

AMCoR

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

臨床水電解質 (1986.10) 6巻4号:375～383.

[人工血管]
Dardik Biograft(R)の問題点

久保良彦、笹嶋唯博

Dardik Biograft® の問題点

久保良彦

笹嶋唯博

旭川医科大学第一外科

はじめに

現在大動脈およびその主要分枝レベルの血行再建には人工血管(合成代用血管)が適用され、その臨床的評価はゆるぎない。それに対し、より末梢領域の血行再建材料、いわゆる小口径代用血管には自家静脈を除いて未だ確たる評価の得られた材料はなく、自家静脈の clinical performance を目標に開発研究が重ねられている。ここに取り上げられた Dardik Biograft® もその1つで、1976年 Dardik¹⁾ により紹介された。この材料はヒト臍帯静脈が Glutar-aldehyde で処理された、いわゆる化学修飾生物学的代用血管—Vascular Bioprosthesis—に分類される²⁾。近年、末梢動脈や冠動脈領域の再建例が増加し、それに伴い適用しうる代用血管の需要も急激に高まったことから大きな期待が寄せられ、広く基礎的、臨床的検討がすすめられてきた。

著者らも1976年11月以来現在まで、合計132本

の Dardik Biograft® を各種の末梢血行再建術に使用し、あわせて若干の基礎的な検討を行ってきた。これらの臨床治験の積み重ねはやがて10年を越えることになるが、文献報告をあわせると、ようやくこの材料の輪郭が明らかになってきたように思われる。以下、それらを通して Dardik Biograft の問題点を取り上げてみたい。

1. Dardik Biograft® の概要

ヒト臍帯には2本の動脈と1本の静脈がある。動・静脈とも血管内膜に相当する1層の内皮細胞と内皮下層、中膜として弾性線維の比較的豊富な筋層がみられる。しかし、外膜はなく、そのかわりに厚い膠様結合織“Wharton's jelly”が全体を包んでいる。これらの構成成分から2本の動脈と膠様結合織の一部が除かれ、残存膠様結合織を付けた臍帯静脈が Glutar-aldehyde (以下 GA) で処理されて Biograft となる(写真1, 2)。すなわち、vascular bioprosthesis の嚆矢とされる Rosenberg³⁾ の“bovine graft”と異なり、蛋白分解酵素 Ficin 処理は加えられていない。これは蛋白分解酵素処理を加えなくとも抗原性が消去され、かつ耐久性

Lirritations of the Dardik Biograft in the clinical use
Yoshihiko Kubo & Tadahiro Sasajima
The 1st Department of Surgery, Asahikawa
Medical College

Dardik Biograft®: Meadox Medicals Inc.,
Oakland, N. J.

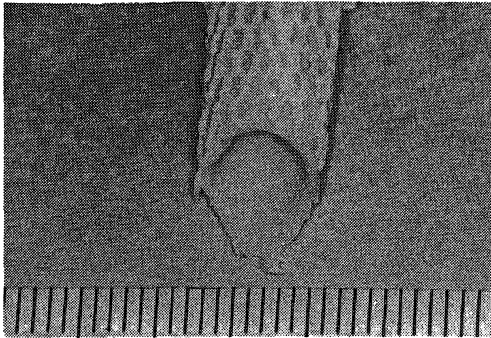
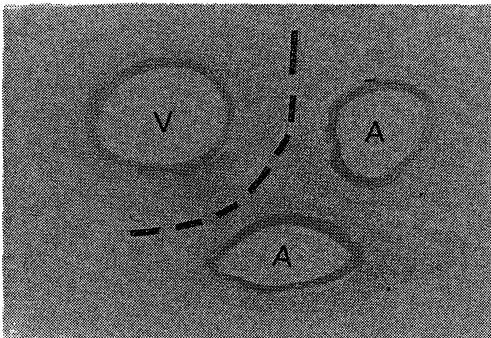
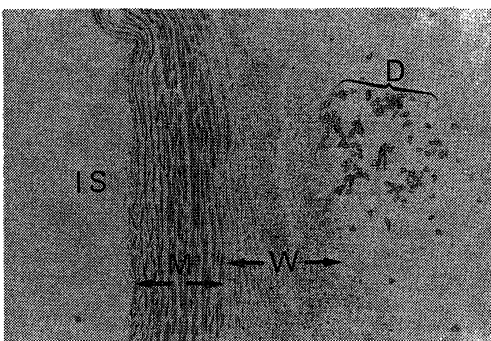


写真 1
Dardik Biograft 移植前.



(A)



(B)

写真 2

(A) ヒト臍帯横断面 (8倍). V 臍帯静脈, A 臍帯動脈, 破線でVが切離され Biograft の材料となる.
(B) Biograft 横断面組織像. IS: 内腔, M: 筋層, W: Wharton's jelly (膠様結合織), D: Dacron mesh.

も付与されるという Carpentier ら⁴⁾の異種心臓弁処理の考えが布疋されたもので、酵素処理過程が省れているため内膜構造や中膜を中心とした弾性線維成分も良好に保存される。これらはこの材料の代用血管としての特性と深く関わる。

Biograft の内面には内皮細胞はすべて脱落してみられない。しかし、内皮下層(基底膜 basement membrane) は大部分温存されている。これはきわめて薄く顕微鏡でも確認できないほどで、中膜に密着しているため肉眼的には中膜が内皮下層とみなされる。

したがって、内皮下層の欠損した部分では中膜筋層や膠原線維が露出していることになるが、肉眼的な識別は不可能である。外側の膠様結合織は厚く、壁厚の大部分を占める。ただし、臍帯動脈附着部にはきわめて薄い部分があるため、全体として壁厚は不均一となっている。Biograft の縫合強度はほとんどこの膠様結合織に依存している。さらに外側に Dacron mesh の被覆補強が施されている。

臍帯静脈には静脈弁がなく、内径4~7mm、ほぼ様な太さの導管であることも特徴である。

2. 形状・物性からの問題点

表1は、Biograft を用いた下肢閉塞性動脈硬化症に対する早期の血行再建成績を示しているが、この材料に不なれであった初期の23 bypass と以後とでは、術後の開存成績、特に早期血栓の発生率に有意の差がみられる⁵⁾。同様に50例の大腿-膝窩動脈 bypass 中術直後より1年以内に25例の血栓閉塞の発生がみられた報告もある⁶⁾。この材料の取り扱いに“なれ”を必要とすることは、開発者の Dardik によっても重ね重ね強調されているところであるが⁷⁾、このように技術的因子が大きく関与することは1つの問題点であり、Biograft の特異的な形状・物性とその主因と考えられる。すなわち、この材料の壁厚とその不整はまことに特異で、小口径代用血管としてその適用部位

Dardik Biograft® の問題点

表 1 閉塞性動脈硬化症に対する Dardik Biograft® を用いる血行再建成績
—術後 6 カ月以内の閉塞—

物 合 部 位	術後 6 カ月以内の閉塞	
	期 間	Nov. 1976~(March, 1979)~Dec. 1980
大腿-膝窩動脈 (膝上)	3 (1)* / 5	0 / 5
大腿-膝窩動脈 (膝下)	3 (2)* / 9	1 / 8
大腿-下腿動脈	2 (0)* / 4	2 / 5
そ の 他	1 (1)* / 5	0 / 8
計	9 (4)* / 23	3 / 26
術後 6 カ月の開存率	60.9 %	88.5 %
(p<0.05)		

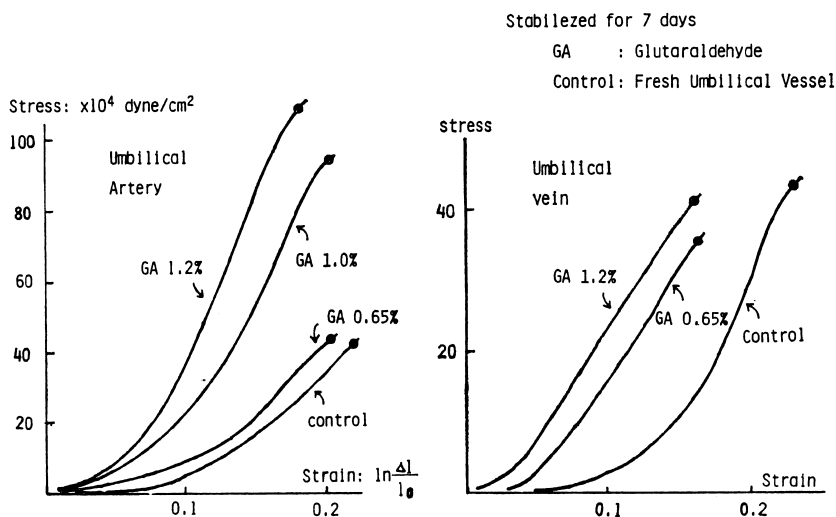


図 1 GA 固定ヒト臍帯血管の引っ張り強度試験. 初期長 (l_0) と伸び (Δl) との比: $\ln \Delta l / l_0$ を横軸, 引張力 dyne/cm^2 を縦軸として応力ひずみ曲線を求めた. 動静脈とも実質的には膠様結合織の強度で表され, GA 濃度が高くなるにつれ硬くなり弾性は失われる. -●- は断裂点を示す.

を考えると不均合であり, 内膜の適合や吻合形状づくりを困難にし, 結果的に不適確な縫合や吻合を招くことになる. 次に GA 処理による Biograft 壁の脆弱化と硬化の問題がある. 脆弱化は, この材料の抗血栓性を担うと考えられる基底膜が張りついている筋性中膜において特に著しい. わずかの外力で容易に損傷を受け, その抗血栓性が損われるとともに血液の壁内浸潤を招来することにな

る⁸⁾. 壁の硬化はこの材料の縫合強度が全面的に依存する 膠様結合織の GA 加工によるもので, その濃度に左右される (図 1). Ficin 処理が行われず中膜弾性線維が保存されるため, 他の材料より compliant であるといえるが, 生体血管には遠く及ばない (図 2).

このようにこの材料の形状・物性からみると, 小口径代用血管として不均合な壁厚, その不均一

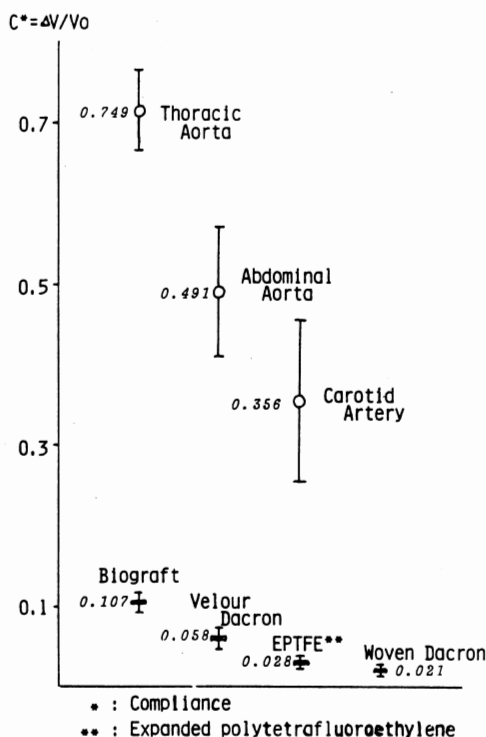


図 2 イヌ摘出新鮮動脈および各種代用血管の compliance (C), Cは graft 内圧50 mmHg における内容量 V_0 に対する, 内圧 150 mmHg における容量増加 ΔV の比で表した. Biograft は最も compliant な代用血管であるが, イヌ動脈の 1/3~1/7 にすぎない.

性, 中・内膜の脆弱性あるいは強度確保による compliance の犠牲などがこの材料の取り扱い, 吻合手技を困難にする問題点としてあげられ, その解決にはいわゆる手技的な“なれ”や他の材料に例をみない愛護的取り扱いを必要とすることになる¹⁰⁾.

3. 血液適合性からの問題点

Biograft 内面の血液適合性については, 開発者グループで生物物理化学的に詳細に検討され, 自家静脈に匹敵する血液適合性をもつと判定されている^{11,12)}. 臨床的な摘出標本についてもその内面

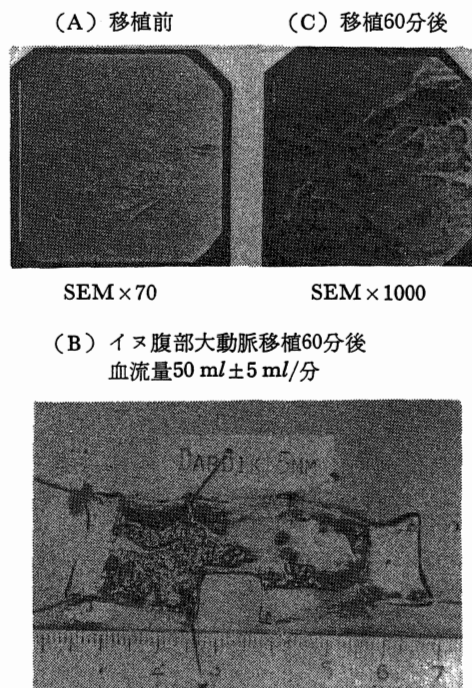


写真 3

Biograft の内面性状と血液適合性. (A) 移植前 Biograft 内面には基底膜損傷部が散在する. (B) イヌ腹部大動脈移植 60 分摘出内面性状. 地図状に白色血栓の付着をみる. (C), 島状白色血栓は基底膜損傷部に一致して形成されることが示される. (A)~(C) の所見から Biograft の基底膜はその血液適合性の保持にきわめて重要な役割をなしていることがわかる⁷⁾.

の血液適合性が検索されているが, 移植後3年経過例でも良好な血液適合性を示す表面自由エネルギー値 (25 ± 5 dynes/cm) が測定されている⁷⁾.

Biograft の内面には内皮細胞は脱落して存在しない. しかし, Ficin 処理が行われていないため内皮下層 (基底膜) が良好に保存され, この材料のすぐれた血液適合性に役立っていると推測される. 実際, *in vivo* の灌流実験で基底膜の欠損部, すなわち中膜筋層や膠原線維の露出する部分にのみ血栓の付着する傾向がみられた (写真3)⁹⁾. このような基底膜の欠損は材料の入手から処理過程を経て, その移植に至るまでの間どこでも作られる可能性が考えられる. しかし, 生物学的材料の

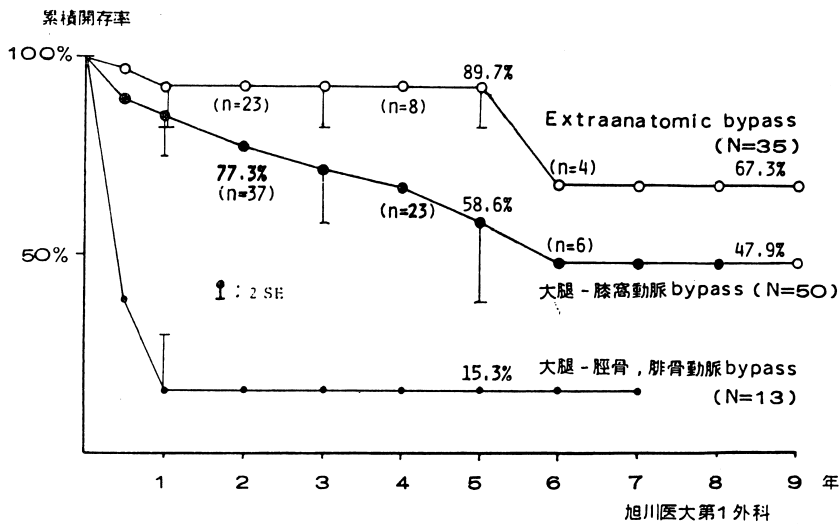


図3 閉塞性動脈硬化症に対する Biograft の移植成績。大腿膝窩動脈 bypass までは第2 選択代替血管として使用可能な成績と思われるが、下腿3分岐以下への使用には問題がある。1976年11月～1985年12月。

品質管理はむずかしく、加えて光顕でも認めがたい性質上使用前のチェックも不可能である。ただ臨床的にこの問題と密接な関連のある早期血栓が稀なものとなっていることから、大部分の Biograft 内面には基底膜がよく保存されている、あるいは全体の抗血栓性に影響を及ぼさない程度の欠損と考えられる。

図3は閉塞性動脈硬化症に対して Biograft を用いた著者らの血行再建成績である。手術的に“なれ”が成立した後、早期血栓の発生は偶発的で、膝窩動脈(膝上・膝下)レベルまでの成績をみる限りこの材料を自家静脈に匹敵する、あるいは次善の材料とみなすことができる。術後6年以降では症例数が十分でなく直接の評価はむずかしいが、同様な見解の報告が多い^{13,14)}。しかし、下腿動脈レベルになると悲観的^{15,16)}で、著者らはその適用を一時的な血行改善を目的とする、あるいは万やむをえない場合に限り、他はこの領域における Biograft の一般的適用を断念している。

代替血管の血液適合性と術後の早期閉塞との間に密接な関係のあることは容易に理解できるが、

術後数カ月以降に閉塞をみる晩期代替血管閉塞の機転は明らかでない。一般に末梢病変の進展が主因と考えられているが、著者らの Biograft 移植例の術後追跡で注目されるのは、いわゆる吻合部内膜肥厚 Anastomotic Neointimal Fibrous Hyperplasia (ANFH-DeWeese¹⁷⁾ あるいは (Anastomotic Intimal Hyperplasia (AIH) (写真4) が多発する傾向のみられることである。すなわち、Biograft 移植後晩期吻合部狭窄または、閉塞18例中再手術で AIH が確認された例だけで11例 (61%) に上る。この吻合部狭窄の造影像 (写真5) から想定される内膜肥厚の局在は端側吻合モデルを用いた *in vitro* 灌流実験で観察される Boundary Layer Separation (BLS) の発生部位にはほぼ一致した²⁾。AIH は他の代替血管吻合部にも発生することが知られ¹⁸⁾、近年晩期閉塞の一因として次第に注目されてきているがその詳細はなお明らかでない。いずれにしても、AIH が Biograft の晩期閉塞にはたす役割は小さくないものと考えられる。特に下腿動脈レベルの細い動脈に対する吻合部では、わずかな AIH が致命的となるので重大

Intimal hyperplasia of proximal femoral bypass graft 8 M. Postop.

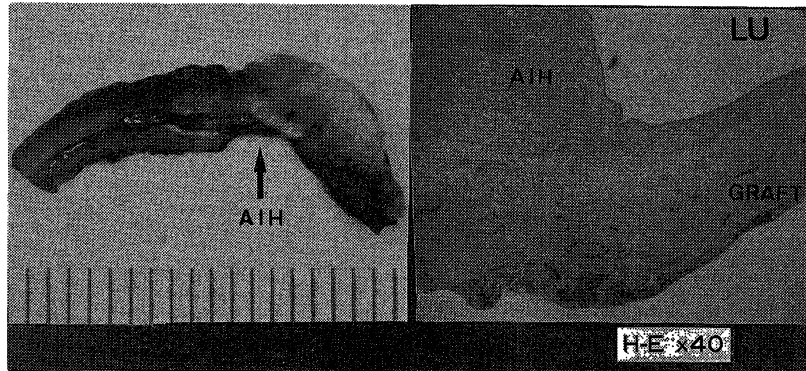


写真 4

吻合部内膜肥厚 (AIH).



写真 5

Biograft による大腿膝窩動脈 bypass 末梢吻合部狭窄 (→), 74 歳男, 移植 23 ヶ月後の動脈造影.

な問題である.

4. 組織適合性および耐久性からの問題点

臨床的 Lymphocytotoxicity test¹⁹⁾ あるいは実験的 complement dependent cytotoxicity test の成績²⁰⁾ などからうかがえるように, Biograft の抗原性は GA 処理によりほぼ完全に mask されるものと考えられ, したがって問題となる拒絶反応も招来されないことになる. この処理に用いられる GA の遺残は強い組織反応をひき起こしうるが, この材料の 50% アルコール内保存操作でその毒性はほぼ消去されると考えられている²¹⁾. 実際, これまで再手術や剖検で入手できた標本は 16 例で, その植込期間は最長 5 年にわたるが, これらの検索でも外側の Dacron mesh 周囲にみられる軽度の異物反応を除いて Biograft に対する細胞反応はほとんどみられていない (写真 6). したがって, この材料の組織適合性はきわめて良好といえる.

Biograft の耐久性は主として GA による膠様結合繊維蛋白の cross-linkage に依存するが, さらに Ficin 処理が省かれていることによる中膜弾性線維成分の保存も, 血液成分の壁内浸透を妨げその

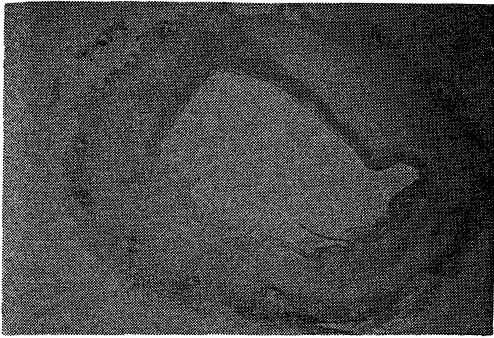
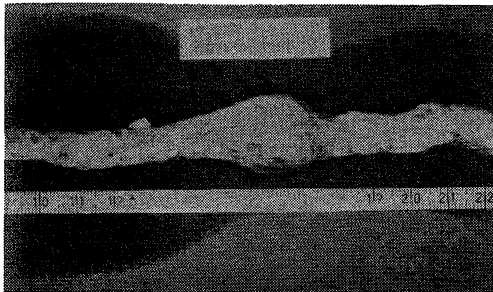


写真 6

Biograft 移植 5 年開存摘出標本。横断面 8 倍、HE 染色。内層の濃染部が筋層、外層の淡染部は膠様結合組織、その外周に点在する Dacron mesh を認める。Biograft 壁自体の細胞浸潤、菲薄化など異常所見を認めない。



(A)



(B)

写真 7

Biograft 移植 43 カ月目に確認された仮性動脈瘤。65 歳男、大腿前脛骨動脈 bypass。(A) 摘出 graft、(B) 瘤剖面弱拡大、下壁消失。

表 2 Dardik Biograft の合併症。閉塞性動脈硬化症 N=98

感 染	2
内膜肥厚 (吻合部を除く)	0
拡 張	1
動脈瘤	2
吻合部仮性動脈瘤	0
グラフト周囲漿液貯留	3

耐久性の維持に役立っている。

ところで、Biograft が臨床に適用されはじめてからほぼ10年が経過し、その抗血栓性とならんで重要な耐久性の問題に対する解答を示唆する報告がみられるようになった²²⁾。それらによると、瘤の形成は術後1年以降6.5年の間にみられており、多発例も含まれる。これらの瘤には小範囲の穿孔による仮性瘤と Biograft 壁の紡錘状拡張をみる真性瘤があり²³⁾、いずれの瘤においても Dacron mesh はその補強にほとんど役立っていない。著者らの経験は下肢動脈移植 98 本中 3 本で、仮性瘤 2、真性瘤 1 であった(写真 7、表 2)。その発生頻度は 7/756 例²³⁾、9/257 例²⁴⁾ と比較的低位だが、術後 3～5 年経過例の血管造影による検索で 46% の高頻度に Biograft の拡張を認めている注目すべき報告がある²⁵⁾。また、多施設で摘出された 31 標本が形態学的に検討された結果、この材料の脆弱化、劣化、脂質沈着および細菌感染などの所見が得られ、長期の耐久性、開存性に対する疑問が提起されている²⁶⁾。Dardik もこのような生体内劣化ないし瘤形成の傾向を認めており、その原因として材料の機械的疲労、GA-cross-linking の解除ないし免疫学的反応などの関与をあげ、自ら余命 5 年以内の症例や自家静脈のない例などにその適用を制約すべきとしている²³⁾。

5. Biograft 合併症 (表 2)

生体内劣化や瘤形成などこの材料の耐久性に関わる重大な問題を除いて、Biograft の臨床適応の

妨げとなる直接的合併症はないといえる。特にこの材料の易感染性が取り上げられている^{27,28)}が、Dardik はむしろ耐感染性ありと逆の立場をとっている。著者らの成績では特に他の材料に比べて易感染性とはいいいがたい。

おわりに

Biograft について著者らがこれまで行ってきた基礎的、臨床的検討と文献報告をあわせて、この材料の問題点をまとめると以下のようになる。

① 特徴的な形状・物性は主として手術手技上の問題点となりうるが、この材料に対する手技的“なれ”により解決が可能である。

② Biograft 内面の血液適合性それ自体は自家静脈にも匹敵する高い水準を具えていると考えられる。しかし、吻合部内膜肥厚による晩期閉塞の多発傾向により、小口径代用血管として Biograft の有用性が著しく狭められている。この問題は小口径代用血管の開発に当たって避けて通れない大きなもので、材料の物性、材質、血液、吻合部形状(血行動態)などの適合性の面から広い検討が必要と考えられる。

③ 臨床的摘出標本から形態学的にみる限り、Biograft は組織適合性にすぐれた材料といえる。しかし、この材料が臨床に供用されてから10年が経過して、その生体内劣化を示唆する瘤形成や形態学的変化に関する報告が相継ぐようになり、やはりこの材料も Bioprosthesis の宿命—limited durability—から免れえないもののように思われる。

すぐれた物性、生体適合性をもつ Bioprosthesis を幸便に利用するには、今後脂質代謝など宿主環境の制御や材質改善に関する一層の検討が必要である。

文 献

- 1) Dardik, H., Ibrahim, I.M. & Baier, R.: Human umbilical cord—A new source for vascular prosthesis. *JAMA*. 236: 2859, 1976.
- 2) 久保良彦, 笹嶋唯博: 代用血管, 生物学的代用血管—Vascular Bioprosthesis を中心に—. *治療学*. 12: 810, 1984.
- 3) Rosenberg, N.: Arterial heterografts and their modifications. in *Fundamentals of Vascular Grafting*, ed by Wesolowski, S.A. & Dennis, C., McGraw Hill, N.Y., 1963, p 233.
- 4) Carpentier, A. & Dubost, C.: From Xenograft to Bioprosthesis. in *Biological Tissue in Heart Valve Replacement*, ed by Ionescu, M.I., Ross, D.N. & Wooller, G.N., Butterworth & Co. Ltd., London, 1971, Ch. 22.
- 5) Kubo, Y., Sasajima, T., Atsuta, T. et al.: Early clinical results of the modified human umbilical cord vein homograft (Dardik Biograft). *J. Cardiovasc. Surg.* 24: 101, 1983.
- 6) Schaefer, K., Utz, F. & Becker, H.M.: Preserved human umbilical cord veins in reconstructive surgery of peripheral arteries. Clinical experience and preliminary results. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 28: 269, 1980.
- 7) Dardik, H.: Longterm experiences with the glutaraldehyde stabilized human umbilical cord vein graft in lower extremity revascularization. *脈管学*. 24: 1219, 1984.
- 8) Haun, W.E., Brantigan, C.O. & Sawyer, R.B.: Intimal breakdown causing failure of human umbilical vein graft. *Arch. Surg.* 116: 230, 1981.
- 9) 笹嶋唯博: 小口径代用血管としての Glutaraldehyde 固定ヒト臍帯血管—基礎的、臨床的検討. *日外会誌*. 85: 65, 1984.
- 10) 久保良彦, 笹嶋唯博: Biograft 吻合術. *手術*. 40: 647, 1986.
- 11) Baier, R.E., Akers, C.K., Perlmutter, S. et al.: Processed human umbilical cord veins for vascular reconstructive surgery. *Trans. ASAIO*. 22: 514, 1976.
- 12) Baier, R.E.: Physical chemistry of the vascular interface. In Sawyer, P.N. & Kaplitt, M.J. (eds): *Vascular Grafts*. Appelton—Century—Croft, New York, 1978, p 76.
- 13) Dardik, H., Ibrahim, I.M., Sussman, B.C. et al.: Glutaraldehyde-tanned human umbilical vein grafts. In Stanley, J.C. (ed): *Biologic and Synthetic Vascular Prosthesis*. Grune & Stratton Inc., New York, 1982, p 445.
- 14) Limet, R.R.: The alternative to the saphenous vein as an arterial graft. *Vascular Surgery*. 18: 201, 1984.
- 15) Edwards, W.H. & Mulheren, J.L. Jr.: The role of graft material in femorotibial bypass graft.

Dardik Biograft® の問題点

- Ann. Surg.* 191: 721, 1980.
- 16) Klimach, O. & Charlesworth, D.: Femorotibial bypass for limb salvage using human umbilical vein. *Br. J. Surg.* 70: 1, 1983.
 - 17) Phillips, C.E. Jr., De Weese, J.A. & Campeti, F.L.: Comparison of peripheral arterial grafts. *Arch. Surg.* 82: 38, 1961.
 - 18) Scottiurai, V.S., Yao, J.S.T., Flinn, W.R. et al: Intimal hyperplasia and neointima: An Ultrastructural analysis of thrombosed graft in humans. *Surgery.* 93: 809, 1983.
 - 19) Kano, K.: Clinical evaluation of immunological response of patients grafted with processed umbilical cords. in Premarket approval application on the Meadox Dardik Biograft.
 - 20) 熱田友義, 久保良彦, 池田浩之・他: 保存同種臍帯静脈の基礎的検討. *人工臓器.* 6: 319, 1977.
 - 21) Dardik, I., Ibrahim, I. & Dardik, H.: Femoral popliteal bypass employing modified human umbilical cord vein: An assessment of early clinical results. *Cardiovasc. Disease.* 3: 314, 1976.
 - 22) Layer, G.T., King, R.B. & Jamiesen, C.W.: Early aneurysmal degeneration of human umbilical vein bypass grafts. *Br. J. Surg.* 71: 709, 1984.
 - 23) Dardik, H., Ibrahim, I.M., Sussman, B. et al.: Biodegradation and aneurysm formation in umbilical vein grafts. *Ann. Surg.* 199: 61, 1984.
 - 24) Boontje, Ab. H.: Aneurysm formation in human umbilical vein grafts used as arterial substitutes. *J. Vasc. Surg.* 2: 524, 1985.
 - 25) Boontje, Ab.H.: Angiographic assessment of Biografts for femoropopliteal bypass. *J. Cardiovasc. Surg.* 27: 136, 1986.
 - 26) Guidoin, R., Gagnon, Y., Roy, P.E. et al.: Pathologic features of surgically excised human umbilical vein grafts. *J. Vasc. Surg.* 3: 146, 1986.
 - 27) Bennion, R.S., Williams, R.A. & Wilson, S.E.: Comparison of infectibility of vascular prosthetic materials by quantitation of median infective dose. *Surgery.* 95: 22, 1984.
 - 28) Ratto, G.B., Lunghi, C., Truini, M. et al: The behavior of infected human umbilical vein arterial grafts. *J. Cardiovasc. Surg.* 24: 235, 1983.

* * *