

博士論文

形状記憶合金 Ti-Ni-Nb の材料特性の研究
及び
高機能自己拡張型ステントの開発

高木 隆光

	目次	頁
第1章 序論		5
1 - 1 生体用形状記憶合金の概要		5
1 - 2 形状記憶合金		6
1 - 2 - 1 マルテンサイト変態		6
1 - 2 - 2 熱弾性型マルテンサイト変態		7
1 - 2 - 3 形状記憶効果		7
1 - 2 - 4 応力誘起マルテンサイト変態と超弾性		9
1 - 3 医療用ステント		11
1 - 3 - 1 低侵襲医療		11
1 - 3 - 2 ステント		11
1 - 3 - 3 ステント市場動向		12
1 - 3 - 4 ステント用材料		12
1 - 3 - 5 自己拡張型ステントにおける耐食性の懸念		15
1 - 4 本研究の目的		18
1 - 5 第1章の参考文献		20
第2章 Ti-Ni-Nb 合金の材料特性		22
2 - 1 背景		22
2 - 1 - 1 予歪効果		22
2 - 2 実験方法		24
2 - 2 - 1 試料作製		24
2 - 2 - 2 変態温度の決定		28
2 - 2 - 2 - 1 DSC 測定		28

	頁
2 - 2 - 2 - 2 熱膨張測定	29
2 - 2 - 3 応力歪特性の評価	29
2 - 2 - 4 細胞培養試験	29
2 - 2 - 4 - 1 滅菌	30
2 - 2 - 4 - 2 CO ₂ インキュベータ	31
2 - 2 - 4 - 3 細胞の凍結保存	31
2 - 2 - 4 - 4 L929 細胞の培養法	32
2 - 2 - 4 - 5 直接接触法	33
2 - 2 - 4 - 6 細胞障害度	34
2 - 2 - 5 アノード分極測定	34
2 - 3 結果及び考察	37
2 - 3 - 1 Ti-Ni-Nb 合金の変態温度及び応力歪特性	37
2 - 3 - 1 - 1 組成依存性	37
2 - 3 - 1 - 2 熱処理温度依存性	37
2 - 3 - 1 - 3 応力歪特性	40
2 - 3 - 1 - 4 管材の外観	46
2 - 3 - 2 Ti _{46.4} Ni _{47.6} Nb _{6.0} 合金線材の予歪効果及び超弾性	51
2 - 3 - 2 - 1 予歪効果	51
2 - 3 - 2 - 2 超弾性及び熱変態挙動	55
2 - 3 - 3 Ti _{46.4} Ni _{47.6} Nb _{6.0} 合金線材の生体適合性	61
2 - 3 - 3 - 1 耐食性評価	64
2 - 3 - 3 - 2 細胞毒性評価	64
2 - 3 - 3 - 3 細胞障害度評価	70
2 - 4 第 2 章の小括	72

	頁
2 - 5 第 2 章の参考文献	74
第 3 章 医療用 Ti-Ni 合金線材の腐食メカニズムと耐食性改善	77
3 - 1 背景	77
3 - 1 - 1 医療用 Ti-Ni 合金の破損事例	77
3 - 2 実験方法	77
3 - 2 - 1 試験材料	77
3 - 2 - 2 X 線光電子分光法 (XPS)	78
3 - 2 - 3 アノード分極測定及び走査電子顕微鏡 (SEM) 観察	78
3 - 3 結果及び考察	80
3 - 3 - 1 Ti-Ni 合金の表面酸化状態	80
3 - 3 - 2 耐食性と腐食メカニズム	80
3 - 4 第 3 章の小括	88
3 - 5 第 3 章の参考文献	88
第 4 章 $\text{Ti}_{46.4}\text{Ni}_{47.6}\text{Nb}_{6.0}$ 合金を用いた高機能自己拡張型ステントの開発	90
4 - 1 背景	90
4 - 1 - 1 高機能自己拡張型ステントのコンセプト	90
4 - 2 実験方法	92
4 - 2 - 1 試料作製	92
4 - 2 - 2 応力歪特性	92
4 - 2 - 3 ステントキットの構築と動物実験	96
4 - 3 結果及び考察	100
4 - 3 - 1 ステント形状試作 (初期形状)	100

	頁
4 - 3 - 2 ステント最終形状の設計	106
4 - 3 - 3 ステント模擬形状での応力歪特性	106
4 - 3 - 4 ステント形状での応力歪特性	113
4 - 3 - 5 ビーグル犬を用いた動物試験	113
4 - 4 第4章の小括	121
4 - 5 第4章の参考文献	123
総括	124
謝辞	126

第1章 序論

1 - 1 生体用形状記憶合金の概要¹⁻³⁾

形状記憶合金（SMA：Shape Memory Alloy）は一般に形状記憶効果以外に超弾性とよばれる特性を示す。その特性を活かして、これまでパイプ継ぎ手、ブラジャー用フレーム、メガネフレーム、携帯電話のアンテナなどに実用されてきた。しかしながら、他の機能材料との競合や陳腐化などの要因から、これまで実用されてきた市場は縮小傾向にあるため、形状記憶合金の用途を新規開拓する必要に迫られている。

そこで、注目されるのが、形状記憶合金の医療への応用である。形状記憶合金は、既臨床材料であるステンレスなどと比較してヤング率が低く、永久変形し難い超弾性特性を有するため、しなやかで人体に優しい。また、高付加価値な医療用具への応用であり材料費の比率が小さいことから、従来市場で形状記憶合金の実用化を阻む原因であった材料の高価格も比較的問題にならず、実用化が期待される分野といえる。

生体用形状記憶合金として、これまで歯列矯正ワイヤー、人工歯根などが実用されているが、今後市場規模の拡大が期待されるのは、ガイドワイヤー、カテーテル、ステントなどの血管内治療デバイスである。

平成 25 年の日本人の死亡原因⁴⁾ は 1 位悪性新生物（28.8%）、2 位心疾患（15.5%）、3 位肺炎（9.7%）、4 位脳血管疾患（9.3%）などの生活習慣病が主である。長期的な傾向として、近年まで悪性新生物及び心疾患の比率は増大し続けていた。従来は、患部を切除しての血管バイパス手術など外科手術がこれらの主な治療法であったが、近年は破壊的イノベーションとして、血管内デバイ

スを駆使した低侵襲医療が治療法の主流となりつつある⁵⁾。

血管内治療デバイスの分野において、超弾性 Ti-Ni 合金はその特性を評価されており、ガイドワイヤーやステントに実用されている。しかしながら、解決されなければならない技術的な問題は数多く、性能を向上させる余地も多々存在する。具体的には、生体為害性を示す金属元素の非含有化、強度特性の向上、諸問題を解決する多機能化などが求められている。そのため、金属学的な研究が本デバイス分野の発展に大きく貢献できるはずである。

1 - 2 形状記憶合金

1 - 2 - 1 マルテンサイト変態^{6,7)}

元来マルテンサイトとは、鋼を高温のオーステナイト状態から焼き入れたときに得られる非常に硬い緻密な針状組織に対する名称である。その後の研究によって、鋼以外の合金においてもマルテンサイトの特性があることが明らかになり、現在ではこの言葉は広く使われている。

Nishiyama によれば、マルテンサイト変態とは、無拡散の原子の連携運動による変態と定義される。

全てのマルテンサイト変態およびマルテンサイトに共通する特徴を以下に列記する。

- 1) 単相から単相への変化であり、変態に際し、組成の変化がない。
- 2) 共同的に原子が移動して起こるせん断変形であり、いわゆる無拡散変態である。
- 3) 変態に伴って表面起伏が生じる。

- 4) マルテンサイトは、母相の特定の面に生成する。つまり、一定の晶癖面を有し、母相とマルテンサイトの間には一定の結晶学的方位関係がある。
- 5) マルテンサイト内にはすべり、双晶などの多数の格子欠陥が存在する。

1 - 2 - 2 熱弾性型マルテンサイト変態

熱弾性型マルテンサイト変態は、母相とマルテンサイト両相の化学ポテンシャルの差と新相の周囲に生じた歪み場による弾性エネルギーとが平衡に達したところで変態が停止し、温度の上下により変態を任意の点まで進行させたり、逆行させることができる変態である⁸⁾。熱弾性型マルテンサイト変態は、Kurdjumov ら⁹⁾により、 $\text{Cu}_{83.8}\text{Al}_{14.7}\text{Ni}_{1.5}$ において初めて観察され、その後種々の合金でも見られるようになった。図 1-1 に、熱弾性型の Au-Cd 合金および、非熱弾性型の Fe-Ni 合金の電気抵抗-温度曲線を示す¹⁰⁾。Fe-30 mass% Ni 合金のマルテンサイト変態開始温度 (M_s 点) は 243 K、逆変態開始温度 (A_s 点) は 663 K である。その差は 420 K であり、大きな温度ヒステリシスを示す。これに対し、Au-Cd 合金は、 M_s 点が 331 K、 A_s 点 347 K である。その差は 16 K であり、非熱弾性型の Fe-30 mass% Ni 合金に比較して、熱弾性型の Au-Cd 合金は、小さな温度ヒステリシスを示すことがわかる。このような温度ヒステリシスの差は、マルテンサイトの核生成の活性化エネルギーに起因しており、Fe-Ni 合金では活性化エネルギーが大きく、Au-Cd 合金ではその値は小さい。

1 - 2 - 3 形状記憶効果

変態における温度ヒステリシスの小さい熱弾性型マルテンサイト変態は、狭

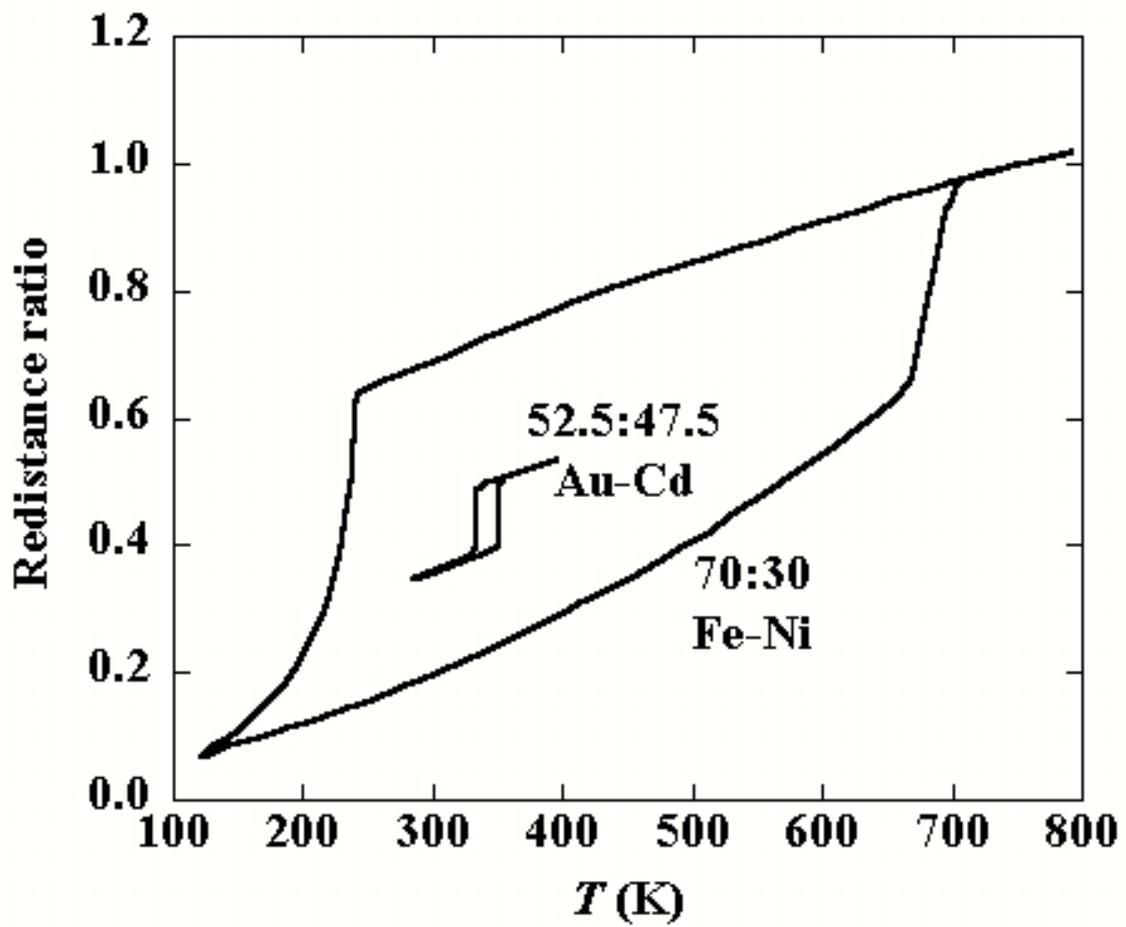


図 1-1 Fe-30mass% Ni 合金と Au-47.5mol%Cd 合金の電気抵抗-温度曲線 ¹⁰⁾

範囲の温度変化によるマルテンサイト変態および逆変態の制御が可能となる。先に述べたマルテンサイト変態の特徴の1つとして、マルテンサイト相は母相との結晶方位関係を維持している。故に、マルテンサイト変態によって導入された格子欠陥が双晶である場合には、マルテンサイトにおいて双晶変形させても、母相との結晶方位関係を維持しているため、逆変態によって、元の母相の形状に戻る。これを形状記憶効果という。

形状記憶合金の応用研究は、極めて優れた回復特性および温度制御特性を有する Ti-Ni 合金の発見により発展した。軍需産業においては、F-14 戦闘機の燃料系統のパイプ継ぎ手に応用され、民生用途では、温度センサおよびアクチュエータを兼ねるため、エアコンの開閉、炊飯器の湯気孔等に広く応用されている。¹⁾

1-2-4 応力誘起マルテンサイト変態と超弾性

マルテンサイト変態は格子変形を伴うため、外部応力はマルテンサイト変態に大きな影響を及ぼす。ヒステリシスの小さい熱弾性型マルテンサイト変態においては、 A_f 点以上の温度において応力誘起マルテンサイト変態が可能である。

超弾性とは、応力負荷時の応力誘起マルテンサイト変態と、除荷時の逆変態によって生じ、応力誘起マルテンサイトが応力除荷により、無応力状態で安定な母相に逆変態することで、見かけ上弾性的に形状を回復する現象である。

Ti-Ni 合金の擬弾性は約 10%に及ぶ。そのため、携帯電話のアンテナや、衣料品の型崩れ防止等に応用されている。

なお、図 1-2 に形状記憶効果および超弾性の材料組織的な概念図を示した。¹¹⁾ 形状記憶効果のサイクルは実線の矢印で表し、超弾性のサイクルは波線の矢印

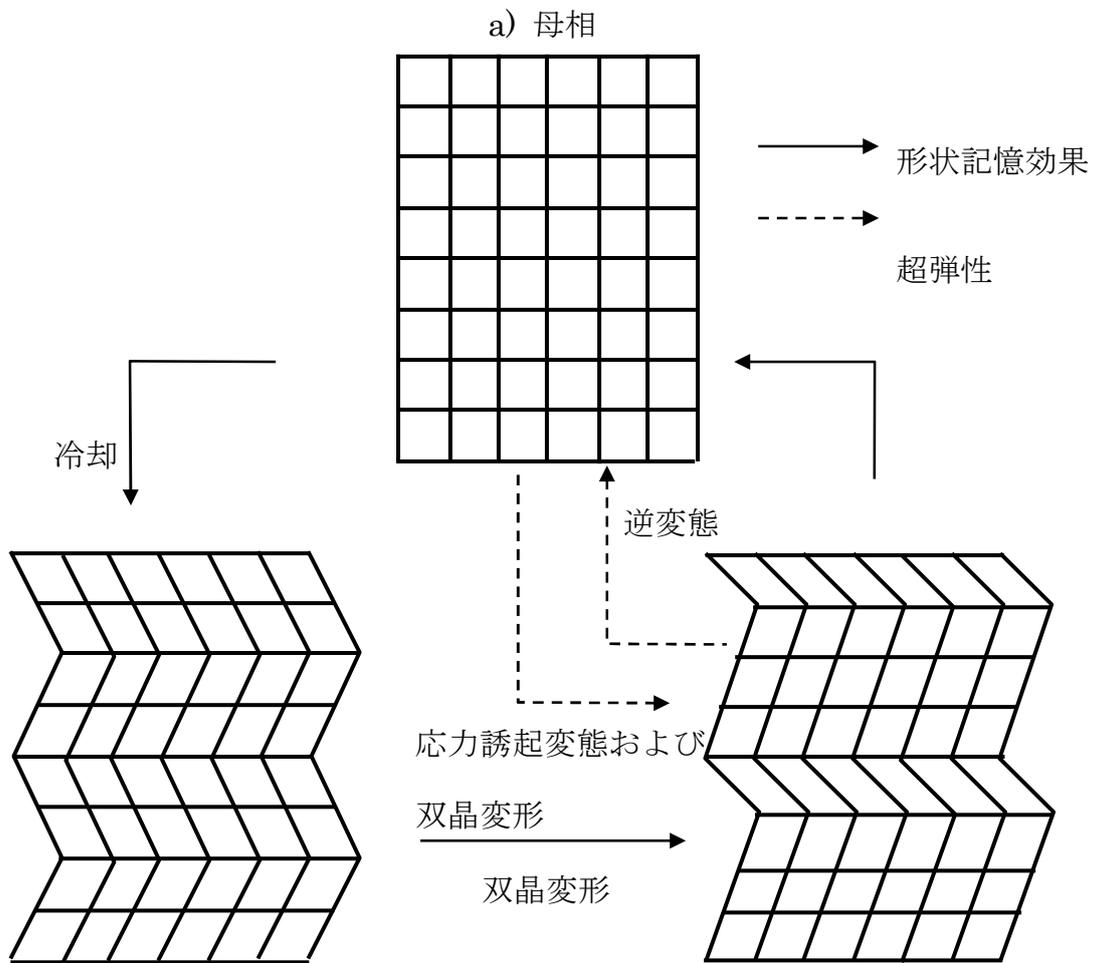


図 1-2 形状記憶効果と超弾性の概念図 ¹¹⁾

で表している。

1 - 3 医療用ステント

1 - 3 - 1 低侵襲医療²⁾

近年カテーテル技術を用いた血管内の病変を血管の中から治療しようとする方法が急速に普及している。例えば、狭窄部の風船療法、動脈瘤・出血箇所の塞栓術、経カテーテル動脈塞栓術（TAE：Transcatheter Arterial Embolization）による癌の兵糧責め、大動脈瘤のステントグラフト挿入術などである。カテーテルは太股の付け根やひじの血管に開けられた針の穴から体内に挿入されるため、ごくわずかに皮膚を傷つけるだけであり、また麻酔も針を刺す局所のみである。カテーテルの患部への輸送も、皮膚から血管を通過して到達する。そのため従来の開胸・開腹・開頭などの外科手術に対し、このような経皮経管的アプローチと呼ばれる手法は非常に低侵襲である。疾患によっては日帰り検査や日帰り治療が可能なものもあり、患者の肉体的・時間的負担を大幅に軽減する。

1 - 3 - 2 ステント¹²⁾

ステントは、体内閉塞部の拡張後に患部に留置することにより、閉塞部の再狭窄および急性閉塞を防止する医療デバイスである。1980年代のステント開発以前は、風船療法(PTCA：Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty = 経皮経管冠動脈形成[拡張]術)による血管内閉塞部の拡張のみによって血流を確保する治療が行なわれていたが、治療後の再狭窄率は30～50%と非常に高かった。

ステント留置を併用した場合、開発初期のステントで再狭窄率は 24 %に向上する。技術革新により、再狭窄率は 1999 年に開発され 2004 年秋に日本に導入された薬剤溶出ステント（DES : Drug Eluting Stent）などで 5 %以下にまで向上している。

1 - 3 - 3 ステント市場動向

図 1-3 に我が国のステント生産金額を示す¹³⁻¹⁷⁾。近年のステント生産金額は数 10～400 億円規模で推移している。世界市場は、2011 年に 71 億ドルの売上高であり、2016 年には 106 億ドルに拡大する見通しである¹⁸⁾。2011 年の時点で最も規模の大きい市場は南北アメリカ地域で、売上高は 28 億ドル、世界市場におけるシェアは 40%、2 番目に大きい市場は欧州で、売上高は 26 億ドル、シェアは 37%となっている。2016 年の市場規模予想は、南北アメリカが 43 億ドル、欧州が 34 億ドル、この間の年平均成長率はそれぞれ 8.9%と 5.2%になると予想されている。

1 - 3 - 4 ステント用材料

ステント用材料には、大きく分けて風船拡張型のステンレス製ステントと自己拡張型の超弾性 Ti-Ni 製のものがある。表 1-1¹⁹⁾ にその特性を列挙する。ステンレス製は高い剛性のため、血管壁を支える力に優れ、塑性変形を利用したガイドワイヤーの装着性及び、留置任意性に優れる。反面、硬いことから血管内移動が困難であり、応力によるステントの永久変形が起こると、最悪の場合病変部からステントが移動したり、破壊したりする事がある。これに対し、Ti-Ni

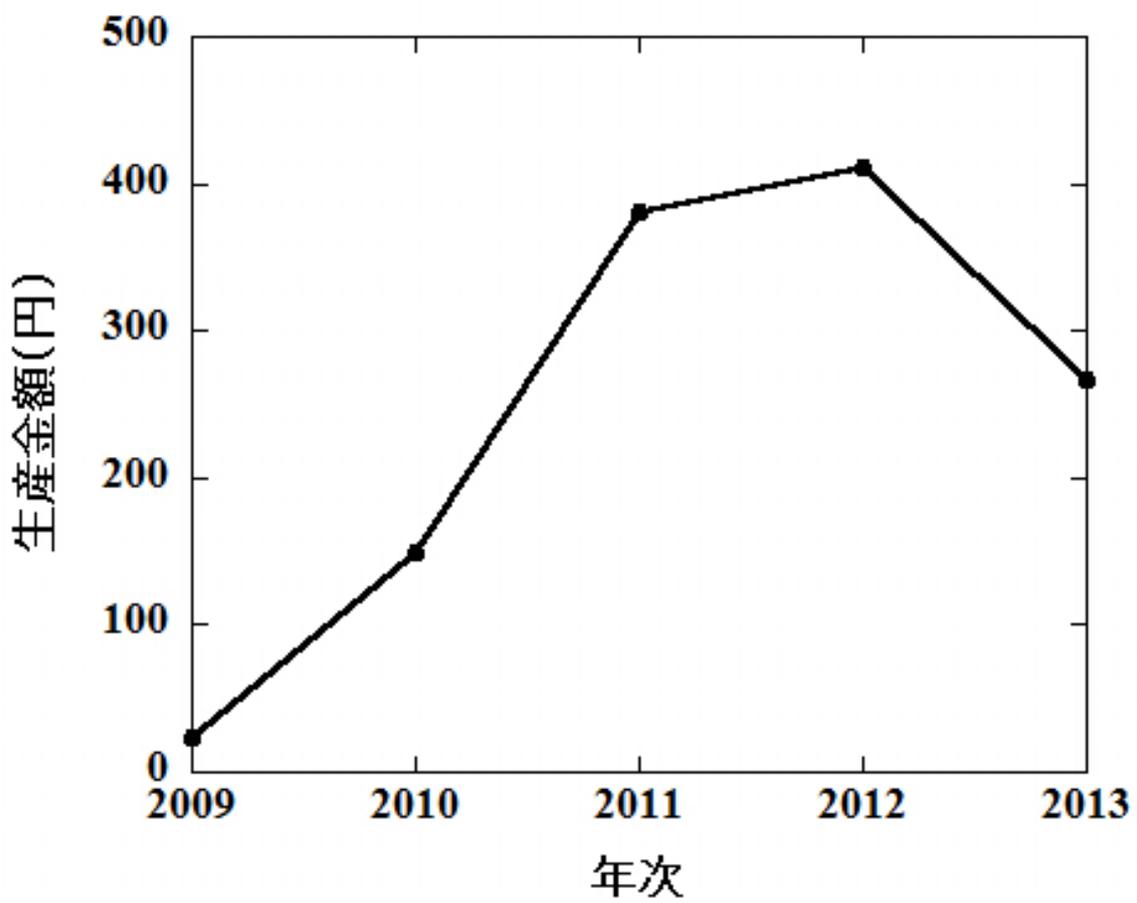


図 1-3 ステント生産金額¹³⁻¹⁷⁾

表 1-1 風船拡張型ステントと自己拡張型ステントの比較¹⁹⁾

ステントの種別	風船拡張	自己拡張
材料	ステンレス	超弾性 Ti-Ni
配置	風船拡張	鞘からの放出と自己拡張
利点	<ul style="list-style-type: none"> ・ 剛性 ・ 留置任意性 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 柔軟性 ・ 鞘が無い状態での輸送性
欠点	<ul style="list-style-type: none"> ・ 輸送性 ・ 塑性歪の蓄積による破壊の可能性 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 留置任意性 ・ 輸送時の鞘の必要性
適用部位	冠動脈, 腎臓動脈, 腸骨動脈	冠動脈, 大腿膝窩動脈, 腸骨動脈の一部

製は超弾性により柔軟性に優れる。一方、常に超弾性を示して、記憶させた形状に戻ろうとするため、輸送時は鞘が必要となる。これによりシステムが大型化し、柔軟性を損なうため、輸送が困難となり、抹消への到達性が悪くなる。以上の特性により、ステンレス製ステントは半径方向応力の必要な冠動脈、腎臓動脈などに利用され、Ti-Ni 製ステントは大腿膝窩動脈や、柔軟性が必要な頸動脈などの体表部の動脈に利用されている。

1-3-5 自己拡張型ステントにおける耐食性の懸念

自己拡張型ステントの原材料である Ti-Ni は、チタン合金の中では Ti の比率が非常に低いこともあって、耐食性の低下が指摘されている。例えば、貴金属と接触した際に電池的に反応するガルバニック腐食である²⁰⁾。

ステントは図 1-4 に示すとおり、X線造影マーカールを取り付けた状態で体内に留置される。この X線造影マーカールには、造影性の高い重金属の中でも生体適合性の高い Pt 等の貴金属および、Ta 等が用いられ、ステントに溶着、或いは機械的にかしめ付けられ装着される。

術上必要な X線造影マーカールであるが、Wiskirchen らによれば、X線造影マーカールを取り付けたことを原因としたステントの危険性が指摘されている²¹⁾。Wiskirchen らは、Ta マーカールを溶着させた Ti-Ni 製ステントにおいてマーカール近傍の電気化学的測定及び外観観察を行い、図 1-5 に示す Ti-Ni と Ta の間の溶着部を原因として低電位で腐食が進行したと考察している。

以上のように、医療機器としての使用上、Ti-Ni 合金には指摘される耐食性の問題点があるが、そのメカニズムはまだほとんど議論されていない。

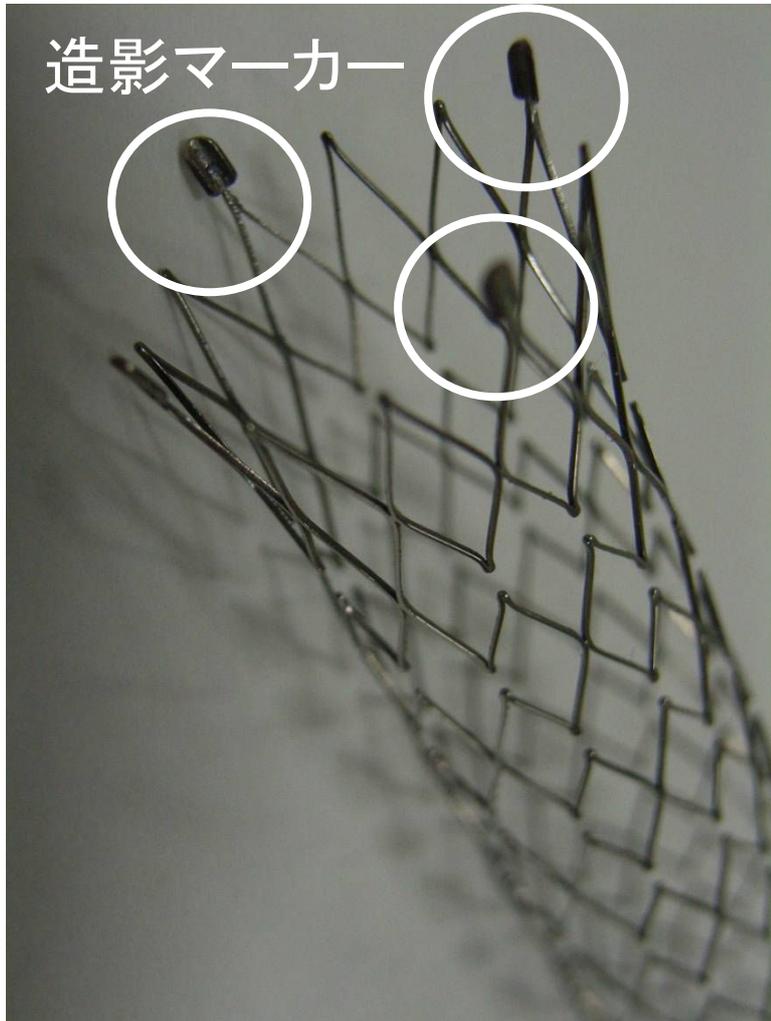


図 1-4 ステントに付属される X 線造影マーカ―

1 - 4 本研究の目的

本研究の目的は、第2章で後述する予歪効果に優れた Ti-Ni-Nb 合金の材料特性を明らかにし、その超弾性効果と予歪効果を利用することで、従来の自己拡張型ステントの弱点を克服した高機能自己拡張型ステントを開発することである。

本目的達成のために実施した研究の概略を、以下に示す。

第2章 Ti-Ni-Nb 合金の材料特性

- ・ Ti-Ni-Nb 合金のマルテンサイト変態及び力学的特性の組成・熱処理温度依存性の調査。
- ・ 超弾性 Ti-Ni-Nb 合金線材について、予歪印加に対する結晶構造・逆変態温度の変化及び逆変態後の超弾性特性の調査。
- ・ 耐食性及び、繊維芽細胞による直接接触法・細胞障害度による、生体適合性の評価。

第3章 医療用 Ti-Ni 合金線材の腐食メカニズムと耐食性改善

- ・ 医療用 Ti-Ni 合金の表面分析による酸化被膜の調査。
- ・ 生体内も技官協において、腐食が大きく進行する条件の調査と、改善方法の提示。

第4章 $\text{Ti}_{46.4}\text{Ni}_{47.6}\text{Nb}_{6.0}$ 合金を用いた高機能自己拡張型ステントの開発

- ・ Ti-Ni-Nb 合金の材料特性調査から得られた知見を基にした、ステント最適形状の設計。

- ・ステント模擬形状での力学的特性の調査。
- ・ステントキットの構築と動物実験による実用性の検証。

1-5 第1章の参考文献

- 1) 宮崎 修一, 佐久間 俊雄, 渋谷 壽一編, 形状記憶合金の特性と応用展開, シー エム シー (2001).
- 2) 大方 一三, 医療分野への応用 その1:形状記憶合金の医療への応用, 日本機械学会誌, **107**, 532-535 (2004).
- 3) 角田 方衛, 筏 義人, 立石 哲也, 金属系バイオマテリアルの基礎と応用, IPC (2000).
- 4) 厚生労働省, 平成 25 年度人口動態統計, (2014).
- 5) C. M. Christensen, M. E. Raynor, イノベーションへの解: 利益ある成長に向けて, 翔泳社 (2003).
- 6) 西山 善次, マルテンサイト変態 基本編, 丸善 (1971).
- 7) 須藤 一, 田村 今男, 西澤 泰二, 金属組織学, 丸善 (1972).
- 8) G. V. Kurdjumov, L. M. Utevskij, and R. Y. Entin 著, 西山善次監修, 江南和幸訳, 鉄鋼の相変態 マルテンサイト変態を中心として, アグネ技術センター (1983).
- 9) G. V. Kurdjumov, L. C. Khandros, On the “thermoelastic” equilibrium on martensitic transformation, Dokl. Akad. Nauk S.S.S.R. **66**, 211-214 (1949).
- 10) L. Kaufman, and M. Cohen, Thermodynamics and Kinetics of Martensitic Transformations, Progr. Met. Phys. **7**, 165-246 (1958).
- 11) 石川 昇治, 木梨 貞男, 三輪 学, 図解・最新特許にみる 形状記憶合金アイデア集, 工業調査会 (1987).
- 12) 木村 剛, PCI の変遷, 治療学, **37(2)**, 92-97 (2003).
- 13) 厚生省健康政策局編, 平成 21 年度薬事工業生産動態統計年報, (2010).

- 14) 厚生労働省医政局編, 平成 22 年度薬事工業生産動態統計年報, (2011).
- 15) 厚生労働省医政局編, 平成 23 年度薬事工業生産動態統計年報, (2012).
- 16) 厚生労働省医政局編, 平成 24 年度薬事工業生産動態統計年報, (2013).
- 17) 厚生労働省医政局編, 平成 25 年度薬事工業生産動態統計年報, (2014).
- 18) 市場調査レポート- 冠動脈ステントの世界市場, BCC Research, (2012).
- 19) T. J. Cleveland, P. Gaines, Stenting in Peripheral Vascular Disease. Hosp Med, **60(9)**, 630-632 (1999).
- 20) R. Venugopalan, C. Trapanier, CORROSION OF NITINOL, Proceedings of the Int'l Conference on Shape Memory and Superelastic Technologies (SMST-2000), 261-270 (2000).
- 21) J. Wiskirchen, R. Venugopalan, A. D. Holton, C. König, U. Kramer, J. Trübenbach, G. Tepe, C. D. Claussen, St. H. Duda, Radiopaque Markers in Endovascular Stents - Benefit and Potential Hazards, Fortschr. Röntgenstr. **175**, 484-488 (2003) .

第2章 Ti-Ni-Nb合金の材料特性

2-1 背景

2-1-1 予歪効果¹⁾

予歪効果とは形状記憶合金に予歪を加えた際、逆変態温度が上昇し、変態ヒステリシスが増加する現象のことである。予歪効果はTi-Ni合金²⁾、CuAlNi単結晶³⁾、Ti-Ni-Nb合金³⁻⁸⁾などで観察されるが、とくにTi-Ni-Nb合金の予歪印加量に対する逆変態温度の増加は大きい。図2-1³⁾にTi-Ni-Nb合金のTEM写真を示す。本合金の特徴として、TiNi-matrixに対し、Nbの大部分がβ相として析出する。このNb粒は、TiNi-matrixと比較して非常に柔らかく⁹⁾、予歪で導入された歪エネルギーを、Ti-Ni相に優先してNb粒表面に蓄積させる。Ti-Ni合金の予歪効果はTi-Ni相に導入された塑性歪に起因するが、Ti-Ni-Nb合金の場合、Nb粒界面に導入された歪エネルギーが効果的にマルテンサイト相を安定化させるため、逆変態温度がTi-Ni2元合金よりも上昇する³⁾。

Ti-Ni-Nb合金は、予歪効果を利用したパイプ継ぎ手への応用が図られてきた。そのため形状記憶効果と予歪効果に関する研究は盛んであり、先行研究も多い。しかし、今まで実用用途がなかったためか、超弾性特性を有する状態での予歪効果に関する報告はほとんどない。

本章では、Ti-Ni-Nb合金の変態特性、予歪効果、応力歪特性及び生体適合性を調査することで、Ti-Ni-Nb合金の医療材料としての可能性を報告する。

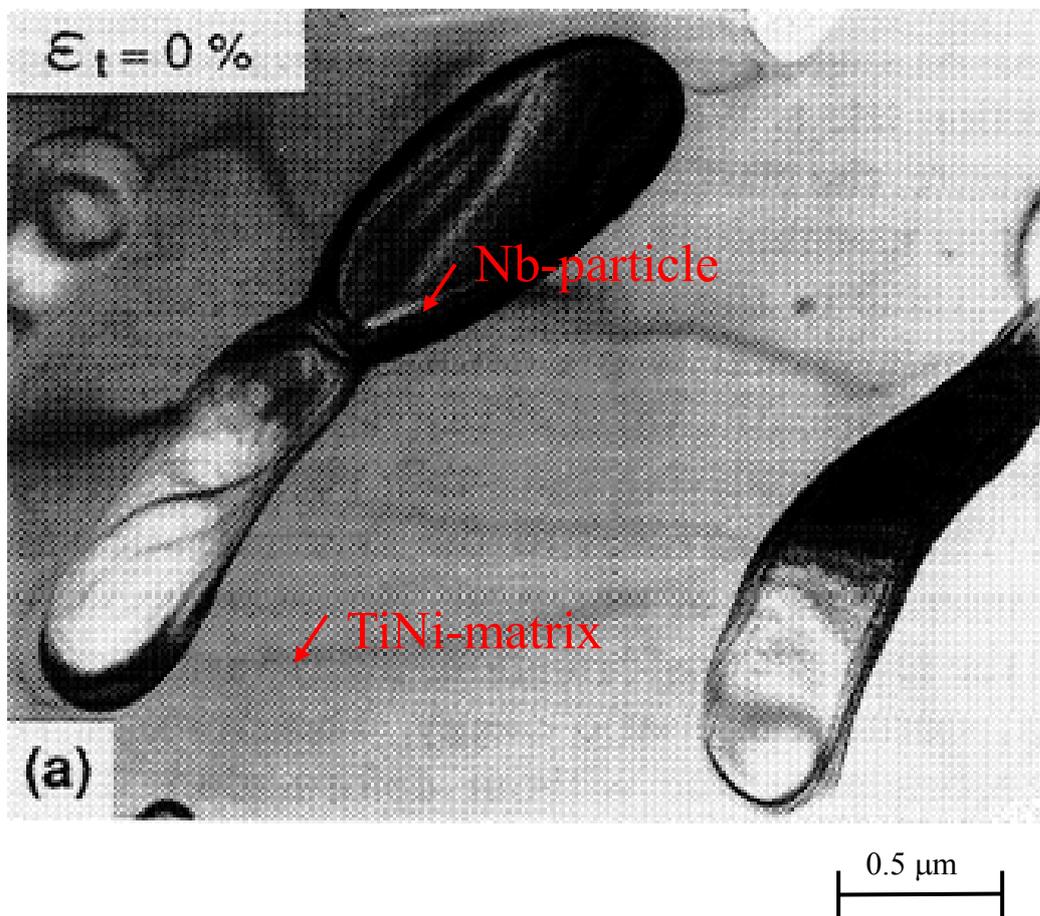


図 2-1 Ti-Ni-Nb 合金の TEM 写真³⁾

2-2 実験方法

2-2-1 試料作製

本研究で用いられる Ti-Ni-Nb 合金線材は NEC / TOKIN 社より供与されたものである。表 2-1 にその製造プロセスを示す。

i) 溶解工程

原料にスポンジチタン、電解ニッケル、金属ニオブを使用し、決定した配合をデジタル天秤で秤量して、黒鉛坩堝に挿入した。原料を挿入した黒鉛坩堝を 3 kg 高周波溶解炉のワークに装着して、溶解炉のチャンバーを真空引きする。水冷したワークに高周波電圧を加え、原料を真空中で溶解する。溶解した湯は坩堝を傾けて鑄型に注ぎ込み、凝固させる。温度が低下したら真空を破り、鑄型からインゴット（約 50×50×180 mm）を取り出した。

ii) 熱間プレス工程

重油炉で 900 °C 以上にインゴットを加熱し、プレス機で約 25×25×700 mm に熱間加工を行った。熱間プレスによる加工性は Ni / Ti 比と Nb 添加量に依存せず、Ti-Ni 合金と同様に良好であった。熱間プレス加工材をスウィンググラインダーで表面のバリやキズを削り落とした。

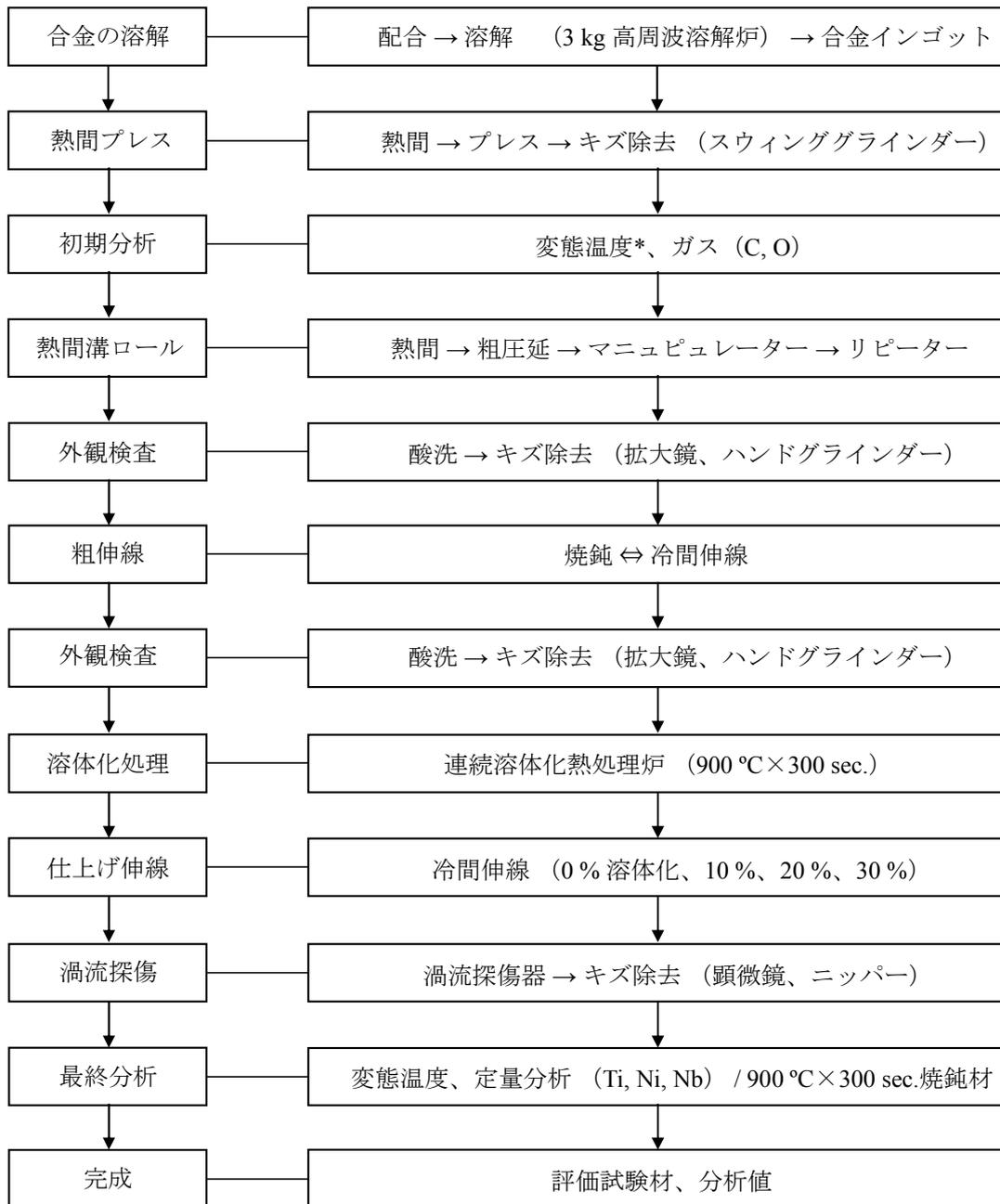


表 2-1 Ti-Ni-Nb 線材の製造プロセス

iii) 分析工程

25×25×L の熱間プレス加工材から分析用にテストピースを採取し、ガス分析 (C, O) と DSC (Differential Scanning Calorimetry : 示差走査熱量計) を用いて変態温度を測定した。変態温度はテストピースを 900°C×5 min. の溶体化処理を施して測定した。

iv) 熱間溝ロール工程

キズ取りした約 25×25×700 mm の熱間プレス上がり材を 900°C 以上に加熱し、粗圧延、マニピュレーター、リピーターの工程を経るロール加工を行い、φ 7.8 のコイル材を得た。熱間溝ロールによる加工性は前述の熱間プレス同様に良好であった。

v) 外観検査

φ 7.8 のコイル材は酸洗して表面の黒皮 (酸化スケール) を除去し、蛍光灯付き拡大鏡で外観検査を行い、バリやキズはハンドグラインダーで除去した。

vi) 粗伸線加工

φ 7.8 のコイル材は時効熱処理または溶体化熱処理と、冷間伸線加工を約 70 回繰り返し、φ 1.5 のワイヤーを得てボビンにリコイルした。途中でワイヤーを酸洗してキズ検査を行い、キズのある部分はハンドグラインダーでキズの除去

を実施した。なお本コイルの冷間伸線加工は、Ti-Ni 2 元系合金の場合と異なり困難であった。その理由は以下のとおりである。

Ti-Ni 合金の冷間加工は低応力で塑性変形可能なマルテンサイト相下で行うことが通常である。Ti-51 at.% Ni などの Ni 過剰 Ti-Ni 合金の場合、溶体化処理材は室温で母相を示すが、500 °C 近傍で時効熱処理することにより逆変態温度を上昇させ、室温でマルテンサイト相とすることができる。

しかし、Ti-Ni-Nb 合金は前期時効による逆変態温度上昇が認められないため、マルテンサイト相下での冷間伸線加工はできない。そのため 1 パスごとに 700°C ごとに溶体化処理（焼き鈍し処理）して伸線加工を行い、Ti-Ni 合金では約 30 パスの連続伸線加工で ϕ 1.0 まで細線化した工程を、Ti-Ni-Nb 系では（溶体化処理 → 伸線加工）を約 70 回繰り返すことにより、 ϕ 1.00、 ϕ 1.05、 ϕ 1.12 及び ϕ 1.20 までの 4 種類に細線化した。

vii) 外観検査

伸線加工途中の ϕ 2.2 材で酸洗して表面の黒皮（酸化スケール）を除去し、蛍光灯付き拡大鏡で外観検査を行い、バリやキズはハンドグラインダーで除去した。

viii) 溶体化処理

4 種類の径まで細線化した形状記憶合金ワイヤーについて、900°C × 5 min. の溶体化処理を行った。

ix) 仕上げ伸線加工

φ 1.0 のワイヤーは溶体化処理材とし、φ 1.05、φ 1.12 及び φ 1.20 の 3 種類のワイヤーは、冷間仕上げ伸線加工によりすべて φ 1.0 まで細線化した。これにより冷間加工率が 0、10、20 及び 30 % の 4 種類のワイヤーを作製した。

x) 渦流探傷

φ 1.0 の 4 種類の製品ワイヤーは渦流探傷機によりキズ検査を行い、キズのあ
る部位は、切断除去した。

x i) 分析

φ 1.0 の製品ワイヤーから分析用にテストピースを採取し、プラズマ発光分析
(ICP : Inductively Coupled Plasma Spectrometer) による成分定量分析と DSC によ
る変態温度測定を行った。

2 - 2 - 2 変態温度の決定

2 - 2 - 2 - 1 DSC 測定¹⁰⁾

DSC は (株) セイコー電子工業製 DSC220、DSC6200 を用いた。加熱・冷却
速度は 10 °C・min.⁻¹ とした。DSC の測定結果より、ベースラインと曲線の最大
勾配の交点をそれぞれマルテンサイト変態開始温度 (M_s)、マルテンサイト変態

終了温度 (M_f)、逆変態開始温度 (A_s)、逆変態終了温度 (A_f) と定義した。

2 - 2 - 2 - 2 熱膨張測定¹¹⁾

熱膨張測定は、NETZSCH 社製 DIL402C 熱膨張測定装置を用いて行なった。試料サイズは $\phi 1.0 \times$ 長さ 14.750 mm である。-30 °C から 110 °C まで加温し、-100 °C まで冷却後、110 °C まで再加熱して測定した。

2 - 2 - 3 応力歪特性の評価¹⁰⁾

応力歪特性は、引張試験機 ((株) オリエンテック製 テンシロン RTA-1T 型) を用いて行なった。試験温度は、室温及び 37°C (生体温度)、評点間距離は 50 mm、歪速度はクロスヘッドスピードで $0.5 \text{ mm} \cdot \text{min}^{-1}$ とした。サイクル試験は、一定量の歪を加えては一旦除荷を繰り返し、2 %、4 %、6 %・・・と歪量を 2 %ずつ増加させて繰り返し測定した。

曲げ試験は、評点間 20 mm で 5 mm まで押し込んで測定を行なった。

2 - 2 - 4 細胞培養試験^{12, 13)}

細胞毒性試験は、医療用具の特性を簡便に検出できる優れた試験方法であることから、わが国のガイドラインのみならず、ISO10993 及び諸外国のガイドラインで、ほとんどの医療用具類に関して細胞毒性試験の実施が推奨されている。培養試験で用いる細胞の培養法及び、本研究で選択した直接接触法による細胞適合性調査法について解説する。

2 - 2 - 4 - 1 滅菌¹²⁾

培養環境へのカビ、酵母、微生物やマイコプラズマなどの混入 (contamination : コンタミ) を防ぐためには、あらかじめ、培養に用いるガラス機器、プラスチック容器および金属製品などを以下の方法で滅菌しておくことが必要不可欠である。いかに本研究で行った3種類の滅菌方法について述べる。

i) 乾熱滅菌

乾熱滅菌の定義は、180 °C、1時間以上の滅菌操作のこと¹²⁾を言う。ガラス (ピペットなど)、金属製品 (ピペット容器など) は乾熱滅菌を行う。また、乾熱滅菌可能なプラスチック製品も乾熱滅菌する。

埃などの混入を防ぐため、滅菌対象物は、容器に入れるか、アルミ箔で包み、密閉環境を維持できる状態で滅菌する。室温まで冷却された後、埃の入らないクリーンベンチ内などに移す。

ii) 高圧蒸気滅菌 (オートクレーブ)

オートクレーブとは 121 °C、15分以上の高圧蒸気滅菌操作のことである¹²⁾。乾熱滅菌できないプラスチック製品や、液体などはオートクレーブする。

被滅菌物は、ガラス瓶中や、密閉容器など、高圧蒸気を浴びない状態で滅菌する。オートクレーブ内の水は、水位センサの反応できる清浄な水道水を用い、一部超純水などで割る。水は適度に交換し、劣化させないようにする。

iii) 濾過滅菌

熱に耐えられない液体（重曹水、Trypsin - EDTA、EDTA - PBS など）は、濾過滅菌する。バクテリアやカビなどは除去できるが、細胞壁の無いマイコプラズマなどは、フィルターを通過するため、万全な方法ではない。

2 - 2 - 4 - 2 CO₂ インキュベーター¹⁴⁾

CO₂ インキュベーターは、細胞を培養させる恒温密閉型の容器である。普通、37 °C、5 %CO₂ 濃度一定で使用する。庫内の湿度は最下段に水を置いておく。この水は、カビや微生物の温床になりやすいため、滅菌水を用い、1 週間毎に交換したり、パラヒドロキシ安息香酸メチルエステル（防カビ効果を有する）を溶け切らない程度に添加するのが望ましい。

2 - 2 - 4 - 3 細胞の凍結保存^{14, 15)}

細胞培養試験において、細胞を凍結保存する事は、不慮の汚染による全滅の危険や、培養の負担を軽減し、円滑な細胞の運用を図るために行う。

細胞及び外側の水溶液（培地など）を凍結する際、通常その水溶液が先に凍る。冷却速度が遅ければ細胞内部の水は脱水され、細胞の良好な凍結保存ができる（細胞外凍結）。しかし脱水が進まない内に細胞を急冷すると、細胞内で氷の結晶が成長し、機械的に細胞構造が破壊されるため致命的である（細胞内凍結）。逆に、1000 K・s⁻¹ 以上の急冷では、非晶質化または、氷晶が形成されても小さいため理想的な凍結であるが、実用的な方法ではない。

そのため、ジメチルスルフォキシド (DMSO) を主成分とする凍結防御剤 (商品名: セルバンカー) を加え、氷晶の生成と成長を抑制させることにより、細胞の復帰後の生存率を向上させる方策がとられている。本研究でもセルバンカーを用いて細胞を凍結保存した。

2 - 2 - 4 - 4 L929 細胞の培養法

本研究で用いたマウス線維芽組織由来 L929 細胞の培養法について説明する。

i) 培地

L929 細胞の培地として、0.94 wt. % イーグル MEM 培地に、牛胎児血清 (FBS)、3 wt. % L-グルタミン水溶液及び 7 wt. % 炭酸水素ナトリウム水溶液及びをそれぞれ、8.62 vol. %、0.86 vol. % 及び 4.31 vol. % になるように添加したものを用了。

ii) 細胞の継代

培養環境、培地を制御して細胞を培養することで、フラスコ内は一定期間を経て細胞で埋め尽くされた飽和状態 (コンフルエント) となる。これ以後、細胞は死滅し始めるため、細胞の一部を新しい培地に移して培養を継続させる必要がある。これを継代というが、具体的には 0.25 % Trypsin - 0.05 % EDTA を用いて細胞をフラスコより剥がし、4°C、600 rpm で 10 分間遠心分離して細胞を分離し、新たなフラスコに分けて播種した。

2 - 2 - 4 - 5 直接接触法

金属を細胞に接触させる環境で細胞を培養すると、陰性の材料では細胞の培養に殆ど影響を与えないが、陽性を示す材料を含有する状態で培養すると、細胞の培養が抑制されたり減少したりする。今回は直接接触法により、金属系インプラント材料の細胞適合性を評価した。

細胞はあらかじめコンフルエントの状態に培養しておいた L929 細胞 ($2000 \text{ 個} \cdot \mu\text{l}^{-1}$) を用いる。50 μl の L929 細胞の培養液及び 1 ml のイーグル MEM・子牛血清培地を、ピペットマンを用いて正確に計り取り、直径 2.15 cm の皿上に播種して培養を開始する。陰性材料がステンレス 316 L、陽性材料が純 V、実験試料は $\text{Ti}_{46.4}\text{Ni}_{47.6}\text{Nb}_{6.0}$ を 400°C で 1 時間熱処理したものを用いる。さらには参考として金属を混入しない状態の皿も用意した。この 4 種類の培養皿を、培養の早い皿がコンフルエントになるまで培養した。

細胞計測はフックスローゼンタール盤を用いて 3 回計測し、その平均値を培養された細胞数とした。

2-2-4-6 細胞障害度

培養フラスコに金属材料を溶出させた金属イオン液を添加すると細胞増殖が抑制される。この抑制度合を細胞障害度として細胞適合性を評価した。

金属材料試料は、 $Ti_{46.4}Ni_{47.6}Nb_{6.0}$ 、比較材料としてステンレス 316L 及び Ti-Ni 合金を用い。アノード分極測定装置を用いて金属イオンとして原液となる溶出液を作製した。溶出量で金属イオン濃度を把握した原液を、希釈することで各添加量とした。

2-2-5 アノード分極測定¹⁶⁻¹⁷⁾

試験溶液（擬似体液）は、体内環境を模擬した溶液として、PBS（Phosphate Buffered Saline = カルシウム及びマグネシウムを含まないリン酸緩衝生理的塩類溶液）を用いる。これは、TAKARA BIO INC.製の塩化ナトリウムを 800 mg、塩化カリウムを 20 mg、リン酸一水素ナトリウム(無水)を 115 mg、リン酸二水素カリウム(無水)を 20 mg それぞれ含む PBS（この S は Salts）Tablets を 100 ml の超純水(DDW : Distilled Distilled Water)に溶かした溶液（pH 7.35~7.65）のことである。一回の試験で、試験溶液は 600 ml 用いた。

試料が線材であるため、JIS 規格¹⁶⁾にあるような平板状の金属片を樹脂で覆って試料とすることはせず、直接線材を試験溶液に浸漬させて実験を行なう。そのため、気・液状態を問わず試験溶液が触れることが危惧される配線部分では、試料極の配線として Pt ワイヤを用いて、測定に影響が出ないように配慮した。実験の際、試料が腐食した際にも、Pt ワイヤ配線は、全く腐食していない。対極には Pt 電極を用い、ガラスフィルターを隔てて試料室と対極室を分離

する。試験溶液のバブリングは行なわなかった。参照電極として、塩化カリウム・塩化銀・銀電極を用いた。塩化カリウム溶液は 70 °C 程度で超純水に飽和させて作製している。参照電極は KCl 寒天（和光純薬製）塩橋及びルギン菅の液橋を通して、試料室と繋がっている。

試験片の初期表面状態の再現性が分極曲線の再現性に影響を与えるため、表面のカソード処理を行なって表面酸化皮膜をできるだけ還元溶解した。JIS 規格¹⁶⁾の例に従い、ステンレス鋼は-0.7 V で 5 min.行い、Ti 系及び Ti-Ni 系合金は-1.0 V で 5 min.行なった。尚、PBS のような弱アルカリ性溶液通での測定では、カソード処理によって酸化皮膜を除去することが困難となるため、カソード電位で 5 min.保持し、自然浸漬電位で 5 min.保持して、再度カソード電位で 5 min.保持した後、カソード電位より測定を開始した。

測定速度は 20 mV・min.⁻¹ である。試料は静止させた状態で試験を行なった。試験温度は室温（15～25°C）で行なった。

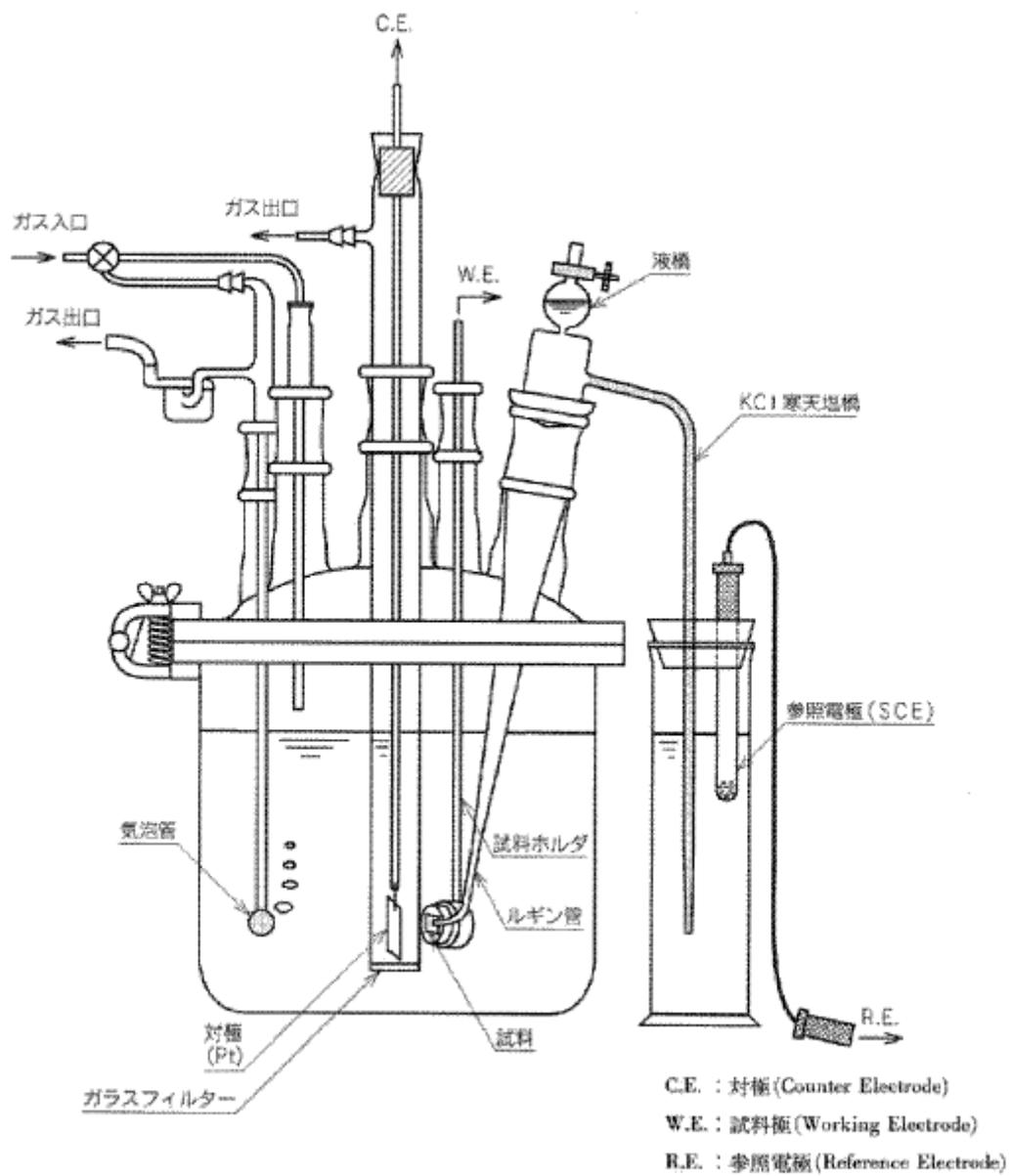


図 2-2 アノード分極測定装置の一般的な構成¹⁶⁾

2-3 結果及び考察

2-3-1 Ti-Ni-Nb 合金の変態温度及び応力歪特性

2-3-1-1 組成依存性

図 2-3 に逆変態温度の Nb 添加量依存性を示す。Ni / Ti = 1.000 の一定で、熱処理温度は 900°C × 5 min. である。He ら⁸⁾ の組成分析によると、添加量が 3% 程度までは、Nb は析出よりも TiNi マトリックス相に固溶する傾向にある。Nb 添加初期(3%程度)において変態温度の低下が大きいのは析出ではなく TiNi マトリックス相に固溶したためと推察される。3%以上 Nb 添加した際も変態温度は低下するが、β-Nb として析出するため少ない Nb 添加量の合金と比較してその低下は緩やかであり、さらに 10%以上添加すると変態温度が収束し安定する傾向にある。

図 2-4 に逆変態温度の Ni / Ti 比依存性を示す。Nb 添加量は 6% で、熱処理温度は 900°C × 5 min. である。化学量論組成からずらしたこと、後に図 2-19 に示す X 線構造解析において、Ni-rich の析出物のピークが見られることより、変態温度が低下するものと思われる。

2-3-1-2 熱処理温度依存性

2-3-1-1 より、予歪効果を向上させるにはβ-Nb を析出させる必要があるため、3%以上の Nb を添加しなければならないことがわかる。しかしながら、Nb を析出させると形状記憶特性を示す TiNi マトリックス相の体積分率が必然的に下が

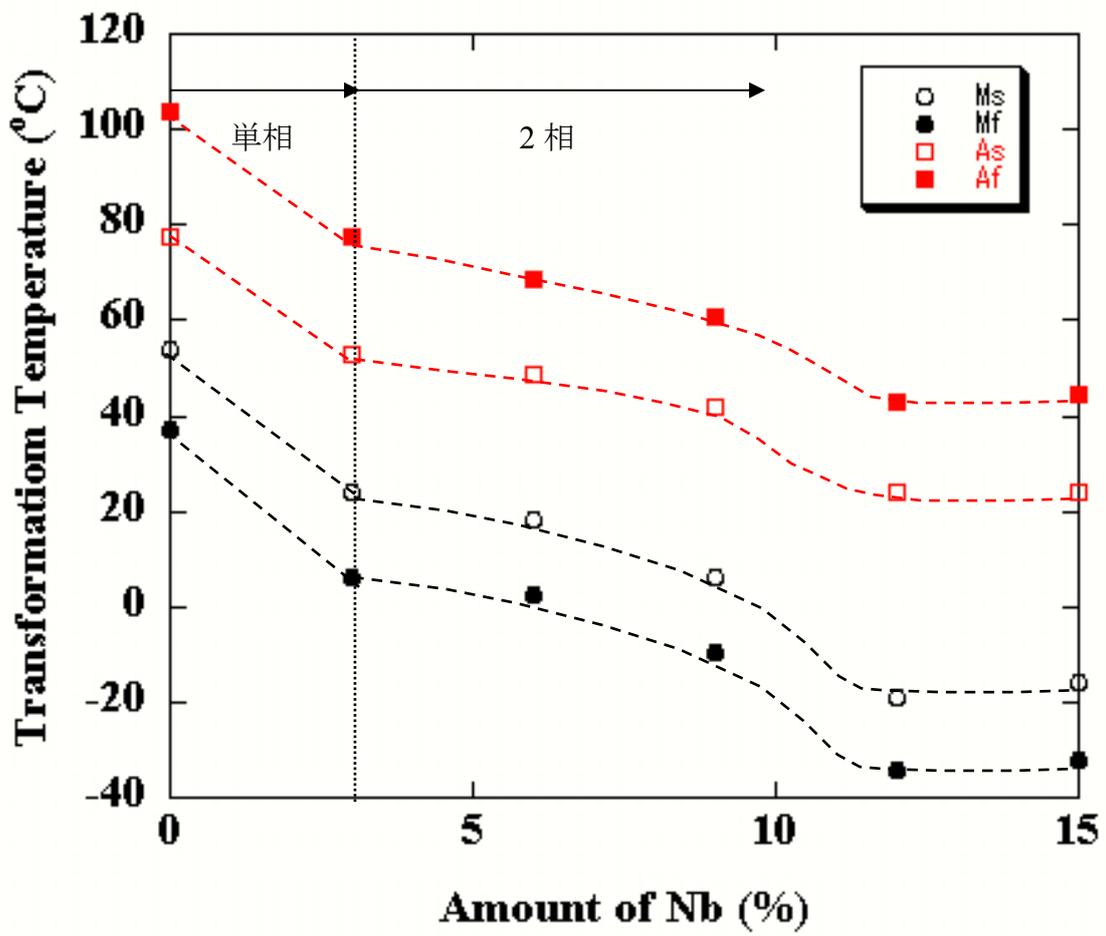


図 2-3 Ti-Ni-Nb 合金の変態温度の Nb 添加量依存性

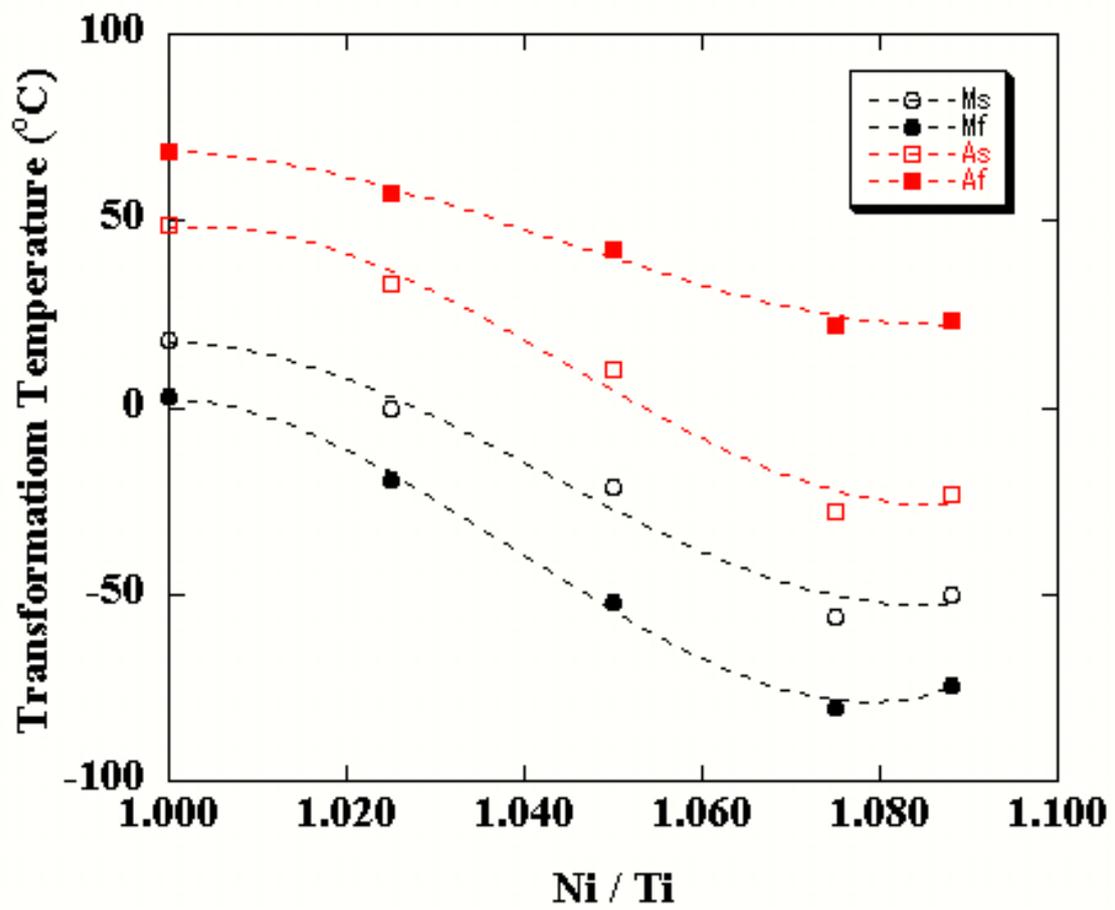


図 2-4 Ti-Ni-Nb 合金の変態温度の Ni/Ti 比依存性

ることから、超弾性特性の劣化が懸念される。以上の理由より Nb 添加量を、9 % の先行研究³⁻⁹⁾よりも少し低い6 %で固定した。

図 2-5 に Ti-Ni-Nb(Ni / Ti = 1.000, Nb = 6.0)の逆変態温度の熱処理温度依存性を示す。時効熱処理時間は1時間である。本組成の逆変態温度は400℃時効のときも体温(37℃)以下で変態が完了しない。

図 2-6 に Ti-Ni-Nb(Ni / Ti = 1.025, Nb = 6.0)の逆変態温度の熱処理温度依存性を示す。400℃及び500℃時効のときの逆変態温度は体温以下で変態を完了している。

図 2-7 に Ti-Ni-Nb(Ni / Ti = 1.050, Nb = 6.0)の逆変態温度の熱処理温度依存性を示す。500℃時効のときの逆変態温度は体温以下で変態を完了している。

図 2-5~2-7 に共通して、最も低い熱処理温度未満の DSC 測定ではピークがブロードとなり、変態温度を同定できなかった。加工歪が十分に回復しないためと推察する。

以上の結果から、時効熱処理により逆変態温度を体温以下にすることができる Ti-Ni-Nb(Ni / Ti = 1.025, Nb = 6.0)及び Ti-Ni-Nb(Ni / Ti = 1.050, Nb = 6.0)の組成の線材に本用途への適性がある。

2 - 3 - 1 - 3 応力歪特性

Ni/Ti 比を変えたときの応力歪曲線を、図 2-6~2-8 に示す。試験温度は、すべて室温(約20℃)であり、Ti-Ni-Nb(Ni / Ti = 1.000, Nb = 6.0)の400℃時効した線材は超弾性を示さない(図 2-8)が、Ti-Ni-Nb(Ni / Ti = 1.025, Nb = 6.0)の400℃時効した線材(図 2-9)では、プラトー領域が存在する歪み印加量8 %までは、残留歪み量が2 %以下の超弾性を示す。印加歪み量が10 %を超える

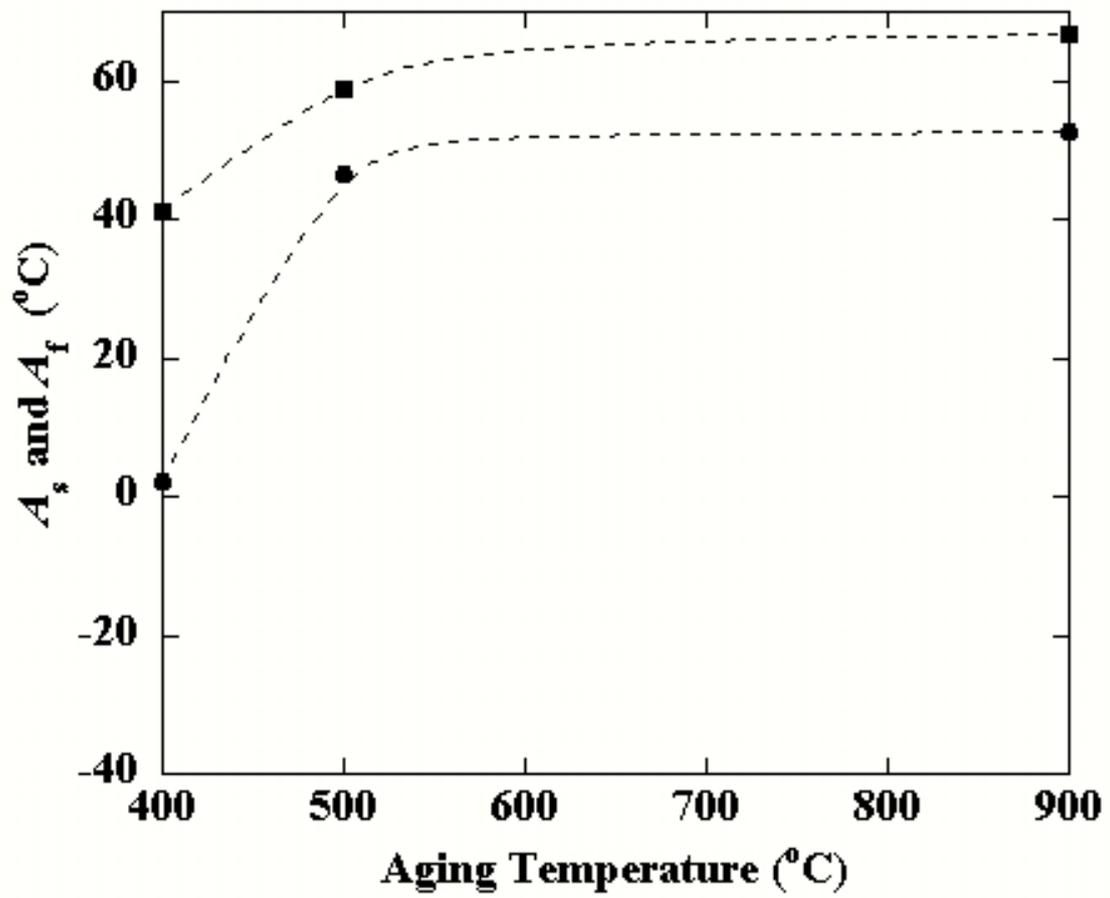


図 2-5 Ti-Ni-Nb(Ni / Ti = 1.000, Nb =6.0)の逆変態温度の熱処理温度依存性

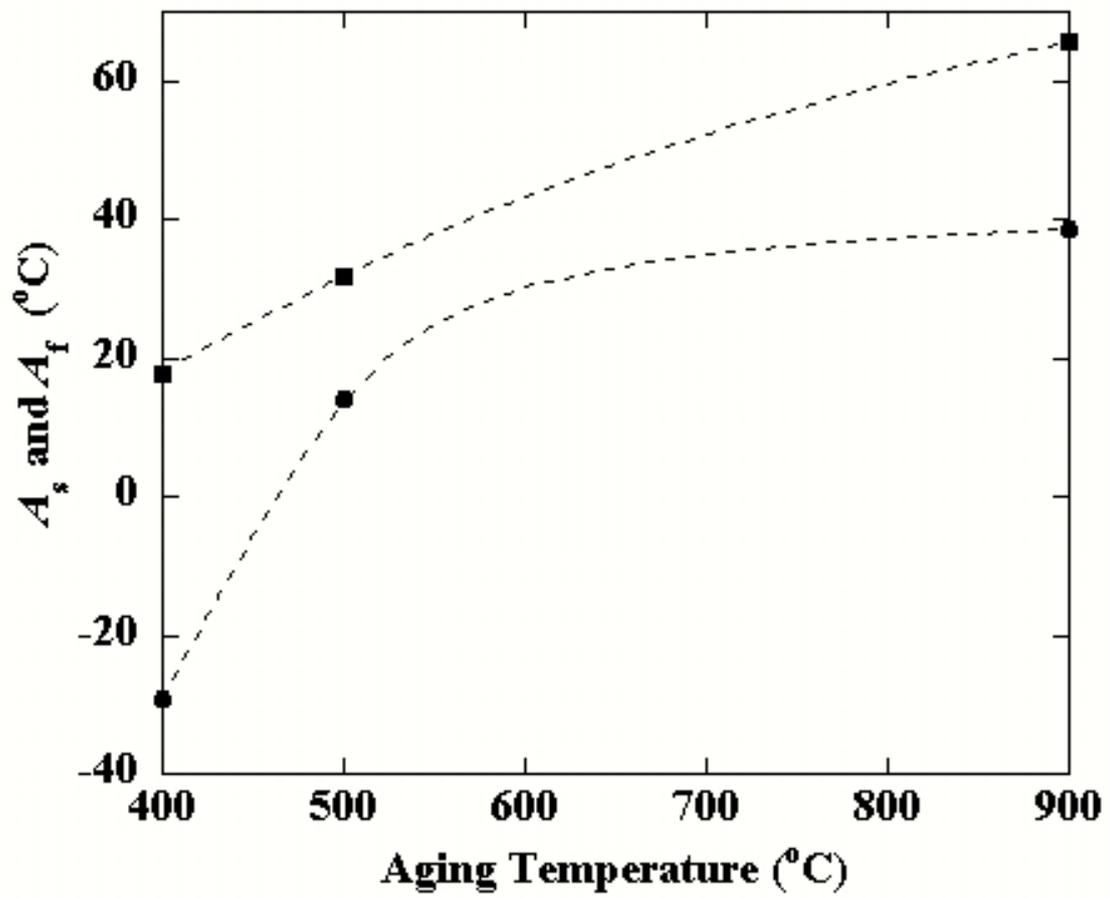


図 2-6 Ti-Ni-Nb(Ni / Ti = 1.025, Nb =6.0)の逆変態温度の熱処理温度依存性

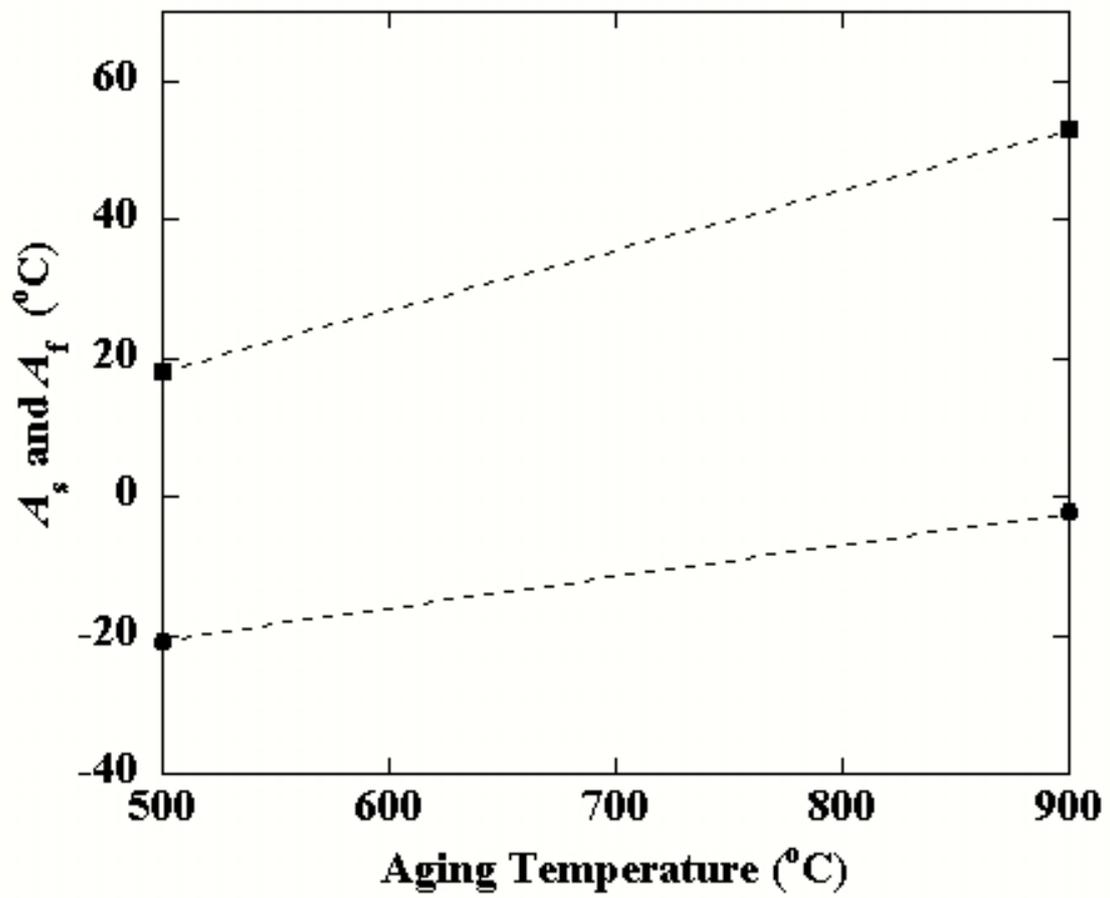


図 2-7 Ti-Ni-Nb(Ni / Ti = 1.050, Nb =6.0)の逆変態温度の熱処理温度依存性

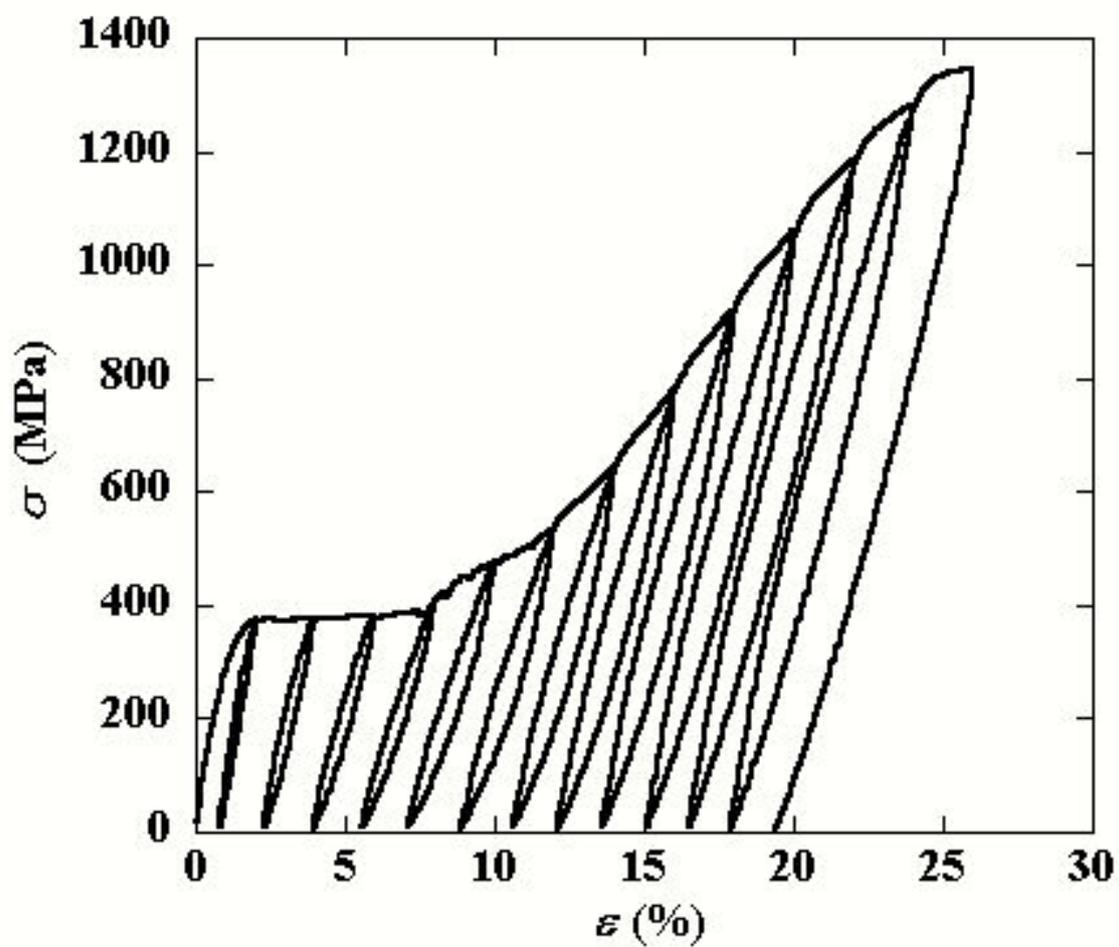


図 2-8 Ti-Ni-Nb(Ni / Ti = 1.000, Nb = 6.0)の室温引張試験 (時効温度 400 °C)

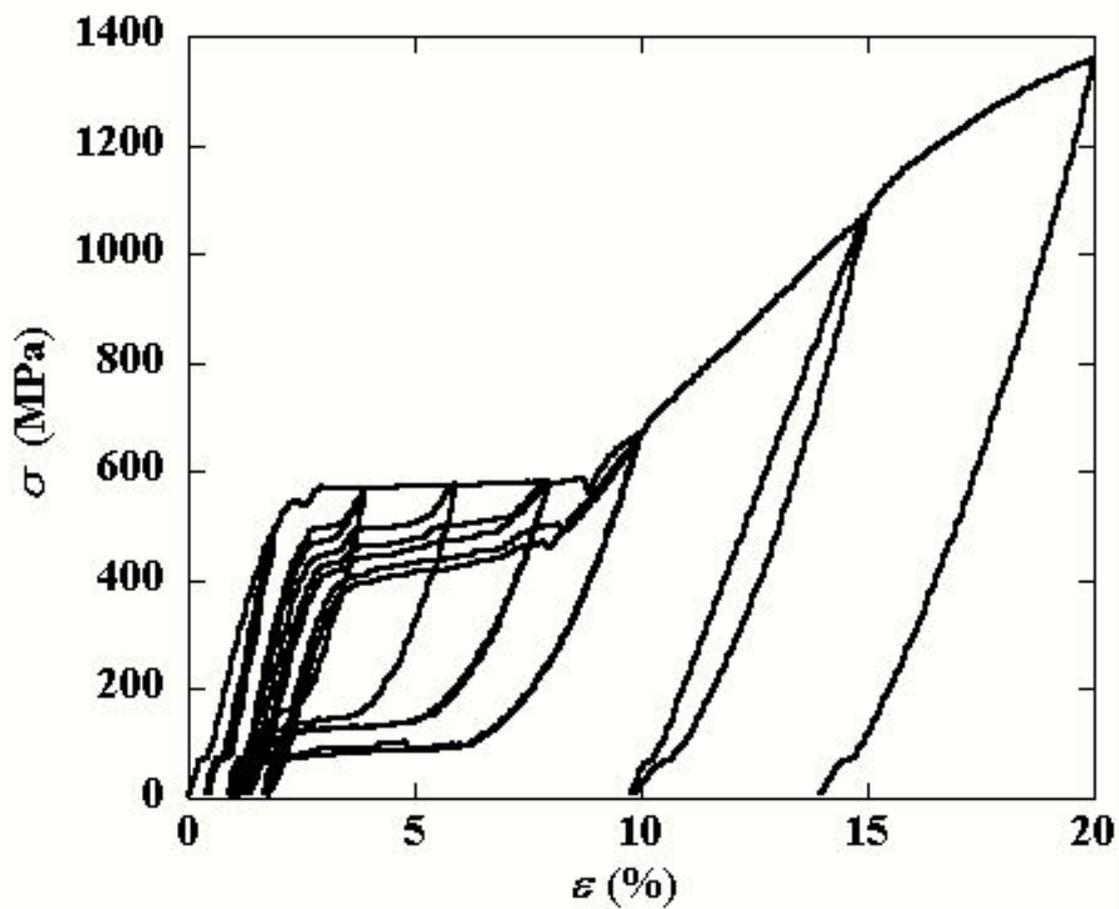


図 2-9 Ti-Ni-Nb(Ni / Ti = 1.025, Nb = 6.0)の室温引張試験 (時効温度 400°C)

と、予歪み効果により超弾性が無くなり、マルテンサイト相が残留するようになる。また、15 %を超えると、挙動が線形的でなくなることから、TiNi マトリックス相にも塑性ひずみが導入されていると考えられる。

Ti-Ni-Nb(Ni / Ti = 1.050, Nb = 6.0)は、400°C時効した線材が、10 %印加時に残留歪が2 %以下の超弾性を示すが、500°C時効した線材は室温では回復応力が低い(図 2-10)。

2-3-1-4 管材の外観

図 2-11 及び 2-12 に、Ti-Ni-Nb 合金管材の加工外観を示す。Ni / Ti 比が増加するにつれて、管材に見られる皺状の傷が大きくなっている。特に内面は、Ni / Ti = 1.025 の材料までは比較的良好であるが、Ni / Ti = 1.088 のものは傷が顕著である。Ni / Ti = 1.050 の管材に関するデータは無いものの、外面の状況から Ni / Ti 比が増加するにつれて表面状態が劣化しているので、Ni / Ti = 1.025 より悪化するのとは免れないと思われる。

2-3-1-1~2-3-1-4 の結果を表 2-2 にまとめた。以上を勘案して総合的に判断した結果、Ni / Ti = 1.025, Nb = 6.0 の材料、つまり $\text{Ti}_{46.4}\text{Ni}_{47.6}\text{Nb}_{6.0}$ の組成で 400°C-1 hour の熱処理を行なった材料に特化して、以降のステント実用化のための実験を行なうこととした。

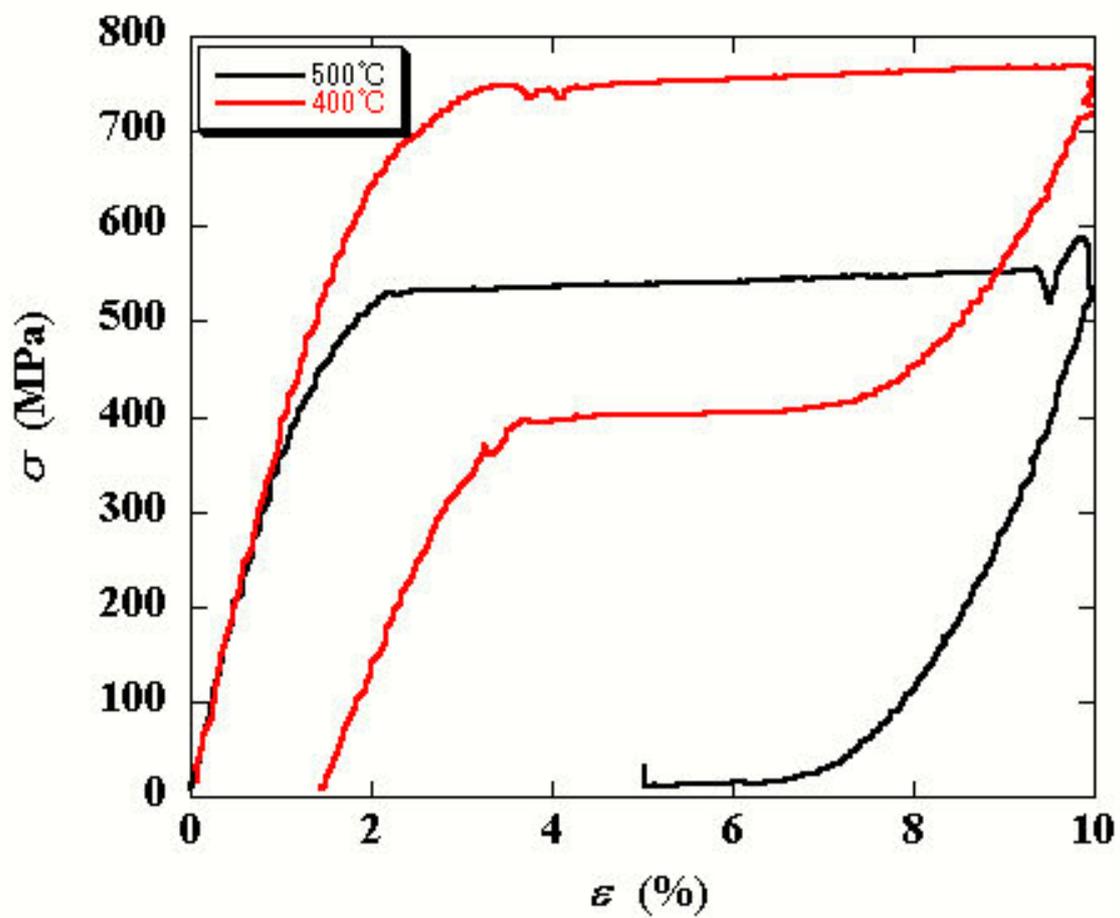
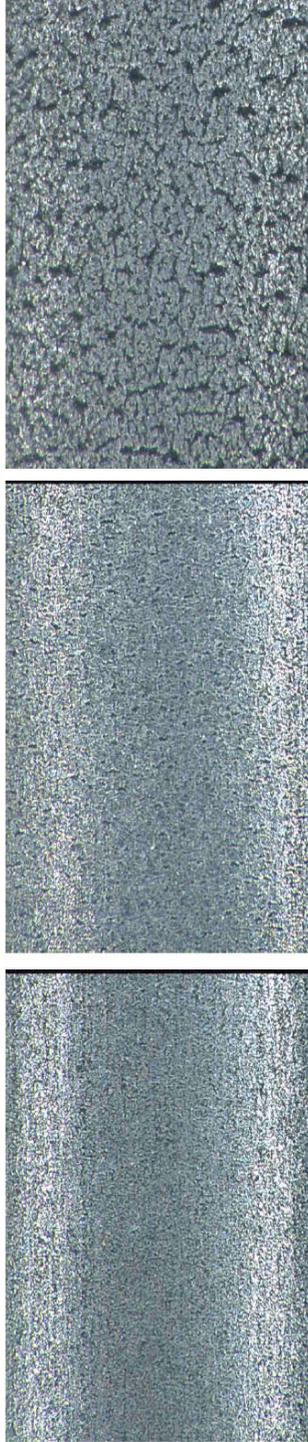


図 2-10 Ti-Ni-Nb(Ni / Ti = 1.050, Nb = 6.0)の室温引張試験

上段150倍



下段 50倍



組成No.3 K6614-k157

Ni/Ti	Ni	Ti	Nb
1.000	47.000	47.000	6.0

組成No.7 K6616-k159

Ni/Ti	Ni	Ti	Nb
1.025	47.580	46.420	6.0

組成No.10 K6618-k161

Ni/Ti	Ni	Ti	Nb
1.088	48.981	45.019	6.0

図2-11 Ti-Ni-Nb合金管材の内面写真(8.1mm×7.0mm)

上段150倍



下段 50倍



組成No.3 K6614-k157

Ni/Ti	Ni	Ti	Nb
1.000	47.000	47.000	6.0

組成No.7 K6616-k159

Ni/Ti	Ni	Ti	Nb
1.025	47.580	46.420	6.0

組成No.10 K6618-k161

Ni/Ti	Ni	Ti	Nb
1.088	48.981	45.019	6.0

図2-12 Ti-Ni-Nb合金管材の外表面写真(8.1mmx7.0mm)

表2-2 Ti-Ni-Nb合金の材料選択

組成 特性	Ni / Ti = 1.000, Nb = 6.0	Ni / Ti = 1.025, Nb = 6.0	Ni / Ti = 1.050, Nb = 6.0	Ni / Ti = 1.088, Nb = 6.0
室温の結晶構造 (400 °C時効時)	M+A	A	A	A
超弾性特性 (室温)	示さない	示す	示す	引張不可
管材加工性	良好	良好	—	不良

2 - 3 - 2 $\text{Ti}_{46.4}\text{Ni}_{47.6}\text{Nb}_{6.0}$ 合金線材の予歪効果及び超弾性²¹⁾

2 - 3 - 2 - 1 予歪効果

図 2-13 に予歪印加前及び 13 % 予歪み印加後の $\text{Ti}_{46.4}\text{Ni}_{47.6}\text{Nb}_{6.0}$ 合金線材の DSC 測定結果を示す。(a) に示すように予歪印加前のマルテンサイト変態開始温度は -50.6°C 、終了温度は -96.4°C であり、逆変態温度開始温度は、 -29.2°C 、終了温度は、 17.9°C である。室温ではほぼ母相、体温では母相と判断できる。13 % の予歪印加後は逆変態巾が急峻になり、開始温度が 37.2°C 、終了温度が 40.2°C に上昇する (b)。予歪み解放後の 2nd cycle では、 $A_s = -23.6^{\circ}\text{C}$ 、 $A_f = 22.1^{\circ}\text{C}$ であり、予歪印加前の逆変態温度の水準に戻る。これにより、予歪印加前は母相、13 % の予歪印加後はマルテンサイト相、予歪解放後は 40.2°C に加熱した後は再度母相に制御できることが判明した。

図 2-14 に、 $\text{Ti}_{46.4}\text{Ni}_{47.6}\text{Nb}_{6.0}$ 線材の予歪量依存性を示す。予歪量 8% までは超弾性により予歪効果は現れない。予歪み量 13 % 以上では、逆変態巾が小さくなり、変態温度が上昇する。しかしながら、18 % 歪みを印加すると逆変態巾が、広がり始める。このとき、2nd cycle の逆変態温度も上昇し始めていることから、Nb 粒の界面近傍だけでなく TiNi-matrix にも塑性歪が導入されていることが示唆される。

図 2-15 に、逆変態温度の上昇に関する予歪量依存性について $\text{Ti}_{46.4}\text{Ni}_{47.6}\text{Nb}_{6.0}$ 線材と Ti-Ni 2 元系合金との比較を示す。ここで、室温でマルテンサイト状態にある $\text{Ti}_{50}\text{Ni}_{50}$ 及び室温で母相の $\text{Ti}_{49.5}\text{Ni}_{50.5}$ それぞれについては、Piao ら³⁾ の結果を示している。熱処理は $900^{\circ}\text{C} \times 1 \text{ hour}$ から水冷した溶体化処理であり、本研究の熱処理とは異なる。 $\text{Ti}_{49.5}\text{Ni}_{50.5}$ は、 $\text{Ni} / \text{Ti} = 1.020$ であり、 $\text{Ti}_{46.4}\text{Ni}_{47.6}\text{Nb}_{6.0}$ の

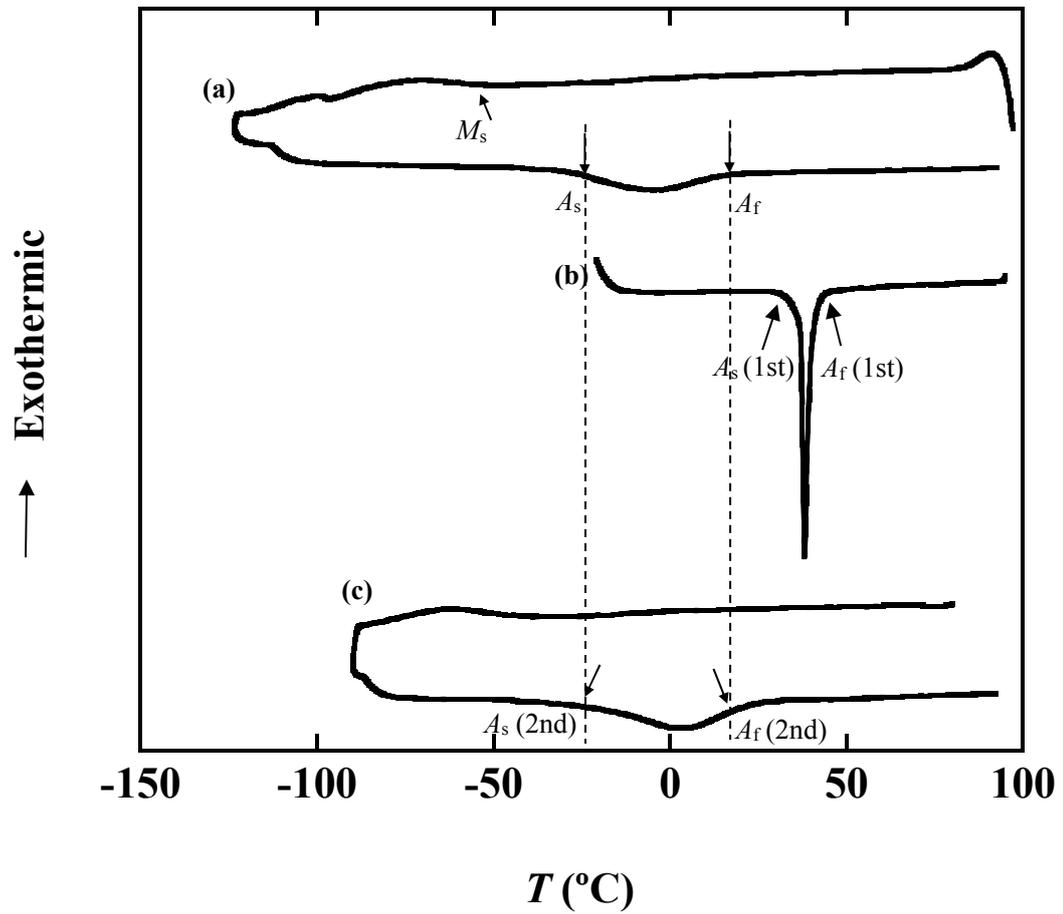


図 2-13 Ti_{46.4}Ni_{47.6}Nb_{6.0} 合金の DSC 測定結果

(a) 予歪印加せず

(b) 13 %予歪印加後 (1st cycle)

(c) 予歪解放後 (2nd cycle)

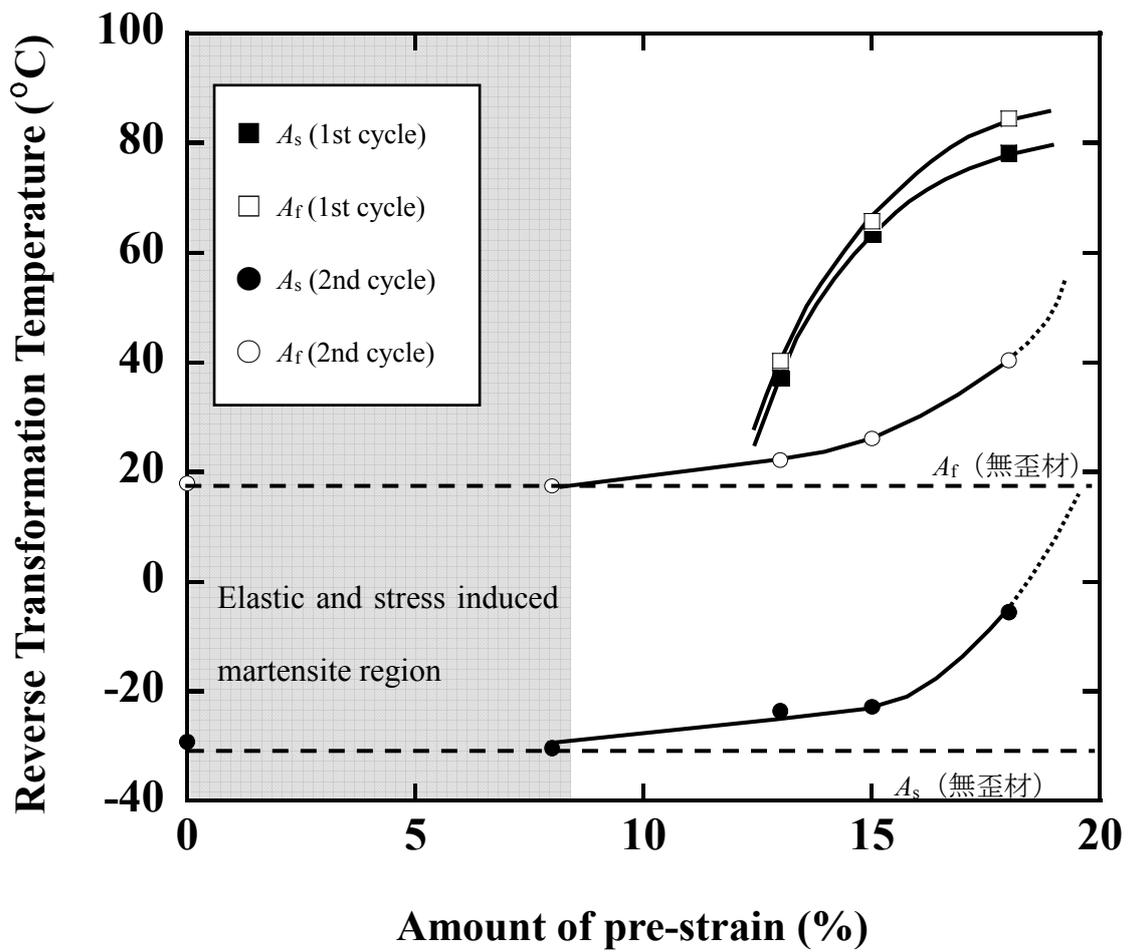


図 2-14 逆変態温度の予歪量依存性

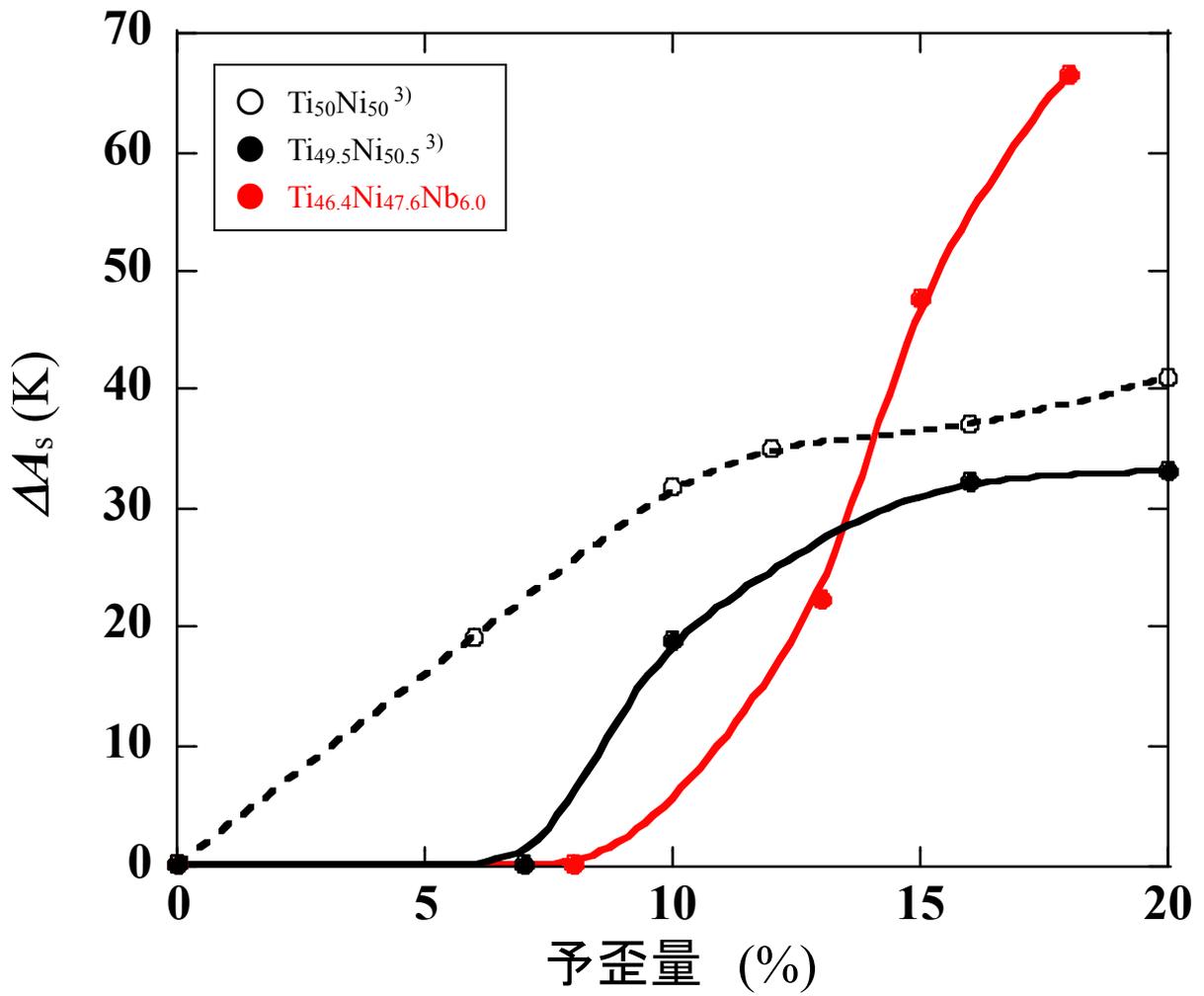


図 2-15 予歪印加量に対する逆変態温度上昇量 (ΔA_s) の 2 元系合金との比較

Ni / Ti = 1.025 と近い値である。室温マルテンサイトの $\text{Ti}_{50}\text{Ni}_{50}$ は、5 %の低い予歪量でも予歪効果を示すのに対し、室温で母相の合金は、超弾性を示す低歪側では、その回復応力による形状回復のために逆変態温度は上昇しない。 $\text{Ti}_{50}\text{Ni}_{50}$ は、溶体化処理により低歪でも転位が導入され易い組織であるのに対し、 $\text{Ti}_{49.5}\text{Ni}_{50.5}$ は、Ni-rich の析出物により硬く、転位が導入され難い。そのため室温母相の合金が予歪効果を示すのは、応力プラトー領域を超える 8 %以上の予歪を印加したときである。 $\text{Ti}_{46.4}\text{Ni}_{47.6}\text{Nb}_{6.0}$ は、 $\text{Ti}_{49.5}\text{Ni}_{50.5}$ と比較して、高歪側（13 %以上）で 2 元系以上の予歪感受性を示し、逆変態温度が急激に上昇する。これは、 $\beta\text{-Nb}$ 粒が逆変態温度の上昇に効果的であるという Piao らの説³⁾を、超弾性合金においても裏付けるものである。

2 - 3 - 2 - 2 超弾性及び熱変態挙動

図 2-16 は、13 %予歪印加・除荷、及び加熱逆変態（予歪開放）後のサイクル試験結果である。13 %予歪印加後の残留歪み量は、8.7 %である (a) が、加熱による予歪み開放後、8 %の歪みを印加した際、残留歪み量 1.2 %以下の超弾性を示す (b)。図 2-9 に示した予歪み印加前の $\text{Ti}_{46.4}\text{Ni}_{47.6}\text{Nb}_{6.0}$ 合金の応力歪曲線と比較して、プラトー応力の低下や、残留歪み量が低下しているのは、(a) に示した予歪み印加時に導入された Ti-Ni 相にも導入された転位により、安定化マルテンサイトが残留し、優先的に応力誘起マルテンサイトが起こりやすい方向が固定される一種のトレーニング効果によるものと思われる¹⁾。実際、逆変態温度は予歪印加前と開放後を比較した際、予歪解放後に若干上昇している。

図 2-17 に、 $\text{Ti}_{46.4}\text{Ni}_{47.6}\text{Nb}_{6.0}$ 合金線材の *in-situ* 引張試験の結果を示す。この試験は、引張試験機の治具に試料を固定したまま、逆変態前、逆変態時および逆変

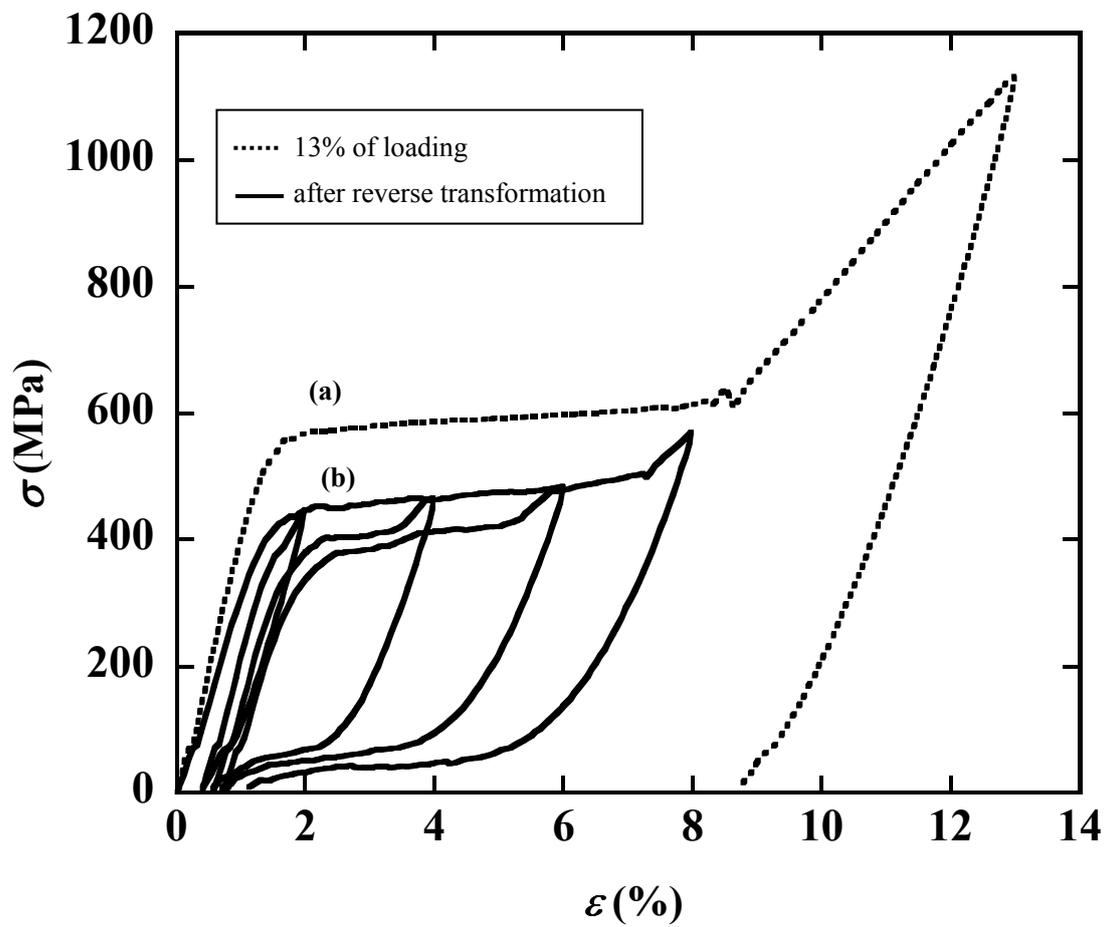


図 2-16 $\text{Ti}_{46.4}\text{Ni}_{47.6}\text{Nb}_{6.0}$ 合金線材の予歪付加、及び除荷後の超弾性

(a) 予歪 13 %印加及び除荷

(b) 加熱逆変態後の応力歪特性

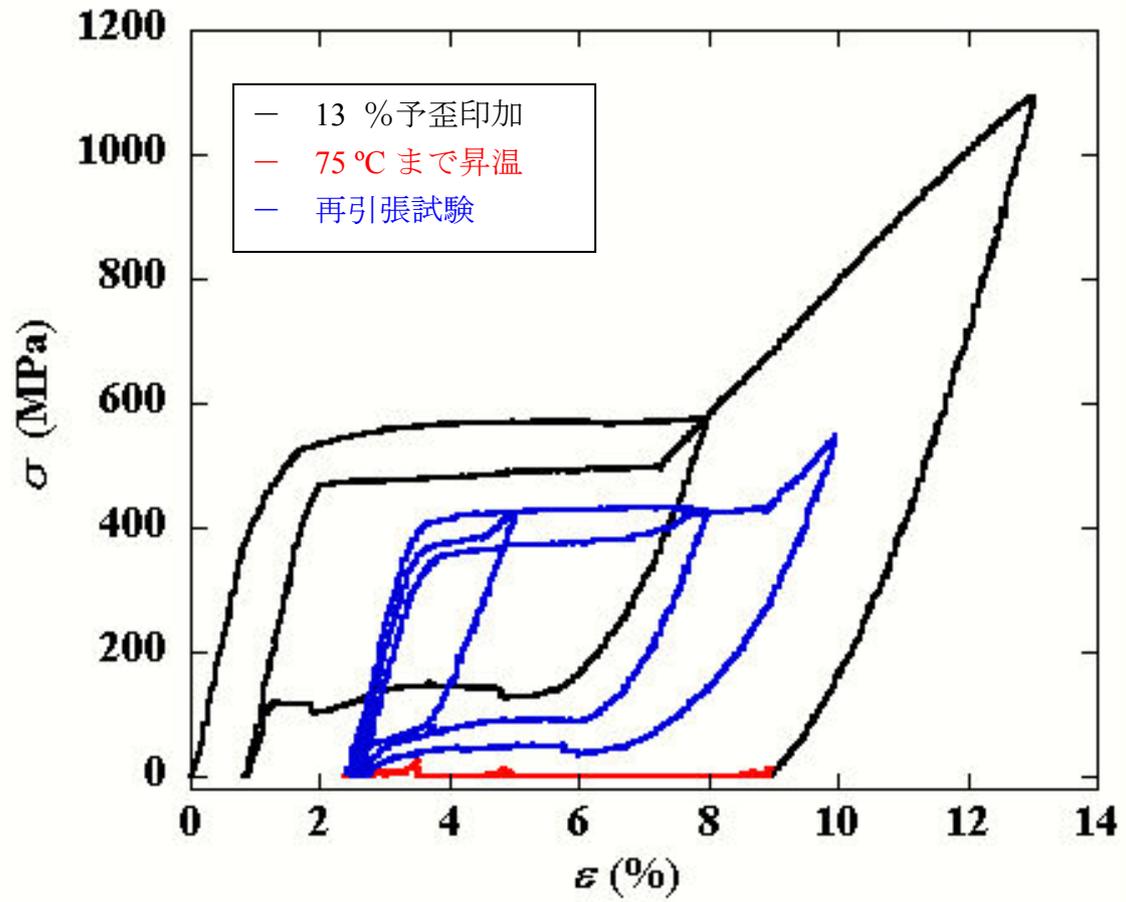


図 2-17 $\text{Ti}_{46.4}\text{Ni}_{47.6}\text{Nb}_{6.0}$ 合金線材の *in-situ* 引張試験

態後の応力歪特性を測定した。まず、黒線で示すように室温で 13 %の予歪を印加した。このときの引張温度は 25°Cである。13 %予歪印加後、残留歪みは 8.9%であった。この状態から赤線で示すように 75°Cまで昇温し、6.6 %形状回復させた。この形状回復量は、図 2-18 に示す $\text{Ti}_{46.4}\text{Ni}_{47.6}\text{Nb}_{6.0}$ 合金線材の熱膨張測定における、70°Cまで昇温させたときの熱膨張量である 5.6 %という値と比較して 1.0 %の差がある。13 %予歪印加後の本試験試料は、37°Cで逆変態を開始するため、熱膨張測定用の試料作製時や試験機に設置する際、試験者の体温や、熱膨張測定時の初期圧縮応力などに敏感に反応して、試験前に幾分か熱収縮する恐れがある。これに対し、*in-situ* 試験は試料を治具に固定したまま恒温槽で温度管理して逆変態させるので、熱膨張測定 of 試料作製時のような変質はないと考えられる。そのため、*in-situ* 試験で得られた回復歪量のほうが本質的なものと判断する。ただ、誤差 1 %程度であり、熱膨張測定で得られた回復歪量と *in-situ* 試験で得られた歪量が、対応はしていると考える。図 2-17 の青線で示す再引張温度も 25°Cであり、トレーニングによりプラトー応力は約 400 MPa まで低下し、残留歪み量 0.3%程度 of 良好な超弾性を示します。図 2-16-b に示した応力歪曲線よりも残留歪量が小さいのは、治具を持ち替えていないことにより、再試験時には試験機への試料固定時の初期遊びが無いため、*in-situ* 試験で得られた残留歪量の方が本質的な値と考える。

図 2-19 に、予歪印加前後及び解放後の結晶構造を示す。400°C時効後 (a) の結晶構造は Ti-Ni 母相に、 β -Nb 及び hcp 構造の $(\text{Ni,Nb})_3\text{Ti}$ (図 2-19 中の”p”と記載されたピークに対応) が析出した構造である。13 %予歪印加後 (b) は、Ti-Ni 母相のピークが消失し、 β -Nb、マルテンサイト相及び $(\text{Ni,Nb})_3\text{Ti}$ の 3 相構造となる。50°Cに昇温後、逆変態した後の結晶構造 (c) は、Ti-Ni 母相及び β -Nb となり、 $(\text{Ni,Nb})_3\text{Ti}$ は、予歪や変態の影響でピークが平らになる。

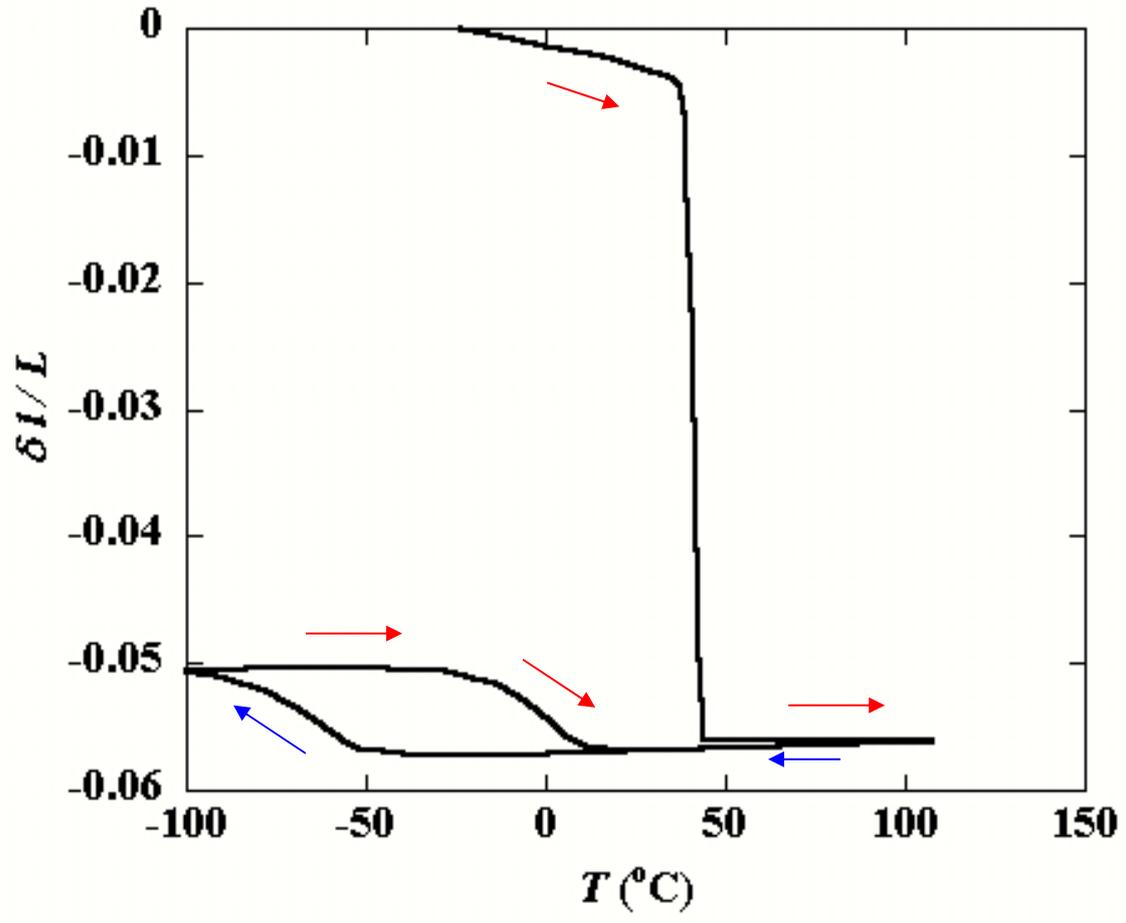


図 2-18 $\text{Ti}_{46.4}\text{Ni}_{47.6}\text{Nb}_{6.0}$ 合金線材の 13 % 予歪印加後の熱膨張測定

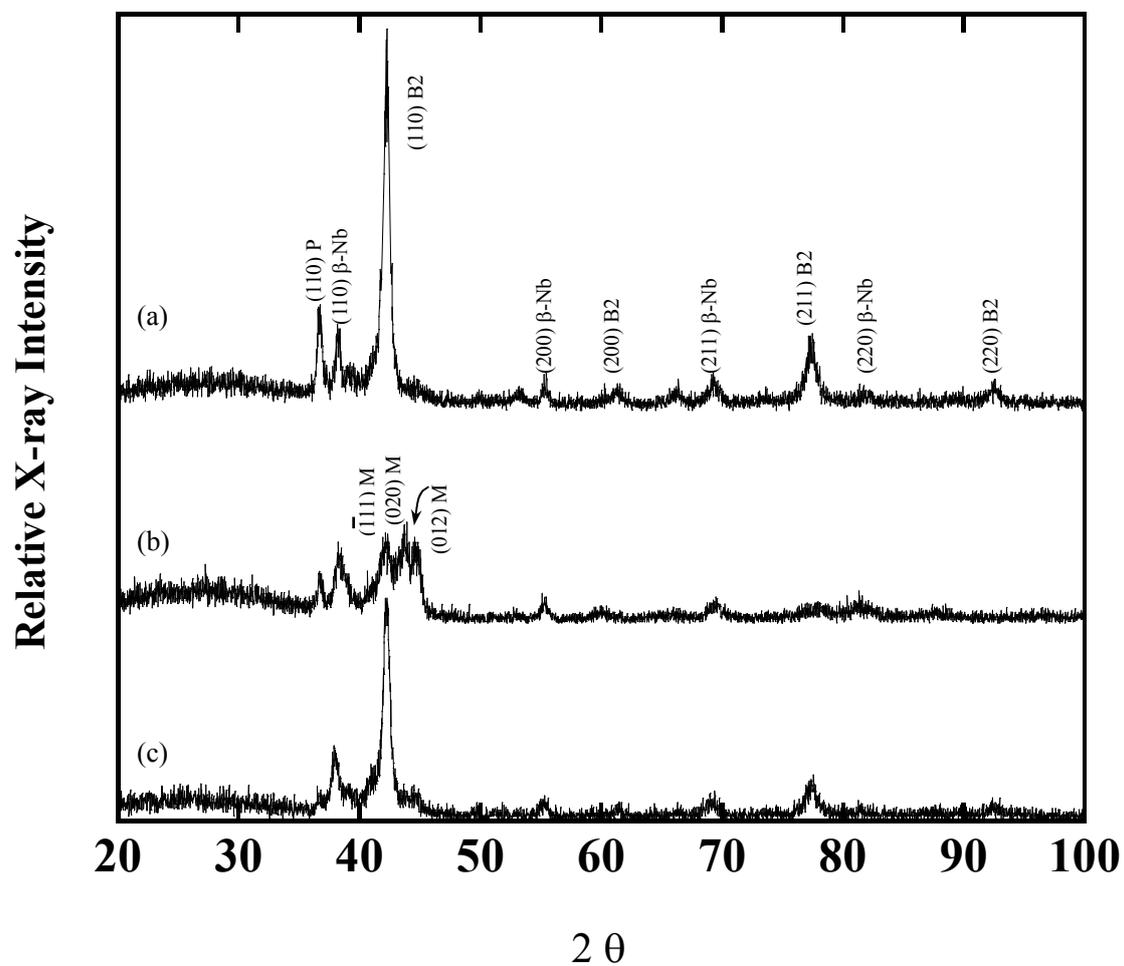


図 2-19 $\text{Ti}_{47.6}\text{Ni}_{46.4}\text{Nb}_{6.0}$ 合金線材の 20°C における X 線構造解析

(a) 400°C 時効後

(b) 13%予歪印加後

(c) (b)を 50°C まで昇温後

図 2-20 に $\text{Ti}_{46.4}\text{Ni}_{47.6}\text{Nb}_{6.0}$ 合金線材の 3 点曲げ試験結果を示す。予歪印加後は、ヤング率が低く、印加歪が残留する変形性に富むマルテンサイトであり、予歪解放後は、自己拡張性を示す超弾性母相状態である。これにより、生体内で微小加熱することによりそれぞれの特性を任意に発現させることができる。

2 - 3 - 3 $\text{Ti}_{46.4}\text{Ni}_{47.6}\text{Nb}_{6.0}$ 合金線材の生体適合性

2 - 3 - 3 - 1 アノード分極測定

不働態皮膜を有する金属の電流密度－電位曲線は、電位印加に伴い電流密度が増大するが、不働態皮膜の形成が始まると、電流密度が低下し、腐食されない。しかし、さらに電位を印加すると不働態皮膜も破壊される過不働態領域に入り、材料は腐食される。そのため、不働態電位域が広くその際の電流密度が低く、過不働態化電位が高ければ、耐食性の高い材料といえる。

図 2-21 に $\text{Ti}_{46.4}\text{Ni}_{47.6}\text{Nb}_{6.0}$ とその比較材として SUS316L ステンレス、Ti-Ni、Ti-Mo-Sn 及び Cu-Al-Mn 合金のアノード分極曲線を示す。ここで、SUS316L ステンレス及び Ti-Ni 合金は既臨床の医療用金属材料である。これに対し、Ti-Mo-Sn 合金^{18,19)}は Ni 非含有の金属カテーテルなど、Cu-Al-Mn 合金²⁰⁾はガイドワイヤーなどに応用が期待される生体用金属材料である。過不働態化電位で比較すると、Ti-Mo-Sn、Ti-Ni-Nb、Ti-Ni、SUS316L ステンレス及び Cu-Al-Mn の順に耐食性が優れる。血管内治療用の金属材料に求められる耐食性は、体内留置しないクラスⅢ（カテーテル、ガイドワイヤーなど）ならば、裸の状態で少なくとも既臨床材料の SUS316L ステンレス並であるか、もしくは表面を耐食性の良い

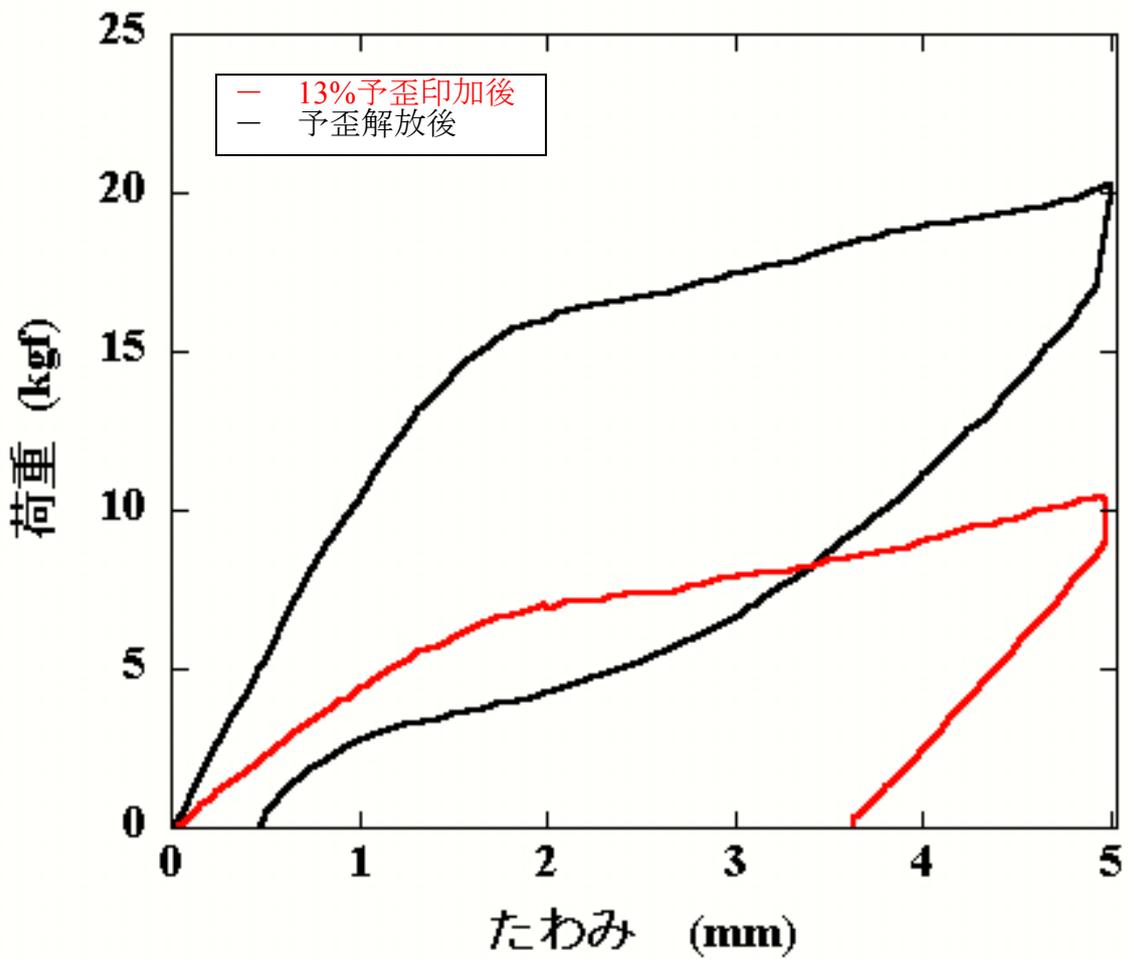


図 2-20 Ti_{46.4}Ni_{47.6}Nb_{6.0} 合金線材の 3 点曲げ試験

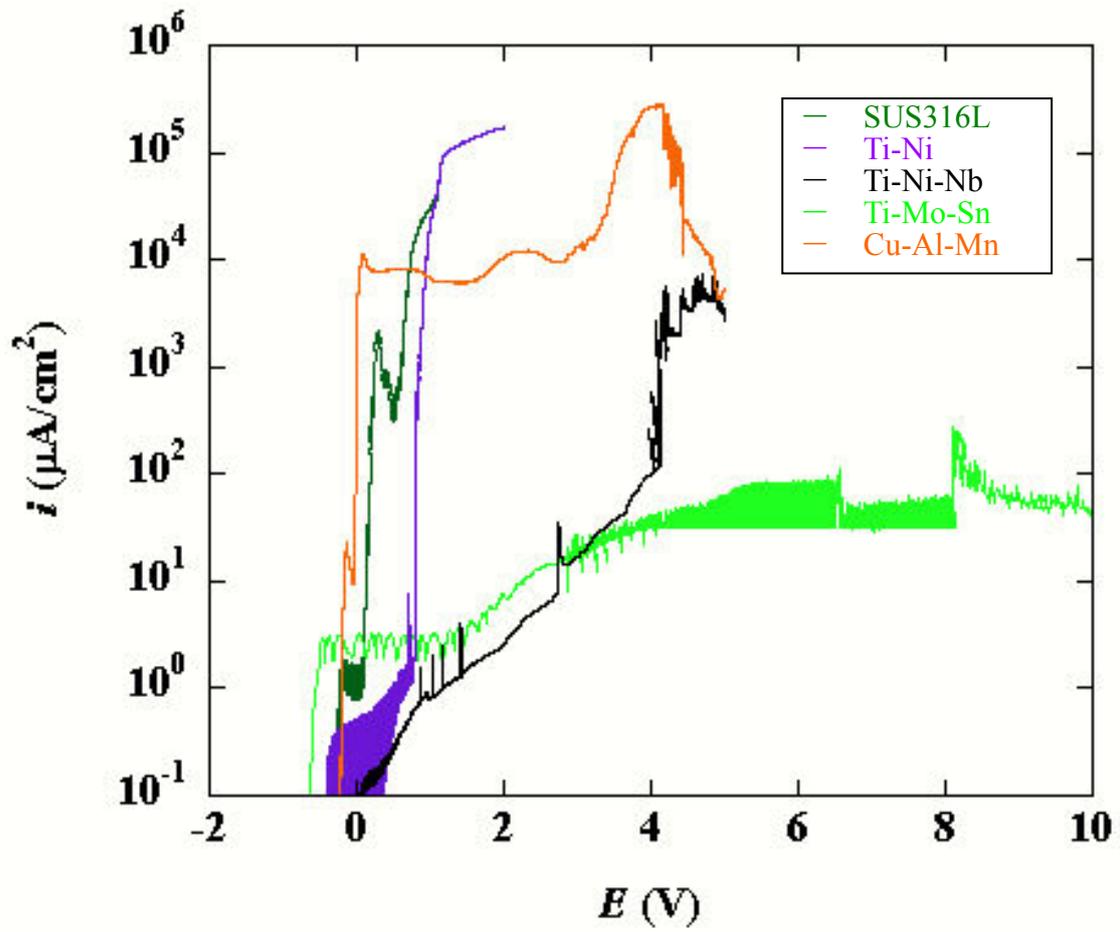


図 2-21 種々の生体用金属材料のアノード分極曲線

樹脂などでコーティングすることが必要である。体内留置するクラスIV（ステンチウムなど）であれば、裸の状態でも少なくとも既臨床材料の SUS316L ステンチウム並でなければならない。図 2-19 より、Ti-Ni-Nb 合金はクラスIVを満たすことが示唆される。

図 2-22 に、 $\text{Ti}_{46.4}\text{Ni}_{47.6}\text{Nb}_{6.0}$ の予歪印加前後及び参照材料のアノード分極曲線を示す。 $\text{Ti}_{46.4}\text{Ni}_{47.6}\text{Nb}_{6.0}$ 線材の予歪印加した試料は、過不働態化電位が $E = 1 \text{ V}$ 近傍に劣化する。しかしながら、予歪印加後の試料についても、ステンチウムや Ti-Ni と比較しても良好な耐食性を維持している。そのため、予歪効果を利用するために塑性領域の歪を印加するような扱い方をしたとしても、Ti-Ni-Nb 合金はステンチウムが分類されるクラスIVを満たすことが示唆される。

2 - 3 - 3 - 2 細胞毒性評価

細胞培養期間は 4 day とした。図 2-23 に陰性材料である SUS316L ステンチウム円盤及び、陽性材料の純 V 円盤を近傍の細胞増殖状況を示す。SUS316L 近傍では細胞が良好にコンフルエントに増殖しているのに対し、純 V 近傍の細胞は増殖量が少なく、また細胞に活気が見られない。

図 2-24 に陰性材料である SUS316L ステンチウム円盤及び、試験材料の $\text{Ti}_{46.4}\text{Ni}_{47.6}\text{Nb}_{6.0}$ 円盤近傍の細胞増殖状況を示す。細胞が良好にコンフルエントに増殖している SUS316L 近傍の細胞増殖状況に比較して、 $\text{Ti}_{46.4}\text{Ni}_{47.6}\text{Nb}_{6.0}$ 円盤近傍も劣らず良好にコンフルエントに増殖している。

図 2-25 にフックスローゼンタール盤を用いて細胞数を計測した結果を示す。金属試料無し (Controll)、Ti-Ni-Nb 合金及びステンチウムの細胞数は、陽性材料である純 V と比較して、定性的に区別できる。図 2-26 の細胞増殖率では、金属試

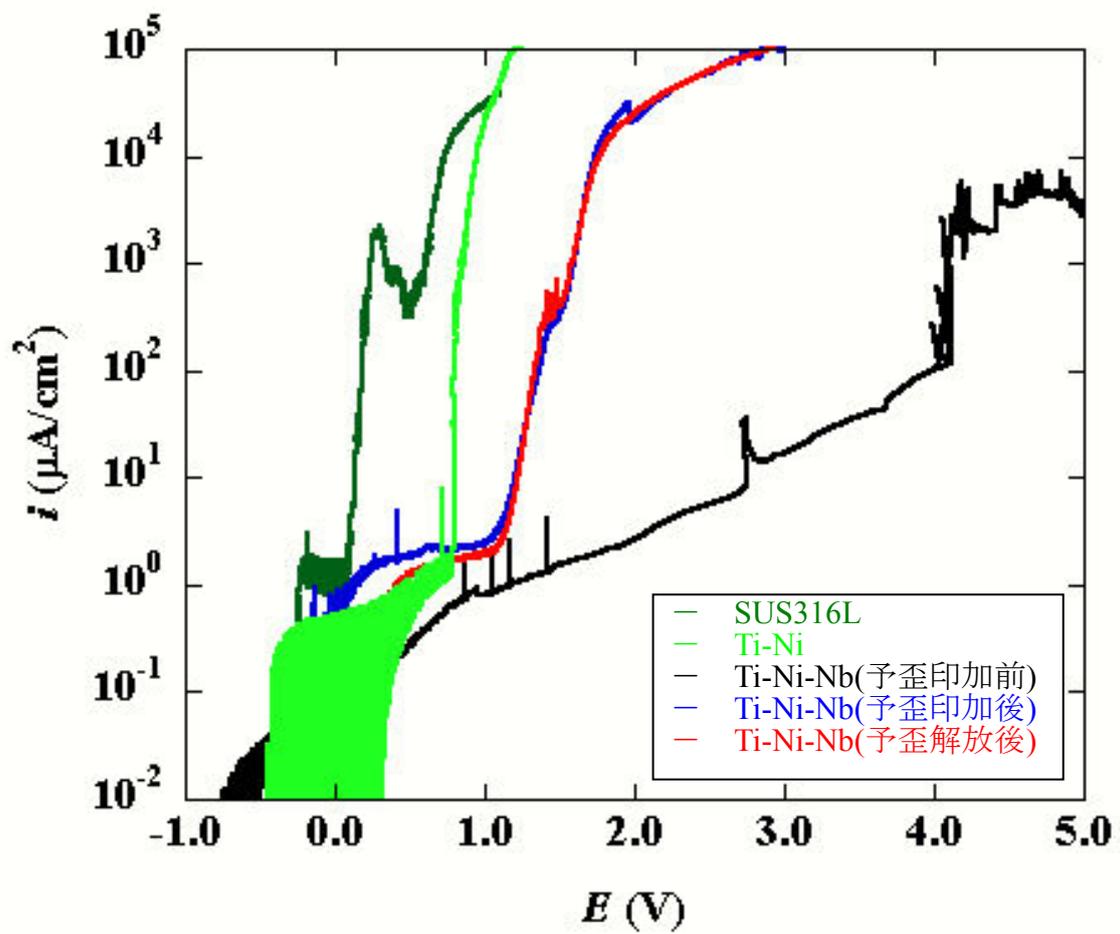


図 2-22 $\text{Ti}_{46.4}\text{Ni}_{47.6}\text{Nb}_{6.0}$ の予歪印加前後及び参照材料のアノード分極曲線

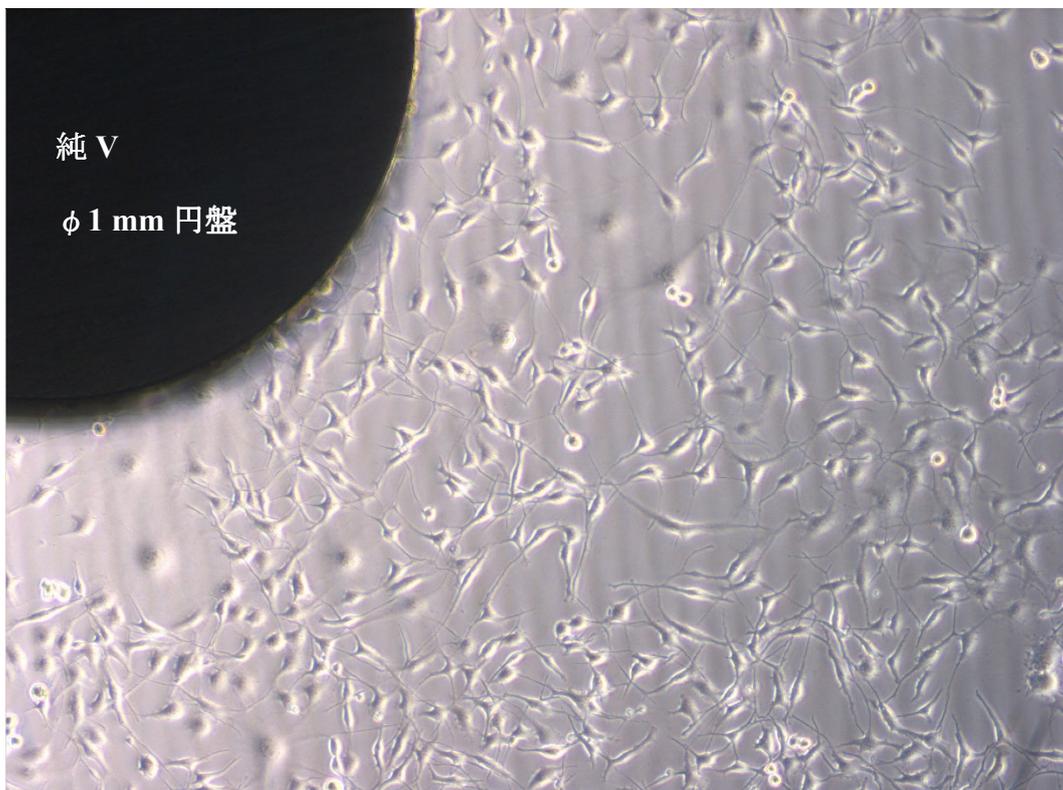
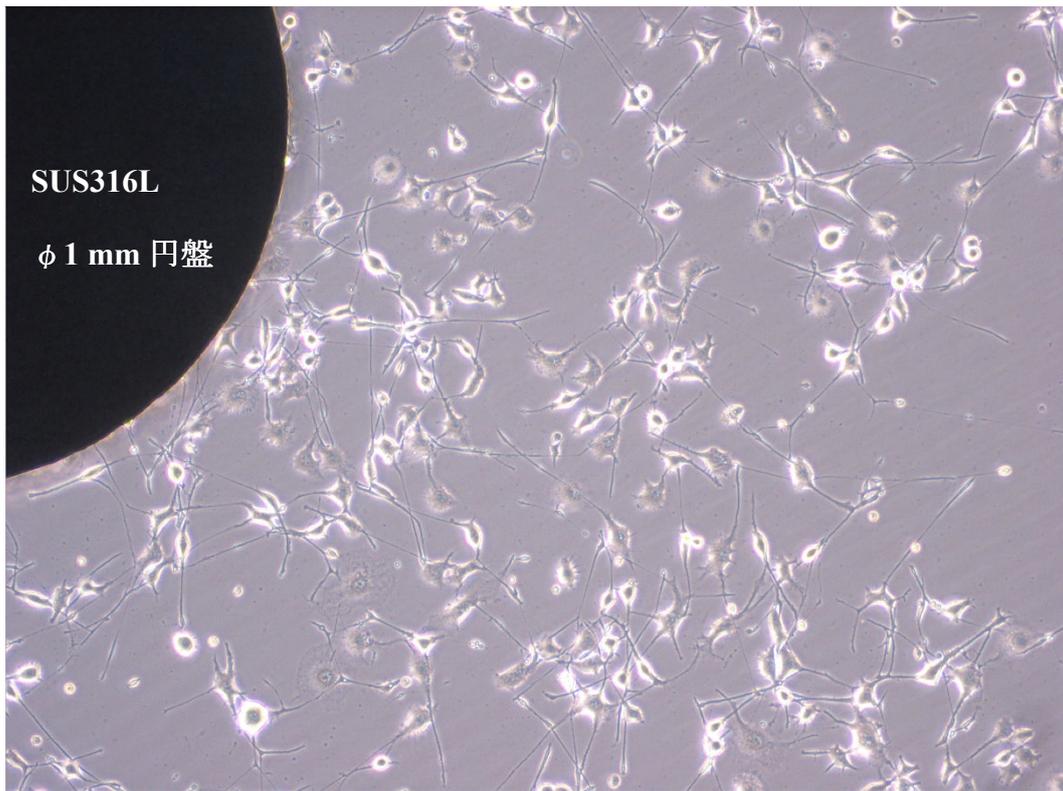


図 2-23 陰性材料 SUS316L（上）及び陽性材料純 V（下）近傍の増殖状況

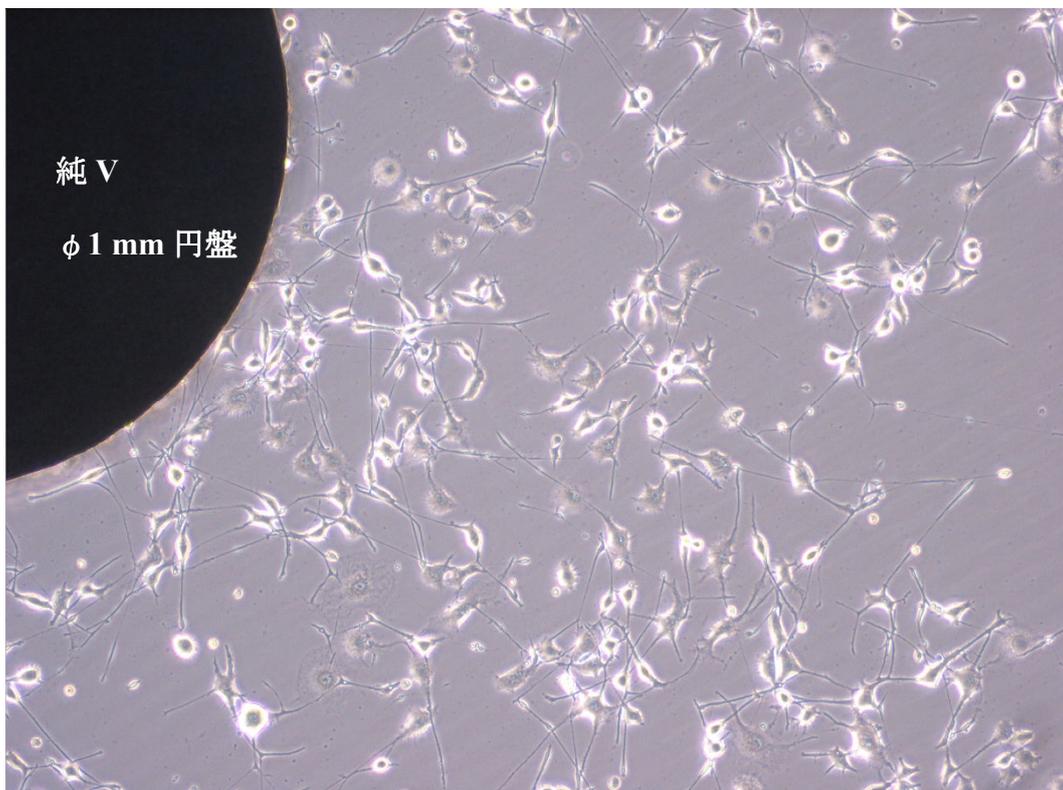
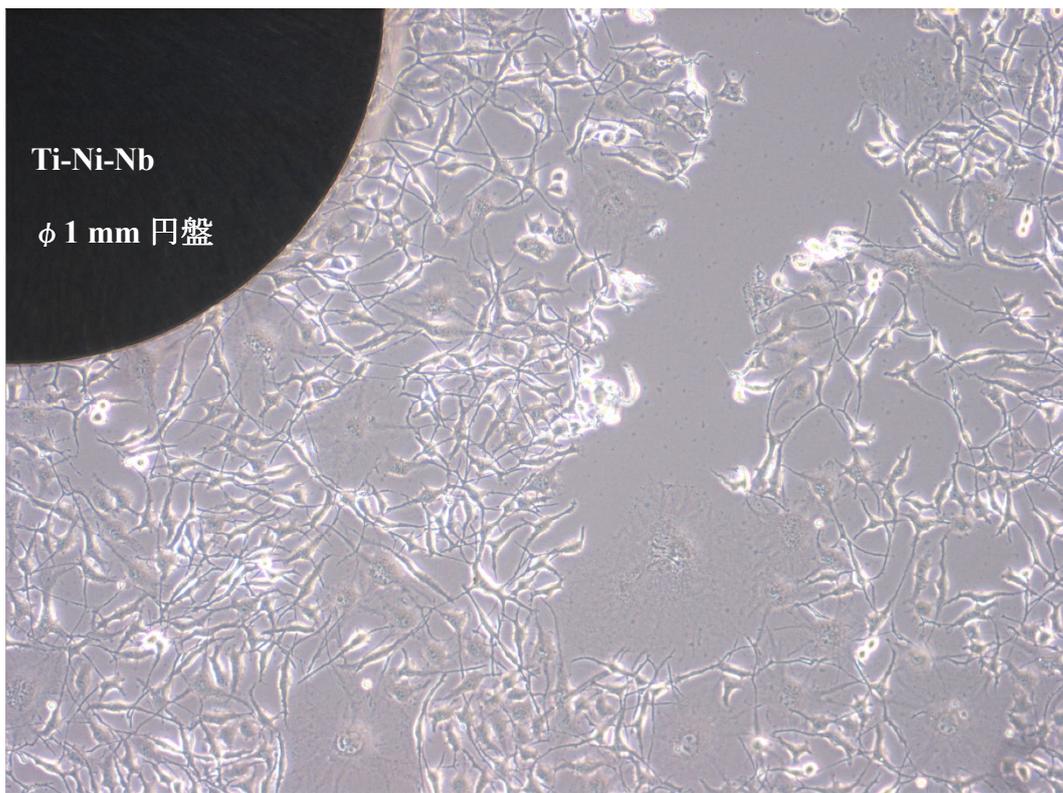


図 2-24 試験材料 $\text{Ti}_{46.4}\text{Ni}_{47.6}\text{Nb}_{6.0}$ (上) 及び陽性材料純 V (下) 近傍の増殖状況

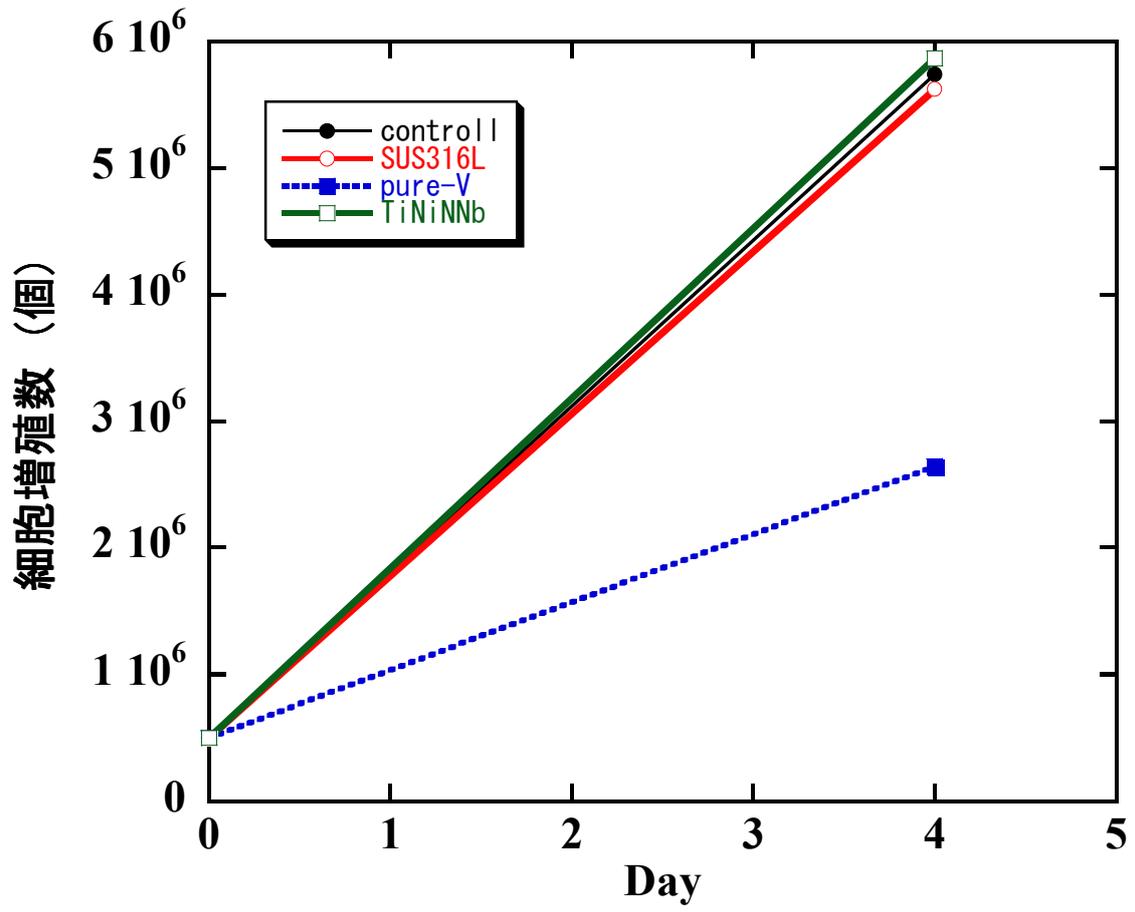


図 2-25 細胞数計測

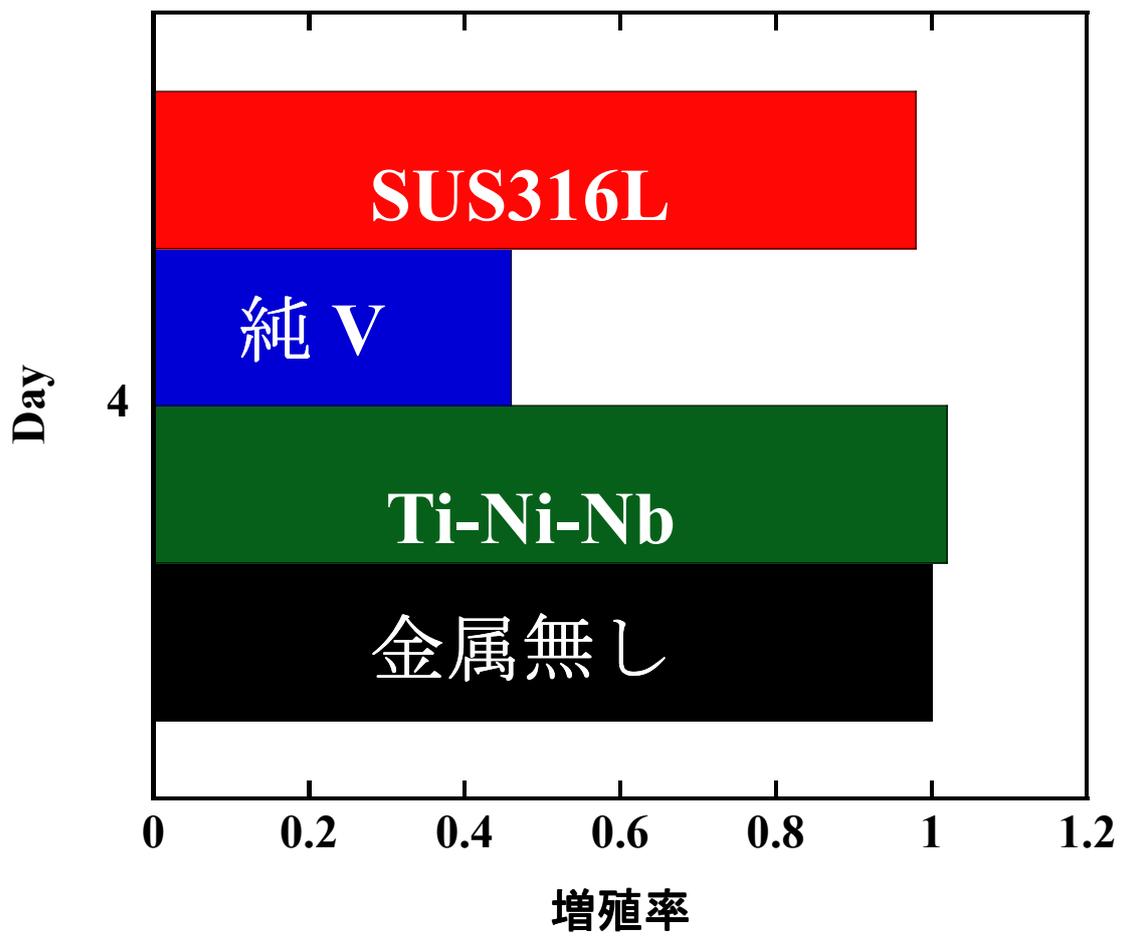


図 2-26 細胞増殖率

料無しの細胞増殖率を 1 としているが、ステンレス及び Ti-Ni-Nb 合金は殆ど差が無い。つまり、Ti-Ni-Nb 合金の細胞適合性は定性的に陰性と判断できる。

2 - 3 - 3 - 3 細胞障害度評価

図 2-27 に、金属イオン添加量と細胞障害度の関係を示す。Ti-Ni、SUS316L、 $\text{Ti}_{46.4}\text{Ni}_{47.6}\text{Nb}_{6.0}$ どの試料においても、16ppm 添加までは障害度が安定しているが、32ppm 添加から障害度が上昇に転じ、細胞増殖能が抑制されている。従来材料である Ti-Ni 及び SUS316L に比較して、 $\text{Ti}_{46.4}\text{Ni}_{47.6}\text{Nb}_{6.0}$ の細胞障害度は同等の傾向を示しており、為害性は観察されない。

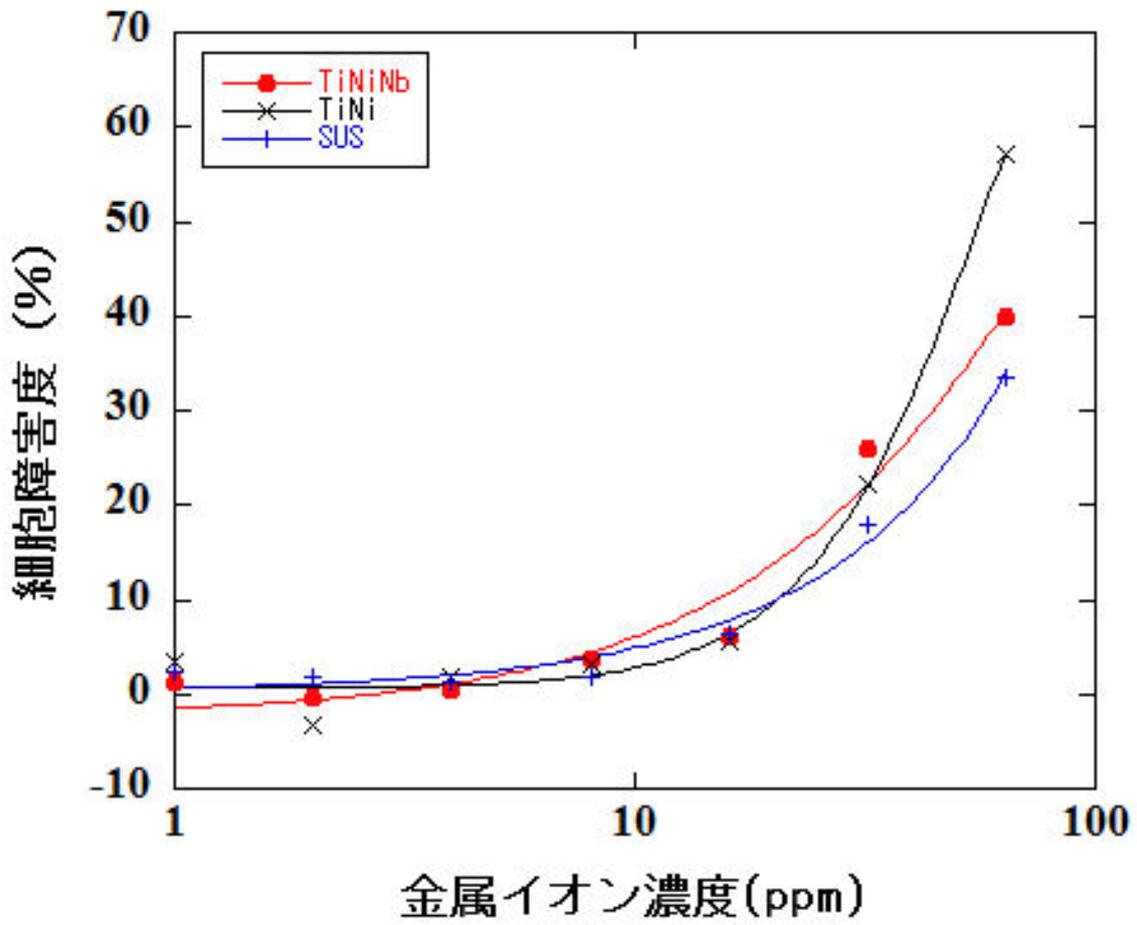


図 2-27 金属イオン添加量と細胞障害度

2 - 4 第 2 章の小括

本章では、予歪効果に優れた Ti-Ni-Nb 合金に着目し、その超弾性及び変態特性を調査し、また、医療材料への実用化を目指す観点から生体適合性を調査した。これにより、以下の知見が得られた。

- 合金探索の結果、室温近傍での変態特性、超弾性特性及び管材の加工性の観点から、 $\text{Ti}_{46.4}\text{Ni}_{47.6}\text{Nb}_{6.0}$ が最適組成である。
- 超弾性 $\text{Ti}_{46.4}\text{Ni}_{47.6}\text{Nb}_{6.0}$ に予歪を印加した結果、応力プラトー領域を超えて、8%以上の予歪を印加した際、逆変態温度の上昇が見られた。
- 13 %予歪を印加した超弾性 $\text{Ti}_{46.4}\text{Ni}_{47.6}\text{Nb}_{6.0}$ を逆変態させると、約 6.6 %形状回復し、その後、残留歪量 0.3 %かつ 7%以上の超弾性を示す。
- 超弾性 $\text{Ti}_{46.4}\text{Ni}_{47.6}\text{Nb}_{6.0}$ の逆変態巾は、予歪量 15 %までは狭くなるが、18 %では広がり始める。これは、TiNi-matrix に塑性歪が導入されたためと考えられる。
- 超弾性 $\text{Ti}_{46.4}\text{Ni}_{47.6}\text{Nb}_{6.0}$ wire の曲げ試験より、予歪印加時にはヤング率が低く形状安定なマルテンサイト相、加温逆変態後は超弾性を示す。
- SUS316L に比較して $\text{Ti}_{46.4}\text{Ni}_{47.6}\text{Nb}_{6.0}$ 合金は、腐食電位に優れ、広い不動態領域を有している。
- 直接接触法による細胞増殖度の評価では、 $\text{Ti}_{46.4}\text{Ni}_{47.6}\text{Nb}_{6.0}$ 合金は既臨床材料と同等の増殖度を示し、増殖度は陰性である。
- 細胞障害による評価では、 $\text{Ti}_{46.4}\text{Ni}_{47.6}\text{Nb}_{6.0}$ 合金は既臨床材料と同等の増殖度を示し、細胞障害は陰性である。

以上から、 $\text{Ti}_{46.4}\text{Ni}_{47.6}\text{Nb}_{6.0}$ 合金は、優れた予歪効果（歪み応答性）・超弾性・熱応答性を持ち、熱または応力印加を併用することで、室温～体温 37°C 近傍で材料特性を変化させることができる優れた素子であると判断される。

2 - 5 第 2 章の参考文献

- 1) K. Otsuka, C. M. Wayman, editors, Shape Memory Materials, Cambridge University Press (1998).
- 2) Y. Liu, D. Favier, Stabilisation of martensite due to shear deformation via variant reorientation in polycrystalline NiTi, *Acta mater.*, **48**, 3489-3499 (2000).
- 3) M. Piao, K. Otsuka, S. Miyazaki, H. Horikawa, Mechanism of the As Temperature Increase by Pre-deformation in Thermoelastic Alloys, *Mater. Trans. JIM*, **34**, 919-929 (1993).
- 4) K.N. Melton, J. Simpson, T. W. Duerig, A new wide hysteresis NiTi based shape memory alloy and its application, Proceedings of International Conference on Martensitic Transformations (ICOMAT-86), Japan, 1053-1058 (1986).
- 5) K.N. Melton, J. L. Proft, T. W. Duerig, Wide Hysteresis Shape Memory Alloys Based on the Ni-Ti-Nb System, Proceedings of MRS International Meeting on Advanced Materials, (1988).
- 6) L. C. Zhao, T. W. Duerig, S. Justi, K.N. Melton, J. L. Proft, W. Yu, C. M. Wayman, The study of niobium-rich precipitates in a Ni-Ti-Nb shape memory alloy, *Scripta Metall. Mater.*, **24**, 221-226 (1990).
- 7) C. S. Zhang, L. C. Zhao, T. W. Duerig, C. M. Wayman, Effects of deformation on the transformation hysteresis and shape memory effect in a $\text{Ni}_{47}\text{Ti}_{44}\text{Nb}_9$ alloy, *Scripta Metall. Mater.*, **24**, 1807-1812 (1990).
- 8) X. M. He, L. J. Rong, D. S. Yan, Y. Y. Li, TiNiNb wide hysteresis shape memory alloy with low niobium content Original Research Article, *Mater. Sci. Eng.* **A371**, 193-197 (2004).

- 9) D. Jia, W. Liu, M. Han, D. Wang, Z. Dong, Some Properties of Ni-Ti-Nb-X Quaternary Alloys, *Z. Metallkd.* **91**, 258-260 (2000).
- 10) 肥田 直樹, 東北大学大学院工学研究科修士論文 (2005).
- 11) 王 継傑, 東北大学大学院工学研究科博士論文 (2002).
- 12) 日本工業標準調査会, JIS T 0301 金属系インプラント材料の細胞適合性評価方法, 日本規格協会 (2000).
- 13) 井出利憲, 細胞培養入門ノート, 羊土社 (1999).
- 14) 渡邊利雄, 細胞工学別冊 目で見える実験ノートシリーズ バイオ実験イラストレイテッド ⑥すくすく育て 培養細胞, 秀潤社 (1996).
- 15) 酒井昭編, 凍結保存 —動物・植物・微生物—, 朝倉書店 (1987).
- 16) 日本工業標準調査会, JIS T 0302 金属系生体材料のアノード分極試験による耐食性の評価方法, 日本規格協会 (2000).
- 17) 杉本 克久, 金属化学入門シリーズ 第 4 巻 材料電子化学, 日本金属学会 (2003).
- 18) T. Maeshima, S. Ushimaru, K. Yamauchi, M. Nishida, Effect of Sn Contents and Aging on the Superelasticity in Biomedical Ti-Mo-Sn Alloy, *J. Japan Inst. Met.*, **69**, 654-658 (2005).
- 19) 須藤 祐司, 高木 隆光, 山内 清, 西田 稔, 前嶋 貴士, 石川 毅, 内山 博明, 管状器官への挿入具, 特開 2006-314525 (2005).
- 20) Y. Sutou, T. Omori, A. Furukawa, Y. Takahashi, R. Kainuma, K. Yamauchi, S. Yamashita, K. Ishida, Development of medical guide wire of Cu-Al-Mn-base superelastic alloy with functionally graded characteristics, *J. Biomed. Mater. Res. B*, **69B**, 64-69 (2004).
- 21) T. Takagi, Y. Sutou, R. Kainuma, K. Yamauchi, K. Ishida, Effect of Prestrain on

Martensitic Transformation in a Ti_{46.4}Ni_{47.6}Nb_{6.0} Superelastic Alloy and its Application to Medical Stents, J. Biomed. Mater. Res. B, **76B**, 179-183 (2006).

第3章 医療用 Ti-Ni 合金線材の腐食メカニズムと耐食性改善

3-1 背景

本章では、編み上げてステント形状としたタイプのステントの原料となった Ti-Ni 合金ワイヤーにフォーカスを当てる。本タイプのステントの一例として、臨床で MK ステントと呼ばれるステントが用いられており、編み上げた Ti-Ni 合金ワイヤーの端部同士を Pt 円筒で機械的にかしめつけ X 線造影マーカーストしている。Sanada らの臨床によれば、本編み上げタイプのステントにおいて、長期埋植後に 5%の破損が発生したとの報告がある。

本章では編み上げタイプのステントの原料となった、2種類の異なる酸化状態の医療用 Ti-Ni 合金ワイヤーの耐食性とその腐食メカニズムについて考察する。

3-2 実験方法

3-2-1 試験材料

医療用 Ti-Ni 合金ワイヤーは、NEC/TOKIN 社より提供された酸化膜の比較的厚い黒色の H wire (High oxidized wire) と比較的薄い金色の L wire (Low oxidized wire) の 2 種類のワイヤーを用いた。形状は、減面率 30%の線引加工上りの ϕ 0.38mm である。時効熱処理は、製造実績に習い 600°C1 時間真空中で実施した。X 線造影マーカーストは純 Pt 製円筒を用いた。

3 - 2 - 2 X線光電子分光法 (XPS)

H wire 及び L wire の表面分析は X 線光電子分光装置 Theta Prove 型 (Thermo Scientific 社製) により行った。試験条件は以下の通り。

- ・真空度 : 5×10^{-9} Pa
- ・アルゴンエッチング時の真空度 : 5×10^{-8} Pa
- ・エッチング時間 : 表面分析 1 回毎に 100 秒

線材の形状は $\phi 0.38\text{mm}$ であり、表面分析用のサンプルとして 1 本のみを測定することは、ビームが試料以外に照射されるリスクがあるためできない。そのため筏状に線材を 10 本程度スライドガラスに敷き詰めて測定試料とした。

3 - 2 - 3 アノード分極測定および走査電子顕微鏡 (SEM) 観察

試験片は、編み上げタイプのステントを模擬した状態として、実臨床で用いられる円筒形状の Pt マーカーをワイヤーに機械的にかしめて固定した。Pt は Ti-Ni とガルバニック腐食を起こす可能性もあるため、比較試料として、①ワイヤーのみ、②絶縁ビニルテープを巻き付けた試料、③SUS316L を用意した。耐食性の改善案として用いたワックスはパラフィンワックスである。

試験溶液 (擬似体液) は、体内環境を模擬した溶液として、PBS を用い、一回の試験あたりの試験溶液は 600 ml である。その他試験法は、試料線材を図 3-1 に示すように直接液体に垂らして測定したことを除き JIS 規格²⁾ に準拠し、測定速度 $20 \text{ mV} \cdot \text{min}^{-1}$ および試験温度は室温 ($15 \sim 25^\circ\text{C}$) の試験条件とした。

試験片の観察は走査電子顕微鏡 XL30FEG 型 (Philips 製) を用いて行った。

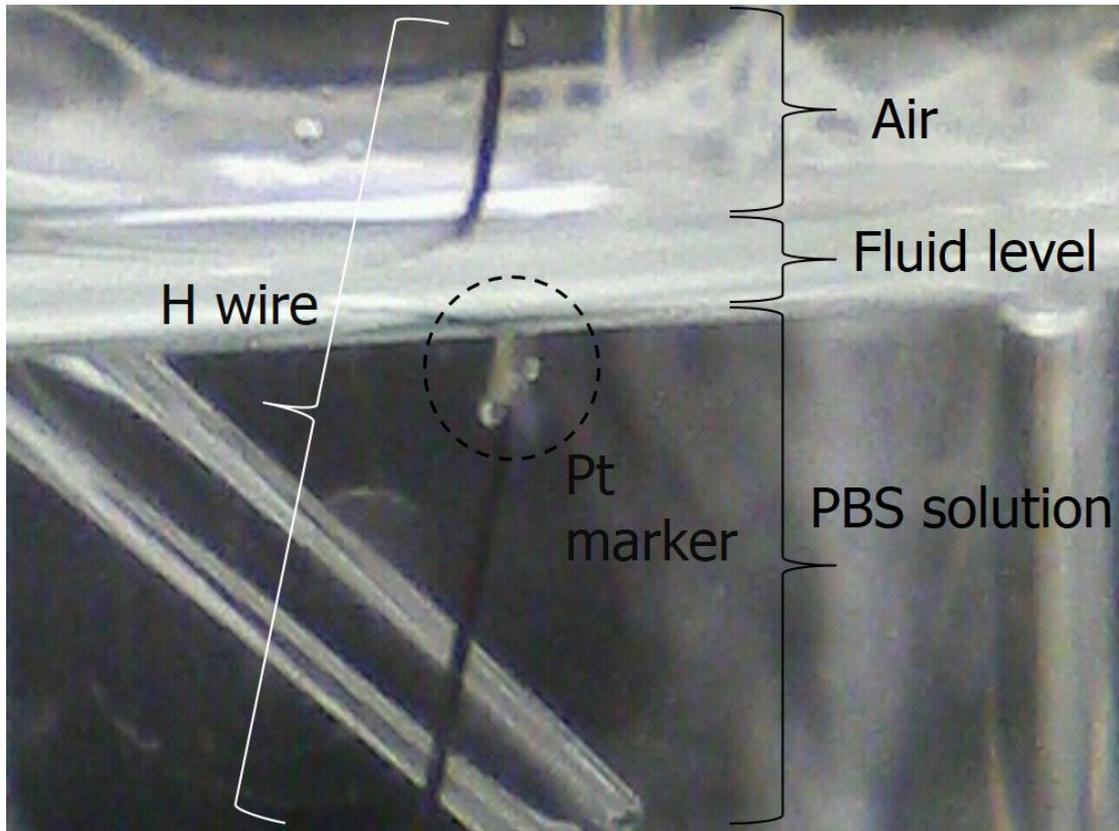


図 3-1 合金ワイヤーのアノード分極測定風景

3 - 3 結果及び考察³⁾

3 - 3 - 1 Ti-Ni 合金の表面酸化状態

図 3-2-a 及び 3-2-b に、XPS を用いて測定したチタン 2p 軌道における試料深さ方向プロファイルを示す。図中エッチングが進んだ際に観測される 2 本線のピークが酸化を伴わない金属チタンのピークであり、酸化された表面に近づくとピークがブロードとなる。筏状に線材を敷き詰め測定面が平でない測定試料のため、エッチング時間を正確な膜厚に変換することは差し控えるが、H wire に対して、L wire の表面が比較深く酸化していることが示唆された。

3 - 3 - 2 耐食性と腐食メカニズム

図 3-3 に、Pt 円筒などの異物を無装着状態での Ti-Ni 合金 H wire、L wire 及び SUS316L 合金のアノード分極測定試験結果を示す。L wire は H wire に比較して高い腐食電位 (Corrosion potential) であるのに対し、H wire は電位 0.6V 近傍で急激な腐食がみられ、酸化被膜を有するステンレス、チタン合金などの金属材料において、酸化被膜が局部的に侵され腐食が進行するときの孔食現象として知られる挙動に類似している。しかしながら H wire、L wire とともに、不動態領域 (Passive state) が広く、腐食電位は SUS316L のそれを上回っており、H wire の急速な腐食現象は許容できる危険と考えられる。

図 3-4 に H wire に Pt 円筒または絶縁ビニルテープを巻きつけた試料のアノード分極測定試験結果を示す。図 3-2 で示した異物無装着状態と比較して、腐食電位が大きく劣化して不動態領域がほぼ消失しており、急激な腐食から孔食電位

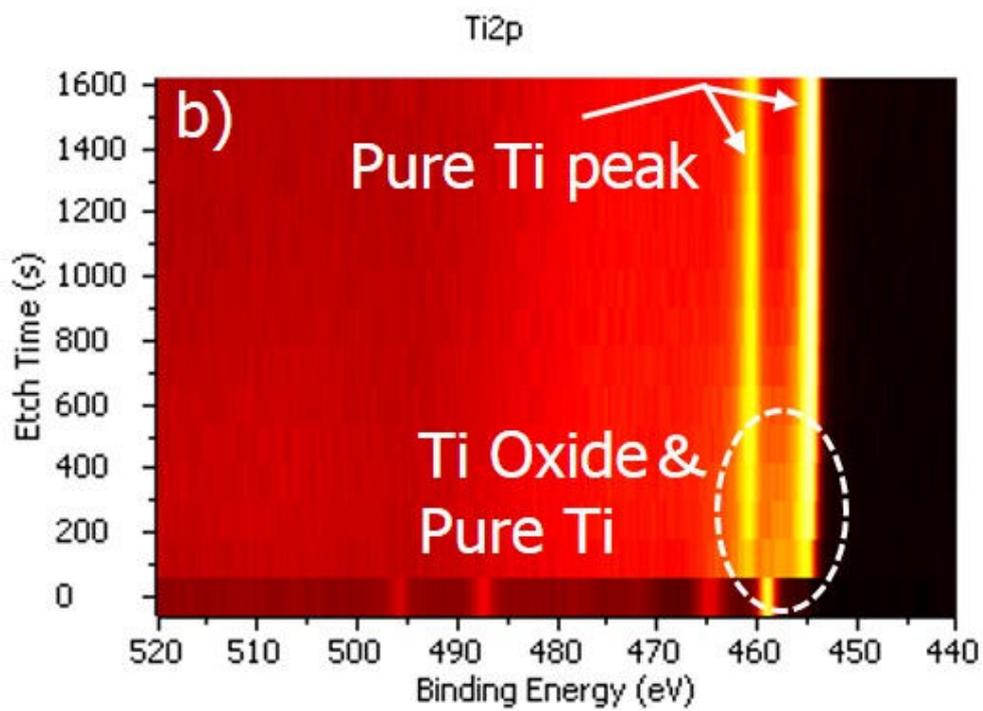
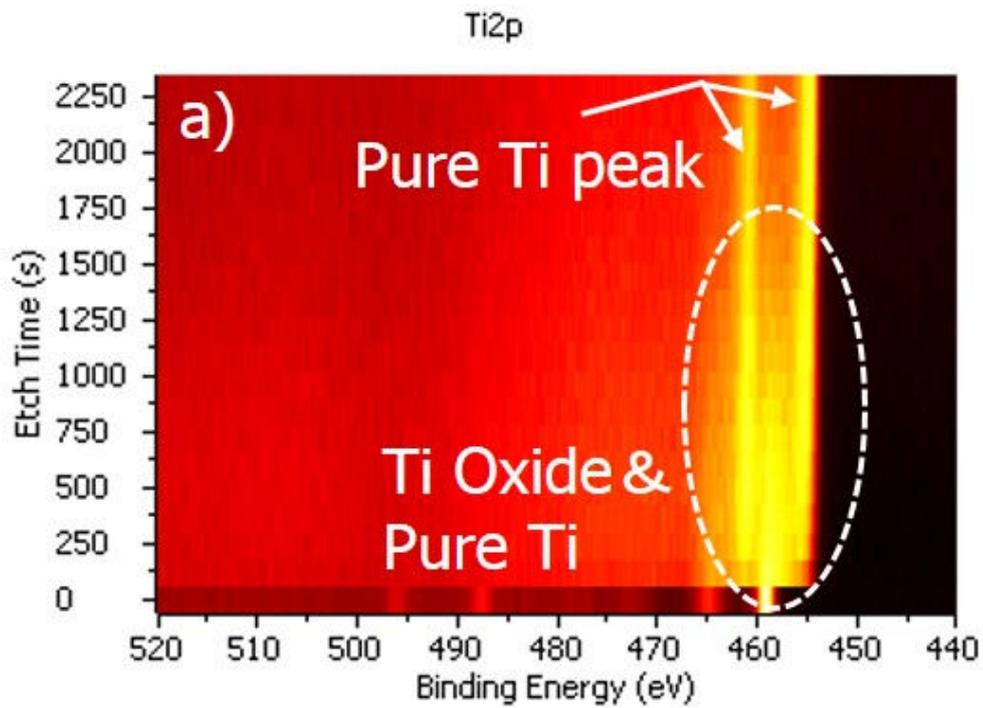


図 3-2 チタン 2p 軌道における試料深さ方向プロファイル (a) H wire、(b) L wire

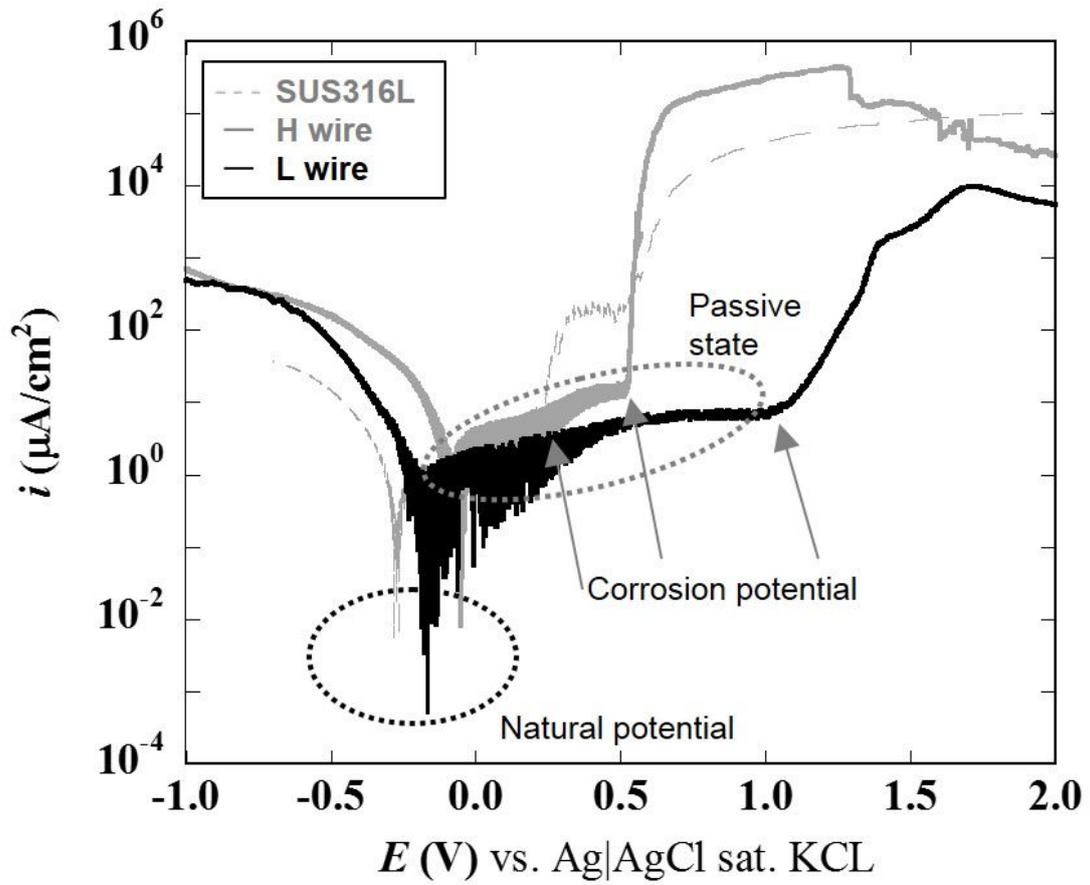


図 3-3 異物無装着状態でのアノード分極曲線

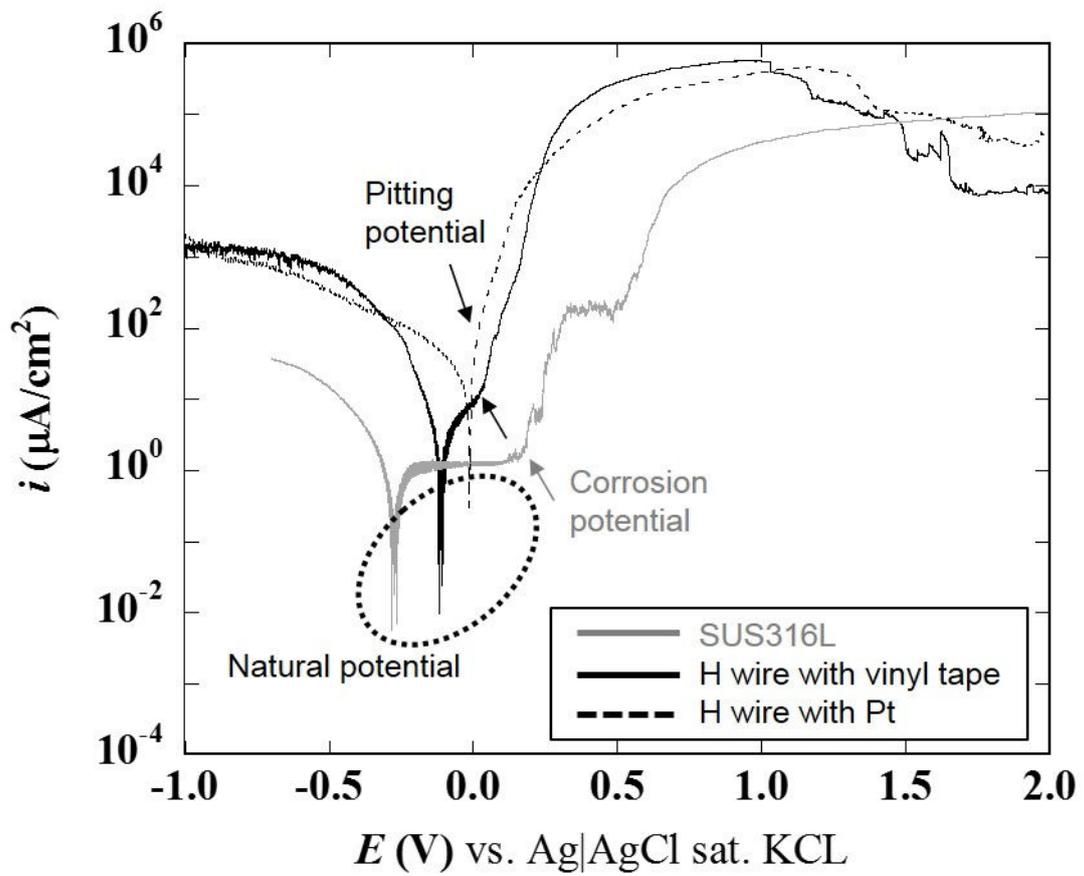


図 3-4 Pt 円筒または絶縁ビニルテープ装着時のアノード分極曲線

(Pitting potential) と呼ぶべき腐食電位が発生し、SUS316L の腐食電位を下回る値となった。

このような H wire の異物と組み合わせた際の著しい局部腐食は、隙間腐食によって引き起こされたと考えられる。Pt マーカーとの接触により、Ti-Ni 合金の腐食が進行するメカニズムだが、一般的に異種金属（特に貴金属）と接触したことによるガルバニック腐食⁴⁾と、隙間構造による隙間腐食の 2 種類の腐食進行メカニズムが候補として挙げられる。本研究においては、Pt マーカーを付属した H wire の耐食性劣化が起きていることに加え、絶縁ビニルテープを巻きつけたアノード分極試験においても、耐食性劣化が起きている事から、異種金属接触による電氣的な腐食反応（ガルバニック腐食）よりも、隙間腐食が支配的であると考えられる。隙間腐食は、隙間内部の溶液が外部の溶液と容易に交換されない環境下にある際、隙間内部の溶液の酸素濃度が外部より低くなって酸素濃淡電池が形成され、隙間内部がアノード、外部がカソードとなって腐食電流が生じる現象として知られている。酸素の欠乏域である隙間部では、金属表面の不均一な酸化皮膜が不安定となり、Cl イオン等のハロゲンイオンによって容易に破壊され、著しい局部腐食に至る。以上の考察から、L wire に比較して酸化皮膜の厚い H wire においては、不均一な酸化皮膜が形成されていた可能性が高い。

図 3-5-a 及び図 3-5-b に、隙間腐食後の H wire から Pt マーカーを剥がして線材表面を撮影した走査電子顕微鏡写真を示す。Pt マーカーで覆われていた領域においては、多数の腐食痕が観察され、材料破損の起点となり得る表面状態であったことが示唆される。

以上のように、隙間腐食が誘発される使用環境での Ti-Ni 合金ワイヤーは、人体に直接接触する生体材料として、現実的な危険状態にあり、改良が望まれる

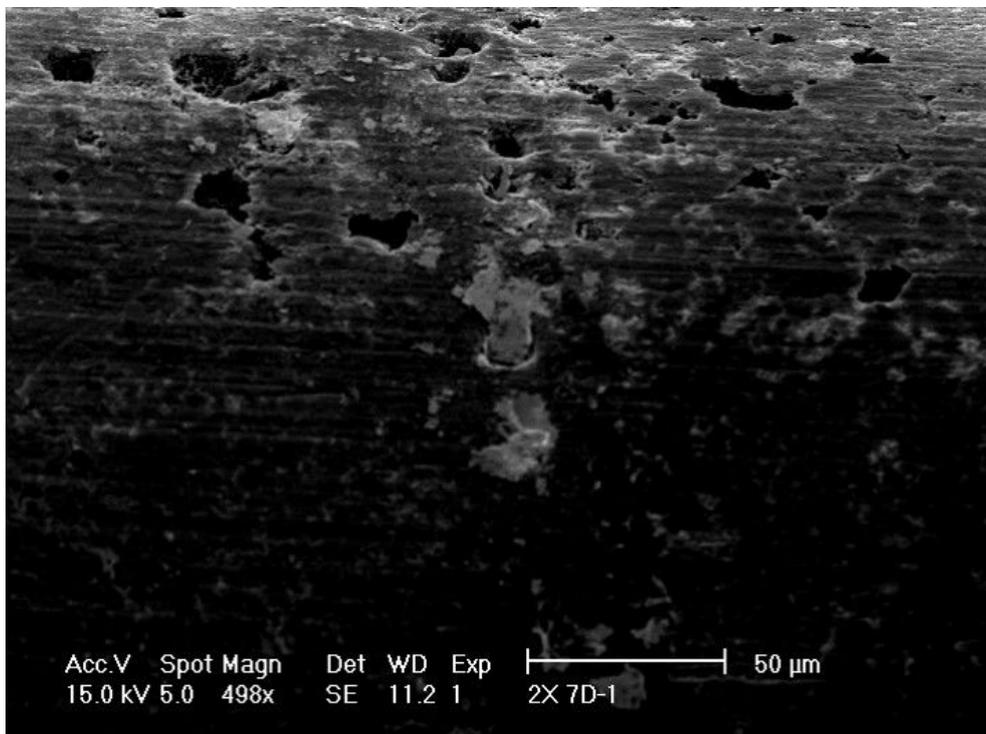
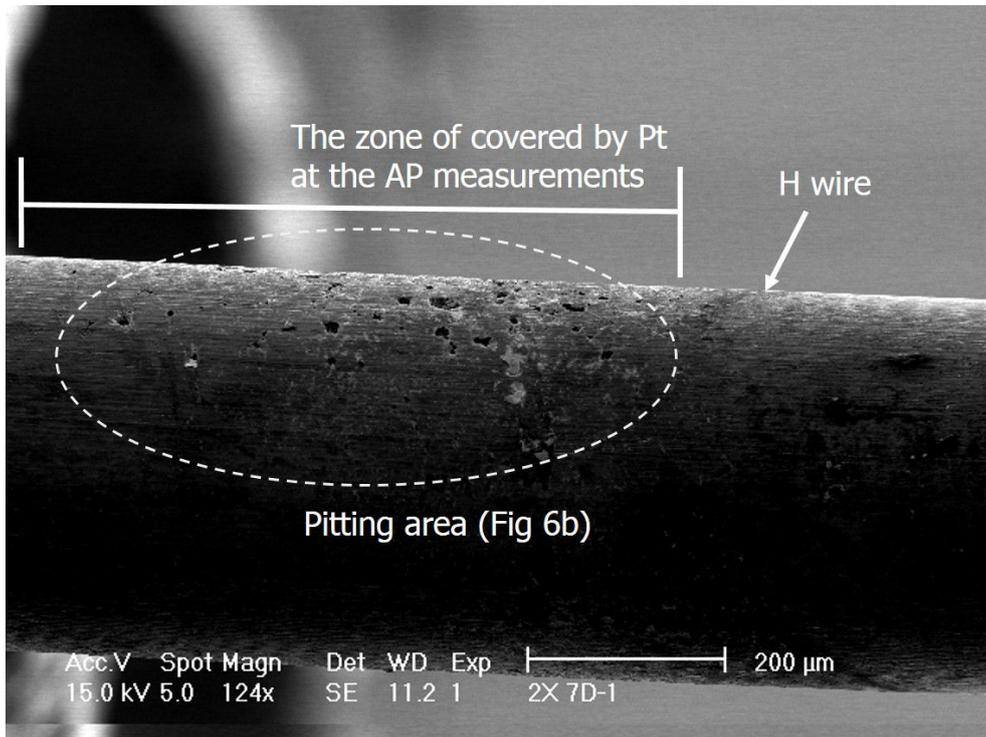


図 3-5 隙間腐食後の H wire 表面 SEM 観察 (a)124 倍、(b)498 倍

のは言うまでもない。図 3-6 に、Pt マーカーを付属した H wire の隙間部をパラフィンワックスで埋めた試料及び、Pt マーカーを付属した L wire のアノード分極測定結果を示す。隙間腐食の元凶は、酸素濃淡電池を構成する隙間構造にあるため、隙間部を排除した設計とすることで耐食性が改善する。また、H wire に比較して、酸化被膜が薄く均一に制御されていると考えられる L wire においては、Pt マーカーを付属させても、隙間腐食を示さず耐食性の劣化は起こらない。

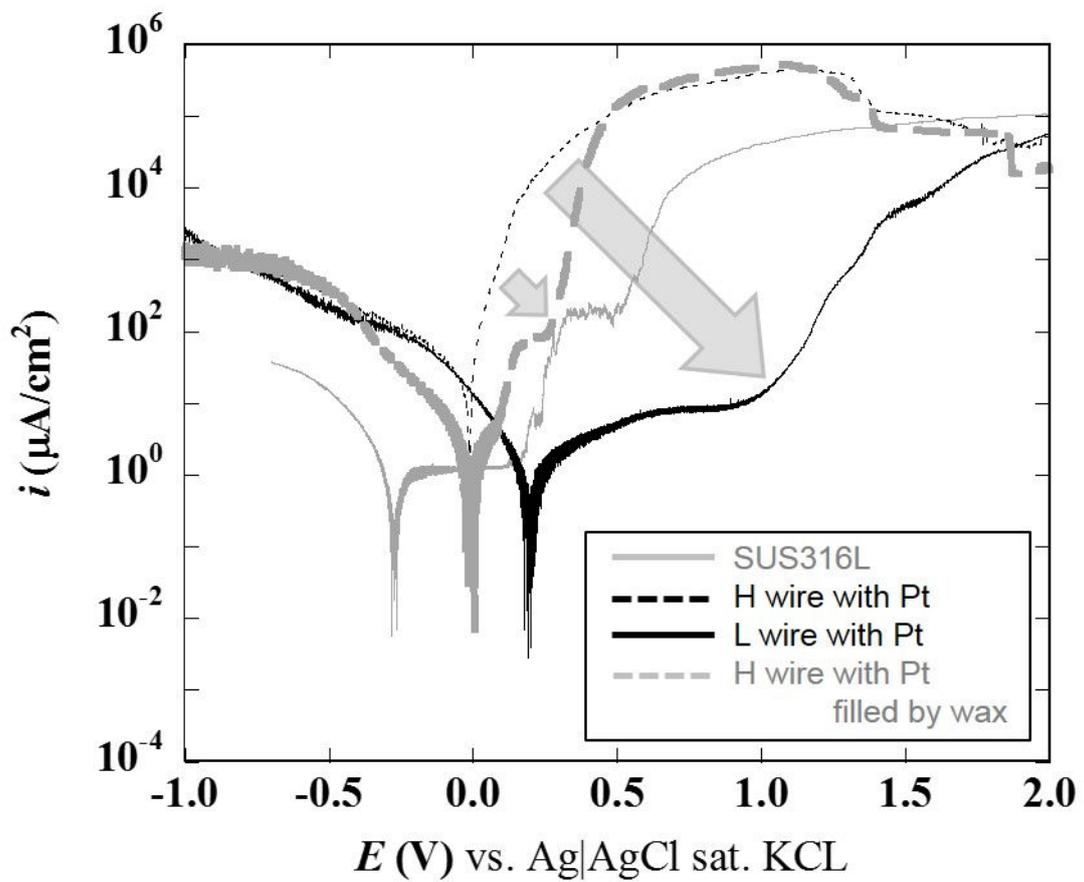


図 3-6 隙間腐食の改善を示すアノード分極曲線

3 - 4 第 3 章の小括

本章では、実臨床で使用されている超弾性 Ti-Ni 合金線材で発生した破損現象に着目し、その耐食性劣化メカニズムに着目した調査を行った。これにより、以下の知見が得られた。

- ・酸化被膜の比較厚い黒色の H wire においては、Pt マーカーを付属させることで、従来材料の中では比較的耐食性の低い SUS316L に大きく劣るレベルまで腐食電位が低下し、隙間腐食とみられる急激な耐食性の劣化現象が観察された。
- ・H wire の隙間腐食は、隙間構造及び H wire の酸化被膜状態により、誘起されていると示唆される。
- ・隙間構造を除外した設計及び、均一で比較薄い酸化被膜を形成することで、隙間腐食が起こらない材料表面状態を獲得できる。

以上から、Ti-Ni 合金においては隙間腐食が一つの材料リスクではあるが、適切な対策を講じることで、優れた超弾性を有する Ti-Ni 合金を今後も医療機器として使用し続けることが可能であることが判った。

3 - 5 第 3 章の参考文献

- 1) J. Sanada, O. Matsui, N. Terayama, S. Kobayashi, T. Minami, M. Kurozumi, H. Ohtake, H. Urayama, M. Endo, Clinical application of a curved nitinol stent-graft for thoracic aortic aneurysms., J Endovasc. Ther., **10**, 20-28 (2003).
- 2) 日本工業標準調査会、JIS T 0301 金属系インプラント材料の細胞適合性評価方法、日本規格協会 (2000).
- 3) T. Takagi, M. Morita, Y. Sutou, M. Suzuki, R. Kainuma, K. Yamauchi, The Degradation Mechanism of Corrosion Resistance on Medical Nitinol Wire, Mater. Sci. Tech. Jpn., **52**, 69-73 (2015).
- 4) R. Venugopalan, C. Trapanier, CORROSION OF NITINOL, Proceedings of the Int'l Conference on Shape Memory and Superelastic Technologies (SMST-2000), 261-270 (2000).

第4章 Ti_{46.4}Ni_{47.6}Nb_{6.0}合金を用いた高機能自己拡張型ステントの開発

4-1 背景

4-1-1 高機能自己拡張型ステントのコンセプト¹⁻³⁾

第1章 1-3-4 ステント用材料で表 1-1 に示した通り、ステントの種類は、ステント材料の特性に応じて、風船拡張型ステントと自己拡張型ステントの 2 つに大別され、各々の利点・欠点が存在する。

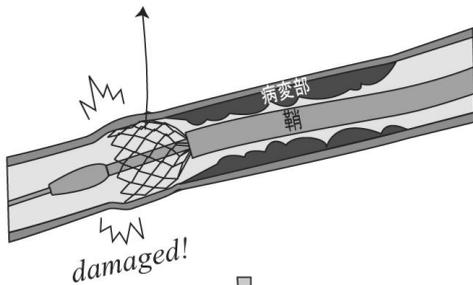
これに対し、Ti-Ni-Nb 合金を用いて提案する高機能自己拡張型ステントは、ステンレス製の持つ生体管への留置任意性と、超弾性合金製の持つ装着後の自己拡張性を備えた全く新しいタイプのステントである (図 4-1)。Ti-Ni-Nb 合金は、超弾性状態の母相と、比較的柔らかく容易に変形するマルテンサイト相の相変態を、予歪みを印加する事により大きく温度制御することが可能となる優れた予歪効果を有する。そのため、ステント留置前を変形性に富むマルテンサイト相に制御し、この留置任意性に富む状態でステントを留置した後、生体内加熱により超弾性特性をステントに持たせられる可能性がある。その際の生体内加熱は、ハイパーサーミヤなどを用いて行なわれる温熱療法の温度である 45 °C より低温で安全に行なう必要があるため、生体内加熱を行わずとも風船拡張型・自己拡張型両ステントを併せ持つコンセプトを達成できないか検討する必要がある。

本章では、高機能自己拡張型ステントのコンセプトを充たすステント形状の設計を行いながら、ステント疑似形状での力学的評価を踏まえ、最終的に動物試験が行えるステントキットを構築し、動物試験を実施した結果を報告する。

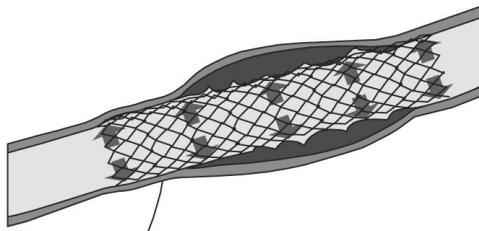
(a)従来のTi-Niステント

[ステント輸送] ($T \approx 37^\circ\text{C}$)

超弾性による自動拡張 ($A_f < 37^\circ\text{C}$)



[ステント留置] ($T \approx 37^\circ\text{C}$)

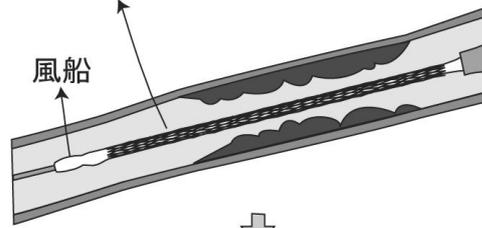


超弾性に伴う自己拡張

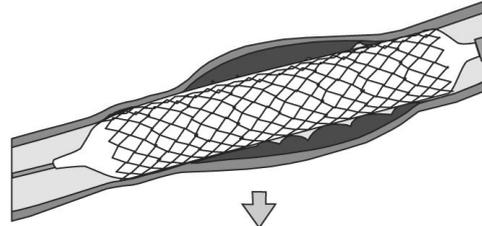
(b) Ti-Ni-Nb ステント

[ステント輸送] ($T \approx 37^\circ\text{C}$)

予歪印加により安定化した
変形性に富むマルテンサイト

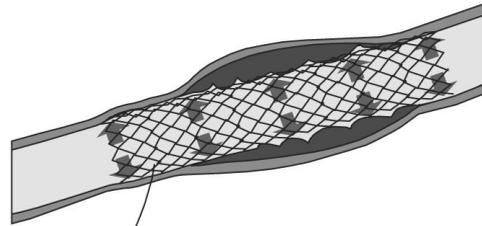


[風船によるステント留置] ($T \approx 37^\circ\text{C}$)



[微小加温による逆変態]
($T \geq A_f(1^{st}) \approx 40^\circ\text{C}$)

[ステント使用時] ($T \approx 37^\circ\text{C}$)



超弾性に伴う自己拡張
($A_f(2^{nd}) \approx 22^\circ\text{C}$)

図 4-1 高機能自己拡張型ステントのコンセプト

4-2 実験方法

4-2-1 試料作製

ステントの原料となる管材は NEC/TOKIN 社より供与された $\text{Ti}_{46.4}\text{Ni}_{47.6}\text{Nb}_{6.0}$ 合金を用いた。開発初期ではフェムト秒レーザーを用いて、丸みが無く比較的加工し易いと思われた Boston Scientific 社の NIR ステントを模倣した形状に試作した (図 4-2)。

初期試作で特性確認後の最終形状への加工は、日本ステントテクノロジー社にて YAG レーザーにより加工され、電解研磨を経て表面の酸化スケールを落とした状態で仕上げ加工とした (図 4-3)。

力学特性検証用の模擬試料としては、ステントの屈曲部を模擬した”くの字”試験片 (形状記憶熱処理 500°C) を用い、ステント材料として実績のある従来材料 Co-Cr (スプロン 100) 及び SUS316L を比較対象とした (図 4-4)。

4-2-2 応力歪特性

応力歪特性は、引張試験機 ((株) オリエンテック製 テンシロン RTA-1T 型) を用いて行なった。試験温度は、室温または 37°C 、歪速度はクロスヘッドスピードで $0.5 \text{ mm}\cdot\text{min}^{-1}$ とした。曲げサイクル試験は、一定量の歪を加えては一旦除荷を繰り返し、2%、4%、6%と歪量を 2%ずつ増加させて繰り返し測定した。

曲げ試験は、”くの字”試験片及びステント最終形状品に対して実施し、3mm 又は 1mm まで押し込んで測定を行なった。

ステント初期試作品については、引張試験で得られた応力歪特性を元に、ステント形状での応力評価は MSC. Marc ソフトを用いた有限要素法解析により、

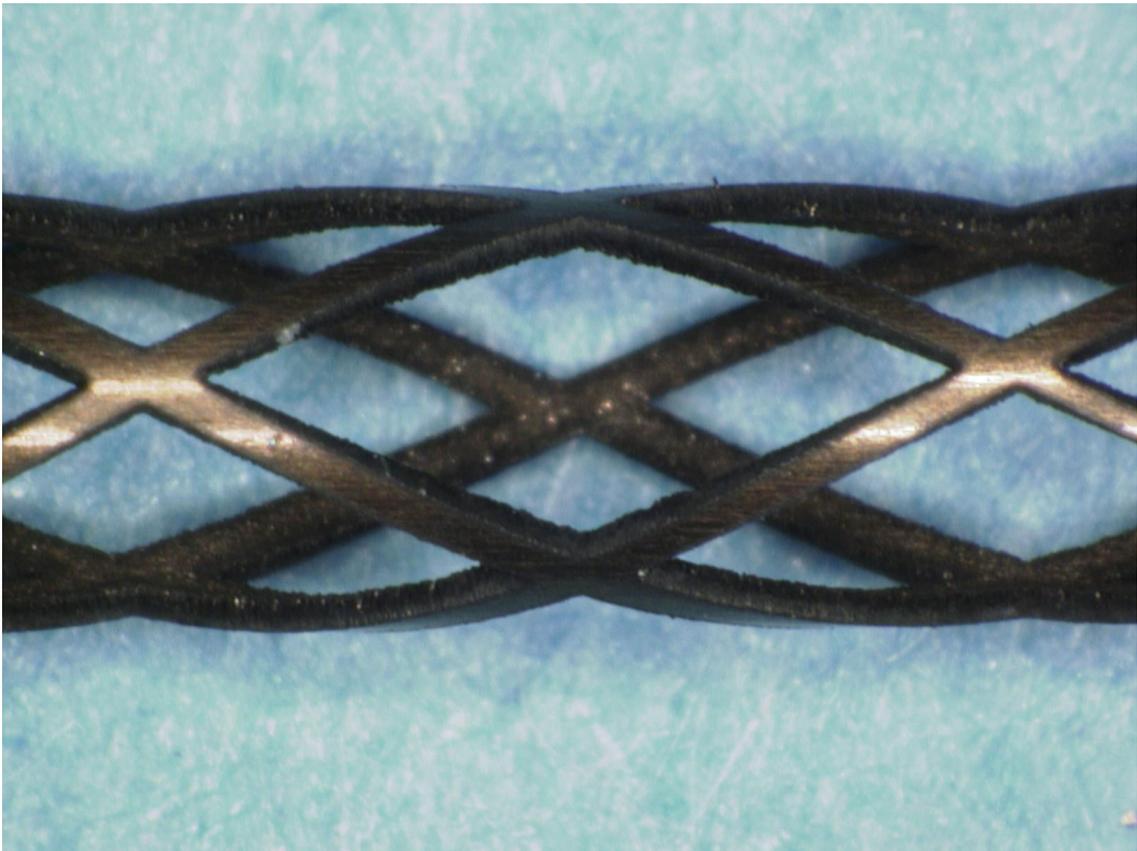
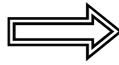


図 4-2 ステント初期形状の外観



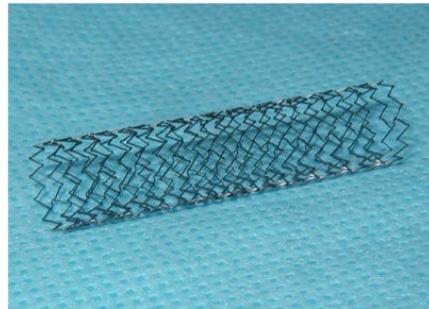
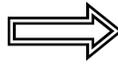
Metallic tube



Laser cutting



As cut stent



Heat treatment

図 4-3 ステント最終形状の製造工程

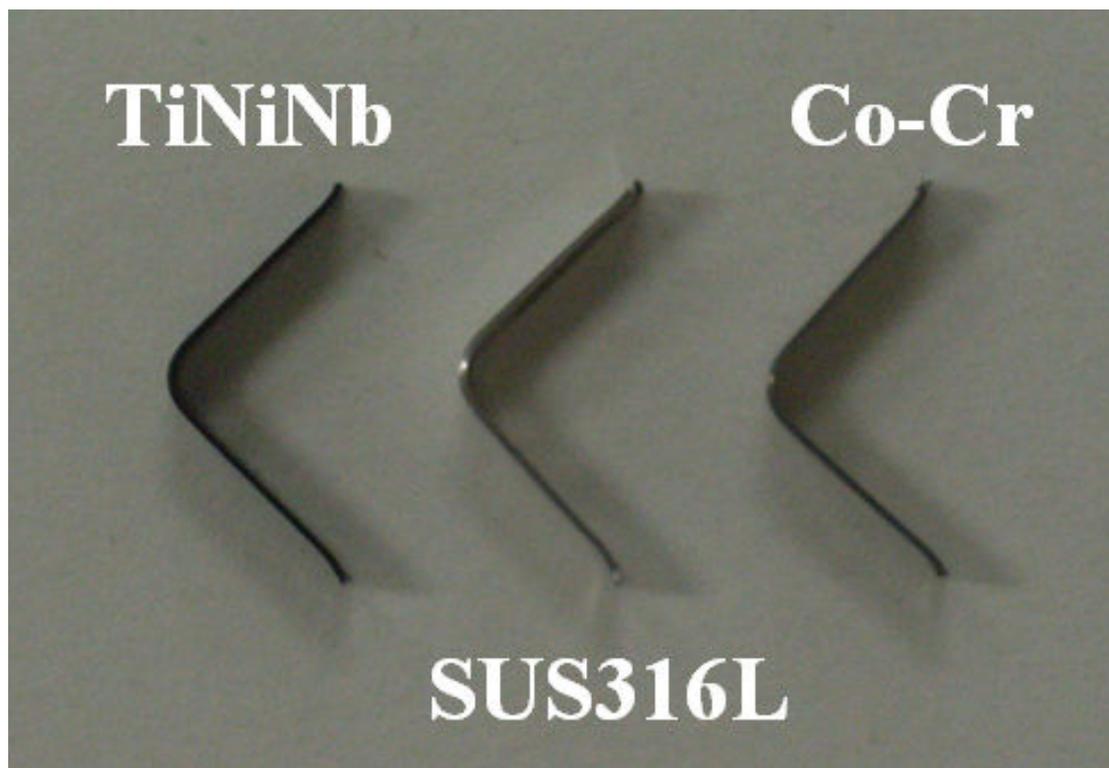


図 4-4 “くの字”試験片の外観

シミュレーションを行った。本シミュレーションにより任意のステント形状に引張歪を加えた際の歪分布がわかる。

4-2-3 ステントキットの構築と動物実験

実臨床上のステントキットは、ステント及び血管挿入具のカテーテル及びガイドワイヤーからなる。Ti-Ni-Nb 合金ステントは、クリンピングマシンを用いて、カテーテルの風船部に縮径してかしめ付けて装着される。クリンピングマシンで不十分な装着性については、食用凝固剤をステントー風船部全体に塗布することで、ステントの脱落防止とした。食用凝固剤として検討したのは、表 4-1 に示すゼラチン、カラギーナン、KCI 寒天であるが、図 4-5 及び表 4-2 に示す温水での検討を経て、最終的にカラギーナンを選定した。キットの比較対象は Ti-Ni 製の自己拡張型ステントキットである。

動物実験は、東北大学医学部附属病院にて実施された。実験動物はビーグル犬（2頭）であり、以下のプロセスが体内留置~標本作成のプロセスである。

- ・前投薬：硫酸アトロピン 0.2 ml (0.1mg)とケタミン 0.4ml/kg を筋注
- ・ネンブタール (0.5ml/kg) を静注
- ・右総頸動脈から 8F ロングシースシースを下行大動脈まで留置
- ・5F コブラカテーテルにて血管造影
- ・ヘパリン 1000 単位静注（以後は1時間毎に 500 単位を静注）
- ・比較対象として、右外腸骨動脈に Ti-Ni 自己拡張型ステントを留置
- ・試験試料として、左外腸骨動脈に Ti-Ni-Nb ステントを留置
- ・5F カテーテルにて血管造影後、右総頸動脈を結紮。皮膚を縫合
- ・4週間後に造影を行い、ステント留置血管を摘出。組織標本を観察・評価

表 4-1 食用凝固剤の特性

物質 物性	ゼラチン	カラギーナン	寒天
原料	動物性由来 (牛・豚の皮・骨など)	植物性 海藻(スギノリ・ツノマタなど)	植物性 海藻(テングサ)
溶解温度	40~50℃	60~100℃	90~100℃
ゲル化温度 (凝固温度に相当)	18~20℃	30~75℃	30~40℃

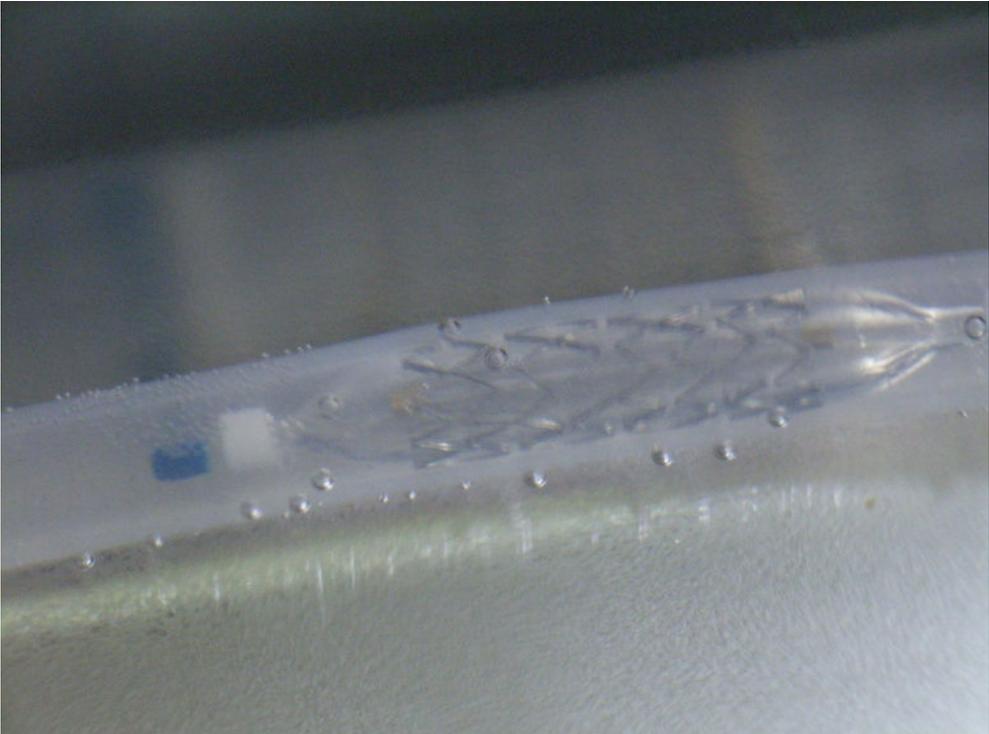
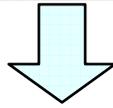
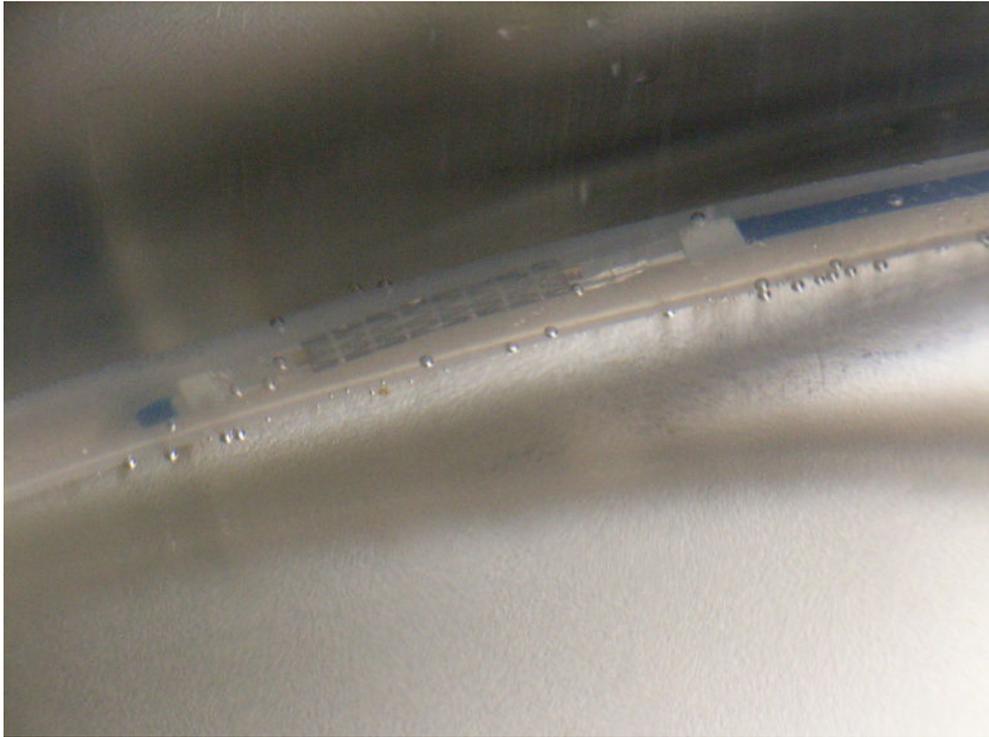


図 4-5 食用凝固剤の温水下での凝固維持観察

表 4-2 食用凝固剤の温水試験による検討結果

物質 評価	ゼラチン	カラギーナン	寒天
詳細	ステントとバルーンに薄く塗布することができたが、疑似血管中で溶解して脱落.	ステントとバルーンに薄く塗布することができ、疑似血管中でも脱落せず、ステントを留置できた.	粘度が高過ぎ、ステントとバルーンに薄く塗布できず断念.
評価	使用不可	使用可	使用不可

4-3 結果及び考察

4-3-1 ステント形状試作（初期形状）

図 4-6 に $\text{Ti}_{46.4}\text{Ni}_{47.6}\text{Nb}_{6.0}$ 合金ステント（初期形状）の応力歪特性を示す。試験温度は、 37°C である。8%の歪印加時に残留歪が2.5%の超弾性を示す。

図 4-7 に、局所的に最大歪 13%導入された場合の歪分布シミュレーションを示す。13%の歪が入るのは極めて局所的であり、全体には6~10%程度の歪量しか印加されていない。図 4-8 に示す、シミュレーションでは、網交差部で最大18%の歪が導入されているが、中心付近において10%以上の歪しか印加されていない。このように本形状では、歪分布に幅があり、均一な歪を印加することは不可能である。

図 4-9 に、 $\text{Ti}_{46.4}\text{Ni}_{47.6}\text{Nb}_{6.0}$ 合金線材及びステントの DSC 曲線を示す。線材の加工率が30%であるのに対し、管材の加工率は20%であるため、同じ 400°C の熱処理を施しても、ステント形状の変態温度の方が高くなっている。ステント形状の A_f は体温以下であるので体温では母相である。

図 4-10 に、9%及び10%の予歪を引張試験機で導入したステントの熱膨張曲線を示す。9%及び10%というのは、図 4-8 における歪値18%を実験的に変換した値であり、引張試験機においては9%と10%の間にあてはまるためである。それぞれの A_s は 38°C での体温直上であり、 A_f は9%が 45°C 、10%が 47°C であった。体温直上で逆変態を開始し、 45°C 以下で終了するという目標は本初期形状において達成した。

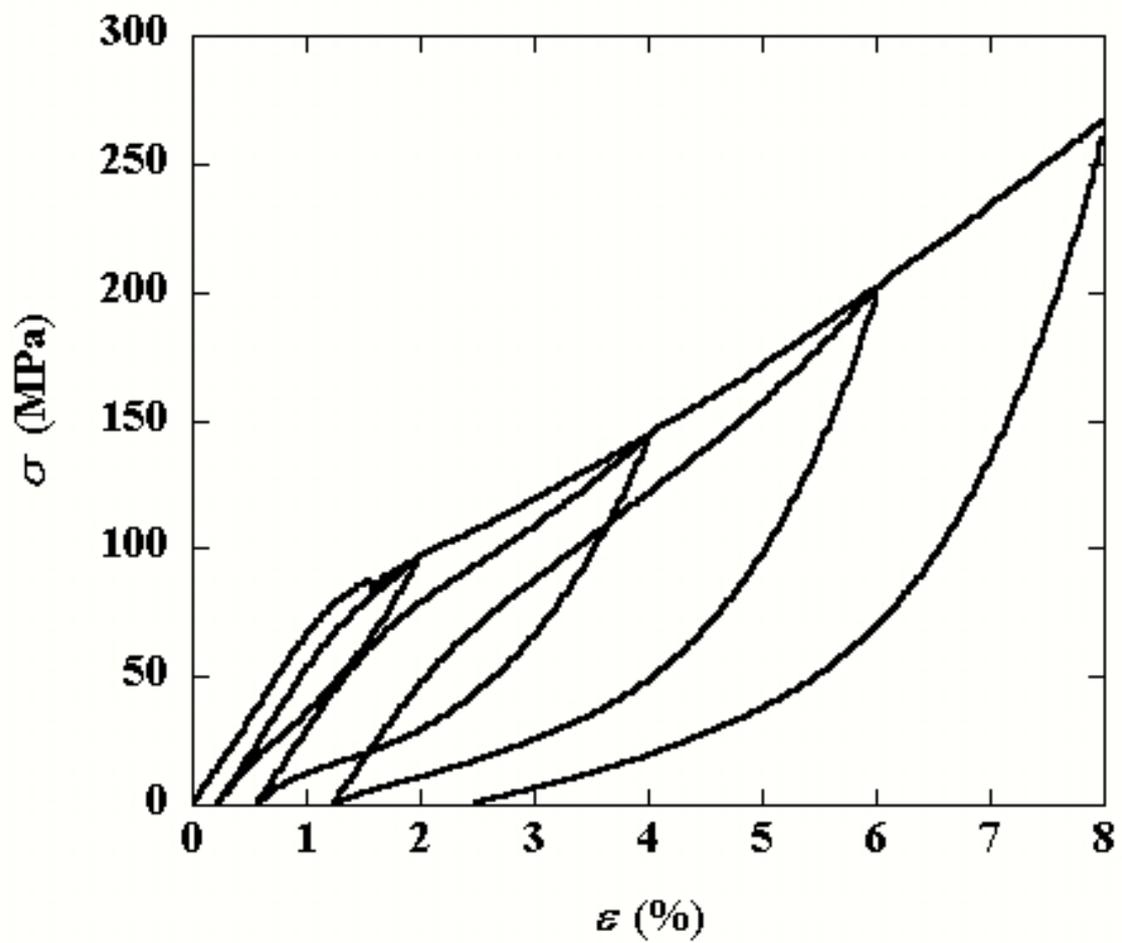


図 4-6 Ti_{46.4}Ni_{47.6}Nb_{6.0} 合金ステントの引張試験

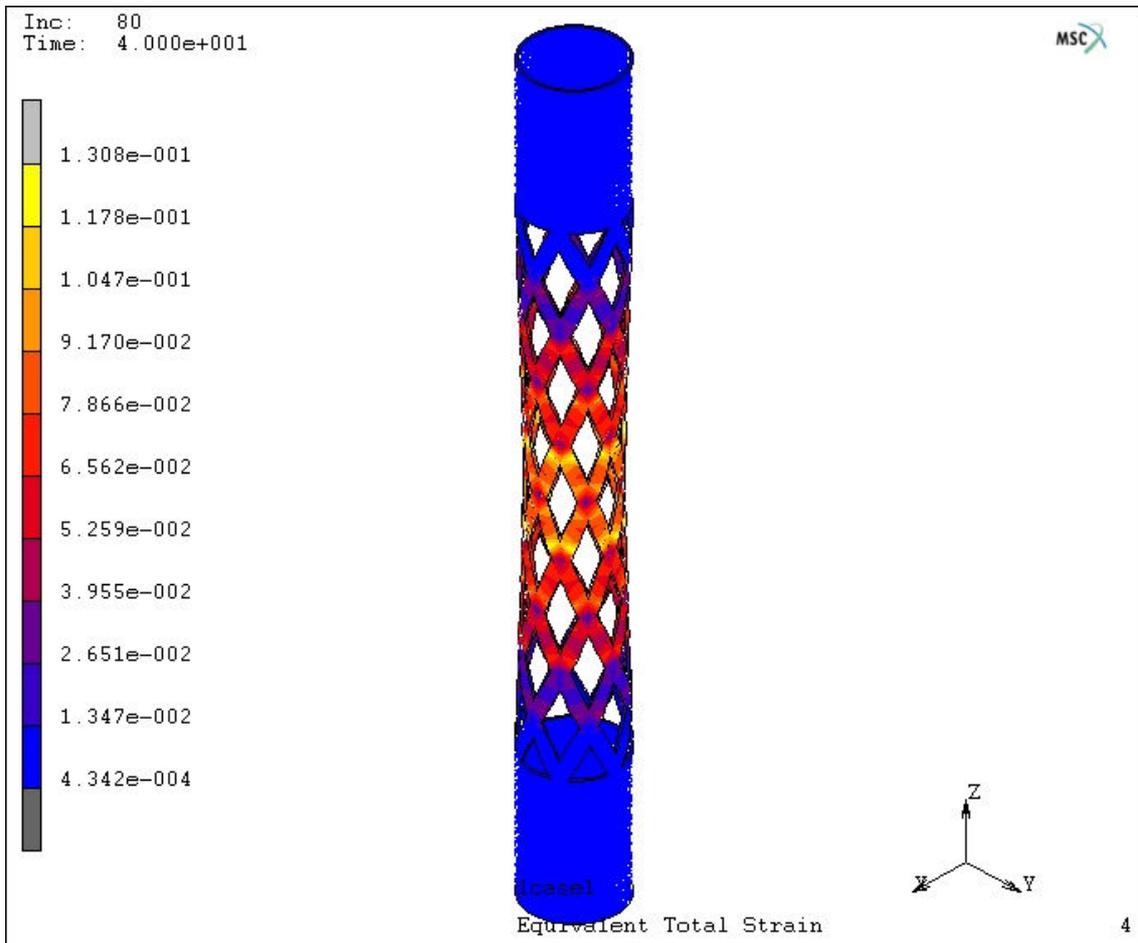


図 4-7 局所的に最大歪 13%導入された場合の歪分布シミュレーション

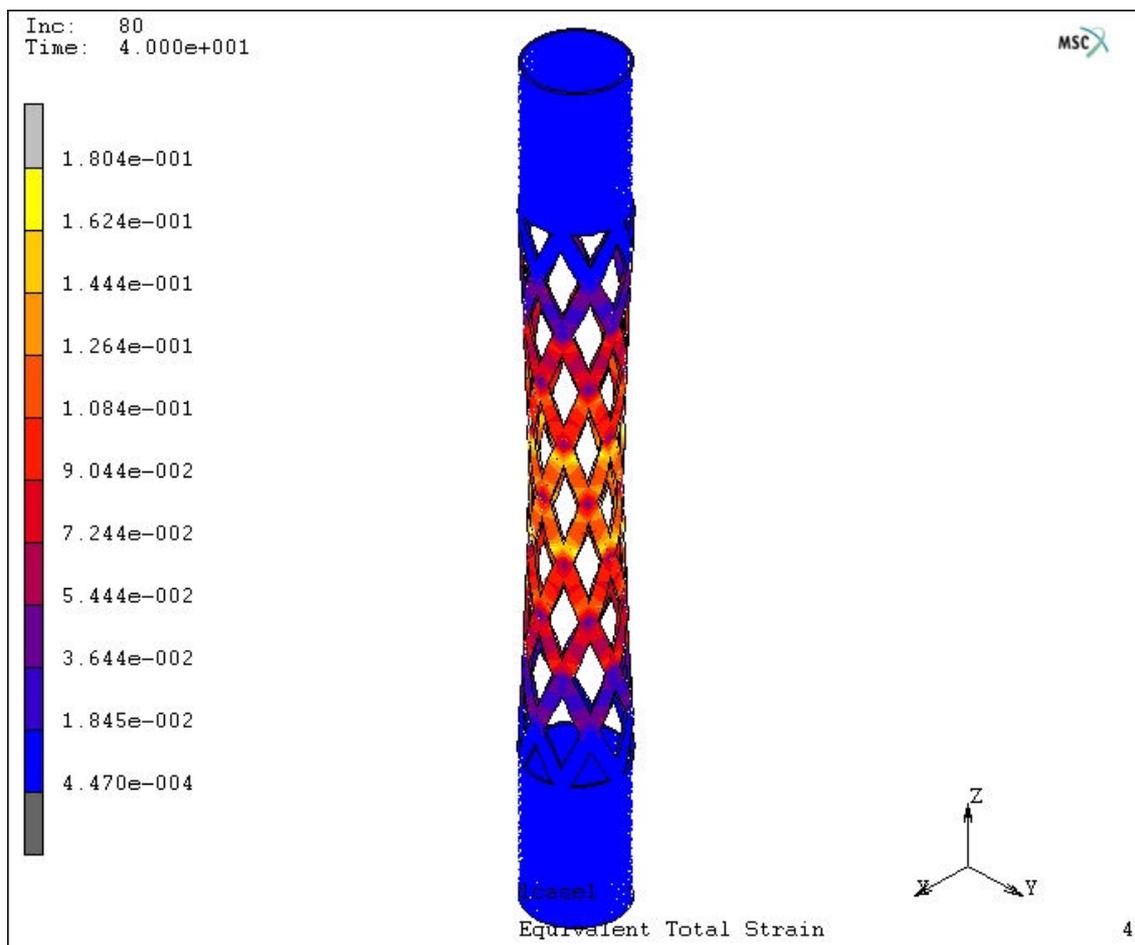


図 4-8 局所的に最大歪 18%導入された場合の歪分布シミュレーション

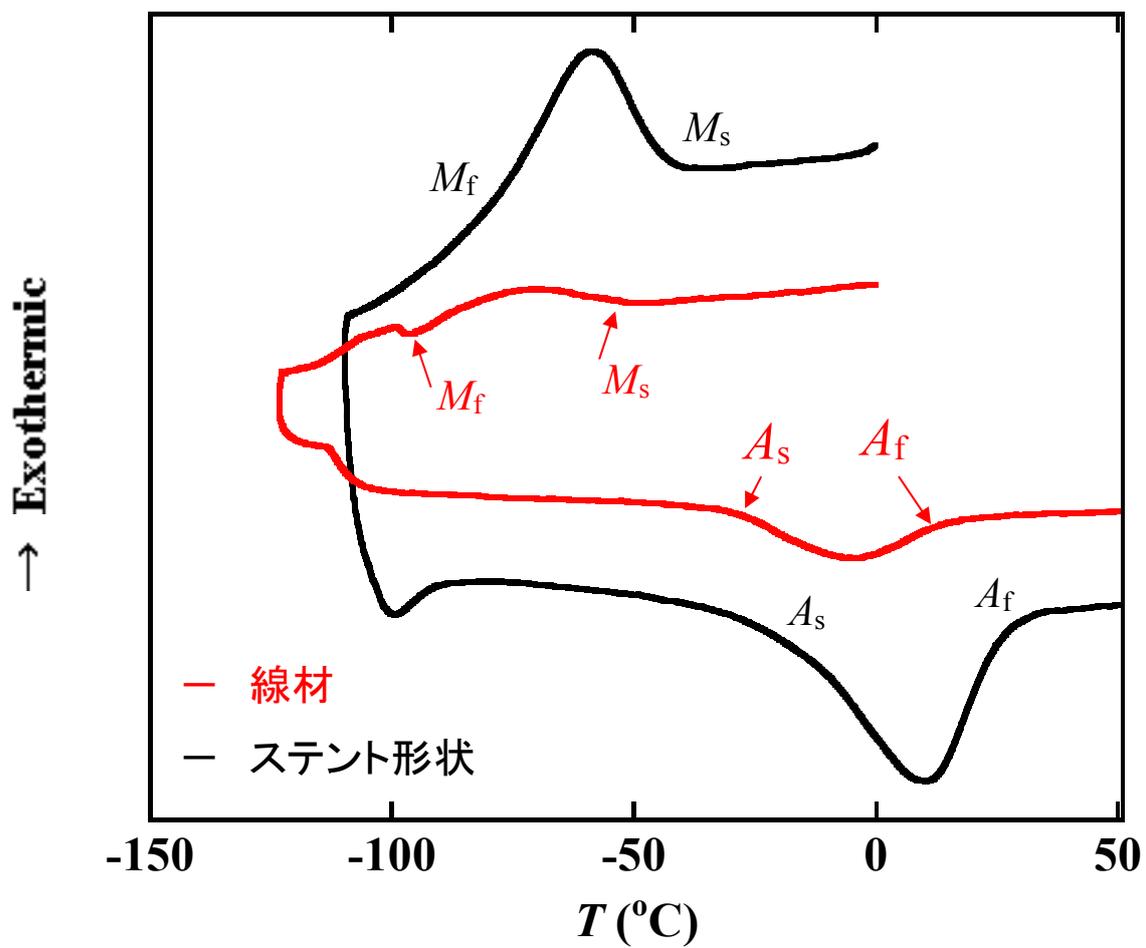


図 4-9 $\text{Ti}_{46.4}\text{Ni}_{47.6}\text{Nb}_{6.0}$ 合金線材及びステント（初期形状）の変態挙動

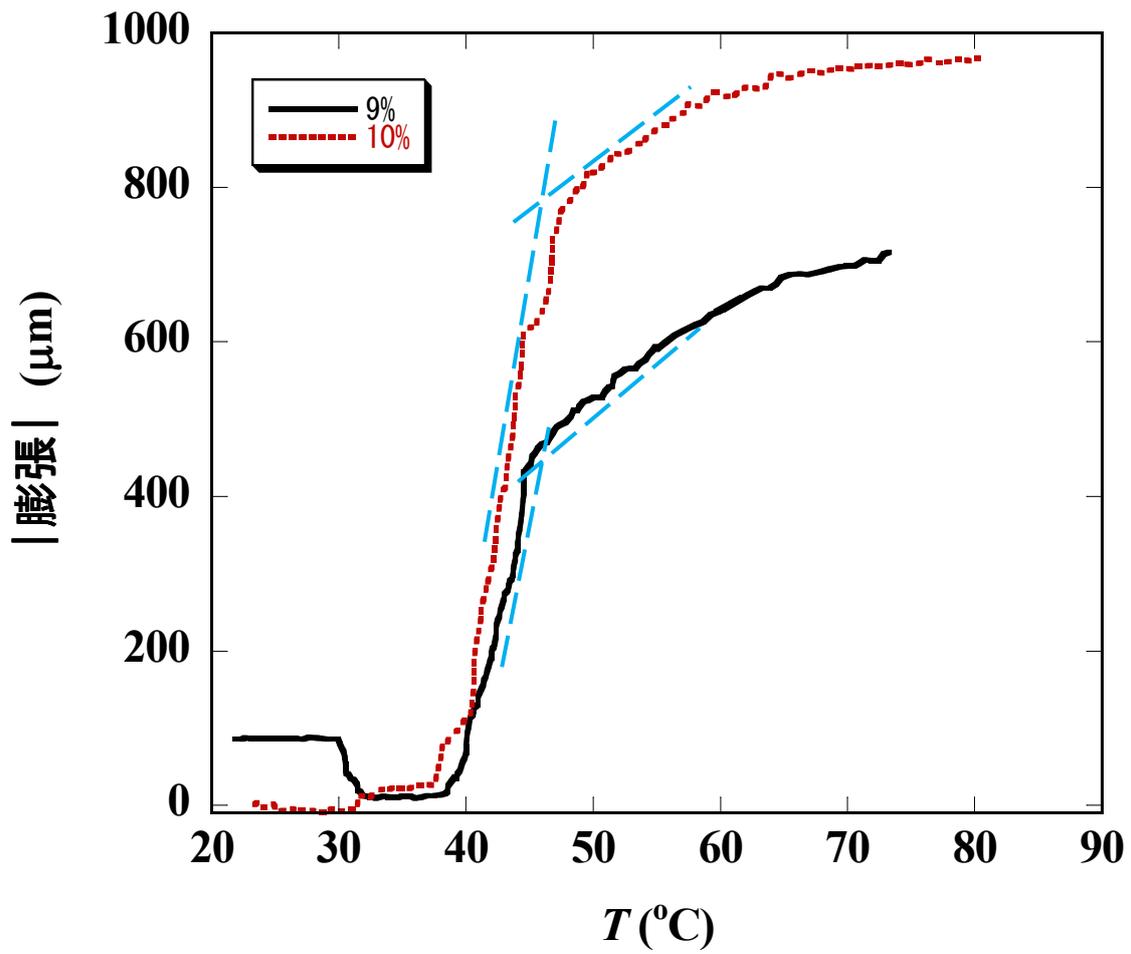


図 4-10 $\text{Ti}_{46.4}\text{Ni}_{47.6}\text{Nb}_{6.0}$ 合金ステント（初期形状）の熱膨張測定

4-3-2 ステント最終形状の設計

ステントを実臨床で用いる場合にステント形状に求められる特性は、曲がりくねった血管内での移動性に優れるしなやかさである。また、Ti-Ni-Nb 合金を柔らかいマルテンサイト相に変態させる歪を付与する際に、ステントの組立工程である拡張～縮径（図 4-11）において歪が付与されれば効率的である。

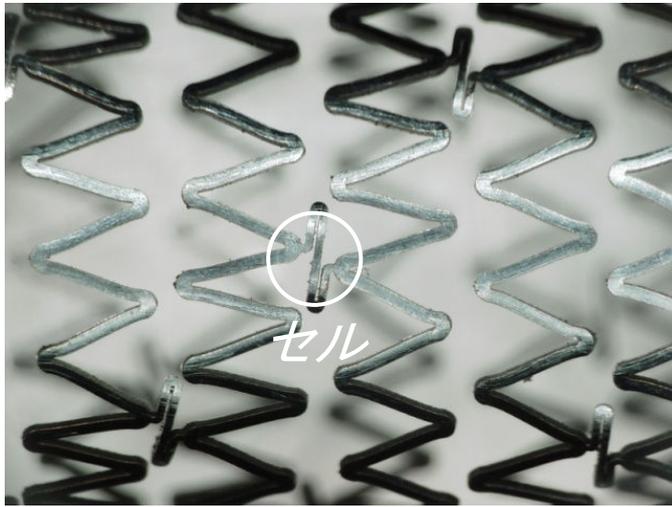
以上を踏まえたデザインコンセプトは、拡張、縮径がし易く、縮径時にセル屈曲部へのみ歪が印加されるデザインである。日本ステントテクノロジー社に応力解析と設計にご協力頂き、図 4-12 に示す支柱幅の検討、図 4-13 に示す支柱数の検討を経て、最終形状とした。支柱幅は 0.15mm、支柱数は 3 個であり、屈曲部に歪が集中するデザインとなっている。装着する風船径は 2mm を想定し、形状記憶させた拡張径は 5mm の設計である（図 4-14）。

本ステントを用いて、拡張径 5mm まで拡張後、風船径である 2mm までクリンピングマシンで縮径し、加温による制御が可能か検証した（図 4-15）。本最終形状において、加温によって拡張径 5mm を得るには、80℃まで加熱する必要があることが判明し、生体内では危険な温度である。そのため、本ステントの生体内加熱を断念することとなった。

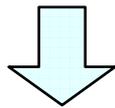
4-3-3 ステント模擬形状での応力歪特性⁴⁾

本項では、“くの字”試験片を用い、加熱を伴わず、風船拡張によって自己拡張型ステントの特性である柔軟性が獲得できないか検証した結果を示す。

Ti-Ni-Nb 合金は、図 4-16 に示すように押し込みに対して超弾性特性を示し、2mm 押し込みまでは、ほぼ 100%形状回復し、3mm 押し込みの際も 2.5mm ま



拡張状態
(超弾性化处理状態)



縮径状態

図 4-11 ステントの組立工程における拡張～縮径

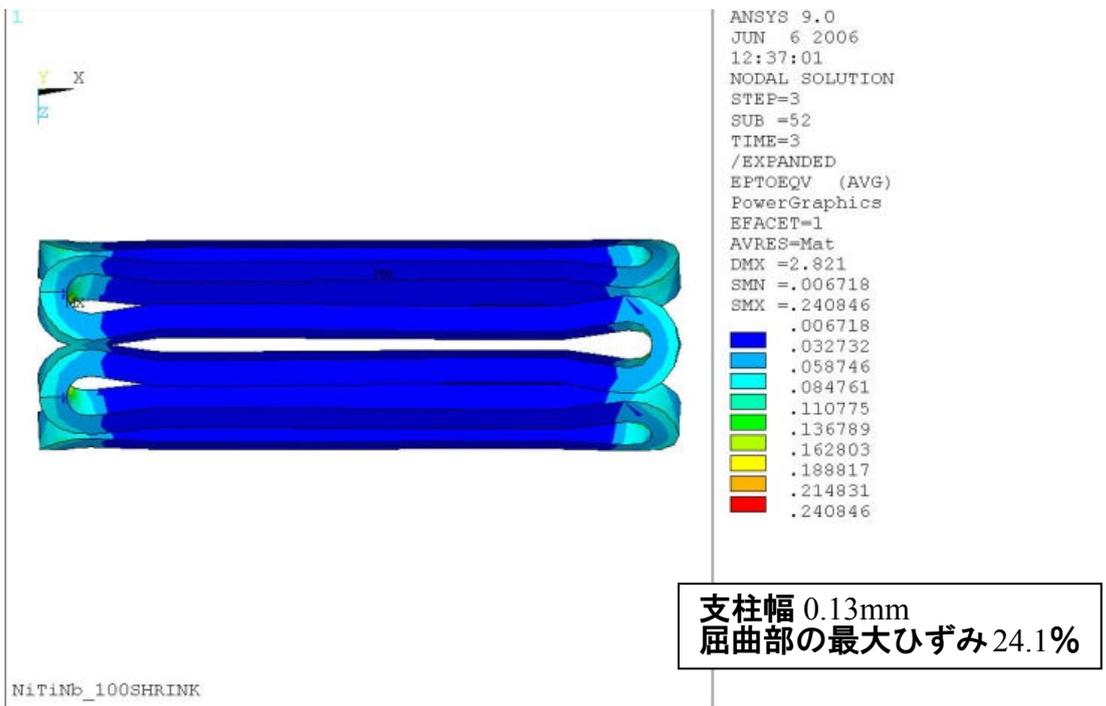
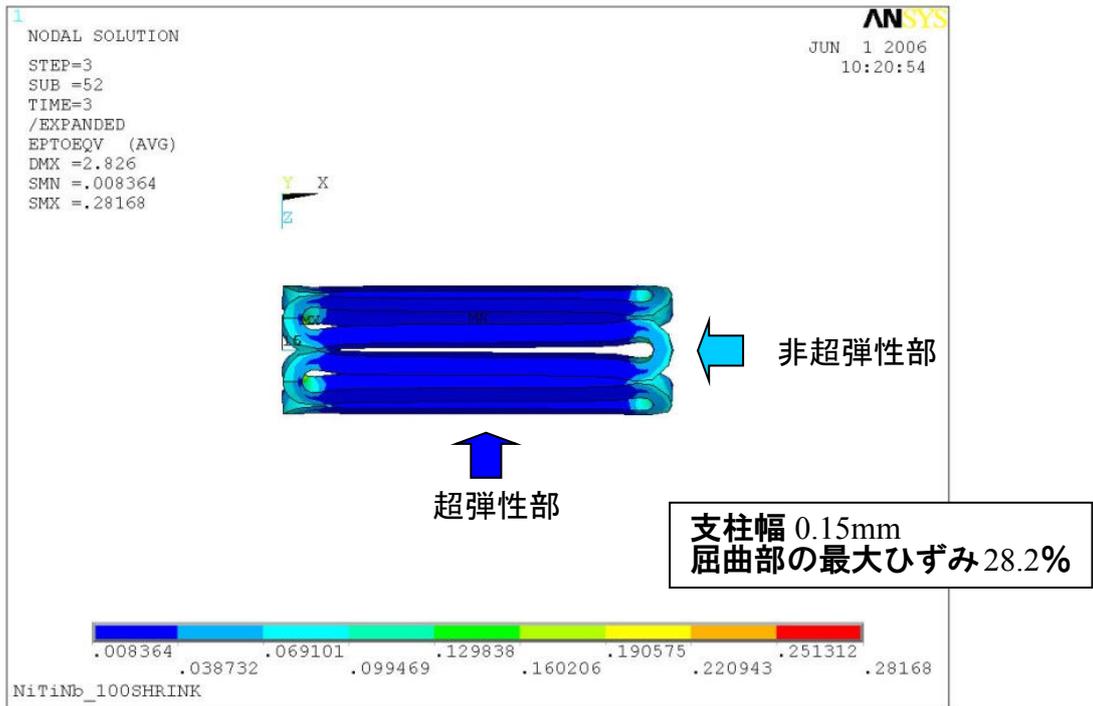


図 4-12 支柱幅の検討

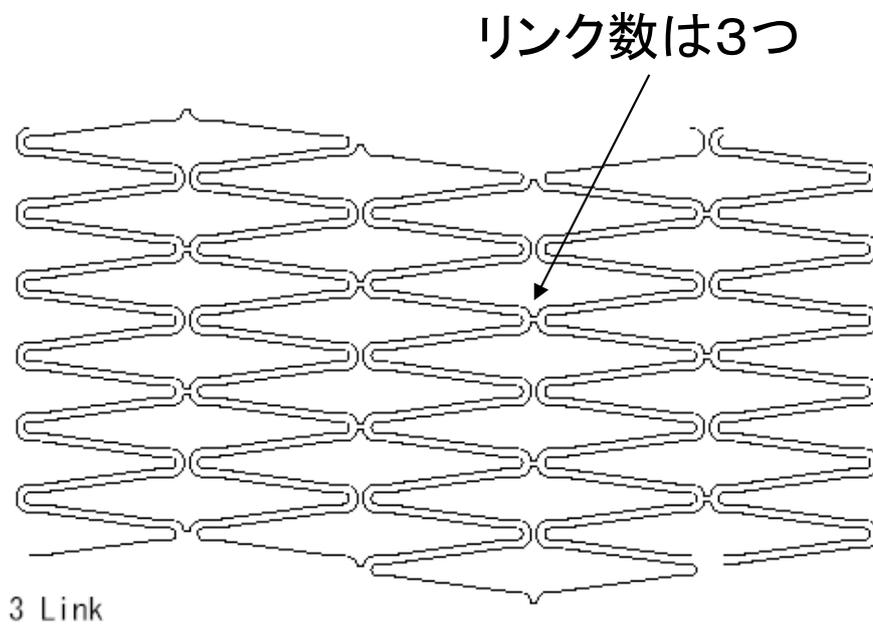


図 4-13 支柱数の検討

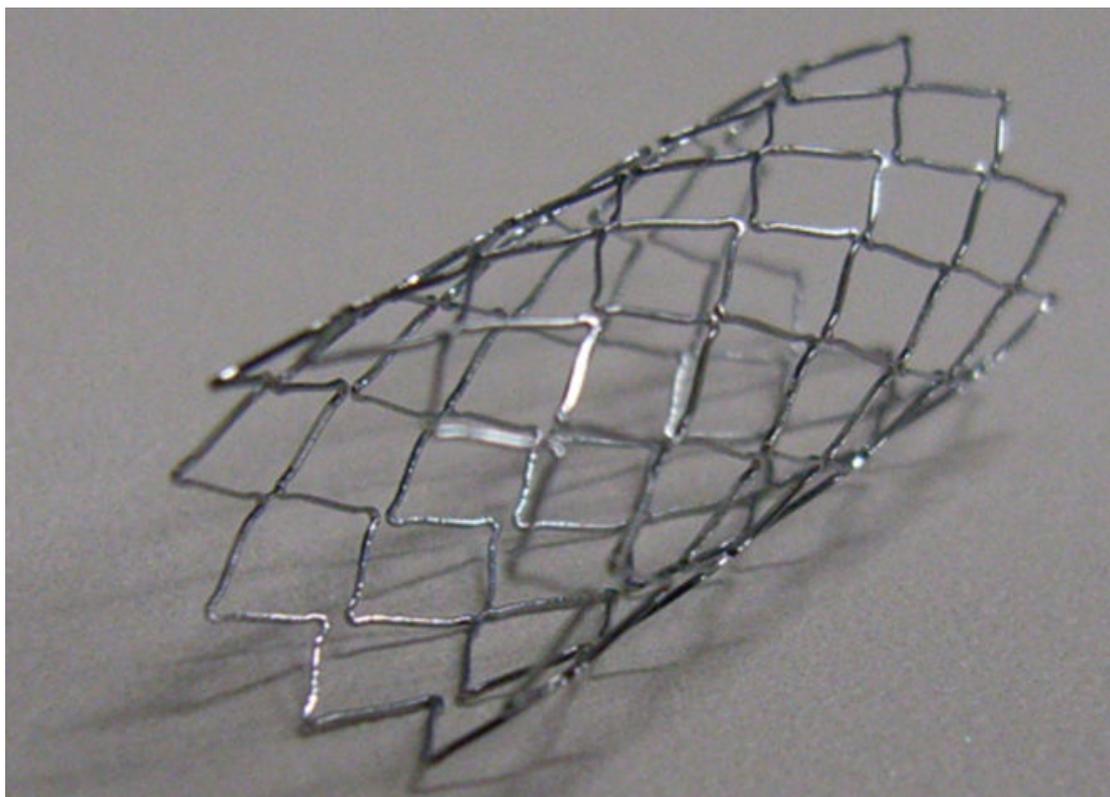


図 4-14 ステント最終設計品

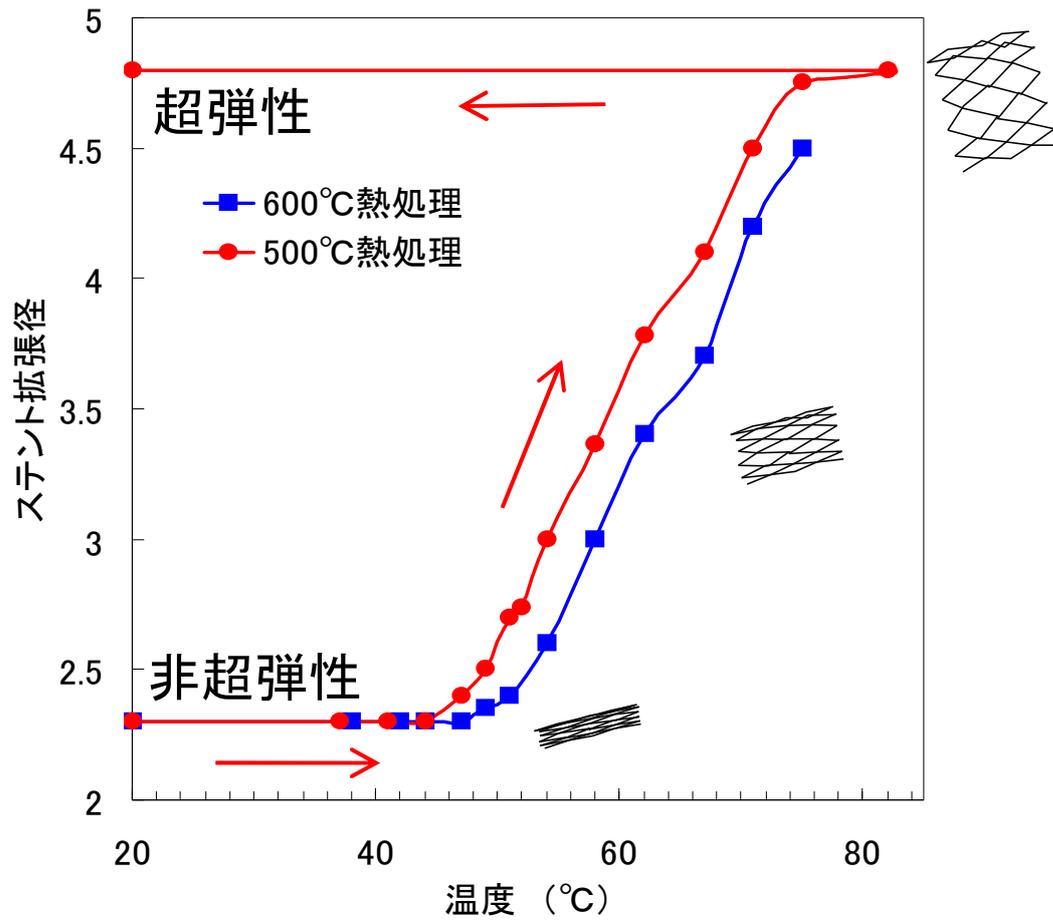


図 4-15 ステント形状での加温による形状回復

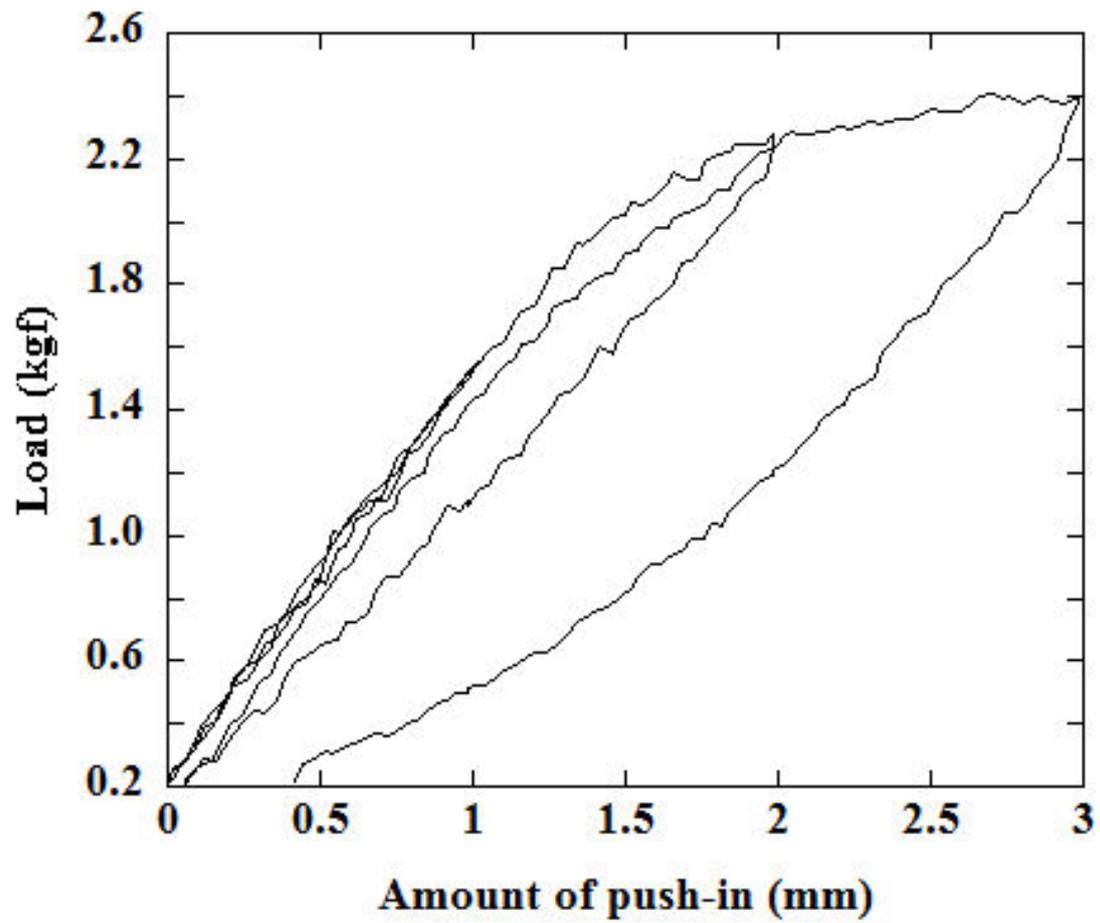


図 4-16 Ti-Ni-Nb 合金“く”試験片の曲げ試験

では形状回復する。また、縮径及び拡張後を模擬して、“くの字”を完全に 180 度曲げ及びくの字に戻した後に曲げ試験を行った結果（図 4-17）では、熱処理ままの試験片に比較して形状が回復しなくなり超弾性特性は劣化するものの、弾性的に形状回復する。図 4-18 に示すように、ステンレス鋼及び Co-Cr 合金のような押し込み後の変形が大きく残留する材質に比較して、加温せずとも十分高弾性な形状回復能を有している。

4-3-4 ステント形状での応力歪特性⁴⁾

図 4-19 に、Ti-Ni 及び Ti-Ni-Nb 合金製ステントの曲げ試験結果を示す。Ti-Ni 合金ステントは、1 mm 押し込み後の除荷した際、超弾性効果に起因し、100% 形状回復する反面、風船への装着が不可能である。対して、Ti-Ni-Nb 合金ステントは、除荷の際完全に形状は回復せず、0.2 mm の変形が残留する。Ti-Ni-Nb 合金ステントは、この残留変形量を利用することにより、風船への縮径及び装着が可能となる。

4-3-5 ビーグル犬を用いた動物実験

図 4-20 に、ステント留置中の造影写真を示す。ビーグル犬の左右の外腸骨動脈に、Ti-Ni 製及び Ti-Ni-Nb 製のステントが留置されているのが分かる。

図 4-21 に、4 週間留置後に摘出した動脈組織の外観を示す。Ti-Ni ステントは形状記憶させた形状まで自己拡張力が働くため、本血管には拡張力が強く働き、血管を過剰拡張し、血管の弾力を損なう結果となっているのに対し、Ti-Ni-Nb ステントは、血管を適切な大きさに拡張させることができている。これは、Ti-Ni

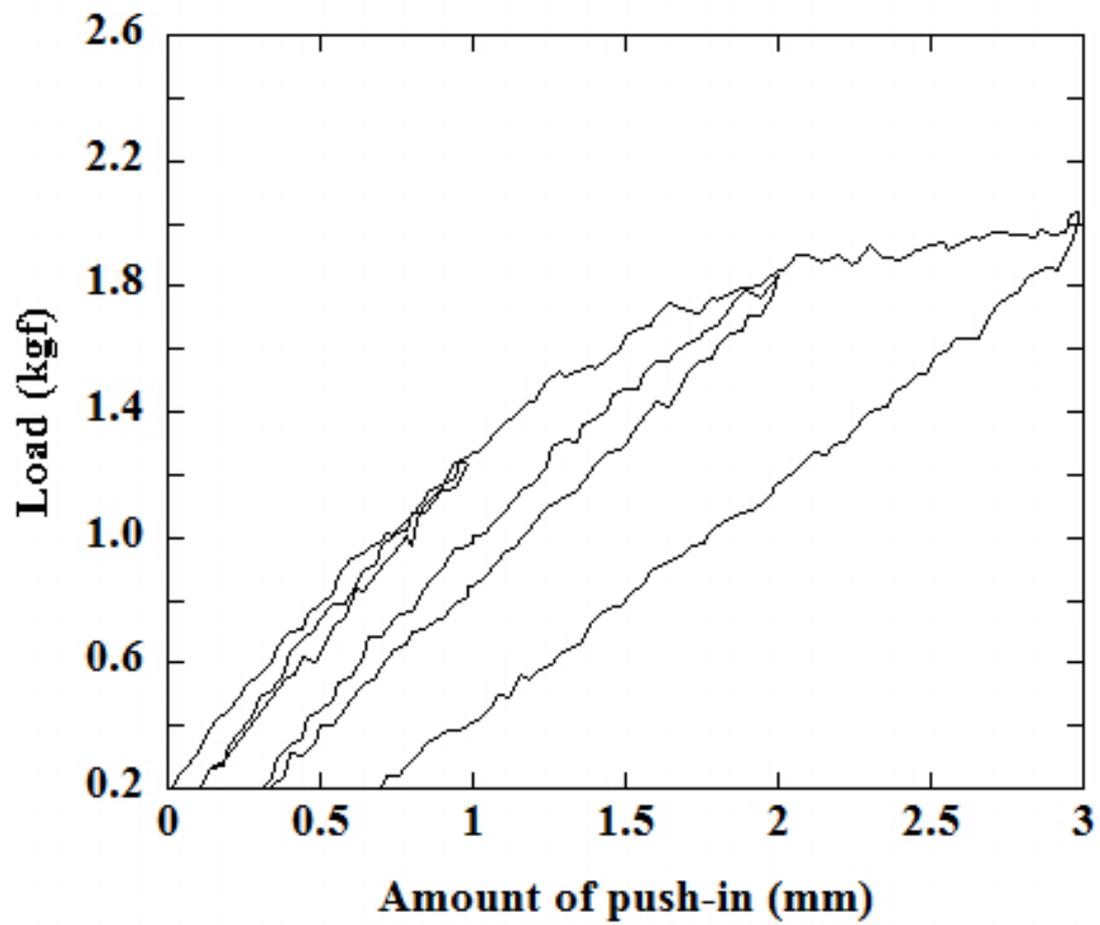


図 4-17 Ti-Ni-Nb 合金“くの字”試験片の曲げ試験（180 度曲げ後）

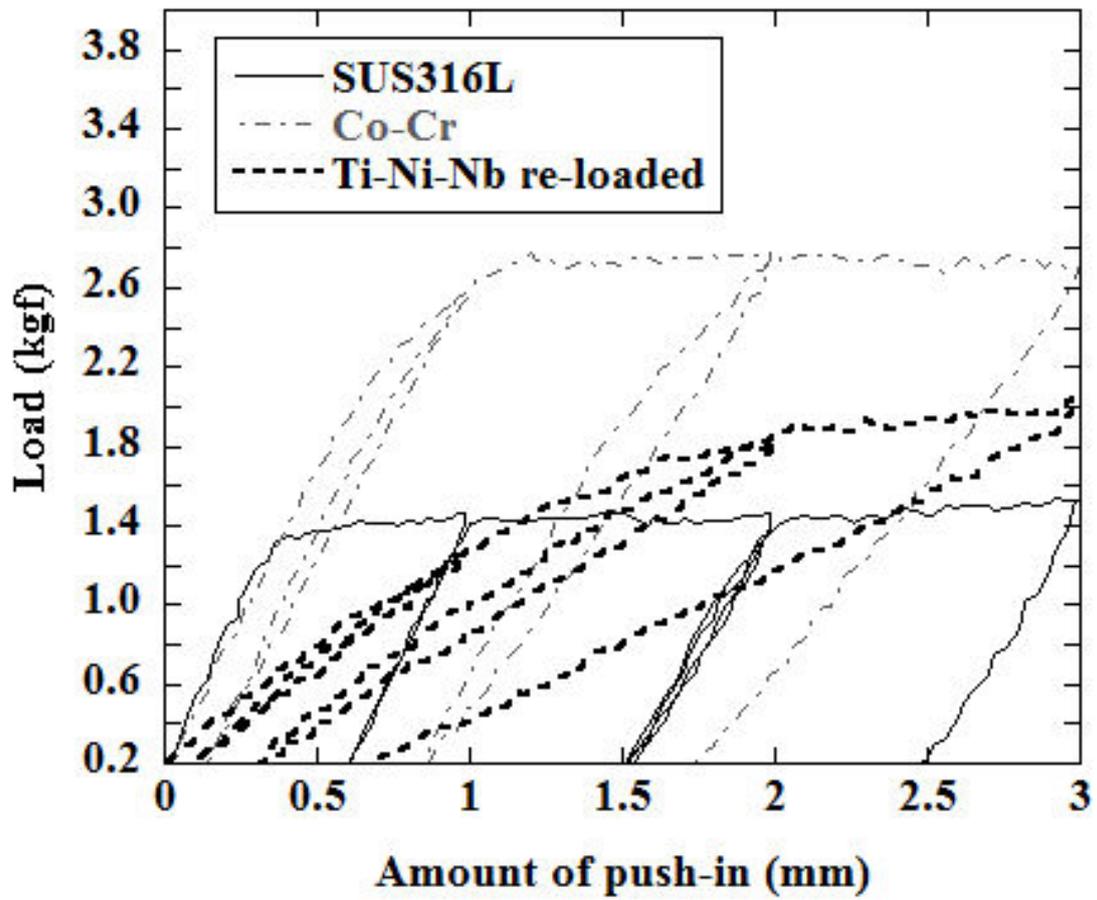


図 4-18 各材質における“くの字”試験片の曲げ試験

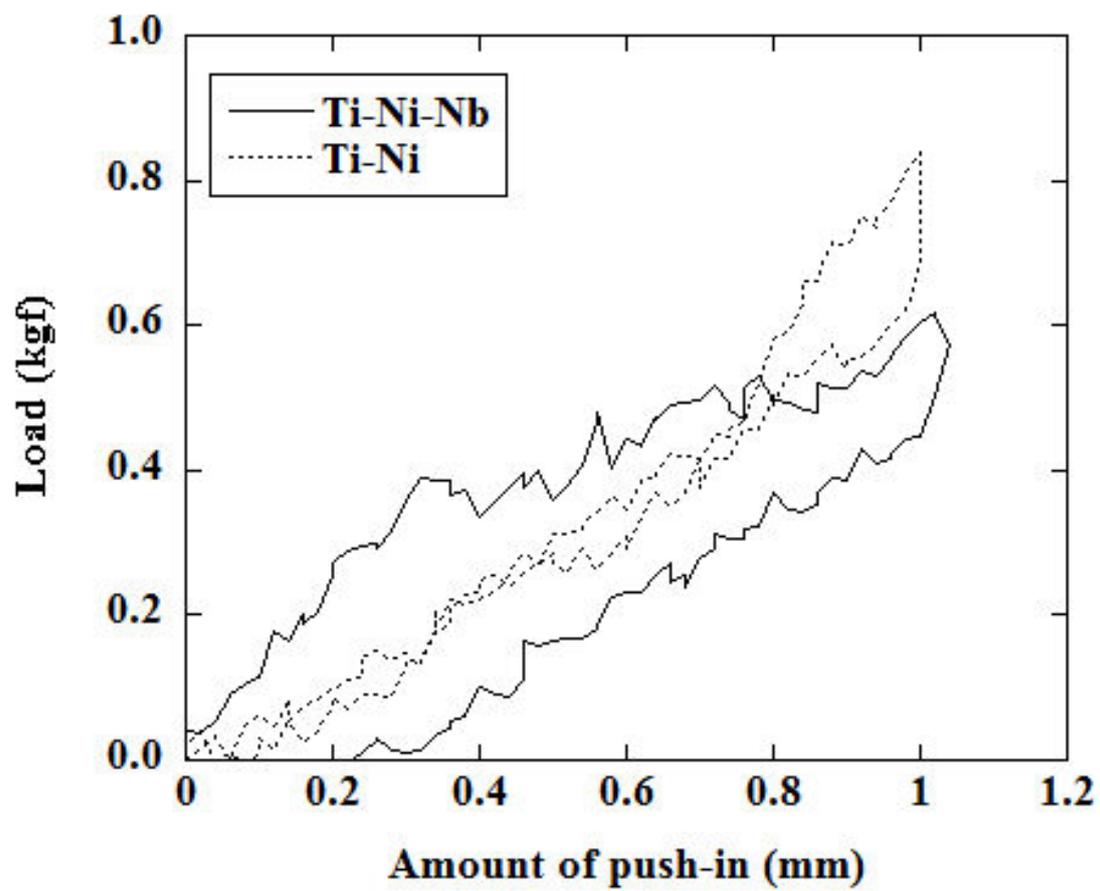


図 4-19 Ti-Ni 及び Ti-Ni-Nb 合金製ステントの曲げ試験

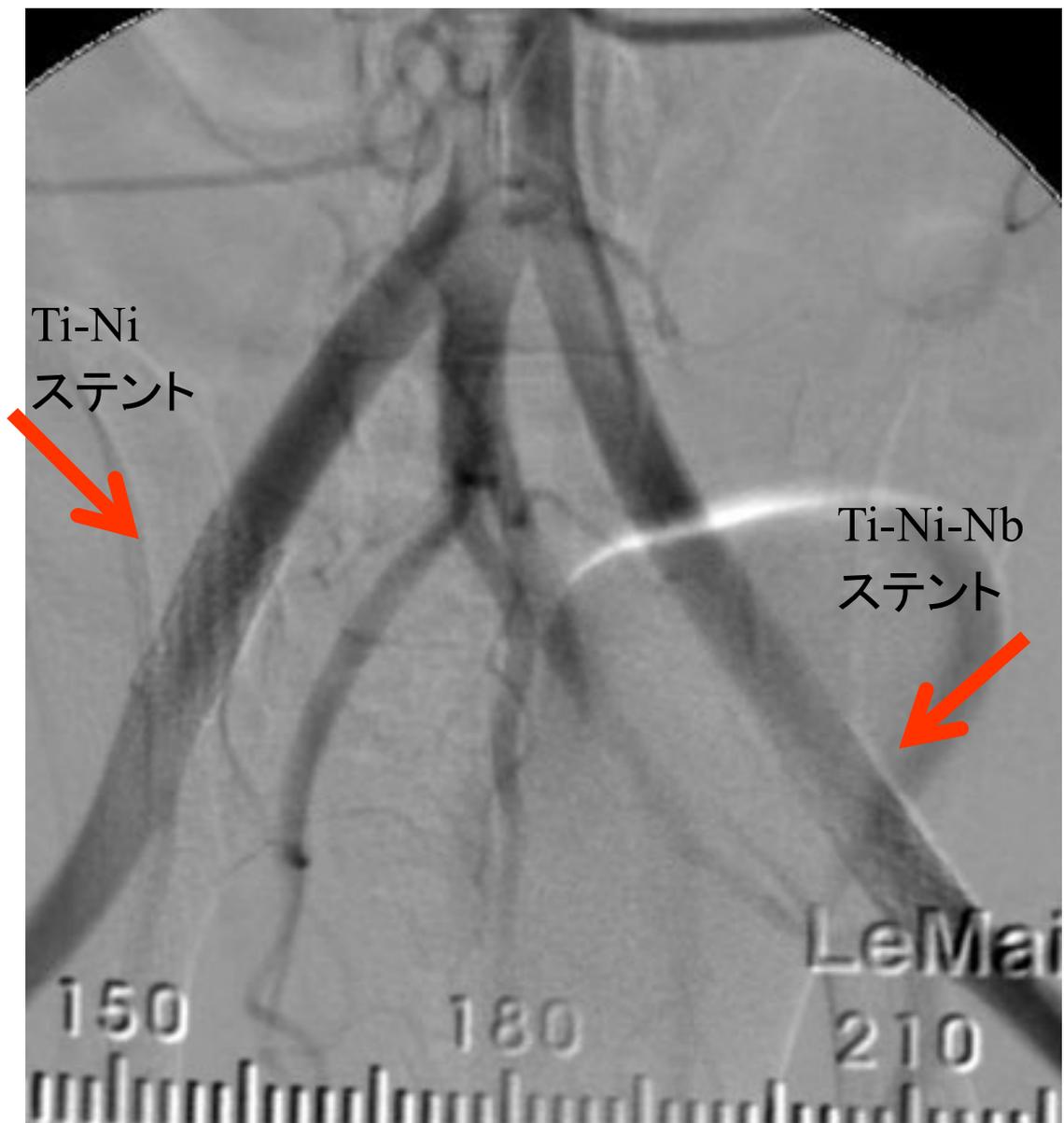


図 4-20 ステント留置中の造影写真

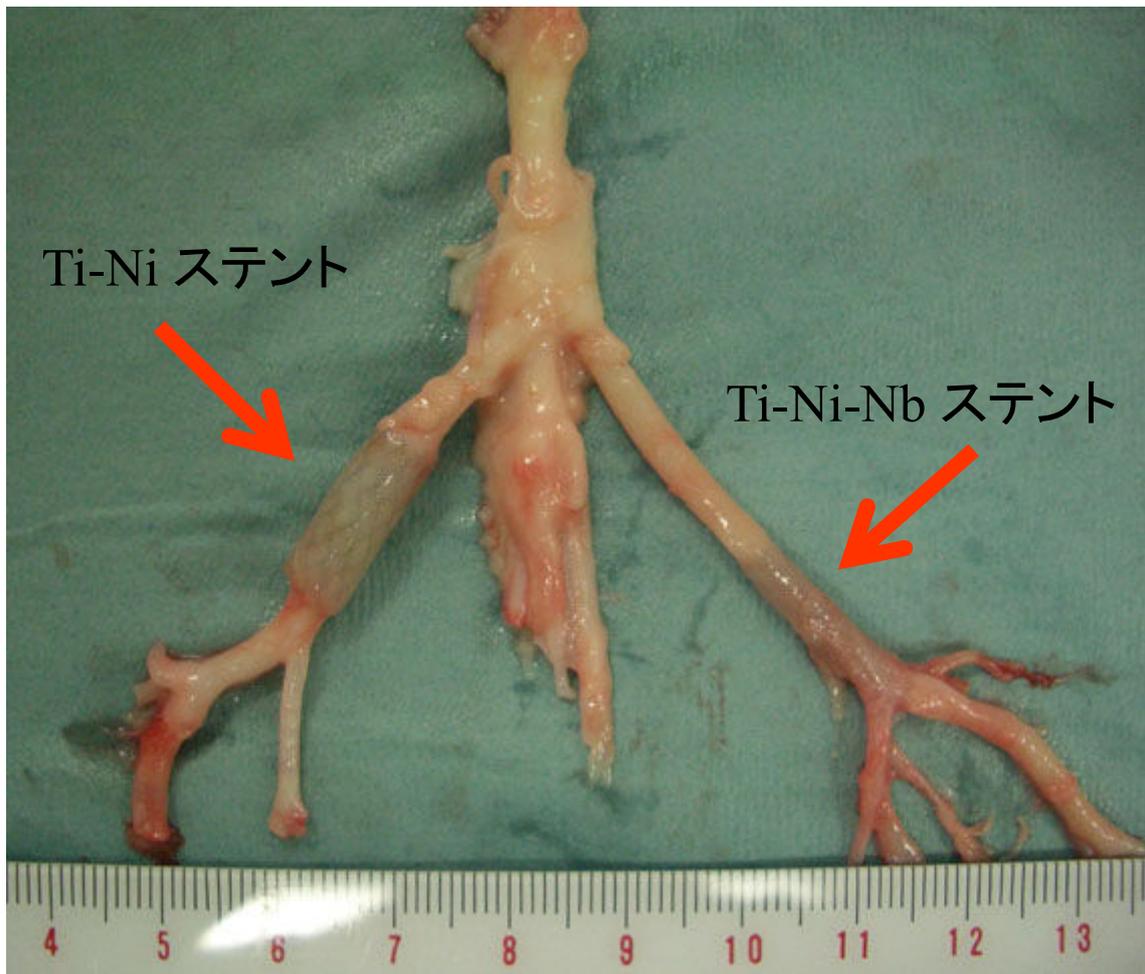


図 4-21 4 週間留置後に摘出した動脈組織の外観

が、原理的に形状記憶させた形状、つまりはステント拡張径まで形状回復しようとして拡張するため、術者の術前診断よりも血管が現実には小さかった場合には、摘出外観写真のように、過剰な拡張となってしまうことになる。対して、Ti-Ni-Nb ステントは、風船拡張させた位置までしか拡張力は働かない為、術者の任意の拡張径まで適切に拡張できる。

図4-22-a 及び図4-22-b に、ステント及び大動脈組織の組織切片の断面を示す。黒色で見える部位がステントであり、その周囲が血管組織である。Ti-Ni 及び Ti-Ni-Nb ステントともに、血管を拡張し、狭窄することなく血管壁を維持している。Ti-Ni-Nb ステントには、やや厚めの血管内皮組織が形成されているように観察され、残留した凝固剤（カラギーナン）の影響が推測される。一方で、比較対象である Ti-Ni ステントが過剰に血管を拡張していることもあり、近傍の組織状態が適切ではないことも推察される。

なお、昨今では、生体親和性の高い医療用接着剤が各種開発されており⁵⁾、より生体にとってリスクの少ない医療機器を構築することが求められる昨今では、医療用の吸収性の高い接着材料を活用すべきである。

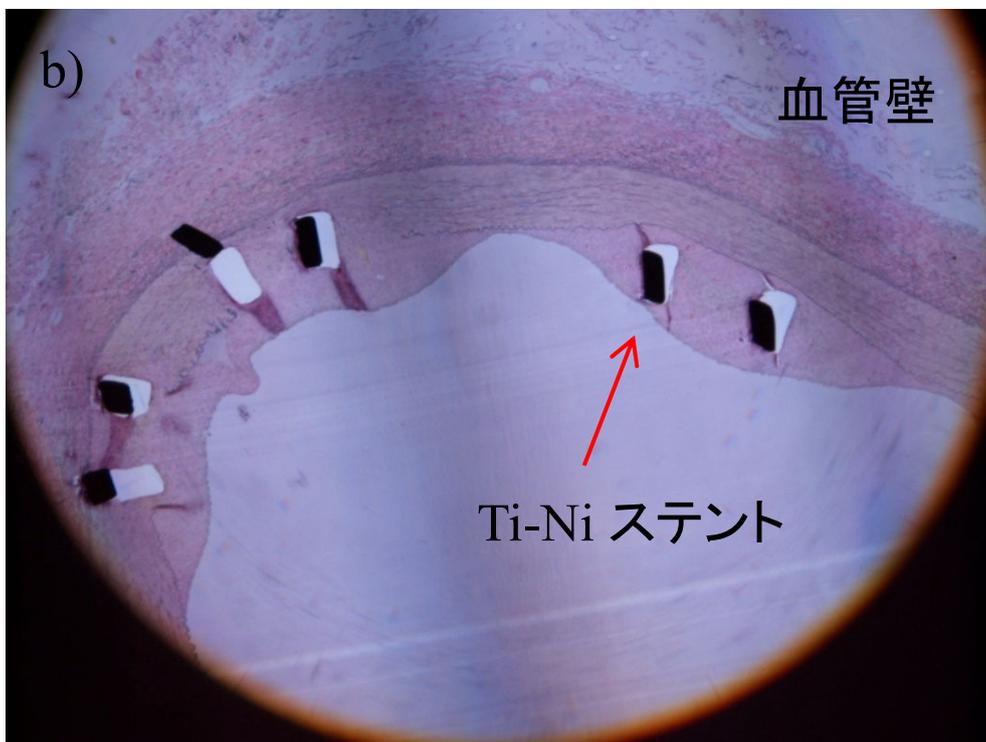


図 4-22 ステント及び大動脈組織の組織切片の断面写真 (a)Ti-Ni、(b)Ti-Ni-Nb

4 - 4 第 4 章の小括

本章では、高機能自己拡張型ステントのコンセプトを充たすステント形状の設計を行い、ステント疑似形状での力学的評価を踏まえ、最終的に動物試験が行えるステントキットを構築し、動物試験を実施した結果、以下の知見を得た。

- ステント初期形状の $\text{Ti}_{46.4}\text{Ni}_{47.6}\text{Nb}_{6.0}$ 合金は体温 37°C で超弾性を示す。
- 9%予歪印加した $\text{Ti}_{46.4}\text{Ni}_{47.6}\text{Nb}_{6.0}$ ステント初期形状は、体温直上で逆変態を開始し 45°C で完了するが、ステント内に歪分布が存在するため、wire ほど急峻な逆変態を示さない。
- 屈曲部に歪を蓄積しやすい形状としたステント最終形状において、必要な加温は 80°C であることが判り、加熱でステントを生体内で拡張させる術式にはできない。
- 加温を行わない Ti-Ni-Nb 合金であっても、ステンレス及び Co-Cr 合金に比較して高弾性であり、大変形に対する形状維持に優れる。ただし、Ti-Ni 合金と比較して、耐荷重及び変形回復能には劣る。
- Ti-Ni-Nb 合金は予歪効果を利用して残留歪を発生させることが出来る為、高弾性ステントでありながら、風船への装着が可能である。
- Ti-Ni-Nb ステントを風船に固定させる為、食用凝固剤を検討し、カラギーナンを薄く塗布することにより、適切な固定性を得られる。
- ビーグル犬ステント動物実験により、Ti-Ni 及び Ti-Ni-Nb ステントともに、血管を拡張し、狭窄することなく血管壁を維持できることが分かった。
- Ti-Ni ステントは形状記憶させた形状まで自己拡張力が働くため本血管には拡張力が強く働き、血管を過剰拡張して弾力を損なう結果となっているのに対

し、Ti-Ni-Nb ステントはバルーン拡張させた位置まで拡張力を制御することができる為、血管を適切な大きさに拡張することができる。

- Ti-Ni-Nb ステントには、やや多くの血管内皮組織が形成されている。凝固剤として用いたカラギーナン等を、より生体リスクの低い医療材料に置き換える必要がある。

以上から、Ti-Ni-Nb 合金を用いて、風船拡張型ステントの利点を備えた自己拡張型ステントであって、術者の任意の位置かつ任意の拡張力で留置できる高機能自己拡張型ステントを開発することができた。

4 - 5 第 4 章の参考文献

- 1) 山内 清, 須藤 祐司, 高木 隆光, 山下 修造, 森 浩二, 小沢 倫秀, 自律機能性ステント, 特開 2006-325613 (2005)
- 2) 山内 清, 須藤 祐司, 高木 隆光, 山下 修造, 森 浩二, 小沢 倫秀, Ti-Ni-Nb 合金素子, 特許第 4737518 号 (2005).
- 3) 須藤 祐司, 新規形状記憶合金の開発とその応用, まてりあ, **44**, 604-607 (2005).
- 4) 高木 隆光, 森田 眞史, 須藤 祐司, 鈴木 正夫, 貝沼 亮介, 山内 清, Ti-Ni-Nb 合金製ステントの力学的および電気化学的特性, 材料の科学と工学, **49**, 139-143 (2012).
- 5) 田口 哲史, 生体親和性の高い医療用接着剤の開発動向, 工業材料, **63**, 44-50 (2015).

総括

本研究では、予歪効果に優れた Ti-Ni-Nb 合金に着目して、その材料特性を明らかにし、その超弾性効果と予歪効果を利用することで、従来の自己拡張型ステントの弱点を克服した高機能自己拡張型ステントの開発を行った。

以下に、得られた知見を総括する。

- 1) 予歪効果に優れた Ti-Ni-Nb 合金に着目し、その超弾性及び変態特性を調査し、Ti_{46.4}Ni_{47.6}Nb_{6.0} 合金が、優れた予歪効果（歪み応答性）・超弾性・熱応答性を持ち、熱または応力印加を併用することで、室温～体温 37°C 近傍で材料特性を変化させることができる優れた素子と判断された。また、各種生体適合性及び耐食性は、実績材料に対して陰性であった。
- 2) 実臨床で使用されている超弾性 Ti-Ni 合金線材で発生した破損現象に着目し、その耐食性劣化メカニズムに着目した調査を行い、Ti-Ni 合金において隙間腐食が一つの材料リスクではあるが、適切な対策を講じることで、優れた超弾性を有する Ti-Ni 合金を今後も医療機器として使用し続けることが可能であることが判った。
- 3) 高機能自己拡張型ステントのコンセプトを充たすステント形状の設計を行い、ステント疑似形状での力学的評価を踏まえ、実臨床仕様のステントキットを構築して動物試験による検証を行い、Ti-Ni-Nb 合金を用いた風船拡張型ステントの利点を備えた自己拡張型ステントであって、術者の任意の位置かつ任意の拡張力で留置できる高機能自己拡張型ステントを開発する

ことができた。

謝辞

本研究で絶えず適切な御指導と御協力並びに有益な御助言を頂きました

埼玉大学大学院理工学研究科 森田 眞史 教授

東北大学大学院工学研究科 須藤 祐司 准教授

に心より感謝申し上げます。

本研究を遂行するにあたり、終始丁寧な御指導を賜りました

東北大学大学院工学研究科 貝沼 亮介 教授

同 長平 彰夫 教授

同 石田 清仁 名誉教授

クリノ株式会社 山内 清 取締役

に心から感謝申し上げます。

本研究に対して多くの有益な御助言を賜りました

クリノ株式会社 鈴木 正夫 氏

東北大学大学院工学研究科 古川 明久 研究員

同 杉本 克久 名誉教授

に心より感謝申し上げます。

本研究の材料の供給及び加工に尽力頂き、御助言頂いた（株）NEC トーキン社及び（株）日本ステントテクノロジーに心より感謝申し上げます。

寝食を共にして研究生活を共に歩んだ、埼玉大学 森田研究室、東北大学 石田研究室、貝沼研究室、長平研究室、旧深道研究室の先輩後輩諸氏、同期生達に深く御礼申し上げます。

最後に、さいたま及び仙台での長年に渡る研究生活を精神的、経済的に支えて頂きました家族に心より御礼申し上げます。