

厚生労働省科学研究費補助金
医療機器開発推進研究事業

皮膚貫通型医療機器およびストーマを有する患者のQOL向上を目的と
したスキンボタンシステムの開発・実用化研究 (H20-活動-一般-005)

平成20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 巽 英介

平成21(2009)年4月

厚生労働科学研究費補助金

医療機器開発推進研究事業

皮膚貫通型医療機器およびストーマを有する患者のQOL向上を目的としたスキンボタンシステムの開発・実用化研究 (H20-活動-一般-005)

平成20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 巽 英介

平成21(2009)年 4月

目 次

I. 総括研究報告 皮膚貫通型医療機器およびストーマを有する患者のQOL向上を目的と したスキンボタンシステムの開発・実用化研究	1
異 英介	
II. 分担研究報告	
1. セグメント化ポリウレタン多孔体の物性・機能性評価、工学面か らの製品設計	4
築谷朋典	
2. セグメント化ポリウレタン多孔体の組織適合性評価、病理学 的検討	5
水野敏秀	
3. スキンボタンの工学面からの製品設計 (マクロデザイン)	6
本間章彦	
4. 各種スキンボタンの製品設計、動物実験による評価 - 動物試験によるスキンボタンの基礎的性能評価 -	7
武輪能明	
5. 各種スキンボタンの臨床ニーズ調査、臨床面からの製品デザイン - 慢性腹膜透析 (CAPD) カテーテル用のスキンボタンの開発 -	9
妙中義之	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	11
IV. 研究成果の刊行物・別刷	12
II V. 本研究課題のスーパー特区への参画に関して	30

皮膚貫通型医療機器およびストーマを有する患者のQOL向上を目的とした
スキンボタンシステムの開発・実用化研究

研究代表者 巽 英介 国立循環器病センター研究所人工臓器部部长

本研究の目的は、長期留置カテーテル・チューブ類や人工心臓の送脱血管/駆動ラインなどでの出口部感染を防止し、また人工肛門や人工膀胱などストーマのパウチ部の炎症・感染、便尿漏れ、陥入・狭窄を防ぐことが可能なスキンボタンを開発することであり、本邦で100万人に上るこれら患者の創部管理を緩和・不要化し、患者QOLの大幅な向上と在宅医療の推進、医療費の削減を目指すものである。平成20年度は、新規開発多孔体材料の物性・機能性評価、材料設計（マイクロデザイン）、基礎的製造技術の確立についてほぼ完了した。さらに、皮膚貫通型医療機器の具体的開発目標として、慢性腹膜透析用のスキンボタンを採り上げ、それらのマクロデザイン設計と試作を行った。

分担研究者

巽 英介	国立循環器病センター研究所 人工臓器部・部長
妙中義之	国立循環器病センター研究所 副所長
武輪能明	国立循環器病センター研究所 人工臓器部・室長
水野敏秀	国立循環器病センター研究所 人工臓器部・室長
築谷朋典	国立循環器病センター研究所 人工臓器部・室長
本間章彦	国立循環器病センター研究所 人工臓器部・室員

A. 研究目的

本研究では、長期間留置される皮膚貫通型医療機器やストーマにおける出口部の炎症・感染や陥入・狭窄を防止することが可能で、創部治療を不要とするスキンボタンを開発する。抗ガン剤投与・高カロリー輸液・胃瘻・膀胱瘻・慢性腹膜透析などの留置カテーテル・チューブ類、人工心臓の送脱血管/駆動ラインなどでは、皮膚貫通部の炎症や感染が、また人工肛門や人工膀胱などのストーマでは、パウチ固定部の炎症・感染や便尿漏れ、ストーマの陥入・狭窄などが問題となり、患者のQOLや予後を大きく左右している。本研究によって本邦で100万人に上るこれら患者の創部管理を緩和・不要化することで、患者QOLの大幅な向上と共に在宅医療推進と医療費削減が期待できる。

本研究は、我々が進めてきた人工心臓システムの開発に起源する。最近の世界心肺移植学会の検討で、人工心臓では送脱血管や駆動ラインの出口部感染の合併が予後を大きく左右することが明らかとなった（Deng MC, 2005）。我々はこれを早期から認識して2002年からスキンボタンの研究に着手し、ブリヂストン社との共同研究によって創部管理を一切行わずに長期間維持し得る試作デバイスの開発に成功した。本研究では、この技術シーズを発展させて様々な皮膚貫通型医療機器やストーマ支持デバイスを開

発する。研究期間内に各種スキンボタンの最終試作を完成させ、研究協力企業によってその後の臨床試験・製品化を進める。

本研究で開発するスキンボタンは国内外に前例のない極めて先進的なもので、本邦発の革新的医療機器創出の成功例となり得るものである。本研究は「厚生労働省科学技術政策」「医療機器産業ビジョン」の目的に叶い、「新健康フロンティア戦略賢人会議」、及び「革新的医療機器創出のための推進5か年計画」の趣旨にも合致するものである。また、本研究課題は、国立循環器病センター橋本信夫総長を研究代表者とするスーパーセンター「先端的循環器系治療機器の開発と臨床応用、製品化に関する横断的・統合的研究」の研究内容に含まれ、さらに本研究の実施・推進にあたっては、国立循環器病センターが選定されているところの厚生労働省医療クラスター整備事業により、その進捗の加速が見込まれるものである。

B. 研究方法

1) 各種スキンボタンの臨床ニーズ調査・臨床面からの製品デザイン

抗ガン剤投与、高カロリー輸液、消化管瘻、膀胱瘻、慢性腹膜透析など長期留置カテーテル・チューブ類、人工心臓の送脱血管/駆動ラインなどの皮膚貫通型医療機器、人工肛門や人工膀胱などのストーマの使用実態を調査し、感染合併用の発生率や予後への影響、QOL上の問題点などを明らかにする。その結果に基づき、臨床的ニーズにマッチしたスキンボタンの具体的開発目標を設定する。

2) セグメント化ポリウレタン（SPU）多孔体の物性・機能性評価、材料設計（マイクロデザイン）、基礎的製造技術の確立

新規SPU多孔体素材の滑り摩擦、平滑度、微細凹凸性などの評価と解析を行い、マイクロ構造についての詳細な知見を得る。マイクロ構造の制御技術を確立し、機械的強度や伸縮性などの物性・機能性評価を行って、工学面からの材料設計（マイクロデザイン）・基礎的製造技術の確立を行う。

3) SPU多孔体の動物実験による評価と最適化

各種マイクロ構造（空孔率・孔径）のSPU多孔体の皮下埋植動物試験を施行し、組織適合性・病理学的

評価を行う。これにより基礎的なin vivo安定性を確認するとともに、マイクロ構造の最適化を行う。

4) 各種スキンボタンの設計

臨床的ニーズと工学的観点に基づいた製品設計を進める。マクロデザインでは、皮膚貫通ラインの応力分散・皮膚ダウンダウロス制御など、治癒性・保護性・柔軟性を併せ持つ構造・力学物性を有する製品設計、ストーマのパウチ密封構造などを考慮した製品設計を行う。消化器外科・腫瘍内科・泌尿器科・形成外科など各種専門家の協力を求め、それらの意見を十分に反映させた上で設計を進める。本年度は、慢性腹膜透析用のスキンボタンを採り上げ、それらのマクロデザイン設計を行う。

5) 各種スキンボタンの試作、製造技術の確立、慢性動物実験による評価

各種スキンボタン製品設計に基づいた試作を行い、またそれらの製造技術を確立する。試作スキンボタンは数ヶ月～数年の慢性動物実験に付し、長期信頼性・有効性・安全性を評価すると共に、実使用に際した問題点の抽出と適宜改良を進めて、最終製品試作の前臨床試験までを推進する。本年度は、慢性腹膜透析用のスキンボタンの試作を行うとともに、長期動物試験評価でその基礎的性能を評価する。

C. 研究結果および考案

1) 各種スキンボタンの臨床ニーズ調査・臨床面からの製品デザイン

平成20年度は、皮膚貫通型医療機器では慢性腹膜透析チューブおよび補助人工心臓送脱血管/駆動ラインを、ストーマについては尿管瘻(人工膀胱)を具体例としてとりあげ、これらの臨床実態、合併症やQOL上の問題点について調査するとともに、開発目標を設定した。具体例を3種類に絞ることで、より焦点を絞った研究の進捗が得られた。

2) SPU多孔体の物性・機能性評価、材料設計、基礎的製造技術の確立

新規SPU多孔体素材の物性評価解析を行い、詳細な知見を得た。また、マイクロ構造の制御技術を確立するとともに、機械的強度や伸縮性などの物性・機能性評価を行った。これらにより、材料設計と基礎製造技術については当初計画通りの進捗が得られた。

3) SPU多孔体の動物実験による評価と最適化

各種マイクロ構造のSPU多孔体の皮下埋植動物試験を施行し、組織適合性・病理学的評価を行った。基礎的なin vivo安定性を確認するとともに、マイクロ構造の最適化をほぼ目標通り達成した。今後は、ストーマ支持デバイスの開発における消化管や尿管との適合性について検討を進める必要がある。

4) 各種スキンボタンの設計

治癒性・保護性・柔軟性を併せ持つ構造・力学物性を有する製品設計を目指して、慢性腹膜透析用のスキンボタンについてマクロデザイン設計を進めた。関連臨床分野の泌尿器科・腎臓内科専門家の参画を求め、意見を反映させた。今後の改良過程では、このプロセスを繰り返して行く必要がある。

5) 各種スキンボタンの試作、製造技術の確立、慢性動物実験による評価

慢性腹膜透析用のスキンボタンについて、マクロデザイン設計に基づく試作を行った。試作したプロトタイプ用のスキンボタン組込みCAPDチューブについて長期動物試験評価に着手し、2ヶ月間の実使用状態での創部管理不施行下での維持に成功した。今後は、他の具体的な試作デバイスも含めて長期動物

試験を重ねて、長期信頼性・有効性・安全性を確立していく必要がある。

D. 結論

皮膚貫通型医療機器の出口部感染を防止し、またストーマのパウチ部の炎症・感染、便尿漏れ、陥入・狭窄を防ぐことが可能な各種スキンボタンについて、研究開発を推進した。その結果、研究初年度として良好な成果が得られたものと考えられる。次年度以降も、早期の臨床応用・製品化を目指して、さらなる研究開発の推進を行う予定である。

E. 研究発表

1. 論文発表

1) 水野敏秀、巽 英介、妙中義之：埋め込み型人工心臓器使用時の感染防御に有用な駆動ライン被覆材および新規皮膚貫通部被覆デバイスの開発。循環器病研究の進歩 2008, 29: 71-78

2) Aoyama M, Mizuno T, Tatsumi E, Taenaka Y, Nemoto Y, Okamoto Y, Takemoto Y, Naganuma T, Nakatani T: An animal study of a newly developed skin-penetrating pad and covering material for the catheter to prevent exit-site infection in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Artif Organs* 2009, 33: (in press)

2. 学会発表

1) 青山真人、水野敏秀、巽英介、根本泰、岡本吉弘、妙中義之、出口隆司、長沼俊秀、武本佳昭、仲谷達也：腹膜透析における出口部感染症防止に有用なカテーテル被覆材および皮膚貫通パッドの開発。第70回大阪透析研究会(2008.09 大阪)

2) 青山真人、水野敏秀、巽英介、妙中義之、根本泰、岡本吉弘、出口隆司、長沼俊秀、武本佳昭、仲谷達也：腹膜透析における出口部感染症防止に有用なカテーテル被覆材及び皮膚貫通パッドの開発。第53回日本透析研究会(2008.05 神戸)

3) 青山真人、水野敏秀、巽英介、根本泰、岡本吉弘、築谷朋典、本間彦彦、妙中義之、川村正喜、長沼俊秀、武本佳昭、仲谷達也：皮膚貫通デバイスの留置と成績。第14回日本腹膜透析研究会(2008.09 札幌)

F. 知的財産権の出願・登録状況

- 1) 「カフ部材」特開：2004-97267
- 2) 「生体埋込部材被覆材」特開：2004-97268
- 3) 「組織工学用スキャホールド材、人工血管、カフ部材及び生体埋込部材被覆材」特開：W003082366
- 4) 「カフ部材及びカフ部材ユニット」特願：2004-064562
- 5) 「カフ部材」特願：2004-064563
- 6) 「カフ部材」特開：W02005084742
- 7) 「ストマー」特開：2007-068921
- 8) 「カフ部材及びカフ部材ユニット」特願：2005-262433
- 9) 「人工血管及びその製造方法」特開：2007-229124
- 10) 「カフ部材」特願：2006-259168
- 11) 「カフ部材」特願：2006-259169
- 12) 「カフ部材及びカフ部材ユニット」特願番号：2006-278888

- 13) 「遺伝子導入材」特願：2007-034888
- 14) 「カフ部材及びカフ部材ユニット」特開：2007-098116
- 15) 「遺伝子導入活性を有する多孔体」特願：2007-034897
- 16) 「カフ部材及びカフ部材付きカテーテル」特願：2007-141350
- 17) 「カフ付きチューブ」特願：2007-142088
- 18) 「カフ部材付きチューブ」特願：2007-141351
- 19) 「カフ部材」特願：2007-141352
- 20) 「カフ部材」特願：2007-141353
- 21) 「カフ部材及びカフ部材ユニット」特願：2007-162549
- 22) 「カテーテルの製造方法」特願：2007-181077
- 23) 「カフ部材及びカフ部材ユニット」特願：2007-193448
- 24) 「多孔質樹脂体の製造方法」特願：2007-296915
- 25) 「多孔質樹脂体の製造方法」特願：2007-296916
- 26) 「多孔質樹脂体の製造方法」特願：2007-296917
- 27) 「樹脂チューブの製造方法」特願：2007-289793
- 28) 「樹脂チューブの製造方法」特願：2007-319826

セグメント化ポリウレタン多孔体の物性・機能性評価、工学面からの製品設計

分担研究者 築谷朋典 国立循環器病センター研究所人工臓器部室長

スキンボタンの基本素材として新規に開発したセグメント化ポリウレタン多孔体は、その孔径を約50~500 μm の範囲で自由に調節し、比較的太い骨格から構成される三次元網状構造体で、その骨格内にも約10~50 μm 径の微小孔を多数有する構造体である。本多孔体は、新製法により表層に緻密層が生成せず、スライス処理による緻密層除去が不要のため曲面を有するさまざまな形状に形成することが可能である。本研究では、種々の孔径の多孔体を作成し、孔径の変化と物性について検討を加えた。その結果、平均孔径300 μm にて引張試験で平均応力52.3 N/cm^2 で平均進展率215%を示し、また破断強度は $30.6 \pm 1.5 \text{ N}/\text{cm}^2$ と良好な物性を有することが明らかとなった。

A. 研究目的

我々がスキンボタンの基本素材として新規に開発したセグメント化ポリウレタン多孔体は、その孔径を約50~500 μm の範囲で自由に調節し、比較的太い骨格から構成される三次元網状構造体で、その骨格内にも約10~50 μm 径の微小孔を多数有する構造体である（図1）。本多孔体は、新製法により表層に緻密層が生成せず、スライス処理による緻密層除去が不要のため曲面を有するさまざまな形状に形成することが可能である。

本研究では、種々の孔径の多孔体を作成して孔径の変化と物性について検討を加え、開発素材の微小構造の最適化に関して物性の面から明らかにすることを目的とした。

Description of new segment polyurethane (SPU) porous material

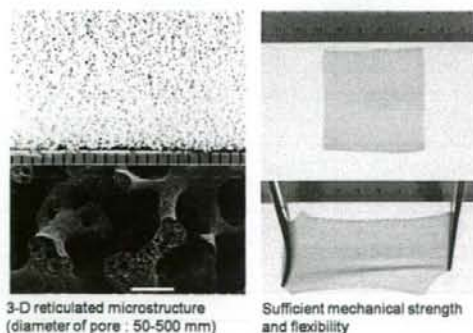


図1 新規開発されたセグメント化ポリウレタン製多孔体

B. 研究方法

本素材の孔径および孔径分布の測定については、走査電子顕微鏡（SM200, TOPCON TECHNOHOUSE CORPORATION, Tokyo, Japan）およびマイクロスコブ（キーエンス, VH-6300, Osaka, Japan）にて撮影を行い、撮影画像の同一表面上の孔部分を手作業で抽出し、再度コンピューター上に取り込んだ上で、画像処理システム（ニレコ社, LUZEX AP, Tokyo, Japan）に

て孔径及び孔径分布を測定した。

引張試験は平均孔径約500, 300, および50 μm の新規開発多孔体を作製し（ $n=3$ ）、精密万能試験機（オートグラフAG-1, SHIMAZU, Kyoto, Japan）を使用し、ロードセル50 N、ダンベル形状DIM3号、引っ張り速度100 mm/min 、標線間距離10 mm 、チャック間距離30 mm で行った。

引張強度試験については、引張圧縮試験機（インテスコ205B, INTESCO, Chiba, Japan）を用い、チャック間距離10 mm 、引張速度50 mm/min によって定法により測定した。多孔体は平均孔径約300 μm のものを使用し（ $n=5$ ）、破断強度（ N/cm^2 ）と破断時の伸展率を測定した。

C. 研究結果および考察

新規多孔体の物性として、引張試験で平均孔径500 μm の多孔体は、平均応力13.1 N/cm^2 で平均進展率167%、平均孔径300 μm の多孔体で平均応力52.3 N/cm^2 で平均進展率215%、平均孔径50 μm の多孔体は平均応力92.0 N/cm^2 で平均進展率219%を示し（図2）、破断強度は、平均孔径300 μm の多

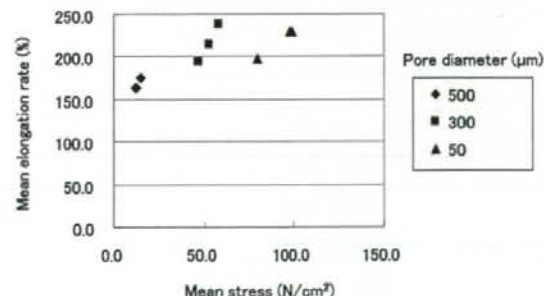


図2 新規多孔体の引っ張り強度試験

孔体において、 $30.6 \pm 1.5 \text{ N}/\text{cm}^2$ であり、破断時の進展率は $461 \pm 10.1\%$ であった。

D. 結論

新規に開発したセグメント化ポリウレタン多孔体は、スキンボタンの基本素材として用いる上で十分に良好な物性を有することが示された。

セグメント化ポリウレタン多孔体の組織適合性評価、病理学的検討

分担研究者 水野敏秀 国立循環器病センター研究所人工臓器部室長

スキンボタンの基本素材として新規に開発したセグメント化ポリウレタン多孔体は、孔径約50~500 μm の範囲で自由に調節し、比較的太い骨格から構成される三次元網状構造体で、骨格内にも約10~50 μm 径の微小孔を多数有する構造体である。本研究では、種々の孔径の多孔体を作成して孔径による組織浸潤率の変化と病理学的所見について検討を加え、開発素材の微小構造の最適化に関して組織適合性の面から明らかにすることを目的とした。その結果、平均孔径300 μm 以上では組織浸潤率は約7.0 mmでプラトーとなり、また病理学的にも膠原線維を主体とする成熟した結合組織浸潤を認め、組織適合性の面からも良好な素材となり得ることが明らかとなった。

A. 研究目的

我々がスキンボタンの基本素材として新規に開発したセグメント化ポリウレタン多孔体は、その孔径を約50~500 μm の範囲で自由に調節し、比較的太い骨格から構成される三次元網状構造体で、その骨格内にも約10~50 μm 径の微小孔を多数有する構造体である。

本研究では、種々の孔径の多孔体を作成して孔径による組織浸潤率の変化と病理学的所見について検討を加え、開発素材の微小構造の最適化に関して組織適合性の面から明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

本多孔体素材の孔径の違いに伴う組織浸潤率の変化を検討するために、円柱状に成形した平均孔径約500, 450, 300, 250, 150, 100および50 μm の多孔体を両端が開いたシリコンチューブ内（内径3 mm）に挿入した試料を作製した。体重60 Kgの雌ヤギを一頭用い、イソフルレンによる全身麻酔下背部の皮下組織内に各孔径の試料を外科的に埋め込んだ（n=5）。4週間後、ヤギを安楽死させ、埋め込んだ試料を周辺組織ごと摘出し、10%中性緩衝ホルマリン溶液で固定した。摘出した試料は、その長軸に沿って切り出し、薄層切片を作成、Azan染色を行った後に光学顕微鏡による観察を行った。開口していた端部より、チューブ内に侵入した肉芽組織の量およびその病理組織像について検討を行った。

（倫理面への配慮）

本研究においては、動物実験の実施にあたり当施設実験動物福祉小委員会の規程を遵守した上で施行した。

C. 研究結果および考察

一ヶ月の生体への埋入後、摘出された新規多孔体への組織浸潤率の検討用試験チューブの組織学検討では、円柱状の多孔体両端より肉芽組織が浸潤し、多孔体と生体由来の組織の分離は非常に困難であった。試験チューブ内の平均孔径50, 150, 300および500 μm の多孔体について、それぞれの肉芽組織浸潤率は 4.0 ± 0.7 , 5.4 ± 0.9 , 6.6 ± 0.6 および 7.2 ± 1.2 cm (n=5)であり、孔径が50から300 μm にかけては孔径が大きくなるにつれて組織浸潤率は大きくなる傾向

が見られた。孔径300 μm 以上では組織浸潤率は約7.0

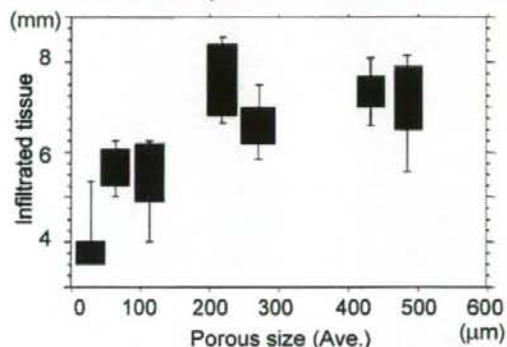


図1 新規多孔体内への組織浸潤試験結果

mmでプラトーとなった（図1）。病理組織学的には特に孔径の大きいグループの多孔体（孔径300および500 μm ）では、膠原線維を主体とする成熟した結合

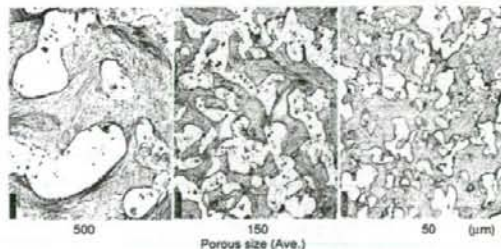


図2 新規多孔体内へ浸潤した肉芽組織

組織浸潤が良好であった（図2）。

D. 結論

新規に開発したセグメント化ポリウレタン多孔体は、平均孔径300 μm 以上では約7.0 mm以上の組織浸潤率を示し、また病理学的にも膠原線維を主体とする成熟した結合組織浸潤を認め、スキンボタンの基本素材として良好な組織適合性を有することが明らかとなった。

スキンボタンの工学面からの製品設計（マクロデザイン）

分担研究者 本間章彦 国立循環器病センター研究所人工臓器部室員

新規に開発したセグメント化ポリウレタン多孔体を用いて、工学面からのスキンボタンの製品設計を行った。基本形状として円形ないし楕円状の三層フランジ形状を有し、体内外を連絡するカテーテルないしラインの皮膚貫通部に外科的に設置されるものである。フランジ部の最下層は組織浸潤性を重視した多孔体で、表皮への血流を阻害することなく皮下組織と一体化する。また、やはり多孔体で作られる中間層は、表皮との接着およびダウングロース抑制の役割を担う。さらに、無孔質パッドからなる最上層は、汚染されやすいラインをフランジ外縁の皮膚接合部から隔離すると共に、駆動ラインへの外力を吸収し、創部を保護することを目的としている。製作手法の検討を重ねた結果、様々なカテーテル・ライン類に応用可能なスキンボタンを単一材料による複合素材が一体化された状態で試作することに成功した。

A. 研究目的

長期間の使用を想定したスキンボタンにおいて、マクロ構造の観点から必要となる基本的性能としては、生体皮膚のダウングロースの防止、およびラインにかかる機械的外力を効果的に分散させて皮膚接合部の受傷を回避することが要求される。

本研究では、新規に開発したセグメント化ポリウレタン多孔体を用いて、工学面からのスキンボタンの基礎製品設計を行った。

B. 研究方法

スキンボタンの基礎設計として、本多孔体素材を使用した楕円状の三層フランジ形状を有し、ラインの皮膚貫通部に外科的に設置されるものを考案した。フランジ部の最下層は組織浸潤性を重視した大孔径

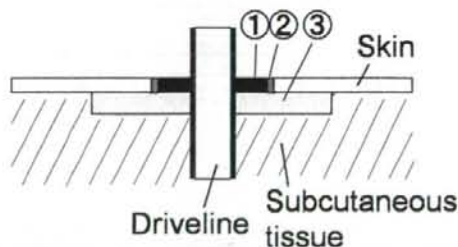


図1 皮膚貫通パッドの横断面図

- ① 無孔質パッドで作成され、汚染されやすい駆動ラインをフランジ外縁の皮膚接合部から隔離すると共に、駆動ラインへの外力を吸収し、創部を保護する。
- ② 表皮との接着およびダウングロース抑制の役割を担う。
- ③ 組織浸潤性を重視し、表皮への血流を阻害することなく皮下組織と一体化する。

抑制の役割を担う。さらに無孔質パッドからなる最上層は、汚染されやすい駆動ラインをフランジ外縁の皮膚接合部から隔離すると共に、駆動ラインへの外力を吸収し、創部を保護することを目的としている（図1）。

C. 研究結果および考案

複数の形状の異なるスキンボタンの試作を行った（図2）。製作手法の検討を重ねた結果、様々なカテーテル・ライン類に応用可能なスキンボタンを、単

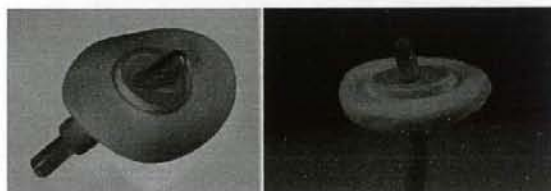


図2 試作スキンボタンの外観：左は無孔質パッド部分が正円形、右は楕円形

一材料によって作成されマイクロ構造が異なる複合素材が一体化された状態で試作することに成功した。基本形状としては、新規開発連通多孔体を材料を用いて、体内外を貫通するラインを被覆すると同時に、皮膚貫通部に三層からなる類円状のフランジ部を設けたものであり、極めて単純な構造および材料から構成されている。試作デバイスは、ラインにかかる機械的外力（引っ張り、捻れ、旋回等）に対しても破損・断裂等を認めず、また十分な柔軟性および伸展性を認め、効果的に機械的外力を外力を分散させることが可能であると考えられた。

D. 結論

新規に開発したセグメント化ポリウレタン多孔体を用いたスキンボタンに関して、工学面からの製品設計を行った。単一材料による複合素材が一体化された状態で試作したスキンボタンは、良好な物性を有するものと考えられた。

の多孔体で、表皮への血流を阻害することなく皮下組織と一体化する。またやや小孔径の多孔体で作られる中間層は、表皮との接着およびダウングロース

各種スキンボタンの製品設計、動物実験による評価
- 動物試験によるスキンボタンの基礎的性能評価 -

分担研究者 武輪能明 国立循環器病センター研究所人工臓器部室長

工学的観点と医学的観点を勘案してデザインした新規開発のスキンボタンプロトタイプに対して、動物試験による基礎的性能評価を行った。試作したスキンボタンを成ヤギの背部皮膚に外科的に埋込み、慢性動物実験を行った。装着部の創管理については、術後の急性期を除き消毒・ドレーピング等は全く行わなかった。最長6ヶ月間におよぶ経過中、デバイス周囲の感染徴候や異物排除反応による脱落徴候を全く認めず、皮膚と強固な接着を維持し得た。実験期間終了後に摘出した標本を観察したところ、フランジ部分は豊富な血管新生を伴う組織で覆われており、皮下の膿瘍形成なども認めなかった。また、表皮のダウングロースにもなる死腔形成も認めなかった。組織学的には、多孔体は豊富な組織浸潤により周囲組織と一体化しており、微小孔内部での血管新生像が観察された。以上より、試作スキンボタンは良好な組織適合性を有することが示された。

A. 研究目的

長期間の使用を想定したスキンボタンにおいては、その基本的性能として、良好な組織適合性が求められる。具体的には、生体皮膚のダウングロースの防止、およびラインにかかる機械的外力による皮膚接合部の受傷を回避することが必要である。

本研究では、工学的観点と医学的観点を勘案してデザインした新規開発のスキンボタンプロトタイプに対して、動物試験による基礎的性能評価を行った。

B. 研究方法

試作スキンボタンは、本多孔体素材を使用した楕円状の三層フランジ形状を有し、ラインの皮膚貫通部に外科的に設置されるものである。フランジ部の最下層は組織浸潤性に優れた材質で、表皮への血流を阻害することなく皮下組織と一体化する。また中間層は表皮との接着およびダウングロース抑制の役割を担い、さらに無孔質パッドからなる最上層は駆動ラインへの外力を吸収して創部を保護する。本試作スキンボタンを成山羊の背部皮膚に外科的に埋込み、慢性動物実験でその基本性能について評価を行

った。装着部の創管理については、術後の急性期を除き消毒・ドレーピング等は全く行わなかった（図1）。（倫理面への配慮）

本研究においては、動物実験の実施にあたり当該施設実験動物福祉小委員会の規程を遵守した上で施行した。

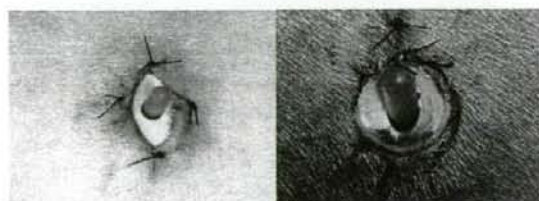


図2 埋込み直後の試作デバイス（左：楕円形、右：円形）

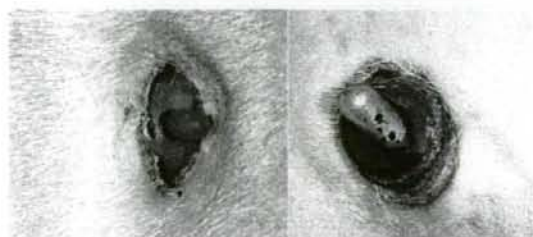


図3 慢性期の試作デバイス（左：1ヶ月、右：6ヶ月）



図1 長期山羊背部埋植試験



図4 慢性期の試作デバイス引張り試験

C. 研究結果および考案

最長6ヶ月間におよぶ経過中、デバイス周囲の皮膚の発赤、腫脹や排膿などの感染徴候や、異物排除の反応により自然に脱落するような徴候を全く認めず、皮膚との強固な接着を維持し得た(図2,3)。また、毎日駆動ライン部分を多方向へ強く牽引したが、皮下でのフランジの動揺や皮膚の損傷等も全く見られなかった(図4)。実験期間終了後に摘出した標本を



図5 摘出試作デバイスの皮下組織側からの外観



図6 摘出試作デバイスの縦断面

観察したところ、フランジ部分は豊富な血管新生を伴う組織で覆われており、皮下の膿瘍形成なども観察されなかった(図5)。また、表皮のダウングロスにともなう死腔形成も認めなかった(図6)。組織学的には、多孔体は豊富な組織浸潤により周囲組織と一体化しており、また微小孔内部での良好な血管新生像も観察された(図7)。ラインの被覆カフ部の組織学的検討では、対照として観察したポリエス

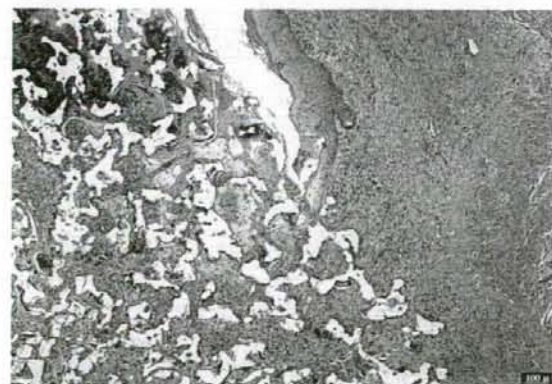


図7 摘出試作デバイスの組織像

ル製のカフでは、線維間に侵入した肉芽組織は線維芽細胞を主体とする細胞成分が豊富な幼弱な肉芽組織が主体であったが、新規開発多孔体を用いた本試作スキンボタンでは、カフ内に浸潤した肉芽組織は

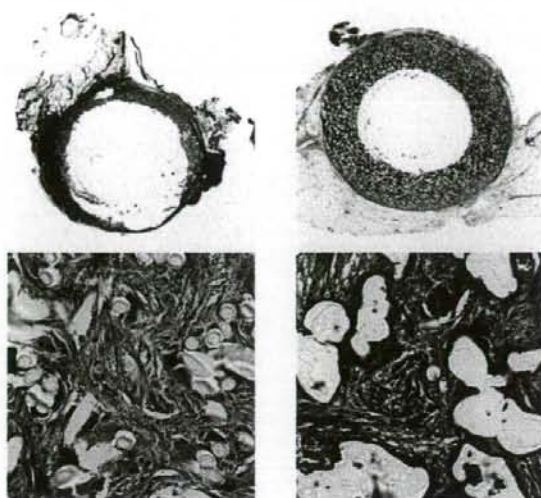


図8 ライン被覆カフ部分の病理組織像

左：対照としたポリエステル製カフ
右：試作デバイスのSPU製カフ

コラーゲン線維を主体とする成熟した組織であった(図8)。

D. 結論

以上より、試作スキンボタンは、最長6ヶ月間におよび長期動物試験において、極めて良好な組織適合性を有することが示された。

各種スキンボタンの臨床ニーズ調査、臨床面からの製品デザイン
－慢性腹膜透析（CAPD）カテーテル用のスキンボタンの開発－

分担研究者 妙中義之 国立循環器病センター研究所副所長

本研究で開発に取り組んできたスキンボタンは種々の皮膚貫通型医療機器に応用可能であると考えられるが、その実用化を推進するためには、臨床的ニーズに基づいた具体的な機器への組み込みを行っていく必要がある。本分担研究では、その具体例としてCAPDチューブを採り上げ、開発したスキンボタンを組み込んだCAPDチューブを試作した。シリコン製のCAPDチューブとポリウレタン製のスキンボタンの接着補方法を確立し、製品化されているCAPDチューブに試作スキンボタンを組み込んだ。これを用いて、実際にCAPDを施行する長期動物試験評価を行ったところ、2ヶ月間におよぶ試験期間中、皮膚貫通部の消毒等の創部管理を一切行うことなくチューブを維持することに成功した。

A. 研究目的

本研究で開発に取り組んできたスキンボタンは種々の皮膚貫通型医療機器に応用可能であると考えられるが、その実用化を推進するためには、臨床的ニーズに基づいた具体的な機器への組み込みを行っていく必要がある。本分担研究では、その具体例としてCAPDチューブを採り上げ、開発スキンボタンを組み込んだCAPDチューブの開発を行う。

現行のCAPDカテーテルは、カテーテルとカテーテルが皮膚を貫通する部位での皮膚、皮下組織との親和性が十分ではないため、長期間の経過とともに表皮のダウングロースが発生し、カテーテル周囲に形成されたポケットを原因とする出口部感染の発生が問題となっている。そこで、本分担研究では、新規開発の多孔体素材を用いたスキンボタンを一体化したCAPDカテーテルの開発を進めた。

本年度は、開発コンセプトの明確化とそれに基づくプロトタイプデバイスのデザインと試作、および動物実験における試作デバイスの基礎評価を行った。

B. 研究方法

スキンボタンの基礎設計としては、本研究課題において他の分担研究者らによって確立された三層フランジ形状を基本とし、CAPDチューブへの応用を目的にデザインおよびサイズの最適化を行った。また、シリコンを材質とするCAPDチューブとポリウレタン製のスキンボタンを接着させることが必要なため、その最適手法の

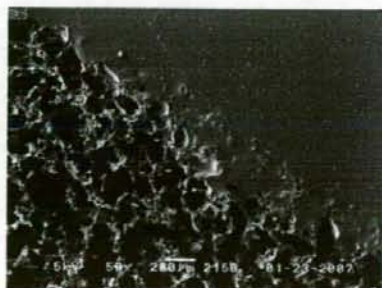


図1 シリコン製 CAPD チューブとポリウレタン製スキンボタン多孔体の接着状態

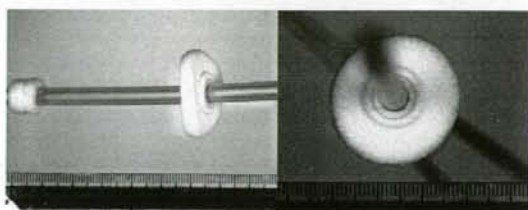


図2 スキンボタンを組み込んだ試作 CAPD チューブ

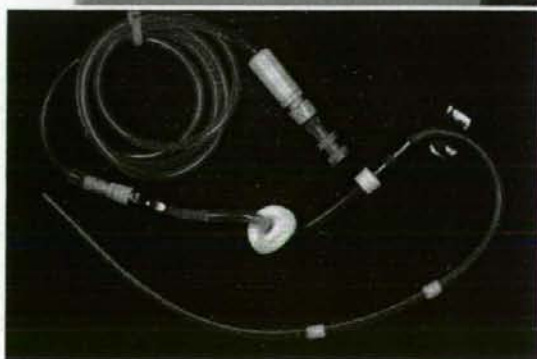
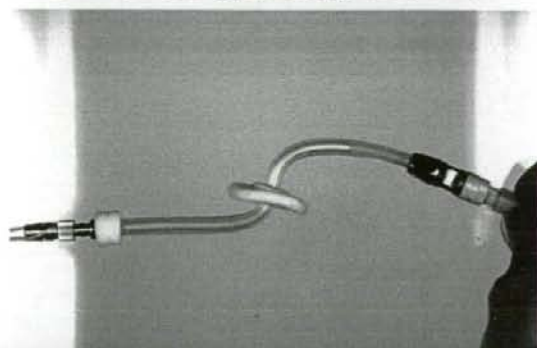


図3 皮膚貫通部にポリウレタン製チューブを用いて曲がり形状を賦与したスキンボタン（上）と、チタン製エクステンダーでシリコン製市販 CAPD チューブと接続した試作 CAPD チューブシステムの全景（下）

確立を行った。製品化されているCAPDチューブに開発スキンボタンを組み込んだものを試作し、これを用いて実際にCAPDを施行する2ヶ月間の長期動物試験評価を行った。皮膚貫通部の消毒等の創部管理については、術後急性期を除いて、動物実験の期間中一切行わずに維持した。

(倫理面への配慮)

本研究においては、動物実験の実施にあたり当施設実験動物福祉小委員会の規程を遵守した上で施行した。

C. 研究結果および考案

シリコン製のCAPDチューブとポリウレタン製のスキンボタンは、適切な前処理を施した後に医療用シリコン接着剤で強固に接着させることが可能であった。電子顕微鏡による観察では、シリコン接着剤がスキンボタン多孔体の微小孔内に隙間なく入り込み、アンカー作用によって強い接着状態を形成していることが確認された(図1)。製品化されているCAPDチューブにスキンボタンを組み込んだものを試作したところ、十分な強度を有するプロトタイプチューブを製作することができた(図2)。また、皮膚貫通部分のチューブにポリウレタン製チューブを用いて曲がり形状を賦与し、チタン製のエクステンダー(コネクター)で製品のCAPDチューブと接続するタイプの試作チューブも並行して開発した(図3)。このプロトタイプデバイスを用いて2ヶ月間の長期動物試験評価を行ったところ(図4)、実際にCAPDを施行しつつ(図5)、皮膚貫通部の消毒等の創部管理を一切行うことなくチューブを維持することに成功した。



図5 実際にCAPDを行っている慢性動物実験の様子

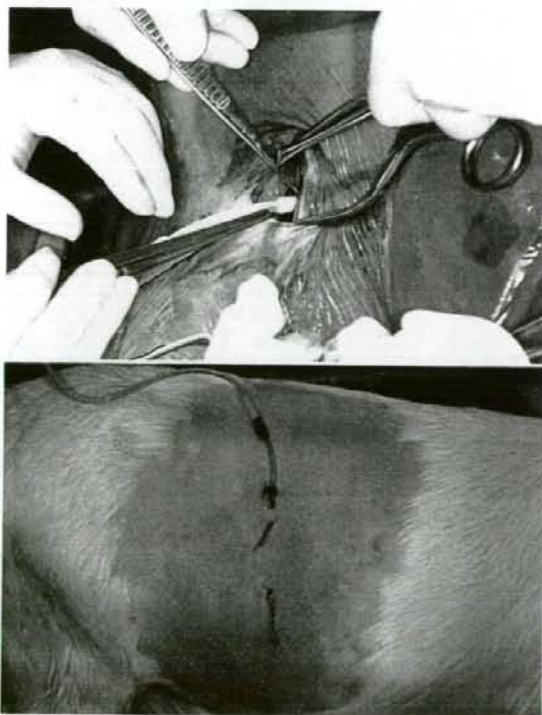


図4 スキンボタンを組み込んだ試作CAPDチューブの埋込み手術(上)と術後の創部の状態(下)

D. 結論

新規に開発したスキンボタンを組み込んだCAPDチューブを試作し、これを用いて実際にCAPDを施行する長期動物試験評価を行った。その結果、2ヶ月間におよぶ試験期間中、皮膚貫通部の消毒等の創部管理を一切行うことなくチューブを維持することに成功し、開発CAPDチューブが優れた感染防止能力を有することが示された。

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
水野敏秀、巽英介、妙中義之	埋め込み型人工心臓器使用時の感染防御に有用な駆動ライン被覆材および新規皮膚貫通部被覆デバイスの開発	循環器病研究の進歩	29(1)	71-78	2008
Aoyama M, Mizuno T, Tatsumi E, Taenaka Y, Nemoto Y, Okamoto Y, Takemoto Y, Naganuma T, Nakatani T	An animal study of a newly developed skin-penetrating pad and covering material for the catheter to prevent exit-site infection in continuous ambulatory peritoneal dialysis	Artif Organs	33	in press	2009

埋め込み型人工心臓器使用時の感染防御に有用な駆動ライン被覆材および新規皮膚貫通部被覆デバイスの開発

水野敏秀*, 巽 英介*, 妙中義之*2

はじめに

日本国内における心臓移植の開始とともに、人工心臓は重症心不全患者の移植までのブリッジ使用を目的とする重要な治療手段の1つとして改めて認識されている。国内で心臓移植を受けた患者65例の75%は、移植に至るまでの間、補助人工心臓により全身循環を維持されていた症例である(2007年9月まで)¹⁾。そのため全世界的に重症心不全患者に対する人工心臓の有用性は再認識され、海外と同様に、より快適な人工心臓システムの開発が急務となっている。

現在、国内では補助人工心臓は血液ポンプ

および駆動装置を体外に設置し、コンアユ部を経て体内臓器に連続している形式が主に使用されている。また、近年血液ポンプおよび駆動部を体内に設置する補助人工心臓の使用が増加し、より長期の施行や在宅での治療が可能となっている。しかしながら、埋め込み型の人工心臓においても駆動ラインやペントチューブなど体内と体外を連続する機器が依然として存在し、かかる体内・体外を連続する部位の存在は、外界より侵入する病原体の感染門戸として開発当初より問題視されている²⁾。そして、心不全患者に対する心臓移植までの人工心臓による循環補助を行う本治療手段において、“感染による合併症”はその成績を左右する悪因子の1つである³⁾。

また、人工心臓の開発や人工心臓療法での臨床技術が向上したことにより、人工心臓を装着する期間が長期におよぶ症例が多くなっており、本治療期間の長期化が感染症併発を高確率にし、重篤な症状を呈する症例が指摘されている⁴⁾。事実、海外の報告からもICD-9で分類された1999～2005年までの補助人工心臓装着者について、その疾病報告により、60症例中の72%に人工心臓装置に関連する感染症の発生を認め、そのうち29例はDriveline infectionが原因であったことが報告されている。かかる感染症発症率は、補助の長期化に従い高くなることが明らかで、感染症を併発していた患者には、移植後に心内膜炎を発症することが多く、同じ原因菌による感染が認められることが指摘されている⁵⁾。したがって、移植へのブリッジにおいて“感

— Key word —
ventricular assist system
driveline infection
skin penetrating pad
segmented polyurethane
porous material

Development of a novel skin penetrating pad for driveline infection in the long-term therapy with implantable ventricular assist system

*Toshihide Mizuno, Eisuke Tatsumi:
Department of Artificial Organs,
Advanced Medical Engineering center,
National Cardiovascular Center Research Institute
国立循環器病センター研究所
先進医工学センター 人工臓器部

*2Yoshiyuki Taenaka:
Deputy Director,
National Cardiovascular Center Research Institute
国立循環器病センター研究所 副所長

染による合併症”の発生は、その予後を決定する重要な因子であり、その重要な感染門戸として皮膚を貫通し体内と体外を連続する機器の存在は、現在においても十分に検討されるべき問題点である。

Driveline infectionは、皮膚刺入部周囲の表皮組織が駆動ラインに沿って体内に陥入し(表皮のダウングロース)、形成される死腔を主な感染源とし、この死腔内における細菌繁殖や出血が、人工心臓の長期施行時におけるDriveline infectionを増悪させる要因の1つと考えられている(図1)。現在、Driveline infectionを防止するためには、皮膚貫通部への抗生物質の定期的な塗布が効果的であるとされているが⁷⁾、治療期間の長期化に伴い、新たな薬剤耐性菌への対策など、課題がいまだ多く残っている。

本研究では、人工心臓のDriveline infectionを防止することを目的とし、駆動ライン表面と周囲の生体組織を強固に接着させることが可能で、柔軟かつ生体適合性に優れ、長期的な生体内留置が可能なセグメント化ポリウレタン製多孔体を開発し⁸⁾、実際の使用時に駆動ライン表面と周囲組織を癒着させるために最適な多孔体素材の物性、孔径および生体組織の浸潤性について検討を行った。さらに本多孔体素材を独特な形状に加工することにより、駆動ライン皮膚貫通部における表皮のダウングロースを防止し、駆動ラインへの外力による周囲組織との傷害を抑制可能な新規皮膚貫通パッドを考案し、それを人工心臓用駆動ラインに応用するために形状や素材について最適化を行った。

本研究で行われた動物実験は、国立循環器

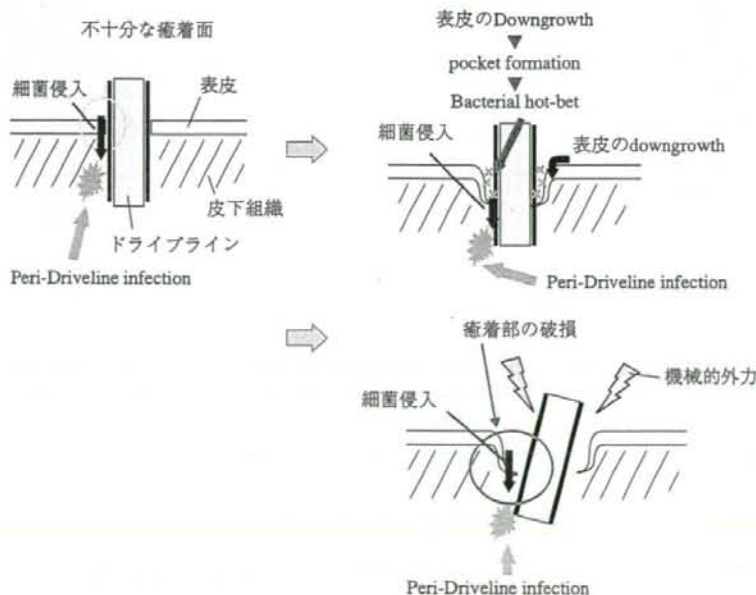


図1. Driveline infectionの発生機序

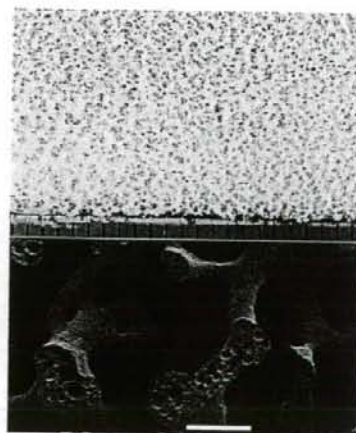
病センター動物実験委員会の承認のもと、同動物実験指針に基づき行われた。

I. セグメント化ポリウレタン製 新規多孔体の開発

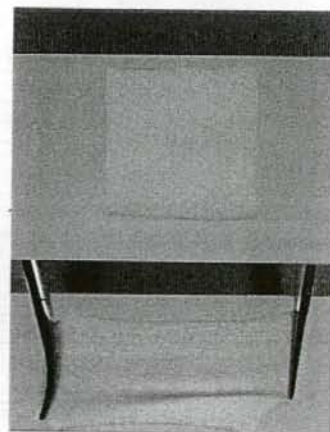
我々が新規に開発したセグメント化ポリウレタン多孔体は、その孔径を約50~500 μm の範囲で自由に調節し、比較的太い骨格から構成される三次元網状構造体で、その骨格内にも約10~50 μm 径の微小孔を多数有する構造体である(図2)。本多孔体は、新製法により表層に緻密層が生成せず、スライス処理による緻密層除去が不要のため曲面を有するさまざまな形状に形成することが可能である。

本実験では、種々の孔径の多孔体を作製し、孔径の変化と物性について検討を加えた。本素材の孔径および孔径分布の測定については、走査電子顕微鏡(SM200, TOPCON TECHNOHOUSE CORPORATION, Tokyo,

Japan)およびマイクロSCOPE(VH-6300, キーエンス, Osaka, Japan)にて撮影を行い、撮影画像の同一表面上の孔部分を手作業で抽出し、再度コンピュータに取り込んだ上で、画像処理システム(LUZEX AP, ニレコ社, Tokyo, Japan)にて孔径および孔径分布を測定した。引張試験は平均孔径約500, 300および50 μm の新規開発多孔体を作製し(n=3), 精密万能試験機(オートグラフAG-1, SHIMAZU, Kyoto, Japan)を使用し、ロードセル50N, ダンベル形状DIM3号, 引張速度100mm/min, 標線間距離10mm, チャック間距離30mmで行った。引張強度試験については、引張圧縮試験機(インテスコ205B, INTESCO, Chiba, Japan)を用い、チャック間距離10mm, 引張速度50mm/minによって定法により測定した。多孔体は平均孔径約300 μm のものを使用し(n=5), 破断強度(N/cm²)と破断時の伸展率を測定した。



3-D reticulated microstructure
(diameter of pore : 50~500 μm)



Sufficient mechanical strength and flexibility

図2. 新規開発されたセグメント化ポリウレタン製多孔体

新規多孔体は、組織刺激性の少ない熱可塑性ウレタンからなる三次元網状構造の多孔体で、本素材は適切な強度と柔軟性を保持し、さまざまな形状に加工することが可能で、耐久性にも優れている。

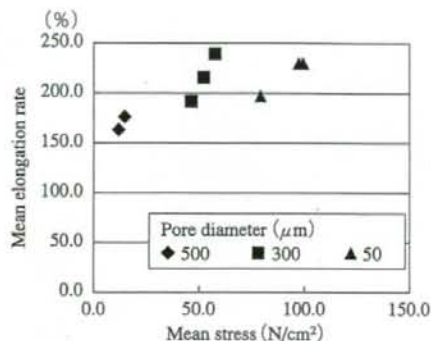


図3. 新規多孔体の引張強度試験結果

その結果、新規多孔体の物性として、引張試験で平均孔径500 μm の多孔体は、平均応力13.1N/cm²で平均進展率167%、平均孔径300 μm の多孔体で平均応力52.3N/cm²で平均進展率215%、平均孔径50 μm の多孔体は平均応力92.0N/cm²で平均進展率219%を示し(図3)、引張強度試験で破断強度は、平均孔径300 μm の多孔体において、 $30.6 \pm 1.5\text{N/cm}^2$ であり、破断時の進展率は $461 \pm 10.1\%$ であった。

II. 新規多孔体の生体適合性に関する研究

本実験では、本多孔体素材の孔径の違いに伴う組織浸潤性の変化を検討するために、円柱状に成形した平均孔径約500, 450, 300, 250, 150, 100および50 μm の多孔体を両端が開いたシリコンチューブ内(内径3mm)に挿入した試料を作製した。体重60kgの雌ヤギを1頭用い、インフルランによる全身麻酔下に背部の皮下組織内に各孔径の試料を外科的に埋め込んだ(n=5)。4週間後、ヤギを安楽死させ、埋め込んだ試料を周辺組織ごと摘出し、10%中性緩衝ホルマリン溶液で固定した。摘出した試料は、その長軸に沿って

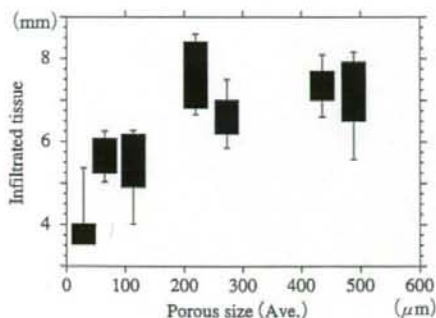


図4. 新規多孔体内への組織浸潤試験結果

切り出し、薄層切片を作製、Azan染色を行った後に光学顕微鏡による観察を行った。開口していた端部より、チューブ内に侵入した肉芽組織の量およびその病理組織像について検討を行った。

1カ月の生体への埋入後、摘出された新規多孔体への組織浸潤性の検討用試験チューブの組織学検討では、円柱状の多孔体両端より肉芽組織が浸潤し、多孔体と生体由来の組織の分離は非常に困難であった。試験チューブ内の平均孔径50, 150, 300および500 μm の多孔体について、それぞれの肉芽組織浸潤長は 4.0 ± 0.7 , 5.4 ± 0.9 , 6.6 ± 0.6 および $7.2 \pm 1.2\text{cm}$ (n=5)であり、孔径が50~300 μm にかけては孔径が大きくなるにつれて組織浸潤長は大きくなる傾向が見られた。孔径300 μm 以上では組織浸潤長は約7.0mmでプラトーとなった(図4)。病理組織学的には特に孔径の大きいグループの多孔体(孔径300および500 μm)では、膠原線維を主体とする成熟した結合組織浸潤が良好であった(図5)。

III. 新規多孔体素材を用いた人工心臓駆動ライン用カフおよび皮膚貫通パッドの開発

我々の新規皮膚貫通パッドは、本多孔体素

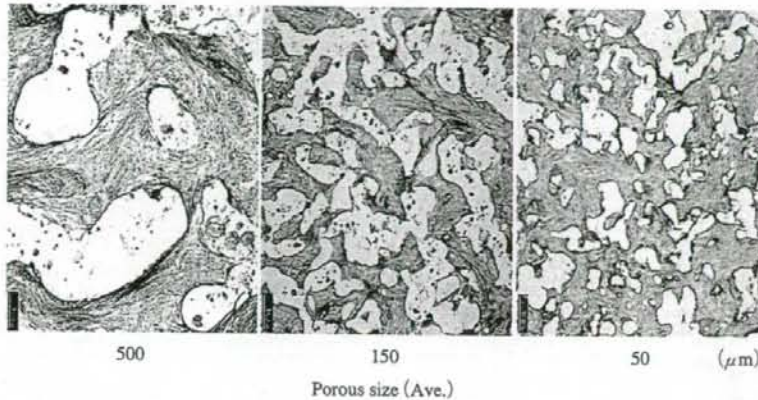


図5. 新規多孔体内へ浸潤した肉芽組織

特に孔径の大きいグループ(孔径500および300 μm)ほど、組織学的に多孔体内には膠原繊維を主体とする成熟した結合組織浸潤が良好であり、同部には新生した血管組織も頻りに観察された。また、感染、壊死などの所見は認められなかった。

材を使用した類円状の三層フランジ形状を有し、人工心臓駆動ラインの皮膚貫通部に外科的に設置されるものである(図6)。このフランジ部の最下層は組織浸潤性を重視した大孔径の多孔体で、表皮への血流を阻害することなく皮下組織と一体化する。また、やや小孔径の多孔体で作られる中間層は、表皮との接着およびダウングロス抑制の役割を担う。さらに無孔質パッドからなる最上層は、汚染されやすい駆動ラインをフランジ外縁の皮膚接合部から隔離するとともに、駆動ラインへの外力を吸収し、創部を保護することを目的としている。この構造により、本デバイスでは皮膚貫通部において極めて強固な皮膚との癒着が得られ、同時に高い抗感染性もたらされると考えられる(図7)。本新規開発品の生体適合性および出口部感染症の防止効果を検討するため、本皮膚貫通パッド部のみの試作品を作製し、成ヤギの背部皮膚に外科的に装着し、約2年間の装着実験を行った。術後において、本装着部は術後の急性期を除き、消

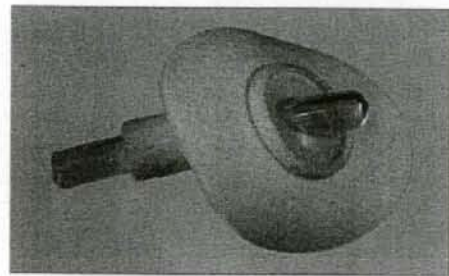


図6. 人工心臓駆動ライン用皮膚貫通パッド

皮膚貫通パッドは、新規開発された多孔体を用い体内のドライラインを被覆すると同時に皮膚貫通部に三層からなる類円状のフランジ部を設けたもので、極めて単純な構造および材料から構成されている。

毒・ドレーピングなどは全く行わなかった。

本皮膚貫通デバイスは、最長2年間の経過中にデバイス周囲の皮膚の発赤、腫脹や排膿などの感染徴候や異物排除の反応により自然に脱落するような徴候は全く認められず、皮膚と強固に接着していた。毎日、駆動ライン

部分を多方向へ強く牽引したが、皮下でのフランジの動揺や皮膚貫通パッドの損傷は全く見られなかった(図8)。摘出した標本を皮下組織側から観察したところ、フランジ部分は豊富な血管新生を伴う組織で覆われていた。

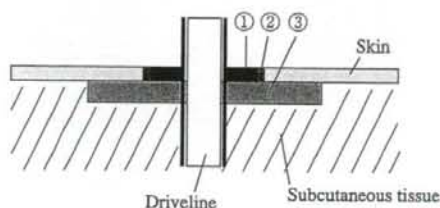


図7. 皮膚貫通パッドの横断面図

- ①無孔質パッドで作成され、汚染されやすい駆動ラインをフランジ外縁の皮膚接合部から隔離するとともに、駆動ラインへの外力を吸収し、創部を保護する。
- ②表皮との接着およびダウングロース抑制の役割を担う。
- ③組織浸潤性を重視し、表皮への血流を阻害することなく皮下組織と一体化する。

<Results>



No wound care (disinfection and draping) except for acute phase immediately after surgery

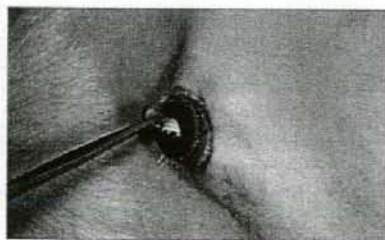


図8. 長期動物実験による皮膚貫通パッドの生体適合性試験結果

皮下の膿瘍形成なども認めなかった。次に、駆動ラインに沿う方向で標本を切開し観察したが、最上層の外縁で表皮のダウングロースに伴う死腔形成は認めなかった。最下層の多孔体は豊富な組織浸潤により周囲組織と一体化しており、剥離することはできなかった(図9)。また、摘出後ドライブラインの被覆カフ部の組織学的検討では、ポリエステル製のカフと比較し、線維間に侵入した肉芽組織は、線維芽細胞を主体とする細胞成分が豊富な幼弱な肉芽組織が主体であったが、本多孔体製のカフ内に浸潤した肉芽組織はコラーゲン線維を主体とする成熟した組織であることが観察された(図10)。

まとめ

本実験で、新規に開発された多孔体素材は、生体内埋め込み材料として周囲組織との強固な癒着を実現する材料として使用され、十分な肉芽組織が浸潤可能な孔径を有しながら、周囲の生体組織に負担の少ない柔軟性と外力