

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3544660号

(P3544660)

(45) 発行日 平成16年7月21日(2004.7.21)

(24) 登録日 平成16年4月16日(2004.4.16)

(51) Int. Cl.⁷

A 6 1 F 2/08

F I

A 6 1 F 2/08

請求項の数 13 (全 9 頁)

(21) 出願番号	特願平5-506334	(73) 特許権者	パーデュー・リサーチ・ファウンデーション
(86) (22) 出願日	平成4年9月21日(1992.9.21)		アメリカ合衆国・インディアナ州 479
(65) 公表番号	特表平6-510927		06・ウエスト・ラファイエット・カンパ
(43) 公表日	平成6年12月8日(1994.12.8)		ーランド アヴェニュー 1291
(86) 国際出願番号	PCT/US1992/008047	(74) 代理人	弁理士 一色 健輔
(87) 国際公開番号	W01993/005798	(74) 代理人	弁理士 原島 典孝
(87) 国際公開日	平成5年4月1日(1993.4.1)	(74) 代理人	弁理士 鈴木 知
審査請求日	平成11年9月10日(1999.9.10)		
(31) 優先権主張番号	764,818		
(32) 優先日	平成3年9月24日(1991.9.24)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 組織の自己成長を促進する移植片

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

結合組織代替物として使用するための腱又は靭帯移植片構造物であって、温血脊椎動物の腸組織のセグメントから形成され、該セグメントは粘膜下組織層と、筋粘膜と粘膜層の緻密層とから成り、該粘膜下組織層、筋粘膜及び緻密層は該腸組織セグメントの筋層、及び粘膜層の内腔部分から離層されたものであり、該移植片構造物は中間部分と両端部分とを有し、該両端部分は多層セグメントとなるように形成されて該移植片構造物を既存の生理学的構造と結合させるための補強を提供し、該移植片構造物はさらに、元の腸組織セグメントより長く伸ばすことによって結合組織代替物として用いられるように調整された、腱又は靭帯移植片構造物。

【請求項2】

元の腸組織セグメントより10ないし20%長くなるように伸ばすことによって調整された請求の範囲第1項記載の移植片構造物。

【請求項3】

前記セグメントが折り返して重ねられ、前記両端部分が一つになって第一の生理学的部分に付着するための第一結合部分をなし、前記中間部分の折曲部分が第二生理学的部分に付着するための第二結合部分をなす請求の範囲第1項記載の移植片構造物。

【請求項4】

前記両端部分の一方が第一骨に結合するとともに該両端部分の他方は第一骨と関節でつながる第二骨と結合し、前記移植片構造物は元の腸組織セグメントより長く伸びるように調

整され、それによって該移植片構造物が該第一及び第二骨間で張力下に置かれた際に靭帯機能をもたらす、請求の範囲第1項記載の移植片構造物。

【請求項5】

全身の靭帯及び腱の部位に結合組織代替物として使用される腱又は靭帯移植片であって、該移植片は温血脊椎動物の腸組織セグメントから形成され、該セグメントは粘膜下組織層と、筋粘膜と粘膜層の緻密層とから成り、該粘膜下組織層、筋粘膜及び緻密層は該腸組織セグメントの筋層と粘膜層の内腔部分とから離層され、該移植片は複数の組織セグメント層を有する中間部分をもつように形成され、該中間部分は両端部分で終わり、該両端部分は骨、腱又は靭帯と結合するように形成されており、該移植片はさらに、元の腸組織セグメントより長く伸ばすことによって腱又は靭帯代替物として用いられるように調整された、腱又は靭帯移植片。

10

【請求項6】

元の腸組織セグメントより10ないし20%長くなるように長手方向に伸長することによって調整した請求の範囲第5項記載の移植片。

【請求項7】

元の腸組織セグメントより幅広くなるように横方向に引っ張ることによって調整した請求の範囲第5項記載の移植片。

【請求項8】

前記セグメントを切り、平らにして、ほぼ平行する両側部と両端部を有する腸の縦方向に延びた長いシートを形成し、該シートは長手方向に対してほぼ垂直のほぼ円筒軸の周囲に巻かれ、前記中間部分が腱又は靭帯を包囲するとともに、該両側部は前記両端部分となり、該包囲された腱又は靭帯の、破断又は裂け目の両端に結合する請求の範囲第5項記載の移植片。

20

【請求項9】

前記シートの複数層が靭帯又は腱を包囲するように該シートが巻き付けられる請求の範囲第8項記載の移植片。

【請求項10】

前記移植片が少なくとも2つの前記セグメントで形成され、一方のセグメントを他方のセグメントの中に挿入し、隣接する端部を合体して二重壁管状構造を形成する請求の範囲第1項記載の移植片構造物。

30

【請求項11】

腸組織セグメントから形成される腱又は靭帯移植片材料であって、該移植片材料は粘膜下組織層と、筋粘膜と粘膜層の緻密層とから成り、該粘膜下組織層、筋粘膜及び緻密層は該腸組織セグメントの筋層と、粘膜層の内腔部分とから離層され、該移植片材料は最初は腸組織セグメントの長さと同じ長さの長手方向寸法と、腸組織セグメントの直径に比例する横寸法をもち、該移植片材料は長手方向に伸ばされて元の腸組織セグメントより長くされた、腱又は靭帯移植片材料。

【請求項12】

元の腸組織セグメントより10ないし20%長い長さまで伸長した請求の範囲第11項記載の腱又は靭帯移植片材料。

40

【請求項13】

前記移植片材料が横方向にも伸ばされる請求の範囲第11項記載の腱又は靭帯移植片材料。

【発明の詳細な説明】

発明の分野

本発明は、損傷又は疾患組織構造の再成長及び治癒を促進するための新規の組織移植片構造物及びその使用に関するものである。より具体的には、本発明は腸組織移植片を結合組織代替物として使用することに関し、特に、靭帯及び腱の外科的修復のために、また骨折の治癒を促進するための外科的骨包帯として当該代替物を使用することに関する。

発明の背景及び概要

外科的技術の研究者は、損傷又は疾患組織構造、特に骨及び結合組織（例えば靭帯及び腱

50

)を置換又は修復し、その治癒を速めるための移植片として使用する材料及び新しい技術を開発するために長年研究してきた。例えば自己又は同種の膝蓋腱を、引きちぎられた十字靭帯の置換物として使用することは、整形外科医にとって今日非常に一般的である。このような技術の外科的方法は公知である。さらに、外科医にとって生理学的構造の再構成又は置換のために、プラスチック、金属又はセラミック材料から成る移植可能の人工物を使用することも一般的になってきた。しかしながら広範囲に使用されているにもかかわらず、外科的に移植した人工物は付随する多くのリスクを患者にもたらす。外科医は、骨、腱、靭帯、及びその他の機能的組織構造の外科的修復に使用できる、高い引張強さをもった非免疫原性の移植片材料を必要としていると言えば十分であろう。

研究者は、靭帯又は腱置換物として、又はその他の結合組織、例えばヘルニヤ及び関節脱臼障害に巻き込まれた結合組織などの置換物として役立つ満足の行くポリマー又はプラスチック材料を開発しようとしてきた。その結果、長期結合組織置換物として適した強靱な、長持ちするプラスチック材料を提供することはむずかしいことがわかった。プラスチック材料は汚染することがあり、このような汚染の処理は困難なため、移植失敗に至ることが多い。

本発明により、今日までに実験で最適移植片機能のために重要な好適特性を数多く示すことが判明した、整形外科及びその他の外科的適用のための組織移植片構造物が提供される。

本発明による移植片構造物は温血脊椎動物の腸組織の離層セグメントから作られ、そのセグメントは粘膜下組織層と、筋粘膜と、粘膜層の緻密層とから成る。粘膜下組織層、筋粘膜及び緻密層は、腸組織セグメントの筋層、及び粘膜層の内腔部分から離層される。生成したセグメントは管状で非常に強靱であり、線維性のコラーゲン物質から成り、1990年2月20日発行の米国特許第4,902,508号及び1990年9月11日発行の米国特許第4,956,178号に完全に記載されている。これらの特許文献をここに引用する。これらの特許において、組織移植片材料は主として血管移植植物への適用に関連して記載されている。

腸粘膜下組織の移植片材料は、食肉生産のために飼育される動物、例えば豚、蓄牛及び羊又はその他の温血脊椎動物などの生物学的ソースから採取される。400ないし600ポンド(約181~272kg)の体重をもつ年とった雌豚が、この発明のために使用する移植片材料の特に良いソースであることがわかった。このような年とった雌豚から摘出した移植片セグメントは腸の長さ方向において1700psi(119.5kg/cm²)もの引張強さをもつ。そこで、全国

の屠殺場には腸粘膜下組織移植片材料のソースがあるわけで、それは本発明によって直ちに採取し利用することが出来る。本発明にしたがって移植片構造物を形成するために用いる3層の腸セグメントは、離層された管状の形のままで用いることもできるし、長さ方向又は横方向に切って、細長い組織セグメントを形成することもできる。どちらの形でもこのようなセグメントは、中間部分と、両端部分と、外科的に容認された技術を用いて既存の生理学的構造に外科的に結合するように形成され得る両側方部分とを有する。

本発明による外科的修復のために形成される腸粘膜下組織移植片の利点は、感染に対する抵抗である。上記特許に詳細に記載されている腸粘膜下組織移植片材料は、高い感染抵抗性、長い保存寿命及び貯蔵特性を有する。異種の腸粘膜下組織はその基礎的組成のために、血管グラフト、靭帯及び腱として移植後、宿主と相容れることがわかった。腸粘膜下結合組織は見たところ種間で非常に似ている。宿主の免疫系はそれを“異物”と認識せず、したがって拒否しない。さらに、腸粘膜下組織移植片は、血管形成のための、及び外科的又はその他の方法で移植植物と結合した内因性組織のための栄養となる特性をもつために、感染に対する抵抗性が非常に大きいように思われる。実際、現在まで腸粘膜下組織移植片で行われた研究の大部分は非滅菌移植片に関するものであるが、感染問題にはぶつからなかった。もちろん、米国薬品庁(FEDERAL DRUG ADMINISTRATION、FDA)に承認された適切な滅菌法を用いて本発明による移植片を処理することもできる。

非滅菌の、清浄な腸粘膜下組織移植片材料は4(冷蔵)で、移植片としての性能を失うことなく最低1カ月間保存できることがわかった。腸粘膜下組織移植片材料を公知の方法

10

20

30

40

50

で滅菌するとき、それは室温で性能の喪失なしに最低2カ月は良い状態に保たれる。

本発明によって形成され、使用される移植片は、移植後に生物学的改変 (remodelling) を受けることが判明した。それらは、新しい内性結合組織の支持及び成長のために急速に血管化されるマトリックスとして機能する。本発明にしたがって用いられる移植片材料は、それが移植環境下で付着、又はその他の方法で結合する宿主組織のための栄養となることがわかった。多数の実験で、移植片材料は改変され (再吸収され、自己分化組織で置換され)、移植部位でそれが結合する組織の特徴を呈することがわかった。腱及び靭帯置換研究において、移植片は滑液面を生成するように見える。加えて、移植片と内性組織との境界はもはや見分けられない。実際、移植された一つの移植片が多数のミクロ環境に“遭遇する”場合には、それはその長さに沿って異なる改変を受ける。例えば、十字靭帯置換実験に用いた場合は、関節を横切る移植片部分が血管化され、実際に成長して本来の靭帯のような外観を呈しかつ機能するばかりでなく、大腿骨及び脛骨トンネルにある移植片部分はこれらのトンネルに速やかに合体し、トンネルの皮質及び海綿質骨の発育を促進する。実際、6カ月後にはX線写真でトンネルを確認することはできない。腸粘膜下組織はトンネル内で骨再成長 (改変) のための基質として役立ち、それを刺激するように見える。試験イヌを処分した後の引張強さの試験では、腸粘膜下組織移植片を取り囲んだ骨トンネルはウィークポイント (弱点) にはならないことが判明した。

したがって本発明の目的の一つは、結合組織代替物として、特に靭帯及び腱の代替物として使用するための移植片構造物を提供することにある。その移植片は温血脊椎動物の腸組織セグメントから形成される。移植片構造物は粘膜下組織層、筋粘膜及び粘膜層の緻密層から成り、上記粘膜下組織層、筋粘膜及び緻密層は腸組織セグメントの筋層、及び粘膜組織の内腔部分から離層される。移植片構造物は腸組織セグメントの長さに相当する縦方向寸法と、腸組織セグメントの直径に比例する横方向寸法をもつ。腱及び靭帯置換に利用するためには、得られたセグメントを縦方向に、本来の腸組織セグメントの長さより長く引き伸ばすことによって予備調整するのが普通である。例えば上記セグメントに重りを吊り下げ、その組織セグメントが約10ないし約20%伸張するのに十分な時間そのままにするというやり方で調整する。所望の場合には、移植片材料を横方向に引き伸ばすことによって予備調整することもできる。(移植片材料は縦方向にも横方向にも同様な粘弾性特性を示す)。移植片セグメントはその後種々の形及び輪郭に形成され、例えば、靭帯又は腱置換物或いは代替物、並びに壊れた又は切れた腱ないし靭帯のためのパッチとして役立つ。好ましくは、そのセグメントは1層又は多層の形態をもつように形成され、少なくとも両端部分及び/又は両側方部分が骨、腱、靭帯、軟骨及び筋肉などの生理学的構造に結合するための十分な強度を有するように多層の移植片材料をもつように形成される。靭帯置換適用では、両端がそれぞれ第一及び第二骨に結合する。それらの骨は膝関節の場合のように関節でつながっているのが典型的である。言うまでもなく、靭帯は骨の結合組織、すなわち関節でつながる骨と骨との間の結合組織として機能し、腱は筋肉を骨にくっつける結合組織として機能するものである。

最初に腸セグメントを採取し上記のように離層したとき、それは中間部分と両端部分とをもつ管状セグメントである。それから結合箇所では移植片が裂ける可能性を減らすべく、例えば骨構造に結合させるための両端部分を形成、処理又は形づくる。好ましくは、両端部分を折り重ね又は部分的に裏返して、例えば、スパイクワッシャー又はステーブルで把持するための多層を作ることができる。或いは、そのセグメントを折りたたんで両端部分を一つに合わせ、例えば第一骨に付着する第一の結合部分を作り、中間部分の折曲部分を第一の骨と関節でつながる第二の骨に付着する第二の結合部分とする。

例えば、両端部分の一方は例えば大腿骨のトンネルを通過して引っ張られたうえで大腿骨に付着し、他方は脛骨のトンネルを通過して引っ張られて脛骨に付着して、天然十字靭帯の代替物となり、そのセグメントはトンネル間に張力が掛かった状態で位置し、靭帯機能、すなわち正常靭帯によってもたらされる張力機能と定位機能を備えることとなる。好適実施例に係る本質的に粘膜下組織層、筋粘膜及び緻密層から成る腸粘膜下組織セグメントは、上記の離層処理後に生ずるものと同じ離層管形状において良好な機械的強度特性をもつ

10

20

30

40

50

ことが判明した。腱又は靭帯移植片の管形状が内部に緻密層をもつことは、血管化のために良好な栄養特性を提供する。本発明によって腸セグメントを裏返して、すなわち緻密層を外側にして用いる移植片も同様な機能性を持つと考えられるが、その場合、例えば腱又は靭帯移植片として用いる構造において血管化特性を確認するためには、さらに研究が必要である。

本発明の他の目的は、疾患又は損傷組織の外科的修復のための方法であって、骨、靭帯、腱、軟骨及び筋肉から成る群から選択される第一及び第二の組織構造を結合する方法を提供することである。その方法は第一及び第二構造を、上記実施例にしたがって形成した組織移植片構造物の両端部分又は両側方部分に結合させる工程から成る。移植片は温血脊椎動物の腸組織セグメントの粘膜下層、筋膜及び緻密層から成り、上記粘膜下層、筋層及び緻密層は、上記腸組織の筋層、及び粘膜層の内腔部分から離層される。

整形外科的用途に用いる移植片は、外科的に取り付けるときに張力がかかるようにするのが普通であるから、2つ以上のセグメントを一緒にして多層移植片構造物を作るのが好ましいと言える。従って、2つ以上のセグメントをそれらの両端部分を一つにして、合一した両端部分及び/又は合一した両側方部分が骨、腱、靭帯又はその他の生理学的構造に結合するようにした移植片を提供することが、本発明のもう一つの目的である。二重の腸セグメントを作る一方法は、1つの管状セグメントを他のセグメントの中に挿入して二重壁チューブを作り、その合一した両端を例えば骨、腱又は靭帯に結合させることである。これらの二重セグメントは、引張強さと張力による伸びに対する抵抗性の増大をもたらす。本発明のもう一つの目的は、上記両端部分の一方が例えば大腿骨トンネルを通過して引っ張られたうえで大腿骨に付着され、上記両端部分の他方が脛骨トンネルを通過して引っ張られて脛骨に付着し、そのセグメントはトンネルとトンネルの間で張力下に置かれ、靭帯機能をもたらすという移植片を提供することである。その他の関節骨に靭帯機能を与えるためにも同様な方法が用いられる。

本発明のその他の目的は、骨折した骨を保持して体の正しい位置に保つための結合組織として使用する、整形外科用移植片を提供することである。その際セグメントは骨折した骨の部分の周囲を包む骨折ラップとして使えるように形成され、その骨に付着される。

本発明のその他の目的は、疾患又は損傷組織構造の治癒及び/又は再成長を促進するために、このような構造を上記のような腸粘膜下組織セグメントから作った組織移植片構造物で外科的に修復する方法を提供することである。移植した移植片構造物は血管化及び分化組織成長のための栄養となり、修復構造の構造的及び機能的特徴をほぼ呈するように改変する。

本発明のその他の目的及び特徴は、以下の記載から明らかとなるであろう。

【図面の簡単な説明】

図1は、本発明による移植片が脛骨のトンネルを通り大腿骨の頂部を取り巻く膝の側面図である。

図2は、図1の移植片配設を示す左側の後ろ膝関節(stifle)の前方図である。

図3は、標準的整形外科手術法によって両端部分がネジ及びスパイクワッシャーによって固定された、脛骨及び大腿骨の両方のトンネルを通過して延びる本発明による移植片をもった左側の後ろ膝関節(stifle)の前方図である。

図4は、移植片の両端部分を既存の結合組織に縫合することによって取り付けられた、内側側副(medial collateral)靭帯代替物として用いられる本発明による移植片を示す左側の後ろ膝関節(stifle)の側面図である。

図5は、本発明による移植片を用いて腱破断をつなぎ合わせたアキレス腱を示す部分図である。

図6は、移植片が結合した状態における図5の部分的斜視図である。

図7は、図5及び図6の腱の周囲を2回巻いた移植片を示す断面図である。

図8は、折り重ねて腸粘膜下組織セグメントの厚さを二倍にした管状移植片を示す図である。

図9は、1つの移植片セグメントを他の移植片セグメント内に挿入することによって形成

10

20

30

40

50

された、二重壁配置ないしチューブ内にチューブを重ねる構成を示す部分斜視図である。
発明の詳細な説明

本発明の腸粘膜下組織移植片は、先行米国特許第4,956,178号及び第4,902,508号の記載に従って採取され離層される。それによって腸粘膜下組織セグメントが得られる。

もちろん現在のところはそのような移植片は試験動物にのみ用いられている。下記の記載は、現在までに行われ又は計画された実験的使用に基づくものである。

図1及び2において、大腿骨は脛骨の上方に示され、図1では左側の後ろ膝関節(stifle)の側面図が、図2ではその前方図が示される。図2からよくわかるように、移植片10が整形外科手術では公知のやり方で脛骨の骨トンネル12を通して取り付けられる。移植片10の末端部分は、14で示されるスパイクワッシャー及びネジの組み合わせによって脛骨に結合する。移植片10の他端部分は関節丘の間の隙間を通して引き上げられ、側方大腿骨顆を巻くようにしてもう一つのスパイクワッシャー及びネジの組み合わせ16によって取り付けられる。外科医は一般にこのような移植片を結合部14と16の間に張力がかかるようにして取り付ける。図1及び2に示される配置は、ヒトの膝の修復のためというよりイヌで試験するためのものである。図3は移植片を同様にヒトに適用した場合を示し、移植片10は大腿骨及び脛骨の一直線になったトンネル20、22を通して延び、移植片10の両端は14、16に示されるテフロンスパイクワッシャー及びネジによって結合する。

このようなネジ及びスパイクワッシャーの代わりに、スパイク骨ステープル又は整形外科手術で一般的に用いられる他のタイプの軟組織-骨固定装置を用いることもできる。移植片をトンネル20、22を通して引っ張り、14、16での結合によって張力下に置く場合、移植片は大腿骨と脛骨との間の靭帯機能を提供する。移植片はトンネル内の骨成長を刺激するように見え、トンネルは移植片を包囲し、或る期間が経過するとネジ及びワッシャー構造によって補強する必要のない結合を作る。

図4は、既存の隣接組織に縫合によって固定された、内側側副靭帯代替物として使用される腸粘膜下組織移植片10を示す。ここでは管状移植片10の側方端縁23、25が後斜め(posterior oblique)靭帯24及び膝蓋腱26に縫合され、移植片10の両端27、29はそれぞれ大腿骨及び脛骨に結合した靭帯/腱に縫合される。移植片10は軽度の張力下に置かれるのが好適である。上で論じたように、移植片は1つ以上の腸セグメントを層状に重ねて、付加的強度を生み出すことができる。

図5、6、7は腸粘膜下組織セグメント30を形造り、破壊又は切断したアキレス腱をつなぎ合わせる方法を示す。セグメント30は長いシートとして示され、その最長寸法はそのセグメントを切り取った腸の長さ方向の軸に相当する。移植片セグメントは概ね平行した側部32、34と、両端36、38をもつ。このセグメント30を図7に示すようにアキレス腱の周囲に巻き、包囲された腱への結合用多層端部をなす側部32、34をもった二重巻き又は多層中間部分を作る。その移植片を腱に縫合する方法は図6に示される。

図8は、腸粘膜下組織の管状セグメント40を折り返してその両端部分42、44が一つになるように重ね、例えば第一の骨に付着するための第一結合部分46を作り、またセグメント40の中間部分を48で示されるように曲げ、第一の骨と関節でつながる第二の骨に付着する第二の結合部分を作る方法を示す。こうして、図8のセグメント構成は、本発明による腸粘膜下組織の二重セグメント又は多層セグメントを使用する方法を表している。

図9は、腸粘膜下組織セグメント60をもう一つの腸粘膜下組織管状セグメント62内に挿入することにより、より大きい強度をもつ二重セグメントを作るための別法を示す。

現在、本発明の移植片を、少なくとも中間部分の内側に腸粘膜下組織の緻密層をもつように形成すると、移植片の血管化が促進されると信じられており、この事実を確認するために試験が行われてきた。しかしながら、外側に緻密層があっても移植片の血管化が実現し、しかも促進されるであろうと考えられ、このことは将来の試験により確認されるであろう。その場合、例えば図5、6、7に示される配列-多層被覆配列-は、外側被覆層の緻密層が内側被覆層の粘膜下組織層に接するような構成であっても良い。

移植片は従来の滅菌法、例えばグルタルアルデヒドを用いるグルタルアルデヒド-タンニン法、酸性pHでのホルムアルデヒド-タンニン法、プロピレンオキシド処理、 - 照

10

20

30

40

50

射、過酢酸滅菌などで滅菌することができる。移植片の機械的強度及び機械的特性を著しく損なわない滅菌法を用いるのが好ましい。例えば、強いγ-照射は移植片材料の強度を減ずると考えられる。これら腸粘膜下組織移植片の最も魅力的な特徴の一つは宿主-改変反応であるから、この特性を減ずる滅菌法は用いないのが望ましい。

現在のところ、適切な移植片材料は一軸縦方向引張り強度が最低3.5MPaで、最大負荷時の変形 (strain) が20%以下であると考えられている。最初の厚さが100ミクロンで、内径約3mmのチューブの形にした標本では、破裂点は最低300mmHgである。1平方センチメートルあたり120mmHg圧では多孔性は0.5ないし3.0mlである。上記のように、現在のところこのような腸粘膜下組織移植片の利用に最も適したソースは、屠殺所で飼われている体重400ないし600ポンド (181~272kg) の雌豚の小腸であると考えられている。このような雌豚の管状セグメントは、約10mmから約15mmまでの直径をもつのが普通である。

移植片材料は特徴的な応力-変形関係を有する。移植片構造物を整形外科的に応用するには移植片上に応力がかかることが非常に多いから、その移植片材料を結合組織置換物として用いる前に制御された伸長によって“予備調整” (pre-conditioning) することが好ましい。

“予備調整”するための一つの方法は、腸粘膜下組織移植片材料に3ないし5回のサイクルで或る負荷をかけることである。各サイクルは約2メガパスカルの負荷を5秒間移植片材料にかけ、その後10秒間弛緩させることから成る。3ないし5サイクルで約20%の変形が生ずることがわかった。移植片材料は元の寸法には戻らない。それは“伸長した”寸法のままになる。

現在までのところ、雌豚から取った腸粘膜下組織を用いた、上述したタイプの整形外科的応用に関してはいくつかの研究が行われてきた。これらの研究には、前方十字靭帯として腸粘膜下組織を移植した14匹のイヌ、内側側副靭帯として腸粘膜下組織を移植した6匹のイヌ、そして腸粘膜下組織をアキレス腱として移植した9匹のイヌが含まれる。別の1匹のイヌでは、腸粘膜下組織を“骨折用ラップ”として用いた。これらの動物の数匹は安楽死させられ、移植片が検査のために採取された。

前方十字靭帯を置換した3匹のイヌの結果によれば、手術後10週間で腸粘膜下組織移植片の引張強さが反対側の正常な前方十字靭帯 (ACL) の少なくとも70%になっているものと評価された。これらの評価は、移植片が10週目には移植時に比べて約3倍の厚さになり、そこに血管が十分形成されたことを示す。また、腸粘膜下組織ACLは2ないし3週間以内に滑膜に覆われ、骨トンネルを通過して著しく速く、そして強力に骨に合体する。現時点で最も長く生きているものは約8カ月であり、順調であるようにみえる。

腸粘膜から成る内側側副靭帯をもった2匹のイヌについても、術後1カ月で盛んな線維芽細胞の内部成長があり、関節表面は滑膜で覆われているのが認められた。移植片は内側半月の関節外部分にしっかりと付着している。移植4週間以内に膝の内側安定性がほぼ完全に回復した。現時点で、腸粘膜下組織-内側側副靭帯をもった他の5匹のイヌは臨床的に正常で、不安定性もなかった。

腸粘膜下組織でアキレス腱置換をおこなった3匹のイヌを処分した。3群のイヌのうち、この群のイヌは移植片-改変の最も明白な証拠を示した (多分位置によるのであろう)。その移植片は約4ないし6週間以内に正常なアキレス腱の厚さになり、1カ月以内に固定器 (プレス) なしでその動物の普通の体重を支えることができた。改変された結合組織には広く血管が形成され、コラーゲン線維が応力線に沿って並んでいるのが認められた。手術傷に見られるような、縫合材料の近くの単核細胞の小さな蓄積が、存在した唯一の炎症であった。腸粘膜下組織移植片は滑膜で覆われた外腱鞘を発達させるように見え、手術16週間後のH&E染色-組織学的検査では、正常アキレスと腸粘膜下組織移植片との境界は認められなかった。この群では6匹のイヌは殺されず、現時点で最も長く生きているイヌの生存期間は移植後約6カ月である。

腸粘膜下組織移植片を取り巻く骨トンネルは、腸粘膜下組織ACL手術を受けたイヌを処分した後、引張強さ試験で弱い点は全く認められなかった。その上、試験動物は現在までのところいかなる整形外科的適用でも感染症問題をおこしていない。

10

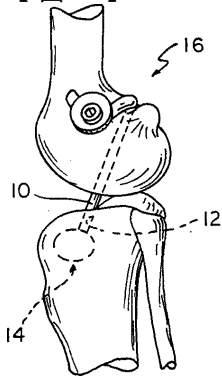
20

30

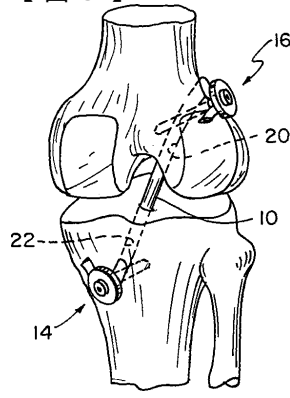
40

50

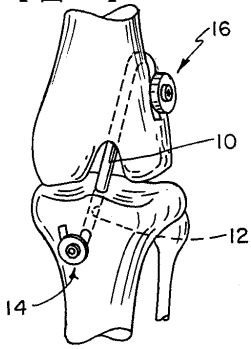
【 図 1 】



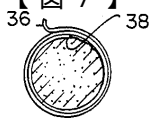
【 図 3 】



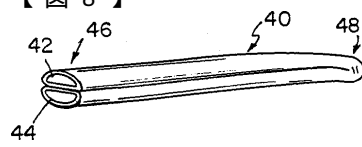
【 図 2 】



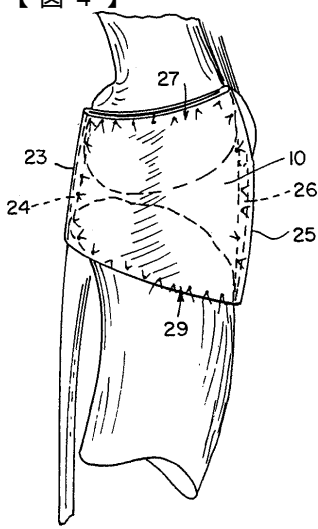
【 図 7 】



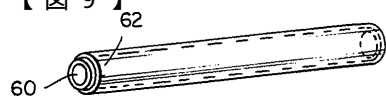
【 図 8 】



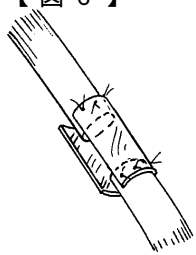
【 図 4 】



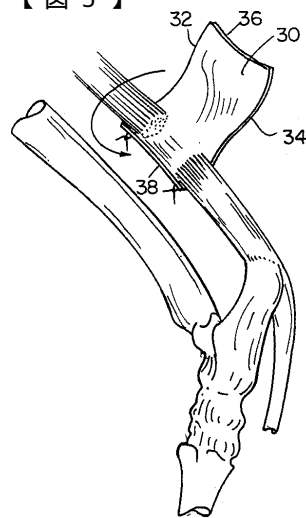
【 図 9 】



【 図 6 】



【 図 5 】



フロントページの続き

- (72)発明者 バディラック, ステファン, エフ.
アメリカ合衆国・インディアナ州 47906・ウェスト ラファイエット・ノッティンガム ブ
レイス 2610
- (72)発明者 ジェッジス, レスリー, エー.
アメリカ合衆国・インディアナ州 47906・ウェスト ラファイエット・#1724・ノース
リバー ロード 400
- (72)発明者 シェルボーン, ドナルド, ケー.
アメリカ合衆国・インディアナ州 46220・インディアナポリス・ノース イーウイング 6
474
- (72)発明者 ランツ, ゲイリー, シー.
アメリカ合衆国・インディアナ州 46904・ラファイエット・レインボー ドライブ 251
2
- (72)発明者 コフィー, アーサー, シー.
アメリカ合衆国・インディアナ州 46220・インディアナポリス・クリッテンデン アヴェニ
ュー 5934

審査官 弘實 謙二

(56)参考文献 国際公開第90/000395(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)

A61F 2/08

WPI(DIALOG)