総説

レーザー光微細加工技術と医療デバイス

中山 泰秀¹⁾, 松田 武久²⁾¹⁾ 国立循環器病センター研究所生体工学部

〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1

TEL 06-6833-5012 FAX 06-6872-8090

²⁾ 九州大学大学院医学系研究科医用工学分野

〒812-8582 福岡県福岡市東区馬出3-1-1

TEL 092-642-6210 FAX 092-642-6212

Laser microprocessing technology and its application for development of medical devices

Yasuhide NAKAYAMA¹⁾ and Takehisa MATSUDA²⁾¹⁾ National Cardiovascular Center Research Institute, Department of Bioengineering

Fujishiro-dai 5-7-1, Suita, Osaka 565-8565 JAPAN

²⁾ Kyusyu University, Graduate School of Medicine,

Department of Biomedical Engineering

Maidashi 3-1-1, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582 JAPAN

1. はじめに

各種レーザーは発振波長により分類すると赤外、可視、あるいは紫外光レーザーに分けられる。従来加工用レーザーとして用いられていた炭酸ガスやYAGレーザーなどの赤外光レーザーの光子エネルギーは、物質（分子）の振動や回転励起エネルギーに相当する¹⁾。そのため、これらのレーザーを用いた加工は、被照射物の分子運動によって発生した熱によってレーザー照射箇所近傍を溶断する熱過程により進行する。従って、ミクロンレベルでの高精度微細加工性は望めない。一方、エキシマレーザー²⁾は紫外域に発振波長を有する紫外光レーザーであり、組み合わせるガス種（主

に希ガスとハロゲン）の種類によって発振波長を紫外域で段階的に変化させることができる³⁾。代表的なKrFレーザーの場合、発振波長は248nmであり、114kcal/molのエネルギーを有する。この値は炭素単結合（約80kcal/mol）や炭素-水素結合（約98kcal/mol）より高く、被照射物がレーザー発振波長域に吸収帯を有すればこれらの分子間結合を一光子吸収により切断することが可能である。また、ArFレーザーは193nmで発振し、148kcal/molのエネルギーを有する。これは炭素二重結合の結合エネルギー（約145kcal/mol）に相当する。従って、エキシマレーザーによる加工は光化学反応により主として非熱過程に

図1 各種高分子フィルムの微細加工性の比較. KrFエキシマレーザーを円形のフォトマスクを通して照射した後の走査型電子顕微鏡写真. Bar=20 μ m.

より進行できる. しかも照射された箇所のみ加工ができ, レーザー波長程度の高精度加工が期待できる. このエキシマレーザーをある一定のしきい値以上の高エネルギー密度で無機・有機物あるいは金属といった固体の表面に照射すると, アブレーションと呼ばれる吸収熱による蒸散や多光子吸収によるプラズマ発光と衝撃音を伴った固体表面層の爆発的な剥離が起こる⁴⁾. 近年, このアブレーションは医療分野において眼科⁵⁾, 胸部血管外科⁶⁾, 歯科⁷⁾, 整形外科⁸⁾など様々な分野で生体組織の形成・加工法として応用が検討されている. 特に眼科領域では, すでに近視や乱視の矯正を目的とした角膜切開や角膜移植に应用されている. また, 組織工学デバイスを含む次世代型的人工臓器やマイクロマシンなど医療用デバイス開発のための要素技術となる精密微細加工法として期待されている⁹⁾.

本稿では, エキシマレーザーのアブレーションを用いた高分子材料の微細加工性について主として我々の研究の中から概説し, レーザー微細加工技術を利用した医療デバイス設計への応用として(1)小口径人工血管, (2)カバードステント, ならびに(3)高機能性カテーテルの開発について紹介する.

2. レーザー光微細加工技術

2-1 アブレーションによる高分子微細加工 ・表面修飾

エキシマレーザーによるアブレーションは材料工学分野においてエッチングや穴あけといった材料加工法や薄膜形成法として近年非常に注目されている. アブレーションによる加工の一般的な特徴として, (1)高精度の寸法安定性を有すること, ならびに(2)加工部およびその周囲に熱的な影響をほとんど与えず, 加工跡に焼け焦げや溶融跡を残さないことなどがあげられるが, これらの性質は高分子の材質に大きく依存することが知られている. 例えば, 医用材料として用いられている各種の高分子(セグメント化ポリウレタン (SPU), ポリイミド (PI), ポリカーボネート (PCa), ポリスチレン (PSt), ポリエチレンテレフタレート (PET) およびポリエチレン (PE) など)間において比較すると, 波長248nmのKrFエキシマレーザーを用いた場合, PEを除く高分子においてアブレーションは起こるが, その微細加工性(図1)や速度(パルスあたりのアブレーション深さ)(図2)はそれぞれ異なる¹⁰⁾. これらの違いは原理的に各高分子固有のレーザー波長にお

図2 各種高分子フィルムにおける照射パルス数と掘削深度との関係。

ける吸光係数に依存する。アブレーション速度の違いに対する理論的な説明はJellinekやSrinivasanらによってランベルトーベールの法則に基づいて行われ、アブレーション深さ(L)は吸光係数(α)の逆数とレーザー強度(F)の対数に比例することが示されている(式1)¹¹⁾。

$$L = 1 / \alpha (\ln F / A - \ln F_t / A) \quad (1)$$

ここで F_t はアブレーションが起こるエネルギーのしきい値を、Aは照射面積を示す。レーザー発振波長域で吸光係数の高い高分子(PI, PCaとPET)の場合には、極表面層でのみ高密度の光吸収が起こるため、この層内において高密度のガス性の低分子が生成する。従って、アブレーション速度は低くなるが、加工精度は高くなる。逆に、吸光係数が低い(PST)場合には、レーザーの透過深度は大幅に増加する。小さな吸光係数と大きな透過深度の相乗効果により極めて多量の低分子量の高分子を生成する。この場合、高分子の揮発化やガス化はほとんど起こらず、また生成した低分子量の高分子の飛散は起こりにくい。そのため、比較的大きな分解断片が掘削孔の境界部に残り、粗雑なクレーターを生成する。それに加えて、光によって誘

起された熱過程によってエネルギーの熱拡散が起こり、高分子が熔融される。その結果、高いアブレーション速度と低品質の加工性を示す。一方、レーザー発振波長域で吸光係数がほとんど無いPEはレーザーエネルギーを吸収出来ないためアブレーションはほとんど起こらない(しかし、発振波長193nmのArFエキシマレーザーを用いるとアブレーションが可能である)。

一方、SPUはPETやPIと同様に大きな吸光係数を有するにもかかわらずPSTと同程度の高いアブレーション速度とPETやPIと同程度の高い微細加工性を合わせ持つ。これはSPUの高分子構造から説明される。すなわち、SPUは複合系高分子であり、主としてウレアやウレタン結合から構成される紫外光吸収性のハードセグメントの微小凝集体がポリエーテルからなる紫外光を吸収しにくいソフトセグメントのマトリックス相に分散した構造をとっている。そのため、レーザー光は予想以上に高深度まで侵入することができ、さらに高品質な加工性を与えたと考えられる。

また、エキシマレーザー光をアブレーションが起こるしきい値以下の低エネルギーで照射すると高分子表面の改質を行うことが可能である。側鎖に水酸基やアミノ基など官能基を有する高分子に照射すると吸光係数の低い主鎖の結合は開裂されず、側鎖に局在化した光吸収が起こり官能基のみを選択的に除去できる¹⁰⁾。また、除去時には高分子表面にラジカルなどの光反応性種が生成するので、これを利用すると種々のガス性低分子を高分子表面に導入させたり、表面重合させることが可能である。一方、逆にガス性低分子をレーザー光分解させ高分子表面に導入させることが可能である。矢部らは、ヒドラジンへのレーザー照射で生じる活性種を利用して撥水性のテフロン表面にアミノ基を導入することにより親水性・接着性を向上させている¹²⁾。いずれの方法も表面の官能基密度が調節可能であり、親疎水性など物性を変化できる高分子表面改質法として応用が検討されている¹³⁾。

図3 エキシマレーザー照射により微細多孔化されたポリウレタンフィルムの走査型電子顕微鏡写真。図中の数字は微細孔の直径 (μm) を示す。Bar=50 μm 。

2-2 精密多孔化基材を用いた組織侵入過程の解析

微細加工された基材として現在市販されているものには、医薬品、タンパク溶液、培養液などの濾過、滅菌用に使用されている繊維様、スポンジ様の多孔質フィルム、あるいは荷電粒子照射法により作成された微細孔を多数有するフィルムなどがあり、細胞の走化性実験における濃度依存性走化能を定量化するための基材などとして利用されている¹⁴⁾。また、ハイブリッド組織構築のための骨格基材として含塩法¹⁵⁾やスプレー法¹⁶⁾などの方法により多孔質ポリウレタンやスチレンフォーム¹⁷⁾、あるいはコラーゲンスポンジ¹⁸⁾などが作製され、組織侵入性や細胞の機能発現維持に与える多孔化の有効性について報告がなされている。しかし、これらの基材では微細孔の形状およびその分布は厳密に制御されていない。

エキシマレーザーアブレーションを利用すると微細孔の孔形状はフォトマスクを選定することにより、また孔の形成位置はXY自動移動ステージを用いることにより任意に調節することが可能である (図3)。微細孔の孔径および分布を厳密に設計した多孔化SPUフィルムを作

製し、細胞の微細孔侵入過程をin vitroでモデル化 (経壁的組織侵入のモデル) し、定量的に解析する基材として利用した¹⁹⁾。シート状の内皮細胞層を片面に接着させた多孔質基材を培養すると、細胞は徐々に微細孔を通過して細胞の接着していないフィルム反対面へ移動した (図4)。移動・増殖を繰り返した細胞による組織化領域は培養時間の経過と共にほぼ円形状に外縁方向に広がった。孔径30 μm 以上の微細孔の場合、培養3日後の細胞の最大移動距離は平均約1.2mmであり、孔径の大小による距離の差は小さかった。微細孔の孔径が30 μm 以上であれば十分に細胞が侵入して組織化が起ることを示した。一方、単位面積あたりの孔の総面積比が一定となるよう (孔径と孔密度を変えて) 設計した多孔質基材を用いた場合には孔径が18~50 μm の場合に内皮化が最も促進され、直径9 μm の場合には細胞侵入は大幅に抑制されることを示した (図5)。組織工学用デバイス进行設計する際、細胞侵入という点においては直径数十 μm 程度の孔径が適当であることが示唆された。

2-3 三次元的な精密加工表面の作製²⁰⁾

アブレーション法と表面化学反応を組み合わせ

図4 微細孔 (各写真中央部の黒丸) からポリウレタンフィルム表面に侵入する血管内皮細胞による内皮化過程の経時的観察。

A : 4 時間後, B : 1 日後, C : 2 日後, D : 3 日後. Bar=1.0mm.

図5 血管内皮細胞の微細孔侵入による多孔化ポリウレタンフィルム表面での内皮化過程における細胞密度の経時的変化。

せると、三次元で精密に制御された機能表面が作成可能である。例えば、カバーガラスを基材とし、この表面にシランカップリング処理によ

りアミノ基を導入した後、カルボキシル化ラジカル重合開始剤を縮合反応により表面固定した。これに対しアクリルアミドを含む水溶液中でラジカルグラフト重合を行い、高親水性表面を作成した。この表面にエキシマレーザーを照射すると、照射部のみにおいてアブレーションが起こり、グラフト層を含むガラス表面層が一部分剥離され、高親水性表面とガラス凹部とからなる三次元的なパターン表面が形成された。一方、シランカップリング処理によりプロピル基を導入し、同様に部分的にアブレーションを行い、ガラス表面を露出させた。そこに先と同様の方法でアクリルアミドを重合すると、疎水性表面と高親水性凹部とのパターン化表面が作成できた。この表面に細胞を播種すると、細胞はアクリルアミドをグラフト重合した高親水性表面には全く接着せず、ガラスおよびプロピル基表面のみで接着が起こり、三次元的に立体的培養す

図6 高親水性表面とガラス凹部からなるパターン表面での血管内皮細胞の三次元的立体培養。

ることが可能であった (図6)。

また、シランカップリング処理によりガラス表面にフッ素化合物を固定した後に部分的にアブレーションを行いガラスを凹面状に露出させた。これに微小な水滴を滴下するとフッ素表面でははじかれ球状となって転がるが、ガラス凹面において容易に補足された。これはマイクロリアクターとして用いることができることを示している。

3. アブレーションの医療デバイス設計への応用

3-1 小口径人工血管

現在、大口径血管の再建にはポリエステルやテフロン製の剛直な人工血管が使用されており、その長期開存性は良好である。しかし内径5mm程度の小口径血管の場合では既存の合成高分子製人工血管の長期開存性は著しく不良であり、これ以下の口径では多大な努力にもかかわらず臨床応用可能な人工血管は事実上存在しない。自家静脈グラフトの長期開存性は比較的良好であるが、再建に際し必要量が必ず確保できるとは限らない。従って、開存に優れた小口径人工血管の開発が望まれている。小口径人工血管に閉塞をきたす原因として、大口径人工血管では支障にならない程度の(1)血栓形成と(2)内膜肥厚による管径に対する相対的狭窄率の増大

がある。小口径人工血管の移植において、その内腔面をより早期に正常な内皮細胞で覆うこと (内皮化) ができれば、血栓形成に起因する血管閉塞を回避でき、人工血管の初期の開存性の向上が期待できる。生体内において多孔質人工血管を内皮化する過程は人工血管と生体血管との吻合部からの遊走・増殖による経路 (経吻合部内皮化)、および人工血管の外側から人工血管壁の微細孔を経由し内腔面に組織侵入する経路 (経壁的内皮化) がある。特に、後者の場合には組織侵入性 (細胞交通性) は大孔径・多孔質化によってより効果的にもたらされることが指摘されている²¹⁾。一方、慢性期における過剰な組織増殖 (内膜肥厚) は宿主血管との間の力学的適合性の欠如 (コンプライアンスミスマッチ) が原因の一つであると指摘されている²²⁾。

これら組織侵入性と力学的適合性の両者を同時に満足させる手段として基材の厳密な多孔化法がある。これを設計概念として新しい小口径人工血管の開発を検討した。多孔化法としてアブレーションを用いた。組織侵入性に関しては先述したので、ここでは多孔化による力学的性質の制御について説明する²³⁾。素材としたSPUの弾性フィルムに対してアブレーションを行い、(1)孔径9~100 μ mの各孔について、それぞれ開孔部面積比が一定 (3.1%) となるように孔密度を変えたもの、ならびに(2)孔径を一定 (100 μ m) とし、孔密度を変化させ、開孔部面積比 (3.1~34.9%) を変化させたもの、2種類を作製して孔径および孔密度が人工基材の力学的物性に与える影響について調べた。孔形成の有無に関わらず、いずれのフィルムを延伸させても約20%までの歪みの範囲内ではほぼ直線的に応力の増加を示した。この変化内で弾性率を比較すると、開孔部面積比を固定し、孔径を変化させた場合、弾性は孔径によらずほぼ一定であった (表1)。一方、孔径を一定とし、孔密度を変化させた場合、孔密度の増加に伴って弾性率は低下し、フィルムの柔軟性が増した。

表1 多孔質ポリウレタンフィルムの力学的特性

Pore diameter (μm)	Pore-to-pore Distance (μm)	Relative area of pores (%)	Young's Modulus ($\times 10^7 \text{ Pa}$)
0	—	0	1.57
9	45	3.1	1.22
50	250	3.1	1.16
100	500	3.1	1.26
100	300	8.7	0.85
100	250	12.5	0.75
100	200	19.6	0.30
100	170	27.2	0.22
100	150	34.9	0.17

図7 微細孔密度の異なる各種ポリウレタン製多孔質小口径人工血管。

即ち、力学的性質は材料固有のYoung率によって支配され、弾性率は基材フィルムのフィルムの実質総体積に依存することを示した。

実際作製した多孔質小口径人工血管は、ポリウレタン製でありフィルムの厚さ $100 \mu\text{m}$ 、内径 1.5mm のチューブ上で直径 $100 \mu\text{m}$ の微細孔が厳密に配置されている(図7)²⁴⁾。生体血管の生理的血压内での力学的特性の評価については林らによってステイフネスパラメータ(β 値)²⁵⁾が提案され、人工血管作製の一つの指標として用いられており、値が小さい程柔軟で柔らかいことを示す。作製した人工血管について β 値と弾性率を開孔面積に対してプロットすると、両者間には良い相関関係が得られた(図8)。従って、この多孔化人工血管の場合、ステイフネスパラメータは主として材質のヤング率によって支配されているといえる。さらに開孔部面積を増やし、約20%とするとヒト大腿動脈に、約30%ではヒト総頸動脈にほぼ相当する力学的特性が得られると予想できる。多孔質小口径人工血管をラットの腹部大動脈内に移植すると多孔化することにより移植早期において血管壁組織の再構築を促進させ、慢性期において新生内膜壁の肥厚化をある程度抑制できることを示し、開存・自己化獲得に及ぼす多孔構造化の有効性をin vivoで実証した。

3-2 カバードステント

バルーンによる経皮的冠動脈形成術(PTCA)は冠動脈疾患の治療の一つとして確立され

図8 多孔質小口径人工血管と多孔質フィルムについての各開後部面積に対するのスティフネスパラメータとヤング率との関係

つつあるが、(1)急性期の冠閉塞（約5%）、または(2)PTCA施行3ヶ月から6ヶ月後に出現するPTCA施行部位の再度の狭窄（再狭窄、約30～40%）が発生するという大きな限界がある²⁶⁾。冠動脈ステントはPTCAにより生じた血管内膜の解離性フラップによる急性冠閉塞、ならびにバルーンの拡張に伴って一度伸展拡張された血管壁が慢性期に再度収縮することによる冠動脈内径の狭小化（再狭窄）を血管内面から支えることにより防止する目的で開発された²⁷⁾。冠動脈ステントを植え込んだ場合、バルーン単独によるPTCAに比べ慢性期における冠動脈内径がより大きく保たれることにより再狭窄率は低下することが明らかとなった。しかし、ステントを用いた場合においても慢性期再狭窄は20～30%起こる²⁸⁾。

現在のステントがかかえる問題点を克服するためステント表面の金属を血栓性の低い皮膜でコーティングしたり、ステントそのものの材質を血管組織に対してより親和性の高い材質に変えるなどの新たな技術が考案されている²⁹⁾。一方、次世代型のステントの一つとして高分子の薄膜でステントを覆うカバードステントを開

発しつつある（図9）。カバー高分子フィルムはアブレーションにより厳密な多孔化が設計されており、孔面積およびその密度を調節することにより、ステント内への組織侵入量が制御可能である³⁰⁾。最適設計することによりステント拡張後、早期における内皮化を含めた血管壁再構築の促進化と慢性期における過剰な組織侵入・増殖（内膜肥厚）の抑制化という相反するベクトルの時間的バランスを保ちながら病変血管の正常化が可能と考えられる。また、カバー材のフィルムは抗血小板薬や血管平滑筋細胞の増殖を抑制する薬剤の担持体として機能させることが可能でありローカルドラッグデリバリーデバイスとして用いることが可能である。これによって急性冠閉塞あるいは再狭窄を予防できることが期待される。

3-3 PTCA用多機能バルーンカテーテル

経皮的冠動脈形成術（PTCA）の問題点を解決するPTCA側からのアプローチとしてカテーテルの高機能化がある。機能性の一つとして薬物送達性があげられる。これまで、実験レベルで種々の薬物が再狭窄予防に効果があると報告されているが、臨床上有効とされた薬物は

図9 A:多孔質ポリウレタンフィルムで被覆したカハードステントの開大後, B:多孔質カバーフィルムの走査型電子顕微鏡写真, C:カバードステントを1ヶ月間移植した兔総頸動脈の内腔面。

ほとんどない。その原因の一つとして、全身投与では病変血管部位へ有効濃度の薬物を送達出来ないことがあげられる。PTCA拡張直後に拡張した血管壁に薬物を直接投与できれば、その有効性は高まることが期待される。これまで薬物送達機能を有するカテーテルとしてWolinskyらによって開発されたダブルバルーンカテーテルがある³¹⁾。これは遠位部と近位部に2つのバルーンを有し、バルーン間に薬物を滞留させるよう設計されている。また、Schneider社はインナーとアウトバルーンからなる2層構造ダブルバルーンを考案している³²⁾。しかし、いずれも薬物投与時には血流を遮断させる必要

図10 血管拡張能および薬物送達滞留能、血管灌流能を有する多機能性バルーンカテーテルの模式図(上)。蛍光モデル薬物を用いた血管組織内部への薬物浸潤の可視化(下)。

があるため長時間薬物を病変血管部位に滞留させることはできない。また、SCIMED社は薬物送達と血液灌流機能を合わせ持つDispatchカテーテルを開発した³³⁾。これは冠動脈狭窄部の拡張機能はないが、らせん状のコイルバルーン間で薬物を滞留させることができる。一方、血管拡張機能、薬物の伝達機能と滞留機能に加えて血管遠位部灌流機能を付与した多機能性バルーンカテーテルの開発を行っている(図10)³⁴⁾。いずれの機能の付与にもアブレーションによる微細孔形成法が基盤技術として取り入れている。すなわち、各機能毎に独立したルーメンを持たし、血管拡張用ルーメンに対してはバルーン拡張用の微細孔を、血管遠位部灌流用ルーメンに対しては血液流入用と血液環流用の各微細孔を、さらに薬物送達用ルーメンに対しては薬物放出用の微細孔を精密に形成している。この多機能化によりバルーンで病変血管壁を拡張させた後、拡張領域を近位部に少しずつらせて薬物を放出させることにより血流を遮断させることなく先で拡張させた病変部に薬物を長時間にわたり滞留させることが可能となった。

犬を用いた動物実験においてHGF (Hepatocyte growth factor) 投与による内膜剝離血管での内皮化の促進効果が示されている。また現在、臨床応用を目指し、国立循環器病センターで開発された血管平滑筋細胞の増殖阻害因子 (C-type natriuretic peptide, CNP)³⁵⁾ との組み合わせによる新生内膜肥厚抑制効果について検討がなされている。

4. まとめ

医療デバイスはますます高機能化・精密化が要求されている。これらを支える基盤技術の一つとしてレーザー光微細加工技術が開発され、本稿で紹介した既存のデバイスの機能化などの改良手段としてだけでなく、生体内において切開手術を行わず容易かつ確実に診断できるマイクロセンサー、さらに治療が行える血管内マイクロマシン、あるいは高機能の体内埋込型人工臓器などこれまで不可能であった全く新しいデバイスの精密設計がレーザーの利用によって可能となりつつある。

文 献

- 1) 石坂進一, 光アライアンス 2 : 34, 1991
- 2) Basov NG, Danilychev VA, Popov YM, et al : Soviet Phys. JETP Lett, 22 : 329, 1970
- 3) 村原正隆, 機能材料, 11, 48, 1985.
佐々木亘 : 希ガスエキシマレーザー, レーザー研究, 13 : 912-926, 1985.
佐藤卓蔵 : 希ガスハライドエキシマレーザー開発動向, レーザー研究, 13 : 927-938, 1985
- 4) Kawamura Y, Toyoda K, Namba S : Appl Phys Lett 40 : 374, 1982.
Srinivasan R, Legh WJ : J Am Chem Soc 104 : 6784, 1982
- 5) Ellis JH et al.: Liability issue associated with PRK and the excimer laser. Surv Ophthalmol 42 : 279-82, 1987.
Binder PS, Excimer laser photoablation : miracle or menace?, J Ophthalmology 100 : 1103-15, 1993
Kranss JM et al, Laser interaction with the cornea, Surv Ophthalmol 31 : 37-53, 1986
- 6) Karsh KR, Haase KK, Voelker W, et al.: Percutaneous coronary excimer laser angioplasty in patients with stable and unstable angina pectoris : Acute results and incidence of restenosis during 6-month follow up. Circulation 81 : 1849-1859, 1990.
Bohley TK, et al.: An excimer laser system for coronary angioplasty. Proc. SPIE 1200 : 480-486, 1990
Werner GS, et al.: Recanalization of chronic coronary occlusions by excimer-laser angioplasty. J Am Coll Cardiol 15 : 245 A, 1990
Koster R, et al.: Treatment of in-stent coronary restenosis by excimer laser angioplasty. Am J Cardiol 80 : 1424-1428, 1997
Bittl JA : Clinical results with excimer laser coronary angioplasty. Semin Inter Cardiol 1 : 129-34, 1996
- 7) Colvard MD et al.: Future directions of laser in dental medicine. Curr Opin Periodontol, 144-50, 1993
Frentzen M et al.: Excimer laser in dentistry : Future possibilities with advanced technology. Quintessence Int 23 : 117-33, 1992
- 8) Wong BJ et al.: Identification of photoacoustic transients during pulsed laser ablation of the human temporal bone : an experimental model, J Clin Laser Med Surg 14 : 385-92, 1996
Dressel M et al.: Studies in fiber guided excimer laser surgery for cutting and drilling bone and meniscus. Lasers Surg Med 11 : 569-79, 1991
- 9) Shukov A, Smith A : Micromachining with excimer laser, Laser & Optonics : 75-77 1988.
江刺ほか : マイクロマシニングとマイクロメカトロニクス, 培風館, 1992
Biernaux AP, Grafton-Reed C : Using lasers in medical device manufacturing. A technological evolution 10 : 28-32, 1999.
- 10) Nakayama Y, Matsuda T : Surface micro architectural design in biomedical applications : Preparation of microporous polymer surfaces by an excimer laser ablation technique. J Biomed Mater Res 29 : 1295-1301, 1995.
- 11) Jellinek HHG, Srinivasan R : Theory of etching of polymers by far-ultraviolet, high-intensity pulsed laser and long-term irradiation. J Phys Chem 88 : 3048-3051, 1984.
- 12) Niino H, Yabe A, Appl Phys Lett 63 : 3527, 1993
- 13) Okoshi M, Murahara M, Toyoda K, J Mater Res 7 : 1912, 1992
Nishii M et al.: Chem Lett, 2089, 1992.

- Weber DC et al.: J Chem Soc Chem Commum, 917, 1987
- Nakayama Y, Matsuda T, Excimer laser-induced surface fixation of polymer and its patterning. J Appl Phys 80 : 505-508, 1996
- 14) Nossal R, Cell transit analysis of ligand-induced stiffening of polymorphonuclear leukocytes. Biophys J : 75, 1541-52, 1998
 - Meyle J, Axmann-Krcmar D, Regression coefficient analysis of neutrophil chemotaxis in periodontitis, Oral Microbiol Immunol 14 : 127-35, 1999
 - 15) Earnshaw WC, Laemmli UK, Architecture of metaphase chromosomes and chromosome scaffolds, J Cell Biol 96 : 84-93, 1983
 - Fey EG, Wan KM, Penman S, Epithelial cytoskeletal framework and nuclear matrix-intermediate filament scaffold : three-dimensional organization and protein composition, J Cell Biol 98 : 1973-84, 1984
 - 16) Kowligi RR, von Maltzahn WW, Eberhart RC, Fabrication and characterization off small-diameter vascular prostheses, J Biomed Mater Res 22 : 245-56, 1988
 - Okoshi T, Soldani G, Goddard M, Galletti PM, Very small-diameter polyurethane vascular prostheses with rapid endothelialization for coronary artery bypass grafting, J Thorac Cardiovasc Surg 105 : 791-5, 1993
 - 17) Yagi K, Michibayashi N, Kurikawa N, Nakashima Y, et al.: Effectiveness of fructose-modified chitosan as a scaffold for hepatocyte attachment. Biol Pharm Bull 20, 1290-4, 1997
 - Watanabe Y, Osaki H, Akaike T, TNF-alpha bifunctionally induces proliferation in primary hepatocytes : role of cell anchorage and spreading, J Immunol 159 : 4840-7, 1997
 - 18) Schreiber RE, Dunkelamn NS, Naughton G, Ratcliffe A, A method for tissue engineering of cartilage by cell seeding on bioresorbable scaffolds, Ann N Y Acad Sci 18 : 398-404, 1999
 - Brun P, Abatangelo G, Radice M, Zacchi V, Guidolin D, Gordini DD, Cortivo RJ, Chondrocyte aggregation and reorganization into three-dimensional scaffolds, Biomed Mater Res 46 : 337-46, 1999
 - Du C, Cui FZ, Zhu XD, de Groot K, Three-dimensional nano-HAp/collagen matrix loading with osteogenic cells in organ culture, J Biomed Mater Res 44 : 407-415, 1999
 - 19) Matsuda T, Nakayama Y, Surface microarchitectural design in biomedical applications : In vitro transmural endothelialization on microporous segmented polyurethane films fabricated using an excimer laser. J Biomed Mater Res 31 : 235-242, 1996
 - 20) Matsuda T, Chung DJ, Microfabricated surface designs for cell culture and diagnosis, ASAIO J 40 : M594-7, 1994
 - 21) Wesolowski SA et al : Prosioty : primary determination of ultimate fate of synthetic vascular grafts. Surgery 50 : 91, 1961
 - Hirabayashi K et al.: Influence of fibril length upon ePTFE graft healing and host modification of the implant. J Biomed Mater Res 26 : 1433, 1992
 - Okoshi T et al.: Very small-diameter polyurethane vascular prostheses with rapid endothelialization for coronary artery bypass grafting. J Thorac Cardiovasc Surg 105 : 791, 1993
 - 22) Madras PN et al.: Anastomotic hyperplasia. Surgery 90 : 922, 1981
 - Abbott WN et al.: Effect of compliance mismatch on vascular graft patency. J Vasc Surg 5 : 376, 1987
 - Stewart SFC, Lyman DJ. Effects of vascular graft/natural artery compliance mismatch on pulsatile flow. J Biomechanics 25 : 297, 1992
 - 23) 中山泰秀, 松田武久, 人工臓器・組織工学の力学的人工骨格設計: 弾性フィルムのエキシマレーザー加工による多孔構造化と力学的物性, 人工臓器28 : 237-241, 1999
 - 24) Doi K, Nakayama Y, Matsuda T, A novel compliant tissue-permeable microporous polyurethane vascular prosthesis fabricated using an excimer laser ablation technique, J Biomed Mater Res 31 : 27-33, 1996
 - 25) Hayashi K, Stiffness and elastic behavior of human intracranial and extracranial arteries, J Biomechanics 13 : 175, 1980
 - 26) 桐ヶ谷肇, 相澤忠範. ステンツの効果と限界1 本邦で認可されているステツツ, 治療学31:1079-1081, 1997
 - 27) Gruentzig AR et al.: N Engl J Med 316 : 1127-1132, 1987
 - Serruys PW et al.: N Engl J Med 331 : 489-495, 1994
 - Schatz RA et al : Circulation 83 : 148-161, 1991

- Ozaki Y et al.: *Circulation* 93 : 2114-2120, 1996
- 28) Kuntz RE et al.: *J Am Coll Cardiol* 21 : 15-25, 1993
Fischman DL et al.: *N Engl J Med* 331 : 496-501, 1994
- 29) Ozaki Y et al.: *Prog Cardiovasc Dis* 39 : 129-140, 1996
Hehrlein C et al.: *Eur Heart J* 14 : 321, 1993
Aggarwal RK et al.: *Circulation* 92 : 488, 1995
Serruys PW et al.: *Thoraxcentre J* 7 : 8-14, 1995
Ozaki Y et al.: *Jpn Circ J* 61 : 1-13, 1997
- 30) Nakayama Y, Nishi S, Ueda H, Matsuda T :
Surface microarchitectural design in biomedical applications : In vivo analysis of tissue ingrowth in excimer laser-directed micropored scaffold for cardiovascular tissue engineering. *J Biomed Mater Res* in press.
- 31) Wolinsky H, thung SN : Use of a perforated balloon catheter to deliver concentrated heparin into the wall of the normal canine artery. *J Am Coll Cardiol* 15 : 475, 1990
Wolinsky H, Lin CS : Use of the perforated balloon catheter to infuse marker substances into diseased coronary artery walls after experimental postmortem angioplasty, *J Am Coll Cardiol* 17 : 174B, 1991
- 32) US Pat. 31356520 (Assigned to Schneideer Corp., USA)
- 33) Fram DB et al.: Intramural delivery of 3H-heparin with a new site specific drug delivery system. The dispatch TM catheter, *J Am coll Cardiol* 1A-484A : 186A, 1994
- 34) 伊藤智範ら, 新しいPTCA用多機能バルーンカテーテルの開発, プロトタイプデバイスの性能と薬物送達を検証, *人工臓器* 27 : 641-646, 1998
- 35) Furuya M et al.: C-type natriuretic peptide is a growth inhibitor of rat vascular smooth muscle cells, *BBRC*, 177, 927-931, 1991