

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 14 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2012

課題番号：21390337

研究課題名（和文） 次世代自己・バルーン拡張型薬剤溶出被覆ステントの開発と安全性試験

研究課題名（英文） Development and the safety test of next-generation self and balloon expandable drugs eluting stent

研究代表者

石橋 忠司（ISHIBASHI TADASHI）

東北大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：40151401

研究成果の概要（和文）：

次世代のステントの基礎的研究を行った。既存のステントで問題となっている断端部での内膜肥厚解消法を検討した。末端部の形状を変更する方法、ニチノールパイプ厚を変更する方法、辺縁部に強い研磨をする方法、熱処理による記憶を替える方法などが提案された。ステント材としてニオブを使用することは、生体内の安全性試験ができず、現時点で確認できていない。さらに安全性を考慮した金属材料、処理方法は今後の課題である。

研究成果の概要（英文）：

Fundamental research of the next-generation stent was done. The treatment method of intimal hyperplasia in the amputation stump section was examined. The procedure of changing the form of an end piece, the method of changing the Nitinol pipe thickness, the procedure of carrying out polishing strong only against the limb section, the method of changing the memory by heat treatment, etc. were proposed. Using niobium as stent material cannot perform a safety test in the living body, but the identification of it is impossible at present. Furthermore, the metal material and the treatment procedure of having taken safety into consideration are under examination.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	4,200,000	1,260,000	5,460,000
2010年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
2011年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
2012年度	2,500,000	750,000	3,250,000
年度			
総計	13,700,000	4,110,000	17,810,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学、放射線科学

キーワード：画像診断学（含放射線診断学）IVR, ステント治療

1. 研究開始当初の背景

血管狭窄治療の医療材料として、ニチノールを用いたステントが開発され、冠動脈狭窄患者に使用されるようになったが、ステント内の再狭窄に対する予防として抗がん剤や

免疫抑制剤を塗布した薬剤溶出ステントが開発され、臨床応用されるようになった。しかし、ステントは血管壁に対する物理的な圧力も一定でなく、血管にやさしい理想的な形状の研究は未解決である。デリバリー方式も記憶金属の性状を利用した自己拡張型か、狭

い血管に留置するバルーン拡張型かに分類され、その両者の利点を生かしたステントは開発されていない。また、長期の使用例ではステントの離断が報告されており、新たな課題と考えられている。大腿動脈より末梢血管での臨床応用にも目処がたっていない状況であった。そこで、我々は、国内初のニチノール素材による自己拡張型ステント（センダイステント）を開発し、さらに、このセンダイステントにポリウレタンを被覆した薬剤溶出ステント（Covered Drug Eluting Stent: CDES）（ポリウレタン膜に規則的に小さな穴が開いており、この穴を通じて血管外から内皮細胞への栄養を養うことができ、このステントを血管内に留置するとステント内腔全体を自己の内膜で覆われる特徴を持っている）を世界に先駆け開発してきた経緯と実績を発展させるために研究を計画した。

2. 研究の目的

本研究では、腸骨動脈や内臓動脈、大腿動脈などへの臨床適応拡大を目指し、既存のステントの問題点を解決した次世代の薬剤溶出ステントを開発することを目標と定めた。まず、既存の金属材料のニチノール材料を見直し、ニオブなどの新たな金属材料を用いることでのステント開発を検討すること。特にニオブ金属を用いることで二段階のヒステリクスカーブから自己拡張型、バルーン拡張型の利点を活用したステント開発が期待される（Takagi T, Sutou Y, Kainuma R, Yamauchi K, Ishida K. Effect of prestrain on martensitic transformation in a Ti46.4Ni47.6Nb6.0 superelastic alloy and its application to medical stents. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2006 Jan;76(1):179-83）。また、ステント形状を見直し、破断などの問題となる金属疲労を軽減するデザイン、ステント末端での強く内膜肥厚を著し、再狭窄の問題となることが知られているので、末端の形状や記憶処理技術での拡張力に中心部との異なるステントを開発すること。以上の成果から得られたデザインでの試作ステントでの成犬を用いた有効性、安全性を確認することである。

3. 研究の方法

(1) 生体に応用できる新たな金属材料と処理方法について基礎的研究を行う（須藤担当）。

(2) 既存の仙台ステントを用いてシュミレーション技術を用いて、ステント収縮時、ステント拡張時の形状を計算し、金属疲労や破断を来さない形状を研究すること。

(3) 研究成果を活用したステント試作を行い、安全性、有効性を確認すること。

4. 研究成果

(1) ニオブをステント材として利用するために必要な金属特性と、加工方法について研究した。理論的に二段階のヒステリクスカーブを利用することで、あるサイズまでは記憶処理により自己拡張型のステントとして拡張することができ、さらに拡張し血管壁に密着するには血管内バルーンにて拡張して壁に密着させることで、既存の技術融合型の次世代ステントを開発することが可能であることが証明できた（図1）。この力学的な特性は記憶処理の温度、時間などのファクターと、ニオブ合金の比率によって異なり、血管の径や病変の状態に応じて、テーラーメイドのステントが得られることになる。

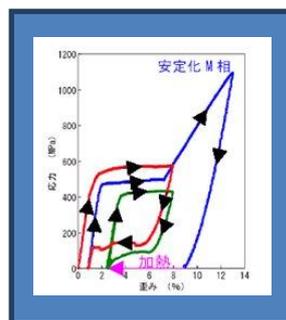


図1：Ti-Ni-Nb合金の応力歪み曲線（青線が特徴）

(2) 次世代自己・バルーン拡張型薬剤溶出被覆ステントの開発、改良のために、過去の研究を見直し、主にコンピュータシュミレーションにて動脈モデルにて血管壁に対するストレスの最適化するための検討を行った。既存の開発したニチノール材料を用いたセンダイステントを改良することを目標とした。臨床では症例ごとに血管の径が異なり、血管の弾力性などが異なるために、数少ない規格ステントの使用では、ステントの断端に強いストレスが生じ、内膜肥厚の原因となることが問題視されていた。そこでテーラーメイド型の医療を目指した断端部の拡張力を弱め、個々の患者の血管蛇行、狭窄などの状態に最適化されたステントモデルをコンピュータの力学モデルを用いて解析した。（Yoshino D, et al. Design method of self-expanding stents suitable for the patient's condition. Proc Inst Mech Eng H. 2010;224:1019-1038）

その結果、ステント断端部の改良方法として、(a)ステントの形状を末端部のみ変更し拡張力を弱める方法、(b)末端部のステント部位のみ記憶処理における時間、温度を替えて拡張力の弱いヒステリクスカーブを与える方法、(c)ステント末端部の領域の強い電解研磨によって細いストラッツに変更する方法が提案された。

(3) このステントを臨床応用するにはさらなる研究課題が待ち受けている。血管内ステントは長期に生体内に留置するため、厚生労働省、米国医薬品局からは生体に安全である金属である証明が求められている。そのため、の長期間にわたる生体内の安全性の確認が求められ、現時点では試作品による動物での安全性試験までは到達できなかった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 15 件)

1. 高木隆光、森田真史、須藤祐司、鈴木正夫、貝沼亮介、山内清、” Ti-Ni-Nb 合金製ステントの力学および電気化学的特性”，材料の科学と工学，49(3) (2012) 139-143. <http://www.mssj.gr.jp/zk.htm>(査読有)
2. S. Komiyama, Y. Sutou and J. Koike, “Effect of Nitrogen Content on the Microstructure and Mechanical Properties of Ti-Mo-N Coating Films”, Metallurgical and Materials Transactions 42A(11) (2011) 3310-3315. doi: 10.1007/s11661-010-0522-x(査読有)
3. Ishidoya S, Kaiho Y, Ito A, Morimoto R, Satoh F, Ito S, Ishibashi T, Nakamura Y, Sasano H, Arai Y. Single-center Outcome of Laparoscopic Unilateral Adrenalectomy for Patients With Primary Aldosteronism: Lateralizing Disease Using Results of Adrenal Venous Sampling. *Urology*. 2011 Jul;78(1):68-73. doi:10.1016/j.urology.2010.12.042(査読有)
4. Morimoto R, Kudo M, Murakami O, Takase K, Ishidoya S, Nakamura Y, Ishibashi T, Takahashi S, Arai Y, Suzuki T, Sasano H, Satoh F. Difficult-to-control hypertension due to bilateral aldosterone-producing adrenocortical microadenomas associated with a cortisol-producing adrenal adenoma. *J Hum Hypertens* 2011 Feb;25(2):114-121. doi: 10.1038/jhh.2010.35(査読有)
5. Sato A, Yamada T, Takase K, Matsuhashi T, Higano S, Kaneda T, Egawa S, Takeda K, Ishibashi T, Takahashi S. The fatal risk in hepatic artery embolization for hemostasis after pancreatic and hepatic surgery: importance of collateral arterial pathways. *J Vasc Interv Radiol*. 2011 Mar;22(3):287-293. doi: 10.1016/j.jvir.2010.11.023(査読有)
6. Chida K, Kato M, Kagaya Y, Zuguchi M, Saito H, Ishibashi T, Takahashi S, Yamada S, Takai, Y. Radiation dose and radiation

protection for patients and physicians during interventional procedure. *J Radiat Res*. 2010 Mar 25;51(2):97-105. doi: org/10.1269/jrr.09112(査読有)

7. S. Komiyama, Y. Sutou and J. Koike, “Effect of Heat Treatment on the Hardness of Ti-Mo-N Films Deposited by RF Reactive Magnetron Sputtering” *Materials Transactions* 51(8) (2010) 1467-1473. doi:10.2320/matertrans.M2010119(査読有)
8. Chida K, Kato M, Saito H, Ishibashi T, Takahashi S, Kohzuki M, Zuguchi M. Optimizing patient radiation dose in intervention procedure *Acta Radiol*. 2010 Feb;51(1):33-39. doi: 10.3109/02841850903229141(査読有)
9. Y. Sutou, N. Koeda, T. Omori, R. Kainuma, K. Ishida, “Effects of ageing on bainitic and thermally induced martensitic transformations in ductile Cu-Al-Mn-based shape memory alloys, *Acta Materialia* 57 (19) (2009) 5748-5758. doi:org/10.1016/j.actamat.2009.08.003(査読有)
10. Y. Sutou, N. Koeda, T. Omori, R. Kainuma, K. Ishida, “Effects of aging on stress-induced martensitic transformation in ductile Cu-Al-Mn-based shape memory alloys, *Acta Materialia* 57 (19) (2009) 5759-5770. doi:org/10.1016/j.actamat.2009.08.011(査読有)
11. K. Oikawa, R. Saito, K. Anzai, H. Ishikawa, Y. Sutou, T. Omori, A. Yoshikawa, VA. Chernenko, S. Besseghini, A. Gambardella, R. Kainuma, K. Ishida, “Elastic and Superelastic Properties of NiFeCoGa Fibers Grown by Micro-Pulling-Down Method”, *Materials Transactions* 50(4) (2009) 934-937. doi:10.2320/matertrans.M2009013(査読有)
12. S. Sato, Y. Nakayama, T. Matsuhashi, K. Seiji, K. Matsunaga, C. Takazawa, T. Ishibashi, Y. Zhou, H. Ishibashi-Ueda, Y. Okamoto, H. Asano, S. Takahashi. Evaluation of Self-Expandable, FK506-Coated, Covered Stents in Carine Animal Model. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2009 Mar 11;647-652. doi: 10.1002/jbm.b.31330(査読有)
13. Seiji K, Tsuda M, Matsuhashi T, Takase K, Miyachi H, Yamada T, Ishibashi T, Higano S, Takahashi S. Treatment of In-Stent Restenosis with Beraprost Sodium: An Experimental Study of Short- And Intermediate-Term Effects in Dogs. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2009 Dec.36(12)

1164-1169. doi:
10.1111/j.1440-1681.2009.05209.x(査読有)
14. Chida K, Kagaya Y, Saito H, Ishibashi T, Takahashi S, Zuguchi M. Evaluation of patient radiation dose during cardiac interventional procedures: what is the most effective method? Acta Radiol. 2009 Jun;50(5):474-481. doi:
10.3109/02841850903229141(査読有)
15. Chida K, Inaba Y, Saito H, Ishibashi T, Takahashi S, Kohzuki M, Zuguchi M. Radiation dose of interventional radiology system using a flat-panel detector. AJR Am J Roentgenol. 2009 Dec;193(6):1680-1685. doi:10.2214/AJR.09.2747(査読有)

[学会発表] (計4件)

1. 高木隆光 三木将仁 森田真史 須藤祐司 鈴木正夫 古川明久 貝沼亮介 山内清, “医療用形状記憶合金ワイヤーの生体適合性”, 第148回日本金属学会春期大会 2011/3/25-2011/3/27、東京
2. A. Sato, T. Ishibashi. et al. Retrieval of a ruptured pacemaker lead severely fixed in the right ventricle Cardiovascular Interventional Society in Europe, 2010/10/2-2010/10/6, Valencia, Spain
3. A. Sato, H. Rikimaru, K. Majima, T. Ishibashi. Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration of high flow arteriovenous malformation: repeated injection method with ethanolamine oleate CIRSE 2009/09/19-2009/09/23. Lisbon, Portugal
4. Y. Sutou, T. Omori, R. Kainuma, K. Ishida, K. Yamauchi, “Ductile Cu-Al-Mn-based shape memory alloys”, Thermec 09, 2009/8/24-2009/8/28、ベルリン、ドイツ (招待講演)

[図書] (計3件)

1. 石橋 忠司 ほか, 考える CT 撮影技術—知ってるつもりで、知らなかった技術のすべて— 文光堂 p194-207 2013 (298頁)
2. 上月正博編著、石橋忠司, ほか 腎臓リハビリテーション 医歯薬出版株式会社 p84-86, 2012 (491頁)
3. 鈴木正行、石橋 忠司、ほか コメディカルのための疾患・画像ファイル 文光堂 2010 p224-245 (288頁)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石橋 忠司 (ISHIBASHI TADASHI)
東北大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：40151401

(2) 研究分担者

須藤 祐司 (SUTOU YUJI)

東北大学・大学院工学研究科・准教授
研究者番号：80375196

(3) 連携研究者

なし ()

研究者番号：