

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6401781号
(P6401781)

(45) 発行日 平成30年10月10日 (2018.10.10)

(24) 登録日 平成30年9月14日 (2018.9.14)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 M 25/10 (2013.01)	A 6 1 M 25/10 5 1 0
A 6 1 M 39/24 (2006.01)	A 6 1 M 39/24 1 0 0
A 6 1 M 25/00 (2006.01)	A 6 1 M 25/00 5 3 0

請求項の数 13 (全 47 頁)

(21) 出願番号	特願2016-513090 (P2016-513090)	(73) 特許権者	515308682
(86) (22) 出願日	平成26年5月8日 (2014.5.8)		エンボルクス, インク.
(65) 公表番号	特表2016-517778 (P2016-517778A)		EMBOLX, INC.
(43) 公表日	平成28年6月20日 (2016.6.20)		アメリカ合衆国 94085 カリフォル
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/037385		ニア州 サニーベール, レイクサイド ド
(87) 国際公開番号	W02014/182959		ライブ 530 ナンバー200
(87) 国際公開日	平成26年11月13日 (2014.11.13)	(74) 代理人	100107364
審査請求日	平成29年3月15日 (2017.3.15)		弁理士 齊藤 達也
(31) 優先権主張番号	61/821,058	(72) 発明者	アレン, マイケル, ピー.
(32) 優先日	平成25年5月8日 (2013.5.8)		アメリカ合衆国 94024 カリフォル
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ニア州 ロス アルトス, アーボリータム
(31) 優先権主張番号	61/915,425		ドライブ 5760
(32) 優先日	平成25年12月12日 (2013.12.12)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 一体型流量調整による経血管的腫瘍塞栓形成の装置及び方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

近位端、遠位端、及びバルーン膨張用管腔を有するカテーテルボディと、

前記カテーテルボディの前記遠位端に取り付け可能な膨張可能バルーンであって、前記バルーンは、内部容積を少なくとも部分的に画定する内面を有し、前記バルーンは、前記バルーンを膨らませる為に前記内部容積が前記カテーテルボディの前記膨張用管腔と流体連通することが可能であるように構成されており、前記バルーンは近位面及び遠位面を有する、前記バルーンと、を備えるカテーテルアセンブリであって、

前記バルーンには前記バルーンを貫通して延びる流路が設けられており、前記流路は、前記バルーンの前記近位面と前記バルーンの前記遠位面とを流体連通させるように構成されており、

前記バルーンは、前記流路を通る流体流に作用するように構成された弁を備え、

前記バルーンの外面上に配置されたバルーンシースであって、前記シースには近位側と遠位側とがあり、前記近位側は、前記バルーン流路の近位端と一直線上にある開口を有しており、前記シースの前記遠位側は前記バルーン流路の遠位端の上に延びており、前記シースの前記遠位側は、遠位方向の流体圧力が、前記近位側の前記開口を通して、前記バルーン流路を通して、前記シースの前記遠位側の近位面に対してかけられると、遠位方向に偏ることによって、流体が前記バルーン流路を通り抜けて、前記バルーン及び前記バルーンシースより遠位にある血管区画に入ることを可能にすることができ、前記シースの前記遠位側は又、前記シースの前記遠位側に圧力がかけられると、前記遠位バルーン面に向

10

20

かって近位方向に偏ることによって、前記バルーン流路内の近位方向の流れを阻止することもできる、前記シース、を備える、カテーテルアセンブリ。

【請求項 2】

前記バルーンの前記遠位面から離れた領域における流体圧力を検知するように構成された圧力センサを備える、請求項 1 に記載のカテーテルアセンブリ。

【請求項 3】

前記弁は、前記流路の遠位端に配置されている、請求項 1 に記載のカテーテルアセンブリ。

【請求項 4】

前記弁は、前記流路内に配置されている、請求項 1 に記載のカテーテルアセンブリ。

10

【請求項 5】

前記弁は、遠位方向の流れを可能にし、近位方向の流れを制限するように構成されている、請求項 1 に記載のカテーテルアセンブリ。

【請求項 6】

前記シースの前記遠位側と前記遠位バルーン面との間の境界面が一方向弁を形成している、請求項 1 に記載のカテーテルアセンブリ。

【請求項 7】

前記カテーテルボディの前記遠位端から長手方向にカテーテル延長部が配置されている、請求項 1 に記載のカテーテルアセンブリ。

【請求項 8】

20

前記カテーテル延長部の直径が前記カテーテルボディの直径より小さい、請求項 7 に記載のカテーテルアセンブリ。

【請求項 9】

前記バルーン及び前記バルーンシースは、前記カテーテル延長部上に配置されている、請求項 7 に記載のカテーテルアセンブリ。

【請求項 10】

前記カテーテル延長部の、前記バルーン及び前記バルーンシースより遠位の場所にノーズピースが適合されている、請求項 7 に記載のカテーテルアセンブリ。

【請求項 11】

前記バルーン及び前記バルーンシースは、前記カテーテルボディの前記遠位端と前記ノーズピースの近位端との間にあるポケットの中に配置されている、請求項 10 に記載のカテーテルアセンブリ。

30

【請求項 12】

半径方向に拘束された前記バルーン及び前記バルーンシースの外径が、前記カテーテルボディの外径以下である、請求項 7 に記載のカテーテルアセンブリ。

【請求項 13】

前記カテーテルボディは、塞栓剤を塞栓剤送達管腔を介して前記バルーンの前記遠位面から離れた領域に供給するための塞栓剤送達装置に連通可能に構成された前記塞栓剤送達管腔を備え、前記カテーテルアセンブリは、前記圧力センサからの信号に応じて前記塞栓剤送達装置を非アクティブ化することが可能なコントローラに接続可能である、請求項 2

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2013年5月8日に出願された米国特許出願第61/821,058号、2013年12月12日に出願された同第61/915,425号、及び2013年12月17日に出願された同第61/917,131号の利益を主張するものであり、これらのそれぞれは参照によって全内容が本明細書に組み込まれている。

【0002】

50

文献の引用

本明細書中において言及される全ての刊行物及び特許出願は、それぞれ個々の刊行物又は特許出願が参照により具体的且つ個別に示されて組み込まれる場合と同程度に、参照により本明細書に組み込まれる。

【 0 0 0 3 】

本出願は、一般に医療の方法及び装置に関する。より具体的には、本出願は、カテーテルに適合された閉塞器具、並びに、流体、塞栓性物質、及び他の治療用薬剤を体内の部位に送達する際の閉塞器具の使用方法の様々な実施形態を開示する。

【 背景技術 】

【 0 0 0 4 】

米国においてがんと診断される症例は毎年百万を超えており、治療手法は、全身化学療法、放射線、外科的切除など様々である。もし全身化学療法や放射線が健康な組織と相互に作用すると、合併症や毒性が引き起こされる場合が多い。現在は標的薬剤が使用されつつあり、合併症の発生率は低下している。マイクロ波治療、高周波治療、極低温治療などの切除手法も用いられてきた。しかしながら、これらの方法はしばしば選択的ではなく、腫瘍の周囲又は下にある組織や器官が悪影響を受ける可能性がある。

【 0 0 0 5 】

国立衛生研究所 (n a t i o n a l i n s t i t u t e o f h e a l t h) によれば、米国では 2 0 1 3 年に、 3 0 , 6 4 0 人が原発性肝がん (肝細胞がん (H C C)) と診断されており、 1 4 2 , 8 2 0 人が結腸直腸がんと診断されている。これらのうちの 7 5 パーセントが肝臓に転移する。肝臓の切除や移植が唯一の治療手段であるが、適格となる患者はごく少数である。全身化学療法は、肝臓における原発性又は転移性の腫瘍に対しては効果がなく、奏効率は約 2 0 % であり、延命効果は症状のケアの場合の 7 . 9 か月に対して 1 0 . 7 か月である。

【 0 0 0 6 】

カテーテルは、流体、治療用物質、インプラントなどを送達する内科的治療、及び組織や体液の採取において一般的に使用されている。カテーテルは、上述のがんの治療などにおいて、組織を広げたり、流体流をブロックしたり、生体構造の一部を隔離したりする為に、バルーンや他のツールとともに構築されてよい。

【 0 0 0 7 】

経動脈的塞栓療法は、マイクロカテーテルを使用して薬剤及び / 又は塞栓剤を腫瘍血管系に直接、経血管注射する療法である。塞栓療法では、血流を遮断し、薬剤又は放射能が存在する場合には、高濃度の薬剤又は放射能を同時に放出する。この技法は、その毒性レベルが非常に低いことでも注目されている。

【 0 0 0 8 】

1 9 8 0 年代初めには、選択的ながん治療法として、経動脈的化学塞栓療法 (T A C E) が使用され始めた。この方法は、化学療法剤及び塞栓剤を腫瘍の血管系に直接注入するものであり、肝細胞がんの治療の為に最も一般的な技法である。より最近では、経動脈的放射線塞栓療法 (T A R E) が臨床で行われている。この方法では、化学療法剤の代わりに放射性塞栓粒子、典型的にはイットリウム - 9 0 (y 9 0) が注入される。T A C E 及び T A R E の一般的な対象は肝臓であるが、脾臓、肺、腎臓、胃、結腸、頭頸部などをはじめとする、これらに限定されない他の器官も、これらの方法を用いて治療されてきた。化学塞栓療法は、 2 0 0 6 年に中間段階の肝細胞がんの標準治療として確立された。

【 0 0 0 9 】

多くの研究により、経動脈的塞栓形成は、幾つかの原発性がんに対して有効であること、並びに、肝臓内の H C C 及び転移性結腸直腸がんの両方に対して化学療法よりも優れた効能を有することが示されているが、諸研究において示された結果は一貫性がなく、報告された腫瘍反応は 1 5 % から 8 5 % である。患者間での生体構造の違いや個体差は明らかに有意であるが、それぞれがある範囲の患者を包含する複数の臨床研究が示した結果は非常に相異なっており、このことは、現時点では処置の最適化又は標準化がほとんど行われ

10

20

30

40

50

ていないことを示している。

【 0 0 1 0 】

上述の処置は、小さなカテーテルを脚の付け根の大腿静脈に挿入し、肝血管系内まで進め、典型的には肝動脈まで進め、更に肝臓の右葉又は左葉内へ進め、或いは、より選択的に、肝臓の特定の部分内へ進め、或いは、超選択的に、腫瘍内又は腫瘍の近傍まで直接進めることにより、達成される。腫瘍血管系内への抗がん剤の超選択的な経動脈的送達是最先端になっており、その為には、小血管内に到達可能なカテーテルが必要である。現時点では、抗がん剤を標的血管系に注入する為に、典型的には3Fr又は約3Frである標準マイクロカテーテルが使用されている。これらの標準マイクロカテーテルは、塞栓剤が腫瘍内に移動する為の手段として通常の血流を頼りにしており、充填力として収縮期圧を頼りにしている。しかしながら、典型的には、注入圧力は血圧より高く、血流が反転する可能性がある。これが起こると、抗がん剤は、通常の血流に対して逆行する方向であって腫瘍から遠ざかる方向に流れ、このことには、抗がん剤の毒物によってダメージを受ける可能性がある器官に抗がん剤が送達される危険が伴う。この状況は又、不明な量の薬剤の損失を引き起こす。

10

【 0 0 1 1 】

上述の処置のエンドポイントは、医師の視覚的観察によって決定され、塞栓が完全に形成された状態から部分的に形成された状態まで幅がある可能性があり、これは、1回に送達される薬剤の量のばらつきが大きい為である。1回で送達される薬剤の、逆行性及び順行性の還流、分布、充填、量、並びに処置のエンドポイントは、注入の速度及び圧力、エンドポイントのタイプの選択、患者の収縮期血圧、及び操作者に強く依存しうる変因子である。その為、TACEを使用して肝細胞がんを治療する臨床試験では、腫瘍反応が大きくばらつく結果が示されてきた。塞栓形成療法の現行の送達手段及び方法が原因で起こる最も重大な問題として、効果に一貫性がないこと、並びに非標的塞栓形成であることが挙げられる。

20

【 0 0 1 2 】

標準的なストレートチップカテーテルを使用する場合、注入の圧力が収縮期血圧を超え、塞栓剤がカテーテルの上を逆流して体循環に入ると、逆行性方向の非標的塞栓形成が引き起こされる可能性がある。塞栓剤が遠位血管系に流入し、動静脈シャントを通して静脈循環に入ると、順行性還流及び非標的塞栓形成が発生する。これが容易に起こりうるのは、拡張期動脈血圧が約80mmHgであるのに対し、静脈血圧が平均で約10～15mmHgである為である。

30

【 0 0 1 3 】

通常の順行性血流を利用して治療を標的まで搬送することにより、治療用薬剤を標的構造の血管系内に送達する場合は、薬剤の逆行性還流がカテーテルの上を逆行して体循環に入ることを回避する為に、治療用薬剤の注入の速度及び圧力を、血液の流量及び圧力との関連で注意深く制御しなければならない。具体的には、塞栓剤を腫瘍の血管系に注入する際に、塞栓形成が進むにつれてカテーテル先端の遠位側の圧力が増え続け、これによって、塞栓剤が標的血管系を満たすことを妨げる抵抗が発生し、逆行性還流及び非標的塞栓形成の可能性が発生する。この逆行性還流、非標的塞栓形成、及び現在の技術水準の処置によって標的に送達される1回分の薬剤の量の一貫性のなさを解消することが望ましいであろう。更には、標的血管系全体にわたる粒子の分布及び密度が低レベルであることを解消することが望ましいであろう。更には、標的血管系を常に完全に隔離できるわけではなく、操作者が圧力、流量、及び、治療の送達に関連する他のパラメータを制御することがしばしば不可能になる現行の送達装置を置き換えることが望ましいであろう。

40

【 0 0 1 4 】

肝臓内の腫瘍に対する現在の技術水準の塞栓形成療法は、塞栓剤を腫瘍内に送達する為に、肝動脈からの大量の順方向流を頼りにしている。しかしながら、より大きな毛細血管に遠位塞栓が形成されると、(1)腫瘍内血管圧が高くなり、(2)腫瘍を養う動脈の圧力が高くなり、(3)送達カテーテルの上を逆行する近位還流が発生し、(4)遠位肝腸

50

動脈内の順行性バイパスが増え、(5)腫瘍内での塞栓剤の充填及び分布が不十分になる。この状況の結果として、腫瘍に入る粒子の数を制御できなくなり、処置のばらつきが大きくなる。

【0015】

塞栓形成療法の現行の方法において、結果の一貫性のなさを引き起こす問題として、処置エンドポイントのばらつき、送達される1回分の薬剤の量が不明であること、塞栓剤の体循環への還流、塞栓粒子の順行性バイパスが体循環に入ること、非標的塞栓形成、塞栓形成の初期段階での腫瘍内動脈圧の上昇、注入中にカテーテルが動くことなどが挙げられる。現行の送達カテーテルは、上述の可変因子の多くを制御することができず、その為、現行の処置を何らかの形で標準化することは困難又は不可能である。

10

【0016】

以下に挙げる特許及び特許出願公開は、現在の技術水準の幾つかの例を与える。米国特許第5,647,198号は、バルーン内空間を画定する、間隔を空けて配置された一对のバルーンを有するカテーテルについて記載されている。管腔がカテーテル内を通り抜け、バルーン内空間内でカテーテルから出て、薬剤、エマルジョン、流体、及び流体と固体の混合物の注入を可能にする。灌流用管腔又はバイパスが、近位バルーンより近位側にあり、遠位先端より近位側にある場所から延びて、膨らんだバルーンを越えた血液のシャントを可能にしている。米国特許第5,674,198号は、固形腫瘍の治療用として設計された2バルーンカテーテルについて記載されている。これらのバルーンは、腫瘍内への血流を隔離するように配置され、血管閉塞用コラーゲン材料を注入して腫瘍への血液供給を阻止することを可能にする。クリフトン等(Clifton et al.)、カンサー(Cancer)、1963年、16号、p.444-452は、肺がんの治療用の2バルーンカテーテルについて記載されている。4管腔カテーテルが、バルーン間の空間に個別注入用管腔を含む。ルースロ等(Rousselot et al.)、JAMA、1965年、191号、p.707-710は、抗がん剤を肝臓内に送達するバルーンカテーテル装置について記載されている。更に、米国特許第6,780,181号、米国特許第6,835,189号、米国特許第7,144,407号、米国特許第7,412,285号、米国特許第7,481,800号、米国特許第7,645,259号、米国特許第7,742,811号、米国特許出願第2001/008451号、米国特許出願第2001/0041862号、米国特許出願第2003/008726号、米国特許出願第2003/0114878号、米国特許出願第2005/0267407号、米国特許出願第2007/0137651号、米国特許出願第2008/0208118号、米国特許出願第2009/0182227号、及び米国特許出願第2010/0114021号も参照されたい。

20

30

【0017】

必要とされていて、先行技術によって提供されていないものは、治療の送達の最適化や標準化を可能にする送達システム及び方法であり、例えば、既知の量の塞栓剤を所定の標的領域に送達すること、及び非標的塞栓形成を行わないことによる送達システム及び方法である。

【発明の概要】

40

【発明が解決しようとする課題】

【0018】

本発明は、背景技術の課題を解決するためのものである。

【課題を解決するための手段】

【0019】

本開示の態様によれば、身体内の標的部位に治療用薬剤を送達する為にカテーテルに適合されるように設計された、一方向バイパス流の一部閉塞を行う為の装置及び方法が提供される。そのような送達装置は任意の医療目的を意図されてよいが、本明細書に記載の実施形態は、身体内の標的部位への治療用薬剤の経動脈的送達を実施することを意図された装置に焦点を当てている。送達用カテーテルの挿入部位は、任意の動脈アクセス部位であ

50

ってよく、典型的には脚の付け根にある大腿静脈であってよい。標的は、任意の構造であってよいが、特に関心対象となるのが、動脈系を介してマイクロカテーテルでアクセス可能な、任意の器官又は組織の、原発性であれ転移性であれ、腫瘍である。特に関心対象となるがんは、肝臓、膵臓、結腸、直腸、腎臓、胃、肺、膀胱、頭頸部、子宮などにおける原発性及び転移性のがんなどであり、これらに限定されない。本開示のアクセス及び送達の方法及び装置から恩恵が得られる処置として、薬剤溶出性ビーズを使用する経動脈的化学塞栓療法（DEB TACE）、リピオドールを使用する経動脈的化学塞栓療法（リピオドールTACE）、経動脈的放射線塞栓療法（TARE）、経動脈的塞栓形成（TAE）などがあり、これらに限定されない。本開示の方法及び装置から恩恵が得られる他の処置として、がんの部位への化学療法又は標的薬剤の直接送達、薬剤、静脈又は動脈用塞栓剤、又は他の物質の、身体の特定期領域への全身送達、流体又は組織の水抜き又は吸引などがある。

10

【0020】

実施形態によっては、本明細書に開示の、マイクロカテーテルの方法及び装置は、（肝動脈において）一部閉塞を発生させることにより、その閉塞より遠位にある血管区画における圧力及び流量を低減する。これにより、（1）近位還流の解消、（2）閉塞より遠位の肝腸動脈流の反転、（3）順行性バイパスの制限又は停止、（3）腫瘍への流量の低減、（4）腫瘍内圧力の上昇の開始の遅延、（5）塞栓形成量の増加、及び（6）定量的圧力測定値をエンドポイントとして有効化することが可能になる。

【0021】

20

実施形態によっては、本装置は、2管腔カテーテルの遠位区間に適合された閉塞構造を含み、この閉塞構造は、その近位面から遠位面にかけて配置された1つ以上の流路を有し、これを通り抜ける流れを可能にする。これらの流路は、非閉塞時の動脈又は静脈の流量より少なくなるように制御可能な動脈又は静脈の流量を可能にするように構成されており、これらの流路は、一方向のみの流れを可能にする一方向弁を有してよい。この流量は、非閉塞時の通常の流量に対して0%流量から最大100%流量までの任意の量であってよく、最も典型的には85%流量から95%流量であってよい。流路及び/又は弁は、閉塞構造の一方の側から他方の側への流量及び/又は圧力を調整するように構成されてよい。流量及び/又は圧力の調整は、固定であっても可変であってもよく、これによって、単一の連続流量又は複数の流量の事前較正又は操作者による調節が可能になる。実施形態によ

30

【0022】

実施形態によっては、流量の低減の結果として、一部閉塞より遠位にある血管空間内の圧力が低下する。これが起こると、閉塞された動脈から遠ざかるように流れている、閉塞された動脈の遠位動脈側枝、及び動脈網の一部の方向が反転し、閉塞された動脈に向かって流れ始める可能性がある。例えば、肝臓の右葉内の腫瘍の塞栓形成は、右肝動脈（RHA）を通して腫瘍の近傍まで進められたカテーテルによってアクセスされる。典型的には、カテーテルの先端は腫瘍血管系には入らず、腫瘍より近位の、右肝動脈内又はその分枝内にとどまる。この例では、腫瘍を養う動脈は、典型的にはRHAの分枝である。しかしながら、RHAから分枝して、RHAから遠ざかって肝臓及び消化管に流れる他の遠位肝腸動脈がある。この例では、標準ストレートカテーテルを使用して、カテーテルの遠位先端から塞栓剤を注入すると、結果として、塞栓剤が腫瘍及び側枝動脈の両方に流入し、これによって、順行性バイパス及び肝臓及び消化管の非標的塞栓形成が行われ、毒性及び合併症を引き起こす状況が発生する。

40

【0023】

本開示の実施形態によっては、一部閉塞装置より遠位の動脈空間における血圧低下の結果として、分枝肝腸動脈は流れが反転し、腫瘍に向かって流れる。この状況によって、順行性バイパスは阻止され、非標的塞栓形成は低減され、注入されたほぼ全ての薬剤及び/又は塞栓剤が腫瘍に集中される。

50

【 0 0 2 4 】

本開示の実施形態によっては、一部閉塞装置が、流れ調整流路及び一方向弁を有するバルーンを含み、バルーンは、動脈内で膨らむと、一部閉塞より近位にある血管空間から、一部閉塞より遠位にある血管空間への限定された順行性流を可能にし、逆行性流を阻止する。このように構築された本装置は、腫瘍の主な血流源である、腫瘍に入る肝動脈流を大幅に低減する。この例では、注入された抗がん剤は、大幅に遅くなった速度で腫瘍に流入し、腫瘍血管内の圧力上昇及びカテーテル先端に向かう逆行性血流の開始が大幅に遅延される。このように腫瘍への充填がゆっくりになることにより、腫瘍内の塞栓剤の量及び分布が改善される。この、閉塞の遠位側の圧力の低下により、塞栓形成中に遠位肝腸動脈内で流れの反転が起こり、順行性バイパスが制限され、一方向弁によって、胃十二指腸動脈などの近位分枝動脈への塞栓剤の逆行性バイパスが解消される。

10

【 0 0 2 5 】

腫瘍のそばにある遠位動脈空間を動脈血液源から隔離することにより、本開示の装置は、1つ以上の所定の圧力において処置エンドポイントを通知する為に圧力測定が行われることを可能にする。例えば、処置のエンドポイントは、収縮期圧(120 mmHg)に初めて達した時点、又は収縮期圧が安定した時点で発生させることが可能であるが、処置のエンドポイントの決定には任意の圧力、圧力プロファイル、又はアルゴリズムが使用されてよい。そのようにエンドポイントが測定可能であることは、処置の標準化及び有効性の向上に貢献しうる。

【 0 0 2 6 】

20

本開示の装置の閉塞構造は、同時係属中の米国特許仮出願第61/821058号、同第61/915425号、及び同第61/917,131号に記載されているように、半径方向に拘束された閉塞構造の外径がほぼカテーテルの外径以下となるように、カテーテル内のポケットの中で保持されてよい。ポケットは、カテーテル内の長手方向の空間であってよく、規定の長さ、半径方向に拘束された形態の閉塞構造の厚さ以上の深さ、カテーテル径を減らすことによって形成されてよい。或いは、ポケットは、カテーテルボディの先から遠位方向に突出した延長部を使用して形成されてもよく、この遠位延長部は直径がカテーテルボディの直径より小さい。この例では、カテーテルポケットの遠位端は、ノーズピースの近位端によって画定される。実施形態によっては、ノーズピースは、直径がカテーテルボディの直径以下であり、カテーテルボディの遠位端から規定の距離だけ離れて、遠位延長部の上に配置される。

30

【 0 0 2 7 】

本開示の装置の閉塞構造は、半径方向に拘束された形態で、身体内の標的の少なくとも近傍まで進められ、そこで半径方向に広がった形態にされてよい。或いは、本装置は、完全に広がった形態であらかじめ成形されてから、カテーテルの遠位端に適合され、標的部位に送達されてよい。弁は、典型的には、近位から遠位の(順行性の)バイパス流を可能にするように構成されるが、逆も可能であり、弁をなくして二方向の流れを可能にしてもよい。

【 0 0 2 8 】

実施形態によっては、カテーテルボディ及び膨張可能バルーンを有するカテーテルアセンブリが提供されてよい。カテーテルボディは、近位端、遠位端、及びバルーン膨張用管腔を有する。膨張可能バルーンは、カテーテルボディの遠位端に取り付け可能である。バルーンは、内部容積を少なくとも部分的に画定する内面を有する。バルーンは、バルーンを膨らませる為に内部容積がカテーテルボディの膨張用管腔と流体連通することが可能であるように構成されている。バルーンは又、近位面及び遠位面を有する。バルーンには、バルーンを貫通して延びる流路が設けられている。流路は、バルーンの近位面とバルーンの遠位面とを流体連通させるように構成されている。

40

【 0 0 2 9 】

実施形態によっては、身体内の標的部位に治療用薬剤を送達する装置が提供される。本装置は、近位端、遠位端、第1の軸方向管腔、及び第2の軸方向管腔を有するカテーテル

50

ボディを含む。第1の軸方向管腔は、カテーテルボディの近位端からカテーテルボディの遠位端に延びて、近位端と遠位端とを流体連通させている。第2の軸方向管腔は、カテーテルボディの近位端からカテーテルボディ上のより遠位の場所まで延びている。本装置は更に、カテーテルボディの遠位端の近くに半径方向に配置されたバルーンを含む。バルーンは、近位バルーン面と、遠位バルーン面と、半径方向に拘束された形態と、半径方向に広がった形態と、を有している。バルーンは、第2の軸方向管腔と流体連通しており、近位バルーン面から遠位バルーン面に延びる少なくとも1つの流路を有することによって、近位バルーン面と遠位バルーン面とを流体連通させている。本装置は更に、バルーンの外面の上に配置されたバルーンシースを含む。シースには近位側と遠位側とがある。近位側は、バルーン流路の近位端と一直線上にある開口を有している。シースの遠位側は、バルーン流路の遠位端の上に延びている。シースの遠位側は、遠位方向の流体圧力が、近位側の開口を通して、バルーン流路を通して、シースの遠位側の近位面に対してかけられると、遠位方向に偏ることによって、流体がバルーン流路を通り抜けて、バルーン及びバルーンシースより遠位にある血管区画に入ることを可能にすることができる。シースの遠位側は又、シースの遠位側に圧力がかけられると、遠位バルーン面に向かって近位方向に偏ることによって、バルーン流路内の近位方向の流れを阻止することもできる。

10

【0030】

実施形態によっては、腫瘍に塞栓を形成する方法が提供される。本方法は、カテーテルボディ及び一部閉塞構造を含む装置を身体内の標的腫瘍部位まで進めるステップと、一部閉塞構造を通過する順行性血流を可能にするステップと、を含む。可能にされる順行性血流は、一部閉塞構造が配置されなかったとしたら通常存在するであろう血流より少ない。本方法は更に、装置から塞栓物質を注入して、順行性血流が塞栓物質を腫瘍標的の血管系内まで搬送することを可能にするステップを含む。本方法は更に、一部閉塞構造より遠位にある血管空間におけるリアルタイム圧力測定値を監視するステップと、圧力測定値の監視に基づいて処置エンドポイントを通知するステップと、身体から装置を引き抜くステップと、を含む。

20

【0031】

本開示の態様の説明は、特に、化学療法剤、放射線治療剤、塞栓剤、又はこれらの組み合わせを、腫瘍に血液を供給する血管系に送達することに関して行われるが、同じ原理は、身体の他の管腔構造を通して、様々な物質を他の場所に送達したり、他の場所から吸引したりすることにも当てはまる。

30

【0032】

本開示の新規な特徴は、以下の特許請求の範囲において詳細に説明される。本開示の原理が利用される例示的实施形態を説明する以下の詳細説明と添付図面とを参照することにより、本開示の特徴及び利点をよりよく理解することができるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0033】

【図1A】乃至

【図1C】本開示の実施形態を示す図である。

【図2】二方向実施形態の遠位断面図である。

40

【図3】一方向実施形態を示す図である。

【図4】バルーン膨張用管腔及びガイドワイヤ/注入管腔を有する一方向実施形態を示す図である。

【図5】遠位先端及びアダプタを含む、本開示の一実施形態を示す図である。

【図6】カテーテル内に二方向流路を有する、本開示の一実施形態を示す図である。

【図7】一方向流路を有する、本開示の一実施形態を示す図である。

【図8】遠位先端を有する、本開示の一装置を示す図である。

【図9A】カテーテル及びバルーンを通る直線断面を示す図である。

【図9B】カテーテル及びバルーン、並びに2つの円形二方向流路を通る直線断面を示す図である。

50

【図 9 C】カテーテル及びバルーン、並びに 3 つの円形二方向流路を通る直線断面を示す図である。

【図 9 D】カテーテル及びバルーン、並びに各流路に個別の弁がある 2 つの円形一方向バイパス流路を通る直線断面を示す図である。

【図 9 E】カテーテル及びバルーン、並びに各流路に個別の弁がある 3 つの円形一方向バイパス流路を通る直線断面を示す図である。

【図 9 F】カテーテル及びバルーン、並びに両流路を覆う一体型弁がある 2 つの円形一方向流路を通る直線断面を示す図である。

【図 9 G】カテーテル及びバルーン、並びに 3 つの流路を覆う一体型弁がある 2 つの円形一方向流路を通る直線断面を示す図である。

10

【図 9 H】カテーテル及びバルーン、並びにバルーン内のひだから形成された 4 つの二方向バイパス流路を通る直線断面を示す図である。

【図 9 I】カテーテル及びバルーン、並びにバルーン内のひだから形成された 4 つの一方向バイパス流路と 4 つの流路全てを覆う一体型弁を通る直線断面を示す図である。

【図 9 J】カテーテル及びバルーン、並びにカテーテルから半径方向外側に広がる 4 つの二方向流路を通る直線断面を示す図である。

【図 9 K】カテーテル及びバルーン、並びにカテーテルから半径方向外側に広がる 4 つの一方向流路と 4 つの流路全てを覆う一体型弁を通る直線断面を示す図である。

【図 9 L】カテーテル及びバルーン、並びにカテーテルから半径方向外側に広がる 4 つの一方向流路と 4 つの流路全てを覆う単一の十字形弁を通る直線断面を示す図である。

20

【図 10】腫瘍及び関連する血管系を示す図である。

【図 11】腫瘍とその血管系の、血流方向を含む拡大図である。

【図 12】腫瘍血管系内での注入時に標準マイクロカテーテルがガイドワイヤの上にある様子を示す図である。

【図 13】大動脈内で本開示のカテーテルがガイドワイヤの上にある様子を示す図である。

【図 14】分枝動脈内で本開示のカテーテルがガイドワイヤの上にある様子を示す図である。

【図 15】バルーンが膨らんで弁が閉じている本開示のカテーテルを示す図である。

【図 16】バルーンが膨らんで弁が開いている本開示のカテーテルを示す図である。

30

【図 17】流体注入開始時の、バルーンが膨らんで弁が開いている本開示のカテーテルを示す図である。

【図 18】注入中の、バルーンが膨らんで弁が閉じている本開示のカテーテルを示す図である。

【図 19】注入完了後の一定時間における、バルーンが膨らんで弁が開いている本開示のカテーテルを示す図である。

【図 20】バルーンがしぼんだ様子を示す図である。

【図 21】カテーテルが大動脈に引き抜かれる様子を示す図である。

【図 22】カテーテル内に流路があり弁が閉じている本開示の一実施形態を示す図である。

40

【図 23】カテーテル内に流路があり弁が開いている本開示の一実施形態を示す図である。

【図 24 A】標準マイクロカテーテルを示す図である。

【図 24 B】乃至

【図 24 E】本開示の一実施形態の一連の組立工程を示す断面図である。

【図 25】本開示による装置の一実施形態の遠位部分の断面図である。

【図 26】近位面と遠位面との間に形成されたポケットに隠された閉塞バルーンを含む一実施形態を示す図である。

【図 27 A】乃至

【図 27 B】閉塞バルーンが膨らんでいない状態と膨らんだ状態の遠位カテーテルを示す

50

図である。

【図 28A】乃至

【図 28D】2 層カテーテルを含む、本開示の一実施形態を示す図である。

【図 29】本開示の様々な実施形態で使用されるバルーンの例を示す図である。

【図 30】一方向バイパス流路及び弁を有するバルーンの正面図である。

【図 31】図 30 のバルーンを通る断面を示す図である。

【図 32】バルーンポケット及び一体型ノーズコーンを含む、本開示の一実施形態の一連の組立工程を示す断面図である。

【図 33】バルーンポケット及び独立型ノーズコーンを含む、本開示の一実施形態の一連の組立工程を示す断面図である。

【図 34】2 つのバルーンを有する、本開示の一実施形態を示す図である。

【図 35】弁を有するバルーンを含む、本開示の一実施形態を示す図である。

【図 36】圧力センサを有する、本開示の一実施形態を示す図である。

【図 37A】乃至

【図 37D】カテーテルの外周上に 1 つ以上のバルーンが配置された、本開示の一実施形態を示す図である。

【図 38A】乃至

【図 38B】腫瘍を解剖学的血管構造とともに示し、標準ストレートノーズカテーテルによる塞栓形成を示す図である。

【図 39A】乃至

【図 39B】腫瘍を解剖学的血管構造とともに示し、流路及び弁を含むバルーンを使用する塞栓形成を示す図である。

【図 40A】乃至

【図 40D】腫瘍を解剖学的血管構造とともに示し、閉塞バルーンを使用する塞栓形成を示す図である。

【図 41】本開示の実施形態の構造を示す図である。

【図 42】流れが一方向である 2 層閉塞構造を示す図である。

【図 43】図 42 の閉塞構造のプロトタイプを示す図である。

【図 44】ポケットを有するカテーテルを含む、本開示の一実施形態を示す図である。

【図 45】完全閉塞の為、本開示の実施形態を示す図である。

【図 46】二方向及び一方向の流路を有する一実施形態を示す図である。

【図 47】本開示の一方向閉塞構造の一実施形態の弁構造を示す図である。

【図 48】プロトタイプのマイクロ弁を示す図である。

【図 49】閉塞構造の代替実施形態を示す図である。

【図 50】本開示の一方向閉塞構造の一実施形態の動作方法を示す図である。

【図 51】本開示の一装置を使用する、塞栓粒子の送達方法を示す図である。

【図 52】流路及び弁を有する一部閉塞バルーンを示す図である。

【図 53】カテーテルポケット内に拘束された閉塞バルーンの側面図である。

【図 54】流路及び閉位置の弁を有する、ポケット、拘束されたバルーン、及び広がった一部閉塞バルーンを含む遠位端構造を示す図である。

【図 55】カテーテル装置の全長の直列構造を示す図である。

【図 56】肝臓血管系及び関連する腫瘍血管系を示す図である。

【図 57】標準カテーテルの場合の腫瘍塞栓形成方法を示す図である。

【図 58】本開示のカテーテルの場合の腫瘍塞栓形成方法を示す図である。

【図 59A】乃至

【図 59D】本開示の態様による閉塞カテーテルの遠位端の組立工程を示す図である。

【図 60】完成した、図 59A から図 59D の閉塞カテーテルの遠位端が血管系の小さな分枝に導入される様子を示す図である。

【図 61A】本開示の原理に従って構築された閉塞カテーテルの全体を示す図である。

【図 61B】図 61A の閉塞カテーテルの遠位端における構造の特徴の詳細を示す図であ

10

20

30

40

50

る。

【発明を実施するための形態】

【0034】

本開示の装置は、薬剤及び／又は塞栓剤の注入中の動脈の流量及び圧力を減らすことにより、標的腫瘍血管系内への抗がん剤の分布の改善を可能にする。本装置は、塞栓性物質及び／又は抗がん剤の近位動脈枝内への還流をなくすることによって毒性及び複雑さを減らし、塞栓性物質及び／又は抗がん剤の遠位動脈枝内への順行性バイパスを減らすことなく。更に、本開示は、処置の定量的エンドポイントを達成する手段としての圧力測定を可能にする。そのような装置は、技法の有効性及び再現性を向上させ、複雑さを減らすことが可能である。

10

【0035】

図1Aを参照すると、本開示の装置2の長手方向断面が示されており、カテーテルボディ4、遠位先端6、バルーン8（膨らんでいない形態）、バルーン膨張用チューブ10、ガイドワイヤ／注入チューブ12、及び管継手14が示されている。カテーテルボディ4は、長さが10cmから400cmであってよく、典型的には60cmから250cmであってよく、直径が0.25mmから5mmであってよく、典型的には0.5mmから1.5mmであってよい。装置2は遠位先端6があってもなくてもよく、遠位先端は、長さが1mmから50mmであってよく、より典型的には5mmから30mmであってよい。バルーン膨張用チューブ10は、カテーテルボディ4の近位端に配置され、バルーン膨張用管腔に接続されてバルーン膨張用管腔と流体連通しており、バルーン膨張用管腔は、長手方向にカテーテルボディ4の長さいっぱい延びてバルーン8で終わっており、バルーン8と流体連通している。ガイドワイヤ／注入チューブ12は、カテーテルボディ4の近位端に配置され、管腔に接続されて管腔と流体連通しており、管腔は、長手方向にカテーテルボディ4の長さいっぱい延びてカテーテルボディ4の遠位端又は遠位先端で終わっており、これによって、ガイドワイヤは、管継手14から入り、カテーテルボディ4内を通過して、装置2の遠位端から出ることが可能である。管継手14は、バルーン膨張用チューブ10及びガイドワイヤ／注入チューブ12のそれぞれと接続されており、シリンジ、膨張装置、又は他の任意の、空気、ガス、流体、懸濁液、エマルジョン、造影剤、治療用薬剤、塞栓剤、又は他の任意の、バルーンチューブ10又はガイドワイヤチューブ12と、バルーン又は装置2の遠位端まで延びる長手方向管腔とを通過して注入されることが可能な物質を注入する為の装置又は手段に接続可能である。

20

30

【0036】

図1Bを参照すると、本開示の第1の実施形態の長手方向断面が示されており、装置2、バルーン8（膨らんだ形態）が示されており、バルーン8は、開位置にある弁16と、閉位置にある弁18とを有する。この実施形態では、バルーン8を貫通する流路20及び22が造られている。弁16及び18は、流体が一方向にのみ流れることを可能にする。バルーン8には、近位側9と遠位側11とがある。例えば、流体の圧力がバルーン8の近位側でより高く、バルーン8の遠位側でより低い場合、弁16及び18は、この圧力差に対する応答として両方とも開いて、流体がそれらの弁を通過して遠位方向に流れることを可能にする。圧力がバルーン8の遠位側でより高い場合、弁16及び18は閉じて、流体が近位方向に流れないようにする。或いは、これらの弁は、流体が近位方向に通り抜けることが可能であるが遠位方向には流れないように、配置されるか造られることが可能である。弁16及び18は、シンプルな「フラップ」式の弁であるように図示されているが、任意のタイプの弁であってよく、例えば、圧力差に応じて開閉するダイヤフラムであってよい。バルーン8は、2つの流路と2つの弁を有するように図示されているが、流路及び／又は弁の数は、1個、2個、3個、又はそれ以上であってよい。この実施形態の装置2は、流路を含んでよく、弁を含んでも含まなくてもよい。弁が含まれない場合、結果として二方向の流れが発生する。

40

【0037】

図1Cを参照すると、本開示の別の実施形態の長手方向断面が示されており、装置24

50

及び流路 26 が示されており、流路 26 はカテーテルボディ 28 内を通過して延びている。バルーン 30 には、近位側 13 と遠位側 15 とがある。流路 26 は、バルーン 30 の近位側からバルーン 30 の遠位側に延びる。弁 32 が、流路 26 の先の、バルーン 30 の遠位側にあるように示されているが、必要であれば、弁は流路 26 及びバルーン 30 の近位側に配置されてよい。本開示のこの実施形態の弁 32 の機能及び動作は、図 1 A 及び図 1 B に示された弁と同じである。その実施形態の場合と同様に、弁 32 が含まれない場合は、結果として二方向の流れが発生する。

【0038】

図 2 には、装置 2 の遠位端の長手方向断面の一例示の実施形態が示されており、カテーテルボディ 4、バルーン膨張用管腔 34、バルーン 8、及び流路 38 が示されている。バルーン膨張用管腔 34 は、カテーテルボディ 4 の近位端から延び、バルーン 8 で終わっている。このケースでは、バルーン 8 内に弁が含まれておらず、結果として二方向の流れが発生する。バルーン膨張用管腔の最適直径は 0.1 mm から 0.5 mm であるが、この管腔の直径は、0.25 mm から 1 mm の範囲にあってよい。

10

【0039】

図 3 には、装置 2 の遠位端の長手方向断面の一例が示されており、カテーテルボディ 4、バルーン膨張用管腔 34、バルーン 8、流路 38、及び弁 16 が示されている。弁 16 は、流路 38 の遠位開口部を覆う閉位置で図示されているが、流路 38 から弁の近位面に圧力がかかると、弁は、流体が遠位方向に通り抜けることを可能にする。弁 16 は近位方向への流れを阻止する。弁は、近位開口部、又は遠位開口部、或いは流路内の任意の場所に配置されてよい。弁の位置及び構成によって、流れの方向が決まる。

20

【0040】

図 4 を参照すると、装置 2 の遠位端の長手方向断面が示されており、カテーテルボディ 4、バルーン膨張用管腔 34、バルーン 8、流路 38、及びガイドワイヤ/注入管腔 40 が示されている。ガイドワイヤ/注入管腔 40 は、カテーテルボディ 4 の近位端から延び、カテーテルボディ 4 の遠位端、又は遠位先端 6 で終わっている。ガイドワイヤ/注入管腔の最適直径は 0.1 mm から 1.0 mm であるが、この管腔の直径は 0.025 mm から 2 mm の範囲にあってよい。

【0041】

図 5 を参照すると、装置 2 の遠位端の長手方向断面の一例が示されており、カテーテルボディ 4、バルーン膨張用管腔 34、バルーン 8、流路 38、ガイドワイヤ/注入管腔 40、アダプタ 42、バルーンポケット 44、及び遠位先端 6 が示されている。遠位先端 6 の最適直径は 0.3 mm から 1.3 mm であるが、遠位先端 6 の直径は、0.1 mm から 4 mm の範囲にあってよい。アダプタ 42 は、遠位先端 6 からカテーテルボディ 4 への移行が滑らかになるように適合されている。例えば、遠位先端 6 の直径が 1 mm であってカテーテルボディ 4 の直径が 2 mm である場合、アダプタは、その最遠位点における直径 1 mm から、その最近位点における直径 2 mm にかけてテーパ状であることにより、直径が小さい遠位先端から直径が大きいカテーテルボディにかけての移行を滑らかにしている。図 5 に示されるように、アダプタ 42 は、遠位先端 6 上の、カテーテルボディ 4 の遠位端より遠位にある場所に配置され、これによって、カテーテルボディ 4 の遠位端とアダプタ 42 の近位端との間にバルーンポケット 44 が形成される。バルーンポケット 44 は、膨らんでいないバルーン 8 を保持することによって、その膨らんでいない形状を最小化する。バルーン 8 は、カテーテルボディ 4 の直径に等しい外径に適合することが好ましいであろう。例えば、遠位先端の直径が 1 mm であってカテーテルボディの直径が 2 mm である場合は、深さが 0.5 mm であるバルーンポケットが形成される。バルーン 8 の膨らんでいないときの厚さがわずかに 0.5 mm である場合、バルーン 8 は、カテーテルボディ 4 の表面と同じ高さに位置するか、それより低く位置する。これにより、カテーテルを動脈内又は静脈内で容易に動かすことが可能になる。

30

40

【0042】

図 6 を参照すると、装置 2 の遠位端の長手方向断面が示されており、カテーテルボデ

50

ィ 2 8、バルーン膨張用管腔 5 0、ガイドワイヤ/注入管腔 5 2、バルーン 3 0、及び、近位ポート 5 4 と遠位ポート 5 6 とを有する流路 2 6 が示されている。流路 2 6 は、カテーテルボディ 2 8 内を通り抜け、バルーン 3 0 の近位側からバルーン 3 0 の遠位側に延びる。ポート 5 4 は、流路 2 6 の近位端にあり、カテーテルボディの外側の、バルーン 3 0 の近位側と流体連通しており、ポート 5 6 は、流路 2 6 の遠位端にあり、カテーテルボディ 2 8 の外側の領域の、バルーン 3 0 の遠位側と流体連通している。このケースでは、流路 2 6 を通る流れは二方向である。流路の最適直径は 0 . 1 mm から 1 mm であるが、この流路の直径は、0 . 0 5 mm から 2 mm の範囲にあってよい。

【 0 0 4 3 】

図 7 には、装置 2 4 の遠位端の長手方向断面の一例示的实施形態が示されており、カテーテルボディ 2 8、バルーン膨張用管腔 5 0、ガイドワイヤ/注入管腔 5 2、バルーン 3 0、弁 3 2、及び、近位ポート 5 4 と遠位ポート 5 6 とを有する流路 2 6 が示されている。流路 2 6 は、カテーテルボディ 2 8 内を通り抜け、バルーン 3 0 の近位側からバルーン 3 0 の遠位側に延びる。ポート 5 4 は、流路 2 6 の近位端にあり、カテーテルボディの外側の、バルーン 3 0 の近位側と流体連通しており、ポート 5 6 は、流路 2 6 の遠位端にあり、カテーテルボディ 2 8 の外側の領域の、バルーン 3 0 の遠位側と流体連通している。弁 3 2 は、流路 2 6 のポート 5 6 の開口部にあるように示されている。弁 3 2 は、遠位方向の流れを可能にし、近位方向の流れを阻止する。このケースでは、流路 2 6 を通る流れは一方向である。流路の最適直径は 0 . 1 mm から 1 mm であるが、この流路の直径は、0 . 0 5 mm から 2 mm の範囲にあってよい。弁は、近位開口部、又は遠位開口部、或いは流路内の任意の場所に配置されてよい。弁の位置及び形態によって、流れの方向が決まる。

【 0 0 4 4 】

図 8 を参照すると、装置 2 4 の遠位端の長手方向断面が示されており、カテーテルボディ 2 8、バルーン膨張用管腔 5 0、ガイドワイヤ/注入管腔 5 2、バルーン 3 0、弁 3 2、流路 2 6、及び遠位先端 6 が示されている。

【 0 0 4 5 】

図 9 を参照すると、カテーテルボディ 4 及びバルーン 8 を通る直線断面が示されている。図 9 は、カテーテル上に配置されたバルーンを通る流路の例を示しているが、様々な代替形態、修正形態、及び等価形態が使用されてよい。図 9 A は、流路がないカテーテル 4 及びバルーン 8 を示す。図 9 B は、2 つの流路 3 8 がバルーン 8 を通るカテーテル 4 及びバルーン 8 を示す。このケースでは、流れは二方向である。図 9 C は、3 つの二方向流路があるカテーテル及びバルーンを示す。図 9 D は、2 つの流路があって、各流路に一方向弁があるカテーテル 4 及びバルーン 8 を示す。このケースでは、各流路の流路流は一方向である。図 9 E は、バルーン 8 と 3 つの流路 3 8 とがあって、各流路に独立弁 3 8 があるカテーテル 4 を示す。流れは一方向である。図 9 F は、2 つの流路と、両流路 3 8 を覆って一方向のみの流れを可能にする単一の円周弁 3 3 とを有するカテーテル及びバルーンである。図 9 G は、3 つの流路と、3 つの流路全てを覆う単一の円周弁 3 3 とを有するカテーテル 4 及びバルーン 8 を示す。図 9 H は、カテーテル 5、及び 4 つの二方向流路 3 9 を示しており、流路 3 9 は、膨らんだバルーンの外周から中央のカテーテルに向かって内向きにバルーン 3 6 にひだを付けることによって形成され、バルーンの内側頂点をカテーテルに固定することによって、中央のカテーテルから半径方向外側に広がって「V」字形状をなす三角形の流路が形成されている。「V」字の低い方の点はカテーテルの表面に位置しており、「V」字の開放端は、膨らんだバルーンの最大直径によって画定された円の外周に位置している。図 9 I は、4 つの流路 3 9 を示しており、単一の円周弁 3 5 が 4 つの三角形流路を全て覆っている。図面には 4 つの流路が示されているが、本開示の装置は、1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、又は任意の数の流路を有してよい。図 9 J は、カテーテル 7 及びバルーン 3 9 を示しており、内側のカテーテル 7 から膨らんだバルーン 3 9 の外周に向かってバルーン 3 9 にひだを付けることにより、4 つの流路 3 7 が形成されている。図 9 K は、図 9 J と同様の 4 つの流路 3 7 を示しており、単一の円周弁 3 9 が 4 つの流路 3 7

を全て覆っている。図 9 L は、図 9 J と同様の 4 つの流路 3 7 を示しており、これらは、一体型の十字形状のフラップ弁 4 1 を有する。

【 0 0 4 6 】

上記は、本開示の例示的实施形態の完全な説明であるが、様々な代替形態、修正形態、及び等価形態が使用されてよい。従って、上記説明は本開示の範囲を限定するものと見なされてはならず、本開示は、添付の特許請求の範囲、並びに本開示の優先権を主張する後続のあらゆる出願における特許請求の範囲によって定義される。

【 0 0 4 7 】

図 1 0 には、腫瘍及び腫瘍に関連する血管系が示されており、腫瘍 6 0、大動脈 6 2、側枝動脈 6 4、腫瘍動脈 6 6、腫瘍毛細血管 6 8、及び矢印 7 0 で示された順行性動脈流方向が示されている。

10

【 0 0 4 8 】

図 1 1 は、図 1 0 の拡大図であり、腫瘍 6 0、大動脈 6 2、側枝動脈 6 4、腫瘍動脈 6 6、及び矢印 7 0 で示された順行性動脈流方向が示されている。

【 0 0 4 9 】

図 1 2 には、標準マイクロカテーテル 7 2 による流体 7 6 の注入の様子が示されており、腫瘍 6 0、大動脈 6 2、側枝動脈 6 4、腫瘍動脈 6 6、ガイドワイヤ 7 4、及び矢印 7 0 で示された逆行性動脈流方向が示されている。この例では、抗がん剤、ラジオ波塞栓物質、化学塞栓物質、塞栓剤などを含んでよい流体 7 6 の、マイクロカテーテル 7 2 を通る注入圧力及び流量は、腫瘍血管系が受け入れられるレベルより高い為、腫瘍動脈 6 6、側枝動脈 6 4、及び大動脈 6 2 の中で流量流及び血流の反転を引き起こす。この逆行性流が原因となって、注入された流量 7 6 が大動脈に入り、両方向に流れ、体循環に入り、結果として、注入された流体は、非標的の組織や器官に移動する。この、流体 7 6 の、非標的

20

【 0 0 5 0 】

図 1 3 には、大動脈に入る本開示のカテーテル 4 が示されており、バルーン 8 及び遠位先端 6 も示されている。体外からの挿入部位は、典型的には、脚の付け根の大腿動脈であるが、標的血管系への経路が形成されるのであれば、身体のどの場所からどの動脈又は静脈がアクセスに使用されてもよい。

30

【 0 0 5 1 】

図 1 4 には、バルーン 8 を有する、本開示のカテーテル 4 が示されており、カテーテル 4 はガイドワイヤ 7 4 をたどって側枝動脈 6 4 内へと進む。

【 0 0 5 2 】

図 1 5 には、側枝動脈 6 4 の内部にあるカテーテル 4 が示されており、膨らんだ形態のバルーン 8、流路 3 8、及び弁 1 6 が示されている。弁 1 6 は、バルーン 8 の膨張直後の閉位置にあるように示されている。

【 0 0 5 3 】

図 1 6 には、側枝動脈 6 4 の内部にあるカテーテル 4 が示されており、膨らんだ形態のバルーン 8、流路 3 8、及び弁 1 6 が示されている。弁 1 6 は開位置にあるように示されており、これは、矢印 7 0 で示される順行性血流及びこれに対応する血圧によってこれらの弁が開き、血液が順行性方向に腫瘍血管系内へ流れ続けることが可能になっている為である。

40

【 0 0 5 4 】

図 1 7 には、流体 7 6 がカテーテル 4 を通って側枝動脈 6 4 に入る初期注入の様子と、流路 3 8 と、開いた弁 1 6 とが示されている。注入が開始されると、順行性血流は、腫瘍動脈 6 6 及び毛細血管 6 8 を含む腫瘍血管系内へ注入流体 7 6 を搬送する。

【 0 0 5 5 】

図 1 8 には、腫瘍血管系内で流体圧力が上昇し、これに伴って逆行性動脈血及び注入流

50

体が、矢印 7 0 で示される方向に流れる時点での、流体 7 6 の注入の様子が示されている。この図には、本開示のカテーテル 4 が、腫瘍 6 0、大動脈 6 2、側枝動脈 6 4、腫瘍動脈 6 6、及びガイドワイヤ 7 4 とともに示されている。注入流体 7 6 は、抗がん剤、ラジオ波塞栓物質、化学塞栓物質、塞栓剤などを含んでよく、これらは非標的部位に送達されると深刻な合併症を引き起こす可能性がある。このケースでは、逆行性圧力によって弁 1 6 が閉じられ、体循環への注入物質の還流が阻止され、これによって、注入流体の非標的部位への送達に伴う合併症が防止される。

【 0 0 5 6 】

図 1 9 には、流体注入の完了後の様子が示されている。この時点では、側枝動脈 6 4 及び腫瘍動脈 6 6 を含む、バルーン 8 より遠位にある血管系の圧力は、注入された流体が腫瘍血管系に徐々に取り込まれることによって、低下し、通常血圧を下回る。バルーン 8 及び弁 1 6 の近位面に対する血圧によって弁 1 6 が開き、順行性血流の再開が可能になる。これが起こると、バルーン 8 の遠位側で、且つ、側枝動脈 6 4 と、腫瘍動脈 6 6 及び毛細血管 6 8 を含む腫瘍血管系との中で余っていた流体 7 6 が、順方向にどっと流れて腫瘍血管系に取り込まれ、これによって、1 回分の流体の全量の送達が可能になり、流体の還流とこれに伴う合併症が発生しなくなる。

【 0 0 5 7 】

図 2 0 には、カテーテル 4 上のバルーン 8 のしぼんだ様子が示されている。

【 0 0 5 8 】

図 2 1 には、カテーテル 4 が大動脈 6 2 に引っ込められる様子が示されている。

【 0 0 5 9 】

図 2 2 には、図 6、図 7、及び図 8 で説明された、本開示の別の実施形態が示されている。このケースでは、カテーテル 2 8 の流路 2 6 の遠位端にある弁 3 2 が閉位置にある。

【 0 0 6 0 】

図 2 3 には、図 2 2 の実施形態において弁 3 2 が開位置にある様子が示されている。

【 0 0 6 1 】

本開示による一方法が図 1 3 から図 2 1 に示されており、この方法は、図 1 B、図 2、図 3、図 4、及び図 5 に示された実施形態、並びに図 1 C、図 6、図 7、図 8、図 2 2、及び図 2 3 に示された実施形態の両方に当てはまる。

【 0 0 6 2 】

図 2 4 A を参照すると、近位端及び遠位端を有する標準的な単一管腔ストレートチップカテーテル 1 0 1 の長手方向断面が、カテーテルボディ 1 0 2 及びハブ 1 0 5 とともに示されている。ハブ 1 0 5 は、近位端に位置し、カテーテル管腔と流体連通するガイドワイヤ/注入管腔 1 1 0 を更に備え、カテーテル管腔は、長手方向を向き、ハブ 1 0 5 から延び、カテーテルボディ 1 0 2 の遠位端で終わっている。この近位ハブは、ルアー継手を介して流体を注入する、シリンジなどの手段に接続され、これによって、長手方向管腔を通り、カテーテルボディ 1 0 2 の遠位端にある出口を通る流体の注入が可能になる。

【 0 0 6 3 】

図 2 4 B から図 2 4 E を参照すると、本開示の好ましい一実施形態の一連の組立工程を示す長手方向断面が示されている。図 2 4 B を参照すると、装置 1 0 3 が示されており、装置 1 0 3 は、近位端及び遠位端と、カテーテルボディ 1 0 2 と、カテーテル延長部 1 0 4 と、ハブ 1 0 6 と、を有する。ハブ 1 0 6 は更に、取っ手 1 0 9、ガイドワイヤ/注入ルアー継手 1 1 0、及びバルーン充填ルアー継手 1 1 2 を備える。ルアー継手 1 1 0 は、カテーテル延長部 1 0 4 の遠位端まで延びる、カテーテルボディ 1 0 2 の第 1 の長手方向ガイドワイヤ/注入管腔と流体連通しており、ルアー継手 1 1 2 は、カテーテルボディ 1 0 2 の遠位端のそばに位置するバルーン充填ポートまで延びる、カテーテルボディ 1 0 2 の第 2 の長手方向バルーン充填管腔と流体連通している。図 2 4 C には更に、カテーテル延長部 1 0 4 上に位置するノーズコーン 1 1 4 が示されており、ノーズコーン 1 1 4 は、カテーテルボディ 1 0 2 の遠位端との間に配置されたバルーンポケット 1 1 6 を形成している。更に、必要であれば、カテーテル延長部 1 0 4 の一部分がノーズコーン 1 1 4 より

10

20

30

40

50

遠位方向に延びて遠位先端 118 を形成することが可能である。図 24C には更に、閉塞バルーン 120 が半径方向に圧縮された形態で示されており、図 24E には、バルーン 120 が半径方向に膨らんだ形態で示されている。ハブ 106 は、任意のジュロメータ硬度のスチレン、ポリウレタン、ポリプロピレン、耐脂質性ポリカーボネート、ポリカーボネート、ペバックス（ポリエーテルブロックアミド）、又は任意の便利な材料で造られてよく、又、カテーテルボディ 102 の 2 つの管腔又は管腔の管状延長部が上述のように流体連通していれば、それらを含む固形構造を含み、これに限定されない任意の構成を有してよい。カテーテルボディ 102 は、ポリウレタン、PTFE、ポリイミド、ポリプロピレン、ペバックスなどを含む任意の可塑性物質又は熱可塑性物質から成形されてよく、単一区間、又は、異なる直径、ジュロメータ硬度、編組補強、又はコイル補強、或いは任意の便利な構造からなる複数区間を含んでよく、直径は 1Fr から 10Fr、より典型的には 2Fr から 5Fr である。カテーテル延長部 104 は、直径が 0.5Fr から 5Fr であってよく、より典型的には 1Fr から 3Fr であってよく、欠落していてもよく、或いは任意の長さであってよく、典型的には 2mm から 30mm であってよく、より典型的には 5mm から 20mm であってよい。カテーテル延長部 104 がノーズコーン 114 の先まで延びている場合は、ノーズコーンより遠位にある区間が遠位先端 118 を形成する。遠位先端 118 は、腫瘍血管系の奥深くへの注入が必要な場合に有利であり、又、急な曲がり角の周囲や曲がりくねった血管系経路の中で装置 103 がガイドワイヤを追跡することを支援する。ノーズコーン 114 は、任意のポリマー又は金属から造られてよく、或いは、放射線不透過性マーカバンドから成形されてよい。バルーンポケット 116 は、2mm から 50mm の間の任意の長さであってよく、より典型的には 5mm から 20mm の間の任意の長さであってよい。閉塞バルーン 120 は、長手方向の長さが 1mm から 30mm であり、より典型的には 2mm から 10mm であり、直径が 1mm から 50mm であり、典型的には 2mm から 10mm であり、シリコン、ポリウレタン、ポリエチレン、PET（ポリエチレンテレフタレート）、ナイロンなどで構成されてよく、任意の構成、又は任意の長さ又は形状であってよく、接着剤、化学的接合、熱接合、RF 溶接、超音波溶着、圧縮、又は圧着によって、カラーの下でカテーテル 102 又はカテーテル延長部 104 に接合されてよい。

【0064】

図 25A を参照すると、本開示の好ましい一実施形態の装置 128 の遠位区間が示されており、この区間は、カテーテルボディ 102、カテーテル延長部 104、ノーズコーン 114、バルーンポケット 116、バルーン充填管腔 124、ガイドワイヤ/注入管腔 126、及び半径方向に圧縮されたバルーン 120 を含む。図 25B を参照すると、バルーン 120 は、半径方向に膨らんだ形態で示されている。バルーン充填管腔 124 は、任意の便利な形状であってよく、例えば、円形、半円形、又は三日月形であってよく、これらに限定されず、或いは、典型的には面積及び流量が最大になるように最適化された任意の形状であってよい。ガイドワイヤ/注入管腔 126 は、典型的には円形であり、直径が 0.005" から 0.1" であり、より典型的には 0.01" から 0.05" であるが、任意の望ましい形状であってよい。

【0065】

図 26A を参照すると、本開示の一実施形態の遠位端 133 が示されており、カテーテルボディ 102、カテーテル延長部 104、ノーズコーン 114、バルーンポケット 116、バルーン充填管腔 124、ガイドワイヤ/注入管腔 126、及び半径方向に圧縮されたバルーン 120 が示されている。この例では、バルーンポケット 116 は、近位カラー 130 と遠位カラー 114 との間に形成され、遠位カラー 114 は先細（テーパ状）であることによってノーズコーンを形成している。バルーン接合テール 115 は、ポケット内で接合されてよく、或いは圧縮されてよく、或いは、カラー 114 及び 130 の下で接合されてよい。遠位カラー 130 は、放射線不透過性マーカバンドなどの金属、又は熱収縮チューブなどの可塑性物質で構成されてよく、長さが 1mm から 20mm であってよく、より典型的には 2mm から 10mm であってよい。バルーン充填管腔 124 が、バルーン

ポケット 116 の下をその遠位端まで延びているように示されている。ガイドワイヤ/注入管腔 126 が、長手方向に、カテーテル 102 及びカテーテル延長部 104 を通ってカテーテルの遠位端まで延びているように示されている。バルーン 120 は、ポケット 116 にしまい込まれて外径がほぼカテーテルボディ 102 の外径ほどしかないように示されている。図 26B は、図 26A と同じ構造を示しており、且つ、バルーン 120 が半径方向に膨らんだ形態を示している。

【0066】

図 27A を参照すると、遠位区間 133 の図が示されており、これは更に、本開示の好ましい一実施形態の輪郭に、半径方向に圧縮されたバルーン 120、遠位カラー 114、及び近位バンド 130 が含まれ、それらの外径がカテーテルボディ 102 の外径以下であることを示している。図 27B には、図 27A と同じ構成が示されており、バルーン 120 はカラー 114 とカラー 130 との間でポケット 116 から膨らんでいる。

【0067】

図 28A を参照すると、本開示の代替実施形態 135 の遠位区間が示されており、外側カテーテル 119、内側カテーテル 127、ノーズコーン 125、半径方向に拘束されたバルーン 131、及びカテーテル流路 123 が示されている。外側カテーテル 119 は内側カテーテル 121 を覆うように適合されており、これらのカテーテルは、装置 135 の長さに沿って長手方向に延びる内側カテーテルと外側カテーテルとの間に半径方向に分布する空間ができるように構成されている。外側カテーテル及び内側カテーテルは、長さが 10 cm から 250 cm であってよく、より典型的には 50 cm から 150 cm であってよく、直径が 0.5 Fr から 10 Fr であってよく、より典型的には 1 Fr から 5 Fr であってよい。内側カテーテル 127 は外側カテーテル 119 より短くてよく、同じ長さでもよく、長くてよいが、この図では、内側カテーテル 127 は外側カテーテル 119 より長いように示されており、その遠位端はカテーテル延長部 127 を形成している。ノーズコーン 125 は、外側カテーテル 119 の遠位端から少し離れた場所に、内側カテーテル 127 の遠位延長部に沿って配置されており、その距離は 2 mm から 50 mm であり、より典型的には 5 mm から 20 mm である。バルーンポケットは、カテーテル 119 の遠位端とノーズコーン 125 の近位端との間に形成されている。図 28B には、内側カテーテル 127 を覆って配置された外側カテーテル 119 の端面図が示されており、外側カテーテル 119 と内側カテーテル 127 との間に配置された、半径方向に構成された流路 123 及びスタンドオフ 127 が示されている。4 つの流路が示されているが、装置 135 は、0 個、1 個、2 個、3 個、4 個又は任意の数の流路及びスタンドオフを有してよく、スタンドオフは、流路 123 の外側エッジを画定しており、内側カテーテル上又は外側カテーテル上に形成されてよく、その高さは、内側カテーテル及び外側カテーテルの直径、及びそれらの間隔によってのみ制限される。スタンドオフが図示されているが、内側カテーテルの外径が外側カテーテルの内径より小さいことにより、内側カテーテルと外側カテーテルとの間に空間が形成されていて、この空間を流体が装置 135 に沿って長手方向に流れることが可能であれば、スタンドオフは必須ではない。装置 135 は単層の内側カテーテル及び外側カテーテルを含んでよく、或いは、内側カテーテル及び外側カテーテルの一方又は両方が複数の層を有してもよい。好ましい一実施形態では、外側カテーテル 119 は、外側のペバックス層、コイルや編組などの補強を含む中央のポリイミド層、及び内側のテフロン（登録商標）層による 3 層構造である。内側カテーテル 127 は、単層の低摩擦チューブ、又は、外側カテーテル 119 について説明された構造と同様の構造のチューブである。図 28C には、装置 135 の長手方向図が示されており、外側カテーテル 119、膨らんでいないバルーン 131、ノーズコーン 125、及び内側カテーテル 127 のカテーテル延長部が示されている。バルーン 131 は、カテーテル 119 の遠位端とノーズコーン 125 の近位端との間に形成されたポケットの中にしまい込まれているように示されている。図 28D には、装置 135 の長手方向断面が示されており、外側カテーテル 119 と内側カテーテル 121 との間に配置されたバルーン膨張用流路 123 が示されている。この例では、バルーン 131 の遠位端は、ノーズコーン 125 の近位端に差し込

10

20

30

40

50

まれているように示されているが、バルーンテールがカテーテル 119 の外径より概ね低く位置していれば、近位バルーンテール及び遠位バルーンテールの両方が、カテーテル 119 内又はノーズコーン 125 内にリフローされるか任意の手段によって、内側カテーテル 127 に直接接合されてよい。

【0068】

図 29A から図 29E を参照すると、本開示の装置において使用されてよいバルーン構成の例が示されており、これらは、柔軟であってもなくてもよく、膨張状態であっても閉塞状態であってもよく、シリコン、ポリウレタン、ポリエチレン、PET (ポリエチレンテレフタレート)、ナイロンなどであってこれらに限定されない任意の材料で造られてよい。

10

【0069】

図 30 を参照すると、一方向バイパス流路 162 及び弁 164 を有するバルーン 160 の表面図が示されており、このバルーンについては、同時係属の特許出願第 61/821,058 号において詳述されている。

【0070】

バルーン 160 及び弁 164 は、バルーン 160 の近位面より近位にある区画からバルーン 160 の遠位面より遠位にある区画への流れ (順行性流) を可能にし、バルーン 160 の遠位面より遠位にある区画からバルーン 160 の近位面より近位にある区画への流れ (逆行性流) を阻止する。バルーン 160 は、図 24 から図 29 に示されたように、本開示のカテーテルの上に配置され、バルーンポケット内に保持されてよく、バルーン 160 の流路 162 を通る通常の (順行性の) 血流を維持しながら、動脈内から標的へへの治療用薬剤の順行性注入を可能にすることができ、バルーン 160 の遠位側の圧力が収縮期圧より高くなっても、カテーテルの上を逆行する治療用薬剤の逆行性流 (還流) を阻止することが可能である。

20

【0071】

図 31 を参照すると、バルーン 160 の断面が示されており、流路 162 と、流路 162 内に配置されたマイクロ弁 164 とが示されている。

【0072】

図 32 は、本開示の一実施形態の一連の組立工程の例を示す。図 32A を参照すると、装置 168 のカテーテル 170 が示されている。図 32B に示される、装置 168 の組み立ての第 1 のステップでは、カテーテル 170 の遠位区間の周囲にバルーンポケット 172 が形成され、図 32C に示される第 2 のステップでは、カテーテル 170 の丸みのある遠位端 174 が形成され、図 32D に示される第 3 のステップでは、接合テール 178 を有するバルーン 176 がカテーテル 170 のポケット 172 内に配置され、第 4 のオプションのステップでは、バルーンテール 178 上の場所 180 でカテーテル 170 又は他の材料がリフローされる。図 32F には、バルーン 176 が、半径方向に膨らんだ形態で示されており、バルーンポケット 172 と、リフロー又は他の手段によって覆われずにポケット 172 内に接合されたテール 178 とが示されている。

30

【0073】

図 33 を参照すると、本開示の 3 つの代替実施形態が示されている。図 10A には装置 173 が示されており、カテーテル 181、バルーンポケット 177、半径方向に拘束されたバルーン 178、カテーテル延長部 171、及びノーズコーン 182 が示されている。図 33B には装置 173 が示されており、半径方向に膨らんだバルーン 178 と、バルーンポケット 177 内に接合された接合テール 183 とが示されている。図 33C には、ノーズコーン 182 を有する装置 175 が示されており、ここでは、近位接続テール 191 が場所 179 においてカテーテル 181 内にリフローされており、遠位バルーン接合テール 193 が場所 184 において、ノーズコーン 182 内にリフローされているか、ノーズコーン 182 の下でカテーテル延長部 171 にリフローされている。図 33D には装置 179 が示されており、カテーテル 181、バルーン 178、ノーズコーン 182、及びカラー 186 が示されている。バルーン 178 は、カラー 186 の下に配置された近位テ

40

50

ール１９１と、ノーズコーン１８２の下でカテーテル延長部１７１にリフロー又は接合されているか、ノーズコーン１８２内にリフローされている遠位バルーンテール１９３と、を有する。図３３Ｅには装置１７９が示されており、ここでは、カラー１８６とノーズコーン１８２との間に形成されたバルーンポケットの中からバルーン１７８が膨らんでいる。

【００７４】

図３４には本開示の更に別の実施形態が示されており、２つのバルーン１８８及び１８９、カテーテル１８３、バルーンポケット１９４及び１９０、リフロー領域１９２、及びノーズコーン１８９が示されている。図３４の例ではバルーン１８８及び１８９の両方がポケット１９４及び１９０内に配置されるように示されているが、ポケット内には１つのバルーンが配置されればよい。

10

【００７５】

図３５には本開示の更に別の実施形態が示されており、流路１９５及び１９７を含むバルーン１９６、閉位置にある弁１９８、開位置にある弁１９９、カラー１８３、ノーズコーン１１０２、及びリフロー領域１１００が示されている。弁１９８は閉じているように示されており、弁１９９は開いているように示されているが、これらは、典型的には、一斉に動作し、全てが同時に開くか閉じる。

【００７６】

図３６には本開示の更に別の実施形態が示されており、これは、バルーン１１１０の遠位側及び近位側に配置された２つの圧力センサを含んでいるが、バルーンの遠位側または近位側に配置された単一の圧力センサが使用されてよい。これらの圧力センサは、注入圧力を監視すること、並びに、シリンジと連動して、手動又は自動化手段により、注入圧力を制御することに使用されてよい。或いは、閉塞バルーンの近位側または遠位側の圧力を、カテーテルを通して、外部圧力ゲージ（１１１３）で測定することも可能であり、遠位圧力は、ガイドワイヤ／注入管腔１１０５、又は他の任意のカテーテル管腔などのチューブを介して測定される。圧力ゲージは、ポンプに接続されて、処理装置を介して、ポンプが規定圧力を達成すること、又はポンプが、時間の関数としての圧力、体積、及び／又は流量の特定セットをプログラムされることが可能であってよい。

20

【００７７】

図３７を参照すると、バルーンの形態の４つの実施例が示されている。図３７Ａには装置１１１５が示されており、バルーン１１１７及びカテーテル１１１６が示されている。バルーン１１１７は、半径方向に膨らんだ形態であって、カテーテル１１１６の円周の一部分だけを占めている。図３７Ｂには装置１１１８が示されており、カテーテル１１１９及びバルーン１１２１が示されており、４つのバルーン１１２１が、半径方向に膨らんだ形態で、カテーテル１１１９の周囲に円周方向に配列されており、各バルーンはカテーテル１１１９の全外周のうちの一部分を占めている。図３７Ｃには装置１１２３が示されており、カテーテル１１２５、及び半径方向に膨らんだ形態のバルーン１１２７が示されており、バルーン１１２７は、半径方向に拘束された形態でカテーテル１１２５のポケット内に配置されて、バルーン１１２７の、半径方向に最も外側の部分がカテーテル１１２５の外径と概ね同じ高さかそれより低く位置する。図３７Ｄには装置１１３１が示されており、カテーテル１１３５、及び半径方向に膨らんだ形態のバルーン１１３７が示されており、バルーン１１３７は、半径方向に拘束された形態でカテーテル１１３５のポケット内に配置されて、バルーン１１３７の、半径方向に最も外側の部分がカテーテル１１３５の外径と概ね同じ高さかそれより低く位置する。

30

40

【００７８】

図３８を参照すると、解剖学的構造１１２０が示されており、大動脈１１２２、右動脈１１２４、左動脈１１２６、右毛細血管１１２８、左毛細血管１１２９、動脈側枝１１３６、静脈１１３０、動静脈シャント１１３２、腫瘍１１３３、血流方向矢印１１３４、標準ストレートチップカテーテル１１３８、及び塞栓粒子１１２５が示されている。図３８Ａには、経動脈的塞栓形成（ＴＡＥ）処置の開始時の様子が示されており、ここでは、塞

50

栓粒子 1 1 2 5 が、カテーテル 1 1 3 8 の遠位端から出て、血流及び通常血压によって完全に媒介される送達方法（血流媒介送達）で、順方向（順行性）血流によって腫瘍 1 1 3 3 内に搬送される。腫瘍 1 1 3 3 の毛細血管床 1 1 2 8 及び 1 1 2 9 に塞栓粒子 1 1 2 5 が充填され始め、動静脈シャント 1 1 3 2 から静脈 1 1 3 0 に粒子が搬入され、これによって、順行性還流及び非標的塞栓形成が引き起こされる。動脈圧は静脈圧より著しく高い為、動静脈シャント 1 1 3 2 を通る流れは速い。図 3 8 B を参照すると、標準ストレートチップカテーテル 1 1 3 8 の遠位端からの粒子 1 1 2 5 の注入が続けられた結果、毛細血管床 1 1 2 8 及び 1 1 2 9 の遠位端に粒子が充填され、塞栓が形成される。遠位毛細血管の塞栓形成によって、動静脈シャント 1 1 3 2 を通る流れが止まり、左動脈 1 1 2 6 内で圧力が高まる。塞栓形成が進むにつれ、動脈 1 1 2 6 内の背圧が上昇し続け、これは、塞栓粒子が逆行性方向 1 1 4 2 に還流して、右動脈 1 1 2 4、動脈側枝 1 1 3 6、及び大動脈 1 1 2 2 の非標的塞栓形成を引き起こすまで続く。この状況に起因して、非標的塞栓形成が行われ、不明な量の粒子が失われ、1 回分の送達量が不明であり再現性がなく、腫瘍血管系内の塞栓粒子の分布が最適にならない可能性がある。この例では、順行性還流及び逆行性還流の両方が発生しうる。

【 0 0 7 9 】

図 3 9 を参照すると、図 3 8 に示された解剖学的構造 1 1 2 0 が示されている。この例では、バルーン 1 1 4 1 が、流路 1 1 4 3 及び一方向弁（図 3 0 及び図 3 1 ）とともに、カテーテル 1 1 3 9 の遠位端の周囲に配置されている。図 3 9 A を参照すると、バルーン 1 1 4 1 が半径方向に膨らんだ形態で示されており、血液は、血流矢印 1 1 3 4 で示されるようにバルーン流路 1 1 4 3 を通って流れており、腫瘍 1 1 3 3 の血管系に流入している。塞栓粒子 1 1 2 5 は、カテーテル 1 1 3 9 の遠位端から放出され、血流によって順方向に搬送されて毛細血管 1 1 2 8 及び 1 1 2 9 に入る。腫瘍 1 1 3 3 の毛細血管床 1 1 2 8 及び 1 1 2 9 に塞栓粒子 1 1 2 5 が充填され始め、動静脈シャント 1 1 3 2 から静脈 1 1 3 0 に粒子が搬入され、これによって、順行性還流及び非標的塞栓形成が引き起こされる。動脈圧は静脈圧より著しく高い為、動静脈シャント 1 1 3 2 を通る流れは速い。図 3 9 B を参照すると、バルーンカテーテル 1 1 3 9 の遠位端からの粒子 1 1 2 5 の注入が続けられた結果、毛細血管床 1 1 2 8 及び 1 1 2 9 の遠位端に粒子が充填され、塞栓が形成される。遠位毛細血管の塞栓形成によって、動静脈シャント 1 1 3 2 を通る流れが止まり、左動脈 1 1 2 6 内で圧力が高まる。塞栓形成が進むにつれ、動脈 1 1 2 6 内の圧力が上昇し続けるが、バルーン 1 1 4 1 の弁が閉じて逆行性還流を防ぐ。この例では、注入が続くと、粒子 1 1 2 5 の充填圧が上昇し、これによって、充填密度が増加して、腫瘍又は他の構造の周縁にある遠位部への流入が増加する可能性があり、これによって、標的血管系全体を通して粒子の分布が改善される。本方法の一環として、バルーンの遠位側の圧力を、収縮期圧と（患者にとって安全な範囲内の）収縮期圧を超えるいくらかの圧力との間で調整してよい。例えば、注入圧は、塞栓形成処置の開始時には低くし、その後の何らかの時点で、収縮期圧を超える圧力まで増やしてよい。そのような時点は、例えば、動静脈シャント 1 1 3 2 を通る流れが止まる時点と一致するように選択されてよい。本方法は、粒子の分布及び充填を改善することが可能である。或いは、カテーテル 1 1 3 9 内の注入圧を、開始時には高くすることによって、粒子を毛細血管 1 1 2 8 及び 1 1 2 9 の遠位区間に急速に押し込んで、動静脈シャント 1 1 3 2 の塞栓形成を急がせることにより、順行性還流を減らしてよい。或いは、本方法によれば、低圧から高圧への勾配、又は高圧から低圧への勾配が使用されてよい。粒子の圧力媒介送達を行う目的は、順行性還流を低レベルにすること、逆行性還流を実質的になくすこと、粒子の分布を高めること、並びに粒子の密度を高めることの為の最適化を行うことである。圧力を監視し、明示的な圧力読みに基づく処置エンドポイントの選択を可能にする為に、バルーン 1 1 4 2 の近位側及び / 又は遠位側で、図 3 6 に示されたような圧力センサが使用されてよい。

【 0 0 8 0 】

図 4 0 を参照すると、図 3 8 に示された解剖学的構造 1 1 2 0 が示されている。この例では、閉塞バルーン 1 1 4 2 が、カテーテル 1 1 4 0 の遠位端の周囲に配置されている。

図40Aを参照すると、カテーテル1140のバルーン1142が半径方向に膨らんだ形態で示されている。膨らんだバルーン1142が動脈1126を完全に閉塞している為、バルーンより遠位にある全ての動脈及び毛細血管が、大動脈1122、右動脈1124、及び側枝動脈1136から隔離されており、これによって、バルーンの遠位側の圧力がほぼ通常の動脈圧である約80mmHgから0~50mmHgの範囲の圧力まで低下する。これが起こると、動静脈シャント1132を通る血流が、血流矢印1135で示されるように反転するか、或いは、順行性流が遅くなるか止まる可能性がある。図40Bを参照すると、粒子1125の初期注入が圧力に対抗して行われ、順行性流は最小限になるか、均衡して静止状態になる。粒子注入に対抗する逆行性圧力の流れは、静脈1130から動静脈シャント1135を通して動脈毛細血管1129に入る静脈血の流れ、又は、毛細血管1128に関連する動静脈毛細血管床が原因である可能性がある。粒子1125が注入されるにつれて、毛細血管1128及び1129に粒子1125が充填されるが、粒子が動静脈シャント1132内を流れることは容易ではなく、これは、流れが逆になっているか緩やかになっていることと圧力とが原因である。注入を続けることにより、毛細血管1129の遠位部分に塞栓を形成し、動静脈シャント1132を閉塞して、順行性還流を減らすことなくすることが可能である。動静脈シャント1132の塞栓形成後に、カテーテル1140内の注入圧を増やすことにより、粒子の密度及び分布のレベルを高めることが可能である。或いは、本方法に従って、勾配を使用することが可能である。圧力勾配のプロファイルは、時間と圧力の何らかの関数であってよく、例えば、低から高、高から低、低から高と高から低の交互変化である線形関数又はステップ関数であってよく、これらに限定されず、或いは他の任意の関数であってよく、又、このプロファイルの管理は、手動により、又は半自動的に、或いはプログラム可能な送達手段により行われてよい。或いは、本方法によれば、圧力を監視し、明示的な圧力読みに基づいて処置エンドポイントを選択する為に、バルーン1142の近位側及び/又は遠位側で、図36に示されたような圧力センサが使用されてよい。次に図40Dを参照すると、自動ポンプ/圧力監視システムを使用してカテーテル1140から腫瘍1133への注入を達成することが可能であり、このシステムによれば、閉塞バルーン1142の遠位側の圧力がゲージ1152で測定され、この圧力の読みが接続1154を介してポンプ1150に転送され、ポンプ1150はシリンジ1156からの抗がん剤の注入を制御する。ポンプ1150は、手動で制御されてよく、或いは、流量、時間、及び/又は圧力の何らかの関数にプログラムされてもよい。

【0081】

本方法のねらいは、逆行性還流の解消、順行性還流の低減又は解消、粒子の密度及び分布の制御、最適な用量の送達、規定された圧力エンドポイントの有効化、有効性の向上、及び毒性の低減である。

【0082】

図41Aを参照すると、カテーテルの長手方向断面が示されており、近位端及び遠位端と、カテーテルボディ204と、遠位先端203と、近位配置されたハブ206とが示されている。カテーテルボディ204には、ハブ206と流体連通している2つの管腔があり、第1の管腔は、ハブ6のポート208からカテーテル204の遠位先端203まで延びていて、これにより、流体を近位ハブ206から注入してカテーテル204の遠位先端203から出すことが可能であり、第2の管腔は、ハブ206のポート210から、カテーテル204の遠位先端203から少し離れている中間的な場所まで延びていて、第2の管腔は、バルーンを膨らませたりしぼませたりする為にバルーンと連通するように適合されている。

【0083】

図41Bを参照すると、本開示の第1の実施形態の長手方向断面が示されており、近位端及び遠位端と、カテーテルボディ204と、遠位先端203と、流体205及び弁207を有する2層の閉塞バルーン214と、近位配置されたハブ206とが示されている。バルーン214は流路が2つあって各流路に弁があるように示されているが、バルーン214は、1個、2個、3個、4個、又は任意の数の流路と、任意の数の弁とを有してよく

、弁はなくてもよい。この例では、弁構成は、流体をバルーン 214 の近位側からバルーン 214 の遠位側に流すことと、流体をバルーン 214 の遠位側からバルーン 214 の近位側に流さないことと、を可能にしているが、弁の向き及び流れ方向が逆である場合も本開示に包含される。カテーテルボディ 204 は、直径が 1 Fr から 10 Fr であってよく、より典型的には 2 Fr から 5 Fr であってよく、長さが 10 cm から 250 cm であってよく、より典型的には 50 cm から 150 cm であってよい。2 層の閉塞バルーン 214 は、半径方向に膨らんだ形態において、直径が 1 mm から 30 mm であってよく、より典型的には 2 mm から 10 mm であってよい。

【0084】

図 41C を参照すると、本開示の装置の代替実施形態が示されており、これは、カテーテルボディ 218 と、遠位先端 209 と、ハブ 206 と、傘状閉塞構造 220 とを有する。この閉塞構造は、半径方向に広がった形態では、血管の流れを完全に閉塞する。傘状閉塞構造 220 は、カテーテル 216 の遠位端から少し離れて配置されており、カテーテル 216 の周囲に円周方向に配置された傘状構造を形成しており、その外径は血管と接触する。傘状閉塞構造 220 は、半径方向に広がった形態では、直径が 1 mm から 30 mm であってよく、より典型的には 2 mm から 10 mm であってよく、長手方向の厚さが 0.25 mm から 10 mm であってよく、より典型的には 0.5 mm から 2 mm であってよい。傘状閉塞構造 220 は、V 字の閉端部が開端部より遠位側でカテーテルに取り付けられているように示されているが、逆向きに配置されてもよく、カテーテルボディ 18 に対して 90 度の角度で配置されてもよい。

【0085】

図 41D を参照すると、本開示の装置 222 が示されており、これは、カテーテル 218 と、遠位先端 209 と、ハブ 206 と、流路 230 及び弁 228 を有する一方向傘状閉塞構造 224 とを有する。閉塞構造 224 は、近位から遠位への流れを可能にし、遠位から近位への流れを阻止する。

【0086】

図 41E を参照すると、装置 232 が示されており、カテーテルボディ 234、カテーテル遠位延長部 235、及び遠位先端 211 を有する。カテーテル延長部 235 は、直径が 0.5 Fr から 5 Fr であってよく、より典型的には 1 Fr から 3 Fr であってよく、欠落していてもよく、或いは任意の長さであってよく、典型的には 2 mm から 30 mm であってよく、より典型的には 5 mm から 20 mm であってよい。

【0087】

図 41F を参照すると、本開示の好ましい実施形態が示されており、カテーテルボディ 237 と、カテーテル延長部 235 と、遠位先端 211 と、ノーズピース 241 と、半径方向に膨らんだ形態の 2 層の閉塞バルーン 243 とが示されている。この例では、2 層の閉塞バルーン 243 が、遠位カテーテル延長部 235 上の、カテーテルボディ 237 の遠位端とノーズピース 241 の近位端との間に形成されたポケットの中に配置されている。ノーズピースは、テーパ状ノーズコーンであってよく、或いはチューブ又はカテーテルの遠位部分が丸められたピースであってよく、或いは先端がとがっていないチューブであってよく、或いは直径がカテーテルボディの直径以下である任意の構造であってよい。2 層の閉塞バルーン 243 の、半径方向に拘束された形態での外径は、カテーテルボディ 237 の外径にほぼ等しい。

【0088】

図 41G を参照すると、本開示の装置 245 の更に別の実施形態が示されており、これは、カテーテルボディ 247 と、遠位先端 234 と、ノーズピース 241 と、近位ハブ 206 と、流路 230 及び弁 228 を有する一方向傘状閉塞構造 224 とを有する。この例では、流路 230 及び弁 228 を有する一方向傘状閉塞構造 224 は、遠位カテーテル延長部 234 上の、カテーテルボディ 247 の遠位端とノーズピース 241 の近位端との間に形成されたポケットの中に配置されている。ノーズピース 241 は、テーパ状ノーズコーンであってよく、或いは放射線不透過性マーカバンドであってよく、或いはチューブ又

はカテーテルの遠位部分が丸められたピースであってよく、或いは先端がとがっていないチューブであってよく、或いは直径がカテーテルボディの直径とほぼ等しい任意の構造であってよい。一方向傘状閉塞構造 2 2 4 の、半径方向に拘束された形態での外径は、カテーテルボディ 2 4 7 の外径にほぼ等しい。

【 0 0 8 9 】

図 4 2 を参照すると、本開示の一方向閉塞構造の好ましい一実施形態の 4 つの図が示されている。図 4 2 A には、(図 4 1 B 及び図 4 1 F でも見られた) 半径方向に膨らんだ形態での 2 層の一方向閉塞構造 2 3 6 が示されており、これは、近位端 2 3 8、遠位端 2 4 0、バルーン 2 4 2、バルーンシース 2 4 4、流路 2 4 6、弁構造 2 5 0、外側バルーンシーステール 2 5 4、バルーンテール 2 5 6、流れ方向矢印 2 5 2、及び流れ出口 2 4 8 を有する。閉塞構造 2 3 6 が図 4 1 F のようにカテーテル上に配置されている場合、流体は、矢印 2 5 2 で示されるように、流路 2 4 6 及び弁 2 5 0 を通って近位から遠位への方に流れ (順行性)、遠位流れ出口 2 4 8 から出る。流路 2 4 6 の遠位端におけるバルーンシース 2 4 4 の内面に対する順行性流体圧は、弁 2 5 0 におけるバルーンシース 2 4 4 の内面の遠位方向の変位又は偏位を引き起こし、これによって、流体が流れ出口 2 4 8 を通り抜けることが可能になる。流れを反転させると、弁 2 5 0 におけるバルーンシース 2 4 4 の外側遠位面に対する流体圧によって、バルーンシース 2 4 4 がバルーン 2 4 2 の遠位面を圧迫して弁 2 5 0 を閉じ、逆行性流を阻止する。一方向閉塞構造 2 3 6 をカテーテル上で逆向きに配置すると、遠位から近位への流れが発生し、近位から遠位への流れが阻止される。図 4 2 A の閉塞構造は、内側バルーン及び外側シースを含む 2 つの層を有するように示されているが、当然のことながら、シースはなくてもよく、近位面から遠位面への流路を有するバルーンが本開示に包含されると見なされる。流路 2 4 6 を含むバルーン 2 4 2 は、所望の数及び構成の流路を含むように材料を、モールド、押し出し、真空成形などの方法で整形することによって成形されてよい。或いは、円形又は楕円形を含み、これに限定されない標準的なバルーンを修正することによって近位から遠位への流路を実現してよい。バルーンを修正する一方法は、円周に沿って揃えられた長手方向のひだを形成して、バルーンの近位面からバルーンの遠位面に延びる V 字形の流路を形成することである。そのような修正されたバルーンを覆うシースを、上述されたものと同様に配置することにより、図 4 2 A から図 4 2 D に示されたバルーンと同じ結果が得られる。

【 0 0 9 0 】

図 4 2 B を参照すると、本開示の一方向閉塞構造 2 3 6 の側面図が示されており、近位端 2 3 8、遠位端 2 4 0、バルーン 2 4 2、バルーンシース 2 4 4、及び流れ方向矢印 2 5 2 が示されている。

【 0 0 9 1 】

図 4 2 C を参照すると、一方向閉塞構造 2 3 6 の近位側の様子が示されており、近位端 2 3 8、遠位端 2 4 0、及び流路 2 4 6 が示されている。

【 0 0 9 2 】

図 4 2 D を参照すると、一方向閉塞構造 2 3 6 の遠位面の様子が示されており、近位端 2 3 8、遠位端 2 4 0、及び流れ出口 2 4 8 が示されている。流れ出口 2 4 8 は、バルーンテール 2 5 6 とバルーンシース 2 5 4 との間の空間として形成される。バルーンシース 2 4 4 を流路 2 4 6 の真下で終わりにして、バルーンシーステール 2 5 4 を含まない弁 2 5 0 を形成することも可能である。

【 0 0 9 3 】

図 4 3 を参照すると、一方向閉塞構造 2 3 6 の一プロトタイプが、半径方向に膨らんだ形態で示されており、近位端 2 3 8、遠位端 2 4 0、バルーンシース 2 4 4、(バルーンシース 2 4 4 の内側に配置された) バルーン 2 4 2、及び流路 2 4 6 が示されている。この装置の試験を行った結果によれば、この装置は、逆行性流がない状態で、その遠位面に対する少なくとも 2 2 0 mm H g に耐える。

【 0 0 9 4 】

図 4 4 を参照すると、装置 6 0 は、カテーテル 2 6 5 の遠位延長部 2 6 7 に適合されて

半径方向に拘束された形態での一方向閉塞構造 272 を示しており、これは、遠位端 262、近位端 264、近位カラー 266、(ノーズコーンとして形成された)遠位カラー 268、及び装置ポケット 270 を有する。近位カラー 266 及び遠位カラー 268 は、放射線不透過性マーカバンドなどの金属、熱収縮チューブ、又は任意の可塑性物質、例えば、ポリウレタン、ポリエチレン、ポリスチレン、アセタール、PTFE、ナイロンなどで構成されてよく、長さが 1 mm から 20 mm であってよく、より典型的には 2 mm から 10 mm であってよい。この例では、円周方向に方向づけられた閉塞構造 272 が、カテーテル 265 のポケット 270 内に保持され、外径がカテーテル 265 の外径にほぼ等しい。

【0095】

10

図 44B を参照すると、一方向閉塞構造 272 が半径方向に膨らんだ形態である装置 260 が示されており、近位端 264、遠位端 262、バルーン 242、バルーンシース 244、弁 250、流れ出口 248、流路 246、流れ矢印 252、近位カラー 266、遠位カラー 268、カテーテル 274、バルーン充填管腔 270、及びガイドワイヤ/注入管腔 276 が示されている。この例では、遠位バルーンシーステールがなく、バルーンシースは、バルーン表面上の、流路 246 の真下、且つカテーテル延長部 267 の外周の上で終わっており、これによって、流れ出口は、バルーンシースの終わりとカテーテルとの間に配置される。

【0096】

20

図 45A を参照すると、装置 280 が示されており、カテーテル 282 と、半径方向に広がった形態での傘状閉塞構造 2284 が示されており、傘状閉塞構造 284 は、外周がカテーテル 282 の周囲 360 度にあるように、カテーテル 282 の周囲で円周方向に方向づけられている。装置 280 が動脈内又は静脈内に配置されて、傘状閉塞構造 284 が半径方向に膨らんだ形態になると、閉塞装置 284 の外周は、少なくとも血管壁の内側と接触し、流れをほぼ遮断する。図 45A には、V 字の閉端部が順方向を向く閉塞構造 284 が示されており、図 45B に示されている装置 282 の傘状閉塞装置 288 は、V 字の閉端部が逆方向を向く構成である。本開示の閉塞構造は、半径方向に膨らんだ形態のときはカテーテルに対して 90 度の方向を有してもよい。

【0097】

30

図 46A を参照すると、装置 290 が示されており、近位端 292 と、遠位端 294 と、カテーテル 296 と、半径方向に膨らんだ形態での二方向閉塞構造 299 と、フレーム 298 と、流路 2100 とが示されており、流体は、流路 2100 を通って、近位から遠位に、又は遠位から近位に流ることが可能である。2 つの流路が図示されているが、二方向閉塞構造 298 は、1 個、2 個、3 個、又は任意の数の流路を有してよい。

【0098】

図 46B を参照すると、装置 2102 が示されており、近位端 2104 と、遠位端 2106 と、カテーテル 2108 と、フレーム 2111、流路 2112、及び半径方向弁 2114 を含む一方向傘状閉塞装置 2110 とが示されており、流体は近位から遠位に流れる(順行性)のみであり、逆行性流は半径方向弁 2114 によって阻止される。装置 2102 は順行性流のみを可能にするが、必要であれば、装置 2102 の装置 2110 が、逆行性流のみを可能にするように構成されるか、且つ/又は、図示されるように V 字の閉端部が順方向を向く構成を有してよく、或いは、必要であれば、V 字の閉端部が逆方向を向く構成を有するか、カテーテル 2108 に対して 90 度の方向を有してよい。

40

【0099】

閉塞構造 2110 のフレーム 298 及び 2111 は、形状記憶金属のニチノール又はエルジロイなどの金属から造られてよく、或いはポリエチレン、ポリウレタン、ポリスチレン、PTFE、アセタール、ナイロンなどの可塑性樹脂から造られてよく、或いはシリコーンなどの弾性材料から造られてよく、或いはコットンやレーヨンなどの織物から造られてよく、メッシュ、ワイヤフレーム、ダイヤフラムを含んでよく、ひだを付けられるか、他の方法で折り曲げられてよく、或いは、上昇した血管圧を閉塞するのに十分な強度及び

50

多孔度を有し、流路や弁を組み込むことが可能であれば、他の任意の便利な構造又は材料であってよい。弁 1 1 4 は、ポリプロピレンやポリウレタン、シリコンなどのエラストマ材料を含む柔軟な、又は剛体の可塑性物質から造られてよく、厚さが 1 ミルから 5 0 ミル、より典型的には 2 ミルから 1 0 ミルである、フラップ、ソック、コーン、ダックビル、ダイヤフラムなどを含む構成を有してよい。

【 0 1 0 0 】

図 4 7 A を参照すると、本開示の一方向閉塞構造 2 1 2 0 の遠位面の様子が示されており、（順方向に延びる）カテーテル 2 1 2 2 と、装置フレーム 2 1 2 4 と、半径方向弁 2 1 2 5 と、半径方向弁 2 1 2 5 の下に配置された流路 2 1 2 6 とが示されている。図示されているように、半径方向弁 2 1 2 5 は、カテーテル 2 9 0 から半径方向外側に延びて、4 つの弁の全てを覆う。この例では 4 つの流路が示されているが、任意の数の流路が使用可能である。この構成は、一方向傘状閉塞構造 2 1 2 0 の近位面から遠位面への流れを可能にしているが、逆に流すことも可能である。

10

【 0 1 0 1 】

図 4 7 B には、一方向傘状閉塞構造 2 1 2 8 を含む、本開示の別の実施形態が示されており、（順方向に延びる）カテーテル 2 1 3 0、装置フレーム 2 1 3 2 と、弁 2 1 3 6 と、弁 2 1 3 6 の下に配置された流路 2 1 3 4 とが示されている。この例では、各流路に個別の弁があり、4 つの流路及び弁が示されているが、本開示の装置は、弁及び流路のサイズとフレーム 2 1 2 4 及び 2 1 3 2 の面積によってのみ制限される任意の数の流路及び弁を有してよい。この一方向構成は、傘状閉塞構造 2 1 2 8 の近位面から遠位面への流れを可能にしているが、弁の流れ方向を変更するか、一方向閉塞装置をカテーテル 2 1 2 2 及び 2 1 3 0 に対して 1 8 0 度回転させることにより、逆の流れも容易に実現できる。

20

【 0 1 0 2 】

図 4 8 には、5 ミルのポリウレタン材から構成されたプロトタイプのマイクロ弁 2 1 4 0 が示されている。この装置の試験を行った結果によれば、この装置は、遠位面に対して加えられる少なくとも 2 2 0 m m H g の流体圧を抑える。

【 0 1 0 3 】

図 4 9 A を参照すると、装置 2 1 4 2 が示されており、カテーテル 2 1 4 4 に適合され、半径方向に膨らんだ形態の三角形閉塞構造 2 1 4 5 が示されており、閉塞構造 2 1 4 5 は、カテーテル 2 1 4 4 の周囲で円周方向に方向づけられたフレーム 2 1 4 6 を有し、その外周は 3 6 0 度を包含する。装置 2 1 4 2 が動脈内又は静脈内に配置されると、フレーム 2 1 4 6 が半径方向に膨らんだ形態になり、装置フレーム 2 1 4 6 の外周は、少なくとも血管壁の内側と接触し、少なくとも流れをほぼ遮断する。

30

【 0 1 0 4 】

図 4 9 B を参照すると、装置 2 1 4 8 が示されており、カテーテル 2 1 5 0 と、フレーム 2 1 5 2、流路 2 1 5 4、及び半径方向弁 2 1 5 8 を含む一方向三角形閉塞構造 2 1 5 1 が示されている。参照されているのは、傘状又は三角形の一方向閉塞弁であるが、当然のことながら、矩形、楕円形、円錐形、及び円形を含んでこれに限定されない任意の形状が使用されてよい。一方向閉塞構造の更に別の構造は、流路及び弁とともに配置される膨張バルーン又は閉塞バルーン又は他の任意の医療用バルーンであり、この弁は近位面から遠位面まで延びる。

40

【 0 1 0 5 】

図 5 0 A から図 5 0 C を参照すると、閉塞構造 2 1 9 1 を半径方向に拘束された形態から半径方向に広がった形態に展開し、その後、拘束された形態に戻す方法が示されている。図 5 0 A には、装置 2 1 8 0 の長手方向断面が示されており、近位端 2 1 8 2 と、遠位端 2 1 8 4 と、外側カテーテル 2 1 8 6 と、内側カテーテル 2 1 8 8 と、ノーズコーン 2 1 9 0 と、フレーム 2 1 9 2、弁 2 1 9 4、及びフレーム取り付け点 2 1 9 6 を有する、半径方向に拘束された一方向閉塞構造 2 1 9 1 とが示されている。一方向閉塞構造 2 1 9 1 は、取り付け点 2 1 9 6 において内側カテーテル 2 1 8 8 に取り付けられており、閉塞装置 2 1 9 1 には、その遠位端を取り付け点 2 1 9 6 において近位方向外向きに旋回させ

50

る力があらかじめかけられている。この例では、外側カテーテル 2 1 8 6 は、あらかじめかけられている力に対抗して閉塞構造 2 1 9 1 を拘束する。装置 2 1 8 0 は、最初に、標的構造にある血管系、又は標的構造の近傍にある血管系に配置される。

【 0 1 0 6 】

図 5 0 B を参照すると、内側カテーテル 2 1 8 8 が固定されたまま、外側カテーテル 2 1 8 6 が矢印 2 2 0 0 で示されるように近位方向に動かされることにより、閉塞構造 2 1 9 1 に対する拘束が取り除かれて、閉塞構造 2 1 9 1 が取り付け点 2 1 9 6 において近位方向外向きに旋回して、半径方向に広がった形態になることが可能になる。フレーム 2 1 9 2 は、ニチノールやエルジロイなどの形状記憶金属から造られてよく、取り付け点 2 1 9 6 において、半径方向に広がった形態に事前成形されてよく、これが、半径方向に拘束された形態まで動かされると、閉塞構造 2 1 9 1 に対して外向きの力があらかじめたくわえられることになる。編組ニチノールチューブが使用される場合、これは、半径方向に広がった形態に事前成形されてよく、閉塞構造 2 1 9 1 は、外周が 3 6 0 度あるように、カテーテル 2 1 4 4 の周囲で円周方向に方向づけられている。この例のように、ポリウレタン、PTFE、シリコンなどによるメッシュがコーティングされてよく、メッシュを通る流路が形成されてよく、流路を覆う弁が配置されてよい。

10

【 0 1 0 7 】

図 5 0 C を参照すると、内側カテーテル 2 1 8 8 が固定されたまま、外側カテーテル 2 1 8 6 が遠位方向に動かされることにより、フレーム 2 1 9 2 が取り付け点 2 1 9 8 において遠位方向に旋回して、閉塞構造 2 1 9 1 が半径方向に拘束された形態になる。

20

【 0 1 0 8 】

図 5 1 を参照すると、解剖学的構造 2 2 0 0 が示されており、大動脈 2 2 0 2、右動脈 2 2 0 4、左動脈 2 2 0 6、毛細血管 2 2 0 8、腫瘍 2 2 0 9、及び血流方向矢印 2 2 1 2 が示されている。図 5 1 A から図 5 1 E には、本開示の方法が示されており、本方法では、経動脈の化学塞栓療法 (TACE) の場合と同様に、薬剤溶出性ビーズを使用して腫瘍に塞栓を形成する。

【 0 1 0 9 】

第 1 のステップでは、2 管腔カテーテル 2 2 1 4 と、半径方向に拘束された (図 4 2 にも示されている) 一方向バルーン閉塞構造 2 2 1 6 とを含む装置 2 2 1 1 が、図 5 1 A に示されるように、カテーテル 2 2 1 4 の管腔 1 (ガイドワイヤ/注入管腔) を使用して、体表上の挿入部位 (通常は脚の付け根の大腿静脈) からガイドワイヤ 2 2 1 3 の上を進み、腫瘍を養う動脈又はその近傍に配置される。矢印 2 2 1 2 で示されるように、血液は、装置 2 2 1 1 の上を順行性の方向に流れて腫瘍 2 2 0 9 の毛細血管 2 2 0 8 に入る。

30

【 0 1 1 0 】

第 2 のステップでは、解剖図 5 1 B に見られるように、カテーテル 2 2 1 4 の第 2 の管腔 (バルーン膨張用管腔) を使用して、図 4 2 の 2 層装置の内側バルーンを膨らませることにより、一方向バルーン閉塞構造 2 2 1 6 が半径方向に膨らんだ形態になる。半径方向に膨らんだ形態になると、約 8 0 mmHg と約 1 3 0 mmHg の間である通常血圧の作用で閉塞構造 2 2 1 6 の弁 2 2 1 7 がただちに開位置になり、これによって、順行性血流が流路 2 2 1 9 を通って腫瘍 2 2 0 9 の毛細血管 2 2 0 8 に入ることが可能になる。

40

【 0 1 1 1 】

図 5 1 C には第 3 のステップが示されており、化学塞栓粒子 2 2 1 8 が、左動脈 2 2 0 6 及び腫瘍 2 0 9 の毛細血管 2 2 0 8 に注入され始めている。この時点では、一方向閉塞構造 2 2 1 6 の弁 2 2 1 7 は開位置にあり、血液は、流路 2 2 1 9 を通って順行性の方向に流れながら、化学塞栓粒子 2 2 1 8 を腫瘍 2 2 0 9 の血管系内へ搬送し続ける。

【 0 1 1 2 】

図 5 1 D を参照すると、第 4 のステップが示されており、化学塞栓粒子 2 2 1 8 が毛細血管 2 2 0 8 の遠位端に塞栓を形成し始め、毛細血管 2 2 0 8 及び左動脈 2 2 0 6 の近位区間の圧力が上昇する。この背圧により、血流及び化学塞栓粒子 2 2 1 8 は逆行性の方向に流れるが、左動脈 2 2 0 6 の背圧によって弁 2 2 1 7 がただちに閉じられ、これによ

50

て、粒子 2 2 1 8 は、閉塞装置 2 2 1 7 より遠位の血管区画内にとどまる。現在入手可能なストレートチップカテーテルを使用した場合、化学塞栓形成処置は、この時点で終わることになる。これは、粒子がカテーテルの上を後方に還流して体循環に入り、非標的塞栓形成及び関連する合併症を引き起こす為である。

【 0 1 1 3 】

図 5 1 E には、現行カテーテルでは不可能な第 5 のステップが示されており、塞栓粒子が注入され続け、逆行性の還流は発生せず、腫瘍の血管系には粒子 2 2 1 8 が更に充填される。この方法は、逆行性還流に伴う合併症を防ぐと同時に、より多くの粒子を腫瘍に投入することを可能にすることができる。

【 0 1 1 4 】

図 5 1 F には本方法の最終ステップが示されており、閉塞構造 2 2 1 6 が半径方向に拘束された形態になり、装置 2 2 1 1 がガイドワイヤ 2 2 1 3 の上を身体から引き抜かれる。

【 0 1 1 5 】

半径方向に拘束された形態から半径方向に膨らんだ形態に移行可能な装置について具体的に記述したが、そのような移行は必須ではない。本開示の一方向閉塞構造は、永続的に膨らんだ形態で構成されてよい。この例では、閉塞構造は、高度に柔軟な材料であってよく、例えば、低ジュロメータ硬度のプラスチックやゴム、又はフレキシブルメッシュ、或いは、血管系内を通して標的まで慎重に進んで一方向閉塞を行うのに十分な強度と柔軟性を提供する任意の材料又は構造であってよい。

【 0 1 1 6 】

図 5 2 を参照すると、一装置の遠位区間 3 0 2 が示されており、遠位端 3 0 3 と、近位端 3 0 4 と、カテーテルボディ 3 0 6 と、遠位先端 3 0 8 と、ノーズコーン 3 1 0 と、完全に膨らんだ形態の一部閉塞バルーン 3 1 2 と、流路 3 1 4 と、一方向弁 3 1 6 と、が示されている。この実施形態では、流路 3 1 4 を通る、近位から遠位の方向の流れが許容されており、近位への流れは一方向弁 3 1 6 によって制限されている。一部閉塞バルーン 3 1 2 は、形状は任意であってよく、直径は 1 mm から 3 0 mm であってよく、より典型的には 2 mm から 1 0 mm であってよい。

【 0 1 1 7 】

図 5 3 を参照すると、本開示の装置の遠位区間の長手方向区間 3 2 0 が示されており、カテーテルボディ 3 0 6 と、遠位先端 3 0 8 と、ノーズコーン 3 1 0 と、半径方向に拘束されたバルーン 3 2 2 と、近位バルーンポケット境界 3 2 4 と、遠位バルーンポケット境界 3 2 6 とが示されている。半径方向に拘束されたバルーン 3 2 2 は、境界 3 2 4 におけるカテーテル 3 0 6 の遠位端と、境界 3 2 6 におけるノーズコーン 3 1 0 の近位端とによって画定されたポケットの中に位置する。拘束されたバルーンの外径は、カテーテルボディ 3 0 6 の外径にほぼ等しい。これにより、バルーンは、ポケット内に位置し、カテーテルを所望の最小直径で保持することが可能になる。

【 0 1 1 8 】

図 5 4 A を参照すると、本開示の装置の遠位区間 3 3 0 が示されており、カテーテルボディ 3 0 6 と、カテーテル延長部 3 0 7 と、遠位先端 3 0 8 と、ノーズコーン 3 1 0 と、バルーンポケット 3 3 2 と、ガイドワイヤ及び注入管腔 3 3 4 と、バルーン膨張用管腔 3 3 6 とが示されている。カテーテルボディ 3 0 6 は、直径が 0 . 2 5 mm から 5 mm であり、より典型的には 0 . 5 mm から 1 . 5 mm であり、長さが 1 0 cm から 2 4 0 cm であり、より典型的には 7 5 cm から 1 5 0 cm である。カテーテル延長部 3 0 7 は、直径が 0 . 2 5 mm から 3 mm であり、より典型的には 0 . 4 mm から 1 mm であり、長さが 5 mm から 1 0 0 mm であり、より典型的には 5 mm から 4 0 mm である。バルーンポケット 3 3 2 は、深さが、カテーテルボディ 3 0 6 とカテーテル延長部 3 0 7 の直径の差に等しく、長さが 1 mm から 5 0 mm であり、より典型的には 5 mm から 1 5 mm である。バルーンポケット 3 3 2 にぴったり収まって、バルーンの、バルーンポケット 3 3 2 から上への伸びが最小限になるように、バルーンの壁の厚さ及び内径が選択され、押し出し又

10

20

30

40

50

はモールドが行われる。

【 0 1 1 9 】

図 5 4 B を参照すると、遠位区間 3 3 0 はバルーン 3 3 8 を含み、バルーン 3 3 8 は、半径方向に拘束された形態でバルーンポケット 3 3 2 内に保持され、外径がカテーテルボディ 3 0 6 の外径にほぼ等しい。

【 0 1 2 0 】

図 5 4 C を参照すると、遠位区間 3 3 0 は、半径方向に膨らんだ形態のバルーン 3 3 8 を含み、バルーン 3 3 8 は、流路 3 1 4 と、閉位置にある一方向弁 3 1 6 とを有する。一部閉塞バルーン 3 3 8 は、任意の形状であってよく、直径が 1 mm から 3 0 mm であってよく、より典型的には 2 mm から 1 0 mm であってよく、長さが 1 mm から 5 0 mm であってよく、より典型的には 5 mm から 1 5 mm であってよい。流路 3 1 4 は任意の形状及び構成であってよく、開口は、通過する所望の流量に合わせて較正される。好ましい一実施形態では、バルーンは直径が 6 mm となり、流路は直径が 0 . 5 mm から 1 . 5 mm となる。流路 3 1 4 を含むバルーン 3 3 8 は、所望の数及び構成の流路を含むように材料を、モールド、押し出し、真空成形などの方法で整形することによって成形されてよい。或いは、円形又は楕円形を含み、これに限定されない標準的なバルーンを修正することによって近位から遠位への流路を実現してよい。バルーンを修正する一方法は、円周に沿って揃えられた長手方向のひだを形成して、バルーンの近位端からバルーンの遠位端に延びる V 字形の流路を形成することである。そのような修正されたバルーンにシース又はフィルムをかぶせることにより、同時係属中の出願第 6 1 / 9 1 7 , 1 3 1 号に記述されているような長手方向流路及び一方向弁が得られる。

【 0 1 2 1 】

図 5 5 A から図 5 5 C を参照すると、本開示の装置の直列構造が示されている。

【 0 1 2 2 】

図 5 5 A を参照すると、装置構造 3 5 0 の長手方向の図が示されており、カテーテルボディ 3 0 6 と、遠位配置されたカテーテル延長部 3 0 7 と、ガイドワイヤ / 注入ポート 3 5 4 及びバルーン膨張 / 収縮用ポート 3 5 6 を含む、近位配置されたハブ 3 5 2 と、が示されている。

【 0 1 2 3 】

図 5 5 B を参照すると、装置構造 3 5 0 の長手方向の図が示されており、追加されたノーズコーン 3 1 0 と、カテーテルボディ 3 0 6 の遠位端とノーズコーン 3 1 0 の近位端との間に配置されたバルーンポケットとが示されている。

【 0 1 2 4 】

図 5 5 C を参照すると、本開示の装置 3 5 8 の長手方向の図が示されており、カテーテルボディ 3 0 6 、バルーン 3 4 0 、及びハブ 3 5 2 が示されている。バルーン 3 4 0 は、半径方向に膨らんだ形態で示されており、流路 3 1 4 と、開位置にある弁 3 1 6 とが示されている。

【 0 1 2 5 】

図 5 6 を参照すると、解剖学的構造 3 6 0 が示されており、腫瘍 3 6 2 と、大動脈 3 6 6 と、遠位大動脈 3 6 7 と、側枝動脈 3 7 0 及び 3 7 4 と、腫瘍毛細血管 3 7 3 、 3 7 5 、 3 7 7 、及び 3 7 9 と、血流方向矢印 3 6 8 、 3 7 2 、 3 7 6 、及び 3 7 8 とが示されている。右肝葉内の腫瘍の場合、動脈 3 6 6 は右肝動脈であり、動脈 3 6 7 は遠位右肝動脈であり、これらは流れ方向矢印 3 6 8 及び 3 7 8 で示されるように腫瘍に向かって流れる。この例では、動脈 3 7 0 は胃十二指腸動脈であり、動脈 3 7 4 は十二指腸上動脈などの肝腸動脈であり、これら両方の通常の流れは、流れ方向矢印 3 7 2 及び 3 7 6 で示されるように肝動脈から遠ざかって、肝臓及び消化管の両方を養う動脈網に入る。肝動脈 3 6 6 からの血液は、腫瘍毛細血管 3 7 3 、 3 7 5 、 3 7 7 、及び 3 7 9 にも流入する。右肝動脈を通る通常の血流は、4 ミリリットル毎秒のレンジである。

【 0 1 2 6 】

図 5 7 A から図 5 7 H を参照すると、現行医療業務による腫瘍塞栓形成方法が示されて

いる。図示されているステップの少なくとも幾つかは、肝臓の腫瘍における現行カテーテルベースの塞栓形成療法で用いられる。

【0127】

本処置の第1のステップでは、図57Aの解剖学的構造380に示されるように、ガイドワイヤ382が、脚の付け根の大腿静脈から、回腸動脈、大動脈、腹腔動脈、肝動脈を通して、右肝動脈366内へと進められる。ガイドワイヤ382の直径は、典型的にはおよそ0.25mmから1.25mmであり、より典型的には0.4mmから1mmである。

【0128】

図57Bに示される、本処置の第2のステップでは、ガイドカテーテル392が、ガイドワイヤ382の上を、ガイドワイヤ382と同じ動脈経路に沿って進められる。典型的には、ガイドカテーテルは、外径がおよそ1.5mmから2.5mmであり、マイクロカテーテルを受け入れることが可能な中央管腔を有しており、その外径は0.5mmから1.5mmである。ガイドカテーテルは、腫瘍の近傍の血管系にアクセスするには大きすぎ、典型的には、腫瘍に向かう血管経路に沿って可能なところまで進められる。血流は、図56に示されたものと同じ通常パターンをたどり、ガイドカテーテル392の側面の周囲を流れる。

【0129】

図57Cに示される第3のステップでは、任意選択で、ガイドワイヤ382が取り除かれ、マイクロカテーテルの中央管腔にぴったり収まる、より小径のガイドワイヤ398と交換される。ガイドワイヤ398は、典型的には直径が0.2mmから0.75mmであり、より典型的には0.25mmから0.6mmの範囲である。

【0130】

本処置の第4のステップでは、図57Dの解剖学的構造3102に示されるように、マイクロカテーテル3104が、ガイドワイヤ398の上を、ガイドカテーテル392の遠位端より先の場所まで進められ、腫瘍内の、又は腫瘍の近傍の血管系に入れられる。マイクロカテーテル3104は、実際に可能な限り腫瘍の近くまで進められ、解剖学的に可能であれば、超選択的塞栓形成の場合のように、腫瘍の血管系内まで進められる。マイクロカテーテル3104は、典型的には直径が0.75mmから1.5mmであり、より典型的には約1mmであり、全長が50cmから200cmであり、より典型的には75cmから150cmである。中央管腔マイクロカテーテル3104は、内径が可能な限り大きいように最適化されているが、通常は約0.5mmのレンジにある。

【0131】

第5のステップでは、図57Eの解剖学的構造3200に示されるように、ガイドワイヤ398がマイクロカテーテル3104から取り除かれる。ガイドワイヤ398を取り除くと、薬剤及び/又は塞栓物質を右肝動脈及び腫瘍の中の標的部位に注入する為に、マイクロカテーテル3104の中央管腔を使用することが可能になる。血液は、矢印368、372、376、及び378で示される通常の流れパターンに従って、ガイドカテーテル392及びマイクロカテーテル3104の周囲を流れ続けて、腫瘍379の毛細血管373、375、377、及び379、胃十二指腸分枝370、及び肝腸分枝374に入る。

【0132】

図57Fの解剖学的構造3208に示される第6のステップでは、薬剤及び/又は塞栓物質が、シリンジなどの手段により、マイクロカテーテル3104の近位端から注入され、ハブ52(図55)のガイドワイヤ/注入ポート354を通り、ガイドワイヤ/注入管腔334(図54)内を長手方向に通じ、カテーテル延長部307の遠位端から出る。この例では、塞栓粒子3210が、通常血流によって、流れ矢印3212で示されるように、遠位右肝動脈3214、腫瘍毛細血管373、375、377、及び379の中まで搬送され、且つ、流れ矢印376で示される方向に肝腸動脈374の中まで搬送される。胃十二指腸分枝動脈374又は他の任意の、マイクロカテーテル3104の遠位先端より遠位にある動脈分枝を通して移動する薬剤及び/又は塞栓物質は、通常の順方向流によって

10

20

30

40

50

、肝臓及び腸の一部を含む非標的部位に配置される。この（カテーテル先端に対して）逆行性のバイパスが遠位肝腸動脈に入ると、深刻な合併症を引き起こす可能性があり、例えば、肝臓又は腸の区間の損傷又は死滅、胃潰瘍、或いは患者の死亡すら引き起こす可能性がある。更には、薬剤及び／又は塞栓物質が非標的部位に移動すると、腫瘍に入らなくなる。この結果として、1回分の量が、腫瘍に送達されるべき最適用量より少なくなり、有効性が所望のレベルより低くなる。しかしながら、前述の深刻な合併症を避ける為に、医師は腫瘍血管系への塞栓形成を控えめにすることが多い。

【0133】

図57Gを参照すると、順方向流の媒介による塞栓形成が進むにつれて、毛細血管373、375、377、及び379の遠位端には粒子3210が充填され、塞栓が形成される。このプロセスは、腫瘍を通り抜ける血流を大幅に遅くし、腫瘍血管系内の圧力を急上昇させ、これに伴い、大量の血流を肝動脈から逆行性に偏らせる。更に、遠位肝動脈3214内で背圧が発生して大きくなり、その結果、粒子が、流れ方向矢印3234で示されるように、逆行性の方向に流れる。この結果として、（1）肝腸分枝374に入る逆行性バイパスが増加し、還流がカテーテルの上を通して胃十二指腸動脈370に入り、（3）たとえ腫瘍の塞栓形成が部分的でしかなくとも粒子注入を停止すべきであることが医師に通知される可能性がある。この例では、大きな毛細血管ほど、血流が大きいことから先に塞栓が形成され、小さい毛細血管は塞栓が形成されないままとなる可能性がある。圧力の急上昇は、部分的には遠位毛細血管の塞栓形成に起因し、部分的には肝動脈からの大量血流に起因する。塞栓形成が所望のエンドポイントであれば、肝動脈からの順方向血流を遅くすれば、腫瘍が血液と薬剤及び／又は塞栓剤との流れをより長時間にわたって受け入れることが可能になり、塞栓形成がより多く行われて、腫瘍血管系内の粒子分布が改善されることが可能になると考えられる。

【0134】

図57Hを参照すると、薬剤及び／又は塞栓剤の注入が完了し、マイクロカテーテル3104及びガイドカテーテル392が取り外された、腫瘍毛細血管373、375、377、及び379内の最終的な塞栓形成の分布が示されており、この例では、大きな毛細血管379には大量の塞栓が形成されており、小さな毛細血管377には少量の塞栓が形成されており、小さな毛細血管373には塞栓が形成されないままである。

【0135】

図58を参照すると、本開示の装置による腫瘍塞栓形成の方法が示されている。図57Aから図57Eに示されたステップ1からステップ5は、図57に示された標準カテーテルと本開示の装置とで共通なので、詳しくは説明しない。

【0136】

図58Aを参照すると、本開示の装置が遠位右肝動脈3214内に配置されており、一部閉塞バルーン3256が、半径方向に膨らんだ形態で流路3258及び3260を含み、一方向弁3262及び3264が開位置にある。図58Aには、2つの流路が示されているが、弁の有無にかかわらず、1つ、2つ、3つ、又は任意の数の流路が使用されてよい。流路の最大サイズはバルーン径によって制限されるが、実際に可能な限り小さくてよい。弁3262及び3264は、フラップ、ダックビル、ダイヤフラム、又は任意のタイプの、一方向の流れのみを可能にする弁であってよい。任意選択の圧力センサ3266及び3265が示されており、圧力センサ3266は、一部閉塞バルーン3256より遠位の血管空間内のリアルタイム圧力測定を行い、圧力センサ3265は、一部閉塞バルーン3256より近位の血管空間内のリアルタイム圧力監視を行う。圧力センサ3266は、遠位血管空間内の圧力を測定するものであり、所定又は非所定の圧力読みに基づいて処置エンドポイントを通知する為に使用されてよい。これにより、現行の主観的な流量媒介エンドポイントに代わって、定量的且つ明示的な圧力媒介エンドポイントが初めて可能になり、処置を再現可能且つ標準化可能にして、病院間及び医師間で整合をとれるようにすることが可能になる。これが可能となるのは、ひとえに、一部閉塞バルーン3256より遠位にある血管空間が一部閉鎖バルーン3256より近位にある血管空間から隔離されるこ

とにより、遠位空間内の動脈圧力が腫瘍内動脈血圧に密接に関連付けられることが可能になる為である。肝動脈 3 6 8、遠位肝動脈 3 2 1 4、及び近位動脈 3 7 0 を通る血流の方向は、流れ方向矢印 3 6 8、3 7 2、及び 3 7 8 で示されるように正常であり、流れ方向矢印 3 2 1 2 で示される、腫瘍毛細血管 3 7 3、3 7 5、3 7 7、及び 3 7 9 内の血流も同様に正常である。しかしながら、一部閉塞バルーン 3 2 5 6 は、遠位右肝動脈 2 1 4 内及び腫瘍毛細血管 3 7 3、3 7 5、3 7 7、及び 3 7 9 内の血流を大幅に低減させる。本開示の一部閉塞バルーンは、総流量がほぼ 1 0 0 % (未完了流量) から、完全閉塞の場合に見られるようなほぼ 0 % までの範囲をとれるように、血流を調整することが可能である。最も注目されるのは、流量が動脈未閉塞時の 1 % から 2 5 % になる一部閉塞である。従って、流路 3 2 5 8 及び 3 2 2 0 は、通常の血流のうちのほんのわずかが遠位側に通じ抜けることを可能にする。一部閉塞バルーン 3 2 5 6 の遠位側の血圧も、閉塞の性質に応じて、およそ 5 mm H g 低減から 1 0 0 mm H g 低減までのいずれかの幅で大きく低減される。この圧力低下により、分枝動脈 3 7 4 は、流れ方向矢印 3 7 6 で示されるように方向が反転し、遠位大動脈 3 2 1 4 及び腫瘍毛細血管 3 7 3、3 7 4、3 7 7、及び 3 7 9 に向かって流れるようになる。一部閉塞バルーン 2 5 6 によって引き起こされた流量低下及び圧力低下によって、腫瘍毛細血管 3 7 3、3 7 4、3 7 7、及び 3 7 9 内の流量及び圧力も低下する。このことは重要である。なぜなら、これによって、背圧が流れを均衡させ、逆行性流を引き起こす前に、より多くの薬剤 / 塞栓剤が腫瘍に入ることが可能になる為である。

10

【 0 1 3 7 】

20

次に図 5 8 B の解剖学的構造 3 2 8 0 を参照すると、薬剤及び / 又は塞栓剤に注入が開始される。近位大動脈 3 6 6 からの血流は、流路 3 2 5 8 及び 3 2 6 0 を通り抜ける際に減衰して遠位大動脈 3 2 1 4 に入る。抗がん剤は、減衰した順方向血流によって搬送されて、遠位大動脈 3 2 1 4 を通り、腫瘍毛細血管 3 7 3、3 7 5、3 7 7、及び 3 7 9 に入る。遠位血管空間内の圧力が、一部閉塞バルーン 3 2 5 6 より近位にある血管空間の血圧より低い場合、弁 3 2 6 2 及び 3 2 6 4 は開位置にある。分枝動脈 3 7 4 は、流れ方向矢印 3 7 6 で示されるように反対方向に流れ続ける。これは、遠位右肝動脈内の血圧が、分枝動脈 3 7 4 の遠位端に接続されている動脈網の血圧より低い為である。この例では、順行性の薬剤 / 塞栓剤が分枝動脈 3 7 4 に流入しないようになっており、順行性バイパス及び非標的送達が発生しない。リアルタイムの圧力を監視する為に、任意選択の圧力センサ 3 2 6 6 及び 3 2 6 5 が使用されてよく、或いは、カテーテル 6 (図 5 4 A) のガイドワイヤ / 注入管腔 3 3 4 による圧力測定が行われてよい。

30

【 0 1 3 8 】

図 5 8 C を参照し、解剖学的構造 3 2 9 0 に注目すると、遠位肝動脈 3 2 1 4 を通る血流の流速及び圧力が低下することにより、腫瘍毛細血管 3 7 3、3 7 5、3 7 7、及び 3 7 9 には、調整されないフルの順方向流による現行方法の場合より、充填がゆっくり行われて、広く分布することが可能になる。しかしながら、タイミングによっては、図 5 8 D に示されるように、腫瘍毛細血管の塞栓形成によって、血液及び抗がん剤の逆行性の偏りが発生し、遠位肝動脈 3 2 1 4 内の圧力が上昇する。この時点では、遠位右肝動脈 3 2 1 4 内の圧力が上昇したことにより、弁 3 2 6 2 及び 3 2 6 4 が閉じる為、分枝動脈 3 7 0、又は他の任意の、一部閉塞バルーン 3 2 5 6 より近位にある動脈を通る逆行性流及び非標的塞栓形成は発生しない。この逆行性の偏り及び圧力上昇は、図 5 7 の現行の標準的な方法の場合よりもゆっくり進む。圧力上昇及び逆行性流がゆっくりであることにより、医師が処理を終える為の時間窓を広くすることが可能になる。圧力監視が完了していれば、規定の圧力を用いて処置を終えてよい。遠位肝動脈 3 2 1 4 内の背圧が収縮期圧をほぼ超えたと、分枝動脈 3 7 4 は、図 5 6 の流れ方向矢印 3 7 6 で示されるように、正常な流れパターンを再度たどる。この状況では、順行性の薬剤及び / 又は塞栓剤が分枝動脈 3 7 4 及び非標的部位に流れることが可能になる。しかしながら、分枝動脈 3 7 4 において対照的な動きが視覚的に観測されたら、或いは、規定された圧力測定値が分枝動脈 3 7 4 の流れの反転圧力以下になったら、これを処置エンドポイント通知として使用してよい。

40

50

【 0 1 3 9 】

次に図 5 8 E の解剖学的構造 3 3 0 0 を参照すると、処置が完了し、本開示のカテーテル 3 2 5 4、及びガイドカテーテル 3 2 5 2 が取り外される。本開示の装置による、腫瘍毛細血管 3 7 3、3 7 5、3 7 7、及び 3 7 9 の分布及び充填は、図 5 7 H の現行マイクロカテーテル 3 1 0 4 による分布及び充填に比べて改善される。

【 0 1 4 0 】

実施形態によっては、流体導入速度（例えば、塞栓形成ビーズ注入速度）を制御する為に、圧力フィードバックループが実装される。そのような実施形態では、閉塞構造又は一部閉塞構造より遠位にある血管系の圧力を監視する為に、カテーテルの遠位先端に血圧センサが配置されてよい。実施形態によっては、所定の圧力設定点が使用されてよい。この設定点は、絶対圧力であってよく、或いは収縮期圧に対するパーセンテージ（例えば、収縮期圧の約 1 0 0 %）であってよい。そのようなシステムは、注入速度（例えば、注入ポンプの速度又は圧力）を自動制御することにより、遠位血管系を設定点以下に維持するようにプログラムされてよい。遠位血管系の圧力が収縮期圧を超えないようにすることにより、逆行性の、且つ / 又は他の望ましくない血流を防ぐことが可能である。

【 0 1 4 1 】

実施形態によっては、圧力フィードバックループにおいて、事前設定された圧力の代わりに、又はこれに加えて、圧力変化の速度を使用してよい。例えば、遠位血管系の圧力が所定の速度より急速に上昇し始めた場合は、塞栓物質の注入速度を低下させてよく、或いは注入を一時停止してよく、或いは処置エンドポイントが通知されてよい。エンドポイント通知は、処置に関与する人間に対する聴覚的、視覚的、触覚的、又は他の通知であってよく、且つ / 又は、処置に使用されている医療機器のシャットオフ又は状態変更を自動的に行う信号であってよい。

【 0 1 4 2 】

図 5 9 A から図 5 9 D は、本開示の一態様による閉塞カテーテルの遠位端の組立工程を示す。

【 0 1 4 3 】

図 6 0 は、完成した、図 5 9 A から図 5 9 D の閉塞カテーテルの遠位端が血管系の小さな分枝に導入される様子を示す。この設計の 2 つの拡大された接点により、カテーテルは、従来式のカテーテル先端で進むことが可能な血管系より小さい血管系に進んでいくことが可能になる。

【 0 1 4 4 】

図 6 1 A は、本開示の原理に従って構築された閉塞カテーテルの全体を示す。図 6 1 B は、図 6 1 A の閉塞カテーテルの遠位端における構造の特徴の詳細を示す。

【 0 1 4 5 】

重要なのは、本開示の装置が、一部閉塞バルーンより遠位にある動脈空間内の流量及び圧力を調整し、腫瘍毛細血管内の流速及び圧力を大幅に低下させ、遠位分枝動脈の流れを反転させることである。前述の装置及び方法は、従って、非標的部位への逆行性及び順行性のバイパスの実質的解消、及び腫瘍血管系への薬剤及び / 又は塞栓剤のより完全な充填を可能にし、標準的な装置及び方法に比して有効性を向上させ合併症を低減するものである。

〔 付 記 1 〕

近位端、遠位端、及びバルーン膨張用管腔を有するカテーテルボディと、

前記カテーテルボディの前記遠位端に取り付け可能な膨張可能バルーンであって、前記バルーンは、内部容積を少なくとも部分的に画定する内面を有し、前記バルーンは、前記バルーンを膨らませる為に前記内部容積が前記カテーテルボディの前記膨張用管腔と流体連通することが可能であるように構成されており、前記バルーンは近位面及び遠位面を有する、前記バルーンと、を備えるカテーテルアセンブリであって、

前記バルーンには前記バルーンを貫通して延びる流路が設けられており、前記流路は、前記バルーンの前記近位面と前記バルーンの前記遠位面とを流体連通させるように構成さ

10

20

30

40

50

れている、

カテーテルアセンブリ。

〔付記 2〕

前記カテーテルボディの前記遠位端を越えて延びる遠位先端区間を備える、付記 1 に記載のカテーテルアセンブリ。

〔付記 3〕

前記バルーンは、前記流路を通る流体流に作用するように構成された弁を備える、付記 1 に記載のカテーテルアセンブリ。

〔付記 4〕

前記弁は、前記流路の遠位端に配置されている、付記 3 に記載のカテーテルアセンブリ。

〔付記 5〕

前記弁は、前記流路内に配置されている、付記 3 に記載のカテーテルアセンブリ。

〔付記 6〕

前記弁は、遠位方向の流れを可能にし、近位方向の流れを制限するように構成されている、付記 3 に記載のカテーテルアセンブリ。

〔付記 7〕

身体内の標的部位に治療用薬剤を送達する装置であって、

近位端、遠位端、第 1 の軸方向管腔、及び第 2 の軸方向管腔を有するカテーテルボディであって、前記第 1 の軸方向管腔は、前記カテーテルボディの前記近位端から前記カテーテルボディの前記遠位端に延びて、前記近位端と前記遠位端とを流体連通させており、前記第 2 の軸方向管腔は、前記カテーテルボディの前記近位端から前記カテーテルボディ上のより遠位の場所まで延びている、前記カテーテルボディと、

前記カテーテルボディの前記遠位端の近くに半径方向に配置されたバルーンであって、前記バルーンは、近位バルーン面と、遠位バルーン面と、半径方向に拘束された形態と、半径方向に広がった形態と、を有しており、前記バルーンは、前記第 2 の軸方向管腔と流体連通しており、前記近位バルーン面から前記遠位バルーン面に延びる少なくとも 1 つの流路を有することによって、前記近位バルーン面と前記遠位バルーン面とを流体連通させている、前記バルーンと、

前記バルーンの外面の上に配置されたバルーンシースであって、前記シースには近位側と遠位側とがあり、前記近位側は、前記バルーン流路の近位端と一直線上にある開口を有しており、前記シースの前記遠位側は前記バルーン流路の遠位端の上に延びており、前記シースの前記遠位側は、遠位方向の流体圧力が、前記近位側の前記開口を通して、前記バルーン流路を通して、前記シースの前記遠位側の近位面に対してかけられると、遠位方向に偏ることによって、流体が前記バルーン流路を通り抜けて、前記バルーン及び前記バルーンシースより遠位にある血管区画に入ることを可能にすることができ、前記シースの前記遠位側は又、前記シースの前記遠位側に圧力がかけられると、前記遠位バルーン面に向かって近位方向に偏ることによって、前記バルーン流路内の近位方向の流れを阻止することもできる、前記シースと、

を備える装置。

〔付記 8〕

前記シースの前記遠位側と前記遠位バルーン面との間の境界面が一方向弁を形成している、付記 7 に記載の装置。

〔付記 9〕

前記カテーテルボディの前記遠位端から長手方向にカテーテル延長部が配置されている、付記 7 に記載の装置。

〔付記 10〕

直径が前記カテーテルボディの直径より小さい、付記 9 に記載のカテーテル延長部。

〔付記 11〕

前記バルーン及び前記バルーンシースは、前記カテーテル延長部上に配置されている、

10

20

30

40

50

付記 9 に記載の装置。

〔付記 1 2〕

前記カテーテル延長部の、前記バルーン及び前記バルーンシースより遠位の場所にノー
ズピースが適合されている、付記 9 に記載の装置。

〔付記 1 3〕

前記バルーン及び前記バルーンシースは、前記カテーテルボディの前記遠位端と前記ノ
ーズピースの近位端との間にあるポケットの中に配置されている、付記 1 2 に記載の装置

。

〔付記 1 4〕

前記半径方向に拘束されたバルーン及び前記バルーンシースの外径が、前記カテーテル
ボディの外径以下である、付記 9 に記載の装置。

10

〔付記 1 5〕

腫瘍に塞栓を形成する方法であって、
カテーテルボディ及び一部閉塞構造を含む装置を身体内の標的腫瘍部位まで進めるステ
ップと、

前記一部閉塞構造を通過する順行性血流を可能にするステップであって、前記可能にさ
れる順行性血流は、前記一部閉塞構造が配置されなかったとしたら通常存在するであろう
血流より少ない、前記可能にするステップと、

前記装置から塞栓物質を注入して、前記順行性血流が前記塞栓物質を前記腫瘍標的の血
管系内まで搬送することを可能にするステップと、

20

前記一部閉塞構造より遠位にある血管空間におけるリアルタイム圧力測定値を監視する
ステップと、

前記圧力測定値の前記監視に基づいて処置エンドポイントを通知するステップと、

前記身体から前記装置を引き抜くステップと、

を含む方法。

〔付記 1 6〕

前記可能にされる順行性血流は、前記一部閉塞構造が配置されなかったとしたら通常存
在するであろう血流の約 1 % から約 2 5 % の範囲内にある、付記 1 5 に記載の方法。

〔付記 1 7〕

前記処置エンドポイントの前記通知は、前記一部閉塞構造より遠位にある前記血管空間
における圧力が所定圧力に達したときに行われる、付記 1 5 に記載の方法。

30

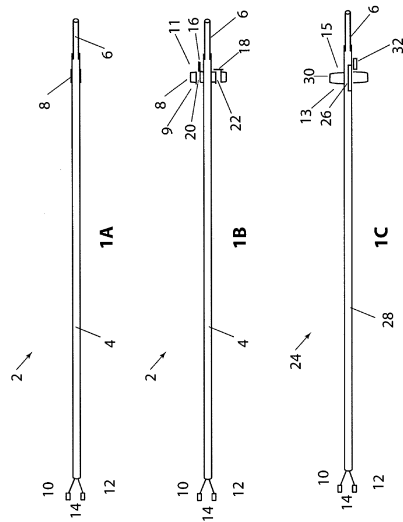
〔付記 1 8〕

前記所定圧力は、非閉塞時の収縮期圧に対する所定のパーセンテージである、付記 1 7
に記載の方法。

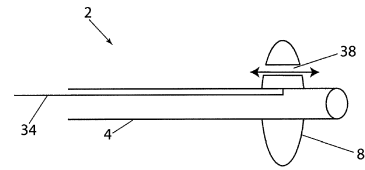
〔付記 1 9〕

前記所定のパーセンテージは約 1 0 0 % である、付記 1 7 に記載の方法。

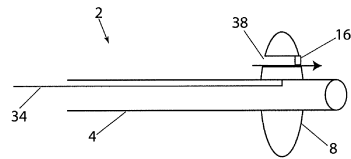
【図 1】



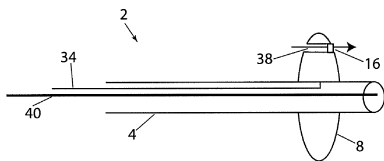
【図 2】



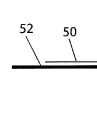
【図 3】



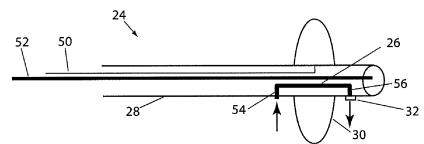
【図 4】



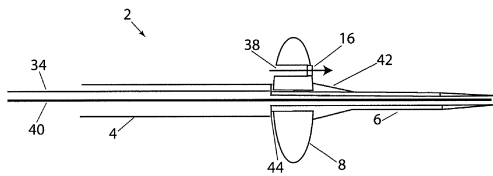
【図 6】



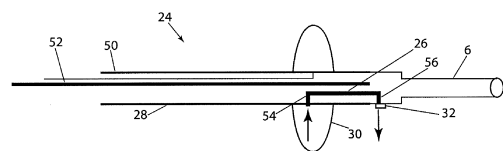
【図 7】



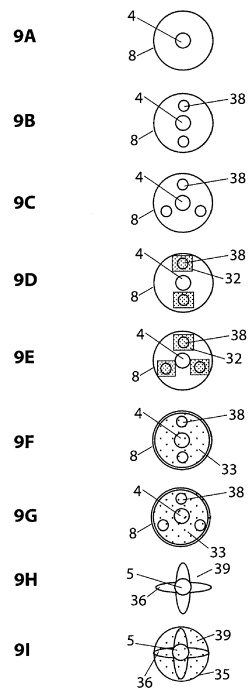
【図 5】



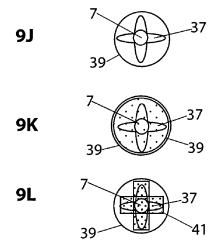
【図 8】



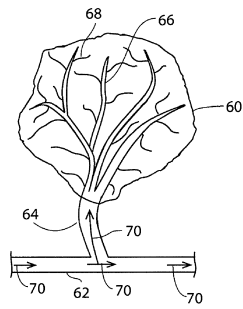
【図 9 - 1】



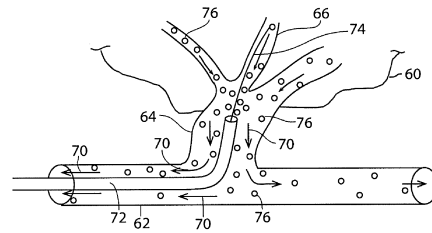
【図 9 - 2】



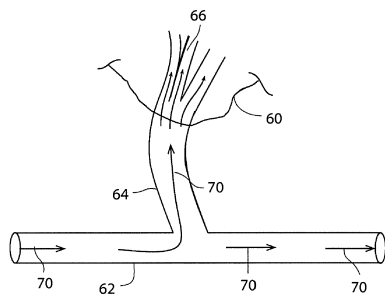
【図 10】



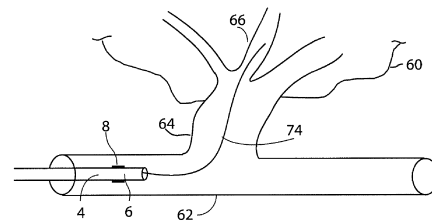
【図 12】



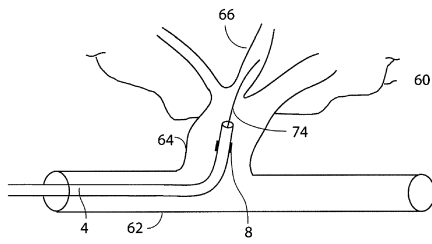
【図 11】



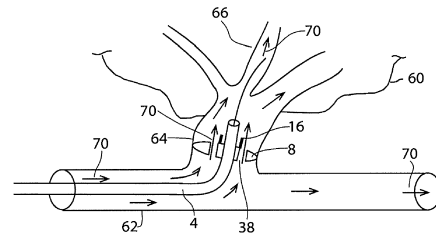
【図 13】



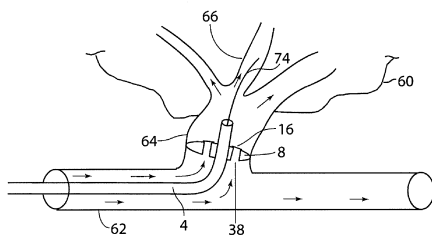
【図 14】



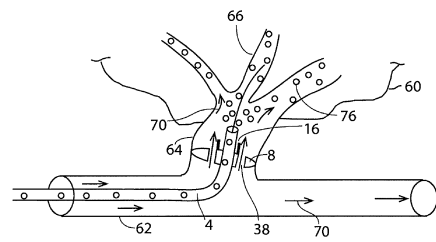
【図 16】



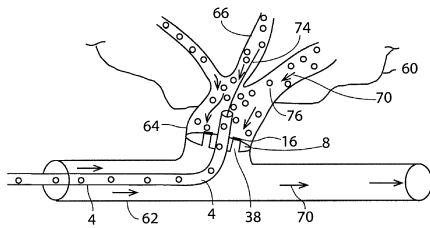
【図 15】



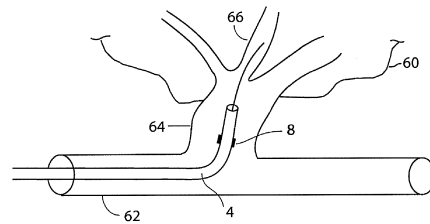
【図 17】



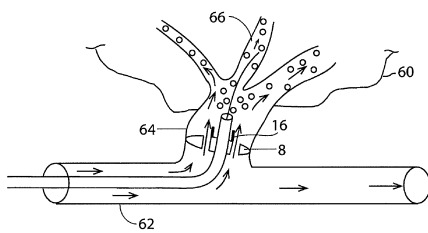
【図 18】



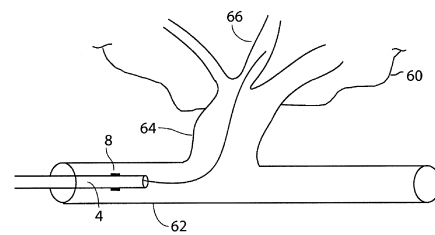
【図 20】



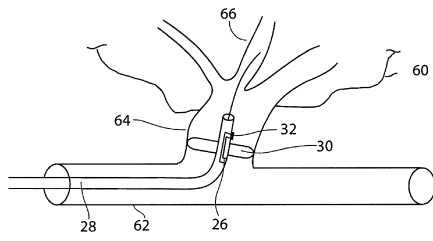
【図 19】



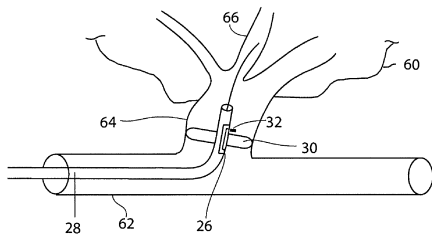
【図 21】



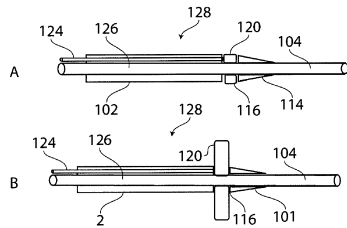
【図 2 2】



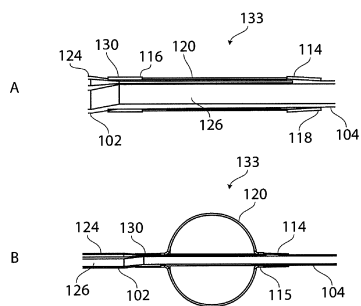
【図 2 3】



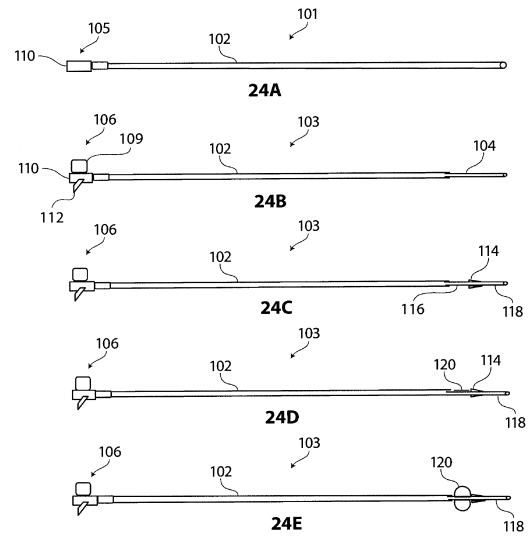
【図 2 5】



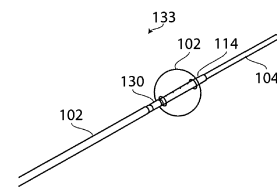
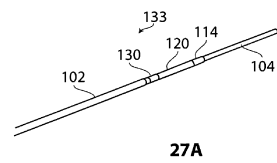
【図 2 6】



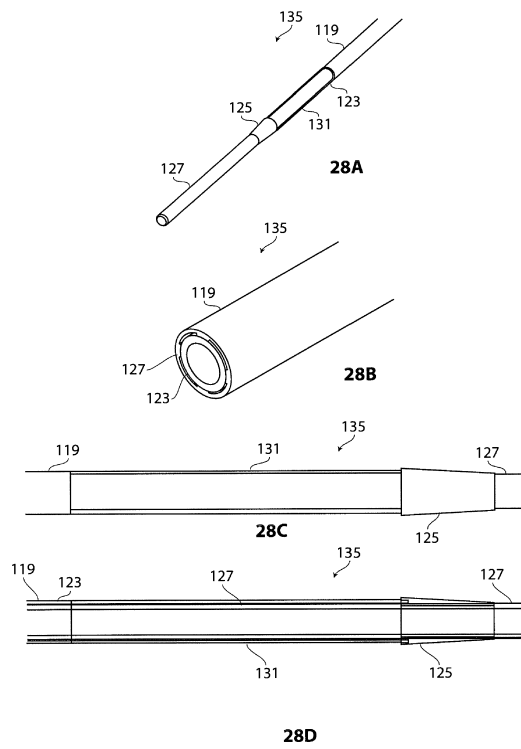
【図 2 4】



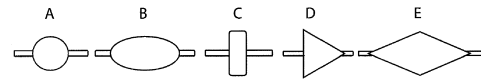
【図 2 7】



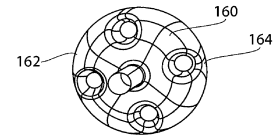
【図 28】



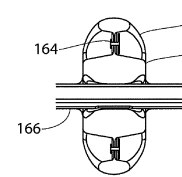
【図 29】



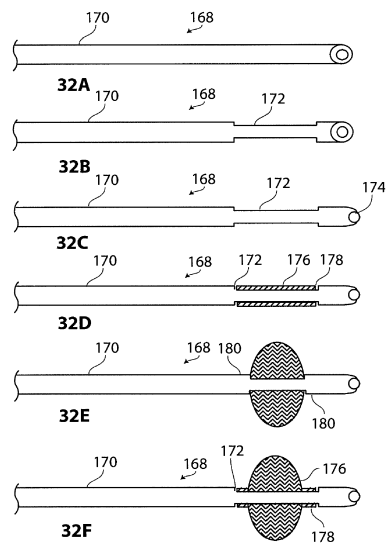
【図 30】



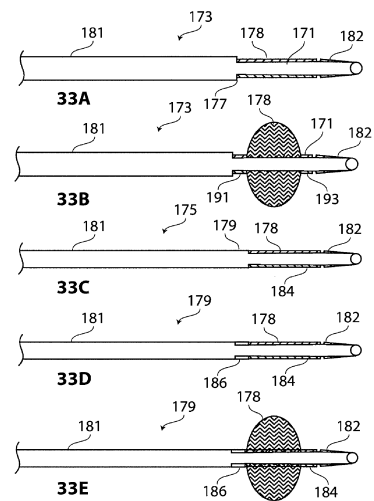
【図 31】



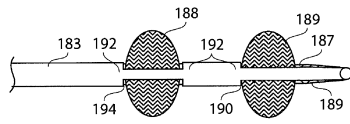
【図 32】



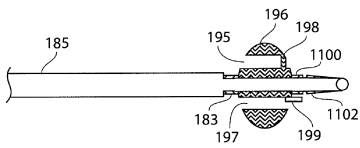
【図 33】



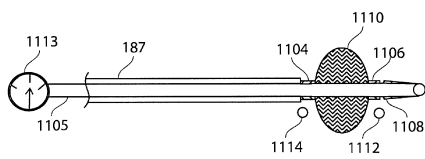
【図 3 4】



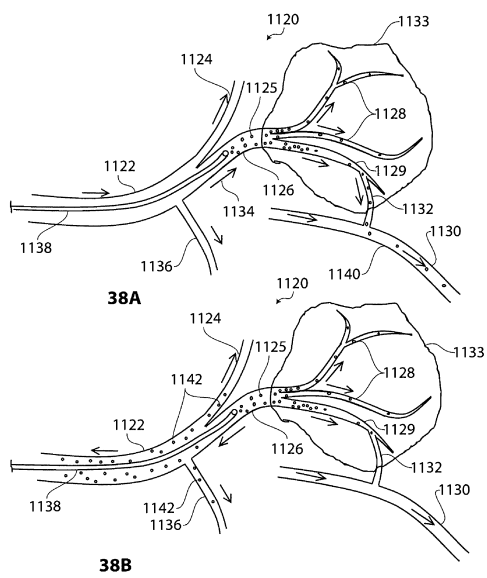
【図 3 5】



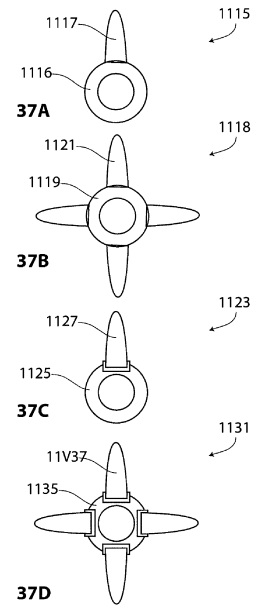
【図 3 6】



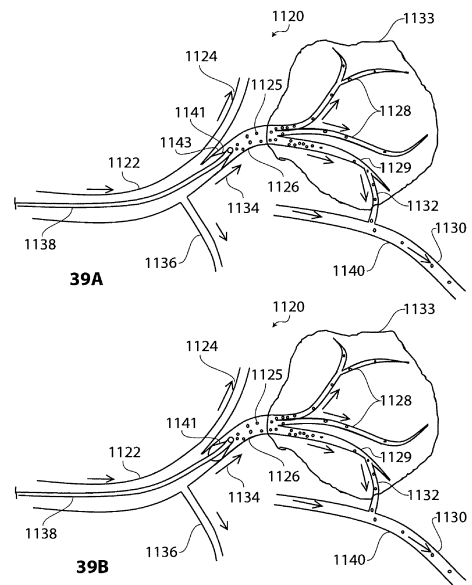
【図 3 8】



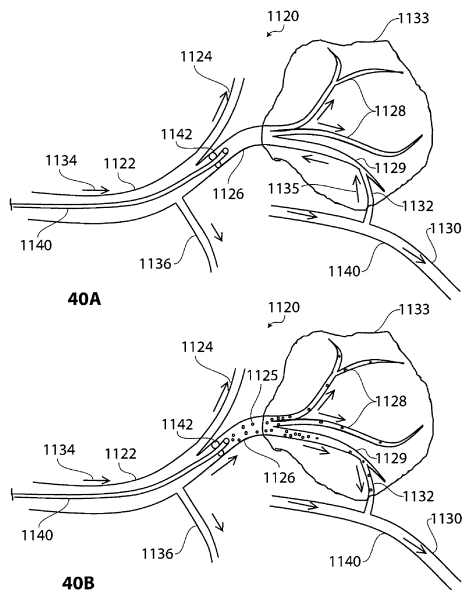
【図 3 7】



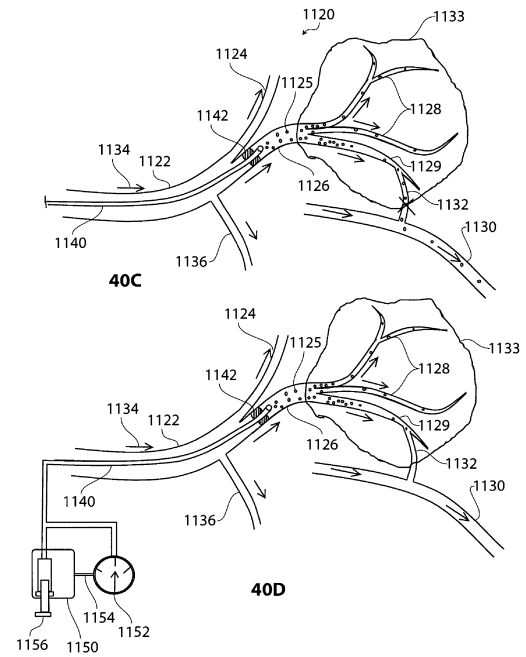
【図 3 9】



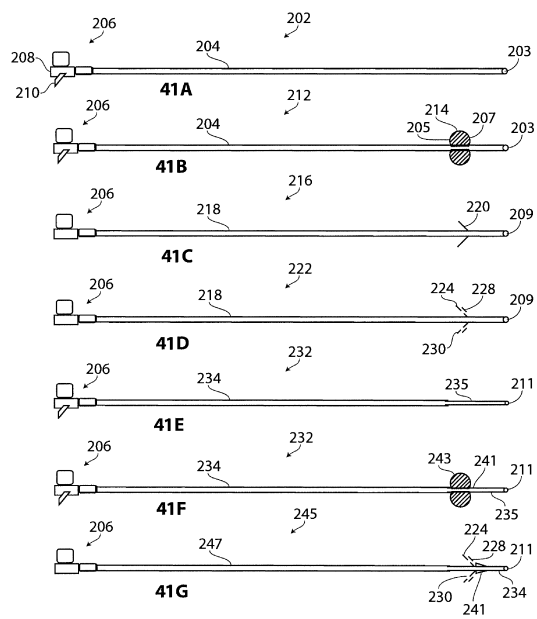
【図 40 - 1】



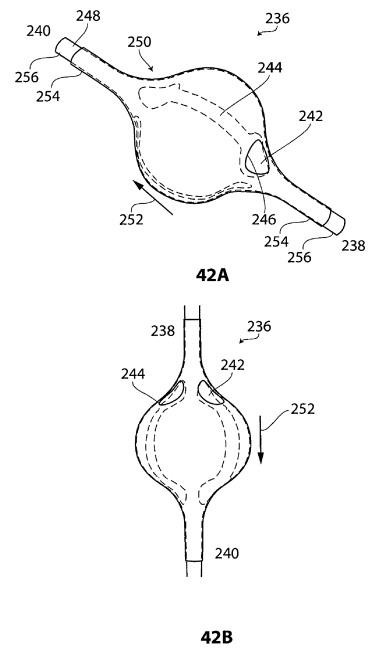
【図 40 - 2】



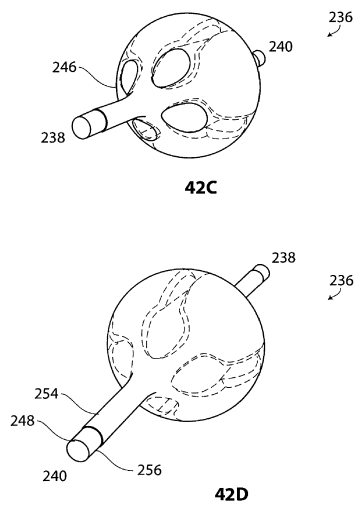
【図 41】



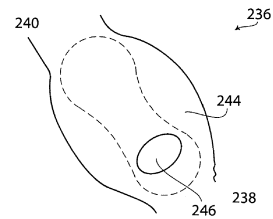
【図 42 - 1】



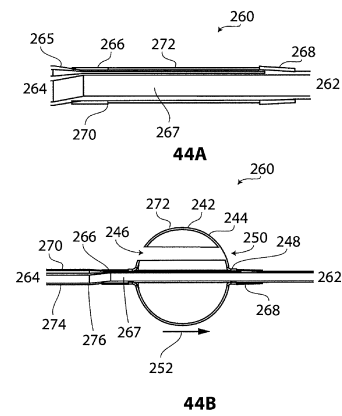
【図 4 2 - 2】



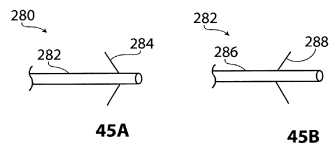
【図 4 3】



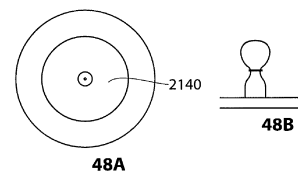
【図 4 4】



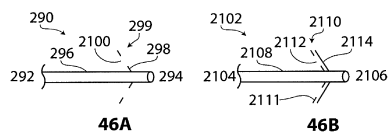
【図 4 5】



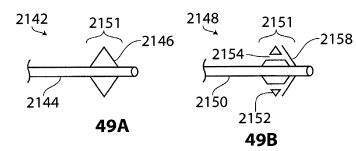
【図 4 8】



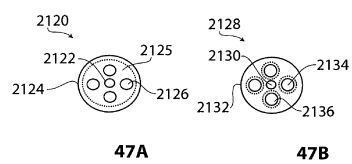
【図 4 6】



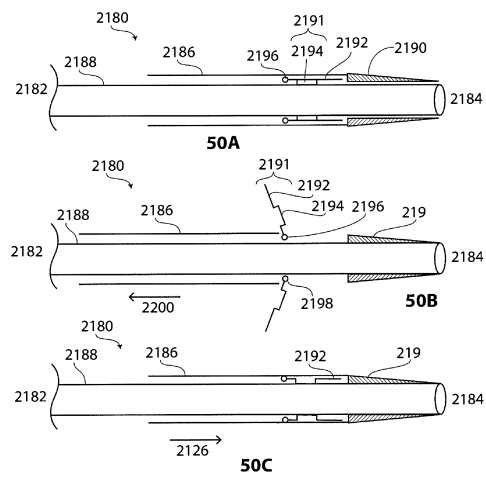
【図 4 9】



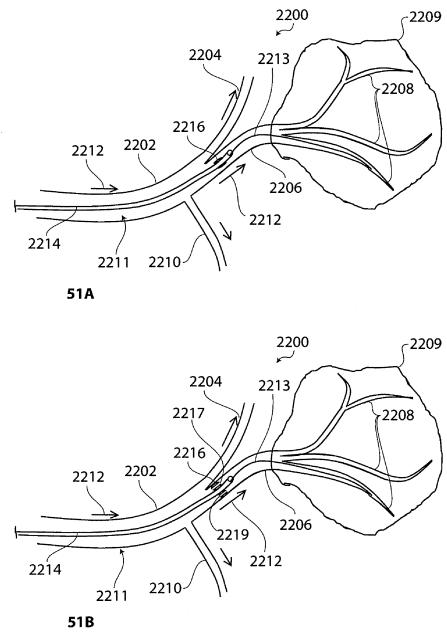
【図 4 7】



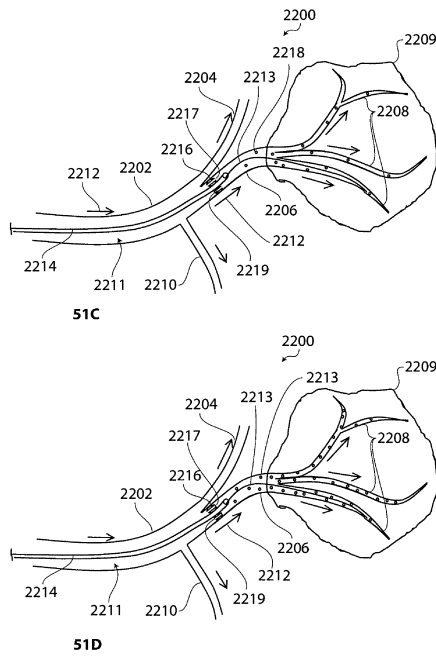
【図 50】



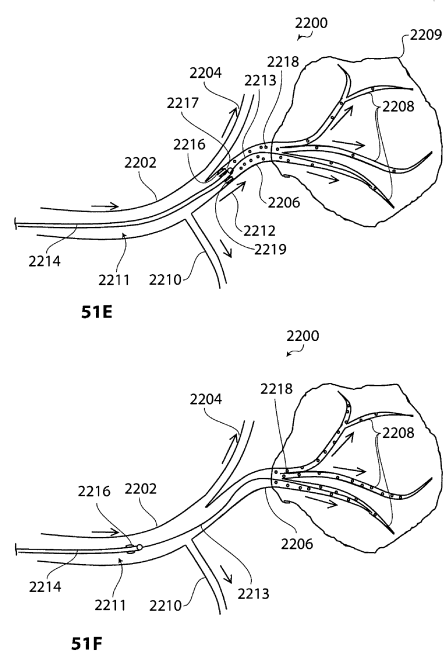
【図 51 - 1】



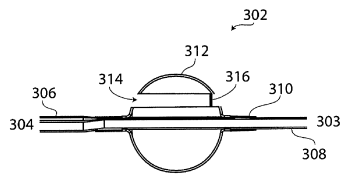
【図 51 - 2】



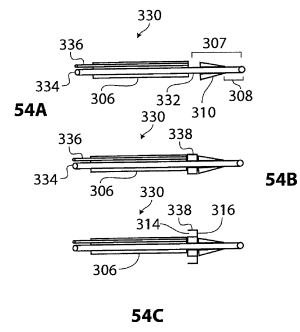
【図 51 - 3】



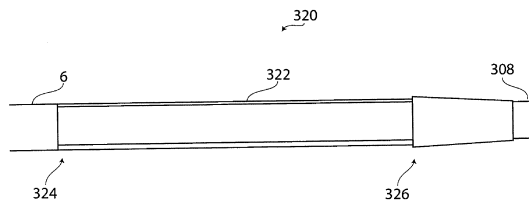
【図 5 2】



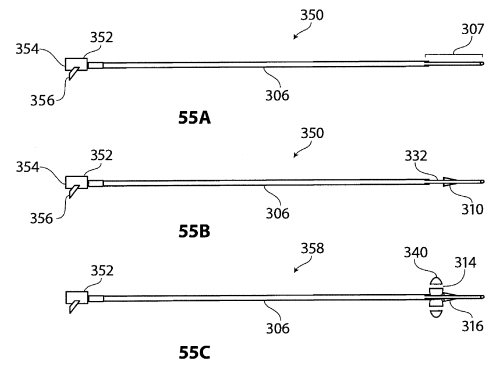
【図 5 4】



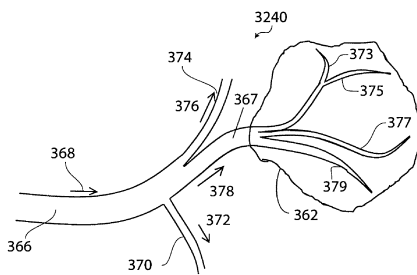
【図 5 3】



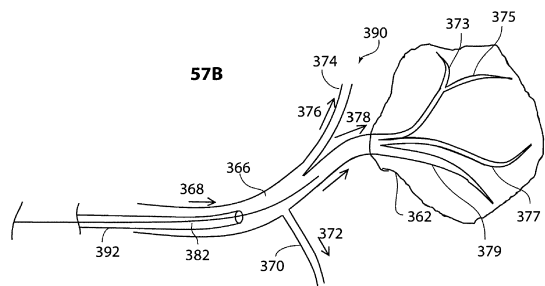
【図 5 5】



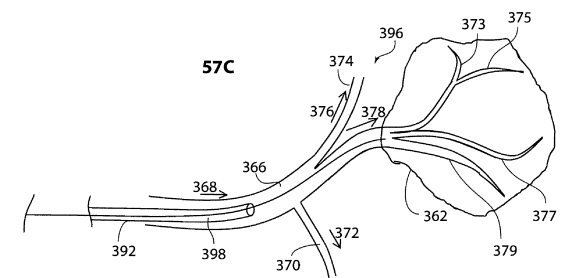
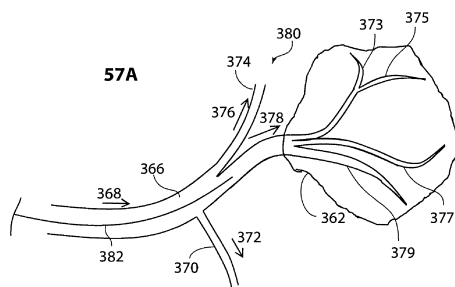
【図 5 6】



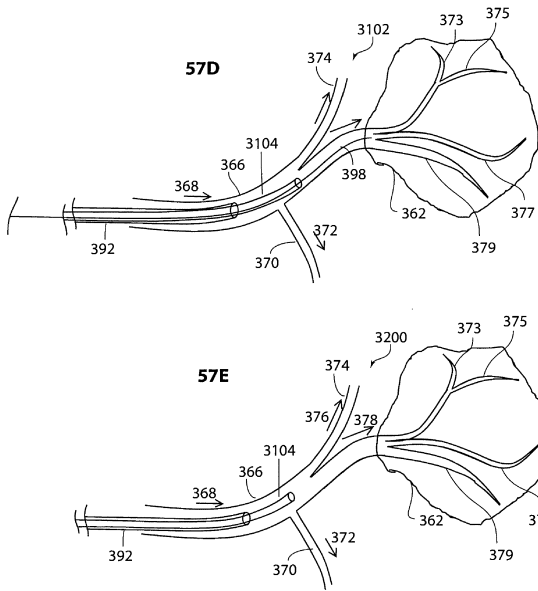
【図 5 7 - 2】



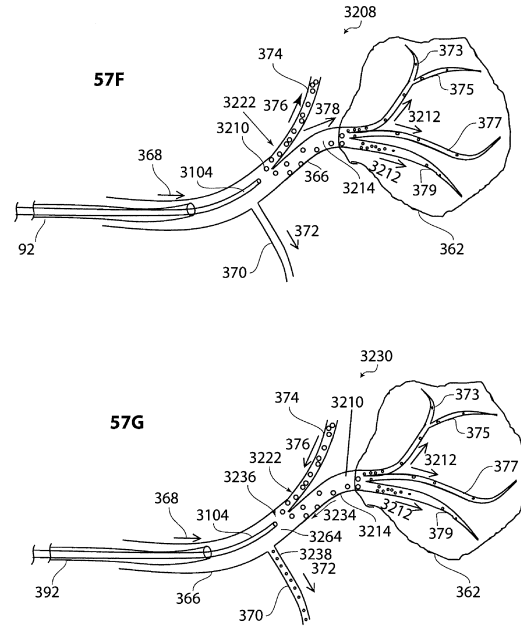
【図 5 7 - 1】



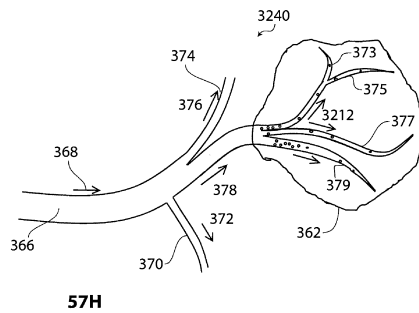
【図 57 - 3】



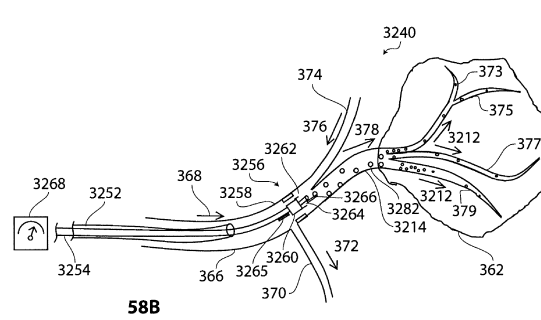
【図 57 - 4】



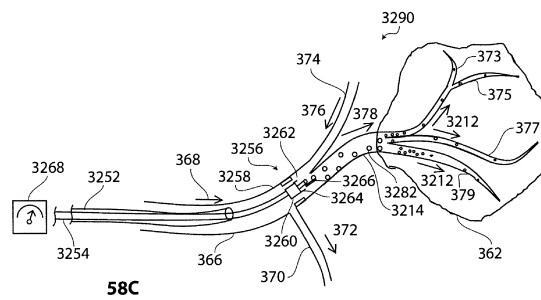
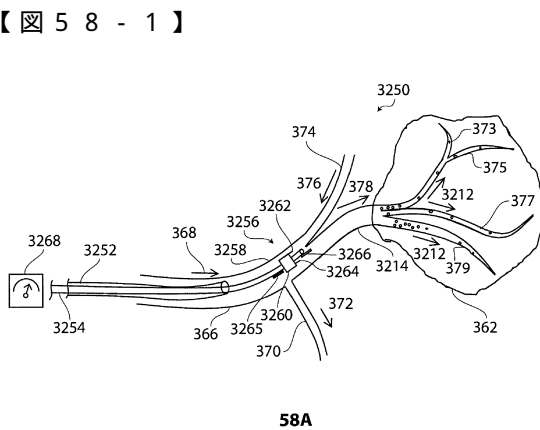
【図 57 - 5】



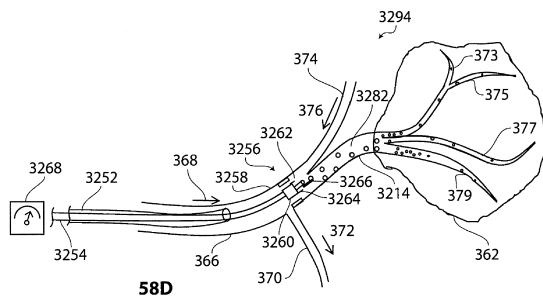
【図 58 - 2】



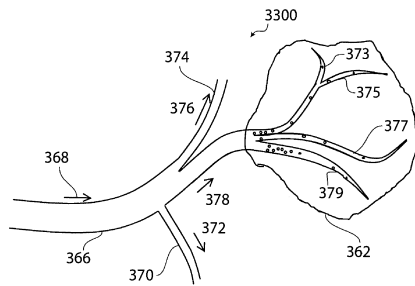
【図 58 - 1】



【図 58 - 3】

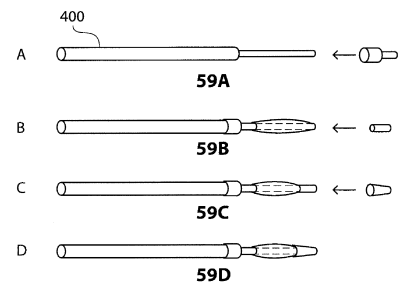


58D



58E

【図 59】



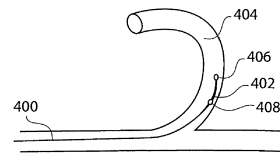
59A

59B

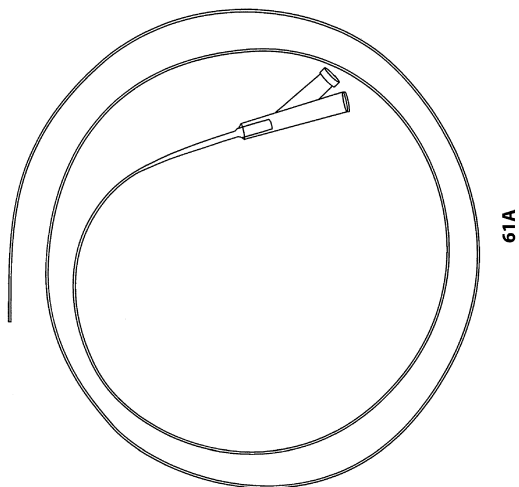
59C

59D

【図 60】

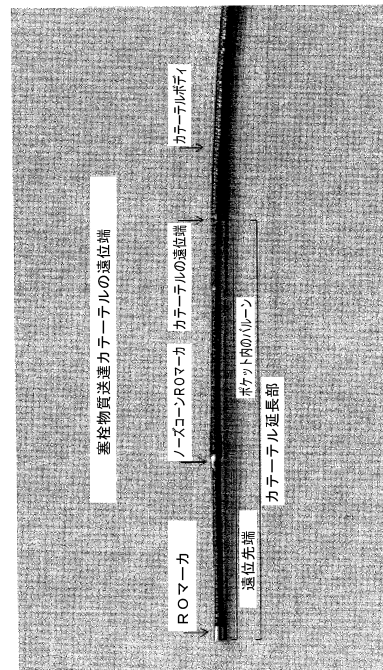


【図 61 - 1】



61A

【図 61 - 2】



61B

フロントページの続き

(31)優先権主張番号 61/917,131

(32)優先日 平成25年12月17日(2013.12.17)

(33)優先権主張国 米国(US)

(72)発明者 ブロマー, ロバート

アメリカ合衆国 9 4 0 2 4 カリフォルニア州 ロス アルトス,アーボリータム ドライブ
5 7 6 0

(72)発明者 ハノン, トレバー

アメリカ合衆国 9 4 0 2 4 カリフォルニア州 ロス アルトス,アーボリータム ドライブ
5 7 6 0

(72)発明者 デ ネブ, ロバート

アメリカ合衆国 9 4 0 2 4 カリフォルニア州 ロス アルトス,アーボリータム ドライブ
5 7 6 0

審査官 芝井 隆

(56)参考文献 米国特許第04909252(US, A)

特表平02-502975(JP, A)

特表2003-500121(JP, A)

特開2011-245302(JP, A)

国際公開第2012/099979(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 M 2 5 / 0 0 - 2 5 / 1 8

A 6 1 M 3 9 / 2 4