

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4387670号
(P4387670)

(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9日 (2009.10.9)

(51) Int. Cl.	F I	
A 6 1 F 2/82 (2006.01)	A 6 1 M 29/02	
A 6 1 L 31/00 (2006.01)	A 6 1 L 31/00	Z
A 6 1 F 2/84 (2006.01)	A 6 1 M 29/00	

請求項の数 50 (全 16 頁)

(21) 出願番号	特願2002-542253 (P2002-542253)	(73) 特許権者	500216204
(86) (22) 出願日	平成13年11月14日 (2001.11.14)		ビー・ブラウン メディカル、インコーポ レイティド
(65) 公表番号	特表2004-513697 (P2004-513697A)		アメリカ合衆国、ペンシルベニア 180 18-0027, バツレーム、トゥエルフ ス アベニュー 824
(43) 公表日	平成16年5月13日 (2004.5.13)	(74) 代理人	100099759
(86) 国際出願番号	PCT/US2001/043630		弁理士 青木 篤
(87) 国際公開番号	W02002/039875	(74) 代理人	100092624
(87) 国際公開日	平成14年5月23日 (2002.5.23)		弁理士 鶴田 準一
審査請求日	平成16年10月20日 (2004.10.20)	(74) 代理人	100102819
(31) 優先権主張番号	09/715, 215		弁理士 島田 哲郎
(32) 優先日	平成12年11月17日 (2000.11.17)	(74) 代理人	100082898
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 西山 雅也

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 熱機械的に拡張可能なステント

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

生体分解性コポリマーから作製され、体腔内で使用されるステントであって、
壁と、

前記壁上に被覆された放射線吸収材料と、

前記壁に形成された複数の孔と、を有し、

前記ステントは、前記体腔内において前記放射線吸収材料に放射線を付与することにより前記ステントのガラス転移温度以上に加熱されたときに、第1の大きさから、前記ステントを前記体腔内に留置可能な第2の大きさまで拡張可能に構成されるとともに、前記放射線吸収材料への放射線の付与を中止して前記ガラス転移温度より低い温度に冷却されたときに、前記第1の大きさより大きい大きさに維持されるように構成される、
ステント。

【請求項 2】

前記ステントは、前記ステント内に挿入されたバルーンカテーテルを膨張させることにより拡張されるように構成される、請求項1に記載のステント。

【請求項 3】

前記バルーンカテーテルは、前記バルーンカテーテル内に造影剤を導入することにより膨張可能に構成される、請求項2に記載のステント。

【請求項 4】

前記造影剤は放射線吸収材料を有する、請求項3に記載のステント。

10

20

【請求項 5】

前記造影剤に付加される前記放射線吸収材料の量は、前記ステントを前記ガラス転移温度以上に維持する一方で、過剰な放射線を吸収して前記ステントの周囲の組織の損傷を防止するために十分な量である、請求項 4 に記載のステント。

【請求項 6】

前記放射線源はレーザーを有する、請求項 5 に記載のステント。

【請求項 7】

前記放射線吸収材料は発色団を有する、請求項 1 に記載のステント。

【請求項 8】

前記発色団は、インドシアニングリーン、バイタルブルー、カーボンブラック及びメチレンブルーを含むグループから選定される、請求項 7 に記載のステント。

10

【請求項 9】

前記放射線吸収材料は、前記ステントを被覆するためのコーティング材料に混合される、請求項 1 に記載のステント。

【請求項 10】

前記コーティング材料は、D, L - ラクトド、グリコリド、L - ラクトド、及び ϵ - カプロラクトンを含むグループから選定される 1 つ以上の化合物を有するポリマー、コポリマー、又はポリマーブレンドを有する、請求項 9 に記載のステント。

【請求項 11】

前記コーティング材料はさらに潤滑性材料を有する、請求項 10 に記載のステント。

20

【請求項 12】

前記潤滑性材料は、ポリエチレングリコール、アクリル化ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸及びポリアクリルアミドを含むグループから選定される、請求項 11 に記載のステント。

【請求項 13】

少なくとも 1 層の放射線吸収材料と少なくとも 1 層のコーティング材料とを有する多層の積層体を有する、請求項 1 に記載のステント。

【請求項 14】

前記コーティング材料は、D, L - ラクトド、グリコリド、L - ラクトド、及び ϵ - カプロラクトンを含むグループから選定される 1 つ以上の化合物を有するポリマー、コポリマー、又はポリマーブレンドを有する、請求項 13 に記載のステント。

30

【請求項 15】

前記コーティング材料はさらに潤滑性材料を有する、請求項 14 に記載のステント。

【請求項 16】

前記潤滑性材料は、ポリエチレングリコール、アクリル化ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸及びポリアクリルアミドを含むグループから選定される、請求項 15 に記載のステント。

【請求項 17】

コポリマーから作製され、体腔内に熱機械的に留置されて使用されるステントであって

40

前記ステント上に被覆された放射線吸収材料と、

前記ステントの表面上に形成された複数の孔と、を有し、

前記ステントは、前記体腔内において、放射線源を末端部に有するバルーンカテーテルを前記ステント内に挿入して前記放射線吸収材料に放射線を付与することにより前記ステントのガラス転移温度以上に加熱されたときに、前記複数の孔の拡張により前記ステントを前記体腔内に留置可能な大きさまで拡張可能に構成されるとともに、前記放射線源から前記放射線吸収材料への放射線の付与を中止して前記ガラス転移温度より低い温度に冷却されたときに、拡張された大きさに維持されるように構成され、

前記拡張された大きさは、拡張された前記ステントを前記体腔内に残した状態で前記バルーンカテーテルが前記ステント内から引き出し可能な大きさである、

50

ステント。

【請求項 1 8】

前記ステントは前記体腔内で分解可能に構成される、請求項 1 7 に記載のステント。

【請求項 1 9】

前記放射線源は、前記バルーンカテーテルの軸に沿って前記バルーンカテーテルの前記末端部に配置される拡散器と、前記バルーンカテーテル内に配置される光ファイバーを介して前記拡散器に接続されるレーザーとを有する、請求項 1 7 に記載のステント。

【請求項 2 0】

前記バルーンカテーテル及び前記ステントは体内に経皮的に挿入可能に構成される、請求項 1 7 に記載のステント。

【請求項 2 1】

前記放射線材料は、インドシアニングリーン、バイタルブルー、カーボンブラック及びメチレンブルーを含むグループから選定される発色団を有する、請求項 1 7 に記載のステント。

【請求項 2 2】

前記放射線材料はインドシアニングリーンを有する、請求項 2 1 に記載のステント。

【請求項 2 3】

前記放射線吸収材料は、前記ステントを被覆するためのコーティング材料に混合される、請求項 1 7 に記載のステント。

【請求項 2 4】

前記コーティング材料は、前記ステントと同じ重合体材料から構成され、前記ステントの重合体材料よりも低分子量である、請求項 2 3 に記載のステント。

【請求項 2 5】

前記コーティング材料は、D, L - ラクチド、グリコリド、L - ラクチド、ε - カプロラクトン、及びポリエチレングリコールを含むグループから選定される 1 つ以上の化合物を有するポリマー、コポリマー、又はポリマーブレンドを有する、請求項 2 3 に記載のステント。

【請求項 2 6】

前記コーティング材料は薬物をさらに有する、請求項 2 3 に記載のステント。

【請求項 2 7】

前記薬物は、抗血栓剤、抗凝血剤、アンチマイトジェン、アンチマイトトキシン、アンチセンスのオリゴヌクレオチド、遺伝子治療媒体、酸化窒素、光活性薬、成長因子及び成長抑制因子、ヒルジン、ヒルジェン、HIRULOG、PPACK、D - FPRCH₂C₁、ペプチド系阻害剤、ヘパリン及びワルファリンを含むグループから選定される、請求項 2 6 に記載のステント。

【請求項 2 8】

前記放射線吸収材料及びコーティング材料は、ステントに対して約 4 0 マイクロメートル～約 2 0 0 マイクロメートルの厚さにて形成される、請求項 2 3 に記載のステント。

【請求項 2 9】

前記放射線吸収材料及びコーティング材料は、ステントに対して約 6 0 マイクロメートル～約 1 1 0 マイクロメートルの厚さにて形成される、請求項 2 8 に記載のステント。

【請求項 3 0】

前記放射線源は光学放射線を放射する放射線源である、請求項 1 7 に記載のステント。

【請求項 3 1】

前記放射線源は、約 3 5 0 ナノメートル～約 1 1 0 0 ナノメートルの波長の光学放射線を放射する放射線源である、請求項 1 7 に記載のステント。

【請求項 3 2】

前記放射線源は、約 7 7 0 ナノメートル～約 8 3 0 ナノメートルの波長の光学放射線を放射する放射線源である、請求項 1 7 に記載のステント。

【請求項 3 3】

10

20

30

40

50

前記放射線源は、約 580 ナノメートル～約 700 ナノメートルの波長の光学放射線を放射する放射線源である、請求項 17 に記載のステント。

【請求項 34】

前記放射線吸収材料は前記ステント上への噴霧によって形成される、請求項 17 に記載のステント。

【請求項 35】

前記放射線吸収材料は、放射線の 75%～100%を吸収するために十分な量だけ前記ステントに付与されてなる、請求項 17 に記載のステント。

【請求項 36】

前記ステントの温度を測定するための少なくとも 1 つの熱電対をさらに有する、請求項 17 に記載のステント。

【請求項 37】

前記熱電対に感知された温度を検出し、前記ステントに供給されるエネルギーを調節して、前記ステントを予め定めた温度に維持する制御装置をさらに有する、請求項 36 に記載のステント。

【請求項 38】

前記制御装置は、前記ステントに供給されるエネルギーを調節して、前記ステントの温度を約 38 ～約 60 の範囲内に維持する機能を有する、請求項 37 に記載のステント。

【請求項 39】

前記ステントのガラス転移温度は、約 38 ～約 60 の間である、請求項 17 に記載のステント。

【請求項 40】

前記バルーンカテーテルは、前記バルーンカテーテル内に造影剤を導入することにより膨張可能に構成される、請求項 17 に記載のステント。

【請求項 41】

前記造影剤は放射線吸収材料を含む、請求項 40 に記載のステント。

【請求項 42】

体腔内で使用するための拡張可能な生体分解性のステントであって、放射線吸収コーティングで被覆された中空のチューブを有し、該チューブは、未拡張形態においては前記体腔内への配置のためのバルーンカテーテル上に保持されるために十分な第 1 の径を有し、通常の体温においては塑性的に拡張不能に構成されるとともに、前記バルーンカテーテルが前記体腔内で保持されるために十分な第 2 の径に膨張したときは約 38 ～60 の温度において熱機械的手段を用いて拡張可能に構成される、ステント。

【請求項 43】

前記チューブは、ポリ D, L - ラクチド、ポリグリコリド、ポリ L - ラクチド、ポリ ε - カプロラクトン、及びポリエチレングリコールを含むグループから選定される 1 つ以上の化合物を有するポリマー、コポリマー、又はポリマーブレンドを有する、請求項 42 に記載のステント。

【請求項 44】

前記放射線吸収コーティングは、インドシアニングリーン、バイタルブルー、カーボンブラック及びメチレンブルーを含むグループから選定される発色団を有する、請求項 42 に記載のステント。

【請求項 45】

前記放射線吸収コーティングは生体分解性コーティング材料をさらに有する、請求項 44 に記載のステント。

【請求項 46】

前記生体分解性コーティング材料は、ポリ D, L - ラクチド、ポリグリコリド、ポリ L - ラクチド、ポリ ε - カプロラクトン、及びポリエチレングリコールを含むグループから選定される 1 つ以上の化合物を有するポリマー、コポリマー、又はポリマーブレンドを有

10

20

30

40

50

する、請求項 4 5 に記載のステント。

【請求項 4 7】

前記生体分解性コーティング材料は薬物をさらに有する、請求項 4 5 に記載のステント。

【請求項 4 8】

前記薬物は、抗血栓剤、抗凝血剤、アンチマイトジェン、アンチマイトトキシン、アンチセンスのオリゴヌクレオチド、遺伝子治療媒体、酸化窒素、光活性薬、成長因子及び成長抑制因子、ヒルジン、ヒルジェン、HIRULOG、PPACK、D-FPRCH₂C₁、ペプチド系阻害剤、ヘパリン及びワルファリンを含むグループから選定される、請求項 4 7 に記載のステント。

10

【請求項 4 9】

前記チューブは無孔である、請求項 4 2 に記載のステント。

【請求項 5 0】

前記チューブは有孔である、請求項 4 2 に記載のステント。

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の分野

本発明は、広くは医療装置及びその留置方法に関し、詳細には放射線吸収材料により被覆されたステント並びにそのようなステントの体腔内への挿入及び拡張のための方法に関する。

20

【0002】

発明の背景

心臓血管及び胆汁のステントを含むステントは、動脈、静脈、胆管又は食道のような体腔を支持するために使用される装置としてよく知られている。それらのステントは、体腔収縮（狭窄症）の初期治療として、又は狭窄症の治療に用いられる血管形成のような医療措置の後に使用可能である。経皮的冠状動脈形成術は、冠状動脈の疾病の治療に用いられる主な方法の 1 つである。末梢血管及び内蔵血管の経皮的腔内血管形成術は、他の体腔の経皮的腔内血管形成術と同様に、解剖学の分野に関連して知られる疾病の治療にも使用される。

【0003】

30

汎用のステントには 2 つの形態があり、それらの各々についてそのステント構造に特有の留置方法がある。第 1 の形態は、典型的には金属から作製される自動拡張式ステントであり、そのステントは生物学的適合性のコーティングを有することができる。一般にそのようなステントは、カテーテル上又はカテーテル内に留置されることにより、体腔内に永久的に植設される。ステントは、カテーテルの末端において引張又は圧縮を受けながら配置され、植設部位に案内された場所にて体腔内に経皮的に挿入される。次にステントはカテーテルの末端から解放され、その場所にて一定の予め定めた径に拡張され、その拡張及び体腔による内部への圧力によって適所に保持される。

【0004】

提唱された変形例においては、自動拡張式ステントはニチノールのような「形状記憶」材料を有する。そのような材料から構成されたステントは、完全に拡張された形状から、カテーテル上に留置されて経皮的に体内に挿入できるような第 2 の形状に圧縮され、体内への挿入の前又は後に加熱されて完全拡張形状に戻り、カテーテルから解放される。選択的に、圧縮されたステントは体温以下に冷却され、体内への挿入後にステントの温度が受動的に体温まで上昇した後に完全拡張状態に戻る。

40

【0005】

本分野で通常使用される第 2 の形態のステントは、作業者による機械的操作の結果として拡張される。そのようなステントは、PalmaZ の U S 特許 4, 733, 665 号、4, 776, 337 号及び 4, 739, 762 号に開示されている。PalmaZ の特許によれば、未拡張のステントが、カテーテルを用いてステントを血管内に経皮的に挿入することと、その

50

ステントを永久的に植設すべき場所に案内することによって、体内に永久的に植設される。永久的植設部位に達したら直ちに、カテーテルのバルーン部分が膨張してステントを拡張する。この拡張は、単に膨張するバルーンによって加えられる機械的力によるものであり、ステントが植設部位に適当な大きさになるまで続けられる。その後、膨張したバルーンは収縮し、カテーテルが体内から除去され、ステントが適所に永久的に留置される。

【 0 0 0 6 】

重合体を体腔内に形成するための熱機械的技術の使用が、US特許5,741,323号に開示されている。この特許によれば、発色団のような光吸収性化合物が、体腔内に留置されるべき重合体装置内に混合される。この装置の形状は、材料が流動可能な温度まで物体を加熱するための光源を使用することによって、生体内で変更可能である。

10

【 0 0 0 7 】

しかし、発色団は所望の重量割合にてポリマー内に混合されるので、ステントの機械的性質すなわち全体的な性能が変化するリスクが増加する。また、ステント内の発色団の唯一の目的は、加熱されたステントが留置可能になるようにすることである。この目的が達成されれば、発色団はもはや体内には不要である。発色団はポリマー母材全体にわたって重合体に混合されるので、重合体が体内のある場所に在る限り、発色団は体内に残存する。従って、体内における滞留時間の増加及び徐放性によって、発色団に対する有害反応のリスクが増加する。

【 0 0 0 8 】

さらに、発色団をポリマー母材全体に混合することにより、物体の一部を選択的に加熱することが不可能になる。実際に、バルーンに最も近い物体の内部は最初にかつ最も長く加熱され、Pathakにより説明された方法はバルーンが過熱によって損傷し得るリスクを主張している。さらに、発色団をポリマーに熱的手段によって混合することは、その光吸収特性を変化すなわち相当に低下させ得る。ポリマーに混合されてステントを作製するために押出された発色団は、光漂白される場合があり、その吸収特性が変化し、正確かつ反復的な留置が困難になる。発色団はまた、加熱中にポリマーと化学反応することがあり、ポリマーの物理的性質を変化させ得る架橋を惹起する。最後に、重合体のステントが拡張されると、ステント内の全ての窓も拡張され、発色団が欠けた領域が形成され、結果としてステントの加熱効率が低下する。

20

【 0 0 0 9 】

従って、拡張可能なステントに望まれることを考慮すると、そのようなステントを体内に留置するとともに上述の問題を克服できる構造を提供することが必要である。

30

【 0 0 1 0 】

発明の概要

本発明は、ステントを体腔内に熱機械的に留置する方法に関する。その方法は、先ずステントを放射線吸収材料で被覆するステップを有する。ステントは、バルーンカテーテルの末端部に配置される。バルーンカテーテルは、その末端部又はカテーテル腔内のいずれかに放射線源を有する。放射線源は、放射線吸収材料に選択的に吸収される放射線を放射するように選定される。従って、ステントを備えたカテーテルが体腔内に挿入され、放射線源から生じた放射線によってステントが加熱され、放射線は放射線吸収材料に吸収される。この工程を通して、放射線は熱に変換され、ステントが弾性を有するガラス転移温度以上の温度であってステントが液状化又は流動する温度未満の温度にステントを加熱する。この点において、加熱されたステントはバルーンカテーテルの膨張によって所定の大きさに拡張される。拡張の間、ステントの温度はガラス転移温度以上の温度に維持される。ステントが所定の大きさに達したら直ちに、ステントへ放射線が供給されなくなり、ステントをガラス転移温度より低い温度に冷却することが可能になる。従ってステントはもはや柔軟性を有さないで、カテーテルが収縮したときにカテーテルを体内から引き出して拡張されたステントを体腔内に残すことができ、ステントは体腔を望ましく支持するために十分なリング強度を有する。

40

【 0 0 1 1 】

50

本発明のこれら及び他の特徴、形態及び長所は、以下の詳細な説明、特許請求の範囲及び添付図面と関連させながら考慮することによって、より十分に理解されるであろう。

【0012】

発明の詳細な説明

本発明は、熱機械的に拡張可能なステントを体内に留置するための方法に関する。本発明にて好ましくは使用可能なステントは、Healy等のUS特許5,670,161号に説明されており、同号はこれをもってその全体の記載に変えるものとする。そのようなステントは、L-ラクチド及び ϵ -カプロラク톤の生体分解性コポリマーを有することが好ましい。

【0013】

L-ラクチド及び ϵ -カプロラク톤のコポリマーにおける各々の相対量は、そのコポリマーが約38～約60の範囲の温度においてバルーンカテーテルを用いて熱機械的に拡張可能である一方、通常の体温においては体腔を支持するために十分な剛性及び強度を有するような熱特性及び機械特性を有するように選定される。L-ラクチド及び ϵ -カプロラク톤のモル比が90:10から98:2(汎用のNMR分析により規定)であるコポリマーは、本発明に有用であるとされる。D,L-ラクチド、グリコリド、L-ラクチド、 ϵ -カプロラク톤及びポリエチレングリコールの少なくとも1つを含むポリマー、コポリマー、又はポリマーブレンドを有する、同様の熱機械特性を有する他の生体分解性材料もまた、本発明から逸脱することなく使用可能である。

【0014】

本発明に係るステントは、体腔内への挿入に適当な大きさの環状チューブを有し、従って典型的には長さが約1cm～約10cmであり、未拡張時の直径が約1mm～約3mmであり、拡張時の直径が約3mm～約12mmである。臨床的用途においては、ステントは長さが約1cm～約3cmであり、未拡張時の直径が約1mm～約4mmであり、拡張時の直径が約3mm～約8mmであることが最も多い。図1を参照すると、本発明の実施例に関して使用可能なステント10が図示されている。図1においては、ステントは未拡張の状態を示されている。ステントは中空の環状チューブ12を有し、複数の孔14を有することができる。選択的に、ステントは無孔であってもよい。

【0015】

ステントの壁の孔は、ステントを永久的に留置できるように熱機械的手段を用いて加熱されるべき材料の量を低減させる。結果として孔を有するステントは、孔を有さないステントよりも留置のために必要な熱量が少ない。孔はまた、ステントの内部16への上皮性細胞の内植を可能にする。そのような細胞の内植は、より完全かつ迅速な上皮性のステント被覆となることができ、例えばステントが血栓症又は凝血が生じる部位になり得るような場所においては望ましい。

【0016】

本発明の方法を実施するために、ステントは先ず、特定の放射線に曝されることにより加熱される放射線吸収材料で被覆される。好ましい放射線被覆材料はインドシアニングリーン(indocyanine green)であり、これは低濃度で短時間であれば体内に許容されるものとして公知である。しかし、互換性がある体内での使用が安全な他の全ての放射線吸収材料、例えばメチレンブルー(methylene blue)、バイタルブルー(vital blue)又は他の色素は、生体分解性縫合材としての使用が現時点で認められている。カーボンブラックも使用可能であるが、カーボンブラックは粒状であって、ステントが留置された部位にマクロファージを引き付ける。放射線吸収材料は、その放射線材料をステントに固定するための生体分解性被覆材料に溶解して結合されることが好ましい。選択的に放射線吸収材料は、コーティング材料なしでステントに直接的に付与されてもよい。

【0017】

コーティング材料はステントと同じ材料から構成可能であり、ステント材料より低分子量であることが好ましい。コーティング材料は、ステントが作製される重合体材料よりも早く分解することが好ましい。Healy等のUS特許5,670,161号に記載のステント

10

20

30

40

50

においては、コーティング材料はD, L - ラクチド、D, L - ラクチド及びグリコリドのコポリマー、又はL - ラクチド及びε - カプロラク톤のコポリマー（これらのコポリマーの各々はステントよりも低分子量である）を含むことが好ましい。しかし、D, L - ラクチド、グリコリド、L - ラクチド及びε - カプロラク톤を含むグループから選定された1つ以上の化合物を含むポリマー、コポリマー、又はポリマーブレンドからなる全ての生体分解性材料が使用可能である。

【0018】

コーティング材料はまた、血栓症のリスクを低減させる潤滑性材料を有することが好ましい。適当な潤滑性材料は、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸及びポリアクリルアミドを含む。それらの材料のモノマーも使用可能であり、脂肪、ゴム及び同様の潤滑効果を有する他の材料もまた使用可能である。さらに、ホスホリルコリン及びホスファチジルコリンの少なくとも一方のようなリン脂質、並びに2 - メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン（MPC）のようなリン脂質相似体が、独占的に又はコーティング材料への混合物として使用可能である。

10

【0019】

コーティング材料はまた、ステントが留置された部位に供給される薬物又は他の微粒子及び成分を有することができる。そのような薬物には、抗凝血剤のような抗血栓剤、アンチマイトジェン（antimitogens）、アンチマイトトキシン（antimitotoxins）、アンチセンスのオリゴヌクレオチド（antisense-oligonucleotides）、遺伝子治療媒体、酸化窒素、並びに成長因子及び成長抑制因子が含まれる。本発明に有用と思われる経口血栓阻害剤は、ヒルジン、ヒルジェン（hirugen）、HIRULOG（Biogen社製）、PPACK（D - フェニルアラニル - L - プロピル - L - アルギニニクロロメチルケトン）、アルガトロバン（argatroban）、及びD - FPRCH₂Cl（D - フェニルアラニル - L - プロピル - L - アルギニルクロロメチルケトン）を含む。非経口血栓阻害剤は、ヘパリン及びワルファリンを含む。β - 粒子放射が可能な材料は、新生内膜形成の抑制に使用可能である。これらの材料は、コーティング材料が分解しているときに望ましい時間に放出されるように多量に含有されることが好ましい。

20

【0020】

さらにコーティング材料は、ヘマトポルフィリン誘導剤（HpD）、5 - アミノレブリン酸（ALA）、フタロシアニン、クロリン、ブルブリン、ベンゾポルフィリン、又はテクサフィリン（texaphyrin）のような光活性薬を有することができる。そのような光活性薬は、例えばアテローム性動脈硬化症のプラークの治療において有用である。光活性薬をコーティング材料に含有させることにより、その光活性薬はステントの留置中にアテローム性動脈硬化症のプラーク部位に、全身投薬して得られる濃度よりも高い濃度にて選択的に留置される。ある実施形態においては、薬物はステントを加熱するものと同じ放射線によって、ステントの留置中に活性化することができる。選択的に、薬物はステントの留置の後に他の放射線源によって活性化する。従って光活性薬は、アテローム性動脈硬化症のプラーク部位における組織の反応を調節するために使用可能である。

30

【0021】

上述したようにコーティング材料は、ステントを被覆する前に放射線吸収材料に溶解して結合されることが好ましい。他の実施形態においては、放射線吸収材料はステントに直接的に付与され、コーティング材料は放射線材料の上に付与される。さらなる他の実施形態においては、放射線吸収材料及びコーティング材料は多層の積層体として使用される。この実施形態においては、コーティング材料は放射線吸収材料の付与の前及び後にステントに付与され、コーティング材料の第1層、放射線吸収材料の第2層及びコーティング材料の第3層を有する積層体が形成される。

40

【0022】

ステントを被覆する適当な技術の全ては、十分な放射線材料がステントに付与されステント上に保持されることを保証するために、スプレーコーティング、浸漬コーティング、又

50

は適切に調節された均一な被覆厚さ及び密度を提供できる他の技術を有することが好ましい。従って放射線吸収材料は、インドシアニングリーンコーティング材料の溶液から形成可能であり、約60～約110ミクロンの厚さ、好ましくは約70～約90ミクロンの厚さになるようにステントの外表面に噴霧される。機能的な条件に関していえば、放射線吸収コーティングは後述するように、送られる放射線の75～100%を吸収するために十分な厚さであるべきである。例えば、本発明において有用であることがわかっている放射線吸収コーティングは、75.9重量%のアセトン、18.9重量%のメタノール、0.2重量%のインドシアニングリーン、及び5.0重量%のRESOMER（登録商標；Boehringer Ingelheim Pharma KGにより製造、配布）を含む溶液から形成される。RESOMERは、ポリL-ラクチド、ポリD,L-ラクチド、ポリD,L-ラクチド-co-グリコリド、又は他の適当な吸収材料であってもよい。図1を参照すると、ステントは、その外表面に施されるコーティング18及びその内表面に施されるコーティング20の少なくとも一方を有して作製される。選択的に、ある領域は加熱されることが要求され、一方他の領域は加熱されないことが要求される場合は、ステントの選定された部分を被覆することができる。典型的には、ステントは殺菌及び留置される前に被覆され、作業者が被覆ステップを行うことは期待されていない。

【0023】

ステントと同じ重合体材料を含むコーティング材料を使用することは、より低分子量であっても、ステントに対して放射線吸収コーティングを良好に付着させる。時間の経過とともに、低分子量のコーティング材料がステントよりも容易に分解し、コーティング内の放射線吸収材料がステントから速やかに除去される。放射線吸収材料は、血管腔壁に吸収されずに排泄又は体内から除去されることが好ましい。低分子量のコーティングはまた、ステントよりも変形しやすく、ステントが拡張されたときに亀裂や剥離を生じることなく伸張する。放射線吸収材料及びコーティング材料がステント上に噴霧されると、結果としてコーティングはステント自体よりも多孔性（porous）になる。

【0024】

図2及び図3は、本発明の実施に係る放射線吸収コーティング材料をスプレー被覆されたのステント表面の拡大率100倍の走査電子顕微鏡写真を示す。図2は拡張前のステント、図3は拡張後のステントを示す。図2に示されるように、スプレーコーティング工程によって、ステントの外表面にわたって均一な微多孔性コーティングが形成される。噴霧されたコーティングと基礎をなす重合体ステントとの間の良好な付着は、形成パラメーターにより可能となる。

【0025】

被覆されたステントは、バルーンカテーテルの潰されたバルーン上に配置される。このとき、ステントを固定するためにバルーンが僅かに拡張可能であるか、又はステントを留置鞘の中に固定することができる。

【0026】

ステントのコーティングを加熱し、それによりステントを加熱するためには、放射線（好適な実施形態では光）をコーティングに供給する必要がある。マイクロ波、超音波及び電波を含む、他の形態の放射線も使用可能である。

【0027】

好適な実施形態においては、カテーテル内を延びる光ファイバーを介して光学放射線をコーティングに供給することが好ましい。放射線は光ファイバーの基部においてそのファイバー内に接続され、光ファイバー末端部に取り付けられた光拡散器から放射される。光拡散器は、カテーテルのバルーン部分内に配置される。光拡散器は、ファイバー軸から径方向外側に向けて光拡散器の全長に沿って均一に放射線を方向付けする。それにより、好適な実施形態においては、光放射量はステントの長さに沿って好ましくは概ね均一になる。

【0028】

光ファイバーは基部において放射線供給源（好適な実施形態ではレーザー）に接続される。供給源は、ステント上のコーティングによって吸収される波長範囲内の放射線を放射す

10

20

30

40

50

る。吸収された放射線は熱に変換され、ステントがガラス転移温度以上の温度になるようにステントを加熱する。それによりステントはより変形し易くなる。上記波長範囲は、カテーテル上のバルーン壁に主として吸収されその壁を直ちに透過しないように選定されるべきである。放射線吸収材料がインドシアニングリーンであるときは、使用される光の波長は約770nm～約830nmであることが好ましい。放射線吸収材料がメチレンブルーであるときは、使用される光の波長は約580nm～約700nmであることが好ましい。放射線吸収材料が紫外線から赤外線までを顕著に吸収するカーボンブラックであるときは、光の波長は紫外線から赤外線まで(約350nm～約1100nm)変更可能である。

【0029】

光拡散器から放射されてステントのコーティング内で熱に変換される光の強度は、制御される必要がある。拡散器からの放射強度を制御するために、光ファイバーの基部に接続される光の強度を、放射線供給源による放射強度を制御することによって制御することができる。拡散器からの放射強度を制御する他の方法は当業者にとって公知である。光ファイバーへの入射強度が高くなるに従って、拡散器からの放射強度が高くなり、より高強度の光がコーティングに吸収され、コーティング及びステント双方の温度が上昇する。本発明においては、拡散器からの放射強度を制御して、身体傷害、及びステント又はバルーンの損傷の少なくとも一方を惹起し得る過大温度にステントを加熱しないようにする一方、同時にステントをガラス転移温度以上に加熱してステントを柔軟かつ拡張可能にすることが必要である。また、光強度が制御されない場合は、コーティング又は造影剤の放射線吸収材料は光漂白され、ステント温度の維持における放射線吸収材料の効力が低下する。

【0030】

本発明の実施方法によれば、上述のような被覆されたステント及びカテーテルは、体腔内に経皮的に挿入され、この技術分野では公知の汎用技術を用いて留置領域に案内される。放射線供給源が電源投入され、拡散器から放射された放射線がステントのコーティング上に照射されることより、ステントが加熱される。

【0031】

ステントの留置方法の1つの実施形態においては、ガイドワイヤーが留置部位に方向付けされる。ステント及びステントが固定されるバルーンカテーテルは、ガイドワイヤーの上に配置されて留置部位に方向付けされ、次にガイドワイヤーは除去される。末端部に取り付けられた拡散器と長さに沿って取り付けられた固定装置とを備えた光ファイバーの予め測定される長さは、拡散器から固定装置までの距離がカテーテルバルーンから患者の体外に配置されたカテーテルハブまでの距離に等しくなるように選定される。予め測定された長さの光ファイバーはカテーテル管腔を通過し、それにより拡散器がカテーテルのバルーン部分内に自動的に位置決めされ、光ファイバーの固定装置がカテーテルハブに固定される。ステントが適切に加熱された後は、後述するように、造影剤がカテーテルのバルーン部分に注入され、それによりバルーンが拡張され、故にステントが拡張される。図4には、拡張状態にある図1のステントの端部が示される。ステントの拡張に従ってステントの孔が拡張され、それにより拡張された孔又は窓14'がステント10の円筒壁12に形成される。

【0032】

造影剤は汎用造影剤の全てを指すが、ステントを加熱するためには、造影剤は拡散器から放射された放射線を吸収する材料を有することが好ましい。その放射線吸収材料は、コーティングに使用される吸収材料と同じでもよいし異なってもよい。造影剤が放射線吸収材料を有する目的は、ステントの窓を通過して失われる放射線の割合を最小化することである。この割合は、ステントが拡張されると増加する。また造影剤が放射線吸収材料を有することにより、ステントのコーティング内に必要な放射線吸収材料が少なくなる。造影剤が放射線吸収材料を有さない場合において、ステントのコーティング内の放射線吸収材料の濃度が窓を有する拡張状態のステントを加熱するのに十分に高いときは、ステントは未拡張状態で放射線に曝されたときに過熱し、ステント、バルーン及び周辺組織を損傷させる

場合がある。また放射線吸収材料は光漂白される場合があり、それによってステントの加熱効率が低下する。

【 0 0 3 3 】

拡張中に窓が拡張するステントに対しては、造影剤中の放射線吸収材料濃度は、ステントを越えて隣接する組織内に伝播する放射線の総量の割合を制限するために設定される。反対に、造影剤の吸光度は、ある割合の放射線が造影剤を透過してステントのコーティングに直接的に吸収されるような吸光度、故に造影剤の直接的加熱を制限してステントの直接的加熱を可能にするような吸光度である。

【 0 0 3 4 】

造影剤に使用される放射線吸収材料の濃度は、経験的に定められる。本発明のある実施形態においては、コーティング及び造影剤の双方についてインドシアニンググリーン（“ I C G ”）が、コーティングにおいては $48 \pm 1 \text{ mg ICG} / (\text{g ポリD, L - ラクチド})$ の濃度、造影剤においては $0.15 \sim 0.4 \text{ mg} / \text{mL}$ （好ましくは $0.2 \text{ mg} / \text{mL}$ ）の濃度にて使用される。造影剤中のインドシアニンググリーンの濃度が高過ぎる場合（ $0.5 \text{ mg} / \text{mL}$ 以上）は、造影剤を透過する放射線が不十分になり、拡散器の腔に近い造影剤だけが加熱される。このような環境下では、拡散器近くの造影剤が過熱し、拡散器を損傷させる場合がある。反対に、造影剤中で使用されるインドシアニンググリーンの濃度が低過ぎる場合（ $0.1 \text{ mg} / \text{mL}$ 以下）は、造影剤は拡散器から放射される放射線によって十分に加熱されず、安定した温度を維持できない場合がある。他の放射線吸収材料の適当な濃度範囲は、その材料の吸光係数及び減衰特性のような与えられたファクターを考慮して、経験的に又はこの技術分野で公知の方法によって定めることができる。

【 0 0 3 5 】

バルーンが造影剤によって膨張する前は、ステントの温度上昇のほぼ全ては、ステントのコーティングによる放射線吸収の結果である。造影剤がバルーン内に入ると、バルーン（及びステント）が拡張され、いくつかの放射線は造影剤に吸収され、造影剤の温度が上昇する。コーティングと同様に、造影剤中に放射線吸収材料を使用することにより、放射線吸収材料をコーティングのみに使用する場合よりも効率的に、ステントを加熱し、それによりステントを軟化させることができる。

【 0 0 3 6 】

放射線源を使用して生じた熱は、ステントの温度をガラス転移温度より十分高く上昇させてステントを柔軟にする。故にステントは機械的な力の付与により拡張（熱機械的に拡張）可能である。この温度に到達するまでに必要な時間は、拡散器からの放射強度だけでなく、放射線吸収材料、その濃度及び使用方法（ステントに施されるコーティング及び造影剤の一方に使用するか又は双方に使用するか）、並びにステントの熱容量によって変化する。光源を用いた加熱による体内のステント温度の上昇速度も、体腔を通る血液又は他の流体の流れ及びそれに隣接する組織の熱的性質によって体腔毎に異なる。従って、十分な加熱及び体内への安全な留置を確保するためには、加熱時間及び加熱強度を経験的に定めるか、或いはフィードバックシステムを用いてコーティングに与えられる強度を制御すなわちステント温度を制御する必要がある。実験により、ステントを拡張可能に適度に軟化させるために必要な経験的加熱時間及び加熱強度が得られる。しかし好適な実施形態においては、フィードバックシステムは強度調節及びステント温度制御に使用される。バルーンとステントとの間には、ステント温度を連続的に測定するために熱電対が配置される。当業者であれば、ステント温度の制御に必要な熱的フィードバック信号を提供するための他のいくつかの温度感知装置を使用できる。熱電対により感知された温度は制御装置（好ましくは線形積分微分型制御装置）に送られる。制御装置は、（好ましくは放射線源からの放射強度の調節によって）拡散器からの放射強度を調節し、それによりステント温度をガラス転移温度以上の温度範囲内に維持する。このことにより、ステントは拡張されるが、ステントに隣接する組織を不都合に過熱させることはない。ステント温度は、ステントの分子組成により、 $38 \sim 60$ の間に維持されることが好ましい。

【 0 0 3 7 】

ステントが拡張可能に十分に加熱されると、制御された量の造影剤がバルーン内に注入されてバルーンを拡張し、バルーンにより加えられる機械的力によってステントが拡張される。バルーンは、バルーンの破裂及び体腔の損傷の少なくとも一方を防止し、ステント温度の急な変動を防止するために、造影剤をバルーン内に制御された速度で注入する汎用技術を用いて拡張される。

【 0 0 3 8 】

ステントは、加熱された結果柔軟になるので、バルーンの拡張に対して実質的に抵抗力を持たない。従って、公称の完全拡張径になるまでのバルーンの拡張は、汎用技術に従ってバルーン内の造影剤の圧力によって容易にされる。バルーンの拡張中は、ステントを適当な温度範囲内に維持するために、拡散器からの放射強度の調節が必要な場合がある。強度を経験的に調節できる場合もあるが、好適な実施形態においては、バルーンとステントとの間に配置された熱電対により感知された温度に基づいて、フィードバック制御装置が強度を調節する。

10

【 0 0 3 9 】

ステントの拡張と同時に、コーティングとステントとの間の付着が著しく強くなる。図 3 の走査電子顕微鏡写真に示されるように、成形的に変形したコーティングは基礎をなすステントとともに、ステント表面の剥離又は亀裂を生じることなく拡張される。拡張されたコーティングは、留置されたときのコーティングに比べて表面が粗くなって表面積が増加しており、このことは体腔内に配置された後のステント位置の維持に有利である。さらに、表目の粗いコーティングは、ステントに細胞を一体化させるのに好都合な表面を提供する。

20

【 0 0 4 0 】

バルーンが完全に拡張された後は、放射線源が電源切断され、ステントの軟化に使用された熱は体内に放散される。このことによりステントは、ガラス転移温度より低い柔軟性を有さなくなる温度に冷却され、故にステントは拡張状態に維持される。この熱放散に続いて、造影剤が汎用技術によってバルーンから除去され、潰れたバルーン及びカテーテルが体内から除去されステントが体腔内のその場所に残される。

【 0 0 4 1 】

上述の実施形態においては、ステントが留置されたバルーンの腔内に収容された拡散器を介して光学放射線がステントに与えられる。この実施形態においては、内部の拡散器が外部のレーザーに接続され、このことにより光ファイバーを介して拡散器に光学放射線が与えられる。他の実施形態においては、放射線源は例えば超音波振動子のような単一の装置に収容されることが考えられる。そのような実施形態においては、放射線源をバルーン内に完全に収容し、放射線源が外部の構成要素に依存しないようにすることができる。いずれの実施形態（すなわち放射線源が内部要素及び外部要素を有する実施形態、及び放射線源が単一の内部要素に収容される実施形態）も、本発明の実施例に従うものである。

30

【 0 0 4 2 】

本発明の留置方法の実施例を以下に述べる。

【 0 0 4 3 】

実施例 1：レーザー強度の手動制御

40

本発明に係るステントは、2 cm の長さを有し、L - ラクチドの ϵ - カプロラクトンに対する公称モル比が 93 : 7 である L - ラクチド及び ϵ - カプロラクトンのコポリマーからなり、外表面にインドシアニングリーン及び RESOMER (登録商標) RG 503 ポリ D, L - ラクチド - co - グリコリド (i . v . = 0 . 4) を含む 80 / 20 v / v アセトン / メタノール溶液の 81 . 8 μ m のコーティングがスプレー被覆され、内面被覆はされない。コーティング溶液は、75 . 9 重量 % のアセトン、18 . 9 重量 % のメタノール、0 . 2 重量 % のインドシアニングリーン及び 5 重量 % の RESOMER (登録商標) RG 503 ポリ D, L - ラクチド - co - グリコリドを含む。ステントは、Schneider Total Cross の 0 . 021 インチのバルーン (直径 6 mm、長さ 2 cm ; Schneider (USA), Inc.) の上に、バルーンとステントとの間の熱電対を備えて配置される。バルーンの腔内には、長

50

さ 3 c m、直径 0 . 0 1 9 インチの光拡散器 (Lighstik (登録商標)、Rare Earth Medical, inc.) が挿入され、光拡散器は光ファイバーによって、7 9 0 . 7 n m の放射線を放射するダイオードレーザー (Opto Power Corp., model OPC-D010-B05-HPHS/250、最大出力電力 1 0 W) の連続波出力に接続される。

【 0 0 4 4 】

バルーン内には、濃度が 0 . 2 m g / m L のインドシアニングリーンを含む少量の造影剤が 1 a t m の圧力にて注入される。カテーテル及びステントは、豚の血管腔内に経皮的に挿入され、汎用の蛍光透視法を用いてステントの留置部位に配置される。管腔内において、ダイオードレーザーの電源が投入され、ダイオードレーザーの出力が増加し、ステントの温度が約 5 5 まで 2 分で上昇する。2 分後に、ステント温度が約 5 0 より高い温度に維持されている間に、バルーンがバルーンの内圧上昇により拡張される。この内圧上昇は、1 a t m の初期圧力から約 8 a t m まで約 2 分間で行われる。ステントの拡張中は、ステント温度を 5 0 より高く維持するためにレーザー電流が手動調節される。次にレーザーの電源が切断される。

10

【 0 0 4 5 】

ステントは、ステントが柔軟性を有さなくなる約 4 2 まで消極的に冷却される。次にバルーンが潰れ、カテーテルが引き出される。血管を直ちに検視することにより、管腔を初期の径の約 1 1 0 % に僅かに拡張するために十分なリング強度を備えた完全に拡張されたステントが確認される。図 5 は、本実施例における時間の関数としてのステントの温度変化を示す。

20

【 0 0 4 6 】

この実施例においては、ステント温度は、ダイオードレーザーの出力電力の手動調節によって制御される。しかし、熱電対の使用と自動温度制御アルゴリズムを備えたマイクロコンピュータを用いたレーザーのインターフェーシングとによって、ステントに供給されるエネルギーを調節してステント温度を制御すること (すなわち改良された温度制御を提供すること) により、ステント温度を自動的に制御することができる。

【 0 0 4 7 】

実施例 2 : レーザー強度の自動制御

ステントは、2 c m の長さを有し、実施例 1 のステントと同じ組成であり、外表面にインドシアニングリーン及び RESOMER (登録商標) R 2 0 2 ポリ D , L - ラクチド (i . v . = 0 . 2) を含む 8 0 / 2 0 v / v アセトン / メタノール溶液の 1 2 0 . 7 μ m のコーティングがスプレー被覆され、内面被覆はされない。コーティング溶液は、7 5 . 9 重量 % のアセトン、1 8 . 9 重量 % のメタノール、0 . 2 重量 % のインドシアニングリーン及び 5 重量 % の RESOMER (登録商標) R 2 0 2 ポリ D , L - ラクチド (i . v . = 0 . 2) を含む。ステントは、Schneider Total Cross の 0 . 0 2 1 インチのバルーン (直径 6 m m 、長さ 2 c m ; Schneider (U S A) , Inc.) の上に、バルーンとステントとの間の熱電対と、バルーンの腔内の長さ 3 c m、直径 0 . 0 1 9 インチの光拡散器 (Lighstik (登録商標)、Rare Earth Medical, inc.) と、光ファイバーとを備えて配置される。光拡散器は光ファイバーによって、8 1 1 . 1 n m の放射線を放射する連続波ダイオードレーザー (Opto Power Corp., model OPC-D010-B05-HPHS/250、最大出力電力 1 0 W) の出力に接続される。この実施例においては、レーザーは自動温度制御アルゴリズムを備えたマイクロコンピュータを用いてインターフェーシングされる。

30

40

【 0 0 4 8 】

バルーン内には、濃度が 0 . 2 m g / m L のインドシアニングリーンを含む少量の造影剤が 1 a t m の圧力にて注入される。カテーテル及びステントは、豚の血管腔内に経皮的に挿入され、汎用の蛍光透視法を用いてステントの留置部位に配置される。

【 0 0 4 9 】

図 6 は、豚の左内腸骨にあるステントの加熱及び留置中における、ステント温度 () 及びレーザー性能 (アンペア) を時間の関数として示したものである。バルーン及びステントの境界面における温度はサーミスターにより感知される。ダイオードレーザーへの電流

50

は、約 55 の温度を維持するために自動的に調節される。レーザーダイオードに供給される実電流は、感知され記録される。図 6 に示されるように、レーザーが電源投入された直後 (30 秒) に、ステント温度は約 55 に上昇し、55 に約 2 分間維持される。ステントの拡張は約 160 秒 (レーザー電源投入の 130 秒後) から開始し、このときバルーンの圧力は、放射線不透過性造影剤に混合された 0.2 mg/mL のインドシアニングリーンの注入によって手動で上昇する。バルーンの圧力は、1 atm の初期圧力から約 8 atm まで約 40 秒で上昇する。ステント温度は、拡張中は約 52 ~ 約 55 の間に維持される。レーザーは約 210 秒後に電源切断され、ステントは消極的に冷却されて約 50 秒の間に体温に戻る。このときステントはもはや柔軟性を有さない。

【0050】

10

次にバルーンが潰れ、カテーテルが引き出される。血管を直ちに検視することにより、管腔を初期の径の約 110% に僅かに拡張するために十分なリング強度を備えた完全に拡張されたステントが確認される。

【0051】

生体分解性ステント及びその留置方法の典型的実施形態の上記説明は、本発明の例示である。しかし本発明は、当業者には明らかであろう変形例により、上述した特定の実施形態に限定されるものではない。本発明の範囲は、添付の特許請求の範囲にて定義される。

【図面の簡単な説明】

【図 1】 本発明の実施に関する、未拡張のステントの実施形態の概略図である。

【図 2】 本発明の実施に関する、放射線吸収材料をスプレー被覆された拡張前のステントの表面の走査電子顕微鏡写真である。

20

【図 3】 図 2 のステントの拡張後の表面の走査電子顕微鏡写真である。

【図 4】 拡張された後の図 1 のステントの端部の概略図である。

【図 5】 本発明の実施に関して、ステントの温度と光学的放射線の被曝時間との間の関係を示すグラフである。

【図 6】 本発明の実施に関して、ステントの温度と光学的放射線の被曝時間との間の関係、及び光学的放射線を提供するレーザーの電流と光学的放射線の被曝時間との間の関係を示すグラフである。

【図 1】

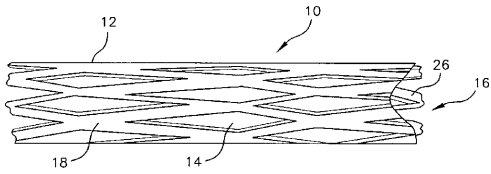


FIG. 1

【図 2】

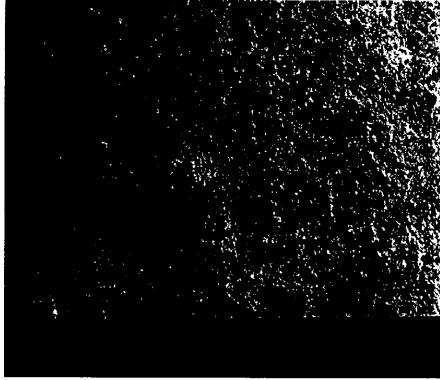


FIG. 2

【図 3】

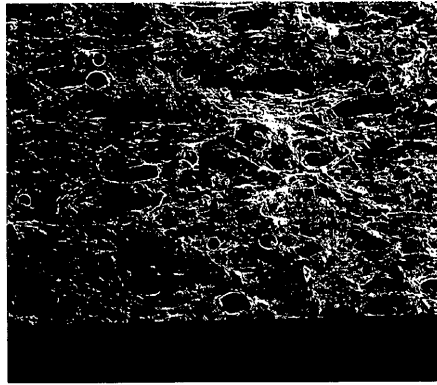


FIG. 3

【図 4】

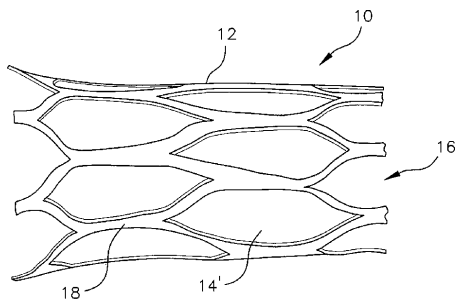


FIG. 4

【図 5】

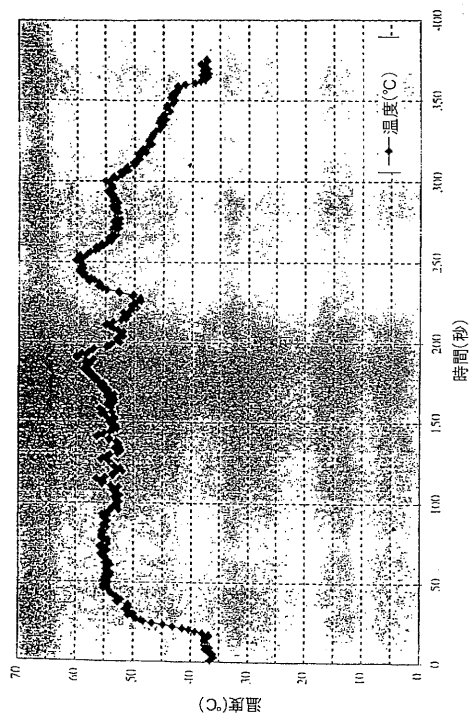


FIG. 5

【図 6】

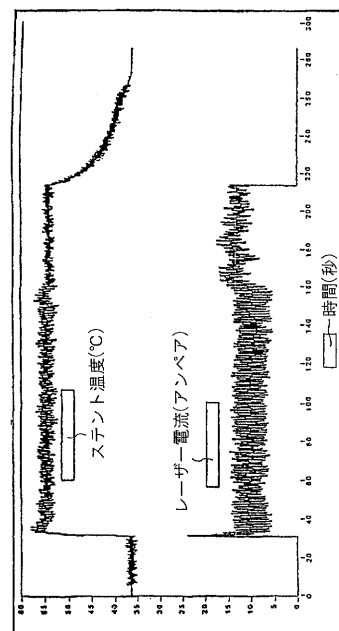


FIG. 6

フロントページの続き

- (72)発明者 ドーフマン, ゲイリー エス.
アメリカ合衆国, ロードアイランド 02874, ソーンドースタウン, シーリッジ ドライブ
11
- (72)発明者 ヒーリー, ケビン イー.
アメリカ合衆国, カリフォルニア 94556, モラガ, キャンボリンド ドライブ 3841
- (72)発明者 ウォルシュ, ジョセフ ティー.
アメリカ合衆国, イリノイ 60202, エバンストン, ワシントン ストリート 1310

審査官 宮崎 敏長

- (56)参考文献 米国特許第05670161(US, A)
特表平08-509642(JP, A)
国際公開第00/010488(WO, A1)
米国特許第05849035(US, A)
米国特許第05226430(US, A)
米国特許第05947977(US, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61F 2/04 - A61F 2/06
A61F 2/82 - A61F 2/94