

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-504452

(P2006-504452A)

(43) 公表日 平成18年2月9日(2006.2.9)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 F 2/44 (2006.01)	A 6 1 F 2/44	4 C 0 6 0
A 6 1 B 17/56 (2006.01)	A 6 1 B 17/56	4 C 0 8 1
A 6 1 L 27/00 (2006.01)	A 6 1 L 27/00 G	4 C 0 9 7

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 14 頁)

(21) 出願番号 特願2004-537942 (P2004-537942) (86) (22) 出願日 平成15年9月16日 (2003.9.16) (85) 翻訳文提出日 平成17年5月16日 (2005.5.16) (86) 国際出願番号 PCT/US2003/029278 (87) 国際公開番号 W02004/026189 (87) 国際公開日 平成16年4月1日 (2004.4.1) (31) 優先権主張番号 10/245,955 (32) 優先日 平成14年9月18日 (2002.9.18) (33) 優先権主張国 米国 (US)	(71) 出願人 500273034 エスディージーアイ・ホールディングス・ インコーポレーテッド アメリカ合衆国デラウェア州19801, ウィルミントン, デラウェア・アベニュー 300, スイート 508 (74) 代理人 100089705 弁理士 社本 一夫 (74) 代理人 100076691 弁理士 増井 忠次 (74) 代理人 100075270 弁理士 小林 泰 (74) 代理人 100080137 弁理士 千葉 昭男 最終頁に続く
--	--

(54) 【発明の名称】 コラーゲンを主成分とした椎間板増強材料及び増強方法

(57) 【要約】

【解決手段】 コラーゲンを主成分とした材料の粒子を椎間板に注入することにより椎間板を増強する方法を提供する。粒子は、移植に先立ち無水化し、注入後に再水和させるか、又は、スラリー又はゲルのような「湿潤」状態で移植してもよい。注入材料の視認性を強化するために放射線造影材料を含ませてもよい。他の添加剤としては、鎮痛剤、抗生物質、プロテオグリカン、増殖因子、及び／又は治癒及び／又は正常な椎間板機能を促すのに効果的な他の細胞が挙げられる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

椎間板を増強するための方法において、前記椎間板に、粒子状のコラーゲンを主成分とした材料を含む組成物を外科処置により加える段階を備える方法。

【請求項 2】

前記外科処置により加える段階は、前記粒子状のコラーゲンを主成分とした材料を椎間板に注入する段階を含んでいる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記コラーゲンを主成分とした材料は、寸法が 0.05 mm から 5 mm までの粒子を備える、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記コラーゲンを主成分とした材料は、寸法が 0.05 mm から 3 mm までの粒子を備える、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記コラーゲンを主成分とした材料は、寸法が 0.05 mm から 1 mm までの粒子を備える、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記コラーゲンを主成分とした材料は、寸法が 0.25 mm から 1 mm までの粒子を備える、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記コラーゲンを主成分とした材料は、無水状態で注入される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

前記コラーゲンを主成分とした材料は、非無水状態で注入される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

前記コラーゲンを主成分とした材料は、ゲルとして注入される、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記コラーゲンを主成分とした材料は、溶液又は懸濁液として注入される、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 11】

前記コラーゲンを主成分とした材料は、コラーゲン分子の架橋を促進するための架橋剤を付加的に含んでいる処方物として提供される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 12】

前記コラーゲンを主成分とした材料は、放射線造影媒体を付加的に含んでいる処方物として提供される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 13】

前記コラーゲンを主成分とした材料は、鎮痛剤を付加的に含んでいる処方物として提供される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 14】

前記コラーゲンを主成分とした材料は、抗生物質を付加的に含んでいる処方物として提供される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 15】

前記コラーゲンを主成分とした材料は、プロテオグリカン付加的に含んでいる処方物として提供される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 16】

前記コラーゲンを主成分とした材料は、増殖因子を付加的に含んでいる処方物として提供される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 17】

10

20

30

40

50

前記コラーゲンを主成分とした材料は、前記椎間板の治癒、修復、再生、及び／又は復旧を促し、及び／又は正しい前記椎間板の機能を発揮し易くするのに効果的な1つ又は複数の他種の細胞を付加的に含んでいる処方物として提供される、請求項1に記載の方法。

【請求項18】

粒子状のコラーゲンを主成分とした材料で増強された椎間板。

【請求項19】

前記コラーゲンを主成分とした材料は、前記椎間板内に注入されたコラーゲンを主成分とした材料から成る、請求項18に記載の増強された椎間板。

【請求項20】

前記コラーゲンを主成分とした材料は、寸法が0.05mmから5mmまでの粒子を含んでいる、請求項18に記載の増強された椎間板。 10

【請求項21】

前記コラーゲンを主成分とした材料は、寸法が0.05mmから3mmまでの粒子を含んでいる、請求項18に記載の増強された椎間板。

【請求項22】

前記コラーゲンを主成分とした材料は、寸法が0.05mmから1mmまでの粒子を含んでいる、請求項18に記載の増強された椎間板。

【請求項23】

前記コラーゲンを主成分とした材料は、寸法が0.25mmから1mmまでの粒子を含んでいる、請求項18に記載の増強された椎間板。 20

【請求項24】

前記コラーゲンを主成分とした材料は、前記椎間板内で無水のコラーゲンを主成分とした材料から還元されたコラーゲンを主成分とした材料を含んでいる、請求項18に記載の増強された椎間板。

【請求項25】

前記コラーゲンを主成分とした材料は、非無水状態で前記椎間板内に注入されたコラーゲンを主成分とした材料を含んでいる、請求項18に記載の増強された椎間板。

【請求項26】

前記コラーゲンを主成分とした材料は、ゲルとして前記椎間板内に注入されたコラーゲンを主成分とした材料を含んでいる、請求項18に記載の増強された椎間板。 30

【請求項27】

前記コラーゲンを主成分とした材料は、溶液または懸濁液として前記椎間板内に注入されたコラーゲンを主成分とした材料を含んでいる、請求項18に記載の増強された椎間板。

【請求項28】

前記コラーゲンを主成分とした材料は、コラーゲン分子の架橋を促進するため架橋剤を付加的に含んでいる、請求項18に記載の増強された椎間板。

【請求項29】

前記コラーゲンを主成分とした材料は、放射線造影媒体を付加的に含んでいる、請求項18に記載の増強された椎間板。 40

【請求項30】

前記コラーゲンを主成分とした材料は、鎮痛剤を付加的に含んでいる、請求項18に記載の増強された椎間板。

【請求項31】

前記コラーゲンを主成分とした材料は、抗生物質を付加的に含んでいる、請求項18に記載の増強された椎間板。

【請求項32】

前記コラーゲンを主成分とした材料は、プロテオグリカン付加的に含んでいる、請求項18に記載の増強された椎間板。

【請求項33】

前記コラーゲンを主成分とした材料は、増殖因子を付加的に含んでいる、請求項 18 に記載の増強された椎間板。

【請求項 34】

前記コラーゲンを主成分とした材料は、前記椎間板の治癒、修復、再生、及び／又は復旧を促し、及び／又は正しい前記椎間板の機能を発揮し易くするのに効果的な 1 つ又は複数の他種の細胞を付加的に含んでいる、請求項 18 に記載の増強された椎間板。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、概括的には、椎間板を増強するための材料及び方法に、より厳密には、コラーゲンを主成分とした材料で椎間板を増強するための材料及び方法に関する。 10

【背景技術】

【0002】

正常な椎間板であれば、衝撃を吸収し分散させながら、対を成す椎骨の間を動き易くする。椎間板は、2つの部分、即ち荷重の大部分を受ける柔らかい中央のコア部（髄核）と、核の物質を保持し安定化する丈夫な外側のリング部（線維輪）とで構成されている。

【0003】

加齢とともに、椎間板は水分を失い変質し、適切に衝撃を緩和して椎体を支えるというその能力に悪影響が出る。この自然脱水は、より進行した状態では、磁気共鳴映像法（MRI）による椎間板の脱水状態の外観から「黒色椎間板(black disc)」と呼ばれることもあるが、このせいで、椎骨が互いに接近すると、脊椎神経が圧迫され痛みを生じるので、患者は不快になる。 20

【0004】

変質椎間板疾病に対応するための技術は、これまでのところ、主に椎間板置換術に頼ってきた。脱水し及び／又は変質した椎間板を、椎間板置換が必要になる前に増強する場合、増強材は、主として、椎間板内へ移植されると、拡張し、膨張し、又は拡張要素を展開する、人工の装置であった。

【0005】

従って、自然の材料で椎間板を増強するのに有効な材料と方法が必要とされている。本発明はこの必要性を解決することに取り組んでいる。 30

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明の 1 つの態様を簡単に説明すると、本発明では、コラーゲンを主成分とした材料の粒子を椎間板内に注入することにより、椎間板を増強する方法を提供する。この粒子は、無水状態で移植し、移植後に再水和させてもよいし、スラリーやゲルのような水和状態で移植してもよい。注入材料にグルタルアルデヒドのような架橋剤(cross-linking agent)を入れて、コラーゲンの架橋結合の促進を図ってもよい。更に、注入材料を画像化し易くするために、放射線造影物質を入れてもよい。同様に、更に有効な治療ができるように、鎮痛剤や抗生物質のような性能強化添加物を入れてもよい。 40

【0007】

ここに請求する発明の目的及び利点は、以下の説明から明らかとなるであろう。

【発明を実施するための最良の形態】

【0008】

本発明の原理の理解を深めるために、これより或る好適な実施形態について特別な用語を使いながら説明する。しかしながら、これによって本発明の範囲を限定するものではなく、本発明が関係する技術分野における当業者であれば、これら好適な実施形態に対する様々な変更及び修正が、当然のこととして想起されるであろう。

【0009】

上で示したように、本発明の或る態様は、椎間板を増強するためにコラーゲンを主成分 50

とした材料を使用する場合の、材料と方法に関する。最も好適な実施形態では、コラーゲンを主成分とした材料は、実質的に健全な線維輪の中に入っている椎間板核内に注入される。他の実施形態では、コラーゲンを主成分とした材料は、損傷又は欠陥のある線維輪の中にある椎間板核内に注入される。

【0010】

コラーゲンを主成分とした材料は、椎間板、筋膜、靱帯、腱、脱塩骨基質などのような天然のコラーゲン豊富な組織から導き出されたものであるのが望ましい。材料は、自原性、同種性、異種性であってもよいし、或いはヒトの遺伝子の組み換えに由来するものであってもよい。別の実施形態では、コラーゲンを主成分とした材料は、人工的なコラーゲンを主成分とした材料である。好適なコラーゲンが豊富な組織の例を挙げると、椎間板線維輪、大腿筋膜、足底筋膜、前十字靱帯又は後十字靱帯、膝蓋腱、膝腱、四頭筋腱、アキレス腱、皮膚及びその他の結合組織などがある。

【0011】

コラーゲンを主成分とした材料は、椎間板空間に導入するのに適当なものであれば、どのような形態であってもよい。例えば、この材料は、固形、多孔質、織又は不織材料であってもよい。材料は、粒子又は小片、或は線維質の材料であってもよい。

【0012】

実施形態の中には、材料は、無水状態で提供され、椎間板内に移植後「再水和」される場合もある。他の実施形態では、材料は「湿潤」状態で移植される。材料が「湿潤」である場合、それは脱水されていないか、又は脱水後還元されてそうなった場合もある。還元する場合、材料は生理食塩水又は別の水性媒体で還元されるか、又はエチレングリコール又は他のアルコールのような非水性媒体で還元される。更に、「湿潤」状態で提供される場合、材料はゲル、溶液、懸濁液、分散液、乳剤、ペーストなどで提供される。

【0013】

最も好適な実施形態では、材料は、皮下注射針を通して椎間板に注入するのに適した粒子状及び／又は線維質材料である。

最も好適な実施形態では、コラーゲン材料は、寸法が0.05mmから5mmの範囲の粒子として提供されている。大腿筋膜の粒子又は椎間板線維輪の粒子のような材料を使用する場合、粒子は、寸法が0.1mmから5mmの範囲にあるのが望ましい。脱塩骨基質のような材料を使用する場合には、粒子は、寸法が0.05mmから3mmの範囲にあるのが望ましい。小さな材料のプラグを使用する場合、プラグは寸法が0.5mmから5mmの範囲にあるのが望ましい。実施形態の中には、寸法が20mmというような大きなものを使用する場合もある。

【0014】

材料は2種以上の組織を使って加工又は製作してもよい。例えば、或る場合には、大腿筋膜と脱塩骨基質の混合物が好適であり、DBMと線維輪材料(annulus fibrosis material)の混合材料であってもよい。

【0015】

コラーゲン材料の架橋を促すために、製剤に架橋剤を添加してもよい。例えば、グルタルアルデヒド又は他の蛋白質架橋剤を製剤に含ませてもよい。架橋剤は、コラーゲン分子同士の共有又は非共有架橋結合を促す。同様に、蛋白質変性を阻止する薬剤を含ませてもよい。請求する発明で使用するのに適切な架橋剤は、当業者には既知であり、過度な実験なしに選択できるであろう。

【0016】

材料がスラリー又はゲルとして使用される場合、スラリー又はゲルの形成を促進する添加物を加えてもよい。それらの添加物は、蛋白質の折りたたみ、水結合、蛋白質間の相互作用、水の不動化を促す。

【0017】

更に、外科医が注入された材料の移動及び／又は位置を追跡し易くするために、硫酸バリウムのような放射線造影媒体、ハイパック(HYPaque)のような放射線染料を添

10

20

30

40

50

加してもよい。椎間板造影法で使用するのに適切な放射線造影材料は、当業者には既知であり、本発明で使用する場合には過度な実験なしに選択できるであろう。

【0018】

最後に、注入するコラーゲンを主成分とした材料に有益な他の添加物を含ませることもできる。そのような添加物としては、処置により生じる痛みを和らげる麻酔剤、細菌感染の危険を最小限にするための抗生物質などが挙げられる。

【0019】

水を引き込み及び／又は水と結合させて髄核を水和状態に維持するために、プロテオグリカンを含ませてもよい。同様に、椎間板の治癒、修復、再生、及び／又は復旧を促し、及び／又は正しい椎間板の機能を発揮し易くするために、増殖因子及び／又は他の細胞（例えば、椎間板細胞、幹細胞など）を含ませることもできる。請求する発明で使用するのに適切な添加物は、当業者には既知であり、過度な実験なしに選択できるであろう。

【0020】

実施形態によっては、コラーゲンを主成分とした材料は、椎間板空間への注入前に無水状態にされ、注入後、椎間板空間から液を吸収することにより再水和されるものもある。他の実施形態では、コラーゲンを主成分とした材料は、注入前の状態でゲル、スラリー、又は他の水和製剤として提供される。

【0021】

コラーゲンを主成分とした材料は、椎間板空間に「外科処置により加えられる」。即ち、材料は、医療従事者の介入により加えられるものであり、身体 of 自然な成長又は再生過程により「加わる」ものとは区別される。外科処置としては、望ましくは皮下注射針を通す注入が挙げられるが、コラーゲンを主成分とした材料を椎間板に導入する他の外科処置法を採用してもよい。例えば、拡張した環状開口部を通す押し出し、カテーテルを通す注入、外傷又は外科的切開により設けた開口部を通す挿入によって、又は、材料を椎間板空間に堆積させる侵襲的又は侵襲性を少なくした他の手段によって、材料を椎間板内に導入してもよい。

【0022】

これより図面を参照してゆくが、図1Aから図1Dは、コラーゲンを主成分とした材料を椎間板内に注入する方法を示している。図1Aでは、無水粒子状の大腿筋膜又は線維輪材料11が（滅菌包装の）注射器12内に入れられている。材料は、図1Bに示すように、懸濁媒体内に再水和及び／又は分散され、コラーゲンを主成分とした材料の湿潤分散液13となる。皮下注射針14を注射器12に装着して、注射器を椎間板線維輪16内に入っている髄核15に挿入する（図1C）。図1Dに示すように、針／注射器を、椎間板空間内で動かして、前後左右に移動させ、コラーゲンを主成分とした材料が確実に椎間板空間内に一様に分配されるようにする。しかしながら、針の先端は椎間板の中心近くに保ち、確実に材料が椎間板空間内に堆積し、漏れる危険性が最小になるようにする。

【0023】

代わりに、図2Aから図2Fに示すように、小さなコラーゲンプラグ21を椎間板空間に挿入してもよい。コラーゲンプラグ21は、小直径の管22に挿入される前に、又は挿入することによって圧縮され、送出カニューレ23内に入った状態になる（図2Aから図2C）。送出カニューレ23を拡張器24に装着する。

【0024】

ガイド針27で線維輪を穿刺することにより、実質的に無傷の線維輪26を有する椎間板核25内に圧縮されたプラグが挿入される（図2D）。拡張器24は、送出カニューレ23が既に装着されている状態であるのが望ましいが、この拡張器24が、線維輪を貫きガイド針27を覆って挿入される（図2E）。コラーゲンプラグ21は、この時点で、椎間板空間内への注入（又は押し出し）の準備が整ったことになる。

【0025】

コラーゲンプラグを椎間板空間内に堆積させる。粒子／線維材料が湿潤状態なので、カニューレを前後及び／又は左右に動かし、確実にプラグが均一に分配されるようにする（

図 2 F)。プラグをカニューレから押し出すのにプランジャ 28 を使用する。

【0026】

プラグは、拡張器を出ると膨張し、椎間板空間内で再水和すると更に膨張する。

本発明の材料及び方法の利点としては、椎間板の増強により椎間板の自然な状態及び／又は機能が復旧又は改善されることがある。更に、増強により、水分が減少した椎間板の進行性変質を遅らせるか又は逆行させることができる。

【0027】

これより、上記処置を使った具体例を参照する。なお、実施例は好適な実施形態をより完全に説明するために示しており、これにより本発明の範囲を限定する意図はない旨理解頂きたい。

〔実施例 1 A〕

【0028】

水和粒子状大腿筋膜

粒子状又は線維質の（自原性又は同種的）大腿筋膜の懸濁液を、生理食塩水又はエチレングリコールのような生体適合性を有する媒体に調合する。粒子の寸法は、0.1 mm から 5 mm の範囲とし、大部分は 0.25 mm から 2 mm とする。

【0029】

懸濁液は、皮下注射針を使い無傷の線維輪を貫いて中心の椎間板空間内に直接注入され、注入後は椎間板空間内に入った状態に保たれる。その後、媒体は、拡散して椎間板空間を出て行き、大腿筋膜材料が残留する。

【0030】

1 回の材料注入で適度な水準の増強を得られることが、椎間板の検査によって判明している。代わりに、投与量／注入量を少なくして数回実施し、匹敵する結果を実現するようにしてもよい。

〔実施例 1 B〕

【0031】

架橋剤添加水和粒子状大腿筋膜 (Hydrated Particulate Fascia Lata With Crosslinking Agent)

粒子状又は線維質の（自原性又は同種的）大腿筋膜の懸濁液を、生理食塩水又はエチレングリコールのような生体適合性を有する媒体に調合する。粒子の寸法は、0.1 mm から 5 mm の範囲とし、大部分は 0.25 mm から 2 mm とする。コラーゲンの架橋を促進するためにグルタルアルデヒド架橋剤を添加する。

【0032】

懸濁液は、皮下注射針を使い無傷の線維輪を貫いて中心の椎間板空間内に直接注入され、注入後は椎間板空間内に入った状態に保たれる。その後、媒体は、拡散して椎間板空間を出て行き、大腿筋膜材料が残留する。

【0033】

1 回の材料注入又は複数回の注入の何れでも適度な水準の増強を得られることが、椎間板の検査によって判明している。

〔実施例 1 C〕

【0034】

無水粒子状大腿筋膜

無水大腿筋膜材料を粒子状で準備する。粒子の寸法は、0.05 mm から 3 mm の範囲とし、大部分は 0.10 mm から 1 mm とする。固形材料の送出のために特別に設計された注射器内に無水材料を装填する。

【0035】

材料は、わずかに拡張させた環状開口部を通して、治療対象の椎間板の核椎間板空間 (nuclear disc space) 内に押し出される。針を抜去した後、材料は椎間板空間内部に残留する。その後、材料は、そこで水分又は体液を吸収して膨らむ。

【0036】

10

20

30

40

50

1 回の材料注入又は複数回の注入の何れでも適度な水準の増強を得られることが、椎間板の検査によって判明している。

〔実施例 2 A〕

【0037】

水和粒子状椎間板線維輪材料 (Hydrated Particulate Disc Annulus Material)

粒子状又は線維質の同種線維輪の懸濁液を、生理食塩水又はエチレングリコールのような生体適合性を有する媒体に調合する。粒子の寸法は、0.1 mm から 5 mm の範囲とし、大部分は 0.25 mm から 2 mm とする。

【0038】

懸濁液は、皮下注射針を使い無傷の線維輪を貫いて核椎間板空間内に直接注入される。注入後、懸濁液は椎間板空間内に入った状態に保たれる。その後、媒体は、拡散して椎間板空間を出て行き、線維輪材料が残留する。 10

【0039】

1 回の材料注入又は複数回の注入の何れでも適度な水準の増強を得られることが、椎間板の検査によって判明している。

〔実施例 2 B〕

【0040】

架橋剤添加水和粒子状椎間板線維輪材料 (Hydrated Particulate Disc Annulus Material With Crosslinking Agent)

粒子状又は線維質の同種線維輪の懸濁液を、生理食塩水又はエチレングリコールのような生体適合性を有する媒体に調合する。粒子の寸法は、0.1 mm から 5 mm の範囲とし、大部分は 0.25 mm から 2 mm とする。コラーゲンの架橋を促進するためにグルタルアルデヒド架橋剤を添加する。 20

【0041】

懸濁液は、皮下注射針を使い無傷の線維輪を貫いて核椎間板空間内に直接注入される。注入後、懸濁液は椎間板空間内に入った状態に保たれる。その後、媒体は、拡散して椎間板空間を出て行き、線維輪材料が残留する。

【0042】

1 回の材料注入又は複数回の注入の何れでも適度な水準の増強を得られることが、椎間板の検査によって判明している。 30

〔実施例 3 A - 3 C〕

【0043】

無水線維輪 (Dehydrated Annulus Fibrosis)

実施例 3 A - 3 C のそれぞれにつき、無水線維輪を、顆粒状、粒子状、粉末状の形態で準備する。粒子の寸法は、0.05 mm から 3 mm の範囲とし、大部分は 0.10 mm から 1 mm とする。固形材料の送出のために特別に設計された注射器内に無水材料を装填する。

【0044】

材料は、わずかに拡張させた環状開口部を通して、治療対象の椎間板の核椎間板空間内に押し出される。針を抜去した後、材料は椎間板空間内部に残留する。その後、材料は、そこで水分又は体液を吸収して膨らむ。 40

【0045】

1 回の材料注入又は複数回の注入の何れでも適度な水準の増強を得られることが、椎間板の検査によって判明している。

〔実施例 4 A - 4 B〕

【0046】

脱塩骨基質 (DBM) ゲル

脱塩骨基質 (DBM) ゲルを、架橋添加剤としてグルタルアルデヒドを添加した場合と添加していない場合として準備する (それぞれ実施例 4 A と 4 B)。どちらの場合も、材料は、ゲルが溶けるか又は低粘稠化する適温に温められ、皮下注射針を使い無傷の線維輪 50

を貫いて核椎間板空間内に直接注入される。注入後、D B Mゲルは椎間板空間内で固化する。

【0047】

1回の材料注入又は複数回の注入の何れでも適度な水準の増強を得られることが、椎間板の検査によって判明している。

〔実施例4C〕

【0048】

無水脱塩骨基質 (D B M)

無水D M Bを、顆粒状、粒子状、粉末状で準備する。粒子の寸法は、0.05 mmから3 mmの範囲とし、大部分は0.10 mmから1 mmとする。固形材料の送出のために特別に設計された注射器内に無水材料を装填する。 10

【0049】

材料は、わずかに拡張させた環状開口部を通して、治療対象の椎間板の核椎間板空間内に押し出される。針を抜去した後、材料は椎間板空間内部に残留する。その後、材料は、そこで水分又は体液を吸収して膨らむ。

【0050】

1回の材料注入又は複数回の注入の何れでも適度な水準の増強を得られることが、椎間板の検査によって判明している。

〔実施例5A-5D〕

【0051】

線維輪と脱塩骨基質の混合物

粒子状及び線維質の同種線維輪と脱塩骨基質 (D B M) ゲルとの混合物を、添加剤及び／又は架橋剤を添加した場合と添加していないの場合として準備する。材料は、ゲル混合物が溶けるか又は低粘稠化する適温に温められ、皮下注射針を使い無傷の線維輪を貫いて核椎間板空間内に直接注入される。注入後、ゲル混合物は椎間板空間内で固化する。

【0052】

1回の材料注入又は複数回の注入の何れでも適度な水準の増強を得られることが、椎間板の検査によって判明している。

〔実施例6〕

【0053】

固形、多孔質、又は線維質コラーゲンの細長い筒状プラグ（直径は0.5 mmから5 mm、望ましくは1 mmから2 mm）を無水状態で準備する。プラグは半径方向に圧縮され、椎間板空間内へ送り込むための送出カニューレに挿入される。 30

【0054】

ガイドワイヤ又は針を使用して、無傷の線維輪を貫き椎間板空間に穿刺する。次いで、拡張器をガイドワイヤ／針の上を滑らせて椎間板空間内に挿入し、その後ガイドワイヤ／針を抜去する。プラグを椎間板空間内に押し出すに先立ち、コラーゲンプラグの入った送出カニューレを拡張器に装着する。プラグは、椎間板空間に入った後、水分を吸収するので、馴染み易くまた撓み易くなり膨張する。

【0055】

実現される椎間板増強の水準は、挿入されるプラグの個数により、及び／又は椎間板空間内に配置される総プラグ体積により異なる。 40

〔実施例7〕

【0056】

固形、多孔質、又は線維質コラーゲンの筒状プラグ又はロール（直径は2 mmから20 mm、望ましくは10 mmから15 mm）を無水状態で準備する。無水プラグは、通常は水和状態のものよりも硬く、従って外傷又は外科的切開により作り出された環状開口部を通して椎間板空間内に簡単に挿入することができる。

【0057】

プラグを挿入する前に、核切開が必要である。プラグは、椎間板空間に入った後、水分 50

を吸収するので、馴染み易くまた撓み易くなり膨張する。

実現される椎間板増強／置換えの水準は、椎間板空間に挿入されるプラグの大きさと個数により異なる。

〔実施例 8〕

【0058】

美容整形処置に使用される粒子状の筋膜（F A S C I A N）に手を加え、放射線造影媒体を入れた。蛍光透視法下での視認に備えて、少量の硫酸バリウム粉末に 0.5 mm 以上の腓腹筋筋膜 80 mg を配合した。注射器内の配合物に水約 1 cc から 1.5 cc を加えて水和させた。

【0059】

5 分から 10 分水和させた後、材料（筋膜／硫酸バリウム／水又は F. B. W.）を、採取したブタの椎間板の核椎間板空間内に注入した。注入の前後に椎間板の X 線画像を撮影した。

【0060】

注入後に椎間板高の僅かな増加を認めた。更に、手で圧迫すると、注入後は椎間板が剛くなっていることが分かった。注入された椎間板は、更に 5000 N までの圧力の下で試験を行った。圧迫試験中、内容物の漏れは観察されなかった。注入部位において、少量の注入材料の僅かな滲出が確認されたが、これはすぐに止まった。

【0061】

椎間板を水平面で切断し、注入した材料の位置を確認した。F. B. W. は椎間板線維輪内に入っており、髄核と混合していることが分かった。

〔実施例 9〕

【0062】

実験に先立ち、美容整形処置に使用される粒子状の筋膜（F A S C I A N）に手を加え、放射線造影材を入れた。蛍光透視法下での視認に備えて、少量の放射線造影染料又は硫酸バリウム粉末に 0.25 mm から 1.0 mm までの腓腹筋筋膜 200 mg を配合した。注射器内の配合物に生理食塩水約 1.5 cc から 3 cc を加えて水和させた。

【0063】

約 30 分水和させた後、材料（筋膜／染料又は硫酸バリウム／水）を死体の椎間板の核椎間板空間内（L2-3 及び L3-4）に注入した。注入の前後に椎間板の X 線画像を撮影した。放射線写真により、注入後に椎間板高の僅かな増加を認めた。注入部位では内容物の漏れは認められなかった。L3-4 注入の事例では、針の先端を椎間板の略中心に保ち、その結果、材料は主に髄核内に堆積した。

〔実施例 10〕

【0064】

フェイス・バイオシステム（F a s c i a B i o S y s t e m s）から、粒子寸法が 0.25 mm から 0.5 mm の粒子状筋膜（F A C I A N）を購入した。それぞれ、粒子状筋膜約 80 mg と、生理食塩水 0.75 ml と、ハイパック（H Y P A Q U E）放射線造影溶液 0.25 ml とで構成された溶液から成る、複数のコラーゲン溶液を準備した。

【0065】

豚 2 頭の胸部及び腰部椎間板に刺傷を負わせた。負傷後 4 週間の時点で、傷を負った椎間板にコラーゲン溶液 1 ml から 2 ml を注入した。注入は、3 ml 注射器、20 ゲージ皮下注射針、移植片配置装置、を使用して行った。C アーム蛍光透視法を用いて確認のための X 線撮影を実施した。

【0066】

負傷した椎間板は、負傷後 4 週間の時点では高さが僅かに低くなっていた。凡そ 12 個の注入椎間板のうち、僅かに 1 つだけに漏れが認められた。漏れの量は、目視により総注入量の 20 % 未満であると推定された。漏れ発生率が低いことは、小ゲージの針を注入に使用した場合、線維輪は自己密閉が可能であることを示している。

10

20

30

40

50

【0067】

椎間板高は、コラーゲンが注入されると高さを増したが、高さは注入量により異なった。具体的には、2 ml の注入で約 46 % の椎間板高の増加が達成された。幾つかの事例では、注入後に椎間板内圧力によって放射線造影染料及び水の分子が拡散して椎間板を出たために椎間板高が低くなった。

【0068】

以上、本発明を、図面と上記記述により詳しく図示し説明してきたが、これらは説明を目的としたもので何ら限定を加えるものではなく、理解頂けるように、好適な実施形態を図示し説明したに過ぎず、本発明の趣旨に入る全ての変更及び修正は、保護の対象とされることを要求する。

【図面の簡単な説明】

【0069】

【図 1 A】本発明の一の実施形態による、椎間板にコラーゲンを主成分とした材料を注入する手順を示している。

【図 1 B】本発明の一の実施形態による、椎間板にコラーゲンを主成分とした材料を注入する手順を示している。

【図 1 C】本発明の一の実施形態による、椎間板にコラーゲンを主成分とした材料を注入する手順を示している。

【図 1 D】本発明の一の実施形態による、椎間板にコラーゲンを主成分とした材料を注入する手順を示している。

【図 2 A】本発明の他の実施形態による、椎間板にコラーゲンを主成分とした材料を注入する手順を示している。

【図 2 B】本発明の他の実施形態による、椎間板にコラーゲンを主成分とした材料を注入する手順を示している。

【図 2 C】本発明の他の実施形態による、椎間板にコラーゲンを主成分とした材料を注入する手順を示している。

【図 2 D】本発明の他の実施形態による、椎間板にコラーゲンを主成分とした材料を注入する手順を示している。

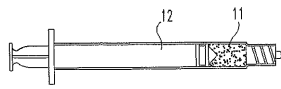
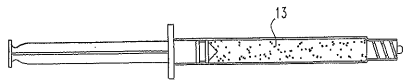
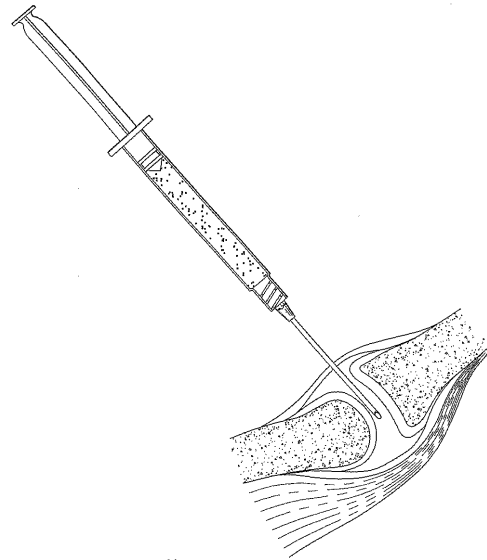
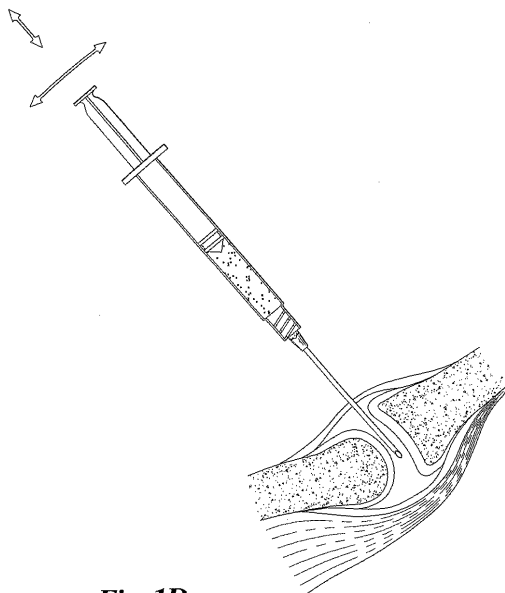
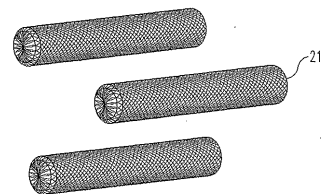
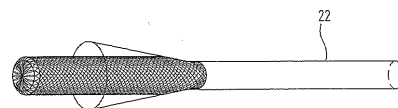
【図 2 E】本発明の他の実施形態による、椎間板にコラーゲンを主成分とした材料を注入する手順を示している。

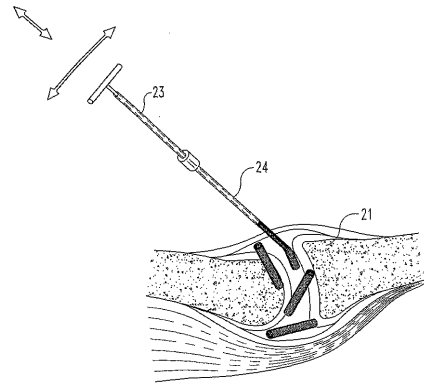
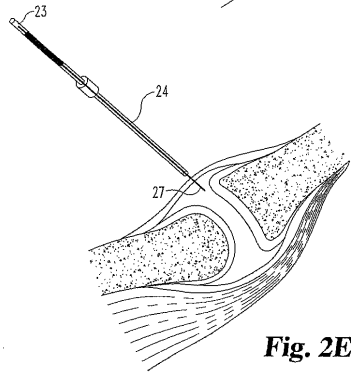
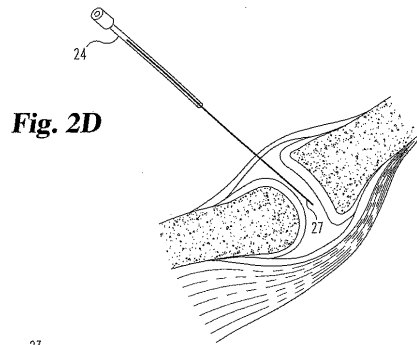
【図 2 F】本発明の他の実施形態による、椎間板にコラーゲンを主成分とした材料を注入する手順を示している。

10

20

30

**Fig. 1A****Fig. 1B****Fig. 1C****Fig. 1D****Fig. 2A****Fig. 2B****Fig. 2C**



フロントページの続き

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

(74)代理人 100096013

弁理士 富田 博行

(74)代理人 100093805

弁理士 内田 博

(72)発明者 トリュ, ハイ・エイチ

アメリカ合衆国テネシー州 3 8 0 1 8, コルドヴァ, グレイストーン・レーン 1 3 2 3

(72)発明者 シャーマン, マイケル・シー

アメリカ合衆国テネシー州 3 8 1 2 0, メンフィス, ヘイメーカー・ロード 5 8 5 4

Fターム(参考) 4C060 LL20

4C081 AB04 CD112 CD121 CE02 CE11 DA11 DA12

4C097 AA10 BB01 BB04 CC20 DD05 DD15 EE19