

「第6回横浜総合病院・桐蔭人間科学工学センター 合同研究発表会」の紹介

稲田 祐二

桐蔭人間科学工学センター

(2000年3月15日 受理)

1993年(平成5年)桐蔭横浜大学工学部と横浜総合病院によって構成された桐蔭人間科学工学センター(Toin Human Science and Technology Center, HUSTEC)が開設されて以来7年が経過した。工学の進歩は医療の進歩と密接な関係にあり、又医療の問題点を工学が解決する関係にある。実際本学工学部にはロボット、医用電子、超音波、バイオサイエンス及びバイオテクノロジーを専門とする講座、いっぽう病院には内、外、脳、神経、皮膚、眼、歯、産、循環、整形等の科があり、両者の協力による新しい医療を目指している。上述の関係を更に深くするため、平成11年度より当大学に医用工学科が発足し、病院との関係が一層深くなり今後の発展

が期待される。

本稿では平成11年(1999年)11月27日(土)横浜総合病院・桐蔭人間科学工学センター合同研究発表会が桐蔭横浜大学法学部の204教室で開催されたが、その中で病院・桐蔭との共同研究10演題について紹介する。

〈実行委員会〉

委員長: 高野 恵雄(横浜総合病院)

副委員長: 久保 博嗣()

常任委員: 稲田 祐二・カワン スタント

西村 裕之・川島 徳道

(桐蔭横浜大学)

吉水 信裕・秋本 伸

石神 昌昭(横浜総合病院)

鎌田 純次(HUSTEC事務局)

1. 燐酸カルシウム系セラミックス複合焼結体の強度特性

桐蔭横浜大学 工学部¹

ミヤオカンパニーリミテッド²

情報ネットワークゆうゆ³

百足 邦彦¹・横田 寛¹・伊藤 浩²

加藤 直行³・辻 毅一¹・倉持内武¹

川島 徳道¹

第三燐酸カルシウムは、生体適合性がある。医用材料への適合性について検討するために、第三燐酸カルシウムについて必要な基礎

データを得ることを目的とした。組成の異なる第三燐酸カルシウム $\{Ca_3(PO_4)_2\}$ 一灰長石 $(CaAl_2SiO_6)$ 複合焼結体を調製し、第

三磷酸カルシウムの含有量 0、40、50 及び 60 % の計 4 種類の曲げ試験片を製作した。第三磷酸カルシウムの含有量の変化に伴う静的強度及び疲労強度特性を調査した。又、ビッカース硬度計を用いた IF 法による破壊靱性値 K_{Ic} を求め、 K_{Ic} と静的強度の統計的性質についても検討した。その結果、以下のことが得られた。

(1) $Ca_3(PO_4)_2$ の含有量を増加するにつれて強度は増加傾向を示し、 $Ca_3(PO_4)_2$ の含有量 60 % の受納材およびき裂材の破壊強度は共に他

の含有量に比べて高い値を示した。

(2) $Ca_3(PO_4)_2$ の含有量 60 % の破壊靱性値は灰長石単独と同程度の値を示した。

(3) $Ca_3(PO_4)_2$ の含有量の相違による破壊靱性と破壊応力には相関関係は認められなかった。

(4) $Ca_3(PO_4)_2$ の含有量の相違により、 σ_F と K_{Ic} の統計的性質が異なっていた。本供試材の信頼性評価に際しては σ_F と K_{Ic} のワイブル係数 C の差異に対して充分配慮することが必要と考えられる。

2. 透析患者の皮膚搔痒症に対する外用剤試作のアプローチ

横浜総合病院 薬剤科¹

横浜総合病院 腎センター²

横浜総合病院 内科³

桐蔭人間科学工学センター⁴

吉村 千枝¹・南部 里歩¹・牧野 明美¹

相沢 裕之¹・竹内 伸一¹・関根 寿一¹

大野 孝子²・山本裕美子²・関口 達也²

小柴 弘巳³・高野 恵雄³・石神 昌昭³

大熊 敦雄⁴・野口 幸紀⁴・二見 瑞子⁴

稲田 祐二⁴

透析患者の約 8 割が、皮膚搔痒症の経験があるといわれている。搔痒は、日夜別なく、かつ長期に続くため、二次的にいらいら感や不眠を生じ、患者の QOL を著しく低下させる要因となっている。

搔痒症の原因として、老人性の皮膚乾燥、長期間の透析による発汗障害、酸化ストレスに対する防護機能の破綻による脂質代謝異常、そして、膜不適合や副甲状腺機能亢進による肥満細胞が増加と、それに伴うヒスタミン・セロトニンなどのケミカルメディエーターの放出等が考えられているが、未だ不明な点も多く、単独ではなく複数の因子が複雑

に関与しているといわれている。

そこで、我々は、『皮膚乾燥』『発汗障害』『脂質代謝異常』の 3 つの原因に焦点を当て、それらに当てはまる患者をグループ化し、ヒスタミンの関与も考え、それぞれに HD、HD 2 軟膏、カテキン・馬油ローションを試作した。

また、軟膏の効果を見るために、白取の痒みの分類を参考にフェイススケールを作成した。それをを用いて透析患者に試作軟膏使用時およびレスタミン使用時のアンケートをとり、痒みの程度をスコア化し、両剤のスコアの差より効果判定を行った。

HD軟膏は高齢の方において、HD 2軟膏は透析歴の長い方において効果が見られた。カテキン・馬油ローションは現在試作中で

あるが、今後透析掻痒症、アトピー性皮膚炎に対する外用剤としての効果を検討していきたい。

3. 関節拘縮再現装置の研究

桐蔭横浜大学 工学部¹
横浜総合病院 リハビリテーション科²
横浜総合病院 脳神経外科³

箱木 北斗¹・矢野 秀典²・吉水 信裕³

膝関節拘縮におけるリハビリ治療装置を開発し、改良を進めてきた。装置は、脚の最大曲げ角度の時に、加圧力が最大となる症例が多いことから、角度データを基にして位置、力制御を切り替えるハイブリッド方式を用いてきた。しかし、治療初期において、治療の加圧力より脚の自重がまさる場合、加圧力を減じても膝の曲げ角度が増大する場合など、必ずしもその条件を満たさないことがある。前者の場合、安全のための力制限が脚の移動中に作動し、拘縮点まで移動が出来なくなる。また、後者の場合、力—位置制御の切替点がずれ、適切な加圧動作とならない可能性がある。現在これらの問題を解決するべく速度切替型ハイブリッド制御による装置を開発している。それには、装置の動作確認や安全性の検証が不可欠となる。一方、初期患者は、特性が一様でなく、また、微弱な力でも患部に損傷を与える危険性が高い。そこで、リハビリ治療装置に装着し、膝関節拘縮患者の脚を代替できる機能、つまり患者特有の反力を発生する装置が必要となる。この装置の基本概念と拘縮物理モデル構築および物理パラメータ推定結果について報告する。

装置の概念は、人の脚の形状を模擬した機

構部に、サーボモータを接続し、脚の移動や加圧治療における反力をモータにより再現させようというものである。機構部を操作した曲げ角度に対する関節拘縮の反力は、弾性、粘性、脚の自重力による物理モデルをつくり、これをコンピュータで計算し、サーボ機構に送り返す、いわゆるバイラテラルサーボ機構により生成する仕組みである。そこで必要となる物理モデルのパラメータは、臨床実験で得られた、患者のデータを基に推定した。また、パラメータは膝の曲げ角度毎に異なるため、いくつかの区間に分割し、それぞれのパラメータをスプライン関数で補完した。

その結果、拘縮点において、弾性、粘性抵抗とも大きな値を示した。また、粘性抵抗は、脚の移動中においても抵抗力を持ち、その値は、リハビリの経過に伴い、小さくなる傾向を示すことがわかった。拘縮の治癒状態を示す重要な要素として、今後も注目し、臨床実験を重ねて行きたい。

また、本装置は、関節拘縮の virtual reality であり、患者のパラメータを与えることにより、いつでも特定の拘縮の状態を、再現することから、拘縮治療の訓練装置としても使えるよう、今後の課題として検討したい。

4. リハビリ用平行棒を用いた簡易回復度推定装置の研究

桐蔭横浜大学 工学部¹
横浜総合病院 リハビリテーション科²

林原 靖男¹・松島 皓三¹・矢野 秀典²
阿川 恵美²

歩行障害のリハビリテーションにおいて、しばしば平行棒を用いた訓練が行われている。本研究では、このときに患者が平行棒に加える力を計測し、その依存の度合いから回復度を簡易的に推定する方法を提案している。提案方式は、簡単な装置で、患者および療法士に負担をかけることなく、患者の回復度を計測できると期待される。また、負担が少ないため、長期的な計測が可能となり、回

復の状況を時系列で得ることも容易であると考えられる。本発表ではまず、患者が平行棒に加える力と位置を計測する手法について述べ、その手法の妥当性を実験により検証する。次に、計測された力波形を、ファジー推論により処理し、回復度を推定する手法を提案する。これにより、一般の人が理解できる“良い”“やや良い”などの言語情報によって回復度を提示する装置の実現を目指している。

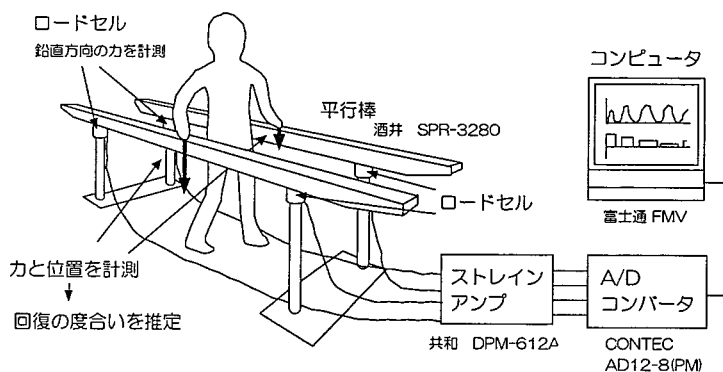


図. 装置の概念図

5. 塩化ビニルを用いた超音波擬似生体組織ファントム —経時安定性の確認と音速調整方法の検討—

桐蔭横浜大学 工学部

阿部 信之・竹内 真一・カワン スタント

超音波診断装置の開発、感度調整、診断評価および、超音波診断の研究のために生体組

織の代わりとなる擬似生体組織ファントムが必要とされている。従来、当研究室で開発し

たファントムや市販のファントムは空気中での経時安定性に問題があった。

本研究では、空気中においても経時安定性に優れたファントムの開発を行っている。ポリ塩化ビニル樹脂と可塑剤から得られるエラストマー状の材料は、空気中で安定していることから、様々な製品に使用されている。これを使用した塩化ビニルファントムは当研究室でも作製可能で、各種微粒子の混合も比較的容易である。今回の実験ではポリ塩化ビニル樹脂と可塑剤の配合比を変えた4種類のファントム試験片を作製した。作製日から200日間、超音波音響特性として音速、減衰係数の測定を行い経時安定性を確認した。また、

ファントムの実用化を目的として、大型のファントムを作製した。

実験の結果、音速は1380～1450(m/s)で誤差は1.2%となった。この音速は人体の軟部組織の音速よりやや遅い。減衰係数の値は0.25～3.5(dB/cm/MHz)の広範囲に分布し、人体のそれを完全に網羅していることが確認できた。大型のファントムの音響特性も計測したが、大型化による弊害は生じなかった。

今後の課題として、人体の音速により近づけるために、音速調整用の微粒子の混合や重合度の異なる塩化ビニルの使用等について検討する。

6. DDSを目的とした磁性バブルの開発

—マグネタイト及び有機磁性体を用いた磁性バブルの減衰定数の経時変化測定—

桐蔭横浜大学 工学部

渡会 浩・佐藤 敏夫・カワン スタント

微小気泡超音波造影剤（マイクロバブル）は、超音波の散乱特性が優れていることから注目され、従来の超音波診断装置では不鮮明な血管や癌組織等の画像を鮮明に表示でき、癌の早期発見に大きく期待されている。また、薬物の副作用を最小限に抑えるドラッグデリバリーシステム（DDS）の研究も近年盛んになりつつある。そこで我々は、当研究室で開発した界面活性剤系マイクロバブルに新たな機能を付加した機能付き超音波造影剤の開発を行っている。本研究は、DDSを目的とした機能付き超音波造影剤の開発を目的としている。使用する超音波造影剤は当研究室製の界面活性剤系マイクロバブルである。本研究の特徴は生体内でこのマイクロバブルを誘導し、目的とするガン細胞などの標的をターゲティングすることにある。そしてこのマイクロバブルに薬物を付加することで、誘導する薬物を超音波診断装置によってリアルタイ

ムに観測することが可能になる。本研究ではマイクロバブルを誘導する手段の一つとして、強磁性を示す磁性体をマイクロバブルに付加し、それに磁場を印加することでマイクロバブルを生体内で誘導することを検討している。今回、マグネタイトや有機磁性体等各種の磁性体を用いて、カルシウムイオンを用いた静電結合による磁性バブルを作製した。次に、マグネタイト及び有機磁性体を使ったバブルの超音波減衰定数の経時変化を比較することで、磁性バブルという観点で見たときの磁性体の優劣について検討した。実験の結果、通常のマイクロバブルとマグネタイトや有機磁性体を用いて作製した磁性バブルについて、それぞれ減衰定数の経時変化にはほとんど差がなく、磁性バブルは超音波造影剤マイクロバブルとしても安定していることを確認した。

7. ポリアニリン機能水の消毒効果の検討

桐蔭人間科学工学センター

川端 智人・森田 健一

水溶液系に電子伝達触媒としてポリアニリンを適用すると、通常の酸素還元系では起こり得ない溶存酸素の1電子還元が起こりスーパーオキシドが生成する。スーパーオキシドは後続反応によって過酸化水素やヒドロキシルラジカルを与えるため、ポリアニリン機能水は活性酸素水として殺菌・消毒効果を示す。

粉体の造粒により得られた顆粒ポリアニリンは利便性に優れており、簡易な活性酸素発生系である。特に、乾燥顆粒は発生量・殺菌能力ともに優れており、大腸菌を用いた殺菌

試験では水に対して2.5wt%の添加で全てのコロニーが消失することが明らかとなった。

一方、ポリアニリン修飾電極を用いる電氣的発生系は機能水の大量製造に適している。手洗いにおける手指の消毒効果をイソジン(ヨード液)と比較したところ、加温したポリアニリン機能水が現行法であるイソジン液の1/1000の濃度で同等の消毒効果を持つことが示された。

ポリアニリン機能水は、低環境負荷消毒技術として多様な展開が考えられる。

8. Comparative Genomic Hybridization(CGH)法によるヒト染色体コピー数異常の探索とその応用について

(株)保健科学研究所 第3検査部¹
東邦大学 医学部 第1内科²

神山 誠¹・日毛 和男²・竹内 康浩¹
ラリー W ハンキンズ¹

腫瘍細胞の染色体異常は、腫瘍の発生・分化・増殖に関与し、病型各々特異的な異常を形成していると推定されます。よって、腫瘍細胞で認められる病型特異的な染色体異常を同定することは、腫瘍発生のメカニズム解明に重要な手がかりを与えてくれることが考えられます。

実際、造血器腫瘍の染色体異常所見は、診断や予後判定に密接に関連しています。造血器腫瘍で病型特異的に認められる染色体異常の切断点を指標にして、詳細な遺伝子解析が行われた結果、幾つかの癌関連遺伝子が単離

されてきました。

しかし固形腫瘍においては、ほとんどが複雑な異常を有している為、病型特異的な染色体の同定は一般的に困難でありました。

本日よりご紹介致します CGH 法は、近年開発された分子細胞遺伝学的技術のひとつであり、全染色体をターゲットに染色体欠失、過剰、遺伝子増幅の有無をスクリーニングできる手法です。今後固形腫瘍における病型特異的な染色体異常の同定や、未知の癌関連遺伝子の発見の技法として期待されています。

9. 疾患感受性遺伝子の探索技術

桐蔭横浜大学 工学部
桐蔭人間科学工学センター

西村 裕之・落合 公子・上野 智雄・太田和健之
長谷川 久・根本 貴章・門間 幹男・逢田 雅人
三井 健一・小寺 洋・松島 瑞子・廣戸三佐雄
稲田 祐二

罹患人口の多い難病である自己免疫疾患や、成人病と呼ばれる糖尿病、高血圧などは多因子病であると言われる。このような疾患はひとつの遺伝子の欠損による遺伝病と異なり、複数の遺伝子の個性の組み合わせによって病気に罹りやすい体質（疾患感受性）が形成され、その上になんらかの外的なきっかけ（環境因子）が契機となって発症がもたらされると考えられている。

このような疾患の疾患感受性に関与している遺伝子についての研究は、従来は利用できる染色体上の遺伝子マーカーの数が限られていたため困難であった。近年ヒトやマウスのゲノム DNA 上に多数散在する単純な塩基の繰り返し配列（マイクロサテライト DNA）の多型が遺伝子マーカーとして利用されるようになった。また量的に測定される遺伝的形質（Quantitative trait）を支配する遺伝子座を検索するプログラムも開発され、複雑な病

態を示す難病についても連鎖解析が行われるようになった。今後ゲノム DNA 配列の個性についての情報に基づいて疾患感受性を推定し、発症の予防に役立てるための技術開発が必要になると予想される。

私たちは染色体 DNA の個性についての情報を与えるマイクロサテライト DNA 多型をできるだけ自動化された作業で効率よく解析し、難病の連鎖解析に役立てるための研究を行っている。また全身性エリテマトーデスのモデルである New Zealand Bank (NZB) 系マウスを用いて、自己免疫疾患の疾患感受性にかかわる遺伝子についての研究を行っている。今回は私たちが開発している研究システムと、自己免疫疾患を抑制する遺伝子についての研究成果を紹介し、あわせて今後発展すべき遺伝子の個性情報を利用する技術の動向についても展望を述べたい。

10. 失禁検出器及び消化器導通検査器の試作

桐蔭横浜大学 工学部

林 輝・時田 剛・松村 高明

(1) 失禁検出器（低価格設計の研究）：
〔現状〕粉末状電解質 (Na_2SO_4) とともに 1 対の金属電極アルミニウムを入れ折り畳ん

だ吸水性紙片を使い捨て導通センサーとし、これをおむつ内に装着し、1 対の微細なリード線で衣服の襟部に取り付けた発光ダイ

オードを光らす導通検出回路に接続した装置を製作し、実用化の改良を進めている。現在、各部の大きさは、導通センサー 25 × 15 × 3mm、検出回路φ 30 × 18mm、8.4gr、値段はセンサー 10 円、検出回路 120 円位。

〔課題〕(1) おむつ内のセンサー設置位置の選定方法、(2) 信頼性の向上、(3) 使用者が抵抗なく装着できる方法等の検討を進めている。

〔将来〕(1) 現在は電気抵抗の変化により失禁の有無を検出しているが、網状電極間のインピーダンス変化を検出する方式にすれば尿量、尿成分の測定も可能と思う。(2) 白金に換わり安価な硫化アンチモンを用いたガスセンサーが開発されたのでこれを用いた大使用の検出器の開発も進める予定。(時田)

(2) 消化器導通検査器 (柔軟機械設計の研究) :

〔動機〕 ゴム風船をアクチュエータに用いた

大腸鏡誘導装置の試作研究を続けてきた。しかし、これまで採用してきた構造では最小外径 25mm 以下に作るのは困難であり、構造の大改良が必要になり、検討中である。これより簡単な機能の消化器導通検査器の要求があるので、これまでに獲得した風船アクチュエータの技術を使ってその設計、試作をすすめている。

〔現状〕 摩擦抵抗に方向性を与えたゴム膜の外皮をもつφ 8 × 20mm 位のカプセル構造とし、内部に電磁石により衝突する 1 対の鉄塊をいれ、その慣性反力により走行するものを計画している。当面は外部の電源により駆動するリード線付きとし、将来は積み込んだ電池により駆動し、更に体外の交番磁界で駆動する予定である。

〔課題〕(1) 消化器内壁の物理的性質の調査、(2) 消化器内壁の形状・寸法の調査、(3) カプセル表面の異方性膜の製作、(4) 電力の供給方法、他。(松村)

おわりに

以上 10 演題の研究はいずれも桐蔭横浜大学工学部に新設された医用工学と関係深いもので、生体適合性材料 (1)、薬物として皮膚搔痒薬及び殺菌薬 (2、7)、リハビリ治療装置 : 関節拘縮再現装置、簡易回復度推定装置 (3、4)、超音波診断装置の開発 (5、6)、異常遺伝子及び自己免疫関係遺伝子 (8、9) 及びロボット : 失禁検出器及び消化器導通検査器 (10) の 6 項目に大別される。

それぞれの研究は一年毎に進歩し、実際臨床に役立つ可能性が増大しつつあることは、誠に喜ばしく、今後の発展が期待される。