

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11)特許番号

特許第3416729号
(P3416729)

(45)発行日 平成15年6月16日(2003.6.16)

(24)登録日 平成15年4月11日(2003.4.11)

(51)Int.Cl.⁷

A 6 1 B 17/12

識別記号

F I

A 6 1 B 17/12

請求項の数11(全 6 頁)

(21)出願番号 特願2000-123511(P2000-123511)
(22)出願日 平成12年4月25日(2000.4.25)
(65)公開番号 特開2001-299769(P2001-299769A)
(43)公開日 平成13年10月30日(2001.10.30)
審査請求日 平成12年4月25日(2000.4.25)

(73)特許権者 391012442
京都大学長
京都府京都市左京区吉田本町36の1番地
(72)発明者 岩田 博夫
大阪府三島郡島本町若山台1-5-8-203
(74)代理人 100059258
弁理士 杉村 暁秀 (外2名)

審査官 土田 嘉一

(56)参考文献 特開 平11-76249 (J P, A)
特開 平7-155331 (J P, A)
特表 平8-509899 (J P, A)
国際公開99/005977 (WO, A 1)
国際公開97/049434 (WO, A 1)
国際公開00/012147 (WO, A 1)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 血管内手術に用いる器質化を促進するコイル、およびこのコイルを血管内に留置するための留置装置

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】 血管内手術の際に血管内に留置するためのコイルであって、金属製のコイル本体と、このコイル本体の表面に解離性極性基を介して固定化された細胞増殖因子または細胞増殖因子の遺伝子を含むベクターとを備えていることを特徴とする、コイル。

【請求項2】 前記コイル本体の表面に設けられた、塩基性または酸性の解離性極性基を有する物質の膜を備えており、この膜の表面に前記細胞増殖因子または前記ベクターが前記解離性極性基とのイオン間相互作用によって固定化されていることを特徴とする、請求項1記載のコイル。

【請求項3】 前記コイル本体の表面に設けられた、塩基性または酸性の解離性極性基を有する物質の膜と、この膜に対してイオン相互作用により固定化され、前記膜

と反対の荷電を持つ酸性基または塩基性基を有する高分子化合物とを備えており、前記細胞増殖因子または前記ベクターが前記高分子化合物に対してイオン間相互作用、アフィニティー相互作用または水素結合によって固定化されていることを特徴とする、請求項1記載のコイル。

【請求項4】 前記膜が、一方の端部にチオール基を有し、他方の端部に前記解離性極性基を有する鎖状炭化水素化合物の自己組織化膜からなることを特徴とする、請求項2または3記載のコイル。

【請求項5】 前記コイル本体の表面に金膜が形成されていることを特徴とする、請求項4記載のコイル。

【請求項6】 前記膜がシランカップリング処理によって形成された膜であることを特徴とする、請求項2または3記載のコイル。

【請求項7】 前記コイル本体の表面に酸化被膜が存在することを特徴とする、請求項6記載のコイル。

【請求項8】 前記酸性基を有する高分子化合物と、前記塩基性基を有する高分子化合物とが前記膜上に交互に積層されていることを特徴とする、請求項3-7のいずれか一つの請求項に記載のコイル。

【請求項9】 前記高分子化合物が、プロテオグリカンおよびグリコサミノグリカンからなる群より選ばれていることを特徴とする、請求項3-8のいずれか一つの請求項に記載のコイル。

【請求項10】 前記グリコサミノグリカンが、ヘパリンおよびヘパラン硫酸からなる群より選ばれていることを特徴とする、請求項9記載のコイル。

【請求項11】 血管内手術の際に血管内にコイルを留置するための留置装置であって、血管内に収容されるべきガイドワイヤーと、ガイドワイヤーの先端に接続されているコイルと、前記コイルを血管内に固定した後に前記コイルの前記ガイドワイヤーからの離脱を可能とするための離脱機構とを備えており、前記コイルが請求項1-10のいずれか一つの請求項に記載のコイルであり、前記離脱機構が通電により行なわれることを特徴とする、留置装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、血管内治療に用いるコイルに関する。

【0002】

【従来の技術】カテーテルと塞栓材料を用いた血管内治療において、動脈瘤、動静脈奇形や動静脈瘻等の血管障害や腫瘍への栄養動脈の塞栓治療が行われてきた。種々の塞栓材が使用されてきたが、コイルはその安全性と簡便性から近年多用されるようになってきた。この場合には、カテーテル先端を処置部位近傍へと導き、この先端からコイルを処置部に注入し、または、先端にコイルを有するガイドワイヤーをこのカテーテルを通じて処置部に挿入し、コイル部を離脱させて処置部に留置する。コイル自体とコイル上に形成された血栓により、処置部への血流が遮断され、治療が行われる。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本治療法の有効性と安全性は明らかであるが、ここ数年、急速にコイルが適用された症例が増加するとともに、その限界が徐々にではあるが明らかになってきた。例えば、動脈瘤の治療では、瘤内への血液の流れ込みを防止するために、瘤内へ留置するコイルの体積分率を30%以上とすることを目標にしていた。当初は、30%以上の体積分率でコイルを留置すると、瘤内で血栓が形成され、さらに線維芽細胞および血管内皮細胞が増殖し、動脈瘤内で血栓が器質化され、さらに動脈瘤の入り口が内皮細胞で覆われ、治療するものと期待されていた。しかし、動物実験モデル

や剖検例の処置部を観察すると、コイル留置後、長期経過した後もコイルの周囲は器質化されず、特に動脈瘤の開口部ではコイルが直接に血流に接している状態であった。このような状態では、コイルに時として形成される血栓が剥離し、これにより血管が閉塞されて脳梗塞を引き起こす可能性を無視できない。また、瘤内へ流入する血流により瘤が破裂する危険性も無視できない。このため、器質化を促進するコイルの開発が望まれる。

【0004】器質化を促進するコイルとしては、イオン注入を行った白金コイル、さらにイオン注入を行った白金コイルの上にコラーゲンタンパクを吸着させたコイルが開発されており、動物実験では効果があると発表されてきた[(Y. Murayama, Y. Suzuki, F. Vinuela, et al. (Development of a Biologically active Guglielmi Detachable Coil for the Treatment of Cerebral Aneurysms. Part I: InVitro Study), AJNR Am J. Neuroradiol, 20, 1986 - 1991 (1999): Y. Murayama, F. Vinuela, Y. Suzuki, (Development of a Biologically active Guglielmi Detachable Coil for the Treatment of Cerebral Aneurysms. Part II: An Experimental Study in a Swine Aneurysm Model, AJNR Am J. Neuroradiol, 20, 1992 - 1999 (1999))]。しかし、これはコイルの表面への細胞の接着を向上させたものでしかなく、積極的に器質化を促進していない。このため、その効果には限界がある。さらにイオン注入が高額であるため、現在まで普及していない。

【0005】本発明の課題は、血管内手術の際に血管内に留置するためのコイルであって、コイルの周囲における器質化を促進できるようなコイルを提供することである。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明は、血管内手術の際に血管内に留置するためのコイルであって、金属製のコイル本体と、このコイル本体の表面に固定化された細胞増殖因子または細胞増殖因子の遺伝子を含むベクターとを備えていることを特徴とする、コイルに係るものである。

【0007】本発明者は、コイル表面に細胞の増殖を促進する細胞増殖因子または細胞増殖因子の遺伝子を含むベクターを担持させ、コイルを処置部に留置した後、コイルより細胞増殖因子を徐々に放出させ、あるいは細胞増殖因子の遺伝子を含むベクターを周囲の細胞へと感染させることで、処置部で細胞の増殖を促進し、さらに器質化を促進できることを見だし、本発明を完成させた。このようなコイルは、臨床例が増えるに従って限界が明らかになってきた血管内留置用コイルの限界を解決するものであるため、全世界的に医療器具メーカーにおいて利用される蓋然性が非常に高く、産業上の利点は極めて大きい。

【0008】本コイルは、好ましくは血管障害部位に留

置するものである。本発明のコイルを血管内、特に血管傷害部位に留置することで、コイルの周囲の器質化を促進できる。血管障害部位とは、例えば動脈瘤、動静脈奇形、動静脈瘻等である。また、腫瘍への栄養動脈の塞栓治療にも有用である。

【0009】図1は、本発明のコイルを血管7の動脈瘤8内に留置した状態を示す模式図である。このコイル1を留置することで、動脈瘤8内に線維芽細胞9を増殖させて動脈瘤8内を器質化でき、さらに動脈瘤8の開口部を血管内皮細胞10で覆うことができることがわかった。この結果、血栓の飛散、動脈瘤の破裂を効果的に防止できる。

【0010】本発明において細胞増殖因子またはベクターをコイル本体表面に固定化するためには、好ましくは、例えば図2(b)に示すように、塩基性または酸性基の解離性極性基4を有する物質3の膜をコイル本体2の表面2aに形成し、この膜の表面に細胞増殖因子5を、解離性極性基4とのイオン間相互作用によって固定化し、コイル1を得る。図2(b)の例では、細胞増殖因子5が負に帯電している場合には、塩基性の解離性極性基を有する化合物を使用する必要がある。

【0011】本発明の他の実施形態においては、図2(a)、(c)に示すように、コイル本体2の表面2aに、塩基性または酸性の解離性極性基4を有する物質3の膜を設ける。そして、解離性極性基と反対の荷電の酸性基または塩基性基を有する高分子化合物6を膜上にイオン間相互作用によって固定化する。従って、膜の解離性極性基4が正に帯電している場合、つまり塩基性基である場合には、高分子化合物6は負に帯電しており、つまり酸性基を有している必要がある。膜の解離性極性基4が負に帯電している場合、つまり酸性基である場合には、高分子化合物6は正に帯電しており、つまり塩基性基を有している必要がある。次いで、細胞増殖因子5を高分子化合物6に対してイオン相互作用、水素結合またはアフィニティー相互作用によって固定化する。

【0012】膜を構成する物質3は限定されないが、一方の端部にチオール基を有し、他方の端部に解離性極性基を有する鎖状炭化水素化合物であることが好ましく、この鎖状炭化水素が自己組織化能を有することが更に好ましい。炭化水素化合物はアルキル化合物またはオレフィン化合物が好ましく、アルキル化合物が更に好ましい。炭化水素化合物は分枝状でも直鎖状でも良いが、自己組織化のし易さから直鎖状であることが特に好ましい。

【0013】物質3の解離性極性基4は、酸性基または塩基性基である。この塩基性基としては、1級アミノ基、2級アミノ基、3級アミノ基、4級アミノ基が好ましい。この酸性基としては、カルボキシル基、スルホン酸基、硫酸エステル基が好ましい。

【0014】物質3が炭化水素化合物からなる場合に

は、炭化水素化合物、特に解離性極性基置換されたアルカンチオール中の炭素鎖(CH₂基)の個数は1-30個が好ましく、5-20個が更に好ましい。

【0015】物質3にチオール基を設ける場合には、コイル本体2の表面に金膜を形成することが特に好ましい。金膜は、蒸着法、スパッタリング法、化学的気相成長法などによって形成できる。金膜の厚さは5-100nmとすることが好ましい。この場合には、コイル本体の材質は白金または白金の合金であることが、その生体適合性のため、好ましい。ただし、白金それ自体は表面処理をするのが困難であるため、白金の表面に金膜を設けることが好ましい。白金と合金化される金属としては、タングステン、イリジウムが挙げられる。

【0016】また、膜3はシランカップリング処理によって形成された膜であってもよい。これは、特にコイル本体の表面に酸化被膜が存在する場合に適合している。コイル本体の表面に酸化被膜が存在するものとしては、例えばニチノール合金製コイルがある。こうした場合には、一方の端部に解離性極性基(酸性基または塩基性基)を有するシランカップリング剤をコイル本体の表面に付着させる。こうした塩基性基としては、1級アミノ基、2級アミノ基、3級アミノ基、4級アミノ基がある。シランカップリング剤としては、-アミノプロピルトリエトキシシランやN-(アミノ)-アミノプロピルトリメトキシシラン、シラン オクタデシルジメチル(3-(トリメトキシシリル)プロピル)アンモニウムクロライドが好ましい。この表面に直接イオン間相互作用にて細胞増殖因子を吸着させることができる。

【0017】図2(c)に示すように、解離性極性基を有する高分子化合物6を更に固定化することによって、細胞増殖因子の担持量を著しく増加させることができる。例えば図2(c)に示すように、物質3の解離性極性基4が塩基性基である(正に帯電している)場合には、酸性基を有する高分子化合物6(負に帯電する)を吸着させる。一方、物質3の解離性極性基4が酸性基である(負に帯電している)場合には、塩基性基を有する高分子化合物6(正に帯電する)を吸着させる。

【0018】さらに、酸性基を有する高分子化合物と塩基性基を有する高分子化合物とを交互に繰り返して吸着させることによって、コイル表面に更に多量の官能基を導入できる。高分子化合物でコーティングされた表面へと細胞増殖因子5をイオン吸着、水素結合またはアフィニティー吸着させ、担持させる。

【0019】本発明によれば、表面を塩基性基または酸性基を有する処理剤、または、この表面をさらに長鎖高分子を積層することで、表面が有する基を塩基性基か酸性基のいずれかが主体となるようにでき、正または負に荷電している細胞増殖因子をイオン間相互作用で担持できるコイルを作製できる。天然高分子を用いることで、こ

れにアフィニティーを有する細胞増殖因子を担持できる。

【0020】また、細胞増殖因子とアフィニティー相互作用部位を有する高分子の長さ、密度等を適宜選択することで、粒径の大きな細胞増殖因子の分子集合体や、細胞増殖因子またはベクターの封入されたマイクロカプセルを、電荷の正負にかかわらず担持できる。こうした分子集合体やマイクロカプセルは通常は担持が困難なものである。さらに、高濃度で持続して局所に細胞増殖因子を投与することが出来る。

【0021】酸性基を有する高分子化合物としては、合成高分子であるアクリル酸、メタクリル酸、ポリマレイン酸、ポリスチレンスルホン酸、ポリビニルスルホン酸エステル、側鎖に燐酸基を有する高分子、グルタミン酸それらの共重合体、半合成高分子であるカルボキシメチルセルロース、セルロース硫酸エステル、天然高分子であるアルギン酸、コンドロイチン硫酸、ヘパラン硫酸、デルマトン硫酸、ケラタン硫酸、ヒアルロン酸、ヘパリンなどが挙げられる。また、これらの材料を2種以上組み合わせたものであってもよい。

【0022】塩基性基を有する高分子化合物としては、合成高分子であるポリアリルアミン、ポリエチレンジアミン、ポリリジン、2-ジエチルアミノメチルメタアクリル酸エステル、N-3-N,N-ジメチルアミノプロピルアクリルアミド、ポリブレン、半合成高分子であるジエチルアミノエチルデキストラン、天然高分子であるキソサン、プロタミンを例示できる。また、これらの材料を2種以上組み合わせたものであってもよい。

【0023】細胞増殖因子は、目的とする部位における細胞を増殖させる能力があれば良い。このため、目的とする留置箇所によって、必要とされる細胞増殖因子の種類を選択することができるので、細胞増殖因子の種類には制限はない。例えば、塩基性線維芽細胞増殖因子、酸性線維芽細胞増殖因子、血管内皮細胞増殖因子、肝細胞増殖因子、血小板由来増殖因子などの各種増殖因子が挙げられる。また、これらの細胞増殖因子の遺伝子を含むベクターとしては、プラスミドやウイルスベクターが挙げられる。また、細胞増殖因子およびベクターの中から2種以上組み合わせたものであってもよい。

【0024】細胞増殖因子の固定化はコイル本体の表面の一部にのみ設けられてもよいが、好ましくはコイル全面に設けられる。

【0025】高分子化合物の分子量は担持すべき生理活性の種類等によって適宜調節することができるが、好ましくは500 - 100,000,000、特に好ましくは10,000 - 10,000,000であることが好適である。また、コイル表面に積層した高分子化合物の量は、担持すべき生理活性の種類等によって適宜調節することができる。高分子化合物の素材や分子量等にもよるが、好ましくは0.1 - 1000 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 特に好ましくは1 - 200 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ であること

が好適である。

【0026】表面処理を行ったコイルに細胞増殖因子またはベクターを担持させるには、細胞増殖因子またはベクターの水溶液に、細胞増殖因子またはベクターとは逆に荷電した表面を有するコイルを漬け、細胞増殖因子またはベクターをコイル表面にイオン吸着させる。または、細胞増殖因子の水溶液に、細胞増殖因子とアフィニティー相互作用する高分子化合物が担持されたコイルを漬け、細胞増殖因子をコイル表面にアフィニティー吸着させる。

【0027】細胞増殖因子またはベクターの水溶液のpHは、コイル表面の官能基と細胞増殖因子により適宜調節するが、好ましくは2 - 11、特に好ましくは4 - 11とする。また、コイルには複数の種類の細胞増殖因子を担持させてもよい。さらにコイルの表面の一部には負に荷電する高分子、その他の部分には正に荷電する高分子を設け、正に荷電した細胞増殖因子と、負に荷電した細胞増殖因子とを1つのコイルに担持させることも出来る。

【0028】

【実施例】(実施例1)素線径50 μm の白金-タングステン(8%)合金線を巻回させ、直径250 μm の白金コイルを得た。この白金コイルに、日立社製イオンコーターを用いて30 μm の金を蒸着した。この金蒸着コイルを、11-メルカプトウンデカン酸を0.001mole/dlを含む窒素置換エタノール溶液に24時間漬け、コイル表面に11-メルカプトウンデカン酸の自己組織化膜を形成させた。この処理によりコイル表面には多数のカルボキシル基が導入される。このコイルを、pH10のポリエチレンジアミン2%水溶液とpH7のヘパリン2%水溶液とに交互にそれぞれ3回づつ漬けることで、コイル表面にポリエチレンジアミン-ヘパリンのポリイオンコンプレックスを積層させた。最終の浸漬はヘパリン溶液で行うことで、コイル最表層はヘパリンで覆われる。最表層がヘパリンでコーティングされたコイルを、塩基性線維芽細胞増殖因子を50 μg を含む1ml溶液に1時間浸漬することで、塩基性線維芽細胞増殖因子を担持させた。

【0029】塩基性線維芽細胞増殖因子を担持させたコイルを、ddYマウスの皮下に埋め込み、埋め込み後4日、7日と14日目に、皮下からコイルとその周囲の組織を取り出した。組織からコイルを除去後、組織の薄片を作製し、ヘマトキシリン-エオジン染色を行い光学顕微鏡にて組織像の観察を行った。コイルの存在した部位の周囲の組織には、多数の新生血管が見られ、また、線維芽細胞の増殖も見られた。この現象は、コイルから徐放された塩基性線維芽細胞増殖因子による。

【0030】(比較例1)素線径50 μm の白金-タングステン(8%)合金線を巻回し、直径250 μm のコイルを得た。この未処理白金コイルをddYマウスの皮下に埋め込み、埋め込み後4日、7日と14日目に、皮下からコイルとその周囲の組織を取り出した。組織からコイルを

除去後、組織の薄切片を作製し、ヘマトキシリン-エオジン染色を行い光学顕微鏡にて組織像の観察を行った。コイルの存在した部位の周囲の組織には、若干の結合組織の形成は見られたものの、その程度は極めて軽微であった。

【0031】(実施例2)素線径50 μ mのニチノール合金線を巻回し、直径250 μ mのニチノールコイルをえた。このコイルを、N - - (アミノ) - - アミノプロピルトリメトキシシランを1%を含むヘキサン溶液に1時間漬け、さらに60Cで加熱乾燥することでシランカップリング処理を行った。この処理により、コイル本体の表面には多数のアミノ基が導入される。このコイルを、pH7のヘパリン2%水溶液とpH10のポリエチレンジアミン2%水溶液に交互に浸漬した。ただし、ヘパリン2%水溶液には3回浸漬し、ポリエチレンジアミン2%水溶液には2回浸漬した。これによって、コイル表面にヘパリン-ポリエチレンジアミンポリイオンコンプレックスを担持させた。最終の浸漬はヘパリン溶液で行うことで、コイル最表面はヘパリンで覆われる。最表面がヘパリンでコーティングされたコイルを、塩基性線維芽細胞増殖因子を50 μ gを含む1ml溶液に1時間浸漬することで、塩基性線維芽細胞増殖因子を担持させた。

【0032】塩基性線維芽細胞増殖因子を担持させたコイルを、ddYマウスの皮下に埋め込み、埋め込み後4日、7日と14日目に、皮下からコイルとその周囲の組織を取り出した。組織からコイルを除去後、組織の薄切片を作製し、ヘマトキシリン-エオジン染色を行い光学顕微鏡にて組織像の観察を行った。コイルの存在した部位の周囲の組織には、多数の新生血管が見られ、また、線維芽細胞の増殖も見られた。この現象は、コイルから徐放された塩基性線維芽細胞増殖因子による。

【0033】(比較例2)素線径50 μ mのニチノール合金線を巻回し、直径250 μ mのニチノールコイルをddYマウスの皮下に埋め込み、埋め込み後4日、7日と14日目に、皮下からコイルとその周囲の組織を取り出した。組織からコイルを除去後、組織の薄切片を作製し、ヘマトキシリン-エオジン染色を行い、光学顕微鏡にて組織像の観察を行った。コイルの存在した部位の周囲の組織には、若干の結合組織の形成は見られたものの、その程度は極めて軽微であった。

【0034】(実施例3)ガイドワイヤー先端に離脱機構を介して接続された白金コイル(カネカメディックス

社製「EDコイル」)を実施例1の方法に準じて処理し、線維芽細胞増殖因子を担持させた。このコイルを雑種成犬の総頸動総頸動脈まで挿入し、このカテーテルを通じてマイクロカテーテルの先端を動脈瘤内へ導いた。さらに、マイクロカテーテル内へ白金コイルを先端に有するガイドワイヤーを挿入し、先端白金コイルを動脈瘤内へ導いた。白金コイルが動脈瘤内に収まったことを確認後、ガイドワイヤーに通電して白金コイルをガイドワイヤーから離脱させ、動脈瘤内に白金コイルを留置した。動脈瘤内のコイル充填率が30%を越えるまでこの操作を繰り返した。

【0035】カテーテルとガイドワイヤーを抜去後、犬を通常の条件下で1ヶ月間飼育した。その後、動脈瘤モデル部位を犬から摘出し、動脈瘤を血管の内側から肉眼的に見たところ、動脈瘤開口部は光沢のある組織で塞がれていた。

【0036】(比較例2)カネカメディックス社製EDコイルをそのまま用いる以外は実施例3と同様の操作を行った。1ヶ月後に動脈瘤開口部を観察したところ、開口部には組織は存在せず金属光沢のある白金コイルが観察された。

【0037】

【発明の効果】以上述べたように、本発明によれば、血管内手術の際に血管内に留置するためのコイルであって、コイルの周囲における器質化を促進できる。

【図面の簡単な説明】

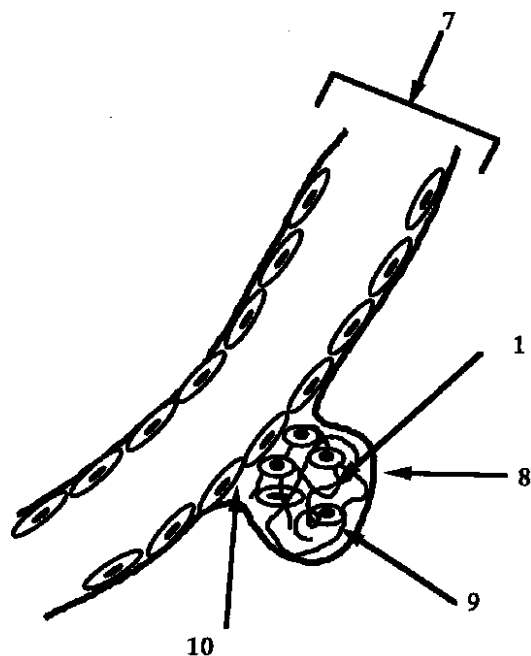
【図1】コイルを血管内の動脈瘤内に留置した状態を示す模式図である。

【図2】(a)はコイル1の正面図である。(b)は、コイル本体2の表面2aに、解離性極性基4を有する物質からなる膜3および細胞増殖因子またはベクター5が吸着されている状態を示す。(c)は、コイル本体2の表面2aに、解離性極性基4を有する物質からなる膜3、高分子化合物6および細胞増殖因子またはベクター5が吸着されている状態を示す。

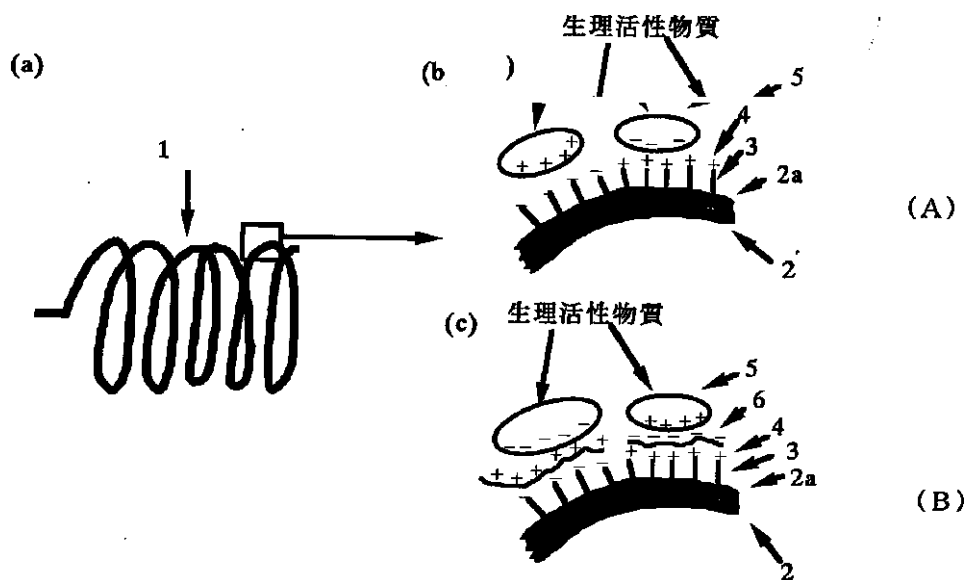
【符号の説明】

1	コイル	2	コイル本体	2a	コイル本体2の表面
		3	解離性極性基4を有する物質	4	解離性極性基
5	細胞増殖因子またはベクター	6	解離性極性基を有する高分子化合物	7	動脈
	動脈瘤	9	線維芽細胞	10	血管内皮細胞

【図1】



【図2】



フロントページの続き

(58)調査した分野(Int.Cl.7, D B名)

A61B 17/12

A61B 17/00 320