(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3671273号
(P3671273)
(45)発行日　平成17年7月13日(2005.7.13)　(24)登録日　平成17年4月28日(2005.4.28)

(51)Int.Cl.[7]　F I
A61L 27/00　A61L 27/00　Z

請求項の数 3　(全 6 頁)

(21)出願番号　特願平10-270907
(22)出願日　平成10年9月25日(1998.9.25)
(65)公開番号　特開2000-93499(P2000-93499A)
(43)公開日　平成12年4月4日(2000.4.4)
審査請求日　平成12年11月17日(2000.11.17)
審判番号　不服2003-4104(P2003-4104/J1)
審判請求日　平成15年3月13日(2003.3.13)

(73)特許権者　000001339
グンゼ株式会社
京都府綾部市青野町膳所１番地
(74)代理人　100065215
弁理士　三枝　英二
(74)代理人　100076510
弁理士　掛樋　悠路
(74)代理人　100086427
弁理士　小原　健志
(74)代理人　100090066
弁理士　中川　博司
(74)代理人　100094101
弁理士　舘　泰光
(74)代理人　100099988
弁理士　斎藤　健治

最終頁に続く

(54)【発明の名称】人工硬膜

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
人工硬膜の曲げ硬さが０．１～２gfcm^2/cmである、少なくとも１種の生体内分解吸収性合成高分子のシートよりなり、曲率がＳＲ１００～ＳＲ５００のドーム形状を有することを特徴とする人工硬膜。
【請求項２】
プレス加工することにより、ドーム形状を付与することを特徴とする請求項１に記載の人工硬膜。
【請求項３】
少なくとも１種の生体内分解吸収性合成高分子のシートをプレス加工することによりドーム形状を付与し、熱処理してドーム形状を固定することを特徴とする人工硬膜の製造方法。
【発明の詳細な説明】
【０００１】
【発明の属する技術分野】
本発明は、脳外科分野における硬膜欠損の補填に用いる人工硬膜及びその製造方法に関する。
【０００２】
【従来の技術】
頭蓋骨と脳との間や脊髄を覆うように介在する硬膜は、主として脳、脊髄の保護と脳脊髄

液の漏出を防止する機能を果たすが、脳神経外科領域における手術に関しては、欠損、拘縮等により補填する必要があり、従来はこれにヒト硬膜の凍結乾燥物が使用されてきた。
【０００３】
しかしながら、かかるヒト硬膜は製品の均一性や供給に難があり、またヒト硬膜を介したCreutzfelt-Jacob病感染の可能性の報告（脳神経外科；21(2)、167－170、1993）があり、1997年4月7日をもって使用禁止の通達が厚生省より出された。
【０００４】
かかる欠点を解消するものとして、例えば、シリコーンを素材とする人工硬膜が開発されたが、非分解性であるため体内に永久に残留し、周辺組織への慢性的な刺激源となって肉芽組織を肥大化させ、皮膜内出血を起こしやすいという症例が報告されてから使用されなくなった。
【０００５】
一方、生体内分解吸収性素材を用いた試みとして、コラーゲン（Journal of Biomedical Materials Research；Vol.25 267-276, 1991）やゼラチン（脳と神経；21, 1089-1098, 1969）を素材とする人工硬膜の作製も試みられたが、強度的な問題、即ち生体硬膜と一体縫合する際に必要な縫合強力が得られないことなどから実用に供されていなかった。
【０００６】
そこで本出願人は、既に特開平８－８０３４４号公報で、生体内分解吸収性高分子、例えば乳酸とカプロラクトンとの共重合体のシートより成る人工硬膜を提供し、更に、前記シートの中間に該シート構成素材と異なる生体内分解吸収性高分子を補強材として介在させ、これを一体化して成る人工硬膜等を提案している。
【０００７】
さらに、本出願人は液漏れ、縫合強力等の品質面をより改善した人工硬膜及び製造方法、ならびに光学的に内部観察可能な人工硬膜を提案している。
【０００８】
しかしながら、提案された人工硬膜は、シート状の形状を有しているため、広範囲の補填をする場合、脳表面は平面ではなく、円蓋部としての曲率をもっているため、人工硬膜にしわが寄ってしまい、water-tightに縫合しづらい、脳表面に接触する恐れがある等の指摘がある。
【０００９】
本発明は、前記公報および平成９年１０月６日出願の明細書にて提案した人工硬膜の改良に関し、形状をドーム状に成形した人工硬膜およびその製造方法を提供することを目的としている。
【００１０】
【課題を解決するための手段】
本発明は、下記の項１～項４を提供するものである。
項１．　少なくとも１種の生体内分解吸収性合成高分子のシートよりなり、ドーム形状を有することを特徴とする人工硬膜。
項２．　ドーム形状の曲率がＳＲ１００～ＳＲ５００であることを特徴とする項１に記載の人工硬膜。
項３．　プレス加工することによりドーム形状を付与することを特徴とする項１に記載の人工硬膜。
項４．　少なくとも１種の生体内分解吸収性合成高分子のシートをプレス加工することによりドーム形状を付与し、熱処理してドーム形状を固定することを特徴とする人工硬膜の製造方法。
【００１１】
【発明の実施の形態】
本発明において、生体内分解吸収性合成高分子としては、脂肪族ポリエステル（ポリグリコール酸、ポリ乳酸、ポリカプロラクトン、ポリバレロラクトン及びそれらの共重合体）や、ポリエステルエーテル（ポリ－１，４－ジオキサノン－２－オン、ポリ－１，５－ジ

オキセパン－２－オン、エチレングリコール－前記脂肪族ポリエステル共重合体や、前記脂肪族ポリエステルとポリエステルエーテルとの共重合体が挙げられ、好ましくは、乳酸（Ｌ体、Ｄ体、ＤＬ体）とカプロラクトン共重合体、より好ましくはＬ－乳酸とε－カプロラクトンの共重合体である。

【００１２】

乳酸とε－カプロラクトンとの共重合体は、力学的性質と分解速度を容易にコントロールすることが可能なため好ましく、また両者の共重合モル比率は、４０／６０～６０／４０が好ましい。

【００１３】

ドーム状人工硬膜により覆われる部分の面積は、２５～２００ｃｍ^2、好ましくは　５０～２００ｃｍ^{2}である。

【００１４】

本発明の人工硬膜において、ドーム形状としては、ＳＲ１００～５００、好ましくはＳＲ２００～４００がよい。かかる曲率がＳＲ１００より小さいと、曲率がつきすぎ、補填部だけ盛り上がり不具合を生じる。またＳＲ５００より大きいと、広範囲に補填をする場合には、water-tightに縫合しづらく、脳脊髄液の漏出の可能性がある。さらに人工硬膜が脳表面に接するおそれがある。

【００１５】

本発明の人工硬膜を構成する生体内分解吸収性高分子シート、特に、乳酸－カプロラクトンの共重合体からなるシートは、柔軟であるため、手術現場で曲率を付けて縫合することは可能であるが、体内でもとの平面なシートに戻ってしまうため、ドーム状に最初から成形してあるのが好ましい。成形の方法としては、プレス加工、ブロー成形等が挙げられるが、均質性の点でプレス加工が好ましい。プレス加工後は、６ヶ月以上貯蔵してもドーム形状が保たれる。

【００１６】

また、ドーム状に形成した後においても、長期間保存する場合には平面状態に戻ってしまうため、熱セットを加えて、ドーム形状に規制した状態で保管するのが好ましい。熱セットの条件としては、ドーム形状に固定された状態でフィルムの結晶化温度以上、乳酸／カプロラクトン共重合体においては５０～８０℃で１２～４８時間程度真空乾燥を行う等の条件が例示される。

【００１７】

本発明の人工硬膜において、引張破断強力は４～２０MPa 、１０％伸長時ヤング率は９～４０MPa 、曲げヒステリシスは０．０５～１gfcm/cm 、及び曲げ硬さは０．１～２gfcm^2/cmが好ましい。

【００１８】

また、前記破断時伸度は３０～１５０％、縫合強力は１．５～５．０Kgf/mmが好ましい。

【００１９】

縫合強力は１．５Kgf/mm以上、好ましくは１．５～５．０Kgf/mmがよい。

【００２０】

本発明の生体内分解吸収性のシートは、補強材を使用し、該補強材を他の生体内分解吸収性のシートでサンドイッチし、プレス等して製造することができる。補強材はシートと同様な生体内分解吸収性の素材からなり、例えばポリグリコール酸、ポリ乳酸、ポリカプロラクトン、あるいはこれらの共重合体などが例示される。

【００２１】

補強材がポリグリコール酸不織布の場合、埋入してしばらく経過するとシート部より早く加水分解を受けるため、あたかも網目に空間が空いたフィルム状になり、強力が低下し、フィルム単体より早く分解する。また不織布からみた場合においてはポリグリコール酸単体より、シートに覆われているため分解が遅くなる。このことは縫合強力を維持させるために必要である。また製品全体の分解速度をシート単体より早めることで、代用硬膜として必要とされる期間を過ぎたら速やかに吸収されることを意味し、体内にかかる負担が小

さくなる。
【００２２】
加えて補強材の量を変えることで、ある範囲内で分解速度を変えることが可能となる。また、補強材が乳酸とカプロラクトンの共重合体の場合、シート部と分解期間がほぼ一定のため、長期埋入が必要な場合に使用可能である。
【００２３】
本発明の人工硬膜において、常温における貯蔵弾性率が5×10^{8}より大きいと硬くなりすぎ、脳表面を傷つける恐れがある。また、1×10^{7}より小さいと柔らかすぎるため扱いにくい。損失弾性率と貯蔵弾性率との比が０．２を超えると塑性変形が著しく、縫合時など針穴が空いてしまい、その穴からの脳脊髄液の漏れが考えられるため好ましくない。
【００２４】
本発明の人工硬膜は、針付縫合糸を貫通させ、該縫合糸を貫通部に保持させた後、該貫通部からの漏水率（ＪＩＳ　Ｌ１０９２（耐水度試験）Ａ法（低水圧法））が、１０％以下（初期圧５０mmHg、６０分）、好ましくは５％以下、より好ましくは３％以下、さらに好ましくは２％以下、最も好ましくは１．５％以下、特に１．１％以下である。
【００２５】
本発明の人工硬膜の厚みは、５０～８００μｍ、好ましくは１００～３００μｍである。人工硬膜が３層構成の場合、両表面のシートの厚みはいずれも２５～４００μｍ、好ましくは５０～１５０μｍであり、補強材の厚みは２０～５００μｍ、好ましくは５０～２００μｍである。
【００２６】
乳酸－カプロラクトン共重合体の重量平均分子量は、１０万～５０万程度、好ましくは１５万～３０万程度である。ポリグリコール酸の固有粘度は、０．８～１．８程度、好ましくは１．０～１．４程度である。
【００２７】
【発明の効果】
以上説明したように、本発明によれば、広範囲の補填に適した人工硬膜及び人工硬膜の製造方法を提供できる。
【００２８】
【実施例】
以下、実施例を挙げて説明する。ただしこの実施例は本発明を限定するものではない。
【００２９】
（参考例１）
（１）シートの製造
常法により、Ｌ－ラクチド／ε-カプロラクトン共重合体（モル比５０／５０、ＧＰＣによる重量平均分子量２２万、以下Ｐ（Ｌ－ＬＡ／ＣＬ）（モル比５０／５０）と記す。）を作製した。得られたＰ（Ｌ－ＬＡ／ＣＬ）を溶媒（クロロホルム）に5wt%になるように溶解させ、完全に溶解後、ろ過し、不溶融物を取り除いた。次に、ガラス板上にキャスト（流延）して風乾させ、その後５０℃、１２時間で真空乾燥し、溶媒を除去してＰ（Ｌ－ＬＡ／ＣＬ）（モル比５０／５０）からなるシートを得た。シートの厚みは１００μｍであった。
（２）不織布の製造
ポリグリコール酸を２０デニール程度になるように紡糸後延伸し、かかる延伸糸を筒編みし、ニードルパンチして不織布化した。
（３）複合化
（１）で得られたシートの間に、（２）で得られた不織布を挟み、１４０℃、$50\ Kg/cm^{2}$で真空プレスにて一体成形して３層の平らな人工硬膜（膜厚２００μｍ）を得た。その人工硬膜をＳＲ１８０の金型に据え付け、熱風にて変形させ、曲率のついた人工硬膜を得た。その人工硬膜を６×１４ｃｍの短冊状に切断し、試験片を得た。
（実施例１）

参考例１（１）で得られたシートの間に、（２）で得られた不織布を挟み、凸凹（それぞれＳＲ１８０）のある２つの金型の間に入れ、１４０℃、５０Kg/cm^{2}で真空プレスにて一体成形した。金型に入れたまま放置し冷却後取り出し、３層のドーム状の人工硬膜（膜厚２００μｍ）を得た。その人工硬膜を６×１４ｃｍの短冊状に切断し、試験片を得た。

（実施例２）

実施例１で得られた人工硬膜を金型に入れたまま７０℃、１２時間で真空乾燥を行い、曲率のついた人工硬膜（膜厚２００μｍ）を得た。その人工硬膜を６×１４ｃｍの短冊状に切断し、試験片を得た。

【００３０】

（曲率の測定）

得られた試験片を平行な台の上に静置し、常温にて２４時間放置後、３Ｄ画像測定機クイックビジョンプロＱＶ２０２（株式会社ミツトヨ製）にて曲率を測定した。

【００３１】

結果を表１に示す。

【００３２】

【表１】

	曲率(ＳＲ)
参考例１	８３１．５
実施例１	２１７．０
実施例２	１７６．４

（試験例１）

実施例１で得た本発明のドーム形状の人工硬膜を、ビーグル成犬（体重１０kg）に硬膜欠損を作成し、補填、縫合した。生体硬膜との縫合部においてしわが寄らず、water-tightに縫合可能であった。また補填部の中心部においても脳表面を圧迫することなく、脳表面との差は十分であった。

【００３３】

一方、参考例１の人工硬膜を実施例１と同様の大きさの硬膜欠損に補填したところ、生体硬膜との縫合部にしわが数ヵ所で発生し、water-tightに縫合することが困難であった。また。縫合部をしわが寄らないように縫合すると、中心部が脳表面と接触した。

フロントページの続き

(74)代理人 100105821
弁理士 藤井 淳
(74)代理人 100099911
弁理士 関 仁士
(74)代理人 100108084
弁理士 中野 睦子
(72)発明者 山内 康治
京都府綾部市青野町棗ヶ市４６番地 グンゼ株式会社研究開発部内
(72)発明者 宮本 享
京都府京都市左京区松ヶ崎中町２３－３

合議体
審判長 森田 ひとみ
審判官 弘實 謙二
審判官 谷口 博

(56)参考文献 特開平８－８０３４４（ＪＰ，Ａ）
特開平１－１９２３６７（ＪＰ，Ａ）
特開平６－３１９７９４（ＪＰ，Ａ）
特開昭６４－８９６５（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.[7]，ＤＢ名)
A61L27/00