

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4922483号
(P4922483)

(45) 発行日 平成24年4月25日(2012.4.25)

(24) 登録日 平成24年2月10日(2012.2.10)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 L 27/00 (2006.01)	A 6 1 L 27/00 U
A 6 1 F 2/02 (2006.01)	A 6 1 L 27/00 V
A 6 1 L 31/00 (2006.01)	A 6 1 F 2/02
	A 6 1 L 31/00 Z

請求項の数 14 (全 13 頁)

(21) 出願番号	特願2000-504891 (P2000-504891)	(73) 特許権者	500050125
(86) (22) 出願日	平成10年7月22日 (1998.7.22)		ソフラデイム プロダクション
(65) 公表番号	特表2001-511398 (P2001-511398A)		フランス国 01600 トレプー, アヴ
(43) 公表日	平成13年8月14日 (2001.8.14)		ニュ デュ フオルマン 116
(86) 国際出願番号	PCT/FR1998/001626	(73) 特許権者	500050309
(87) 国際公開番号	W01999/006080		イメデイクス ビヨマテリヨー
(87) 国際公開日	平成11年2月11日 (1999.2.11)		フランス国 69630 シヤポノ, ゼー
審査請求日	平成17年7月21日 (2005.7.21)		ド.イ. レ トロケ (番地なし)
(31) 優先権主張番号	97/10104	(74) 代理人	100064388
(32) 優先日	平成9年8月1日 (1997.8.1)		弁理士 浜野 孝雄
(33) 優先権主張国	フランス (FR)	(72) 発明者	オリイ, フランソワ, レジ
前置審査			フランス国 69270 フオンティン
			サン マルタン, アレー デュ シヤトー
			140

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 術後癒着防止用の複合補綴材及びその製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

補綴用布と、該補綴用布の一方の表面に結合された架橋コラーゲン物質の少なくとも一つのフィルムとから構成される複合補綴材において、

前記の補綴用布がその2つの表面を隔てる三次元構造を有し、その少なくとも一方の表面は手術後の細胞増殖に対して開放されており且つ前記の補綴用布の他方の表面は少なくとも表面に前記のコラーゲン物質のフィルムが結合されており、及び

前記のコラーゲン物質がコラーゲンのヘリカル構造が加水分解劣化することなく少なくとも部分的に熱変性されているコラーゲンを含有してなるものであって、且つ

前記コラーゲン物質がコラーゲンと化学的に反応しない親水性の巨大分子添加剤の少なくとも1種を含有するものであり、前記親水性の巨大分子添加剤は、ポリエチレングリコール、デンプン、デキストラン及びセルロースより選択される

ことを特徴とする複合補綴材。

【請求項 2】

補綴用布が隙間のある構造をもつものであることを特徴とする請求項1記載の複合補綴材

【請求項 3】

フィルムの厚みが補綴用布の厚みよりも小さいことを特徴とする請求項1記載の複合補綴材。

【請求項 4】

フィルムの厚みが複合補綴材の厚み全体の2%~10%であることを特徴とする請求項1記載の複合補綴材。

【請求項5】

フィルムの厚みが30 μ m~100 μ mであることを特徴とする請求項1記載の複合補綴材。

【請求項6】

コラーゲン物質が酸化分断と37 $^{\circ}$ Cを越える加熱とにより変性されたコラーゲンであって、該コラーゲンと化学的に反応しない親水性の巨大分子添加剤の少なくとも1種の存在下で架橋されたコラーゲンからなるものであり、前記親水性の巨大分子添加剤は、ポリエチレングリコール、デンプン、デキストラン及びセルロースより選択されることを特徴とする請求項1記載の複合補綴材。

10

【請求項7】

コラーゲンが過沃素酸又はその塩を用いて酸化分断することにより変性されて自己架橋性となったものであることを特徴とする請求項6記載の複合補綴材。

【請求項8】

フィルムが補綴用布を構成する繊維に毛管吸収によって結合されていることを特徴とする請求項1記載の複合補綴材。

【請求項9】

フィルムが補綴用布にフィルムの外面から測定して750 μ m未満の奥行きにわたって結合されているものであることを特徴とする請求項8記載の複合補綴材。

【請求項10】

親水性の巨大分子添加剤が3000ダルトンよりも大きい分子量をもつものであることを特徴とする請求項1記載の複合補綴材。

20

【請求項11】

親水性の巨大分子添加剤が3000~20000ダルトンの分子量をもつ親水性重合体であることを特徴とする請求項10記載の複合補綴材。

【請求項12】

親水性の巨大分子添加剤がポリエチレングリコールであることを特徴とする請求項11記載の複合補綴材。

【請求項13】

コラーゲン物質が1:1~9:1のコラーゲン/親水性添加剤の比を有すものであることを特徴とする請求項1記載の複合補綴材。

30

【請求項14】

補綴用布が結合系によって互いに連結された2つの相対する多孔質面を有し、その一方の面は手術後の細胞増殖に対して開放されており且つ他方の面はコラーゲン物質のフィルムによって前記の細胞増殖に対して閉ざされていることを特徴とする請求項1記載の複合補綴材。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、手術後の癒着を防止するための複合補綴材に関するものであり、特に内臓又は体壁(parietale)の手術の分野において用途が認められる。本発明は、例として内臓脱出又はヘルニアの修復における体壁手術において使用することを意図した複合補綴材について説明する。

40

【0002】

手術後の癒着は、癒痕形成(cicatrisation)の標準的プロセス(processus)の間に外科的行為によって偶発的に引き起こされる全ての非解剖学的な繊維結合を包含する。手術後の癒着は、考慮される手術に拘わらず外科分野の全てにおいて生じ得る。手術後の癒着は、一般的に、深刻であればあるほど外科的外傷が大きくなり、しかも劈開面(間質連結組織、滑膜、腱鞘、腹膜の漿膜及び胸膜の漿膜など)を正常に守る組織によりいっそう悪影響を及ぼす。組織の外科的外傷の後に次々に生理学的事象が起こり、その主な時期は次のように単純化される:すなわち、

50

- 時間 0 (t 0) : 外科的外傷、毛管侵入 ;
 - 時間 0 から数分後 : 凝集、繊維素網の形成、走化性因子の放出 ;
 - 時間 0 (t 0) から 12 ~ 48 時間後 : 白血球、主として多核白血球の集注 ;
 - 時間 0 (t 0) から 24 時間 ~ 5 日後 : 白血球、主としてマクロファージの集注 ;
 - 時間 0 (t 0) から 4 ~ 8 日後 : 線維芽細胞の集注 ;
 - 時間 0 (t 0) から 5 ~ 14 日後 : 癒痕形成反応の共同分化 (differentiation conjonctive) ;
 - 時間 0 (t 0) から 15 ~ 180 日後 : 癒痕の再成形
- として単純化される。

10

【 0 0 0 3 】

正確なメカニズムは幾つかについては、特に癒痕形成反応の強さの決定に関しては未だに知られていないが、最初の数日が癒着の形成の原因となる繊維芽細胞の集注を条件付けることから、この最初の数日が解決を与えるようにあると思われる。

【 0 0 0 4 】

このような理由で、かかる手術後の癒着は、主として慢性痛、閉塞性症候群及び女性の不妊症として分類し得る症候群を誘発し得る。また、手術後の癒着は、再手術の際に誤りを生ずる恐れ(数度にわたり行われる開胸手術又は開腹手術の間の心筋又は腸内の細胞又は病原菌の侵入)を著しく増大し、一方、手術時間が長くなるので、予備解剖はかかる場合には極めて具合が悪い。

20

【 0 0 0 5 】

この問題の一つの解決策は、癒着しないことが望まれる組織(structure)同士の間物理学的障壁(barrier)を挿入することにある。しかしながら、所望の障壁の効果は、この障壁に固有の接着力の問題を有する。その理由は、この障壁が非吸収性の物質からなる場合には、この障壁それ自体がある時間の間にわたって癒着の原因であり得るからであり ; またこの障壁が吸収性である場合には、その吸収が癒着それ自体を引き起こさないように十分に非炎症性でなければならないからである。

【 0 0 0 6 】

従って、ある物質(materiau)が癒着の恐れを減じることができるべきものであるためには、多数の特性の中から、幾つかの特性、すなわち次の特性 :

30

- 前記の障壁を構成又は合成する物質が、細胞の再増殖(recolonisation)に対して空間を提供しないようにその少なくとも一つの表面について実質的に滑らかで且つ非多孔性でなければならない ;
 - 前記の物質の表面は元の細胞の癒着を制限しなければならない
- という特性が有することが必要である。

【 0 0 0 7 】

この問題を解決するためには、体内で水和によって迅速にヒドロゲルを形成する疎水性で且つ不活性な合成重合体、例えば発泡PTFE又は吸収性重合体物質、例えばヒアルロン酸エステル又は変性セルロースを基材とする重合体を使用されている。

【 0 0 0 8 】

40

それにも拘わらず、前記の障壁はまた、特に内臓及び体壁の手術ばかりではなく整形外科手術又は神経外科手術においても、外科的再形成の要素として機能を果たすことを可能にする機械的強度も備えていなければならない。一般に、補綴用布(tissues prothetique)、特に体壁の機能不全、例えばヘルニア及び内臓脱出の治療において知られている補綴用布は、外科的再形成に対して付加的な機械強度を有する。かかる補綴用布は有効であればあるほどその局部許容性がよくなり、その組織同化(integration)すなわち一体化が緊密でしかも早い。このような理由から、これらの指標(indication)について最も効果的な公知の補綴用布は、一般に極めて多孔質であり、しかもできる限り迅速に体内に同化するように設計されている。前記の“多孔質”という用語は、布の表面の少なくとも一方がざらざらしており規則的に又は不規則的に分布した間隙又は空孔(alveoles)を有し且つ細胞

50

の増殖(colonisation)を促進するという特徴を意味する。従って、これらの布は、例えば内臓と接触すると癒着を促進するので、いわゆる腹膜前方又は腹膜後方の部位においてその使用が制限される。また、ある場合には、特に常習的な内臓脱出の場合においては、厳密な腹膜前方の部位での移植は、広範囲にわたる漿膜の欠損が存在するために、困難であり、不可能な場合さえもある。

【0009】

従って、手術後の癒着を防止するという問題を解決することができる製品を利用可能にするという要求が存在し、一方では同時に細胞の再増殖及び組織同化に供される補綴用補強材であって著しい腹膜の損傷を伴った内臓脱出、すなわち腹腔鏡検査法による小さな内臓脱出及びヘルニアの治療に使用できる補綴用補強材に対する要求が存在する。

10

【0010】

最後に、特許出願W0-A-96/08277号公報には、補綴用布、この場合に吸収性又は非吸収性の格子と、該補綴用布の一方の面に結合された架橋コラーゲン物質、この場合には乾燥状態で凝集させたコラーゲンのゲルの少なくとも一つのフィルムとから構成される複合補綴材が記載されている。このように構成された複合補綴材は、内臓脱出及びヘルニアの治療に用途が見出され、しかも発明者らによれば、コラーゲン膜は形成し得る手術後の癒着をなくすることを可能にする分離帯域を構成するという理由から、手術後の癒着を防止する。コラーゲン膜の吸収時間が長時間存続することは、豚について行った実験から明らかであり、この出願明細書に記載されている。

【0011】

20

材料の吸収は多かれ少なかれ催炎症性(proinflammatoire)であることから、吸収性の物質が約10日を超えて存続すると、適用部位において炎症細胞の消失の遅れを招き得る。この活性化された炎症細胞(本質的にマクロファージ)が持続性して存在すると、繊維芽細胞の刺激に導く活性化を次々に生じ、それ自体が癒着の直接形成の原因となる。腹膜の被覆の原因となる中皮細胞は、その迅速な再生能(5又は6日目に出現)について知られているので、前記の物質に基づく障壁効果を手術後8~10日目を越えて保持することは、不必要であるばかりではなく、癒着防止の原理にも実質的に反する。

【0012】

従って、前記の特許出願明細書に記載されているような、合成格子と組み合わせたコラーゲン膜を使用すると、その比較的遅い吸収性のために、ある場合には初期癒着の原因となり得、従って手術後の癒着を防止するという問題を解決するのに不適當であり得、また同時に細胞再増殖及び組織同化に供する補綴用補強材を提供するのに不適當であり得る。また、その比較的遅い吸収性は、前記の合成格子の有効性及び初期の再増殖を制限する。前記の合成格子はそれを組込まなければならない場合には、すなわち最初の二週間はコラーゲン膜で被覆される。

30

【0013】

従って、本発明の主題は、特許出願W0-A-96/08277号公報に定義されている種類の複合補綴材であって、効果的な組織同化を可能にし、それとコラーゲン物質のフィルムの迅速な吸収とを両立させ得る複合補綴材である。

【0014】

40

本発明によれば、この歩みより(compromis)は下記の特徴:すなわち、a) 特定の格子、この場合には三次元補綴用布、すなわち、布の二つの表面を隔てるある一定の厚みを有する布を選択すること;及び布の一方の面が手術後の細胞増殖に開放されていること;

b) 前記の布のもう一方の表面、すなわち細胞増殖に開放されている面と反対側の面に対してコラーゲンフィルムを少なくとも表面に又は場合によってはある一定の奥行きまで結合させること;及び、

c) 特定のコラーゲン物質、すなわちヘリカル構造が加水分解劣化することなく少なくとも部分的に熱変性されているコラーゲンを選択すること、を組み合わせることによって達成される。

50

【0015】

この組み合わせは、組織の増殖が直ちに、それ自体比較的早く、例えば保持されたコラーゲン物質を考慮に入れると約10日以内に生じるコラーゲンフィルムの吸収とは完全に独立して且つある意味においては複合補綴材の一体性を損なうことなく進行することを可能にする。

【0016】

本発明によれば、組織同化時間と、コラーゲン物質吸収時間とは、同じ大きさであると推察され、これはほとんどの場合、補綴用布が例えば腹壁の内面上で完全に一体化されており且つ力学的に有効である場合には、コラーゲン物質が完全に吸収され、それによって複合補綴材の事後の癒着性が除去されることを意味する。

10

【0017】

本発明によれば、補綴材の体壁又は内臓への同化はコラーゲン物質の吸収によって妨害されない。

【0018】

“開放された面”という用語は、この面が三次元の布の厚みによってある一定の奥行きをもつ間隙又は空孔を含んでいることを意味する。これらの間隙又は空孔は布の厚みを、すなわち一方の面から他方の面に完全に又は不完全に突き抜けている。前記の間隙又は空孔が完全に貫通している場合には、これは隙間のある補綴用布と呼ばれるであろう。

【0019】

本発明によれば、補綴用布の反対側のコラーゲン膜の表面は実質的に滑らかで非多孔質であることが好ましい。

20

【0020】

補綴用布は、例えば、該布の厚みによって互いに隔てられているが結合系によって相互に連結されている2つの相対する多孔質表面を有してなる。

【0021】

例として、補綴用布の組織すなわち織り目は、その厚みの範囲内で横溝又は横孔の多様性を決定し、横溝又は横孔は実質的に互いに平行しており、2つの多孔質面それぞれに面して前記の布のいずれかの側に通じ、そのためにその内部は結合系が実質的に存在しない。

【0022】

コラーゲン物質はコラーゲンと、コラーゲンと化学的に反応しない親水性の巨大分子添加剤の少なくとも1種とを含有してなるものであることが好ましい。

30

【0023】

“コラーゲンと化学的に反応しない”という表現は、存在するコラーゲンと反応することができず、特にその架橋中にコラーゲンと共有結合を形成しない化合物を意味すると理解されるべきである。

【0024】

前記のフィルムの厚みは補綴用布の厚みよりも小さいものであり、例えば複合補綴材の厚み全体の2%~10%、好ましく約30 μm ~100 μm 、さらに好ましくは約50 μm ~75 μm であるのが都合がよい。

【0025】

コラーゲン物質は、酸化分断と37 $^{\circ}\text{C}$ を超える加熱とにより変性され、前記コラーゲンと化学的に反応しない親水性の巨大分子添加剤の少なくとも1種の存在下で架橋されたコラーゲンからなるものであることが好ましい。

40

【0026】

一般に、このコラーゲン物質は次の方法、すなわち

- 酸化分断によって変性されたコラーゲン溶液を調製し；
- 前記の溶液を37 $^{\circ}\text{C}$ よりも高い温度に加熱することによって処理し；
- 得られたコラーゲン溶液を、コラーゲンと化学的に反応しない親水性の巨大分子添加剤の少なくとも1種と混合し；
- 前記の混合物のpHを中性pHに調整する

50

工程からなる方法によって得られる。

【0027】

その結果として得られるコラーゲン物質であって本発明の複合補綴材の一部を構成するコラーゲン物質は、生体適合性であり、毒性がなく、しかも2週間以内に生体内で吸収される。コラーゲン溶液を形成するのに使用されるコラーゲンは、動物起源のものであるか又はヒト起源のものであるかどうかは区別をつけないが、天然産のコラーゲンであり、酸性pHで又はペプシン消化による処理後に溶解するものであることが好ましい。特に、ウシのI型のコラーゲンあるいはヒトのI型又はIII型のコラーゲンであってもよいし、又はこれらの混合物であってもよい。

【0028】

酸化分断工程は、自己架橋性にすることを目的として、過沃素酸又はその1種の塩を用いて行うのが好ましく、従って、架橋は架橋剤を使用せずに行うことができる。

【0029】

前記のフィルムは、補綴用布に、補綴用布内の構成繊維の毛管吸収によって、補綴用布の少なくとも表面に、好ましくはある厚みにわたって結合される。

【0030】

コラーゲン物質は、補綴用布内の構成繊維の毛管吸収によって、補綴用布の表面にフィルムの外面から測定して750 μ m未満の奥行きにわたって結合されたフィルムの形状であるのがさらに好ましい場合もある。

【0031】

親水性の巨大分子添加剤は、3000ダルトンよりも大きい分子量をもつものであるのが都合がよく、3000~20000ダルトンの分子量をもつ親水性重合体であることが好ましい。かかる添加剤は、例えばポリエチレングリコール、多糖例えばデンプン、デキストラン及びセルロース、並びにカルボキシ官能基をもつ変性多糖である。親水性の巨大分子添加剤は、ポリエチレングリコールであるのが好ましい。

【0032】

親水性添加剤の重量濃度は、コラーゲンの重量濃度の2倍から10倍未満であるのが好ましい。コラーゲンの架橋は4~30、好ましくは18~25の範囲の温度で行い得る。

【0033】

複合補綴材は、前記に定義したようなコラーゲンからなるフィルムと、親水性の巨大分子添加剤の少なくとも1種とを、コラーゲン/親水性添加剤の重量比で1/1~9/1、好ましくは2/1~4/1、さらに好ましくは3/1で含むことが好都合である。

【0034】

本発明によれば、複合補綴材は外観及び機能それぞれが異なっている2つの表面、すなわち手術後の細胞増殖を受け入れ且つ進行させるために多孔質であるか又は一方の側に開放されている一つの面と、癒着することなく組織を隔てるために塞がれている他方の面とから構成される。

【0035】

コラーゲン物質のフィルムは、連続しており、平滑で且つ非多孔質であり、完全に補綴用布を被覆していることが好ましく、内臓同士の接触から補綴材を保護するように補綴用布の両端を越えてはみ出ているのがさらに好ましい。このはみ出しは例えば5~10mmである。

【0036】

コラーゲン物質のフィルムは、分離面を構成しないように、同時に補綴用布の他方の面上に開放されている多孔性(間隙)を維持しながら、表面浸透(侵入)によって補綴用布に緊密に結合され、しかも層剥離し得ない。

【0037】

また、コラーゲン物質のフィルムは、製品の取り扱いやすさを保持し且つ腹腔鏡法により使用可能であるように可撓性であるのが好ましい。

【0038】

10

20

30

40

50

コラーゲン物質のフィルムは、再び水化されると、断片化することなく且つ補綴材の固定化をさらに困難にすることなく、補綴用布に初期の機械特性(可撓性及び弾性)を回復させる。また、コラーゲン物質のフィルムは透明であり、配置された場合にはべとつかないものであり得る。その迅速な吸収は、初期の癒着現象、すなわち手術後1週間内に、すなわち反対側の面の同化に必要な期間中に初期の癒着現象に対する保護を確実にする。その吸収の際には、その弱い炎症性及び/又は免疫原性は、前記フィルムの反対側の組織の増殖を妨げない。

【0039】

本発明は、添付図面を参照して、例として示した好ましい態様に関する詳細な説明から、よりよく理解されるであろう。

10

【0040】

- 図1は、本発明の複合補綴材の透視図である。

【0041】

- 図2は、本発明の複合補綴材のフィルム側から実際の大きさの20倍の倍率で見た複合補綴材の顕微鏡写真である。

【0042】

- 図3は、実際の大きさの30倍の倍率の、図2の複合補綴材の顕微鏡写真である。

【0043】

- 図4は実際の大きさの120倍の倍率の図2及び3の同じ複合補綴材の別の顕微鏡写真である。

20

【0044】

- 図5は、本発明の複合補綴材の布側から実際の大きさの25倍の倍率で見た複合補綴材の顕微鏡写真である。

【0045】

- 図6は、実際の大きさの40倍の倍率の、本発明の複合補綴材の横断面図である。

【0046】

- 図7は、本発明の複合補綴材のを構成する補綴用布の編み目の略図である。

【0047】

図1を有効に参照すると、本発明の複合補綴材は、一般に参照番号1により示される。前記補綴材は、2つの表面4及び5をもつ補綴用布2を含み、その一方の面はコラーゲン物質のフィルム3で被覆されている。補綴用布2は隙間のある三次元構造、特に“ハネカム”構造を有し、従って前記の表面4と表面5とを隔てているある一定の厚みを有する。この布は、好ましくは二重みぞ板(double fontune)上に形成されたラッセル(Rachel)編みを用いて得ることができる。二重溝の間隔及び糸の供給速度は、約90g/m²の重量当たりにつき1~3mmの厚み、例えば約1.8mmの厚みをもつ三次元(三次元構造)の完成布が得られることを可能にする。得られた布の最終特性は、用いた最初の材料、例えばマルチフィラメント50 dtex PESポリエステル、温度及び硬化時間と選択することにより編み方(tricotage)とは関係なく得られる。紡糸以外には、糸及び布は他の処理を受けていない(糊付け処理も洗浄処理もを受けていない)。かかるコラーゲンが存在していない布は、標準NFG 07119に従って、縦糸として約18 daN~約30 daNの引張り強さと約25%~37%の破断時伸びを有し、横糸として約9 daN~約15 daNの引張り強さと約60%~88%の破断時伸びを有する。

30

40

【0048】

かかる複合布は5層の糸の縦編みにより、図7の略図に従って形成し得る。この図において、糸のそれぞれの層はAからEに至る文字によって識別され、編物記載システム(un systeme de description du tricot)に使用されるそれ自体の概略は当業者に熟知され且つ理解可能であり、また本願明細書では詳細に記載していない。図7に従って、本発明の好ましい補綴用布は前記のように2つの独立した多孔質表面から構成される。示した例において、これらの2つの面は、それ自体、A、B及びD、Eとしてそれぞれ示した2層の糸から構成され、層A、Bは手術後の細胞増殖を受け入れ且つ進行させるために水滴の形状

50

の開口を持つ面を提供し、層 D、E はコラーゲン物質のフィルムによって塞がれる六角の開口をもつ面を提供する。補綴用布は二重溝板をもつラッセル(Rachel)織機で編織し得る。この場合、糸 A、B 及び D、E に対応するバー(barres)の全ては、全部 ~ 1 個の空間(un plein-un vide)に通される。結合糸の層は参照記号 C で示され、沢山の隙間を貫く。異なる糸の層 A ~ E は全て同時に編まれる。従って、結合糸はそれぞれの面の開口部の外端部に沿って分布し且つ一方の面から他方の面まで実質的に垂直に広がり、結合糸が形成される横溝の容量が過度に大きくなるように防止する。次いで、仕上げ布はオープン中で約170 ~ 約220 の温度に加熱することにより簡単に安定化させ得る。

【0049】

前記のような三次元隙間構造をもつ補綴用布をコラーゲン物質のフィルムと組み合わせた複合補綴材は次のようにして製造し得る。

【0050】

コラーゲンを含有する溶液を、予め親水性の巨大分子添加剤と、場合によってはグリセロールと共に酸化分断し、加熱することによって変性させる。次いで、この溶液を平坦な疎水性の不活性支持体上に均一に展開させて2つの重ね合わせた薄層からなるフィルムを形成させる。

【0051】

これを行うために、前記の溶液の第一の薄層を塗布した。該溶液中のコラーゲン、親水性の巨大分子添加剤及び存在する場合にはグリセロールの重量濃度それぞれ、コラーゲンについては約2 ~ 6%、親水性の巨大分子添加剤については約0.6 ~ 2%、グリセロールについては約0.3 ~ 0.8%であることが好ましい。この第一の薄層は約0.035 ~ 約0.27 g/cm²の密度を有し、複合補綴材中に存在するコラーゲンフィルムの最終的密度の約70 ~ 90%に相当する。この第一の薄層を冷却することによってゲル化させた後に、その表面に前記の溶液の第二の薄層を塗布した。第二の薄層は第一の薄層の調製に使用した溶液と同じ溶液に基づくものであるが、5 ~ 50%のエタノール濃度に調整されることが好ましい。この第二の薄層は複合補綴材中に存在するコラーゲンフィルムの最終的密度の約10 ~ 30%に相当する。

【0052】

前記で得られた1.8mm程度の厚みを有する三次元隙間構造をもつ補綴用布は、ゲル化する前の第二の薄層上に該布の六角の開口をもつ表面を介して張り合わされて、架橋コラーゲンの乾燥中に定着化(ancrage)が行われる。反応後に、複合補綴材は、疎水性の不活性支持体から単離される。

【0053】

図2は、三次元構造の布を用いて前記のようにして得られた複合補綴材の写真である。図2から、コラーゲン物質のフィルムのすぐ下の補綴用布の構造、並びに六角形の横溝及び布を構成する繊維のよじれの痕跡が極めてよく認められる。また、この図の下部には、逆向きの“Y”字に似た補綴用布の一部分の断面の形が認められる。

【0054】

図3は、上記と同じ写真を示すが、さらに拡大(実際の大きさの30倍)した写真を示す。この写真は補綴用布の逆向きの“Y”字の形をした部分の一つ及びコラーゲン物質のフィルムの端部をさらに明確に示す。

【0055】

図4は、実際の大きさの120倍に拡大した前記と同じ補綴材を表す。この写真は、写真の必要のために切断する際にスカート形で補綴用布を越えて伸びるコラーゲン物質のフィルムの端部を明確に示している。この写真の左端に近い左側下部において、コラーゲン物質が繊維の中に毛管現象によって上昇し、この効果が補綴用布のフィルムの耐層剥離性に部分的に应答することも認められるであろう。最後に、図2 ~ 4の全てにおいて、前記のフィルムは連続しており、平滑であり、その表面に合成繊維が現れていないことが認められるであろう。

【0056】

10

20

30

40

50

図5は、同じ補綴材の他方の側、すなわち布側の写真を示し、完全に平滑な内表面をもつコラーゲンフィルムを布の表面にもつ補綴用布の三次元隙間構造を明確に例証している。

【0057】

最後に、図6は、前記と同じ補綴材の実際の大きさの40倍の断面の写真を示し、コラーゲン物質のフィルムの厚みの概要を示す。これは写真の中心線の右側にわずかに位置し、写真の右側の完全に濃黒部は写真支持体である。従って、フィルムが約 $50\mu\text{m}$ ~ $75\mu\text{m}$ の厚みをもつが、コラーゲン物質もまた、約 $750\mu\text{m}$ の深さまで補綴用布の繊維中に毛管現象によって吸収されていることも明らかである。

【0058】

臨床試験は、HarrisとCollによってSurgery, 117(6), p.663-669 (1995)に“Analysis of the Kinetics of Peritoneal Adhesion Formation in the Rat and Evaluation of Potential Antiadhesive Agents”として報告されている方法に従って、手術後の癒着に研究に広く使用され、有効と認められているラットの盲腸の癒着のモデルを用いて行った。試験は、内臓の壁と盲腸とが互いに接触している 2cm^2 の表面に剥離と脱水状態を作ることからなる。対照群は、このようにして作られた傷を保護する製品を入れていない。対照群と、下記の表1の保護用品を入れてあるラット群とを比較した。

【0059】

表I

	供試表面に対する癒着表面の発生割合(動物の数/動物の総数)	癒着面積(cm^2)	傷の面積に対する癒着面積の%	形成された癒着を引き剥がすために必要な最大の力(N)
対 照	44/45	1.27	63	1.25
コラーゲン物質のフィルムの挿入	0/10	0	0	0
3次元の間隙のある補綴用布の挿入	12/12	1.62	81	1.28
本発明の例の複合補綴材の挿入	1/12	0.11*	6*	0.37*
ヒアルロン酸を基材としたフィルム(SEPRAFILM®)の挿入	2/10	0.85	43	0.93

* = 盲腸の癒着を生じた一匹の動物について得られた値

本発明の複合補綴材を用いて行った試験は、複合補綴材が体内に移植開始した時から癒着を防止することを可能にすること及び特定のフィルムが1週間以内に生体内で吸収されることことを示している。補綴用布の増殖(colonization)は、布が体内に完全に同化して、フィルムが吸収されると、特に内臓脱出の治療においてその補強機能を完全に果たすように、三次元構造の厚みの中に、他の表面を介して行われる。

【0060】

これらの結果は手術後6週間後に確認され、癒着は全く認められなかった。

【図面の簡単な説明】

【図1】 本発明の複合補綴材の透視図である。

【図2】 本発明の複合補綴材のフィルム側から実際の大きさの20倍の倍率で見た複合補綴材の顕微鏡写真である。

【図3】 実際の大きさの30倍の倍率の図2の複合補綴材の顕微鏡写真である。

【図4】 実際の大きさの120倍の倍率の図2及び3の同じ複合補綴材の別の顕微鏡写真である。

【図5】 本発明の複合補綴材の布側から実際の大きさの25倍の倍率で見た複合補綴材の

顕微鏡写真である。

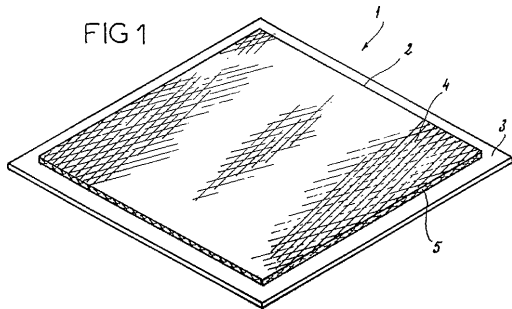
【図6】 実際の大きさの40倍の倍率の本発明の複合補綴材の横断面図である。

【図7】 本発明の複合補綴材の一部を構成する補綴用布の編み目の略図である。

【符号の説明】

- 1 複合補綴材
- 2 補綴用布
- 3 コラーゲン物質のフィルム
- 4 補綴用布表面
- 5 補綴用布表面
- A、B、C、D、E 結合系の層

【図1】



【図2】

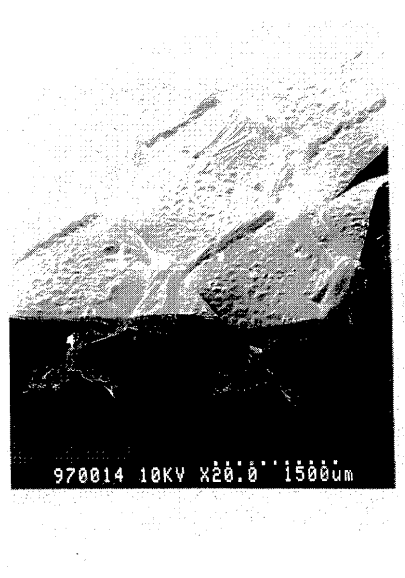


FIG 2

【 図 3 】



FIG 3

【 図 4 】

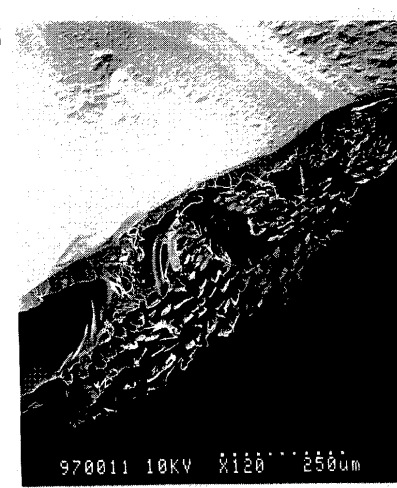


FIG 4

【 図 5 】



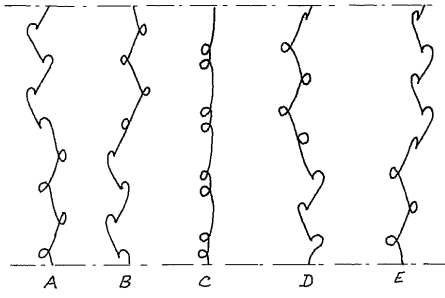
FIG 5

【 図 6 】



FIG 6

【 図 7 】
FIG 7



フロントページの続き

- (72)発明者 テラン, ミシエル
フランス国 69002 リヨン, リュ アルフオンス フオチエ 4
- (72)発明者 グラヴァナ, フィリップ
フランス国 69450 イリニイ, グランド リュ 23
- (72)発明者 タヨ, ジヤン - ルイ
フランス国 69890 ラ ツール ド サルヴァニイ, リュ デ グルファイエレ 1

審査官 小森 潔

- (56)参考文献 特開平07 - 116242 (JP, A)
特開平03 - 295561 (JP, A)
特開平08 - 052204 (JP, A)
特開昭62 - 047364 (JP, A)
特開昭63 - 033400 (JP, A)
特開平03 - 176064 (JP, A)
国際公開第96 / 008277 (WO, A1)
特開昭59 - 160465 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61L 27/00-27/60
CA/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)