

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2006-230639

(P2006-230639A)

(43) 公開日 平成18年9月7日(2006.9.7)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 L 29/00 (2006.01)	A 6 1 L 29/00 R	4 C 0 8 1
A 6 1 M 25/00 (2006.01)	A 6 1 L 29/00 E	4 C 1 6 7
	A 6 1 L 29/00 S	
	A 6 1 M 25/00 3 0 4	

審査請求 未請求 請求項の数 9 O L (全 11 頁)

(21) 出願番号	特願2005-48199 (P2005-48199)	(71) 出願人	503359821 独立行政法人理化学研究所 埼玉県和光市広沢2番1号
(22) 出願日	平成17年2月24日 (2005.2.24)	(74) 代理人	110000109 特許業務法人特許事務所サイクス
		(72) 発明者	小林 知洋 埼玉県和光市広沢2番1号 独立行政法人 理化学研究所内
		(72) 発明者	鈴木 嘉昭 埼玉県和光市広沢2番1号 独立行政法人 理化学研究所内
		(72) 発明者	宮里 朝矩 沖縄県中頭郡北谷町字桑江511-1
		(72) 発明者	氏家 弘 東京都世田谷区奥沢6-3-7-307 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生体接触部分を改質したカテーテル

(57) 【要約】

【課題】 医療用カテーテルと、生体由来接着剤（フィブリン糊）、細胞又は生体組織との接着性を改善して、トンネル感染経路を塞いで感染を防止することができるカテーテルを提供すること。

【解決手段】 シリコン、ポリウレタン、ポリプロピレン又はポリテトラフルオロエチレン（PTFE）から選択される材料から構成され、表面の少なくとも一部がプラズマイオン注入により改質されてなる、医療用カテーテル。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

シリコン、ポリウレタン、ポリプロピレン又はポリテトラフルオロエチレン（PTFE）から選択される材料から構成され、表面の少なくとも一部がプラズマイオン注入により改質されてなる、医療用カテーテル。

【請求項 2】

シリコンから構成されている、請求項 1 に記載の医療用カテーテル。

【請求項 3】

プラズマ中に曝露したシリコン、ポリウレタン、ポリプロピレン又はポリテトラフルオロエチレン（PTFE）から選択される材料に高電圧負パルスを印加することにより、全方向からイオンを引き付けて当該材料の表面に照射されている、請求項 1 又は 2 に記載の医療用カテーテル。

10

【請求項 4】

プラズマイオンが He^+ 、 Ne^+ 、 Ar^+ 、又は Kr^+ から選択されるものである、請求項 1 から 3 の何れかに記載の医療用カテーテル。

【請求項 5】

処理中のプラズマイオンの圧力が $1.0 \times 10^{-1} \sim 1.0 \times 10^{-4}$ torr であり、プラズマイオン注入の処理時間が 1 分～3 時間である、請求項 1 から 4 の何れかに記載の医療用カテーテル。

【請求項 6】

シリコン、ポリウレタン、ポリプロピレン又はポリテトラフルオロエチレン（PTFE）から選択される材料の表面の少なくとも一部をプラズマイオン注入により改質することを含む、請求項 1 から 5 の何れかに記載の医療用カテーテルの製造方法。

20

【請求項 7】

プラズマ中に曝露したシリコン、ポリウレタン又はポリテトラフルオロエチレン（PTFE）から選択される材料に高電圧負パルスを印加することにより、全方向からイオンを引き付けて当該材料の表面に照射する、請求項 6 に記載の医療用カテーテルの製造方法。

【請求項 8】

プラズマイオンが He^+ 、 Ne^+ 、 Ar^+ 、又は Kr^+ から選択されるものである、請求項 6 又は 7 に記載の医療用カテーテルの製造方法。

30

【請求項 9】

処理中のプラズマイオンの圧力が $1.0 \times 10^{-1} \sim 1.0 \times 10^{-4}$ torr であり、プラズマイオン注入の処理時間が 1 分～3 時間である、請求項 6 から 8 の何れかに記載の医療用カテーテルの製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、生体接触部分を改質したカテーテル、およびその製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

カテーテル留置による感染症は、カテーテルと生体組織との適合性を高めることによりその発生を抑えることができる。生体適用物品上に生体適合性に優れた膜を被覆することがこれまで種々試みられているが、中でもハイドロキシアパタイト膜を被覆する方法が多数提案されている。ハイドロキシアパタイト膜の形成方法としては、プラズマ溶射法（特開昭 63 - 46165 号公報等）、スパッタ蒸着法（特開昭 63 - 46165 号公報等）、リン酸カルシウム化合物膜を水熱反応でハイドロキシアパタイト膜に変化させる方法（特開平 5 - 57011 号公報）、過飽和のリン酸カルシウム化合物溶液からハイドロキシアパタイトを被成膜物品上に膜状に析出させる方法（特開平 6 - 285151 号公報）などがあり、また高い生体適合性を有するセラミックからなる膜（特開平 10 - 28728 号公報）を有する生体適合性カテーテル等がある。これらの試みは詳細な生体反応性に関

40

50

する解析、動物実験による検証が行われておらず、いずれも実用化には達していない。

【0003】

一方、特開平5-49689号公報には、炭素を構成元素として含む高分子材料より構成され、表面の少なくとも一部がイオン衝撃により改質されてなる細胞接着性材料が記載されている。また特開2002-315821号公報には、炭素を構成元素として含む高分子材料より構成され、表面の少なくとも一部がイオン衝撃により改質されてなる骨及び/又は筋膜に接着性を有する材料が記載されている。さらに特開2004-89361号公報には、生体組織接着剤と親和性を有する生体修復材料(生体組織接着剤と組み合わせで使用する、炭素又は珪素を構成元素として含む高分子材料より構成され、表面の少なくとも一部がイオン衝撃により改質されてなる高分子材料が記載されている。

10

【0004】

【特許文献1】特開昭63-46165号公報

【特許文献2】特開平5-57011号公報

【特許文献3】特開平6-285151号公報

【特許文献4】特開平10-28728号公報

【特許文献5】特開平5-49689号公報

【特許文献6】特開2002-315821号公報

【特許文献7】特開2004-89361号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

20

【0005】

本発明が解決しようとする課題は、持続的携帯型(可動型)腹膜透析(CAPD)用カテーテル、中心静脈カテーテル、血液透析シャント用カテーテル、脳室ドレインカテーテルなどの医療用カテーテルと、生体由来接着剤(フィブリン糊)、細胞又は生体組織との接着性を改善して、トンネル感染経路を塞いで感染を防止することができるカテーテルを提供することを解決すべき課題とした。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明者らは上記課題を解決するために鋭意検討した結果、医療用カテーテルの外側の生体接触インターフェイス部分をプラズマイオン照射法により改質することによって、生体由来接着剤(フィブリン糊)、細胞、生体組織との接着性を改善してトンネル感染経路を塞ぎ、感染防止できることを見出し、本発明を完成するに至った。

30

【0007】

即ち、本発明によれば、シリコーン、ポリウレタン、ポリプロピレン又はポリテトラフルオロエチレン(PTFE)から選択される材料から構成され、表面の少なくとも一部がプラズマイオン注入により改質されてなる、医療用カテーテルが提供される。

【0008】

本発明の別の側面によれば、シリコーン、ポリウレタン、ポリプロピレン又はポリテトラフルオロエチレン(PTFE)から選択される材料の表面の少なくとも一部をプラズマイオン注入により改質することを含む、医療用カテーテルの製造方法が提供される。

40

【0009】

好ましくは、本発明の医療用カテーテルは、シリコーンから構成されている。

好ましくは、プラズマ中に曝露したシリコーン、ポリウレタン、ポリプロピレン又はポリテトラフルオロエチレン(PTFE)から選択される材料に高電圧負パルス印加することにより、全方向からイオンを引き付けて当該材料の表面に照射する。

【0010】

好ましくは、プラズマイオンは He^+ 、 Ne^+ 、 Ar^+ 、又は Kr^+ から選択されるものである。

好ましくは、処理中のプラズマイオンの圧力は $1.0 \times 10^{-1} \sim 1.0 \times 10^{-4}$ torrであり、プラズマイオン注入の処理時間は1分～3時間である。

50

【発明の効果】

【0011】

本発明により、細胞接着性と、生体由来接着剤（フィブリン糊）の接着力とを併有するカテーテル、およびその製造方法を提供することが可能になった。

【発明を実施するための最良の形態】

【0012】

以下、本発明の実施の形態について詳細に説明する。

本発明は、シリコン、ポリウレタン、ポリプロピレン又はポリテトラフルオロエチレン（PTFE）から選択される材料から構成され、表面の少なくとも一部がプラズマイオン注入により改質されてなる、医療用カテーテルに関するものである。

10

【0013】

本発明のカテーテルの材料は、シリコン、ポリウレタン、ポリプロピレン又はポリテトラフルオロエチレン（PTFE）から選択することができ、好ましくは、シリコンである。シリコンは、基本単位Si-Oが重合した構造を有する高分子材料である。本発明で用いるシリコンの種類はカテーテルとして使用できるものであれば特に限定されない。

【0014】

本発明のカテーテルでは、上記材料の表面の少なくとも一部がプラズマイオン注入により改質されている。

【0015】

本発明で用いるプラズマイオン注入法は、プラズマ中に曝露した対象物に高電圧負パルスを加えることにより、全方向からイオンを引き付けて試料表面に照射する手法である。プラズマの生成方法としては、平行平板電極やループアンテナ等を用いて生成する方法、試料に直接高周波を加える方法などがある。プラズマイオン注入法の利点は、従来の線形加速器を用いたイオンビーム照射技術と異なり、対象が曲面であっても均一にイオン照射ができるという点にある。また対象物は導体でもよいし絶縁体でもよい。本発明においては、プラズマイオン注入法を絶縁体曲面である高分子カテーテル表面に適用し、短時間で均一な改質が可能であることが明らかになった。特に、試料がカテーテル（筒状）の場合は、その内径にほぼ等しい針金を試料の中に差し、試料ホルダー上に立ててプラズマイオン注入処理を行うことができる。本発明では、プラズマイオン注入による改質により、当該カテーテル材料の細胞接着性および生体糊接着性は著しく向上することができる。

20

30

【0016】

注入するイオン種としては特に限定されず、 H^+ 、 He^+ 、 C^+ 、 N^+ 、 Ne^+ 、 Na^+ 、 N^+ 、 O^+ 、 Ar^+ 、 Kr^+ 等が例示される。上記の中でも、 He^+ 、 Ne^+ 、 Ar^+ 、又は Kr^+ が特に好ましい。

【0017】

上記のようなガスの導入速度は例えば5~50ml/minとし、処理中の圧力は $1.0 \times 10^{-1} \sim 1.0 \times 10^{-4}$ torrとすることができる。試料に対する印加電圧は、例えば0~-50.0kVとすることができ、好ましくは0~-20.0kVとすることができる。また、プラズマイオン注入の処理時間は本発明の効果は達成できる限り特に限定されないが、通常は1分~3時間、好ましくは5分から1時間とすることができる。処理時間が1分未満では本発明の効果は十分に達成することができないため好ましくなく、また処理時間が3時間を超えるとカテーテル材料の構造が破壊されやすくなるので好ましくない。

40

【0018】

上記したようにシリコンなどのカテーテル材料に対してプラズマイオン照射を行うことによって、細胞接着性と、生体由来接着剤（フィブリン糊）の接着力とを大幅に向上させることが可能である。細胞接着性向上の理由としては表面の炭素化、官能基の導入によるタンパク接着量の増加が考えられる。また、フィブリン糊接着力向上の理由としては表面の炭素化、表面積の増大が考えられる。本発明のカテーテルでは、カテーテル導入初期はフィブリン糊がカテーテルにしっかりと接着し、またフィブリン糊が分解吸収された後

50

は生体組織がカテーテルにしっかりと接着するため、トンネル感染の防止に有効である。

以下の実施例により本発明をより具体的に説明するが、本発明は実施例によって限定されることはない。

【実施例】

【0019】

(1) 概要

臨床の場で使用されているシリコーンにプラズマイオン照射を施し、生体接触部分を改質した。改質効果は生体由来接着剤を用いた引張り強度試験、生体外細胞接着試験にて評価した。改質した試料表面はAFM、RAMAN、RBSによってモルフォロジー、組成、結合状態等を測定し、上記特性改善効果との関連を検討した。

10

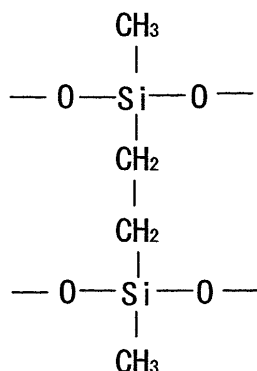
【0020】

(2) 試料作製

シリコーン材料として、東芝シリコーン社製の型番：THE740（ポリオルガノシロキサンと二酸化珪素を混合し、プレスしたもの）を使用した。構造は以下のように二つのSi-O鎖が結合している。

【0021】

【化1】



20

【0022】

試料作製はプラズマイオン照射法によった。プラズマイオン照射法はプラズマ中に曝した試料に対して負の高電圧パルス印加することによりイオンを吸引し、試料表面に照射する方法である。プラズマの生成方法としては平行平板電極やループアンテナ等を用いて生成する方法もあるが、今回は試料に直接高周波を印加する方法を用いた。照射体系の模式図を図1に示す。この方法の利点は試料全体を取り囲む形でプラズマが生成する点にある。図2にイオンが照射される原理を示す。まず高周波（RF）パルス印加し試料周辺のガスを電離してプラズマを生成する（図2(a)）。プラズマが消滅する前に高電圧負パルス印加して正に帯電したイオンを引きつけ、照射する（図2(b)）。本手法は対照が導電性かどうかに関わらず、イオンを照射することが可能である。試料がシート状の場合には導電性両面テープを用いて試料ホルダーに貼り付け、カテーテル（筒状）の場合にはその内径にほぼ等しい針金を差して試料ホルダー上に立てて処理を行った。

30

40

【0023】

イオン種（導入ガス）はHe、Ar、Krとし、ガス導入速度は20cc/min、処理中の圧力は 1.0×10^{-2} torrとした。印加電圧は0、-2.5、-5.0、-7.5、-10.0kVとした。処理時間は図5で60分と示したもの以外は全て30分とした。

【0024】

また、高周波パルス幅は30 μ sec、高電圧負パルス幅は10 μ secとし、RFパルス終端と高電圧負パルス始端との間隔は25 μ secとした。RFの出力は500W、パルスの繰り返し数は2kHzである。照射中にオシロスコープにて測定した電流および電圧の一例を図3に示す。

【0025】

(3) 結果

50

(1) フィブリン糊接着力の向上

イオン照射したシリコンシートを5mm×15mmの短冊状に切断し、同じサイズの厚紙とフィブリン糊を用いて接着した。この時接着面は5mm×5mmとなるようにした(図4)。常温で2時間乾燥した後、水平方向に一分間当たり5mmの速度で引張りながら剥離時の荷重を測定した。厚紙とフィブリン糊は強固に接着するため、剥離するのは常にシリコンと糊の界面である。測定にはアイコーエンジニアリング株式会社製横型デジタル式荷重測定器 Model2255を用いた。図5は未処理試料、10kV-Ar-1hour、10kV-Ar-30min、Arプラズマ曝露のみの試料に対して剥離時荷重を測定した結果である。プラズマ曝露によってフィブリン糊の接着力は未処理の1.5倍程度に向上し、イオン照射を加えることにより最大で未処理の2.5倍程度まで向上することを示した。10kVよりも低いエネルギーで照射した場合にも同様の接着力向上が見られた。

10

【0026】

(2) 表面形態の変化

図6は(a)未処理、(b)Ar-5kV-30min、(c)Ar-10kV-30min処理試料のAFM像である。処理電圧の上昇により表面粗さが増大する。表面積(接着面積)の増大がフィブリン糊の接着力向上の一因であると考えられる。また、谷の部分にフィブリン糊が侵入することにより、特に横方向への引張りに対する強度が増すと考えられる。

【0027】

(3) 細胞接着性の変化

図7は(a)未照射および(b)Ar-7.5kV-30min処理試料に対して、マウス由来の線維芽細胞を播種し培養三日目の光学顕微鏡像である。細胞数に明らかな差が出ているが、ここでは表面に接着している細胞(細長)と接着していない細胞(円形)との割合に着目する。横軸に負パルス電圧、縦軸に細胞接着率を表したものが図8である(いずれも導入ガスはAr、処理時間30分)。未処理試料に比べ、負パルス電圧0~7.5kVの間で細胞接着性の著しい向上が見られた。一方負パルス電圧10kVでは未照射と同程度の細胞接着性であった

20

【0028】

(4) 表面組成の変化

図9にArプラズマイオン照射したシリコン試料のRBSスペクトルを示す。処理時間はいずれも30分である。未処理試料およびパルス電圧0kV試料を除いて、試料表面には照射イオンであるアルゴンとおそらく真空チェンバー内壁から叩き出されたと思われる鉄の存在が確認された。これらの元素は微量であり、さらに表面に露出しているのはごく一部であることからフィブリン糊接着力、細胞接着性に及ぼす影響はほとんど無いと考えられる。パルス電圧の上昇に伴い、試料表面におけるSi、Oの減少が見られる。相対的にCの割合が増大しており、表面形状とともにフィブリン糊接着力、細胞接着性を変化させる要因となっている。

30

【0029】

図10のラマンスペクトルからは、パルス電圧の上昇によるメチル基(2900cm^{-1} 付近)の減少がみられ、シリコンの構造が破壊されていることが分かる。一方10kV照射においてグラファイトに由来するピーク(1560cm^{-1} 付近)およびアモルファス炭素に由来するピーク(1350cm^{-1} 付近)が顕著になっている。このことからパルス電圧上昇によって表面炭素化が促進されていることが分かる。

40

【0030】

(1)~(4)のまとめ

以上の結果より、シリコンに対するプラズマイオン照射によって細胞接着性と生体由来接着剤(フィブリン糊)の接着力を大幅に向上させることが可能であることが示された。細胞接着性向上の理由としては表面の炭素化、官能基の導入によるタンパク接着量の増加が考えられる。また、フィブリン糊接着力向上の理由としては表面の炭素化、表面積の増大が考えられる。本手法をカテーテル表面に適用することにより、カテーテル導入初期はフィブリン糊が、フィブリン糊が分解吸収された後は生体組織がそれぞれカテーテルにしっかりと接着するため、トンネル感染を防止に有効であると考えられる。

50

【0031】

(5) フィブリン糊接着試験について

図11はフィブリン糊のせん断強度測定試験を三種類のイオンで行った結果である。ヘリウムの0kV(プラズマ曝露のみ)を除いて大幅に接着力の増加が確認された。また、印加電圧とせん断強度は比例している。

【0032】

(6) 細胞接着試験について

図12は細胞接着率および細胞数の照射電圧依存性を三種類のイオンについて表したものである。細胞接着率、細胞数ともに一旦増加し、極大値を取った後減少に転じている。特に細胞接着率においてはイオンの質量数が高いほど極大点が低電圧側に寄っており、同じ電圧であれば重いイオンの方が改質速度が大きいことが分かる。

10

【0033】

(7) FT-IR測定結果について

図13はアルゴン照射試料のFT-IR(フーリエ変換赤外分光)スペクトルである。図中のAおよびBの位置はそれぞれ水酸基(-OH)と吸着水に対応している。処理電圧の上昇に伴い、これらの量が増加していることが分かる。この結果より表面は親水性へと変化していることが予想される。図中のCの位置はカルボニル基(C=O)に対応している。5kVおよび7.5kVではピークが現れているが、10kVでは不明瞭になっている。細胞接着性の挙動と一致しており、表面への細胞接着の足場となるタンパクの吸着に何らかの役割を果たしている可能性がある。

20

【図面の簡単な説明】

【0034】

【図1】図1は、プラズマイオン照射装置の概要を示す。

【図2】図2は、イオン照射の原理を示す。

【図3】図3は、RFパルスおよび高電圧負パルスを示す。

【図4】図4は、フィブリン糊接着力試験片(横面から見た図)を示す。

【図5】図5は、フィブリン糊接着力試験結果を示す。

【図6】図6は、AFMによる表面モルフォロジ観察結果を示す。

【図7】図7は、細胞接着状態観察の結果を示す。

【図8】図8は、細胞接着率の変化を示す。

30

【図9】図9は、Arプラズマイオン照射したシリコーン試料のRBSスペクトルを示す。

【図10】図10は、Arプラズマイオン照射したシリコーン試料のラマンスペクトルを示す。

【図11】図11は、フィブリン糊接着試験の結果を示す。

【図12】図12は、細胞接着率および細胞数を示す。

【図13】図13は、アルゴン照射試料におけるFT-IRスペクトルを示す。

【 図 3 】

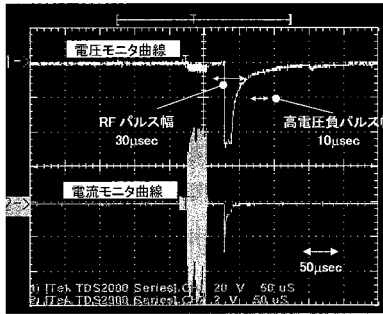


図3 RFパルスおよび高電圧負パルス

【 図 4 】

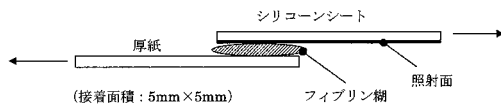


図4 フィブリン糊接着力試験片 (横面から見た図)

【 図 5 】

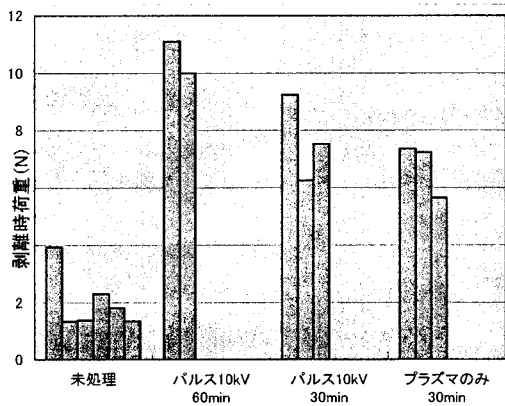


図5 フィブリン糊接着力試験結果

【 図 8 】

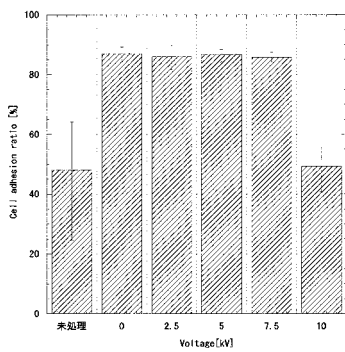


図8 細胞接着率の変化

【 図 9 】

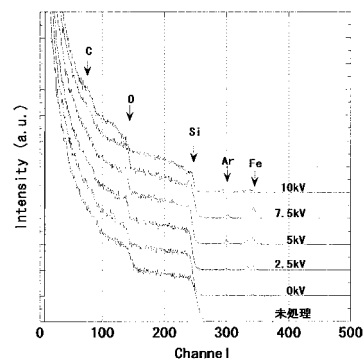


図9 Arプラズマイオン照射したシリコン試料のRBSスペクトル

【 図 10 】

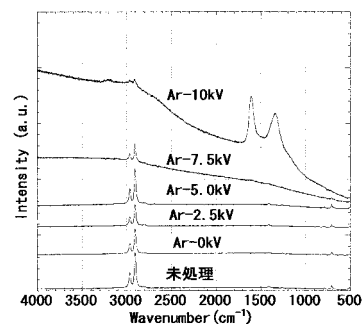
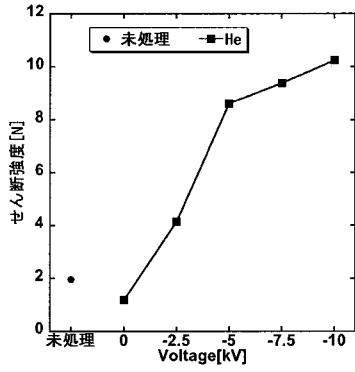
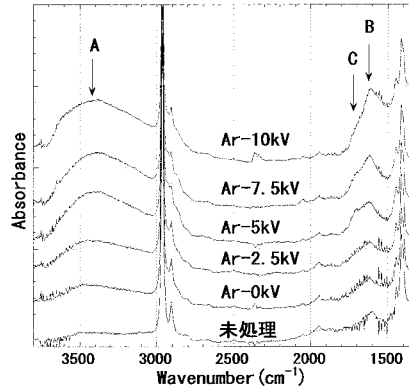


図10 Arプラズマイオン照射したシリコン試料のラマンスペクトル

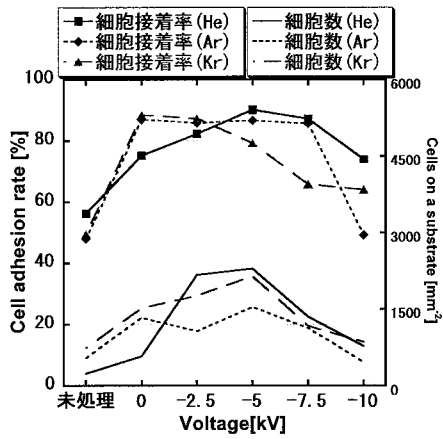
【 図 1 1 】



【 図 1 3 】



【 図 1 2 】



【 図 1 】

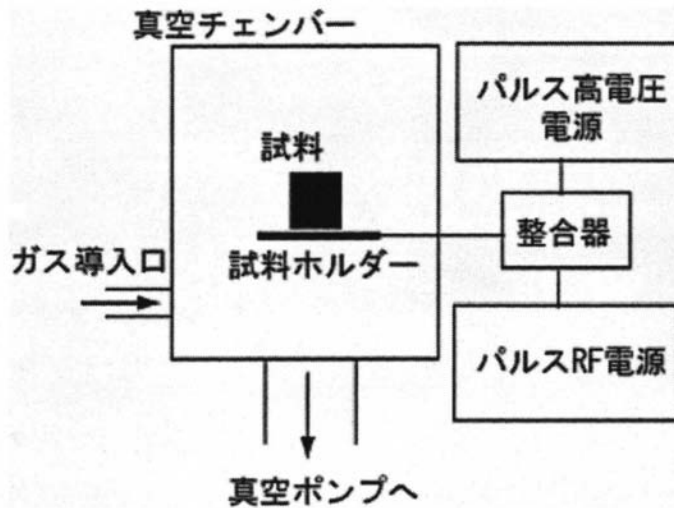


図1 プラズマイオン照射装置の概要

【 図 2 】

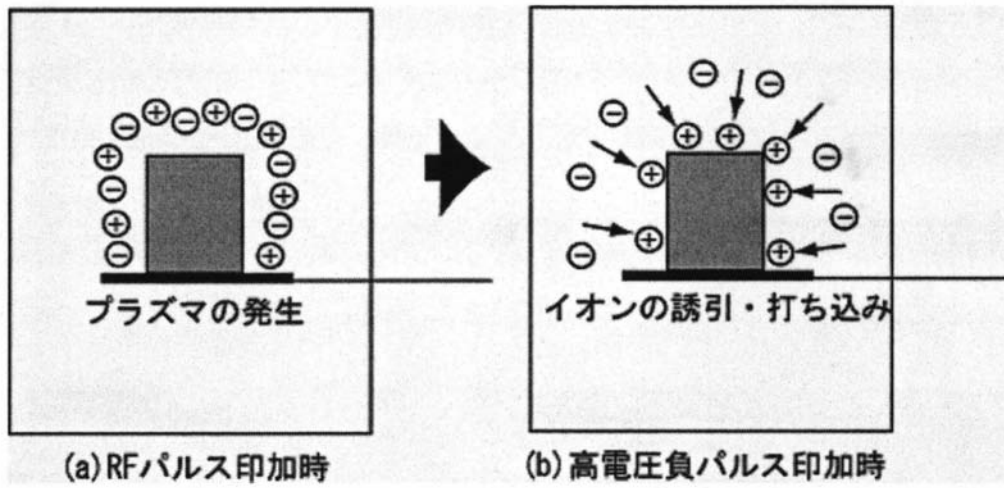


図2 イオン照射の原理

【 図 6 】

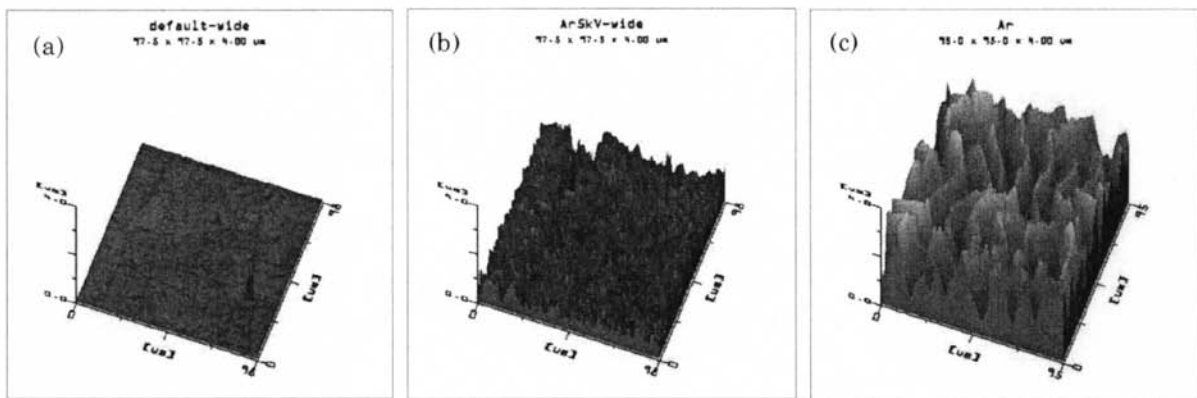


図6 AFMによる表面モルフォロジー観察結果

【 図 7 】

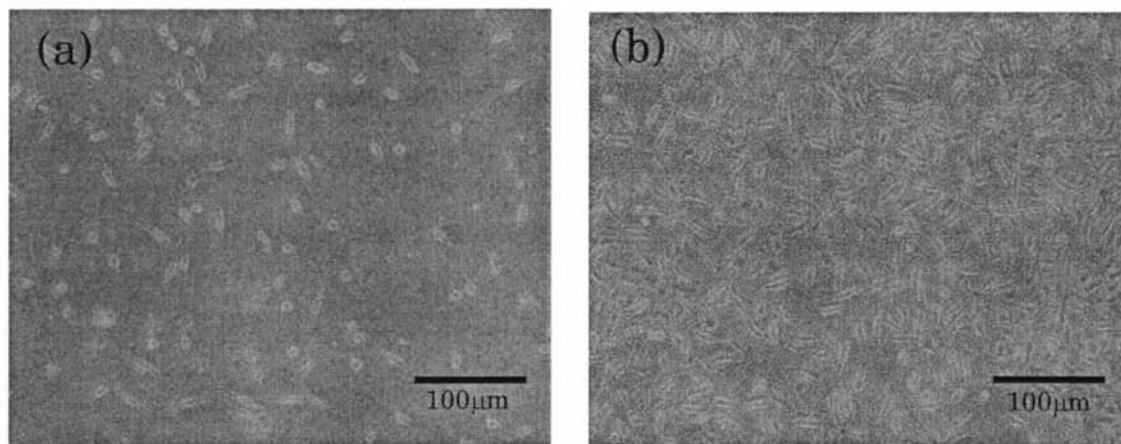


図7 細胞接着状態観察結果

フロントページの続き

Fターム(参考) 4C081 AC08 BB04 CA02 CA21 CA27 DA03 EA15
4C167 AA02 AA03 BB05 BB42 CC06 CC07 CC08 FF01 GG03 GG04
GG05 GG06 GG42 GG45 HH07 HH08 HH16