

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4779968号
(P4779968)

(45) 発行日 平成23年9月28日(2011.9.28)

(24) 登録日 平成23年7月15日(2011.7.15)

(51) Int. Cl.	F I	
A 6 1 M 25/02 (2006.01)	A 6 1 M 25/02	L
A 6 1 M 37/00 (2006.01)	A 6 1 M 37/00	
A 6 1 M 1/28 (2006.01)	A 6 1 M 1/28	
A 6 1 L 29/00 (2006.01)	A 6 1 L 29/00	P
	A 6 1 L 29/00	H
請求項の数 31 (全 24 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2006-510746 (P2006-510746)
 (86) (22) 出願日 平成17年3月4日(2005.3.4)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2005/003775
 (87) 国際公開番号 W02005/084742
 (87) 国際公開日 平成17年9月15日(2005.9.15)
 審査請求日 平成20年1月29日(2008.1.29)
 (31) 優先権主張番号 特願2004-64562 (P2004-64562)
 (32) 優先日 平成16年3月8日(2004.3.8)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)
 (31) 優先権主張番号 特願2004-64563 (P2004-64563)
 (32) 優先日 平成16年3月8日(2004.3.8)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)

(73) 特許権者 510094724
 独立行政法人国立循環器病研究センター
 大阪府吹田市藤白台五丁目7番1号
 (73) 特許権者 000005278
 株式会社ブリヂストン
 東京都中央区京橋1丁目10番1号
 (74) 代理人 100086911
 弁理士 重野 剛
 (72) 発明者 巽 英介
 大阪府吹田市千里山西2-11-16
 (72) 発明者 水野 敏秀
 大阪府高槻市塚原二丁目1-8
 (72) 発明者 妙中 義之
 大阪府豊中市東泉丘4丁目1番5-101号

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 カフ部材

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

生体の皮膚と皮下組織とに挟まれるように配置され、一方の面が該皮下組織に重なるフランジ部と、

該フランジ部の該皮下組織側の面から立設された筒状部と

を有するカフ部材であって、

該フランジ部は、該皮下組織に重なる第1のフランジ部と、

該皮下組織側の面が該第1フランジ部の該皮下組織と反対側の面に重なる第2フランジ部と、

該第2フランジ部の該皮下組織と反対側の面に重なる高分子材料製パッドとを有しており、

前記筒状部は該第1フランジ部の該皮下組織側の面から立設されており、

該第1フランジ部及び筒状部は、熱可塑性樹脂又は熱硬化性樹脂よりなる基材樹脂で形成された、平均孔径50~1000µmで見掛け密度が0.01~0.5g/cm³の、連通性のある多孔性三次元網状構造部を有しており、

該第2フランジ部は、熱可塑性樹脂又は熱硬化性樹脂よりなる基材樹脂で形成された、平均孔径1~100µmで見掛け密度が0.05~1g/cm³の、連通性のある多孔性三次元網状構造部を有しており、

該第2フランジ部は前記高分子樹脂製パッドの外縁よりも外方にまで延出しており、該第1フランジ部は第2フランジ部の外縁よりも外方にまで延出していることを特徴とする

カフ部材。

【請求項 2】

請求項 1 において、前記第 1 フランジ部は、楕円形、レンズ形、又は涙滴形の平面視形状を有しており、前記第 2 フランジ部は、該第 1 フランジ部と相似形で且つ該第 1 フランジ部よりも小さい平面視形状を有し、高分子材料製パッドは、該第 1 フランジ部と相似形で且つ該第 2 フランジ部よりも小さい平面視形状を有していることを特徴とするカフ部材。

【請求項 3】

請求項 1 又は 2 において、前記第 2 フランジ部の該皮下組織と反対側の面に凹所が設けられており、該凹所に前記高分子樹脂製パッドが嵌合していることを特徴とするカフ部材。

10

【請求項 4】

請求項 1 ないし 3 のいずれか 1 項において、該基材樹脂が、ポリウレタン樹脂、ポリアミド樹脂、ポリ乳酸樹脂、ポリオレフィン樹脂、ポリエステル樹脂、フッ素樹脂、尿素樹脂、フェノール樹脂、エポキシ樹脂、ポリイミド樹脂、アクリル樹脂及びメタクリル樹脂並びにこれらの誘導体よりなる群から選択される 1 種又は 2 種以上であることを特徴とするカフ部材。

【請求項 5】

請求項 4 において、該基材樹脂がポリウレタン樹脂であることを特徴とするカフ部材。

【請求項 6】

請求項 5 において、該ポリウレタン樹脂がセグメント化ポリウレタン樹脂であることを特徴とするカフ部材。

20

【請求項 7】

請求項 1 ないし 6 のいずれか 1 項において、該多孔性三次元網状構造部に、コラーゲンタイプ I、コラーゲンタイプ II、コラーゲンタイプ III、コラーゲンタイプ IV、アテロ型コラーゲン、フィブロネクチン、ゼラチン、ヒアルロン酸、ヘパリン、ケラタン酸、コンドロイチン、コンドロイチン硫酸、コンドロイチン硫酸 B、エラスチン、ヘパラン硫酸、ラミニン、トロンボスポンジン、ピトロネクチン、オステオネクチン、エンタクチン、ヒドロキシエチルメタクリレートとジメチルアミノエチルメタクリレートの共重合体、ヒドロキシエチルメタクリレートとメタクリル酸の共重合体、アルギン酸、ポリアクリルアミド、ポリジメチルアクリルアミド及びポリビニルピロリドンよりなる群から選択される 1 種又は 2 種以上が保持されていることを特徴とするカフ部材。

30

【請求項 8】

請求項 7 において、該多孔性三次元網状構造部に更に血小板由来増殖因子、上皮増殖因子、形質転換増殖因子、インスリン様増殖因子、インスリン様増殖因子結合蛋白、肝細胞増殖因子、血管内皮増殖因子、アンジオポイエチン、神経増殖因子、脳由来神経栄養因子、毛様体神経栄養因子、形質転換増殖因子、潜在型形質転換増殖因子、アクチビン、骨形質タンパク、繊維芽細胞増殖因子、腫瘍増殖因子、二倍体繊維芽細胞増殖因子、ヘパリン結合性上皮増殖因子様増殖因子、シュワノーマ由来増殖因子、アンフィレグリン、ベーターセルリン、エピグレリン、リンホトキシン、エリスロポイエチン、腫瘍壊死因子、インターロイキン - 1、インターロイキン - 6、インターロイキン - 8、インターロイキン - 17、インターフェロン、抗ウイルス剤、抗菌剤及び抗生物質よりなる群から選択される 1 種又は 2 種以上が保持されていることを特徴とするカフ部材。

40

【請求項 9】

請求項 8 において、該多孔性三次元網状構造部に細胞が接着されていることを特徴とするカフ部材。

【請求項 10】

請求項 9 において、該細胞が胚性幹細胞、血管内皮細胞、中胚葉性細胞、平滑筋細胞、末梢血管細胞及び中皮細胞よりなる群から選択される 1 種又は 2 種以上であることを特徴とするカフ部材。

50

【請求項 1 1】

請求項 1 0 において、該胚性幹細胞が分化されたものであることを特徴とするカフ部材。

【請求項 1 2】

請求項 1 ないし 1 1 のいずれか 1 項において、生体に対する流体の供給又は排出用のチューブが、該パッドと、カフ部材のフランジ部及び筒状部を貫通して挿通されていることを特徴とするカフ部材。

【請求項 1 3】

請求項 1 2 において、該チューブと該パッドとの界面が密封されていることを特徴とするカフ部材。

10

【請求項 1 4】

請求項 1 ないし 1 3 のいずれか 1 項において、第 1 フランジ部及び筒状部の多孔性三次元網状構造の平均孔径が $150 \sim 600 \mu\text{m}$ で、見掛け密度が $0.03 \sim 0.3 \text{ g/cm}^3$ であることを特徴とするカフ部材。

【請求項 1 5】

請求項 1 ないし 1 3 のいずれか 1 項において、第 1 フランジ部及び筒状部の多孔性三次元網状構造の平均孔径が $200 \sim 500 \mu\text{m}$ で、見掛け密度が $0.05 \sim 0.2 \text{ g/cm}^3$ であることを特徴とするカフ部材。

【請求項 1 6】

請求項 1 ないし 1 3 のいずれか 1 項において、第 1 フランジ部及び筒状部の多孔性三次元網状構造の平均孔径における孔径 $150 \sim 400 \mu\text{m}$ の孔の寄与率が 10% 以上であることを特徴とするカフ部材。

20

【請求項 1 7】

請求項 1 ないし 1 3 のいずれか 1 項において、第 1 フランジ部及び筒状部の多孔性三次元網状構造の平均孔径における孔径 $150 \sim 400 \mu\text{m}$ の孔の寄与率が 30% 以上であることを特徴とするカフ部材。

【請求項 1 8】

請求項 1 ないし 1 3 のいずれか 1 項において、第 1 フランジ部及び筒状部の多孔性三次元網状構造の平均孔径における孔径 $150 \sim 400 \mu\text{m}$ の孔の寄与率が 50% 以上であることを特徴とするカフ部材。

30

【請求項 1 9】

請求項 1 ないし 1 3 のいずれか 1 項において、第 1 フランジ部の多孔性三次元網状構造部の厚みが $0.2 \sim 5.0 \text{ mm}$ であることを特徴とするカフ部材。

【請求項 2 0】

請求項 1 ないし 1 3 のいずれか 1 項において、第 1 フランジ部の多孔性三次元網状構造部の厚みが $0.2 \sim 1.0 \text{ mm}$ であることを特徴とするカフ部材。

【請求項 2 1】

請求項 1 ないし 1 3 のいずれか 1 項において、第 1 フランジ部の多孔性三次元網状構造部の厚みが $1 \sim 7 \text{ mm}$ であることを特徴とするカフ部材。

【請求項 2 2】

請求項 1 ないし 1 3 のいずれか 1 項において、前記第 2 フランジ部の多孔性三次元網状構造部の平均孔径が $5 \sim 80 \mu\text{m}$ で、見掛け密度が $0.1 \sim 0.7 \text{ g/cm}^3$ であることを特徴とするカフ部材。

40

【請求項 2 3】

請求項 1 ないし 1 3 のいずれか 1 項において、前記第 2 フランジ部の多孔性三次元網状構造部の平均孔径が $10 \sim 70 \mu\text{m}$ で、見掛け密度が $0.1 \sim 0.5 \text{ g/cm}^3$ であることを特徴とするカフ部材。

【請求項 2 4】

請求項 1 ないし 1 3 のいずれか 1 項において、前記第 2 フランジ部の多孔性三次元網状構造の平均孔径における孔径 $30 \sim 60 \mu\text{m}$ の孔の寄与率が 10% 以上であることを特徴

50

とするカフ部材。

【請求項 25】

請求項 1 ないし 13 のいずれか 1 項において、前記第 2 フランジ部の多孔性三次元網状構造の平均孔径における孔径 30 ~ 60 μm の孔の寄与率が 30 % 以上であることを特徴とするカフ部材。

【請求項 26】

請求項 1 ないし 13 のいずれか 1 項において、前記第 2 フランジ部の多孔性三次元網状構造の平均孔径における孔径 30 ~ 60 μm の孔の寄与率が 50 % 以上であることを特徴とするカフ部材。

【請求項 27】

請求項 1 ないし 13 のいずれか 1 項において、第 2 フランジ部の多孔性三次元網状構造部の厚みが 0.1 ~ 10.0 mm であることを特徴とするカフ部材。

【請求項 28】

請求項 1 ないし 13 のいずれか 1 項において、第 2 フランジ部の多孔性三次元網状構造部の厚みが 0.5 ~ 5 mm であることを特徴とするカフ部材。

【請求項 29】

請求項 1 ないし 28 のいずれか 1 項において、第 2 フランジ部が高分子樹脂製パッドの外縁から延出する幅が 0.1 ~ 30 mm であることを特徴とするカフ部材。

【請求項 30】

請求項 1 ないし 28 のいずれか 1 項において、第 2 フランジ部が高分子樹脂製パッドの外縁から延出する幅が該第 2 フランジ部の厚み方向において変化することを特徴とするカフ部材。

【請求項 31】

請求項 1 ないし 28 のいずれか 1 項において、第 2 フランジ部が高分子樹脂製パッドの外縁から延出する幅は、高分子樹脂製パッドの上面において 3 mm 以下であり、第 1 フランジ部と接する底面において 1 mm ~ 30 mm であることを特徴とするカフ部材。

【発明の詳細な説明】

【発明の分野】

【0001】

本発明は、生体組織からの細胞の侵入が可能で、生体組織と頑強な癒着が得られるカフ部材に係り、特に、カニューレやカテーテル類を皮下刺入する療法である補助人工心臓による血液循環法、腹膜透析療法、中心静脈栄養法、経胃ろう栄養法、経カニューレ D D S 及び経カテーテル D D S などの生体皮膚刺入部に有用なカフ部材に関する。

【発明の背景】

【0002】

近年発達した補助人工心臓や腹膜透析などの療法で使用されるカニューレやカテーテルは、外界へ開放された脈管へ挿入・留置される尿道カテーテル、経消化管的栄養法及び気道確保術などと異なり、皮下組織を切開した上で刺入を行って生体内に留置する必要がある。生体内への留置が長期間へ及ぶ場合、生体内と外界を隔て、生体内への細菌の侵入や体液水分の揮発を防止するためにカフ部材（スキンカフなどともいう）を利用して疑似的に刺入部を密閉することが行われている。従来、補助人工心臓による血液循環法では、主としてポリエステル繊維からなるファブリックペロアを刺入カニューレに巻き付け、刺入部において該ファブリックペロアと皮下組織を縫合することで固定し、カニューレを留置している。腹膜透析療法においても、ポリエステル繊維からなるファブリックペロアなどをカフ部材としてカテーテルの皮膚刺入位置に固定し、このカフ部材を圧迫するように皮下組織を縫合することでカテーテルを留置している。これらファブリックペロアにはコラーゲンなどを含浸させ、より頑強な癒着を狙ったものもある。また、生体適合性に優れた部材からなるカフ部材を刺入部の皮下組織に固定させる方法もある。

【0003】

しかしながら、補助人工心臓による血液循環法は、患者体外に設置された脈動ポンプに

10

20

30

40

50

よって血液循環を補助する療法であるため、約1.5Hzに相当する脈動ポンプの振動がカニューレに伝達している。即ち、カニューレの刺入部は、常時、振動による力学的負荷を受けている。更に、患者自身の体位の変化、刺入部の消毒作業時などにカニューレが動くことによって皮下組織とカフ部材の接着界面にはこれを剥離しようとする応力が生じている。これらの応力負荷によってカフ部材と皮下組織の癒着性が低下することが要因と判断されるトラブルの代表例に、トンネル感染などの感染トラブルがあり、補助人工心臓療法の症例の中でも、これら感染トラブルの経験数は非常に多くなっている。細菌感染による合併症や心不全へ影響を考慮すれば、本療法においては感染を防止できるカフ部材の開発が急務であるといえる。

【0004】

同様に、皮下刺入を行ってカテーテルを長期間留置する腹膜透析療法においても、カフ部材に大きな課題がある。即ち、この療法では、透析液を注排液するためにカテーテルを腹腔内に留置するが、生体がカテーテルを異物と認識することによりカテーテルを排除しようとする作用が働き、皮下組織とカテーテルが癒着せず、表皮がカテーテルに沿って腹腔内へ入り込むダウングロース現象が生じてしまう。このダウングロースのポケットは、消毒液の到達を困難なものとし、表皮炎症やトンネル感染の要因となり、最終的には腹膜炎の誘発にも繋がっている。緑膿菌性の腹膜炎を頻繁に経験した患者においてSEP（硬化性被菌性腹膜炎）の発症率が高いという報告もあることを考慮すれば、カフ部材の改良による感染防止は腹膜透析療法の大きな課題であるといえる。

【0005】

上述の如く、コラーゲンを主成分とするカフ部材などが開発されているが、このようなカフ部材の場合、生理食塩水、アルコール、イソジン、血液、体液など液体を吸収することで体積が減少し、カテーテル刺入部に皮下組織を増殖させることが困難であり、その結果、ダウングロースの抑制効果は得られていない。

【0006】

皮下組織を増殖させることができるスポンジ状材料を利用するカフ材として、生体適合性のある樹脂製の多孔体をカテーテルなどの刺入管へ配置するものが特表平4-502722号公報に開示されている。しかしながら、このようなカフ材においては多孔体部分には皮下組織が浸潤して器質化されても、表皮は多孔体へ接着することなく刺入管に沿って皮下組織へ潜り込んでしまい、その結果、ダウングロースは抑制されない。

【0007】

略円盤のような多孔体と筒状の多孔体とを組み合わせ、円盤面に皮下組織を浸潤させるカフ材が考えられているが、円盤状の多孔体への皮下組織の浸潤は良好でありダウングロースを抑制することに効果はあるものの、表皮の接着は達成されず、表皮がカテーテルの体外露出部へ這って行くことで、表皮と円盤状多孔体の間に隙間が発生し、ここに膿や消毒液残骸が溜まることなどを要因としてポケット感染を惹起する問題があった。

【0008】

補助人工心臓療法においては、上記したダウングロースの問題以外に大きな問題がある。それは、カニューレ刺入部では皮下組織と外界との隔絶性が低くなっているために刺入部を水で濡らすことが許されず、日常行われる患者の身体を清潔に保つための処置としては体表面を清浄綿などで拭うのみで、入浴は勿論のことシャワーを浴びることも不可能となっている。このことは患者のQOL（クオリティー・オブ・ライフ）を非常に低いものとしている。

【発明の概要】

【0009】

本発明は、かかる従来技術の問題を顧みて達成されたものであり、ダウングロース作用による露出が抑制されるカフ部材ユニットとそのためのカフ部材とを提供することを目的とする。特に、本発明は、生体皮下組織から細胞が容易に侵入、生着し、毛細血管が構築されることで皮下組織との癒着が頑強に得られ、その結果、ダウングロースの進行を抑制し、トンネル感染を始めとする各種の感染トラブルの少ないカフ部材であって、補助人工

10

20

30

40

50

心臓療法などにおいても皮下組織と外界との隔絶性を向上させ、患者がシャワーを浴びることも可能となるカフ部材を提供することを目的とする。

【0011】

本発明のカフ部材は、生体刺入管のカフ部材であって、生体の皮膚と皮下組織とに挟まれるように配置され、一方の面が該皮下組織に重なる第1フランジ部と、該第1フランジ部の該皮下組織側の面から立設された筒状部と、該皮下組織側の面が該第1フランジ部の該皮下組織と反対側の面に重なる第2フランジ部と、該第2フランジ部の該皮下組織と反対側の面に重なる高分子材料製パッドとを有しており、前記第1フランジ部及び筒状部は、熱可塑性樹脂又は熱硬化性樹脂よりなる基材樹脂で形成された、平均孔径50～1000 μm で見掛け密度が0.01～0.5 g/cm^3 の連通性のある多孔性三次元網状構造部を有しており、前記第2フランジ部は、熱可塑性樹脂又は熱硬化性樹脂よりなる基材樹脂で形成された、平均孔径1～100 μm で見掛け密度が0.05～1 g/cm^3 の、連通性のある多孔性三次元網状構造部を有しており、該第2フランジ部は前記高分子樹脂製パッドの外縁よりも外方にまで延出しており、該第1フランジ部は第2フランジ部の外縁よりも外方にまで延出していることを特徴とするものである。

10

【0012】

本発明のカフ部材は、上記特定の平均孔径及び見掛け密度を有する、熱可塑性樹脂又は熱硬化性樹脂からなる、連通性のある多孔性三次元網状構造部を有するため、この多孔性三次元網状構造部の空孔部分へ細胞が容易に侵入して生着し、生体組織と頑強な癒着が得られる。

20

【0013】

本発明のカフ部材によれば、生体皮下組織から細胞が容易に侵入、生着し、毛細血管が構築されることで皮下組織との癒着が頑強に得られ、その結果、創傷部を外界と隔絶し、治癒機転における細菌感染等の増悪因子を防御ダウングロースの進行を抑制し、トンネル感染を始めとする各種の感染トラブルの少ないカフ部材が提供される。

【0014】

本発明のカフ部材は、カニューレやカテーテル類を皮下刺入する療法である補助人工心臓による血液循環法、腹膜透析療法、中心静脈栄養法、経胃ろう栄養法、経カニューレDDS及び経カテーテルDDSなどの生体皮膚刺入部に好適に使用することができる。

【0016】

本発明のカフ部材では、高分子樹脂製パッドによって覆われた第1フランジ部が存在するために、ダウングロース作用が筒状部にまで及ぶのに時間がかかるし、液体がカニューレに沿って皮下組織へ浸入することも防止される。第1フランジ部は皮下へ埋入され、皮下組織の浸潤によって器質化される。第1フランジ部の上に存在する表皮の末端は第2フランジ部のエッジ部分に接着し、高分子樹脂製パッド上へ這い上がることなく装着術を施すことが可能である。表皮が高分子樹脂製パッド下へ潜り込む現象が長期にわたり防止される。

30

【0017】

この結果、長期にわたり、ダウングロースの影響を受けることなく生体に対しカフ部材ユニットを装着しておくことができ、刺入カニューレを濡らすことなく補助人工心臓療法において患者がシャワーを浴びることも可能となる。

40

【0018】

また、パッドが生体の外面に重なるので、チューブの脈動などの振動がパッドを介しても生体に伝達されるようになり、チューブから生体に加えられる応力が広い範囲に分散される。本発明では、表皮を第2フランジ部へ接着させて固定するため、パッドの上まで表皮を引き上げることなく装着術が可能で、かつ表皮がパッドの下を目指して潜り込もうとする現象を止めることにより、感染ポケットを形成させないようにすることができる。

【図面の簡単な説明】

【0019】

【図1】参考例に係るカフ部材の構成図である。

50

【図2】図1のカフ部材の使用例を示す断面図である。

【図3】比較例の説明図である。

【図4】別の参考例に係るカフ部材の構成図である。

【図5】図5 a及び図5 bはさらに別の参考例に係るカフ部材の構成図である。

【図6】多孔質構造体の切断面の典型的なSEM写真である。

【図7】多孔質構造体の孔径分布を示す図である。

【図8】図1のカフ部材を使用し、器質化されたフランジ部上で成ヤギの表皮とパッド部が良好に接着している状況を示す写真である。

【図9】比較例においてチューブ6に沿って感染とダウングロース現象が観察された状況を示す写真である。

10

【図10】図10 a及び図10 bは実施の形態に係るカフ部材ユニットの構成図である。

【図11】図10のカフ部材ユニットの使用例を示す断面図である。

【図12】別の実施の形態に係るカフ部材ユニットの構成図である。

【図13】図13 a及び図13 bはさらに別の実施の形態に係るカフ部材ユニットの構成図である。

【図14】第2フランジ部の多孔質構造体の孔径分布を示す図である。

【図15】カフ部材の成ヤギへの埋込状況を示す写真である。

【図16】図10のカフ部材ユニットを使用し、器質化されたフランジ部上で成ヤギの表皮とパッド部が良好に接着している状況を示す写真である。

【図17】多孔性構造層に浸潤した組織を示す写真である。

20

【図18】術後3ヶ月経過した、図10のカフ部材の写真である。

【図19】術後12ヶ月経過した、図10のカフ部材の写真である。

【図20】術後12ヶ月経過した、図10のカフ部材の第2フランジと表皮との境界付近の組織標本を示す写真である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0020】

以下に本発明のカフ部材の実施の形態を詳細に説明する。

【0021】

第1 a図は参考例に係るカフ部材の分解斜視図、第1 b図はこのカフ部材の縦断面図、第2図はこのカフ部材の使用例を示す断面図、第3図は比較例を示す断面図、第4、5図は別の参考例に係るカフ部材の縦断面図である。

30

【0022】

第1図の通り、カフ部材2は、フランジ部3と、このフランジ部3の一方の面から立設された筒状部3 bとを有する。フランジ部3の中央には直径が5～100 mm程度の円形の開口3 aが筒状部3 bと同軸に設けられている。カフ部材には複数のチューブ6を通すことも可能である。例えば、補助人工心臓療法では送血管及び脱血管の2本のチューブ6（カニューレ）を患者へ刺入するが、この場合にパッド5に2個の開口5 aを設け、フランジ部3に2個の開口3 aと2本の筒状部3 bを設けることで、1個のカフ部材にて2本のチューブを刺入することができ、患者への侵襲を低減できる可能性もある。送血管と脱血管をそれぞれ独立に2個カフ部材又はカフ部材ユニットにて刺入した方が良いか、1個のカフ部材又はカフ部材ユニットで送血管及び脱血管を同時に刺入する方が良いか、臨床学的意義、患者の状態、侵襲程度を考慮して当業者によって適宜使い分ければ良いし、あるいは、送血管及び脱血管をこれらよりも太い1本のチューブ内へ挿入し、当該1本のチューブをカフ部材又はカフ部材ユニットを介して生体へ刺入する、いわゆるダブルルーメン式でチューブを挿入することも可能である。もちろん、補助人工心臓療法以外でも1本のチューブ内に人工心臓のポンプ用の電源コード、制御用コード、測定用コード、DDS用の細チューブなど複数の線状構造体を一本のチューブ内にまとめてカフ部材又はカフ部材ユニットを介して刺入することも可能である。

40

【0023】

この開口3 aの直径は筒状部3 bの内径（直径）と同一となっている。

50

【 0 0 2 4 】

このカフ部材 2 は、後述する生体組織との癒着性に優れた多孔性樹脂材料よりなり、筒状部 3 b とフランジ部 2 とが一体に設けられたものである。

【 0 0 2 5 】

フランジ部 3 は円形、楕円形、レンズ形、涙滴形等の平面視形状を有するものが使用可能であるが、通常、皮膚をメスで直線に切開した場合には図 1 に例示されるような楕円形に生体組織が露出されるので、該露出部位を効率良く被覆できる楕円形であることが好ましい。フランジ部 3 の厚さは該フランジ部 3 の物理的強度以外に、後述するカフ部材 2 の平均孔径やその傾斜性（これらは組織浸潤深度や分化程度へ影響する）など複雑な因子が関連するが、通常は 0 . 0 5 ~ 2 0 m m 程度が好適である。フランジ部 3 が円形の場合、その直径は 1 0 ~ 2 0 0 m m 程度が好適である。フランジ部 3 が楕円形、レンズ形、涙滴形等の場合、長径が 1 0 ~ 2 0 0 m m であり、短径が長径の 5 ~ 8 0 % 程度であることが好ましい。

10

【 0 0 2 6 】

筒状部 3 b の長さは 1 0 ~ 5 0 0 m m 程度が好適であり、筒状部 3 b の肉厚は該筒状部 3 b の物理的強度以外に、後述するカフ部材 2 の平均孔径やその傾斜性（これらは組織浸潤深度や分化程度へ影響する）など複雑な因子が関連するが、通常は 0 . 0 5 ~ 2 0 m m 程度が好適である。ここで筒状部 3 b は直線状とは限らず、刺入部位からチューブに沿って自在に曲げて使用することが可能である。

【 0 0 2 7 】

該カフ部材 2 のフランジ部 3 の他方の面にパッド 5 が重ね合わされ、接着等によって一体化されている。このパッド 5 は、フランジ部 3 と相似形であるがフランジ部 3 よりも小さいことが好ましい。このパッド 5 には、フランジ部 3 の開口 3 a と同軸に且つ該開口 3 a と同一大きさにて開口 5 a が設けられている。

20

【 0 0 2 8 】

このパッド 5 は、ポリ塩化ビニル樹脂、ポリウレタン樹脂、ポリアミド樹脂、ポリ乳酸樹脂、ポリオレフィン樹脂、ポリエステル樹脂、フッ素樹脂、尿素樹脂、フェノール樹脂、エポキシ樹脂、ポリイミド樹脂、シリコン樹脂、アクリル樹脂、メタクリル樹脂、キチン、キトサン、ケラチン、ヒアルロン酸、フィブリン並びにこれらの誘導体よりなる群から選択される 1 種又は 2 種以上などの高分子材料よりなる。

30

【 0 0 2 9 】

パッド 5 の厚みは高分子材料の柔軟性とも関連するが、0 . 1 ~ 1 0 0 m m 程度が好適である。刺入する部位によって当業者によって適宜選択すれば良い。例えば、体側面であれば曲面に追従するためにやや柔軟なパッドを使用し、胸部中央付近の肋骨上であれば体表はほぼ平らであるため、やや硬めのパッドを使用するなどである。このカフ部材 2 は、生体外面からチューブ 6 を生体内に刺入する用途に好適に用いられる。

【 0 0 3 0 】

チューブ 6 は開口 5 a、3 a 及び筒状部 3 b に挿通され、パッド部 5 に高周波融着、熱融着、レーザー融着、超音波融着、接着剤等により水密的に接着されても良いし、射出成形を利用してパッド 5 とチューブ 6 の一部又は全部を一体成形することも可能である。この参考例では、パッド 5 とチューブ 6 とを接着剤 7 によって固着している。

40

【 0 0 3 1 】

このカフ部材 2 を用いてチューブ 6 を生体に刺入するには、第 2 図の通り皮膚を切開して組織を露出させ、露出した組織の外縁部の皮下組織を少くしだけ剥離してポケットを作成する。また、生体組織を切開してチューブ 6 を生体組織に刺入し、フランジ部 3 を生体組織の外面に重ね合わせる。筒状部 3 b をチューブ 6 と共に生体組織内に埋め込む。チューブ 6 の周囲の生体組織切開部は必要に応じ縫合される。第 1 フランジ部 3 は生体組織の露出面に被さると共に、皮下組織を剥離して作成したポケット内すなわち表皮の下へ埋入される。第 2 フランジ部 4 は、生体組織の露出面の周囲の皮膚の縁部に重ね合わされる。カフ部材 2 を患者体表へ固定するには第 2 フランジ部 4 を表皮と縫合すれば良い。第 2 フ

50

ランジ部は柔軟な三次元網状構造の材料からなるため、通常の縫合針で楽に縫合が行える。さらに、第2フランジ部4の外縁とその周囲の皮膚に跨るようにして、通気性及び遮水性を有した粘着テープ(図示略)が貼着されてもよく、このようにすれば、水等の浸入を防止することも可能である。

【0032】

このようにカフ部材2を用いてチューブ6を生体組織に刺入した場合、皮膚のダウングロースは、初期には第2フランジ部4と第1フランジ部の境界面を狙って進行しようとするが、ここには表皮が侵入できるスペースが物理的に存在しないため、第1フランジ部の外縁方向へ、最終的には第1フランジ部の下側を目指して、すなわち、表皮が縫合部位から退縮するように進行しようとする。しかしながら参考例のカフ部材2では、生体組織側から第1フランジ部へ浸潤した組織が該フランジを貫通して表皮の裏まで到達するため、生体組織との連絡ができた表皮は第1フランジ上での退縮が顕著に抑制され、表皮末端部が第2フランジ部と密接するように維持される。

10

【0033】

また、チューブ6の脈動等によりチューブ6から生体に加えられる応力がパッド5を介しても生体に伝わるようになり、応力が広い範囲に分散する。このため、チューブ6の周囲の生体組織に加えられる刺激が緩和される。

【0034】

第3図は、特表平4-502722号公報が開示するような、カフ部材2と同種の材料からなる円筒状のカフ部材8をチューブ6の外面に装着し、生体組織に刺入した比較例を示す。

20

【0035】

この場合、皮膚のダウングロースは、矢印Dの通り、カフ部材8に沿って生体組織内に向って進行するため、カフ部材8が早期に多量に露出するようになる。また、チューブ6の周囲の狭い範囲にチューブ6の脈動等の振動が集中して加えられる。第1、2図のカフ部材ユニット1によると、このような短所が解消される。

【0036】

第1a、1b、2図では、チューブ6は生体外面と垂直状に延出しているが、第4図のチューブ6Aのように斜めに延出してもよく、第5a、5b図のチューブ6Bのようにパッド5に沿うように延出してもよい。これは、患者の体位と刺入管が接続される医療機器との関係や、チューブ6、6A、6Bの重量、可動幅などを考慮して当業者によって適宜選択されれば良い。

30

【0037】

第10a図は実施の形態に係るカフ部材2'の分解斜視図、第10b図はこのカフ部材の縦断面図、第11図はこのカフ部材の使用例を示す断面図、第12、13図は別の実施の形態に係るカフ部材の縦断面図である。

【0038】

第10a、10b図の通り、カフ部材2'は、第1フランジ部3と、この第1フランジ部3の一方の面から立設された筒状部3bと、第2フランジ部4と、パッド5とを有する。第1フランジ部3の中央には直径が5~100mm程度の円形の開口3aが筒状部3bと同軸に設けられている。第2フランジ部4及びパッド5にも開口3aと同軸かつ同径の開口4a、5aが設けられている。従って、開口3a、4a、5aの直径は筒状部3bの内径(直径)と同一となっている。

40

【0039】

これらの開口3a~5a及び筒状部3bにチューブ6が挿通される。なお、図示のカフ部材には1本のチューブ6が挿通されているが、開口及び筒状部を複数セット設けることにより複数のチューブ6を通すことも可能である。例えば、補助人工心臓療法では送血管及び脱血管の2本のチューブ6(カニューレ)を患者へ刺入するが、この場合にパッド5に2個の開口5aを設け、フランジ部3、4にそれぞれ2個の開口3a、4aと2本の筒状部3bを設けることで、1個のカフ部材又はカフ部材ユニットにて2本のチューブを刺

50

入することができ、患者への侵襲を低減できる可能性もある。

【0040】

第1フランジ部3及び筒状部3b並びに第2フランジ部4は、後述する生体組織との癒着性に優れた多孔性樹脂材料にて構成されている。この多孔性樹脂は、三次元網状構造の多孔構造を有している。筒状部3bと第1フランジ部3とは一体に設けられている。

【0041】

第1フランジ部3は円形、楕円形、レンズ形、涙滴形等の平面視形状を有するものが使用可能であるが、通常、皮膚をメスで直線に切開した場合には図1に例示されるような楕円形に生体組織が露出されるので、該露出部位を効率良く被覆できる楕円形であることが好ましい。第1フランジ部3の厚さは該第1フランジ部3の物理的強度以外に、後述する第1フランジ部3の平均孔径やその傾斜性（これらは組織浸潤深度や分化程度へ影響する）など複雑な因子が関連するが、通常は0.2～50mm特に0.2～10mmとりわけ1～7mm程度が好適である。第1フランジ部3が円形の場合、その直径は10～200mm程度が好適である。第1フランジ部3が楕円形、レンズ形、涙滴形等の場合、長径が10～200mmであり、短径が長径の5～80%程度であることが好ましい。

10

【0042】

筒状部3bの長さは10～500mm程度が好適である。筒状部3bの肉厚は該筒状部3bの物理的強度以外に、後述する第1フランジ部3の平均孔径やその傾斜性（これらは組織浸潤深度や分化程度へ影響する）など複雑な因子が関連するが、通常は0.05～20mm程度が好適である。ここで筒状部3bは直線状とは限らず、刺入部位からチューブに沿って自在に曲げて使用することが可能である。

20

【0043】

第2フランジ部4は第1フランジ部3よりも若干小さい大きさであり、好ましくは第1フランジ部3の外縁が第2フランジ部4の外縁よりも10～20mm特に好ましくは約15mm程度張り出すものとなっている。

【0044】

第2フランジ部4には凹所4bが設けられ、この凹所4bにパッド5が嵌合配置される。

【0045】

第2フランジ部4がパッド5の外縁から延出する幅は0.1～30mm程度が好ましい。この第2フランジ部4がパッド5の外縁から延出する幅は該第2フランジ部4の厚み方向において変化してもよく、例えばパッドの上面において3mm以下であって、第1フランジ部3と接する底面において1mm～30mmであってよい。

30

【0046】

このパッド5の材料及び厚みは第1図の参考例と同様である。

【0047】

フランジ部3、4及びパッド5は重ね合わされ、例えば接着剤により接着されること等により一体化される。

【0048】

チューブ6は開口5a、4a、3a及び筒状部3bに挿通され、パッド部5に高周波融着、熱融着、レーザー融着、超音波融着、接着剤等により水密的に接着されても良いし、射出成形を利用してパッド5とチューブ6の一部又は全部を一体成形することも可能である。この実施の形態では、パッド5とチューブ6とを接着剤7によって固着している。

40

【0049】

このカフ部材2'を用いてチューブ6を生体に刺入するには、第11図の通り皮膚を切開して生体組織を露出させ、露出した組織の外縁部の皮下組織を少しだけ剥離してポケットを作成する。また、生体組織を切開してチューブ6を生体組織に刺入し、筒状部3bをチューブ6と共に生体組織内に埋め込まれる。チューブ6の周囲の生体組織切開部は必要に応じ縫合される。第1フランジ部3は生体組織の露出面に被さると共に、前記、皮下組織を剥離して作成したポケット内すなわち表皮の下へ埋入される。第2フランジ部4は、

50

生体組織の露出面の周囲の皮膚の縁部に重ね合わされる。カフ部材 2' を患者体表へ固定するためには第 2 フランジ部 4 を表皮と縫合すれば良い。第 2 フランジ部は柔軟な三次元網状構造の材料からなるため、通常の縫合針で楽に縫合が行える。さらに、第 2 フランジ部 4 の外縁とその周囲の皮膚に跨るようにして、通気性及び遮水性を有した粘着テープ（図示略）が貼着され、水等の浸入を防止することも可能である。

【 0 0 5 0 】

このようにカフ部材 2' を用いてチューブ 6 を生体組織に刺入した場合、皮膚のダウングローブは、初期には第 2 フランジ部 4 と第 1 フランジ部の境界面を狙って進行しようとするが、ここには表皮が侵入できるスペースが物理的に存在しないため、第 1 フランジ部の外縁方向へ、最終的には第 1 フランジ部の下側を目指して、すなわち、表皮が縫合部位から退縮するように進行しようとする。しかしながら本発明のカフ部材 2' では、生体組織側から第 1 フランジ部へ浸潤した組織が該フランジを貫通して表皮の裏まで到達するため、生体組織との連絡ができた表皮は第 1 フランジ上での退縮が顕著に抑制され、表皮末端部が第 2 フランジ部と密接するように維持される。

10

【 0 0 5 1 】

第 1 0 a , 1 0 b , 1 1 図では、チューブ 6 は生体外面と垂直状に延出しているが、第 1 2 図のチューブ 6 A のように斜めに延出してもよく、第 1 3 a , 1 3 b 図のチューブ 6 B のようにパッド 5 に沿うように延出してもよい。これは、患者の体位と刺入管が接続される医療機器との関係や、チューブ 6 , 6 A , 6 B の重量、可動幅などを考慮して当業者によって適宜選択されれば良い。なお、第 1 3 b 図ではチューブのガイド筒 5 g がパッド 5 と一体に設けられている。

20

【 0 0 5 2 】

次に、カフ部材の好適な材料について説明する。

【 0 0 5 3 】

本発明のカフ部材の第 1 フランジ部 3 及び筒状部 3 b を構成する熱可塑性樹脂又は熱硬化性樹脂からなる、連通性のある三次元網状構造部は、平均孔径が $50 \sim 1000 \mu\text{m}$ 特に $100 \sim 1000 \mu\text{m}$ 、見掛け密度が $0.01 \sim 0.5 \text{ g/cm}^3$ の多孔性三次元網状構造であれば良く、厚み方向の切断断面において、その全面が類似の構造を有していても、一方の面側と他方の面側において異なる構造を有していても良い。また、部分的に平均孔径や見掛け密度が変化するものであっても良く、例えば、一方の面側から他方の面側に向けて平均孔径や見掛け密度が徐々に変化する、所謂、異方性を有していても良い。厚み方向に平均孔径が同一でないカフ部材を使用する場合には、生体組織との接触面側を大きくし深部において小さい孔径とすることが好ましい。この理由としては、生体組織との接触面から浸潤した組織は、通常厚み方向へ 10 mm 程度の深度までは安定して到達するが、多孔体内に形成される新生血管が成熟していても深部の細胞は壊死したり分化が不十分となる危険性があるため、 10 mm 程度よりも深い部分では孔径を小さくして組織の浸潤を抑制することが好ましいのである。

30

【 0 0 5 4 】

また、生体組織との接触面側には平均孔径を大きく外れる大孔径の孔が存在しても構わない。このような孔としては $500 \sim 2000 \mu\text{m}$ 程度の孔が好ましく、これらが生体組織側の表層近くに存在することでコラーゲンなどの細胞外マトリックスを深部まで均質に含浸させること容易となり、また、組織からの細胞の侵入や毛細血管の構築などに有利に働くこととなる。ただし、このような大孔径の孔は、本発明でいう多孔性三次元網状構造の平均孔径の計算の概念に導入されるものではない。

40

【 0 0 5 5 】

第 1 フランジ部 3 及び筒状部 3 a の多孔性三次元網状構造の平均孔径は $50 \sim 1000 \mu\text{m}$ 特に $100 \sim 1000 \mu\text{m}$ で、見掛け密度が $0.01 \sim 0.5 \text{ g/cm}^3$ であるが、好ましい平均孔径は $150 \sim 600 \mu\text{m}$ 、より好ましくは $200 \sim 500 \mu\text{m}$ である。見掛け密度としては $0.01 \sim 0.5 \text{ g/cm}^3$ 範囲内であれば、細胞生着性が良好で、優れた物理的強度を維持し、細胞が侵入、生着し、組織化した際に皮下組織と近似した弾性

50

特性が得られるが、好ましくは $0.03 \sim 0.3 \text{ g/cm}^3$ 、より好ましくは $0.05 \sim 0.2 \text{ g/cm}^3$ である。

【0056】

また、平均孔径が同一であっても孔径の分布としては、細胞の侵入に重要な孔径サイズである $150 \sim 400 \mu\text{m}$ の孔の寄与率が高いことが望ましく、孔径 $150 \sim 400 \mu\text{m}$ の孔の寄与率が10%以上、好ましくは20%以上、より好ましくは30%以上、更に好ましくは40%以上、特に好ましくは50%以上であると、細胞が侵入し易く、また、侵入した細胞が接着、成長しやすいため、好ましい。

【0057】

なお、多孔性三次元網状構造の平均孔径における孔径 $150 \sim 400 \mu\text{m}$ の孔の寄与率とは、後述の参考例1における平均孔径の測定方法における、全孔の数に対する孔径 $150 \sim 400 \mu\text{m}$ の孔の数の割合を指す。

【0058】

このような平均孔径、見掛け密度及び孔径分布の多孔性三次元網状構造であれば、細胞が容易に空孔部分へ浸透し、多孔性三次元網状構造部へ細胞が接着、成長し易く、毛細血管の構築がなされ、刺入部において皮下組織とカテーテルやカニューレとの癒着が頑強で良好なカフ部材を得ることができる。

【0059】

第2フランジ部4について次に説明する。

【0060】

第2フランジ部4は多孔性三次元網状構造部の平均孔径が $5 \sim 80 \mu\text{m}$ で、見掛け密度が $0.1 \sim 0.7 \text{ g/cm}^3$ であること、特に、多孔性三次元網状構造部の平均孔径が $10 \sim 70 \mu\text{m}$ で、見掛け密度が $0.1 \sim 0.5 \text{ g/cm}^3$ であることが好ましい。

【0061】

第2フランジ部4の多孔性三次元網状構造部の平均孔径における孔径 $30 \sim 60 \mu\text{m}$ の孔の寄与率が10%以上、特に30%以上、とりわけ50%以上であることが望ましい。

【0062】

第2フランジ部4の厚みは $0.1 \sim 10 \text{ mm}$ 特に $0.5 \sim 5 \text{ mm}$ が望ましい。

【0063】

このような多孔性三次元網状構造部を構成する熱可塑性樹脂又は熱硬化性樹脂としては、ポリウレタン樹脂、ポリアミド樹脂、ポリ乳酸樹脂、ポリオレフィン樹脂、ポリエステル樹脂、フッ素樹脂、尿素樹脂、フェノール樹脂、エポキシ樹脂、ポリイミド樹脂、アクリル樹脂及びメタクリル樹脂並びにそれらの誘導体の1種又は2種以上が例示できるが、好ましくはポリウレタン樹脂であり、中でもセグメント化ポリウレタン樹脂が好適である。

【0064】

セグメント化ポリウレタン樹脂は、ポリオール、ジイソシアネート及び鎖延長剤の3成分から合成され、いわゆるハードセグメント部分とソフトセグメント部分を分子内に有するブロックポリマー構造によるエラストマー特性を有するため、このようなセグメント化ポリウレタン樹脂を使用した場合に得られる弾性特性は、患者やカテーテル又はカニューレが動いた場合や、消毒作業時等に刺入部周辺の皮膚を動かした場合に皮下組織とカフ部材の界面に生じる応力を減衰させる効果が期待できる。

【0065】

本発明のカフ部材には、上記特定の多孔性三次元網状構造を形成した層を第1の層とし、この第1の層に更に異なる構造の第2の層を積層することも可能である。この第2の層としては、繊維集合体や可撓性フィルム、更には、第1の層の多孔性三次元網状構造とは平均孔径や見掛け密度が異なる多孔性三次元網状構造層が使用可能である。

【0066】

不織布又は織布の有孔性としては $100 \sim 5000 \text{ cc/cm}^2/\text{min}$ の範囲のものであれば可撓性、皮下組織との縫合強度など点で好ましい。なお、この有孔性は、JIS

10

20

30

40

50

L 1004により測定される値で、通気性や通気量ということもある。

【0067】

繊維集合体としては、ポリウレタン樹脂、ポリアミド樹脂、ポリ乳酸樹脂、ポリオレフィン樹脂、ポリエステル樹脂、フッ素樹脂、アクリル樹脂及びメタクリル樹脂並びにこれらの誘導体よりなる群から選択される1種又は2種以上からなる合成樹脂製であっても良く、また、フィブロイン、キチン、キトサン及びセルロース並びにこれらの誘導体から選択される1種又は2種以上のような天然物由来の繊維からなるものも使用可能である。合成繊維と天然物由来の繊維とを併用したものであっても良い。

【0068】

また、可撓性フィルムとしては、熱可塑性樹脂フィルム、具体的には、ポリウレタン樹脂、ポリアミド樹脂、ポリ乳酸樹脂、ポリオレフィン樹脂、ポリエステル樹脂、フッ素樹脂、尿素樹脂、フェノール樹脂、エポキシ樹脂、ポリイミド樹脂、アクリル樹脂及びメタクリル樹脂並びにこれらの誘導体よりなる群から選択される1種又は2種以上よりなるフィルムが例示でき、好ましくは、ポリエステル樹脂、フッ素樹脂、ポリウレタン樹脂、アクリル樹脂、塩化ビニル、フッ素樹脂及びシリコン樹脂よりなる群から選択される1種又は2種以上よりなるフィルムである。

【0069】

この可撓性フィルムの厚さは好ましくは0.1~500 μ m、特に0.1~100 μ m、とりわけ0.1~50 μ m、最適には0.1~10 μ mである。

【0070】

可撓性フィルムとしては中実フィルムのみならず多孔膜や発泡体も使用可能である。中実の可撓性フィルムと積層した場合には、細菌バリア性が大きく、感染管理に有利なカフ部材が得られる。

【0071】

平均孔径や見掛け密度が第1の層の多孔性三次元網状構造とは異なる多孔性三次元網状構造を第2の層とする場合、この多孔性三次元網状構造としては、平均孔径0.1~200 μ mで見掛け密度0.01~1.0g/cm³、厚さ0.2~20mm程度の多孔性三次元網状構造を用いることができる。

【0072】

これらの第2の層を多孔性三次元網状構造層に積層する方法としては、該第2の層が繊維集合体、可撓性フィルム、第1の層の多孔性三次元網状構造とは平均孔径や見掛け密度が異なる多孔性三次元網状構造層の場合には、粘着剤を使用して接着する方法、特にホットメルト不織布を第1の層と第2の層との間に挟みこんで積層し、加熱下で圧着する方法などが挙げられる。このようなホットメルト不織布としては、例えば、日東紡社製PA1001のようなポリアミド型熱粘着シートなどが使用可能である。他にも、溶剤を使用して接触表面の表層部を溶解して接着する方法、熱によって表層部を熔融して接着する方法、超音波や高周波を利用する方法などが例示できる。また、第1の層の製造時に、ポリマードーブと繊維集合体や可撓性フィルムを積層して成形するなど、連続的に積層形成することができる。

【0073】

なお、第2の層としては、繊維集合体、可撓性フィルム、多孔性三次元網状構造層が2層以上設けられていても良く、また、第2の層を介して第1の層の多孔性三次元網状構造層が積層された3層構造であっても良い。

【0074】

本発明のカフ部材の多孔性三次元網状構造部には、コラーゲンタイプI、コラーゲンタイプII、コラーゲンタイプIII、コラーゲンタイプIV、アテロ型コラーゲン、フィブロネクチン、ゼラチン、ヒアルロン酸、ヘパリン、ケラタン酸、コンドロイチン、コンドロイチン硫酸、コンドロイチン硫酸B、エラスチン、ヘパラン硫酸、ラミニン、トロンボスポンジン、ビトロネクチン、オステオネクチン、エンタクチン、ヒドロキシエチルメタクリレートとジメチルアミノエチルメタクリレートの共重合体、ヒドロキシエチルメタクリレ

10

20

30

40

50

ートとメタクリル酸の共重合体、アルギン酸、ポリアクリルアミド、ポリジメチルアクリルアミド及びポリビニルピロリドンよりなる群から選択される1種又は2種以上が保持されていても良く、更に血小板由来増殖因子、上皮増殖因子、形質転換増殖因子、インスリン様増殖因子、インスリン様増殖因子結合蛋白、肝細胞増殖因子、血管内皮増殖因子、アンジオポイエチン、神経増殖因子、脳由来神経栄養因子、毛様体神経栄養因子、形質転換増殖因子、潜在型形質転換増殖因子、アクチビン、骨形質タンパク、繊維芽細胞増殖因子、腫瘍増殖因子、二倍体繊維芽細胞増殖因子、ヘパリン結合性上皮増殖因子様増殖因子、シュワノーマ由来増殖因子、アンフィレグリン、ベーターセルリン、エピグレリン、リンホトキシン、エリスロポイエチン、腫瘍壊死因子、インターロイキン-1、インターロイキン-6、インターロイキン-8、インターロイキン-17、インターフェロン、抗ウイルス剤、抗菌剤及び抗生物質よりなる群から選択される1種又は2種以上が保持されていても良く、更に、胚性幹細胞（分化されていても良い。）、血管内皮細胞、中胚葉性細胞、平滑筋細胞、末梢血管細胞、及び中皮細胞よりなる群から選択される1種又は2種以上の細胞が接着されていても良い。

10

【0075】

本発明のカフ部材は、その多孔性三次元網状構造層を構築する熱可塑性樹脂又は熱硬化性樹脂からなる骨格自体にも微細な孔を設けることが可能である。このような微細孔は、骨格表面を平滑な表面でなく複雑な凹凸のある表面とし、コラーゲンや細胞増殖因子などの保持にも有効であり、結果として細胞の生着性を上げることが可能である。ただし、この場合の微細孔は、本発明でいう多孔性三次元網状構造層の平均孔径の計算の概念へ導入されるものではない。

20

【0076】

以下に、本発明のカフ部材を構成する熱可塑性ポリウレタン樹脂よりなる多孔性三次元網状構造体の製造方法の一例を挙げるが、本発明のカフ部材の製造方法は何ら以下の方法に限定されるものではない。

【0077】

熱可塑性ポリウレタン樹脂よりなる多孔性三次元網状構造体を製造するには、まず、ポリウレタン樹脂と、孔形成剤としての後述の水溶性高分子化合物と、ポリウレタン樹脂の良溶媒である有機溶媒とを混合してポリマードープを製造する。具体的には、ポリウレタン樹脂を有機溶媒に混合して均一溶液とした後、この溶液中に水溶性高分子化合物を混合分散させる。有機溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、テトラヒドロフランなどがあるが、熱可塑性ポリウレタン樹脂を溶解することができればこの限りではなく、また、有機溶媒を減量するか又は使用せずに熱の作用でポリウレタン樹脂を融解し、ここに孔形成剤を混合することも可能である。

30

【0078】

孔形成剤としての水溶性高分子化合物としては、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、アルギン酸、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロースなどが挙げられるが、熱可塑性樹脂と均質に分散してポリマードープを形成するものであればこの限りではない。また、熱可塑性樹脂の種類によっては、水溶性高分子化合物でなく、フタル酸エステル、パラフィンなどの親油性化合物や塩化リチウム、炭酸カルシウムなどの無機塩類を使用することも可能である。また、高分子用の結晶核剤などを利用して凝固時の二次粒子の生成、即ち、多孔体の骨格形成を助長することも可能である。

40

【0079】

熱可塑性ポリウレタン樹脂、有機溶媒及び水溶性高分子化合物などより製造されたポリマードープは、次いで熱可塑性ポリウレタン樹脂の貧溶媒を含有する凝固浴中に浸漬し、凝固浴中に有機溶媒及び水溶性高分子化合物を抽出除去する。このように有機溶媒及び水溶性高分子化合物の一部又は全部を除去することにより、ポリウレタン樹脂からなる多孔性三次元網状構造材料を得ることができる。ここで用いる貧溶媒としては、水、低級アルコール、低炭素数のケトン類などが例示できる。凝固したポリウレタン樹脂は、最終的に

50

は、水などで洗浄して残留する有機溶媒や孔形成剤を除去すれば良い。

【実施例及び比較例】

【0080】

以下に実施例及び比較例を挙げて本発明をより具体的に説明するが、本発明はその要旨を超えない限り、以下の実施例により何ら限定されるものではない。

【0081】

参考例1では参考例に係る第1b図に示される形状のカフ部材を作成してヤギ移植実験を行った。動物実験に関しては国際標準規格に従って倫理面に配慮し、適切に行った。

【0082】

[参考例1]

<多孔体の製造>

熱可塑性ポリウレタン樹脂（日本ミラクトラン社製、ミラクトランE980PNAT）をN-メチル-2-ピロリジノン（関東化学社製、ペプチド合成用試薬、NMP）にディゾルバー（約2,000rpm）を使用して室温下で溶解して12.5%溶液（重量/重量）を得た。このNMP溶液約1.0kgをプラネタリーミキサー（井上製作所製、2.0L仕込み、PLM-2型）に秤量して入れ、ポリウレタン樹脂の半分重量相当のメチルセルロース（関東化学社製、試薬、50cpグレード）を添加し、60で120分間攪拌した。攪拌を継続したまま10分間20mmHg（2.7kPa）まで減圧して脱泡する操作を加え、ポリマードープを得た。

【0083】

別に、厚み3mmで内側の140mm×140mm部分を打抜いた150mm×150mmのテフロン製の四角枠を二枚重ね、これらの間に150mm×150mm角の化学実験用濾紙（東洋濾紙社製、定量分析用、2番）を挟み固定した。ここに前記ポリマードープを流延し、ガラス棒にて液切りした後、150mm×150mm角の化学実験用濾紙（東洋濾紙社製、定量分析用、2番）を乗せて固定した。これを還流状態にあるメタノール中へ投入して72時間還流を継続して上下両面の化学実験用濾紙面からNMP溶媒を抽出除去することでポリウレタン樹脂を凝固させた。なお、メタノールは還流状態を維持したまま、20分間隔で新液と交換した。

【0084】

72時間後、フッ素樹脂製の枠から固化したポリウレタン樹脂を取り出し、日本薬局方精製水中で72時間洗浄することによりメチルセルロース、メタノール及び残留するNMPを抽出除去した。これを、室温下で24時間減圧（20mmHg）乾燥させて、熱可塑性ポリウレタン樹脂製の多孔性三次元網状構造材料を得た。

【0085】

得られた多孔性三次元網状構造材料について、下記方法により平均孔径及び見掛け密度の測定を行った。なお、試料の切断は両刃カミソリ（フェザー社製、ハイステンレス）を使用して室温下で行った。

【0086】

[平均孔径の測定]

両刃カミソリで切断した試料の平面（切断面）を電子顕微鏡（トプコン社製、SM200）にて撮影した写真（代表例を図6に示す）を使用して、同一平面上の個々の孔を三次元網状構造の骨格から包囲された図形として画像処理（画像処理装置はニレコ社のLUZEX APを使用し、画像取り込みCCDカメラはソニー株式会社のLEN50を使用した。）し、個々の図形の面積を測定した。これを真円面積とし、対応する円の直径を求め孔径とした。ただし、多孔体形成時の相分離の効果によって、多孔体の骨格部分に穿孔されている微細孔は無視して同一平面上の連通孔のみを測定した。同時に、測定した全孔において孔径分布を測定し、図示したのが図7である。更にこの孔径分布測定結果から、孔径150～400μm孔の寄与率を計測した結果、多孔質構造体の平均孔径は286.1μm、孔径150～400μm孔の寄与率は87.6%と測定された。

【0087】

10

20

30

40

50

[見掛け密度の測定]

多孔質構造体を約 10 mm × 10 mm × 3 mm の直方体に両刃カミソリで切断し、投影機 (N i k o n , V - 1 2) にて測定して得た寸法より体積を求め、その重量を体積で除した値から見掛け密度を求めた結果、 $0.118 \pm 0.006 \text{ g/cm}^3$ であった。

【 0 0 8 8 】

< カフ部材の成型 >

前記多孔性構造体をトムソン打ち抜き刃で図 1 の 3 のフランジ部の形状に打ち抜いた (長直径は 120 mm、短直径は 70 mm)。次に、前記の同様の手法で熱可塑性ポリウレタン樹脂を筒状の多孔性三次元網状構造材料 (内径 7.7 mm、外径 13.5 mm、長さ 50 mm) へ成型した (図 1 の筒状部 3 b)。続いて、熱可塑性ポリウレタン樹脂を定法のヒートプレス加工によって 2.0 mm 厚みの鏡面シートへ成型し、トムソン打ち抜き刃によってパッド 5 の形状 (長直径は 100 mm、短直径は 50 mm) に打ち抜いた。

【 0 0 8 9 】

このパッド表面にテトラヒドロフラン (関東化学、試薬、特級) を塗布し、ここに多孔性三次元網状構造材料からなるフランジ部を重ね合わせ、荷重 1.0 kg/cm^2 で圧着させて中央部に開口 5 a 及び 3 a を開けた。

【 0 0 9 0 】

この開口にチューブ 6 (内径 5.0 mm、外径 7.7 mm) を通して固定し、さらにフランジ部 (図 1 の符号 3) の下面においてチューブ 6 を包むように筒状部 3 b を装着して固定することにより参考例のカフ部材を製造した。

【 0 0 9 1 】

次に、このカフ部材をヤギの皮下に埋め込んだ。

検体には 2 個体の成ヤギ (いずれも雌、体重 54 kg 及び 53 kg) を用い、剃毛された左側胸部より腹部表皮を試験部位とした。手術時、検体は左側臥位にて、通常手技を用い速やかに気管内挿管を行い、イソフルレンによる全身麻酔下にて維持された。胸腹部周囲表皮をイソジン消毒後、表皮を約 100 mm 切開し、エチレンオキサイトガス滅菌を施した上記参考例のカフ部材を埋め込んだ。パッド 5 から約 10 mm 幅で全周に渡ってはみ出しているカフ部材 2 の外周部分を表皮の下側へ埋込むようにした。パッド 5 の外周部分を切開された表皮の末端部分と合わせるようにして皮下組織を縫合してカフ部材を固定した。

【 0 0 9 2 】

術後、試験部位は酸性水にて 1 日 2 回の消毒を行った。検体は自由給水とし、飼料としてハイキューブを一日 5 回、適量 (約 1 kg) を給仕した。術後 1 ヶ月後及び 2 ヶ月後に、全身麻酔下にて先に埋め込まれた試験片および周囲の組織を摘出した。

【 0 0 9 3 】

試験片と周囲の組織は密に生着し、互いの剥離は困難であった。また周囲に感染、炎症等の所見は認められなかった。

【 0 0 9 4 】

図 8 は埋入されたフランジ部 3 の上で、パッド 5 と成ヤギの表皮が線で接触したその境界線を観察した断面ルーペ写真である。パッド 5 のエッジ部分と表皮がわずかな隙間があるだけで接着して安定しており、図 2 で説明されている通り、カフ部材のフランジ部 3 が皮下組織と癒着することによって、表皮がチューブ 6 と皮下組織の接触部位まで到達することすらなく、ダウングロース現象が完全に抑制されていることが分かる。

【 0 0 9 5 】

さらに摘出された試料片は 10 % 中性緩衝ホルマリンにて速やかに固定され、常法にて HE 染色標本を作成し、光学顕微鏡にて観察した。組織学的所見としては、参考例のカフ部材ユニットのフランジ部 3 及び筒状部 4 を構成する多孔性三次元網状構造層には、周囲組織より伸展した線維芽細胞、マクロファージおよび膠原線維などの細胞外基質を主体とする肉芽組織が浸潤し、多くの血管新生が確認された。また、1 ヶ月と 2 ヶ月の剖検によってこれら浸潤組織は経時性に成熟した結合組織へ形成されていくのが認められた。

【0096】

以上により、参考例のカフ部材は、そのフランジ部3及び筒状部4へ生体細胞が浸潤することにより器質化し、創傷部を外界と隔絶し、治癒機転における細菌感染等の増悪因子を防御することが示唆された。

【0097】

[比較例1]

参考例のカフ部材ユニットからパッド5とフランジ部3を取り除き、チューブ6（内径2.0mm、外径3.0mm）へ筒状部4を装着したのみでのカフ部材を製作した。このカフ部材を、参考例1と同様の手法で筒状部4の上末端が表皮から2mm程度露出するように成ヤギへ移植した。1ヶ月後に参考例1と同様にして試験片および周囲の組織を摘出した。皮下組織の深部においては、試験片と周囲の組織は密に生着し、互いの剥離は困難であったが、表皮に近い部分ではほとんど生着しておらず容易に剥離できた。図9は試験片と周囲の組織を切断した断面のルーペ写真であるが、表皮に近い部分では周囲に感染、炎症等の所見が確認され、さらに図3に示されるように筒状部3bに沿ってダウングロース現象が起こっていることが分かり、試験片と組織の剥離性と整合性があった。消毒処置は毎日2回、刺入部へ貯まる皮脂類などを清掃する必要がある、この処置を念入りに行わないと、即、感染した。また、カフ部材を手で引張ると簡単に抜去された。

10

【0098】

[実施例1]

以下に、実施の形態に係る実施例1について説明する。

20

<第1フランジ部及び筒状部のための多孔体の製造>

参考例1と全く同様にしてポリマードープを得た。

【0099】

別に、厚み5mmで内側の140mm×140mm部分を打抜いた150mm×150mmのフッ素樹脂製の四角枠を二枚重ね、これらの上に150mm×150mm角の化学実験用濾紙（東洋濾紙社製、定量分析用、2番）を挟み固定した。ここに前記ポリマードープを流延し、ガラス棒にて液切りした後、150mm×150mm角の化学実験用濾紙（東洋濾紙社製、定量分析用、2番）を乗せて固定した。これを還流状態にあるメタノール中へ投入して72時間還流を継続して上下両面の化学実験用濾紙面からNMP溶媒を抽出除去することでポリウレタン樹脂を凝固させた。なお、メタノールは還流状態を維持したまま、20分間隔で新液と交換した。

30

【0100】

72時間後、フッ素樹脂枠から固化したポリウレタン樹脂を取り出し、日本薬局方精製水中で72時間洗浄することによりメチルセルロース、メタノール及び残留するNMPを抽出除去した。これを、室温下で24時間減圧（20mmHg）乾燥させて、熱可塑性ポリウレタン樹脂製の多孔性三次元網状構造材料を得た。

【0101】

得られた多孔性三次元網状構造材料について、参考例1と同一の方法により平均孔径及び見掛け密度の測定を行ったところ、参考例1の多孔体と同一であった。

40

【0102】

<第2フランジ部のための多孔体の製造>

ミラクトランE980PNATのNMP溶液を12.5%から20.0%としたこと、フッ素樹脂製四角枠の厚みを4mmとしたこと以外は第1フランジ部の多孔体の成型と同様にして第2フランジ部の多孔性構造体を成型し、第1フランジ部の多孔性構造体と同様の方法で平均孔径と見掛け密度を測定した。平均孔径は41.7μmであった。孔径の分布は図14の通りであるが、孔径30μm～60μmの孔の寄与率は79.0%であった。また、見かけ密度は0.228±0.011g/cm³であった。

【0103】

<カフ部材の成型>

熱プレス器を使用して定法によりミラクトランE980PNATを2mm厚の鏡面中実

50

シートへ成型し、トムソン刃によって長径40mm、短径30mmの真楕円へ打ち抜いて高分子樹脂製パッド5を作成した。

【0104】

次に4mm厚みで作成した第2フランジ部の多孔性構造体をトムソン刃を用いて長径50mm、短径40mmの真楕円に打ち抜き、3mm厚の均質な平滑な多孔性シートへ面出加工した後、中央部に長径40mm、短径30mmの真楕円の溝を2mmの深さで彫り、第2フランジ部4へ加工した。加工はCAD図面を元にNC加工機(Roland社製、PNC-3200)を使用して切削して行った。

【0105】

この第2フランジ部の中央部の溝へ前記高分子樹脂製パッド表面にテトラヒドロフラン(関東化学、試薬、特級)を塗布して挿入し、荷重 $1.0\text{kg}/\text{cm}^2$ で圧着させて接着した。

【0106】

第1フランジ部3の多孔性構造体をトムソン刃を用いて長径70mm、短径60mmの真楕円に打ち抜き、続いて、第2フランジ部4の高分子樹脂製パッドを接着していない側の面にテトラヒドロフランに塗布し、この第1フランジ部へ重ね合わせて荷重 $1.0\text{kg}/\text{cm}^2$ で圧着させた。中央部に開口5a、4a及び3aを開けた。この開口にチューブ6(内径5.0mm、外径7.7mm)を通して固定した。

【0107】

次に、前記の同様の手法で熱可塑性ポリウレタン樹脂を筒状の多孔性三次元網状構造材料(内径7.7mm、外径13.5mm、長さ50mm)へ成型した筒状部3bを作成し、第1フランジ部3の下面においてチューブ6を包むように筒状部3bを装着して固定することにより本発明のカフ部材を得た。

【0108】

次に、このカフ部材をヤギ皮下へ埋め込んだ。

【0109】

検体には2個体の成ヤギ(いずれも雌、体重54kg及び53kg)を用い、剃毛された左側胸部より腹部表皮を試験部位とした。手術時、検体は左側臥位にて、通常手技を用い速やかに気管内挿管を行い、イソフルレンによる全身麻酔下にて維持された。胸腹部周囲表皮をイソジン消毒後、表皮を約100mm切開し、実施例1で作成し、エチレンオキササイトガス滅菌を施した、本発明のカフ部材を埋め込み(パッド5及び第2フランジ部4からはみ出している第1フランジ部3の外周部分を表皮の下側へ埋込むようにして)、第2フランジ部4の外周部分を切開された表皮の末端部分と合わせるようにして皮下組織を縫合して固定した(図15)。術後から1週間は縫合部位を酸性水にて1日2回の消毒を行った。検体は自由給水とし、飼料としてハイキューブを一日5回、適量(約1kg)を給仕した。術後1週間を経過した後は一切の消毒処理を行うことなく、かつ、抗生物質を投与することなく感染所見などを認めることなく順調に経過した。図16は第2フランジ部と成ヤギの表皮との接触部分の写真である。

【0110】

図16の通り、第2フランジ部4のエッジ部分と表皮がわずかな隙間があるだけで接着して安定しており、第1フランジ部3が皮下組織と癒着することによって、表皮がチューブ6と皮下組織の接触部位まで到達することすらなく、ダウングロース現象が完全に抑制されている。

【0111】

次に、術後1、3、6及び12ヶ月後に、全身麻酔下にて先に埋め込まれた試験片および周囲の組織を摘出した。術後1ヶ月後で既に試験片と周囲の組織は密に生着し、互いの剥離は困難であった。時間の経過とともに癒着は頑強なものとなっていた。摘出後のマク口的病理所見においても、カフ部材移植部位の周囲に感染、炎症等の所見は認められなかった。さらに摘出された試料片は10%中性緩衝ホルマリンにて速やかに固定され、常法にてHE染色標本を作成し、光学顕微鏡にて観察した。組織学的所見としては、本発明の

10

20

30

40

50

カフ部材ユニットの第1フランジ部3及び筒状部3bを構成する多孔性三次元網状構造層には、周囲組織より伸展した線維芽細胞、マクロファージおよび膠原線維などの細胞外基質を主体とする肉芽組織が浸潤し、多くの血管新生が確認された(図17)。また、1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月後の剖検によってこれら浸潤組織は経時的に成熟した結合組織へ形成されていくのが認められた。

【0112】

術後3ヶ月を経過すると生体組織との癒着はいよいよ頑強になり、カフ部材を手で引張っても皮下から抜去されることなく、カフ部材と一体化した皮下組織がそのまま持ち上がるようになった(図18)。また、試験期間中は、余分な体毛を剃毛する以外には抗生物質を投与したり消毒などの処置をする必要もなく、水と飼料の供給で順調に経過した。

10

【0113】

術後12ヶ月を経過しても表皮は第1フランジ部上を後退することなく、第2フランジ部エッジ部分とほぼ密着して癒着しており、12ヶ月間消毒処置をすることなく感染を惹起せずに経過した(図19)。

【0114】

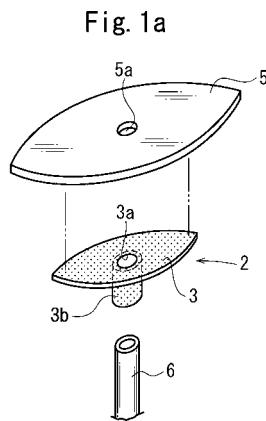
図20の左側は術後12ヶ月後に摘出したカフ部材試料の断面標本の実態写真、図20の右側は同視野の組織標本写真である。第1フランジ部を貫通した組織は、第2フランジ部まで到達し、第1フランジ部上で表皮と連絡して癒着している。表皮は第2フランジ部エッジ部分とほぼ密着して癒着しており、境界に感染層などは確認されない。

20

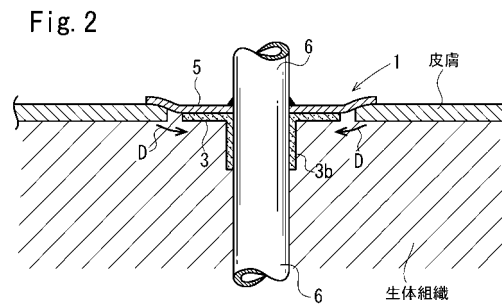
【0115】

以上により、本発明のカフ部材ユニットは、その第1フランジ部3及び筒状部3bへ生体細胞が浸潤することにより器質化し、第2フランジ部が表皮と接着することで創傷部を外界と隔絶し、治癒機転における細菌感染等の増悪因子を防御することが示唆された。

【図1】



【図2】



【図3】

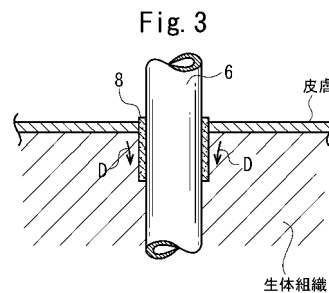
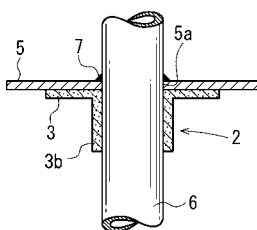
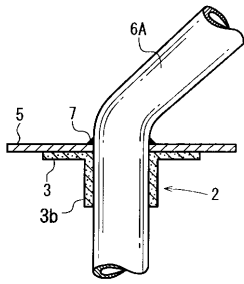


Fig. 1b



【 図 4 】

Fig. 4



【 図 5 】

Fig. 5a

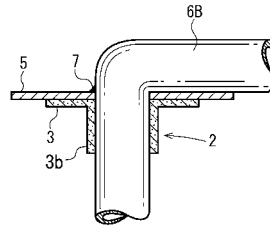
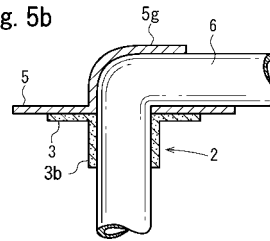
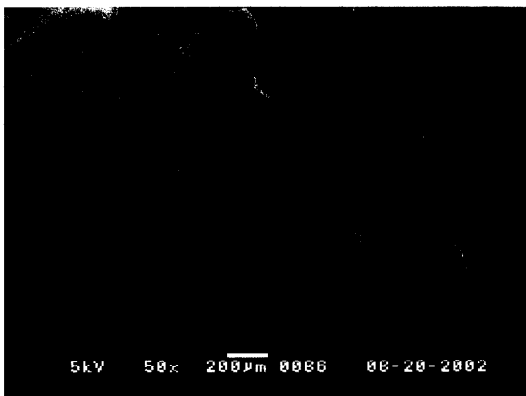


Fig. 5b



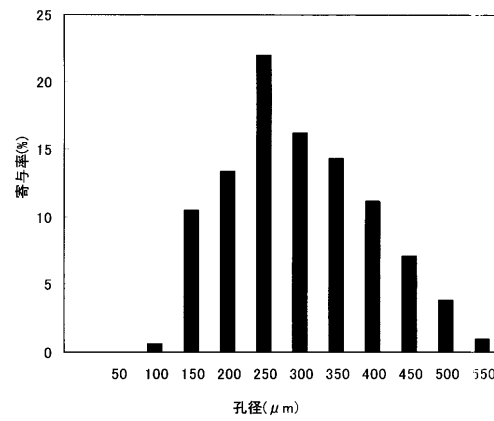
【 図 6 】

Fig. 6



【 図 7 】

Fig. 7



【 図 8 】

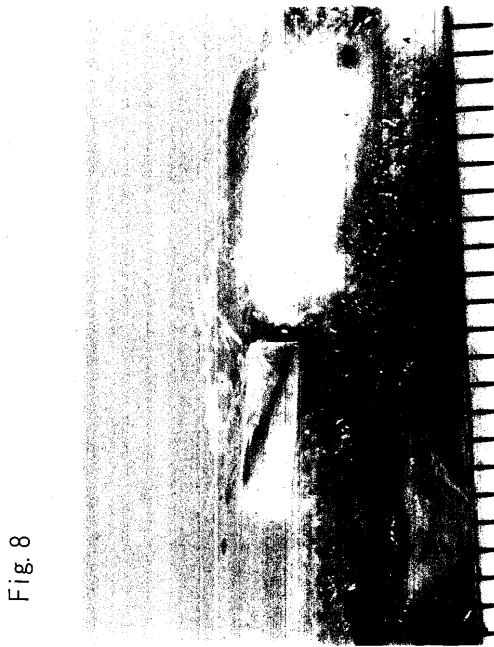


Fig. 8

【 図 9 】



Fig. 9

【 図 1 0 】

Fig. 10a

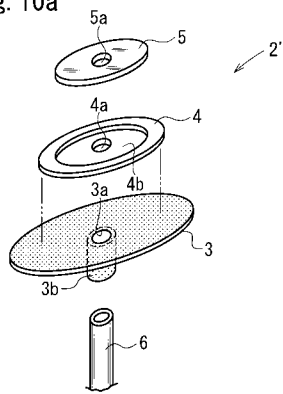
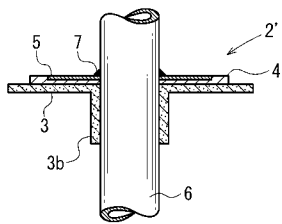
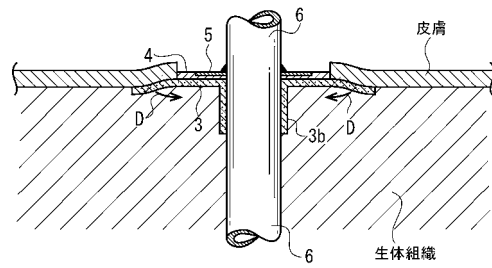


Fig. 10b



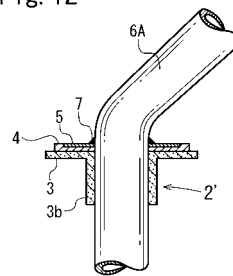
【 図 1 1 】

Fig. 11



【 図 1 2 】

Fig. 12



【図13】

Fig. 13a

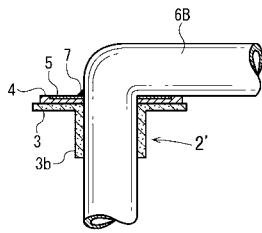
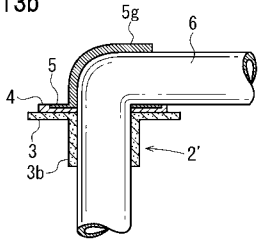
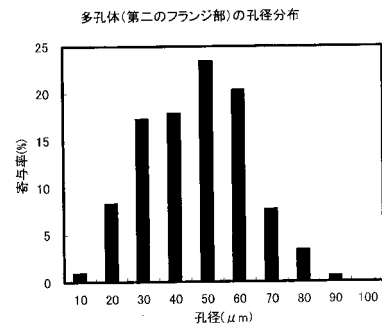


Fig. 13b



【図14】

Fig. 14



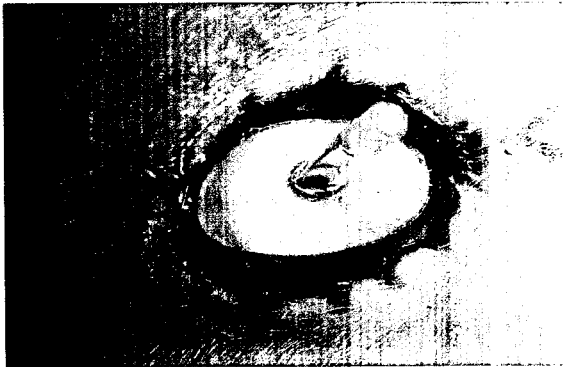
【図15】

Fig. 15



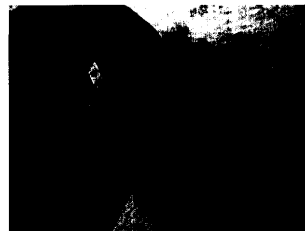
【図16】

Fig. 16



【図18】

Fig. 18



【図19】

Fig. 19



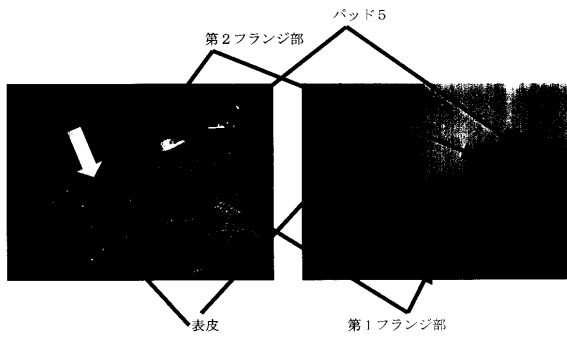
【図17】

Fig. 17



【図20】

Fig. 20



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 L 29/00 E

- (72)発明者 根本 泰
神奈川県横浜市戸塚区柏尾町1番地 株式会社ブリヂストン 横浜工場内
- (72)発明者 岡本 吉弘
神奈川県横浜市戸塚区柏尾町1番地 株式会社ブリヂストン 横浜工場内
- (72)発明者 田澤 晴列
東京都小平市小川東町3-1-1 株式会社ブリヂストン 技術センター内

審査官 宮崎 敏長

- (56)参考文献 米国特許第04897081(US,A)
国際公開第2003/082366(WO,A1)
特表平04-502722(JP,A)
米国特許第05554106(US,A)
実公平03-042936(JP,Y2)
特開2004-097267(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)

A61M 25/00 - A61M 25/18
A61M 37/00
A61M 1/28
A61L 31/04