

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21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 巽 英介

平成22(2010)年 5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21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 巽 英介

平成22(2010)年 5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  |
| 巽 英介  |    |
| II. 分担研究報告  |    |
| 1. スキンボタン長期装着時における周囲表皮組織の退縮に対する改良に関する研究               | 4  |
| 巽 英介  |    |
| 2. 埋め込み型人工心臓ドライブライン用皮膚貫通スキンボタンの新規設計及び動物実験の実施          | 6  |
| 水野敏秀  |    |
| 3. セグメント化ポリウレタン多孔体を使用した体外式補助人工心臓コンデュイット用スキンカフの長期動物実験  | 8  |
| 武輪能明  |    |
| 4. 新規スキンカフ実用化におけるセグメント化ポリウレタン多孔体の量産化に向けた製造装置開発の研究     | 10 |
| 妙中義之  |    |
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表                                   | 12 |
| IV. 研究成果の刊行物・別刷                                       | 13 |
| II V. 本研究課題のスーパー特区への参画に関して                            | 22 |

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年度までにSPU多孔体の物性・機能性評価、マイクロデザイン、基礎的製造技術の確立について完了したが、平成21年度は、具体的開発目標としてVAD送脱血管/駆動ライン用およびCAPD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・プロトタイプ試作を行うと共に、慢性動物実験で実際の長期評価を開始した。また、製品化スキームの構築に関して、品質保証と量産化を考慮したミニプラントの整備にも着手した。

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

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特区「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。

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

B. 研究方法

全体計画は、以下の通りである。

- 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  
皮膚貫通型デバイスとして、人工心臓送脱血管/駆動ライン用、慢性腹膜透析用のスキンボタン、および生体内情報シグナル伝送用皮膚コネクタを採り上げ、臨床ニーズと問題点、とくに感染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。その結果に基づき具体的開発方針を決定する。
- 2) 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多孔体素材の物性・機能性の評価と解析を行い、マイクロ構造の制御技術を検討するとともに、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・病理学的評価を施行して基礎的な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  
上記具体例を対象として、臨床的ニーズと工学的観点に基づいた設計をマクロデザインを進める。臨床の専門家の意見を十分に反映させて設計を進める。
- 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  
各種スキンボタンの試作を行い、またそれらの製造技術を確立する。慢性動物実験に付して長期信頼性・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る。

#### 6) 各種スキンボタン市場調査・製品化スキームの構築と引き続き製品化

以上の全体計画のうち、平成20年度までにSPU多孔体の物性・機能性評価、マイクロデザイン、基礎的製造技術の確立について完了したが、平成21年度は、具体的開発目標としてVAD送脱血管/駆動ライン用およびCAPD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・プロトタイプ試作を行うと共に、慢性動物実験で実際の長期評価を開始した。また、製品化スキームの構築に関しては、品質保証と量産化を考慮したミニプラントの整備に着手した。(倫理面への配慮)

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。また、本研究成果に基づいた製品化に際しては、研究協力企業が新GCPに基づいた臨床治験を経て承認申請を行うが、本研究では原則として研究開発ステージのうちの前臨床試験までを行うものとした。

### C. 研究結果および考案

#### 1) 各種スキンボタンのマクロデザイン設計・試作

治癒性・保護性・柔軟性を併せ持つ構造・力学物性を考慮し、CAPDチューブおよびVAD送脱血管/駆動ライン用のスキンボタンのマクロデザインを設計した。ライン貫通部分と接して外力を分散する均質材のディスクと組織との癒着の役割をなす多孔体フランジ部分を一体化させた構造とし、プロトタイプの試作・改良を重ねた。CAPD用スキンボタンに関してはCAPDチューブと一体化した最終試作を完了し、またVAD用スキンボタンについても長期動物評価の段階に到達した。

#### 2) スキンボタンの慢性動物実験評価

CAPD用スキンボタンに関しては、実際に毎日CAPDを施行する長期動物試験で2ヶ月間の創部管理不施行下での維持に成功した。安定期には強い外力を加えても皮下フランジ部分の動揺を認めず、スキンボタンと皮膚の一体化とも言える強固な癒着形成により、皮膚の損傷等も一切観察されなかった。剖検所見においても皮膚のダウングロースは完全に防止され、微小孔内部への良好な組織浸潤と血管増生像が確認された。VAD用スキンボタンについては、送脱血管用カフ型ボタンおよびドライライン用スキンボタン共に1例ずつ長期動物評価を行ったが、感染を全く認めない極めて安定した状態でそれぞれ2および3ヶ月の維持に成功した。

#### 3) SPU多孔体の電子制御量産システム(ミニプラント)の開発

新規スキンボタンに使用されるセグメント化ポリウレタン多孔体の製造精度の向上と量産システムの開発は重要であり、本システムは医療機器として上市を目的としたGMP製造を見据えたシステムでなければならぬ。そこで、本品の製造精度の向上・安定化を目的として、SPU多孔体の電子制御量産システム(ミニプラント)の開発を行った。SPU多孔体製造過程における工程を見直し、人為的にすべての工程を制御できる量産設備を設計・試作した。そこ結果、製品精度を向上させるとともに、安定した製品を作成することが可能となった。

### D. 結論

本研究の実際の活用、すなわち実用化のためのア

プローチとしては、臨床的ニーズに基づいた具体的な機器への組込みを行っていく必要がある。本年度はその具体例としてVAD送脱血管/駆動ライン用およびCAPD用のスキンボタンを採り上げ、実質的な機器製品化を念頭においた開発を推進した。その結果、CAPD用のスキンボタンに関しては、開発したスキンボタンを組込んだCAPDチューブを試作し、実際にCAPDを施行する2ヶ月間におよぶ長期動物試験評価で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。また、VAD送脱血管/駆動ライン用のスキンボタンについても設計・試作し、長期動物評価で良好な初期成績を得た。また、実際の製品生産を考慮したミニプラントの整備に着手し、品質保証と量産化が可能な装置の一次試作を完了した。

今後は企業間の技術移転等も含めたロードマップをより明確化するとともに、臨床的ニーズを十分に反映させるための情報提供・技術提供・指導等についても積極的に取り組んでいく予定である。

### E. 研究発表

#### 1. 論文発表

1) 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, 1127-1135

#### 2. 学会発表

- 1) 築谷朋典、巽 英介、妙中義之：体内埋込式補助人工心臓の現状と課題について。第24回生体・生理工学シンポジウム(2009.09 仙台)
- 2) 水野敏秀、築谷朋典、日高達哉、大久保剛、永田俊幸、山根隆志、巽 英介、妙中義之：新規開発された動圧浮上型軸流血液ポンプの長期慢性動物実験による性能評価。日本定常流ポンプ研究会(2009.11 新潟)
- 3) 水野敏秀、巽 英介、根本 泰、岡本吉弘、妙中義之：埋め込み型人工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。第47回日本人工臓器学会大会(2009.11 新潟)
- 4) 水野敏秀、根本 泰、妙中義之、巽 英介：補助人工心臓装着患者におけるドライライン感染症防止を目的とする皮膚貫通パッドの開発。第38回人工心臓と補助循環懇話会(2010.02 新潟)

### 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) 「カフ部材」特願：2006-510746
- 8) 「ストマー」特開：2007-068921
- 9) 「カフ部材及びカフ部材ユニット」特願：2005-262433

- 10) 「人工血管及びその製造方法」 特開：2007-2291  
24
- 11) 「カフ部材」 特願：2006-259168
- 12) 「カフ部材」 特願：2006-259169
- 13) 「カフ部材及びカフ部材ユニット」 特願番号：2  
006-278888
- 14) 「遺伝子導入材」 特願：2007-034888
- 15) 「カフ部材及びカフ部材ユニット」 特開：2007-  
098116
- 16) 「遺伝子導入活性を有する多孔体」 特開：2007-  
098116
- 17) 「カフ部材及びカフ部材付きカテーテル」 特開：  
2008-295479
- 18) 「カフ付きチューブ」 特開：2008-295546
- 19) 「カフ部材付きチューブ」 特開：2008-295480
- 20) 「カフ部材」 特開：2008-104847
- 21) 「カフ部材」 特開：2008-104848
- 22) 「カフ部材及びカフ部材ユニット」 特開：2008-  
114041
- 23) 「カテーテルの製造方法」 特開：2009-017944
- 24) 「カフ部材及びカフ部材ユニット」 特開：2009-  
028150
- 25) 「多孔質樹脂体の製造方法」 特開：2009-120740
- 26) 「多孔質樹脂体の製造方法」 特開：2009-120741
- 27) 「多孔質樹脂体の製造方法」 特開：2009-119060
- 28) 「樹脂チューブの製造方法」 特開：2009-12577
- 29) 「樹脂チューブの製造方法」 特開：2009-142329
- 30) 「カフ部材及びカフ部材ユニット」 特開：2008-1  
95680
- 31) 「カフ部材及びカフ部材ユニット」 特願：2008-2  
42685
- 32) 「カフ部材及びカフ部材ユニット」 特願：2008-2  
64174

スキンボタン長期装着時における周囲表皮組織の退縮に対する改良に関する研究

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長

本プロジェクトの従来研究では、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。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が、一方で、長期例になるほどスキンボタン周囲の表皮の退縮が強くなり、一部の症例では体外の패드部と皮下に埋入された多孔体との境界で破損する試作品も観察された。かかる問題に対し、我々は、工学的にフランジ部の再設計（径縮小化、厚み増）を行い、周囲皮膚に対する影響を最小限にとどめる工夫を行った。結果、約11ヶ月の慢性実験において改良されたスキンボタンは表皮の退縮を抑制したまま、強固な癒着を維持することが可能であった。

### A. 研究目的

我々は、人工心臓用ドライラインや長期留置型カテーテル使用時における感染防止を目的としたスキンボタンの開発を行っている。本研究プロジェクトの昨年度の報告により、我々は、生体皮膚のダウングロスおよびそれらラインに付加させる外力を効果的に分散させる構造を有する3層構造のセグメント化ポリウレタン（SPU）製スキンボタンを開発した。同スキンボタンは、昨年度の動物実験により6ヶ月間安定して装着可能で、その間感染、炎症などの特記事項は認められなかった（図1）。一方で、長期間に亘る実験期間中に皮下に埋入されたSPU製フランジ部の上層の皮膚の錯角化および退縮が顕著な症例を認め、またSPU多孔体部と最上層の패드部との境界でボタンが破損し、実験を終了する症例が認められた（図2）。従って、本研究では、本スキンボタンについて、長期装着時における周囲皮膚の退縮を抑制し、遠隔期におけるボタンの破損を防止するデザインの検討を行い、これらの性能を動物実験にて検討することを目的とする。

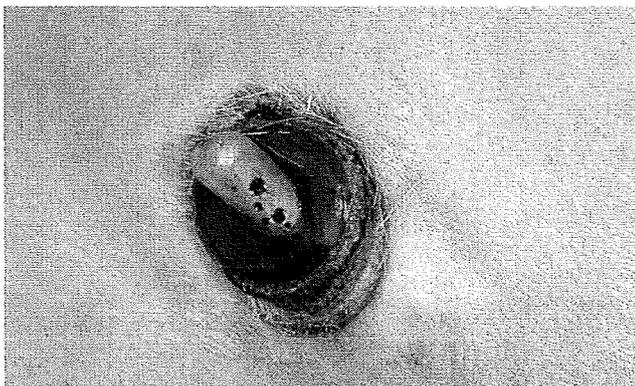
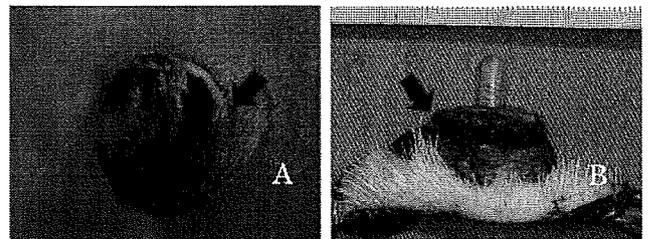


図1. 動物実験6ヶ月経過後の従来型スキンボタン装着状況

### B. 研究方法

本研究では、フランジによる皮膚への血流傷障害

を解消するため、開発中のスキンボタンに対し1) フランジ径の縮小および皮下埋入部の厚み増加、および2) 従来スキンボタンの孔径の異なる3層の構造を表層の패드部と皮下埋入部の2層に変更し、同部をシリコングルーにて接着する方式に変更したものを使用した。改良を加えた本スキンボタンは、外科的に成ヤギ（メス、体重60kg）に埋め込まれ、長期観察された。同部には、術後消毒ドレーピングなどは行わず、無処置のまま観察をおこない、改良による皮膚退縮の抑制効果、皮下の容積減少による癒着



性の減弱度について検討を行った。

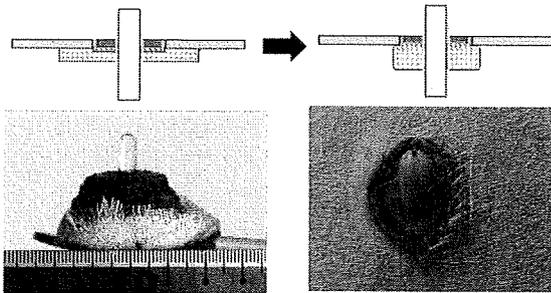
図2. 長期装着時における表皮退縮と패드部の破損（矢印）

### C. 研究結果および考察

本実験では、スキンボタンのフランジ部を直径12 mm、厚み7 mmに変更した試作品を3個使用した。長期装着実験において、現在11ヶ月（平成22年3月）を経過し、すべてにおいて、皮膚に固着し、人為的な外力にも耐えうる強度を維持していた（図3）。ボタン周囲の表皮の退縮はほとんど認めず、皮膚のダウングロスは一部に認められるも、軽度であった。従って、フランジ径を縮小したスキンボタンでも周囲組織との癒着状態は、従来型のフランジ径の大きいボタンとは大差なく、長期装着時において周囲皮膚の退縮を抑制できることが確認された。

### 改良策

- 1. フランジ径の縮小
  - 2. フランジ厚みの増加
- 癒着表面積の減少、耐久性の低下の可能性？



285日の装着実験において、特に問題は認められなかった。

図3. スキンボタンの破断に対する対策と動物実験結果

#### D. 結論

本研究では、従来型のスキнкаフの皮下フランジ形状の最適化を行った。結果、フランジ径を縮小した新デザインのスキンボタンにおいても、従来型と大差ない皮膚への癒着が確認され、また皮膚の退縮を最小限に留めることが可能となった。

埋め込み型人工心臓ドライブライン用皮膚貫通スキンボタンの新規設計及び動物実験の実施

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

本研究では、埋め込み型補助人工心臓のドライブラインに適した皮膚貫通部スキンボタンの開発を行った。本開発品は、従来の研究結果は踏まえ、皮下にセグメント化ポリウレタン多孔体のフランジを埋入させ、体外への露出部は無孔性ポリウレタンで作成されたパッド部を有している。本パッド部はドライブラインと創部を隔離することにより、汚染しやすいドライブラインからの感染を防止するとともに、ドライブラインへかかる様々な外力が創部へ到達しないような形状となっている。本新規開発されたスキンボタンを埋め込み型人工心臓の慢性動物実験に使用したところ、約70日の使用において、無処置のまま特に感染などの問題は認められず、本品が皮膚貫通部における感染症の防止に有用であることが示された。

#### A. 研究目的

補助人工心臓は、デバイス開発技術や臨床技術の進展により、重症心不全患者に対する効果的な治療法として広く認識されるようになってきた。一方で長期化した治療期間や在宅治療など人工心臓装着患者の行動範囲の拡大は、遠隔期における感染合併症のリスクを増加し、特にドライブラインなど体内から皮膚を貫通し、体外へ連続する構成部品周囲での感染症の発生は、大きな問題となっている。従来製品では、ドライブラインの細径化および柔軟化を行い、表面に皮膚組織を癒着させるため布製カフを装着するなどの対策を行っているが、現時点では、十分な効果を得ることは困難である。我々は、かかる問題に対し、人工心臓のドライブラインや、腹膜透析カテーテルなど皮膚貫通部を有するデバイス部品について、同部における周囲組織への癒着を促進し、またラインにかかる外力を緩和させる構造を開発することにより、ドライブラインやカテーテルと周囲組織の癒着の破綻を長期に抑制し、皮膚貫通部における感染症の防止を目的とした皮膚貫通スキンボタンの開発を行った。

#### B. 研究方法

本皮膚貫通スキンボタンは、周囲組織との癒着促進を目的とした素材開発と、本ボタンを貫通するラインに与えられる外力をパッドとの周囲組織の癒着部に伝えないデザイン開発を主な研究課題とした。本ボタンの素材開発においては、生体適合性に優れ、生体組織に近い柔軟性を有するセグメント化ポリウレタンの多孔体を考案し、従来研究で最も効率よく組織が浸潤し、かつ浸潤した組織が長期に維持されやすい孔径（200-300  $\mu\text{m}$ ）および物性に調節されたものを使用した。本多孔体は、皮膚貫通部においてボタンの周囲組織と接する皮下組織に埋入され、多孔体内に組織が浸潤する事により、周囲組織と強固に癒着し、さらにパッドの辺縁部における表皮のダウングロスを抑制することで、ボタンの剥離を長期に防止する。また、術創より露出する本皮膚貫通スキンボタンの上部表面は、ドライブラインなどが貫通する無孔性シートで覆われ、パッド下層の浸潤組織に対する湿潤環境を維持し、更にドライブライ

ンに与えられた外力が、ボタン癒着部に伝播しにくい形状にデザインされている（図1A&1B）。本研究では、この新規開発されたスキンボタンを埋め込み型人工心臓のドライブラインに装着し、仔ウシを用いた慢性動物実験を行い、覚醒下の人工心臓補助時において、スキンボタンを装着した皮膚貫通部の状態について長期観察を行った。

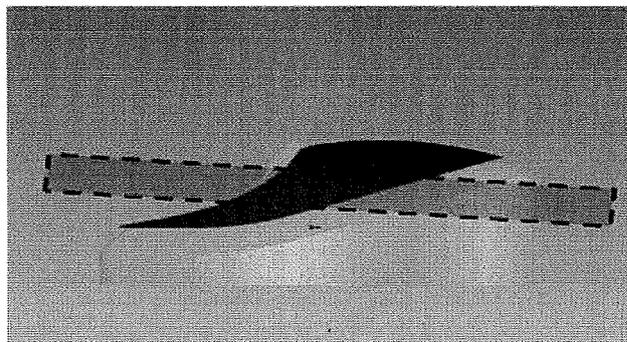


図1A. 新規スキンボタンの設計用CAD

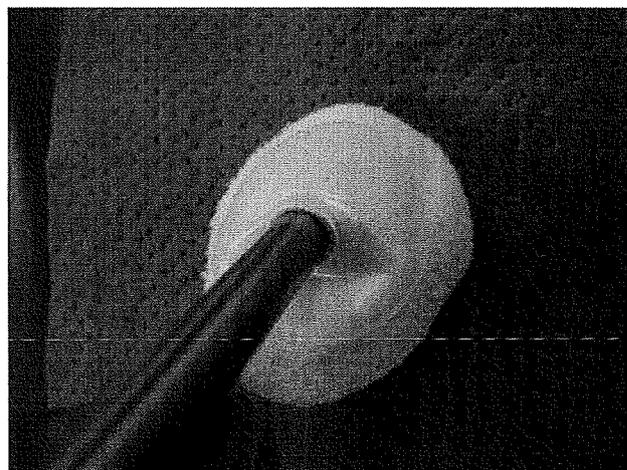
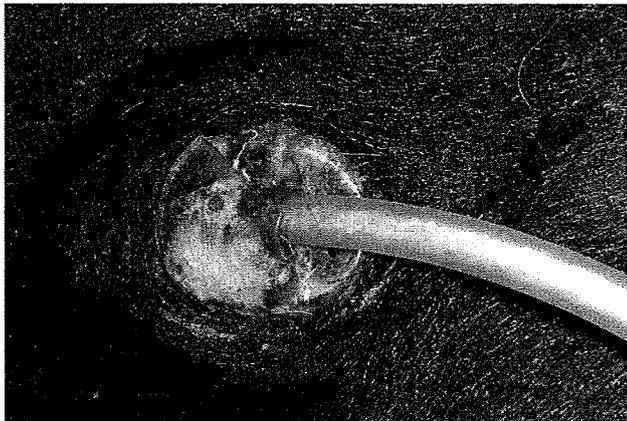


図1B. 新規スキンボタン試作品. 正面図

#### C. 研究結果および考察

本開発された皮膚貫通パッドを使用した動物実験においては、本試作品を仔ウシの背部皮膚に装着し、術後急性期をのぞいては消毒などの作業を行わず、約70日間（平成22年3月現在）無処置のまま維持することが可能で、感染および炎症などの合併症を認めることも無かった（図2）。また、本スキンボタンに対する外力の付加実験においても、スキンボタンは皮膚より剥離することは無く、非常に強固な癒着を



維持することが可能であった（図3）。

図2. 装着64日目のスキンボタン所見. ほぼ無処置のまま、感染炎症などの所見は認められない。



図3. 装着64日目のスキンボタン所見. ドライブラインに対し、比較的強い力で外力を加えるも、周囲皮膚への影響は少なく、剥離などの所見は認められない。

#### D. 結論

本研究において、我々が開発した皮膚貫通パッドは、長期の人工心臓治療におけるドライブライン感染症の抑制に有効的なツールとなる可能性があると考えられた。

セグメント化ポリウレタン多孔体を使用した体外式補助人工心臓コンデュイット用  
スキンカフの長期動物実験

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 室長

本研究では、体外式補助人工心臓の皮膚貫通部にセグメント化ポリウレタン多孔体シートより作成されたスキンカフを装着し、実際に仔ウシに拍動型補助人工心臓駆動実験下で長期に使用し、動物実験下における周囲組織との癒着性、多孔体の耐久性について検討を行った。結果、従来の市販帆布を用いたスキンカフでは、表皮ダウングロースが顕著であり、スキンカフ周囲に多量の痂皮の体積を伴うポケット形成が認められた。一方、本SPU多孔体を用いたスキンカフでは、表皮ダウングロースおよびポケット形成は軽微で、周囲組織との癒着も強固に観察された。しかし、60日間の実験後、SPU多孔体製スキンカフは、皮膚貫通部にて破断し、体外からの露出部と体内埋入部間で、素材の強度変化に差異を有する可能性があり、SPU多孔体の耐久性についてさらなる改良が必要と考えられた。

#### A. 研究目的

我々は、体外式補助人工心臓など体内と体外を連結するコンデュイット、ドライラインを有する医療機器の皮膚貫通部における感染合併症の発生を抑制するために、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皮膚貫通部デバイスの開発を行っている。本研究では、体外式補助人工心臓の皮膚貫通部に本多孔体シートより作成されたスキンカフについて、実際に拍動型補助人工心臓を装着した動物実験下で長期使用し、周囲組織との癒着性、多孔体の耐久性について検討を行った。

#### B. 研究方法

本研究では、仔ウシ1頭（ホルスタイン、体重85kg）を用い、当部において新規に開発を行っている体外式補助人工心臓を心尖脱血、下行大動脈送血方式にて装着し、同コンデュイットについて、体外への貫通部に新規開発されたSPU多孔体を装着したシステムを使用した。同コンデュイットは外径18mmの塩化ビニル製チューブで、その皮膚貫通部に長さ約10cm、厚み約2mm、孔径約200 $\mu$ mの多孔体シートを巻き付け固定したものを使用した（図1）。術後初期には皮膚貫通部に対するイソジン消毒を行い、慢性期には無処置のまま観察を行った。実験期間は60日とし、同期間におけるスキンカフと周囲組織の癒着性、皮膚ポケット形成の有無、感染、炎症の状態を観察した。

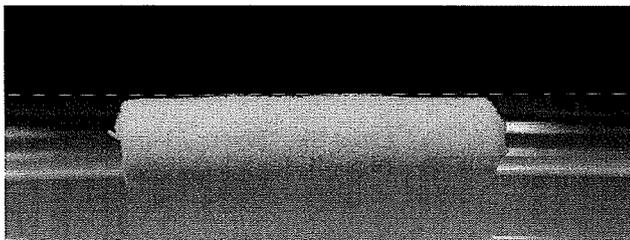


図1. 体外式補助人工心臓コンデュイットに装着されたSPU多孔体

また、対照として同様の実験方法でスキンカフに市販の帆布を用いた症例（仔ウシ、ホルスタイン、体重83kg）を行った。

#### C. 研究結果および考察

本研究では、SPU多孔体使用例、対照例ともに62日（予定終了）の実験を行った。結果、対照例においては、剖検時にコンデュイットの皮膚貫通部において、深さ約5mmのポケット形成が認められ、同部には過剰な痂皮の堆積が認められた。カフと周囲組織との癒着は軽微で、容易に剥離可能であった。周囲組織の接合面には乳白色、平滑な結合組織層の形成が認められた。一方で、SPU多孔体使用例においては、皮膚ポケットの形成は約2mm程度、軽度に痂皮の堆積が認められたものの、皮下において多孔体との周囲組織の癒着は強固で、人力での剥離は困難であった。

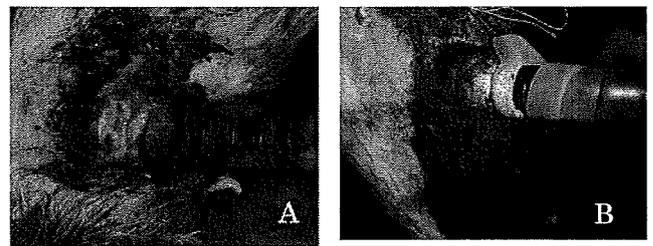


図2A&2B. 約60日間の体外式補助人工心臓駆動実験後の皮膚貫通部所見。市販帆布によるスキンカフ（2A）とSPU多孔体によるスキンカフ（2B）

しかしながら、摘出時に、体内での癒着部と体外の露出部の境界部において、カフが容易に離断してしまい、同部におけるSPUの耐久性に問題があることも認められた。

#### D. 結論

本研究において、SPU多孔体を使用したスキンカフは、市販帆布によるものより、周囲組織との強固な癒着を長期に維持することが可能であった。一方

で、SPUの長期耐久性について、さらなる改良が必要と考えられた。

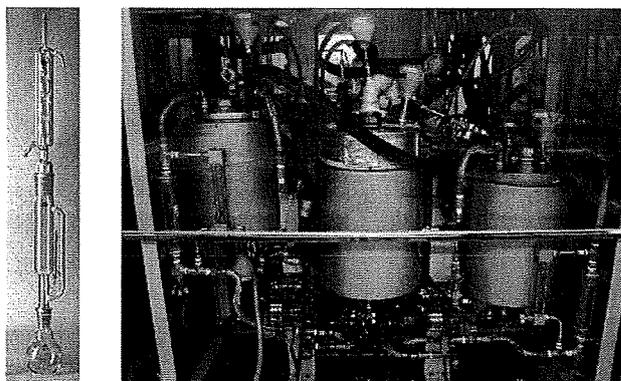


図3A&3B. 約60日使用後のSPU多孔体スキンカフ。摘出時に体内埋入部（3A）と体外露出部（3）に離断した。

新規スキンカフ実用化におけるセグメント化ポリウレタン多孔体の量産化に向けた製造装置開発の研究

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

本プロジェクトでは、新しい医療機器の開発のみならず、その研究開発された医療機器を確実に実用化し、臨床使用可能な製造水準への周辺整備も重要な課題となっている。そのため、本開発課題である新規スキンボタンに使用されるセグメント化ポリウレタン多孔体の製造精度の向上と量産システムの開発は重要であり、本システムは医療機器として上市を目的としたGMP製造を見据えたシステムでなければならない。本研究では、新規開発されたセグメント化ポリウレタン多孔体の製造上の問題点を解決するため、サイフォン原理を利用することなく人為的にすべての工程を制御できる量産設備を設計し、実際に稼働させ、製造される多孔体の安定性や精度を検討した。



#### A. 研究目的

我々は、体外式補助人工心臓など体内と体外を連結するコンデュイット、ドライブラインを有する医療機器の皮膚貫通部における感染合併症の発生を抑制するために、新規に開発したセグメント化ポリウレタン (SPU) 多孔体を用いた皮膚貫通部デバイスの開発を行っている。

一方で、本プロジェクトでは、新しい医療機器の開発のみならず、その研究開発された医療機器を確実に実用化し、臨床使用可能な水準への周辺整備も重要な課題となっている。そのため、本開発課題である新規スキンボタンに使用されるセグメント化ポリウレタン多孔体の製造精度の向上と量産システムの開発は重要であり、本システムは医療機器として上市を目的としたGMP製造を見据えたシステムでなければならない。本研究では、SPU多孔体の電子制御量産システムの開発を行い、本品の製造精度の向上、安定化を目的とした。

#### B. 研究方法

我々が開発を行っているSPU多孔体は、現在、共同研究先であるブリヂストン社横浜工場内のクリーンルーム実験室で製造されている。本製造器具はガラス製で、製造工程はポリウレタン樹脂と孔形成剤と溶剤の3成分からなるポリマードープを多孔性の型へ注入充填して密栓し、Soxhelt抽出器と呼ばれる洗浄槽へ配置し、加熱によって揮発した洗浄溶媒であるアルコールをここへ貯留して型内部からの拡散によってポリマードープを洗浄する。洗浄槽内に随時揮発してくる温アルコールの液面は上昇し、槽の最高レベルにおいてサイフォンが機能して汚れたアルコールが蒸留槽へ戻り、再び、揮発が始まる。その繰り返してポリマードープから溶媒が抽出される過程をとっていた。しかし、本法の問題点として、このサイクルの間、型を洗浄抽出する時の抽出槽内の温度（アルコールの温度）、アルコール液面の上昇速度、サイフォン排液完了後の抽出槽内が空となる時間は人為的に制御されてなく、再現性に乏しいことが挙げられ、また、抽出槽内は攪拌することができず、抽出効率の部分的なバラツキによりスポンジの品質に安定性が欠落していた。

従って、本研究では、上記問題点を解決するため、

図1A&1B. 従来のガラス製SPU多孔体製造装置（1A）と新設された電子制御型SPU多孔体製造装置（1B）

サイフォン原理を利用することなく人為的にすべての工程を制御できる量産設備を設計し、実際に稼働させ、製造される多孔体の安定性や精度を検討した。

#### C. 研究結果および考察

本研究では、SPU多孔体の製造において、従来のサイフォン原理を利用することなく人為的にすべての工程を制御できる量産設備を設計した。本システムは、主に蒸留槽、温調予備タンク槽、型の抽出槽、送液ポンプ、電磁弁から構成されるものである。本新規システムによる製造工程は、まず、蒸留槽から揮発したアルコールを予備タンクへ貯留し、かつ、温度を一定に保持し、プログラム制御されたタイミングで高流量送液ポンプを使用して速やかに抽出槽へ注液することで、常時、ポリマードープを温調されたアルコール新液へ浸漬しておくことが可能となっている。結果、抽出槽には攪拌機能を付与しており、型全体の洗浄効率を均質化することに成功した。また、ポリマードープの抽出過程において、任意の時間で、電磁弁による強制開放で抽出槽の排液を行うと同時に予備タンクに充填された温調アルコール新液を注液することが可能となった。結果、プログラムされたタイミングで温調されたアルコール新液の注排液を繰り返すことができた。また、本製造装置は大容量のアルコールを蒸留するため防爆仕様となっており、内部はサニタリー性と腐食防食性に優れた材質で構築されている。更に、万一のガス漏れに備えて強制排気ボックス内へ設置されている。

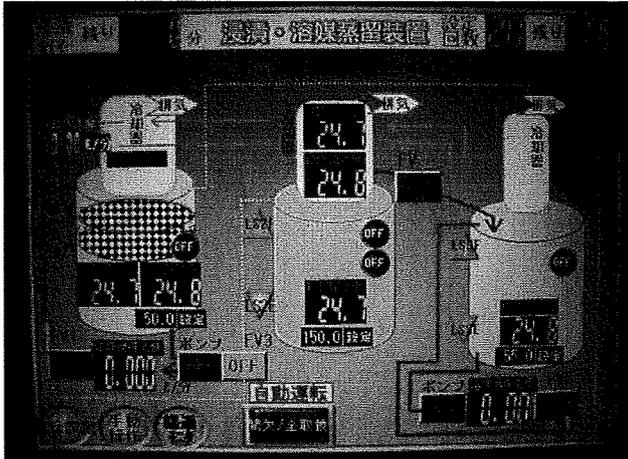


図3. 新規SPU多孔体製造装置の制御状態。浸漬液温、充填量の制御を自動的に行う。

#### D. 結論

本研究により、SPU多孔体製造過程において、製造工程を見直し、新規の製造装置を設計、導入することにより、製品精度を向上させ、安定した製品を作成することが可能となった。

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  |
|---|--|--------------|----|-----------|------|
| Aoyama M,<br>Mizuno T,<br>Tatsumi E,<br>Taenaka Y,<br>Nemoto Y,<br>Okamoto Y,<br>Takemoto Y,<br>Naganuma T,<br>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 | 1127-1135 | 2009 |

## Thoughts and Progress

### An Animal Study of a Newly Developed Skin-Penetrating Pad and Covering Material for Catheters to Prevent Exit-Site Infection in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis

\*†Masato Aoyama, †Toshihide Mizuno,  
†Eisuke Tatsumi, †Yoshiyuki Taenaka,  
†Yasushi Nemoto, †Yoshihiro Okamoto,  
\*Yoshiaki Takemoto, \*Toshihide Naganuma,  
and \*Tatsuya Nakatani

\*Department of Urology, Osaka City University Medical School, Osaka; †Department of Artificial Organs, Research Institute, National Cardiovascular Center, Suita; and ‡Development Department, Chemical Products Division, Bridgestone Corporation, Yokohama, Kanagawa, Japan

**Abstract:** Because currently available peritoneal dialysis catheters are not sufficiently biocompatible with the skin and subcutaneous tissue at the site of penetration, exit-site infection due to pericatheter pocket formation caused by epidermal downgrowth over a long period of time has increasingly become a problem. We developed a new, biocompatible, segmented polyurethane porous material and devised a novel skin-penetrating pad, the form and material of which we optimized for application in peritoneal dialysis catheters. For the extent of tissue ingrowth into this porous material to be examined, test materials with different pore diameters were inserted into hollow silicone tubes and implanted in the subcutaneous tissue of a goat. Four weeks later, the tubes were extracted, and, after the extent of granulation tissue ingrowth was measured, histopathological evaluation was made. Our novel skin-penetrating pad has three disklike layers of the segmented polyurethane material with different pore sizes, into the center of which a polyurethane catheter is inserted. These pads were implanted in the skin of a goat and clinically observed over a 2-year period, after which they were extracted and histopathologically analyzed. In accordance with actual clinical procedures, a commercial CAPD catheter equipped with our skin-penetrating pad was left indwelling in a goat for 4 months, and the performance of the pad was evaluated after repeated periodic infusion and drainage of

the dialysate in and out of the abdominal cavity. There was no inflammation of the ingrown tissue in the pores of the segmented polyurethane material as well as the surrounding tissue, which indicated favorable tissue biocompatibility. The extent of tissue ingrowth was greater as the pore size of the material was larger, and the tissue tended to be mature, mainly consisting of collagenous fibers. The skin-penetrating pad using the porous material, of which tissue ingrowth was thus optimized, tightly adhered to the goat skin throughout the 2-year experimental period without any special wound care such as cleansing or disinfection. The performance of the skin-penetrating pad was similarly favorable when attached to a commercial continuous ambulatory peritoneal dialysis catheter. The newly developed segmented polyurethane porous material had excellent tissue biocompatibility and tissue ingrowth. The skin-penetrating pad devised by using this porous material did not cause epidermal downgrowth, suggesting that it may be effective for the prevention of exit-site infection. **Key Words:** Skin-penetrating pad—Continuous ambulatory peritoneal dialysis—Exit-site infection.

In continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD), which is an effective therapeutic procedure for chronic renal failure and end-stage renal disease, the prevention of catheter exit-site infection is one of the most important challenges in conducting long-term treatment safely (1). The main source of this infection is the dead space that is formed by epidermal invagination along the catheter (epidermal downgrowth) at the site of skin penetration (2), and bacterial proliferation and bleeding in these pockets are considered to exacerbate infection during CAPD (3). For this exit-site infection to be prevented, the periodic topical application of antibiotics on the skin is considered effective, but, despite increasing treatment periods, measures against drug-resistant bacteria have yet to be established (4,5). Moreover, for the CAPD catheter to be firmly attached to the surrounding living tissue, devices such as an alumina ceramic percutaneous terminal, titanium fiber mesh skin-penetrating device, expanded polytetrafluoroethylene skin-penetrating device, and solid polyurethane catheter covering material have been developed, and attempts have been made to apply them to catheters, but none have been put to practical use (6–9).

In this study, in order to prevent exit-site infection, we developed a segmented polyurethane porous material that is flexible and biocompatible and can be subjected to long-term indwelling, and

doi:10.1111/j.1525-1594.2009.00805.x

Received March 2008; revised October 2008.

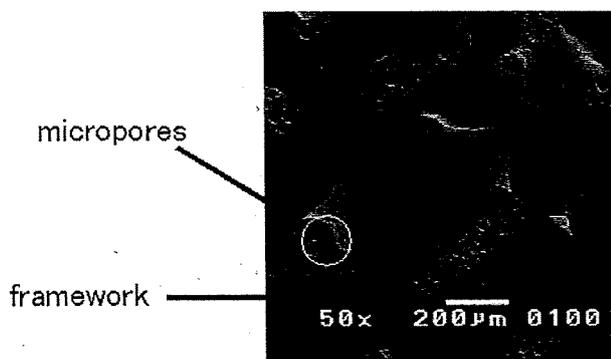
Address correspondence and reprint requests to Dr. Masato Aoyama, Department of Urology, Osaka City University Medical School, 4-3 Asahimachi 1-chome, Abeno-ku, Osaka, 545-8585, Japan. E-mail: masatoaym@msic.med.osaka-cu.ac.jp

investigated its optimal properties, pore size, and tissue ingrowth so that the catheter can tightly adhere to the surrounding tissue during actual use. Furthermore, we created a novel skin-penetrating pad by devising a unique form to prevent epidermal downgrowth and to inhibit damage of the surrounding tissue by external pressure to the catheter and optimized its form and material for application in CAPD catheters.

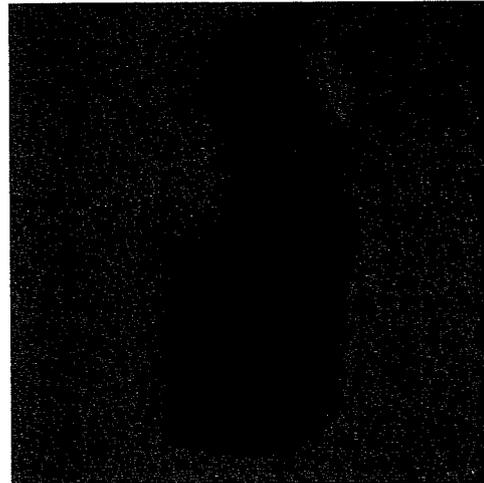
## MATERIALS AND METHODS

### Development of a new, segmented polyurethane porous material

We newly developed a segmented polyurethane porous material using Miractran (E980, Nippon Miractran, Kanagawa, Japan), a polycarbonate segmented polyurethane resin. This material, whose pore diameter can be freely adjusted within the range of approximately 100–1000  $\mu\text{m}$ , had a three-dimensional reticulated microstructure consisting of a relatively thick framework, with many micropores of approximately 10–50  $\mu\text{m}$  in pore diameter within the framework (Fig. 1). This porous material does not produce a dense surface layer due to a new manufacturing process and can be formed into various shapes with a curved surface, as the removal of dense layers by slicing is not necessary (Fig. 2). In this study, we prepared test materials with different pore sizes and evaluated the changes in their properties. For the measurement of pore size and its distribution, images were taken and examined by using a scanning electron microscope (SM200, Topcon Technohouse Corporation, Tokyo, Japan)



**FIG. 1.** Scanning electronmicrograph photograph of the new porous material. The segmented polyurethane porous material has a three-dimensional reticulated microstructure consisting of a relatively thick framework with many micropores of approximately 10–50  $\mu\text{m}$  in pore diameter within the framework.

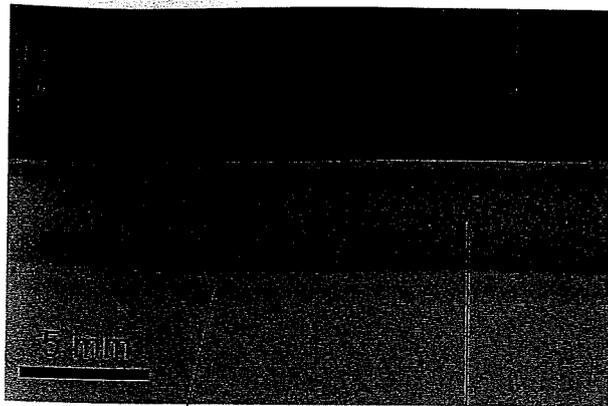


**FIG. 2.** Photograph of the tube-shaped porous material. Our material can be formed into complicated shapes while maintaining its continuous porous microstructure.

and a microscope (VH-6300, Keyence Corporation, Osaka, Japan). The pores on the same surface of the images were manually extracted and uploaded again onto our computer, and the pore size and its distribution were measured by using an image processing system (LUZEX AP, Nireco Corporation, Tokyo, Japan). Test materials with mean pore diameters of 490, 290, and 41  $\mu\text{m}$  were prepared ( $n = 3$ ), and the tensile testing was conducted at load cell of 50 N, dumbbell-shape DIM 3 type, tensile rate of 100 mm/min, gauge length of 10 mm, and chuck distance of 30 mm by using a precision universal tensile testing machine (Autograph AG-1, Shimadzu, Kyoto, Japan).

### Biocompatibility of the newly developed porous material

For the changes in the extent of tissue ingrowth according to the pore size of this material to be studied, cylindrically shaped test materials with pore diameters of 500, 300, 150, and 50  $\mu\text{m}$  inserted in open-ended silicone tubes (length: 3 cm, inner diameter: 3 mm,  $n = 5$ ) were prepared (Fig. 3). These test materials were surgically implanted in the subcutaneous tissue on the back of an adult female goat weighing 60 kg under general anesthesia with isoflurane. Four weeks later, the goat was euthanized, and the test materials were extracted along with the surrounding tissue and fixed in 10% neutral buffered formalin. The extracted materials were sliced longitudinally to prepare thin sections, which were examined by using a light microscope after Azan staining. The extent of granulation tissue ingrowth in the tube



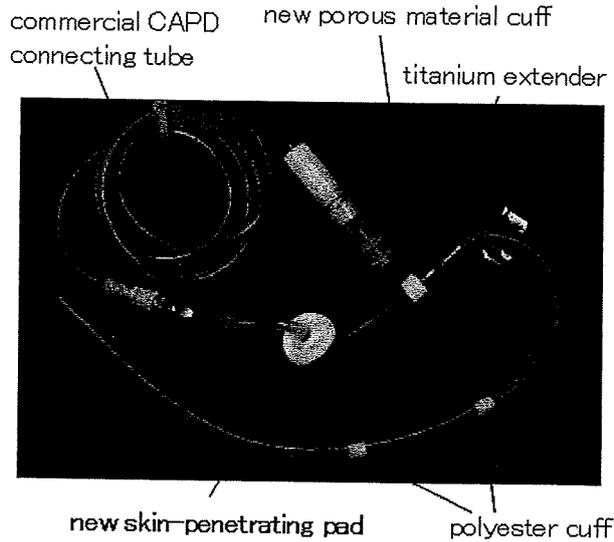
silicone tube new porous material

FIG. 3. Photograph of the test material.

from the open end was measured, and its histopathological findings were investigated.

**Development of a novel CAPD catheter skin-penetrating pad and cuff using the newly developed porous material**

Our novel skin-penetrating pad has three disklike layers of the segmented polyurethane material, which is surgically implanted at the site of catheter penetration. The lowest flange-shaped layer of this pad consisting of large pore size material due to its favorable tissue ingrowth was designed to adhere to the subcutaneous tissue without inhibiting blood flow to the epidermis. The middle layer consisting of slightly smaller pore size material was intended to adhere to the epidermis and prevent downgrowth. The topmost layer made of nonporous material was designed to separate the catheter, which is subject to contamination, from the outer edge of the flange part that adheres to the skin as well as protect the wound



commercial CAPD connecting tube new porous material cuff titanium extender new skin-penetrating pad polyester cuff

FIG. 5. Photograph of the skin-penetrating pad and porous material cuff connected to a CAPD catheter by using a titanium extender.

by absorbing the external pressure to the catheter (Fig. 4). Thanks to this structure, this device was thought to very firmly adhere to the skin, highly preventing infection. In order to study the biocompatibility of this pad and its effects on exit-site infection, we created prototypes of the skin-penetrating pad and surgically implanted them on the back skin of an adult goat that was kept under observation over a 2-year period. No wound care such as disinfection and draping was conducted except for the acute phase immediately after surgery. In addition, the skin-penetrating pad and porous material cuff were connected to a commercial CAPD catheter by using a titanium extender (Fig. 5), which was surgically placed long term into the abdominal cavity and subcutaneously tunneled and exteriorized. The goat

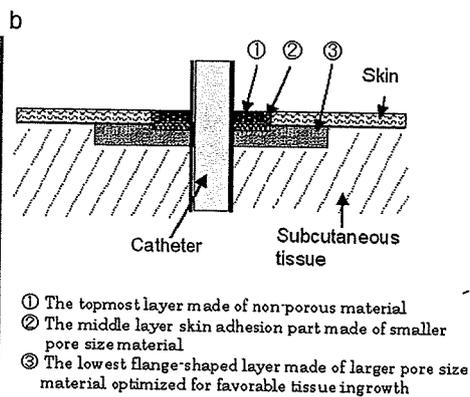
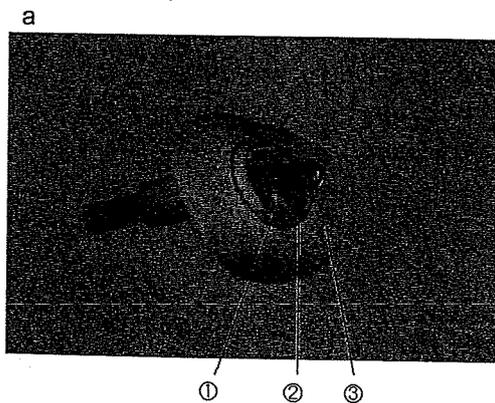


FIG. 4. (a) Photograph of the new skin-penetrating pad. (b) Illustration of the new skin-penetrating pad implanted in the skin.

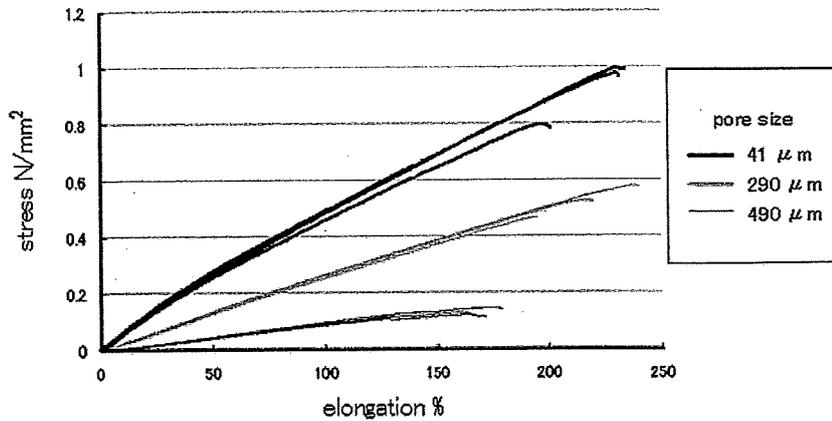


FIG. 6. Stress-strain curves of our porous materials.

actually underwent peritoneal dialysis (once a week, 2000 mL peritoneal dialysate) and was kept under observation for 120 days. After both experiments, the catheter was extracted, and pathological analysis was carried out. As the control, a polyester cuff was used, and the difference with our porous material was also studied. These experiments were conducted based on the Animal Experiment Guidelines of the National Cardiovascular Center under the approval of its Animal Experiment Committee.

## RESULTS

### Development of a new, segmented polyurethane porous material

The results of the tensile test showed that, upon rupture, the test material with an average pore diameter of 490  $\mu\text{m}$  had a mean stress of 0.13 N/mm<sup>2</sup> and a mean elongation rate of 167% (86.93%); that, with an average pore diameter of 290  $\mu\text{m}$ , had a mean stress of 0.52 N/mm<sup>2</sup> and mean elongation rate of 215% (822.03%); and that, with an average pore diameter of 41  $\mu\text{m}$ , had a mean stress of 0.92 N/mm<sup>2</sup> and mean elongation rate of 219% (819.05%) (Fig. 6).

### Biocompatibility of the newly developed porous material

Histological examination of the test tubes implanted to evaluate the extent of tissue ingrowth after 1 month showed granulation tissue ingrowth from both ends of the cylindrically shaped porous material, making separation of the material and living tissue extremely difficult. The length of granulation tissue ingrowth in the test tube was  $4.0 \pm 0.7$ ,  $5.4 \pm 0.9$ ,  $6.6 \pm 0.6$ , and  $7.2 \pm 1.2$  cm for the test materials with average pore diameters of 50, 150, 300, and 500  $\mu\text{m}$ , respectively ( $n = 5$ ), and, for the materials with pore diameters of 50–300  $\mu\text{m}$ , the larger

the pore size, the greater was the extent of tissue ingrowth. For the materials with pore diameters of 300  $\mu\text{m}$  and more, the length of tissue ingrowth formed a plateau at approximately 7.0 cm (Fig. 7). Histopathologically, the materials with large pore diameters (300–500  $\mu\text{m}$ ) had favorable mature adhesive tissue ingrowth mainly consisting of collagenous fibrous tissue, and tissue vascularization at the same site was also frequently observed. In addition, there was no infection or necrosis of the ingrown tissue in all of the groups.

### Development of a CAPD catheter skin-penetrating pad and cuff using the newly developed porous material

Throughout the 2-year experimental period, there was no indication of infection such as reddening, swelling, or purulent discharge of the skin around the device or any spontaneous desquamation as a reaction to rejection of foreign material, and the pads tightly adhered to the skin. Every day, the catheter

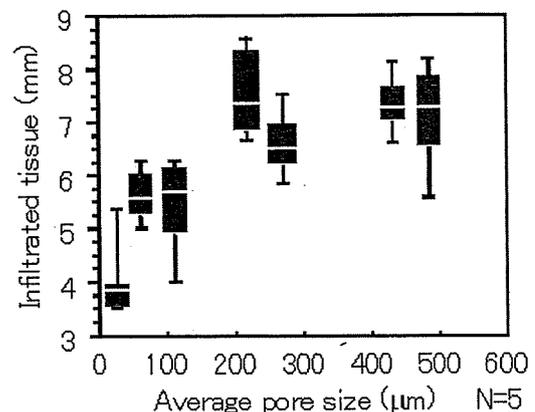
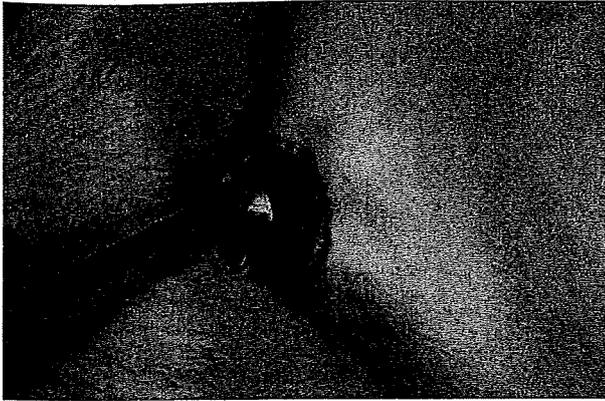


FIG. 7. The extent of tissue ingrowth increased in proportion to material pore size.



**FIG. 8.** Photograph of the implanted skin-penetrating pad. There was no infection or rejection of foreign material, and the pads tightly adhered to the skin. There was also no damage to the pad itself.

part was strongly pulled in various directions, but there was no subcutaneous disturbance of the flange part or damage to the pad itself (Fig. 8). When the extracted specimen was observed from the side of the subcutaneous tissue, the flange part was abundantly covered with vascularized tissue. There were no other findings such as abscesses under the skin. When the specimen was sliced along the catheter, no pocket formation due to epidermal downgrowth at the outer edge of the topmost layer was seen. The lowest layer was integrated with the surrounding tissue by abundant tissue ingrowth and could not be separated (Fig. 9). In the dialysis experiment using the CAPD catheter equipped with the skin-penetrating pad and cuff, the dialysate could be infused and drained without problem, and there was no damage such as detachment of the device from the skin despite considerable external pressure load to the catheter during infusion and drainage. Histological analysis showed that the ingrown granulation tissue between the fibers of the polyester cuff was mainly immature

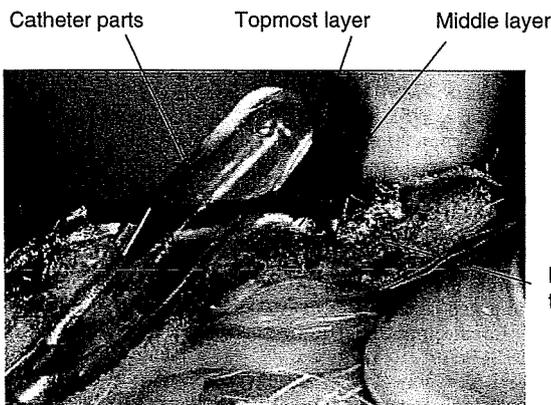
granulation tissue mostly consisting of fibroblastic cells, but the ingrown granulation tissue in the porous material cuff was mainly mature collagenous fibrous tissue (Fig. 10).

## DISCUSSION

As our basic approach toward the development of the new skin-penetrating pad, the following three points were taken into consideration: (i) selecting a polymeric material that has favorable biocompatibility and superior long-term mechanical and chemical durability; (ii) developing a material that has a continuous porous microstructure that can tightly adhere to the subcutaneous tissue; and (iii) designing a macrostructure that can disperse the repeated external pressure from the catheter and prevent epidermal downgrowth.

We selected Mirastran, which is a polycarbonate segmented polyurethane resin, as the polymeric material. This material is used in undulating artificial heart diaphragms and has superior mechanical durability and flexibility. As it is also hypoallergenic, we decided that it was appropriate to use as the material for our skin-penetrating pad. From this, we succeeded in producing a new porous material that fitted our purposes using a newly developed manufacturing process (patent pending), enabling the pore diameter and pore rate to be adjusted. As for the macrostructure, we devised a three-layer structure, with each layer consisting of the material featuring different characteristics, efficiently dispersing the external pressure from the catheter and preventing epidermal downgrowth.

The newly developed porous material firmly adhered to the surrounding tissue when implanted and maintained flexibility with little burden on the surrounding tissue as well as having enough strength against external force, even though it had a pore size



**FIG. 9.** Photograph of the specimen sliced along the catheter. No pocket formation due to epidermal downgrowth at the outer edge of the topmost layer was seen. The lowest layer was integrated with the surrounding tissue by abundant tissue ingrowth and could not be separated.