

Ti-Ta-Sn 合金による未破裂脳動脈瘤血管内治療用コイルの開発 Scaffold coil 材料としての適性評価

Development of endovascular treatment coil of unruptured cerebral aneurysm of the Ti-Ta-Sn alloy Evaluation of the biocompatibility as a scaffold coil for aneurysm endovascular treatment

理工学研究科人間支援・科学部門 森田真史
総合技術支援センター 三木将仁
日本ピストンリング(株) 石川佳樹, 竹口俊輔

Abstract

We recently developed a shape-memory alloy, Ti-Ta-Sn, which exhibits an increase in Young's modulus after transformation from the martensite parent phase at 423 K. The Ti-Ta-Sn alloy is superior to conventional Ti alloys as a biomaterial because of its low rigidity and high strength. Furthermore, anode polarization test and metal-ion elution test in quasi-body fluids (RPMI-1640, PBS) suggest that the alloy has excellent biocompatibility. In addition, the alloy has excellent magnetic susceptibility, good heating characteristics during MRI inspection, and visibility in transmitted X-ray images.

1. 未破裂脳動脈瘤治療用塞栓コイルの現状

1-1 脳動脈瘤血管内治療コイル塞栓術の動向

脳動脈瘤の治療は頭蓋を切開するクリッピング手術に代わって侵襲のより少ない塞栓コイルによる血管内治療へと移行しつつある。塞栓コイルは1980年に開発、1991年FDA、1997年日本厚生労働省承認を得て臨床応用されたばかりで臨床応用の歴史は浅く、デバイスを含めて手術手技が十分に確立されておらず、治療技術、安全性、信頼性に対する課題も多い。また、国内需要は年々急増しているにも拘らず、認可されている種類は限られており脳動脈瘤根治術における塞栓術の比率は欧

未破裂脳動脈瘤の血管内治療リスクの比較

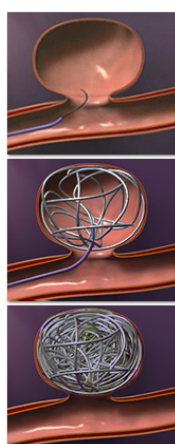
Johnston SC, et.al. Ann Neurology. 2000; 48:11-19より引用

【方法】カリフォルニア州立大学サンフランシスコ病院での未破裂脳動脈瘤130症例について、開頭手術(クリッピング術)と血管内治療(コイル塞栓術)を盲検的に実施。治療成績を比較した。

結果	開頭手術 (n=68)	血管内治療 (n=62)
Rankin Scale 悪化 2以上 (通常の自立生活可)	25%	8%
入院期間(日数)	7.7	5.0
医療費	\$38,000	\$33,400
新症状 / 機能障害 (平均3.9年経過時点)	34%	8%
回復期間	1年	27日

結論:

未破裂脳動脈瘤のコイル塞栓術は、クリッピング術と比べて合併症の減少と回復期間の短縮が認められました。



Pt塞栓コイルによる未破裂脳動脈瘤の治療

図1 塞栓コイルによる脳動脈瘤血管内治療

米に比べて著しく低いのが現状である。

2006年春より、本邦ではMicrus社Micruspere[®]コイルとMicrovention社Microplex complex[®]コイルが認可された。いずれもframing用とfilling用の2種類のコイルで構成されている。欧米では既に前者は年間2000例、85000本、後者は6000本以上の使用実績がある。また、Matrix社製Cerecyte[®]（組織応答誘導型コイル）は本邦では未だ未承認である。また、塞栓物質としてはPt-Wコイルの高密度充填が一般的であったが、近年、吸水性ポリマーの膨潤を利用して瘤腔内を塞栓するHydrocoil[®]も開発され、欧米では臨床使用されている。このように、塞栓コイルの技術開発は、近年、目覚ましいものがある。

1-2 塞栓コイルの臨床応用と技術的課題

多くの市販コイルに使用されているPt-W合金線の引き抜き加工は、外径φ0.05mmが限界とされている。より細線加工が可能になることで脳動脈瘤塞栓術の操作性が向上し、コイル塞栓術の手術手技が容易になり、施術に対する安全性の飛躍的向上が期待される。

また、従来のコイル塞栓術では以下のような脳動脈瘤における治療の限界が指摘されている。すなわち、1)サイズの大きな瘤、2)血栓化動脈瘤、3)neckの広い瘤(dome/neck aspect比<1)、等である。これらの対応策として、1)補助テクニックとしてBalloon remodeling technique, Double microcatheter technique, Stent-assist techniqueなどの応用、2)コイル形状の工夫で瘤内での安定留置性を改善、3)コイル表面の組織親和性向上による瘤内組織化を図る、4)吸水性ポリマーによる塞栓物質の膨潤を利用した瘤内塞栓率の向上、などの指摘がある。

これまでに当研究室で実施したSUS316L, Co-Cr-Mo, Ni-Ti金属ワイヤの電気化学耐食性試験、ラット筋肉内埋植試験(*In vivo*試験)、およびL929線維芽細胞、U937ヒト胸腺由来マクロファージによる細胞毒性試験(*In vitro*試験)の結果では、①超弾性を示すNi-Ti合金は血管内で孔食腐食を起こす可能性があること、②SUS316Lステンレス鋼やCo-Cr-Mo合金も同様に耐食性に問題があり、かつ超弾性を示さないため塞栓コイルには不向きであること、また、③SUS316Lステンレス鋼やCo-Cr-Mo合金の溶出イオンは細胞毒性が強いことなどが明らかになった。従来の塞栓コイルに代わる血管内治療用具の新たな材料開発が望まれる。

2. 組織再生型 Scaffold Coil の開発

従来のPt-W塞栓コイルは瘤内のコイル充填率をあげることで血流を遮断し、瘤の破裂を防止する。充填率が低いと塞栓で遮断された血流が再開通するので瘤破裂の危険性が以前にも増して高くなる。また、充填率を上げるには瘤の内腔を広げるframing用コイルの他に塞栓材料としての長・短種々なfilling用コイルを多数(1回の施術で平均3-15本ほど使用)塞栓物質として留置する必要がある、施術に要する時間の長期化、施術者や患者の精神的、肉体的負担、治療費や施術の安全性に関する負担は大きい。

新たに開発したTi-Ta-Sn合金は超弾性、形状記憶特性を示し、耐食性、生体適合性、伸線引き抜き加工性の面でSUS316L, Co-Cr, Ni-Ti合金などの既存の血管内治療用生体材料を凌駕することが確認された。また、従来のコイル加工には観られない高度な伸線加工(φ0.03mm)が実現可能である。また、細胞親和性に優れ、血管内皮組織の再生を誘導するScaffold型コイルに適した生体適合性を有しているため、瘤内皮組織をコイル間隙に侵入形成させることで血管内皮組織とコイルを一体化し、瘤内血管壁(dome)の肥厚化と金属製コイルによる血管壁の補強効果によって破裂を防止できることが期待される。

3. Ti-Ta-Sn 合金の生体材料としての材料学的適正評価^{1,2)}

3-1 材料学的性質

純チタンは 1155K に α 相 (hcp) \leftrightarrow β 相 (bcc) の同素変態があり、変態温度は添加元素によって変化してマイクロ組織から α 型、 $\alpha+\beta$ 型、 β 型に分類される。

現在、チタン合金の中では $\alpha+\beta$ 型である Ti-6Al-4V が強度、延性のバランスが良好であるため最も広く使われており工業用だけではなく生体用材料としても人工股関節や人工膝関節などに使用されているが、V の細胞毒性が懸念されている。また、 β 型は bcc 構造のため $\alpha+\beta$ 型より冷間加工性が優れ、熱処理により $\alpha+\beta$ 型以上の強度が得られ、純チタンや $\alpha+\beta$ 型よりヤング率が低い特徴があるため V を添加しない Ti-Mo 系や Ti-Nb 系などは人工股関節のステムへの利用が検討されている。一方、 β 型チタン合金の中には Ni-Ti に代表される形状記憶性や超弾性を発現する組成があり、 β 安定化元素を適量添加することで発生する β から α' (斜方晶) への熱弾性型マルテンサイト変態に起因している。

医療材料としては Ni-Ti が歯列矯正ワイヤやガイドワイヤの様に形状記憶性より超弾性を利用した製品が使われているが、Ni のアレルギー性が懸念されている背景から Ni フリーの β 型チタン形状記憶合金が研究されている。

開発した Ti-Ta-Sn 合金も Ni フリーの β 型チタン形状記憶合金に属し、変態温度が 150°C であるため常温で超弾性は示さないが、熱処理の適正化により高強度、低ヤング率、高弾性ひずみ限界を有する可能性があるため材質の高度化を検討し、生体用金属材料として具備すべき高い耐食性、および MRI および X 線に代表される画像診断における優位性を確認した。 β 型チタン合金は β 変態点付近の温度で溶体化処理され、引き続き 773K 近傍の温度で時効処理を行う場合と、溶体化処理後に 60~90% 程の冷間圧延加工等の時効処理を行う場合がある。いずれも時効処理により微細に α 相を析出させることで高強度化が実現されるが、後者は冷間塑性加工を挟むことでひずみ硬化も利用した手法である。基本的に主相は β 相であるため bcc 構造に起因した低ヤング率となるが組成によっては α' 相に由来する場合もある。

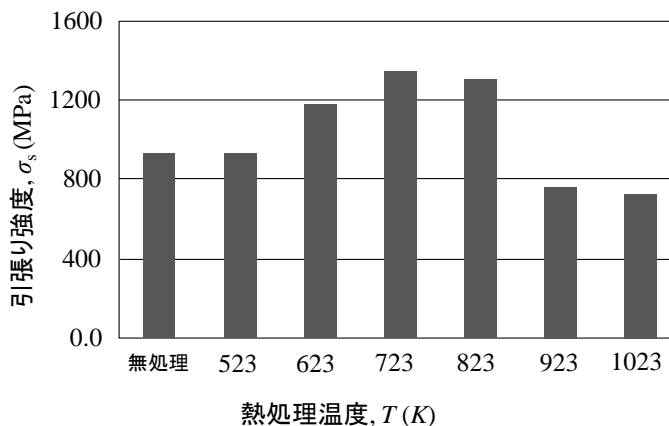


図2 Ti-23Ta-3Sn の熱処理と引張り強度

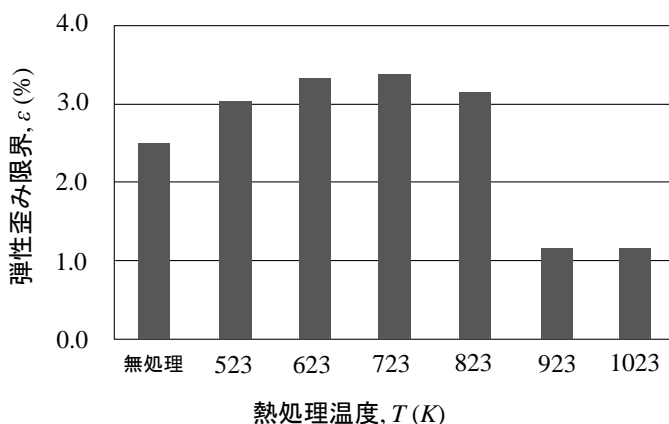


図3 Ti-23Ta-3Sn の熱処理と弾性歪み限界

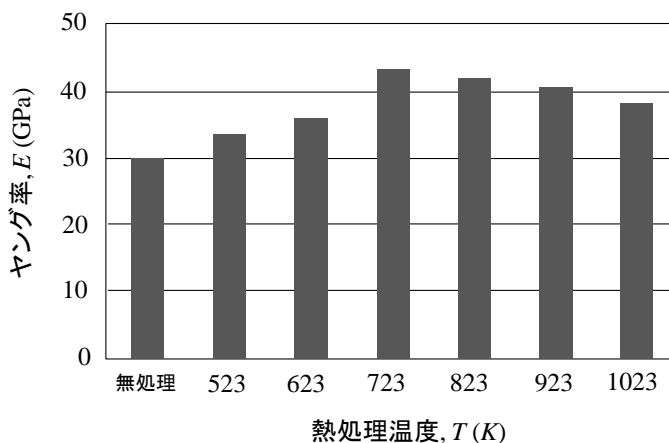


図4 Ti-23Ta-3Sn の熱処理とヤング率

3-2 機械的性質

今回開発した Ti-Ta-Sn 合金は溶体化処理後、77%の減面率で伸線加工し φ0.5mm の素線を製作し 250°C~750°C の間で時効処理を実施して引張り強度、ヤング率、弾性ひずみ限界を評価した。β 型チタン合金の時効処理は 250°C 近辺以下では α 相析出の前に ω 相の析出等の可能性があるため下限温度は 523K とし、上限はこの材料の β 変態点近傍の温度である 1023K とした。時効処理後の材質目標は一般的な β 型チタン合金を参考とし、引張強度 1200MPa 以上、弾性ひずみ限界 2% 以上とした。

図 2 に各時効処理温度による引張り強度の結果を示す。この材料は 723K で最も高く 1360MPa を示し、熱処理前より約 400MPa 高くなった。この現象の原因究明のため、低温で熱処理したものについて X 線回折法による相同定を行った結果、β 相よりピーク強度が小さく XRD パターンが α 相、α' 相、Ti₃Sn 相に酷似しているため判別は出来なかったが α 相および Ti₃Sn 相が検出された。従って、初析 α 相の析出か Ti₃Sn の析出、または両相の析出と熱処理前の加工によるひずみ硬化の影響のため強度が上昇すると考えられた。また、図 3、4 に各時効試料温度による弾性ひずみ限界とヤング率の変化を示す。723K 処理材が 0.5% 以内に回帰する弾性ひずみが最も大きく 3.4% であり、弾性率は 40GPa 程度であった。

3-3 電磁気学的性質

1) 磁化率測定

理研電子製振動試料型磁力計 BHV-5 を用いて室温(298K)、最大印加磁場 10KOe、sweep 速度 5min/loop で、供試材は Ti-23Ta-3Sn の他に SUS316L、Ni-49Ti、Pt-8W の 4 種類とし、全種類とも φ0.5mm の線材を供試材とした。振動試料型磁力測定法は磁化された試料を一定の振幅と周波数で正弦波状に振動させ、資料近傍に設置した検出コイルが誘起する交流の誘導起電力を検出しその大きさから磁化の強さを求める方法である。透磁率は得られた初磁化曲線の各磁場における磁化から次式により算出した。

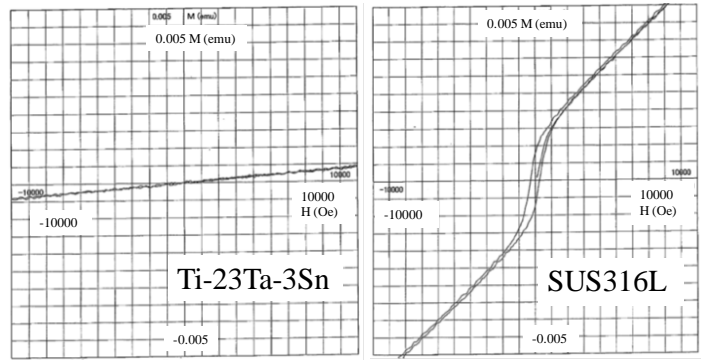


図5 Ti-23Ta-3Sn とSUS316Lの磁化曲線

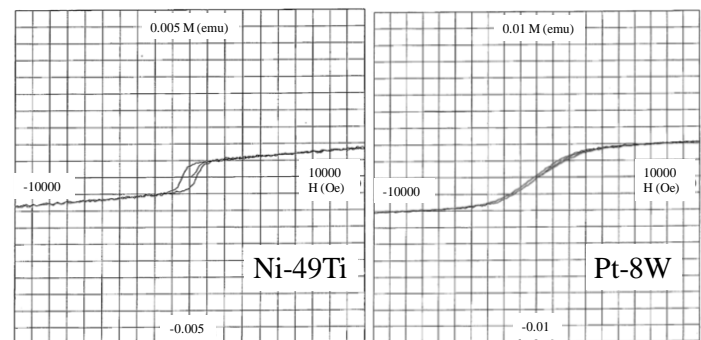


図6 Ni-49Ti とPt-8Wの磁化曲線

表 1 各試料の比透磁率

Ti-23Ta-3Sn	SUS316L	Ni-49Ti	Pt-8W
1.0006	1.0120	1.0040	1.0010

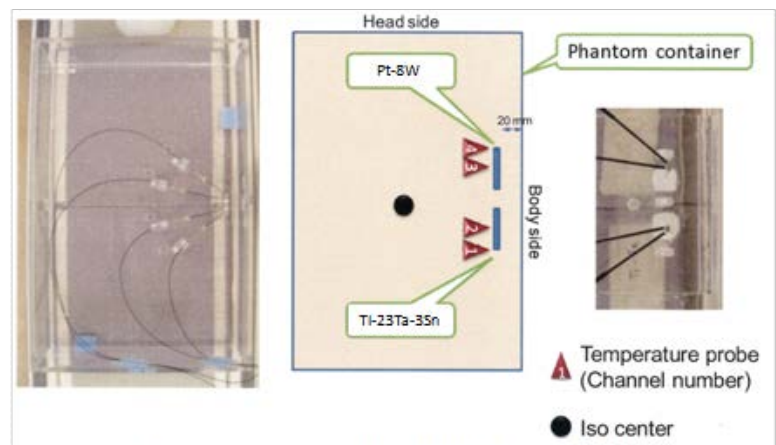


図7ファントーム (左)、試験材料の設置 (中)、温度セン(右)

$$\text{透磁率 } \mu = \{(4\pi\text{emu/cc})/H\} + 1$$

H: 磁場(エルステッド)

図 5, 6 に測定結果を示す. また, 表 1 に供試材の比透磁率を示す.

2) MRI による発熱測定

図 7 にファントムに試験片を配置した状態を, 図 8 に MRI による発熱温度測定を示す. 供試材は外径 $\phi 1.3\text{mm}$, 内径 $\phi 1.1\text{mm}$, 長さ 2.0mm の円筒形状の Ti-23Ta-3Sn と Pt-8W の 2 種類とした. MRI 装置は GE Healthcare 社製 3.0T Signa HDxt optima Edition を使用し, Body side (縦) 670mm , Head side (横) 440mm , 高さ 165mm のアクリル製ファントムを MRI テーブル上に置き, 被検体ホルダーに試験片をセットした後, 被検体ホルダーを発熱が最大となる Body side 中央, 側面から 2cm 離れた位置にセットした. 光ファイバー温度計のプロブは試験片の中央部とアイソセンターから遠い側のエッジ近傍 (1mm) に配置した, その後, ポリアクリル酸ゲルを空気玉ができない様にゆっくり流し込み, ファントムに蓋をしてマグネットのアイソセンターにテーブルを移動した. 温度測定は RF を印加しない状態で 2 分間測定し, ASTM 指定条件で RF 照射を 15 分間以上印加し, その間のファントム内の温度を 1 秒間隔で測定した. また, 同様にして試験片のセット無しの状態でファントム内の同位置の温度測定を実施し, 試験片をセットした場合との温度差を算出し, 試験片の影響による温度上昇を確認した. 表 2 に結果を示す.

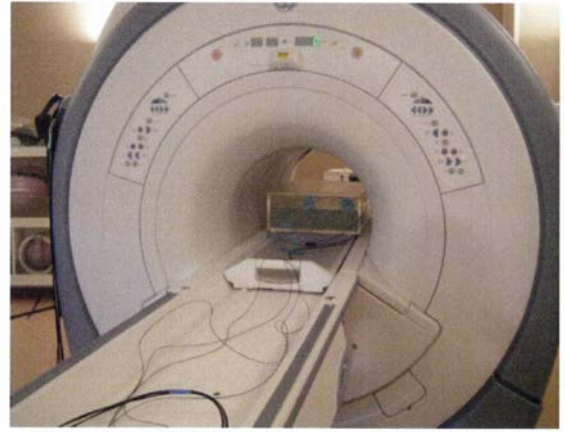


図8 MRIによる金属片の発熱温度の測定

表2 MRI照射による金属材料の上昇温度

Materials	Ti-23Ta-3Sn		Pt-8W	
	1ch	2ch	3ch	4ch
Probe Channel number	1ch	2ch	3ch	4ch
With Specimen, T (K)	1.20	1.20	1.20	1.10
Without Specimen, T (K)	1.10	1.10	1.10	1.00
Difference, ΔT (K)	0.10	0.10	0.10	0.10

温度測定は RF を印加しない状態で 2 分間測定し, ASTM 指定条件で RF 照射を 15 分間以上印加し, その間のファントム内の温度を 1 秒間隔で測定した. また, 同様にして試験片のセット無しの状態でファントム内の同位置の温度測定を実施し, 試験片をセットした場合との温度差を算出し, 試験片の影響による温度上昇を確認した. 表 2 に結果を示す.

3) X 線検査画像による視認性確認

体重約 3kgw の成熟家兎の腹部大動脈に外径 $\phi 1.3\text{mm}$, 内径 $\phi 1.1\text{mm}$, 長さ 2.0mm の Ni-49Ti, Ti-23Ta-3Sn, Pt-8W の各試験片を挿入し, Dicom View 社製透過 X 線撮影装置 OEC9600 で撮影した. 図 9 に各供試材の X 線透過像を示す. Ti-23Ta-3Nb の視認性は良好であった.

3-4 電気化学的性質

1) 金属元素粉末のイオン溶出試験

蒸気圧滅菌した RPMI-1640 (Roswell Park Memorial Institute) 合成培地を疑似体液として 25ml をポリプロピレン製遠沈管に準備し, 金属粉 2g を疑似体液に浸漬し, 310K の振とう恒温槽中で 10

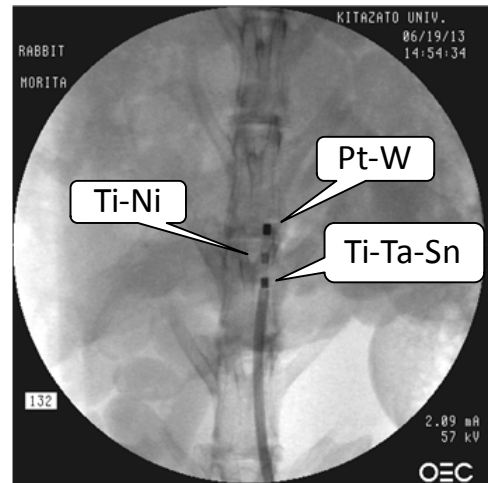


図9 各種金属のX線視認性の比較

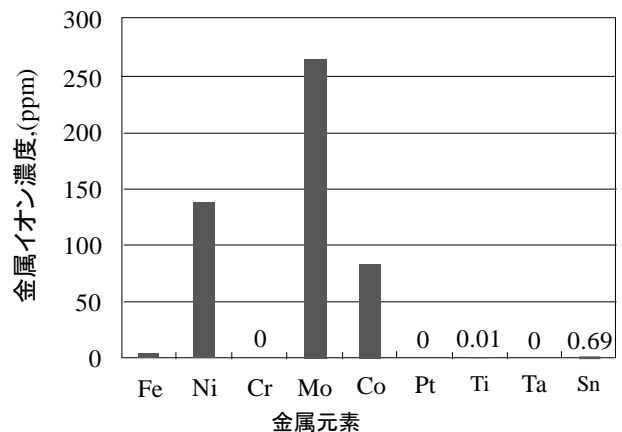


図.10 疑似体液 (PBS) 中への金属溶出量の比較

日間溶出させた。なお金属粉末は開発材の構成元素であるTi, Ta, Snの他に比較対照としてFe, Ni, Cr, Mo, Co, Ptを加えて9種類とした。上記液を孔径0.2 μ mのフィルタでろ過し、疑似体液中の金属粉のみ除去後1mlを試験管に採取して濃硝酸で加熱分解してICP分析により溶出した金属イオン濃度を測定した。図10に濃度測定の結果を示す。Ti-Ta-Snを構成する元素はいずれも溶出量は検出不能か微量であった。

2) アノード分極試験

供試材はTi-Ta-Snの他にSUS316L, Co-Cr-Mo, Ni-49Tiの4種類とし、全種類とも ϕ 0.5mmの線材を用いた。アノード分極試験に用いたSolartron社製ポテンシostat(図11)を用いて供試材を作用電極、Pt線を対極、Hg/HgClを参照電極としてアノード分極試験を行った。疑似体液として310Kのリン酸緩衝生理食塩水(PBS)500mlを用い、作用電極に-1Vから+2V(vs SCE)まで0.33mV/secの掃引速度で電圧を負荷して対極との間で流れる電流を測定した。供試材は前処理として各5minのアセトンによる超音波洗浄とエチルアルコールによる超音波洗浄、DDWによる超音波洗浄を実施し、323Kの乾燥炉中で60分間乾燥後、エポキシ樹脂を包埋し樹脂硬化後に実験に供した。結果を図12, 13に示す。従来の生体材料に比して、いずれのTi-Ta-Sn合金も高い耐食性を示した。



図11 ポテンシostatによる電気化学試験

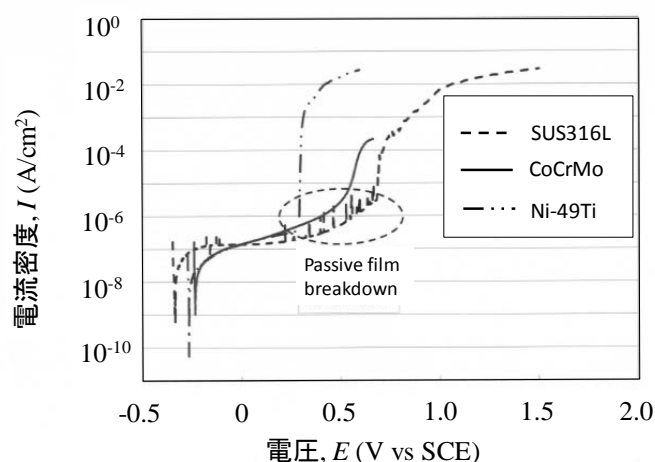


図12 疑似体液(PBS)環境でのSUS316L, CoCrMo, TiNiのアノード分極特性

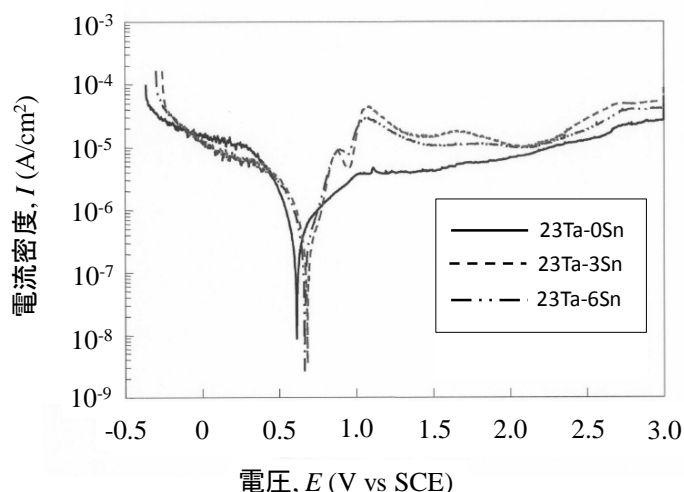


図13 疑似体液(PBS)環境でのTi-Ta-Sn合金のアノード分極特性

4. TiTaSn合金の生体材料としての生物学的親和性評価³⁾

4-1 溶出金属に対する細胞毒性試験

Ti, Ta, Snの溶出物(金属イオン)の細胞毒性は低く、全て安全な元素によって構成されている。Biological Evaluation of Medical Devices - Part 5: Tests for *In Vitro* Cytotoxicity (ISO 10993-5, FDA, 厚生労働省(生物学的安全性試験の基本的考え方に関する参考資料について)を参考に、L929, U937 マクロファージを用いた細胞毒性試験(細胞増殖能と細胞膜障害度評価試験)を実施した。供試材料としてTi-Ta-Sn合金、対照材料としてSUS316L, Co-Cr-Mo, Ni-49Ti合金を用いた。0~64ppm濃度の金属腐食液を添加した培養液で細胞を3日間培養し、LDH活性による細胞障害度(細胞損傷度)を測定した。金属腐食液中の金属イオン濃度(金属溶出濃度)はICP発光分析によって測定した。また細胞障害度は細胞毒性を示す一つの指標であり以下の式で定義した。

$$\text{細胞障害度}(\%) = (A - \alpha) / (\beta - \alpha) \times 100$$

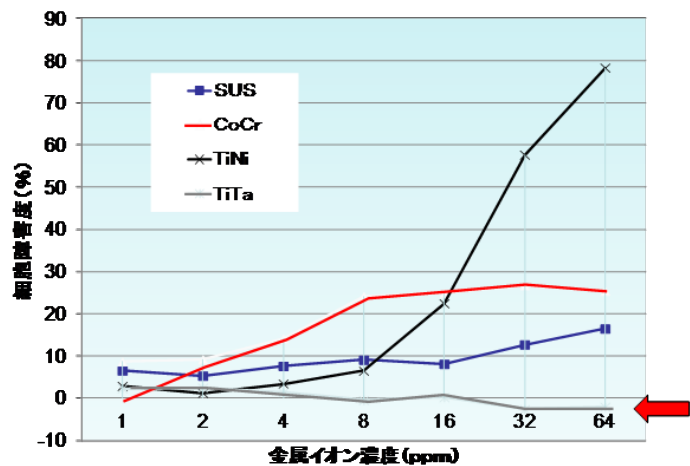
A(実験値): 規定濃度の金属腐食液を投与した際に細胞から放出される LDH 濃度

B(バックグラウンド値): 培養液中の FBS に含まれていた LDH 濃度 (細胞不含の培養液で LDH 測定したもの)

α (低コントロール): 無処理の細胞から放出される LDH 濃度

β (高コントロール): Triton-X で細胞を全破壊した時の培養液中に放出された LDH 濃度

図 14 の結果から、Ti-Ta-Sn の細胞障害度は SUS316L, Ni-Ti, Co-Cr-Mo と比較して全般に極めて低い傾向であり 1ppm~64ppm において $\pm 2\%$ の範囲内を推移しており上昇する傾向は示さなかった。すなわち Ti-Ta-Sn はイオン濃度が 64ppm 以上の生体内としてはきわめて高濃度の状態においても、SUS316L, Ni-Ti, Co-Cr-Mo と比較して毒性が低く生体親和性が高いことが確認された。



U937マクロファージによる細胞毒性

図14 TiTaSn合金のLDH活性による細胞毒性評価

5. まとめ

開発した Ti-Ta-Sn 合金について、機械的性質、磁氣的性質、X 線透過性、体液中の耐食性を代表的な医療材料と比較した結果、下記のことが判った。

1. 引張強度は Ni-Ti 合金とほぼ同等に高く、弾性率は Ni-Ti 合金とほぼ同等に低いため、高強度かつしなやかな材質であった。
2. 0.5% 以下にもどる最大弾性ひずみは Ni-Ti 合金には及ばないものの、3% を超え、他の医療材料より大幅に高いことが確認された。
3. X 線の造影視認性は Ni-Ti 合金より鮮明で、Pt-W と同等であることが確認された。
4. 磁気特性は他の材料より透磁率が低く、ヒステリシスループも確認されなかったため MRI の診断、治療に有利であった。
5. 耐食性としてアノード分極試験による不動態被膜の破壊電位は、他の材料より高かった。
6. 伸線加工性は連続伸線の結果、Ni-Ti 合金は加工硬化により断線したが Ti-Ta-Sn 合金はトータル加工率 98% まで断線せず、伸線加工性に優れていた。

参考文献

- 1) 小林郁夫: あたりあ, 第 41 巻第 8 号(2002), P.553-560
- 2) 成島尚之: 軽金属, 第 55 巻第 11 号(2005), P.561-565
- 3) 浜中人士ほか: ふえらむ, Vol.2(1997)No.7, P508-514