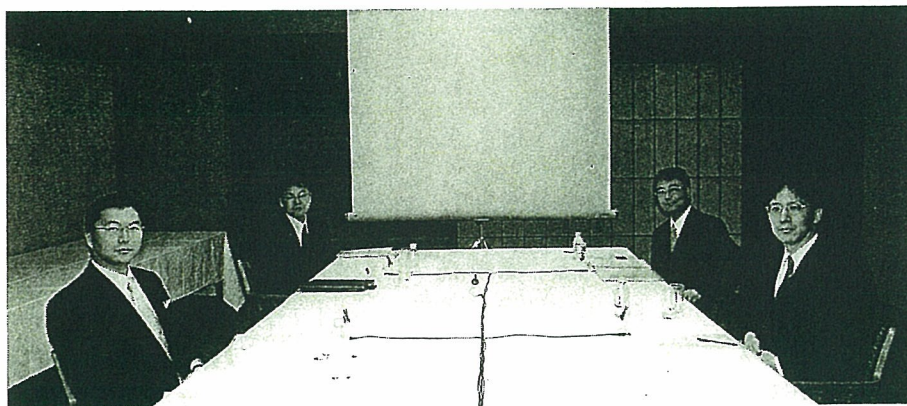


特集 ■ 循環器疾患の画像診断 up to date

座談会

10年後の循環器イメージング



(発言順、敬称略)

司会 / 内藤 博昭

国立循環器病センター放射線診療部部长

出席者 / 角辻 暁

野崎徳洲会病院 心臓センター センター長
名古屋徳洲会総合病院 ハートセンター センター長

多田村栄二

京都大学大学院医学研究科放射線医学講座放射線診断科

田中 良一

岩手医科大学 放射線医学講座

はじめに

内藤(司会) お忙しいところをお集まりいただきありがとうございます。今回の特集企画は、「循環器疾患の画像診断 up to date」というタイトルで、現在問題になっていることやトピックス、あるいは、将来の心臓病学の流れに対応した話題を選んでおります。

そこで、この座談会ではさらにその先を考えたと思います。10年後の循環器画像診断はどう

なっているのかについて、3人の気鋭の先生方にお集まりいただき、お話しいただくことにいたしました。

ディスカッションのテーマに取り上げる疾患は、①現在、最大のターゲットの虚血性心疾患、②最近の非常に重要なテーマである動脈硬化症、③将来の心臓病診療のターゲットとして注目される心不全と、不整脈です。これらの4つの病態とその治療法に関する10年後の画像診断について予想と希望を語っていただきたいと思います。

虚血性心疾患と 動脈硬化症

1. 虚血性心疾患の画像診断と 治療の方向

内藤 虚血性心疾患の場合、画像診断に求められる情報としては心筋虚血の診断、心筋梗塞の診断、それと冠動脈のイメージング、この3つが重要であると思います。

まず cardiologist の立場から、角辻先生、いかがでしょうか。

角辻 心筋梗塞をいかに予防するかということが一番のターゲットになっているのではないのでしょうか。CTで冠動脈狭窄を見つけ、さらに、フラットパネルCTで plaque を見つけ予防的に治療していくという形になり、結果、虚血性心疾患がなくなっていくのが10年後ではないかと思えます。

内藤 多田村先生、いかがですか。

多田村 私はまず、画像診断に本当に求められているのは何かについて考えました。たとえば、冠動脈狭窄を見つけるのは1つの大事なテーマですし、plaque を見つけるのも重要なことです。しかし、常に治療に対応した診断が求められている中で、どういう治療法を選択するのが重要になります。日本はインターベンションがすごく盛んな国で、諸外国と比べても保険制度上インターベンション治療が過度に優遇されています。しかし、そうすると診断とは狭窄部分を見つけることしか求められていないような風潮にあります。

vulnerable plaque も同様に、「内科治療すべきだ」、「これはすぐにインターベンションした方がいいだろう」など、リスクを層別化するような発



内藤 博昭氏
Naito, Hiroaki

想が循環器内科の先生方には意外と少ないのではないのでしょうか。「狭窄部分を広げる」という発想の治療法を続けていると、どのようなイメージングに関しても狭窄部分を見つけられるかどうかのみに偏ってしまいます。ですから、循環器内科の先生がどのような態度で治療を進めていくかということが重要なのではないかと考えています。

インターベンションはすごく貴重で大事な面もありますが、一度そのために入院すると、200～300万円もかかる医療なのに、日本ではそれに対して明

確な適応基準がないのが問題だと思います。医師の裁量に任せられているわけですが、金儲けのために過度に施行される懸念もあり、それでいいのかな、と考えています。

内藤 ありがとうございます。インターベンションに関する将来展望について、田中先生はどのようにお考えですか。

田中 今、多田村先生からいきなりかなり難しいテーマのお話が出てきたのですが、私自身は虚血性心疾患の進む方向性はいくつかあると思っています。特に画像診断に対しては、急性期に対応するのか、慢性期に対応するのか、予防医学に対応していくのか、それとも治療を前提としてその診断に使っていくのかなど、いろんな考え方があられると思いますので、これからそれぞれについての使い分けがおのずと出てくるだろうと思っています。

やはり、心臓と動脈硬化、大血管病変となるとそれぞれの方策が違いますので、個々の疾患に応じた機器の特性や、使い分けが求められるように

なってきます。今後は機器の開発と同様、それを使う人間側のソフト面での向上が要求されてくるだろうと思います。それが10年後にどの程度のレベルまで達しているのかが流れを決める1つの大きな要素ではないかと考えています。

心臓に関してはいろいろな考え方がありますが、カテーテルなどに至る前に非侵襲的に診断をし、そこで患者さんの治療方針を決定していくという意味において、CTやMRIの果たす役割は非常に大きくなってきていると思います。

ただ一方で、カテーテルと比べるとどうしても精度が追いつかない部分があります。ボーダーラインではないかと判断され、治療スタンバイでカテーテルを行った際、本来治療の必要性がない場合も、「せっかくカテーテルを行ったのだから治療までしてしまおう」とover indicationになる潜在的な問題があるかと思っています。それらさまざまなことを総合しながら、適応を考えていくことが求められてくるのではないかと考えています。

また、動脈硬化全般となると、先ほど言ったように疾患ごとに特徴があり、特に大動脈になると、狭窄性病変もあれば拡張性病変もありますので、それぞれの変化をどういうふうに捉えていくのが重要になってきます。大動脈瘤などでは、絶対的な大きさも必要ですが、拡大のスピードに応じて治療時期が決まってくるので、画像診断に求められてくるのが違ってきます。

また、外科手術の治療成績に対して、経カテーテル的大血管治療が発達してくればおのずと適応が変わってくるので、その時点で診断の方向性も



角辻 暁氏
Sumitsuji, Satoru

変わってくると思います。

内藤 いずれにしても動脈の狭窄性病変の治療は狭窄を解除するという方向で動くことは間違いのないですね。治療戦略がどのように変わっていくのかの予測に関して、角辻先生はどのようにお考えですか。

角辻 最終的には、患者さんのためにすることの意義ですかね。適用に関してもコスト面とのバランスなどさまざまな問題点はあると思いますが、今の日本の方向と欧米の方向とどちらが正しいかというところ、結果的には日本の方向にどんどん流れてくるのではないかと思います。

それは、たとえ200～300万円かかっても、カテーテル治療は、他の外科治療に比べると低侵襲的であることが大きく、ステントを使用した治療により狭窄部分を広げるという流れは、冠動脈ではしばらくの間ずっと続くだろうと思います。今現在、バイパスの症例が薬剤ステントによってインターベンションに流れてきています。この流れはしばらくの間止まらないと思いますので、「それをいかにうまく行うか」というところにイメージングが求められてくると思います。

普通の狭窄病変に対する治療としては、狭窄病変の発見が重要になるのではないのでしょうか。より詳しく予期、予想を含めた発見ができれば、その病変がそのままずっと安定していくのか、あるいは悪くなっていく可能性が高いのかがわかれば、中等度の病変でも治療する適用が出てくるだろうと思います。逆に、中～高度の狭窄病変や、虚血性心疾患の場合もそうですが、症状がなければ治療しなくても大丈夫だと示せます。特に、高齢者であれば、そういった判断ができるイメージ

特集 ■ 循環器の 画像診断 up to date

ングが求められると思いますし、また、それが可能になればよいと思います。

2. 心筋梗塞発症の予防

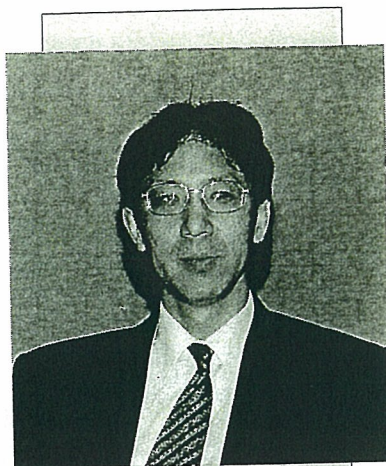
内藤 心筋梗塞発症予防については、どうお考えですか。

角辻 虚血性心疾患で私たちが最も防止したいのは心筋梗塞の発症です。安定狭心症において死亡率は高くありませんが、心筋梗塞をいかに防ぐか、また、そのもとである plaque をいかに見つけるかについての追求は、この10年、絶対にしていかなければいけないことであると思っています。

内藤 その冠動脈の不安定 plaque に関しては、すでに権威のある雑誌に major criteria あるいは minor criteria がすでに掲載されています。(Naghavi M, et al : Circulation 108 : 1664-1672, 2003) しかし、現実にはそれに従った診療が簡単にできるわけではありません。それを信じて本当にリスクの予想ができるのかということは今後も検討を続けられるべき問題だと思うのです。

角辻 今われわれが個々の患者さんを診療し、どのような症状が起こるかについて高率に診断できるかという、難しいですね。だからこそ心筋梗塞症患者さんが多数いるわけですね。また、多くの場合、心筋梗塞は診療に来ない人に起こります。ですから、もう少しイメージングの対象を広げる必要があるのではないのでしょうか。人間ドックや検診などで plaque のドックや検診をしていかないと心筋梗塞を本当に減らすことにはならないと思います。だから、そのように使用できるイメージングは絶対に必要だと思います。

田中 そうすると、より簡便で、かつ可搬性の



多田村栄二氏
Tadamura, Eiji

ある診断方法でないと将来性、発展性がないということになりますね。

角辻 そうですね。また、被曝、造影剤など、身体に対する負担もより少なくならないとスクリーニング的には使いにくいので、そういう方向にも進歩しなければなりません。また、その上、クオリティも上げる必要があります。

3. plaque の性状診断

内藤 現在、冠動脈の plaque の性状を診断する最も精度の高い方法は、観血的な冠動脈内アプローチのものでしょう。しか

しスクリーニング的に使うとなると、やはり非観血的な方法で侵襲が少なく、かつ精度の高いものということになるので、期待できるものの1つはCTですが、造影剤もあるし被曝もあります。そうすると次にMRI、RIが挙げられます。MRI、RIなどについての plaque の性状診断の今後については、多田村先生、いかがですか。

多田村 plaque の前に動脈硬化に付け加えさせてください。私はインターベンションで動脈硬化を治しきることはできないと思っています。動脈硬化は喫煙、高脂血症、糖尿病、高血圧など原因がはっきりしている疾患であり、全身に表れる病気です。インターベンションはあくまでも局所治療ですので、予後の改善には限界があると思います。PCIは、その局所の狭窄を解除し、plaque の破綻を防いでいるにすぎません。いくらインターベンションをしても煙草を吸い続けていたら、どこかの血管がおかしくなるリスクを増やし続けているわけですし、糖尿病のコントロールが悪い人はどうしても治らないし、食生活が改善できない

人はどうしてもリスクはゼロにはならないわけです。根本が何かという理解をもって治療なりイメージングを用いることがむしろ本当は重要なのではないかと私は思っています。

インターベンションは急性期や症状の明確な場合においては非常に貴重であると思うのですが、非急性期の特に低リスクな患者さんの予後に役に立っているかという、決してそうは思わないし、現にそういう報告が2006年の日本循環器学会の会長講演の中で取り上げられています (http://www.gclew.com/gakkai/70th_jcs/contents/24_02.php)。むしろ生活習慣を徹底的に改善することを患者さんに教える方がはるかに動脈硬化の病気を防ぐことにつながると思っています。インターベンション至上主義という発想に原点において、イメージングの使用を考えるととんでもない使われ方がされるのではないかと危惧するので

vulnerable plaqueを見つけるのは非常に大事なことだと思います。ただ、それが本当にピンポイントで見つかったらいいのですが、そんなにピンポイントで見つかるようなものではないと思うのです。vulnerable plaqueがどのくらいの時間サイクルでできるのかが十分わかっていないのですが、たとえば、それが1カ月の間に急激にできるようなものであれば、1年間に1回イメージングすればいいというものではなくなるわけです。それを考えると、ピンポイントでvulnerable plaqueを見つけることはすごく難しいのではないのでしょうか。plaqueは山のようにあり、急性心筋梗塞になるそれを見つけるのは、1万個の中から破れや



田中 良一氏
Tanaka, Ryoichi

すい1個を見つけられるかどうかぐらいの事象だと思うのです。それらを見つける労力や手間を考えると、本当に実効性があるものができるのかということころでは、僕は内心やや否定的な部分をもっているわけです。

内藤 この春まで3年間にわたって循環器病研究委託費の班研究において、不安定 plaqueを画像診断で見つける研究を行い、専門家が集まってディスカッションをしました。そこでわかったことは、まず動脈硬化症をどんな病気と捉えるかの感覚がドクターによってかなり違うということでした。動脈硬化症の

学会などでは、動脈硬化症の予防は全身レベルで行うという考え方のディスカッションが中心になります。しかし、その一方で、現実の問題になってくるのは局所から起こるものですから、局所のリスクを防ぐことも併せて大事だと感じられました。つまり、画像診断あるいはその他の診断法でも、動脈硬化症を診断する方法は全身もしくは局所の2本立てであり、その戦略的応用が重要になるということだと思います。

plaqueの最大の問題点の1つは梗塞を引き起こすことです。心筋に対する冠動脈と脳に対する頸部頸動脈の2つが問題箇所だと思うので、その2つに関してはplaqueのイメージングは非常に重要だと思います。plaqueの危険性をみるときに血液マーカーのような全身的な指標を使うこともありますが、たとえば高感度CRPの測定が、局所の危険なplaqueを発見することになるかというのはまた別問題ですね。ですから、局所の生物学的な反応からplaqueの不安定性をみる方法としては、核医学の方法が非常によいのではないかとと思うの

特集 ■ 循環器の 画像診断 up to date

ですが、いかがでしょうか。

多田村 plaque のイメージングで核医学的な手法というのはあまりなじみがありません。

田中 先ほど多田村先生が言われていたように、動脈硬化という広い概念を捉えたときに、インターベンションはあくまでも集学的治療の中の1本の柱であるという見地から進んでいかなければいけないと思います。また、画像診断も動脈硬化全体を捉える方向性と局所を捉える方向性の2本立てで進まないといけないと思います。

しかし、全体を捉えるための循環器系の画像診断では、装置が大がかりで portability がない現実があり、それをどう克服していくかが今後のテーマになってくるだろうと思っています。

たとえばCTはポータブルなものが出てきており、検診レベルで使用できます。石灰化スコアを發展させ、スクリーニングの段階で使用し、超音波検査なども駆使していく。そういうことのできるテクノロジストを育てていく方向性が必要なのではないでしょうか。

plaque のイメージングに関しては、スクリーニングの次の段階で局所をみていき、治療の方向性を決定するわけですが、総合的にそれがどこまで求められるべきかというところはまだ残る問題だと思います。現在のCT、MRI、超音波にしてもそうですが、機器には限界がありますので、すぐ明日にでも使用できるわけではないですし、5～10年後にそのまま使用できるかということ、もう少し進歩しないと難しいのではないのでしょうか。しかし、CTは多列化の方向に向かっていますし、MRIは高磁場になりさらに精細な画像が期待されます。今後の発展によってはそのあたりのことも可能になってくるのではないかと考えています。

4. 予防医学

内藤 最近話題の予防医学というものの考え方自体にも全身的な予防と局所の予防があるかと思

うのです。動脈硬化症の全身的な予防としては煙草をやめることなども大切と思いますが、局所の予防という考え方からすると、病変を局所的に捉える方法は10年後も重要なのではないかと思うのですがいかがですか。

多田村 重要だと思いますし、CTなどは進歩していくと思います。しかし、検診時にそれを使用することには疑問を感じます。

田中 他に手段が出てくるかどうかだと思うのです。何も知らないで予防するのと、何かあることを知って、そこから先に進まないように予防していくのでは考え方が違ってきますよね。道具をどのように使うかということが大切だと思います。

それを10年後にどのように使い分けるのかというと非常に難しいと思うのですが、予防医学をする以上は、多くの人に簡単に受けてもらって的確な診断をくだせるような手法が今後求められてくると思います。その中で、画像診断機器の技術が発達し、今、大型機器にしか搭載されていないような能力が小型機器に搭載され、広く普及していくのはよい方向なのではないのでしょうか。

内藤 私自身の画像診断に対する感覚から言うと、画像診断を予防医学に使うとすれば、全身よりもむしろ局所の予防なのではないかと考えています。

田中 今は局所から全体を推し量ろうという試みがいくつかありますね。

内藤 動脈硬化症に関しては、全身をみる指標は血液生化学的なものの方がよいのではないのでしょうか。

田中 まだ大規模な study としては発表されていませんが、報告などをみていますと、心臓の plaque と頸動脈の plaque の相関や、大血管の石灰化や大動脈 plaque の状態と他の全身的な動脈硬化の個々の臓器別の疾患との相関などの関連性を検討した発表が散見されます。もしそこに決定的な

相関が出てくれば、それは今後の予防医学にもつながる研究になるのではないかと思います。

内藤 予防的心臓病学での大きなテーマの1つが、局所の問題を早く見つけて治療することではないでしょうか。

角辻 動脈硬化は systemic ですから、cardiologist, interventionist も完全に治せるとは思っていないと思います。ただ、その治療が患者さんにかかるに大事な部分かということは、多田村先生が思われている以上に大きいのではないかと思います。逆に少なくとも動脈硬化が全身性であり、それに対して予防が有効であることはたぶん患者さんもご存知でしょう。その上で、田中先生が言われたように同じ予防をするにしても、「冠動脈もしくは頸動脈がこうなっていて予防する」というモチベーションをもたせるためのイメージングは絶対に必要だと思います。

「禁煙」と何度言ってもできていないのは、患者さんがそのモチベーションをもてないからで、このままだとたぶん10年後もできないでしょう。多田村先生が言われるように、患者さんがきっちりした生活ができればいいのですが、それは容易ではありません。そういった患者さんたちをいかに治療し、モチベーションをもたせて予防の方向に進んでいくかと考えると、イメージングが絶対に必要だろうと思います。CTなどで、患者さんが自分の冠動脈をみて治療を決意する素早さと強さは、それまでの心電図を見せて説明するときと比べて格段のものがあるのです。

一方、過剰診断、過剰治療だといわれてしまう理由として、確たる情報を持たず、治療した方がよい病変と、そうでない病変が見分けられず、すべてのケースにインターベンションを行ってしまっているという現状はあると思います。その状態を打破するために、1つでものごとく精度の高い情報が出るイメージングが作られないといけないうわけですね。

現在、PCIにしても、IVR(interventional radiology)にしても非常に治療レベルに差があります。「はっきりみえて、きっちり治療する」方法を確立させるためには血管造影とイメージングを組み合わせることが必要なのではないのでしょうか。10年後への方向性は人間の手を使いつつ、さらにイメージングを加え、だれもが同等に高レベルの治療ができるというものだと思います。また、そこに血管内超音波や、内視鏡などを用い、その局所の情報をしっかりとって治療に生かしていくということになっていくだろうと思います。

内藤 全身病で局所に問題を起こす場合に関しては、全身的診断と局所的診断を併せて進めていくバランスが重要だと理解してよろしいですね。

角辻 そうだと思います。

5. 心筋虚血と梗塞のイメージング

内藤 虚血性心疾患に関しては現在でも虚血あるいは梗塞を見つけるさまざまな画像診断の手法がありますが、心筋虚血を見つける方法に関して、10年後に何か大きな変化があると考えられますか。

多田村 10年前にMRIやCT、特にCTがここまで進歩してくることは予想していなかったのですが、10年後に何が起こるのかはわかりません。虚血をみる方法は電気生理学的には負荷心電図でしょうし、イメージングでいうとエコーもありますが、核医学検査かMRI、それは変わらないのではないかと思います。いろんなmodalityも確かに出てきたのですが、最先端を追い続けなくて、むしろ心電図をしっかりと読みつつ、先端の医療に向かう時代になっていくのではないのでしょうか。これだけいろんな情報が溢れる時代になると、最先端以外のことを学ぶ姿勢がむしろ重要になってくるのではないかと思います。

内藤 心筋梗塞を見つける場合、遅延造影MRIが特に素晴らしい方法で、安静時の心筋シンチグ

特集 循環器の 画像診断 up to date

ラフィは必要ないのではないかと感じられます。しかし、虚血をみる方法としては依然として負荷心電図も、核医学の方法もよいですよ。単に精度だけでいえば、負荷心電図検査はCTの石灰化スタディで置き換え可能という話は以前からありますし、ヨード造影剤を使ったCT、あるいは、ガドリニウム造影剤を使ったMRIのperfusion studyの精度は心筋シンチグラフィに十分匹敵するといわれています。しかし、現実に置き換えるとなるとなかなか難しいですね。

多田村 実際に負荷してMRIを撮ることは、日常臨床レベルでは大変です。CTでも、負荷検査は造影剤との組み合わせの点から、安全性について疑わしいところがあります。一方、RIは運動負荷ができ、生理的な状況でST変化や運動耐容能とともに虚血の範囲程度をみることができます。したがって、その方法を好まれる cardiologist はいまだに多いと思います。RIに話題性はなくなっていますが、MRI、CTに置き換わっていくというものでもないのではないかと考えています。

内藤 心筋血流検査でのCT、MRIと核医学における違いの1つは、負荷が薬剤か運動かということです。運動負荷の方がより生理的ではないでしょうか。

また、試薬の性質としてCT、MRIの造影剤は細胞外液製剤なので低灌流状況をみることになりましたが、核医学の試薬は心筋細胞の中まで取り込まれる薬剤ですので、そちらの方が物質移動も含めた心筋血流状態をより生理的にみているところがあると思います。

多田村 事実はそうだと思います。ただ、高分解能の時代の中で、核医学は壁が薄いだけなのか、梗塞がそこにあるのか、厳密にいうと、わかりにくいというデメリットがあるといえそうです。

内藤 角辻先生、今後の核医学の方向はどのように思われますか。

角辻 多田村先生が言われた通り、多くの画像診断機器は高分解能に突き進んでいますね。それらの画像をみた後でRIをみたときの空間分解能の悪さがわかりやすくなる場所はあると思います。実際、今のCTでも、その枝や分枝の領域で心筋がどのようなダメージを受けてしまっているかということのみえます。アイソトープになると前方、側面、下部もほぼわかるけれど、「この枝のここ」というところまで突き進めていける分解能はありません。私はそこが限界なのかなと思っています。

アイソトープは意味合いの違う内容をもっていきますので、それをよりきれいにさせる何らかの革新的な変化が起これば、アイソトープは最も生理を含めた情報を出してくれる可能性は十分あると思うのですが、今の空間分解能では難しいです。

田中 今のお話を総合するような格好になってしまうのかもしれませんが、高分解能イメージングといっても、それぞれに特徴があって限界があるのは自明の理ですが、最終的には複合イメージングになってくるのかなと思っています。確かにMRIやCTにしても、冠動脈の狭窄性病変とともに心筋の虚血状態を描出することは可能だと思いますし、それをエキスパートが読めば正確な診断ができますが、今現在、だれが読んでもすぐにわかるという状況ではありません。したがって、融合イメージングとして、見慣れた心筋シンチグラフィのイメージと高分解能のイメージと重ね合わせてみていくということは、今PETの検診がこれだけ広く普及したのと同じように、可能性のある1つの方向性ではないかと思っています。

ただ、それぞれに求められる機器の性能なり技術的なトレーニングなりが今のPET検診とは違って高度なものになりますから、それがどの程度まで普及するのかについては未知数だと思います。

6. 再生医療

内藤 最近、虚血性心疾患の治療あるいは動脈硬化症の治療などで再生医療が少しずつ行われるようになってきています。この再生医療の将来性と、それにイメージングがどう関与すべきかについて、どのようなご意見をおもちでしょうか。

角辻 再生医療自体がどこまで本当にポテンシャルをもっているのかということに関しては、評判ほど本当にあるのだろうかとか少し疑問に思っています。さらに、それにイメージングをどう使うのかということになると、現在では考えが出せません。

田中 私はどちらかというと心臓の再生医療に関しては門外漢になるので、そのイメージングに関してどうなるかということでは予測できないのですが、今下肢の末梢の閉塞性動脈疾患における再生医療が行われており、それに対する微小血管撮影などのイメージングにかかわってきました。しかし、現段階で私が知るかぎりでは、少なくとも再生血管のイメージングはまだできていないのではないかと思います。

ただ、装置がもつポテンシャルはまだ余裕がありますので、今後さらに高精細化してくれば、再生血管を見つけて評価することは可能になってくるだろうと思います。ただ、本当に血管が再生して症状がよくなっているかどうかということ客観的に示すデータはなかなか出てきていないのが現実ですから、再生医療の進む方向性ととも画像診断の位置付けはおのずと変わってくると思います。

下肢の末梢などの動きがなくて比較的厚みの薄い臓器であれば、細かい血管をみるという方向性は方法論として成り立つのかもしれませんが、特に心臓など動きのある体幹部のイメージングにおいては、別のアプローチが必要なのかなと思っています。

研究の段階として、血管が再生していることを

証明する必要性はあるのでしょうかけれども、最終的に有効性が確認もしくは否定された時点で、その血管自体を見る必要性はむしろなくなると思います。そういう意味ではトータルな機能をより低侵襲に、客観的に評価していく方法の方が求められてくるのではないかと思います。

多田村 「心筋再生すれば心機能がよくなる」ことをMRIで見られるようになる時代なのかもしれないのですが、私自身、今のところ再生医療にほとんど携わっておりませんので何とも明確な答えは言えません。

内藤 広い意味の“分子イメージング”で遺伝子から蛋白質ができて分子になり、化合物→構造物→細胞→組織になる一連の流れのどこをみるかですね。遺伝子や蛋白質レベルのものをみるツールとしては核医学の方法、特にPETの試薬に最も可能性があるのではないかと思います。また、MRIでも、細胞や、その細胞に取り込まれる特定の物質をラベルする特殊な造影剤が報告されていますね。

角辻先生、心筋の梗塞部位に細胞を入れて再生させる医療が10年後にどうなっているかということについて、何かイメージをもっておられますか。

角辻 冠動脈はかなりの部分が治せます。治せないのは心筋で、1つの夢としてそれを何とかして治したいと思っています。そこで、今できることは、最終的には再生しかないだろうと思うのですが、本当にきちっとした心筋ができて、機能的に動くようになるのかどうかということに対して若干懐疑的な部分があります。

心不全全体の話になってしまうのですが、心筋のダメージの具合、どの程度リカバーする能力があるかというところをしっかりと出してくるイメージングが重要なのではないのでしょうか。再生医療をするかどうか見極め、もしくは他の意味での、血管を治してどこまで戻るといえるところ

特集 ■ 循環器の 画像診断 up to date

の予測が立つためのイメージング、また、今ある心筋が本当にだめなのかどうかということがみられるイメージング、そのようなイメージングがほしいですね。

心不全・不整脈疾患

内藤 そういう意味合いで、虚血性心疾患と動脈硬化症の次の心臓病治療のターゲットとなるのがたぶん、心不全と不整脈だと思います。心不全の画像診断は心機能の診断法としてないわけではないのですが、不整脈の画像診断となると、今まであまり一般的ではありません。この領域に関する画像診断の将来展望はいかがでしょうか。

田中 テーマが心不全ということでかなり漠然としているのですが、心不全を起こす疾患は、虚血、心筋症、弁膜症が大きなカテゴリーだと思います。それらを総合的に評価し、みていくことが必要だと思います。今心筋と冠動脈に関してはかなりイメージングが発達しているのですが、弁をどうみていくかという点、現時点では超音波しかありません。その超音波の評価はかなり operator dependent の部分があり、客観的に手術に立ち込むまでのイメージングとして活用できている状態ではありませんでした。しかし、現状では、MRI や CT の時間分解能や空間分解能がかなりよくなり、みることのできる可能性が出てきたと思いますので、今後数年は弁のイメージングも重要になってくるのではないかと考えています。

それと同時に、弁の機能不全を来たす疾患の1つに虚血があります。心室基部の虚血によって弁輪が拡張して弁逆流が起こってくる病態ですね。その時にどの程度心筋がダメージを受け、それが不可逆的なダメージになりリモデリングするのか。そのまま自然治癒してリモデリングし、逆流を抑えることができるようになるのかを判定す

る方法として、イメージングの位置付けが1つあってもいいのではないかと思います。

内藤 多田村先生、心機能の評価法についていかがですか。

多田村 現在、MRI が評価法のゴールドスタンダードです。それが、そのまま将来に向けても使われるようになるのではないのでしょうか。ただ、たとえばペースメーカーが埋め込まれている患者さんや、どうしても MRI ができない閉所恐怖症のような人を客観的に評価したいのであれば、CT なら心機能評価だけであれば造影剤量を減らしてもできますし、冠動脈の1/4 くらいの線量でも可能ですので、そういった人のフォローに使われていく可能性があるのではないかと考えています。

内藤 心機能の診断方法は昔から数多くあるのですが、何をどこまで、どの程度の精度で評価すれば許されるのかということ自体ずっとゴールがないという状況ですね。たとえば、左室機能の指標としては超音波による簡単な fractional shortening だけでも患者さんのマネージメントはそれなりにできますが、一方で、もっと厳密な指標がほしいという方向もあります。私個人の感覚からいうと、ejection fraction よりも何かもう少し心機能を見るいい指標を求めなければならないのではないかと思います。角辻先生、心機能の評価法というのはいかがですか。

角辻 イメージングをどのタイミングで何に使うか、ですね。心不全の経時的フォローアップには今使われている心エコーでの経時的な観察によって各ポイントの心臓の状態がある程度わかり、臨床的には十分使えていると思います。ただ、田中先生が言われたように、エコーの問題の1つに operator dependent という問題があり、「この人はこういうけれども、あの人はこういう」というあやふやさが残っているのは時に大きな問題となります。たとえば心筋にしても、ここは本当にダメ

ージで、もう修復できないのか、それとも、可能性が残っているかどうかということは、突き詰めていくと本当はわかりません。これから10年の間に治療に直結してくる情報をきっちり出してくれるイメージングが絶対にほしいと思います。

内藤 局所の心筋の状態を画像できっちりみられる方法はありますか。

角辻 MRIは全体的にきれいにみえます。エコーでもある程度わかりますけれども、検査をする人によって結果が違う可能性があるというのが今の現実だと思います。冠動脈を把握することがより簡便になり、心臓全体として、だれもが同じ意思決定ができるほどの確たる情報を出してくれる手軽なイメージングがほしいですね。

内藤 血液指標としてはBNPなどで判断されていることも多いかと思うのですが、このへんの心筋が弱っているということが画像できっちりわかると、さらによいということですね。

角辻 インターベンションや手術など、何か大きな治療をするかどうかを決定する際には、BNPだけではどこの時点で何をするのかを決定するには足りないと思います。

内藤 わかりました。

専門領域における将来の夢

内藤 最後に、画像診断を絡めた、ご出席の先生方の専門領域における将来の夢を語っていただきて終わりにしたいと思います。

角辻 第1は心筋梗塞を予防できるイメージングがほしいと思います。特に心筋梗塞により重症になってしまう患者さんを何とかしたい。元来重症冠動脈疾患をもっている患者さんの心筋梗塞では、心臓は救えても脳に異常が出てしまうなど、ものすごく残念なことになる患者さんが多いわけです。それを救うために、スクリーニング的なプ

ラクのイメージング評価がほしいです。

第2は、私はinterventionalistなのでイメージングをインターベンションにうまく活用することを考えています。きっちりとした結果を患者さんに与えなければいけないにもかかわらず、施設によってインターベンションにおいて差があるのが現状だと思います。統一された結果を出せるインターベンションをしっかり行うためのイメージングがほしいですね。私は血管造影だけでは不足であると思います。血管造影とともにIVUSや内視鏡などが複合的に使えるようになるべきです。今、3DかつGPSで誘導するようなシステムも作られているのですが、それほどの機能ではなくとも、それに近い情報を血管造影に複合的に入れていけるイメージングが絶対に必要になってくるし、できてくると思っています。

内藤 多田村先生、いかがですか。

多田村 先ほど角辻先生が言われたviabilityの問題においても、AHAのガイドラインのPCIの適用基準もあいまいで、それを信じない人もいます。私もそれが絶対ではないことはわかります。循環器医療はある意味リスクが高いか低いかという確率論の領域となり、確固たるものはなかなか出ません。「ここからここは絶対にだめで、ここからここはOK」というものではないと思っています。将来イメージングが鮮明になったからといって動脈硬化や心筋梗塞の発症率や、弁膜症の手術適応などの確固たるものが出る類の領域ではないのではないのでしょうか。ただ、いろんな組み合わせでもいいのですが、治療法の適用を決めるイメージングの使用法は重要かつ必要です。そういうエビデンスを出すためにはすごく大規模な治験をせざるを得ないと思うのですが、今後もそのようなことをせず、医師の勘に頼った医療がずっと続いていくのではないかという懸念もあります。

内藤 循環器病というのは、癌のようにもともと身体の中になかったものが急速に出てくるわけ

特集 ■ 循環器の 画像診断 up to date

ではなく、ある程度連続的な変化の中で捉えられるものです。そういう意味合いからいえば、もちろん予防という考えも通用するでしょうし、癌のように早期発見、早期治療というよりも、適切な時期に適切な治療を行うことがさらに重要といえます。そういう疾患の違いは当然あると思います。ですから、どのように予防するのか、あるいは、どの時期に、どういう治療を行うのかということはエビデンスに基づかなければいけないでしょうね。ただ、EBM (evidence-based medicine) という言葉自体は、エビデンスを集めて盲目的にそれに従うだけではなく、エビデンスをもとにその患者さんにとって、あるいはその施設で一番よい方法を選ぶというのが本来の意味だと思うので、それをさらに進めていくことだと考えてよろしいでしょうか。

多田村 そのエビデンスが患者さん個々に当てはまるかどうかというのはまた別の問題なので、もちろん個々に裁量があって当然だと思います。

内藤 田中先生はいかがですか。

田中 今までの流れと全く話が違いますが、今までの循環器イメージングというのは、血管造影から移行してきた部分が多いと思うのです。超音波という modality は以前からある程度確立した役割を果たしてきましたけれど、現在の CT や MRI という modality に関しては、いかに血管造影を置き換えていくのかという時代から始まり、ある程度置き換わりつつある時代に来たと思っています。ですから、将来的にはそれをさらに brush-up し、精度の高い機械に完全に置き換えることができる可能性はあると思います。

また、機械はどんどん発達し、さまざまな施設

にも導入されているにもかかわらず、それをうまく使いこなしていない現実があります。それをソフト面でどのように解決していくのかということが大きな問題だと思います。それは画像診断、イメージングとしてのソフト面も当然そうですし、それに追従するものとして治療のソフト面も変わってくるべきだと思います。それを今後5年、10年で広げていくことが1つの夢というか、方向性なのかなと考えています。

そのためには、今の技術をより成熟させ、簡便にだれでも使えるわかりやすい機械にし、フィードバックしていくことも必要でしょう。また、それに新たな技術をつけ加えて最先端な治療を行っていかねばなりません。近い将来、特に CT では 256 列という多列化の modality も出てきますし、時間分解能を上げていく dual source imaging という新しい概念も出てきていますので、そういうものをどう組み合わせて疾患に応用していくかが重要ですね。10年先はわかりませんが、5年ぐらい先は大きく変わると思いますので、それに対して何かいい回答が出せれば良いなと考えています。

内藤 皆様方の先ほどからの議論に出てくる1つのポイントは「客観化」ではないかと思います。画像診断にしろ、治療にしろ、ある程度高いレベルの診断や治療が客観的にだれにでもできるという時代が1つの理想かと思います。しかしそうになると、われわれは何をすればいいのかと。逆に職がなくなってしまうかもしれないという懸念を表して、これで終わりにしたいと思います。

皆さん、どうもありがとうございました。

(了)

画像診断と 病理

大動脈疾患

画像所見

70歳代, 男性. 既往歴に肺結核, 高血圧があった. 食事をすると飲み込みにくく腹部膨満があるため近医を受診. 胸腹部CTにて胸腹部大動脈瘤を指摘された. 入院時脈拍は74/分・整で, 血圧は130/70mmHg (左右差なし)であった. 大動脈瘤は3D-CTにて囊状 (図1, 2; →) で, 横断面での最大短径は46mmであるが, 単軸断面で計測したサイズは大動脈を含め67mm程度と判明した. 一部, 瘤内壁在血栓側に凸な血流腔を認める (図1; →) も, 瘤そのものはほとんどが血栓により占められていた. CT検査の翌日の夜に腹痛が出現し眠れないとの訴えがあったため, その3分後に訪室するとうめき声をあげ顔面蒼白となっており, 呼びかけに反応しなくなりCPAとなった. 直ちに蘇生術を行うも血圧触知せず, 心拍数30

~40. エコー上右胸水著明のため胸腔ドレナージ施行, 血液1500ml/流出あり, 胸腹部大動脈瘤破裂によるショックと考えられた. 蘇生を続けたが反応なく, 死亡を確認した.

病理所見

大動脈の内腔からの肉眼所見では内膜の一部が欠損して瘤腔に連続しており, 仮性動脈瘤であった. また, 胸腔側からの観察では破裂点は瘤の頂点より下部の遠位側であった (図3; →). 瘤内には血栓が見られたが, 内膜欠損部と破裂点とは必ずしも近い部位ではなく, 血栓内の脆弱な部分を分け入るよう血流腔が伸展して瘤壁に到達し, 瘤壁が最も脆弱な部位で破裂したと考えられる (図4; →).

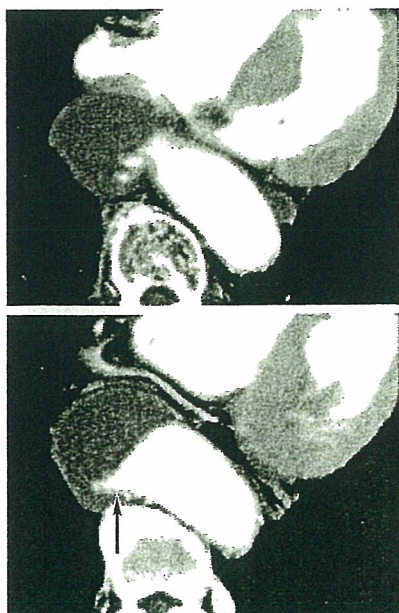


図1 造影CT像 (破裂前日)

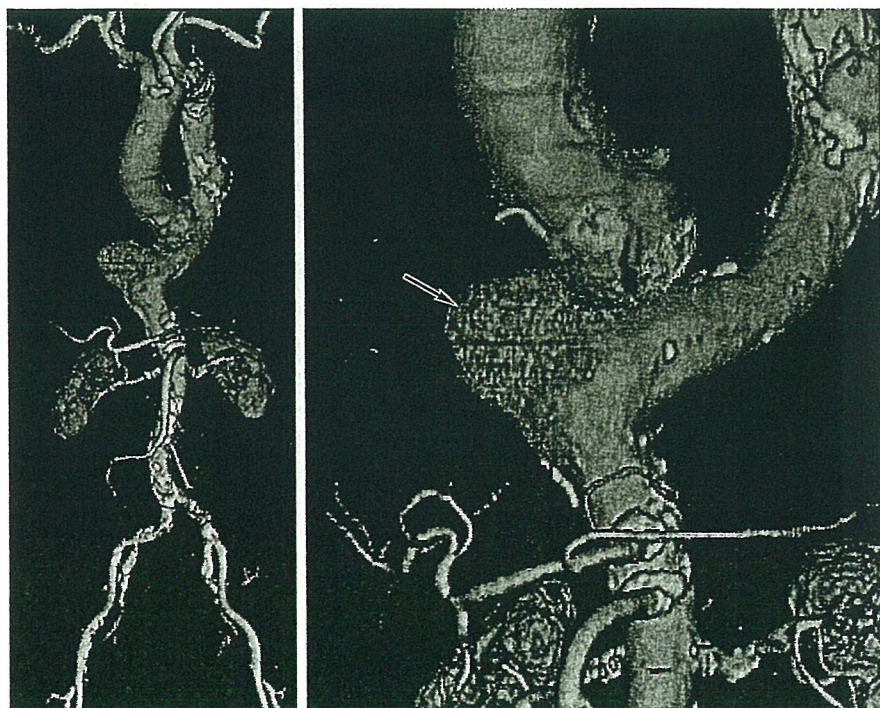


図2 3D-CTAボリュームレンダリング像

画像と病理像との対比

本例では瘤壁は外膜および一部内膜を持つ構造であり、内膜を伴わない仮性瘤の状態で、penetrating atherosclerotic ulcer¹⁾ から瘤化し、壁内血腫を形成した状態であったと考えられる。しかし、破裂の前日に施行されたCTでは内膜を同定することは困難で、仮性瘤と真性瘤を鑑別することは難しい。一方で血腫内に入り込んだ血流腔は、retrospectiveに検討すると、内膜欠損部から瘤内に伸展した血流腔とよく一致していることがわかる。また、囊状の瘤の形態は、当然ながら剖検で確認された瘤の形態と一致しており、伸展した血管壁(外膜)に覆われた瘤で

あることは容易に想像できる。CTでは内膜そのものを描出することは困難であるため、厳密に真性瘤であるか仮性瘤であるかを鑑別しえないが、囊状瘤で、内腔面に不整な血流腔がある場合は、このような病態を念頭に置き診療にあたることが重要と考えられる。

文献

- 1) Stanson AW, Kazmier FJ, Hollier LH, et al: Penetrating atherosclerotic ulcers of the thoracic aorta: natural history and clinicopathologic correlations. *Ann Vasc Surg* 1: 15-23, 1986.

国立循環器病センター放射線診療部
現) 岩手医科大学放射線科
田中良一

A 下行大動脈内腔側断面像
(内膜裂孔)



B 大動脈瘤胸腔側破裂点

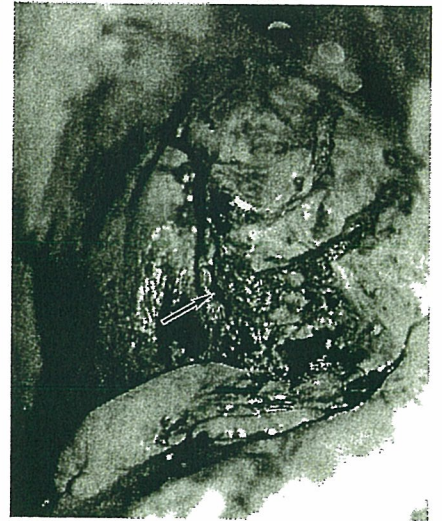


図3

A 下行大動脈瘤固定術剖面



B 下行大動脈瘤
(Elastica-van Gieson 染色)



図4

CHAPTER 64

Nanofabrication of Inorganic-Organic Composites by Chemical Bonding for Medical Devices

Tsutomu Furuzono, Shoji Yasuda, Masahiro Okada

Department of Bioengineering, National Cardiovascular Center Research Institute, Osaka, Japan

CONTENTS

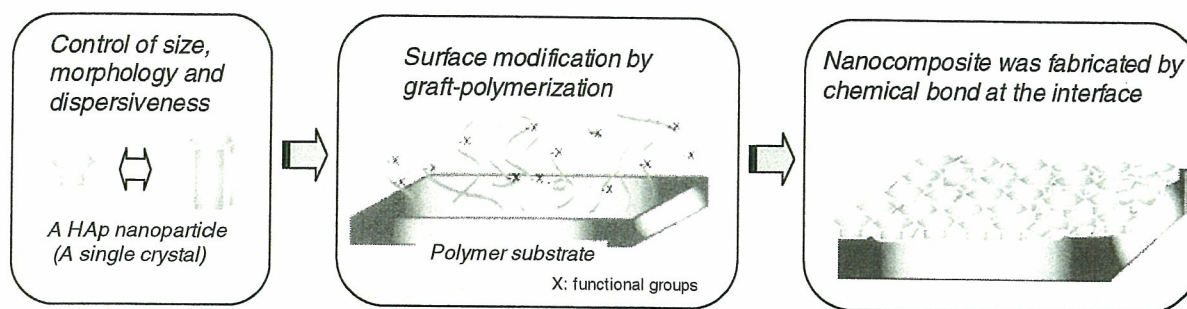
1. Introduction	1
2. Calcined HAp Nanoparticles for Nanofabrication	2
2.1. Background	2
2.2. Control of Size and Morphology	2
2.3. High Dispersibility	4
2.4. Synthesis and Characterization	4
3. HAp Nanocoating by Chemical Bonding	5
3.1. Background	5
3.2. HAp Coating by Covalent Bonding	6
3.3. HAp Coating by Ionic Bonding	9
3.4. Mechanical Properties	11
3.5. Cell Interaction	12
4. Fabrication of Medical Devices	13
4.1. A Percutaneous Device	13
4.2. An Artificial Blood Vessel	15
5. Conclusions	16
References	17

1. INTRODUCTION

Hydroxyapatite [HAp: $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$] has unique properties for biomaterials such as hard-tissue-compatible material for bone and tooth also soft-tissue-compatible material for skin tissue [1]. The reasons for the compatibility have not been manifested completely. One of them might be favorable to adsorption of adhesion molecules or growth factors *in vivo* on the HAp surface [2]. The HAp as biomaterials is prepared artificially through the following processes: wet method using solution reaction from solution to solid, dry

method using solid reaction from solid to solid, hydrothermal method using hydrothermal reaction from solution to solid, and alkoxide method using solution and solid reaction from solution to solid [1]. The HAp can be obtained as some morphologies such as powder-, needle-, rod-, fiber-, porous-like, and so on. From the point of view of tissue-compatible material made up of HAp, the hard and brittle nature of HAp limits spreading over many medical applications.

Recently, many synthetic methods for the HAp composites to overcome such defects of HAp have been reported.



Scheme 1. Schematic presentation of an inorganic-organic composite material by chemical bonding between the interface.

These methods of development of inorganic-organic composites are effective to give elasticity or flexibility to the inorganic material. For example, there were the effective methods which dispersed HAp crystals into polymer matrix [3–6], preparation of a self-organized composite consisting of HAp and collagen molecule using a coprecipitation method [7–9], formation of HAp crystals on polymer substrate by a biomimetic process using a simulated body fluid [10, 11], rapid formation of amorphous HAp on polymer substrate by an alternate soaking process [12–14], and preparation of composite using a plasma spraying [15].

To overcome the defects of ceramics maintaining the nature of HAp, we developed a novel inorganic-organic composite, which calcined HAp nanoparticles (crystals) [16, 17] coated on polymer substrate by chemical bonding, such as covalent or ionic linkage [18–22]. The synthetic method of the nanocomposite was quite different from the others, which were prepared by mixture with HAp crystals and polymer matrix or formation of amorphous HAp on polymer surface. The significant feature of our fabrication is formation of a nanoscaled ceramic layer on substrate surface without damage to the mechanical properties of the polymer substrate. The technology of nanoceramic coating can be applied to the increase of adhesiveness between hard materials and soft tissue in a living body, and developing novel biomaterials compatible for soft-tissue, such as percutaneous device, artificial blood vessel, or a scaffold for regenerative medicine.

The design of the nanocomposite, consisting of calcined HAp nanoparticles and polymer substrates, depends on two key technologies: (1) control of size, morphology, and dispersiveness of calcined HAp nanoparticles and (2) fabrication of inorganic-organic composite by chemical bonding between the interface as shown in Scheme 1.

In this chapter, we present the synthetic method of the calcined HAp nanoparticles with controlled size, morphology, and dispersiveness in a liquid media, and synthesis of the nanocomposite, and also the surface, mechanical, and biological properties of the material as well as fabrication of medical devices in detail.

2. CALCINED HAp NANOPARTICLES FOR NANOFABRICATION

2.1. Background

Previously, Aoki et al. demonstrated that sintered Hap—a ceramic disk—showed excellent biocompatibility with soft

tissues of the skin, muscle, and gums and designed a percutaneous catheter with HAp disk to prevent infection [23]. However, the device as a rigid ceramic disk that partially protrudes through the skin might limit patient mobility and caused discomfort. To overcome the disadvantage, Zabetakis et al. prepared a flexible polymeric catheter with thin film of HAp laid down by pulsed laser deposition method [24]. However, there were many cracks in the HAp coating on the polymer substrate because there was weak interaction between coated HAp and the surface of catheter. The preliminary implant test using this material also showed minimal inflammatory response in subcutaneous tissue of rat due to the amorphous HAp coating.

We demonstrated a novel sintered HAp microparticles coating onto silicone substrate with covalent linkage [25, 26]. We can expect to not only develop a new technique for HAp nucleation on an inert polymer surface but also prepare a more stable composite consisting of HAp layer and polymer substrate bonded with covalent linkage. The adhesion strength between particle and polymer substrate, however, was believed to be unsatisfactory because a commercial grade of HAp spherical particle with 2.0 μm of an average diameter was used in this system. To increase the interaction between a HAp particle and substrate surface, we need to synthesize a HAp nanoparticle with larger surface area of adhesion to avoid strong shearing stress from outside. Here we described the characterization of calcined HAp nanoparticles synthesized by a modified emulsion system above and below the temperature of a surfactant's cloud point [16, 17]. The HAp nanoparticle can be a well-controlled size and morphology and also showed dispersiveness in a liquid media.

2.2. Control of Size and Morphology

Some synthetic methods of HAp nanoparticles have been previously reported, such as wet chemical process [27–29], hydrothermal treatment [30–32], sol-gel process [33–35], and emulsion system [36–38]. Calcined HAp nanoparticles were prepared by a modified emulsion system. Starting materials were dodecane [$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$], as a continuous oil phase, pentaethylene glycol dedecyl ether [$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_4\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$], as a nonionic surfactant showing 31 °C of the cloud point by our experimental measurement, calcium hydroxide [$\text{Ca}(\text{OH})_2$] and potassium dihydrogen phosphate (KH_2PO_4). The 10 ml of 2.5 M $\text{Ca}(\text{OH})_2$ aqueous suspension was poured into 40 ml

of the oil phase containing of 0.5 g of the surfactant at 25° and 50°C. After rapidly stirring of the water/oil (W/O) solution, 10 ml of 1.5 M KH_2PO_4 aqueous supersaturated solution was added into the W/O system. After stirring for 24 h at the fixed temperature, the inorganic reactant was obtained by centrifugation with ethanol and hot water to remove the oil and the surfactant. The powder was dried at 60°C for 12 h and then calcined at 800°C for 1 h with a 10°C/min of the heating ratio.

Figure 1 indicates X-ray diffraction (XRD) patterns of the both calcined HAp powders at 800°C. In all the figures in this section, the (a) represents HAp particles prepared by the emulsion system at 25 and (b) represents 50°C. Both profiles showed the presence of highly crystalline HAp, no other calcium phosphate phases could be detected. Lim et al. reported that high-purity crystalline HAp powder prepared at the same calcination temperature was obtained through an emulsion processing rout, however in conventional process impurity phase of $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ was obtained [39]. Similarly, since there was no impurity crystalline except for HAp in our XRD result, our method lead to the formation of a more homogeneous precursor than that formed in the conventional route.

Figure 2 shows the FT-IR spectra of the calcined HAp powders synthesized at (a) 25°C and (b) 50°C. In the spectra, bands at 603/573 and 474 cm^{-1} represent $\nu_4 \text{PO}_4^{3-}$ and $\nu_2 \text{PO}_4^{3-}$ in Hap crystalline, respectively. Peaks at 964 cm^{-1} reflected $\nu_1 \text{PO}_4^{3-}$ and 1091/1052 cm^{-1} for $\nu_3 \text{PO}_4^{3-}$. The strong intensities of the OH stretching and libration at 3572 and 632 cm^{-1} , respectively, indicate a well-crystallized product. The bands at 871 and 1420–1470 cm^{-1} showed B-type carbonate apatite which carbonate substituted phosphate positions in the lattice of HAp [40]. Since carbonate apatite is known to be a better biomaterial than pure HAp [$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$] due to the similarity to the composition of biological apatite [41], the HAp particles obtained in this study are expected to show bioactivity. The Ca/P molar ratios in the particles prepared in both systems was 1.61 as

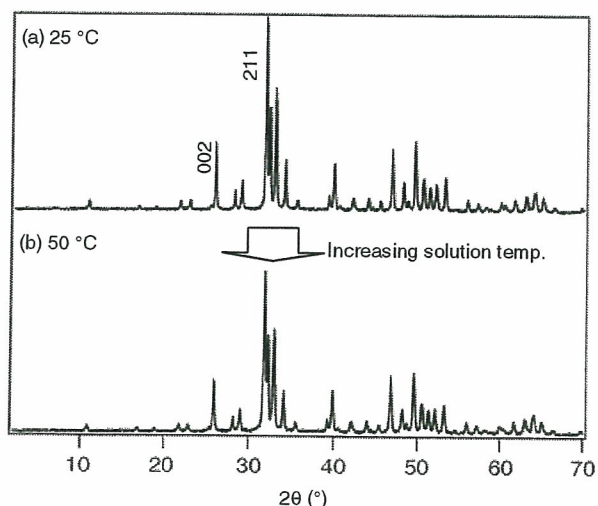


Figure 1. XRD profiles of the calcined HAp nanoparticles synthesized at (a) 25°C and (b) 50°C.

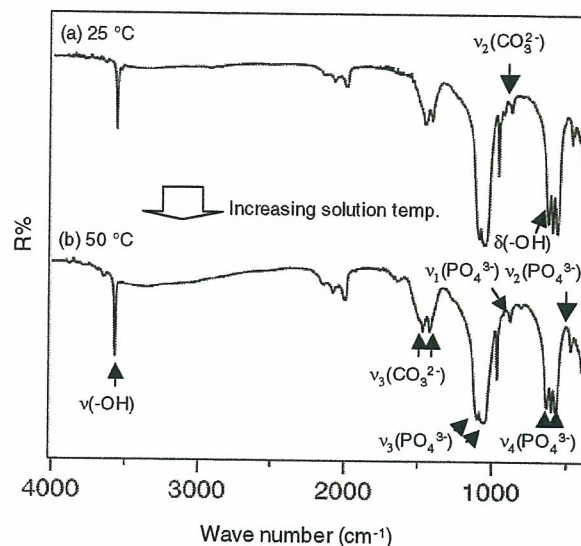


Figure 2. FT-IR spectra of the calcined HAp nanoparticles synthesized at (a) 25°C and (b) 50°C.

determined by ICP, slightly less than a stoichiometric composition 1.67. This value implied that this powder was slightly calcium defect.

Figure 3 shows the particle morphologies by transmission electron microscopy (TEM) observation. The HAp particles prepared at 25°C and then calcined at 800°C were

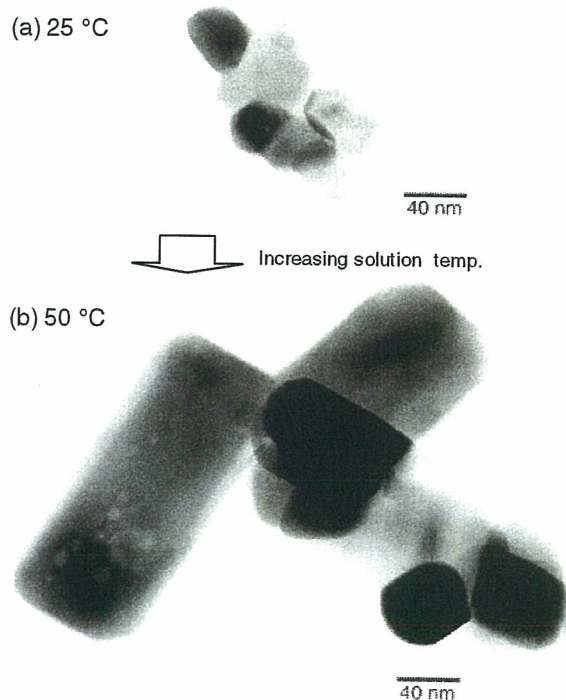


Figure 3. TEM micrographs of the calcined HAp nanoparticles synthesized at (a) 25°C and (b) 50°C.

agglomerates of particles, which showed a spherical to irregular rod shape with the particle size of 30–60 nm (Fig. 3(a)). However, the HAp particles prepared at 50°C were truncated rod shaped with distinct beveled corners at the apex. These particles were generally larger sized, 100–200 nm in length and 90–150 nm in width (Fig. 3(b)). The electron diffraction pattern that correspond to HAp crystalline structure was obtained (inset in Fig. 4). As shown in Figure 4(b), the longitudinal axis of the rod-shaped crystal was parallel to the *c*-axis of the HAp lattice.

The difference in the morphology and size of the both particles prepared in this study is believed to be a consequence of the different temperatures employed. The morphology and size of an HAp particle previously made by an emulsion route shows a spherical to irregular rod shape with the size of 20–100 nm [42, 43]. At 25°C in our system, an immediate onset of white cloudiness with the addition of phosphate solution without precipitation indicates that precipitation occurs within the many dispersed nucleation centers formed by the surfactant-bounded micelles. It is likely that initially the micelles interact and exchange contents. Calcium phosphate nucleation occurs within the micelle cavity and micelles then merge to some extent at early stage crystal growth and the crystal enlarges. A stable emulsion is thus maintained and roughly spherical crystals are finally formed, confined within an adsorbed surfactant boundary.

When the reaction temperature increases to 50°C beyond the cloud point, it is assumed that the shaped vesicle might be no longer able to maintain its thermodynamic stability in the emulsion system due to the increase of hydrophobicity of the surfactant molecule. After addition of the aqueous $\text{Ca}(\text{OH})_2$ suspension, calcium ion might bind to the locally and partially remained hydrated oxyethylene branch containing a hydroxyl head group in the surfactant molecule, resulting in the formation of local hydration space. Subsequently, such hydration space could nucleate calcium phosphate upon addition of the KH_2PO_4 solution. The HAp crystal growth is then significantly faster than that at 25°C as the driving force of the crystal growth remarkably plausibly preceded the formation force of the locally assembled hydration space because of the enhanced hydrophobicity of the surfactant. The morphological development of the crystal

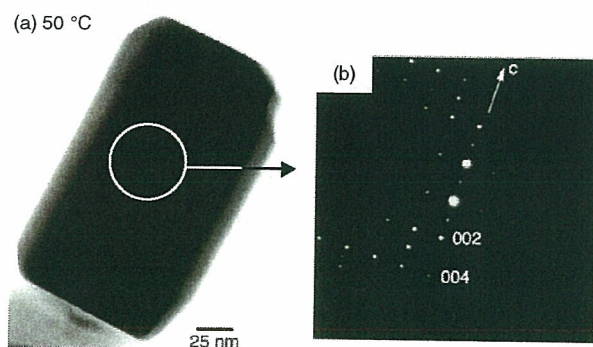


Figure 4. TEM micrographs of prepared HAp nanoparticles obtained after calcining; (a) prepared at 50°C showing truncated faces and elongation along *c*-axis; (b) associated ED pattern corresponding to [0 1 0] zone.

is only moderately modified from the needle-like crystals that develop from a surfactant free system. Low aspect ratio HAp crystals develop, indicating there is some interaction of surfactant with the crystal faces, particularly the fastest-growing (001) face, as indicated by the unusual truncation of this face. This scheme resembles an effect of face-specific additive that inhibits the crystal growth results in an increase in the relative area of that face as growth proceeds [44].

2.3. High Dispersibility

When low-crystallinity HAp nanoparticles are calcined to increase thermal and chemical stability, the particles typically sinter into large agglomerates [45–49]. Consequently, calcined HAp crystals dispersed in liquid medium on a nanoscale have been difficult to obtain. Hydrothermal treatment of HAp particles in water medium under high pressure is known to enable the preparation of agglomerate-free HAp crystals [29–31]. However, this treatment generally leads to an increase in crystal size due to Ostwald ripening [50, 51] and is restricted to laboratory-scale products as it is a high-pressure process.

This subsection describes the preparation of HAp nanoparticles by calcination with an antisintering agent interspersed between the particles and the subsequent removal of the agent. There was no contact between the particles during calcination. $\text{Ca}(\text{OH})_2$ was selected as an antisintering agent because it would not melt at the calcination temperature (800°C), presumably not dissolve the HAp, and could be removed by washing with water after calcination. The HAp nanoparticles obtained here should be suitable for the surface coating described the later section owing to their high dispersibility in liquid media and high thermal and chemical stability.

2.4. Synthesis and Characterization

Starting HAp particles with low crystallinity were prepared by a modified emulsion system at 25°C [16, 17]. The resulting product was centrifugally washed and redispersed in water (solid content: 5 wt%). To intersperse $\text{Ca}(\text{OH})_2$ —an antisintering agent—between the particles, the HAp aqueous dispersion was added into a saturated aqueous $\text{Ca}(\text{OH})_2$ solution (0.17 wt%), and the mixture was dried under reduced pressure at 40°C. The resultant HAp/ $\text{Ca}(\text{OH})_2$ (1/1, w/w) mixture was calcined at 800°C for 1 h in air (heating rate: 10°C/min). After calcination, the mixture was centrifugally washed with water to remove the $\text{Ca}(\text{OH})_2$. As a control, HAp was calcined using the same procedure, but without adding $\text{Ca}(\text{OH})_2$.

X-ray diffraction measurement was carried out for the calcined HAp particles at 800°C for 1 h with $\text{Ca}(\text{OH})_2$ interspersed among the crystals. After calcination, $\text{Ca}(\text{OH})_2$ was removed by centrifugal washing with water. The XRD profiles showed highly crystallized HAp, and no other calcium phosphate phases could be detected. This result indicates that the heat treatment with $\text{Ca}(\text{OH})_2$ at 800°C for 1 h did not influence the crystal phase of HAp. The sizes of the crystals dispersed in ethanol measured by dynamic light scattering were quite different between the two kinds of the calcined HAp with and without $\text{Ca}(\text{OH})_2$ as shown in Figure 5.

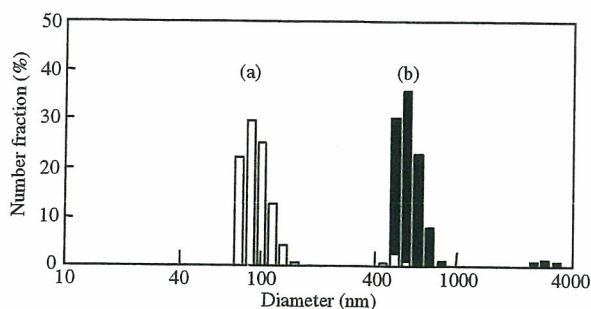


Figure 5. Size distributions of HAp particles calcined at 800°C for 1 h with (a) and without (b) an antisintering agent, PAA-Ca, surrounding the HAp particles followed by washing with water to remove the thermal decomposed product of PAA-Ca, CaO. The size distribution was measured in ethanol as a medium by using dynamic light scattering.

In the case of calcination without $\text{Ca}(\text{OH})_2$, shown as the solid columns, the mean size of the HAp crystals dispersed in HAp crystals were dispersed as agglomerates consisting of sintered polycrystals whose mean size indicated about 600 nm. However, calcining with the antisintering agent, the mean size of the crystals was much smaller than that without the agent. The average size of the HAp nanoparticles was about 80 nm. The results indicate that the sintering among HAp nanocrystals could be avoided by calcination with $\text{Ca}(\text{OH})_2$ interposed among the crystals, followed by the removing of $\text{Ca}(\text{OH})_2$ after calcination. From electron microscope observations, the size of the HAp crystals was ranged from 50 to 100 nm, which was irrespective of the calcination with or without $\text{Ca}(\text{OH})_2$, as shown in Figure 6 as well as Figure 5(a). The HAp nanoparticles were scattered by a single particle on a scanning electron microscopy (SEM) mount. The higher magnification TEM image of a particle calcined with $\text{Ca}(\text{OH})_2$ and its electron diffraction pattern (Fig. 6(b), 6(c)) confirmed that the particle was a single HAp crystal with an irregular spherical morphology.

Calcined HAp nanocrystals with a rodlike morphology were also obtained with poly(acrylic acid-Ca salt) (PAA-Ca) as the antisintering agent surrounding the particles followed by removal of the agent. The SEM and TEM/ED images were shown in Figure 7. The HAp nanoparticle, which showed also a single crystal (Fig. 7(c)), definitely

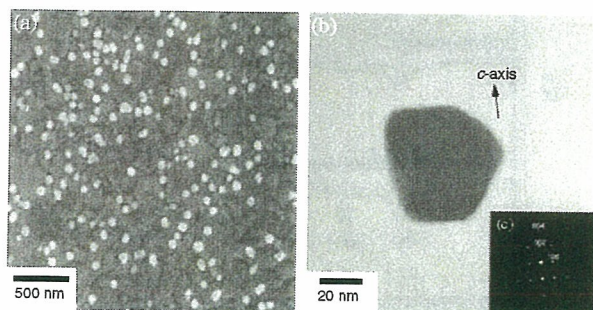


Figure 6. SEM photograph (a), TEM photograph (b), and the associated electron diffraction pattern (c) of spherical HAp crystals calcined at 800°C for 1 h with an antisintering agent, PAA-Ca, followed by washing with water.

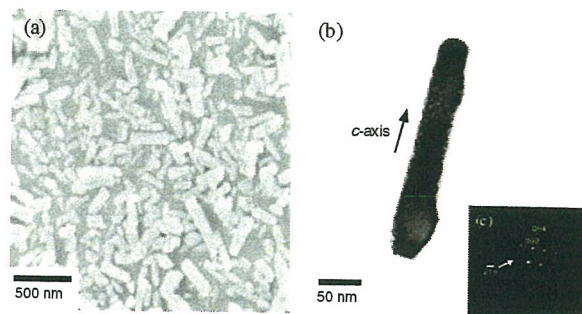


Figure 7. SEM photograph (a), a TEM photograph (b), and the associated electron diffraction pattern (c) of rodlike HAp crystals calcined at 800°C for 1 h with an antisintering agent, PAA-Ca, followed by washing with water.

elongated to *c*-axis and was scattered by almost a single one in SEM image (Fig. 7(a)).

The HAp nanocrystals calcined with PAA-Ca showed high dispersibility in liquid media and a large specific surface area due to the antisintering effect of PAA-Ca surrounding the particles. Also, the HAp crystals calcined with PAA-Ca showed highly crystallinity, and no other calcium phosphate phases could be detected. The HAp nanocrystals obtained here should be suitable for various applications, such as biomaterials, ion exchangers, adsorbents, catalysts, and dental and orthopedic ultrafine fillers for microporosity owing to their high dispersibility in liquid media and high thermal and chemical stability. Calcination with an antisintering agent has potential application to a wide range of calcined nanoceramic powders, such as alumina, titania, and magnesia, and offer significant benefits over existing technologies because the technique is simple, inexpensive, and amenable to scaling up and processing.

3. HAP NANOCOATING BY CHEMICAL BONDING

3.1. Background

The surface of HAp crystal possesses hydroxyl groups and calcium and phosphate ionic sites to react with chemical functional groups of organic molecules. Some reports exist that describe the donation of organic functional groups to calcium phosphate ceramics through covalent linkages with functional-group-terminated organic reagents. Nishizawa et al. reported that the surface hydroxyl groups of calcium phosphate ceramics formed covalent bonds with silane coupling [52]. Labella et al. speculated that the silane coupling agents could react with surface hydroxyl groups of HAp, and they developed a silanized HAp dental filler [53]. Dupraz et al. characterized the surface properties of silane-treated HAp powder with XPS and ζ -potential measurement [54]. Liu et al. first showed that the surface hydroxyl groups of HAp nanoparticles are reactive with isocyanate groups in organic reagents with solid ^1H Magic-Angle Spinning Nuclear Magnetic Resonance [55].

In this section, we demonstrated preparation methods of a novel composite consisting of a nanoscaled HAp particle and a polymer substrate—a silk fibroin (SF)

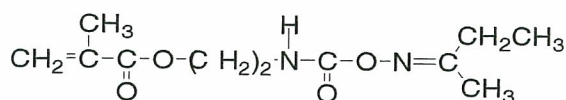
fiber—through covalent linkage and ionic interaction. Some methacrylate monomers—2-(*o*-[1'-methylpropylideneamino] carboxyamino) ethyl methacrylate (MOI-oxime) that is 2-methacryloxyethyl isocyanate (MOI) blocked by oxime, γ -methacryloxyethyl trimethoxysilane (MPTS), and 4-methacryloxyethyl trimellitate anhydride (4-META)—which have telechelic functional groups, such as alkoxysilyl, isocyanate, and anhydride groups have been used for reaction with HAp surface by chemical bonding as shown in Scheme 2.

The SF fiber shows good qualities for implant materials, such as good mechanical properties, moldability, possessing many functional groups on the surface, and actual results as a suture in the medical field for a long period. We selected SF as a polymer substrate to develop a composite with HAp since the SF fiber can add mechanical strength and flexibility to the inorganic material. The chemical modification of the HAp surface in advance is not necessary for the preparation of the composite.

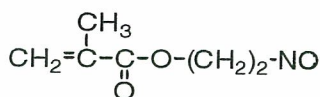
3.2. HAp Coating by Covalent Bonding

3.2.1. Isocyanate Group

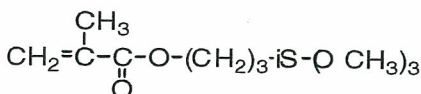
The composite was prepared through a two-step procedure—the graft-polymerization of poly(MOI-oxime) (Showa Denko Co., Tokyo, Japan) on the SF as the first step and coupling between HAp and the modified SF as the second step. This synthetic method is simpler and more reasonable compared with our previous three-step



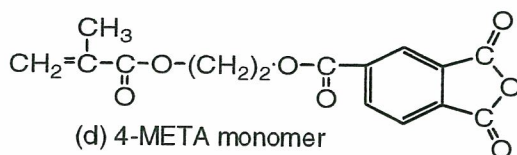
(a) MOI-oxime monomer



(b) MOI monomer



(c) MPTS monomer



(d) 4-META monomer

Scheme 2. Chemical structures of (a) 2-(*o*-[1'-methylpropylideneamino] carboxyamino) ethyl methacrylate (MOI-oxime), (b) 2-methacryloxyethyl isocyanate (MOI), (c) γ -methacryloxyethyl trimethoxysilane (MPTS), and (d) 4-methacryloxyethyl trimellitate anhydride (4-META).

procedure [18], and MOI is a difunctional monomer with an isocyanate group and a vinyl double bond. The isocyanate group reacts easily with active hydrogen compounds, such as water. The blocked MOI derivative, for example, MOI-oxime, allows the benefit of MOI being extended into a water-based system [56].

The MOI oxime was grafted on the SF using ammonium peroxodisulfate (APS) as an initiator, and pentaethylene glycol dodecyl ether as a nonionic surfactant. Graft-polymerization with MOI-oxime onto the SF was conducted by free radical initiation [57]. The SF fabric used in this reaction was degummed habutae fabric (Fujimura-Seishi Co., Kochi, Japan) made of silk from *Bombyx mori* and was cleaned by a soxhlet extractor. The 339 ml (1.8 mmol) of the MOI-oxime monomer, 41 mg (0.18 mmol) of APS, and 73 mg (0.18 mmol) of the surfactant were mixed in 6.0 ml of distilled water. Five pieces of the SF (1.8 cm in diameter) were immersed in the reaction mixture in 50-ml thick-walled polymerization tubes. The tubes were degassed by freezing and evacuating three times and then sealed. Graft-polymerization was conducted at 45°C for different periods. Poly(MOI-oxime)-grafted fabrics were collected from the reaction system, washed with acetone followed by washing with distilled water to remove unreacted monomers and homopolymers, and finally dried by vacuum for 24 h at room temperature. The weight gain was calculated from the increase in weight of the dried original SF after graft-polymerization with MOI-oxime as follows:

$$\text{weight gain (wt\%)} = (W_2 - W_1)/W_1 \times 100,$$

where W_1 and W_2 are the dried weight of the original SF and poly(MOI-oxime)-grafted SF, respectively.

Figure 8 shows the ATR FT-IR spectra of the MOI-oxime monomer, the original SF and the poly(MOI-oxime)-grafted SF. Peaks at 1621, 1514, and 1260/1230 cm^{-1} were attributed to amide I, II, and III, respectively, which are the typical absorbances of the SF substrate as shown in Figure 8(b). After the modification with the MOI-oxime,

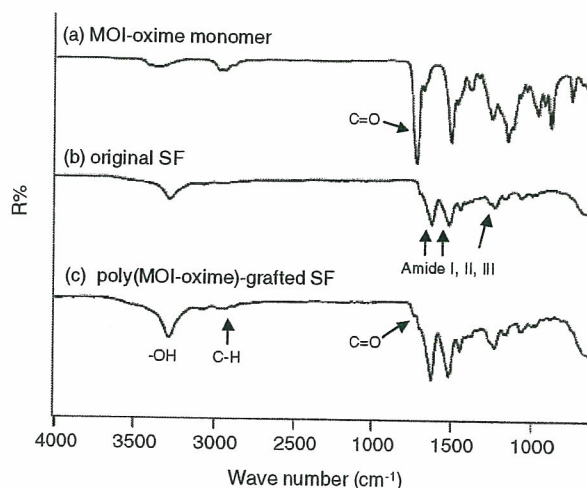


Figure 8. ATR FT-IR spectra of (a) MOI-oxime monomer, (b) original SF, and (c) (MOI-oxime)-modified SF.