

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4726382号  
(P4726382)

(45) 発行日 平成23年7月20日 (2011.7.20)

(24) 登録日 平成23年4月22日 (2011.4.22)

(51) Int. Cl. F I  
**A 6 1 F 2/06 (2006.01)** A 6 1 F 2/06  
**A 6 1 F 2/82 (2006.01)** A 6 1 M 29/02

請求項の数 6 (全 9 頁)

(21) 出願番号	特願2001-579714 (P2001-579714)	(73) 特許権者	301034359
(86) (22) 出願日	平成13年5月4日 (2001.5.4)		オレゴン ヘルス サイエンス ユニ バーシティー
(65) 公表番号	特表2003-531674 (P2003-531674A)		アメリカ合衆国 オレゴン州 ポートラン ド エス. ダブリュー. サム ジャクソン パーク ロード 3181
(43) 公表日	平成15年10月28日 (2003.10.28)	(74) 代理人	100083895
(86) 国際出願番号	PCT/US2001/014495		弁理士 伊藤 茂
(87) 国際公開番号	W02001/082836	(74) 代理人	100081053
(87) 国際公開日	平成13年11月8日 (2001.11.8)		弁理士 三俣 弘文
審査請求日	平成19年7月26日 (2007.7.26)	(72) 発明者	パヴクニック, ドウシャン
(31) 優先権主張番号	60/201,806		アメリカ合衆国、97223 オレゴン、 ポートランド、エス. ダブリュー. スカイハ ー ドライブ 7676
(32) 優先日	平成12年5月4日 (2000.5.4)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 スtent移植片

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

血管内に配置されるstent移植片であって、

stentフレーム先端部及び該stentフレーム先端部よりも血管の下流側に設定されるstentフレーム末端部を有するstentフレームであって、共軸状に配置されて該stentフレーム先端部から該stentフレーム末端部まで伸びる管腔を画定する複数のstentを有し、各stentはそのstentフレーム先端部側の端部及びstentフレーム末端側の端部にアイレットを有し、隣接するstentは該隣接するstentの隣接する端部のアイレットにモノフィラメントを通して連結されてなるstentフレームと、

細胞外基質成分を有し、前記stentフレームに固定され、前記stentフレーム先端部からstentフレーム前記末端部に延在する、コラーゲンのカバーとからなり、

該カバーが前記stentフレームの長さの2倍に概ね等しい長さを最初に有するスリーブとからなり、該スリーブはその中間部分で折り返され、折り返し部分が前記stentフレーム先端部に配置され、折り返された該スリーブの第1の部分は前記stentフレームの内面全面に沿って延在し、折り返された該スリーブの第2の部分は、前記stentフレームの外面全面に沿って延在し、前記第1の部分及び前記第2の部分は前記stentフレーム末端部に縫合系により縫合され、前記第1の部分は前記stentフレーム先端部及びstentフレーム末端部の間の前記複数のstentに、各stentの前記アイレットを通される縫合系により縫合され、前記第2の部分は前記stentフレーム先端部及びstentフレーム末端部の間の前記複数のstentに、各stentの前記アイレットを通される縫

10

20

合糸により縫合されている、ことを特徴とするステント移植片。

【請求項 2】

前記カバーは小腸粘膜下組織材料のスリーブである、ことを特徴とする請求項 1 に記載のステント移植片。

【請求項 3】

前記スリーブは、前記小腸粘膜下組織材料の少なくとも 1 枚の平坦なティッシュの両端部の継ぎ目に沿って一緒に結合することにより形成されている、ことを特徴とする請求項 2 に記載のステント移植片。

【請求項 4】

前記ステントはそれぞれ、円周方向に伸びるジグザグ状に配置されている複数の支柱を有していることを特徴とする請求項 1 に記載のステント移植片。

10

【請求項 5】

前記支柱は三角波状のジグザグ状に配置され、周方向で隣接する支柱はその端部で相互に結合され、該結合部分に前記アイレットが形成されていることを特徴とする請求項 4 に記載のステント移植片。

【請求項 6】

前記縫合糸は吸収性縫合糸材料で作られている、ことを特徴とする請求項 1 に記載のステント移植片。

【発明の詳細な説明】

【0001】

20

【発明の属する技術分野】

本発明は医療器具に関する。更に詳細には、本発明は血管内に配置するためのステント移植片に関する。

【0002】

【従来の技術】

ステント移植片の経管腔移植による腹部大動脈の動脈瘤（AAA）の管腔内排除は、特定の場合において、開存性外科的動脈瘤治療の魅力的な代替手法になりつつある。これは、動脈瘤と隣接する動脈解剖学的構造に関する詳細な手術前の透視と測定を行った後に、選択的な基準に基づいて行われる。新規なステント移植片システムの最近の発展と広範な種類のステント移植片システムにより、動脈瘤の排除は、破裂したAAAを帯有する患者に施すことができ、かつ、緊急性に基づいて行うことができる。選択的及び緊急的AAA排除の双方のためのステント移植片システムは、金属製膨張可能ステントにより支持される、常用の外科用合成物質のダクロン（登録商標）又はポリテトラフルオロエチレン（PTFE）から構成されている。

30

【0003】

従来、血管系内に据え付けられるステント移植片は、移植片材料に添着される 1 個以上のステントを包含する。ステント移植片は、差込器及びカテーテルを用いる血管内挿入術により治療部位に固定され、その後、ステント移植片は半径方向に拡張され、そして、血管壁に自己結合することにより適所に留まる。特に、ステント移植片は下向胸部及び腹部大動脈瘤を治療するのに使用され、ステント移植片の一方の端部は大動脈内に配置するための単一の管腔を画成し、そして、他方の端部は二叉に分けられ、枝動脈内に延在させるための二つの管腔を画成する。

40

【0004】

このようなステント移植片の一例は国際公開第WO98/53761号パンフレットに記載されている。このステント移植片は、管腔を画成する生体適合性移植片材料（例えば、ダクロン（登録商標）又はポリテトラフルオロエチレン）のスリーブ又はチューブと、このスリーブ又はチューブに沿って固定された幾つかのステントを有する。このステント移植片は二本の腸骨動脈から大動脈に沿って基部方向に延在する動脈瘤に張り渡される。前記PCT公報には、差込器アセンブリーを用いて患者体内にステント移植片を配備させる方法も記載されている。ステント移植片の単一管腔先端の移植片材料被覆部分は動脈瘤上

50

の大動脈の壁を圧迫し、腎動脈に対する入口の末端である位置における動脈瘤をシールする。先端ステント伸張部分のワイヤ支柱は、腎動脈を閉塞することなく入口部分を横切り、それと共に、ステントが自己膨張したときに大動脈内の適当な箇所にステント移植片を固定する。なぜなら、先端ステントに沿って移植片材料が使用されておらず、伸張部分は、各腸骨動脈に沿って延在させるために、ステント移植片の脚部の一つに固着され、そして、場合により、伸張部分を両方の脚部に固着させることもできるからである。別の公知のステント移植片は、A. Cook Australia Pty.社（オーストラリア，ブリスベーン所在）により市販されているZenith AAAステント移植片である。

【0005】

【特許文献1】

国際公開第W098/53761号パンフレット

【0006】

【課題を解決するための手段】

本発明のステントフレームは少なくとも一つのステントからなり、好ましくは、ステントフレームを画成するためのモノフィラメントラインのような材料と一緒に結合される複数個のステントからなる。ステント又はステントフレームには天然由来の生体適合物質のスリーブ又はチューブが添付される。このような天然由来の生体適合物質は、コラーゲンなどである。小腸粘膜下組織（SIS）のような、細胞外基質成分（ECM）として知られている特別に誘導されたコラーゲン材料が特に望ましい。小腸粘膜下組織（SIS）の層は少なくともステントフレームの内面に沿って配設され、また、好ましくは、ステントフレームの外面にも沿って配設される。SISチューブはステントフレームの端部において、また、好ましくは、ステント本体の接合部において、縫合などの手段によりステントフレームに添着される。場合により、追加の縫合を各ステントの全ての脚の中間部に配置することもできる。

【0007】

好ましくは、SISチューブは、円周に沿って一体的であり、かつ、適当な直径を有し、また、ステントフレームの長さの2倍の長さを初めから有する腸内壁セグメントであり、これにより、ステントフレームがその完全に膨張された状態にある場合、SISチューブは先ずステントフレーム内に挿入され、そして、ステントフレームの沿って挿入され、次いで、チューブはフレームの一端から、そしてフレームの外面に沿って折り戻されるように外に裏返され、その内面及び外面に沿ってステントフレームに縫合される、強度用2層構造SIS材料を有するステント移植片を画成する。本発明の別の側面では、チューブは最初はSIS材料の一枚のシート（又は数枚のシート）からなり、これをチューブ状に縫い合わせ、その後、ステントフレームに組み立てることもできる。

【0008】

本発明によれば、急性AAA破裂の治療用及びステント移植片の配置に対する本来の大動脈の短期反応の治療用のSISサンドイッチステント移植片が提供される。

【0009】

【発明の実施の形態】

添付図面は、ステントフレーム12（図2）とスリーブ又はチューブ形状を有するカバー14（図2及び図3）からなるステント移植片10（図1）を示す。ステントフレーム12は第1の端部18及び第2の端部20を有する1個以上のステント16からなる。ステント16の隣接ステントは、隣接する第1のステント端部18と第2のステント端部20のところで、モノフィラメント22により一緒に固定されている。ステントは、軸方向に沿った固定位置にモノフィラメントを配置するアイ、ループ又はアイレット24を有するタイプのステントが好ましい。ステント16は、自己膨張性又は場合によりバルーン膨張性のタイプのものであり、これにより、ステント16は、動脈内のような治療部位まで患者の血管に沿ってカテーテルにより配送するために直径を減少させることができ、その後、元の大きな直径に復元させるためにステント16を膨張させ、血管壁を押圧し、そして、適所に定着されるようになる。このようなステントはステンレススチール製であること

10

20

30

40

50

もできるし、或いはニチノール(nitinol)などのような超弾性材料製であることもできる。ステントフレームも、国際公開第W O 9 8 / 1 9 9 9 0号パンフレットに記載されているようなカニューレであることもできる。

#### 【0010】

本発明によれば、カバー14は小腸粘膜下組織(SIS)のようなECMからなる。このようなカバー用材料及びその製造と用途は米国特許第6206931B1号明細書に極めて詳細に記載されている。SISは、豚の小腸から得られた比較的無細胞性のコラーゲン系生体適合材料である。この材料は、患者体内に配置した後に、寄主組織により改造されるようになり、そして時間の経過により分解及び再吸収する細胞の骨格を提供する。この材料は耐感染性であり、有害な免疫反応を起こさない。SIS材料は、米国インディアナ州のウエスト・ラファイエットに所在するCook Biotech社から市販されている、創傷面包帯用のOASIS(登録商標)及び外科用メッシュ用のSURGISIS(登録商標)などのタイプのものである。SIS材料は、大動脈、頸動脈及び上大動脈移植片として外科的に使用されたときに、非常に優れた物理的性質と機械的性質を発揮する。SIS材料は隣接する寄主組織により置換されるようになり、その結果、本来の血管と同一となる。

10

#### 【0011】

SISの他、ECMの具体例としては、心膜、胃粘膜下組織、肝基底膜、膀胱粘膜下組織、組織粘膜及び硬膜などが挙げられる。SISは特に有用である。このようなSISは例えば、米国特許第4902508号明細書に記載された方法により製造することができる。また、米国特許第5733337号明細書、17 Nature Biotechnology 1083(Nov. 1999)及び国際公開第W O 9 8 / 2 2 1 5 8号パンフレットなどに記載された腸内コラーゲン層を参照することもできる。材料の由来(人工合成物又は天然物)に拘わらず、この材料は、多層積層構造を形成することにより厚くすることができる。このようなSIS構造物は米国特許第5968096号明細書、同第5955110号明細書、同第5885619号明細書、同第5711969号明細書に記載されている。動物実験のデータによれば、静脈弁に使用されたSISは1ヶ月程度の短い期間内に本来の組織により置換され得ることが示された。更に、エラストイン又はエラストイン様ポリペプチド(ELP)などは、例外的な生体適合性を有する器具用のカバーを作製するための材料としての使用可能性を示す。

20

#### 【0012】

本発明では、スリーブ又はチューブ形状のカバー14の壁の厚さは約0.1mm厚であり、直径は血管の直径を補完するように選択され、また、ステントフレームの直径も同様に前記のように選択される。チューブ14は、小腸から除去された後の加工処理中に円周的に一体性を維持するタイプのもの(図2参照)か、又は対向する両側端14Aを有する平坦な組織14'(図3参照)に先ず加工処理し、次いで、縫合などの手段により継ぎ目に沿って一緒に結合させ、スリーブ形状を画成するようなタイプのものの何れかであることができる。このスリーブは前記のような組織を何枚か互いに縫い合わせたものであることもできる。図4において、単層のSIS材料カバー14は、ステントフレーム12内の内層28として図示されている。7-0ポリグリコネートに合成吸収性外科用縫合糸32によるように、ステント16の小さなZ字形の支柱パターンの第2列毎にカバーをステントアイレットに縫合糸によりランニングスティッチ縫いする。SIS材料の外層も同様にステントフレームに固定することができる。

30

40

#### 【0013】

チューブ14は、ステントフレームの長さと同程度の軸方向長さを有するように選択される。好ましくは、ステントフレームの長さの2倍の長さを有する。これにより、チューブは、ステントフレームの内面に沿って、また、ステントフレームの外面にも沿って、ステントフレームに固定させることができる。チューブ14は、ステントフレーム12の先端部26を超えて延在するように、最初にステントフレーム12の管腔内に挿入される。次いで、チューブ14は、ステントフレーム12の先端部26上に、かつ、ステントフレーム12の外面に沿って引き戻されるように裏返される。従って、ステントフレームの内面

50

及び外面の両方にそれぞれ沿うように延在するS I S材料の2層28, 30を有する“サンドイッチ”を形成する。スリーブが折り曲げられる箇所のステント移植片端部は先端部である。なぜなら、折り曲げ部は層間の血流を阻止するからである。

【0014】

2層のS I S材料28, 30は両方とも、縫合によりステントフレームに固定されていることが好ましい。7-0ポリプロピレン(米国ニュージャージー州のサマヴィルに所在するEthicon Inc.社からPROLENEという登録商標名で市販されている)のような生体適合性フィラメントからなる常用の縫合糸32を使用することにより、S I S材料層は、少なくともステントフレームの先端部26及び末端部34の両方の位置で、好ましくは、ステントフレームの各ステント16の第1の端部18及び第2の端部20の位置で、ステントフレームの固定される。場合により、S I Sカバーは各ステント16の各支柱36の中間に縫合することもできる。このようなステントフレームは米国特許第5282824号明細書に記載されている。この特許明細書では、フレームの各ステントは円周状に配置された支柱のジグザグ状の配列からなり、各支柱の端部はアイ又はアイレットのところで隣接する支柱の端部に結合されており、ステントの第1の端部及び第2の端部はこのようなアイレットの環状アレイである。ステントの支柱に沿った移動から、カバーを結合する支柱をステントフレームに固定するために、ステントフレームはアイ、ループ、アイレット又はその他の同様な形態を提供するようなものであることが好ましい。スリーブをステントフレームに結合する他の形状のものよりも支柱の方が好ましい。なぜなら、S I S材料に有害な相互作用を及ぼしたり又は悪影響を及ぼす恐れのあるその他の材料は使用されないし、また、その他の方法では、結合材料を硬化させるために通常は熱又は光活性放射線などのようなものを使用するからである。

【0015】

ステントアイレット24の箇所でS I S材料を縫合することにより、縫合糸32はステントフレームに対して軸方向に適所に確実に固定されたままでいる。縫合手順は、チューブ14の直径に概ね対応する完全に膨張された直径のステントフレームのステントについて行われる。このため、動脈内の治療箇所で展開中に再膨張させると、カバーは円周方向に最小限の応力しか受けない。従って、縫合手順中に生じる組織を貫通する穿孔には殆ど応力が加わらない。ステントフレームの軸安定性により、確実に、チューブ14は、治療箇所で展開されたときに軸方向に殆ど応力を受けない。ステントの支柱に沿った移動に対して縫合が確実に適所に固定されるように、ステントフレームのこれらの位置において、縫合糸がカバーをステントフレームに結合することが好ましい。

【0016】

S I Sサンドイッチステント移植片配置は、存在する場合、動脈瘤及び動脈瘤破裂を排除する。S I Sサンドイッチステント移植片はA A A及び動脈瘤破裂を効果的に排除し、かつ、動脈壁内に迅速に合体される。肉眼的及び組織学的研究により、稠密な新脈管内膜によるS I Sの置換を伴うステント移植片の動脈壁への合体が示された。稠密な新脈管内膜は、ステント移植片が動脈壁に直接接触したいる領域内で完全に内皮化される。

【0017】

【実施例】

S I Sサンドイッチステント移植片の実例は、オレゴン健康科学大学の研究実験室で手製された。5個のGianturco-Rosch Z(登録商標)(米国インディアナ州ブルーミントンに所在するCook Incorporated社製)からなるステントフレームは、0.012インチのステンレススチールワイヤから構成されており、5/0-モノフィラメントナイロン糸により一緒に結合されていた。これらの直径は1.5mmであり、長さは各々1.5cmであった。従って、ステント結合体の長さは7.5cmであった。米国インディアナ州ウエストラファイエットに所在するCook Biotech Inc.社製の厚さ0.1mmのS I Sウエットシートをスリーブ又はチューブ形状に縫製し、ステントフレームの内側を通し、そして外側上に配置させた。米国ニュージャージー州のサマヴィルに所在するEthicon Inc.社からPROLENEという登録商標名で市販されている7-0ポリプロピレンを用いて、S I Sチュー

10

20

30

40

50

ブを、第1及び第2のステント本体の接続箇所の外側でステントフレームに結合させた。断続的縫合糸も他のステント本体接合箇所と各ステントの脚毎の中間部に配置させた。完成されたS I Sサンドイッチステント移植片を測定したところ、直径は14 mmであり、長さは7.5 cmであった。このS I Sサンドイッチステント移植片を、米国デラウェア州のウilmingtonに所在するLenea Pharmaceuticals社からCEFOTANという登録商標名で市販されている抗生物質溶液に、体内配置前に少なくとも24時間にわたって浸漬させた。

#### 【0018】

血管シースを右頸動脈及び右大腿動脈内に差し込んだ。閉塞バルーンカテーテルの差し込みのために、長さ40 cmの12-Fシースを頸動脈内に差し込み、そして、下行大動脈内を前進させた。閉塞バルーンカテーテルを上腹部大動脈内を前進させ、そして、大動脈破裂からの出血を制御するために使用した。8-Fシースを大腿動脈内に差し込み、そして腹部大動脈内を前進させた。3000単位のヘパリンを大動脈内に投与した後、6-Fピグテールカテーテルを腹部大動脈内を前進させ、そして、大動脈造影法を実行した。腎臓下大動脈の直径を、閉塞バルーンカテーテルを介して差し込まれた検量線作成用ガイドワイヤにより測定した。

#### 【0019】

S I Sサンドイッチステント移植片を11-Fシースの末端チップ内に装填し、そして、大腿12.5-Fシースを介してA A Aにまで配送した。11-Fシースは引き抜かれたが、A A A全体を覆うために、ステント移植片はプッシャーにより適所に保持された。次いで、大動脈造影法を頸動脈シースからマルチプルサイドホールピグテールカテーテルにより繰り返した。ステント移植片の完全な膨張は、直径15 mmのバルーンカテーテルによる伸びにより確保された。

#### 【0020】

S I Sサンドイッチステント移植片を、動脈瘤及び大動脈破裂を除いた末端大動脈内に配置させた。予備装填すれば、ステント配置は速くて能率的であり、2~3分以下で終了した。ステント移植片を介する圧力測定は傾きを全く示さなかった。直後フォローアップ大動脈造影図は優れた大動脈開通性、大動脈破裂の排除を示し、かつ、ステント移植片周囲の漏洩徴候の不存在も示した。腹部大動脈造影図は、移動、大動脈破裂、移植片周囲漏洩又は切開の徴候無しにステント移植片の優れた開通性を示した。

#### 【0021】

大動脈の動脈瘤は組織化された血栓により閉塞され、その結果、大動脈破裂は申し分なく回復された。ステント移植片は大動脈壁に合体された。大動脈壁と直接接触しているこれらの上部部分及び下部部分では、ステント移植片は平滑であり、申し分なく内皮化された。血栓化された動脈瘤と接触する中央部分では、内皮化は不完全であった。病巣血栓を示す幾つかの領域及び幾つかの内皮化領域は不規則な隆起面を有していた。

#### 【0022】

顕微鏡観察用切片は、下部の大動脈壁と十分に融合された新内膜を生成する稠密な線維組織によるS I S材料の置換を示した。慢性炎症の病巣、偶然的縫合肉芽腫、ステントワイヤに対する局在化異物タイプの巨大細胞反応及び小血管が線維組織内に認められた。管腔表面上では、破裂部位及びステント移植片の上部及び下部部分における新内膜は無傷の内皮により覆われていた。ステント移植片の中央部分は、部分的に組織化された血栓の残留病巣により極部分的にしか内皮化されなかった。

#### 【0023】

破壊的な病態生理学的作用を有する破裂A A Aは高い死亡率を帯び、治療無しでは患者の約90%が致死する。しかし、外科的に治療したとしても、死亡率は非常に高く、平均では約50%、ショック状態の患者及び年齢が80才以上の患者の場合は90%近くが死亡する。従って、顕著な病的因子を有する患者には外科手術的治療を行わない傾向がある。新規なモジュール式のかつ、簡単にカスタマイズされるステント移植片の開発により、外科手術のための高度なリスク因子を有するこれらの患者も破裂A A Aの管腔内排除の恩恵

10

20

30

40

50

に浴することができる。破裂AAAを患う既に22人の患者が血管内治療により成功を納めていることが文献に報告されている。基礎的な画像化及びステント移植片カスタム化を可能にするために、何人かの不安定な患者において、大動脈クランプと同等なものとして、遠位胸部下行大動脈における腋窩から閉塞バルーンが配置される。

【0024】

【発明の効果】

経管腔ステント移植片配置は、大動脈破裂が単純なものであるか又は大動脈動脈瘤に関連するものであるかに拘わらず、大動脈破裂の治療に顕著な潜在的可能性を有する。ステント移植片は破裂及びAAAを機械的に排除し、その被覆に使用された生体適合性SIS材料は、稠密な線維組織からなる新内膜の迅速な発生をサポートする。新内膜は下部の組織に固着し、その結果、ステント移植片は大動脈壁に合体されるようになる。

10

【0025】

新内膜の発生及びその内皮内張は、SISステント移植片カバーが大動脈壁と直接接触する領域において促進される。これらの領域は4週間で完全に内皮化されるようになる。これは薄肉のポリエステル（例えば、ダクロン（登録商標））材料により被覆されたステント移植片による場合よりも速い。SISカバーが組織化血栓と接触している動脈瘤の領域では、新内膜、特にその内皮内張の発生が起こる。

【図面の簡単な説明】

【図1】 本発明のステント移植片の正面図である。

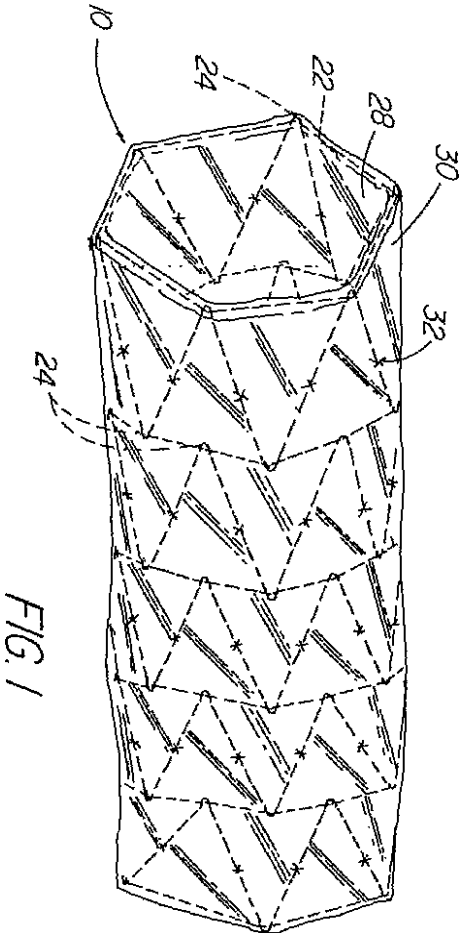
【図2】 ステントフレームとSISスリーブの概要図である。

20

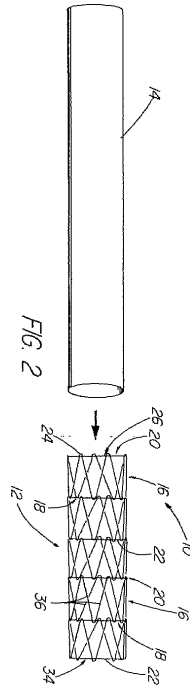
【図3】 スリーブ形状に形成される前のSIS材料シートの概要図である。

【図4】 ステントフレーム内のSISの内層の概要図である。

【図1】



【図2】



【 3 】

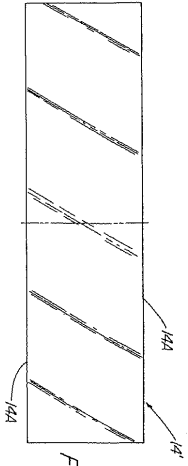


FIG. 3

【 4 】

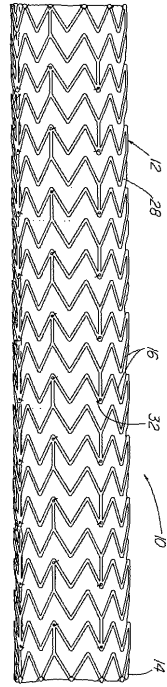


FIG. 4



---

フロントページの続き

(72)発明者 ケラー, フレデリック, エス.

アメリカ合衆国、97201 オレゴン、ポートランド、エス.ダブリュ.第3番 #2903  
1414

(72)発明者 ロッシュ, ジョセフ

アメリカ合衆国、92719 オレゴン、ポートランド、サウスウエスト ランカスター ロード  
9448

審査官 小原 深美子

(56)参考文献 米国特許第05693085(US, A)

特表平10-510200(JP, A)

米国特許第5693085(US, A)

国際公開第99/062431(WO, A1)

国際公開第98/025544(WO, A1)

国際公開第98/044870(WO, A1)

国際公開第97/024081(WO, A1)

米国特許第5507771(US, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61F 2/06

A61F 2/82