

原著

動脈硬化治療を担保する生体吸収型ステントの開発

金原 正昭¹⁾・松田 貴暁²⁾

- 1) 純真学園大学 保健医療学研究科 保健衛生学専攻 保健医療学部 検査科学科
- 2) 独立行政法人国立高等専門学校機構 久留米工業高等専門学校 生物応用化学科

Development of a bioresorbable stent to ensure arteriosclerosis treatment

Masaaki KANAHARA¹⁾, Takaaki MATSUDA²⁾

- 1) Course of Health Sciences, Graduate School of Health Sciences Department Medical Laboratory Science, Faculty of Health Sciences, JUNSHIN GAKUENU niversity
- 2) National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, Kurume National College of Technology, Department of Biological Applied Chemistry

要旨： 従来型の生体分解性ポリマーステント (Tamai stent 等)¹⁾ は拡張後の弾性力が低いため収縮抑制力が小さく、構造が複雑で加工が困難であるという大きな問題があった。生体分解性ポリマーステントの長所である生体分解性を生かしつつ短所であるリコイルの問題を解決する形状のステントを作成し、その実証としての物理実験である。生体分解性ポリマーのステントプラットフォームを作成し、疑似狭窄を施したシリコン製ファントム・モデルを用いて、ステントの強度・可溶率などを測定し、構造の問題点等を明らかにし至適可溶期間も同時に求めた。

キーワード： 生体分解性, ステント, 可溶率

Abstract: The conventional biodegradable polymer stent (Tamai stent)¹⁾ has a large problem because the elastic force after expansion is low, the shrinkage suppressing power is small, the structure is complicated and the making process is difficulty. It is a physical experiment as a demonstration to create a stent determining a shape that solves disadvantages (recoil) while taking advantage of the biodegradable polymer stent. A stent platform made of a biodegradable polymer was prepared and the strength and solubility of the stent were measured using a silicon phantom model with pseudo narrowing to clarify the structure and the optimum dissolution term was to determine simultaneously.

Keyword: Biodegradable, stent, soluble rate

はじめに

従来ステント素材は医療用ステンレスである316Lステンレス、タンタル、コバルト合金、ナイチノール（ニッケル・チタン合金）等で作成される。製法としては金属製の筒をレーザーカットして形成したもの、短いセルを連結したもののワイヤーを編んで形成したものなどがある。

従来ステントの種類としてはまず bare metal stent があり、これは金属が血管壁面に露出したものであり²⁾ 次に薬剤溶出性ステント (Drug Eluting Stents:DES) があり、これは bare metal

stent の表面に、細胞増殖を抑制する薬剤を塗布したもの (パクリタキセル, シロリムス, ゾタロリムス等)³⁾ がある。薬剤は1~3ヶ月程度で溶出する。薬剤の塗布および溶出のコントロールのためにポリマーを使うのが一般的である。

ステントの基本構造は拡張することができる網目状の小さな金属製の筒の形をしており、ステンレススチールやコバルト合金などの金属でできている。病変にあうような様々な長さや径のものがあり、バルーンに取り付けたステントを動脈内で拡張し、アテロームを押しつけて血流を回復する。

ステントを留置した場合でも、動脈が再狭窄する場合があります。15～30%の確率で再狭窄が起こる(図1)⁴⁾。再狭窄が起こった場合は、ステント留置術の再施行またはバイパス術が必要となることがある。

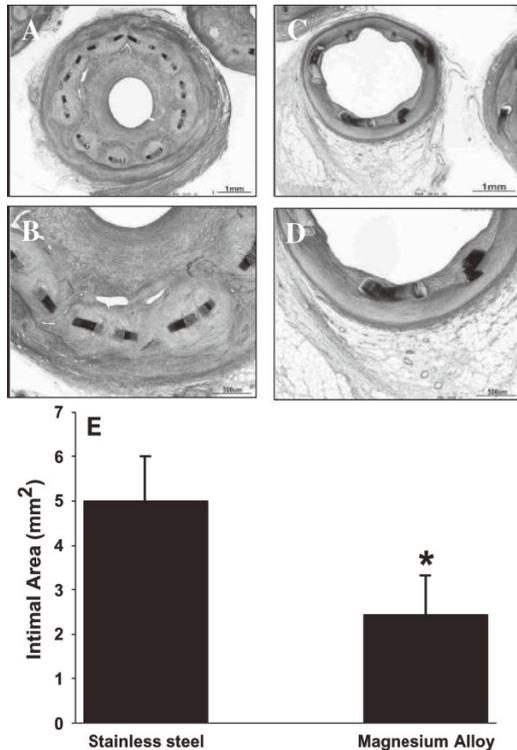


図1. ステンレス製ステント (A および B: 著明な内膜の肥厚を認める) およびマグネシウム合金ステント (C および D: 一部内膜肥厚を認める) E: 内膜領域はステンレス製ステントが有意に広い

Catheterization and Cardiovascular Interventions 68:607-617 (2006) より引用

従来型冠動脈ステントの特徴

balloon による冠動脈形成術の弱点を補う方法として普及している。長所としては 1) 急に血管が閉塞する(急性冠閉塞)のを減らすことができる, 2) 血管内腔をより広くできる, 3) 慢性期再狭窄を減らすことができる。一方短所としては 1) 留置後ステント内血栓閉塞のため, 再狭窄することがある, 2) 抗血小板薬がすくなくとも1年間必要である (DES), 3) 内皮の増殖を惹起する (bare metal stent), 柔軟性に乏しく蛇行のある血管の通過性が悪い等である。

金属製ステントの永久的な存在に起因する欠点として 1) 遅発性ステント内血栓形成の可能性がある, 2) 冠動脈の収縮, 拡張といった生理的反応を抑制する, 3) 将来冠動脈バイパス術 (CABG) を行う必要が生じたときに, ステント部位が切開, 縫合できない等がある。

そこで, 生分解性ステント (Bioabsorbable Stents) が開発された (図2)^{5) 6)}。特徴は経皮的冠動脈インターベンション (percutaneous coronary intervention: PCI) の直後には血管壁を支え急性冠動脈閉塞を予防するが, 慢性期にはステント自体が消失することである (図2)。さらに 1) 生体内で分解されるために, 遅発性血栓が起こりにくく, 長期間に及ぶ抗血小板療法が必要がない, 2) MRI, マルチスライス CT 撮影に問題がない, 3) 冠動脈径が臨機応変に拡張したり収縮したりする反応 (生理的機能) を損なわない等である。

本研究の生体管腔を開存状態に保つための構造

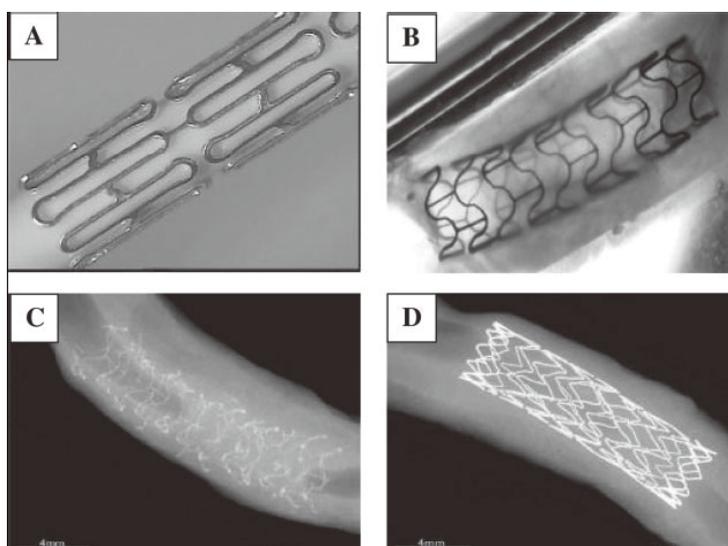


図2. A: 未膨張マグネシウム合金 B: マグネシウム合金ステントを示す移植して28日後のブタの冠動脈のX線写真 C: マグネシウム合金ステントおよび D: ステンレス合金ステント

Catheterization and Cardiovascular Interventions 68:607-617 (2006) より引用

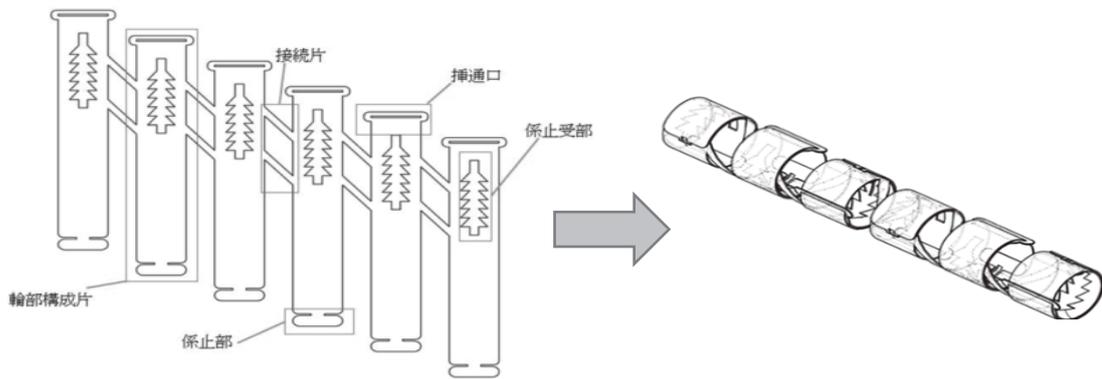


図3. 原料のフィルムとして、生体吸収性高分子材料であるポリ乳酸のフィルム（膜厚 $50\ \mu\text{m}$ ）を用いた。ステントの切り出しにはカッティングプロッターを用い、デザインした形状のステントの平面図を切り出した。これを組み立ててステントを作製した。

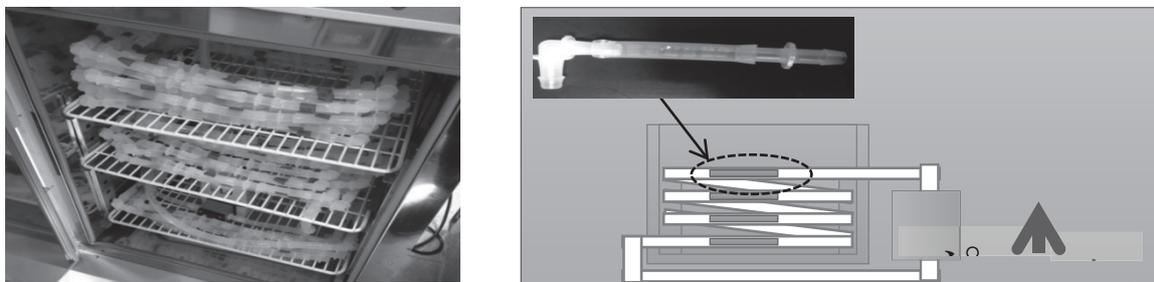


図4. ステントを内径 $12\ \text{mm}$ のシリコンチューブ内に挿入し、バルーンを用いて拡張設置した。これを $37\ ^\circ\text{C}$ 恒温槽に設置し、ポンプを用いてチューブ内に蒸留水を $900\ \text{ml}/\text{min}$ （大動脈血流量）で流した（10日毎に蒸留水を交換）。一定期間毎にステントを回収し、ステントの形状、機能の、300日間の経時変化を評価した。

物は、長手方向に配列された複数の環状部材と、長手方向に隣り合う環状部材同士を連結する伸張可能な支持部材より構成されている。環状部材はリコイル止めの構造物を有し円周方向に任意の大きさに拡張可能になっている。また、管状部材の連結要素は隣り合う環状部材の長手方向の自由度を妨げない構造となっている。この構造より円周方向の拡張に伴う長手方向の短縮すなわちショートニングが起きない（図3）。

方法

実験方法 ①生体吸収性ステントの作製

原料のフィルムとして、生体吸収性高分子材料であるポリ乳酸のフィルム（膜厚 $50\ \mu\text{m}$ ）を用いた。

ステントの切り出しにはカッティングプロッターを用い、デザインした形状のステントの平面図を切り出した。これを組み立てることで、輪部構成片6個からなる、長さ $62\ \text{mm}$ 、拡張時最大直

径 $11.6\ \text{mm}$ のステントを作製した。（図3）。

実験方法 ②流水中のステントの経時評価

作成ステントで Tudor 等の実験方法⁷⁾（図4）に従い、シリコン製ファントム・モデルを用い、ステントの形状、機能などを連続的に測定した。具体的にはステントを内径 $12\ \text{mm}$ のシリコンチューブ内に挿入し、バルーンを用いて拡張設置した（図5、6）。これを $37\ ^\circ\text{C}$ 恒温槽に設置し、ポンプを用いてチューブ内に蒸留水を $900\ \text{ml}/\text{min}$ （大動脈血流量相当）⁸⁾にて循環させた。循環蒸留水は10日毎に交換した。

一定期間毎にステントを回収し、ステントの形状、機能の、300日間の経時変化を評価した（図7）。経時変化確認用に6個のステントを準備し、更に、毎回回収するステントを1個準備した。評価項目は、脆弱部位の破損発生状況、非残存欠損部位の発生状況、機能保持状況の3項目とした。脆弱部位の破損発生状況は、ステントの、接続片、

表1. 流水中のステントの経時評価

経過日数(日)		20	40	50	120	150	180	210	240	270	300
脆弱部位の 破損発生	接続片破損 箇所数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	接続片破損 発生率(%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	挿通口破損 箇所数	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
	挿通口破損 発生率(%)	0	0	0	0	0	0	0	2.4	2.4	2.4
非残存欠損 部位の発生	非残存欠損 部位(目視)	欠損 無し									
	重量保持率 (%)	99.8	99.8	100.0	100.5	100.6	100.6	100.5	100.0	99.9	100.5
機能保持状 況	リコイニング 発生数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	リコイニング 発生率(%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

挿通口、係止部、係止受部の破損箇所数で評価した。非残存欠損部位の発生状況は、欠損部位の有無の目視確認および回収ステントの流水処理前後での重量変化で評価した。機能保持状況は、ステントの輪部構成片でのリコイニング発生数で評価した(表1)。

結果 ①ステントのデザイン

管腔の開存を維持するためのラジアルフォースを高めると同時に、強度と曲げ柔軟性を確保するという相反する問題点を、生分解ポリマーと難燃性マグネシウム合金のコンポジット構造とすることで解決した(図5)。

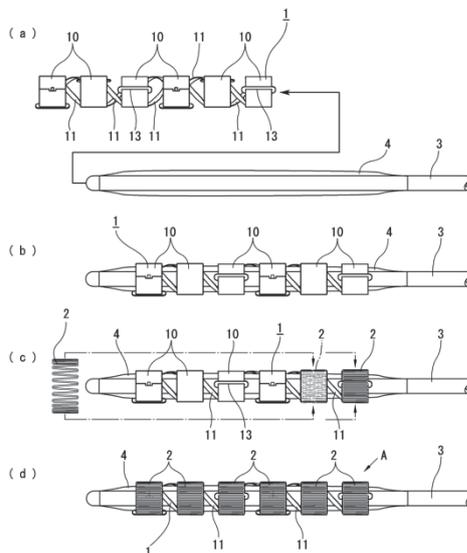


図5. ステント本体のバルーンへの搭載工程図

結果 ②生体吸収性ステントの作製

カッティングプロッターを用いることにより、ポリ乳酸フィルムから、デザインした形状のステントの平面図を切り出した(図8)。

更に、ステントの円筒形状への組み立てと、バルーンを用いてのシリコンチューブ内への拡張設置を実現した(図6)。

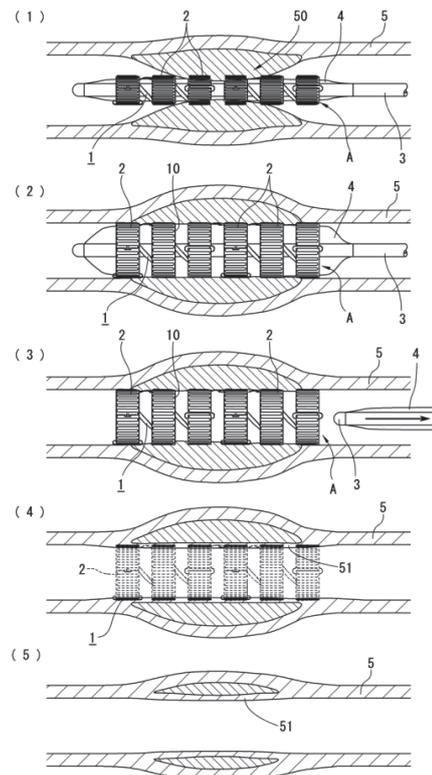


図6. ステント留置から生体内分解完了までの様子

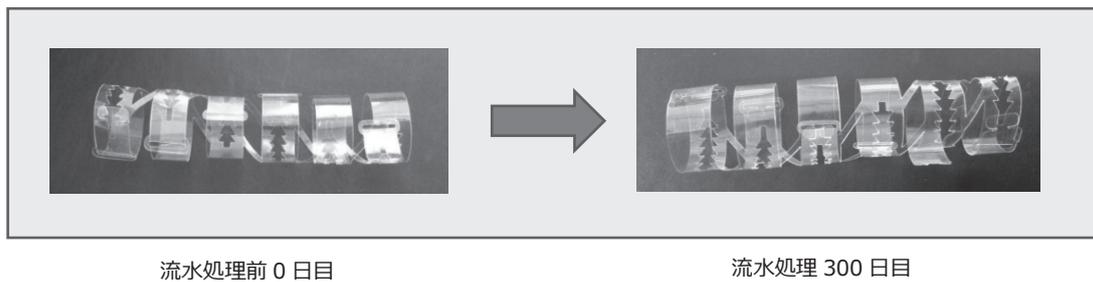


図7. 流水中のステントの経時評価

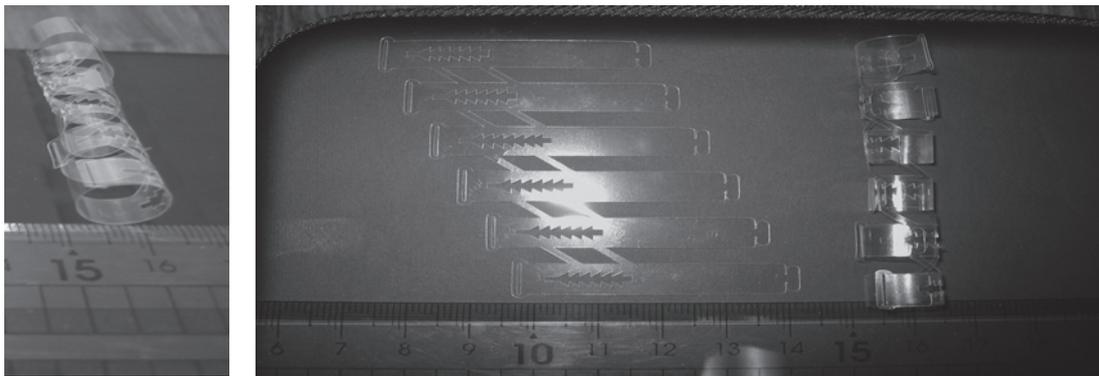


図8. 右図：カッティングプロッターを用い、ポリ乳酸フィルムから、デザインした形状のステントの平面図を切り出した実物。左図：ステントの円筒形状への組み立てた実物。

ステントの流水中の経時変化

流水中のステントの300日間の経時変化を表1に示す。ステントの流水処理前後での重量保持率については、毎回回収したステント1個の重量測定から算出した。それ以外の評価項目については、ステント7個分の観測結果を基に評価した。

結果 ③-1流水中のステントの経時評価（表1）

- ・全体の形状変化（目視で評価）
- ・脆弱部位の破損発生状況（接続片と挿通口の破損箇所数で評価）
- ・非残存欠損部位の発生状況（目視および重量変化で評価）
- ・機能保持状況（輪部構成片でのリコイニング発生数で評価）

1つのステントは、輪部構成片 6箇所、接続片 10箇所、挿通口 6箇所を有する。

経時評価にはステント7個分

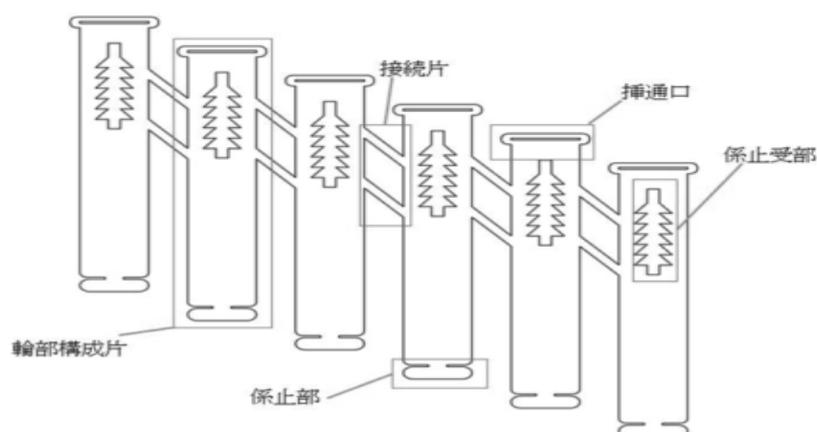
- ・輪部構成片42箇所、接続片70箇所、挿通口42箇所を用いた。

結果 ③-2流水中のステントの経時評価

- ・全体の形状変化

脆弱部位の破損については、210日間は発生せず、240日目で係止受部に破損が1箇所（2.4%）観測された。一方、300日間の流水処理期間中、これ以外の破損は観測されなかった。非残存欠損部位の発生については、300日間の流水処理期間中、欠損部位は目視上観測されず、また、回収ステントの流水処理前後での大きな重量変化は確認されなかった。機能保持状況としては、結果として、300日間の流水処理期間中、リコイニングの発生は観測されなかった。以上のように300日間の流水処置において、全体の大きな形状変化は目視では観測されず、300日間形状を保持した（図7）。脆弱部位の破損、非残存欠損部位、機能保持状態を表1に示す。

- ・300日の流水処理前後において、全体の形状の目視上の大きな変化は無かった。
- ・脆弱部位の破損発生状況としては、240日目（6ヶ月）から挿通口の破損が1箇所（2.4%）で



一つのス TENT は、

- ・輪部構成片 6 箇所、接続片 10 箇所、挿通口 6 箇所を有する。
- 経時評価にはス TENT 7 個分
- ・輪部構成片 42 箇所、接続片 70 箇所、挿通口 42 箇所を用いた。

図9. ス TENT の詳細構造

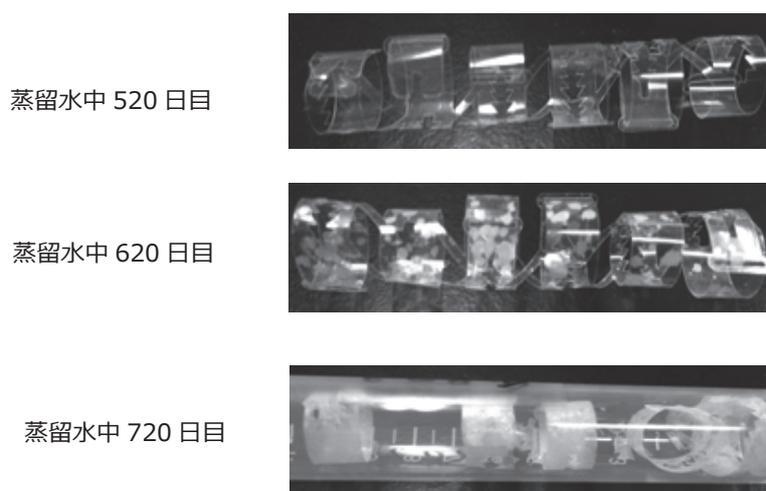


図10. 37°Cの蒸留水中処理結果

観測された。一方、ス TENT の重量の減少は 300 日目においても観測されておらず、目視上も非残存欠損箇所は確認されないため、破損に留まり、欠損には至っていないものと考えられる。

- ・リコイニングは1箇所も発生せず機能を維持しており、本ス TENT は、37°C，900ml/min 流水条件において、ス TENT の全体形状と機能は、300 日間（10ヶ月）維持された。
- ・一方、脆弱部位の破損が240日目（6ヶ月）から発生してきており、今後の更なる流水処理に

よって、重量減少や非残存欠損を伴う分解が観測されることが考えられる。

結果 ④ 予備実験の結果 37°Cの蒸留水中処理結果

520 日間では目視上の変化は確認されず、620 日目にはひび割れ等の変形が観られ、720 日目にはス TENT の形状が崩壊した（図10）。

考察

本研究を実行するに際し、予備実験として、本

ステントを37℃の蒸留水中に静置する実験を実施している。予備実験の結果、520日間では目視上の変化は確認されず、620日目にはひび割れ等の変形が観られ、720日目にはステントの形状が崩壊した。この予備実験では37℃の蒸留水の中にステントを浸すだけのものであり流水中で実験したわけではない。そのため、生体のはずれた状況での予備実験となった。

このことを念頭に置いて定常流ではあるがより生体の状態に近い実験系を作成し経時変化特に脆弱部位の破損発生率、重量保持率を計測した。本実験は開始から現在までの300日間の経時変化を見たものである。破損発生、重量変化は一部に認められたが、予備実験のように620日以降急激にステントの形状が崩壊するような現象は認めなかった。予備実験においては520日間破損が発生しないことに対して、流水中での処理を行った本実験では240日目で最初の破損が観測された。このことから、今後の定常流を用いた実験の継続期間において、予備実験より短期間で崩壊することが予想される。本実験の結果よりステントの係止受部部分の脆弱性が指摘される。In vitroでの検討であるが、人工血管ファントムを用い流域末梢への水溶性ポリビニールで模した断片の血栓を実験で示した研究もある⁹⁾。従って流域末梢部分の血栓を予防するためにはこの部分の補強すなわち部分的なステント厚を増す等が考えられる。また今回は定常流での検討であったが、体外循環・補助循環に心電図同期した拍動流発生装置を開発しラットの実験ではあるが脳微小血管において拍動流が有意に灌流状態を改善するとする研究がある¹⁰⁾。従って本来、血行動態的には拍動流での検討をすべきであると考えられるが、700日超に及ぶ実験に耐える拍動ポンプが実験系レベルでは手に入り憎いという問題がある。今後は拍動流ポンプを作成し追加実験をする必要はあると考える。本研究で参考となる拍動流発生装置としてInamoriらの研究がある¹¹⁾。彼らは体外循環回路に簡易電磁弁を用い心電図同期により圧閉・開放を繰り返すことで生理的拍動流の供給に成功している。この装置は長時間の連続動作にも対応しかつ遊離ヘモグロビンの発生も少ないとし理想的な拍動流発生装置と考えられる。

結論

300日に及ぶ実験では、一部の挿通口破損を認め、挿通口が接続片に比し脆弱であることを示している。しかし、明らかなステント構造に変化は無かった。更なる経過観察が必要である。またin vivoとin vitroで環境が異なることが考えられ、今後動物実験等で追加検討する必要があると考える。

謝辞

可溶性実験では独立行政法人国立高等専門学校機構 久留米工業高等専門学校 生物応用化学科の研究生に協力をいただいた。本研究の一部は純真学園大学研究助成金（平成27年度）によった。

文献

- 1) Initial and 6-month results of biodegradable poly-L-lactic acid coronary stents in humans. Tamai H, Igaki K, Kyo E, Kosuga K, Kawashima A, Matsui S, Komori H, Tsuji T, Motohara S, Uehata H. *Circulation*. 2000; 102:399-404.
- 2) Primary stent implantation is superior to balloon angioplasty in acute myocardial infarction: Final results of the primary angioplasty versus stent implantation in acute myocardial infarction (PASTA) trial. Saito S, Hosokawa G, Tanaka S, Nakamura S., *Catheter Cardiovasc Interv*. 1999; 48:262-8.
- 3) Drug-Eluting Stents Cost Versus Clinical Benefit. Pedro A. Lemos, Patrick W. Serruys, J. Eduardo Sousa. *Circulation*. 2003; 107:3003-3007
- 4) Safety and efficacy of bioabsorbable magnesium alloy stents in porcine coronary arteries. Waksman R, Pakala R, Kuchulakanti PK, Baffour R, Hellings D, Seabron R, Tio FO, Wittchow E, Hartwig S, Harder C, Rohde R, Heublein B, Andrae A, Waldmann KH, Haverich A. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2006;68:607-617
- 5) Stent thrombosis with bioabsorbable polymer drug-eluting stents: insights from the Food and Drug Administration database. Khan AR, Tripathi A, Farid TA, Abaid B, Bhatt DL, Resar JR, Flaherty MP. *Coron Artery Dis*. 2017; 28:564-569.
- 6) A new bioabsorbable intravascular stent: in vitro assessment of hemodynamic and morphometric characteristics. Bier JD, Zalesky P, Li ST, Saksen H, Williams DO. *J Interv Cardiol*. 1992;5:187-94.
- 7) Determinants of stent expansion in curved stenotic lesions: an in vitro experimental study. Poerner TC, Ludwig B,

- Duda SH, Diesing P, Kalmár G, Süselbeck T, Kaden JJ, Borggreffe M, Haase KK *J Vasc Interv Radiol.* 2004;15:727-35.
- 8) 岡田正義, 臨床に役立つ解剖学・生理学提要, p.98 (2004), 医学図書出版
- 9) Use of Micropatterned Thin Film Nitinol in Carotid Stents to Augment Embolic Protection. Mahdis Shayan, Brian T. Jankowitz, Puneeth Shridhar and Youngjae Chun *J. Funct. Biomater.* 2016, 7 (4), 34
- 10) A comparative study of cerebral microcirculation during pulsatile and nonpulsatile selective cerebral perfusion: assessment by synchrotron radiation microangiography. S Inamori, M Shirai, N Yahagi, JT Pearson, Y Fujii. *ASAIOJ.* 2013; 59:374-9
- 11) Development of a pulsatile flow-generating circulatory-assist device. S Inamori, Y Fujii, T Oshita, Y Kobayashi. *Journal of Artificial organs.* 2010;13:67-70.