

平成 21 年度補正予算事業
戦略的基盤技術高度化支援事業

「磁性研磨を使ったステントの開発」
成果報告書概要版

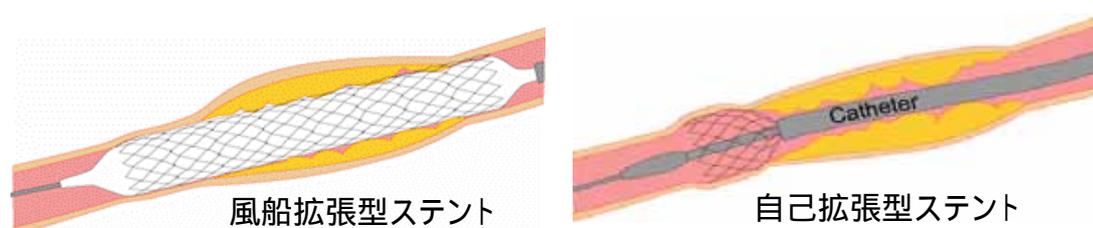
平成 22 年 6 月

委託者 東北経済産業局
委託先 株式会社インテリジェント・コスモス研究機構

第1章 研究開発の概要

1 - 1 研究開発の背景・研究目的及び目標

近年、血管系や胆道系の管腔の閉塞、狭窄、破裂を治療する手法として「ステント療法」が盛んに行われている。ステント治療は、これら管腔の再建・維持を目的とし、カテーテルを用い「ステント」と呼ばれる金属製の金網を体内病変部位に留置する経皮的血管形成術である。従来、血管が詰まる症例(狭窄)などに対する心臓血管の再建は、胸をメスによって開ける外科的開胸手術により行われてきた。人工血管や患者本人の宿主血管を用いたバイパス手術が、代表的な例である。開胸手術は侵襲性が高く、患者に大きな負担になる。これに対し、バルーン拡張後にステントを留置するステント治療が行われ急速に広がった。今日、ステント治療は心臓の血管に止まらず、脳動脈、頸動脈、胸部・腹部大動脈、および下肢部等の抹消血管にいたるまで広く用いられるようになった。臨床ステントは、輸送性・留置任意性に優れた SUS 及び Co-Cr 合金からなる風船拡張型及び、柔軟



第1 - 1 - 2 図 ステントの拡張方法

性と形状追従性に富む Ti-Ni 合金からなる自己拡張型に大別され(第1 - 1 - 2 図) 前者は主に心筋に血液を供給する冠動脈、腎臓動脈、後者は末梢血管と胆管に主に使用されてきた。

ステント治療の普及と進歩により、難易度の高い治療が実施されるようになった。冠動脈の複雑形状部分への複数個のステント留置も、その一例である。この場合は、ステント同士の接触の可能性があるため、ステントの接触抵抗を小さくするため、ステントを構成する線(ステントのストラット)の断面を円に近い形状として、接触面積を小さくすることが望まれる。

ステント治療の新たな適用として注目されているのが、下肢部への留置であり、今後症例が増加するとされる。下肢部には従来より長い自己拡張型ステントが使用される。この場合、全長にわたっての均一性(均一な表面平滑性と寸法)が重要となる。

さらに、下肢部を含め、関節など可動部近傍への留置も検討されている。この場合、ステントに対し繰り返し変形応力が作用するため、従来よりも折損などの破壊への考慮が必要になる。ステント表面にマイクロクラックなどの欠陥が存在すると、それを基点に破壊の発生の可能性が高くなる。破壊(Fracture)すなわち耐久性の問題は、心臓血管用ステントでも起こっており、目下の最重

要関心事である。表面の平滑化・欠陥の抑制はこの点からも重要になる。ステントのプロセスでは、金属製チューブをレーザによりステント形状にカットし、レーザカット面およびチューブ材料の表面であった部分を、電気化学的方法である電解研磨)によって平滑化する。ステントは複雑で微細な構造を有するため、従来の機械的研磨方法を適用することは困難であった。電解研磨では、鋭利な部分ほど電流密度が高くなり、研磨速度が大きくなるが、他の部分の研磨も進行する。平滑化・欠陥の抑制に関わる表面品質に関して、研磨前の粗さ・欠陥の有無の影響の残る点は、原理的に回避できないと考えられる。また、長さ方向の均一性は、電流密度の均一性に関わるが、ステントの形状が複雑であるため、本来的に困難な項目であるといえる。長くなるほど不適合の確率は増加する。ステントを構成する線の断面を円に近い形状にする点にたいして、丸い線材に曲げ加工を行い、部分的に溶接接合し、ステント形状とする手法が取られている。しかし、長期の体内留置に要求される高い信頼性を懸念する見解が多い。

磁性研磨は、機械的研磨であり、外部磁極の動きによって磁性体を動かし、研磨材のワークへの作用を遠隔的に制御する。磁性体自身が研磨作用を有する場合のほか、ダイヤモンドなどの硬質研磨材を混合することも可能である。遠隔制御ゆえにステントのような微細構造体への適用が可能である。電解研磨による手法と原理が異なっており、これまでに行なわれていないアプローチである。本研究開発は磁性研磨をステントに適用し、上記問題点を解決するとともに、これまで半導体設備向け等で培われてきた磁性研磨技術のステントへ最適化を実施する。さらに磁性研磨により可能となる独自性を有するステントを検討する。

具体的実施内容・目標を以下に示す。磁性研磨は研磨時間が長い点に欠点を有する。ステントへの適用にするため、面粗さの数値を低減しつつ、処理時間を短縮しコストを低減する。また、従来のステントに対して、特性面における高度化・差別化を可能とする。その要因解析と差別化特性の最適化を図る。さらに、長さ方向に異なった剛性を有するステントを実現し、断面形状の異形化により血流の乱流を抑制し血栓付着を低減するステントを検討し、磁性研磨による新規ステントの創製を目指す。目標値は下記の通り設定した。

磁性研磨のステントへの最適化に関する目標：

表 1 - 1 - 1 磁性研磨のステントへの最適化に関する目標

項目	外部磁極配置の最適化による研磨速度向上	多数本同時研磨の検討	研磨の前処理方法の検討
目標	目標値：研磨速度を従来の1.5倍に向上させ、単位時間当たりの処理数を1.5倍とする。	目標値：単位時間当たりの処理数を2倍とする。電解研磨に比べて表面粗さを50%以下とする	目標値：研磨時間を従来に対して1/2に削減し、単位時間当たりの処理数を2倍とする。

内容	外部磁極配置、磁力線の分布の最適化による、研磨効率の向上	多数本同時研磨の検討 外部磁極の回転・移動速度の向上	処理速度の速研磨 (前処理) ✦ 精密な磁性研磨 (後処理)
----	------------------------------	-------------------------------	--

磁性研磨による特性の高度化に関する目標：

磁性研磨により差別化できる特性を探索し、その要因を明らかにする。

実用的に付加できる差別化特性を選定する。

磁性研磨による新規ステントの創製に関する目標：

同ステント内で、1 / 2以下の剛性低下を実現する。

磁性研磨によりステントストラットの断面異型化を実現する。

上記目標を達成するため、サブテーマを設けて下記のような検討を実施した。

磁性研磨処理能力と表面品質の向上に関する実施内容

- 1：外部磁極配置の最適化による研磨速度向上の検討
 - ・磁場シミュレーションの手法を用いて、ステント磁性研磨装置に対する最適外部磁場磁極配置、磁力線の分布を検討した。検討結果を装置設計に反映させた。試作品の作製・評価を実施した。
 - ・多数本同時研磨、外部磁極の回転・移動速度の向上等について検討を行った。ステント加工に最適化した磁性研磨装置を設計・導入した。これを用いて試作品を作製し、評価を行った。
- 2：多数本同時研磨、外部磁極の回転・移動速度の検討
 - ・多数本同時研磨、外部磁極の回転・移動速度の向上等について検討を行った。ステント加工に最適化した磁性研磨装置を設計・導入した。これを用いて試作品を作製・評価し、効率性とステント品質の整合を図った。
- 3：研磨の前処理方法の検討
 - ・研削速度の速い機械的研磨方法を選定し、磁性研磨の前処理方法として導入し、研磨効率を改善する。前処理の条件最適化を図った。
 - ・前処理方式の自動化装置を設計、導入し、ステント全体の均一かつ再現性の良い処理を検討した。前処理に対する磁性研磨条件の最適化を行った。

磁性研磨による特性の高度化に関する実施内容

- 1：磁性研磨の金属学的分析と独自性の評価
 - 結晶性・結晶粒子などの金属組織の変化を、表層部から内部まで、透過電子顕

微鏡(TEM)により金属学的に分析した。引張り試験機による機械特性の評価を実施した。

- 2 : 独自特性のステントへの付与

- 1 にて得られた独自特性と要因解析をもとに、磁性研磨ステントに付与できる差別化特性を検討した。

磁性研磨による新規ステントの創製に関する実施内容

- 1 : 断面寸法傾斜により血管形状に容易に適応するステントの検討

・磁性研磨によってステントのストラットの断面積を変更し、ステントの部分的剛性変化の検討を行った。

・研磨されたステントの顕微鏡による形状・表面の評価、及び機械的特性等の評価を行った。

- 2 : ステント留置により生ずる血流の乱流を抑制するステントの検討

・動脈瘤内へのステント留置前後の血流シミュレーション技術を用いて、ステント断面形状の血流に与える影響を検討した。

・ステントストラットの断面の異形化の研磨を行い、断面異型化ステントのSEMや顕微鏡による形状・表面の評価を行った。

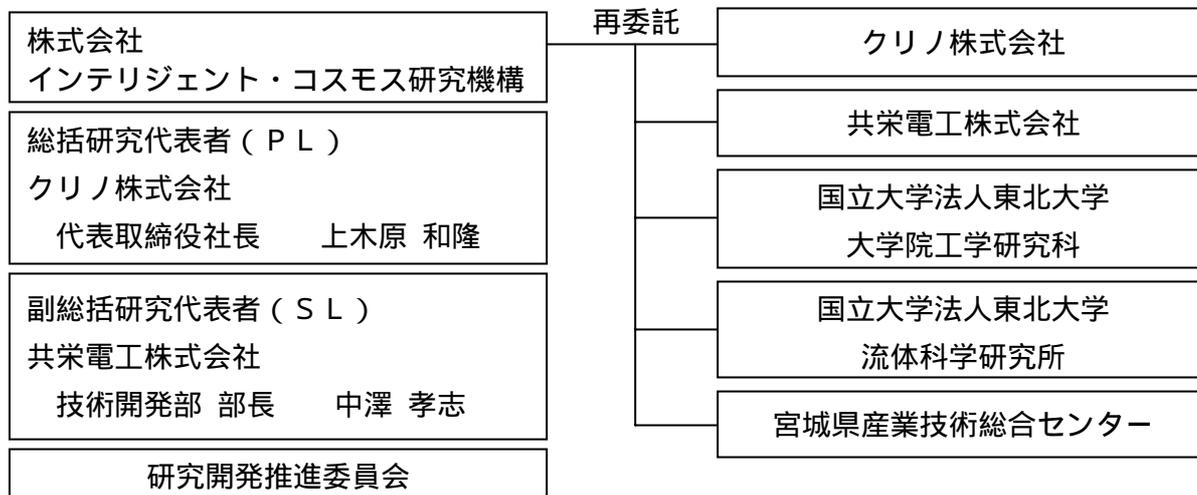
川下業者要求事項に関する調査と整合性評価

研究開発活動と並行して、ステントに対する要求値を継続的に調査・情報収集し、把握している要求値の精度向上・更新を行い、研究開発技術が要求値に整合しているかを評価した。

1 - 2 研究体制

研究組織

以下に研究組織の全体図を示した。



研究者

クリノ株式会社

氏名	所属・役職
上木原 和隆	代表取締役社長
鈴木 正夫	機能材料事業部 課長

共栄電工株式会社

氏名	役職・所属
中澤 孝志	技術開発部 部長
早川 寿一	技術開発部 課長
田中 伸洋	技術開発部

国立大学法人東北大学大学院工学研究科

氏名	役職・所属
山内 清	マテリアル・開発系 客員教授

国立大学法人東北大学流体科学研究所

氏名	役職・所属
太田 信	知能流システム研究部門 生体流動研究分野 准教授

宮城県産業技術総合センター

氏名	役職・所属
宮本 達也	材料開発・分析技術部 分析支援・エネルギー技術応用班 研究員

協力者

氏名	役職・所属
赤上 陽一	秋田県産業技術総合研究センター 工業技術センター 上席研究員
山下 修蔵	株式会社日本ステントテクノロジー 代表取締役社長

1 - 3 研究成果概要

主な研究成果について以下に示した。

1 - 3 - 1 磁性研磨処理能力と表面品質の向上

(1) 外部磁極配置の最適化による研磨速度向上の検討

磁場解析シミュレーションによる解析週報により、磁力発生源の端面からステント表面までの距離 3mm におけるステント表面の磁束密度は N 極-N 極反発磁場が 0.31T (テスラ) に対し、N 極-S 極吸引磁場 0.47T と 1.5 倍大きいこのことを見出し、ステントにおける外部磁極による最適磁場は N 極-S 極吸引磁場であることが判明した。これにより、研磨速度を従来の 1.5 倍に向上させ、単位時間当たりの処理数を 1.5 倍とした。

(2) 多数本同時研磨、外部磁極の回転・移動速度の検討

10 本を同時に処理できるステント加工に最適化した磁性研磨装置を設計・導入し、処理数を 10 倍とした。当該設備を用いて試作品を作製し評価を行い、従来の電解研磨と比較して表面粗さ (数値: Ra, Ry, Rz) の 50% 以下への低減を確認した。10 本同時研磨時の研磨量のばらつきを 10 μ m 以下に抑制した。

(3) 研磨の前処理方法の検討

前処理研削方法としてブラスト処理を選定した。ステントの表面品質に対するブラスト処理と磁性研磨の条件を整合させ、効率的な前処理 精密な磁性研磨のプロセスを確立した。ブラスト処理の自動化設備を設計し導入した。これらの効果により研磨時間を従来の対して 1 / 5 に削減可能となった。

1 - 3 - 2 磁性研磨による特性の高度化の検討

(1) 磁性研磨の金属学的分析と独自性の評価

磁性研磨により差別化できる特性を探索し、その要因を明らかにすることを目標として研究開発を行った。

一方で、現在の電解研磨工程のみを磁性研磨に置き換えることが本研究開発を事業化する最短の手段となるが、この場合、電解研磨と同様の特性を維持すれば、新たな薬事承認、変更申請等が不必要となる。同様の特性を維持する磁性研磨とその検証を行った。以下に結果概要を示した。

磁性研磨前後の Ti-Ni 超弾性合金線材を引張試験にて評価を行い、降伏応力の増加を確認した。この要因の探索のため、透過電子顕微鏡による金属組織の分析を行った。100nm 程度の表面層に結晶格子が乱れたランダムな金属組織が見られ、磁性研磨により導入された加工歪層と判断された。この歪層が降伏応力の増加の要因と考えられた。

磁性研磨前後の耐食性の評価を、Ti-Ni 超弾性合金線のアノード分極特性により評価した。当初、磁性研磨によるアノード分極の破壊電位の上昇(耐食性の向上)の可能性も考えられたが、今回の測定では明確な耐食性の向上は確認できなかった。

ステントの体積を 40%減少率させる磁性研磨実施後(電解研磨と同等の体積減少率)の特性が、電解研磨の特性と同等であることを検証した。

(2) 独自特性のステントへの付与

磁性研磨による降伏応力上昇によりステントの強度増加が可能になる。しかしながら、降伏応力の増加にともない超弾性の劣化(残留歪の増大)がみられ、両項目(降伏応力、残留歪)の整合を考慮すると、降伏応力上昇すなわち強度増加は 10%程度になると判断された。

1 - 3 - 3 磁性研磨による新規ステントの創製

(1) 断面寸法傾斜により血管形状に容易に適応するステントの検討

磁性研磨によってステントの線(ストラット)の断面積を部分的に変更し、同一ステント内で 1 / 2 以下(50%以上)の剛性変化を実現することを目標として研究開発を行った。結果として、Co-Cr ステントにおいて、両側端部のストラットの厚みが 2:1 になるよう研磨を行った。このときの押し込み荷重は 3:1 程度となった。SUS ステントにおいては、長手方向中央部のストラットの厚みに対し両端部の厚みを半分程度とした。このときの押し込み荷重は中央部:両端部=2:1 となった。同一ステント内で 1 / 2 以下(50%以上)の剛性変化を実現した。

(2) ステント留置により生ずる血流の乱流を抑制するステントの検討

磁性研磨によりステントストラットの断面異型化を実現することを目標として研究開発を行った。結果として、SUS ステントにおいて、内面側の表面積が小さく、外面側の表面積が大きい断面の異型を実現した。また電解研磨より roundness の優位な断面形状を実現した。

上記の異型断面の血管内での血流に対する影響をシミュレーションにより検証した。血管壁にたいする圧力の減少に寄与する可能性を見出した。

1 - 3 - 4 川下業者要求事項に関する調査と整合性評価

研究開発活動と並行して、ステントに対する要求値を継続的に調査・情報収集し、把握している要求値の精度向上・更新を行い、研究開発技術の要求値への整合性を評価した。川下産業の関心事は、製造コストの低減と、より薄いステント、ステント表面の平滑性向上、更には血管内留置後の破損等のリスクの低減であることが明確となった。本研究開発技術はそれらの解決に資するものであり、ニーズにマッチした技術であると確認できた

1 - 4 研究実施場所

クリノ株式会社（最寄り駅：JR 東北新幹線仙台駅）
〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町 1 番 1 号
東北大学未来医工学治療開発センター5 階 S2

共栄電工株式会社 高田工場（最寄り駅：JR 信越線直江津駅）
〒943-0185 新潟県上越市長面 1 5 6 番地

国立大学法人東北大学大学院工学研究科（最寄り駅：JR 東北新幹線仙台駅）
〒980-8579 宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉 6 番 6 号

国立大学法人東北大学流体科学研究所（最寄り駅：JR 東北新幹線仙台駅）
〒980-0801 宮城県仙台市青葉区片平二丁目 1 番地 1 号
宮城県産業技術総合センター（最寄り駅：仙台市地下鉄泉中央駅）
〒981-3206 宮城県仙台市泉区明通二丁目 2 番地

1 - 5 当該研究開発の連絡窓口

株式会社インテリジェント・コスモス研究機構
産学官連携・インキュベーション事業部 鈴木秀夫
TEL 022-279-8811（代） FAX 022-279-8880
〒989-3204 宮城県仙台市青葉区南吉成六丁目 6 番地の 3

第2章 本論

2 - 1 磁性研磨処理能力と表面品質向上の検討

2 - 1 - 1 外部磁極配置の最適化による研磨速度向上の検討

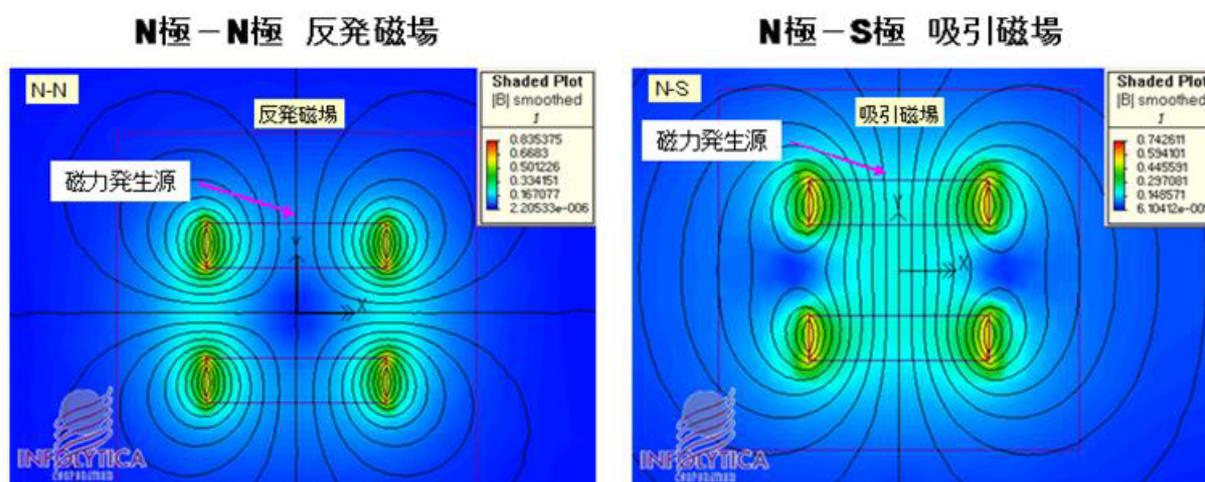
(1) 緒言（共栄電工株式会社）

ステント形状に対する研磨材の分布を最適化するため、外部磁極の適正配置を設計し、最適値を検討する。

磁場解析シミュレーションの手法を用いて、ステント磁性研磨装置に対する最適外部磁極配置、磁力線の分布を検討する。シミュレーション検討結果を磁性研磨装置設計に反映させ、ステントに適した改良を行い、試作品を作製する。

(2) 磁性研磨の概要

研磨容器の中にステントを配置し、研磨材とを入れる。外部磁極ユニットを回転させることにより、磁性粒が磁力作用によって追従することでステント表面が物理的に研磨されることとなる。



第2 - 1 - 1図 2次元磁場解析シミュレーション結果

(3) 磁場解析シミュレーション結果

第2 - 1 - 1図に2次元による磁場解析シミュレーション結果を示した。磁力発生源をN極-N極反発磁場にした場合とN極-S極吸引磁場の2パターンにて比較を行った。磁力（磁束密度）の大きさが色によって分かった。

N極-N極反発磁場は2つの磁力発生源の中間位置では磁束密度が、低いのに対し、N極-S極吸引磁場の方が、強いことが判明した。また、磁力線の方角で磁性粒が配列されることがこの2次元磁場解析シミュレーション結果にて容易に推測できた。

3次元による磁場解析シミュレーションにより、磁力発生源をN極-N極反発磁場にした場合とN極-S極吸引磁場の2パターンにて比較を行った。

今回は、2極の磁力発生源の間にステントを挿入したときのステント表面に加わる磁束密度を測定した。

この結果より、磁力発生源の端面からステント表面までの距離3mmにおけるステント表面の磁束密度はN極-N極反発磁場が0.31T(テスラ)に対し、N極-S極吸引磁場0.47Tと1.5倍大きい。このことから、ステントにおける外部磁極最適磁場はN極-S極吸引磁場が良いことがシミュレーション結果により判明した。このことにより、研磨速度を従来の1.5倍に向上させ、単位時間当たりの処理数を1.5倍とした。

2 - 1 - 2 多数本同時研磨、外部磁極の回転・移動速度の変更

(1) 緒言(共栄電工株式会社)

前項の外部磁極配置の最適化による研磨速度向上の検討によって得られた磁場解析シミュレーション結果から磁性研磨装置の設計・製作を行い、多数本同時研磨装置を開発し、単位時間当たりの処理数を2倍とすることを目標とした。

また、製作した磁性研磨装置を使ってステント表面品質の向上と寸法変化やバラツキを検証する。

表面品質については、従来技術である電解研磨の各問題点を磁性研磨により解決し、最終的には電解研磨ステントに比べて表面粗さを50%以下とする。

(2) 磁性研磨装置の設計と製作

外部磁極配置の最適化による研磨速度向上の検討によって得られた磁場解析シミュレーション結果から磁性研磨装置の設計を行った。

磁性研磨装置を10極同時に研磨できるように設計を行った。

10個同時に研磨行う際に設備にガタや揺れが発生することが予想され、この異常なガタや揺れが10個均一な研磨に影響すると考えられる。これに対し対策できるように工夫を加えた。

(3) 磁性研磨装置を使用したステント研磨結果

電解研磨ステントの問題点を下記に示した。

問題点 元チューブの傷を取りきれない。

電解研磨の場合、ステント表面を電気化学的に溶かし込むため、電解研磨前からあった大きな傷までは除去できていない。このため電解研磨後の品質検査では全数顕微鏡にての検査が必要であり、検査工数や不良率も上昇する。

問題点 異常な腐食の起きる可能性がある。

電解研磨の場合、電極とステントの距離が品質において一番重要なことになる。セッティングの不具合により電極が近すぎた場合、ステント表面に異常な腐食が発生してしまう可能性がある。このようなことが発生した場合、ステント破断の危険性があり、結果的に全数品質検査が必要になり、不良率も上昇する。

問題点 長さ方向の研磨量の不均一

段階研磨の場合、非常に線径が小さく、なおかつニッケルチタンは形状記憶合金であるため、バネ性も優れている。そのた精密に直線状にセッティングすることは難しい。その結果、ステントが長くなるにつれ電極とステント間の位置に誤差が生じ研磨量（線寸法）が不均一になることがある。

磁性研磨では、これらの問題点の全てにおいて解決するべく試作を行った。

磁性研磨ステントの研磨面評価結果

10 個同時磁性研磨したときの代表的な 3 個についての研磨面評価を示した。

ニッケルチタンステント（ 6 長さ 18mm ）の 1 箇所が決まった部位に対して、外面、側面、内面をキーエンス製のデジタルマイクロスコープ VHX-1000 を用いて評価した。

その結果、電解研磨ステントに見られた大きな傷や異常腐食のような大きな欠陥は見受けられなかった。3 個の各研磨表面状態を見る限り、均一に研磨されていることが確認できた。

ニッケルチタンステント（ 6 長さ 18mm ）の 1 箇所が決まった部位に対して、セル幅、リンク幅、厚みをキーエンス製のデジタルマイクロスコープ VHX-1000 を用いて寸法を測定した。

10 個についてセル幅、リンク幅、厚みを測定した結果、全てにおいて $10\mu\text{m}$ 以内のバラツキ範囲内になったことが確認できた。このことから磁性研磨における寸法制御安定性も電解研磨に比べて優れていると判断された。

磁性研磨ステントの長さ方向に対しての品質評価結果

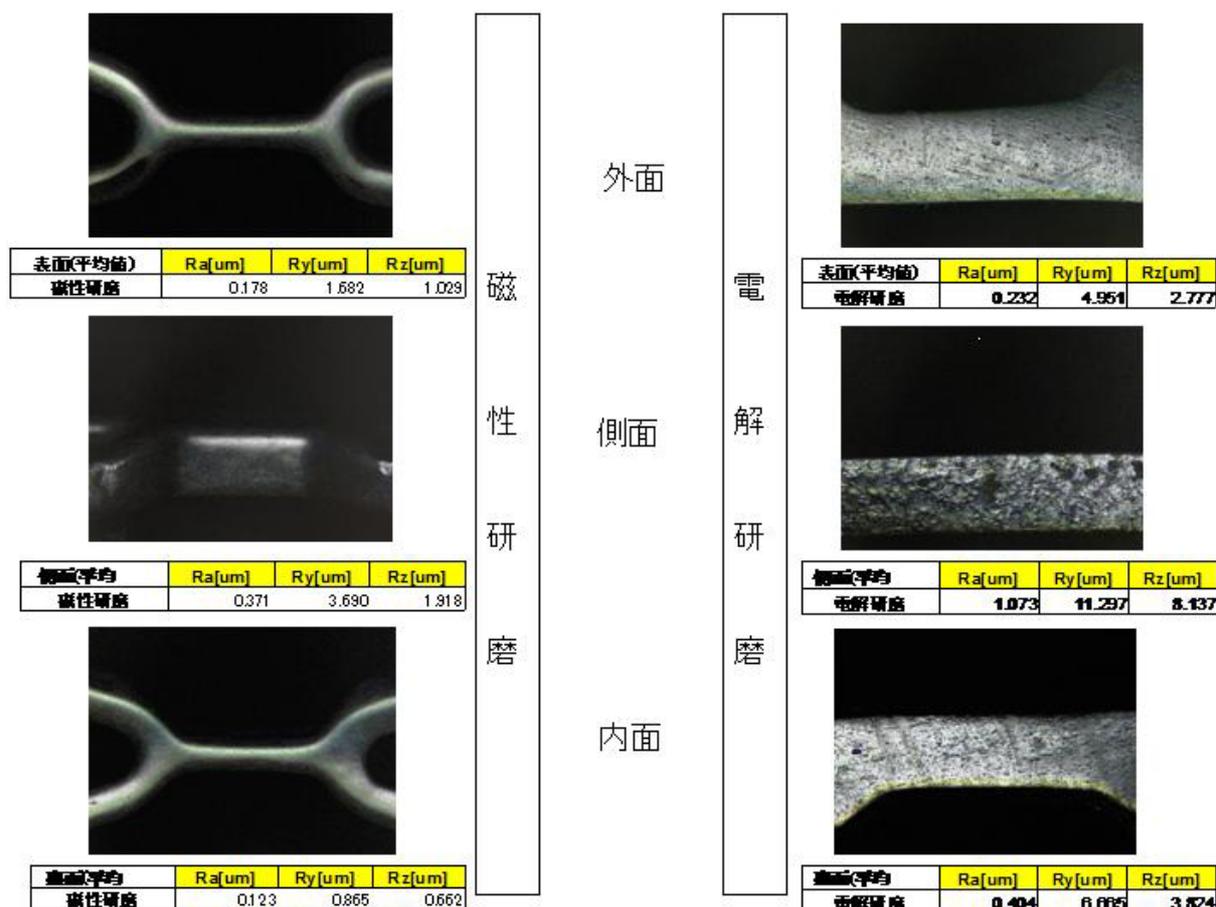
ステント 10 個同時磁性研磨したときのニッケルチタンステント（ 6 長さ 18mm ）の 3 箇所が決まった部位に対して、端部 1（外面、側面、内面）、中央（同）、端部 2（同）をキーエンス製のデジタルマイクロスコープ VHX-1000 を用いて評価した。その結果、マイクロスコープで見える限りでは長さ方向に対して電解研磨ステントに見られた研磨量不均一のような大きな欠陥は見受けられなかった

10 個同時磁性研磨したときの各寸法値について、ニッケルチタンステント（ 6 長さ 18mm ）の 3 箇所が決まった部位に対して、端部 1（セル幅、リンク幅、厚み）、中央（同）、端部 2（同）をキーエンス製のデジタルマイクロスコープ

VHX-1000 を用いて寸法を測定した。

代表的な 2 個についてセル幅、リンク幅、厚みを測定した結果、全てにおいて 10 μm 以内のバラツキ範囲内になったことが確認できた。このことから磁性研磨における寸法制御安定性も電解研磨に比べて優れていると判断された。

磁性研磨ステントと電解研磨ステントの研磨面比較



第 2 - 1 - 2 図 磁性研磨ステントと電解研磨ステントの研磨面比較

第 2 - 1 - 2 図に磁性研磨ステントと電解研磨ステントの研磨面比較を示す。非接触式のレーザ顕微鏡にて各測定を行った。

この結果、磁性研磨ステントの方が電解研磨ステントに比べて、外面、側面、内面全てにおいて表面粗さが良いことが確認できた。特に側面において磁性研磨ステントは平滑性が優れていることが確認された。

成果目標である電解研磨ステントよりも表面粗さ 50% 以下は達成された。

磁性研磨加工の優位性紹介（外観比較）

1. 全体的に均一な研磨が可能であり、部分的な強度不足のリスクが少ない。
2. レーザーカットにより生じたバリ、傷を積極的に除去することが可能であり、且つ加工のコントロールが可能である。
3. 全体に丸みが有り、コントロールが可能。

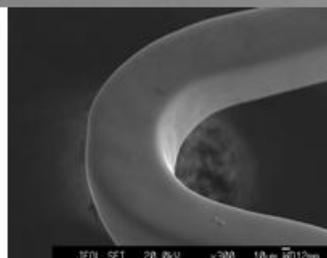
電解研磨ステント



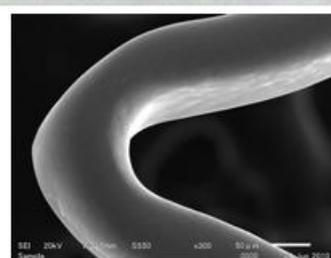
磁性研磨ステント



電解研磨



磁性研磨



第2 - 1 - 3 図 磁性研磨ステントの優位性

第2 - 1 - 3 図に磁性研磨ステントの優位性を示す。
 全体的に均一な研磨が可能であり、部分的な強度不足のリスクが少ない。
 電解研磨ステントで問題となっていたキズや腐食などを解消し、磁性研磨ステントでは電解研磨ステントに比べて、表面のエッジを丸くすることができ、丸みも研磨条件を変更することでコントロール可能となると判断された。

2 - 1 - 3 研磨の前処理方法の検討

(1) 緒言（共栄電工株式会社）

研削速度の速い機械的研磨方法を選定し、磁性研磨の前処理方法として導入し研磨効率を改善する。同時に前処理の最適条件化を図る。

前処理方式の自動化を設計、製作しステント全体の均一かつ再現性の良い処理を検討する。前処理に対する磁性研磨条件の最適化を行う。

最終的に研磨時間を従来に対して 1/2 に削減し単位時間当たりの処理数を2倍とする。

(2) 磁性研磨の前処理の検討

ステントを作製する際は、まずパイプをレーザカットにより伸縮可能なデザインにする必要がある。その際ドロスと呼ばれる熱により溶融された球状の異物が付着する。さらにバリや加工変質層が形成されるため、表面が非常に粗くなった。

走査電子顕微鏡 (SEM) でレーザカット後の表面を拡大観察すると、マイクロクラックが発生していることが確認できた。これらを除去し更に表面を平滑させるために研磨が必要不可欠になってくる。従来は電解研磨技術にて対応している。マイクロクラックを除去するにはショットブラスト技術果がある。磁性研磨前の前処理として利用できるのではないかと考え実験をおこなった。

実際のステントにこれらのショットブラストをした場合には、マイクロクラックの除去の他に、溶融異物であるドロスの除去や表面エッジに丸みをもたらす効果もあるため、磁性研磨と複合した場合には、ショットブラスト処理時間は磁性研磨時間に比べてはるかに短いため、磁性研磨時間の短縮も生み出し生産性向上にも役立つ効果である。

(3) 前処理装置の設計、製作

ショットブラストの自動化装置の設計・導入を行った。ショットブラスト装置の中に処理自動化装置が入っている。この前処理自動化装置にステントを取り付け、ステントを回転させながら、各ショットブラスト装置の中にあるメディア吐出用のガンよりメディアが吐出されステントにぶつかることでステント内面、側面、外面が研磨される。

しかしながら前処理だけでは、表面粗さが悪いことから最終仕上げとして磁性研磨が必要不可欠になってくる。お互いのメリットを生かし、新しいステント研磨技術が開発された。

2 - 1 - 4 磁性研磨処理能力と表面品質向上検討のまとめ

各サブテーマを総合して、1本当りの研磨処理能力を従来の7.5倍にした。

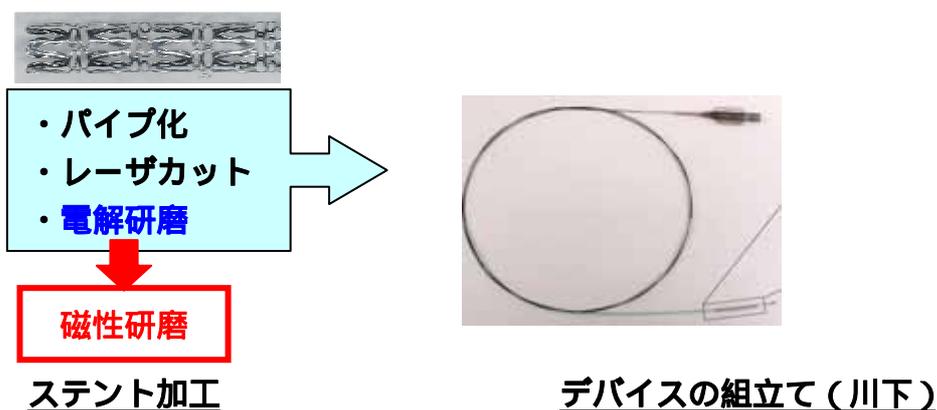
電解研磨ステントに比べて表面粗さが50%以下を達成した。

2 - 2 磁性研磨による特性の高度化の検討

2 - 2 - 1 本研究の焦点と目的

多くの面でアドバンテージを有する磁性研磨が電解研磨に換わる技術になることは本研究において最も重要な意義のひとつであるといえるだろう(2 - 2 - 1 図)。ステント製造プロセスの中で研磨のみを磁性研磨に置き換えた場合、新たな薬事申請および変更申請は不必要となるため、変更に伴う手間や負担は最小限となり実現性に富む。

ただし、これはステントにおける特性の変化がないことが条件となり、磁性研磨に伴う種々の特性変化については未知数な部分もあるため、本研究での調査により明らかにしていく必要がある。また、磁性研磨による表面加工歪層の形成はステントに求められる特性に直接影響し、極めて大きな技術的問題である。そこで本研究の目的はステントにおいて最も重要な特性である機械特性および耐食性について評価し、磁性研磨が従来の電解研磨に置き換わる可能性を検討する。また、逆に積極的に特性を高度化できる可能性を検討する。



2 - 2 - 1 図 磁性研磨によるステント製造プロセス

2 - 2 - 2 実験結果

(1) 機械特性評価

前述したように、磁性研磨を施した試料は表面における加工歪の導入を回避することができず、超弾性特性が失われるという問題を抱えており、これは磁性研磨が機械的な研磨法であることに起因すると考えられる。磁性研磨ではいくつかの予備処理工程があるが、その予備処理または本研磨において研磨砥粒の見直しなど研磨条件を改善することにより、研磨に伴う加工歪の低減を図った。条件最適化により得られた試料の引張り試験結果を示す。

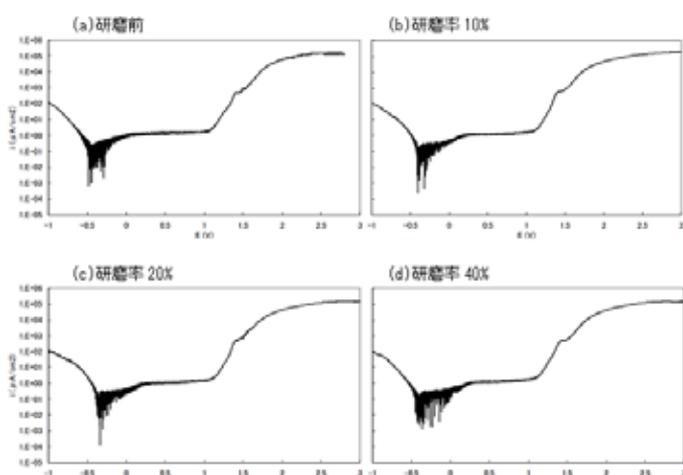
2 - 2 - 2 図は磁性研磨前と磁性研磨後 Ti-Ni ワイヤの応力-歪曲線を示している。研磨後における研磨率は 10%(図中(b))、20%(c)、40%(d)である。いずれの研磨率においても超弾性特性は失われておらず、研磨前とほぼ等しい曲線を示している。この結果より、磁性研磨を施しても研磨条件を最適化することで、特性変化のないステントを作製できる可能性が明らかとなった。また、このように歪がない研磨方法が確立されることにより、研磨条件を適切に選択することで、導入される歪をコントロールできる可能性が示唆される。即ち磁性研磨を施すことにより、任意の強度・超弾性特性を有するステント作製が期待できる。

(2) 耐食性評価

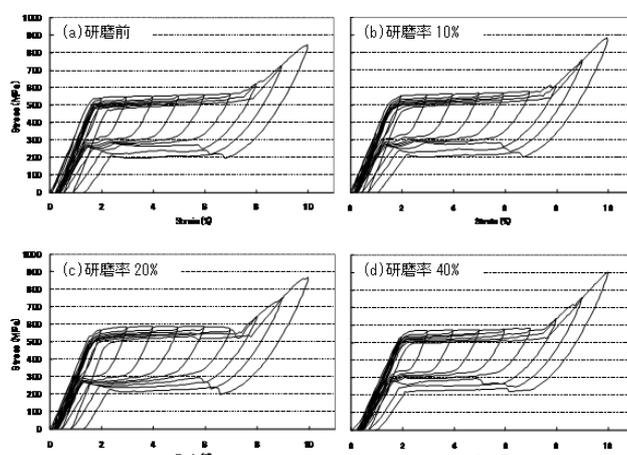
磁性研磨では試料の表面に直接機械的な加工を施すため、少なからず表面組織に影響を与えることが予測される。それにより、孔食や隙間腐食が誘発されれば体内に長期間留置するデバイスとして適したものとはなりえない。そこで本実験

では前項と同様の条件で磁性研磨を施した試料のアノード分極測定を行った。その結果を2 - 2 - 3図に示す。この図より、研磨後の試料においても曲線の形は研磨前と同様であり、不動態破壊電位もほぼ変化がなかった。また、研磨率の違いによっても耐食性は変化がなく、スケールの変化に伴う耐食性の悪化は認められなかった。この結果から、磁性研磨を施した試料では局部腐食の起点となるミクロ的な傷が存在せず、よって磁性研磨を用いることにより表面性状度の良好な製品を製造することが期待できる。

以上の結果から、磁性研磨はステント製造プロセスにおいて、電解研磨と同様の特性を再現できることにより、新たな薬事申請などの手間をかけることなく置き換わることが容易であることが示された。さらに、表面に僅かに歪を導入することで耐食性を悪化させることなく、降伏強度を増加させるようなステントの製造が期待できることが明らかとなった。



2 - 2 - 2 図 磁性研磨前後のアノード分極曲線

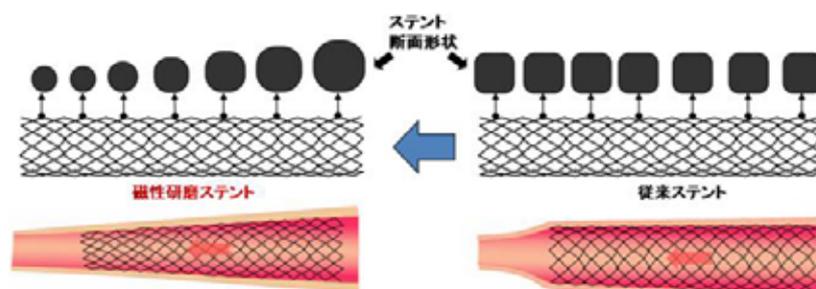


2 - 2 - 3 図 磁性研磨前後の応力-歪曲線

2 - 3 磁性研磨による新規ステントの創製

2 - 3 - 1 断面寸法傾斜により血管形状に容易に適応するステントの検討

(1) 緒言



第2 - 3 - 1 図 解剖学的血管形状への適応性の向上

磁性研磨では電解研磨と異なり、ステントの長さ方向を部分的に研磨することが可能である。これまでに実現できなかった同一ステント内での剛性変化が可能である。これにより解剖学的な血管形状への適応性を向上させる。例えば、剛性の長さ方向の傾斜により、細くなる血管形状を無理に膨らますことなくス

tentを留置できる。また、両端の剛性を弱く、中央部を強くすることにより、十分な拡張力で血管を支えながら、両端部は柔軟に血管形状に適應できるtentが可能となる（第2-3-1図参照）。

（2） 実験方法

断面傾斜を行うtentとしては、主に冠動脈に使用されるSUSおよびCo-Cr合金製を選択し研磨を実施した。研磨容器内にtentを配置し、長手方向に磁極ユニットを動かしながらtent全長を研磨する。磁極ユニットの移動時間を制御し、部分的に研磨時間を変更し研磨量をコントロールした。

具体的にはSUS tentは中央部のストラットを厚く、両端部を薄く形成した。Co-Cr合金tentは、長手方向で厚みを変更し、片側を厚く反対側を薄く形成した。

tentの寸法はCCDマイクروسコープにより実施した。形状は電子顕微鏡により拡大して観察・評価した。

tentの機械的特性を評価するため、圧縮試験を実施した。ポンチでtentを部分的に圧縮しロードセルで荷重を測定し、荷重と圧縮距離の曲線を取得した。

（3） 検討結果

SUS tentの研磨結果

SUS tentの観察から、端部のストラットの厚みと中央部とが異なっていることが分かった。端部のストラット厚みは中央部に対し約1/2程度になっており、また、全体写真からは、中央部から端部方向に徐々に厚みが傾斜していることが分かった。

このtentの中央部と両端部とで圧縮試験を行い、機械的特性を評価した。第2-3-1表に最大荷重値を示した。

第2-3-1表 最大圧縮荷重

試料	中央部	中央部	中央部	端部	端部
最大荷重 N	1.98	2.16	2.44	1.19	1.45

同一tent内の中央部と端部との荷重比は、2:1~3:2となった。

Co-Cr合金tentの研磨結果

Co-Cr合金tentの断面積傾斜研磨のCCDマイクروسコープ評価結果から、両側端部のストラットの厚みは約1:2であった。

このtentの両端部で圧縮試験を行い、機械的特性を評価した。

第2-3-2表に最大荷重値を示した。両端部での押し込み荷重値の比が約1:3を示した。

第2-3-2表 最大圧縮荷重

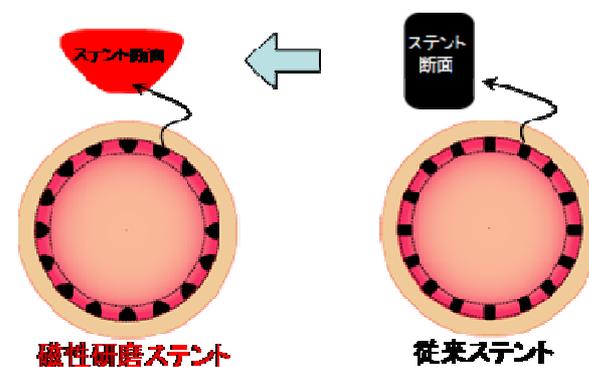
試料	端部（薄肉側）	端部（厚肉側）
最大荷重 N	1.10	3.52

当初の目標である同一ステント内での1/2以下の剛性低下に対し、SUSステントにて、端部と中央部で1/2の剛性低下を実現した。また、Co-Cr合金ステントにて、両側端部で1:3の剛性変化（剛性低下）を実現した。

2 - 3 - 2 断面寸法傾斜により血管形状に容易に適應するステントの検討

(1) 緒言

電解研磨によるステントの断面形状は、正方形あるいは長方形に限られる。一方、磁性研磨のステントでは、ステントの外側面と内側面の研磨量を各々設定できるため、異形断面が可能と判断された。これにより血管内壁へ接触する外側側面積が大きく、血流側の内側の面積が小さいステントを実現できる(第2-3-2図)。



第2-3-2図 ステント断面の異型化

断面異形化によりステント近傍の血流の乱流を抑制し、血栓付着低減の可能性を見いだせるのではないかと考えた。まず、磁性研磨によりステントストラットの断面異形化を実現することを目標として、磁性研磨を実施した。また、磁性研磨と電解研磨のストラットのRoundnessの評価を実施した。さらに、動脈瘤内へのステント留置前後の血流シミュレーション技術を適用して、ステント断面形状と血流の関係を検討した。

(2) 磁性研磨による断面異形化の実験方法

断面異形化磁性研磨を行うステントとしては、SUS製を選択し研磨を実施した。また、Ti-Ni合金ステントおよびCo-Cr合金ステントにおいて電解研磨と磁性研磨のroundness比較評価を実施した。

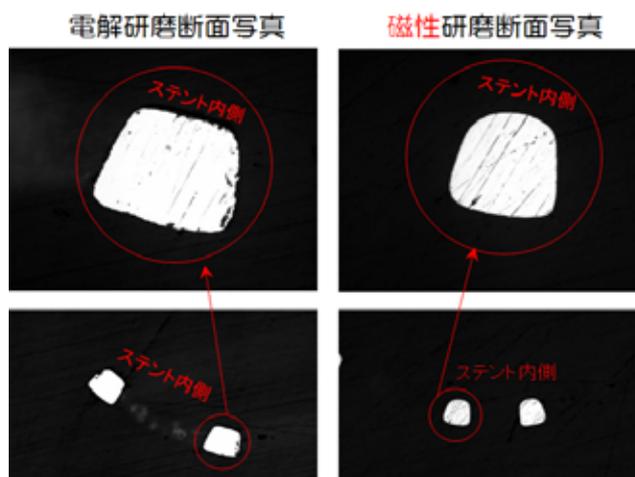
ステントの外側面と内側面とを別々に時間を異にして研磨を実施することにより、断面形状の異形化を行った。ステントの形状は、電子顕微鏡、光学顕微鏡を用いて観察・評価を行った。

(3) 磁性研磨による断面異形化の検討結果

SUSステントの断面異形化

SUSステントの断面形状について、磁性研磨にて異形化を実施した試料と電解研磨により処理された試料との比較評価結果を、第2-3-3図に示した。

磁性研磨の断面形状は電解研磨に比較すると、ステント内側が外側よりroundしており異形化された形状となった。しかし、当初目標としていた極端に内側が細く外側が太い台形形状までには至らず、今後さらに検討が必要と判断された。



第 2 - 3 - 3 図 SUS ステンツの断面形状比較

Ti-Ni 合金ステンツの Roundness の評価

Ti-Ni 合金ステンツの断面の Roundness に関して、磁性研磨と電解研磨との光学顕微鏡による比較評価を行った。

磁性研磨において Roundness の大きな丸みをおびた断面となった。レーザーカット時の断面形状をより正方形とすれば円状に加工することも可能と考えられ、臨床の stent on stent 時に、ステンツ同士の接触抵抗を低減するために要求される円状の断面を、実現できると判断された。

Co-Cr 合金ステンツの Roundness の評価

Co-Cr 合金ステンツの断面の Roundness に関して、磁性研磨と電解研磨との電子顕微鏡による比較評価を行った。

Co-Cr 合金ステンツにおいても、磁性研磨の方が Roundness の大きな断面形状であることが確認された。

当初の目標であった断面形状の極端な異形化は達成できなかったが、磁性研磨によってより大きな Roundness を有する断面形状が得られた。

2 - 3 - 3 シミュレーションによる断面異形化と血流の関係の検討

はじめに

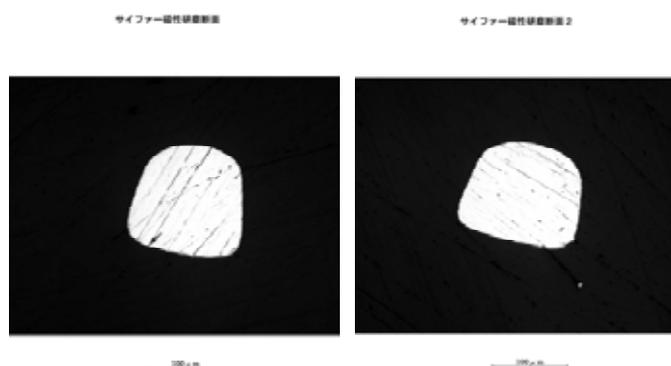
ステント留置前後の血流シミュレーション技術は、これまで脳動脈瘤の血流を解析することに主に展開されてきた。特に本委託者は、瘤内への流入する血流を阻害するステントの設計や、狭窄の拡張後のステントが引き起こす血流の状態の再現などの研究を行ってきた。

さらに、近年ではステント形状設計に最適化手法を取り入れ、複数の目的に関する最適形状を探索することを行っている。

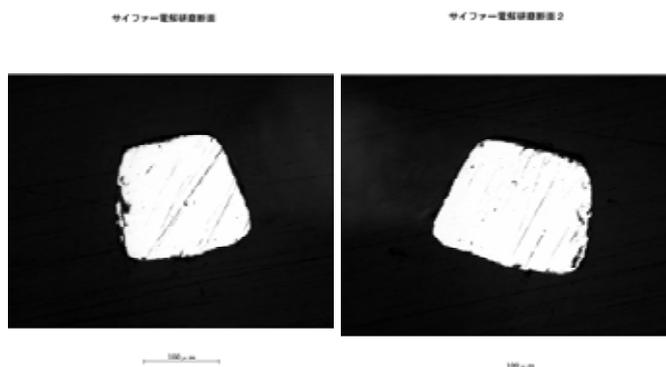
本研究では、これまで蓄積されてきたステント設計と血流に関する数値流体解析に関する技術および知見を用いて、本目的を達成する。

実験手法

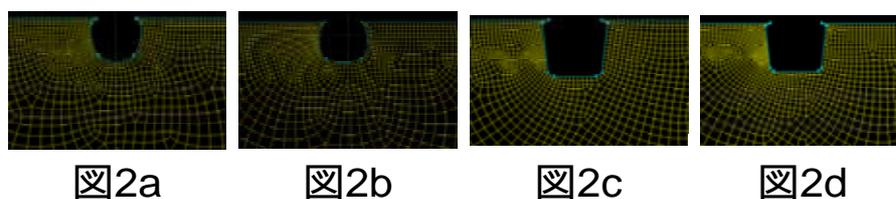
クリノ(株)よりステントの断面図(磁性研磨2種(第2 - 3 - 4 図 a、b)、電解研磨2種(第2 - 3 - 4 図 c、d))を入手し、その形状を数値流体形状として



第2 - 3 - 4 図 a, b 磁性研磨後のステント断面図



第2 - 3 - 4 図 c, d 電解研磨後のステント断面図

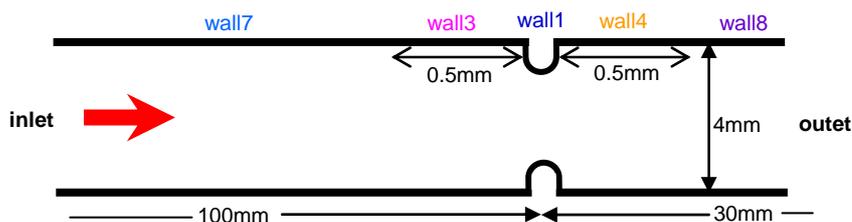


第2 - 3 - 5 図 a,b,c,d それぞれの2次元再構築とメッシュ

2次元で再構築した。第2-3-5図a、b、c、dにその形状とメッシュを示す。初期条件として、一般の血液および血流の特性を入力した。

結果および考察

ステントおよび血管壁にかかる壁せん断応力分布を求めた。壁せん断応力の分布の箇所を第2-3-6図のように定めた。第2-3-3表にそれぞれの箇所の壁せん断応力の最大値を示した。Wall1(ステント上)付近およびwall7(inlet)付近は、他の箇所と比較して高い値を示した。Wall4(ステント位置の遠位)は他の箇所と比べ低い値であったが、ステントが留置され全て2以上であり、研磨によって大きな差があることが分かった。特に、磁性研磨は電解研磨に比べ、壁せん断応力は相対的に低く、磁性研磨によって壁せん断応力を低下させることが可能であることを示した。血管内皮細胞が影響を受ける壁せん断応力が1.5Paであることを考慮すれば、wall4における数値は、血管内皮細胞に影響を与えうる数値であると示唆できる。さらに、0.1mm正方形のステントをコントロールとして併記したが、本コントロールと比較しても磁性研磨に壁せん断応力の低下は明らかであると言える。今後の予定として、本研究は2次元解析であることから、3次元解析を行っていく。



第2-3-6図 壁せん断応力の分布のための、壁の定義

第2-3-3表 それぞれの壁における壁せん断応力(Pa)

	wall1	wall3	wall4	wall7	wall8
磁性研磨a	42.3	4.92	2.40	35.0	5.67
磁性研磨b	48.9	4.85	2.33	34.9	5.71
電解研磨c	68.8	4.66	2.93	34.9	5.63
電解研磨d	78.1	4.64	2.95	35.0	5.63
0.1mm正方形ステント	42.4	5.11	3.25	34.9	5.76

2-4 川下業者要求事項に関する調査と整合性評価

2-4-1 国内ステント市場のまとめ

冠動脈用ステント留置術（PCI：Percutaneous Coronary Intervention）の症例数（18万例/2008年）は高齢化等の要因で心筋梗塞や狭心症の患者数は自然増となっている為、ステント市場もそれに伴い成長している。コロナリ-ステント

(循環器系血管用ステント)は2004年までBMS(ベアステント:金属露出型ステント)で市場形成されていたが、2005年以降DES(ドラッグエルーティングステント:薬剤溶出型ステント)が上市されて、その市場比率は年々高まっている。更に2010年2月新たに数種類のDESが上市された為、その市場占有率は70%以上となっている。一方、企業別市場占有率はジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社、日本メドトロニック株式会社、ボストンサイエンティフィック株式会社、アボットバスキュラー株式会社等でその市場の90%以上を占めている。国内企業はテルモ株式会社のみ上市しているが、日本ステントテクノロジー株式会社、株式会社カネカメディックス等が上市に向けた開発を行っている。また、市場規模は症例数の増加に伴い318,900本(2008年:前年比1.7%増)に対して、保険償還価格改定の影響で801億円(2008年:前年比4.5%減)となり、各企業は競争力向上の為の更なる技術革新と価格下落に対応するために製造コストの見直しが必要となっている。

一方、末梢血管用ステント留置術(PPPI: Percutaneous Peripheral Intervention)の症例数(3.2万例/2008年)は循環器疾患同様に自然増となり、更に頸動脈、腎動脈の保険適用によりその市場は拡大している。市場規模は販売数4.1万本(2008年:前年比31%増)に対し、販売金額は73億円(2008年:前年比33%増)となり、冠動脈用ステントより小規模の市場ではあるが、その増加傾向は顕著である。末梢血管用ステントの特徴は、冠動脈用(バルーンエクスパンドャブル:血管内でバルーンを使ってステントを拡張)と違い、セルフエクスパンドャブル法を使用する為、形状記憶のニチノール合金を原材料として使用している。

新製品に見る技術動向は、顧客ニーズ(冠動脈用ステント)に対応した薬剤の改良及び開発と金属材の変更、改良(金属材:ステンレス製からコバルトクロム合金)が傾向である。特に本研究に関連する金属材の変更は、高いデリバリー性、拡張維持力を追及することであり、具体的には薄いステントとステント表面の平滑性向上の実現が必要である。更に血管内留置後の破損等のリスクも指摘されている。本研究開発はそれらの問題を解決する為の有用な加工技術の向上であり、それらのニーズにマッチしてした技術であると確認できたが、同時に顕在化した市場ニーズに対応する為に早期の技術検証及び確立が急務である。更に、製造コスト抑制は各企業ニーズとしては極めて大きな要素であるが、本研究開発による歩留り率向上に貢献できる技術として大きな期待がもたれている。尚、研磨技術に直接的に関与するレーザーカット技術及び細管チューブ加工も並行して進めて行く事は、国内外の顧客(医療機器製造販売企業、医療機器製造受託企業)メリット全般に貢献できると推測される。従って、本研究開発案件は、ステント自体の製品特性の向上(詳細は別途記載)と製造コスト抑制という顧客ニーズを満たす画期的な技術でありそれらの効果は大きく期待されており、本研究への期待値は高まっている。

第3章 総合調査研究

総括研究代表者および再委託先と適宜研究打合せを行なうとともに、研究推進会議の開催により各研究項目の課題抽出・検討・研究成果の評価等を行い、研究開発目標の達成に向けて研究開発事業を推進した。

研究推進会議の概要を下記に示す。

3 - 1 第1回研究推進会議

日時：平成21年12月3日(木) 15:30～17:15

場所：KKR ホテル仙台（仙台市青葉区）3階朝日

概要：

平成21年度研究開発事業の実施計画について
 「高付加価値医療機器の市場動向、技術動向について
 「磁性研磨を使ったステントの開発」の概要
 磁性研磨技術の紹介

3 - 2 第2回研究推進会議

日時：平成22年6月10日(木) 14:30～17:10

場所：東北大学 流体科学研究所 1号館2階会議室

概要：

各研究機関の開発報告

サブテーマ 磁性研磨処理能力と表面品質の向上の検討

サブテーマ 磁性研磨による特性の高度化の検討

サブテーマ 磁性研磨による新規ステントの創製

-1 断面寸法傾斜ステントの検討

-2 血流の乱流を抑制するステントの検討

・ステントの断面形状異形化の検討

・シミュレーション技術とそれを用いた検討

サブテーマ 川下業者要求事項に関する調査と整合性評価

全体総括

第4章 全体総括

4-1 研究開発実施状況・成果

本研究開発の実施状況と成果、並びに今後の研究開発課題についてサブテーマ毎にまとめた。

サブテーマ：磁性研磨処理能力と表面品質の向上の検討

課題・テーマ	成果達成度
-1 外部磁極配置の最適化による研磨速度向上の検討	100%
-2 多数本同時研磨、外部磁極の回転・移動速度の検討	100%
-3 研磨の前処理方法の検討	100%
実施事項・成果（目標に対する結果）	今後の研究課題
<p>-1 研磨速度向上。目標 1.5 倍 1.5 倍に向上した。 磁場解析シミュレーションを実施し、研磨速度が 1.5 倍に向上する磁極配置を事項の装置設計に反映した。</p> <p>-2 単位時間当たり処理数向上。目標 2 倍 2 倍以上に向上した。 ス TENT 専用の装置を設計・導入し、10 本同時研磨を実現した。</p> <p>-3 研磨時間低減。目標 1/2 に削減 1/5 に低減した。 研磨速度の速いブラスト研削方式を前処理として導入し、自動処理化を実現した。 全体で処理能力を 6 倍にする。 処理能力を 7.5 倍とした。 表面粗さの低減。目標値電解研磨比 50%以下 達成した。</p>	<p>量産化が適用可能なレベルへの装置、技術の向上。 表面品質、寸法の再現性を、数量を増やして検証する。</p>

サブテーマ：磁性研磨による特性の高度化の検討

課題・テーマ	成果達成度
-1 磁性研磨の金属学的分析と独自性の評価	75%
-2 独自特性のス TENT への付与	50%
実施事項・成果（目標に対する結果）	今後の研究課題
<p>-1 磁性研磨により差別化できる特性を探索し、その要因を明らかにする。 Ti-Ni 超弾性合金にて、研磨前後の降伏応力の増加を確認した。磁性研磨により導入された加工歪層が降伏応力の増加の要因と考えられた。</p>	<p>磁性研磨によって形成される表面歪層が、耐久性向上へ与える影響(ピーニング効果)を</p>

<p>磁性研磨による耐食性向上は確認できなかった。</p> <p>一方で、磁性研磨実施後（電解研磨と同等の体積減少率）の特性変化の抑制について検討し、電解研磨の特性と同一となることを確認した。</p> <p>-2 独自特性のステントへの付与</p> <p>前項で確認された降伏応力増加すなわち強度増加のステントへの付与は可能であるが、向上率は10%程度と判断された。</p>	<p>確認する。</p>
---	--------------

磁性研磨による新規ステントの創製

課題・テーマ	成果達成度
<p>-1 断面寸法傾斜により血管形状に容易に適応するステントの検討</p> <p>-2 ステント留置により生ずる血流の乱流を抑制するステントの検討</p>	<p>100%</p> <p>50%</p>
実施事項・成果（目標に対する結果）	今後の研究課題
<p>-1 同一ステント内で、1 / 2 以下の剛性低下を実現する。 Co-Cr 合金、SUS ステントで断面積傾斜研磨を実施し、同一ステント内で、1/2 ~ 1/3 の剛性低下を実現した。</p> <p>-2 磁性研磨によりステントストラットの断面異型化を実現する。 内面側の表面積が小さく、外面側の表面積が大きい断面の異型を実現した。電解研磨より roundness の優位な断面形状を実現した。 上記の異型断面の血流に対する影響をシミュレーションにより検証した。血管壁に対する圧力の減少に寄与する可能性を見出した。</p>	<p>・川下産業からの多様な要望に沿った寸法傾斜（剛性傾斜）ステントの実現。</p> <p>・断面異形性の向上。断面形状と耐久性（=Fracture 破断）の関連を検討し、磁性研磨の優位性を見出す。</p>

川下業者要求事項に関する調査と整合性評価 達成度：100%

実施事項・成果
<p>ステントに対する要求値を調査・収集、情報精度の向上を行った。研究開発の方向性に反映させた。川下の関心事は、製造コストの低減と、より薄いステント、ステント表面の平滑性向上の実現、更には血管内留置後の破損等のリスクの低減であることが明確となった。本研究開発はそれらの問題を解決する為の有用な加工技術であり、ニーズにマッチした技術であると確認できた</p>

4 - 2 研究開発後の課題・事業化展開

本研究開発により、微細構造を有するステントの機械的研磨が可能になり、従来の電解研磨処理よりも平滑な表面が得られた。また、磁性研磨の処理効率を大幅に向上した。今後、多数本同時研磨装置及び前処理工程とその自動化処理装置をより安定なものとし、より多くのかつ多種類のステントを処理しノウハウを蓄積することが重要である。この技術を用いて、川下産業を中心にサンプル活動を行い、表面品質の優位性の評価・認知を求めてゆく。新規開発、新製品導入を計画している企業、また電解研磨が技術的に容易でないTi-Ni合金ステントには、特に有効な技術となった判断しており、これらを端緒に、ステント研磨処理のOEM事業への展開を進めてゆく。

川下産業のステントに関する目下の最大関心事はステント留置後のfracture（折損）、すなわち耐久性であることが明確となった。磁性研磨の表面平滑性、元材料の影響の排除、さらに異常腐食の無い点などの優位性が、ステントの耐久性へ寄与することを証明できれば、市場に大変大きな影響を与えることができ、事業化の速度・規模も大きくなる。耐久性の向上には、磁性研磨で可能となる断面形状異形化手法を適用できる可能性がある。留置時にステントへ作用する歪みを緩和可能な断面形状を、磁性研磨で実現できれば、同様に影響は大きい。さらに、磁性研磨の与歪層の付与によるショットピーニング効果を確認できれば、ステントの耐久性向上に大きく貢献できると考えられる。今後の重要なかつ優先的なテーマとして研究開発を実施してゆく。