

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4792554号  
(P4792554)

(45) 発行日 平成23年10月12日(2011.10.12)

(24) 登録日 平成23年8月5日(2011.8.5)

(51) Int.Cl. F I  
**A 6 1 B 17/00 (2006.01)** A 6 1 B 17/00 3 2 0  
**A 6 1 B 17/22 (2006.01)** A 6 1 B 17/22

請求項の数 45 (全 23 頁)

<p>(21) 出願番号 特願2001-554737 (P2001-554737)                  (86) (22) 出願日 平成13年1月24日 (2001.1.24)                  (65) 公表番号 特表2003-523803 (P2003-523803A)                  (43) 公表日 平成15年8月12日 (2003.8.12)                  (86) 国際出願番号 PCT/US2001/002406                  (87) 国際公開番号 W02001/054754                  (87) 国際公開日 平成13年8月2日 (2001.8.2)                  審査請求日 平成19年12月27日 (2007.12.27)                  (31) 優先権主張番号 09/491, 401                  (32) 優先日 平成12年1月25日 (2000.1.25)                  (33) 優先権主張国 米国 (US)</p>	<p>(73) 特許権者 501289751                  タイコ ヘルスケア グループ リミテッド                  パートナーシップ                  アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 O                  2048 マンスフィールド ハンプシャ                  ー ストリート 15                  (74) 代理人 100107489                  弁理士 大塩 竹志                  (72) 発明者 エバンズ, マイケル エイ.                  アメリカ合衆国 カリフォルニア 943                  01, パロ アルト, ウェブスター                  ストリート 637</p>
--	--

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 血餅溶解用のシステムおよび方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

所定管腔長の血管にわたって血餅を崩壊する装置であって、該装置は、以下：  
 カテーテル本体であって、該カテーテル本体は、近位末端、遠位末端および少なくともその遠位末端を通る管腔を有する、カテーテル本体；

該カテーテル本体の管腔内にあって該血管の該所定長にわたって血餅を機械的にかき混ぜる手段；および

該カテーテル本体の遠位末端の近くにあって該血管の該所定長にわたって薬剤を分配する手段、  
 を備える、装置。

【請求項 2】

前記薬剤が、血栓溶解剤、フィブリン溶解剤、カルシウム溶解剤、遺伝子治療剤および G P I I b / I I I a 群阻害剤からなる群から選択されるメンバーである、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 3】

前記機械的にかき混ぜ手段が、回転可能および/または軸方向に並進運動可能なかき混ぜ機を含む、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 4】

前記かき混ぜ機が、弾力性要素を含み、該弾力性要素が、低プロフィールを有するように放射状に束縛され得るか、または非直線形状を備えた拡大プロフィールを有するように

放射状の束縛から解放され得る、請求項 3 に記載の装置。

【請求項 5】

前記かき混ぜ機が、弾力性要素を含み、該弾力性要素が、非直線形状を備えた拡大プロフィールを呈するように、軸方向に短くされ得る、請求項 3 に記載の装置。

【請求項 6】

前記弾力性要素が、螺旋、スパイラル、蛇行、ジグザグ、交互螺旋およびランダムからなる群から選択される非直線形状を有する、請求項 4 または 5 に記載の装置。

【請求項 7】

前記薬剤分配手段が、前記弾力性要素を覆って配置された多孔性鞘を含む、請求項 5 に記載の装置。

10

【請求項 8】

前記多孔性鞘が、可撓性であり、そして前記弾力性要素が、該鞘を前記血餅に押し付ける、請求項 6 に記載の装置。

【請求項 9】

前記薬剤分配手段が、前記弾力性要素に分配手段を含み、ここで、該弾力性要素が、該薬剤を注入する手段を含み、該注入手段が、該弾力性要素の長さにならびに配置されている、請求項 6 に記載の装置。

【請求項 10】

前記注入手段が、複数の間隔を置いたポートを含む、請求項 9 に記載の装置。

【請求項 11】

前記注入手段が、前記弾力性要素の長さにならびに、多孔性領域を含む、請求項 9 に記載の装置。

20

【請求項 12】

前記薬剤分配手段が、前記機械的かき混ぜ手段にならびに配置された多孔性鞘を含む、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 13】

前記多孔性鞘が、可撓性であり、そして前記機械的かき混ぜ手段が、該鞘を前記血餅に押し付ける、請求項 12 に記載の装置。

【請求項 14】

さらに、治療する血管内の 1 領域を通る血流を減らすために前記カテーテル本体上の少なくとも 1 位置を分離する手段を含む、請求項 1 に記載の装置。

30

【請求項 15】

前記分離手段が、治療する前記領域の近位末端および遠位末端の両方を分離する、請求項 14 に記載の装置。

【請求項 16】

前記分離手段が、前記カテーテル本体上に、一対の軸方向に間隔を置いたバルーンを含む、請求項 15 に記載の装置。

【請求項 17】

さらに、前記機械的かき混ぜ手段の周りの領域から崩壊した血餅を吸引する手段を含む、請求項 1、14、15 または 16 に記載の装置。

40

【請求項 18】

血管の標的領域にならびに血餅を崩壊する装置であって、該装置は、以下：

カテーテル本体であって、該カテーテル本体は、近位末端および遠位末端を有する、カテーテル本体；

該カテーテル本体の管腔内のかき混ぜ機であって、該かき混ぜ機は、該遠位末端の近くに配置されており、該標的領域にならびに血餅を機械的にかき混ぜるためである、かき混ぜ機；および

ポートであって、該ポートは、該遠位末端の近くに配置されており、該標的領域に沿って薬剤を導入する薬剤供給源と流体連絡している、ポート、を備える、装置。

50

## 【請求項 19】

さらに、吸引管腔を含み、該吸引管腔が、前記遠位末端の近くに吸引ポートを有し、前記標的血管から物質を吸引するためにある、請求項 18 に記載の装置。

## 【請求項 20】

さらに、前記吸引ポートに連結された真空源および前記吸引管腔内に配置されたポンプからなる群から選択される少なくとも 1 個のメンバーを含む、請求項 19 に記載の装置。

## 【請求項 21】

さらに、前記吸引管腔を規定する吸引カテーテルを含み、該吸引カテーテルが、前記カテーテル本体の外側に配置されている、請求項 20 に記載の装置。

## 【請求項 22】

前記カテーテル本体が、前記吸引管腔を含む、請求項 20 に記載の装置。

## 【請求項 23】

血管の領域にわたって血餅を崩壊する装置であって、該血管に沿って、アクセス部位が配置されており、該装置は、以下：

導入器鞘であって、該導入器鞘は、該アクセス部位を対するアクセスを与えるためである、導入器鞘；

第一細長本体であって、該第一細長本体は、該導入器鞘を通して伸長しており、近位末端および第一遠位末端を有し、該第一遠位末端は、該鞘内に位置する第一かき混ぜ機を備えている、第一細長本体；

第二細長本体であって、該第二細長本体は、該導入器鞘を通して伸長しており、第二遠位末端を有し、該第二遠位末端は、該鞘内に位置する第二かき混ぜ機を備え、該アクセス部位は、該第一かき混ぜ機と該第二かき混ぜ機の間に配置されている、第二細長本体；

および該アクセス部位に沿って薬剤を導入するために薬剤供給と流体連通している該第一遠位末端の近傍に配置されたポート、を備える、装置。

## 【請求項 24】

前記血管の前記領域を分離するために、第一血流アイソレータが、前記第一かき混ぜ機から遠位に配置されており、第二血流アイソレータが、前記第二かき混ぜ機から遠位に配置されている、請求項 23 に記載の装置。

## 【請求項 25】

血管内の所定管腔長にわたって血餅を崩壊するためのシステムであって、該システムは、

該所定管腔長にわたって該血餅を機械的にかき混ぜるための手段であって、カテーテル本体の管腔内に位置する手段；および

機械的にかき混ぜている該所定管腔長にわたって分配パターンで薬剤を注入するための手段、  
を備える、システム。

## 【請求項 26】

前記所定管腔長が、少なくとも 5 cm である、請求項 25 に記載のシステム。

## 【請求項 27】

前記血管が、静脈である、請求項 25 に記載のシステム。

## 【請求項 28】

前記静脈が、大静脈、腸骨静脈、大腿静脈、膝窩静脈、総腸骨動脈、外腸骨静脈、上腕静脈および鎖骨下静脈からなる群から選択される、請求項 27 に記載のシステム。

## 【請求項 29】

前記血管が、動脈である、請求項 25 に記載のシステム。

## 【請求項 30】

前記動脈が、内腸骨動脈、外腸骨動脈、膝窩動脈、冠状動脈、浅大腿動脈および上腕動脈からなる群から選択される、請求項 29 に記載のシステム。

## 【請求項 31】

前記血餅を機械的にかき混ぜるための手段が、放射状に拡大可能なかき混ぜ機を備え、

10

20

30

40

50

該放射状に拡大可能なかき混ぜ機は、前記血管内で、該血餅に対して、回転および/または軸方向に並進運動するように構成されている、請求項 2 5 に記載のシステム。

【請求項 3 2】

前記放射状に拡大可能なかき混ぜ機が、弾力性であり、該かき混ぜ機が回転および/または軸方向に並進運動するにつれて前記血餅に接して押し付けるように、前記血管によって放射状に束縛される、請求項 3 1 に記載のシステム。

【請求項 3 3】

前記薬剤を注入するための手段が、前記かき混ぜ機を覆って配置された多孔性鞘を通して該薬剤を送達するように構成されており、ここで、該薬剤が、前記血餅が該かき混ぜ機によって機械的に崩壊されている間に、該血餅に送達される、請求項 3 1 に記載のシステム。

10

【請求項 3 4】

前記かき混ぜ機が、弾力性チューブを含み、該チューブが、前記血餅に接して拡大したとき、非直線形状を有し、ここで、前記薬剤を注入するための手段が、該血餅に接触している該チューブの長さわたって分配されたポートまたは多孔性領域に、該チューブの管腔を通して該薬剤を送達するように構成されている、請求項 3 1 に記載のシステム。

【請求項 3 5】

さらに、前記所定管腔長の少なくとも一端を分離するための手段を備える、請求項 2 5 に記載のシステム。

【請求項 3 6】

20

さらに、前記所定管腔長の近位末端および遠位末端の両方を分離するための手段を備える、請求項 3 5 に記載のシステム。

【請求項 3 7】

前記分離するための手段が、少なくとも 1 個の閉塞バルーンを備える、請求項 3 5 に記載のシステム。

【請求項 3 8】

前記分離するための手段が、前記薬剤を注入する前に操作される、請求項 3 5 に記載のシステム。

【請求項 3 9】

前記分離が、前記薬剤の注入を停止した後まで維持される、請求項 3 8 に記載のシステム。

30

【請求項 4 0】

さらに、前記所定管腔長に沿って崩壊した血餅物質を吸引するための手段を備える、請求項 2 5 に記載のシステム。

【請求項 4 1】

前記血餅物質が、カテーテル本体で支持されたかき混ぜ機によりかき混ぜられ、ここで、前記崩壊した血餅物質が、該カテーテル本体内の吸引管腔を通して吸引される、請求項 4 0 に記載のシステム。

【請求項 4 2】

前記崩壊した血餅物質が、前記吸引管腔内に配置されたポンプを使用して吸引される、請求項 4 1 に記載のシステム。

40

【請求項 4 3】

前記血餅物質が、カテーテル本体で支持されたかき混ぜ機によりかき混ぜられ、ここで、前記崩壊した血餅物質が、吸引カテーテルの吸引管腔を通して吸引される、請求項 4 0 に記載のシステム。

【請求項 4 4】

血管内の管腔長にわたって血餅を崩壊するためのシステムであって、該システムは、  
該管腔長を血流から分離するための手段；

該管腔長に沿って薬剤を注入するための手段；および

該管腔長に沿って該血餅を機械的にかき混ぜるための手段であって、カテーテル本体の

50

管腔内に位置する血餅を機械的にかき混ぜるための手段、を備える、システム。

【請求項 4 5】

キットであって、該キットは、以下：

カテーテルであって、該カテーテルは、該カテーテルの管腔内に位置するかき混ぜ機および血栓溶解剤送達手段を有する、カテーテル；ならびに

使用説明書であって、

所定管腔長にわたって血餅を機械的にかき混ぜる工程；および

機械的にかき混ぜている該所定管腔長にわたって分配パターンで薬剤を注入する工程

、  
を包含する方法に従った、使用説明書、  
を含む、キット。

10

【発明の詳細な説明】

【0001】

(関連出願の引用)

本願は、2000年1月25日に出願された米国特許出願第09/491,401号から優先権を主張しており、その全開示内容は、本明細書中で参考として援用されている。

【0002】

(発明の背景)

(1. 発明の分野)

本発明は、一般に、医療デバイスおよび方法に関する。さらに特定すると、本発明は、血管から閉塞物質を溶解し崩壊するデバイスおよび方法に関する。

20

【0003】

血栓症およびアテローム硬化症は、ヒトに起こる通例の病気であり、これは、血管の管腔内で血栓が堆積することに起因する。このような堆積物は、硬化すると、通例、プラークと呼ばれている。このような堆積物は、最も一般的には、ヒトの手足に血液を送る末梢血管および心臓に血液を送る冠状動脈にある。静止した機能不全の弁および静脈循環での外傷は、血栓を引き起こし、これは、特に、末梢血管系の深静脈血栓として起こる。このような堆積物は、血管の局在領域で蓄積するとき、血流を制限し、重大な健康上のリスクを引き起こす。

【0004】

血栓は、自然血管系で形成されることに加えて、「人工」血管系（特に、末梢大腿 - 膝窩および冠状バイパス移植片および透析アクセス移植片および瘻孔）において、重大な問題である。このような人工血管を作成するには、血管系において、少なくとも1位置、通常、少なくとも2位置での吻合癒着が必要である。このような吻合癒着部位は、特に、内膜肥厚により起こる狭小化が原因の血栓形成を受けやすく、また、これらの部位での血栓形成は、移植した移植片または瘻孔の不全の多くの原因となっている。透析アクセスに使用される動静脈移植片および瘻孔は、吻合癒着部位および他の場所での血栓により、著しく弱められる。血栓は、しばしば、この移植片を数年以内（最悪の場合、数カ月以内）に交換する必要がある程度まで生じる。

30

【0005】

冠状血管系および末梢血管系だけでなく移植した移植片および瘻孔における血栓およびアテローム硬化症を治療するために、種々の方法が開発されている。このような技術には、外科的処置（例えば、冠状動脈バイパス移植）および最小侵襲性処置（例えば、血管形成術、アテレクトミー、血栓摘出術、血栓溶解、経心筋血管再生（transmyocardial revascularization））などが挙げられる。

40

【0006】

本発明で格別重要なことに、血栓溶解剤（例えば、組織プラスミンノゲン活性化因子（tPA）、ストレプトキナーゼ、ウロキナーゼなど）を使用して血餅を溶解する種々の技術が開発させている。このような血栓溶解剤は、全身的に送達できるものの、本発明は、特定すると、このような薬剤の局所送達に関係しており、さらに特定すると、機械的な血餅

50

崩壊と組み合わせたこのような薬剤の局所送達に関係している。

【0007】

血栓溶解剤は、比較的軟らかい血栓（例えば、深い静脈内で形成されたもの）を攻撃して溶解するのに非常に効果的であり得る。しかしながら、このような薬剤は、作用するのに時間を要し、局所送達カテーテルは、しばしば、高い局所濃度の活性血栓溶解剤を供給するために、分離バルーンを使用する。このように濃度を高めても、これらの薬剤は、作用するまでに長期間を要し得、これらの治療を長く非効率的なものにしている。ある場合には、単に、血栓溶解剤だけを使っただけでは、広範な血栓領域が有効に治療できない。このような場合、さらに、これらの血栓溶解剤を送達している間に、血栓を崩壊する機械的な要素を設けることが提案されている。例えば、Mir A. Imranの米国特許第5,947,985号を参照せよ。この特許は、血管内の治療領域を分離する軸方向に間隔を置いたバルーンを有するカテーテルを記述している。このカテーテルは、この間隔を置いたバルーンとその壁から血栓物質を除去して吸引を助ける螺旋ワイヤとの間で血栓溶解剤を送達するポートを備える。このカテーテルは、有望な方法ではあるものの、治療する血栓への血栓溶解剤の直接的な送達および混合を高めるようには最適化されていない。

10

【0008】

これらの理由のために、血管の血栓（特に、深静脈血栓症で見られる種類の軟らかい血栓）を崩壊し溶解する改良した装置、システム、方法およびキットを提供することが望まれている。特に、治療する領域に送達される血栓溶解剤の血栓溶解活性を高めることができる方法および装置が望まれており、さらに特定すると、血管内での血栓塊内への血栓溶解剤の直接的な導入および混合を高めることが望まれている。このような方法および装置は、好ましくは、血管血栓の血栓溶解に必要な治療時間を短くすると共に、その血栓のますます小さい粒子への機械的な崩壊を改善して溶解した血栓の除去の両方を促進すべきである。これらの目的の少なくとも一部は、以下で記述する本発明により、満たされる。

20

【0009】

(2. 背景技術の説明)

血栓溶解剤の送達に機械的な崩壊を組み合わせた血栓崩壊カテーテルは、例えば、米国特許第5,972,019号および第5,947,985号で記述されている。他の血栓崩壊カテーテルは、例えば、米国特許第5,954,737号；第5,795,322号；第5,766,191号；第5,556,408号；第5,330,484号；第5,279,546号；第5,116,352号；第5,014,093号およびWO96/01591で記述されている。血栓を治療する軸方向に間隔を置いた分離バルーンを有するカテーテルは、例えば、米国特許第5,947,985号および第5,279,546号およびWO97/11738で示されている。螺旋状および非直線ガイドワイヤを有するカテーテルは、米国特許第5,584,843号；第5,360,432号；第5,356,418号；および第5,312,427号で記述されている。他の重要な特許および特許公報には、米国特許第5,957,901号；第5,951,514号；第5,928,203号；第5,908,395号；第5,897,567号；第5,843,103号；第5,836,868号；第5,713,848号；第5,643,228号；第5,569,275号；第5,549,119号；第5,540,707号；第5,501,694号；第5,498,236号；第5,490,859号；第5,380,273号；第5,284,486号；第5,176,693号；第5,163,905号；第4,923,462号；第4,646,736号；第4,445,509号；およびWO99/23952およびWO99/04701が挙げられる。医学文献における重要な出版物には、LeVeenら(1992), American Heart Association Poster Presentation; Tachibana(1993) J V I R S : 299 ~ 303; Kandarpara(1998) Radiology 168 : 739 ~ 744; Bildsoeら(1989) Radiology 171 : 231 ~ 233; およびRitchieら(1986) Circulation 73 : 1006 ~ 1012が挙げられる。

30

40

50

## 【 0 0 1 0 】

( 発明の要旨 )

本発明は、患者の血管系（動脈血管系および静脈血管系の両方を含めて）に存在している血栓（これはまた、血餅とも呼ばれている）を崩壊し溶解する装置、システム、方法およびキットを提供する。本発明は、特に、静脈血管系内の血栓疾患（例えば、浅静脈、中心静脈、大腿 - 膝窩静脈、腸骨 - 大腿静脈などにある血栓症）を治療することに向けられている。本発明はまた、特に、動脈血栓疾患（例えば、腸骨 - 大腿動脈、浅大腿動脈などにある血栓症）を治療することに向けられている。

## 【 0 0 1 1 】

本発明は、多くの点で有利である。特に、本発明の方法および装置は、血管血栓への血栓溶解剤の改良した導入および混合を提供し、これは、順に、血栓溶解の効率を改善し、これには、溶解に必要な時間の短縮および/または血餅が溶解される度合いの向上（すなわち、治療の最終時点で達成される血餅の粒径の低下）の両方が挙げられる。治療時間の短縮は、治療費用を安くするだけでなく、患者がこの治療を受ける時間を短くする。血栓溶解度の改良は、解離した血栓（これは、患者には重大なリスクとなり得る）の危険を減らす。特に、本発明の方法およびデバイスは、導入される血栓溶解剤が適用できる血栓または血餅の表面積を高めると同時に、血栓溶解剤の混合を向上させる。血栓が崩壊されている地点での血栓溶解剤の直接的な放出および適用できる表面積の増大は、共に、その血栓溶解活性の著しい上昇をもたらし、結果的に、治療時間の短縮を生じる。

## 【 0 0 1 2 】

第一局面では、本発明による装置は、近位末端および遠位末端を有するカテーテル本体を備える。このカテーテル本体の寸法および材料は、治療する血管系の標的部位に従って選択され、すなわち、このカテーテルは、経皮的にまたは入口で血管系に切開することによって導入され、次いで、典型的には、ガイドワイヤの上で標的部位へと血管内を前進する大きさにされる。末梢血管系、冠状血管系および大脳血管系にある標的部位は、一般に、異なるアクセス部位を通して接近され、異なる長さ、直径および可撓性を有するカテーテルが必要である。このようなカテーテルの作成は、しかしながら、周知であり、特許文献および医学文献で十分に記載されている。

## 【 0 0 1 3 】

このカテーテル本体の遠位末端の近くには、血餅を機械的にかき混ぜる手段および血餅内に血栓溶解剤を分配する手段の両方が配置され得る。この機械的にかき混ぜ手段および血栓溶解剤分配手段の両方は、血管内の所定長にわたって、効果的である。すなわち、本発明の血栓崩壊装置は、血餅を機械的にかき混ぜるだけでなく、同時に、血管の所定長にわたって、機械的にかき混ぜ領域において、この血栓溶解剤を血餅に送達できる。この所定長は、通常、少なくとも5 cm、さらに普通には、少なくとも10 cm、典型的には、5 cm ~ 100 cmの範囲、通常、10 cm ~ 50 cmの範囲である。治療する血栓症の長さは、その疾患の血管系内での位置に依存して、変わる。例えば、深静脈血栓は、しばしば、5 cm ~ 100 cmの範囲の長さにとらわれて、散在している。本発明の装置および方法は、以下でさらに詳細に記述するように、これらの長さにわたって散在している疾患を治療できる。本発明の装置は、患部の全長を一度に治療するように適合する必要はない。患部内の別個の長さを別々に治療することがしばしば可能であり、ある場合には、望ましい。このような別個の長さは、例えば、この治療装置を治療する血管内で軸方向に並進運動することにより、連続的に治療できる。あるいは、これらのセグメントは、異なる装置（これらは、必要に応じて、血管系にある異なる導入部位から導入される）を使用して、治療できる。

## 【 0 0 1 4 】

このカテーテル本体にある機械的にかき混ぜ手段は、多種多様な特定形状を有し得る。通常、この機械的にかき混ぜ手段は、放射状に拡大可能なかき混ぜ機（これは、このカテーテル本体に対して、回転可能または軸方向に並進運動可能である）を含む。第一の実施形態では、この放射状に拡大可能なかき混ぜ機は、自己拡大性であり、例えば、弾力性要素を含

10

20

30

40

50

み得、これは、低プロフィール（小さい直径）を有するように放射状に束縛され得、また、非直線形状を備えた拡大プロフィール（大きい直径）を有するように放射状の束縛から解放され得る。典型的には、スリーブまたは鞘（これは、この放射状に拡大可能なかき混ぜ機を覆うか露出するように、このカテーテル本体に対して、軸方向に前進および後退され得る）により、放射状の束縛が得られ得る。このようにして、このカテーテルは、被覆された拡大可能なかき混ぜ機と共に、血管系内の標的部位に導入できる（それゆえ、放射状に束縛できる）。この鞘またはスリーブは、所望の標的部位に到達した後、それが拡大して血管内の血餅と係合するように、この放射状に拡大可能なかき混ぜ機を解離するために、軸方向に後退できる。このかき混ぜ機は、次いで、以下でさらに詳細に記述するように、回転および/または軸方向に並進運動されて、血栓溶解剤の放出と組み合わせて、血餅にかみ合い、血餅を崩壊し得る。このような回転、振動および/または並進運動は、通常、この攪拌機と作動可能に連結されたモーター駆動ユニットを使用して達成されるが、ある場合には、全部または一部を手動で実行できる。

10

**【0015】**

代替実施形態では、この放射状に拡大可能なかき混ぜ機は、弾力性要素を含み得、これは、非直線形状を有する拡大プロフィールを呈するように、軸方向に短くできる。例えば、自己拡大性の弾力性要素は、その要素を長くしてそれを低プロフィール直径に対して真っ直ぐにするために、まず、その中にロッドまたは探査針を位置付けることにより、真っ直ぐにされ得る（引っ張られ得る）。このかき混ぜ機は、次いで、このロッドまたは探査針を後退してかき混ぜ機を緊張状態から解放しかき混ぜ機の固有のパネ力の結果として放射状に拡大させることにより、拡大され得る。あるいは、このかき混ぜ機は、略直線状の低プロフィール形状を有するように形成され得、ロッドまたはワイヤを引っ張って軸方向の短縮を引き起こすことにより、積極的に放射状に拡大され得る。

20

**【0016】**

いずれの場合でも、このかき混ぜ機は、種々の特定の形状（例えば、螺旋形状、スパイラル形状、蛇行形状、ジグザグ形状、交互螺旋形状（すなわち、直列になった2個またはそれ以上の螺旋形状であって、この場合、連続的な螺旋は、反対方向で巻き付けられている）および/または種々の他のランダム形状）を有し得る。これらの形状は、この弾力性要素が、放射状に拡大するにつれて、血管内の血餅とかみ合いその中に貫入できるようにされる。この弾力性要素は、その後、回転および/または軸方向に並進運動されるとき、血餅と機械的にかみ合いそれを崩壊する。同時に、このかき混ぜ機で機械的に係合されている領域に血栓溶解剤を直接導入することにより、血餅の崩壊および溶解は、著しく高められる。

30

**【0017】**

第二の特定の局面では、本発明の血栓溶解剤分配手段は、多孔性鞘または他の穿孔構造体または穴（foraminous）構造体を含み、これは、この放射状に拡大可能なかき混ぜ機を覆って配置され得る。この多孔性鞘は、その長さにわたってほぼ均一な多孔度を有する薄い織物であり得る。あるいは、この鞘は、血栓溶解剤の放出を可能にするために、その長さに沿って複数の穴またはポートを形成した浸透性膜であり得る。多種多様な他の穿孔構造体または多孔性構造体もまた、利用可能である。例えば、この鞘は、複数の連続的な屈曲点を有するコイルを含み得、この場合、このコイルを曲げると、これらの屈曲点は分離し、この血栓溶解剤を放出するための空間またはアパーチャが作成される。この鞘を細孔を有する弾性材料から形成することもまた、可能であり、これらの細孔は、一般に、閉じているが、例えば、この鞘がその非直線形状へと変形されるにつれて、弾性材料を伸展する（例えば、この血栓溶解剤での内部加圧によって）か弾性鞘材料を変形するか、いずれかにより、弾性材料が引っ張られたとき、開く。

40

**【0018】**

いずれの場合でも、この鞘は、崩壊する血餅と接触しているかき混ぜ機の実質的に全長に沿って、この血栓溶解剤を放出でき得る。このようにして、この血栓溶解剤は、機械的にかき混ぜ地点で放出され、その結果、血栓溶解剤の血餅への改良した分配と血餅の改良した

50



崩壊および溶解との両方が得られる。通常、この多孔性鞘は、この弾力性要素を覆って比較的密接して取り付けられるスリーブとして形成され、例えば、その結果、この鞘は、この弾力性要素と同じ非直線形状を呈する。あるいは、しかしながら、この鞘は、さらに大きい直径（例えば、治療する血管の管腔直径に近い直径）を有するように形成され得る。後者の場合、この血栓溶解剤は、このかき混ぜ機が鞘を血餅に押し付けて血栓溶解剤の導入および血餅の溶解を高めている間、血餅の全領域にわたって、分配され得る。両方の場合では、この鞘は、血栓溶解剤の圧力に応答して弾性（すなわち、拡大可能）であり得るか、または非弾性であり得る。あるいは、この鞘は、弾性または非弾性のリブまたは他の強化部材のグリッドまたはネットワークで強化した弾性繊維物または膜の複合材料であり得る。

10

**【 0 0 1 9 】**

本発明の第二局面の代替実施形態では、このかき混ぜ機は、それが駆動されるにつれて血栓溶解剤を血餅に直接送達するように構成され得る。例えば、このかき混ぜ機が非直線要素の形状であるなら、その要素は、その中に血栓溶解剤送達管腔を有するチューブとして、形成され得る。このチューブには、次いで、この要素のうち血餅と接触している長さにわたって、この血栓溶解剤をほぼ均一に放出できるように、薬剤送達ポートおよび/または多孔性領域を備え付け得る。このようにして、この血栓溶解剤は、血餅に直接送達され得、別個の血栓溶解剤送達鞘を設ける必要なしに、溶解が向上する。

**【 0 0 2 0 】**

必要に応じて、本発明の血餅崩壊溶解装置は、さらに、このカテーテルで治療する領域を通る血流を減らすために、このカテーテル本体の少なくとも遠位末端を分離する手段を含み得る。例えば、このカテーテル上のかき混ぜ機および血栓溶解剤分配手段から遠位または近位の両方で、少なくとも単一のバルーンが設けられ得る。分離のために単一のバルーンを使用するとき、それは、好ましくは、この血栓溶解剤分配手段のうち治療する領域から下流の側にある。このようにして、この分離バルーンは、この血栓溶解剤の損失だけでなく、塞栓の下流への放出を阻止する。好ましくは、分離手段は、このかき混ぜ機および血栓溶解剤分配手段の遠位側および近位側の両方に設けられる。典型的には、この分離手段は、このカテーテル本体上で軸方向に間隔を置いて配置した一对のバルーンを含む。さらに、必要に応じて、これらのバルーンの1個は、分離する領域の長さ調節を可能にするために、このカテーテル本体の別個の入れ子部分に配置され得る。あるいは、種々の他の分離手段（例えば、展開可能フランジ、メールコット（malecot）構造体、拡大可能編組など）もまた、使用できる。

20

30

**【 0 0 2 1 】**

かき混ぜ機および鞘の両方を使用する本発明の装置では、このかき混ぜ機は、必要に応じて、鞘内で交換可能であり得るか、および/または鞘内で軸方向に並進運動可能であり得る。さらに、必要に応じて、この鞘それ自体は、このかき混ぜ機を鞘内の適当な位置に置くかまたはそうせずに、いずれかで、ガイドワイヤ上で導入可能であり得る。それゆえ、この装置は、2個またはそれ以上のかき混ぜ機とこの鞘を最初に設置するための少なくとも1本のガイドワイヤとの自由な相互互換性を与え得る。このような相互互換性は、本発明のシステムの大きな適応性をもたらすことが理解できる。例えば、この鞘は、通常ガイドワイヤまたはその上にバルーンおよび/またはフィルターを備えたガイドワイヤ上で、血管系内の治療部位へと導入できる。このガイドワイヤを引き出した後、この鞘内には、第一かき混ぜ機が導入でき、その標的部位は、かき混ぜおよび血栓溶解剤の放出の両方で治療できる。次いで、この血管系の異なる領域を治療するために、この鞘内において、このかき混ぜ機的位置を変えることが可能となる。あるいは、またはそれに加えて、第一かき混ぜ機を取り除き、それを、この領域をうまく治療するかおよび/またはその領域の引き続いた治療工程を提供するように選択された第二かき混ぜ機と交換することが可能となる。

40

**【 0 0 2 2 】**

本発明のカテーテルは、必要に応じて、ガイドワイヤ上またはその上にバルーンおよび/

50

またはフィルターを備えたガイドワイヤ上で導入するための管腔を備え付け得る。例えば、このカテーテル（またはその鞘要素）は、中心管腔（これはまた、このかき混ぜ機も収容する）を使用して、ガイドワイヤ上で導入され得る。あるいは、この鞘または他の場所において、別個のガイドワイヤ管腔を設けることができ、例えば、この鞘の遠位先端の近くで、このかき混ぜ機で規定される非直線領域を超えて、短いガイドワイヤ管腔を設けることができる。このような短い管腔なら、このかき混ぜ機で妨害されることはない。このカテーテルから遠位にあるガイドワイヤバルーンを膨張すると、血管の領域を血流から分離するのが助けられ得る。種々の特定の設計が利用できる。

#### 【 0 0 2 3 】

本発明の装置は、さらに、鞘内で取り外し可能に交換可能な1個またはそれ以上のかき混ぜ機と共に少なくとも1個の鞘を含みシステムで利用可能である。このようなシステムは、血管系の異なる疾患および異なる領域の治療を可能にする。治療している医師は、特定の疾患に最良の初期組合せを選択できるか、または鞘およびかき混ぜ機の1組合せで治療を開始して、その後、鞘およびかき混ぜ機の他の組合せで治療を継続し得る。

#### 【 0 0 2 4 】

別の装置局面では、本発明は、血管の標的領域にわたって血餅を崩壊する装置を提供する。この装置は、近位末端および遠位末端を有するカテーテル本体を含む。この遠位末端の近くには、この標的領域にわたって血餅を機械的にかき混ぜるために、かき混ぜ機が配置されている。この遠位末端近くのポートは、この標的領域に沿って薬剤を分配するための薬剤供給源と流体連絡している。

#### 【 0 0 2 5 】

多くの実施形態では、この薬剤は、血栓溶解剤を含み、これは、フィブリン血餅マトリックスを崩壊する酵素活性を生じ得る。種々の他の薬剤も使用され得、これらには、I I b / I I I a 群阻害剤（これは、典型的には、血小板膜のフィブリノーゲン結合部位を阻害する）、他の抗血小板薬、再狭窄を防止するための抗トロンピン薬（これは、平滑筋の増殖および移動を減らすことにより、凝固を阻止しおよび/または再狭窄を阻止し得る）、遺伝子治療薬（これは、現在、開発中であり、しばしば、再狭窄を防止し血管形成を促進するためにある）、化学療法薬（これは、一般に、悪性腫瘍を治療するように設計されている）、画像化媒体および/または他の潜在的な薬剤が挙げられる。

#### 【 0 0 2 6 】

本発明は、さらに、患者の血管系内にある標的領域から血餅を崩壊し溶解する方法を提供する。これらの方法は、血管内の所定管腔長にわたって血餅を機械的にかき混ぜる工程および機械的にかき混ぜている所定管腔長の殆どまたは全部にわたって薬剤を注入する工程を包含する。特に、これらの方法は、治療する長さにわたって分配パターンで血栓溶解剤を注入する工程を包含する。「分配パターン」とは、この血栓溶解剤が、その治療領域に単に放出されるのではなく、むしろ、血餅が機械的にかき混ぜられている界面領域において、血餅に直接導入されることを意味する。例えば、非直線要素を使用して機械的にかき混ぜが達成される場合、この血栓溶解剤は、その装置に関連して上で記述した「攻撃点」で血餅に入るように、この非直線要素にわたって分配される地点で、送達される。この血栓溶解剤は、多孔性鞘を使用して送達でき、これは、スリーブ様の様式で、この非直線要素を覆って配置されている。あるいは、この血栓溶解剤は、この非直線要素内の管腔を通して送達でき、そして非直線要素内の複数のポートまたは多孔性領域を通して、放出できる。両方の場合において、この血栓溶解剤がこの要素により機械的に貫入されるにれて血栓溶解剤を血餅に直接送達する性能により、血栓溶解剤の血餅内での分配が高められ、血餅溶解の効率が改善されるだけでなく、一定時間で達成される粒径低下が少なくなる。

#### 【 0 0 2 7 】

特定の局面では、本発明の方法は、所定管腔長（これは、典型的には、少なくとも5 cmの長さ、通常、少なくとも100 cmの長さ、最も普通には、10 cm ~ 50 cmの範囲の長さを有する）を治療するのに、使用される。血管が静脈であるとき、それらの標的領域は、大静脈、腸骨静脈、大腿静脈、膝窩静脈、総腸骨動脈、外腸骨静脈、上腕静脈およ

10

20

30

40

50

び鎖骨下静脈からなる群から選択され得る。その標的血管が動脈であるとき、好ましい動脈には、内腸骨動脈、外腸骨動脈、膝窩動脈、冠状動脈、浅大腿動脈および上腕動脈がある。

#### 【0028】

好ましくは、機械的にかき混ぜる工程は、放射状に拡大可能なかき混ぜ機を、血管内で、血餅に対して、回転および/または軸方向に並進運動する工程を包含する。必要に応じて、この機械的にかき混ぜおよび血栓溶解剤の送達は、血管系の離れた領域（これらは、典型的には、治療領域のいずれかの側にて、血管系内で、1個またはそれ以上のバルーンを膨張させることにより、設けられる）で、実行され得る。最も好ましくは、分離を生じる治療領域のいずれかの側では、その領域内でさらに高い血栓溶解剤濃度を維持するために、また、血餅の十分な溶解前での血餅の放出を阻止するために、一对の軸方向に間隔を置いたバルーンが配置される。

10

#### 【0029】

本発明の方法は、多種多様な特定の治療プロトコルを考慮している。例えば、このかき混ぜ機は、異なる速度および/または可変速度で駆動され得る。典型的には、これらのかき混ぜ機は、0rpm~20,000rpmの範囲、好ましくは、50rpm~5,000rpmの範囲の速度で、回転および/または振動される。これらの速度は、これらの範囲内の多種多様な特定の回転速度で、設定および/または調節され得る。ある場合には、その回転方向は、この処置中に、逆にできる。さらに、血餅の溶解および血餅への血栓溶解剤の導入を向上するために、このかき混ぜ機を、必要に応じて、鞘内で、治療中において、軸方向に前進または後退することが可能である。さらに付け加えると、崩壊を高めるために、治療中にて、このかき混ぜ機の幅または直径を変えることが可能である。

20

#### 【0030】

本発明の治療方法は、必要に応じて、崩壊した血餅を治療部位から吸引する工程を包含する。吸引は、崩壊した血餅を引き出すために、この鞘および/またはかき混ぜ機内で、管腔を使用して、達成され得る。必要に応じて、崩壊した血餅の吸引および除去を高めるために、このカテーテルには、機械的手段（例えば、アルキメデススクリュー（Archimedes screw）または他のポンプ）が組み込まれ得る。他の実施形態では、このようなポンプは、別の構造体（例えば、このカテーテルに取り外し可能に配置された鞘、このカテーテルの管腔内に取り外し可能に配置された内部構造体など）に、取り付けられ得る。さらに他の実施形態は、患者の外側に留まっている吸引手段（例えば、注射器、真空容器など）に依存し得る。

30

#### 【0031】

さらに、必要に応じて、治療領域内にある崩壊した血餅および他の流体または流動化物質は、血餅の崩壊および血栓溶解剤の活性を高めるために、再循環され得る。例えば、この治療領域内の物質を吸い込んでその物質を治療領域内の異なるポートで排出するために、この鞘上の間隔を置いたポートまたはアパーチャの対が使用され得る。このような再循環は、その血栓溶解活性を著しく高め得、また、治療時間を短くし得る。

#### 【0032】

さらに他の選択肢としては、この治療領域に、定期的または連続的に血液を導入することが可能である。tPAは、血管系内にて、血栓を崩壊するように、プラスミノゲンに作用する。もし、本発明の治療領域が分離されるなら、血栓溶解剤（特に、tPA）の活性を高めるために、血漿を含む新鮮な血液を導入することが有益であり得る。最も簡単には、新鮮な血液は、分離バルーン（これは、この治療領域を分離する）を定期的に関することにより、導入できる。

40

#### 【0033】

本発明の方法は、同時に使用する2本またはそれ以上のカテーテルに依存できる。例えば、動静脈移植片の治療では、本発明による2本の治療カテーテル（それらの各々は、その遠位末端にて、バルーンまたは他の閉塞デバイスを有する）を、その中間部近くの地点で、A-V移植片に導入することが可能である。これらの2本のカテーテルを反対方向で導

50

入ることにより、この移植片は、それが自然血管系に吻合される地点に非常に近くで、分離できる。このような分離が達成された後、このA-V移植片の内部は、次いで、本発明の方法に従って清浄にでき、好ましくは、放出された血餅および血栓は、アクセス鞘を通して、このA-V移植片へと引き出され得る。

#### 【0034】

本発明は、さらに、キットを包含し、これは、血栓溶解剤送達手段内にかき混ぜ機を有するカテーテルを含む。これらのキットは、さらに、上述の方法のいずれかに従った使用説明書を含む。このカテーテルおよび使用説明書に加えて、これらのキットは、通常、さらに、包装（例えば、箱、パウチ、トレイ、チューブ、バッグなど）を含み、これは、このカテーテルおよび使用説明書を収容する。通常、このカテーテルは、この包装内にて、無菌で維持され、この使用説明書は、別の包装挿入物または紙片に印刷される。あるいは、これらの使用説明書は、この包装の一部に、全体的または部分的に印刷され得る。

#### 【0035】

（特定の実施形態の説明）

図1では、血餅崩壊装置10は、カテーテル本体12、モーター駆動ユニット14および血栓溶解剤送達デバイス16を含んで示されている。モーター駆動ユニット14は、カテーテル本体12の近位末端20で、ハブ18に装着されている。この血栓溶解剤送達デバイスは、通常、チューブ24を通してハブ18上の側面ポート22に装着された注射器として、示されている。他の血栓溶解剤送達デバイス（例えば、ポンプ、重力バッグなど）もまた、使用できることが理解される。デバイス16で送達される血栓溶解剤は、血餅および血栓を崩壊し溶解できる任意の通常の生体活性剤（例えば、組織プラスミノゲン活性化因子（tPA）、ストレプトキナーゼ、ウロキナーゼ、ヘパリン、低分子量ヘパリンなど）であり得る。これらの血栓溶解剤は、ポラスとして、長い間にわたって連続的に、またはそれらの組み合わせで、送達デバイス16を通して送達され得る。

#### 【0036】

本発明の用途は、一般に、血栓溶解剤（しばしば、フィブリン血餅マトリックスを崩壊する酵素作用を有するもの）を参照して、記述されている。tPAに加えて、適当な血栓溶解剤には、AlteplaseまたはActivase（登録商標）、Tenecteplase、TNKおよびTNKase（登録商標）（これらの全ては、Genentech, Inc. 製である）；Anistreplase、a-SK、Eminase（登録商標）（Roberts Pharmaceuticals 製）；Retepase、r-PA、Retavase（登録商標）（Centocor, Inc. 製）；Streptokinase、SK、Streptase（登録商標）（AstraZeneca, Inc. 製）；Abbokinase（Abbott, Inc. 製）が挙げられ得る。種々の他の薬剤もまた使用され得、これらには、血小板膜のフィブリンノーゲン結合部位を阻害するGroup IIb/IIIa阻害剤（例えば、AbciximabおよびRepro（登録商標）（Centocor, Inc. 製）；TirofibanおよびAggrastat（登録商標）（Merck, Inc. 製）；EptifibatideおよびIntegrelin（登録商標）（Cor Therapeutics, Inc. 製）および他のIIb/IIIa阻害剤（例えば、BitistatinおよびKistrin）、または他の抗血小板薬（例えば、アスピリン）が挙げられる。

#### 【0037】

本発明はまた、抗トロンピン薬および平滑筋の増殖および移動を減らすことにより凝固を阻止しおよび/または再狭窄を阻止する再狭窄の防止に向けた薬剤（例えば、Heparin（抗凝固活性が最も高いLMWであり、これもまた、平滑筋の増殖および移動を阻止する）、エノキサパリンまたはLovenox<sup>TM</sup>、ダルテパリンまたはFragmin（登録商標）、およびアルデパリンまたはNormoflo（登録商標）、Hirudin, Argatroban, PPACK（平滑筋の増殖および移動の原因となり得るPDGFのトロンピンで誘発した血小板の活性化および血小板の分泌を阻害するために）、放射活性薬剤（例えば、近接照射療法用のものであって、これは、平滑筋の増殖を阻止

10

20

30

40

50

する)、局所送達された硝酸塩(一酸化窒素であって、これは、後発性血管狭小化を少なくするために、傷害部位での反射性血管収縮を防止し、そして循環している血小板の活性化を阻止する)、HA1077(これは、細胞性プロテインキナーゼの作用および細胞性カルシウムの隔離を阻害し、血管拡張薬として作用し、また、平滑筋の増殖を阻止し得る)、および他の抗再狭窄薬(例えば、カルシウムアンタゴニスト、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、抗炎症薬、ステロイド剤、有糸分裂阻害剤、HMG CoA還元酵素阻害剤、コルヒチン、アンジオペプチン(angiopeptin)、サイトクラシン(cytoclasin)B(これは、アクチンの重合および筋細胞の移動を阻止する))とも併用され得る。

【0038】

さらに他の代替物では、本発明は、遺伝子治療剤、新薬および/または再狭窄を防止し血管形成を促進するために開発中の薬剤と併用され得る。このような薬剤は、プラスミドベクターを介してまたはウイルスベクターによって、送達され得る。例えば、以下に関連した遺伝子が挙げられる: VEGF、C-myc、FGF、トランスフォーミング成長因子b、内皮成長因子、プロトオンコジーン(例えば、C-myc、C-myg、CDC-2およびPCNA)が挙げられる。

【0039】

本発明のデバイスおよび方法とは、さらに他の代替薬剤が併用され得、これらには、化学療法薬(悪性腫瘍を治療するのに使用する薬剤;例えば、アドリアマイシンまたはDoxorubicin(登録商標))、画像化媒体(コントラスト媒体および放射活性標識薬剤を含めて)、プラスミノゲン添加剤(血栓溶解療法に対する補助薬として)、免疫抑制薬、および他の可能な薬剤が挙げられる。

【0040】

モーター駆動ユニット14は、スライドスイッチ26を含み、これは、このモーターおよびスライディングカラー28の回転速度を制御し、これは、カテーテル本体12の鞘32内でのかき混ぜ機30の軸方向位置を制御する(図2)。カテーテル本体12の非直線領域34は、鞘32内にあるかき混ぜ機30により、規定される。カラー28を使用してかき混ぜ機30を軸方向に並進運動することにより、このカテーテル本体の非直線領域は、カテーテル本体に沿って、近位方向または遠位方向で移動できる。このモーター駆動ユニットは、この上で述べた回転速度で、鞘32内にて、かき混ぜ機30を回転できる。それに加えて、モーター駆動ユニット14は、他の状況では、このかき混ぜ機を振動するように、かき混ぜ機を軸方向に往復運動するように、またはかき混ぜ機の他の機械的な移動(これは、本発明の方法に従って、血餅の崩壊を引き起こすかその原因となり得る)を与えるように、適合され得る。

【0041】

今ここで、図2を特に参照すると、鞘32は、高分子材料、織物または他の材料から形成された管状体を備え、また、その長さに沿って、複数の流体分配ポート40を備える。図示しているように、流体分配ポート40は、この鞘の一部分の長さにはわたって形成されているにすぎない。かき混ぜ機30により規定される非直線領域よりも大きい長さにはわたって、これらのポートを形成することもまた、可能である。かき混ぜ機30は、1個の完全な屈曲点を有する短い螺旋部分であることが示されている。他の形状には、二次元形状(例えば、単一のコブ)、S形状、ジグザグパターンなどが挙げられる。適当な三次元形状には、螺旋形状、交互螺旋、スパイラルなどが挙げられる。いずれの場合でも、このかき混ぜ機の非直線領域が鞘内で回転するにつれて、この鞘は、治療する血管内にて、三次元エンベロープの跡をたどる。通常、かき混ぜ機30は、この鞘を血管内の血餅または血栓に強制的に係合し、この鞘がかき混ぜ機で係合されるにつれて、この血栓溶解剤がポート40を通して放出される。このようにして、この血栓溶解剤は、血餅が機械的に崩壊されるにつれて、血餅または血栓に直接導入される。血餅の機械的および化学的溶解のこの組合せは、十分に効果的であり、他の血栓溶解方法と比較して、血餅崩壊時間を著しく短くできる。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 4 2 】

以下で詳細に記述するように、図 1 および 2 の装置は、崩壊した血餅物質の除去を助ける種々の追加構造体と併用され得る。必要に応じて、このカテーテル本体の吸引管腔を通して物質を近位に引き出すために、モーター駆動ユニット 1 4 には、簡単な外部真空源 1 5 が連結され得る。多種多様な吸引源が使用され得、これらには、簡単なロッキング注射器が挙げられる。

## 【 0 0 4 3 】

ある実施形態では、このカテーテル本体を通して血餅物質を近位にポンプ上げするのを助けるために、この吸引管腔内には、図 2 A で示したポンプ要素 2 9 が配置され得る。1 9 9 9 年 1 2 月 6 日に 出願された係属中の出願番号第 0 9 / 4 5 4 5 1 7 号（その内容は、本明細書中で参考として援用されている）で詳細に記述されているように、ポンプ要素 2 9 は、その中に管腔 3 3 を有する管状体 3 1 およびその上に配置された螺旋要素 3 5 を含み得る。ポンプ要素 2 9 がカテーテル本体 1 2（またはカテーテル本体を取り囲む鞘またはカテーテル本体 1 2 に沿って伸長している別個の吸引カテーテル）内で回転するとき、物質は、軸方向（回転方向に依存して、近位または遠位のいずれか）で押し付けることができる。このようなポンプは、時には、「アルキメデススクリュー」と呼ばれている。ポンプ要素 2 9 は、このモーター駆動ユニットにかき混ぜ機 3 0 を駆動連結するシャフトの少なくとも一部から形成され得るか、または別個に駆動される構造体を含み得る。

10

## 【 0 0 4 4 】

ある実施形態（例えば、治療する血管領域が近位および遠位の両方で分離されるとき）では、その血管領域内にて、実質的に一定の流体容量を維持することが有利であり得る。2 0 0 0 年 1 2 月 2 9 日に 出願された出願番号第 0 9 / 7 5 1 2 1 6 号（その内容は、本明細書中で参考として援用されている）で詳細に記述されているように、吸引した流体を固形血餅物質から濾過することにより、そして濾過した流体を血管内に再導入することにより、血管から吸引された全容量と少なくともほぼ同量の流体（その治療剤を含めて）が血管に導入され得る。

20

## 【 0 0 4 5 】

図 1 および 2 の血餅崩壊装置の使用は、図 3 で図示されている。カテーテル本体 1 2 の非直線領域 3 4 は、治療する血管 B V の治療領域 T R 内に位置している。かき混ぜ機 3 0 は、一旦、適当な位置にくると、矢印 4 2 で示すように回転され、この非直線領域は、治療領域 T R 内にある卵形容量を掃引して、この血栓溶解剤がポート 4 0 から放出されるにつれて、血餅を崩壊し溶解する。あるいはまたはそれに加えて、非直線領域 3 4 は、矢印 4 2 とは反対の方向に回転でき、回転的に振動でき、軸方向に振動でき、またはそれらの組合せを行うことができる。

30

## 【 0 0 4 6 】

上記の「発明の要旨」で記述したように、このかき混ぜ機は、（図 1 ~ 3 で図示しているように）血栓溶解剤送達鞘と共に作動し得るか、あるいは、例えば、図 4 で図示しているように、例えば、このかき混ぜ機にある管腔を通して、この血栓溶解剤を直接送達するように、構成され得る。図 4 のかき混ぜ機 5 0 は、このかき混ぜ機内でコブを形成する簡単な二次元曲線からなる非直線領域 5 2 を含む。この非直線領域は、このかき混ぜ機を回転するにつれて非直線領域 5 2 が治療する血栓へと血栓溶解剤を直接放出できるように、その長さによって形成された複数の血栓溶解剤送達ポート 5 4 を有する。第一の場合には、かき混ぜ機 5 0 は、弾力性材料から形成され得、この非直線曲線は、それが束縛を解いたときにこの曲線を呈するように、形成される。かき混ぜ機 5 0 は、次いで、別個の送達鞘内の血管内にある標的部位に送達できる。かき混ぜ機 5 0 は、この鞘から前進されるとき、図 4 で図示した非直線形状を呈する。あるいは、図 5 で示すように、鞘 5 0 は、内部補強材 5 6 と共に送達でき、これは、補強材 5 6 をその管腔 6 0 内で軸方向に前進させたとき、非直線領域 5 2（これは、点線で示す）が真っ直ぐになる（これは、実線で示す）ように、このかき混ぜ機を引っ張る。かき混ぜ機 5 0 を軸方向の引張りおよび圧縮から解放したときに直線形状を呈するように構成することもまた、可能である。しかしながら、

40

50

このかき混ぜ機は、圧縮下にあるときには、崩壊して図4で示す非直線形状52を呈するように、形成される。かき混ぜ機50はまた、室温では真っ直ぐであるが体温に導入したとき非直線形状を呈する熱記憶合金から形成できる。このようなカテーテルを冷却した環境に導入することにより（例えば、冷却した生理食塩水に浸している間）、それらは、真っ直ぐな形状でそれらの標的部位に達した後、体温に戻ると、その非直線形状を呈することができる。

#### 【0047】

図4および5で示すように、この血栓溶解剤を放出するための穿孔構造体に加えて、図6で示すように、コイル構造体64として鞘63を形成したかき混ぜ機62もまた、使用され得る。このコイルは、非直線領域64（例えば、単心曲線、または上で述べ図示した他の形状のいずれか）を有するように、構成できる。このコイルの隣接屈曲点は、直線形状にあるとき、共に近くに存在しており、一般に、流体密封シールを形成する。しかしながら、このコイルの隣接屈曲点は、図6で図示した非直線形状になると、離れて移動して、このコイル構造体が曲がる領域にて、複数の空間またはギャップ66を形成する。ギャップ66は、このかき混ぜ機が回転するにつれて、この血栓溶解剤を放出するように連結する。鞘63は、図示しているように、補強部材68を使用して、その直線形状に誘導され得る。

#### 【0048】

交互螺旋形状を有するかき混ぜ機70は、図7で図示されている。かき混ぜ機70の非直線領域72は、第一螺旋部分74および第二螺旋部分76を含む。螺旋部分74および76は、かき混ぜ機70を矢印78の方向で回転したとき、血管管腔内の物質がかき混ぜ機70の中心領域に向かって矢印80の方向で移動するように押し付けられる。このようにして、かき混ぜ機70は、血管内に、それ自体の分離領域を作り出す。崩壊し溶解している物質は、絶えず、この中心に押し付けられて、この治療領域から放出されなくなる。長い間に、これらの物質は、完全に崩壊するか、または少なくとも、それらの放出が患者に著しいリスクを与えない程度に十分に崩壊する。

#### 【0049】

かき混ぜ機70は、鞘および別のかき混ぜ機（これは、図1～3の設計と類似している）を含むことができるか、またはモノシリック構造を含み得、この場合、この血栓溶解剤は、そのかき混ぜ機の壁にて、穿孔または他の不連続面を通して、直接放出される。この方法のある実施形態では、血管の分離した領域内にて、血餅物質および治療剤を機械的にかき混ぜるために、ガイドワイヤの単なる屈曲が使用され得る（たとえ、このガイドワイヤの手動回転を使っても）。

#### 【0050】

今ここで、図8を参照すると、本発明の血餅崩壊カテーテルは、有利なことに、バルーンまたは他の分離手段と組み合わせられ得る。血餅崩壊カテーテル90は、カテーテル本体92を含み、その上には、遠位分離バルーン94および近位分離バルーン96が形成されている。分離バルーン94および96の間には、カテーテル本体92の非直線領域98が形成されている。好都合には、分離バルーン94および96は、鞘100（これは、かき混ぜ機102がその中で回転、振動および/または軸方向に並進運動している間、静止したままになる）の上に直接形成され得る。バルーン94および96は、鞘92内に形成された共通または別個の膨張管腔によって、膨張され得る。この膨張管腔（図示せず）は、この血栓溶解剤送達管腔から分離される。血栓溶解剤は、分離バルーン94および96の間の鞘に形成されたポート104を通して、送達される。典型的には、分離バルーン94および96内にて、この治療領域のいずれかの末端では、放射線不透過性マーカー106が位置付けられる。カテーテル90の構造は、分離バルーン94および96間で、この血栓溶解剤および崩壊した全ての血餅を十分に含有しているという点で、有利である。必要に応じて、この治療領域から物質を引き出すために、例えば、鞘100内の第四管腔を通して、吸引手段を設けることができる。

#### 【0051】

今ここで、図9を参照すると、治療領域を通して血栓溶解剤および他の物質を再循環させる手段を有するカテーテル120が図示されている。カテーテル120は、間隔を置いた分離バルーン122および124を含む。このカテーテルは、一般に、図8を参照して上で記述したものと類似している。しかしながら、カテーテル120は、さらに、典型的には、カテーテル120の本体上の第一ポート128と第二ポート130との間に配置されたアルキメデススクリュー126の形状で、ポンプを含む。このアルキメデススクリューを回転すると、物質がポート130に引き出され、その物質をポート128から排出する。このような再循環は、先の全ての実施形態に関して上で一般的に記述したように、これらのポートを通して放出された血栓溶解剤のかき混ぜおよび血栓溶解活性を高める。

#### 【0052】

本発明のカテーテルはまた、種々の目的のために、血液バイパスおよび灌流管腔を備え付けることができる。例えば、図9Aで図示しているように、間隔を置いたバルーン132および133を有するカテーテル131は、近位バルーン132の上流にある入口ポートと、バルーン132と133との間にある出口ポート135とを有することができる。このようにして、これらのバルーン間の分離した領域に新鮮な血液が導入されて、このカテーテルで放出されるtPAまたは他の血栓溶解剤の血栓溶解活性を高めることができる。

#### 【0053】

図9Bで図示しているように、カテーテル131はまた、治療する領域の下流で灌流を与えるために、近位バルーン132の上流にある入口ポート136および遠位バルーン133の下流にある出口ポート137を備え付けることができる。図9Aおよび図9Bの両方では、これらの入口ポートおよび出口ポートは、内部管腔（これは、好ましくは、この血栓溶解剤を供給する管腔から分離されている）により、連結される。

#### 【0054】

図10Aおよび図10Bは、カテーテル本体142および内部カテーテルシャフト144を含むカテーテル140を図示している。カテーテル本体142の遠位末端では、近位分離バルーン146が形成されている。遠位分離バルーン148は、内部カテーテル本体144の遠位末端で形成されている。内部カテーテル本体144の非直線領域152にわたって、血栓溶解剤分配ポート150が形成されている。このようにして、この非直線領域および血栓溶解剤放出領域152の長さは、カテーテル本体142に対して内部カテーテル部材144を軸方向に伸長または後退することにより、調節できる。特に、カテーテル本体142上のバルーン146は、所望の治療領域の近位末端に係留され得る。次いで、遠位分離バルーン148は、カテーテル本体142の遠位先端から所望の距離だけ伸長されて、その間で分離した治療領域を形成する（両方のバルーンが膨張されている）。次いで、非直線領域152は、これらのバルーン間で血餅および血栓を治療するために、放出された血栓溶解剤と共に、回転され得る。必要に応じて、放出された塞栓は、カテーテル本体142の遠位末端を通して吸引でき、この治療領域から引き出すことができる。この治療領域の第一部分が治療された後、遠位分離バルーン148は、収縮でき、内部カテーテル部材144の遠位末端は、遠位にさらに伸長される。これにより、新たな治療領域（この領域は、たった今記述した様式で、治療できる）が作成され、血管管腔内で汎発性疾患を治療するために、2回、3回またはそれ以上のこのような繰り返しを実行できる。

#### 【0055】

今ここで、図11を参照すると、拡大可能なフィルター要素162および164を含む血餅崩壊カテーテル160が図示されている。フィルター要素162および164は、その間の治療領域の部分的な分離をもたらす。これらのフィルター要素は、塞栓を捕捉するが、一般に、血流がその領域を通るのは許容する。カテーテル160は、さらに、先の実施形態について一般に記述したように、非直線領域168および血栓溶解剤送達ポート170を含む。非直線領域168は、この場合もやはり上で一般に記述したように、血餅の崩壊および溶解を引き起こすために、回転され得る。フィルター要素162および164は、放出された血餅の少なくとも殆どを捕捉するように働く。

10

20

30

40

50



【 0 0 5 6 】

今ここで、図 1 2 を参照すると、動静脈移植片 A V G を治療するのに、血餅崩壊カテーテル（例えば、カテーテル 1 0 ）が使用され得る。カテーテル 1 0 は、非直線領域 3 4 が移植片 A V G の非常に血栓した領域内で存在しているように、送達鞘 1 8 0 を通って導入される。このカテーテルは、上で一般に記述されているように、回転され、必要に応じて、軸方向に並進運動される。送達デバイス 1 6 を通って、血栓溶解剤が放出できる。送達鞘 1 8 0 は、この移植片から放出された血餅の少なくとも一部を回収するために、注射器 1 8 2 を通って吸引を生じるように適合できる。

【 0 0 5 7 】

患者内の患部（または 1 箇所より多い患部）を治療するために、本発明の血餅崩壊カテーテルの 2 本またはそれ以上が同時に使用され得る。図 1 3 を参照すると、動静脈移植片 A V G は、一对の同じカテーテル 2 0 0 で治療でき、それらの各々は、遠位分離バルーン 2 0 2 を含むが、いずれの近位または他の分離バルーンも含まない。各カテーテル 2 0 0 は、さらに、外部鞘 2 0 8 内のかき混ぜ機 2 0 6 により規定された非直線領域 2 0 4 を含む。この A V G は、各遠位分離バルーン 2 0 2 を動脈および静脈が付随した吻合接合部に近い位置に位置付けることにより、治療できる。カテーテル 2 0 0 は、共通の送達鞘 2 2 0 を通って導入され、かき混ぜ機 2 0 6 は、遠位分離バルーン 2 0 2 と送達鞘 2 2 0 との間の実質的に全長を治療するために、この鞘内で軸方向に並進運動（復位）され得る。他の実施形態において上で一般に記述したように、血栓溶解剤が送達される。同様に、非直線領域 2 0 4 は、血餅を崩壊させ血栓溶解剤の活性を高めるために、回転される。治療が完了した後、両方のカテーテルは、鞘 2 2 0 から引き出され得、A V G 移植片は、通常の様式で、閉じられる。

10

20

【 0 0 5 8 】

本発明は、さらに、包装、使用説明書および/または他の従来のキット部品と共に本明細書中で記述した本発明の装置のシステム部品の少なくとも一部を含むキットを包含する。例えば、図 1 4 で図示しているように、キット 2 0 4 は、少なくとも、カテーテル 2 4 2 、使用説明書 2 4 4 および包装 2 4 6 を含む得る。カテーテル 2 4 2 は、この上で記述したカテーテルのいずれかであり得、使用説明書 2 4 4 は、この上で記述した本発明の方法のいずれかを示し得る。カテーテル 2 4 2 は、典型的には、無菌様式で、包装 2 4 6 内に包装される。従来の医療デバイス包装（例えば、パウチ、チューブ、トレイ、箱など）が使用され得る。この使用説明書は、別の添付文書に印刷され得、またはこの包装の全体または一部に印刷され得る。他のキット成分（例えば、モーター駆動ユニット 2 4 8 、追加かき混ぜ機 2 5 0 （これは、必要に応じて、形状が異なる 2 個またはそれ以上の追加かき混ぜ機を含む））もまた、追加され得る。

30

【 0 0 5 9 】

上記は、本発明の好ましい実施形態の完全な記述であるものの、種々の変更、改良および等価物が使用され得る。従って、上記記述は、添付の請求の範囲で規定された本発明の範囲の限定と見なすべきではない。

【 図面の簡単な説明 】

【 図 1 】 図 1 は、本発明の原理に従って作成した血餅崩壊装置の斜視図である。

40

【 図 2 】 図 2 は、図 1 の血餅崩壊装置の遠位末端の詳細図であり、これは、その鞘およびかき混ぜ機部品を示している。

【 図 2 A 】 図 2 A は、崩壊した血餅物質を吸引するために図 1 の装置と一体化し得る吸引ポンプを図示している。

【 図 3 】 図 3 は、本発明の方法に従って血管内の血栓領域を治療する際の図 1 の血餅崩壊装置の使用を図示している。

【 図 4 】 図 4 は、本発明の装置で有用なかき混ぜ機の代替構成を図示している。

【 図 5 】 図 5 は、本発明の装置で有用なかき混ぜ機の第二代替構成を図示している。

【 図 6 】 図 6 は、本発明の装置で有用なかき混ぜ機の第三代替構成を図示している。

【 図 7 】 図 7 は、本発明の装置で有用なかき混ぜ機の第四代替構成を図示している。

50

【図 8】 図 8 は、血管系の分離した領域を治療する本発明の方法および装置を图示している。

【図 9】 図 9 は、血管系の分離した領域を治療する本発明の代替方法および装置を图示している。

【図 9 A】 図 9 A は、血管系の分離した領域を治療する本発明の代替方法および装置を图示している。

【図 9 B】 図 9 B は、血管系の分離した領域を治療する本発明の代替方法および装置を图示している。

【図 10 A】 図 10 A は、血管系の分離した領域を治療する本発明の方法および装置のさらに他の代替実施形態を图示している。

10

【図 10 B】 図 10 B は、血管系の分離した領域を治療する本発明の方法および装置のさらに他の代替実施形態を图示している。

【図 11】 図 11 は、血管系の分離した領域を治療する本発明の装置および方法のさらに他の実施形態を图示している。

【図 12】 図 12 は、本発明の方法に従って動静脈移植片を治療する第一方法を图示している。

【図 13】 図 13 は、本発明の方法に従って動静脈移植片を治療する一对の血餅崩壊カテーテルを使用する第二方法を图示している。

【図 14】 図 14 は、本発明の方法を実行するキットを图示しており、ここで、このキットは、本発明の原理に従って、作成された。

20

【図 1】

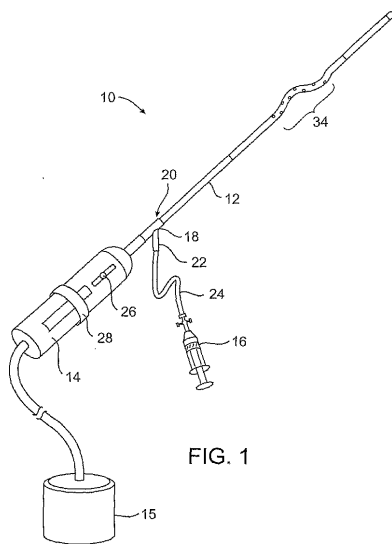


FIG. 1

【図 2】

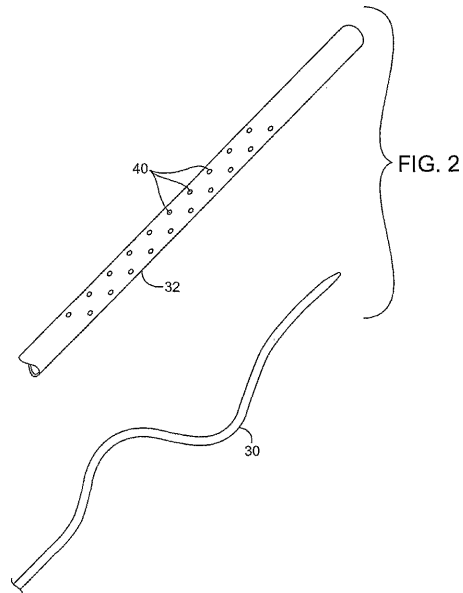


FIG. 2

【 図 2 A 】

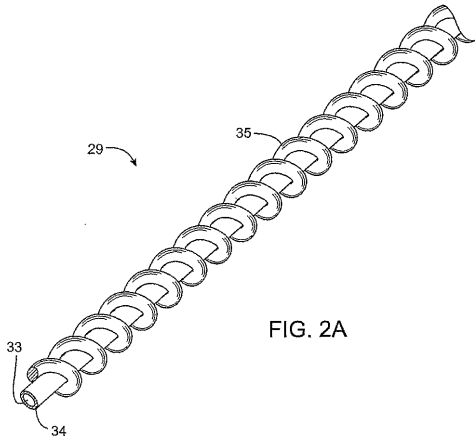


FIG. 2A

【 図 3 】

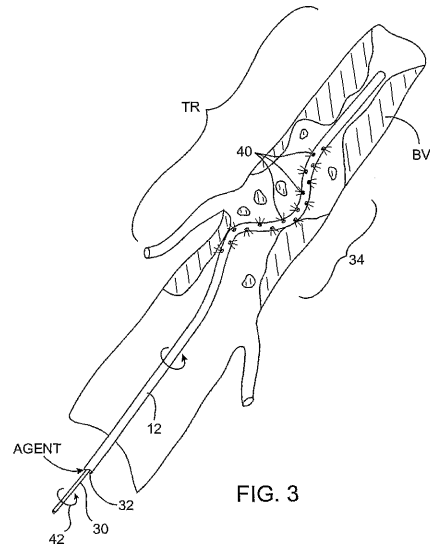


FIG. 3

【 図 4 】

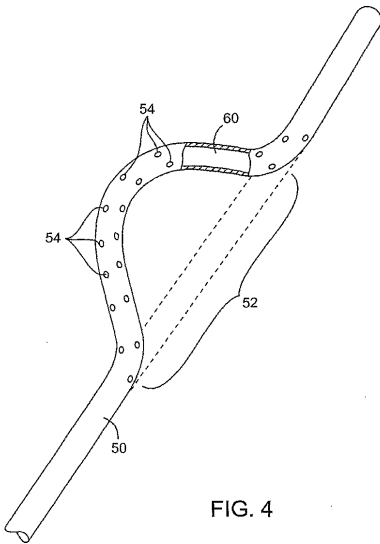


FIG. 4

【 図 5 】

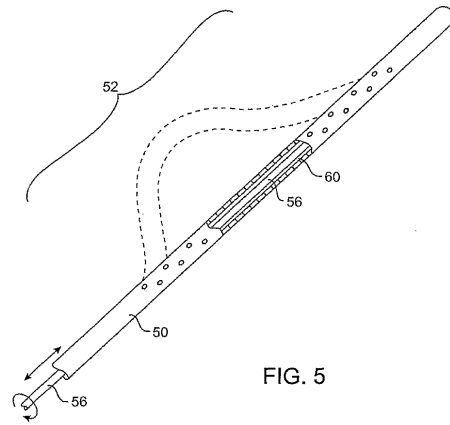


FIG. 5

【 図 6 】

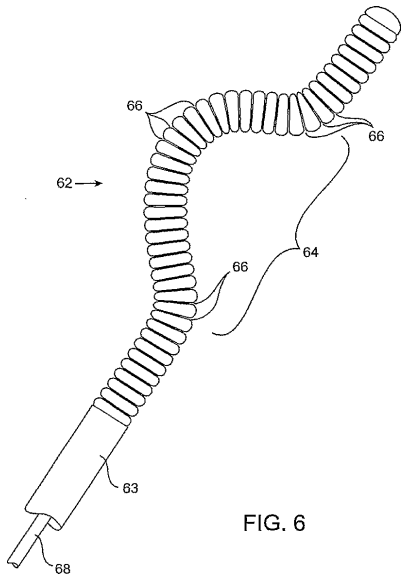


FIG. 6

【 図 7 】

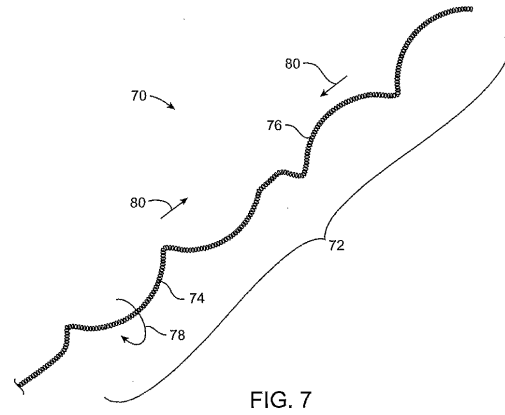


FIG. 7

【 図 8 】

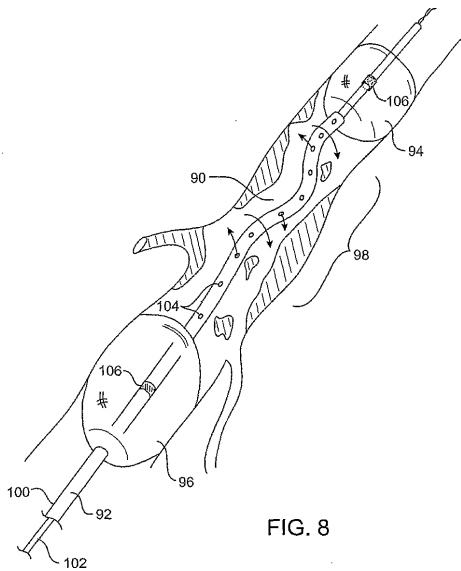


FIG. 8

【 図 9 】

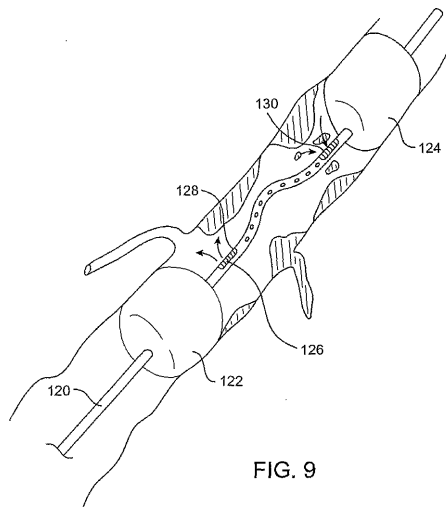


FIG. 9

【 図 9 A 】

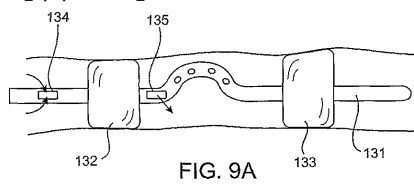


FIG. 9A

【 9 B 】

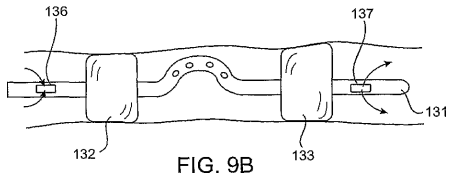


FIG. 9B

【 1 0 A 】

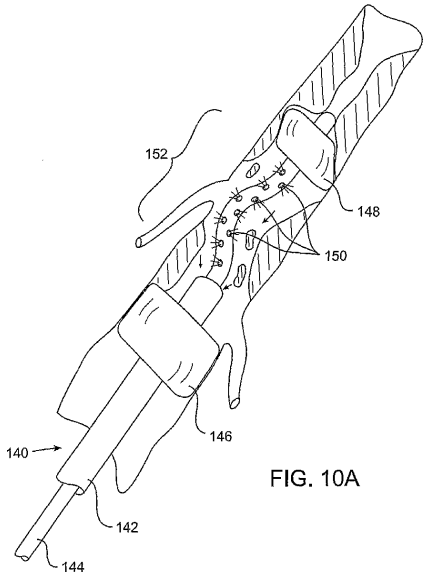


FIG. 10A

【 1 0 B 】

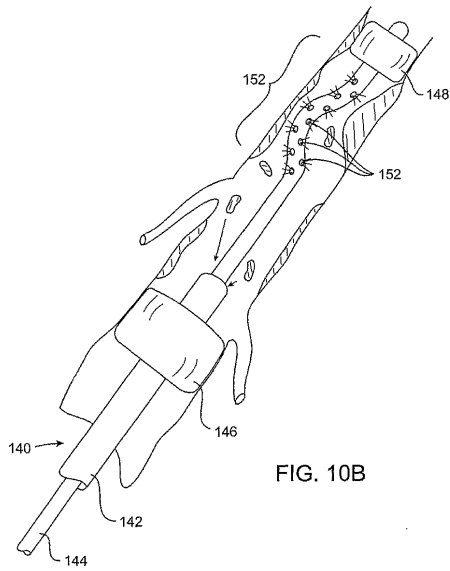


FIG. 10B

【 1 1 】

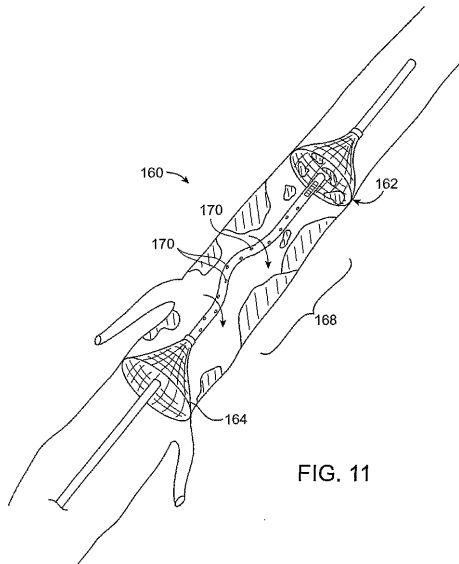


FIG. 11

【 1 2 】

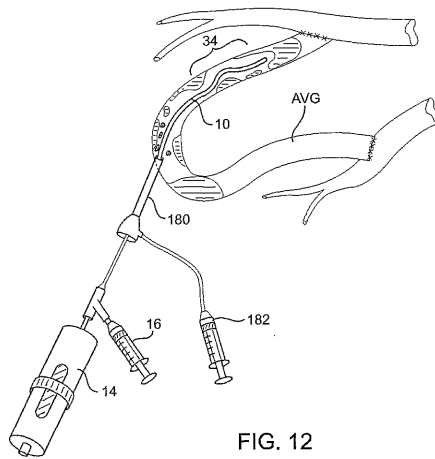


FIG. 12

【 図 13 】

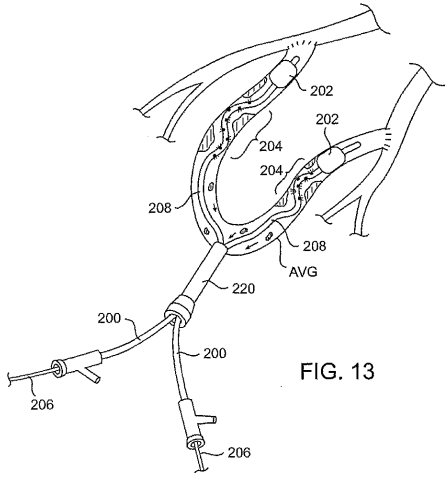


FIG. 13

【 図 14 】

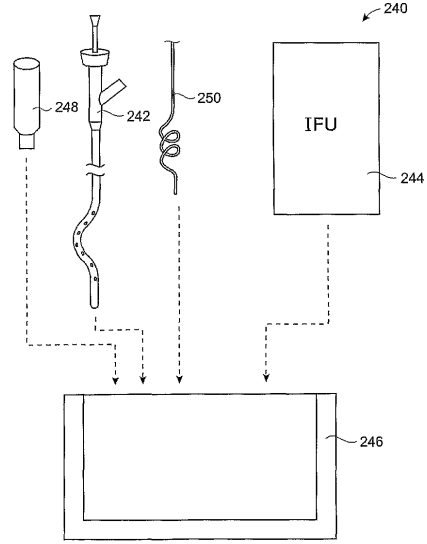


FIG. 14

---

フロントページの続き

- (72)発明者 デマライス, デニス エム.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 5 1 3 0 , サン ノゼ, キャッシャー ドライブ 1 6  
8 4
- (72)発明者 エバーサル, クリスチャン エス.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 3 0 3 , パロ アルト, モレノ アベニュー 7 7 8
- (72)発明者 リーフラング, スティーブン エイ.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 3 0 5 , スタンフォード, ミラダ アベニュー 6 4  
9

審査官 中島 成

- (56)参考文献 米国特許第0 5 6 3 0 8 2 3 ( U S , A )  
米国特許第0 5 9 4 7 9 8 5 ( U S , A )

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

A61B 17/00

A61B 17/22