

平成 30 年 6 月 26 日現在

機関番号：12608

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K17536

研究課題名(和文)高精度温度制御マルチガスプラズマ源の開発と内視鏡下の止血応用に向けた基礎研究

研究課題名(英文) Development of temperature controllable multi-gas plasma source and application for endoscopic hemostasis

研究代表者

高松 利寛 (Takamatsu, Toshihiro)

東京工業大学・科学技術創成研究院・研究員

研究者番号：10734949

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、温度制御マルチガスプラズマ源を用いて、様々なガス種、様々なプラズマガス温度で止血効果を調査した。また、3Dプリンターを用いることにより、内視鏡の直径 3.2 mmの鉗子口に導入できるほどの超小型なプラズマ源を開発し、基礎的な特性評価を行った。各ガス種のプラズマ処理を行ったところ、二酸化炭素プラズマが実用上優れていることが明らかとなった。また、温度は高いほど止血効果が上がり、200 程度までは組織損傷は軽微であった。また、消化管内での止血効果は、90秒程度で止血効果が得られることが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：In this study, hemostasis effect was investigated with various gas plasma and various gas temperature using temperature controllable multi-gas plasma source. In addition, small size plasma source which can introduce into endoscope port(I.D.=3.2 mm) was developed and the fundamental property was investigated. As the result, it found that carbon dioxide plasma have merit in a practical way. And the hemostasis effect was higher when the plasma gas temperature was higher. The damage of plasma treatment was little in case of below 200 degree As plasma treatment in gastrointestinal tract, hemostasis was achieved about 90 s.

研究分野：Plasma electronics

キーワード：低温プラズマ 血液凝固 3Dプリンタ 内視鏡

### 1. 研究開始当初の背景

大気圧プラズマは真空容器や排気設備が不要であり、高密度で高い活性を持つ粒子を生成できる。処理効率や速度の飛躍的な向上に繋がることから、各種産業からの期待が高まっており、半導体プロセッシングや有害ガス分解、元素分析など、幅広い産業分野で研究されている。さらに近年、大気圧非平衡プラズマによって温度が室温から 100°C 程度の低温でアルゴンやヘリウム、空気のガス種でプラズマを生成できるようになり、熱に弱い生体等へのプラズマ照射が可能となった。このため、様々な生物学的な研究が進められ、これまでに低温プラズマによる殺菌効果や血液凝固、細胞の成長促進、創傷治癒、がん細胞の選択的殺傷効果などが報告されている。これらプラズマによる効果は、プラズマ中で生成される一重項酸素、OH ラジカル、NO ラジカルなどの活性種が主たる因子であると考えられている。しかし、従来の装置ではプラズマのガス種やプラズマの温度に制限があるため、これらのメカニズムは未だに明確になっていないのが現状である。

また、従来の低温プラズマ源は金属や樹脂を旋盤やドリルなどの機械加工でプラズマ生成部を作成していたため、小型化や設計の自由度に制限があり、微小でかつ高強度な低温プラズマ源を製作することは困難だった。例えば、大腸内視鏡の鉗子口は内径 3.7 mm 前後であるため、内視鏡下でプラズマを使用するためには、それよりも細いプラズマ装置を作成する必要がある。しかし、現在開発されているプラズマ装置は小型のものでも先端部直径 10 mm 程度であり、医療の現場での応用は限定的であった。

### 2. 研究の目的

本研究では、3D プリンターを用い、様々なガス種やガス温度を選択できる、超小型の低温プラズマ源を開発して、血液凝固のメカニズムを明らかにし、内視鏡下の止血装置として実用化の指針を得ることを目的とする。

### 3. 研究の方法

#### 3-1 マルチガスプラズマ源

マルチガスプラズマ源は、使用するガス種を変更することで異なった性質のプラズマを発生させることができる(図 1)。本研究では様々なガス種の血液凝固効果を調査した。

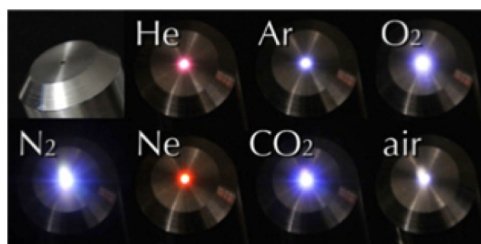


図 1.マルチガスプラズマ

#### 3-2 温度制御プラズマ源

一般的な低温プラズマ装置は、室温程度で供給されたガスを放電によってプラズマを生成するため、所望の温度に制御することは困難である。そこで、本研究では、図 2 のような温度制御機構を備え温度を -20°C から 200°C まで自由かつ精密に制御できるプラズマ装置を用いて止血効果を調査した。

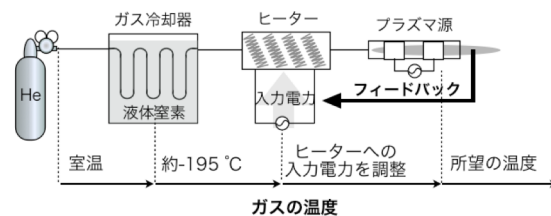


図 2.プラズマのガス温度制御機構

#### 3-3 内視鏡用プラズマ源

上部消化管内視鏡の鉗子口の径  $\phi 3.2$  mm 以下になるように、3D-CAD によりプラズマ源を設計した(図 3 (a))。このプラズマ源は高電圧を印加する内部電極、ガス供給部、絶縁部、プラズマ噴出口を持つ筐体によって構成されている。筐体及び内部電極は 3D プリンタ (M280, Electro Optical Systems Inc.) を用いてチタンで造形し、絶縁部には内径 1.5 mm、外径 2.5 mm、長さ 8 mm のアルミナのパイプを使用した。筐体は接地され、内部電極に高電圧を印加することで先端部に電極放電を起こさせ、プラズマが生成される。そして生成されたプラズマはガス流によって直径 1 mm の噴出口からプラズマ源の外部へと吹き出される。このため、処理対象物に対してはプラズマのアFTER グローを照射することとなり、電流は流れないため、放電損傷を与えずにプラズマを照射することが可能である。内部電極の先端部と噴出口との距離を電極間距離とみなし、その距離を 1 mm とし、噴出口を有す筐体の板厚は 1 mm とした。開発したプラズマ源では内視鏡の鉗子口に導入できるよう、配線およびガス管の全長が 2 m となるようにした。(図 3(b),(c))。

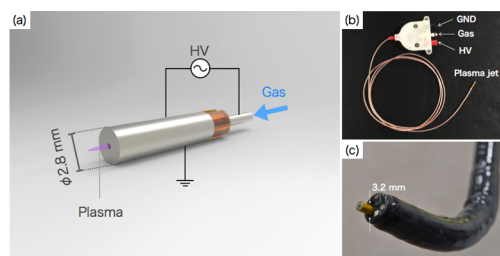


図 3. 3D プリンタで造形された内視鏡用プラズマ源

### 3-4 ブタに対する止血効果の調査

今回、大人のメスのLDW系の生体豚を用いた。全身麻酔下の生体豚に対して、正常組織の表面を生検鉗子で数回生検し直径2 x 8 mm程度の傷をつけて少量の出血部を作製した。その後、プラズマ源を出血部近傍へ接近させて各プラズマガスを止血が得られるまで照射した。食道や胃内への処理には、内視鏡を挿入し、その後内視鏡の鉗子口から、3Dプリンターを用いて作成したプラズマ源を挿入した。

## 4. 研究成果

### 4-1 プラズマのガス種が血液凝固に与える影響調査

ガス種毎の血液凝固時間について、いずれのガス種もプラズマ照射を行うと、速やかに液面の凝固を認めた。その後、液面全体の凝固を認めた時間を凝固時間としたところ、図4のように、窒素と二酸化炭素、酸素で短い傾向であった。二酸化炭素は生体吸収性の良いガス種であるため、腹腔内で使用した際に、空気塞栓を形成しにくいいため、実用化の際に有利である。

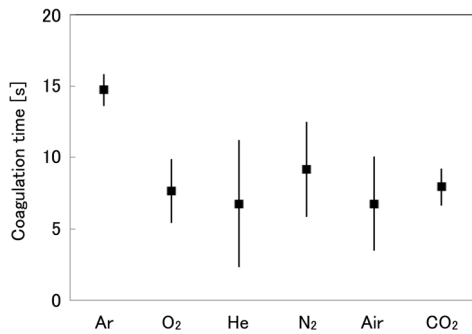


図4. 様々なガス種のプラズマによる血液凝固

### 4-2 プラズマのガス温度が止血に与える影響調査

低温プラズマは血液に対して化学的に反応し、血液凝固を促進するため生体組織に対して低負荷な止血が期待できる。温度制御プラズマ源では様々な温度のプラズマを生成することができるため、10℃、100℃、200℃の二酸化炭素プラズマ処理を行った。図5に各温度の二酸化炭素プラズマによる止血効果の様子を示す。10℃の二酸化炭素プラズマ処理の条件では約80秒の処理で出血部に血塊が生じ、止血された。100℃の条件では12秒、200℃の条件では8秒で止血された。このことから温度が高いほど止血効果が高いことが示された。一方で、1000℃以上に達する電気メスなどの熱凝固は熱変性により炭化するなど、組織損傷が大きい。温度が200℃程度であれば熱損傷は軽微であるため比較的低侵襲な止血として期待できる。

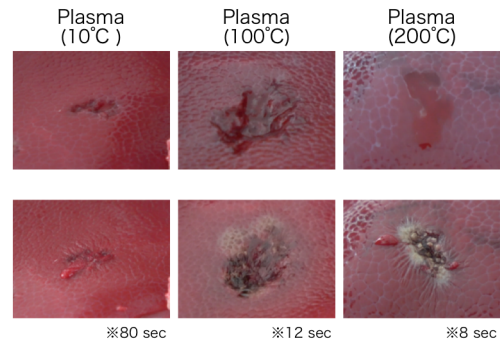


図5. 各ガス温度のプラズマによる止血効果

### 4-3 内視鏡用プラズマ源による止血

内視鏡用プラズマ源は2.25kVの電圧を印加することにより、様々なガス種のプラズマが生成可能なことを確認した。

また、二酸化炭素プラズマを食道や胃内の出血部に照射すると、およそ90秒ほどで止血が得られた。

今回開発したプラズマ源は入力する電力を上げることでプラズマのガス温度を100℃程度までは上昇させることができるため、比較的高い温度で低侵襲に止血できることも期待できる。

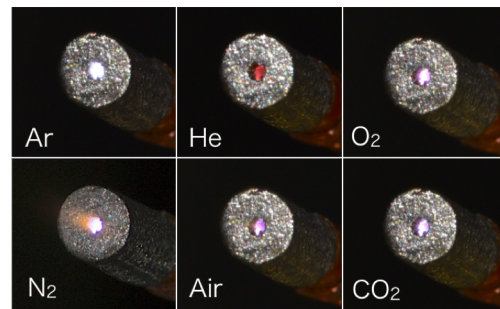


図6. 内視鏡用プラズマジェットによる様々なガス種のプラズマの生成

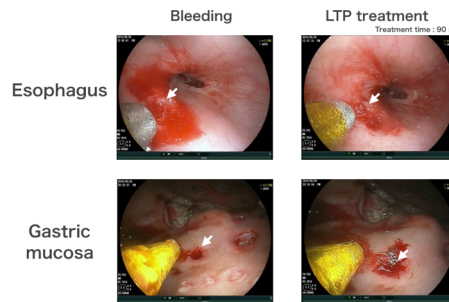


図7. 内視鏡用プラズマジェットによる食道および胃内の止血

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3 件)

1. Y. Nomura, T. Takamatsu, H. Kawano, H. Miyahara, A. Okino, M. Yoshida and T. Azuma: Investigation of blood coagulation effect of non-thermal multi-gas plasma jet in vitro and in vivo, Journal of Surgical Research, 219, (2017), pp.302-309. 査読あり
2. T. Takamatsu, H. Kawano, Y. Sasaki, K. Uehara, H. Miyahara, Y. Matsumura, A. Iwasawa, T. Azuma, A. Okino: Imaging of the Staphylococcus aureus Inactivation Process Induced by a Multigas Plasma Jet, Current Microbiology, 73, (2016), pp.766-772. 査読あり
3. 大田 尚作, 高松 利寛, 沖野 晃俊, 東健, Development of low temperature plasma source by 3D printer for healthcare and medical application, Asian International Integrated Design Project-Asia Design Forum 2016 Conference Proceedings, pp. 1-6. 査読なし

[学会発表] (計 28 件)

1. Yuma Suenaga, Hiroaki Kawano, Tomoko Miyake, Toshihiro Takamatsu, Yuriko Matsumura, Hidekazu Miyahara, Atsuo Iwasawa, Akitoshi Okino. Influence of gas species in plasma bubbling sterilization, The 2nd International Symposium on Biomedical Engineering, pp. 210-211, Nov. 2017.
2. Yuma Suenaga, Hiroaki Kawano, Tomoko Miyake, Toshihiro Takamatsu, Yuriko Matsumura, Hidekazu Miyahara, Atsuo Iwasawa, Akitoshi Okino. Investigation of relationship between sterilization effect and reactive-species in CO<sub>2</sub> plasma bubbled-up water, Plasma conference 2017, p. 38, Nov. 2017.
3. Yuta Hayashi, Hiroaki Kawano, Yudai Nomura, Toshihiro Takamatsu, Yuriko Matsumura, hidekadzu miyahara, Syusaku Ota, Atsuo Iwasawa, AKITOSHI OKINO. Development of 3D printed mini plasma jet and application to endoscopic hemostasis, The 2nd International Symposium on Biomedical Engineering, The 2nd International Symposium on Biomedical Engineering, pp. 292-293, Nov. 2017.
4. Hiroaki Kawano, Yuta Hayashi, tomoko

- miyake, Jumpei Hosoda, Toshihiro Takamatsu, Yuriko Matsumura, hidekadzu miyahara, Atsuo Iwasawa, Takeshi Azuma, AKITOSHI OKINO. Lifetime of bactericidal factor in CO<sub>2</sub> plasma bubbled-up water, 23rd International Conference on Plasma Chemistry, ISPC23 Proceedings, p. 722, Aug. 2017.
5. Toshihiro Takamatsu, Yudai Nomura, Manabu Kurosawa, Hiroaki Kawano, Yuta Hayashi, hidekadzu miyahara, Syusaku Ota, AKITOSHI OKINO. Development of low temperature plasma jet created by 3D printer for gastrointestinal hemostasis, 23rd International Conference on Plasma Chemistry, ISPC23 Proceedings, p. 288, Aug. 2017.
6. Yuta Hayashi, Hiroaki Kawano, Yudai Nomura, Toshihiro Takamatsu, Hidekazu Miyahara, Syusaku Ota, Takeshi Azuma, Akitoshi Okino. 3D PRINTED MINI PLASMA JET: APPLICATION TO HEMOSTATIC TREATMENT FOR ENDOSCOPE, The 44th International Conference on Plasma Science, p. 74, May. 2017.
7. Hideyuki Doyama, Hiroaki Kawano, Toshihiro Takamatsu, Yuriko Matsumura, Hidekadzu Miyahara, Atsuo Iwasawa, Takeshi Azuma, Akitoshi Okino. Investigation of relationship between plasma gas temperature and reactive species, 69th Annual Gaseous Electronics Conference, Bulletin of the American Physical society, Volume 61, Number 9, p.86, Oct. 2016.
8. Shuma Sugawara, Hiroaki Kawano, Toshihiro Takamatsu, Yuriko Matsumura, Hidekadzu Miyahara, Atsuo Iwasawa, Akitoshi Okino, Plasma bubbling inactivation effect on floating and adhesive bacteria 6th International Conference on Plasma Medicine (ICPM-6), September 4-9, 2016, Bratislava, Slovakia.
9. T. Takamatsu, Y. Nomura, Hiroaki Kawano, H. Miyahara, A. Okino and T. Azuma, Development of atmospheric non-thermal plasma sources created by 3D printer for medical application, 6th International Conference on Plasma Medicine (ICPM-6), September 4-9, 2016, Bratislava, Slovakia.
10. Y. Nomura, T. Takamatsu, H. Kawano, H. Miyahara, A. Okino and T. Azuma, Investigation of blood coagulation

- effect of non-thermal multi-gas plasma jet on in vitro and in vivo for endoscopic use, 6th International Conference on Plasma Medicine (ICPM-6), September 4-9, 2016, Bratislava, Slovakia.
11. Hiroaki Kawano, Toshihiro Takamatsu, Yuriko Matsumura, Hidekazu Miyahara, Atsuo Iwasawa, Takeshi Azuma, Akitoshi Okino. Investigation of Bactericidal Factors in CO2 Plasma Bubbling, 6th International Conference on Plasma Medicine, p. 206, Sep. 2016.
  12. Toshihiro Takamatsu, Hiroaki Kawano, Hidekazu Miyahara, Takeshi Azuma, Akitoshi Okino, INVESTIGATION OF HYDROPONIC CULTURE USING PLASMA BUBBLING, 1st International Workshop on Plasma Agriculture (IWOPA), May, 2016, USA
  13. Hiroaki Kawano, Toshihiro Takamatsu, Yuriko Matsumura, Hidekazu Miyahara, Atsuo Iwasawa, Takeshi Azuma, Akitoshi Okino, Measurement of reactive species in various gas plasma bubbled-up water for hydroponic culture, 1st International Workshop on Plasma Agriculture (IWOPA), May, 2016, USA.
  14. 沖野晃俊, 高松利寛, 柳川由紀, 光原一朗, 松村有里子, 岩澤篤郎, 大田尚作, 川田善正. 医科・歯科应用到した温度制御大気圧マルチガスプラズマの開発と各種応用展開, 平成 29 年度生体医歯工学共同研究拠点成果報告会, p. 23, Mar. 2018.
  15. 末永祐磨, 川野浩明, 高松利寛, 松村有里子, 宮原秀一, 岩澤篤郎, 伊藤典彦, 沖野晃俊. 超音波併用プラズマバブリングを用いた眼科用器具の殺菌, 応用物理学会 春季学術講演会, Mar. 2018.
  16. 末永祐磨, 川野浩明, 三宅智子, 高松利寛, 松村有里子, 宮原秀一, 岩澤篤郎, 沖野晃俊. CO2 プラズマバブル水の殺菌メカニズム解明に向けた活性種測定, 平成 29 年度生体医歯工学共同研究拠点 成果報告会, p. 44, Mar. 2018.
  17. 高松利寛, 川野浩明, 岩澤篤郎, 松村有里子, 宮原秀一, 沖野晃俊, 東健, 伊藤典彦, 後藤浩. 常温大気圧プラズマバブリング法を用いた眼科用器具の殺菌, 第 54 回日本眼感染症学会, p. 54, Jul. 2017.
  18. 高松利寛, 川野浩明, 林悠太, 黒澤学, 迫智也, 宮原秀一, 沖野晃俊. 3D プリンターを用いた内視鏡用 CO2 低温プラズマ止血装置の開発, Plasma Conference 2017, Nov. 2017.
  19. 高松利寛, 川野浩明, 黒澤学, 大田尚作, 松村有里子, 岩澤篤郎, 宮原秀一, 沖野晃俊. 医療応用に向けた大気圧マルチガス低温プラズマ源の開発, マグネティックス/光・量子デバイス/フィジカルセンサ/マイクロマシン・センサシステム/バイオ・マイクロシステム合同研究会, Dec. 2017.
  20. 堂山英之, 川野浩明, 高松利寛, 松村有里子, 宮原秀一, 岩澤篤郎, 伊藤典彦, 東健, 沖野晃俊. 温度制御マルチガスプラズマジェットの開発と液中殺菌への応用, 平成 28 年度 第 6 回 電気学会東京支部神奈川支所研究発表会, pp. 1-4, Feb. 2017.
  21. 堂山英之, 川野浩明, 高松利寛, 松村有里子, 宮原秀一, 岩澤篤郎, 東健, 沖野晃俊. プラズマガス温度と殺菌に寄与する活性種の関係調査, 日本防菌防黴学会 第 43 回年次大会, p. 215, Sep. 2016.
  22. 細田順平, 菅原修馬, 川野浩明, 高松利寛, 松村有里子, 宮原秀一, 岩澤篤郎, 東健, 沖野晃俊. マルチガスプラズマバブリングによる表面付着菌の不活化, 第 43 回日本防菌防黴学会, p. 222, Sep. 2016.
  23. 林悠太, 川野浩明, 野村雄大, 高松利寛, 宮原秀一, 大田尚作, 東健, 沖野晃俊. 3D プリンターを用いた内視鏡治療用小型低温プラズマジェットの開発, 第 77 回応用物理学会秋季学術講演会, Vol. 85, No. 966, pp. 81, Aug. 2016.
  24. 堂山英之, 川野浩明, 高松利寛, 松村有里子, 宮原秀一, 岩澤篤郎, 東健, 沖野晃俊. 吸光光度法を用いたプラズマガス温度と液中活性種の関係調査, 平成 28 年度 公益社団法人 日本分光学会 年次講演会, p. 106, May. 2016.
  25. 堂山英之, 川野浩明, 高松利寛, 松村有里子, 宮原秀一, 岩澤篤郎, 東健, 沖野晃俊. プラズマガス温度が殺菌能に影響を与える要因調査, 第 63 回応用物理学会春季学術講演会, Vol. 85, No. 3, p. 81, Mar. 2016.
  26. 菅原修馬, 川野浩明, 高松利寛, 松村有里子, 宮原秀一, 岩澤篤郎, 沖野晃俊. プラズマバブリングによる表面付着菌の不活化, 核融合学会 第 33 回年会, p. 22, 2016, Nov
  27. 川野浩明, 堂山英之, 高松利寛, 松村有里子, 宮原秀一, 岩澤篤郎, 東健, 沖野晃俊. 各種ガスプラズマによる液中殺菌と殺菌要因の調査, 電気学会プラズマ・パルス・放電合同研究会 pp. 29-32, 2016 May
  28. 菅原修馬, 川野浩明, 高松利寛, 松原裕樹, 大島悟, 松村有里子, 宮原秀一, 岩澤篤郎, 沖野晃俊. プラズマバブリ



ング方式による大容量液中殺菌とESRを用いた活性種測定, 日本分光学会年次大会 p. 102, 2016 May

研究者番号 : 60262276

伊藤 典彦 (Ito Norihiko)  
鳥取大学農学部附属動物医療センター・准教授

研究者番号 : 80264654

〔図書〕(計 2 件)

1. T. Takamatsu, H. Miyahara, T. Azuma and A. Okino, Gas Plasma Sterilization in Microbiology: Theory, Applications, Pitfalls and New Perspectives (Chapter 6 Current Progress in Advanced Research into Tetrodotoxin Inactivation by Gas Plasmas p51-58), Caister Academic Press (2016). SBN: 978-1-910190-25-8
2. 高松利寛 沖野晃俊, (1章 低温プラズマの種類・発生方法と医療分野への応用 p23-33), プラズマ産業応用技術—表面処理から環境, 医療, バイオ, 農業用途まで— 大久保雅章 監修 シーエムシー出版 (2017) ISBN: 978-4-7813-1256-9

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 1 件)

名称: 組織の把持と組織へのプラズマ照射とを可能にするエンドエフェクタおよびそのエンドエフェクタを備える内視鏡システム  
発明者: 沖野 晃俊, 宮原 秀一, 川野 浩明, 林 悠太, 末永 祐磨, 高松 利寛, 黒澤 学  
権利者: 同上  
種類: 特許  
番号: 特願 2018-57947  
出願年月日: 平成 30 年 3 月 12 日  
国内外の別: 国内

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://ap.first.iir.titech.ac.jp/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

高松 利寛 (Takamatsu Toshihiro)  
東京工業大学・科学技術創成研究院・研究員  
研究者番号 : 10734949

### (2) 研究協力者

東 健 (Azuma Takeshi)  
神戸大学大学院医学研究科消化器内科学分野・教授  
研究者番号 : 60221040

沖野 晃俊 (Okino Akitoshi)  
東京工業大学科学技術創成研究院未来産業技術研究所・准教授