

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5543435号
(P5543435)

(45) 発行日 平成26年7月9日(2014.7.9)

(24) 登録日 平成26年5月16日(2014.5.16)

(51) Int. Cl.		F I	
A 6 1 F 2/82	(2013.01)	A 6 1 F 2/82	
A 6 1 F 2/06	(2013.01)	A 6 1 F 2/06	
A 6 1 L 31/00	(2006.01)	A 6 1 L 31/00	Z

請求項の数 5 (全 15 頁)

(21) 出願番号	特願2011-510193 (P2011-510193)	(73) 特許権者	504203572 国立大学法人茨城大学 茨城県水戸市文京二丁目1番1号
(86) (22) 出願日	平成22年4月20日 (2010.4.20)	(73) 特許権者	504179255 国立大学法人 東京医科歯科大学 東京都文京区湯島1-5-45
(86) 国際出願番号	PCT/JP2010/002828	(74) 代理人	100097113 弁理士 堀 城之
(87) 国際公開番号	W02010/122773	(74) 代理人	100162363 弁理士 前島 幸彦
(87) 国際公開日	平成22年10月28日 (2010.10.28)	(72) 発明者	増澤 徹 茨城県日立市中成沢町四丁目12番1号 国立大学法人茨城大学工学部内
審査請求日	平成25年3月8日 (2013.3.8)		
(31) 優先権主張番号	特願2009-102468 (P2009-102468)		
(32) 優先日	平成21年4月20日 (2009.4.20)		
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生体組織と人工物の接着装置、ステント

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

金属製の人工物と生体組織とを積層して支持する支持手段と、積層された金属製の人工物と生体組織に振動、熱及び圧力の少なくとも一つを付与する付与手段とを具備する、生体組織と人工物の接着装置であって、

前記支持手段における前記生体組織と接する箇所に、

フッ素を含有しないダイヤモンド状炭素 (Diamond-Like Carbon: DLC)、又は CF_4 の組成比率を40%以下とした CH_4 と CF_4 の混合ガスを用いて高周波プラズマCVD法によって形成されたフッ素ドーパダイヤモンド状炭素 (F-DLC) からなるコーティング膜が形成されていることを特徴とする、生体組織と人工物の接着装置。

10

【請求項2】

前記コーティング膜がステンレス鋼の上に形成されている構成を具備することを特徴とする請求項1に記載の、生体組織と人工物の接着装置。

【請求項3】

前記付与手段によって、

前記積層された金属製の人工物と生体組織における接着圧力が10MPa以上、又は接着温度が200以上とされることを特徴とする請求項1又は2に記載の、生体組織と人工物の接着装置。

【請求項4】

20

生体組織と接着されて用いられる金属製のステントであって、
 CF_4 の組成比率を70%以上とした CH_4 と CF_4 の混合ガスを用いた高周波プラズマCVD法によって形成されたフッ素ドーパダイヤモンド状炭素(F-DLC)が、前記生体組織と接着される面にコーティングされ、
 前記生体組織と接着される面と異なる面に、
 フッ素を含有しないダイヤモンド状炭素(Diamond-Like Carbon: DLC)、又は CF_4 の組成比率を40%以下とした CH_4 と CF_4 の混合ガスを用いた高周波プラズマCVD法によって形成されたフッ素ドーパダイヤモンド状炭素(F-DLC)がコーティングされていることを特徴とするステント。

【請求項5】

ステンレス鋼又はNiTi合金からなることを特徴とする請求項4に記載のステント。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、生体組織と人工物(ステント)とを接着させる接着装置の構成に関する。また、生体組織と接着されて用いられる人工物(ステント)の構成に関する。

【背景技術】

【0002】

血管等の生体組織に接着させることができる医療機器として、特許文献1に示されるステント、ステントグラフト等が広く知られている。

【0003】

この特許文献1に示されているステント、ステントグラフト等は、その表面に生体組織接着性材料からなる部分を有する。この生体組織接着性材料としては、例えば湿潤コラーゲン、ポリウレタン、ピニロン、ゼラチン又はこれらの複合材料が示されている。この生体組織接着性材料に、生体組織を接触させた状態において、 $9 \times 10^2 \sim 1 \times 10^5 \text{ N/m}^2$ の圧力、 $60 \sim 140$ の温度、及び $1 \sim 100 \text{ kHz}$ の振動を付加している。

【0004】

また、特許文献2に示されるように、スパッタリングにより基材に酸化チタンを表面コーティングした細胞接着性基材が知られている。ここでは、表面に酸化チタンをコーティングした基材を用いて細胞を培養させ、基材の細胞接着の状態を顕微鏡で観察している。表面に酸化チタンをコーティングした基材に培養した神経細胞は、神経細胞突起の伸長及びグリア細胞の増殖に優れていることが示されている。

【0005】

また、特許文献3に示されるように、フッ素化ダイヤモンドライクカーボン薄膜を用いたコーティングが知られている。フッ素化炭化水素化合物を含むガスを用いて製造されたダイヤモンドライクカーボン(ダイヤモンド状炭素)薄膜は、切削工具、金型、電子材料、光情報記録媒体、偏光板保護フィルム等の表面保護膜として有用である。

【0006】

また、特許文献4に示されるように、ハイブリッド複合体を用いた医療用材料も知られている。ここでは、リン酸カルシウムまたは酸化チタンと基材とが化学結合してなる複合体の少なくとも一部が、さらに、軟組織に対して親和性を有する軟組織親和性向上物質で被覆されたハイブリッド複合体が示されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献1】特開2007-229271号公報

【特許文献2】特開2002-253204号公報

【特許文献3】特開2007-213715号公報

【特許文献4】特開2006-130007号公報

【発明の概要】

10

20

30

40

50

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

しかしながら、従来の接着装置では、従来のステント等（人工物）を生体組織に、所要の接着強度をもって良好に接着することが困難であった。

【0009】

これは、従来の接着装置では、接着の際に、人工物であるステント等が生体組織に対してずれること、使用したかん子が生体組織に癒着してしまい生体組織から容易に取れなくなる、あるいは、本来はステントを接着させたくない箇所にステントが接着すること、等が原因である。特許文献1～4に記載の技術においても、こうした問題点が発生するために、ステントを所望の形態で生体組織と接着することは困難であった。

10

【0010】

本発明は、かかる問題点に鑑みてなされたものであり、上記問題点を解決する発明を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明は、上記課題を解決すべく、以下に掲げる構成とした。

本発明の生体組織と人工物の接着装置は、金属製の人工物と生体組織とを積層して支持する支持手段と、積層された金属製の人工物と生体組織に振動、熱及び圧力の少なくとも一つを付与する付与手段とを具備する、生体組織と人工物の接着装置であって、前記支持手段における前記生体組織と接する箇所に、フッ素を含有しないダイヤモンド状炭素（Diamond-Like Carbon: DLC）、又は CF_4 の組成比率を40%以下とした CH_4 と CF_4 の混合ガスを用いて高周波プラズマCVD法によって形成されたフッ素ドーブダイヤモンド状炭素（F-DLC）からなるコーティング膜が形成されていることを特徴とする。

20

本発明の生体組織と人工物の接着装置において、前記コーティング膜がステンレス鋼の上に形成されている構成を具備することを特徴とする。

本発明の生体組織と人工物の接着装置は、前記付与手段によって、前記積層された金属製の人工物と生体組織における接着圧力が10MPa以上、又は接着温度が200以上とされることを特徴とする。

本発明のステントは、生体組織と接着されて用いられる金属製のステントであって、 CF_4 の組成比率を70%以上とした CH_4 と CF_4 の混合ガスを用いた高周波プラズマCVD法によって形成されたフッ素ドーブダイヤモンド状炭素（F-DLC）が、前記生体組織と接着される面にコーティングされ、前記生体組織と接着される面と異なる面に、フッ素を含有しないダイヤモンド状炭素（Diamond-Like Carbon: DLC）、又は CF_4 の組成比率を40%以下とした CH_4 と CF_4 の混合ガスを用いた高周波プラズマCVD法によって形成されたフッ素ドーブダイヤモンド状炭素（F-DLC）がコーティングされていることを特徴とする。

30

本発明のステントは、ステンレス鋼又はNiTi合金からなることを特徴とする。

【発明の効果】

【0012】

本発明によれば、人工物を所望の形態で生体組織と良好に接着させることができる。

40

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1】本発明の実施の形態となる生体組織と人工物の接着装置の構成図である。

【図2】本発明の実施の形態となる生体組織と人工物の接着装置において、特に接着される試料周辺の構成を示す断面図である。

【図3】各種のコーティング材料をステンレス製ステントに施した場合におけるステントと血管の接着強度を示す図である。

【図4】フッ素（F）を添加したDLC（F-DLC）におけるフッ素濃度を変えた際のステントと血管の接着強度を測定した結果である。

50

【図5】剥離試験後において、コーティングを施したステンレス鋼上に残った血管組織を観察した結果の画像写真である。

【図6】本発明の実施の形態となるステントと生体組織とをかん子を用いて接着する際の構成を示す断面図である。

【図7】 CF_4 の割合を変化させて基板にダイヤモンド状炭素(DLC)のコーティングを行なったときのラマンスペクトルである。

【図8】 CF_4 の割合を変化させたときのC 1 sのC - C結合ピークを示すX線光電子分析結果である。

【図9】 CF_4 の割合を変化させたときのF 1 sのC - F結合ピークを示すX線光電子分析結果である。

10

【発明を実施するための形態】

【0014】

本発明の生体組織と人工物の接着装置、あるいはステントの実施の形態について説明する。これらにおいては、特にそのコーティング材料を使い分けている。初めに、このコーティング材料について説明する。このコーティング材料としては、非晶質炭素、及び酸化チタン(TiO_x)からなるグループから少なくとも一つの材料が選択される。

【0015】

このコーティング材料としては、まず非晶質炭素がある。ここで、非晶質炭素は、非晶質炭素と非晶質炭素に元素を添加した非晶質炭素を含む。非晶質炭素に添加する(ドーピング)元素としては、Si、Ti、Cr、Al、Fe、Ni、Cu、Ag、Mo、W、F、H、N等がある。

20

【0016】

ここで、非晶質炭素として、ダイヤモンド状炭素(Diamond-Like Carbon: DLC)膜について説明する。ダイヤモンド状炭素(DLC)膜は、炭素間の結合を骨格構造としたダイヤモンドに近いアモルファス炭素膜である。炭素原子から構成される物質は、その原子配列から結晶体固体、分子結晶体固体、非結晶体固体に分類できる。

【0017】

結晶体固体は、その原子配列において長距離秩序を有する物質で、炭素からなる結晶体固体には結合状態によって数種類の同素体が存在する。分子結晶体固体は、炭素原子で構成される分子同士が分子間力で結合している物質である。非結晶体固体は、構成原子の長期的な配列規則性がなく、中距離秩序や短距離秩序が存在する物質と定義され、アモルファスと呼ばれる。非結晶体炭素膜は、アモルファス炭素と呼ばれる。

30

【0018】

ダイヤモンド状炭素(DLC)は、アモルファス膜に含まれる。アモルファス膜の組成は主に炭素と水素からなる。膜中の sp^3 (結合角 120° の立体的な結合)結合性結晶、 sp^2 (結合角 120° の平面的な結合)結合性結晶の結合比率と水素の含有量により、その物性が大きく変化する。

【0019】

ダイヤモンド状炭素(DLC)膜は、高硬度、高耐摩耗性、低摩擦係数、絶縁性、高化学安定性、高腐食性、高ガスバリア性、高熱伝導率、高生体親和性、高赤外透過性等の特徴を有している。DLC膜は、電気・電子機器や切削工具、金型、自動車部品、光学部品、医療用機材(人工骨、眼内レンズなど)、PET(ポリエチレンテレフタレート)ボトルの酸素バリア膜など幅広く応用されている。

40

【0020】

DLCの成膜法としては、アークイオンプレーティング法やスパッタリング法の物理蒸着法(PVD法)、高周波プラズマCVD法、イオン化蒸着法等がある。

【0021】

成膜法によって、DLC膜の特性は異なる。例えば、高周波プラズマCVD法によって得られる膜質は、膜中の水素が多いため平滑性に優れ、摩擦係数も小さいが若干硬度が低

50

い。イオン化蒸着法では、イオン化した炭化水素を直流で加速するため、膜中から水素がたたき出され膜が硬くなるが、若干面粗度が悪くなる。スパッタリング法は、水素フリーにすることが可能で膜を高硬度とすることができるが、これにより得られるDLC膜の粘性は低い。

【0022】

また、同一の成膜方法を用いた場合でも、その成膜に用いる各種条件を変えることによって、得られるDLC膜の摩擦係数や硬度は変化する。摩擦係数や硬度は、膜中の水素含有量によって変化し、この水素含有量は、各種条件によって変化する。例えば、高周波プラズマCVD法によって成膜する場合、DLC膜の原料となる炭化水素系ガスの流量や圧力、電力などを変化させることにより、膜中の水素含有量を変化させることができる。

10

【0023】

また、摺動環境において、DLC膜の低摩擦・高耐摩耗性を有効に機能させるためには、基板との密着力を確保する必要がある。摺動中に膜が消失してしまう要因として、DLC膜と基板との密着力が低いことが挙げられる。一般にシリコンや炭化タングステンを基板とした場合には比較的密着力が高いが、鉄や銅は密着力が低いために、その対応策が必要となる。

【0024】

また、ダイヤモンド状炭素(DLC)膜の応力制御としてダイヤモンド状炭素(DLC)膜と基板との境界に中間層を形成し、それぞれの材料間の密着力を向上させ、ダイヤモンド状炭素(DLC)膜の高い内部応力を緩和することができる。

20

【0025】

この中間層材料には、Si、W、Ti、Cr及びその炭化化合物が用いられる。また、DLC膜の内部応力を意図的に緩和する方法として、DLC膜への他元素の添加が有効である。この場合、DLC膜への内部応力を減少させてDLC膜の剥離を抑制する一方で、DLC膜の硬度や摩擦係数が変化することから、元素添加量が重要となる。フッ素(F)を添加したDLC膜(F-DLC)の場合、従来のDLCよりも膜の応力は下がり更に軟性化するため、基板への密着性、追従性が向上する。

【0026】

この点を調べるため、DLCの薄膜を堆積させる基板としてSi基板を用いた場合について調べた。Si基板を用いた理由は、レーザーラマン分光光度計によるラマンスペクトルに基板の影響が少ないためである。Si基板は、アセトンに浸し10分間の超音波洗浄を行なった。DLCの成膜には高周波プラズマCVD装置を使用し、原料ガスはDLCの成膜材料となる CH_4 、Fを添加するための材料として CF_4 を用いた。また、Fの添加量を変えるために、 CF_4 の割合を全流量($CH_4 + CF_4$)に対して0%、20%、40%、60%、80%と CF_4 の割合が異なる5種類の試料を作成した。

30

【0027】

DLC膜の膜厚は $0.2\mu m$ とし、コーティングした材料をレーザーラマン分光光度計で測定し、C原子とF原子の結合の状態を調べ、DLCあるいはF-DLCの成膜を確認した。測定条件は、レーザー光波長： $514.54nm$ 、波数分解能： $0.82cm^{-1}$ 、露光時間： $60sec$ とした。

40

【0028】

試料の作製にあたって、基板には大きさ $20mm \times 8mm \times 0.03mm$ のステンレスSUS316を用い、 CF_4 の割合を全流量($CH_4 + CF_4$)に対して0%、20%、40%、60%、80%でコーティングを行なった。また、ダイヤモンド状炭素(DLC)の付着強度を向上させるため、中間層としてシリコン(Si)をスパッタリングによりコーティングした。分析はX線光電子分光分析(X-ray Photoelectron Spectroscopy: XPS)測定を行なった。

【0029】

上述のコーティング条件を表1に示す。

【表 1】

	成膜
原料ガス	CH_4 、 CF_4
ガス流量 [sccm]	45
圧力 [Pa]	13
電力 [W]	250
基板間距離 [mm]	45
全流量に対する CF_4 の割合 [%]	0、20、40、60、80
DL C膜厚 [μm]	0.2
中間層膜厚 (Si) [μm]	0.2

10

【0030】

ラマンスペクトルの CF_4 流量依存性を図7に示す。図7により、 1350cm^{-1} 付近のDバンドと、 1550cm^{-1} 付近のGバンドが CF_4 60% (CH_4 40%)までは確認でき、DL Cが成膜されていることがわかった。しかし、 CF_4 80% (CH_4 20%)ではピークが確認できなかったため、DL C膜となっていないことがわかった。

【0031】

C1sのC-C結合ピークのX線光電子分光分析(XPS)結果を図8に、F1sのC-F結合ピークのX線光分光分析結果を図9に示す。図7により、 CF_4 の割合を増やしていくと、C-C結合が減少していることがわかった。また、図9により、 CF_4 の割合を増やしていくとC-F結合が増加していることがわかった。

20

【0032】

ラマン分光分析の結果から、 CF_4 60% (CH_4 40%)までの試料がDL Cであると確認されたが、 CF_4 80% (CH_4 20%)ではDL Cのピークが確認されなかった。

【0033】

ここで、XPSのC1sピークの結果を見ると、 CF_4 の割合を増やすとC-C結合が減少している。

【0034】

F1sのピークを見ると、 CF_4 の割合増加によってC-F結合の増加が確認された。C-F結合は CF_2 や CF_3 が主体となっていると考えられ、これらの結合が多く存在すると、DL C膜の表面の疎水性が高くなる。

30

【0035】

なお、上記の通り、 CF_4 が60%以下の場合にはダイヤモンド状炭素であることが確認され、 CF_4 が80%以上である場合にはもはや厳密にはダイヤモンド状炭素とはなっていないことが確認された。しかしながら、以下では、便宜上、 CF_4 が0%の場合に得られた材料をDL C、 CF_4 が含まれる場合(CF_4 が80%以上の場合も含む)に得られた材料をF-DLCと呼称する。

【0036】

次に、表面コーティング材料の他の例として、酸化チタン(TiO_x)がある。本発明の人工物の表面コーティング材料である酸化チタン(TiO_x)として、代表例なものとして二酸化チタン(TiO_2)がある。

40

【0037】

ここで、酸化チタンの代表例である TiO_2 を用いた膜の作製方法について述べる。大きさ $20\text{mm} \times 8\text{mm} \times 0.03\text{mm}$ のステンレスSUS316基板をアセトンにて10分間の超音波洗浄を行ない、 TiO_2 のコーティングを施すための成膜を行なった。成膜には高周波マグネトロンスパッタ装置を使用し、スパッタリングガスはアルゴン(Ar)とした。条件を表2に示す。

【表 2】

ターゲット	TiO ₂ 粉末
使用ガス	Ar
ガス流量 [sccm]	10.0
放電電力 [W]	100
放電圧力 [Pa]	8
膜厚 [μ m]	0.2

【0038】

本発明の実施の形態となる生体組織と人工物の接着装置について説明する。この生体組織と人工物の接着装置では、低エネルギーの振動、熱及び圧力のいずれか一つの単エネルギー又は振動、熱及び圧力を合わせて複合エネルギーにすることにより生体組織と人工物を接着する。

【0039】

特許文献3に示されるようなフッ素化ダイヤモンドライクカーボン薄膜の物理蒸着法に比較して、本発明の上記実施例では高周波プラズマCVD法により原料ガスのCH₄とCF₄との割合比率を変えろという簡便な方法でフッ素含有量を制御することができる。

【0040】

フッ素含有量の上昇に伴い、表面濡れ性における接触角は上昇し、表面エネルギーは減少する。単純に考えれば、フッ素含有量が増えれば表面エネルギーは減少し、基材との接触角が減少すると推察できる。しかしながら、上記の例によれば、使用する原料ガス中ではフッ素含有量が高い場合に接着力が高いことが判明した。

【0041】

これらのコーティング材料を用いた接着装置について説明する。図1は、本発明の実施の形態となる生体組織と人工物との接着装置Aの構成を示す。図1において、接着装置Aは、L字状の断面で下部に突出部1aを有する載置体1を有する。この載置体1の突出部1aの上部にロードセル2（荷重変換器）が載置され、このロードセル2の上部に振動子（ピエゾアクチュエータ）3が配置されている。一方、載置体1の上部で、この振動子3の上方に、セラミックヒータ4が配置されている。

【0042】

振動子3とセラミックヒータ4の間には、試料接触部5を介して、生体組織である血管6及び人工物であるステンレス製ステント7の積層構造とされた試料S1が載置される。図2は、この状況を拡大した構成の断面図である。

【0043】

図2に示すように、人工物であるステント7の表面には第1のコーティング膜7aが施されていることにより、ステント7の表面が改質されている。このように、生体組織である血管6及び人工物であるステント7は、重ね合わせられ接触させられた状態で試料接触部5の上部に配置され、血管6及びステント7は重ね合わせられ接触させられた状態で、振動子3とセラミックヒータ4の間に配置され挟持されている。すなわち、振動子3とセラミックヒータ4は、これらの間において血管6とステント7とを積層して支持する支持手段となる。

【0044】

セラミックヒータ4の先端は、ステント7の上部に接触している。ステント7と血管6は、セラミックヒータ4からの熱と圧力を受ける。振動子3は、試料接触部5、血管6及びステント7に所定の振動を与える。ステント7、血管6、試料接触部5は、振動子3とセラミックヒータ4で挟まれており、この場合は低エネルギーの振動、熱及び圧力を同時に加えられている。すなわち、振動子3（あるいは試料接触部5）とセラミックヒータ4は、血管6とステント7の積層構造に圧力を印加する付与手段となる。また、振動子3は、この積層構造に振動を印加する付与手段となり、セラミックヒータ4は、この積層構造

10

20

30

40

50

に熱を加える付与手段となる。

【 0 0 4 5 】

このように上記の接着装置 A では、単独ではたんぱく質変性を生じさせない低エネルギーの振動と熱及び圧力を合わせて複合エネルギーにすることにより、たんぱく質変性を生じさせ、生体組織である血管 6 と人工物であるステント 7 を接着させることができる。

【 0 0 4 6 】

セラミックヒータ 4 は、セラミックヒータ 4 の温度を制御するセラミックヒータコントローラ 8 に接続されている。セラミックヒータコントローラ 8 は、セラミックヒータ 4 を設定温度に保つ。また、振動子 3 は、振動子 3 の振動を制御するピエゾアクチュエータドライバ 9 に接続されている。ピエゾアクチュエータドライバ 8 は、振動子 3 の振動周波数と振動振幅の大きさを決定する。

10

【 0 0 4 7 】

また、セラミックヒータ 4 の側面には、静電容量型変位計（静電容量型ギャップ検出器）10 が配置されている。この静電容量型変位計 10 は、振動子 3 とセラミックヒータ 4 間のギャップを検出する。

【 0 0 4 8 】

さらに、上記の接着装置 A は、オシロスコープ 11 を備え、このオシロスコープ 11 は、セラミックヒータ 4 の電圧等を測定する。また、上記接着装置 A は、サーモグラフィ 12 を有し、このサーモグラフィ 12 は、ステント 7、血管 6 の表面の温度を測定・画像化し、これによって、操作者は、ステント 7、血管 6 の表面の温度状態を診断することができる。このように、振動振幅・温度・圧力は、オシロスコープ 11、サーモグラフィ 12 及びロードセル 2 を用いて計測される。

20

【 0 0 4 9 】

上記した接着装置 A は、A/D 変換装置 13 を備え、この A/D 変換装置 13 は、ロードセル 2 のデータを電圧等のデータに変換する。サーモグラフィ 12 と A/D 変換装置 13 は、パーソナルコンピュータ 14 に接続されている。

【 0 0 5 0 】

図 2 の構成においては、接着後における血管（生体組織）6 とステント 7（第 1 のコーティング膜 7a）との間の接着強度が高いことが要求される。この接着強度は、第 1 のコーティング膜 7a の材料として適切なものを用いることにより、向上させることができる。

30

【 0 0 5 1 】

一方で、上記の圧力・温度は、これらの間の界面に印加されるだけでなく、接着装置 A の一部、例えば図 2 におけるセラミックヒータ 4 とステント 7 との界面、あるいは血管 6 と試料接触部 5 との界面にも印加される。このうち、特に血管 6 と試料接触部 5 との界面が接着されてその接着強度が高くなった場合には、血管 6 とステント 7 とが接着された構造を、この接着装置 A から分離することが困難である。あるいは、この分離の際に、血管 6 が破損することがある。従って、この界面における接着強度を、前記と逆に、極力小さく、あるいはこの界面を接着させないようにすることが必要である。そのため、この試料接触部 5 としては、血管（生体組織）6 との密着性の低い PTFE 板（Polytetrafluoroethylene 板：フッ素樹脂加工板）が使用される。

40

【 0 0 5 2 】

ここで、ステンレス鋼（ステント）にコーティングを施すことで、血管との接着強度を大きくすることが可能かどうか確認するため、コーティングを施したステンレス鋼と血管との接着実験を行った。コーティング材料として、(1) DLC (F ドープなし)、(2) CF_4 40% (CH_4 60%) の原料ガスを用いた F-DLC、(3) CF_4 60% (CH_4 40%) の原料ガスを用いた F-DLC、(4) CF_4 80% (CH_4 20%) の原料ガスを用いた F-DLC、(5) TiO_2 の 5 種類を用いた。

【 0 0 5 3 】

振動子の上に PTFE 板を敷き、その上にコーティングを施したステンレス鋼、血管の

50

順番で載せた。コーティングを施したステンレス鋼は、厚み 0.03 mm とし 8 mm × 20 mm の短冊型とした。血管は、8 mm × 20 mm の短冊型とし、コーティングを施したステンレス鋼と血管を 5 mm 重ねて接触させて接着した。セラミックヒータの押付面の大きさは、4 mm × 1 mm とした。前記の通り、この構成においては、PTFE 板と血管との接着は生じていない。

【0054】

接着条件は、振動無付加の場合には、接着温度 230、接着圧力 2.5 MPa、接着時間 120 sec とし、振動付加の場合には、接着温度 230、接着圧力 2.5 MPa、接着時間 120 sec、振動周波数 12 kHz、振動全振幅 2 μm とした。

【0055】

F-DLC (図3における(4))膜のコーティングを施したステンレス製ステントと血管を接着した試験片の引張試験を行なった後、F-DLCコーティングを施したステンレス鋼表面の組織観察を行なった。F-DLC膜のコーティングを施したステンレス鋼表面には、血管と見られる組織が残っており、組織が残っていない面と残っている面の境界の表面を走査型電子顕微鏡 (Scanning Electron Microscope: SEM) で観察した。

【0056】

まず、血管とステンレス鋼 (無コーティング) の接着実験の結果を表3に示す。

【表3】

ヒータ側 試料	振動子側 試料	接着温度 [°C]	接着圧力 [MPa]	接着時間 [sec]	接着強度 [MPa]
SUS	血管	130	10	120	x
SUS	血管	200	10	120	0.21
血管	SUS	200	10	120	0.21

【0057】

血管の上にステンレス鋼 (無コーティング) を載せ、接着圧力 10 MPa、接着時間 120 sec、接着温度 130 とした場合は、接着しなかった。接着圧力 10 MPa、接着時間 120 sec、接着温度 200 の場合は、接着した。このように、上記の接着装置 A を用いることにより、接着時間を 120 sec と従来に比較して大幅に短縮できた。また、試験片の順番を入れ替え、ステンレス鋼 (SUS) の上に血管を載せた場合も接着し、血管の上にステンレス鋼 (SUS) を載せた場合よりも接着強度が大きかった。従って、この接着装置 A においては、接着圧力としては 10 MPa 以上、接着温度としては 200 以上が特に好ましい。

【0058】

次に、コーティング材料による血管のステントへの接着強度の変化を調べた。図3は、各種のコーティング材料 (コーティング材料無しも含む) を用い、ステントの表面にコーティング (コーティング無しも含む) した場合のステントと血管の接着強度を示したもので、各材料につき4回分の実験データを示す。

【0059】

図3において、1は、無コーティングのステントと血管の接着強度、2は CH_4 100% (CF_4 を使用せず) の原料ガスを用いた F を含有しない DLC をコーティングしたステントと血管の接着強度、3は CF_4 40% (CH_4 60%) の原料ガスを用いた F-DLC をコーティングしたステントと血管の接着強度、4は CF_4 80% (CH_4 20%) の原料ガスを用いた F-DLC をコーティングしたステントと血管の接着強度、5は TiO_2 をコーティングしたステントと血管の接着強度をそれぞれ示す。

【0060】

F を含有しない DLC (2) あるいは CF_4 40% (CH_4 60%) 以下の原料ガスを用いた F-DLC (3) をコーティングした場合は、コーティングを施していないステン

10

20

30

40

50

ト(1)よりも接着強度が小さくなり、 CF_4 80% (CH_4 20%)以上の原料ガスを用いたF-DLC(4)をコーティングした場合には、コーティングを施していないステント(1)よりも接着強度が大きい傾向が見られた。また、 TiO_2 (5)コーティングの場合の場合の接着強度も、(4)と同様に大きくなった。

【0061】

更に、DLC、F-DLCに限定してこの接着強度の測定を行った。ここでは、F-DLCを成膜する際の CF_4 濃度を0%、20%、40%、60%、70%、80%とした。血管との接着は、ヒーター予熱温度125℃、振動子予熱温度50℃とし、接着温度120℃、圧力125MPa、振動周波数11.84kHz、振動振幅5μm、接着時間120secで行った。サンプルの数は、各条件で5回以上とした。この場合に得られた接着強度を図4に示す。なお、ここで、接着条件が図3の場合とは等しくないために、接着強度が図3の場合とはわずかに異なる。 CF_4 が0~40%の場合には、無コーティングの場合と比べて接着強度は低下し、 CF_4 が70%以上では無コーティングの場合と比べて接着強度は向上する。

10

【0062】

CF_4 80% (CH_4 20%)以上の原料ガスを用いたF-DLCのコーティングを施したステンレス鋼と血管とを接着し、剥がした後、コーティングを施したステンレス鋼に残った血管を観察した結果のSEM画像写真を図5に示す。図5において、F-DLCコーティングを施したステンレス鋼表面には、血管とみられる組織が残っており、組織が残っていない面と残っている面の組織の境界の表面をSEMで観察した。なお、倍率1000倍で、加速電圧は1kVであった。図5の画像写真に、血管組織15とステンレス鋼16が示されている。この場合、血管組織15が網目状となっている様子がわかった。また、約1μmの太さの繊維があることを確認した。

20

【0063】

この結果より、特にこのコーティングを施したステントと血管との接着が可能であり、かつ血管同士の接着強度よりも強固であることから、例えば、ステントを血管に接着し、ステントのずれを防ぐことが可能である。

【0064】

図3、4の結果より、 CF_4 70%以上(CH_4 30%以下)の原料ガスを用いたF-DLC又は TiO_2 を第1のコーティング膜7aの材料として用いることで、非常に強固な接着を実現できることが明らかである。

30

【0065】

一方で、試料接触部5として、前記のPTFE板の代わりに、Fを含有しないDLCあるいは CF_4 40% (CH_4 60%)以下の原料ガスを用いたF-DLCを用いれば、試料接触部5と血管(生体組織)6とが接着することが抑制される。この場合には、図2において、振動子3表面にステンレス鋼を接続し、この表面をこれらの材料でコーティングすればよい。更に、この部分だけでなく、接着装置Aの内部において、接着作業を行なう際に血管6が接触する可能性のある箇所にこれらの材料をコーティングすることによって、血管6を本来接着するべきステント7以外の箇所に血管6が接着されることを抑制することができる。

40

【0066】

特に、DLC又はFの含有量が低い(CF_4 が40%以下の)F-DLCと、Fの含有量の高い(CF_4 が70%以上の)F-DLCは、同一の材料系であり、同一の成膜装置を用いて形成できるにも関わらず、両者は、生体組織との間の接着性に対しては、逆の特性をもつ。このため、同一の成膜装置を用い、前者を接着装置A側に、後者をステント7側にコーティングすることにより、生体組織とステント7とを、この接着装置Aを用いて特に確実に強固に接着することが可能となる。

【0067】

本発明の一実施例として、生存中の豚の大動脈に一部切り込みを入れ、8mm×20mmの短冊型にカットしたステントを血管内に接着した。接着条件は、接着時間50sec

50

、振動周波数12kHzとした。CF₄80%（CH₄20%）の原料ガスを用いたフッ素（F）を含有するF-DLC膜のコーティングを施したステンレス製ステントを使用した。接着手順は、（1）豚の大動脈の血管を半分に切断冷却する工程、（2）血管内にステントを挿入する工程、（3）血管とステントを接着する工程、及び（4）接着した血管とステントを冷却して組織損傷を抑える工程であった。その結果、上記の接着装置を用いて、血管に損傷を与えずに、ステントを血管に装着することができた。また、約1時間の拍動下において接着したステントと血管が剥がれないことを確認した。

【0068】

上記の例では、接着装置Aに装着されていない他の装置（手段）で前もって第1のコーティング膜7aをステント7上に形成する。このコーティング済みのステント7を接着装置Aにおける支持手段に装着している。しかしながら、これらのコーティング膜を形成するコーティング手段を接着装置内に設けることもできる。この場合は、上記の振動子3やセラミックヒータ4等と離れた箇所において高周波プラズマCVD装置等（DLC、F-DLCの場合）あるいは高周波マグネトロンスパッタ装置等（TiO₂の場合）と同様の機構を設ける。これにより、ステント7の表面に第1のコーティング膜7aを形成した後に、図2の構成で血管5とこのコーティング済みのステント7とを接着すればよい。

【0069】

また、圧力を加える付与手段、振動を加える付与手段、熱を加える付与手段としては、上記の構成以外にも各種の構成のものが適用できる。これによっても、同様の効果を奏することは明らかである。この際、少なくとも圧力、振動、熱のいずれかが加えられること

【0070】

上記の例では、ステンレス製ステントにおける生体組織が接着される側だけに、その接着性を高めるコーティングを施した。しかしながら、このステントにおいても、上記の2種類のコーティングを使い分けて使用することができる。この例が図6に示された構成である。図6で、試料S2を構成する2種類のコーティング材料を上下両表面に施した人工物であるステンレス製ステント22と生体組織である血管21、試料S2であるステント22と血管21を上下に挟持するかん子23の構成図である。図6において、生体組織である血管21は、かん子23に両側から圧力を加えられることによって、人工物であるステント22に接着される。

【0071】

ステント22は、上表面（かん子23側）に、DLC（例えば図3における（2））あるいはF濃度の低いF-DLC（例えば図3における（3））からなる第2のコーティング膜22a、下表面（血管21側）にF濃度の高いF-DLC（例えば図3における（4））からなる第1のコーティング膜22bが形成されている。前記と同様に、第1のコーティング膜22bとして、TiO₂（図3における（5））を用いてもよい。

【0072】

上述の例の場合、血管21が仮にステント22とかん子23（上側）側に入り込んで、その接着強度は低くでき、ステント22と血管21（下側）の接着強度は高くできる。すなわち、ステント22とかん子23側における血管21の接着強度が低いために両者は接着し難く、一方ステント22と血管21の接着強度は高いために両者は強固に接着する。

【0073】

上記の接着装置Aを用いずに、かん子23を用いて血管23とステント22とを接着する場合、この構成でコーティングされたステント22を用いることによって、両者を強固に接着することができる。また、上記の接着装置Aを用いる場合においても、生体組織をステントの一面（第1のコーティング膜22bが形成された面）以外に付着させたくない場合には、ステント22に上記の構成のコーティングを施すことは有効である。

【0074】

また、上記の例では、人工物であるステントの1面において1種類の材料からなるコー

10

20

30

40

50

ティングを施していた。しかしながら、これを2種類以上とすることも可能である。例えば、図6中のステント22の下側の面において、血管21を接着させたい領域とこれを接着させたくない領域とがある場合、前者の領域にはF濃度の高いF-DLC(CF₄が70%以上のF-DLC)からなる第1のコーティング膜22bを形成し、後者の領域には上側の面と同様にF濃度の低いF-DLCあるいはDLC(CF₄が40%以下のF-DLC又はDLC)からなるコーティング膜を形成することも可能である。こうした場合には、特にDLCあるいはF-DLCをこれらのコーティング材料として用いることにより、原料ガスの成分(CF₄/CH₄)の調整を行うだけで、同一のコーティング装置を用いて、これらのコーティング膜の形成を行うことができる。

【0075】

また、上記の例では、人工物であるステントとしてステンレス製のものについて述べたが、ステントのその他の材料として、例えばNiTi合金等も使用することができる。

【0076】

上述したように、血管とステントの接着実験により、血管とステントの接着が可能であり、かつ血管同士の接着強度よりも強固な接着を実現できた。また、ステンレス鋼にフッ素含有率を変更したF-DLC膜のコーティングを施すことで、ステントと血管との接着強度の向上を実現できた。あるいは、フッ素含有率をこれと変えることによって、血管とステントとの接着をさせないことができることも確認された。血管が接着することが好ましくない箇所はこの組成のコーティング膜を形成することにより、この箇所への血管の付着を抑制することができた。

【符号の説明】

【0077】

- A 生体組織と人工物の接着装置
- S 1、S 2 試料
- 1 載置体
- 1 a 突出台
- 2 ロードセル(荷重変換器)
- 3 振動子(ピエゾアクチュエータ)
- 4 セラミックヒータ
- 5 試料接触部
- 6、2 1 血管(生体組織)
- 7、2 2 ステント
- 7 a、2 2 b ... 第1のコーティング膜
- 8 セラミックヒータコントローラ
- 9 ピエゾアクチュエータ(振動子)ドライバ
- 1 0 静電容量型変位計(静電容量型ギャップ検出器)
- 1 1 オシロスコープ
- 1 2 サーモグラフィ
- 1 3 AD変換器
- 1 4 パーソナルコンピュータ
- 1 5 血管組織
- 1 6 ステンレス鋼
- 2 2 a 第2のコーティング膜
- 2 3 かん子

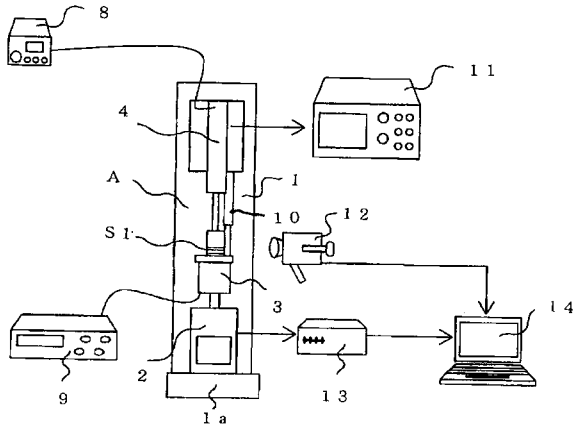
10

20

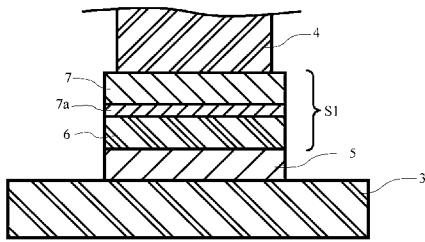
30

40

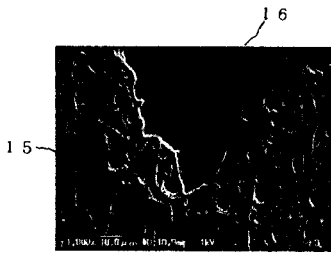
【図1】



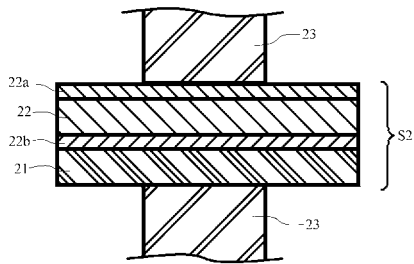
【図2】



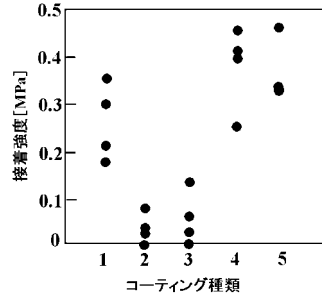
【図5】



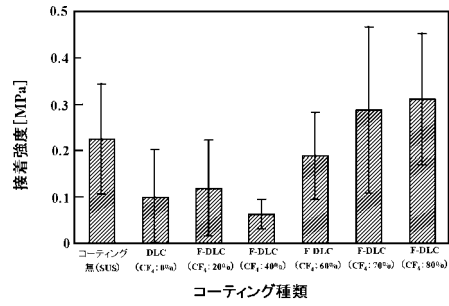
【図6】



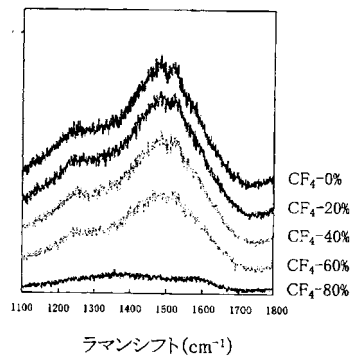
【図3】



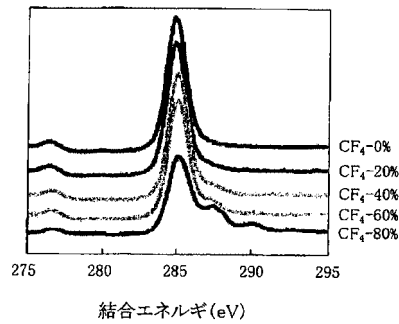
【図4】



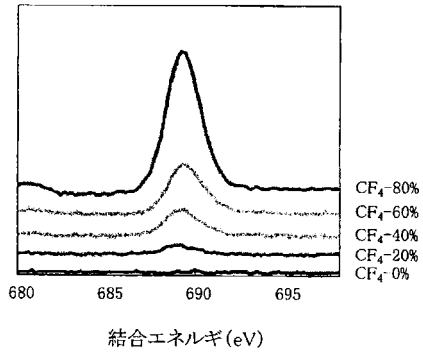
【図7】



【図8】



【図 9】



フロントページの続き

- (72)発明者 尾関 和秀
茨城県日立市中成沢町四丁目1番1号 国立大学法人茨城大学工学部内
- (72)発明者 岸田 晶夫
東京都文京区湯島1-5-45 国立大学法人東京医科歯科大学内
- (72)発明者 加藤 綾子
埼玉県川越市仙波町2-15-1-206

審査官 土田 嘉一

- (56)参考文献 特開2001-029447(JP,A)
特開平08-337874(JP,A)
特開2001-238962(JP,A)
特開2007-229270(JP,A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
- | | |
|------|-------|
| A61F | 2/82 |
| A61F | 2/06 |
| A61L | 31/00 |