

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3747064号

(P3747064)

(45) 発行日 平成18年2月22日(2006.2.22)

(24) 登録日 平成17年12月2日(2005.12.2)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 B 17/11 (2006.01)
A 6 1 F 2/06 (2006.01)

A 6 1 B 17/11
A 6 1 F 2/06

請求項の数 12 (全 10 頁)

(21) 出願番号	特願平8-530082	(73) 特許権者	ギルテク リミテッド
(86) (22) 出願日	平成8年4月1日(1996.4.1)		イギリス国 エアー ケイエイ8 8エイ
(65) 公表番号	特表平11-503048		エイ ノース ハーバー エステート 9
(43) 公表日	平成11年3月23日(1999.3.23)		/ 1 2
(86) 国際出願番号	PCT/GB1996/000784	(74) 代理人	弁理士 有我 軍一郎
(87) 国際公開番号	W01996/031160		ギルクリスト トーマス
(87) 国際公開日	平成8年10月10日(1996.10.10)	(72) 発明者	イギリス国 エアー ケイエイ7 2ティ
審査請求日	平成15年3月7日(2003.3.7)		ーダブリュ ミッドウン ロード 67
(31) 優先権主張番号	9506796.3	(72) 発明者	ヒーリー デイビッド マイケル
(32) 優先日	平成7年4月1日(1995.4.1)		イギリス国 エアー ケイエイ7 2キュー
(33) 優先権主張国	英国(GB)		ーエル ユーエンフィールド アベニュー
			1 3
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生分解性装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

第1および第2の開口部を有し、各開口部は、組織体の切断端を受け入れるようになって
いる中空構造の生分解性装置において、前記生分解性装置は、前記組織体の前記切断端を
固定するフィクスント(fixant)手段と、前記第1および第2の開口部の間に画定される
空間内に含まれる前記組織体の治癒を促進する物質を有し、前記生分解性装置は少なくと
も一部分が所定の期間を経て生物分解する生分解性ガラスから形成され、前記生分解性装
置はさらに前記生分解性装置の内部へのアクセスを可能とする注入ポートを備えたことを
特徴とする生分解性装置。

【請求項2】

請求項1記載の装置が、両端が開口したチューブであり、前記チューブの2つの端が、切
断された組織体の端を受け入れるための開口部を形成することを特徴とする生分解性装置
。

【請求項3】

請求項1および2の何れか1つの装置が、前記物質の予備を保持する貯蔵部を有すること
を特徴とする生分解性装置。

【請求項4】

請求項1乃至3の何れかに記載の装置において、前記ガラスが放出制御ガラスであることを
特徴とする生分解性装置。

【請求項5】

10

20

請求項 4 記載の装置において、前記ガラスが、放出制御方式により銀イオンおよび銀イオンの混合物を放出することを特徴とする生分解性装置。

【請求項 6】

請求項 1 乃至 5 の何れかに記載の装置において、前記物質が、成長因子、抗血液凝固剤、感染症撲滅用薬剤、血小板リリーサート(releasate)、インターロイキン、ペプチド、酵素、栄養剤およびこれらの混合物から選択されることを特徴とする生分解性装置。

【請求項 7】

請求項 6 記載の装置において、前記物質が神経成長因子を含むことを特徴とする生分解性装置。

【請求項 8】

請求項 1 乃至 7 の何れかに記載の装置において、前記フィクサント手段は前記装置の開口部に組織体の切断端を実質的にシールすることを特徴とする生分解性装置。

【請求項 9】

請求項 8 記載の装置において、前記フィクサント手段がフィブリンベースの組織接着剤であることを特徴とする生分解性装置。

【請求項 10】

請求項 1 乃至 9 の何れかに記載の装置が、挿入された組織体を掴む内部バープ(barb)を有することを特徴とする生分解性装置。

【請求項 11】

請求項 1 乃至 10 の何れかに記載の装置が、前記開口部間に位置する半孔または孔領域を有することを特徴とする生分解性装置。

【請求項 12】

請求項 1 乃至 11 の何れかに記載の装置が、前記物質の外部貯蔵器および／またはポンプと共同して前記装置に前記物質を搬送することを特徴とする生分解性装置。

【発明の詳細な説明】

本発明は治癒を促進する生分解性装置に関する。

外科技術、特にマイクロ外科技術の進歩は、切断された神経および血管を再生あるいは連結するための手術を確固たるものにした。しかしながら、このような手術を成功させるためには、未だに身体其自然治癒および再生過程に頼らざるを得ない。したがって、外科医が、神経端同士の連結に優れた技術を駆使したとしても、一部の神経が再結合されなかったり、あるいは、治癒過程が遅い為に、運動神経結合が有効になる時までに、エフェクター筋が萎縮してしまう場合がある。

治癒、例えば、神経再生は、実質的に生物学的方法のままである。損傷した組織体を修復するための最先端のマイクロ外科技術でさえも、自然過程の環境を最適化するだけに過ぎない。現在では、マイクロ外科が身体修復のための機械的過程を最大限にしたとされているが、治癒過程をさらに強化する必要はまだある。

切断された神経を修復するためにチューブが使用されているが、非生分解性チューブは、神経の再生終了後も残り、続く神経の成熟を遅延させてしまうため、ほとんど成功していない。

GB-A-2,099,702は、生分解性ガラスから構成された骨格および組織体の構造的支持体を開示している。しかしながら、治癒過程を成功させるためには、移植された異物に対して活性化されうる身体自身の防衛システムから分離されることを防ぐ一方で、損傷した身体部分の再生を最適化するために正確な化学的環境を作り出す必要がある。

本発明は、第1および第2の開口部を有する中空構造の生分解性装置を提供するものであり、各開口部は、フィクサント(fixant)によってそこに固定される組織体の切断端を受け入れるようになっていて、前記装置部の前記開口部間の少なくとも一部分が、前記組織体の治癒を促進する物質を包含する。

通常、本装置は管状である。例えば、装置は両端が開口したチューブであり、2つの開口端が、切断組織体の端を受け入れるための開口部を形成する。

本装置の製造に都合の良い形状は、本質的には、均一な内部断面を有する両端の開口した

10

20

30

40

50

円柱である。別の態様として、物質の予備が配置される貯蔵器部分を組み込んでもよい。本実施例において、本装置は管状であるが、例えば、前記開口部の間の部分において直径が増加するなど、直径が変化する内部断面を有してもよい。装置内に固定された2つの切断端が共に治癒することを最適化するために、開口部は互いに対面して配置されてもよい。しかしながら、ある種の例外においては、この配置は必ずしも必要ではなく、開口部は一直線状に並んでいる必要もない。

本発明の装置は、生分解性ガラスから形成されてもよい。このようなガラスは、技術的によく知られており、ガラスの成分は、要求された期間、例えば、1ヶ月から6ヶ月または1ヶ月から3ヶ月間、にわたって、生体減成するガラス成分を生成するように調整される。ガラスの減成の結果得られた生成物は、生理学的に適合可能であることが望ましい。

10

更に、ガラス成分それ自体は、治癒が進行している期間にわたって、生物学的に活性な薬物を放出制御方式で運ぶためのベヒクル (vehicle) として使用できる。放出制御ガラス (CRG) は無機重合体であり、通常、ナトリウムおよびカルシウムのリン酸塩をベースとしている。これは、約1000℃で構成成分を融解することによってガラス質に変換されている。CRGは、固体残留物を全く残さずに、水に溶ける。

溶解速度は、CRGの成分および物理的形状の調整によって選択可能であり、物質の何れかが残っている限り一定である。この生成物は、多くの物理的形状に製造可能であり、例えば、粉末または顆粒、線維または布、チューブ、あるいは、様々な形状の鋳造ブロックとして製造できる。

上述されたように、好適な生分解性ガラスは技術的に知られているが、Giltech Limited のW0-A-90/08470に開示されたガラスに特筆してもよい。一般的に、ガラスの組成は次の通りである。

20

Na ₂ O	7 ~ 33 モル%
K ₂ O	0 ~ 22 モル%
CaO	0 ~ 21 モル%
MgO	0 ~ 22 モル%
P ₂ O ₅	46 ~ 49 モル%

このようなガラスの組成は、37℃で脱イオン水において、0.03 ~ 3.0 mgcm⁻²hr⁻¹の溶解速度を達成できる。

ナトリウムおよびカルシウム以外の元素には、大多数の金属が酸化物として、および、限定された若干の無機陰イオンが含まれ、これらをガラスの成分中に含むことができる。これらの元素は、生物学的に活性であってもよく、CRGが溶解する間、周囲の水性媒体 (例えば、生理液体) に一定の速度で搬送されうる。このことは、微量元素、駆虫薬およびワクチンのような別種の物質を搬送する手段として獣医学における適用を可能にしている。銀源 (例えば、オルソリン酸銀塩) をこのNa₂O-CaO-P₂O₅系に混入することは、厳密に限定された時間にわたって銀イオンを生物学系に安全に放出することが可能なCRGの製造を実現的なものにする。

30

この種の開発の過程において、Na₂O-(Ca, Mg)O-P₂O₅ベースで、他の成分を含むCRGおよび他の成分を含まないCRGの生体適合性および無毒性は、調査されてきている。歯列矯正装置 (Savage, Brit. J. of Orthodontics 9:190-193 (1982)参照)、並びに、ウシへのCu、CoおよびZnの制御供給 (Drake等、Biochem. Soc. Trans. 13:516-520 (1985)参照)、における使用と同じくらい広範囲に亘る異なる適用において、悪影響は観察されなかった。CRGペレットが、ラット、ヒツジおよびウシの皮下、筋肉内および腹膜内に移植されたとき、移植部位における反応は、生体適合外科物質 (Allen等、Vet. Soc. Commun 2:78-75 (1978)参照) から予測されるよりは少なく完全顕性化された無菌線維質カプセル化に限定された。Na₂O-CaO-P₂O₅系におけるCRGは、他に、ポテンシャル骨移植補助剤/代用品としても適用されている。ヒツジに軟組織移植をした後、細胞毒性の徴候は観察されなかった (Burnie等、Biomaterials 2:244-246 (1981)参照)。さらに骨を用いた実験においても、悪影響あるいは生体不適合性は検出されなかった (Burnie等、「Ceramics in Surgery」 Ed Vincenzini, Elsevier Scientific, 1983, pages 169-176; Burnie

40

50

等、J. Bone & Joint Surgery 65B(3):364-365 (1983); Duff等、Strathclyde Bioengineering Seminars, Biomaterials in Artificial Organs、およびPaul等、Macmillan Press, 1984, pages 312-317参照)。

ガラス成分は、成分からゆっくりと放出されて治癒を促進する1つ以上の金属イオンを含んでいる。これらは、K、Mg、Zn、Al、Se、Si、Fe、Ag、Cu、Mn、Ceおよび／またはAuであると言える。

特に、ガラス成分は、組織体、特に神経の治癒促進に有効なカリウムが豊富な環境を提供するために製造されてもよい。

装置内に配置された物質は、切断された組織体の治癒を促進するものが選択できる。したがって、物質の粘性、重量モル濃度およびpHは、治療されるべき組織の種類に生理的に適合可能なものが選択されなければならない。物質は、随意に、1つ以上の生理的活性剤および成長因子（特に、神経再生のための神経成長因子などのような、組織の種類毎に特定の成長因子に関し）、抗血液凝固剤、感染症撲滅用薬剤（例えば、抗生物質、銀イオンなど）などを含んでも良い。これは、放出された血小板およびPDGF、神経成長因子、ケラチノサイト刺激因子、インシュリン様成長因子、インターロイキン、ペプチド、酵素および他の局所薬剤、酸素供給器および遊離基スカベンジャー、酵素および、プロテインとビタミンなどの栄養剤、であると言える。随意的に、ガラス装置の表面はシリコンで被覆して血栓形成を削減できる。

何年にも亘り、試験管内実験によって、「神経成長因子」または「神経細胞レスキュー因子」として知られる物質の群が、神経が損傷して修復された後に生じる再生過程を強化することを示唆する多くの証拠が明らかになっている。今や、このような多くの物質の評価基準が待ち望まれている。あるものは運動または感覚神経の何れかに優先的に効き、外科神経修復の結果を化学的に処理および改善する場合におけるそれらの使用の可能性は非常に大きい、と考えられている。研究室での20年間以上にも及ぶ研究にも関わらず、創傷部位への搬送の方法は殆ど、あるいは、全く達成されていない。さらに、この理由は、神経修復を定量化するのに使用される試験が、成長因子が持つ小さい（しかし最も有効な）成果を分析できる程、十分な感度がないからである。物質に最大限の効果を与えるためには、再生部位で、適当かつ維持された濃度で、並びに、成長する神経アキソンへの効果が最も効果的である時点で、搬送されなければならない。これを達成するために、搬送は成長期間にわたって創傷部位で一定でなければならず、この部位からの拡散は、局所濃度が実効値未満に下がるくらい不十分でなければならない。ランドボルグ (Lundborg) (G. Lundborg, Nerve Injury and Repair, 1988, Edinburgh Churchill-Livingston参照) は、成長因子を含んでいるシリコンチューブ内にこの部位を包むことによって、ある程度まで、これを達成している。しかしながら、未だに時間が経過すると濃度が不十分になる場合があり、耐久チューブが成長する神経をその成熟段階において締め付けてしまう。この結果は、より良いというよりはむしろより悪い結果であり、人間の診察において、どの外科医もシリコンチューブを取り除く第2の手術は考えていない。

本発明の生分解性装置は、これらの問題点に取り組む2つの特徴を提供する。第1に、本装置は、隔離された環境に成長因子が搬送可能な場合、長さ方向の成長期間を含む時間経過にわたって、溶解させることができるが、成熟（直径方向の成長）の非成長因子依存段階前に溶解が発生する可能性がある。第2に、成長因子が、浸透圧ポンプによって側面孔を通して装置内に搬送できる。シリコンラバーチューブ出口が装置内に接着された場合、水密システムが達成される。専売の浸透圧ポンプを使用して、成長因子は修復後に4週間、適切な一定濃度において搬送される。これは、成長因子依存再生の時間を含んでいる。この時間の最後に、本装置は生体分解し、ポンプおよびそのチューブは、局所麻酔で行う非常に小規模で単純な手術において遠隔皮下部位から除去できる。したがって神経は成熟を妨げられないままである。

物質は、治癒を促進するためのどんな手段でもよく、例えば、神経または筋肉の再生を促進および機械的に導く細胞マトリクス、および／または、化学成長因子などの上腕物質を含んでいる。損傷および再生部位において、供給された物質の濃度が増加することによ

10

20

30

40

50

て、後者は強められても良く、その特性は改良されてもよい。

フィクサントは装置の開口部内に組織体の切断端を固定するどのような手段であってもよい。望ましくは、フィクサントは実質的に開口部内に組織体端をシールする。詳しくは、縫合、クリップおよび他の機械的手段であるが、望ましくは、フィクサントは生体分解可能であるべきである。したがって、生理的に適合可能な「接着剤」が好ましい。一例として、フィブリンベースの組織接着剤がある。

本装置はそれ自体、装置の開口部内の組織体端を固定する手段を備えている。例えば、装置の内径は、開口部付近において、減少してもよい。好ましい一実施例において、本装置は、組織体が一旦挿入されると、その組織体を掴む内部バープ (barb) を含んでいる。しかしながら、好ましくは、生理的に許容可能な「接着剤」が組織体の挿入後に開口部をシールするのに使用される。したがって、接着剤は、組織体の損傷した端を生体防御反応から保護するのに使用される。

10

本発明の装置は、特に、切断された神経の治癒促進に有用であり、神経束だけでなく個々の神経線維を含んでいる。さらに本装置は、腱、血管（特に、毛細血管）、筋肉線維および管などの組織体の治癒を促進するのに有用である。

組織体の端は、どのような適切な手段によっても本装置の開口部に挿入できる。例えば、開口部は、組織体端を単にその中に置くことができる大きさであればよく、その端はあらゆる適切な手段によって固定され、好ましくは生分解的に許容可能な接着剤がよい。しかしながら、ある種の環境において、組織体の外径に等しい内径の開口部であることが望ましい。この場合は、装置内を貫通して縫い付けられる縫合糸は、要求に応じて開口部内を

20

通って引っ張ることができる組織体端を通して引き抜かれる。一実施例において、本装置は、半孔または孔の領域を有し、好ましくは、前記開口部の間に位置する。移植後に本装置の孔または半孔の領域内に取り込まれて放出される生理的に有用な薬剤中に、本装置は移植に先立って曝される。薬剤は、組織体の治癒を促進するものでもよい。したがって、同装置は、異種の組織体の治癒を促進するのに使用できるが、孔または半孔の領域内に取り込まれる生理的に有用な薬剤にそれぞれ、特に依存させること可能である。移植に続いて、前記生理的に有用な（複数の）薬剤は、移植の近隣に注入でき、孔領域を通して、修復中の組織体上にたどり着く。

別の実施例において、本装置は、移植前および／または移植後に、装置内に物質の導入が可能で、可能な穴を有してもよい。この穴は、随意的に、開口部を通して、組織体の端を引き抜く縫合糸の出口に使用されてもよい。特別な例において、本発明の装置は移植後に物質で再び満たすこともできる。したがって、例えば、本装置は、前記装置内に物質を自動的に再貯留するために、患者および／または時間一操作されるポンプの外側の貯蔵器に接続できる。

30

さらに本発明は切断組織体の治癒促進方法を提供し、前記方法は、前記組織体の各端を別々の開口部すなわち本発明の装置内に挿入し、フィクサントによって前記開口部内に組織体の端を固定する。

組織体端、例えば、神経端をチューブに挿入する技術および、フィブリンベースの組織接着剤でそこにそれらを固定する技術は、非常に単純である。この技術は、マイクロスコプの操作の必要、高価なマイクロ外科縫合および器具、あるいは、熟練したマイクロ外科

40

医の必要が無い。したがって、現在の外科診療に非常に大きな影響を持ち、さらに、現在、神経損傷が処置不可能な未開領域まで神経の修復を拡大することができる。さらに別の実施例において、本発明の装置は組織治療において異なる因子の効果を試験するのに使用することもできる。例えば、本装置は、再生の自然過程を促進して導くのを助長するような因子かどうか、あるいはそのような因子がどの程度まで助長するのかを調べるために成長因子が試験されるモデルシステムとみなすことができる。

さらに、別の態様において、本発明は、切断組織体の治癒を促進するキットを提供する。前記キットは、組織体の切断端を受け入れるための2つの開口部を有する中空構造の装置を備えている。前記キットは、生理的に許容可能なフィクサントと、前記組織体の治癒を促進する物質と、をさらに備えている。

50

本発明の装置は、組織体の成長を促進するために、試験管内で使用されてもよい。この再生された組織体は、次いで、移植、例えば、損傷した組織体を取り替えるのに使用できる。

さらに、本発明は切断組織体を有する人体または人間以外の動物の体を処置する方法を提供する。前記方法は、前記組織体の切断端を本発明の装置の各開口部内にそれぞれ挿入する。随意的に、本装置は、時間一操作されたポンプと共同して使用でき、物質の外部貯蔵器および／または装置に物質を搬送できる。

図1は、神経修復に適した生分解性ガラスチューブを図解している。

図2は、ラバーチューブが取り付けられた、図1の生分解性ガラスチューブを図解している。

図1は、本発明において使用する、特に、神経修復に使用するのに適した生分解性ガラスチューブ1を示している。チューブ1は、中空で、本質的に円柱のガラス本体からなり、その両端に開口部2および3を有している。チューブ1には、2つの縫合用穴4および4'が、開口部2の近傍で正反対に位置している。さらに、チューブ1には、2つの縫合用穴5および5'が、開口部3の近傍で正反対に位置している。チューブ1の長さの略中間に、注入ポート6があり、患者の内部にチューブ1が存在するときでさえも、この注入ポート6はチューブ1の内部の容積へのアクセスを可能とする。

図2は、図1に示されたチューブ1と同様なチューブ1を図解してあり、フレキシブルチュービング7（例えば、シリコンチュービング）がチューブ1の内部の容積内に注入ポート6を介して通じている。チュービング7は、当該の身体部分の治癒促進が可能な物質または活性薬剤を含有する（図示されない）ポンプまたは貯蔵器に接続されてもよい。十分に治療がなされると、チュービング7は、チューブ1に害を与えずに簡単に取り除くことができる。

使用において、随意的に、身体部分の端をトリミングした後に損傷した身体部分の両端の一方は、チューブ1の開口部2内に挿入できる。縫合糸は、第1の縫合穴4を通して、開口部2に挿入された身体部分の一端を通して、縫合穴4'を介して出てくる。縫合糸の両端は、しっかりと固定される。随意的に、組織接着剤が、チューブ1の開口部2内に身体部分をシールするのに使用される。

上述のプロセスは、損傷した身体部分の他端、チューブ1の開口部3および縫合穴5および5'においても繰り返される。

随意的に、チュービング7はチューブ1の内部容積内に注入ポート6を介して通され、身体部分を治療するのに適した環境を提供するようにチューブ1の内側における自由空間に適切な物質を流し込むことができる。身体部分の2つの端は、チューブ1の内側に向かって徐々に成長し、遭遇して、互いに絡み合う。別の態様において、物質が、適当な手段（例えば、注射器）によってチューブ1の内側における自由空間に単に注入されてもよい。非常に小さい身体部分（例えば、ラットの座骨神経、ウサギの総腓骨神経、または、他の動物における同サイズの身体部分）に使用する場合、このガラスチューブの長さは20～26mm（例えば22mm）で、外径は4～5mmである。このチューブ自体は、厚さが1～2mm（例えば、1.2mm）で、縫合穴および注入ポートがそれぞれ通常、直径0.5～1mm（例えば、0.7mm）である。

少し大きい身体部分に使用する場合は、より大きな寸法のチューブが必要となるであろう。この上述された寸法を要求されたように改作してもよい。例えば、ヒツジの場合、チューブ長は30mmで外径は8～9mm、内径は7mm、縫合穴およびポートの直径は1.2～1.3mmで十分である。

本発明は、限定はしないが、さらに以下の例に関して記述される。

実施例1

すべての手順は、ラットに対して無菌状態で行った。

1. 大腿2頭筋を退縮させた。これらの筋肉を供給する内側大腿回旋動脈を巻き込まないように処置を施した。

2. 挫骨神経を挫骨切痕から約2cmに切断した。（神経の途中で）

10

20

30

40

50

3. (図1に示されるような)生分解性ガラスチューブは、2 mmの神経がチューブの中央に延びることができるサイズに切断された。

チューブのガラスは以下のように調整された。

	モル%
Na ₂ O	32.0
CaO	21.0
P ₂ O ₅	47.0

このガラスは、アニールされた時、37℃で脱イオン水に、0.4 mgcm⁻²hr⁻¹の溶解速度を有する。このチューブの生理的な余命は約40～50日間である。 10

4. チューブは、縫合、クリップまたは接着剤の何れかによって固定された。

5. 電気生理学的な研究および顕微鏡的解析を麻酔状態で行う前に、動物は60日以上の間保存された。

6. 電気免疫拡散法(EMG)によって伝導速度が測定された。挫骨神経はステップ1においてなされたように露出され、移植の2 cm上と2 cm下において切り出された。EMGが各ポイント毎に測定されて伝導の速度を決定した。

(EMG時間基幹-EMG時間末端)

各ポイント間の距離

神経供給は、挫骨-総腓骨分裂のダイレクトトリブタリ(direct tributary)である深腓骨神経であるので、長指伸筋筋肉がEMG用に選ばれた。 20

結果

移植の種類	長さ (mm) (除去された場合)	伝導速度 (M/s)	治癒期間 (日)
チューブおよびクリップ	13	4.33	46
チューブおよびクリップ	24	25.26	67
チューブおよびクリップ	25	31.25	114
チューブおよび縫合	12.5	8.06	47
チューブおよび縫合	38	19.46	68
チューブおよび縫合	27	31.76	68
チューブおよび縫合	15	21.43	90
チューブおよび縫合	18	21.18	90
チューブおよび縫合	23	17.04	96
通常	18	36	—

実施例 2

さらに、以下の立証するための研究を行なった。

a)生分解性ガラスチューブ(BGT)は、有効な神経修復に適合できること。

b)BGTは再生される神経または周辺の組織に有毒ではないこと、および、逆に、BGTが、神経再生に影響するような線維組織反応または免疫反応を刺激しないこと。

ラットについて実験を行なった。挫骨神経を分割して、(実施例1で使用されたような)BGTを、その上を覆って置いた。一方に押されたBGTで、神経断端を、エピニューリアル縫合(epineurial suture)によって修復した。BGTは修復された部位に置き、エピ 50

ニュリアル縫合およびフィブリン接着剤で適当なところに固定した。電子生理学的および形態計測アセスメントを100日で行なった。通常の神経再生が生じること、および、BGTは完全に溶解していることが分かった。いかなる副反応の徴候もなかった。

実施例 3

この実験は、ニュージーランド白ウサギで行なった。各ウサギにおいて、総腓骨神経を上側の大腿において分割して修復した。脛骨神経は無傷で残した。BGTは、すべて実施例1で記載されたものと同じであり、長さはすべて1.5cmとした。チューブの含有物によって示された修復方法は、それぞれ神経修復のための公認臨床技術である。ただし、対照であり、かつ、神経作用の修復に適合するとは思われない間隙は除く。

- 1) BGT+神経における1cmの間隙(対照)
- 2) BGT+1cmの凍結解凍された筋肉自己移植片(FTMG)
- 3) BGT+1cmの神経自己移植片
- 4) BGT+神経およびFTMGの短い長さのものを1cmの長さに連結したもの
- 5) チューブ無しのFTMG(対照)

10

各グループごとに5匹のウサギを使用した。

各動物は、神経修復後6ヶ月間検査された。麻酔状態で、修復部位を再露出し、多くの電子生理学的試験を行なった。これらの試験のうちいくつかは、神経修復後に修復を査定する手段として、完全に確立されているものである。他のものは、神経成長因子を使用したと考えられる部位の神経再生における小さいが重要な改善箇所を分析する試験を見つけ出そうとする試みにおいて、現在、価値を見極められている新しい試験である。すべての場合において、反対側の肢が対照として使用された。

20

電子生理学的アセスメントの後、修復された神経および対照の神経の体節が切除されて、顕微鏡検査がなされた。コンピューター化された形態計測アセスメントを使用して、アキソンおよび線維直径などの神経再生の指標、およびG比を測定した。

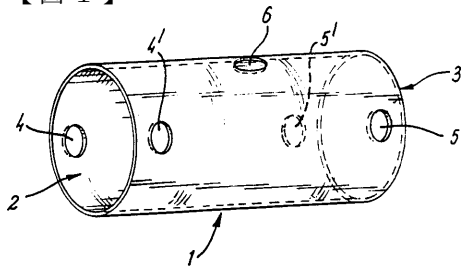
上記のグループ1において、範囲が制限されているにもかかわらず、思いがけなく、再生が発生しているのが分かった。チューブの内側で再生神経を離すことは、それらが間隙を交差する可能性を高めているように思われる。この結果から、チューブが神経再生を妨害することはないと言える。

グループ2、3および4において、修復の指標のすべてが従来の手段によって得られた最良な結果と同等であることが示された。これは、直接修復または短い神経およびFTMG移植片を使用しての修復の何れかのための支持媒体として、BGTシステムは、現在使用できる他のどのものとも同じように機能する。

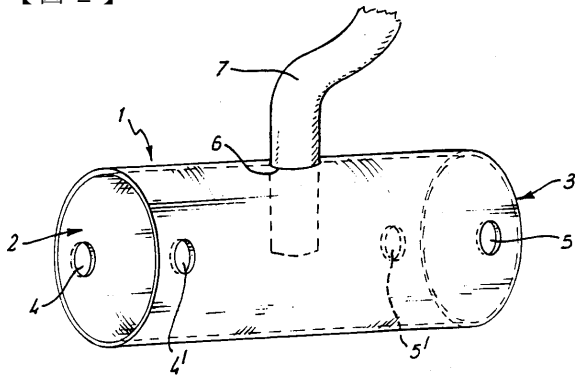
30

グループ2は、最も良い結果を示し、グループ1、2および3すべてが周辺の神経の再生にも成功した。どのグループにおいても神経腫の徴候はなく、BGTは、6ヶ月の検査期間の後、完全に溶解した。

【図 1】

**FIG. 1**

【図 2】

**FIG. 2**

フロントページの続き

審査官 石川 太郎

- (56)参考文献 特表平01-502724 (JP, A)
英国特許出願公開第02164562 (GB, A)
英国特許出願公開第02099702 (GB, A)
特表平04-503018 (JP, A)
米国特許第03786817 (US, A)
特表平7-505803 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61B 17/11
A61F 2/00 - 2/48
A61L 17/00 - 33/00