

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4975749号
(P4975749)

(45) 発行日 平成24年7月11日 (2012. 7. 11)

(24) 登録日 平成24年4月20日 (2012. 4. 20)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 B 17/58 (2006. 01)

A 6 1 B 17/58

A 6 1 B 17/56 (2006. 01)

A 6 1 B 17/56

A 6 1 F 2/44 (2006. 01)

A 6 1 F 2/44

A 6 1 L 27/00 (2006. 01)

A 6 1 L 27/00

F

A 6 1 L 27/00

L

請求項の数 8 (全 16 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-532287 (P2008-532287)
 (86) (22) 出願日 平成18年9月14日 (2006. 9. 14)
 (65) 公表番号 特表2009-509578 (P2009-509578A)
 (43) 公表日 平成21年3月12日 (2009. 3. 12)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/035924
 (87) 国際公開番号 W02007/038009
 (87) 国際公開日 平成19年4月5日 (2007. 4. 5)
 審査請求日 平成21年6月15日 (2009. 6. 15)
 (31) 優先権主張番号 11/235, 020
 (32) 優先日 平成17年9月26日 (2005. 9. 26)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 504003396
 デビュイ・スパイン・インコーポレイテッド
 DePuy Spine, Inc.
 アメリカ合衆国、02767 マサチュー
 セッツ州、レインハム、パラマウント・ド
 ライブ 325
 325 Paramount Drive
 , Raynham, MA 02767, U
 . S. A.
 (74) 代理人 100088605
 弁理士 加藤 公延

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 組織の補強、安定化、および再生の技術

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

骨折した椎体を治療するための装置において、

(a) 長さ方向の貫通孔、近位端部、および遠位端部を有するトロカールと、

(b) 近位端部分、中間部分、および遠位端部分を有する複数の可撓性補強ロッドと、

(c) 各ロッドの遠位端部をロッドの残りの部分から取り外す手段と、

を含み、

前記ロッドの各々の前記近位端部分は、前記トロカールの前記近位端部から延びており、

、

前記ロッドの各々の前記中間部分は、前記長さ方向の貫通孔内に位置しており、

前記ロッドの前記遠位端部分は、前記トロカールの前記遠位端部から延びており、

前記ロッドの少なくとも1つは、形状記憶材料から作られており、

前記取り外す手段は、前記ロッドの各々の前記中間部分の周りに形成されたコレットを含み、

前記ロッドの前記近位端部分は、前記コレット内にまとめて保持される、装置。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の装置において、

少なくとも1つの前記ロッドの前記遠位端部分は、前記少なくとも1つのロッドの前記中間部分から取り外し可能である、装置。

【請求項 3】

10

20

請求項 2 に記載の装置において、
少なくとも 1 つの前記ロッドは、引き戻し可能である、装置。

【請求項 4】

請求項 1 に記載の装置において、
前記形状記憶材料は、金属合金である、装置。

【請求項 5】

請求項 1 に記載の装置において、
前記形状記憶材料は、ポリマーである、装置。

【請求項 6】

請求項 1 に記載の装置において、
前記少なくとも 1 つの可撓性ロッドは、所定の半径の撓みを有する、装置。

10

【請求項 7】

請求項 1 に記載の装置において、
少なくとも 1 つの前記補強ロッドは、カニューレ状で貫通孔を画定している、装置。

【請求項 8】

請求項 7 に記載の装置において、
前記カニューレ状ロッドは、前記ロッドの前記遠位端部分から延びた 1 つの孔を含む、装置。

【発明の詳細な説明】

【開示の内容】

20

【0001】

〔発明の背景〕

椎体形成術 (vertebroplasty) では、外科医は、P M M A などの骨セメントの骨折部位への注入により椎体の圧迫骨折を治療しようとする。図 1 は、骨折線 (破線) を有する従来の骨折した椎体を開示している。ジェンセン (Jensen) ら著、A J N R、1997 年 1 月 18 日の臨床レポートでは、2 種類の P M M A 前駆体成分 (precursor components) (一方が粉末、他方が液体) をシャーレで混合して粘性骨セメントを生成し、このセメントを 10 mL 注射器に詰め、小さな 1 mL 注射器に注入し、最後にその小さな注射器に取り付けられた針を通して混合物を椎体の所望の部位に送達することを説明している。

【0002】

30

米国特許第 6,348,055 号 (プライスマン (Preissman)) に、椎体形成術では、注射器の使用による骨セメントの送達、高い圧力スパイクにつながることを報告されている。プライスマンは、骨セメントの送達の際にスクリュース式高圧注入装置を用いると均一な注入圧力になることを開示している。

【0003】

一般に、従来の椎体形成術の技術では、骨折を安定させるための手段として大量の非吸収性 P M M A (bolus non-resorbable PMMA) を用いてきた。しかしながら、この技術は、骨の再生を促進しない。

【0004】

骨折部位において骨を再生する試みがなされてきたが、このような試みは大部分が、吸収性 C a p セメントの大量瞬時投与 (a bolus of resorbable CaP cement) の使用に限定されていた。

40

【0005】

〔発明の概要〕

本発明は、骨折部位に (a) 複数の補強ロッドと (b) 骨形成剤を組み合わせることに関する。補強ロッドは、骨折平面に亘って異なる骨断片を機械的に接合して、これにより骨折部位を安定させる役割を果たす。骨形成剤は、骨折平面に亘る新しい骨の成長を促進して、これにより骨折部位を新しい骨で持続的に置換する。

【0006】

したがって、本発明は、骨断片を機械的に安定させて、自然の骨の成長を可能にするた

50

めに、生物学的な成長因子または骨芽前駆生細胞 (viable osteoprogenitor cells) の支持構造 (bed) の機械的な補強を提供する。生理活性成長因子および / または生細胞が入っている流動性材料の椎体内への挿入すなわち注入を行い、補強ロッドによって荷重を分散させ、骨折部位を安定させた状態で、弱い骨組織または喪失した骨組織を再生する。

【 0 0 0 7 】

したがって、本発明に従って、骨折した椎体の治療方法を提供する。この方法は、

(a) 貫通孔を有するトロカールを椎体内に挿入するステップと、

(b) 複数の可撓性補強ロッドを、貫通孔を介して骨折した椎体内に前進させるステップと、を含む。

【 0 0 0 8 】

また、本発明に従って、骨折した椎体を治療するための装置を提供する。この装置は、

(a) 長さ方向の貫通孔、近位端部、および遠位端部を有するトロカールと、

(b) 近位端部分、中間部分、および遠位端部分を有する複数の補強ロッドと、を含み、

ロッドの近位端部分は、トロカールの近位端部から延びており、ロッドの中間部分は、長さ方向の貫通孔内に位置しており、ロッドの遠位端部分は、トロカールの遠位端部から延びている。

【 0 0 0 9 】

[詳細な説明]

ここで図 2 を参照すると、好適な一実施形態では、本発明の方法は、骨粗しょう症の椎体の圧迫骨折を治療する。

【 0 0 1 0 】

まず、図 2 を参照すると、本発明の装置 1 が示されている。この装置は、

(a) 長さ方向貫通孔 1 3、近位端部 1 5、および遠位端部 1 7 を有するトロカール 1 1 と、

(b) 近位端部分 2 3、中間部分 2 5、および遠位端部分 2 7 を有する複数の可撓性補強ロッド 2 1 と、を含む。

【 0 0 1 1 】

ロッドを含むトロカールを、椎体の骨折した皮質殻 (cortical shell) および骨折した海綿骨領域に挿入する。

【 0 0 1 2 】

次に、図 3 を参照されたい。複数の可撓性補強ロッドを、トロカールの孔の中から椎体の中へ遠位側に前進させる。前進させると、ロッドの近位端部分が、トロカールの近位端部から近位側に延び、ロッドの中間部分が、長さ方向の貫通孔の中に位置し、ロッドの遠位端部分が、トロカールの遠位端部から遠位側に延びている。これらのロッドは、椎体断片の接触が所望の程度になるまで、所定の半径または角度で骨折した骨内へ遠位側に広がり、これにより骨の欠損部中で補強傘 3 1 が形成される。好ましくは、この補強傘 3 1 は、荷重の伝達を助け、椎体を安定させる十分な強度を付与する。

【 0 0 1 3 】

次に、図 4 を参照されたい。成長因子および幹細胞などの骨成長剤 4 1 をトロカールから椎体内に注入して、骨折部位に亘る骨の再生を促す。補強ロッドがカニューレ状である場合 (不図示)、この補強ロッドを通して骨成長剤を送達することもできる。

【 0 0 1 4 】

最後に、図 5 A を参照されたい。補強ロッドの遠位端部分を、ロッドの残りの部分から取り外し、ロッドの残りの部分を、トロカールを通して引き戻し、次いでトロカールを引き戻す。これにより、傘 3 1 および骨成長剤 4 1 が植え込まれたままとなり、骨の再生過程で、耐荷重性を支持し、骨の成長を助ける。

【 0 0 1 5 】

図 5 B ~ 図 5 E は、補強ロッドの遠位部分を、補強ロッドの残りの部分から取り外すための異なる方法を開示している。ここで、図 5 B を参照すると、一実施形態では、補強ロ

10

20

30

40

50

ッド 21 は、所定の長さの別個のロッドとして用意され、1 つのプッシャーロッド 33 によって椎体内に押し込まれる。

【0016】

次に、図 5C を参照されたい。この別の実施形態では、補強ロッドの近位端部が、プッシャーロッド 33 の遠位端部 36 内に形成されたコレット 35 内にまとめて保持されている。ロッドが所定の位置に置かれたら、コレットグリップを解放してプッシャーロッドを引き戻し、補強ロッドを所定の位置に残置する。

【0017】

次に、図 5D を参照されたい。この別の実施形態では、内側に向いた複数の切刃 45 を有する切断チューブ 43 が、トロカールと補強ロッドとの間に設けられている。使用の際、補強ロッドが所望の場所まで前進したら、トロカールを切断チューブに対して僅かに前進させて、切刃を補強ロッドに向かって、かつ補強ロッドを貫通して押し進め、これにより補強ロッドの遠位端部分を補強ロッドの残りの部分から分離する。

【0018】

次に、図 5E を参照されたい。この別の実施形態では、補強ロッドは、棘 53 を有する遠位端部分、および細い中間部分 55 を含む。使用の際、ロッドが所望の場所まで前進すると、棘によってロッドが戻るのが防止される。次に、ロッドの近位端部分 57 に捩り張力を加えると、ロッドが中間部分で破断する。

【0019】

次に、図 6 を参照されたい。この別の好適な実施形態では、骨折部位の中に通路を作ってから、可撓性ロッド全体を引き戻し、この通路を硬化性の耐荷重材料 51 で満たす。このような耐荷重材料は、骨セメント（P M M A 系骨セメントなどのアクリル系骨セメントなど）、骨粒子（鈹化されるか、または鈹質除去されたもの、または両方、および自己または同種、または両方）を含むペースト、ならびにセラミック系骨セメント（H A および T C P 系ペーストなど）を含め、椎体を補強するために一般に用いられるあらゆる材料とすることができる。これらは、成長因子および幹細胞などの骨成長剤でさらに増強することができる。

【0020】

次に、図 7 を参照されたい。この別の好適な実施形態では、補強ロッドの各遠位端部は、前進すると植込み補強ステント 61 を作り出すように連結されている。このステントは、椎体の高さを回復するために有利に用いることができる。次に、図 8 を参照されたい。ステントが作られた後、骨形成剤 41 が、トロカールを通して骨折した椎体内に流れ込む。

【0021】

複数の補強ロッドは、トロカールを通して固形で送達される、持続的に植え込まれる複数の支柱を含むことができる。ある実施形態では、このようなロッドは、従来のロッド、カニューレ、および I ビームなどの形状にすることができる。別法では、補強ロッドは、生体内原位置で（in situ）、まず補強通路を形成し、次に、流動性の硬化性耐荷重材料をこの通路内に導入して持続性支柱すなわちステントを形成して、作製することができる。

【0022】

ある好適な実施形態では、トロカールを通して送達される固形の補強ロッドは可撓性である。このような可撓性ロッドは、拘束されていない場合所定の角度で撓む（すなわち、所定の半径の撓みを有する）機械特性を有する形状記憶材料から製造することができる。骨の骨折部位内でのロッドの撓みが、ロッドによる容積範囲を増大させると共に骨折部位の固定を助ける傘形状を作り出す。形状記憶材料は、金属（ニチノールなど）、またはポリマーを含むことができる。

【0023】

ある実施形態では、補強ロッドは、高密度とすることができ、他の実施形態では、ロッドは、カニューレ状である。カニューレ状ロッドは、ロッドの遠位端部分または側面から

10

20

30

40

50

延びた1つの孔を備えることができる。このようなカニユーレ状ロッドは、ガイドワイヤと共に用いることもできる。カニユーレ状ロッドはまた、ロッドの遠位端部分または側面から延びる複数の孔を備えていてもよい。ある実施形態では、骨成長因子および/または幹細胞などの骨成長剤を、所望の場所に制御下で放出されるように、カニユーレ状ロッドを通して骨折部位に注入する。これにより、トロカールを介した送達よりも、骨成長剤の沈着をより正確に制御することができる。

【0024】

カニユーレ状ロッドとガイドワイヤのある実施形態では、この組合せが椎体内に挿入されたら、ガイドワイヤのみを引き戻して、これによりカニユーレ状ロッドを所定の位置に残置し、このカニユーレ状ロッドを通して骨成長剤または骨セメントを供給することができる。

10

【0025】

カニユーレ状ロッドとガイドワイヤの他の実施形態では、この組合せが椎体内に挿入されたら、カニユーレ状ロッドのみを引き戻して、これにより補強ガイドワイヤを所定の位置に残置する。

【0026】

ある実施形態では、補強ロッドは、グラフト材料がこの補強ロッドに接着するのを防止するための接着防止材料、接着剤、および放出保証特徴部(release securement feature)などの材料でコーティングされることができる。適当な材料には、潤滑剤、シリコーン、グリセリン、およびフルオロポリマーが含まれる。

20

【0027】

ある実施形態では、補強ロッドは、ネジ山が設けられた外面を有する。このようなネジ山付きロッドが骨折部位を横切って前進すると、ネジ山により、2つの骨折平面が互いに引き寄せられる。加えて、微小棘、リブ、または表面テクスチャリングを用いて、引き抜き、または移動を防止するのを助けることができる。

【0028】

ある実施形態では、トロカールは、可撓性ロッドが通って延びる複数の側面孔を有する。このように、1つの補強ロッドが1つの側面孔を通過し、各可撓性ロッドが所定の制御された要領で広がる。

【0029】

本発明のために、用語「骨形成剤(bone-forming agent)」および「骨成長剤(bone growth agent)」は、互換的に用いられる。一般に、骨形成剤は、

30

- (a) 成長因子(骨誘導(osteoinductive)因子または血管形成因子など)、
- (b) 骨伝導物質(osteoconductive)(顆粒の多孔基質など)、
- (c) 骨形成物質(osteogenic)(骨芽前駆生細胞など)、または、
- (d) プラスミドDNAとすることができる。

【0030】

ある実施形態では、製剤は液体担体を含み、骨形成剤はこの担体に可溶性である。

【0031】

ある実施形態では、骨形成剤は、成長因子である。本明細書で用いる用語「成長因子」は、他の細胞、特に結合組織前駆細胞の成長または分化を調節するあらゆる細胞産物を含む。本発明に従って用いることができる成長因子は、酸性および塩基性線維芽成長因子(FGF-1およびFGF-2)およびFGF-4を含む線維芽成長因子ファミリーのメンバー; PDGF-AB、PDGF-BB、およびPDGF-AAを含む血小板由来成長因子(PDGF)ファミリーのメンバー; EGFs; VEGF; IGF-IおよびIGF-IIを含むインスリン様成長因子(IGF)ファミリーのメンバー; TGF- β 1、TGF- β 2、およびTGF- β 3を含むTGF- β スーパーファミリー; 骨誘導因子(osteoidinducing factor)(OIF)、アンジオジェニン; エンドセリン; 肝細胞成長因子およびケラチノサイト成長因子; MP-52を含む骨形態形成タンパク質(BMPs)のメンバーすなわちBMP-1、BMP-3、BMP-2、OP-1、BMP-2A、BMP

40

50

- 2 B、B M P - 7、および B M P - 1 4 ; H B G F - 1 および H B G F - 2 ; G D F - 5 を含む成長分化因子 (growth differentiation factors) (G D F s) ; インディアンヘッジホッグ、ソニックヘッジホッグ、およびデザートヘッジホッグを含むヘッジホッグファミリーのタンパク質のメンバー ; A D M P - 1 ; インターロイキン (I L) ファミリーの骨形成メンバー ; G D F - 5 ; C S F - 1、G - C S F、および G M - C S F を含むコロニー刺激因子 (C S F) ファミリーのメンバー ; ならびにこれらのアイソフォームを含むが、これらに限定されない。

【 0 0 3 2 】

ある実施形態では、成長因子は、T G F - β 、b F G F、および I G F - 1 からなる群から選択される。これらの成長因子は、骨の再生を促進すると考えられている。ある実施形態では、成長因子は T G F - β である。より好ましくは、T G F - β は、約 1 0 n g / m L ~ 約 5 0 0 0 n g / m L、例えば、約 5 0 n g / m L ~ 約 5 0 0 n g / m L、例えば約 1 0 0 n g / m L ~ 約 3 0 0 n g / m L の量で投与される。

10

【 0 0 3 3 】

ある実施形態では、血小板濃縮物を、骨形成剤として用意する。一実施形態では、血小板から放出される成長因子は、血小板を採取した血液に存在する量の少なくとも 2 倍 (例えば、4 倍) の量で存在する。ある実施形態では、血小板濃縮物は、自己血小板濃縮物である。ある実施形態では、血小板濃縮物は、多血小板血漿 (P R P) である。P R P は、骨の成長を再刺激することができる成長因子を含有するため、かつ、そのフィブリン基質が新しい組織の成長のための適切な足場をもたらすため、有利である。

20

【 0 0 3 4 】

ある実施形態では、骨形成剤は、有効量の骨形態形成タンパク質 (B M P) を含む。B M P s は、間葉幹細胞 (M S C s) の骨芽細胞への分化およびその増殖を促進して、骨形成を有利に増進する。

【 0 0 3 5 】

ある実施形態では、約 1 n g ~ 約 1 0 m g の B M P を、標的の骨の中に投与する。ある実施形態では、約 1 μ g ~ 約 1 m g の B M P を、標的の骨の中に投与する。

【 0 0 3 6 】

ある実施形態では、骨形成剤は、有効量の線維芽細胞成長因子 (F G F) を含む。F G F は、強力な分裂促進物質であって、血管由来であり、したがって間葉幹細胞を標的エリアに引き寄せる。さらに、F G F は、骨芽細胞を刺激し骨細胞に分化させると考えられている。

30

【 0 0 3 7 】

ある実施形態では、F G F は、酸性 F G F (a F G F) である。

【 0 0 3 8 】

ある実施形態では、F G F は、塩基性 F G F (b F G F) である。

【 0 0 3 9 】

ある実施形態では、約 1 μ g ~ 約 1 0 , 0 0 0 μ g の F G F が、標的の骨の中に投与される。ある実施形態では、約 1 0 μ g ~ 約 1 , 0 0 0 μ g の F G F が、標的の骨の中に投与される。ある実施形態では、約 5 0 μ g ~ 約 6 0 0 μ g の F G F が、標的の骨の中に投与される。

40

【 0 0 4 0 】

ある実施形態では、約 0 . 1 m g / k g / 日 ~ 約 4 m g / k g / 日の F G F が標的の骨の中に投与される。ある実施形態では、約 1 m g / k g / 日 ~ 約 2 m g / k g / 日の F G F が標的の骨の中に投与される。

【 0 0 4 1 】

ある実施形態では、F G F は、約 0 . 1 m g / m L ~ 約 1 0 0 m g / m L の濃度で標的の骨の中に投与される。ある実施形態では、F G F は、約 0 . 5 m g / m L ~ 約 3 0 m g / m L の濃度で標的の骨の中に投与される。ある実施形態では、F G F は、約 1 m g / m L ~ 約 1 0 m g / m L の濃度で標的の骨の中に投与される。

50

【 0 0 4 2 】

ある実施形態では、F G F は、局所組織の濃度が約 0 . 1 m g / k g ~ 約 1 0 m g / k g となるような量で標的の骨の中に投与される。

【 0 0 4 3 】

ある実施形態では、製剤は、ヒアルロン酸担体および b F G F を含む。ある実施形態では、米国特許第 5 , 9 4 2 , 4 9 9 号 (オークエスト (Orquest)) に開示されている製剤は、F G F 含有製剤として選択される。

【 0 0 4 4 】

ある実施形態では、骨形成剤は、有効量のインスリン様成長因子を含む。I G F s は、分裂促進活性 (mitogenic activity) および / または細胞増殖を促進して骨形成を有利に増進する。

10

【 0 0 4 5 】

ある実施形態では、骨形成剤は、有効量の副甲状腺ホルモン (P T H) を含む。理論に拘束されることを望むわけではないが、P T H は、骨芽細胞の増殖を仲介して骨形成を有利に増進すると考えられる。

【 0 0 4 6 】

ある実施形態では、P T H は、参照して開示内容の全てを本明細書に組み入れる米国特許第 5 , 5 1 0 , 3 7 0 号 (ホック (Hock)) および同第 6 , 5 9 0 , 0 8 1 号 (ジャン (Zhang)) 、ならびに特許出願公開第 2 0 0 2 / 0 1 0 7 2 0 0 (チャン (Chang)) において教示されているような断片または変異体である。一実施形態では、P T H は、例えば、F O R T E O (登録商標) (イーライ・リリー・アンド・カンパニー (Eli Lilly and Company)) などの P T H (1 - 3 4) (テリパラチド (teriparatide)) である。ある実施形態では、B F A は、副甲状腺ホルモン突然変異タンパク質などの副甲状腺ホルモン誘導体である。副甲状腺ホルモン突然変異タンパク質の例が、参照して開示内容の全てを本明細書に組み入れる米国特許第 5 , 8 6 5 , 1 3 8 号 (フクダ (Fukuda)) において論じられている。

20

【 0 0 4 7 】

ある実施形態では、骨形成剤は、有効量のスタチンを含む。理論に拘束されることを望むわけではないが、スタチンは、B M P s の発現を促進して骨形成を増進すると考えられる。

30

【 0 0 4 8 】

ある実施形態では、骨形成剤は、多孔基質であり、好ましくは注入可能である。ある実施形態では、多孔基質はミネラルである。一実施形態では、このミネラルは、カルシウムおよびリンを含む。ある実施形態では、ミネラルは、リン酸カルシウム、リン酸三カルシウム、およびハイドロキシアパタイトからなる群から選択される。一実施形態では、基質の平均的な孔 (average porosity) は、約 2 0 μ m ~ 約 5 0 0 μ m 、例えば、約 5 0 μ m ~ 約 2 5 0 μ m である。本発明のさらに別の実施形態では、生体内原位置の孔 (in situ porosity) が、注入された基質内に生成され、注入された骨折安定セメント内に多孔性足場が生成される。生体内原位置の孔が標的の組織内に生成されたら、外科医は、他の治療用化合物をその孔に注入することができ、これにより周囲組織を治療し、注入可能なセメントおよび標的組織の再構築過程を促進する。

40

【 0 0 4 9 】

ある実施形態では、ミネラルは、顆粒形態で投与される。顆粒ミネラルの投与により、ミネラルの周りの骨の成長が促進され、骨結合 (osteointegration) が起こると考えられる。

【 0 0 5 0 】

ある実施形態では、ミネラルは、硬化可能なペーストの形態で投与される。この条件では、このペーストは、生体内で硬化し、これにより治療後に機械的な支持を脆弱な O P 本体に迅速に付与する。

【 0 0 5 1 】

50

別の実施形態では、治療薬は、標的組織に注入可能な吸収性または非吸収性セメントを介して送達される。治療薬は、まず骨形成剤を放出し、次に再吸収阻害剤を放出するように、生体吸収大球形技術 (bioabsorbable macro-sphere technologies) を用いて製剤する。セメントは、骨折した標的組織における痛みを治療するのに必要な初期の安定性を提供する。このような骨折した標的組織は、限定するものではないが、股関節、膝関節、および椎体の骨折部位、ならびに腸骨稜骨折部位を含む。ある実施形態では、セメントは、リン酸カルシウム、リン酸三カルシウム、およびハイドロキシアパタイトからなる群から選択される。他の実施形態では、セメントは、P M M A、処理した自己および同種移植骨を含め、任意の硬質生体適合性セメントである。ハイドロキシアパタイトは、その強度および生物学的プロファイルから好適なセメントである。セメントにある程度の再吸収性が望まれる場合に特に、リン酸三カルシウムは、単独で、またはハイドロキシアパタイトと組み合わせて用いることもできる。

10

【 0 0 5 2 】

ある実施形態では、多孔基質は、再吸収性ポリマー材料を含む。

【 0 0 5 3 】

ある実施形態では、骨形成剤は、ミネラル化コラーゲン複合材の生体内原位置での形成を生じさせる注入可能な前駆流体 (injectable precursor fluid) を含む。ある実施形態では、この注入可能な前駆流体は、

(a) 酸溶性 I 型コラーゲン溶液を含む第 1 の製剤 (好ましくは、約 1 m g / m L ~ 約 7 m g / m L のコラーゲン) と、

20

(b) カルシウムおよびリン酸塩を含有するリポソームを含む第 2 の製剤と、を含む。

【 0 0 5 4 】

酸溶性コラーゲン溶液とカルシウムおよびリン酸塩含有リポソームを組み合わせて、リポソーム / コラーゲン前駆流体が得ることができる。この流体は、室温から 3 7 に加熱すると、ミネラル化コラーゲンを生成する。

【 0 0 5 5 】

ある実施形態では、リポソームには、ジパルミトイルホスファチジルコリン (dipalmitoylphosphatidylcholine) (9 0 モル %) とジミリストイルホスファチジルコリン (dimyristoyl phosphatidylcholine) (1 0 モル %) が入っている。このようなリポソームは、室温で安定であるが、3 5 超に加熱されるとリン酸カルシウムミネラルを生成し、脂質鎖の熔融遷移で閉じ込められていた塩が放出される。このような技術の 1 つが、参照して記載内容の全てを本明細書に組み入れるペダーソン (Pederson) 著、バイオマテリアルズ (Biomaterials)、2 0 0 3 年、2 4 : 4 8 8 1 ~ 4 8 9 0 に開示されている。

30

【 0 0 5 6 】

別法では、化学反応、酵素反応、磁気反応、電気的反応、光反応、または核反応を含むがこれらに限定されない他のタイプの反応により達成される温度上昇によって、コラーゲンを生体内原位置でミネラル化することができる。これらの適当な熱源は、光、化学反応、酵素で制御された反応、および材料に埋め込まれた電線を含む。電線を用いる方法をさらに説明すると、具体的には、ワイヤ (補強ロッドとすることができる) をまず空間内に埋め込み、加熱してカルシウムの沈着物を生成し、次にワイヤを引き戻す。ある実施形態では、このワイヤは、形状を形成できるニチノールなどの形状記憶合金とすることができる。別法では、導電性ポリマーを、温度上昇要素として選択することができる。このポリマーは、コラーゲンを形成するために加熱され、次に生体内原位置で分解されて再吸収され、これにより、骨形成のための空間がミネラル化コラーゲンの近傍に生じる。

40

【 0 0 5 7 】

一実施形態では、骨形成剤は、複数の骨芽前駆生細胞である。このような生細胞は、骨内に導入されると、骨粗しょう症の過程で生じる骨の喪失を少なくとも部分的に修復することができる。ある実施形態では、このような細胞を、骨の海綿状部分に導入して、最終的に新しい海綿骨を形成する。他の実施形態では、このような細胞を皮質領域に導入して、新しい皮質骨を作り出す。

50

【 0 0 5 8 】

ある実施形態では、このような細胞を別のヒトから得るが（同種移植片）、他の実施形態では、このような細胞を同じヒトから得る（自己移植片）。ある実施形態では、このような細胞を骨組織から得るが、他の実施形態では、このような細胞（間葉幹細胞、軟骨細胞、または線維芽細胞などとすることもできる）を非骨組織から得る。他の実施形態では、自己移植骨細胞（膝、股関節、肩、指、または耳などからの骨細胞）を用いることができる。

【 0 0 5 9 】

一実施形態では、生細胞が、追加の治療薬または物質として選択される場合、生細胞は、間葉幹細胞（MSCs）を含む。MSCsは、分離した再吸収される骨（uncoupled resorbing bone）に投与するのが特に有利である。なぜなら、MSCsは、分離した再吸収される骨に存在する比較的厳しい環境で容易に生存することができ、所望のレベルの可塑性を有し、増殖および所望の細胞への分化が可能であると考えられるためである。

10

【 0 0 6 0 】

ある実施形態では、間葉幹細胞は、自己骨髄などの骨髄から得られる。他の実施形態では、間葉幹細胞は、脂肪組織、好ましくは自己脂肪組織から得られる。

【 0 0 6 1 】

ある実施形態では、骨内に注入される間葉幹細胞は、例えば、新鮮な骨髄から非濃縮形態で用意する。他の実施形態では、間葉幹細胞は、濃縮形態で用意する。濃縮形態で用意する場合、間葉幹細胞は、未培養とすることができる。未培養の濃縮MSCsは、遠心分離、ろ過、または免疫吸着によって容易に得ることができる。ろ過が選択された場合、参照して開示内容の全てを本明細書に組み入れる米国特許第6,049,026号（ムシュラー（Muschler））に開示されている方法を用いることができる。ある実施形態では、MSCsのろ過および濃縮に用いられる基質は、分離した再吸収される骨内に投与される。

20

【 0 0 6 2 】

ある実施形態では、骨細胞（同種または自己の供給源からとすることができる）、または間葉幹細胞は、本明細書に明記した成長因子のリストから選択できる骨誘導骨同化剤（osteoinductive bone anabolic agent）を生成するために遺伝子組み換えすることができる。このような骨促進剤の生産は、骨の成長につながる。

【 0 0 6 3 】

ある実施形態では、骨伝導物質は、カルシウムおよびリンを含む。ある実施形態では、骨伝導物質は、ハイドロキシアパタイトを含む。ある実施形態では、骨伝導物質は、コラーゲンを含む。ある実施形態では、骨伝導物質は、粒子形態である。

30

【 0 0 6 4 】

近年の研究から、プラスミドDNAは、ウイルスベクターとは異なり、炎症反応を誘導しないことが確認された。BMPなどの骨（同化）剤をコード化する遺伝子は、分離した再吸収される骨内に注入する場合に有効であろう。加えて、局所的な破骨細胞の活性を制限する上記の成長因子または他の作用物質のいずれかの過剰発現は、骨の成長にとってプラス効果を有するであろう。一実施形態では、プラスミドDNAは、ヒトTGF-βまたはエリスロポエチン（EPO）の遺伝子コードを含む。

40

【 0 0 6 5 】

したがって、ある実施形態では、別の治療物質が、生細胞とプラスミドDNAからなる群から選択される。

【 0 0 6 6 】

〔実施の態様〕

（1）骨折した椎体を治療するための装置において、

（a）長さ方向の貫通孔、近位端部、および遠位端部を有するトロカールと、

（b）近位端部分、中間部分、および遠位端部分を有する複数の補強ロッドと、
を含み、

前記ロッドの前記近位端部分は、前記トロカールの前記近位端部から延びており、

50

前記ロッドの前記中間部分は、前記長さ方向の貫通孔内に位置しており、
前記ロッドの前記遠位端部分は、前記トロカールの前記遠位端部から延びている、装置

。

(2) 実施態様(1)に記載の装置において、
少なくとも1つの前記ロッドの前記遠位端部分は、前記少なくとも1つのロッドの前記中間部分から取り外し可能である、装置。

(3) 実施態様(1)に記載の装置において、
少なくとも1つの前記ロッドは、引き戻し可能である、装置。

(4) 実施態様(1)に記載の装置において、
少なくとも1つの前記ロッドは、可撓性である、装置。

10

(5) 実施態様(4)に記載の装置において、
前記少なくとも1つの可撓性ロッドは、形状記憶材料から作られている、装置。

【0067】

(6) 実施態様(4)に記載の装置において、
前記形状記憶材料は、金属合金、およびポリマーからなる群から選択される、装置。

(7) 実施態様(3)に記載の装置において、
前記少なくとも1つの可撓性ロッドは、所定の半径の撓みを有する、装置。

(8) 実施態様(1)に記載の装置において、
少なくとも1つの前記補強ロッドは、高密度である、装置。

20

(9) 実施態様(1)に記載の装置において、
少なくとも1つの前記補強ロッドは、カニューレ状で貫通孔を画定している、装置。

(10) 実施態様(9)に記載の装置において、
前記カニューレ状ロッドは、前記ロッドの前記遠位端部分から延びた1つの孔を含む、装置。

【0068】

(11) 実施態様(9)に記載の装置において、
前記カニューレ状ロッドは、前記ロッドの側面から延びた少なくとも1つの孔を含む、装置。

(12) 実施態様(9)に記載の装置において、
前記カニューレ状ロッドは、前記ロッドの側面から延びた少なくとも複数の貫通孔を含む、装置。

30

(13) 実施態様(9)に記載の装置において、
前記カニューレ状ロッドの前記貫通孔は、骨成長剤を収容する、装置。

(14) 実施態様(13)に記載の装置において、
前記骨成長剤は、成長因子を含む、装置。

(15) 実施態様(13)に記載の装置において、
前記骨成長剤は、複数の骨芽前駆生細胞を含む、装置。

【0069】

(16) 実施態様(1)に記載の装置において、
少なくとも1つの前記補強ロッドは、接着防止コーティング、接着剤、および放出保証特徴部からなる群から選択される物質でコーティングされている、装置。

40

(17) 実施態様(1)に記載の装置において、
少なくとも1つの前記補強ロッドは、ネジ山が設けられた外面、棘、およびリブからなる群から選択される特徴部を有する、装置。

(18) 実施態様(1)に記載の装置において、
前記トロカールの前記遠位端部は、前記補強ロッドが通って延びる複数の側面孔を有する、装置。

(19) 実施態様(1)に記載の装置において、
前記トロカールの前記遠位端部は、前記補強ロッドが通って延びる端面孔を有する、装置。

50

(20) 実施態様(1)に記載の装置において、
前記補強ロッドの前記遠位端部分は、連結されている、装置。

【0070】

(21) 骨折した椎体を治療する方法において、
(a) 貫通孔を有するトロカールを前記椎体内に挿入するステップと、
(b) 複数の可撓性補強ロッドを、前記貫通孔を通して前記骨折した椎体内に前進させるステップと、
を含む、方法。

(22) 実施態様(21)に記載の方法において、
前記複数の可撓性補強ロッドは、前記骨折した椎体内に前進すると所定の半径の撓みで
撓む、方法。 10

(23) 実施態様(21)に記載の方法において、
(c) 前記トロカールの前記貫通孔を通して骨成長剤を注入するステップ、
をさらに含む、方法。

(24) 実施態様(23)に記載の方法において、
前記骨成長剤は、成長因子である、方法。

(25) 実施態様(23)に記載の方法において、
前記骨成長剤は、骨芽前駆生細胞を含む、方法。

【0071】

(26) 実施態様(21)に記載の方法において、 20
(c) 少なくとも1つの前記ロッドの遠位端部分を、前記少なくとも1つのロッドの中間部分から分離するステップ、
をさらに含む、方法。

(27) 実施態様(26)に記載の方法において、
(c) 前記少なくとも1つのロッドの前記中間部分を前記トロカールから取り外すステップ、
をさらに含む、方法。

(28) 実施態様(21)に記載の方法において、
(c) 少なくとも1つの前記ロッドを前記椎体から取り外して通路を形成するステップ
、 30
をさらに含む、方法。

(29) 実施態様(28)に記載の方法において、
(c) 前記通路を耐荷重材料で充填するステップ、
をさらに含む、方法。
(30) 実施態様(29)に記載の方法において、
前記耐荷重材料は、アクリル系骨セメント、骨粒子を含むペースト、およびセラミック系骨セメントからなる群から選択される、方法。

【0072】

(31) 実施態様(21)に記載の方法において、
少なくとも1つの前記ロッドは、カニューレ状であり、 40
前記方法は、
(c) 前記少なくとも1つのカニューレ状ロッドを通して前記骨折した椎体内に骨成長剤を流入させるステップ、
をさらに含む、方法。

(32) 実施態様(31)に記載の方法において、
前記骨成長剤は、成長因子である、方法。

(33) 実施態様(31)に記載の方法において、
前記骨成長剤は、骨芽前駆生細胞を含む、方法。

【図面の簡単な説明】

【0073】

【図 1】骨折線（破線）を有する従来の骨折した椎体を示す図である。

【図 2】複数の可撓性補強ロッドを含むトロカールの骨折した椎体内への挿入を含む本発明の第 1 の実施形態を示す図である。

【図 3】補強ロッドがトロカールから延出し、骨折した椎体内で所定の角度で曲がるように補強ロッドがトロカール内を前進するところを示す図である。

【図 4】補強ロッドが骨折部位を安定させた状態で、骨折した椎体内への骨成長剤の注入を示す図である。

【図 5 A】補強ロッドの遠位端部分をロッドの残りの部分から取外したところ、および補強ロッドの残りの部分を椎体から除去したところを示す図である。

【図 5 B】近位装置から補強ロッドを分離して耐荷重インプラントを残置する実施形態を示す図である。

【図 5 C】別の方法で近位装置から補強ロッドを分離して耐荷重インプラントを残置する別の実施形態を示す図である。

【図 5 D】別の方法で近位装置から補強ロッドを分離して耐荷重インプラントを残置する別の実施形態を示す図である。

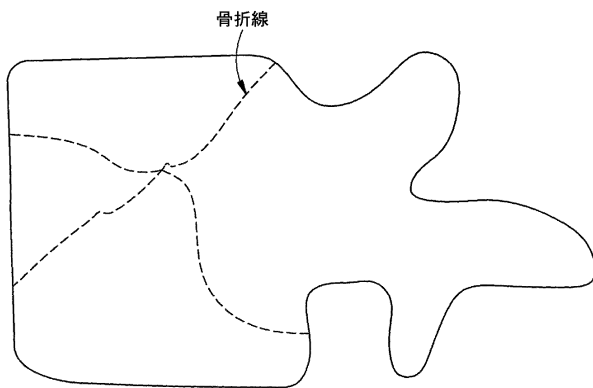
【図 5 E】別の方法で近位装置から補強ロッドを分離して耐荷重インプラントを残置する別の実施形態を示す図である。

【図 6】第 1 の複数の補強ロッドすべてが椎体から除去されて複数の通路が作られ、これらの通路内に流動性補強材料が流れ込んで第 2 の複数の補強ロッドが作られた本発明の第 2 の実施形態を示す図である。

【図 7】補強ロッドの遠位端部分が連結されてステントが形成されている本発明の第 3 の実施形態を示す図である。

【図 8】ステント形成している補強ロッドが骨折部を安定させた状態で、骨折した椎体内への骨成長剤の注入を示す図である。

【図 1】



【図 2】

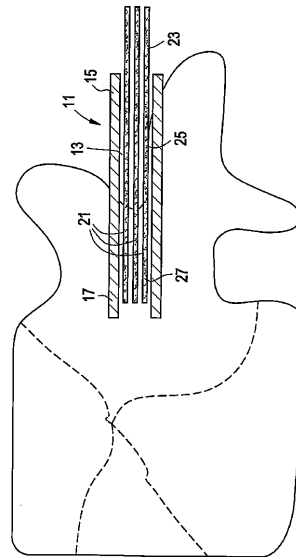


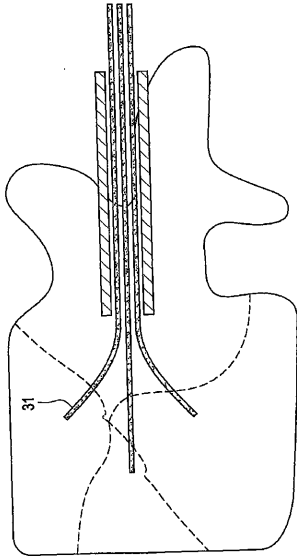
FIG. 2

10

20

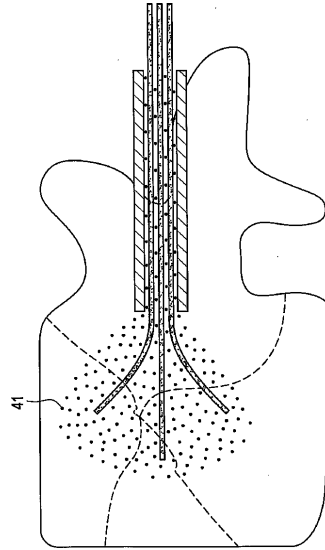
【図 3】

FIG. 3



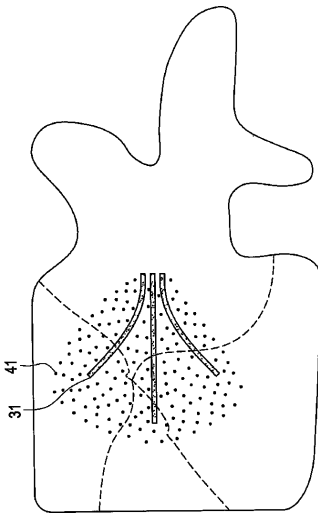
【図 4】

FIG. 4



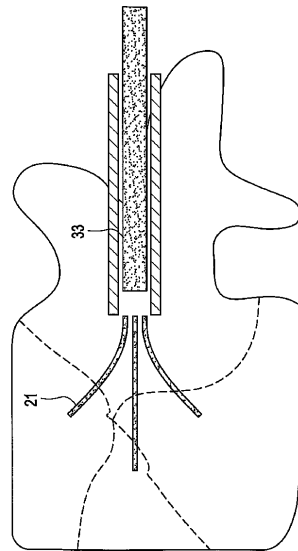
【図 5 A】

FIG. 5A



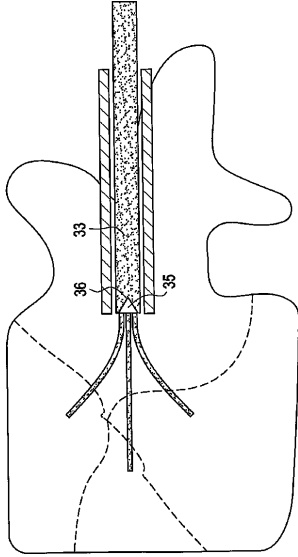
【図 5 B】

FIG. 5B



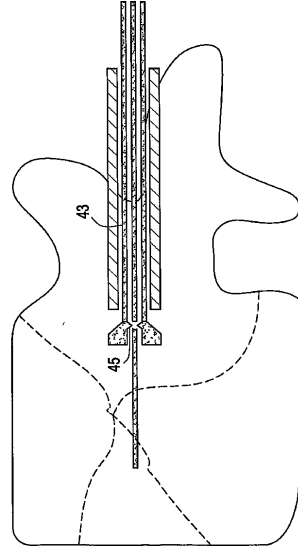
【図 5 C】

FIG. 5C



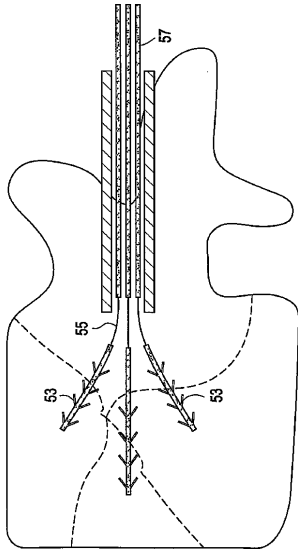
【図 5 D】

FIG. 5D



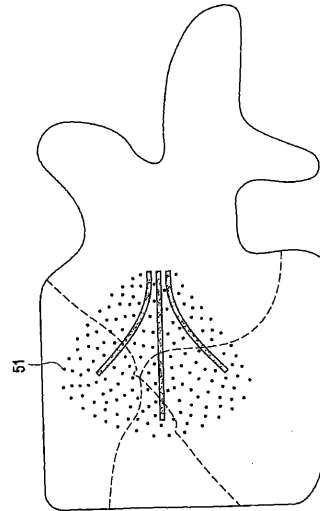
【図 5 E】

FIG. 5E



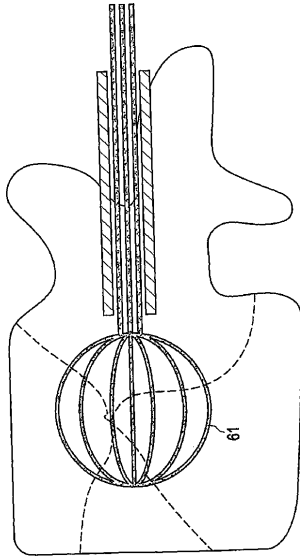
【図 6】

FIG. 6



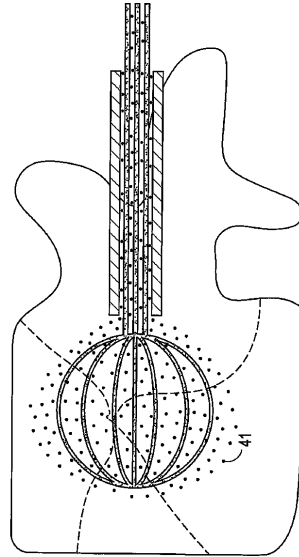
【図 7】

FIG. 7



【図 8】

FIG. 8



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 L 27/00 G

(72)発明者 オニール・マイケル・ジェイ
アメリカ合衆国、02668 マサチューセッツ州、ウェスト・バーンスタブル、ロンバード・ア
ベニュー 121

(72)発明者 アタウィア・モハメド
アメリカ合衆国、02021 マサチューセッツ州、カントン、キャリッジ・レーン 11

審査官 二階堂 恭弘

(56)参考文献 国際公開第2004/019815(WO,A2)
米国特許出願公開第2004/0002713(US,A1)
米国特許出願公開第2005/0015148(US,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)

A61B 17/58

A61B 17/56

A61F 2/44

A61L 27/00