

人工血管

獨協医科大学埼玉医療センター心臓血管外科

鳥飼 慶

Kei TORIKAI



1. はじめに

人体臓器の機能の一部または全部を代行する医療装置である人工臓器は、患者が通常の生活に復帰できるように、様々な機能を補助し代行する役割を有する。人工血管は、動脈や静脈の代わりに血流を保つ人工臓器の1つとして心臓血管外科の領域で多く使用されている。本稿では、人工血管のこれまでの歴史と、実際の臨床の場での展開について述べる。

2. 人工血管の歩み

人工血管のコンセプトは古くから存在し、様々な素材を用いて人工血管に関する研究が行われた。ヒトへの臨床応用としては、homograftを使用した同種血管移植が先行して行われ、1952年にVoorheesらによって合成繊維性(ポリビニルアルコール繊維)の人工血管を用いた動物実験の成功が報告された¹⁾。また、1954年にDeBakeyにより合成繊維ポリエステル「Dacron」(デュボン社)のヒトへの移植が成功したことが報告されてより、合成高分子材料製の血管が人工血管の主流となっていった²⁾。一方で、1970年代初めからポリテトラフルオロエチレン(PTFE)製の「テフロン」(デュボン社)を素材とした人工血管が登場し、主に小口径から中口径の人工血管の開発が進むことになった³⁾。

人工血管の用途は、成人では動脈瘤や解離、血管の狭窄や損傷に対して、病変の存在する血管の置換や、バイパスを目的とする。動脈の代替物として、高圧系での使用がほ

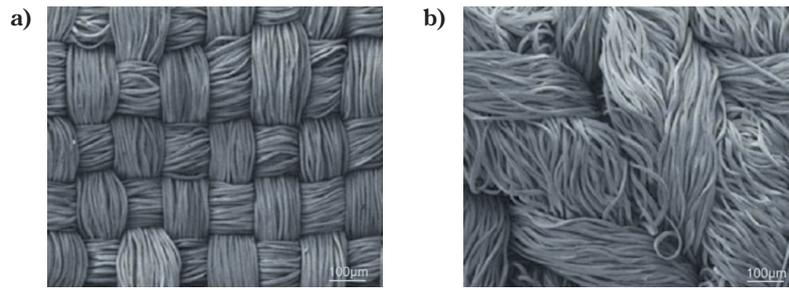
とんどである。一方、小児では主にシャントあるいは血行再建のために使用される。実際に臨床の場面で使用される状況および環境から、人工血管に求められる要件として、①生体適合性、②長期耐久性、③操作性・ハンドリング、④血液漏れの程度(porosity)、⑤感染抵抗性、⑥抗血栓性、⑦成長の可能性(growth potential)、⑧size variation、⑨保存のしやすさ等が挙げられる。合成高分子材料の人工血管に関しては、前述の要件を満たすべく研究・開発が漸次進められ、臨床応用でも満足のいく使用成績が得られたことから人工血管の主流となっていった。現在では、ポリエステルおよびPTFEの2つが材料として使われている。

ポリエステル製人工血管の構造には織り(woven)と編み(knitted)がある。Wovenではporosityは低く、血液漏出が少なく耐拡張性が高い反面、ハンドリングはやや悪く、針穴が大きい、ほつれやすいといった特徴を有する。またporosityの低さは、生体内移植後に自己組織が人工血管内の構造に入り込みにくいことを意味し、生体適合性の点では劣るとされる。一方、knittedはwovenと逆の性能を有しており、構造的にporosityは高いことから、ハンドリング性能は向上し、ほつれにくく、生体適合性がより高い反面、血液漏出は多く、耐拡張性は低いとされる^{4),5)}(図1)。Knitted graftについては、開発当初の製品では遠隔期に拡張や破損、また遮断に伴う損傷の報告もされているので注意が必要である⁶⁾。

ポリエステル製人工血管では、その構造いかんにかかわらずporosityを原因とする人工血管本体からの血液漏出が問題であった。高圧系での使用が多く、低体温下での長時間手術、解離等の病態から術中に血液凝固能異常に陥る場面も少なくなく、人工血管からの血液漏出を防ぐことは臨床成績の向上のためにも不可欠であった。1990年代初めまでは患者の血液にあらかじめ浸し、人工血管の構造内で

■ 著者連絡先

獨協医科大学埼玉医療センター心臓血管外科
(〒343-8555 埼玉県越谷市南越谷2-1-50)
E-mail. ktorikai@dokkyomed.ac.jp



c)

	Porosity	ハンドリング	針穴	ほつれ	耐拡張性	生体適合性
Woven	低い	不良	大きい	ほつれやすい	高い	低い
Knitted	高い	良好	小さい	ほつれ難い	低い	高い

図1 ポリエステル製人工血管の構造 (a・bは文献4より引用, cは文献5を一部改変)
a) : Woven (織り), b) : Knitted (編み), c) : Wovenとknittedの特徴

血液凝固状態を作り、血液漏出を軽減させる手法 (pre-clotting) が術中に行われていたが、その後、生体由来のコラーゲンやゼラチンで表面が覆われたシールドグラフトが登場し、pre-clottingなしで血液漏出を抑えることが可能となった。しかし、当初はシールドのために使用された各種生体材料や薬剤に対する免疫反応が原因で、術後に発熱や局所の浸出液貯留 (seroma) を合併する症例に少なからず遭遇した⁷⁾。その後、シールドの成分や量を調整することで改良が進み、合併症の発生率は減少した。また、knitted graftの中間層に高分子化合物 (エラストマー樹脂) を挟み込んだ3層構造のTriplex (TERUMO社) は、生体由来の材料を使用しない人工血管として開発された⁸⁾ (図2)。国内で多施設臨床試験が行われ、術後の炎症反応の遷延や再燃は認めず、安全性が確認された。

一方、PTFEはポリマーを伸ばした形状 (expanded PTFE, ePTFE) で使用され、機械的強度は高いが、柔軟性に富んでいる。また、多孔質であり生体適合性を有するが、孔の性状から体液は通過するものの細胞は通過させないという特徴をもつ。ePTFEは臨床においては末梢血管やシャント等、小～中口径人工血管として使用されることが多く、四肢の屈曲部位でも使用されることから、人工血管の物理的圧迫による閉塞を防ぐため、一部のモデルでは人工血管の構造内にリングのサポートが組み込まれ、内腔保持力を確保している。

細径の人工血管においては長期の開存性が臨床的に大きな問題となるが、抗血栓性を高めるために新規技術を導入した人工血管が開発された⁹⁾。PROPATEN Vascular Graft

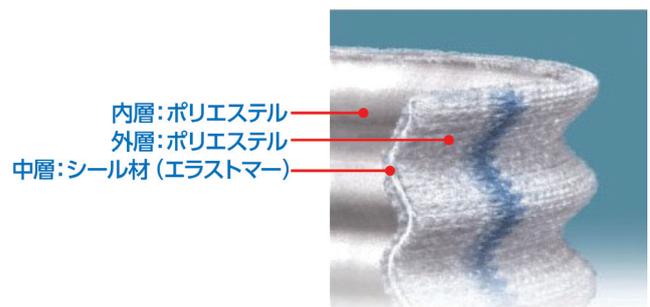


図2 Triplex人工血管の3層構造 (TERUMO社ホームページより引用)

(GORE社) では、ヘパリン分枝が抗凝固活性を保持しながらエンドポイント共有結合メカニズムによりグラフトの表面に結合している。ヘパリン活性は術後しばらく維持され、開存性の向上に寄与することが期待されている¹⁰⁾。

3. 人工血管の臨床使用

1) 人工血管

実際の臨床での使用場面を想定して、様々なタイプの人工血管が開発・製品化されている。胸部大動脈用には従来からの直管に加えて1分枝管、弓部置換用の4分枝管があったが、大動脈基部置換用のValsalvaグラフトや、部分弓部置換用の3分枝管、elephant trunkと一体となっている4分枝管、二次的胸部ステントグラフト内挿術 (TEVAR) を想定し3分枝管が縫着されたグラフト、debranching TEVAR時の頸部分枝バイパスを想定した3分枝管、等が既に製品化されている。胸腹部大動脈用には腹部分枝の再建が可能

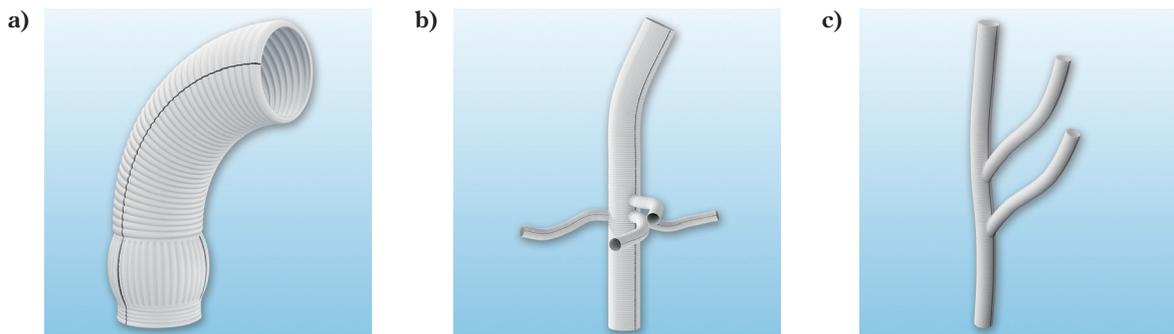


図3 用途に合わせた人工血管 (TERUMO社ホームページより引用)

a) : Gelweave Valsalva graft : 基部置換用, b) : Gelweave Coselli graft : 胸腹部置換用, c) : Gelweave 3分枝管 : 頸部分枝バイパス用

なCoselliグラフトがある(図3)。また、腹部大動脈用には直管に加えて、Y字管、内外それぞれで腸骨動脈を再建するための3分枝管および4分枝管がある。分枝付き人工血管では、血行再建や送血、空気抜きのために分枝が使用され、それぞれ行いやすい位置に適切な太さの分枝を配置するようにデザインされ、グラフト本体に縫着されている。このことは、出血量の減少、手術時間の短縮につながり、臨床成績の向上に大きく寄与している。

末梢血管においては、直管の他、前述のリング付きおよびヘパリン結合型がある。また、腋窩動脈-両側大腿動脈バイパスあるいは右腋窩動脈-左腋窩動脈/左総頸動脈バイパス用にT字管が開発されている。

人工血管置換ないしバイパス手術に関連する出血の問題としては、血管のporosityに起因する血液漏れの他に、吻合部からの出血や運針による針孔からの出血がある。これら外科的な出血に対しては、吻合法の改良に加え、生体糊やその他の止血用医療材料の使用により出血のコントロールが可能となってきている¹¹⁾。

2) スtentグラフト

stentグラフトは人工血管部分と拡張力を有するstent部分から成り、広義では人工血管の一種である。その詳細については省略するが、留置方法としては経カテーテル的と外科的の2つがある。

2024年の時点において国内で承認され使用可能なのは、TEVARデバイスとしてCTAG(日本ゴア社)、Valiant(Medtronic社)、Zenith Alpha・Zenith Dissection(Cook Japan社)、Najuta(SBカワスミ社)、Relay Plus・RelayPro(TERUMO社)である。EVARデバイスとしてExcluder(日本ゴア社)、Endurant(Medtronic社)、AFX2・Alto(日本ライフライン社)、TREQ(TERUMO社)、Aorfix(メディコスヒラタ社)がある。CTAG、Najuta、Excluder、AFX2、Altoのグラフト部分はePTFE製で、残りのデバイスはポリエス

テル製となっている。Excluderには内腸骨動脈を再建可能なIliac branch endoprosthesis(IBE)があり既に使用されているが、胸部大動脈領域でも分枝付きstentグラフトの承認が待たれるところである¹²⁾。

外科的stentグラフトはfrozen elephant trunk(FET)とも呼ばれ、開胸での大動脈手術の際に直視下あるいはワイヤガイド下に大動脈末梢側に留置される。末梢側吻合のレベルを浅い位置に変更できることに加え、stentグラフトの留置により血管置換の範囲を遠位側まで伸ばせる効果があり、近年多用されている¹³⁾。国内ではFROZENIX(日本ライフライン社)の使用が可能で、長さ・太さとも種々のバリエーションを揃えているが、最近FETと弓部置換用4分枝管の一体型が製品化された(図4)。TERUMO社のThoraflex Hybridと日本ライフライン社のFROZENIX 4 Branchedで、いずれもシンプルな手術手技を目指して開発されたもので、手術成績のさらなる改善に寄与する可能性が示唆されている。

3) パッチ

人工血管の素材は、長期耐久性や生体適合性の高さから医療用パッチとしても活用されており、心血管の欠損部位の修復や組織の被覆の場面で使用されている。

4. その他の人工血管

1) 生体材料由来人工血管

同種(homograft)ないし異種(xenograft)の血管に生化学的あるいは物理的な処理を施し、抗原性を減じ作製する。Homograftは国内でも臨床応用されており、血管採取後に凍結保存処理がなされる。大動脈弁、肺動脈弁、胸部大動脈が使用可能で、感染症例で使用されることが多い。国内では国立循環器病研究センターと東京大学に組織保存バンクがあるが、供給面で大きな課題を有する。また、長期耐久性についても依然不明である¹⁴⁾。

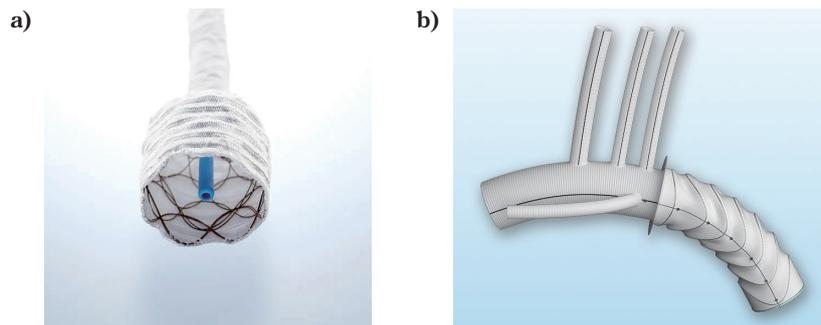


図4 Frozen elephant trunk

(日本ライフライン社ホームページ・TERUMO社ホームページより引用)

a) : FROZENIX (日本ライフライン社), b) : Thoraflex Hybrid (TERUMO社) : 4分枝管と frozen elephant trunk の一体型

2) Tissue-engineered vascular graft (TEVG)

実臨床において概ね満足のいく治療成績を示している現状の人工血管であるが、問題が全て解決されているわけではない。2~3 mm以下の小口径血管では開存性において使用できる人工血管はなく、冠動脈バイパスや下肢血管バイパスにおいては、現在でも自己の血管をグラフトとして使用することを余儀なくされている。また体内に移植後、人工血管内腔面において内皮化が十分に達成されないことは抗感染性、抗血栓性の点で不利となる¹⁵⁾。小児領域においてはgrowth potentialを有するグラフトの登場が期待される。

こうしたunmet medical needsを受けて、進歩の著しい組織工学や細胞培養技術を応用したTEVGの研究が世界中で進められている。内皮細胞を人工血管の内面に播種させる方法や、細胞に加えて細胞外マトリックスやサイトカインを付与する方法で、生体適合性の高い人工血管の作製が試みられている¹⁶⁾。また、生分解性の素材や脱細胞化した組織で細胞の足場(scaffold)となる人工血管を作製し、生体へ移植後、自己細胞による血管再生を目指す方法もあり、Shin'okaらは肺動脈への臨床応用例を報告している¹⁷⁾。ヒト肺動脈弁を脱細胞化したTEVGであるSynerGraft (CryoLife社)は臨床応用され製品化された。今後は遺伝子導入やiPS細胞の応用等も検討されており、新規人工血管の研究・開発はさらに加速するものと考えられる。

5. おわりに

人工血管の進化により心臓血管外科領域の治療成績は大幅に向上し、また臨床で必要とされる様々な用途に合わせた人工血管が開発、製品化され、その有用性、利便性はますます高まっている。しかし、依然解決されない問題も抱

えており、今後のさらなる研究、人工血管の進化が期待される。

利益相反の開示

鳥飼 慶 : 【講演料など】 Edwards Lifesciences社 (プロクター・講演)

文 献

- 1) Voorhees AB Jr, Jaretzki A 3rd, Blakemore AH: The use of tubes constructed from vinyon "N" cloth in bridging arterial defects. *Ann Surg* **135**: 332-6, 1952
- 2) De Bakey ME: Successful resection of aneurysm of distal aortic arch and replacement by graft. *J Am Med Assoc* **155**: 1398-403, 1954
- 3) Veith FJ, Moss CM, Fell SC, et al: Expanded polytetrafluoroethylene grafts in reconstructive arterial surgery. Preliminary report of the first 110 consecutive cases for limb salvage. *JAMA* **240**: 1867-9, 1978
- 4) Al Meslmani BM, Mahmoud GF, Sommer FO, et al: Multifunctional network-structured film coating for woven and knitted polyethylene terephthalate against cardiovascular graft-associated infections. *Int J Pharm* **485**: 270-6, 2015
- 5) 竹谷 剛, 西村 隆: 人工血管. *人工臓器* **39**: 166-9, 2010
- 6) Agostinucci A, Data S, Pagliasso E: Late non-anastomotic rupture of a bifurcated Dacron aortic graft treated using a Gore Excluder limb endoprosthesis. *Vasc Specialis Int* **35**: 241-4, 2019
- 7) Suehiro K, Hata T, Yoshitaka H, et al: Impact of collagen-coated and gelatine-impregnated woven Dacron branched grafts on the early postoperative period. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* **51**: 641-5, 2003
- 8) Ohata T, Ueda H, Kobayashi K, et al: Terumo-Triplex grafts for total arch replacement: analysis of postoperative graft performance. *J Artif Organs* **15**: 240-3, 2012
- 9) Albers M, Battistella VM, Romiti M, et al: Meta-analysis of polytetrafluoroethylene bypass grafts to infrapopliteal arteries. *J Vasc Surg* **37**: 1263-9, 2003
- 10) Lösel-Sadée H, Alefelder C: Heparin-bonded expanded

- polytetrafluoroethylene graft for infragenicular bypass: five-year results. *J Cardiovasc Surg (Torino)* **50**: 339-43, 2009
- 11) Matsuo S, Oda K, Motoyoshi N, et al: Modified cuffed anastomosis technique to treat pseudoaneurysms following thoracic endovascular aortic repair. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* **14**: 677-9, 2012
 - 12) Smorenburg SPM, Montesano M, Hoogteijling TJ, et al: Anatomic Suitability for Branched Thoracic Endovascular Repair in Patients with Aortic Arch Pathological Features. *J Am Heart Assoc* **9**: e016695, 2020
 - 13) Okita Y: Frozen elephant trunk with Frozenix prosthesis. *Ann Cardiothorac Surg* **9**: 152-63, 2020
 - 14) Melina G, De Robertis F, Gaer JA, et al: Long-term survival after xenograft versus homograft aortic root replacement: Results from a prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* **161**: 57-65, 2021
 - 15) Torikai K, Ichikawa H, Hirakawa K, et al: A self-renewing, tissue-engineered vascular graft for arterial reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* **136**: 37-45, 45.e1, 2008
 - 16) Itoh M, Mukae Y, Kitsuka T, et al: Development of an immunodeficient pig model allowing long-term accommodation of artificial human vascular tubes. *Nat Commun* **10**: 2244, 2019
 - 17) Shin'oka T, Imai Y, Ikada Y: Transplantation of a tissue-engineered pulmonary artery. *N Engl J Med* **344**: 532-3, 2001