

(19)日本国特許庁(J P)

(12) 公表特許公報(A) (11)特許出願公表番号

特表2002 - 540838

(P2002 - 540838A)

(43)公表日 平成14年12月3日(2002.12.3)

(51) Int. Cl ⁷	識別記号	F I	テ-マコード(参考)
A 6 1 M 37/00		A 6 1 M 37/00	4 C 0 6 0
A 6 1 B 17/00	320	A 6 1 B 17/00	4 C 1 6 7

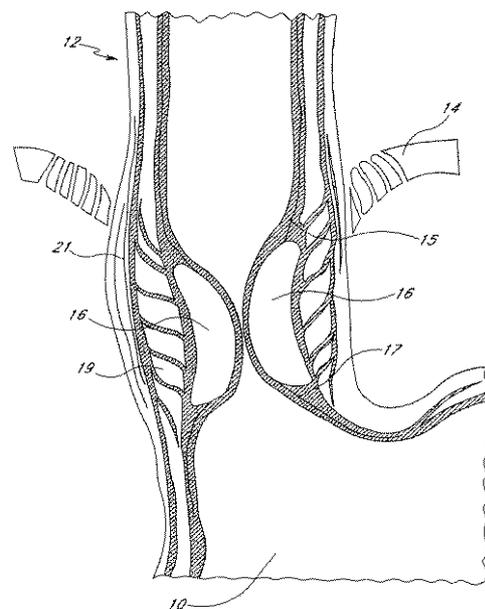
審査請求 未請求 予備審査請求(全 51数)

(21)出願番号	特願2000 - 608965(P2000 - 608965)	(71)出願人	エンドネティクス インコーポレイテッド アメリカ合衆国 92121 カリフォルニア サンディエゴ スート 102 オーバーリン ドライブ 5830
(86)(22)出願日	平成12年4月6日(2000.4.6)	(72)発明者	ジョンソン ジョージ エム. アメリカ合衆国 92127 カリフォルニア サンタ アナ ダービィ ドライブ 184 0
(85)翻訳文提出日	平成13年10月5日(2001.10.5)	(72)発明者	ツカシマ ロス アメリカ合衆国 92127 カリフォルニア サンディエゴ ウィロウ ウッド ドライ ブ 11257
(86)国際出願番号	PCT/US00/09143	(74)代理人	弁理士 三枝 英二 (外 8名) 最終頁に続く
(87)国際公開番号	W000/59398		
(87)国際公開日	平成12年10月12日(2000.10.12)		
(31)優先権主張番号	09/287,607		
(32)優先日	平成11年4月7日(1999.4.7)		
(33)優先権主張国	米国(US)		
(31)優先権主張番号	09/524,478		
(32)優先日	平成12年3月13日(2000.3.13)		
(33)優先権主張国	米国(US)		

(54)【発明の名称】 粘膜下プロテアーゼ送装置

(57)【要約】

プロテアーゼバルキングデバイス(16)を組織表面下、例えば胃食道逆流症を治療している粘膜(15)下に送り出すための送装置を開示している。この送装置は、展開カテーテル(73)、内視鏡(30)若しくは内視鏡の取付具により具体化される。バルキングデバイス(16)は、下部食道括約筋(LES)に残留する機能と協働して、LESの閉鎖圧力を増大させるものである。また、方法についても開示している。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 治療部位の表面の下にバルキング構成要素を送出するための送出システムであって、

近位端、遠位端、および該遠位端付近の組織安定化手段を有する第1の細長い本体と、

該第1の細長い本体に移動可能に取り付けられて、前記組織安定化手段によって安定化された組織内に展開可能なバルキング構成要素を運び入れる第2の細長い本体と

を備えている送出システム。

【請求項2】 前記組織安定化手段が前記第1の本体上にキャビティを備えている請求項1に記載の送出システム。

【請求項3】 粘膜下送出装置を生成するため内視鏡に取り付けられるキャップであって、

側壁、近位端、および遠位端を有する管状本体と、

前記側壁内の第1の開口と、

該第1の開口から半径方向に内側に向かって間隔を空けて配置された、前記管状本体内のシェルフと、

内視鏡に接続するための、前記管状本体の近位端上の第2の開口とを備えているキャップ。

【請求項4】 組織表面の下にプロテアーゼを導入する方法であって、

近位端および遠位端を備えた細長い本体と、該遠位端付近の凹部と、該凹部を横切るように仕向けられた、遠位開口を有するプロテアーゼ導入管腔とを有する送出装置を提供するステップと、

組織表面上の部位に隣接して前記凹部を位置決めするステップと、

該凹部内に組織を引き込むステップと、

プロテアーゼを、前記管腔の遠位端から出して組織表面を通して前進させるステップと

を備えている方法。

【請求項5】 組織表面の下にプロテアーゼを導入するための送出装置であっ

て、

近位端および遠位端を有する細長い本体と、

該本体上の組織安定化面と、

前記本体内を延びる展開管腔であって、縦軸および遠位端を有する展開管腔とを備え、

前記展開管腔の遠位端が、前記組織安定化面の近位に位置決めされている送出装置。

【請求項6】 前記組織安定化面が凹面を備えている請求項5に記載の組織表面の下にプロテアーゼを導入するための送出装置。

【請求項7】 前記本体内を延びて前記組織安定化面に連絡する吸引管腔をさらに備えている請求項5に記載の組織表面の下にプロテアーゼを導入するための送出装置。

【請求項8】 膨張性粘膜下バルキング剤を送出するための送出システムであって、

近位端、遠位端、および遠位端付近の組織安定化手段を有する細長いフレキシブルな本体と、

該本体内に位置決めされた、鋭い遠位端を有する管状カニューレであって、鋭い遠位端が、前記安定化手段によって安定化された組織に貫入することができるように、軸方向に移動可能なカニューレと、

該カニューレ内に位置決めされたバルキング剤を排出するためにカニューレ内に移動可能に位置決めされたプランジャとを備え、

前記プランジャが、鋭い先端の遠位端を超えて遠位に前進可能である送出システム。

【請求項9】 前記組織安定化手段が、前記フレキシブルな本体の側部にキャビティを備えている請求項8に記載の送出システム。

【請求項10】 前記管状本体が、前記キャビティに真空をもたらすために該キャビティに連絡する管腔をさらに備えている請求項9に記載の送出システム

。

【請求項11】 内視鏡を受容するためのオーバーチューブであって、

近位端、遠位端、および縦軸を有する細長いフレキシブルな管状本体と、
内視鏡を受容するためその内部を延びる少なくとも1つの管腔と、
該管腔に連絡する前記本体上の開口と、
組織が該開口に入ることができる深さを制限するために、前記開口と一直線に
配置された前記本体内のリミット面と
を備えているオーバーチューブ。

【請求項12】 前記管状本体が側壁を有し、前記開口が前記側壁にある請求項11に記載のオーバーチューブ。

【請求項13】 前記リミット面が、実質上縦軸に平行な第1の平面上に在る請求項12に記載のオーバーチューブ。

【請求項14】 前記リミット面が前記開口と協働して組織キャビティを形成し、該組織キャビティが、半径方向に、前記本体の外径の約10%~約90%の範囲内の深さを有する請求項13に記載のオーバーチューブ。

【請求項15】 前記リミット面が複数の孔を備える請求項11に記載のオーバーチューブ。

【請求項16】 流動性媒質を組織層の下で所定の形状に導入する方法であって、

組織表面上の第1の部位を確認するステップと、
前記組織表面の面から所定の距離だけ離して前記組織を持ち上げて、該組織の下に低圧ゾーンを生み出すステップと、

第1の体積の流動性媒質を前記低圧ゾーンに注入し、該媒質が、前記低圧ゾーンの影響を受ける形状をとるようにするステップと、

形状が十分保たれるように、該媒質を十分に硬化させるステップとを備えている方法。

【請求項17】 前記組織表面上の部位を確認するステップが、食道の壁面上の部位を確認することを備える請求項16に記載の流動性媒質を導入する方法。

【請求項18】 前記流動性媒質がヒドロゲル材料を含む請求項16に記載の流動性媒質を導入する方法。

【請求項19】 フレキシブルな本体を備え、下部食道括約筋付近の粘膜の下に移植するための食道バルキングデバイス。

【請求項20】 前記フレキシブルな本体が、充填剤と、下部食道括約筋付近の隣接する組織からの組織の内部成長を可能にする付着面とをさらに備える請求項19に記載の食道バルキングデバイス。

【請求項21】 前記フレキシブルな本体が、鈍い非外傷性のエッジを備え、事前に形成された細長い構造を有する請求項19に記載の食道バルキングデバイス。

【請求項22】 近位端および遠位端を有する長楕円形であって、前記近位端の断面が前記遠位端よりも小さくなるようになされた長楕円形を備える請求項19に記載の食道バルキングデバイス。

【発明の詳細な説明】**【0001】****【発明の属する技術分野】**

本発明は、一般に、食道補綴の分野に関し、より詳細には、補綴用バルキングデバイスを粘膜下に挿入するためのプロテーゼ送出装置について開示する。

【0002】**【従来の技術】**

胃食道逆流は、胃から食道に胃酸が逆流する、すなわち逆に流れる身体的な状態である。逆流エピソードがしばしば生じると（1週間当たり2回またはそれ以上）、胃食道逆流症（GERD）と呼ばれるより深刻な問題が生じる可能性がある。胃食道逆流症は最も一般的な形態の消化不良であり、米国内では症状が断続的に出るケースが成人の約40%、症状が毎日出るケースが数十%である。

【0003】

消化不良、または胸焼けは、胸骨または胸甲の後ろ側の灼熱感または不快感と定義され、GERDの最も一般的な症状である。GERDのその他の症状には、嚥下障害、嚥下痛、出血、むしずと、酸の誤嚥に起因する喘息や咳、断続的な喘鳴音などの肺の症状が含まれる。消化不良は、心筋梗塞または重症の狭心症の症状によく似る可能性がある。GERDの発症には、一過性の下部食道括約筋の弛緩、LES休止時の緊張の低下、胃内容排出の遅延、および効果的ではない食道クリアランスを含む、多くの要因が寄与すると考えられる。この分野では多くの人々が同意していることであるが、GERDの主な原因とは、下部食道括約筋の能力が不十分であることである。

【0004】

下部食道括約筋または弁は、胃食道（GE）移行部に位置する平滑筋からなり、食物および液体が胃の中に入るように、そして胃の内容物が逆行しないように機能する。休止時に、LESは、胃内圧力よりも10mmHg～30mmHg高い高圧ゾーンを維持する。嚥下する際、食道が収縮する前にLESが弛緩し、それによって食物が胃の中に入ることが可能になる。食物が胃の中に入った後、LESが収縮して、胃の内容物および酸が食道に逆行するのを防止する。LESが

開閉するメカニズムは、迷走神経による神経支配と、ガストリンやその他の可能性ある胃腸ホルモンのホルモン調節の影響を受ける。

【0005】

GERDの重症度は患者によって様々であり、極端な場合には、食道びらん、食道潰瘍、および食道狭窄を含めた合併症が観察される。食道狭窄は、食道粘膜が酸の逆流に長時間曝されることによって生じる重篤な状態である。狭窄の最も一般的な臨床症状は嚥下障害である。狭窄の無い食道逆流から生じる嚥下障害とは異なり、狭窄によって引き起こされる嚥下障害は進行性であり、胃に入ることができる塊のサイズは次第に小さくなる。食道びらんおよび潰瘍化に加え、食道粘膜が胃酸に長時間曝されることによって、バレット食道と呼ばれる状態になる可能性がある。バレット食道は、正常な扁平上皮が異常な円柱上皮に置き換わることを特徴とする食道障害である。この組織構造の変化は、深刻な逆流を示すものとして臨床上重要であるだけでなく、食道に円柱上皮が出現したことにより癌を示すことになるからである。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

胃食道逆流症を治療する現行の方法は、減量や、GERDの症状を悪化させるある特定の食物を摂らないこと、過剰に屈曲させないことなど、生活様式を変更することからなる。頭をベッドよりも高くすることによって、夜間の逆流防止を助ける。これらの回避戦略は役に立つ可能性があるが、GERDの治療に関し、生活様式を修正するだけの有効性を支持するデータは比較的ごくわずかしかない。

【0007】

GERDを治療するための投薬は、ほとんど成果の無い状態で、または全く成果の無い状態で、何年も投与されてきた。TUMS（登録商標）やROLAIDS（登録商標）などの従来製酸薬は、短期間の緩和をもたらすが、しばしば下痢や便秘などの副作用が生じる。シメチジン（Cimetidine）やラニチジン（Ranitidine）などのH₂受容体拮抗薬は、GERDの症状を抑制するのに比較的より効果的であるが、これらの対症療法ではこの病気の根本的

な原因を治療することができない。プロトンポンプ阻害剤であるオメプラゾール (Omeprazole) やランソプラゾール (Lansoprazole) などのより強力な分泌阻害剤は、H₂拮抗薬よりも効果的であるが、これらの薬剤は高価であり、長期使用により負の副作用が生じる。

【0008】

GERDの治療では、生活様式の修正および投薬でこの衰弱した状態を治療することができない場合、外科手術が魅力ある代替の治療法になっている。利用可能な数多くの逆流手術があるが、それはこの問題を完全に抑制するどの手法も不備な点があることをおそらくは意味している。最も一般的に行われる手術であるニッセン・フンドプリケーション (Nissen Fundoplication) は効果的であるが、狭窄形成およびガス鼓脹症候群をしばしば併発する。腹腔鏡によるニッセン (Nissen) 法も開発されたが、別の面で問題をもたらし、長期にわたる結果については依然として疑問の余地がある。さらに、経皮的な腹腔鏡技法が開発された。(例えば、Angelchikに付与された米国特許第5,006,106号参照。)人工弁の経食道移植など、侵襲性が最小限に抑えられた技法も試みられた。(例えば、Reichに付与された米国特許第4,846,836号参照。)GERDの治療および予防の分野における大規模な試みにもかかわらず、既存の治療形態には全て欠点がある。

【0009】

前記事項に鑑み、従来技術で例示された様々な努力にもかかわらず、侵襲性が最小限に抑えられたバルキングプロテーゼと、下部食道括約筋付近に経食道送出手術を行うための展開方法が依然として求められている。

【0010】

【課題を解決するための手段】

本発明の一態様によれば、内視鏡の遠位端に結合させて粘膜下プロテーゼ送出手術装置を作り出すためのオーバーチューブが提供される。オーバーチューブは、近位端、遠位端、および縦軸を有する細長いフレキシブルな管状本体を備える。管状本体内部には、内視鏡を受容するための少なくとも1つの管腔が延びている。この本体には、管腔に連絡する開口が設けられ、またこの本体内部には、組織が

開口に入ることができる深さを制限するために、開口と一直線上に並べられたリミット面が設けられている。典型的な場合、管状本体は側壁によって画定され、開口は側壁にある。一実施形態でのリミット面は、側壁からずれて好ましくは縦軸にほぼ平行な第1の面に在る。リミット面には、内視鏡を真空にしてこのリミット面の方向に開口を通して組織を吸い込むことができるように、複数の孔が設けられることが好ましい。

【0011】

本発明の別の態様によれば、組織層の下に流動性媒質を所定の形状で導入する方法が提供される。この方法は、組織表面上の第1の部位を確認するステップと、この組織表面を含む面から所定の距離だけ組織を持ち上げて、組織の下に低圧ゾーンを生み出すステップとを備える。低圧ゾーンには第1の体積の流動性媒質を注入し、この媒質が、低圧ゾーンの影響を受ける形状をとるようにする。その後、この媒質がその形状をしっかりと保持するように、十分に硬化させる。

【0012】

一実施形態では、組織表面上の部位を確認するステップは、食道の壁面上の部位を確認することを備える。この部位は、下部食道括約筋付近であることが好ましい。この方法はさらに、第2の部位を確認するステップと、この第2の部位に第2の体積の流動性媒質を導入し、その後、この第2の体積の媒質を、その形状がしっかりと保持されるように十分に硬化するステップを備えることができる。第1および第2の部位の少なくとも1つは食道の後壁面上にあることが好ましい。

【0013】

本発明の別の態様によれば、組織部位を安定化し、その組織の下にプロテアーゼを導入する方法が提供される。この方法は、細長いフレキシブルな管状装置であって、その遠位端に側部開口を有する装置を提供するステップを備える。側部開口はその部位に位置決めされ、装置に吸引力を及ぼして、組織を側方に向けて側部開口へと吸い込む。組織の側方への進行は、この組織が装置内のリミット面に接触することによって制限される。その後、組織をリミット面に接触させながら、その部位の表面下にプロテアーゼを導入する。

【0014】

本発明の別の態様によれば、組織表面の下にプロテアーゼを導入する方法が提供される。この方法は、近位端および遠位端を備えた細長い本体と、遠位端付近にある凹部と、この凹部を横切るように仕向けられた、遠位開口を有する内部導入管腔とを有するプロテアーゼ送出装置を提供するステップを備える。凹部は、組織表面上の部位に隣接して位置決めされており、組織はこの凹部に吸い込まれる。プロテアーゼは、内部導入管腔の遠位端から出て組織表面内を進んで行く。

【0015】

本発明の別の態様によれば、組織表面の下にプロテアーゼを導入するための送出装置が提供される。送出装置は、近位端および遠位端を有する細長い本体を備える。この本体には組織安定化面が設けられ、プロテアーゼ展開管腔がこの本体内を延びているが、この展開管腔は、縦軸および遠位端を有するものである。展開管腔の遠位端は、組織安定化面の近くに位置決めされている。組織安定化面は、凹面を備えることが好ましい。送出装置は、本体内を延びて組織安定化面に連絡する管腔を備えることが好ましく、したがって、この管腔に吸引力を及ぼして、組織安定化面に隣接する組織を吸い込むことができる。

【0016】

本発明の別の態様によれば、膨張性粘膜下バルキング剤を送出するための送出システムが提供される。この送出システムは、近位端と、遠位端と、この遠位端付近にある組織安定剤とを有する細長いフレキシブルな本体を備える。この本体には、鋭い遠位端を有する管状カニューレが位置決めされている。カニューレは、鋭い遠位端が安定剤によって安定化された組織に貫入できるように、軸方向に移動可能なものである。カニューレ内には、このカニューレ内に事前に置かれたバルキング剤を排出させるために、プランジャが移動可能に位置決めされている。一実施形態で、プランジャは、鋭い先端である遠位端を超えて、遠位方向に進行可能である。組織安定剤は、フレキシブルな本体の側部のキャビティを構成することが好ましい。管状本体は、このキャビティを真空にしてその内部に組織を吸い込ませるために、このキャビティに連絡する管腔を備えている。

【0017】

本発明のその他の特徴および利点は、添付図面および特許請求の範囲と共に考えると以下の好ましい実施形態の詳細な説明を考慮することによって、当業者に明らかになるであろう。

【0018】

【発明の実施の形態】

図1を参照すると、胃10と下部食道12の一部の概略図が示されている。食道12は横隔膜14内を延び、その下で食道12が胃10の内部に連絡している。下部食道12と胃10との間の移行部付近には、本発明による1対の胃食道補綴用バルキングデバイス16が示されている。

【0019】

図示される実施形態では、バルキングデバイス16が粘膜下組織17内に送出されている。粘膜下組織17は、粘膜15と環状筋19との層の間に位置する組織の繊維層である。環状筋19は、当技術分野で十分理解されているように、縦走筋21の層で取り囲まれている。バルキングデバイス16は、本明細書の他の部分で論じられるように、粘膜15の下に送出されることが好ましい。バルキングデバイス16は、図示されるように粘膜下組織17内に送出することができ、または粘膜15と粘膜下組織17との間など、隣接する組織平面の界面に送出することができ、または粘膜下組織17と環状筋19との間に送出することができる。バルキングデバイス16は、環状筋層19から内側に向かって半径方向に位置決めすることが好ましい。

【0020】

図1に示される解剖学的構造では、不相応に機能する生来の下部食道括約筋以外は概して正常であるが、本発明は、裂孔ヘルニアなど下部食道に異常がある患者にも有用である。この状態では、胃10の壁の一部が横隔膜14を通り、この横隔膜14よりも上方に延びてヘルニアになる。下部食道に裂孔ヘルニアまたは別の異常が存在すると、食道補綴用バルキングデバイス16送出位置に影響があると考えられるが、通常なら本発明の補綴用バルキングデバイス16で治療することができる患者の適格性は、失われることがない。

【0021】

図1に示すように、食道バルキングデバイス16は一般に、括約筋付近にある粘膜下組織など粘膜の下に、または隣接する組織平面間に送出される。粘膜下組織は弾力性ある組織であり、バルキングデバイス16送出用のキャビティを生成するために膨張させる必要がある。あるいは、以下により詳細に論じるように、粘膜下組織を機械的切開技法または焼灼器を使用して切開することができる。

【0022】

理想的には、食道バルキングデバイス16は、括約筋を横断して延びる位置に送出され、または括約筋に密に隣接する位置に送出され、それによって残りの括約筋の活動が最適化され、食道の粘膜領域が酸の逆流から保護されるようになる。バルキングデバイス16の精密な位置決めは、患者の解剖学的構造およびGERDの重さによって大きく左右され、送出時における臨床上的選択の問題になる。例えば裂孔ヘルニアの患者の場合、食道バルキングデバイス16はできる限り括約筋の近くに送出されるが、ヘルニアによってバルキングデバイス16の操作が乱されないように注意を払わなければならない。

【0023】

都合のよいことに、本発明の食道バルキングデバイス16によれば、括約筋のいかなる残留閉鎖圧力機能も高められ、そのため食道への胃の内容物の逆流が効果的に減じられ、または逆流が防止される。図1に示す開いた状態または弛緩した状態では、食道バルキングデバイス16により、食物および液体が食道を通過して胃の中に入ることができる。しかし図2に示すように括約筋が閉じているとき、食道バルキングデバイスは括約筋の収縮と相俟って十分な軸の長さに沿って閉鎖圧力を増大させ、それによって胃の内容物の逆流が妨げられ、または防止される。

【0024】

LES機能不全の程度に応じて複数の食道バルキングデバイス16を食道の内層に送出させることができる。LES機能を改善するために2個または3個またはそれ以上の食道バルキングデバイス16を利用する場合、バルキングデバイス16を、LESの周囲に間隔を空けて配置することができる。一般に、食道の縦軸に垂直な実質上同一の横断面上に、多数のバルキングデバイス16を配置する

ことになる。硬質の接続を用いることなく多数のバルキングデバイス16を使用することによって、塊が通過できるように、かつ食道の自然の機能により良好に適応できるように、LESをかなりの程度まで半径方向に膨張させることができる。

【0025】

患者の解剖学的構造およびGERDの程度に応じ、残りのLES機能による動作が最大限になるように、様々な長さおよび断面形状を有する食道バルキングデバイス16を送出する。医療従事者は、送出手中の食道バルキングデバイス16の特定の形状およびデザインを選択するとき、例えば一般的な食道マノメトリおよび内視鏡による技法を使用することによって、特定の患者に関し、括約筋により実現された閉鎖の程度（例えば閉鎖圧力）ならびに下部食道固有のどのような解剖学的特徴も測定することができる。

【0026】

閉じた括約筋の断面形状が不規則であることから、バルキングデバイス16の断面形状は、本明細書に開示する特定の実施形態を含むが、これに限定されることのない広く様々な形状のいずれかをとることができる。一般に、食道バルキングデバイス16の膨張した横断面の所望の厚さは、管腔の直径およびLES機能不全の程度に応じて様々である。本発明により作り出されたバルキングデバイス16は、そのバルキング領域、すなわちこのバルキングデバイスが括約筋または括約筋付近の領域内に占めることになる全断面積であって「バルキングゾーン（bulking zone）」と呼ばれる領域によって評価することができる。一般に、横断面の面積がより広いと、疾病の所与の状態でより高い閉鎖圧力が生成される。

【0027】

図3、図4、図5、及び図6は、本発明の食道バルキングデバイス16の異なる構成および特徴を示す。食道バルキングデバイス16は、一般に、長楕円形、円筒形、楕円形、円環形、またはピロー形を構成し、近位端18および遠位端20を有する。本明細書で使用する「遠位」とは、胃に近い位置を指し、「近位」とは、口に近い位置を指す。一実施形態では、近位部分23は遠位部分25より

も小さい断面積を有している。あるいは、食道バルキングデバイス16の実施形態は、近位部分23と遠位部分25の断面積および形状がおおよそ同じである円筒形(図4および図6)または楕円形(図示せず)にすることができる。バルキングデバイス16は、本体内に送出された後、移植前の形状を十分に保持することが好ましい。

【0028】

適切な食道バルキングデバイス16は、膨張したときの軸の長さが0.5cm~5.0cm、幅(円周方向)が0.2cm~2.0cm、厚さ(半径方向)が0.2cm~2.0cmになる軟らかくフレキシブルな本体を備える。本発明の多くの食道バルキングデバイス16は、長さが1.0cm~4.0cmの範囲内、幅が0.2cm~1.5cmの範囲内、厚さが0.2cm~1.5cmの範囲内にある。一実施形態では、食道バルキングデバイス16は長さが2.0cm~3.0cm、幅が0.8cm~1.0cm、厚さが0.4cm~0.6cmである。断面形状は、望みに応じて円形、卵形、またはその他の形状にすることができる。

【0029】

長さとの厚さの比は一般に約15:1以下であり、しばしば約6:1以下または4:1以下である。長さとの厚さの比は、状態の重さに応じて3:1未満程度でも望ましいと考えられる。バルキングデバイス16の断面積は、同じデバイス16の長さに沿った異なる位置で変えることもできる。上述のように、最適な寸法は患者に特異的なものと考えられ、本明細書の開示に鑑み、当業者にとって定型的な実験により決定することができる。

【0030】

例えば、弛緩して開いたときの直径が2.0cmであるLESは、管腔断面積が3.14cm²である。バルキングゾーン内の全断面積が0.785cm²であるバルキングデバイス16を備えることによって、25%のバルキング機能を実現することができる。バルキング領域は、粘膜の下を1~3cmの長さにわたって軸方向に延びるように適合された、ほぼ卵形または長方形の断面(例えば0.443cm×1.772cm)を有する食道バルキングデバイス16の領域を表

すと考える。

【0031】

一般に、本発明の目的は、下部食道括約筋の閉鎖圧力を増大させることである。本発明の発明者等は、最小軸有効LES長に沿って維持される少なくともある最小閉鎖閾値の閉鎖圧力によって、食道逆流が十分に減少すると考えている。腹部内（すなわち横隔膜14よりも下位にある）食道では、有効LES長が約2cmであることが望ましいと考えられる。その長さに沿った平均圧力は、約10mmHgを超えることが好ましく、少なくとも約15mmHgであることが好ましく、約15mmHg～約30mmHgの範囲にあることが最適である。

【0032】

あるぎりぎりの限界内では、LESの閉鎖圧力を少しでも増加させることによって症状を改善することができる。例えば、何人かの患者はそのLES閉鎖圧力が約5mmHg程度であり、これは重篤なGERD症状によって得られるものである。上端では、最小拡張期圧程度の圧力を超える閉鎖圧力によって血流が妨げられ、それによって局所的な圧迫壊死の危険性が増大する。最小拡張期圧をわずかに下回る圧力では、嚥下機能が妨げられたままになる可能性がある。したがって本発明は、少なくとも約1.0cmの長さに沿って、好ましくは少なくとも約2cmまたは2.5cmまたはそれ以上の長さに沿って、閉鎖圧力を、治療前の約10～15mmHgを下回る値から、治療後に好ましくは約18または20mmHg～約25または30mmHg程度という値に増加できることが好ましい。

【0033】

特定の患者または特定のクラスの患者に関してバルキングデバイスの所望の全断面積および長さを決定した後、単一のバルキングデバイス、または所望の断面積を一緒に生成する一連のバルキングデバイスに対するその断面積の割振りを決定しなければならない。この臨床上的決定では、患者の下部食道構造固有のどのような態様も、疾患の程度およびその結果必要とされるバルキングの全領域と共に、考慮に入れらる。一般に、単一のバルキングデバイスが大きいと、送出的ために大きい粘膜下ポケットが必要になり、その結果、プロテアーゼのすぐ隣りの領域の組織がより多く破壊されるが、これはある患者にとっては望ましくないこと

と考えられる。さらに、単一のデバイスが大きいほど移動する可能性が大きくなるが、これは、単一の大きいデバイスの断面積の半分をそれぞれが有する2つのバルキングデバイスで、同じ全プロテーゼ体積を送出した場合には低減されるものである。

【0034】

バルキングデバイス16はフレキシブルであることが好ましく、生来の粘膜組織に迫るほど柔らかさの程度が高いので、隣接する組織の外傷が最小限に抑えられる。したがってバルキングデバイス16の材料は、十分な圧力を局所的に加えて圧迫壊死を引き起こすことができないように、十分に柔らかいことが好ましい。局所的な圧力が約70 mmHgを超えると、局所的な組織壊死が生じる危険性がある。当業者に理解されるように、バルキングデバイス16の形状(例えば刃形)は、バルキングデバイスの適合性を最適化する構造材料の柔らかさと相俟って作用する。滑らかで鈍い非外傷性の外面であることが好ましい。

【0035】

ある適切なバルキングデバイスの構造は、部分的または完全に液体または半液体が充填された可膨張性ピローまたはバルーンが使用され、それによって一端を蠕動圧縮によって圧縮し、他端を球状に膨張させることができる。本明細書の開示に鑑み当業者に理解されるように、バルキングデバイスの体積をこのバルキングデバイスの一端から他端に流動させ且つ戻すことができることにより、蠕動波の通過が可能になる。適切なエラストマー性バルーンには、当業者に理解されるように、シリコンやラテックス、ウレタンなどの材料が含まれる。

【0036】

柔らかいことに加え、いくつかの実施形態におけるバルキングデバイスは圧縮性でもよい。このため、LESを通過するものが何も無いときには充填剤24およびバルキングデバイス16本体を膨張させることができるが、嚥下中は例えば半径方向の厚さを約4 mm以下に、好ましくは約2 mm以下に圧縮することができる。嚥下後、充填材料24および本体は元に戻ってLES閉鎖機能を容易にすることが望ましい。このように、バルキングデバイス16は、残りのどのようなLES機能とも協働して逆流の発生を最小限に抑えることができる。

【0037】

図5を参照すると、バルキングデバイス16は、一般に、その中に充填剤24を封入する外面26を備えている。外面26は、充填剤24と均質なものでよく、または、充填剤をカプセルに包むためのフレキシブルな壁27の形をとる異なった材料の面でよい。充填剤24の周りにバリア被覆を設けるため、熱処理や溶媒に曝すなどして充填剤24とは異なる物理的性質を均質材料外壁27に与えることができる。

【0038】

食道バルキングデバイス16は、本明細書の開示に鑑み当業者に理解されるように、単体の、または複数構成要素の構造として様々な方法で製造することができる。例えばバルキングデバイス16は、シリコーンフォームやポリウレタンフォームなどの生体適合性フォーム材料の単一要素として成形された単体構造でよく、またはそのようなフォームのブロックから切り取ったものでよい。このようなフォーム部品は、組織の内部成長を容易にする多孔質フォームの外部スキン層26により作製することができる。

【0039】

あるいは、食道バルキングデバイス16は、共に接続された少なくとも2つの構成要素を有する本体を備えることができ、例えば発泡ポリテトラフルオロエチレン(PTFE)などの多孔質材料またはその他の組織の内部成長材料の外部スリーブまたは層27を、簡単な充填操作によってまたは2種の材料と一緒に結合させることによって、充填剤24の周りに位置決めすることにより作製することができる。発泡PTFEを使用する場合、シリコーンベースの接着剤で結合させる前に、PTFE面をエッチングするステップを実行することができる。あるいは、フォーム、接着剤、およびPTFEが積み重ねられたものを同時に圧縮して加熱することにより接着するプロセスを使用することができる。外部層27は、本明細書の開示に鑑み当業者に理解されるように、溶媒結合や熱結合、接着剤などの様々な手法のいずれかによって、バルキングデバイス16に固定することができる。

【0040】

本発明の発明者等はさらに、移動しにくくするための表面のきめ、コーティング、または構造を有する食道バルキングデバイス16の実施形態を企図している。一般に、外部層27または充填剤24の外表面26全体には、細胞内部成長など組織の付着を容易にするためにコーティングをすることができ、または、きめを作り出すことができる。得られた外表面26は、バルキングデバイス16と一体にすることができ、あるいは直接または間接的にバルキングデバイス16に接続することができ、その結果、このデバイス16を食道壁の所望の位置に位置決めして保持することができるようになる。外表面26には、追加としてまたは別法として、本明細書の開示に鑑み当業者に理解されるように、フックやバンプ、タック、クリップ、縫合糸、ステープル、組織接着剤、付着ストリップ、付着スポット、付着コネクタ、その他の付着手段などの様々な組織保持構造のいずれかを設けることができる。

【0041】

図6に示すように、本発明の一実施形態には、別法として、1つまたは複数の付着面28がデバイス16の周囲に間隔を空けた状態で設けられ、その結果、全表面26よりも狭い範囲に隣接する組織からの組織の内部成長が容易になる。付着面28のデザイン、間隔、および全面積は、臨床上の目的に応じて広く様々に変えることができる。

【0042】

例えば、バルキングデバイスの除去が予想されない実施形態では、組織の内部成長面積をバルキングデバイス16の表面26の75%~100%ほどに広げることができる。あるいは、ある期間が経過した後にバルキングデバイス16を除去できることが好ましい適用例では、細胞内部成長面のパーセンテージは、食道壁内での移動が適度に抑えられるのに必要とされる最小限の値に保たれることが好ましい。したがって、いくつかの実施形態では、組織の内部成長面28は、バルキングデバイス16の全表面積の約20%以下を覆い、ことによっては約5%以下を覆う。このように、バルキングデバイス16を除去する際の組織への外傷を、最小限に抑えることができる。患者のLES機能不全の進行および/または加齢に伴って変化する患者の解剖学的構造の変化により良好に適応させるため

、新しい移植が必要になる可能性があるので、バルキングデバイス16は除去し易いものであることが望ましいと考えられる。

【0043】

一実施形態では、1つまたは複数の付着面28が、バルキングデバイス16の円周方向に延在する。あるいは、組織の内部成長面28は、食道バルキングデバイス16の長さに沿って軸方向に延在する。さらに、付着面28は、食道バルキングデバイス16の表面の周りに分布されたスポットまたはパッチの形で設けることができる。

【0044】

細胞内部成長領域28の多孔度は、約 $20\mu\text{m}$ ～約 $100.0\mu\text{m}$ またはそれ以上の範囲に及ぶものでよい。細胞内部成長領域28の多孔度は $20\mu\text{m}$ ～ $50\mu\text{m}$ に及ぶことが望ましく、多くの実施形態で、細胞内部成長領域28の多孔度は $20\mu\text{m}$ ～ $30\mu\text{m}$ に及ぶ。

【0045】

適切な外部層27および/または付着面28の材料には、ポリテトラフルオロエチレン(PTFE)、ポリエチレンテレフタレート、ポリエステル、ポリウレタン、シリコン、ダクロン(Dacron)、ポリプロピレンニット、および本発明の開示に鑑み当業者に明らかなその他の材料が含まれる。本発明の一実施形態では、細胞内部成長領域28は孔径が $22\mu\text{m}$ のPTFEを含む。この多孔度であると、組織平面に沿ってデバイス16が軸方向に移動するのを防止するために、食道バルキングデバイス16への浅い内部成長が可能になると考えられ、しかも比較的容易な外植が可能になる。

【0046】

粘膜下への食道バルキングデバイス16の送出は、本明細書の開示に鑑み当業者に明らかにされるように、様々な方法のいずれかによって実現することができる。送出システムは、基本的な送出ステップを実現するために、既存の内視鏡およびその他の外科手術器具から特別に構成しまたは組み立てることができる。

【0047】

一般に、特定の患者に対する送出部位は、内視鏡やマノメトリなどによって確

認められる。送出部位に隣接する組織は、穿刺または切開を行うことができるように、固定されていることが好ましい。食道内層の固定化は、内視鏡の作動通路を通して前進することができるような鉗子を利用して組織を掴むことにより実現することができる。あるいは、内視鏡を通して管腔を真空にすることにより組織を固定化することができる。

【0048】

組織把持器または真空によって付着された組織を牽引することにより、プロテアーゼの挿入が可能になるように粘膜に穴をあける。粘膜層には、当技術分野で理解されるように様々な方法で穴を開けることができる。本発明の方法の一態様によれば、針を利用して粘膜に穴を開け、生理食塩水溶液などのある体積の流体を注入することによって水泡を作り出す。あるいは、電気焼灼カッタまたは様々な鋭利な切開器具のいずれかを利用して粘膜に穴を開け、粘膜下領域にアクセスすることができる。

【0049】

粘膜に孔が形成されると、粘膜下組織には嚢窩が形成される。嚢窩は液体注入によって形成することができ、それによって上記論じた水泡を大きくする。あるいは、先端が鈍い様々な器具のいずれかを利用して、粘膜下組織上でまたは隣接する組織平面間で鈍い切開を行い、それによって、プロテアーゼを受容するための嚢窩を形成することができる。あるいは、挿入および膨張用にバルーンなどの膨張装置を特別に成形して、粘膜下組織を分離し、粘膜下嚢窩を設けることができる。

【0050】

粘膜下嚢窩の形成後、その中に1つまたは複数のバルキングデバイス16を導入する。バルキングデバイス16は、把持器、クラムシェル展開装置、またはその他の器具によって挿入することができる。バルキングデバイス16の形状等に応じて、例えば管の遠位端からプロテアーゼを押し出すように軸方向に移動可能なコアを前進させることによって、バルキングデバイス16を管状要素の遠位端から展開することができる。ワイヤやストリング、タブなどの1種または複数の引張り要素をバルキングデバイス16上に設けることができ、したがって把持器を使用

して、遠位の力が加えられた状態で、遠位に延びる引張り要素を嚢窩内に前進させることができ、または最初の粘膜穿刺よりも下位で第2の粘膜穿刺を行ってその内部を通して引張り要素を引っ張り、それによってバルキングデバイス16を嚢窩内に前進させることができる。

【0051】

バルキングデバイス16を粘膜下嚢窩内に配置した後、粘膜開口は自然に閉じ、または様々な閉鎖技法のいずれかを使用して閉じることができる。当技術分野で理解されるように、従来の縫合糸、結紮帯またはステーブル、またはその他のクリップを、内視鏡を用いる際に利用することができる。あるいは、局所的な接着剤またはその他の接着剤パッチを利用して、粘膜内の開口を閉じることができる。

【0052】

したがって、図7および図8を参照すると、粘膜の下に水泡またはポケットを設けるための一方法が概略的に示されている。粘膜15、粘膜下組織17、および環状筋層19を有する食道12の一部が図示されている。内視鏡30は、鼻から、または口から導入され、食道を経て、遠位端32が所望のバルキングデバイス送出部位付近に位置決めされるまで前進する。粘膜15の一部34は、例えば内視鏡30の遠位端32から皮下針38を導入することによって水泡状に持ち上げられる。この皮下針36を利用して、n-生理食塩水やその他の生物学的に許容される材料などの流体媒質38を粘膜15の下に注入し、水泡40を形成する。皮下針36の適正な位置決めは、当技術分野で理解されるように、触覚のフィードバックによって確実にすることができる。あるいは、粘膜15の一部34は、食道の壁を真空にすることによって粘膜下組織17から持ち上げることができる。

【0053】

水泡形成後、図9に示すように、小さい切開またはアクセス部位42を設ける。バルーン拡張カテーテル44などのキャビティ形成装置は、このアクセス部位42を通して水泡内に導入することができる。バルーン46を膨張させ、それによって食道壁内にポケット40を形成する。バルキングデバイス16を粘膜下組

織17内に送出する場合、粘膜下組織17の繊維組織には反跳性があることから、一般にバルーン拡張カテーテル44はバルキングデバイス16の体積よりも大きい体積に膨張させなければならない。

【0054】

別のポケット形成装置を拡張しまたは操作した後、バルーン拡張カテーテル44またはその他のデバイスのサイズを減少させて除去し、それによって、1つまたは複数のバルキングデバイス16用の受容キャビティ46を残す。次いで様々な送出器のいずれかを使用してバルキングデバイス16をキャビティ内に挿入することができるが、そのデザインはバルキングデバイス16のサイズおよび形状に依存する。前述のステップは、希望に応じ、LES付近における食道の周囲の2ヶ所またはそれ以上の箇所を繰り返すことができる。

【0055】

キャビティ46を形成する代替の方法を図13～図15に示す。この実施形態では、鋏48などの機械的切開装置を粘膜15の下に導入し、粘膜下組織12のばねのような組織を切断するように操作して、粘膜下バルキングデバイス16を受容するためのキャビティ46を生成する。

【0056】

図16を参照すると、組織表面下の送出部位に再現可能なアクセスをとることができる医療装置の遠位端の構成が示されている。前に述べたアクセスおよび送出方法の有用性にも関わらず、それぞれの再現性は臨床医のスキルによって様々である。図16～図18に示す装置によれば、粘膜下プロテアーゼ送出の手法ごとの再現性が高まり、臨床経験および技術的スキルに起因するばらつきが最小限に抑えられる。

【0057】

図16に示す遠位端の構造は、内視鏡またはその他の細長い医療装置と一体的に製造され、または後で取り付けられた、キャップの形をとる。キャップ50は、概ね管状要素の形をとる側壁52を備えるが、他の構造も利用できる。側壁52は、ポリカーボネートやアクリル樹脂、HDPE、ナイロン、PTFE、ステンレス鋼、その他医療装置の技術分野で周知のものなど様々な生体適合性金属ま

たはポリマーから作製することができる。一実施形態では、キャップ50の軸方向の長さは約2.2インチ(約4.7cm)であり、外径が約0.6インチ(約1.5cm)、側壁の厚さが約0.06インチ(約0.15cm)である。

【0058】

側壁52は、近位端54と遠位端56との間に延在する。遠位端56は、非外傷性の表面が得られるように鋭くないことが好ましい。キャップ50には、標的部から組織を受容するため、好ましくは側壁52上に開口58が設けられる。一実施形態では、開口58は、軸方向の長さが約1.25インチ(約3.18cm)であり、幅が約0.28インチ(約0.71)である。この実施形態では、細長いバルキング要素の標的部への導入が容易になるように、概ね長方形の開口58が設けられる。プロテーゼのサイズおよび形状に応じて、以下に論じるように、第1の開口58に関するその他の構成を利用することができる。

【0059】

組織安定化面またはリミット面62は、少なくとも後述するキャビティ65の壁の一部を構成する。図示される実施形態では、リミット面62は、第1の開口58から内側に向けて(中心の縦軸に向けて)位置決めされたシェルフやプレート60などの面の側面上にある。組織安定化面62は、シェルフ60を通してキャップ50内の真空管腔66に連絡する1つまたは複数の孔64を備えることが好ましい。真空管腔66は、内視鏡またはその他の医療装置の管腔に結合するように適合され、したがって、真空管腔66に真空を引き起こすことができる。

【0060】

組織安定化面62は、組織開口58と協働して、医療装置内に組織受容キャビティ65を構成する。キャビティ65の全体的な形状および体積は、意図する用途に応じて広く様々に変えることができる。例えば、組織開口58は、実施形態に示されるように概ね長方形である。あるいは、組織開口58は、所望の粘膜下低圧ゾーンまたはプロテーゼの長さおよび幅に応じて、卵形または楕円形、または円形の形をとることができる。さらに、組織安定化面62は、組織開口58の方向に窪ませることができ、または図示するように概ね平面状にすることができる。一実施形態では、組織安定化面62は円筒の側壁の一部の形をとり、したが

って軸方向ではほぼ線状の構成になり、横断面では丸みを与えられた曲線になる。組織安定化面62に関する概ね円錐形または半球状の構成には、その頂点に孔64も設けることができ、または組織安定化面62上に位置決めされた複数の孔4を設けることができる。組織安定化面62には、面62に沿った粘膜下組織の滑りを最小限に抑えるため、複数の隆起や溝などの摩擦強化構造を設けることもできる。

【0061】

使用中、組織開口58に隣接して位置決めされた組織は、孔64を経て真空がもたらされるのに応答して組織開口58および隣接する組織安定化面62に引き込まれる。したがって組織安定化面62は限界部としての役割をし、その結果、真空に応答して開口58に引き入れられる組織の量を再現可能に制御する。

【0062】

キャップ50は、その近位端54に第2の開口68を設けることができる。第2の開口68は、内視鏡またはその他の医療装置に結合するように適合される。このため、環状凹部などの取付構造70を近位端54に設けて、その内部への内視鏡（図示せず）の遠位端の挿入を容易にすることができる。キャップ50は、ねじ込み係合や、スナップ嵌合またはその他の締りばめ構造、接着剤、あるいは当技術分野で知られている付着技法など、様々な方法のいずれかで内視鏡に固定することができる。

【0063】

内視鏡に結合するとき、内視鏡のレンズは、キャビティ65内に進行した組織を内視鏡の光学素子を通して視覚化することができるように、キャップ50内に向けることが好ましい。これは、透明な材料からシェルフ60を構築することによって、かつ/または内視鏡のレンズと組織開口58の間に観察孔72を設けることによって、実現できる。

【0064】

内視鏡の作動通路は展開管腔74と一直線上に並んでいる。展開管腔74は、内側隔壁76によって少なくとも部分的に構成することができる。図示される実施形態では、隔壁76が、遠位方向において半径方向に外側に向かって傾斜し、

その結果、遠位方向での展開管腔74の内径が先細りになっている。これは、キャビティ65内に引き込まれた組織に展開装置（以下に非常に詳細に論じる）を接着する際の助けとなる。展開管腔74は、遠位端78を有する。展開管腔74は、展開管腔74内を前進しかつ遠位端78から出る細長い装置が組織開口58全体の少なくとも途中まで延びるように仕向けられる。展開管腔74内を前進する針や焼灼チップ、その他の切開構造などの穿刺装置は、組織安定化面62との接触をもたらす組織に入り、その下を移動する。

【0065】

図17および図17Aを参照すると、内視鏡を本発明の適用例に適合させるため、内視鏡の遠位端を前進するようにかつシースのように近位側に引っ張られるように適合された、オーバーチューブの実施形態の側面図が示されている。以下の図18に関連して論じられる代替の適用例では、遠位端の構成は、関連する内視鏡の無いアクセスカテーテル上にある。

【0066】

図示する実施形態では、フレキシブルな管状シース80が遠位端56から近位側に延在する。管状シース80は、標準的な内視鏡を受容するようにかつ密接に嵌合するように、寸法決めされていることが好ましい。例えば、本発明で使用するある一般的な内視鏡の外径は、約9.8mmである。管状シース80内の、対応する管腔120は、内径が約1.1mmであり、軸方向の長さが約60cmから約120cmの範囲内である。管状シース80は、カテーテル製造の技術分野で従来からあるような様々なポリマー材料のいずれかを含むことができる。管状シース80は、中間部53の側壁52および遠位端56アセンブリのその他の構造部品と一体的に形成することができ、またはそれらに結合させることができる。一実施形態では、管状シース80はPVCを含み、その壁の厚さは約0.050（約0.13cm）である。

【0067】

近位に延びる展開管腔74は、管状壁82内に構成される。この構造では、管状壁82が内視鏡の少なくとも一部と平行に延びており、したがって、展開カテーテルまたはその他の展開装置は、内視鏡の作動通路内を前進する必要が無い。

展開管腔74は遠位端78で終わり、展開装置または穿刺装置を、キャビティ65内に引き込まれた組織に向ける。近位では、展開管腔74はマニホールド内で終わることができ、追加として、望むならフラッシュポート128を設けることができる。

【0068】

内視鏡を受容するための中央管腔120は、中間部53の遠位端122と近位内視鏡シール124の間に延在する。遠位先端56は、装置の非外傷的導入が可能になるように、中間部53を超えて延在することが好ましい。遠位先端56には、ワイヤの配置が容易になるように、ガイドワイヤ管腔126を設けることが好ましい。ガイドワイヤ管腔126は、装置の長さの全体を通して近位側に延在させることができ、または遠位先端56部の近位端付近など、装置の側面に沿って近位側のポート127に出ることができる。

【0069】

図17に示すオーバーチューブの一実施形態では、管状シース80および遠位端56アセンブリの全長が約34.8（約88.4cm）程度である。オーバーチューブの外径は約0.7（約3.2cm）であり、組織開口58と組織安定化面62との間の組織キャビティの深さは約0.2（約0.5cm）である。本発明の開示に鑑み当業者に明らかにされるように、装置の種々の機能的特徴およびその他の臨床上の目的に適應させるため、これらの寸法のいずれも変えることができる。

【0070】

図18を参照すると、本発明による粘膜下送出装置の、「非直視下（blind）」実施形態の概略側面図が示されている。送出装置73には、近位端77および遠位端56を有する細長いフレキシブルな本体75が設けられている。近位端77には、装置の機能性に応じて様々な特徴のいずれかを有することができるマニホールド79が設けられている。図示される実施形態では、マニホールド79に展開装置アクセスポート81が設けられている。アクセスポート81は、展開管腔74に連絡している。展開管腔74は、フレキシブルな本体75の長さ全体にわたって延在し、既に論じたように、組織キャビティ65で、または組織キ

キャビティ65付近で、遠位端78に連絡する。

【0071】

近位マニホールド79には、真空ポート83がさらに設けられている。真空ポート83は、フレキシブルな本体75の長さ全体にわたって延在する真空管腔に連絡し(図示せず)、既に論じたように1つまたは複数の孔64を介して組織キャビティ65に連絡している。

【0072】

図18に示す送出装置の実施形態は、直接目に見えるようにすること無く利用することができる。十分な組織がキャビティ65内に引き込まれたときを臨床医に知らせるため、センサを備えることが好ましい。このため、様々なセンサのいずれかを考案することができる。一実施形態では、圧力センサを真空管腔に連絡させた状態で配置する。十分な組織がキャビティ65に入って1つまたは複数の真空ポート83を塞いだとき、圧力の変化が真空管腔内で感知される。視覚、聴覚、または触覚のいずれか1つ、またはこれらを組み合わせたフィードバックを臨床医に与え、十分な体積の組織がキャビティ65に入ったことを知らせる。あるいは、様々な物理的圧力ゲージのいずれかをキャビティ内に設け、その内部の組織の存在を検出するのに利用することができる。

【0073】

展開カテーテル73は、様々な方法のいずれかで使用することができ、その寸法および材料は、特定の意図される用途に適応するように修正することができる。例えば、展開装置73は、鼻または口を通して食道の治療部位にアクセスするのに利用することができる。特に鼻の内部を前進させようとする適用例では、遠位端56に細長い先細りの非外傷的先端を設け、その結果この装置によって、外傷を最小限に抑えた状態で軟口蓋からそらすことが可能になる。軸方向の長さが約1 (約2.5cm) から約5 (約13cm) の範囲内にある遠位先端が企図され、これはポリウレタンまたはその他の軟質材料で構築(例えば成形)することができる。

【0074】

鼻または口からのアクセスでは、管状本体75の直径は約5mm~約20mm

の範囲内でよく、軸方向の長さは約70cm～約120cmの範囲内であり、管状本体75は、カテーテル構築の技術分野で周知の様々な手法のいずれかで構築することができる。例えば、追加の機能が望まれる場合には追加の管腔（例えばガイドワイヤ管腔）を設けた状態で、管状本体75の長さのほとんどに2つの管腔押しを含めることができる。この押しは、HDPEやPTFE、ナイロン、アクリル樹脂、PVC、あるいは当技術分野で周知のその他のポリマーなど、様々な材料のいずれかを含むことができる。組織キャビティ65を含む遠位端56および遠位側壁52は別々に形成することができ、熱溶融や接着剤結合、あるいは当技術分野で知られているその他の技法などの様々な方法のいずれかによって、押しに固定することができる。

【0075】

図19から図23を参照すると、前に述べた実施形態のいずれかの展開管腔74内を前進することができる、様々な展開装置が示されている。図19を参照すると、展開装置90は一般に、近位端94および遠位端96を有する細長いフレキシブルな本体92を備える。内部要素98は、外部管100内に、軸方向に移動可能に位置決めされている。近位ロック機構101は、近位制御部103上に設けられている。遠位端96で、外部管100は、バルキング媒質106を受容するためのキャビティ102を備えている。遠位面108を有するプランジャ104は、内部要素98の遠位端に設けられており、キャビティ102内に軸方向に移動可能に位置決めすることができる。図21に示すように、内部要素98の遠位への前進により、プランジャ104はバルキングデバイス106を遠位に展開するようになる。

【0076】

展開装置90は、カテーテル構築の技術分野で知られている様々な方法のいずれかで構築することができる。例えば、内部要素98および外部管100のいずれかまたは両方は、内部要素98が外部管100内を軸方向に移動可能になるように寸法決めされた、ハイポチューブなどの金属管であり、あるいは、内部要素98および外部管100のいずれかまたは一方は、ポリマー押しであり、内部要素98は、管状構造または中実ロッドのいずれかであり、

【0077】

内径が約0.100（約0.25cm）の展開管腔74内を前進させようとする実施形態では、外部管100の外径は約0.095（約0.24cm）以下である。一実施形態では、内部要素98はステンレス鋼ロッドを備え、外部管100はポリイミド管を備える。展開装置90の軸方向の長さは約70cm～約100cmの範囲内であり、図示する実施形態では約100cmである。

【0078】

外部管100に対する内部要素98の軸方向の移動の長さは、遠位押込み面108をキャビティ102の遠位端110を超えた位置まで前進させるのに十分であることが好ましい。（膨張していない）直径が約2mmで軸方向の長さが約20mmのヒドロゲルバルキングデバイスを送出しようとする実施形態では、展開装置90は、プランジャ104上の遠位押込み面108がキャビティ102の遠位端110を少なくとも約10mm超えて延びることができるように構築される。本発明の発明者等は、キャビティ102の遠位端を超えるようにプランジャを延ばすことによって半液体またはゲルの形のバルキング剤を粘膜下組織領域内に展開することができ、一方、展開装置90が近位収縮するとバルキング剤の後端の糸引きが組織アクセス経路内を近位側に延びるという可能性を最小限に抑えることができると決定した。

【0079】

一実施形態では、組織表面を穿刺するために、遠位端96に鋭点112が設けられる。この実施形態では、外部保護シースを外部管100上に軸方向に移動可能に支持することができ、その結果、外部カバー114を遠位に前進させることによって先細の遠位先端112を保護する。代替の実施形態（図21）では、遠位端96は尖っていない。

【0080】

広く様々な膨張性バルキングデバイスまたはその他の粘膜下プロテアーゼのいずれかを送出するために、展開装置の中でも特に図19から図22に開示される送出システムの展開を本発明に従って使用することができる。適切なバルキングデバイスは、2種類の大まかなカテゴリのどちらかに分類される。第1は、所定の

構成を実現するために本質的に膨張するバルキングデバイスである。このカテゴリには、本明細書で以前開示したように、広く様々なカプセル、フォーム、およびヒドロゲルが含まれる。第2のカテゴリは、膨張または凝固の際に任意の特定の形状を本質的にとらず、本発明に従って使用するとき所定の形状をそのままの位置で実現することができる、流体またはゲルを含む。

【0081】

第1のカテゴリに関し、本明細書では既に様々なカプセルおよびフォームを開示した。さらに、1990年7月24日にStoy他に発行されたMethod for Preparing Polyacrylonitrile Copolymers by Heterogeneous Reaction of Polyacrylonitrile Aquagelという名称の米国特許第4,943,618号や、1993年10月12日にLovy他に発行されたHydrophilic Acrylic Copolymers and Method of Preparationという名称の米国特許第5,252,692号開示されているものなどの様々なヒドロゲルを使用することができるが、そのどちらの開示もその全体を参照により本明細書に組み込む。ヒドロゲルまたはその他の材料には、特に横方向での膨張比が少なくとも約100%程度であり、好ましくは500%を超えるものが選択されることが好ましい。したがって、キャビティ102内に位置決めされたときの直径が約1mmのヒドロゲルロッドは、そのままの位置で断面が約5mmまたは6mmまたはそれ以上に膨張することが好ましい。ヒドロゲルまたはその他のバルキング媒質は、組織導入路を通るなどして展開部位から移動する前に所定位置に固定されるよう、十分膨張させるのに十分な膨張比を示すものであることが好ましい。

【0082】

本発明の別の態様は、所定の形状を実現させる本質的な能力を持たず、それでも本発明の装置と共に使用するときには所定の構成のバルキング構造を生成する、流体またはゲルの形のバルキング媒質を導入できることである。これは、本明細書に開示した装置と食道の解剖学的構造との相互作用によって実現される。

【0083】

中心食道管腔は、厚さが約1.0mm～約2.0mm程度の粘膜層によって囲まれている。粘膜の下は粘膜下組織であり、その厚さは約0.5mm～約1mm程度である。粘膜下組織の下は様々な厚さの筋肉層であり、一般に約2mm～約3mm程度の厚さである。本発明の送出装置上のキャビティに粘膜が引き込まれると、粘膜下組織内には再現性ある低圧領域が生み出されるが、その形状は、キャビティ内に引き込まれた粘膜の形状に対応するものである。送出通路によって、展開針またはその他の装置は粘膜を通して粘膜下組織の低圧領域に直接向けられる。したがって、本発明によれば、重合性のまたは別の方法で硬化可能な流体またはゲルを、標的部位で粘膜下組織の低圧ゾーン内に注入することができ、その流体またはゲルは、開口58およびキャビティ65の深さの影響をおおいに受ける形をとることになる。さらに筋肉層は、本明細書で開示した装置を使用して粘膜に真空をもたらすことによる影響を実質上受けないが、その理由は、展開管腔によって展開装置が筋肉層に概ね平行になるように仕向けられるからである。このため、粘膜下組織の下の筋肉層に穴が開く危険性が最小限に抑えられる。筋肉層に穴が開くことにより生じるその他の厄介な問題とは、その層の外側に大動脈および迷走神経が近接して位置決めされていることである。

【0084】

紫外線(UV)で硬化可能な材料や、熱または触媒作用によって開始される重合性材料、本発明の開示に鑑み当業者による定型的な実験によって最適化することができるその他の材料など、様々な流体またはゲルのいずれかを利用することができる。別の有用なクラスのパルキング媒質としては、生体適合性の溶媒には可溶であるが粘膜下組織には不溶である生体適合性ポリマーが含まれる。生体適合性の溶媒は組織に対して可溶でありまたは分散性があり、その結果、生体適合性の溶媒は、生体適合性の溶媒が生体適合性ポリマーからその場で拡散して出て行くようになり、それによって、生体適合性ポリマーは、沈澱し、重合し、または別の方法でパルキング塊状に硬化することが可能になる。一実施形態では、パルキング媒質は造影剤をさらに含み、その結果、パルキング媒質の移植中および移植後にパルキング塊を視覚化することが可能になる。適切なパルキング媒質の例は、1998年7月28日にWallace他に発行された、Methods

for Treating Urinary Incontinence in Mammalsという名称の米国特許第5,785,642号に開示されており、その開示の全体を参照により本明細書に組み込む。

【0085】

図22を参照すると、可膨張性バルーン114を展開するように適合された、展開装置90用の代替の遠位端96が開示されている。バルーン114はその近位端に開口140が設けられており、穿刺可能な隔壁またはその他のシール可能な閉鎖構造を備えている(図示せず)。その上に少なくとも1つの可膨張性孔144を有する管142は、展開装置90の挿入中、移動可能となるように、閉鎖構造内に支持されている。可膨張性の管142に沿ったバルーン114の近位での移動は、ストッパ146によって制限される。粘膜下キャビティ内に配置した後、バルーン114を膨張させ、膨張管142を近位に引き出し、それによって膨張したバルーンを所定位置に残す。バルーンの収縮は、穿刺可能な隔壁を閉じることによって妨げられる。バルーンは、送出システムを粘膜下のスペース内に前進させ、カバーシース147を収縮させてバルーン114を露出させ、膨張管142を通してバルーン114を膨張させ、カテーテルシステムを引き出してバルーンを所定位置に残すことによって展開することができる。

【0086】

前述の発明を、ある特定の好ましい実施形態に関して開示してきたが、本明細書の開示に鑑み、本発明の範囲の精神から逸脱することなくその他の特定の実施形態を構築することができる。したがって、本出願人の発明の範囲は、本明細書に開示される特定の実施形態のいずれかに限定されるものではない上記の特許請求の範囲を参照することによって、決定される。

【図面の簡単な説明】

【図1】

膨張する前の食道と胃の間の接合部付近に位置決めされた、本発明による1対の胃食道バルキングプロテーゼであって、LESが開いている構造を示す概略図である。

【図2】

プロテアーゼが膨張した後であって、LESが閉じている構造を示す、図1と同様の概略図である。

【図3】

本発明の食道バルキングデバイスを示す概略斜視図である。

【図4】

本発明の別の食道バルキングデバイスを示す概略斜視図である。

【図5】

本発明の食道バルキングデバイスを示す断面斜視図である。

【図6】

組織の内部成長を促進させる表面領域を有する、本発明の食道バルキングデバイスの一実施形態を示す図である。

【図7】

バルキングデバイスを受容するブリスタまたはポケットを形成する前の、食道内に位置決めされた内視鏡を示す破断斜視図である。

【図8】

流体注入によってポケットを形成する、食道内に位置決めされた内視鏡を示す概略断面図である。

【図9】

アクセス切開を示す、図8と同様の側面図である。

【図10】

水疱内に挿入中の機械的拡張カテーテルを示す、図9と同様の側面図である。

【図11】

機械的拡張カテーテルが水疱内で拡大された状態を示す、図10と同様の側面図である。

【図12】

拡張カテーテルによって形成されたキャビティを示す、図11と同様の側面図である。

【図13】

切開具でポケットを形成する前の、水疱の上面図である。

【図14】

切開具が水疱内に挿入された状態の、図13と同様の上面図である。

【図15】

切開具が線維性粘膜下組織層内でポケットを切開している状態を示す、図14と同様の水疱の上面図である。

【図16】

粘膜下プロテゼを送出する内視鏡に取着させるための、キャップの側断面図である。

【図17】

粘膜下プロテゼを送出する内視鏡を受容するための、本発明によるオーバーチューブの概略側面図である。

【図17A】

図17に示すオーバーチューブの下面図である。

【図18】

「非直視下 (b l i n d) 」展開などに向けた、バルキングデバイス展開カテーターの概略側面図である。

【図19】

プロテゼ送出針アセンブリの概略側面図である。

【図20】

図19の送出針の遠位端を示す拡大断面図である。

【図21】

バルキング要素を排出させるためにプランジャが膨らんだ状態の、図20に示す遠位端の側面図である。

【図22】

可膨張性バルーンを展開するように適合された、展開カテーターの代替の遠位端の側面図である。

【符号の説明】

- 16 バルキングデバイス
- 24 充填剤

- 2 8 付着面
- 5 0 キャップ
- 5 2 側壁
- 5 4 近位端
- 5 6 遠位端
- 5 8 開口（第1の開口）
- 6 0 シェルフ
- 6 2 組織安定化面（リミット面）
- 6 4 孔
- 6 5 キャビティ
- 6 8 第2の開口
- 7 4 展開管腔
- 7 5 フレキシブルな本体
- 1 0 4 プランジャ
- 1 0 6 バルキングデバイス

【図1】

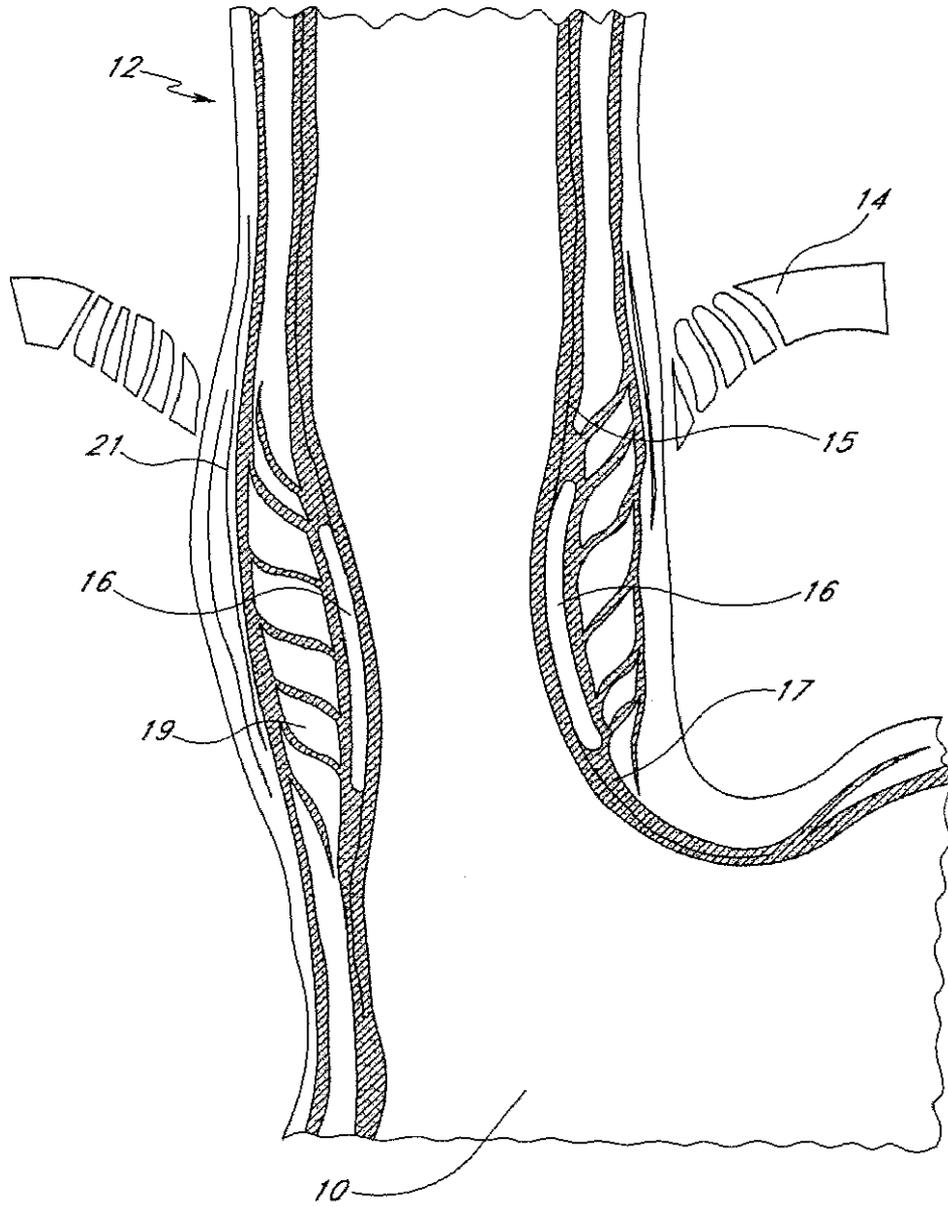


FIG. 1

【図2】

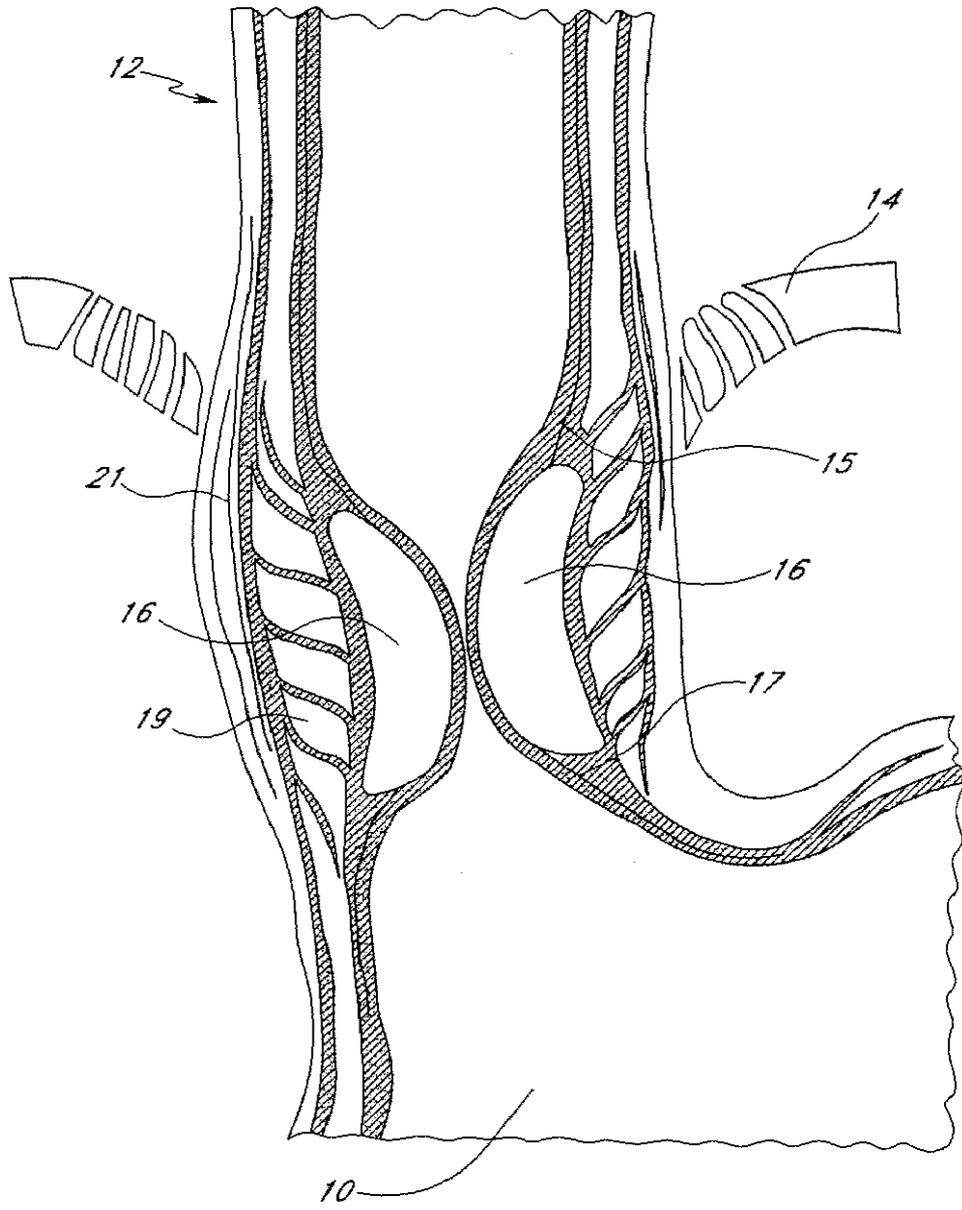


FIG.2

【図3】

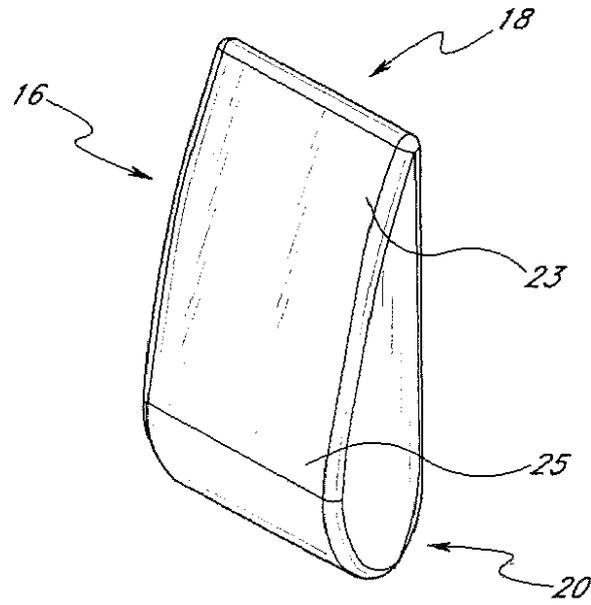


FIG. 3

【図4】

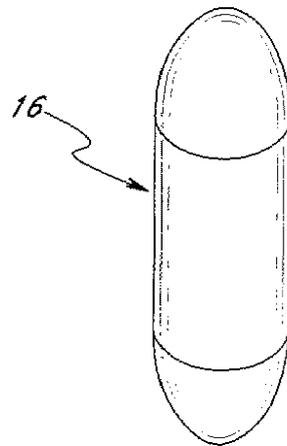


FIG. 4

【図5】

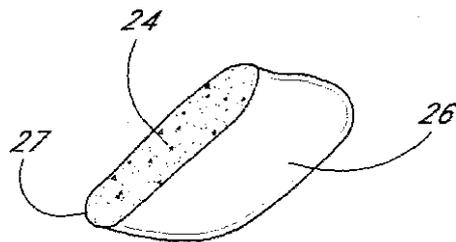


FIG. 5

【図6】

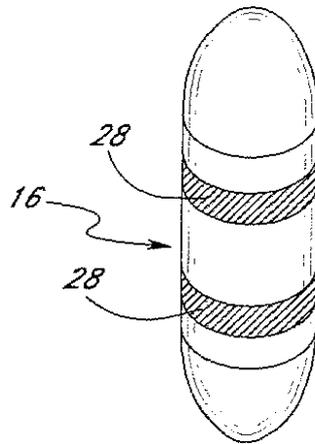


FIG. 6

【図7】

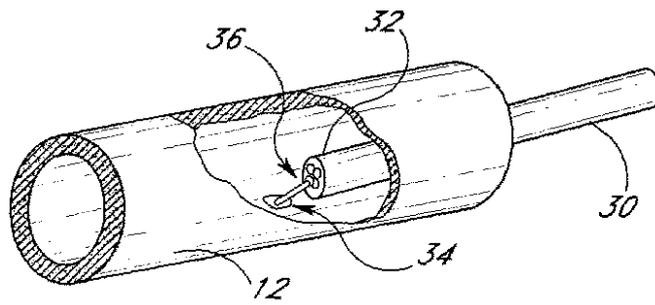


FIG. 7

【図8】

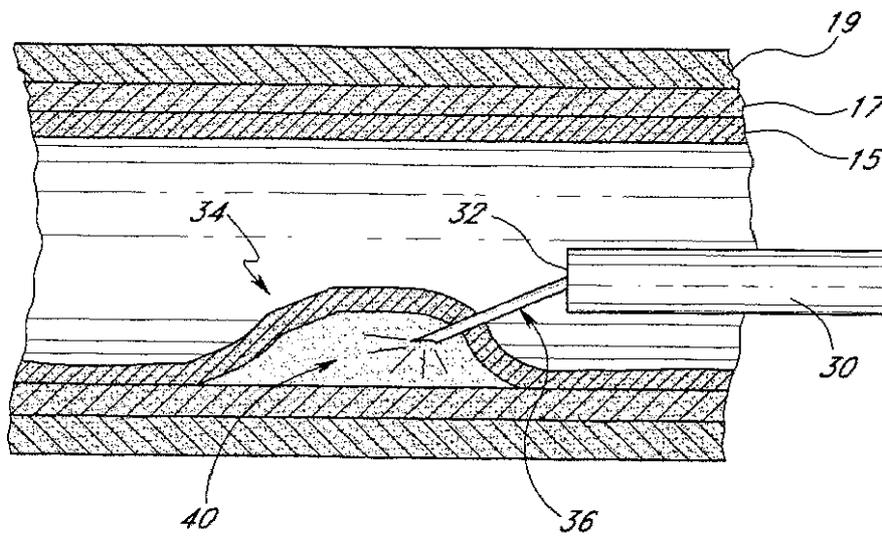


FIG. 8

【図9】

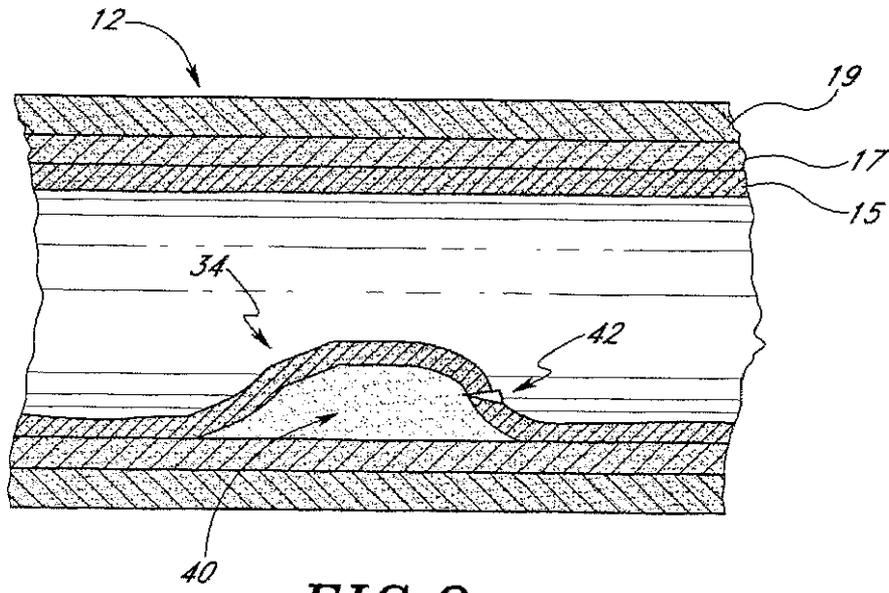


FIG.9

【図10】

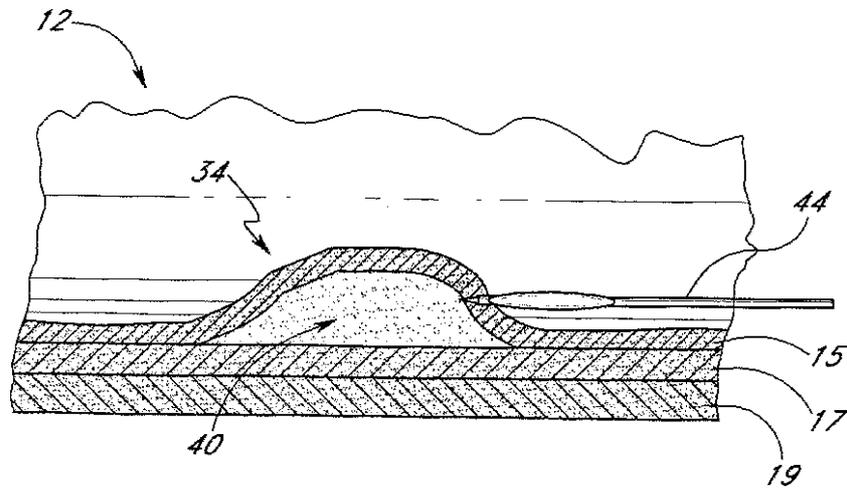


FIG.10

【図11】

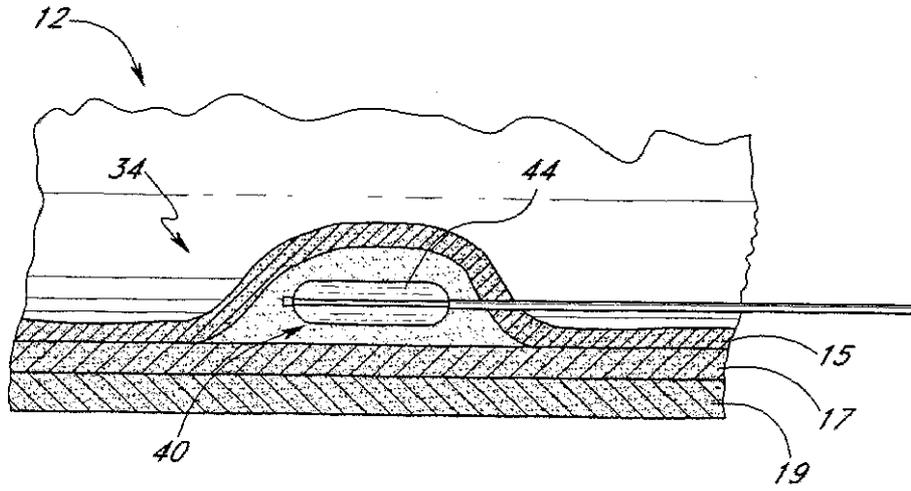


FIG. 11

【図12】

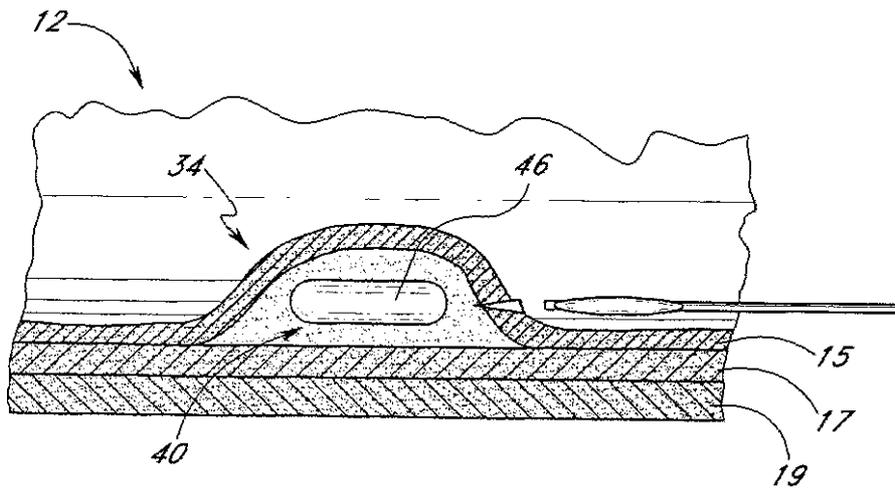


FIG. 12

【図13】

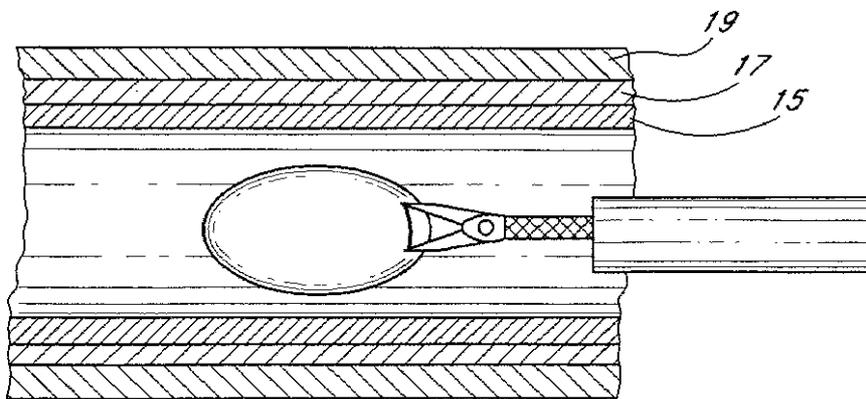


FIG. 13

【図14】

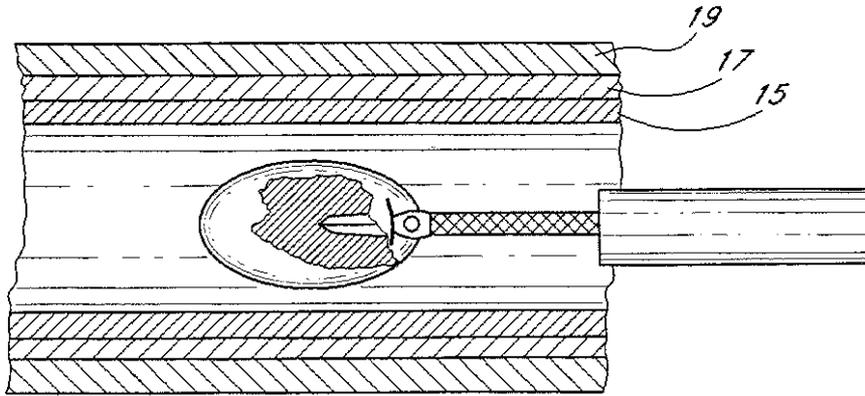


FIG.14

【図15】

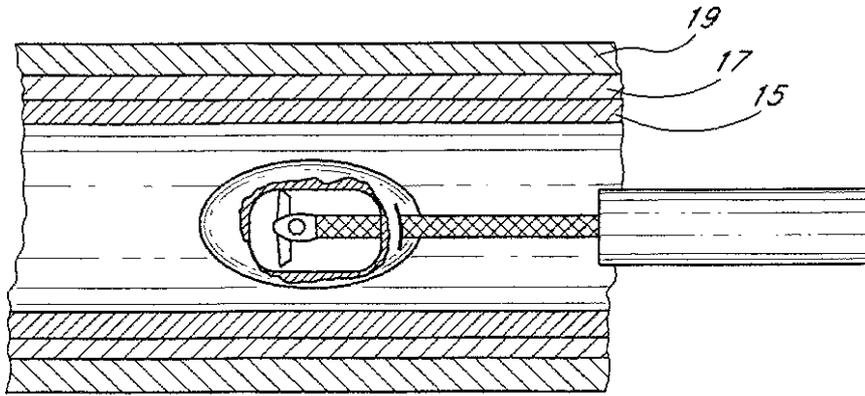


FIG.15

【図16】

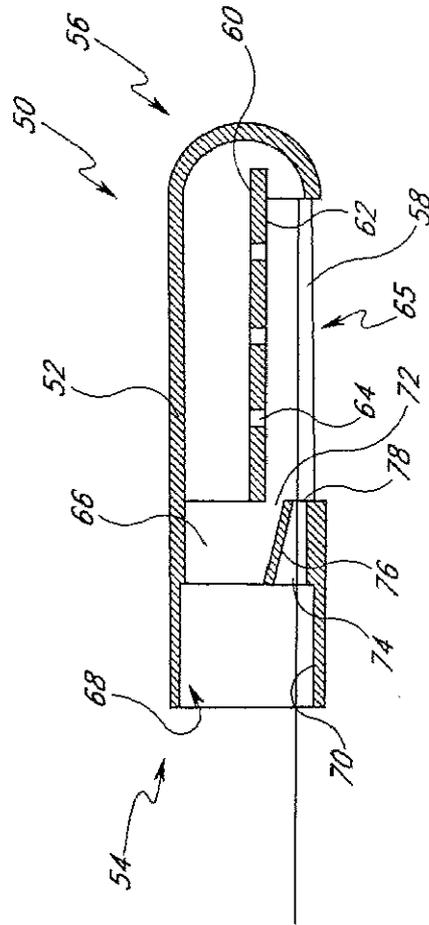


FIG. 16

【図17A】

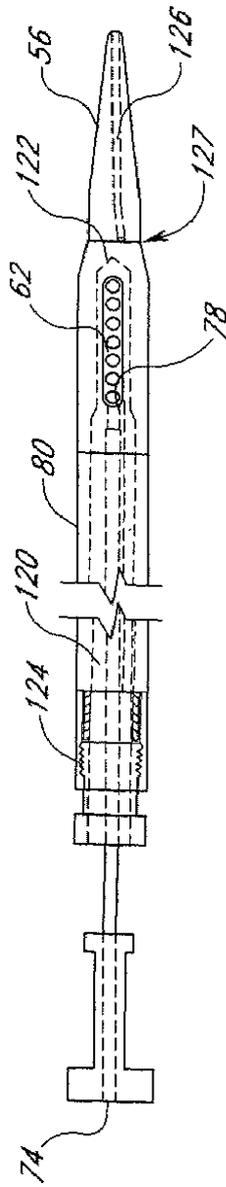
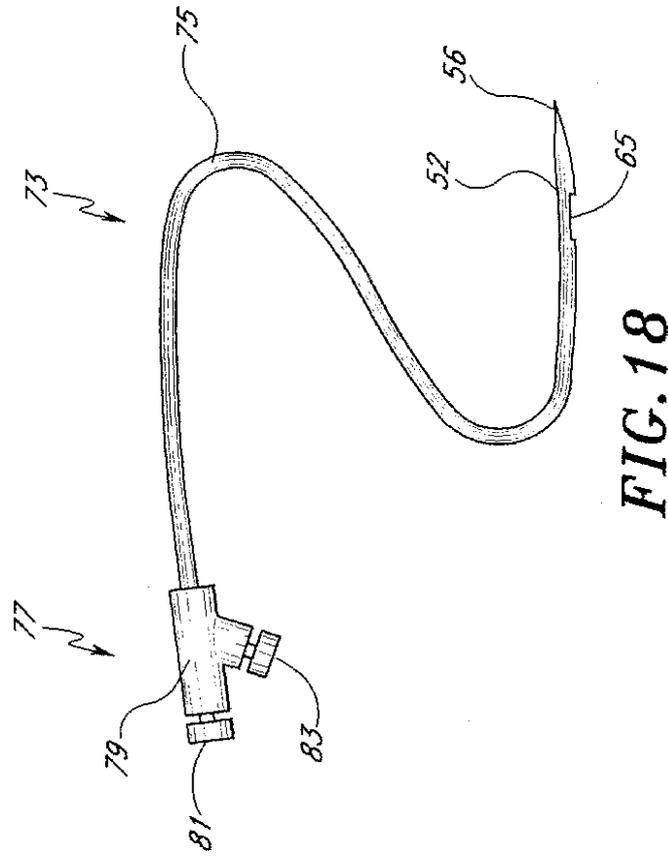


FIG.17A

【図18】



【図19】

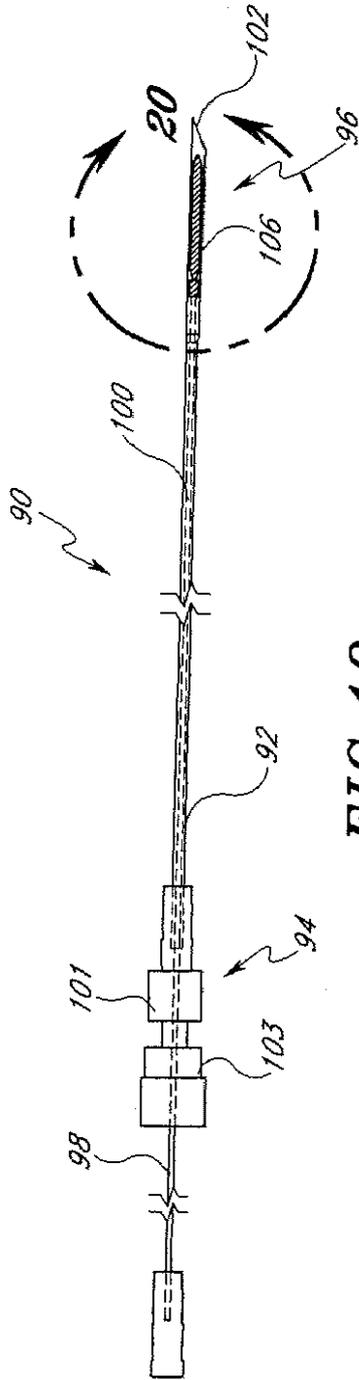


FIG. 19

【図20】

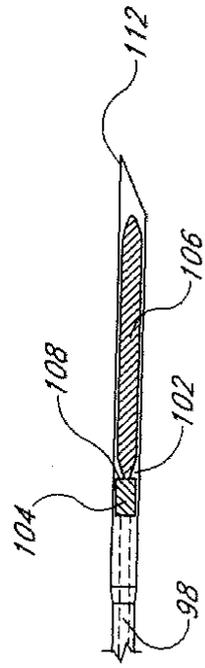


FIG. 20

【図21】

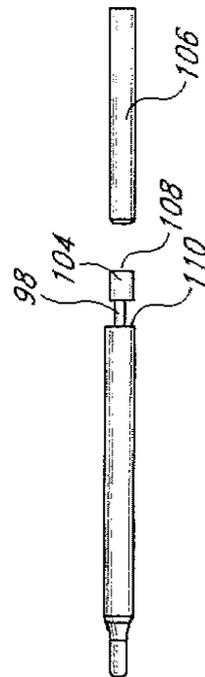


FIG. 21

【図22】

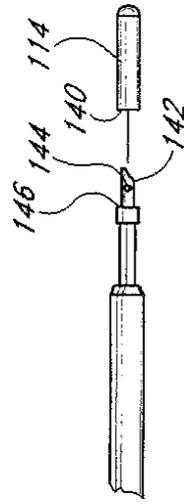


FIG.22

【國際調查報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US00/09143
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) :A61B 19/00 US CL :128/897 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 128/897; 600/26. 623/1, 2, 11 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) WEST Search Terms: submucosa, bulking device, prosthesis, acid reflux, esophagus, sphincter		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5,697,969 A (SCHMITT et al.) 16 December 1997, col. 3.	1-22
Y	US 5,885,619 A (PATEL et al.) 23 March 1999, col. 2.	1-22
Y	US 5,824,063 A (COX) 20 October 1998, col. 13.	1-22
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 22 MAY 2000		Date of mailing of the international search report 21 JUN 2000
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer <i>Brian Szmalski</i> FOR BRIAN SZMAL Telephone No. (703) 308-3737

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(72)発明者 ユーレック マットソー トーマス
アメリカ合衆国 92129 カリフォルニア
サンディエゴ ラ トートラ 12957

Fターム(参考) 4C060 GG21 GG40 MM26
4C167 AA77 AA80 CC16 DD10

专利名称(译)	粘膜下假体输送装置		
公开(公告)号	JP2002540838A	公开(公告)日	2002-12-03
申请号	JP2000608965	申请日	2000-04-06
[标]申请(专利权)人(译)	ENDONETICS		
申请(专利权)人(译)	结束氛遗传学公司		
[标]发明人	ジョンソンジョージエム ツカシマロス ユーレックマットソートーマス		
发明人	ジョンソン ジョージ エム. ツカシマ ロス ユーレック マットソートーマス		
IPC分类号	A61B17/00 A61B17/12 A61B17/30 A61B17/34 A61F2/00 A61F2/20 A61M37/00		
CPC分类号	A61B17/00491 A61B17/12022 A61B17/12036 A61B17/12099 A61B17/12131 A61B17/12136 A61B17/12186 A61B17/1219 A61B17/3478 A61B2017/00269 A61B2017/00827 A61B2017/1205 A61B2017/306 A61F2/0036 A61F2/20 A61F2002/044		
FI分类号	A61M37/00 A61B17/00.320		
F-TERM分类号	4C060/GG21 4C060/GG40 4C060/MM26 4C167/AA77 4C167/AA80 4C167/CC16 4C167/DD10		
优先权	09/287607 1999-04-07 US 09/524478 2000-03-13 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

公开了一种用于将假体填充装置 (16) 递送至组织表面下方的递送装置，例如治疗胃食管反流疾病的粘膜 (15)。该输送装置由展开导管 (73)，内窥镜 (30) 或内窥镜附件构成。扩张装置 (16) 与食管下括约肌 (LES) 中剩余的功能配合而增加了LES的闭合压力。它还公开了一种方法。

