

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5235053号
(P5235053)

(45) 発行日 平成25年7月10日 (2013. 7. 10)

(24) 登録日 平成25年4月5日 (2013. 4. 5)

(51) Int. Cl. F 1
A 6 1 M 1/12 (2006. 01) A 6 1 M 1/12

請求項の数 7 (全 30 頁)

(21) 出願番号	特願2006-502622 (P2006-502622)	(73) 特許権者	504016477
(86) (22) 出願日	平成16年1月26日 (2004. 1. 26)		コルアシスト カルジオヴァスキュラー
(65) 公表番号	特表2006-515530 (P2006-515530A)		リミテッド
(43) 公表日	平成18年6月1日 (2006. 6. 1)		イスラエル国 4 6 7 3 3 ヘルツリーヤ
(86) 国際出願番号	PCT/IL2004/000072		, ピー. オー. ボックス 1 2 5 7 1
(87) 国際公開番号	W02004/066805	(74) 代理人	100091096
(87) 国際公開日	平成16年8月12日 (2004. 8. 12)		弁理士 平木 祐輔
審査請求日	平成18年10月3日 (2006. 10. 3)	(74) 代理人	100105463
(31) 優先権主張番号	154141		弁理士 関谷 三男
(32) 優先日	平成15年1月27日 (2003. 1. 27)	(74) 代理人	100140246
(33) 優先権主張国	イスラエル (IL)		弁理士 橋本 康重
(31) 優先権主張番号	60/516, 272	(72) 発明者	デュビ, シェイ
(32) 優先日	平成15年11月3日 (2003. 11. 3)		イスラエル国 テル アビブ, ケヒラト
(33) 優先権主張国	米国 (US)		サロニキ ストリート 1 0 / 8
前置審査			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 心室の拡張機能を改善するためのインビボ装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

心臓の左心室または右心室のいずれかの拡張機能を改善するための、解剖学的に適合しかつ生理学的に適合する、インビボ装置であって、

該装置が、心臓の左心室または右心室の外表面に 1 個以上の接続要素によって手術により接続される構造の少なくとも 1 個の分離した弾性構成部分を含み、

ここで、その少なくとも 1 個の該弾性構成部分はワイヤースプリングを含み、該ワイヤースプリングは曲げられて該スプリングは 1 カ所以上の角度を有する部分を含み、該角度を有する部分の各々は、該ワイヤースプリングの二つの基本的に縦方向の部材の結合部に形成された下向きまたは上向きの先端を含み、

該ワイヤースプリングは、隣接する縦方向の部材と部材の間の横方向の分離が該弾性構成部分の弾性変形に応じて増加または減少するように配置され、

該本質的に縦方向の部材は、該弾性構成部分の内表面が心臓の心室外表面またはその一部分の湾曲に適合するように、該弾性構成部分が水平面および垂直面内の双方で互いに湾曲して配置され、

それによって、少なくとも 1 個の該弾性構成部分が、該構成部分が 1 個以上の該接続要素によって接続されている心臓の心室外表面上で、放射状に外側に拡張する力と接線方向の力とを発揮することができる前記装置。

【請求項 2】

前記装置が、弾性構成部分を 1 個のみ含む、請求項 1 に記載の装置。

【請求項3】

1個以上の下向きおよび/または上向きの先端が、該1個または複数の先端を含む角度を有する部分の縦方向の軸をまわるように更に挟みられて、該先端の各々が本質的に環状のループを形成している、請求項1に記載の装置。

【請求項4】

前記装置が二個以上の分離した弾性構成部分を含む、請求項1に記載の装置。

【請求項5】

各弾性構成部分がワイヤースプリングを含み、該ワイヤースプリングが曲げられて該スプリングが1カ所以上の角度を有する部分を含み、該角度を有する部分は1個の下向きまたは上向きの先端を含む、請求項4に記載の装置。

10

【請求項6】

少なくとも1個の弾性構成部分が、タングステン、白金、チタン、ニチノール合金、ステンレススチール合金、生物適合性のプラスチック、およびそれらの組み合わせからなる群から選択された材料から構成されたものである、請求項1に記載の装置。

【請求項7】

前記心室の壁領域の少なくとも一部分の上に前記装置が発揮することのできる、放射状に外側に向かう拡張圧の最大値が、約5 mmHgから約40 mmHgの範囲である、請求項1に記載の装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

本発明は心臓の心室拡張機能を改善するための装置に関し、より具体的には、心臓の左心室の拡張機能を改善するための改変型インビボ(in vivo)装置に関する。

【背景技術】

【0002】

心不全は一般的には左心室(ここではLVとも呼ぶ)が、そのLVの充満圧が正常または上昇している一方、安静時または活動時に十分な心拍出を行うことができないことと定義されている。うっ血性心不全(CHF)は、心不全が肺および/または末梢のうっ血の症状と徴候を伴う、臨床症状である。心不全はLV収縮機能障害を伴うことが最も一般的である。収縮機能を定量化するための指標として広く用いられているのは駆出比(EF:ejection fraction)であり、それは拍動毎に駆出される血液量対拡張末期血液量の比として定義され、それは例えば、放射線造影剤を用いた血管造影、放射線核種を用いた血管造影、および/または心エコー図などの技法を用いて推定することができる。EFの正常値は 0.67 ± 0.08 であり、この値は、収縮性の心不全では1回拍出量(一回の拍動により心室から駆出される血液の量)が正常な場合でも低下することが多い。収縮機能が正常であることを示す値としてはEF 0.50が一般的に用いられている。しかし、うっ血性心不全の典型的な症状を有する患者の30~50%もが正常またはやや低い駆出比、すなわちEF 0.45の値であることは特記される。

30

【0003】

これらの患者では、拡張機能不全がうっ血性心不全に大きく寄与しているものと考えられている。患者によっては、収縮期および拡張期の心不全が共存する場合がある。「Braunwaldの心臓病:総説と評価」"Braunwald's Heart Disease:Review and Assessment", 第3版, 1997, Saunders Company Publishersに述べられているとおり、心不全の最も一般的な形態は、冠状動脈硬化に起因するものである。Vasan, R.S,とBenjamin, E.J.の「拡張期心不全 - 楽観視している暇はない」"Diastolic Heart Failure-No Time to Relax", New England Journal of Medicine 2001, 344:56-59に示されているとおり、米国では心不全患者は約460万人おり、毎年約550,000人が新たに報告されている。また、その論文に示されているのは、拡張期心不全(DHF)での死亡率が毎年5~12%であり、これは心不全のない人々での死亡率の約4倍で、収縮性心不全患者の死亡率の半分であるが、それにもかかわらず、拡張期心不全で入院およびヘルスケアを受けている患者の率は収縮性心不全患

40

50

者の率に比肩する。

【0004】

原発性拡張期機能不全は典型的には高血圧および肥大、または拘束型心筋症の患者に認められるが、その他の種々の臨床障害でも生じうるものであり、高齢者では特に発生率が高い。老化にはLV心筋の量の増加および心筋の受動的な弾性的変化により「生理学的」拡張機能不全が伴い、そのため、西欧世界の人々では老化が進行するにつれて拡張機能不全の発生が増加することが問題となっている。

【0005】

下記の本発明の好ましい実施形態を明確に理解し、実施するために、一般的には心臓の、特に述べるならば心室と心房の、生理学的および病理学的特徴、機作、および機能について10の選択した用語、それは当業者にはよく知られたものであるが、それらの用語に関連する詳細事項、説明、および定義をここに提示する。心臓についてのさらに詳細な事項、説明、および定義は、科学的文献から容易に入手することができる。

【0006】

左心室は心臓の左側にある室で、酸素化された動脈血を左心房から受け取り、その血液を体内に分布させるために大動脈へと収縮して駆出する。右心室は心臓の右側にある室で、脱酸素化された静脈血を右心房から受け取り、肺で酸素を受け取るためにその血液を肺動脈へと駆出する。拡張期とは、心臓の腔(心室)で正常な周期的に起こる弛緩および膨張(stretching、expansion、dilation)であり、その間、心臓の腔は血液で充満される。心房の収縮は心室の拡張期の最後の段階で起こり、心室の充満を助ける。収縮期とは、心臓の、特に心室の、周期的な収縮であり、それによって、各回の膨張または拡張後に血液が大動脈および肺動脈を介して駆出される。20

【0007】

心室の充満は僧帽弁が開いた直後に始まる。LV圧が左心房内の圧より低くなるので、LVへの充満が起こり、LVの急速または初期充満相で心室への充満の大部分が行われる。心房内の圧と左心室の圧が等しくなると、LVの充満は一時的に停止するが、これは一般的には心拍静止期として知られており、心房収縮の前に起こり、その間には既に充満している左心室には血液はほとんど入らない。心房収縮は心房側の圧を左心室より高くし、そのため心室への新たな充満が起こる。「LV肥大」で見られるように、LVが正常に弛緩できない場合には、心房収縮が増大すると、遅い時期の充満(late filling)が大きくなる。弛緩(収縮の不活性化)は、収縮期の終了時に開始され、等容性弛緩および心室充満初期に起こる動的なプロセスである。「心筋弾性」とはある与えられた力の変化に対する筋肉長の変化である。「心室の柔らかさ」とはある与えられた圧の変化に対する心室容積の変化であり、「心室の硬さ」とは、心室の柔らかさの逆数である。30

【0008】

「前荷重」とは筋収縮の開始前に存在している荷重であり、拡張期の中に心室を充満する、静脈還流によって与えられる。「フランク-スターリングの心臓の法則」では、心臓の容積が大きくなればなるほど、心臓収縮のエネルギーは大きくなり、1回拍出量が多くなる、としている。言い替えれば、Opie, H.L., 「心臓の生理学、細胞から循環まで」"The Heart Physiology, From Cell To Circulation", 第3版, Lippincott-Raven publishers, 1998が述べているように、前荷重が増加すれば、左心室は膨張(拡幅、拡張)し、1回拍出量が増加する。圧-容積相関曲線は心室機能の説明として広く受け入れられている。40

【0009】

図1、これは既に引用した「Braunwaldの心臓病：総説と評価」"Braunwald's Heart Disease: Review and Assessment"の図を改変したものであるが、この図は正常被験者(点線)および拡張機能不全患者(実線)の典型的な圧-容積曲線を示した図であり、この図で"a"と"b"の文字の間、ならびに"c"と"d"の文字の間の点線はそれぞれ、正常被験者ならびに拡張機能不全患者での拡張期の圧-容積の相関性を示している。図1は拡張機能単独不全では圧-容積曲線を左側へシフトさせることが特徴であることを示している。収縮能は正常で駆出比(EF)の値は 0.45で、1回拍出量は正常またはやや低減している。しかし、拡張期を50

通じてLV(左心室)圧は増大し、拡張期容積は約70 mL/m²で一般的な値である。拡張期不全の患者では、LV拡張末期圧は約25 mmHgで、これに対して正常な被験者でのLV拡張末期圧は約5 mmHgである。従って、拡張期不全では心室の硬さの係数が増大する。拡張機能不全患者の治療の主たる目的は、拡張期の圧-容積相関曲線("c"と"d"の間の点線)を、LVの容積を同じにしたまま拡張末期LV圧を低減させることによって、正常な被験者の拡張期の圧-容積相関曲線("a"と"b"との間の点線、矢印でも示している)へと戻すことである。

【0010】

拡張期心不全(DHF)の根本的な問題点は、Mandinov, L., Eberli, F.R., Seiler, C., およびHess, M.O., 「拡張期心不全」"Diastolic Heart Failure", Cardiovascular Res. 2000, 45:813-825が述べているように、左心室が低い充満圧での拡張期に必要な血液量を容れることができないことである。当初は、LV拡張期圧、左心房圧、および肺毛細管圧の不適当な上昇を伴い拡張末期容積は正常で、血行動態の変化は拡張期圧-容積曲線の上方への移動のみが現れる(既に上記で述べたとおりで、図1を参照せよ)。Mandinov, L.らが述べているとおり、LV充満に対しての抵抗がより激しくなると、拡張期圧が上昇しても、拡張期圧-容積相関曲線のさらに左側へのシフトを伴って不適当な充満が起こる可能性があり、その結果、拡張末期容積が低下し1回拍出量が抑えられる。

10

【0011】

現在のところ、拡張期心不全(DHF)には4つの異なる病態生理学的メカニズムが知られており、それらがDHFを理解し、および/または説明するために用いられているが、それらの組み合わせも患者によっては容易に起こりうる：それらの機作とは、「拡張期心不全の診断法：拡張期心不全の欧州研究グループ」"How To Diagnose Diastolic Heart Failure : European Study Group On Diastolic Heart Failure", European Heart Journal, 1998, 19: 990-1003の報告が述べているように、(1)左心室の等容性弛緩が遅いこと、(2)初期左心室充満が遅いこと、(3)左心室の拡張期の伸長性が低いこと、および(4)左心室の硬さまたは心筋の筋の硬さが増大していること、である。

20

【0012】

(1)の等容性左心室弛緩が遅いこと、とは大動脈弁の閉鎖と僧帽弁の開くことの間時間間隔が正常より長くなり、心室性のdP/dtの負のピークがより低くなることを意味する。DHFが生ずる率、および心筋の伸長の程度が場所によって異なることは「拡張期失調」と呼ばれ；弛緩の時点がばらつくこと、それには筋線維のいくらかが他のものよりも遅く伸長することが伴うが、それは「不同時性」と呼ばれる。(2)の初期左心室充満が遅いことは、心筋の弛緩が遅いこと、冠状動脈疾患に関連する分節性の協調障害、および房室圧のグラディエントの結果である。(3)の左心室の拡張期の伸長性が低いこととは、圧-容積プロットでのLV圧-容積相関性が、その関連図の傾斜が同時に変化するか否かにかかわらず、上方にシフトすることを意味する。LVの拡張末期の伸長性の低下は通常は、心タンポナーデに見られるように心室の外からの圧縮によって生ずる。(4)の、左心室の硬さの増大または心筋の筋の硬さの増大は、心室の圧-容積曲線がより傾斜の強いものへとシフトすることによって表され、それは心室肥大、心筋心内膜の線維形成、心筋の浸潤を伴う疾患(例えば、アミロイドーシス)、および梗塞が治癒した帯域で正常な伸長しうる心筋が伸長しない線維性の傷跡の組織で置き換えられることなどのプロセスによって起こる。

30

40

【0013】

既に引用した欧州研究グループはDHFの診断のための判定基準を提案した。その提案では、次の3つの判断基準が同時に存在することが、DHFの確定診断には必須であるとしている：(1)CHFの証拠があること、(2)LV収縮機能が正常または軽度の異常であること、(3)LVの弛緩、充満、拡張期伸長性、または拡張期の心室の硬さが異常である証拠があること。

【0014】

肺浮腫は肺の毛細血管圧の上昇の結果起こり、液体の血管内コンパートメントから肺間質コンパートメントへのシフトによって起こる。肺浮腫は高血圧を伴うことが非常に多い。Gandhi, S.K.らは、「高血圧を伴う急性肺浮腫の病因」, "The Pathogenesis Of Acute Pulmonary Edema Associated With Hypertension", New England Journal of Medicine,

50

2001, 344:17-22で、この仮説に反論し、駆出比が保持されている患者での明らかに高血圧を伴う肺浮腫は、一過性の収縮機能不全によるものであるとした。彼らは、高血圧性肺浮腫の急性エピソードの際に測定したLVの駆出比および局所壁運動の程度が、血圧が制御されてうっ血が解消した後に測定したものと類似していることを見出し、肺浮腫は収縮性心不全ではなく拡張期心不全によって起こると結論付けた。

【 0 0 1 5 】

拡張期心不全の管理は困難である。Sweitzer, N.K.とStevenson, L.W.の「拡張期心不全：我々がのんびりするにはほど遠い」"Diastolic heart failure:Miles To Go Before We Sleep", American Journal of Medicine, 2000, 109: 683-685によれば、拡張期心不全についての大規模な、無作為比較臨床試験はこれまでのところなく、この疾患に対する適切な治療法は何であるかという点については、依然としてかなり大きな意見の不一致がある。既に引用したMandinov, L.らは、拡張機能不全の治療は経験的に行われていることが多く、明快な病態生理学的概念に欠けていると示唆している。LVの収縮性またはポンプ機能に悪影響を及ぼすことなく心筋の弛緩を選択的に増強させる薬剤は現在のところ存在しないので、この心臓疾患の特定のタイプのものへの新しい治療法の必要性は大きい。

【 0 0 1 6 】

拡張期心不全の治療は論理的には3つの領域またはカテゴリーに分けることができる：(1)この疾患の増悪原因を取り除くこと、(2)基礎をなす原因の補正、および(3)うっ血性心不全状態の制御。すでに引用したMandinov, L.ら、およびBraunwald, E.が「心不全」, Harrison's Principles of Internal Medicine, 第14版, McGraw Hill publishers中で推奨している治療のゴールは、次のとおりである：

1. 中心血液量の低減

塩の摂取の低減および利尿剤(通常はループ利尿剤)の使用。利尿剤は肺のうっ血を低減させ、圧-容積相関性を下方にシフトさせるには有効である。しかし、拡張機能障害の患者は容積に感受性が高く、利尿剤が過剰となると1回拍出量の突然の低下をもたらすという危険性がある。圧-容積相関性は傾斜が強いので拡張期容積の小さな低下が充満圧の大きな低下をもたらすこととなり、1回拍出量、さらに拍出量の低下をもたらす。

【 0 0 1 7 】

2. 負荷の低減

物理的な活動性の減少、情緒的安静の保持、および血管拡張剤の使用。血管拡張剤、例えばニトロプルシドナトリウムなど、またはACE阻害剤は、全ての患者で充満圧と後荷重を低下させ、拍出量を上昇させる。上昇していた左心室拡張末期圧を低下させることは、心内膜下の血液灌流を改善し、心筋の収縮を改善する。それにもかかわらず、既に引用したBraunwald, E.は、血管拡張剤は拡張期単独の心不全の管理には有用ではなく、拡張期と収縮期心不全の組み合わせにはより有効である、としている。Grauner, K.は「心不全、拡張機能不全と家庭医の役割」"Heart Failure, Diastolic Dysfunction and the Role of the Family Physician", American Family Physician, 2001, 63: 1483-1486中で、拡張機能不全を原因とする心不全の患者では高血圧を強く制御することが絶対に必要であるが、それは、大多数の症例で主たる原因となっている高血圧に対処することで、疾病の進行を妨げるか、または部分的に反転させる可能性がある、と述べている。

【 0 0 1 8 】

3. LV弛緩の改善

特に、カルシウムチャンネルブロッカーまたはACE阻害剤を用いて。Ca²⁺チャンネルブロッカーは心筋の弛緩を改善し拡張期充満を増強することが示されている。これらの薬剤は細胞質のカルシウム濃度を下げ、後荷重を低下させるので弛緩の障害の病態生理学には最も良く適合しうる。しかし、現在のところCa²⁺チャンネルブロッカーの使用は、それが変力性に悪影響を及ぼすため(心臓の収縮機能への悪影響)、限定的であり、臨床試験ではこれらの薬剤の有益性の明確な証明はなされていない。

【 0 0 1 9 】

4. LV肥大の退縮

特に、ACE阻害剤とAT-2アンタゴニストまたはスピロラク톤による過剰なコラーゲンの壁厚の低減と除去。Philbin, E.F., Rocco, T.A., Lindenmuth, N.W., Ulrich, K., およびJenkins, O.L. は、「コミュニティの診療における収縮期心不全対拡張期心不全：臨床的特徴、結果、およびACE阻害剤の使用」"Systolic versus Diastolic Heart Failure In Community Practice: Clinical Features, Outcomes, And The Use Of ACE Inhibitors", American Journal of Medicine, 2000, 109: 605-613中で、駆出比が0.50以上の患者でACE阻害剤を使用すると、退院後のNYHA分類(ニューヨーク心臓協会(New York Heart Association)による心臓疾患のステージについての機能的および治療的分類)はより良くなるが、死亡率または再入院率には有意な影響は見られなかったことを示している。ACE阻害剤とAT-2アンタゴニストは血圧に影響を及ぼし、後荷重を低減させ、局所のレニン-アンジオテンシン系を介して心筋に影響を及ぼす。これらの作用はLV肥大の退縮、および心筋の弾性の改善に重要である。

10

【0020】

5. 心房収縮の維持と心拍数の制御

特に、β-ブロッカーおよび/または抗不整脈剤を用いて、β-ブロッカーは血圧および心筋の肥大を低下させる。拡張機能不全に対する好影響は主として心拍数を少なくすることによるものであり、等容性弛緩または左心室の拡張期の特性を改善することによるものではない。

【0021】

6. NO供与体

NO(一酸化窒素)供与体は心筋に弛緩効果を与えることが判っており、それはLV拡張末期圧の低下を伴う。高度のLV肥大のある患者では、NO供与体に対する感受性が高まっていることが報告されており、そのことは拡張機能不全の防止に有益であろう。

20

【0022】

7. 心臓移植

心臓移植は末期の心不全に対する最終的な治療法である。

【0023】

8. 二心室ペーシング

二心室ペーシングは、左束枝ブロックまたはCHF患者に一般的に見られるその他の心電図上の"QRS群"(P-Q-R-S-T波形)を伴う伝導異常による、調整されない収縮を改善する。Morris-Thurgood, J.A., Turner, M.S., Nightingale, A.K., Masani, N., Mumford, C., およびFrenneaux, M.P.は、「心不全でのペーシング：収縮期の再同期化よりも拡張期の心室相互作用の改善」"Pacing In Heart Failure: Improved Ventricular Interaction In Diastole Rather Than Systolic Re-synchronization", Europace 2000, 2: 271-275中で、左心室ペーシングは、肺毛細管楔入圧が15 mmHgを超えるうっ血性心不全患者には、左束枝ブロックの如何に関わらず、短時間で良い結果をもたらすことを示している。彼らは、その有益な結果をもたらす機作は、心室収縮の再同期化ではなく、拡張期の心室相互作用(VID: ventricular interaction in diastole)に関連しているのではないかと示唆している。彼らの示唆では、LV拡張末期圧の高い患者でのLVペーシングは、右心室の充満を遅らせ、VIDが開始される前にLV充満をより大きくすることができるとされている。しかし、二心室ペーシングの拡張期心不全患者の治療における有効性は、臨床的に証明はされていない。

30

40

【0024】

当業者にとっては、心臓の収縮機能を乱すことを最小限に抑えつつ、心臓の左心室の拡張機能を改善することに用いるためのin vivo装置が必要とされており、非常に利点のあるものとなる。さらに、生体適合性でヒトに使用のコンパクトで長期間の信頼性を有するように特別に設計されたそのような装置が必要とされている。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0025】

50

本発明の目的の1つは、心臓の左心室または右心室のいずれかの拡張機能を改善するために用いることのできる、体内に装着するin vivo装置を提供することである。

【0026】

本発明の別の1目的は、治療しようとする心臓の局所の解剖学的形状に容易に適合しうる、そのような装置を提供することである。

【0027】

本発明のまた別の1目的は、非侵襲的または侵襲を最小限に抑えた手段で、心室の外表面上の、その装置を必要とする部位へ容易に送達することのできる装置を提供することである。

【0028】

本発明のさらに別の1目的は、これまでの装置の問題点および不利な点を克服するin vivo装置を提供することである。

【0029】

本発明のさらに別の目的および利点については説明を進めるにつれて明確となろう。

【課題を解決するための手段】

【0030】

本発明の要旨

本発明は心臓の左心室または右心室の拡張機能を改善するためのin vivo装置に関し、該装置は、同時係属の国際特許出願PCT/IL02/00547中に開示されている装置を改変したものである。本明細書に開示し、説明している改変装置は、上記の国際特許出願中に開示されている、本発明と対応している発明中で説明されているものに比べてより有利な特徴を有し、それらの利点の全てを下記に、より詳細に列挙し説明する。

【0031】

本発明は第1には、心臓の左心室または右心室のいずれかの拡張機能を改善するための、解剖学的に適合し、かつ生理学的に適合するin vivo装置を目的としたもので、その装置は、

1個以上の接続要素によって心臓の心室外表面に手術によって接続することのできる少なくとも1個の弾性構成部分を含み、

ここでその少なくとも1個の該弾性構成部分は、隣接する縦方向の部材と部材間の横方向の分離が該弾性構成部分の弾性変形に応じて増加または減少しうるように配置された複数の本質的に縦方向の部材を含み、

また、該本質的に縦方向の部材が互いに、該弾性構成部分の内表面が心臓の心室外表面またはその一部分の湾曲に適合しうるように、該弾性構成部分が水平面および垂直面の双方に湾曲して配置され、

これによって、少なくとも1個の該弾性構成部分が、該構成部分が1個以上の該接続要素によって接続されている心臓の心室外表面上で、放射状に外側に拡張する力と接線方向の力とを発揮することができる、装置である。

【0032】

上記で用いている「解剖学的に適合する」という用語は、本発明の装置の構造が、処置しようとする心臓の形状と大きさにその場で(in situ)で容易に正確に適合することのできるものであることを意味している。

【0033】

上記で用いている「生理学的に適合する」という用語は、本発明の装置の構造が、処置しようとする心臓の運動ベクトルにin situで容易に正確に適合することのできるものであることを意味している。

【0034】

本発明の好ましい1実施形態では、該装置は1個の弾性構成部分のみからなる。

【0035】

本発明の特に好ましい1実施形態においては、該弾性構成部分は複数の細長い部材からなり、細長い該部材の各々はその1端が1つの基部要素に接続されその基部要素と連続して

10

20

30

40

50

おり、該基部要素は、心臓の先端領域を完全にまたは部分的に取り囲むことができるような大きさや形状であり、細長い該部材はそれらが心臓の心室外表面に沿って本質的に縦方向となるように配置され、細長い該部材の該自由末端は心臓基部の方向に向けられている。特に好ましい1実施形態においては、上述の基部要素は環状の形態である。

【0036】

本発明の装置の別の好ましい1実施形態においては、該弾性構成部分は、1個のワイヤースプリングを含み、該ワイヤースプリングは1カ所以上の角度のある部分を有するように曲げられており、角度を有する部分の各々が、2つの本質的に縦方向に置かれた長さの結合部に形成された下向きまたは上向きの先端のいずれかを含み、該スプリングは心臓の心室外表面に本質的に水平の方向に接続することができる。

10

【0037】

上記で開示したワイヤースプリングの特に好ましい1実施形態においては、該先端の1つ以上はさらに、該先端を含んでいる角度を有する部分の縦軸に沿って捩られており、それによって該先端の各々が本質的に円形ループの形態となる。

【0038】

本明細書の文脈で本発明のin vivo装置に関連して用いている「縦方向」という用語は、心臓の先端と心臓の基部の中央点を結ぶ想像上の線にほぼ並行している面を意味している。また、「水平の」という用語は本質的に赤道面、すなわち、心臓の横断面で定義される面とほぼ平行な面を意味しているものと理解すべきである。

【0039】

本発明の別の1実施形態では、該in vivo装置は2つ以上の弾性構成部分を含む。特に好ましい1実施形態においては、それらの2個以上の弾性構成部分の各々は上記で定義したタイプのワイヤースプリングを1個含む。別の特に好ましい1実施形態においては、それらの2個以上の弾性構成部分の各々は、上記で定義したとおりの、複数の細長い部材と1個の基部要素を含む。

20

【0040】

本発明のin vivo装置の弾性構成部分の少なくとも1個は、所望のパネ様の性質を有する何らかの適切な材料で作ることができるが、好ましい1実施形態においては、少なくとも1個の該弾性構成部分は、タングステン、白金、チタン、ニチノール合金、ステンレススチール合金、生体適合性プラスチック(例えば、シリコン)、およびそれらの組み合わせからなる群から選択された材料で作られる。

30

【0041】

本発明の装置の好ましい1実施形態では、該装置は、心室壁の外表面の少なくとも一部分に発揮される上述の外側へ放射状に広がる拡張圧の最大値が約5 mmHgから約40 mmHgの範囲となるように構築される。

【0042】

また、本発明は、内科的または外科的装置を生体の臓器または組織と、特に本明細書に開示している本発明の装置を、心臓の外表面と、接続するために適した接続要素をも目指したものである。

【0043】

好ましい1実施形態においては、該接続要素は薄い織物のパッチの形態のガードル(girdle)を含み、それは側面の境界から伸びており、それには複数のタブが対側のものとペアをなすように配置されており、その各々のタブはそれの対側のパートナーと結びつけることができ、それによってループが形成され、そのループ中には、該臓器または組織と接続されることとなる装置の一部分を挿入することができる。

40

【0044】

本発明のこの態様の好ましい1実施形態においては、該接続要素は、次の3つの要素を含む多構成部分アセンブリからなっている。すなわち、中空要素、その中には、該臓器もしくは組織に付着されることとなる該装置、または該装置の一部が挿入されるものであり、剛性要素、これはとりわけ該中空要素が接続要素の挿入の際に動くことを妨げる役割を

50

するものであり、および、留め具、これは該接続要素全体を該臓器または組織に、接着、結合、または留めるためのものである。この多構成部分を取り付けるアセンブリーの詳細は下記に述べる。

【 0 0 4 5 】

別の1態様においては、本発明は、本発明の装置の心臓外表面への接続に用いるためのいくつかの異なる接続要素にも関する。

【 0 0 4 6 】

好ましい1実施形態においては、本発明は、上記で開示したin vivo装置を心臓の心室外表面へ接続用の接続要素として用いるための、壁を貫通する、または壁内に置くアンカーを提供する。

【 0 0 4 7 】

別の好ましい1実施形態においては、該接続要素は上述のガードルの形態で提供される。

【 0 0 4 8 】

また別の好ましい1実施形態においては、該接続要素は生体適合性材料で作られたチューブの形態で提供される。特に好ましい1実施形態においては、この材料はダクロン(Dacron)である。別の特に好ましい1実施形態においては、該材料はポリテトラフルオロエチレン(PTFE)である。

【 0 0 4 9 】

本発明のin vivo装置を心臓の外表面へ貼り付けるための接続要素としては他にも多数の材料を用いることができるが、好ましい1実施形態では該接続要素は、生体適合性ピン(壁内ピンおよびその他の壁を貫通しないピンが含まれる)、生体適合性の針、生体適合性の大釘、生体適合性のネジ、生体適合性のクランプ、生体適合性の接着剤、手術用縫合糸、およびそれらの組み合わせからなる群から選択されたものである。

【 0 0 5 0 】

上記のとおり、本発明のin vivo装置は、同時係属の国際特許出願PCT/IL02/00547に開示されている対応する装置に関連して述べられている有利な特性に加えて、さらに多数の著しく有利な特性を有している。それらの利点としては次のような望ましい特性が含まれている：

- a) ここに新たに開示した装置は、該装置が取り付けられる心臓の左心室との解剖学的な適合性がよりすぐれており；
- b) ここに新たに開示した装置は、該装置が取り付けられる心臓の左心室の動きとの生理学的な適合性がより優れており；
- c) 単一の装置でなし得る力および/または圧の範囲がより大きく；
- d) 単一の装置で働かせることのできる左心室の大きさの範囲がより大きく；
- e) 非侵襲的または侵襲が最小限である内視鏡的方法によって左心室の所望の領域に対して該装置をより容易に送達でき；
- f) 該装置の構築がより容易であり；
- g) 該装置の構築のコストが著しく低い。

【 0 0 5 1 】

本発明の装置のさらに別の特性と利点については説明を進めるにつれて明白なものとなる。

【 0 0 5 2 】

本発明は、本明細書で説明するが、これは添付の図面を参照しつつ、説明しているが、それは例示としてのみ説明したものである。これらの図面をここで詳細に説明するが、示されている特別な点は例示であり、本発明の好ましい実施形態を図示して示す目的にすぎないものであって、本発明の原理と概念的な態様の最も有用で容易に理解しうる説明と考えられるものを提供するためにここに示している。

【 発明を実施するための最良の形態 】

【 0 0 5 3 】

10

20

30

40

50

好ましい実施形態の説明

本発明は心臓の左心室または右心室の拡張機能を改善するためのin vivo装置に関する。

【0054】

本明細書で用いている「心室の」「心室表面」「心室」および類似の用語は、左心室もしくは右心室、またはそれらの部分のいずれかを意味している。したがって、説明で左心室またはその部分に言及している場合には常に、その説明に由来する教示事項は右心室にも同等に適用しうるものと理解すべきである。

【0055】

本発明のin vivo装置の実施形態の全てが有している非常に重要な利点は、該装置が心室壁の外表上で外側に向けられた放射状の力に加えて、接線方向に弾性力を発揮することができるということである。このような接線方向の力は次の2つの理由から重要である；

1. 接線方向の力は、加えられた力を左心室壁表面の端から端まで、より均一に分布させることができる；
2. 接線方向の力は、左心室の拡張時の動きをその本来の生理学的な動きにより類似した様式で助ける。

【0056】

この第2の点をより良く理解するためには、心臓周期の間の心室の形と容積の生理学的変化をさらに考慮する必要がある。正常な左心室は収縮時の絞り出す動作を、先端方向から見て基部では時計方向に(約4.4度)、先端部では反時計方向に(約6.8度)回転させて行う(Nagel, E., Stuber, M., Burkhard, B., Fischer, S.E., Scheidegger, M.B., Boesiger, P., Hess, O.M.:「動脈弁閉塞患者における心臓の回転と弛緩」"Cardiac rotation and relaxation in patients with aortic valve stenosis", European Heart Journal 2000 ; 21:582-589)。この動作は濡れたタオルから水を絞り出すことと似ている；この動作によって、筋線維の短縮を最小限に抑えつつ、従ってエネルギーの消費を最小限に抑えつつ、心室が高い心室内圧を作り出すことができる。このような回転が通常は等容積収縮期の間起こり、収縮駆出の間には回転はないかまたはごく少ないことは重要である。

【0057】

等容性弛緩の間には、ねじれを戻す動作が観察され、それは収縮期の回転とは反対の方向、つまり基部では反時計方向で先端部では時計方向である。充満期の間には回転はごく少ない。

【0058】

in vivo装置が放射状の拡張を行うのみでは、左心室の拡張充満の増加において最適な助けとはならないことは明らかである。しかし、本発明の装置では縦方向の部材を加えたことによって、拡張する心臓に対して接線方向の力を発揮し、それによって上記で説明したように、心室の正常なねじれを戻す動作を助けることができる。

【0059】

図1を参照しつつ説明すると、拡張機能不全の患者の治療の主目的は、患者の異常な拡張期圧-容積相関曲線('c'と'd'の間の点線)を、正常人の拡張期圧-容積相関曲線('a'と'b'の間の点線)へと、一般的には心臓周期の拡張期全体を通じて拡張期LV圧をLV容積は同一にしつつ減少させることによって、特に述べるならば拡張末期LV圧をLV容積を同一にしつつ減少させることによって(矢印で示している)戻すことである。本発明ではこのことを達成できる。

【0060】

本発明の装置は、左心室の管腔内静水圧、これはLV充満期圧としても知られているが、その圧を心臓周期の心室拡張期に低減させるために、左心室の壁に対しての放射状に外側に拡張する力または圧(単位面積あたりの力)と、その壁に対しての接線方向の力または圧の双方を他のものでは行えないような形で与えることに基づくものであり、それによって心臓の収縮機能を乱すことは最小限に抑えつつ心臓の左心室の拡張機能が改善される。

【0061】

左心室内での静水圧の低減には、先行する他の心臓コンパートメントおよび臓器、すなわち心臓系を総体的に見た場合に左心室からみて上流にあるもの、特に左心房、およびその心房に血液を供給している静脈系の肺静脈における静水圧を低減するような有利な効果がある。これらの有益な効果が、心房細動の伝播に伴う心房の膨張と、呼吸困難および肺浮腫の肺うっ血によって引き起こされる症状の双方を防ぐ。

【0062】

正常な左心室拡張末期圧(LVEDP)は約6~12 mmHgの範囲であり、この範囲の上限値は拡張機能不全が関与する心不全の条件下では、適切な拍出のために必要なだけの左心室拡張末期容量(LVEDV)を達成するために、左心室が比較的高い静水圧を必要とすることの直接的な結果として、35 mmHg以上にまで上昇する。従って、本発明の重要な目的の1つは、心臓周期の拡張期の間の左心室内の静水圧を著しく低下させ、そのことによって心臓の収縮機能を乱すことを最小限に抑えつつ、心臓の左心室の拡張機能を改善することである。特に、この目的を満たすことには、心臓の心室拡張期の間に左心室拡張末期圧(LVEDP)を、好ましくは正常範囲である6~12 mmHgにまで低下させることが含まれる。

【0063】

本発明は第1には、拡張期の心不全の症状を有する被験者を、心臓サイクルの心室拡張期の間に左心室の管腔内静水圧を低減させ、それによって心臓の収縮機能を乱すことを最小限に抑えつつ、心臓の左心室の拡張機能を改善することによって治療するために適用されるが、それに加えて、本発明はその他の種々の心臓に関連した、および/または関連しないモニタリングに用いることができ、そのようなものとしては圧測定への適用、およびドラッグデリバリー法への適用などの治療的適用が挙げられる。例えば、本発明の装置は薬剤の生体への送達または放出の時間を制御する装置とともに用いることができる。

【0064】

本明細書中で用いている言い回しおよび用語は説明の目的で用いているものであり、限定するものと見なすべきではないことを理解すべきである。例えば、本発明の説明において、重要な機能を示す用語である「弾性(elasticity)」および「弾力性(resilient)」、ならびにそれらと対応する変形させた用語である「弾性のある(elastic)」および「弾力性のある(resilient)」は同義語と考えられ、説明の明確性は維持しつつ簡潔化するために、これ以降は「弾性(elasticity)」および「弾性のある(elastic)」という用語のみを用いることとするが、対応する同義語である「弾力性(resilient)」および「弾力性のある(resilient)」もそれぞれ同等に適用可能であることは十分に理解すべきである。

【0065】

本発明の心臓の左心室の拡張機能を改善するための解剖学的に適合しうるものであって生理学的に適合するin vivo装置の構成部分のパーツ、操作、および実施は次の説明および付属の図面を参照することによってより良く理解される。下記の説明および付属の図面を通じて、参照番号が同じであればそれは同じ要素であることを意味する。本発明の装置は、心臓サイクルの心室拡張期の間に左心室の心臓内静水圧を低減させ、それによって心臓の収縮機能を乱すことを最小限に抑えつつ、心臓の左心室の拡張機能を改善する目的で、左心室の壁の1領域に弾性による拡張力または圧を発揮させるために、比較的単純な様式で、左心室の壁のその領域の外表面に機能しうる形で接続されたその装置の、適切に構築され配置された弾性構成部分の物理化学的特性と弾性の挙動を用いている。

【0066】

本発明の心室用の装置は単一のタイプの材料または複数の異なるタイプの材料のいずれかで構築することができる。好ましくは、該心室用装置は単一のタイプの材料で構築されるものであり、それは適切に形成されればそれ自体で拡張しうる。例えば、そのような材料は、純粋な金属、合金、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される。代表的な純粋金属としてはタングステン、白金、およびチタンがある。代表的な合金としては、ニチノール、およびステンレスチールがある。

【0067】

本発明の、一般的には心室用装置は、また特に述べるならば少なくとも1個の弾性構成部分は、長さ、高さ、および幅、深さ、もしくは厚みの寸法が、各々マイクロンのオーダーからセンチメートルのオーダーまでの、約10マイクロンから約8cmの範囲のものである。

【0068】

一般的には該心室用装置の、また特に述べるならば少なくとも1個の弾性構成部分の、構造、形状、形、および寸法、ならびに弾性力は、心臓の心室拡張期の間の心臓内静水圧を十分に低減させ、それによって心臓の収縮機能を乱すことを最小限に抑えつつ、心臓の左心室の拡張機能を改善するという、主目的を適切に満たす目的で、所望の、または必要とされる弾性の程度に従って、左心室の外壁表面へ、外向きに放射状のおよび接線方向の力または圧を(約5~40 mmHgの範囲、好ましくは約10 mmHgで)発揮させるというきわめて重要な機能を適度におよび最適に行うために、明確に定められる。このことは、左心室拡張末期圧(LVEDP)を、好ましくは正常範囲である約6~12 mmHgまで、心臓の心室収縮期の間、十分に低減させることを含むものである。

【0069】

下記は本発明の装置の種々の実施形態をそれぞれ説明し図示するための説明と付属する図面である。

【0070】

図を再度参照すれば、図2は本発明の装置の好ましい1実施形態を示しており、10という数字で一般的に示しており、それは複数の細長い部材12を含み、その部材の各々は、曲面の基部要素14にそれらの一端が接続されている。この図に示した装置は、該装置がフラットな折り畳まれていない状態にある場合には(図2に示した見え方のように)、そのような部材の1番目と最後のものの想像上の縦方向の中心線の間が約120度となるようにした7個の細長い部材を含む。この実施形態は通常遭遇する心臓の寸法の範囲に合わせるために、種々の大きさを構築することができる。図2に示した実施形態においては、細長い部材12の各々は長さが70cmであり、それには該細長い部材が連続しているベースの部材14の幅が含まれている。本発明の装置のこの実施形態の別の例は、折り畳んでいない状態の構想図として図3に示している。この場合には、該装置は4個の細長い部材12を含み、その部材の1番目と最後のものの想像上の縦方向の中心線の間で形成される角度は約120度である。図2と3に示したタイプの装置では、該細長い部材12はそれらが適切な幅を有するように構築することができる。図2および3で示した装置の例では、該細長い部材の幅は6mmである。縦方向に細長い部材は、図2および3に示したものの他、多くの異なる形状をとることができることは注目すべきである。例えば、該部材は、装置を心室壁に取り付けることができるようにするために、一連の小さい穴で穴あきのものとするることができる。さらに、それらの部材は(構想図では)曲げるかまたは非直線の形とすることができる。さらに、1つの装置内で異なる部材を複数の形状および大きさとなるように構築することができる。

【0071】

図2および3に示した装置の実施形態は、この装置に適した何らかの弾性材料で構築することができる。好ましくは、これらの実施形態は金属ワイヤーまたは金属チューブで構築される。必要とされる物理的特性を有する金属の例としては(限定はされないが)、ステンレススチール316およびニチノール(ニッケルチタン)が挙げられ、これらは双方ともワイヤーまたはチューブの形態で市販されている生物適合性金属である。例えば、これらの2種の材料のワイヤーはAllvac Inc., Monroe, NCから入手することができる。

【0072】

ワイヤーの場合には、所望の形にワイヤーを曲げるために工業用の曲げ装置(bending machine)を用いることができる。

【0073】

チューブの場合には、切り抜き(cut out)法を用いることができる。このタイプの方法では、チューブの金属のうちの選択したエリアを、例えばレーザーカッティングによって、所望の構造、形状、および寸法のもののみが残るように、切除することができる。

【 0 0 7 4 】

図2および3に示した装置の実施形態の代表的な寸法は次のとおりである：縦の長さ(すなわち、該装置の、想像上の縦の中心軸の、細長い部材12の先端から基部要素14の下側の表面までの長さ)は、約0.5cmから約10.0cmまでの範囲である。最も幅の広い末端部での直径、すなわち、弾性のアームもしくは伸長部分の先端または自由末端を横断する距離は約0.1cmから約6.0cmの範囲、好ましくは約3cmである。縦方向の弾性アームもしくは伸長部分のいずれか2つの間の角度は5～180度、好ましくは約30度である。金属の平均の深さまたは厚みは、約0.01mm(10ミクロン)から約5.0mm(5000ミクロン)の範囲、好ましくは約0.3mm(300ミクロン)である。

【 0 0 7 5 】

図4は上述の(および図3に示した)装置が左心室16の外表面上にin situの位置にある1実施形態を示している。該装置は心臓の外表面に対して、従来から用いられている何らかの適切な材料を用いて接続または取り付けられるが、そのような材料としては(限定はされないが)、生体適合性ピン、生体適合性の針、生体適合性の大釘、生体適合性のネジ、生体適合性のクランプ、生体適合性の接着剤(glue)、生体適合性の接着剤(adhesion)、手術用縫合糸、およびそれらの組み合わせが含まれ、それらの長さ、高さ、および幅、深さもしくは厚みの寸法は、各々ミクロンのオーダーからセンチメートルのオーダーまでであり、約10ミクロンから約8cmの範囲である。さらに、本発明は、上述の装置を心臓の外表面に、該装置が該外表面に近接して結合し、その結果、弾性構成部分のポテンシャルエネルギーが左心室の拡張による充満を助けるために用いられる、拡張の運動エネルギーへと変換されることとなるように取り付けられるために用いることのできる新規の接続要素をも提供する。

【 0 0 7 6 】

そのような接続手段の好ましい1実施形態としては、生体適合性の材料で構築された、末端が開放されている複数のチューブが挙げられ、それらのチューブは心臓の外表面に、手術用縫合糸、もしくは縫合クリップ、またはその他の何らかの適切な従来の手段で、該チューブが本質的に縦方向に置かれることとなるように接続される。何らかの適切な生体適合性の材料でできたチューブを用いることができる；好ましい材料としてはダクロンおよびポリテトラフルオロエチレン(PTFE)が含まれる。好ましくは、そのチューブは内径が0.2～1.4cmで長さが1～5cmのものである。もともとは動脈移植用の適切なダクロンチューブは、この目的に非常に良く適しており、C.R.Bard, Inc., Murray Hill, NJ, USAから市販されているものを入手することができる。

【 0 0 7 7 】

図5は、ダクロンチューブ18を用いて左心室16の外表面に取り付けられた本発明の装置の上述の実施形態の1例を図示したものである。上述の手段および材料の群(例えば、縫合糸、接着剤、ピン、その他)から選択された補助的な接続手段(図には示していない)を、該装置を心室表面に対してさらに安定化させるために、装置に沿った個々のポイントに付加的に用いることができる。

【 0 0 7 8 】

上記ならびに図2および3に示した本発明の装置の実施形態は侵襲を最小限に抑えられる外科的方法、例えば胸部鏡、または開胸術などの方法で、一般的には生体内に、特に述べらるならば左心室の外壁表面に、心室用装置を送達し配置するための比較的小さな直径の送達システムを用いて、挿入することができる。

【 0 0 7 9 】

基部要素14は、上述の方法などの侵襲を最小限に抑える挿入方法の使用を容易にするために、それ自体で拡張するものであることが好ましい。

【 0 0 8 0 】

胸部鏡を用いる装置の配置の技法と用具については従来技術でよく知られているが、本発明の方法と装置の実施を可能とするために、1例をここに示す。図6は、該装置を心臓の外壁上の取り付け部位へと送達するための胸部鏡を用いた送達システム20の1例を略図で

10

20

30

40

50

示したものである。送達システム20は本質的には3層のスリーブとして構築される。本発明の装置10は内側のサポートスリーブ22、外側のサポートスリーブ24、および該装置10が反対方向に滑るのを妨げる軸のサポートスリーブ26の間でサポートされる。送達システム20を操作して心臓28を包むように生体内に置き、該装置10を操作して置くべき場所に置いた後、外側のサポートスリーブ24を該装置10を心室外壁表面へ押しつけるために用いつつ、内側のサポートスリーブ22を徐々に引き出す。この段階で、該装置10を左心室の外壁表面と接続し、その後外側のサポートスリーブ24と軸のサポートスリーブ26を引き出す。

【0081】

本発明の装置のさらに好ましい1実施形態においては、該弾性構成部分はワイヤースプリング30を含み、そのスプリングは図7に示すとおりその長さ方向に沿って1つ以上の角度を有する部分を含み、その角度を有する部分はおおよそv字型またはu字型である。弾性構成部分としてこのような形のワイヤースプリングを使うことの結果の1つは、該弾性構成部分が、それが取り付けられる心臓の外表面上で接線方向の力と放射状の力を発揮できることである。その放射状の力は、該スプリングが心臓の表面に接続され、スプリングの曲面の形状を心臓外表面の曲がり方に適合させた場合に該スプリング全体の曲がりから生じる。他方、接線方向の力は、そのワイヤースプリングのv字型またはu字型の曲がりの関数である。

10

【0082】

図8Aは本発明のこの実施形態の1例を示しており、ワイヤースプリング30はその長さ全体にわたって途切れることなくv字型の一連の曲がりを持つように形成される。

20

【0083】

図8Bは同じスプリングがin situで心臓28の左心室の幅の大部分にわたって張り渡された状態を示している。

【0084】

図8cは本発明で使用するためのワイヤースプリングタイプの弾性要素の別の好ましい1実施形態を示している。この場合には、スプリング32が1つの直線上のセクションで隔てられた2つの横方向に置かれたv字型の角度を有するセクション34を含むことが判るであろう。

【0085】

図8Dに示すとおり、この実施形態は、心臓に取り付けた場合にその角度を有するセクション34が左心室壁36の外表面の側面部分の上を覆うようにデザインされたものである。この図の矢印は、左心室壁36上でこのスプリングの角度を有するv字型の部分によって発揮される接線方向の力の位置と方向を示している。

30

【0086】

図16は本発明のワイヤースプリング弾性要素の別の形態を示しており、それは54の数字で示され、v字型セクションの各々の先端は、本質的に環状のループ52が形成されるように、さらにそのセクションの縦軸方向のまわりに捩られている。この例では、各v字型セクションについて1つのループ52があるが、他の例では左心室または右心室の拡張機能を助けるために最も適していると考えられるならば、2つ以上のループのあるものとすることができる。

40

【0087】

しかし、図17に示した実施形態においては、上述のワイヤースプリング弾性要素は、隣接する領域、そこではワイヤーは本質的に直線56のままとなっているが、その領域と、交互に並んでいる上述のv字型セクションとループからなる領域とを含む。この例では、1カ所の本質的に直線のセクション56があるが、他の例では左心室または右心室の拡張機能を助けるために最も適していると考えられるならば、2カ所以上の本質的に直線のセクションのあるものとすることができる。

【0088】

本発明の発明者らは特定の仮説またはその他の何らかの理論的考察に拘束されることを望まないが、上述の本質的に環状のループ52は次のように機能することは理解されるべき

50

である：心室の毎回の収縮の全てで該装置は圧縮され、各ループには拡張が生じ(ループの基本的状態に対抗して)、それによって収縮に逆行する方向の力が生じ、心室を拡張する。これらの力の合計が通常作用する力、言い替えれば放射状に外側に拡張する力であり、それが心臓周期の拡張期の心室の充満または拡張を助ける。このことによって、より低い充満圧での心室の充満が可能となり、該装置が取り付けられる心室の拡張機能を助けることとなる。

【0089】

本発明のワイヤースプリング装置はどれでも、例えば、左心室または右心室の外表面に、好ましくは1個以上の特別な接続要素を用いて外科的に接続することができ、そのような接続要素の全てについて下記により詳細に説明する。心筋が収縮期に収縮している間は、該ワイヤースプリングは圧縮された状態にあり、ポテンシャルエネルギーを吸収し、拡張相の間にはそのエネルギーが運動エネルギーへと変換され、それによって左心室の充満を助ける。このことによって心臓周期の拡張期の間の左心室内の静水圧を著しく低下させ、そのことによって心臓の収縮機能を乱すことを最小限に抑えつつ、心臓の左心室の拡張機能を改善することとなる。特に、この目的を満たすことには、心臓の心室拡張期の間に左心室拡張末期圧(LVEDP)を、好ましくは正常範囲である6~12 mmHgにまで低下させることが含まれる。

【0090】

図9は、左心室壁の外表面上に取り付けた、図8Dに示した装置によって発揮される力の方向を示した、心臓28の概略平面図である。F1と記した矢印は、該装置が心室壁36に取り付けられたポイント(扁平な楕円形で示している)での放射状の力の方向を示している。Ftと記した矢印は接線方向の力を示しており、矢印F2は取り付けポイントで作用する種々の力のベクトル和の方向を示している。この図から、該ベクトル和の方向は左心室壁の外側への拡張の動きをもたらす(すなわち膨らませる)方向であることが理解されよう。

【0091】

上述のとおり、本発明の装置のここで論じている実施形態は、何らかの適切な従来の材料または手段を使用することによって心臓の外表面に接続または取り付けることができ、そのような材料または手段としては(限定はされないが)、生体適合性ピン、生体適合性の針、生体適合性の大釘、生体適合性のネジ、生体適合性のクランプ、生体適合性の接着剤(glue)、生体適合性の付着剤(adhesion)、手術用縫合糸、およびそれらの組み合わせが含まれ、それらの長さ、高さ、および幅、深さもしくは厚みの寸法は、各々ミクロンのオーダーからセンチメートルのオーダーまでであり、約10ミクロンから約8cmの範囲である。さらに、本発明は、上述の装置を心臓の外表面に、該装置が該外表面に近接して付着し、その結果、弾性構成部分のポテンシャルエネルギーが左心室の拡張による充満を助けるために用いられる、拡張の運動エネルギーへと変換されることとなるように取り付けのために用いることのできる新規の接続要素をも提供する。

【0092】

本発明の装置のワイヤースプリングと共に用いるための接続手段の好ましい1タイプは、1個以上の末端が開口しているダクロンまたはポリテトラフルオロエチレン(PTFE)のチューブ(上述したとおりのもの)であり、該チューブは心臓の外表面に何らかの適切な手段で接続されるが、そのような手段としては、限定はされないが、手術用縫合糸および縫合クリップが挙げられる。それらのチューブは、その中にワイヤースプリングの垂直方向の末端セクションが挿入しうるように、本質的に縦方向に置かれる。好ましくは、該チューブは内径が0.2~1.4cmの範囲で、長さが1~5cmの範囲である。図10は、左心室壁36の外表面に縫合された2個のダクロンチューブ18中に挿入された、中間に置かれたu字型の角度を有する1個のセクション38を含んでいる、1個のワイヤースプリング装置の写真である。

【0093】

本発明の装置のこの実施形態を構築するために用いられる金属ワイヤーとしては(限定はされないが)、ステンレススチール316およびニチノール(ニッケルチタン)が挙げられ、これらは双方とも生物適合性金属で商業的供給者から容易に入手することができる(例え

10

20

30

40

50

ば、Allvac Inc., Monroe, NCから)。好ましくは、該ワイヤースプリング装置の構築には、直径が0.1mmから2mmの範囲のワイヤが用いられる。

【0094】

ここで論じている実施形態は10～40cmの長さの金属ワイヤを取って、そのワイヤを、ワイヤベンディングジグ、プライヤーと万力を用いたハンドベンディング、または工業用ベンディング装置で所望の形状(例えば、図8A-8Dに示すように)に曲げることによって製造することができる。例えば、ハンドベンディングの場合には、正確な所望の構造は最初に方眼紙上に描き、その後ワイヤの一端にプライヤーを用い、もう一方のワイヤの端を安定化する器具を用いて手で曲げることができる。大規模製造には、工業用ワイヤベンディング装置を用いることができる。

10

【0095】

別の特に好ましい1実施形態においては、本発明はさらに新規の取り付け構造物を提供し、その構造物では次の3つの主たる構成部分を含む：

1. 中空要素

取り付けられることとなる該装置、またはその一部分は、中空要素の内部スペース中に挿入される。その中空スペースによって挿入された装置のX軸およびY軸、それらは側方の軸であるが、それらの軸で構成される平面での動きが可能となるが、Z軸上の自由な動きはできない。このことによって心臓の心室の外表面に取り付けられている装置を、心室表面に対して垂直な力のみをかける(Z方向の力、図18に示すとおり)ことが必要とされうるような状況で用いることができるようになる。このことは、正常な心室の収縮の際には、心筋のねじれ運動があり、側方の動き(X軸とY軸での)が自由でない場合にはそのねじれ運動が、装置を取り付けた領域に顕著で機械的には望ましくない張力を生じさせるので有益であろう。このことによって、該装置は側方軸方向に自由に動くが、それと垂直な軸(図18のZ)方向に動くとき心室表面上に力をかけることが可能となり、装置の効果をその方向に集中させ、装置を取り付けた領域上での望ましくない側方の張力を低減することができる。装置の取り付け領域上での張力は、心筋の酸素要求性を増加させ、虚血を起こし、さらには取り付け領域での心筋の断裂を生じさせる可能性があるため、避けるべきである。図18は上述の代表的な中空要素58を示している。この図では、接続要素内部の中空空間60は、灰色で示しているとおり、閉じられた側面が境界となっている。動きの軸は、中空の領域60中に挿入された装置の一部分がX軸およびY軸方向に、中空要素に力をかけることなく自由に動くことができるが、Z軸方向のいかなる動きも中空要素上およびその要素と結合しているもの(例えば心室の外表面など)の上でZ軸方向に力を印加する、という事実を強調するように図示されている。

20

30

【0096】

中空要素用の代表的な材料としては、生体適合性の織物、生体適合性のメッシュ、生体適合性のプラスチック、および生体適合性の金属がある。特に好ましい材料はGortexおよびダクロンである。中空要素は適切なものであればどのような形態でも製造することはできるが、特に好ましい1実施形態においては、該中空要素はGortexチューブであり、それは動脈移植用として用いられるチューブと類似のものである。

【0097】

2. 剛性要素

剛性要素は3つの重要な目的で役に立つ。

【0098】

1) 剛性要素は留め具のためのあらかじめ定められた道筋を作る(留め具については次のパラグラフで取り付け構造物の第3の要素としてさらに説明する)。あらかじめ定められた道筋は、特にその留め具がらせん状の留め具である場合に重要であり、そのような留め具では、柔軟な材質、例えば織物の中空要素中に挿入することはそうしなければ困難である。あらかじめ定められた道筋があれば、留め具を中空要素中に容易に挿入でき、その中を通して該装置が取り付けられることとなる組織(例えば、心臓の心室外表面)中へ容易に挿入することができる。これは本質的には剛性要素中に形成されたらせん状の軌道である。

40

50

【 0 0 9 9 】

2) 剛性要素は該装置を挿入する際の中空要素の動きを防ぐ。このような動きは例えば、らせん状留め具をGortexチューブに挿入する際に起こりうる。らせん状留め具をGortex中にコルク抜きのようなやり方で直接挿入する場合には、そのらせん状の挿入の際に、柔軟であるGortexチューブ自体が、そのらせん状挿入の横向きの力によって回転させられる。しかし、その同じらせん状留め具を同じGortexチューブ内部の剛性要素内に挿入する場合には、挿入の間にチューブ自体は動かされない。さらに、らせん状留め具は、その先端が既に剛性要素の内部で剛性要素の端まで(そうすることによって留め具のためのあらかじめ定められた道筋を作り出す)届いているがその先端が反対側へと突き出さないように、剛性要素中にあらかじめ挿入しておくことができる。

10

【 0 1 0 0 】

3) 剛性要素があれば、取り付け構造物をそれが取り付けられることとなる臓器(例えば、心室)に接近させ、その臓器に迅速かつ容易に取り付けることができるように、チューブ(中空要素)と留め具を製造者が1つのユニットとして供給することができる。この1例は上記で開示し、説明したワイヤースプリング弾性構成部分である。そのワイヤースプリングは、図21の部品番号68に示すとおり、いくつかの取り付け構造物が既に取り付けられた状態で製造者から到着するようにすることができる。さらに、該弾性装置-取り付け構造物アセンブリーは、該剛性要素に完全にまたは部分的にあらかじめ挿入されたらせん状留め具と共に供給することもでき、それによって外科医が正しい取り付け位置を決定するために該装置を心室外表面に接近させることが可能となる。その後、らせん状留め具を心室壁中に迅速かつ容易にコルク抜きのようなやり方で挿入することができる。

20

【 0 1 0 1 】

図19は中空要素58、その要素の開口部60、および4個の剛性要素62を示している。この例では、剛性要素は立方体の形状であるが、これは例にすぎず、留め具を挿入するために適切なその他の何らかの形状を用いることができる。さらに、このような剛性要素を1個以上あるようにすることができる。それらの剛性要素は中空要素上に均等にまたは不均等に分散させることができ、中空要素の片側または両側に置くことができる。

【 0 1 0 2 】

剛性要素用の代表的な材料は生体適合性のプラスチックおよび生体適合性の金属である。

30

【 0 1 0 3 】

好ましい材料の1例はシリコンである。好ましい1実施形態においては、該取り付け構造物は、動脈移植用のものとして一般的に用いられているタイプのGortexチューブ(中空要素)中に埋め込まれた1個以上のシリコンの突起(剛性要素)を含む。

【 0 1 0 4 】

3. 留め具

留め具(fastener)は取り付け構造物全体を標的組織または臓器の領域上に、接着、結合、または留める(中空要素中に挿入された該装置と共に)、要素である。このような留め具の好ましい1例は図20Aに示しており、それはらせん状のネジ留め具64である。その他のタイプの留め具も同様に用いることができ、そのようなものとしては、釘、ネジ、またはアンカーが含まれる。らせん状留め具は取り付け表面の中にコルク抜きのようなやり方で挿入することができる。留め具はそのらせんが取り付け表面(例えば、心室外表面)の中に深く押し込まれすぎないように注意深く設計される。

40

【 0 1 0 5 】

該らせんの先端部はその遠位端が鋭利なものであっても良く、またさらに近位端がらせん状の先端を持つものであっても良い。ハブを捻ることによってそのらせんの先端部が取り付け表面(心室表面)中に引き込まれる。そのらせんの先端が完全に挿入されるとハブは該表面と境を接し、それによって留め具が該表面下に深く押し込まれすぎることや、起こりうる組織の損傷を避ける。

【 0 1 0 6 】

50

該留め具は単品で、典型的には中空要素上に距離を置いた形で供給することができる。留め具用の代表的な材料としては生体適合性のプラスチックおよび生体適合性の金属が含まれる。特に好ましい材料としてはステンレススチールおよびニチノールが挙げられる。

【0107】

特に好ましい1実施形態においては、該取り付け構造物は、シリコンの突起(剛性要素)中に挿入されたステンレススチールのらせん状留め具を含み、その突起は、動脈グラフト用として用いられるタイプのGortexチューブ(中空要素)内に埋め込まれる。

【0108】

図20Bは、4個の剛性要素62が挿入された中空要素58(内腔60への開口部を有する)を含む代表的な取り付け構造物を示している。64の番号で示したらせん状留め具は剛性要素内に完全に挿入された状態であることが示されている。この状態では、該留め具64は実際には既に取り付け表面の中に(例えば心室の外表面の中に)挿入されているが、そのことはこの図には示されていない。部品番号66で示されている留め具は剛性要素中に一部分のみが挿入されているが、これは該装置を製造者が任意で供給することのできる方式(すなわち、留め具を部分的に挿入した状態での供給)を示したもので、さらに、該取り付け構造物を心室表面に近接させ、ついで留め具をコルク抜きのようなやり方で留める方式を示している。

【0109】

本発明の別の好ましい1実施形態においては、該取り付け構造物は本質的にはらせん状留め具の末端にリングを有する。取り付けられる装置はそのリング中に挿入される。

【0110】

図21は本発明の装置の代表的なものの写真であり、その装置は、図17に示した装置と類似したステンレススチールワイヤースプリング装置、一連の上向きおよび下向きの先端、その先端の各々はそれらの縦軸方向に拡がってループ52を形成しているが、それらのもので構成されている。3個の取り付け構造物68はその各々がGortexチューブでできた中空要素58を有している。2個の取り付け構造物は該ワイヤースプリング装置の2側方にあり、第3の取り付け構造物は該ワイヤースプリングの中央の領域にあって、本質的に直線のセクションを覆っている。該Gortexチューブ内の剛性要素はこの図では見えないが、2個のらせん状留め具64は中空要素58の各々の片面から突き出していることが明瞭に見える。図21に示したワイヤースプリング装置と取り付け構造物の組み合わせは、その組み合わせが、外科医が心室の外表面へ直ちに取り付けができるような形態で、製造者から滅菌済の形で入手することができるように、調製することができる。取り付けの手順は迅速で安全である：該装置は左心室表面に近接して置かれ、適切な設置領域が定められ、外科医が心室の組織中にらせん状留め具をコルク抜きのようなやり方で挿入することによって、その装置を心室に取り付ける。このデザインのもののin vivo試験は発明者らによって行われ、この挿入手順に伴う有害な作用は全く認められなかった。

【0111】

図22は代表的な取り付け構造物の側面図で、上記で定義し説明した3つの重要な構成部分全てが示されている。中空要素は部品番号70で取り付けの手順の完了前の状態が示されており、取り付けの完了後は締め付けられた状態76となる。剛性要素72はその中にらせん状留め具74が挿入されるが、この図では中空要素の両側に位置した状態で示されている。

【0112】

図23は、図20Bで示した取り付け構造物の1実施形態のin vivo適用の写真である。Gortexチューブ(中空要素として)がステンレススチールのらせん状留め具で左心室外表面に取り付けられていることが示されている。らせん状留め具はGortexチューブの内側のシリコン製の剛性要素(この図では示されていない)中に挿入されている。Gortexチューブは左心室壁中に完全に挿入されており、らせん状留め具の本体は既に左心室壁の組織に入り込んでいるので、Gortexチューブを設置場所に保持するらせん状留め具の末端のみが見える。

【0113】

この例では、ほぼ2回転でらせん状留め具は心室表面の内部に完全に入り込み、Gortex

10

20

30

40

50

中空要素に対して押しつけられたハブが残されている。留め具を完全に入り込ませるために1回転、または3回転以上を必要とするような、らせん状留め具の別の例もデザインすることができる。

【0114】

図24は本発明の代表的な装置のin vivo適用を示している写真であり、その装置は、図17に示した装置に類似したステンレススチールワイヤースプリング装置からなっている。この図では、手術用の鉗子で保持されたらせん状留め具を明瞭に見ることができる。

【0115】

図25は本発明の代表的な装置のin vivo適用を示している写真であり、その装置は、図17に示した装置に類似したワイヤースプリング装置からなっている。この装置はヒツジの左心室の外表面に取り付けられている。取り付けはGortexチューブによって行われており、チューブの各々は2個のらせん状留め具で心室表面に適用されている；このようなGortexチューブの2個のみがこの写真では認められる。このデザインのものをを用いて行った発明者らによるin vivo試験では、挿入手順の間、または3ヶ月間のフォローアップの期間に有害作用は認められなかった。

【0116】

図26は本発明の代表的な装置のin vivo適用を示している写真であり、その装置は、図17に示した装置に類似したワイヤースプリング装置からなっている。この装置はヒツジの左心室の外表面に取り付けられている。取り付けはGortexチューブによって行われており、チューブの各々は2個のらせん状留め具で心室表面に適用されている；このようなGortexチューブの1個のみがこの写真では認められ、この場合には、それは該装置の実質的に直線である中央領域を覆っている中央のGortexチューブである。該装置の任意の要素である伸長を行う要素(elongation enabler)、または前荷重を与える要素(preload enabler)は部品番号90で示されている。この例では、該装置のワイヤースプリングは1本のワイヤではなく、該装置の実質的に直線の領域で2本のワイヤの中央側の端が1つの円筒で接続されることによって一緒に保持されている2つの異なるワイヤースプリングからなっている。このことは単一の装置で、ワイヤの長さによって種々の力を作り出すことが可能となるので有益である。より大きな力が必要とされる場合には、該装置を伸長させて、前荷重を増加させることができる。より小さな力が必要とされる場合には、該装置を短縮させて前荷重を低減させることができる。このことによって、心臓の大きさが様々であったり、疾患の重症度が様々なことによって、装置に求められる患者を補助する力が様々であるいろいろな患者に、1つの装置で適応させることが可能となる。この図にはさらに任意で取り付けられる前荷重の程度を定める要素92も見られる。この例では、該装置の隣接するループを結んでいるものは単に手術用縫合糸にすぎない。このことによって、該装置の心室表面への取り付けの前および取り付けの間、該装置を締め付けることができる。該装置を心室表面に取り付けた後に縫合糸を切断し、該装置の発揮する力を最大まで解き放って静止状態まで完全に拡張させ、拡張力を心室に与え、そのことによって拡張機能を補助することができる。他のタイプの前荷重の程度を定める要素、例えば該装置が心室表面に取り付けられる前に締め付けるために櫛状のアームが該装置のループ中に挿入される櫛状構造物などを用いることができる。

【0117】

発明者らが図26に示した実施形態で行ったin vivo試験では、挿入の間、または手術用縫合糸の切断およびそれによる該装置の完全な拡張後のいずれでも、有害作用は認められなかった。さらに、該装置の前荷重をワイヤースプリングの伸長および短縮によって変化させた際にも有害作用は生じなかった。

【0118】

図27は、ヒツジの左心室に取り付けられた図26に示した装置のX線透視像である。このX線透視像はヒツジの心臓の拍動している左心室に該装置を取り付けたまま胸部を縫合した後に撮影したものである。該ワイヤースプリング装置を心室表面に取り付けるらせん状留め具94が明瞭に認められる。(Gortexチューブと、Gortexチューブの内部にあってらせん

10

20

30

40

50

状留め具がその中に挿入されるシリコン要素は見えない。)試験の期間中および試験後に有害作用は報告されておらず、試験したヒツジは、該装置が左心室に取り付けられたまま、良好な臨床状態で農場に戻された。

【0119】

上述した接続手段に加えて、本発明は、本発明のin vivo装置の様々な実施形態を心室の外壁に接続するために用いることのできる、いくつかの別のタイプの接続要素をも包含する。

【0120】

そのような接続要素の1タイプは図11に示した心臓ガードルである。図11Aに示すとおり、その心臓ガードル40は、心室壁の外表面に取り付けることのできる薄いパッチ42を含む。該パッチから側方に伸びているのは、対側性にペアとなるように配置された、複数のタブまたはストラップ44である。好ましい1実施形態においては、該心臓ガードルは、タブのそのような対側性のペア2組を含む。各タブの長さは、その対側のパートナーとなるタブとオーバーラップし、図11Bに示すループ46を形成するような長さである。該心臓ガードルの薄いパッチの要素は左心室外壁に、縫合糸、接着剤、またはピンによって付けられ、タブの対側性ペアの各々によって形成されるループは、該in vivo装置の一部分をグリッップするために用いられる。このパッチは心室外壁上に該ループがひとたび形成されれば本質的に水平または本質的に垂直の方向に配置されることとなるように、位置させることができる。従って、該心臓ガードルは、該in vivo装置の部材で水平方向に置かれたもの、または垂直方向に置かれたもののいずれかをグリッップするために用いることができる。図11Cはループ46が水平方向に置かれるように左心室壁の外表面に取り付けられた2個の心臓ガードルの使用を示したもので、それによって該ガードルの各々が本発明の装置の垂直方向に置かれた縦方向の部材をグリッップすることができる。

【0121】

該心臓ガードルは適切な生体適合性材料の何らかのものから作製することができる。そのような材料の例としては、ダクロンおよびポリテトラフルオロエチレン(PTFE)が含まれ、それらの双方ともが接続手段として機能するために必要とされる機械的強度を有しており、それらはメッシュに織ることができる。

【0122】

上述の心臓ガードルは胸腔中へ挿入して、下記の方式で本発明のin vivo装置を心室外壁に接続するために用いることができる：

心臓を、中心線(midline)胸骨切開術および心膜切開術後に外科的に開胸する。適切な大きさのin vivo装置と心臓ガードルの選択の助けとするために、その心臓の種々の寸法を(先端部から基部、基部での周囲、基部と先端部の中間での周囲)測定する。次いで、該ガードルをピンで留める、接着する、または縫合糸で留める方法によって心室外壁に取り付けることができる。後者の場合には、該心臓ガードルは、心外膜の冠状動脈のいずれをも傷つけないように注意を払いつつ、多重部分層(深部)結節縫合(multiple partial-thickness(deep) interrupted stitches)を用いて心筋に縫合する。ピン留めを用いる場合には、例えば多重星様、分割固定式タッキングピン(multiple star-like, splitting non-retractable tacking pin)を用い、心外膜冠状動脈を避けて、その織物を心筋に取り付けることができる。締め付け用構造物を用いて一時的に心臓の大きさに締め付けられていた該in vivo装置は、心臓の該表面上に置かれ、上述のタブまたはストラップを閉じて保持するためのループを形成させることによってガードル内に固定される。この締め付け用構造物は、該装置から取り除かれて、その装置が心室外壁上で拡張および接線方向の力を発揮することができるようになる。該ガードルと装置を取り付けた後、心筋からのガードルの織物のパッチのはがれが全く起きていないことを確認するために心臓を観察する。該装置のガードル内への最終的な固定は結節縫合を用いて行う。

【0123】

別のタイプの接続要素は心臓アンカーであり、その好ましい3種類の実施形態を図12に示している。アンカーの各々は次の2つの主要な要素から構成される：

1. 該アンカーを左心室壁に取り付けるための壁接続要素48。この要素は該心室壁に壁を横切る、または壁内取り付け構造物によって接続することができる。さらに、該壁接続要素は、生体適合性の接着剤、ピン、フック、縫合糸、またはその他の都合の良い手段で心室壁に取り付けることもできる。

【0124】

2. 本発明のin vivo装置を該アンカーに取り付けるための装置接続要素50。この要素はいくつかの様々な形態のうちの1つを取ることができ、そのような形態としては、例えば、該装置がその中に取り付けられる、または縫合される、リングが挙げられる。この要素にはまた、固定するための構造物を組み入れることもできる。さらに、生体適合性の接着剤、ピン、フック、縫合糸、またはその他の都合の良い手段を、該アンカーを該in vivo装置に取り付けるために用いることができる。

10

【0125】

好ましい1実施形態においては、図12Aに示すとおり、該アンカーは壁を横切るアタッチメントとともに提供され、壁と接続する要素48は左心室壁36の内側(すなわち心室腔内)に位置し、一方、装置と接続する要素50は該心室壁の外側に位置する。好ましくは、このアンカーの実施形態は図13Aに示すような拡張性の壁を横切るアンカーの形態で提供される。この場合には、アンカーは閉じた状態、または引き込まれた状態で左心室壁中に挿入される。該アンカーの壁と接続する要素48が心室壁を通過すればそれは心室腔内に位置することとなり、該壁と接続する要素は例えば小さなスプリング要素などの手段で開き、図13Bに示すように該アンカーを心室壁36に固定する。

20

【0126】

別の好ましい1実施形態(図12B)においては、壁を横切るアンカーがさらに第2の壁と接続する要素48'とともに提供され、その要素は該アンカーが心室壁36内へ挿入された後、該心室壁の外表面上に位置することとなる。このようにして、心室壁が2つの壁と接続する要素の間に「サンドイッチ」された状態となることによって該アンカーが安定化される。

【0127】

図12Cは、第3の、壁内に置かれる、心臓アンカーの実施形態を示している。この場合には、該アンカーは心室壁36中に、外側から、閉じられた状態で、挿入される。該アンカーが心室壁内で、必要とされる深さに到達すると、壁接続要素48が、例えば、スプリング要素(図には示していない)を用いて開かれ、このようにして該壁接続要素が心室の心筋内部に埋め込まれる。

30

【0128】

この心臓アンカー接続要素の特別な利点は、複数のin vivo装置(例えば、上述のワイヤースプリング装置)を心室外壁に接続するために、一連のそのような要素を用いることができることである。この場合には、そのようなスプリング装置の各々はその側方端を1対の心臓アンカーを用いて心臓に取り付ける。個々の装置の各々はそのアンカーの1対上で、その1対のアンカー各々の間の直線距離を増加させるような様式で、力を発揮させることができる。その結果、心室の収縮の間はそれらのアンカーはお互いに近付き、該スプリングは圧縮され、ポテンシャルエネルギーをため込むこととなる。拡張期には、このポテンシャルエネルギーが運動エネルギーとして放出され、それによって充満しつつある心室の外壁に放射状の拡張する力と接線方向の力が発揮される。例えば、該スプリングは拡張末期(左心室が最大限に充満したとき)の間、そのアンカー1対と接続しておくことができる。心筋が収縮期に収縮している間には、そのスプリングは圧縮された状態にあり、ポテンシャルエネルギーを吸収し、それが今度は拡張期に運動エネルギーへと変換され、それによって左心室の充満を助ける。

40

【0129】

該心臓アンカー要素のさらに別の利点は、上述したとおり、それを用いることによって本発明のin vivo装置を種々の大きさの心臓、および/または異常な形態の心臓に用いることが可能となることである。例えば、冠状動脈が通常でない位置にあって本発明のin vivo

50

o装置を置くことを妨げるような場合には、該装置を該動脈から離れた位置に都合よく位置させることができる。

【0130】

接続要素として心臓アンカーを用いることによって得られる解剖学的な取り付け位置の柔軟性に加えて、該アンカーはさらに、比較的小さいまたは比較的大きな拡張期の補助的な力が発揮される必要がある心室を治療するための、標準的なin vivo装置の使用も可能にする。このことは心室壁に取り付けられる心臓アンカーの数を変えることによって行うことができ、それによって心室壁中に留めることのできるスプリング装置の数を適宜変えることができるようになる。該アンカーとスプリング装置の付加は容易であるので、該装置の心室圧の変化に及ぼす影響を連続的にモニターして、そのモニタリングに応じて用いるスプリングの数を変えることができる。

10

【0131】

本明細書に記載の心臓アンカーの別の1利点は、アンカーの大きさが小さく、細長い形であるため、内視鏡による送達構造物中に容易に挿入することができ、それによって本発明のin vivo装置を、侵襲を最小限に抑えられる方法を用いて挿入することができることである。

【0132】

本発明のin vivo装置のための接続手段として心臓アンカーを使用することのさらに別の、大きな利点は、該アンカーを心室壁に様々な形態で取り付けられることである。典型的には、このような心臓アンカーの列を水平方向の列として心室壁に対して接線方向に発揮される力を水平の方向とすることができる。しかし、該アンカーは、個々の患者の臨床的な要求性に従って、必要に応じて、該装置が他の方向に向けられて該装置がその方向に接線方向の力を発揮することとなるように取り付けることができる。

20

【0133】

下記の非限定的な実施例は本発明のin vivo装置の健康な哺乳類被験動物への挿入と使用を説明するものである。

【実施例】

【0134】

本発明の種々の装置の哺乳類被験動物絵のインプラントと使用のin vivoでのデモンストラーション

30

方法

麻酔と器具の使用

健康なヒツジ(12ヶ月、31kg)を麻酔した(ジラジン+ケタミン+バリウム(ジアゼパム製剤)で導入；挿管とエンフルランを用いた麻酔の維持；ECGでのモニタリングと飽和度)。左開胸術を行い、第5肋間を介して胸部に入った。心膜を広く開いて左心室へアクセスできるようにした。液体を満したカテーテルを左心耳および僧帽弁を介して左心室に挿入して、左心室圧の連続的測定とデータのPCへの取り込みができるようにした。心臓基部から先端までの距離は5~6cmであった。

【0135】

装置取り付けの準備

40

安定なLV圧が記録されてから、直径8mmのダクロンチューブグラフトを切ったもの3個を(各々長さ3cm)LVの壁に5/0 プロレン系の多重結節縫合で縫合した。そのうちの1個はLAD冠状動脈のすぐ左に並行させて、大きな斜めの分枝は避けて置いた；別の1個はPDA冠状動脈に並行して置き(そのLV側の面上に)、第3のものは既に置いた2個の中間の位置で、CX冠状動脈の大きな辺縁の分枝を傷つけていないか確認して縫合した。各グラフトの基部側の末端は房室間溝から約1.5cmとし、先端側の末端は先端から約1cmとした。この心臓を手術操作から回復させ、安定した血行動態となり、LV圧は正常となった。

【0136】

装置の取り付けと試験

各装置を3つのダクロンチューブに挿入する前に、安定LV圧を記録した。該装置をチュ

50

ープ内に置いた後(安定化後)、圧のデータを再度記録し、装置を除去した後にも記録した。別々の実験で8つの異なるワイヤースプリング装置を試験した。

【0137】

図14と図15は左心室壁に取り付けられた2つの異なる装置を示している。各々の場合に、該in vivo装置は、ダクロンチューブ18を用いて、LVの外壁に取り付けられていることが示されている。

【0138】

結果

ダクロンチューブを縫合した後にLV壁の何も取り付けしていない部分にいくつかのまだら状の変色部分があった。しかし、それは一過性で、収縮期血圧、および末梢灌流量や尿量などの心拍出量のパラメーターを干渉しなかった。

10

【0139】

様々なデザインと弾性力を有する本発明の8種類の異なる装置を、9回適用して試験した(装置#1は2回試験した)。該LV表面に種々の装置が取り付けられた時間の累積は約90分間で、装置の変更にはダクロンチューブに多数の操作を必要とした。これらの介入的操作にもかかわらず、チューブは実験を通じてしっかりと取り付けられていた。試験したどの装置でも収縮期LV圧は障害を受けていなかったことは特記すべきである(データはここには示していない)。還流の臨床的パラメーターも実験を通じて満足すべきものであった。

【0140】

本発明は特定の実施形態および実施例との関連で説明してきたが、当業者であれば、多数の代案、改変、および変更が行えることは明白であろう。従って、添付の特許請求の範囲の思想と広い範囲内に、そのような代案、改変、および変更の全てが包含されることを意図している。

20

【図面の簡単な説明】

【0141】

【図1】図1は正常な被験者および拡張期に機能障害のある患者の、典型的な圧-容積曲線を図示したダイアグラムである。

【図2】図2は本発明のin vivo装置の好ましい1実施形態を示したもので、その実施形態では、該装置は基部要素でその1端を接続された、複数の細長い部材を含む。

【図3】図3は図2に示した本発明の装置の実施形態の異なるバージョンを説明したものである。

30

【図4】図4は図3で示した装置の、左心室の外表面上でのin situの位置を示している。

【図5】図5は本発明の装置を心臓の外表面に結合させるための接続要素としてのダクロンチューブの使用について説明している。

【図6】図6は、本発明の装置を心室壁の外表面上の結合部位へと送達するために用いることのできる、胸腔鏡を用いた送達システムの1タイプを図示している。

【図7】図7は本発明の装置の1実施形態のもの構築に用いることのできる、V型ワイヤースプリングを示している。

【図8】図8は、本発明のin vivo装置の弾性要素としてワイヤースプリングを組み入れた本発明の装置のいくつかの例を示している。図8Aはその長さ全体にわたって一連のV字型の曲げとなるように曲げられたワイヤースプリングを含む装置を示している。図8Bは図8Aで示した実施形態の装置を心臓壁の外表面にin situの位置で置いたものを示している。図8Cは別のワイヤースプリング装置を示しており、その装置では該スプリングは1カ所の直線部分で隔てられた2カ所のV字型部分を含む。図8Dは図8Cの装置が左心室壁の外表面上にin situの位置で置いたものを示している。

40

【図9】図9は心室壁上で本発明の装置によって発揮される力の方向を図示している。

【図10】図10は一對のダクロンチューブによって左心室に結合させたワイヤースプリングが1本の装置の写真である。

【図11】図11は心臓ガードルタイプの接続要素を図示している。そのガードルの基本的な構造は図11Aに示している。対側性のタブのペアを結びつけることによって形成される

50

ループを図11Bに示している。図11Cは左心室壁の表面に結合させた2個の心臓ガードルの使用を示している。

【図12】図12は心臓アンカーとして知られているタイプの接続要素を示している。図12Aに示した実施形態においては、そのアンカーは壁を貫通して結合した形で提供される。図12Bは別の形態の壁を貫通するアンカーであって内部壁接続要素および外部壁接続要素を含むものを示している。図12Cは心臓アンカーの壁内に置く実施形態を示している。

【図13】図13は拡張可能な、壁を貫通するアンカーを示している。図13Aはこのようなアンカーの基本的構造を示しており、図13Bはそれのin situでの位置を示している。

【図14】図14はダクロンチューブで心室壁外表に結合させた、ワイヤースプリングを有するin vivo装置の1実施形態の写真である。

【図15】図15はダクロンチューブで心室壁外表に結合させた、ワイヤースプリングを有するin vivo装置の別の1実施形態の写真である。

【図16】図16は本発明の装置の1実施形態の構築に用いることのできるV字型のワイヤースプリングを示している。ここに示した実施形態においては、該装置はその長さ全体にわたって配置された一連の先端部を含んでおり、該先端部はさらに捩られてループを形成している。

【図17】図17は図16に示したV字型ワイヤースプリングを有する装置の別の好ましい1実施形態で、その実施形態では、該スプリングは、該ワイヤーが実質的に直線上のままであるような1カ所以上の領域によってその形が遮られている上述のV字型セクションとループからなる領域を含んでいる。

【図18】図18は本発明の接続要素の好ましい1実施形態である中空要素を示している。

【図19】図19は、図18に示す接続要素の好ましい実施形態での該中空要素とそれに伴う4個の剛性要素の相対的配置を図示している。

【図20】図20は、図18に示した接続要素の好ましい実施形態の一部として用いられるらせん状留め具を示している。図20Aは留め具自体の全体図を示しており、図20Bは、図18に示した接続要素の好ましい実施形態の中空要素に取り付けられた剛性要素4個内のらせん状留め具4個の配置を示している。

【図21】図21は本発明のワイヤースプリング装置の写真であり、その写真では該装置は図18で示したタイプの3個の接続要素に既に取り付けられている。

【図22】図22は代表的な取り付け構造物の側面図を図示したもので、3個の構成部分の全てが示されている。

【図23】図23は図20Bに示した取り付け構造物のプロトタイプをin vivoに適用した写真であり、この写真では、らせん状留め具を用いて左心室の外表面に取り付けられたGortexチューブが示されている。

【図24】図24は本発明の装置の代表的なもののin vivoでの適用を示す写真であり、図17に示した装置と類似の、ワイヤースプリング装置を含んでいる。

【図25】図25は本発明の装置の代表的なもののin vivoでの適用を示す別の写真であり、図17に示した装置と類似の、ワイヤースプリング装置を含んでいる。

【図26】図26は本発明の装置の代表的なもののin vivoでの適用を示すさらに別の写真であり、図17に示した装置と類似の、ワイヤースプリング装置を含んでいる。

【図27】図27はヒツジの左心室に取り付けられた、図26に示す装置のX線透視像である

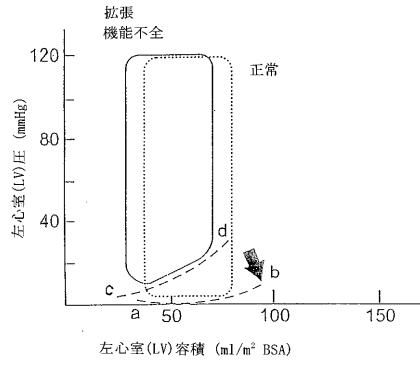
10

20

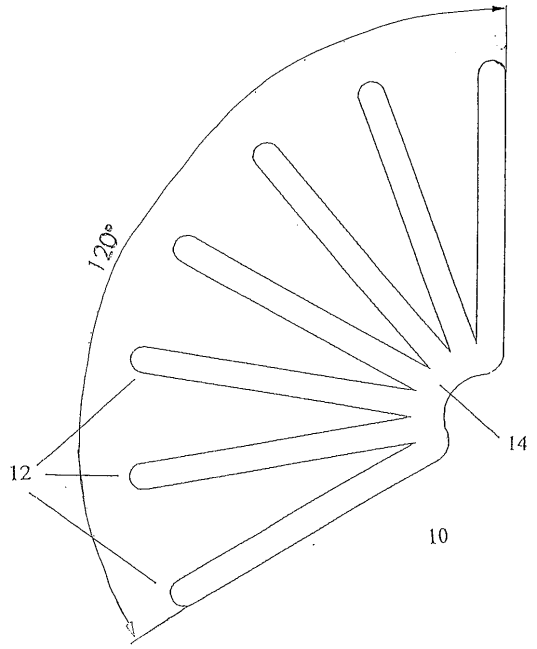
30

40

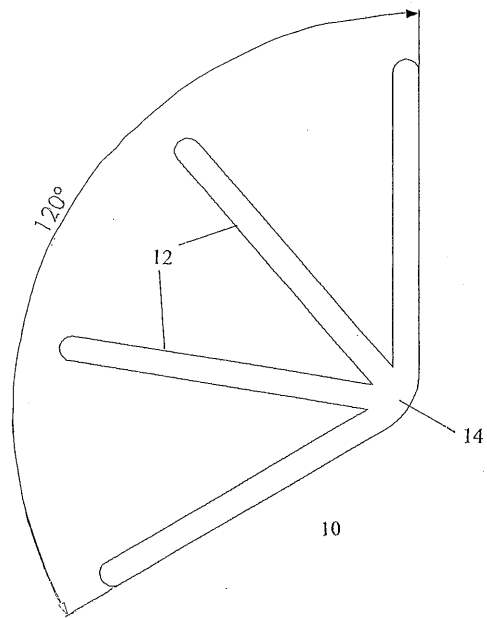
【 図 1 】



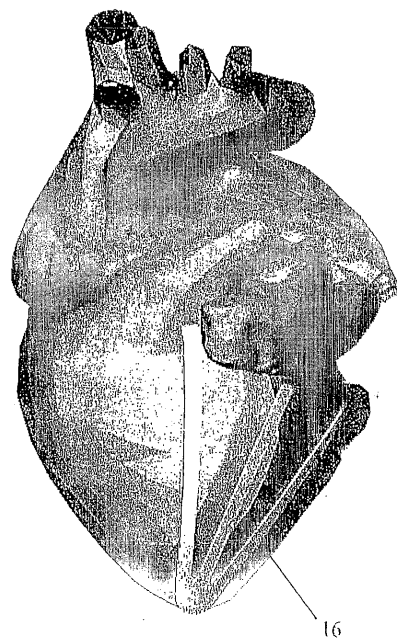
【 図 2 】



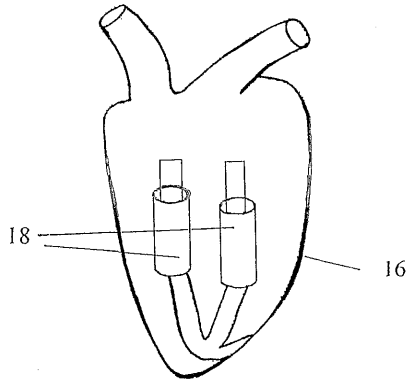
【 図 3 】



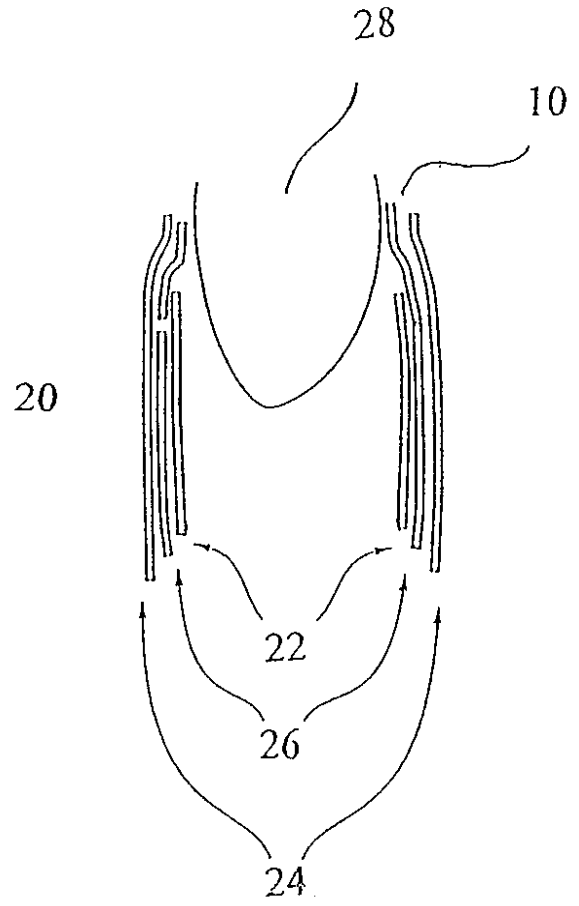
【 図 4 】



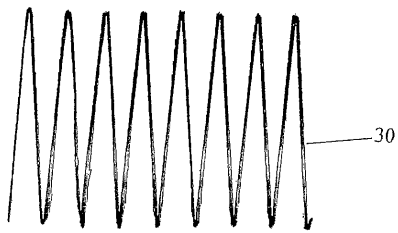
【図5】



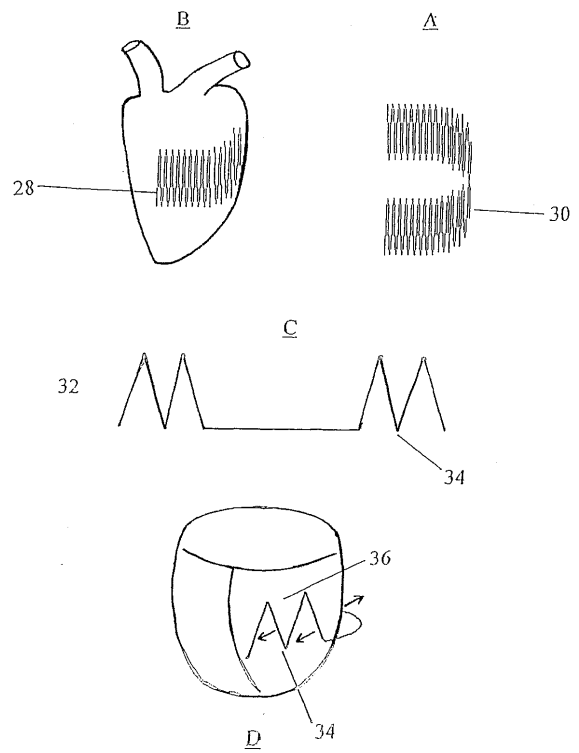
【図6】



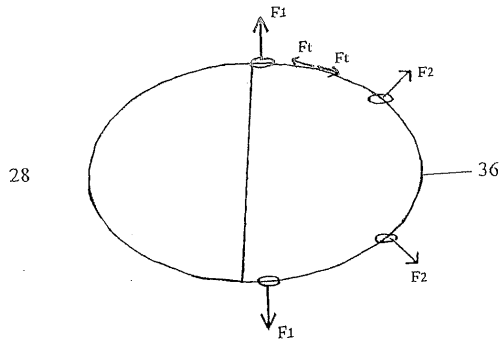
【図7】



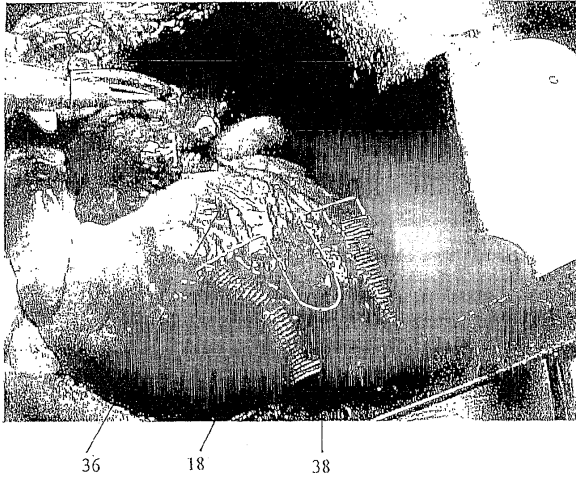
【図8】



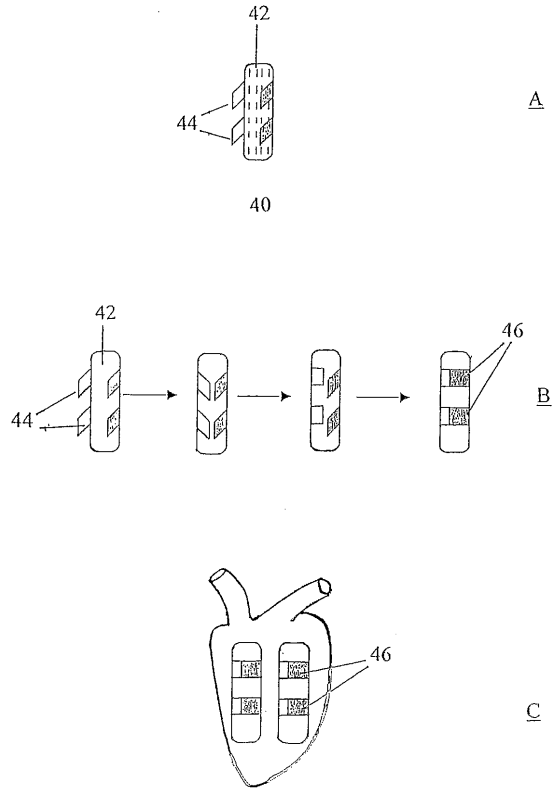
【図 9】



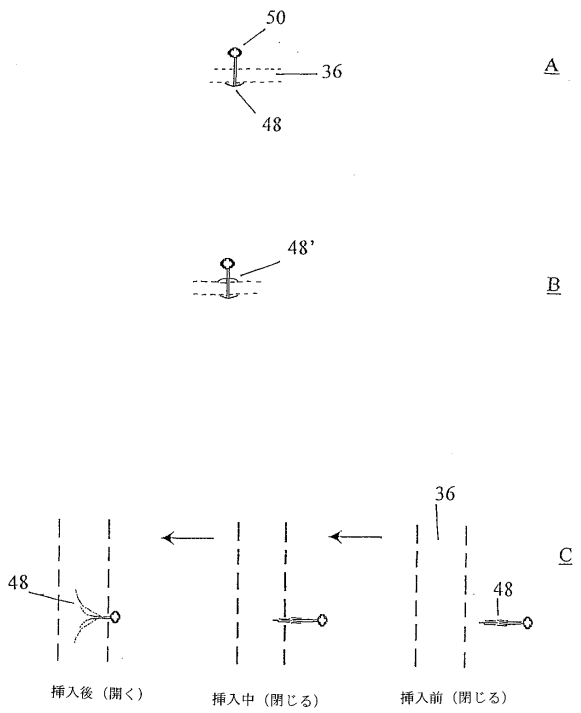
【図 10】



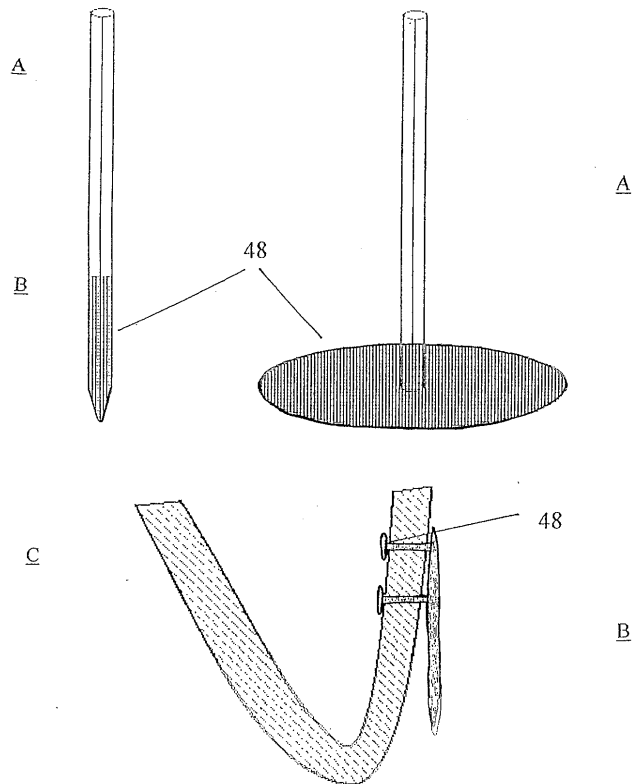
【図 11】



【図 12】



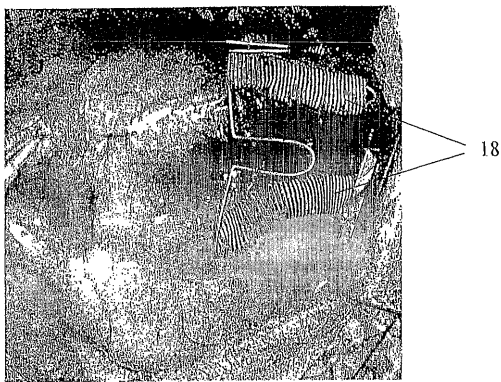
【図 13】



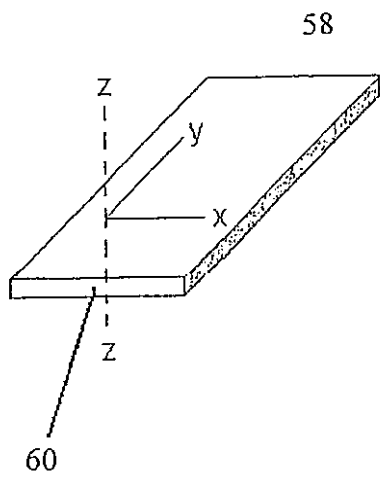
【図14】



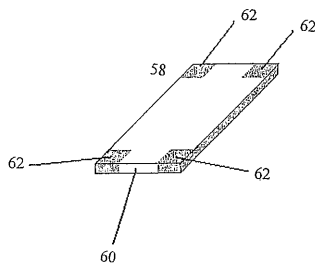
【図15】



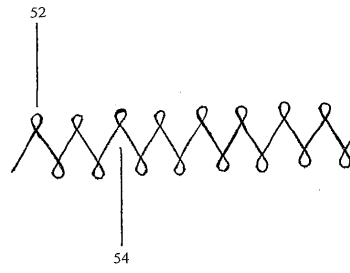
【図18】



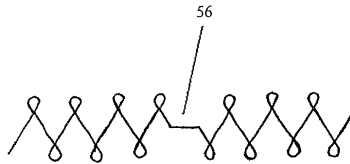
【図19】



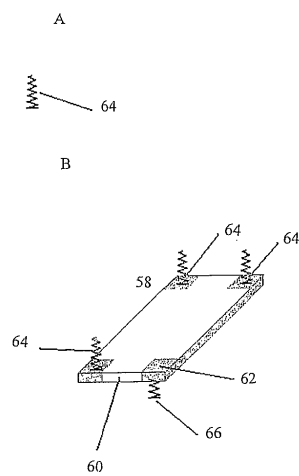
【図16】



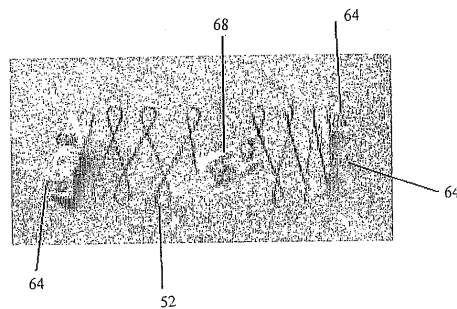
【図17】



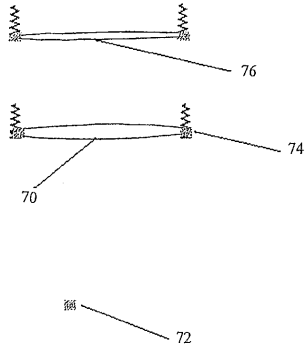
【図20】



【図21】



【図 2 2】



【図 2 4】



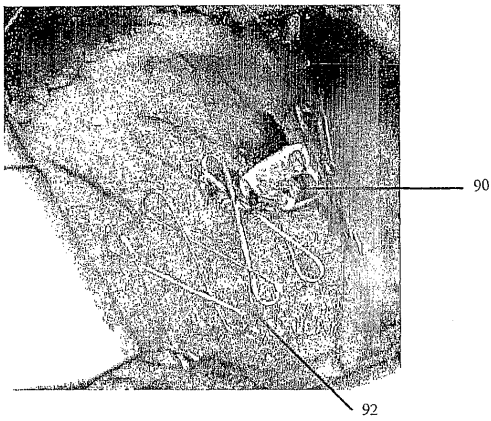
【図 2 3】



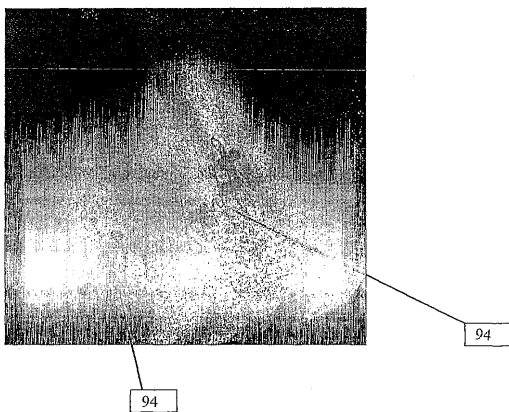
【図 2 5】



【図 2 6】



【図 2 7】



フロントページの続き

(72)発明者 フェルド, イェアー

イスラエル国 34371 ハイファ, ジャッフェ ノフ ストリート 54

審査官 胡谷 佳津志

(56)参考文献 国際公開第02/019917(WO, A1)

国際公開第01/067985(WO, A1)

米国特許第6264602(US, B1)

国際公開第01/91667(WO, A2)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61M 1/12