

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4409803号
(P4409803)

(45) 発行日 平成22年2月3日(2010.2.3)

(24) 登録日 平成21年11月20日(2009.11.20)

(51) Int. Cl.		F I	
A 6 1 F	2/06	(2006.01)	A 6 1 F 2/06
A 6 1 F	2/84	(2006.01)	A 6 1 M 29/00

請求項の数 16 (全 18 頁)

(21) 出願番号	特願2001-522924 (P2001-522924)	(73) 特許権者	303007348
(86) (22) 出願日	平成11年12月22日 (1999.12.22)		クック・インコーポレイテッド
(65) 公表番号	特表2003-509112 (P2003-509112A)		Cook Incorporated
(43) 公表日	平成15年3月11日 (2003.3.11)		アメリカ合衆国47404インディアナ州
(86) 国際出願番号	PCT/US1999/030808		ブルーミントン、ノース・ダニエルズ・ウ
(87) 国際公開番号	W02001/019285		エイ750番
(87) 国際公開日	平成13年3月22日 (2001.3.22)	(74) 代理人	100084146
審査請求日	平成18年12月6日 (2006.12.6)		弁理士 山崎 宏
(31) 優先権主張番号	60/153,367	(74) 代理人	100081422
(32) 優先日	平成11年9月10日 (1999.9.10)		弁理士 田中 光雄
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100118625
前置審査			弁理士 大島 康
		(74) 代理人	100144200
			弁理士 奥 西 祐 之

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 脈管の内腔内で使用されるバルブアセンブリ及び当該バルブアセンブリを作る方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

脈管の内腔内埋め込み用に構成された自己拡張型置換バルブアセンブリであって、
複数の柔軟な部材を有し、

各柔軟な部材は、脈管の流体がバルブアセンブリを通して一定方向に許容されるように
すると共にバルブアセンブリ内の脈管の流体の逆流を防止するように、少なくとも1つの
他の柔軟な部材と調和して協働するようにしたアセンブリにして、

上記柔軟な部材は、柔軟であり且つ弾性を有する複数のストラットであって脈管の内腔
に使用されるように構成されたストラットによって支持され、

該ストラットは、所定の高さと、上流側端部と、下流側端部とを備える円筒をなし、

上記各柔軟な部材は、上流側端部と下流側端部の少なくとも一方に接続されていること
を特徴とするアセンブリ。

【請求項 2】

上記柔軟な部材の1つの少なくとも一部は、強膜若しくは小腸の副粘膜材料を含む請求
項 1 記載のアセンブリ。

【請求項 3】

上記ストラットは、弾性を有する金属材料で作られた請求項 1 記載のアセンブリ。

【請求項 4】

上記ストラットの材料は、ニッケル・チタン形状記憶合金又はステンレススチールから
選択される請求項 3 記載のアセンブリ。

10

20

【請求項 5】

上記柔軟な部材は、上記ストラットに取り付けられるように構成されたエッジ部分を有するバルブの尖頭であり、

該エッジ部分は、選択的に、バルブアセンブリ内の開口を形成したりバルブアセンブリ内を閉塞したりするための再形成可能な自由端部をなすように構成されている請求項 1 記載のアセンブリ。

【請求項 6】

上記柔軟な部材は 2 尖頭である請求項 1 記載のアセンブリ。

【請求項 7】

上記柔軟な部材は、大略半長円形状である請求項 1 記載のアセンブリ。

10

【請求項 8】

静脈の内腔内の固定部位に埋め込むように構成された大略管状柔軟性部材として形成された請求項 1 記載のアセンブリ。

【請求項 9】

上記ストラットは、管形状を形成するように接続されると共に、該管形状の長手軸に対する大略横断方向において柔軟であり、

上記柔軟な部材は、上記管状部材内に使用可能に配置されている請求項 1 記載のアセンブリ。

【請求項 10】

各柔軟な部材は、上記管状部材に適合する第 1 のエッジ部と、第 2 のエッジ部とが形成されており、

20

各柔軟な部材の該第 2 のエッジ部は、選択的に相互に係合したり相互に解放したりする複数の自由端部をなすことによって上記一定方向の流れを可能にするべく協働する請求項 9 記載のアセンブリ。

【請求項 11】

脈管の内腔内で使用されるステントとバルブのアセンブリであって、

a . 変化可能な直径を有し上流側端部と下流側端部とを有する管形状として構成された複数のストラットからなる柔軟であり且つ弾性を有する自己拡張型構成体と、

b . 強膜若しくは小腸の副粘膜材料から形成され、指定された端部に沿って上記上流側端部と下流側端部のストラットを含む複数のストラットに取り付けられた複数のバルブリーフレットであって、自由端部の開閉を可能ならしめて自然脈管弁の働きを模倣するようにしたバルブリーフレットと、を備えたアセンブリ。

30

【請求項 12】

各ステージにおいて少なくとも 6 つのストラットからなる 2 つのステージ構成を有する請求項 11 記載のアセンブリ。

【請求項 13】

全体長さが約 1 ~ 2 cm であり、

各ステージの直径が約 8 ~ 20 mm である請求項 11 記載のアセンブリ。

【請求項 14】

チェックバルブとして機能し脈管の内腔内に埋め込むための置換バルブアセンブリを作る方法であって、

40

複数の柔軟な部材を有し、各柔軟な部材は、脈管の流体がバルブアセンブリを通して一定方向に許容されるように、少なくとも 1 つの他の柔軟な部材と調和して協働するようにした置換バルブアセンブリを作る方法にして、

生体適合性を有する柔軟な材料から複数の柔軟な部材を構成するステップと、

一定方向に流動させるバルブとして機能するように、上記柔軟な部材を少なくとも 1 つのステージ部材と上流側端部と下流側端部とを有する自己拡張型管状部材であって複数のストラットを備えた管状部材に配置するステップと、を有する方法。

【請求項 15】

上記生体適合性を有する柔軟な材料は、強膜若しくは小腸の副粘膜材料である請求項 1

50

4 記載の方法。

【請求項 16】

上記管状部材は、2つのステージ部材として構成され、これにより、脈管の内腔内での使用時における安定性を高めるようにした請求項 15 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(技術分野)

本願発明は、静脈弁の置換に関し、特に、下肢 (lower extremities) に対する静脈の置換弁と、静脈循環障害を治療する治療法とに関する。

【0002】

(背景技術)

下肢 (lower extremities) の慢性的静脈 (機能) 不全 (CVI) は、深刻な社会的健康問題であり且つ社会経済的問題であると考えられる、一般的な (ありふれた) 状態である。合衆国においては、毎年、約 200 万日の仕事日が失われており、毎年、200 万以上の新たな静脈性血栓症のケースが報告されている。また、約 800,000 の新たな静脈 (機能) 不全症候群 (venous insufficiency syndrome) のケースが、毎年、記録されることであろう。一人の患者につき、毎月約 2000 ドルの外来通院費用がかかるが、これは、CVI に関係する静脈うっ血性潰瘍の治療費用として見積もられる月々 16,000,000 ドルの政府費用に相当する。

【0003】

国民医療保障人口の 3% 以上の人達が治療不可能な潰瘍と考えられている CVI にさいなまれている、と見積もられている。深刻な影響を受けている約 40% の個人は、働くことができなかつたり、或は、治療を受けることを除いて家を離れることができなかつたりする状況が、研究によって示されている。アメリカの労働力の 0.2% が CVI により打撃を受けていると、見積もられている。

【0004】

慢性的な静脈不全は、長期に亘る静脈性高血圧症から生じている。この高血圧症は、弁 (機能) 不全及び / 又は静脈血栓症に付随する静脈閉塞により生じる。CVI の他の主たる原因は、長期に亘る静脈溜や、静脈形成不全や、静動脈フィステルを含む。CVI の印と兆候は、この病気の程度を分類するために使用されており、また、その報告書が出されている。静脈性血行動態の劣化は、病気の厳しさ (程度) と関係していることが、研究により証明されている。超音波学によって計測される静脈の逆流は、下肢に痛みや腫れがある患者の初期評価の選択に関する方法である。CVI の最も深刻なケースにおいて、静脈うっ血性潰瘍は、表面的かつ一般的で深いところでつながっている静脈を含む、すべてのシステムにおいて機能不全になった静脈弁を示すものである。この世界的な関わり (global involvement) は、少なくとも、全てのケースの 30% に影響を与えている。治療の標準的な原理は、静脈の逆流の防止に向けられている。この観察に基づいて、弁の機能不全の程度や、逆流に関する解剖 (構造、組織) 学的分布を評価することにより、治療の介入が決定される。弁の機能不全、つまり静脈性高血圧症の主たるコンポーネント、は、CVI の臨床的診断を受けた患者の約 60% に存する。脈管弁 (バルブ) の置換は、弁の逆流の治療における新たな概念及び新たな技術を参照する。この概念は、透視検査装置の案内の下における補てつ (人工器官) 装置の経皮的挿入に関するものである。この装置は、ガイドワイヤーとカテーテルを用いて、望まれる血管 (脈管) の位置に前進させることができる。選択された部位における配置は、弁不全を矯正するためになされる。新しい弁装置の経皮的配置によって、外科的転位若しくは弁の補修と比較して、より非侵襲性 (less invasive) の解決方法が提供される。

【0005】

ステントに関する現代の概念は、1960 年代に導入された。続いて、その概念は、動脈の脈溜治療や、閉塞性の病気の治療に導入されて成功を収めている。1950 年代初期の外科的移植術の導入以来、脈管内におけるステント (鑄型) の使用は、血管 (脈管) 外科

10

20

30

40

50

の分野において、最も重要な変化の1つを示している。

【0006】

本来、脈管（血管）の専門家の主たる興味は、動脈システムにおけるステントの応用であった。静脈システム及び静脈の疾患は、ステントの使用（応用）の分野ではない、と考えられていた。静脈疾患における脈管治療の使用は、元来、閉塞性血液透析アクセス移植及び門脈高血圧症（TIPS）の減圧治療と同様に、（CVIに対する）骨盤の静脈における閉塞（症）の治療に限定されていた。これらの処置の応用は広がりを見せたものの、関係する患者の実際の数、CVI及びこれに関連する症候群を患っている患者の数と比較して、比較的小さい。従って、静脈の病気の治療に用いられる脈管技術を使用する治療の必要性は増大した。CVIの普及、及びそのインパクトの大きさは、効果的で選択的な治療の進展を要求するものである。

10

【0007】

（発明の開示）

脈管（血管）の内腔（管腔）内に埋め込む（埋設する）ように構成された置換バルブアセンブリが提供される。このバルブアセンブリは、複数の可撓性を有する部材（可撓性部材）を有する。該各可撓性部材は、脈管（血管）の流体がバルブアセンブリを一方向（一定方向）に流動するように、少なくとも他の1つの可撓性部材と協働するように配置される。1実施形態において、上記可撓性部材のうち1つの少なくとも一部は、自然の強膜組織を有する。他の実施形態において、可撓性部材は、SIS若しくは他の周知の生物学的適合性材料の少なくとも一部を含む。可撓性部材の製造方法、アセンブリーの組み立て方法や、アセンブリを患者の静脈システムに設ける方法が提供される。

20

【0008】

（発明を実施するための最良の形態）

脈管（内）治療の分野において、これ迄、経皮的に位置せしめられるアセンブリ内において、置換バルブ（置換弁）とステント（鋳型）とを効果的に結びつける技術は存在しなかった。そのような装置や、システムや、使用方法に対する必要性の認識は、正しく、欠如している。静脈バルブの補修における試みは、一般的ではない。補修処理若しくは置換処理において破壊（侵襲、invasive）が最小限となるようにすることは、全く通常の（一般的な、普通の）ことではない。これは、1つには、適切な寸法構成であって適切に設計された補てつ（人工器官）用静脈バルブに関する有用性（有効性、入手の可能性、利用の可能性）が小さかったためである。米国特許第5,500,014号公報は、補てつ用静脈バルブを提供するための異なった試みに関する優れた議論を開示している。そのような議論は、この明細書において、参照により編入される。静脈バルブの解剖（構造、組織）に関する優れた参考文献として、スプリンガー・フェアラク（オーストリア、1989年）により出版された、アール・ゴット・ループ氏及びラメイ氏の「静脈バルブ」がある。

30

【0009】

上記発明者は、ステント及びバルブアセンブリ用の展開（配置）装置と、システム、及び方法を発明した。このアセンブリは、優れたコスト、生物学的適合性を有すると共に、使用が簡単である、種々の材料を用いる。1実施形態において、優れた長さや安定特性を有すると共に、展開（配置）サイト（展開場所、配置場所）において配置が容易でありかつ自動で展開される改良プロフィールを有するステントが組み立てられる。このアセンブリは、前回（以前）のバルブサイトにおける配置に依拠しない。しかし、このアセンブリは、アセンブリの自己拡張の特徴及び改良型非移動特性に基づき、不全バルブ（弁）サイト（場所）に対する基部若しくは末端部のいずれかに使用されることができる。

40

【0010】

本アセンブリにおいて脈管の弁置換用に選択される材料の使用は、生物学的適合性を有する物質のユニークな応用を示す。その材料が、エラストマー、強膜、小腸の粘膜下組織（SIS）、他の哺乳動物の組織、若しくは他の適切な材料、のいずれかで形成されようとも、本願の静脈ステント装置は、血栓症や先天性形成不全（発育不全）で変更された（変化せしめられた）劣化した静脈弁の代替装置として機能するであろう。自己拡張型ステント内

50

のバルブ補てつ（プロテーゼ、人工器官、人工装具、人工補装具）は、小型のカテーテル搬送システムを用いて経皮的に案内されるであろう。本願発明の展開を正当化するのは、十分な脈管治療が欠如している静脈不全の発病（発症）に関係しているからである。外科治療を受ける患者は、より費用がかさみ、また、より多くの合併症の可能性を引き起こす、より破壊的（invasive）な方法を経験することになる。本願発明は、その破壊を最小限にするものであり、この発明により、入院期間が短縮され、全体的費用がより低くなり、そして、殆ど直ちに通常の生活に戻れるようになる。本当に、この治療の有用性により、多数の人々の生活が変化するであろうと思う。これら多数の人々の中には、損傷を受けた静脈バルブを治療したり置換したりする目的で、以前の外科的技術を受けることができなかった可能性がある人々が含まれる。

10

【0011】

図1は、人の静脈システムの例示的部分10を示す該略図である。この静脈システムの部分10において、典型的な静脈バルブ15が示されている。図において、このバルブ15は、閉鎖位置にある。理解されるように、静脈システム10内を流動する血液は、矢印17の方向に流れる。主たる圧力は、シンボル P_1 で示されている。この静脈システムは、血流を四肢から心臓に戻すことを保証するように設計されている。図1は、また、静脈システム内に存する逆流及び逆圧（retrograde pressure）現象を示している。これは、シンボル P_2 で示している。人の能力のある静脈バルブの構成は、この逆圧が考慮に入れている。従って、2尖（両尖、bicuspid）の静脈弁15の構成は、弁洞22として知られている複数のサイトにおいて、血液溜まりを収容する。各弁洞若しくはポケットにおける一時的な血液溜まりは、バルブ・リーフレットに対して逆圧を生じると共に、バルブ尖（尖頭）の自由端（自由縁）27の閉鎖を容易化する。人の静脈バルブの大半は、多様な2尖弁に係るものであり、人の或る種の静脈バルブの形成は、2尖弁の構成以外の他の構成を含み得る点が注目される。

20

【0012】

図2は、図1の2-2線断面図である。図2において、バルブ15の尖頭（cusp）29の自由端27が実質的に閉鎖されている状態と、弁洞領域22における血溜まり（blood pooling）の圧力によって該自由端27の閉鎖の維持が容易化される状態が見られる。バルブ尖頭（弁尖頭）の自由端27は、2-2線断面方向から見たとき、実際には、バルブの直径を横切る方向において、単純に実質的に直線形状というよりはむしろ、波形形状として存在し得る点が認識される。

30

【0013】

図3に概略的に示されているように、健康的な静脈バルブ15の尖頭29の垂直長さ L は、しばしば、各血管の直径 d の少なくとも凡そ約2倍ある。絶対的なものではないが、この関係は、全く一般的なものである。また、2尖弁15のバルブ尖頭の自由端27は、閉じられたときに、特定のバルブの位置（サイト）において、静脈の直径の約 $1/5 \sim 1/2$ に対応する長さ亘って互いに接することができる。従って、人の自然な2尖弁静脈バルブは、能力状態において、閉鎖を維持するべくバルブ尖頭の長い自由端の接触と同様に、弁洞内で、血液の軸方向圧力と逆方向圧力の何れも用いる。換言すれば、自由端の接触は、さらに、洞領域に溜まった血液の重量と容積により発生した軸方向圧力によって高められる。

40

【0014】

この現象の反復実験は、一般に、周知装置や補てつ（人工器官、プロテーゼ）の技術的能力を越えている。静脈バルブシステムの解剖（構造、組織）学的見地に鑑みて、また、静脈（血管）そのものの性質に鑑みて、特に、挑戦しても手に負えないものである。静脈バルブ置換に対する挑戦の一例を挙げれば、それは、静脈システムにおける静脈の形状に関係したものである。身体内においては、静脈は、特に静脈バルブが位置しているところにおいて、正しく、長円形状（楕円形状）の断面を有しているであろう。これは、皮膚と、皮下筋膜と、静脈を筋肉に付勢する他の組織、或いは静脈を骨に付勢する筋肉との相互作用に基づいている。この結果、バルブ尖頭の自由端は、一般に、上記楕円の長手方向軸沿

50

いに整列する。従って、静脈バルブの適切な挿入、もしくは補修は、管内において正確な方向付けが必要となる。上記内容から理解されるように、バルブ尖頭が楕円の最も長い直径と整列したときに、静脈バルブ尖頭の自由端の最適な配置（並置、apposition）が実現される。静脈システムは、また、図3に示されるように、各静脈バルブの基部に管壁の僅かな厚みを有する。図4は、図1に対応する静脈システムの部分10を示しているが、この静脈バルブ15は、開口位置にあり、通常の血流がバルブ内を流動している。図5は、図2に類似する図面であり、バルブ15の尖頭の自由端27の動きを示している。

【0015】

図6は、バルブとステントとを本願発明に係る静脈システム内に配置（展開）するための配置（展開）技術の1実施例を示している。この図面において、カテーテル手段38は、示されている静脈システム10内での最適な位置において、種々の案内技術を通してステントとバルブ装置43との配置と展開とを容易化するための介在システムの一部を有する。ステントとバルブ装置43の配置に対する最適な位置は、一般に、ステントとバルブ装置が装着される患者の静脈バルブの既存サイト（位置、部位）の近接位置であることが理解される。しかしながら、本願発明の教示を用いることにより、ステントとバルブ装置43を更に最適化して可能な限りカスタマイズすることが可能であることが理解される。これにより、患者の脈管の特定位置における構造（組織）に係る種々の部位における配置が適切なものとなる。さらに、本願発明のこの特徴の更なる議論は、以下に含まれる。図6は、ステント部がカテーテル手段38から部分的に展開している状態のステントとバルブ装置43を示している。

【0016】

図7は、ステントとバルブ装置43がその中で十分に展開した状態の図6に示した静脈部10の典型的な概略図である。この実施形態において、ステント部51とバルブ装置43とは、機能的に統一（単一化）されたメッシュタイプの構成（構造）を有する。当該技術分野において理解されているように、ステント材料は、支持する内腔（管腔）や他の組織構造によって、多様化し得るものである。この例において、ステント部51は、人工静脈バルブとして適切に機能するように十分な直径をバルブ部55に許容するべく、静脈部10の内腔を収容している。図7において、バルブ部55は、閉じ位置にある状態で示されている。しかしながら、発明者は、ステントとバルブ装置43に関する特定の最適な特徴と性質（特性）を知見している。それらのものは、設計上の必要性や患者の必要性に応じて多様化し得るものであり、図7に示した実施形態に対する更なる改良であることができる。

【0017】

好ましいステントとバルブ装置43の寸法構成は、主として、ステントとバルブ装置の全体的な所望の長さと同様に、意図された埋設部位における血管の内腔（好ましくは、健康的なバルブ/内腔を組み合わせたものの内腔）の直径によって決定される。この後者の特徴は、使用時における安定性を最も高くすることによって、配置を最適化すること目的としたものである。従って、患者の自然な静脈バルブの位置の初期の評価は、人工器官（補綴）の設計に関する幾つかの観点を決するものとなる。たとえば、その位置は、支持ストラットの数と、選択されたバルブのタイプと、展開媒体の寸法構成（カテーテルのフレンチサイズや、他の展開手段）と、弁洞状ポケットの特徴とを決定するであろう。これらのファクタや他のファクタは、患者の必要に応じて考慮されなければならない。上記支持ストラットは、弾性の金属材料、つまりニチノール（ニッケル・チタン形状記憶合金）又はステンレススチールから作られる。1実施例において、発明者は、患者の不全弁若しくは不十分な弁を置換するのに適切なバルブの適合性とカスタマイズ化を決定するべく、アルゴリズム手段を用いている。もう一度、この方法のさらなる議論を以下に記載する。

【0018】

他の典型的なステントとバルブ装置は、図8に示されている。この実施形態において、ステント・フレーム84の接続位置80における選択されたバルブ材料73の4点接続を説明するために、ステントとバルブ装置61は、単純化されている。再度、ステント・フレ

10

20

30

40

50

ーム 8 4 は、大変単純化した形態で示されているものの、接続箇所（接続サイト）8 0 の数を最小にすることを説明するには十分なものである。これは挑戦である。なぜなら、バルブが閉じ位置にあるときに弁洞が弁上の血液を制限（抑制）することは重要なことであるからである。さもなければ、逆流として知られている状態が存する。明らかに、内腔壁に隣接するステント・フレーム部に対する単一ポイント接続は、おそらく、バルブを通過する血液の逆流を防止するべく、壁（部）に対するバルブ材料の十分なシーリングを提供しないであろう。正しく、決定されたことは、自然な能力弁（natural competent valve）を適切に真似るべく、ステント構造に対するバルブ材料の複数ポイント接続の必要性である。

【 0 0 1 9 】

図 9 , 1 0 を参照すると、この実施形態において装置 8 6 として参照される、典型的な単一ステージのステントとバルブ装置は、ステント・フレーム構造 9 5 の種々のストラット 9 3 に沿って配置された選択されたバルブ材料 8 9 のための複数の接続ポイント 9 1 を備える。このストラットの数、脈管の内腔の寸法構成に応じて、適切な場合には、単純に、数個から 8 乃至 1 0 個、若しくはそれ以上の間で変化させることができる。たとえば、バルブ材料を用いる図 9 のの実施形態であって、そのバルブ材料が、自然に発生した（形成された）強膜組織若しくは自然に発生した小さい小腸粘膜下組織（SIS・小腸の副粘膜）若しくは他の匹敵する材料若しくはその組み合わせ（コンビネーション）を有する実施形態において、約 6 ~ 1 2 のストラットを用いることが可能であり、また、約 1 0 ~ 1 4 のフレンチ展開（配置）型カテーテル・システムを用いるステントとバルブ装置 8 6 を配置（展開）することが可能である。

【 0 0 2 0 】

ステントとバルブ装置 8 6 の設計と構成において考慮すべき他の点は、バルブ材料が周壁、すなわち内静脈壁、から延在する角度に関するものである。図 1 0 において、部分的なステント・フレーム構造が、弾性膜（組織）に対応すると共に静脈血管の内壁の内皮細胞に対応する、垂直壁ストラット 1 0 1 として示されている。バルブ材料 1 0 5 は、ストラット 1 0 1 の一部から延在するものとして示されている。これは、管の内腔に対向する内腔部に対応する第 1 の側部 1 0 7 と、管壁に対向する壁部 1 0 9 とを有する。ここで、（静脈壁に対応する）ストラット 1 0 1 とバルブ材料 1 0 5 とがなす角度は、図 1 0 に示されるように、角度 V として定義される。図 1 0 に示された実施形態におけるステントとバルブ装置 8 6 を通して流動する通常の血液の流れは、矢印 F の方向である。したがって、この角度 V は、静脈弁構造が自然静脈弁の内腔壁から延在する角度に対応する。種々の接続角が可能であるが、自然な弁丘（弁堤）の領域において、（図 1 0 の領域 1 1 3 に対応する）接続領域の角度 V は、約 $35^{\circ} \sim 70^{\circ}$ の範囲にある、と考えられる。患者の自然静脈弁の内腔部分は、複数の凹窩状間隙溝を備えていることが認識されるべきであり、これによって、さらに、弁洞領域内で血液溜まり（blood pooling）を捕捉すると共に収集するための手段が提供されていることが認識されるべきである。これらの凹窩（crypts）は、バルブの壁側（parietal side）には形成されない。したがって、人工的に作られた静脈バルブに対してどのような角度が選択されたかどうかということに加えて、あらゆる周知の人工バルブシステムに関して、角度 V 及び凹窩構造を適応（適合）させる記載がないことに注意することは重要である。しかしながら、自然発生の非血栓融解性物質がバルブ材料に使用可能である限り、その構成（構造）が、自然発生の凹窩に関する特徴を集めたものに類似するものとして機能する構造を含み得ることが可能である。例えば、もし、バルブ材料 1 0 5 が、プラスチックやエラストマ材料よりは、むしろ、上記参照した SIS や強膜組織等の自然組織を用いて製造された場合、偽凹窩として機能する組織構造の利点が増加するが、当該利点は、事実上、静脈弁構造において認識されていない利点（長所）を実現するかもしれない。また、そのような利点は、ここに記載した発明を製造することに伴うコストの限界や、製造技術の観点から、正確に評価され得るものであることが理解されるべきである。本願発明のこれらの特徴は、また、非静脈バルブ装置内への配置にも適切であるかもしれない点は注目するに値するものである。図 1 1 は、図 9 の上面図で

10

20

30

40

50

あり、該図において、アタッチメントのポイント（取付け点）が示されており、また、バルブ材料尖頭の自由端（部）27が近接（並置）した位置関係で示されている。

【0021】

図12, 13は、バルブ材料89の自由端27で形成され得る任意の半径Rを示している。装置の寸法構成や使用位置に応じた或る所定の半径により、バルブ及びステント装置に対する機能が改善される。図13は、ステント・フレーム部材上での自由端27の取付け位置についての幾つかのオプションを示している。好ましい実施形態は、ここに記載した他の図面から選択することは可能ではあるが、これらのオプションは、いずれも、選択可能である。或る種の使用に対して、弁洞が深くても浅くても良いことが注目される。また、ステント・フレーム・ストラットや他の構造に取り付けられたときに、バルブ材料の自由端が、直径に対して、中心部に位置していても、外れていても良いことが注目される。

10

【0022】

図14は、本願発明のステントとバルブ装置133の他の実施形態を示している。発明者は、配置（展開）時に、或る状況下において、自己拡張（型）フレーム構造137及び辺縁保持部材140が瞬時に制御を失うことを防止するには不十分であることを認識した。図14のシンボルE及びCに示されているように、フレーム構造137は、フレームに軸方向に作用せしめられる圧力によって、拡張したり収縮したりするであろう。特に、シングル・スタック装置の退出が許容されるとき、つまり配置（展開）手段から解放されるとき、該装置は、所望されない速度で拡張するかもしれない。これは、配置（展開）時若しくは配置（展開）後に、安定性の欠如をもたらす可能性がある。この懸念を克服するために、ダブル・スタック装置133が提供される。図示されるように、この装置133は、自由端153が、装置の容量（容積）内における下方に位置するよりはむしろ装置の端部149に近接するように構成されたバルブ材料146をもって構成されている。図13に示されるように、本願発明のスコープ内で、それが適切である場合には、バルブ材料の位置を変更することは可能である。本装置のダブル・スタックの特徴は、1つのスタックに対する配置（展開）を許容すると共に、第2のスタックを解放する前に、配置（展開）されたスタックの係合と安定性との実現を許容する。しかしながら、この第2のスタックは、たとえばカテーテル展開手段等の展開手段によって解放される前には保持されている。

20

【0023】

図15及び16は、図14に類似のステントとバルブ装置167の更なる実施形態を示している。しかし、この実施形態では、1つのスタック又はステージにつき、6つのストラット174のみを有する。これらの装置は、各ストラットにアイ・ループ184を通して接続する辺縁ワイヤ（マージナル・ワイヤ）若しくは他の薄い保持手段181をもって、構成されている。図16に示す、切頭円錐体（truncated cone）の構成は、脈管部位の特定の配置（構成、geometries）において特に有用であるかもしれない。図15及び16は、夫々、配置（展開）を制御するためのモジュラー・デザインとして使用可能な優れた実施形態である。正しく、図15に示されているそのような構成（デザイン）は、インヴィヴォで（生体内で、体内で）テストされており、安定性及びバルブ機能に関して優れた結果が得られている。

30

【0024】

（例1）

図17は、エミトロン・コーポレーション・ディメド・II（登録商標）イメージング・システムを用いて、本願発明に係る装置が配置（展開）されている静脈システム部分に関する、ブタの被検材料#5020について撮られたインヴィヴォでの写真イメージである。ステントとバルブ装置202は、配置（展開）用カテーテル内で、その圧縮された形態において示されている。装置202は、約2cmの長さがあり、十分に拡張せしめられたときの直径は約1.5mmである。同様のテストにおいて強膜を用いることに成功したが、この例においては、SISを有するバルブ材料が用いられている。図18は、安定したプラットフォームを確立するべく配置（展開）された第1のステージ205と、配置（展開）のプロセスにおける（その中にバルブ材料を有する）第2のステージ208とを有する装置2

40

50

02を示している。図19は、静脈サイトの内腔を収納すると共にバルブ材料を所定位置に配置した、十分に拡張した装置202を示している。図20は、心臓収縮に際して血液が装置202を通して流動している間の装置202の更なる図である。ここでは、イメージ(画像)システム測定ゲージ213は、適切な配置(展開)を保証するために、検証(実証)モード(verification mode)で示されている。バルブの機能性の検証(実証)は、また、図21に示されている。その図面において、静脈部分は、血液が(イメージの方向性に基づいて部分的に隠れている)弁洞領域220, 221に溜まる状態の弛緩期において示されている。図21は、本願発明の幾つかの教示内容に係る装置202の逆行特質を明確に示している。

【0025】

(例2)

図22は、エミトロン・コーポレーション・ディメド・II(登録商標)イメージング・システムを用いて、本願発明に係る装置が配置(展開)されている静脈システム部分に関する、ブタの被検材料#5022について撮られたインヴィヴオでの写真イメージである。ステントとバルブ装置202は、配置(展開)用カテーテル内で、その部分的に配置(展開)された態様において示されている。装置202は、約2cmの長さがあり、十分に拡張せしめられたときの直径は約15mmである。同様のテストにおいて強膜を用いることに成功したが、この例においては、SISを有するバルブ材料が用いられている。図22は、安定したプラット・フォームを確立するべく配置(展開)された第1のステージ205と、配置(展開)のプロセスにおける(その中にバルブ材料を有する)第2のステージ208とを有する装置202を示している。図23は、静脈サイトの内腔を収納すると共にバルブ材料を所定位置に配置した、十分に拡張した装置202を示している。バルブの機能性の検証(実証)は、例1の図21及び21に示したそれと同様の方法で、行われた。

【0026】

(例3)

ステント・バルブの組み合わせの実行可能性は、ラボラトリで、ブタのモデルを使って研究された。変形(修正)を加えた自己拡張(型)ステントは、有効性と、血栓形成性(thrombogenicity)と、新たな補てつ(人工器官、人工補装具、プロテゼ)の組織適合と、を評価するために、生体適合性材料と組み合わされた。その材料は、球体状に構成されると共に、2弁構成(bi-valve design)として隣接するリーフレットに形成された。リーフレットは、7.0-ナイロン遮断縫合をもって、ステントに固定された。流体力学的テスト及び気圧テストが、可変式脈動流れを有する透明な管状装置内で行われた。バルブの保全性の確認時に、パイロット動物の研究(pilot animal study)が実施された。一般的な麻酔の下で、4頭の4ヶ月になるブタの末端側IVCにおいて、頸部から、バルブステント(登録商標)というトレードネームを有する補てつが埋め込まれた。動物は、塞栓(そくせん)症のリスクを減じるために、ワルファリン抗凝血剤により維持された。

【0027】

30日間の観察に続いて、死亡や極端な浮腫(水腫)を生じることなく、第2組の14頭のブタは、ベースライン(基準)放血術(baseline phlebography)及びバルブステント(登録商標)補てつ(プロテゼ)の埋設を行った。30日、60日、180日目にフォローアップの研究がなされたが、これは、放血術と、微視的解剖学を目的とするIVC及び腸骨静脈の灌流(かんりゅう)の補償(perfusion retrieval)と、肺動脈/静脈の塞栓(そくせん)に対する解剖学的吟味の検討とからなる。初期のヘモグロビンテストでは、10~20%の逆流が明らかになったが、これは、設計上の変更により補正された。バルブは、低圧で開口し、高い流体静力学的圧力で形状を維持する。すべての動物は、如何なる病気の発現もなく、速やかに、埋設処置から回復した。30日の死亡率は、78%(14/18)である。一頭の動物は、外科手術中に、悪性の高体温で死んだ。そして、3頭の動物は、長期化したプロトロンビン時間(prothrombine time)に関係する内部出血により、6~8日で死んだ。30日で補てつの主たる開通(開放、primary patency)は100%となる。一つのパイロット・ステントは、肺動脈に移動したが、開通状態に留まっ

10

20

30

40

50

た。

【0028】

自己拡張ステントと、耐久性（永続性）があって柔軟かつ血栓を形成しないバルブの置換に相応しい生体適合性材料との組み合わせは、逆流を生ぜず、経済的に引き合うもののように思われる。そのようなバルブステント（登録商標）補てつアセンブリの経皮的導入は、下肢のバルブ不全に対して、侵襲を最小限にする治療を可能にするであろう。

【0029】

図24は、他の実施形態に係るステントとバルブ装置234を示している。装置234は、2つのステージ・ステント238の構成を有しており、バルブ材料241は、内腔の内側と、大略管状装置の構造の外側とに配置されている。この例は、比較的浅い洞の変形例に関するものであり、たとえば、動脈/静脈瘻孔（ろうこう）治療装置等を含む、静脈及び他の導管の使用に対する2重適用（応用）を有する幾つかの実施形態の一つであることができる。

【0030】

図25は、この発明の種々の実施形態に係るステントとバルブ装置に用いられるバルブ材料の一枚のシート若しくは他の部分を構成する方法のフロー・ダイアグラムである。ブロック263は、バルブ材料として用いられる基本的な組織やその他の入手（獲得）、及び後続処理のための大略平面フォーム（形体）266内でのその提供を示している。ブロック272内において、その材料は、さらに、凹凸形成手段上で形成され、これにより、適切に寸法構成されると共に適切に形成された弁洞の構成に用いられる最適なくぼみ（凹部）が形成される。最終的な形成と切断が、ブロックにおいて実行される。ここで、複数のアーチ形のエッジ部や、他の可能なエッジ部を含む、バルブ材料リーフレットに用いられる正確な形が形成される。ここで開示しているように、種々の形態の強膜は、この発明の実施形態で用いることができる。それは、殆どの観点において、優れた特徴を有するものであり、しかも、大変低コストで容易に作ることができる。また、ここで、SISとして言及される小腸副粘膜（small intestine sub-mucosa）からなる周知材料の使用が議論されている。この材料の例は、米国特許第4,902,508、4,956,178、5,516,533、5,641,518号公報に開示されており、該各公報は、SIS関連製造及び使用原理を教示するものとして、ここに、参照により編入される。

【0031】

図26は、特定の患者に埋設することを意図した、この発明の適切なステントとバルブ装置を製造する任意の技術を示している。この技術において、幾つかのステップ、若しくはすべてのステップを用いることは可能である。この方法論のすべての使用において、サイジング（評価、判断、sizing）のために、患者は、301で示される（指定される、designated）。不全（不完全な、不十分な）バルブつまり無能力バルブのサイト（部位）は、305で特定されており、ここで特定されるような手段、若しくは、非常に正確な能力を有する他の装置等の画像手段を用いる。最適なステントとバルブ構成用のサイジング値は、画像手段（イメージング手段）を用いて308で得られる。次いで、その値は、格納されるか、若しくは、311でステントとバルブ装置製造手段に送られる。モールド若しくは他のツールは、このプロセスにおいて、効果的に用いられても良い。更にカスタマイズしたり、バルブ材料の製造を或る方法によってより効果的なものにしたるために、315で、患者又は適切なサブジェクト（人、もの）から組織サンプルを選択するか、若しくは入手することが望ましい。その組織サンプルは、次いで、319で、上記示された患者によって後に使用される目的で、カスタマイズされたバルブ部分を構成したり成長させたりするべく周知の方法で用いられることが可能である。この組織エンジニア技術の教示例は、米国特許公報第4,996,154、5,326,357、5,902,741、5,902,829号公報に開示されている。これらのすべては、そのよう内容を教示するものとして、ここに、参照により、編入される。バルブ材料の適切な成長（発育）に続いて、その材料は、適切な寸法構成のステントをもって323で組み立てられ、次いで、327で、患者における目的とする特定のサイトに設けられる。必要な場合には、養生法に関するモニタリングとフォローアップ

10

20

30

40

50

が 3 3 1 で続けられる。この製造法の教示、及びここに示した装置の使用は、大変深刻な内科治療上の問題に対して、また、殆ど治療の歴史がない問題に対して、多数の人々の治療を容易化するであろう、と考えられる。

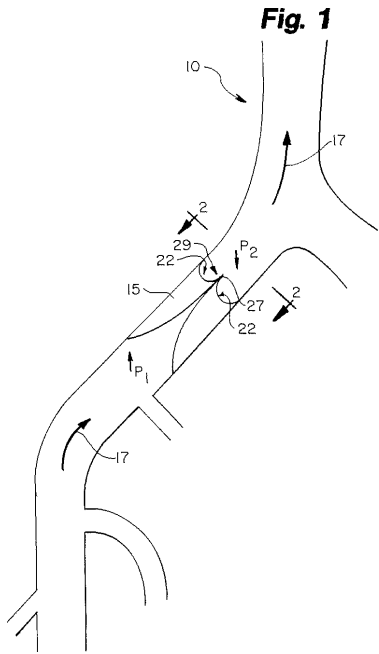
【 0 0 3 2 】

本願発明の精神を離脱することなく、本願発明に係る多数の変形形態が可能である。従って、本願発明のスコープは、例示若しくは記載した実施形態に限定されるものではない。むしろ、本願発明のスコープは、添付の請求の範囲及びその均等物によって決定されるべきである。

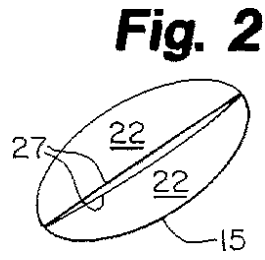
【図面の簡単な説明】

- 【図 1】 静脈システムの一部を示す該略図である。 10
- 【図 2】 閉鎖された静脈バルブ（静脈弁）における静脈システムの一部の断面を示す概略図である。
- 【図 3】 静脈システムの一部の断面を示す該略図である。
- 【図 4】 静脈システムの一部を示す該略図である。
- 【図 5】 開いた静脈バルブにおける静脈システムの一部の断面を示す概略図である。
- 【図 6】 静脈システムの一部の断面を示す該略図であって、本願発明の装置に用いられる展開（配置）システムを示す図である。
- 【図 7】 静脈システムの一部の断面を示す該略図であって、本願発明の装置に用いられる展開（配置）装置を示す図である。
- 【図 8】 本願発明の 1 実施形態の該略図である。 20
- 【図 9】 本願発明の 1 実施形態の該略図である。
- 【図 10】 本願発明の 1 実施形態の該略図であり、コンポーネントの角度関係を示す図である。
- 【図 11】 図 9 の 1 1 - 1 1 線上面図である。
- 【図 12】 本願発明の 1 実施形態の概略立面図である。
- 【図 13】 本願発明に係る種々のバルブ材料の配置に関する実施形態を示す概略図である。
- 【図 14】 本願発明に係る複合ステージ（multiple stage）に関する実施形態を示す該略図である。
- 【図 15】 本願発明の 6 つのストラットの 2 重になっている（2 部分からなる）ステージ（dual stage）に関する実施形態の側面図である。 30
- 【図 16】 本願発明の 6 つのストラットの 2 重になっている（2 部分からなる）ステージ（dual stage）に関する切頭円錐体の実施形態の側面図である。
- 【図 17】 本願発明の 1 実施形態に係るインヴィヴォ（生体内）での写真イメージである。
- 【図 18】 本願発明の 1 実施形態に係るインヴィヴォでの写真イメージである。
- 【図 19】 本願発明の 1 実施形態に係るインヴィヴォでの写真イメージである。
- 【図 20】 本願発明の 1 実施形態に係るインヴィヴォでの写真イメージである。
- 【図 21】 本願発明の 1 実施形態に係るインヴィヴォでの写真イメージである。
- 【図 22】 本願発明の 1 実施形態に係るインヴィヴォでの写真イメージである。 40
- 【図 23】 本願発明の 1 実施形態に係るインヴィヴォでの写真イメージである。
- 【図 24】 本願発明の 1 実施形態に係る斜視図である。
- 【図 25】 本願発明の 1 実施形態を示すフロー・ダイヤグラムである。
- 【図 26】 本願発明の 1 実施形態を示すフロー・ダイヤグラムである。

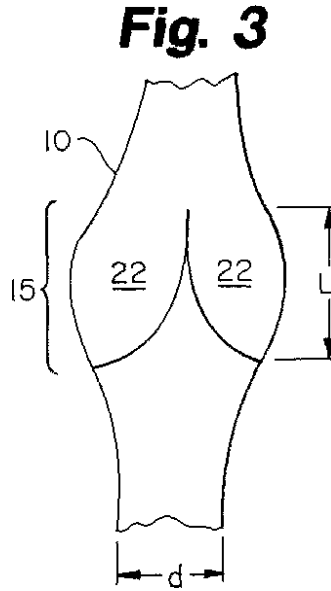
【 図 1 】



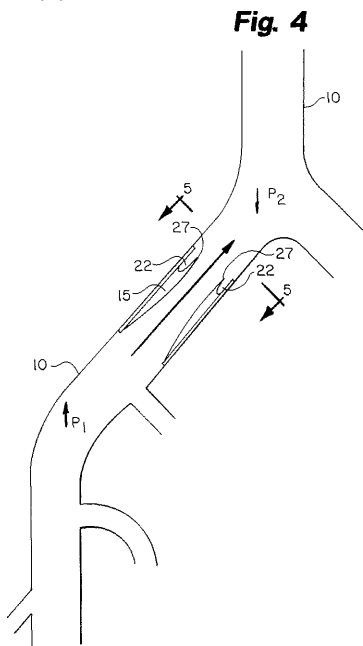
【 図 2 】



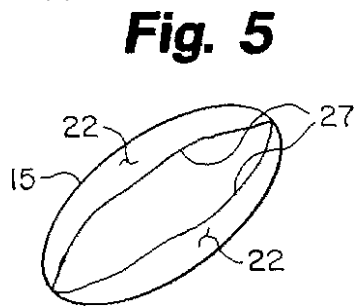
【 図 3 】



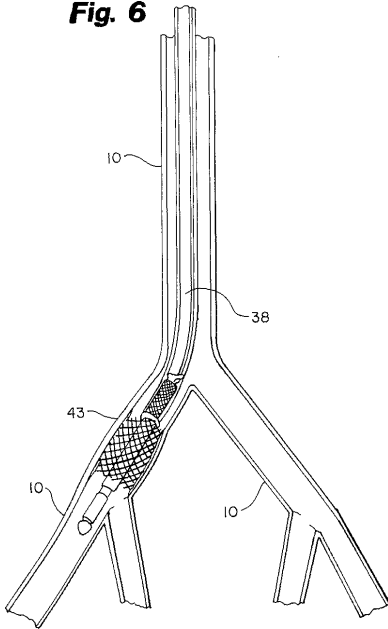
【 図 4 】



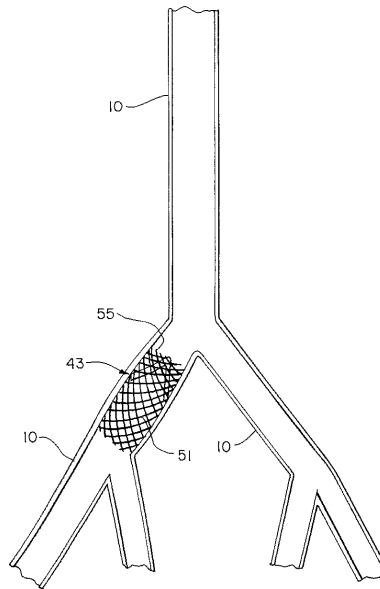
【 図 5 】



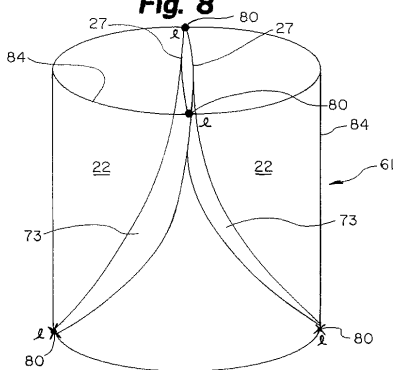
【 図 6 】
Fig. 6



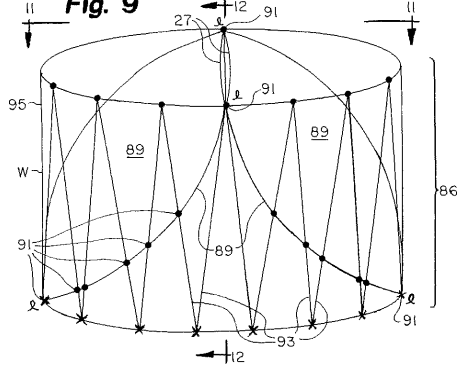
【 図 7 】
Fig. 7



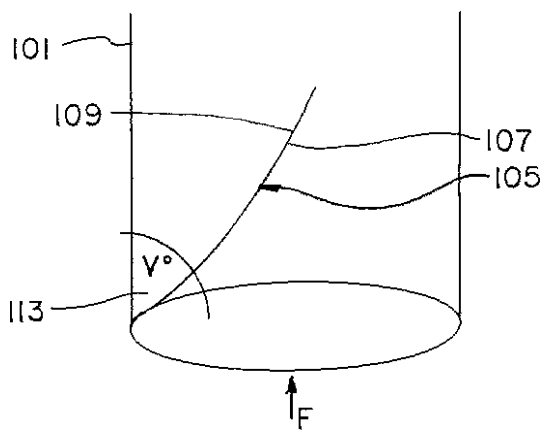
【 図 8 】
Fig. 8



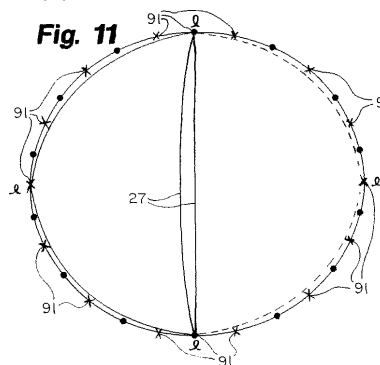
【 図 9 】
Fig. 9



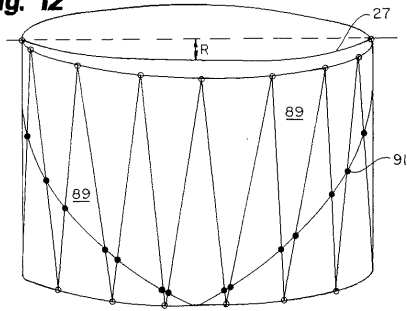
【 図 10 】
Fig. 10



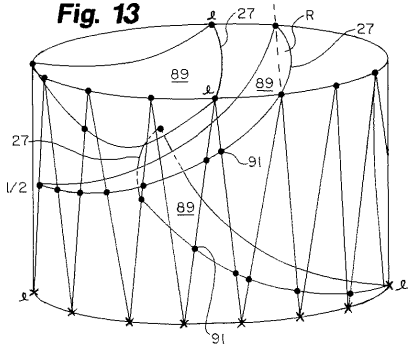
【 図 11 】
Fig. 11



【 図 1 2 】
Fig. 12

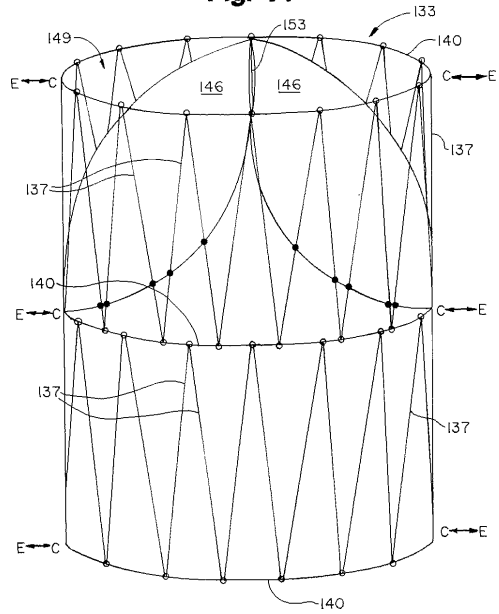


【 図 1 3 】
Fig. 13



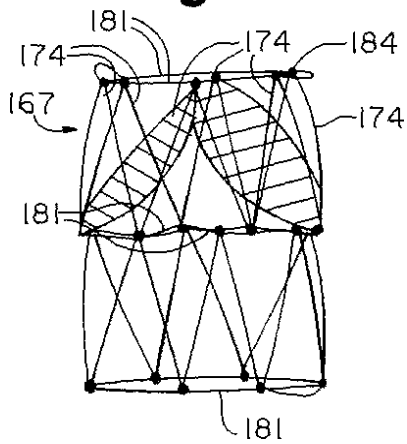
【 図 1 4 】

Fig. 14



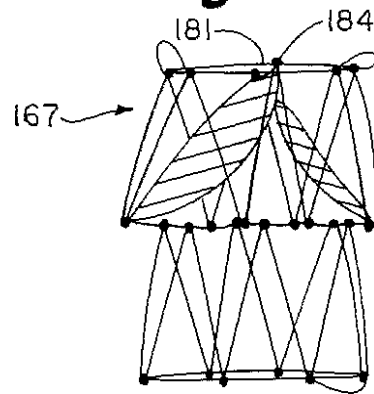
【 図 1 5 】

Fig. 15



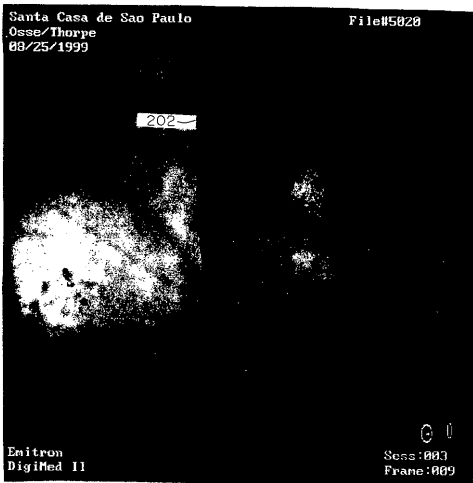
【 図 1 6 】

Fig. 16



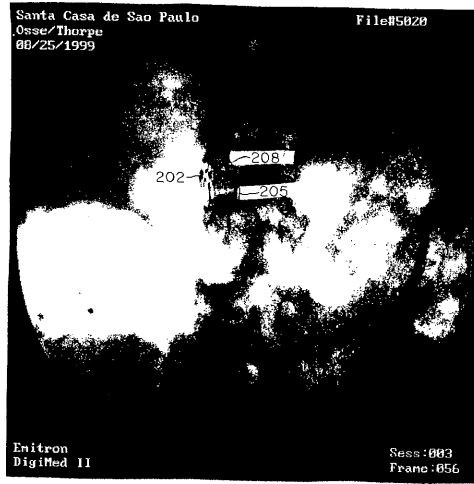
【 17 】

Fig. 17



【 18 】

Fig. 18



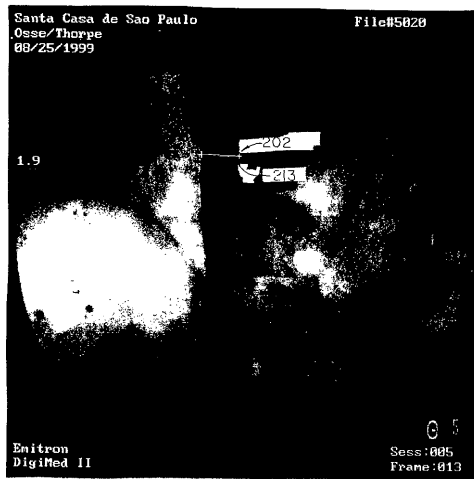
【 19 】

Fig. 19



【 20 】

Fig. 20



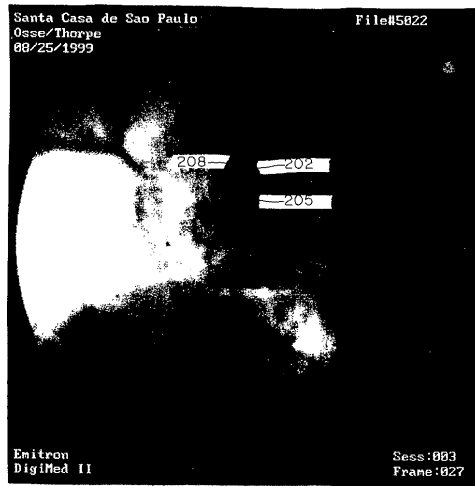
【 2 1 】

Fig. 21



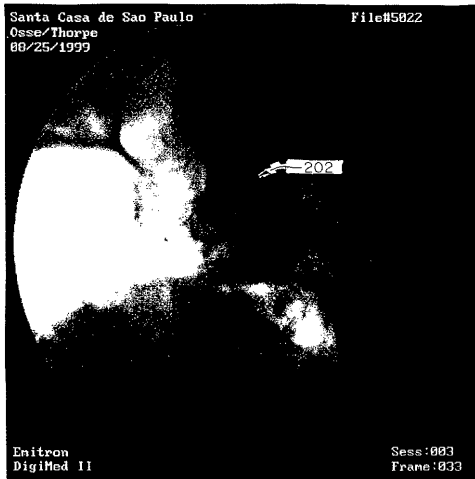
【 2 2 】

Fig. 22



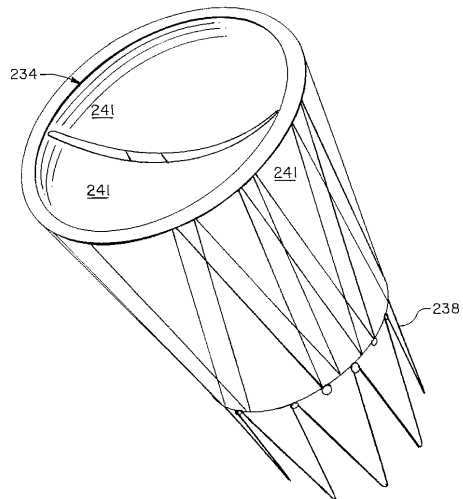
【 2 3 】

Fig. 23



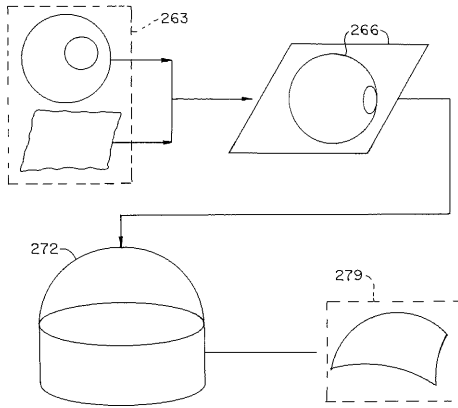
【 2 4 】

Fig. 24

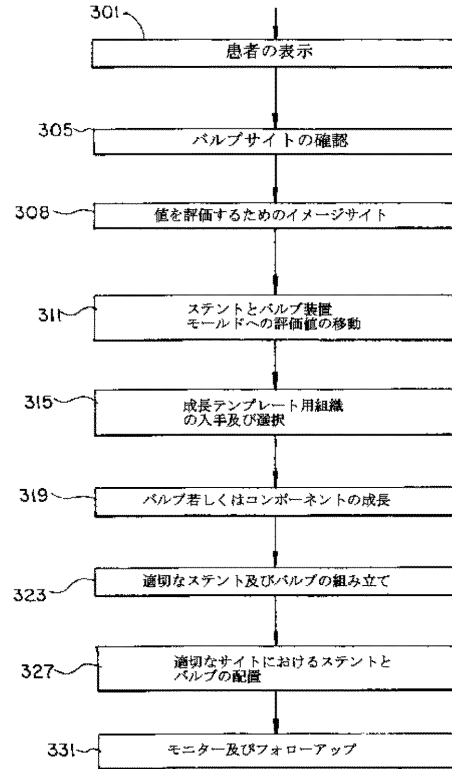


【図25】

Fig. 25



【図26】



フロントページの続き

- (72)発明者 パトリシア・エレン・ソープ
アメリカ合衆国52245アイオワ州アイオワ・シティ、ペンタイア・サークル25番
- (72)発明者 フランシスコ・ジョッタ・オセ
ブラジル・コディゴ・デ・エンデレサメント・ポスタル05428-001サン・パウロ、サン・
パウロ、アパルトメント52、ルア・フェレイラ・デ・アラウジヨ496番

審査官 川端 修

- (56)参考文献 米国特許第05855601(US, A)
国際公開第97/024082(WO, A1)
米国特許第05855597(US, A)
特開平10-043315(JP, A)
国際公開第98/025549(WO, A1)
欧州特許出願公開第00850607(EP, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61F 2/06
A61F 2/84