

- 田武久、頸部内頸動脈血管形成術（ステント留置術）より安全な手技、長期効果を目指して、第 18 回日本脳神経血管内治療学会（沖縄コンベンションセンター）、2002 年 12 月 5 日
- 29) 西正吾、香月教寿、中山泰秀、植田初江、松田武久、高機能カバーステントの実験的動脈瘤への応用、薄膜カバーへの微細孔とヘパリンの付与、第 18 回日本脳神経血管内治療学会（沖縄コンベンションセンター）、2002 年 12 月 5 日
- 30) Y. Nakayama, S. Nishi, H. Ishibashi-Ueda, Development of novel drug-eluting covered stents with combination of micropores and differential coating of heparin and FK506, Cardiovascular Radiation Therapy 2003 (Washington DC, Hilton Hotel), 2003 年 1 月 27 日
- 31) S. Nishi, Y. Nakayama, H. Ishibashi-Ueda, T. Matsuda, A heparin loaded stent graft with micropores: Embolization of experimental carotid aneurysms, Cardiovascular Radiation Therapy 2003 (Washington DC, Hilton Hotel), 2003 年 1 月 27 日
- 32) 中山泰秀、林美智子、植田初江、バイオチューブ人工血管の開発：ナノ表面化学設計による組織形成制御、第 2 回再生医療学会（神戸国際会議場）2003 年 3 月 11 日
- 33) 大屋章二、中山泰秀、松田武久、再生医療における 3 次元人工細胞外マトリックス設計：感温性ゼラチンの分子設計とマトリックス材料としての機能評価、第 2 回再生医療学会（神戸国際会議場）2003 年 3 月 11 日
- 34) 内藤洋、武輪能明、水野敏秀、大屋章二、中山泰秀、巽英介、北村惣一郎、高野久輝、妙中義之、感温硬化性ゼラチンを用いた心筋細胞三次元培養の試み、第 2 回再生医療学会（神戸国際会議場）2003 年 3 月 11 日
- 35) 神田圭一、中山泰秀、伊藤裕、山下潤、根本泰、山田進、北村信夫、ES 細胞を導入したハイブリッド型人工血管モデルの開発、第 2 回再生医療学会（神戸国際会議場）2003 年 3 月 11 日
- 36) H. Ishibashi-Ueda, Y. Nakayama, S. Nishi, Histological evaluation of FK506 eluting and polymer covered stents in rabbits, 第 67 回日本循環器病学会学術集会（福岡国際会議場）2003 年 3 月 30 日

H. 知的所有権の出願・登録状況

1. 特許取得

- 1) 中山泰秀、西 正吾、山田 進、動脈瘤閉鎖具、特願 2002-195851
- 2) 中山泰秀、西 正吾、根本 泰、ステント、特願 2002-243871

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

ステントの設計試作 in vitro 評価

分担研究者 池内 健 京都大学再生医科学研究所 教授

研究要旨

ステントの力学特性は留置時における安全性と再狭窄の防止に密接に関係することから、本研究では、半径方向の強度・剛性と曲げに対する柔軟性に注目し、各々を測定する試験機を開発して各種のステントの力学特性を調べた。ステントが荷重を受けるとき、その断面が円形から離れてつぶされることにより血管壁支持能力を失うことを示している。また、ステントが血管によって曲げられるときの柔軟性は主として長軸方向の圧縮伸長によることを明らかにした。力学試験と有限要素解析の結果、ステントの半径方向の強度・剛性と曲げに対する柔軟性を両立させるためには、血管壁を支持するためのセルとステントを曲げるためのリンクが分離する構造とし、各々を最適に設計するべきであるとの結論を得た。また、リンク及びセルの配置が半径方向の剛性と曲げに対する柔軟性に影響することも判明した。

A. 研究目的

心臓冠動脈の狭窄や閉塞に対する血管内治療において、再狭窄の防止のためにステントが使用されるが、治療後における血管の再狭窄率はステントの力学特性の影響を受ける。再狭窄を防止するためにはステントの半径方向の強度と剛性を高くするとともに、曲げに対する柔軟性を増さなければならない。

半径方向の強度と剛性は、狭窄した部位を押し広げることによって生じる半径方向の圧縮力に対して血管径が減少しないため(すなわち血流を確保するため)に必要な力学特性である。

一方、曲げに対する柔軟性は、ステント留置に伴う血管形状の変化を小さくするために必要な力学特性である。血管には大きな曲率で曲がった部分があるので、ステントを患部まで容易に到達させるためには曲げ剛性が低くなければならない。また、血管が強制的に伸ばされるとステントの両端部に応力が集中し、その刺激のために狭窄が生じることとなる。

これまで、このようなステントの力学特性に関する詳細で系統的な研究は行われておらず、またその試験法も確立されていない。本研究の目的は次の通りである。

(1) 過去の臨床結果と力学試験の結果を比較して冠動脈の再狭窄を防ぐために必要なステントの力学特性を明らかにする。

(2) ステントの力学特性を評価できる力学試験の方法を確立し、安全性のガイドラインを提示する。

(3) ステント構造と力学特性の関係を調べて高機能なステントの設計手法を確立する。

B. 研究方法

1. 半径方向の圧縮試験

ステントが血管壁から受ける力(応力)は、狭窄の状態によって2つに分けることができる。ひとつは狭窄が血管壁に対して同心円状になっている場合である。このような場合、ステントには半径方向に対して均一な応力が加わることが想定される。もうひとつは、偏心性の狭窄である。このような病変に対して留置されたステントには、一方向からの圧縮応力が加わる。そこで、本研究では、これら状態が再現できる試験機を用いてステントの半径方向の剛性を測定した。

まず、同心円状の圧縮試験のために、柔らかいシリコンチューブの内部でステントを拡張させた後に外部の空気を加圧して半径方向に一樣な力で圧縮した。この場合、透明な円筒の中にチューブを取り付けて、加圧中にその変形を外部から観察できる構造とし2台の光学式測長センサーによって直角2方向からチューブの幅を測定して断面形状と断面積の変化を調べた。

一方、偏心性の狭窄に対するステントの強

度と剛性を調べるために、電磁式微小荷重力学試験機を用いてステントを横方向に圧縮する実験を行い、荷重と変形の関係を調べた。

これら測定には、市販のステント (PALMAZ-SCHATZ, MULTI-LINK, TERUMO, NIR, Wiktor, Cordis, Micro2, gfx, GR2, BARD XT) を直径 3 mm に拡張したものをを用いた。ステントの構造・形状・寸法は多様であるため、以上の測定結果のみからステントの構造と半径方向の強度・剛性との関係を一般化するのは限界がある。そこで、有限要素法を用いて、同一形状・寸法のステントモデルを作成し、これら 2 種類の応力を加え、そのときのステントの変形状態を数値解析的に求めた。

本研究で使用したステントは市販のものと試作品であり、コイルステントとチューブステントが含まれるが、全てがステンレス鋼 (SUS316L) 製でバルーンで拡張させる形式であった。

2. 曲げ剛性の測定

ステントの柔軟性を定量的に評価するパラメータとして曲げ剛性の測定を行った。この値が小さいほど曲げに対して柔軟な材料であると見なせる。しかしながらステントは単なる円管ではなく複雑な構造をしているために、通常の機械試験法を利用して曲げ剛性を測定するのは困難である。すなわち、ステントは中空構造をとるため、曲げる際に直接側面を押すと、断面が円形でなくなって正確な曲げ剛性の測定ができない。また近年のステントは必ずしも同じ形状が連続的しているのではなく、血管壁を支持する部分(セル)と曲がりやすくするために構造を変化させた部分(リンク)が交互に並ぶ構造をとっていることが多い。そのため局所的に曲げ剛性が異なっている。そこで、これらの制約下で正確にステントの曲げ剛性を測定するためにステントの一部に直接力を加えない 4 点曲げ試験法を採用した。実際にはステント両端に 1 辺が 4mm、長さ 75mm のアクリル製角材のジグをとりつけた試験片を作製し、このジグの部分に圧子及び支点を接触させてステントを曲げる。ジグはステントに比べてはるかに曲がりにくいのでその変形は無視できる。この様にジグを介して 4 点でステントを曲げることによりステントに直接接触することなく、ステント全体に均一なモーメントを加えて曲げることが可能である。曲げ試験には、NIR, TERUMO, MULTI-LINK ステントを用いた。これらは、いずれも直径 3 mm に拡張して測定した。

3. 長軸方向の圧縮試験による曲げ剛性の予

測

ステントは、大きく屈曲した病変にも対応する必要がある。しかし、曲げ試験において大きく屈曲させると形状変化による非線形な特性が現れて計測精度が低下するので、大変形領域までの曲げ剛性を測定するのは不可能である。一方、血管には急に曲がる部分があるので、ステントの患部への誘導と留置のためには、大変形時における曲げ剛性と変形限界を知らなければ危険である。セルとリンクの力学機能が明確なステントでは、セルの部分によって半径方向に血管壁が支持され、一方、リンクが長軸方向に伸縮することによって曲げられる。ステントの構造から曲げ変形に及ぼす壁のせん断応力はそれほど大きくない。したがって、各リンクの長軸方向の変形特性がわかれば、ステントの曲げにおける大変形時の力学特性が見積もれるはずである。実際にリンクの圧縮試験を行うと大変形時には隣接するリンクの支柱同士が干渉して変形抵抗が急激に増加し、次いでリンクがロックしてそれ以上の圧縮変形が不可能となる。これに対し、リンクが伸展する場合にはロックすることはない。このため、曲げ変形が増加すると、内側の圧縮されるリンクがロックするためこの部分が折れ曲がり、ステントがキンクする。このキンク現象がステントの曲げによる変形の限界をもたらす。したがって、ステントの長軸方向への圧縮試験によって大変形を含む曲げ変形の特性及び変形限界を見積もれるはずである。そこで、本研究では圧縮における変形特性の測定した試験結果からリンク単体の荷重-変位特性と変形限界を明らかにした。次いで、それらの結果をもとに曲げ変形における各リンクの伸縮と荷重を予測してステント全体のモーメント-曲げ変形の関係を見積もるとともにキンクの発生によって決まる変形限界を明らかにした。このようにして直接測定することの不可能な大変形領域の曲げ特性を見積もることができた。この見積のためには荷重-変位曲線の近似値とリンク及びセルの配置を考慮したモデルの作成が必要であった。試料として、リンクの形状・寸法の異なる 7 種類のリンクステント (カスタムモデル) を用いた。

C. 研究結果

1. 半径方向の圧縮試験

空気圧による半径方向の剛性の測定結果によれば、いずれの条件下においても円管から加工されたチューブステントと比較して線材

から作られたコイルステントのほうが、半径方向の剛性が低い。有限要素法でも同様の結果が得られた。有限要素解析によって、各種のステントモデルの半径方向の剛性を計算した結果、セル支柱の断面積が大きいほうが半径方向の剛性が大きいことがわかった。また、円周方向のセルの数が少なく、かつ長軸方向のセル長さが短いほうが半径方向の剛性が大きくなることがわかった。ステントを半径方向に空気圧で一様に圧縮する場合、荷重が小さいときには円周方向に圧縮されて一様に収縮するため、円形状を保ったまま半径が減少するのに対して、大荷重では曲げモーメントによってステントが急激に押しつぶされて断面が扁平になることがわかった。

ステントの横方向の圧縮試験ではすべての荷重条件でステント断面は円形から扁平な形状に移行した。この場合には各ステントで変形特性の違いはあったが、チューブステントとコイルステントの間に顕著な差は見られなかった。

2. 曲げ剛性の測定

曲げ剛性の測定結果から、同じ構造が連続している NIR ステントに対し、「リンク」構造を採用している MULTI-LINK ステント、TERUMO ステントの方が、曲げ剛性が低いことがわかった。また、円周方向に3本のリンクで結合している MULTI-LINK ステントよりも、1本のリンクで結合している TERUMO ステントの方が、使用している部材の厚みが、厚い(TERUMO ステント: 0.75 mm, MULTI-LINK ステント: 0.05 mm)にもかかわらず、曲げ剛性が低かった。ただし、TERUMO ステントでは変形しないセルの一部が半径方向に外向きに突き出した。

3. 長軸方向の圧縮試験による曲げ変形の予測

リンク単体に関する長軸方向への圧縮試験の結果によれば、小荷重時にはリンクは弾性変形し、非線形な特性が見られた。荷重の増加につれて塑性変形が生じ、大荷重時には急激に変形抵抗が大きくなる臨界変形量があることがわかった。また、リンク構造の違いによって、この臨界変形量が異なることがわかった。変形限界においては隣接するリンク部材同士が干渉していた。

以上の測定結果をもとに予測モデルを用いて4点曲げ試験では測定が不可能であった大変形時の曲げ変形特性を見積もることができた。このとき、リンク単体の変形特性が同程度であっても、リンクの配置の違いによって

曲げ剛性及び曲げ変形の限界値が異なることがわかった。

D. 考察

ステントの形状設計によって決まる特性にはリコイル率、ショートニング、柔軟性、半径方向の剛性、強度、開口率などがあり、それぞれのバランスが必要である。臨床例によれば、ステントの半径方向の剛性が高いと血管内皮細胞の増殖によるステント部での再狭窄率が低い。一方、ステントの柔軟性が不足すると両端部及びその外側部分で再狭窄が生じやすいことが知られている。そこで、本研究では、冠動脈の再狭窄防止に密接に関係する半径方向の強度、剛性と長軸方向の曲げ剛性に焦点を絞って力学特性を調べた。

半径方向の変形に関しては円周方向の圧縮による円形形状を保ったままの収縮と断面がつぶれることによる座屈的な変形の異なったモードの変形が共存することがわかった。半径方向の一樣な荷重によっても大変形では後者のモードが支配的になることから、座屈モードの変形が重要であると考えられる。この場合にはステントを円管とみなした場合の外壁に相当する部分の曲げ剛性が高いほどステントが変形しにくく高強度となり、開口状態を保ちやすくなる。

一方、ステントの柔軟性は主として長軸方向の引っ張り圧縮剛性によって決まり、この方向に変形しやすいほど柔軟なステントを実現できる。また、曲げ変形が増加すると圧縮される内側部分でリンクがロックしてこの部分が折れ曲がる現象が曲げ変形の限界を決めることとなる。

曲げに対する柔軟性を評価するための4点曲げ試験によれば、同じ構造が連続している NIR ステントよりも、リンク構造を採用したステントの方が、曲げ剛性が低い。またリンク構造を採用している MULTI-LINK ステントと TERUMO ステントの比較から、リンクのデザインを工夫することによって、厚い部材を使用したステントでも、薄い部材を使用したステントよりも曲げ剛性を低くできることがわかった。NIR ステントと TERUMO ステントの比較では、曲げ剛性は約 1/30 になっていることから、チューブステントは従来、曲げに対して柔軟性がないと考えられてきたが、その構造を工夫し、リンク構造を採用することによって、曲げに対する柔軟性を確保することができる。ただし、実験に使用した TERUMO ステントでは円周方向にリンクが1

個しか存在しないので、曲げると外側に棘状の部分が突き出して血管内皮を傷つけることになり、その刺激が再狭窄の原因となる可能性が高い。したがって、曲がったときに滑らかな形状を保つためには円周方向に十分な数のリンクを配置しなければならない。

以上のように、ステントに要求される力学特性は、外力に対して断面の円形形状を保ちつつ、曲げに関して柔軟で滑らかな外形を維持する必要があり、そのためには、長軸方向の変形に対する剛性が低くなければならない。以上の互いに矛盾する力学特性を可能にするためには、ステントを力学機能からセル部とリンク部に分けて、セル部で半径方向の力を支持し、リンク部で変形させる設計が有利である。

4点曲げ試験を行う場合、変形が大きくなるとステントの形状が変化するために構造非線形性が顕著となるので、変形が一定値以上になると、曲げ剛性の測定が不可能である。ところが、ステントが曲がる時には外側部分が伸展する一方で内側部分が収縮するので、長軸方向の圧縮伸展特性がわかれば曲げ変形の特性を推定することが可能である。セルとリンクを組み合わせたステントにおいてリンク単体の変形抵抗を測定した結果を予測モデルに適用することにより、曲げ変形が大きい領域までの曲げ剛性を正確に予測することができる。それだけでなく、リンクの圧縮試験においてロック現象に対応する臨界変形量がわかれば、ステント全体の曲げ変形における臨界変形量を正確に予測することが可能である。さらに、リンク単体の変形抵抗あるいは臨界変形量が同程度であっても、リンクの配置法が違えば、曲げ剛性および曲げ変形の変形限界が異なることも判明した。この結果から、リンクの配置法を工夫することによって、リンクの形状を変えることなく、柔軟性と曲げ変形の限界値を向上させることが可能となった。

以上のように、本研究で開発した力学試験法によってステントの血管壁面支持能力と柔軟性を評価することが可能となり、再狭窄を防ぐための力学設計の指針が得られた。

E. 結論

ステントの力学特性の中で半径方向の剛性、強度と長軸方向の柔軟性に注目して構造と力学特性の関係を調べ、次の結論を得た。

1. ステントに半径方向の荷重が加わる場合、最終的には断面が円形を保てなくなってつぶ

れる。2. ステントが長軸方向に変形しやすいほど曲げに対して柔軟である。

3. 柔軟で血管壁支持能力の高いステントを実現するためには剛性の高いセル部と変形しやすいリンク部を組み合わせで各々を最適化するのが有効である。

4. ステントの柔軟性はリンクの形状だけでなくその配置によっても影響される。

5. ステントの長軸方向の圧縮伸長試験によって大変形領域を含む柔軟性と曲げ変形の限界値を正確に見積もることができる。

F. 健康危険情報

冠動脈ステントを用いる治療の安全性の確保と再狭窄防止のためには、ステントの半径方向の剛性と強度及び曲げに対する柔軟性と変形限界を把握することが必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

・森 浩二：ステントの構造が曲げ剛性におよぼす影響，日本臨床バイオメカニクス学会誌，21, 343, 2000

・森 浩二：ステントの血管形状適合性に関する研究，日本臨床バイオメカニクス学会誌，21, 349, 2000

・森 浩二，岩田博夫，光藤和明，池内 健：ステントの長軸方向の曲げ剛性に関する研究，日本機械学会誌(C 編)，67(662)，3078-3082，2001

・森 浩二，光藤和明，池内 健：感度解析を用いたステントの設計，日本臨床バイオメカニクス学会誌，22, 381-387, 2001

・森 浩二，光藤和明，池内 健：冠動脈ステントの開発，日本臨床バイオメカニクス学会誌，22, 389-398, 2001

・森 浩二：ステントの力学特性，日本機械学会誌，12, 820-822, 2001

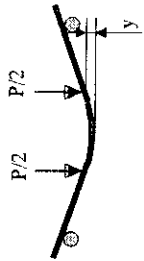
2. 口頭発表

・森 浩二：ステントの最適設計，日本機械学会第 11 回バイオエンジニアリング学術講演会，2000 年 10 月，新潟市

・森 浩二：冠動脈ステントの開発，第 27 回日本臨床バイオメカニクス学会，2000 年 11 月，筑波市

・森 浩二：感度解析を用いたステントの設計，第 27 回日本臨床バイオメカニクス学会，2000 年 11 月，筑波市

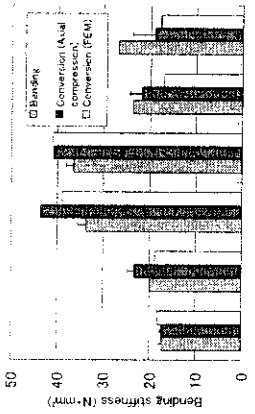
4点曲げ試験



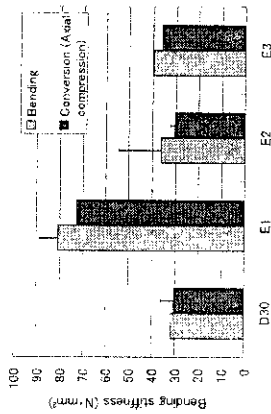
圧縮試験



解析モデル (D25)

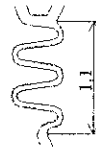
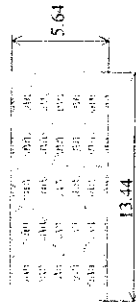


Bending stiffness (pre-expansion)

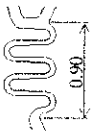


Bending stiffness (post-expansion)

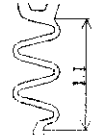
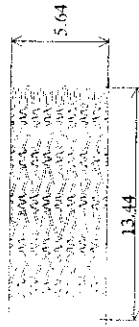
D25



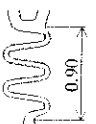
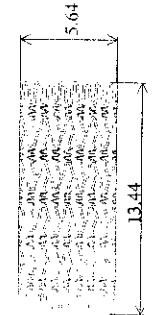
D30



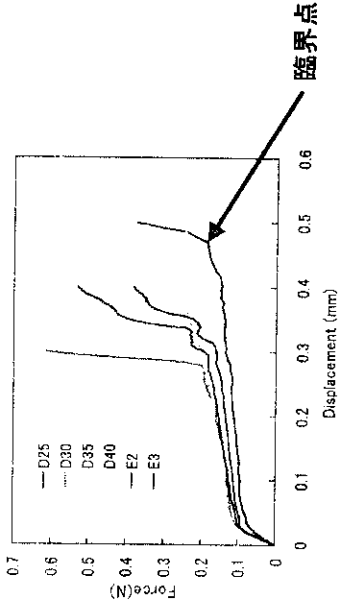
D35



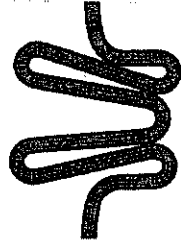
D40



単位: mm

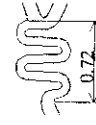
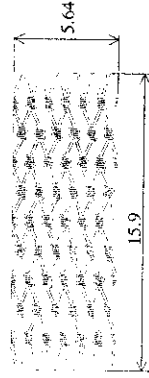


Axial compression of a Link

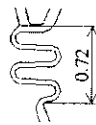
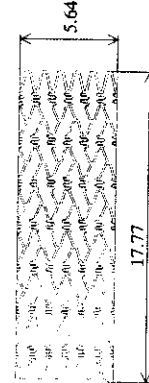


Shapes of D25 link at critical deformation

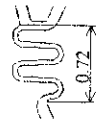
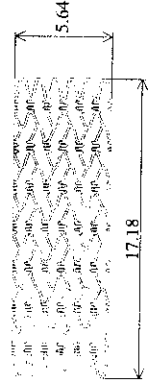
E1



E3



E2



単位: mm

治療コンセプトの提示、実験動物による評価

分担研究者 滝 和郎 三重大学医学部脳神経外科 教授

研究要旨

離脱式コイルを用いた血管内治療は侵襲性が低く、脳動脈瘤の治療法として有用である。しかし、wide-neck 型脳動脈瘤の場合、留置したコイルの親血管への逸脱による合併症の発生等が報告されており、通常は血管内治療の適応とはならない。

wide-neck 型脳動脈瘤からのコイルの逸脱を防止する試みとして、コイル塞栓時にバルーンカテーテルの併用、3D コイルの使用、冠動脈用ステントの併用等が検討されており、特にステントを併用することでコイルの逸脱を効果的に低減させることが示されている。

安全に脳動脈瘤へステントを導入しコイル塞栓を行うために、ステントには高い柔軟性、X 線透視下での十分な視認性、低い血栓形成性等が要求される。しかし、現在使用されている冠動脈用ステントの特性はこれらの要求を十分に満たすものではなく、脳動脈瘤治療に特化したステントの開発が必要とされている。

そこで本研究では、脳動脈瘤治療用に特化したステントの開発を目的とし、金を構成要素とするステントの作製ならびに *in vitro*、*in vivo* における性能評価を実施した。

A. 研究目的

ステントにおいて重要な力学特性は、強い半径方向の剛性と曲げに対する柔軟性である。強い半径方向の剛性は、狭窄した部位を押し広げることによって生じる半径方向の圧縮力に対して血管径が減少しないため（すなわち血流を確保するため）に必要な力学特性であり、また曲げに対する柔軟性は、ステント留置に伴う血管形状の変化を小さくするために必要な力学特性である。これまでこのようなステントの力学特性に関して、詳細な研究は行われておらず、また試験法も確立されていない。そこで我々はステントの力学特性に注目し、試験方法の確立およびステント構造と力学特性の関係を調べることを目的として研究を行った。本報告ではステントの曲げに対する柔軟性の測定法の確立と、ステント構造が柔軟性におよぼす影響について調べた。

B. 研究方法

B-1 金ステントの作製

通常ステントは任意の材料のパイプをレーザーカットすることにより作製される。この作製方法では専用のステント作製装置が必要であるため、本研究ではメッキ法を用いたより簡便なステント作製方法の開発を試みた。

今回開発した金ステントの作製スキームを図 1 に示す。拡張時径 3.0mm、拡張時長さ 18mm のバルーン拡張型冠動脈用チューブステント（SUS316L 製）を金ステント作製のテンプレートとして用いた。冠動脈用ステントを 25°C の硫酸酸性銅メッキ浴（ H_2SO_4 : 50g/L、 $CuSO_4$: 200g/L）中に浸漬し、電流密度 9.41A/dm² で 30 分間通電し、銅メッキ層を形成させた。銅メッキステントをナイロン系エラストマー製のチューブに埋め込み、銅メッキステントの外周面のみを露出させ、アセンブリとした。このアセンブリを 65°C の金メッキ浴（テンプレックス 8400）中に浸漬し、電流密度 0.78A/dm² で 60 分間、90 分間、120 分間の 3 水準で通電し、金メッキ層を

形成させた。金メッキ層の形成後、蒸留水で十分に洗浄し、60°C のオープン中で乾燥させた。

ヘキサフルオロイソプロパノール中に金メッキ層を形成させたアセンブリを浸漬し、ナイロン系エラストマーを溶解除去した。引き続き、2N HNO_3 に浸漬し銅メッキ層を溶解除去した。蒸留水で十分に洗浄した後、400°C で 2 時間加熱処理した。室温まで冷却後に金メッキ層をテンプレートである冠動脈用ステントから取り外し、3 水準の金ステントを得た。各金ステントを 2N HNO_3 中に 2 時間浸漬した後、蒸留水で十分に洗浄し、400°C で 2 時間加熱処理したものを *in vitro* における性能評価に使用した。

B-2 *in vitro* における性能評価

（寸法評価）

マイクロハイスコープで拡大観察し、ステントを構成するストラットの寸法を測定した。

（表面性）

走査型電子顕微鏡で拡大観察し、ステント内外面の表面性を評価した。

（ラジアルフォース）

本研究では、ステント径が拡張時径の 70% に圧縮されたときに生じる力をラジアルフォースとして定義した。測定には卓上型試験機を使用し、温度 23°C、湿度 50%、試験速度 50mm/min で実施した。

（拡張時柔軟性）

本研究では、拡張したステントの 3 点曲げ試験を支点間距離 12mm で行い、たわみ量 1mm の際に生じる力を拡張時柔軟性と定義した。測定には卓上型試験機を使用し、温度 23°C、湿度 50%、試験速度 50mm/min で実施した。

（バルーンカテーテルへのマウント時寸法）

拡張時径 3.0mm、拡張時長さ 20mm のバルーンを有するモノレール型 PTCA 用バルーンカテーテルにステントをマウントし、マウント部分の外径をレーザー外径測定器を用いて測定した。また、マイクロハイスコープにより、マウント時のステント形状を拡大観察した。

（マウント時の柔軟性）

本研究では、バルーンカテーテルにステントをマウントした状態でステント部分の3点曲げ試験を支点間距離16mmで行い、たわみ量0.5mmの際に生じる力をマウント時の柔軟性と定義した。測定には卓上型試験機を使用し、温度23℃、湿度50%、試験速度10mm/minで実施した。

(トラッカビリティ)

図2に示す内径3.0mmの軟質塩ビチューブから構成された模擬頭蓋内血管モデルを37℃水中に配置し、0.014"のガイドワイヤを配置した。ガイドワイヤに沿ってステントをマウントしたバルーンカテーテルを10mm/secで進入させ、カテーテル手元側に生じる荷重および進入可能部位を測定した。なお、進入距離は最大200mmであり、④カーブまで到達可能である。

B-3 in vivoにおける性能評価

(金ステント留置)

2頭のビーグル犬(15~17kg、♂)を用い、ステント留置実験を行った。

麻酔下で(パントバルビタールナトリウム3mg/kg静注投与)大腿動脈へ6Frシースを挿入し、引き続き6Frガイディングカテーテルを椎骨動脈へ配置した。ヘパリン(100IU/kg)を静注投与後、血管造影を行った。

血管造影後、0.014"のガイドワイヤを椎骨動脈へ挿入し、ガイドワイヤに沿って金メッキ時間60分の金ステントをマウントした拡張時径3.0mm、拡張時長さ20mmのバルーンを有するモノレール型PTCA用バルーンカテーテルを椎骨動脈に配置した。バルーンを4atmで30秒間加圧し金ステントを拡張、留置した。留置後、バルーンカテーテルおよびガイドワイヤを抜去し、血管造影を行った。

ステント留置3日前からチクロピジン200mg/day、アスピリン324mg/dayを混餌投与し、ステント留置後も同量を継続投与した。

(留置2週間後の造影)

金ステント留置2週間後に留置時と同様の方法で血管造影を行った。血管造影後、パントバルビタールナトリウムの過剰量を静注投与し、安楽死させた。

(金ステント留置組織評価)

金ステント留置血管を取り出し、10%中性緩衝ホルマリン中で浸漬固定した。樹脂包埋後、各金ステント中央部を5μmに薄切し、ヘマトキシリン-エオジン染色切片を作製した。各切片を拡大観察し、新生内膜の形成ならびにステント留置に伴う血管壁の損傷を評価した。

C. 研究結果

C-1 金ステントの作製

図3に作製した金ステントの外観を示す。図3より、本研究で開発したメッキ法による新規なステント作製方法で、金ステントが作製可能であることが明らかになった。

図4に金メッキ時間60分間、90分間、120分間の3水準の金ステントの同一部分を拡大観察した結果を示す。金メッキ時間により、金ステントのストラット寸法を調整可能であることが示された。

C-2 in vitroにおける性能評価

(寸法評価)

図5に金ステントの寸法評価結果を示す。テンプレートとしたステントストラットの断面形状は長方形であるが、作製した各金ステントストラットの断面形状は台形であることが明らかになった。従って、図5において、ステント外面側のストラット幅は「ストラット上底」、ステント内面側のストラット幅は「ストラット下底」と表示している。また、金メッキ時間0分間のデータはテンプレートとしたステントに対応している。

金メッキ時間の増加に伴い、ストラット幅、リンク幅、ストラット厚さとも増加することが明らかになった。また、いずれの金メッキ時間で作製した金ステントとも、ストラット厚さに対するストラット幅あるいはリンク幅の比がテンプレートとしたステントよりも大きいことが示された。

(表面性)

図6に走査型電子顕微鏡による金ステント内外面の拡大像を示す。

テンプレートとしたステントと比較して、金ステントにおいてはステント内外面とも表面がやや粗いことが明らかになった。また、金ステント内面に見られる段差は、金ステント作製時に銅メッキステントをナイロン系エラストマー製のチューブに埋め込み、銅メッキステントの外周面のみを露出させる工程において、銅メッキステントとチューブの間に残存した軽度な段差の影響と考えられる。

(ラジアルフォース)

表1にラジアルフォース測定結果を示す。

いずれの金ステントともテンプレートとしたステントと比較してラジアルフォースは低い結果となった。また、金メッキ時間が減少するとラジアルフォースが低下する傾向が示された。

(拡張時柔軟性)

表2に拡張時柔軟性測定結果を示す。

金メッキ時間60分間および90分間のステントはテンプレートとしたステントよりも高い柔軟性を示した。しかし、120分間のステントは極めて柔軟性が低く、テンプレートとしたステントの柔軟性を下回った。

(バルーンカテーテルへのマウント時寸法)

図7にマウント時のステント形状を示す。

いずれの金ステントともマウントに伴い、ストラットおよびリンク同士の重なりが認められた。一方、テンプレートとしたステントでは重なりは全く認められなかった。図1で示したように、金ステントのストラット幅がテンプレートとしたステントよりも大きいことが原因であると考えられる。

表3にステントマウント部分の寸法評価結果を示す。

ステントの長さ方向で若干のバラツキがあるものの、金メッキ時間60分間の金ステントはテンプレートとしたステントよりも小径化が可能だった。また、90分間の金ステントでほぼ同等の寸法を示した。図1で示したストラットおよびリンク幅とストラット厚さのバランスによる効果と考えられる。一

方、120 分間の金ステントは、ストラット厚さがテンプレートとしたステントとほぼ同等であるものの、ストラット幅が約 2 倍であるため、マウント部分の外径が大きくなると推定される。

(マウント時の柔軟性)

表 4 にステントマウント時の柔軟性評価結果を示す。

ステントマウント時の柔軟性は金メッキ時間 60 分間の金ステントが最も高い結果となった。その柔軟性はステントをマウントしていないバルーンカテーテルとほぼ同等であり、極めて優れた特性であることが明らかになった。一方、90 分間の金ステントはテンプレートとしたステントよりも若干柔軟性が低く、120 分間の金ステントは極めて柔軟性が低いことが示された。

(トラッカビリティ)

表 5 に進入可能部位を、図 8 に進入距離に対する手元側発生荷重の変化を示す。

テンプレートとしたステントは②カーブを不通過だったが、金メッキ時間 60 分間ならびに 90 分間の金ステントとも④カーブまで通過可能だった。これらの金ステント間で、手元側発生荷重に明確な差は認められなかった。

一方、金メッキ時間 120 分間の金ステントは①カーブを不通過であり、一連の *in vitro* 性能評価結果を反映した結果となった。

以上より、本研究にて開発したメッキ法による新規なステント作製方法で作製した金ステントは、金メッキ時間を調整することでストラットやリンク幅ならびにストラット厚さを調整可能であり、既存のステントよりも柔軟性が高く、トラッカビリティに優れたステントが容易に得られることが明らかになった。

一連の *in vitro* 性能評価結果より、金メッキ時間が 60 分間の金ステントが最も高い性能を有すると判断されたため、この金ステントのみを以下の *in vivo* における性能評価に使用した。

C-3 *in vivo* における性能評価

(金ステント留置)

2 頭のビーグル犬の両側の椎骨動脈に合計 11 個の金ステント(金メッキ時間 60 分間)を留置した。いずれのステントとも椎骨動脈への導入、留置は大きな問題なく可能だった。

留置直後の血管造影の一例を図 9 に示す。いずれの像も左側が頭側である。

a)は透視像であり、いずれの金ステントとも良好に拡張していることが示された。また、c)は a)の拡大像であり、ストラットの変形や破損などは認められなかった。b)は DSA 像であり、全ての金ステントの内部が良好に開存していることが明らかになった。

(留置 2 週間後の造影)

留置 2 週間後の血管造影の一例を図 10 に示す。図 9 と同様に、いずれの像も左側が頭側である。

a)は透視像であり、図 9 と比較して、留置したステントの径方向に変形が認められた。c)は a)の拡大

像であり、ステントの変形の程度はステントと頸椎の位置関係により異なること、頸椎の真上に位置する部分ではほとんど変形がなく、頸椎と頸椎の間の真上に位置する部分では比較的大きい変形が認められることが示された。これは、術後のビーグル犬の首の曲げ運動等により留置したステントに大きな外力が加わり、ステントに塑性変形が生じたと考えられる。脳動脈瘤治療用ステントとして金ステントを使用する場合、留置部位は頭蓋内であるためステントに外力はほとんど加わらないため、ここで観察された外力によるステントの塑性変形は大きな問題にはならないと推定される。

b)、d)は DSA 像であり、両側のステントとも変形の有無に関わらず、留置部位は良好に開存していることが明らかになった。

(金ステント留置組織評価)

ヘマトキシリン-エオジン染色切片の一例を図 11 に示す。染色切片像の A から C の番号は透視像の番号とそれぞれ対応している。

いずれのステントにおいても軽度の新生内膜の形成が認められた。また、ステントストラット周囲、特にストラットの内面側に炎症性の細胞の顕著な浸潤が確認された。ステント留置に伴う血管壁の損傷はほとんど認められなかったため、新生内膜の形成にはストラット周囲に顕著に浸潤した炎症性細胞の影響である可能性が高い。

ストラット周囲、特にストラット内面側に炎症性の細胞が顕著に浸潤している理由は現段階では不明であるが、金ステント作製方法の影響が示唆される。すなわち、図 1 から明らかなように、作製した金ステントの内面はテンプレートとしたステントの銅メッキ層と接触しており、硝酸による溶解除去処理で除去しきれなかった銅が残存している可能性が否定できない。血管内に金属銅が留置された場合、銅イオンが血液中へ溶出する。銅イオンは白血球や血小板と静電相互作用をし血栓形成を促進すること(electro-thrombosis)や銅イオンの化学的な毒性による内膜損傷が生じることが知られている。従って、金ステント内面に残存した微量な銅により、炎症細胞の浸潤が生じる可能性が示唆される。

また、ストラットが血管内壁から離れている例が多数認められた。この原因として、a)金ステントが留置中に変形した、b)頸椎から椎骨動脈を摘出する際の外力により金ステントが変形した、c)切片作製のトリミング時に金ステントが変形した、の 3 点が考えられる。

a)が原因となる場合、血管内壁から離れたストラットの周囲は常に血液と接触するため、ストラットの全周に血栓形成が生じると推定される。しかし、図 11 に示したとおり、血管内壁から離れたストラットの大部分は、外周の半分程度に血栓や組織が付着している程度であり、全く組織が付着していない部分も多い。従って、a)が主たる原因となる可能性は低いと考えられる。

また、トリミングの影響が及ばないと考えられる部位の切片作製を実施したが、ストラットが血管内壁から離れる現象に大きな変化は認められなかった。従って、c)が主たる原因となる可能性は低いと考えられる。

以上より、ストラットが血管内壁から離れている主たる原因は、頸椎から椎骨動脈を摘出する際の外力であることが示唆される。

D. 結論

本研究の成果は以下の通りである。

- ・既存ステントをテンプレートとしたメッキ法による新規なステントの作製方法を開発した。本方法は特殊な装置を必要とせず、簡便にステントを作製可能である。
- ・開発したステントの作製方法を利用し、脳動脈瘤治療用の金ステントの作製を行った。金メッキ時間により金ステントの寸法を調整可能である。
- ・ *in vitro* 評価の結果、金メッキ時間 60 分間の金ステントは、テンプレートとした冠動脈用ステントよりも優れた柔軟性やトラッカビリティを有することが明らかになった。
- ・ *in vivo* 評価において、作製した金ステントの留置直後の開存性は良好だった。留置 2 週間後には、外力が及ぶ部位では金ステントの変形が見られたものの、開存性は良好だった。
- ・金ステント留置血管の染色切片から、軽度の新生内皮の形成とストラット周囲への炎症性細胞の顕著な浸潤が認められた。組織反応が大きかった原因は不明であるが、可能性のある一つの原因として、金ステント作製時に使用した銅の残存が挙げられる。

E. 研究発表

1. T. Ohyama, T. Nishide, H. Iwata, W. Taki, Development of gold stent for the treatment of intracranial aneurysms: An experimental study in a canine model. Am. J. Neuroradiology, submitted
2. T. Ohyama, T. Nishide, H. Iwata, H. Sato, K. Kamei, S. Hara, and W. Taki, VEGF immobilized platinum microcoil for the treatment of intracranial aneurysms: An experimental study in a rat model, Am. J. Neuroradiology, submitted.
3. T. Ohayama, I.-K. Ko, A. Miura, H. Iwata, W. Taki, ProNectin f-Grafted-ethylene vinyl alcohol copolymer(EVAL) as a liquid type material for treating cerebral aneurysm –An in vivo and in vitro study. Am. J. Neuroradiology, submitted.

F. 知的財産

発明の名称： 「頭蓋内血管治療用ステント及び製造方法」
出願番号： 特願 2002-066185
出願日： 2002年03月11日
出願人： 鐘淵化学工業株式会社
発明者： 岩田 博夫、西出 拓司

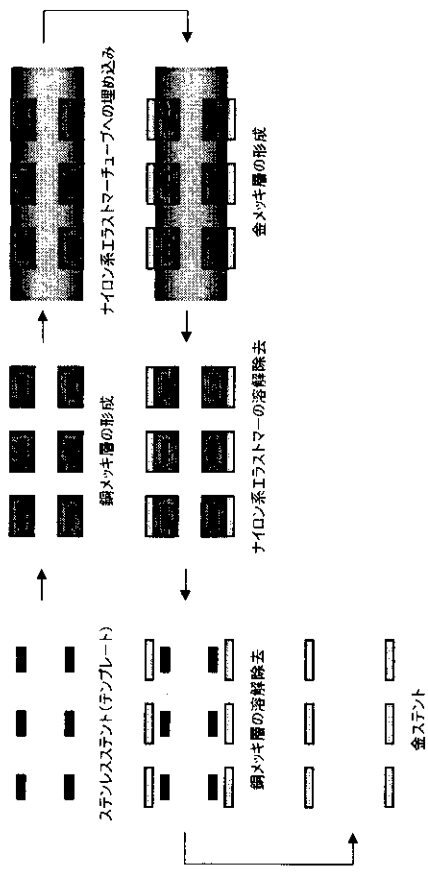


図1 本研究で開発した金ステントの作製スキーム

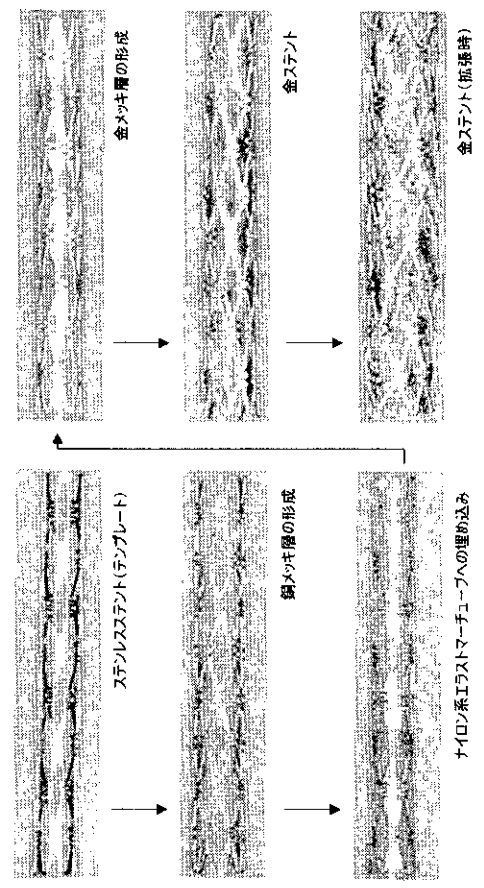


図3 金ステント外観

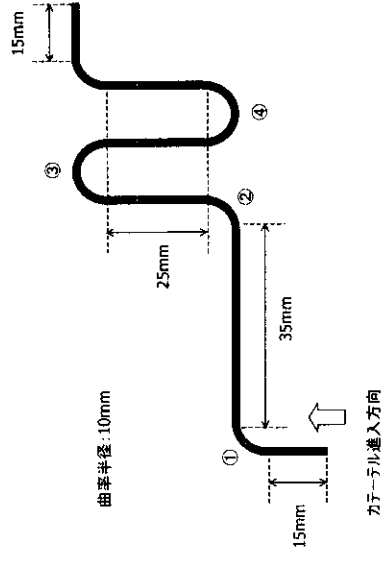


図2 模擬頭蓋内血管モデル

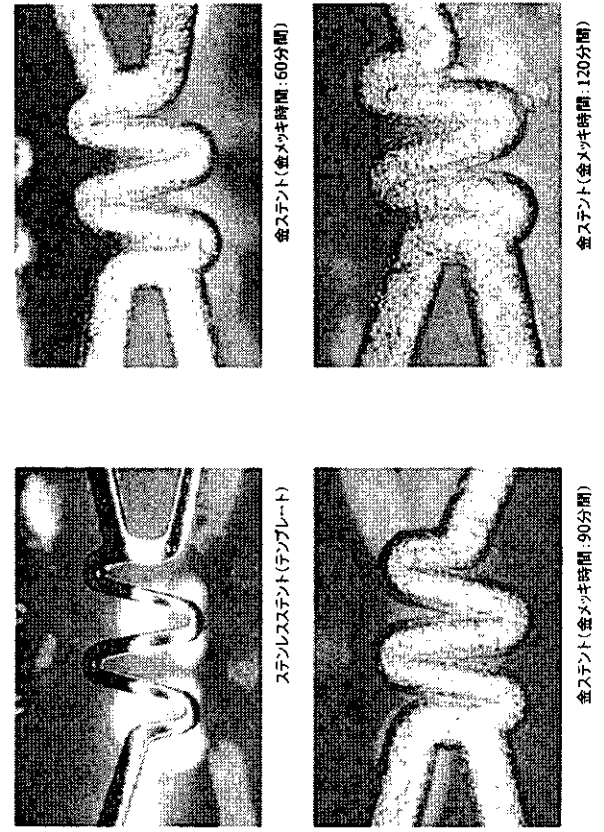


図4 ステント拡大像

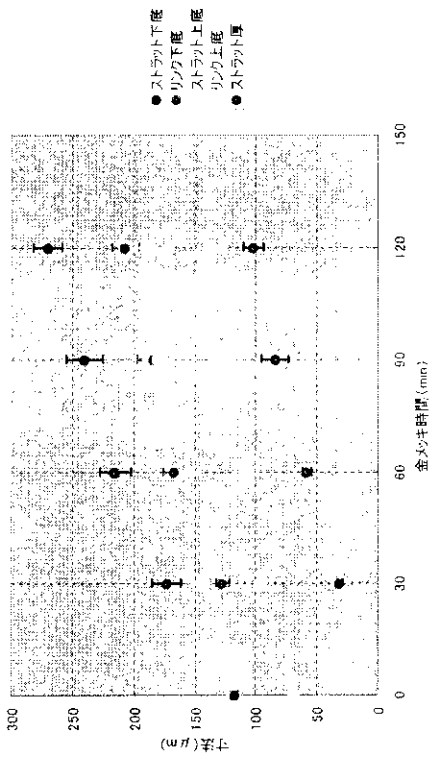


図5 金ステント寸法評価結果

表1 ラジアルフォース測定結果

水準	ラジアルフォース(N)
ステンレスステント(テンプレート)	1.211
金ステント(金メッキ時間:60分間)	0.185
金ステント(金メッキ時間:90分間)	0.341
金ステント(金メッキ時間:120分間)	0.998

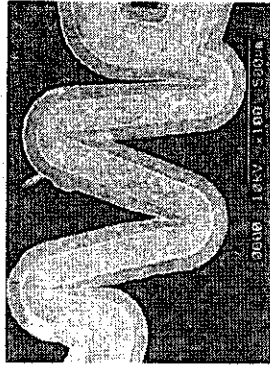
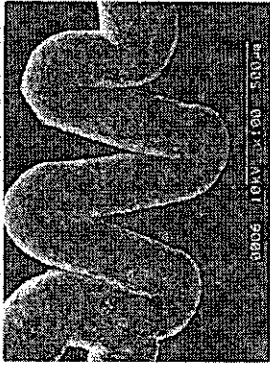


図6 走査型電子線顕微鏡による金ステント内外面の拡大像

表2 拡張時柔軟性測定結果

水準	拡張時柔軟性(N)
ステンレスステント(テンプレート)	0.225
金ステント(金メッキ時間:60分間)	0.084
金ステント(金メッキ時間:90分間)	0.144
金ステント(金メッキ時間:120分間)	0.536



ステンレスステント(テンプレート)



金ステント(金メッキ時間: 60分間)



金ステント(金メッキ時間: 90分間)



金ステント(金メッキ時間: 120分間)

図7 マウント時のステント形状

表3 ステントマウント部分の寸法測定結果

水準	マウント部分外径 (mm)
ステンレスステント(テンプレート)	1.11 - 1.20
金ステント(金メッキ時間: 60分間)	1.06 - 1.16
金ステント(金メッキ時間: 90分間)	1.13 - 1.25
金ステント(金メッキ時間: 120分間)	1.16 - 1.30

表4 ステントマウント時の柔軟性測定結果

水準	ステントマウント時の柔軟性(N)
バルーンカテーテルのみ	0.14
ステンレスステント(テンプレート)	0.29
金ステント(金メッキ時間: 60分間)	0.19
金ステント(金メッキ時間: 90分間)	0.37
金ステント(金メッキ時間: 120分間)	0.75

表5 模擬頭蓋内血管モデルへの進入可能部位

水準	進入可能部位
バルーンカテーテルのみ	④まで到達
ステンレスステント(テンプレート)	②カーブ不通過
金ステント(金メッキ時間: 60分間)	④まで到達
金ステント(金メッキ時間: 90分間)	④まで到達
金ステント(金メッキ時間: 120分間)	①カーブ不通過

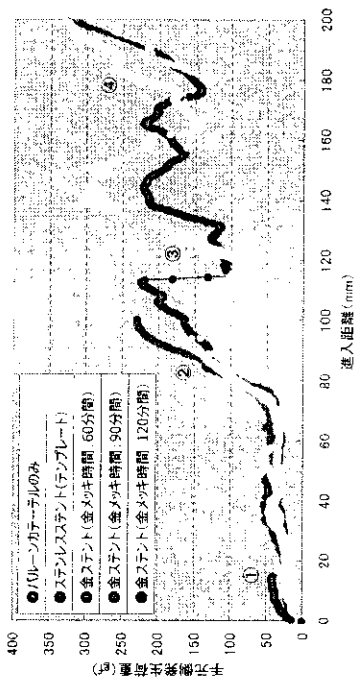


図8 進入距離に対する手元側発生荷重の変化

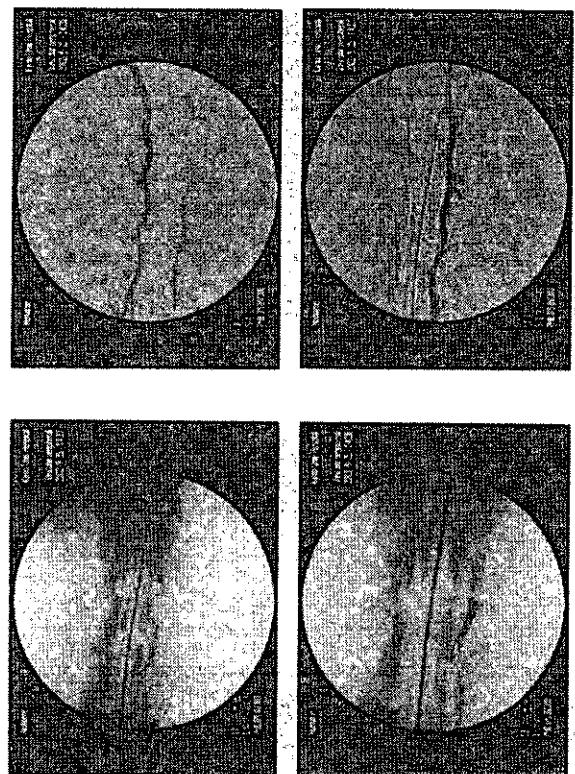


図10 金ステント留置2週間後の血管造影像

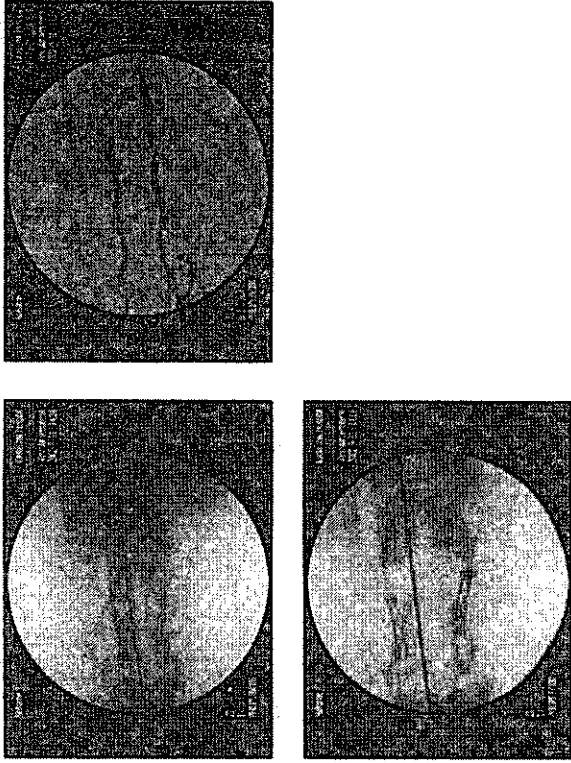


図9 金ステント留置直後の血管造影像

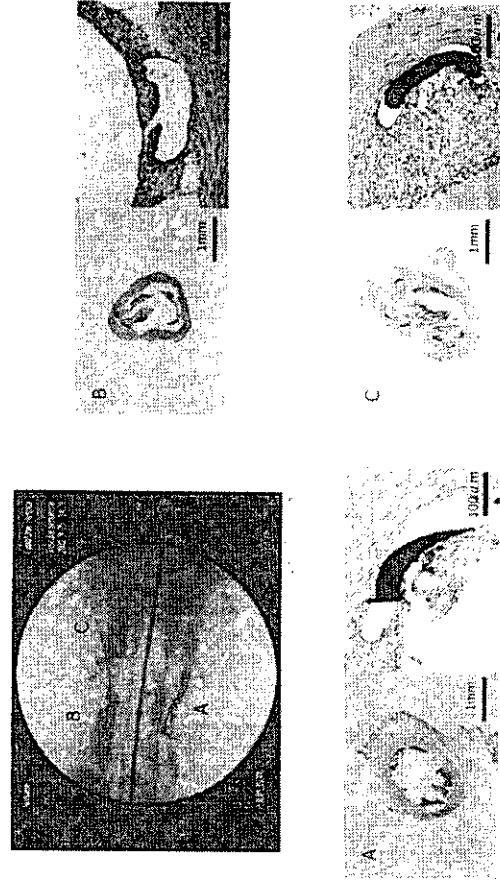


図11 ヘマトキシリン-エオジン染色切片の一例

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

なし

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
T. Ohyama, T. Nishide, H. Iwata, W. Taki	Development of gold stent for the treatment of intracranial aneurysms: An experimental study in a canine model	Am. J. Neuroradiology			submitted
T. Ohyama, T. Nishide, H. Iwata, H. Sato, K. Kamei, S. Hara, and W. Taki	VEGF immobilized platinum microcoil for the treatment of intracranial aneurysms: An experimental study in a rat model	Am. J. Neuroradiology			submitted
T. Ohayama, I.-K. Ko, A. Miura, H. Iwata, W. Taki	ProNectin F-Grafted-ethylene vinyl alcohol copolymer(EVAL) as a liquid type material for treating cerebral aneurysm -An in vivo and in vitro study-	Am. J. Neuroradiology			submitted
I. Hirata, Y. Hioki, M. Toda, T.Kitazawa, Y. Murakami, E. Kitano, H. Kitamura, Y. Ikada, H. Iwata	Deposition of complement protein C3b, on mixed self-assembled monolayers carryng surface hydroxyl and methyl groups studied by surface plasmon resonance	J. Biomed. Mater. Res.			in press
T. Magoshi, H. Zian-Cherif, S. Ohya, Y. Nakayama, and T. Matsuda	Thermoresponsive heparin coating: heparin conjugated with poly(N-isopropylacrylamide) at one terminus	Langmuir	18(12)	4862-4872	2002
S. Yasuda, M. Kanna, S. Sakuragi, S. Kojima, Y. Nakayama, S.Miyazaki, T.Matsuda, K. Kangawa, and H. Nonogi	Local delivery of single low-dose of C-type natriuretic peptide, an endogenous vascular modulator, inhibits neointimal hyperplasia in a balloon-injured rabbit iliac artery model	J. Cardiobasc. Pharmacol TM	39(6)	784 - 788	2002
W.G. Brodbeck, Y. Nakayama, T. Matsuda, E. Colton, N.P. Ziats, J.M. Anderson	Biomaterial surface chemistry dictates adherent monocyte/macrophage cytokine expression in vitro	Cytokine	18(6)	311 - 319	2002
Y. Nakayama, S. Nishi, H. Ueda-Ishibashi, T. Matsuda	Fabrication of micropored elastomeric film-covered stents and acute-phase performances	J. Biomed. Mater. Res.	64A	52 - 61	2003
W.G. Brodbeck, G. Voskerician, N.P. Ziats, Y. Nakayama, T. Matsuda, J.M. Anderson	In vivo leukocyte cytokine mRNA responses to biomaterials are dependent on surface chemistry	J. Biomed. Mater. Res.	64A	320 - 329	2003

20020761

以降は雑誌/図書に掲載された論文となりますので、
P.33の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。