

2004年1月30日  
独立行政法人 理化学研究所  
東京女子医科大学

## イオンビーム照射で人工硬膜の生体適合性が大幅に向上

### - 脳外科手術後の髄液漏を防ぎ、動脈瘤治療にも有効な新手法 -

独立行政法人理化学研究所（野依良治理事長）と東京女子医科大学（高倉公朋学長）および財団法人化学及血清療法研究所（内野矜自理事長）は、イオンビーム照射で人工硬膜の表層を改質し、術後髄液漏を防ぐことができました。東京女子医科大学脳神経外科（堀 智勝教授）氏家 弘講師と理研先端技術開発支援センター（岩木正哉センター長）ビームアプリケーションチームの鈴木嘉昭 前任研究員及び財団法人化学及血清療法研究所内田隆徳 研究員らによる研究成果です。

人工硬膜<sup>\*1</sup>として広く用いられている「延伸ポリテトラフルオロエチレン（ePTFE : expanded PolyTetraFluoroEthylene）」は、フィブリン糊<sup>\*2</sup>の接着性や周囲組織との生体適合性に乏しいため ePTFE と硬膜の間や縫合による針穴などのわずかな隙間から髄液漏が生じる危険性があります。

本研究では、ウサギ硬膜の修復実験を行い、イオンビーム照射<sup>\*3</sup>による表面改質でフィブリン糊及び細胞の接着性の大幅な向上が認められ、未処理の ePTFE では髄液漏が生じましたが、イオンビーム照射した ePTFE では髄液漏が生じませんでした。この材料を、東京女子医科大学脳神経外科にて経鼻的下垂体腫瘍<sup>\*4</sup>摘出手術中に髄液漏を伴った 20 症例に対して使用したところ、1 例は髄液漏を再発したが 19 例では術後髄液漏を防ぐことができました。この材料は人工硬膜だけでなく、動脈瘤治療用材料としての可能性も示唆します。

本研究成果は、2月3～4日・石川県金沢市で行われる『第14回日本間脳下垂体腫瘍学会』において発表されます。

## 1. 背景

脳外科手術の際、代用硬膜として延伸ポリテトラフルオロエチレン（ePTFE）が広く使用されています。ePTFE はポリテトラフルオロエチレン（PTFE）を延伸加工したもので、その分子構造はフッ素原子が炭素原子鎖を均一に覆って保護する形になっているため、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリスチレン等と違い、生体内で化学的に非常に安定であり、また組織との反応性がきわめて低いという特色を有します。そのため、人工血管・人工心膜・人工腹膜・歯周組織再生誘導法における遮へい膜等、生体材料として広く使用されています。

しかし、人工硬膜として使用した場合、生体反応性の低さは、その長所であるとともに、ePTFE と周辺組織の間や縫合時の針穴から髄液漏が生じるという欠点となります。このような髄液漏を防止するため、縫合糸や縫合方法が工夫されフィブリン糊が使用されていますが、確実に予防することは難しいのが現状です。理研は東京女子医科大学との共同研究でイオンビーム照射しフィブリン糊接着性、組織適合性を大幅に改善することに成功し、臨床使用に至りました。

## 2. 研究手法と成果

研究チームは、高分子材料にイオンビームを照射することによって、高分子表面を改質し、抗血栓性、細胞接着性などの性質を制御することができ、生体材料への応用が可能であることを報告してきました。人工硬膜(ePTFE)に関しても、イオンビーム照射で ePTFE が細胞接着性を取得することを見だし(図 1)、今回、硬膜との接着性を有しかつ脳実質との癒着を引き起こさない、人工硬膜として理想的な性質を得るためのイオンビーム照射条件を検討しました。

ePTFE 人工硬膜に対して、理研 200 kV イオン注入装置でイオンビーム照射を行いました。イオン種は 4 種の希ガスで 1 価正イオン  $^4\text{He}^+$ ,  $^{20}\text{Ne}^+$ ,  $^{40}\text{Ar}^+$ ,  $^{84}\text{Kr}^+$ 。加速エネルギーは 150keV、照射量は  $1 \times 10^{14}$ ,  $5 \times 10^{14}$ ,  $1 \times 10^{15}$  ions/cm<sup>2</sup> の三種を選択しました。

各種イオンビーム照射 ePTFE と硬膜との接着・密閉効果を分析するため、ウサギ硬膜欠損部へ試料の埋め込み実験を行ったところ、すべてのイオンビーム照射試料はフィブリン糊を塗布した直後からフィブリン糊を介して生体硬膜および頭蓋骨と確実に接着しました。 $\text{Ar}^+$   $5 \times 10^{14} \sim 1 \times 10^{15}$  ions/cm<sup>2</sup>,  $\text{Kr}^+$   $1 \times 10^{14} \sim 1 \times 10^{15}$  ions/cm<sup>2</sup> 照射 ePTFE は特に強固に接着し、接着後は用手的に力を加えても引き剥がすことは出来ないほど強固なものでした。また術中髄液漏はフィブリン糊によって抑えられました。

ePTFE と硬膜との接着状態および硬膜の再生状態を観察するため、ウサギへの 1 ヶ月間留置後の修復状態を未照射 ePTFE と各種イオンビーム照射 ePTFE の間で比較しました。未照射 ePTFE では髄液漏が発生しており、図 2 に示しますように ePTFE の両面ともに皮下結合組織の接着はなく、炎症反応を伴い、硬膜の再生もほとんど見られませんでした。一方、すべてのイオンビーム照射 ePTFE では、1 ヶ月後再開頭時に髄液漏は認められませんでした。ePTFE のイオンビーム未照射面には組織は接着していませんでしたが、イオンビーム照射面では硬膜あるいは再生した硬膜と強く接着していました(図 3)。

これらフィブリン糊、細胞、組織の接着性の向上は赤外分光分析、走査型電子顕微鏡による分析により、基本的にはイオンビーム照射により ePTFE の結合は切断され、原子再配列が生じてカルボニル基(>C=O)などの新たな結合の生成により親和性が高まり、かつ表面形状としての多孔性がイオンビーム照射による照射損傷(分子の結合切断)により大きくなり(図 4)、入り込んだフィブリン糊のアンカー効果が高まることによると考えられます。

これらのイオンビーム照射条件で最適な条件 ( $\text{Ar}^+$ イオン、加速エネルギー150 keV、照射量  $5 \times 10^{14}$  ions/cm<sup>2</sup>) にて作成した試料を東京女子医科大学脳神経外科にて同大学の医学倫理委員会の承認を得た後、経鼻的下垂体腫瘍摘出手術中に髄液漏を伴った 20 症例に対して使用したところ、1 例は髄液漏を再発しましたが 19 例では術後髄液漏を防ぐことができました。

## 3. 今後の展開

今回の成果は新規人工硬膜としての有用性についてのものですが、フィブリン糊接着性、組織適合性を有する ePTFE は様々な状況で使用可能です。たとえば脳動脈瘤の治療法は開頭手術による動脈瘤ネック部分のクリッピング、または脱着型コ

イルを用いた血管内治療による動脈瘤部の血栓形成による方法が一般的です。しかし、ネックを有さない脳動脈瘤や動脈瘤そのものから血管の分岐が出ている場合等、クリッピングが不可能な場合や部分的なクリッピングしかできない場合があります。その際には、延伸ポリテトラフルオロエチレンシート、ガーゼ、筋膜などによる動脈瘤のラッピング後、フィブリン糊と呼ばれる生体組織接着剤による固定が行われますが、現時点でこれらの材料を用いた動脈瘤破裂防止効果は不完全です。この治療に今回のイオンビーム照射した ePTFE を用いることによって組織との接着性が良好であるため強力な動脈瘤破裂防止効果が期待されます。

(問い合わせ先)

独立行政法人理化学研究所

先端技術開発支援センター ビームアプリケーションチーム

前任研究員 鈴木 嘉昭

Tel : 048-467-9359 / Fax : 048-462-4623

東京女子医科大学

脳神経外科 講師

氏家 弘

Tel : 03-3353-8111 / Fax : 03-5269-7438

財団法人化学及血清療法研究所(化血研)

学術第一課 研究員

内田 隆徳

Tel : 096-345-6500 / Fax : 096-344-9269

(報道担当)

独立行政法人理化学研究所 広報室

Tel : 048-467-9272 / Fax : 048-462-4715

Mail : koho@riken.jp

## <補足説明>

### ※1 硬膜および人工硬膜

頭蓋骨内にあつて脳実質を保護する三層の膜（軟膜，クモ膜，硬膜）のうち、硬膜は最も硬く、三層の中で最外層に存在し、頭蓋骨の内側骨膜でもある。

現在、自己筋膜以外に硬膜補填材料として使用可能な素材は、厚生労働省が認可している ePTFE(expanded polytetra-fluoroethylene)のみである。高分子材料である ePTFE は生体に対して接着性が乏しい。この性質は脳と癒着を生じないという面では優れている。また収縮性に乏しいため針穴から髄液が漏出してしまい特殊な縫合糸を使用して縫合を行う必要がある。さらに生体接着性がないため縫合面の隙間からも髄液漏が生じる可能性が高い。

## ※2 フィブリン糊

血液の凝固は、血小板が集まり血液凝固因子が次々に連鎖反応して、ノリ状に固まることで終わる。このノリ状に固まるのは、フィブリノゲンがトロンビンの作用によりフィブリンに変換されることによるもので、このノリ状のフィブリンを生理的な接着剤として利用するのがフィブリン糊製剤である。各種の手術の際に使用され、肺から空気が漏れ出す場合や、脳硬膜縫合部から髄液が漏れ出す場合の、組織の接着・閉鎖などを目的に使用される。

## ※3 イオンビーム照射技術

表面・表層加工技術は新しい優れた機能や複合機能を持つ表面表層を形成する手法として発達してきた。この技術には母材の性質を変化させずに母材表層のみを改変する方法と表面上に新しい層を形成する方法とがある。イオン注入法（イオンビーム照射技術）は前者にあたり、添加効果を目的にした例ではすでにシリコンへの不純物添加法として確立された技術である。

## ※4 下垂体腫瘍

下垂体腺腫とは、ホルモンの中枢である脳下垂体に発生した腫瘍である。脳下垂体は鼻の付け根の奥のトルコ鞍という頭蓋骨のポケットのようなどころにある。脳腫瘍の約15%がこの腫瘍でありそれほど稀な病気ではありません。この病気の原因は不明であるが、子孫に遺伝する病気ではない。

図1 ePTFEにイオンビーム照射（Ar<sup>+</sup>イオン、加速エネルギー150 keV、照射量 $5 \times 10^{14}$  ions/cm<sup>2</sup>）した円形部分への繊維芽細胞の接着（培養1日目）

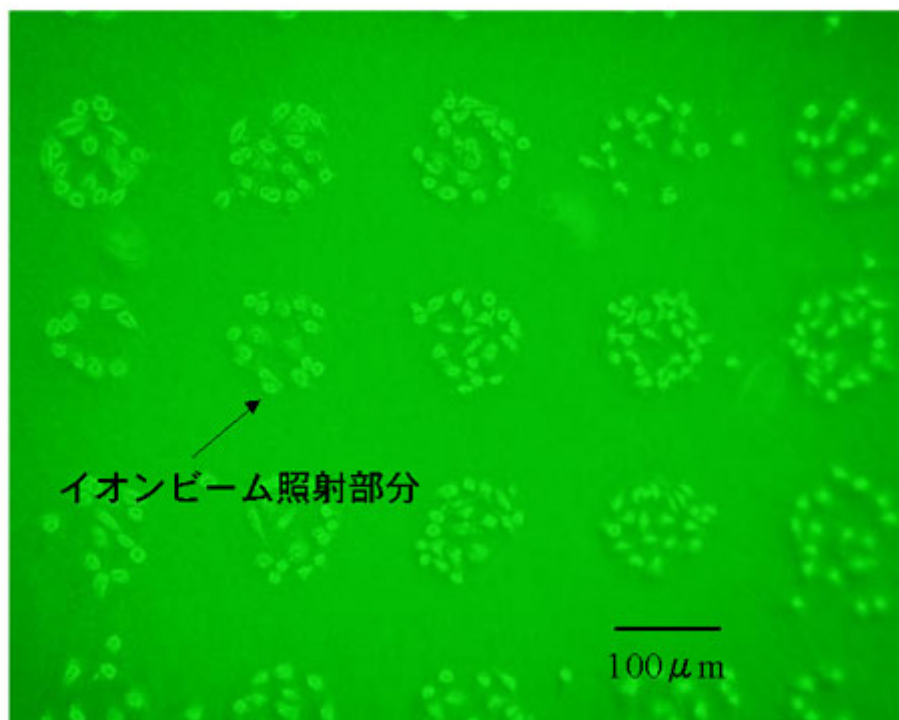


図2 未照射ePTFEのウサギ硬膜置換実験後（1ヶ月）の組織写真。  
未照射ePTFEでは髄液漏が発生しており，図に示すようにePTFEの両面ともに組織の接着はなく，炎症反応を伴う。

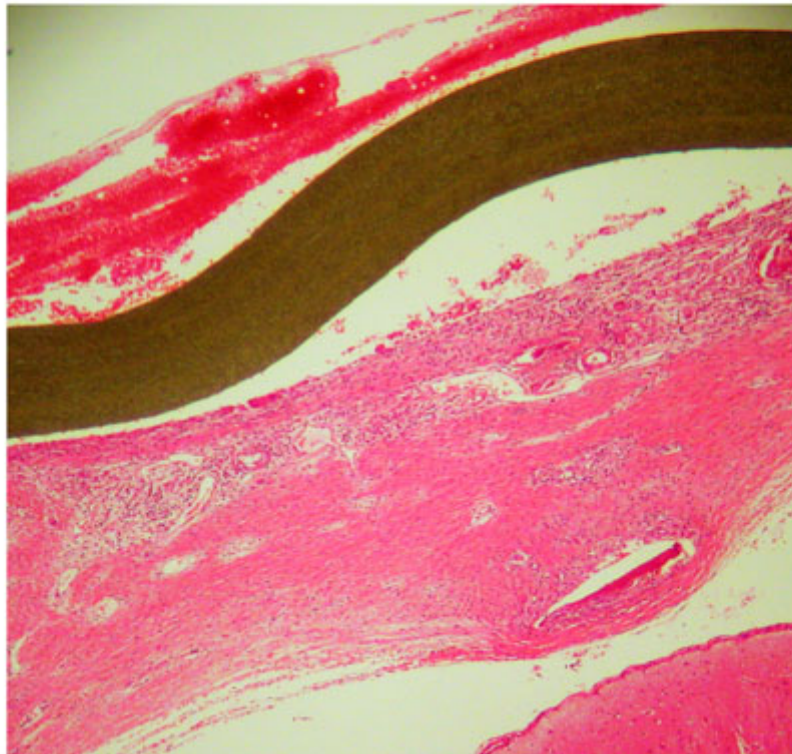


図3 イオンビーム照射ePTFEのウサギ硬膜置換実験後（1ヶ月）の組織写真。  
イオンビーム照射面では硬膜あるいは新生硬膜と強く接着する。

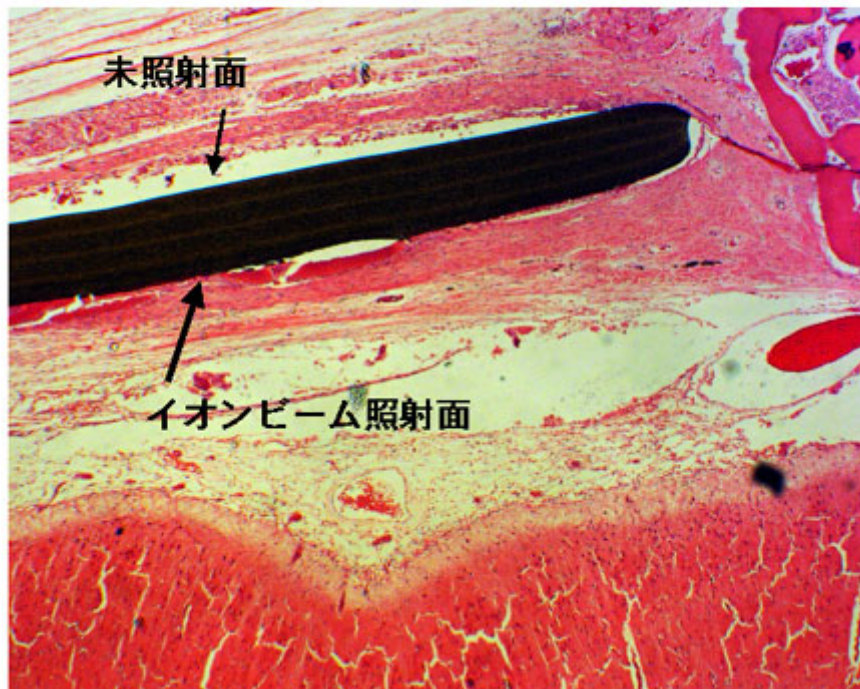
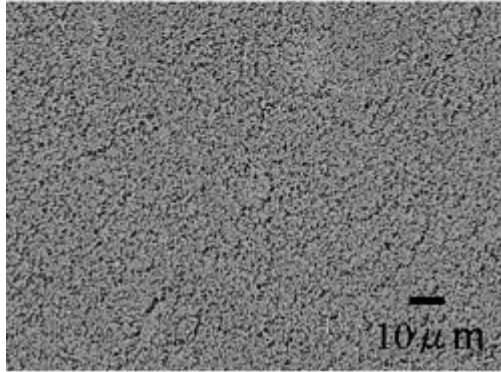




図4 イオンビーム照射による表面形状変化（走査電子顕微鏡写真）

未照射人工硬膜



イオンビーム照射人工硬膜  
Ar<sup>+</sup>イオン、加速エネルギー150 keV、  
照射量 $5 \times 10^{14}$  ions/cm<sup>2</sup>

