

令和元年6月16日現在

機関番号：15201

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K21180

研究課題名(和文) 大気圧下プラズマを装備した骨折支援システムの開発

研究課題名(英文) Development of the osteosynthesis supporting system equipped with atmospheric pressure plasma device

研究代表者

今出 真司 (IMADE, SHINJI)

島根大学・学術研究院医学・看護学系・助教

研究者番号：10581077

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：先行して行ってきた骨形成用複合加工機へ切削中の滅菌機能付与を目的としたプラズマ表面処理の可能性を検討した。結果、生体曝露可能な低温大気圧下プラズマにおいて短時間での滅菌効果を有するプラズマ条件の確立に成功した。一方で近距離の直接曝露でのみ効果を有し、間接的効果は確認できなかったことから、切削処理を行う加工機への実装はワークスペースの問題を考慮し現実的ではないとの結論に至った。また今回のプラズマ条件では骨癒合能を低下させる結果となった。これはこれまでの結果と異なるものであり、条件次第で効果は変化することが示唆された。ガス種を変更しさらに効果を探求する必要がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果から、実用的なプラズマ処理の医療応用に関する方向性を確認できた。我々が開発している加工機への実装は好ましくない。またプラズマ条件次第では骨癒合に両極端な効果をもたらす可能性がある。条件検索を進め確実な骨癒合促進効果を発揮する条件の抽出に成功すれば、骨移植直前に骨部材へ直接プラズマ処理することで、滅菌効果と骨癒合能促進効果を簡易に付与できる。この用途は骨材だけでなく、人工骨材へも応用可能であり、同部材において新規開発が進んでいる現在、これを安全に運用する上でプラズマ応用を検討する社会的意義は高いものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：The sterilization effect of atmospheric pressure plasma was investigated to equip the osteosynthesis supporting system which had developed in our group with it. Accordingly, we confirmed the sterilization effect of low temperature atmospheric pressure plasma surface treatment which could be radiated to living bone directly. But this effect was only confirmed at close range (<2cm). This is a critical issue for our system because it has a confined working space. Therefore we concluded that it is inadequate to equip our system with plasma generator. On the other hand, negative effect for bone healing was confirmed at plasma setting in this study. This was the opposite results compared with our previous results. We think that the effect for plasma surface treatment for bone healing could differ according to plasma setting. An additional study is needed.

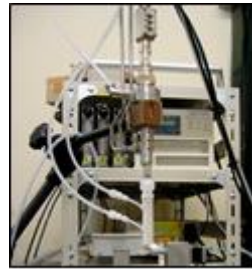
研究分野：骨加工機開発、プラズマ医療応用

キーワード：プラズマ滅菌 骨形成用複合加工機

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

プラズマが滅菌効果を有することは既知であり、生成された O_3 、 O^* 、 OH^* など各種活性種、イオン、紫外線が、細菌やウイルスに障害を与え殺菌効果を発揮する。当初低圧環境下での使用が前提であったが、近年は大気圧下非熱平衡プラズマの応用が注目されており、各種菌体に対する殺菌効果が報告されている。大気圧プラズマは小型で照射が簡便なので、滅菌操作を必要としている別の装置への装備転用に有利な条件を揃えている。

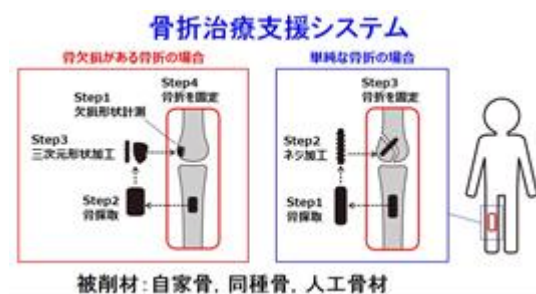


大気圧プラズマ装置



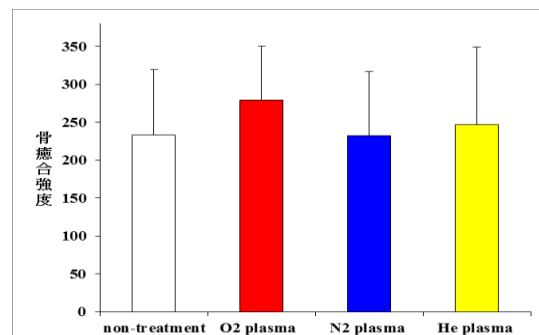
酸素プラズマ

我々はこれまでの研究成果から骨精密加工が骨癒合に有益であることを立証し、工業用精密加工機器を医療用に改良することで手術場において医師が清潔操作下に骨材を任意の形状へ正確に形成することを可能にする骨折治療支援システムの開発を行っている(特開 2015-134064)。本システムは、各種骨部材（自家骨、同種骨、人工骨）を任意形状へ三次元形成加工できるが、臨床応用する上で清潔操作の担保が問題となる。機材全体の滅菌は現実的に困難であり、局所的な保護では継ぎ目の問題があり、UV 滅菌では死角を生じる可能性がある。これらをカバーする滅菌機構搭載が期待される。



そこで、骨折治療支援システムに大気圧下プラズマ装置を組み込み、切削時の滅菌効果を付与する改良を考案した。プラズマにより生成された各種反応体はガスに乗って細部へ行き渡るので、三次元構造全域を対象とする本システムの滅菌には最適な手法といえる。また、周囲の空気も滅菌され落下細菌に対する対応も同時に可能となる。

他方、我々は平成 24 年度科研事業（課題番号 24760029）において、骨に対するプラズマ照射が骨癒合を促進する可能性を見出したものの、低温かつ十分なラジカルを生成する条件設定の確立には至っていない。



以上から、骨折治療支援システムの中核となる骨用加工機に大気圧プラズマを装備することで、効率的な滅菌が可能となる。加えて、条件次第では骨癒合能を促進し更なる付加価値を生み出す可能性もある。

2. 研究の目的

- (1) 大気圧下プラズマの加工システム切削工程における滅菌処理としての有用性を検証する。
- (2) 骨癒合促進に有利なプラズマ生成条件を引き続き探索する。

3. 研究の方法

①プラズマ生成条件の設定

○求める条件

- ・骨材の生活性を失活しない低温（60° 以下）

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

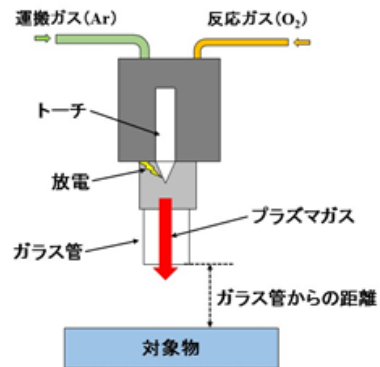
- ・ラジカルを生成

○プラズマ装置

MTX-150S（ADTEC社、広島）

○各規定値の範囲

- ・電力：150W
- ・運搬ガス：アルゴン 1, 2 slm
- ・反応ガス：酸素 0.1, 0.2 slm
- ・曝露時間：15, 30, 60, 90, 120, 300 sec
- ・ガラス管からの距離：10-40 mm（5mm 毎）



○温度測定法

- ・ガス温測定

熱伝対へプラズマガスを曝露し測定。

- ・プラズマ照射部温度

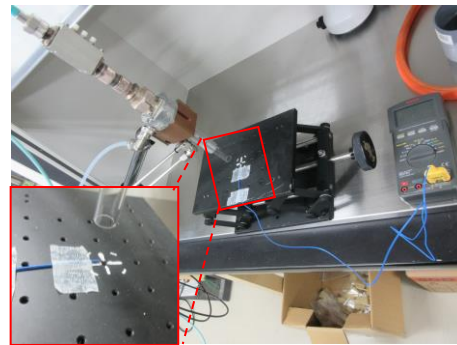
生体を模した寒天培地へプラズマを照射。

中央部の温度を放射温度計で測定。

骨釘表面の温度変化も同様に調査。

- ・ラジカル検出

プラズマインジケータ（Plasmark No41, サクラクレパス）を用いて検査。



②滅菌効果検証実験

※実験 1 で設定したプラズマ条件を採用。

○プラズマ直接照射による滅菌効果

培地：寒天培地

菌体：大腸菌（K-12 株, 10^5 希釈, 50 μ l）

塗布領域：径 2.5cm のサークル内

培養時間：24 時間

プラズマ条件

電力：150W

運搬ガス：アルゴン 2 slm

反応ガス：酸素 0.1 slm

曝露時間：30, 60 sec

ガラス管からの距離：20 mm



○プラズマ間接照射による滅菌効果

天井の無い 50cm 四方の隔壁を作製。

寒天培地を曝露。

プラズマ群では、培地から 50 cm 間隔を空けてガラス管を設置。曝露時間を通じプラズマを隔壁内へ流入。プラズマ流量と合成は同様。対称群では同流量の日プラズマガスを流入。

曝露時間：30, 60, 120, 180 分

培養期間：1 週間

③骨癒合に対するプラズマ効果検証

※実験 1 で設定したプラズマ条件を採用。

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

○骨釘作製

材料：牛大腿骨骨幹部中央中間層 サイズ：径 3.30 mm 長さ 20 mm

○滅菌処理

ガス滅菌：C₂H₄O, 40度, 8時間

○プラズマ処理

電力：150W 運搬ガス：アルゴン 2 slm 反応ガス：酸素 0.1 slm

曝露時間：60 sec ガラス管からの距離：20 mm

○骨移植

対象：日本白色家兔

手術：兔大腿骨顆部に径 3.5 mm の骨孔を作

製し内側から外側へ骨釘を挿入。

観察期間：14 日

評価：骨釘に対する押し込み試験で固定力

を調査。最大固定力を骨癒合強度として測定。



4. 研究成果

①プラズマ生成条件

・ Ar 流量：1 slm ではラジカルを検出可能な条件において、高温（100 度以上）となる。

⇒2 slm を選択。

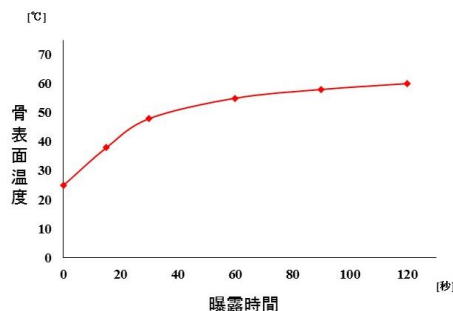
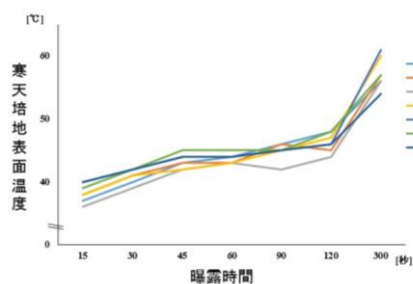
・ 反応ガス：酸素 0.2 slm では高温（100 度以上）。⇒0.1 slm を選択。

・ 寒天表面温度変化

120 秒までは近距離でも 50℃以下。

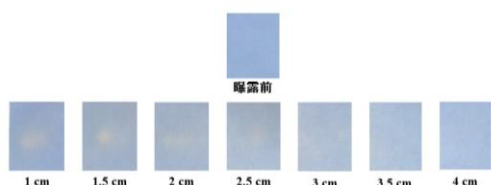
・ 骨表面温度変化（距離 2cm）

120 秒までは 60℃以下。

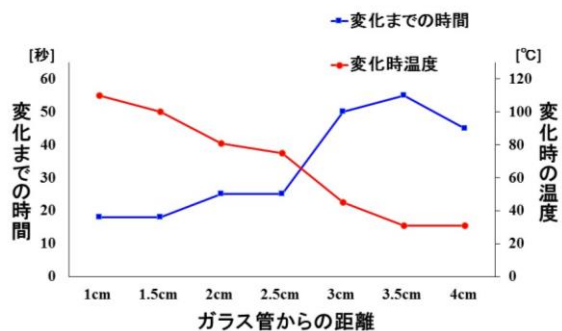


・ ラジカル検出実験（曝露時間と距離）

上記条件でインジケータが変化する時間を調査。



ガラス管からの距離とインジケータの変化



様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

○プラズマ生成条件まとめ

インジケータでラジカルを検出可能かつ生体曝露が許容されるプラズマ条件は

電力：150W 運搬ガス：アルゴン 2 slm 反応ガス：酸素 0.1 slm

曝露時間：60 sec 以内 ガラス管からの距離：20 mm 以上

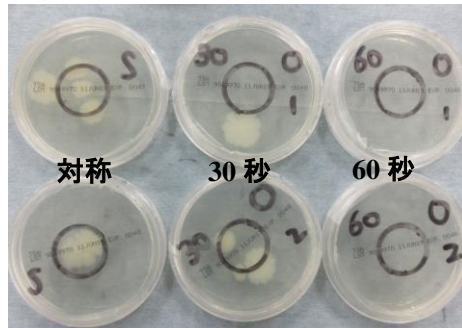
②滅菌効果の検証

・プラズマ直接照射による滅菌効果

30秒では曝露領域縁でコロニー形成。

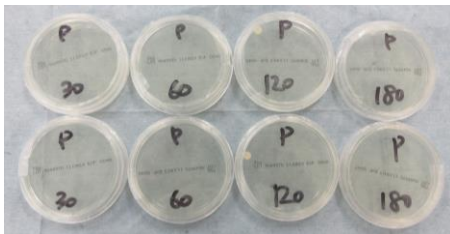
60秒ではコロニー形成なし。

対称（プラズマ曝露なし）では、中心にコロニーを形成。

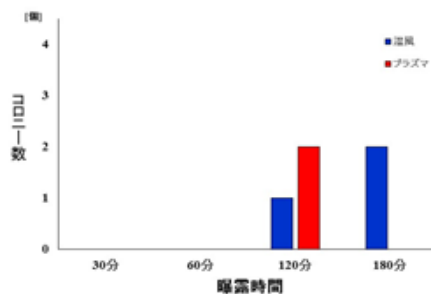
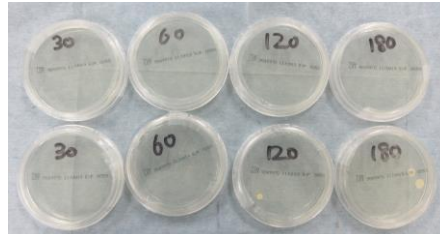


・プラズマ間接照射による滅菌効果

プラズマ群



対称群



○滅菌効果検証まとめ

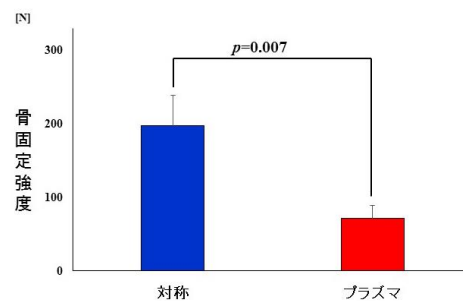
酸素プラズマによる滅菌効果を確認できた。30秒では不十分で60秒以上の曝露が必要。間接曝露の滅菌効果は確認できなかった。

③プラズマ骨癒合促進効果の検証

全例で明らかな術後感染は認めなかった。

術後経過に明らかな問題は生じなかった。

固定強度はプラズマ群で有意に低値を示した。



④研究成果総括

本研究成果から、市販の試験紙でラジカルを確認でき、かつ処理によって生じる温度がタンパクの生活性を維持できる（60℃以下）条件下において、短時間で滅菌効果を有するプラズマ条件の確立に成功した。一方本条件下で滅菌効果を発揮するには、使用するプラズマ機のノズル先端を曝露対照へ2cmまで近づける必要がある。

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

また、本条件における骨癒合への影響を調査した結果、悪影響を与える可能性が浮上した。この結果は以前我々が得た結論と異なるもので、プラズマ条件に依存し骨癒合に対して正負いづれの効果も生じ得る可能性が示唆された。

並行して行ってきた骨折治療支援システム開発は順調に進み、試作加工機を専用に開発したCAMと併せてイノベーションジャパン2018へ出展した。

当初予定では本加工機へプラズマ発生器を搭載し、切削加工工程中の滅菌効果を付与することになっていたものの、上述の通り極近距離のみ滅菌効果を有することから、狭い作業区画内における切削作業への悪影響を考慮し、実装は現実的ではないとの結論に至った。



試作加工機とワーク部

他方、切削後の骨部材に対する滅菌処理は有用で

あると考えている。移植前に短時間のプラズマ処理を行うことで、感染リスク軽減を図ることが期待できる。一方で今回試行した条件では骨癒合能を阻害する効果が認められ、これまでの結果と相反するものであった。条件次第では滅菌力と骨癒合能促進効果を併せ持つ最適なプラズマ処理が存在する可能性がある。ガス種を変更し効果と再現性を有する条件を模索するため更なる研究を行う必要がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計1件）

1. 今出真司, 内尾祐司, 若槻拓也ほか: 自家骨製ネジによる骨折治療. 別冊整形外科 No. 75. 230-234, 2019.

〔学会発表〕（計2件）

1. 今出真司, 若槻拓也, 内尾祐司ほか: 骨の機械加工は早期骨癒合を可能にする. 第45回日本臨床バイオメカニクス学会, 2018年11月16-17日(秋田市)
2. 今出真司, 内尾祐司, 山本宗一郎ほか: 骨ネジ開発の軌跡 ～基礎から臨床まで～. 第33回日本整形外科学会基礎学術集会, 2018年10月11-12日(奈良市)

〔図書〕（計0件）

〔産業財産権〕

- 出願状況（計0件）
- 取得状況（計0件）

〔その他〕

関連する加工機をイノベーションジャパン2018へ出展。

タイトル: 迅速性かつ簡易操作性に優れた手術中仕様特化型骨部材3D形成装置

日時, 場所: 2018年8月30-31日, 東京

6. 研究組織

(1) 研究分担者なし

(2) 研究協力者なし

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。