

AMCoR

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

日本血栓止血学会誌 (2005.02) 16巻1号:9~13.

バイパス血管が血栓閉塞を起こさない理由

笹嶋唯博

◆ 総 説 ◆

バイパス血管が血栓閉塞を 起こさない理由

笹嶋唯博

How do vascular grafts continue patency?

Tadahiro SASAJIMA

Key words: vascular graft, graft patency, vein graft, antithrombogenicity, endothelial cell



笹嶋唯博

昭和46年3月 北海道大学医学部卒業
6月 北海道大学医学部第二外科入局
50年4月 北海道大学応用電気研究所生理部門助手
52年4月 旭川医科大学第一外科移籍
63年11月 旭川医科大学第一外科講師
平成3年9月 旭川医科大学第一外科助教授
4年2月 長期在外研究員:米國Hope Heart Institute (Seattle)
9年11月 旭川医科大学第一外科教授
平成14年7月 短期在外研究員:Yale大学血管外科
Case Western Reserve大学血管外科

はじめに

代用血管は生体血管（自家血管と同種血管）と人工血管（主に合成高分子材料，化学修飾生体血管も含まれる）に大別されるが，現在臨床で使用されているのは，自家血管，合成高分子人工血管（ポリエステルとテフロン），および凍結保存ヒト血管である．凍結保存ヒト血管は種々の制約から感染性動脈瘤や人工血管感染に対する in-situ 再建に使用が限定されるため，代用血管といえば一般的には前2者である．これらの代用血管が生体に移植または埋め込まれた時，ヒトや使用された実験動物によって治療過程が異なることはこれまであまり問題にされずに研究が進められてきた．自家代用血管は太さや動物種を問わず良好な開存成績を示す一方，人工血管の開存は基本的に血流量に依存する．そのため大動脈とその一次分枝までの再建では臨床的にも良好な成績を示し第一選択代用血管であるが，小口径人工血管では開存成績が不良で，内径4 mm以下の人工血管は臨床応用可能なものがいまだに存在しない．本稿ではヒトと動物の相違を示しながら代用血管開存のメカニズムを解説する．

1. 代用血管の治療：ヒトと動物の相違

自家代用血管（静脈グラフトと動脈グラフト）の場合は治療の早さに違いはあるが，人工血管の場合ほど本質的な相違はみられない．自家血管が移植される時，グラフト調整過程や移植手技にともなって内皮は一旦脱落する．程なく内皮再生が始まるが，下等動物では旺盛な再生をしめすことからグラフトの開存性や特有の合併症は動物種で異なる．例えば臨床的に最も多く使用される自家静脈グラフト autogenous vein graft (AVG) は特有の合併症として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) を発生する．その頻度はヒトでは15%であるが，イヌ AVG 移植実験では観察されず，再現することもできない．

ヒトと動物の治療能力の比較で最も顕著な相違は人工血管の内皮化にみることができる．ニット編みポリエステル人工血管（後述）はイヌの場合およそ3カ月で例外なく内皮化が完了するが，ヒトでは極めて稀にしか内皮化されない．その影響は動物間での人工血管開存性の相違にもなってあらわれ，小動物（齧歯

旭川医大第一外科 [〒078-8510 旭川市緑が丘東2条1-1-1]

Department of Surgery Asahikawa Medical University [Midorigaoka-Higashi 2-1-1-Asahikawa 078-8510]

Tel: 0166-68-2490 Fax: 0166-68-2499 e-mail: sasajit@asahikawa-med.ac.jp

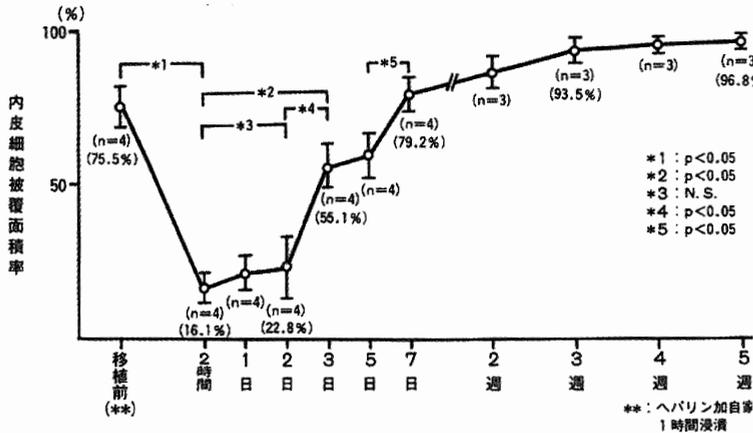


図1 イヌ自家静脈グラフトにおける内皮脱落と再生の経時変化

類)ほど開存しやすく、ヒトやイヌでは開存し得ない人工血管が開存する。例えば内径1mmのexpanded polytetrafluoroethylene人工血管(ePTFE)は、ヒトやイヌにおいて内径1mmの動脈に埋め込んでも開存することはあり得ないが、ラットの大動脈(内径約1mm)では60%以上の長期開存率が得られる。そのためラットや家兎をもつぱら実験に使用した研究者は小口径人工血管の開発の見通しを楽観視し、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。人工血管が動物の種類に関係なくその口径と動脈の太さのみで共通の開存性を示すならば、内径1mmで開存するePTFEの結果は臨床に極めて有用と判定される。しかし実際には、イヌでは内径4mmのePTFEですら頸動脈埋込み実験の開存率が40%に達しない。ちなみに内径4mmのePTFEは大血流が得られる人工透析用シャント以外は臨床使用されていない。埋め込み実験に使用される動物種に起因するこれらの相違は一種の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を予測させるモデルではないのである。

2. 自家静脈グラフト (AVG) 開存のメカニズム

1) 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2日目まで物理化学的傷害や虚血再灌流傷害などにより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が内皮欠如でも開存することを意味し、中膜由来のPGI₂の分泌が認められ²⁾、また走査電顕上、内弾性板剥脱部は血小板やフィブリンの沈着をみるが、内弾性板は高い抗血栓性を示し、これが内皮欠損時期の開存に寄与していることがうかがわれる。移植3日目からみら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カ月以内に内皮化が完了する(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³⁾、PGI₂産生能の回復(1週目)²⁾、内膜肥厚の開始(2-4週目)³⁾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。

2) AVG 閉塞原因

临床上、AVGの閉塞原因は移植期間により特定される。吻合手技に問題がない限り、初期閉塞はAVGの質的不良が主因である。しかし

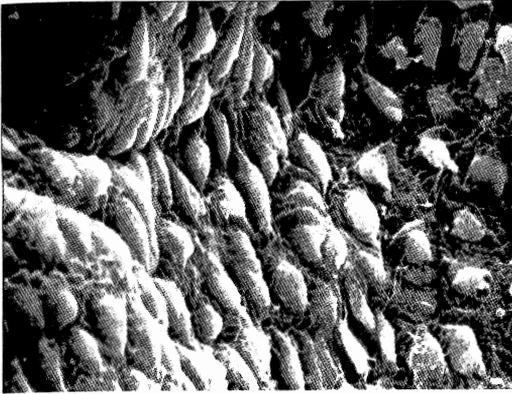


図2 ヒト大腿膝窩動脈バイパス術後3カ月.
内皮細胞の被覆が完了している。

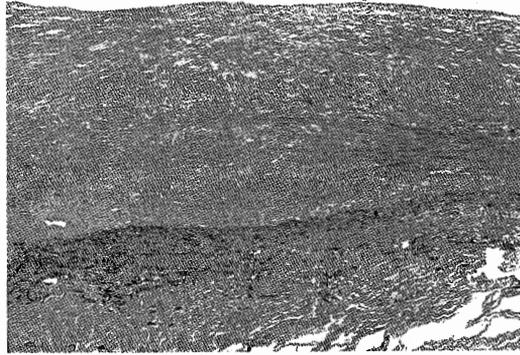


図4 自家静脈グラフト移植7年後の摘出標本。
内膜肥厚と中膜の高度萎縮により自家静脈は線維化している。

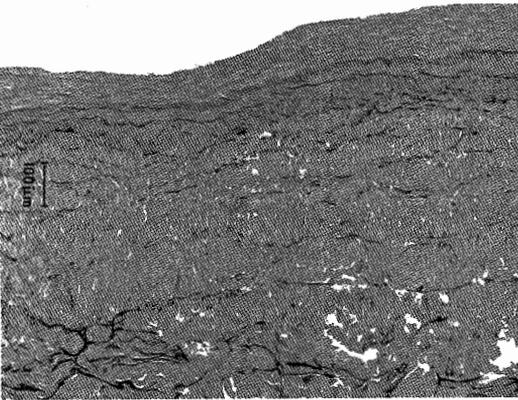


図3 大腿-膝窩動脈バイパス術後8カ月目の自家静脈
グラフト。軽度の内膜肥厚，中膜は正常に保たれ
ている。SEMでは内皮化が完了している。

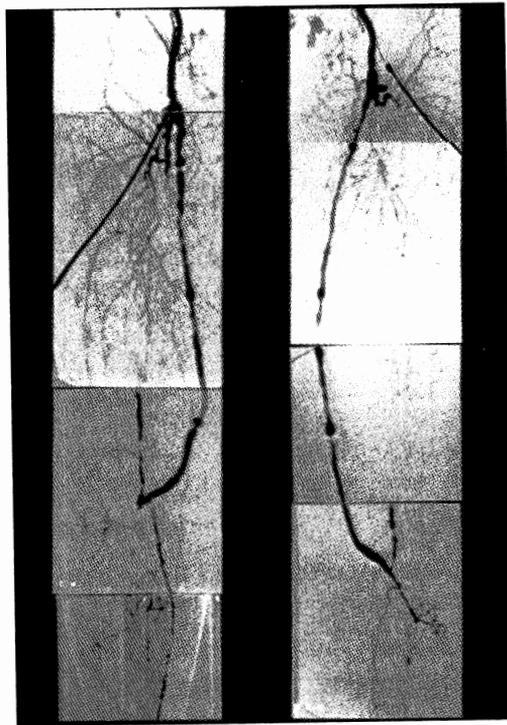


図5 ヒト大腿膝下膝窩動脈バイパス術後のグラフト粥
状硬化。術後3年。

不良と判定した中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5 cm 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。同部を新たなAVG片で置換すれば容易にgraft salvageが達成され急性期は安定する。およそ1カ月後から新たな閉塞原因としてIHによるVGSを念頭に置かねばならない。VGSは1カ月から2年以内、とりわけ3カ月-1年に好発する。質的に不良なAVGに頻発し⁵⁾⁶⁾、約70%が弁部に発生する。また弁が吻合部近傍に位置する形で移植された場合、吻合部から弁にかけて融合した狭窄を形成し、乱流の発生

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に陥りやすい。閉塞したAVGは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し⁷⁾、再開存は困難になるので血栓閉塞後3日以内にgraft salvageすることが望ましい。

2年以後の所見は動物では長期すぎるので実験結果がないが、ヒトの摘出標本から直接知ることができる。移植後3-5年までは安定期である。しかし移植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、外膜が厚くなり、collagen conduit (図4)の様相を呈するとともに graft sclerosis (粥状硬化) が進行し (図5)、5年以降の閉塞の主因となる。高脂血例ではより早期に (移植後3-4年) 発生し、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。

2. 人工血管開存のメカニズム

1) 治癒過程

人工血管が生体血管に埋め込まれると異物を包み込む反応が起こり、これは被包化 encapsulation といわれる。人工血管は管腔構造であるので被包化組織は内側 (血流面) を被覆する内包層と外側の外包層よりなる。内面には急速に種々の蛋白が沈着し、材料表面が被覆される。沈着した蛋白層は急速にフィブリン網から次第に密度を増して compact fibrin 膜となる。同時に異物炎に伴って新生結合織が形成されるが、被包化完了までの時間経過や治癒像は人工血管の形状や動物種による治癒能力の相違などから一様ではない。

2) 平織り人工血管の治癒

人工心肺を使用する胸部大動脈領域では、治癒よりも出血の防止に主眼がおかれ、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 50-300ml/min) が使用される。編み目からの出血がない反面、細胞侵入も阻害されるためイヌでも内皮化せず、内包層はフィブリン膜のままとどまる。

3) ニット編み人工血管の治癒

人工血管にとっても被包化に加えて内皮化がさらなる安定をもたらすことは言うまでもない。イヌ埋込み実験の結果から高有孔性構造が

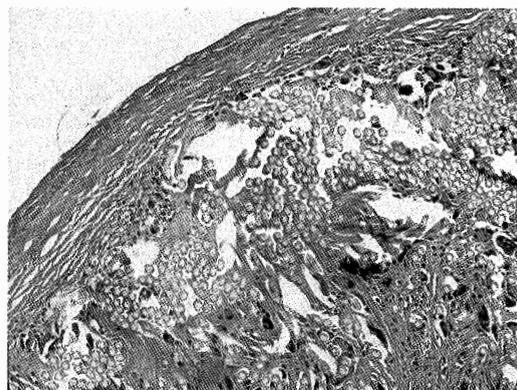


図6 ヒト大動脈大腿動脈バイパス術後2年摘出標本。
A, 内包層は仮性内膜で内皮細胞はみられず、フィブリン膜である；
B, plasminogen 染色。褐色に染色される薄層 (plasminogen) がみられる。本文解説参照

内皮化に不可欠であることが示され、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 1,000-1,500ml/min) が登場した。ニット編み人工血管では内面に沈着したフィブリン膜が器質化し、結合織へと置き換わるが、イヌでは、この過程で両吻合部からの内皮の進展およびグラフト中央部の結合織内新生血管由来内皮細胞の編み目を通しての進展、内面への開口、増殖などにより急速に内皮化が進む。イヌでは例外なく3カ月以内に内皮化する。

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、臨床では主に腹部大動脈以下の動脈再建におよそ半世紀にわたり使用されてきた。長期埋込み標本から治癒過程をみると、内包層は初期のフィブリン膜から次第に器質化が進んで結合織膜に置き換わり、埋込み後2年位で器質化が完了する。内、外包層は編み目を貫通する新生結合織で結合され、多数の異物巨細胞、線維芽細胞浸潤、豊富な新生血管やコラーゲンなど旺盛な治癒の営みがみられる。しかしヒトでは、通常、これに伴う内皮化過程は起こらずフィブリン膜が結合織に置き換わるにとどまる。そして結合織内の細胞成分は年月とともに徐々に減少し、10年後では異物巨細胞がわ

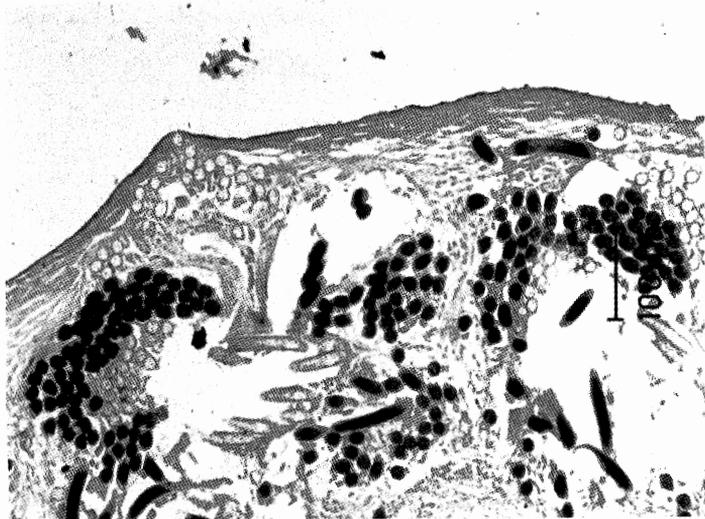


図7 ニット編みポリエステル人工血管ヒト埋め込み8カ月剖出標本。抗プラスミノゲン免疫染色。血流面にうすく褐色の染色層がみられ、プラスミノゲンの薄層の形成が示唆される⁹⁾。

ずかにポリエステル繊維周囲に見られるのみで細胞成分や微小血管は消失し単なる陳旧化癥痕(コラーゲン)管となる。全経過を通じて内皮細胞が発見されることは極めて稀であり、著者の経験では70本の開存グラフトから得た摘出標本中、内皮化がみられたのはたった1グラフト(1%)のみであった。内包層は結合織膜(仮性内膜)であるが、内面は光顕上フィブリン沈着があり、血流面の走査電顕所見でもフィブリン膜が確認される。即ち人工血管血流面はその構造や治癒形態によらずフィブリン膜の抗血栓性に依存して開存を維持していると言える。

4) フィブリン膜の抗血栓性

以上述べたとうり、血管内で血流にさらされる内面は内皮細胞が欠損していれば最終的にはフィブリン膜である。大動脈瘤内には壁血栓があり、血流面はフィブリンであるが、これが抗血栓性であることは、外科医が術中にしばしば経験するところである。Sakarovらは*in-vitro*でフィブリン塊をplasmin処理した時、その表面に露出したリジン残基にtissue plasminogen activator (tPA)やplasminogenが結合し、線溶が繰り返されることを報告した⁸⁾。生体内のフィブリン膜も同様の機序が加われば抗血栓性を発揮することが推察される。即ち動脈瘤や人工血管のフィブリン膜に対する免疫染

色ではtPA, plasminogen, D-dimerの存在が確認されることから(図7)⁹⁾、血流面のフィブリン膜がplasminにさらされ、前述の機序で抗血栓性を獲得、維持されていることが推察される。

文 献

- 1) Ishikawa M, Sasajima T, Kubo Y: Re-endothelialisation in autogenous vein grafts. *Eur J Vasc Endovasc Surg* **11** : 105-111, 1996.
- 2) Yatsuyanagi E, Sasajima T, Goh K, et al: Role of medial smooth muscle cell function in antithrombogenicity of vein grafts. *Eur J Vasc Endovasc Surg* **15** : 350-356, 1998.
- 3) McGeachie J, Campbell P, Prendergast F: Vein to artery grafts. A quantitative study of revascularization by vasa vasorum and its relationship to intimal hyperplasia. *Ann Surg* **194** : 100-107, 1981.
- 4) Clowes AW, Reidy MA, Clowes MM: 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, Kubo Y, Kokubo M, 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, 笹嶋唯博, 稲葉雅史, 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, Sasajima T, Satoh, 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) Sakharov DV, Rijken DC. Superficial accumulation of plasminogen during plasma clotlysis. *Circulation* **92** : 1883-1890, 1995.
- 9) Sasajima T, Takano Y, Hiraishi Y, 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.