

# AMCoR

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

脈管学 (1992.03) 32巻3号:199~201.

新しい小口径代用血管の具備すべき内面性  
—内弾性板の生物学的適合性—

笹嶋唯博、久保良彦、森本典雄、小窪正樹、境普子、中山  
一雄、堀尾昌司

### (3) 新しい小口径代用血管の具備すべき内面性

——内弾性板の生物学的適合性——

#### Biological Compatibility of the Internal Elastic Lamina

笹嶋 唯博\* 久保 良彦\* 森本 典雄\* 小窪 正樹\*  
境 普子\* 中山 一雄\* 堀尾 昌司\*

キー・ワード: Human umbilical vein, Internal elastic lamina, Biological compatibility,  
Small caliber vascular graft

はじめに

自家静脈に匹敵する新しい小口径人工血管の開発では、移植早期の抗血栓性が必須の条件である。人工血管の概念は、Wesolowski 以来、neointima 形成を伴うグラフトの器質化を最終的な治療像として、人工材料の節減による早期癒着治療がこれまで求められてきたが、小口径人工血管の開発では発想の転換が必要である。その中で生まれた cell seeding 法は、長期的には器質化を目指す有孔性人工血管である点で基本概念に大きな変化はないが、能動的に早期の内皮細胞化をはかる点で画期的な発想である。最近では cell seeding から一歩進んで細胞培養法による、いわゆるハイブリッド型人工血管へと研究方向の進展がみられている。しかし今一つの研究方向として生物学的適合性に優れた内面性状の開発によりグラフト全体の完全な内皮細胞化を必要としない小口径代用血管は、ありえないのであろうか？ われわれは、この問題も含めて小口径代用血管のしかるべき開発方向を明らかにするため、優れた内面特性を有する自家静脈、Dardik Biograft (DB) を含む Glutaraldehyde (GA) 固定ヒト臍帯動・静脈、およびそれらの composite graft などについてその開存性を担っている形態と機能、さらに長期の治療形態などについて徹底した検討を進めてきた。

それらの結論としてヒト臍帯血管の発達した内弾性板がきわめて良好な生物学的適合性を有することが明らか

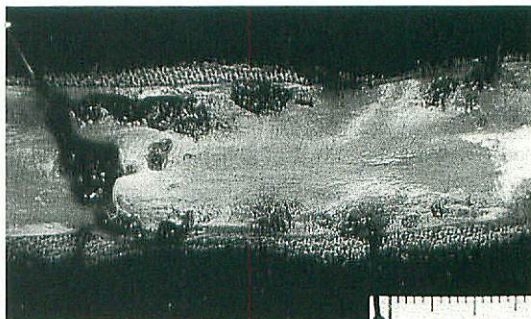


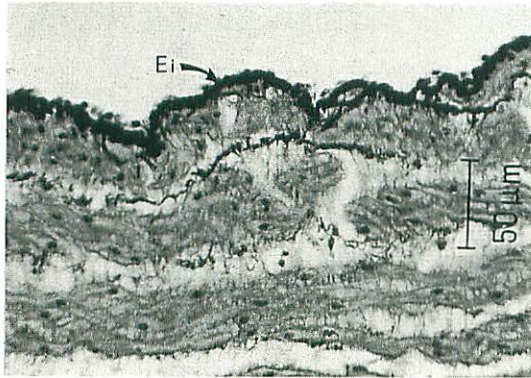
図1 Dardik Biograft (BIO-III) の血液適合性テスト  
イヌ腹部大動脈移植60分後。血栓の島状沈着をみ、同部は光顕  
および SEM で内弾性板の欠損部に一致する。

にされたので今回はその点を中心に報告する。

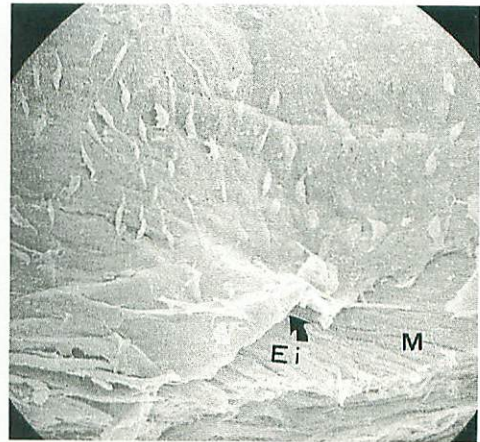
#### 研究方法

分娩直後のヒト臍帯静脈をヘパリン生食で洗浄して血液を除去し、直ちに1% GA を内腔に充填して48時間固定後、50%エタノールに保存した。この調整法により内弾性板が完全に温存されたグラフトを IEPUV とする。これをヘパリン生食で洗浄後、イヌ腹部大動脈に置換移植した。グラフトの長さは6cmとし、60~90分移植3頭では、ヘパリンを使用していないが、慢性移植6頭では術中のみ1mg/kg 投与し、最長7ヵ月まで観察した。また対象としてDB 5本 (BIO-II; 3, BIO-III; 2) をイヌ腹部大動脈に60分間移植し内面の血栓付着状況を観察した。移植実験はすべて清潔手術で行われた。グラフト

\* 旭川医科大学第一外科学教室  
1991年1月24日受理



a: EVG 染色 100×。内面に黒染する内弾性板 (Ei) がみられる。



b: SEM 300×。内弾性板 (Ei), 中膜 (M)。

図2 移植前 IEPUV

摘出標本は光顕、走査電顕 (SEM) および透過電顕 (TEM) 的に観察した。

### 結果

対象とした DB のうち、BIO-II に比べ BIO-III は、比較的内弾性板が保持されていたが、60分移植では、やはり血栓の島状沈着をみ、内弾性板の損傷部に一致して血栓形成が観察された (図1)。IEPUV は、完全に内弾性板が温存され (図2)、TEM では内皮細胞の直下に厚い内弾性板が密着し (図3)、膠原線維や平滑筋細胞などの内膜組織の介在がみられなかった。これは、内弾性板の発達に乏しい静脈グラフトと相反する所見であった。IEPUV の1時間~14日までの短期移植では、肉眼的にはまったく血栓の沈着をみなかった (図4)。最長観察は7ヵ月であるが、血管造影上、吻合部を含むグラフト全長にわたりまったく平滑で狭窄所見はみられなかった。

### 考察

血管の内膜と中膜は、弾性線維層で境され、それが発達している場合には、内弾性板 (または膜) といわれる。内弾性板は、光顕的には Elastic Van Gieson (EVG) 染色により黒染する蛇行層として観察される。SEM では板状膜構造としてとらえられ、TEM 的には、通常は透亮像となるため、陽性診断のためには特殊染色が必要である。一方膠原線維は、一本一本の線維束まで明瞭にとらえられるのでこれらにより逆に無構造所見から弾性線維の存在を推定しうる。内弾性板は中動脈以上では前述の方法により明瞭にとらえられるが、特に発達している血管としては、臍帯静脈 (ヒト) と内胸動脈があげられる。前者を素材とする DB が内弾性板を保持していることは指摘されていたが<sup>1)</sup>、その代用血管構成要

素としての意義と重要性は明確に示されていなかった。DB の移植では、ときに良好な生物学的適合性を示す例がみられたが、それが何によってもたらされたのか解明されないまま今日まで使用されてきた。DB の内弾性板は、調整過程により温存される程度がまちまちであり、まったく欠如している部分も混在している。これを SEM で観察すると内弾性板が温存されて無構造の平滑な内面を示すものから膠原線維束 (中膜) が露出した部分まで一定した所見が得られず、このことが内弾性板の評価を遅らせる原因となっていたと考えられる。今回の検討から内弾性板の失われた臍帯静脈は単なるコラーゲン管となり、代用血管としての特性は保存ウシ頸動脈、ブタ尿管、ヒツジコラーゲン管などと大差がなくなる。臍帯静脈の内弾性板を温存することにより代用血管としての生物学的適合性は、飛躍的に向上することがわかった。Bioflow<sup>®2)</sup> と呼ばれる GA 固定ウシ内胸動脈も比較的良好に内弾性板が保持されているので短期的には良好な生物学的適合性を示すことが推察される。しかしこれまでの検討から化学修飾代用血管の中でウシ動脈を素材とするものは、化学修飾剤に関係なくいずれも免疫学的適合性に問題を示し、イヌ移植では著明な細胞浸潤を伴い、特に1年以降に高度のグラフト破壊像が観察された<sup>3)</sup>。これに対し同様のグラフト調整法および移植条件下でもヒト臍帯静脈はきわめて免疫反応が少なく<sup>4)</sup>、動物種によるコラーゲンの免疫学的適合性も重要な代用血管の条件であると考えられる。

内弾性板が単にエラスチン線維束であるのか否かは今後の検討を待たねばならないが、優れた小口径人工血管開発のための条件のひとつとして、生物学的適合性に優れた内面性状は内弾性板を解析、模倣することにより求められると考えられる。



図3 IEPUV 移植前

TEM 3000×。内皮細胞 (End) 直下の透亮部分は内弾性板 (Ei)。わずかに膠原線維束の混在を認めるが大部分が弾性線維。

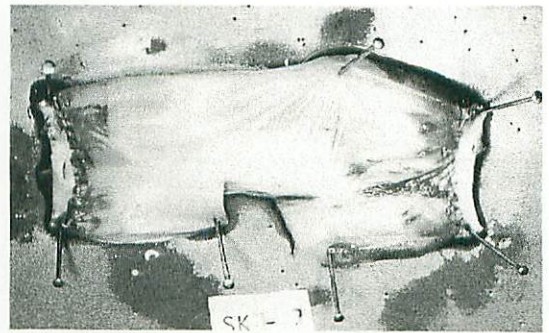


図4 IEPUV のイス腹部大動脈移植60分摘出標本  
内面に血栓の付着をほとんど認めない。

### 結論

ヒト臍帯静脈の基本構造である発達した内弾性板に着目し、その生物学的適合性を基礎的に検討した。分娩直後に迅速 GA 固定したヒト臍帯静脈をイス腹部大動脈に移植し完全に温存された内弾性板がきわめて良好な抗血栓性と組織適合性を示すことを確認した。今後の小口径人工血管開発において目指すべき内面性状と考えられた。

### 文献

- 1) Dardik, H. et al. : Glutaraldehyde-Stabilized Human Umbilical Cord Vein as a Vascular Prosthesis. In : Dardik, H. ed. Graft Materials in Vascular Surgery. Miami : Symposia Specialists Inc., : 279~295, 1978.
- 2) Suma, H. et al. : The Bioflow<sup>®</sup> Graft for Coronary Artery Bypass : A Preliminary Report. Texas. Heart. Inst. J., 17 : 103~105, 1990.
- 3) 吉田博希他 : Vascular Bioprosthesis の基礎的検討. 人工臓器, 16 : 1514~1517, 1987.
- 4) Sasajima, T. et al. : The biological Compatibility and the fate of chemically modified collagen vascular grafts. Art. Org. Today, 1 : 1991. in press.

## Biological Compatibility of the Internal Elastic Lamina (IEL) of Glutaraldehyde (GA) Stabilized Human Umbilical Vein

Sasajima, T., Kubo, Y., Morimoto, N., Kokubo, M., Nakayama, K. and Miyakawa K.

1st Department of Surgery, Asahikawa Medical College, Asahikawa, Japan

**Key words** : Human umbilical vein, Internal elastic lamina, Biological compatibility, Small caliber vascular graft

The human umbilical vein has a well-developed IEL. To clarify the favourable biological compatibility of IEL, we prepared the graft (IEPUV) which were tanned with 1 % GA just after delivery in order to preserve the IEL as sound as possible. Nine IEPUVs were implanted to the aortas of 9 dogs. All grafts were completely free from thrombus adhesion and

have continued to have good patency without any stenosis due to anastomotic intimal hyperplasia at an implantation period of up to 7 months. We conclude that the perfectly preserved IEL shows excellent blood compatibility and has the potential capacity to prevent intimal hyperplasia at the anastomotic sites.