

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

分子心血管病 (2005.02) 6巻1号:53~59.

【Vascular Biologyからみた血栓・線溶系】
血管内皮のない移植血管はいかにして抗血栓性を維持するか 内皮脱落
代用血管および人工血管の抗血栓性の不思議

笹嶋唯博

血管内皮のない移植血管はいかにして抗血栓性を維持するか：内皮脱落代用血管および人工血管の抗血栓性の不思議

笹嶋唯博*

SASAJIMA Tadahiro

*旭川医科大学第一外科

SUMMARY

自家代用血管はヒトを含め動物種を問わず最終的に内皮化するが、移植初期は80%の内皮細胞が脱落し、開存は主に中膜からの抗血栓性物質（PGI₂）と内弾性板の抗血栓性に依存する。一方、高有孔性人工血管はイヌでは3ヵ月で内皮化が完了するが、ヒトではまれであり、その抗血栓性は血流面のフィブリン膜の線溶活性に依存する。すなわちフィブリン膜表面には厚さ数100 μmのtPAやplasminogenの豊富な層が形成され、抗血栓性が維持される。高有孔性人工血管はヒトでも良好な仮性内膜を形成する。しかし、その血流面はやはりフィブリン膜が形成されており、同様の線溶活性により抗血栓性、すなわち開存が維持される。

POINTS

- 自家代用血管の内皮は移植後脱落する。
- 内皮脱落自家代用血管の抗血栓性は中膜に依存する。
- 内皮は一週間で80%まで再生する。
- ヒト埋め込み人工血管は内皮化しない。
- ヒト埋め込み人工血管の抗血栓性はフィブリン膜による。

KEY WORDS

代用血管, 内皮化, 抗血栓性, フィブリン, 線溶活性

はじめに

小口径人工血管は虚血性疾患の治療を飛躍的に向上させる期待の発明である。20世紀後半はその新しい人工血管を開発するため、またその生体内埋込み後の運命を明らかにするため多くの動物実験がおこなわれてきた。しかし生体で観察される現象が、ヒトはもとより、使用された実験動物によって異なる結果を示すことはあまり問題にされずに研究が続けられてきた。ラットや家兎を

もっぱら実験に使用した研究者は小口径人工血管の開発を楽観視し、イヌを使用した研究者はその容易ならざることを痛感してきた。いずれにしる動物種による治癒能力の相違は、動物で開存してもヒトでは開存しないという事実やヒトと動物では同じ人工血管でも開存を維持する機序が異なることなどを知るところとなったが、臨床応用可能な小口径人工血管は、依然として糸口すら見出されていない。本稿では動物とヒトでの相違を示しながら、代用血管の生体内治癒過程を解説する。

動物とヒトの治癒像相違：概説

代用血管は自家血管と人工血管に大別される。前者の開存は主に内皮細胞に依存するが、人工血管はその仕組みがヒトと動物とで異なっている。人工材料（血管）が動物の生体内に埋め込まれるとそれを包み込むための治癒が進行し、これは被包化（encapsulation）といわれ安定して体内に存在するための条件である。動物種により細胞の能力が異なるため、被包化完了までの時間経過も治癒像も異なっている。齧歯類ではヒトではありえない内皮化がみられ、ヒトでは開存し得ない人工血管が開存する。たとえばラットの大動脈に内径1 mmの expanded polytetrafluoroethylene graft (ePTFE) を埋め込んだ場合、60%以上の開存率が得られ、長期間維持される。人工血管の太さと開存性が動物間で共通ならば、内径1 mmの ePTFE は臨床で極めて有用と判定される。しかし、イヌ頸動脈埋込み実験では内径4 mm ですら開存率は40%程度しか得られず、しかもグラフト高血流量条件が開存上必要で体重15 kg以上の大型犬の使用が必須となる。無論、4 mmの ePTFE はヒトでは開存率が不良なため、透析シャント以外は臨床使用されていない。またニット編みポリエステル人工血管（高有孔性）はイヌではおよそ3ヵ月で例外なく内皮化が完了するが、ヒトでは極めてまれにしか内皮化が観察されないのも際だった相違点である。

すなわちこれまで試作されてきた種々の小口径人工血管は、齧歯類における埋込み開存成績では遍く良好である。これは齧歯類の旺盛な治癒能力の賜物であり、被包化、内皮化が早急に完了するため、材料の特性が覆い隠されてしまうためと推察される。まさに埋め込み実験に使用される動物種に起因する artifact であり、実験動物は必ずしもヒト生体内埋め込み後の運命の正しいシミュレーションモデルにならないことを強調しておく必要がある。

代用血管の治癒過程は動物種により急性期、中間期、慢性期で治癒像に相違がある。自家代用血管（静脈グラフトと動脈グラフト）の場合は治癒の早さに違いはあるが、人工血管の場合ほど大きな相違はない。移植後はいったん内皮が脱落するが、程なく内皮再生が始まる。しか

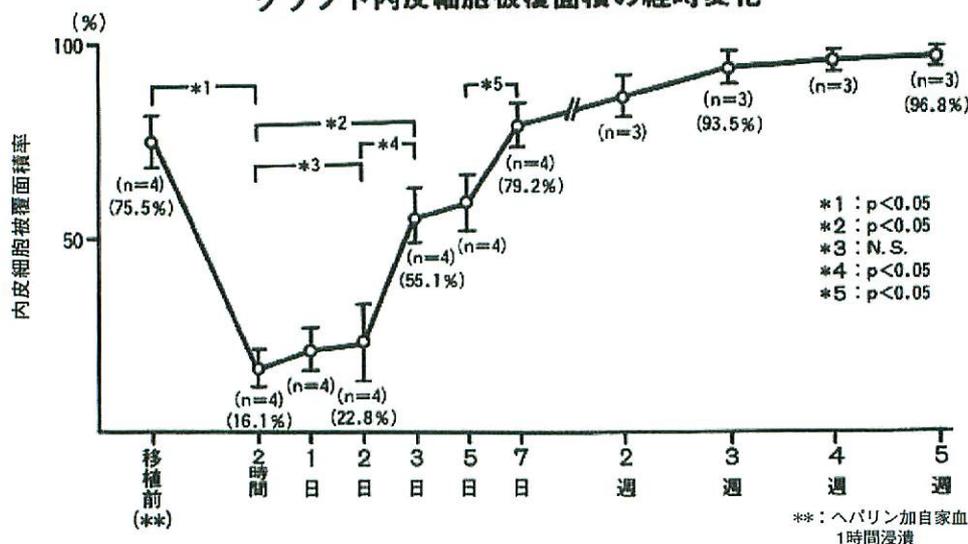
しその進行は動物種や自家代用血管の種類（特性）により異なるため、当然、グラフトの開存性や特有の合併症も異なる。自家静脈グラフト（autogenous vein graft：AVG）に特有の限局性進行性内膜肥厚（intimal hyperplasia：IH）によるグラフト狭窄（vein graft stenosis：VGS）はヒトでは15%に発生するが、イヌでは観察されず、再現することもできない。すなわち頻用されてきた実験動物のなかでヒトに最も近い治癒過程をとるイヌといえども、ヒトとはいくつかの点で異なるのである。このような治癒の相違は、ヒトにおける部分的な生体現象を推察することはできても代用血管のヒトにおける総合的な治癒像や運命、強いてはそのグラフトとしての臨床上の良否は最終的にヒトの摘出標本を観察しなければ知りえないことを意味する。

自家静脈グラフト（AVG）

1) 移植後正常治癒過程

AVG は臨床的に下肢末梢動脈バイパスや冠動脈バイパスに使用される。その移植後の正常治癒過程を動物実験と臨床摘出標本から推測してみる。AVG は移植前の調製から移植後グラフト血流再開2日目まで、物理化学的傷害と虚血再灌流傷害により80%の内皮細胞が脱落し¹⁾、再生は移植後3日から始まる。移植初期のこの経過はAVGでも内皮は欠如した状態で開存することを意味し、中膜由来のPGI₂の分泌と走査電顕上、内弾性板欠損部は血小板やフィブリンの沈着が見られ内弾性板の抗血栓性が寄与していることが確認される。移植3日目から観察される内皮細胞の再生は静脈弁や結紮分枝の陥凹部、さらにはび慢性小集落的に残存した内皮細胞が不規則に増殖しつつ全体を被覆する。イヌでは1週後で80%、4週目位で90%以上の内皮化が完了するが（図①）¹⁾、ヒトでも3ヵ月ではすでに全内皮化が達成されている（図②）。内皮以外の所見として、移植4～5日目には vasa vasorum の再疎通開始²⁾、PGI₂産生能の回復（1週目）³⁾、内膜肥厚の開始（2～4週目）²⁾と停止（移植後8週目）⁴⁾、軽度の中膜萎縮と外膜肥厚などを経て arterialization が完了し（図③）、それ以後5年目までは安定期を過ごす。5年以後の所見は動物では長期すぎるので実験

イヌ自家静脈の動脈移植における グラフト内皮細胞被覆面積の経時変化



図① イヌ自家静脈グラフトにおける内皮脱落と再生の経時変化 (Ishikawa M *et al*, 1996¹⁾より改変引用)



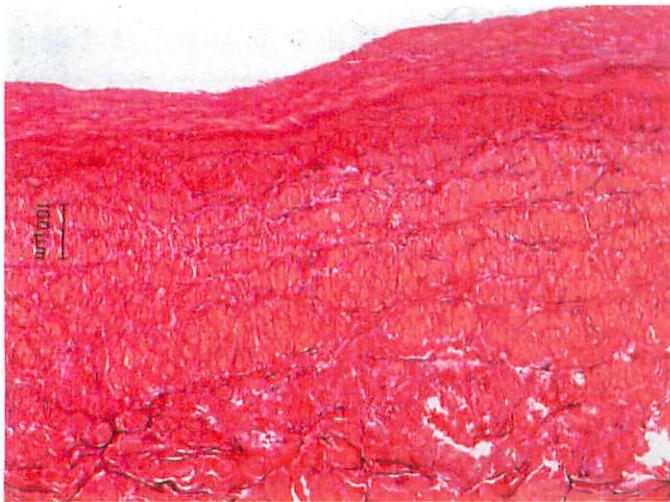
図② ヒト大腿膝窩動脈バイパス術後3ヵ月
内皮細胞の被覆が完了している。
(未発表オリジナル)

結果がない一方、ヒトでは摘出標本がある。AVGは移植2年以降、中膜萎縮が徐々に進行し、5年を過ぎると線維化が顕著となり、著明なIHと高度に萎縮した中膜、さらに外膜が厚くなり、collagen conduit(図④)の様相を呈するとともに粥状硬化(graft sclerosis: GS)が進行する(図⑤)。

2) AVG 閉塞原因

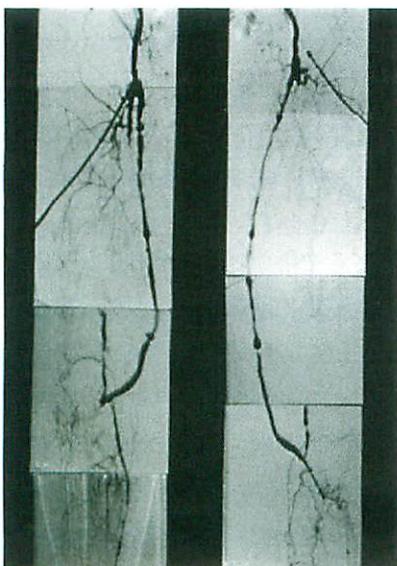
临床上、初期閉塞はAVGの質的不良が主因である。しかし不良と判定したうちの半数は長期開存を得るため不

良グラフトでも使用せざるを得ない隘路がある。初回バイパス時の術中グラフト造影で確認された不良分節(通常5cm以内)が真に不良ならば、通常は移植後24時間以内に血栓閉塞する。ただちに同部を新たなAVG片で置換すれば、容易にgraft salvageが達成される。この後は安定するが、およそ1ヵ月後から新たな閉塞原因として進行性IHによるVGSを念頭に置かねばならない。VGSは1ヵ月から2年以内、とりわけ3ヵ月~1年に好発する。質的に不良なAVGに頻発し⁵⁾⁶⁾、60%以上が弁部に発生する。また弁が吻合部近傍に位置する場合、両者



図③ 大腿-膝窩動脈バイパス術後 8ヵ月目の自家静脈グラフト
軽度の内膜肥厚, 中膜は正常に保たれている. SEM では内皮化が完了している.
(未発表オリジナル)

図④ 自家静脈グラフト移植 7年後の摘出標本
内膜肥厚と中膜の高度萎縮により自家静脈は線維化している.
(未発表オリジナル)



図⑤ ヒト大腿膝下膝窩動脈バイパス術後のグラフト粥状硬化術後 3年.
(未発表オリジナル)

が融合した狭窄を形成し、乱流発生の互いの影響が推察される。小口径人工血管閉塞の主因である吻合部内膜肥厚はAVGではむしろ少ない。VGSは早期ほど進行が急速でfailed graft(血栓閉塞)で来院する例が少ないので、グラフト不良例は6ヵ月以内をとくに注意する。failed graftに対する修復術の成績はfailing graft(狭窄あるが、まだ開存)にくらべて不良である。これは修復術の際のバルーンによる内面傷害というよりも血栓による虚血や炎症が中膜平滑筋細胞を傷害してアポトーシスを誘発するためと推察される⁷⁾。これを防ぐには血栓閉塞後3日以内にgraft salvageすることが望ましく、臨床経験とも一致する。一方、1年以降に確認されるVGSは緩徐にIHが進行してきた結果であり、failing graftで発見されやすい。VGSやrun-in動脈閉塞のため拍動が消失したAVGが著明なグラフト血流低下を来しながらも開存し続け、pseudoocclusionとして発見されてgraft salvageに成功する例はまれではない。

5年以降ではGSが閉塞の主因であり(図5)、高脂血症がある例ではより早期に(3~4年)発生する。高度の粥状硬化変性グラフトはsalvageの方法はなく、これがAVGの寿命である。

人工血管の開存性について考える

1) 治癒過程

代用血管の開存には内皮化が理想であり、人工血管にとっても被包化に加えて内皮化が更なる安定をもたらすことはいうまでもない。人工血管の具備すべき条件として高有孔性であることが内皮化に有利かつ不可欠であるというイヌ埋込み実験の結論から、良好な内皮化を求める領域ではポリエステル繊維のメリヤス(ニット)編み人工血管(有孔度1000~1500 ml/min)が選択され、イヌでは例外なく3ヵ月以内に内皮化する。臨床では主に腹部大動脈以下の動脈再建に使用されている。一方、治癒よりも出血の防止に主眼が置かれる領域では、有孔度が小さく血液が漏りづらい平織り人工血管(有孔度50~300 ml/min)が主に人工心肺使用下の胸部大動脈手術に用いられる。反面、編み目からの細胞侵入も阻害されるためイヌでも内皮化せず、内包層は器質化せずフィ

ブリン膜のまま経過する。

ニット人工血管のイヌ埋込み実験で観察された内皮化はヒトにおいても当然達成されているものと推察し、臨床使用されてきた。しかし長期の摘出標本が得られるようになり、それらの病理学的解析から内皮化される例は極めてまれであることが明らかになった。ニット人工血管はヒト埋込み後2年位で器質化(被包化)が完了する。内、外包層は編み目を貫通する新生結合織で構成され、多数の異物巨細胞、線維芽細胞、新生血管、豊富なコラーゲンなど旺盛な治癒の営みがみられる(図6A)。しかしこれらは年月とともに次第に減少し、10年摘出標本では異物巨細胞がわずかにポリエステル繊維周囲に散見されるのみで細胞成分や微小血管は消失し、単なる瘢痕(コラーゲン)管であることが確認される(図6B)。通常、全経過を通じて内皮細胞が観察されることはなく、内面を形成する内膜(内包層)は仮性内膜(結合織膜)であり、その血流面はフィブリン膜である。著者の経験では70開存グラフト摘出標本中、内皮化がみられたのはたった1グラフト(1%)であった。

2) ヒト埋め込み人工血管の抗血栓性

人工血管が埋め込まれると蛋白が沈着し、表面は急速に被覆される。血流面は最終的にフィブリン膜となるが、イヌ埋込みニット人工血管ではフィブリンの器質化とともに両吻合部からの内皮(pannus)の進展および新生血管が編み目を通り抜けて内面に開口し、内皮化が進む。しかしヒトでは、通常この内皮化過程が起こらず、フィブリン膜のまま次第に密度を増してcompact fibrinとなる。血管内で血流に面するフィブリン、たとえば大動脈瘤の壁在血栓は、plasmin処理を受けて表面にリジン残基を露出する。それにtissue plasminogen activator(tPA)やplasminogenが結合し、線溶反応が繰り返される(図7)⁸⁾。血管内フィブリン表面の免疫染色ではtPA、plasminogen、D-dimerの存在が確認され、フィブリン膜表面の線溶活性が抗血栓性を維持していることが示唆される。これはSakharovら⁹⁾の*in vitro*のplasmin処理フィブリン塊の実験報告からも推察される。

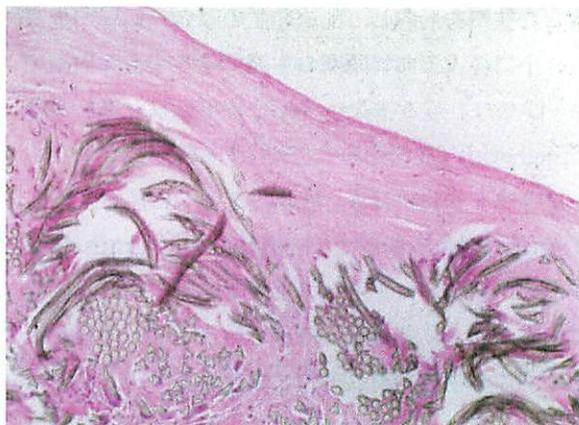
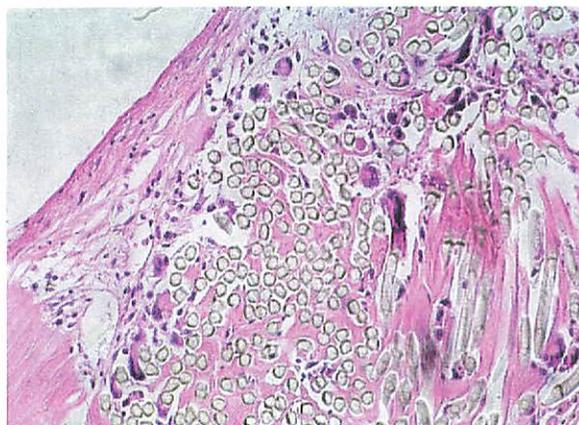


図6 ヒトメリヤス編み人工血管による大動脈大腿動脈バイパス
A：3年摘出標本；B：10年摘出標本。（本文解説参照）
（オリジナルデータ）

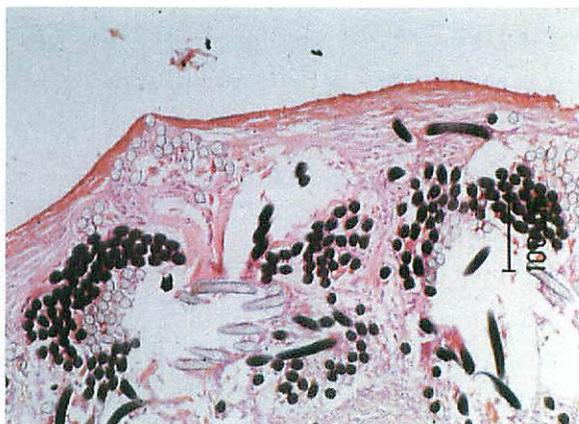
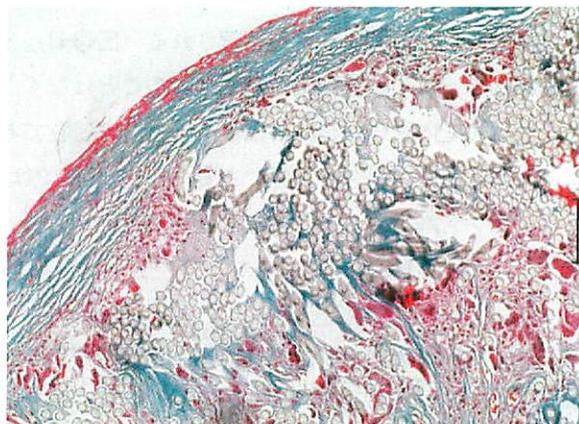


図7 ヒト大動脈大腿動脈バイパス術後2年摘出標本
A：内包層は仮性内膜で内皮細胞はみられず、フィブリン膜である；B：plasminogen 染色。褐色に染色される薄層(plasminogen)がみられる。（本文解説参照）
（Sasajima T *et al*, 2000⁸より引用）

おわりに

代用血管は血管外科治療の不可欠の治療材料である。大動脈とその一次分枝に対する人工血管は概ね治療側の要求を満たしつつあるが、内径1~2mmの動脈再建に用いられる小口径人工血管は開発の方向すら見出されていない。代用血管、とりわけ人工血管の生体内治癒は動物により異なり、また開存の仕組みも異なっているところに開発の困難があることを研究者は認識すべきである。



文献

- 1) Ishikawa M *et al* : Re-endothelialisation in autogenous vein grafts. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 11 : 105-111, 1996
- 2) McGeachie J *et al* : Vein to artery grafts. A quantitative study of revascularization by vasa vasorum and its relationship to intimal hyperplasia. *Ann Surg* 194 : 100-107, 1981
- 3) Yatsuyanagi E *et al* : Role of medial smooth muscle cell function in antithrombogenicity of vein grafts. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 15 : 350-356, 1998

- 4) Clowes AW *et al* : Kinetics of cellular proliferation after arterial injury. I. Smooth muscle growth in the absence of endothelium. *Lab Invest* 49 : 327-333, 1983
- 5) Sasajima T *et al* : Comparison of reversed and in situ saphenous vein grafts for infragenicular bypass : experience of two surgeons. *Cardiovasc Surg* 1 : 38-43, 1993
- 6) 東 信良ほか：自家静脈グラフトによる下肢末梢動脈バイパス成績—内膜肥厚によるグラフト狭窄発生に関わる諸因子—。日血外会誌 5 : 235-241, 1996
- 7) Kawai S *et al* : Biological degeneration of vein grafts after thrombotic occlusion : Thrombectomy within 3 days results in better indices of viability. *J Vasc Surg* 38 : 305-312, 2003
- 8) Sasajima T *et al* : High accumulation of plasminogen and tissue plasminogen activator at the flow surface of mural fibrin in the human artery system. *J Vasc Surg* 32 : 374-382, 2000
- 9) Sakharov DV *et al* : Superficial accumulation of plasminogen during plasma clotlysis. *Circulation* 92 : 1883-

1890, 1995

SASAJIMA Tadahiro

ささじま・ただひろ

1946年, 札幌市生まれ。

1971年, 北海道大学医学部卒業, 北海道大学医学部第二外科入局。

1975年, 北海道大学応用電気研究所生理部門助手。

1976年, 旭川医科大学第一外科移籍。

1988年, 旭川医科大学第一外科講師。

1991年, 旭川医科大学第一外科助教授。

1992年, 長期在外研究員：米国 Hope Heart Institute (Seattle)。

1997年, 旭川医科大学第一外科教授。

2002年, 短期在外研究員 Yale 大学血管外科, Case Western Reserve 大学血管外科。

専門分野：心臓血管外科 (心臓血管外科専門医：#5100582)

主研究：代用血管移植後治癒過程の解析, 小口径人工血管の開発, 抗感染性人工材料の開発, 動脈硬化メカニズムの解明, グラフト内膜肥厚抑制のための遺伝子治療。

