

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4675018号
(P4675018)

(45) 発行日 平成23年4月20日(2011.4.20)

(24) 登録日 平成23年2月4日(2011.2.4)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 F 2/28 (2006.01)	A 6 1 F 2/28
A 6 1 B 17/16 (2006.01)	A 6 1 B 17/16
A 6 1 B 17/56 (2006.01)	A 6 1 B 17/56
A 6 1 L 27/00 (2006.01)	A 6 1 L 27/00 F
	A 6 1 L 27/00 G

請求項の数 10 (全 17 頁)

(21) 出願番号 特願2001-541430 (P2001-541430)
 (86) (22) 出願日 平成12年12月4日(2000.12.4)
 (65) 公表番号 特表2003-515384 (P2003-515384A)
 (43) 公表日 平成15年5月7日(2003.5.7)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2000/004624
 (87) 国際公開番号 W02001/039694
 (87) 国際公開日 平成13年6月7日(2001.6.7)
 審査請求日 平成19年8月28日(2007.8.28)
 (31) 優先権主張番号 9928569.4
 (32) 優先日 平成11年12月3日(1999.12.3)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)
 (31) 優先権主張番号 0015640.6
 (32) 優先日 平成12年6月27日(2000.6.27)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(73) 特許権者 501323583
 ユニバーシティ オブ リーズ
 イギリス国 リーズ エルエス2 9ジェ
 イティ
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100062409
 弁理士 安村 高明
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (72) 発明者 シードム, パハー
 イギリス国 エイチジー3 4エイエル
 サマーブリッジ, パッドサイド, ラウ
 ンドアバウト ファーム

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 損傷を受けた組織の修復

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

骨部位において損傷を受けた軟骨を修復するための1組の器具であって、
修復されるべき損傷を受けた軟骨を囲むように、該骨部位に又は該骨部位の表面上に狭
い溝を形成するためのリーマ装置であって、該装置は、
一端に切削刃を有する管と、
該リーマ装置をガイドするために該管の内部に載せられたガイドロッド及びガイド円筒
と、
該損傷を受けた軟骨に係合し、これにより、該リーマ装置の該切削刃によって形成され
た該狭い溝の位置を決定するための該ロッドの一端における先端と
を含む、リーマ装置と、
該狭い溝によって囲まれた損傷を受けた軟骨を取り出し、これにより、交換材の布パ
ッドがフィットされ得る空間を規定する軟骨取り出し装置であって、該軟骨取り出し装置は
、該リーマ装置に対して別個の器具である、軟骨取り出し装置と、
該軟骨取り出し装置と協働するために該狭い溝において係合可能なガードであって、該
ガードは、該リーマ装置に対して別個の器具である、ガードと、
交換材の該パッドを該骨部位に保持するように、該骨部位に対して布の保持用シートを
係留するための管状プッシャー装置であって、該プッシャー装置は、該リーマ装置に対し
て別個の器具であり、それが該溝の中に押し込まれることを可能にするために十分薄い壁
厚を有し、そして、該布シートの一部を該狭い溝の中に押し込み、これにより、交換材

10

20

の該パッドを適所に保持するように動作可能である、管状プッシャー装置とを含む、1組の器具。

【請求項2】

前記軟骨取り出し装置が、削り取り装置を含む、請求項1に記載の1組の器具。

【請求項3】

前記軟骨取り出し装置がワイヤーブラシである、請求項1に記載の1組の器具。

【請求項4】

前記ワイヤーブラシがガイド手段を備える、請求項3に記載の1組の器具。

【請求項5】

前記保持用シートを固定し、修復されるべき領域への交換材の前記パッドの適用を円滑にするために、前記管状装置が該管状装置のそばに滑らせることが可能に載せられた保持リングをさらに含む、請求項1に記載の1組の器具。

10

【請求項6】

損傷を受けた軟骨が取り出された領域への交換材の適用を円滑にするために、前記管状装置が前記保持用シート及び交換材の前記パッドに事前に装着されている、請求項1に記載の1組の器具。

【請求項7】

前記軟骨取出し装置が、支持部品上に回転可能に載せられた切削先端部を含む、請求項1に記載の1組の器具。

【請求項8】

前記支持部品が軸部である、請求項7に記載の1組の器具。

20

【請求項9】

前記切削先端部の最下表面が実質的に平坦である、請求項7に記載の1組の器具。

【請求項10】

前記軟骨取り出し装置は、支持部材上に回転可能に載せられた先端部を含み、該先端部は、少なくとも1つの突起物を含む、請求項1に記載の1組の器具。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、ヒトを含む動物における骨に又は骨の表面上に存在する損傷を受けた組織の修復に關与する、及び/又は骨の表面、又は骨の中(例えば、膝の関節の関節丘)での空洞を充填するための、方法、器具及び装置に關する。

30

【0002】

損傷を受けた軟骨の修復に対する引用は以下に行う。損傷を受けた組織は、損傷を受けた骨の表面又は骨自体の欠損を含む、その他の種類の組織(例えば、骨、皮膚)であってもよいことは理解されるべきである。膝関節の軟骨の修復に対する引用も以下で行う、再度、本発明は、その他の生体の関節及び実際、骨又は皮膚から成る、又はそれを組み入れる生体のその他の臓器に適用されてもよいことは理解されるべきである。

【0003】

(発明の背景)

特に若く、活発な人における膝関節の関節表面の欠損は、現在、整形外科医の関心の的である。関節を保護する軟骨への損傷は、物理的傷害(例えば、骨軟骨性骨折、十字靭帯傷害による二次的損傷)又は疾患(例えば、変形性関節症、慢性関節リウマチ、無菌壊死、裂離性骨軟骨症)のいずれから生じる。変形性関節症は、関節の一般的な摩滅により生じ、高齢者に共通する。慢性関節リウマチは、軟骨の崩壊を招く炎症性の症状である。少なくとも部分的には自己免疫疾患であると考えられ、患者は疾患に対する遺伝的素因を有する。損傷を受けた関節の整形外科的予防及び修復は、患者の治療が高額でそれに時間がかかるといふ点で医学界では著しい負担である。

40

【0004】

軟骨欠損の発症を和らげる又は防ぐための薬剤による介入は効力はあるが、重大な欠点を

50

有する。

【 0 0 0 5 】

従って、望ましくない副作用を回避する、薬剤介入の代替法として、欠損を修復し、関節の損傷を防ぐために整形外科の手術が利用可能であり、それによって関節における重篤な変性性の変化を招いている。かかる変化は、平均余命の長い、若く、活発な人では特に望ましくない膝全体の交換の必要性を招く可能性がある。埋込物の寿命が患者の寿命より短いと、交換処置が必要である。患者の不都合を考慮して、好ましくは、かかる交換処置は回避すべきである。さらに埋込物の交換処置は、長くかかり且つコストが非常に高い。

【 0 0 0 6 】

関節において損傷を受けた組織を修復 / 交換するための手術手技の使用によって、損傷を受けた又は冒された組織を交換するために健常組織の切除又は提供が求められることが多い。この種の再生医療における提供組織には3つに供給源がある。

i) 自己移植 : 修復されるべき領域から離れた患者の領域から組織を取り出し、損傷を受けた領域に移植して修復をもたらす。

i i) 同種移植 : 提供者、例えば、遺体から組織を取り出し、損傷を受けた領域に移植する ; 及び

i i i) 異種移植 : 別の動物種、例えば、ブタから組織を採取し、損傷を受けた領域に置く。

【 0 0 0 7 】

自己移植は、好適な組織の限定された利用可能性、及び損傷を受けた領域に対して体のほかの部分から組織を取り出す間に加えられる外傷のために患者に余計な負担がかかり問題となりうる。同種移植は、宿主の免疫的反応性、好適な提供組織の利用可能性及び感染性因子の移行問題によって制限されている。異種移植は、重篤な免疫反応のためさらに問題である。

【 0 0 0 8 】

軟骨の修復に関する種々の技法は、現在の使用が制限されているか、又は開示されているものの開発途上にあるかのいずれかである。アルスレックス (A r t h r e x) 社の骨軟骨自己移植システム (O A T S) が、恐らく間違いなく最も広く用いられている方法である。健常提供者から、特に、「荷重のあまりかからない」と言われる部位から骨軟骨片を採取する。このような骨軟骨片を軟骨欠損部位に移植する。この処置は主として膝の関節に適用される。

【 0 0 0 9 】

しかしながら、欠損部位と同等の厚さの軟骨を持つ膝には、「非荷重」領域として説明することができる提供部位はない。かかる移植片を採取するのに頻繁に用いられる分界溝は、膝を完全に伸ばした際に外側半月と直接接触し、従って荷重のかかる部位である。

【 0 0 1 0 】

さらに、分界溝から大きな骨軟骨片を採取することは、外側半月の喪失を招く可能性があり、従って、負荷がかかる機能を損傷する可能性がある。その結果、脛骨と大腿骨の負荷はすべて、大腿骨と脛骨の間で直接接触する小さな領域に移る。結果として生じるストレスは、膝関節半月板切除手術後に生じるのに匹敵するほど大きく、脛骨高平部の軟骨に変形性の変化を伴う。かかる変化は常に変形性関節症の前兆とみなされる。

【 0 0 1 1 】

O A T S 法は、軟骨における欠損を修復するための生体自己移植に関する良好な器具使用を含む合理的な技法を提供する一方で、上記のような深刻な欠点を伴った他の部位への損傷の影響を受け入れる可能性がある。加えて、提供部位から骨軟骨片を採取することは、膝の関節面に新たな損傷を創出する。このような理由で、O A T S は大きな損傷を修復するには好適ではない。小さな損傷に対するO A T S の使用は、恐らく上記の問題の大きさを制限することになるだろうが、この技法を使用することへの適応も制限することになる。

【 0 0 1 2 】

10

20

30

40

50

ゲンザイム (Genzyme) 社の自己軟骨細胞移植 (A C I) として知られる技法は、好評を得つつある、概念的には洗練されたアプローチであるが、使用には依然として限界がある。手順は、大きな不規則損傷と同様に小さな損傷の修復も意図しており、2段階の手術により達成される。第1段階では、軟骨細胞 (軟骨の細胞) を患者から採取し、浮遊して培養する。手術手順の第2段階では、軟骨残渣を修復部位から取り除く。次いで、その部位を骨膜組織で覆い、修復領域周辺と縫い合わせる。次いで、注射器を用い、注射器の針で骨膜を穿刺して修復部位に骨膜細胞を注入する。この手順の変法では、軟骨細胞が注入されるまでに、軟骨の組織と周囲の間に適当なシールが確かに形成されるように、手術の第1段階で、骨膜組織を修復部位に適用する。いずれの手順においても注射器の針の穴を介して軟骨細胞が漏れる可能性は大きい。

10

【 0 0 1 3 】

手順の第2の変法でのさらなる問題は、骨膜組織と修復部位の下部の間に生じる組織癒着の可能性である。

【 0 0 1 4 】

この手順は、成功率が確定しておらず、修復部位の軟骨の質も疑わしい。O A T S 方法と同様に、この手順は、侵襲性は低くない。さらに、極めてコストのかさむ手順である。第1段階は、関節内視鏡で行うことができるので侵襲性は低い。2回の手術を必要とするという欠点もある。

【 0 0 1 5 】

スミスとネフュー (N e p h e w) により提案された手順には、吸収可能な布上での同種軟骨細胞培養によって形成される軟骨円板の作製が関与する。この円板は実験室で増殖し、生体吸収可能な材料、通常、ポリグリコール酸の不織布メッシュのマトリックス上で同種の軟骨細胞が培養される。この手順が完了する場合、修復部位での移植に円板が供給される。

20

【 0 0 1 6 】

この方法の利点は、方法では同種の供給源を用いるので、インタクトの健全な軟骨部位の損傷を伴わないことである。さらに、この手順は、1段階の手術で完了する。

【 0 0 1 7 】

様々なサイズで円板を作ることができるが、修復部位に単に置くだけの粘着性のない円板で修復することができる欠損のサイズには限界があるはずである。移植片は関節内で自由に動くことができる。それは、切線分力の影響のもとで、皺が寄り、結果として、完全に損傷される可能性がある。材料の圧縮性の低い引張応力によってこの問題は悪化する。

30

【 0 0 1 8 】

この方法のさらなる欠点は、同種移植される材料が、例えば、H I V ウイルスのようなウイルス感染のリスクを伝えるということである。リスクは小さいが、これはあらゆる同種移植に特有の問題である。

【 0 0 1 9 】

この型の移植で予測されるさらなる問題は、材料の圧縮性の引張応力である。それは極めて低い可能性があり、材料が、周辺領域の軟骨に匹敵する引張応力を達成するのに機械的な調整 (時間がかかり、コストが高む) を必要とする可能性がある。

40

【 0 0 2 0 】

デピュー (D e p u y) の軟骨修復システムは、移植片を骨に取り付けることを可能にする固い基材を有する生体吸収可能な材料から構成される不織布の円板である。密に詰めたアレイの中の複数の円板を用いることによって、円板の形状により不規則な形状の損傷領域の修復が可能になっている。このシステムの欠点は、隣接した多数の六角形の円板を用いるので骨基材への損傷が大きくなり、さらに、技法にはかなりの技量が必要とされ、適用に時間がかかる可能性がある。

【 0 0 2 1 】

(発明の記述)

最も広い局面において、本発明は、損傷を受けた組織を修復する方法であって、上記損傷

50

を受けた組織に、修復されるべき部位への材料の適用のための土台を提供する溝を形成することによる、上記材料が固定手段によって適所に係留される方法に関する。

【0022】

本発明に従って、ヒトを含む動物において骨に、又は骨の表面上に存在する損傷を受けた組織を修復する方法が提供され、この方法は、損傷を受けた組織の下の骨の中に延びる狭い溝を上記損傷を受けた組織の周りに形成すること、その周りで溝が延びている組織を少なくとも一層の生体適合性の交換材料により置き換えること、及び材料から溝に延びる保持用手段の使用によって材料を骨に係留することを含む方法が提供される。

【0023】

本発明の好ましい方法では、上記修復は、骨、例えば軟骨に接着した組織の修復/交換と併せて損傷された骨組織の交換に及ぶ。

10

【0024】

関節への損傷は骨組織まで及び得、完全な修復をもたらすには医療行為を必要とすることは当該分野で周知である。骨の修復に用いられる材料も当該分野で周知であり、限定する目的ではなく、例えば、合成の骨交換材（例えば、ハイドロキシアパタイトのブロック/顆粒、並びにハイドロキシアパタイトを充填したポリマー）；粉碎した骨；サンゴが挙げられる。

【0025】

好ましくは、リーマ装置により溝を形成する。

【0026】

好ましくは、溝の深さは、置き換えられる組織の厚さの倍数である。例えば、置き換えられるべき組織が円形である場合、溝の深さは、好ましくは、置き換えられる組織の直径に少なくとも等しい。溝は、関節が関節を成すにつれて外れないように交換材を固定的に保持するために十分深いことは当業者に明白である。溝は深ければ深いほど、移植された交換材をしっかりと固定する。しかしながら、このことは侵襲性を高めることを示しているので、溝が深くなりすぎないことを確実にするために注意を払わなければならない。

20

【0027】

好ましくは、交換材は、少なくとも1つの円形、半月体形状、又は互いの頂部で重なり合う部分的に円形のパッド（単数または複数）の形態である。さらに好ましくは、上記交換材は複数のパッドを含む。使用される交換パッドの数は、損傷を受けた組織を取り出した後にできるくぼみの深さによって決定されることは当業者に明白である。

30

【0028】

交換材が、組織/細胞、合成骨材、サンゴを含み、軟骨細胞、生体適合性ゲルを包含する異なった起源からの組織（例えば、軟骨、骨、滑膜）、細胞のような、修復を促進する材料として広く解釈されることも当業者に明白である。

【0029】

組織への広範囲の損傷が起きている状況では、少なくとも2つの密接に関係したパッドを使用することが好ましい。限定する目的ではなく、例えば、図10は、2つの同心円の溝を形成する場合のパッドの配置を示す。第1のパッドは、修復されるべき部位にて第1の同心円の溝の中に置かれる。第2の、より大きな同心円の溝は、第1の同心円の溝の周りに形成され、第2の環形状のパッドを第2の同心円の溝の中に置く。この配置では、2つの保持用手段を用い、修復されるべき部位にて交換材のパッドに係留する。

40

【0030】

材料は、生体吸収可能であっても、生体吸収可能でなくてもよい。

【0031】

一層さらに好ましくは、上記パッドは、細胞が接着し、そして増殖する表面積の増加を提供する。一層さらに好ましくは、上記パッドは、それに接着する細胞の分化を促進する。

【0032】

好ましくは、上記パッドは、その表面に対して、以下の種類の細胞の少なくとも1つが接着し、増殖し、及び/又は分化する細胞培養表面を提供するように適合される；軟骨細胞

50

の前駆細胞（幹細胞）；軟骨細胞又は軟骨形成細胞。さらに、細胞は、例えば、パッドに浸潤する細胞の接着及び／又は分化を促進する遺伝子産物を発現するように遺伝子操作することができる。

【0033】

理想的には、上記パッドは免疫的にはサイレントである。パッドが患者において免疫反応を誘発しないことが望ましいことは当業者に明白である。

【0034】

好ましくは、保持用手段は、薄く、柔軟性のあるメッシュであり、さらに好ましくは織布の形態である。

【0035】

あるいは、保持用手段は不織布でできている。

【0036】

さらに好ましくは、上記交換材および上記保持用手段は、少なくともその全長の一部にわたって一緒に接続される。

【0037】

本発明のさらなる局面では、ヒトを含む動物において骨に、又は骨の表面上に存在する損傷を受けた組織を修復するための1組の器具が提供され、この組は、損傷を受けた組織の下の骨の中に延びる狭い溝を上記損傷を受けた組織の少なくとも一部の周りに形成する手段、その周りに溝が延びている、損傷を受けた組織を取り出す手段、及び損傷を受けた組織が取り出された部位にて交換材を保持することができるように保持用手段を骨に係留する手段を含む。

【0038】

典型的には、直線又は曲線の穿孔機若しくは揺動ノコギリで溝を作ることができる。揺動ノコギリの使用によって、外科医が、損傷組織の周りで幾何学的切削を行うのが可能になり、従って健常組織への損傷を最小限に抑えられることは当業者に明白である。例えば、限定する目的ではなく、外科医は、損傷を受けた組織を囲むように損傷を受けた領域の周りを一連の角度をつけて切削することができる。典型的には、これにより、図14に描かれるような多角形の一連の切削により区分化された損傷組織を生じる。

【0039】

好ましくは、狭い溝を形成するための手段は、リーマ装置である。

【0040】

典型的には、損傷を受けた組織は、図4及び図5に描かれるような削り取り装置を用いて摘出され得る。あるいは、又は好ましくは、損傷を受けた組織は、図9のワイヤーブラシを用いて取り出される。ワイヤーブラシの使用は、削り取り装置の使用よりも利点を有する。第1に、ワイヤーブラシの研磨する性質は、損傷を受けた軟骨を取り出すのに有効であるが、削り取り装置を用いた場合生じる、下にある骨を損傷する傾向を有さない。第2に、組織の取り出しでのワイヤーブラシ法は、下にある骨で血管に軽い傷をつけることによって組織の再増生を促進する。これによって局所の血管新生及び組織の再増生が促進される。

【0041】

血管新生を促進するためのワイヤーブラシの使用に対する別の方法を図16に示す。典型的には、装置は、円筒状のロッドであり、その先端に多数の針を取り付ける。針を含む先端部は、多数の部位にて骨プレートを刺すために軟骨下プレートに対して押し付けられ、それによって修復部位一面に血管新生の均一な分布が生じる。

【0042】

好ましくは、ワイヤーブラシは、損傷を受けた組織の領域へのブラシの磨耗作用を制約するガイド手段を備える。

【0043】

損傷を受けた軟骨を取り出すのに削り取り装置が用いられる状況では、削り取り装置が周囲の健常な軟骨を損傷するのを防ぐガード手段を用いることが有利である。典型的には、

10

20

30

40

50

ガード手段は、損傷を受けた軟骨の取り出しに際して削り取り装置に隣接して溝の中に置かれる。ガード手段は、保護を与えるための任意の頑丈な伸長性のある材料（例えば、スチール、高密度のプラスチック）によって製造される。

【0044】

損傷を受けた組織を取り出すためのさらに別の方法の手段は、複数の切削用刃を備えた回転可能な切削先端部を含む装置であり、切削先端部は、切削先端部を支える支持部材に対して回転可能である。かかる用具の例は図17に説明されている。

【0045】

図17に示される実施態様では、器具は、軸部の先端に取り付けられた切削先端部からなり、先端部が軟骨表面上を動いている間、および切削先端部に圧力を適用している間、軸部を回転することによって切削作用を達成する。先端部鋭利な刃のついた溝を有する実質的に平らな先端部を有し、この溝は、回転軸対して垂直方向で先端部に穴を開けること、および先端から適量の材料を機械加工することによって形成される。軟骨層を取り出した後、器具が骨の表面に到達した場合、平坦である器具の先端は、下にある骨の硬くかつ相対的に変形しない表面の上を（それを損傷することなく）横滑りする。

10

【0046】

あるいは、切削先端部は、切削先端部に回転運動を付与する取っ手に直接取り付けられる。好適なモータを設けることによって、または取っ手もしくは軸部の単純な手動回転によって回転運動を付与できることは明白である。

【0047】

図17で説明される装置は、血管新生を刺激する手段として用いることができる用具を提供するために適合することができる。回転する先端部は、約1mm以下だけ、表面から突き出した数個のピンを有する実質的に平らな先端を有する。上述したように、欠損部位から軟骨を取り出した後、この器具が使用され得る。次いで、骨に溝を付ける装置を骨に接触させ、骨の適当な溝付けを達成することができる短い時間、圧力のもとで動かしながら回転させる。例示の装置の説明は図22に示す。

20

【0048】

好ましくは、つなぎ留め手段は、薄いメッシュの形態にて保持用手段を溝の中に押しこむための管状装置を備える。あるいは、溝の構造が多角形である場合、保持用手段を固定するの容易にするために、つなぎ留め手段は好適に適合する。例えば、このようなつなぎ留め手段は、直線状の鋭利は刃であり得る。

30

【0049】

本発明のさらなる局面において、ヒトを含む動物において骨にまたは骨の表面上に存在する損傷を受けた組織を修復するための交換要素であって、損傷を受けた組織、またはその一部が取り出された部位を占有するために成形され、寸法が定められた生体適合性材料のパッドを含む要素が提供される。

【0050】

交換要素が、組織（例えば、軟骨、骨膜、骨、滑膜）または合成材料を含み得ることは当業者に明白である。あるいは、交換要素は、損傷を受けた組織を取り出した後のくぼみに注入する液体またはゲルであり得る。天然の組織と合成材料の組み合わせが損傷を受けた組織を修復するのに有利に利用され得ることもまた明白である。

40

【0051】

交換要素または移植片は、裏当てシート上に位置する生体適合性材料のさらに大きなシートの一部を形成し得、この要素はシート内で規定され、それから容易に取り外される。好ましくは、さらに大きなシートは、被覆層を含む。

【0052】

さらなる態局面では、本発明は、動物の骨に、または骨の表面上に存在する損傷を受けた組織を修復するための交換キットであって、本発明の交換要素の少なくとも1つ、および損傷を受けた組織が取り出された部位で交換要素を保持することができるように骨に係留する手段を備え、この保持用手段がこの部位に関する骨の中に形成される溝の中で配置を

50

係留することが可能であるキットを提供する。

【0053】

交換キットは、本発明の1組の器具ならびに少なくとも1つの交換要素および保持用手段を備え得る。

【0054】

(発明の詳細な説明)

添付の図面を参照し、単に例示の目的のみで、ここで本発明をさらに説明する。

【0055】

添付の図面の図1を参照して、軟骨5で覆われた骨3を含む膝関節1の一部が図示される。本発明の方法は、軟骨を通り、骨の中に延び、軟骨の深さの倍数、例えば、軟骨の深さの4倍又は5倍であるレベルで骨の中で止まる環状空間又は溝7の形成を包含する。

10

【0056】

溝7で規定される骨の領域から損傷を受けた軟骨を取り出すことは、生体適合性材料9の小片又はパッドを置く空間を生じる。パッド9は、以前軟骨が占有していた空間全体を実質的に占有するように成形され、寸法が定められ、そしてパッド9の深さは、周辺の軟骨5の深さにおよそ相当する。

【0057】

図12は代替のパッドの配置を示す。この例示では、パッドと保持用シートが一体化した単位を形成し、修復されるべき領域への適用を円滑にしている。

【0058】

図1に図示される溝は円形の形態である。代替の形態も想定される。例えば、図14は、多角形の溝の配置を示す。交換材のパッドが、溝の配置における差異を埋めるように適合されることは明白である。

20

【0059】

パッド9は、無処理の材料の何倍ものレベルで細胞の回復を助長するように設計される生体機能を増強する材料の不織布からできている。

【0060】

パッド9は、新しい軟骨層が確立する速度に一致するように設計される速度にて生体吸収可能であってもよく、下にある骨及び周辺の軟骨5に固定される。

【0061】

遺伝子治療には、治療的処置のために細胞に新しい遺伝素材を移し、安定的に挿入することが含まれる。幹細胞又は多能性前駆細胞は、これらの細胞から生じる種々の子孫系統が外来遺伝子を発現する可能性があるため、遺伝子移入の好適な標的である。

30

【0062】

遺伝子治療における一部の研究では、造血幹細胞の使用に焦点が絞られている。造血系前駆細胞の形質転換のための効率の高い遺伝子移入システムが、使用のために研究されている(Morrow, J.F., 1976, Ann. N.Y. Acad. Sci., 265: 13; Salzar, W. et al., 1981, 「グロビン遺伝子の構成と発現」ARLiss Inc., New York, 313ページ; Bernstein A, 1985, 「遺伝子工学: 原理と方法」Plenum Press, New York, 235ページ; Dick J.E. et al., 1986, Trends in Genetics 2: 165)。ウイルスベクターシステムは、DNAが介在する遺伝子移入法(例えばCaPO₄沈殿及びDEAEデキストラン)よりも効率の高い形質転換を示し、多種多様な種類の細胞に移入遺伝子を安定的に統合する能力があることを示している。組換えレトロウイルスは、造血系幹細胞及び前駆細胞に形質導入するために広く実験的に用いられている。

40

【0063】

遺伝子移入の方法には、微量注入法、エレクトロポレーション法、リボソーム法、染色体移入法及びトランスフェクション法が挙げられる(Cline M.J., 上記)。サルサー(Salser)らは、カルシウム沈殿トランスフェクション法を用いて、ジヒドロ葉

50

酸還元酵素 (DHFR) 又は単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子、及びヒトのグロビン遺伝子をマウスの造血幹細胞に移入した。DHFR 遺伝子及びチミジンキナーゼ遺伝子の幹細胞子孫におけるインビボ発現が実証された (Salser W. et al., 1981, 「グロビン遺伝子の構成と発現」 Alan R. Liss Inc., ニューヨークの 313 ~ 334 ページ)。

【0064】

別の方法として、手術後、関節由来の細胞とともに、補綴材 9 を自然に播いてもよい。

【0065】

記載される軟骨修復処置において、患者の自己細胞、例えば、軟骨細胞、線維芽細胞、軟骨細胞または線維芽細胞の幹細胞前駆細胞を伴った不織布パッドを播くことは有用な工程であり得る。これらの供給源は、回転器具で取り出される損傷を受けた部位での残存軟骨である。軟骨残存部分のある分画は健全な軟骨である。この残存物を取り出す際に、当該分野で公知の組織破碎装置、又は健全な軟骨細胞、線維芽細胞又は幹細胞を効率的に剥離することができる任意の機械的又は化学的手段によって、それをさらに破壊することが提案される。かかる装置の非限定例は、ダウンス・ホモゲナイザーである。

10

【0066】

本発明に従って、修復部位から取り出され、破壊された軟骨に適当な培地を加えて、細胞懸濁液とし、修復用パッドをその中にある時間浸すことができ、その後、パッドは細胞を植え付けられている。患者から採取した滑膜のような別の組織とともに組織破碎装置を用いることができ、この場合、パッドに播く細胞は軟骨の代わりに滑膜線維芽細胞であることを除いて、同様の方式で用いることができる。上記の利点は、自己細胞を用いることであり、従って患者に拒絶されないということである。パッドの使用により細胞の多くが修復部位に残ることが保証される。細胞が増殖し、その結果、パッドを播かない場合よりも速く、パッドを満たす組織を誘導すると考えられる。

20

【0067】

損傷を受けた組織を取り出した部位にいったん材料 9 を置くと、図 1 に説明する位置に薄いネット/メッシュ片又は組織 11 を置く。メッシュ 11 はパッド 9 上及び環状の溝 7 に広がり、プッシュフィットである。従って、要素 11 も生体吸収可能な材料でできたメッシュであり、新しい軟骨の増生及び骨と周辺軟骨との両方への固着に適合する速度で除かれるように計算されている。要素 11 も生物機能を増強する材料の不織布であってもよく、又は別の方法としては、組織片 (例えば、骨膜、滑膜、筋膜、支帯) であることができる。

30

【0068】

軟骨が修復されるべき場合、同じ材料の大きなシートの形態でパッド 9 を供給してもよく、レーザー切削又はその他の好適な手段 (例えば、押し付け、水の噴出) によって、それには種々のサイズ及び形状の切りぬきが形成されている。選択される形状は、作成し易いもの又は標準機器を用いて切断されるものである。小さな軟骨の欠損は、切歯を有する薄壁の円形のリーマを用いて最も良好に修復される。不規則な形状については、それぞれは円形、半月形又は円形断片のような単純な形状である、複数の補綴要素を使用することが好ましい。これらは、修復領域全体を覆うように密に詰めこまれる。

40

【0069】

別の方法の処置では、図 10 に説明されるように少なくとも 2 つの同心円状のリーマ仕上げした溝を用いて損傷を受けた領域にて修復は達成される。これには、2 つの交換要素及び少なくとも 1 つの保持用シートの使用が必要である。交換材の円形のパッドを内側の同心円に適用し、環状のパッドを外側の同心円に適用する。いったん適所に置くと、それぞれのパッドは、少なくとも 1 つの保持用シートに固定される。

【0070】

上記で示すように、補綴材は、被覆層又は蓋層を含むさらに大きなシートの一部を形成してもよい。材料自体は、先に損傷を受けた組織が占有していた円形空間に押しこむのに十分な強度を有する好適な足場材料の不織布の薄層の形態である。通常、材料は無作為に配

50

列した繊維から構成される。上記の実施形態では、材料は生体吸収可能な材料である。しかしながら、もう1つの実施形態では、材料は、生体適合性である非分解性材料であってもよく、材料の中に組織の増生を引き付けるように高められた表面特性を持ってよい。

【0071】

補綴パッドは、選択される補綴足場が隣接する軟骨の厚みに一致してもよいように種々の厚みの円板の形態で供給され得る。上記で示されるように、例えば、カードで構成されてもよい好適な基材から求められる場合、要素を剥がす、はめ込み形態で供給されてもよい。従って、外科医は、第1の要素及びそれに続く要素を含む適当な要素を選択し、不規則な欠損を充填することができる。

【0072】

補綴要素の材料は、被覆シートのそれと同じである。構造はループ状、又は無作為であり、材料の単繊維が交わるか又は単繊維の交絡により交わる部位にて生体適合性の粘着剤で安定化される。

【0073】

添付の図面の図2を参照して、手術処置には、一方の端にノコギリ歯状の刃17を有する円形断面の管の形態であるリーマ15の使用が関与する。リーマ15は、リーマ15の中でスナグフィットであるような外径の円筒21を一方の端の近くに有する細いスチール製のロッド（例えば、キルシュナーワイヤー）19を備える。円筒21に隣接して、スチール製のロッド19は、先の尖った先端23を有し、それによってロッド19及び関連する円筒21がリーマ15のガイドとして作用することを可能にする。使用中、先の尖った先端23、スチール製のロッド19は、損傷を受けた軟骨組織を含む部位の中央に位置する。スチール製のロッドに軽い圧を適用する。スチール製のロッド19と円筒21の周りに位置するリーマ15は、例えば、動力ドリルにより回転しながら、次いで相対的に重い圧の対象となり、図1に示されるように軟骨を経て骨に延びる環状の溝を切削する。

【0074】

添付図面の図3は、リーマ15の使用後の状態を示す。環状の溝25は、軟骨27を経て骨29の中へと、軟骨の厚みの倍の深さに延びる。この場合、環状の溝25は、欠損部位を取り囲み、周辺の軟骨は健常である。図11は、軟骨と骨組織の双方が修復される例を説明している。パッドの適用に先立って、損傷を受けた骨に交換材を加える。骨組織の修復は、骨（固体状又は粉碎した）、サンゴ、又は合成骨材料とともに可能である。

【0075】

添付図面の図4及び図5を参照して、溝25により規定される領域からの軟骨の取り出しを説明する。この軟骨の取り出しを達成するために、周辺の健常な軟骨27を保護するように一部円形断面の金属製ガード31を溝25に導入する。次いで、削り取り装置33を用いて、この用具を軟骨層に突き通し、次いでガード31の方向に動かすことによって軟骨の取り出しを達成する。

【0076】

上述したように、図9に描かれるようにワイヤーブラシの摩擦使用を介して損傷を受けた組織を取り出すことができる。図4及び図5に示す削り取り装置に対する別の方法としてのワイヤーブラシの使用は、下にある骨を損傷しにくいので有利である。ブラシは、損傷を受けた組織の領域へのブラシの動きを制約するガイド手段を備え、それによって周辺の健常な組織への意図しない損傷を防ぐ。図17で示される用具は、損傷を受けた組織を取り出すために使用することができるさらなる装置である。図17は、複数の切削刃63を備える切削先端部62を回転可能に載せられた軸部61の中に延びる取っ手部60を備える用具を示す。別の方法として取っ手部の上に切削先端部を回転可能に載せることができる。

【0077】

使用中、先端部が軟骨表面上を動き、切削先端部に圧を適用する間、軸部を回転することによって切削作用を達成する。先端部は、実質的に平らな末端を有し、鋭利な刃の溝を持ち、溝は、回転軸に垂直な方向で先端に穴を開け、末端から適当量の材料を機械加工する

10

20

30

40

50

ことによって形成される。

【0078】

この用具は、特に、下にある骨への損傷を最小限に留める又は損傷なしで下にある骨から取り出す場合、特に、軟骨のような柔らかい材料に切りつけるのに好適である。図21を参照して、用具が軟骨に対して押し付けられると、溝の中で後者は柔らかい隆起となり、次いで溝の鋭利な刃の切削作用の対象となる。図21に説明されるように、取り出される物質は、溝を介して脇に逃れる。軟骨層を取り出した後、用具が骨表面に達したとき、用具の末端は、平坦であり、従って、下にある骨の硬く且つ相対的に変形しにくい表面の上を横滑りする（それを損傷しない）。

【0079】

単一の修復部位の場合、完了する際に溝がその場に残され、損傷を受けた部位から軟骨を取り出している間、ブラシのガイドとして作用することができる短いリーマを使用することが好ましい。

【0080】

添付図面の図6を参照すると、いったん、損傷を受けた軟骨が取り出されると、損傷を受けた軟骨に以前占有されていた空間を満たすのに適当な形状の補綴パッド35がその空間に設置される。次いで、管状形状のさらなる用具、プッシャー37を用いて、補綴パッドを骨29に係留する。管状プッシャー37は、溝25の中に押しこまれることが可能なように十分薄い厚みの壁を有する。これを達成する前に、パッド35の数倍の直径の円形の繊維網39（不織布から成る）のシートを、周辺の健全な軟骨上にも広がるようにパッドの上に置く。次いでプッシャー37を溝25に導入し、網39の外側部分とともにそれを運ぶ。網39の外側の端が完全に溝25に押し込まれるまで、プッシャー37は溝25をさらに移動する。次いで、プッシャー37は、溝25に詰めこまれた網39から離れて取り出される。補綴材で形成されようと、最終的には新しい軟骨で形成されようと、パッドが、それ自体下にある骨29及び周辺の健全な軟骨27の双方に固定されるときまで、網39はパッド35を適所に保持する。被覆用シートの布は、溝の中でそれを介して骨及び組織が増生できるように穴を有してもよく、このように、被覆シートをさらに固定する。

【0081】

図13は、プッシャー37の別の方法での使用を示す。この実施形態では、プッシャー37はパッドとともに設置され、溝への適用に先立ってシートを保持する。これは、特に図12の一体化したパッド/保持用シートに適しており、修復部位へのパッドの適用及び保持を有利に円滑にする。保持用シートは、修復部位においてパッドを埋め込むのに用いられ、環状の溝に保持用シートを導入するとき、プッシャーに沿って滑ることができる環とともにその位置で保持される。従って、埋込物及び保持用シートとともにプッシャーを装着することによって、それは、無菌包装で外科医に供給することができ、外科医が開封した際、外科医によってさらに操作される必要がなく、容易に使用することができる。さらに、この特別の包装法は、関節内視鏡によって、又は関節内視鏡の助けを借りた処置によって行われるもののような小さな切開を介した装置の埋め込みを円滑にする。

【0082】

本発明の方法は、単一の円形パッドの面積よりも小さい面積に制限された軟骨の損傷と関連して適用することができる。損傷が大きい及び/又は不規則であれば、円形、楕円形、半月形又はその他の単純な形状の複数のパッドによってそれを処置することができる。非円形パッドをその場に固定する場合、プッシャーを用いることができ、断面で、部分的な円形、例えば、半月形、4分の1円形などにすることができる。

【0083】

図7は、損傷を受けた面積全体よりも大きな面積を有する単一のパッドの使用を説明している（図7A）。図7Bは、円形パッド41及び隣接する半月状のパッド43の使用を説明している。図7Cは、楕円形のパッド45並びに半月状のパッド47の使用を説明している。実際、外科医は、いかなるパッドの組み合わせであれ、最も効果的に欠損領域を覆

10

20

30

40

50

うパッドを選択する。

【0084】

従って、必要に応じて膝の骨の実質的な領域の表面を付け替えることは実現可能である。

【0085】

添付図面の図8を参照して、本発明の別の実施形態を説明する。この場合、損傷を受けた軟骨を含む骨片(bone plug)51全体が骨から取り出される。補綴パッド53(上述のパッド9の同じ性質が適用される)を損傷を受けた軟骨のその場所で骨片の上に設置し、糸目の粗い織りの保持用メッシュ55を骨片とパッド全体の周りに設置し、それによってパッド53を骨片51に固定する。次いで、図8に示すように骨の中に骨片を再配置する。次いで、骨片と残っている骨の間に創出される環状空間を保持用メッシュ55が占有する。骨片と宿主の骨がメッシュ55を介して合体する。

10

【0086】

図16と図22を参照して、修復部位で血管新生を刺激するのに用いることができる装置を説明する。図16は、血管新生を促進するために軟骨下プレートに刺すのに用いることができる複数の針65を提供する円筒状のロッド64を示す。図22は、構造上、図17の装置に似ているが、実質的に平坦な表面68に固定された少なくとも1つの突起物67を提供する回転先端部66で置き換えられた切削先端部を持つ。通常、突起物は、高さ約1mmである。損傷を受けた組織を清浄した組織表面に回転先端部66を適用すると骨において表面を擦る(score)摩擦効果を生じ、それによって血管新生を刺激する。

20

【0087】

回転可能な先端部62と66の取り外し可能な性質は、交換先端部が容易に且つ迅速に交換できる限り有利であることが当業者に明かである。新しい未使用の先端部を用具の上部に取り付けることができ、それによって物理的損傷から先端部も保護する先端部のコンパクトな保存を提供することができるように、取っ手部60及び軸部61を適合させることができる。

【図面の簡単な説明】

添付の図面は以下のとおりである。

【図1】 図1は、本発明の方法により軟骨修復を説明する。

【図2】 図2は、本発明で使用される器具の1つであるリーマを示す。

【図3】 図3は、図2のリーマの使用後の作動部位を説明する。

30

【図4】 図4は、本発明の一組の器具の1つを形成する削り取り器の使用を断面で説明する。

【図5】 図5は、図4に示される作動部位の一部の平面図である。

【図6】 図6は、本発明のもう1組の器具である管状プッシャーの使用を示す。

【図7】 図7は、損傷を受けた軟骨の種々のサイズと形状の修復を説明する。

【図8】 図8は、本発明のもう1つの実施態様を用いた軟骨の修復を説明する。

【図9】 図9は、損傷を受けた組織を取り出すためのワイヤーブラシ装置とガイド手段の側面図を説明する。

【図10】 図10は、大きな損傷を受けた領域の軟骨修復を説明する。

【図11】 図11は、軟骨と骨組織を組み合わせた修復を説明する。

40

【図12】 図12は、一体化したパッド/保持用手段を説明する。

【図13】 図13は、修復されるべき領域へのパッド及び保持用手段の適用に用いられる用具を説明する。

【図14】 図14は、別の方法での溝の配置を説明する。

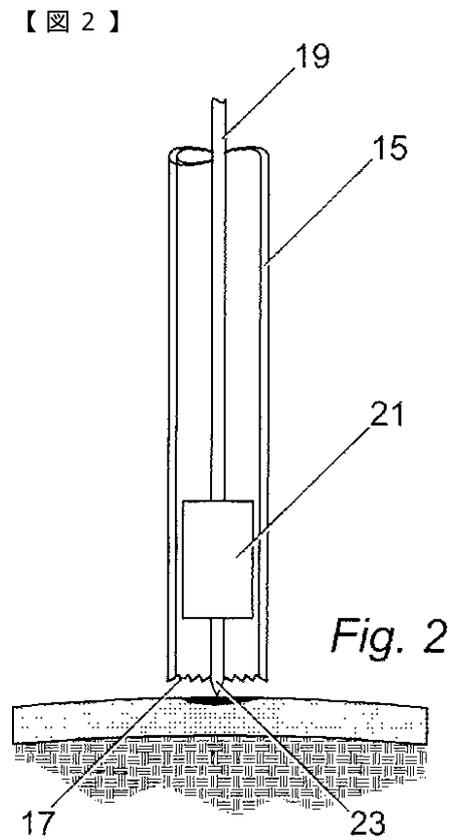
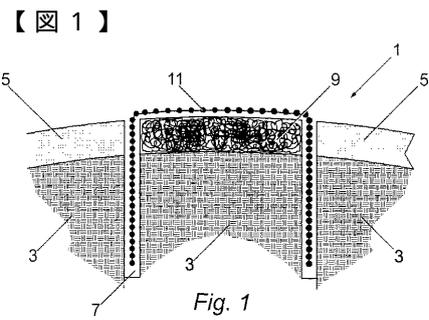
【図15】 図15は、組織修復で使用するための交換材を含む複数のパッドを説明する。

【図16】 図16は、血管新生を刺激するために軟骨下の骨プレートを貫く用具を説明する。

【図17】 図17は、取っ手、軸部、複数の切削用刃を含む切削先端部を含む、損傷を受けた組織を取り出すための別の用具を説明する。

50

- 【図18】 図18は、切削先端部の側面図を説明する。
- 【図19】 図19は、切削先端部のさらなる側面図を説明する。
- 【図20】 図20は、切削先端部のその上さらなる側面図を説明する。
- 【図21】 図21は、図17で示す用具を用いた軟骨の取り出しを説明する。
- 【図22】 図22は、修復されるべき部位での血管新生を刺激するための用具を説明する。



【 図 3 】

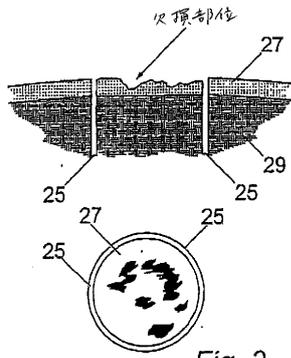


Fig. 3

【 図 4 】

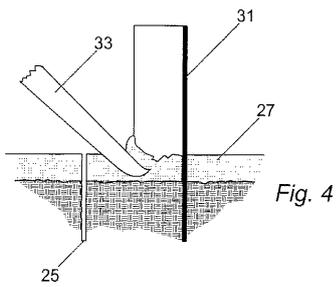


Fig. 4

【 図 8 】

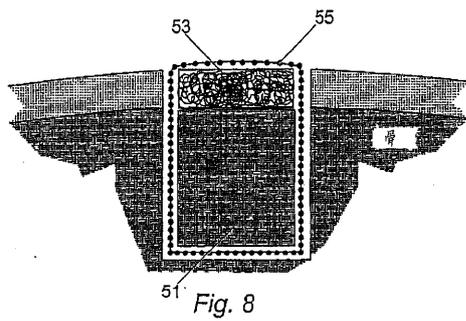


Fig. 8

【 図 9 】

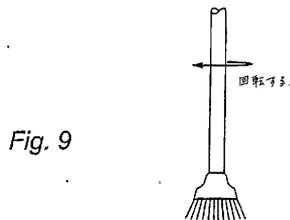


Fig. 9

【 図 5 】

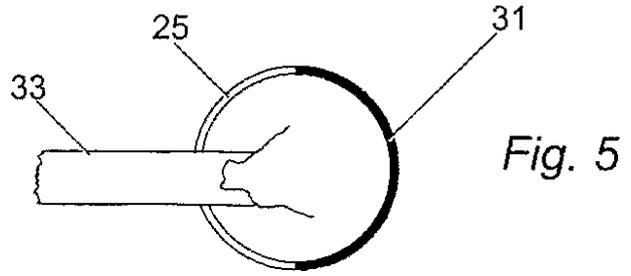


Fig. 5

【 図 6 】

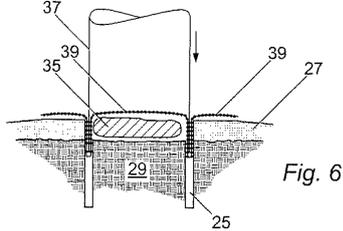


Fig. 6

【 図 7 】

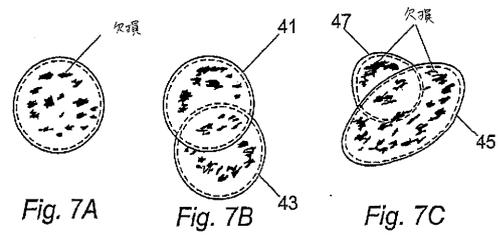


Fig. 7A

Fig. 7B

Fig. 7C

【 図 10 】

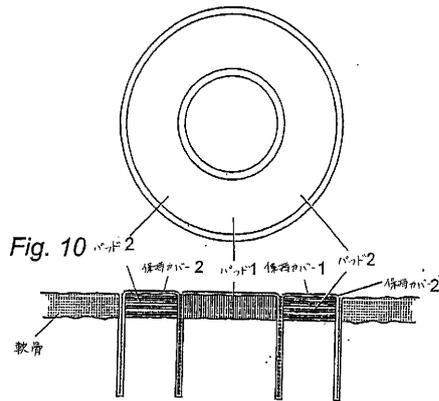


Fig. 10

【 図 11 】

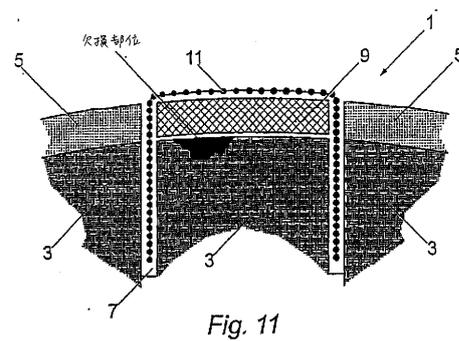
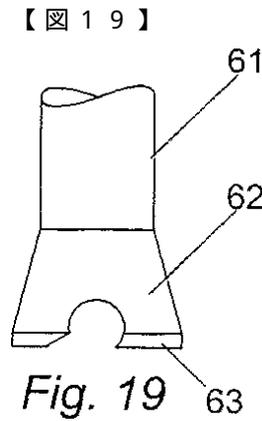
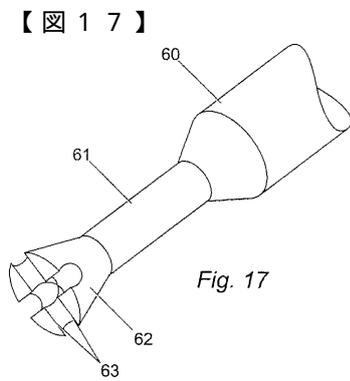
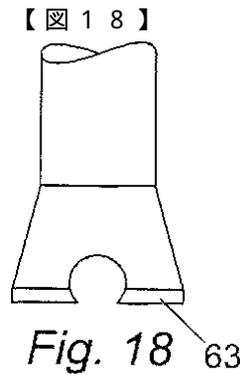
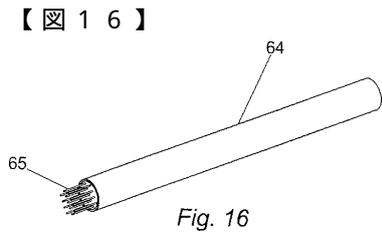
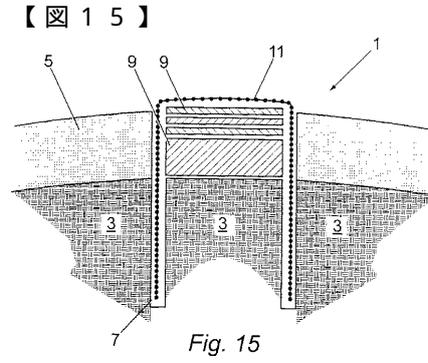
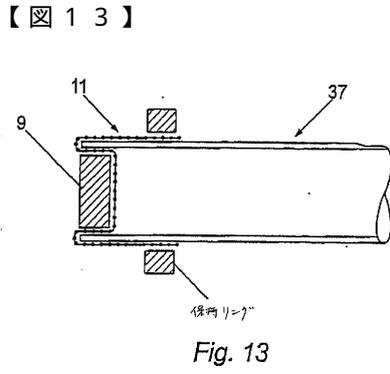
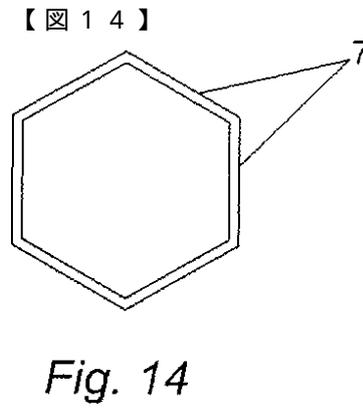
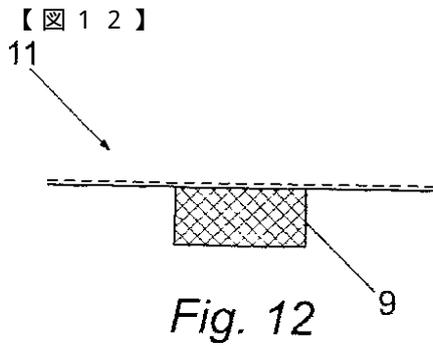


Fig. 11



【図20】

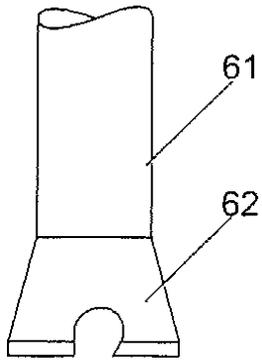


Fig. 20

【図21】

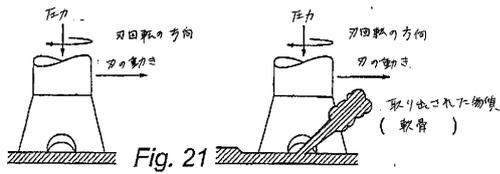


Fig. 21

【図22】

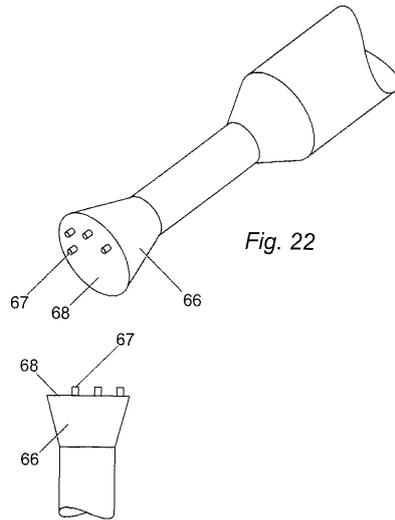


Fig. 22

フロントページの続き

(31)優先権主張番号 0027394.6

(32)優先日 平成12年11月9日(2000.11.9)

(33)優先権主張国 英国(GB)

(72)発明者 豊田 敬

東京都品川区南品川5 - 15 - 21

(72)発明者 プラン, マイケル

イギリス国 エルエス15 オーエルエス リーズ, シャーブルック アベニュー 14

審査官 小原 深美子

(56)参考文献 特表平10 - 513387(JP, A)

米国特許第05632747(US, A)

米国特許第05067964(US, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61F 2/28

A61B 17/16

A61B 17/56

A61L 27/00