

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 19 日現在

機関番号：22701

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24659638

研究課題名(和文)ステントグラフトの細径化 拡張部材の布帛への熱融着縫合固定法の開発

研究課題名(英文)Development of a heat-melting method for stent graft suturing

研究代表者

野一色 泰晴 (NOISHIKI, Yasuharu)

横浜市立大学・医学(系)研究科(研究院)・客員教授

研究者番号：60033263

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円、(間接経費) 870,000円

研究成果の概要(和文)：ステントグラフトの抱えるほつれ問題を解決するため、我々は縫合糸を熱で融着する手法を考案した。通常のポリエステル繊維の融点(260℃)より低い温度で融解する特殊なポリエステル樹脂を通常のポリエステル繊維系1本1本の周囲に被覆させた、特殊な2重構造の繊維を使用する。すなわち個々の線維がそれぞれ芯と鞘の様な構造を持つ特殊な複合繊維であって、それを撚り合わせたマルチフィラメント縫合糸を作製し、ステントグラフトの拡張部材縫着に導入した。実験では付着後に180-220℃の加熱する事によって低温融解性ポリエステル樹脂のみが溶け熱融着性を発揮し、ほつれ問題を完全に解決することができた。

研究成果の概要(英文)：Stent grafts have several problems which should be solved urgently. One of them is a fraying problem after suture ligation. Expandable metal wires are fixed by sutures with fabric grafts by sutures, which are made of polymer materials such as polyester fibers. As polymer materials are usually slippery, more than three-time ligations are required to prevent the knots become loose, which resulted in bulky. Generally bulky knots are not desirable for slim stent grafts. In order to solve the problem, we have developed a hybrid suture made of regular polyester fibers coated with special polymer having a lower melting point, around 180-220 Celsius, while regular polyester fibers melts at 260 Celsius. Using our special sutures, all the knots of ligated sites of the tested stent graft were fixed by meltdown of the polymer when the graft was heated at 220 Celsius. Consequently, the fraying problem is completely overcome after 220 Celsius heating of stent grafts.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・胸部外科学

キーワード：ステントグラフト 触れ 熱融着 ポリエステル繊維 崇高 芯鞘構造 細径化

## 1. 研究開始当初の背景

**(1) 世界の現状とわが国の実情** 血管外科領域で過去 20 年間に台頭してきた医療用具ステントグラフトは海外の企業が作成した承認のみであって、わが国発の製品は皆無であり、日本人ユーザーが臨床治療の過程で思いつくアイデアすら生かされていないのが現実である。これでは医療費の海外流出は止まらないどころか、高齢化社会のわが国では医療費を海外に支払う状況が加速しそうである。

この現状をかんがみ、ステントグラフトにおいて、例え部分的であってもわが国独自のアイデアで主要部分に食い込み、それをテコに徐々にステントグラフト全体の製造に食い込んでいく方針を立てることを目的として、現在のステントグラフトにおける隙間を検討してきた。その結果として、極めて重要かつ必須の要素を見出すことができた。

**(2) 本研究の基本的アイデア** 前述した基本的コンセプトで現在市販されている米国製のステントグラフト製品を解析した結果、欠点と言うか、未完成である個所を見出した。市販されている製品の解析を行った結果、それらの製品の欠点として、布帛が分厚いこと、折りたたんだ時に細くなりにくいこと、広がった時に布帛に縦皺ができていいる事、ステントの拡張部材である金属部分と布帛とを固定している縫合糸の結紮部分がかさばる事、更にはその部の結紮がほつれやすいこと、等の欠点を見出した。すなわち、設計上の問題点と製造工程における未解決点である。これらを我々は見出した。これらに関する改良点を我々は行ってきたので、検討結果を紹介する。

## 2. 研究の目的

**(1) 基本的方針** 市販のステントグラフトには、「研究の背景」の項で説明した通り、

いくつかの問題点がある。本研究では、それらのうちで、特に縫合糸に関する問題点を取り上げ、その問題が現時点で我々のアイデアで持って解決可能なのかに関する検討を行う。

**(2) 縫着部分の問題** まずは拡張部材として使用しているニチノール線材の布帛への縫着部分の緩み問題が挙げられる。米国製品では縫合糸で頑丈に用手縫着しているが、狭いシース内にステントグラフトを無理やり押し進められる間に、緩み、ほどけ、等によりニチノール線材が布帛からズレることがある。その問題点を解決するために、実際の製品では縫着部分は何重にも結紮している。ところが何重にも結紮することが新たな問題点も作り上げている。それは結紮することで縫合糸が団子状になり嵩張りが生じるため、それが細いシースへの挿入(細径化)に弊害となっている事実であった。

**(3) 問題解決への対策** 我々は、我が国の繊維最先端技術である低融点成分を繊維被膜に持つ特殊ポリエステル複合繊維を導入することで問題解決の糸口をつかんだ。結紮部をポリエステルで熱融着させるアイデアである(2011年10月特許申請)。本研究では企業の協力を得て、安全な触媒を用いて夾雑物を減らした特殊繊維を開発し、生物学的安全性を確認して、ステントグラフトで有効性を実証し、更に、医療用具全般に導入する。ステントグラフト開発では、我が国は後塵を拝しているが、本技術は要素技術となることから、本技術をテコに我が国がこの分野に進出する足掛かりを作ること目標に基礎的研究を行った。

**(4) 学術的背景** 40年前から我々は人工血管に関する基礎的研究を行っており、一般的に使用されているポリエステル繊維に比べ、数分の1の太さを持つ超極細ポリエステル繊維を使用し、それに一工夫加えることで成果を出すことができた。それに関して、本研究

でも引き続き検討を行ってきたので、そのことは後ほど、述べることにして、本項では、まずほつれ問題を紹介する。

### 3. 研究の方法

実施した研究方法として、以下の2つの手法を報告する。

#### (1) 熱融着性繊維に関する材料と具体的方法

ほつれ問題を解決するため、我々は使用する繊維を熱で融着する方法を考え付いた。一般的なポリエステル繊維は摂氏260度以上の高温で融解する。そこで縫合した後に高温をかけて糸を溶かすのであるが、その時に使用した布帛も溶けるという問題点がある。また試用した縫合糸も融解してしまうと縫着力を失う。この問題点を解決するために、通常のポリエステル繊維よりもわずかに低い温度で融解する特殊なポリエステル樹脂を用いて、通常のポリエステル繊維系の周囲に被覆する、といった特殊な繊維を考えた。

以下に、そのマルチフィラメント特殊繊維を図示する。マルチフィラメントは十分な結紮力を保持させるため、丈夫なポリエステル芯用いて、その外側に低温で融解するポリエステル樹脂を付着させている。その結果、丈夫なポリエステル繊維の芯と、熱融着性ポリエステル樹脂の鞘からなるマルチフィラメント芯鞘構造繊維となっている。この特殊技術は我が国の最先端技術であり、開発されたばかりである。

#### (2) 使用したマルチフィラメント芯鞘構造繊維

新規採択したマルチフィラメント芯鞘構造繊維を図示し、それに熱を加えたときどのように変化するかを、下図に示す。

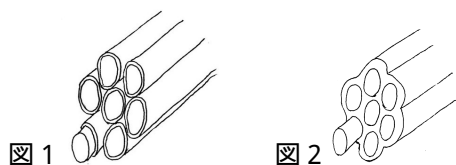


図1では、7本の芯鞘構造ポリエステル織

維が集合し束となった部分の断面を表す模式図を示す。左下の一本の繊維の如く、個々の繊維は芯と鞘の構造を持つ。このようなマルチフィラメントを単純に加熱すると、図2の如くに変化する。芯部分を構成するポリエステル繊維の融解温度は260以上である。一方、鞘部分のポリエステル樹脂融解温度は180~220である。従って、220から260の間に限定した加熱を行うことで、図2の状態へ変化する。

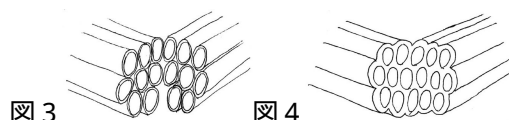


図3では、2つの束の熱融着性ポリエステルマルチフィラメント繊維が交差する個所の断面を表す模式図を示す。個々の繊維はそれぞれが芯鞘構造を持つ。この状態で220から260の間に限定した加熱を行うことで、図4の状態へ変化する。こうなれば、2つの束は互いに交差部で熱融着し、不可分となって、決して離れることはあり得ない。そこで交点を持たせて結紮していれば、結紮部分は互いに融着し合って、決して結紮部分がほつれることは、あり得なくなる。

実際に結紮した状態での熱融着状況を図示すると以下ようになる。

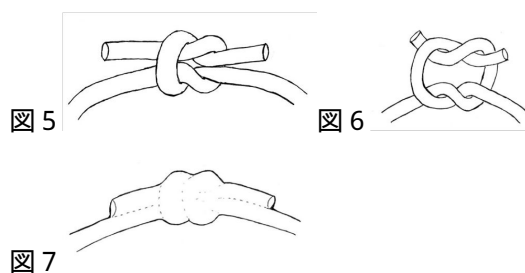


図5の如く、縫合を行った場合、拍動を伴うステントグラフトのような場では図6の如く緩む危険性がある。本アイデアの熱融着性縫合糸を用いると、図7の如く熱融着し、緩むことはない。

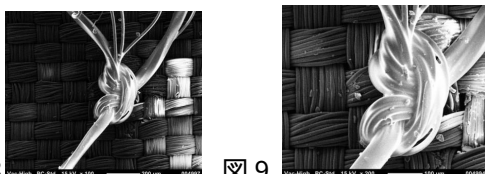
#### (3) 熱融着性繊維を用いたステントグラフトの試作

本項では、熱融着系を使用して、布帛を拡張部材であるニチノールステント金属に縫着したので、その成果を紹介する。

#### 4. 研究成果

##### (1) 熱融着性繊維の実際

前述の理論的背景で持って、実際に熱融着性のマルチフィラメントポリエステル繊維を結紮し、その部位の観察を行った。以下に、走査電子顕微鏡を用いて、熱融着状況を観察したので、その結果を示す。



熱融着マルチフィラメントポリエステル繊維を用いて結紮した部分の走査電顕所見を図8及び図9に示す。図8に示す通り、マルチフィラメントは熱融着によってモノフィラメント状になっていることが明らかである。そして結紮部の拡大像を図9に示すが、個々のフィラメントは完全に融着し、埋もれていて、表面には出ていない。マルチフィラメントは結紮部で一体化しているので、結紮部分のほつれがない。

##### (2) 熱融着性繊維とポリエステル繊維製人工血管布帛

次に、熱融着マルチフィラメントポリエステル繊維を用いて通常のポリエステル繊維製人工血管を縫着した個所において、熱融着を生じさせた結果を図示する。

いずれも、期待した通り、熱融着が起きていて、マルチフィラメントはモノフィラメント状となっている。そして熱融着マルチフィラメントポリエステル繊維が人工血管繊維とも一体化する傾向が見られる。

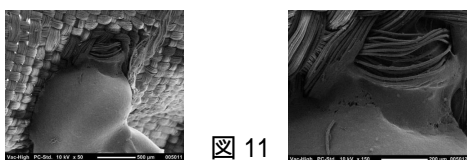


図10では、熱融着マルチフィラメントポリエステル繊維でポリエステル繊維製の人

工血管を縫合し結紮した後に、その部分を加熱し、熱融着させた個所の走査電顕写真を示す。この図から読み取れる。図11ではその部分的拡大図を示す。下地のポリエステル繊維製人工血管の一部にも、熱融着系の低融着性ポリエステル樹脂が溶けてかぶさり、人工血管の繊維と縫合系の繊維とが熱融着によって一体化していることが見て取れる。そのことから縫合系が縫着部から外れることはあり得ない。

##### (3) 以前に報告された臨床使用の人工血管の問題点に関して

数年前であったが、Y字型の人工血管で、枝分かれ部分の起始部に縫合に使用したポリエステル繊維の結紮が外れ、解れて外れ、その部位から出血することが報告された。その結果、製品は全て自主回収され、その後は、その製品の信頼性が一気に低下したことがある。このような問題は、本研究における熱融着系を使用することで完璧に解決可能と期待できよう。

##### (4) 結果から考えられる新たな取り組み

本研究では熱融着マルチフィラメントポリエステル繊維を使用した。その繊維は高融着性の通常の高融着性を持つポリエステル繊維が一本一本に低融着性のポリエステル樹脂を被った、いわゆる芯鞘構造を呈している。そして予期した成果を得た。しかしながら、それを臨床に直接適応する目的で製品化するに於いては、個々の要素における安全性を担保する必要がある。この観点から本熱融着マルチフィラメントポリエステル繊維を考えた場合、芯となるポリエステル繊維は1950年代からダクロン繊維として全世界で植え込み用医療用具の素材として活用されてきた実績を持つ。しかしながら、鞘部分を構成する低融着性のポリエステル樹脂に於いては使用実績が報告されていない。また、生物学的な安全性を示すデータも現時点では見当たらない。同じポリエステルであるので、それほど問題は生じないと推測されるが、実際

に検討してみなければわからない事である。そこで、この問題を解決する目的に鞘部分をポリプロピレンに置き換えたマルチフィラメント熱融着糸を検討することとした。下図にその検討結果を示す。

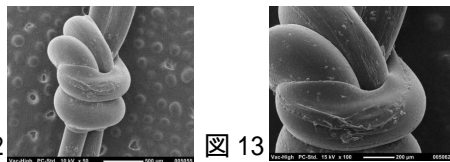


図 12 ではマルチフィラメントの繊維束が熱融着によって一体化しモノフィラメント状になっていることが見て取れる。結紮部分を拡大したのが図 13 である。ポリプロピレンの熱融着は低融点ポリエステル樹脂ほどのなじみは見られないが、それでも結紮部位は一体化しており、この箇所では結紮が緩むことは選り得ないであろう。

#### **(5) 予測される更なる検討事項**

人工血管及びステントグラフトの縫着用糸の結節部位の解れ対策のため、熱融着性のバインダー繊維で融着することが有効であるか検討した結果、熱融着性縫着糸の条件として、ポリマーが溶けたことによる強度低下や破断することが無い事、生体内で生分解しない事、生体適合性をなどの観点で評価する必要があるだろう。

ポリエステル/ポリプロピレンの芯鞘構造糸のモノフィラメント Type で、前述と同様に人工血管布帛に縫合・結紮し、145 で熱処理した結果、前述の SEM 画像に示すように、完全に熱溶着していた。実験時に溶着時の温度、時間について検討したが、200 以上で処理すると、縫着糸の芯側のポリエステルが熱収縮して、布帛が引き攀れて針孔が大きくなる現象などが見られたので、ポリマーにより適正な温度管理が必要であることも、同時にわかったので、今後の検討として引き継ぎたい。

#### **(6) 熱融着性縫合糸を使用した布帛とステントグラフト拡張部材金属との縫合**

前述した通り、我々はこれまで継続してステントグラフトの改良を行ってきた。グラフトを薄くすれば当然、強度が低下するとともに、血液が透過し易くなって血液リークの懸念が高まる。我々は、長年に渡って人工血管の研究開発に取り組み、極細ポリエステル繊維で構成した人工血管が、血管組織との親和性も高く、柔軟で血液透過性も極めて低い理想的な人工血管になることを見出した。その経験に基づいて、旭化成と共に、新たにステントグラフト用の極薄グラフトを設計し試作を繰り返して評価してきた。その結果、通常厚さが300 $\mu$ m程度の人工血管に比べて極めて薄い極薄グラフト(厚さ80 $\mu$ m)を作成した。極細糸・ミクロクリンプ構造・極薄という3要素を取り入れたこの極薄グラフトは、極めて柔軟である。

長さ方向の伸縮性を付与する目的でこの極薄グラフトに蛇腹加工を施した後に、ステントに縫い付けて組み合わせ、ステントグラフトを試作してみた。図3-4のようにエルボ形状のステントにも極薄グラフトは綺麗に追従している。金属線条の籠編み構造が特徴のMKステントは、市販のステント拡張部材に比べて柔軟性が高く、細く絞り込めるという特長を有するが、一方で細く絞り込んだ際には、長さ方向に構造自体が伸びる。極薄グラフトがこの伸び縮みにうまく追従できるかについても試験を重ねたが、蛇腹加工により問題なく追従することを確認した。

その縫着に、この度の研究成果を適応した結果が、図14、図15である。開発した縫合糸を用いて、超極細のポリエステル繊維を用いた超極薄のステントグラフト用布帛にステントグラフト拡張部材金属を縫着し、細いシース内に挿入することができた。内径4mmすなわち12フレンチの細いシースに挿入し、そして押し出す操作を行った。そのステントグラフトと、押し出しの状況の結果を下図に示す。



図14では、金属部材に超薄型のポリエステル繊維製布帛がとりつけてある。この縫着に使用したのが、本研究で開発した熱融着性の縫合糸である。柔軟性に富み、このようにエルボー型に屈曲しても無理なく布帛は追従する。グラフトは全体にクリンプを組み込んでいるが、両端の部分は縫合糸で固定し、アイロンを当てることで熱融着を起こさせた関係で、クリンプが伸びた状態となっている。図15では、そのようにして作成した布帛縫着後のステントグラフトを内径4mm、すなわち12フレンチのカテーテル内に挿入し、押し出しつつあるところを示す。写真に示す通り、細いシースに挿入可能であって、更に熱融着性繊維が肉眼で見えないぐらいの細いにも関わらず、しっかりとポリエステル布帛に熱融着し、かさばることが無かった。そのため、内径4mmの12フレンチのシースに挿入する際も、また押し出す時も縫着部分での抵抗は全く感じなかった。そして押し出した後にも縫着部分がほつれるようなトラブルは一切なく、図15に示す通り、拡張可能であった。

### 終わりに

本研究を通じて、予期した成果を得た。まだ研究は開発の途上であって、成果としては基本的な考え方のみを特許出願した。しかしながら、このアイデアは多方面にも使用可能であり、いくつかの派生させたアイデアが特許申請可能であることが判ってきた。そこでそれらのアイデアに関して、特許申請の問題もあるため、論文としての報告や学会発表などの活動は控えている。来年にはこれらの事も解決し、学会発表及び論文を投稿する予定にしている。

### 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1件)

H. Arai, K Okudera, H. Oshiro, N. Komitsu, H. Mitsui, T. Nishi, M. Tsuboi, A. Nozawa, Y. Noishiki, K. Ohhashi, K. Inui, M. Masuda: Elevated microsatellite alterations at selected tetra-nucleotide (EMAST) in non-small cell lung cancers - a potential determinant of susceptibility to multiple malignancies. Int. J. Clin. Exp Pathol; 査読有, 6(3)2013, 395-410. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3563186/>

### 〔学会発表〕(計4件)

富澤康子、野一色泰晴、大越隆文：遠隔期に非吻合部に発生する人工血管の新規合併症：過去の結合織管の実験結果からの発生機序に関する仮説。第51回日本人工臓器学会大会、2013年9月27日、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

野一色泰晴、伊藤博、跡部好敏、船越健悟：人工血管壁における再生内膜平滑筋細胞配列の走査電顕観察。第29回医学生物学電子顕微鏡技術学会、2013年6月9日、神奈川県横須賀市)

野一色泰晴、伊藤博：細胞の動きを止め、細胞成長因子を拡散させる機能を組み込んだ癒着防止膜。第3回生体由来材料研究会、2012年12月10日、大日精化工業(株)研修センター(東京)

野一色泰晴、伊藤博：癒着防止膜の現状。水の動きと細胞の動き。第2回バイオマテリアル基材研究会、2012年7月26日、(株)ハイレックスコーポレーション会議室(兵庫県)

### 6. 研究組織

#### (1) 研究代表者

野一色 泰晴 (NOISHIKI, Yasuharu)  
横浜市立大学・医学研究科・客員教授  
研究者番号：60033263

#### (2) 連携研究者

伊藤 博 (ITO, Hiroshi)  
横浜市立大学・医学研究科・客員教授  
研究者番号：80124303