

201011020B

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

平成20年度～22年度 総合研究報告書

研究代表者 巽 英介

平成23(2011)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

平成20年度～22年度 総合研究報告書

研究代表者 巽 英介

平成23（2011）年 5月

目 次

I.	総合研究報告 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 -----	2
	巽 英介	
II.	研究成果の刊行に関する一覧表 -----	18
III.	研究成果の刊行物・別刷 -----	19
IV.	研究成果の学会発表一覧および抄録 -----	59
V.	研究成果に関する知的所有権一覧および明細書 -----	85
VI.	本研究課題のスーパー特区への参画に関して -----	142

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長

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る。臨床分野との連携、そして研究・開発関係の協力企業および製品化・販売関係の協力企業との緊密な連携体制により、最終年度までに埋込み型補助人工心臓のドライライン皮膚貫通部の感染をほぼ完全に防止することが可能なスキンボタンシステムの開発に成功し、前臨床動物実験評価において優れた成績を確認することができた。本研究終了後も、可及的速やかな実用化に向けて企業間の技術移転や製造プラントの整備をすすめており、当該患者の創部管理を緩和・不要化し、QOLの大幅な向上と在宅医療の推進、そして医療費の削減に繋がることが期待される。

分担研究者

妙中義之 国立循環器病研究センター研究所副所長

武輪能明 国立循環器病研究センター研究所人工臓器部・室長

水野敏秀 国立循環器病研究センター研究所人工臓器部・室長

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治験・製品化を進める（図1）。

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。

B. 研究方法

我々はこれまでに、高分子素材の最先端技術をもつ協力企業との共同研究で組織適合性に優れたセグメント化ポリウレタン製多孔体（SPU多孔体）を新規開発し、これを用いて動物試験において2年間以上創部管理なしで維持し得る試作スキンボタンを完成させた。本研究では、これまでに確立した技術シーズに基づいて、様々な皮膚貫通型医療機器やストーマに使用可能なスキンボタンを効率的に開発する。本研究により各種スキンボタンの前臨床試験までを完了し、研究協力企業によってその後の臨床治験・製品化を進める。研究計画は、次の小課題によって構成される。1) 臨床ニーズ調査・医学的製品デザイン：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

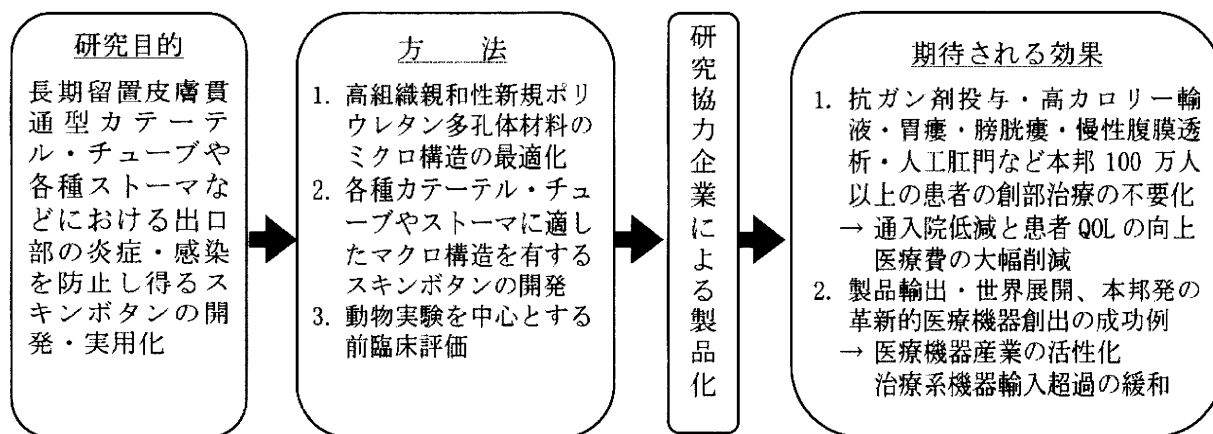


図 1 本研究課題における研究開発から臨床応用・製品化に至る流れ

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) 設計、動物実験評価：設計した試作ボタンは、基本的に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。3) SPU多孔体の組織適合性評価、病理学的検討：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) 工学的マクロデザイン設計：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) SPU多孔体の物性・機能性評価、工学的マイクロデザイン設計：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

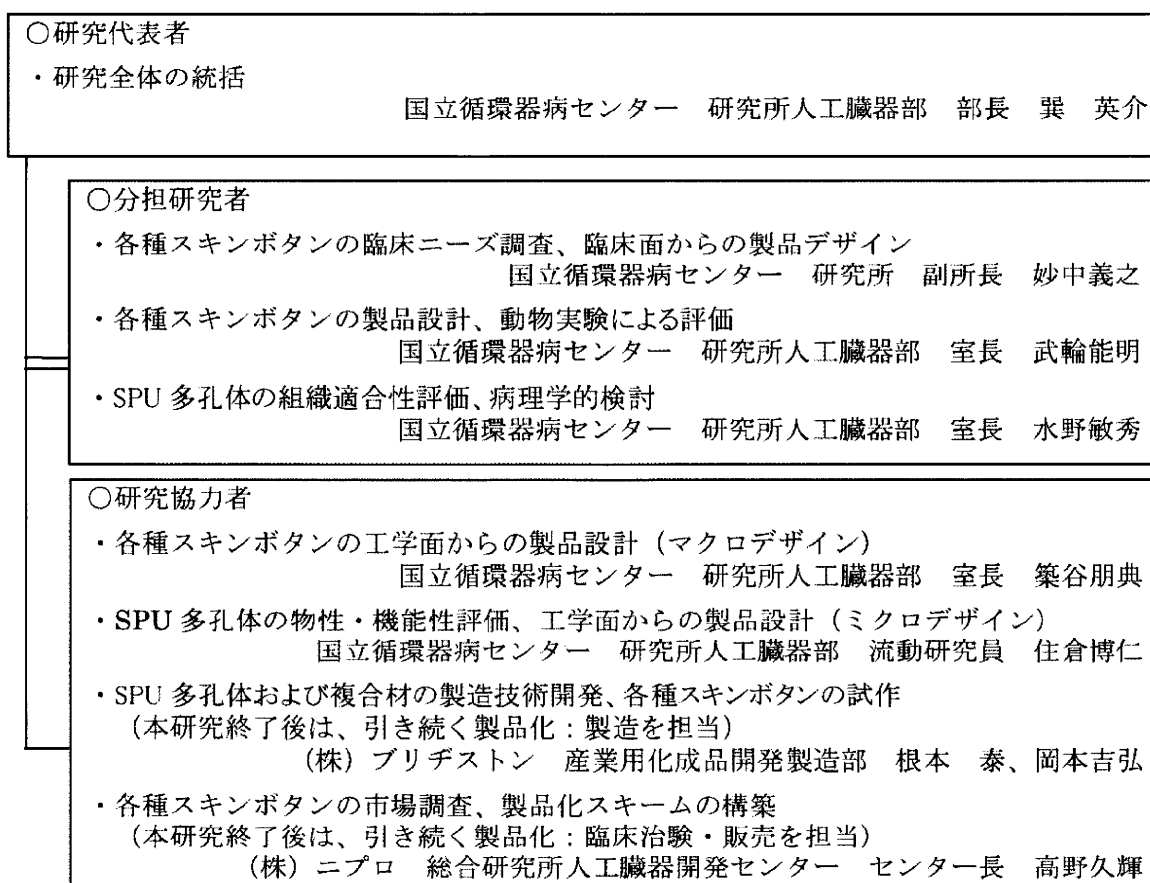


図 2 研究体制

研究項目	研究準備期	平成20年度	平成21年度	平成22年度	本研究終了後
各種スキンプータンの臨床ニーズ調査・臨床面からの製品デザイン	各具体例について臨床的デザイン推進	GAPD用ボタン、VAD用ボタンの臨床的デザインを完成	他の機器への応用検討
各種スキンプータンの設計、動物実験による評価	CAPD用ボタンの動物実験評価を開始	VAD用ボタン・情報伝送皮膚コネクタの動物実験評価	他の機器への応用検討
SPU多孔体の組織適合性評価、病理学的検討	皮膚に関する組織適合性評価	皮膚以外の組織適合性評価	
各種スキンプータンの工学面からの製品設計（マクロデザイン）	CAPD用ボタンの工学的デザイン	VAD用ボタン・情報伝送皮膚コネクタのマクロデザイン	他の機器への応用検討
SPU多孔体の物性・機能性評価、工学面からの製品設計（マイクロデザイン）	マイクロデザインの最適化をほぼ完了	皮膚以外の組織への応用についてマイクロデザインの最適化を検討	
SPU多孔体および複合材の製造技術開発・各種スキンプータンの試作	CAPD用ボタンの一次試作	他の2具体例の一次試作	各スキンプータンの2次～最終試作
各種スキンプータン市場調査・製品化スキームの構築	協力企業と共同研究契約締結	企業によるスキームの構築 量産化・品質管理のためのプラント整備	
製品化（製造・臨床治験・販売）

図3 研究全体の計画と年次計画との関係

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。6）SPU多孔体および複合材の製造技術開発・各種スキンプータンの試作：各種スキンプータンの試作を行い、またそれらの製造技術を確立する。7）市場調査・製品化スキームの構築：研究協力企業は、本研究実施者の臨床ニーズ調査と並行して市場調査を進め、具体的な製品化を達成するためのビジネスモデルを構想して製品化スキームを確立する。また、製品製造のためのプラントの試作・改良を行う。本研究後は、引き続きスムーズに製造・臨床治験・販売の製品化プロセスに移行し、早期の実用化を進める。これら研究全体を連携しつつ推進する研究体制を図2に、また各研究項目に関する研究全体計画と年次計画との関係を図3に示す。

なお、本研究課題の全体計画においては、提案当初計画から大きな変更点はない。ただし、全ての皮膚貫通型医療機器・ストーマの中から具体的な開発対象を選定し、基本的にそれらの研究開発・実用化を優先的に推進することとした。

また、本研究課題が医学～工学に至る様々な研究開発要素によって構成されているため、方法の各論については以下の研究結果内の各研究項目における冒頭に記すこととした。

（倫理面への配慮）

動物実験の実施にあたり施設実験管理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. 研究結果および考察

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

我々がスキンプー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、その骨格内も約10～50 μm径の微小孔を多数有する構造体である（図4）。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。そこで、種々の孔径の多孔体を作

Description of new segment polyurethane (SPU) porous material

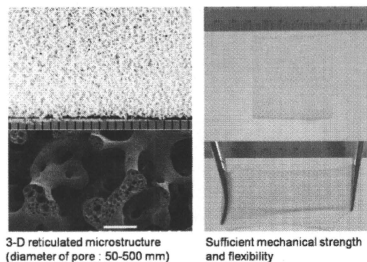


図4 新規開発されたセグメント化ポリウレタン製多孔体

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した。

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ープ（キーンエンス, 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/cm²）と破断時の伸展率を測定した。

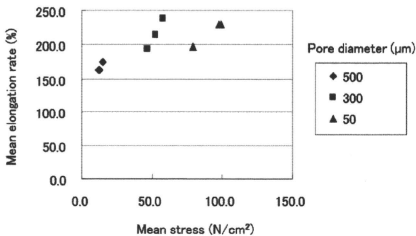


図5 新規多孔体の引っ張り強度試験

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13.1 N/cm²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/cm²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/cm²で平均進展率219%を示し（図5）、破断強度は、平均孔径300 μm の多孔体において、 30.6 ± 1.5 N/cm²であり、破断時の進展率は 461 ± 10.1 %であった。以上より、新規に開発したセグメント化ポリウレタン多孔体は、スキンポ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。

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

スキンポ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について、種々の孔径の多孔体を作成して孔径による組織浸透度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

にした。

多孔体素材の孔径の違いに伴う組織浸透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口し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、その長軸に沿って切り出し、薄層切片を作成、Azan染色を行な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。

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透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 ± 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7.0 mmでプラトーとなった（図6）。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

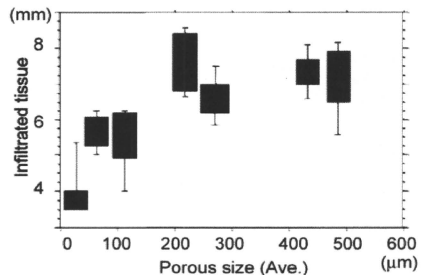


図6 新規多孔体内への組織浸潤試験結果

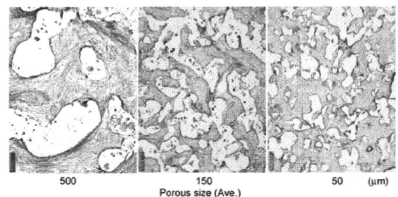


図7 新規多孔体内へ浸潤した肉芽組織

合組織浸潤が良好であった(図7)。

これらより、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以上の組織浸潤長を示し、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。

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)

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。そこで、新規開発の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。

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8)。

複数の形状の異なるスキンボタンの試作を行った(図9)。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

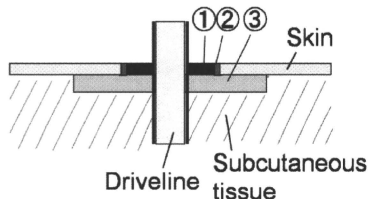


図8 皮膚貫通パッドの横断面図

- 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

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。

以上より、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。

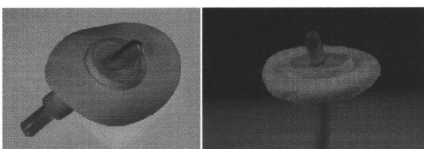


図9 試作スキンボタンの外観：左は無孔質パッド部分が正円形、右は楕円形



図10 長期山羊背部埋植試験

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

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。そこで、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・ドレーピング等全く行わなかった(図10)。

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11, 12)。また、毎日駆動ライン部分を多方向へ強く牽引したが、皮

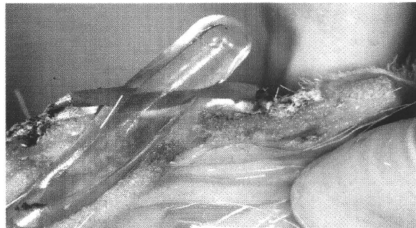


図14 摘出試作デバイスの縦断面

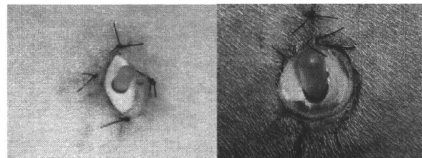


図11 埋込み直後の試作デバイス(左:楕円形,右:円形)

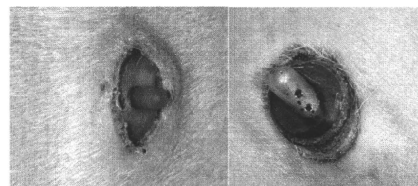


図12 慢性期の試作デバイス(左:1ヶ月,右:6ヶ月)

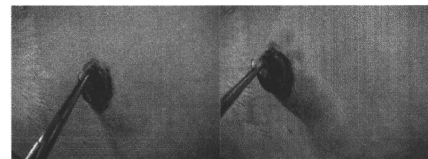


図13 慢性期の試作デバイス引張り試験

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13)。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観察されなかった。また、表皮のダウングロースにもなう死腔形成も認めなかった(図14)。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15)。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テル製のカフでは、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

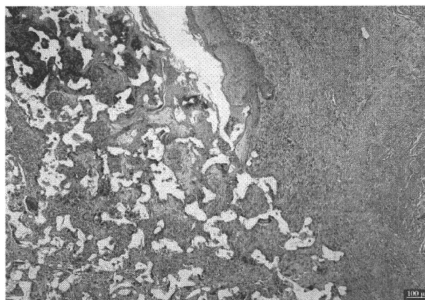


図15 摘出試作デバイスの組織像

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コラーゲン線維を主体とする成熟した組織であった(図16)。

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。

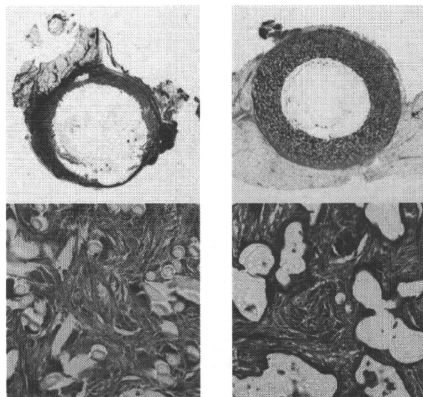


図16 ライン被覆カフ部分の病理組織像
左:対照としたポリエステル製カフ
右:試作デバイスのSPU製カフ

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

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チューブを探り上げ、開発スキンボタンを組み込んだCAPDチューブの開発を行った。

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。すなわち、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。

スキンボタンの基礎設計としては、本研究課題におい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、シリコーンを材質とする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。

その結果、シリコーン製の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ー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、シリコーン接着剤がスキンボタン多孔体の微小孔内に

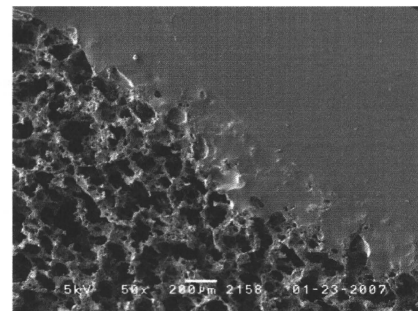


図17シリコーン製CAPDチューブとポリウレタン製スキンボタン多孔体の接着状態

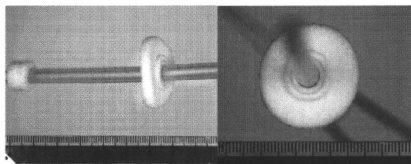


図18スキンボタンを組み込んだ試作CAPDチューブ

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17）。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18）。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19）。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20）、実際にCAPDを施行しつつ（図21）、皮膚貫通部の消

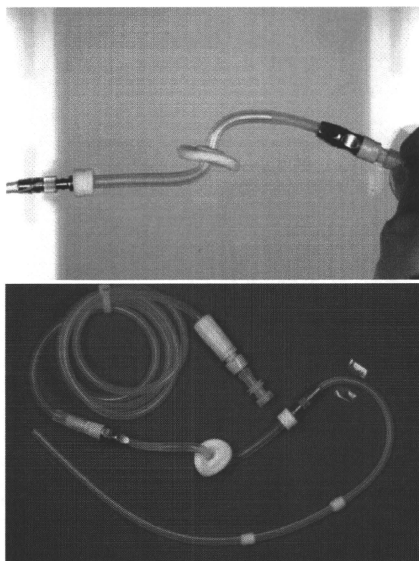


図19 皮膚貫通部にポリウレタン製チューブを用いて曲がり形状を賦与したスキンボタン（上）
チタン製エクステンダーでシリコーン製市販CAPDチューブと接続した試作システムの全景（下）

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。

以上より、新規に開発したスキンボタンを組み込んだ

だCAPDチューブを試作し、これを用いて実際にCAPD

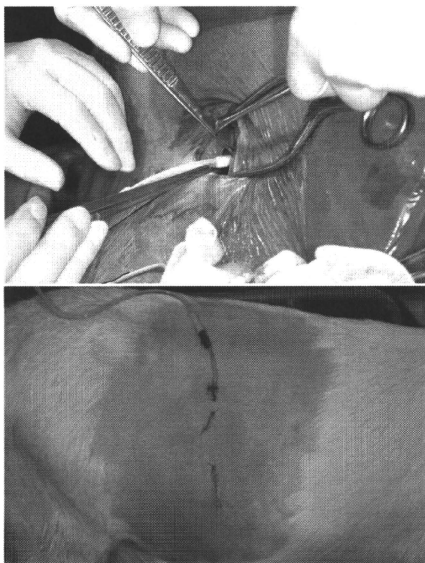


図20 スキンボタンを組み込んだ試作CAPDチューブの埋込み手術(上)と術後の創部の状態(下)

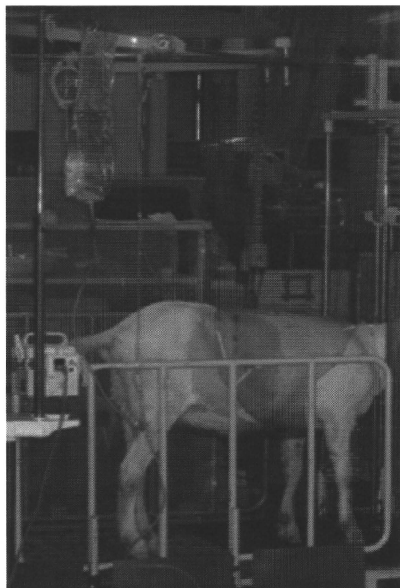


図21 実際にCAPDを行っている慢性動物実験の様子

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。

6) 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

プロトタイプスキンボタンは動物実験により6ヶ月間安定して装着可能で、その間感染・炎症などを引き起こすことなく維持することが可能であったが、その一方で、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パッド部との境界でボタンが破損し実験を終了する実験例が認められた(図22)。そこで、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、その性能を動物実験で評価した。

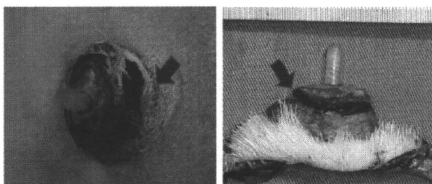


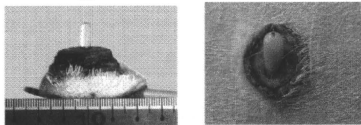
図22 長期装着時にみられた表皮退縮とパッド部の破損(矢印)

まず、フランジによる皮膚への血流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し、2) 従来スキンボタンの孔径の異なる3層の構造を表層のパッド部と皮下埋入部の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)に埋め込み、長期観察した。術後消毒ドレーピング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

改良策

1. フランジ径の縮小
2. フランジ厚みの増加

接着表面積の減少、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23. スキンボタンの破断に対する対策と動物実験結果

容積減少による癒着性の減弱度について検討した。

スキンボタンのフランジ部を直径12mm、厚み7mmに変更した試作品を3個使用したが、長期装着実験において全例で1年以上に期間皮膚に強固に固着し、人為的な外力にも耐える強度を維持していた(図23)。ボタン周囲の表皮の退縮はほとんど認めず、皮膚のダウングロースは一部に認められるものの、その程度は明らかに軽度で抑制されていた。すなわち、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、その一方で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。

7) 体外式補助人工心臓コンデュイット用スキンカフへの応用に関する検討

製品化研究の一環として、体外式補助人工心臓の皮膚貫通部に開発した多孔体シートにより作成されたスキンカフを用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や耐久性などについて検討を加えた。

仔ウシ1頭(ホルスタイン、体重85kg)を用い、国循環型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、送脱血コンデュイットについて、体外への貫通部に新規開発したSPU多孔体を装着したシステムを使用し、その有用性を検討した。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 μ mの多孔体シートを巻き付け固定した(図24)。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。

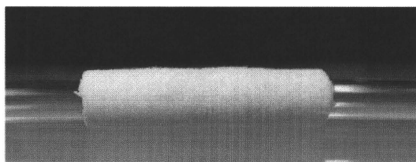


図24 体外式補助人工心臓コンデュイットに装着されたSPU多孔体

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。

SPU多孔体使用例、対照例ともに埋込み後62日に予定通り実験終了した。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。また、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、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。

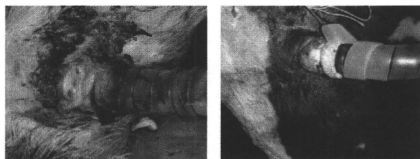


図25 62日間の体外式補助人工心臓駆動実験後の皮膚貫通部所見。市販不織布によるスキンカフ(左)とSPU多孔体によるスキンカフ(右)

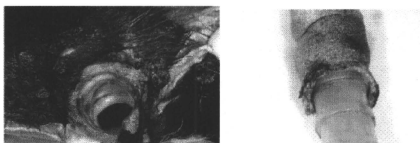


図26 約60日使用後のSPU多孔体スキンカフ：摘出時に体内埋入部(左)と体外露出部(右)に離断

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判明し、さらなる改良が必要と考えられた。

8) 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設計一次試作および動物実験評価

補助人工心臓は、重症心不全患者に対する効果的な治療法として広く臨床使用されているが、近年では各種の体内埋込み型補助人工心臓が開発・臨床応用され、心臓移植へのブリッジ使用や在宅治療への応用が進められつつある。その一方で、使用期間の長期化は人工心臓装着患者の遡隔期における感染合併症を増加し、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。そこで、現在開発中の体内埋込み型補助人工心臓を実例として採り上げ、そのドライブラインの皮膚貫通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有することで同部における感染症を防止することができるスキンボタンの開発を行った。

スキンボタン一次試作では、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周囲組織と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。皮膚埋込み部より露出する本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、

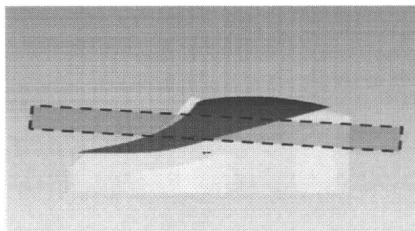


図27 新規スキنبタンの設計用CAD

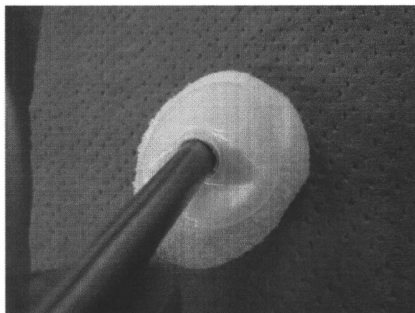


図28 新規スキنبタン試作品（一次試作）

スキنبタン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27, 28)。新規開発スキنبタン一次試作を、実際の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って、長期評価を行った。



図30 装着64日目のスキنبタン所見
ドライブラインに対し強い力で外力を加えても、
強固な癒着と外力の分散によって、皮膚との剥離
所見は全く認めない

その結果、スキنبタン一次試作を背部皮膚に使用した動物実験においては、術後急性期をのぞいては消毒などの作業を行わず、約3ヶ月間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なかった(図29)。また、本スキنبタンに対する外力の付加実験においても、スキنب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30)。

以上より、開発したスキنبタン一次試作は、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用である基本的性能が示された。

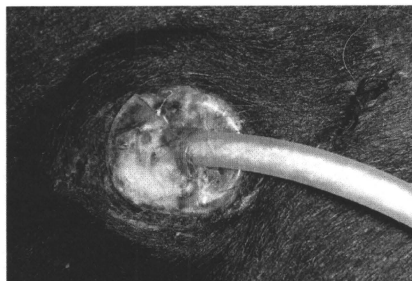


図29 装着64日目のスキنبタン所見
ほぼ無処置のまま、感染・炎症などの所見は
全く認められない

8) スキنبタン装着を容易にするハードキャップデザインの開発

体内埋込み型補助人工心臓のドライブライン用に開発したスキنبタン一次試作は、前述のように動物実験で極めて優れた感染防止能力を示した。しかし一方で、装着の容易さ、皮膚に対するフィット感が十分ではないことなど、改良の必要性も明らかとなった。そこで、皮膚貫通部に簡便に装着可能で、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った。

当初開発のスキنبタンは、ドライブラインやカテーテルの皮膚貫通部に手術前に予め固定しておくことが必要となる。しかしながら、スキنبタンを固定している位置に合わせて皮膚貫通部を決定する必要があり、埋込みの自由度を低下させている。とくに体内埋込み型補助人工心臓で使用されるドライブラインは、心臓付近から生体外へ貫通させるのではなく、胸部から離れた部位（通常は腹部）まで作成した皮下トンネルを通してから体外へ貫通し、人工心臓本体からアクセス部位を離すことで感染などのトラブルを防止している。従って、人工心臓システムのドライブラインへ装着するスキنبタンは、手術中にドライブラインへ無菌的に固定可能な構造が望ましい。

そこで、スキンボタンのハードキャップ部に縦に切断面を有する背鳍様突起部位を配置し、ドライブラインをこの切断面から通すことで、皮下トンネルを通過させた後に装着できるデザインを考案した(図31)。ハードキャップ部の接着に関しては、接着剤を用いた方法および180-210 °Cの熱圧着体で背鳍様突起部位を両側から飲み込むことでポリウレタン樹脂を熱融解しつつ熱圧着体を移動させて背鳍様突起部位の全面を融着してドライブラインへ固定させる手法を考案した。



図 33 : NC 加工機による SPU 多孔体の切削

ボタンの製造においては、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が重要であり、将来生産上の焦点となり得る。そこで、その成形技術の一つとしてNC加工機を用いた切削法による加工技術の検討を行った。

開発した技術は、平均孔径100-650 μm 、見掛け密度0.1 g/cm^3 以下の連通性三次元網状構造を形成するセグメント化ポリウレタン製多孔性スポンジを加工するものである。セグメント化ポリウレタン樹脂からなる骨格自体が空隙率70 %以上の多孔質材料であることを利用し、多孔性スポンジへ水または水溶液を含浸させた状態で-20度以下の温度雰囲気下で凍結させ、その状態を維持したまま切削する製造法である。図32に示すアルミニウム鋳造台座を作成し、次に平均孔径200 μm のスポンジをアルミニウ

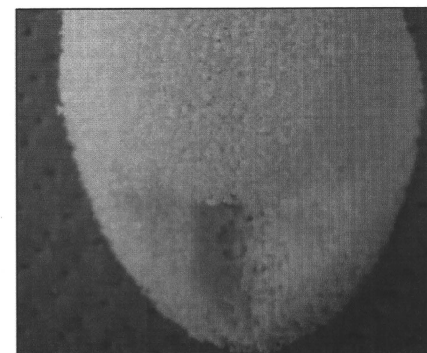
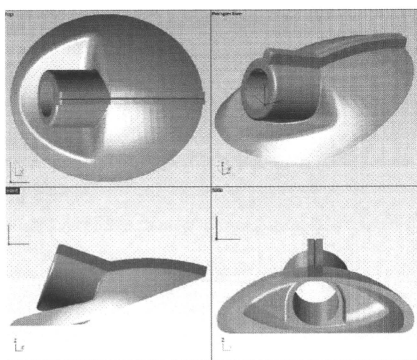


図 33 本法で加工された曲面を持つ SPU 多孔体

ム鋳造台座の上へ乗せ、水を含ませて台座に挿った溝へドライアイスを入れて約1時間放置し、材料が完全に凍結したところで、NC切削加工を行った。多孔体の切削加工には、NC加工機(ローランド社



本方法によって、本スキンボタンシステムの皮膚

図 31 背部に割り込み部を設けたスキンボタンハードキャップの CAD 画像

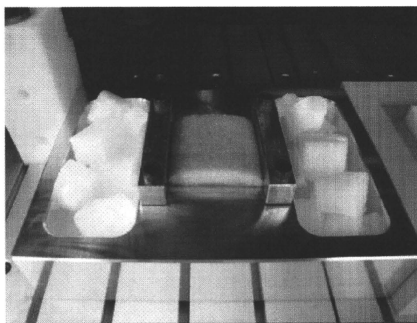


図 32 ドライアイスによる SPU 多孔体の冷却

貫通型医療機器への適用可能性が大幅に向上することが期待される。

9) スキンボタンシステムの製造方法に関する研究: NC加工機による切削法について

本プロジェクトで開発中のスキンボタンシステムは、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ある必要がある。本課題のスキン

MDX-650) を使用し、CAMには、ローランド社製 Modeler Player 4 を使用した。切削条件は、Y軸速度 10 mm/秒、Z軸速度 30 mm/秒およびスピンドル回転数 12000 rpm とし、切り込み 0.3 mm、パススパン 0.1 mm で加工を行った (図 33)。

我々が開発を行っている SPU 多孔体と類似した性質を有するエバーライト SF (平均孔径 200 μm 、見掛密度 0.25 g/cm³) に対し、本法をもちいて NC 切削加工後の加工状態の評価を行った。エバーライト SF での検討では、切削時に露出する骨格がツールに引きちぎられるのが確認され、加工後の表層は荒れており、寸法精度が充分とはいえず実用的ではなかったが、一方、SPU 多孔体に対する本法の適用では表層は滑らかに仕上がり、寸法精度高く加工ができていたことが明らかになった (図 34)。

以上より、新たに開発した新規切削加工技術は、本研究で開発している スキンボタン システムの中心となる SPU 多孔体の形状を、より細密に加工することが可能であり、スキンボタンを使用する対照に併せた テイラーメイド的な製品の加工にも対応可能な製品を製作する上で重要な技術となるものと考えられた。

10) 長期動物実験時における埋込み型補助人工心臓用 スキンボタン 二次および三次試作の評価

体内埋込み型補助人工心臓ドライブライン用の スキンボタンについて、一次試作の長期動物実験の良好な成績に基づいて、より形状の最適化を図った二次試作、さらに背部正中の背膵様突起部位に刺りを入れて装着を大幅に容易化した背膵様突起部位三次試作を作成し、長期動物実験評価を行った。

評価には体重 76 および 60 kg の仔ウシ 2 頭を用い、実際に埋め込み型補助人工心臓を装着した状態で、同ドライブラインの皮膚貫通部に対し、それぞれ試作モデルを体壁に外科的に植え込こんだ (図 36)。術後急性期を除き、消毒・ドレーピング等は全く行わないこととした。試作モデルは術後 3 ヶ月に摘出して病理的検索を行った。実験期間を通じて局所感染の有無や、ドライブラインへの相当な外力負荷に対しても皮膚からの剥離等の傷害を生じるかどうかについて評価を行った。病理学的検索では、フランジ内に成熟した肉芽組織浸潤および血管新生の状態について観察を行った。

その結果、両実験ともに 3 ヶ月間の実験期間を終了した。実験動物は、両者ともに術後の経過は良好で、感染およびスキンボタンの脱落、周囲組織の壊死などはともに全く認めなかった。また、実験終了後の病理組織学的検討では、多孔体部ポア部分に浸潤した組織や周囲の組織に炎症像は認めず、良好な組織親和性を示した。体内に埋め込まれた多孔体は孔径が大きくなるにつれて、組織浸潤性は良好で、膠原線維を主体とする傾向が観察され、組織は成熟する傾向が見られた。これら組織浸潤性を最適化された多孔体を用いた新規皮膚貫通デバイスは、洗浄

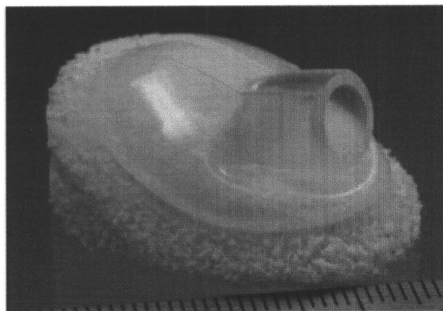


図 34 スキンボタン二次試作

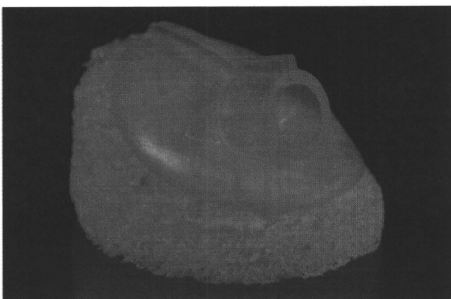


図 35 スキンボタン三次試作

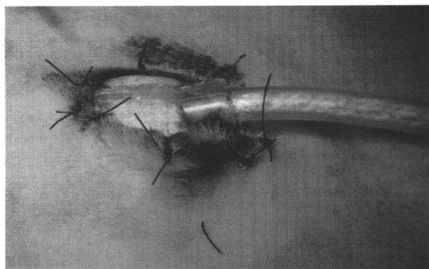


図 36 スキンボタンの長期動物実験評価

消毒など特別な創部ケアを行わずに、3 ヶ月の実験期間を通じて仔ウシの皮膚に強固に癒着していた。

以上より、新規開発の体内埋込み型針形補助循環皮膚貫通デバイスは、ダウングロースを引き起こさないため、出口部感染の防止に有用であると考えられる。

11) 新規スキンボタン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ミニプラントの開発

本開発課題で開発する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について、その製造精度の向上と量産システムの開発は製品化を達成する上で極めて重要であり、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。そこで、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、安定化を目指した。

これまでのSPU多孔体の製造は、研究協力企業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行ってきた。この製造装置はガラス製で、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。その繰り返しで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。

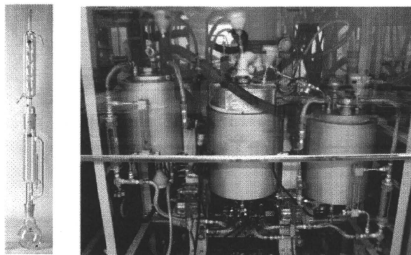


図7 従来のガラス製SPU多孔体製造装置（左）
新設した電子制御型SPU多孔体製造装置（右）

そこで、上記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・製造し、実際に稼働させて多孔体の製造を行い、その安定性及び精度を検討した。

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。製造工程としては、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である。抽出槽に

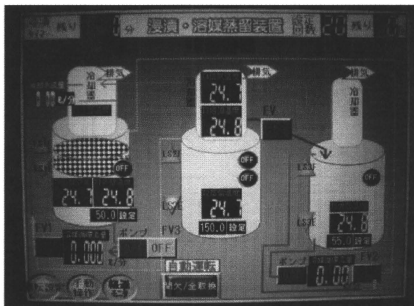


図8 新規SPU多孔体製造装置の制御状態。浸漬液温、充填量の制御を自動的に行う。

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が可能である。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滿された温調アルコール新液を注液することができる。これらの機構により、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る。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ポンプ室内へ設置されている。

開発したミニプラントによって、SPU多孔体製造過程において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。

12) セグメント化ポリウレタン多孔体の製品グレード製造法に関する研究（金型成形法）

上記の新規プラントを用いたSPU多孔体の生産時において、従来技術では困難であった曲面フォルムを持つ形状への成形や複数パーツを接着する必要のある複雑形状の製品成形を実現するために、曲面フォルムを有する金型を作成し、重力の作用でポリマードープ中の固形成分が沈降しながらゲル化し、固化する現象を利用した製法を考案し、実際に検討をおこなった。

本手法では、底面が曲面フォルムを有する多孔性金型内へポリマードープを注入後、かかる金型を鉛直に維持したまま、溶媒中に浸漬することにより、溶媒中で、良溶媒と貧溶媒の交換によって固形成分の固化が起こりつつ、ポリマードープ中の固形成分は流動性を持ち、底面へ向かって固形成分の沈降が起

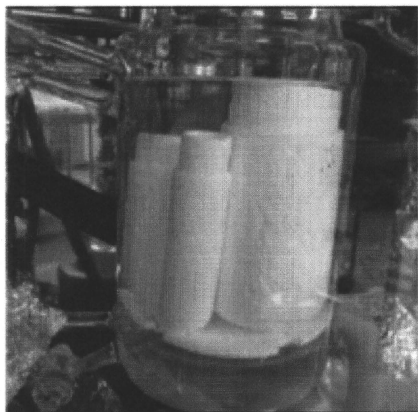


図 39 紙製金型による SPU 多孔体の製造

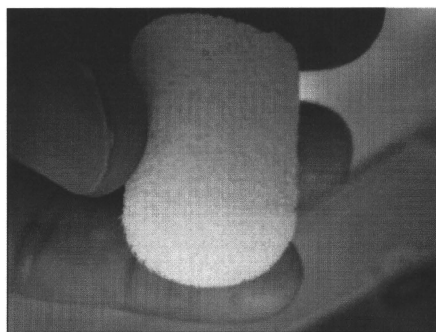


図 40 製造された曲面を持つ SPU 多孔体

きる。従って、沈降が起りつつ、固化が進むため、底面から上面に向かって、孔径が緻密な部位からゾナ部位へ連続的に形成され、継ぎ目のない傾斜孔径材料となる底面が曲面フォルムを有するスポンジを得ることが可能となった(図39)。

本成形品は、このように一つの製品において、孔径に傾斜を有することが可能となった。かかる性状は、皮膚貫通部の感染症を防止するスキンボタンを制作する上で、体外に露出する無孔のハードキャップ部を接着する部位は緻密なスポンジ部に誘導し、体内に留置する部位においては、従来の大孔径の多孔形状を有するように継ぎ目のない一体型のスポンジ材料を形成することが可能となった(図40, 41)。

この紙製金型技術は、本研究で開発しているスキンボタンシステムを中心となるSPU多孔体の物性を向上させ、金型成形を行うことで大量生産にも対応可能な製品を製作する上で重要な技術となるものと考えられる。

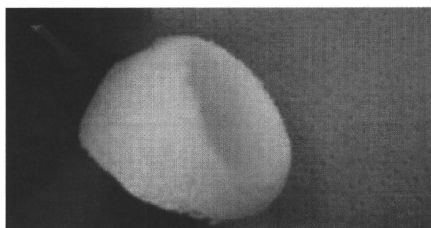


図 41 人工心臓用スキンボタン用にデザインされた曲面を持つ SPU 多孔体

D. 結論

本研究では、優れた抗感染性・耐久性を有するスキンボタンシステムの開発に成功し、具体的適用を考慮した各種ボタンの試作を進展させた。現在、企業間の技術移転等も含めたロードマップに従って製品化行程を進めており、2~3年以内の皮膚貫通型機器への組み込み・実用化達成を目指している。

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, 1127-1135
 - 3) Tanaka H, Tsukiya T, Tatsumi E, Mizuno T, Hidaka T, Okubo T, Osada T, Miyamoto S, Yoshiyuki Taenaka: Initial in vivo evaluation of the newly developed axial flow turbo pump with hydrodynamic bearings. *J Artif Organs* 2011, 14, 31-38
 - 4) 妙中義之：医療機器の研究開発の促進への取り組み -先端医療開発特区（スーパー特区）の構築-. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2010, 41, 611-617
 - 5) 巽 英介：次世代型人工心臓の開発と臨床応用. 応用物理 2010, 80: 110-115
 - 6) Mizuno T, Nemoto Y, Tsukiya T, Takewa Y, Taenaka Y, Tatsumi E: Development and in vivo long-term testing of a novel skin button system for preventing driveline infection of an implantable VAD system. *J Artif Organs*. (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、本間章彦、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)
 - 4) 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)
 - 5) 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)
 - 6) 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)
 - 7) 築谷 朋典、水野 敏秀、武輪 能明、本間 章彦、巽 英介、妙中 義之、日高 達哉、大久保 剛、長田 俊幸、西田 正浩、丸山 修、山根 隆志. 超小型軸流ポンプを用いた補助人工心臓システムの生体適合性評価. 第47回日本人工臓器学会大会 (2009.11 新潟)
 - 8) 築谷朋典、水野敏秀、巽 英介、妙中義之、大久保 剛、長田俊幸. 体内埋込型補助人工心臓用軸流ポンプの生体適合性評価. 第22回バイオエンジニアリング講演会 (2010.1 岡山)
 - 9) 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ブ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)
 - 10) 妙中義之. Research and development of artificial heart and circulatory support systems. 第49回日本生体医工学会大会 (2010.6 大阪)
 - 11) 巽 英介. 先進医療機器の開発・臨床応用・製品化における現在の課題. 生活生命支援医療福祉工学系学会連合大会 (2010.9 豊中)
 - 12) 築谷朋典、住倉博仁、大沼健太郎、武輪能明、巽 英介、妙中義之、戸田宏一、笹川満夫、渡邊文和、宇川純一. 新しく開発したLantern Cannulaの流れ解析ならびに圧力損失性能評価. 第48回日本人工臓器学会大会 (2010, 11. 仙台)
 - 13) 武輪能明、戸田宏一、齋藤友宏、笹川満夫、渡邊文和、宇川純一、築谷朋典、住倉博仁、大沼健太郎、妙中義之、巽 英介. 左心補助循環を簡便かつ非侵襲的に施行する左室心尖脱血管Lantern cannulaの開発. 第48回日本人工臓器学会大会 (2010, 11. 仙台)
 - 14) 水野敏秀、築谷朋典、根本泰、大久保剛、長田俊之、山根隆志、武輪能明、妙中義之、巽英介：抗感染性スキンパッドを装備した次世代型補助人工心臓システムの慢性動物実験. 第48回日本人工臓器学会大会 (2010, 11. 仙台)
 - 15) 住倉博仁、戸田宏一、武輪能明、築谷朋典、大沼健太郎、笹川満夫、渡邊文和、宇川純一、巽英介. Bridge to Decision のための左心補助循環用Lantern Cannulaの開発. 人工心臓と補助循環懇話会 (39), 2.18-19, 米子市, 2011
 - 16) 築谷朋典、水野敏秀、武輪能明、巽 英介、妙中義之、星 英男、大久保剛、長田俊幸、山根隆志、白数昭雄. 動圧軸受技術を応用した血液ポンプシステムの開発. 第39回人工心臓と補助循環懇話会 (2011.02 米子)
 - 17) 水野敏秀、築谷朋典、武輪能明、妙中義之、巽英介：より安全な長期使用を目的とした次世代型植込み型補助人工心臓システムの改良点と動物実験による評価. 第39回人工心臓と補助循環懇話会 (2011.02 米子)
 - 18) Mizuno T, Nemoto Y, Taenaka Y, Tatsumi E. Development of a novel skin penetrating pad for preventing the exit site infection of VAD driveline. 56th Annual Conference of American Society for Artificial Internal Organs (2010, May. Baltimore)
 - 19) Takewa Y, Tatsumi E, Homma A, Tsukiya T, Mizuno T, Taenaka Y. Development of a novel inflow cannula for less invasive and antithrombogenic LVAD support. 56th Annual Conference of American Society for Artificial

- Internal Organs (2010, May. Baltimore)
- 20) Takewa Y, Tatsumi E, Katagiri N, Mizuno T, Tsukiya T, Taenaka Y. In vivo test of a novel inflow cannula for less invasive and antithrombogenic LVAD support. 37th Annual Conference of European Society for Artificial Organs (2010.9 Skopje)
 - 21) Mizuno T, Tsukiya T, Nemoto Y, Osada T, Yamane T, Taenaka Y, Tatsumi E. Chronic animal test of an implanted VAD system with a novel infection-resistant skin button. 18th Annual Conference of International Society for Rotary Blood Pumps. (2010, October. Berlin)
 - 22) Takewa Y, Toda K, Sumikura H, Tsukiya T, Watanabe F, Taenaka Y, Tatsumi E. Development of a novel inflow cannula, 'Lantern cannula' for simple and less invasive continuous flow LVAD support. 8th Annual Conference of International Society for Rotary Blood Pumps. (2010, October. Berlin)
 - 23) Tatsumi E. Development of the next-generation artificial heart and artificial lung systems at National Cerebral and Cardiovascular Center of Japan. NCVS-SIRIC Joint Symposium. (2010.12 Suita)
- F. 知的財産権の出願・登録状況
- 1) 「カフ部材及びカフ部材ユニット」特願：2008-242685
 - 2) 「カフ部材及びカフ部材ユニット」特願：2008-264174
 - 3) 「カフ部材及びカフ部材付きカテーテル」特開：2008-295479
 - 4) 「カフ付きチューブ」特開：2008-295546
 - 5) 「カフ部材付きチューブ」特開：2008-295480
 - 6) 「カフ部材」特開：2008-104847
 - 7) 「カフ部材」特開：2008-104848
 - 8) 「カフ部材及びカフ部材ユニット」特開：2008-114041
 - 9) 「カテーテルの製造方法」特開：2009-017944
 - 10) 「カフ部材及びカフ部材ユニット」特開：2009-028150
 - 11) 「カフ部材及びカフ部材ユニット」審査請求：2009-028150
 - 12) 「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」特許（豪州）：2003221090
 - 13) 「カフ部材及びカフ部材付きカテーテル」特願：2009-273629
 - 14) 「カフ部材及びカフ部材付きカテーテル」特願：2009-273630
 - 15) 「カフ部材及びカフ部材付きカテーテル」特願：2009-273631
 - 16) 「カフ部材及びカフ部材ユニット」特願：2010-057605
 - 17) 「カフ部材及びカフ部材ユニット」特願：2010-023154
 - 18) 「カフ部材及びカフ部材ユニット」特願：2010-030273
 - 19) 「カフ付きチューブ」特願：2010-032736
 - 20) 「カテーテル用固定具」特願：2010-003505
 - 21) 「カテーテル用カバー」特願：2010-003504
 - 22) 「多孔質樹脂体の製造方法」特開：2009-120740
 - 23) 「多孔質樹脂体の製造方法」特開：2009-120741
 - 24) 「多孔質樹脂体の製造方法」特開：2009-119060
 - 25) 「樹脂チューブの製造方法」特開：2009-112577
 - 26) 「樹脂チューブの製造方法」特開：2009-142329
 - 27)
 - 28) 「カフ部材用パッド及びパッドの接着方法、並びにカフ部材ユニット」特願：2010-169369
 - 29) 「カフ部材の製造方法」特願：2010-255093
 - 30) 「カフ部材及びその製造方法」特願：2010-255094
 - 31) 「カフ部材用パッド、パッド凸状の接着方法、及びカフ部材ユニット」特願：2010-255095
 - 32) 「カテーテル用固定具」意匠登録：1403213
 - 33) 「カテーテル用カバー」意匠登録：13998
 - 34) 「カフ部材及びカフ部材ユニット」特開：2010-069224
 - 35) 「カフ部材及びカフ部材ユニット」特開：2010-088792

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(12)	1127-1135	2009
Tanaka H, Tsukiya T, Tatsumi E, Mizuno T, Hidaka T, Okubo T, Osada T, Miyamoto S, Taenaka Y	Initial in vivo evaluation of the newly developed axial flow turbo pump with hydrodynamic bearings	J Artif Organs	14	31-38	2011
巽 英介	次世代型人工心臓の開発と臨床応用	応用物理	80(2)	110-115	2011
Mizuno T, Nemoto Y, Tsukiya T, Takewa Y, Taenaka Y, Tatsumi E	A Development and in vivo long-term testing of a novel skin button system for preventing driveline infection of an implantable VAD system.	Journal of Artificial Organs	(in press)		2011