

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2006-198393
(P2006-198393A)

(43) 公開日 平成18年8月3日(2006.8.3)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 L 27/00 (2006.01)	A 6 1 L 27/00 P	4 C 0 7 7
A 6 1 M 1/36 (2006.01)	A 6 1 M 1/36 5 6 0	4 C 0 8 1
A 6 1 M 25/00 (2006.01)	A 6 1 M 25/00 3 0 4	4 C 1 6 7
A 6 1 F 2/82 (2006.01)	A 6 1 M 29/00	
A 6 1 L 33/10 (2006.01)	A 6 1 L 33/00 A	

審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 16 頁)

(21) 出願番号 特願2005-353563 (P2005-353563)	(71) 出願人 504180239 国立大学法人信州大学 長野県松本市旭三丁目1番1号
(22) 出願日 平成17年12月7日(2005.12.7)	
(31) 優先権主張番号 特願2004-370072 (P2004-370072)	(71) 出願人 504469776 MEFS株式会社 長野県長野市大字栗田字源田窪1000番地1
(32) 優先日 平成16年12月21日(2004.12.21)	(74) 代理人 100077621 弁理士 綿貫 隆夫
(33) 優先権主張国 日本国(JP)	(74) 代理人 100092819 弁理士 堀米 和春
	(72) 発明者 遠藤 守信 長野県須坂市臥竜一丁目四番八号
	(72) 発明者 小山 省三 長野県松本市里山辺48-2

最終頁に続く

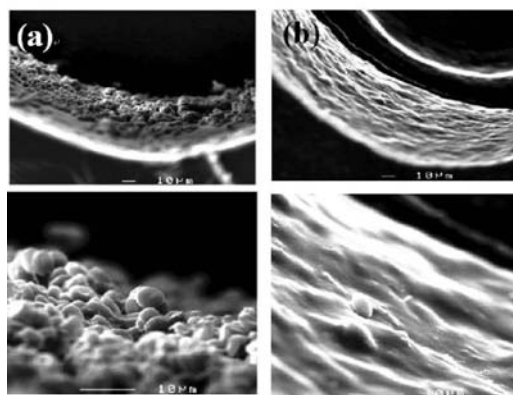
(54) 【発明の名称】 医療機器

(57) 【要約】

【課題】 抗血栓性、生体適合性を有すると共に、それ自体強度を有し、取り扱い性に優れた抗血栓性を有する複合材料を用いた医療機器を提供する。

【解決手段】 本発明に係る医療機器は、血液が接触する部位の一部もしくは全部が、マトリックス樹脂中にカーボンナノチューブが混入された抗血栓性を有する複合材料により形成もしくは被覆されたことを特徴としている。

【選択図】 図7



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

血液が接触する部位の一部もしくは全部が、マトリックス樹脂中にカーボンナノチューブが混入された抗血栓性を有する複合材料により形成もしくは被覆されたことを特徴とする医療機器。

【請求項 2】

複合材料が、マトリックス樹脂中にカーボンナノチューブが 1 wt% ~ 30 wt% 混入されたものであることを特徴とする請求項 1 記載の医療機器。

【請求項 3】

カーボンナノチューブが黒鉛化処理されたカーボンナノチューブであることを特徴とする請求項 1 または 2 記載の医療機器。

【請求項 4】

カーボンナノチューブが、炭化水素ガスを鉄系触媒の存在下で気相熱分解させた気相成長法によって得られたカーボンナノチューブであることを特徴とする請求項 1 ~ 3 いずれか 1 項記載の医療機器。

【請求項 5】

カーボンナノチューブの鉄の含有量が 500 ppm 以下であることを特徴とする請求項 4 記載の医療機器。

【請求項 6】

医療機器が人工臓器やドラッグ輸送用パイプ、ステントなどの体内に埋め込まれて用いられるものであることを特徴とする請求項 1 ~ 5 いずれか 1 項記載の医療機器。

【請求項 7】

医療機器が血液検査用の関連機器、手術関連機器など生体外で用いられるものであることを特徴とする請求項 1 ~ 5 いずれか 1 項記載の医療機器。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医療機器に関し、より詳しくは抗血栓性材料を用いた医療機器に関する。

【背景技術】

【0002】

カテーテル等、生体内外で用いられる医療機器の表面に血栓が形成されることは避けられない現象である。血栓成長のメカニズムは、非常に複雑で、血液の全成分が生体物質の表面で血栓形成に関与している。この課題を解決するために、ある研究者は、血栓形成のメカニズムの解明に努め、またある研究者は、医療機器用材料として血栓形成を抑制する新材料の開発に取り組んでいる。

【0003】

これら新材料として、特開 2001-29447 (特許文献 1) には、医療機器表面を特殊なフッ素含有ダイヤモンドライクカーボン膜で被覆する技術が開示されている。

また、特表平 11-502734 号公報 (特許文献 2) には、医療機器表面を、抗血栓剤を含む親水性ポリマーでコーティングする技術が開示されている。

また、特表 2004-512397 (特許文献 3) には、疎水性多重複合ヘパリン結合体を医療機器表面にコーティングする技術が開示されている。

また、特開平 7-16292 号公報 (特許文献 4) には、グラフト共重合体からなる特殊な抗血栓性医療機器用材料が開示されている。

さらに、特開平 6-277293 号公報 (特許文献 5) には、ポリエーテルブロックアミド共重合体、ポリウレタン及び X 線造影剤からなる組成物が開示されている。

【特許文献 1】特開 2001-29447

【特許文献 2】特表平 11-502734 号公報

【特許文献 3】特表 2004-512397

【特許文献 4】特開平 7-16292 号公報

10

20

30

40

50

【特許文献5】特開平6-277293号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

ところで、上記、抗血栓性を有する新材料は、特殊な材料を用いるものであり、製造方法が複雑であったりし、高価になり、また必ずしも取り扱い性に優れるものではない。

本発明は、抗血栓性、生体適合性を有すると共に、それ自体強度を有し、取り扱い性に優れる抗血栓性を有する複合材料を用いた医療機器を提供するものである。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明に係る医療機器は、血液が接触する部位の一部もしくは全部が、マトリックス樹脂中にカーボンナノチューブが混入された抗血栓性を有する複合材料により形成もしくは被覆されたことを特徴としている。

前記複合材料には、マトリックス樹脂中にカーボンナノチューブが1wt%~30wt%混入されたものを用いることができる。

また、カーボンナノチューブは黒鉛化処理されたカーボンナノチューブが好適である。

また、カーボンナノチューブには、炭化水素ガスを鉄系触媒の存在下で気相熱分解させた気相成長法によって得られたカーボンナノチューブを用いることができる。

カーボンナノチューブの鉄分の含有量が500ppm以下であると好適である。

本発明に係る医療機器は、人工臓器やドラッグ輸送用パイプ、ステントなど、体内に埋め込まれて用いるものに好適である。

また本発明に係る医療機器は、血液検査用の関連機器、手術関連機器など生体外で用いられるものにも好適である。

【発明の効果】

【0006】

マトリックス樹脂中にカーボンナノチューブ(CNT)を混入した複合材料は、CNTがマトリックス樹脂の結晶化の核を形成し、マトリックス樹脂の結晶化を促進するため、マトリックス樹脂の表面が、緻密化、平滑化し、これがために、血液との反応性を低下させ、良好な抗血栓性を示すと考えられる。したがって、この複合材料を血液の接触する部位に用いた医療機器は優れた抗血栓性を有する。また、混入されるCNTにより、強度、柔軟性が増し、医療機器の操作性、取り扱い性が向上する。また、生体適合性を有するので、体内に長期、または半永久的に埋め込まれる医療機器においては、埋め込まれ接触する部位の組織に悪影響を与えることが少ない。

【発明を実施するための最良の形態】

【0007】

以下本発明における最良の実施の形態を詳細に説明する。

まず、本発明の医療機器に用いる複合材料について説明する。

この複合材料は、マトリックス樹脂中にカーボンナノチューブが混入されたものであり、血液に接触する環境状況下で抗血栓性を有する。また、該複合材料は、生体内に埋め込んだ際に、異物拒否反応性が低く、生体適合性にも優れている。したがって、この複合材料は、抗血栓性医療機器材料として、特に生体内に埋め込む医療機器用材料として好適に用いることができる。

マトリックス樹脂材料としては、例えば、ポリエチレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレートのようなポリエステルやそれらをハードセグメントとしたポリエステルエラストマー、ポリエチレン、ポリプロピレンのようなポリオレフィンおよびポリオレフィンエラストマー、メタロセン触媒を用いた共重合体ポリオレフィン、ポリ塩化ビニル、PVC、PVDFなどのビニル系ポリマー、ナイロンを含むポリアミドおよびポリアミドエラストマー(PAE)、ポリイミド、ポリスチレン、SEBS樹脂、ポリウレタン、ポリウレタンエラストマー、ABS樹脂、アクリル樹脂、ポリアリレート、ポリカーボネート、ポリオキシメチレン(POM)、ポリビニルアルコール(PVA)、フッ素樹脂(E

10

20

30

40

50

T F E、P F A、P T F E)、エチレン - 酢酸ビニルケン化物、エチレン - コポリ - ビニルアルコール、エチレンビニルアセテート、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、セルロースアセテート、ビニルポリスルホン、液晶ポリマー (L C P)、ポリエーテルスルホン (P E S)、ポリエーテルエーテルケトン (P E E K)、ポリフェニレンオキサイド (P P O)、ポリフェニレンスルフィド (P P S) などの各種熱可塑性樹脂やその高分子誘導体のほか、加硫ゴム、シリコン樹脂、エポキシ樹脂、二液反応性ポリウレタン樹脂などの熱硬化または架橋性樹脂が挙げられる。

上記ナイロンとしては、ナイロン 6、ナイロン 6 4、ナイロン 6 6、ナイロン 6 1 0、ナイロン 6 1 2、ナイロン 4 6、ナイロン 9、ナイロン 1 1、ナイロン 1 2 などが挙げられる。特にナイロン 1 2 が好ましい。

10

【 0 0 0 8 】

本発明で用いるカーボンナノチューブ (C N T) は、炭化水素等のガスを金属系触媒の存在下で気相熱分解させる、気相成長法によって製造されるものが好適である。

例えば、ベンゼン、トルエン等の有機化合物を原料とし、フェロセン、ニッケルセン等の有機遷移金属化合物を金属系触媒として用い、これらをキャリアーガスとともに高温の反応炉に導入し、C N T を基板上に生成させる方法 (特開昭 6 0 - 2 7 7 0 0 号公報)、浮遊状態で C N T を生成させる方法 (特開昭 6 0 - 5 4 9 9 8 号公報)、あるいは C N T を反応炉壁に成長させる方法 (特許 2 7 7 8 4 3 4 号) 等を用いることができる。また、特公平 3 - 6 4 6 0 6 号公報に示されるように、あらかじめアルミナ、炭素等の耐火性支持体に担持された金属含有粒子を炭素含有化合物と高温で接触させて、径が 7 0 n m 以下の C N T を得るようにすることもできる。

20

【 0 0 0 9 】

用いる C N T の太さ (直径) は、1 n m ~ 3 5 0 n m とし、1 0 n m ~ 3 0 0 n m もしくは 5 0 n m ~ 2 0 0 n m が好適で、特に 7 0 n m ~ 1 6 0 n m が好適である。

C N T は、1 n m よりも小さい太さであると、マトリクス樹脂に対する分散性がよくなく、好ましくない。また、逆に 3 5 0 n m よりも太いと、マトリクス樹脂の表面から突出したり、凹凸が生じたりして素材の平坦性が損なわれ、また、薄肉の素材 (パイプ状、シート状等) とすることができず、好ましくない。

また、C N T のアスペクト比は概ね 5 0 ~ 2 0 0 程度が好ましい。

【 0 0 1 0 】

上記、気相成長法で製造した C N T は、高温で熱処理して、黒鉛化を行う。熱処理温度は、2 0 0 0 以上とし、2 5 0 0 以上が良好で、特に 2 8 0 0 ~ 3 2 0 0 が良好である。C N T の処理温度が 2 0 0 0 以下であると、気相成長の際に C N T 表面に沈積したアモルファス状の堆積物や、残留している触媒金属などの不純物が存在し、医療機器用材料としては、好ましくない。2 0 0 0 以上で熱処理することによって、C N T 表面に沈積したアモルファス状の堆積物や、残留している触媒金属などの不純物が除去され、清浄化されるので、医療機器用材料として好適に用いることができる。2 5 0 0 以上で熱処理することによって、C N T の骨格が黒鉛化 (結晶化) し、導電性が向上し、また熱伝導性が良好になるので、導電性、熱伝導性が要求される用途に好適に対応できるようになる。

30

40

また、黒鉛化することによって、しなやかさ (柔軟性) が出る。このように C N T にしなやかさが出ることによって、マトリクス樹脂に混入して、チューブ状の医療機器 (例えばカテーテル、血液検査用血液分配・移送パイプ) に製作した場合、C N T 混入によって強度が出るのはもちろんであるが、チューブが折れた際に容易に復元し、操作性 (ハンドリング) が良好なものとなる。

また逆に熱処理温度が 3 2 0 0 以上となると黒鉛が昇華を起こし、黒鉛骨格が破壊され、強度が低下するため、好ましくない。

また、C N T に含有する鉄 (F e) は、5 0 0 p p m 以下とし、1 5 0 p p m 以下が良好で、特に 1 0 0 p p m 以下が望ましい。F e が 5 0 0 p p m 以上存在すると、人体への悪影響も懸念されるので、医療機器用材料としては、好ましくない。

50

【0011】

CNTのマトリクス樹脂に対する配合比は、1wt%～30wt%の範囲が好ましく、好適には5wt%～20wt%、さらに好適には7wt%～15wt%の範囲がよい。

CNT配合量が1wt%未満の場合には、良好な抗血栓性が発現しない。また、CNT配合量が30wt%よりも多い場合には、マトリクス樹脂との混合が良好に行えず、素材がボロボロの状態となって成形できず、強度が出ない。またCNTは高価であるので、コスト高となり、好ましくない。

CNTをマトリクス樹脂に均一に分散させる方法としては、例えば、スクリー式混練機を用いるなど、公知の方法を挙げることができる。分散性を改善するために、CNTとマトリクス樹脂の混合物に一定時間超音波振動を加えてもよい。また両者の密着性を向上させるためにCNTの表面構造を例えばシランカップリング剤などで改質することもできる。

10

【0012】

上記複合材料は、マトリクス樹脂にCNTを配合することによって、カーボンナノチューブ(CNT)が、マトリクス樹脂の結晶化の核を形成し、結晶化を促進するため、マトリクス樹脂の表面が、緻密化、平滑化し、これがために、血液との反応性を低下させ、良好な抗血栓性を示すと考えられる。また、該複合材料は、生体内に埋め込んだ際に、異物拒否反応性が低く、生体適合性にも優れている。

本発明に係る医療機器では、医療機器の、血液が接触する部位の一部もしくは全部を、マトリクス樹脂中にカーボンナノチューブが混入された抗血栓性を有する上記複合材料により形成もしくは被覆したことを特徴としている。

20

【0013】

本発明では、上記のように、医療機器の、血液が接触する部位の一部もしくは全部を、上記複合材料により形成するのである。

図1は、各種医療用チューブ10の一例を示す断面図であり、チューブ10の全部を上記複合材料12で形成した。チューブ10は、押出成形によって製造できる。

また、図2は、2層構造にした医療用チューブ20の一例を示す断面図であり、血液の接触する、例えば内層12を上記複合材料で形成し、外層14を他の、例えばCNTの混入しないナイロン樹脂で形成する。なお、血液が接触する側が外層14であれば、外層14側を上記複合材料で形成するのはもちろんである。2層チューブ20も押出成形によって容易に形成できる。

30

【0014】

医療機器もしくはその部品の製造方法としては、押出成形法のほか、通常の成形方法、例えば上記複合材料を用いたインジェクション成形方法を採用しうる。

あるいは、他の材料を用いてインジェクション等によってベース部材を作製し、このベース部材上に、上記複合材料を塗布して、ベース部材の、血液が接触する面に複合材料層を形成するようにしてもよい(図示せず)。例えば、医療用ステント、ポンプ、ペースメーカーなど、CNT入り樹脂では、強度、構造などの理由で製造できないものについては、血液や人体に接触する部分を、上記複合材料でコーティング、被覆するようにできる。

【0015】

被覆方法は、CNTと樹脂成分と必要に応じて添加される溶剤とを混合し得られる塗料に、ステント等を浸し又は塗布し、乾燥することにより得る事ができる。樹脂成分としては、例えばポリエチレン、ポリプロピレン、ポリアミド、ポリアクリレート、ポリ塩化ビニル、ポリアクリロニトリル、ポリカーボネート、フッ素系樹脂、ブタジエン系樹脂等の熱可塑性樹脂が挙げられる。また、フェノール樹脂、不飽和ポリエステル樹脂、エポキシ樹脂等の熱硬化性樹脂を一種以上加えても良い。溶剤としては、メタノール、エタノール等のアルコール類、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸アミル等のエステル系溶剤、アセトン、メチルアセトン等のケトン系溶剤、メチルエーテル、グリコールメチルエーテル等のエーテル系溶剤、灯油、ベンゾール、キシロール等の炭化水素系溶剤を一種以上使用することが出来る。混合方法は、ミキサー、ニーダー

40

50

、ミル公知の混合機をを使用することが出来る。又各成分の混合の順序は特に制限は無い。

【0016】

本発明の医療機器としては次のようなものが挙げられる。

すなわち、血液と接触する手術用シート、メス、ピペット、医療/生理用敷布、布、血液検査用の採血針、血液採取ならびに保管用の瓶、血液移送パイプ、血液検査用機器、パイペットなど、生体外での用途は勿論のこと各種カテーテル（頸静脈栄養用カテーテル、血管内カテーテル、血管拡張術用カテーテル、造影用カテーテルなど）、内視鏡用チューブ、イントロデューサーシース、血液透析チューブ、心肺バイパスチューブ、血液分配・移送パイプなどの各種チューブ、左心室補助装置及び血管拡張機器など、生体内での広い用途がある。

10

特に、生体適合性を有するので、人工臓器（人工血管、人工関節など）はもちろんのこと、人体内に長期に滞留させる（埋め込む）医療器具（例えばペースメーカー、マイクロポンプ、ドラッグ輸送用パイプなど）などで有効である。さらに、前記のように、ステント、ポンプ、ペースメカなど、既存の樹脂などでの機器材料では強度、構造などの理由で製造できないものについても、血液や人体に接触する部分を、CNTが混入した上記複合材料で、コーティング、被覆することができるので、より広い範囲の医療機器に適用できる。また、CNTの有する導電性、熱伝導性により、さらに広汎な医療機器への応用が考えられる。

これら医療機器の構造自体は公知のものでよいので、その構造説明は省略する。

20

なお、本発明における医療機器の「機器」とは、上記のような、医療用の装置、これらの部品、あるいは医療用の器具、材料など、およそ医療用のものであれば全て含まれる概念として用いている。

【実施例】

【0017】

A. 抗血栓性試験

1. CNTは次のようにして製造した。

縦型加熱炉（内径17.0cm、長さ150cm）の頂部に、スプレーノズルを取り付ける。加熱炉の炉内壁温度を1200に昇温・維持し、スプレーノズルから4 wt%のフェロセンを含有するベンゼンの液体原料20g/分を100l/分の水素ガスの流量で炉壁に直接噴霧（スプレー）散布するように供給する。この時のスプレーの形状は円錐側面状（ラッパ状ないし傘状）であり、ノズルの頂角が60°である。このような条件の下で、フェロセンは熱分解して鉄微粒子を作り、これがシード（種）となってベンゼンの熱分解による炭素から、炭素繊維を生成成長させた。本方法で成長した気相法炭素繊維を5分間隔で掻き落としながら1時間にわたって連続的に製造した。

30

得られた炭素繊維をアルゴン雰囲気中で2800の温度で30分間熱処理した。

直径が約80nm、長さ10 μ m~20 μ m、比表面積（BET法）18m²/g、真比重2.08g/cm³の高純度のマルチウォールのCNT（MWNT）が得られた。相対的に直線状で、長い管状を示す。金属不純物は100ppm以下（鉄は30ppm以下）（原子吸光法で測定）であった。

40

【0018】

2. 血栓形成テスト

上記のようにして得られたカーボンナノチューブ（CNT）10wt%をマトリクス樹脂としてのナイロン12と混合した。この混合は通常のみキサーで行った。次に、この混合物を通常のも二軸押出機でチューブ状に押し出し、内径0.46mm、外径0.53mmのマイクロカテーテル（新カテーテル）を成形した。

【0019】

上記の新カテーテルおよびナイロンのみからなるコントロールカテーテルを用いて生体内外の環境下での血栓形成テストを行った。

体重9~11Kgのビーグル犬（成犬）を、血栓形成テストに供した。犬の静脈内に麻

50

酔剤を注射し、気管内に管を挿入し、レスピレータにより室内空気で換気した。換気速度を(12~15)回/分、風量を(15~20)ml/kgとして、動脈血のpH、O₂分圧が、生理学的範囲に保たれるよう調整した。体温は、加熱ランプを用いて36に維持するようにした。

一般的なビニールチューブを、上腕動脈を經由して、鎖骨下動脈の中にセットし、系統的に血圧を測るために、圧力変換器に接続した。LeadIIの心電図は、バイオ増幅器でモニターした。

また、必要なときに乳酸リンゲル液を静脈内に注入するために、上腕静脈を經由して鎖骨下静脈にビニールチューブをセットした。大腿骨の両面の約5cmと普通の頸動脈は外科的に露出させた。これらの動脈は、テストされる各々のカテーテルに置き換える間、出血を避けるためにテーピングした。その試験カテーテルは、動脈に、中心部から抹消部に向けて約45°の角度で挿入した。このようにカテーテルの先端は、動脈内腔の中央に設置された。そして、試験カテーテルの末端は、テープによる閉鎖が解かれた後での出血を避けるために、縫い目による血管外膜中に設置した。動脈はこの留置した試験カテーテルと共に血流の再スタート後、1時間で取り出した。取り出された動脈を、70wt%のアルコール中に固定し、パラフィンにより封埋した。各サンプルの薄い切片はヘマトキリリンとエオシンで染色した。

【0020】

生体外環境の1例として、試験管内での、血液凝固を評価するために、テスト用の0.8cmの新カテーテルを、細い外科用ナイロン糸をカテーテルの内孔に通して固定した。抗凝結剤が入っていない5mlの犬の静脈血をサンプリングした。サンプリング直後、血液を皿に移し、前記チューブを1時間、血液中に置いた。カテーテルへの血液のかたまりの評価は、糸を静かに持ち上げることで行った。SEMで観察するために、チューブをリン酸塩緩衝液下で、冷えた2%のグルタルアルデヒド液中に浸漬した。次に各サンプルを、グレード(graded)エタノールで脱水し、臨界点法によりCO₂で乾燥した。乾燥表面をマウントし、金・パラジウム及びカーボンでスパッターコートした。サンプルを、金・パラジウムで50nmスパッターコートし、15keVで、JEOL-JSM6000下走査型電子顕微鏡で観察した。

【0021】

3. 結果及び考察

図3(c)、(d)は、ナイロン-CNT(MWNT)複合材料製のカテーテル(新カテーテル)断面を示す。比較的均一なCNTの分散がFE-SEM(図3(d))で確かめられる。さらにCNTは内外壁表面に見当たらず、内外壁表面に突出していない。なお、図3(a)、(b)は、ナイロンのみからなるコントロールカテーテルの断面を示す。

CNTベースの新カテーテルの弾性係数はナイロンベースのコントロールカテーテルの約1.5倍(820MPaに対して1200MPa)である。このように、CNTベースの新カテーテルは強度に優れ、また一度折れてもすぐに復元するので操作性(ハンドリング)が改善される。

図4は取り出された動脈の断面を示す。図4(a)はコントロールカテーテルを用いた場合、図4(b)は新カテーテルを用いた場合の動脈を示す。動脈はヘマトキシリンとエオシンにより着色されている。上部の連続セクション(図4(a))では、内部の動脈空間中の、濃い色の部位が顕著な血栓を示している。コントロールカテーテルが挿入された場所は、セクション3-5(左端の図がセクション1)で不透明な穴として示され、挿入されたカテーテルは外膜から動脈のセンターまで斜めに置き換えられたことを示している。

このコントロールカテーテルにおいて、血栓の形成は血流のレオロジカルな変化(例えば層流の乱れ、うず流、不規則な運動など)によって促進されたと推測される。

【0022】

一方、新カテーテルの場合、下部の断面(図4(b))に示すように、血栓はセクション3(左から3番目の図。カテーテルの挿入箇所位置する)にしか見られない。これら

10

20

30

40

50

の観察により、新カテーテルは、もし血液流が乱されなければ、血液との反応性が低いことは明らかである。即ち、生体内で動脈内での血栓形成はこの新しいカテーテルでは非常に抑制されている。

【0023】

血液塊形成は、血からカテーテルを引き上げることで調べた。図5(a)に示すように、コントロールカテーテルの周囲の血液凝固は顕著である。しかし、図5(b)に示すように、新カテーテルは血液反応が極めて低い。凝固形成の詳細な形態観察のためのSEM観察を両方のサンプルについて行った(図6)。なお、図6(a)はコントロールカテーテル、図6(b)は新カテーテルのものである。両カテーテル共にフィブリ様のネットワーク及び血球が見られるが、フィブリの大きさ、血球は新カテーテルのものは比較的小さい。

10

【0024】

カテーテルの管内表面のSEM観察によれば、新カテーテルの管内表面はコントロールカテーテルのものより、滑らかであることを示している(図7)。図7(a)はコントロールカテーテル、図7(b)は新カテーテルのものである。これらの実験結果より、以下のことが言える。即ち、CNTを機能的フィルターとして使用したカテーテルは、凝固やフィブリ沈積などの血液反応が抑制される。

【0025】

4. 結論

上記の実験は、CNTとナイロン12で作られた新カテーテルが機械的性質を改善し、血液凝固などを減じ、医療的応用のために、非常に有望なことを示した。

20

さらに、CNT固有の機械的強度の増大は、操作中の破壊強度、及び新カテーテルが障害物にあたって折れ曲がっても容易に復元するなど操作性の改善をもたらす。

また、スムーズ(平滑)な管内表面を有し、新カテーテル外面にCNTが露出しないことが、CNTと血との直接反応の可能性を小さくすることを示す。CNTが、マトリクス樹脂(ナイロン)の結晶化の核形成機能を有すると考えられ、これにより密な、且つ平滑な表面形態が形成され、これが血栓形成を減らす一原因とも考えられる。またCNTの有する改善された静電的性質も血栓形成を減らす要因と考えられる。すなわち、血栓形成には表面帯電が関係すると考えられ、新カテーテルはコントロールカテーテルに比べ電導性が高く、そのため帯電性がなく、表面帯電され難く、抗血栓性に優れていると推察される。

30

【0026】

B. 生体適合性

さらに、新カテーテルの生体適合性について検討した。

1. 実験動物、移植方法ならびに検体採取

10匹のメスのBALB/cマウス(生後5週間)をSLC社(日本)から購入した。これらのマウスは信州大学医学部の無菌施設で飼育された。実験はマウスが6週間になってから開始した。これらの動物は、コントロールカテーテル移植組と、新カテーテル移植組との2グループに分けられた。これらのグループ分けされた動物は移植後1週間時に、心臓からの血液及び皮膚組織の検体を得た。動物は背中を1cm、フロセン麻酔の下に切開された。全てのカテーテルは、ホルムアルデヒドガスに室温で24時間以上暴露して消毒された。これらのカテーテルはここでテストされる長さ(約0.5mm; コントロール及び新カテーテルはそれぞれ総量2.3mg、1.92mg)に、切断され、皮下組織に植え込まれた。そして、切開された傷は縫い合わされた。組織に移植後1週間後に、動物はフロセンを使っての深い麻酔のもとで解剖された。フローサイトメトリー測定のために、心臓に針が刺され血液がサンプリングされ、筋肉層を含む皮膚組織を病理学試験のために切除した。

40

2. 試験

2-1. フローサイトメトリー

採取された血液は、フローサイトメーター(FACSクリバー、ベクトンディッキンソン社USA)によってTリンパ球をソートする為に、CD4⁺及びCD8⁺の抗体(B

50

D バイオサイエンス ファーミングゲン社 USA) で着色された。これらの着色された細胞は、セル・クwest ソフトウェア (ベクトン ディッキンソン社) を使って解析された。データは、平均値 + SE で示された。両者の差異は、統計的手法 (危険率 5% 以下) で評価された。

(1) コントロールカテーテルグループの移植 1 週間後の CD4⁺ T 細胞は 51.5 ± 2.7% であり、新カテーテルグループでは、同様のレベル (49.7 ± 2.0%) であった (図 8 (a))。

(2) CD8⁺ T 細胞のコントロールカテーテル (移植後 1 週間) における値は 14.3 ± 0.8% で、新カテーテルの対応する値は 16.3 ± 0.9% で、有意に高い (図 8 (b))。

(3) さらに、CD4⁺ と CD8⁺ との比 (計算値) は、コントロールカテーテルでは 3.72 ± 0.25 に対して、新カテーテルグループの値は、3.07 ± 0.1 と有意に低い (図 8 (c))。

以上 (1) (2) (3) より、抗原 抗体反応系における MHC クラス 1 経路は、コントロールカテーテルグループにおいて高められる。すなわちコントロールカテーテルに比べて新カテーテルは、異物拒否反応に対して反応性は少ないと言える。

なお CD4 は、免疫機能のあらゆる面を統制しているヘルパー T リンパ球の表面にある標識であり、CD4 リンパ球は抗原に対して抗体を作る働きを促進する作用をもっている。また CD8 はサイプレッサー T リンパ球の表面にある標識であり、CD8 リンパ球は抗体産生を作りすぎるのを抑制するブレーキ役を果たしている。さらに、CD4 と CD8 との比 (CD4 / CD8) は、免疫機能をみるのに重要であり、免疫機能が悪くなるとこの比が下がる。すなわち、異物反応性は少なくなる。

2 - 2 . 組織構造

便宜的な組織構造として、組織が解剖直後にとられ、10% のホルムアルデヒド内に固定され、パラフィンに埋め込まれ、5 ミクロンの切片にカットされ、ヘマトキシリンとエオシンで染められた。

移植埋設組織の肉眼観察の様子は図 9 に示されている。コントロールカテーテル (図 9 (a)) においては、埋め込まれたピースは、新しい脈管と炎症のある厚い膜によって閉じ込められている。しかし、新カテーテル (図 9 (b)) にはそのようなことは起っていない。更に、1 週間の時間経過後の移植マイクロカテーテルの組織学、病理学的外見を図 10 に示す。細胞浸潤を伴った肉芽組織は、明らかにコントロールカテーテルグループに顕著に出現している (図 10 (a))。新カテーテルグループと比較して、コントロールカテーテルピースを包み込んでいる肉芽組織の形成は顕著に起っていることを示している (図 10 (b))。

3 . 結論

上記のように、CNT とナイロンの複合材からなる新しいカテーテルは、抗血栓性及び生体適合性に優れた生物学的特性を有していることが確認された。

【図面の簡単な説明】

【0027】

【図 1】単層構造に形成した医療用チューブの説明図である。

【図 2】2 層構造に形成した医療用チューブの説明図である。

【図 3】図 3 (a)、(b) は、コントロールカテーテルの断面写真である。図 3 (c)、(d) CNT - ナイロン複合材料の断面写真である。

【図 4】図 4 (a) は、コントロールカテーテルが挿入された動脈の断面写真である。図 4 (b) は、CNT - ナイロン複合材料が挿入された動脈の断面写真である。

【図 5】図 5 (a) は、コントロールカテーテルの周囲の血液凝固状態を示す写真である。図 5 (b) は、新カテーテルの周囲の血液凝固状態を示す写真である。

【図 6】図 6 (a) は、コントロールカテーテルの場合の血液凝固状態を示す SEM 写真である。図 6 (b) は、新カテーテルの場合の血液凝固状態を示す SEM 写真である。

【図 7】図 7 (a) は、コントロールカテーテルの管内表面の SEM 写真である。図 7 (

10

20

30

40

50

b) は、新カテーテルの管内表面のSEM写真である。

【図8】各マイクロカテーテルを皮下移植後のCD4⁺、CD8⁺及びCD4⁺/CD8⁺の変化を示すグラフである。アスタリスクは危険率5%以下で、新カテーテルがコントロールカテーテルと統計的に有意な差があることを示す。

【図9】マイクロカテーテルを埋め込んだ皮膚組織の肉眼観察(図9(a):コントロールカテーテル、図9(b):新カテーテル)図である。

【図10】図10(a):コントロールカテーテルを埋め込んだ皮膚組織の光学顕微鏡写真、図10(b)図:新カテーテルを埋め込んだ皮膚組織の光学顕微鏡写真であり、上から下へ異なる倍率の写真となっている。

【符号の説明】

10

【0028】

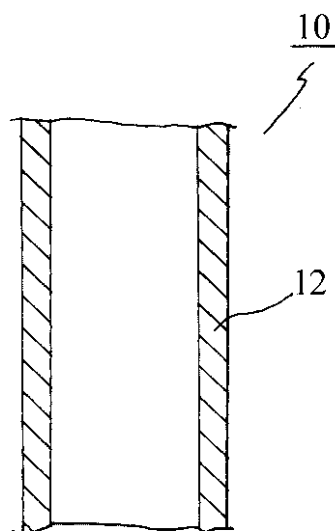
10 チューブ

12 内層

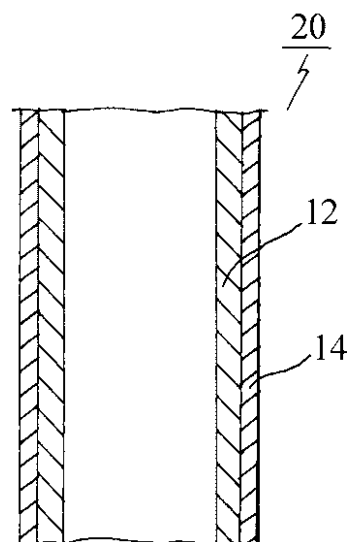
14 外層

20 チューブ

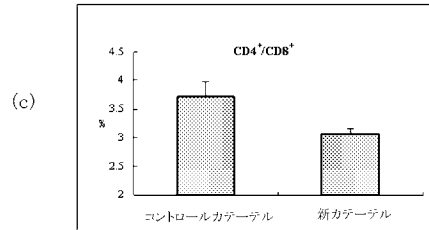
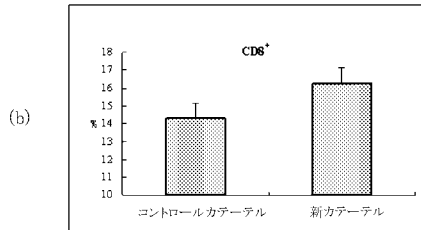
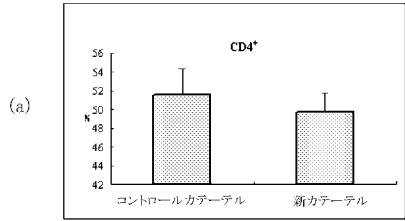
【図1】



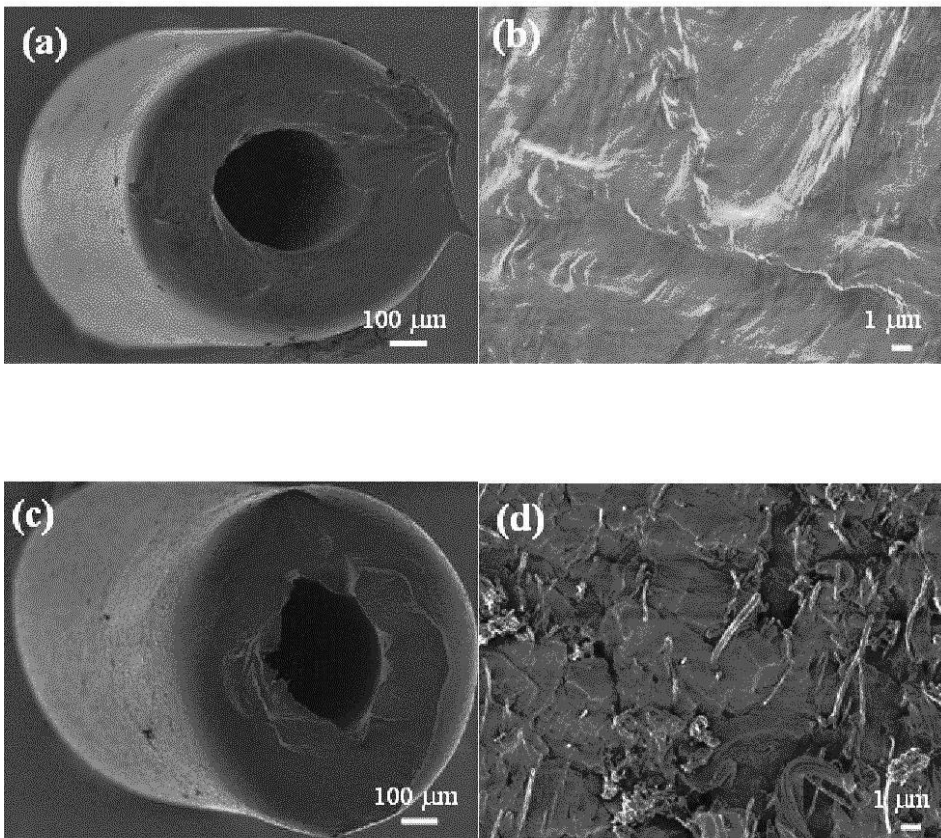
【図2】



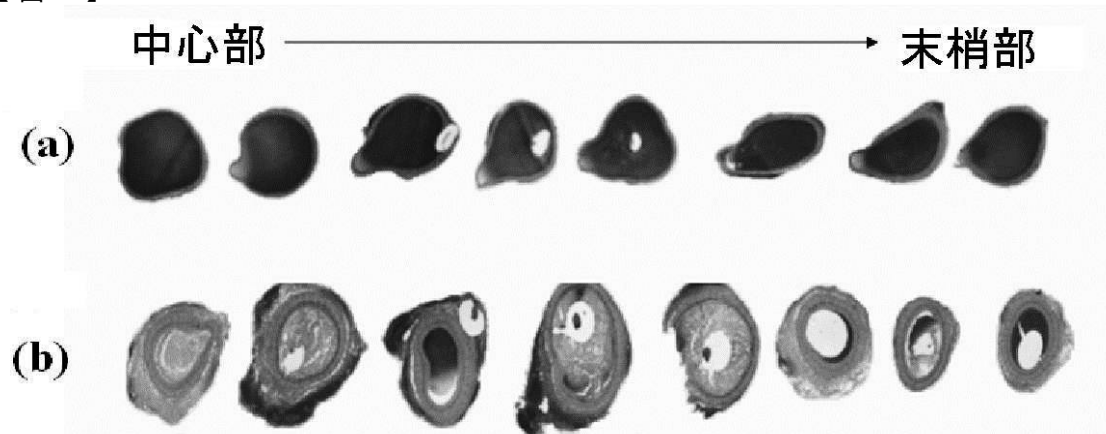
【 図 8 】



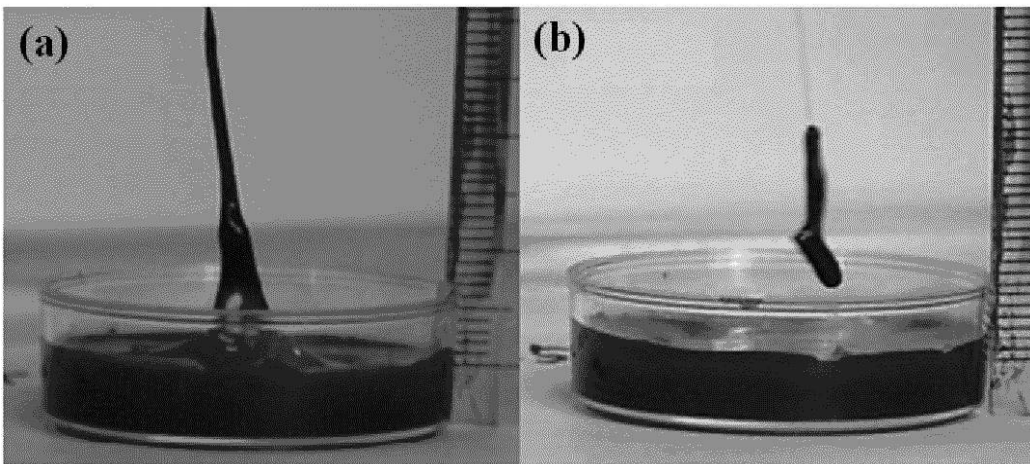
【 図 3 】



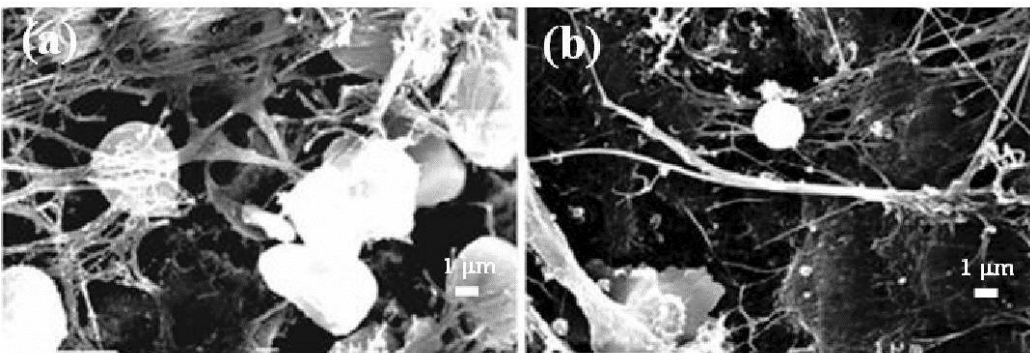
【 図 4 】



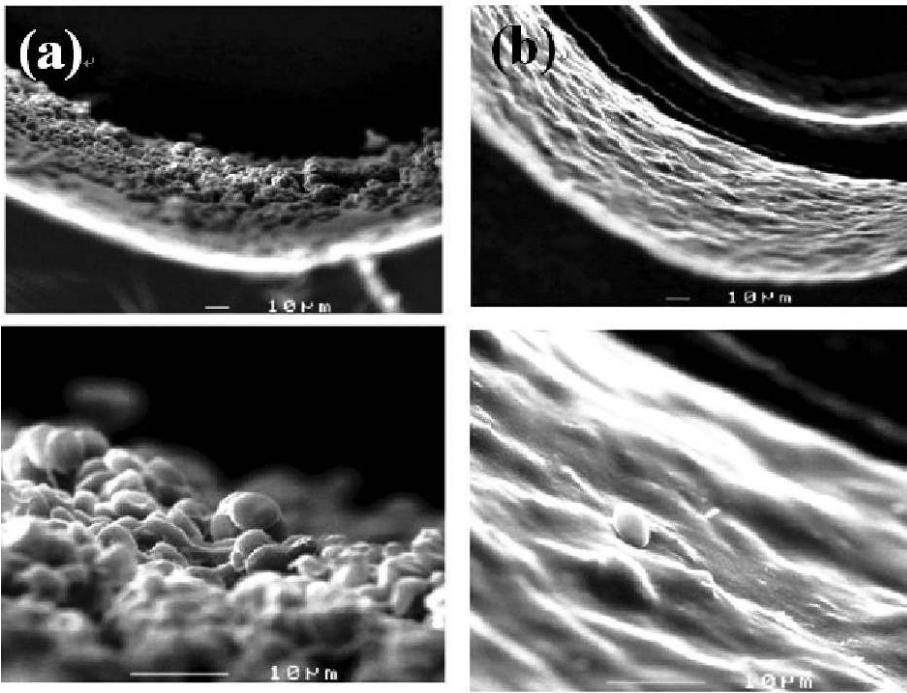
【 図 5 】



【 図 6 】

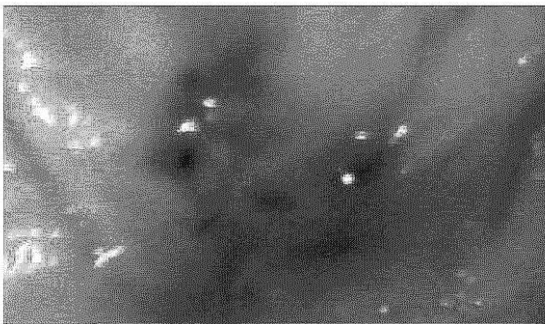


【 図 7 】



【 図 9 】

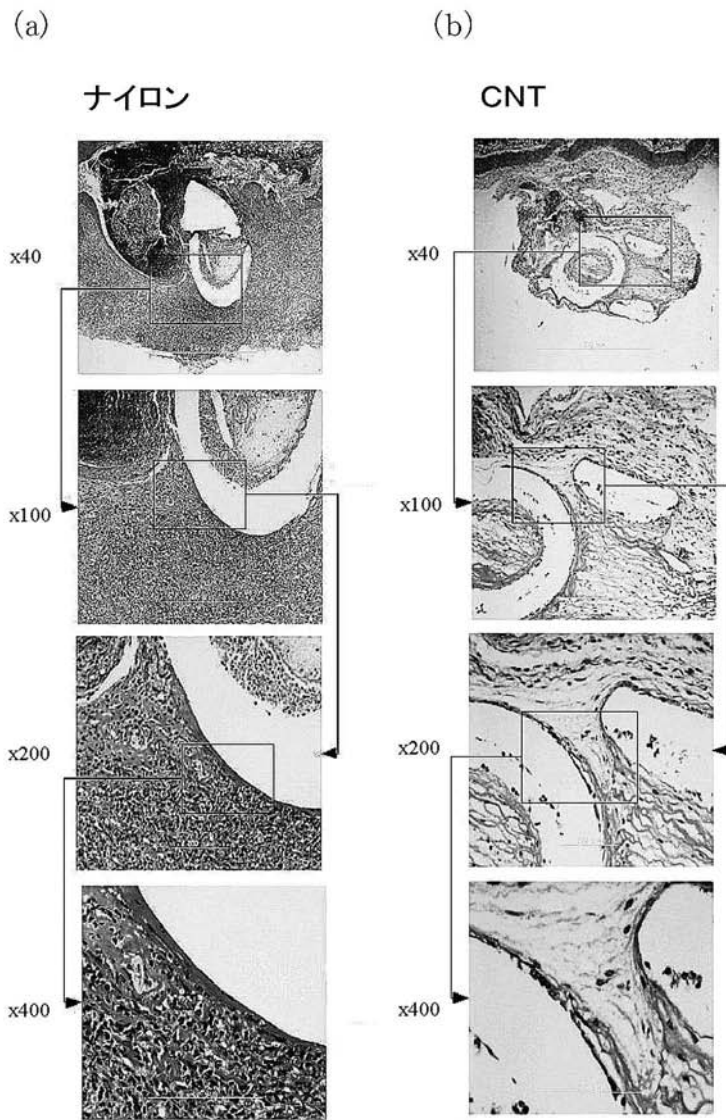
(a) ナイロンチューブ



(b) CNTチューブ



【 図 1 0 】



フロントページの続き

(72)発明者 市瀬 正雄

長野県長野市栗田源田窪1000番地1 長栄長野東ビル M E F S 株式会社内

Fターム(参考) 4C077 CC01 KK21 PP24

4C081 AB35 AC08 BA02 CF16 DA03

4C167 AA01 AA14 AA28 AA46 FF01 FF03 FF05 GG02 GG26 GG41

GG47