

平成29年度

戦略的基盤技術高度化・連携支援事業

戦略的基盤技術高度化支援事業

「上行弓部大動脈解離を治療するための次世代型大口徑ステントと
デリバリーシース及び周辺デバイスの総合的な開発」

研究開発成果等報告書

平成30年3月

担当局 経済産業省関東経済産業局

補助事業者 公益財団法人にいがた産業創造機構

目 次

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	3
1-2 研究体制 (研究組織・管理体制、研究者氏名、協力者)	5
1-3 成果概要	8
1-4 当該研究開発の連絡窓口	9

第2章 本論一（1）

【1. 次世代型大口径ステント開発】	10
【2. デリバリーシースの開発】	20
【3. 周辺デバイスの開発】	22
最終章 全体総括	26

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

(1) 研究開発の背景

国内では急性胸部大動脈瘤手術が年間約7,000例に増加し、開胸手術の他にステントグラフト留置術も行われている中、日本人に多い上行弓部大動脈の急性大動脈解離に使用できる大きく屈曲した専用の国産ステントは存在しないため、屈曲した血管に柔軟に追従し拡張力もあるステントを新規にデザインから開発するとともに、低侵襲手術を可能とする専用のデリバリーカテーテル開発及び周辺デバイス開発を総合的に行う。

(2) 技術的課題と解決方法

大動脈瘤、大動脈解離などの大動脈疾患は年齢とともに増加することが知られており、既に超高齢化社会を迎えている日本においては手術数が急増している。大動脈瘤は動脈硬化により動脈壁が引き伸ばされ太く拡大し瘤状となるものである。一方、大動脈解離は3層に構成される動脈の壁の内膜に亀裂ができて内膜と外膜の間にすきまができ、血圧と血流でどんどん裂けてしまう症状で、突然発症し放置すれば発症後48時間以内に50%、1週間以内に70%、2週間以内に80%の高率で死亡するといわれている。このうち急性胸部大動脈解離は日本国内で年間約6,000例に達し、開胸して人工血管置換手術が行われているが、手術死亡率が約10~20%と高値であり、手術が成功しても術後合併症で寝たきりになることも少なくない。開胸手術以外ではステントグラフトによる治療が挙げられるが、特に上行弓部においては血管が大きく湾曲しているうえに、上腸間膜動脈、腎動脈などが分岐しているため、複雑な血管形状に追従できる屈曲性を有し、分岐血管への血流を阻害しないグラフトレスのステントが求められている。

上記ニーズに応えるべく下記の目標のデザイン開発から行い、専用の国産のステント並びにデリバリーシース及び周辺デバイスを総合的に開発する。

1. 上行弓部大動脈解離を治療できる専用の大動脈用の革新的なステントのデザイン開発を行い、レーザーによる精密加工でデザインを実現する。
2. 術者の要望を反映した操作性に優れ、扱いやすい小口径のデリバリーシースをデザイン開発し、金属加工・樹脂加工により最小侵襲手術を実現する。
3. 術式全体の流れをデザインして、周辺デバイスのデザイン開発を行なうとともに、金属加工、樹脂加工の技術を集約し周辺デバイスを実現する

(3) 研究開発の目標および技術的目標値について

【1. 次世代型大口径ステント開発】

【1-1】 3D デザイン設計 (実施機関：JMR株式会社)

上行弓部大動脈の血管内径は約30~40mmであることから、ステントの外径はφ30mm~50mm、全長100~200mmを目標値とする。

【1-2】 加工機開発 (実施機関：板垣金属株式会社)

3Dレーザー加工を行うには最低でもX、Y、Z、 θ の4軸を有し、各軸の制御設定値は1/1000mmを目標値とする。

【1-3】 大口径ステント製作（実施機関：板垣金属株式会社）

材質は薬事上、既に安全性と有効性が確立されているNi-Ti（ニチノール）で板厚は0.8mm以下を目標値とする。

【1-4】 表面処理加工と評価（実施機関：株式会社中野科学）

表面層に異種物質がなく、かつ平均表面粗さ（Ra）で1 μ mを目標値とする。

【1-5】 性能評価（実施機関：新潟大学）

ステントを仮想血管内に装填し、柔軟性の確認を行う際の収縮時の外径は ϕ 5mm以下、展開時の外径は ϕ 50mm以上、押圧力は0.25N/cm²を目標値とする。

【1-6】 上市モデル製作（実施機関：板垣金属株式会社）

量産試作機の実質の加工精度は2/100mm、大口径ステントの上市モデルの製品公差は5/100mmとし、製作は10本以上を目標値とする。

【2. デリバリーシースの開発】

【2-1】 デザイン設計（実施機関：JMR株式会社）

ステントを血管内へ挿入し、上行弓部動脈の解離箇所までの移動をできる限り簡潔に行えるよう、カテーテル先端を手元操作できるデザインを目標とする。

【2-2】 詳細設計（実施機関：株式会社青海製作所）

カテーテル先端を動脈の形状に合わせて曲げられる構造の具体的目標値は先端を30度程度曲げられることとする。また、カテーテル太さは外径6mm以下を目標とする。

【2-3】 試作品製作（実施機関：株式会社青海製作所）

術中に操作しやすくするため、動作機構のパターン検討・試作は2種以上を目標とする。

【2-4】 性能評価（実施機関：新潟大学）

試作されたデリバリーシースの操作性や性能評価の検討は2種以上を目標値とする。

【2-5】 上市モデル製作（実施機関：株式会社青海製作所）

デリバリーシースの上市モデル製作は10本以上を目標値とする。

【3. 周辺デバイスの開発】

【3-1】 デザイン設計（実施機関：JMR株式会社）

低侵襲治療において使用する専用ホルダーやクリップまたはコネクタ等、必要とする周辺デバイスのデザインは3アイテム以上を目標値とする。

【3-2】 詳細設計（実施機関：株式会社山之内製作所）

必要に応じデザインされた専用ホルダーやクリップまたはコネクタ等、周辺デバイスの具体設計は3アイテム以上を目標値とする。

【3-3】 試作品製作 （実施機関：株式会社山之内製作所）

詳細設計された専用ホルダーやクリップまたはコネクタ等、周辺デバイスを複数パターン検討・試作を行う際の加工精度は±5/100mm を目標値とする。

【3-4】 性能評価 （実施機関：新潟大学）

試作された周辺デバイスの操作性や性能評価の検討は2症例以上を目標値としてフィードバックする。

【3-5】 上市モデル製作 （実施機関：株式会社山之内製作所）

フィードバックされた評価結果を検討し、周辺デバイスの上市モデルの製作数は各アイテム5本以上を目標値とする。

1-2 研究体制

(1) 研究体制

本事業の推進体制は図1のとおりである。研究実施機関では、プロジェクトの中核となる企業として、法定事業者であるJMR株式会社をはじめとして、板垣金属株式会社、株式会社青海製作所、株式会社山之内製作所、株式会社中野科学が、また大学として、新潟大学が各々、各研究サブテーマを担当する。

またこれらの研究実施機関に対する外部アドバイザーとして、ジェイメディカル株式会社および東北大学が参画し、研究の推進をサポートする。

そして事業管理機関として、公益財団法人にいがた産業創造機構が、国との事務および経理関係の手続きを担当する。

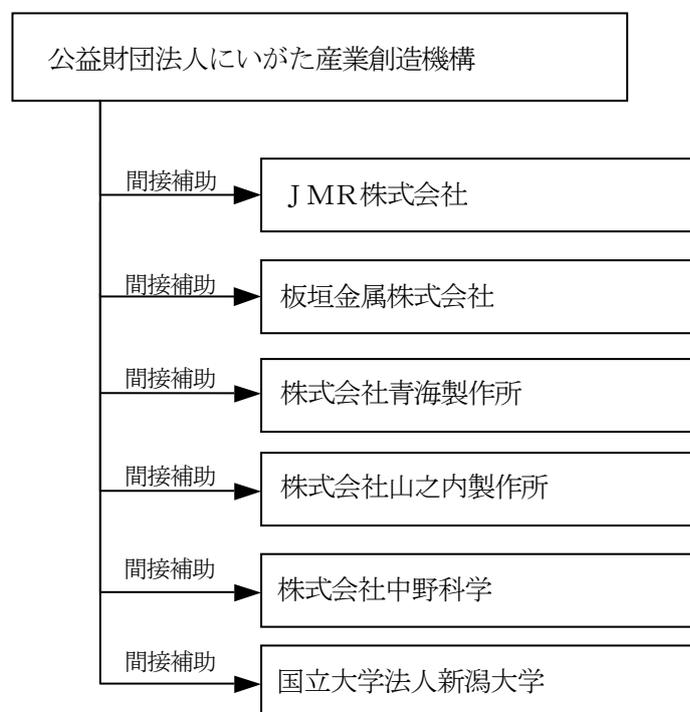


図1 研究実施体制

(2) 研究機関、外部アドバイザー及び事業管理機関の構成員

本事業の各研究実施機関、研究の推進に対して助言をいただく外部アドバイザー、事業管理機関における構成員、所属・役職および事業を推進するうえで適時開催する開発推進委員会の委員は次のとおりである。

【JMR 株式会社】

氏名	所属・役職	備考
笹崎 淳	代表取締役	・プロジェクトリーダー (PL) ・開発推進委員会委員長
笹崎久子	専務取締役	
由村寛樹	Bスタジオ	
山田 恵	Bスタジオ	
小林優子	Cスタジオ	
小林由香梨	Bスタジオ	

【板垣金属株式会社】

氏名	所属・役職	備考
板垣 薫	代表取締役社長	・開発推進委員会委員
堀 聡	技術開発	
金田 大龍	技術開発	
板垣 文瀬	技術開発	
横山 正信	技術開発	

【株式会社青海製作所】

氏名	所属・役職	備考
青海 剛	代表取締役	・開発推進委員会委員
大泉 優樹	営業課	
柏 武志	製造一課	
田中 一嘉	品質管理課 主任	
高桑 龍紀	営業課	

【株式会社山之内製作所】

氏名	所属・役職	備考
阿部 和幸	開発室長	・開発推進委員会委員

小式澤 広之	開発室主任	
楡井 真人	開発室	

【株式会社中野科学】

氏名	所属・役職	備考
中野 信男	代表取締役	・開発推進委員会委員
中野 俊介	専務取締役	
中野 陽子	総務部長	
保達 良憲	工場長	
遠藤 栄	製造部 部長	
八木 祐介	技術部	
鈴木 賢	技術部	
志田 論子	技術部	
渡辺 達也	製造部	

【国立大学法人新潟大学】

氏名	所属・役職	備考
榛沢 和彦	大学院医歯学総合研究科・講師	・サブリーダー（SL） ・開発推進委員会委員
大久保 由華	大学院医歯学総合研究科・医員	
岡本 竹司	大学院医歯学総合研究科・助教	
青木 賢治	医歯学総合病院・講師	
名村 理	大学院医歯学総合研究科・准教授	
土田 正則	大学院医歯学総合研究科・教授	

【公益財団法人にいがた産業創造機構】

岡田 伸夫	産業創造グループ・ディレクター	・開発推進委員会委員
内山 雅彦	産業創造グループ・総括マネージャー	・開発推進委員会委員
長谷川 満	産業創造グループ 産学連携チーム・マネージャー	
中部 昇	産業創造グループ 産学連携チーム・シニアエキスパート	
前田 勝哉	産業創造グループ 産学連携チーム・シニアチーフ	
石井 啓貴	産業創造グループ 産学連携チーム・エキスパート	
小菅 小百合	産業創造グループ 産学連携チーム・職員	

【アドバイザー】

川崎 武	ジェイメディカル株式会社・常務取締役	・開発推進委員会委員
山内 清	国立大学法人東北大学・大学院工学研究科	・開発推進委員会委員
和久津 英志	新潟県産業労働観光部 産業振興課・課長	・開発推進委員会委員

1-3 成果概要

研究開発実施内容	実施成果
【1. 次世代型大口径ステント開発】	
【1-1】3Dデザイン設計	ステントの外径についてはφ10~50mmの拡張時の製品図をデザイン設計した。また、各々の加工データもデザイン設計した。長さについては目標値の中心値である150mmでデザイン設計し、試作評価した。
【1-2】加工機開発	目標のX、Y、Z、θ軸を有し、軸制御ソフトを使用することにより目標設定値の1/1000mmの加工が可能になった。ステントサンプルを製作しながら加工条件の収集を行い量産試作機の設計に反映した。
【1-3】大口径ステント製作	弓部大動脈に対応する形状を決定する為、テスト加工、拡張試験による確認作業も多く行い、Ni-Ti（ニチノール）板厚0.8mm以下の目標板厚にて加工を行った。 これまでの評価結果を反映し量産試作機、上市モデルの製作を進めた。
【1-4】表面処理加工と評価	ニチノール製ステントにダメージを与えず、表面粗さを算術平均粗さ1 μm以下とする安定的な電解研磨条件を確立した。電解研磨条件の調整により研磨前後の重量変化もコントロール可能とした。
【1-5】性能評価	モック実験および動物実験において大動脈解離に対しステントを留置することで偽腔の縮小または消失が確認され、動物実験では偽腔の血栓化が認められたことから、本デバイスの有効性を示すことができた。またコンピューターシミュレーションでは偽腔の縮小により偽腔内圧の低下が算出された。
【1-6】上市モデル製作	大口径ステントの製作は10本以上を達成し、【1-2】【1-3】で得られたデータを基に目標の加工精度、製品公差にて上市モデルを加工可能な量産試作機を完成した。
【2. デリバリーシースの開発】	
【2-1】デザイン設計	上行弓部動脈の解離箇所までの移動をできる限り簡潔に行えるようカテーテル先端を手元操作で30度以上曲げられる構造のデリバリーシースをデザイン設計し、試作評価した。
【2-2】詳細設計	3Dデザイン設計を基に詳細設計を実施し、先端を30度程度曲げられる、外径φ6 mm以下のデリバリーシースを構築した。

【2-3】試作品製作	直径、長さの異なるデリバリーシースを30種以上試作し、動物実験に供することで課題を抽出し、開発を進めた。
【2-4】性能評価	シースについては2種類以上を評価し、目標をクリアーした。
【2-5】上市モデル製作	動物実験による評価を基に開発を進め、先端湾曲機構を付与させた上市モデルを10本完成させた。
【3. 周辺デバイスの開発】	
【3-1】デザイン設計	周辺デバイスの設計はステントの拡張デバイスと熱処理デバイス及び縮径デバイスの3アイテムをデザイン設計し試作評価した。
【3-2】詳細設計	3アイテムの周辺デバイス（ステント拡張治具、ステント縮径装置、ステント形状記憶装置）の詳細設計は完了した。
【3-3】試作品製作	ステント拡張治具、ステント縮径装置、ステント形状記憶装置が完成し、それらの加工精度は全て目標値をクリアーした。
【3-4】性能評価	動物を用いた実験評価は2症例以上実施し、目標をクリアーした。
【3-5】上市モデル製作	ステント拡張治具及びステント形状記憶装置により、 $\phi 5\text{mm}$ から $\phi 40\text{mm}$ へ5本以上のステントの拡張に成功した。 また、ステント縮径装置により、 $\phi 40\text{mm}$ ステントを $\phi 5\text{mm}$ に縮径することが可能となった。

1-4 当該研究開発の連絡窓口

【法認定事業者】

JMR 株式会社

代表取締役 笹崎 淳

〒953-0054 新潟県新潟市西蒲区漆山 8460-1

TEL : 0256-77-8808 FAX : 0256-77-8809

E-mail : atsushi@jmr-lab.com

【事業管理機関】

公益財団法人にいがた産業創造機構

産業創造グループ 産学連携チーム

シニアエキスパート 中部 昇

〒950-0078 新潟市中央区万代島 5-1 万代島ビル 9F

電話 : 025-246-0068 FAX : 025-246-0033

E-mail : n-nakabe@nico.or.jp

第2章 本論

【1. 次世代型大口徑ステント開発】

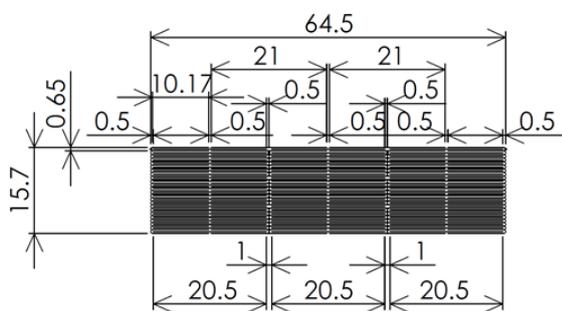
【1-1】3D デザイン設計（実施機関：JMR株式会社）

（1）技術的目標値

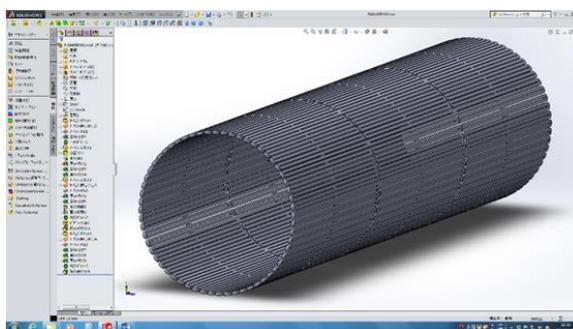
上行弓部大動脈の血管内径は約 30~40mm であることから、ステントの外径は ϕ 30mm~50mm、全長 100~200mm を目標値とする。

（2）実施内容

ステントの外径については ϕ 10~50mm の製品図をデザイン設計し、加工データも作成するとともに、各々の製品を試作し、性能評価を行った。長さについては目標値の中心値である 150mm でデザイン設計し、65mm の短いステント 2 本を用いた性能評価も行い、目標を達成することができた。下図に設計例を示す。

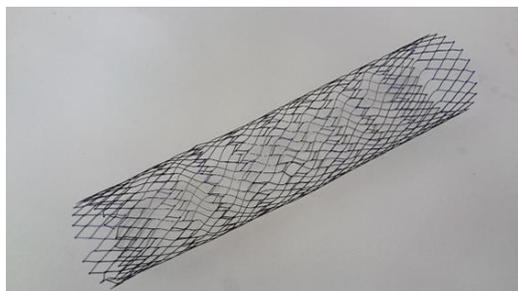


(5H34L65P24)



(5H34L65P20Link7 案)

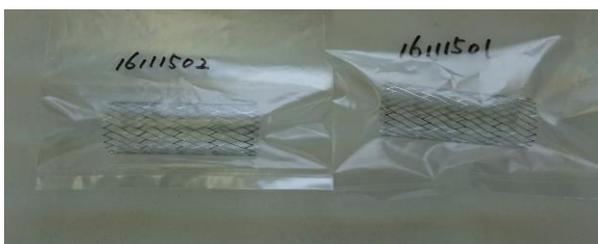
図1-1-1 ステントデザイン設計の一例



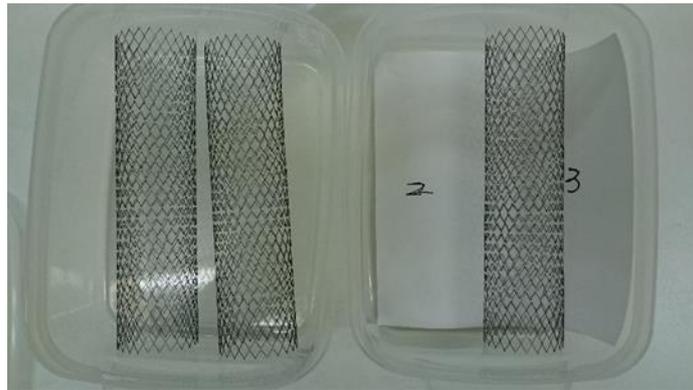
試作したステントの参考例



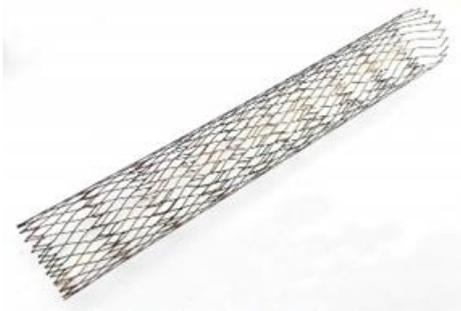
バリ取り処理後の \times 20倍写真



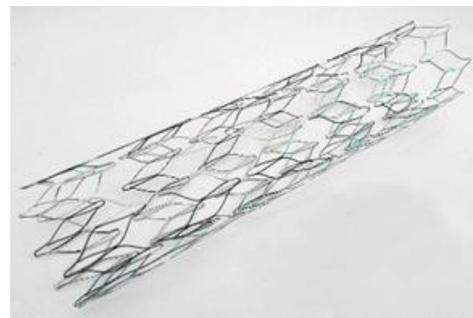
65mm の短い実験用ステントの参考例



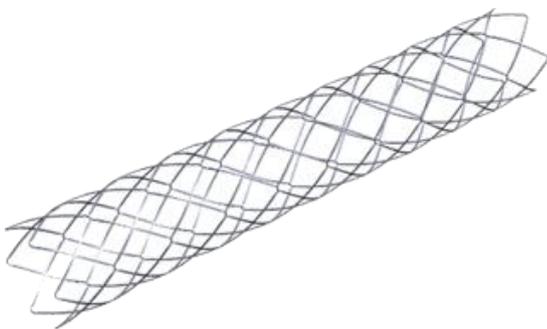
ロングステント 150mm の参考例



S字全リンクタイプ (φ30×150mm)



アーチ付部分リンクタイプ (φ50×150mm)



全リンクステント (φ27×150mm)

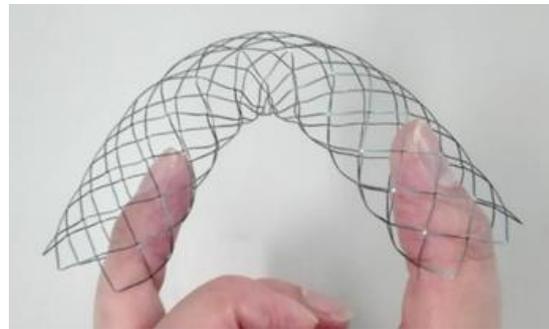


図1-1-2 ステント試作例

2017年10月2日付けでステント意匠登録出願を行った。また、2018年2月2日に発明推進協会よりステント及びデリバリーシースの特許調査結果の報告を受け、本品が既存の特許に抵触していないことを確認した。

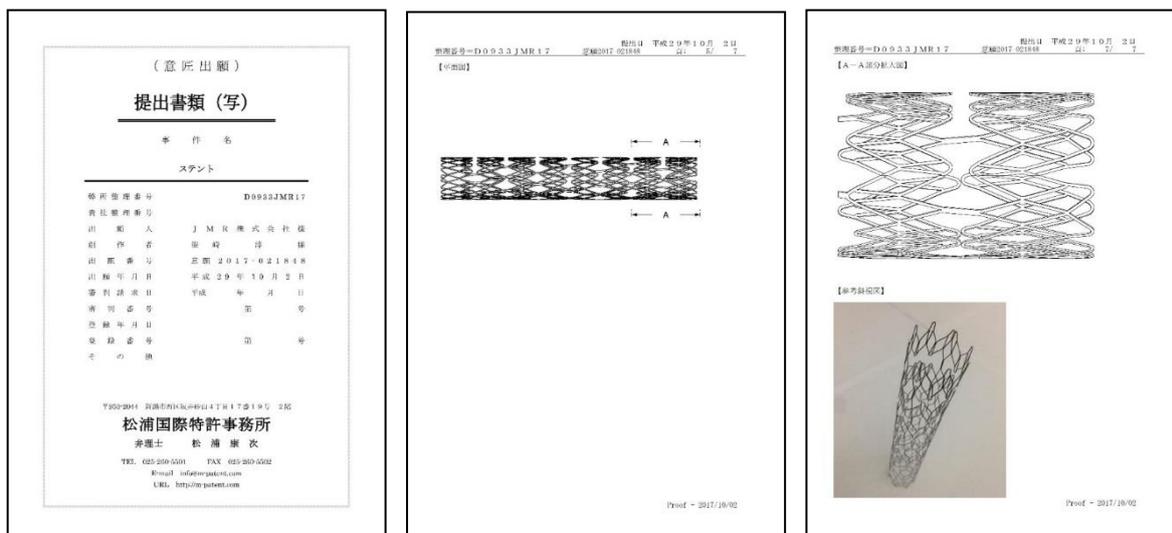


図1-1-3 意願 2017-021848 名称：ステント

【1-2】加工機開発（実施機関：板垣金属株式会社）

（1）技術的目標値

レーザー加工を行なうにあたり、 θ 軸制御装置とエンコーダを利用してステントグラフトの3D加工が可能な制御ソフトと加工機開発を行なう。3Dレーザー加工を行うには最低でもX.Y.Z. θ の4軸を有し、各軸の制御設定値は1/1000mmを目標値とする。

（2）実施内容

（2）-1 加工装置の構築

①レーザーの選定

テスト機は波長355nmと266nmの2機を搭載しているが、266nmは樹脂に好適な波長なので、355nmを使用し、光軸は精密な加工が要求されることから、ビームエキスパンダの倍率を $\times 5.7$ （スポット径：13 μ m）とした。繰返しは50kHz、出力は95%（約4W）とし、この条件で加工テストを行った。

②加工方法の選定

テスト機はX軸、Y軸の2軸のミラーを有するガルバノスキャナによりレーザー光を走査して2D加工を行うシステムで、テスト加工を行い、ガルバノスキャナコントロールプログラムもメーカー独自のファイル形式が要求されるためそれぞれの2Dデータを展開する必要がある。ガルバノスキャナは円加工はできず多角形加工となることから、多角形（円）部はミラーのストップ、ゴーの頻繁な繰返しとなることから材料に対する熱影響が懸念されることから、データ作成に際しては直線部と曲線部の2種類のデータを作成し対応することが求められる。

③制御ソフトの選定（2D or 3D）

○ガルバノスキャナデータ

一般的に2D製図ではDXF形式で出力されるが、ガルバノスキャナはDXF形式のままでは動作せず、メーカーの要求する形式に変換しなければならない。テスト機ガルバノスキャナのメーカー製の変換ソフトと他ファイルを経由する変換ソフトの2点も併せて変換操作の比較テストをした。

○4軸 (X,Y,Z,θ)制御

テスト機のX,Y,Z 軸は USBCNC という制御ソフトでステントを加工点に移動させる。一方、θ 軸はステントを固定するステッピングモーターを PLC で制御している。設計されたステントのブロック分割数に応じたパルス数を設定してテスト加工を行った。



図1-2-1 θ軸制御部

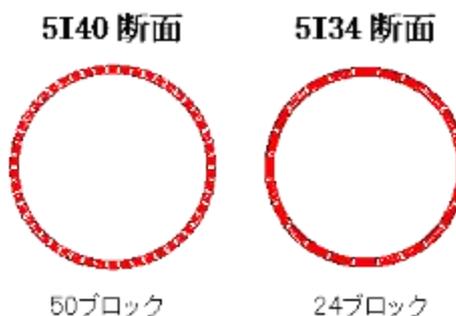


図1-2-2 ステント断面模式図

(2) -2 加工の高速化

①レーザー波長の変更

テスト機にパルスエネルギーの大きい波長532nmのレーザーを搭載し、加工時間の短縮を狙い検討を行った。レーザーパルスエネルギーの比較で532nmは355nmのほぼ倍となることから加工時間は1/2になると推測できる。

・結果

きれいな加工を求めた場合、推測とおり355nmの約1/2の加工時間で加工された。

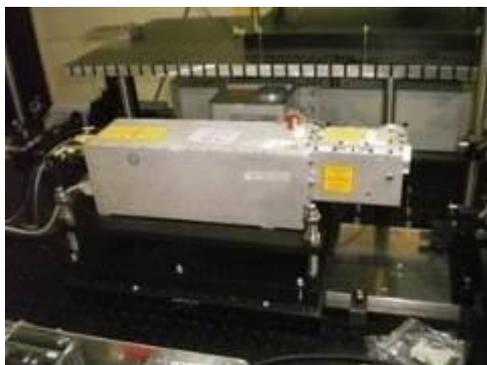


図1-2-3 532nmレーザー

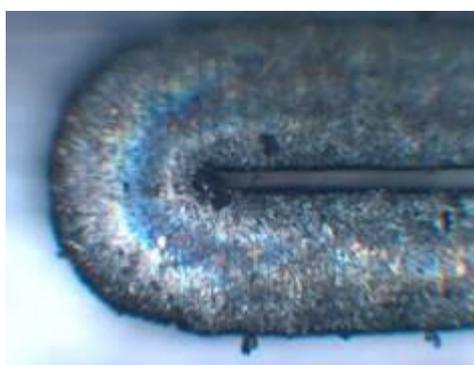


図1-2-4 加工状況

②加工方法の変更

○バリ無加工の実施

パイプの水冷：レーザー加工中にパイプ内に通水しパイプを冷却する。

エネルギーの低い355nmでは水量とのバランスが取れていたが、波長を532nmに変えたことにより、冷却のための水量を増やさねばならなくなった。また、水位のコントロールを行うための設計変更を行った。

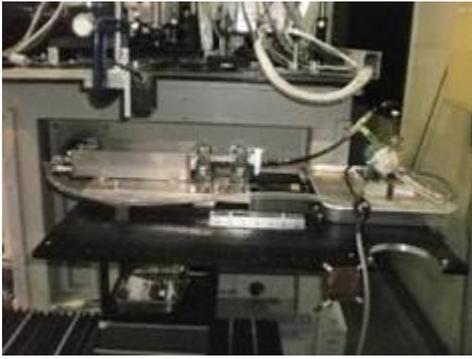


図1-2-5 冷却水配管

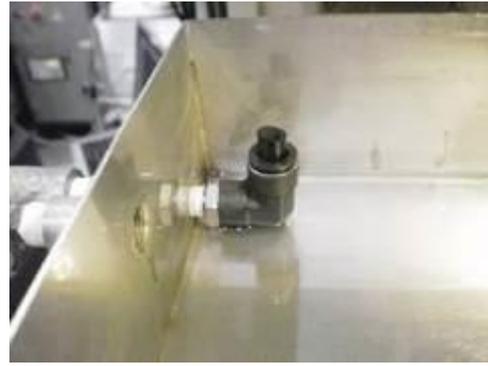


図1-2-6 水位コントロール部

○加工プログラム作成

提供されるステントデータは CAD (DXF) データであるが、ステージは NC プログラムで動作することから、CAD/CAM を用いて 2D データを XYZ 軸の NC データ (Gコード) に変換をする必要がある。また、 θ (A) 軸に加工することから、今回はステント (パイプ) に加工することから、Y 軸データを θ (A) 軸データに変換しなければならない。プログラム作成に必要なソフトは以下のとおりとなる。

- 各軸をコントロールするソフト

USBCNC はサーボモーターとモーターをコントロールするサーボパックを増設し、 θ (A) 軸の制御が可能となる。

- CADCAM ソフト

DXF データを取込み NC データに変換するが、出力されたデータはそのままでは USBCNC で動作しないので細工が必要となる。

- 軸変換ソフト

NC データの XY 軸を X θ (A) 軸に変換する。汎用ソフトが無いので変換ソフトを作成した。

- シミュレーションソフト

USBCNC では円筒加工の軸変換データのシミュレーションができない。そこで正しく変換されたかどうかを確認するため、円筒加工のデータを再現できるシミュレーションソフトを導入した。このソフトでデータの不具合や動作の不具合の確認ができるようになった。

○各軸をコントロールする制御部の増設



X,Y,Z, θ (A) 軸をコントロールするサーボパック



θ (A) 軸モーター

図1-2-7 軸制御部

【1-3】大口径ステント製作（実施機関：板垣金属株式会社）

（1）技術的目標値

上記加工機で設計された3Dデザインでレーザー加工を行なう。材質は薬事上、既に安全性と有効性が確立されているNi-Ti（ニチノール）で板厚は0.8mm以下を目標値とする。

（2）実施内容

自己拡張型のステントはニチノールの柔軟特性を活用するもので、上記加工機を用い、φ5mmのパイプに対し設計されたデザインでレーザー加工を行なった。加工後所定寸法への拡張を行い評価を行った。

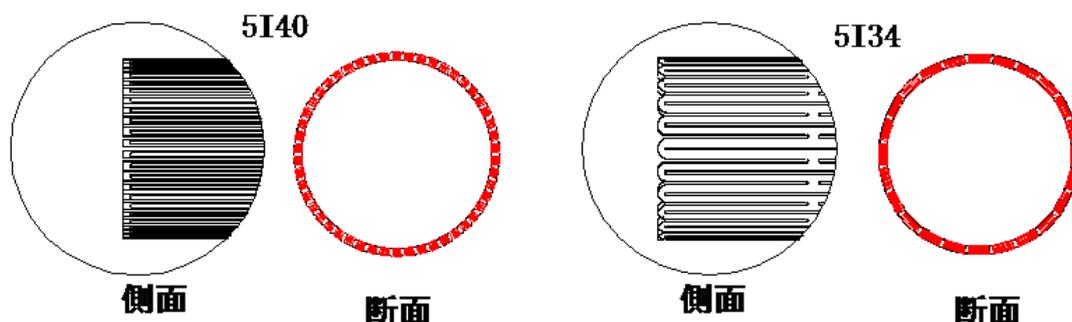


図1-3-1 ステント断面模式図

長さ180mmまでのステントの加工が行えるようになった。

設計した様々なタイプのステント形状について試作加工を行ない、弓部大動脈に対応する形状を決定するためのテスト加工、拡張試験による確認作業も多く行った。



図1-3-2 ステントレーザー加工の例



図1-3-3 ステントを拡張した様子

【1-4】表面処理加工と評価（実施機関：株式会社中野科学）

（1）技術的目標値

ステントが抵抗無く排出され、人体に影響を与えない表面物性を得られるように、「ステント表面の異種物質が無く、平均表面粗さ（Ra）で1μm」の目標値を設定した。

表面粗さの測定は非接触の3Dレーザー顕微鏡（オリンパス（株）製 LEXT OLS4000）を用いて測定を行った。

(2) 実施内容

○工程1. 酸洗浄

レーザー加工及び拡張時の熱により電解研磨に不具合を与える強固な酸化スケールが付着している為、電解研磨の前処理として酸洗浄を行った。ニチノールの形状記憶に影響しないよう液温度を調整した。

数分の酸洗浄により酸化スケールはほぼ除去される。付着の酸化の程度により残存がある場合は1分単位で追加の酸洗浄を行う。

酸洗浄前後の表面状態の観察結果



ロット 16111502 未処理品 100倍



ロット 16111502 酸洗浄後 100倍

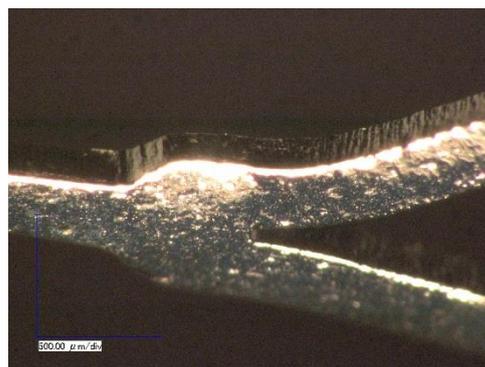
図1-4-1 酸洗浄前後の表面状態の観察結果

○工程2. 電解研磨

チタン系材料に適合する電解研磨液を使用。目標値を達成できる電解研磨条件を検討した結果、電解研磨後ステントの表面粗さを平均表面粗さ (Ra) で $1\ \mu\text{m}$ 以下とする電解研磨の条件を確立した。かつ重量変化もコントロール可能な電解研磨条件を確立できたので、ステントの強度など各種要求に合わせて研磨条件の設定が可能となった。



ロット 16111502 電解研磨後 100倍



ロット 16111502 電解研磨後 175倍

図1-4-2 電解研磨前後の表面状態の観察結果

表1-4-1 電解研磨前後の表面粗さ、ステント重量の測定結果

17120601D					
研磨条件	酸洗、電解研磨				
表面粗さ	未処理	Ra 0.282 μm	Rz 4.686 μm		
	電解研磨後	Ra 0.179 μm	Rz 0.922 μm		
重量	未処理	1.3119 g			
	酸洗後	1.2571 g	-0.0548	-4.2%	
	電解後	1.1826 g	-0.1293 g	-9.9%	

17120602D					
研磨条件	酸洗、電解研磨				
表面粗さ	未処理	Ra 0.142 μm	Rz 2.610 μm		
	電解研磨後	Ra 0.125 μm	Rz 1.000 μm		
重量	未処理	1.2870 g			
	酸洗後	1.2219 g	-0.0651	-5.1%	
	電解後	1.1558 g	-0.1312 g	-10.2%	

【1-5】性能評価（実施機関：新潟大学）

（1）技術的目標値

ステントを仮想血管内に装填し、柔軟性の確認を行う際の収縮時の外径は $\phi 5\text{mm}$ 以下、展開時の外径は $\phi 50\text{mm}$ 以上、押圧力は $0.25\text{N}/\text{cm}^2$ を目標値とする。

（2）実施内容

○ステント押圧力（ラジアルフォース）の評価

試作したステントは下図に示すように押圧力計測を実施し、目標の $0.25\text{N}/\text{cm}^2$ を超えることを確認した。

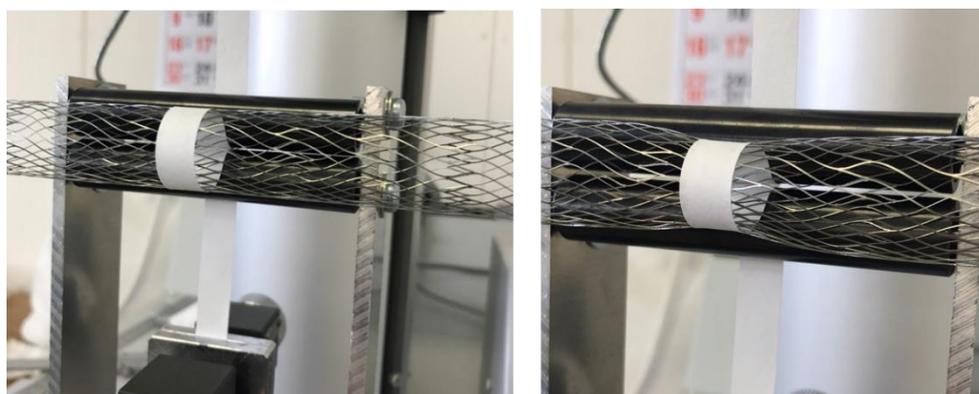


図1-5-1 ステント押圧力測定の様子

○モック実験・動物実験による評価

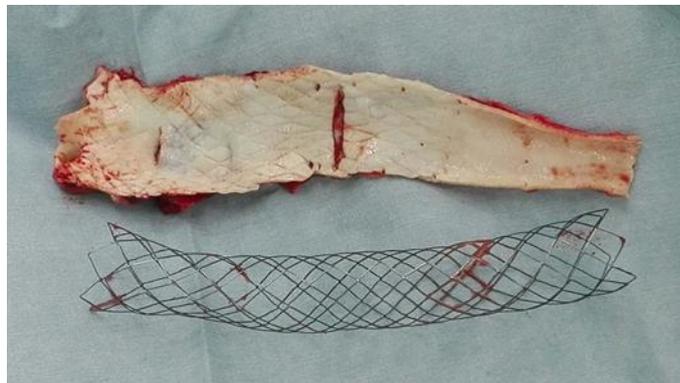
ブタ大動脈を用いたモック実験、およびヤギを用いた動物実験により、ステントを含めた本システムの性能評価を実施した。動物実験では実験的に作成した大動脈解離に対し、下図に示すように、試作ステントの留置により血管の拡張が出来ることを確認し、偽腔の縮小または消失が認められたことから、本デバイスの有効性を示すことができた。またその際、ステントによる血管内壁の損傷は認められず、本デバイスが前臨床試験に入れるレベルの安全性を持つことも併せて確認できた。



(1) スtent留置前の解離



(2) 留置により血管の拡張に成功



(3) 実験後、血管内壁の損傷がなく安全であることを確認

図1-5-2 ヤギを用いた動物実験

○コンピュータシミュレーションによる評価

併せて、血管内コンピュータシミュレーションを実施して、偽腔の縮小により偽腔内圧が低下することが示された。動物実験でも偽腔の血栓化が認められたことから、ステントに留置に伴う偽腔の縮小による偽腔内圧の減少が血栓化の要因であることが示唆された。

【1-6】上市モデル製作（実施機関：板垣金属株式会社）

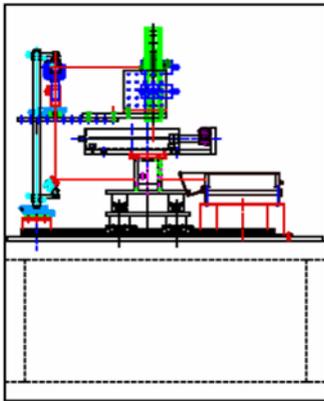
(1) 技術的目標値

量産試作機の実質の加工精度は2/100mm、大口径ステントの上市モデルの製品公差は5/100mmとし、製作は10本以上を目標値とする。

(2) 実施内容

評価結果を加工機に反映し、量産試作機の設計製作を行なうと共に大口径ステントの上市モデルを製作した。H27年度導入した円筒加工用装置に対し、【1-2】【1-3】の結果を基に、以下の修正を行い上市モデルを加工可能な量産試作機として完成させた。

- ・レーザー波長を355 nmから532 nmに変更したことにより、加工時間が約 1/2 と大幅に短縮。
 - ・ガルバノスキャナ加工からステージ駆動(NC)加工としたことで長尺データの加工が可能。
 - ・円筒加工対応の制御系・ソフトウェアの整備
- また、大口径ステントの製作は目標の 10 本以上を達成することができた。



光路設計図面



制御ソフト



量産試作機外観

図1-6-1 量産試作機

【2. デリバリーシースの開発】

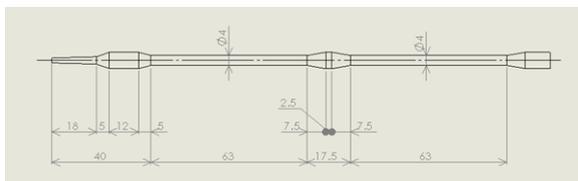
【2-1】デザイン設計（実施機関：JMR株式会社）

（1）技術的目標値

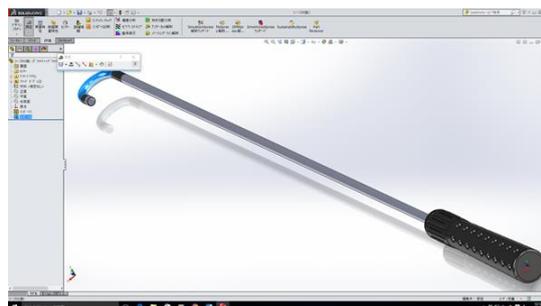
ステントを血管内へ挿入し、上行弓部動脈の解離箇所までの移動をできる限り簡潔に行えるよう、カテーテル先端を手元操作できるデザインを目標とする。

（2）実施内容

上行弓部動脈の解離箇所までの移動を出来る限り簡潔に行えるよう、屈曲追従性が高く、かつカテーテル先端を手元操作で30度程度曲げられる機構を持つデリバリーカテーテルを設計し、評価した。



シースデザイン設計の参考例



先端が曲がるシースのデザイン設計



図2-1-1 デリバリーシースデザイン例

【2-2】詳細設計（実施機関：株式会社青海製作所）

【2-3】試作品製作（実施機関：株式会社青海製作所）

（1）技術的目標値

カテーテル先端を動脈の形状に合わせて曲げられる構造の具体的な目標値は先端を30度程度曲げられることとする。また、カテーテル太さは外径6mm以下を目標とする。

術中に操作しやすくするため、動作機構のパターン検討・試作は2種以上を目標とする。

（2）実施内容

術者から出される意見を反映させ、より操作性の高いシース製作に向けて設計、試作を実施した。試作品はモック実験や動物実験に供し、そこで得られる課題を解決しながら開発を進めた。

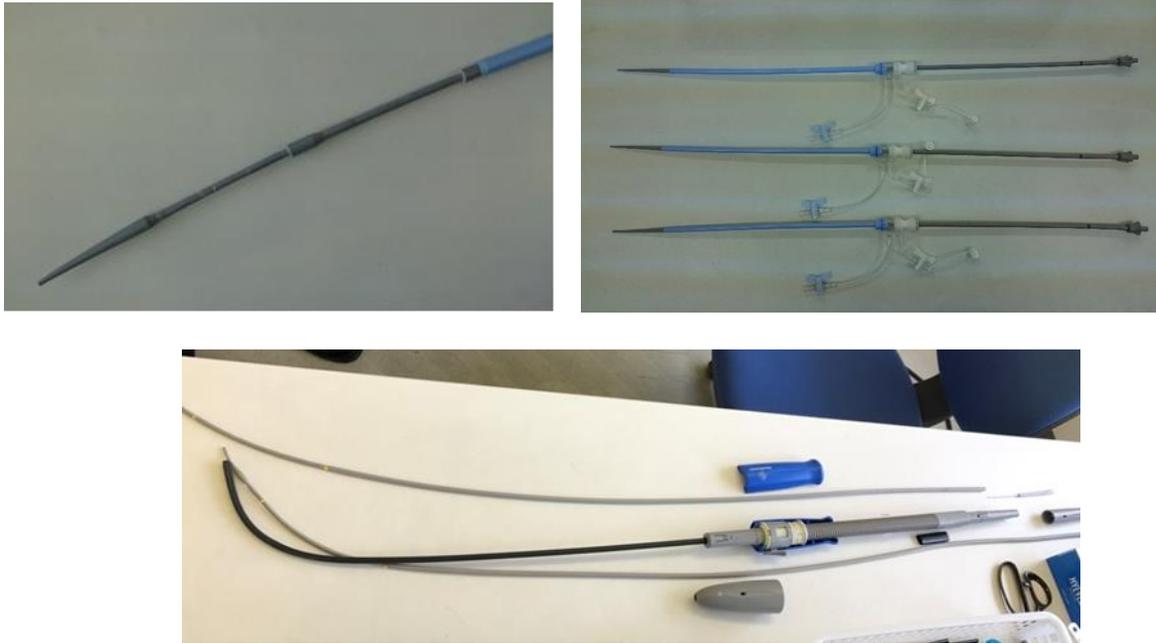


図2-2-1 試作したデリバリーシースの例

【2-4】性能評価（実施機関：新潟大学）

（1）技術的目標値

試作されたデリバリーシースの操作性や性能評価の検討は2種以上を目標値とする。

（2）実施内容

【1-5】で述べたように、ステントと共に試作デリバリーシースをモック実験や動物実験に供し、機能や術中の使用感などをフィードバックすることにより、上市モデル開発に反映した。試作シースについては2種類以上を評価し、目標はクリアーしている。

【2-5】上市モデル製作（実施機関：株式会社青海製作所）

（1）技術的目標値

デリバリーシースの上市モデル製作は10本以上を目標値とする。

（2）実施内容

動物実験から出される意見を反映させ、より操作性の高いシース製作に向けて開発を進め、先端湾曲機構を付与させた上市モデルを10本完成させた。



図2-5-1 上市モデル外観

【3. 周辺デバイスの開発】

【3-1】デザイン設計（実施機関：JMR株式会社）

（1）技術的目標値

低侵襲治療において使用する専用ホルダーやクリップまたはコネクタ等、必要とする周辺デバイスをデザインは3アイテム以上を目標値とする。

（2）実施内容

下記3アイテムのデザイン設計を完了した。

- ①ステント拡張デバイス：NiTiパイプから切り出したステントを熱処理によって拡張する際に用いるためのデバイス
- ②ステント形状記憶装置：ステントに熱処理を行い形状記憶させるデバイス
- ③ステント縮径デバイス：拡張したステントをφ5mmへ縮径し、デリバリーシースに格納するためのデバイス



図3-1-1 ステント拡張デバイス

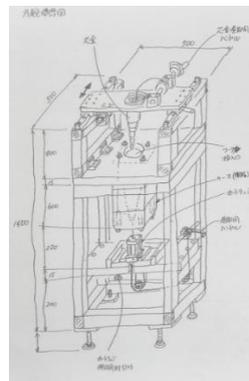


図3-1-2 ステント縮径デバイスの設計下案

【3-2】詳細設計（実施機関：株式会社山之内製作所）

【3-3】試作品製作（実施機関：株式会社山之内製作所）

（1）技術的目標値

必要に応じデザインされた専用ホルダーやクリップまたはコネクタ等、周辺デバイスの具体設計は3アイテム以上を目標値とする。

詳細設計された専用ホルダーやクリップまたはコネクタ等、周辺デバイスを複数パターン検討・試作を行う際の加工精度は±5/100mmを目標値とする。

（2）実施内容

上記3アイテムについて、詳細設計を実施して試作品を製作した。それぞれの加工精度が目標である±5/100mmをクリアし、かつ機能することを確認した。以下、各アイテムの詳細を示す。

①ステント拡張デバイス

テーパ状の端部にステントを通すことにより、外径φ5mmのNi-Tiパイプから切り出したステントを拡張する際に用いる。



図3-2-1 ステント拡張デバイス



図3-2-2 デバイスを用いてステントを拡張

②ステント形状記憶装置

長さを持つステント全体に均一に熱処理することが可能なステント形状記憶装置を製作・導入した。上記拡張デバイスを用いて段階的にステント径を拡張しながら、本装置により一定温度に加熱、その後水で急冷することで、超弾力性を持ちながらステントを所定の寸法まで拡張する。



図3-2-3 ステント形状記憶装置

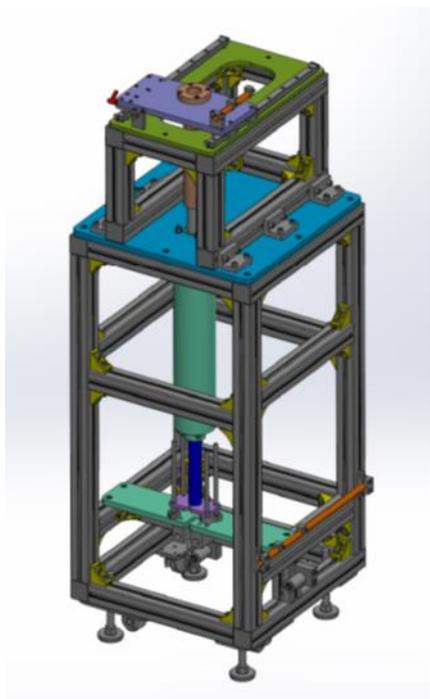


図3-2-4 熱処理により拡張したステント

③ステント縮径デバイス

ステントを血管内に入れるためには内径 ϕ 5.5mm程度のデリバリーシーブに装填する必要があり、拡張したステントを縮径しながらシーブに挿入しなければならない。

Ni-Ti 合金の形状記憶（0℃程度で軟化、30℃程度で記憶した形状に戻ろうとする）特性を利用し、氷水の中で軟化させるなど、様々な方法を検討した結果、ステントを縮径しながらシースへ装填する際に、極力ステントにストレスを与えない方法を検討し、テーパ状の管を通して縮径する方法による実験結果より、ステントをシースに装填するためのデバイス開発を実施した。（特許出願前のため方法詳細は記載せず）



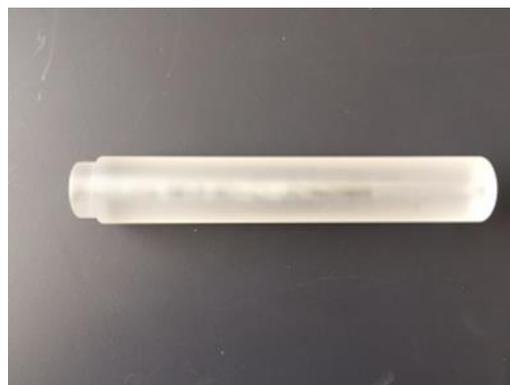
ステント縮径デバイスの3D設計



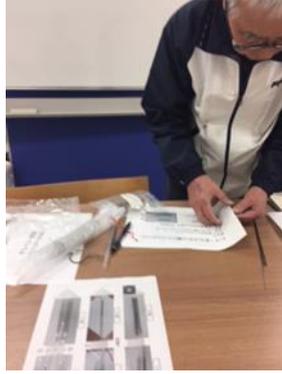
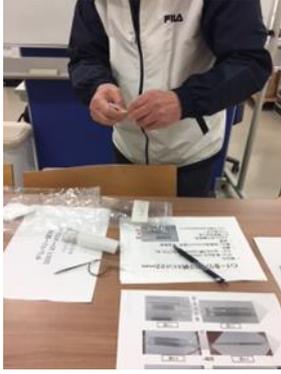
完成したステント縮径デバイス



φ20 mm×L180 mmステント



ステントがカートリッジに装填された状態



開発したステント縮径方法によりチューブ内への縮径に成功

図3-2-5 ステント縮径デバイスの開発

【3-4】性能評価（研究実施機関：新潟大学）

（1）技術的目標値

試作された周辺デバイスの操作性や性能評価の検討は2症例以上を目標値としてフィードバックする。

（2）実施内容

開発した周辺デバイスで拡張・縮径を行ったステントについて、【1-5】で述べたとおり実験により性能評価を実施した。動物を用いた実験評価は2症例以上実施しており、目標は達成している。

【3-5】上市モデル製作（研究実施機関：株式会社山之内製作所）

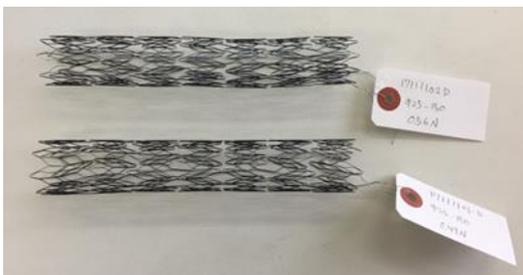
（1）技術的目標値

フィードバックされた評価結果を検討し周辺デバイスの上市モデルを製作数は各アイテム5本以上を目標値とする。

（2）実施内容

上記ステント拡張デバイス及びステント形状記憶装置により $\phi 34\text{mm}$ 以上へ拡張した

5本のステントに関し、端部、中央部共に安定した寸法と形状記憶性を確保していることを確認した。また、ステント縮径装置によりステントを縮径し、目的のチューブ内に収納することが可能となった。



端部、中央部共に安定した寸法と形状記憶性を確保



目的のチューブ内に収納されたステント

図3-5-1 上市モデル製作

最終章 全体総括

本事業の1年目においては、ステント、デリバリーシース、周辺デバイス等のデザイン（設計）に加え、ステント製造用レーザー加工機の開発及び、各種デバイス等の性能評価手法の確立など、課題はほぼ当初の計画通りに目標を達成した。

2年目においては、各種デバイス等の詳細設計を固め、ステント等、各種デバイスの本格的な試作品開発を行い、性能を評価するための評価実験を継続した。

3年目においては動物実験などの評価結果を基に各アイテムの開発を進め、上行弓部大動脈血管内において高い屈曲追従性を有し、かつ分岐動脈を閉塞しない大口径ステント、および、それを上行弓部動脈の解離箇所までの移動をできる限り簡潔に行えるデリバリーシースについて、その後の臨床研究に向けた上市モデルの開発を完了した。また、周辺デバイスとして、レーザー加工したステントを所定の寸法に拡張して成形するための拡張デバイスおよび熱処理デバイスと、拡張したステントをデリバリーシースに収納するための縮径デバイスについても開発を完了することができた。

サポインの取り組みは、要素技術研究が中心であり、マーケットへの効果は現れていないが、事業終了後は試作品提供や製品の上市により、川下である医療機器産業や医療現場において、大きなインパクトを与えるものと考えられる。

日本国内で年間約6,000例発生する開胸手術が必要な急性胸部大動脈解離について、本補助事業で開発する次世代型大口径ステントとデリバリーシース及び周辺デバイスの総合的なシステムを適用することにより、低侵襲手術が可能となって、患者への負担が軽く、増加する高齢者の大動脈疾患からの患者の社会復帰に対して貢献が可能となる。また、開胸手術を行なうと費用は2,000万円～3,000万円程度かかるが、ステント施術を行なった場合、費用は約300万円となり、費用負担もかなり抑えられ、患者の身体的な負担ばかりでなく経済的負担も減少する。さらに、デザイン開発された革新的デザインを具現化するために新潟県の精密加工技術を結集して、国内唯一の医療機器開発メーカーとして地域に貢献できる。

本事業による開発品は、臨床研究や治験、承認申請が必要であるため、事業完了後は5年後の上市を目標として、量産製造体制の構築や量産技術の開発、新潟大学医歯学総合病院における臨床試験の実施を経て、薬事承認などの事業化を進めていく。そのため、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の補助事業の活用など、速やかな事業化達成のために最善を尽くしていく。