

生体吸収性スキャフォールドの分解を伴う経時的な拡張性能試験法の開発

Development of the test system to assess time-dependent luminal expansion performance of a bioresorbable scaffold

○ 高橋啓明（早大） 和泉恒平（早大） 亀岡洋一郎（早大） 梅津光生（早大） 岩崎清隆（早大）

Hiroaki TAKAHASHI¹, Kohei IZUMI¹, Yoichiro KAMEOKA¹, Mitsuo UMEZU², Kiyotaka IWASAKI³

¹Major in Modern Mechanical Engineering, Graduate School of Creative Science and Engineering, Waseda University

²Department of Modern Mechanical Engineering, Waseda University

³Cooperative Major in Advanced Biomedical Sciences, Graduate School of Advanced Science and Engineering, Waseda University

Abstract: 【Background】 A bioresorbable scaffold (BRS) made of poly-L-lactic acid has been developed to treat coronary artery disease. However, there is no suitable test system. 【Aims】 We aimed to develop the test method to assess time-dependent luminal support performance of the BRS. 【Methods】 Using a roller pump whose head is newly designed, we developed the circuit simulating coronary circulation with the average flow rate of 60mL/min and the pressure of 120/80(100)mmHg. The BRS was deployed in the stenotic artery model in the circuit. 【Results】 Immediately after deployment of the BRS, the diameter of the BRS was 2.77mm. In 90 days later, the diameter of the BRS decreased from 2.77mm to 2.43mm. Time-dependent decrease in the diameter of the BRS due to the mechanical force from the stenotic lesion and creep performance of the poly-L-lactic acid were successfully quantified using the novel test system.

Key Words: Bioresorbable Scaffold, Roller Pump, poly-L-lactic acid, Creep

1. 緒言

冠動脈疾患の治療法の1つであるステント治療法において、生分解性材料であるポリ乳酸などを用いた生体吸収性スキャフォールド（Bioresorbable Scaffold；BRS）が開発された。BRSは留置後約6ヶ月間血管を拡張保持した後、約2年をかけて分解し、体内に吸収されるよう設計されている⁽¹⁾。しかし、従来の金属製ステントに使用されている合金に比べ、ポリ乳酸は引張破断強度および引張破断ひずみが約10%程度⁽¹⁾⁽²⁾であり、狭窄病変部から受ける負荷に対する分解過程での拡張保持性能不足が懸念される。また、経時的な分解を伴うBRSの特徴を評価する生体外試験法は未開発であることが課題である。

本研究では、ヘッド形状を新規に設計したローラポンプを組み込んだ冠循環環境を創出可能な回路を用い、BRSの経時的な拡張性能試験法を開発することを目的とした。

2. 方法

2.1 冠循環創出回路

Fig. 1のように本試験回路は狭窄血管モデル、シリコン製弾性チューブ、逆止弁、回路容量調節チューブ、抹消抵抗、および独自に開発したヘッドを有するローラポンプで構成した。ローラポンプは、ヘッドに装着されたローラがチューブを圧閉し、チューブ内の流体をしごき出すことで流量および圧力を創出する。本研究では、ヘッドのローラ配置を設計し、Fig. 2に示すような特徴的なダブルピークを有する流量、および圧力⁽³⁾の創出を可能にした。

試験回路は内部容量90mLとした。各回路要素はエチレンオキサイドガス滅菌したものを使用し、清潔な環境下で試験を行った。

2.2 狭窄血管モデル

基準径3.0mmの金型に透明なシリコンを塗布し、ヒト冠動脈狭窄病変の拡張度合を模擬した血管モデルを製作した。狭窄長は10mmとし、臨床報告と同等なスキャフォールド拡張度合⁽⁴⁾を再現するため、狭窄部には外壁と異なるヤング率のシリコンを塗布した。本研究では、冠循環

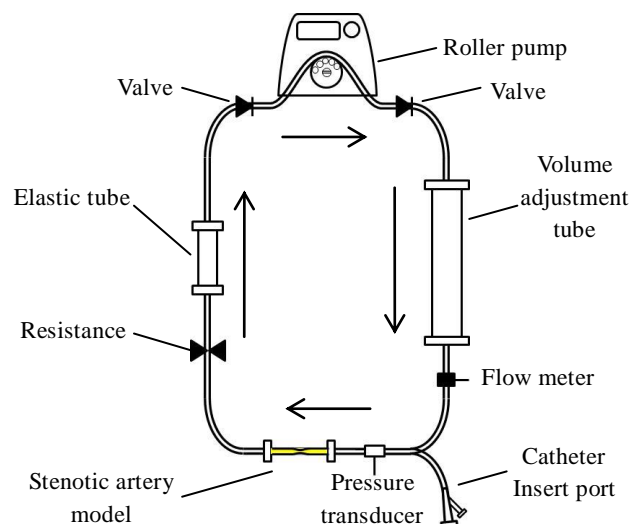


Fig. 1 An air-contactless circuit mimicking coronary circulation

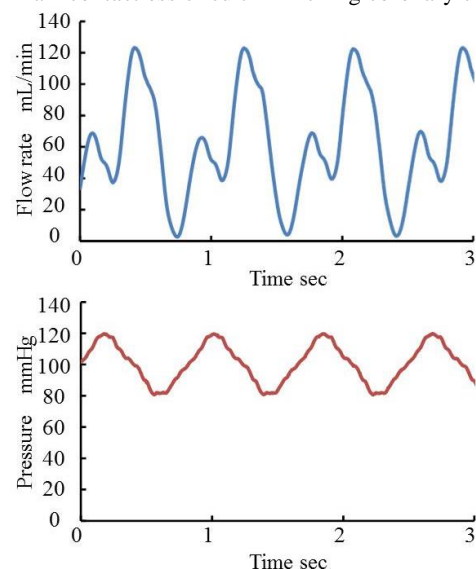


Fig. 2 Simultaneous flow and pressure waveforms

の血圧を作用時に約65%の狭窄率を有する求心性のモデルを製作した。

2.3 評価スキヤフォールド

ポリ乳酸製の3リンクスキヤフォールド（BVS, Abbott Vascular）を用いた。本研究では拡張径3.0 mm，長さが18 mmのスキヤフォールドを試験対象とした。

2.4 試験条件

作動流体はリン酸緩衝生理食塩水（Phosphate Buffered Saline；PBS）を用い，7日毎に空気非接触で回路内全量を交換することで水素イオン濃度 pH を 7.35 ± 0.05 に維持した。作動流体温度は回路全体を断熱板で囲い，温度調節器を用いて $37.0 \pm 0.3^\circ\text{C}$ に制御した。24時間に1回血流と血圧を計測し，Fig. 2に示すような平均流量 $60 \pm 5 \text{ mL/min}$ ，圧力 $120/80(100) \pm 10 \text{ mmHg}$ を維持した。

試験期間は90日間とし，スキヤフォールドの外径を試験開始後6時間までは1時間に1回，6時間から24時間までは2時間に1回，その後は1日に1回デジタルマイクロスコープ（VHX-2000, Keyence）を用いて測定した。

3. 試験結果および考察

試験期間中，スキヤフォールド破断は確認されなかった。試験開始時および終了時の外観を Fig. 3 に，スキヤフォールド外径の経時変化を Fig. 4 に示す。狭窄中心部を保持するスキヤフォールド外径は，留置直後が2.77 mmであった。その後1日目までは0.18 mmの減少が見られ，約30日目までは約3日間で0.01 mm，以降は約10日間で0.01 mm減少し，最終的に2.43 mmまで減少することが明らかになった。一方，狭窄による負荷がかからないBRS端部のスキヤフォールド外径は3ヶ月間で3.09 mmから3.07 mmとほぼ変化がなかった。スキヤフォールド外径の減少の原因として，長時間負荷を受けた際，ひずみが経時的に増加するポリ乳酸のクリープ特性⁽⁵⁾が考えられた。

4. 結論

冠動脈の流量・圧力環境を創出可能な生体外試験装置を用い，BRSの経時的な拡張性能を評価する新規試験法を開発した。試験装置に狭窄血管モデルを組み込み，BRSを留置した結果，狭窄部からの負荷により留置後から1日でスキヤフォールド外径が基準径に対して6%減少し，その後減少度合を緩めながらも90日で11%減少するという知見を得た。

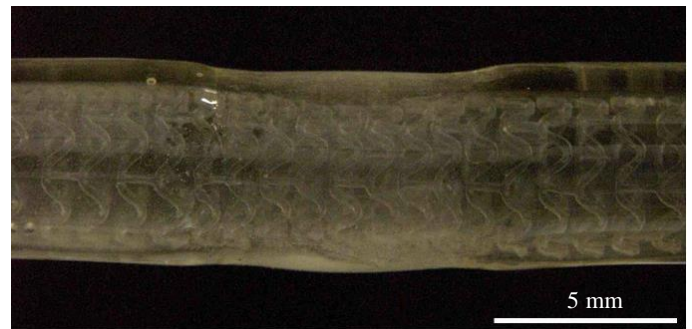
5. 謝辞

本研究は，厚生労働省 革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業のご支援を得て行った。ここに関係諸氏に厚くお礼申し上げる。

参考文献

- (1) Onuma Y, et al, Bioresorbable scaffold: the advent of a new era in percutaneous coronary and peripheral revascularization, *Circulation*, 4, 535-38, 2011.
- (2) O'Brien BJ, et al, A platinum-chromium steel for cardiovascular stents. *Biomaterials*, 31, 3755-61, 2010.
- (3) Wilmer.W, et al, MacDonald's blood flow in arteries: theoretical experimental and clinical principles fifth edition, Oxford University press inc, 327-33, 2005.
- (4) 山本匡他, 冠動脈ステントの3回拡張法と臨床実践での評価, *生体医工学*, 51, 6, 350-6, 2013.

- (5) Kimble LD, et al, In vitro degradation effects on strength, stiffness and creep of PLLA/PBS, *International journal of polymeric materials and polymeric biomaterials*, 64, 299-310, 2014.



(a) Immediately after deployment



(b) 90 days later

Fig. 3 Whole views of the BRS deployed in the stenotic artery model

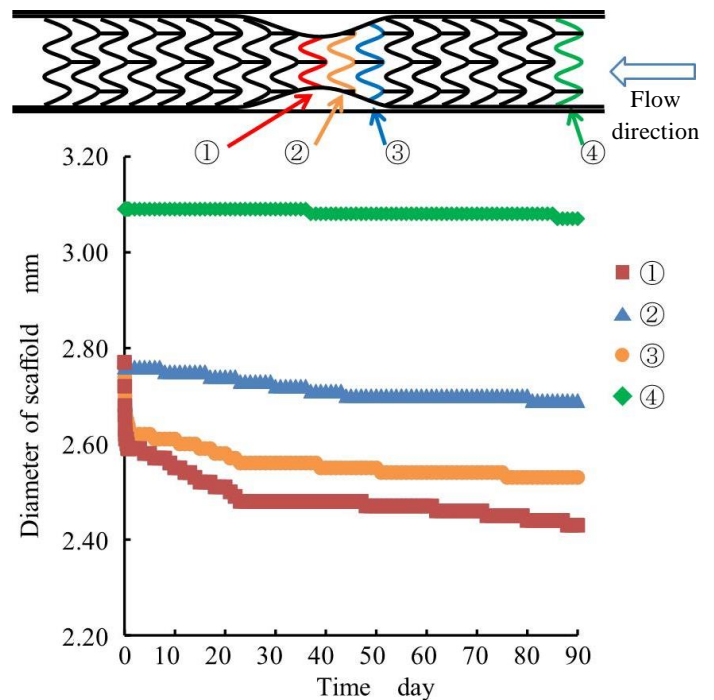


Fig. 4 Time-dependent changes in the diameters at different portions of the BRS