

令和元年6月13日現在

機関番号：32644

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K16487

研究課題名(和文) 永久液状塞栓物質(NBCA)に接着しない新規マイクロバルーンカテーテルの開発

研究課題名(英文) Development of a new non-adhesive microballoon catheter for n-butyl-2-cyanoacrylate (NBCA) embolization

研究代表者

林 敏彦 (HAYASHI, Toshihiko)

東海大学・医学部・助教

研究者番号：50780186

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は難接着性を示すfluorinated diamond-like carbon (F-DLC) ナノ薄膜をマイクロバルーンカテーテル先端に被覆し、n-butyl-2-cyanoacrylate (NBCA) との接着抑制効果を有する新規マイクロバルーンカテーテルの開発を目指した。成膜条件を最適化することで、in vitroにおいてF-DLCナノ薄膜はpolyurethane (PU) に比べNBCAとの接着性の低下を示した。in vitroにおいて目標値には至らなかったものの、新規マイクロバルーンカテーテルと従来のバルーンカテーテルとの間に引張差を認め、接着性の低下が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

血管内治療で用いられる液状永久塞栓物質の一つであるn-butyl-2-cyanoacrylate (NBCA) は強力な止血効果が得られる一方で、NBCA注入時直ちにカテーテルを抜去しなければならないことや塞栓範囲が一定しないなどの理由から術者に熟練した技術が求められる。NBCAに固着しないマイクロバルーンカテーテルが開発されることで塞栓範囲のコントロールを容易にし、カテーテルの血管内での固着に起因する医原性合併症を予防し得る。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to develop a new non-adhesive microballoon catheter coated fluorinated diamond-like carbon (F-DLC) for n-butyl-2-cyanoacrylate (NBCA) embolization. We optimized the deposition conditions. In vitro study, thin F-DLC films demonstrated lower adhesion to NBCA than polyurethane (PU) substrates. Although the target value was not reached, a difference in tensile pressure was observed between the conventional microballoon catheter and the new microballoon catheter, suggesting a decrease in adhesion.

研究分野：放射線医学

キーワード：血管内治療 マイクロバルーンカテーテル 永久液状塞栓物質 NBCA プラズマ技術 フッ素添加ダイヤモンド系ナノ薄膜

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

(1) 血管内治療での止血剤として用いられる **n-butyl-2-cyanoacrylate (NBCA)** は、生体の血液凝固機能に依存せずに塞栓効果が得られる永久液状塞栓物質である。塞栓効果が強く強力な止血効果が得られる一方で、手技が煩雑で塞栓範囲が予測し難いなどの欠点を持つ。また NBCA は血液と接触すると直ちに凝固を開始するため、塞栓時にカテーテルの固着に起因する合併症を起こし得る。そこで NBCA 血管塞栓術の手技の向上のため、マイクロバルーンカテーテルで血管を閉塞し血流制御下で NBCA を注入する塞栓方法 (B-Glue : Balloon-occluded glue embolization) が開発された。従来のカテーテル塞栓法よりも塞栓範囲のコントロールを容易にする一方で、依然として NBCA とマイクロバルーンカテーテルの固着に起因する合併症は危惧されている (図 1)。このことから NBCA 血管塞栓術の安全性向上のため、NBCA との接着を抑制する離型性と血液接触デバイスに必要な不可欠な血液適合性を併せ持つマイクロバルーンカテーテルの開発が求められている。

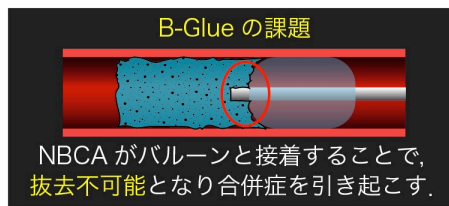


図 1 B-Glue の問題点

(2) 一般的に離型性に優れる PTFE などのフッ素化合物は、加工が難しく柔軟性が乏しいという問題点がある。一方で表面コーティング技術は基材の特性を維持したまま特性を付与できるため、コーティングを用いることでマイクロバルーンカテーテル本来の柔軟性を保持しつつ上記で示した離断性を得られる可能性がある。先行研究においてコーティング材料であるフッ素添加ダイヤモンド系ナノ薄膜 (F-DLC ナノ薄膜) は血液適合性に優れることが明らかになっている。また F-DLC ナノ薄膜はフッ素を含有しており離型性にも優れる。F-DLC ナノ薄膜表面のフッ素含有率を制御することで目的の物性を得られることが知られているため、F-DLC ナノ薄膜はマイクロバルーンカテーテルに求められる優れた離型性、血液適合性を持つコーティング材料になり得る。

2. 研究の目的

本研究の目的は B-Glue の標準化及び安全性向上のため、プラズマ加工・ナノコーティング技術を応用することで NBCA に固着しないマイクロバルーンカテーテルを開発することである。

具体的には抗血栓性・生体適合性のみならず、難接着性を示す F-DLC ナノ薄膜をマイクロバルーンカテーテル先端に被覆し、NBCA との接着抑制を図った (図 2)。しかし、F-DLC ナノ薄膜はマイクロバルーンカテーテルの材料であるポリウレタン (PU) などのポリマー材料との密着性が悪いため、本研究ではまず PU へのプラズマ処理により PU と F-DLC ナノ薄膜との密着性を向上させた。その後、制御されたフッ素量を有する F-DLC ナノ薄膜と NBCA との接着性を評価した。

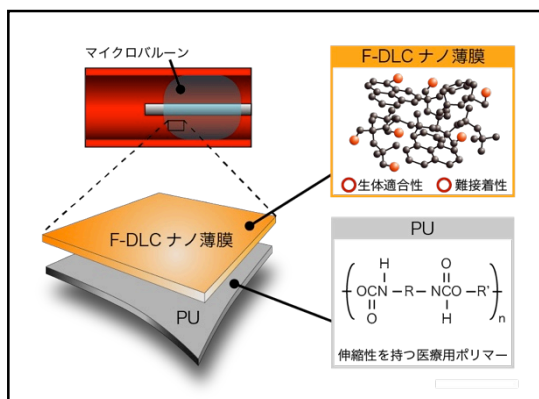


図 2 本研究のコンセプト

3. 研究の方法

容量結合型プラズマ化学蒸着 (CVD) 装置を用いて前処理および成膜条件を最適化することで、F-DLC ナノ薄膜を被覆した新規マイクロバルーンカテーテルを作製した。

(1) マイクロバルーンの材料であるポリウレタン (PU) への F-DLC 薄膜合成手法の確立

基材へのプラズマ処理技術は、基材と薄膜との接触面積を増加させたり、基材に化学的な結合を付与させたりすることが期待され、薄膜との密着性を向上させる上で効果的な技術であることが知られている。本研究では PU 表面にプラズマ表面処理を行うことで PU と F-DLC 薄膜の密着性を向上させ、プラズマの原料ガス種、処理時間を変化させることで密着性向上に寄与する原因を明らかにした。

具体的な実験方法は以下の通りである。

- ① 原料ガスに Ar, O₂, CF₄ を用いて PU 表面にプラズマ処理を行った。プラズマ処理時間は 30, 300 s に設定し、最も PU と F-DLC 薄膜との密着性を改善したガスに関しては 60, 120 s の処理時間を追加し、密着性が最も向上する処理時間を明らかにした。
- ② ①でプラズマ処理を行った PU 表面に F-DLC 薄膜を被覆し、伸び率が 50, 100, 200 % になるように引張試験機を用いて引張り試験を行った。
- ③ 引張試験後の各試料表面を走査型電子顕微鏡 (SEM) で観察し、引張方向に対して垂直方向

に発生するクラック数を測定した。

(2) in vitro における NBCA と F-DLC との密着性評価

密着性を向上させた F-DLC ナノ薄膜被覆 PU 平板と NBCA との接着強度を定量的に評価するため、せん断引張試験 (図 3) を行った。PU の耐熱温度を考え、比較的低温での合成が可能な高周波プラズマ化学蒸着 (RF-CVD) 法を用いて基板表面にナノ薄膜を作製した。その後、せん断引張強度により F-DLC と NBCA の接着性を評価した。

具体的な実験方法は以下の通りである。

① 容量結合型プラズマ CVD 装置を使用し、PU 基板の上に F-DLC ナノ薄膜を成膜した。F-DLC ナノ薄膜の原料ガスに C_2H_2 、 C_2F_6 を用いた。F-DLC ナノ薄膜作製時、全圧一定のもと C_2F_6 の分圧を 20, 40, 60, 80% と変化させて成膜した。作製した F-DLC ナノ薄膜を F-DLC20, F-DLC40, F-DLC60, F-DLC80 と表記した。

② 接着剤の評価規格である JISK6861 を参考に条件を選定し、引張せん断試験を行った。NBCA と F-DLC ナノ薄膜との接着時間は 60 秒と設定した。剥離時の最大荷重を測定し NBCA との接着性を評価した (図 3)。

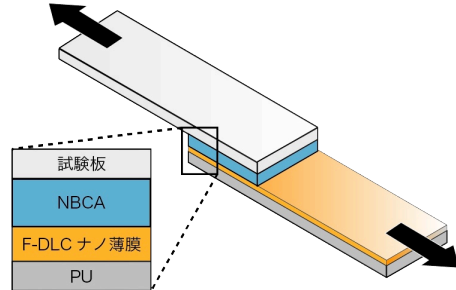


図 3 せん断引張試験の概要図

(3) in vivo における NBCA と F-DLC との密着性評価

(2) で明らかにした、最も NBCA との接着を抑制する物性を持った F-DLC ナノ薄膜をマイクロバルーンカテーテル先端部分に被覆した。生体内でのマイクロバルーンカテーテルの接着性は不明であるため、in vivo での新規マイクロバルーンカテーテルと NBCA の接着性評価を行った。F-DLC ナノ薄膜被覆マイクロバルーンカテーテルを用いてウサギの腎動脈を NBCA で塞栓し、一定時間経過後、抜去に要した荷重を測定した。

具体的な実験方法は以下の通りである。

① CVD 装置を使用し、原料ガスに C_2H_2 、 C_3F_8 を用いてカテーテル先端部分に F-DLC ナノ薄膜を被覆した。

② F-DLC ナノ薄膜被覆マイクロバルーンカテーテルを腎動脈のできるだけ末梢まで挿入した。このとき可能な限り直線になるルートを選択した。

③ バルーンを拡張後マイクロバルーンカテーテル内から NBCA-リピオドール混合液 (50%) を一気に注入し、腎動脈が上下に分かれるところまで逆流した時点で注入を中止した。

④ 注入後 1 分間放置し、その間にマイクロバルーンカテーテルを引張試験機で挟んだ。バルーンを収縮後にマイクロバルーンカテーテルを極力一定圧力で抜去し、その時に要した荷重を圧力測定機の値で評価した。同様に F-DLC 未コーティングマイクロバルーンカテーテルを用いて抜去時の荷重を測定した。

4. 研究成果

(1) プラズマ処理ガス種が PU と F-DLC との密着性に与える影響の評価

PU 基板に対して異なる原料ガス種のプラズマ処理を行った後、F-DLC ナノ薄膜を被覆させ、引張試験を実施し PU と F-DLC ナノ薄膜との密着性を評価した。

引張試験後の F-DLC ナノ薄膜表面の単位長さあたりのクラック数を図 4 に示す。全ての試料において、伸び率が増加する程、 $20\ \mu\text{m}$ あたりのクラック数は増加した。最もマイクロバルーンカテーテルのバルーン拡張時の変形量に近い伸び率 200% では、Ar および CF_4 プラズマ処理を施すことで生じたクラック数が減少し、PU と F-DLC ナノ薄膜との密着性が向上した。特に 300 秒 Ar プラズマ処理を施した PU 上に成膜した F-DLC ナノ薄膜は全ての伸び率においてクラックの発生を最も抑制した。

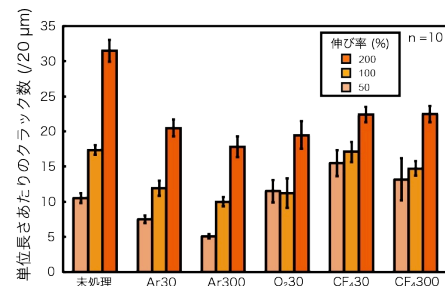


図 4 プラズマ処理 PU 上に成膜した F-DLC ナノ薄膜の引張試験による単位長さあたりのクラック数

(2) Ar プラズマ処理時間が PU と F-DLC との密着性に与える影響の評価

(1) の結果から、Ar プラズマ処理により PU と F-DLC ナノ薄膜との密着性が向上したため、Ar プラズマ処理に関して最適な処理時間を明らかにした。

EM 像から測定した 20 μm あたりのクラック数を図 5 に示す。全ての試料において、伸び率が增加する程、単位長さあたりのクラック数が増加した。また、全ての伸び率において Ar プラズマ処理によってクラック数が減少し、処理時間が長い程クラック数が減少した。したがって、300 秒 Ar プラズマ処理を PU に施すことで、PU と F-DLC ナノ薄膜との密着性が向上した。

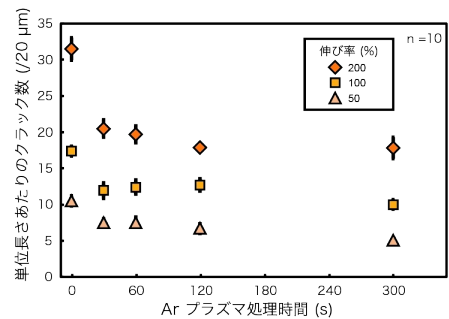


図 5 Ar プラズマ処理を施した PU 上に成膜した F-DLC ナノ薄膜のせん断引張試験による単位長さあたりのクラック数

(3) *in vitro* における F-DLC 内のフッ素含有量が NBCA との接着性に与える影響

F-DLC ナノ薄膜合成時のフッ素系原料ガスの分圧を変化させ、膜表面に含有されるフッ素量を制御した。図 3 に示すせん断引張試験を行い、試料と NBCA がはく離した時の荷重を最大はく離荷重として測定した。

各試料と NBCA との最大はく離荷重を図 6 に示す。せん断引張試験後の接着部観察では、PU と比べ F-DLC においてより強固な接着痕を認めた。この結果から、F-DLC ナノ薄膜がマイクロバルーンの通常材料である PU に比べ NBCA と接着しない性質を有する可能性が高いことを確認した。また、薄膜に含有されるフッ素量が増加するに従って NBCA との接着性は低下した。

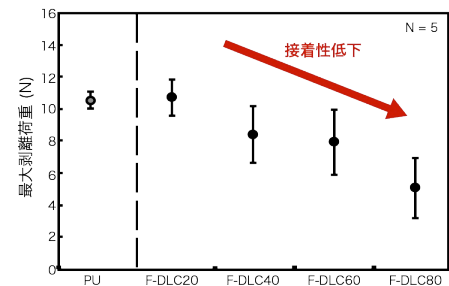


図 6 フッ素含有量の異なる F-DLC ナノ薄膜と NBCA との最大はく離荷重

(4) *in vivo* におけるマイクロバルーンカテーテルと NBCA との接着性評価

(3) の *in vitro* における結果で NBCA との接着性を最も抑制した F-DLC ナノ薄膜をマイクロバルーンカテーテルの先端部分に被覆した。その後、ウサギの腎動脈内で B-Glue を行い、抜去時に要した荷重を測定することで、その有用性を評価した。

腎動脈を NBCA で塞栓後、抜去に要した荷重を図 7 に示す。B-Glue におけるマイクロバルーンカテーテルの引き抜きは臨床医師の技量や最良に依存し、抜去荷重の定量的な指標は存在しない。そのため多くの臨床医師の意見を参考に抜去荷重の目標を 1 N 以下と設定した。本実験結果における F-DLC ナノ薄膜被覆マイクロバルーンカテーテルの抜去荷重は 1.7 N であった。目標値には届かなかったものの引張圧差を認め新規マイクロバルーンカテーテルの接着性低下が示唆され、今後の応用化への可能性を示した。

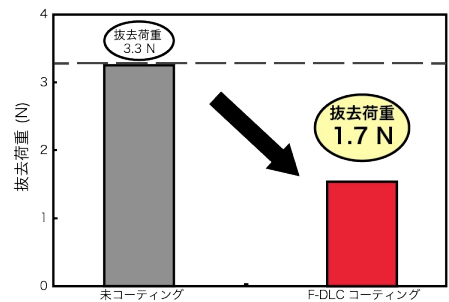


図 7 動物実験結果

本研究の成果を以下にまとめる。

- ① Ar ガスを用いたプラズマ処理によって PU と F-DLC ナノ薄膜との密着性は向上した。
- ② Ar ガスプラズマ処理時間の増加に伴って PU と F-DLC ナノ薄膜との密着性は改善した。
- ③ 薄膜に含有されるフッ素量の増加に伴って、F-DLC ナノ薄膜と NBCA との接着性は低下した。
- ④ 目標値には届かなかったものの、F-DLC ナノ薄膜を被覆させたマイクロバルーンカテーテルは未コーティングマイクロバルーンと比べて NBCA との接着を抑制した。

上記の結果から F-DLC ナノ薄膜被覆マイクロバルーンカテーテルは NBCA を用いた血管塞栓術において、医療応用の可能性を示したと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 6 件)

- ① Mine T, Hayashi T, et al. (8 人中 3 番目) A Stepwise Embolization Strategy for a Bronchial Arterial Aneurysm: Proximal Coil and Distal Glue with the Optional use of a Microballoon Occlusion system. *Cardiovasc Intervent Radiol.* (査読有) 2018 Aug;41(8):1267-1273. DOI: 10.1007/s00270018-1969-1.
- ② Hayashi T, et al. (13 人中 1 番目) Right Aortic Arch with Mirror-image Branching in Adults: Evaluation Using CT. *Tokai J Exp Clin Med.* (査読有) 2018 Apr;43(1):30-37.

- ③ Matsumoto T, Hayashi T, et al. (9人中6番目) Microballon-related interventions in various endovascular treatments of body trunk lesions. Minim Invasive Ther Allied Technol. (査読有) 2018 Feb;27(1):2-10. DOI: 10.1080/13645706.2017.1398174
- ④ 林 敏彦, 他. (13人中1番目) 門脈肺静脈吻合を伴った胃静脈瘤に対し, バルーン閉塞下逆行性経静脈塞栓を施行した1例. 門脈圧亢進症学会雑誌. (査読有) 2017;23(2):191-196
- ⑤ Matsumoto T, Hayashi T, et al. (9人中4番目) Feasibility and Safety of Repeated Transarterial Chemoembolization Using Miriplatin-Lipiodol Suspension for Hepatocellular Carcinoma. Anticancer Res. (査読有) 2017 Jun;37(6):3183-3187. DOI:10.21873/anticancerres.11678
- ⑥ Yamato Y, Hayashi T, et al. (9人中7番目) Biocompatibility Tests and Adhesion Improvements for Hydrogen-Free Amorphous Carbon for Blood-contacting Medical Devices. Sensors and Materials. (査読有) 2017 Jun;29(6):843-854. DOI: 10.18494/sam.2017.1573

〔学会発表〕 (計 4 件)

- ① Matsumoto T, Hayashi T, et al. (7人中4番目) Feasibility and safety of repeated transarterial chemoembolization using miriplatin-lipiodol suspension for unresectable hepatocellular carcinoma Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe. 2017.9.16-20; Copenhagen, Denmark.
- ② 松本 知博, 林 敏彦. (9人中4番目) リンパ系インターベンション: 臨床におけるリンパ管造影・胸管塞栓術と動物モデル確立への試み. 第23回日本血管内治療学会総会; 2017.7.28-2017.7.29;奈良
- ③ 須田 慧, 林 敏彦. (9人中4番目) 上腸間膜動脈起始部の変異脾動脈瘤に対して, 複合balloon assist 下の coil 塞栓術を施行した1例. 第46回日本 IVR 学会総会; 2017.5.18-2017.5.20;岡山
- ④ 富田 康介, 林 敏彦. (9人中4番目) 腹腔動脈合併尾側膵切除前の膵カスケード経由総肝動脈遠位マイクロバルーン閉塞下総肝動脈コイル塞栓術. 第46回日本 IVR 学会総会; 2017.5.18-2017.5.20;岡山

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

なし

(2) 研究協力者

なし

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。