

冠動脈ステントに求められる 力学特性とその評価

榎 学*

1. はじめに

冠動脈性心疾患とは、心筋やその周りの組織に血液を供給する冠動脈での血流が悪くなり、十分な血液が供給されないために起こる疾患である。冠動脈性心疾患は主に、アテローム性動脈硬化によって引き起こされる。これは、冠動脈内に脂肪物質やプラークが蓄積する状態であり、脂肪物質やプラークは長い時間をかけて成長し、血流を妨げたり、突然プラークが破れて血管内で血液が固まって動脈の内腔を塞ぐ場合もある。さらに血栓が細い動脈に詰まることで、血流を遮断し重要臓器への酸素や栄養成分の輸送に障害をきたすことがある。これは心臓発作、鬱血心不全や多くの心臓血管疾患を含む様々な心疾患の要因となる。近年、急増する狭心症に対してステントによる経皮的治療法が広く利用されている。経皮的冠動脈インターベンション(PCI: Percutaneous Coronary Intervention)は、狭心症や心筋梗塞によって狭窄した冠動脈の病変に対し、経皮的にカテーテルを挿入して疾患部位を拡張させることにより血流を確保する治療法である⁽¹⁾。PCIは、開胸して冠動脈バイパス手術を行なうよりもはるかに侵襲が少ないため、外科的な治療を受けることなく多くの患者が救われるようになった。初期のPCIでは、バルーンを取り付けたカテーテルを用いて、バルーンが病変部位に到達した後にバルーンを拡張させて冠動脈を拡張させる方法であった。しかしながら、バルーンによって冠動脈が解離して急性閉塞を来すことがあり、また数ヶ月後に治療部位が再狭窄を起こし、再度バルーンによる治療が必要となる場合もあった。バルーンによる血管形成術の欠点を補う方法としてステント治療が開発された⁽²⁾。一般的にステントとは、金属製の網状のチューブであり、これを狭窄した血管部位に挿入して内側から血管を広げ、支えることによって血流を確保する機器である。現在、ステントは冠動脈や胆道、食道、脳血管といった様々な部位に適用されており、世界で広く利用されている。

冠動脈ステントとは、その名の通り、心疾患を治療するた

めに冠動脈に留置されるステントである。冠動脈ステントは通常約10~50 mmの長さであり、直径は2.0~5.0 mmである。また、ストラットの厚さは約0.1 mmである。疾患部位までデリバリーして留置するため、ほとんどの冠動脈ステントの内側にはバルーンカテーテルが備え付けてある。疾患部位までステントをデリバリーした後、水圧を用いてバルーンを膨張させ、同時にステントも拡張されて血管を広げる。最後にバルーンを縮ませてバルーンカテーテルを抜き取り、ステントのみを留置する。ステントは留置後、血管を内側から支え続ける。ステント治療は、バルーンによる血管形成術での問題点であった再狭窄を大幅に減少させた⁽³⁾。適切なステントの拡張と、抗血小板物質による治療によってステントによる血栓症の発生を減少させることができる⁽⁴⁾。近年、ドラッグ溶出型ステント(DES: Drug-Eluting Stent)が開発され、多く用いられている。DESは、金属のみからなるBMS(Bare Metal Stent)の表面に、細胞増殖抑制効果のある薬剤を含有したポリマーをコーティングしたものである。これまでの報告によれば、DESは再狭窄率を20~30%から数%まで減少させる効果をあげている。

しかし、ステント留置後に脈動による繰り返し負荷を受けて破壊するケースが報告されている⁽⁵⁾。また、留置後に血管が再狭窄を起こすケースも報告されている⁽⁶⁾。再狭窄を抑えるためにDESが開発されたが、ポリマーコーティングに欠損が生じるケースも指摘されており、ステントの破壊による再狭窄の問題は依然として残っている。心臓付近に移植したステントは高い確率で疲労破壊を起こす。再狭窄を防ぐためにも、ステントの疲労挙動を理解することが重要である。

2. ステントの構造・材料・特性

(1) 構造

ステントは拡張機構によって、自己拡張型ステントとバルーン拡張型ステントの二種類に大別される。自己拡張型ステントは、一般にニッケルチタン合金(Ni-Ti)などの形状記憶合金を用いており、バルーンによる拡張を必要としないのが

* 東京大学大学院工学系研究科マテリアル工学専攻；教授(〒113-8656 東京都文京区本郷7-3-1) Mechanical Properties Required for Coronary Stents and Their Evaluation; Manabu Enoki (Department of Materials Engineering, The University of Tokyo, Tokyo)
Keywords: coronary stent, fracture, fatigue, finite element method, fatigue safety factor, tension, torsion, acoustic emission
2016年2月3日受理[doi:10.2320/materia.55.147]

大きな特徴である。自己拡張型ステントは、カテーテル先端に折り畳んで収納された状態で血管内に挿入され、疾患部位でカテーテル先端からステントを押し出し、ステントの自己拡張能によって血管内腔を形成する。Ni-Tiは数%のひずみが生じて、熱を加えることでひずみを取り除かれ、元の形状に戻るという超弾性の特性を有しており、形状回復ひずみは最大で10%である。この性質を利用し、体温環境下において血管を内側から支え続ける。自己拡張型ステントは柔軟性に富むため、長区域あるいは屈曲病変に適しており、抹消血管や胆管、消化管に用いられるケースが多い。

一方でバルーン拡張型ステントは、拡張の際に弾性・塑性変形の両方を受ける。バルーン拡張型ステントは自己拡張型ステントに比べて、血管内での正確な位置決めが可能であり、予め決めた目的の径まで拡張できるという利点を有している。自己拡張型ステントはバルーン拡張型ステントに比べて再狭窄率が高いことが報告されており、その割合は自己拡張型ステントでは40%以上、バルーン拡張型ステントでは20%ほどであった⁽⁷⁾。人冠動脈に初めて留置されたステントは自己拡張型ステントであったが、最近では市販の冠動脈ステントのほとんどがバルーン拡張型ステントである。

現在では多くの構造の異なるステント製品が存在する。ステントは網目状のチューブの構造を有しているが、その製造方法は3種類に大別される。金属のチューブをレーザービームによって網目状にカットして形成したもの、一本の金属ワイヤーを編んで形成したもの、短いセルをレーザー溶接によって連結したものがあ。レーザーカット型ステントはマルチセル・クローズセル構造を有する。セル連結型ステントはオープンセル構造を有する。

(2) 材料

以前のステントはSUS316Lのようなステンレス鋼から作られていた。これは、オーステナイト系のステンレス鋼は強度、延性、耐腐食性などにおいて優れていたからで、その安定した品質と加工性の高さから多くの移植器具の素材として用いられた⁽⁸⁾。しかし、近年になってから、より生体適合性が高く、耐腐食性、力学特性においてもステンレス鋼より良いコバルト合金(MP35N, L605)が広く用いられるようになった。コバルト合金は蛍光透視法によって見えやすいため、従来のステンレス鋼に比べてより薄い厚さのストラット構造が可能である。他にも、降伏応力・延性・放射線不透過性等を向上するため、クロムを含有する鉄マトリックスにプラチナを付加したプラチナクロム合金を用いたステント製品も販売されている⁽⁹⁾。また、生体分解性の高いステント材料としてマグネシウム合金が注目されている⁽¹⁰⁾。強度の低さや分解速度が速すぎることの課題があるが、生体分解が行われればステントの除去等の必要もなくなり、患者の負担軽減に繋がるため、強度の改善や分解速度のコントロール方法について多くの研究が行われている。

(3) 特性

ステントの用いられる部位によって求められる性能も異なる。冠動脈ステントでは血管保持のために半径方向に高い剛

性を必要とする一方、脳動脈瘤の血管内治療に用いられるステントでは血管損傷を防ぐために半径方向の剛性は低くする必要があり、多岐に渡る治療部位に応じて様々な種類のステントに対して力学試験や解析による研究が行われている。冠動脈ステント治療の目的は狭窄した血管を広げ、内側から支えることであり、以下のような機能が要求される。

(a) **柔軟性に富むこと**：ステントは疾患部位へ到達するまで、大腿部や上腕部を通して屈曲した血管中をデリバリーされる。デリバリー用カテーテルに設置されたステントは、疾患部位へ到達するのに十分な柔軟性を有さなければならない。また、屈曲した血管内に留置される場合には、血管壁を傷つけないように血管の形状に追従できる構造が要求される。

(b) **径方向の強度が高いこと**：ステントの基本的な役割は、血管壁が狭窄しないように支えることである。従って、ステントは必要な直径を保持するのに十分な強度を有することが望まれる。

(c) **最小限のリコイル**：正確な拡張径で、正確な部位に留置するためには、直径または長さの短縮率は最小限でなければならない。

(d) **高い生体適合性**：ステントは長期間体内に留置されるため、拒絶反応を起こさないよう、ステントの材料は高い生体適合性を有することが必要である。

(e) **耐腐食性**：体液中に含まれる物質により、人体内の環境は腐食が起りやすいため、耐腐食性を有する材料でなければならない。

(f) **ステントの体積が小さいこと**：デリバリーシステムに設置されたステントは、デリバリー中、もしくは留置後に、血流を乱すことがないように小さな体積であることが必要となる。ストラットの厚さを減らすことによって、ステントの体積を減少させることができるが、蛍光透視像によって確認できなければならない。

(g) **良好な疲労特性**：ステント治療では、留置後にステントが破壊を起こす場合がある。脈動付近へ留置されたステントは高い割合の破壊が報告されている。ステント破壊は医師らの高い関心を集めており、これまでに多くの症例や研究が報告されている⁽¹¹⁾⁻⁽¹⁶⁾。通常、ステント破壊は留置後数ヶ月経過した後に発生する。しかし、留置後2日以内に発生したDESの破壊も報告されている。オープンセル構造のステントよりも、剛性の高い構造のステントが破壊を起こしやすい傾向にあるという報告もある。

ステント破壊の原因は以下のように考えられている。(1)血管の運動やねじれ、(2)ステントの材料・構造・体積、(3)ステントを留置する際における技術的な要因。冠動脈ステントが破壊をきたす割合は、論文によって様々であり、数%と高い数値の破壊の割合が報告されている。ステントの破壊は起こったとしても直接患者の命を脅かすことにはならないが、血液と破断面の間の生体反応による再狭窄のリスクを高める可能性が懸念されている。このため、良好な疲労特性を持つステントの設計が求められている。

3. ステントの疲労特性評価

前節で述べたように、ステントに対しては様々な力学特性が要求される。まずステントには患部までデリバリーする際の柔軟性が求められており、バルーンに付いた状態での拡張前のステントの適度な柔軟性が必要である。また、留置後においては血管の拡張を維持するための径方法の十分な強度が必要である。しかし、上記で述べたようにステント挿入後に疲労破壊が頻繁に起きる事例が報告されている。これまで様々な材料や構造のステントに対して、長軸方向に対する疲労強度と径方向の剛性が評価されてきた。ただ、ステントには血管内において様々な荷重がかかるため、様々な力学試験や応力解析に基づいたステントの信頼性評価が重要である。長軸方向の疲労負荷以外にも、心臓の拡張の不均一性から血管内においてステントが円周方向にねじられているという事も報告されており、円周方向の疲労特性も考慮する必要がある。数種類のステントのねじり疲労特性を実験的・解析的手法によって比較・評価を行った⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾。

BMSであるS-stent[®]、Integrity[®]、OMEGA[®]、Multilink-8[®]と、それぞれのステントデザインを持つDESであるNOBORI[®]、Resolute-Integrity[®]、Promus PREMIER[®]、Xience Xpedition[®]などを用意した(表1)。長軸方向およびねじり方向繰り返し疲労特性を調べた。ステントはワイヤが多点多点で結合されているので、1カ所が破壊しても変位や荷重に対する変化は小さい。そこで最初の破壊を精度よく検出するために、圧電素子(AE)センサーを治具に取り付け、破断に付随する信号を検出し破断繰り返し数を求めた(図1)。まず引張負荷に対する疲労特性のステントの長さ依存性を調べたところ、ステントの長さには依存しないことが分かったので、各ステントの2リンク分だけ拘束しない状態で試験を行った。次に各ステントを4リンク分に切断した試料に対してねじり疲労試験を行った。実験を行う際、各ステント長が2リンク分になるよう治具を用いて固定した。また、ねじり疲労試験(直径3.0 mm, 最大角度3~12°, 1 Hz~5 Hz, $R=-1, 0$)を行い破断繰り返し数を測定した。結果のプロットは、ねじりパラメータ $T_{max} = D\theta/L$ を用いて行った。ここで D はステント直径, θ はモーターの回転角度, L は治具間のステント長である。Integrityのリンク数を変化させてねじり疲労試験を行った(図2)。2リンクで試験を行った時の結果は、ステント長を4リンク、8リンクに変化させた場合の結果と一致した。この結果から、ねじりパラメータを用いた疲労試験の結果整理は妥当であった(図2)。図3および図4に4種類のステントに対する引張およびねじり疲労試験の結果を示す。引張疲労試験においてはMULTI-LINK 8の疲労寿命が最も短いという傾向が示された。一方、ねじり

表1 ステント試料の材料と製造会社。

ステント	材料	製造
S-stent	SUS316L	Biosensors
Integrity	MP35N	Medtronic
MULTILINK-8	L-605	Abott Vascular
OMEGA	PtCr 合金	Boston Scientific

疲労においては4種類のステントの中では、S-stentの疲労寿命が最も短く、他の3種類が同程度という傾向となった。このようにステントの疲労特性は荷重方向によって異なる傾向を示すという結果を示しており、留置された部位でどのような負荷モードを受けるかによりその寿命が大きく異なることがわかる。DESのコーティング膜が薄いこともあり、疲労特性への影響は見られなかった。

有限要素法(Finite element method; FEM)は、数値解析手法の1つであり、構造解析分野において広く使用されている⁽¹⁹⁾。FEMでは、構造体は複数の節点をつなぎあわせた要素で表現され、複雑な幾何学構造を離散化して解析する。Abaqusを用いてステントの3Dソリッドモデルを構築し、

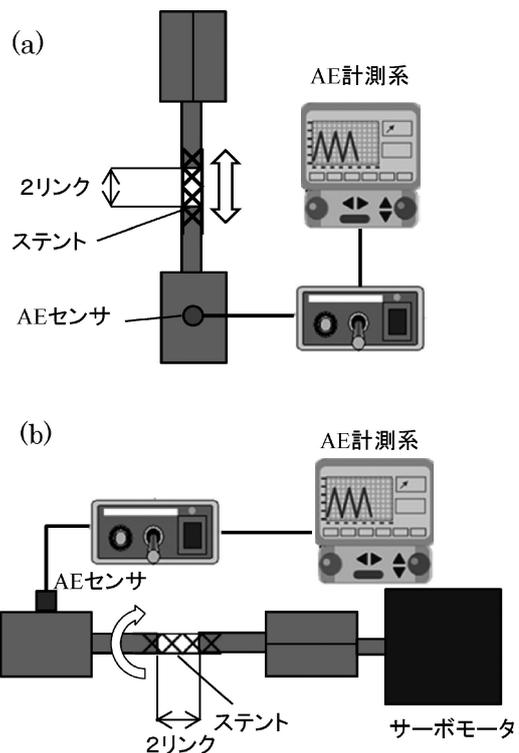


図1 ステントの疲労試験の実験装置の模式図。破断を検出するためにAE計測を行った。(a)引張疲労試験、(b)ねじり疲労試験。

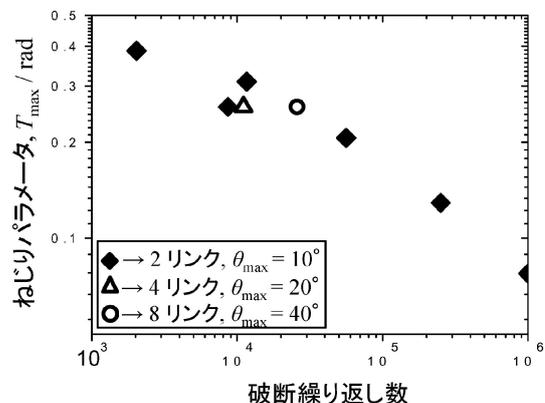


図2 ステントの長さ(リンク数)と最大角度を変えてねじり試験を行った。ねじりパラメータを用いることにより、疲労特性は整理することができる。

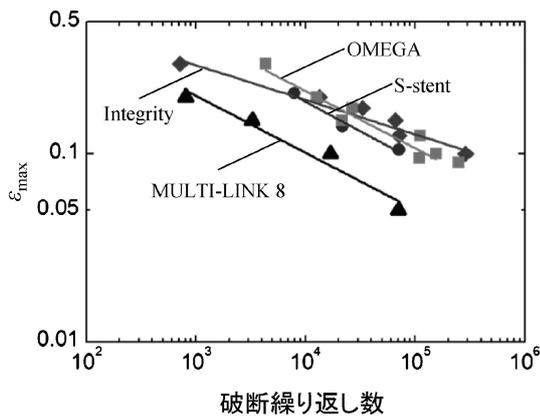


図3 種々のステント (S-stent®, Integrity®, OMEGA®, Multilink-8®) の引張疲労試験の結果 (応力比 $R = 0.1$).

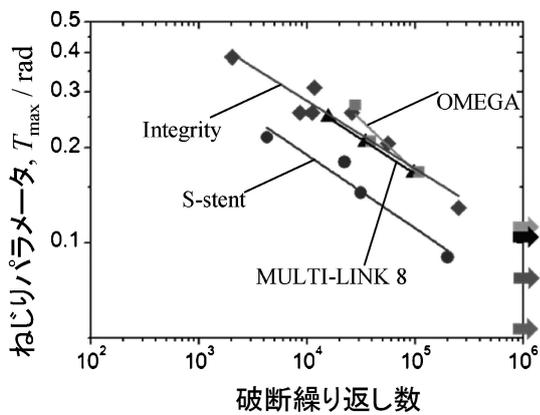


図4 種々のステント (S-stent®, Integrity®, OMEGA®, Multilink-8®) のねじり疲労試験の結果 (応力比 $R = 0$).

様々な境界条件によってその応力分布や変位などのシミュレーションを行なうことが可能である⁽¹⁷⁾⁽²⁰⁾ (例えば図5)。しかし、ソリッドモデルは計算量が膨大になり、複雑な構造のステントに対してはシミュレーションを行うことが必ずしも容易ではない。ソリッドモデルの代わりに3次元モデルを2次元的な領域で変形する薄肉梁要素でメッシュしたモデルであるワイヤモデルを用いることでも、より複雑な形状を持つステントに対して様々な境界条件においてシミュレーションを行なうことが可能である⁽⁴⁸⁾。そこで、梁要素を用いて近似した各ステントのワイヤモデル(図6)を作成し、引張およびねじりに対する応力分布の計算を行った。疲労破壊の危険性についての指標である疲労安全因子 FSF (Fatigue Safety Factor) を用いた計算結果を実験結果と比較した。

$$\frac{1}{FSF} = \frac{\sigma_a}{\sigma_{fat}} + \frac{\sigma_m}{\sigma_T} \quad (1)$$

ここで、 σ_{fat} は材料の疲労限度、 σ_T は材料の最大引張応力を示し、 σ_a および σ_m はそれぞれ繰返し負荷による応力振幅および平均応力である。 $1/FSF > 1$ のとき、その部分で疲労破壊を起こす危険性があると考えられる。応力分布計算にあたっては、ステントは一度バルーンに圧着された後に、患部で拡張させられるという履歴をとることを考慮する

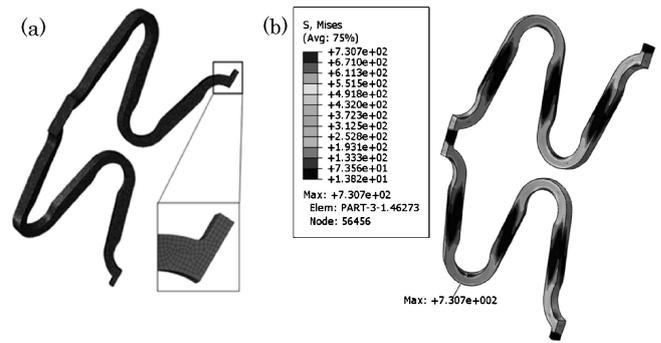


図5 (a) ステントの3次元形状を考慮したメッシュモデルの例、(b) 応力分布の計算例。

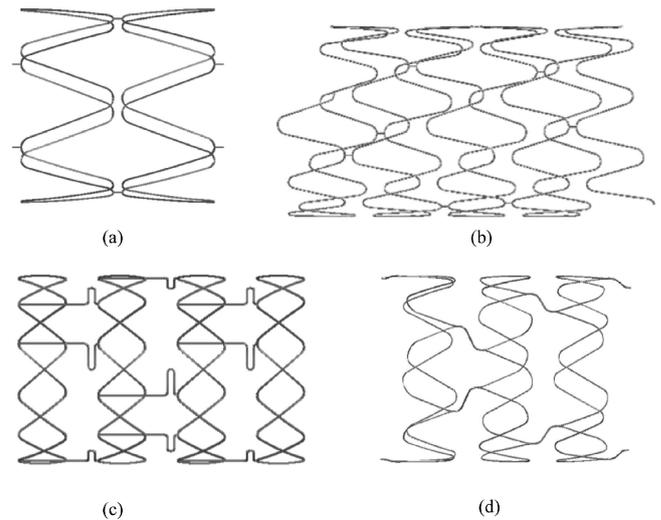


図6 種々のステントのワイヤモデルの例、(a) S-stent、(b) Integrity、(c) MULTI-LINK 8、(d) OMEGA。

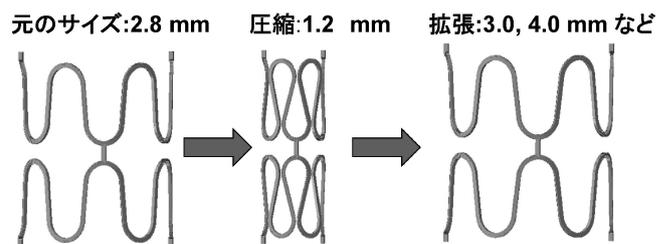


図7 ステントのバルーンへの装着および患部への留置を模擬した強制変位の履歴の例。この場合はもともと2.8 mm 径で作製されたステントを、1.2 mm に圧縮してバルーンに装着して、患部へ留置後に適性な径に拡張することを想定している。さらにこの後に、繰返し負荷による応力分布の計算を行う。

必要がある(図7)。実際に疲労試験において疲労破壊を起こしたステントの位置と、同条件下で応力計算を行った際の $1/FSF$ 分布の最大値を示す位置を比較すると、それらの位置はほぼ一致していた。さらに、実験結果および計算結果から FSF の最大値と破断繰返し数をプロットすると、正の相関関係が見られた(図8)。このことから、繰返し負荷を

