

AMCoR

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

治療学 (1984.06) 12巻6号:810~814.

代用血管
生物学的代用血管
—Vascular Bioprosthesisを中心に—

久保良彦, 笹嶋唯博

代 用 血 管

c) 生物学的代用血管 —Vascular Bioprosthesis を中心に—

久 保 良 彦
笹 嶋 唯 博

<KEY WORDS>

生物学的代用血管
小口径代用血管
Vascular Bioprosthesis
保存同種臍帯静脈 (Dardik Biograft®)

Biologic Vascular Prosthesis—Especially in Regard to the Vascular Bioprosthesis

Y. Kubo (助教授), T. Sasajima: 旭川医科大学第一外科

(810) 治療学 vol. 12 no. 6, 1984.

●はじめに

近年わが国における血行再建術の発展と普及は目覚しく、年を追ってうなぎ上りに症例数の増加がみられている¹⁾。このような展開には診断・患者管理・手術手技の進歩などとともに血行再建材料すなわち、優れた代用血管の研究開発が重要な背景となっていることはいうまでもない。ただ、100年になんなんとする代用血管開発の歴史で、実に多くの材料について検討が重ねられてきたが、今日臨床的に確かな評価をかちえている材料は人工血管と自家静脈(大伏在静脈)の2種のみであり、しかもこの両者は競合することなく、あたかも車の両輪のように現在の血行再建手術を支えていることはまことに興味深い。すなわち、大動脈とその主要分枝の再建には人工血管が、より末梢の動脈、冠動脈あるいは静脈系の再建には自家静脈が第1選択となっている²⁾。

ところで、このような現状で満足できる血行再建があまねく行われているかという点が残念ながらそうではない。これらの代用血管に不満のあることは、いぜんとして人工血管の改良が続けられている一方、自家静脈に替わるいわゆる小口径代用血管の開発が強く求められていることから充分窺うことができる。とりわけ小口径代用血管開発の問題は、もともと質的(内膜病変)、量的(口径・長さ)に、15~30%の症例で自家静脈の不足が明らかならうに、採取操作が繁雑で、さらに冠血行再建の増加や末梢血行再建術の適応拡大などが加わり大きな課題となっている。

●生物学的代用血管

動脈瘤あるいは閉塞といった病変血管を置換したり、バイパスするのに用いられる代用血管の分類や呼称は一定していないが、ここでは便宜上表1のような表現を用いる。代用血管(vascular substitutes)は生体組織(血管・血管以外の組織)を材料とする生物学的代用血管(biologic vascular prosthesis)と人工材料—主に合成高分子—から作られる合成代用血管あるいは人工血管(synthetic vascular prosthesis)に大別される。生物学的代用血管には自家(auto-genic)、同種(allogen-ic)およ

表 1 代用血管

Biologic vascular prosthesis	
Viable: Graft	
$\left\{ \begin{array}{l} \text{Autogenic} \cdots \cdots \text{Saphenous vein} \\ \text{Allogenic} \\ \text{Xenogenic (Heterologous)} \end{array} \right.$	
	Non-viable: Bioprosthesis
	$\left\{ \begin{array}{l} \text{Allogenic} \cdots \cdots \text{Umbilical vein} \\ \text{Xenogenic} \cdots \cdots \text{Bovine carotid artery} \end{array} \right.$
Synthetic vascular prosthesis (Alloplastic)	

び異種 (xenogenic) など 3 種の起源が数えられるが、それぞれに生きた組織あるいは構造として用いられる場合 (移植片 “graft”) と死んだ組織として用いられる場合 (保存あるいは化学修飾血管 “bioprosthesis”) が含まれる。このような呼称の使い方は、代用弁について Carpentier が提唱した Munich Terminology³⁾ に準じたもので、とくに “bioprosthesis” は代用心臓弁、代用血管いずれにおいても広く用いられつつある用語である。ここで “graft” は宿主細胞の進入によって組織再生を果たし、その機能を維持することができる代用血管である。この群では現在自家静脈 (大伏在静脈) が臨床的地位を確保したほとんど唯一の代用血管であることは前述したとおりで、小口径代用血管の理想的材料としてその開発の目標とされている。同じ群でも同種・異種材料では移植免疫反応が問題となることはいうまでもない。

これに対し “bioprosthesis” は、同種あるいは異種組織の抗原性を消失させるとともに、宿主細胞の進入を阻止して材料の安定性を高める目的から化学的に処理〔主にグルタルアルデヒド (GA) によるなめし加工〕された材料である。すなわち、その耐久性は主に宿主組織中の蛋白分解酵素に対する材料の安定性に依存している。自家静脈に替わりうる小口径代用血管開発の一つの目玉として注目されている材料である。

ちなみに、GA (図 1) は当初皮革なめし加工に用いられたが、今日組織固定 (電顕用)、滅菌・消毒などに利用されている。2 分子のアルデヒド (-CHO) で構成され、コラーゲンなど蛋白質の塩

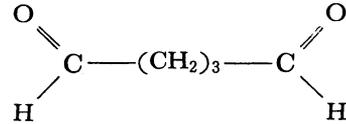


図 1 グルタルアルデヒド

基性基 (アミノ基 -NH₂, イミノ基 -NH) と共有結合によって強固な結合を形成することにより、生体組織の抗原性を低下させるとともに、生物学的安定性を付与する。ただし、異種組織の場合、抗原性の決定因子を完全に消し去ることは不可能といわれる。

●化学修飾代用血管 (Vascular bioprosthesis)

同種・異種血管移植 (主として大動脈) の研究は、のちに血管移植をはじめとする広汎な業績でノーベル賞を受けた Alexis Carrel により、すでに今世紀初めに着手されている。その後、異種血管移植が広範な追試により血栓、破裂の多発が明らかとなりたちまち捨て去られたのに対し、同種血管移植は 1949 年 Gross ら⁴⁾ の臨床成功例以来急速な発展をみた近代血管外科の華々しい先駆となった。すなわち、以後 1960 年代まで第 1 選択の代用血管となり、新鮮 (4°C)、凍結 (-20°C)、凍結乾燥 (lyophilisation) あるいはアルコールやホルマリンの使用など種々の保存法が工夫された。しかし、時の経過とともにやはり血栓、石灰化、瘤形成ないし破裂など、この材料の生体内変性・劣化による合併症が指摘されるようになり、大動脈およびその主要分枝領域では折よく発展をみた人工血管に、より末梢ではもっぱら自家静脈に取って替わられた経緯はよく知られていることである。

一方、わが国でもほぼ時を同じくした木本ら⁵⁾ の輝かしい業績が残されている。すなわち、1951 年にはすでに新鮮同種大動脈移植、70%アルコール保存同種・異種大動脈移植が試みられている。その後に行われた腹部大動脈瘤に対するアルコール保存同種大動脈移植例で 7 年、アルコール保存異種 (ヒツジ) 大動脈移植例で 11 年 4 ヶ月など、まさに驚異的長期生存がえられた。これらはまた今日の vascular bioprosthesis の概念の先駆的業

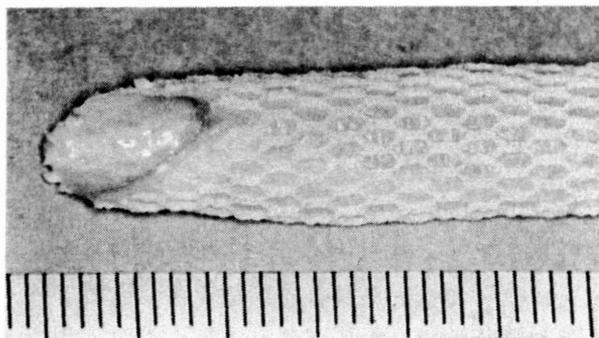


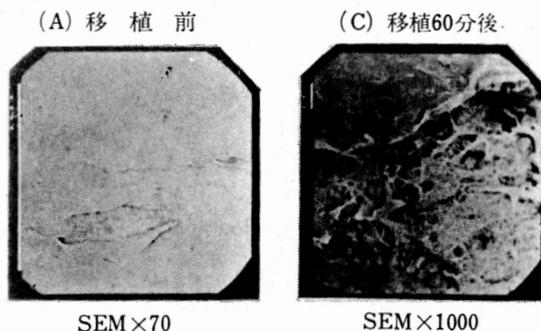
図 2 保存同種臍帯静脈 (Dardik Biograft®)

績として高く評価される。

このようにいったんは捨てられた同種・異種代用血管の研究が再び日の目をみるようになった要因は、さきに述べたような自家静脈に替わる小口径代用血管の需要であり、その開発研究の主流は“graft”の“bioprosthesis”化といえることができる。

小口径代用血管における bioprosthesis 研究の嚆矢は Rosenberg (1963)⁶⁾ にさかのぼる。すなわち、仔ウシの頸動脈に蛋白分解酵素であるフィチン液を作用させて細胞成分や弾性線維を除き、残ったコラーゲン管をなめし加工するという方法である。このような異種血管の化学的修飾はその後いくたびかの改良を経て、現在欧米で2種の“bovine graft”が市販されている。しかし、残念ながらその遠隔成績は末梢血行再建に適用できる許容範囲外で、おおむね透析用シャントにその使用が限られてきている。このような結果は、現在の化学的修飾方法では異種材料の免疫反応を完全に阻止することができず、したがって生体内での十分な安定性もえられないことを示している。

これに対し同種材料では臍帯静脈 (Dardik 1976)⁷⁾ がある。Dardik は入手が容易で豊富なこと、3~7mm の口径、30~80cm の長さ、枝のない直管といった形状、強度・弾性など生体血管共通の物性あるいは幼若な同種組織であることから免疫反応の抑制がより容易と考えられることなど臍帯静脈の特徴に着目し、異種血管の場合のようなフィチン前処理を行わずに GA なめし加工を施した vascular bioprosthesis (Dardik Biograft®) を創案した。現在広く臨床成績の検討がすすめら



(B) イヌ腹部大動脈移植60分後
血流量 50ml±5ml/分

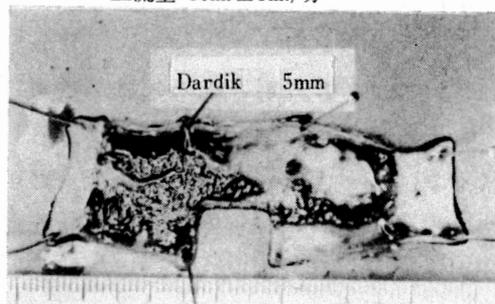


図 3 グルタルアルデヒド固定ヒト臍帯静脈の内面性状
内皮下層の欠損部に血栓付着がみられる (B)。Cは内皮下層欠損境界部の拡大

れているが、これまでのところかなり有望である⁸⁾。われわれもこの材料に興味をもち、基礎的・臨床的検討を行っているので^{9,10)}、以下その知見を中心にこの材料の問題点を要約する。

●保存同種臍帯静脈 (Dardik Biograft®)*

この代用血管は、トリミングの過程で2本の臍帯動脈と大方のワルトン臍帯膠質 (Wharton's jelly) が除かれるため、壁厚が不均一となっている。また、GA なめし加工によって本来の弾性が失われ、内膜もかなり脆弱となっている。これらの点がこの材料を使用する際、手術手技を難しくする問題点といえる (図 2)。

肉眼的に内面は平滑であるが、走査電顕でみると内皮細胞は脱落している。しかし、内皮下層の血液適合性はかなり高いようで、この層を欠く部分にのみ血栓の付着がみられる (図 3)。実際、臨

*Dardik Biograft® supplied by Meadox Medicals Inc, New Jersey, USA

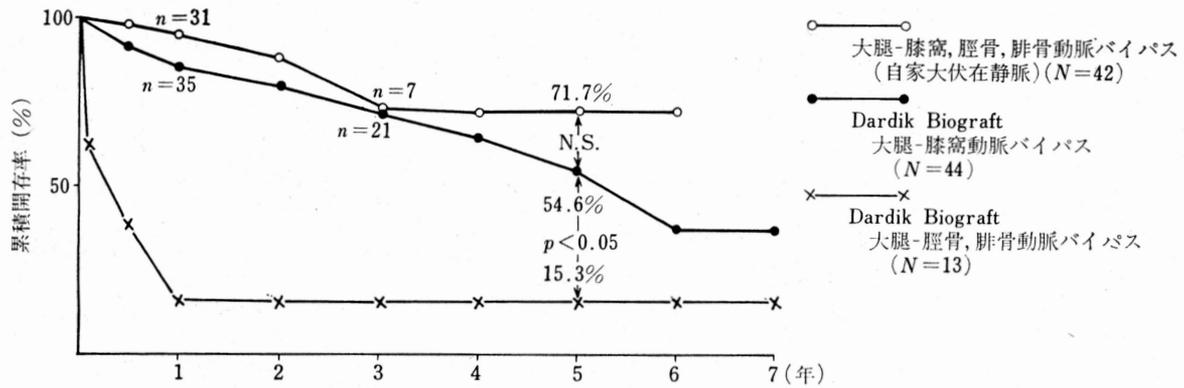


図4 自家大伏在静脈と Dardik Biograft® の移植成績

床成績をみてもこの材料の取り扱いに馴れてからは、早期血栓がほとんどみられなくなっており、さらにバイパス後 40~50ml/min の低流量が測定される biograft でも長期間開存している例がみられている。

1976年11月から1983年12月まで約 100 本の保存同種臍帯静脈を各種の末梢血行再建術に使用してきた。そのうち、比較的症例数の多い閉塞性動脈硬化症例 (ASO) の下肢血行再建術の成績が図4に累積開存率で示されている。症例数の点で解析が可能な術後5年の時点でみると、保存同種臍帯静脈を用いた大腿-膝窩(膝上+膝下)動脈バイパスの開存率は54.6%で、自家静脈(相互に有意差がみられないので、大腿-膝窩 および下腿動脈バイパスを含めてある)の71.7%と統計学的に有意差がみられない。しかし、保存同種臍帯静脈を用いた下腿動脈へのバイパス成績は極端に不良で、前の2群とは $p < 0.05$ で明らかな差がみられる。

以上の下肢血行再建成績のほか他領域における経験も併せて、現在この代用血管の適用は膝窩動脈レベルまでを限界とし、ASO の下腿動脈あるいは閉塞性血栓動脈炎、冠動脈などの再建には自家静脈の使用を徹底するべきであると考えている。

さらに興味あることに、術後症例の追跡および再手術の所見から、これまでにみられた術後閉塞の大多数が吻合部に生じた内膜肥厚によることも明らかとなった(図5)。

この成立にはいくつかの因子が複雑に関連して

67歳 ASO
大腿-膝窩動脈バイパス (Biograft)

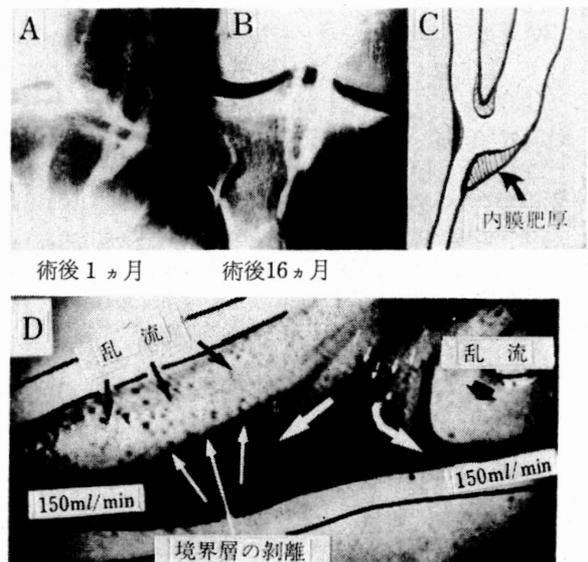


図5 吻合部にみられる境界層剝離と内膜肥厚。術後吻合部狭窄の進展がモデル実験で乱流発生をみた部位に一致する内膜肥厚に原因することを強く示唆する

いるのであろうが、いずれにしてもそれらを解析し、その対策を講ずることが今後の成績向上に必須と考えられる。

なお、この種の材料で懸念される変性、劣化による合併症はこれまでのところみられておらず、生体内の安定性はかなり高い材料といえそうである。

●おわりに

生物学的代用血管は生体組織特有の“しなやかさ”という人工材料ではなかなか模倣のできない

特性を備えている。同種・異種材料の免疫反応の制御が可能となり、生体内における安定性が確保されるならば、外科的には大変有利な材料となる。小口径代用血管開発の目玉として注目されている allogenic, xenogenic “vascular bioprosthesis” は、現状ではなお自家静脈と距りがあり、その適用には限界があるように思われる。この方面の研究のいっそうの発展が望まれる。

また、小口径の “vascular bioprosthesis” に多発すると考えられる吻合部内膜肥厚による閉塞は、開存成績を直接左右する重大な問題で、その対応が急がれる。

文 献

- 1) 三島好雄：我が国における血行再建手術の現状と問題点，日外会誌 **82**：1136 (1981)
- 2) 杉江三郎，田辺達三：人工血管，その進歩と臨床の実際，南江堂，東京 (1977)，p. 109
- 3) Carpentier, A.: From xenograft valve to valvular xeno-bio-prosthesis, *Bioprosthetic Cardiac Valves* (ed. by Sebening, F., Klovekorn, W. P., Meisner, H., Struck, E.), Deutsches Herzzentrum Muen-

chen, Munich (1979), p. 1

- 4) Gross, R. E.: Surgical treatment for coarctation of the aorta, *JAMA* **139**: 285 (1949)
- 5) Kimoto, S.: The history and present status of aortic surgery in Japan particularly for aortitis syndrome, *J. Cardiovasc. Surg.* **20**: 107 (1979)
- 6) Rosenberg, N.: Arterial heterografts and their modifications, *Fundamentals of Vascular Grafting* (ed. by Wesolowski, S. A. & Dennis, C.), McGraw Hill, N. Y. (1963), p.233
- 7) Dardik, H. Ibrahim, I. M. & Baier, R.: Human umbilical cord—A new source for vascular prosthesis—, *JAMA* **236**: 2859 (1976)
- 8) Dardik, H.: Application and results of umbilical vein prosthesis in vascular surgery, *Vascular grafting-Clinical Applications and Techniques* (ed. by Wright, C. B., Hobson Jr, R. W., Hiratzka, L. F., Lynch, T. G.), John Wright, PSG Inc, Boston (1983), p.153
- 9) 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)
- 10) 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)

* * *