

先端医療に対応する高機能臓器モデルに関する試験・研究開発

Research and development of highly functional organ model
corresponding to advanced medical treatment

葛西 裕、蛭名 暁史

医療技術が進歩し医師に要求されるスキルレベルが高度化している。そのため、このような高度なスキルを身に付けるための訓練用臓器モデルのニーズが高まっている。しかしながら現状の臓器モデルには感触や力学特性が実際の人体と異なるという課題があり、多様な医師のニーズを満たす製品が提供されていなかった。

青森県では医療機器生産額が近年大きく上昇し、県においても青森ライフイノベーション戦略を策定して医療福祉機器の開発に向けた研究開発支援を推進しているところである。

そこで本研究では青森県内での医療福祉関連産業の創出を目指して、(1)生体の感触を再現可能な新規材料の開発と(2)多様な医師のニーズに対応する臓器モデルの開発に取り組んだ。

(1)では材料にポリビニルアルコール (PVA) を選定し、凍結・融解によりゲル化する現象を利用することとした。ゲル化の際のアルカリ処理や熱処理などの追加、他の材料との複合化により PVA ゲルの力学特性を調整し様々な臓器モデルに対応することが可能となった。特にセルロース不織布と複合化した場合に、生体のように低弾性率でありながら高応力を示す特性が得られた。

(2) では(1)で得られた知見を活かして各種皮膚モデルと心電図電極装着訓練モデルの開発に取り組んだ。皮膚モデルにおいては ECMO 訓練用モデル(図 1) やエコー下穿刺モデルなど複数のモデルの開発に取り組むと共に、企業における製造に向けたスケールアップ対策として、できるだけ低コストな設備で製造できる製法についても検証し県内企業に技術移転を行った。これらの取組により 5 件の皮膚モデルが商品化された。また、心電図電極装着訓練モデル(図 2) では皮膚特性を再現する材料の選定と共に、皮膚と骨のような特性の異なる 2 物体が積層されている構造の再現手法について検討を行った。開発した複合構造は皮膚の上から骨をなぞった時の感触を再現できていると医工技術者からの評価を得たことから訓練用モデルとして十分に機能することを明らかにした。

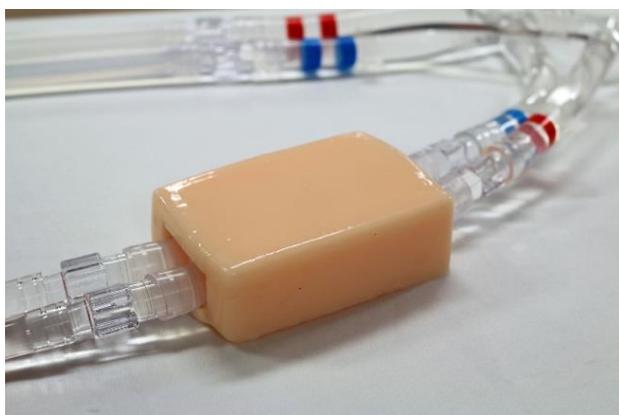


図 1 商品化された皮膚モデルの一例
(ECMO 訓練用モデル)



図 2 心電図電極装着訓練モデル

1. はじめに

医療技術が進歩し、医師に要求されるスキルレベルが高度化している。そのため、このような高度なスキルを身に付けるための訓練用臓器モデルのニーズが高まっている。しかしながら現状の臓器モデルには感触や力学特性が実際の人体と異なるという課題があり、多様な医師のニーズを満たす製品が提供されていなかった。

生体組織の模倣材料として医療モデルに応用されているポリビニルアルコール (PVA) 水溶液は凍結と融解を繰り返すことで PVA の微結晶が生成し、これが物理架橋点となりハイドロゲルが形成されることが知られている。このような物理架橋ゲルは架橋条件により力学特性を変更可能という特徴を有している一方で適用しようとする生体組織によっては強度が不十分という課題もあった。本研究では、アルカリ処理や熱処理などの追加、他の材料との複合化により PVA ゲルの力学特性を調整し、生体の感触を再現可能な新規材料の開発に取り組んだ。さらに開発した材料を用いて、医師や医療機器メーカーなどの多様なニーズに基づく臓器モデルの開発を行った。

2. 新規臓器モデル材料の開発

医療モデルに応用されている PVA に対して、アルカリ処理による化学架橋によらない力学特性の向上効果について検討を行った。各濃度の水酸化ナトリウム (NaOH) 水溶液にて処理した PVA ゲルの水分量と弾性率をそれぞれ図 1 及び図 2 に示す。処理を行う NaOH の濃度が高いほどゲル中の水分量が減少し弾性率は増加した。PVA ゲルを NaOH 溶液に浸漬すると塩析効果によって PVA の分子間の凝集が生じる。この PVA 鎖の絡み合いが架橋点として作用することにより、水分量が減少し弾性率と引張強度が増大したと考える。本方法により高弾性率の PVA ゲルを得ることが可能であることが分かった。

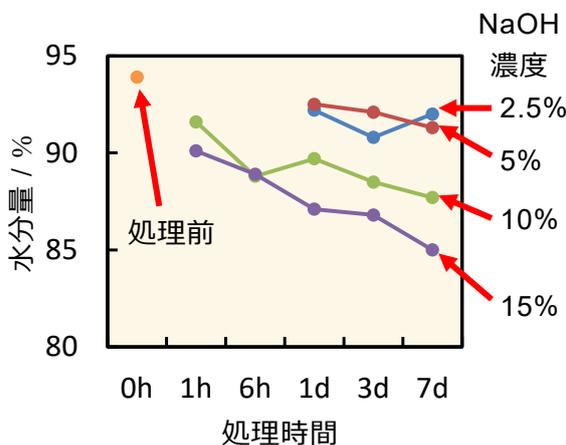


図 1 PVA ゲルに対する NaOH 溶液処理時間と水分量の関係

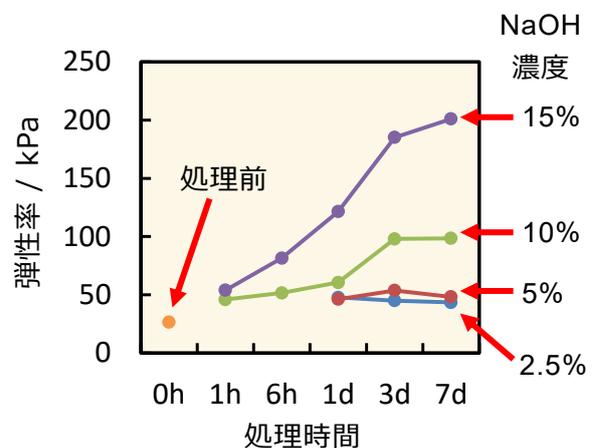


図 2 PVA ゲルに対する NaOH 溶液処理時間と弾性率の関係

次に、PVA ゲルに熱処理を行った際の影響について調べた。図 3 及び図 4 に各温度にて熱処理した PVA ゲルの弾性率と 50%圧縮時の応力を示す。40℃以上の熱処理では 10 分以内で弾性率と 50%圧縮時の応力が大きく低下した。加熱により PVA 鎖の分子運動が増大し、PVA ゲルの微結晶による物理架橋点が解消されたものと考えられる。本処理によりゲル化した後であっても適切な温度にて熱処理を行うことにより低弾性率の PVA ゲルを得ることが可能であることが分かった。

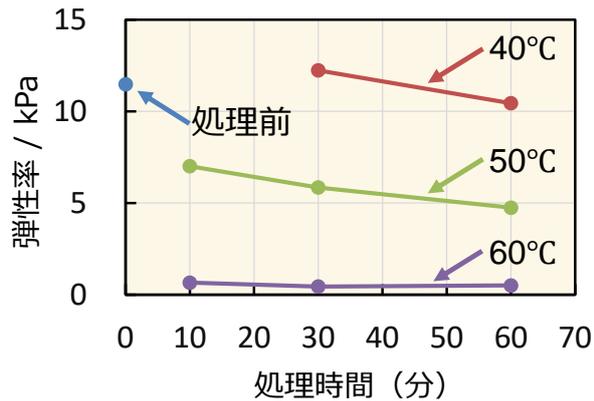


図3 各温度での熱処理 PVA の処理時間に対する弾性率の関係

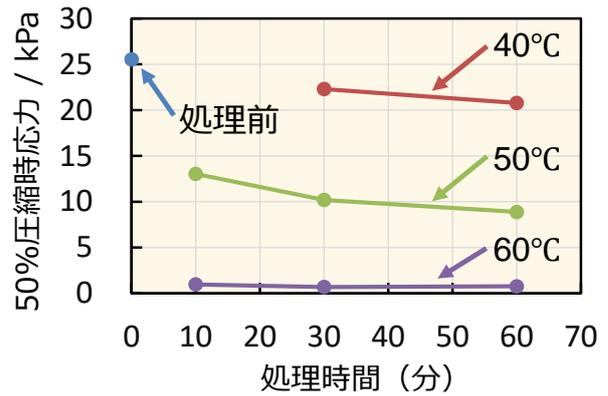


図4 各温度での熱処理 PVA の処理時間に対する 50%圧縮応力の関係

さらに「柔らかくて強い」という相反する性質を再現することを目指し、PVA ゲルと構造材の複合化による力学特性の改良に取り組んだ (図 5)。

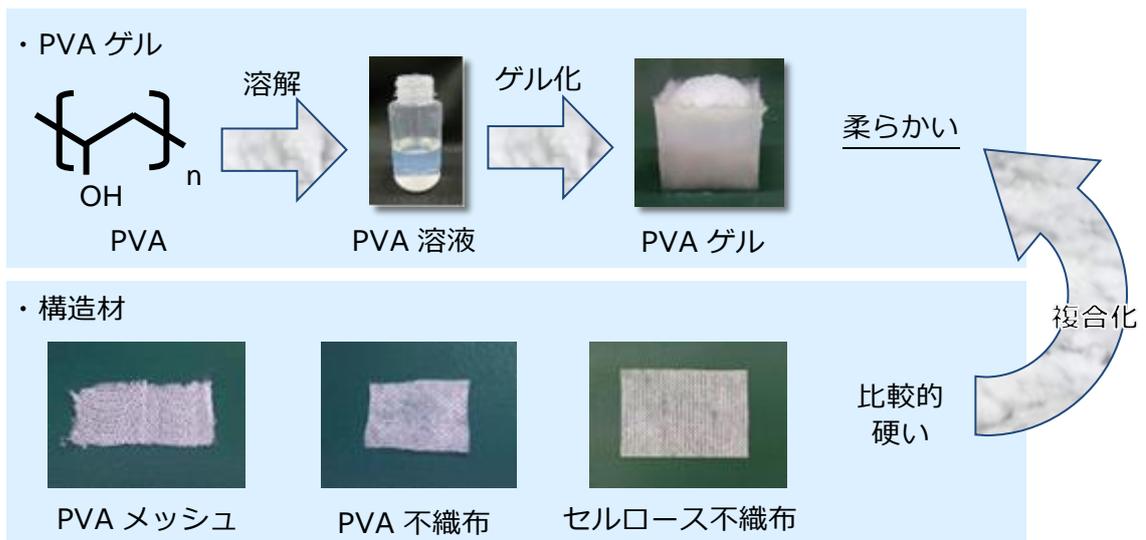


図5 PVA ゲルと構造材の複合化の概要

検討材料の一つであるセルロース不織布の場合、PVA 水溶液を複数枚積層したセルロース不織布に含浸し、凍結融解を繰り返すことにより複合化を行った。構造の模式図を図 6 に示す。

作製した PVA/セルロース不織布複合化ハイドロゲルに対して行った圧縮試験の結果を図 7 に示す。なお、比較のために PVA ハイドロゲル単体および、PVA ハイドロゲルに対し水酸化ナトリウム (NaOH) 処理したゲルも併せて示す。PVA ゲルに対し NaOH 処理を行った場合、応力は増加するが、弾性率も増加する。これに対し、PVA/セルロース不織布ハイドロゲルは、歪み 30%において NaOH 処理ゲルと同様の応力を示すが弾性率は低い。これは、複合ゲルは低変形時には PVA ゲルと同様の挙動を示すために弾性率が低い、高変形時には不織布がゲルの変形を抑制するため応力が増加することに起因する。これにより PVA とセルロース不織布を複合化したゲルは、生体のように低弾性率でありながら高応力を示すことが分かった。

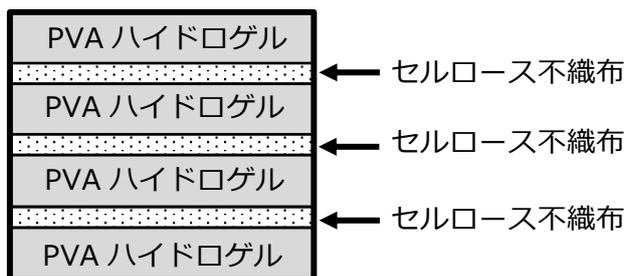


図6 PVA/セルロース不織布複合化
 ハイドロゲルの模式図

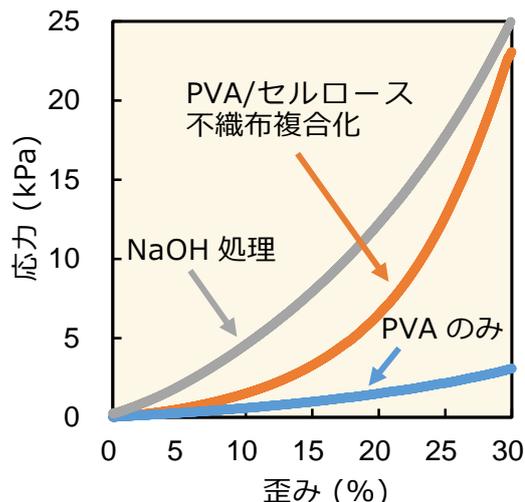


図7 PVA/セルロース不織布ハイドロゲルの応力-歪み曲線

3. ニーズに対応した臓器モデルの試作

3. 1 皮膚モデル

体内に穿刺を行う際は想定する部位に確実に刺入することが合併症を避けるためにも重要である。そのため、超音波診断装置（エコー装置）を用いてリアルタイムに針先の画像を確認しながら穿刺を行うエコー下穿刺術が有効な手法となっている。エコー下穿刺術では超音波診断装置から得られる2次元画像を基に、穿刺針と穿刺部位との3次元的位置関係を正確に把握して穿刺操作を行わなければならない。この感覚を掴むためには慣れが必要であり、エコー下穿刺手技の訓練を効果的に行うことができる皮膚モデルが要望されている。

開発したPVAゲルを用いた臓器モデルの技術移転に際し、企業における製造（1パッチ10個程度）に対応するためのスケールアップが必要となる。そこで低コストで導入が容易な製造設備を選定し、これを用いた製造条件を再度検討し、試作品の性能確認を行った。また、技術移転先企業に対して製造方法の研修を行うなどの取組により企業では生産体制を整えることができた。その結果、県内企業から「エコー下穿刺皮膚モデル」として商品化された（図8）。

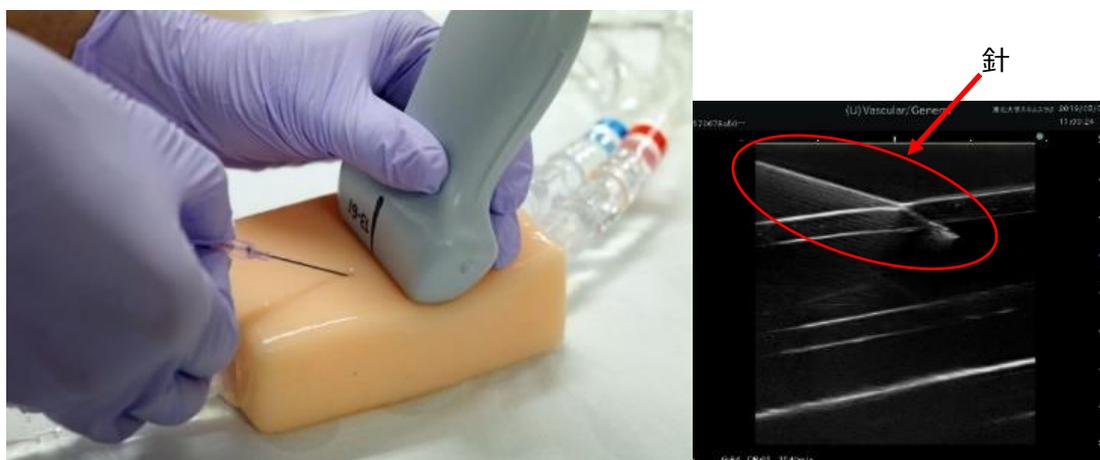


図8 開発した皮膚モデルとそのエコー画像

3. 2 肺動脈モデル

肺の切除手術では肺につながる血管を切り離す操作を行うが、特に肺動脈は裂けやすく操作を誤ると大出血が生じる恐れがあるため慎重な操作が必要とされる。肺手術を行う外科医にとってこの血管の切離操作の感覚を養うことは非常に重要であり、血管の切離操作を身に付けることができる効果的な訓練用モデルが要望されている。

開発したモデルはヒトの右肺動脈を模して太い主幹部から細い血管が分枝する形状とした。肺動脈部分は血管と血管鞘の2層構造を再現することにより、実際の手術で重要となる血管鞘を血管から剥離する操作の訓練が行えるようにした。また、血管周辺組織や肺動脈モデルの固定方向などについて検討を行い、現実の手術に近い環境を実現可能とした。さらに逆止弁を使用して疑似血液を充填可能とすることで、粗雑に扱うと血管が傷つき内部の疑似血液が漏れ出すというヒトの肺動脈の脆さも再現可能となった。開発したモデルは県内企業から「肺動脈モデル」として商品化された(図9)。なお、本モデルとその製造方法についての特許出願も行っている(特開2023-136694「肺動脈モデル及びその製造方法」)。



図9 開発した肺動脈モデルと二層構造の様子

3. 3 心電図電極装着訓練モデル

十二誘導心電図検査では四肢に4つ、胸部に6つの電極を取り付けて12の波形を記録しており、正しい波形を得るためには電極を正しい位置に取り付ける必要がある。取付位置は肋骨や胸骨の位置から決めるため患者に触って肋骨や胸骨の位置を把握する必要がある。この感覚を養うために電極装着訓練モデルが活用されているが、既存の十二誘導心電図検査用訓練モデルは電極装着訓練以外の多様な訓練に対応する機能を有しているために非常に高価でかつ重量もあることから容易に動かすことが困難であるという課題があった。そのため、現状ではベッド一台を占有している状況にあることから、訓練時にベッドまで容易に運搬できるような軽量で安価なモデルが要望されている。

開発したモデルは電極の装着訓練に特化させることで軽量化と低コスト化を実現した。また肋骨や胸骨の位置を把握する訓練に利用するためには皮膚の下にある骨の感触の再現性が重要となる。本研究開発では複数の材料に対して皮膚特性の再現性を検討すると共に、皮膚と骨のような特性の異なる2物体が積層されている構造の再現手法について試作・検証を行った。これらの取り組みを踏まえて製作したモデル(図10)の評価を医工技術者に依頼したところ、皮膚の上から骨をなぞった際の感触を再現できており骨の有り無しを確認できるとの評価を得たことから、訓練用モデルとして十分に機能することを明らかにした。



図 10 心電図電極装着訓練モデル

4. まとめ

青森県内での医療福祉関連産業の創出を目指して生体の感触を再現可能な新規材料の開発と多様な医師のニーズに対応する臓器モデルの開発に取り組んだ。材料開発により得られた PVA ゲルの材料特性の制御技術を活用し、皮膚モデルや肺動脈モデルの製造方法を確立した上で技術移転を 4 件実施し、県内企業から 6 件の商品化が行われた。また、心電図電極装着訓練への適用を想定し、皮膚特性を再現する材料の選定と共に、皮膚と骨のような特性の異なる 2 物体が積層されている構造の再現手法を確立した。これらの取組により臓器モデルの商品ラインアップが拡充され多様な商品群が構築された。今後は企業からの要望に応じて製造方法の改善や機能向上の検討、新規臓器モデルの商品化支援などに取り組んでいく予定である。