

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4383707号
(P4383707)

(45) 発行日 平成21年12月16日 (2009.12.16)

(24) 登録日 平成21年10月2日 (2009.10.2)

(51) Int. Cl.	F 1
A 6 1 F 2/06 (2006.01)	A 6 1 F 2/06
A 6 1 B 17/00 (2006.01)	A 6 1 B 17/00 3 2 0
A 6 1 F 2/82 (2006.01)	A 6 1 M 29/02
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00

請求項の数 11 (全 18 頁)

(21) 出願番号	特願2001-564697 (P2001-564697)	(73) 特許権者	502320792
(86) (22) 出願日	平成13年3月5日 (2001.3.5)		パトリシア・イー・ソーブ
(65) 公表番号	特表2003-525695 (P2003-525695A)		Patricia E. THORPE
(43) 公表日	平成15年9月2日 (2003.9.2)		アメリカ合衆国52245アイオワ州アイ
(86) 国際出願番号	PCT/US2001/006974		オワ・シティ、ウッドランド・ハイツ5番
(87) 国際公開番号	W02001/066043	(73) 特許権者	502088021
(87) 国際公開日	平成13年9月13日 (2001.9.13)		フランシスコ・ジョッタ・オセ
審査請求日	平成20年2月18日 (2008.2.18)		Francisco J. OSSE
(31) 優先権主張番号	60/186,862		ブラジル05084-010サン・パウロ
(32) 優先日	平成12年3月3日 (2000.3.3)		、サン・パウロ、アルト・ダ・ラパ、ルア
(33) 優先権主張国	米国 (US)		・ロマス・バレンティナス278番
		(74) 代理人	100062144
			弁理士 青山 稔
		(74) 代理人	100079245
			弁理士 伊藤 晃

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 脈管の逆流を治療するための球状の弁及びステント

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

球状に形造られた部分を有し、脈管の内腔内に移植できるように構成されている自己拡張型の置換弁組立体であって、当該弁組立体が複数の可撓性部材を含んでおり、各可撓性部材が、該弁組立体を通じて流れる脈管流体を一方向にのみ流動させ、且つ、該弁組立体を通じて流れる当該脈管流体の逆流を防止すべく、少なくとも一つの他の可撓性部材と協働するように為されていることを特徴とする、自己拡張型の置換弁組立体。

【請求項 2】

少なくとも前記可撓性部材のうちの一つの一部が、強膜材料または小腸粘膜下組織材料のいずれかを含んでいることを特徴とする、請求項 1 記載の組立体。

【請求項 3】

可撓性部材が、脈管の内腔で使用できるように構成された、可撓性で弾性のストラットにより支持されていることを特徴とする、請求項 1 記載の組立体。

【請求項 4】

ストラットが、弾性の金属材料で造られていることを特徴とする、請求項 3 記載の組立体。

【請求項 5】

ストラットの材料が、ニッケル・チタン形状記憶合金またはステンレス鋼のいずれかから選択されることを特徴とする、請求項 4 記載の組立体。

【請求項 6】

10

20

可撓性部材が、当該ストラットに取り付けることができるように構成されたエッジ部分を有する弁の尖であり、該エッジ部分が、弁組立体を通じる開口、もしくは、弁組立体における閉塞を選択的に形成すべく形を変えることができる自由端を形成できるように構成されていることを特徴とする、請求項3記載の組立体。

【請求項7】

可撓性部材が二尖であることを特徴とする、請求項1記載の組立体。

【請求項8】

可撓性部材が、概して半楕円の形状を為していることを特徴とする、請求項1記載の組立体。

【請求項9】

固定された位置において静脈の内腔に移植できるように為された、概して管状の可撓性部材として形造られていることを特徴とする、請求項1記載の組立体。

【請求項10】

ストラットが、管状の形状を形成すべく接続されていて、且つ、該管状の形状の長軸に対して概して横断的な方向において可撓性であり、当該可撓性部材が、該管状部材に動作可能に配置されていることを特徴とする、請求項3記載の組立体。

【請求項11】

各可撓性部材が、前記管状部材に適合した第一のエッジ部分、及び、第二のエッジ部分を定めており、各可撓性部材の該第二のエッジ部分が、相互に選択的に係合及び離脱する複数の自由端を形成することにより、前記一方向の流れを可能にすべく協働することを特徴とする、請求項10記載の組立体。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、静脈弁置換、特には下肢への静脈弁の置換に関するものであり、更には、静脈循環障害を治療するための治療方法に関するものである。

【0002】

(発明の背景)

下肢の慢性静脈不全(CVI)は、よくある状態であり、重大な公衆衛生上及び社会経済上の問題であると考えられている。米国では、約2百万日の就業日数が毎年失われており、そして、2百万件を上回る新たな静脈血栓症の症例が毎年記録されている。また、約800,000件の新たな静脈不全症候群の症例が毎年記録されようとしている。1人の患者につき1ヶ月当たり約2,000ドルかかる外来治療費は、CVIに関連する静脈鬱血性潰瘍の治療で1ヶ月当たり16,000,000ドルかかるという米国での見積もり費用の一因となっている。

【0003】

メディケア人口のうちの3%より多くが、非治癒性潰瘍として発現したある程度のCVIにより悩まされていると見積もられている。これまでに行われてきた研究は、重度におかされた患者のうちの約40%は、働くことができず、医療を受けに行く場合を除き、家を離れることさえできないことを示している：米国の労働力の0.2%がCVIで苦しんでいると見積もられている。

【0004】

慢性静脈不全は、弁閉鎖不全、及び／又は、静脈血栓症に続発性の静脈閉塞によりもたらされる、長期間にわたる静脈高血圧から生じる。CVIの他の主要な原因は、長期間の静脈瘤様腫脹、静脈形成不全、及び動静脈瘻を含む：CVIのそれらの徴候及び症状は、この疾患の重症度を分類するために使用されており、そして、報告に関する基準が発表されている。また、これまでに行われてきた研究は、静脈の血行力学的状態の悪化と疾患の重症度とが相関することを示している。超音波検査法で測定される静脈の逆流は、下肢における痛み及び／又は腫脹を有する患者を評価する際に最初に選択される方法である。殆どのCVIの重度なケースでは、静脈鬱血性潰瘍が、浅静脈、総静脈、深静脈、及び橋状静脈を含むすべての系における機能不全状態にある静脈弁の指標である。この全体的な関わり合い

は、すべてのケースのうちの少なくとも30° /aに及んでいる。標準的な治療原則は、静脈逆流の排除に向けられている。この観測に基づき、治療的介入は、弁閉鎖不全の程度及び逆流の解剖学的分布を評価することにより、最良の状態で決定される。静脈高血圧の主要な構成要素である弁閉鎖不全は、CVIの臨床診断を有する患者のうちの約60%に存在する。

【0005】

脈管内弁置換は、弁の逆流の治療に新たな概念及び新たなテクノロジーを適用する。その概念は、X線透視の誘導下におけるプロテーゼ装置の経皮的挿入を包含する。その装置は、ガイドワイヤー及びカテーテルを用いて所望の脈管内の位置へ進めることができる。選定された位置で展開を果たすことにより、弁閉鎖不全の矯正を達成することができる。新たな弁装置の経皮的な配置は、手術による弁の転移、または直視下における弁の修復と比べ、侵襲性の少ない解決策を提供する。

10

【0006】

現代のステントの概念は、1960年代に導入された。その後、ステントは、動脈瘤及び閉塞性疾患の治療に成功裏に組み入れられてきた。脈管内ステントの使用は、1950年代初期における外科的移植技術の導入以来の、脈管外科の分野における最も重大な変化のうちの一つである。

【0007】

当初、脈管専門家の主たる興味は、動脈系におけるステントの適用にあった。静脈系及び静脈の疾患は、ステント適用の活躍する舞台ではなかった。静脈疾患における脈管内治療の利用は、最初、[CVIに対する] 骨盤静脈における閉塞の治療、並びに、閉塞した血液透析アクセス移植片の処置、及び門脈高圧症(TIPS)の減圧に限られていた。これらの処置は広範な適用を享受するが、関わり合いを持つ実際の患者数は、CVI及びそれに関連する症候群で苦しんでいる患者数に比べ、比較的少ない。従って、静脈疾患の治療で脈管内テクノロジーを用いる治療法の必要性が生じた。CVIの蔓延性、及びその影響力の大きさは、有効な代替的治療法の開発を要求している。

20

【0008】

(発明の概要)

形状及び適合性を最適化すべく設計された置換弁組立体が提供され、その置換弁組立体は、脈管の内腔内に移植できるように構成されている。その弁組立体は複数の可撓性部材を含み、それぞれの可撓性部材は、脈管の流体が上述の弁組立体を通じて単一方向にのみ流動できるように、少なくとも1つの他の可撓性部材と協働すべく配列されている。一つの実施態様では、少なくともそれらの可撓性部材のうちの1つの一部は、天然の強膜組織を含んでいる。他の実施態様では、それらの可撓性部材は、少なくとも一部がSISまたは他の既知の生体適合性材料のいずれかからなる部分を含んでいる。また、それらの可撓性部材の製造方法、上述の組立体の組み立て方法、及び、その組立体を患者の静脈系へ送給する方法も提供される。

30

【0009】

(好適な実施態様の詳細な説明)

脈管内処置の分野内においては、先行するテクノロジーはどれも、経皮的に配置される組立体の形態で置換弁とステントとを効果的に組み合わせるものではなかった。実際、これまでは、そのような装置、システム、及び使用方法に対するニーズの認識に欠けていた。従って、静脈弁の修復における試みは、広く一般には行われていない。実際、侵襲性が極度に少ない修復または置換処置は、至極珍しい。これは、一部には、適切なサイズに為され、且つ、適切に設計されたプロテーゼとしての静脈弁を入手できる可能性が乏しかったことに因るものである。米国特許第5, 500, 014号は、プロテーゼとしての静脈弁を提供するための幾つかの異なる試みについて優れた検討を加えており、そのような検討は、参照することによって本明細書に組み入れられる。静脈弁の解剖学に関する優れた参考文献は、オーストラリアのスプリングー・ヴェアラグ(Springer Verlag)から1986年に刊行されたアール・ゴットラブ(R. Gottlob)及びアール・メイ(R. May)による「静

40

50

脈弁 (Venous Valves) 」を含む。

【0010】

本発明者らは、コスト的にも優れ、且つ、優れた生体適合性及び使い易さを有する様々な材料を利用する装置、システム、及び、ステントと弁との組立体について展開する方法を考案した。一つの実施態様では、長さ及び安定性に関して優れた特性を有し、且つ、配置し易さ、及び、展開部位での自動展開に関する改善されたプロフィールを持ったステントが組み立てられる。この組立体は、従前の弁の部位への配置を頼りにするものではなく、その組立体が有する自己拡張特性、及び、改善された抗移動特性により、機能不全状態にある弁の部位の近傍もしくは遠位側のいずれかで利用することができる。

【0011】

この組立体において脈管内における弁の置換用を選択された材料を使用するということは、生体適合性物質を独特な形態で適用することを意味している。その材料が、弾性体、強膜、小腸粘膜下組織 (SIS)、他の哺乳動物組織、もしくは他の適当な材料で形成されているかどうかに関わらず、本発明の静脈ステント装置は、血栓症または先天性形成不全により変質している悪化した静脈弁に対する置換物として機能するであろう。上述の自己拡張型ステント内のこの弁プロテーゼは、サイズの小さなカテーテル送給システムを用いて、経皮的に導入されよう。本発明を展開することの正当性は、適切な脈管内治療法がない静脈障害の発生率に基づいている。外科的に治療される患者らは、もっと費用が嵩み、且つ、もっと多数の潜在的な合併症に関わり合いを持つ、もっと侵襲的な治療法を受けることになる。侵襲性が極度に少ない本発明の技術は、入院期間を短縮し、全体的な費用を低減させ、且つ、正常な活動への殆ど即座の復帰を可能にするであろう。実際、この治療を受けることができるようになれば、損傷した静脈弁を修復または置換するために従来の外科的技法を受けることができなかつたような人々を含め、多くの人々の生活を劇的に変えることができよう。

【0012】

図1は、人間の静脈系の典型的な部分10を概略的に表している。この静脈系部分10には代表的な静脈弁15が描かれており、その弁は、閉じた位置にある状態で示されている。図から充分に分かるように、この静脈系10を通じる血流は、矢印17の方向に流れており、その優性な圧力は、記号 P_1 で示されている。その静脈系は、肢から心臓へ戻る血流を保証すべく設計されているが、図1はまた、その静脈系に存在する逆行性の流れ及び逆行性の圧力に関する現象も示しており、その逆行性の圧力は記号 P_2 で示されている。充分な適応能力を持った人間の静脈弁の設計は、この逆行性の圧力も考慮に入れている。従って、二尖静脈弁15の形状は、それぞれが弁の洞22として知られている複数の部位において、血液の貯留を調節する。各洞またはポケットにおける血液の一時的な貯留は、弁膜尖に対して逆行性の圧力を創出し、弁尖の自由縁27の閉鎖を促進する。人間の静脈弁の大多数は二尖弁の種類であるが、人間の、ある特定の静脈弁の形体は、二尖弁以外の形状も含み得ることが特記される。

【0013】

図2は、図1の線2-2に沿って取った断面図である。図2では、弁15の弁尖29の自由縁27が本質的に閉じており、上述の弁の洞領域22における血液貯留圧により、その閉鎖状態の維持が促進されていることが理解されよう。その弁尖の自由縁27は、断面から見たとき、実際には、単にその弁の直径を横切る実質的に真っ直ぐな形をしているのではなく、寧ろ、うねった形状で存在し得ることが認識される。図3に概略的に表されている健常な静脈弁に示されているように、弁15の弁尖29に関する垂直方向の長さLは、個々の血管の直径dの少なくとも約2倍であることが多い。この関係は、絶対ではないが至極普通に見られる。また、二尖弁15の弁尖の自由縁27は、閉じたとき、個々の弁が存在する部位における静脈の直径dの約 $1/5$ ないし $1/2$ に相当する長さによって相互に接触することができる。従って、人間の天然の二尖静脈弁は、充分な適応能力を持った状態にあるときには、閉鎖状態を維持するために、それらの弁の洞における血液の軸方向の圧力と逆行性の圧力との両者を、並びに、それらの弁尖の長々しい自由端の接触を利用している。別な表現をすれば

、それらの自由端の接触は、上述の洞領域にある貯留血液の重量及び体積により創出される軸方向の圧力で更に増強される。

【0014】

概して言えば、この現象を模写することは、既知の装置またはプロテーゼの技術能力を超えていた。上述の模写に関する挑戦は、静脈弁システムの解剖学の観点において、特に静脈自体の性状の観点において、特に難事である。静脈弁置換に付随するそのような挑戦の一つの例は、静脈系におけるそれら静脈の形状に関するものである。実際、身体の内部分では、静脈は、特に静脈弁が存在する位置では、楕円形の横断面を有しているであろう。これは、皮膚、皮下筋膜、及び、それらの静脈を筋肉に向けて押しやる他の組織、あるいは、それらの静脈を骨に向けて押しやる筋肉の相互作用によるものである。これは、それらの弁尖の自由端が、上述の楕円の長軸に沿って概ね整列する結果を招く。従って、静脈弁の適切な挿入または修復は、血管内における精確な配向と関わり合っている。以上の説明から分かるように、それら静脈弁尖の自由端の最適な並置（apposition）は、それらの弁尖が上述の楕円の最も長い直径と整列したときに達成される。また、静脈系は、図3に示されているように、各静脈弁のすぐ近くに僅かに厚みを増した血管壁も含んでいる。図4は、図1に示されているのと同じ静脈系部分10を示しているが、この図では、静脈弁15が開いた形状にあり、その弁を通じて正常な血流が生じている。図5は、図2と同様、弁15の弁尖の自由端27の動きを示している。

【0015】

図6は、本発明に従って弁とステントとを静脈系内へ展開するための展開技術に関する一つの実施態様を示している。この図では、カテーテル手段38は、様々な誘導テクノロジーにより、代表的な静脈系10内の最適な位置におけるステント及び弁装置43の配値及び展開を容易化する介入システムの一部を含んでいる。ステント及び弁装置43を配置するのに最適な位置は、一般的には、そのステント及び弁装置を受け入れる患者の静脈弁の現存部位の近傍であると理解される。しかし、本発明の教示を用いることにより、個々の位置における患者の静脈の解剖学に従った様々な位置に配置するのに適した状態にすべく、ステント及び弁装置43を更に最適化することができ、恐らくはカスタマイジングさえ可能であることが認識される。本発明のこの特徴に関する更なる検討は、以下に包含されている。図6は、カテーテル手段38からステント部分が部分的に展開された状態のステント及び弁装置43を示している。

【0016】

図7は、図6に示されているのと同様、代表的な静脈部分10の概略図であり、この図では、ステント及び弁装置43が十分に展開されている。この実施態様では、ステント及び弁装置43のステント部分51は、機能的に単一のメッシュ型構造物を含んでいる。当技術分野で理解されているように、ステント材料は、それらに対して支持を提供することが意図されているその内腔または他の組織の構造によって変わり得る。この例では、ステント部分51は、弁部分55が人工静脈弁として適切に機能するのに十分な直径を問題なく持てるように、静脈部分10の内側腔を調節している。図7では、弁部分55は、それが閉じた位置にある状態で示されている。しかし、本発明者らは、ステント及び弁装置43に対する特定の最適な特徴及び特性を発見しており、それらは設計及び患者のニーズに従って変わり得るものの、図7に示されている実施態様以上の更なる改善を示すことができる。

【0017】

好適なステント及び弁装置43のサイズは、主に、意図された移植部位における（好適には、健常な弁／内腔の組み合わせに対する）その血管の内腔の直径、並びに、そのステント及び弁装置全体の望ましい長さによって決定される。この後者の特徴は、使用中に最良の安定性を達成することによって最適な配置を得るためのものである。従って、患者における天然静脈弁の位置の最初の評価は、そのプロテーゼ設計の幾つかの点にとって決定的である。例えば、その位置は、支持ストラットの数、選定すべき弁材料のタイプ、展開用担体（フレンチサイズのカテーテルまたは他の展開手段）、及び弁の洞様ポケットの特性等を決定するであろう。患者のニーズに従って、これらのファクターまたは他のファクター

を考慮しなければならない。一つの実施態様では、本発明者らは、患者における閉鎖不全または機能不全状態にある弁の置換に適した弁の適切な適合化及びカスタマイジングを決定するためにアルゴリズム手段を利用した。もう一度繰り返しになるが、この方法に関する更なる検討は、本明細書の以降の部分で検討される。

【0018】

別の代表的なステント及び弁装置が図8に示されている。この実施態様では、そのステント及び弁装置61は、ステント枠84上の接続部位80における、選定された弁材料73の4点接続を示すため、単純化されている。もう一度繰り返して述べると、ステント枠84は非常に単純化された形態で示されているが、これは、正に最小数の接続部位80しか持たない形態のチャレンジを示すのに適している。弁が閉じた位置にあるときに、上述の弁の洞がその弁の上方に血液を保持していることが重要なため、これは、挑戦的なことである。さもなければ、逆流として知られている状態が存在することとなる。明らかに、内腔壁に隣接したステント枠部分への一点接続は、恐らく、その弁を通過する血液の逆流を防止するのに十分な弁材料と壁とのシーリングを提供することができないであろう。実際、これまでに決定されたことは、天然の十分な適応能力を持った弁を適切にまねるためには、弁材料とステント構造物との多点接続が必要であるということである。

【0019】

図9及び10を参照すると、この実施態様で装置86と呼ばれる典型的な一段型のステント及び弁装置は、ステント枠構造物95の種々のストラット93に沿った、選定された弁材料89に対する多数の接続点91を含んでいる。ストラットの数、静脈の内腔のサイズに従って、単に数本のストラットから、8本ないし10本、もしくはそれ以上の本数のストラットまでの間で変わり得る。例えば、図9の実施態様では、自然に生じる強膜組織、または自然に生じる小腸粘膜下組織（SIS）、あるいは他の同等な材料、もしくはそれらの組み合わせのいずれかを含む弁材料を用いて、約6本から12本までの間のストラットを利用することができ、そして、約10ないし14フレンチの展開用カテーテルシステムを利用して、そのステント及び弁装置86を展開することができる。

【0020】

ステント及び弁装置86の設計及び構造における別の考慮すべき事柄は、弁材料が、周囲の壁、即ち、静脈の内壁から伸びる角度に関するものである。図10では、部分的なステント枠構造物が、静脈血管の内壁の弾性膜及び内皮細胞に相当する、垂直な壁状ストラット101として示されている。弁材料105は、内腔部に相当する第一の側107が血管の内腔に面し、且つ、その壁側部109が血管壁に面する状態で、ストラット101のある部分から伸びている様子が示されている。従って、ストラット101（静脈壁に相当）と弁材料105との間で形成される角度は、図10に示されているように、角度Vとして定められる。図10に描かれている実施態様におけるステント及び弁装置86を通じる正常な血流は、矢印Fの方向である。従って、角度Vは、静脈弁構造物が天然静脈弁の内腔壁から伸びる角度に相当する。様々な接続角度が生じるが、天然の弁隆起接続領域（図10の領域113に相当）の区域における角度Vは、約35° から70° までの間の範囲にあるものと考えられる。また、人間の患者における天然静脈弁の内腔部は、複数の小窩様間隙溝を含んでおり、これらの間隙溝が、更に、弁の洞領域における貯留血液を捕獲及び収集するための手段を提供することも認識すべきである。これらの小窩は、弁の壁側には生じない。従って、人工的に製造される静脈弁でどのような角度が選択されるにしても、従来のあらゆる既知の人工弁システムには、上述の角度V及び小窩構造を調節するための開示がないことを特記することも、また重要である。しかし、弁材料として、自然に生じ且つ非血栓溶解性の物質を使用し得る限り、その構造物は、自然に生じる小窩の収集特性に類似した働きをする副構造物を含むことが可能である。例えば、もし弁材料105が、プラスチックや弾性体材料よりも寧ろ、以上で参照されたSISや強膜組織等の天然組織を用いて製造されている場合、疑似小窩として作用するその組織構造物の高められた便益性は、実際、静脈弁構造における、これまで認められていなかった利点をもたらす。また、そのような利点は、本明細書で開示されている発明物の製造に付随するコストの制限及び製造技術を条件として、もっと正確にま

10

20

30

40

50

ねし得ることも理解すべきである。本発明のこの特徴及び他の特徴は、非静脈の弁装置内への配置に対しても適切であり得ることを特記する価値がある。図11は図9の上面図を示しており、ここでは、取り付けのポイントが示されていて、それらの弁材料尖の自由端27も並置して示されている。

【0021】

図12及び13は、弁材料89の自由端27において形成され得る随意的な半径Rを示している。特定量の半径は、装置のサイズ及び使用位置を条件として、弁及びステント装置に対する改善された機能性を可能にする。また、図13は、ステント枠部材上における自由端27に対する取り付け位置に関する幾つかの選択肢も示している。一つの好適な実施態様は、本明細書中の他の図から選択することもできるが、これらの選択肢のうちのどれをも選ぶことができる。特定の使用では、弁の洞は、深くてもよいし、あるいは、浅くてもよく、そして、弁材料の自由端は、ステント枠のストラットまたは他の構造物に取り付けられたときに、直径の中心に位置していてもよいし、あるいは、直径からズレていてもよい。

【0022】

図14は、本発明のステント及び弁装置133の別な実施態様を示している。本発明者らは、展開中、特定の条件下においては、自己拡張型の枠構造物137と辺縁の保持部材140は、瞬間的な制御欠落を防止するのに充分でないことに気付いた。図示されているように、枠構造物137は、その枠に加わる軸方向の圧力に従って、拡張及び収縮するであろう（図14では、記号E及びCで示されている）。特に、単スタック構造の装置（a single stack device）が、展開手段から出るか、あるいは、他の仕方で解放できるようになっている場合、その装置は、望ましくない速度で拡張する可能性がある。これは、展開中及び展開後における安定性不足をもたらし得る。この懸念を克服するため、二重スタック構造の装置（a double stacked device）133が提供される。図示されているように、装置133は、自由端153が、その装置の容積内の下側よりも寧ろ、その装置の端部149の近傍にくるように配列された弁材料146を伴って構成されている。図13と関連して記されているように、適切な場合、本発明の範囲内で、その弁材料の位置を変更することができる。この装置の二重スタック構造による特徴は、第二のスタックが解放される前に、第一のスタックの展開及び係合を可能にし、更には、その展開されたスタックの安定性が生じることを可能にする。しかし、第二のスタックは、展開手段、例えばカテーテル展開手段により、解放前に適所に保持される。

【0023】

図15及び16は、図14に示されているのと同様であるが、1つのスタックまたは1つの段当たり6本のみのストラット174を有する、ステント及び弁装置167の更なる実施態様を示している。これらの装置は、各ストラット上の目玉状ループ（eye-loops）184を通じて接続を提供する辺縁ワイヤーまたは他の細い保持手段181を伴って構成されている。図16の円錐台配列は、静脈位置の特定な幾何学的形状において特に有用であり得る。図15及び16は、それぞれ、制御展開用のモジュール設計として使用するための優れた実施態様を開示している。実際、図15に示されているような設計が生体内で試験されており、安定性及び弁の働きに関して優れた結果が得られている。

【0024】

実施例1

図17は、エミットロン社（Emitron Corporation）のディジメッド・セカンド（DigiMed II）とする商標名を有する画像システムを用いてブタ被検者#5020で撮影された、本発明による装置がそこで展開されている静脈系部分の生体内写真画像である。ステント及び弁装置202は、展開用カテーテル内で圧縮された形態で示されている。装置202は、長さが約2cmで、十分に拡張したときの直径は約15mmである。同様な試験で強膜が成功裏に使用されたが、この実施例では、SISを含む弁材料が使用されている。図18は、安定なプラットフォームを確立するために展開された第一段205と、展開プロセスにおける第二段208（その内部に上述の弁材料を伴う）とを有する装置202を示している。図19は十分に拡張された装置202を示しており、この装置は、静脈部位の内側の内腔を適合化し、適所に上述の

弁材料を配置している。図20は、装置202を通じる収縮期性血流がある状態の装置202の更なる図であり、適切な展開を保証するため、撮像システムの測定ゲージ213が検証モードで示されている。また、弁の機能性の検証は、図21にも示されている。この図では、拡張期における静脈部分が示されており、弁の洞領域220及び221（画像の向きにより、部分的に隠れている）に貯留した血液を伴っている。図21は、本発明の教示のうちの幾つかによる装置202の抗逆行性に関する特徴を明確に示している。

【0025】

実施例2

図22は、エミットロン社（Emitron Corporation）のディジメッド・セカンド（DigiMed I I）とする商標名を有する画像システムを用いてブタ被検者#5022で撮影された、本発明による装置がそこで展開されている静脈系部分の生体内写真画像である。ステント及び弁装置202は、展開用カテーテル内で部分的に展開された形態で示されている。装置202は、長さが約2cmで、十分に拡張したときの直径は約15mmである。同様な試験で強膜が成功裏に使用されたが、この実施例では、SISを含む弁材料が使用されている。図22は、安定なプラットフォームを確立するために展開された第一段205と、展開プロセスにおける第二段208（その内部に上述の弁材料を伴う）とを有する装置202を示している。図23は十分に拡張された装置202を示しており、この装置は、静脈部位の内側の内腔を適合化し、適所に上述の弁材料を配置している。弁の機能性の検証は、実施例1の図20及び21に示されているのと同様な仕方では実証された。

【0026】

実施例3

ステントー弁複合体の実現可能性を、検査室及びブタモデルで試験した。新たなプロテーゼの効能、血餅形成性、及び組織適合性を評価するため、変更を加えた自己拡張型ステントを、生体適合性材料と組み合わせた。その材料を球形の形態に為し、二弁設計としての隣接する弁膜尖に形造った。それらの弁膜尖を、7-0ナイロン断続縫合でステントに確保した。可変式の拍動流を用いて、透明な管状装置内で、流体力学的試験及び気圧試験を実施した。弁の完全性を確認する際には、予備的動物試験を実施した。全身麻酔下において、バルブステント（Valvestent）の商標名を有するプロテーゼを、頸静脈アプローチにより、4匹の6ヶ月齢のブタの遠位側の下大静脈（IVC）に移植した。塞栓症のリスクを低減するため、それらの動物に抗凝血薬、ワルファリンを投与した。

【0027】

30日間の観察（その間、死亡例や脚の浮腫例は見られなかった）後、第二組の14匹のブタが、ベースライン静脈造影と、Valvestent（商標）プロテーゼ置換術を受けた。その30日後、60日後、及び180日後に、静脈造影、組織学的な分析を行うためのIVC及び腸骨静脈の灌流回収、及び、肺塞栓を対象とした剖検からなる追跡調査を行った。

【0028】

最初の血行力学試験で10-20%の逆流が明らかになり、この逆流は、設計変更で矯正された。その弁は、低い圧力で開き、上述の高い静水圧で形状を維持する。移植術後、すべての動物は、有害な影響を伴うことなく、急速に回復した。30日後の死亡率は78%（14/18）である。1匹の動物は、手術中に悪性高熱症で死亡し、そして、3匹の動物は、プロトロンビン時間遅延に関連する内出血により、6-8日目に死亡した。30日後のこのプロテーゼの一次（primary）開存性は100%である。1つの予備試験ステントが肺動脈へ移動したが、開存性を留めた。

【0029】

自己拡張型のステントと、耐久性があり、可撓性で、非凝塊形成性の弁置換物を形成するのに適した生体適合性材料との、逆流しない組み合わせは、実現可能であると思われる。そのような、バルブステント（商標名）プロテーゼの組立体の経皮的な送給は、下肢の弁閉鎖不全に対する、極めて侵襲性の少ない治療を可能にするであろう。

【0030】

図24は、代替的な実施態様によるステント及び弁装置234を示している。装置234は、内腔

10

20

30

40

50

の内側と、概ね管状の形状を為す装置の構造物の外側との両方に配列された弁材料241を伴う、2段型ステント238の形態を為している。この実施例は、洞が比較的浅い種類のものであり、そして、例えば動静脈瘻治療装置を含む、静脈での使用と他の脈管での使用との両方への二重適用形態 (dual application) を有する幾つかの実施態様のうちの一つであってよい。

【0031】

図25は、本発明の様々な実施態様によるステント及び弁装置で使用する弁材料のシートまたは他の部分を形造る方法のフローチャートである。ブロック263は、弁材料として使用するための基礎となる組織または他の適当な材料を得ること、及び、それを、以降の処理用に、概ね平面状の形態266にすることを示している。ブロック272では、その材料が、更に、適切にサイズ決定され且つ形造られた弁の洞の形態で使用するのに最適な凹面を提供すべく、凸面／凹面形付け手段上で形造られる。最終的な形付け及び切断は、ブロック279で果たされ、ここで、複数の弧状部分及び恐らくは他のエッジ部分をも含む、弁材料尖で使用するための精確な形が達成される。本明細書で既に開示されているように、本発明の実施態様で様々な形態の強膜を使用することができる。強膜は、殆どの観点において優れた特徴を有しており、その上、非常に低コストで容易に採取することができる。また、本明細書では、SISとも呼ばれる小腸粘膜下組織でできた既知材料の使用も検討されている。この材料の例は、本明細書で開示されている使用形態及び適用形態におけるものではないが、米国特許第4, 902, 508号、第4, 956, 178号、第5, 516, 533号、及び第5, 641, 518号に見られ、それらの各特許は、SIS関連の製造及び使用原理に関する教示に対して、参照により本明細書に組み入れられる。

【0032】

図26は、特定の患者における個々の意図的配置に従って、本発明の適当なステント及び弁装置を製造する随意的な技法を示している。この技法においては、幾つかのステップを利用することもできるし、あるいは、すべてのステップを利用することもできる。この方法論のすべてを利用する様式では、先ず、サイズ決定対象の患者が指定される301。次いで、本明細書で同定された手段や非常に正確な能力を有する他のシステム等の撮像手段を用いて、機能不全状態または閉鎖不全状態にある弁の1つもしくは複数の部位が同定される305。上述の撮像手段を用いることにより、最適なステント及び弁構造のためのサイズ決定値が得られ308、次いで、それらの値が、記憶されるか、あるいは、ステント及び弁装置製造手段へ転送される311。このプロセスでは、成形機または他のツールを効果的に利用することができる。弁材料の製造を更にカスタマイジングするか、あるいは、何らかの仕方でもっと効果的にするためには、患者もしくは適当な被検者から組織サンプルを選択するか、または、そのような組織サンプルを得ることが望ましい315。次いで、その組織サンプルを既知の仕方で行い、先述の指定された患者による後程の使用に合わせてカスタマイジングされた1つもしくは複数の弁部分を構築または成長させる319。この組織工学テクノロジーの教示例は、米国特許第4, 996, 154号、第5, 326, 357号、第5, 902, 741号、及び第5, 902, 829号に見られ、それらの特許はすべて、そのような教示に対して、参照により本明細書に組み入れられる。弁材料の適当な成長後、その材料は、適切にサイズ決定されたステントと組み立てられ323、次いで、患者の独特に標的設定された部位に配置される327。適当な場合、モニタリング及び追跡調査331からなる管理計画 (regimen) が続く。ここに記載されているこれらの装置のこの製造及び使用方法に関する教示は、非常に重大な医学的問題を抱え、且つ、治療歴が殆どない多くの人々の治療を大いに容易化するものと確信される。

【0033】

図27は、本発明の原理によるステント設計における更なる別の進展を示している。以上で検討されているように、置換静脈弁の適切な配置及び適応は、各患者の生理学に合わせた弁を使用することにより増強される。図27は、特定の人間の弁尖領域のカスタマイジングされた長さとして、図3に描かれている長さに概ね一致する長さを有する第一の領域L1を伴った、複合直径を有するステント及び弁装置411の一つの実施態様を示して

いる。領域L1は、この実施態様では、枠構造物425のストラット419により形成される可変直径の球状の形状を為している。図27は、その弁の一部を概略的に示したものであり、そこに描かれている形状が、その装置の周囲の周り全体にずらりと並ぶことが理解される。第二の部分L2は、一次的な弁移植部位(primary valve implant site)に隣接した静脈の内側の内腔部分と接触させるべく、本明細書で説明されている適合化及びカスタマイジング技術を用いてサイズ決定され、且つ、設計される。上記ストラット419は、弾性の金属材料、つまり、ニチノール(ニッケル・チタン形状記憶合金)又はステンレス鋼から造られている。

【0034】

図28は、図27に示されている実施態様によるステント及び弁装置の代表的なサイズ決定例である。各人間の弁はそれぞれ異なっており、それが本発明の重要な点であるが、この実施例では、最適な枠構造物を形造るのに有用な一つのタイプの比率を示している。図示されているように、図28は図27に対応する側面視立面図であり、D1は約1.0cmであって、D2は約1.25cmであり、H1は約1.25cmであって、H2は約2.0cmである。

【0035】

弁構築物及び組立体の好適な構成または様式は、この開示全体を通じて示されている如きものであるが、図27及び28の枠構造物内に配置するための弁は、あらゆる既知の技術から造られてよい。

【0036】

本発明の精神から逸脱することなく、数多くの変形態様を本発明から作ることができるため、本発明の範囲は、以上で例証され且つ説明されている実施態様に限定されるべきではない。寧ろ、本発明の範囲は、添付の特許請求項及びそれらの同等物により決定されるべきである。

【図面の簡単な説明】

【図1】 静脈系の一部を概略的に表したものである。

【図2】 静脈弁が閉じた状態にある場合の静脈系の一部の断面図を概略的に表したものである。

【図3】 静脈系の一部の断面図を概略的に表したものである。

【図4】 静脈系の一部を概略的に表したものである。

【図5】 静脈弁が開いた状態にある場合の静脈系の一部の断面図を概略的に表したものである。

【図6】 本発明の装置に対する展開システムを示す、静脈系の一部の断面図を概略的に表したものである。

【図7】 展開された状態にある本発明の装置を示す、静脈系の一部の断面図を概略的に表したものである。

【図8】 本発明の一つの実施態様の概略図である。

【図9】 本発明の一つの実施態様の概略図である。

【図10】 構成要素の角度的な関係を示す、本発明の一つの実施態様の概略図である。

【図11】 図9の線11-11に沿って取った上面図である。

【図12】 本発明の一つの実施態様の概略的な立面図である。

【図13】 本発明の様々な弁材料の配置に関する実施態様の概略図である。

【図14】 本発明の多段型実施態様の概略図である。

【図15】 本発明の6ストラット式二段型実施態様の側面視立面図である。

【図16】 本発明の6ストラット式二段円錐台型実施態様の側面視立面図である。

【図17】 生体内における、本発明の一つの実施態様の写真画像である。

【図18】 生体内における、本発明の一つの実施態様の写真画像である。

【図19】 生体内における、本発明の一つの実施態様の写真画像である。

【図20】 生体内における、本発明の一つの実施態様の写真画像である。

【図21】 生体内における、本発明の一つの実施態様の写真画像である。

【図22】 生体内における、本発明の一つの実施態様の写真画像である。

10

20

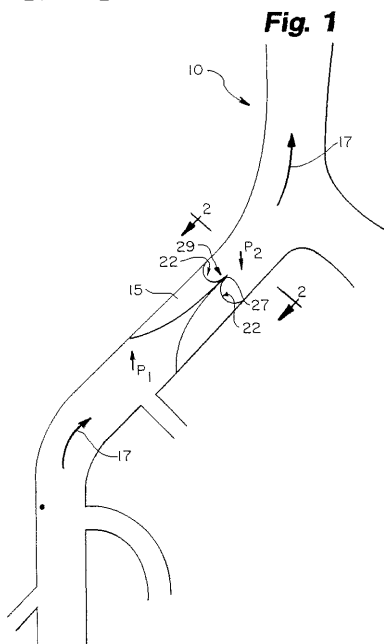
30

40

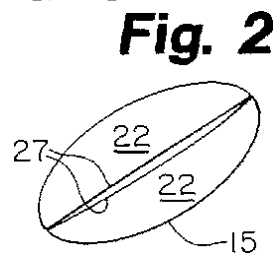
50

- 【図 2 3】 生体内における、本発明の一つの実施態様の写真画像である。
- 【図 2 4】 本発明の一つの実施態様の透視図である。
- 【図 2 5】 本発明の一つの実施態様を描いたフローチャートである。
- 【図 2 6】 本発明の一つの実施態様を描いたフローチャートである。
- 【図 2 7】 本発明の別な実施態様の側面視立面図である。
- 【図 2 8】 図27による本発明の代表的な寸法決定図である。

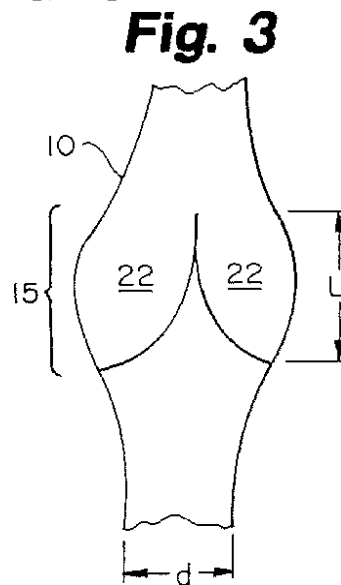
【図 1】



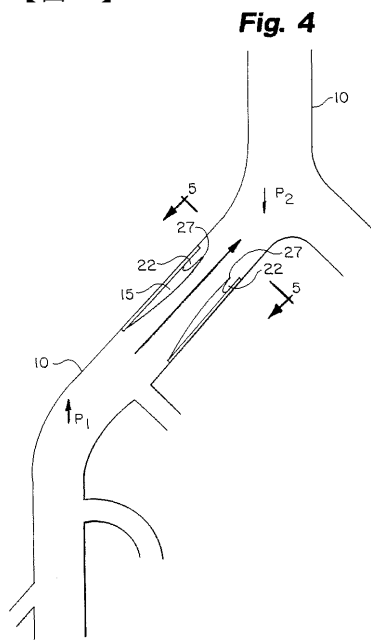
【図 2】



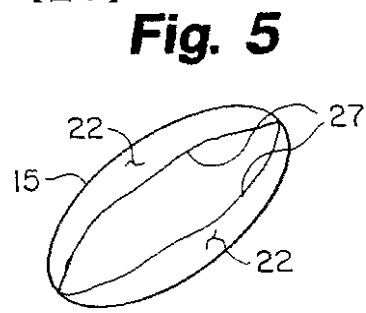
【図 3】



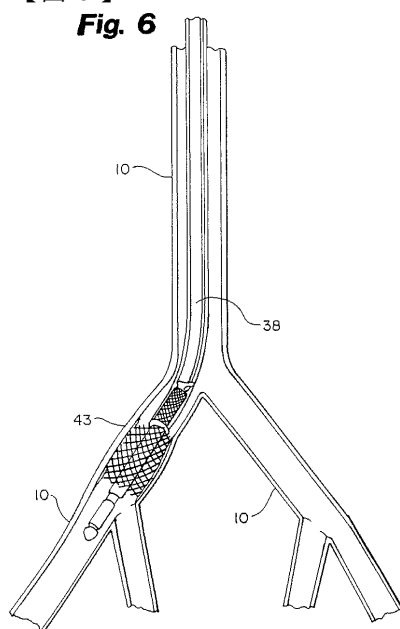
【図 4】



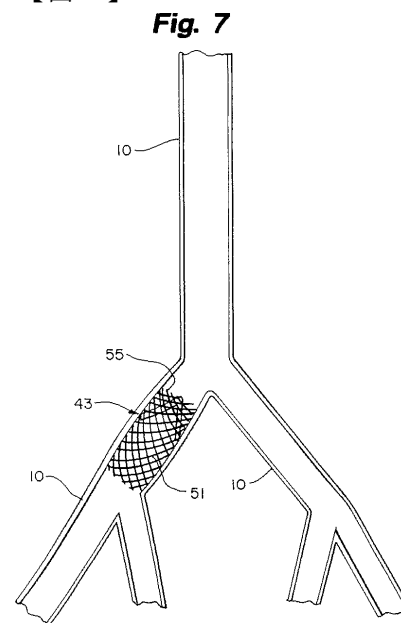
【図 5】



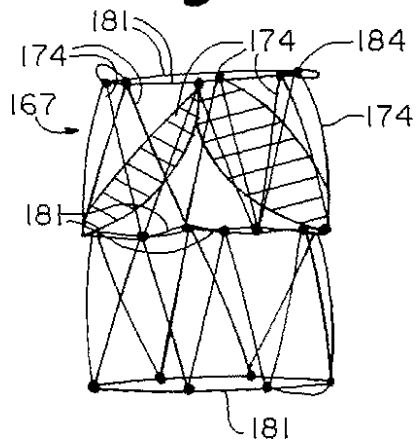
【図 6】



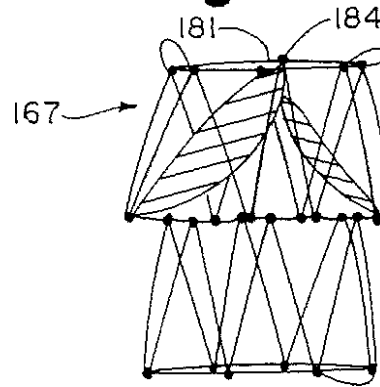
【図 7】



【図 15】

Fig. 15

【図 16】

Fig. 16

【図 17】

Fig. 17

【図 18】

Fig. 18

【図 19】

Fig. 19



【図 20】

Fig. 20



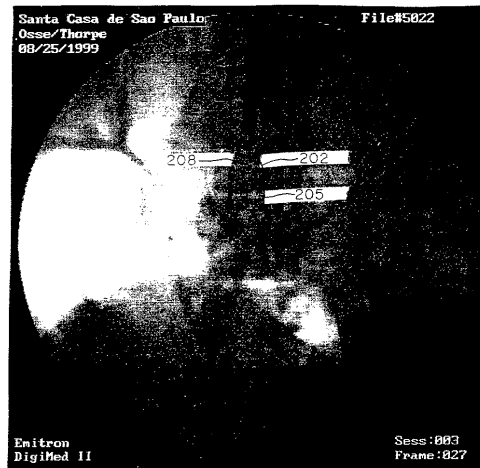
【図 21】

Fig. 21



【図 22】

Fig. 22



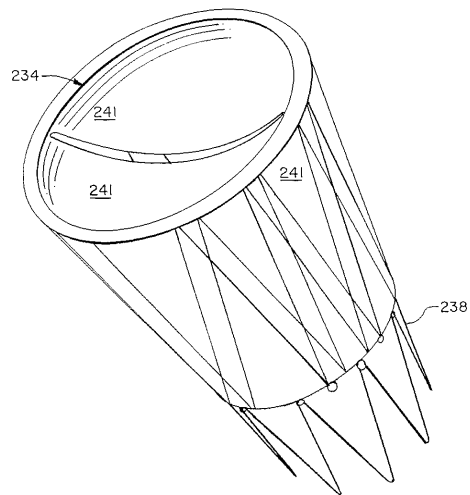
【図 23】

Fig. 23



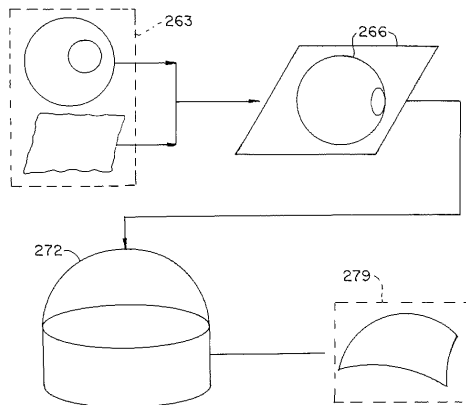
【図 24】

Fig. 24

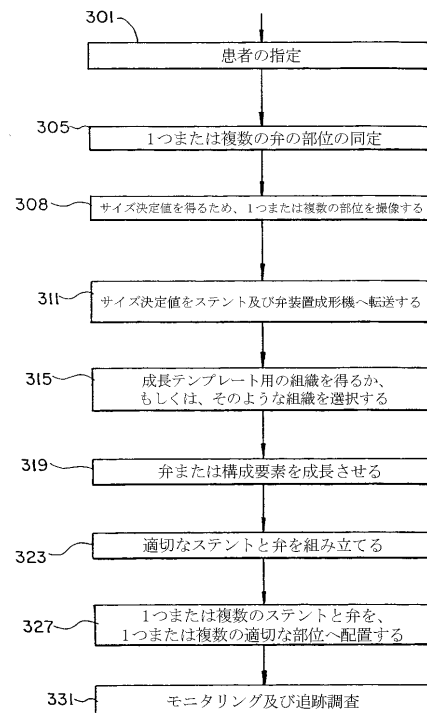


【図 25】

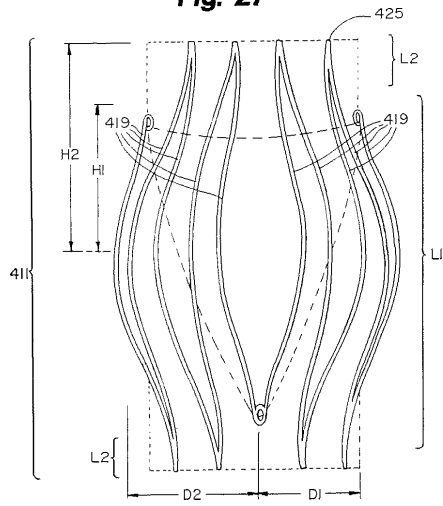
Fig. 25



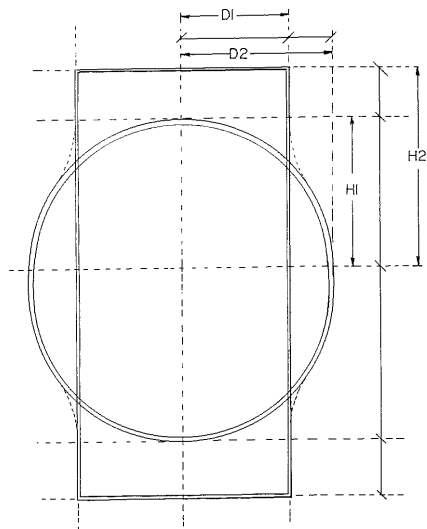
【図 26】



【図 27】

Fig. 27

【図 28】

Fig. 28

フロントページの続き

(74)代理人 100114502

弁理士 山本 俊則

(72)発明者 パトリシア・イー・ソープ

アメリカ合衆国52245アイオワ州アイオワ・シティ、ウッドランド・ハイツ5番

(72)発明者 フランシスコ・ジョッタ・オセ

ブラジル・コディゴ・デ・エンデレサメント・ポスタル05428-001サン・パウロ、サン・パウロ、アパルトメント52、ルア・フェレイラ・デ・アラウジョ496番

審査官 川端 修

(56)参考文献 米国特許第05855601 (US, A)

特表平04-505866 (JP, A)

特開平10-043315 (JP, A)

国際公開第97/024082 (WO, A1)

米国特許第05855597 (US, A)

国際公開第98/025549 (WO, A1)

欧州特許出願公開第00850607 (EP, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61F 2/06

A61B 17/00

A61F 2/82

A61P 9/00