

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 23 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390341

研究課題名(和文)人工心臓使用時のデバイス由来感染症防止に有用なスキンボタン・デバイス被覆材の開発

研究課題名(英文)Development of a novel infection-resistant skin-button and cover materials for long-term VAD support

研究代表者

水野 敏秀(MIZUNO, Toshihide)

独立行政法人国立循環器病研究センター・研究所・室長

研究者番号：40426515

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,800,000円、(間接経費) 3,840,000円

研究成果の概要(和文)：我々はドライブ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た。本多孔体は、新製法により表層に緻密層が生成せず、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。さらに本多孔体素材を使用した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スキンボタンを考案した。本新規デバイスを使用した動物実験では、スキンボタンは、周辺組織との強固に結合し、外部からの感染体の直接の付着、侵入を防ぐことによって細菌増殖巣の形成を抑制し、ドライブライン感染の発生を大幅に低減せしめることが可能であった。

研究成果の概要(英文)：In this study, we developed a novel infection-resistant skin-button for preventing the driveline infection. Our skin-button that resembled a hemispheric button was consisted of bi-layered parts. These parts were made of the segmented polyurethane having skin-like flexibility and sufficient mechanical strength. The lower part featured tissue-compatible porous flange for implanting into the subcutaneous tissue around the driveline. Its pore size was optimized to promote tissue-ingrowth into the material, and the topmost nonporous part was used for fixing the driveline in the state of exposing from the skin. In in vivo study, three animals with newly developed skin-button demonstrated no sign of the epidermal downgrowth at all, and local bacterial infection at the exit site of the driveline was completely prevented. We conclude that the newly developed skin-button may become a useful tool for preventing device-related infection in prolonged VAD support.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・胸部外科

キーワード：デバイス由来感染症 スキンボタン 多孔体

## 1. 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

### 1.1 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。

### 1.2 研究方法

本皮膚貫通スキンボタンは、周囲組織との

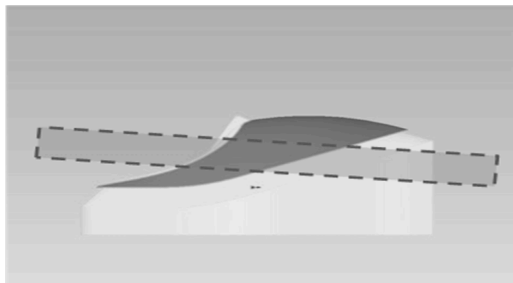


図1A. 新規スキンボタンの設計用CAD



図1B. 新規スキンボタン試作品. 正面図

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 μm)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ー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。

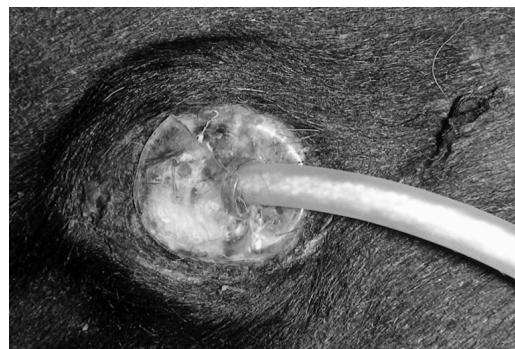


図2. 装着64日目のスキンボタン所見.



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。

### 1.3 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）。

### 1.4 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レ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。

## 2. スキンボタン装着を容易にするハードキャップデザイン開発に関する研究

### 2.1 研究目的

本研究では、開発中のスキンボタンについて（図1）、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い、これらの性能を動物実験にて検討することを目的とした。

現在、ドライブレインやカテーテルの皮膚貫通部に使用されているスキンカフは手術前に予めドライブレインやカテーテルへ固定しておくことが必要となる。しかしながら、スキンボ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る。患者の状態によっては、その手技が困難となる場合がある。また、人工心臓で使用されるドライブレインは心臓付近（胸下）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ため、スキンボタンをドライブレインへ予め固定した場合、スキンボタンごと皮下を通過させなければならない。そのために30-40 mm径の必要以上に大きなトンネルを作成することは、患者の侵襲が大きく、とうてい受け入れられるものではない。従って、人工心臓システムのドライブレインへ装着するスキンカフ部材は、留置する現場で（すなわち手術中に）ドライブレインへ無菌的に固定可能な構造が求められている。また、手術の現場では、ドライブレインおよび/または送脱血管は生理食塩水、血液、体液が付着しており、部材の接着には不利な環境にある。

### 2.2 & 2.3 研究方法および結果

かかる問題に対し、我々は、スキンボタンのハードキャップ部に背鰭様突起部位およ

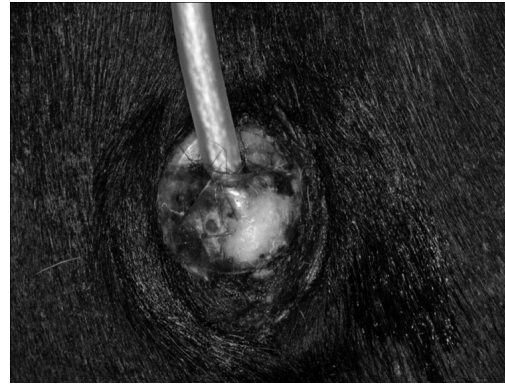


図1：装着3ヶ月後のスキンボタン  
（初期モデル）

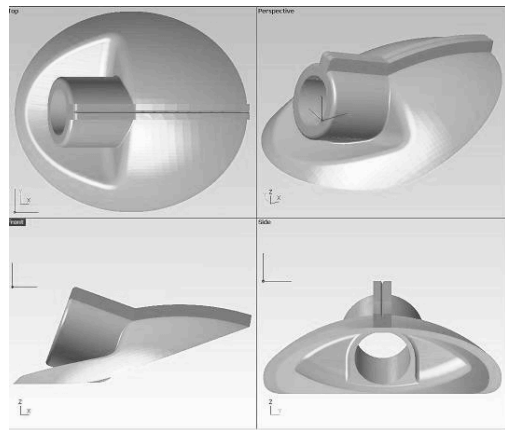


図2：背部に割り込み部を設置した  
ハードキャップ部の新規デザイン

びこれに切断面を配置して、ドライブレ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、これを作成した（図2）。

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とした熱圧着体（鋏子、ロール、プラグ、ボールなど）で背鰭様突起部位を両側から鋏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鰭様突起部位の全面を融着してドライブレインへ固定させる手法を考案した。

### 2.4 結論

ドライブレインおよびカテーテルへの感染防止を目的とするスキンボタンシステムにおいて、ライン類の皮膚貫通後にスキンボタンの装着を可能とする形状をデザインし、その接着方法を考案することにより、移植手術の現場で、簡便にかつ正確に切断面を合わせるボタンの固定が可能となった。

## 3. 長期動物実験時におけるスキンボタンの有効性の評価

### 3.1 研究目的

現在では、人工心臓開発の進展や術後管理

手法の向上に伴い長期的に安定した治療を行うことが可能になっている。しかしながら、認知症患者や小児患者など、治療に対する理解が乏しい患者への長期的な施行に関しては、創部の清潔な保持や駆動ラインの保護を十分に行うことが困難であると思われる。かかる問題において、我々の開発した次世代型皮膚貫通部被覆デバイス（スキンボタン）およびカフ付き駆動ラインは、駆動ラインに対する外力に対し非常に強い皮膚との癒着性を示し、日常的な創部管理を最小限の労力で行うことが可能であると考えられ、長期化する人工心臓療法を、より安全に行うための装置として本治療法の普及に貢献できるものと期待される。

我々は、生体適合性に優れたセグメント化ポリウレタン多孔体を開発し、これを用いた新規皮膚貫通デバイスを考案し、それを補助

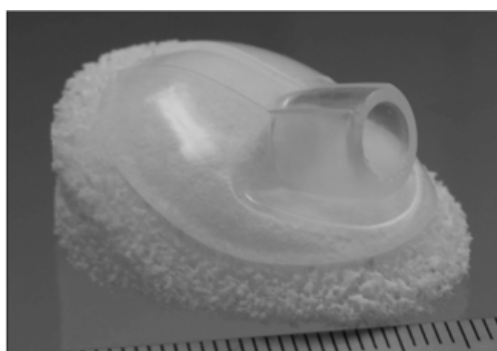


図1：従来型スキンボタン（90日間動物実験使用）

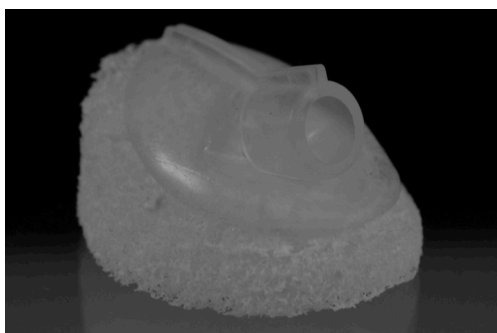


図2：本年度の研究成果により操作性を向上させたデザインを採用した新規スキンボタン



図3：新デザインを採用したスキンボタンの装着（動物実験）

人工心臓に応用するために装置の形状や素材について最適化を行った。

### 3.2 研究方法

本年度の研究より、実験素材を実際の使用状態に合わせて形成し、人工心臓埋め込み時の皮膚貫通部に使用する皮膚貫通部被覆デバイス（スキンボタン）を製作した。これらを当研究室で行われている3月間の慢性動物実験時に使用し、被覆デバイス・皮膚間の組織再生性、同部の物理的外力に対する抵抗性および感染抵抗性などについて総合的に検討を行う。

評価には、体重76および60kgの仔ウシ2頭を用い（case No. 1（図1）& case No. 2（図2））、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、試作モデルを体壁に外科的に植え込んだ。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学的検索を行った。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。

### 3.3 実験結果および考察

本研究の結果、case No. 1は3ヶ月間の実験期間を終了し、case No. 2は実験経過後約6週間（平成23年5月現在）を経過し、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認められていない（図3）。

case No. 1の実験終了後の病理組織学的検討により、本多孔体部には、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。

### 3.4 結論

新規開発のセグメント化ポリウレタン多孔体は、組織親和性、組織浸潤性に優れている。この多孔体を用いて作成した皮膚貫通デバイスは、ダウングロ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。

### 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 10 件)

(1) Mizuno T, Tsukiya T, Nemoto Y, Takewa Y, Taenaka Y, Tatsumi E, Development of a novel skin-button for preventing the driveline infection of an implantable VAD system, *ASAIO Journal* 2011, 2, 57, 77, (査読有り)

(2) Mizuno T, Nemoto Y, Tsukiya T, Takewa Y, Taenaka Y, Tatsumi E, Development and long-term in vivo testing of a novel skin-button system for preventing driveline infection of an implantable VAD system, *J Artif Organs*, 2011, 14, 371-374, (査読有り)

(3) Tatsumi E, Challenges in research and development, productization, and clinical application of advanced medical devices in Japan, *Japan Medical Association Journal*, 2011, 5, 54, 331-334 (査読有り)

(4) 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*, 2011, 14, 31-38 (査読有り)

(5) Mizuno T, Nemoto Y, Tsukiya T, Takewa Y, Tatsumi E, Development and animal test of the novel infection-resistant skin-button for long-term VAD support, *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2012, 4S, 31, S198 (査読有り)

(6) Mizuno T, Tsukiya T, Takewa Y, Taenaka Y, Tatsumi E, Development and animal test of a novel infection-resistant skin-button for long-term VAD support, *ASAIO Journal*, 2012, 7 supplement, 58, 23 (査読有り)

(7) 水野敏秀, 根本 泰, 熱田祐一, 柳園宜紀, 小原大輔, 築谷朋典, 武輪能明, 妙中義之, 巽 英介 人工心臓使用時のデバイス由来感染症防止に有用なスキンボタン・デバイス被覆材の開発, *人工臓器*, 2012, 2, 41, 49 (査読無し)

(8) 熱田祐一, 水野敏秀, 武輪能明, 築谷朋典, 角田幸秀, 片桐伸将, 大沼健太郎, 住倉博仁, 藤井 豊, 岸本祐一郎, 荒川 衛, 東郷好美, 妙中義之, 巽 英介, 柳園宜紀, 小原大輔 ニプロ社製 LVAS 施行時における出口部感染防止に優れたセグメント化ポリウレタン製多孔体スキンカフの開発, *人工臓器*, 2012, 2, 40, 177 (査読無し)

(9) Mizuno T, Tsukiya T, Takewa Y, Tatsumi

E, Development of a Novel Tissue-compatible apical inflow cannula for an implantable VAD *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2013, 48, 32, 174 (査読有り)

(10) Atsuta Y, Mizuno T, Takewa Y, Tsukiya T, Yanagisono Y, Kobara D, Taenaka Y, Tatsumi E, Assessment of the cannula exit site infection in two different configurations, porous material covered vs. non-covered tube, *人工臓器*, 2013, 2, 42, S242 (査読無し)

〔学会発表〕(計 14 件)

(1) Mizuno T, Tsukiya T, Nemoto Y, Takewa Y, Taenaka Y, Tatsumi E, Development of a novel skin-button for preventing the driveline infection of an implantable VAD system *American Society for Artificial Internal Organs (57)*, Washington, DC, 2011, 6.10-12

(2) Mizuno T, Tsukiya T, Osada T, Yamane T, Takewa Y, Taenaka Y, Tatsumi E, Development and in vivo test of a new VAD system with hydrodynamically-levitated axial flow turbo pump *American Society for Artificial Internal Organs (57)*, Washington, DC, 2011, 6.10-12

(3) Mizuno T, Nemoto Y, Tsukiya T, Takewa Y, Taenaka Y, Tatsumi E, Development and in vivo evaluation of novel infection-resistant skin-button for an implantable axial flow VAD system, *Congress of the International Society for Rotary Blood Pumps (19)*, Louisville, 2011, 9.8-10

(4) 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, *人工心臓と補助循環懇話会 (39)*, 米子市, 2011, 2.18-19

(5) 水野敏秀, 根本 泰, 築谷朋典, 武輪能明, 妙中義之, 巽 英介, ドライブライン感染防止に有用な新規スキンボタンの開発と in vivo 評価, *日本人工臓器学会大会 (49)*, 千代田区, 2011, 11.25-27

(6) Mizuno T, Nemoto Y, Tsukiya T, Takewa Y, Taenaka Y, Tatsumi E, Development and animal test of the novel infection-resistant skin-button for long-term VAD support, *International Society for Heart and Lung Transplantation, Annual Meeting & Scientific Sessions (32)*,

Prague, 2012, 4.18-21

(7) Mizuno T, Tsukiya T, Takewa Y, Taenaka Y, Tatsumi E, Development and animal test of a novel infection-resistant skin-button for long-term VAD support, American Society for Artificial Internal Organs (58), San Francisco, 2012, 6.13-16

(8) 水野敏秀, GLP 準拠大型動物慢性動物試験の進め方 FDA 提出 GLP データ作成の経験を中心に早期・探索的臨床試験拠点整備事業シーズ紹介セミナー (1), 吹田市, 2012, 1.18

(9) 水野敏秀, 根本 泰, 熱田祐一, 柳園宜紀, 小原大輔, 築谷朋典, 武輪能明, 妙中義之, 巽 英介 人工心臓使用時のデバイス由来感染症防止に有用なスキンボタン・デバイス被覆材の開発 日本人工臓器学会大会 (50), 福岡市, 2012, 11.22-24

(10) 熱田祐一, 水野敏秀, 武輪能明, 築谷朋典, 角田幸秀, 片桐伸将, 大沼健太郎, 住倉博仁, 藤井 豊, 岸本祐一郎, 荒川 衛, 東郷好美, 妙中義之, 巽 英介, 柳園宜紀, 小原大輔, ニプロ社製 LVAS 施行時における出口部感染防止に優れたセグメント化ポリウレタン製多孔体スキンカフの開発, 日本人工臓器学会大会 (50), 福岡市, 2012,

(11) 築谷朋典, 水野敏秀, 武輪能明, 巽 英介, 10 年後の VAD 治療を見据えた要素技術開発, 日本定常流ポンプ研究会 2012, 福岡市, 2012, 11.22

(12) Atsuta Y, Mizuno T, Takewa Y, Tsukiya T, Kakuta Y, Katagiri N, Ohnuma K, Sumikura H, Fujii Y, Arakawa M, Togo K, Kishimoto S, Tatsumi E, In vivo evaluation of the percutaneous site of VAD system, American Society for Artificial Internal Organs (59), Chicago, 2013. 6.12-15

(13) Atsuta Y, Mizuno T, Takewa Y, Tsukiya T, Yanagisono Y, Kobara, Taenaka Y, Tatsumi E, Assessment of the cannula exit site infection in two different configuration, porous material covered vs. non-covered tube, 日本人工臓器学会大会 (51), International Federation for Artificial Organs (5), 横浜市, 2013, 9.27-29

(14) 熱田祐一, 水野敏秀, 武輪能明, 築谷朋典, 角田幸秀, 片桐伸将, 大沼健太郎, 住倉博仁, 藤井 豊, 岸本祐一郎, 荒川 衛, 東郷好美, 巽 英介, 送脱血カニューレおよびドライライン出口部周囲における皮膚性状の経時的変化と細菌感染の関連に関する検討, 人工心臓と補助循環懇話会学術集会

(41), 下高井戸郡山ノ内町, 2013, 2.1-2

[産業財産権]  
○取得状況 (計 2 件)

名称: カフ部材  
発明者: 巽 英介, 水野敏秀, 妙中義之, 根本 泰, 岡本吉弘  
権利者: 独立行政法人国立循環器病研究センター, 株式会社ブリヂストン  
種類: 特許  
番号: 特許第 4779968 号  
取得年月日: 2011/7/15  
国内外の別: 国内

名称: ストマ-  
発明者: 巽 英介, 水野敏秀, 妙中義之, 根本 泰, 岡本吉弘  
権利者: 独立行政法人国立循環器病研究センター, 株式会社ブリヂストン  
種類: 特許  
番号: 特許第 4743501 号  
取得年月日: 2011/5/20  
国内外の別: 国内

[その他]  
なし

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者  
水野 敏秀 (MIZUNO, Toshihide)  
国立循環器病研究センター・研究所・室長  
研究者番号: 40426515

(2) 研究分担者  
なし

(3) 連携研究者  
巽 英介 (TATSUMI, Eisuke)  
国立循環器病研究センター・研究所・部長  
研究者番号: 00216996

築谷 朋典 (TSUKIYA, Tomonori)  
国立循環器病研究センター・研究所・室長  
研究者番号: 00311449

武輪 能明 (TAKEWA, Yoshiaki)  
国立循環器病研究センター・研究所・室長  
研究者番号: 20332405

妙中 義之 (TAENAKA, Yoshiyuki)  
国立循環器病研究センター・副所長  
研究者番号: 00142183