

非加熱RFマグネトロンスパッタ法による抗血液凝固性人工透析器の開発

佐藤 貴洋*・久米 李奈**・浅野 清光

Development of the Artificial Dialysis Having Anti-blood Coagulation Activity Formed by RF Magnetron Sputtering Method without Heating Process

Takahiro SATO*, Rina KUME** and Kiyomitsu ASANO

(平成22年11月25日受理)

As compared with the conventional heparin-based anti-blood coagulants, the human anti-blood coagulant using the rare element cerium has a high productivity and is used inexpensively. We coated the cerium thin films on the hollow threads of artificial dialysis using RF magnetron sputtering method without any heating processes to provide an inexpensive and safe anti-blood coagulant. Several sputtering parameters including RF power, coating time, Ar pressure and flow rate were selected not to melt polysulfone with plasma.

1. 緒言

近年の医療技術の進歩に対する臨床検査の役割は極めて大きく、特に血液検査は疾病診断や治療の経過診断、或いは予防医学に関して非常に重要なものであり、そのための抗血液凝固剤の重要性が認識されている。

抗血液凝固剤としては、主にヘパリン塩系が使用されている。しかし、例えばヘパリンを全身投与した場合には、多数の出血巣が発生する危険性が高くなるという問題がある。また、ヘパリン起因性血小板減少症を引き起こす恐れがある。さらにヘパリンは、原料を各種動物の臓器から得ているために生産性が悪く、生産コストも高く、病原菌等が混入する危険性があるため安全性にも問題がある¹⁾。そこで、セリウムの抗血液凝固性が注目されている。セリウムは希土類元素であるが、その中で最も多く存在し、酸化物はガラスの研磨剤や蛍光体など、我々の身近にも多く用いられている。セリウムの抗血液凝固性は、カルシウム再加凝固法、活性化部分トロンボプラスチン時間、プロトロンビン時間による血液凝固時間の測定により確認されている¹⁾。

ヘパリンに比べて生産性が良く、安価で、優れた安全性を持つセリウムを、抗血液凝固剤として実用化することができると、患者への精神的かつ経済的な負担の軽減が期待できる。そのため本研究では、耐熱温度の低い医療器具である中空糸型透析器(材質:ポリスルフォン、耐熱温度:175℃)の表面に、非加熱RFマグネトロンスパッタ法を用いてセリウム金属ナノ薄膜を製膜し、中空糸が溶解せずに製膜できる条件を検討したので報告する。

2. セリウムの概要²⁾

セリウム(Ce)は、原子番号58番、希土類元素の1つでランタノイドにも属する。灰色がかかった銀白色の金属で、常温・常圧での安定結晶構造は、面心立方格子構造(FCC, β 型)だが、730℃以上で体心立方格子構造(BCC)となり、低温では六方最密充填構造(HCP, α 型)、さらに-150℃以下で再び面心立方格子構造が安定となる。融点は804℃、沸点は3470℃で、融点と沸点の開きが大きいのが特徴である。空気中で酸化されやすく、しだいに酸化セリウムとなるほか、加熱すると160℃で発火する。水にはゆっくりと溶け(熱水と反応)、酸(無機酸)には易溶。アンモニアにも溶ける。原子価は+3、+4価と、ランタノイドで唯一、4価が安定なのが

* 秋田高専学生

**秋田高専卒業生(現 日本モレックス(株))

特徴である。また、酸化セリウムはハードディスクなどのガラス基板や蛍光体、ガラスの研磨剤、化粧品などに使用されている。

3. 血液凝固の仕組み³⁾

外傷により血管壁が破れると、血小板が活動を始める。球状だった血小板が突起の多い形に変わり、破れた血管壁に付着したり互にくっつき合い血管の傷をふさぐ。また、他の血中タンパク質との相互作用によってフィブリンを形成する。フィブリン線維は網状になって血小板や網状をとらえ傷をふさぐ血の塊（血栓）を作る。血液凝固の仕組みを図1³⁾に示す。また、血球成分の形を図2⁴⁾に示す。

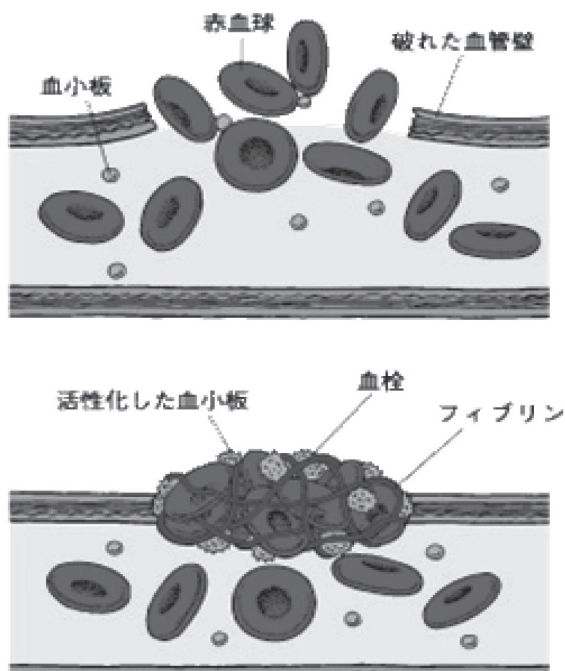


図1 血液凝固の仕組み³⁾

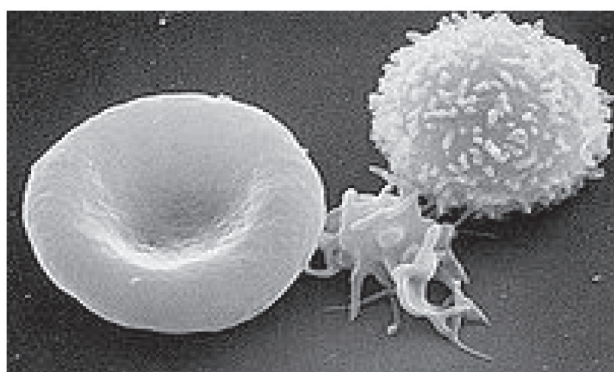


図2 血球成分の形⁴⁾

4. 人工透析器

本実験で使用した中空糸型透析器の写真を図3に示す。



図3 中空糸型透析器

人工透析器は、中空糸になった半透過性の膜を1万本程度束ねてプラスチックの容器に納めたもので、中空糸の内側を血液が、外側を透析液が流れる。中空糸の一本を拡大した断面図⁵⁾を図4、5に示す。

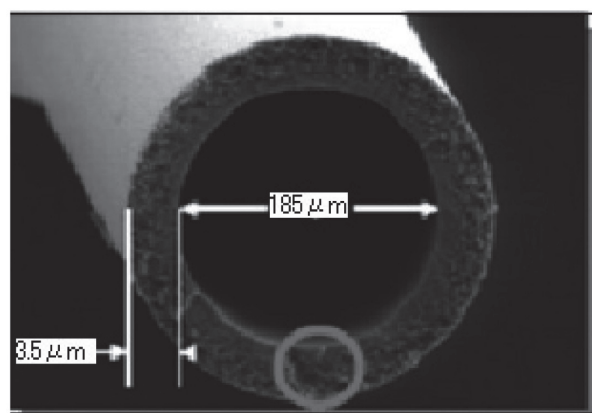


図4 1本の中空糸の断面⁵⁾

切断した人工透析器を図6に示す。

CCDによる50倍、200倍の断面の写真をそれぞれ図7、図8に示す。

5. RFマグネトロンスパッタ法の概要

高周波電圧と永久磁石によりグロー放電が発生し、グロー放電により円環状にArガスのプラズマが発生する。またイオン化されたArがターゲット表面にぶつかる。そしてCe原子がたたき出され基

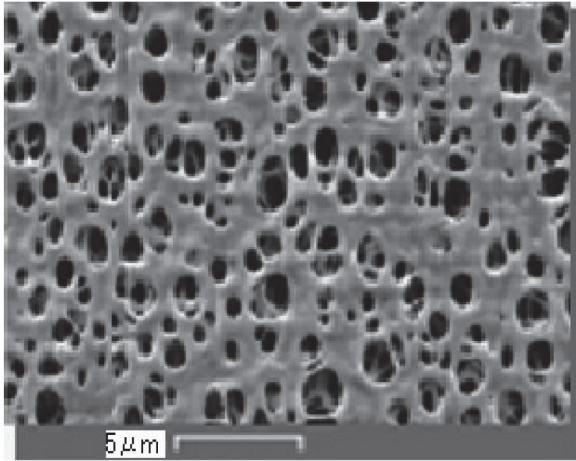


図5 1本の中空糸の側面拡大写真⁵⁾

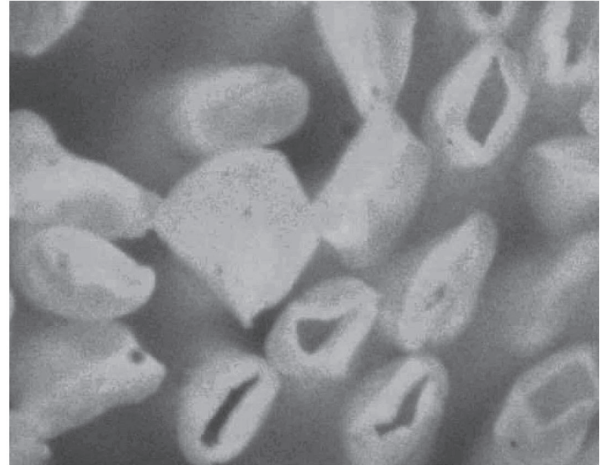


図8 図7の拡大写真(200倍)

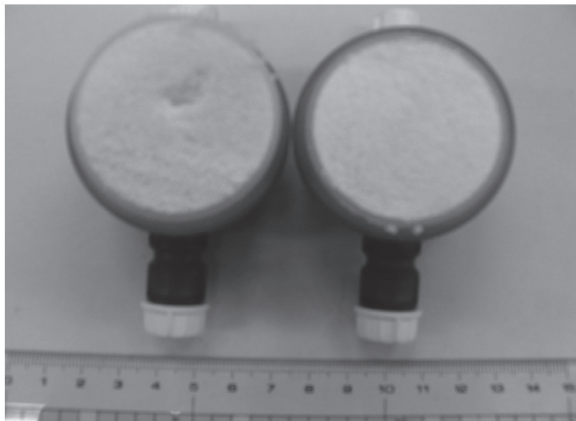


図6 透析器の中の中空糸

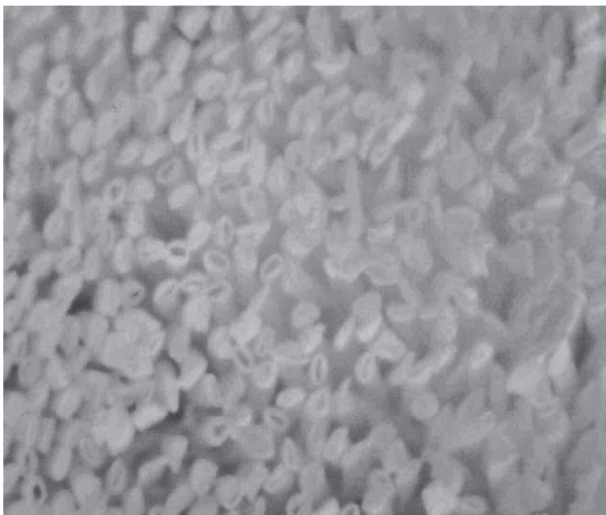


図7 図6の中空糸の断面(50倍)

盤に付着しCe金属ナノ薄膜が形成される。RFマグネトロンスパッタ法の原理図を図9に示す。本研究でのスパッタ条件を表1に示す。

この条件の下RFパワーとスパッタ時間を調節し

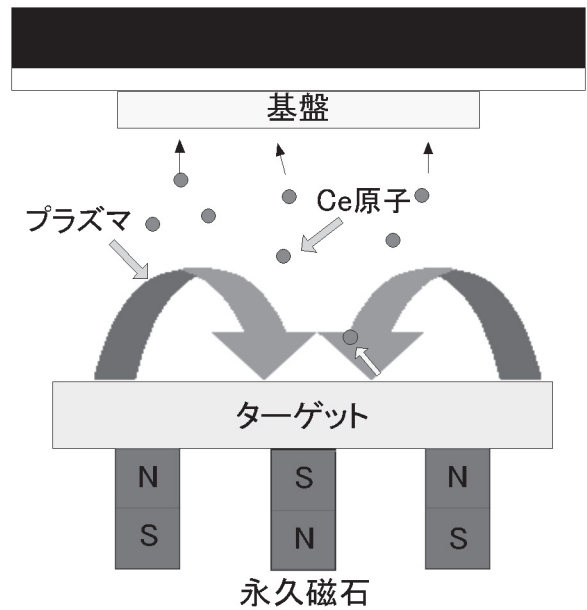


図9 RFマグネトロンスパッタ法の原理図

表1 スパッタ条件

非加熱かつ無添加
ターゲット：セリウム(純度99.9%)
チャンバー内： 1×10^{-8} [Torr]以下の高真空
Arガス：純度99.999%以上
Arガス圧： 5×10^{-3} [Torr]
Ar流量：10[ml/min]

中空糸を溶解させることなくCeをコーティングできる条件を検討した。

表2 製膜技術の比較⁶⁾

製膜技術の例	スパッタリングの種類
・スパッタリング	・スパッタリング法
・真空蒸着	緻密で密着性が良い
基盤サイズが小さい	・RFスパッタ法
生産効率が低い	絶縁体をターゲットにできる
付着強度が弱い	・マグネトロンスパッタ法
・反応性スパッタリング	スパッタ速度が速い
製膜速度に制限がある	試料がダメージを受けにくい
基盤に熱ダメージ	比較的低温下

表2に製膜技術の比較⁶⁾を示す。

表2の製膜技術の比較からわかるように、本研究の目的のためにRFマグネトロンスパッタ法を用いた。

6. 実験方法

6.1 実験装置

本研究で使用したRFマグネトロンスパッタ装置の写真を図10に示す。スパッタ装置の真空排気系としては、ロータリーポンプとクライオポンプを使用し、 10^{-8} Torr以下の高真空まで排気した。真空排気系およびチラーユニットの写真を図11に示す。真空チャンバーとその下部のRFパワー用マッチング

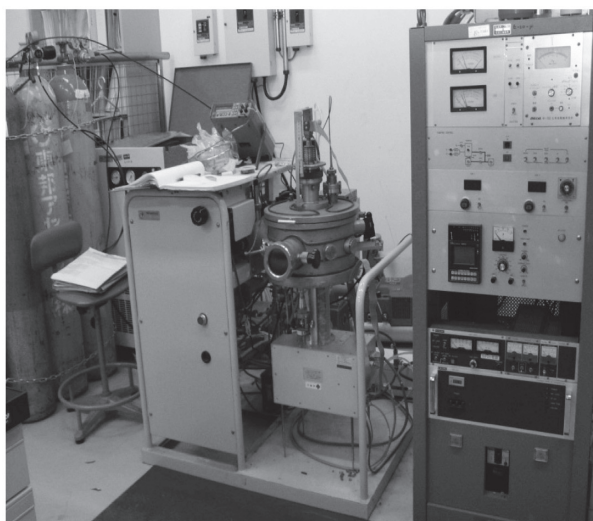


図10 RFマグネトロンスパッタ装置

ボックスの写真を図12に示す。さらにセリウムターゲットを装着した真空チャンバー内部（トリガー用電極，熱電対，マスフロー，シャッター）を図13に示す。チャンバー上部にセリウム薄膜をコーティングするための中空糸を取り付けた写真を図14に示す。投入RFパワー 30W，反射パワーは0Wになるようにマッチングをとった。通常のスパッタ(50W)よりも電力が低いため，プラズマはきれいな円環状ではなく霧のようになっていた。電力が低いため少し薄い紫色のプラズマであった。

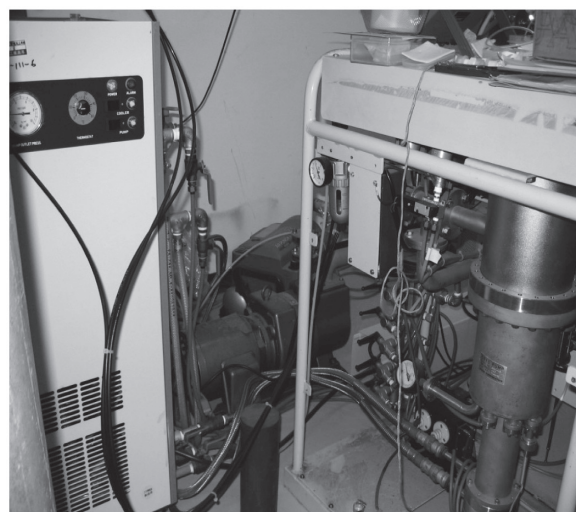


図11 スパッタ装置の真空排気系

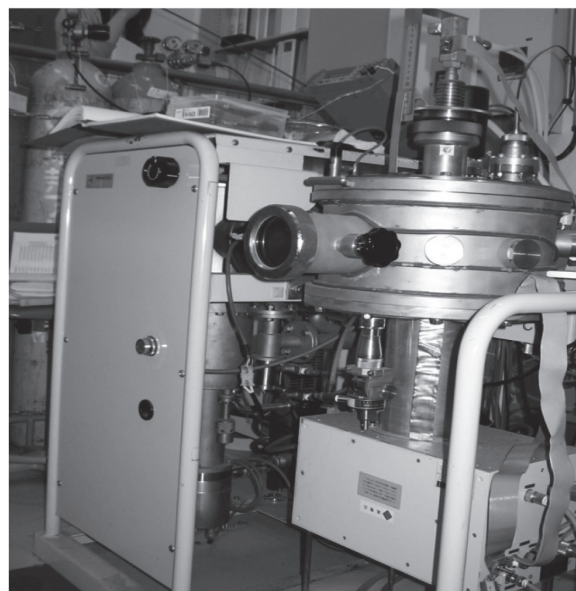


図12 スパッタ装置の真空チャンバー周辺

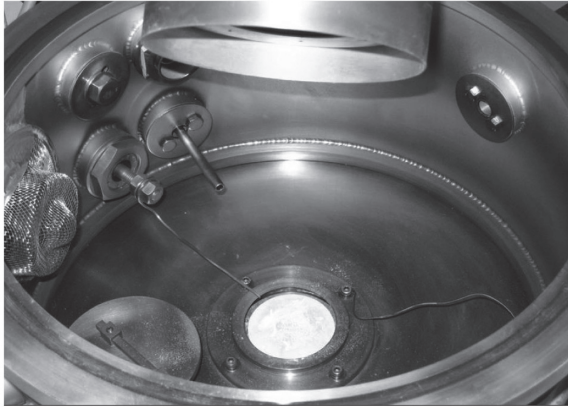


図13 スパッタ用真空チャンバー内部



図14 チャンバー上部に取り付けた中空糸

6.2 実験内容

本研究では、抗血液凝固処理が必要と思われる耐熱温度の低い医療器具の中空糸型透析器（材質：ポリスルホン（図15）、耐熱温度：175℃）にセリウム金属ナノ薄膜を作製した。非耐熱性のものに薄膜を作製することに適している非加熱RFマグネトロンスパッタ法を使用し、中空糸が溶解することなく、セリウム金属ナノ薄膜を作製できる条件を検討した。

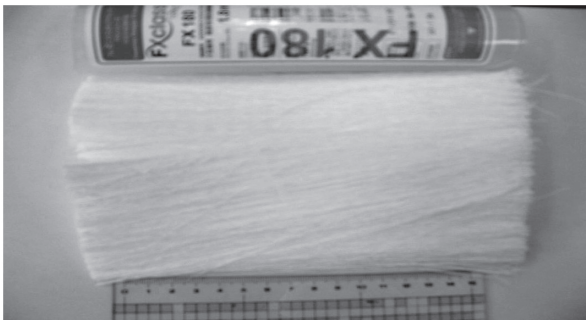


図15 スパッタ前のポリスルホン製中空糸

7. 結果と考察

一回目のスパッタでは中空糸が多く均等にスパッタされなかったため、二回行い、二回目では中空糸を少なくし、スパッタ時間も5分縮めた。その結果、均等にスパッタされていた。この写真を図16に示す。Ce薄膜スパッタした中空糸表面のCCD写真（200倍）を図17に示す。今回の中空糸に対するスパッタ条件を表3に、比較のため、血液バッグに対するスパッタ条件を表4にそれぞれ示す。耐熱温度の低い血液バッグ（ポリ塩化ビニル、耐熱温度の66～79℃）へのスパッタでは20Wでは5分、30Wでは10分スパッタして、溶解はしなかった。そこで、より耐熱温度の高い中空糸には30Wで10分と15分スパッタした。

ポリプロピレン（耐熱温度：120℃）の研究より、RFパワー：50Wではポリプロピレンが溶解したので、30W（10分）に下げた。その結果、溶解することなくコーティングができた。

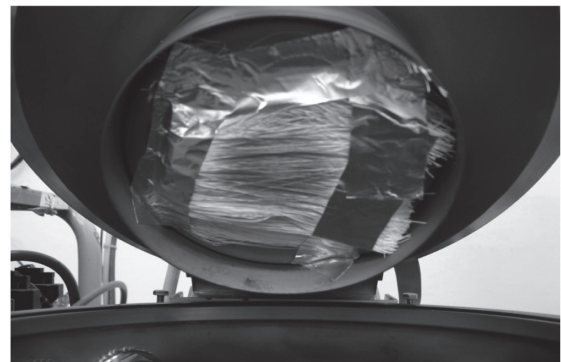


図16 Ce薄膜をスパッタ後の中空糸

表3 中空糸に対するスパッタ条件

（耐熱温度175℃）					
スパッタ回数	RFパワー [W]	スパッタ時間 [min]	Ar流量 [ml/min]	Arガス圧 [Torr]	溶解
1	30	15	10	5×10^{-3}	なし
2	30	10	10	5×10^{-3}	なし

表4 血液バッグに対するスパッタ条件

（耐熱温度66～79℃）					
スパッタ回数	RFパワー [W]	スパッタ時間 [min]	Ar流量 [ml/min]	Arガス圧 [Torr]	溶解
1	20	5	10	5×10^{-3}	なし
2	30	10	10	5×10^{-3}	なし



図17 Ce薄膜をスパッタした中空糸表面 (200倍)

今回の結果から、非加熱RFマグネトロンスパッタ法を用いることで、耐熱温度低い医療用器具を溶解させることなく、セリウム金属ナノ薄膜をスパッタすることの出来る条件を見出せた。適切なRFパワーであればArガス流量を多くし、スパッタ時間を長くすることも可能であると考えられた。

本研究により、他の非耐熱性の医療器具にも製膜することが可能であると考えられる。医療器具には主に、エチレン-酢酸ビニル共重合体(耐熱温度: 40~80℃)、低密度ポリエチレン(耐熱温度: 85~90℃)、高密度ポリエチレン(耐熱温度: 110~120℃)などがある。本研究の試料よりも耐熱温度の低い医療器具に対しては、RFパワーを適度に低くすることで、溶解せずに製膜が可能であると考えられる。

セリウム金属ナノ薄膜を用いた抗血液凝固性医療器具が実現すると、動物の臓器から生産されるため高価で安全性に問題のあるヘパリンを用いた医療器具よりも安価で安全に製造することができるため、患者の経済的負担の軽減につながる。また、ヘパリン起因性血小板減少症などのヘパリンによる副作用の危険性がなくなる。

本研究の最終目的は、セリウム金属ナノ薄膜を製膜した抗血液凝固性医療器具の実用化である。そのための課題としては以下のようなことが挙げられる。

- 1) 医療機関や医学部による抗血液凝固性試験
- 2) 血液回路等のチューブ内部へのコーティング
- 3) 人工心肺等の他の医療器具へのコーティング
- 4) 血液バッグの内部全体へのコーティングをはじめ大面積へのコーティング
- 5) 密着性のさらなる向上

さらに薄膜の測定には膜厚が欠くことのできないパラメータであり、本研究ではエリプソメトリ法を用いたが、他にも天秤で基盤の重量変化から膜厚を測定する方法や、多重反射干渉法、水晶振動子法、

触針式段差計などがある。

また、Ce薄膜をスパッタした血液バッグ等の試料を繰り返し折り曲げても薄膜の剥離は確認されなかったことから、付着力の高い薄膜を製膜できたといえる。実用化には、さらに密着性を上げる必要がある。密着性の改善では、剥離の原因を明らかにし、剥離を起こす要因を一つ一つ丁寧に排除していくことが、労力を要しても密着問題解決には効率的である。スクラッチ試験で薄膜やクラックが生じた断面部分を直接観察しながらFIBやマイクロトームで剥離開始領域まで追い込んでいき、オージェ分光分析(AES)やSEM, TEMを用いた組成や構造の解析を行うことで、材料的な剥離要因を絞り込むことができる。

本研究装置の最大スパッタ面積は70mmφである。しかし、実際の血液バッグの内側の大きさは100×142mm程度である。この大きさにスパッタすることは、現在使用している研究装置では不可能であり、より大きな真空チャンバーとより大きなターゲットが必要であると考えられる。

セリウム金属ナノ薄膜をコーティングしたポリプロピレンの抗血液凝固性試験は秋田大学医学部で実施されたが、今後の課題として、セリウムをコーティングした血液バッグや中空糸などの実際の医療器具に対する抗血液凝固試験が待たれる。

謝 辞

本研究にご協力頂いた秋田大学医学部 杉山俊博教授に深く感謝申し上げます。

参考文献

- 1) 特許出願公開番号 特開 2006-298815A (P2006-298815A)[0004][0015][0016][0017][0018][0019]
- 2) <http://www.ielement.org/index.html>
- 3) <http://merckmanual.jp/mmhe2j/print/sec14/ch173/ch173a.html>
- 4) http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/2/24/Red_White_Blood_cells.jpg
- 5) 上田貴美子, 阿波加和美, 平松 信, 他: FPX 140とPS-1.6の比較検討, 腎と透析55別冊ハイパフォーマンスメンブレン '03: 31-35, 2003.
- 6) 小林春洋, スパッタ薄膜, 日刊工業新聞社, (1993).