

(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2007-534369  
(P2007-534369A)

(43) 公表日 平成19年11月29日(2007.11.29)

(51) Int.CI.	F 1	テーマコード (参考)
A 61 B 17/00 A 61 F 2/00	(2006.01) (2006.01)	A 61 B 17/00 A 61 F 2/00 320 4 C 060 4 C 097

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 18 頁)

(21) 出願番号	特願2006-551276 (P2006-551276)
(86) (22) 出願日	平成17年1月21日 (2005.1.21)
(85) 翻訳文提出日	平成18年9月20日 (2006.9.20)
(86) 國際出願番号	PCT/US2005/001847
(87) 國際公開番号	W02005/070302
(87) 國際公開日	平成17年8月4日 (2005.8.4)
(31) 優先権主張番号	60/538,365
(32) 優先日	平成16年1月21日 (2004.1.21)
(33) 優先権主張國	米国(US)

(71) 出願人	502274071 クック インコーポレイテッド アメリカ合衆国 インディアナ州 474 04 ブルーミントン 750 ダニエル ズ ウエイ
(74) 代理人	100083895 弁理士 伊藤 茂
(72) 発明者	アームストロング, デーヴィッド, エ ヌ. アメリカ合衆国 30350 ジョージア 州, アトランタ, ブランドン ホール ドライブ 1777
F ターム(参考)	4C060 MM24 4C097 AA30 BB01 CC01 EE19

最終頁に続く

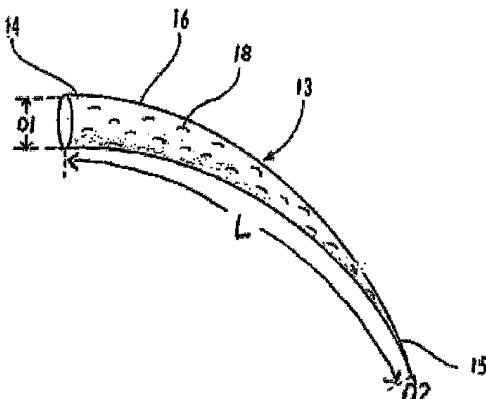
(54) 【発明の名称】瘻を閉じるための移植可能な移植片

## (57) 【要約】

瘻の一次口を閉鎖するために瘻管内に挿入することができる移植可能な移植片が提供される。

移植片は、より小さい尾部端へかけて連続的に先細になっているトランペット状の頭部を備える湾曲し概ね円錐形とすることができます。移植片は、異種移植片物質などの単一の物質で作る一体型ユニットとすることができます。  
。

单一及び複数の瘻を閉じる方法もまた提供される。



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

第一直径を備えた第一端と、該第一直径より小さい第二直径を備えた第二端とを有し、湾曲し、概ね円錐形の本体を有し、該本体が、該第一端と該第二端の間で連続的に先細になっている、瘻を閉じるための移植可能な移植片。

**【請求項 2】**

該本体の長さが約 5 から約 10 センチメートルである請求項 1 に記載の移植片。

**【請求項 3】**

該第一直径が約 2 から約 15 ミリメートルで、該第二直径は約 0.5 から約 3.5 ミリメートルである、請求項 1 又は 2 のいずれかに記載の移植片。 10

**【請求項 4】**

該移植片が単一の物質から作られている請求項 1 乃至 3 のいずれかに記載の移植片。

**【請求項 5】**

該移植片が一体型のユニットである請求項 1 乃至 4 のいずれかに記載の移植片。

**【請求項 6】**

該移植片が、ヒトドナーの死体材料と動物組織の異種移植片の中から選択した生物学的物質を有する請求項 1 乃至 5 のいずれかに記載の移植片。 20

**【請求項 7】**

該移植片が細胞外マトリクス物質を有する請求項 1 乃至 6 のいずれかに記載の移植片。

**【請求項 8】**

該移植片が小腸粘膜下組織を有する請求項 1 乃至 7 のいずれかに記載の移植片。 20

**【請求項 9】**

該移植片が注入可能な異種移植片を有する請求項 1 乃至 8 のいずれかに記載の移植片。

**【請求項 10】**

該本体の外側表面に更に突起部を有する請求項 1 乃至 9 のいずれかに記載の移植片。

**【請求項 11】**

該移植片が、被移植体細胞での内部成長を可能にする原形を保った部分を有する物質を有する請求項 1 乃至 10 のいずれかに記載の移植片。 30

**【請求項 12】**

該移植片が血管形成を促進する物質を有する請求項 1 乃至 11 のいずれかに記載の移植片。

**【請求項 13】**

該移植片が特定部位の組織の再形成を促進する物質を有する請求項 1 乃至 12 のいずれかに記載の移植片。

**【請求項 14】**

該移植片が抗感染の物質を有する請求項 1 乃至 13 のいずれかに記載の移植片。

**【請求項 15】**

該移植片が更に薬剤を有する請求項 1 乃至 14 のいずれかに記載の移植片。

**【請求項 16】**

第一直径を備えた頭部と、より小さい第二直径を備えた尾部の間が連続的に先細になっている概ね円錐形の本体を有し、該移植片の長さが約 5 から約 10 センチメートルであるところの瘻を閉鎖するための移植可能なプラグ。 40

**【請求項 17】**

該プラグが単一の異種移植片物質で作られている請求項 16 に記載のプラグ。

**【請求項 18】**

該プラグが小腸粘膜下組織から作られている請求項 16 又は 17 のいずれかに記載のプラグ。

**【請求項 19】**

該本体が湾曲している請求項 16 乃至 18 のいずれかに記載のプラグ。

**【請求項 20】**

50

瘻を閉鎖するための方法であつて、

a. 頭部端からより小さい尾部端にかけて連続的に先細になっている概ね円錐形の本体を有し、該本体が単一の物質を有するところのプラグを提供することと、

b. 該プラグの尾部端を瘻の一次端を通して該プラグの頭部端が瘻の一次端に接触するまで瘻内に引き込むこと、を有する。

【請求項 2 1】

更に、該プラグの第一端か該プラグの第二端、又は該プラグの該両端を縫合糸で固定することを含む請求項 2 0 に記載の方法。

【請求項 2 2】

更に、中央内腔を有する固定器具を提供し、該固定器具を該プラグの尾部端の上に置き、該固定器具を皮膚面の高さに固定することを含む請求項 2 0 又は 2 1 のいずれかに記載の方法。 10

【請求項 2 3】

該物質が小腸粘膜下組織を有する請求項 2 0 乃至 2 2 のいずれかに記載の方法。

【請求項 2 4】

該プラグがプローブ又は内視鏡を用いて瘻内に引き込まれる請求項 2 0 乃至 2 3 のいずれかに記載の方法。

【請求項 2 5】

該プラグの該尾部端がプローブ又は内視鏡に取り付けられている請求項 2 0 乃至 2 4 のいずれかに記載の方法。 20

【請求項 2 6】

更に、瘻内に接着剤を導入することを含む請求項 2 0 乃至 2 5 のいずれかに記載の方法。  
。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

(関連技術)

本発明は、合衆国法典第 35 卷米国特許法第 119 条 (e) に基づき、2004 年 1 月 21 日に出願された米国仮出願第 60/538,365 号を本発明の一部としてここに援用し、出願日の利益を主張する。 30

【0 0 0 2】

瘻を閉鎖するための移植片が提供される。移植片は、初めに尾部を瘻内に引き込んで瘻を完全に閉鎖することができ、それによって、外科的な瘻孔切開術及びそれに付随する合併症を避けることができる。

【背景技術】

【0 0 0 3】

瘻は、一般的にヒトに生じる。そのような瘻は、先天的なものであることもあるし、又は例えば感染症、炎症性腸疾患（クローン病）、照射、外傷、出産や手術などによって引き起こされることもある。 40

【0 0 0 4】

瘻のいくつかは、膣と膀胱の間（膀胱膣瘻）又は膣と尿道の間（尿道膣瘻）に生じる。これら瘻は、出産中の外傷によって引き起こされることがある。これらの瘻に対する従来の手術は、複雑でとても満足のいくものではなかった。

【0 0 0 5】

他の瘻としては、限定はしないが、気管食道瘻、胃皮膚瘻及び肛門直腸瘻を含む。例えば、肛門直腸瘻は、肛門直腸と膣の間（直腸膣瘻）、肛門直腸と膀胱の間（直腸膀胱瘻）、肛門直腸と尿道の間（直腸尿道瘻）又は肛門直腸と前立腺の間（直腸前立腺瘻）に生じることがある。 50

肛門直腸瘻は、図1及び2で示す歯状線1として知られる解剖学的目印を形成する先端肛門管の境界線の周囲にある肛門腺での感染症から生じることがある。ヒトにはそのような腺がおよそ20から39ある。

肛門腺での感染症によって膿瘍が生じ、次いで括約筋を貫いて又は周囲を通って肛門周囲に進行する。そこで膿瘍は自然に又は外科的に流出する。結果として生じる管は瘻として知られている。瘻の内側開口は、通常、歯状線に位置し、一次口2として知られている。外側（外部）開口は、肛門周囲の皮膚にあり、二次口3として知られている。

#### 【0006】

図1及び2は、肛門直腸瘻がとりうる様々な経路の例を示している。これら経路は、その複雑さが異なる。一次口2から二次口3にかけて真直ぐな経路をとる瘻は、単純瘻4として知られている。一次口2から分岐する複数の管を含み複数の二次口3を有する瘻は、複雑瘻5として知られている。

#### 【0007】

肛門直腸瘻がとる解剖学的経路は、肛門括約筋6、7との関係に基づいて分類される。肛門括約筋は、二つの同心状の筋肉の束-内側、即ち内括約筋6と外側、即ち外括約筋7を含む。二つの同心状の肛門括約筋の間を通る瘻は、筋間括約筋瘻8として知られている。内括約筋6と外括約筋7の両方を貫く瘻は経括約筋瘻9として知られ、両方の括約筋の上を通る瘻は越括約筋瘻10と呼ばれる。クローン病からくる瘻は、通常これらの解剖学的経路を無視し、非解剖学的瘻として知られている。

#### 【0008】

多くの複雑瘻は、複数の管を含み、そのいくつかは出口のない末端11であり、他は複数の二次口3に繋がっている。最も一般的で複雑なタイプの瘻の一つとして図2で示すような馬蹄形瘻12が知られている。この場合、感染症は肛門腺（一次口2）で生じ、二つの瘻が肛門腺の周囲を囲むように通ることで特徴的な馬蹄形12を形成する。

#### 【0009】

瘻の外科的処置は、従来は、見えない状態で、触覚と経験だけを用いて瘻プローブを管に通し、プローブを進めていた。プローブを瘻管に通すと、重なっている組織が外科的に分離される。

これは、外科的瘻孔切開術として知られている。処置の間、分離される括約筋の量が変化するので、瘻孔切開術では括約筋の機能を損なったり、或いは、失禁さえ引き起こす場合がある。

#### 【0010】

代わりに、シートンとして知られる直径の小さいゴム排液管を管の中に挿入することによって瘻管を外科的に排膿することができる。シートンを瘻管に通した後、囲んだ組織の周りで輪を作り縛り、数週間又は数ヶ月放置することができる。この処置は、通常、その領域から汚染を排除し、瘻管を最終的な閉鎖すなわち密閉処置の前に準備の整った状態にするために行われる。

#### 【0011】

より最近では、硬化剤又はシーラント（コラーゲン又はフィブリン接着剤）を瘻管内に注入する手法が発達している。そのようなシーリング剤は、例えばリーの米国特許第5,752,974号に述べられている。これら手法の主な欠点は、接着剤が液体で、患者が一旦歩行可能になると接着剤が瘻管から流出しやすいということである。加えて、これら手法の失敗率は高い（失敗率86%に及ぶ）。ブキャナン他の“複雑な痔瘻の治療におけるフィブリンシーラントの有効性”、DIS

COLON AND RECTUM Vol.46、No.9,46: 1167-1174 (2003年9月)。通常、瘻を閉じるには接着剤を複数回注入する必要がある。いくつかの場合、シーラントを用いて瘻を閉じるには、シートンを置く第一段階と、その数週間後にフィブリン接着剤を注入する段階とから成る二段階の処置として行われる。この処置によって、感染症の残留を減らすことができ、シーラントを注入する前に瘻管を“準備の出来た状態”にすることができます。シーラント又は硬化剤を準備が整っていない、即ち、感染している瘻に一段階処置として注入すると

10

20

30

40

50

、感染が進み更に膿瘍が形成されることがある。くりぬき用器具（米国特許第5,628,762号、及び、第5,643,305号参照）などの別の方針や器具では、単に瘻を広げ閉じるのがより難しくなる。

#### 【0012】

一次口を閉じる手段としては、外科的に皮弁を形成し、それを一次口上に引っ張り縫い付けるという追加的な手段がある。この処置（肛門皮弁術）は、一次口を閉じることができるのが行うのが技術的に難しく、患者には痛みを伴い、また瘻が再発する可能性も大きい。

#### 【0013】

瘻を上手く閉じるために重要なステップは、一次口の正確に確認し、閉鎖することである。一次口を正確に確認する手段は、同時係属出願第10/945,634号（アームストロング）で開示されているように、瘻管の内視鏡での視覚化（瘻孔内視鏡検査）を含む。一旦、一次口が正確に確定されると、再発を防ぐために効果的な閉鎖が必要となる。本発明は、瘻管の一次口を効果的に塞ぐ即ち閉鎖するため使用することができる移植片を有する。

10

#### 【発明の開示】

#### 【0014】

##### （発明の概要）

本発明の目的の一つは、最低限の侵襲で瘻を閉じる新しい技術を提供することにある。別の目的は、外科的瘻孔切開術の必要をなくすることで外科的な苦痛と、その処置に伴う合併症を避けることができる技術を提供することにある。更に本発明の別の目的は、瘻を正確且つ完全に閉じることによって瘻の再発又は持続性の瘻を防ぐことにある。また本発明の別の目的は、組織の切除、括約筋損傷や失禁を伴わない技術を提供することにある。

20

#### 【0015】

本発明は、どんなタイプの瘻にも使用することができる。例えば、特許を請求する発明物と方法は、気管食道瘻、胃皮膚瘻、肛門直腸瘻、膀胱と尿道若しくは膀胱の間に生じる瘻又は体のあらゆる2つの部位間に生じる瘻を塞ぐ即ち閉鎖するために使用される。

#### 【0016】

本発明の一つの実施例においては、湾曲し、概ね円錐形の生体適合性のある移植片が提供される。移植片は、瘻の一次口を塞ぐ、即ち閉鎖するために使用することができる。移植片は、およそ5から10センチメートル（2から4インチ）の長さで、太い“トランペット状”頭部から細い糸状尾部にかけて連続的に先細になっているのが望ましい。頭部の直径は、およそ5から10ミリメートルで直径が1から2ミリメートルの尾部にかけて先細になっているのが望ましい。

30

#### 【0017】

本発明の移植片は、あらゆる好適な生物学的物質や合成物質で作ることができる。頭部と尾部は、同じ物質で作られた連続的な一片であるのが望ましい。適當な生物学的物質としては、これに限定されるものではないが、ヒトドナーの同種死体移植片や動物組織の異種移植片を含む。適當な合成物質としては、これに限定されるものではないが、ポリグラクチンやポリジオキサン及びポリグリコール酸を含む。本発明の移植片で使用する生物学的物質及び／又は合成物質は、免疫反応をほとんど生じず、感染症に対する抵抗力を生来的に有し、組織の再生を促し（移植片が周囲の組織に完全に吸収されるのではなく）、それによって瘻を閉鎖するのが望ましい。

40

#### 【0018】

本発明の移植片は、初めに尾部を、一次口を通して二次口へ向けて瘻内に引き入れることができる。

一つの実施例においては、移植片は瘻内に引き入れられ、その移植片の末端のトランペット状の頭部が序々に一次口内へ、孔へプラグを嵌め込むと同様な方法で“押し込まれる”。頭部及び／又は尾部は、更に縫合糸で固定されるか又は他の好適な手段によって固定することができ、移植片の一部分として形成することができる。

トランペット状の頭部によって、あらゆる直径の一次口に移植片を使用することができる

50

。挿入している間、グラフトに適切な力を加えることによって、グラフトの頭部が一次口にぴったりと嵌り、一次口の大きさに一致する。複数の移植片又は合成移植片を複数の瘻又は複雑な瘻で使用することができる。

#### 【0019】

本発明の付加的特徴及び長所は、当該技術分野において通常の知識を有する者であれば以下の図と好適な実施例の詳細な説明から明らかである。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0020】

##### (好適な実施例の詳細な説明)

本発明の移植片は、図1及び2で示される種類の瘻などあらゆる種類の瘻を塞ぐ即ち閉鎖するために使用することができる。本発明によって閉鎖することのできる他の種類の瘻としては、これに限定されるものではないが、気管食道瘻、胃皮膚瘻、腔と膀胱の間に生じる瘻(膀胱腔瘻)、腔と尿道の間に生じる瘻(尿道腔瘻)、肛門直腸と腔の間に生じる瘻(直腸腔瘻)、肛門直腸と膀胱の間に生じる瘻(直腸膀胱瘻)、肛門直腸と尿道の間に生じる瘻(直腸尿道瘻)、肛門直腸と前立腺の間に生じる瘻(直腸前立腺瘻)又は体のあらゆる2つの部位間に生じる瘻を含む。

#### 【0021】

本発明の移植片13は、あらゆる好適な形状を有することができる。例えば、移植片は、凸形状、凹形状、S字形状、概ね真直ぐな形状、又は瘻内に挿入し固定することができるあらゆる形状を呈することができる。移植片は、瘻の形に適合させるのに湾曲させることができ、それによって移植片を挿入し易くなり、瘻内で移植片はしっかりと納まり、患者の苦痛は、より少なくなる。湾曲した形状によって、移植片を一次口へ導入し、湾曲した瘻の二次口へ方向づけし易くなる。移植片13は、望ましくは、一体型ユニットで、湾曲し、第1直径D1を有する端部から第2直径D2を有する他端にかけて先細になっており概ね円錐形で、図3で示すように第1直径D1は第2直径D2より大きい。

#### 【0022】

移植片13は、図3で示すように、太さのあるトランペット状頭部14を備えた端部と、細い糸状尾部15にかけて連続的に先細となっている本体16を有することができる。先細の程度は、これに限定されるものではないが、各端部(D1とD2)の直径や移植片13の長さLを含む様々な要素に応じて多様とすることができる。

#### 【0023】

移植片は、あらゆる好適な長さL、直径D1、及び直径D2を有することができるが、移植片13は、長さLが約1から約15センチメートル、第1直径D1が約1から約20ミリメートル、そして第2直径D2が約0.1から約5ミリメートルであるのが望ましい。より望ましくは、移植片13は、長さLが約3から約12センチメートル、第1直径D1が約2から約15ミリメートル、第2直径D2が約0.5から約3.5ミリメートルである。より一層望ましくは、移植片は、長さLが約5から約10センチメートル、第1直径D1が約5から約10ミリメートル、第2直径D2が約1から約2ミリメートルである。本発明の移植片は、頭部直径D1を極限とし、あらゆる直径を有する一次口を閉じるために使用することができる。挿入している間に、移植片に適切な力を加えることによって、移植片13の頭部14は、一次口の大きさと正確に一致する。

#### 【0024】

本発明の移植片13は、哺乳類の体内に移植するのに適した生体適合性のあるあらゆる物質で作ることができる。移植片13は、単一で、非アレルギー性の生物学的物質又は合成物質で作るのが望ましい。

#### 【0025】

本発明で使用することのできる好適な生物学的物質は、これに限定されるものではないが、患者自身の組織(自家移植片)、ヒトの死体ドナーの組織(同種移植片)、関係のない動物ドナーの組織(異種移植片)を含む。

その物質は、血管形成及び/又は特定部位の組織の再形成を促進するのが望ましい。

#### 【0026】

10

20

30

40

50

自家移植片組織は、生検によって得られた患者の皮膚から培養される。一旦、纖維芽細胞が再生され、新しい組織が十分に形成されると、その新しい組織を同じ患者の手術部位へ注入することができる。この工程が完了するには数週間かかるが、組織拒絶反応と疾病伝播を防ぐことができる。そのような製品の1つにアイソラゲン（アイソラゲン社 ヒューストン、テキサス州）がある。

#### 【0027】

好適な死体の材料としては、これに限定されるものではないが、死体の筋膜や死体の硬膜を含む。特定の適した死体同種移植片としては、限定はしないが、アロダーム（ライフセル社 ブランチバーグ、ニュージャージー州）、サイメトラ（ライフセル社 ブランチバーグ、ニュージャージー州）、ダーマロガ、ファスチオン（Dermaloga, Fascion）（ファスチアバイオシステムズ、エルエルシー Fascia, Biosystems, LLC ビバリーヒルズ、カリフォルニア州）及びサスペンド（メントール アーヴィング Mento-Irving 、テキサス州）を含む。これらの製品は、死体ドナーのフリーズドライ、すなわち凍結乾燥加工を施した無細胞の皮膚組織である。そのいくつかは、移植する前に再構成が必要となる。疾病伝播と抗原性の反応の可能性はあるが、多くの物質の中から選別し加工することでそのリスクを最小限に抑えることができる。

#### 【0028】

異種移植片物質はある種のドナーから採取され、別の種の被移植者に移植される。そのような物質の例としては、これに限定されるものではないが、サージシス（クック サージカル ブルーミントン、インディアナ州）、パーマコル（Permacol）（ティーエスエル コヴィントン、ジョージア州）、ペルヴィコル（Pelvicol）（バード社 マリーヒル、ニュージャージー州）及びペリ ガード（バイオ バスキュラー社 セントポール、ミネソタ州）を含む。本発明の一つの実施例において、小腸粘膜下組織の異種移植片、又は、瘻から物質が流出したり絞り出されるのを防ぐのに十分な粘性を有する他の物質などの注入可能な異種移植片が使用される。

#### 【0029】

そのような生物学的物質は、拒絶反応を防ぐために加工処理の間に無細胞に分離されてもよい。好適な生物学的組織は、感染の可能性のある手術野に移植することも、異物反応を誘発したり感染発生の基となったりし得るいくつかの合成製剤と異なり、感染に抗し得る。

#### 【0030】

本発明の発明物及び方法には、生物学的に再建可能な物質を使用するのが望ましい。生物学的に再建可能なコラーゲン物質を使用するのがより望ましい。生物学的に再建可能なコラーゲン物質を、例えば、温血脊椎動物、特に哺乳類の好適な元組織からコラーゲン物質を取り出すことで得ることができる。そのような取り出されたコラーゲン物質を、生物学的に再建可能な性質を有し、細胞進入と内部成長、そして最終的に被移植体の組織そのものの再建を促進するように処理することができる。このような情況において、生物学的再生可能な物質を、本発明の医療用発明物を移植する部位で細胞の増殖を促進するために使用することができる。

#### 【0031】

好適な生物学的に再建可能な物質を、生体栄養特性を有するコラーゲン細胞外マトリクス（ECMs）で得ることができる。本発明で使用する好適な細胞外マトリクスの実例としては、例えば、粘膜下組織（例えば、未成長又は成長しきった動物からそれぞれ抜き出した小腸粘膜下組織、胃粘膜下組織、膀胱粘膜下組織を含む）、腎臓の膜組織、皮膚コラーゲン、羊膜、硬膜、心膜、漿膜、腹膜又は肝臓の基底膜若しくは上皮基底膜物質を含む基底膜物質が含まれる。これら物質を取り出し、原形を保ったの自然な形状（例えばシートなど）で使用することも、或いは、これら物質に由来するコラーゲンを含む再構成されたコラーゲンの層として及び／又は他のコラーゲン物質として使用することもできる。本発明に有用な粘膜下組織並びにその分離及び処理に関する補助情報については、米国特許第4,902,508、5,554,389、5,733,337、5,993,844、6,206,931、6,099,567と6,331,319号におい

10

20

30

40

50

て参照することができる。腎臓の膜組織は、温血脊椎動物から得ることもでき、それについては、2002年6月28日に出願され、2003年1月9日にW0003002165として公開された国際特許出願PCT/US02/20499により詳細に述べられている。

#### 【0032】

使用される細胞外マトリクス及びその他のコラーゲン物質は、準備し使用する際、成長因子又は元の組織が元来有する他の生理活性成分を随意に保持することができる。例えば、粘膜下組織や他の細胞外マトリクスは、塩基性纖維芽細胞成長因子（FGF-2）、形質転換成長因子ベータ（TGF-beta）、上皮細胞成長因子（EGF）、及び／又は血小板由来成長因子（PDGF）など1つ以上の成長因子を含むことができる。更に、粘膜下組織や他の細胞外マトリクスが本発明において使用される際、ヘパリン、硫酸化ヘパリン（heparin sulfate）、ヒアルロン酸、フィブロネクチン及び同種のものなど他の生物学的物質を含むこともできる。従って、一般的に言えば、粘膜下組織や他の細胞外マトリクス物質は、細胞形態の変化、増殖、成長、タンパク質や遺伝子の発現など細胞性応答を直接又は間接に引き起こす生体活性成分を含むことができる。10

#### 【0033】

更に、そのような天然の生体活性成分を含むことに加えて、又は、その代わりとして、組み換え技術や他の方法によって合成生産された非天然の生体活性成分をその対象として使用する物質とすることができる。これらの非天然の生体活性成分は、細胞外マトリクス組織に自然に生じるがおそらく異なる種（たとえば、豚など他の動物のコラーゲン細胞外マトリクスに適用されたヒトタンパク質）に相当する自然に生成された又は組み換え技術によって作られたタンパク質とすることができる。20

非天然の生体活性成分は、薬剤原料とすることもできる。例えば、その対象物質の中や上に組み込むことができる薬剤原料の1つとしては、抗生物質がある。

#### 【0034】

本発明で使用する粘膜下組織や他の細胞外マトリクス組織は、例えばクックなどの米国特許第6,206,931号に記載されているように高度に精製されるのが好ましい。従って、好適な細胞外マトリクス物質は、1グラム当たり約12エンドトキシン単位（EU）以下の内エンドトキシンレベルを示し、1グラム当たり約5EU以下がより好ましく、1グラム当たり約1EU以下が最も好ましい。付加的選択としては、粘膜下組織や他の細胞外マトリクス組織は、1グラム当たり約1コロニー形成単位（CFU）以下のバイオバーデンを有することができ、1グラム当たり約0.5CFU以下がより好ましい。真菌レベルは同様に低いのが望ましい。例えば、1グラム当たり約1CFU以下、より好ましくは1グラム当たり約0.5CFU以下がより好ましい。核酸レベルは、約5ug/mg以下が好ましく、約2ug/mg以下がより好ましく、ウイルスレベルは、1グラム当たり約50plaques形成単位（PFU）以下であるのが好ましく、1グラム当たり約5PFU以下であるのがより好ましい。30

米国特許第6,206,931号で示されている粘膜下組織や他の細胞外マトリクス組織のこれら及び付加的な性質は、本発明で使用されるあらゆる細胞外マトリクス組織の特徴とすることができる。

#### 【0035】

本発明で使用することのできる好適な合成物質としては、これに限定されるものではないが、ポリガラクトン（polygalactin）、ポリジオキサン（polydioxanone）、ヒアルロン酸、ポリグリコール酸、ポリエチレンテレフタレートを含む。これら物質は、異物による拒絶反応を防ぎ、最終的に被移植体組織に取り込まれ得る。40

#### 【0036】

本発明で使用される生物学的物質又は合成物質は、被移植体組織の再生を助け、免疫反応をほとんど出さず、感染症に対する抵抗力を生来的に有するのが望ましい。そのような物質によって移植片を瘻内に組み込むことができ（移植片が周囲の組織に完全に吸収されるのではなく）、それによって、瘻を塞ぐ。

#### 【0037】

本発明のある実施例においては、万一の用心として又は瘻内でのあらゆる残留する感染

50

20

30

40

50

症を処置する手段として抗生物質などの薬剤が本発明の移植片に組み込まれる。

移植片は、主瘻管及びあらゆる分枝内に注入することのできるシーラント又は硬化剤と併用することもできる。シーラントとしての可能性のあるいくつかは従来技術に記載されている。広く使用されているシーラント1つに、ティシール(バクスター株式会社)として知られるフィブリン接着剤がある。その接着剤は、凝固活性化因子とフィブリノゲンを混ぜ合わせることで調合され、反応してフィブリンが形成される。フィブリンは基質を形成し、それは組織が内部成長するための骨格として働き、結果として瘻管を閉じる。

#### 【0038】

本発明の移植片13は、移植片13の尾部15を瘻の一次口2を通して二次口3に向かって引き込むことによって、瘻内に挿入することができる。これは、例えば、一組の手術用止血鉗子又は瘻探針や内視鏡を、二次口3を通して一次口2から出すように使用することによってなし得る。それから移植片13の尾部15を止血鉗子によって把持するか、又は探針又は内視鏡に固定し、瘻内を逆行して引き抜くことができる。移植片13が瘻を通して引き抜かれているとき、移植片13の頭部14を第1開口2内に序々に詰め込むようにすることができ、それによってフィブリン接着剤を使う場合のように、移植片13は抜け落ちたり又は出たりしないように収納される。

#### 【0039】

瘻内に移植片をしっかりと固定するために、移植片の外側表面には、瘻と接触する突起部18を有することができる。肛門直腸瘻は、瘻管に沿って最も狭い箇所にありほとんど柔軟性のない孔を含む円筒状で直ぐそれと見分けられる内部括約筋6を貫いている。移植片上の突起部は、移植片を更にしっかりと固定するために、移植片が上記孔を通って引き込まれその孔の末端部に詰め込まれるように順応するが望ましい。

#### 【0040】

本発明の別の実施例においては、移植片のいずれか一端又は両端は縫合糸で固定され、処置の後、いずれか一端が瘻管から過度に突出するのを防ぐために余分な部分が切り取られる。縫合糸は、移植片の一部分として形成されても、又は別の構成要素として形成されてもよい。

#### 【0041】

別の実施例においては、移植片は、中央内腔を有する固定器具を移植片の尾部の上に通し、それを皮膚面の高さに固定することによって(たとえば、端を曲げるなどによって)瘻内に固定される。更に別の実施例においては、さらに移植片を固定するには、移植片用に小腸粘膜下組織の異種移植片(使用前に再度含水される必要のある凍結乾燥物質)などの物質を使用し、移植片物質をそれが含水によって完全に膨張する前に管内に挿入することでなし得る。瘻内に移植片をしっかりと固定するために、瘻管内に粘着性のものを導入するなど他のあらゆる好適な固定手段を使用することもできる。

#### 【0042】

ある実施例においては、瘻移植片と併用して、自己フィブリン接着剤が、開示の発明の接着性と閉鎖性を補うのに使用される。これは、患者自身の血液を由来とする血小板と成長因子の自己合成物の使用を含む

(シンフォニーPCS Symphony PCS、デブイアクロメド社 DePuy AcroMed Inc.)。合成物は、手術の際に患者から採取した新鮮な血液のサンプルから派生させることができる。その時、血液は遠心分離機にかけられ、上皮細胞成長因子(EGF)及び形質転換成長因子ベータ(TGF)などの成長因子を含む血小板を得ることができる。

血液を遠心分離機にかけ、血小板の“沈殿物”を回収し、合成物が準備された後、移植片の維持の助けとするために、そのシーラントを瘻管内に注入することができる。

#### 【0043】

瘻管の閉鎖は、1段階又は2段階の処置として行うことができる。1段階の処置としては、瘻管を最初の手術と同時に閉じられる即ち閉鎖される。この方法の長所は、第二の手術を避け、費用と不都合を最小に抑えることである。

主な短所は、“準備が整っておらず”感染しているおそれのある瘻管内に移植片を即時に

10

20

30

40

50

移植することで、移植片の二次感染を引き起こす可能性があるということである。2段階の処置としては、初めに、瘻管から自動的に排膿できるように瘻管を通してシートンが置かれる。数週間後にシートンが取り除かれ、移植片が瘻内に挿入される。

#### 【0044】

別の手法では、同時係属出願第10/945,634号（アームストロング）で開示されているように、予備的な内視鏡での視覚化（瘻孔内視鏡術）と瘻管の“洗浄”を伴う。この処置は、非常に細く柔軟性のある内視鏡を瘻管の二次口に挿入し、直接に観察のもと瘻管を通して一次口から出すことによって行われる。瘻管の予備的瘻孔内視鏡術を行うことによって、1次口が正確に特定され、管は灌注して“洗浄”される。それによって移植片を挿入する前に、瘻内のあらゆる炎症組織又は壊死組織が取り除かれる。移植片の尾部は瘻孔内視鏡に取り付けることができ、上述したように、瘻管を通して引き出され、移植片を所定の場所に詰め込むことができる。10

#### 【0045】

瘻が複数ある場合は、全ての瘻管が閉じるまで複数の移植片を挿入することができる。瘻が例えば馬蹄形のように複雑な場合は、1つの一次口とその開口から伸びる2つ以上の管があり得る。この場合、移植片は、1つの“頭”部（端部の直径がより大きい）と2つの“尾”部（端部の直径がより小さい）で構成することができる。

最初に瘻孔内視鏡術を行うことによって、全ての瘻管と第1開口の正確な特定がなされ易くなるのが望ましい。全ての管が特定され洗浄されるとすぐ、望ましくは、瘻孔内視鏡又は内視鏡の器具チャネルの中を通っている器具を用いて、それぞれの尾部を、一次口を通して順に引き入れることができる。移植片の頭部が一次口にしっかりと固定されるように、適切な力を尾部に加えることができる。移植片の頭部及び／又はそれぞれの尾部は、上述したあらゆる方法でさらにしっかりと固定することもできる。20

#### 【0046】

本発明は、肛門直腸瘻の閉鎖において、フィブリン接着剤を用いた手法と比較した場合、生分解可能に凍結乾燥した豚の粘膜下組織のプラグの有効性を評価する臨床試験で成功が実証された。フィブリン接着剤で処置する特許では、10件のうちわずか4件（40%）しか全ての瘻管を完全に閉じることができなかつたのに対して、プラグで処置する特許では、15件のうち13件（87%）で、全ての瘻管を完全に閉じた。

#### 【0047】

これまでの詳細な記述は、限定するためのものではなく例示であって、当然のことながら、全ての均同等の物を含み、本発明の精神と範囲を確定するのは請求項である。30

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0048】

図1は、様々な形状の肛門直腸瘻のとる可能性のある幾つかの解剖学的経路（長手方向面）を示している；

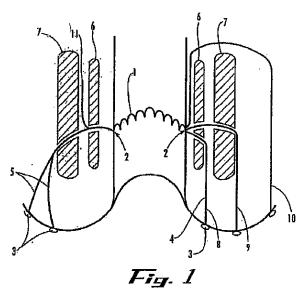
#### 【0049】

単純な肛門直腸瘻と馬蹄形瘻の会部陰の図を示している。

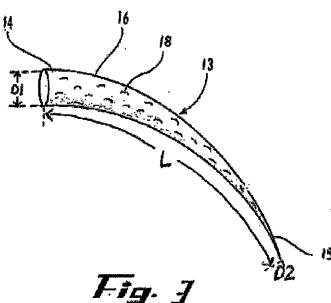
#### 【0050】

図3は、本発明の移植片の一つの実施例を示している。40

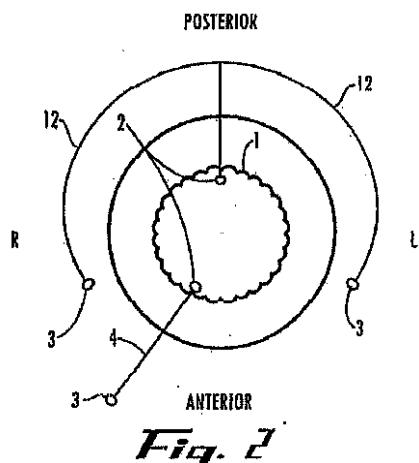
【図1】



【図3】



【図2】



## 【手続補正書】

【提出日】平成17年11月17日(2005.11.17)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

## 【補正の内容】

【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

瘻を閉じるための移植可能な移植片であって、

第一直径を備えた第一端と、該第一直径より小さい第二直径を備えた第二端とを有する、湾曲し、概ね円錐形の本体を有し、該本体が、該第一端と該第二端の間で連続的に先細になっており、

ヒトドナーの死体材料と非ヒトドナーの異種移植片物質の中から選択した生物学的物質からなる移植片。

## 【請求項2】

該本体の長さが約5から約10センチメートルである請求項1に記載の移植片。

## 【請求項3】

該第一直径が約2から約15ミリメートルで、該第二直径は約0.5から約3.5ミリメートルである、請求項1又は2に記載の移植片。

## 【請求項4】

該移植片が単一の物質から作られている請求項1乃至3のいずれかに記載の移植片。

## 【請求項5】

該移植片が一体型のユニットである請求項1乃至4のいずれかに記載の移植片。

## 【請求項6】

該移植片が細胞外マトリクス物質を有する請求項 1 乃至 6 のいずれかに記載の移植片。

【請求項 7】

該移植片が小腸粘膜下組織を有する請求項 1 乃至 7 のいずれかに記載の移植片。

【請求項 8】

該移植片が注入可能な異種移植片を有する請求項 1 乃至 8 のいずれかに記載の移植片。

【請求項 9】

該本体の外側表面に更に突起部を有する請求項 1 乃至 9 のいずれかに記載の移植片。

【請求項 10】

該移植片が、被移植体細胞での内部成長を可能にする原形を保った部分を有する物質を有する請求項 1 乃至 10 のいずれかに記載の移植片。

【請求項 11】

該移植片が血管形成を促進する物質を有する請求項 1 乃至 11 のいずれかに記載の移植片。

【請求項 12】

該移植片が特定部位の組織の再形成を促進する物質を有する請求項 1 乃至 12 のいずれかに記載の移植片。

【請求項 13】

該移植片が抗感染の物質を有する請求項 1 乃至 13 のいずれかに記載の移植片。

【請求項 14】

該移植片が更に薬剤を有する請求項 1 乃至 14 のいずれかに記載の移植片。

【請求項 15】

第一直径を備えた頭部端と、より小さい第二直径を備えた尾部端の間で連続的に先細になっている概ね円錐形の本体を有し、該本体の長さが約 5 から約 10 センチメートルであるところの、瘻を閉鎖するための移植可能なプラグ。

【請求項 16】

該プラグが非ヒトドナーの単一の異種移植片物質から作られている請求項 16 に記載のプラグ。

【請求項 17】

該プラグが小腸粘膜下組織から作られている請求項 16 又は 17 のいずれかに記載のプラグ。

【請求項 18】

該本体が湾曲している請求項 16 乃至 18 のいずれかに記載のプラグ。

【請求項 19】

一次端と二次端を有する瘻を閉じる方法であって、

a. 該プラグ本体が瘻の一次端から二次端にかけて伸ばすのに十分な長さを有する細長いプラグ本体を有しており、該プラグ本体が尾部端と頭部端を有するプラグを提供することと、

b. 該プラグの該尾部端が瘻の該二次端から突き出て、該プラグの該頭部が瘻の一次端に接触するまで、該プラグの該尾部端を瘻の該一次端を通して瘻内に引き込むことを含む、

瘻を閉じる方法。

【請求項 20】

更に、該プラグの該尾部端か該プラグの該頭部端、又は該プラグの該尾部頭部の両方を縫合糸で固定することを含む請求項 20 に記載の方法。

【請求項 21】

更に、中央内腔を有する固定器具を提供し、該固定器具を該プラグの尾部端の上に置き、該固定器具を皮膚面の高さに固定することを含む請求項 20 又は 21 に記載の方法。

【請求項 22】

該細長のプラグ本体が小腸粘膜下組織を有する請求項20乃至22のいずれかに記載の方法。

【請求項23】

該プラグがプローブ又は内視鏡を用いて瘻内に引き込まれる請求項20乃至23のいずれかに記載の方法。

【請求項24】

該プラグの該尾部端がプローブ又は内視鏡に取り付けられている請求項20乃至24のいずれかに記載の方法。

【請求項25】

更に、瘻内に接着剤を導入することを含む請求項20乃至25のいずれかに記載の方法。

【請求項26】

患者の肛門直腸瘻を外科的に扱う方法において、該肛門直腸瘻が一次口を供えた管を有しており、該管の一次口にプラグを挿入することを含み、該プラグが患者の細胞への進入と内部成長を促進する生物学的に再建可能な物質を有する方法。

【請求項27】

該生物学的に再建可能な物質が同種移植片細胞外マトリクス物質であるところの請求項27に記載の方法。

【請求項28】

該生物学的に再建可能な物質が異種移植片細胞外マトリクス物質であるところの請求項27に記載の方法。

【請求項29】

生物学的に再建可能な物質が、該物質が採取された元の組織が元来有する成長因子を保持するところの請求項27乃至29のいずれかに記載の方法。

【請求項30】

該成長因子が1つ以上の纖維芽細胞成長因子-2、形質転換成長因子-ベータ、上皮細胞成長因子及び血小板由来成長因子を有する請求項30に記載の方法。

【請求項31】

該生物学的に再建可能な物質が粘膜下組織を有する請求項27乃至31のいずれかに記載の方法。

【請求項32】

該生物学的に再建可能な物質が皮膚コラーゲンを有する請求項27乃至31のいずれかに記載の方法。

【請求項33】

該生物学的に再建可能な物質が抗生素質製剤を組み込まっている請求項27乃至33のいずれかに記載の方法。

【請求項34】

該生物学的に再建可能な物質が血管形成を促す性質である請求項27乃至34のいずれかに記載の方法。

【請求項35】

患者の肛門直腸瘻を閉鎖する移植可能な移植片であって、肛門直腸瘻を塞ぐ大きさと構成にされた先細りのプラグ移植片を有し、患者の細胞への進入と内部成長を促進する生物学的に再建可能な物質を有する移植片。

【請求項36】

該生物学的に再建可能な物質が同種移植片細胞外マトリクス物質であるところの請求項36に記載の移植可能な移植片。

【請求項37】

該生物学的に再建可能な物質が異種移植片細胞外マトリクス物質であるところの請求項36に記載の移植可能な移植片。

【請求項38】

該生物学的に再建可能な物質が、該物質が採取された元の組織が元来有する成長因子を保持するところの請求項36乃至38のいずれかに記載の移植可能な移植片。

【請求項39】

該成長因子が、1つ以上の纖維芽細胞成長因子-2、形質転換成長因子-ベータ、上皮細胞成長因子及び血小板由来成長因子を有する請求項39に記載の移植可能な移植片。

【請求項40】

該生物学的に再建可能な物質が粘膜下組織を有する請求項36乃至40のいずれかに記載の移植可能な移植片。

【請求項41】

該生物学的に再建可能な物質が皮膚コラーゲンを有する請求項36乃至40のいずれかに記載の移植可能な移植片。

【請求項42】

該生物学的に再建可能な物質が抗生素質製剤を組み込まれている請求項36乃至42のいずれかに記載の移植可能な移植片。

【請求項43】

該生物学的に再生可能な物質が血管形成を促す性質であるところの請求項36乃至43のいずれかに記載の移植可能な移植片。

【請求項44】

該瘻が肛門直腸瘻である請求項20乃至35のいずれかに記載の方法。

【請求項45】

該細長いプラグ本体が生物学的に再建可能な細胞外マトリクス物質を有する請求項20乃至26のいずれかに記載の方法。

【請求項46】

該生物学的に再建可能な物質がヒト死体ドナーの無細胞の皮膚組織を有する請求項27乃至34のいずれかに記載の方法。

【請求項47】

該生物学的に再建可能な物質がヒト死体ドナーの無細胞の皮膚組織を有する請求項36乃至44のいずれかに記載の移植可能な移植片。

【請求項48】

該細長いプラグ本体が単一の物質で作られている請求項20乃至26のいずれかに記載の方法。

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/US2005/001847
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 A61B17/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61B		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 330 503 A (YOUN ET AL) 19 July 1994 (1994-07-19) column 8, line 46 - column 9, line 29 figures 10-12	1-5, 16
X	WO 02/074192 A (BOARD OF REGENTS, THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM; BAILEY, STEPHEN, R.;) 26 September 2002 (2002-09-26) page 10, line 23 - page 13, line 2 page 40, line 12 - page 43, line 10 figure 9D	1
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the International search report	
24 May 2005	01/06/2005	
Name and mailing address of the ISA	Authorized officer	
European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Compos, F	

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>	International application No. PCT/US2005/001847
------------------------------------	----------------------------------------------------

**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 20-26 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
**Rule 39.1(iv) PCT – Method for treatment of the human or animal body by surgery**
  
2.  Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
  
3.  Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
  
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
  
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**International Application No  
PCT/US2005/001847

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
US 5330503	A	19-07-1994	US	5053047 A		01-10-1991
			US	5222976 A		29-06-1993
			WO	9014795 A2		13-12-1990
			US	5531761 A		02-07-1996
WO 02074192	A	26-09-2002	WO	02074192 A2		26-09-2002

---

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,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,IS,IT,LT,LU,MC,NL,PL,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,BW,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,L,U,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,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

专利名称(译)	用于闭合瘘管的可植入移植物		
公开(公告)号	<a href="#">JP2007534369A</a>	公开(公告)日	2007-11-29
申请号	JP2006551276	申请日	2005-01-21
[标]申请(专利权)人(译)	库克公司		
申请(专利权)人(译)	库克公司		
[标]发明人	アームストロングデーヴィッドエヌ		
发明人	アームストロング, デーヴィッド, エヌ.		
IPC分类号	A61B17/00 A61F2/00 A61B17/12 A61B17/32 A61D1/00		
CPC分类号	A61B17/0057 A61B17/12022 A61B17/12131 A61B2017/00004 A61B2017/00641 A61B2017/00654		
FI分类号	A61B17/00.320 A61F2/00		
F-TERM分类号	4C060/MM24 4C097/AA30 4C097/BB01 4C097/CC01 4C097/EE19		
代理人(译)	伊藤 茂		
优先权	60/538365 2004-01-21 US		
其他公开文献	JP5080087B2 JP2007534369A5		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

## 摘要(译)

提供了一种可植入的移植物，其可插入瘘管道中以封闭瘘管的主要开口。移植物可具有弯曲的，通常为圆锥形的形状，其具有喇叭状头端，其连续地逐渐变细到较小的尾端。移植物可以是由单一材料制成的整体单元，例如异种移植物材料。还提供了闭合单个和多个瘘管的方法。

