

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4282898号
(P4282898)

(45) 発行日 平成21年6月24日(2009.6.24)

(24) 登録日 平成21年3月27日(2009.3.27)

(51) Int.Cl.

F 1

A 6 1 B 17/32 (2006.01)

A 6 1 B 17/32

A 6 1 B 17/00 (2006.01)

A 6 1 B 17/00 320

A 6 1 M 37/00 (2006.01)

A 6 1 M 37/00

請求項の数 10 (全 17 頁)

(21) 出願番号 特願2000-518598 (P2000-518598)
 (86) (22) 出願日 平成10年11月3日 (1998.11.3)
 (65) 公表番号 特表2003-521945 (P2003-521945A)
 (43) 公表日 平成15年7月22日 (2003.7.22)
 (86) 國際出願番号 PCT/US1998/023396
 (87) 國際公開番号 WO1999/022655
 (87) 國際公開日 平成11年5月14日 (1999.5.14)
 審査請求日 平成17年11月4日 (2005.11.4)
 (31) 優先権主張番号 60/064,210
 (32) 優先日 平成9年11月4日 (1997.11.4)
 (33) 優先権主張国 米国(US)
 (31) 優先権主張番号 184,220
 (32) 優先日 平成10年11月2日 (1998.11.2)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 500332814
 ボストン サイエンティフィック リミテッド
 バルバドス国 クライスト チャーチ ヘイステイングス シーストン ハウス ピー. オー. ボックス 1317
 (74) 代理人 100068755
 弁理士 恩田 博宣
 (74) 代理人 100105957
 弁理士 恩田 誠
 (72) 発明者 エリス、ルイス
 アメリカ合衆国 55418 ミネソタ州
 セント アンソニー アーマー テラス
 3004

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】心筋の血液灌流を増大させるための装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

心筋の血液灌流を増大させるための装置であって、前記装置は、管腔を含み、かつ先端部を有する長尺状のカテーテルと、前記カテーテルの管腔内に配置されるスパイクの形態である埋設要素と、を含み、前記埋設要素の長さは同埋設要素が心内膜から心筋層内へ貫通し、かつ該心筋層内に孔を形成するうえで充分な長さであり、
前記埋設要素は管腔を有し、かつ

前記埋設要素は、血管新生促進材料を含むこと、を特徴とする装置。

【請求項 2】

前記埋設要素の管腔は管腔壁により境をなし、かつ前記管腔壁は同管腔壁を貫通する側孔を有する、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 3】

前記管腔壁は同管腔壁を貫通する複数の側孔を有する、請求項 2 に記載の装置。

【請求項 4】

前記埋設要素の管腔は管腔壁により境をなし、かつ前記管腔壁は血液を通過させる多孔性のものである、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 5】

前記埋設要素は生分解性材料にて形成される請求項 1 乃至 4 のいずれか一項に記載の装置。

10

20

【請求項 6】

前記埋設要素は前記心筋層に穿孔することが可能な尖鋭な末端を有する請求項 1 乃至 5 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 7】

前記血管新生促進材料は、増殖因子及びエストロゲンからなる群から選択される請求項 1 乃至 6 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 8】

前記埋設要素は X 線不透過性材料も含む請求項 1 乃至 7 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 9】

前記埋設要素は、前記血管新生促進材料を創傷中に保持するための接着剤を含む、請求項 1 乃至 8 のいずれか一項に記載の装置。

10

【請求項 10】

前記接着剤はフィブリン糊、シアノアクリレート及びヒドロゲルからなる群より選択される請求項 9 に記載の装置。

【発明の詳細な説明】**【0001】****(関連出願情報)**

この出願は、1997年11月4日に出願された、発明の名称が「経心筋血管再生増殖因子媒体及び方法」(“TRANSMYOCARDIAL REVASCULARIZATION GROWTH FACTOR MEDIUMS AND METHOD”)である米国仮特許出願第60/064,210号、ならびに1997年3月6日に出願された、発明の名称が「経心筋血管再生カテーテル及び方法」(“TRANSMYOCARDIAL REVASCULARIZATION CATHETER AND METHOD”)である米国特許出願第08/812,425号の出願日遡及の特典を享受するものである。

20

【0002】**(発明の分野)**

この出願は心筋への血液循環を促進するための装置及び方法に関する。本発明は詳細には経皮的心筋血管再生(PMR)装置及び方法に関するものである。

30

(発明の背景)

心臓血管の病気を治療するための、心臓血管バイパス術、冠状動脈血管形成術、レーザ血管形成術及びアテレクトミーなどの多くの技術が存在する。通常、これらの技術はバイパスや開放病変に対して用いられ、心筋への血流を回復し、これを増大させる。患者によつては、病変部の数が多すぎることにより、また患者の血管内の病変の場所が離れすぎていることにより、心筋への血流の回復が困難な場合がある。バイパスの形成や病変の除去を目的としたこれらの技術に代わるものとして、皮下的心筋血管再生術(PMR)が開発された。PMRは心臓の心筋層に直接穿孔することにより行われる。

【0003】

PMRは、爬虫類では心筋に、心室内から心筋へと直接灌流する血液が主として供給されるという観察に一部触発されたものである。これは大動脈から血液を受ける冠状動脈によって供給されるヒトの心臓とは対照的である。PMRによる治療を受けた患者の一部において良好な結果が示されている。こうした結果は、心室内から、PMRによって形成された開存性の孔を通じて心筋組織に流れる血液に一部基くものであると考えられている。レーザによる焼灼、機械的手段による切開、及び無線周波装置による焼灼によって適当なPMR孔を形成することが提案されている。血流の増大も、創傷の形成に対する治癒応答、具体的には新たに形成された創傷に対する応答として新しい血管が形成されることによるものとやはり考えられている。

40

【0004】

提供されるべきものは、心筋組織への血液の灌流を増大させるための改良された方法及び装置である。提供されるべきものは、これまでPMRによって可能であった血流を上回

50

って血流を増大させるための方法及び装置である。

【 0 0 0 5 】

(発明の概要)

本発明は心筋層への血液循環を増大させるための装置及び方法を含むものである。循環は心臓の室房から心筋層内に到る開存性の孔によって、また新たな血管の形成によって増大させることが可能である。新たな血管には、左心室などの心臓の室房の内部から、また周辺の健康な心組織の既存の血管から血液が供給される。新たな血管の形成は、本発明に基づいて形成される創傷に対する治癒応答によって促進することが可能である。新たな血管の形成は、本発明に基づけば心筋層に供給される脈管形成物質によっても促進される。

【 0 0 0 6 】

本発明に基づく方法群の1つでは、好ましくは心臓の内部からカテーテルによって心筋層内に送達される、管やスパイクなどのシャフトを利用する。好ましくはこれらの管は、時間の経過とともに放出される脈管形成物質を含むか、あるいはこうした物質によってコーティングされる。これらの管は、身体に吸収される生分解性のものを使用することが可能であり、特定の実施形態の管では、吸収される脈管形成物質によって囲まれる心筋層内に開存性の孔が残る。他のPMR管は生分解性ではないが、内部を通じて延びる管腔を有し、管の全長に沿って側口が設けられて管腔内から心筋層へのアクセスが与えられる。この非生分解性の管は、金属、高分子または他の生体安定性材料にて形成することが可能である。好ましくは非生分解性の管は、徐放される脈管形成物質にてコーティングされるか、もしくはこうした物質を含有し、管の全長に沿って新たな血管の形成を促進する。新たな血管には管の側孔を通じて血液が供給される。一方法では心臓の外部から心筋層内に進められるPMRスパイクを使用し、開心術や低侵襲性手術において用いることが可能である。

10

【 0 0 0 7 】

本発明に基づく別 の方法群では、心筋層内に脈管形成物質を注入する。好ましい一方法では、小さなボア孔を形成するか、心臓内でカテーテルを使用して心筋層に直接針で注入する。孔を形成した後、脈管形成物質を含む流体、ゲル、または接着物質を孔に注入する。一方法では、脈管形成物質が心筋層に吸収されるのにしたがって、脈管形成物質によって処理された心筋組織により囲まれた開存性の孔が残る。別の方法では、注入孔は閉じ、開存性の孔が残ることはない。新たな血管の形成は、創傷に対する治癒応答、及び脈管形成物質の両方によって促進される。心筋組織への血液循環は、開存性の孔、ならびに、既存の冠状血管及び心臓の内部からの供給を受ける新しい血管の両方によって増大する。別の一方法では、開心術や低侵襲性手術と組み合わせて、心臓の外部から心筋層内に脈管形成物質を注入する。

20

【 0 0 0 8 】

更なる別 の方法群では、心臓の外側に創傷を形成し、この創傷に脈管形成物質を含むパッチを適用する。創傷は好ましくは心筋層にまで達する。治癒応答は脈管形成物質によって促進され、創傷の周辺で新たな血管の形成を促進する。創傷は通常は心室の内部に達することはないが、新たに形成される血管は心室の内部に達し、更には健康な心組織の既存の血管に繋がる。健康な組織から冬眠中の組織内に延びる創傷により、健康な組織から冬眠中の組織内に到る血管のネットワークが形成され、冬眠中の組織に血液が供給される。別の一方法では、心臓に著明な創傷を形成することなく脈管形成物質を含む外部パッチを適用する。

30

【 0 0 0 9 】

本発明における使用に好適と考えられる脈管形成物質としては、血管上皮増殖因子(VEGF)及び纖維芽細胞増殖因子(FGF)が含まれる。本発明の増殖因子の担体としてはヒドロゲルが含まれる。本発明を結合するうえで適当な接着剤としてはフィブリン糊やシアノアクリレートが含まれる。

40

【 0 0 1 0 】

(発明の詳細な説明)

50

ここで図面を参照する。幾つかの図を通じ、類似の要素は類似の参照符合にて示してある。図1には、動脈22、左心室30、及び心筋層28を有するヒト心臓20が示されている。ガイドカテーテル26内に経皮的心筋血管再生(PMR)カテーテル24が配置され、ガイドカテーテル26は動脈22及び左心室30内に配置されている。PMRカテーテル24は、既に複数の孔すなわち穿通孔32を形成し、これらの孔を血管新生促進物質すなわち脈管形成物質34にて充填し終えた状態にて示されている。好ましい物質としては、血管上皮増殖因子(VEGF)、纖維芽細胞増殖因子(FGF)、及びエストロゲンがある。脈管形成物質34は、時間の経過にしたがって放出されるヒドロゲルのような生分解性物質を担体とすることが好ましい。担体物質は、脈管形成物質を固定し、これを心室内に引き込もうとする力に抗するために接着される。特定の実施形態においては、担体物質としてX線不透過性物質が含まれる。X線不透過性物質により、孔の深さや、引き出された、すなわち洗い流された物質を可視化することが可能である。孔32は、生分解性物質の分解後も開存状態に保つことが可能であり、脈管形成物質によって、孔の壁の近傍における、また心筋層内への血管の成長が促進される。孔32は閉鎖することも可能であり、開存状態の孔はなくなるが新たに形成された血管は残る。発明者等は、脈管形成物質によって新血管の成長が大幅に促進され、左心室の内部から左心室の心筋層への血流が増大するものと考える。新たに成長した血管は、吻合部において他の血管に合流し、左心室から、及び冠状動脈により供給される他の血管から血液供給を受ける心筋層内に血管の大きなネットワークを形成する。

【0011】

図2は、外側シャフト36及び内側シャフト38を有するカテーテルの一実施形態を部分断面図にて概略的に示したものである。内側シャフト38は、開口42を有し、末端側に配置される切開先端部40を好ましくは備える。開口42は末端部40を介して管腔52と流体移動可能に連通している。内側シャフト38は、基端側シャフト部分44及びより高い可撓性を有する末端側シャフト部分46を好ましくは有する。内側シャフト38はモータ48に連結され、回転に対して固定された外側シャフト36に対し、内側シャフト38の中心軸を中心として回転することが可能である。モータ48は電池50として概略的に示された電源に接続される。外側シャフト36と内側シャフト38との間の間隔は、内側シャフト38が外側シャフト36に対して充分な回転を行えるように充分な大きさでなければならない。回転運動は、これにより切開先端部40内の心筋性物質が取り除かれ、大径かつ開存性の孔が形成されるために好ましい。一方法においては、内側シャフト38は外側シャフト36に対して回転せず、大径の孔を心筋に残すことなく脈管形成物質を注入することが可能である。内側シャフト38は外側シャフト36に対して長手方向に摺動可能である。

【0012】

図3は、図2に概略的に示されたPMRカテーテル24の内側シャフト38を部分側断面図にて示したものである。好ましくは皮下針先端である切開先端部40は、内側シャフト38の長手方向の中心軸に対して鋭角の角度をとって末端側に配置される切開エッジ42を有する。先端部40は開口42に対して流体移動可能に連通した管腔52を有する。管腔52及び開口42により、脈管形成物質及び接着剤を先端部40を通じて移送し、先端部40によって形成されたばかりの孔に注入することが可能である。特定の実施形態では、脈管形成物質とともにX線不透過性物質が含まれる。X線不透過性物質により、注入が適正に行われたことの確認、孔の深さの可視化、及び孔から引き出された、すなわち洗い流された任意の物質を可視化することが可能である。先端部40は、好ましくは皮下針にて構成されるが、当業者に知られるような適当な耐久性及び生体適合性を有する他の材料にて構成することも可能である。先端部40は例として0.09144cm(0.036インチ)の外径を有する。

【0013】

基端側シャフト44は末端側シャフト46よりも高い剛性を有するステンレス鋼製下部管にて好ましくは構成される。シャフト44は管腔56を通じて長手方向に延びる。基端側

10

20

30

40

50

シャフト44は、好ましくは内側シャフト38の全長の大半にわたって延び、内側シャフト38の可推進性及び可捩性が向上する。基端側シャフト44に対しては下部管を用いた構成が好ましいが、シャフト44は後に詳述する末端側シャフト46と同様の構成を有することも可能であり、また当該技術分野において知られる充分な可捩性及び可推進性を有する別の構成を用いることも可能であることは認識されよう。

【0014】

末端側シャフト部分46は好ましくは基端側シャフト44よりも高い可撓性を有し、切開先端部40に隣接する内側シャフト38の可追従性が向上する。末端側シャフト46は、全体を通じて延びる長尺状管腔60を有する螺旋状コイル58にて構成することが可能であり、管腔60は基端側シャフト44の管腔56及び切開先端部40の管腔52に対して流体移動可能に連通する。コイル58はポリマ製シース62により包囲される。シース62はPTFE、収縮包装や当業者に知られる他の類似の生体適合性材料にて形成することが可能である。管腔60の管腔壁を構成する内部コイル58を同様にコーティングすることが可能である。シャフト46はまたニチノールなどの超弾性合金にて形成することも可能である。

10

【0015】

先端部40及び基端側シャフト44は、2個の短い管状部分64により末端側シャフト46に連結することが可能であり、それぞれ管腔56及び60、及び、管腔56及び52内に挿入することが可能である。管状部分64としては、小径の下部管部分、または、管腔52, 56及び60に対して流体移動可能に連通する管腔を有するとともに充分な耐久性かつ生体適合性を有する他の管状要素を用いることが可能である。接着剤、ブレイズ、またはタップを用いて部分64をシャフト44及び46ならびに先端部40に対して取り付けることが可能である。

20

【0016】

使用に際しては、内部シャフト38の切開先端部40を、カテーテル管により血管を通じて心臓壁及び心筋層に送達することが可能である。一実施形態においては、切開先端部40が心臓壁に接触させられると、モータ48が作動して切開先端部40、ひいてはブレード42を回転させる。切開先端部40を更に心臓の心筋層内に前進させることにより、回転ブレードの径路上の組織が破碎される。破碎された組織は内側シャフト38を通じて延びる管腔52を通じて吸引することが可能である。切開先端部40は回転させることなく心筋層に貫通させることが可能である点は認識されよう。しかし、先端部40を回転させない場合、一般に組織は破碎されない。

30

【0017】

一般に孔の深さは心臓壁の厚さの1/3~3/4である。個々の孔の深さは個々の患者に対してケースバイケースで決められる。超音波法を使用して患者の心臓を可視化し、好適な孔の深さを決定することが可能である。一方法においては、X線不透過性物質を孔に注入して孔の深さを決定することが可能である。X線不透過性物質の注入、及びX線透視法などの方法を用いた孔の深さの可視化に続いて孔を切開形成することが可能である。所望の孔の深さが得られるまで切開、X線不透過性物質の注入、及び深さの可視化の一連の動作を繰返すことが可能である。孔の深さは心筋層内への切開先端部40の貫通の深さに一般に比例する。切開先端部40の回転速度は、先端部40が作用する心組織の性質に応じて異なり得るが、切開先端部の進路上の組織が破碎される程度に充分に高速でなければならない。造影剤を増殖因子薬剤に配合、または混合することが可能である。

40

【0018】

内側シャフト38及び管腔52を使用して、先端部40が固定されている間に脈管形成物質、接着剤、及び他の担体物質を心筋層内に送達することが可能である。好ましい一方法においては、接着剤は先端部から出た後に硬化する。一方法では水分硬化性の接着剤を使用する。心筋層に形成された孔の壁に脈管形成部物質が接着させられることにより、脈管形成物質は心筋層内に留まりやすい。好ましくは、脈管形成物質は接着剤によって、孔から引き出す力に抗するだけの充分な強さで孔の壁に結合させられるが、この際、接着剤は

50

分解または吸収され、接着剤から脈管形成物質が拡散し、心筋層内に吸収されることが可能である。X線透視剤すなわちX線不透過性物質を脈管形成物質と組み合わせて使用することにより、引き出された物質を可視化することが容易となる。

【0019】

図4を参照すると、心筋領域78内に埋設されたPMR管状埋設要素すなわちスパイク66が示されている。管66は生分解性のもの、もしくは永久的なものを用いることが可能である。PMR管すなわちスパイクは幾つかの機序によって動作するものと考えられる。第1に、これらの管を心筋層内に進めることにより血管新生などの治癒応答が引き起こされるものと考えられる。第2に、これらの管により所定の長さの時間にわたって心筋層に脈管形成剤を送達する。これにより治癒応答とは別に、新たな血管の増殖が促進される。増殖因子の送達により、一般に更に治癒応答が速くなり、埋設された管に対する好ましくない応答は最小化される。第3に、管腔及び側孔を有する管により、これらの管を通じて心筋層に血流を与えるための孔が管内に与えられる。

10

【0020】

管の好ましい一実施形態では、円形の断面形状、管腔70、側孔74、基端側開口80、及び末端側開口68を有し、基端側開口80、管腔70、側孔74、末端側開口68を通じて、心筋組織への血流が与えられる。管66は以下に詳述する生分解性の高分子材料にて好ましくは形成される。一実施形態では、管状壁は大きな別個の孔を有するものではなく、血液を通過させる多孔性のものが用いられる。別の実施形態は、管腔を有さず、生分解性材料内に埋設される、時間の経過にともなって放出される増殖因子にて構成され、これにより脈管形成物質が心筋組織内に送達されるとともに管が溶解し、脈管形成物質にて処理される組織によって囲まれる開存性の孔が形成される。管66は心筋層中への挿入を容易とするための切開先端部72を好ましくは有する。管はスパイクの心筋層中への保持を助けるために逆目形成された外表面を有することも可能である。管は、管が既に埋設されている部分をX線透視法により可視化することを助ける手段としてX線不透過性物質を含むことが可能である。これらの管は健康な組織から冬眠中の組織へと所定の規則性にて埋設することが可能であり、冠状動脈及び心室自体から供給される血液の両方を運ぶ新たな血管のネットワークを形成する。

20

【0021】

管は心室内からカテーテルの管腔を通じて送達される。管はまた、開心術や低侵襲性手術において外部から心筋層中に導入することも可能である。外部から送達される管は、管腔、側孔、血液の損失を最小化するための閉鎖基端、及び、管が心筋から引き出される可能性を低減するための逆目を有する外表面を好ましくは有する。低侵襲性の術式においては、PMR管を長尺のカテーテルを通じて心膜内に導入することが可能である。PMR管は心筋層を通じて全体を進めることが可能であり、またこうした進入の途中で止めることも可能である。発明者等は、外部から挿入されるこうしたPMR管によって、PMR管が心内膜にまで貫通しない場合においても心筋層中の血管新生を大幅に促進することが可能であると考える。

30

【0022】

図5を参照すると、心筋層内の血管新生を促進するための別の方法が示されている。心臓20は左心室の外側において創傷84を有する。創傷84は心膜から心筋層に至る複数の切創86により構成される。一方法においては、創傷は図5に示されるような楔形の切創ではなく、複数の穿刺として構成される。図6を参照すると、創傷の形成後に脈管形成物質、創傷治癒薬、及び増殖因子を創傷に適用して治癒応答を促進する。増殖因子及び治癒薬を含むことにより、脈管形成の目的は達成されないにせよ、心臓の創傷の治癒を促進することが可能である。更に創傷を覆ってパッチ90を用いることにより、創傷上に脈管形成物質を保持することが可能である。一実施形態では接着剤によりパッチを固定する。

40

【0023】

パッチ90は、必要がなくなった時点で身体に吸収される生分解性のものであることが好ましい。特定のパッチでは、パッチの内部から滲出する脈管形成物質のための溜り部を有

50

し、時間の経過にしたがって更なる創傷治癒及び脈管形成化合物が供給される。

【0024】

心臓の外側への創傷の形成及びパッチの適用は、こうした術式を行いうえで心臓にアクセスすることが可能な開心術と組み合わせて行うことが可能である。また、低侵襲性の術式によって心臓にアクセスして心臓に外側から創傷を形成し、比較的小さな開口部を通じてパッチを適用することが可能である。出願人は、心臓の外側に創傷を形成することにより、創傷領域への新血管形成を含む治癒応答が心筋層内で引き起こされるものと考える。こうした切創は心室壁の厚さの全体にわたらないことが好ましいが、出願人は心筋層内に切創を形成することによって、心室内からの血管供給を受けるとともに冠状動脈によって供給されることが可能な心筋層内で血管の増殖が引き起こされるものと考える。

10

【0025】

本発明に基づけば各種の脈管形成物質及び増殖因子の使用が可能である。本発明における使用に適当な増殖因子としては、纖維芽細胞増殖因子（FGF、FGF-1、FGF-2）、血管上皮増殖因子（VEGF-2を含む全てのもの）、及び内皮細胞有糸分裂誘発性増殖因子などが含まれる。エストラジオール（E2）、エストリオール（E3）、及び17-ベータエストラジオールを含むエストロゲンなどの脈管形成性物質もやはり本発明における使用に適当であると考えられる。エストロゲンは脈管形成を誘導し、透過性を増大させるものと考えられる。これにより、血管新生を通じて局所的な血液循環が増大する。心組織への遺伝子導入を行うことも可能である。

20

【0026】

本発明における使用に適当な生分解性ポリマとしては、ポリ（L-ラクチド）（PLLA）、ポリ（D,L-ラクチド）（PLA）、ポリグリコリド（PGA）、ポリ（L-ラクチド-コ-D,L-ラクチド）（PLLA/PLA）、ポリ（L-ラクチド-コ-グリコリド）（PLA/PGA）、ポリ（炭酸グリコリド-コ-トリメチレン）（PGA/PTMC）、ポリジオキサンノン（PDS）、ポリカプロラクトン（PCL）、ポリヒドロキシブチレート（PHBT）、ポリ（ホスファジン）、ポリ（D,L-ラクチド-コ-カプロラクトン）（PLA/PCL）、ポリ（グリコリド-コ-カプロラクトン）（PGA/PCL）、ポリ（ホスファーゼエステル）、及びポリ無水物などが含まれる。増殖因子と混合するうえで適当な他の物質としては、ヒドロゲル、酸化ポリエチレン及びその共重合体、ポリビニルピロリドン、ポリアクリレート、ポリエステル、ゼラチン、コラーゲン、タンパク質、アルギン酸ナトリウム、カラヤガム、グーガム、寒天、アルギン、カラギーナン、ペクチン、キサンタン、デンプン性ガム、セルロースのヒドロキシアルキル及びエチルエーテル、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルアルコール、及び親水性ポリウレタンが含まれる。

30

【0027】

本発明においては、心臓の創傷を覆ってパッチを接着するため、及び創傷中に脈管形成物質を保持するために、各種の接着物質を適当に用いることが可能である。こうした接着物質の1つとしてゼラチン及びポリ（L-グルタミン酸）（PLGA）からなるヒドロゲルがある。このヒドロゲルはゼラチンとポリ（L-グルタミン酸）とを化学的に架橋することにより形成される。他の接着剤としてフィブリン接着物質がある。好適なフィブリン接着物質の1つでは、フィブリノーゲン、トロンビン、塩化カルシウム、及び第VII因子が含まれる。接着物質の別のファミリーとして、シアノアクリレート類がある。好適なシアノアクリレート類としては、ブチル-2-シアノアクリレート（ヒストアクリル）、エチル-2-シアノアクリレート、及びオクチル-2-シアノアクリレートが含まれる。ゼラチン-レゾルシノールホルムアルデヒド-グルタルアルデヒドは別の好適な接着物質である。

40

【0028】

出願人は、アミノ基、ジ及びトリジオール基を有するポリウレタン、酢酸ポリビニル、ポリアミド、ポリビニルアルコール、ポリスチレン、ポリラクチド、ポリラクトン、ポリエステル、ポリアミド、及びポリウレタンを含むブロック共重合体、及びこれらの組合せ

50

や混合物などの、適当な接着性を有する多くのポリマの使用も可能であると考えるが、これらに限定されるものではない。

【0029】

増殖因子、脈管形成物質、及び生分解性担体や接着剤を、心室壁の穿孔に対して内側から適用し、心臓の外側の創傷に対して外側から適用し、管やスパイクに組み込んで心筋層内へ埋設することが可能である。

【0030】

図7は、投薬アクチュエータ銃112及びカテーテル114を有するPMRカテーテルアセンブリ110を示す概略図である。銃112は本体116を有する。図7においては概略的に示されているが、本体116の内部には注射器118、摺動体120及びプランジャ124が摺動可能に配置されている。注射器118、摺動体120、及びプランジャ124は、各要素の近くの矢印によって示されるように基端及び末端方向に摺動可能である。トリガ122はピン123を中心として回動可能に本体116に取り付けられている。器械設計の技術分野における当業者であれば、ここに示される概略的な説明に基づいて銃112を容易に製造することが可能であることは理解されよう。

10

【0031】

カテーテル114は、内側管状シャフト126を有する。内側管状シャフト126は鋭利に形成された末端127を有する。注射器118、摺動体120及びプランジャ124と同様、内側シャフト126は矢印によって示されるように基端及び末端方向に可動である。より詳細には、内側シャフト126は、先端部127がカテーテル114の外側シャフト129内に位置する基端側位置Aから、先端部127が外側シャフト129の末端側に位置する第2の位置Bへと動かすことが可能である。

20

【0032】

注射器118は、所定量の薬剤または他の流体を入れるための内側空間130を有する。プランジャ124の末端にはプランジャシール132が配される。プランジャシール132を有する注射器118は、銃112内への設置に先立って所定量の薬、物質や他の流体を予め封入していることが好ましい。注射器118は、内部シャフト126を注射器118に流体移動可能に連結するためのルエル嵌合部128または同様の取り付け要素を備える。プランジャ124の基端はハンドル134を有する。ハンドル134を用いてハウジング116内でプランジャ124をプランジャの長手方向の中心軸を中心として回転させることが可能である。プランジャ124はプランジャから突出する複数の歯を有する。注射器118は更にクレードル138を有し、クレードル138内にはバネ142によってプランジャ124の方向に付勢された1方向プランジャロック140が配置される。ロック140は、プランジャ124の歯136が末端側に進むことは可能であるが、プランジャ124が基端側に引き戻されることは防止するように歯136に対して係合する斜面を有する1以上の歯を有する。しかし、プランジャ124は、これをハンドル134によってプランジャの中心軸を中心として回転させ、歯136が例として図7に示されるように下方を向くのではなく上方を向くように、ロック140から遠ざかる方向に向けられる場合には基端側に引き戻すことが可能である。

30

【0033】

摺動部120は注射器118のクレードル138に対して係合可能な表面を有する注射器規制要素144を備える。摺動部120にはピン148によってプランジャ推進要素146が回動可能に取り付けられている。推進要素146は図7に示されるようにバネ150によって垂直位置に向けて付勢されている。摺動部120がプランジャ124に対して基端側に動くのにしたがって、推進要素148は矢印によって示されるように下方に向けて回動し、摺動部120はプランジャ124に対して基端側に動くことが可能となる。推進要素146は歯136を通過すると回動して垂直位置に復帰し、摺動部120によって垂直位置に保持され、歯136の内の1つの、垂直な基端側の側面に対して係合する。摺動部120は溝152を有する。ピン156がトリガ122の一端を通じて延び、溝152内で摺動可能となっている。トリガ122はバネ158によって図に示される位置に向け

40

50

て付勢されている。トリガ 122 は図に示される位置と調節ネジ 160 との間で矢印によって示される方向にピン 123 を中心として回動可能である。調節ネジ 160 はトリガ 122 に対して係合可能な末端 161 を有し、トリガ 122 のピン 123 を中心とした時計周り方向の回動を制限する。

【0034】

カテーテル 114 は好ましくは X 線不透過性かつ非外傷性のフード 163 を末端において有し、マニホールド 164 を基端において有する。マニホールド 164 は、内側シャフト 126 と外側シャフト 129 との間に区画される管腔を通じてカテーテルに流体を注入する、あるいはカテーテルから流体を取り出すための開口 166 を有する。マニホールド 164 は更に、本体 116 をカテーテル 114 に連結するための、本体 116 の一部に係合可能なフランジ 168 を有する。

10

【0035】

図 8 は、注射器 118 を有するカテーテル 114 の部分を含むカテーテルアセンブリ 110 の一部の断面図である。ルエル嵌合部 128 は、内側シャフト 126 に連結された適合するルエル嵌合部 174 の螺刻部 172 に対して係合可能な螺刻部 170 を有する。注射器 118 はポリマまたはゴム製シール 176 によってシールされる内側シャフト受け管腔 175 を有する。シール 176 は、螺刻部 162 が螺刻部 170 内に進められる際に内側シャフト 126 の尖鋭末端 167 によって穿通される。これにより内側シャフト 126 を介して管腔と空間 130 とは流体移動可能に連通する。フランジ 168 はシール 171 の一部として構成することが可能である。シール 171 は内側シャフト 126 とマニホールド 164 との間に実質的に液密のシールを与えるが、内側シャフト 126 は外側シャフト 129 のマニホールド 164 の内部において矢印にて示される基端及び末端方向に動くことが可能である。バネ 178 は内側シャフト 126 をマニホールド 164 及び外側シャフト 129 に対して末端方向に付勢する。内側シャフト 126 の末端方向への移動は、係止盤 180 とマニホールド 164 の係止リング 182 とが係合することによって制限される。

20

【0036】

図 9 は、内側シャフト 126 及び外側シャフト 129 を有するカテーテル 114 の好適な一実施形態を断面図にて示したものである。図 9 に示されるように外側シャフト 129 は適当な熱接着剤を使用してマニホールド 164 に連結される。外側シャフト 129 は、好ましくは、例として、PEBA 製の内側層及び外側層、及びその間に配されるステンレス鋼製強化ブレードを有する共有ブレード要素としての基端側部分 184 を備える。外側シャフト 129 は更に、バネコイル 188 及び外側ポリエチレンシース 186 を有する末端側部分を好ましくは有する。シース 186 の末端にはフード 163 が取り付けられている。フード 163 は非外傷性材料にて好ましくは形成され、X 線透視法による可視性を向上させるために X 線不透過性材料を含むことが可能である。内側管 126 は、例として熱処理したステンレス鋼にて形成することが可能な基端側部分 190、及びニチノール製の下部管にて好ましくは形成される末端側部分 192 を好ましくは有する。末端側管 192 の末端には末端側先端部 127 を有する針 194 が、X 線不透過性であり得るスウェージカラーレ 196 によって取り付けられる。スウェージカラーレ 196 はフード 163 に対して係合して外側シャフト 129 に対する内側シャフト 126 の末端方向への移動を制限する。

30

【0037】

当業者によれば、ここに開示される装置を構成するうえで有利に使用することが可能な多くの材料が考えられる点は認識されよう。これらの材料は装置が供される用途を考慮して選択されなければならない。

【0038】

使用時においてはカテーテル 114 を、図 1 のカテーテル 24 と同様、大腿動脈、上腕動脈、または頸動脈を通じて、例として左心室などの心臓の室房内に進めることができある。カテーテル 114 のフード 163 は、選択された位置において心室の心内膜に対して接触させられる。注射器 118 の空間 130 は、好ましくは、例として先に述べたような種類の薬剤や増殖因子にて予め充填される。次にトリガ 122 が、図 7 に示される位置か

40

50

ら設定ネジ 160 に向かう方向に時計回りに回動させられる。これにより摺動体 122 は末端方向に摺動する。トリガ 122 が図 7 の位置にあるとき、内側シャフト 127 の先端部 127 は外側シャフト 129 内に引き込まれた位置 A にある。摺動体 120 が末端側に摺動するにしたがって規制要素 144 もまた末端方向に進み、バネ 178 の作用によって注射器 118、内側シャフト 126、及び先端部 127 が末端方向に進められ、先端部 127 はフード 163 の末端側の位置 B に位置することになる。先端部 127 が位置 A にあるときには、円盤 180 はリング 182 から基端側に離間する。

【 0 0 3 9 】

位置 A から位置 B へと先端部 127 が前進するのとほぼ同時に、プランジャ推進要素 146 が歯 136 の内の 1 個の基端側側面に対して係合してプランジャ 136 を溜り部 130 10 内に末端方向に進め、内側シャフト 126 及び位置 B において心筋層内に置かれる先端部 127 を通じて所定量の薬剤または増殖因子を推し進める。投薬量は調節ネジ 160 によってトリガ 122 の移動量を制限することにより調節することが可能である。リング 182 が内側シャフト 126 及び注射器 118 の末端方向への移動量を、プランジャ 124 の末端方向への移動距離よりも小さい距離に制限することにより、プランジャ 124 が空間 130 内に相対的に前進して、内側シャフト 126 を通じて薬剤や増殖因子が推し進められる点は認識されよう。

【 0 0 4 0 】

トリガ 122 は解放されるとバネ 158 の作用によって反時計回りに回動して図 7 に示される位置に戻る。トリガ 122 が反時計回りに回動して元の位置に戻るのにしたがって、プランジャ 124 及び推進要素 146 は時計回りに回動して 1 以上の歯 136 の基端側傾斜面に対して係合する。注射器 118 及び内側シャフト 126 は要素 144 がクレードル 138 に対して係合することにより基端方向に摺動する。トリガ 122 が元の位置に復帰した時点で、再びこれを引いて先端部 127 を前進させ、更なる薬剤または増殖因子を心筋層に送達することが可能である。

【 0 0 4 1 】

図 10 は、カテーテル 114 の末端部の別の構成を示す側面図である。この実施形態では、カテーテル 114 は、フード 163 と同様、好ましくは非外傷性材料にて形成され、X 線透視法による可視性を向上させるために X 線不透過性材料を含むことが可能なフード 263 を有する。フード 263 は径のより大きな開口 265 を有する。フード 263 の直ぐ基端側には針 194 に接触してこれを包囲する環状ブラシ 198 が配される。針 194 には、X 線不透過性物質を添加した適当な金属、または、生体安定性または生分解性の材料にて形成することが可能な X 線不透過性マーカバンド 200 が緩く取り付けられる。図 10 に示されるように、フード 263 は心筋層 28 に接する心内膜に対して押し当てられる。

【 0 0 4 2 】

図 11 では、針 194 はフード 263 の末端を越えて末端側に進められており、X 線不透過性マーカ 200 は心筋層 128 内に置かれている。図 12 では、針 194 はカテーテル 114 内に基端方向に引き戻されているが、マーカ 200 は心筋層 28 内に留置されている。

【 0 0 4 3 】

マーカ 200 は、例として、後に行われる P M R 処置のための標的部部分すなわち外周を定義するといったマッピングの目的で使用することが可能である。マーカ 200 は、将来的に行われる P M R 処置、診断、及び監視のために長期的に使用することも可能である。マーカ 200 は更に、増殖因子、薬剤、または他の治療薬にてコーティングしたり、含浸することも可能である。

【 0 0 4 4 】

図 13 は、別のマニホールド 264 及び別の末端側管 292 を有するカテーテル 114 の縦断面図である。別の末端側管 292 はニチノール製下部管にて好ましくは形成される。管 292 は、使用時における心筋組織による詰まりを低減するランセット先端の形態を有す

10

20

30

40

50

る先端部 227 を好ましくは有する。実施形態において開示される先端部のそれぞれにランセット端を使用することも可能である。先端部は好ましくは 30~23 ゲージのものが用いられるが、より大径または小径のものを使用することも可能である。

【0045】

マニホールド 264 は、上述のマニホールド 164 のフランジ 168 と同じ要領で銃本体 116 の一部に対して係合させるために使用することが可能なフランジ 302 を有する。マニホールド 262 の内部には複数の段差 304, 305 及び 306 が設けられる。内側シャフト 126 の基端側部分 190 の基端付近には、銃 116 の注射器 118 のルエル嵌合部 128 に係合することが可能なルエル嵌合部 274 の別の実施形態が設けられている。ルエル嵌合部 274 は螺刻部 272 を有する。ルエル嵌合部 274 の末端には段差係合要素 300 が設けられる。バネ 278 は、基端がマニホールド 274 の内部において固定され、末端はルエル嵌合部 274 に対して固定されている。バネ 278 はルエル嵌合部 274 を末端側に引くように付勢されている。

【0046】

図 14 は図 13 のマニホールド 264 の基端を示したものである。段差 304, 305 及び 306 がマニホールドの内部に見える。図 13 を参照すると、これらの段差のそれぞれは、手前の段差よりも末端側となるように連続的に配置されていることが理解される。

【0047】

図 15 は図 13 のルエル嵌合部 274 の末端を示したものである。長尺の段差係合要素 300 が見える。段差係合要素 300 が、マニホールド 264 の内径にほぼ等しいがマニホールド 264 の内径よりも小さい長さを有する場合、段差係合要素 300 はマニホールド 264 内で摺動し、カテーテル 114 の長手方向の中心軸を中心とした段差係合要素 300 の角度位置に応じて段差 304, 305 または 306 に対して係合することが理解されよう。マニホールド 264 内において段差がより末端側に配置されるほど、段差係合要素 300 は特定の段差に対して係合する以前にマニホールド 264 内においてより末端側に動くことが可能である。

【0048】

嵌合要素 300 が末端側に進むほど、内側シャフト 126 ひいては先端部 227 がより末端側に進むであろうことは理解されよう。すなわち、マニホールド 264 及びルエル嵌合部 274 を使用することにより、先端部 227 の心臓壁への進入の深さを制御することが可能である。実際、先端部 227 が心内膜と心外膜との間に置かれるよう、先端部 222 が心臓壁を完全に貫通するように進入の深さを調整することが考えられる。先端部 227 がこのような位置に置かれる場合では、カテーテル 114 を使用して、薬剤、増殖因子または他の治療薬もしくは流体を心外膜内に送達することが可能である。

【0049】

内側シャフト 126 の末端方向への運動は、段差 304, 305 または 306 やマニホールド 264 によって、上記にマニホールド 164 に関連して示した構成によって、あるいは、図 9 において示したようなフード 163 に係合するスウェージ 196 によって制限することが可能であることは理解されよう。カテーテル 114 の末端に設けられる係止部により、心筋層内への内側シャフト先端部 127 の進入の深さをより一貫して制御することが可能である。これは、内側シャフト 126 の長さを充分に長くして、心房のアクセス径路に沿ったカテーテル 114 の折れ曲がりとは関係なく、シャフト 126 が末端側に進められる際にスウェージ 196 がフード 163 に対して係合するように構成することによって容易に行なうことが可能である。マニホールド 264 に関連して述べたような可変深さ制御要素をカテーテル 114 の末端に設けることも可能であることは理解されよう。

【0050】

図 16 は、本発明に基づくマニホールド 350 の別の一実施形態を断面図にて示したものである。マニホールド 350 は外側シャフト 129 の基端に配置することが可能である。内側シャフト 126 は外側シャフト 129 を通じてマニホールド 350 内に延びる。マニホールド 350 は、1 側面からレバーアーム 354 が基端方向に延びるハウジング 352 を好まし

10

20

30

40

50

くは有する。レバーアーム 354 は、ハウジング 352 内に形成される、長手方向に延びる長尺の溝 356 の近傍に好ましくは設けられる。レバーアーム 354 は、好ましくは、レバーアーム 354 と溝 356 との間の領域 358 にわたって延びる。レバーアーム 354 は基端 362 の末端側に設けられる規制切り欠き 360 を好ましくは有する。支柱部材 364 がレバーアーム 354 の末端 362 付近から延出する。ハウジング 356 は当業者に知られるポリマや他の材料にて好ましくは形成される。レバーアーム 354 を形成する材料は、充分な弾性を有し、溝 356 に向けて内側に折曲または押し込むことが可能であることが好ましい。

【0051】

ハウジング 352 内には嵌合部 366 が摺動可能に配置される。嵌合部 366 としては螺刻部 368 を有するルエル嵌合部を用いることが可能である。嵌合部 366 は矢印にて示される基端及び末端方向に摺動可能である。嵌合部 366 は、好ましくは末端において内側シャフト 126 に連結され、内部には内側シャフト 126 を通じる管腔と流体移動可能に連通する管腔 174 が好ましくは延びる。キャッチアーム 370 が末端 372 に向けて末端方向に延びる。嵌合部 366 は当業者に知られるポリマや他の材料にて好ましくは形成される。キャッチアーム 370 を形成する材料は、充分な弾性を有し、アーム 370 を溝 356 に向けて内側に押し込むことが可能であることが好ましい。

10

【0052】

好ましくは螺旋状バネコイル 376 が内側シャフト 126 の一部を囲んで配置される。バネ 376 は基端と末端とを有する。バネ 376 の基端は嵌合部 366 の末端に連結され、バネ 376 の末端はハウジング 352 から延びる固定要素 378 に連結される。図 16 に示されるように、バネ 376 は嵌合部 366 を引張ることにより伸長した状態にあり、キャッチアーム 370 の末端 372 がレバーアーム 354 の切り欠き 360 に係合し、アーム 354 の支柱部材 364 がキャッチアーム 370 の一部に対して係合する。この配置では、嵌合部 366 はハウジング内で基端側の第 1 の位置にあり、内側シャフト 126 の末端 127 は外側シャフト 129 内に置かれる。嵌合部 366 は、レバーアーム 354 の基端 362 をキャッチ 370 の方向に押し込むことにより第 1 の位置から解放されて基端方向に動くことが可能である。これによりキャッチアーム 372 の末端は切り欠き 360 から外れ、バネ 376 の収縮にともなって嵌合部 366 が第 2 の位置に向けて末端方向に動くのにしたがってキャッチアーム 370 は空間 358 内に動く。第 2 の位置では、内側シャフト 126 の末端 127 は外側シャフト 129 のフード 163 を越える（図 9 に示される状態）。第 2 の位置に向けた移動量はスウェージ 196 がフード 163 に係合することによって制限される。

20

【0053】

この文書に開示される発明の多くの特徴及び利点についてここまで説明文で述べてきた。しかしながらこの開示は多くの意味においてあくまで説明的なものであることは理解されるであろう。特に、形状、大きさ、及び構成要素の配置といった細部において発明の範囲を超えることなく変更を加えることが可能である。発明の範囲は無論のこと特許請求の範囲を述べる文言によって定義されるものである。

30

【図面の簡単な説明】

40

【図 1】P M R カテーテルが内部に挿入されるとともに、内部から心筋に形成され、血管形成物質によって充填された穿通孔を有するヒトの心臓を示す切り欠き斜視図。

【図 2】ガイドカテーテル内に置かれた P M R カテーテルを示す部分断面概略側面図。

【図 3】本発明に基づく図 3 のカテーテルを示す部分断面図。

【図 4】内腔及び側孔を有する本発明に基づいた P M R スパイクを示す部分断面図。

【図 5】左心室の壁の外側に創傷を有するヒトの心臓を示す切り欠き斜視図。

【図 6】脈管形成物質及びパッチを使用した、図 5 の創傷を有するヒトの心臓を示す切り欠き斜視図。

【図 7】本発明に基づくカテーテルアセンブリの断面図。

【図 8】図 7 のカテーテルアセンブリの細部を示す断面図。

50

【図9】図7のカーテルアセンブリのカーテル部分の断面図。

【図10】X線不透過性マーカが内部に置かれたカーテルの先端部の断面図。

【図11】カーテル先端部よりも末端側に位置するX線不透過性マーカを示す図10のカーテル先端部を示す図。

【図12】心筋内に位置するX線不透過性マーカを示す図10のカーテル先端部を示す図。

【図13】本発明に基づくカーテルの別の実施形態を示す縦断面図。

【図14】本発明に基づくマニホールドの別の実施形態を基端側より見た図。

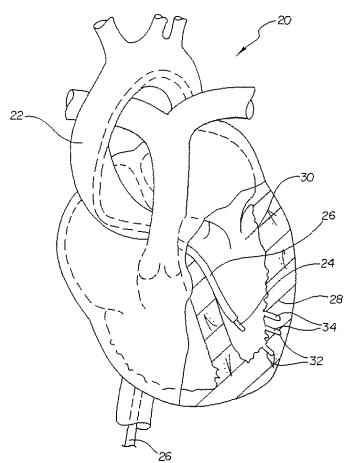
【図15】本発明に基づくルエル嵌合部の別の実施形態を末端側より見た図。

【図16】本発明に基づく別のマニホールドの断面図。

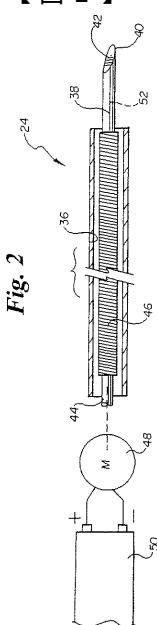
10

【図1】

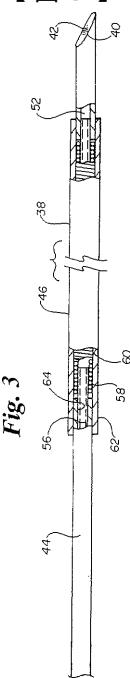
Fig. 1



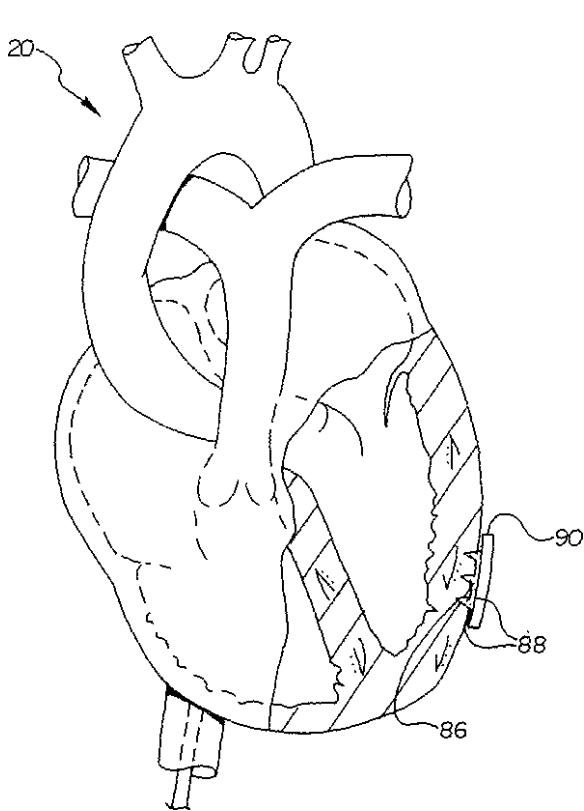
【図2】



【図3】

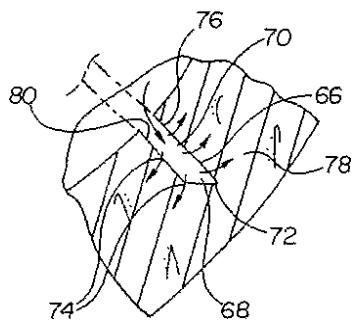


【 図 6 】

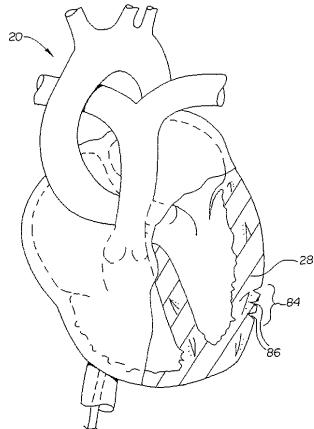


【 四 4 】

Fig. 4



【図5】
Fig. 5



【 四 7 】

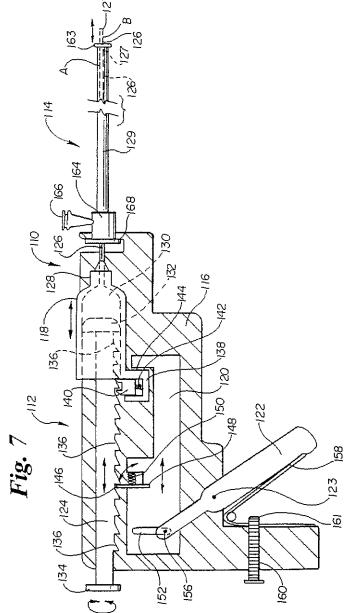
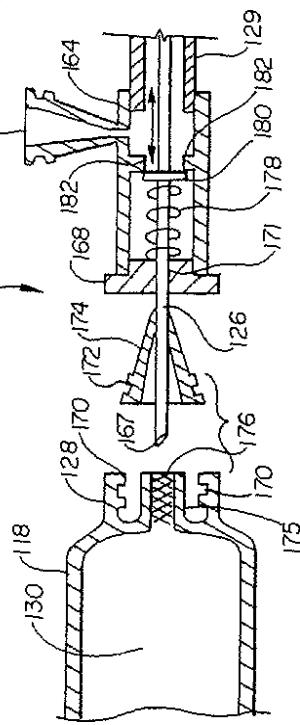


Fig. 7

【図 8】

Fig. 8



【図 1 2】

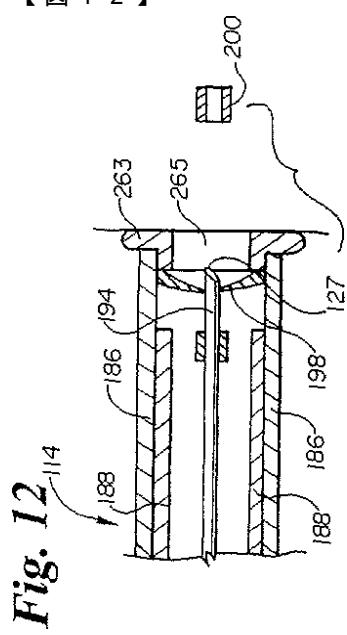


Fig. 15

【図 1 4】

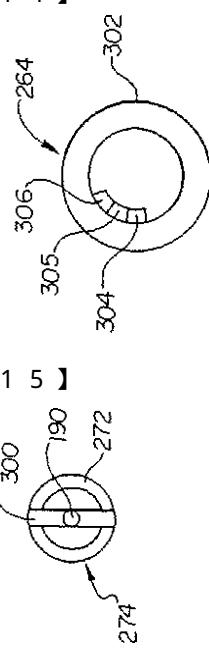


Fig. 14

【図 1 3】

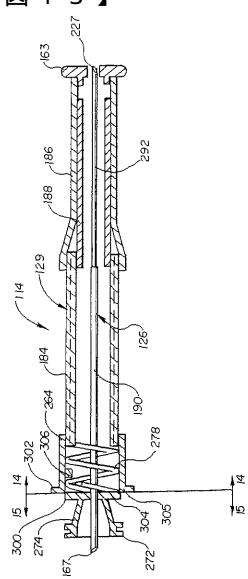
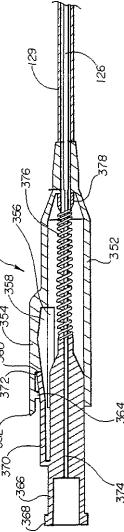


Fig. 16

【図 1 6】



フロントページの続き

(72)発明者 ヘンドリックソン、ゲイリー エル .
アメリカ合衆国 55309 ミネソタ州 ビッグ レイク ワンハンドレッドエイティーフォー
ス ストリート 25216

(72)発明者 ハリソン、ケント ディ .
アメリカ合衆国 55311 ミネソタ州 メープル グローブ エルム ロード ノース 15
407

(72)発明者 ワン、リシャオ
アメリカ合衆国 55369 ミネソタ州 メープル グローブ エイティーシックスス プレイ
ス ノース 12822

(72)発明者 ミクレー、ティモシー ジェイ .
アメリカ合衆国 55330 ミネソタ州 エルク リバー ゼノン ストリート 21870

審査官 内藤 真徳

(56)参考文献 国際公開第97/023256 (WO, A1)
国際公開第96/000112 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61B 17/32
A61B 17/00
A61M 37/00