び関係した物理的性質はピッチ角度を通じて支持体の長さに関係している。長さを変化させる結果、ピッチ角度及びコンプライアンスは変化する。しかし、支持体のコンプライアンスは、上述したように、通常の健常な受容体動脈のコンプライアンスを模擬するため、最適化される必須の特徴である。支持体を静脈部分に取り付けるとき、支持体を静脈に取り付けるため支持体が長手方向に収縮した後でさえ、所定の管状支持体の長さを正確に受け入れることが重要である。40

【0047】

編み組んだ支持体、また程度はより少ないものの、編んだ支持体の場合、支持体の軸方向長さは、例えば、管状支持体が望ましくなく軸方向に伸びるのを制限する軸方向に伸びる相対的に伸長不能な要素（例えば、図7の糸78）を使用することを通じて制御することができる。該糸は、支持メッシュを通じて織り且つ、溶接等によって糸が支持体の長さに沿って遭遇する色々なワイヤーに締結し、支持体が軸方向に延伸するとき、糸がぴんと張られる際、軸方向への伸び程度が糸によって制御されるようにする。更に、この特徴は、管状支持体の長さを適宜な長さ部分に分割し、各部分の許容された軸方向伸びがその内部の糸の部分により制御されることを可能にする。現在考えられるように、静脈部分は、50

上記に詳細に説明したように管状支持体内に鞘状に収納し、動脈を外科的に再交換するときに使用し得るよう形成される小さい静脈移植体部分を切除し、このように使用される静脈移植体は、同程度伸びる静脈及び管状支持体の端部を有するようとする。

【 0 0 4 8 】

各種の全体的に管状の外部ワイヤメッシュ支持体は、編み組みし及び編むことにより金属ワイヤーから製造し、その一部はけん縮し、その他はけん縮せず、上記に概説した生体外の直径方向コンプライアンス試験を使用して各部分の直径方向コンプライアンスを測定した。測定したコンプライアンス値は、ワイヤー寸法、編み組み又は編みの緊密さ等を含む色々な可変値に依存するものとした。次のような値が得られた。

【 0 0 4 9 】

設計	コンプライアンス % / 1 0 0 m m H g	
A 編み組み非けん縮	0 . 9	
B 編み組みけん縮	5 . 6	
C 編み組みけん縮	1 . 8	
D 編み非けん縮	3 . 4	
E 編みけん縮	7 . 9	
F 編みけん縮	8 . 0	
G 編み非けん縮	1 0 - 2 1	
H 編み非けん縮	9 - 2 1	
I 編み非けん縮	1 6 - > 3 0	20
J 編み非けん縮	> 3 0	
K 編み非けん縮	1 0 - 1 6	
L 編み非けん縮	2 1 - 2 9	
M 編み非けん縮	2 2 - 2 8	
N 編み非けん縮	> 3 0	
O 編み非けん縮	1 0 - 1 5	
P 編み非けん縮	9 - 1 1	
Q 編み非けん縮	1 3 - 2 4	
R 編み非けん縮	> 3 0	

本明細書に開示した静脈移植体を使用するための外科的方法が提案される。静脈補強構造体を配置する簡単な方法と見なすことができる、この方法は、この例において、静脈切開法を行う間、柔軟な外部管状支持体を取り付けるステップを含む。多くの場合、静脈切開部は、通常、外科医が未だ手術の準備段階にある時点にてアシスタントによって行われる外科的処置の標準的一部とみなされる。

【 0 0 5 0 】

1つの実施の形態において、最初のステップは、伏在静脈を切開し且つ、分離させるステップを含む。伏在静脈は、標準的な要領にて切開し自由とし、該静脈はその支管を結紮し且つ、切除する間、所要位置に止まるようとする。この第二のステップは、静脈壁の漏洩の可能性を試験するステップを含む。漏洩の可能性について隔離した伏在静脈を試験するため、静脈は通常、末端方向にカニューレが挿入され、基端が閉塞している間、低温のヘパリンを加えた血液を注入する。注射器によるこの静脈の拡張（古くからの技術を使用して）は、3 5 0 m m H g 以内の圧力を発生させ、また、しばしば静脈壁の外傷性損傷の主要な原因となる。このため、静脈カニューレと注射器との間に圧力制限機構を設けることができる。静脈壁の漏洩箇所は、修復のため自由にアクセス可能である必要があるため、外部管状支持体はまだ取り付けることができない。このため、過剰拡延保護部は静脈の周りに配置されず、懸念される全ての漏洩を検出するのに適したレベルであるが、例えば、1つの実施の形態において、静脈に対する最高拡張圧力前の1 5 m m H g のような、許容し得ない損傷を生じさせると考えられるものより低いレベルに拡張圧力を制限することが必要となる。当該出願人の発明の組織の再造形機能は、漏洩試験の重要性及び最も慎重に行なった漏洩試験の間でさえ、静脈内の内膜層への損傷の現実性を考えれば、より重要な

10

20

30

40

50

なる。

【0051】

次のステップは、採取した静脈部分及び本発明の外部管状支持体を組み立てるステップを含む。このステップにおいて、管状支持体（本明細書にて、典型的に編み支持体）は、その内部に静脈部分が配置された管又はストロー状アプリケータに取り付ける。図2参照。次に、ストローを軸方向に除去し、支持体及び静脈が接触したままにて静脈移植体を形成するようにする。上述したように、長さを制限する中央糸又はその他の手段を使用して管状支持体の過剰の拡張が防止される。次に、必要とされるように、120mmHgの動脈血圧下にて静脈部分を拡張させ、該静脈部分が管状支持体の管腔内面と接触するようする。特定の実施の形態において、管状支持体を静脈に固定する接着剤は、内部圧力が加えられないとき、外科的方法を行う間、静脈が潰れないことを保証するであろう。この場合にも、このことは、上述した目的を実現する幾つかの方法の1つである（限定的ではなく）ことを認識すべきである。10

【0052】

次の手順は、この時点又は手術を行う間の別の時点において、行われる。外部ほつれ防止リング、すなわちカフの1つを静脈の端部まで摺動させ、典型的な二重S字形切断線を使用して最初の吻合のため端部を準備する。薄いカフは、管状支持体のほつれを防止し、また、静脈組織及び管状支持体に対し均一性を与え、この均一性は、端部と側部を合わせた要領にて静脈を受容体動脈に縫い付ける外科的方法を遙かに容易にする。次に、別の薄いほつれ防止リングをアプリケータから順序的な移植体に対する側部同士を合わせた吻合が行われる箇所又は静脈が適宜な移植体の長さに切除される箇所の何れかの位置まで下方に摺動させる。最初の静脈に止るカフ半体は、基端受容体動脈に対するこの吻合過程を遙かに容易にする。例えば、冠状動脈バイパス移植体の場合、カフの他の半体により保護された残りの静脈の端部は、次の末端の移植体の吻合のために使用する。20

【0053】

構造体は、設計の点のみならず、使用する材料の範囲にても益々複雑になるに伴い、純然たる分析的方法では、かかる構造体の振舞いを説明することができなくなりつつある。受容体に対して本明細書に記載した型式の血管移植体を正確に適合させる科学的に困難な課題のため、分析的方法は、多少時代遅れとなっている。しかし、特定の旧式の道具、特にカットアンドトライ方法により通常の健常な組織の物理的必要条件及び動的コンプライアンスを模擬する補綴血管移植体を開発することが可能となっており、このカットアンドトライ方法において、管状支持体の材料又は構造体に対し漸増的变化が加えられ、そのコンプライアンス特性を修正し、また、得られる特性を使用して更なる変化を導く。特定の特徴のため、実験データ又は構成方程式及び算術的解析方法を使用することができる。これと代替的に、例えば、特定のその他の道具と共に、連続体力学を活用する有限要素モデル及び方法のような道具による数値モデリングを使用することにより、このレベルの特注化が実現可能となる。30

【0054】

本明細書に記載した本発明の実施の形態は、現在好ましいものであるが、本発明の精神及び範囲から逸脱せず、色々な形態変更例及び改良を加えることが可能である。本発明の範囲は、特許請求の範囲により示され、均等物の意義及び範囲に属する全ての変更は本明細書に包含することを意図するものである。40

【図面の簡単な説明】

【0055】

【図1】自然の静脈、自然の動脈、非柔軟なステント挿入した静脈、柔軟なステント挿入した静脈の典型的な特徴を示す圧力対直径のグラフである。

【図2】動脈の概略断面図である。

【図3】圧力対歪みを表すグラフである。

【図4】圧力対移植体の直径を表すグラフである。

【図5】軸方向に圧縮され且つ半径方向に膨張した形態にあり、また、プラスチック管に50

て支持された状態を示す、第一の形態における管状支持体の写真である。

【図6】静脈の外径に順応するよう軸方向に細長で且つ、半径方向に縮小した形態にある、図5の管状支持体の写真である。

【図7】長さを支配する要素を示す、図6の移植体の側面図である。

【図8】編み組みした要素の概略図である。

【図9】編み組みした管状支持体の斜視図である。

【図10】編んだ要素の概略図である。

【図11】編んだ管状支持体の一部分の側面図である。

【図12】編み組みする前にけん縮した角度要素の図である。

【図13】編み組む前にけん縮した角度管状支持体の概略斜視図である。 10

【図14】編み組みする前にけん縮した丸味を付けた要素の図である。

【図15】編む前にけん縮した角度要素の図である。

【図16】編む前にけん縮した円形要素の図である。

【図17】編み組みした後にけん縮した管状要素の切断斜視図である。

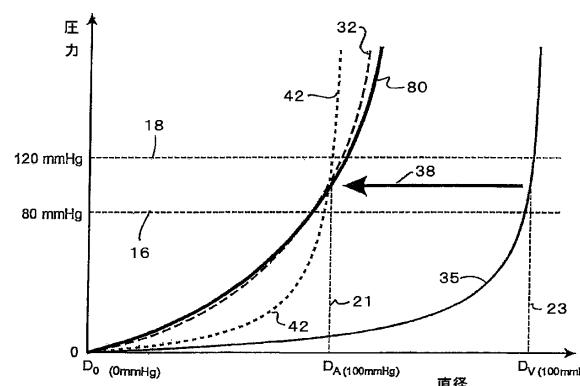
【図18】ほつれ防止要素を有する一部分を示す、静脈移植体の切断斜視図である。

【図19】静脈移植体を組み立てるアプリケータを利用する1つの実施の形態を示す、切断斜視図である。

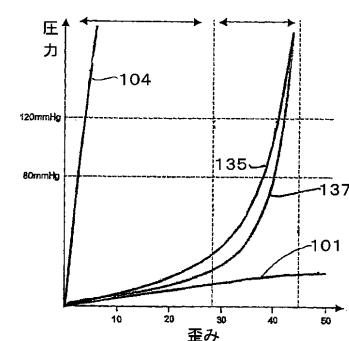
【図20】静脈移植体を組み立てる形態変更したアプリケータの使用状態を示す切断斜視図である。

【図21】編んだ管状支持体の一部分の写真である斜視図である。 20

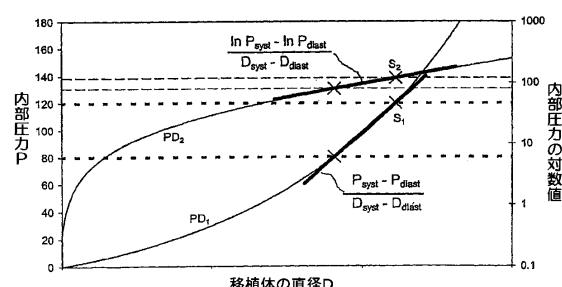
【図1】



【図3】



【図4】



【図2】

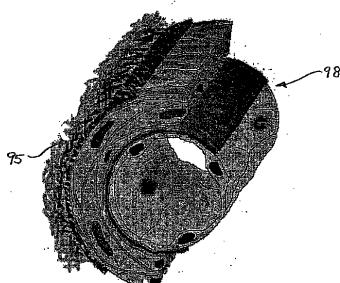


Fig. 2

【図 5】

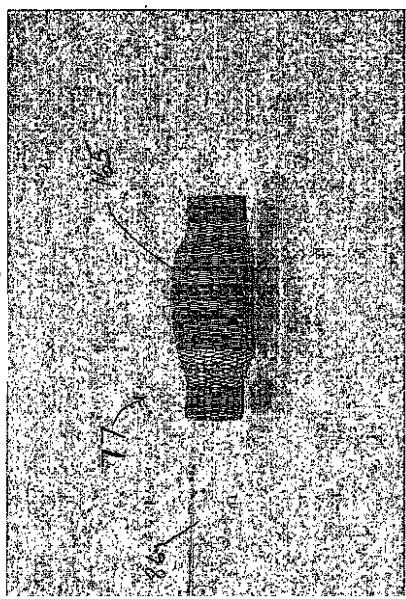


Fig. 5

【図 6】

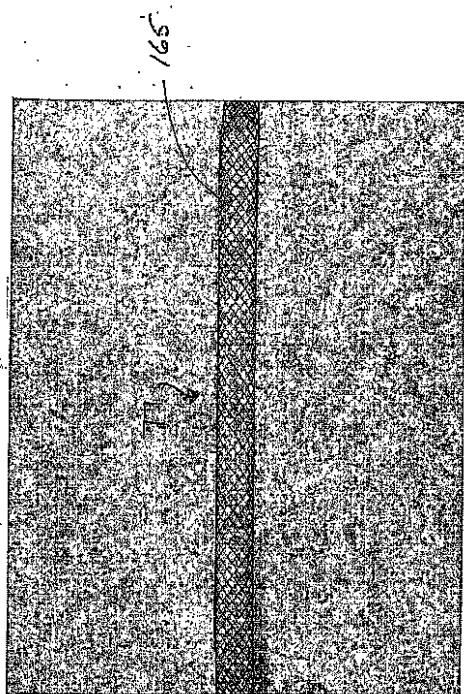


Fig. 6

【図 7】

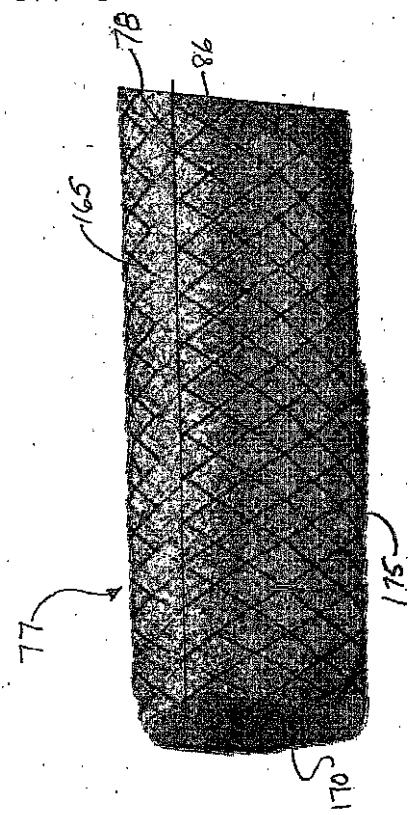


Fig. 7

【図 8】

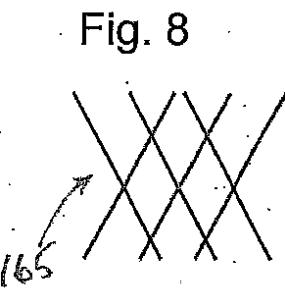


Fig. 8

【図 9】

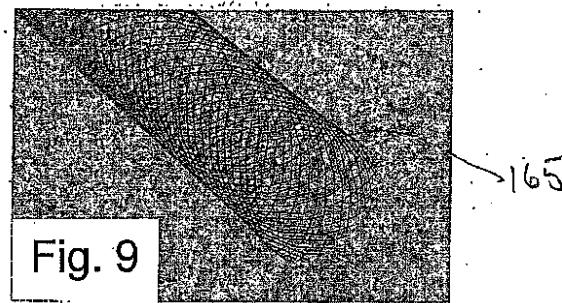
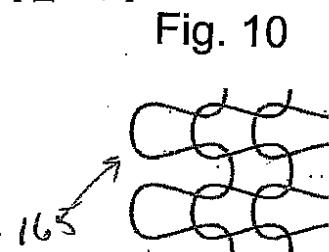
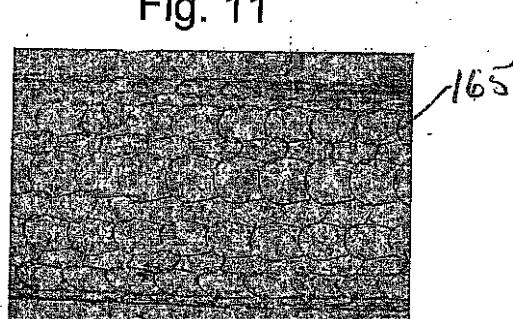


Fig. 9

【図 10】



【図 11】



【図 12】

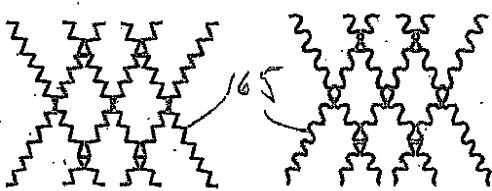
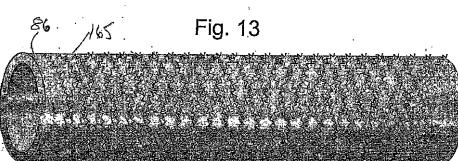


Fig. 12

Fig. 14

【図 13】



【図 14】

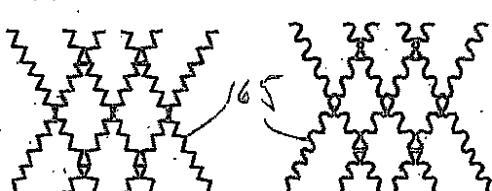


Fig. 12

Fig. 14

【図 15】

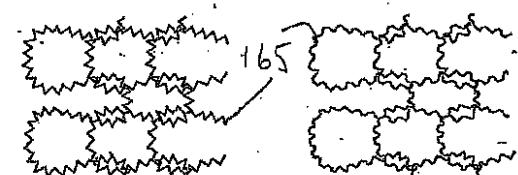


Fig. 15

Fig. 16

【図 16】

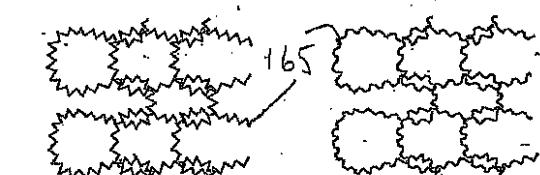
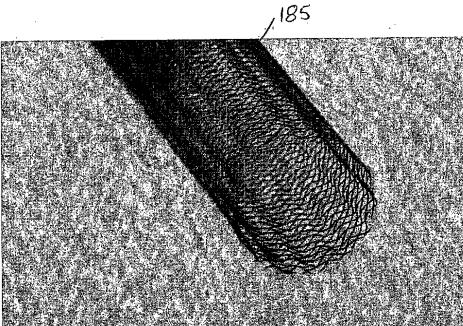


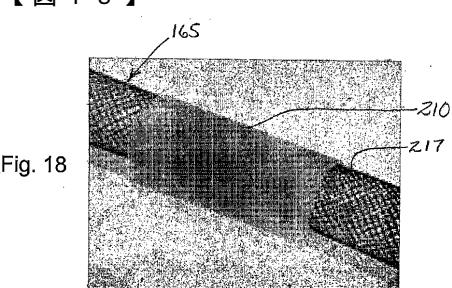
Fig. 15

Fig. 16

【図 17】



【図 18】



【図19】

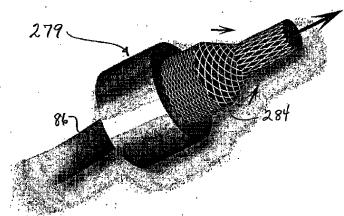


Fig. 19

【図20】

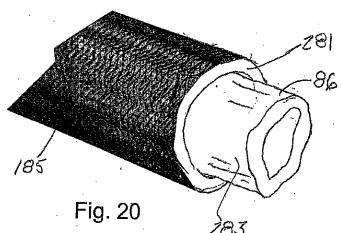


Fig. 20

【図21】

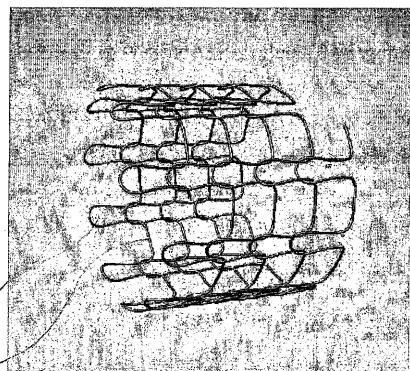


FIG. 21

フロントページの続き

(74)代理人 100119426
弁理士 小見山 泰明

(72)発明者 ジラ,ペーター
南アフリカ国 ケープ・タウン, キャンプス・ベイ, ダル・ロード 141

(72)発明者 ラフィー,ナサー
アメリカ合衆国マサチューセッツ州01810, アンドーバー, アボット・ストリート 39

(72)発明者 ベズイデンホウト, デオン
南アフリカ国 ケープ・タウン 8001, ブレデホエック, ダベンポート・ロード, カプリ・コート 3

(72)発明者 フランツ, トーマス
南アフリカ国 ブレデホエック 8001, エスコンベ・ロード 3, ステレンホフ 8

(72)発明者 ヨーメン, マーク
南アフリカ国 ロンデボッシュ 7700, セント・アンドリューズ・ロード, グリーンパーク 101

(72)発明者 ボウレス, ヘルムット
南アフリカ国 ブロウベルグラント 7441, トリトニア・ロード 40

(72)発明者 ドーク, ナレック
アメリカ合衆国ミネソタ州55432, ミネアポリス, メドトロニック・パークウェイ・ノースイースト 710

(72)発明者 ウォルフ,マイケル
アメリカ合衆国ミネソタ州55426, ゴールデン・バリー, エッジウッド・アベニュー・サウス 115

審査官 川島 徹

(56)参考文献 特表2001-502209(JP, A)
特表平08-509406(JP, A)
特開昭62-044260(JP, A)
特開平04-242642(JP, A)
国際公開第03/011190(WO, A2)
米国特許第04743251(US, A)
米国特許第05556414(US, A)
米国特許第06071306(US, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61F 2/06