

生体材料の‘今’と‘未来’

血管内治療デバイスの現状と 材料への展望

山内 清*

1. 医療の低侵襲化

低侵襲医療とは従来の開胸や開腹などの大規模な切開を伴う外科手術に対して、内視鏡やカテーテルなどを用いた患者の負担を軽減する診断治療技術であり、患者の生活の質(QOL)の向上のみならず日帰り入院・介護者の負担緩和を可能にするものである。

おなかに3~4か所の小さな穴をあけて、そこからカメラと手術器具を挿入し、モニターを見ながら行う腹腔鏡下手術は、胆嚢・肝臓・すい臓などの腹部から肺・心臓の胸部、更には関節へと広がっている。最近では、へそにあけた1か所の穴だけで行う単孔式腹腔鏡、そして自然孔(口, 肛門, 膣など)から腹腔内にアクセスし、体表面に一切創を残さない経管腔的内視鏡手術(Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery: NOTES)という新たな技術も誕生している⁽¹⁾。

一方、手首や太ももの付根の血管から挿入したチューブを通して行うカテーテル治療は、X線透視下で行うことからIVR(Interventional Radiology)とも云われ、狭くなったり詰まってしまった血管を広げたり貫通させたりして通常の血流

になるようにする。その適用は冠動脈, 大動脈から、最近では下肢, 頸動脈, 脳動脈へと拡大している。

2. 材料とデバイス

材料が市場を創り市場を変えると良くいわれる。その例が20世紀に入ってから滅菌, 無菌技術開発に伴うステンレスのインプラントへの応用であり, 近年の低侵襲医療デバイスへのステンレス並みの強度をもつ軽量のTiおよびTi基合金応用であろう。しかしながら, これまでの生体適用の材料は医療を目的としたものではなく, 軍需研究の成果の活用である。18-8ステンレス鋼は化学兵器製造プラントの耐腐食合金として開発された⁽²⁾。また, Ti-Ni形状記憶合金(以下Ti-Ni合金)も潜水艦用耐腐食・高強度軽量材料として研究され, 形状記憶は偶然見出された機能であることはよく知られている⁽³⁾。

表1にFDA(米)がインプラン用として認知しているASTM登録材料とその用途例を示した。これらにはNi, Vなど生体への影響が懸念される金属が含まれるが, 現状ではそれらの代替材料も見当たらず必要やむを得ないものとしている。

表1 ASTM規格材と用途。

	ASTM規格材		Dental	Implant	IVR
Ti	Pure Ti	F67	人工歯根	人工関節 ボーンプレート	
	Ti-6Al-4V Nitinol	F136 F2063	アーチワイヤ アーチワイヤ		
SUS Co-Cr	SUS316L	F55		人工関節	ガイドワイヤ カテーテル
	Cast	F75	人工歯根	人工関節	ステント
	Bar Wire	F90	アーチワイヤ		ステント

* クリノ株式会社取締役(〒980-0801 仙台市青葉区木町通 1-8-15)
Now and Feature of Biomaterial for Interventional Radiology; Kiyoshi Yamauchi (Clino Corp., Sendai)
Keywords: *minimally invasive therapy, interventional radiology biomaterial, guidewire, catheter, stent, shape memory alloy*
2009年10月23日受理

Ti-Ni 合金の医療応用は、他の産業分野と同様に材料特許の期限切れを迎えた1981年以降、一気に高まった。例えば、ハーリントン棒、ステープルなどの体内留置後形状を回復させるインプラント用途である⁽⁴⁾。

しかし、ステンレス製インプラントのNi 毒性懸念が指摘されるに至り 50 at%Ni を含む Ti-Ni 合金の応用研究は急速に萎んだ。しかしながら、カテーテル治療に用いる医療デバイスはこれまでにない機能材料を必要とし Ti-Ni 合金を生体材料認知へと導いた。

3. カテーテルおよびステント

血管内医療デバイスは何といてもカテーテル治療に於けるガイドワイヤーとステントであろう。図1にカテーテル治療の概念を示したが、ガイドワイヤーは後に続く診断および治療デバイスに先んじて、医者の手元操作性によって患部へと導かれる。その必要機能は先端部の分岐血管へのスムーズ挿入を可能にする柔らかさとしなやかさであり、手元部の挿入の突き出し性とトルク性である。それを具体化したのは8%を超える弾性復元性と低ヤング率特性をもつ Ti-Ni 合金の超弾性であった。超弾性ガイドワイヤーは1985年国内医療メーカが世界に先駆けて開発商品化し、今や世界標準に至っている。一方、図2に Ti-Ni 合金超弾性品を示したが、ステントは血流を確保するために詰まった血管の拡張手技後留置し、再狭窄を防止する金属メッシュである。機能的には風船拡張タイプと自己拡張タイプがあるがどちらもシース

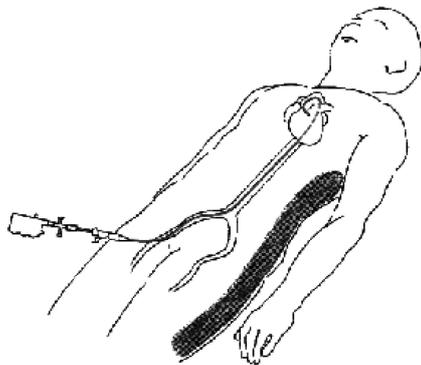


図1 カテーテル治療の概念。

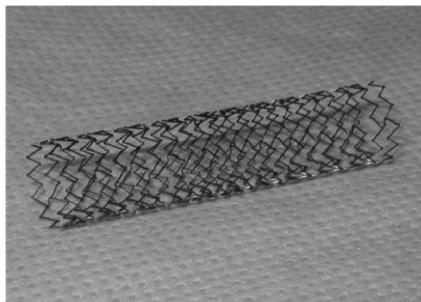


図2 自己拡張ステント。

(鞘)に小さく畳み留置血管壁で大きく広げる。冠動脈用は $\phi 1.5 \text{ mm}$ を $\phi 5 \text{ mm}$ に、胆道用は $\phi 2 \text{ mm}$ を $\phi 8 \text{ mm}$ とする。前者はカテーテルから解放後ピンポイント留置を行うため、風船で容易に拡張できる柔らかさと適度な剛性(ラジアルフォース)を必要とし、材料はステンレスの焼鈍材が使われる。願わくば、リコイル(拡張留置後の縮径)のないセラミックの様なバネ特性ゼロのものが望ましい。一方、後者はカテーテルから解放後そのバネ復元性で血管壁に取り付くもので、復元率の高い部位(胆道、大動脈)、屈曲血管を通過する部位(頸動脈)、留置後外からの変形を受けやすい部位(下肢)に使われ、材料は Ti-Ni 合金である。

4. 新しい材料の取り組み

血管内治療デバイスの材料への要望は、長期留置可能な耐蝕性・生体適合性、小型化・薄肉化できる機械的性質(強度・伸び・耐キック性)、ウルトラ超弾性、造影性、非磁性などが挙げられる。以下は筆者らが進める検討例である。

(1) Ni フリー材

現在の臨床用途材は概ね Ni を含む。Ti-Ni 合金は加工性に優れた稀な金属間化合物であり生活環境温度での優れた形状記憶特性をもつ。生体に馴染みの Au, Pt, Pd などを用いた Ti 合金は、いずれも形状記憶特性発現が 500°C を超え、線や板への加工が難しい。また、ステンレス、Co-Cr 合金において、Ni は耐食性、強度・伸びなど機械的性質保持に必要とされる。Co-Cr 合金の場合、 casting 用は F75 (Ni フリー)、ステント用は F90 (Ni 含有) である。

一方、Ti 基形状記憶合金の Ni フリー化は Ti-Nb および Ti-Mo 系が有望視され、これらに比較的的安全とされる Zr, Ta, Sn, Mo など添加して開発が進められている⁽⁵⁾。また、窒化処理によるステンレスや新設計コバルト合金、鉄系合金などの検討もなされている。

図3に筆者らによる Ti 基合金の応力-ひずみ(S-S) 曲線を示した。図中(a)は Ti-6 at%Mo-4 at%Sn 合金であり、40

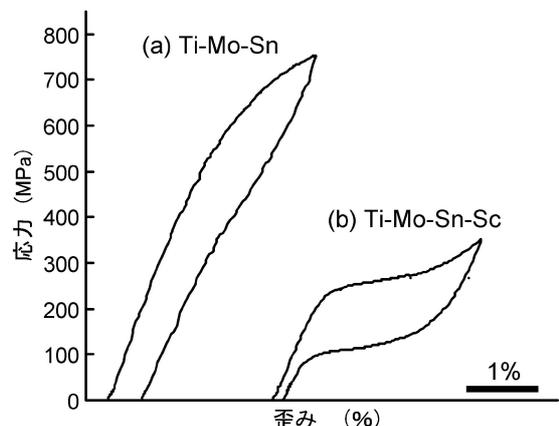


図3 Ti-Mo-Sn 合金の S-S 曲線。

GPa 程度の低ヤング率と共に 3%以上の回復歪みをもつ。また、酸化物形成傾向の強い Sc の添加は、図中 (b) に示すように柔軟かつ大幅な超弾性特性を得ることができる。また、Ti-Ni 合金チューブの屈曲試験結果を図 4 に示したが、本チューブは座屈部のナイフエッジを回避でき、生体に安全な耐キック性に優れたカテーテルコアとして使うことができる⁽⁶⁾。

また、本合金ワイヤーは歯科用材料としての製造承認“管理医療機器(クラスII)”を取得し、山八歯材工業株式会社から新規クラスファイヤー用としてネオチタンワイヤーの販売名で商品化された。

(2) 高操作性ガイドワイヤー

ガイドワイヤーは現在、概ね診断用 $\phi 0.5$ mm、心臓治療用 $\phi 0.34$ mm、末梢用 $\phi 0.25$ mm であるが、より一層の低侵襲化および適用部位の拡大に向けて更なる径細化を迫られている。しかし、寸法によらずその機能は、先端の柔軟性と手元部の突き出し性である。前者は材料の強さであり断面の二乗(πr^2)に、後者は曲げ強さであり断面の三乗(πr^3)にそれぞれ依存する。そのため、診断用には Ti-Ni 合金 (σ_y : 600 MPa) に対応できるが、心臓治療用は加工硬化ステンレス (σ_y : 2000 MPa) が使われている。また、Ti-Ni 合金とステンレスを突き合わせた高機能品も商品化され臨床での評価も高い。しかし、材料界面での折損懸念は残り、その信頼性確保が課題となっている。

筆者らは、先端部が超弾性、本体部が高剛性を有する機能傾斜ガイドワイヤーの検討を行っている。具体的には、Cu-Al-Mn 合金ワイヤーおよび Ti-Mo-Sn 合金ワイヤーの組織



図 4 チューブ屈曲テスト。

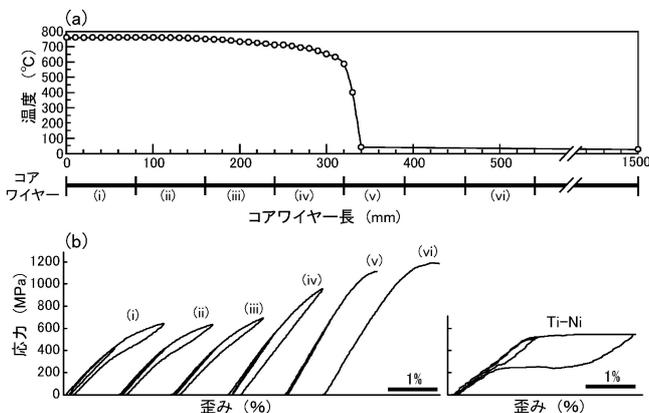


図 5 (a) 用いた温度傾斜炉, (b) 図(a)中のコアワイヤー(i)~(vi)の各部分にて得られた S-S 曲線。

制御(前者はベイナイト相とマルテンサイト相, 後者は ω 相とマルテンサイト相)による機能傾斜化である。図 5 にコア特性を示す。剛性の傾斜化は図中 (a) に示した温度傾斜炉を用いて行った。その結果を図中 (b) に示したが、本コアは高剛性本体部かつ超弾性先端部を併せ持つ傾斜機能特性を連続的に同一コアで実現することが可能である⁽⁷⁾⁽⁸⁾。

(3) 留置任意な超弾性ステント

Ti-Ni 合金ステントは超弾性という圧倒的な機能からその留置部位拡大を見ている。唯一適用が困難な部位は最も症例が多い冠動脈であり、その要因の一つがピンポイント留置性と思われる。

筆者らは風船拡張型ステントの高い留置任意性と自己拡張型ステントの優れた血管壁追従性を併せ持つステントの開発を試みた。形状記憶合金はマルテンサイト相 \leftrightarrow オーステナイト相の可逆変化により形状記憶効果や超弾性を示す。本コンセプトは柔軟なマルテンサイト状態でステントを体内に挿入留置し、その後、加温することでオーステナイト状態とし超弾性化することである。図 6 に Ti-Ni-Nb 合金(以下; Nb 入り)と Ti-Ni 合金の S-S 曲線の模式を示したが、Nb 入りにその可能性を見ることができる。一方、体内での加温は生体組織への悪影響が懸念される。図 7 に加温後の Nb 入りのステント座屈を摸した“く”字型変形試験の荷重-押し込み曲線を示した。図より Nb 入りは比較材(Co-Cr 合金, ステ

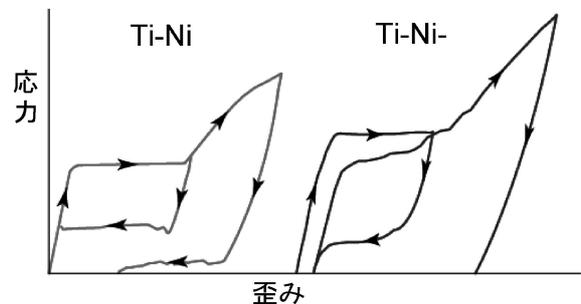


図 6 Ti-Ni-Nb 合金および Ti-Ni 合金の S-S 曲線。

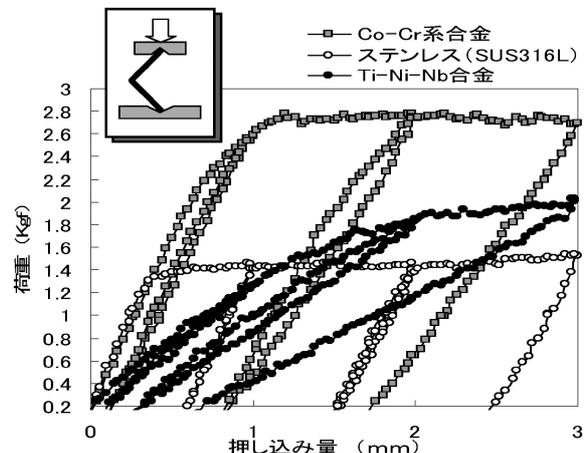


図 7 “く”字型変形試験の荷重-押し込み曲線。

