

厚生労働科学研究費補助金

身体機能解析・補助・代替機器開発研究事業

新しい生体接着理論に基づく
血管付着機能を有するステントの開発に関する研究

平成18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 岸田 晶夫

平成19年（2007）年 4月

厚生労働科学研究費補助金

身体機能解析・補助・代替機器開発研究事業

新しい生体接着理論に基づく
血管付着機能を有するステントの開発に関する研究

平成18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 岸田 晶夫

平成19年（2007）年 4月

目次

I. 総括研究報告	
新しい生体接着理論に基づく血管付着機能を有するステントの開発に関する研究 岸田晶夫	----- 1
II. 分担研究報告	
1. 物理刺激による生体接着現象の解明 岸田晶夫	----- 1 3
2. 超音波波動による生体組織接着現象の評価 樋上哲哉	----- 2 5
3. ステント表面の微細加工とナノ振動波動装置の設計 増澤徹	----- 3 1
4. ナノ振動子と制御回路の設計、製作 木村孝之	----- 7 9
5. ナノ振動波動装置と超音波試験装置の製作 山本芳郎	----- 9 5
III. 研究成果の観光に関する一覧表	-----1 0 1
IV. 研究成果の刊行物・印刷	-----1 0 5

新しい生体接着理論に基づく血管付着機能を有するステント開発に関する研究

主任研究者 岸田晶夫 東京医科歯科大学生体材料工学研究所教授

研究要旨 ナノ振動によって生体と接着するステントの開発のためには、ナノ振動による接着理論の確立と、ナノ装置の開発に関する詳細な検討が必要である。本研究では、ナノ振動装置の開発に関する基礎的な検討を行った。我々が提案する振動・熱・圧力の複合低エネルギー負荷による接合を可能とするナノ振動装置を新たに開発した。生体－生体間接合、生体－高分子間接合に成功し、ナノ振動装置の広範な利用の可能性が示された。

分担研究者

- (1) 岸田晶夫・東京医科歯科大学生体材料工学研究所 教授
- (2) 樋上哲哉・札幌医科大学医学部 教授
- (3) 増澤徹・茨城大学工学部 教授
- (4) 木村孝之・茨城大学工学部 助教授
- (5) 山本芳郎・株式会社ミワテック 研究員

A. 研究目的

狭心症や心筋梗塞などの虚血性心疾患や動脈瘤の患者数は年々増加しており、国内では約100万人が罹患し、年に7万人以上が亡くなっている。これらの疾患は主として血管の物理的機能不全に起因しており、治療法としては内科的手法よりも外科的手法の方が効果が高く適している。しかしながら、心臓や大動脈に関連した手術であるため、生命に関わる危険が伴う、患者への侵襲が大きく入院日数も長くなる、病院・医師ごとの治療成績にばらつきが生じやすいなどの問題点がある。これらを解決する医療技術の一つとして、近年ステントおよびステントグラフト（ステント法）が注目されている。ステント法は患者への侵襲も少なく、優れた方法であるがいくつかの問題も指摘されている。そのうち、ステント法の治療成績に直接影響する要因として、ステントの血管との密着性に起因する問題点が大きな割合を占める。すなわち、ステントの挿入位置からの逸脱、動脈瘤治療時のステントグラフトの密着性の低さから生じる瘤破裂や再手術の必要性などである。ステントは基本構造として金属製のフレーム

管をかぶせた形状をしている。いずれも基本的には金属製フレームの拡張力によって血管との密着性を確保する機構である。また、一部研究途上のものにはステントをカバーする人工血管素材を改質し、生体血管との一体化をはかるものもある。しかしながら、ステント挿入の対象になる病変血管の多くは、動脈硬化あるいは石灰化により弾力性を喪失していたり、内皮細胞の脱落や平滑筋細胞の過増殖等の再生異常が生じており、従来の考え方では問題の解決は容易ではない。

本研究事業では、新しい生体組織接着理論に基づくステント等の人工材料と生体との接着の新手法の基礎研究とそれを応用した血管接着性ステントの開発を目的とする。ここで開発する生体接着技術は、我々の共同研究から導き出された、ナノ振動、熱および圧着強度のバランスによって、組織中の結合性タンパク質が構造変性し、これによって生体組織どうしあるいは生体組織と人工材料の接着を可能にする技術である。この際、ステント表面の物理加工と細胞接着性を付与するための化学処理およびステントをナノ振動させるデバイスの技術開発が必要である。また、ナノ振動の振動周波数を超音波領域に拡大することにより、タンパク質改質による生体組織接着の促進も期待できる。ステントに生体親和性を与えるために化学処理する技術と、カテーテルに組み込んだマイクロデバイスを用いたナノ振動波動による生体組織誘導・接着を組み合わせることによって、世界でも類を見ない生体内（血管内）での材料・生体組織接着加工の実現を目的とする。期待される成果としては、ステント法の治療成績の向上について直接的な影響を与えると期待でき

るほか、国際的競争力を有する技術開発による産業振興と輸入超過状態の解消、国産化による安定供給、および競争原理の導入によるステントの低価格化などが間接的な成果として期待できる。また、人工材料と生体接着技術の開発は、他の人工臓器（人工心臓、人工血管）と生体との接合および縫合法と並ぶ新しい外科治療技術への応用も期待できる。

B. 研究方法

ナノ振動装置の開発

超音波振動、熱エネルギー、圧力負荷による接着メカニズムを解明するために血管融着デバイスを開発した。血管融着ハンドピース部には超音波振動を発生させる piezo 素子が内蔵され、レーザーを用いた熱エネルギーを伝送する中空ファイバー、温度を測定するための熱電対が取り付けられた。piezo 素子は超音波振動ドライバ、中空ファイバーにはレーザー装置が接続され、それぞれエネルギーを血管融着部へ伝え、熱電対はデータロガーに接続した。血管融着ハンドピース部に内蔵された piezo 素子を駆動するためのドライバ装置である。振動周波数は 100 Hz ~ 30 KHz の範囲で設定、振幅は piezo 素子に入力する駆動電圧を数十段階にコントロールすることで行った。本デバイスでは炭酸ガスレーザー（波長：10.6 μm ）を用いて行った。炭酸ガスレーザー装置（ミワテック社製）は、CW 発振にて最大 4 W のエネルギーを血管融着ハンドピース部先端に送ることができる。

開発した血管融着デバイスの性能を確認するため、加熱応答特性と振動振幅を計測した。本装置の特徴である、CO₂ レーザー加熱による血管融着ハンドピース部先端での温度上昇の過渡応答を調べるために、入力エネルギーを 0.5 W ~ 3 W の間で変化させ、その時の温度上昇を計測した。温度は血管融着ハンドピース部先端に取り付けた熱電対の出力を D/A 変換して PC に取り込んだ。振動は高速度ビデオカメラを用いて計測した。ハンドグリップ部を固定した状態で 12 kHz で振動させながら、高速度ビデオカメラでハンドピース先端を拡大撮影した。撮影は 32000 fps で行った。画像処理により血管融着デバイス先端位置の移動幅を計測することにより、振動振幅を算出した。画像解像度は 0.103 $\mu\text{m}/\text{pix}$ である。

ナノ振動子の位置計測を目的とした集積化磁気

センサに関する研究について

本研究では、ステントの位置や傾きを計測するための信号処理方法の確立を行う。信号処理はパーソナルコンピュータで行い、信号処理プログラムの開発は C 言語で行う。磁石を傾斜させた際の磁束分布を測定するため、角度精度 1°、位置精度 10 μm で調整可能なジグを開発した。測定に用いる磁気センサはこれまでの研究で開発したものである。

カテーテル型ステント融着マニピュレータに関する基礎的研究

本研究では、各種製品等に用いられ実用的に優れているといわれている Ti-Ni 合金を用いた、形状記憶合金の特徴である形状回復現象の発生する温度は本研究で重要な要因のひとつである。piezo 素子とは、クォーツと呼ばれる水晶でできた圧電素子と呼ばれるものである。この素子は電圧をかけてやることで伸縮し、振幅が数マイクロメートルという微小振動を発生させる。ランジュバン式振動子とは前述の piezo 素子を金属などではさんで、接着剤などで固定してやることで超音波振動子として用いる方法である。根元部に前述で示したランジュバン式で piezo 素子を組み込み、前部の 4 本のアームが開閉することで血管を内側から外側に広げるように荷重負荷を与える。アームの開閉のアクチュエータには円状に形状記憶した形状記憶合金を用い、この合金を形状回復させる際の熱をそのまま融着部に負荷できるようになっている。患部にステントグラフトを装着したあと、マニピュレータを患部まで移動する。そして形状記憶合金を加熱しアームを展開、融着面に荷重と熱による負荷を与える。その後、根元部の piezo 素子を振動させ融着面に振動を負荷し融着するという流れになる。形状記憶合金の通電加熱が可能か、さらに目標温度まで加熱できるかを調べるために形状記憶合金の通電加熱実験を行った。そのためにマニピュレータの簡易試作機を製作した。その試作機に輪状に形状記憶した形状記憶合金を取り付け、その合金に電流を流し、その温度変化を計測した。計測は簡易試作機のアーム部を閉じた状態で行い、デジタルカメラ（Victor 製 GZ-MG40）で通電加熱によるアームの展開の様子を計測できるようにした。温度計測にはサーモグラフィ（NEC 三栄 サーモトレサ TH9100 ML）を用いて行った。また、試験片に流す電流は形状記憶合金単体での通電加熱実験でのデータを基にした。形状記憶合金が融着面に負

荷する力の推定のために形状記憶合金の回復力を計測した。試験片の形状記憶合金部の両端を直流電源に繋ぎ、通電加熱を行えるようにした。さらに形状記憶合金の回復力の測定には荷重変換器(NEC 三栄 T1-1000-240 定格容量 1000gf)を用い、試験片とワイヤを繋ぐことで回復力の計測を行えるようにした。また、形状記憶合金の回復力計測のデータ処理には LabVIEW を用いた。ランジュバン式振動子の実用性を確認するために実際にランジュバン式振動子の試作機を設計、製作し振動振幅計測実験を行った。実験は振動周波数 1~18 [kHz]の範囲で行い、オシロスコープで読み取る。また、今回、各実験で得られた結果と計算での結果を比較し、計算方法に正当性があるか確認した。

ナノ振動装置による、生体-生体、生体-高分子接合に関する研究

生体試料としては、食用ブタの大動脈、心膜、腹膜を用いた。それぞれの組織をトリミングし、約 15 × 15 mm の組織片に調製した。ナノ振動接合装置の外装を図 1 に示す。本装置は、ナノ振動発生器を含むハンドピース、ナノ振動制御装置、レーザー発生装置から成る。ナノ振動周波数は 0 ~ 30 kHz、レーザー出力範囲は 0 ~ 3.0 W のスペックを有する。超音波振動発生装置としては、Harmonic Scalpel II (ETHICON ENDO-SURGERY a Johnson & Johnson company,) を用いた。振動周波数 55.5kHz 電力出力 LV1~5、振幅が 50 ~ 100 μ m の仕様である。ハンドピースとしては、ハンドグリップの LaparoSonic Coagulating Shears (LCS) 型を使用した。

分子材料としては、セロファン、ビニロン、ポリウレタン、ダクロン、ポリエステル、シリコーンゴム、ポリ塩化ビニル、ポリエチレンなどのフィルム加工したものを用いた。それぞれのフィルムの厚さは 0.1 ~ 0.5 mm の範囲にあった。

各装置のブレードで生体試料と高分子フィルムを挟み、様々な振動条件(出力、周波数、把持時間)にて接合を行った。昨年度までの実験から、生体組織と材料の接着については超音波振動により発生する熱エネルギーにより材料が溶解する必要があること、材料を溶解させるためには、用いるブレードの振動面を材料側にする必要があること、逆方向では、熱の伝達効率がわるく、組織損傷なされる場合があることがわかっている。よって、超音波メスにおいてはブレードの振動面を材料側に、ナノ振動接合装置ではレーザー

発生装置が接続する面を材料側とした。

C. 研究結果

ナノ振動装置の開発

血管融着デバイスの加熱時の過渡応答結果、本装置の温度上昇は 1 次の過渡応答特性を示すことが明らかとなった。また、CO₂ レーザの電力によって、上昇温度の最大値が変化した。時定数は 10 秒前後であった。温度上昇がプラトーに達した後、温度変動が見られる場合があるが、CO₂ レーザの出力が変化したためであり、フィードバック制御により、抑えることが可能であると考えられる。振動振幅の測定結果、12kHz、40V で駆動した場合、最大で 51pixel の先端部の移動があった。画像解像度は 0.103 μ m/pix であることから、最大で 5.1 μ m の振動振幅であることがわかった。

ナノ振動子の位置計測を目的とした集積化磁気センサに関する研究について

測定は磁気センサチップ表面と磁石先端の距離を 0.4mm に固定し、回転の中心を磁石の先端として 0°、15°、30°、45°、60° と磁石を傾斜させ各角度でのホール電圧を得る。得られた出力電圧を元にビットマップ図を作成し、磁石を傾斜させた際、磁束分布がどのように変化しているかを調べる。測定は各角度 8 回ずつ行った。出力電圧を 20 倍の差動増幅にかけ、電圧が 0mV に近ければ黒色、250mV に近ければ赤色となるように設定されている。得られた磁束分布図から傾斜角度を求めるため、まず出力画像の特徴抽出をして、定量的なデータに置き換え、処理のしやすい形式にする必要がある。そこで、特徴抽出の 1 つの方法として二値化を行う。

二値化とは任意の閾値を設定し、出力電圧が閾値より大きければ"1"、小さければ"0"を割り当て、"1" (または"0") の領域の形状から画像の特徴を抽出する処理である。さらに、"1"の場合は"黒"、"0"の場合は"白"としてビットマップ図を作成する。二値化処理においては、閾値によって出力される画像が変わってくるので、目的に合った閾値を設定する必要がある。まず、閾値を出力電圧の平均値に設定した。閾値が出力電圧の平均値の場合、画像の周囲にノイズが多く出てしまい、また形状の変化も明確に見ることができなかった。

そこで閾値を出力電圧の平均値から 2 倍、3 倍、4 倍としたときの二値化を行った。閾値を増加させることによって周囲のノイズが減少し、また図

形の変化がより明瞭に見られるようになった。傾斜角度を大きくしていくと、二値画像は円形から楕円形に歪んで行く様子がわかる。よって閾値がある程度高い方が、傾斜角度判別に有効であると考えられる。

傾斜角度を大きくすることによって、二値画像は円形から楕円形に歪んでいくことが確認されたので、今度はその変化を数値的に捉える必要がある。そこで二値画像の長軸 a と短軸 b の比(b/a)を求め、その値から傾斜測定が可能であると考えた。傾斜角度を増加させると、長短軸比は変化、減少することが分かる。また閾値を大きくすると長短軸比の変化も大きくなり、閾値を高く設定することにより二値画像の変化を明確に見ることができる。よって、二値画像の長短軸比を求めることにより傾斜角度を判別が可能である。

パターンマッチングとは比較対象となる入力画像と比較するパターン画像を合わせ、最も似ているパターンを認識結果とする処理のことである。この合致の判定には相関係数を用いる。二値画像のまま長短軸比を求めるとノイズの影響を大きく受けてしまい、また画素数も 64×64 のためこれ以上の精度で角度判別が行えないという問題が出てきてしまう。そこでパターンマッチングを用いた傾斜角度判別を行う。磁石を傾斜させたときの二値画像が楕円形に近いことから、擬似的な楕円パターンを作成し、その楕円パターンの中心位置やサイズを変化させながら二値画像とパターンマッチングを行う。そして最も相関性の高い楕円パターンの長短軸比から傾斜角度の判別をする。これによって二値画像のノイズの影響を抑えられ、また正確な楕円の軸長を用いて測定を行えるようになる。

また精度の問題を解決するために、擬似的に楕円パターンの画素の分割を行う。画素を分割することによって、処理前と比べ周囲がより滑らかな楕円パターンを作成することができた。ここで、画素を8分割した場合は $6.25 \mu\text{m}$ 単位で楕円パターンの中心位置やサイズを変化させることができる。これら一連の処理を自動で行うプログラムの作成を行い評価、改善をする。

プログラムはC言語を用いて作成された。まず、出力電圧のデータを 64×64 の配列に読み込み、閾値を設定する。設定した閾値から、二値化を行い仮中心と仮軸長を設定する。

仮中心、仮軸長とは、パターンマッチングを行う際に作成する最初の擬似楕円パターンの元になる値である。 64×64 の二値データ1列の合計

を計算し、64列の中で最も大きな値を縦方向の仮軸長に、その列を仮中心の x 座標に設定する。同様に1行の合計を計算し、64行の中で最も大きな値を横方向の仮軸長に、その行を仮中心の y 座標に設定する。

まずは仮中心、仮軸長をもとに作られた楕円パターンの軸長を固定し、大きな範囲で中心位置を変化させ、相関係数を計算する。相関係数が最大のときの中心座標を再度、仮中心とする。次に小さな範囲で中心位置を変化させ、それと同時に軸長の変化も行い、相関係数を計算する。相関係数が最大のときの中心座標、軸長を測定結果とし長短軸比を求める。同様の流れで画素を分割した際も実行する。

画素4分割で約380[秒]かかってしまい、画素8分割の場合は測定できなかった。このアルゴリズムでは、最初の擬似楕円パターン作成の元となる仮中心、仮軸長の設定が重要となる。しかし使用するデータによっては実際の値と大きくずれることがあり、そのためパターンマッチングでの中心位置変化を大きな範囲で実行しなければならない。そのため、画素を分割することに計算量が膨大に増えてしまい処理時間がかかってしまった。

処理時間を短縮するアルゴリズムを考案した。パターンマッチングの際中心位置変化の範囲が大きかったため、画素を分割することによって処理時間がかかっていた。そこで画素2分割以降において、その画素の最終的な中心座標と軸長を、次の画素の仮中心と仮軸長に設定することにした。画素 64×64 の場合でも結果として出力される中心座標と軸長が、実際の値と大きく異なることはない。よって中心位置変化の範囲を最小限に抑えることができ、その後のパターンマッチングにおける計算量を減少させることが可能となる。画素2分割の場合には約10秒、処理時間が短縮し、画素4分割の場合は変更前の10倍以上の速度で処理が可能となった。また135秒と処理時間はかかるが画素8分割での計算も行えるようになった。平均値フィルタは画像中の高周波成分をカットすることで、ノイズ成分を除去し階調が変化している部分をぼかす機能がある。より精度の高い測定を行うため、出力画像に平均値フィルタをかける。出力画像でそのまま処理を行うとノイズがのっているため、正確なパターンマッチングがされているとは言えない。そこで出力画像も擬似楕円パターン同様に画素を分割し、さらに平均値フィルタをかけることによってノイズの影響を軽減し、滑らかな磁束分布図を用いてパターンマッチングができると考えられる。本研究では注目画素

の±50 μm の範囲にフィルタをかけた。出力画像の階調の荒さが取れノイズが軽減された。また画像をぼかすことができるので、画素を分割し、細かい範囲に平均値フィルタをかけることによって、より周囲の滑らかな磁束分布図を作成することができた。

閾値が出力電圧の平均値の場合、従来だとノイズが二値画像に多く残っているため、相関係数はその分低くなっていた。しかしフィルタリング後は相関係数の値が約 0.8 改善し、他の閾値の場合と同じような値をとるようになった。このことから、平均値フィルタによってノイズの影響を小さくできたことが分かる。また他の閾値においても一様に相関係数が上昇している。よって、従来より正確なパターンマッチングによって長短軸比の測定が可能となる。

カテーテル型ステント融着マニピュレータに関する基礎的研究

形状記憶合金通電加熱実験では、電流 1.0 [A] のときに融着に必要な温度である 110 [°C] まで加熱できることが分かった。また、アームの展開が確認できた。

φ0.5 [mm] と φ0.8 [mm] の形状記憶合金はももとの弾性力が強かったため、たわみ量が微小での計測は行えなかった。また各試験片においての最も大きな回復力から求めた血管に付加されると推定される圧力を見積もった。計算においてのたわみ量は φ0.2, 0.3 は通電加熱実験に用いた簡易試作機の形状記憶合金の収縮から展開までのアームの稼動距離 2.5 [mm] とし、φ0.5, 0.8 は血管の内径を 30 [mm] とみたと、そこから血管が 60 [mm] まで拡張するときのアームの稼動距離 15 [mm] とした。回復力は形状記憶合金の長さが違うため 4 つ同時に比較はできないが φ0.2 [mm] と φ0.3 [mm], φ0.5 [mm] と φ0.8 [mm] の比較をそれぞれ行えば前者では φ0.3 [mm] でたわみ量 1 時間の 1.02 [N] が最も大きな値となった。後者では φ0.8 [mm] でたわみ量最大時の 2.6 [N] が最も大きな値となった。径が大きくなると必要とする電流も大きくなることが分かる。推定される圧力は φ0.8 [mm] の形状記憶合金での 0.17 [MPa] が最も大きくなった。

ネジの締め付けトルク変更による振動振幅への影響について検討した。ランジュバン式モデルもトルクが 0.08 [Nm] のとき周波数 14 [kHz] で、先端 20 [mm], 後端 10 [mm] のランジュバン式モデルは 610 [nm], 先端 47 [mm], 後端 11 [mm] のランジュバン式モデルは 890 [nm] と振幅が最も大きく

なった。再現性を見てみると二つのトルクにおいて再現性はとれなかった。

クランプの固定位置変更による振動振幅への影響について検討した。クランプの固定位置を変えた際の振幅の計測したそれぞれ最も揺れている周波数が後端固定時は 14 [kHz], ネジ部固定時は 15 [kHz] とずれている。最大振幅はランジュバン式振動子の試作機の後端部を固定したときのほうが最も大きい 852 [nm] の振幅が計測できた。

ネジの長さ変更による振動振幅への影響について検討した。ランジュバン式振動子の試作機においてネジの長さを変えた。二つの周波数応答の波形は異なる結果を得た。最も振幅する周波数も異なり、ネジの長さが 50 [mm] のときは、14 [kHz] で 852 [nm], ネジの長さが 25 [mm] のときは、18 [kHz] で 188 [nm] という結果を得た。

ナノ振動装置による、生体-生体、生体-高分子接合に関する研究

まず、生体-生体組織接合について検討を行った。超音波メスを用いた melting cut 法での接着現象について検討した。ブタ大動脈、腹膜、心膜、横隔膜、気管の接着に関して、Harmonic Scalpel II を用いて検討した。生体組織は短冊状に作製し、重ね合わせたものを挟んで接合を試みた。動脈の場合、出力レベル、把持時間に依らずいずれも接着されなかった。また、気管においても接着はなされなかった。この原因について、組織が厚く、十分な熱・振動刺激が加わらないことが考えられ、そこで、比較的薄い組織である、膜組織について、また、大動脈を半分に剥離して用いたところ、安定して接着させることができた。出力が高く、把持時間が長くなるほど接着は容易となったが、一方把持時間が長くなりすぎると生体組織の熱損傷が大きくなり、接着させることができなくなった。

次に、ブタ大動脈、腹膜、心膜、頸動脈、ナノ振動接合装置を用いて同様に生体組織同士の接着について検討した。ナノ振動接合装置においても、大動脈の場合、出力レベル、把持時間に依らずいずれも接着されなかった。また、心膜、頸動脈においても接着はなされなかった。腹膜は安定して接着が可能だった。ナノ振動接合装置の出力、周波数が高く、把持時間が長くなるほど接着は容易になった。

さらに、ultrasonic complete skeletonization 法により採取した ITA の枝を HE 染色により観察した。超音波メスを用いた melting cut 法での接着現象が

認められた。本来血管腔であった箇所が超音波メスの持つタンパク質凝固作用により腔がふさがれていた。また、melting cutによる組織損傷はITA枝の近傍に留まり、超音波振動による物理的なタンパク質融解凝固変性(protein coagulation)はITA本幹には及んでいないことが認められた。

ナノ振動接合装置および超音波メスによる生体組織との接着可能な高分子材料の探索を行った。接着の様子を比較すると、ナノ振動接合装置では超音波メスよりも少ない組織損傷で接着させることができた。出力の小さいナノ振動接合装置では、超音波メスで接着したフィルムでも接着に至らなかった場合があった。一方、ポリ塩化ビニル、ダクロン、シリコーンゴムでは出力・周波数に関わらず接着が認められなかった。また、ポリエチレンでは接着されず融解した。

ナノ振動接合装置で接着した高分子材料について、接着温度の検討を行った。大動脈、腹膜と高分子材料の接着温度をそれぞれ接着装置先端に搭載した温度センサーにより検出した接着温度はフィルムにより異なり、大動脈、腹膜での接着では、

[低] ビニロン<セロファン<ポリエステル
 <ポリウレタン [高]

の順であった。接着温度は各高分子材料の融点に影響すると推察される。

昨年度の研究から、温度および振動が生体接着に強く影響することが明らかとなっている。そこで、超音波メスで行った生体組織－高分子材料の接着実験における出力および把持時間の影響を検討した。出力レベルの増加および把持時間の増加に伴う接着の向上が期待できる。超音波メスでは出力レベルが高くなるほど、把持時間が長くなるほど接着が容易となった。出力が高くなるほどブレードの到達温度が上昇し、接着温度に至ったためと考えられる。

また、大動脈よりも膜厚が薄い腹膜において、低い出力、短い把持時間で接着が認められた。膜厚が薄いほど、熱エネルギーの到達速度が速く、速やかに組織温度が上昇し、高分子材料での温度上昇速度が速いため、早期に接着温度に到達したためと考えられる。セロファン以外の高分子材料でも同様のことが言える。

出力、把持時間、周波数の影響についてナノ振動接合装置にて詳細に調べた。ナノ振動接合装置では振動周波数が0~30kHzに調節できるため、振動の影響を検討できると考えた。セロファンでは出力が高くなるほど接着が容易になった。周波

数が0で熱のみを加えた場合でも接着が認められた。

大動脈よりも膜厚が薄い腹膜の方が低い出力、短い把持時間で接着が認められた。膜厚が薄い方が組織の温度上昇が速く、高分子材料の温度も速く上がり接着温度に到達したからだと考えられる。セロファン以外の高分子材料でも同様のことが言える。

ビニロンは、生体組織との接着温度が低いため、低い出力、短い把持時間での接着が認められた。しかし、フィルムが溶けやすいため、安定して接着させるのが困難だった。

ポリエステルは接着温度が高いため、ナノ振動接合装置の最大出力である3.0Wの場合のみ接着が認められた。このとき、大動脈、腹膜ともに周波数が高いほど接着が容易となった。熱だけでなく振動も接着に影響したと考えられる。

ポリウレタンは接着温度が高いため、ポリエステルと同様にナノ振動接合装置の最大出力である3.0Wの場合のみ接着が認められた。ここでも周波数が高くなるほど接着が容易になり、生体組織と高分子材料の接着に振動が影響を及ぼすことが示唆される。

D. 考察

ナノ振動子の位置計測を目的とした集積化磁気センサに関する研究について

本研究により傾斜角度15°~60°で約6°の分解能を得ることができるようになった。一方、傾斜角度15°以下の場合、長短軸比の変化が測定誤差より小さく角度の判別が難しいことが分かった。以上の結果から、1°程度の分解能で磁石の傾斜を測定するためには、磁気センサの大きさを現在の50μm角から10μm角程度まで小さくすればよいことがわかる。現在、磁気センサを作成しているプロセスはCMOS0.35μmであるので、これを90nm程度のプロセスまで製造プロセスを縮小すれば実現可能になる。ただ、そのためにはコストがかかるため、現在、0.18μmのプロセスで、画素サイズを小さくした磁気センサの製造を検討している。画素サイズと出力電圧はトレードオフの関係があるため、適切なサイズを選択する必要がある。

カテーテル型ステント融着マニピュレータに関する基礎的研究

実験結果より形状記憶合金の通電加熱が可能

であるということが分かった。さらにその方法で目標温度 110 [°C]までの加熱も可能であるということも分かった。この方法はマニピュレータに適用できると考えられる。

形状記憶合金において回復力はたわみ量の大きさに比例するが、 $\phi 0.2$ [mm]と $\phi 0.3$ [mm]の比較では最も大きい回復力を計測したのはたわみ量が小さいときであった。このときは前もしくは後に反って形状回復現象が起こったことによって回復力の計測が正確に行われていない可能性が考えられる。このため回復力をより正確に計測できる実験方法の考案を行う必要がある。形状記憶合金の通電加熱において径の大きさとともに必要電力も大きくなることが分かる。これは形状記憶合金の径が大きくなるほど抵抗が小さくなることを表しており、さらに径の大きい形状記憶合金を今後使用する場合、必要な電力量もその分増えるものと考えられる。計測された回復力より求めた血管に付加される圧力の最大値は 0.17 [MPa]であった。よって形状記憶合金単体では融着条件である 1 [MPa]を満たすことができない。そのため形状記憶合金を5重にして使用することで実用可能であると考えられる。

実験結果よりどのトルクでも周波数 14 [kHz]で最も振動振幅が大きくなっており、このとき共振が起こっていると考えられる。二つの試作機においてトルクの変化による振動振幅の変化は周波数 14 [kHz]で大きく見られることが共通するが、この周波数での再現性は取れておらず、トルクの振動振幅への影響は少ないといえる。 piezo素子を固定するという点に重点を置けばトルクは計算で求めた最大トルクより少し低い 0.08 [Nm]が望ましいと考える。

二つの試作機の周波数応答は低周波数では振動振幅は小さく、周波数 14 [kHz]で最も振動振幅が大きくなる特徴は似通っているが、周波数 14 [kHz]以上での応答は異なった。また、周波数 11 [kHz]以上での振動振幅の大きさも異なった。これは二つの試作機における先端の長さの違いが先端の振幅に影響していると考えられる。先端 20 [mm]の試作機の実験値と計算値の違いは他の結果と同様に大きな違いが見られる。よって前節と同じ要因、もしくはまた別の要因を考慮した計算式を考える必要があることが分かった。

ナノ振動装置による、生体-生体、生体-高分子接合に関する研究

超音波メスおよびナノ振動接合装置による生体組織-高分子材料の接合実験により、接合が起りやすい以下の条件が分かった。

- 1) ナノ振動接合装置でも超音波メスを用いる場合と同様に生体組織-高分子材料の接合を行うことが可能で、目視ではナノ振動接合装置を用いる方が組織侵襲が少ない
- 2) 生体組織-高分子材料の接合には、高分子材料の性質が影響する
- 3) 生体組織の膜厚は薄い方が接合しやすい
- 4) 熱のみでも接合は可能であるが、振動を与えることで接合が容易になる

1) の装置の違いについては、超音波メスでは高レベル、短時間の超音波振動により、產生される熱エネルギーが拡散しにくく、高分子の効率的な溶解なされていると考えられる。一方ナノ振動接合装置では、低出力、長時間の振動では、產生される熱エネルギーが拡散し、高分子の溶解効率が低くなるが、組織侵襲は少なく接合させることができた。

2) については、昨年度の実験で、超音波振動により產生される熱エネルギーにより高分子が融解し高分子同士の絡み合いがおこる。温度が下がり、その状態のまま固化するため、物質の接合がなされることがわかっている。接合温度に到達するには、高分子材料の融点に達しなければならないと考えられ、各物質の融点が接合温度に影響すると推察される。接合温度は大動脈、腹膜ともほぼ同様の値だったため、接合温度は生体組織の種類によらず、高分子材料の性質が影響を与えると考えられる。

3) については、昨年度の実験で、フィルム状の高分子材料と生体組織の接合については、膜厚が薄いほど接合しやすく、厚いほど接合しにくかったことがわかっている。本年度はフィルムの膜厚ではなく、生体組織の種類を変えることで膜厚の影響を検討することができた。これまで述べてきたように、生体組織と接合可能な高分子材料についてはその材料の種類に関わらず、大動脈よりも膜厚の薄い腹膜において接合が容易だった。これについては、熱の伝達効率が関係していると考えられる。昨年度までの内容を補完することになるが、これらの結果より使用する高分子材料の膜厚、物性に応じた超音波振動の検討が必要である。これは、臨床応用を目指す上での検討課題であると考えられる。開発する超音波発生装置には、エネルギー発生量の計測システムを導入し、安全装置として產生される熱エネルギーへのフィード

バック機能が搭載される必要があると考えられる。

4) については、ナノ振動接合装置では、ナノ振動により細胞蛋白の水素結合が破壊され、コアギュラムと呼ばれる粘性変性蛋白を生じること、レーザー発生装置により刃先が熱せられることにより蛋白質の熱変性を生じさせ、これによって蛋白の熱変性癒合が生じると考える。熱のみでも細胞蛋白の水素結合の破壊は起こるだろうが、ナノ振動を加えることでより効率的に水素結合の破壊が起こり、生体組織—高分子材料間の接着が容易になると推察される。

E. まとめ

ナノ振動装置の作製に関しては、CO₂ レーザを用いた、血管融着デバイスを開発した。本装置の性能試験を行った結果、時定数約 10 秒で目的の温度に達することが可能であった。また、ハンドピース先端で約 5 μ m 振動した。よって、本研究で提案する、振動・熱・圧力を同時に与えることが可能なデバイスであることを確認した。今後、血管融着実験を重ね、血管融着に最適な条件を明らかにする。

集積化磁気センサによるナノ振動子の 3 次元位置計測に関しては、集積化磁気センサを用いて磁石を傾けた時の磁束分布を調べ、傾斜測定方法についての検討を行い、プログラムの作成を行った。磁束分布図を二値化し長短軸比を求めることによって傾斜角度の判別が行えることがわかった。しかしノイズや解像度の問題があったので、パターンマッチングを用いて長短軸比の測定することにした。検討を元に、擬似楕円パターンの中心座標、軸長を変化させ、パターンマッチングを行い、二値画像と最も相関性の高かった時の楕円パターンの長短軸比を出力するプログラムを C 言語で作成した。アルゴリズムを改善し画素 8 分割まで処理ができるようになり、またフィルタ処理を行うことによって相関係数の向上を図ることができた。プログラムの結果からも、傾斜角度を増加させることによって長短軸比が変化したので角度の判別が行えることが分かった。また測定結果から誤差は 1 画素の変化内に収まり、傾斜角度 15° 以上では約 6° の分解能を得られたが、15° 以下では傾斜角度の判別ができなかった。カテーテル型ステント融着マニピュレータに関しては、胸部および腹部大動脈瘤のカテーテル手術支援の一環として血管とステントグラフトを融着するマニピュレータ製作についての検討

を行った。融着面に熱、荷重をかける部分として形状記憶合金の使用を検討し、通電加熱が可能かどうか、目標温度までの加熱は可能かを調べ、形状回復の際に発生する回復力の測定を行った。その回復力からマニピュレータでの血管に付加する力を推定した。また振動振幅を付加するために piezo 素子に使用を検討し、マニピュレータへの組み込みに際しランジュバン式の採用を検討した。そして波動方程式を用いて寸法を決定し、製作した。このランジュバン式振動子の固定方法やネジのトルクの変更、ネジの長さの変更など、各種条件を変更し振動振幅を計測し、計算結果との比較を行った。その結果以下のことが判明した。

- ・形状記憶合金の通電加熱は可能であり、この方法による目標温度 110 [°C] までの加熱も可能であった。よってマニピュレータの形状記憶合金部における加熱法として通電加熱は実用性があると考えられる。
- ・形状記憶合金の回復力実験の結果から推定された血管に付加される圧力は最大で ϕ 0.8 [mm] のとき 0.17 [MPa] であった。よって、 ϕ 0.8 [mm] の形状記憶合金を 5 重に設置することで融着条件の 1 [MPa] を満たし実用可能であると考えられる。
- ・ランジュバン式振動子の試作機的设计、製作を行い、試作機を用いた振動振幅計測実験を行った。この実験で最大振動振幅 0.9 [μ m] という結果を得た。融着条件が 0.4 [μ m] であることからランジュバン式振動子はマニピュレータに実用可能であると考えられる。

ナノ振動によって生体組織と接着するステントの開発については、生体組織と接着する材料の検討とその条件について、基礎的な検討を行った。ナノ振動接合装置および超音波メスにより種々の化合物を用い、様々な条件での超音波振動による接着を行い、以下の結果が得られた。

ナノ振動接合装置でも超音波メスを用いる場合と同様に生体組織—高分子材料の接着を行うことが可能だった。出力の低いナノ振動接合装置では組織侵襲が小さく接着させることができ、新装置の有用性が示された。

・生体組織と高分子材料の接着温度は高分子材料の種類により異なった。接着温度には各材料の融点が影響していると推察され、接着には用いる材料の物性により出力レベルおよび把持時間を使い分けるべきである。

・生体組織と高分子材料の接着には装置の出力および把持時間が影響する。熱のみでも接着可能で

あるが、さらに振動を与えることで接着が容易になる。

本研究成果により、新しい生体組織接着理論に基づくステント等の人工材料と生体との接着の新手法の基礎研究とそれを応用した血管接着性ステントの開発の実現が可能となると考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kwangwoo Nam, Tsuyoshi Kimura, Akio Kishida, Physical and biological properties of collagen-phospholipid polymer hybrid gels, *Biomaterials*, in press, Online published 14 March 2007
- 2) Tsuyoshi Kimura, Sayaka Iwai, Toshiya Moritan, Kwangwoo Nam, Shingo Mutsuo, Hidekazu Yoshizawa, Masahiro Okada, Tsutomu Furuzono, Toshiya Fujisato, Akio Kishida, Preparation of PVA/DNA hydrogels via hydrogen bonds with ultra high pressurization and controlled release of DNA from the hydrogels for gene delivery, *J. Artif. Organs*, in press
- 3) Kwangwoo Nam, Tsuyoshi Kimura, Akio Kishida, Preparation and characterization of cross-linked collagen-phospholipid polymer hybrid gel, *Biomaterials*, 2007, 28, 1-8, Online published Sep 7, 2006
- 4) Kwangwoo Nam, Tsuyoshi Kimura, and Akio Kishida. Influence of cross-linking on physicochemical and biological properties of collagen-phospholipid hybrid gel, *Trans. Mater. Res. Soc. Jpn.*, 2006, 31, No.2, 735-738.
- 5) Tsuyoshi Kimura, Kwangwoo Nam, Shingo Mutsuo, Hidekazu Yoshizawa, Masahiro Okada, Tsutomu Furuzono, Toshiya Fujisato, Akio Kishida, Gene Transfection Using Inorganic Particle/PVA/DNA Complexes Prepared by Ultra High Pressure Technology, *Molecular Therapy*, 2006, 13, S75
- 6) Masahiro Okada, Syoji Yasuda, Tsuyoshi Kimura, Mitsunobu Iwasaki, Seishiro Ito, Akio Kishida and Tsutomu Furuzono, Optimization of amino group density on surfaces of titanium dioxide nanoparticles covalently bonded to a silicone substrate for antibacterial and cell adhesion activities, *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2006, 76A, 95-101,
- 7) Chiaki Yoshikawa, Atsushi Goto, Yoshinobu Tsujii, Takeshi Fukuda, Tsuyoshi Kimura, Kazuya Yamamoto, and Akio Kishida, Protein Repellency of Well-Defined, Concentrated Poly(2-hydroxyethyl methacrylate) Brushes by the Size-Exclusion Effect, *Macromolecules*, 2006, 39, 2284-2290
- 8) Yoshihiko Kurimoto, Mamoru Hase, Satoshi Nara, Naoya Yama, Nobuyoshi Kawaharada, Kiyofumi Morishita, Tetsuya Higami, Yasufumi Asai, Blind Subxiphoid Pericardiotomy for Cardiac Tamponade Because of Acute Hemopericardium, *J Trauma*, 61(3), 582-585, (2006)
- 9) 花田智樹、樋上哲哉、金築一摩、清水弘治、今井健介、本田祐、菊池慶太、高リスク例に対する OPCAB [Off-pump coronary artery bypass in high-risk patients]、*胸部外科*、59 巻 6 号、433-439、(2006)
- 10) Yuichi Asakawa, Akio Funakubo, Kazuyoshi Fukunaga, Ichiro Taga, Tetsuya Higami, Tsuyoshi Kawamura, Yasuhiro Fukui, Development of an Implantable Oxygenator with Cross-Flow Pump, *ASAIO J*, 52 (3), 291-295 (2006)
- 11) Shuzo Ohata, Yutaka Ishibashi, Toshio Shimada, Nobuyuki Takahashi, Takashi Sugamori, Takeshi Sakane, Yoshifumi Hirano, Nobuyuki Oyake, Yo Murakami, Tetsuya Higami, Effects of oral beraprost sodium, a prostaglandin I2 analogue, on endothelium dependent vasodilatation in the forearm of patients with coronary artery disease, *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 33(4), 381-387 (2006)
- 12) 片岡佳樹、仁尾義則、矢野誠司、小池誠、橋本幸直、板倉正幸、板垣友子、西健、遠藤真一郎、樋上哲哉、Cisplatin 肝動注療法と TS-1 経口投与が奏功した膵腺房細胞癌肝転移の 1

- 例 Pancreatic acinar cell carcinoma successfully treated with combination of oral TS-1 and intra-arterial cisplatin、癌と化学療法、33 卷 4 号 525-528 (2006)
- 1 3) 菊池慶太、樋上哲哉、下肢静脈瘤、手術、60 卷 4 号、451-456 (2006)
- 1 4) 樋上哲哉、ITA の skeletonization、CIRCULATION Up-to-Date、1 卷 1 号、64-73 (2006)
- 1 5) 菊池慶太、樋上哲哉、今井健介、山下曉立、若林景子、寺田真也、山岡政信、金築一摩、清水弘治、花田智樹、石灰化狭小大動脈弁に対する弁置換術 超音波手術器を用いた石灰除去の有用性 Aortic valve replacement for calcified aortic valve and annulus with ultrasonic decalcification、胸部外科、59 卷 4 号 301-305 (2006)
- 1 6) T.Kimura, K.Takasaki, T.Masuzawa, Characteristics of Two-Dimensional Integrated Magnetic Sensor for Position Sensing and Motor Controlling、IEEJ Trans. Vol. 1, pp. 188-193, (2006)
2. 学会発表
- 1 7) 伊藤由樹子、木村剛、南広祐、加藤綾子、増澤徹、岸田晶夫、細胞分化への機械的微小振動刺激の影響に関する検討、第 9 回組織工学会
- 1 8) 伊藤由樹子、木村剛、南広祐、加藤綾子、増澤徹、岸田晶夫、機械的微小振動刺激の細胞分化に及ぼす影響に関する検討、第 4 回生活支援工学系学会連合大会
- 1 9) 橋本健児、草間淳、加藤綾子、岸田晶夫、木村剛、木村孝之、増澤徹、ナノ振動が細胞に与える影響、第 4 回生活支援工学系学会連合大会
- 2 0) 濱口崇志、加藤綾子、岸田晶夫、木村剛、樋上哲哉、増澤徹、振動エネルギー利用による生体接合技術の開発、第 4 回生活支援工学系学会
- 2 1) 岸田晶夫、田村千都、栗田公夫、伊藤由樹子、増澤徹、加藤綾子、木村剛、機械的微小振動によるリバーストランスフェクション効率促進、第 6 回再生医療学会
- 2 2) 加藤綾子、増澤徹、樋上哲哉、岸田晶夫、佐藤裕一郎、超音波メス制御による手術支援、第 4 回日本生体医工学会大会
- 2 3) 増澤徹、加藤綾子、草間淳、木村孝之、岸田晶夫、木村剛、柴田隆行、ナノ振動と細胞機能制御、第 4 回日本生体医工学会大会
- 2 4) Ayako Katoh, Toru Masuzawa, Optimized design for a hybrid magnetic bearing for the artificial heart, Tenth International Symposium on Magnetic Bearings, 187-186, 2006
- 2 5) 濱口崇志、加藤綾子、尾関和秀、岸田晶夫、木村剛、樋上哲哉、増澤徹、振動エネルギー利用による生体接合技術の開発、日本人工臓器学会大会
- 2 6) 中山直久、増澤徹、加藤綾子、鈴木健一、人工心臓用磁気軸受の最適設計、茨城講演会
- 2 7) 松本良平、尾関和秀、平栗健二、福井康裕、高分子材料への DLC 膜形成とトライボロジー評価、第 3 回生活支援工学系学会連合大会講演予稿集、1P1-31, P42 (2006.9.12~14)
- 2 8) Ryohei Matsumoto, Kazuhide Ozeki, Kenji K Hirakuri, Yasuhiro Fukui, Tribological properties of DLC films deposited on dental and biomedical polymers, The 3rd Asia International Conference on Tribology, P453-454 (2006.10.16-19)
- 2 9) 石沢泰輔、高崎慶吾、木村孝之、増澤徹、"集積化磁気センサにおけるホール素子の構造改善による出力向上" 電気学会東京支部茨城支所研究発表会、pp.46、(2006)
- 3 0) 石沢泰輔、高崎慶吾、木村孝之、増澤徹、"二次元集積化磁気センサのホール素子構造の改善" 映像情報メディア学会、情報セ

ンシング研究会、(2007)

- 3 1) K Nam, T Kimura, T Fujisato, T Nakatani, S Kitamura, A Kishida, Influence of Nano-vibration stimuli on cell differentiation for Tissue engineering, World Cong. on Tissue Eng. & Regenerative Med, 2006
- 3 2) T Kimura, Y Ito, T Fujisato, T Masuzawa, A Kishida, Influence of Nano-vibration stimuli on cell differentiation for Tissue engineering, TERMIS-EU, 160, 2006
- 3 3) D Terada, K Sawada, H Ogata, K Yoshida, S Funamoto, T Fujisato, A Kishida, N Nagaya, T Nakanani, S Kitamura, Development of bioscaffold preserving collagenic structure in biological tissue, TERMIS-EU, 176, 2006

G. 知的財産権の出願・登録状況

- 1. 特許取得 なし
- 2. 実用新案登録 なし
- 3. その他 なし

物理刺激による生体接着現象の解明

分担研究者 岸田 晶夫 東京医科歯科大学生体材料工学研究所教授

研究要旨 ナノ振動によって生体と接着するステントの開発のためには、ステント素材と生体との接着についての詳細な検討が必要である。本研究では、超音波メスおよび新規に開発したナノ振動接合装置を用いて、種々の素材と生体組織との接着性について基礎的な検討を行った。素材としては、高分子材料を用い、両装置による生体－素材と接着について詳細に検討した。いくつかの素材と生体組織との接着が可能であり、超音波メスおよび新規に開発したナノ振動接合装置の広範な利用の可能性が示された。

A. 研究目的

循環器系疾患は、先進国における死の最たる原因疾患の1つである。我が国における三大死因である悪性新生物、心疾患、脳血管疾患の占める割合は、それぞれ31.0%、15.5%、13.3%（平成15年人口動態統計）、31.1%、15.5%、12.5%（平成16年人口動態統計）30.1%、16.0%、12.3%（平成17年人口動態統計）であり、循環器系疾患全体の患者数は悪性新生物の4倍である。今後、生活習慣、高齢化を考慮すると、循環器系疾患の患者数は増加すると考えられる。循環器系疾患に対する治療としては、血管修復術やステントグラフト内挿術が代表的である。

我が国では年間約2万人（米国では約50万件）の冠動脈バイパス術が施行されている。現在用いられている代替血管として、自己・異所性の自家血管、および、人工血管として生物由来の生体血管、人工材料で作製される合成人工血管がある。自家血管は、自己組織であるため免疫系が活性化されず、優れた開存性を示す。現在の冠動脈バイパス術において自家内胸動脈や自家静脈が一般的に用いられる。しかしながら、用いる血管のサイズ・数共に制限があるため、生体血管、合成人工血管の利用が望まれる。生体血管は、動物、ヒトの血管を化学架橋処理により抗原性を除去すると共に、十分な強度と保存性を期待したものであるが、架橋剤であるグルタルアルデヒドの残存のため、微小動脈の良好な開存は得られていない。合成人工血管は、ダクロン、テフロン、polytetrafluoroethylene (PTFE)などのポリマーを素材とし、内径10mm以上の大口径における移植では良好な成績を収めているが、4mm以下の小口径

では自家血管に代わり得るものではない。またこれらは、狭窄、血栓症、石灰化、感染などの合併症の危険性を有しており、現在、長期の抗凝血療法による予防が行われているものの、十分満足なものではなく、自家血管に匹敵する優れた開存性を示す新しい人工血管の開発が求められている。

一方、ステントグラフト内挿術とは一般的には大腿部の動脈を切開し、カテーテルを入れ、この管を通じてステントグラフトを瘤の部位に送達、留置させる。これにより大動脈瘤内への圧力がかからず、瘤の破裂を防止できる。ステントグラフトとは、ステント部分とグラフト部分より成り立つ。ステント部分はステンレスの針金をZ状に折り曲げ伸縮性を持たせ、円筒状に丸め、手術用ポリプロピレン糸で連結して作成する。グラフト部分は、通常の人工血管置換術で使用する人工血管と同じダクロンから成っている。このグラフト部分を先のステント部分に被せポリプロピレン糸で固定しステントグラフトを作成する。このステンレスがバネになりグラフトを押し広げられ、その力で正常の径の大動脈壁に人工血管が固定される。ステントグラフト内挿術は、従来の手術方法とくらべ非常に低侵襲であるため、高齢者や合併症を持つ人に対してもより安全に行うことができ、出血量の軽減、手術時間、入院期間の短縮をはかることが可能である。しかし、ステントグラフト内挿術は従来の人工血管置換術と異なり、縫合を行っていないため、ステントグラフトと動脈との接着の不完全部位から動脈瘤内への血液の漏れ（エンドリーク）が再発してしまう恐れがある。術後エンドリーク率は腹部大動脈瘤では5%、胸部大動脈瘤では25%とされている。こ

のような状況において、屈曲した大動脈へ良好に密着し、動脈瘤内への血液漏れの再発防止をすることができれば、動脈瘤手術において大きく貢献できると考えた。

血管と良好に接着させるために、超音波によって蛋白質を変性させ、かつ組織損傷を防ぐため、低温度で接着させていることを利用する。超音波メス (Harmonic Scalpel) は、1990 年代に開発された装置であり、超音波振動を利用した人体軟組織の凝固、切開に有用な装置として臨床で用いられている。低温で切開、凝固を行うため電気メスに比べ人体組織へ与える熱損傷も極めて少ないこと、組織の炭化に伴う煙が出ずに手術時の視野の確保が容易であるなどの利点を有する。また、使用されている症例も、腹腔鏡、鏡腔鏡手術全般、冠状動脈バイパス術、扁桃腺手術など多岐に渡っている。超音波メスによる接着理論には未だ解明されてないことも多いが、超音波メスによる新しい内胸動脈採取法によると、この蛋白凝固は、超音波振動により細胞蛋白の水素結合が破壊され、コアギュラムと呼ばれる粘性変性蛋白を生じること、また、刃先振動により刃先そのものが 80 度に達し、蛋白質は 63 度以上で熱変性することから、これによって蛋白の熱変性癒合が生じるといふ 2 つのメカニズムの組み合わせにより完成されるとしている。

昨年度は、超音波メスで起こる生体組織間での凝固作用が、生体組織と人工化合物間でも同様に起こるのではないかと考え、超音波メスを使用した血管と様々な人工化合物との接着条件と接着時の組織損傷に関する検討を行った。人工化合物と生体組織の接着が可能ならば、血管内で固定できるステントや、縫合時に糸を全く使用しない接合法など、医療用器具や外科手技としての応用が可能になる。

本年度は、昨年度の超音波メスを用いた生体—人工化合物の接着に関する基礎研究を基に、新たに開発したナノ振動接合装置を用いた生体—人工化合物の接着に関する検討を行った。

B. 研究方法

生体試料としては、食用ブタの大動脈、心膜、腹膜を用いた。それぞれの組織をトリミングし、約 $15 \times 15 \text{ mm}$ の組織片に調製した。ナノ振動接合装置の外装を図 1 に示す。本装置は、ナノ振動発生器を含むハンドピース (図 2)、ナノ振動制御装置 (図 3)、レーザー発生装置 (図 4) か

ら成る。ナノ振動周波数は $0 \sim 30 \text{ kHz}$ 、レーザー出力範囲は $0 \sim 3.0 \text{ W}$ のスペックを有する。

超音波振動発生装置としては、Harmonic Scalpel II (ETHICON ENDO-SURGERY a Johnson & Johnson company,) を用いた (図 5)。振動周波数 55.5 kHz 電力出力 LV1~5、振幅が $50 \sim 100 \mu\text{m}$ の仕様である。ハンドピースとしては、ハンドグリップの LaparoSonic Coagulating Shears (LCS) 型を使用した (図 6、図 7)。

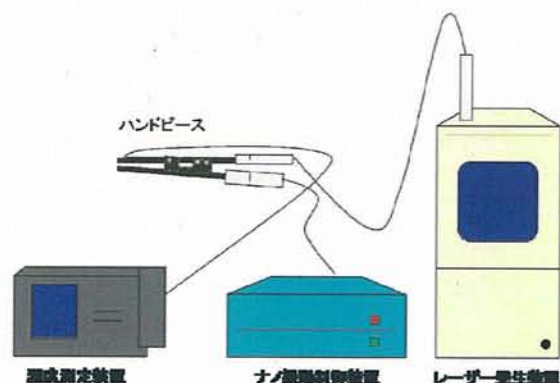


図 1、ナノ振動接合装置の外装



図 2、ハンドピース



図 3、ナノ振動制御装置



図 4、レーザー発生装置



図 5、超音波装置 (Harmonic Scalpel II)



図 6、LCS 型ハンドピース



図 7、LCS 型ハンドピースの刃先

高分子材料としては、セロファン、ビニロン、ポリウレタン、ダクロン、ポリエステル、シリコーンゴム、ポリ塩化ビニル、ポリエチレンなどのフィルム加工したものを用了。それぞれのフィルムの厚さは0.1～0.5 mmの範囲にあった。

各装置のブレードで生体試料と高分子フィルムを挟み、様々な振動条件（出力、周波数、把持時間）にて接合を行った（図7）。昨年度までの実験から、生体組織と材料の接着については超音波振動により発生する熱エネルギーにより材料が溶解する必要があること、材料を溶解させるためには、用いるブレードの振動面を材料側にする必要があること、逆方向では、熱の伝達効率がわるく、組織損傷なされる場合があることがわかっている。よって、超音波メスにおいてはブレードの振動面を材料側に、ナノ振動接合装置ではレー

ザー発生装置が接続する面を材料側とした。



図 7、生体試料と高分子材料への超音波振動

C. 研究結果

C. 1 生体組織と高分子材料の接着の検討

ナノ振動接合装置および超音波メスによる生体組織との接着可能な高分子材料の探索を行った。それぞれの結果を表1、2に示した。

表 1、ナノ振動接合装置による生体組織－高分子材料の接着

高分子材料	大動脈	腹膜	心膜
セロファン	○	○	×
ビニロン	○	○	○
ポリエステル	○	○	×
ポリウレタン	○	○	×
ポリ塩化ビニル	×	×	×
ダクロン	×	×	×
シリコーンゴム	×	×	×
ポリエチレン	×	×	×

表 2、超音波メスによる生体組織－高分子材料の接着

高分子材料	大動脈	腹膜	心膜
セロファン	○	○	×
ビニロン	○	○	○
ポリエステル	○	○	○
ポリウレタン	○	○	○
ポリ塩化ビニル	×	×	×
ダクロン	×	×	×
シリコーンゴム	×	×	×
ポリエチレン	×	×	×

セロファン、ビニロン、ポリエステル、ポリウレタンでは両装置において生体組織との接着が認められた。接着後のマクロ観察の結果を図8～27に示す。



図 8、セロファンー大動脈(ナノ振動接合装置)



図 1 2、セロファンー大動脈 (超音波メス)

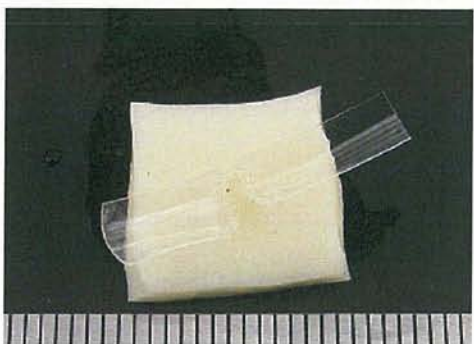


図 9、ビニロンー大動脈 (ナノ振動接合装置)

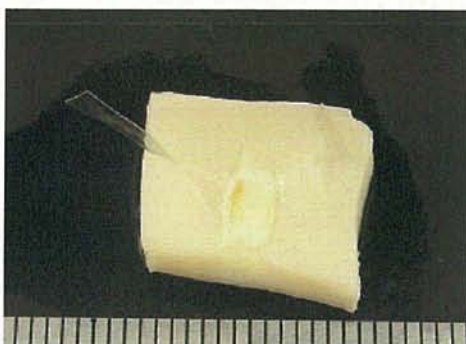


図 1 3、ビニロンー大動脈 (超音波メス)

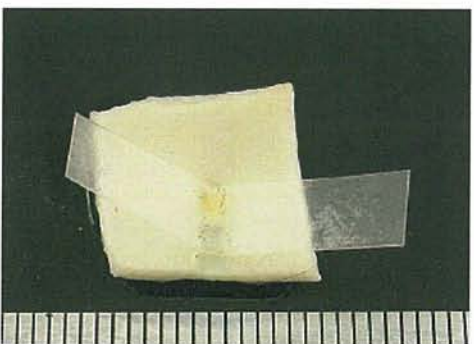


図 1 0、ポリエステルー大動脈(ナノ振動接合装置)

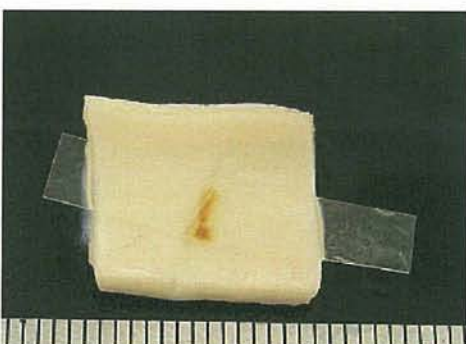


図 1 4、ポリエステルー大動脈 (超音波メス)



図 1 1、ポリウレタンー大動脈(ナノ振動接合装置)

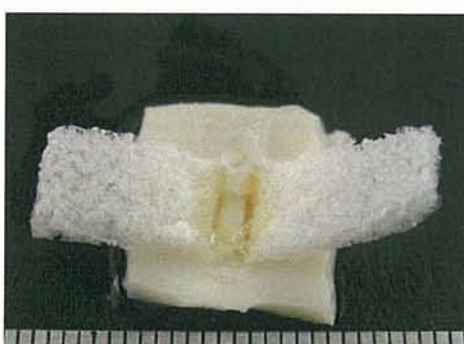


図 1 5、ポリウレタンー大動脈 (超音波メス)



図16、セロファンー腹膜(ナノ振動接合装置)



図20、セロファンー腹膜(超音波メス)



図17、ビニロンー腹膜(ナノ振動接合装置)

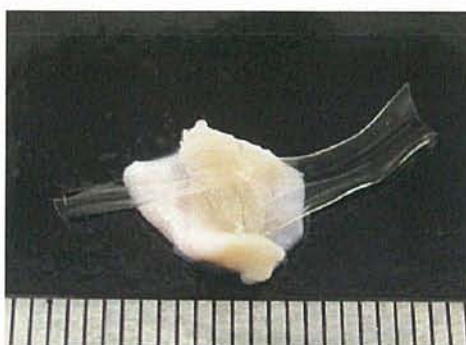


図21、ビニロンー腹膜(超音波メス)



図18、ポリエステルー腹膜(ナノ振動接合装置)



図22、ポリエステルー腹膜(超音波メス)

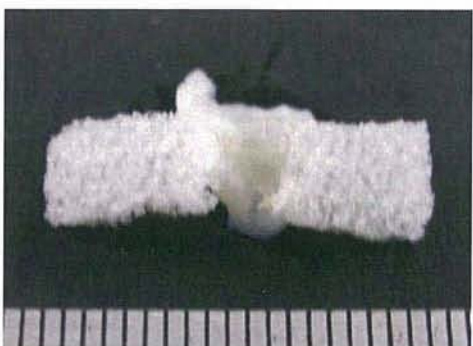


図19、ポリウレタンー腹膜(ナノ振動接合装置)



図23、ポリウレタンー腹膜(超音波メス)

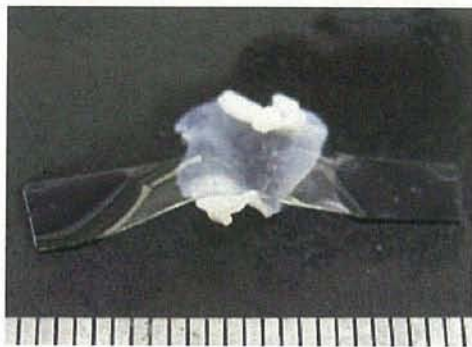


図 2 4、ビニロンー心膜（ナノ振動接合装置）



図 2 5、ビニロンー心膜（超音波メス）



図 2 6、ポリエステルー心膜（超音波メス）



図 2 7、ポリウレタンー心膜（超音波メス）

接着の様子を比較すると、ナノ振動接合装置では超音波メスよりも少ない組織損傷で接着させることができた。出力の小さいナノ振動接合装置では、超音波メスで接着したフィルムでも接着に至らなかった場合があった。一方、ポリ塩化ビニル、ダクロン、シリコーンゴムでは出力・周波数に関わらず接着が認められなかった。また、ポリエチレンでは接着されず融解した。

C. 2 接着温度の検討

ナノ振動接合装置で接着した高分子材料について、接着温度の検討を行った。大動脈、腹膜と高分子材料の接着温度をそれぞれ接着装置先端に搭載した温度センサーにより検出した（図 2 8、2 9）。

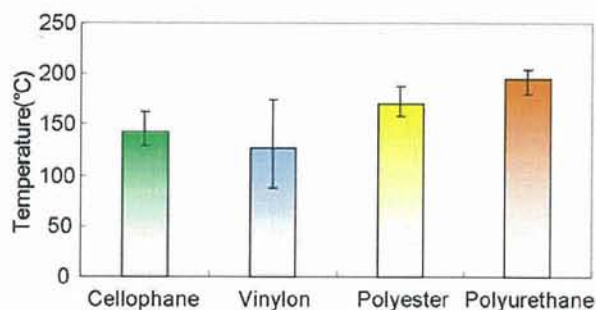


図 2 8、大動脈ー高分子材料の接着温度

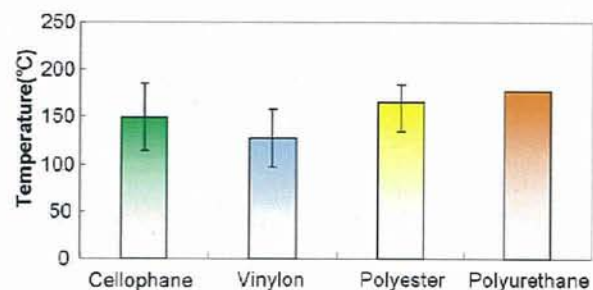


図 2 9、腹膜ー高分子材料の接着温度

接着温度はフィルムにより異なり、大動脈、腹膜での接着では、

[低] ビニロン<セロファン<ポリエステル
<ポリウレタン [高]

の順であった。接着温度は各高分子材料の融点に影響すると推察される。