

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5925990号
(P5925990)

(45) 発行日 平成28年5月25日(2016.5.25)

(24) 登録日 平成28年4月28日(2016.4.28)

(51) Int.Cl. F 1
A 6 1 B 17/00 (2006.01) A 6 1 B 17/00 3 2 0

請求項の数 19 (全 26 頁)

(21) 出願番号	特願2010-542371 (P2010-542371)	(73) 特許権者	507189574
(86) (22) 出願日	平成21年1月9日(2009.1.9)		ウェイク・フォレスト・ユニヴァーシティ
(65) 公表番号	特表2011-509161 (P2011-509161A)		・ヘルス・サイエンス
(43) 公表日	平成23年3月24日(2011.3.24)		アメリカ合衆国ノースカロライナ州271
(86) 国際出願番号	PCT/US2009/030581		01, ウィンストン-セイラム, テクノロ
(87) 国際公開番号	W02009/089435		ジー・ウェイ 391, スウィート 19
(87) 国際公開日	平成21年7月16日(2009.7.16)		9
審査請求日	平成24年1月6日(2012.1.6)	(74) 代理人	100104411
審査番号	不服2014-7568 (P2014-7568/J1)		弁理士 矢口 太郎
審査請求日	平成26年4月23日(2014.4.23)	(74) 代理人	100077702
(31) 優先権主張番号	61/019, 968		弁理士 竹下 和夫
(32) 優先日	平成20年1月9日(2008.1.9)	(72) 発明者	アルジェンタ, ルイス, シー.
(33) 優先権主張国	米国 (US)		アメリカ合衆国, ノースキャロライナ州
(31) 優先権主張番号	61/081, 997		27014, ウィンストン-セイラム, ノ
(32) 優先日	平成20年7月18日(2008.7.18)		ブ ビュー ドライブ 525
(33) 優先権主張国	米国 (US)		最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 損傷した中枢神経系組織を処置するための装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

損傷した中枢神経系組織を処置するための装置であって、
多孔質生体吸収性部材と大気圧未満の減圧を発生させるための真空源とを有し、
前記多孔質生体吸収性部材が、該多孔質生体吸収性部材の一つ又はそれ以上の孔と処置される中枢神経系組織との間の気体連通を可能にさせるように構成された多孔質構造を有すると共に、前記損傷した中枢神経系組織の近くに配置される、前記多孔質生体吸収性部材の少なくとも一つの選択された面に、組織が中で成長するのを阻止するために線維芽細胞および中枢神経系細胞の寸法よりも小さい寸法の孔を有し、

前記真空源が、前記処置される中枢神経系組織に大気圧未満の減圧を供給するために前記多孔質生体吸収性部材と気体連通して配置されている、損傷した中枢神経系組織を処置するための装置。

【請求項 2】

前記多孔質生体吸収性部材が、オープンセルコラーゲンを含んでいる、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 3】

前記多孔質生体吸収性部材が、ポリジオールシトレートを含んでいる、請求項 1 又は 2 に記載の装置。

【請求項 4】

前記多孔質生体吸収性部材が、ポリグリコール酸材料及びノ又はポリ乳酸材料を含んで

10

20

いる、請求項 1 ~ 3 の何れか一項に記載の装置。

【請求項 5】

前記多孔質生体吸収性部材が、オープンセルフォームを含んでいる、請求項 1 ~ 4 の何れか一項に記載の装置。

【請求項 6】

前記多孔質生体吸収性部材が、合成ポリマー、可撓性シート状メッシュ及び多孔質シートの一つ又はそれ以上を含んでいる、請求項 1 ~ 5 の何れか一項に記載の装置。

【請求項 7】

前記多孔質生体吸収性部材が、エラスチン、ヒアルロン酸又はアルギン酸塩及びそれらの混合物を含んでいる、請求項 1 ~ 6 に記載の装置。

10

【請求項 8】

前記多孔質生体吸収性部材が、コンドロイチンサルフェイトを含んでいる、請求項 1 ~ 7 の何れか一項に記載の装置。

【請求項 9】

前記多孔質生体吸収性部材が、多孔質材料から成るリボンを含んでいる、請求項 1 ~ 8 の何れか一項に記載の装置。

【請求項 10】

前記多孔質生体吸収性部材が、その内部に線維芽細胞と中枢神経系細胞の寸法よりも大きい寸法の孔を有している、請求項 1 ~ 9 の何れか一項に記載の装置。

【請求項 11】

前記多孔質生体吸収性部材が、該多孔質生体吸収性部材の少なくとも一つの選択された面と別の位置に、線維芽細胞および中枢神経系細胞の寸法よりも大きい寸法の孔を有している、請求項 1 ~ 10 の何れか一項に記載の装置。

20

【請求項 12】

前記多孔質生体吸収性部材が、アルブミンの大きさの蛋白質が移動することを可能にさせるのに十分大きい寸法の孔を有している、請求項 1 ~ 11 の何れか一項に記載の装置。

【請求項 13】

前記多孔質生体吸収性部材が、大気圧未満の減圧が透過するのを阻止するべくシールされた少なくとも一つの面を有している、請求項 1 ~ 12 の何れか一項に記載の装置。

30

【請求項 14】

前記多孔質生体吸収性部材が、該多孔質生体吸収性部材の少なくとも一つの選択された面以外の面に、肉芽組織の生成を促進させるのに十分大きな寸法の孔を有している、請求項 1 ~ 13 の何れか一項に記載の装置。

【請求項 15】

前記真空源が、真空ポンプを含んでいる、請求項 1 ~ 14 の何れか一項に記載の装置。

【請求項 16】

前記損傷した中枢神経系組織を被覆するカバーを有し、前記中枢神経系組織における前記カバー下での大気圧未満の減圧を維持させるように構成されている、請求項 1 ~ 15 の何れか一項に記載の装置。

40

【請求項 17】

前記カバーが、自己接着性シートを含んでいる、請求項 16 に記載の装置。

【請求項 18】

前記真空源が、25 mm Hg の大気圧未満の減圧を供給するよう構成されている、請求項 1 ~ 17 の何れか一項に記載の装置。

【請求項 19】

前記真空源が、75 mm Hg までの大気圧未満の減圧を供給するよう構成されている、請求項 1 ~ 17 の何れか一項に記載の装置。

【発明の詳細な説明】

【関連出願】

50

【0001】

本願は、2008年1月9日に出願された米国特許願第61/019,968号と2008年7月18日に出願された米国特許願第61/081,997号とを優先権主張の基礎とした出願であり、これらの出願の全内容が本明細書中に組み込まれている。

【技術分野】

【0002】

本発明は、サブ気圧(sub-atmospheric pressure)を用いて中枢神経系の組織を取り扱うための装置及び方法に関するもので、より詳述すると、限定されるものではないが、サブ気圧を用いて脳組織を処置する装置及び方法に関するものである。

10

【背景技術】

【0003】

中枢神経系(CNS)に関係する解剖学、生理学及び病理学的方法は、CNS組織を特有なものとしている。適切に酸素供給された血液の流れとニューロン(neuron)が存在し続ける均質な基質マトリックスとを維持させることに加えて、三次元構造解剖とニューロン(その機能が他のニューロン及び他の支持細胞との空間的關係に特に左右される)の組織学的關係の双方を維持させることは、中枢神経系組織の存続と機能にとって極めて重要である。更に、中枢神経系細胞が再生することができないため、あらゆるニューロンの存続を最大限にさせる必要性が重要視されている。そのような理由のため、中枢神経系においてオープンスペース病理とクローズドスペース病理(open and closed space pathology)との双方を取り扱うことは類のないことである。

20

【0004】

CNS組織の存続を脅かす臨床的問題のなかで、中枢神経系の浮腫(edema)のコントロール、感染及び血液供給が重要な問題である。脳は、かなりの量の間質浮腫が集まることによる外傷及び損傷に反応する。脳は閉塞されたスペース(硬膜及び頭蓋骨)に囲まれているので、浮腫は、CNSの多量出血と栄養摂取機能を圧迫しそれらを危うくさせてしまう結果に至り、そのことが、CNSの中枢神経系の生理学的再生をかなり阻害し、自然に、CNS実質を危難に晒し、死滅させてしまう結果を齎すことが頻繁にある。浮腫を減少させるための現在利用可能な処置法としては、血管透過性(vascular permeability)を減少させるための物質(グルココルチコイド(glucocorticoid):デキサメタゾン(Dexamethasone)、プレドニゾン(Prednisone)、メチルプレドニゾロン(Methyl Prednisolone)及び利尿剤を利用すること、機械的脳室ドレナージ(mechanical ventricular drainage)、脳実質(brain parenchyma)の切除及び大がかりな頭蓋骨切除(craniectomy)がある。然しながら、これらの処置の欠点として、効果が良好でないこと、薬剤からの合併症や矛盾した結果が齎されること等がある。

30

【0005】

CNSにおける感染の素早い伝播及び浮腫の素早い増殖の破滅的な影響と高い可能性に鑑みると、迅速で効果的な処置も不可欠である。現在、頭蓋内及び髄腔内スペース、CNS実質及び周囲構造に影響を及ぼす病理を扱うのに利用可能な幾つかの成功処置法がある。他の部位で組織を包帯交換(dressing change)で処置することができる場合に、この種の処置は、CNSへのアクセスが難しいこと、CNSが不安定な構造であること、CNSに感染し易い傾向があること、CNSで損傷が進行すること等の理由で、CNSには馴染み難い。中枢神経系の外傷及びその他の病状に対する炎症及び免疫反応が、所期の外傷又は損傷に匹敵するものであるのか又は長期間経過した後の結果であるのかの根拠は存在する。浮腫にとって二次的な低下した血液の流れに対するCNSの反応の結果、低酸素症や虚血/再灌流損傷(reperfusion-mediated injury)が齎される。これらの損傷は、神経病理学的後遺症の一因となり、それが頭部

40

50

損傷に極めて逆効果を及ぼす一因となる。

【0006】

加えて、脳が機能し生き続けるためには、酸素が供給された血液の連続的な供給が必要である。脳への血液の流れが3分間完全に遮断されると、脳は、依然として生存可能で更に長い時間の間に減少した血液の流れから立ち直ることができるが、復元できないダメージを受けることとなる。脳の病巣部位は、何日間か虚血状態で比較的機能不全のままで、依然として回復することが証明されている。この証明は、復元不能な損傷領域を囲んでいる、半影又はハロゾーン (penumbra or halo zone) と呼ばれる虚血ゾーンを概念するに至った。二次的な現象は、神経刺激物質 (excitotoxin) の放出であり、この神経刺激物質は、損傷したニューロン、病巣における血液流中の変質及び浮腫によって局所的に放出される。

10

【0007】

脳血管性疾患は、低下した灌流圧 (perfusion pressure) による脳細胞に対する血液流の不足、脳の局所部位に対する直接的な損傷を齎す血管の破裂及び近くの細胞の圧縮によって齎されることがある。アテローム性動脈硬化、動脈瘤及び炎症等の脳血管の内因性疾患、又は、心臓のような別の場所から脳血管内に留まる別種の血栓が、脳血管性疾患を齎すこともある。脳卒中 (stroke) は、これらの病的プロセスのうちの或るものの結果として生じる神経的損傷を定義する用語である。65歳を越える人の5パーセントが脳血管性疾患に冒されており、脳血管性疾患は、先進国における三番目の死因となっている。加えて、生涯に亘る虚弱や、労働や社会生活における機能不全や、家庭内介護の頻繁な必要性が生ずる結果となる。脳卒中に冒されている人々は、通常、深刻な障害を抱えたまま余生を送っている。

20

【0008】

進行中の脳卒中又は進行性脳卒中は、初期症状後に進行又は変化する神経的欠陥に関連する。これは、関係する動脈の進行性痙攣又は閉塞、初期損傷あたりでの大脳浮腫の発生、減少した血流又は損傷した脳細胞からの局所的なサイトカインの放出の結果としての血栓増殖のために、発生する。幸いなことに、副行循環と呼ばれている、脳における血管間の幾らかの連通がある。側副血管からの血液の供給は、虚血性ゾーンにおける脳細胞の死滅を防止する。

【0009】

頭蓋内出血の場合に、出血は通常小さい塊として始まり、その塊は、圧力切開によって体積が大きくなり、近くの脳組織を変位させ圧縮させる結果となる。その出血の回りの圧縮された組織における浮腫は、全体的な影響と、脳組織のより大きな部位を損傷することによる臨床的状態の悪化を引き起こす。近くの脳組織における浮腫は、12~72時間を越えて通常観察される進行性悪化を齎すことがある。脳内出血後の一週間内の浮腫の発生によって、特に、年配の人における予後 (prognosis) を屢々低下させる。血腫を取り囲んでいる組織は、変位され圧縮されるが、必ずしも致命的に危うくさせられない。血腫が再吸収され、関連する組織が機能を回復するので、結果的に回復する。

30

【0010】

これらの状態を処置することは期待外れであった。出血の外科的減圧術は、取り返しのつかない圧縮を防止する場合に役に立つ。マンニトールの如き薬剤やその他の浸透性薬剤は、浮腫によって齎される頭蓋内圧を低下させることができる。これらの場合にステロイドが不確定な価値があり、最近、高圧酸素が提案されている。

40

【0011】

従って、損傷した皮膚組織及び皮下組織に対する負圧 (サブ気圧) 治療の応用が、(特許文献1~6に開示されている) 従来の方法と比較して、治癒の割合を増大させることを実証しているが、中枢神経系の特有な組織と共に用いるのに特に適した装置及び方法によっては改善すべき点が残されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

50

【 0 0 1 2 】

【特許文献1】米国特許第5,645,081号

【特許文献2】米国特許第5,636,643号

【特許文献3】米国特許第7,198,046号

【特許文献4】米国特許第7,216,651号

【特許文献5】米国特許出願公開第2003/0225347号

【特許文献6】米国特許出願公開第2004/0039391号

【特許文献7】米国特許出願公開第2004/0122434号

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

10

【 0 0 1 3 】

本発明は、概して、サブ気圧を用いて中枢神経系の組織を処置するための装置及び方法に関し、より詳しくは、それに限定されるものではないが、サブ気圧を用いて脳組織を処置するための装置及び方法に関するものである。本発明によれば、損傷した中枢神経系組織を、サブ気圧を用いて処置するための方法が得られ、この方法は、中枢神経系組織の近くに多孔質部材を位置させて、多孔質部材の一つ又はそれ以上の孔と損傷した中枢神経系組織との間の気体連通を可能にさせることを含んでいる。場合によっては、多孔質部材を損傷した中枢神経系組織の上に直接的に位置させてもよい。多孔質部材は、損傷した中枢神経系組織近くのインサチュール（*in situ*）でシールして、損傷した中枢神経系組織におけるサブ圧を維持させるための領域を損傷した中枢神経系組織の回りに提供するようにしてもよい。真空システムを多孔質部材と効果的に接続させ、その真空システムを起動させて、損傷した中枢神経系組織にサブ気圧を提供してもよい。サブ気圧は、中枢神経系において浮腫を減少させるのに十分な時間、損傷した組織において維持させるようにしてもよい。

20

【 0 0 1 4 】

本発明の別の側面によれば、損傷した中枢神経系組織を処置するための装置が得られる。この装置は、オープンセルコーラゲンのような多孔質の生体吸収性部材を含んでいてもよく、この多孔質部材は、多孔質部材の一つ又はそれ以上の孔と処理される中枢神経系組織との間に気体連通を提供することを可能なように構成された多孔構造を有している。その多孔質部材の生体吸収性特性は、その多孔質部材を取り除くという第二の手の必要性をなくすることができる。この装置は、サブ気圧を発生させるための真空源を有していて、この真空源は、サブ気圧を中枢神経系組織に供給するために多孔質部材と気体連通させるように配置することができる。多孔質部材は、多孔質部材の少なくとも選択された表面に、組織の成長を防ぐのに十分な程度に小さな孔を有していてもよい。更に、多孔質部材は、多孔質部材の少なくとも選択された表面に、線維芽細胞及び中枢神経系細胞の寸法よりも小さい寸法の孔を有していてもよく、また、多孔質部材の少なくとも選択された表面以外の位置に、線維芽細胞及び中枢神経系細胞の寸法よりも大きい寸法の孔を有していてもよい。多孔質部材の孔寸法は、アルブミンの大きさの蛋白質が移動することを可能にさせるのに十分大きなものであってもよい。また、多孔質生体吸収性部材は、サブ気圧の透過を防止するためにシールされた少なくとも一つの表面を含んでいてもよい。装置は、損傷した中枢神経系組織を被覆するよう構成されたカバーを有していてもよく、そのカバーは、損傷した中枢神経系組織においてカバー下でサブ気圧を維持させる。

30

40

【 0 0 1 5 】

本発明に依れば、使用中に、中枢神経系から浮腫を除去するために圧力勾配（*pressure gradient*）を提供することができ、それにより、神経学的機能を維持させ、回復と生理学的により維持された状態での生存との可能性を増大させる。中枢神経系の浮腫を減少させることは頭蓋内圧を減少させることとなり、中枢神経系の損傷やヘルニア形成の危険性を最小限に抑えることができる。本発明に依れば、浮腫の除去に加えて、中枢神経系における組織の損傷に対する炎症性及び神経病理学的反応を増強させるメディエーター、分解物質及びトキシンを除去することができる。

50

【0016】

本発明に依れば、外因性感染及び汚染から中枢神経系を保護することができ、組織が中枢神経系膿瘍、髄膜炎、脳室炎及び脳組織感染によって汚染された時に、頭蓋内近接構造の治癒を助長し、最大限にさせる。中枢神経系組織は、血液に流れを増大させ又はバクテリアロード (bacterial load) を直接的に減少させることにより、通常の人々の状態で空洞、口腔及びその他の潜在的に感染されたスペースに無症状で存在するような感染の如き近くの感染から保護することもできる。更に、本発明に依る装置及び方法は、二次処置 (例えば、フラップ (flap)、骨グラフト (bone graft)) の受容を好結果にさせるようにバクテリアカウント (bacterial counts) の治癒及び減少ステージを達成するために中枢神経系組織を準備させることができる。

10

【0017】

また、本発明に依れば、中枢神経系と突出したスペースとの間、例えば、突出したスペースと硬膜下/硬膜上、及び/又はクモ膜下腔との間を連通する病的開口の閉塞を簡単に実施することができる。同様に、病的プロセスの進行、生理学的中枢神経系の完全性の崩壊、中枢神経系の血液流と成長の妨害を最小限に抑えることができる。

【0018】

本発明による方法及び装置は、中枢神経系が外傷、手術、感染又はその他病的プロセスに晒されている状態を処置することができる。即ち、硬膜下/硬膜上スペース及び心室内スペースを含む、中枢神経系を取り囲んでいるスペース及び組織を処置すること、出血、外傷、腫瘍、感染又は何らかのその他の病的状態を含む、何らかの原因に二次的な中枢神経系の実質の浮腫を処置すること、上述した原因の何れかに起因する頭蓋内圧及び髄腔内圧の増加を処理すること、脊髄液が非解剖及び非生理学的スペースに病的に流れている脳脊髄液疾病を処置することである。更に、本発明による方法及び装置は、中枢神経系崩壊が生じている領域における肉芽組織の生成を促進させるため及び脳脊髄液の漏れをコントロールするために用いることができる。更に、中枢神経系と皮膚スペースと鼻内スペースと内洞スペースとの間に存在する欠陥を制御又は閉塞するために用いることができる。

20

【図面の簡単な説明】

【0019】

添付図面を参照することにより、上述した本発明の概要及び本発明の実施形態に関する後述の詳細な説明についてより明確に理解することができるであろう。

30

【0020】

【図1】図1は、脳に対する損傷を処理するための本発明の一実施形態に係る装置の部分断面斜視図である。

【図2】図2は、サブ気圧で処理しなかった脳損傷を有する対照アニマルのMRIスキャン画像を示した図である。

【図3】図3は、サブ気圧で処理しなかった脳損傷を有する対照アニマルのMRIスキャン画像を示した図である。

【図4】図4は、サブ気圧で8時間処理した脳損傷を有するアニマルのMRIスキャン画像を示した図である。

【図5】図5は、サブ気圧で処理しなかった脳損傷を有する対照アニマルのMRIスキャン画像を示した図である。

40

【図6】図6は、サブ気圧で24時間処理した脳損傷を有するアニマルのMRIスキャン画像を示した図である。

【図7】図7は、サブ気圧で24時間処理した脳損傷を有するアニマルのMRIスキャン画像を示した図である。

【図8】図8は、サブ気圧で処理しなかった脳損傷を有する対照アニマルのMRIスキャン画像を示した図である。

【図9】図9は、脳、周囲の筋肉、骨及びその他の組織を含んだラットの頭蓋の通常の解剖学的構造の概略的部分断面図である。

【図10】図10は、図2に示したアニマルの部分横断面スライス12/26を概略的に

50

示し、インパクションの領域と血液又は流体の蓄積を示した図である。

【図 1 1】図 1 1 は、図 4 に示したアニマルの部分横断面スライス 1 2 / 2 4 を概略的に示し、多孔質部材と適所に配置された滅菌済み布と共にインパクションの領域を示した図である。

【図 1 2】図 1 2 は、図 5 に示したアニマルの部分横断面スライス 1 2 / 2 4 を概略的に示し、適所に配置された多孔質部材と共にインパクションの領域を示した図である。

【図 1 3】図 1 3 は、図 6 に示したアニマルの部分横断面スライス 1 2 / 2 4 を概略的に示し、多孔質部材と適所に配置された滅菌済み布と共にインパクションの領域を示した図である。

【図 1 4】図 1 4 は、本発明による多層多孔質部材を概略的に示した図である。

10

【図 1 5 A】図 1 5 A は、非処理アニマルの衝撃を受けた脳における比較的多量の流体含有量を示すために拡大された、図 5 の M R I スキャン画像の下段右パネルを示した図である。

【図 1 5 B】図 1 5 B は、非処理アニマルの衝撃を受けた脳における比較的多量の流体含有量を示すために拡大された、図 6 の M R I スキャン画像の下段右パネルを示した図である。

【図 1 6】図 1 6 は、生体内でラット脳から採取した M R スペクトルヴォクセルの局限を示した、軸線方向平面からの T 2 強調 M R 画像を示した図である。

【図 1 7】図 1 7 は、模擬手術の脳、損傷した脳及び損傷し処理された脳から得たシングル - ヴォクセル M R スペクトルを示した図で、代謝産物については、I n s (ミオイノシトール)、T a u (タウリン)、C h o (コリン含有化合物)、C r + P C r (クレアチンとリンクレアチン)、G l u + G l n (グルタメートとグルタミン)、N A A (N - アセチル アスパラギン酸塩)、G A B A (- アミノ酪酸)、L a c (乳酸塩) として示した。

20

【図 1 8 A】図 1 8 A は、7 2 時間を通して処理グループをサブ気圧に晒して、インパクション後の 7 2 時間にハーベストした脳サンプルに関するニトロタイロシンのために着色によって実施した、ニューロン分解及び死滅の免疫組織化学的分析を示した図で、ダークブラウンスポットは死滅した及び死滅しかけている細胞を示している。

【図 1 8 B】図 1 8 B は、7 2 時間を通して処理グループをサブ気圧に晒して、インパクション後の 7 2 時間にハーベストした脳サンプルに関するニトロタイロシンのために着色によって実施した、ニューロン分解及び死滅の免疫組織化学的分析を示した図で、ダークブラウンスポットは死滅した及び死滅しかけている細胞を示している。

30

【発明を実施するための形態】

【0 0 2 1】

同様の構成要素については全図を通して同じ参照符号を付した添付図面を茲で参照すると、サブ気圧（又は負圧）を用いて、損傷した中枢神経系組織を処置するための、本発明に係る装置及び方法が図示されている。ここで用いた「損傷した」組織とは、例えば、外傷、疾病、感染、外科的合併症、または、その他の病的プロセス等に起因する損傷の如き、傷付けられ、危うくさせられ又は何らかの態様で害された組織を含むものとして定義する。特に図 1 を参照すると、本発明によるサブ気圧中枢神経系処置装置 1 0 0 の典型的形態が図示されている。このサブ気圧中枢神経系処置装置 1 0 0 は、例えば脳組織 9 の如き損傷した中枢神経系組織の近くに配置されて、損傷した脳組織 9 へサブ気圧を供給付加するための多孔質部材 1 0 を有していてもよい。また、サブ気圧中枢神経系処置装置 1 0 0 は、チューブ 2 0 を介して多孔質部材 1 0 に気体連通されて、サブ気圧を損傷した脳組織 9 へ供給するためのバキューム源 3 0 を更に有していてもよい。

40

【0 0 2 2】

図 1 を更に詳細に参照すると、一部が断面で示された周辺組織を備えたアニマルの本来の位置に (i n s i t u) 示された、本発明によるサブ気圧中枢神経系処置装置 1 0 0 の典型的形態が図示されている。図示された組織は、皮膚 2 と筋組織 4 と頭蓋骨 5 と損傷した脳組織 9 とを含み、脳組織 9 の上方で頭蓋骨 5 の一部が、損傷した脳組織 9 を処置す

50

るのに脳組織 9 にアクセス可能なように欠けている。多孔質部材 10 は、損傷した脳組織 9 に対するサブ気圧処置を可能にするために、脳組織 9 の近くのスペース内に配置してもよい。その処理としては、例えば、頭蓋内圧を低下させることと、浮腫を減少させること、有害な流体又は望ましくない化合物を取り除くこと等がある。

【 0 0 2 3 】

多孔質部材 10 は、脳組織 9 及び周辺組織 / スペースから望ましくない化合物を取り除くのに十分大きな孔と脳組織が多孔質部材 10 内で内部成長するのを抑制又は阻止するのに十分小さな穴とを有していてもよい。これに関連して、孔の寸法は、サイトカイン、有害な物質又はその他のメディエーター (mediator) の如き物質を脳組織 9 から遠ざけ移送して、そのような物質を臨床的に望ましいレベルまで減少させることを可能にするのに十分大きなものであってもよい。例えば、孔の寸法は、アルブミンが多孔質部材 10 を通過するのを許容するのに十分な大きなものであってもよい。更に、孔は、(少なくとも、多孔質部材 10 が脳組織 9 と接触する場合に) 多孔質部材 10 が、脳組織 9 にくっつかず且つ取り除かれる時に脳組織 9 にダメージを与えないように、組織が多孔質部材 10 内で成長するのを抑制又は阻止することを可能にさせるのに十分小さな寸法に形成されていてもよい。例えば、内部成長を最小限に抑え及び脳の生理学的機能を妨害することのある肉芽組織の過剰な生成を回避するために、孔の寸法は線維芽細胞及び脳細胞の寸法よりも小さくすることができる。

【 0 0 2 4 】

多孔質部材 10 は、組成及び / 又は形態の点で均質なものであってもよく、また、比較的大きな孔寸法の内部を有していてもよく、また、脳組織 9 と接触しない多孔質部材の部位において比較的大きな寸法の内部を有していてもよい。例えば、図 14 に示した多孔質部材 110 のように、多孔質部材は、組織が中で成長するのを阻止するのに十分小さな孔を備えて脳に接触して配置される内部成長阻止層 112 を含んでいてもよく、また、比較的大きな孔寸法 (例えば、線維芽細胞及び脳細胞の寸法よりも大きい孔寸法) を有して、内部成長阻止層 112 と接触しているが、脳とは接触しない、異なった材料から成る追加の層 114 を有していてもよい。例えば、多孔質部材 10 は、損傷した脳組織 9 を取り囲んでいるスペース内で他の組織における肉芽組織の形成を促進させるのに十分大きな孔寸法を有していてもよい。加えて、多孔質部材 10 は、サブ気圧が透過するのを阻止するためにシールされる一つ又はそれ以上の側又は面を有すると同時に、サブ気圧が透過する少なくとも一つの面を有していてもよい。多孔質部材 10 のそのような構成によって、多孔質部材 10 の一側で専ら組織を処理し、シールされた側では組織を処置しないことを可能にさせる。例えば、そのような多孔質部材 10 は、脳室スペース (ventricular space) との境界面において脳実質上に置く場合に用いることができる。その実質は、多孔質部材 10 の一面側で処置することができると同時に、多孔質部材 10 のシールされた面側は、脳室スペース内の流体が除去されないように脳室スペースをドレンさせない。同様に、長さ方向に沿って通気率が変化した多孔質部材 10 は、裂溝 (sulci)、脳室及びクモ膜下腔の如き脳脊髄液 (CSF) スペース内でのサブ気圧を増進させず、従って、それらのスペースから CSF を専ら除去させることなく、サブ気圧が脳実質に付加されることを可能にさせる。

【 0 0 2 5 】

多孔質部材 10 は、コラーゲンのような、生体吸収性の材料、又は、何らの害なく経時的に分解する材料、又は、サブ気圧治療が施された後に取り除かれることが必要とされる材料を含んでいてもよい。多孔質部材 10 は、過剰なパッキングをすることなく、脳の表面や腔壁に簡単にぴったりと合うようなもの及び過剰なトリミング (trimming) 及びシェーピング (shaping) することなくそのようにぴったりと合うようなものであってもよい。例えば、多孔質部材 10 は、脳 / 頭蓋骨の上又は中に配置することの可能なりボン状又は紐状に形成されていてもよい。リボン状又は紐状の多孔質部材は、壊れることなく又は残留物を残すことなく頭の外へ引張り出せるように十分な強度を持っていてもよい。例えば、多孔質部材 10 のリボン又は紐は、それが入れられる腔が満たされる

10

20

30

40

50

につれて、徐々に又は次第に除去してもよい。従って、多孔質部材10は、二次外科手術を必要とすることなく処置した後に、頭蓋骨5の小さな穴を介して外へ引張り出すことができるような十分弾性を有するリボン、テープ又は紐状の形態（例えば、5×5×200mm）のものであってもよい。多孔質部材10は、脳実質又は脳室系に直接的にフィットして外傷をフォローするように、中枢神経系の特定の領域にフィットするよう折り曲げ及び変形可能な可撓性シートであってもよい。

【0026】

加えて、多孔質部材10は、損傷した脳に対して脳の機能を妨げてしまう程度に圧力を加えることのないように十分柔軟性のあるものであってもよい。更に、脳の機能を妨げてしまう程度に脳を引張り又は歪めたりする程に崩れてしまわないように十分堅固なものであってもよい。多孔質部材10において用いることのできる材料の典型的な例としては、オープンセルコラーゲン材料（open-cell collagen material）、ポリグリコール酸材料（polyglycolic acid material）、ポリ酢酸材料（polylactic acid material）、合成ポリマー、可撓性シート状メッシュ、オープンセルポリマーフォーム（open-cell polymer foam）、フォーム片（foam section）、多孔質シート、ポリビニールアルコールフォーム（polyvinyl alcohol foam）、ポリエチレン材料、ポリエステル材料、エラスチン、ヒアルロン酸、アルギン酸塩、ポリジオールシトレート（polydiolcitrates）、ポリヒルドキシブチレート（polyhydxybutyrate）、ポリヒルドキシフューマレート（polyhydxyfumurate）、ポリトリメチレンカーボネート（polytrimethylenecarbonate）、ポリグリセロールセベケート（polyglycerolsebecate）、脂肪族/芳香族ポリアンヒドライド（aliphatic/aromatic polyanhydride）、他の好適な材料、及び、例えば、エレクトロスピニング（electrospinning）、キャストイング又はプリンティングによって作ることの可能な、上述した材料の組合せがある。そのような材料は、適切な寸法のモールドに注ぎ込むことのできるキトースンの溶液（2%酢酸中に1.33%重量/ボリウム、20mlの総ボリウム）を含んでいる。次に、この溶液を、-70で2時間フリーズさせてから、24時間バキュームが付加されるリオフィライザ（lyophilizer）へ移す。この材料を、12~24時間、2.5%~5%のグルタルアルデヒドベイパー（glutaraldehyde vapor）によって（または、8時間紫外線照射することによって）交差結合させて、キャスト多孔質部材10（cast porous material）を提供するようにしてもよい。

【0027】

更に、多孔質部材10は、ポリカプロラクトーン（polycaprolactone（PCL））をキャストイングすることにより作ることができる。ポリカプロラクトーンを、塩化ナトリウムと混合させて（1パートポリカプロラクトーン対10パート塩化ナトリウム）、十分なボリウムのクロロホルム中に置いてその成分を溶かすことができる。例えば、8mlのその溶液を適切な寸法及び形状に形成された容器内に注ぎ込んで12時間乾燥させてもよい。次いで、塩化ナトリウムを24時間水中で浸出させてもよい。

【0028】

多孔質部材10用の材料として、エレクトロスパン材料（electrospun material）を用いることもできる。エレクトロスパン多孔質部材10を作るための方式及び方法の一例を、重量で76%：4%：20%の割合での、I型コラーゲンとコンドロイチン-6-硫酸塩（chondroitin-6-sulfate（CS））とポリ1,8-オクタネジオールシトレート（poly 1,8-octanediol citrate（POC））との混合物を用いて完成させた。コラーゲン/CS/POCのために二つの溶媒を用いた。CSを水に溶かし、コラーゲンとPOCを2,2,2-トリフルオロエタノール（2,2,2-trifluoroethanol（TFE））に溶かした。次に、20%水/80%TFE（ボリウム/ボリウム）溶液を用いた。エレ

クトロスピニングのために、コラーゲンとCSとPOCとの混合物を含んだ溶液を18 Gaのニードルを備えた3mlのシリンジ内に入れた。その溶液を2.0ml/時間の速度でニードル先端へ供給するために(ニューヨーク州, ワンタフに所在のニュー エラ ポンプ システムズ社(New Era Pump Systems)製の)シリンジポンプを使用した。(フロリダ州, オルモンド ビーチに所在のエイチブイ パワー サプライ, ガンマ ハイ ボルテージ リサーチ(HV Power Supply, Gamma High Voltage Research)製の)高電圧供給源によって20 - 20 kVの電圧を供給して、15 - 25 cmの間隔のあるニードル(陽極)とアースされたコレクター(陰極)との間に付加した。次に、その材料を、グルタルアルデヒド(グレードII, 25%溶液)で交差結合させて、48時間熱重合(80)させた。1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - プロパノール(HFP)中で初期濃度80 mg/mlのコラーゲンでスタートするコラーゲン型多孔質部材10をエレクトロスピニングして、コラーゲンとCSとPOCとの混合物として同エレクトロスピニング状態を使用することもできる。

【0029】

多孔質部材10を作るための付加的方法は、サーマルインクジェットプリンティング技術(thermal inkjet printing technology)を用いることである。コラーゲン, 弾性材料(エラストック), ヒアルロン酸, アルギン酸塩及びポリ乳酸/ポリグリコール酸コポリマー(poly lactic / poly glycolic acid co-polymer)のような生体吸収材料をプリントすることもできる。一例として、0.05%の酢酸に溶解させて、次に1mg/mlまで水に希釈された、(ミズリー州, オーエンスヴィルに所在のエラスチン プロダクツ カンパニー(Elastin Products Co.)社製のI型コラーゲンを、(カリフォルニア州, サン ラファエルに所在のダルマ トレーディング カンパニー(Dharma Trading Co.)社製の)水中に1mg/ml存在するアルギン酸ナトリウムのようにプリントすることができる。(0.05%の酢酸中、2.86mg/mlの)I型コラーゲンと、(ミズリー州, セント ルイスに所在のシグマ アルドリッチ(Sigma Aldrich)社製のテトラグリコール(tetraglycol)中、14.29mg/ml)の(ネブラスカ州, プレアに所在のブラック アメリカ(PURAC America)社製の)ポリ乳酸/ポリグリコール酸の混合物もプリントすることもできる。ステッピングモータとカートリッジ用のキャリッジとを有する、ヒューレットパッカー660cプリンタからのハードウェアをプラットフォームに取り付けることができる。次に、プラットフォーム上のハードウェアの高さを層状印刷のために調整することができる。多孔質部材10は、多孔質部材10を適所に置きながらMRIを実施することができるようにするために、MRI適合性物質を含んでいてもよい。

【0030】

次に、多孔質部材10にサブ気圧を送って、損傷した脳組織9へ分配させることについて言及すると、チューブ20は、その遠位端部22において多孔質部材10に対して気体連通状態で直接的又は間接的に接続されている。例えば、チューブ20の遠位端部22は、多孔質部材10内に埋め込み、又は、多孔質部材10上に配置してもよい。また、チューブ20の遠位端部22は、サブ気圧を多孔質部材10と損傷した脳組織9へ送ることを援助するための一つ又はそれ以上の数の穿孔を含んでいてもよい。チューブ20は、皮膚2と皮下組織の開口部を貫通させてもよく、その皮膚皮下組織は、チューブ20の回りにシールを提供するのに役立つ縫合糸でチューブ20の周囲に固定してもよい。チューブ20の近位端部24は、チューブ20を介して多孔質部材10及び損傷した脳組織9へ送られるサブ気圧を提供するための、真空ポンプの如き真空源30に効果的に接続することができる。

【0031】

真空源30は、サブ気圧の生成を調整するためのコントローラ32を含んでいてもよい。例えば、真空源30は、サブ気圧を連続的又は間欠的に生成するよう構成されていても

10

20

30

40

50

よく、例えば、真空源 30 は、サブ気圧の生成と非生成とを交互に実施するようにサイクルオン及びサイクルオフするように構成することができる。生成と非生成との間のデューティサイクル (duty cycle) は、1 ~ 10 (オン/オフ) 及び 10 ~ 1 (オン/オフ) であってもよい。更に、間欠的なサブ気圧は、正弦波のような定期的な又は周期的な波形 (periodic or cyclical waveform) で付加することができる。真空源 30 は、更なる生理学的状態を模擬するための初期処置の後に、例えば、1 分当たり複数回サイクルさせてもよい。サブ気圧は、損傷した脳組織 9 における圧力をモニターすることにより必要であると決定されるに従ってサイクルオン - オフすることもできる。一般に、真空源 30 は、サブ気圧が脳実質に悪影響を及ぼす可能性を最小限に抑えるために、気圧と気圧より低い 75 mm Hg との間 (例えば、~ 20 mm Hg) のサブ気圧を生成するように構成することができる (過剰な負圧は脳実質中に出血を齎す結果となることがある。)。そのようなサブ気圧を付加することによって、損傷した脳組織 9 から浮腫を除去するよう作用して、それ故、神経学的機能を維持させて、より生理学的に維持された状態で再生及び生存する可能性を増大させる。加えて、サブ気圧を付加することによって、頭蓋内圧を臨床的に望ましいレベルにまで標準化させ、組織のボリュームと密度を臨床的に望ましいレベルにまで標準化させ及び/又は血圧と心拍数 (heart rate) の少なくとも一つを臨床的に望ましいレベルにまで標準化させることができる。例えば、サブ気圧を付加することにより、頭蓋内圧を実質的に通常な予損傷生理学的状態に標準化させ、組織のボリュームと密度を実質的に通常な予損傷生理学的状態に標準化させ、及び/又は血圧と心拍数の少なくとも一つを実質的に通常な予損傷生理学的状態に標準化させることができる。

10

20

【0032】

損傷した脳組織 9 においてサブ気圧を維持させことを促進させるべく、損傷した脳組織の回りにサブ気圧が維持される領域を提供するために可撓性カバー/シート 50 又は剛性 (又は半剛性) カバーを損傷した脳組織 9 の近くに提供することができる。特に、図 1, 11 及び 13 を参照すると、カバー 50 は、損傷した脳組織 9 と多孔質部材 10 とを囲む周囲部を区画するように、損傷した脳組織 9 の近くの皮膚 2, 202, 502 のような組織に付着させることにより、損傷した脳組織 9 と多孔質部材 10 の上に提供される。例えば、カバー 50 は、フィブリングルー (fibrin glue) のような接着剤を用いて、皮膚 2, 202, 502 及び/またはその他の適切な組織に接着させることができる。接着剤は、自動重合化接着剤 (auto-polymerizing glue) を含んでいてもよく、及び/又は、接着剤が接触する平らでない可能性のある表面の形状に接着剤を一致させることを許容する十分な体積を接着剤に提供するためのフィラー (filler) を含んでいてもよい。接着剤は、カバー 50 とは別個の構成要素として、又は、自己接着性カバー 50 を提供するためにカバー 50 の一部として提供することもできる。例えば、カバー 50 は、可撓性の自己接着性シートを含んでいてもよく、そのシートはそれの一つ又はそれ以上の表面上に適切な接着剤を含んでいる。

30

【0033】

サブ気圧は、カバー 50 とチューブ 20 との協働によってカバー 50 の下で送ることができる。特に、カバー 50 は、チューブ 20 と、損傷した脳組織 9 上のカバー 50 の下のスペースとの間の気体連通を確保するべくチューブ 20 の遠位端 22 が接続される真空ポートを含んでいてもよい。それに代えて、カバー 50 は、図 1 に示したように、チューブ 20 の遠位端部が損傷した脳組織 9 上のカバー 50 の下のスペース内に位置して該スペースと気体連通するようにチューブ 20 が通る通り抜け口 52 を含んでいてもよい。更に、カバー 50 は、多孔質部材 10 と縫合された皮膚 2 とによって既に齎されている保護を越えて、損傷した脳組織 9 を外因的な感染及び汚染から更に保護することができる。同様に、脳の膿瘍、髄膜炎及び脊髄組織の感染 (spinal tissue infection) のような、損傷した脳組織 9 からの感染の蔓延から周辺組織を更に保護することができる。それに代えて、カバー 50 を用いる必要がなく、サブ気圧を提供することの可能な、損傷した脳組織 9 の回りの領域を提供するべく、皮膚 2 及び/又は硬膜を縫合、吻合

40

50

又はクリップで留めることができる。

【0034】

本発明の別の側面によれば、サブ気圧を用いて、損傷した脳組織を処置するための方法が得られる。特に、この方法は、損傷した脳組織9の近くに多孔質部材10を位置させて、多孔質部材10の一つ又はそれ以上の数の孔と損傷した脳組織9との間に気体連通を提供することを含んでいる。多孔質部材10は、損傷した脳組織9の近くのインサイチュでシールされて、損傷した脳組織9におけるサブ気圧を維持させるための領域を損傷した脳組織9の回りに提供することができる。チューブ20をその遠位端部22で多孔質部材10に接続させ、サブ気圧を維持させるための領域を損傷した脳組織9の回りに提供するべく、多孔質部材10を縫合糸7によってインサイチュで皮膚2及び皮下組織にシールすることができる。更なるエアータイトドレッシング (air tight dressing) 又はカバー50を縫合部位上に随意的に配置してエアータイトシールを促進させることもできる。本発明による方法は、カバー50を、損傷した脳組織9を取り囲んでいる組織、例えば、皮膚2に接着シールさせる工程を含んでいてもよい。カバー50は、損傷した脳組織9上に配置させることの可能な自己接着性シートの形態で提供することができる。そのような場合には、カバー50をシールする工程は、自己接着性シート50を損傷した脳組織9を取り囲んでいる組織に接着シールさせて、シート50と、損傷した脳組織9を取り囲んでいる組織との間にシールを形成することを含んでいてもよい。更に、本発明による方法は、バキューム源30を多孔質部材10と気体連通させるべく多孔質部材10と接続させる工程を含んでいて、この工程は、バキューム源30をカバー50の真空ポートと接続させることを含んでいてもよい。

【0035】

バキューム源30の作動時にサブ気圧を損傷した脳組織9へ供給するために、チューブ20の近位端部24を真空源30へ取り付けることができる。サブ気圧は、例えば、気圧より低い約20～75 mm Hgに維持させることができる。1) 頭蓋内圧を実質的に通常の予損傷生理学的状態にまで標準化させ、2) 組織のボリューム及び密度を実質的に通常の予損傷生理学的状態にまで標準化させ、3) 血圧及び心拍数の少なくとも一つを実質的に通常の予損傷生理学的状態にまで標準化させ、4) サイトカイン、有害物質又はその他のメディエーターを臨床的に望ましいレベルにまで減少させ、5) グラスゴースコア (Glasgow score) によって示される、患者の認識 (cognition) 、意識 (consciousness) 、運動 (motor) 又は感覚 (sensory) 機能を向上させるのに、十分な時間、損傷した脳組織9においてサブ気圧を維持させることができる。更に、二次処置 (例えば、フラップ (flap)) の受容 (acceptance) が好結果を齎すようにバクテリアカウント (bacterial count) を解決し減少させる工程を達成するために脳組織9を準備させるのに十分な時間、損傷した脳組織9をサブ気圧に維持させることができる。

【0036】

本発明による方法は、少なくとも三時間用いてもよいし、又、複数日間用いることもできる。真空処理の終わりに、縫合糸7を取り除いて、皮膚2を再び開くことができる。次に、多孔質部材10を取り除いて、皮膚2を再び縫合して閉じる。

【0037】

実施例

ラット脳損傷とサブ気圧曝露

実験1

脳挫傷のモデルと挫傷した脳の真空処置を開発するために実験を行った。300グラムのスプレーグ・ダウレイ ラット (Sprague Dawley rat) を12匹確保し、飼育状態に慣らさせた。それらアニマルのうち二匹について、他の処置をする前に、(ドイツ、エットリンゲンに所在のブルカー・バイオスピン社製の Bruker Biospin Horizontal Bore 7 Tesla small animal scanner を用いて) 脳のMRIスキャン画像を確保した。そのアニマルに

イソフルランを投与して（2%吸入）アニマルを鎮静化させて、脳のスキャン画像を得た。アニマルを麻酔から目覚めさせてケージに戻した。損傷を作り出すために、外科手術の日に、アニマルにイソフルランを投与して（2 - 2.5%吸入）アニマルを鎮静化させた。頭のとっぺんを剃って、脱毛剤で毛を除去した。図1に示したように中間ラインに沿った頭蓋骨5に至る切開手術を施した。頭蓋骨の右側を除去して脳の右半分を露出させ、硬膜の右は無傷のままにさせた。そのアニマルを（バージニア州，リッチモンドに所在のアムシェン インストルメンツ社製のPneumatic (Cortical) Impact Device）衝撃装置上の脳定位固定ホルダー（stereotaxic holder）内に置いた。次に、各アニマルの右前脳に衝撃を与えた。第一のアニマルに関しては、直径3mmのロッドを脳の2.0mmの深さに至るまで衝突させた（下掲表1、ラットNo. 1）。この外傷は、あまり十分なものとは認められなかった。アニマル2については、外傷の重症度を増加させることを企てた。第二のアニマルに関しては、直径6mmのロッドを脳の2.5mmの深さに至るまで衝突させた（下掲表1、ラットNo. 2）。この外傷は、重症過ぎると認められた。残りのアニマルに関しては、直径6mmのロッドを右前脳の2.0mmの深さに至るまで衝突させた（下掲表1、ラットNos. 3 - 12）。手術前にMRIスキャンを実施した二匹のアニマルに関しては、双方共、5分内のポストインパクション（post impaction）で死亡した（下掲表1、ラットNo. 3及び8）。

【0038】

二匹の未処理対照アニマル（control animal）については、うまく衝撃が与えられ、暖められたケージ内で知覚消失から回復した。（下掲表1、ラットNos. 4及び5）。八時間後、こられアニマルを再び知覚消失させて、膨化（swelling）の程度及び水の存在を視覚化させるためにMRIスキャン画像（T2強調MRI画像（T2 weighted MRI images））を得た。次に、二匹の真空処理アニマルにうまく衝撃を与えて、除去された骨の寸法に等しい寸法の（テキサス州、サンアントニオに所在のVersaFoam, Kinetic Concepts, Inc.製の）ポリビニールアルコール製真空包帯（polyvinyl alcohol dressing）の小片を脳の上に置いた。小孔の真空チューブをその包帯の上で皮膚の下に置いた。そのチューブの端部を斜めにカットして、チューブのその端部の開口が包帯に接するようにチューブの端部を配置した。そのフォーム包帯（foam dressing）と接触するようにサイドポートを真空チューブの側部に形成した。チューブを切開部位から退去させて、切開部位を縫合で閉塞させた。気密シールを確実にするために、切開部位上に薄いフィルム状包帯（ミネソタ州，セントポールに所在の3M社製Ioban）を置いた。これらのアニマルは、知覚消失から回復させ、暖められたケージ内に置いた。小さい孔の真空チューブを真空源と接続させた。これら二匹のアニマルについては、その外傷部位に気圧より低いレベルの真空、即ち、25mm Hgの真空を八時間付加した。次に、イソフルラン（2%吸引）でこれらアニマルを再び知覚消失させて、MRIスキャンを実施した。一匹のアニマルについては、そのアニマルをMRIスキャナーに置いた時にその外傷部位を圧縮させて、付加的であるが、量的ではない外傷を脳に与えた（下掲表1、ラットNo. 6）。このアニマルのスキャン画像は、脳組織が真空包帯の一縁部の回りに押し出されていることを示した。

【0039】

追加の二匹の対照アニマルにうまく衝撃を与えて、ポリビニールアルコール製の真空包帯片を取り除かれた骨の上に置いた（下掲表1、ラットNos. 9及び12）。その真空包帯は、取り除かれた骨の面積よりも大きく、脳を露わにさせるために形成された穴の周囲外へ若干伸びている（1 - 2mm）。次に、皮膚を縫合で閉塞させて、それらアニマルを暖められたケージ内で知覚消失から回復させた。次に、それらアニマルを24時間後に再び知覚消失させて、MRIスキャン画像を得た。二匹の追加の真空処理アニマルにうまく衝撃を与えて、脳を露わにさせるために形成された穴の周囲外へ若干伸びた（1 - 2mm）大きな寸法の真空包帯を置いた。小さい孔の真空チューブを切開部位から退去させて

10

20

30

40

50

、その切開部位を縫合で閉塞させた。その真空チューブは、尾の方向へ傷付けられていない皮膚に対して平行に切開部位から退却させた。縫合糸7を首の皮膚2に縫い付けて、アニマルが移動している間に真空チューブ20が動かされないように、この縫合糸7で皮膚2に固定した。気密シールを確保するために、薄いフィルム状包帯の薄片50を再び置いた。低レベルの真空、即ち、25mm Hgの真空を24時間付加した。それらアニマルを再び知覚消失させて、MRIスキャン画像を得た。この時、これらアニマルのうちの一匹の真空チューブが血液クロット(blood clot)によって塞がれたことが分かり、傷ついた部位に真空が実際に付加されたか否かを認識することができなかった(下掲表1、ラットNo.11)。図2~8は、下掲表1の第5欄に示されたラットのMRI画像を示し、図10~13は、そのMRI画像から選択されたスライスの部分断面を概略的に示し、これら図中で、最終桁の数字が2である参照数字(即ち、102, 202, 302, 502)は皮膚を示し、最終桁の数字が3である参照数字(例えば、203)はエアポケットを示し、最終桁の数字が4である参照数字は筋肉組織を示し、最終桁の数字が5である参照数字は頭蓋骨を示し、最終桁の数字が6である参照数字は脳を示し、最終桁の数字が8である参照数字は血液又はその他の液体を示し、最終桁の数字が9である参照数字は、脳インパクション(brain impaction)の部位を示している。図9は、同様の態様でナンバリングされた参照数字(即ち、皮膚を示す402、筋肉を示す404、頭蓋骨を示す405、脳を示す406)が用いられた、図10~13と同様の部分断面で、これらの実験において用いた手順を受ける前のアニマルにおける部分断面を概略的に示している。

【0040】

アニマル研究の結果は、対照アニマルが、8時間と24時間の双方のポストインパクションにおける傷付いた組織109, 309において過剰な水でかなり腫大していることを示した(下掲表1、ラットNos.4, 5, 9及び12、図2, 10, 3, 5, 12及び8)。真空処置されたアニマルは、8時間と24時間の双方のポストインパクション(8時間と24時間の真空処理)における傷付いた領域209, 509において過剰に腫大しておらず且つ過剰な水を持っていないことを示している(下掲表1、ラットNos.7及び10、図4, 11, 6及び13。同様に、図15Aに示したラットNo.9対図15Bに示したラットNo.10)。これらの結果に基づいて、直径6mmのロッドで2.0mmまでの深さにラット脳をインパクションさせた場合に、8時間よりも24時間においてより顕著な程度の腫大ポストインパクションが齎されるとの結論に達した。脳に25mm Hgの真空を付加することにより、脳の腫大を劇的に減少され、特に、真空を24時間付加した、24時間ポストインパクションで劇的に減少された。

10

20

30

【表1】

ラット 番号	ロッド直径 (mm)	深さ (mm)	グループ	図面の 番号	合併症	MRI*
1	3	2.0	対照		無	無
2	6	2.5	対照		無	8時間ポスト インパクション
3	6	2.0			5分間ポスト インパクション で死滅	ブレインパクション
4	6	2.0	対照	2, 10	無	8時間ポスト インパクション
5	6	2.0	対照	3	無	8時間ポスト インパクション
6	6	2.0	真空— 小さいスポンジ		出血—MRI 装置に挿入した 時に、損傷した サイトを圧縮	8時間ポスト インパクション
7	6	2	真空— 小さいスポンジ	4, 11	無	8時間ポスト インパクション
8	6	2.0			5分間ポスト インパクション で死滅	ブレインパクション
9	6	2	対照— 大きいスポンジ	5, 12	無	24時間ポスト インパクション
10	6	2.0	真空— 大きいスポンジ	6, 13	無	24時間ポスト インパクション
11	6	2.0	真空— 大きいスポンジ	7	真空チューブ が血液クロット で閉塞	24時間ポスト インパクション
12	6	2	対照— 大きいスポンジ	8	無	24時間ポスト インパクション

* MRI スキャン画像は、水が白く表れているT2強調画像である。

【0041】

コメント

ラット1：モデルを生育させるためのアニマル。インパクションのために小さい直径（3mm）のロッドを使用。実験結果に含まれていない。

【0042】

ラット2：モデルを生育させるためのアニマル。アニマルの残余について、直径6mmのプランジャーで、2mmまで深さが減少された2.5mmの大きな外傷を生じさせた。

【0043】

ラット3：ポストインパクションスキャンと比較するためにブレインパクションMRIスキャンを実施したが、数分のインパクション内にアニマルは死亡した。

【0044】

ラット4：MRIスキャン8時間ポストインパクションの対照アニマルで、インパクションの部位で脳の膨大及び突出を示している。

【0045】

ラット5：MRIスキャン8時間ポストインパクションの対照アニマルで、インパクションの部位で脳の膨大及び突出を示している。

【0046】

ラット6：真空が付加されるまで連続して出血した真空処理アニマル。頭蓋骨の穴にポリビニールアルコール製の包帯の小片を置いた。MRIスキャン8時間ポストインパクション/処理。脳に付加的な外傷を持ったアニマルをMRIスキャナー内に置いた時に、MRI技術者が脳をプレス/圧縮させた。人的エラーのために試験結果に含まれていない。

【0047】

ラット7：頭蓋骨の穴にポリビニールアルコール製の包帯の小片が置かれた真空処理アニマル。MRIスキャン8時間ポストインパクション/処置。

10

【0048】

ラット8：ポストインパクションスキャンと比較するためにブレインパクションMRIスキャンを実施したが、数分のインパクション内でアニマルは死亡した。

【0049】

ラット9：頭蓋骨の欠損部の縁部を越えて伸びてその欠損部上に配置された大きい直径のスポンジを備えた対照アニマル。皮膚をスポンジ上に縫合した。スポンジは、縫合された皮膚の下のスポンジが膨大の機械的妨げとなるか否かを明らかにするために置いた。MRIスキャン24時間ポストインパクション。

【0050】

ラット10：頭蓋骨の欠損部の縁部を越えて伸びてその欠損部上に配置された大きい直径のスポンジを備えた真空処理アニマル。皮膚をスポンジ上に縫合した。24時間のインパクション直後に真空を付加してから、MRIスキャンを実施した。

20

【0051】

ラット11：頭蓋骨の欠損部の縁部を越えて伸びてその欠損部上に配置された大きい直径のスポンジを備えた真空処理アニマル。皮膚をスポンジ上に縫合した。24時間のインパクション直後に真空を付加してから、MRIスキャンを実施した。チューブが血液クロットによって塞がれ、チューブが閉塞された時を決定することができず、脳に真空が実際に付加されたか否かを決定することができなかった。試験結果に含まれていない。

【0052】

ラット12：頭蓋骨の欠損部の縁部を越えて伸びてその欠損部上に配置された大きい直径のスポンジを備えた対照アニマル。皮膚をスポンジ上に縫合した。スポンジは、縫合された皮膚の下のスポンジが膨大の機械的妨げとなるか否かを明らかにするために置いた。MRIスキャン24時間ポストインパクション。

30

【0053】

実験2

外傷自体に起因する初期死 (initial death) で、次に、興奮性アミノ酸の放出、乳酸塩等の成長の結果として継続死 (ongoing death) となる、外傷性脳損傷に追従する細胞死は二相性である。興奮性アミノ酸 (グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩) の放出によって、作動筋開口腔 (agonist opened channel) を介してイオンホメオスタシスに混乱を生じさせて、エネルギーデマンド (energy demand) を増大させ、乳酸塩の生成を増大させる。グルタミン酸塩が高レベルに増加することは、乳酸塩が高レベルに増大することに関連することが証明されている。乳酸塩の増大は、阻害された供給 (虚血) 中にエネルギーデマンドの増大を示して、受動的な結果に逆関係する。乳酸塩の生成によって、アポプティックニューロン細胞死 (apoptotic neuronal cell death) に至る。

40

【0054】

この予備研究においては、麻酔にかけたラットに、ブレグマ (bregma) とラムダ (lambda) との間で8mm直径の頭蓋骨局部切除手術を施した。実施例1の装置を使用して、無傷の硬膜を持った制御された皮質衝撃損傷を作り出した。衝撃装置 (impactor) の先端は6mm直径のものとし、衝撃深さを2mmとした。模擬グループ (

50

sham group) は、頭蓋骨局部切除手術だけで、非処理対照を衝撃させ、処理グループを衝撃させて、48時間又は72時間25mmHgサブ気圧を付加した。

【0055】

脳損傷後の24時間、ラットをイソフルランで麻酔にかけて、リツケージボリウムコイル(Litz-cage volume coil)(38mmの内径)内に置いた。全てのMRI及びMRS実験を水平7Tマグネット(実施例1のブルカー・バイオスピ社製装置)を用いて実施した。T2強調画像を得るために、8のRAREファクターでのRARE(Rapid Acquisition with Relaxation Enhancement)パルスシーケンスを用いた。反復時間(Repetition Time(TR))は1500ms、エコー時間(Echo Time(TE))は41ms、励磁回数(Number of Excitations(NEX))は1、撮像視野(Field of View(FOV))は4、マトリックス寸法は128×128とした。

10

【0056】

2500msの反復時間(TR)、20msのエコー時間(TE)、256の励磁回数(NEX)、4mmのサイド長さのキュービックヴォクセル(cubic voxel)で、PRESS(Point Resolved Spectroscopy Sequence)を用いた。代謝産物スペクトルの獲得中にVAPOR(Variable Power Radio frequency with Optimized Relaxation Delays)水抑制法を用いた。

20

【0057】

損傷した(衝撃された)部位の組織ボリウムと総密度とをMRIスキャン24時間ボストインパクションから計測し、測定のための標準として背側第3脳室(dorsal third ventricle)を用いた。その結果は、T2強調MRIでの損傷した部位の組織ボリウムと総密度と共に、下掲表2中に示した。脳の非処理衝撃部位の組織ボリウムと総密度は、模擬の処理部位のそれらよりもかなり大きい($p < 0.01$)。模擬の処理部位の組織ボリウムと総密度はあまり相違していない。浮腫の補足的な量は水の含有量である。下掲表3は、手術/インパクション後の48時間での/48時間外での、脳組織の水の含有量(ウエットウエイト-ドライウエイト/ウエットウエイト%(wet weight-dry weight/wet weight%))を示している。処理部位の水含有量は、非処理アニマルのそれよりもかなり低い($p < 0.05$)。

30

【表 2】

組織ボリュームと総密度

アニマル番号	ボリューム (mm ³)	ボリューム- 対側	密度	密度- 対側
模擬				
18	122.21	121.405	1143068	1151479
21	103.237	101.946	1074570	1047381
22	108.095	108.003	987301	1010355
31	90.507	90.51	904097	851562
30	100.637	100.881	903032	887497
34	111.872	111.536	1085521	1068646
49	94.021	93.423	866348	876732
平均 ± SD	104.37 ± 10.8	103.96 ± 10.67	994848 ± 107843	984807 ± 114222
損傷-非処置				
27	129.981	104.6	1320469	953856
23	126.563	94.97	1183706	595285
20	119.852	101.367	1366772	957840
16	130.564	110.152	1359632	1062747
14	115.909	85.272	1380052	819699
12	127.77	103.124	1273593	851296
9	137.219	105.834	1470416	952034
29	137.872	111.114	1450040	990626
33	132.602	95.105	1511471	801290
37	141.124	93.779	1658429	871572
40	127.162	93.535	1338592	866975
41	127.162	95.367	1365380	873275
42	138.04	103.255	1342099	841890
平均 ± SD	130.14 ± 7.3	99.80 ± 7.48	1386203 ± 117167	879875 ± 113947

10

20

30

40

アニマル番号	ボリューム (mm ³)	ボリューム-対側	密度	密度-対側
損傷-処置				
10	129.389	122.974	1196508	1065277
11	135.218	130.77	1393198	1207696
13	128.34	119.66	1295263	1098217
19	117.629	114.788	1246274	1079762
26	104.581	97.797	1039937	853611
28	119.836	119.221	1290085	1209136
35	116.039	111.61	1197579	986314
39	99.535	95.815	971668	881767
45	93.255	83.329	884885	767881
48	86.414	84.189	1005306	780081
平均 ± SD	113.02 ± 16.4	108.01 ± 16.64	1152070 ± 166219	992974 ± 164820

【表3】

水含有量% (括弧内はアニマル番号を示す。)

	模擬	損傷-非処置	損傷-処置
	78.90 (51 右側)	83.36 (9)	80.07 (10)
	79.79 (51 左側)	83.97 (14)	80.02 (52)
	78.91 (53 右側)	83.72 (55)	80.20 (54)
	79.06 (53 左側)		
平均 ± SD	79.17 ± 0.42	83.68 ± 0.31	80.10 ± 0.09

【0058】

MRスペクトルヴォクセル (MR spectral voxels) の局限 (localization) を示した、軸線方向の平面からのT2強調MR画像は、ホワイトボックスで輪郭が描かれたスペクトルヴォクセルと共に図16に示されている。図17は、模擬アニマル (左)、非処理アニマル (中央)、処理アニマル (右) から得られたシングル-ヴォクセルMRスペクトル (Single-Voxel MR spectra) の一例を示している。そのスペクトルは、模擬アニマル (矢印) については低レベルの乳酸塩を示し、非処理アニマルについては高レベルの乳酸塩を示し、処理アニマルについては低レベルの乳酸塩を示している。測定された全ての代謝産物については下掲表4に示した。模擬部位における乳酸塩レベルは、非処理アニマルにおける乳酸塩レベルよりもかなり低い。模擬アニマルと処理アニマルとの間の乳酸塩レベルはあまり相違していない。処理アニマルにおける乳酸塩レベルは、非処理アニマルにおける乳酸塩レベルよりも低い傾向を示した。(p値で)かなり相違した残りの代謝産物については下掲表5に示した。同表5においては、処理アニマルは模擬アニマルと比較してさほど相違していないことが示されている。

【表4】

アニマル 番号	GABA	Gln	Glu	Ins	Lac	NAA	Tau	Cr+P Cr
模擬								
18	6.384	11.224	21.531	13.061	0	16.224	8.553	14.286
21	5.065	9.764	18.673	10.918	5.875	11.837	8.763	13.776
22	-	8.721	12.143	10.306	-	9.238	5.174	10.112
30	-	9.962	17.449	10.612	-	10.816	5.08	11.122
31	-	9.846	15.612	10.612	-	9.864	4.835	11.633
34	4.67	9.798	17.55	10.612	-	11.122	7.416	12.551
49	8.581	9.938	21.939	14.184	1.939	15.816	8.105	14.184
47	4.69	6.691	17.755	11.122	0.516	11.838	5.817	12.449
平均 ± SD	5.88 ± 1.67	9.49 ± 1.32	17.83 ± 3.13	11.42 ± 1.41	2.08 ± 2.66	12.09 ± 2.58	6.72 ± 1.66	12.51 ± 1.51
損傷 - 非処置								
14	-	5.712	11.122	6.042	8.481	6.498	2.885	9.686
16	-	7.244	12.653	7.699	5.49	8.828	7.909	11.735
27	-	7.401	10.034	7.984	-	6.094	4.416	8.159
29	-	10.918	14.082	9.408	4.997	7.879	7.26	10.408
20	3.515	10.408	12.041	9.467	-	8.264	5.933	10.019
23	2.654	9.405	11.224	7.18	8.702	6.811	5.359	8.686
33	-	9.551	12.857	10.408	6.916	8.354	8.832	11.633
37	-	7.053	13.776	7.673	10.306	8.714	7.45	10.51
40	6.426	10.188	17.755	11.531	6.761	12.653	8.866	13.571
41	4.58	7.846	13.878	9.179	3.193	9.727	6.208	10.141
42	-	9.17	15.816	11.112	10.204	10.51	8.925	13.163
平均 ± SD	4.84 ± 1.47	8.63 ± 1.66	13.20 ± 2.22	8.89 ± 1.74	7.23 ± 2.41	8.58 ± 1.89	6.73 ± 1.97	10.70 ± 1.69

10

20

30

アニマル 番号	GABA	Gln	Glu	Ins	Lac	NAA	Tau	Cr+P Cr
損傷-処置								
13	-	4.863	12.143	8.045	2.848	7.989	5.753	10.155
15	4.635	9.331	16.837	9.862	6.743	10.51	8.244	11.939
17	5.198	10.918	18.163	12.959	2.859	12.959	10.061	15.408
26	6.481	9.124	18.367	11.735	-	11.327	7.186	11.735
28	3.615	8.346	10.714	8.404	-	6.425	5.859	9.199
19	4.266	8.612	14.082	10.816	-	9.328	8.201	11.837
35	5.976	9.278	14.184	11.633	5.961	12.245	8.263	13.163
36	4.743	9.458	14.694	10.063	8.833	9.594	8.42	11.429
39	5.447	8.855	15.714	12.245	2.687	11.531	8.563	12.755
45	5.809	10.204	21.429	16.224	2.394	14.796	9.993	15.204
48	4.271	9.515	20.	12.041	2.542	12.041	8.13	13.571
平均 ± SD	5.04 ± 0.89	8.95 ± 1.53	16.03 ± 3.29	11.28 ± 2.27	4.36 ± 2.47	10.79 ± 2.36	8.06 ± 1.38	12.39 ± 1.90

40

50

【表 5】

グループ	Glu	Inos	NAA	Total Cr
非処置対模擬	0.002	0.006	0.002	0.029
非処置対処置	0.030	0.007	0.03	0.033
模擬対処置	0.191	0.862	0.228	0.888

【 0 0 5 9 】

ニトロタイロシン (nitrotyrosine) は、細胞分解及び細胞死の指標である。手術/インパクション後の72時間にハーベストした脳サンプルに関するニトロタイロシンのために免疫組織化学的着色 (immunohistochemical staining) することにより、ニューロン分解及び死のための分析を達成した。処理動物については、72時間を通して、サブ気圧に曝露させた。図18Aは非処理脳切片標本の組織学的断面を示し、図18Bは処理脳切片標本を示している。黒いドットは、分解及び死滅している細胞を示している。処理された切片標本におけるよりも非処理切片標本における方がより多くの分解し死滅した細胞を有し、これは、処理が有益であることを示している。

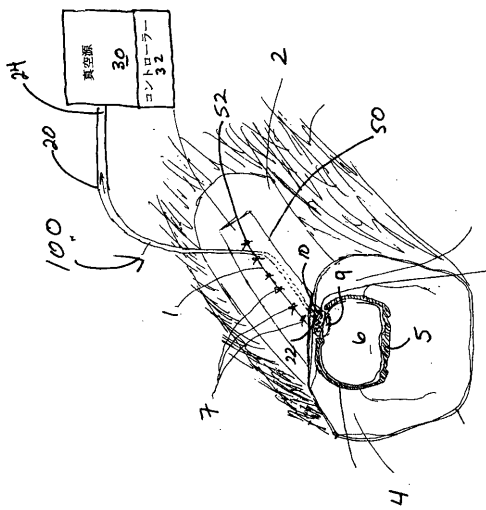
10

【 0 0 6 0 】

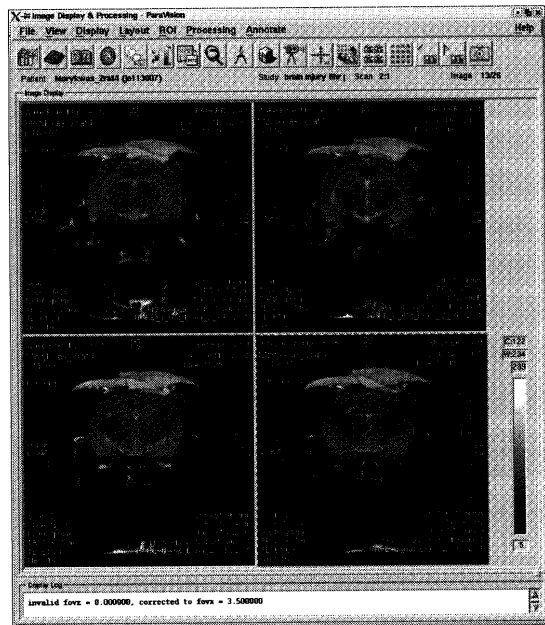
本発明のこれらの利点及びその他の利点については、上述した記載内容から当業者は容易に理解できるであろう。本発明の要旨を逸脱しない範囲内で、上述した実施形態に変更又は修正を加えてもよいことは当業者によって認識されるであろう。従って、本発明は、上述した特定の実施形態に限定されるものではなく、本発明の要旨を逸脱しない範囲内の全ての変更及び修正を含むものであることは理解されるべきである。

20

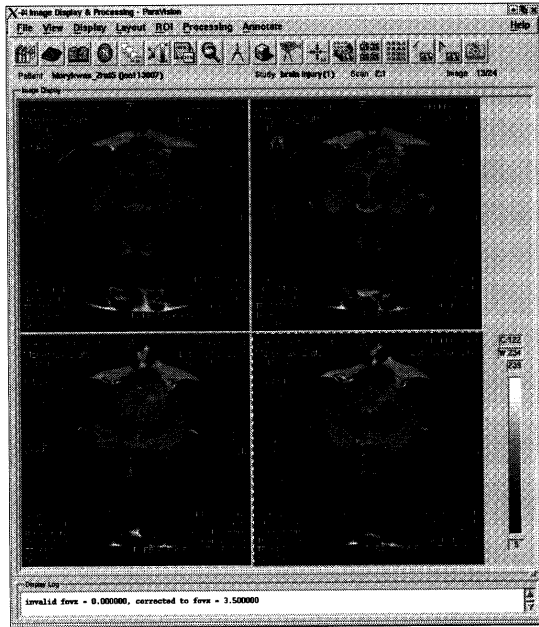
【 図 1 】



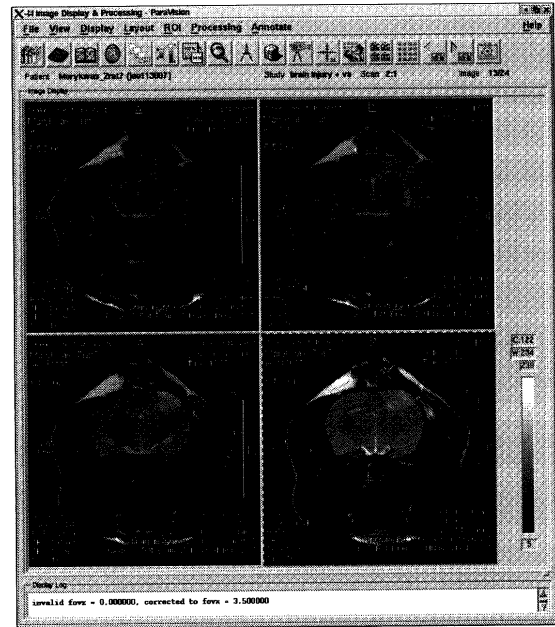
【 図 2 】



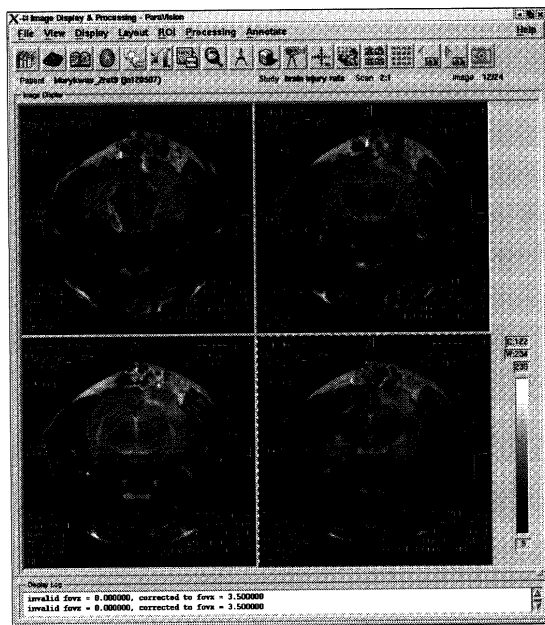
【 図 3 】



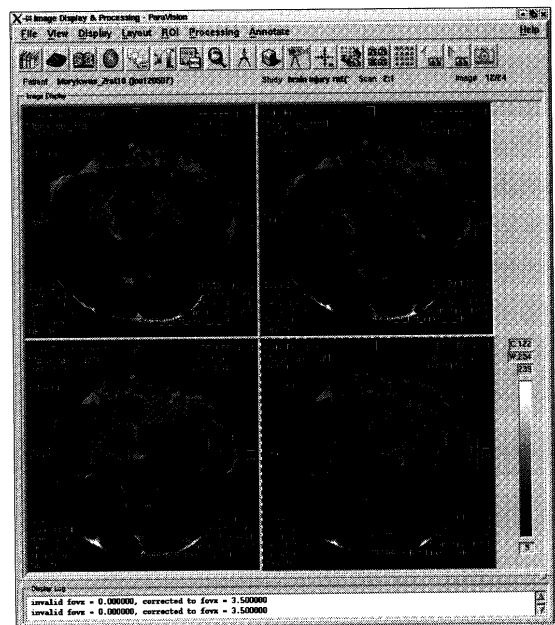
【 図 4 】



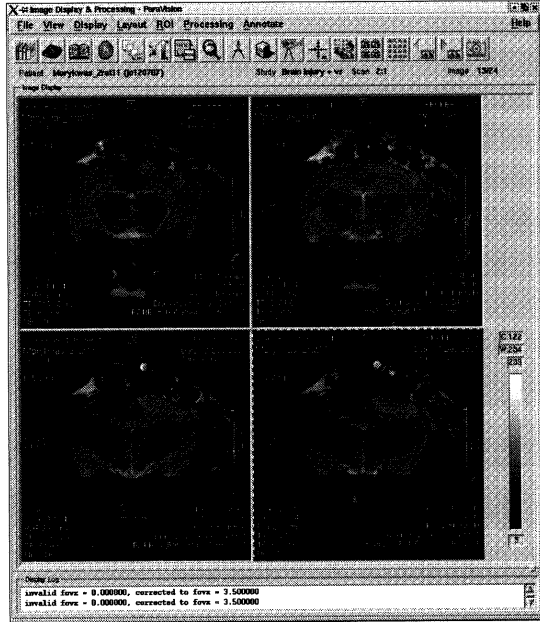
【 図 5 】



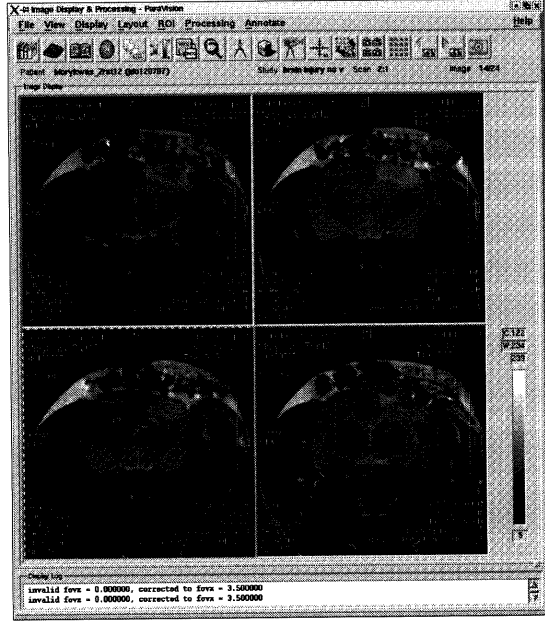
【 図 6 】



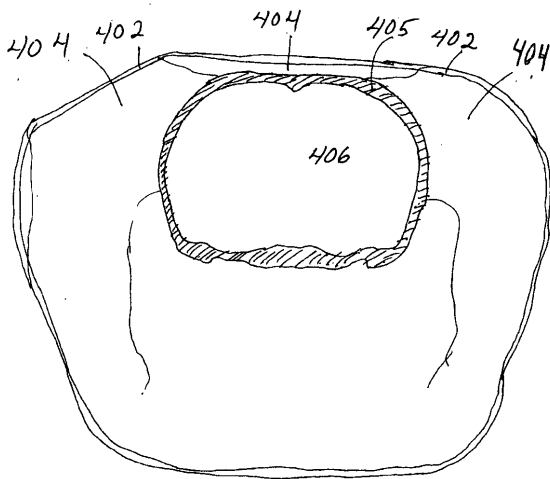
【 図 7 】



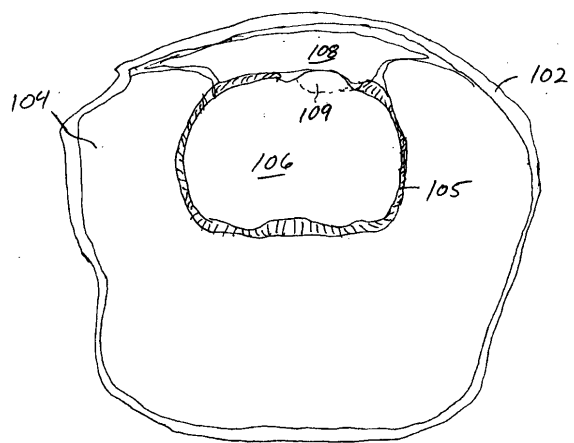
【 図 8 】



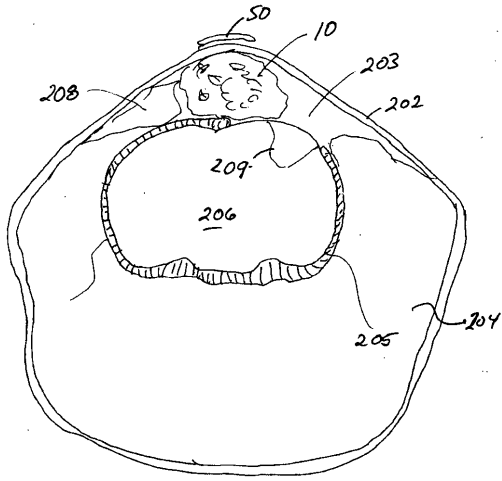
【 図 9 】



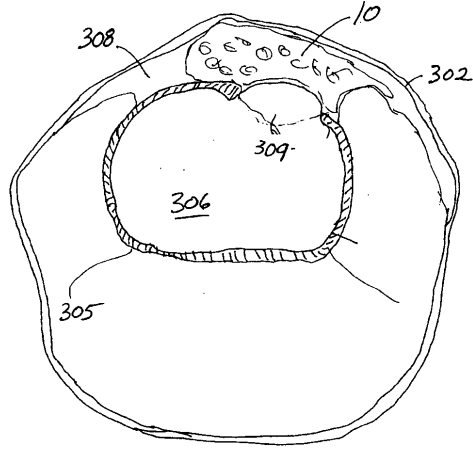
【 図 10 】



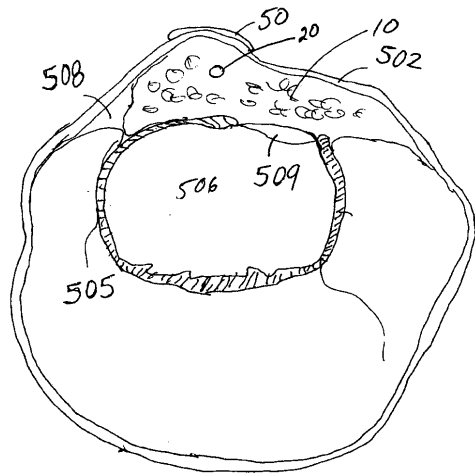
【図 1 1】



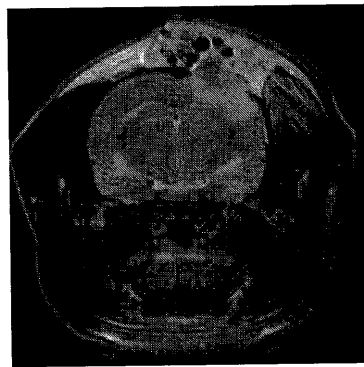
【図 1 2】



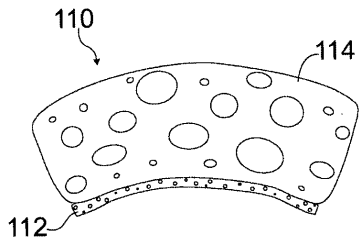
【図 1 3】



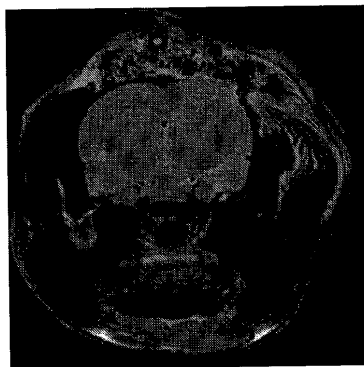
【図 1 5 A】




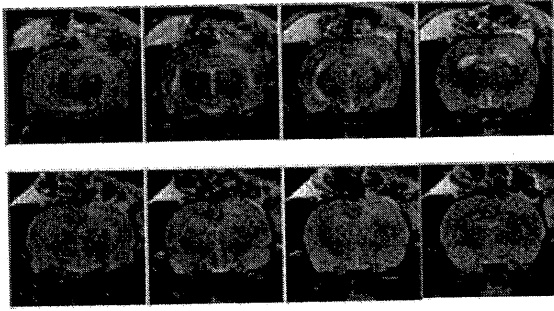
【図 1 4】




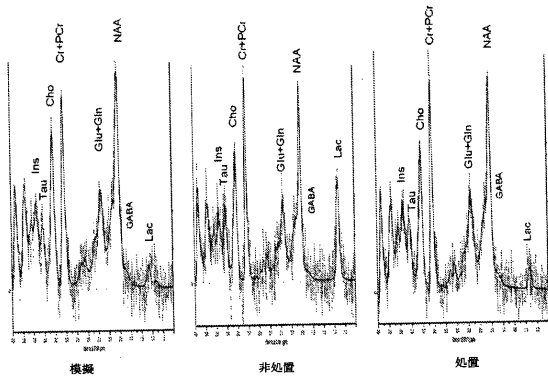
【図 1 5 B】




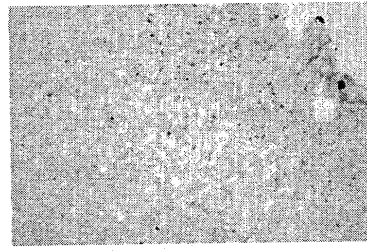
【 16】




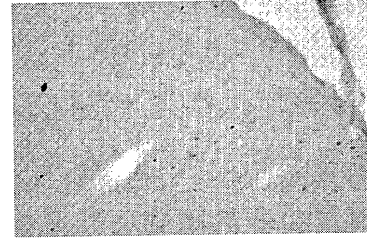
【 17】



【 18 A】



【 18 B】



フロントページの続き

- (72)発明者 キャロル, デイビット, エル.
アメリカ合衆国, ノースカロライナ州 27104, ウィンストン セーラム, ローレル ビュー
ー ドライブ 5173
- (72)発明者 リーバイ, ニコル, エイチ.
アメリカ合衆国, ノースカロライナ州 27103, ウィンストン セーラム, クイーン スト
リート 2060
- (72)発明者 リウ, ジエ
アメリカ合衆国, ノースカロライナ州 27103, ウィンストン セーラム, アpartment
シー, セーラム コート 2353
- (72)発明者 モリークワス, マイケル, ジェイ.
アメリカ合衆国, ノースカロライナ州 27106, ウィンストン セーラム, ナサニエル ブ
レイス コート 4011
- (72)発明者 タター, ステファン.
アメリカ合衆国, ノースカロライナ州 27104, ウィンストン セーラム, アルボー ロー
ード 945
- (72)発明者 ワグナー, ウィリアム, ディー.
アメリカ合衆国, ノースカロライナ州 27012, クレモンズ, フェアオークス コート 7
902

合議体

審判長 山口 直
審判官 竹下 和志
審判官 平瀬 知明

- (56)参考文献 国際公開第2007/106591(WO, A2)
特表2009-529971(JP, A)
特開2005-34483(JP, A)
特表2003-521962(JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61B 17/00