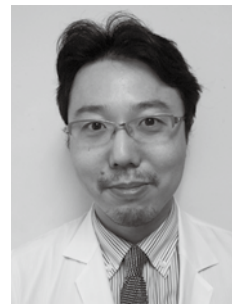


人工血管の現状と最近の進歩

東京慈恵会医科大学外科学講座血管外科

馬場 健, 金岡 祐司, 大木 隆生

Takeshi BABA, Yuji KANAOKA, Takao OHKI



1. はじめに

米国の医学者William Osler先生の「A man is as old as his arteries (ヒトは血管と共に老いる)」という有名な言葉がある通り、老化は動脈硬化との戦いである。その動脈硬化を克服する一つ的手段として人工血管が開発されたが、人工血管は永久的に体内に埋め込まれた人工臓器の先駆け的存在である。ただ、開発当初、人工血管内には内膜の被覆による宿主への同化が期待されたが、実際には移植後何年経過しても内膜には内皮細胞は認められず、器質化も不十分であった。人工血管の形状は極めて単純であるが、その作製にあたっては抗血栓性および開存性、耐久性、生体適合性、感染抵抗性、安全性などの様々な因子を考慮しなければならない。大口径人工血管(内径10 mm以上)の進歩は著しく、開存性、耐久性などにおいてはほぼ満足のいく結果が得られ、近年はこの人工血管にステントがついたステントグラフトも多数使用され、動脈瘤治療に血管内治療という新たな分野が広がっている。一方、中～小口径人工血管(内径8 mm以下)では、開存率の点においてはまだ満足のいく製品が開発されておらず、冠動脈バイパスでは内胸動脈、胃大網動脈や自家静脈、下肢バイパスでは自家静脈などに匹敵するような人工血管はまだない。また、冠動脈バイパスと膝関節以下の下肢バイパスにおいては使用に耐える人工血管は存在せず、その開発には高い臨床的ニーズがある。したがって、人工血管における当面の課題は開存性の優れた中～小口径人工血管をいかに作製するかといっても過言ではない。本稿では、抗血栓性や開存性で改

良の余地があると考えられる中～小口径の人工血管を中心に述べる。

2. 人工血管開発の歴史

合成材料製の血管移植術を動物実験にて世界で初めて成功したのは、Voorheesらで1952年に報告された¹⁾。Vinyon Nシート(ポリビニル繊維)で作製した大口径人工血管を成犬の腹部大動脈に15例移植し、約6か月の開存性を報告している。そして、人体での移植に初めて成功したのは、かの有名なDeBakeyであり²⁾、1954年に報告している。夫人のミシンを使って人工血管を手作りした逸話は有名である。使用した人工血管は当時最新の合成繊維ポリエステル(Dacron)であった。それ以降、Dacron製人工血管の開発は進み、それとは別に1970年代初めからテフロン(expanded polytetrafluoroethylene: ePTFE)製の人工血管が世に登場することとなった。

ePTFE製人工血管の歴史的変遷は、本邦において1970年代初め頃より、東京大学の松本博志先生によって小口径の使用を目的としたePTFE製人工血管についての研究³⁾がされていた。ただし、国産初の人工血管を開発したのは山本・赤羽らをはじめとする東京慈恵会医科大学血管外科チームであった。1976～1977年にかけて東京女子医科大学と信楽園病院の2施設において国内治験が行われ、1978年12月21日にゴアテックス人工血管「透析用ブラッドアクセス」が、国内初のePTFE製人工血管として承認された。その後、1980年の薬事法改正により、透析用ブラッドアクセスに限定されない「人工血管」として承認された。

3. 人工血管の特徴と現状

Voorheesら¹⁾が1952年にVinyon Nを用いて臨床で初めて人工血管移植を行って以来、様々な種類の人工血管が移

■ 著者連絡先

東京慈恵会医科大学外科学講座血管外科

(〒105-8461 東京都港区西新橋3-25-8)

E-mail. takeshi-baba@live.jp

植されてきた。現在、胸腹部大動脈用の大口径人工血管においては、ポリエステル製人工血管が主流であり、その開存性・耐久性に関してはほぼ満足できる状況にある。中口径人工血管(内径6~8 mm)は、下肢・頸部・腋窩領域の動脈再建、特に大腿膝窩動脈にはePTFE製あるいはポリエステル製人工血管が使用されている。小口径人工血管(内径6 mm未満)は透析シャント症例や先天性心疾患を有する小児例のBlalock-Taussing短絡術(鎖骨下動脈-肺動脈シャント術)に使用されており、開存性を保持するために術後抗血小板療法が必要となる。

現存する人工血管は材質、性質、構造などから、

- ①ポリエステル(Dacron)製人工血管
- ②テフロン(ePTFE)製人工血管
- ③合成高分子素材製人工血管
- ④生体材料由来人工血管
- ⑤ハイブリッド人工血管

に分類することができる。

実際に臨床応用されている人工血管の材料は、Dacron製(①)、ePTFE製(②)が大半である。

1) Dacron製人工血管(①)

編み方により、メリヤス編み(knit)と平織り(woven)に二分される。この他に、移植後の拡張性や血栓形成性などにおいて差を認め、使用される部位も異なる。大血管で用いることが多く、古くはwovenのほうが耐圧性に優れているということで主に胸部に使用されていたが、現在はknitの耐圧性も向上し、柔軟さゆえのハンドリングの良さを理由に、胸部にもknitが使用されるようになってきている。こうした耐圧性、止血性に優れたDacron製人工血管は、現在はバルサルバグラフトや胸腹部用の4分枝管、腹部大動脈瘤内腸骨動脈再建用の3分枝管、4分枝管など様々な人工血管が市販されている。

また、移植後の人工血管からの血液の漏れを防ぐために、かつては患者血液を用いて術中にpre-clottingを施行していたが、その後ウシコラーゲンで処理した人工血管(ヘマシールド)が開発され、pre-clottingは不要となった。ただし、生体材料を用いているため感染のリスクが懸念された。そこで、テルモが生体材料を用いないゼロポロシティの人工血管を開発し、大口径Dacron製人工血管は完成の域に達した。

2) ePTFE製人工血管(②)

米国のWilliam Gore博士が撥水性材料であるpolytetrafluoroethylene(テフロン)を筒状に急速に引き延ばす(expanded)と無数の亀裂が生じることを発見した。これが後に様々な工業製品(絶縁体)や人工血管に適した

ePTFEとなり、現在のW. L. Gore & Associatesのコアビジネスになったことから「million dollar stretch」と語り継がれている。ePTFE製人工血管は、下肢末梢動脈再建術やチアノーゼ性心疾患におけるシャント手術、血液透析用バスキュラーアクセスなどで用いられることが多い。

3) 合成高分子素材製人工血管(③)

材料としてウレタンが挙げられるが、ウレタンは弾性的性質が注目されている反面、生体内での劣化との戦いを余儀なくされてきた。近年はバスキュラーアクセス領域において早期穿刺が可能な合成高分子素材製の人工血管が開発され臨床応用されているが、グラフトが屈曲しやすい欠点もあるので、グラフトが肘関節を越える場合は注意が必要である。主なものはポリウレタン(PU)三層構造のソラテック、ポリオレフィン、スチレン系エラストマー、ポリエステル(PEP)三層構造のグラシルなどである。

(※本邦において臨床応用されている①, ②, ③人工血管の一覧を表1に供覧する)

4) 生体材料由来人工血管(④)

人あるいは動物の血管を化学的に処理し、抗原性を低下させたうえで体内に移植する。由来種により異種(xenograft)、同種(homograft)に分類される。Xenograftでは、感染症のリスクの観点から普及に課題が残るが、homograftではSynerGraft(CryoLife)⁴⁾が承認された。

5) ハイブリッド人工血管(⑤)

人工素材と生体素材が混成されて作られている人工血管をハイブリッド人工血管という。生体素材とは生体細胞、生体組織由来物質、血漿成分由来物質等を意味し、ハイブリッド人工血管の中には昔からある結合組織管の他に、組織工学を用いた人工血管が含まれる。この組織工学を応用した人工血管(tissue-engineered vascular graft: TEVG)に関しては、骨髄幹細胞を人工血管に注入して使用する人工血管、吸収性ポリマーが体内で徐々に吸収される性質を利用した再生血管、ヒト由来の材料を用いて三層構造をもった人工血管を体外で作製する培養人工血管、内因性サイトカイン活性型人工血管などが存在する。

また、ステントグラフトと通常的人工血管を組み合わせたハイブリッド人工血管も存在する。これは、手術の際に、吻合を縫合糸で手縫いで行う代わりに、人工血管の端にあらかじめ装着されているステントを拡張することで代行するもので、縫合時間の短縮や、術野の悪い場所での吻合に有用である。

4. 移植後合併症

人工血管の移植後合併症として、血栓性閉塞、人工血管

表1 本邦における中～小口径人工血管一覧

製造元	製品名	用途	製品ごとの特徴
ポリエステル (Dacron) 製人工血管			
TERUMO	ゼルソフト	末梢血管	ゼラチンコーティング
	トリプレックス	末梢血管	中間層有り (スチレン系エラストマー)
MAQUET	ハマシールド	末梢血管	コラーゲンコーティング
	インターガード	末梢血管	コラーゲンコーティング
JUN-KEN MEDICAL	Jグラフト	末梢血管	ゼラチンコーティング
ePTFE 製人工血管			
W. L. Gore & Associates	ゴア®プロバテン® バスキュラーグラフト	末梢血管, 血液透析用	国内唯一のヘパリン使用型人工血管
	ゴア®インテリング	末梢血管, 血液透析用	壁内サポート構造
	ゴアテックス® ストレッチグラフト	末梢血管, 血液透析用	
	ゴアテックス® レギュラーグラフト	末梢血管, 血液透析用	
MAQUET	アドバンタ PTFE グラフト VS	末梢血管	ポアサイズ 60/20 μm (外壁側/内壁側) の構造
	アドバンタ PTFE グラフト VS GDS	末梢血管, 血液透析用	スライダースイスによるトンネリングシステムを採用
	アドバンタ PTFE グラフト VXT	末梢血管, 血液透析用	VSをベースとし, 外壁にフィルム (Soft-Wrap) を巻き付けた構造
	アドバンタ PTFE グラフト VXT GDS	末梢血管, 血液透析用	スライダースイスによるトンネリングシステムを採用
	アドバンタ PTFE グラフト VXT AFT	末梢血管, 血液透析用	通常よりも狭い間隔のヘリックスサポート
	アドバンタ PTFE グラフト VXT フレアエンド	末梢血管	カフ形状 (トリミング可能)
	エクセル ePTFE グラフト	末梢血管, 血液透析用	コイル式外部サポート
BARD	ダイナフロー	末梢血管	カフグラフト, 吻合部位に応じてデザインされたカフ形状
	ディスタフロー ベナフロー	末梢血管 血液透析用	レギュラーカフ形状とスモールカフ形状あり カフ部分は翻転が容易
EDWARDS	ライフスパン ePTFE グラフト	末梢血管, 血液透析用	強化された縫合糸保持力
TERUMO	マキシフロー	末梢血管, 血液透析用	ePTFEを外周にずらして巻くことで二重に wrap した構造
	SEAL ePTFE	末梢血管, 血液透析用	ゼラチンコーティング
	Taperflo	血液透析用	ゼラチンコーティング
合成高分子素材製人工血管			
VECTRA	ソラテック人工血管	血液透析用	ポリウレタン素材からなる三層構造
TERUMO	グラシル®	血液透析用	ポリオレフィン, スチレン系エラストマー, ポリエステルの三層構造
W. L. Gore & Associates	ゴア®アキュシール バスキュラーグラフト	血液透析用	ePTFE, シリコン, CBAS® ePTFE/FEPの三層構造

FEP: fluorinated ethylene propylene.

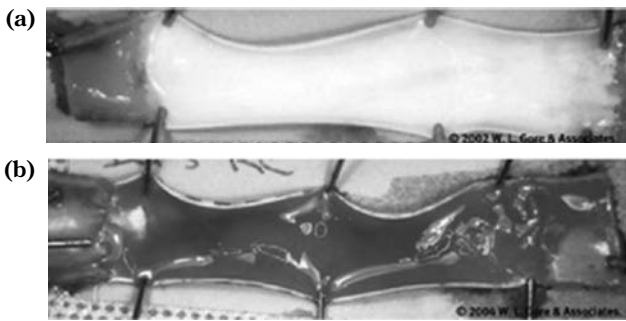


図1 人工血管内腔のヘパリン活性の評価

(a) GORE® PROPATEN® Vascular Graft, (b) ePTFE製人工血管(コントロール)。(資料提供: W. L. Gore & Associates)

感染, seroma, 移植後拡張(瘤化), 吻合部狭窄・仮性瘤などが存在する。現行の人工血管の問題点は主に治癒障害, すなわちグラフト表面や吻合部での自己組織の形成不全である。内皮組織化に関しては, 良好とされるDacron製人工血管でさえ, 臨床の長期移植例においてほとんど内皮形成は認められない。このため, 術後数年経過しても, グラフト内腔の血栓形成や二次感染が惹起されるため, 血栓性閉塞および人工血管感染は最も頻繁に遭遇する移植後合併症である。

大血管に用いる大口径人工血管は, 流量が多く, 流速も速いため血栓形成を起こすことはほとんどないが, 末梢血管および血液透析用バスキュラーアクセス領域における血栓性閉塞は大きな課題である。また, 人工血管の抗感染性の乏しさも現状の課題である。Dacron製人工血管と比較し, ePTFE製人工血管の抗感染性が動物実験で報告されているが⁵⁾, 臨床的根拠は乏しい。

5. ヘパリン使用型人工血管の誕生

1) 小口径人工血管領域

小口径人工血管領域では, 生体材料由来人工血管や組織工学を応用した人工血管の研究開発が行われているが, これらを応用したバイオ人工血管はいまだ基礎研究の域を脱していないと考えられる⁶⁾。ゴア®プロパテン®バスキュラーグラフト(以下, プロパテン)は, 米国においては2006年より販売が開始されていたが, 2013年7月19日に国内においても製造販売承認となり, 2014年1月より国内初の「ヘパリン使用型」として保険収載されたePTFE製人工血管である。従来のゴアテックス®ストレッチグラフトの内腔に, ヘパリン分子の端部のみを独自のエンドポイント共有結合技術 Carmeda Heparin Surface (CBAS®) により固定化した構造となっており, プロパテンにおいて最も内径が大きく全長が長い「8 mm径80 cm長」の規格で, 約400単

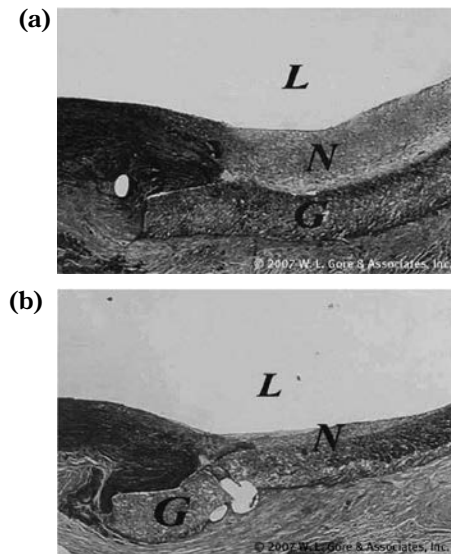


図2 末梢吻合における新生内膜過形成の評価

Baboon aortoiliac bypass grafting model. (a) ePTFE製人工血管(コントロール), (b) GORE® PROPATEN® Vascular graft. L: lumen, N: neointima, G: graft. (資料提供: W. L. Gore & Associates)

位の低分子ヘパリンが結合されている。エンドポイント共有結合の様式により, ヘパリン分子の活性部位が血液と接触しやすく, また容易に流出することがない構造となっている。人工血管内腔のヘパリン活性は, 動物実験において埋植直後より12週間まで有意に低下することなく持続することが確認されている。12週以降はrun off 閉塞などの理由で摘出された症例からの解析となるが, 埋植期間が最も長い術後8年の症例においても十分な活性を保っていたと報告されている。以上のように抗血栓性向上効果および, 人工血管内腔への新生内膜増殖抑制効果が報告されており, 開存性の向上が現状では最も期待される人工血管である(図1, 2)。

下肢血行再建用途の臨床報告では, 医師主導型前向き試験における術後一次開存率において, プロパテンは従来のePTFE製人工血管と比較し有意に良好な開存成績を示している。Above knee(膝上, 以下AK)バイパスに関する前向き研究では, AKバイパス1年時の一次開存率は81~92%^{7),8)}, 3年時の一次開存率は72~75%^{9),10)}と良好な結果であった。これらの結果に従い, 将来のdistal bypassに備えて自家静脈を温存する観点からも, 当科ではAKバイパスに対してはプロパテンがほぼ現状第一選択となりつつある。

一方, below knee(膝下, 以下BK)バイパスに関する425名を対象としたイタリアでの後ろ向き研究では, BKバイパスの3年時の一時開存率は61%⁹⁾であった。前向き研究

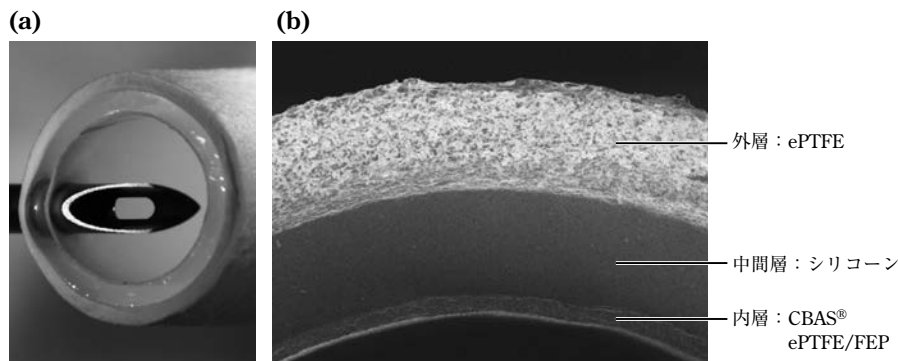


図3 ゴア®アキュシールバスキュラーグラフト穿刺時写真(a), 電顕写真(b)
(資料提供: W. L. Gore & Associates)

も行われ、BKおよび脛骨動脈バイパスの3年時の一次開存率は75%と60%であった¹¹⁾。最長の追跡調査では、4年および5年時の一次開存率は50% (下腿へのバイパス) ~ 71% (BKバイパス) と報告¹²⁾された。43試験のメタ解析により、ヘパリン結合されていない従来のePTFE製人工血管のBKバイパスでの5年時の開存率が31%である¹³⁾ことから、プロパテンによって大幅な開存率の向上がみられたといえる。さらに血栓形成リスクの少ない患者群に対してdistal bypassに使用する自家静脈の温存を目的としてBKバイパスの第一選択にプロパテンが使用されたという報告¹⁴⁾もある。

さらなるプロパテンの利点は、抗血栓性向上効果、および人工血管内腔への新生内膜増殖抑制効果の観点から、血栓性閉塞した際に血栓除去が比較的容易に行える点にもある。

2) 血液透析バスキュラーアクセス領域

血液透析バスキュラーアクセス用途では、ePTFE製人工血管は抗感染性、操作性、開存性に関して優れているといわれているが、移植後穿刺まで約2~3週間の待機期間を要すること、移植後に浮腫や発赤が出現しやすいこと、約5%の頻度でseromaを形成することが問題である。一方、PU (polyurethane) 製人工血管(ソラテック)は早期穿刺可能で、早期・中期開存性もePTFE製人工血管と同等以上とされており、PEP (polyolefin-elastomer- polyester) 製人工血管(グラシル®)も早期穿刺可能であり、止血が容易であるが、ePTFE製人工血管と比較し屈曲に弱い。そこで、これらの弱点を克服すべく、2015年1月23日にバスキュラーアクセス用人工血管としてゴア®アキュシールバスキュラーグラフトが製造販売承認された。ゴア®アキュシールバスキュラーグラフトは、早期穿刺可能なヘパリン使用型ePTFE製人工血管である。今後のバスキュラーアクセスを担うデバイスであるが、国内との透析背景の違いなども



図4 当科で開発したOhki INVENTS トネラー (DvX)

あり比較的臨床報告は少なく、従来のePTFE製人工血管と比較し良好な開存成績が期待されるものの¹⁵⁾、従来の人工血管と比較して開存率の向上は認めなかったといった報告¹⁶⁾もあり、今後の症例の蓄積が待たれる。

特徴は、ePTFEの内層および外層の間にエラストマーを有した三層構造で、術後24時間以内からの穿刺開始が可能である点である(図3)。人工血管内腔のePTFEにはゴア®プロパテン®バスキュラーグラフトと同じ様式でヘパリンがエンドポイント共有結合により固定化されており、人工血管内腔へのヘパリン固定化により、既存のセルフシーリング人工血管と比較して開存性の向上が期待される。また、ePTFEの外層を有しているため、既存のセルフシーリング人工血管に指摘されていた感染発生リスクの低減が、ePTFEの内層を有しているため、既存のセルフシーリング人工血管に指摘されていた石灰化の低減が、それぞれ期待される。

なお、当科ではAKおよびBKバイパスやdistal bypass、もしくはバスキュラーアクセス手術において、従来のトネラーよりハンドリング性が優れ、かつ人工血管を直接把持できるOhki INVENTS トネラー (DvX, 図4)を開発し、積極的に使用している。

6. 新たなる人工血管の開発

人工血管開発における大きな問題点は、成長する小児患

者に対する適応問題である。この問題に対して、再生医療や組織工学を応用し自己細胞を播種・培養して内膜を形成させるTEVGの開発は、本邦において研究が進行しており、臨床応用例も報告されている¹⁷⁾。その中でも、ゲンゼが開発中の自社の繊維技術を応用した再生血管が注目を浴びており、2016年頃に米国での製品化が期待されている。この人工血管は全て吸収性の素材でできており、この人工血管に宿主細胞(骨髄)を播種し、移植することで宿主自身の組織で血管用組織が再生されるとともに、人工血管は吸収される。この吸収性のメリットを活かし、現在は小児の先天性心疾患を対象に治験が進行中である。この人工血管は半年～1年で全て吸収される素材で構成されており、感染、閉塞のような合併症は、急性期を乗り切れば問題なくなる可能性が高い。まずは小児への使用が試みられているが、今後は成人への使用(動脈瘤に対する人工血管置換術、下腿バイパス術)などへの臨床応用が期待される。

また、我々は、旭化成と共同で極薄の人工血管の開発を行っている。世界最細のDacron繊維を用い、編み方にも工夫をこらし、ポロシティが低く、強度の高い人工血管の開発に成功した。この薄くて強い人工血管の利点は血管内治療(ステントグラフト)で最も発揮されるので、現在、同素材を用いた国産ステントグラフトの開発を進めている。

7. おわりに

人工血管は1950年代から開発が始まり、約60年間の歴史しかない。理想的な人工血管に求められる特性として、安全性はもちろんのこと、移植後急性期・慢性期の血栓形成を抑制し、内膜形成を促し、適度な強度を維持しつつ自己組織と一体化し、吸収・弛緩をはじめとした血管の生理的機能を有することである。これらの問題点を克服しつつ人工血管は今なお進歩しており、今後は冠動脈バイパスや下腿バイパス術にも使用できる小口径人工血管や、より生体にやさしい人工血管の開発が期待される。

利益相反の開示

大木 隆生：W. L. Gore & Associates (役員・顧問職、講演料など、研究費・寄附金)
その他の著者には規定されたCOIはない。

文 献

1) VOORHEES AB Jr, JARETZKI A 3rd, BLAKEMORE AH: The use of tubes constructed from vinyon "N" cloth in

- bridging arterial defects. *Ann Surg* **135**: 332-6, 1952
- 2) DE BAKEY ME: Successful resection of aneurysm of distal aortic arch and replacement by graft. *J Am Med Assoc* **155**: 1398-403, 1954
- 3) 松本 博志, 布施 勝生, 山本 光伸, 他: Porous polytetrafluoroethyleneの人工血管への応用 第一報: 末梢動脈への応用. *人工臓器* **1**: 44-7, 1972
- 4) CryoLife: SynerGraft® Technology. Available from: <http://www.cryolife.com/products/synergraft-technology>
- 5) Stewart AH, Eyers PS, Earnshaw JJ: Prevention of infection in peripheral arterial reconstruction: a systematic review and meta-analysis. *J Vasc Surg* **46**: 148-55, 2007
- 6) 神田 圭一: 人工血管 —Bioengineered blood vessels (BEBV)を中心として—. *人工臓器* **35**: 327-330, 2006
- 7) Lindholt JS, Gottschalksen B, Johannesen N, et al: The Scandinavian Propaten® trial - 1-year patency of PTFE vascular prostheses with heparin-bonded luminal surfaces compared to ordinary pure PTFE vascular prostheses - a randomised clinical controlled multi-centre trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* **41**: 668-73, 2011
- 8) Daenens K, Schepers S, Fourneau I, et al: Heparin-bonded ePTFE grafts compared with vein grafts in femoropopliteal and femorocrural bypasses: 1- and 2-year results. *J Vasc Surg* **49**: 1210-6, 2009
- 9) Pulli R, Dorigo W, Castelli P, et al: Propaten Italian Registry Group: Midterm results from a multicenter registry on the treatment of infrainguinal critical limb ischemia using a heparin-bonded ePTFE graft. *J Vasc Surg* **51**: 1167-77, 2010
- 10) Peeters P, Verbist J, Deloose K, et al: Results with heparin bonded polytetrafluoroethylene grafts for femorodistal bypasses. *J Cardiovasc Surg* **47**: 407-13, 2006
- 11) Peeters P, Verbist J, Deloose K, et al: Will heparin-bonded PTFE replace autologous venous conduits in infrapopliteal bypass? *Italian Journal of Vascular & Endovascular Surgery* **46**: 425-30, 2008
- 12) Lösel-Sadée H, Alefelder C: Heparin-bonded expanded polytetrafluoroethylene graft for infragenicular bypass: five-year results. *J Cardiovasc Surg* **50**: 339-43, 2009
- 13) Albers M, Battistella VM, Romiti M, et al: Meta-analysis of polytetrafluoroethylene bypass grafts to infrapopliteal arteries. *J Vasc Surg* **37**: 1263-9, 2003
- 14) Walluscheck KP, Bierkandt S, Brandt M, et al: Infrainguinal ePTFE vascular graft with bioactive surface heparin bonding. First clinical results. *J Cardiovasc Surg* **46**: 425-30, 2005
- 15) Shemesh D, Goldin I, Hijazi J, et al: A prospective randomized study of heparin-bonded graft (Propaten) versus standard graft in prosthetic arteriovenous access. *J Vasc Surg* **62**: 115-22, 2015
- 16) Allemang MT, Schmotzer B, Wong VL, et al: Heparin bonding does not improve patency of polytetrafluoroethylene arteriovenous grafts. *Ann Vasc Surg* **28**: 28-34, 2014
- 17) Shin'oka T, Imai Y, Ikada Y: Transplantation of a tissue-engineered pulmonary artery. *N Engl J Med* **344**: 532-3, 2001